



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104203221 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201380015235. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 03. 15

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 38/26 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 3/04 (2006. 01)

12160742. 8 2012. 03. 22 EP

A61P 3/10 (2006. 01)

13153422. 4 2013. 01. 31 EP

61/748844 2013. 01. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/055363 2013. 03. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/139695 EN 2013. 09. 26

(71) 申请人 诺和诺德 A/S (股份有限公司)

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 T. 维赫姆森

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 杜艳玲 彭昶

权利要求书1页 说明书53页

序列表2页

(54) 发明名称

包含递送剂的组合物及其制备

(57) 摘要

本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒剂和药物组合物以及它们的制备方法及其在医药中的用途,所述颗粒剂和药物组合物通过在制粒前混合N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂超过5分钟获得。

1. 颗粒剂,其包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂,其中所述颗粒剂通过在制粒前混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟,例如至少 10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 分钟获得。

2. 根据权利要求 1 的颗粒剂,其中所述润滑剂的量是所述颗粒剂的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。

3. 根据前述权利要求任一项的颗粒剂,其中所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐是 SNAC。

4. 药物组合物,其包含如前述权利要求任一项所定义的所述颗粒剂。

5. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含药物活性成分,例如 GLP-1 肽。

6. 根据权利要求 4 的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽包含白蛋白结合部分。

7. 根据权利要求 4 的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽是 N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37)。

8. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述组合物包含已通过碾压制造的颗粒剂。

9. 生产颗粒剂的方法,所述颗粒剂包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂,例如硬脂酸镁,其中所述方法包含步骤:

a) 混合 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟,和

b) 任选地碾压步骤 a 的混合物。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间为至少 20 分钟,例如至少 30 分钟,至少 40 分钟或至少 50 分钟。

11. 根据实施方案 9 或 10 的方法,其中所述润滑剂的量是所述组合物的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。

12. 颗粒剂,其通过如权利要求 9-11 任一项中所定义的方法获得。

13. 药物组合物,其通过如权利要求 9-11 任一项中所定义的方法获得。

14. 根据前述权利要求任一项的药物组合物,其中所述组合物以固体剂型的形式,例如片剂、胶囊剂或囊剂。

15. 如权利要求 1-8 或 14 任一项所定义的组合或如权利要求 13 所定义的颗粒剂,用于在医药中使用,例如用于糖尿病或肥胖的治疗,其中所述组合物或所述颗粒剂任选地口服施用。

包含递送剂的组合物及其制备

[0001] 本发明涉及包含递送剂的组合物,以及它们的制备方法及其在医药中的用途。

技术背景

[0002] 包含蛋白和肽的药物制剂可以从例如颗粒剂(其被压缩成片剂),或从颗粒剂和一种或多种赋形剂的掺合物(其被压缩成片剂)制造。制粒过程可以作为干法制粒过程进行,其中从包含赋形剂的掺合物或从包含药物活性成分和一种或多种赋形剂的掺合物形成颗粒剂。可通过在碾压机将掺合物压实成带随后将带碾磨进行干法制粒。还可以通过将掺合物压缩成片剂(即预压片(slugging))随后将片剂碾磨进行干法制粒过程。

[0003] 在干法制粒过程中,材料对用于干法制粒的碾压机的辊子或用于形成颗粒剂/片剂的压片机的冲模和冲头的粘附可以阻止适当的加工,导致不可接受的产品质量,即颗粒剂质量或片剂质量,或导致不可接受的低过程产率,或导致根本无加工性。为了防止这种粘附,经常将一种或多种润滑剂添加到掺合物。润滑剂可以包括硬脂酸镁、硬脂酸、滑石等。众所周知,用于干法制粒的掺合物的润滑是最终压成的片剂的机械强度降低和崩解时间延长的主要原因。类似地,众所周知用于压片的掺合物的润滑降低片剂的机械强度,延长片剂的崩解时间,延长药物活性成分从片剂中的释放并增加片剂的脆碎度。这种现象被称为过度润滑。

[0004] 过度润滑是由一种或多种润滑油的高浓度,或由一种或多种润滑剂与用于干法制粒或压片的掺合物的其余成分的长混合时间而引起的。过度润滑可由用于制造片剂的粉剂和/或颗粒剂周围疏水层形成引起,导致如更慢的溶解和/或更差的润湿和/或降低的结合特性。因此,必须小心地控制一种或多种润滑剂的混合时间并保持在最低限度,同时保持一种或多种润滑剂的浓度尽可能地低,以防止过度润滑的不良影响。

[0005] 概要

在一些实施方案中,本发明涉及包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒剂,其中通过在制粒之前混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟获得组合物。

[0006] 在一些实施方案中,本发明涉及生产药物组合物的方法,所述药物组合物包含颗粒剂,所述颗粒剂包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂(如硬脂酸镁),其中所述方法包含步骤:a)混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟;和 b)任选地碾压(roller compacting)步骤 a 的混合物。

[0007] 在一些实施方案中,本发明涉及通过如本文所述的方法获得的药物组合物。在一些实施方案中,本发明涉及通过如本文所述的方法获得的颗粒剂。

[0008] 在一些实施方案中,本发明涉及用于医药,例如用于治疗糖尿病或肥胖的如本文所述的组合物或颗粒剂。在一些实施方案中,本发明涉及用于治疗糖尿病或肥胖的方法,包括施用本文所定义的组合物或颗粒剂。

[0009] 描述

在一些实施方案中,本发明涉及从颗粒剂和赋形剂的掺合物制备的片剂。在一些实施

方案中,术语“颗粒剂”指聚集成更大颗粒的颗粒。在一些实施方案中,通过使小颗粒聚集成大团块形成“颗粒剂”。在一些实施方案中,术语“颗粒物”指几种颗粒剂,例如两种或更多种颗粒剂。使用高浓度(即 2-5%(w/w))的润滑剂硬脂酸镁通过碾压制备颗粒剂,所述颗粒剂包含促进药物吸收的物质。本发明人惊奇地发现用于干法制粒过程的颗粒剂的润滑剂/赋形剂掺合物的混合时间没有降低片剂的机械强度,延长片剂的崩解时间或增加片剂脆碎度方面的不利影响。与通常所知相反,看到了用于颗粒剂的润滑剂/赋形剂掺合物的混合时间对片剂的药学技术性质的无或甚至有益的影响,即获得了最终片剂的未改变的或更高的抗碎强度和未改变的或更低的脆碎度。

[0010] 类似地,该颗粒剂的大小和制粒的程度令人惊奇地不受用于颗粒剂的润滑剂/赋形剂掺合物的混合时间变化的影响。

[0011] 因此,在一些实施方案中,本发明提供了更大的时间窗口,其中用于颗粒剂的润滑剂/赋形剂掺合物的混合步骤可以在片剂制造中进行,对于片剂性质,例如机械强度和/或脆碎度没有不利影响。

[0012] 药物组合物

在一些实施方案中,本发明涉及包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒剂,其中通过在制粒之前混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟获得组合物。在一些实施方案中,本发明涉及包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂的药物组合物,其中通过混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟获得组合物。

[0013] 在一些实施方案中,所述混合的持续时间是至少 6 分钟,例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟。在一些实施方案中,所述混合的持续时间是至少 30 分钟或至少 40 分钟,例如至少 50 分钟。在一些实施方案中,所述混合的持续时间是不少于 12 小时,例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。

[0014] 在一些实施方案中,润滑剂的量是所述组合物的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。在一些实施方案中,所述润滑剂的量是所述组合物的不超过 10 % (w/w),例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0015] 在一些实施方案中,所述组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物包含填充剂,例如微晶纤维素。在一些实施方案中,所述组合物包含粘合剂,例如聚维酮。如本文所用术语“组合物”指药物组合物。

[0016] 在一些实施方案中,所述组合物包含已通过干法制粒制造的颗粒剂。在一些实施方案中,所述组合物包含已通过碾压制造的颗粒剂。在一些实施方案中,来自碾压过程的模制品粉碎成颗粒剂。

[0017] 在一些实施方案中,所述组合物以固体剂型的形式。在一些实施方案中,所述组合物以片剂的形式。在一些实施方案中,所述组合物以胶囊剂的形式。在一些实施方案中,所述组合物以囊剂(sachet)的形式。

[0018] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含至少一种药学可接受的赋形剂。如本文所用术语“赋形剂”宽泛地指除了一种或多种活性治疗成分之外的任何组分。赋形剂可以是惰性物质,是惰性的,即它本身基本上不具有任何治疗和/或预防效果。赋

形剂可以用于各种目的,例如作为递送剂、吸收促进剂、媒介物、填充剂(也称为稀释剂)、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、结晶阻滞剂、酸化剂、碱化剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、络合剂、表面活性剂、乳化剂和 / 或增溶剂、甜味剂、湿润剂、稳定剂、着色剂、调味剂,和 / 或改善施用和 / 或活性物质的吸收。本领域技术人员可以通过常规实验关于固体口服剂型的特定所需性质选择一种或多种上述赋形剂并无任何过度负担。所用的每种赋形剂的量可以在本领域常规范围内变化。可用于配制口服剂型的技术和赋形剂描述于 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, Rowe 等, Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); 和 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 21th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)。

[0019] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含填充剂,例如乳糖(例如喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose®、各种等级的 Pharmatose®、Microtose® 或 Fast-FloC®)、微晶纤维素(各种等级的 Avicel®、Elcema®、Vivacel®、Ming Tai® 或 Solka-Floc®)、其它纤维素衍生物、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、糊精、葡聚糖、麦芽糖糊精、葡萄糖、果糖、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、糖、淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和水稻淀粉)、磷酸钙(例如碱性磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二钙水合物)、硫酸钙、碳酸钙或藻酸钠。在一些实施方案中所述填充剂是微晶纤维素,例如 Avicel PH 101。

[0020] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含粘合剂,例如乳糖(例如喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose®、各种等级的 Pharmatose®、Microtose® 或 Fast-FloC®)、微晶纤维素(各种等级的 Avicel®、Elcema®、Vivacel®、Ming Tai® 或 Solka-Floc®)、羟丙基纤维素、L-羟丙基纤维素(低取代的)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(例如纤维素E、F和K, Shin-Etsu, Ltd的 Metolose SH, 诸如,例如,4,000 cps 级的 Methocel E 和 Metolose 60 SH、4,000 cps 级的 Methocel F 和 Metolose 65 SH、4,000、15000 和 100000 cps 级的 Methocel K ; 和 4,000、15000、39000 和 100000 级的 Metolose 90 SH)、甲基纤维素聚合物(诸如,例如, Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M)、羟乙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、其它纤维素衍生物、蔗糖、糊精、麦芽糖糊精、淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和水稻淀粉)、乳酸钙、碳酸钙、阿拉伯胶、藻酸钠、琼脂、角叉菜胶、明胶、瓜尔豆胶、果胶、PEG 或聚维酮。在一些实施方案中所述粘合剂是聚维酮,例如聚维酮 K 90。

[0021] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含崩解剂,例如藻酸、藻酸盐、微晶纤维素、羟丙基纤维素、其他纤维素衍生物、联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾 (Polacrillin Potassium)、羟基乙酸淀粉钠、淀粉、预胶化淀粉或羧甲基淀粉(例如 Primogel® 和 Explotab®)。

[0022] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含润滑剂,例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙或其它金属硬脂酸盐、滑石、蜡、甘油酯、轻矿物油、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇、烷基硫酸盐或苯甲酸钠。在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含润滑剂,例如硅酸镁、滑石或胶态二氧化硅。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0023] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂包含一种或多种选自下列的赋形剂:结晶阻滞剂,如聚维酮等;增溶剂(也称为表面活性剂),如阴离子表面活性剂(如普朗尼克或聚维酮),阳离子表面活性剂,非离子表面活性剂,和/或两性离子表面活性剂;着色剂,包括染料和颜料,如氧化铁红或黄、二氧化钛和/或滑石;和/或 pH 调节剂,如柠檬酸、酒石酸、富马酸、柠檬酸钠、磷酸二钙和/或磷酸氢二钠。

