



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107205948 A

(43)申请公布日 2017.09.26

(21)申请号 201680007764.0

(72)发明人 B.尼斯森 F.S.尼伊森

(22)申请日 2016.01.28

P.W.加里巴

(30)优先权数据

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

15153000.3 2015.01.29 EP

15162589.4 2015.04.07 EP

PCT/EP2015/057442 2015.04.07 EP

15188737.9 2015.10.07 EP

代理人 张萍 罗文锋

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.07.25

A61K 9/32(2006.01)

A61K 38/26(2006.01)

A61K 38/22(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 47/32(2006.01)

PCT/EP2016/051795 2016.01.28

A61P 3/10(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/120378 EN 2016.08.04

(71)申请人 诺和诺德股份有限公司

权利要求书2页 说明书42页

地址 丹麦鲍斯韦

序列表9页

(54)发明名称

包含GLP-1激动剂和肠溶衣的片剂

(57)摘要

本发明涉及包含GLP-1激动剂、中链脂肪酸的盐作为吸收增强剂、和肠溶衣的用于口服给药的固体药物组合物,及其用途。

1. 固体药物组合物,其包含i) 包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii) 在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高,或pH 7.0或更高时溶解的第一包衣。

2. 固体药物组合物,其包含i) 包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii) 由阴离子共聚物包衣组成的第一包衣,其中所述阴离子共聚物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物,并且其中所述甲基丙烯酸酯共聚物包含a) 10-30%w/w的甲基丙烯酸甲酯,b) 50-70%w/w的丙烯酸甲酯,和c) 5-15%w/w的甲基丙烯酸。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣为肠溶衣。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述组合物不包含蛋白酶抑制剂。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣为阴离子共聚物包衣。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高,或pH 7.0或更高时溶解。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物为片剂的形式。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述中链脂肪酸的盐为由6-14个碳原子组成的饱和脂肪酸的盐,如癸酸的盐(例如癸酸钠)。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述GLP-1激动剂为人GLP-1、毒蜥外泌肽-4或其类似物或衍生物,如选自司美鲁肽、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D和化合物E的GLP-1激动剂。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述GLP-1激动剂为包含式I的GLP-1类似物:

式I:

Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Xaa12-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Lys-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Val-Xaa34-Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39, 其中

Xaa7为L-组氨酸、咪唑并丙酰基、 α -羟基-组氨酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、高组氨酸、N α -乙酰基-组氨酸、N α -甲酰基-组氨酸、 α -氟甲基-组氨酸、 α -甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸;

Xaa8为Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、(1-氨基环丙基)羧酸、(1-氨基环丁基)羧酸、(1-氨基环戊基)羧酸、(1-氨基环己基)羧酸、(1-氨基环庚基)羧酸或(1-氨基环辛基)羧酸;

Xaa12为Lys或Phe;

Xaa16为Val或Leu;

Xaa18为Ser、Arg、Asn、Gln或Glu;

Xaa19为Tyr或Gln;

Xaa20为Leu、Lys或Met;

Xaa22为Gly、Glu、Lys或Aib；

Xaa23为Gln、Glu或Arg；

Xaa24为Ala或Lys；

Xaa25为Ala或Val；

Xaa26为Val、His、Lys或Arg；

Xaa30为Ala、Glu或Arg；

Xaa31为Trp或His；

Xaa34为Glu、Asn、Gly、Gln或Arg；

Xaa35为Gly、Aib或不存在；

Xaa36为Arg、Gly、Lys或不存在；

Xaa37为Gly、Ala、Glu、Pro、Lys、Arg或不存在；

Xaa38为Ser、Gly、Ala、Glu、Gln、Pro、Arg或不存在；且

Xaa39为Gly或不存在。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含

- i) 位于所述芯与所述第一包衣之间的第二包衣;和/或
- ii) 围绕并包含所述芯和所述第一包衣的进一步的第三包衣。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣由包含25-35%w/w如30%w/w的如前述权利要求中任一项限定的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得。

14. 如前述权利要求中任一项限定的固体药物组合物的制备方法,其中所述方法包括制备片芯和施加完全围绕所述片芯的包衣的步骤,其中所述包衣是由包含25-35%w/w如30%w/w的如前述权利要求中任一项限定的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得的阴离子共聚物包衣。

15. 如前述权利要求中任一项限定的固体药物组合物,其用作药物,例如用于治疗或预防2型糖尿病或肥胖症。

包含GLP-1激动剂和肠溶衣的片剂

[0001] 本发明涉及包含GLP-1激动剂和肠溶衣的用于口服给药的固体药物组合物,及其用途。

[0002] 背景

[0003] 由某些大分子(例如蛋白质和肽)的生成缺陷或完全不能生成导致的许多病理状态通过治疗性大分子的侵入性且不方便的肠胃外给药来治疗。其中一个实例是2型糖尿病治疗中的GLP-1给药。

[0004] 口服途径由于其非侵入性而是理想的给药途径,并且具有减轻患者与药物物质给药有关的不适以及增加患者对于药物物质给药的依从性的巨大潜力。然而还存在若干问题,诸如在胃肠道中的酶促降解,以及通过胃肠膜的渗透性有限从而导致不充分且可变的吸收。目前在市场上还没有用于口服递送GLP-1激动剂的产品。

[0005] 提供有利于GLP-1口服给药的固体口服剂型是所希望的。固体口服剂型相对于其他剂型的优点包括易于制备、储存和给药。也可能存在与给药方便从而提高患者依从性有关的优点。

[0006] 然而,GLP-1激动剂的口服给药受到GLP-1激动剂的生物利用度较差的挑战。因此,提供改善的GLP-1激动剂口服生物利用度的新组合物是所希望的。

[0007] 概述

[0008] 在一些实施方案中,本发明涉及包含GLP-1激动剂、癸酸盐作为吸收增强剂、和肠溶衣的用于口服给药的片剂,及其用途。

[0009] 在一些实施方案中,本发明涉及固体药物组合物,其包含i)包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii)在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高,或pH 7.0或更高时溶解的第一包衣。

[0010] 在一些实施方案中,本发明涉及固体药物组合物,其包含i)包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii)由阴离子共聚物包衣组成的第一包衣,其中所述阴离子共聚物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物,并且其中所述甲基丙烯酸酯共聚物包含a) 10-30%w/w的甲基丙烯酸甲酯,b) 50-70%w/w的丙烯酸甲酯,和c) 5-15%w/w的甲基丙烯酸。

[0011] 在一些实施方案中,本发明涉及如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物的制备方法,其中所述方法包括制备片芯和施加完全围绕所述片芯的包衣的步骤,其中所述包衣是由包含25-35%w/w如30%w/w的如前述实施方案中任一项限定的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得的阴离子共聚物包衣。

[0012] 在一些实施方案中,本发明涉及如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物,其用作药物,例如用于治疗或预防2型糖尿病或肥胖症。

[0013] 描述

[0014] 在一些实施方案中,本发明涉及用于口服给药的固体药物组合物,如片剂,其包含GLP-1、癸酸钠和肠溶衣,并且涉及其用途。肠溶包衣固体剂型穿过胃并在肠中到达目标pH/部位时释放药物物质。

[0015] 本发明人惊讶地发现,包含GLP-1和阴离子共聚物包衣如含有本文所述FS30D的肠

溶衣的片剂提供改善的GLP-1口服生物利用度。根据制造商提供的信息,FS30D在pH 7或更高时溶解(EUDRAGIT®FS 30 D,由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年;见<http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/fs-30-d/pages/default.aspx>);因此,片芯在胃中的释放得以避免。

[0016] 令人惊讶的是,具有包含FS30D的包衣的片剂形式的本发明药物组合物当在犬中测试时提供2.7%的改善的GLP-1激动剂口服生物利用度(参见本文的实施例1)。与之相比,包含相同GLP-1激动剂并用肠溶衣Acryl-EZE 93A包覆的片剂在犬中进行测试,导致0.4%的较低的GLP-1激动剂口服生物利用度(参见本文的实施例4)。还发现该制剂在人体中提供低生物利用度。

[0017] 在一些实施方案中,本发明涉及固体药物组合物,其包含i)包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii)在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高,或pH 7.0或更高时溶解的第一包衣。

[0018] 在一些实施方案中,本发明涉及固体药物组合物,其包含i)包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯;和ii)由阴离子共聚物包衣组成的第一包衣,其中所述阴离子共聚物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物,并且其中所述甲基丙烯酸酯共聚物包含a) 10-30%w/w的甲基丙烯酸甲酯,b) 50-70%w/w的丙烯酸甲酯,和c) 5-15%w/w的甲基丙烯酸。

[0019] 吸收增强剂

[0020] 所述固体药物组合物包含吸收增强剂。该吸收增强剂可包含中链脂肪酸的盐。如本文所用的术语中链脂肪酸是指由6-14个碳原子,如8-12个碳原子组成的饱和脂肪酸。该吸收增强剂可以是癸酸的盐。癸酸还可以被称为羊蜡酸($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$)。癸酸的盐可以是癸酸钠(即 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COONa}$)。所述固体药物组合物可包含癸酸的盐。

[0021] 在一些实施方案中,所述固体药物组合物包含至少40%w/w,如至少50%w/w或至少60%w/w的吸收增强剂。在一些实施方案中,所述固体药物组合物包含至少50-90%w/w,如55-85%w/w或60-80%w/w的吸收增强剂。

[0022] 包衣

[0023] 本发明的固体药物组合物包含芯(例如片芯或胶囊)和至少一个包衣(在本文中也被称为第一包衣)。在特定实施方案中,该固体药物组合物包含超过一个芯(例如小片剂,任选地包含在较大单元如片剂或胶囊中)和至少一个包衣(例如位于每个芯的表面上和/或较大单元的表面上)。该固体药物组合物可包含额外的底衣(sub-coat)(在本文中也被称为第二包衣)和/或顶衣(top-coat)(在本文中也被称为第三包衣)。如本文所用的术语“包衣”是指围绕固体药物组合物的芯的基本连续层。该包衣可以是围绕固体药物组合物的芯的连续层。在一些实施方案中,本发明的包衣固体组合物包含少于10%w/w的水。诸如肠溶衣或立即释放包衣的包衣可以按照本领域公知的方法来制备。在一些实施方案中,基于将施加包衣于其上的现有单元例如芯的重量计算待施加的包衣的量;例如,如果将要向500mg的芯施加5%的包衣,则待施加的包衣的量被计算为 $5\%*500\text{mg}$,即25mg包衣干重。

[0024] 在一些实施方案中,当与包衣中的成分结合使用时,术语“包含”是指该包衣包含至少30%w/w,如至少30%w/w、至少40%w/w或至少50%w/w,或如至少55%w/w、至少60%w/w或至少65%w/w的所述成分。

[0025] 第一包衣

[0026] 本发明的固体药物组合物包含第一包衣。第一包衣是围绕该固体药物组合物的芯的连续层。

[0027] 在一些实施方案中,第一包衣在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高、pH 7.0或更高或pH 7.2或更高时溶解。因此,第一包衣可以抵抗在低于pH 5.5,如低于pH 6.0、低于pH 6.5或低于pH 7.0时的溶解。

[0028] 在一些实施方案中,第一包衣是肠溶衣。肠溶衣控制被肠溶衣围绕的固体药物组合物部分(例如片芯)向周围环境中的释放;具体而言,肠溶衣确保所述部分与周围环境之间没有接触,直到在周围环境中达到某种pH。被肠溶衣围绕的固体药物组合物部分的释放部位可以根据肠溶衣抵抗在特定pH范围中溶解的能力来定制。在一些实施方案中,如本文所用的术语“肠溶衣”是指这样的包衣:i)其在人类胃液中不溶解,或ii)在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高或pH 7.0或更高时溶解。在一些实施方案中,第一包衣在pH 6.0或更高,如pH 6.5或更高或pH 7.0或更高时溶解。

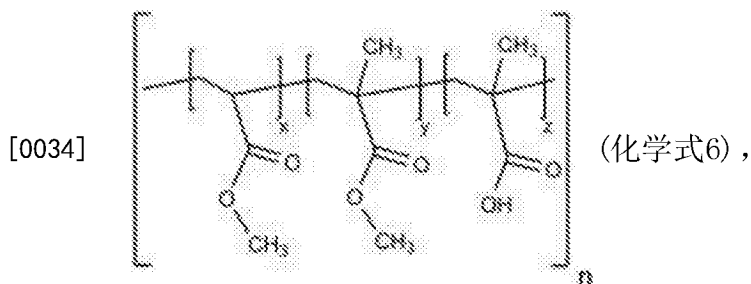
[0029] 在一些实施方案中,第一包衣包含阴离子共聚物包衣。该阴离子共聚物包衣可包含至少60%w/w,如i)至少70%w/w、至少80%w/w或至少90%w/w,或ii)约99%w/w的阴离子共聚物。第一包衣可包含至少40%w/w,如至少50%w/w、至少60%w/w或至少70%w/w的阴离子共聚物包衣。在一些实施方案中,第一包衣是阴离子共聚物包衣。

[0030] 所述固体药物组合物可包含至少2%w/w,如3-10%w/w的所述第一包衣。

[0031] 除非另有说明,否则包衣中的成分的浓度(例如以%w/w给出)是指该包衣的最终固体形式中的成分的浓度。在一些实施方案中,本文提到的聚合物中不同单体之间的比例以摩尔比给出。第一包衣可具有至少100,000g/mol,如至少150,000g/mol或至少250,000g/mol的重均摩尔质量。

[0032] 第一包衣可包含甲基丙烯酸酯共聚物。第一包衣可包含衍生自单体a) 甲基丙烯酸甲酯、b) 丙烯酸甲酯和c) 甲基丙烯酸的共聚物。第一包衣可包含衍生自单体a) 10-40%甲基丙烯酸甲酯、b) 50-80%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸的共聚物。该甲基丙烯酸酯共聚物可以衍生自单体a) 10-40%甲基丙烯酸甲酯、b) 50-80%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸。第一包衣可包含衍生自单体a) 20-35%甲基丙烯酸甲酯、b) 60-75%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸的共聚物。第一包衣可包含衍生自单体a) 30%甲基丙烯酸甲酯、b) 70%丙烯酸甲酯和c) 10%甲基丙烯酸的共聚物。第一包衣可包含总计至少70%w/w,如至少75%w/w或至少80%w/w的衍生自单体a) 甲基丙烯酸甲酯、b) 丙烯酸甲酯和c) 甲基丙烯酸的共聚物。

[0033] 第一包衣可包含衍生自单体丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸,如衍生自至少50%丙烯酸甲酯、至少20%甲基丙烯酸甲酯和至少5%甲基丙烯酸的共聚物。在一些实施方案中,第一包衣包含以下共聚物:

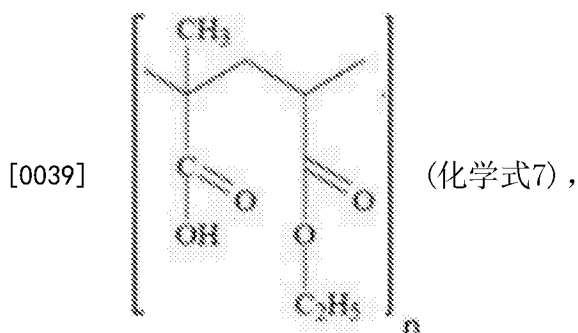


[0035] 其中 $x=7$, $y=3$, $z=1$,且 n 具有约1000,如1080的平均值。在一些实施方案中,第一包衣包含聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1。在一些实施方案中,第一包衣包含至少40%w/w的聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1。

[0036] 包含聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1的包衣可以使用 Eudragit®FS 30 D(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年)制备。在一些实施方案中,第一包衣包含FS30D。在一些实施方案中,第一包衣包含FSD30。如本文所用的术语“FS30D”是指通过混合至少75%w/w,如至少80%w/w或如87%w/w的 Eudragit®FS 30 D(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年)和至少10%w/w,如13%w/w的 PlasAcryl™ T20(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014)而制备的固体包衣组合物。在一些实施方案中,术语“FS30D”是指通过本文的方法3a获得的固体包衣。第一包衣可包含至少50%w/w或至少60%w/w的FS30D。第一包衣可包含至少70%w/w或至少80%w/w的FS30D。

[0037] 第一包衣除了FS30D外还可包含衍生自单体甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯,如衍生自至少40%甲基丙烯酸和至少40%丙烯酸乙酯的共聚物(在本文中被称为聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯))。聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)可衍生自40-60%甲基丙烯酸单体和40-60%丙烯酸乙酯单体。在一些实施方案中,第一包衣除FS30D外还包含聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1。

[0038] 在一些实施方案中,第一包衣除FS30D外还包含以下共聚物:



[0040] 其中 n 具有约2000,如1900或1860的平均值。在一些实施方案中,第一包衣除FS30D外还包含L30D-55。包含L30D-55的包衣可以使用 Eudragit®L 30 D-55(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年)制备。

[0041] 在一些实施方案中,第一包衣包含i)聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1和ii)聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1,i)与ii)之间的比例为约80:20(w/w)。在一些实施方案中,第一包衣包含FS30D:L30D-55 80:20。如本文所用的术语“FS30D:L30D-55 80:20”是指通过混合以下成分制备的固体包衣组合物:i)至少50%w/w,如至少

