



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112545981 A

(43) 申请公布日 2021. 03. 26

(21) 申请号 202011381004.0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014.09.11

A61K 9/08 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4545 (2006.01)

61/878,183 2013.09.16 US

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/26 (2006.01)

201480050553.6 2014.09.11

A61P 25/06 (2006.01)

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 M·马尤尔 L·R·阿兰

S·索特伊维拉特 R·G·莫斯

R·诺夫辛格 L·勒普顿 W·许

F·弗拉纳根

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

用于CGRP受体拮抗剂的制剂

(57) 摘要

本发明涉及含有CGRP受体拮抗剂的液体药物组合物。本发明的CGRP受体拮抗剂液体药物组合物为不含醇的低体积的液体药物组合物,其可在不使用水的情况下服用以治疗偏头痛。

1. 一种液体药物组合物,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺或其药用盐和药用载体,其中所述载体的体积小于10mL。

2. 权利要求1的液体药物组合物,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物。

3. 权利要求1的液体药物组合物,其中所述载体包括:亲水性载体;和水溶性表面活性剂或水溶性表面活性剂的混合物。

4. 权利要求3的液体药物组合物,其中所述亲水性载体包括水、二醇、二醇酯或其组合。

5. 权利要求4的液体药物组合物,其包含:选自丙二醇和PEG的二醇;和选自有机酸的甘油酯、丙二醇酯或其混合物的二醇酯。

6. 权利要求5的液体药物组合物,其中二醇选自丙二醇、PEG-400、甘油及其混合物。

7. 权利要求5的液体药物组合物,其中二醇酯选自甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯及其混合物。

8. 权利要求3的液体药物组合物,其中所述水溶性表面活性剂选自VitE-TPGS、泊洛沙姆、吐温20、吐温80和司盘20及其组合。

9. 权利要求8的液体药物组合物,其中所述水溶性表面活性剂选自VitE-TPGS、泊洛沙姆、泊洛沙姆与吐温20、泊洛沙姆与吐温80、泊洛沙姆与司盘20、VitE-TPGS与吐温20、VitE-TPGS与吐温80及VitE-TPGS与司盘20。

10. 权利要求3的液体药物组合物,其中所述水溶性表面活性剂按所述组合物的重量计以约0.1%至15.0%的量存在。

11. 权利要求10的液体药物组合物,其中所述水溶性表面活性剂按所述组合物的重量计以2.5%至10%的量存在。

12. 权利要求11的液体药物组合物,其中所述水溶性表面活性剂为VitE-TPGS或泊洛沙姆。

13. 权利要求1的液体药物组合物,其中(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺或其盐按所述组合物的重量计以约0.01%至3.0%的量存在。

14. 权利要求13的液体药物组合物,其中(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺或其盐按所述组合物的重量计以0.25%至2.0%的量存在。

15. 权利要求1的液体药物组合物,其中所述载体的体积小于5mL。

16. 权利要求1的液体药物组合物,其还包含一种或多种选自以下的药用赋形剂:防成核聚合物、抗氧化剂、螯合剂、酸化剂、氯化钠、着色剂、甜味剂和矫味剂。

17. 权利要求1的液体药物组合物,其包含丙二醇、PEG-400、水、VitE-TPGS、聚维酮、三氯蔗糖、薄荷醇及薄荷或欧薄荷矫味剂。

18. 权利要求17的液体药物组合物,其还包含酸化剂。

19. 治疗偏头痛的方法,其通过给予权利要求1的液体药物组合物。

20. 治疗偏头痛的方法,其通过给予权利要求17的液体药物组合物。

## 用于CGRP受体拮抗剂的制剂

[0001] 本申请是申请日为2014年9月11日、申请号为201480050553.6 (国际申请号为PCT/US2014/055132)、名称为“用于CGRP受体拮抗剂的制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及CGRP受体拮抗剂的液体药物组合物。

