



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I640327 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：103139665

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 11 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K31/23 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

(30)優先權：2013/11/14 美國

61/904,369

(71)申請人：美商奧崔基尼克斯製藥公司(美國) ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC.

(US)

美國

(72)發明人：強格司 史蒂芬 JUNGLES, STEVEN (US)；克洛普 約翰 KLOPP, JOHN (US)；

摩里斯 蓋比瑞爾 MORRIS, GABRIELLE (US)；卡奇司 伊摩 KAKKIS, EMIL

(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2006/0004099A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：36 項 圖式數：40 共 84 頁

(54)名稱

三酸甘油酯之固體組合物及其用途

SOLID COMPOSITIONS OF TRIGLYCERIDES AND USES THEREOF

(57)摘要

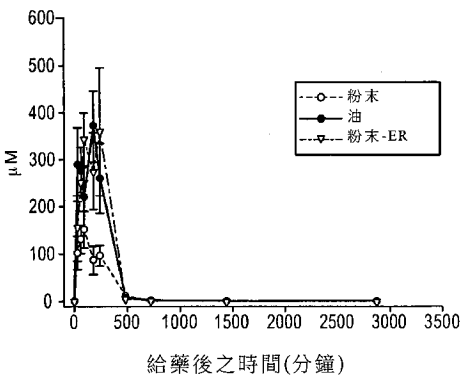
本發明包括與一或多種脂肪酸形成之三酸甘油酯，諸如三庚酸甘油酯及苯丁酸甘油酯之固體組合物及其治療用途。該等固體組合物可藉由噴霧乾燥或其他方法來製備。

The present invention includes solid compositions of triglycerides with one or more fatty acids, such as triheptanoin and glycerol phenylbutyrate, and therapeutic use thereof. The solid compositions can be prepared by spray-drying or other processes.

指定代表圖：

直至48小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，庚酸酯(C7)代謝物之PK



直至8小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，庚酸酯(C7)代謝物之PK

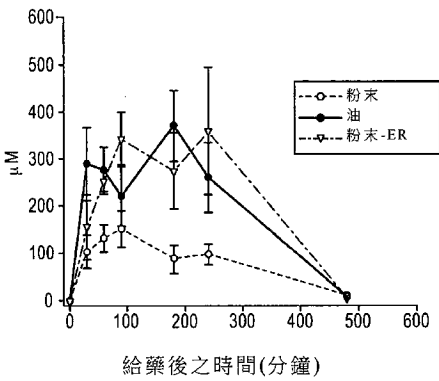


圖4

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

三酸甘油酯之固體組合物及其用途

SOLID COMPOSITIONS OF TRIGLYCERIDER AND USER
THEREOF

[相關申請案之交叉參考]

本申請案主張2013年11月14日申請之美國臨時專利申請案第61/904,369號之權益，其以全文引用之方式併入本文中。

【技術領域】

本發明係關於與一或多種脂肪酸形成之三酸甘油酯，諸如三庚酸甘油酯及苯丁酸甘油酯之固體組合物及其治療用途。

【先前技術】

目前三酸甘油酯藥物(例如三庚酸甘油酯)之劑型係具有油稠度之液體。由於液體劑型之物理及生理學特性，存在與其相關之若干種問題。首先，液體劑型(諸如油)由於與食物或飲品之溶混性低而難以投藥。其次，油調配物難以操作、運載及分配。此外，在投藥時，油組合物在胃中快速水解且釋放，導致胃部不適、胃滯留及可能與胃泌素相關之胃痙攣及嘔吐。另外，油調配物可藉由重整油滴且導致類似礦物油之過度潤滑而導致腹瀉。在重複投與油時，一些患者經歷導致嘔吐及/或腹瀉之胃應激。因此，油形式中之耐受性可為一種劑量限制性毒性或致使副作用，且減少可投與之劑量將不利地影響對於脂肪酸氧化障礙或不足(FAOD)、成人葡萄糖多聚體病、線粒體脂肪氧化缺陷、肝糖儲積症、線粒體肌病、1型葡萄糖載體(GLUT1)缺乏症候群或其他相關疾病之治療效應。

【發明內容】

本發明尤其係關於一種固體組合物，其包含衍生自多元醇與一或多種脂肪酸之酯作為活性成分及固體物質。為給出酯之實例，根據本發明與一或多種脂肪酸形成之三酸甘油酯適用。

在一態樣中，本發明提供一種固體組合物，其包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質；其中該活性成分具有大於98%之純度且該一或多種奇碳數脂肪酸係選自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群；且該固體組合物包含至少約50重量%之該等三酸甘油酯。本發明亦提供一種包含複數個固體粒子之固體組合物，每個粒子包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分吸附至固體物質上；其中該活性成分具有大於98%之純度且該一或多種奇碳數脂肪酸係選自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群；且該固體組合物包含至少約50重量%之該等三酸甘油酯。

在另一態樣中，本發明提供一種固體組合物，其包含與一或多種苯基鏈烷酸及/或苯基鏈烯酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質；其中該活性成分具有大於95%之純度且該固體組合物包含至少約50重量%之該等三酸甘油酯。本發明亦提供一種包含複數個固體粒子之固體組合物，每個粒子包含與一或多種苯基鏈烷酸及/或苯基鏈烯酸形成之三酸甘油酯作為活性成分吸附至固體物質上；其中該活性成分具有大於95%之純度且該固體組合物包含至少約50重量%之該等三酸甘油酯。

在一些實施例中，固體組合物以組合物之重量計包含至少約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%或約90%之活性成分。

在一些實施例中，固體物質包括固體載劑。固體載劑可為煙霧狀二氧化矽。另外或或者，固體載劑可選自由SiO₂、TiO₂、Al₂O₃、沸石、

Cab-O-Sil及其組合組成之群。

固體物質可另外包含一或多種持續釋放聚合物。

在一些實施例中，持續釋放聚合物係成膜非水溶性聚合物。成膜非水溶性聚合物可選自由乙基纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、三乙酸纖維素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸異丙酯)、聚(丙烯酸異丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)、聚(乙烯)、低密度聚(乙烯)、高密度聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(氧化乙烯)、聚(對苯二甲酸乙二酯)、聚(乙基異丁基醚)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)或聚胺甲酸酯或其混合物組成之群。在一實施例中，成膜非水溶性聚合物係乙酸纖維素。

在一些實施例中，持續釋放聚合物包含一或多種pH依賴性聚合物。pH依賴性聚合物可選自由丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(乙酸丁二酸羥丙基纖維素)、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸酯及硬脂酸及其任何組合組成之群。

在一些實施例中，固體組合物以組合物之重量計包含約50%至約80%之活性成分、約10%至約30%之固體載劑及約10%至約30%之持續釋放聚合物。在一些實施例中，活性成分、固體載劑與持續釋放聚合物之重量比為約2:1:1。

根據本發明之固體組合物可係粉末形式。在一些實施例中，粉末包含具有小於約10微米之平均直徑之粒子。粒子可具有小於約9微米、小於約8微米、小於約7微米、小於約6微米、小於約5微米、小於約4

微米、小於約3微米、小於約2微米、小於約1000 nm、小於約900 nm、小於約800 nm、小於約700 nm、小於約600 nm、小於約500 nm、小於約400 nm、小於約300 nm、小於約290 nm、小於約280 nm、小於約270 nm、小於約260 nm、小於約250 nm、小於約240 nm、小於約230 nm、小於約220 nm、小於約210 nm、小於約200 nm、小於約190 nm、小於約180 nm、小於約170 nm、小於約160 nm、小於約150 nm、小於約140 nm、小於約130 nm、小於約120 nm、小於約110 nm、小於約100 nm、小於約90 nm、小於約80 nm、小於約70 nm、小於約60 nm、小於約50 nm、小於約40 nm、小於約30 nm、小於約20 nm、小於約10 nm、小於約9 nm、小於約8 nm、小於約7 nm、小於約6 nm或小於約5 nm之平均直徑。

在一些實施例中，固體物質具有至少20 m²/g之表面積。

在一些實施例中，固體粒子係藉由噴霧乾燥包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質之噴霧懸浮液來形成。

根據本發明之固體組合物可包括與七碳脂肪酸形成之三酸甘油酯。在一些實施例中，固體組合物另外包含與一或多種選自由C5、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群之奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯。

在一些實施例中，三酸甘油酯係包含大於約98%純之三庚酸甘油酯作為活性成分之三庚酸甘油酯油。三庚酸甘油酯油可包含小於1% w/w之非C7三酸甘油酯或非C7三酸甘油酯之組合。

根據本發明之固體組合物可另外包括醫藥學上可接受之賦形劑。

在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約60%相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有大於97%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約60%

相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有不大於1.0重量%之水含量。在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約60%相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有大於98%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約60%相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有不大於0.5重量%之水含量。在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約60%相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有大於99%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約60%相對濕度下暴露於約25°C下約四週後具有不大於0.35重量%之水含量。

在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有大於97%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有不大於1.0重量%之水含量。在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有大於98%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有不大於0.5重量%之水含量。在一些實施例中，固體組合物包括在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有大於99%之純度的活性成分。在一些實施例中，固體組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40°C下約四週後具有不大於0.45重量%之水含量。

本發明提供一種治療受試者之疾病、病症或病況之方法，其包括向受試者經口投與治療有效量之根據本發明之固體組合物，其中該疾病、病症或病況係選自以下中之任一或多種：脂肪酸氧化障礙或不足、成人葡萄糖多聚體病、線粒體脂肪氧化缺陷(例如，與肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶I、肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶II、肉毒鹼醯基肉毒鹼移位酶、極長

鏈醯基-CoA脫氫酶、三官能蛋白、長鏈羧基醯基-CoA脫氫酶、多醯基-CoA脫氫酶、短鏈醯基CoA脫氫酶、 α -葡萄糖苷酶、分支酶、脫支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相關)、肝醣儲積症(例如，II型肝醣儲積症)、1型葡萄糖載體(GLUT1)缺乏症候群及線粒體肌病。

亦提供一種治療受試者之疾病、病症或病況之方法，其包括向受試者經口投與治療有效量之根據本發明之固體組合物，其中該疾病、病症或病況係選自以下中之任一或多種：尿素循環障礙(UCD)及肝性腦病(HE)。

在一些實施例中，固體組合物係與食物、飲品或可食組合物共投藥。

【圖式簡單說明】

圖1係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，三庚酸甘油酯與庚酸酯之代謝物藥物動力學(PK)概況。

圖2係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，三庚酸甘油酯與庚酸酯代謝物之PK概況。

圖3係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後，三庚酸甘油酯與庚酸酯代謝物之PK概況。

圖4係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，直至48小時(左側)或8小時(右側)之庚酸酯代謝物PK概況。

圖5係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，B-羥基丁酸(C4-OH)與B-羥基戊酸(C5-OH)代謝物之PK概況。

圖6係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，B-羥基丁酸(C4-OH)與B-羥基戊酸(C5-OH)代謝物之PK概況。

圖7係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後，B-羥基丁酸(C4-OH)與B-羥基戊酸(C5-OH)代謝物之PK概況。

圖8係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉

末-ER後，直至48小時(左側)或8小時(右側)之B-羥基丁酸(C4-OH)的代謝物PK概況。

圖9係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，直至48小時(左側)或8小時(右側)之B-羥基戊酸(C5-OH)的代謝物PK概況。

圖10係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，天冬胺酸酯代謝物之PK概況。

圖11係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，天冬胺酸酯代謝物之PK概況。

圖12係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後，天冬胺酸酯代謝物之PK概況。

圖13係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，麩胺酸酯代謝物之PK概況。

圖14係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，麩胺酸酯代謝物之PK概況。

圖15係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後，麩胺酸酯代謝物之PK概況。

圖16係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK概況。

圖17係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK概況。

圖18係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK概況。

圖19係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後之平均能量及替代代謝物概況。

圖20係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後之平均₅

能量及替代代謝物概況。

圖21係在第1天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末後之平均能量及替代代謝物概況。

圖22係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油後，庚酸代謝物之PK概況。

圖23係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，C4-羥基代謝物之PK概況。

圖24係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，C5-羥基代謝物之PK概況。

圖25係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，天冬胺酸代謝物之PK概況。

圖26係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，麩胺酸代謝物之PK概況。

圖27係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，庚二酸代謝物之PK概況。

圖28係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，3-羥基丙酸酯代謝物之PK概況。

圖29係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，丙醯甘胺酸代謝物之PK概況。

圖30係在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後之所有代謝物PK概況的總和。

圖31係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，C4-羥基代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖32係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，C5-羥基代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖33係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉

末及粉末-ER後，庚酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖34係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，庚二酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖35係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，戊二酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖36係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，天冬胺酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖37係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，麩胺酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖38係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，丙胺酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖39係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，3-羥基丙酸酯代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

圖40係在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，丙醯甘胺酸代謝物之PK概況(相對於油給藥之倍數改變)。

【實施方式】

根據本發明之固體組合物包含衍生自多元醇與一或多種脂肪酸之酯作為活性成分及固體物質。術語「多元醇」表示含有兩個或兩個以上羥基之醇。多元醇之實例包括(但不限於)二醇(例如，乙二醇、丙二醇及間苯二酚)、三醇(例如甘油及乙烷-1,1,2-三醇)、四醇(例如，異戊四醇)及糖醇(例如，麥芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇及赤藻糖醇)。在一實施例中，多元醇係甘油。

在一實施例中，本發明之固體組合物尤其適用作具有改良之物理特性及生理學特性之醫藥調配物。在一實施例中，固體組合物因其易於與食物、飲品或其他可食組合物溶混而更易於投藥。在另一實施例中，諸如粉末或顆粒劑型之固體組合物在規律日常使用期間或在旅行時更可攜且更易於操作及分配。在另一實施例中，固體組合物在儲存期間更穩定且在製造及商品化期間更易於操作及運載。在另一實施例中，固體組合物可具有遮掩氣味且改良劑量耐受性及減少副作用。在另一實施例中，例如粉末劑型之固體組合物在胃中具有延遲釋放特徵，胃部不適、胃痛或胃痙攣受到限制。在另一實施例中，固體組合物不因油而致使腹瀉，導致胃腸道經其延遲釋放及穩定實際存在而過度潤滑，使得在穿過胃腸道時更佳且更完全地消化。在另一實施例中，固體組合物包含複數個粒子，其中活性成分油吸附於固體物質表面上，由此增加基材粒子上油之表面積。油之此增加表面積可增加每次給藥之吸收效率，由此同時改良功效且減少腹瀉。在一實施例中，固體組合物可減少胃應激及其他副作用，增強治療效應且改良患者順應性。在另一實施例中，固體組合物可減少胃部及腹瀉耐受性問題，允許較高之三庚酸甘油酯每日劑量且經由懸浮穩定粒子在具有高表面積之胃腸道中實現更佳且更完全之消化及吸收。

三酸甘油酯固體組合物

在本發明中，「三酸甘油酯」係指衍生自甘油與一或多種脂肪酸之酯。脂肪酸可具有係視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基或視情況經取代之芳基的碳鏈。

「烷基」本身或作為另一取代基之部分係指藉由自母體烷烴移除一個氫原子而衍生之飽和分枝、直鏈或環狀單價烴基。術語「烷基」包括如下文定義之「環烷基」。典型烷基包括(但不限於)甲基；乙基；丙基，諸如丙-1-基、丙-2-基(異丙基)、環丙-1-基等；丁基，諸如丁-1-

基、丁-2-基(第二丁基)、2-甲基-丙-1-基(異丁基)、2-甲基-丙-2-基(第三丁基)、環丁-1-基等；及其類似基團。在一些實施例中，烷基包含1至20個碳原子(C₁-C₂₀烷基)。在其他實施例中，烷基包含1至10個碳原子(C₁-C₁₀烷基)。又在其他實施例中，烷基包含1至6個碳原子(C₁-C₆烷基)或1至4個碳原子(C₁-C₄烷基)。C₁-C₆烷基亦稱為「低碳數烷基」。

「烯基」本身或作為另一取代基之部分係指藉由自母體烯烴之單碳原子移除一個氫原子而衍生之具有至少一個碳碳雙鍵之不飽和分枝、直鏈或環狀單價烴基。術語「烯基」包括如下文定義之「環烯基」。該基團關於雙鍵可呈順或反構型。典型烯基包括(但不限於)乙烯基；丙烯基，諸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、環丙-1-烯-1-基、環丙-2-烯-1-基；丁烯基，諸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、環丁-1-烯-1-基、環丁-1-烯-3-基、環丁-1,3-二烯-1-基等；及其類似基團。在一些實施例中，烯基包含2至20個碳原子(C₂-C₂₀烯基)。在其他實施例中，烯基包含2至10個碳原子(C₂-C₁₀烯基)。又在其他實施例中，烯基包含2至6個碳原子(C₂-C₆烯基)或2至4個碳原子(C₂-C₄烯基)。C₂-C₆烯基亦稱為「低碳數烯基」。

「芳基」本身或作為另一取代基之部分如本文所定義係指藉由自母體芳環系統之單碳原子移除一個氫原子而衍生之單價芳族烴基。典型芳基包括(但不限於)衍生自醋蔥烯、茈、醋菲烯、蔥、萸、苯、蒽、蒹、熒蔥、葑、稠六苯、己芬、己烯(hexalene)、*as*-二環戊二烯並苯、*s*-二環戊二烯並苯、茛滿、茛、蔡、并八苯、辛芬(octaphene)、辛搭烯(octalene)、卵苯、戊-2,4-二烯、稠五苯、并環戊二烯、二苯並菲、芘、䟽、菲、苊、七曜烯(pleiadene)、芘、吡蔥、玉紅省(rubicene)、聯伸三苯、三蔡及其類似物之基團。在一些實施例中，芳基包含6至20個碳。

原子(C₆-C₂₀芳基)。在其他實施例中，芳基包含6至15個碳原子(C₆-C₁₅芳基)。又在其他實施例中，芳基包含6至10個碳原子(C₆-C₁₀芳基)。在一特定實施例中，芳基包含苯基。

術語「經取代」特定涵蓋且允許此項技術中常見之一或多種取代。然而，熟習此項技術者一般應瞭解，取代基應經選擇以免不利地影響化合物之適用特徵或不利地干擾其功能。適合之取代基例如可包括鹵素基團、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羥基、側氧基、巰基、烷硫基、烷氧基、芳基或雜芳基、芳氧基或雜芳氧基、芳基烷基或雜芳基烷基、芳基烷氧基或雜芳基烷氧基、胺基、烷胺基及二烷胺基、胺甲醯基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷胺基羰基、二烷胺基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、環烷基、氰基、C₁-C₆烷硫基、芳硫基、硝基、酮基、醯基、硼酸酯基或硼基、磷酸酯基或磷醯基、胺磺醯基、磺醯基、亞磺醯基及其組合。在經取代之組合的情形下，諸如「經取代之芳基烷基」，芳基或烷基可經一或多個取代基取代或芳基與烷基兩者均可經一或多個取代基取代。另外，在一些情形下，如熟習此項技術者所知，適合取代基可合併以形成一或多個環。

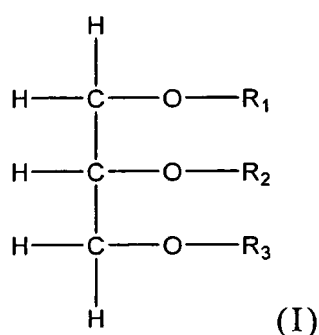
術語「視情況經取代」表示存在或不存在取代基。即，其意謂「經取代或未經取代」。舉例而言，視情況經取代之烷基包括未經取代之烷基及經取代之烷基。用於取代指定基團之取代基可進一步經取代，通常經選自上文指定各種基團中之一或多個相同或不同基團取代。

在一些實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油與三種獨立選自C₅、C₇、C₉、C₁₁、C₁₃及C₁₅之奇碳數脂肪酸之脂肪酸的酯。在一些實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油與三種獨立選自苯基鏈烷酸及苯基鏈烯酸之脂肪酸的酯。

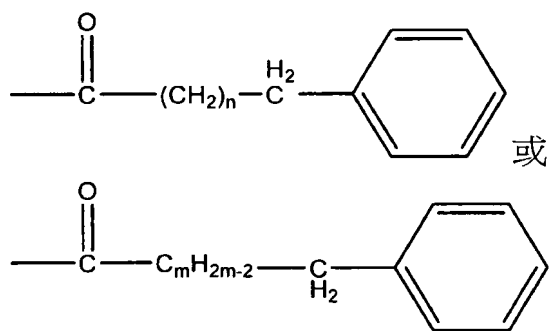
本發明部分係基於以下發現，具有大於食品級之純度的與一或多種奇碳數脂肪酸(諸如C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合)形成之三酸甘油酯可與固體物質調配形成固體組合物。在一實施例中，固體組合物含有至少約50重量%之三酸甘油酯，其在與固體物質調配之前可為固體或油形式。在一實施例中，三酸甘油酯在與固體物質調配形成固體組合物之前係油。

在一實施例中，本發明提供一種固體組合物，其包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質；其中活性成分具有大於98%之純度且一或多種奇碳數脂肪酸係選自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群；且固體組合物包含至少約50重量%之三酸甘油酯。在一實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油與三種獨立選自C5、C7、C9、C11、C13及C15之奇碳數脂肪酸之脂肪酸的酯。在一特定實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油與三種C7脂肪酸之酯，亦即三庚酸甘油酯。在一實施例中，固體組合物包含與七碳脂肪酸形成之三酸甘油酯。在另一實施例中，固體組合物另外包含與一或多種選自由C5、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群之奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯。在另一實施例中，與七碳脂肪酸形成之三酸甘油酯係包含大於約98%純之三庚酸甘油酯作為活性成分之三庚酸甘油酯油。

在一些實施例中，本發明提供一種包含與一或多種苯基鏈烷酸及/或苯基鏈烯酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質之固體組合物；其中活性成分具有大於95%之純度且固體組合物包含至少約50重量%之三酸甘油酯。在一實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油與三種獨立選自苯基鏈烷酸及苯基鏈烯酸之脂肪酸之酯。在一實施例中，三酸甘油酯係式(I)化合物：



其中 R_1 、 R_2 及 R_3 獨立地為 H、



且 n 為 0 或 2 至 24 之偶數，且 m 為 2 至 24 之偶數，其限制條件為 R_1 、 R_2 及 R_3 中至少一者非 H。在一實施例中， n 與 m 係 2 至 24 之偶數。在一實施例中， n 與 m 係 0、2、4 或 6。在一特定實施例中，三酸甘油酯係衍生自甘油及三種丁酸苯酯之酯，亦即苯丁酸甘油酯(例如 RAVICTI®)。與一或多種苯基鏈烷酸及/或苯基鏈烯酸形成之三酸甘油酯之實例進一步在 U.S. 5,968,979 中描述，其內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

在一實施例中，固體組合物包含至少約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85% 或約 90% 之三酸甘油酯。在另一實施例中，固體組合物包含至少約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80% 或約 85% 之三酸甘油酯。在一特定實施例中，固體組合物包含約 60% 之三酸甘油酯。在一特定實施例中，固體組合物包含約 75%、約 80% 或約 85% 之三酸甘油酯。

在一些實施例中，固體組合物中之活性成分具有約或至少約 95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、

97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或99.9%以上或其中可推導之任何範圍之純度。

在一實施例中，固體組合物係包含複數個粒子之粉末形式，且每個粒子包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分吸附至固體物質上。在一實施例中，固體物質具有至少20 m²/g之表面積。

在一實施例中，固體物質包含固體載劑。如本文所用之術語「固體載劑」表示任何醫藥學上可接受之固體材料，其具有高表面積且不與本發明之三酸甘油酯發生不利之相互作用。「高表面積」意謂固體載劑具有至少20 m²/g或至少30 m²/g或至少50 m²/g或至少70 m²/g或至少100 m²/g或至少150 m²/g或至少180 m²/g之表面積。在一實施例中，固體載劑可具有高達200 m²/g、高達400 m²/g或高達600 m²/g或600 m²/g以上之表面積。基材之表面積可使用標準程序來量測，諸如此項技術中熟知之基於Brunauer、Emmett及Teller (BET)方法之低溫氮吸附。

在一實施例中，粒子具有小於約100微米之平均直徑。在一實施例中，粒子具有小於約90微米、小於約80微米、小於約70微米、小於約60微米、小於約50微米、小於約40微米、小於約30微米、小於約20微米或小於約10微米之平均直徑。在另一實施例中，粒子具有小於約9微米、小於約8微米、小於約7微米、小於約6微米、小於約5微米、小於約4微米、小於約3微米、小於約2微米、小於約1000 nm、小於約900 nm、小於約800 nm、小於約700 nm、小於約600 nm、小於約500 nm、小於約400 nm、小於約300 nm、小於約290 nm、小於約280 nm、小於約270 nm、小於約260 nm、小於約250 nm、小於約240 nm、小於約230 nm、小於約220 nm、小於約210 nm、小於約200 nm、小於約190 nm、小於約180 nm、小於約170 nm、小於約160 nm、小於約150 nm、小於

約140 nm、小於約130 nm、小於約120 nm、小於約110 nm、小於約100 nm、小於約90 nm、小於約80 nm、小於約70 nm、小於約60 nm、小於約50 nm、小於約40 nm、小於約30 nm、小於約20 nm、小於約10 nm、小於約9 nm、小於約8 nm、小於約7 nm、小於約6 nm或小於約5 nm之平均直徑。粉末最初可以大小在約5 nm至約1微米或約10 nm至約50 nm或約20 nm至約100 nm範圍內之小粒子形式來形成。該等粒子又可形成大小在約10 nm至約100微米或20 nm至約100微米或約50 nm至約100微米範圍內之聚集體。