60%w/w或如69%w/w的Eudragit®FS 30 D(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),ii)至少10%w/w,如至少12%w/w或如17%w/w的Eudragit®L 30 D-55(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),iii)至少3%w/w,如至少8%w/w或如13%w/w的PlasAcryl™ T20(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),和iv)0.1-8%w/w,如0.5-3%w/w或1.3%w/w的柠檬酸三乙酯,其中Eudragit®FS 30 D与Eudragit®L 30 D-55之间的比例为80:20(w/w)。在一些实施方案中,术语“FS30D:L30D-55 80:20”是指通过本文的方法3b获得的包衣,其中Eudragit®FS 30 D与Eudragit®L 30 D-55之间的比例为80:20(w/w)。

[0042] 在一些实施方案中,第一包衣包含i)聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1和ii)聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1,i)与ii)之间的比例为约50:50(w/w)。在一些实施方案中,第一包衣包含FS30D:L30D-55 50:50。如本文所用的术语“FS30D:L30D-55 50:50”是指通过混合以下成分制备的固体包衣组合物:i)至少35%w/w,如至少40%w/w或如43%w/w的Eudragit®FS 30 D(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),ii)至少35%w/w,如至少40%w/w或如43%w/w的Eudragit®L 30 D-55(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),iii)至少5%w/w,如至少10%w/w或如13%w/w的PlasAcryl™ T20(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年),和iv)0.1-8%w/w,如0.5-3%w/w或1.3%w/w的柠檬酸三乙酯,其中Eudragit®FS 30 D与Eudragit®L 30 D-55之间的比例为50:50(w/w)。在一些实施方案中,术语“FS30D:L30D-55 50:50”是指通过本文的方法3b获得的包衣,其中Eudragit®FS 30 D与Eudragit®L 30 D-55之间的比例为50:50(w/w)。

[0043] 第一包衣可包含50%w/w或更少,如25%w/w或更少,或20%w/w或更少的L30D-55。第一包衣可包含至少50%w/w的FS30D和50%w/w或更少的L30D-55。第一包衣可以以约50:50或约80:20的比例包含FS30D和L30D-55。

[0044] 第一包衣可包含S100。如本文所用的术语“S100”是指包含聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2的组合物。适于制备包含S100的包衣的产品可以从Evonik industries,Essen,Germany以2014年以Eudragit®S 100发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“S100”是指通过本文的方法3c获得的固体包衣。

[0045] 第一包衣可包含L100。如本文所用的术语“L100”是指包含聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1的组合物。适于制备包含L100的包衣的产品可以从Evonik industries,Essen,Germany以2014年以Eudragit®L 100发售的产品形式获得。

[0046] 如本文所用的术语“Acryl-EZE 93A”是指包含至少50%w/w聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1的组合物。适于制备包含Acryl-EZE 93A的包衣的产品可以从Colorcon,PA,USA以2014年以产品代码93A18597发售的产品形式获得。如本文所用的术语“Acryl-EZE 930”是指包含聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1,如至少50%w/w聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1的固体包衣。适于制备Acryl-EZE 930包衣的产品可以从Colorcon,PA,USA以2014年以产品代码93018509发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Acryl-EZE”、“Acryl-EZE 93A”或“Acryl-EZE930”是指通过本文的方法3d获得的固体包衣。

[0047] 本文描述的包衣如第一包衣的组合物可以在作为包衣施加到固体药物组合物的芯上之前添加额外的水。

[0048] 可选的第二包衣:底衣

[0049] 所述固体药物组合物可包含位于芯与第一包衣之间的第二包衣。第二包衣可以是围绕该固体药物组合物的芯的基本连续层。第二包衣可以是立即释放包衣。如本文所用的术语“立即释放包衣”是指薄包衣,其独立于周围环境的pH而溶解。

[0050] 具体而言,第二包衣可包含Opadry Clear。如本文所用的术语“Opadry Clear”是指使用**Opadry®**Clear 03K19229(由Colorcon,PA,USA销售,2014年)制备的组合物。在一些实施方案中,术语“Opadry Clear”是指通过本文的方法2a获得的固体包衣。

[0051] 或者,第二包衣可包含Opadry II Yellow。如本文所用的术语“Opadry II Yellow”是指包含聚乙烯醇的组合物。适于制备包含Opadry II Yellow的包衣的产品可以从Colorcon,PA,USA以2014年以产品代码85F32410发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Opadry II Yellow”当与第二包衣结合使用时是指通过本文的方法2b获得的固体包衣。

[0052] 或者,第二包衣可包含Pharmacoat。适于制备包含Pharmacoat的包衣的产品可以从Shin-Etsu,Tokyo,Japan以2014年以**Pharmacoat®**603发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Pharmacoat”是指通过本文的方法2c获得的固体包衣。

[0053] 或者,第二包衣可包含Kollicoat。适于制备包含Kollicoat的包衣的产品可以从BASF,Ludwigshafen,Germany以2014年以**Kollicoat®**IR发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Kollicoat”是指通过本文的方法2d获得的固体包衣。

[0054] 第二包衣可包含Opadry Clear、Opadry II Yellow、Pharmacoat或Kollicoat。第二包衣可以由Opadry Clear、Opadry II Yellow、Pharmacoat或Kollicoat组成。

[0055] 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含至少0.5%w/w,如0.1-5%w/w的所述第二包衣。

[0056] 可选的第三包衣:顶衣

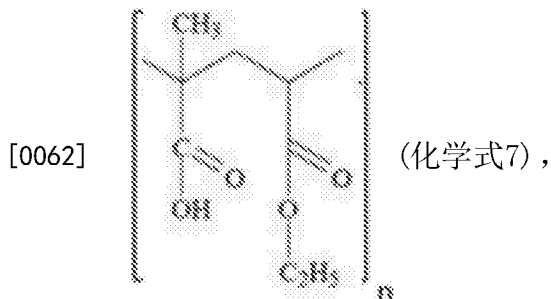
[0057] 所述固体药物组合物可包含第三包衣,第三包衣如果存在的话,是该固体药物组合物的外包衣。在一些实施方案中,第三包衣至少围绕所述芯和所述第一包衣。第三包衣可以是至少围绕该固体药物组合物的芯和第一包衣的基本连续层。第三包衣可以是膜包衣。

[0058] 第三包衣可以是立即释放包衣。

[0059] 具体而言,第三包衣可以是Opadry White。如本文所用的术语“Opadry White”是指使用**Opadry®**White制备的组合物,该**Opadry®**White从Colorcon,PA,USA以2014年以产品代码03F180011发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Opadry White”是指通过本文的方法4a获得的固体包衣。

[0060] 或者,第三包衣可包含Opadry II Yellow。如本文所用的术语“Opadry II Yellow”是指包含聚乙烯醇的组合物。适于制备包含**Opadry®**II Yellow的包衣的产品可以从Colorcon,PA,USA以2014年以产品代码85F32410发售的产品形式获得。在一些实施方案中,术语“Opadry II Yellow”当与第三包衣结合使用时是指通过本文的方法4b获得的固体包衣。

[0061] 或者,第三包衣可包含基于甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的共聚物,如基于至少40%的甲基丙烯酸和至少40%的丙烯酸乙酯的共聚物。在一些实施方案中,第三包衣包含聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1。在一些实施方案中,第三包衣包含化学式7的化合物,其中n具有约2000,如1900或1860的平均值。在一些实施方案中,第一包衣可包含聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1。在一些实施方案中,第一包衣包含以下化合物:



[0063] 其中n具有约2000,如1900或1860的平均值。如本文所用的术语“L30D-55”是指包含至少60%w/w,如至少80%w/w的聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1的组合物。包含L30D-55的包衣可以使用Eudragit®L 30 D-55(由Evonik,Essen,Germany销售,2014年)制备。在一些实施方案中,包含L30D-55的包衣通过混合至少75%w/w,如80%w/w的Eudragit®L 30 D-55(由Evonik,Essen,Germany销售,2014年)和至少15%w/w,如20%w/w的PlasAcryl™ HTP20(由Evonik Industries,Essen,Germany销售,2014年)来制备。在一些实施方案中,术语“L30D-55”当与第三包衣结合使用时是指通过本文的方法4c获得的固体包衣。

[0064] 第三包衣可包含Opadry White、Opadry II Yellow或L30D-55。第三包衣可以由Opadry White、Opadry II Yellow或L30D-55组成。

[0065] 所述固体药物组合物可包含至少0.1%w/w,如0.5-8%w/w或1-5%w/w的所述第三包衣。

[0066] 在一些实施方案中,所述固体药物组合物包含由包含25-35%w/w,如30%w/w甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得的第一包衣,其中所述甲基丙烯酸酯共聚物如本文所定义。

[0067] 所述固体药物组合物可包含所述第一包衣、所述第二包衣和所述第三包衣。所述固体药物组合物可包含所述第一包衣和所述第二包衣,而不包含所述第三包衣。所述固体药物组合物可包含所述第一包衣和所述第三包衣,而不包含所述第二包衣。所述固体药物组合物可包含所述第一包衣,而不包含所述第二包衣和所述第三包衣。

[0068] 片剂组合物

[0069] 本发明涉及可用于口服给药的固体药物组合物。在一些实施方案中,该固体药物组合物为片剂、胶囊、小片剂的形式。该固体药物组合物可以是片剂的形式。

[0070] 所述固体药物组合物可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如填充剂和/或润滑剂。该填充剂可以是山梨醇。在一些实施方案中,该固体药物组合物包含少于35%w/w的山梨醇,如10-30%w/w的山梨醇。该润滑剂可以是硬脂酸。在一些实施方案中,该固体药物组合物包含少于10%w/w,如0.1-5%w/w的润滑剂。

[0071] 所述固体药物组合物如片剂的总重量可以在100mg至1500mg的范围内。所述固体药物组合物的总重量可以在100-1200mg,如200-1000mg、400-800mg或600-900mg的范围内。

片剂可以具有至少100mg,如100-1200mg、400-800mg或600-900mg的总重量。小片剂可以具有2-50mg,如3-20mg的总重量。在一些实施方案中,如本文所用的术语“总重量”是指包括芯和包衣的片剂的重量。

[0072] 所述固体药物组合物可包含已通过造粒制得的微粒,例如癸酸钠微粒。术语“微粒”可指一个或多个微粒。术语“微粒”可指聚集成较大颗粒的微粒。

[0073] 在一些实施方案中,本发明的组合物不包含蛋白酶抑制剂。在一些实施方案中,本发明的组合物不包含Bowman-Birk抑制剂。

[0074] 片剂的制备

[0075] 本发明的固体药物组合物,如片剂,可以按照本领域已知的方法来制备。该固体药物组合物可以如本文实施例所述制备。在一些实施方案中,该固体复合肥组合物的芯如片芯的至少部分成分可以在压缩成片剂之前颗粒化。

[0076] 为了制备压片材料的干掺和物,对各种组分进行称重,任选地消除结块,然后合并。组分的混合可以进行到获得均匀的掺和物。

[0077] 为了将压片材料压缩成固体口服剂型,例如片剂,可以使用压片机。在压片机中,将压片材料填充(例如压力进料或重力进料)到模具腔中。然后用冲压机利用压力压缩该压片材料。随后,从压片机中排出所得到的压缩物(compact)或片剂。上述压缩过程在本文中随后被称为“压缩过程”。合适的压片机包括但不限于旋转式压片机和偏心式压片机。压片机的实例包括但不限于Fette 102i (Fette GmbH)。在一些实施方案中,通过施加5-25kN范围内的压缩力来制备片剂。

[0078] 在一些实施方案中,本发明涉及如本文定义的固体药物组合物的制备方法,其中所述方法包括制备片芯和施加完全围绕所述片芯的包衣的步骤,其中所述包衣是从包含25-35%w/w,如30%w/w的如本文定义的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得的阴离子共聚物包衣。

[0079] 功能特征

[0080] 口服生物利用度

[0081] 在一些实施方案中,本发明的固体药物组合物提供改善的GLP-1激动剂口服生物利用度。一般来说,术语生物利用度是指药物物质如GLP-1激动剂的给药剂量中以未改变的形式到达体循环的分数。按照定义,当静脉内施用药物物质时,其生物利用度为100%。然而,当经由其他途径(如口服)施用药物物质时,其生物利用度降低(由于降解和/或不完全吸收和首过代谢)。当为药物物质的非静脉内给药途径计算剂量时,关于生物利用度的知识是至关重要的。在口服和静脉内给药后制作血浆浓度-时间曲线图。绝对生物利用度是(AUC-口服除以剂量)除以(AUC-静脉内除以剂量)。

[0082] 储存后GLP-1口服生物利用度性能的稳定性

[0083] 根据本发明包覆的片剂以片剂批次制备并储存于5°C。GLP-1激动剂在犬中的口服生物利用度由片剂批次生产结束后2周片剂的分数来确定;例如i)在5°C下继续储存数周后,和ii)在5°C下再继续储存数周后,对相同的片剂批次重复口服生物利用度的测定。口服生物利用度可以按照本文描述的方法8来测定。

[0084] GLP-1激动剂

[0085] 本发明的固体药物组合物包含GLP-1激动剂。该GLP-1激动剂可以是GLP-1肽或其

类似物或衍生物。该GLP-1激动剂可以是GLP-1类似物的衍生物。该GLP-1激动剂可以是人GLP-1、毒蜥外泌肽-4或其类似物或衍生物。该GLP-1激动剂可以酰化。该GLP-1激动剂可包括相对于人GLP-1或毒蜥外泌肽-4包含不超过10个氨基酸置换、缺失和/或添加的肽。特别是,该GLP-1激动剂可包括相对于人GLP-1或毒蜥外泌肽-4包含不超过8个,如不超过6个、不超过5个或不超过4个氨基酸置换、缺失和/或添加的肽。该GLP-1激动剂可包括相对于人GLP-1包含不超过8个氨基酸置换、缺失和/或添加的肽。

[0086] 受体激动剂可被定义为与受体结合并引发天然配体典型的响应的类似物。完全激动剂可被定义为引发与天然配体相同量级的响应的激动剂(参见,例如,“Principles of Biochemistry”,AL Lehninger,DL Nelson,MM Cox,第二版,Worth Publishers,1993,第763页)。

[0087] 因此,例如,“GLP-1受体激动剂”(在本文中也被称为“GLP-1激动剂”)可被定义为能够与GLP-1受体结合并能够激活该GLP-1受体的化合物。而“完全”GLP-1受体激动剂可被定义为能够引发与人GLP-1相似量级的GLP-1受体响应的GLP-1受体激动剂。

[0088] GLP-1肽和类似物

[0089] 如本文所用的术语“GLP-1肽”是指人胰高血糖素样肽-1 (GLP-1 (7-37))或其类似物,GLP-1 (7-37)的序列作为SEQ ID NO:1包含在序列表中。具有SEQ ID NO:1序列的肽还可被称为“人GLP-1”。

[0090] 如本文所用的术语“GLP-1类似物”或“GLP-1的类似物”是指作为GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1)的变体的肽或化合物。

[0091] 在序列表中,SEQ ID NO:1的第一个氨基酸残基(组氨酸)被指定为第1号。然而,在下文中,根据本领域的惯例,该组氨酸残基被称为第7号,并且对随后的氨基酸残基相应地进行编号,结束于第37号甘氨酸。因此,通常,本文中对GLP-1 (7-37)序列的氨基酸残基编号或位置编号的任何提及是指开始于位置7的His并结束于位置37的Gly的序列。

[0092] 本发明衍生物的GLP-1类似物可参照以下两方面来描述:i)人GLP-1 (7-37)中与改变的氨基酸残基相对应的氨基酸残基的编号(即人GLP-1中的相应位置),和ii)实际改变。

[0093] 换言之,GLP-1类似物是GLP-1 (7-37)肽,其中与人GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1)相比许多氨基酸残基已经改变。这些改变可独立地表示一个或多个氨基酸置换、添加和/或缺失。

[0094] 以下是适当的类似物命名的非限制性实例。

[0095] 与SEQ ID NO:1相比,“包含”某些指定改变的类似物可包含进一步的改变。在一些实施方案中,该类似物“具有”指定的改变。

[0096] 由以上实例可以明显看出,氨基酸残基可由其全名、其单字母编码和/或其三字母编码来表示。这三种方式完全等效。

[0097] 表述“对应于...的位置”或“相应位置”可用来参照人GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1)表征变异GLP-1 (7-37)序列中的变化位点。等同或相应位置,以及变化编号,例如通过简单的书写和目测来容易地推断;以及/或者可使用标准蛋白质或肽比对程序,如基于Needleman-Wunsch算法的“align”。该算法在Needleman,S.B.和Wunsch,C.D.,(1970),*Journal of Molecular Biology*,48:443-453中描述,而align程序由Myers和W.Miller在“Optimal Alignments in Linear Space”CABIOS(computer applications in the

biosciences) (1988) 4:11-17中描述。为了比对,可以使用默认的打分矩阵BLOSUM62和默认的单位矩阵(identity matrix),并可将空位中的第一残基的罚分设置为-12,或优选-10,而将空位中的其他残基的罚分设置为-2,或优选-0.5。

[0098] 所选的GLP-1激动剂是:

[0099]

	7	10	20	30	37
GLP-1(7-37):	HAE	GTFTSDVSSY	LEGQAAKEFI	AWLVKGRG	
毒蜥外泌肽-4(1-39):	HGE	GTFTSDLKQ	MEEEAVRLFI	EWLKNGGPSSGAPPS	
毒蜥外泌肽-3(1-39):	HSD	GTFTSDLKQ	MEEEAVRLFI	EWLKNGGPSSGAPPS	
	1	4	14	24	39