[0004] CGRP为一种强效的神经调节剂,其已经牵涉在脑血管病症诸如偏头痛和丛集性头痛的病理学中。在临床研究中发现在偏头痛发作过程中在颈静脉中出现CGRP的水平上升(Goadsby等人(1990) Ann.Neurol.28,183-187),CGRP的唾液水平在偏头痛受试者中在发作之间(Bellamy等人(2006) Headache 46,24-33)及在发作过程中(Cady等人(2009) Headache 49,1258-1266)是上升的,且已经显示CGRP本身能够触发偏头痛(Lassen等人(2002) Cephalalgia 22,54-61)。在临床试验中已经显示CGRP受体拮抗剂BIBN4096BS可有效治疗偏头痛的急性发作(Olesen等人(2004) New Engl.J.Med.350,1104-1110)且能够在对照组中预防由CGRP浸入所引起的头痛(Petersen等人(2005) Clin.Pharmacol.Ther.77,202-213)。还已经显示口服可生物利用的CGRP受体拮抗剂Telcagepant在III期临床试验中的抗偏头痛有效性(Ho等人(2008) Lancet 372,2115-2123;Connor等人(2009) Neurology 73,970-977)。

[0005] CGRP受体拮抗剂对于在人类和动物中且特别是在人类中涉及CGRP的病症而言可为有用的药理学药物。这样的病症包括偏头痛和丛集性头痛(Doods(2001) Curr.Opin.Invest.Drugs 2,1261-1268;Edvinsson等人(1994) Cephalalgia 14,320-327);慢性紧张型头痛(Ashina等人(2000) Neurology 14,1335-1340);疼痛(Yu等人(1998) Eur.J.Pharmacol.347,275-282);慢性疼痛(Hulsebosch等人(2000) Pain 86,163-175);神经源性炎症和炎性疼痛(Holzer(1988) Neuroscience 24,739-768;Delay-Goyet等人(1992) Acta Physiol.Scand.146,537-538;Salmon等人(2001) Nature Neurosci.4,357-358);眼部疼痛(May等人(2002) Cephalalgia 22,195-196)、牙痛(Awawdeh等人(2002) Int.Endocrin.J.35,30-36)、非胰岛素依赖性糖尿病(Molina等人(1990) Diabetes 39,260-265);血管病症;炎症(Zhang等人(2001) Pain 89,265);关节炎、支气管高反应性、哮喘(Foster等人(1992) Ann.NY Acad.Sci.657,397-404;Schini等人(1994) Am.J.Physiol.267,H2483-H2490;Zheng等人(1993) J.Virol.67,5786-5791);休克、败血病(Beer等人(2002) Crit.Care Med.30,1794-1798);鸦片戒断综合征(Salmon等人(2001) Nature Neurosci.4,357-358);吗啡耐受(Menard等人(1996) J.Neurosci.16,2342-2351);男性和女性中的热潮红(Chen等人(1993) Lancet 342,49;Spetz等人(2001) J.Urology 166,1720-1723);变应性皮炎(Wallengren(2000) Contact Dermatitis 43,137-143);银屑病;脑炎、脑外伤、局部缺血、中风、癫痫和神经变性疾病(Rohrenbeck等人(1999) Neurobiol.Dis.6,15-34);皮肤疾病(Geppetti and Holzer,Eds.,Neurogenic Inflammation,1996,CRC Press,Boca Raton,FL)、神经性皮肤发红、皮肤发红(skin rosaceousness)和红斑;耳鸣(Herzog等人(2002) J.Membr.Biol.189,225);肥胖(Walker等人(2010) Endocrinology 151,4257-4269);炎性肠病、肠易激综合征(Hoffman等人(2002)

Scand.J.Gastroenterol.37,414-422) 和膀胱炎。特别重要的是,急性或预防性处置包括偏头痛和丛集性头痛在内的头痛。

[0006] CGRP受体拮抗剂的代表性实例包括Merck Sharp&Dohme Corp.的在2012年5月18日出版的国际公开文本W02012/064910所公开的那些,将其全部内容通过引用的方式并入到本申请中。