固體載劑之實例包括煙霧狀二氧化矽及無機氧化物，諸如 SiO_2 、 TiO_2 、 ZnO_2 、 ZnO 、 Al_2O_3 、矽酸鎂鋁、矽酸鈣、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 、沸石及其他無機分子篩；非水溶性聚合物，諸如交聯乙酸鄰苯二甲酸纖維素、交聯乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、交聯聚乙烯吡咯啉酮(亦稱為交聯聚維酮)、微晶纖維素、聚乙烯/聚乙烯醇共聚物、聚乙烯聚乙烯吡咯啉酮共聚物、交聯羧甲基纖維素、乙醇酸澱粉鈉、交聯聚苯乙烯二乙烯基苯；及活性碳，包括藉由碳化諸如聚醯亞胺、聚丙烯腈、酚樹脂、乙酸纖維素、再生纖維素及人造絲之聚合物而製得之彼等。在一些特定實施例中，固體載劑可為Cab-O-Sil、Neusilin、乙酸丁二酸羥丙基纖維素(HPMCAS)、酪蛋白或其組合。在一實施例中，固體載劑係煙霧狀二氧化矽。適合之煙霧狀二氧化矽以各種商標名稱可購自任何主要生產商，諸如Evonik (其以名稱Aerosil出售)、Cabot Corporation (Cab-O-Sil)、Wacker Chemie (HDK), Dow Corning及OCI (Konasil)。

在一實施例中，固體物質另外包含一或多種持續釋放聚合物。在一實施例中，一或多種持續釋放聚合物包含一或多種pH依賴性聚合物。在一實施例中，pH依賴性聚合物係選自由丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(乙酸丁二酸羥丙基纖維素)、聚鄰苯二甲酸乙

酸乙酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸酯及硬脂酸及其任何組合組成之群。

在一實施例中，固體組合物可另外包含一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑，諸如填充劑、界面活性劑及調味劑。可添加彼等賦形劑用以改良粉末之流動性、溶解性及口感。

「醫藥學上可接受」係指適合與人類及動物組織接觸使用而無不當毒性、刺激、過敏反應及其類似物，與合理之效益/風險比相當，且在合理醫學判斷範疇內對其預期用途有效。「賦形劑」表示與活性成分一起投與之稀釋劑、佐劑、媒劑或載劑。醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括(不限於)填充劑(或稀釋劑)、黏合劑、崩解劑、潤滑劑或其組合。

填充劑可為能夠提供壓實性及良好流動之一或多種化合物。填充劑之實例包括微晶纖維素、澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、麥芽糊精、山梨糖醇、右旋糖、矽酸、磷酸氫鈣或包含前述填充劑中至少一者之組合。例示性乳糖形式包括乳糖單水合物、NF (Fast Flo)、噴霧乾燥乳糖單水合物及無水乳糖。例示性微晶纖維素(MCC)例如包括AVICEL® PH101及AVICEL® PH102，其可購自FMC Biopolymer, Philadelphia, PA。

可使用黏合劑對調配物(例如錠劑調配物)賦予黏著品質，且因此確保錠劑在壓實後保持完整。黏合劑之實例包括澱粉(例如，Starch 1500®或預膠凝化澱粉)、褐藻酸鹽、明膠、羧甲基纖維素、糖類(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖及麥芽糊精)、聚乙二醇、蠟、天然及合成膠、聚乙烯吡咯啉酮及纖維素聚合物(例如微晶纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素及羥乙基纖維素)及包含前述黏合劑中一或多者之組合。

使用崩解劑來促進組合物(例如錠劑)在投藥後崩解或「分解」。崩解劑之實例包括乙醇酸澱粉鈉、交聯甲羧纖維素鈉(交聯羧甲基纖維素)、交聯聚乙烯吡咯啉酮(PVP-XL)、無水磷酸氫鈣、瓊脂-瓊脂、馬鈴薯或木薯澱粉、褐藻酸或包含前述崩解劑中一或多者之組合。

可向組合物中添加潤滑劑持續最小時段以獲得良好分散。潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸、滑石、二十二酸甘油酯、聚乙二醇、聚乙二醇、聚氧化乙烯、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、DL-白胺酸、膠質二氧化矽或包含前述潤滑劑中一或多者之組合。

若需要，固體組合物可視情況包含小量非毒性輔助物質，諸如潤濕劑或乳化劑或pH緩衝劑，例如，乙酸钠、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯、月桂基硫酸鈉、二辛基磺基丁二酸鈉及聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯。

在本發明之另一實施例中，固體組合物包含一或多種持續釋放聚合物。在一實施例中，固體物質包含一或多種持續釋放聚合物。「持續釋放聚合物」意謂可以某種方式控制自組合物釋放活性成分以獲得所需釋放概況之任何聚合物。在一實施例中，持續釋放聚合物係親水性聚合物。術語「親水性聚合物」係指對水具有強親和力且傾向於在水中溶解、與水混合或經水潤濕之聚合物。親水性聚合物之實例包括(但不限於)聚氧化乙烯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、甲基纖維素、聚丙烯酸、麥芽糊精、預膠凝化澱粉、瓜爾膠、褐藻酸鈉、聚乙烯醇、幾丁聚醣、刺槐豆膠、澱粉酶、任何其他水溶脹性聚合物及其組合。在另一實施例中，持續釋放聚合物係成膜非水溶性聚合物。成膜非水溶性聚合物之實例包括(但不限於)乙基纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖

維素、三乙酸纖維素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸異丙酯)、聚(丙烯酸異丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)、聚(乙烯)、低密度聚(乙烯)、高密度聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(氧化乙烯)、聚(對苯二甲酸乙二酯)、聚(乙烷基異丁基醚)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)或聚胺甲酸酯或任何其他非水溶性聚合物或其混合物。在另一實施例中，持續釋放聚合物係成膜水溶性聚合物。成膜水溶性聚合物之實例包括(但不限於)聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇、Pluronic F108、Pluronic F127、Pluronic F68或其混合物。在一實施例中，本發明之固體組合物包含一或多種成膜非水溶性聚合物。在一特定實施例中，本發明之固體組合物包含乙酸纖維素。

在另一實施例中，持續釋放聚合物包含一或多種pH依賴性聚合物。「pH依賴性聚合物」意謂在高酸性pH下不溶而在中性至鹼性pH環境下可溶之聚合物。pH依賴性聚合物之實例包括(但不限於)丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(乙酸丁二酸羥丙甲纖維素)、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸酯及硬脂酸及其任何組合。此外，諸如脂肪酸、蠟、蟲膠、塑膠及植物纖維之材料亦可適合pH依賴性聚合物。

如本文所述之固體組合物可單獨用於各種目的，諸如用於如本文所述之治療方法中。就此而言，固體組合物可為醫藥學上可接受的。

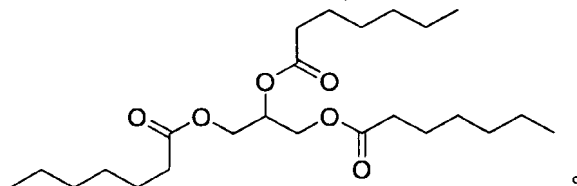
本發明之固體組合物可藉由噴霧乾燥方法來形成。在一實施例中，固體粒子係藉由噴霧乾燥包含與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及固體物質之噴霧懸浮液來形成。噴霧懸浮液

含有溶解於溶劑中之三酸甘油酯及懸浮於其中之固體物質。藉由快速移除溶劑使該噴霧懸浮液噴霧乾燥以形成固體粉末。所形成之粉末粒子可具有吸附於固體物質表面上之三酸甘油酯或彼此穿插形成基質之三酸甘油酯與固體物質。在另一實施例中，固體組合物另外包含持續釋放聚合物。舉例而言，固體粒子可藉由噴霧乾燥包含三酸甘油酯與持續釋放聚合物溶解於溶劑中且固體物質懸浮於其中之噴霧懸浮液來形成。藉由快速移除溶劑使噴霧懸浮液噴霧乾燥以形成固體粉末。

在一實施例中，製備一些粉末調配物(固體載劑上具有75%、80%、85%及90%之三庚酸甘油酯負載)。首先將如本文所述之三庚酸甘油酯油溶解於丙酮中且隨後與諸如Cab-O-Sil之固體載劑混合以形成懸浮液。視情況添加持續釋放聚合物，例如Eudragit。將所得懸浮液噴霧乾燥以獲得粉末。隨後將噴霧乾燥粉末進一步乾燥以使溶劑(丙酮)之量減少至所需水準。

三庚酸甘油酯油

在一實施例中，本發明之固體組合物中之三酸甘油酯係三庚酸甘油酯油。如本文所述之三庚酸甘油酯油包含與七碳脂肪酸形成之三酸甘油酯。三庚酸甘油酯(亦稱為三庚酸甘油酯(glycerol triheptanoate)、三庚酸甘油酯(glycerol triheptanoate)、三庚酸甘油酯(glycerol triheptanoate)、1,3-二(庚醯氧基)丙-2-基庚酸酯、三庚精(trienanthin)、1,2,3-三庚醯基甘油及三庚酸丙烷-1,2,3-三基酯)係七碳(C7)脂肪酸庚酸酯之三酸甘油酯(CAS登錄號620-67-7)且具有以下結構：



如本文所述之三庚酸甘油酯油具有大於食品級三庚酸甘油酯油之純度或級別。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油被認為係極純之醫藥級別三庚酸甘油酯油。

在一實施例中，本發明之三庚酸甘油酯油具有表1中所列之通用特性：

物理及化學特性	具有醫藥級別純度之三庚酸甘油酯
形式	液體
顏色	淡黃色
霧點	< 0°C
閃點	約220°C
蒸氣壓力	< 0.01 hPa ; 20°C
相對密度	約0.96 g/cm ³ ; 20°C
水溶度	< 0.01 g/l ; 20°C
分配係數(正辛醇/水)	Log Pow : > 3.0 ; 飽和C ₇ 脂肪酸之甘油酯
黏度，動態	約20 mPa.s，在20°C下
折射率	1.4440至1.4465

三庚酸甘油酯油中雜質之總濃度通常小於食品級三庚酸甘油酯油中雜質之總濃度。在一些實施例中，食品級三庚酸甘油酯油可具有約或至多約95%、95.5%、96%、96.5%、97%或97.5%或其中可導出之任何範圍內之純度。

在一些實施例中，三庚酸甘油酯油中之總雜質總計為小於5% w/w。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油中之總雜質總計為小於5、4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1或0.5% w/w或0.5% w/w以下或其中可導出之任何範圍。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2% w/w之經除C7酸以外之酸酯化之三酸甘油酯(例如C2、C3、C4、C5、C6、C8或C9酸或其他酸或其組合(「非C7三酸甘油酯」))。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、

0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% w/w或0.1% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之非C7三庚酸甘油酯。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含純度大於97.5%之三庚酸甘油酯。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含純度約為或至少約為97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或99.9%以上或其中可導出之任何範圍內之三庚酸甘油酯。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於0.01% w/w之灰分。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於約0.01、0.009、0.008、0.007、0.006、0.005、0.004、0.003、0.002或0.001% w/w或0.001% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之灰分。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於0.04% w/w之水。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於約0.04、0.035、0.03、0.025、0.02、0.015、0.01、0.005或0.001% w/w或0.001% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之水。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5% w/w之甘油。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2% w/w或1.2% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之甘油。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於1.5% w/w之單庚酸酯。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6% w/w或0.6% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之單庚酸酯。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於3.0% w/w之二庚酸酯。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、

2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、1.9、1.8或1.7% w/w或1.7% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之二庚酸酯。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5% w/w之己烷-二庚酸酯。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2% w/w或1.2% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之己烷-二庚酸酯。

在一實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5% w/w之己酸。在一些實施例中，三庚酸甘油酯油包含小於2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2% w/w或1.2% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之甘油。

在一些實施例中，如本文所述之三庚酸甘油酯油係具有低黏度且無氣味及無味道之無色油。如本文所述之三庚酸甘油酯油通常儲存於室溫下且避光，且其穩定性在該等條件下可超過24個月。

在一實施例中，本發明提供一種包含三庚酸甘油酯作為活性成分、煙霧狀二氧化矽及乙酸纖維素之固體組合物。在另一實施例中，固體組合物包含複數個固體粒子，每個粒子包含三庚酸甘油酯吸附至包含煙霧狀二氧化矽與乙酸纖維素之固體物質上。在另一實施例中，固體組合物以組合物之重量計包含約50%至約80%之三庚酸甘油酯、約10%至約30%之煙霧狀二氧化矽及約10%至約30%之乙酸纖維素。在另一實施例中，固體組合物以組合物之重量計包含約60%之三庚酸甘油酯、約20%之煙霧狀二氧化矽及約20%之乙酸纖維素。

在一特定實施例中，本發明之三庚酸甘油酯油具有表2中所列之特徵：

參數	規格	方法
屬性		
三庚酸酯	與參考相當	Ph.Eur. 2.2.28
品質		

參數	規格	方法
外觀	透明物質且物質並不比參考溶液Y ₃ 具有更深之顏色	Ph.Eur. 2.2.1, 2.2.2.方法I
相對密度	0.95-0.98	Ph.Eur. 2.2.5
折射率	1.4440-1.4465	Ph.Eur. 2.2.6
黏度	15 mPa.s-23 mPa.s	Ph.Eur. 2.2.9
純度		
脂肪酸組合物		
庚酸	> 99%	Ph.Eur. 2.4.22方法C
己酸	最大0.8%	
所有其他，各自	< 0.03%	
皂化值	360至410 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.6
酸值	最大0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
羥基值	最大10 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.3方法A
過氧化物值	最大1.0 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.5方法A
水	最大0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
總灰分	最大0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
重金屬	最大10 ppm	Ph.Eur. 2.4.8
功效/強度		
三庚酸酯	90%至110%	Ph.Eur. 2.2.28

在一特定實施例中，本發明之三庚酸甘油酯油具有表3中所列之特徵：

參數	規格	方法
屬性		
三庚酸酯	與參考相當	Ph.Eur. 2.2.28
IR(紅外線)	與參考相當	Ph.Eur. 2.2.24
品質		
外觀		
透明度及乳光	透明物質	Ph.Eur. 2.2.1
顏色	物質並不比參考溶液Y ₃ 具有更深之顏色	Ph.Eur. 2.2.2.方法I
純度		

脂肪酸之組合物	$\geq 99.0 \%$	Ph.Eur. 2.4.22方法C
庚酸	$\leq 1.0 \%$	
己酸		
個別未識別雜質	$\leq 0.10 \%$	
雜質		Ph.Eur. 2.2.28
甘油	$\leq 1.0 \%$	
單庚酸酯	$\leq 0.5 \%$	
二庚酸酯	$\leq 1.5 \%$	
己烷-二庚酸酯	$\leq 1.0 \%$	
個別未識別雜質	$\leq 0.5 \%$	
總雜質	$\leq 5.0 \%$	
元素雜質		Ph.Eur. 2.2.57或2.2.58
As	$\leq 0.02 \text{ ppm}$	
Cd	$\leq 0.19 \text{ ppm}$	
Pb	$\leq 0.08 \text{ ppm}$	
Hg	$\leq 0.12 \text{ ppm}$	
酸值	最大0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
水	最大0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
總灰分	最大0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
分析		
三庚酸酯	95%至103%	Ph.Eur. 2.2.28

在某些特定實施例中，三庚酸甘油酯油具有表4中所列之特徵：

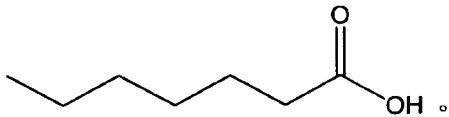
參數	實例A	實例B
三庚酸酯	與參考相當	與參考相當
三庚酸酯	99.0%	98.2%
雜質：		
甘油	無法偵測	無法偵測
單庚酸酯	無法偵測	無法偵測
二庚酸酯	0.66 %	0.62 %
己烷-二庚酸酯	0.39 %	0.40 %
個別未識別雜質	0.20 % (RRT* 1.258)	0.18 % (RRT 1.258)
總雜質	1.25 %	1.20 %

元素雜質		
As	未偵測	未偵測
Cd	未偵測	未偵測
Pb	未偵測	未偵測
Hg	未偵測	未偵測

*RRT：相對滯留時間。

三庚酸甘油酯油前驅體及三庚酸甘油酯油之製造

本文亦提供三庚酸甘油酯油之前驅體。在一些實施例中，前驅體係正庚酸。正庚酸具有以下結構：



如本文所述之正庚酸具有大於食品級正庚酸之純度或級別。在一些實施例中，食品級正庚酸之純度在90%與98%之間。在一些實施例中，食品級正庚酸之純度在95%與98%之間。在一些實施例中，食品級正庚酸之純度在95%與97.5%之間。在一些實施例中，食品級正庚酸之純度具有98%、97.9%、97.6%、97.5%、97.4%、97.3%、97.2%、97.1%、97.0%、96.9%、96.8%、96.7%、96.6%、96.5%、96.4%、96.3%、96.2%、96.1%、96.0%、95.9%、95.8%、95.7%、95.6%、95.5%、95.4%、95.3%、95.2%或95.1%之最大純度。

在一些實施例中，如本文所述之正庚酸被認為係極純之醫藥級別正庚酸。

正庚酸中雜質之總濃度通常小於食品級正庚酸中雜質之總濃度。在一些實施例中，正庚酸中之總雜質總計為小於4.0% w/w。在一些實施例中，總雜質總計為小於約4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、



0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02或0.01% w/w或0.01% w/w以下或其中可導出之任何範圍。

在一實施例中，正庚酸包含小於2% w/w之經除C7酸以外之酸酯化之三酸甘油酯(例如C2、C3、C4、C5、C6、C8或C9酸或其他酸或其組合(「非C7三酸甘油酯」))。在一些實施例中，正庚酸包含小於2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% w/w或0.1% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之非C7三酸甘油酯。

在一實施例中，正庚酸組合物包含總體具有大於97%純度之C7羧酸。在一些實施例中，純度大於97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或99.9%以上或其中可導出之任何範圍。亦提供包含正庚酸之組合物，諸如醫藥組合物。此外，任何包含正庚酸之組合物均可視情況另外定義為醫藥組合物。

三庚酸甘油酯油可由如本文所述之正庚酸或包含正庚酸之組合物來製備。舉例而言，正庚酸可經甘油酯化而產生三庚酸甘油酯油，諸如在鹼性催化劑及熱存在下。

在一實施例中，正庚酸組合物包含小於3.0% w/w之2-甲基己酸。在一些實施例中，組合物包含小於3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1% w/w或0.1% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之2-甲基己酸。

在一實施例中，正庚酸組合物包含小於0.1% w/w之水。在一些實施例中，組合物包含小於0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、

0.03、0.02或0.01% w/w或0.01% w/w以下或其中可導出之任何範圍內之水。

在一實施例中，正庚酸組合物包含小於0.2% w/w之羰基含量。羰基含量之量測為業內熟知。在一些實施例中，羰基含量小於0.15、0.1、0.05或0.01% w/w或0.01% w/w以下或其中可導出之任何範圍。

在一實施例中，正庚酸組合物包含小於0.5%之碘值。碘值之量測為業內熟知。在一些實施例中，碘值小於0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%或0.1%以下或其中可導出之任何範圍。

在一實施例中，正庚酸組合物包含小於0.2 mg/kg之鐵。在一些實施例中，組合物包含小於0.2 mg/kg、0.15 mg/kg、0.1 mg/kg、0.05 mg/kg或0.01 mg/kg或其中可導出之任何範圍內之鐵。

在一實施例中，包含正庚酸之組合物具有小於0.25之鉑/鈷色值。鉑/鈷色值之測定為業內熟知。在一些實施例中，鉑/鈷色值小於0.25、0.2、0.15、0.1或0.05或0.05以下或其中可導出之任何範圍。

治療性治療

本文在一些實施例中提供使用本發明之固體組合物進行治療之方法。可向有需要之受試者投與有效治療該受試者之量之固體組合物。

舉例而言，受試者可遭受以下任一或多種疾病：脂肪酸氧化障礙或不足；成人葡萄糖多聚體病；線粒體脂肪氧化缺陷(例如，與肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶I、肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶II、肉毒鹼醯基肉毒鹼移位酶、極長鏈醯基-CoA脫氫酶、三官能蛋白、長鏈羧基醯基-CoA脫氫酶、多醯基-CoA脫氫酶、短鏈醯基CoA脫氫酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脫支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相關)；肝醣儲積症(例如，II型肝醣儲積症)；1型葡萄糖載體(GLUT1)缺乏症候群；或線粒體肌病。在一些實施例中，如本文所述之三庚酸甘油酯油或包含三庚酸甘油酯油之醫藥組合物可用於治療美國專利第8,106,093號中所述之任何病況。

在另一實施例中，受試者可遭受尿素循環障礙(UCD)，其包括自氨合成尿素所必需之酶或轉運體之若干遺傳缺陷，包括在尿素循環中所涉及之酶；或肝性腦病(HE)，其一系列神經徵象及症狀咸信由高氮血症引起，常發生在患有肝硬化或某些其他類型肝病之受試者中。在一些實施例中，如本文所述之苯丁酸甘油酯或包含苯丁酸甘油酯之醫藥組合物可用於治療該等病況。關於使用苯丁酸甘油酯之治療方法之進一步詳情可見於U.S. 8,404,215及U.S. 8,642,012中，其內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

在一實施例中，固體組合物可不與食物、飲品或其他可食組合物混合而直接以各種劑型(例如，粉末、顆粒、錠劑、膠囊及其類似物)投與患者。在另一實施例中，固體組合物(諸如粉末或顆粒)可藉由將固體組合物混合至食物、飲品或可食組合物中而與食物、飲品或其他可食組合物一起服用。食物、飲品或可食組合物可呈任何形式，包括液體、固體、半固體、泡沫狀物質、膏糊、凝膠、乳霜、露劑及其組合。固體組合物可提供治療效應，同時使胃部不適及胃泌素釋放最小化，且與食物、飲品或其他可食組合物共投藥可增強該耐受性益處。另外，食物、飲品或其他可食組合物與固體組合物共投藥可提供延遲及/或延長之活性成分釋放且因此允許較小頻率給藥、較長期之能量暴露及在自胃腸道吸收中潛在更高之效率。固體組合物之延遲及/或延長釋放特徵亦可獨立地藉由在如上論述之固體組合物中納入一或多種持續釋放聚合物來達成。

如本文所用，術語「有效」(例如，「有效量」)意謂足以實現所需、期望或預期之結果。有效量可為治療有效量。「治療有效量」係指在投與受試者時足以實現對特定疾病或病況之此治療的活性成分之量。「治療有效量」例如將視疾病或病況、疾病或病況之嚴重性及待治療受試者之年齡、重量等而變化。

一般而言，「治療(treating)」或「治療(treatment)」任何病況、疾病或病症在一些實施例中係指改善該病況、疾病或病症(亦即阻止或減少疾病或其至少一種臨床症狀之進展)。在一些實施例中，「治療」係指改善至少一種物理學參數，其可不被受試者所辨別。在一些實施例中，「治療」係指在物理學(例如，穩定可辨別之症狀)、生理學(例如，穩定物理學參數)或在兩方面均抑制病況、疾病或病症。在一些實施例中，「治療」係指延遲病況、疾病或病症發作。

實例

實例1

表5展示根據本發明之例示性三庚酸甘油酯油樣品及包含三庚酸甘油酯油之固體樣品的高純度。

此外，測試包含三庚酸甘油酯油之例示性固體組合物(表5中之固體樣品2)之穩定性。在25°C /60%RH (相對濕度)下，在60cc感應密封HDPE (高密度聚乙烯)瓶中在雙重LDPE (低密度聚乙烯)袋中儲存後進行量測且結果展示於表6中。亦在40°C /75% RH下，在60cc感應密封HDPE 瓶中在雙重LDPE袋中儲存後進行量測且結果展示於表7中。

表5：初始純度測試結果

參數	規格	油樣品 1	油樣品 2	固體樣品 1	固體樣品 2	固體樣品 3
雜質						
甘油	≤1.0 %	ND	ND	ND	ND	ND
單庚酸酯	≤0.5 %	ND	ND	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤1.5 %	1.2%	0.7%	1.1%	1.1%	1.1%
己烷-二庚酸酯	≤1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
個別未識別之 雜質：RRT* (%)	≤0.5 %	RRT 0.91: 0.06%	RRT 1.26: 0.20%	RRT 0.91: 0.06%	RRT 0.91: 0.06%	RRT 0.91: 0.06%
		RRT 1.05: 0.16%		RRT 1.05: 0.16%	RRT 1.05: 0.16%	RRT 1.05: 0.16%
		RRT 1.06: 0.17%		RRT 1.06: 0.17%	RRT 1.06: 0.17%	RRT 1.06: 0.17%
		RRT 1.07: 0.11%		RRT 1.07: 0.11%	RRT 1.07: 0.11%	RRT 1.07: 0.11%
		RRT 1.25: 0.06%		RRT 1.25: 0.06%	RRT 1.25: 0.06%	RRT 1.25: 0.06%
		RRT 1.26: 0.23%		RRT 1.26: 0.23%	RRT 1.26: 0.23%	RRT 1.26: 0.24%
		RRT 1.30: 0.10%		RRT 1.30: 0.10%	RRT 1.30: 0.10%	RRT 1.30: 0.10%
總雜質	≤5.0 %	RRT 1.36: 0.11%	1.3%	RRT 1.36: 0.11%	RRT 1.36: 0.11%	RRT 1.36: 0.11%
		2.6%		2.6%	2.6%	2.6%

RRT=相對滯留時間。 ND=未偵測。



表6：在25℃/60%RH下儲存之例示性固體組合物之穩定性

研究結果：

參數	規格	時間點(月)		
		新鮮製備 (五個月之前)	0	1
外觀	白色至 灰白色粉末	一致	一致	一致
雜質				
甘油	≤1.0 %	ND	ND	ND
單庚酸酯	≤0.5 %	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤1.5 %	1.1%	1.1%	1.1%
己烷-二庚酸酯	≤1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%
個別未識別之 雜質：RRT (%)	≤0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.24% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.05% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.09% RRT 1.36: 0.09%
總雜質	≤5.0 %	2.6%	2.6%	2.5%
水	NMT 5%	NS	0.29%	0.35%
三庚酸酯	90%-110%	99%	101%	100%
丙酮	≤200 ppm	<100 ppm	NS	NS

RRT=相對滯留時間。 NMT = 不大於。 ND=未偵測。

表7：在40℃/75%RH下儲存之例示性固體組合物之穩定性

研究結果：

參數	規格	時間點(月)		
		新鮮製備 (五個月之前)	0	1
外觀	白色至 灰白色粉末	一致	一致	一致
雜質				
甘油	≤1.0 %	ND	ND	ND
單庚酸酯	≤0.5 %	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤1.5 %	1.1%	1.1%	1.1%
己烷-二庚酸酯	≤1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%
個別未識別之 雜質：RRT (%)	≤0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.24% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.05% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.09% RRT 1.36: 0.10%
總雜質	≤5.0 %	2.6%	2.6%	2.5%
水	NMT 5%	NS	0.29%	0.45%
三庚酸酯	90%-110%	99%	101%	98%
丙酮	≤200 ppm	<100 ppm	NS	NS