[0100] 如果序列中包含非天然氨基酸如Imp和/或Aib,为了比对目的,可将它们替换为例如X。如需要,随后可以手动改正X。

[0101] 例如在本发明衍生物的GLP-1类似物的语境中使用的,术语“肽”是指包含通过酰胺(或肽)键相互连接的一系列氨基酸的化合物

[0102] 本发明的肽包含至少五个通过肽键连接的组成氨基酸。在特定的实施方案中,该肽包含至少10个、优选至少15个、更优选至少20个、甚至更优选至少25个或最优选至少28个氨基酸。

[0103] 在特定的实施方案中,所述肽由至少五个组成氨基酸组成,优选地由至少10个、至少15个、至少20个、至少25个组成,或最优选地由至少28个氨基酸组成。

[0104] 在其他特定实施方案中,所述肽a) 包含29-33个氨基酸,或b) 由29-33个氨基酸组成。在一些实施方案中,所述肽由29、30或31个氨基酸组成。在一些实施方案中,所述肽由32、33或34个氨基酸组成。

[0105] 在更进一步的特定实施方案中,所述肽由通过肽键相互连接的氨基酸组成。

[0106] 氨基酸是含有胺基团和羧酸基团并任选地含有一个或多个常被称为侧链的额外基团的分子。

[0107] 术语“氨基酸”包括蛋白原(proteinogenic)(或天然)氨基酸(20种标准氨基酸中的),以及非蛋白原(或非天然)氨基酸。蛋白原氨基酸是天然地并入蛋白质中的那些氨基酸。标准氨基酸是由遗传密码编码的那些氨基酸。非蛋白原氨基酸或者未见于蛋白质中,或者不通过标准细胞机器产生(例如,它们可能已经经历翻译后修饰)。非蛋白原氨基酸的非限制性实例是Aib(α -氨基异丁酸)、脱氨基组氨酸(别名为咪唑并丙酸,缩写为Imp)以及蛋白原氨基酸的D-异构体。在下文中,未说明光学异构体的GLP-1激动剂(例如GLP-1肽)的所有氨基酸都将理解是指L-异构体(除非另有说明)。

[0108] 本发明的GLP-1衍生物和类似物具有GLP-1活性。该术语是指与GLP-1受体结合并启动信号转导途径从而导致促胰岛素作用或本领域已知的其他生理效应的能力。

[0109] 在一些实施方案中,所述GLP-1类似物包含式I:

[0110] 式I:

[0111] Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Xaa12-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Xaa24-Xaa25-Xaa26-Lys-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Val-Xaa34-

Xaa35-Xaa36-Xaa37-Xaa38-Xaa39, 其中

[0112] Xaa7为L-组氨酸、咪唑并丙酰基、 α -羟基-组氨酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸、2-氨基-组氨酸、 β -羟基-组氨酸、高组氨酸 (homohistidine)、Na-乙酰基-组氨酸、Na-甲酰基-组氨酸、 α -氟甲基-组氨酸、 α -甲基-组氨酸、3-吡啶基丙氨酸、2-吡啶基丙氨酸或4-吡啶基丙氨酸;

[0113] Xaa8为Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、(1-氨基环丙基) 羧酸、(1-氨基环丁基) 羧酸、(1-氨基环戊基) 羧酸、(1-氨基环己基) 羧酸、(1-氨基环庚基) 羧酸或(1-氨基环辛基) 羧酸;

[0114] Xaa12为Lys或Phe;

[0115] Xaa16为Val或Leu;

[0116] Xaa18为Ser、Arg、Asn、Gln或Glu;

[0117] Xaa19为Tyr或Gln;

[0118] Xaa20为Leu、Lys或Met;

[0119] Xaa22为Gly、Glu、Lys或Aib;

[0120] Xaa23为Gln、Glu或Arg;

[0121] Xaa24为Ala或Lys;

[0122] Xaa25为Ala或Val;

[0123] Xaa26为Val、His、Lys或Arg;

[0124] Xaa30为Ala、Glu或Arg;

[0125] Xaa31为Trp或His;

[0126] Xaa34为Glu、Asn、Gly、Gln或Arg;

[0127] Xaa35为Gly、Aib或不存在;

[0128] Xaa36为Arg、Gly、Lys或不存在;

[0129] Xaa37为Gly、Ala、Glu、Pro、Lys、Arg或不存在;

[0130] Xaa38为Ser、Gly、Ala、Glu、Gln、Pro、Arg或不存在; 且

[0131] Xaa39为Gly或不存在。

[0132] 在一些实施方案中, 所述GLP-1类似物为式I的GLP-1类似物。在一些实施方案中, 式I肽的所述GLP-1类似物为GLP-1 (7-37) (SEQ ID NO:1) 的类似物。如果式I的Xaa38不存在, 则式I的Xaa39也可以不存在。如果式I的Xaa37不存在, 则式I的Xaa38和Xaa39也可以不存在。如果式I的Xaa36不存在, 则式I的Xaa37、Xaa38和Xaa39也可以不存在。如果式I的Xaa35不存在, 则式I的Xaa36、Xaa37、Xaa38和Xaa39也可以不存在。

[0133] 在一些实施方案中, 所述GLP-1类似物为式I的GLP-1类似物, 其中Xaa7为His; Xaa8为Ala或Aib; Xaa12为Lys或Phe; Xaa16为Val; Xaa18为Ser; Xaa19为Tyr; Xaa20为Leu或Lys; Xaa22为Glu、Gly或Lys; Xaa23为Glu或Gln; Xaa24为Ala或Lys; Xaa25为Ala或Val; Xaa26为Lys或Arg; Xaa30为Ala或Glu; Xaa31为Trp或His; Xaa34为Gly、Gln或Arg; Xaa35为Gly或不存在; Xaa36为Arg、Lys或不存在; Xaa37为Gly、Lys或不存在; Xaa38为Glu、Gln或不存在; 且Xaa39为Gly或不存在。

[0134] 在一些实施方案中, 所述GLP-1类似物为式I的GLP-1类似物, 其中Xaa7为His; Xaa8为Aib; Xaa12为Phe; Xaa16为Val; Xaa18为Ser; Xaa19为Tyr; Xaa20为Leu; Xaa22为Glu或Gly;

Xaa23为Gln;Xaa24为Ala;Xaa25为Ala;Xaa26为Lys或Arg;Xaa30为Ala或Glu;Xaa31为Trp;Xaa34为Arg;Xaa35为Gly;Xaa36为Arg或Lys;Xaa37为Gly或Lys;Xaa38为Glu或不存在;且Xaa39为Gly或不存在。

[0135] GLP-1衍生物

[0136] 如本文在GLP-1激动剂(例如GLP-1肽)的语境中使用的术语“衍生物”是指化学修饰的GLP-1激动剂,其中一个或多个取代基已共价连接至组成肽(在本文中也被称为“GLP-1衍生物”)。该取代基也可以被称为侧链。因此,如本文在GLP-1类似物的语境中使用的术语“衍生物”是指化学修饰的GLP-1类似物,其中一个或多个取代基已共价连接至该肽。GLP-1衍生物可包含通过酰化共价连接至取代基的GLP-1激动剂(例如GLP-1肽),其中所述取代基包含亲脂性部分和可选的远端芳族基团(例如4-羧基苯氧基)。

[0137] 在一些实施方案中,所述侧链能够与白蛋白形成非共价聚集体,从而促进衍生物随血流的循环,并且还具具有延长该衍生物的作用时间的效果,这是因为GLP-1-衍生物与白蛋白的聚集体仅缓慢崩解以释放药物物质。因此,取代基或侧链作为整体优选地被称为白蛋白结合部分。

[0138] 在特定实施方案中,所述侧链具有至少10个碳原子或至少15、20、25、30、35或至少40个碳原子。在进一步的特定实施方案中,所述侧链可进一步包含至少5个杂原子,特别是O和N,例如至少7、9、10、12、15、17个或至少20个杂原子,如至少1、2或3个N-原子,和/或至少3、6、9、12或15个O-原子。

[0139] 在另一个特定的实施方案中,白蛋白结合部分包含尤其与白蛋白结合相关,从而与作用延长相关的部分,该部分因此可被称为延长部分。相对于其与肽的附接点,延长部分可接近、优选处于白蛋白结合部分的末端(或远端,或游离端)。

[0140] 在又一个特定的实施方案中,白蛋白结合部分包含在延长部分和与肽的附接点之间的部分,该部分可被称为连接体、连接体部分、间隔区等。该连接体可以是可选的,因此在此情况下,白蛋白结合部分可与延长部分相同。

[0141] 在特定的实施方案中,白蛋白结合部分和/或延长部分是亲脂性的,和/或在生理pH(7.4)下带负电荷。

[0142] 白蛋白结合部分、延长部分或连接体可通过酰化,即经由在其羧酸基团(白蛋白结合部分、延长部分或连接体的羧酸基团)与赖氨酸残基的氨基之间形成的酰胺键而共价附接至组成肽(例如GLP-1肽)的赖氨酸残基。额外的或可替代的缀合化学法包括烷基化、酯形成或酰胺形成,或与半胱氨酸残基偶联,诸如通过马来酰亚胺或卤代乙酰胺(诸如溴代-/氟代-/碘代-乙酰胺)偶联。

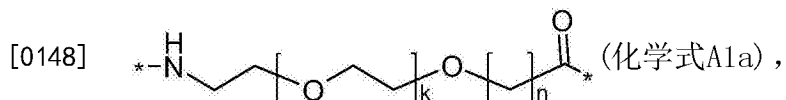
[0143] 在一些实施方案中,如上所述,在酰胺键的形成下,优选包含延长部分和连接体的白蛋白结合部分的活性酯共价连接至赖氨酸残基的氨基,优选其 ϵ 氨基。

[0144] 除非另有说明,否则当提及赖氨酸残基的酰化时,应理解是对其 ϵ 氨基的提及。

[0145] 术语“脂肪酸”是指具有4至28个碳原子的脂肪族一元羧酸,其优选为无分支的,并且其可以是饱和的或不饱和的。

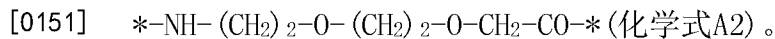
[0146] 术语“脂肪二酸”是指如上定义的但在 ω 位置具有另一个羧酸基团的脂肪酸。因此,脂肪二酸为二羧酸。脂肪酸可包含14-22个碳原子。

[0147] 本发明衍生物的两个连接体中的每一个可包含以下第一连接体元件:

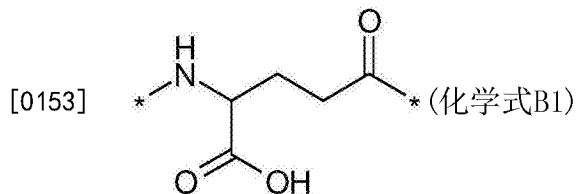


[0149] 其中k为1-5范围内的整数,并且n为1-5范围内的整数。

[0150] 在一些实施方案中,当k=1且n=1时,可将该连接体元件称为OEG,或8-氨基-3,6-二氧杂辛酸的二价基团,并且/或者其可由下式表示:



[0152] 在一些实施方案中,本发明衍生物的连接体可进一步独立地包含第二连接体元件,优选Glu二价基团,如化学式B1:



[0154] 其中Glu二价基团可被包含p次,其中p为1-3范围内的整数。由于氨基酸谷氨酸的 γ 羧基在这里被用于与另一个连接体元件或赖氨酸的 ϵ 氨基连接,因此化学式B1还可被称为 γ -Glu,或简称为gGlu。如上所述,例如,另一个连接体元件可以为例如另一个Glu残基或OEG分子。Glu的氨基转而与延长部分的羧基或与例如OEG分子(若存在)的羧基或与例如另一个Glu(若存在)的 γ -羧基形成酰胺键。

[0155] 如上所述,所述GLP-1衍生物可以是双酰化的,即两个白蛋白结合部分共价连接至组成肽(例如GLP-1肽)。

[0156] 在一些实施方案中,两个白蛋白结合部分(即整个侧链)是相似的,优选基本相同的,或者最优选相同的。

[0157] 在一些实施方案中,两个延长部分是相似的,优选基本相同的,或最优选相同的。

[0158] 在一些实施方案中,两个连接体是相似的,优选基本相同的,或者最优选相同的。

[0159] 术语“基本相同的”包括与同一性的差异,该差异是由于一种或多种盐、酯和/或酰胺的形成;优选由于一种或多种盐、甲酯和简单酰胺的形成;更优选由于不超过两种盐、甲酯和/或简单酰胺的形成;甚至更优选由于不超过一种盐、甲酯和/或简单酰胺的形成;或者最优选由于不超过一种盐的形成。

[0160] 在化学化合物如白蛋白结合部分、延长部分和连接体的情况下,可以使用本领域已知的任何合适的计算机程序和/或算法来确定相似性和/或同一性。

[0161] 例如,两个延长部分、两个连接体和/或两条完整侧链之间的相似性可以适当地使用分子指纹来确定。指纹是一种表示化学结构的数学方法(参见,例如,Chemoinformatics: A textbook, Johann Gasteiger and Thomas Engel (编著), Wiley-VCH Verlag, 2003)。

[0162] 合适的指纹的实例包括但不限于UNITY指纹、MDL指纹和/或ECFP指纹,如ECFP_6指纹(ECFP代表延伸的连接性指纹)。

[0163] 在特定的实施方案中,将两个延长部分、两个连接体和/或两条完整侧链表示为a) ECFP_6指纹;b) UNITY指纹;和/或c) MDL指纹。

[0164] 无论使用a)、b) 还是c),均优选使用谷本系数(Tanimoto coefficient)计算两个指纹的相似性。

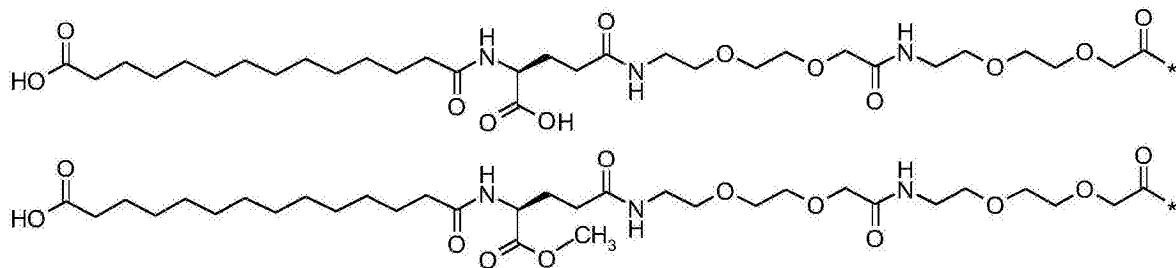
[0165] 在特定的实施方案中,无论使用a)、b)还是c),两个延长部分、两个连接体和/或两条完整侧链的相似性分别为至少0.5 (50%);优选至少0.6 (60%);更优选至少0.7 (70%)或至少0.8 (80%);甚至更优选至少0.9 (90%);或最优选至少0.99 (99%)的相似性,如1.0 (100%)。

[0166] 可使用程序SYBYL(可从Tripos,1699South Hanley Road,St.Louis,MO 63144-2319USA获得)计算UNITY指纹。可使用程序Pipeline Pilot(可从Accelrys Inc.,10188Telesis Court,Suite 100,San Diego,CA 92121,USA获得)计算ECFP_6和MDL指纹。

[0167] 关于更多细节,参见例如J.Chem.Inf.Model.2008,48,542-549;J.Chem.Inf.Comput.Sci.2004,44,170-178;J.Med.Chem.2004,47,2743-2749;J.Chem.Inf.Model.2010,50,742-754;以及均来自Accelrys Software Inc.,San Diego,US的SciTeGic Pipeline Pilot Chemistry Collection:Basic Chemistry User Guide,2008年3月、SciTeGic Pipeline Pilot Data Modeling Collection,2008,以及指南http://www.tripos.com/tripos_resources/fleroot/pdfs/Unity_111408.pdf和http://www.tripos.com/data/SYBYL/SYBYL_072505.pdf。

[0168] 下文插入了相似性计算的一个实例,其中将已知GLP-1衍生物的已知整条侧链与其甲酯进行比较:

[0169]



[0170] 使用a) ECFP_6指纹,相似性为0.798,使用b) UNITY指纹,相似性为0.957;而使用MDL指纹,相似性为0.905。

[0171] 在两条相同侧链(白蛋白结合部分)的情况下,该衍生物可被称为对称的。

[0172] 在特定的实施方案中,相似性系数为至少0.80,优选至少0.85,更优选至少0.90,甚至更优选至少0.95,或最优选至少0.99。

[0173] 在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物包含GLP-1类似物,其中该GLP-1类似物包含第一K残基和第二K残基,该残基选自i)在与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置26相对应的位置处的第一K残基,和在与GLP-1(7-37)的位置37相对应的位置处的第二K残基;以及ii)在与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置27相对应的位置处的第一K残基,和在与GLP-1(7-37)的位置T相对应的位置处的第二K残基,其中T为7-37范围内除18和27之外的整数;其中第一K残基被称为K^F,而第二K残基被称为K^T;

[0174] 其中与GLP-1(7-37)相比,所述GLP-1类似物包含最多十个氨基酸改变;