[0007] CGRP受体拮抗剂可针对口服给药通过使用包括热熔融挤出和喷雾干燥在内的各种方法被配制为片剂。类似地,CGRP受体拮抗剂可针对口服给药被配制为明胶胶囊、软胶囊中的液体或硬胶囊中的干粉或半固体。另外,CGRP受体拮抗剂可针对静脉内给药来配制。

[0008] 本发明的CGRP受体拮抗剂液体药物组合物为不含醇的低体积的液体药物组合物,其可在不使用水的情况下服用以治疗偏头痛。本发明的液体药物组合物与CGRP受体拮抗剂的其它液体组合物相比的优势在于在用唾液稀释后活性成分不会析出。另外,本发明的液体药物组合物具有治疗的快速起效。

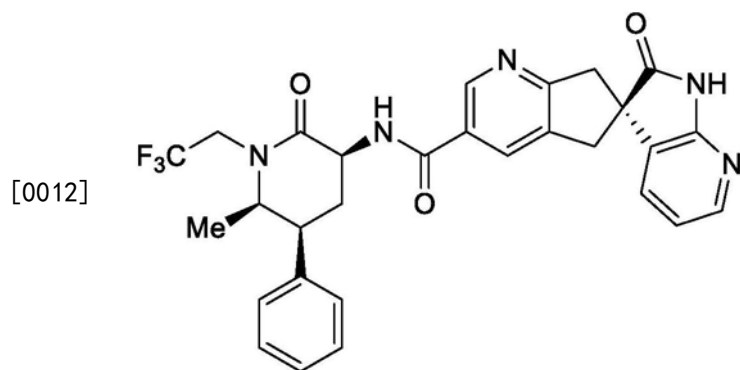
## 发明内容

[0009] 本发明涉及含有CGRP受体拮抗剂的液体药物组合物。本发明的CGRP受体拮抗剂液体药物组合物为不含醇的低体积的液体药物组合物,其可在不使用水的情况下服用以治疗偏头痛。本发明还公开了制备所述药物组合物的方法。

## 具体实施方式

[0010] 本发明涉及含有CGRP受体拮抗剂的液体药物组合物。本发明的CGRP受体拮抗剂液体药物组合物包含CGRP受体拮抗剂或其药用盐及药用载体。

[0011] 特别有效的CGRP受体拮抗剂为(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物:



[0013] 其可通过在以下文献中所述的操作来制备:Merck Sharp&Dohme Corp.的在2012年5月18日出版的国际公开文本W02012/064910,其在本申请中也将称为“化合物I”。(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺也通过其通用名即Ubrogepant被知晓。化合物I为BCS第4类化合物,其具有低的溶解性及低的渗透性( $16.6 \times 10^{-6}$  cm/s)。在本发明的液体药物组合物中,化合物I保留在溶液中且在用唾液稀释后不会立即析出。

[0014] 本发明的液体药物组合物也可含有一种或多种额外的制剂成分,其可选自在药物制剂领域中已知的很多种赋形剂。根据液体药物组合物的所需性质,可单独或组合选择任何数目的成分,这取决于它们在制备液体药物组合物中的已知用途。这样的成分包括但不限于矫味剂、矫味增强剂、甜味剂、防腐剂和着色剂。

[0015] 本申请使用的术语“液体药物组合物”意在涵盖包含CGRP受体拮抗剂的溶液。

[0016] 本发明的药物组合物为包含CGRP受体拮抗剂和药用载体的液体药物溶液。

[0017] 本发明的药物组合物为液体药物溶液,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺或其药用盐及药用载体,其中所述载体的体积小于10mL。在本发明的一个实施方案中,所述液体药物溶液包含无定形形式的(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺。在本发明的另一个实施方案中,所述液体药物溶液包含无水形式的(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺。在本发明的另一个实施方案中,所述液体药物溶液包含水合物形式的(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺。在本发明的一个方面,本发明的药物组合物为液体药物溶液,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物。