RRT=相對滯留時間。 NMT = 不大於。 ND=未偵測。

實例2

在每次給藥後之48小時對具有完全藥物動力學(PK)概況之每一小組進行單次給藥研究以確定代謝物何時恢復為基線(每一小組之間沖洗一週)以及胃泌素與膽囊收縮素(CCK)激素之急性釋放是否導致胃痙攣性收縮。若觀測到胃痛，則在0至90 min加上此視窗以外之任意時間自每一小組收集血液樣品。

更特定而言，在給藥之前使動物(每種性別n=3)禁食且在給藥後4小時餵飼。在給藥後之48小時預給藥收集血液樣品用於三庚酸甘油酯及代謝物之PK分析。如多次給藥研究中可見(實例3)，雄性與雌性之間無重大差異，因此將所有代謝物之資料合併。

在圖1至21中，對動物投與單次口腔餵食劑量水準之根據本發明之三庚酸甘油酯油樣品(亦即，油)或包含三庚酸甘油酯油之例示性固體

樣品。兩種例示性固體組合物分別包含1) 60%:20%:20%之三庚酸甘油酯油:Cab-O-Sil:乙酸纖維素(亦即，粉末-ER)；及2) 80%:20%之三庚酸甘油酯油:Cab-O-Sil (亦即，粉末)。

三庚酸甘油酯及庚酸

三庚酸甘油酯經代謝為庚酸。三種樣品代謝物之PK概況展示於圖1至4中。對三個小組觀測到庚酸(heptanoic acid)之生物模態峰(Bio-modal peak)。預期：1)第一峰可係三庚酸甘油酯衝擊胃部之時且第二峰可係三庚酸甘油酯衝擊十二指腸之時；2)脂肪可溶性材料可於胃中溶解，但游離庚酸甘油酯在十二指腸中被吸收(粉末之較高第2峰)；及3)粉末-ER調配物中之乙酸纖維素延遲傳遞約一小時。

能量代謝物：酮類

如圖5至9中可見，吾人觀測到油治療與粉末-ER治療中之酮水準相當。C4酮之傳遞因粉末而更快，但亦因粉末而遲鈍。C4酮:C5酮之比率指示餵食狀態；當此比率增加時，指示三庚酸甘油酯係用作卡路里之來源。

能量代謝物：天冬胺酸酯

三種樣品之天冬胺酸酯水準展示於圖10至12中。吾人觀測到粉末-ER之持續釋放。亦展示由於釋放延遲對葡萄糖異生前驅體之更有利效應。油及粉末之天冬胺酸酯水準在給藥後8小時時恢復至基線，而粉末-ER之天冬胺酸酯水準在給藥後24小時時恢復至基線。

能量代謝物：麩胺酸酯

三種樣品之麩胺酸酯水準展示於圖13至15中。當麩胺酸酯增加時，趨勢指示三庚酸甘油酯防止低血糖。三庚酸甘油酯使可產生葡萄糖之化學物質增加。小型豬體內之肝臟基於在血液中存在而以麩胺酸酯之形式儲存葡萄糖異生前驅體。

替代代謝物

包括庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸之替代代謝物之代謝物PK概況展示於圖16至18中。與油相比，庚二酸及3-羥基丙酸酯之產量不隨粉末-ER而增加。粉末之水準較低。3-羥基丙酸酯係腸細菌產生之正常酸，而極為視個別動物而定。

吾人已藉由給予三庚酸甘油酯來增加輔酶A活性。另外，平均能量及替代代謝物之水準展示於圖19至21中。

實例3

對如實例2中所用之油、粉末及粉末-ER進行多次給藥研究且結果展示於下文中。

- 粉末小組：

第1天：給藥後約1小時動物#6501嘔吐

第3天：動物#6502嘔吐

第3天：觀測到動物#6510胃痛

- 油小組：

第1天：給藥後約3小時動物#6501嘔吐

第1天：給藥後約3小時動物#6516嘔吐

第5天：觀測到動物#6509胃痛

- 粉末ER小組：

未觀測到嘔吐或胃痛

劑量組間之庚酸

總而言之，如結果所預期，三庚酸甘油酯釋放庚酸。參考圖22，三庚酸甘油酯主要在肝臟中代謝為C7脂肪酸及酮體，其經由循環分佈至其他組織以提供能量來源。油小組中無三庚酸甘油酯值。所有三庚酸甘油酯油均轉化為C7。

在粉末小組中觀測到痕量三庚酸甘油酯。粉末基質可導致脂酶作用延遲，此延遲使C7釋放減緩。粉末ER小組釋放比粉末小組略微較高水準之庚酸，但不及油高。

能量代謝物

如圖23及24中可見， β 羥基水準上升高出靜置狀態10倍，而酮體在第1天至第7天不增加，指示無酮病機會。

參考圖25及26，吾人觀測到麩胺酸及天冬胺酸增加且粉末具有比粉末ER更高水準之兩種代謝物。麩胺酸與天冬胺酸係葡萄糖異生胺基酸且可提供新穎之能量來源。

圖27至29展示在給藥後第1天及第7天其他代謝物之PK概況：A)庚二酸、B) 3-羥基丙酸酯及C)丙醯甘胺酸。與粉末相比，油具有最高量之庚二酸。全部3個組中之3-羥基丙酸酯均增加，而粉末-ER具有最小增加及最低水準。對於油及粉末-ER而言，丙醯甘胺酸基本為零，而粉末給藥致使增加。總而言之，粉末ER產生最少量之多餘代謝物。

所有代謝物之PK概況展示於圖30中。代謝物包括三庚酸甘油酯、C4 (羥基及酮基)、C5 (羥基及酮基)、庚酸、庚二酸、戊二酸、天冬胺酸、麩胺酸、丙胺酸及3-羥基丙酸。

粉末及粉末-ER之結果與油之結果比較展示於圖31至40中。在所有治療中，粉末ER使C5-羥基水準上升最多，此指示其對於向細胞傳遞脂肪酸最有效。吾人觀測到粉末在第1天與第7天之間之差異。第7天之水準低於第1天，在第1天之240 min時達到尖峰，此指示可更長時間地進行PK取樣。粉末-ER給藥導致最低水準之庚二酸。粉末比粉末-ER具有更高之天冬胺酸釋放。粉末比粉末-ER具有更高水準之麩胺酸及丙胺酸。粉末亦比粉末-ER具有更高水準之3-羥基丙酸酯。

根據存在已久之專利法公約，術語「一(a, an)」及「該」在本申請書(包括申請專利範圍)中使用時係指「一或多種」。

除非明確指示僅係指替代物或替代物相互排斥，否則申請專利範圍中使用術語「或」意謂「及/或」。尤其預期使用術語「或」之任何項目清單均意謂任何彼等所列項目亦可特定自相關實施例排除。

在整個本說明書中，術語「約」用於指示某一值包括用於測定此值之裝置或方法的誤差標準偏差。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有一般熟習本申請案所屬之技術者通常所理解之相同含義。儘管在實踐或測試本申請案中可使用與本文所述彼等類似或等效之任何方法及材料，但在本文中描述代表性方法及材料。

本文所列之專利描述此項技術中之通用技術且以全文引用之方式併入本文中用於所有目的且其程度如同每一者特定且個別地指示為以引用方式併入一般。在引用參考案與本說明書出現任何矛盾之情形下，本說明書將佔主導。在描述本申請案之實施例中，清楚起見採用特定術語。然而，本發明不欲限制為由此選擇之特定術語。本說明書中均不應認為限制本發明之範疇。呈現之所有實例均為代表性及非限制性的。就以上教示而言，如熟習此項技術者所瞭解，在不偏離本發明之情形下可對上述實施例進行修改或變化。

【符號說明】

（無）

I640327

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61P; A61K; C07C

【發明名稱】

三酸甘油酯之固體組合物及其用途

SOLID COMPOSITIONS OF TRIGLYCERIDES AND USES
THEREOF

【中文】

本發明包括與一或多種脂肪酸形成之三酸甘油酯，諸如三庚酸甘油酯及苯丁酸甘油酯之固體組合物及其治療用途。該等固體組合物可藉由噴霧乾燥或其他方法來製備。

【英文】

The present invention includes solid compositions of triglycerides with one or more fatty acids, such as triheptanoin and glycerol phenylbutyrate, and therapeutic use thereof. The solid compositions can be prepared by spray-drying or other processes.

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油
後，三庚酸甘油酯與庚酸酯(C7)代謝物之PK

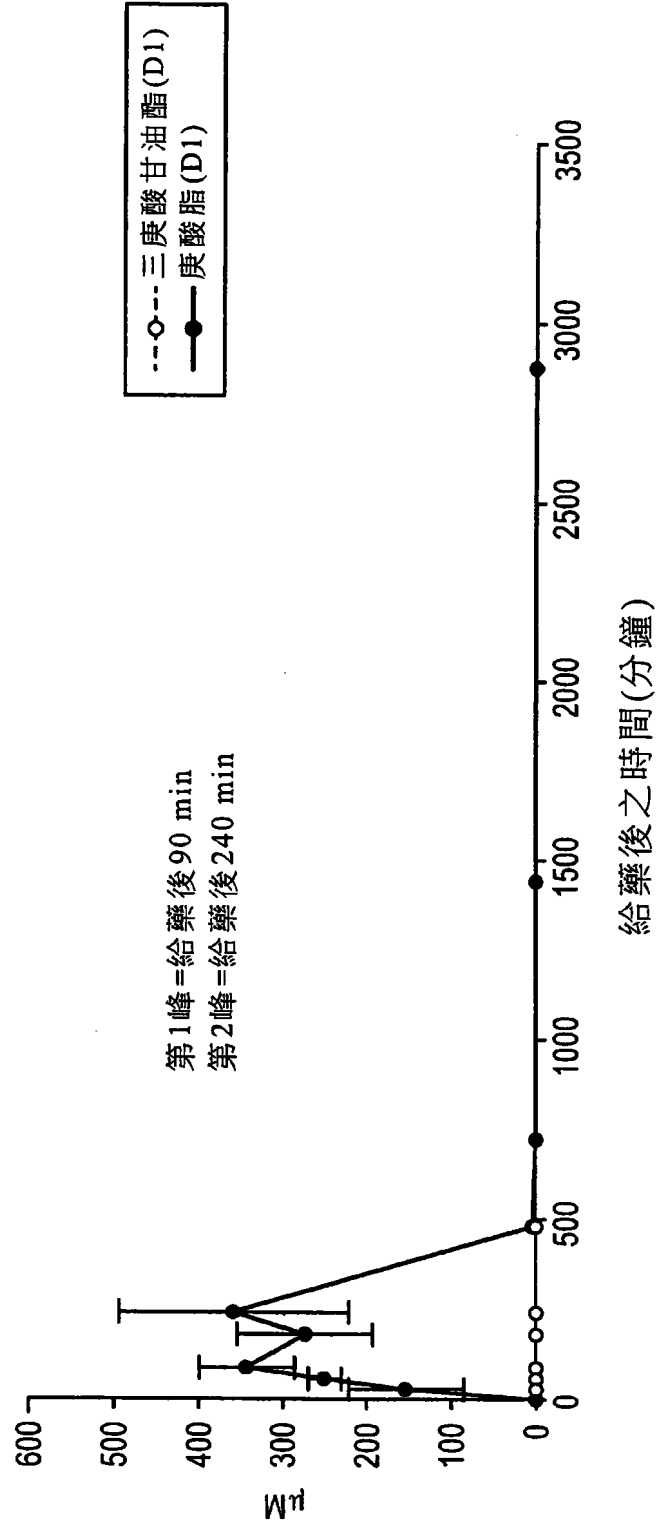


圖 1

圖式

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
-ER後，三庚酸甘油酯與庚酸酯(C7)代謝物之PK

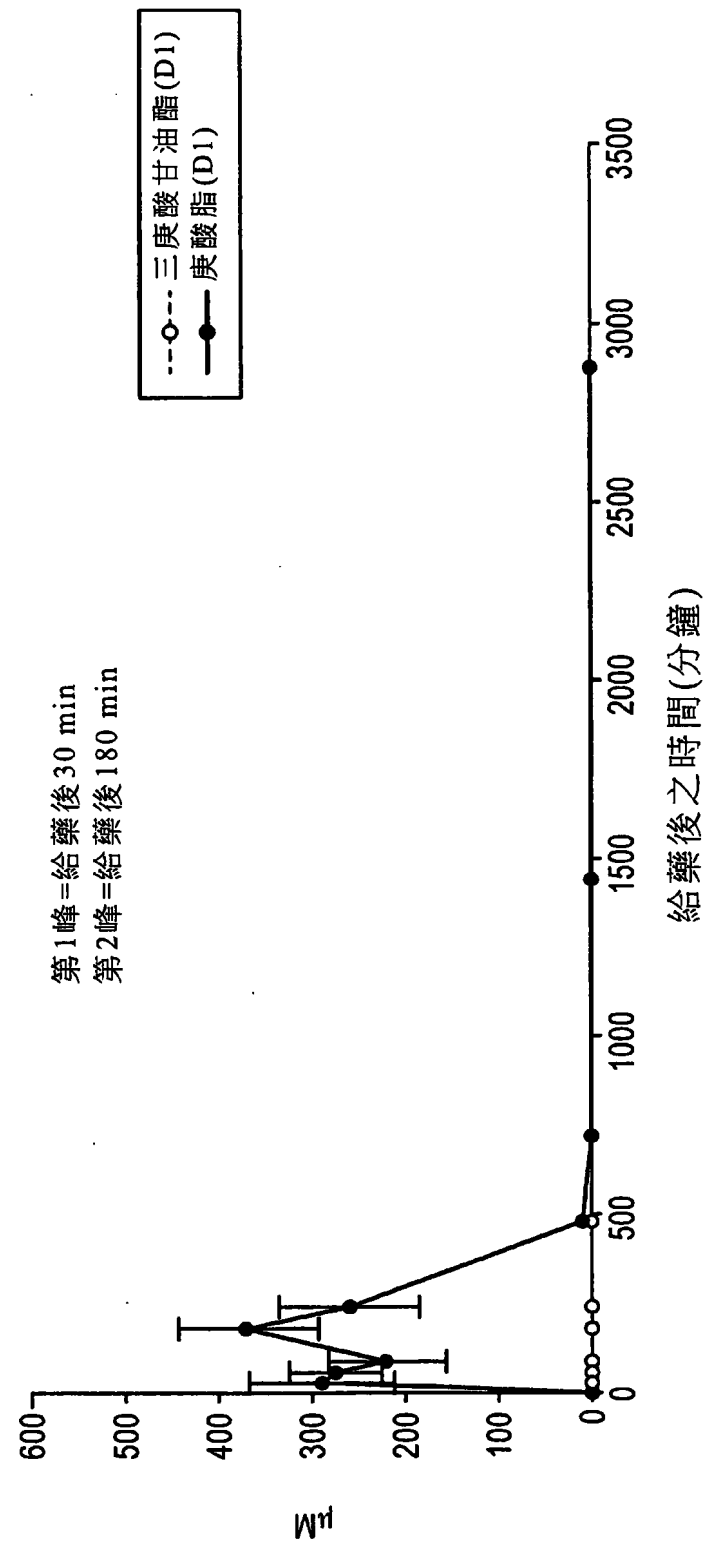


圖2



在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
後，三庚酸甘油酯與庚酸酯(C7)代謝物之PK

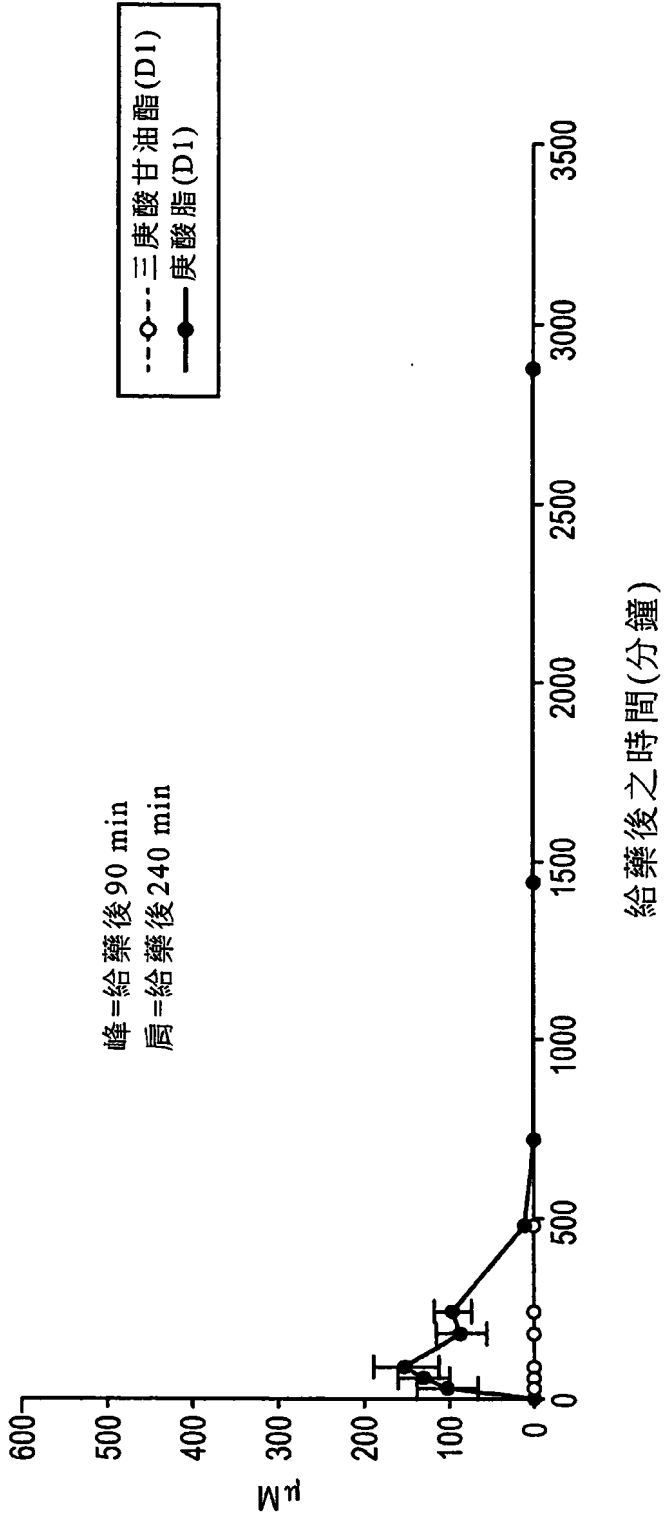
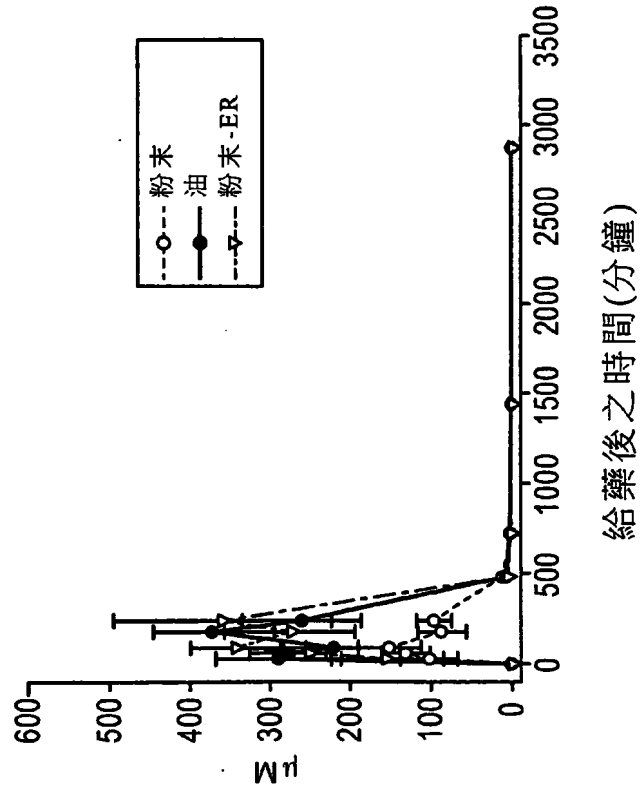


圖3

直至48小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，庚酸酯(C7)代謝物之PK



直至8小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，庚酸酯(C7)代謝物之PK

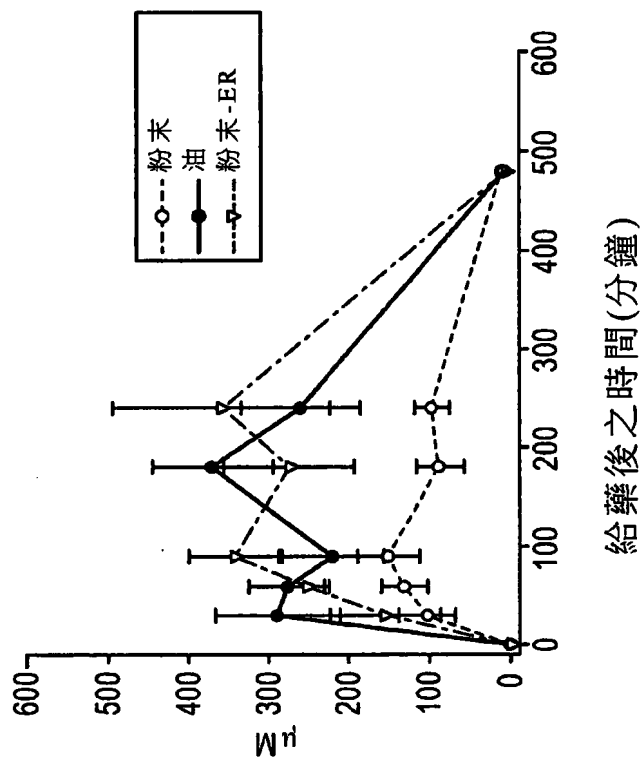


圖4



在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，B-羟基丁酸(C4-OH)與B-羟基戊酸(C5-OH)代謝物之PK

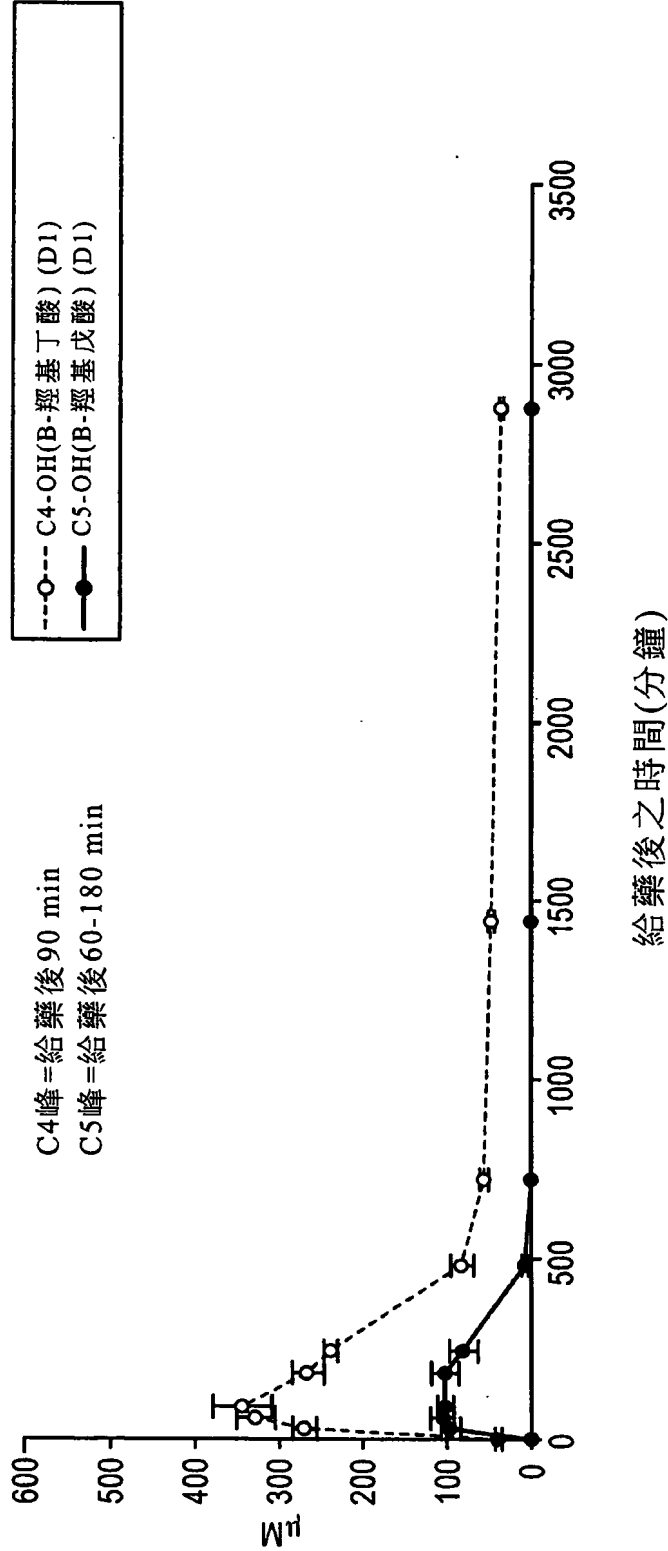


圖5

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯後，
B-羥基丁酸(C4-OH) 與B-羥基戊酸(C5-OH)代謝物之PK

