



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105168114 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201510363805. 7

A61K 38/10(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 08. 14

A61K 47/18(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/089422 2008. 08. 15 US

61/273332 2009. 08. 03 US

61/231725 2009. 08. 06 US

(62) 分案原申请数据

200980140931. 9 2009. 08. 14

(71) 申请人 硬木药品公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 A. 弗雷津 S. 维托夫斯基

A. 格罗西 H. 赵 M. 德希亚 Y. 莫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 梁谋 黄希贵

(51) Int. Cl.

A61K 9/00(2006. 01)

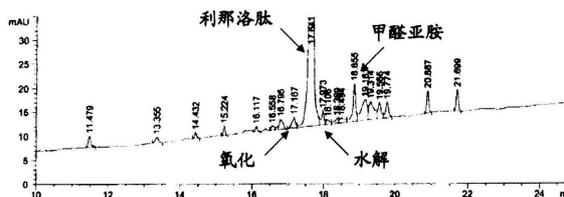
权利要求书2页 说明书53页 附图1页

(54) 发明名称

适合口服给药的鸟苷酸环化酶-C受体激动剂多肽的稳定的固体制剂

(57) 摘要

本文描述了适合口服给药的稳定的利那洛肽固体制剂,也描述了制备这样的制剂的方法。本文所述的制剂包含由氨基酸序列 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr 组成的多肽(“利那洛肽”)或其药学上可接受的盐。本文所述的利那洛肽制剂是稳定的,且具有对于生产、储存和分配该药物而言足够的贮存期限。



1. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

2. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

3. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

4. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

5. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,基于重量 / 重量测得的所述单位剂型中的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

6. 药物组合物,其包含药学上可接受的载体、利那洛肽和一种或多种选自下述的试剂:
(i) 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 或 Al^{3+} 的阳离子,或 (ii) 空间阻碍的伯胺,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物初始 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物初始 6 个月后,与不含所述试剂的药物组合物相比,所述试剂会改善所述组合物的至少一种性质,其中所述性质选自:通过利那洛肽含量测得的利那洛肽降解速率的降低,通过利那洛肽的色谱纯度测得的利那洛肽降解速率的降低,相对于利那洛肽的量利那洛肽氧化产物的量的降低,相对于利那洛肽的量利那洛肽水解产物的量的降低,或相对于利那洛肽的量利那洛肽的利那洛肽甲醛亚胺产物的量的降低。

7. 药物组合物,其包含药学上可接受的载体、利那洛肽、选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 或 Al^{3+} 的阳离子和空间阻碍的伯胺。

8. 制备包含利那洛肽或其盐的药物组合物的方法,所述方法包括:

(a) 提供水性溶液,所述水性溶液包含:

(i) 利那洛肽或其药学上可接受的盐;

(ii) 一种或多种选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 或 Al^{3+} 的阳离子或空间阻碍的伯胺;

和,

(iii) 任选地,药学上可接受的粘合剂;以及

(b) 将所述水性溶液应用于药学上可接受的填充剂,以得到利那洛肽 - 包被的填充剂。

9. 组合物,其至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40% 或至少 50% (按重量计算) 是利那

洛肽的水解产物。

10. 组合物, 其至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40% 或至少 50% (按重量计算) 是利那洛肽的氧化产物。

适合口服给药的鸟苷酸环化酶 -C 受体激动剂多肽的稳定的固体制剂

[0001] 本申请是以下申请的分案申请：申请日：2009年8月14日；申请号：200980140931.9(PCT/US2009/004675)；发明名称：同上。

技术领域

[0002] 本公开内容涉及适合口服给药的鸟苷酸环化酶 -C 受体激动剂多肽的固体制剂和制备这样的制剂的方法。

[0003] 优先权声明

[0004] 本申请要求2008年8月15日提交的美国申请系列号61/089,422和2009年8月3日提交的标题为“Stable Solid Formulation of a GC-C Receptor Agonist Polypeptide Suitable for Oral Administration”的美国临时申请的优先权。前述申请的所有内容通过引用并入本文。