[0018] 在本发明的一个实施方案中,所述药用载体包括亲水性载体和水溶性表面活性剂或水溶性表面活性剂的混合物。

[0019] 在本发明的一个实施方案中,所述亲水性载体包括水、二醇、二醇酯及其组合。

[0020] 在本发明的一个实施方案中,二醇选自丙二醇、PEG和甘油;二醇酯选自有机酸的甘油酯和丙二醇酯或其混合物。在本发明的一个方面,二醇选自丙二醇、PEG-400、甘油或其混合物。在本发明的一个方面,所述有机酸具有两个或三个碳原子。

[0021] 在本发明的一个实施方案中,二醇酯包括甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯或其混合物。

[0022] 在本发明的一个实施方案中,所述水溶性表面活性剂选自VitE-TPGS、泊洛沙姆、吐温20、吐温80、司盘20及其组合。在本发明的一个方面,所述表面活性剂为VitE-TPGS。在本发明的一个方面,所述表面活性剂为泊洛沙姆。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为泊洛沙姆与吐温20。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为泊洛沙姆与吐温80。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为泊洛沙姆与司盘20。在本发明的一个亚方面,所述泊洛沙姆为泊洛沙姆407。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为VitE-TPGS与吐温20。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为VitE-TPGS与吐温80。在本发明的另一个方面,所述表面活性剂为VitE-TPGS与司盘20。

[0023] 在本发明的一个实施方案中,所述水溶性表面活性剂按所述组合物的重量计以约0.1%至15.0%的量存在。在本发明的一个方面,所述水溶性表面活性剂按所述组合物的重量计以2.5%至10%的量存在。适当的水溶性表面活性剂为VitE-TPGS。另一种适当的水溶

性表面活性剂为泊洛沙姆407。

[0024] 在本发明的一个实施方案中,所述CGRP受体拮抗剂按所述组合物的重量计以约0.01%至3.0%的量存在。在本发明的一个方面,所述CGRP受体拮抗剂按所述组合物的重量计以0.25%至2.0%的量存在。作为本发明的实例,所述CGRP受体拮抗剂为(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物或其盐。

[0025] 在本发明的一个实施方案中,所述载体的体积小于5mL。

[0026] 在本发明的一个实施方案中,包含一种或多种药用赋形剂,其选自防成核聚合物、抗氧化剂(诸如抗坏血酸)、螯合剂(诸如乙二胺四乙酸(EDTA))、酸化剂、氯化钠、着色剂(诸如水溶性和有机可溶性染料)、甜味剂、矫味剂或其混合物。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,所述防成核聚合物选自聚维酮和Kollidone-VA64。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,所述酸化剂选自柠檬酸、苹果酸、乳酸、柠檬酸钠及其组合。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,所述矫味剂选自薄荷、欧薄荷、浆果、樱桃、薄荷醇和氯化钠矫味剂及其组合。

[0030] 在本发明的一个实施方案中,所述甜味剂选自糖、三氯蔗糖、阿司帕坦、乙酰舒泛、纽甜及其组合。在本发明的一个方面,所述甜味剂选自三氯蔗糖、阿司帕坦、乙酰舒泛、纽甜及其组合。在本发明的一个亚方面,所述甜味剂为三氯蔗糖。

[0031] 本发明的实例为液体药物组合物,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺、丙二醇、PEG-400、水、VitE-TPGS、聚维酮、三氯蔗糖、薄荷醇和欧薄荷矫味剂。本发明的另一个实例为液体药物组合物,其包含(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺、丙二醇、PEG-400、水、VitE-TPGS、聚维酮、三氯蔗糖、薄荷醇、欧薄荷或薄荷矫味剂、酸化剂和氯化钠。