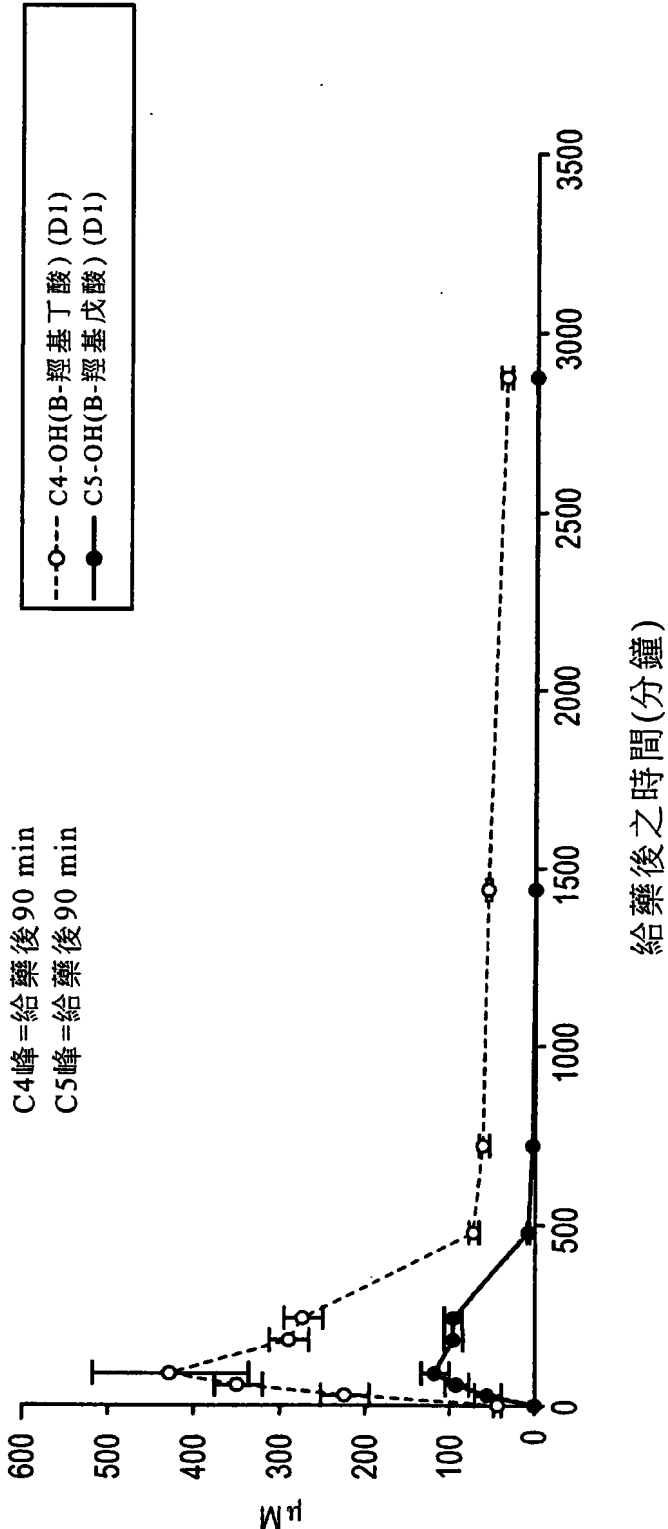


圖6

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
後，B-羥基丁酸(C4-OH)與B-羥基戊酸(C5-OH)代謝物之PK

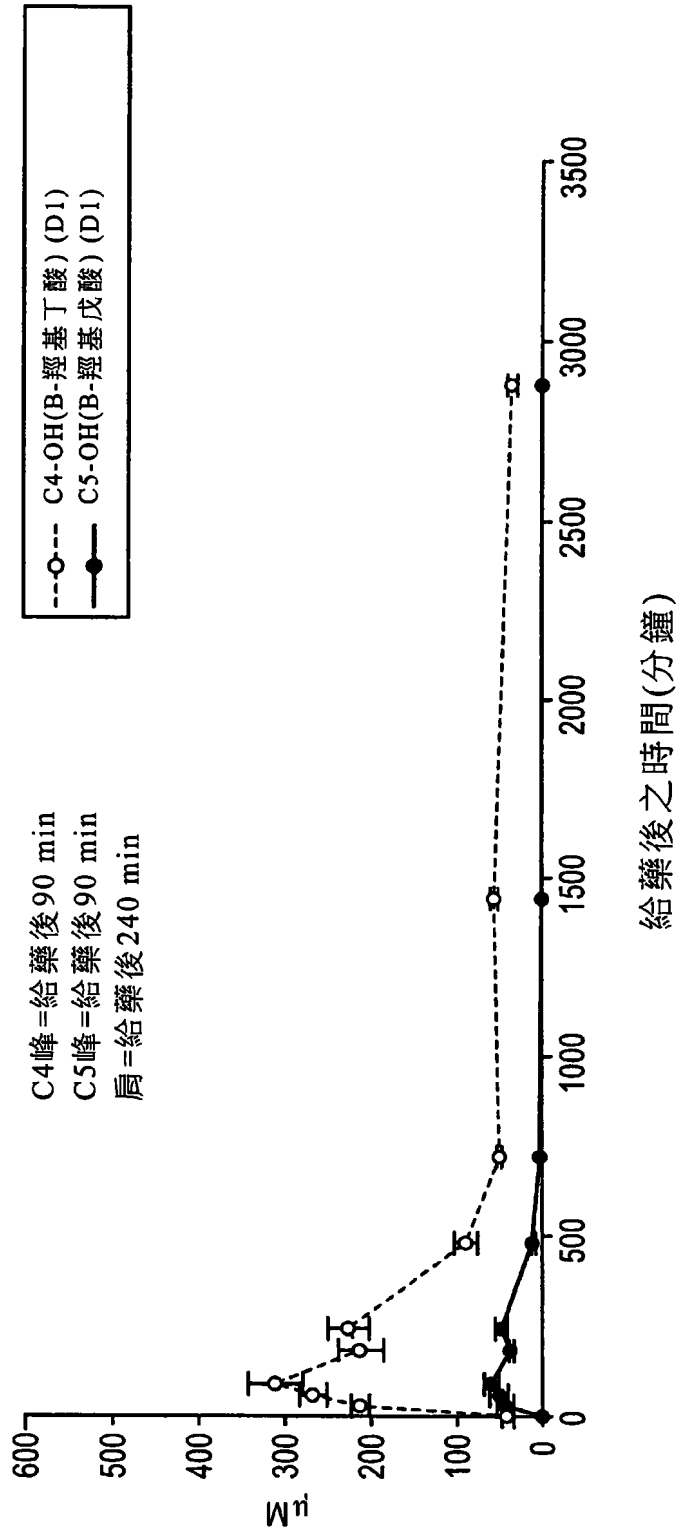
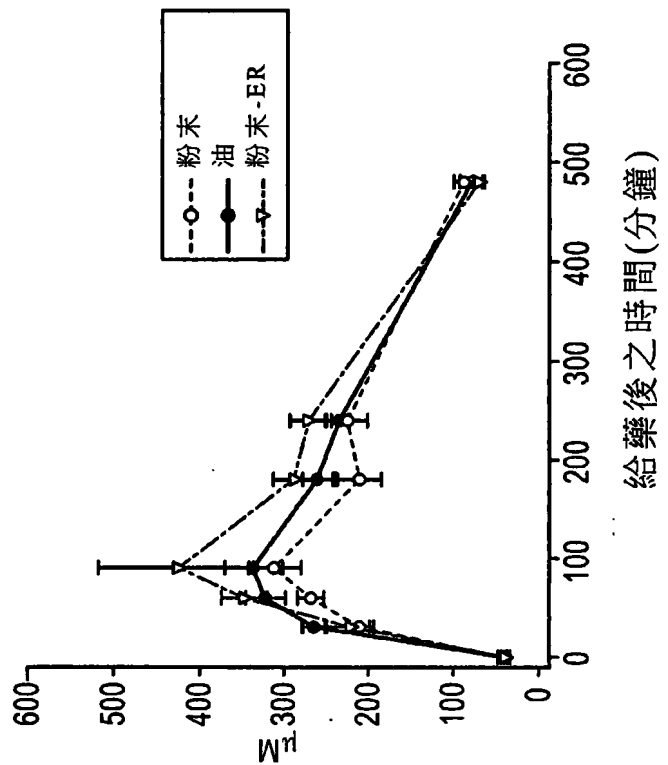


圖7

直至8小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，B-羥基丁酸(C4-OH)代謝物之PK



直至48小時時間點之PK

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，B-羥基丁酸(C4-OH)代謝物之PK

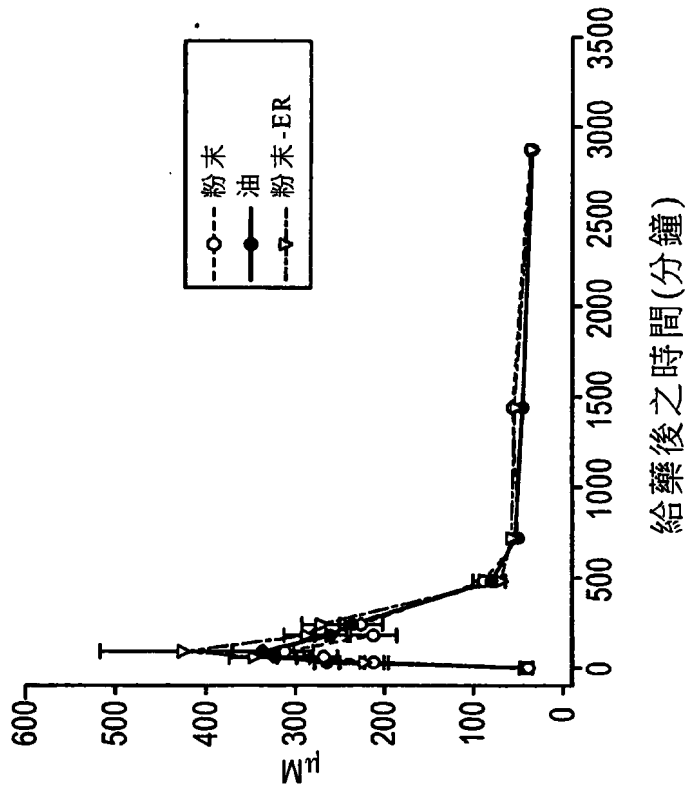


圖 8



直至8小時時間點之PK
在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘
油酯油、粉末及粉末-ER後，B-羥基戊酸(C5-OH)
代謝物之PK

直至48小時時間點之PK
在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘
油酯油、粉末及粉末-ER後，B-羥基戊酸(C5-OH)
代謝物之PK