背景技术

[0005] 许多治疗多肽在水性溶液中配制，因为它们在该形式是最高活性的。但是，大多数多肽在水性溶液中不是特别稳定，所以制剂经常具有短的半衰期，且需要冷冻。尽管可以通过冷冻 - 干燥、喷雾干燥或其它方法来干燥多肽的水性溶液，这样干燥的制剂也可能是不稳定的，且具有与多肽的水性溶液相比降低的活性。在水性溶液中和在干燥的制剂中发生的典型分解机理包括聚集和氧化性或水解性降解。因而，由于它们的有限的稳定性，大多数治疗多肽（无论在水性溶液中还是干燥的）都储存在冷冻条件下。

[0006] 利那洛肽 (Linaclotide) 是一种具有氨基酸序列 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr 的肽，其活化鸟苷酸环化酶 -C(GC-C) 受体。利那洛肽（其可以口服给药）可用于治疗胃肠道障碍和病症，包括肠易激综合征 (IBS) 和慢性便秘 (CC)。为了避免随时间降解，必须冷冻包含利那洛肽的制剂。但是，对于药物的商业分配和患者的储存而言，冷冻是不方便的。因而，需要具有在室温稳定至少 12 个月的固体利那洛肽制剂。

发明内容

[0007] 本文描述了适合口服给药的稳定的利那洛肽固体制剂，也描述了制备这样的制剂的方法。本文所述的制剂包含由氨基酸序列 Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr 组成的多肽（“利那洛肽”）或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文所述的利那洛肽制剂是稳定的，且具有对于生产、储存和分配药物而言足够的贮存期限。例如，预期本文所述的制剂具有在室温贮存条件（例如，25°C /60%相对湿度 (RH)）下至少 12 个月的贮存期限。在其它实施方案中，预期本文所述的制剂具有在室温贮存条件（例如，25°C /60% RH）下至少 18 个月或至少 24 个月的贮存期限。

[0009] 在有些实施方案中，描述了这样的制剂，其中当在加速条件（40°C /75% RH）下储存包装的样品时，相对于利那洛肽参比标准通过高压液相色谱法 (HPLC) 测得，当在基于重

量 / 重量的测定中评估时,3 个月后在组合物中有 $\geq 95\%$ 起始量的利那洛肽保留不变。在其它实施方案中,当在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存包装的样品时,至少 6 个月后在组合物中有 $\geq 90\%$ 起始量的利那洛肽保留不变。在其它实施方案中,描述了这样的制剂,其中当在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存包装的样品时,通过 HPLC 以面积百分比测定的利那洛肽的色谱纯度在至少 3 个月的过程中保留 $\geq 95\%$ 。在其它实施方案中,当在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存包装的样品时,通过 HPLC 以面积百分比测定的利那洛肽的色谱纯度在至少 6 个月的过程中保留 $\geq 90\%$ 。因而,例如,不超过约 10% 的利那洛肽被降解为其它产物,诸如利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物或利那洛肽的甲醛 - 介导的亚胺产物 (“甲醛亚胺产物”)。

[0010] 在一个实施方案中,本发明包括包含利那洛肽的药物组合物,其中在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存药物组合物 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存药物组合物 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。在另一个实施方案中,本发明包括包含利那洛肽的药物组合物,其中在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存药物组合物 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,在装有干燥剂的密封容器中 40°C 在 75% 相对湿度储存药物组合物 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。

[0011] 在一个实施方案中,本发明包括包含利那洛肽的药物组合物的单位剂型,其中在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存单位剂型 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存单位剂型 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。在另一个实施方案中,本发明包括包含利那洛肽的药物组合物的单位剂型,其中在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存单位剂型 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存单位剂型 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。

[0012] 在一个实施方案中,本发明包括密封容器,其装有包含利那洛肽的药物组合物的多个单位剂型,其中装有干燥剂的密封容器在 25°C 在 60% 相对湿度储存 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,装有干燥剂的密封容器在 25°C 在 60% 相对湿度储存 18 个月或 24 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。在另一个实施方案中,本发明包括密封容器,其含有包含利那洛肽的药物组合物的多个单位剂型,其中装有干燥剂的密封容器在 40°C 在 75% 相对湿度储存 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。在另一个实施方案中,装有干燥剂的密封容器在 40°C 在 75% 相对湿度储存 3 个月或 6 个月后,利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4% 或 2%。

