(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114786647 B
(45)授权公告日 2025.05.06

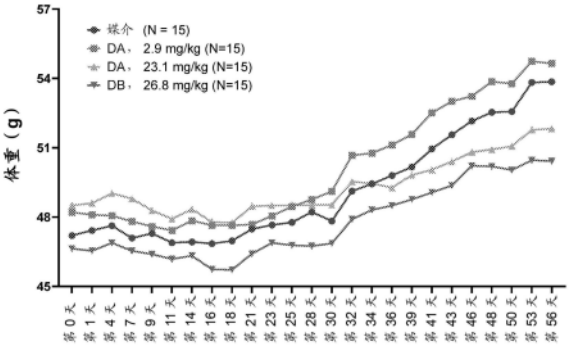
(21)申请号 202080066539.0
(22)申请日 2020.09.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114786647 A
(43)申请公布日 2022.07.22
(30)优先权数据
62/905,943 2019.09.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/052588 2020.09.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/062061 EN 2021.04.01
(73)专利权人 阿达瓦克治疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 Z·郑 T-L·李
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 岑晓东
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)
A61K 31/14(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
(56)对比文件
US 2017066996 A1,2017.03.09
Andreas G Niethammer等.First-in-Human Evaluation of Oral Denatonium Acetate (ARD-101), a Potential Bitter Taste Receptor Agonist: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Phase 1 Trial in Healthy Adults.《Clin Pharmacol Drug Dev》.2022,第11卷(第8期),第997-1006页.
审查员 刘晓晨
权利要求书1页 说明书13页 附图7页

(54)发明名称

口服药学立即释放组合物和用于重量减轻的治疗方法

(57)摘要

公开了一种用于治疗多种疾病的口服药学组合物,其包含地那铵阳离子盐和选自由乙酸根(DA),柠檬酸根(DC),酒石酸根(CT),马来酸根(DM)和其组合组成的组的酸味阴离子(统称“地那铵盐”)和用于地那铵盐的胃释放的药学赋形剂。进一步公开了一种用于胃肠道配制剂在胃区域中实质性释放API(活性药学组分)的口服立即释放药学组合物,其中该API包含有效量的地那铵盐。优选地,该口服立即释放药学配制剂包含约0.5g至约5g地那铵盐,对成年人投递约20mg至约150mg的每日剂量的地那铵盐。



CN 114786647 B

1.地那铵乙酸盐在制备用于实现重量减轻的药物中的用途。

2.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐在包含该地那铵乙酸盐和用于该地那铵乙酸盐的胃释放的药学赋形剂的颗粒中。

3.权利要求2的用途,其中该药学赋形剂包含滑石,纤维素和糖。

4.权利要求2的用途,其中该颗粒在口服药学立即胃释放药学配制剂中。

5.权利要求4的用途,其中该配制剂在胃肠道的胃区域中释放有效量的该地那铵乙酸盐。

6.权利要求4的用途,其中该配制剂包含0.5g至5g该地那铵乙酸盐。

7.权利要求4的用途,其中该配制剂进一步包含选自由乙酸,苹果酸,马来酸,柠檬酸和其组合组成的组的有机酸。

8.权利要求4的用途,其中该配制剂进一步包含0.5g至5g乙酸。

9.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐用于成人的每日剂量是10mg至600mg。

10.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐用于成人的每日剂量是5mg/kg至50mg/kg体重每天。

11.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐用于成人的每日剂量是10mg至200mg。

12.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐用于成人的每日剂量是10mg至100mg。

13.权利要求1的用途,其中该地那铵乙酸盐用于成人的每日剂量在胃肠道中实现10ppb至10ppm的浓度。

口服药学立即释放组合物和用于重量减轻的治疗方法

技术领域

[0001] 本公开提供一种用于治疗多种疾病的口服药学组合物,其包含地那铵阳离子盐和选自由乙酸根(DA),柠檬酸根(DC)酒石酸根(CT),马来酸根(DM)和其组合组成的组的酸味阴离子(统称“地那铵盐”)和用于该地那铵盐的胃释放的药学赋形剂。本公开进一步提供一种用于胃肠道配制剂在胃区域中实质性释放API(活性药学组分)的口服立即释放药学组合物,其中该API包含有效量的该地那铵盐。优选地,该口服立即释放药学配制剂包含约0.5g至约5g该地那铵盐,对成年人投递约20mg至约150mg的每日剂量的该地那铵盐。

背景技术

[0002] 营养物的化学感觉信号传导在调节食欲,消化,和新陈代谢中发挥作用。特别是,多种苦味受体(TAS2R)家族的G蛋白偶联受体(GPCR)不仅存在于口腔中,而且存在于肠内分泌细胞,人胃平滑肌细胞,脂肪细胞上,以及脑的髓质中的化学受体触发区中的部位。

[0003] 肥胖是一种全球性流行病,已经对数百万成人和儿童造成严重的健康和社会经济后果(Bluher,Nat.Rev.Endocrinol.15(2019)288-298)。全球范围内,至少13%的成人和7%的儿童肥胖,但是在几个国家中,肥胖的患病率是总人口的至少30%(Ng et al.,Lancet 384(2014)766-781)。

[0004] 肥胖的理想治疗是节食和体育锻炼,但是据观察,此类程序的成功率较低,大约20%。通常,这主要是由于强烈的食欲驱动,其具有冗余的刺激途径且难以克服,因为遏制一条产生食欲的途径往往导致代偿性替代途径的上调,从而随时间引发饥饿。已经可购得的多种药物通常效果一般,或者具有许多人认为无法忍受的伴随风险和副作用,或者两者兼而有之。

[0005] 由于相关心血管安全性风险,厌食刺激性化合物诸如麻黄碱,芬氟拉明,和右芬氟拉明已退出市场。干扰营养物吸收的药物诸如阻断肠中的脂肪加工的脂肪酶抑制剂奥利司他导致油性大便和腹泻。中枢神经系统靶向药物诸如西布曲明(一种单胺氧化酶抑制剂),利莫那班(一种大麻素受体拮抗剂),等等具有显著的中枢神经系统(CNS)“脱靶”效应,通常导致无意的精神或神经表现。

[0006] 针对肥胖的行为干预诸如运动方案和饮食改变往往失败,而减肥手术对于大多数人而言不是一个选项。抗肥胖药物可以有效降低体重;然而,它们与副作用有关,从头痛,恶心,和头晕到严重的精神和心血管事件(M.O.Dietrich et al.,Nat.Rev.Drug Discov.11(2012)675-691)。鉴于肥胖带来的巨大医疗,社会,和经济负担,迫切需要开发针对这种使人衰弱且可能致命的疾病的新型,安全,且有效的治疗剂。

[0007] 苦味受体(TAS2R)包含在舌以及其它器官(包括脑,口腔,肺,胰,和胃肠粘膜)上表达的数种G蛋白偶联受体(GPCR)的一个家族(Jaggupilli et al.,Mol.Cell.Biochem.426(2017)137-147)。

[0008] 苯甲地那铵不同程度地激活八种人TAS2R(TAS2R 4,8,10,13,39,43,46,和47)(Meyerhof et al.,Chem.Senses 35(2010)157-170)。在啮齿类动物肥胖模型中,地那铵的

苯甲酸盐遏制食物摄入且抑制重量增加(Avau et al.,PLoS One 10(2015)e0145538;和Glendinning et al.,Physiol.Behav.93(2008)757-765)。此外,在健康志愿者中,苯甲地那铵在胃内施用后减弱消化间胃运动,降低营养量耐受性,降低饥饿评级,并增加餐后饱腹感(Avau et al.,Sci.Rep.5(2015)15985;和Deloose et al.,Am.J.Clin.Nutr.105(2017)580-588)。然而,由于苯甲地那铵的令人厌恶的性质,两项苯甲地那铵研究出现了一个显著的副作用问题。因此,本领域存在用更安全的改良苦味激动剂来解决肥胖和相关病症的显著需求。本公开解决这一需求。

发明内容

[0009] 本公开基于一项发现,即具有酸味阴离子的地那铵盐具有在与苯甲地那铵(唯一可得的地那铵盐和早期研究中报告的地那铵盐)相比的比较性体内研究中看到的更好的副作用概况。