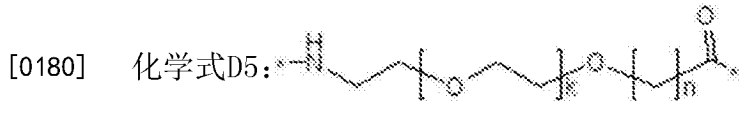
[0175] 其中所述GLP-1衍生物包含分别经由第一和第二连接体分别衔接至K^F和K^T的第一和第二延长部分,其中

[0176] 第一和第二延长部分选自化学式C1和化学式C2:

[0177] 化学式C1:HOOC-(CH₂)_x-CO-*

[0178] 化学式C2: $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

[0179] 其中x为6-16范围内的整数,y为3-17范围内的整数;并且第一和第二连接体包含化学式D5:

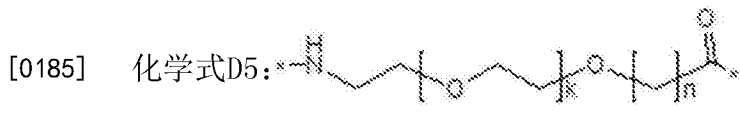


[0181] 其中k为1-5范围内的整数,且n为1-5范围内的整数;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物包含GLP-1类似物,其中该GLP-1类似物包含第一K残基和第二K残基,该残基选自i)在与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置26相对应的位置处的第一K残基,和在与GLP-1(7-37)的位置37相对应的位置处的第二K残基;以及ii)在与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置27相对应的位置处的第一K残基,和在与GLP-1(7-37)的位置T相对应的位置处的第二K残基,其中T为7-37范围内除18和27之外的整数;其中第一K残基被称为 K^{F} ,而第二K残基被称为 K^{T} ;其中与GLP-1(7-37)相比,所述GLP-1类似物包含最多十个氨基酸改变;其中所述GLP-1衍生物包含分别经由第一和第二连接体分别附接至 K^{F} 和 K^{T} 的第一和第二延长部分,其中第一和第二延长部分选自化学式1和化学式2:

[0182] 化学式C1: $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_x-\text{CO}-*$

[0183] 化学式C2: $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$

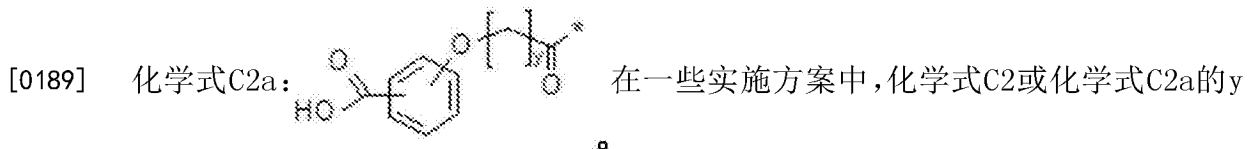
[0184] 其中x为6-16范围内的整数,y为3-17范围内的整数;并且第一和第二连接体包含化学式D5:



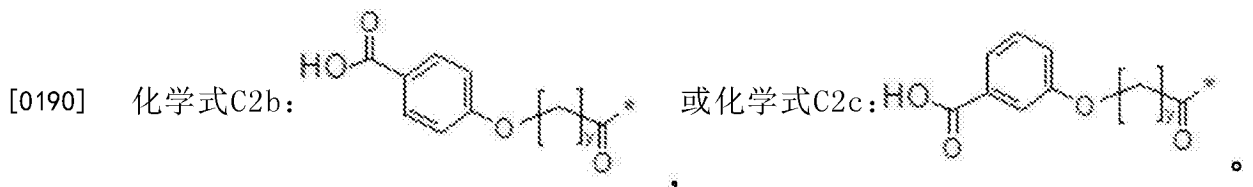
[0186] 其中k为1-5范围内的整数,且n为1-5范围内的整数;或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0187] 在一些实施方案中, $(\text{K}^{\text{F}}, \text{K}^{\text{T}})$ 位于与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置(26,37)相对应的位置处。在一些实施方案中, $(\text{K}^{\text{F}}, \text{K}^{\text{T}})$ 位于与GLP-1(7-37)(SEQ ID NO:1)的位置(27,36)相对应的位置处。

[0188] 在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物包含延长部分化学式C2。在一些实施方案中,化学式C2由化学式C2a表示:

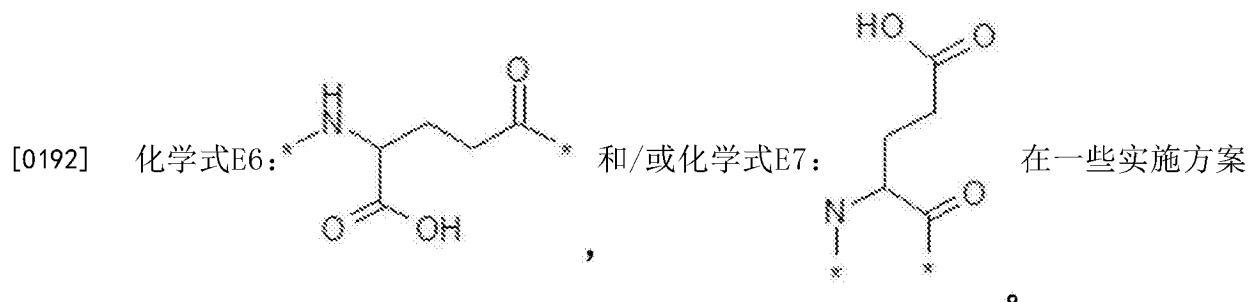


为奇数。在一些实施方案中,化学式2或化学式2a的y为9-11范围内的整数,如9、10或11。在一些实施方案中,化学式C2由化学式C2b或化学式C2c表示:



在一些实施方案中,化学式D5为第一连接体元件。在一些实施方案中,化学式5为第一连接体元件。在一些实施方案中,化学式D5的k为1。在一些实施方案中,化学式D5的n为1。在一些实施方案中,包含m次化学式D5,其中m为1-10范围内的整数。在一些实施方案中,m为2。当m不为1时,化学式D5元件可以经由酰胺键相互连接。

[0191] 在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物进一步包含第二连接体元件。在一些实施方案中,第二连接体元件为Glu二价基团。在一些实施方案中,第二连接体元件选自化学式E6和/或化学式E7:



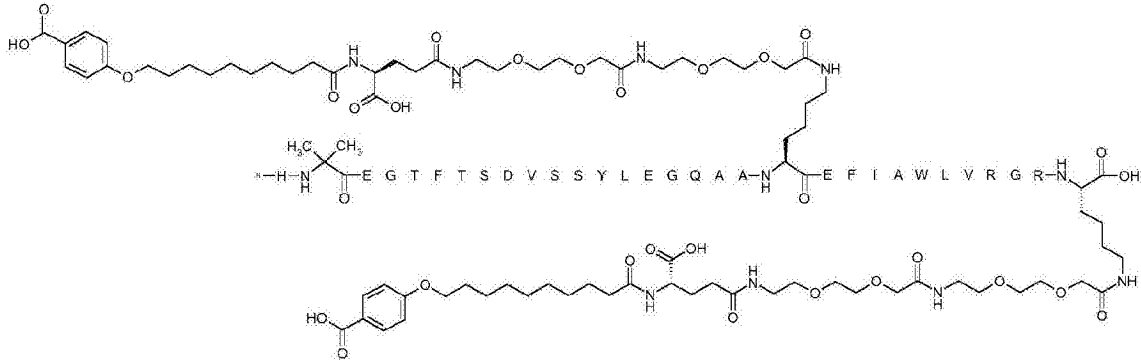
中,第二连接体元件为化学式E6。在一些实施方案中,包含p次Glu二价基团,其中p为1-2范围内的整数,如1或2。在一些实施方案中,第二连接体元件包含Glu二价基团,该基团为L-Glu的基团。在一些实施方案中,第二连接体元件包含一个或多个Glu二价基团,并且一个或多个化学式D5元件经由酰胺键相互连接。在一些实施方案中,所述连接体由m次化学式D5和p次Glu二价基团组成。在一些实施方案中,(m,p)为(2,2)或(2,1)。在一些实施方案中,(m,p)为(2,1)。在一些实施方案中,m个化学式D5元件和p个Glu二价基团经由酰胺键相互连接。

[0193] 在一些实施方案中,所述连接体和延长部分经由酰胺键相互连接。在一些实施方案中,所述连接体和GLP-1类似物经由酰胺键相互连接。在一些实施方案中,所述连接体衔接至第一或第二K残基的ε-氨基。

[0194] 所述GLP-1激动剂可以是司美鲁肽。司美鲁肽可以如W02006/097537,例如实施例4所公开的那样制备。司美鲁肽可被称为 $N^{6,26}$ -{18-[N-(17-羧基十七酰基)-L-γ-谷氨酰基]-10-氧代-3,6,12,15-四氧杂-9,18-二氮杂十八酰基}-[8-(2-氨基-2-丙酸),34-L-精氨酸]人胰高血糖素样肽1(7-37)(WHO Drug Information Vol.24,No.1,2010)。

[0195] 所述GLP-1激动剂可以是化合物A,其为 $N^{ε26}$ {2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}, $N^{ε37}$ -{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib⁸,Arg³⁴,Lys³⁷]GLP-1(7-37)-肽并且具有以下结构:

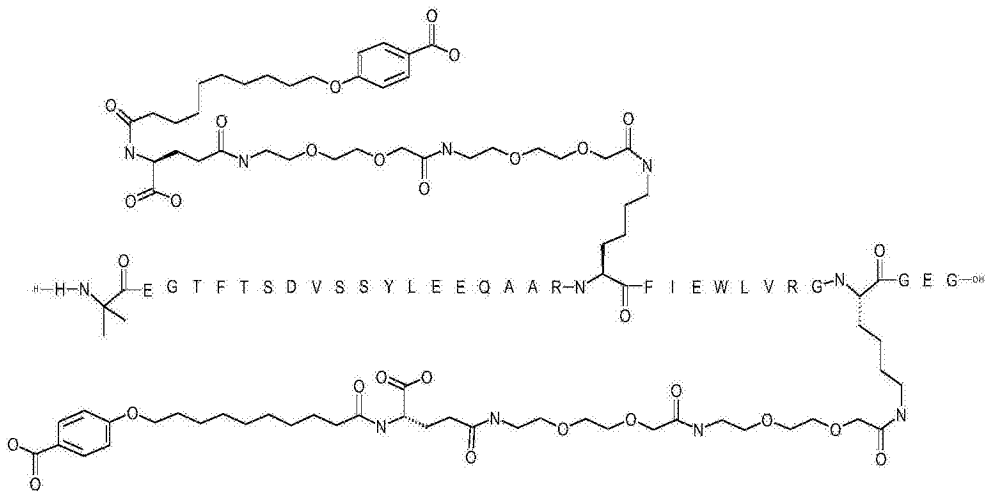
[0196]



[0197] 化合物A可以如W02011/080103,例如实施例2所公开的那样制备。

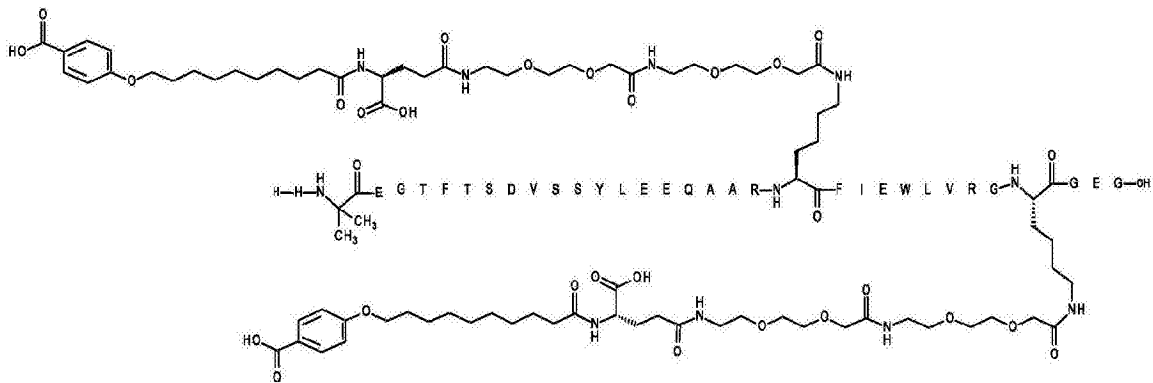
[0198] 所述GLP-1激动剂可以是化合物B,其为N^{ε27}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基],N^{ε36}-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8, Glu22,Arg26,Lys27,Glu30,Arg34,Lys36]-GLP-1-(7-37)-肽基-Glu-Gly并且具有以下结构:

[0199]



化合物B可以如W02012/140117,例如实施例31所公开的那样制备。化合物B也可以如下所示

[0200]



[0201] 在一些实施方案中,所述GLP-1激动剂是在位置36和37中每一个处的赖氨酸的ε-

氨基上用侧链酰化的GLP-1衍生物(例如GLP-1类似物的衍生物)；

[0202] 其中每个侧链单独地包含下式的延长体：

[0203] 化学式1： $\text{H}00\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2)_y-\text{CO}-*$ ，

[0204] 其中 y 为8-11范围内的整数，该延长体衔接至位置36和37处的赖氨酸的 ϵ -氨基；并且其中该延长体经由连接体衔接至该 ϵ -氨基，该连接体包含

[0205] i) 下式的gGlu：

[0206] 化学式3： $*-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-*$ ，

[0207] 和

[0208] ii) 下式的部分：

[0209] 化学式5： $*\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-[0-(\text{CH}_2)_2]_k-\text{O}-[\text{CH}_2]_n-\text{CO}-*$ ，

[0210] 其中 k 为1-5范围内的整数，且 n 为1-5范围内的整数；

[0211] 或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。

[0212] 在一些实施方案中，在本发明的GLP-1衍生物中，所述连接体、延长体和肽在*处经由酰胺键连接。在一些实施方案中，该连接体的gGlu在*处经由酰胺键连接至延长体。在一些实施方案中，该连接体的gGlu在*处经由酰胺键连接至化学式5的部分。在一些实施方案中，该连接体的化学式5的部分在*处经由酰胺键连接至该肽。在一些实施方案中，由化学式5定义的通式的部分为“OEG”，即 $n=k=1$ 。在一些实施方案中，该连接体为在*处连接至延长体并且在**处连接至该肽的“*-gGlu-OEG-OEG-**”。在一些实施方案中，所述延长体具有 $y=10$ 且为对位构型。在一些实施方案中，所述延长体具有 $y=9$ 且为对位构型。在一些实施方案中，所述延长体具有 $y=9$ 或 $y=10$ ，且为间位构型。

[0213] 在一些实施方案中，所述GLP-1衍生物包含式II (SEQ ID 7)：

[0214] 式II：

[0215] Xaa7-Xaa8-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa16-Ser-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Glu-Xaa22-Xaa23-Ala-Xaa25-Xaa26-Xaa27-Phe-Ile-Xaa30-Xaa31-Leu-Xaa33-Xaa34-Xaa35-Lys36-Lys37，其中

[0216] Xaa7为L-组氨酸、(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-组氨酸、脱氨基-组氨酸(desH)、Na-乙酰基-组氨酸或Na-甲酰基-组氨酸；

[0217] Xaa8为Ala、Ser、Aib、(1-氨基环丙基)羧酸或(1-氨基环丁基)羧酸；

[0218] Xaa16为Val或Leu；

[0219] Xaa18为Ser或Arg；

[0220] Xaa19为Tyr或Gln；

[0221] Xaa20为Leu或Met；

[0222] Xaa22为Gly或Glu；

[0223] Xaa23为Gln、Glu或Arg；

[0224] Xaa25为Ala或Val；

[0225] Xaa26为Arg或Lys；

[0226] Xaa27为Glu或Leu；

[0227] Xaa30为Ala或Glu；

[0228] Xaa31为Trp或His

[0229] Xaa33为Val或Arg;

[0230] Xaa34为Arg、Lys、His、Asn或Gln;且

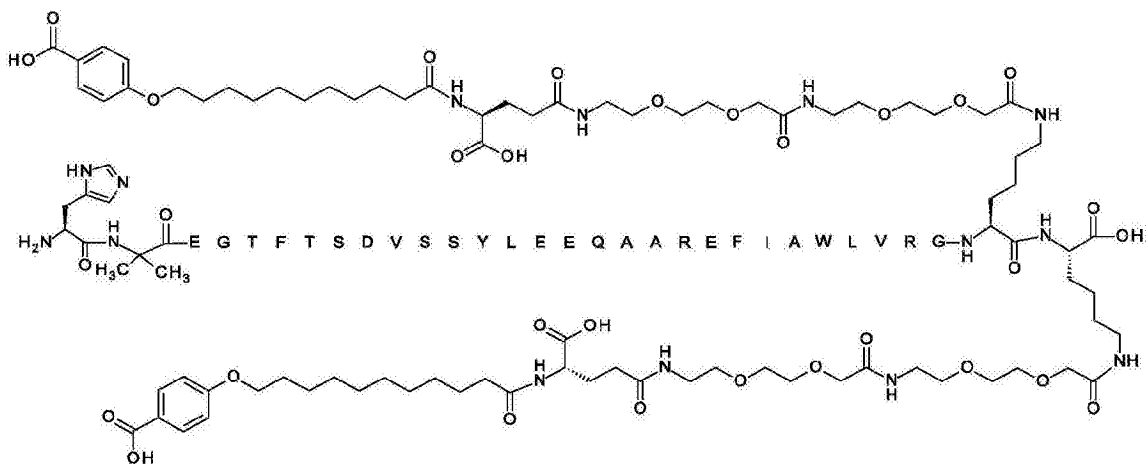
[0231] Xaa35为Gly或Aib。

[0232] 在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物为式II (SEQ ID 7)的GLP-1衍生物,其中Xaa7为His;Xaa8为Aib;Xaa16为Val;Xaa18为Ser;Xaa19为Tyr;Xaa20为Leu;Xaa22为Gly或Glu;Xaa23为Gln;Xaa25为Ala;Xaa26为Arg;Xaa27为Glu;Xaa30为Ala或Glu;Xaa31为Trp;Xaa33为Val;Xaa34为Arg或Gln;且Xaa35为Gly。