[0013] 在一个实施方案中,本发明包括包含利那洛肽的药物组合物,其中在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存药物组合物 18 个月或 24 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中,在装有干燥剂的密封

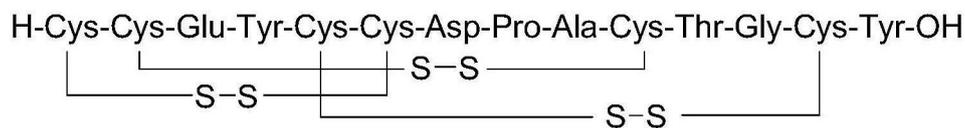
容器中在 25℃ 在 60% 相对湿度储存药物组合物 18 个月或 24 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。在另一个实施方案中, 本发明包括包含利那洛肽的药物组合物, 其中在装有干燥剂的密封容器中在 40℃ 在 75% 相对湿度储存药物组合物 3 个月或 6 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中, 在装有干燥剂的密封容器中在 40℃ 在 75% 相对湿度储存药物组合物 3 个月或 6 个月后, 利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0014] 在一个实施方案中, 本发明包括包含利那洛肽的药物组合物的单位剂型, 其中在装有干燥剂的密封容器中在 25℃ 在 60% 相对湿度储存单位剂型 18 个月或 24 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中, 在装有干燥剂的密封容器中在 25℃ 在 60% 相对湿度储存单位剂型 18 个月或 24 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。在另一个实施方案中, 本发明包括包含利那洛肽的药物组合物的单位剂型, 其中在装有干燥剂的密封容器中在 40℃ 在 75% 相对湿度储存单位剂型 3 个月或 6 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中, 在装有干燥剂的密封容器中 40℃ 在 75% 相对湿度储存单位剂型 3 个月或 6 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0015] 在一个实施方案中, 本发明包括密封容器, 其装有包含利那洛肽的药物组合物的多个单位剂型, 其中在装有干燥剂的密封容器中在 25℃ 在 60% 相对湿度储存密封容器 18 个月或 24 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中, 装有干燥剂的密封容器在 25℃ 在 60% 相对湿度储存 18 个月或 24 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。在另一个实施方案中, 本发明包括密封容器, 其装有包含利那洛肽的药物组合物的多个单位剂型, 其中装有干燥剂的密封容器在 40℃ 在 75% 相对湿度储存 3 个月或 6 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。在另一个实施方案中, 装有干燥剂的密封容器在 40℃ 在 75% 相对湿度储存 3 个月或 6 个月后, 基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0016] 在有些实施方案中, 提供了包含利那洛肽和水解产物的药物组合物, 所述水解产物包含:

[0017]

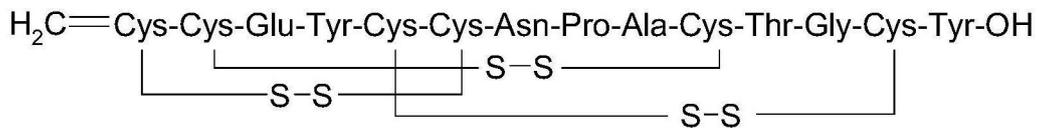


[0018] 在有些实施方案中, 所述水解产物占组合物的小于约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 5% (按重量计算)。在其它实施方案中, 所述水解产物占组合物的小于约 0.01% 至约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 0.05% 至约 5% (按重量计算)。在其它实施方案中, 提供了治疗有此需要的患者的胃肠道障碍的方法, 所述方法包括, 施用包含利那洛肽和水解产物的药物

组合物。

[0019] 在有些实施方案中,提供了包含利那洛肽和甲醛亚胺产物的药物组合物,所述甲醛亚胺产物包含:

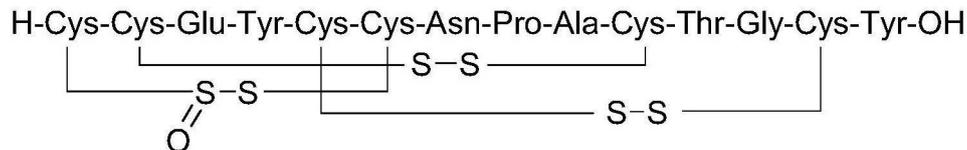
[0020]