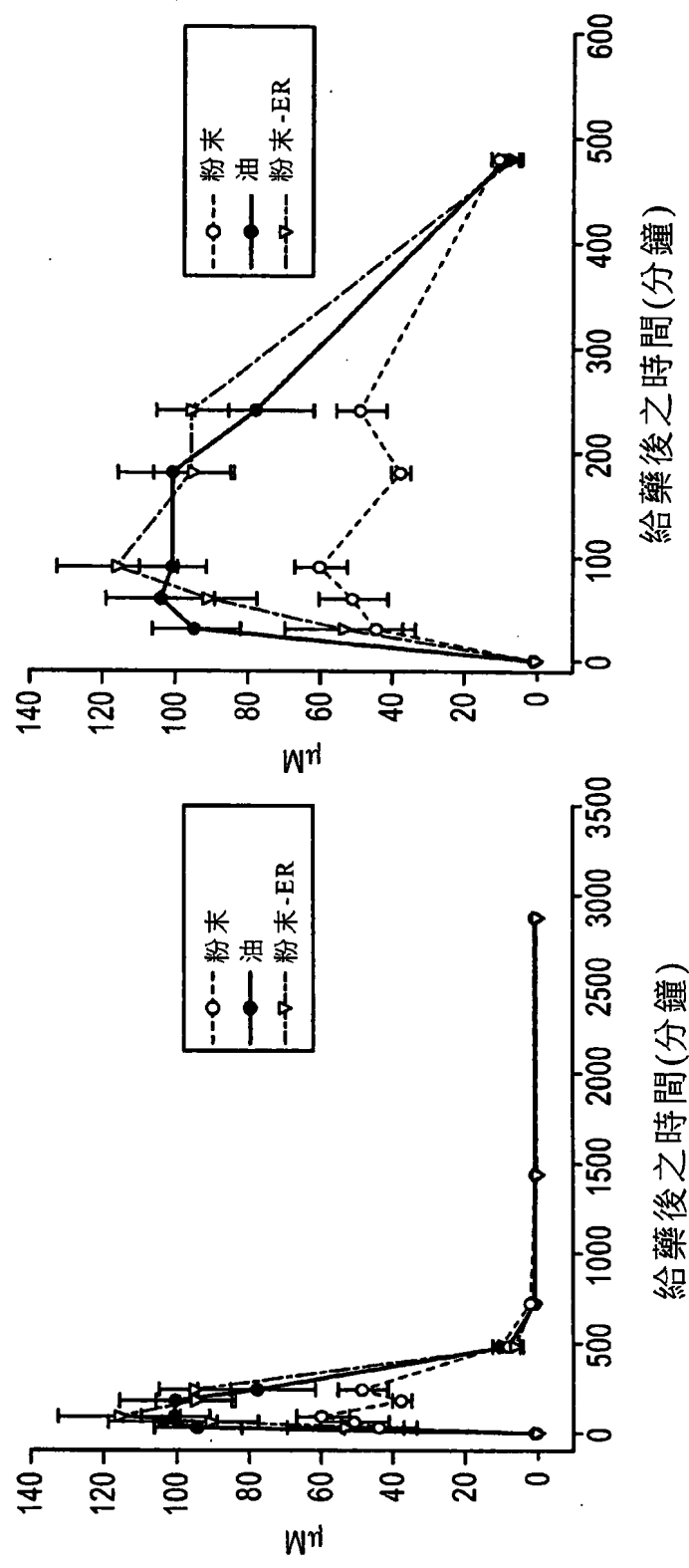


圖9

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
-ER後，天冬胺酸酯之水準

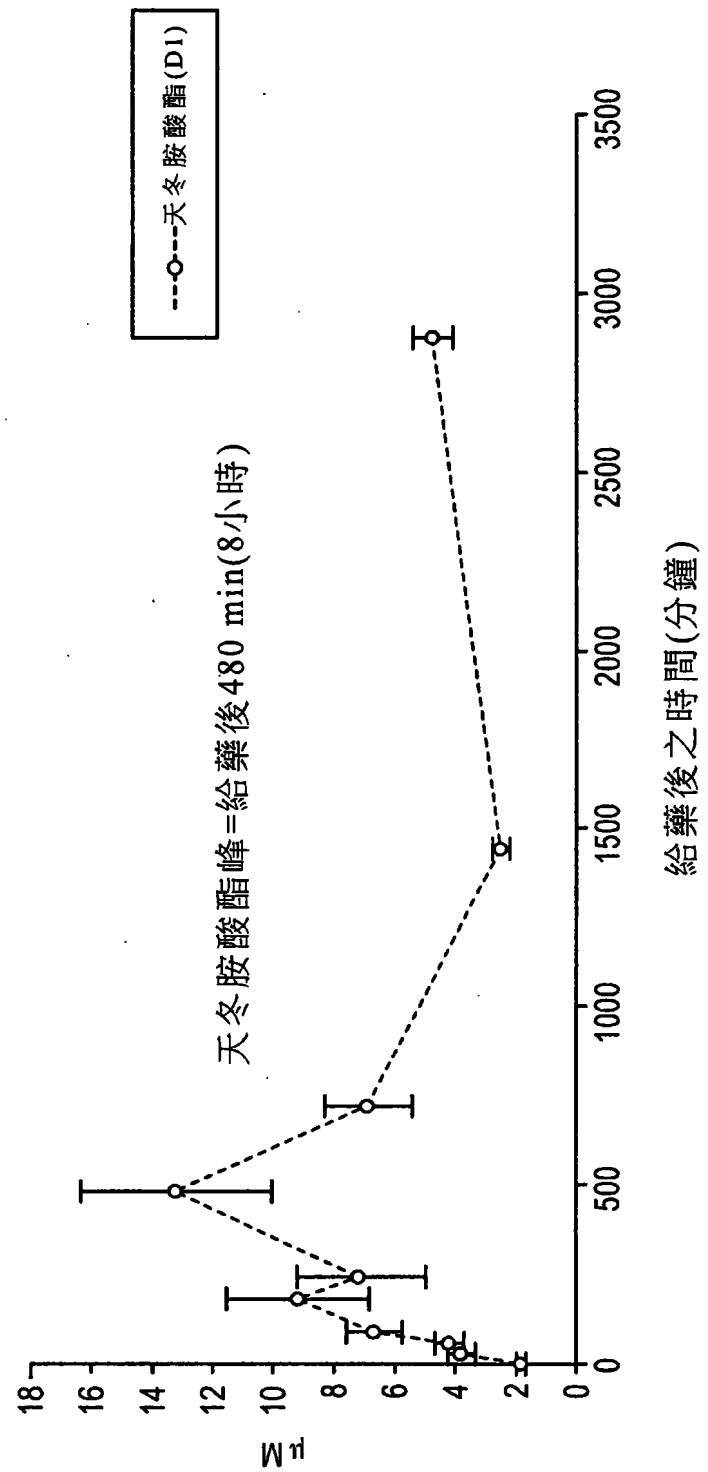


圖10



在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油
後，天冬胺酸酯之水準

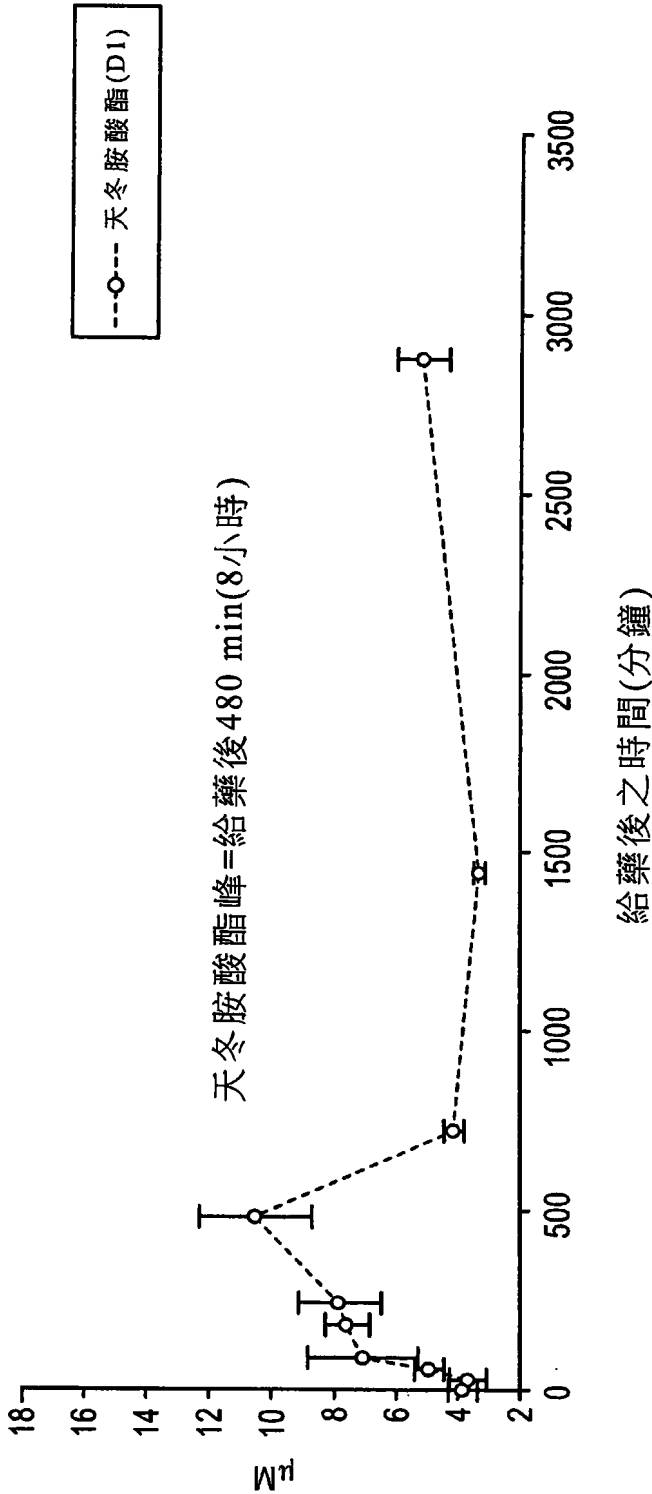


圖11

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
後，天冬胺酸酯之水準

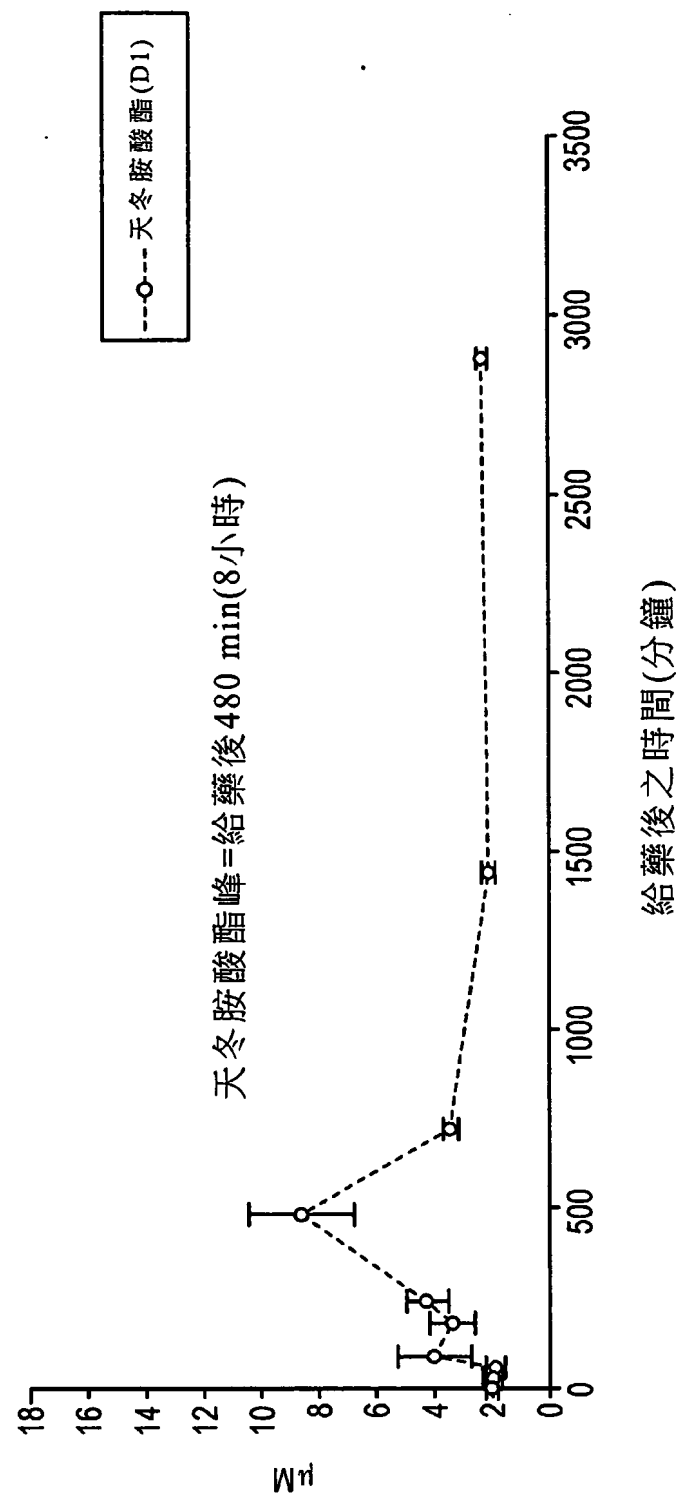


圖12

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
-ER後，麝胺酸酯之水準

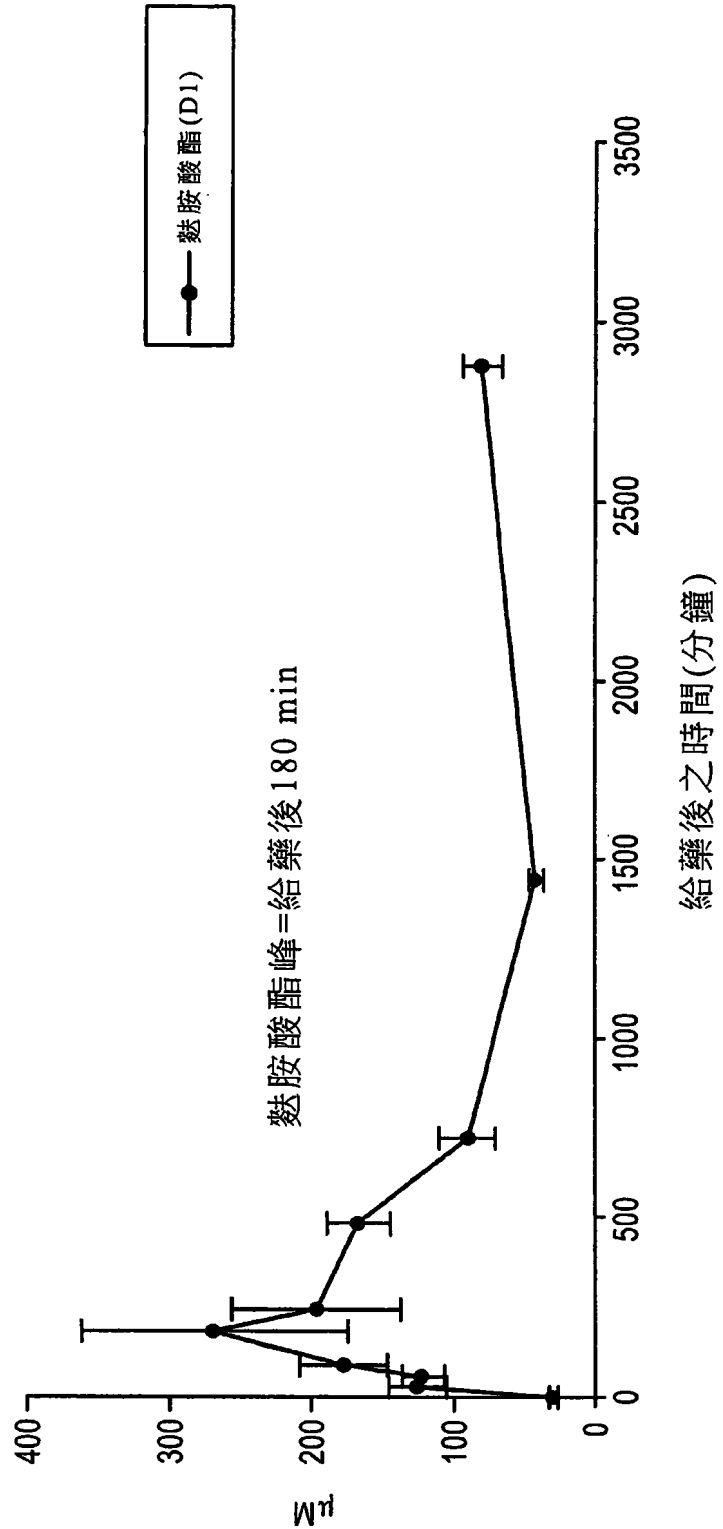


圖13

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油
後，麝胺酸酯之水準

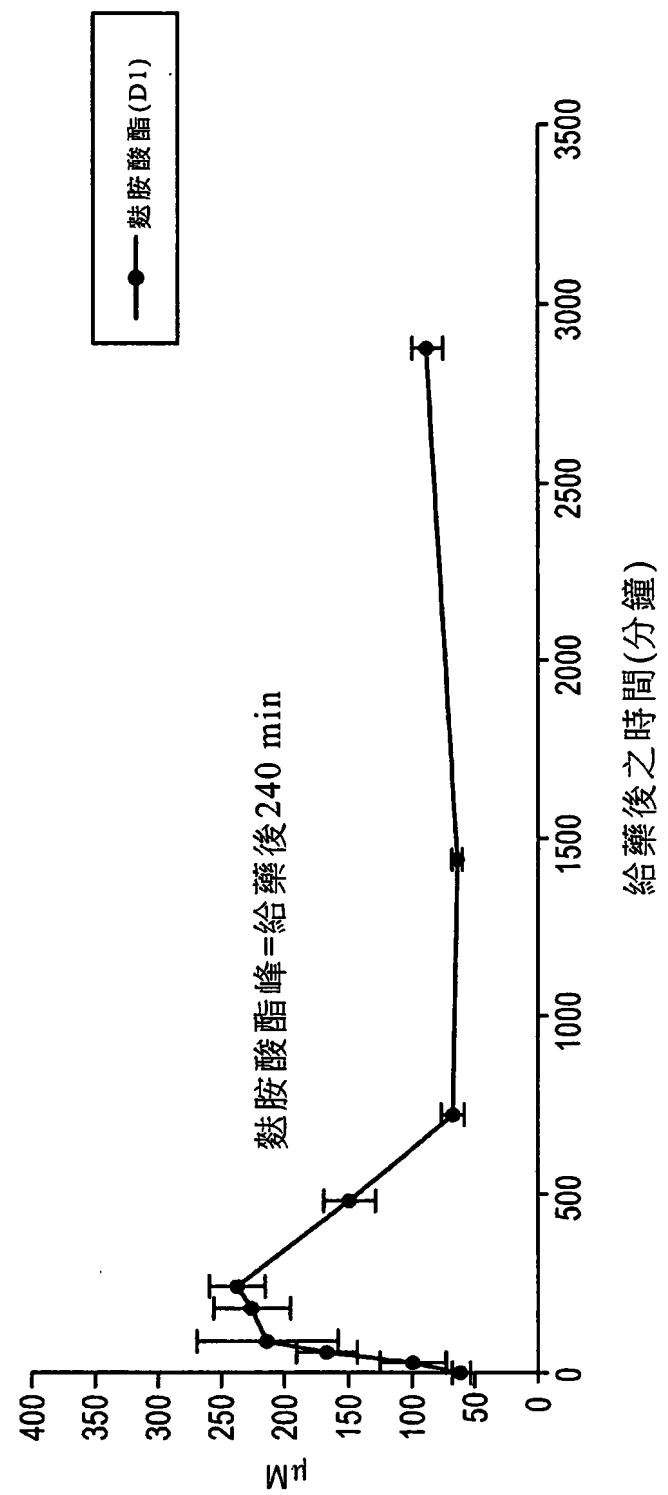


圖 14

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
後，麝胺酸酯之水準

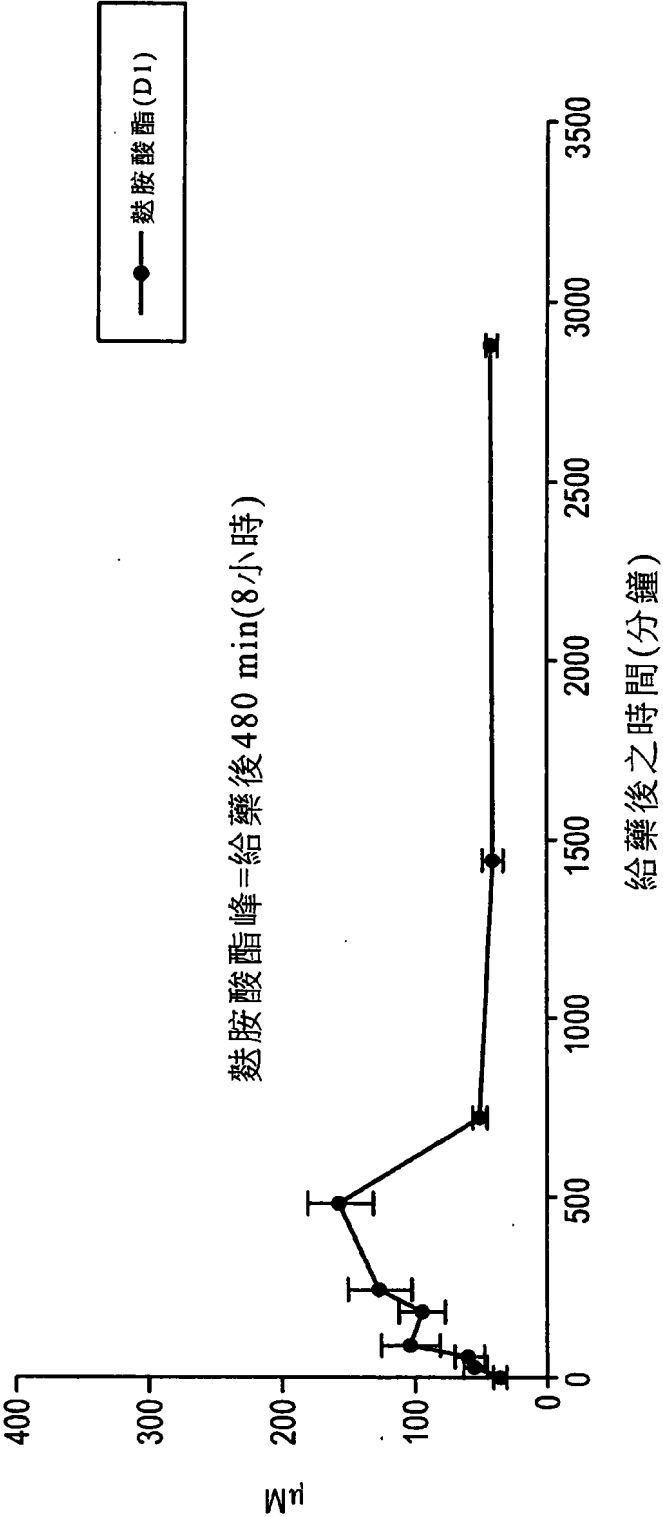


圖15

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末-ER後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK

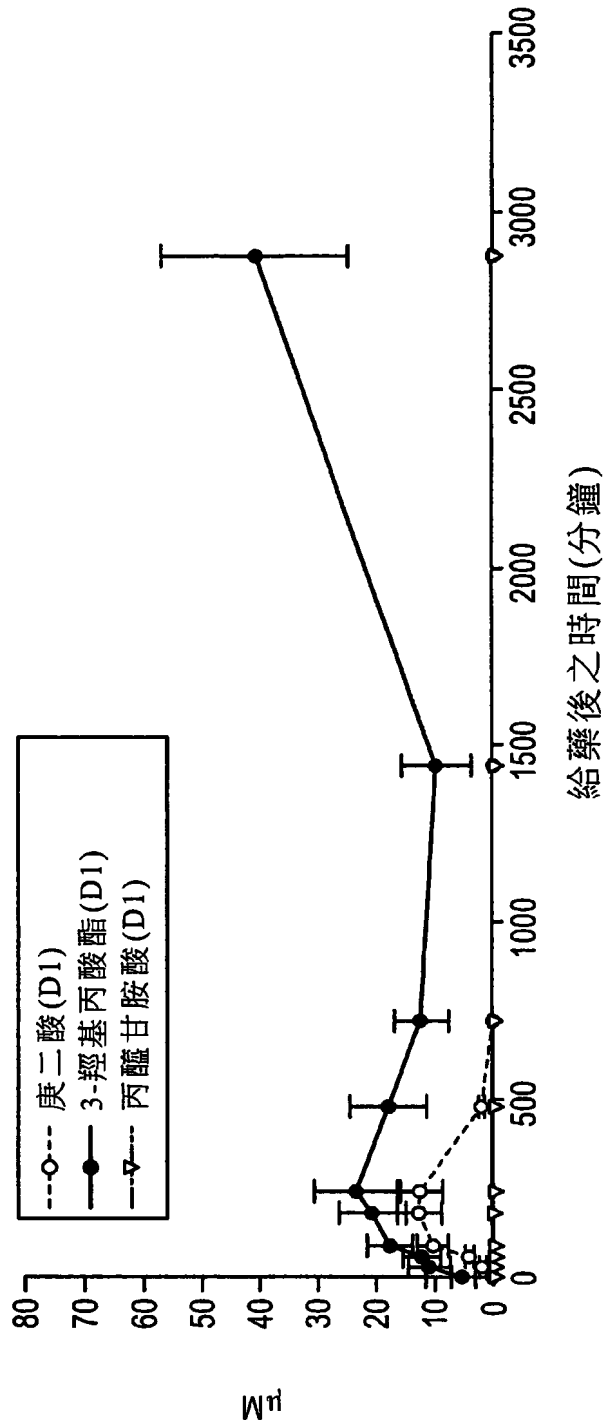


圖16

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油
後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK

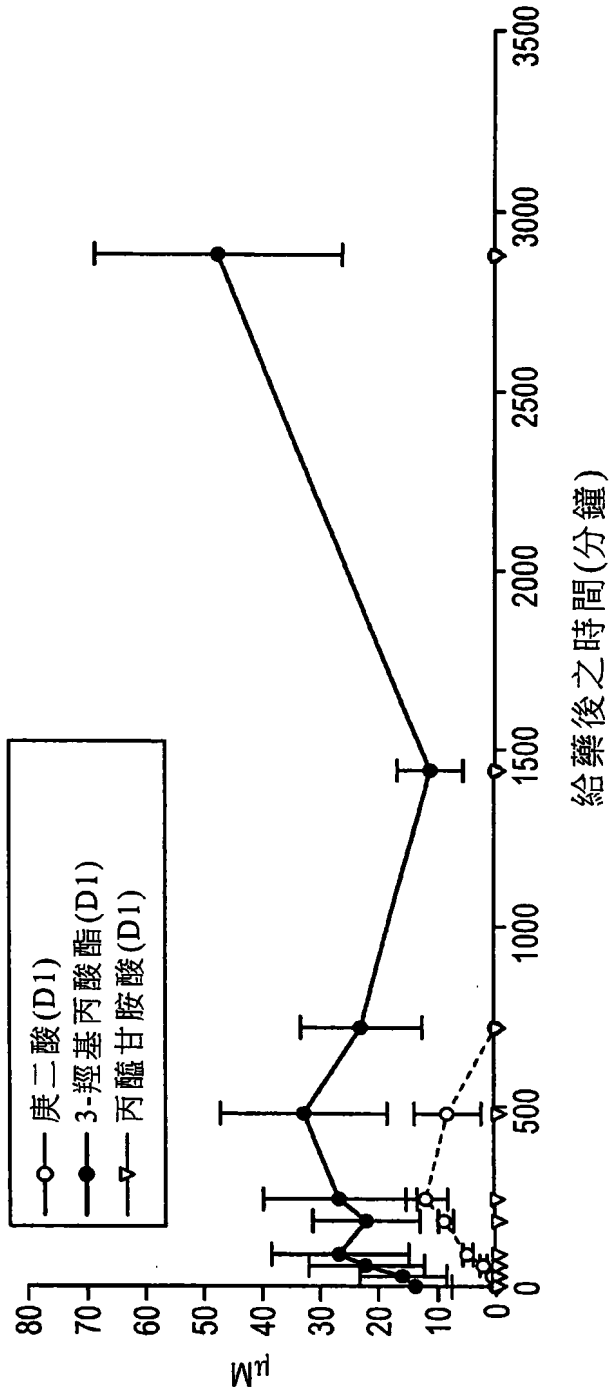


圖17

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末後，庚二酸、3-羥基丙酸酯及丙醯甘胺酸代謝物之PK

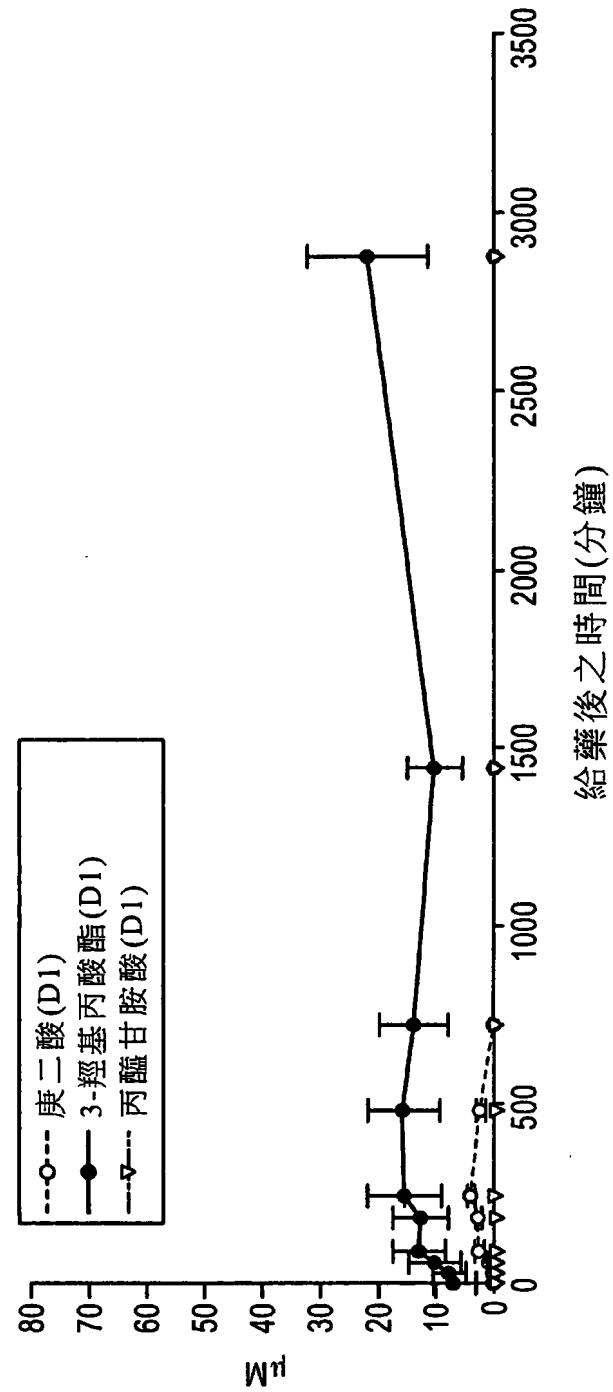


圖18

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
-ER後每一時間點之平均能量及替代代謝物

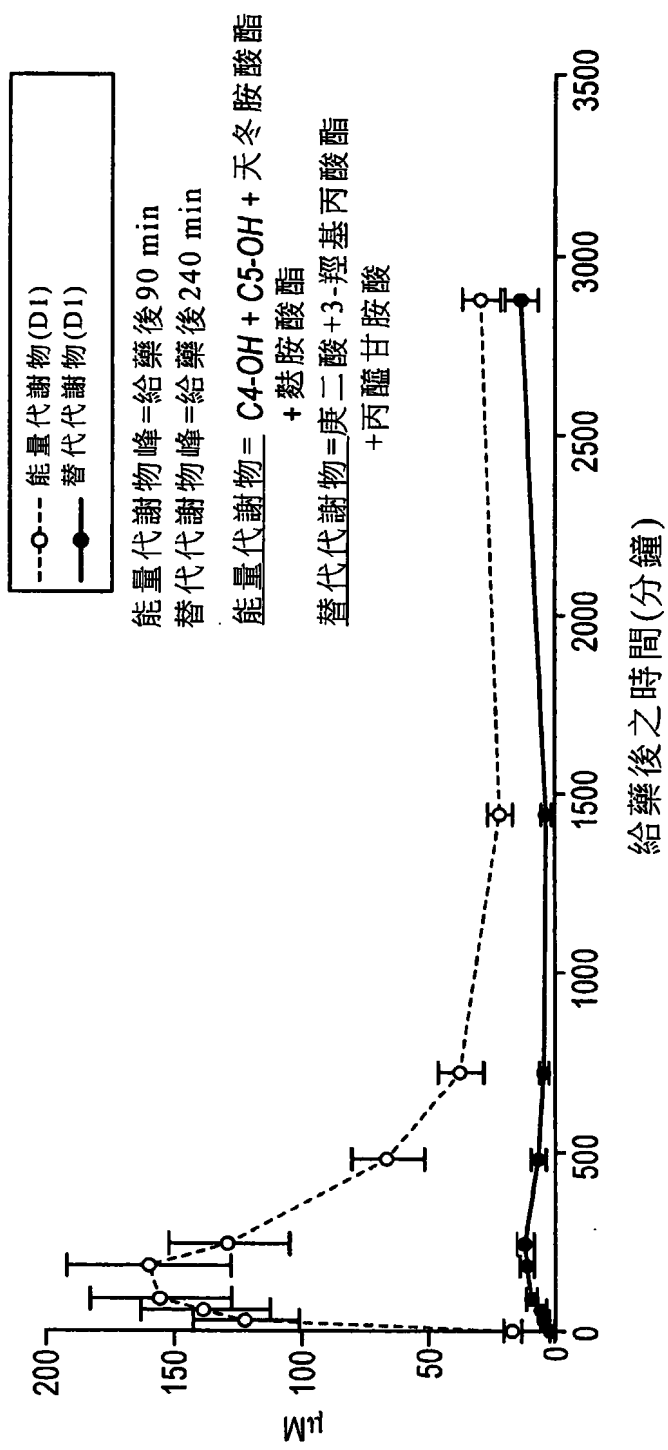


圖19

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油後
每一時間點之平均能量及替代代謝物

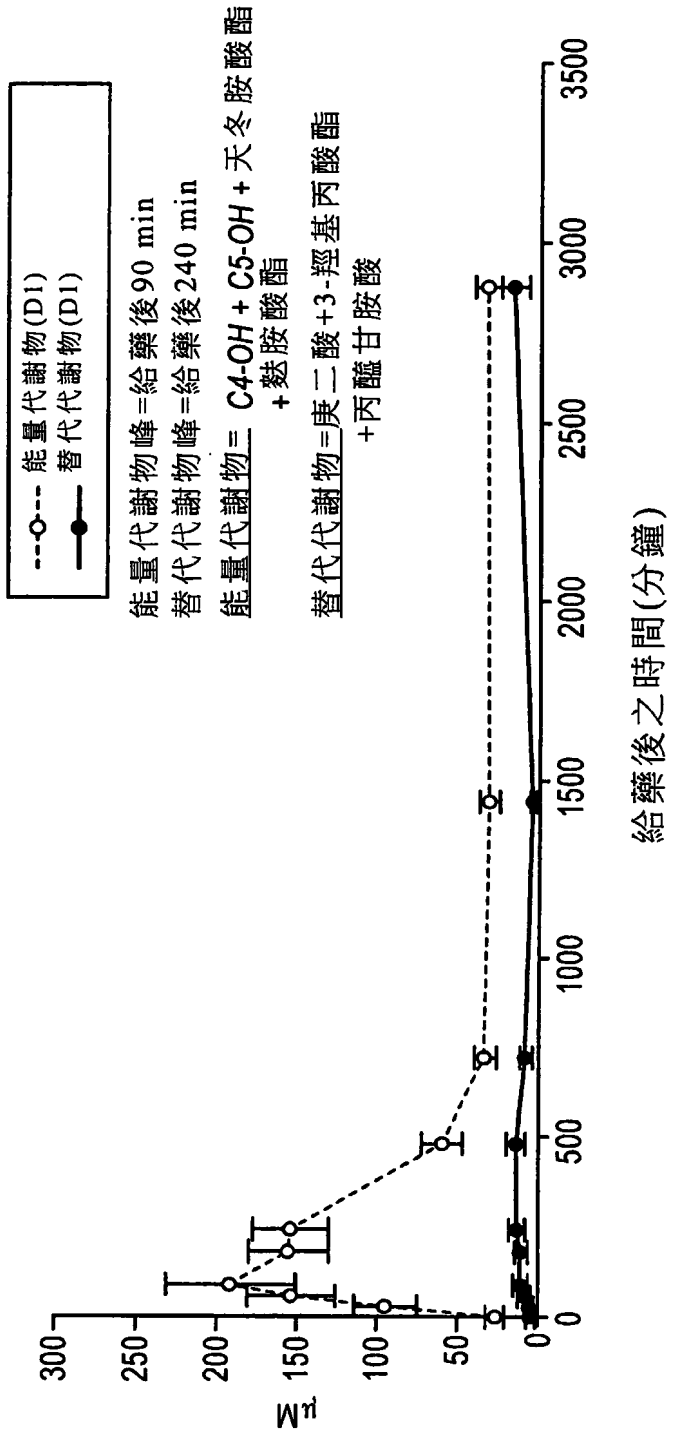


圖 20

在第1天對雄性及雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯粉末
後每一時間點之平均能量及替代代謝物