[0010] 本公开提供一种用于治疗多种疾病的口服药学组合物,其包含地那铵阳离子盐和选自由乙酸根(DA),柠檬酸根(DC)酒石酸根(CT),马来酸根(DM)和其组合组成的组的酸味阴离子(统称"地那铵盐")和用于该地那铵盐的胃释放的药学赋形剂。本公开进一步提供一种用于胃肠道配制剂在胃区域中实质性释放API(活性药学组分)的口服立即释放药学组合物,其中该API包含有效量的该地那铵盐。优选地,该口服立即释放药学配制剂包含约0.5g至约5g该地那铵盐,对成年人投递约20mg至约150mg的每日剂量的该地那铵盐。

[0011] 本公开提供一种包含颗粒的口服药学立即胃释放药学配制剂("口服配制剂"),该颗粒包含地那铵阳离子盐和选自由乙酸根(DA),柠檬酸根(DC)酒石酸根(CT),马来酸根(DM)和其组合组成的组的酸味阴离子(统称"地那铵盐")和用于该地那铵盐的胃释放的药学赋形剂。优选地,该药学赋形剂包含滑石,纤维素和糖。优选地,该口服配制剂进一步包含选自由乙酸,苹果酸,马来酸,柠檬酸和其组合组成的组的有机酸。优选地,该口服配制剂进一步包含约0.5g至约5g乙酸。更优选地,乙酸用于成人的每天剂量是约1.5g至约3g。优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约600mg或约5mg/kg至约50mg/kg体重每天。更优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约200mg。最优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约100mg,或用于在胃肠道中实现约10ppb至约10ppm的浓度。鉴于持续释放或立即释放特征,DA的每日剂量是每天一次,每天两次或每天三次。

[0012] 进一步地,本公开提供一种持续释放口服配制剂,其在持续释放纤维素和甘露醇赋形剂配制剂中包含DA和乙酸粉。优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约600mg。更优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约200mg。最优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约100mg,或用于在胃肠道中实现约10ppb至约10ppm的浓度。优选地,该口服配制剂包含约0.01%至约10wt%DA和约10%至约90wt%干乙酸粉。优选地,DA的施用剂量是约500nmol/kg至约4μmol/kg。优选地,DA施用于成人的剂量是约10mg至约50mg。鉴于释放特征,DA的每日剂量是每天一次,每天两次或每天三次。

[0013] 本公开进一步提供一种用于实现重量减轻的方法,其包含施用包含颗粒的口服药学立即胃释放药学配制剂("口服配制剂"),该颗粒包含地那铵阳离子盐和选自由乙酸根(DA),柠檬酸根(DC)酒石酸根(CT),马来酸根(DM)和其组合组成的组的酸味阴离子(统称"地那铵盐")和用于该地那铵盐的胃释放的药学赋形剂。优选地,该药学赋形剂包含滑石,

纤维素和糖。优选地,该口服配制剂进一步包含选自由乙酸,苹果酸,马来酸,柠檬酸和其组合组成的组的有机酸。优选地,该口服配制剂进一步包含约0.5g至约5g乙酸。更优选地,乙酸用于成人的每天剂量是约1.5g至约3g。优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约600mg或约5mg/kg至约50mg/kg体重每天。更优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约200mg。最优选地,DA用于成人的每日剂量是约10mg至约100mg,或用于在胃肠道中实现约10ppb至约10ppm的浓度。

附图说明

[0014] 图1显示指定日的体重的一项56天DIO小鼠重量减轻研究比较(实施例3)。最高剂量DA组(23.1mg/kg)显示最低平均体重。

[0015] 图2显示实施例3中的56天研究的体重变化的结果。用23.1mg/kg DA治疗的动物显示相对于高剂量DB组的最低体重增加。

[0016] 图3显示实施例3中的56天研究结束时的血清胰岛素的结果。23.1mg/kg DA组中的血清胰岛素接近基线值(即治疗前)且与媒介治疗组相比显著更低。

[0017] 图4显示在实施例3中的所有实验组之间没有血清HBA1c水平的统计学差异。

[0018] 图5显示实施例4中描述的一天大鼠研究的24小时的累积食物消耗。

[0019] 图6显示来自实施例6的DIO小鼠中56天治疗期期间的均值绝对体重变化。

[0020] 图7A和7B显示来自实施例7的DA和DB的剂量-死亡曲线。

[0021] 图8显示药物产品/配制流程图。

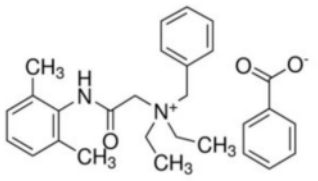
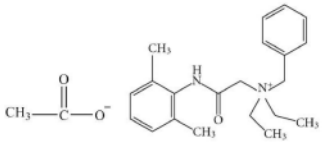
具体实施方式

[0022] 本公开基于一项令人惊讶的发现,即使用体外和体内肥胖模型,有酸味阴离子(乙酸根,柠檬酸根,酒石酸根和马来酸根)的地那铵盐的抗肥胖效果是卓越的(安全性和功效二者)。我们的研究的目的是确定有酸味阴离子的地那铵盐对食物和水消耗,体重控制的影响。

[0023] 在一项短期食物摄入抑制研究中,在Sprague Dawley大鼠中施用DA的剂量是7.5,15,30,和60pmol/kg。相应的人等效剂量(HED)分别是1.2,2.4,4.9,9.7pmol/kg。在一项长期食物摄入抑制研究中,在C57BL/6NTac小鼠中,DA的剂量是60pmol/kg。相应的HED是4.9pmol/kg。作为背景,依照Avau et al.,Sci.Rep.5(2015)15985),仅仅60pmol/kg(26.8mg/kg)苯甲地那铵(DB)(一种与DA有关的盐)的口服施用在正常C57BL/6小鼠中显著抑制胃排空率。在另一项研究中,与媒介相比,每天一次60pmol/kg DB(26.8mg/kg)治疗在28天时段期间诱导C57BL/6DIO小鼠体重减轻。依照Avau et al.,接受1pmol/kg DB的健康志愿者显示降低的营养量耐受和增加的饱腹感。因此,所公开的配制剂提供约500nmol/kg至约10pmol/kg的DA剂量,其对应于用于成年人的约10mg至约230mg。

[0024] 表1:地那铵盐

[0025]

名称	化学结构
苯甲地那铵(DB)	
乙酸地那铵	

[0026] 苯甲地那铵(DB)

[0027] IUPAC名称:苯甲酸苯甲基-[2-(2,6-二甲基苯胺基)-2-氧乙基]-二乙基铵分子式:C28H34N2O3

[0028] 分子量:446.581g/mol

[0029] CAS号:3734-33-6

[0030] ChemSpider ID:

[0031] 地那铵,通常作为苯甲地那铵(商品名诸如BITTERANT-b,BITTER+PLUS,Bitrex或Aversion)可得。它被用作厌恶剂(苦味剂)以防止不当摄入。苯甲地那铵用于变性酒精,防冻剂,防咬指甲剂,呼吸面罩贴合测试,动物趋避剂,液体肥皂,和洗发水。不知道它对健康造成任何长期风险。

[0032] 能利用内在毒性较低的化合物来触发肠,脑,和其它区域诸如脂肪细胞中的口腔外苦味受体的治疗提供相对安全的手段来选择性降低食欲和增加饱足感,没有其它肥胖药物典型的“脱靶”CNS效应或胃肠紊乱。

[0033] 在肥胖以外,与有机酸,诸如乙酸组合的组合口服摄入含DA片剂或丸剂的一项临床用途是Prader-Willi综合征。在这种遗传病症的关键特征中有持续的饥饿驱动和即使在吃了大量食物后也缺乏饱足感。因此,本公开提供一种用于治疗Prader-Willi综合征(PWS)的方法,其包含抗肥胖口服配制剂,该抗肥胖口服配制剂包含(a)乙酸地那铵(DA),(b)选自由乙酸,苹果酸,马来酸,柠檬酸和其组合组成的组的有机酸,和(c)推动通过胃肠道运输期间持续释放的药学赋形剂。

实施例

[0034] 实施例1

[0035] 这个实施例描述一种用于配制乙酸地那铵/乙酸释放片剂,44.6mg/500mg的方法。

[0036] 表2

[0037]