[0032] 本发明的液体药物组合物在室温是稳定的。具体地,所述液体药物组合物在室温即在约25℃(±2℃)至40℃(±2℃)的范围内具有良好的物理和化学稳定性。

[0033] 本发明的液体药物组合物在室温具有低的粘度(~0.065Pa.s)。理想的是,使液体药物组合物具有低的粘度,其可快速离开容器。在本发明的一个实施方案中,所述液体药物组合物在1-10秒内离开容器。在本发明的一个方面,所述液体药物组合物在1-5秒内离开容器。

[0034] 本发明的液体药物组合物所包含的赋形剂的水平适于每天施用且适于按需允许单一重复给药。

[0035] 本发明的液体药物组合物适于装填到多剂量或单位剂量包装中而不产生脱色或降解。

[0036] 本发明包括制备(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物的液体药物组合物的方法,其包括以下步骤:

[0037] (i) 在室温或在较高的温度(约40℃)将水溶性表面活性剂溶解在亲水性载体中直

到通过连续搅拌形成均匀的溶液；

[0038] (ii) 将额外的赋形剂诸如矫味剂溶解在来自步骤(i)的溶液中；

[0039] (iii) 将水溶性赋形剂(诸如防成核聚合物、甜味剂、矫味剂)溶解在水中；

[0040] (iv) 通过连续搅拌使来自步骤(iii)的溶液与步骤(ii)的溶液混合；

[0041] (v) 在室温或40℃通过连续搅拌将(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[b]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-b]吡啶]-3-甲酰胺三水合物溶解在步骤(iv)的溶液中直到形成均匀的溶液；

[0042] (vi) 将一种或多种赋形剂溶解在来自步骤(v)的溶液中。

[0043] 本发明的液体药物组合物可用于治疗性或预防性处置与CGRP功能化相关的病症。这样的病症包括：偏头痛和丛集性头痛；慢性紧张型头痛；慢性疼痛；神经源性炎症和炎性疼痛；眼部疼痛；牙痛；非胰岛素依赖性糖尿病；血管病症；炎症；关节炎；支气管高反应性；哮喘；休克；败血病；鸦片戒断综合征；吗啡耐受；男性和女性中的热潮红；变应性皮炎；银屑病；脑炎、脑外伤、局部缺血、中风、癫痫和神经变性疾病；皮肤疾病；神经性皮肤发红、皮肤发红和红斑；耳鸣；肥胖；炎性肠病；肠易激综合征；和膀胱炎。在本发明的一个方面，本发明的液体药物组合物可用于急性处置或预防性处置头痛，包括偏头痛和丛集性头痛。

[0044] 以下实施例出于示例说明本发明的目的而给出且不应该被理解为限制本发明的范围。

[0045] 实施例1

[0046] 具有(S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[B]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-B]吡啶]-3-甲酰胺三水合物(化合物I)的口服液体制剂

[0047]

成分	A	B	C	D	E	F	G
	50mg/4g 或/3.7mL	25mg/4g 或/3.7mL	50mg/4g 或/3.7mL	50mg/3g 或/2.78mL	50mg/3.24g 或/3mL	50mg/3.24g 或/3mL	50mg/3.24g 或/3mL
化合物 I	1.38	0.69	1.38	1.83	1.694	1.694	1.694
PEG 400 (USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.61	33.96	33.72	33.27	33.406	39.256	34.256
丙二醇 (USP, EP)	33.61	33.96	33.5	33.5	33.5	36	31
VitE-TPGS (NF)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	0.00	10.00
PVP (USP, EP)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
水(USP)	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
三氯蔗糖	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.50	0.50
酸化剂						0.50	0.50
氯化钠						0.50	0.50
矫味剂	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.50	0.50
薄荷醇						0.05	0.05
总计(g)	100.00	100.01	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
总计(mL)	92.59	92.60	92.59	92.59	92.59	92.59	92.59