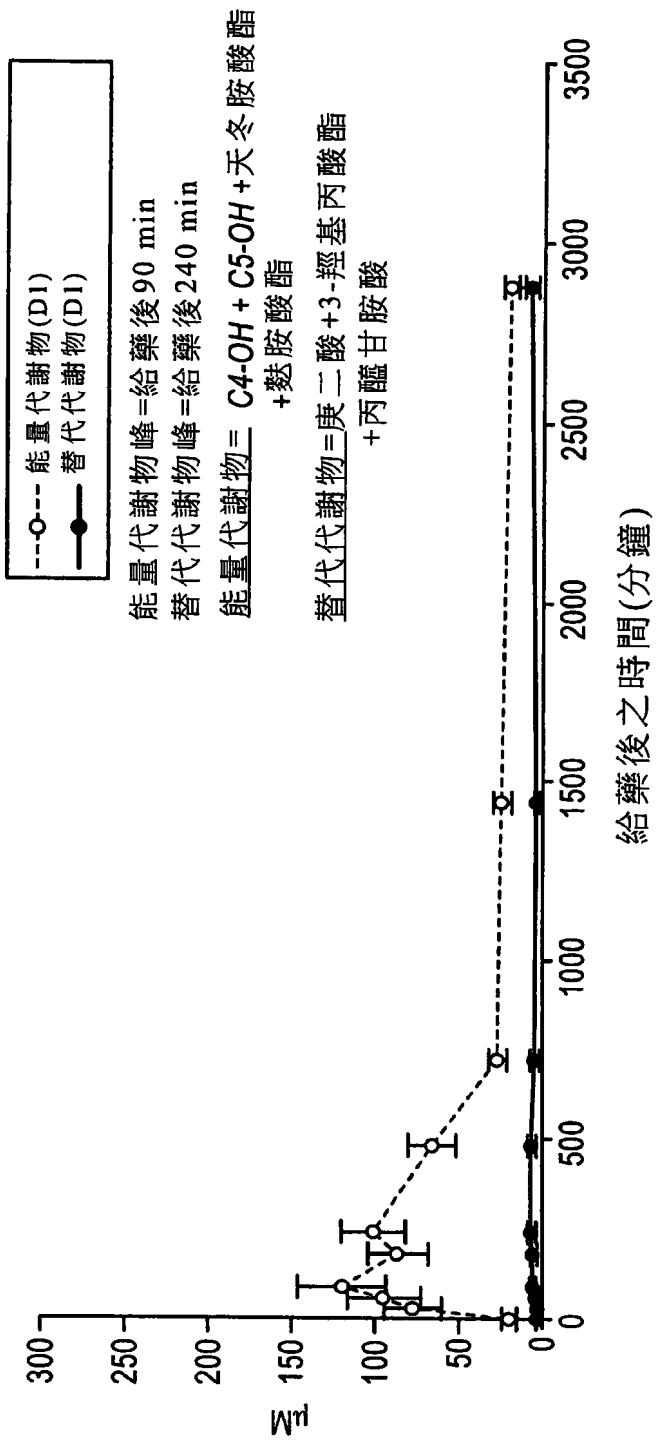


圖 21

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，庚酸(C7)代謝物之PK

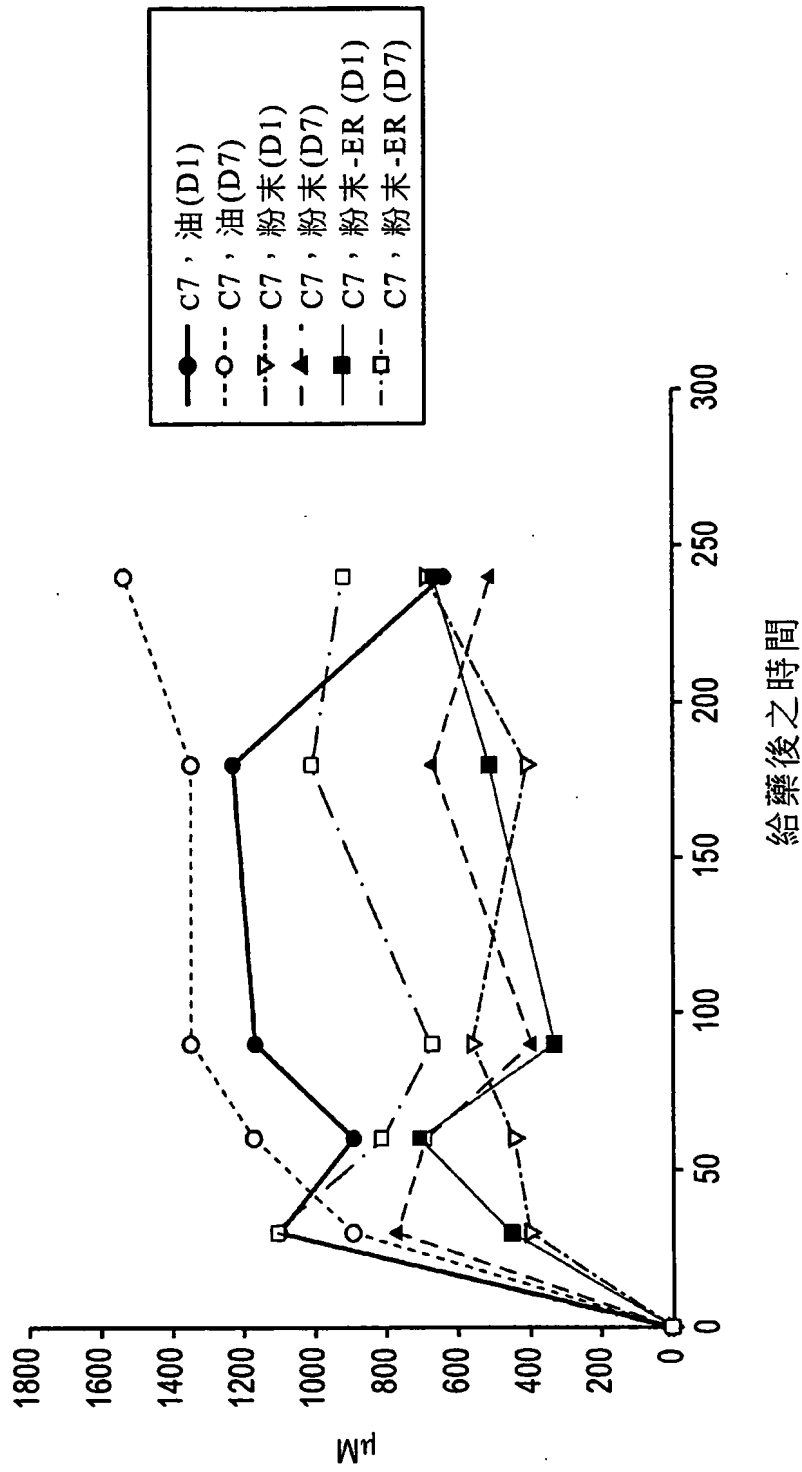


圖 22



在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，C4代謝物之PK

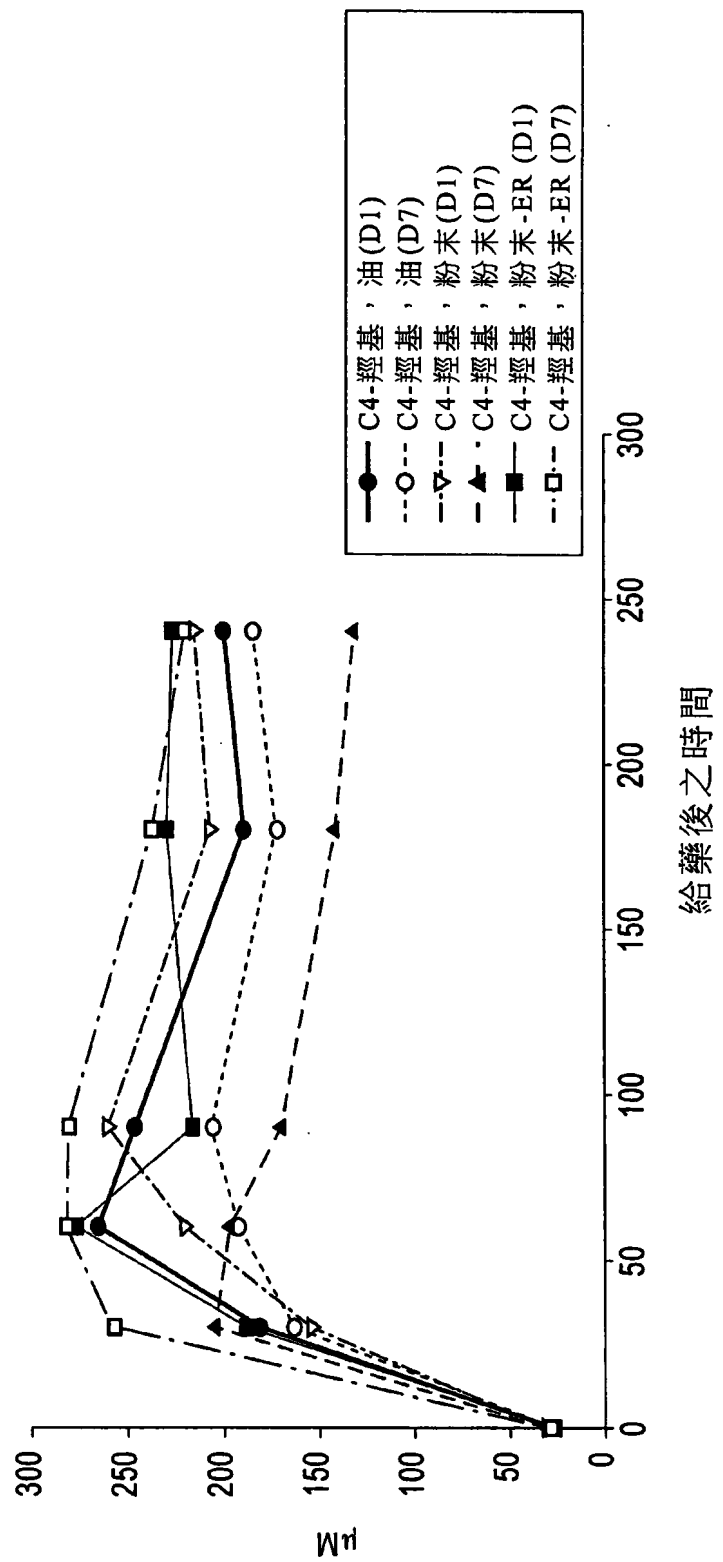


圖23

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，C5代謝物之PK

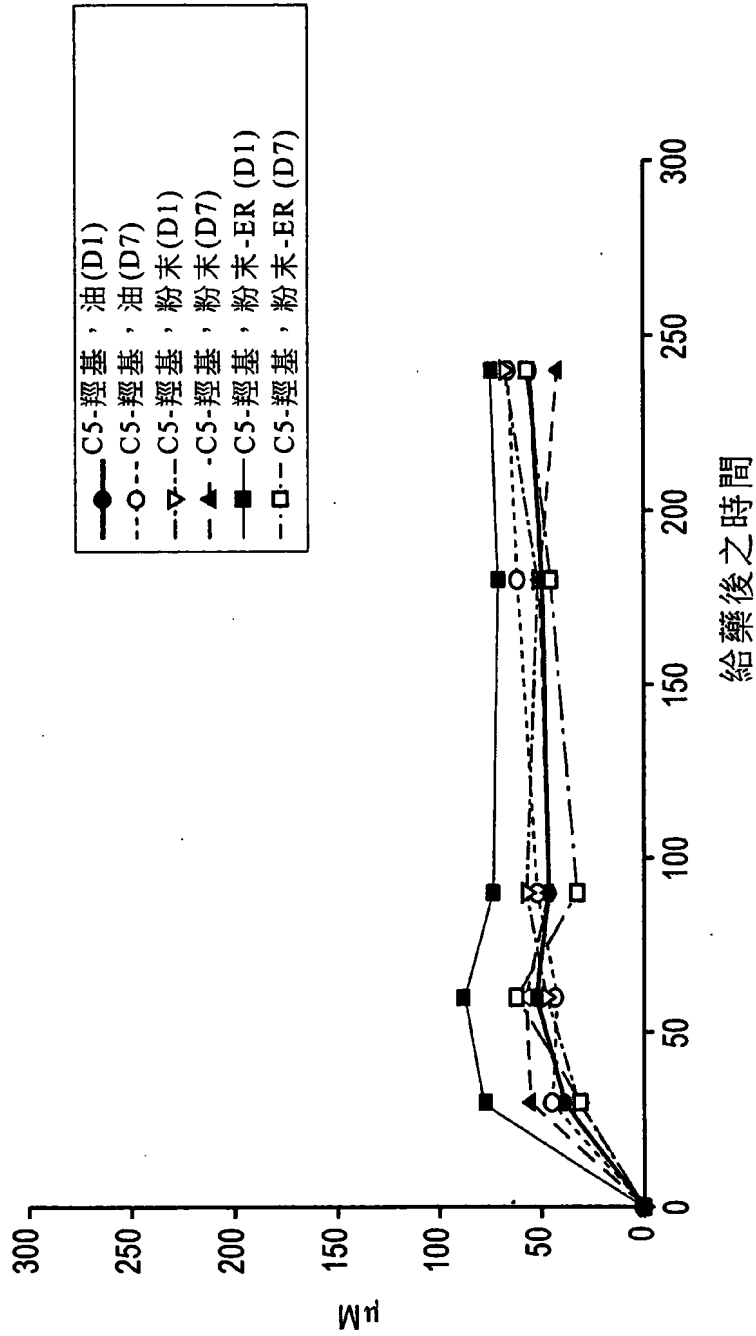


圖 24



在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，天冬胺酸代謝物之PK(標準化為
丙胺酸)

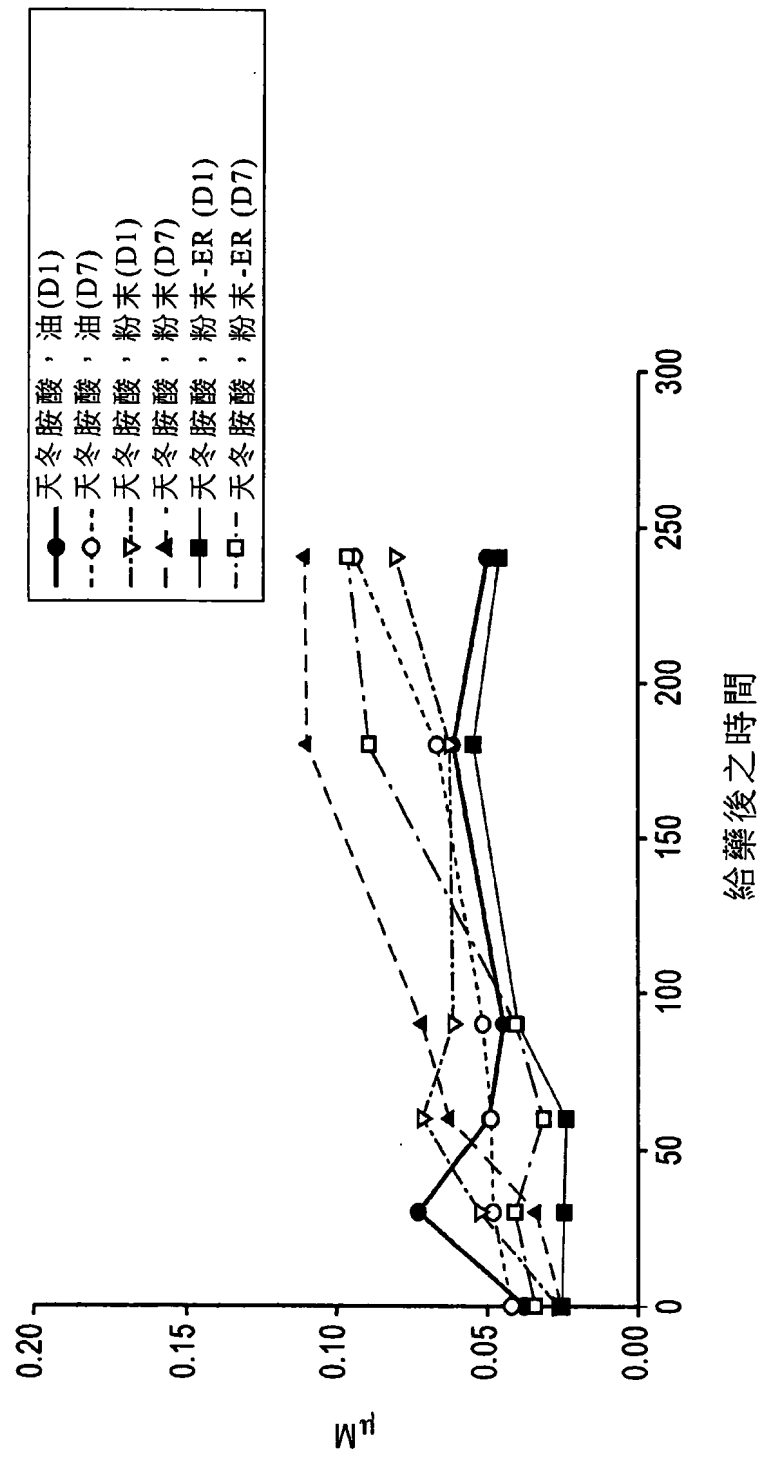


圖 25

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，羧胺酸代謝物之PK(相對於丙胺
酸)