组分	每剂[1],mg	数量,kg
乙酸地那铵	44.6	5.575
乙酸,NF (36.5% w/w)	1370	171.25
微晶纤维素	100	12.5
甘露醇	80	10
聚乙烯吡咯烷酮30 (PVP 30)	38	4.75
硬脂酸镁	4	0.5
乙基纤维素水分散体(Aquacoat ECD 30, FMC)	786.7	98.34
癸二酸二丁酯	59	7.375
[1] 一剂可来自1-5片。		

[0038] 将微晶纤维素(Avicel PH101),乙酸地那铵,PVP 30(一半数量)和甘露醇添加至10立方英尺V搅拌器并混合10分钟。将混合物转移至高剪切造粒机并以800g/min速率受控喷雾乙酸(一半数量)开始造粒。造粒后,取出湿颗粒并放置在控制于50℃的盘式干燥器中一段时间,直至最终的含水量低于2%w/w。随后使干燥后的颗粒通过配备18目筛网的Fitzmill。然后将研磨后的颗粒放置回相同的高剪切造粒机并添加剩余一半的PVP 30并用剩余一半的乙酸再次造粒。取出湿颗粒并于50℃干燥,直至含水量低于2%。在有18目筛网的Fitzmill中研磨干燥后的颗粒,然后在10立方英尺V搅拌器中与硬脂酸镁混合5分钟并以目标786.6mg重量和10kp硬度在压片机中压缩最终混合物(未包衣片剂)。

[0039] 通过在Aquacoat ECD 30分散体中分散癸二酸二丁酯并温和混合1小时来制备包衣溶液。在锅式包衣机中加载未包衣片剂并以80g/min受控喷雾速率喷洒包衣溶液。在包衣完成后继续干燥30分钟。

[0040] 实施例2

[0041] 这个实施例描述一种用于配制乙酸地那铵/乙酸立即释放片剂,22.3mg/250mg的方法。

[0042] 表3

[0043]

组分	每剂[2],mg	数量,kg
乙酸地那铵	22.3	4.46
乙酸,NF(36.5%w/w)	685	137
微晶纤维素	100	20
甘露醇	90.2	18.04
聚乙烯吡咯烷酮30(PVP 30)	25	5
硬脂酸镁	2.5	0.5

[0044] [2]一剂可来自1-5片。

[0045] 将微晶纤维素(Avicel PH101),乙酸地那铵,PVP 30(一半数量)和甘露醇添加至10立方英尺V搅拌器并混合10分钟。将混合物转移至高剪切造粒机并以800g/min速率受控喷雾乙酸(一半数量)开始造粒。造粒后,取出湿颗粒并放置在控制于50℃的盘式干燥器中一段时间,直至最终的含水量低于2%w/w。随后使干燥后的颗粒通过配备18目筛网的

Fitzmill。然后将研磨后的颗粒放置回相同的高剪切造粒机并添加剩余一半的PVP 30并用剩余一半的乙酸再次造粒。取出湿颗粒并于50℃干燥,直至含水量低于2%。在有18目筛网的Fitzmill中研磨干燥后的颗粒,然后在10立方英尺V搅拌器中与硬脂酸镁混合5分钟并以目标500mg重量和10kp硬度在压片机中压缩最终混合物。

[0046] 实施例3

[0047] 这个实施例显示急性和慢性体内研究,比较具有相同阳离子和不同阴离子的两种盐DA与DB(苯甲地那铵)的重量减轻特性。56天研究测定在饮食诱导肥胖(DIO)小鼠模型中与苯甲地那铵(DB)相比苦味受体激动剂乙酸地那铵(DA)的行为效应。动物活体适应至少3天,以标准饲料,12:12亮/暗循环维持并在堆过滤的笼中2-3成组饲养。研究持续时间是3-5天适应期+28天研究期和研究后的2-3天测试期。有两种DA剂量,2.9和23.1mg/kg BID(3.1和60μmol/kg BID),26.8mg/kg DB BID和蒸馏水对照媒介,DA和DB在蒸馏水中配制。小鼠是至少12周龄的C57BL/6NTad小鼠,而且15只小鼠每组(低剂量DA,高剂量DA,高剂量DB和对照)。有每天的大体观察,以及第0,1,4,7,9,11,14,16,18,21,23,25,28,30,32,34,36,39,41,43,46,48,50,53,和56天每只动物的体重测量。在第0,7,14,21,28,35,42,49,和56天测量食物摄入。在研究开始和结束时测量代谢生物标志物(血液葡萄糖,血液胰岛素,血液HbAlc)。以5mL/kg体重的体积经口灌胃(PO)施用DA,DB或蒸馏水对照。

[0048] 结果显示于图1-4,显示高剂量DA胜过高剂量DB的重量减轻改善。

[0049] 实施例4

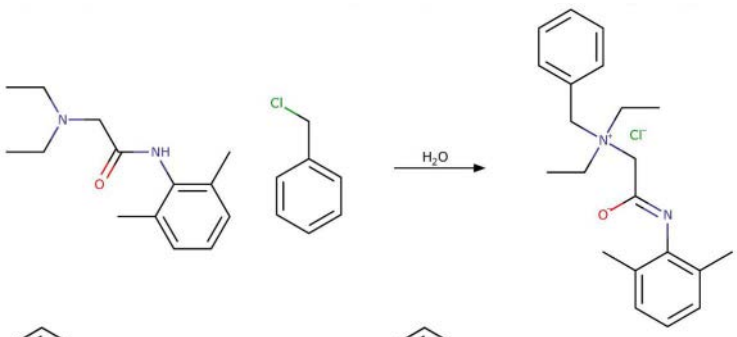
[0050] 这个实施例提供一项24小时研究,在24小时时段里在大鼠(雄性Sprague Dawley,Charles River)中比较DA与DB。15只大鼠的5个组每个媒介对照QID灌胃蒸馏水,以26.8mg/kg的剂量QID灌胃DB,QD灌胃DA低剂量2.9mg/kg,和QD灌胃DA高剂量23.1mg/kg。测量施用后2小时,4小时,6小时,8小时和24小时的食物摄入。24小时时间里累积食物消耗的结果显示于图5,药物治疗对累积食物消耗有显著的主要影响,高剂量DA组具有最大影响。

[0051] 实施例5

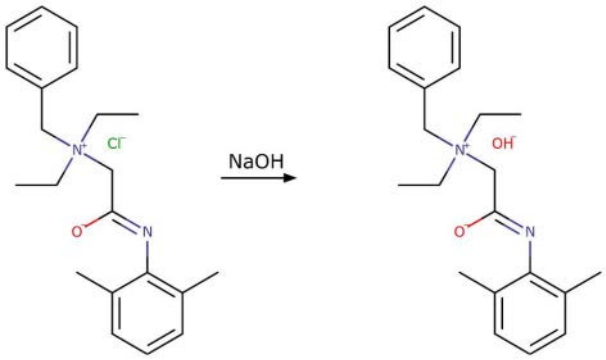
[0052] 这个实施例描述乙酸地那铵(DA)的合成。

[0053] 步骤1:自利多卡因合成氢氧化地那铵

[0054] 在搅动和70-90℃中加热下向回流装置添加25g利多卡因,60ml水和17.5g氯化苄。在给定值之前需要加热和搅动溶液24小时,需要冷却溶液至30℃。用3x 10mL甲苯去除未反应的试剂。在搅动下将65g氢氧化钠溶解到65mL冷水中并在3小时过程里在搅动下将它添加至水溶液。过滤混合物,用一些水清洗并在露天干燥。在热氯仿或热乙醇中重结晶。



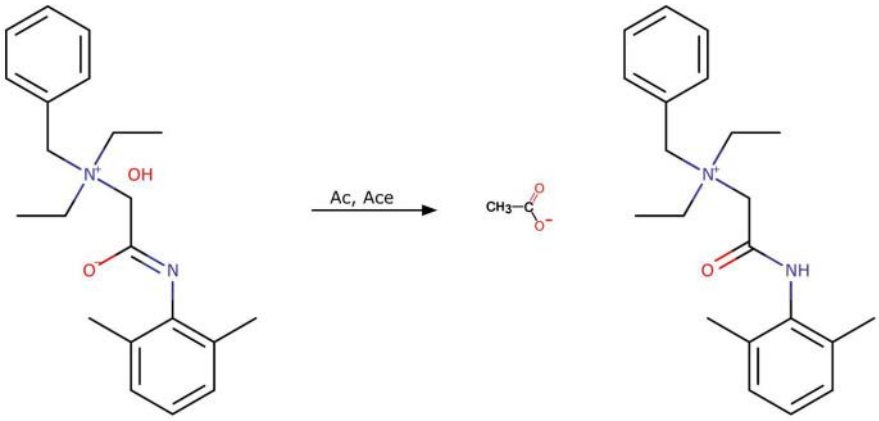
[0055]