[0233] 在一些实施方案中,所述GLP-1衍生物为式II (SEQ ID 7)的GLP-1衍生物,其中Xaa7为His;Xaa8为Aib;Xaa16为Val;Xaa18为Ser;Xaa19为Tyr;Xaa20为Leu;Xaa22为Glu;Xaa23为Gln;Xaa25为Ala;Xaa26为Arg;Xaa27为Glu;Xaa30为Ala;Xaa31为Trp;Xaa33为Val;Xaa34为Arg;且Xaa35为Gly。

[0234] 所述GLP-1激动剂可以是化合物C,其为N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基],N{ε-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽并且具有以下结构:

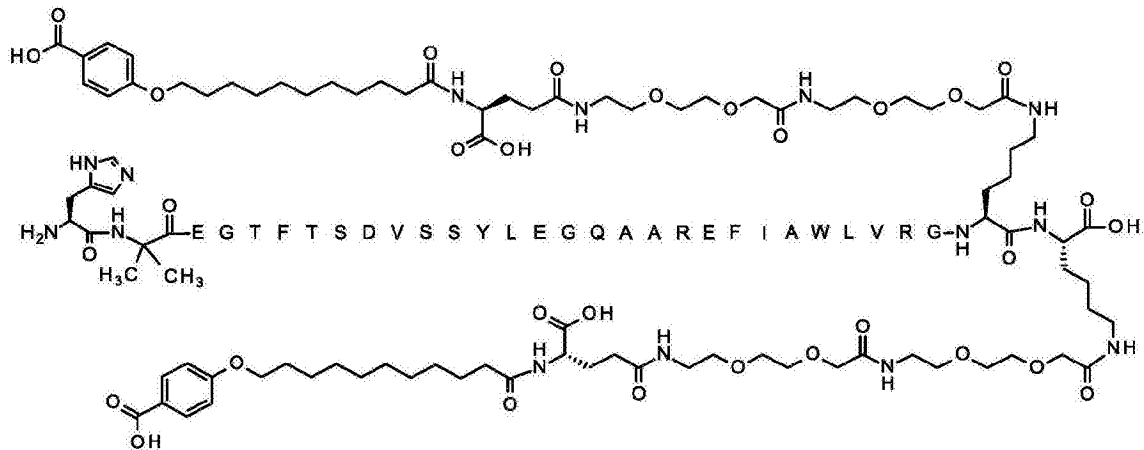
[0235]



[0236] 化合物C可以如PCT/EP2015/057442的实施例1所公开的那样制备。

[0237] 所述GLP-1激动剂可以是化合物D,其为N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基],N{ε-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽并且具有以下结构:

[0238]

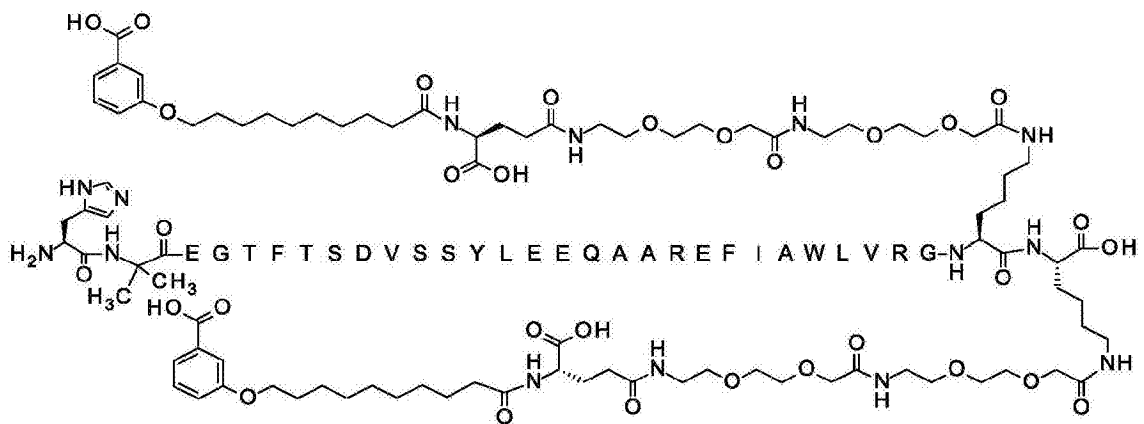


[0239] 化合物D可以如PCT/EP2015/057442的实施例2所公开的那样制备。在一些实施方案中,化合物C和化合物D可以按照本领域技术人员已知的其他方法来制备。

[0240] 所述GLP-1激动剂可以是化合物E,其为

[0241] $N\{\epsilon-36\}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], $N\{\epsilon-37\}$ -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys36,Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽

[0242]



[0243] 化合物E可以如例如W02012/140117或PCT/EP2015/057442的实施例35所公开的那样制备。

[0244] 在一个实施方案中,所述GLP-1激动剂选自司美鲁肽、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D和化合物E。在一个实施方案中,所述GLP-1激动剂选自司美鲁肽、化合物A、化合物B和化合物E。

[0245] 所述GLP-1衍生物可以以不同的立体异构形式存在,该立体异构形式具有相同的分子式和键合原子的顺序,仅在其原子在空间中的三维取向上不同。本发明的示例性衍生物的立体异构性在实验部分中使用标准命名法以名称及结构的形式说明。除非另有说明,本发明涉及所请求保护的衍生物的所有立体异构形式。

[0246] GLP-1衍生物的血浆浓度可以使用任何合适的方法来测定。例如,可使用LC-MS(液

相光谱质谱法),或免疫测定如RIA(放射免疫测定)、ELISA(酶联免疫吸附测定)以及LOCI(发光氧通道免疫测定(Luminescence Oxygen Channeling Immunoassay))。用于合适的RIA和ELISA测定的一般方案可见于例如WO 2009/030738的第116-118页。

[0247] 所述GLP-1激动剂可以是盐、酯或酰胺的形式。

[0248] 用于本发明的GLP-1激动剂实例的非限制性列表可见于WO 2006/097537、WO 2011/080103、WO2012/140117和/或PCT/EP2015/057442。用于制备本发明GLP-1肽的方法例如可见于WO2006/097537、WO2011/080103、WO2012/140117或PCT/EP2015/057442。用于制备这类GLP-1肽的方法以及用于表征这类GLP-1肽的试验,如物理和化学稳定性以及效力和 $T_{1/2}$,在WO2006/097537、WO2011/080103、WO2012/140117和PCT/EP2015/057442中提供。化合物E可以如例如WO2012/140117或PCT/EP2015/057442的实施例2中所公开的那样制备。

[0249] 适应症

[0250] 本发明还涉及用作药物的本发明的固体药物组合物。

[0251] 在特定实施方案中,本发明的固体药物组合物可用于以下医学治疗:

[0252] (i) 预防和/或治疗所有形式的糖尿病,如高血糖症、2型糖尿病、糖耐量减低、1型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY(青年成熟发作型糖尿病)、妊娠糖尿病,和/或用于减少HbA1C;

[0253] (ii) 延缓或预防糖尿病进展,如2型糖尿病的进展,延缓糖耐量减低(IGT)进展成需要胰岛素的2型糖尿病,延缓或预防胰岛素抵抗,和/或延缓无需胰岛素的2型糖尿病进展成需要胰岛素的2型糖尿病;

[0254] (iii) 改善 β -细胞功能,如减少 β -细胞凋亡、提高 β -细胞功能和/或 β -细胞质量,和/或恢复 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0255] (iv) 预防和/或治疗认知障碍和/或神经退行性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病和/或多发性硬化;

[0256] (v) 例如通过减少食物摄取、降低体重、抑制食欲、诱导饱腹感来预防和/或治疗饮食失调,如肥胖症;治疗或预防暴食症、神经性贪食症和/或由抗精神病药或类固醇给药诱发的肥胖症;减少胃运动;延缓胃排空;增加身体活动;和/或预防和/或治疗肥胖症的共病,如骨关节炎和/或尿失禁;

[0257] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,如血管病;神经病,包括周围神经病变;肾病;和/或视网膜病;

[0258] (vii) 改善脂质参数,如预防和/或治疗血脂异常、降低总血清脂质;增加HDL;降低小而密的LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;降低人的脂蛋白a(Lp(a))血浆水平;在体外和/或体内抑制载脂蛋白a(apo(a))的生成;

[0259] (viii) 预防和/或治疗心血管疾病,如综合征X、动脉粥样硬化、心肌梗死、冠心病、再灌注损伤、中风、脑缺血、早期心脏病或早期心血管疾病、左心室肥大、冠状动脉病、高血压、原发性高血压、急性高血压急症、心肌病、心功能不全、运动不耐受、急性和/或慢性心力衰竭、心律不齐、心律失常、晕厥、心绞痛、心脏搭桥和/或支架再闭塞、间歇性跛行(闭塞性动脉硬化)、舒张期功能障碍和/或收缩期功能障碍;和/或降低血压,如降低收缩压;

[0260] (ix) 预防和/或治疗胃肠疾病,如炎性肠病、短肠综合征或克罗恩病或结肠炎;消化不良;和/或胃溃疡;和/或炎症,如银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎和/或系统性

红斑狼疮；

[0261] (x) 预防和/或治疗危重病，如治疗危重患者、危重病多发性肾病 (CIPNP) 患者和/或潜在的CIPNP患者；预防危重病或CIPNP的进展；预防、治疗和/或治愈患者的全身性炎症反应综合征 (SIRS)；预防或降低患者在住院期间罹患菌血症、败血症和/或脓毒性休克的可能性；和/或稳定具有急性病的重症监护室患者的血糖、胰岛素平衡和可选的代谢；

[0262] (xi) 预防和/或治疗多囊卵巢综合征 (PCOS)；

[0263] (xii) 预防和/或治疗脑部疾病，如脑缺血、脑出血和/或创伤性脑损伤；

[0264] (xiii) 预防和/或治疗睡眠呼吸暂停；和/或

[0265] (xiv) 预防和/或治疗滥用，如酒精滥用和/或药物滥用。

[0266] 在一些实施方案中，适应症选自 (i) - (xiv)，如适应症 (i) - (viii)、(x) - (xiii) 和/或 (xiv)，并且以某种方式与糖尿病有关。

[0267] 在一些实施方案中，适应症选自 (i) - (iii) 和 (v) - (viii)，如适应症 (i)、(ii) 和/或 (iii)；或适应症 (v)、适应症 (vi)、适应症 (vii) 和/或适应症 (viii)。

[0268] 在一些实施方案中，适应症为 (i)。在一些实施方案中，适应症为 (v)。在一些实施方案中，适应症为 (viii)。

[0269] 以下适应症是特别优选的：2型糖尿病和/或肥胖症。在一些实施方案中，本发明的固体药物组合物用于治疗或预防2型糖尿病或肥胖症。

[0270] 在一些实施方案中，本发明涉及治疗或预防2型糖尿病或肥胖症的方法，其包括施用如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物。

[0271] 本发明的实施方案

[0272] 以下是本发明的非限制性实施方案：

[0273] 组合物

[0274] 1. 固体药物组合物，其包含 i) 包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯；和 ii) 在 pH 6.0或更高，如pH 6.5或更高，或pH 7.0或更高时溶解的第一包衣。

[0275] 2. 固体药物组合物，其包含 i) 包含中链脂肪酸的盐和GLP-1激动剂的芯；和 ii) 由阴离子共聚物包衣组成的第一包衣，其中所述阴离子共聚物包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物，并且其中所述甲基丙烯酸酯共聚物包含 a) 10-30%w/w的甲基丙烯酸甲酯，b) 50-70%w/w的丙烯酸甲酯，和c) 5-15%w/w的甲基丙烯酸。

[0276] 第一包衣

[0277] 3. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物，其中所述第一包衣为肠溶衣。

[0278] 4. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物，其中所述第一包衣包含至少40%w/w，如至少50%w/w、至少60%w/w或至少70%w/w的阴离子共聚物包衣。

[0279] 5. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物，其中所述第一包衣为阴离子共聚物包衣。

[0280] 6. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物，其中所述第一包衣包含甲基丙烯酸酯共聚物。

[0281] 7. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物，其中所述第一包衣在pH 6.0或更高，如pH 6.5或更高，或pH 7.0或更高时溶解。

[0282] 8. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述固体药物组合物包含至少2%w/w, 如3-10%w/w的所述第一包衣。FS30D

[0283] 9. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含衍生自单体a) 甲基丙烯酸甲酯、b) 丙烯酸甲酯和c) 甲基丙烯酸的共聚物。

[0284] 10. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含衍生自单体a) 10-40%甲基丙烯酸甲酯、b) 50-80%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸的共聚物。

[0285] 11. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述甲基丙烯酸酯共聚物衍生自单体a) 10-40%甲基丙烯酸甲酯、b) 50-80%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸。

[0286] 12. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含衍生自单体a) 20-35%甲基丙烯酸甲酯、b) 60-75%丙烯酸甲酯和c) 5-15%甲基丙烯酸的共聚物。

[0287] 13. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含衍生自单体a) 30%甲基丙烯酸甲酯、b) 70%丙烯酸甲酯和c) 10%甲基丙烯酸的共聚物。

[0288] 14. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含总计至少70%w/w, 如至少75%w/w或至少80%w/w的衍生自单体a) 甲基丙烯酸甲酯、b) 丙烯酸甲酯和c) 甲基丙烯酸的共聚物。

[0289] 15. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含FS30D, 如至少50%w/w、至少60%w/w、至少70%w/w或至少80%w/w的FS30D。

[0290] L30D-55

[0291] 16. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 1:1。

[0292] 17. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) 衍生自40-60%甲基丙烯酸单体和40-60%丙烯酸乙酯单体。

[0293] 18. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含L30D-55, 如50%w/w或更少、25%w/w或更少或20%w/w或更少的L30D-55。

[0294] 19. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣包含至少50%w/w的FS30D和50%w/w或更少的L30D-55。

[0295] 20. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第一包衣以约50:50或约80:20的比例包含FS30D和L30D-55。

[0296] 底衣

[0297] 21. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述固体药物组合物包含位于所述芯与所述第一包衣之间的第二包衣。

[0298] 22. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第二包衣为立即释放包衣。

[0299] 23. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述第二包衣包含Opadry Clear、Opadry II Yellow、Pharmacoat或Kollicoat。

[0300] 24. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述固体药物组合

物包含至少0.5%w/w,如0.1-5%w/w的所述第二包衣。

[0301] 顶衣

[0302] 25.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含围绕并包含所述芯和所述第一包衣的进一步的第三包衣。

[0303] 26.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第三包衣为立即释放包衣。

[0304] 27.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第三包衣包含Opadry White、Opadry II Yellow或L30D-55。

[0305] 28.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含至少0.1%w/w,如0.5-8%w/w或1-5%w/w的所述第三包衣。

[0306] 29.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含所述第一包衣、所述第二包衣和所述第三包衣。

[0307] 30.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含所述第一包衣和所述第二包衣,而不含所述第三包衣。

[0308] 31.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含所述第一包衣和所述第三包衣,而不含所述第二包衣。

[0309] 32.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含所述第一包衣,而不含所述第二包衣和所述第三包衣。

[0310] 组合物的形式

[0311] 33.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物为片剂的形式。

[0312] 34.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物为胶囊或小片剂的形式。

[0313] 35.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物的总重量在100-1200mg,如200-1000mg、400-800mg或600-900mg的范围内。

[0314] 中链脂肪酸的盐

[0315] 36.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述中链脂肪酸的盐是由6-14个碳原子组成的饱和脂肪酸的盐。

[0316] 37.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述中链脂肪酸的盐为癸酸的盐。

[0317] 38.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述癸酸的盐为癸酸钠。

[0318] GLP-1激动剂

[0319] 39.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述GLP-1激动剂为人GLP-1、毒蜥外泌肽-4或其类似物或衍生物。

[0320] 40.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述GLP-1激动剂包含肽,该肽相对于人GLP-1或毒蜥外泌肽-4包含不超过10个氨基酸置换、缺失和/或添加。

[0321] 41.根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述GLP-1激动剂包含肽,该肽相对于人GLP-1或毒蜥外泌肽-4包含不超过8个,如不超过6个、不超过5个或不超