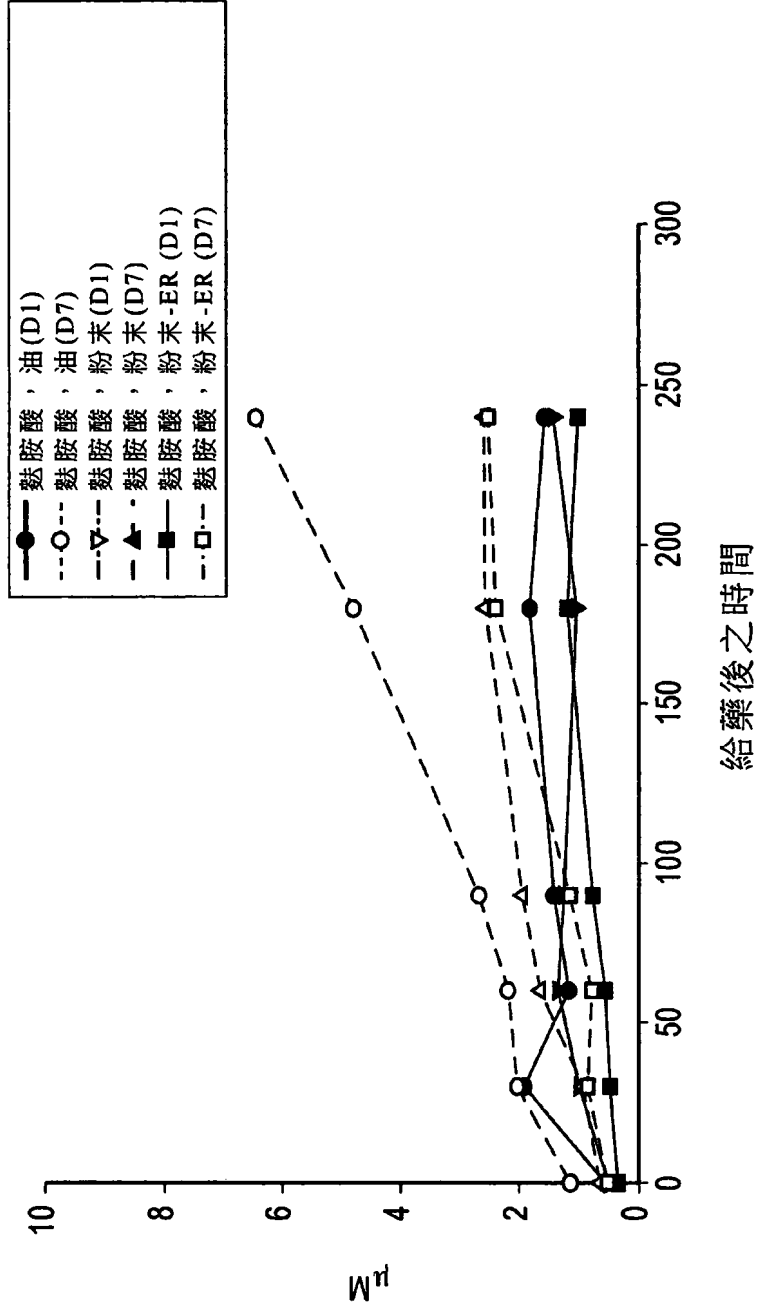


圖 26

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，庚二酸代謝物之PK

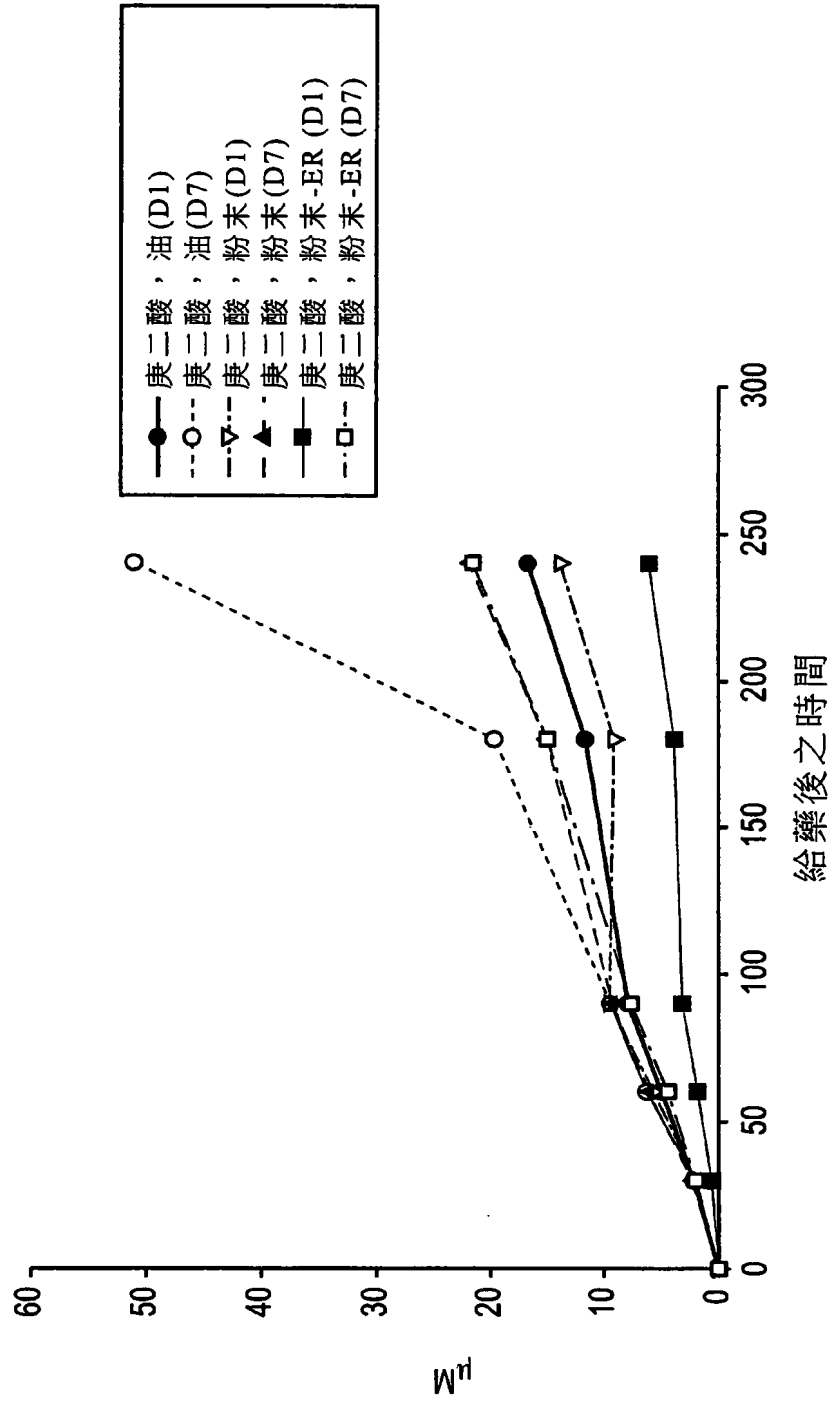


圖 27

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油酯油、粉末及粉末-ER後，3-羥基丙酸酯代謝物之PK

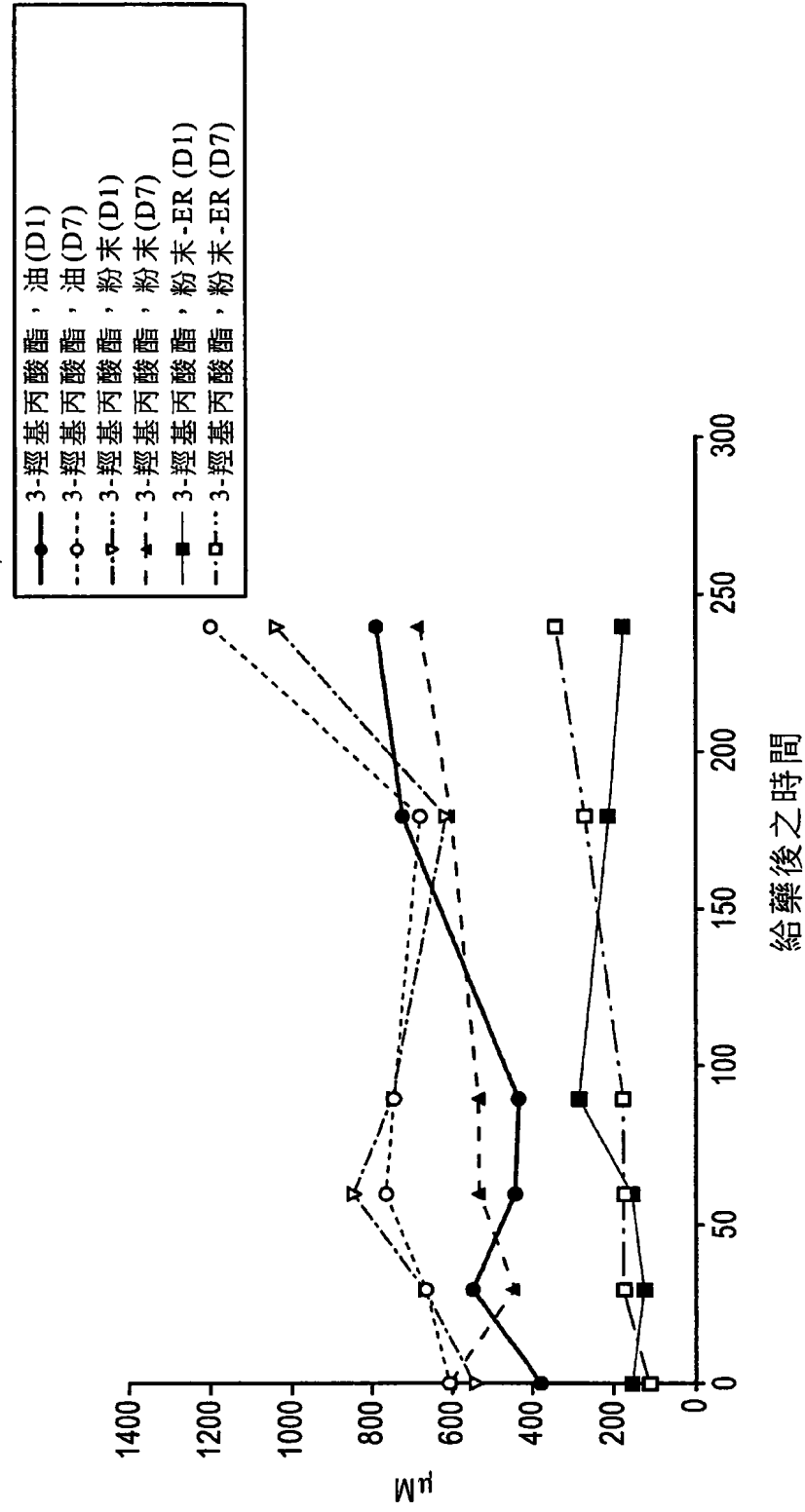


圖28

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，丙醯甘胺酸代謝物之PK

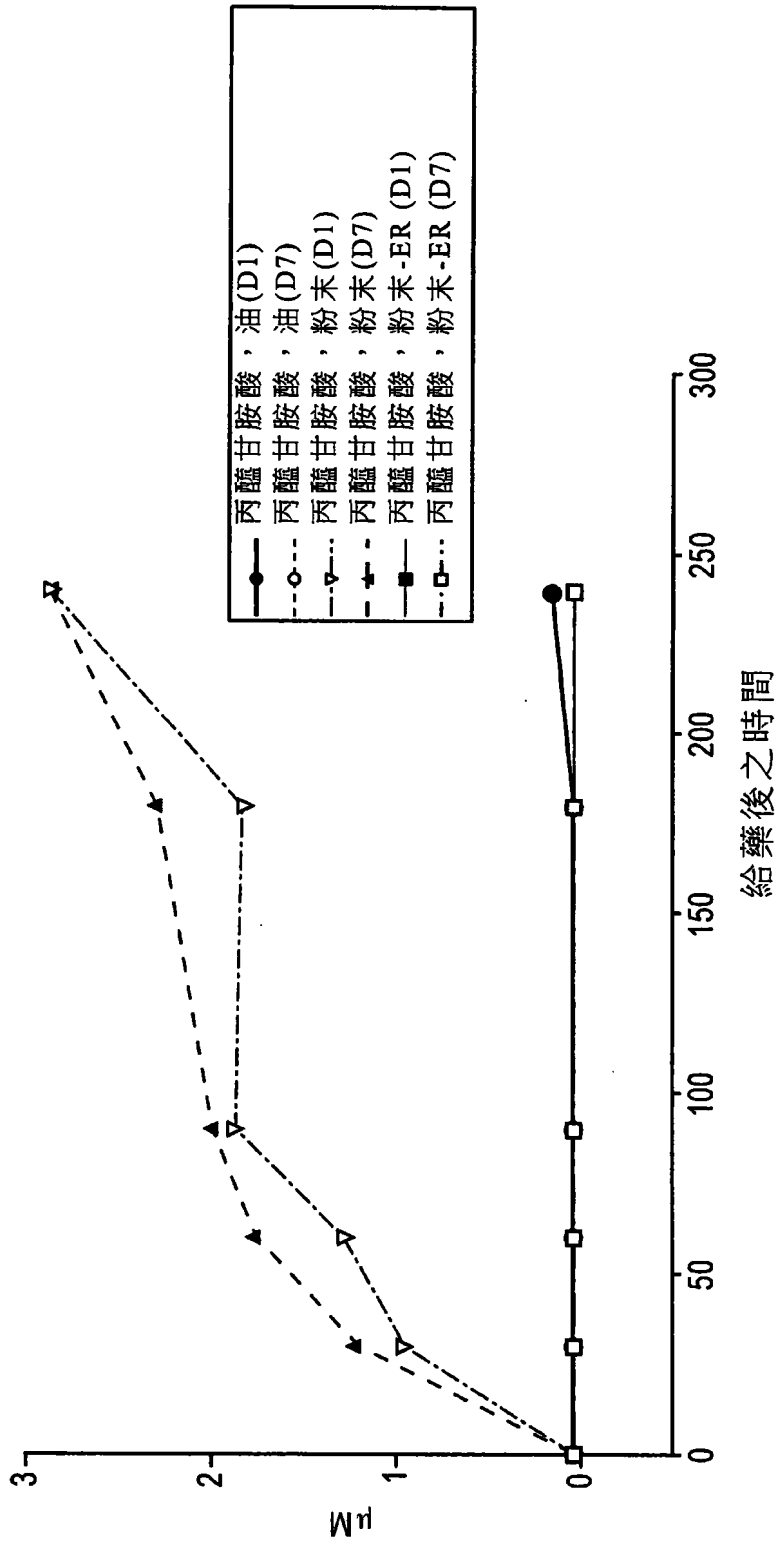


圖 29

在第1天及第7天對雄性/雌性小型豬合併給藥三庚酸甘油
酯油、粉末及粉末-ER後，在PK時間點期間之所有代謝物
的總和

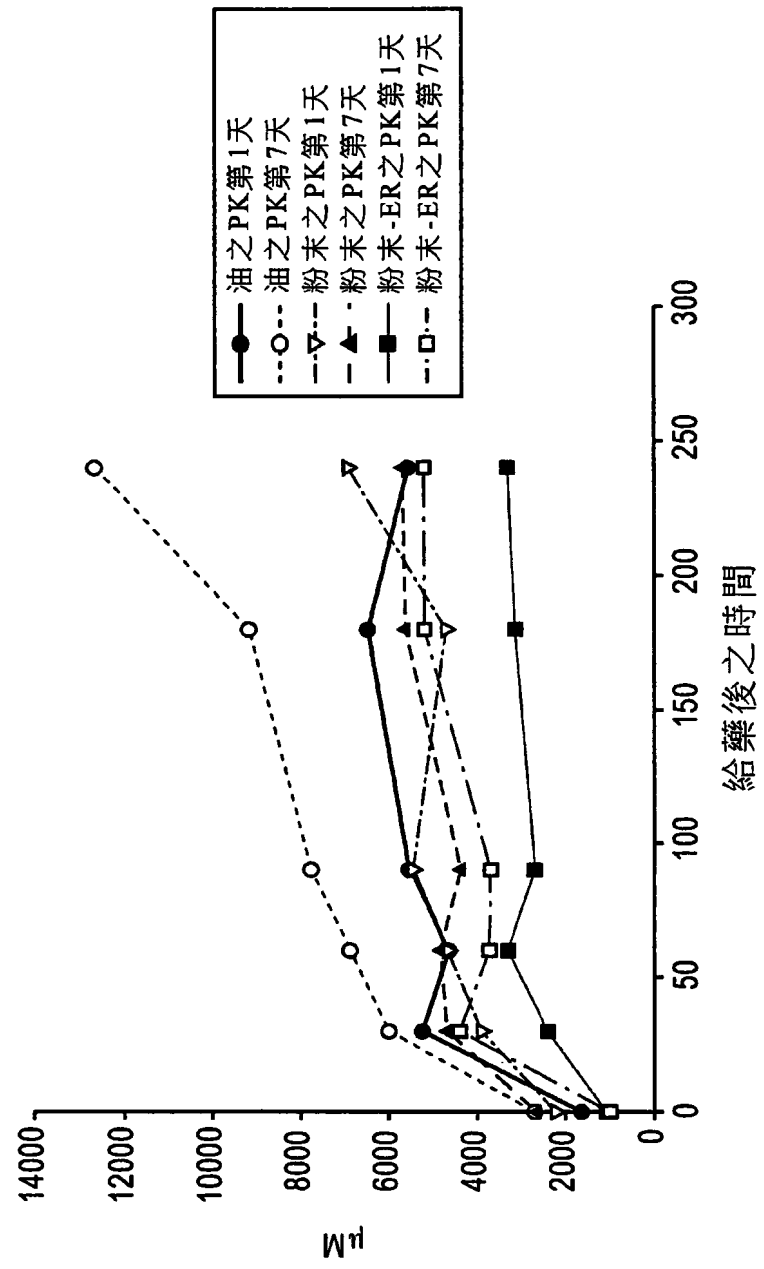


圖 30

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，C4-羥基代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

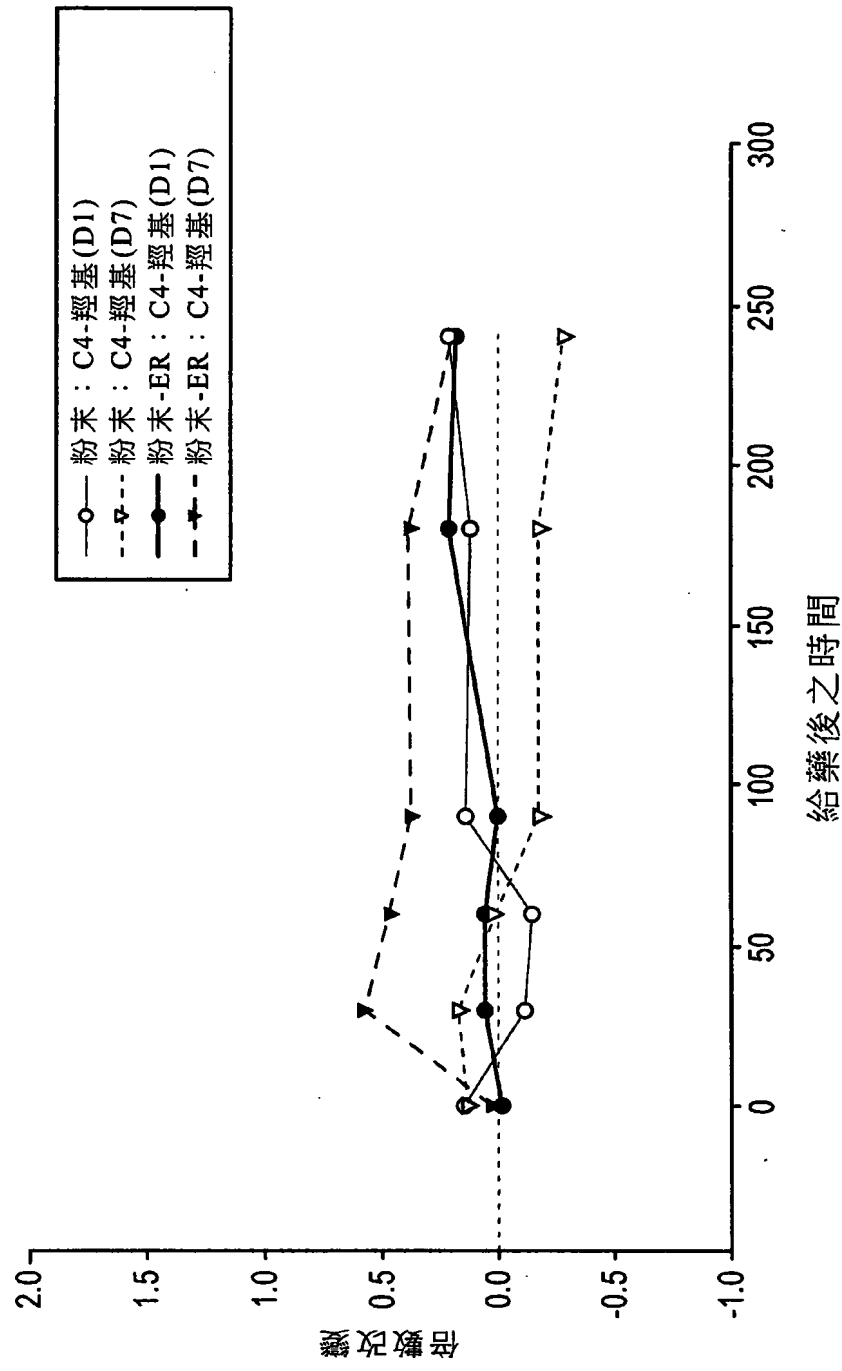


圖 31

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，C5-羥基代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

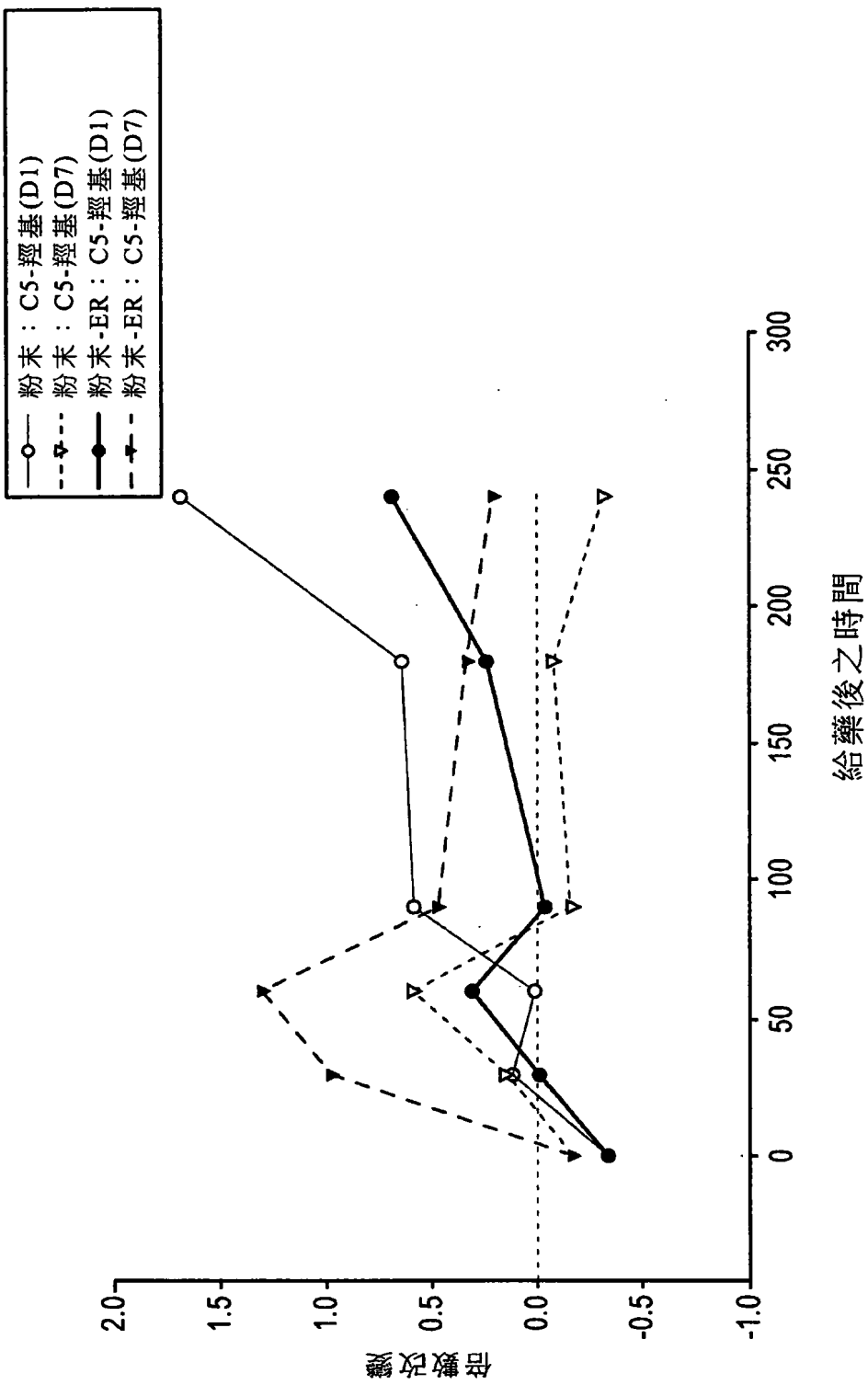


圖 32



在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉
末及粉末-ER後，庚酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改
變)

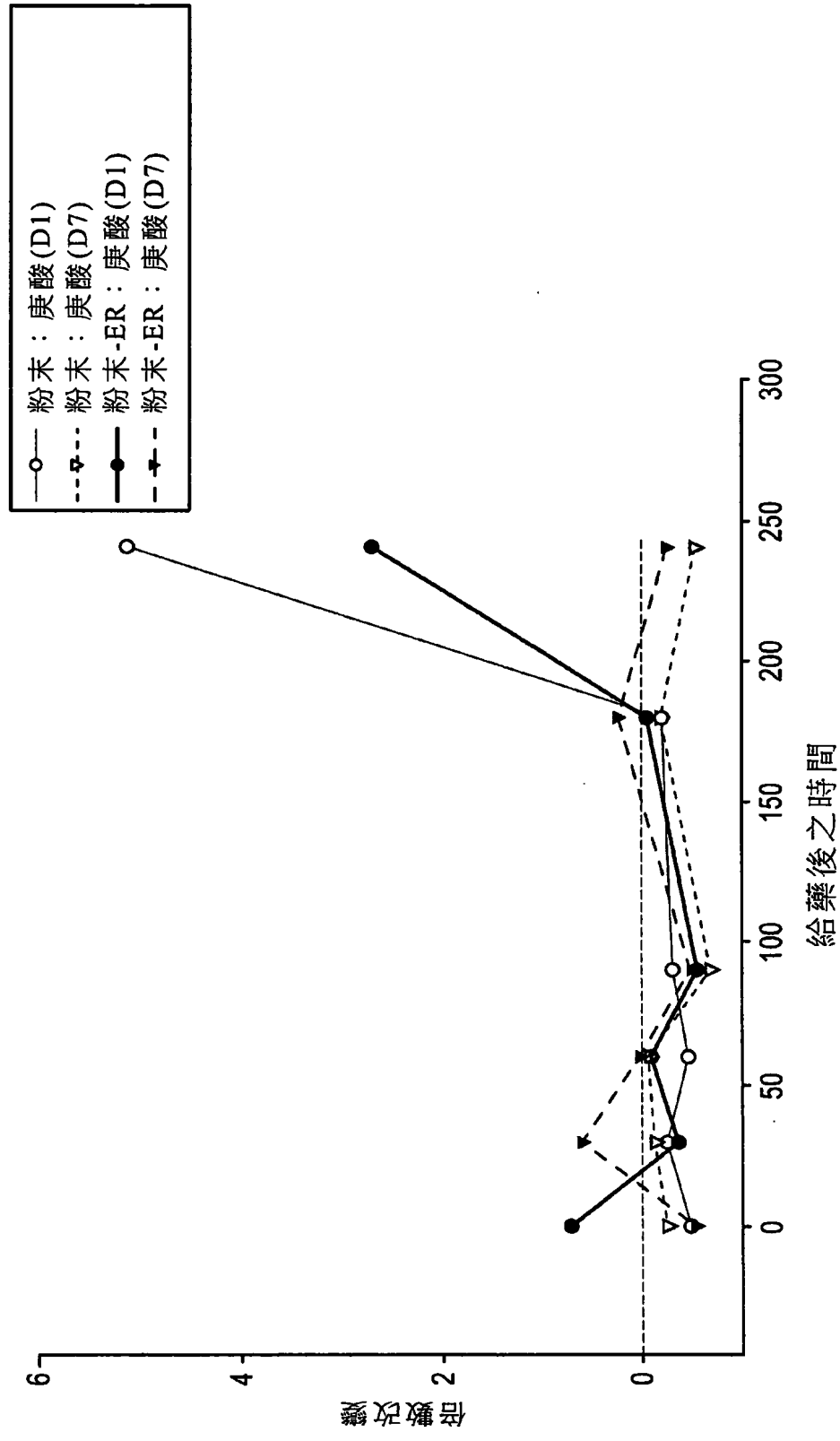


圖 33

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，庚二酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

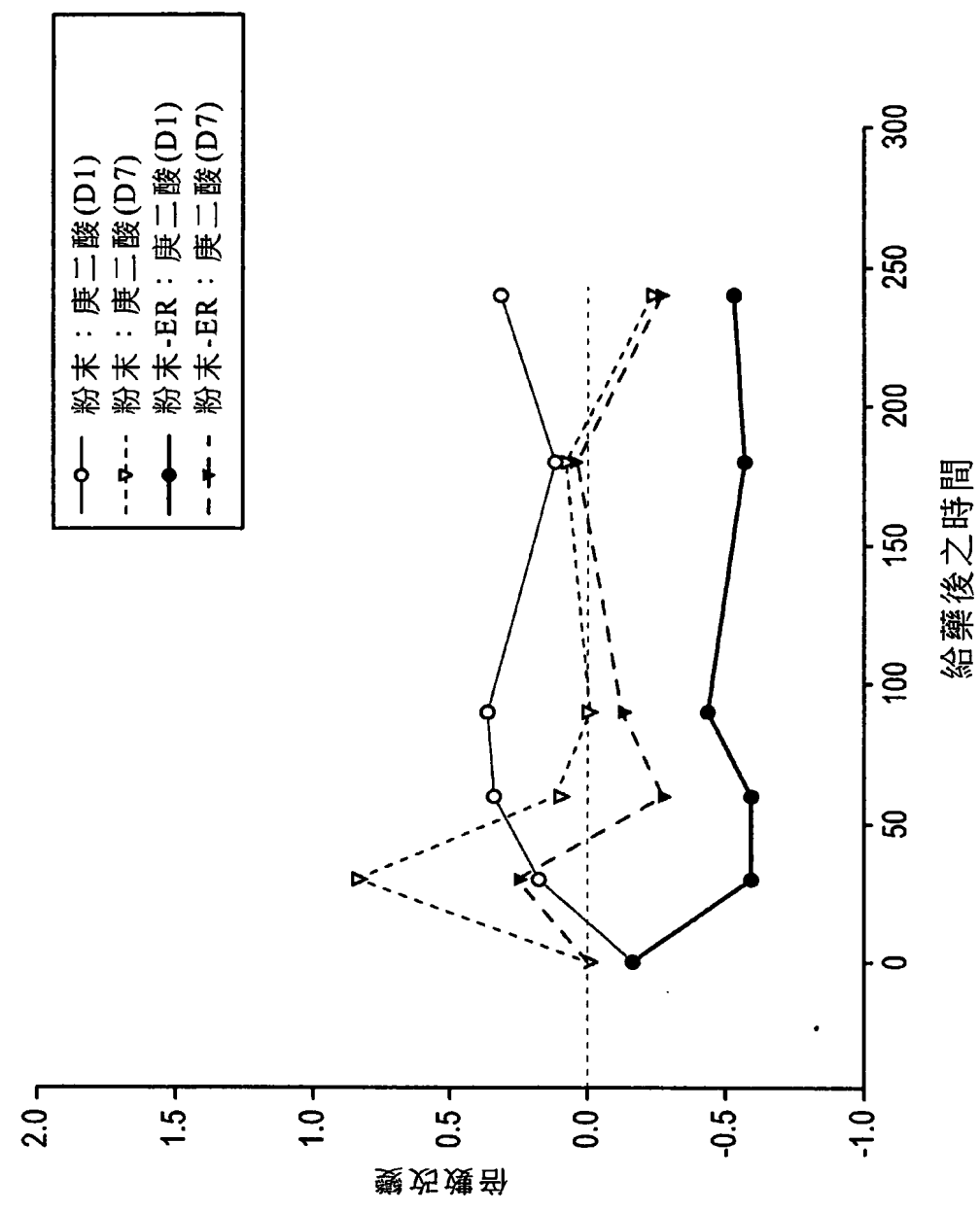


圖 34



在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉
末及粉末-ER後，戊二酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數
改變)

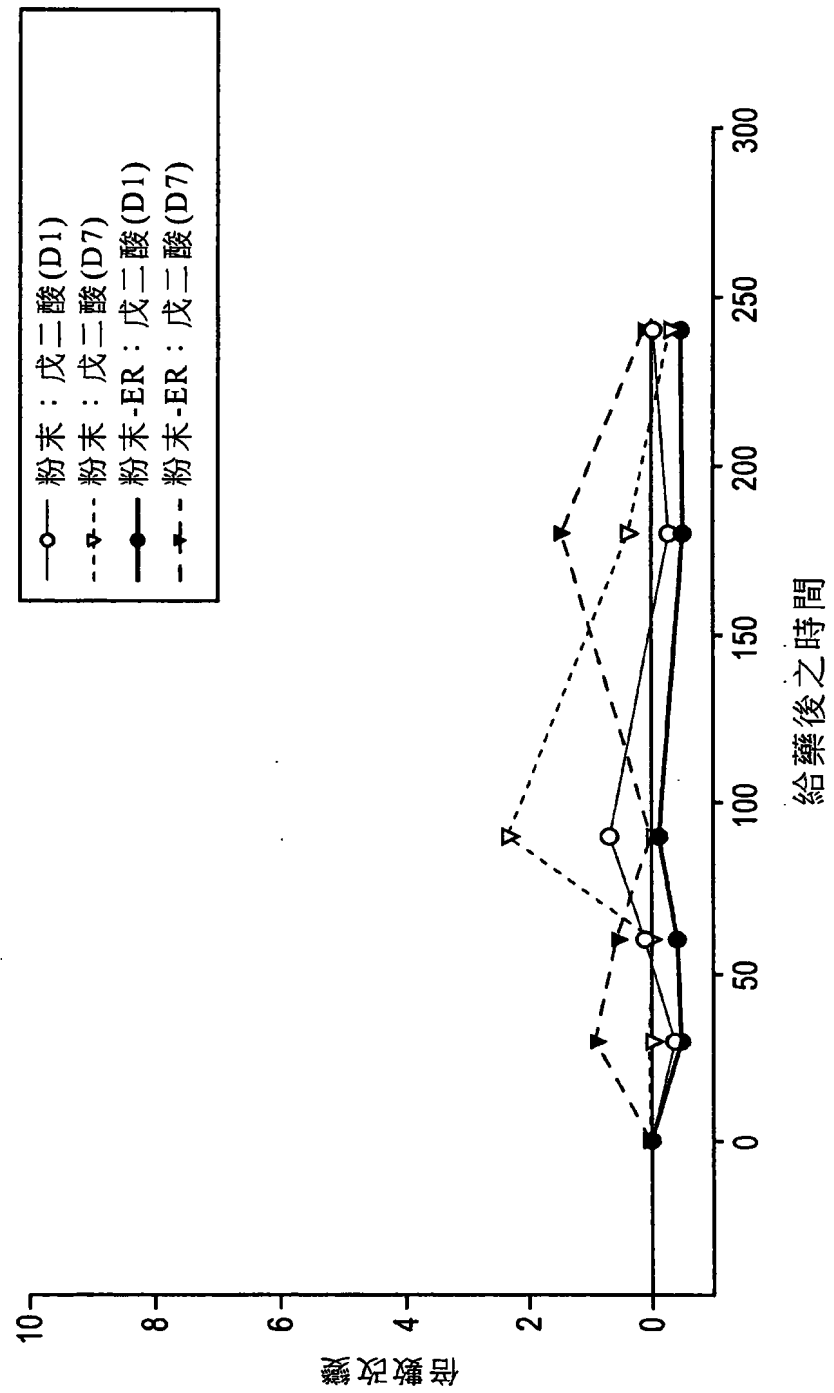


圖 35

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，天冬胺酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

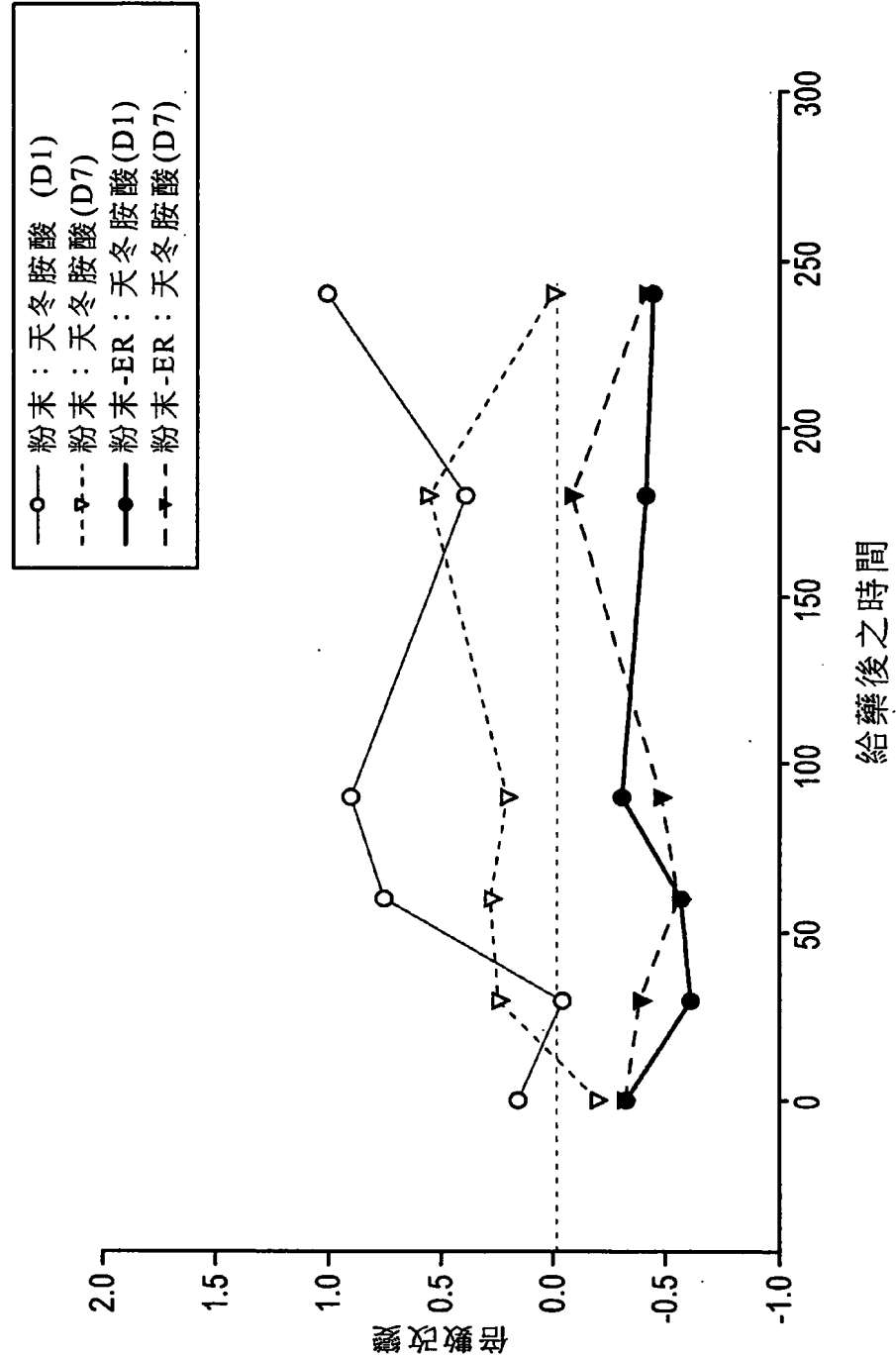


圖 36



在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，麝胺酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