[0056] 步骤2:自氢氧化地那铵制备乙酸地那铵

[0057] 向回流装置添加10g氢氧化地那铵(MW:342.475g/mol,0.029mol),20mL丙酮,和在15mL丙酮中溶解的2g冰醋酸(0.033mol),搅动混合物并加热至35℃达3小时。然后蒸发至干燥并在热丙酮中重结晶。

[0058]



[0059] 实施例6

[0060] 这个实施例在食物抑制和体重控制方面比较DA与DB的功效。作为背景,依照Avau et al.,Sci.Rep.2015;5:15985,口服施用26.8mg/kg DB在正常C57BL/6小鼠中显著抑制胃排空率。在我们的第一项体内研究中,45只雄性SD大鼠(购自Envigo,8-10周龄)分成三个组(每组15只),对其分别施用口服单剂媒介(蒸馏水),26.8mg/kg DB,或23.1mg/kg DA,有24小时观察期,在减少食物摄入方面比较DB与DA的功效。

[0061] 表4:24小时观察期期间的均值累积食物摄入

[0062]

组	均值累积食物摄入(克)				
	0-2 h	0-4 h	0-6 h	0-8 hr	0-24 h
DA 23.1 mg/kg (N=15)	4.7	7.3	10.3	12.5	20.2
DB 26.8 mg/kg (N=15)	4.8	7.7	10.9	13.8	20.6
媒介(N=15)	6.6	9.9	13.1	15.9	23.0

[0063] 24小时观察期期间的均值累积食物摄入呈现于表4。与媒介相比,施用DB或DA减少所有所示时间间隔期间的累积食物摄入。另外,对剂量给药23.1mg/kg DA观察到比26.8mg/kg DB更大的食物摄入减少,尽管DA的摩尔剂量甚至比DB更低(57.4pmol/kg对60pmol/kg)。因此,这些数据显示基于盐的不同阴离子,在食物摄入减少方面DA具有比DB更强的功效。

[0064] 在另一篇已发表的论文中,与媒介相比,每天一次26.8mg/kg DB治疗在28天时段期间诱导C57BL/6饮食诱发肥胖(DIO)小鼠的体重减轻(Avau et al.,PLoS One 2015;10(12):e0145538)。在第二项体内研究中,45只雄性C57BL/6NDIO小鼠(购自Envigo,18周龄,用高脂肪饮食饲养)分成三个组(每组15只),对其分别口服施用媒介(蒸馏水),26.8mg/kg DB,或23.1mg/kg DA,每天两次(BID),有56天治疗期,在食物摄入减少和体重控制方面比较DB与DA的功效。简言之,每周一次,在0小时时和然后24小时后记录每个笼的食物重量,容许计算该24小时间隔的食物消耗。另外,自第0天开始,每周三次(每2-3天)给小鼠称重。

[0065] 治疗期期间所示测量日时24小时间隔每只动物的均值食物消耗显示于表5中。值得注意的是,与媒介剂量给药的小鼠相比,剂量给药23.1mg/kg DA的小鼠展现名义上减少的食物消耗;贯穿研究看到这种效应。还在第0,7,28,35,42和49天在剂量给药26.8mg/kg DB的动物中看到更低的食物消耗(与剂量给药媒介的小鼠相比),但是在第14,21,和56天不是这种情况。而且,在除了第42天以外的所有所示测量日,用23.1mg/kg DA治疗的动物中的食物消耗比用26.8mg/kg DB治疗的小鼠更少。

[0066] 表5:所示测量日24小时间隔每只动物的均值食物消耗

[0067]

组	24小时间隔每只动物的均值食物消耗(克)								
	第0天	第7天	第14天	第21天	第28天	第35天	第42天	第49天	第56天
DA 23.1 mg/kg	2.2	1.7	1.9	2.3	2.0	2.4	2.0	2.3	1.7
DB 26.8 mg/kg	2.5	1.8	2.6	2.9	2.5	2.5	2.0	2.4	2.5
媒介	2.6	2.2	2.6	2.9	2.7	2.9	2.7	3.2	2.5

[0068] 三个治疗组56天治疗期期间的均值绝对体重变化(以克计)和标准化体重变化(基线的%)呈现于图6和表6。

[0069]

表6: DIO小鼠中56天治疗期期间的均值标准化体重变化(基线的%)

组	所示研究日的均值标准化体重(基线的%)													
	0	106.7	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25		
DA 23.1 mg/kg	100.0	108.4	101.1	100.6	99.5	98.8	99.6	98.5	98.4	99.9	99.9	100.0		
DB 26.8 mg/kg	100.0	114.2	100.5	99.7	99.4	99.0	99.3	98.0	97.9	99.5	100.5	100.3		
媒介	100.0	100.4	100.9	99.7	100.1	99.3	99.3	99.1	99.4	100.5	100.8	101.1		
组	所示研究日的均值标准化体重(基线的%)													
	28	30	32	34	36	39	41	46	49	51	53	56		
DA 23.1 mg/kg	100.0	100.0	102.0	101.9	101.5	102.6	103.1	103.9	104.7	104.9	105.2	106.7		
DB 26.8 mg/kg	100.2	100.5	102.8	103.6	104.1	104.7	105.3	106.0	107.8	107.8	107.4	108.4		
媒介	102.0	101.2	104.0	104.7	105.5	106.2	107.9	109.2	110.5	111.3	111.4	114.2		

[0070] 用高脂肪饮食饲养在所有三个实验组中诱发体重增加。然而,与媒介治疗相比,26.8mg/kg DB或23.1mg/kg DA治疗导致更少的体重增加。特别是,第34天至第56天,用

23.1mg/kg DA治疗的动物中的体重增加比用26.8mg/kg DB治疗的动物更少。基于这些数据,基于盐的不同阴离子,不仅在食物摄入减少方面,而且在体重控制方面,DA具有比DB更强的功效。

[0071] 实施例7

[0072] 这个实施例显示两种地那铵盐的最大耐受剂量,可商购的苯甲地那铵(DB,分子量:446.58g/mol)和Aardvark Therapeutics根据供应合同在GMP条件下合成的乙酸地那铵(单水合物)(DA,分子量(MW):402.53g/mol)。将药物施用于Sprague Dawley大鼠,有14天观察期。24只雄性Sprague Dawley(SD)大鼠和24只雌性SD大鼠购自Envigo,8-10周龄。DA组具有四种剂量水平(120,360,1000,和2000mg/kg,通过口服灌胃单次施用),3只大鼠每种性别,每种剂量水平总共6只动物;DB组具有四种剂量水平(120,360,1000,和2000mg/kg,通过口服灌胃单次施用),3只大鼠每种性别,每种剂量水平总共6只动物。通过非线性回归[模型:Y＝100/(1+10^(LogEC50-X)),Hill斜率＝1.0)计算LD50来确定估算半数致死剂量(LD50)。两个实验组的所有剂量水平的死亡率呈现于表7。

[0073] 表7:DA和DB的所有剂量水平的死亡率

[0074]

药物	剂量水平(mg/kg)	性别	动物数	剂量给药后24小时内死亡的动物数	死亡率
乙酸地那铵	120	雄性	3	0	0%
		雌性	3	0	
	360	雄性	3	0	0%
		雌性	3	0	
	1000	雄性	3	0	50%
		雌性	3	3	
	2000	雄性	3	3	100%
		雌性	3	3	

[0075]

苯甲地那铵	120	雄性	3	0	0%
		雌性	3	0	
	360	雄性	3	0	0%
		雌性	3	0	
	1000	雄性	3	1	66.7%
		雌性	3	3	
	2000	雄性	3	3	100%
		雌性	3	3	