[0024] 在一些实施方案中,所述组合物包含一种或多种药学可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物包含填充剂和/或粘合剂。在一些实施方案中,所述填充剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,所述粘合剂是聚维酮。在一些实施方案中,所述组合物包含润滑剂。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0025] 在一些实施方案中,所述组合物包含至少 60 % (w/w) 递送剂,少于 10 % (w/w) 粘合剂,5-40 % (w/w) 填充剂,和少于 10 % (w/w) 润滑剂。

[0026] 在一些实施方案中,所述组合物包含至少 60 % (w/w),例如 65-75 % (w/w)、60-80 % (w/w) 或 50-90 % (w/w) 递送剂。在一些实施方案中,所述组合物包含至少 70% (w/w),例如 70-80 % (w/w) 递送剂。

[0027] 在一些实施方案中,所述组合物包含 0.1-10 % (w/w),例如 0.2-4 % (w/w) 或 0.5-3 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述组合物包含 1.5-2.5 % (w/w),例如 1.7-2.3 % (w/w)、1.8-2.2 % (w/w) 或 1.9-2.1 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述组合物包含 1 % (w/w) 或 2 % (w/w) 粘合剂。

[0028] 在一些实施方案中,所述组合物包含 5-40 % (w/w),例如 10-30 % (w/w) 或 5-25 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,所述组合物包含 10-25 % (w/w),例如 17-23 % (w/w)、18-22 % (w/w) 或 19-21 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,所述组合物包含 10.9 % (w/w) 或 18 % (w/w) 填充剂,或包含 19.5 % (w/w) 或 20.5 % (w/w) 填充剂。

[0029] 在一些实施方案中,所述组合物包含 0.1-10 % (w/w) 或 0.5-5 % (w/w),例如 1-3.5 % (w/w) 或 1 % (w/w) 润滑剂。在一些实施方案中,所述组合物包含 1.5-3 % (w/w),例如 2.1-2.7 % (w/w)、2.2-2.6 % (w/w) 或 2.3-2.5 % (w/w) 润滑剂。

[0030] 更进一步地,本发明的组合物或颗粒剂可以如促胰岛素化化合物的口服制剂领域已知的进行配制。

[0031] 在一些实施方案中,本发明涉及包含第一和第二类型的颗粒剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物进一步包含粒外润滑剂,如硬脂酸镁。

[0032] 在一些实施方案中,本发明涉及第一颗粒剂,其包含至少 75 % (w/w) 递送剂,少于 10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于 20% 填充剂以及无 GLP-1 肽。在一些实施方案中,本发明涉及第一颗粒剂,其包含至少 80 % (w/w) 递送剂,少于 10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于 20% 填充剂以及无 GLP-1 肽。在一些实施方案中,所述第一颗粒剂包含 75-90 % (w/w),例如 78-88 % (w/w)、80-86 % (w/w) 或 82-84 % (w/w) 递送剂。在一些实施方案中,所述第一颗粒剂包含少于 10 % (w/w),例如 1-3 % (w/w)、1.5-2.5 % (w/w) 或 1.9-2.3 % (w/w) 润滑剂。在一些实施方案中,所述第一颗粒剂包含少于 20 % (w/w),例如 10-20 % (w/w)、12-18 % (w/w) 或 14-17 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,第一颗粒剂不包含 GLP-1 肽。在一些实施方案中,第一颗粒剂包含至少 80 % (w/w) 递送剂,少于 10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于 20% 填充剂。

[0033] 在一些实施方案中,本发明涉及第二颗粒剂,其包含 GLP-1 肽,至少 15 % (w/w) 填充剂和少于 40 % (w/w) 粘合剂并且无 NAC 的盐。在一些实施方案中,所述第二颗粒剂包含至少 1 % (w/w),例如 1-70 % (w/w)、2-40 % (w/w) 或 4-30 % (w/w) GLP-1 肽。在一些实施方案中,所述第二颗粒剂包含至少 20 % (w/w),例如 40-80 % (w/w) 或 50-75 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,所述第二颗粒剂包含少于 30 % (w/w),例如 5-30 % (w/w)、10-28 % (w/w) 或 15-25 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述第二颗粒剂不包含 NAC 的盐。在一些实施方案中,所述颗粒剂包含 GLP-1 肽,至少 15 % (w/w) 填充剂和少于 40 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述颗粒剂包含至少 60 % (w/w) 填充剂和少于 40 % (w/w) 粘合剂。所述组合物或颗粒可以以几种剂型施用,例如片剂,胶囊剂如硬胶囊剂,囊剂或粉剂。所述组合物或颗粒剂可以进一步在药物载体或药物递送系统中混合,例如,为了提高稳定性和 / 或溶解性或进一步改善生物利用度。在一些实施方案中,所述组合物以固体剂型的形式。在一些实施方案中,固体剂型是片剂。在一些实施方案中,所述组合物以胶囊剂的形式。在一些实施方案中,所述组合物以囊剂(sachet)的形式。

[0034] 在一些实施方案中,片剂的重量在 150 mg-1000 mg 的范围,例如在 300-600 mg 或 350-450 mg 的范围。

[0035] 药物组合物的制备方法

本发明的组合物可以如本领域已知制备。在一些实施方案中,所述组合物或颗粒剂可以如本文实施例所述制备。在一些实施方案中,所述组合物可以在压成片剂之前制粒。在一些实施方案中,本发明的颗粒剂通过干法制粒,例如通过碾压挤压制造。在一些实施方案中,来自碾压过程的模制品粉碎成颗粒剂。所述组合物可包含一种或多种颗粒内部分和颗粒外部分,其中颗粒内部分已被制粒,并且其中所述颗粒外部分已在制粒后加入。第一颗粒内部分可以包含 GLP-1 肽和一种或多种赋形剂,并且第二颗粒内部分可以包含递送剂和任选地一种或多种赋形剂。第一颗粒内部分可以包含 GLP-1 肽、填充剂和 / 或粘合剂并且第二颗粒内部分可以包含递送剂、润滑剂和 / 或填充剂。在一些实施方案中,第一颗粒内部分包含 GLP-1 激动剂(即, GLP-1 肽),微晶纤维素和 / 或聚维酮并且第二颗粒内部分包含递送剂、硬脂酸镁和 / 或微晶纤维素。颗粒外部分可以包含润滑剂。在一些实施方案中,所述颗粒外部分包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,所述填充剂和 / 或粘合剂是填充剂或和填充剂和粘合剂。

[0036] 为了制备压片材料的干燥掺合物,称量多种组分,任选地除去结块(delumped) 然后组合。可以进行组分的混合,直至获得均匀的掺合物。

[0037] 如果在压片材料中使用颗粒剂,则可以以本领域技术人员已知的方式生产颗粒剂,例如通过干法制粒技术,其中药物活性剂和 / 或递送剂与赋形剂一起被压缩,以形成相对大的模制品,例如块或带,其通过研磨粉碎,并且磨碎物用作压片材料以在后来压制成片剂。用于干法制粒的合适的设备包括但不限于,来自 Gerteis 的碾压设备,如 Gerteis MINI-PACTOR。

[0038] 为了将压片材料压缩为固体口服剂型,例如片剂,可使用压片机。在压片中,将压片材料填充(例如,强制填料或重力填料)到模腔中。然后用压力通过冲头压缩压片材料。随后,所得的压实物或片剂从压片机中弹出。上述压实过程在本文随后称为“压实过程”。合适的压片机包括但不限于旋转式压片机和偏心压片机。压片机的实例包括,但不限于, Fette

102i (Fette GmbH)、Korsch XL100、Korsch PH 106 旋转压片机(Korsch AG, 德国)、Korsch EK-0 偏心压片机(Korsch AG, 德国)和 Manesty F-Press (Manesty Machines Ltd., 英国)。

[0039] 在一些实施方案中,片剂的制备方法包括:i) 包含 GLP-1 激动剂(即 GLP-1 肽)、填充剂和粘合剂的混合物的干法制粒;ii) 包含递送剂、润滑剂和/或填充剂的混合物的干法制粒;iii) 颗粒剂与润滑剂的混合,以及然后 iv) 将掺合物压成片剂。

[0040] 在一些实施方案中,本发明涉及生产药物组合物的方法,所述药物组合物包含颗粒剂,所述颗粒剂包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂(如硬脂酸镁),其中所述方法包含步骤:a) 混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟;和 b) 任选地碾压步骤 a 的混合物。在一些实施方案中,本发明涉及生产药物组合物的方法,所述药物组合物包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂(如硬脂酸镁),其中所述方法包含步骤:a) 混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟;和 b) 任选地碾压步骤 a 的混合物。在一些实施方案中,步骤 a 中的混合至少 6 分钟,例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟。在一些实施方案中,步骤 a 中的混合至少 10 分钟,或至少 20 分钟。在一些实施方案中,步骤 a 中的混合是至少 30 分钟或至少 40 分钟,例如至少 50 分钟。在一些实施方案中,步骤 a 中的混合在 6 分钟-12 小时的范围,例如 10 分钟-10 小时或 15 分钟-8 小时。在一些实施方案中,步骤 a 中所述混合的持续时间是不超过 12 小时,例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。在一些实施方案中,润滑剂的量是所述组合物的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。在一些实施方案中,所述润滑剂的量是所述组合物的不超过 10 % (w/w),例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。

[0041] 在一些实施方案中,本发明涉及通过如本文所述的方法获得的组合物或颗粒剂。

[0042] 在一些实施方案中,通过碾压进行干燥制粒。

[0043] 在一些实施方案中,术语“片剂的抗压碎性”具有欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版第 2.9.8 节定义的含义;抗压碎性尤其可以以牛顿(N)或千磅(kP)(1 kP 等于 9.807 N)使用 20 N/s 的颚速度(jaw speed)进行测量。

[0044] 在一些实施方案中,术语“脆碎度”具有欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版第 2.9.7 节定义的含义。

[0045] 在一些实施方案中,术语“颗粒大小”指在 3 巴的分散压力和 0.05-8%范围内的减光,使用通用增强的灵敏度(三重逼近)和 1.65 的折射率,在 Malvern Mastersizer 2000 Scirocco 2000 (干式)中,如通过激光衍射法所确定的等效球体直径的体积分布。

[0046] 在一些实施方案中,术语“崩解时间”具有欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版第 2.9.1 节定义的含义,并且用于崩解测试的液体介质是如欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版定义的水-R (water-R)。

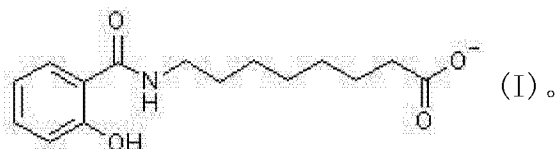
[0047] 在一些实施方案中,术语“压缩力”指如通过使用应变计将力转换成电信号的负荷容器传感器所确定的,当压缩材料成片剂时,上下冲头之间所施加的力;所述压缩力尤其可以以牛顿(N)或千磅(kP)(1 kP 等于 9.807 N)来测量。

[0048] 在一些实施方案中,术语“碾压力”指当将材料压实成压缩材料的连续条时,如将液压压力转换成电信号的压力传感器所确定的碾压机的辊之间施加的力;所述碾压力可以

以千牛(kN)或以每辊宽千牛(kN/cm)来测量。

[0049] N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐

本发明中使用的递送剂是N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,所述递送剂是吸收促进剂。N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的结构式显示于式(I)。