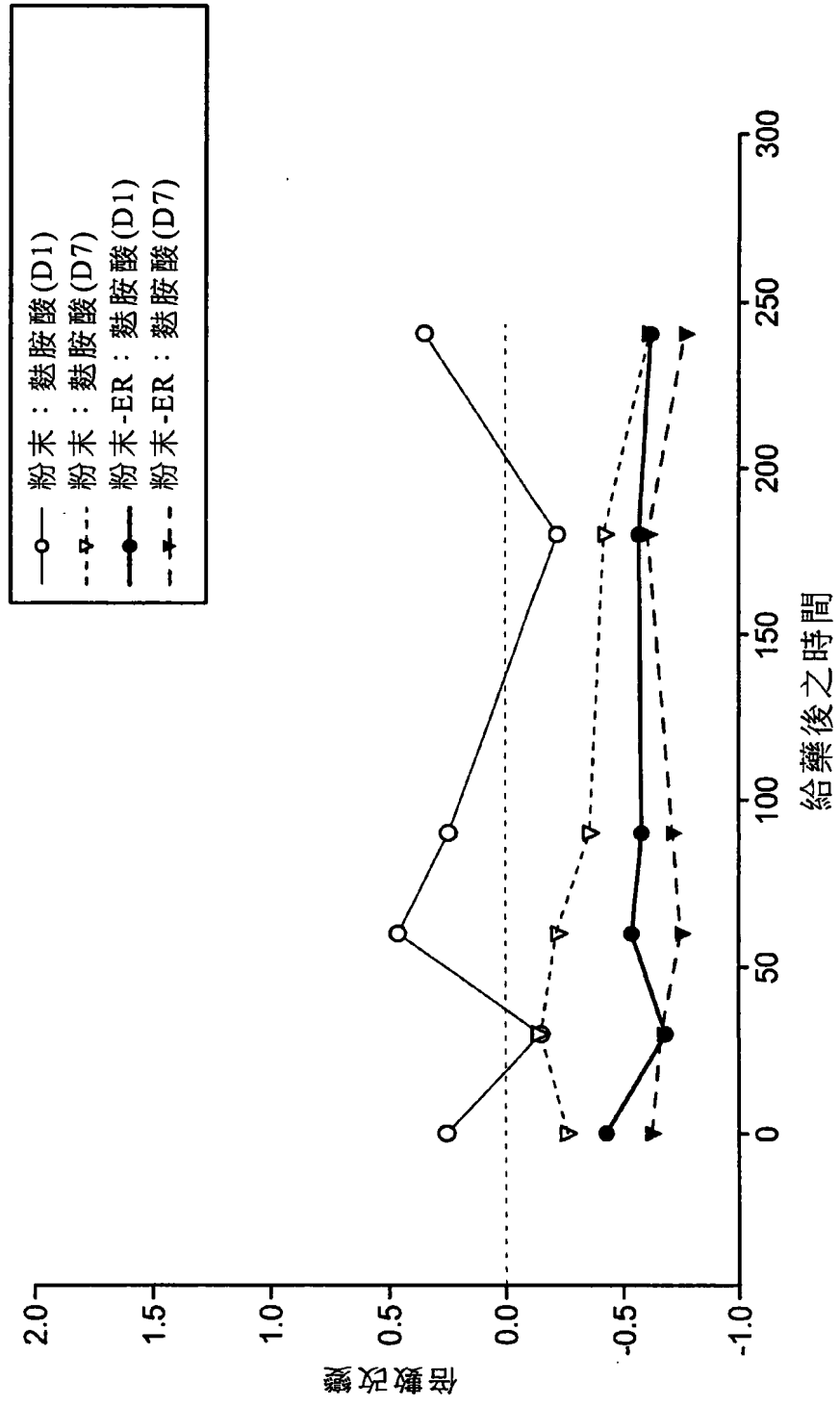


圖 37

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉
末及粉末-ER後，丙胺酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數
改變)

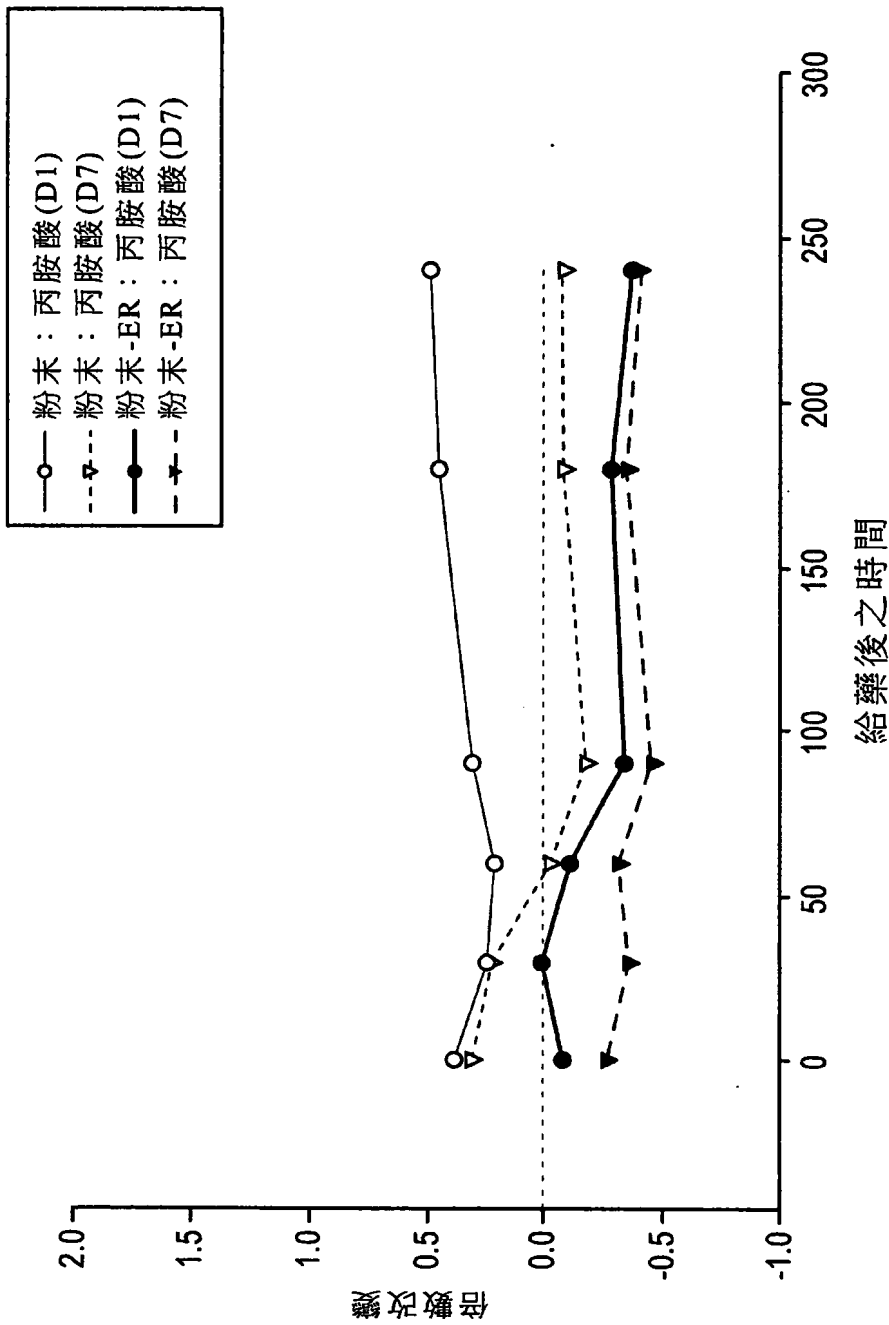


圖 38



在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，3-羥基丙酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

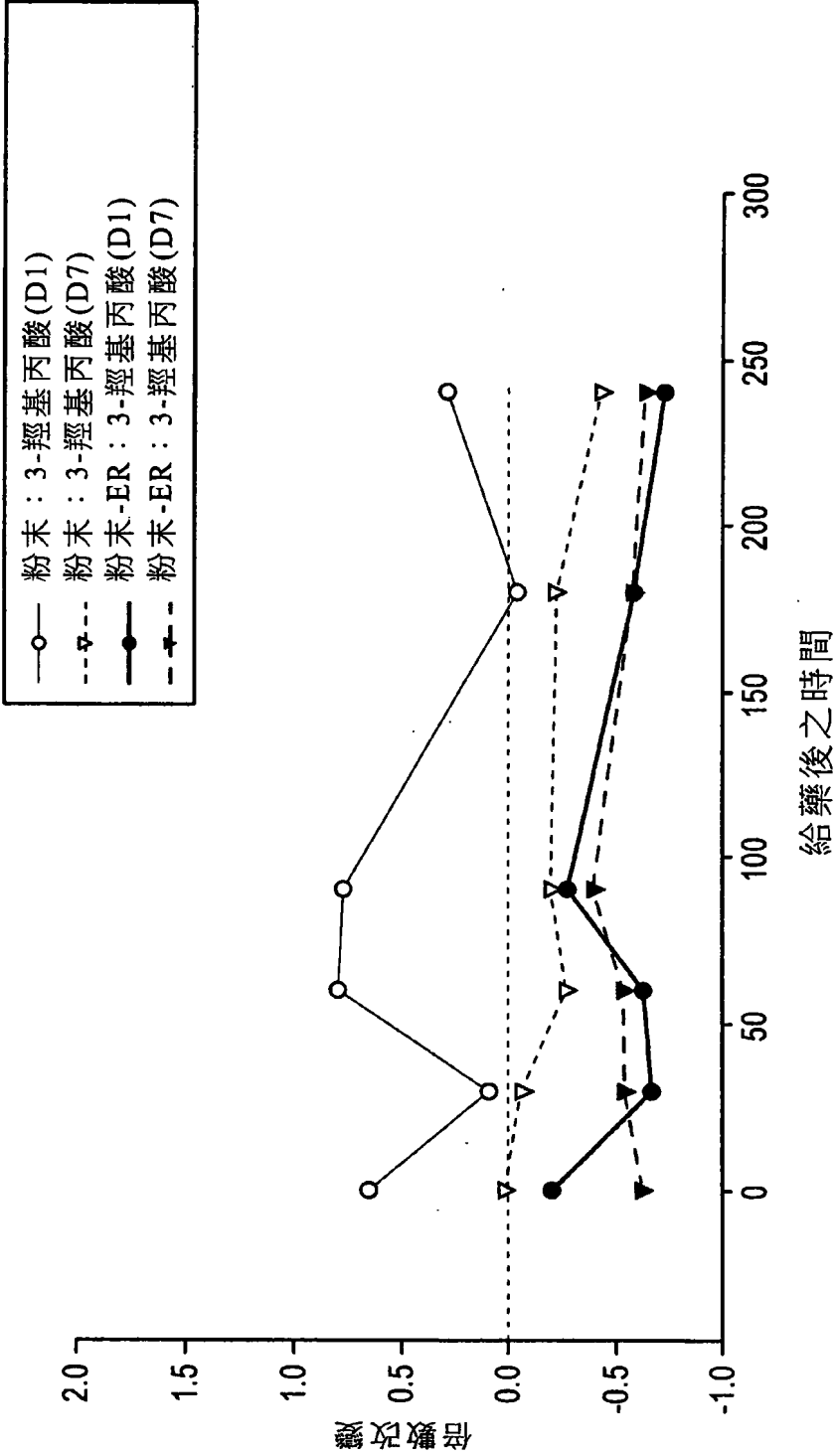


圖39

在第1天及第7天對雄性及雌性小型豬給藥三庚酸甘油酯粉末及粉末-ER後，丙醯甘胺酸代謝物之PK(相對於油給藥之倍數改變)

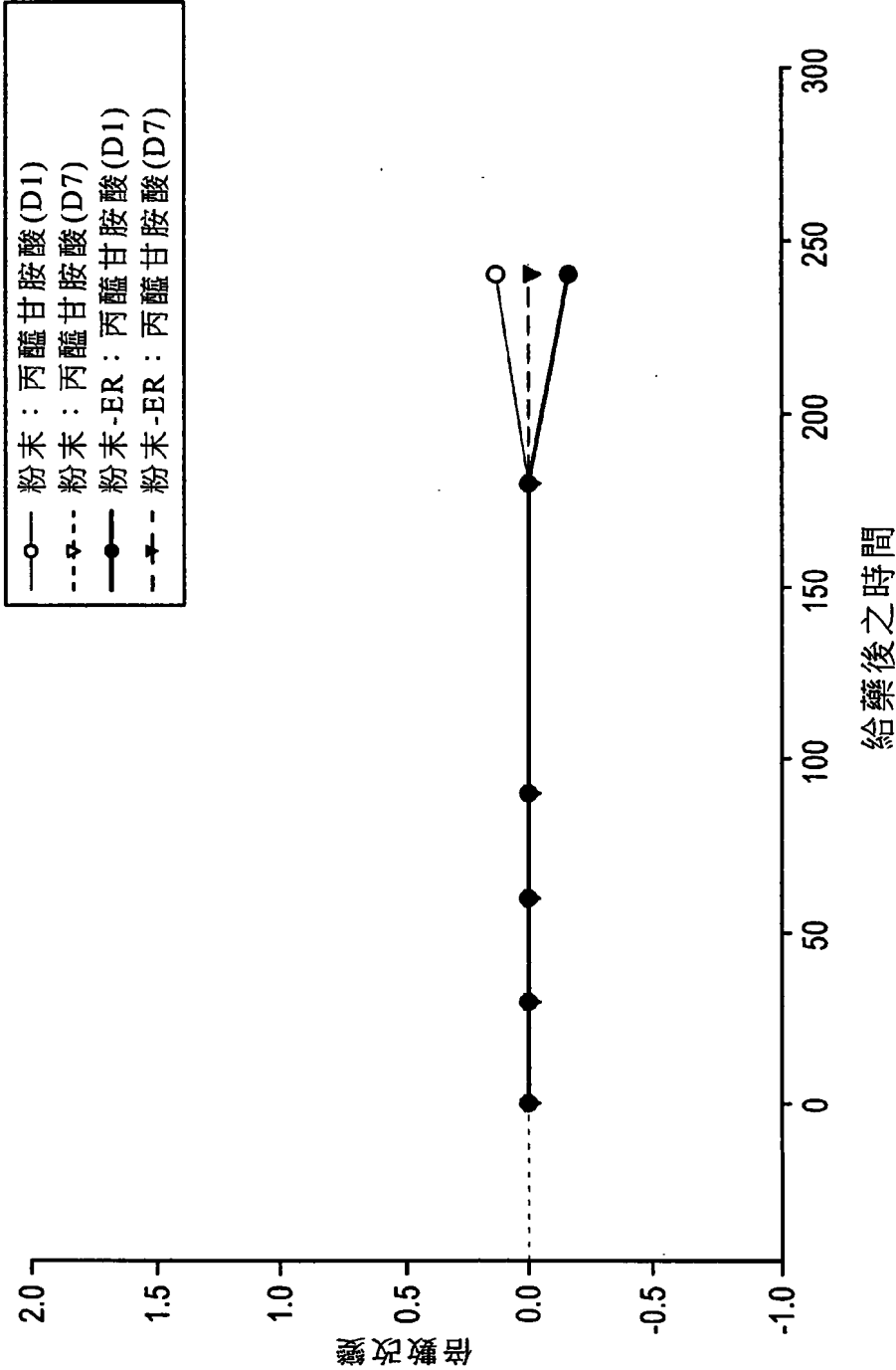


圖 40

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（4）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

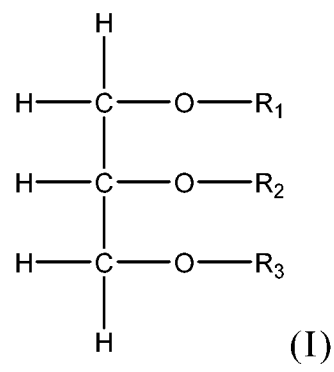
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

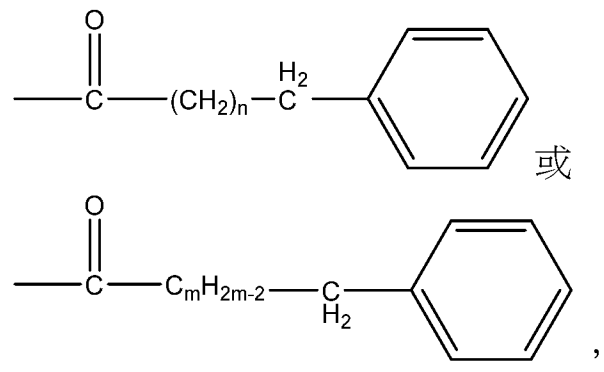
無

申請專利範圍

1. 一種組合物，其包含三酸甘油酯；
其中該三酸甘油酯包含一或多種脂肪酸且具有大於95%之純度；
其中該組合物包含至少約50重量%之該三酸甘油酯且該組合物實質上不含甘油；及
其中該組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40℃下約四週後包含低於1重量%之甘油。
2. 一種組合物，其包含複數個固體粒子，每個粒子包含吸附至固體物質上之三酸甘油酯；
其中該三酸甘油酯包含一或多種脂肪酸且具有大於95%之純度；
其中該組合物包含至少約50重量%之該三酸甘油酯且該組合物實質上不含甘油；且
其中該組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40℃下約四週後包含低於1重量%之甘油。
3. 如請求項1或2之組合物，其中該一或多種脂肪酸係選自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群之一或多種奇碳數脂肪酸；且其中該三酸甘油酯具有大於98%之純度。
4. 如請求項1或2之組合物，其中該三酸甘油酯係三庚酸甘油酯油。
5. 如請求項1或2之組合物，其中該一或多種脂肪酸係一或多種苯基鏈烷酸及/或苯基鏈烯酸。
6. 如請求項1或2之組合物，其中該三酸甘油酯包含式(I)化合物之結構：



其中R₁、R₂及R₃獨立地為H，



且n為0或2至24之偶數且m為2至24之偶數，其限制條件為R₁、R₂及R₃中至少一者非H。

7. 如請求項1或2之組合物，其中該組合物包含以該組合物之重量計至少約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%或約90%之該三酸甘油酯。
8. 如請求項1之組合物，其另外包含一或多種持續釋放聚合物。
9. 如請求項2之組合物，其中該固體物質另外包含一或多種持續釋放聚合物。
10. 如請求項8或9之組合物，其中該一或多種持續釋放聚合物包含一或多種pH依賴性聚合物。
11. 如請求項1之組合物，其係呈粉末形式。
12. 如請求項8之組合物，其以該組合物之重量計包含
約50%至約80%之該三酸甘油酯；
約10%至約30%之固體物質；及
約10%至約30%之該持續釋放聚合物。

13. 如請求項9之組合物，其以該組合物之重量計包含
約50%至約80%之該三酸甘油酯；
約10%至約30%之該固體物質；及
約10%至約30%之該持續釋放聚合物。
14. 如請求項11之組合物，其中該粉末係呈粒子形式，該等粒子具有
小於約9微米、小於約8微米、小於約7微米、小於約6微米、小於
約5微米、小於約4微米、小於約3微米、小於約2微米、小於約1000
nm、小於約900 nm、小於約800 nm、小於約700 nm、小於約600 nm、
小於約500 nm、小於約400 nm、小於約300 nm、小於約290 nm、
小於約280 nm、小於約270 nm、小於約260 nm、小於約250 nm、
小於約240 nm、小於約230 nm、小於約220 nm、小於約210 nm、
小於約200 nm、小於約190 nm、小於約180 nm、小於約170 nm、
小於約160 nm、小於約150 nm、小於約140 nm、小於約130 nm、
小於約120 nm、小於約110 nm、小於約100 nm、小於約90 nm、小
於約80 nm、小於約70 nm、小於約60 nm、小於約50 nm、小於約
40 nm、小於約30 nm、小於約20 nm、小於約10 nm、小於約9 nm、
小於約8 nm、小於約7 nm、小於約6 nm或小於約5 nm之平均直徑。
15. 如請求項2之組合物，其中該等固體粒子係藉由噴霧乾燥包含該等
與一或多種奇碳數脂肪酸形成之三酸甘油酯作為活性成分及該固
體物質之噴霧懸浮液來形成。
16. 如請求項1或2之組合物，其另外包含醫藥學上可接受之賦形劑。
17. 如請求項1或2之組合物，其中該活性成分在封裝於密封容器中
時，在約60%相對濕度下暴露於約25℃下約四週後具有大於97%之
純度，或其中該活性成分在封裝於密封容器中時，在約75%相對濕
度下暴露於約40℃下約四週後具有大於97%之純度。
18. 如請求項1或2之組合物，其中該組合物在封裝於密封容器中時，

在約60%相對濕度下暴露於約25℃下約四週後具有不大於0.35重量%之水含量，或其中該組合物在封裝於密封容器中時，在約75%相對濕度下暴露於約40℃下約四週後具有不大於0.45重量%之水含量。

19. 如請求項1或2之組合物，其係用於治療受試者之疾病、病症或病況，其中該組合物係向受試者經口投與治療有效量，且其中該疾病、病症或病況係選自以下中之任一或多種：脂肪酸氧化障礙或不足；成人葡萄糖多聚體病；線粒體脂肪氧化缺陷；肝醣儲積症；1型葡萄糖載體(GLUT1)缺乏症候群；及線粒體肌病。
20. 如請求項19之組合物，其中該線粒體脂肪氧化缺陷與肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶I、肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶II、肉毒鹼醯基肉毒鹼移位酶、極長鏈醯基-CoA脫氫酶、三官能蛋白、長鏈羧基醯基-CoA脫氫酶、多醯基-CoA脫氫酶、短鏈醯基CoA脫氫酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脫支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相關；且該肝醣儲積症為II型肝醣儲積症。
21. 如請求項6之組合物，其中該化合物係苯丁酸甘油酯。
22. 如請求項8之組合物，其中該一或多種持續釋放聚合物係成膜非水溶性聚合物。
23. 如請求項22之組合物，其中該成膜非水溶性聚合物係選自由乙基纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、三乙酸纖維素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸異丙酯)、聚(丙烯酸異丁酯)、聚(丙烯酸十八酯)、聚(乙烯)、低密度聚(乙烯)、高密度聚(乙烯)、聚(丙烯)、

聚(氧化乙烯)、聚(對苯二甲酸乙二酯)、聚(乙烯基異丁基醚)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)、聚胺甲酸酯及其混合物組成之群。

24. 如請求項10之組合物，其中該pH依賴性聚合物係選自由丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(乙酸丁二酸羥丙基纖維素)、聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、褐藻酸酯及硬脂酸及其任何組合組成之群。
25. 如請求項12之組合物，其中該活性成分、該固體物質及該持續釋放聚合物之重量比係約2:1:1。
26. 如請求項19之組合物，其中該組合物係與食物、飲品或可食組合物共投藥。
27. 一種醫藥組合物，其包含三酸甘油酯，其中該三酸甘油酯包含一或多種奇碳數脂肪酸且具有大於98%之純度，且該組合物實質不含甘油；及
其中該一或多種奇碳數脂肪酸係選自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何組合組成之群。
28. 如請求項27之醫藥組合物，其中該三酸甘油酯係三庚酸甘油酯油。
29. 如請求項28之醫藥組合物，其進一步包含小於0.01% w/w之灰分、及/或小於0.04% w/w之水、及/或小於2% w/w之非C7三酸甘油酯或非C7三酸甘油酯之組合。
30. 如請求項28之醫藥組合物，其中該三庚酸甘油酯油包含小於2.5% w/w之甘油、小於1.5% w/w之單庚酸酯、小於3.0% w/w之二庚酸酯、小於2.5% w/w之己烷-二庚酸酯及/或小於2.5% w/w之己酸。
31. 如請求項30之醫藥組合物，其中該三庚酸甘油酯油包含小於5% w/w之總雜質。
32. 如請求項27之醫藥組合物，其中該三酸甘油酯在封裝於密封容器

中時在約60%相對濕度下暴露於約25℃下約四週後具有大於98%之純度。

33. 如請求項27之醫藥組合物，其中該組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40℃下約四週後包含低於1重量%之甘油。
34. 如請求項27之醫藥組合物，其中該組合物在封裝於密封容器中時在約75%相對濕度下暴露於約40℃下約四週後包含低於0.5重量%之甘油。
35. 如請求項27之醫藥組合物，其係用於治療受試者之疾病、病症或病況，其中該組合物係向受試者經口投與治療有效量，且其中該疾病、病症或病況係選自以下中之任一或多種：脂肪酸氧化障礙或不足；成人葡萄糖多聚體病；線粒體脂肪氧化缺陷；肝醣儲積症；1型葡萄糖載體(GLUT1)缺乏症候群；及線粒體肌病。
36. 如請求項35之組合物，其中該線粒體脂肪氧化缺陷與肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶I、肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶II、肉毒鹼醯基肉毒鹼移位酶、極長鏈醯基-CoA脫氫酶、三官能蛋白、長鏈羧基醯基-CoA脫氫酶、多醯基-CoA脫氫酶、短鏈醯基CoA脫氫酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脫支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相關；且該肝醣儲積症為II型肝醣儲積症。