[0076] 尽管DA和DB在大鼠中的MTD(最大耐受剂量)是相同的(360mg/kg),剂量给药1000mg/kg DA导致与相同剂量DB相比更低的死亡率(50%对66.7%)。因此,这些数据显示基于盐的不同阴离子,DA是比DB更加安全的药物。

[0077] DA和DB的剂量-死亡曲线显示于图7A和7B。DA和DB的估算LD50值和拟合参数呈现于表8。DA的估算LD50比DB更高(945mg/kg对784mg/kg),有相似的拟合优度参数。

[0078] 表8:估算LD50和拟合参数

[0079]

药物	估算LD_{50}	LD_{50}的95% CI (概况可能性)	拟合优度	
			自由度	R^2
乙酸地那铵	945 mg/kg	149.3至9263 mg/kg	3	0.721
苯甲地那铵	784 mg/kg	111.8至7105 mg/kg	3	0.724

[0080] 因此,基于盐的不同阴离子,DA是比DB更加安全的药物。

[0081] 实施例8

[0082] 这个实施例提供作为立即胃释放口服药学配制剂的作为游离碱的乙酸地那铵单水合物(DA)的立即释放50mg颗粒配制剂。

[0083]

表9: DA的定性和定量配制剂组成

组分	质量标准	功能	数量 (%) w/w	DA胶囊-50 mg (mg/胶囊)	基于IID的限制	
					单位剂量的最大效力(mg)	参照
乙酸地那铵单水合物	内部	API	23.55	59.03 (20 mg地那铵碱)	N/A	N/A
聚维酮(KOLLIDON 30)	USP	粘合剂	2.36	5.90	61.5	口服-胶囊
糖球 (VIVAPHA RM® Sugar Spheres 35-45)	NF	基质	68.85	172.57	314.13	口服-胶囊
Hypromellose (Methocel E5优质LV羟丙甲纤维素)	USP	粘合剂	3.64	9.14	150	口服-胶囊
滑石 (MicroTalc MP 1538 USP滑石)	USP	防粘剂	1.09	2.74	14	口服-胶囊, 包衣团粒
滑石(超颗粒状) (MicroTalc MP 1538 USP滑石)	USP	助流剂	0.50	1.25	284.38	口服-胶囊
珠的总重				250.62	N/A	N/A
硬质明胶胶囊壳; 帽: 白色不透明; 体: 白色不透明; 尺寸: 1号	USP	胶囊壳	N/A	73.3	107	口服-胶囊
填充胶囊的总重				323.9	N/A	N/A

IID, 无活性组分数据库; API, 活性药学组分; USP, 美国药典; NF, 国家处方集

* 使用溶剂诸如乙醇USP 190 Proof (190 Proof纯乙醇)和纯化水(USP)来制备药物溶液和密封包衣分散体, 但是在制造工艺期间去除。

[0084] 配制工艺的示意图显示于图8。

[0085] 详细的制造步骤描述如下。

[0086] 1.药物成层工艺-药物成层团粒

[0087] 在配备有转子插件的流化床造粒机(转子造粒机)中实施药物成层工艺。通过在乙醇中溶解聚维酮K30(Kollidon 30)和乙酸地那铵来制备药物溶液。将药物溶液切向喷洒到在转子造粒机中做圆周运动的糖球(35/45筛网)的床上。然后将最终的药物加载的团粒在转子造粒机中干燥10分钟,取出并通过#20筛网筛选。

[0088] 2.密封包衣工艺-密封包衣团粒

[0089] 通过在乙醇和纯化水的混合物(1:1)中分开溶解Hypromellose E5,直至获得透明溶液来制备密封包衣分散体。然后将剩余数量的乙醇添加至上述溶液,继以滑石。将分散体混合20分钟以容许滑石均匀分散。将密封包衣分散体切向喷洒到药物加载的团粒上以实现重量增加5%。然后将密封包衣团粒在转子造粒机中干燥5分钟,取出并在盘式烘干机/炉中于55℃进一步干燥2小时。然后通过#20筛网筛选密封包衣团粒。

[0090] 3.最终混合-地那铵立即释放(IR)团粒

[0091] 使用V-混合仪混合密封包衣团粒与通过#60筛网筛选的滑石10分钟并取出。将混合的密封包衣珠(地那铵IR团粒)用于装胶囊。

[0092] 4.装胶囊-地那铵胶囊,50mg

[0093] 使用自动胶囊填充机将50mg地那铵IR团粒填充到1号白色不透明硬质明胶胶囊中。然后使胶囊通过在线胶囊抛光机和金属检测仪。在装胶囊工艺期间实施胶囊重量和外观的过程控制。在装胶囊工艺期间由Quality Assurance(QA,质量保证)对复合样品实施可接受的质量限(AQL)取样和测试。收集成品复合样品并按照放行测试规范进行分析。

[0094] 5.包装-胶囊,50mg-30粒

[0095] 将30粒50mg胶囊包装入带有33mm白色CRC盖的50/60cc白色HDPE圆形S线瓶。使用感应密封机将瓶扭转并密封。

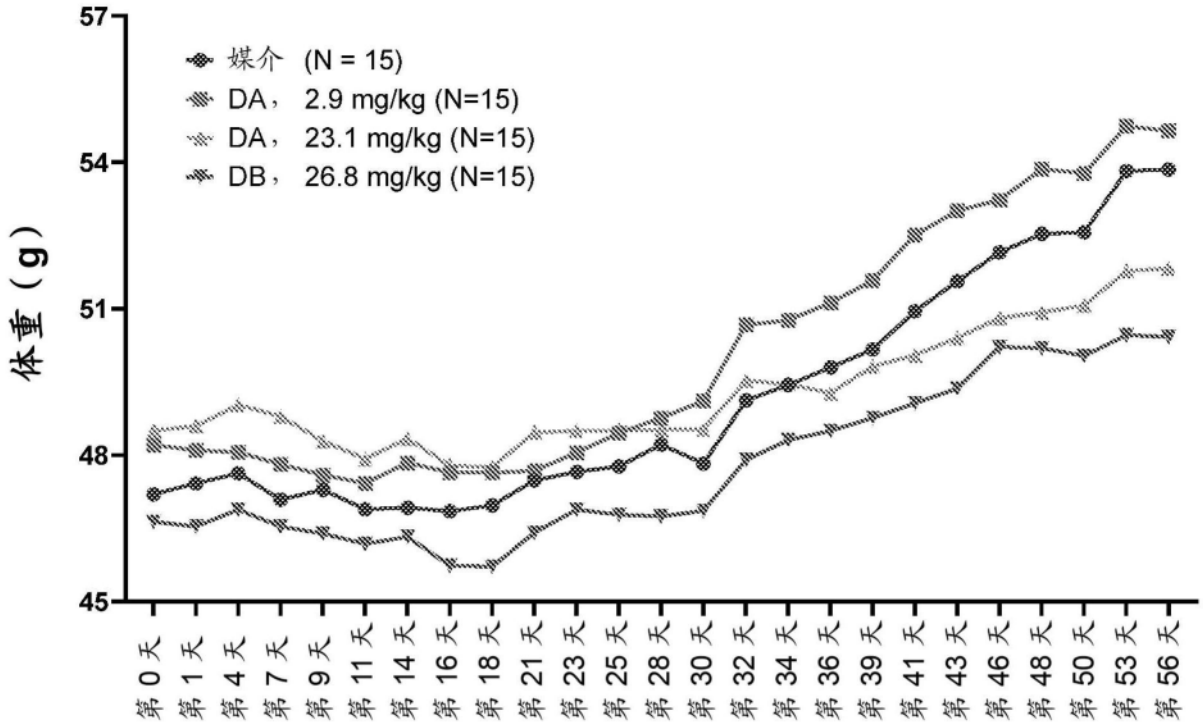

媒介 (N = 15)
DA， 2.9 mg/kg (N=15)
DA， 23.1 mg/kg (N=15)
DB， 26.8 mg/kg (N=15)
体重（g）
57
54
51
48
45
第 0 天
第 1 天
第 4 天
第 7 天
第 9 天
第 11 天
第 14 天
第 16 天
第 18 天
第 21 天
第 23 天
第 25 天
第 28 天
第 30 天
第 32 天
第 34 天
第 36 天
第 39 天
第 41 天
第 43 天
第 46 天
第 48 天
第 50 天
第 53 天
第 56 天