[0050] 在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐是以辛酸形式和/或辛酸盐形式。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐包含一个单价阳离子、两个单价阳离子或一个二价阳离子。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐选自N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸的钠盐、钾盐和钙盐。

[0051] N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐可以使用例如W096/030036、W000/046182、W001/092206或W02008/028859中描述的方法制备。

[0052] N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐可以是结晶和/或无定形的。在一些实施方案中,递送剂包括无水物、一水合物、二水合物、三水合物、溶剂化物或N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的水合物的三分之一以及它们的组合。在一些实施方案中,所述递送剂是如W02007/121318中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐。N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐可以是其任何多形物。

[0053] 在一些实施方案中,所述递送剂是N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸钠(本文称为“SNAC”),也称为8-(水杨酰氨基)辛酸钠。

[0054] 在一些实施方案中,组合物中N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的量为0.6-3.5 mmol的范围。在一些实施方案中,组合物中N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的量为至少0.6 mmol,例如选自至少0.8 mmol或至少0.9 mmol。在一些实施方案中,组合物中N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的量至多为2.5 mmol。在一些实施方案中,组合物中N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的量为0.6-2.0 mmol。在一些实施方案中,组合物中N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐的量为1 mmol,例如1.08 mmol。

[0055] 在一些实施方案中,组合物中SNAC的量在100-1000 mg的范围。在一些实施方案中,组合物中SNAC的量为至少150 mg,或至少250mg。在一些实施方案中,组合物中SNAC的量为至多800 mg,例如至多700mg或至多600mg。在一些实施方案中,组合物中SNAC的量是300 mg。

[0056] 在一些实施方案中,组合物中GLP-1激动剂(即GLP-1肽)和递送剂之间的摩尔比少于10,例如少于5或少于1。在一些实施方案中,组合物中GLP-1激动剂(即GLP-1肽)和递送剂之间的摩尔比少于1/10,例如少于1/100或少于5/1000。

[0057] 药物活性剂

在一些实施方案中,本发明的组合物包含药物活性剂,例如肽或蛋白。在一些实施方案中,所述药物活性剂是GLP-1肽。在一些实施方案中,所述GLP-1肽称为GLP-1激动剂。

[0058] 如本文所用术语“GLP-1肽”指完全或部分活化人GLP-1受体的化合物。在一些实

施方案中,所述“GLP-1 肽”结合 GLP-1 受体,例如以亲和力常数 (K_D) 或以低于 $1\ \mu\text{M}$,例如低于 $100\ \text{nM}$ 的效价 (EC_{50}) 活化受体,如本领域已知方法所测量(参见例如 WO 98/08871),并展示促胰岛素活性,其中促胰岛素活性可以通过本领域技术人员已知的体内或体外测定进行测量。例如,所述 GLP-1 肽可以施用到具有增加的血糖的动物(例如,使用静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)获得,对于 IVGTT,本领域技术人员将能够确定合适的葡萄糖剂量和合适的血液采样方案,例如取决于动物的种类),并随时间测量血浆胰岛素浓度。

[0059] 在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽是 GLP-1 类似物,任选地包含一个取代基。如本文所用术语“类似物”指 GLP-1 肽(以下称为“肽”),指一种肽,其中所述肽的至少一个氨基酸残基已被取代成另一氨基酸残基和/或其中至少一个氨基酸残基已从所述肽缺失和/或其中至少一个氨基酸残基已添加至所述肽和/或其中所述肽的至少一个氨基酸残基已被修饰。这种氨基酸残基的添加或缺失可以在肽的 N-末端和/或肽的 C-末端发生。在一些实施方案中,使用简单的命名法来描述 GLP-1 肽,例如, [Aib8] GLP-1 (7-37) 表示 GLP-1 (7-37) 类似物,其中所述在第 8 位天然存在的 Ala 用 Aib 取代。在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽包含相比例如 GLP-1 (7-37) 已例如通过取代、缺失、插入和/或修饰改变的最多 12 个,例如最多 10、8 或 6 个氨基酸。在一些实施方案中,所述类似物相比例如 GLP-1 (7-37) 包含至多 10 个取代、缺失、添加和/或插入,例如至多 9 个取代、缺失、添加和/或插入,至多 8 个取代、缺失、添加和/或插入,至多 7 个取代、缺失、添加和/或插入,至多 6 个取代、缺失、添加和/或插入,至多 5 个取代、缺失、添加和/或插入,至多 4 个取代、缺失、添加和/或插入或至多 3 个取代、缺失、添加和/或插入。除非另有说明,所述 GLP-1 仅包含 L-氨基酸。

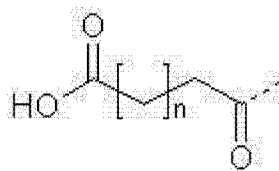
[0060] 在一些实施方案中,如本文所用术语“GLP-1 类似物”或“GLP-1 的类似物”指肽或化合物,其是人胰高血糖素样肽-1 的变体 (GLP-1 (7-37))。GLP-1 (7-37) 具有序列 HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1)。在一些实施方案中,术语“变体”指包含一个或多个氨基酸取代、缺失、添加和/或插入的化合物。

[0061] 在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽相对全长 GLP-1 (7-37) 展示与 GLP-1 (7-37) 至少 60%、65%、70%、80% 或 90% 的序列同一性。作为确定两种类似物之间序列同一性的方法的实例,比对两种肽 [Aib8]GLP-1 (7-37) 和 GLP-1 (7-37)。[Aib8]GLP-1 (7-37) 相对 GLP-1 (7-37) 的序列同一性通过比对相同残基的数目减去不同残基的数目除以 GLP-1 (7-37) 中残基的总数给出。因此,在所述实施例中,所述序列同一性是 $(31-1)/31$ 。

[0062] 在一些实施方案中,GLP-1 肽的 C-末端是酰胺。

[0063] 在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽是 GLP-1 (7-37) 或 GLP-1 (7-36) 酰胺。在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽是毒蜥外泌肽(exendin)-4,其序列为 HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2)。

[0064] 在一些实施方案中,所述 GLP-1 肽包含一个共价连接到肽的取代基。在一些实施方案中,所述取代基包含脂肪酸或脂肪二酸。在一些实施方案中,所述取代基包含 C16、C18 或 C20 脂肪酸。在一些实施方案中,所述取代基包含 C16、C18 或 C20 脂肪二酸。在一些实施方案中,所述取代基包含式(X)



(X), 其中 n 是至少 13, 例如 n 是 13、14、15、16、17、18 或 19。在

一些实施方案中, 所述取代基包含式(X), 其中 n 在 13-19 的范围, 例如在 13-17 的范围。在一些实施方案中所述取代基包含式(X), 其中 n 是 13、15 或 17。在一些实施方案中所述取代基包含式(X), 其中 n 是 13。在一些实施方案中所述取代基包含式(X), 其中 n 是 15。在一些实施方案中所述取代基包含式(X), 其中 n 是 17。在一些实施方案中, 所述取代基包含一个或多个 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(OEG), 例如两个 OEG。

[0065] 在一些实施方案中, 所述取代基是 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]。

[0066] 在一些实施方案中, 所述取代基是 [2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基]。

[0067] 在一些实施方案中, 所述 GLP-1 肽是塞马鲁肽(semaglutide), 也称为 N - ϵ 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37), 其可以如 WO2006/097537 实施例 4 中所述制备。

[0068] 在一些实施方案中, 所述组合物包含 GLP-1 肽或其药学可接受的盐、酰胺或酯。在一些实施方案中, 所述组合物包含 GLP-1 肽一种或多种药学可接受的反离子。

[0069] 在一些实施方案中, GLP-1 肽的剂量为 0.01 mg-100 mg 的范围。在一些实施方案中, 所述组合物包含 1-80 mg 或 5-60 mg 范围的 GLP-1 肽的量。在一些实施方案中, 所述组合物包含 5 mg, 例如 10 mg 或 60 mg 的 GLP-1 肽的量。

[0070] 在一些实施方案中, 所述组合物包含 0.05-25 μ mol 范围, 例如 0.5-20 μ mol 范围的 GLP-1 肽的量。

[0071] 在一些实施方案中, 所述 GLP-1 肽选自下列提及的一种或多种 GLP-1 肽:

WO93/19175, WO96/29342, WO98/08871, WO99/43707,

WO99/43706, WO99/43341, WO99/43708, WO2005/027978, WO2005/058954,

WO2005/058958, WO2006/005667, WO2006/037810, WO2006/037811, WO2006/097537,

WO2006/097538, WO2008/023050, WO2009/030738, WO2009/030771

和

WO2009/030774。

[0072] 在一些实施方案中, 所述 GLP-1 肽选自 N - ϵ 37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基十九烷酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)酰胺、 N - ϵ 26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基十九烷酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基[脱氨基 His7, Arg34]GLP-1-(7-37)、 N - ϵ 37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-羧

基-3-[{1-(19-羧基-十九烷酰基)哌啶-4-羰基}氨基]丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]
GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-羧基十七烷酰基)哌啶-4-基羰基氨基]3-羧基丙酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][,脱氨基 His7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-CF₃)28]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 26-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[4-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]丁酰基}[Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基}乙氧基)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({4-[(反式-19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε 26[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基[Aib8,Lys26]GLP-1(7-37)酰胺、N-ε 26 [2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-2-[反式-4-((9-羧基十九烷酰基氨基)甲基)环己基羰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙氧基][Aib8,Lys26]GLP-1(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷-羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基))-十六烷酰基氨磺酰]丁酰基氨基]-丁酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-

基-4-[12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34) N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]-十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基)[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基-氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)酰胺、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基-氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)酰胺、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)酰胺、N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε 37{2-[2-(2-{2-[(R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基-十九烷酰基)哌啶-4-羰基]

[illegible]

基-4-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基)[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-37)、N-ε 37-[2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-叔丁基-2H-四唑-5-基)-十六烷酰基氨基磺酰]丁酰基氨基}十二烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1 (7-37)、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-37)、N-α 37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, ε-Lys37] GLP-1-(7-37) 肽、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-37)、N-ε 36-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys 肽、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基-氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37] GLP-1-(7-37)、N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Aib35, Lys37] GLP-1-(7-37)、N-ε 37-[(S)-4-羧基-4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(17-羧基十七烷酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)丁酰基] [Aib8, Glu22, Arg26, 34, Lys37] GLP-1 (7-37)、N-ε 37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基-1氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [ImPr7, Glu22, Arg26, 34, Lys37], GLP-1-(7-37)、N-ε 26-{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]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}, N-ε 37-{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]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib8, Arg34, Lys37] GLP-1(7-37)-OH、N-ε 26 (17-羧基十七烷酰基)-[Aib8, Arg34] GLP-1-(7-37)-肽、N-ε 26-(19-羧基十九烷酰基)-[Aib8, Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε 26-(4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(15-羧基十五烷酰基)氨基]甲基}苯甲酰基 [Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8, Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8, Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [3-(4-咪唑基)丙酰基 7, Arg34]

GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-(羧基甲基-氨基)乙酰氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-3(S)-硫代丙酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)-酰胺、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34,Pro37]
GLP-1-(7-37)酰胺、Aib8, Lys26(N-ε 26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十五烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基})), Arg34)GLP-1 H(7-37)-OH、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基十七烷酰基)氨基]甲基}苯甲酰基)氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1(7-37)、N-α 7-甲酰基、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基-氨基)-4(S)-羧基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26 6-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Glu22, Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26 {3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)十五烷酰基氨基)-(S)-4-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]丙酰基}[Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基-十七烷酰基)氨基]甲基}苯甲酰基)氨基](4(S)-羧基丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1(7-37)、N-ε 26-{(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九烷酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基)}[Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-4-(17-羧基十七烷酰基-氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]丙酰基}[Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、N-ε 26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基}}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37,Lys26]
GLP-1 (7-37)酰胺、N-ε 26-[2-(2-[2-[4-(21-羧基二十一酰基(uneicosanoyl)氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)、和N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]
GLP-1-(7-37)。