[0048] 如上提供的口服液体制剂如下制备：

[0049] 1) 在玻璃瓶中将VitE-TPGS(形式为<4mm的小片)加到丙二醇中并将混合物温热至约40℃(使用搅拌棒及磁力搅拌器/加热器)。

- [0050] 2) 搅拌直到VitE-TPGS完全溶解并得到澄清溶液(～<1h)。
- [0051] 3) 停止加热。
- [0052] 4) 将PEG-400加到“VitE-TPGS-丙二醇”溶液中并搅拌混合物(溶液将略微浑浊)(～5min)。
- [0053] 5) 将额外的赋形剂诸如薄荷醇溶解在来自步骤(4)的溶液中。
- [0054] 6) 在烧杯中将PVP加到“水”中并搅拌溶解(～<30min)。
- [0055] 7) 加入甜味剂、盐、酸化剂并搅拌溶解(～10min)。
- [0056] 8) 将“PVP-甜味剂-盐-酸化剂溶液”加到“VitE-TPGS-PG-PEG-400溶液”中并搅拌混合(～<10min)。
- [0057] 9) 将化合物I加到上述溶液(步骤8)中并搅拌溶解(将溶液温热至约～40℃以较快溶解)(～10min)。溶液应该是澄清的。
- [0058] 10) 加入矫味剂并搅拌混合(～5min)。

[0059] 实施例2

[0060] (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[B]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-B]吡啶]-3-甲酰胺三水合物(化合物I)口服液体剂在狗中的药物代谢动力学

[0061] 为了评价溶液体积对暴露的作用,在狗中测试了两种制剂;每种溶液具有相同剂量的化合物I,但是溶液体积是不同的。经由注射器将口服溶液制剂递送至狗的咽喉后部(以刺激吞咽小体积的液体溶液)。没有用口服溶液制剂进行淋洗。对于溶液,使用0.75mL的高药物浓度溶液及1.5mL的低药物浓度溶液。对于PEG参比溶液,给予10mg剂量/20mL媒介物,随后给予15mL水。

[0062] 来自禁食的用五肽胃泌素预处理的比格犬中的低体积口服PVE溶液的化合物I在狗中的PK

给药制剂	n	剂量(mg)	AUC <sub>0-24hr</sub> (μM*hr)	nAUC <sub>0-24hr</sub> (μM*hr)	C <sub>max</sub> (μM)	AUC <sub>0-2hr</sub> (μM*hr)	C <sub>2h</sub> (μM)	T <sub>max</sub> *(hr)
高浓度口服溶液	6	9.33	0.685±0.044	0.073±0.004	0.454±0.025	0.479±0.03	0.119±0.012	0.5
低浓度口服溶液	6	10	0.878±0.146	0.087±0.014	0.520±0.036	0.580±0.069	0.154±0.035	0.5(0.5-1)
PEG 400 溶液**	6	10	0.534±0.068	0.053±0.006	0.263±0.042	0.364±0.054	0.115±0.013	0.5(0.5-1)
*对于 T <sub>max</sub> , 提供中位值, **来自不同狗的数据								

[0064] 在狗中,两种口服溶液与先前得到的PEG 400溶液数据相比都具有略微较好的暴露。

[0065] 口服溶液

[0066]	成分	高浓度口服溶液	低浓度口服溶液
--------	----	---------	---------



[0067]

	13.34mg/mL	6.67mg/mL
	%W/W	%W/W
化合物 I	1.356	0.678
PEG 400(USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.772	34.111
丙二醇(USP, EP)	33.772	34.111
VitE-TPGS(NF)	10.000	10.000
PVP(USP, EP)	1.000	1.000
三氯蔗糖	0.100	0.100
水	20.000	20.000
总体(g)	100.000	100.000

[0068] PEG 400溶液:PEG 400/Orasweet/水70%/15%/15% (给予10mg剂量

[0069] /20mL媒介物,随后给予15mL水)。PEG 400溶液由于PEG 400的量是高的而不适于长期使用。其仅适合在早期临床研究中作为单一剂量。

[0070] 实施例3

[0071] (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[B]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-B]吡啶]-3-甲酰胺三水合物(化合物I)在稀释后在人工唾液中的析出