图1

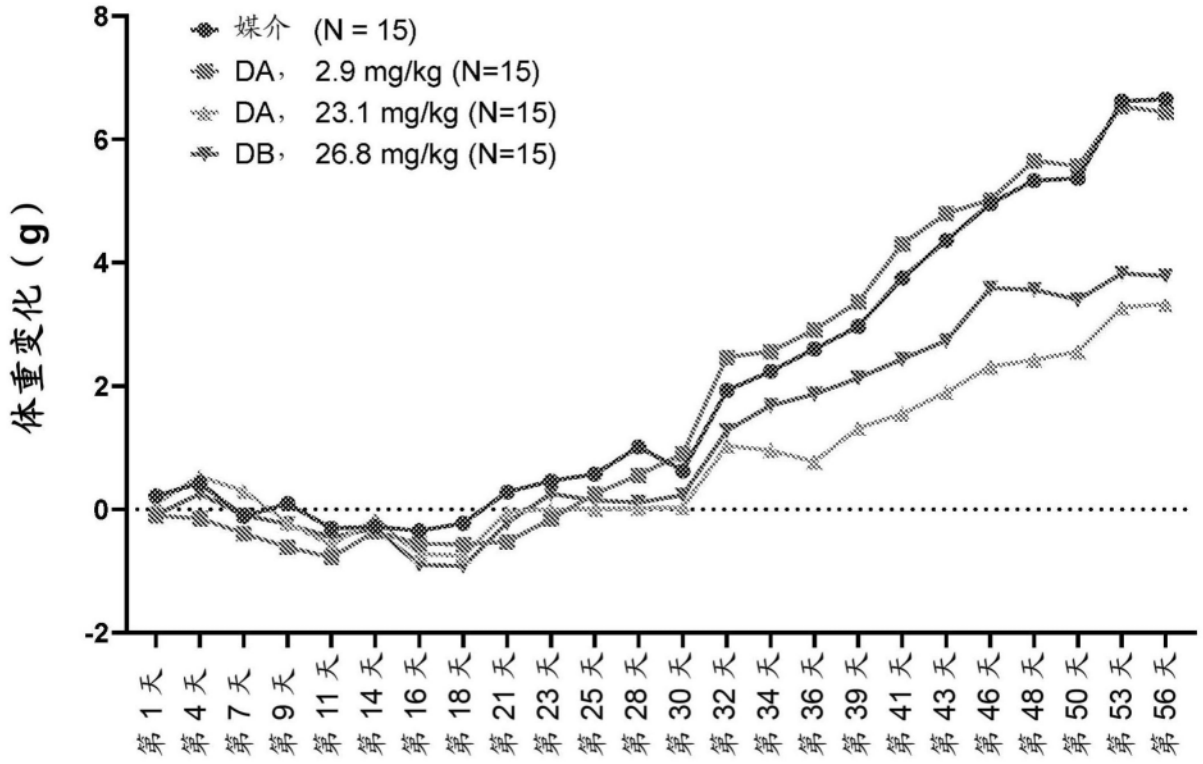

媒介 (N = 15)
DA， 2.9 mg/kg (N=15)
DA， 23.1 mg/kg (N=15)
DB， 26.8 mg/kg (N=15)
体重变化（g）
8
6
4
2
0
-2
第 1 天
第 4 天
第 7 天
第 9 天
第 11 天
第 14 天
第 16 天
第 18 天
第 21 天
第 23 天
第 25 天
第 28 天
第 30 天
第 32 天
第 34 天
第 36 天
第 39 天
第 41 天
第 43 天
第 46 天
第 48 天
第 50 天
第 53 天
第 56 天

图2

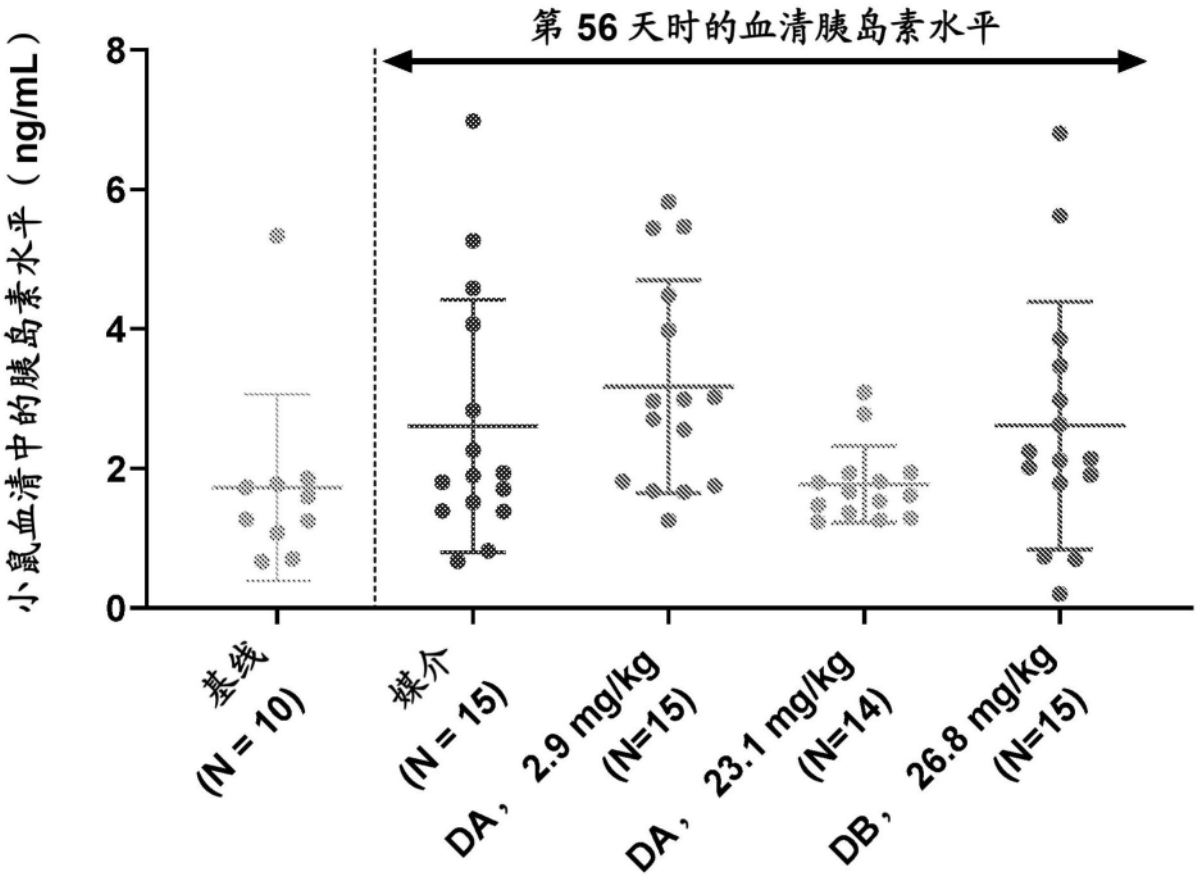

第 56 天时的血清胰岛素水平
小鼠血清中的胰岛素水平（ng/mL）
8
6
4
2
0
基线
(N = 10)
媒介
(N = 15)
DA，2.9 mg/kg
(N=15)
DA，23.1 mg/kg
(N=14)
DB，26.8 mg/kg
(N=15)