[0073] 在一个实施方案中, GLP-1 肽可以通过适当的肽骨架的适当衍生化生产, 所述肽骨架已通过重组 DNA 技术或通过如肽合成和肽化学领域已知的肽合成(例如, 梅里菲尔德型固相合成)生产。

[0074] 在一个实施方案中,肽如 GLP-1 (7-37) 和 GLP-1 类似物的生产是本领域已知的。本发明的 GLP-1 肽(或其片段)的 GLP-1 部分可以例如通过经典肽合成生产,例如使用 t-Boc 或 Fmoc 化学或其它确立的技术的固相肽合成,参见例如 Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, “Organic Synthesis on solid Phase”, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000,以及“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis”, Edited by W.C. Chan and P.D. White, Oxford University Press, 2000。

[0075] 在一个实施方案中, GLP-1 肽可以通过重组方法生产,即通过培养含有编码 GLP-1 肽的 DNA 序列并能够在允许该肽的表达的条件下在合适的营养培养基中表达该肽的宿主细胞。适合用于表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例为:大肠杆菌(*Escherichia coli*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)以及哺乳动物 BHK 或 CHO 细胞系。

[0076] 在一个实施方案中,可以例如如实验部分所述生产本发明的 GLP-1 肽,所述肽包括非天然氨基酸和 / 或共价连接的 N- 末端单或二肽模拟物。或参见例如 Hodgson 等: “The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids”, Chemical Society Reviews, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430 ;和 WO 2009/083549 A1 标题为 “Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues”。

[0077] 药物适应症

本发明还涉及用作药物的本发明的组合物。

[0078] 在具体实施方案中,本发明的组合物可以用于下列医药治疗,不管怎样均优选涉及糖尿病:

(i) 预防和 / 或治疗各种形式的糖尿病,如高血糖、2 型糖尿病、糖耐量异常、1 型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、MODY(年轻起病成年型糖尿病)、妊娠糖尿病和 / 或 HbA1C 减少;

(ii) 延迟或预防糖尿病疾病进展,如 2 型糖尿病中的进展,延缓葡萄糖耐量异常(IGT)到胰岛素需要型 2 型糖尿病的进展,和 / 或延缓非胰岛素需要型 2 型糖尿病到胰岛素需要型 2 型糖尿病的进展;

(iii) 改善 β 细胞功能,如减少 β 细胞凋亡,增加 β 细胞功能和 / 或 β 细胞量,和 / 或用于恢复对 β - 细胞的葡萄糖敏感性;

(iv) 预防和 / 或治疗认知障碍;

(v) 预防和 / 或治疗进食障碍,诸如肥胖,例如通过减少食物的摄入,降低体重,抑制食欲,引起饱腹感;治疗或预防饮食混乱障碍,神经性暴食症,和 / 或施用抗精神病药或类固醇引起的肥胖;减少胃肠蠕动;和 / 或延缓胃排空;

(vi) 预防和 / 或治疗糖尿病并发症,如神经病变,包括外周神经病;肾病;或视网膜病变;

(vii) 改善脂质参数,如预防和 / 或治疗血脂异常症,降低血清总脂质;降低 HDL;降低小的密集的 LDL;降低 VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;增加 HDL;降低人中脂蛋白 a (Lp(a)) 的血浆水平;抑制载脂蛋白 A (apo(a)) 体外和 / 或体内的生成;

(iix) 预防和 / 或治疗心血管疾病,如 X 综合征;动脉粥样硬化;心肌梗死;冠心病;中风,脑缺血;早期心脏病或早期心血管疾病,如左心室肥大;冠状动脉疾病;原发性高血压;急性高血压急症;心肌病;心脏功能不全;运动耐量;慢性心脏衰竭;心律失常;心律不整;

晕厥 ;动脉粥样硬化 ;轻度慢性心脏衰竭 ;心绞痛 ;心脏搭桥闭塞 ;间歇性跛行 (闭塞性动脉硬化) ;舒张功能障碍 ;和 / 或收缩功能障碍 ;

(ix) 预防和 / 或治疗胃肠道疾病,如炎症肠综合征 ;小肠综合征,或克罗恩氏病 ;消化不良 ;和 / 或胃溃疡 ;

(x) 预防和 / 或治疗重大疾病,如治疗危重患者,重症多发性肾病(critical illness poly-nephropathy, CIPNP) 患者,和 / 或潜在的 CIPNP 患者 ;预防 CIPNP 危重病或发展 ;预防、治疗和 / 或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS) ;和 / 或用于预防或降低患者在住院期间患菌血症、败血症和 / 或感染性休克的可能性 ;和 / 或

(xi) 预防和 / 或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS)。

[0079] 在特定实施方案中,适应症选自 : (i)–(iii) 和 (V)–(iix), 例如适应症 (i)、(ii) 和 / 或 (iii) ;或适应症 (V)、适应症 (Vi)、适应症 (Vii) 和 / 或适应症 (iix)。

[0080] 在另一个具体实施方案中,所述适应症是 (i)。在进一步的具体实施方案中,所述适应症是 (v)。在又进一步的具体实施方案中,所述适应症是 (iix)。

[0081] 下列适应症是具体优选的 : 2 型糖尿病和 / 或肥胖。

具体实施方案

[0082] 1. 包含 N-(8-(2- 羟基苯甲酰基) 氨基) 辛酸盐和润滑剂的颗粒剂, 其中所述颗粒剂通过混合所述 N-(8-(2- 羟基苯甲酰基) 氨基) 辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟, 例如至少 10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 分钟获得。

[0083] 2. 根据实施方案 1 的颗粒剂, 其中所述混合的持续时间是至少 6 分钟, 例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟, 例如至少 10、20、30、40 或 50 分钟。

[0084] 3. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述润滑剂的量是所述颗粒剂的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w), 例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。

[0085] 4. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述润滑剂的量是所述颗粒剂的不超过 10 % (w/w), 例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。

[0086] 5. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述 N-(8-(2- 羟基苯甲酰基) 氨基) 辛酸盐是 SNAC。

[0087] 6. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0088] 7. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述颗粒剂包含已通过干法制粒, 例如碾压制造的颗粒剂。

[0089] 8. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述混合的持续时间是至少 10、20、30、40 或 50 分钟, 例如至少 30 分钟或至少 40 分钟, 例如至少 50 分钟。

[0090] 9. 根据前述实施方案任一项的颗粒剂, 其中所述混合的持续时间是不超过 12 小时, 例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。

[0091] 10. 包含如前述实施方案任一项所定义的所述颗粒剂的组合物。

[0092] 11. 根据前述实施方案任一项的药物组合物, 其中所述组合物进一步包含药物活性成分。

[0093] 12. 根据前述实施方案任一项的药物组合物, 其中所述组合物进一步包含 GLP-1

肽。

[0094] 13. 根据实施方案 4 的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽包含白蛋白结合部分。

[0095] 14. 根据实施方案 4 的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽是 N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37)。

[0096] 15. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0097] 16. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含一种或多种选自下列的成分:填充剂,例如微晶纤维素,和粘合剂,例如聚维酮。

[0098] 17. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含颗粒外润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0099] 18. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物包含已通过干法制粒制造的颗粒剂。

[0100] 19. 根据实施方案 13 的组合物,其中所述组合物包含已通过碾压制造的颗粒剂。

[0101] 20. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物以固体剂型的形式。

[0102] 21. 根据实施方案 20 的组合物,其中所述固体剂型是片剂。

[0103] 22. 根据实施方案 20 的组合物,其中所述组合物是以胶囊的形式。

[0104] 23. 根据实施方案 20 的组合物,其中所述组合物是以囊剂的形式。

[0105] 24. 生产药物组合物的方法,所述药物组合物包含颗粒剂,所述颗粒剂包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂,例如硬脂酸镁,其中所述方法包含步骤:

a) 混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟,和

b) 任选地碾压步骤 a 的混合物。

[0106] 25. 根据实施方案 24 的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间为至少 6 分钟,例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟。

[0107] 26. 根据实施方案 24 或 25 的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间为至少 20 分钟,例如至少 30 分钟,至少 40 分钟或至少 50 分钟。

[0108] 27. 根据实施方案 24-26 任一项的方法,其中所述润滑剂的量是所述组合物的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。

[0109] 28. 根据实施方案 24-27 任一项的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间是至少 10、20、30、40 或 50 分钟,例如 30 分钟或至少 40 分钟,例如至少 50 分钟。

[0110] 29. 根据实施方案 24-28 任一项的方法,其中所述润滑剂的量是所述组合物的至少 1 % (w/w),例如至少 2 % (w/w)。

[0111] 30. 根据实施方案 24-29 任一项的方法,其中,其中所述润滑剂的量是所述组合物的不超过 10 % (w/w),例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。

[0112] 31. 根据实施方案 24-30 任一项的方法,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0113] 32. 根据实施方案 24-31 任一项的方法,其中所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐是 SNAC。

[0114] 33. 根据实施方案 24-32 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含一种或多种

药可接受的赋形剂。

[0115] 34. 根据实施方案 24-33 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。

[0116] 35. 根据实施方案 24-34 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含粘合剂,例如聚维酮。

[0117] 36. 根据实施方案 24-35 任一项的方法,其中所述组合物以固体剂型的形式。

[0118] 37. 根据实施方案 36 的方法,其中所述组合物是片剂。

[0119] 38. 根据实施方案 36 的方法组合物,其中所述组合物是以胶囊的形式。

[0120] 39. 根据实施方案 36 的方法组合物,其中所述组合物是以囊剂的形式。

[0121] 40. 根据实施方案 24-39 任一项的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间是超过 12 小时,例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。

[0122] 41. 通过如实施方案 24-40 任一项中所定义的方法获得的颗粒剂。

[0123] 42. 通过如实施方案 24-40 任一项中所定义的方法获得的药物组合物。

[0124] 43. 如实施方案 1-9 或 41 任一项所定义的颗粒剂或如实施方案 10-23 或 42 任一项所定义的组合物,用于在医药中使用。

[0125] 44. 如实施方案 1-9 或 41 任一项所定义的颗粒剂或如实施方案 10-23 或 42 任一项所定义的组合物,用于糖尿病或肥胖的治疗。

[0126] 45. 根据实施方案 43 或 44 的颗粒剂或组合物,其中所述组合物或所述颗粒剂是口服施用。

[0127] 46. 用于治疗糖尿病或肥胖的方法,其包括对有需要的患者施用如实施方案 1-9 或 41 任一项所定义的颗粒剂或如实施方案 10-23 或 42 任一项所定义的组合物。

[0128] 47. 根据实施方案 46 的方法,其中所述组合物或所述颗粒剂是口服施用。

[0129] 48. 如实施方案 1-9 或 41 任一项所定义的颗粒剂或如实施方案 10-23 或 42 任一项所定义的组合物,用于在医药中使用,例如用于糖尿病或肥胖的治疗,其中所述组合物或所述颗粒剂是任选地口服施用。

[0130] 进一步的具体实施方案

下列是本发明的进一步的具体实施方案:

1. 包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂的药物组合物,其中通过混合所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟获得组合物。

[0131] 2. 根据实施方案 1 的组合物,其中所述混合的持续时间是至少 6 分钟,例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟,例如至少 10、20、30、40 或 50 分钟。

[0132] 3. 根据实施方案 1 或 2 的组合物,其中所述润滑剂的量是所述组合物的至少 0.25 % (w/w) 或至少 0.5 % (w/w),例如至少 1 % (w/w) 或至少 2 % (w/w)。

[0133] 4. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述润滑剂的量是所述组合物的不超过 10 % (w/w),例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。