过4个氨基酸置换、缺失和/或添加。

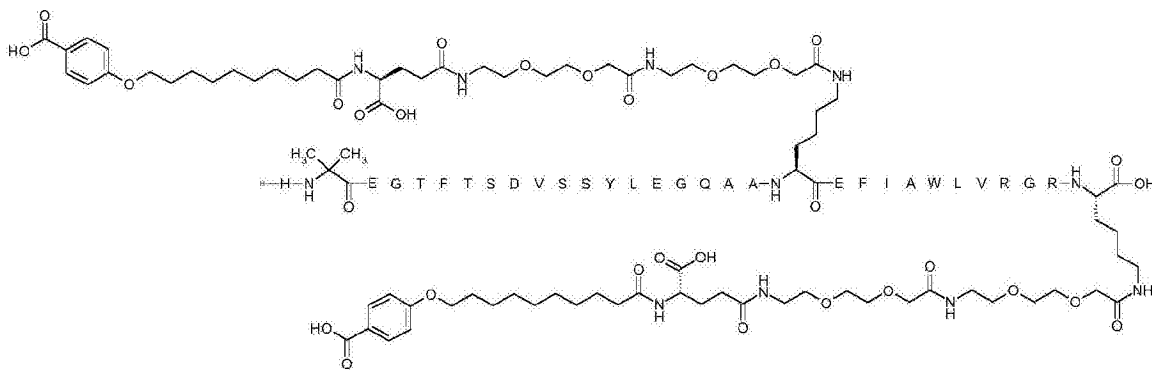
[0322] 42. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂是酰化的。

[0323] 43. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂是如本文定义的式I的GLP-1类似物。

[0324] 44. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为司美鲁肽。

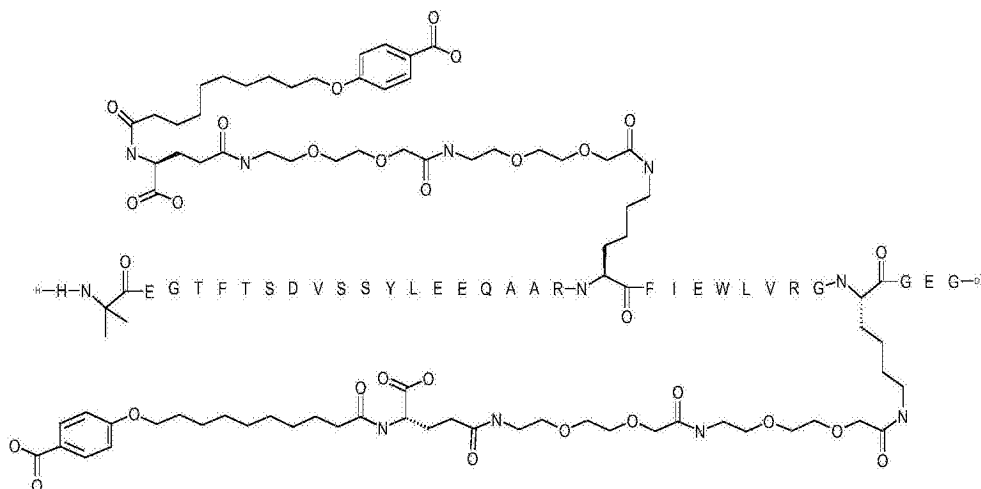
[0325] 45. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为 N^{e26} {2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基氨基) 乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 乙氧基) 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基} N^{e37} - {2-[2-(2-[2-[2-(2-((S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基氨基) 乙氧基) 乙氧基) 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基} - [Aib⁸, Arg³⁴, Lys³⁷] GLP-1 (7-37) - 肽 (化合物A) :

[0326]



[0327] 46. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为 N^{e27} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] N^{e36} - [2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S) -4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基] 丁酰基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] 氨基] 乙氧基] 乙氧基] 乙氧基] - [Aib⁸, Glu²², Arg²⁶, Lys²⁷, Glu³⁰, Arg³⁴, Lys³⁶] - GLP-1 - (7-37) - 肽基-Glu-Gly (化合物B) :

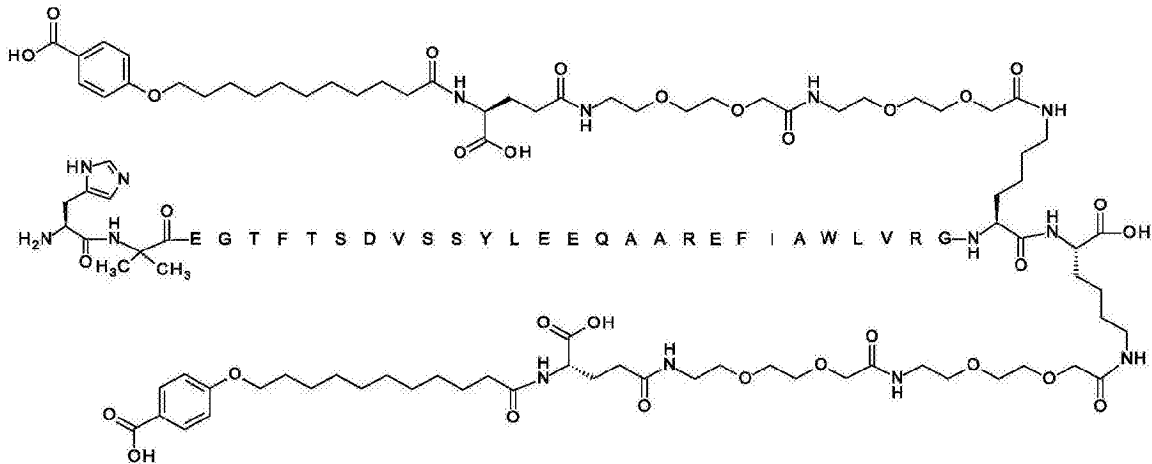
[0328]



[0329] 47. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为

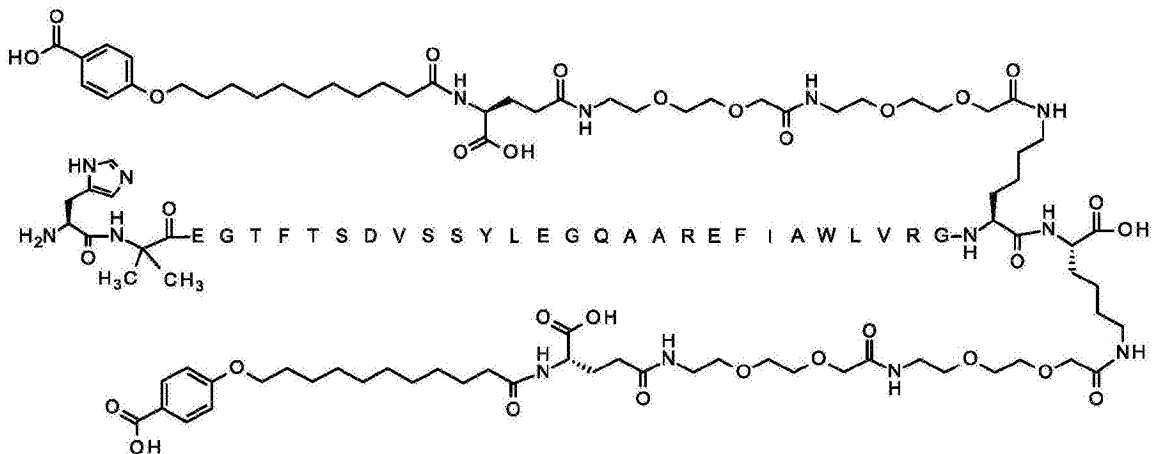
N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N{ε-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36, Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽(化合物C):

[0330]



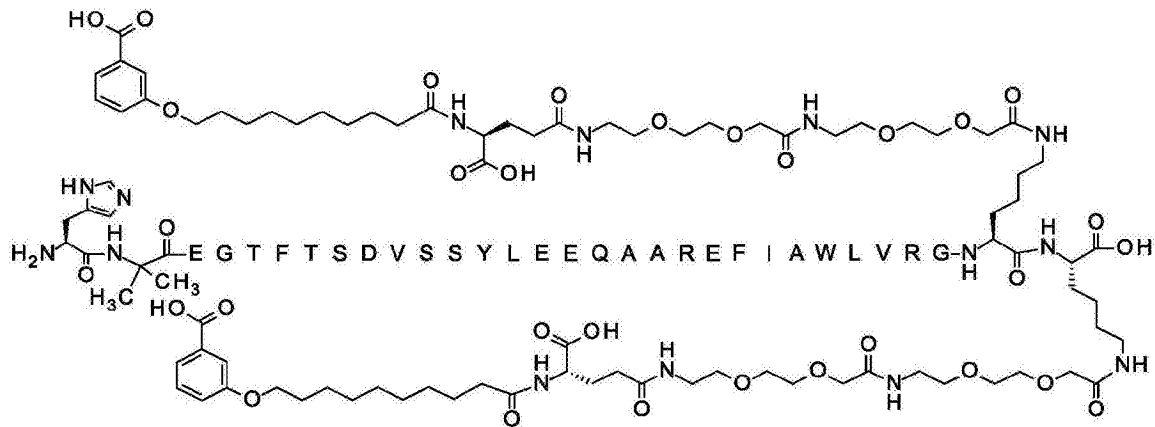
[0331] 48. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为 N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N{ε-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[11-(4-羧基苯氧基)十一酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8, Arg26, Arg34, Lys36, Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽(化合物D):

[0332]



[0333] 49. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物, 其中所述GLP-1激动剂为 N{ε-36}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基], N{ε-37}-[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[(4S)-4-羧基-4-[10-(3-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙酰基]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys36, Lys37]-GLP-1-(7-37)-肽(化合物E):

[0334]



[0335] 50. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述GLP-1受体激动剂选自司美鲁肽、化合物A、化合物B、化合物C、化合物D和化合物E。

[0336] 51. 根据前述实施方案中任一项所述的药物组合物,其中所述GLP-1受体激动剂选自司美鲁肽、化合物A、化合物B和化合物E。

[0337] 赋形剂

[0338] 52. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0339] 53. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含填充剂,如山梨醇。

[0340] 54. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述固体药物组合物包含润滑剂,如硬脂酸。

[0341] 通过方法限定的产品:肠溶衣

[0342] 55. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其中所述第一包衣由包含25-35%w/w如30%w/w的如前述实施方案中任一项限定的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得。

[0343] 方法

[0344] 56. 如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物的制备方法,其中所述方法包括制备片芯和施加完全围绕所述片芯的包衣的步骤,其中所述包衣是由包含25-35%w/w如30%w/w的前述实施方案中任一项限定的甲基丙烯酸酯共聚物的分散体获得的阴离子共聚物包衣。

[0345] 治疗方法

[0346] 57. 如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物,其用作药物。

[0347] 58. 根据前述实施方案中任一项所述的固体药物组合物,其用于治疗或预防2型糖尿病或肥胖症。

[0348] 59. 治疗或预防2型糖尿病或肥胖症的方法,其包括施用如前述实施方案中任一项限定的固体药物组合物。

实施例

[0349] 材料

[0350] Eudragit®FS 30 D、Eudragit®L 30 D-55、Eudragit®S 100、Plasacryl™ T20和Plasacryl™ HTP20按照Evonik Industries,Essen,Germany在2014年销售的形式使用。Opadry®Clear 03K19229、Opadry®II Yellow 85F32410、Acryl-EZE® 93018509、Acryl-EZE®93A18597和Opadry®White 03F180011按照Colorcon,PA,USA在2014年销售的形式使用。Pharmacoat®603按照Shin-Etsu Ltd.,Tokyo,Japan在2014年销售的形式使用。Kollicoat®IR按照BASF,Ludwigshafen,Germany在2014年销售的形式使用。GLP-1激动剂可以按照本领域已知的方法制备。例如,司美鲁肽可以如W02006/097537的实施例4所述制备。化合物A可以如W02011/080103的实施例2所述制备。化合物B可以如W02012/140117的实施例31所述制备。

[0351] 方法1:片芯

[0352] 根据本发明的片芯材料的配制如此处所概述的进行,该实施例涉及本发明的制剂,其包含:

[0353] a) GLP-1激动剂 1.41%w/w,

[0354] b) 癸酸钠 77.46%w/w,

[0355] c) 山梨醇 20.63%w/w,和

[0356] d) 硬脂酸 0.50%w/w。

[0357] 当根据以上所列的成分并按照相应的比例制备100g包含GLP-1、癸酸钠、山梨醇和硬脂酸的片芯材料时,使用以下步骤:

[0358] 称取准确量的GLP-1。使用0.5mm筛孔尺寸筛分山梨醇粉末,随后称取准确量的山梨醇。

[0359] 将GLP-1和山梨醇在小容器中混合。向该容器中添加与GLP-1的量相等的量的山梨醇并手动混合。然后添加相对于先前添加量为双倍量的山梨醇并手动混合,直到GLP-1与所有山梨醇均匀混合。该步骤之后为在Turbula混合器中机械混合以完成混合,从而获得由GLP-1和山梨醇组成的均匀掺和物。

[0360] 然后根据等体积原则,向由GLP-1和山梨醇组成的掺和物中添加癸酸钠(以微粒的形式)。可通过造粒来制备癸酸钠微粒。这分两个步骤完成,并且以在Turbula混合器中的机械混合步骤结束,产生由GLP-1、山梨醇和癸酸钠组成的掺和物。

[0361] 最后,使用0.3mm筛孔尺寸筛分硬脂酸,随后称取准确量的硬脂酸,并将其添加至由GLP-1、山梨醇和癸酸钠组成的掺和物中并机械混合,从而产生最终微粒。

[0362] 然后例如使用Fette 102I压片机,经由标准的压片过程,将最终的微粒在压片机中压缩,以形成质量为710mg的片剂(除非本文中另有说明)。将片剂制备成允许进一步加工(例如包衣)的技术水平。

[0363] 方法2a:底衣(Opadry®Clear 03K19229)

[0364] 将通过方法1制备的片芯用包含Opadry®Clear 03K19229的底衣进行包覆。包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)使用标准磁力搅拌器在剧烈混合下向94g脱矿物质水中添加6gOpadry®Clear 03K19229包衣材料(聚合物粉末),随后b)在低强度下搅拌45分钟,并最终c)对悬浮液进行筛分以去除结块。在0.55的雾化和模式空气(pattern air)压力、40℃的入口空气温度以及100kg/小时的空气流下,在带有具有1.0mm孔口的常规模式(patterned)

空气Schlick喷嘴、盘大小为8.5”的盘式包衣机中进行片芯的包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如1.5%w/w干重的聚合物粉末)均匀分布在片芯上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0365] 方法2b:底衣(Opadry II Yellow 85F32410)

[0366] 将通过方法1制备的片芯用包含Opadry II Yellow 85F32410的底衣进行包覆。包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)使用标准磁力搅拌器在剧烈混合下向120g脱矿物质水中添加30g Opadry II Yellow(聚合物粉末),随后b)在低强度下搅拌45分钟,并最终c)进行筛分以去除结块。通过使用37℃的入口空气温度,通过方法2a所述的方法进行片芯的包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如5.5%w/w干重的Opadry II Yellow包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0367] 方法2c:底衣(Pharmacoat®603)

[0368] 将通过方法1制备的片芯用包含Pharmacoat®603的底衣进行包覆。包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)在用勺子搅拌的同时用90g沸水润湿10gPharmacoat®603,b)将2g三醋精溶解在112g脱矿物质水中并将其添加至羟丙甲纤维素悬浮液中,随后c)在低强度下搅拌至多45min。然后d)向悬浮液中添加0.9g滑石(Talc),并最终e)将悬浮液均质化至少15min。按照方法2a进行片芯的包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如1.5%w/w干重的羟丙甲纤维素包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0369] 方法2d:底衣(Kollicoat®IR)

[0370] 将通过方法1制备的片芯用包含Kollicoat®IR的底衣进行包覆。包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)使用标准磁力搅拌器在剧烈混合下向85g脱矿物质水中添加15g Kollicoat®IR(聚合物粉末),随后b)在低强度下搅拌45分钟,并最终c)对悬浮液进行筛分以去除结块。通过使用38℃的入口空气温度,通过方法2a所述的方法进行片芯的包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如1.5%w/w干重的Kollicoat®IR包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0371] 方法3a:阴离子共聚物包衣的片剂(Eudragit®FS 30 D)

[0372] 按照以下方法,将阴离子共聚物包衣施加在i)按照本文方法1制备的片芯上,或ii)用按照方法1和本文方法2a-d之一制备的底衣包覆的片芯上:

[0373] 将Eudragit®FS 30 D包衣材料的121.2g水性分散体放置在合适的搅拌装置上的烧杯中。将18.2g PlasAcryl™ T20与60.6g脱矿物质水混合5分钟,然后在搅拌下将其添加至FS30D包衣材料的水性分散体中。使混合物混合10分钟,之后通过0.24mm筛网过滤器过滤以去除结块,从而产生包衣悬浮液。在0.5-0.7巴的雾化和图案化空气压力、36℃的入口空气温度以及100kg/小时的空气流下,在带有具有1.0mm孔口的常规图案化空气Schlick喷嘴、盘大小为8.5”的盘式包衣机中进行采用包衣悬浮液的包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如6.4%w/w干重的Eudragit®FS 30 D包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0374] 方法3b:阴离子共聚物包衣的片剂(Eudragit®FS 30 D和Eudragit®L30 D-55的组合)

[0375] 按照以下方法,将阴离子共聚物包衣施加在i)按照本文方法1制备的片芯上,或

ii) 用按照方法1和本文方法2a-d之一制备的底衣包覆的片芯上:

[0376] 在搅拌下将17.4g PlasAcryl™T20与20.0g脱矿物质水混合5min。将1.7g柠檬酸三乙酯与44.9g脱矿物质水混合5min,然后添加至PlasAcryl™T20。将Eudragit®FS 30 D包衣材料的92.8g水性分散体放置在合适的搅拌装置上的烧杯中。向FS30D悬浮液中添加PlasAcryl™ T20悬浮液和23.2g L30D-55包衣材料,同时搅拌至少10min,之后通过0.24mm筛网过滤器过滤以去除结块,从而产生包衣悬浮液。在此所述的Eudragit®FS 30 D和Eudragit®L 30 D-55的量导致Eudragit®FS 30 D与Eudragit®L 30 D-55之间80:20的比例,并且可进行调节以允许其他比例,如50:50,为此可以称取每一种58g的Eudragit®FS 30 D和Eudragit®L 30 D-55包衣材料。采用37°C的入口空气温度,按照方法3a进行包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如6.4%w/w干重的Eudragit®FS 30 D和Eudragit®L 30 D-55包衣材料的组合)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0377] 方法3c:阴离子共聚物包衣的片剂(Eudragit®S 100)

[0378] 按照以下方法,将阴离子共聚物包衣施加在i)按照本文方法1制备的片芯上,或ii)用按照方法1和本文方法2a-d之一制备的底衣包覆的片芯上:

[0379] 将324g异丙醇与36g脱矿物质水混合。使用标准磁力搅拌器在剧烈混合下将25g Eudragit®S 100(聚合物粉末)分散到一半的异丙醇:水稀释剂中。加入聚合物粉末后,以低强度搅拌该混合物至多60分钟以形成包衣溶液。将12.5g滑石、2.5g柠檬酸三乙酯和剩余的异丙醇:水稀释剂均质化至少10分钟。在搅拌下将该悬浮液缓慢加入该包衣溶液中,然后筛分以去除结块。

[0380] 采用32°C的入口空气温度,按照方法3a进行包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如40.5%w/w干重的Eudragit®S 100包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0381] 方法3d:阴离子共聚物包衣的片剂(Acryl-EZE®93018509/93A18597)

[0382] 按照以下方法,将阴离子共聚物包衣施加在i)按照本文方法1制备的片芯上,或ii)用按照方法1和本文方法2a-d之一制备的底衣包覆的片芯上:

[0383] 在搅拌下将4g柠檬酸三乙酯分散到156g脱矿物质水中5分钟。使用标准磁力搅拌器在剧烈混合下加入40g产品编号为93018509或93A18597的Acryl-EZE®(聚合物粉末)。加入聚合物粉末后,以低强度搅拌包衣悬浮液45分钟。筛分该包衣悬浮液以去除结块。采用36°C的入口空气温度,按照方法3a进行包衣。在添加所需量的包衣悬浮液(例如9.2%w/w干重的Acryl-EZE®包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0384] 方法4a:顶衣(Opadry®White 03F180011)

[0385] 将具有由Opadry White组成的顶衣的包衣施加到i)根据方法1、方法2a-d之一和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,具有底衣和进一步的包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯),或ii)根据方法1和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,没有底衣而具有单一包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯)。包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)使用标准磁力搅拌器在剧烈

混合下向135g脱矿物质水中添加15g **Opadry®White 03F180011**包衣材料,随后b)在低强度下搅拌45分钟,并最终c)对悬浮液进行筛分以去除结块。在盘式包衣机中进行片芯的包衣。在带有具有1.0mm孔口的常规图案化空气Schlick喷嘴、盘大小为8.5”的盘式包衣机中,采用0.5-0.7巴的雾化和图案化空气压力、36-37°C的入口空气温度以及100kg/小时的空气流。在添加所需量的包衣悬浮液(例如2.4%w/w干重的**Opadry®White 03F180011**包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0386] 方法4b:顶衣(**Opadry®II Yellow 83F32410**)

[0387] 使用i)根据方法1、方法2a-d之一和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,具有底衣和进一步的包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯),或ii)根据方法1和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,没有底衣而具有单一包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯),进行采用由**Opadry II Yellow**组成的顶衣的包衣。包衣悬浮液的制备和片剂的包衣按照方法2b进行。在添加所需量的包衣悬浮液(例如2.5%w/w干重的**Opadry®II Yellow 83F32410**)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0388] 方法4c:顶衣(**Eudragit®L 30 D-55**)

[0389] 使用i)根据方法1、方法2a-d之一和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,具有底衣和进一步的包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯),或ii)根据方法1和方法3a-d之一获得的包衣片剂(即,没有底衣而具有单一包衣例如阴离子共聚物包衣的片芯),进行采用由**L30D-55**组成的顶衣的包衣。

[0390] 包衣悬浮液通过以下步骤制备:a)在搅拌下混合29.1g **PlasAcryl™ HTP20**与57g脱矿物质水5min,b)在搅拌下将**Eudragit®L 30 D-55**的114g水性分散体加入该混合物中至少10分钟,并最终c)对悬浮液进行筛分以去除结块。

[0391] 包衣的施加按照方法4a进行。在添加所需量的包衣悬浮液(例如0.9%w/w干重的**Eudragit®L 30 D-55**包衣材料)均匀分布在片剂上后,停止喷射并将片剂在盘内干燥至多30分钟。

[0392] 方法5:包衣的溶解度pH

[0393] 在不同pH值下测试根据本发明的包衣片剂的溶解度,该片剂包含用以下包衣包覆的片芯:i)底衣和进一步的包衣,例如阴离子共聚物包衣,或ii)单一包衣,例如阴离子共聚物包衣。将片剂在此处指定的pH条件下置于烧杯中。处理后,对各个片剂进行称重。如果片剂的重量增加,则将其重量记录为阳性,或者如果片剂相对于初始重量减轻,则记录为阴性。首先,使片剂经受0.1N HCl调节至的pH 1.2两个阶段,每个阶段1h。用1M NaH_2PO_4 和0.5M NaH_2PO_4 的混合物将pH增加至pH 4.5,并将片剂在该设定pH下保持30分钟。在pH 5.5、6.0、7.5、7和7.4下重复该过程,并记录所有pH值下的重量减轻/重量增加。

[0394] 方法6:体外溶出速率

[0395] 可以在合适的溶出装置,例如USP溶出装置2中,进行根据药典(Ph Eur 2.9.3)的标准溶出试验以在体外测定溶出度。在本发明中,该试验在 $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下进行。首先,在500ml,0.1N HCl,pH1.2中进行溶出120分钟。然后加入400ml含有0.225%**BRIJ 35**的0.12M磷酸盐溶液以中和酸,并使pH达到7.4。此后,再进一步溶出120min。在给定的时间点采集样品,并通过HPLC色谱法对GLP-1以及癸酸钠进行定量。

[0396] 方法7:在比格犬中的体内研究

[0397] 在实验前一天,对比格犬进行称重,并在晚上12点饲以正常的饮食,并且禁食过夜,而可随意获取水。在实验当天,将犬放置在测试平台上,并在头静脉中置入20G Venflon,以允许血液采样。在前2.5-4h期间,从Venflon采集血液样品,之后将Venflon取出,并使犬返回到围栏中。对于随后的血液采样,将犬引导至测试室,并使用标准21G针头和注射器从颈静脉获取血液样品。当不可能在头静脉中放置venflon时也采用这一程序。在研究亚组中,犬也在前4h停留在围栏中,并且引导至测试室,所有血液样品均使用标准21G针头和注射器从颈静脉采集。给药后4h给犬喂食。

[0398] a) 皮下注射五肽胃泌素后片剂的口服给药:将犬定位在试验平台上,并且在放置venflon后,以下述方式施用片剂:在口服片剂的给药前,通过在片剂口服给药前20分钟以4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 (120 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的剂量在颈部皮下施用五肽胃泌素来诱发酸分泌。将片剂放置在犬的口腔后部以防止咀嚼。关闭口腔,并用注射器给予10mL自来水以方便吞咽片剂。在一些研究中,犬不在平台上,而是在其仍然处于围栏中时给药。

[0399] b) 静脉内给药:将犬定位在测试平台上,并且在头静脉中放置venflon后,通过使用23G蝴蝶针在另一前腿的头静脉中静脉内施用GLP-1激动剂。施用GLP-1激动剂后,使用含有10IU/mL肝素的生理盐水冲洗蝴蝶针。在一些研究中,犬不在平台上并且置入venflon,而是停留在其围栏中并且直接给药至头静脉。

[0400] 血液采样;以下所述适用于本发明描述的所有类型的研究。在采集每个血液样品之前,使前几滴血从venflon中排出,以避免样品中有来自venflon的盐水。对于每个时间点,将约800 μL 的全血收集在1.5mLEDTA涂覆的管中,并轻轻转动该管以使样品与抗凝血剂混合。将样品放置在湿冰上,直至在4000G (4 $^{\circ}\text{C}$) 下离心4min,然后在干冰上移液到micronic管中以供GLP-1激动剂的后续分析。所有样品都保持在-80 $^{\circ}\text{C}$ 直到血浆分析。采集血液样品以充分覆盖GLP-1激动剂的完全血浆浓度-时间曲线。例如,可以在 $t=$ 给药前,给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、10、24、48、72、120、144、168、192、216、240、288h采集血液样品。在每个血液样品后,使用含有肝素(10IU/mL)的0.5mL盐水冲洗Venflon。所有血浆样品均使用夹心免疫测定(LOCI)或液相色谱-质谱法进行分析。

[0401] 方法8:犬中的口服生物利用度

[0402] 药物物质的口服生物利用度提高意味着经口施用的药物物质有较大部分到达体循环,其可以从体循环进行分布以表现出药理作用。一般来说,术语生物利用度是指药物物质的给药剂量中以未改变的形式到达体循环的分数。按照定义,当静脉内施用药物物质时,其生物利用度为100%。然而,药物物质在口服给药后可能不完全吸收,或者在肠腔内或在首过肝代谢中降解。

[0403] 在如本文方法7所述对比格犬进行口服给药和静脉内给药后,制作血浆浓度-时间曲线图,并且使用NCA计算剂量校正的AUC,特别是,按 AUC/D_{po} 除以 AUC/D_{iv} 来计算绝对生物利用度(F)。

[0404] 方法9:食物相互作用

[0405] 在喂食后经口施用片剂时评价食物相互作用。胃内存在食物可能会干扰经口施用的片剂的性能,可能导致药物物质的口服生物利用度降低。该实验如本文方法7a所述进行,具有以下修改:将犬禁食过夜,并且在测试当天的早上7-8点不提供水。早上8点,超声扫描

犬的胃以确保空腹。然后,给予这些犬清淡的Hills I/D餐食——一种容易吸收的罐装饮食。该饮食后30分钟施用片剂,用超声证实饮食和片剂的位置。在施用片剂之后,根据本文方法7所述的方案进行标准血液采样方案。

[0406] 实施例1

[0407] 在第一项研究中,通过根据方法1混合表1中列出的成分制备片芯,并根据方法2a、3a和4a进行包覆,得到包含片芯、Opadry Clear底衣、FS30D肠溶衣和Opadry White顶衣的片剂。GLP-1激动剂的量为10mg。

[0408] 表1显示了实施例1的片剂的组成。该片剂在片芯中包含GLP-1激动剂,该片芯还包含癸酸钠,并且用Opadry Clear、FS30D和Opadry White包覆该片芯。具体地,该片芯由GLP-1激动剂、癸酸钠、山梨醇和硬脂酸组成。片芯重量为710mg,具有底衣和顶衣的肠溶包衣片剂的重量为790.4mg。

[0409] 表1

[0410]

片剂赋形剂	每片中的量(mg)	在片芯中的浓度(%w/w)	在最终包衣片剂中的浓度(%w/w)	在片剂中的位置	功能
化合物 A	10	1.4	1.3	片芯	GLP-1 激动剂
癸酸钠	550	77.5	69.6	片芯	渗透增强剂
Parateck SI 150 (146.4	20.6	18.5	片芯	填充剂

[0411]

山梨醇)					
硬脂酸	3.6	0.5	0.5	片芯	润滑剂
Opadry Clear	10.7	N/A	1.4	第二包衣	底衣
FS30D	50.4	N/A	6.4	第一包衣	肠溶衣
Opadry White	19.3	N/A	2.4	第三包衣	顶衣

[0412] 实施例2

[0413] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中按照方法1制备的片芯按比例缩小至1/3;其中片剂根据表面积计算按照方法2a、3a和4a进行包覆,以获得与实施例1中的片剂相同的包衣厚度;并且其中该片剂具有以下规格:

[0414] GLP-1激动剂:化合物A

[0415] 底衣:2.2%w/w Opadry Clear

- [0416] 肠溶衣:10.2%w/w FS30D
- [0417] 顶衣:3.7%w/w Opadry White
- [0418] 实施例3
- [0419] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中该片剂用比例为80:20的FS30D和L30D-55的组合进行包覆;其中片剂按照方法2a、3b和4a进行包覆;并具有以下规格:
- [0420] GLP-1激动剂:化合物A
- [0421] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0422] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0423] 顶衣:2.5%w/w Opadry White
- [0424] 实施例4(参照)
- [0425] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用PVA底衣和C型甲基丙烯酸共聚物进行包覆,而没有顶衣;其中片剂按照方法2b和3d进行包覆;并具有以下规格:
- [0426] GLP-1激动剂:化合物A
- [0427] 底衣:4.5%w/w Opadry II Yellow
- [0428] 肠溶衣:11.6%w/w Acryl-EZE 93A
- [0429] 实施例5
- [0430] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用比例为50:50的FS30D和L30D-55的组合进行包覆,而没有底衣、没有顶衣;其中片剂按照方法3b进行包覆;并具有以下规格:
- [0431] GLP-1激动剂:化合物A
- [0432] 肠溶衣:7%w/w 50:50 FS30D:L30D-55
- [0433] 实施例6
- [0434] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用比例为80:20的FS30D和L30D-55的组合进行包覆,而没有底衣;其中片剂按照方法3b进行包覆;并具有以下规格:
- [0435] GLP-1激动剂:化合物A
- [0436] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0437] 实施例7
- [0438] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用底衣Pharmacoat并用肠溶衣S100进行包覆;其中片剂按照方法2c和3c进行包覆;并具有以下规格:
- [0439] GLP-1激动剂:化合物A
- [0440] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0441] 肠溶衣:4.5%w/w S100
- [0442] 实施例8
- [0443] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂不用底衣进行包覆;其中片剂按照方法3a和4a进行包覆;并具有以下规格:
- [0444] GLP-1激动剂:化合物A
- [0445] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0446] 顶衣:2.5%w/w Opadry White
- [0447] 实施例9

[0448] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用3%w/w底衣和FS30D:L30D-55组合进行包覆;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0449] GLP-1激动剂:化合物A

[0450] 底衣:3%w/w Pharmacoat

[0451] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0452] 实施例10

[0453] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用3%w/w底衣和FS30D进行包覆;其中片剂按照方法2c和3a进行包覆;并具有以下规格:

[0454] GLP-1激动剂:化合物A

[0455] 底衣:3%w/w Pharmacoat

[0456] 肠溶衣:7%w/w FS30D

[0457] 实施例11

[0458] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用PVA-PEG底衣进行包覆;其中片剂按照方法2d和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0459] GLP-1激动剂:化合物A

[0460] 底衣:1.5%w/w Kollicoat

[0461] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0462] 实施例12

[0463] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用6%w/w组合包衣FS30D:L30D-55 80:20进行包覆;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0464] GLP-1激动剂:化合物A

[0465] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat

[0466] 肠溶衣:6%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0467] 实施例13

[0468] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用8%w/w组合包衣FS30D:L30D-55 80:20进行包覆;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0469] GLP-1激动剂:化合物A

[0470] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat

[0471] 肠溶衣:8%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0472] 实施例14

[0473] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用10%w/w组合包衣FS30D:L30D-55 80:20进行包覆;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0474] GLP-1激动剂:化合物A

[0475] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat

[0476] 肠溶衣:10%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0477] 实施例15

[0478] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用PVA顶衣进行包覆;其中片剂按照方法2a、3a和4b进行包覆;并具有以下规格:

[0479] GLP-1激动剂:化合物A

- [0480] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0481] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0482] 顶衣:2.5%w/w Opadry II Yellow
- [0483] 实施例16
- [0484] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂用L30D-55顶衣进行包覆;其中片剂按照方法2a、3a和4c进行包覆;并具有以下规格:
- [0485] GLP-1激动剂:化合物A
- [0486] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0487] 肠溶衣:6%w/w FS30D
- [0488] 顶衣:1%w/w L30D-55
- [0489] 实施例17
- [0490] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中使用司美鲁肽作为GLP-1激动剂并且不施加底衣或顶衣;其中片剂按照方法3a进行包覆;并具有以下规格:
- [0491] GLP-1:司美鲁肽
- [0492] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0493] 实施例18
- [0494] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中使用化合物B作为GLP-1激动剂;其中片剂按照方法2a、3a和4a进行包覆;并具有以下规格:
- [0495] GLP-1激动剂:化合物B
- [0496] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0497] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0498] 顶衣:2.5%w/w Opadry White
- [0499] 实施例19
- [0500] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中不施加底衣或顶衣;其中片剂按照方法3a进行包覆;并具有以下规格:
- [0501] GLP-1激动剂:5mg化合物B
- [0502] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0503] 实施例20
- [0504] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中施加组合包衣FS30D:L30D-55 80:20,而不施加顶衣;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:
- [0505] GLP-1激动剂:5mg化合物B
- [0506] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0507] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0508] 实施例21
- [0509] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2a、3a和4a进行包覆;并具有以下规格:
- [0510] GLP-1激动剂:司美鲁肽
- [0511] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0512] 肠溶衣:7%w/w FS30D