图3

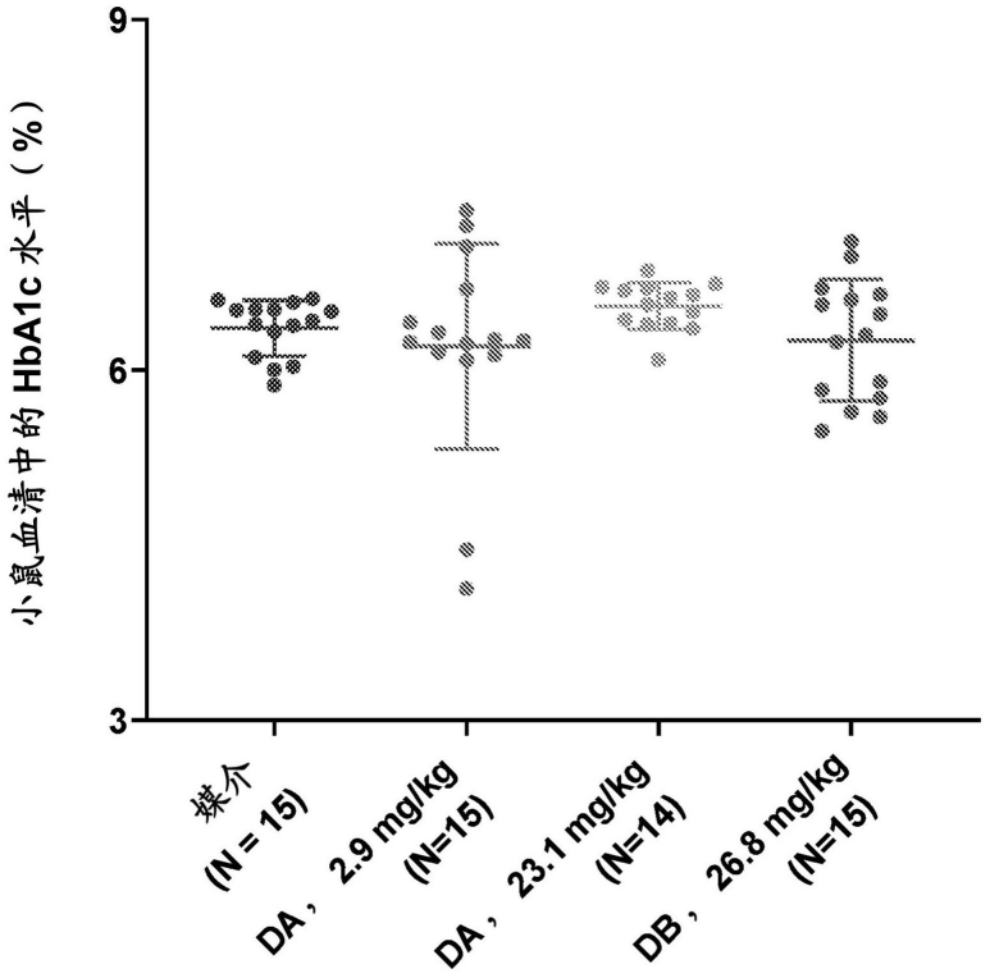

小鼠血清中的 HbA1c 水平（%）
9
6
3
媒介
(N = 15)
DA， 2.9 mg/kg
(N=15)
DA， 23.1 mg/kg
(N=14)
DB， 26.8 mg/kg
(N=15)

图4

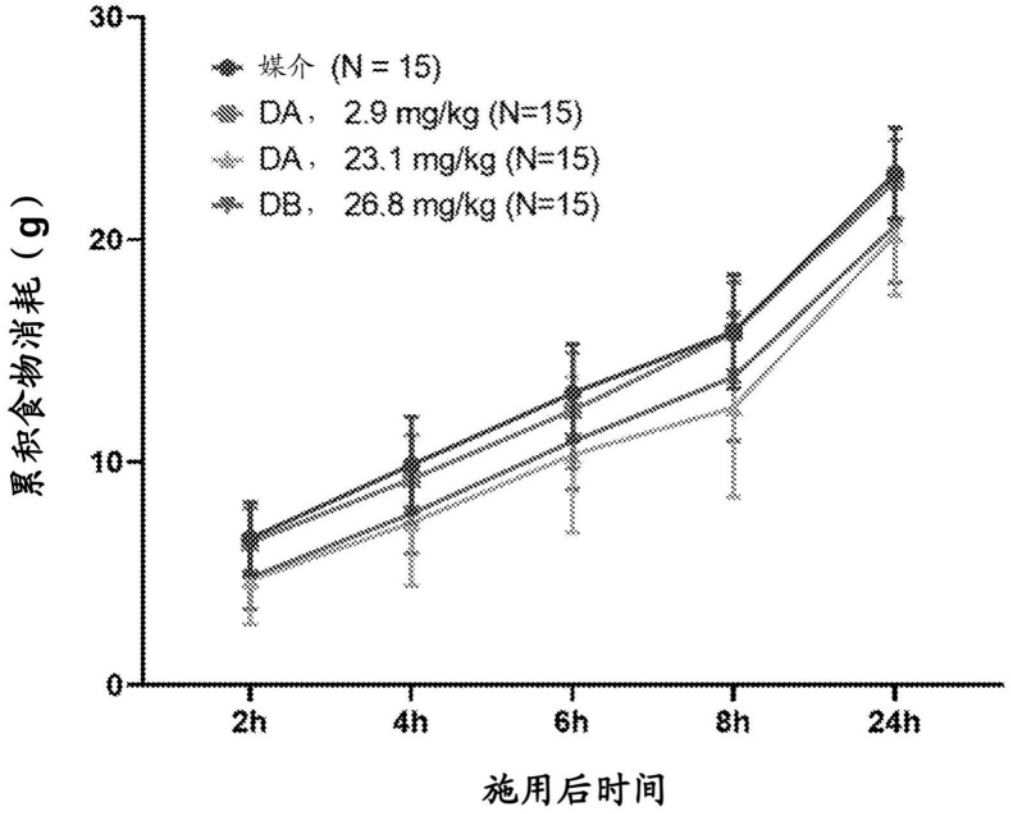

媒介 (N = 15)
DA， 2.9 mg/kg (N=15)
DA， 23.1 mg/kg (N=15)
DB， 26.8 mg/kg (N=15)
累积食物消耗（g）
30
20
10
0
2h
4h
6h
8h
24h
施用后时间

图5

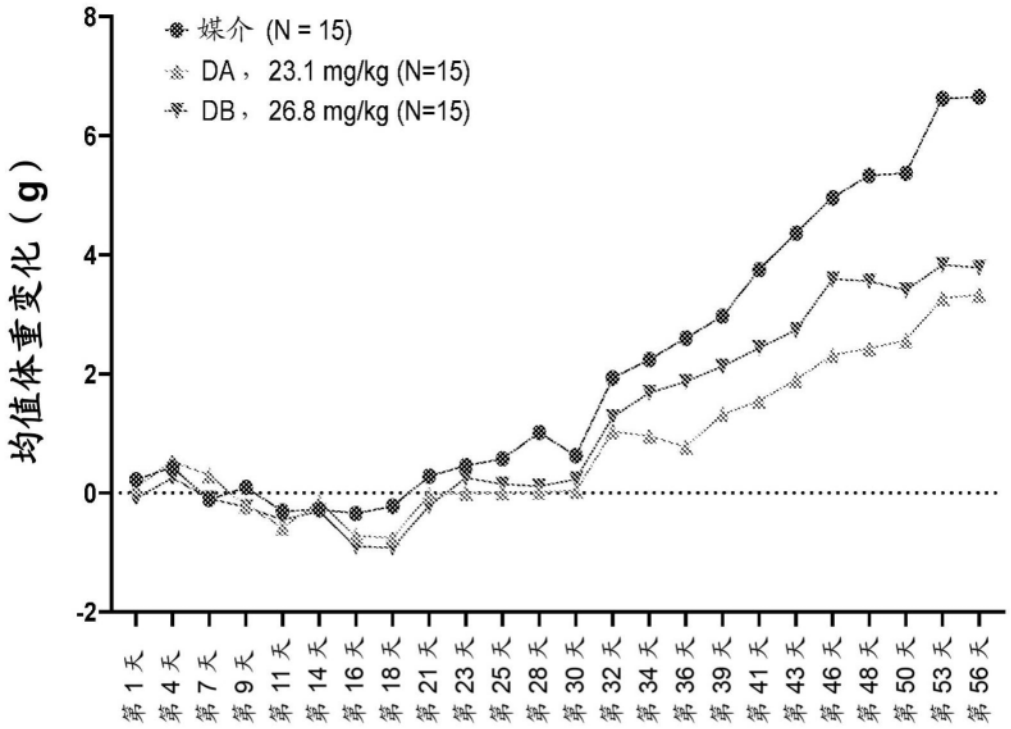

媒介 (N = 15)
DA， 23.1 mg/kg (N=15)
DB， 26.8 mg/kg (N=15)
均值体重变化（g）
8
6
4
2
0
-2
第 1 天
第 4 天
第 7 天
第 9 天
第 11 天
第 14 天
第 16 天
第 18 天
第 21 天
第 23 天
第 25 天
第 28 天
第 30 天
第 32 天
第 34 天
第 36 天
第 39 天
第 41 天
第 43 天
第 46 天
第 48 天
第 50 天
第 53 天
第 56 天