[0134] 5. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐是 SNAC。

[0135] 6. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含药物活性成

分。

[0136] 7. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含 GLP-1 肽。

[0137] 8. 根据实施方案 7 的组合物,其中所述 GLP-1 肽包含白蛋白结合部分。

[0138] 9. 根据实施方案 7 或 8 的组合物,其中所述 GLP-1 肽是 N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37)。

[0139] 10. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0140] 11. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含一种或多种选自下列的成分:填充剂,例如微晶纤维素,和粘合剂,例如聚维酮。

[0141] 12. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物进一步包含一种或多种药学可接受的赋形剂。

[0142] 13. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物包含已通过干法制粒制造的颗粒剂。

[0143] 14. 根据实施方案 13 的组合物,其中所述组合物包含已通过碾压制造的颗粒剂。

[0144] 15. 根据前述实施方案任一项的组合物,其中所述组合物以固体剂型的形式。

[0145] 16. 根据实施方案 15 的组合物,其中所述固体剂型是片剂。

[0146] 17. 根据实施方案 15 的组合物,其中所述组合物是以胶囊的形式。

[0147] 18. 根据实施方案 15 的组合物,其中所述组合物是以囊剂的形式。

[0148] 19. 根据实施方案 1-18 任一项的组合物,其中所述混合的持续时间是至少 10、20、30、40 或 50 分钟,例如至少 30 分钟或至少 40 分钟,例如至少 50 分钟。

[0149] 20. 根据实施方案 1-19 任一项的组合物,其中所述混合的持续时间是不超过 12 小时,例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。

[0150] 21. 生产药物组合物的方法,所述药物组合物包含 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和润滑剂,例如硬脂酸镁,其中所述方法包含步骤:

- a. 混合 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐和所述润滑剂超过 5 分钟,和
- b. 任选地碾压步骤 a 的混合物。

[0151] 22. 根据实施方案 21 的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间为至少 6 分钟,例如至少 7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45 或 50 分钟。

[0152] 23. 根据实施方案 21 或 22 的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间是至少 10、20、30、40 或 50 分钟,例如 30 分钟或至少 40 分钟,例如至少 50 分钟。

[0153] 24. 根据实施方案 21-23 任一项的方法,其中所述润滑剂的量是所述组合物的至少 1 % (w/w),例如至少 2 % (w/w)。

[0154] 25. 根据实施方案 21-24 任一项的方法,其中,其中所述润滑剂的量是所述组合物的不超过 10 % (w/w),例如不超过 8、7 或 6 % (w/w)。

[0155] 26. 根据实施方案 21-25 任一项的方法,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0156] 27. 根据实施方案 21-26 任一项的方法,其中所述 N-(8-(2-羟基苯甲酰基)氨基)辛酸盐是 SNAC。

[0157] 28. 根据实施方案 21-27 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含一种或多种

药可接受的赋形剂。

[0158] 29. 根据实施方案 21-28 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。

[0159] 30. 根据实施方案 21-29 任一项的方法,其中所述组合物进一步包含粘合剂,例如聚维酮。

[0160] 31. 根据实施方案 21-30 任一项的方法,其中所述组合物以固体剂型的形式。

[0161] 32. 根据实施方案 31 的方法,其中所述组合物是片剂。

[0162] 33. 根据实施方案 31 的方法组合物,其中所述组合物是以胶囊的形式。

[0163] 34. 根据实施方案 31 的方法组合物,其中所述组合物是以囊剂的形式。

[0164] 35. 根据实施方案 21-34 任一项的方法,其中步骤 a 中所述混合的持续时间是超过 12 小时,例如不超过 10、8、6、4 或 2 小时。

[0165] 36. 通过如实施方案 21-35 任一项中所定义的方法获得的组合物。

[0166] 37. 通过如实施方案 21-35 任一项中所定义的方法获得的颗粒剂。

[0167] 38. 如实施方案 1-20 或 36 任一项所定义的组合物或如实施方案 37 所定义的颗粒剂,用于在医药中使用。

[0168] 39. 如实施方案 1-20 或 36 任一项所定义的组合物或如实施方案 37 所定义的颗粒剂,用于糖尿病或肥胖的治疗。

[0169] 40. 根据实施方案 38 或 39 的组合物,其中所述组合物或所述颗粒剂是口服施用。

[0170] 41. 用于治疗糖尿病或肥胖的方法,其包括对有需要的患者施用如实施方案 1-20 或 36 任一项所定义的组合物或如实施方案 37 所定义的颗粒剂。

[0171] 42. 根据实施方案 41 的方法,其中所述组合物或所述颗粒剂是口服施用。

实施例

[0172] 材料和方法

制备的一般方法

干法制粒

使用平滑辊,0.63 mm 金属丝筛网和 60rpm 的造粒机速度在 Gerteis MINI-PACTOR 上通过碾压进行干法制粒。辊速度设置在 1.5 或 3.0 rpm 并且以 1.0 mm 的缺口应用约 1-13 kN/cm 的碾压力。进行该模制品的后续干法制粒粉碎成颗粒。

[0173] 片剂制备

在分别安装有重力填料机和 1 个或 4 个冲头的 Korsch PH106 或 Fette 102i 上生产片剂,获得 13 mm x 7.5 mm 无刻痕(having no score)的凸椭圆形片。对于 Korsch PH106,挤压速度设置约 25rpm,反压调整至 40 kN。对于 Fette 102i,挤压速度设置在 20 rpm。调节填充体积以获得具有 404-414mg 的目标重量的片剂并且施加约 2 至 17kN 的压缩力。

[0174] 检测和表征的一般方法

片剂的抗压碎性

根据欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版,第 2.9.8 节和以 20N/s 的颚速度确定片剂的抗压碎性。

[0175] 脆碎度

根据欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版第 2.9.7 节确定脆碎度。

[0176] 颗粒大小

颗粒大小即指在 3 巴的分散压力和 0.05-8% 范围内的减光,在使用通用增强的灵敏度(三重逼近)和 1.65 的折射率,在 Malvern Mastersizer 2000 Scirocco 2000 (干式)中,如通过激光衍射法所确定的等效球体直径的体积分布。

[0177] 崩解时间

根据欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版第 2.9.1 节确定崩解时间,并且用于崩解测试的液体介质是如欧洲药典 7.5,2012 年第 7 版定义的水-R。

[0178] 压缩力

压缩力,即当将材料压缩成片剂时上下冲头之间施加的力,通过使用应变计将力转换成电信号的负荷容器传感器确定。

[0179] 辊碾压力

辊碾压力即当将材料压实成压缩材料的连续条时,碾压力机的辊之间施加的力,通过将液压压力转换成电信号的压力传感器确定;所述碾压力可以以千牛(kN)或以每辊宽千牛(kN/cm)来测量。

[0180] 实施例 1 包含不同量的润滑剂的组合物的制备和表征

对于三种不同片剂组合物分别制备了各自含有 2、2.5 或 5% (W / W)的硬脂酸镁的三种颗粒组合物;它们的组成描述于表 1。

[0181] 表 1:片剂组合物

成分	颗粒剂级分/颗粒外	组合物类型		
		A	B	C
SNAC	第一颗粒剂级分	300 mg/片剂	300 mg/片剂	300 mg/片剂
硬脂酸镁	第一颗粒剂级分	2 % (w/w)	2.5 % (w/w)	5 % (w/w)
	第一颗粒剂级分	6 mg/片剂	8 mg/片剂	16 mg/片剂
微晶纤维素(Avicel PH 101)	第二颗粒剂级分	90 mg/片剂	90 mg/片剂	90 mg/片剂
聚维酮 K 90 (Kollidon 90F)	颗粒外	8 mg/片剂	8 mg/片剂	8 mg/片剂
片剂重量		404 mg	406 mg	414 mg

[0182] 通过在干法制粒前以 25rpm 混合递送剂 SNAC 和硬脂酸镁制备片剂组合物;对于每个实验的制粒前的促进剂和润滑剂的混合时间示于表 2 中。

[0183] 表 2:片剂的制备

	实验 1	实验 2	实验 3	实验 4	实验 5
组合物类型	A	C	A	C	B
硬脂酸镁的量 (%(w/w))	2.0	5.0	2.0	5.0	2.5
第一颗粒剂级分(即递送剂和润滑剂)的混合时间 (min)	40	40	4	4	20

[0184] 如制备的一般方法部分所述进行干法制粒。在称量和掺合用于压片过程之前将 <180 μm 的颗粒从两个颗粒剂级分去除。压片过程之前的掺合以 32rpm 进行 5 分钟。如制备的一般方法部分所述进行压片。

[0185] 片剂组合物中第一颗粒剂级分的颗粒大小如检测和表征的一般方法部分中所述通过激光衍射法表征。结果显示在表 3 中。

[0186] 表 3 :通过激光衍射法确定的颗粒剂的颗粒大小。

大小 (μm)	体积 % (v/v)				
	实验1	实验2	实验3	实验4	实验5
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)				
	实验1	实验2	实验3	实验4	实验5
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
0.724	0.05	0.05	0.10	0.05	0.04
0.832	0.13	0.12	0.17	0.12	0.10
0.955	0.23	0.22	0.29	0.22	0.19
1.096	0.35	0.32	0.41	0.32	0.28
1.259	0.49	0.45	0.56	0.45	0.40
1.445	0.66	0.59	0.75	0.60	0.54
1.660	0.86	0.74	0.97	0.76	0.70
1.905	1.10	0.91	1.23	0.94	0.87
2.188	1.35	1.09	1.52	1.13	1.05
2.512	1.62	1.27	1.83	1.32	1.23
2.884	1.90	1.44	2.16	1.50	1.40
3.311	2.16	1.59	2.47	1.67	1.55
3.802	2.40	1.71	2.74	1.80	1.68
4.365	2.58	1.79	2.96	1.90	1.77
5.012	2.70	1.84	3.10	1.95	1.81
5.754	2.73	1.83	3.13	1.95	1.80
6.607	2.68	1.77	3.05	1.89	1.74
7.586	2.53	1.66	2.87	1.77	1.63
8.710	2.30	1.51	2.59	1.62	1.47
10.000	2.00	1.34	2.24	1.43	1.29
11.482	1.67	1.16	1.85	1.23	1.09
13.183	1.34	0.98	1.46	1.03	0.90
15.136	1.03	0.82	1.10	0.86	0.73
17.378	0.78	0.70	0.80	0.72	0.59
19.953	0.59	0.63	0.58	0.62	0.51
22.909	0.48	0.60	0.44	0.57	0.47
26.303	0.44	0.62	0.38	0.57	0.48
30.200	0.46	0.67	0.38	0.60	0.52
34.674	0.52	0.74	0.41	0.67	0.59

大小 (μm)	体积 % (v/v)				
	实验1	实验2	实验3	实验4	实验5
39.811	0.60	0.82	0.47	0.75	0.68
45.709	0.70	0.92	0.55	0.85	0.78
52.481	0.80	1.03	0.65	0.97	0.89
60.256	0.92	1.15	0.75	1.10	1.03
69.183	1.06	1.30	0.88	1.26	1.18
79.433	1.22	1.48	1.03	1.44	1.36
91.201	1.40	1.69	1.21	1.64	1.56
104.713	1.61	1.93	1.41	1.87	1.80
120.226	1.86	2.20	1.64	2.12	2.07
138.038	2.13	2.51	1.89	2.40	2.37
158.489	2.45	2.86	2.17	2.71	2.73
181.970	2.80	3.25	2.46	3.05	3.14
208.930	3.19	3.69	2.79	3.44	3.62
239.883	3.59	4.16	3.12	3.86	4.15
275.423	4.01	4.65	3.46	4.32	4.71
316.228	4.39	5.10	3.79	4.75	5.24
363.078	4.69	5.45	4.06	5.12	5.67
416.869	4.85	5.62	4.24	5.34	5.91
478.630	4.81	5.52	4.28	5.34	5.87
549.541	4.51	5.10	4.13	5.05	5.48
630.957	3.94	4.34	3.77	4.46	4.74
724.436	3.10	3.27	3.20	3.59	3.70
831.764	2.14	2.07	2.49	2.53	2.50
954.993	0.98	0.73	1.71	1.40	1.24
1096.478	0.12	0.00	0.94	0.38	0.17
1258.925	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00
1445.440	0.00	0.00	0.05	0.00	0.00
1659.570	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1905.461	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)				
	实验1	实验2	实验3	实验4	实验5
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0187] 片剂的抗压碎性和压缩力如检测和表征的一般方法部分中所述确定。结果显示在表 4 中。