[0072] 将化合物I口服液体制剂的样品用pH为6.2的人工唾液以1:1或1:4的比例稀释。人工唾液包含:KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (12mM)、NaCl (40mM)、CaCl<sub>2</sub> (1.5mM) 和NaOH至pH 6.2 (参考:Ritschel and Thomson, Methods and findings in Experimental and Clinical Pharmacology, %, 511-525, 1983)。使用400RPM的磁力搅拌。在不同时间点采集样品以确定稀释后的潜在析出动力学。在5分钟时间点使用0.45μm滤器进行离心过滤,且在更长的时间点使用1μm过滤和超速离心 (80kRPM, 25°C, 15分钟, 9/9加速/减速)。将样品用50/50ACN/水稀释以试图与分析用标准浓度 (0.1mg/mL) 匹配并用HPLC进行分析。所使用的LC条件如下: 65%0.1%H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/35%CAN等度法, Chromolith SpeedROD RP-18e 50×4.6mm柱, UV在210nm, 40°C柱温, 3mL/min流速, 及10μL注射体积。

[0073] 析出总结:制剂A(描述在实施例1中)在用pH为6.2的唾液以1:1和1:4稀释后的药物浓度

[0074]

稀释度	制剂	药物浓度 (mg/mL)	时间 (分钟)	mg/mL	分离技术	%释放
1:1	A	12.5	5	4.91379	0.45μm 注射器过滤	79%
			30	5.41665	0.45μm 注射器过滤	87%
			120	5.50393	0.45μm 注射器过滤	88%
1:4	A	12.5	5	2.42852	0.45μm 注射器过滤	97%

[0075]

			30	2.43728	0.45μm 注射器过滤	97%
			120	0.54545	0.45μm 注射器过滤	22%

[0076] 当将溶液A以1:1稀释时,化合物I没有析出,且浓度保持在预期水平(几乎为原始浓度的一半)。

[0077] 当将溶液A以1:4稀释时,药物浓度保持在预期水平(约为原始浓度的1/5)约30分钟,然后开始缓慢析出。

[0078] 这些结果表明溶液A当在口中被唾液稀释后对析出具有抗性。

[0079] 实施例4

[0080] (S)-N-((3S,5S,6R)-6-甲基-2-氧代-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-基)-2'-氧代-1',2',5,7-四氢螺[环戊并[B]吡啶-6,3'-吡咯并[2,3-B]吡啶]-3-甲酰胺三水合物(化合物I)口服液体制剂的粘度

[0081] 为了测量粘度,使用带有TRIOS软件的TA Instruments ARES G2应变控制流变仪。由于样品的粘度是低的而使用双壁结构。所有液体都表现为在 $5-20\text{s}^{-1}$ 之间的牛顿流体。所选择的等温保持时间为5分钟,认为其达到平衡。

[0082] 如下所示,所测试的三种制剂都显示出低粘度( $<0.065$ )。

成分	A	BJ	CJ
	50mg/4g 或/3.7mL		
	%W/W	%W/W	%W/W
乙醇		5.00	
PEG 400(USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.61	31.11	36.11
丙二醇	33.61	31.11	36.11
[0083] VitE-TPGS(NF)	10.00	10.00	5.00
PVP(USP, EP)	1.00	1.00	1.00
化合物 I	1.38	1.38	1.38
三氯蔗糖	0.10	0.10	0.10
矫味剂	0.30	0.30	0.30
水	20.00	20.00	20.00
总计	100	100	100

[0084] 液体制剂在 $25^{\circ}\text{C}$ 和 $10^{\circ}\text{C}$ 的粘度

样品	粘度( $\eta$ , Pa.s)	
	$25^{\circ}\text{C}$	$10^{\circ}\text{C}$
A 安慰剂	0.065	0.143
[0085] A	N/D*	N/D*
BJ	0.053	0.114
BJ 安慰剂	0.05	0.108
CJ	0.03	0.062
CJ 安慰剂	0.041	0.088

[0086] \*该值应该与安慰剂的粘度相似。