图6

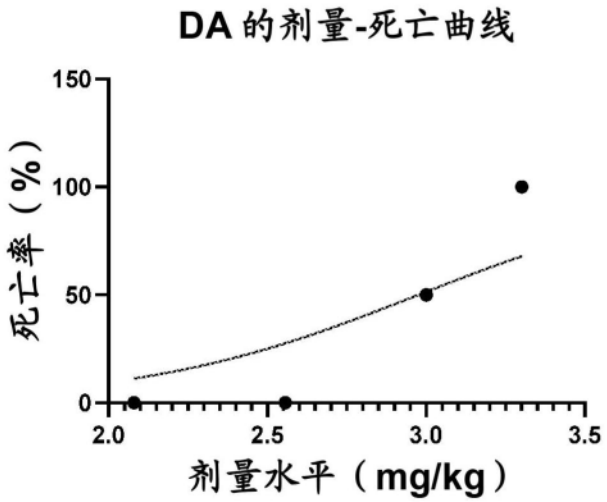

DA 的剂量-死亡曲线
150
100
50
0
死亡率（%）
2.0
2.5
3.0
3.5
剂量水平（mg/kg）

图7A

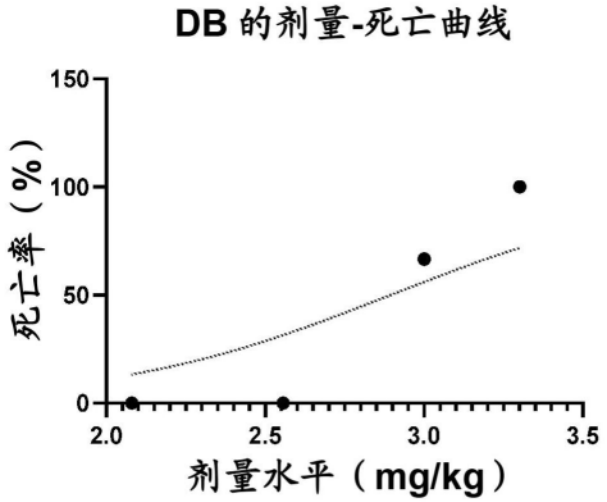

DB 的剂量-死亡曲线
150
100
50
0
死亡率（%）
2.0
2.5
3.0
3.5
剂量水平（mg/kg）

图7B


制造步骤
材料
设备和工艺
药物成层工艺
-乙酸地那铵
-聚维酮 USP (KOLLIDON 30)
-乙醇 USP 190 Proof (190 Proof 乙醇)
-糖球 NF, (VIVAPHARM® 糖球 35-45)
设备: VFC LAB-3, 配备有 GXR-35 插件
工艺: 通过在乙醇中溶解聚维酮和乙酸地那铵来制备药物溶液。在转子造粒机中使药物溶液在糖球上成层。
筛选
地那铵药物成层团粒
设备: #20 筛网
工艺: 通过筛网#20 手筛筛选药物成层团粒以去除任何团块。
密封包衣工艺
-地那铵药物成层团粒
-Hypromellose USP (Methocel E5 优质 LV 羟丙甲纤维素)
-滑石 USP (MicroTalc MP 1538 USP 滑石)
-乙醇 USP 190 Proof (190 Proof 乙醇)
-纯化水 USP
设备: VFC LAB-3, 配备有 GXR-35 插件
工艺: 通过在乙醇和水的混合物中溶解 Hypromellose, 继以分散滑石来制备密封包衣分散体。在转子造粒机中使密封包衣分散体在地那铵药物成层团粒上成层。
筛选
地那铵药物密封包衣团粒
设备: #20 筛网
工艺: 通过筛网#20 手筛筛选地那铵密封包衣团粒以去除任何团块。
最终混合
-地那铵密封包衣团粒
-滑石 USP (MicroTalc MP 1538 USP 滑石)
设备: #60 筛网, V-混合仪–4 夸脱壳
工艺: 通过筛网#60 手筛筛选滑石以去除任何团块并与地那铵密封包衣团粒混合 10 分钟。

图8

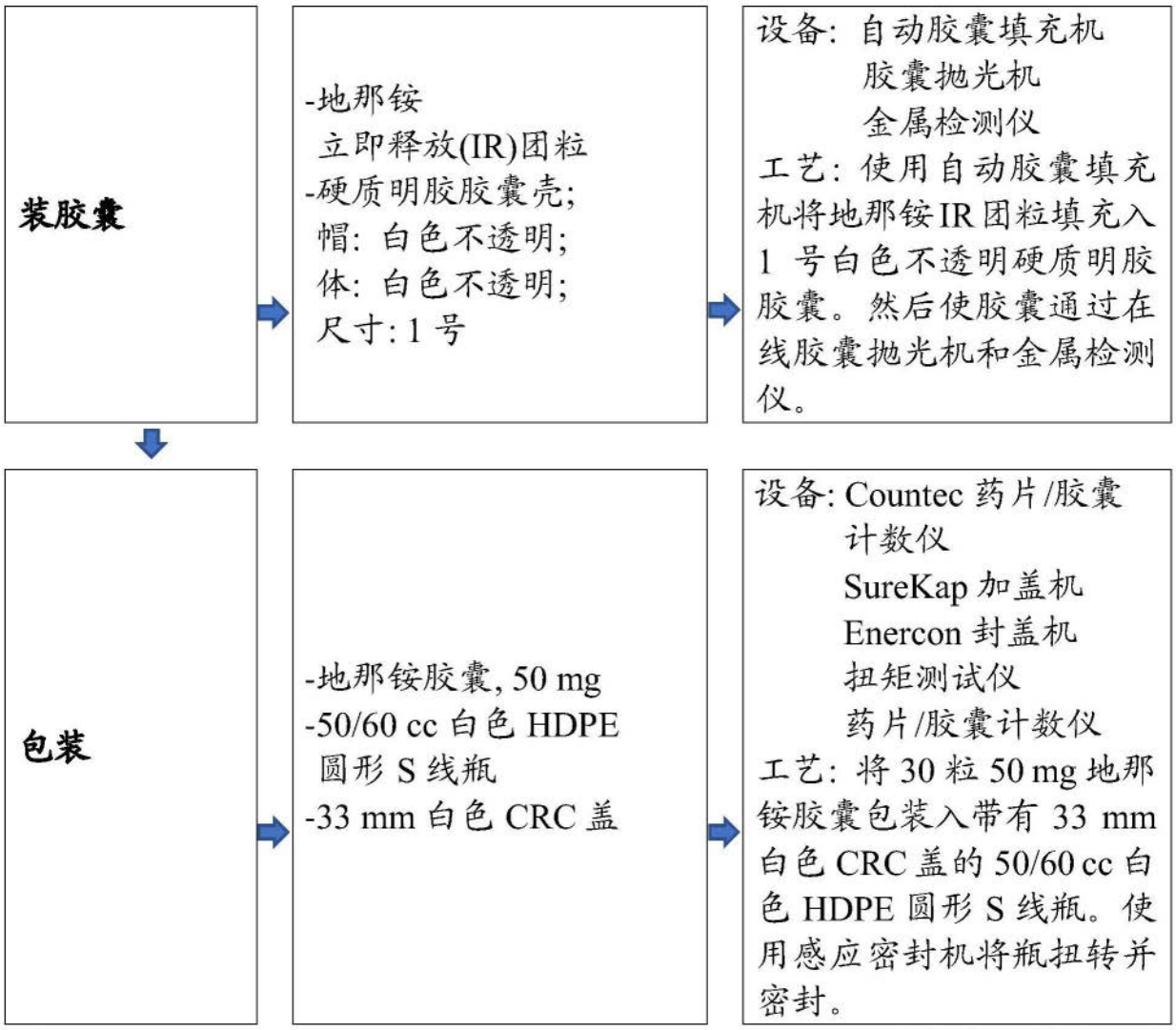


图 Error! No text of specified style in document.-1 ARD-101 药物产品制造工艺流程图。

图8 (续)