[0188] 表 4 对于实验, 作为压缩力的函数的片剂抗压碎性。

实验1		实验2		实验3		实验4		实验5	
CF ¹ (kN)	TRC ² (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)	CF (kN)	TRC (N)
3.4	48.6	2.3	25.4	3.4	53.1	2.3	24.5	2.6	31.1
4.8	85.4	3.6	47.2	5.5	94.6	3.5	43.3	3.6	49.8
8.2	139.0	5.9	81.8	8.5	142.7	5.9	78.5	5.7	87.2
11.3	180.6	9.2	122.6	9.6	164.1	9.6	123.6	7.7	116.9
14.8	208.8	14.3	153.6	12.4	185.6	13.9	148.3	10.5	160.2
17.1	226.8	16.6	168.3	15.1	210.6	16.6	161.2	12.6	180.9
-	-	-	-	-	-	-	-	15.3	189.4
-	-	-	-	-	-	-	-	17.0	195.3

1) CF : 压缩力。2) TRC : 片剂抗压碎性。

[0189] 片剂的崩解时间和压缩力如检测和表征的一般方法部分中所述确定。结果显示在表 5 中。

[0190] 表 5 : 对于实验, 作为压缩力的函数的片剂崩解时间。

实验1		实验2		实验3		实验4		实验5	
CF ¹ (kN)	TDT ² (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)	CF (kN)	TDT (min)
3.4	4.8	2.3	5.1	3.4	5.7	2.3	3.9	2.6	3.5
4.8	6.7	3.6	7.4	5.5	7.2	3.5	5.9	3.6	5.1
8.2	8.1	5.9	9.4	8.5	8.1	5.9	7.9	5.7	6.6
11.3	7.8	9.2	9.2	9.6	7.4	9.6	8.7	7.7	7.4
14.8	8.1	14.3	10.2	12.4	8.8	13.9	10.2	10.5	8.6
17.1	8.7	16.6	10.8	15.1	8.0	16.6	11.4	12.6	8.7
-	-	-	-	-	-	-	-	15.3	8.8
-	-	-	-	-	-	-	-	17.0	8.0

1) CF :压缩力。2) TDT :片剂崩解时间。

[0191] 片剂的脆碎度如检测和表征的一般方法部分中所述确定。发现来自实验 1-5 的片剂的脆碎度为 <0.2 % (w/w)。

[0192] 这些结果显示对于三种组合物 A、B 和 C 的每一种,在制粒前用于混合硬脂酸镁和 SNAC 的掺合物的时间(4、20 或 40 分钟)不影响颗粒剂的大小(参见表 3),而制粒的程度随混合时间增加而增加。此外,来自实验 1-5 的片剂的抗碎强度(参见表 4)、崩解时间(参见表 5)和脆碎度(<0.2 % (w/w))不受制粒前用于混合硬脂酸镁和 SNAC 的混合时间的影响。

[0193] 实施例 2 使用不同制粒方法制备的组合物的制备和表征

使用不同制备方法制备包含表 6 中显示的组分的片剂组合物。

[0194] 表 6 :片剂的组合物

组分	颗粒剂级分/颗粒外	D型组合物	E型组合物
SNAC	第一颗粒剂级分	300 mg/片剂	300 mg/片剂
硬脂酸镁		7.7 mg/片剂	7.7 mg/片剂
微晶纤维素(Avicel PH 101)		无	57 mg/片剂
微晶纤维素(Avicel PH 101)	第二颗粒剂级分	90 mg/片剂	33 mg/片剂
聚维酮 K 90 (Kollidon 90F)		8 mg/片剂	8 mg/片剂
硬脂酸镁	颗粒外	2 mg/片剂	2 mg/片剂
片剂重量		407.7 mg	407.7 mg

[0195] 具有 E 型组合物的片剂如下制备 :通过干法制粒制备两种颗粒剂级分 ;第一颗粒剂级分包含递送剂 SNAC、微晶纤维素和 2.1% 硬脂酸镁,并且第二颗粒剂级分包含微晶纤维素和聚维酮。在干法制粒过程之前,对于第一颗粒剂级分(即包含 SNAC)进行两步混合工艺。在第一混合步骤中,SNAC 和硬脂酸镁以 25rpm 混合 50 分钟,并且在第二混合步骤中,将微晶纤维素添加到 SNAC/ 硬脂酸镁掺合物中并以 25rpm 混合另外 5、20 或 25 分钟 ;从而,在干

法制粒前,以 25rpm,润滑过程分别进行总共 55、70 或 75 分钟。对于第二颗粒剂级分,即包含微晶纤维素和聚维酮,在干法制粒前以 25rpm 混合进行 40 分钟。如制备的一般方法部分所述进行干法制粒。在称量和掺合第二颗粒剂级分和颗粒外硬脂酸镁前,将 <90 μm 的颗粒从第一颗粒剂级分去除。在压片过程前,在颗粒外硬脂酸镁与两种颗粒级分以 25rpm 混合另外 2 分钟之前,两种颗粒剂级分以 25rpm 混合 10 分钟。如制备的一般方法部分所述制备片剂。

[0196] 具有 D 型组合物的片剂如下制备:通过干法制粒制备两种颗粒剂级分;第一颗粒剂级分包含递送剂 SNAC 和 2.5 % 硬脂酸镁,并且第二颗粒剂级分包含微晶纤维素和聚维酮。在干法制粒前,SNAC 和硬脂酸镁以 25rpm 分别混合 20、50 或 75 分钟。对于第二颗粒剂级分,即包含微晶纤维素和聚维酮,在干法制粒前以 25rpm 混合进行 40 分钟。如制备的一般方法部分所述进行干法制粒。在称量和掺合第二颗粒剂级分和颗粒外硬脂酸镁前,将 <90 μm 的颗粒从第一颗粒剂级分去除。在压片过程前,在颗粒外硬脂酸镁与两种颗粒级分以 25rpm 混合另外 2 分钟之前,两种颗粒剂级分以 25rpm 混合 10 分钟。如制备的一般方法部分所述制备片剂。

[0197] 对于每个实验,第一颗粒剂级分的制粒前的混合时间显示于表 7。

[0198] 表 7:第一颗粒剂级分的制备

	实验 V	实验 VI	实验 VII	实验 VIII	实验 IX	实验 X
组合物类型	D	D	D	E	E	E
第一混合时间 ¹ (min)	75	20	50	50	50	50
第二混合时间 ² (min)				25	5	20
颗粒内润滑剂的总混合时间 (min)	75	20	50	75	55	70

1) 第一混合时间是仅促进剂和润滑剂的混合时间。2) 第二混合时间是仅促进剂/润滑剂掺合物和微晶纤维素的混合时间。

[0199] 第一颗粒剂级分如检测和表征的一般方法部分中所述通过激光衍射法表征。结果显示在表 8-13 中,作为用于制备第一颗粒剂级分的碾压力的函数。

[0200] 表 8:对于实验 V (制粒前的混合时间为 75 分钟)的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.02	0.00	0.00	0.00
0.631	0.09	0.05	0.00	0.05
0.724	0.15	0.12	0.02	0.13

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.832	0.24	0.23	0.07	0.23
0.955	0.34	0.33	0.11	0.33
1.096	0.47	0.46	0.16	0.45
1.259	0.63	0.60	0.19	0.59
1.445	0.81	0.76	0.25	0.73
1.660	1.03	0.93	0.41	0.90
1.905	1.27	1.11	0.54	1.07
2.188	1.53	1.30	0.66	1.24
2.512	1.80	1.47	0.76	1.40
2.884	2.07	1.63	0.84	1.55
3.311	2.31	1.76	0.89	1.68
3.802	2.51	1.86	0.92	1.77
4.365	2.65	1.91	0.93	1.83
5.012	2.71	1.91	0.92	1.84
5.754	2.67	1.86	0.89	1.80
6.607	2.56	1.77	0.84	1.72
7.586	2.35	1.63	0.79	1.60
8.710	2.09	1.46	0.74	1.45
10.000	1.78	1.27	0.68	1.28
11.482	1.47	1.08	0.63	1.11
13.183	1.16	0.90	0.59	0.95
15.136	0.89	0.76	0.57	0.82
17.378	0.68	0.66	0.56	0.73
19.953	0.55	0.61	0.57	0.68
22.909	0.48	0.61	0.61	0.69
26.303	0.47	0.65	0.68	0.73
30.200	0.50	0.73	0.76	0.80
34.674	0.55	0.82	0.85	0.89
39.811	0.62	0.93	0.96	0.98
45.709	0.69	1.05	1.08	1.06
52.481	0.76	1.18	1.20	1.15

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
60.256	0.84	1.33	1.35	1.24
69.183	0.94	1.49	1.52	1.34
79.433	1.06	1.68	1.71	1.48
91.201	1.23	1.91	1.95	1.66
104.713	1.44	2.18	2.24	1.87
120.226	1.69	2.48	2.57	2.12
138.038	1.99	2.84	2.97	2.39
158.489	2.31	3.24	3.42	2.67
181.970	2.63	3.69	3.92	2.96
208.930	2.92	4.16	4.44	3.23
239.883	3.15	4.63	4.95	3.50
275.423	3.30	5.03	5.37	3.74
316.228	3.36	5.31	5.67	3.93
363.078	3.32	5.37	5.75	4.05
416.869	3.20	5.16	5.60	4.06
478.630	3.04	4.63	5.21	3.96
549.541	2.90	3.80	4.62	3.75
630.957	2.81	2.76	3.92	3.45
724.436	2.80	1.63	3.21	3.11
831.764	2.83	0.80	2.57	2.75
954.993	2.84	0.60	2.04	2.39
1096.478	2.74	0.40	1.61	2.02
1258.925	2.44	0.25	1.24	1.73
1445.440	1.94	0.14	0.88	1.39
1659.570	1.14	0.07	0.49	0.82
1905.461	0.28	0.01	0.12	0.20
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验V			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

[0201] 表 9 :对于实验 V (制粒前的混合时间为 20 分钟)的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.05	0.00	0.00
0.724	0.17	0.12	0.02	0.02
0.832	0.30	0.22	0.07	0.06
0.955	0.43	0.30	0.10	0.10
1.096	0.59	0.39	0.15	0.14
1.259	0.77	0.49	0.18	0.17
1.445	0.97	0.59	0.23	0.21
1.660	1.19	0.69	0.37	0.33
1.905	1.43	0.80	0.50	0.44
2.188	1.67	0.90	0.61	0.53
2.512	1.92	1.00	0.70	0.61
2.884	2.14	1.08	0.77	0.68
3.311	2.33	1.15	0.82	0.73
3.802	2.48	1.20	0.85	0.76
4.365	2.55	1.23	0.85	0.77
5.012	2.55	1.23	0.84	0.77
5.754	2.47	1.20	0.82	0.76
6.607	2.32	1.15	0.79	0.74
7.586	2.10	1.07	0.75	0.71