- [0513] 顶衣:2.5%w/w Opadry White
- [0514] 实施例22(参照)
- [0515] 在一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2b和3d进行包覆;并具有以下规格:
- [0516] GLP-1激动剂:化合物A
- [0517] 底衣:5.6%w/w Opadry II Yellow
- [0518] 肠溶衣:9.2%w/w Acryl-EZE 930
- [0519] 实施例23
- [0520] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2c和3a进行包覆;并具有以下规格:
- [0521] GLP-1激动剂:化合物A
- [0522] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0523] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0524] 实施例24
- [0525] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:
- [0526] GLP-1激动剂:化合物A
- [0527] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0528] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0529] 实施例25
- [0530] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中司美鲁肽片剂用FS30D包覆,并且在生产结束后在5℃下储存2、8和15周后在体内进行测试;其中片剂按照方法2c和3a进行包覆;并具有以下规格:
- [0531] GLP-1激动剂:司美鲁肽
- [0532] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0533] 肠溶衣:7%w/w FS30D
- [0534] 实施例26
- [0535] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:
- [0536] GLP-1激动剂:司美鲁肽
- [0537] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat
- [0538] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0539] 实施例27
- [0540] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2a、3b和4a进行包覆;并具有以下规格:
- [0541] GLP-1激动剂:司美鲁肽
- [0542] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear
- [0543] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55
- [0544] 顶衣:2.5%w/w Opadry White

[0545] 实施例28

[0546] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2c和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0547] GLP-1激动剂:化合物C

[0548] 底衣:1.5%w/w Pharmacoat

[0549] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0550] 实施例29

[0551] 在另一项研究中,如实施例1所述制备片剂;其中片剂按照方法2a和3b进行包覆;并具有以下规格:

[0552] GLP-1激动剂:化合物D

[0553] 底衣:1.5%w/w Opadry Clear

[0554] 肠溶衣:7%w/w 80:20 FS30D:L30D-55

[0555] 如在实施例2-29中施加的最终包衣的重量可以相对于施加包衣于其上的单元的重量来确定(例如,在实施例2中,施加的底衣的量可以为由片芯组成的片剂单元的2.2%w/w;类似地,施加的顶衣的量可以为由片芯、底衣和肠溶衣组成的片剂单元的3.7%w/w)。

[0556] 实施例30-包衣的pH依赖性

[0557] 按照方法5测试来自实施例4、6、8、22、23和24的包衣片剂。结果在表2中示出,并且呈现为暴露于不同pH条件的肠溶包衣片剂的重量增加百分比。重量增加表示给定肠溶衣随pH的水合。结果显示,随着pH升高,在所有情况下均见到重量增加。一旦包衣达到其对于肠保护的最大限度pH,则片剂开始溶解。

[0558] 表2

[0559]

实施例	重量增加(%w/w)							
	pH1.2 (1hr)	pH1.2 (2hr)	pH4.5	pH5.5	pH6.0	pH6.5	pH7.0	pH7.4
8	0.8	1.6	1.9	2.3	3.0	3.9	15.0	溶解**
23	0.6	1.1	1.1	1.3	1.4	1.6	8.8	溶解
6	0.7	1.4	1.6	2.0	10.6	25.1	24.6	溶解
24	0.7	1.2	1.4	1.6	7.1	21.0	40.4	溶解
4*	-	2.8	3.5	溶解				
22*	1.7	3.1	溶解					

[0560] *) 包含包衣的参考实施例,其不是本发明的部分。

[0561] **) 术语“溶解”是指包衣至少部分地溶解并且片剂总重量低于实验开始前的重量。

[0562] 表2中的数据显示,在pH 6.0、6.5和7.0时,组合包衣FS30D:L30D 80:20可比FS30D

吸收多得多的水,这是由于L30D-55在pH 5.5时的溶解度所致;然而,这两种包衣在pH 7.4时均溶解。与之相比,Acryl-EZE93A包衣已经在pH 5.5时溶解,而Acryl-EZE 930包衣在pH 4.5时溶解。与Acryl-EZE包衣相比,如果胃pH增加至中性,则组合FS30D:L30D-55 80:20和纯FS30D包衣对芯提供好得多的保护。

[0563] 实施例31-溶出速率

[0564] 根据方法6进行溶出。表3显示了根据本发明制备的片剂的结果,其中溶出以“溶液中的GLP-1(%)”呈现,后者是指相对于实验开始时片剂中的GLP-1总量,15min、30min和60min后溶液中GLP-1的量。

[0565] 表3

[0566]

实施例	溶液中的 GLP-1 (%)		
	15 min	30 min	60 min
1	11.2	38.0	99.1
2	4.1	10.9	86.1
3	2.2	16.7	82.0
4	7.7	52.8	94.0
5	8.1	56.8	92.4
6	6.7	41.9	95.0
7	12.6	45.6	97.5
8	12.9	65.3	100.4
9	0.0	10.9	80.0
10	0.6	12.8	84.7
11	5.7	35.9	84.9
12	4.5	39.6	97.9
13	1.2	14.3	81.9
14	1.0	5.2	49.0
15	1.7	17.9	93.3
16	1.3	16.0	84.8
17	13.5	61.1	98.3
18	1.5	9.6	79.5
19	13.1	55.9	96.7
21	6.2	30.2	93.9
22	15	75	89
23	3.7	29.1	94.5
24	3.1	24.1	88.0

[0567]	25	3.6	36.2	98.0
	26	2.6	24.1	92.9
	27	0.5	12.1	80.8

[0568] 表3中的结果显示:所有片剂实施例均显示出延长的释放谱。当不施加底衣时,释放较快,而当施加更多底衣时,释放较慢。Acryl-EZE包衣的片剂可见最快的释放。肠溶衣的量影响释放。较少的肠溶衣导致较快的释放,而较多的肠溶衣导致较慢的释放。不同类型的顶衣得到相同的释放谱,并且所有GLP-1激动剂都以相同方式释放。

[0569] 在另一项研究中,按照方法6进行溶出,但是将磷酸盐缓冲液改变为pH 6.5和5.5。这些试验进行至多3小时,结果在表4中给出,其中溶出以“溶液中的GLP-1(%)”呈现,后者是指相对于实验开始时片剂中的GLP-1总量,30min、60min、120min和180min后溶液中GLP-1的量。

[0570] 表4

实施例	pH	溶液中的 GLP-1 (%)			
		30 min	60 min	120 min	180 min
21	7.4	30.2	93.9	100.9	-
[0571] 21	6.5	0	3.4	25.8	68.9
21	5.5	0.2	0.7	2.9	7.4
27	7.4	12.1	80.8	-	-
27	6.5	1.1	12.3	47.4	96.7
27	5.5	0.2	0.5	1.7	4.1

[0572] 表4中的结果显示:当pH降低到FS30D包衣可溶时的pH以下时,释放相当缓慢。与纯FS30D包衣相比,组合包衣在pH 6.5时释放更多,这是由于L30D-55在高于pH 5.5时的溶解度所致。在pH 5.5时,两种制剂均释放得非常少。

[0573] 实施例32-GLP-1激动剂的口服生物利用度

[0574] 按照本文方法8评估来自根据本发明制备的片剂的GLP-1激动剂的口服生物利用度。结果在表5中示出。

[0575] 表5

实施例	口服生物利用度 (%)
1	2.7
2	1.3
3	2.8
4	0.4
5	1.6
6	2.9
7	2.9
8	2.9 (3.2 和 2.5 的平均值)
9	3.4
[0576] 10	2.0
11	3.0
12	3.4
13	2.8
14	1.3
15	2.7
16	2.7
17	0.7
18	3.5
19	4.4
20	2.9
28	2.4
[0577] 29	3.4

[0578] 表5中的结果显示:

[0579] 当在为了确保胃中的酸性pH而用五肽胃泌素预处理的犬中测试Acryl-EZE包衣的片剂时,与FS30D包衣的片剂(2.7%,实施例1)相比,口服生物利用度相当低(0.4%,实施例4)。如实施例30所示,Acryl-EZE在pH 5.5时溶解。当测试FS30D:L30D-55 50:50肠溶衣时,GLP-1激动剂的口服生物利用度没有具有FS30D:L30D-55 80:20肠溶衣时那么高,表明对包衣溶解度的较高pH限制是有利的。

[0580] 不同的GLP-1激动剂显示出不同的口服生物利用度。

[0581] FS30D包衣的片剂的口服生物利用度类似于FS30D:L30D-55 80:20包衣的片剂,并且类似于有机S100包衣的片剂。当施加不同的顶衣时未见口服生物利用度的差异。当肠溶衣的量增加到10%时,口服生物利用度降低。具有和不具有底衣的片剂得到类似的口服生物利用度。

[0582] 实施例33-食物相互作用

[0583] 按照本文方法9测试食物与GLP-1激动剂摄取的相互作用。结果在表6中给出,并且呈现为GLP-1激动剂的口服生物利用度。

[0584] 表6

实施例	口服生物利用度 (%)
21	0.3
3	0.95
	0.5
1	0.5

[0585] 结果显示,对于化合物A,口服生物利用度从没有食物时的2.8% (见表5,实施例3)降至在给药前30min给予食物时的0.7%的平均值,而当与片剂同时给予食物时,口服生物利用度降至0.5% (实施例1)。

[0587] 虽然本文中已经说明并描述了本发明的某些特征,但本领域普通技术人员现将想到许多修改、替换、变化和等同方案。因此,应当理解,所附权利要求旨在涵盖落在本发明的真正精神内的所有这类修改和变化。

序列表

<110> 诺和诺德股份有限公司
 <120> 包含GLP-1激动剂和肠溶衣的片剂
 <130> 140092CN01
 <160> 10
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1
 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 钝尾毒蜥
 <400> 2
 His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 3
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> 钝尾毒蜥
 <400> 3
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 4

- <211> 33
<212> PRT
<213> 人工的
<220>
<223> 基于人GLP-1
<220>
<221> SITE
<222> (1) .. (1)
<223> 该残基为L-His、咪唑并丙酰基、alpha-羟基-组氨酸、
D-His、脱氨基-His、2-氨基-His、beta-羟基-His、高-His、
N-alpha-乙酰基-His、N-alpha-甲酰基-His、alpha-氟甲基-His、
alpha-甲基-His、3-吡啶基-Ala、2-吡啶基-Ala或4-吡啶基-Ala
<220>
<221> SITE
<222> (2) .. (2)
<223> 该残基为Ala、Gly、Val、Leu、Ile、Thr、Ser、Lys、Aib、
(1-氨基环丙基)羧酸、(1-氨基环丁基)
羧酸 (CA)、(1-氨基环戊基) CA、
(1-氨基环己基) CA、(1-氨基环庚基) CA或
<220>
<221> SITE
<222> (6) .. (6)
<223> 该残基为Lys或Phe
<220>
<221> SITE
<222> (10) .. (10)
<223> 该残基为Val或Leu
<220>
<221> SITE
<222> (12) .. (12)
<223> 该残基为Ser、Arg、Asn、Gln或Glu
<220>
<221> SITE
<222> (13) .. (13)
<223> 该残基为Tyr或Gln
<220>
<221> SITE
<222> (14) .. (14)
<223> 该残基为Leu、Lys或Met

- <220>
<221> SITE
<222> (16) .. (16)
<223> 该残基为Gly、Glu、Lys或Aib
<220>
<221> SITE
<222> (17) .. (17)
<223> 该残基为Gln、Glu或Arg
<220>
<221> SITE
<222> (18) .. (18)
<223> 该残基为Ala或Lys
<220>
<221> SITE
<222> (19) .. (19)
<223> 该残基为Ala或Val
<220>
<221> SITE
<222> (20) .. (20)
<223> 该残基为Val、His、Lys或Arg
<220>
<221> SITE
<222> (24) .. (24)
<223> 该残基为Ala、Glu或Arg
<220>
<221> SITE
<222> (25) .. (25)
<223> 该残基为Trp或His
<220>
<221> SITE
<222> (28) .. (28)
<223> 该残基为Glu、Asn、Gly、Gln或Arg
<220>
<221> SITE
<222> (29) .. (29)
<223> 该残基为Gly、Aib或不存在
<220>
<221> SITE
<222> (30) .. (30)

<223> 该残基为Arg、Gly、Lys或不存在
 <220>
 <221> SITE
 <222> (31) .. (31)
 <223> 该残基为Gly、Ala、Glu、Pro、Lys、Arg或不存在
 <220>
 <221> SITE
 <222> (32) .. (32)
 <223> 该残基为Ser、Gly、Ala、Glu、Gln、Pro、Arg或不存在
 <220>
 <221> SITE
 <222> (33) .. (33)
 <223> 该残基为Gly或不存在
 <400> 4
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Phe Ile Xaa Xaa Leu Val Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa
 <210> 5
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工的
 <220>
 <223> 基于人GLP-1
 <220>
 <221> SITE
 <222> (2) .. (2)
 <223> 该氨基酸残基为Aib
 <220>
 <221> SITE
 <222> (20) .. (20)
 <223> 该氨基酸残基共价附接至取代基
 <220>
 <221> SITE
 <222> (31) .. (31)
 <223> 该氨基酸残基共价附接至取代基
 <400> 5
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Lys
 20 25 30

<210> 6

<211> 33

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 基于人GLP-1

<220>

<221> SITE

<222> (2) .. (2)

<223> 该氨基酸残基为Aib

<220>

<221> SITE

<222> (21) .. (21)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<220>

<221> SITE

<222> (30) .. (30)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<400> 6

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Arg Lys Phe Ile Gly Trp Leu Val Arg Gly Lys Gly Glu
 20 25 30

Gly

<210> 7

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 基于人GLP-1

<220>

<221> SITE

<222> (1) .. (1)

<223> 该残基(Xaa7)为L-His、

(S)-2-羟基-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸、D-His、

脱氨基-His、Nalpha-乙酰基-His或Nalpha-甲酰基-His

- <220>
<221> SITE
<222> (2) .. (2)
<223> 该残基 (Xaa8) 为Ala、Ser、Aib、(1-氨基环丙基) 羧酸或(1-氨基环丁基) 羧酸
- <220>
<221> SITE
<222> (10) .. (10)
<223> 该残基 (Xaa16) 为Val或Leu
- <220>
<221> SITE
<222> (12) .. (12)
<223> 该残基 (Xaa18) 为Ser或Arg
- <220>
<221> SITE
<222> (13) .. (13)
<223> 该残基 (Xaa19) 为Tyr或Gln
- <220>
<221> SITE
<222> (14) .. (14)
<223> 该残基 (Xaa20) 为Leu或Met
- <220>
<221> SITE
<222> (16) .. (16)
<223> 该残基 (Xaa22) 为Gly或Glu
- <220>
<221> SITE
<222> (17) .. (17)
<223> 该残基 (Xaa23) 为Gln、Glu或Arg
- <220>
<221> SITE
<222> (19) .. (19)
<223> 该残基 (Xaa25) 为Ala或Val
- <220>
<221> SITE
<222> (20) .. (20)
<223> 该残基 (Xaa26) 为Arg或Lys
- <220>
<221> SITE

- <222> (21) .. (21)
- <223> 该残基 (Xaa27) 为Glu或Leu
- <220>
- <221> SITE
- <222> (24) .. (24)
- <223> 该残基 (Xaa30) 为Ala或Glu
- <220>
- <221> SITE
- <222> (25) .. (25)
- <223> 该残基 (Xaa31) 为Trp或His
- <220>
- <221> SITE
- <222> (27) .. (27)
- <223> 该残基 (Xaa33) 为Val或Arg
- <220>
- <221> SITE
- <222> (28) .. (28)
- <223> 该残基 (Xaa34) 为Arg、Lys、His、Asn或Gln
- <220>
- <221> SITE
- <222> (29) .. (29)
- <223> 该残基 (Xaa35) 为Gly或Aib
- <400> 7

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Phe Ile Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Lys Lys
 20 25 30

- <210> 8
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> 人工的
- <220>
- <223> 基于人GLP-1
- <220>
- <221> SITE
- <222> (2) .. (2)
- <223> 该氨基酸残基为Aib
- <220>
- <221> SITE

<222> (30) .. (30)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<220>

<221> SITE

<222> (31) .. (31)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<400> 8

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Lys

 20 25 30

<210> 9

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 基于人GLP-1

<220>

<221> SITE

<222> (2) .. (2)

<223> 该氨基酸残基为Aib

<220>

<221> SITE

<222> (30) .. (30)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<220>

<221> SITE

<222> (31) .. (31)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<400> 9

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Lys

 20 25 30

<210> 10

<211> 31

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 基于来自人GLP-1的GLP-1激动剂

<220>

<221> SITE

<222> (2) .. (2)

<223> Aib

<220>

<221> SITE

<222> (30) .. (30)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<220>

<221> SITE

<222> (31) .. (31)

<223> 该氨基酸残基共价附接至取代基

<400> 10

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Arg Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Lys Lys

20 25 30