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
8.710	1.84	0.98	0.70	0.68
10.000	1.55	0.87	0.67	0.65
11.482	1.27	0.77	0.63	0.62
13.183	1.01	0.67	0.61	0.61
15.136	0.80	0.60	0.60	0.60
17.378	0.66	0.56	0.61	0.62
19.953	0.58	0.55	0.64	0.65
22.909	0.56	0.58	0.69	0.70
26.303	0.59	0.63	0.76	0.78
30.200	0.65	0.71	0.85	0.87
34.674	0.73	0.81	0.95	0.98
39.811	0.82	0.92	1.07	1.10
45.709	0.92	1.03	1.21	1.24
52.481	1.03	1.16	1.36	1.39
60.256	1.15	1.30	1.54	1.55
69.183	1.30	1.46	1.73	1.74
79.433	1.49	1.65	1.96	1.95
91.201	1.71	1.88	2.21	2.18
104.713	1.98	2.17	2.51	2.46
120.226	2.30	2.51	2.86	2.77
138.038	2.65	2.93	3.26	3.13
158.489	3.03	3.42	3.70	3.54
181.970	3.42	3.96	4.22	4.01
208.930	3.80	4.52	4.76	4.50
239.883	4.14	5.06	5.32	5.01
275.423	4.38	5.51	5.82	5.47
316.228	4.49	5.80	6.20	5.81
363.078	4.43	5.85	6.35	5.95
416.869	4.16	5.63	6.21	5.83
478.630	3.70	5.14	5.74	5.43
549.541	3.09	4.42	4.96	4.78

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验VI			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
630.957	2.40	3.57	3.96	3.96
724.436	1.70	2.70	2.86	3.10
831.764	1.08	1.91	1.81	2.31
954.993	0.66	1.28	0.92	1.66
1096.478	0.54	0.80	0.26	1.16
1258.925	0.42	0.47	0.08	0.79
1445.440	0.31	0.24	0.01	0.52
1659.570	0.16	0.11	0.00	0.27
1905.461	0.04	0.03	0.00	0.06
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

[0202] 表 10 :对于实验 VII (制粒前的混合时间为 50 分钟) 的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.017	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.03	0.00
0.724	0.17	0.10	0.02
0.832	0.30	0.22	0.07
0.955	0.43	0.32	0.10
1.096	0.59	0.43	0.15

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
1.259	0.76	0.54	0.18
1.445	0.95	0.66	0.23
1.660	1.16	0.78	0.38
1.905	1.39	0.89	0.51
2.188	1.63	1.00	0.63
2.512	1.86	1.10	0.72
2.884	2.07	1.19	0.79
3.311	2.25	1.26	0.84
3.802	2.39	1.30	0.87
4.365	2.46	1.32	0.88
5.012	2.46	1.32	0.87
5.754	2.38	1.28	0.84
6.607	2.24	1.22	0.81
7.586	2.02	1.14	0.77
8.710	1.77	1.05	0.74
10.000	1.49	0.95	0.70
11.482	1.22	0.85	0.67
13.183	0.96	0.76	0.65
15.136	0.76	0.70	0.64
17.378	0.62	0.66	0.65
19.953	0.54	0.66	0.69
22.909	0.52	0.69	0.74
26.303	0.55	0.75	0.82
30.200	0.62	0.84	0.92
34.674	0.70	0.95	1.03
39.811	0.79	1.07	1.16
45.709	0.88	1.21	1.30
52.481	0.99	1.36	1.46
60.256	1.10	1.53	1.64
69.183	1.24	1.72	1.84
79.433	1.41	1.94	2.08

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
91.201	1.63	2.20	2.36
104.713	1.90	2.51	2.69
120.226	2.21	2.86	3.07
138.038	2.57	3.26	3.50
158.489	2.94	3.71	3.97
181.970	3.33	4.21	4.46
208.930	3.69	4.71	4.95
239.883	3.98	5.20	5.39
275.423	4.17	5.60	5.73
316.228	4.22	5.84	5.90
363.078	4.10	5.85	5.85
416.869	3.82	5.56	5.55
478.630	3.40	4.95	5.00
549.541	2.91	4.06	4.25
630.957	2.41	2.98	3.39
724.436	1.98	1.86	2.51
831.764	1.64	0.75	1.72
954.993	1.39	0.10	1.07
1096.478	1.23	0.00	0.59
1258.925	1.12	0.00	0.32
1445.440	0.91	0.00	0.20
1659.570	0.54	0.00	0.10
1905.461	0.13	0.00	0.03
2187.762	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验VII		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
6606.934	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00

[0203] 表 11 :对于实验 VIII (制粒前的混合时间为 75 分钟)的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00

大小(μm)	体积 % (v/v)			
	实验VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.06	0.02	0.01
0.724	0.18	0.13	0.06	0.08
0.832	0.31	0.23	0.09	0.14
0.955	0.44	0.32	0.13	0.23
1.096	0.59	0.43	0.16	0.30
1.259	0.75	0.54	0.20	0.39
1.445	0.93	0.65	0.25	0.47
1.660	1.13	0.77	0.40	0.56
1.905	1.33	0.89	0.53	0.65
2.188	1.54	1.01	0.65	0.73
2.512	1.75	1.12	0.75	0.81
2.884	1.93	1.22	0.83	0.89
3.311	2.09	1.30	0.89	0.95
3.802	2.20	1.35	0.92	0.99
4.365	2.26	1.38	0.93	1.02
5.012	2.25	1.38	0.92	1.04
5.754	2.18	1.35	0.89	1.03
6.607	2.06	1.30	0.86	1.00
7.586	1.88	1.22	0.81	0.96
8.710	1.67	1.13	0.77	0.90
10.000	1.45	1.04	0.73	0.84

大小(μm)	体积 % (v/v)			
	实验VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
11.482	1.25	0.96	0.71	0.78
13.183	1.07	0.89	0.69	0.74
15.136	0.94	0.86	0.70	0.72
17.378	0.88	0.87	0.73	0.74
19.953	0.88	0.92	0.79	0.78
22.909	0.95	1.02	0.87	0.86
26.303	1.08	1.15	0.97	0.97
30.200	1.23	1.31	1.10	1.10
34.674	1.41	1.47	1.24	1.23
39.811	1.57	1.63	1.38	1.36
45.709	1.73	1.77	1.53	1.48
52.481	1.86	1.90	1.67	1.59
60.256	1.96	2.00	1.81	1.69
69.183	2.04	2.10	1.93	1.78
79.433	2.10	2.18	2.05	1.87
91.201	2.16	2.28	2.18	1.96
104.713	2.23	2.39	2.31	2.06
120.226	2.32	2.55	2.48	2.20
138.038	2.45	2.75	2.70	2.39
158.489	2.62	3.02	3.00	2.65
181.970	2.85	3.35	3.42	3.02
208.930	3.11	3.74	3.94	3.50
239.883	3.41	4.18	4.57	4.09
275.423	3.69	4.60	5.22	4.73
316.228	3.91	4.95	5.82	5.34
363.078	4.00	5.13	6.23	5.80
416.869	3.91	5.07	6.33	6.00
478.630	3.60	4.72	6.02	5.85
549.541	3.09	4.08	5.28	5.33
630.957	2.43	3.21	4.20	4.50
724.436	1.68	2.24	2.87	3.49

大小(μm)	体积 % (v/v)			
	实验VIII			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
831.764	0.98	1.28	1.60	2.45
954.993	0.58	0.47	0.90	1.52
1096.478	0.44	0.13	0.53	0.80
1258.925	0.31	0.00	0.28	0.35
1445.440	0.21	0.00	0.11	0.19
1659.570	0.10	0.00	0.01	0.08
1905.461	0.03	0.00	0.00	0.02
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

[0204] 表 12 :对于实验 IX (制粒前的混合时间为 55 分钟)的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
0.023	0.00	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00	0.00
0.240	0.00	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00	0.00
0.631	0.06	0.05	0.00	0.00
0.724	0.15	0.12	0.05	0.02
0.832	0.27	0.21	0.13	0.06
0.955	0.38	0.29	0.23	0.09
1.096	0.53	0.37	0.31	0.13
1.259	0.69	0.47	0.40	0.15
1.445	0.86	0.56	0.48	0.20

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
1.660	1.06	0.65	0.56	0.33
1.905	1.26	0.75	0.63	0.44
2.188	1.47	0.84	0.70	0.54
2.512	1.67	0.93	0.76	0.63
2.884	1.86	1.00	0.81	0.70
3.311	2.01	1.06	0.85	0.75
3.802	2.12	1.10	0.89	0.78
4.365	2.18	1.13	0.90	0.79
5.012	2.18	1.13	0.91	0.79
5.754	2.11	1.11	0.90	0.78
6.607	1.98	1.07	0.88	0.76
7.586	1.81	1.02	0.85	0.73
8.710	1.60	0.95	0.81	0.69
10.000	1.38	0.89	0.77	0.66
11.482	1.18	0.83	0.74	0.64
13.183	1.01	0.78	0.71	0.63
15.136	0.89	0.76	0.71	0.63
17.378	0.83	0.77	0.73	0.66
19.953	0.84	0.82	0.78	0.70
22.909	0.92	0.90	0.86	0.78
26.303	1.05	1.02	0.96	0.87
30.200	1.21	1.16	1.09	0.98
34.674	1.39	1.31	1.22	1.11
39.811	1.56	1.47	1.36	1.25
45.709	1.72	1.63	1.50	1.39
52.481	1.86	1.77	1.64	1.54
60.256	1.98	1.91	1.77	1.69
69.183	2.07	2.04	1.88	1.83
79.433	2.15	2.16	2.00	1.98
91.201	2.22	2.28	2.11	2.12
104.713	2.32	2.43	2.24	2.27

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
120.226	2.44	2.60	2.39	2.44
138.038	2.60	2.83	2.60	2.66
158.489	2.80	3.13	2.90	2.94
181.970	3.05	3.52	3.31	3.33
208.930	3.33	4.01	3.84	3.82
239.883	3.62	4.58	4.48	4.44
275.423	3.87	5.16	5.16	5.12
316.228	4.03	5.67	5.80	5.78
363.078	4.05	5.98	6.24	6.29
416.869	3.90	5.98	6.38	6.53
478.630	3.56	5.57	6.11	6.39
549.541	3.06	4.75	5.41	5.83
630.957	2.44	3.56	4.38	4.90
724.436	1.79	2.19	3.13	3.74
831.764	1.18	0.73	1.87	2.52
954.993	0.66	0.00	0.75	1.42
1096.478	0.33	0.00	0.12	0.56
1258.925	0.22	0.00	0.00	0.19
1445.440	0.14	0.00	0.00	0.02
1659.570	0.07	0.00	0.00	0.00
1905.461	0.02	0.00	0.00	0.00
2187.762	0.00	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)			
	实验IX			
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm	13 kN/cm
8709.636	0.00	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00	0.00

[0205] 表 13 :对于实验 X (制粒前的混合时间为 70 分钟) 的第一颗粒剂级分的颗粒大小通过激光衍射法确定并显示为碾压力的函数。

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.011	0.00	0.00	0.00
0.013	0.00	0.00	0.00
0.015	0.00	0.00	0.00
0.017	0.00	0.00	0.00
0.020	0.00	0.00	0.00
0.023	0.00	0.00	0.00
0.026	0.00	0.00	0.00
0.030	0.00	0.00	0.00
0.035	0.00	0.00	0.00
0.040	0.00	0.00	0.00
0.046	0.00	0.00	0.00
0.052	0.00	0.00	0.00
0.060	0.00	0.00	0.00
0.069	0.00	0.00	0.00
0.079	0.00	0.00	0.00
0.091	0.00	0.00	0.00
0.105	0.00	0.00	0.00
0.120	0.00	0.00	0.00
0.138	0.00	0.00	0.00
0.158	0.00	0.00	0.00
0.182	0.00	0.00	0.00
0.209	0.00	0.00	0.00

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
0.240	0.00	0.00	0.00
0.275	0.00	0.00	0.00
0.316	0.00	0.00	0.00
0.363	0.00	0.00	0.00
0.417	0.00	0.00	0.00
0.479	0.00	0.00	0.00
0.550	0.00	0.00	0.00
0.631	0.07	0.05	0.00
0.724	0.16	0.11	0.00
0.832	0.28	0.19	0.00
0.955	0.40	0.26	0.00
1.096	0.54	0.34	0.00
1.259	0.70	0.43	0.00
1.445	0.88	0.52	0.01
1.660	1.06	0.61	0.12
1.905	1.26	0.69	0.30
2.188	1.46	0.78	0.45
2.512	1.65	0.86	0.58
2.884	1.82	0.94	0.67
3.311	1.96	1.00	0.74
3.802	2.06	1.04	0.77
4.365	2.10	1.07	0.77
5.012	2.09	1.08	0.75
5.754	2.02	1.06	0.71
6.607	1.89	1.03	0.66
7.586	1.73	0.99	0.62
8.710	1.54	0.93	0.58
10.000	1.35	0.87	0.55
11.482	1.18	0.81	0.54
13.183	1.03	0.77	0.54
15.136	0.93	0.74	0.56

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
17.378	0.89	0.75	0.60
19.953	0.92	0.78	0.65
22.909	1.00	0.85	0.71
26.303	1.12	0.95	0.79
30.200	1.28	1.08	0.89
34.674	1.46	1.22	1.00
39.811	1.63	1.37	1.13
45.709	1.78	1.52	1.26
52.481	1.91	1.67	1.39
60.256	2.02	1.80	1.52
69.183	2.09	1.92	1.64
79.433	2.15	2.03	1.76
91.201	2.20	2.14	1.87
104.713	2.27	2.26	2.01
120.226	2.36	2.43	2.18
138.038	2.49	2.65	2.42
158.489	2.66	2.96	2.74
181.970	2.87	3.36	3.20
208.930	3.10	3.84	3.77
239.883	3.31	4.36	4.45
275.423	3.47	4.86	5.18
316.228	3.54	5.24	5.87
363.078	3.46	5.42	6.40
416.869	3.25	5.34	6.66
478.630	2.91	4.97	6.55
549.541	2.50	4.35	6.07
630.957	2.10	3.58	5.27
724.436	1.77	2.78	4.26
831.764	1.54	2.07	3.19
954.993	1.39	1.50	2.18
1096.478	1.39	1.08	1.32

大小 (μm)	体积 % (v/v)		
	实验X		
	4 kN/cm	7 kN/cm	10 kN/cm
1258.925	1.26	0.78	0.68
1445.440	1.01	0.54	0.33
1659.570	0.60	0.29	0.13
1905.461	0.14	0.07	0.03
2187.762	0.00	0.00	0.00
2511.886	0.00	0.00	0.00
2884.032	0.00	0.00	0.00
3311.311	0.00	0.00	0.00
3801.894	0.00	0.00	0.00
4365.158	0.00	0.00	0.00
5011.872	0.00	0.00	0.00
5754.399	0.00	0.00	0.00
6606.934	0.00	0.00	0.00
7585.776	0.00	0.00	0.00
8709.636	0.00	0.00	0.00
10000.000	0.00	0.00	0.00

[0206] 片剂的抗压碎性如检测和表征的一般方法部分中所述确定。结果显示在表 14-17 中,作为用于制备片剂的压缩力的函数并作为用于制备第一颗粒剂级分的辊碾压力的函数。

[0207] 表 14 :对于实验 V,作为压缩力的函数的片剂抗压碎性和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 75 分钟,D 型组合物)。

实验 V - 4 kN/cm		实验 V - 7 kN/cm		实验 V - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)
2.7	32	2.5	27	2.3	18
3.6	44	4.4	48	3.4	28

实验 V - 4 kN/cm		实验 V - 7 kN/cm		实验 V - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)
5.5	72	6.1	68	5.2	45
7.8	100	8.4	89	6.9	64
9.3	118	10.2	107	8.9	84
10.2	128	11.7	120	10.7	94
10.8	132	13.2	135	11.7	99
11.8	143	-	-	13.6	108
12.9	149	-	-	-	-

[0208] 表 15 :对于实验 VI,作为压缩力的函数的片剂抗压碎性和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 20 分钟, D 型组合物)。

实验 VI - 4 kN/cm		实验 VI - 7 kN/cm		实验 VI - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)
3.0	41	2.8	27	3.0	16
4.2	56	3.4	36	4.3	25
5.3	72	4.7	54	5.9	34
6.6	90	5.8	63	8.2	49
8.2	106	7.1	83	9.8	57
10.6	134	9.1	102	11.6	64
12.0	146	10.3	113	12.8	70
13.3	152	11.5	125	13.5	72
-	-	13.4	134	-	-

[0209] 表 16 :对于实验 VIII,作为压缩力的函数的片剂抗压碎性和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 75 分钟, E 型组合物)。

实验 VIII - 4 kN/cm		实验 VIII - 7 kN/cm		实验 VIII - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)
2.9	43	2.4	26	2.7	21
3.8	54	3.4	37	3.9	32
4.6	70	4.4	51	5.2	47
5.5	83	5.8	67	7.5	67
7.0	105	7.9	94	10.2	86
8.2	123	10.4	117	12.2	96
10.2	145	12.2	124	13.4	103
11.8	158	12.9	132	-	-
13.4	165	14.0	138	-	-

[0210] 表 17 :对于实验 IX,作为压缩力的函数的片剂抗压碎性和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 55 分钟, E 型组合物)。

实验 IX - 4 kN/cm		实验 IX - 7 kN/cm		实验 IX - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)	压缩力 (kN)	片剂 抗压碎性 (N)
2.9	41	3.0	31	3.0	18
4.0	59	4.0	41	4.0	27
5.2	80	4.9	51	5.6	41
6.6	99	6.9	79	7.6	55
8.5	126	9.4	94	10.4	74
10.5	146	11.2	119	11.9	81
12.2	163	13.1	135	14.1	91
14.0	172	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

[0211] 片剂的脆碎度如检测和表征的一般方法部分中所述确定。结果显示在表 18-21 中,作为用于制备片剂的压缩力的函数和作为用于制备第一颗粒剂级分的辊碾压力的函数。

[0212] 表 18 :对于实验 V,作为压缩力的函数的片剂脆碎度和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 75 分钟, D 型组合物)。

实验 V - 4 kN/cm		实验 V - 7 kN/cm		实验 V - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))
2.7	0.82	2.5	1.73	2.3	100.0
3.6	0.39	3.4	0.56	3.4	1.67
5.5	0.14	4.4	0.32	5.2	0.30
7.8	0.18	6.1	0.16	6.9	0.23
-	-	-	-	8.9	0.14
-	-	-	-	11.7	0.15

[0213] 表 19 :对于实验 VI,作为压缩力的函数的片剂脆碎度和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 20 分钟,D 型组合物)。

实验 VI - 4 kN/cm		实验 VI - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))
3.0	0.46	3.0	100.0
4.2	0.26	4.3	8.91
5.3	0.16	5.9	0.62
6.6	0.12	8.2	0.36
-	-	9.8	0.24
-	-	11.6	0.21

[0214] 表 20 :对于实验 VIII,作为压缩力的函数的片剂脆碎度和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 75 分钟,E 型组合物)。

实验 VIII - 4 kN/cm		实验 VIII - 7 kN/cm		实验 VIII - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))
2.9	0.23	2.4	1.25	2.7	3.10
3.8	0.17	3.4	0.45	3.9	0.54
4.6	0.11	4.4	0.25	5.2	0.11
5.5	-	5.8	0.17	7.5	0.05
7.0	-	7.9	-	10.2	-

[0215] 表 21 :对于实验 IX,作为压缩力的函数的片剂脆碎度和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 55 分钟,E 型组合物)。

实验 IX - 4 kN/cm		实验 IX - 7 kN/cm		实验 IX - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))	压缩力 (kN)	片剂脆碎度 (% (w/w))
2.9	0.15	3.0	0.70	3.0	12.00
4.0	0.06	4.0	0.29	4.0	1.41
5.2	-	4.9	-	5.6	0.29
6.6	-	6.9	-	7.6	0.20
8.5	-	9.4	-	10.4	0.14

[0216] 片剂的崩解时间如检测和表征的一般方法部分中所述确定。结果显示在表 22-23 中,作为用于制备片剂的压缩力的函数和作为用于制备第一颗粒剂级分的辊碾压力的函数。

[0217] 表 22 :对于实验 VIII,作为压缩力的函数的片剂崩解时间和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 75 分钟,E 型组合物)。

实验 VIII - 4 kN/cm		实验 VIII - 7 kN/cm		实验 VIII - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)	压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)	压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)
2.9	9.4	2.4	7.4	2.7	7.2
3.8	9.9	3.4	7.6	3.9	8.5
4.6	10.6	4.4	8.9	5.2	9.4
5.5	11.0	5.8	9.6	7.5	10.3
7.0	8.7	7.9	10.3	10.2	10.4
8.2	9.1	10.4	11.2	12.2	11.7
10.2	9.3	12.2	11.8	13.4	10.9
11.8	9.6	12.9	11.2	-	-
13.4	9.6	14.0	11.2	-	-

[0218] 表 23 对于实验 IX,作为压缩力的函数的片剂崩解时间和对于第一颗粒剂级分所施加的辊碾压力(制粒前混合时间 55 分钟,E 型组合物)。

实验 IX - 4 kN/cm		实验 IX - 7 kN/cm		实验 IX - 13 kN/cm	
压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)	压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)	压缩力 (kN)	片剂 崩解时间 (min)
2.9	6.9	3.0	8.9	3.0	10.0
4.0	8.7	4.0	10.9	4.0	9.4
5.2	8.6	6.9	9.3	5.6	10.0
6.6	10.0	9.4	12.6	7.6	10.7
8.5	9.9	11.2	13.2	10.4	11.1
10.5	9.4	13.1	9.0	11.9	11.6
12.2	9.2	-	-	14.1	11.6
14.0	8.5	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-

[0219] 结果表明当在制粒之前使用更长的混合时间混合硬脂酸镁和 SNAC 时,从 D 型组合物制备的片剂的药学技术特性未改变或被改善,即片剂的抗碎强度增加或未改变,并且片剂的脆碎度未改变或降低。此外,在制粒前用于混合硬脂酸镁和 SNAC 的掺合物的时间没有影响制粒的大小或程度。

[0220] 结果表明当在制粒之前使用更长的混合时间混合硬脂酸镁、SNAC 和微晶纤维素时,从 E 型组合物制备的片剂的药学技术特性未改变或被改善,即片剂的抗碎强度增加或未改变,片剂的脆碎度未改变或降低,并且片剂的崩解时间未改变。此外,在制粒前用于混合硬脂酸镁、SNAC 和微晶纤维素的掺合物的时间没有影响制粒的大小或程度。

[0221] 尽管本文已举例说明和描述了本发明的某些特征,很多修饰、替换、变化和等价物对于本领域技术人员将是显而易见的。因此,应当理解,所附的权利要求意在涵盖所有这些修饰和变化,如落入本发明的真正精神内。

序列表

<110> Novo Nordisk A/S

<120> 包含递送剂的组合物及其制备

<130> 8482.204-W0

<160> 2

<170> PatentIn version 3.3

<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> 40

<212> PRT

<213> 希拉毒蜥

<400> 2

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Ile	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Met	Glu
1				5					10					15	

Glu	Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly	Pro
			20					25					30		

Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
		35				40	