[0021] 在有些实施方案中,所述甲醛亚胺产物占组合物的小于约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 5% (按重量计算)。在其它示例性的实施方案中,所述甲醛亚胺产物占组合物的小于约 0.01% 至约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 0.05% 至约 5% (按重量计算)。在其它实施方案中,提供了治疗有此需要的患者的胃肠道障碍的方法,所述方法包括,施用包含利那洛肽和甲醛亚胺产物的药物组合物。

[0022] 在有些实施方案中,提供了包含利那洛肽和利那洛肽氧化产物的药物组合物。在一个实施方案中,所述利那洛肽氧化产物具有 1542.8 的分子量,其最可能随着单个氧原子添加到利那洛肽的 6 个半胱氨酸硫之一上面而形成。下面描述了所述产物的一种可能的结构,尽管本领域技术人员会认识到,氧原子可以连接到其它 5 个硫中的任一个上:

[0023]



[0024] 在另一个实施方案中,可能向利那洛肽添加超过一个氧原子,每个添加的氧原子会使它的分子量增加 16AU。

[0025] 在有些实施方案中,所述利那洛肽氧化产物占组合物的小于约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 5% (按重量计算)。在其它示例性的实施方案中,所述利那洛肽氧化产物占组合物的小于约 0.01% 至约 15% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 10% (按重量计算)、组合物的小于约 0.05% 至约 7% (按重量计算) 或组合物的小于约 0.05% 至约 5% (按重量计算)。在其它实施方案中,提供了治疗有此需要的患者的胃肠道障碍的方法,所述方法包括,施用包含利那洛肽和利那洛肽氧化产物的药物组合物。

[0026] 通过对比 (例如通过 HPLC) 样品中利那洛肽的重量和利那洛肽参比标准,可以测得基于重量/重量的测定值 (“重量/重量测定”)。如本文使用的,将在室温或在加速条件下储存后在指定的时间点处 (例如,在加速条件 [40°C /75% RH] 下储存 3 或 6 个月,或在室温条件 [25°C /60% RH] 下储存 12、18 或 24 个月) 组合物中利那洛肽的重量,与在起始时间 (例如,当将药物组合物释放用于临床或患者使用时的时间 (“释放日”)) 处组合物中利那洛肽的重量相对比,以提供重量/重量测定值。例如,在加速条件 (40°C /75% RH) 下储存指定的时间后,测量组合物中利那洛肽的重量,并与在释放日存在于样品中的利那洛肽的重量相对比。在另一个实施例中,在室温条件 (25°C /60% RH) 下储存指定的时间后,

测量组合物中利那洛肽的重量,并与在释放日存在于样品中的利那洛肽的重量相对比。因而,短语“当在加速条件(40°C /75% RH)下储存包装的样品时,在组合物中的 $\geq 90\%$ 起始量的利那洛肽在至少6个月后保留不变”是指,在加速条件下储存至少6个月后在基于重量/重量的测定中通过HPLC测定而测得的组合物中的利那洛肽的重量是在起始时间(例如,所述利那洛肽组合物的释放日)在组合物中存在的利那洛肽的量的 $\geq 90\%$ 。

[0027] 通过在本文所述条件下进行HPLC,可以评估利那洛肽的色谱纯度。测量利那洛肽峰下面积,并与排除溶剂峰和任意非多肽相关峰(即,在安慰剂中可以观察到的与赋形剂有关的峰)的所有峰下总面积相对比。如本文使用的,将在室温或加速条件下储存后在指定的时间点处(例如,在加速条件[40°C /75% RH]下储存3或6个月,或在室温条件[25°C /60% RH]下储存12、18或24个月)组合物中利那洛肽的色谱纯度,与在起始时间(例如,当将药物组合物释放用于临床或患者使用时的时间(“释放日”)处组合物中利那洛肽的色谱纯度相对比,以提供色谱纯度值。例如,在加速条件(40°C /75% RH)下储存指定的时间后,测量组合物中利那洛肽的色谱纯度,并与在释放日处组合物中的利那洛肽的色谱纯度相对比。在另一个实施例中,在室温条件(25°C /60% RH)下储存指定的时间后,测量组合物中利那洛肽的色谱纯度,并与在释放日处组合物中的利那洛肽的色谱纯度相对比。

[0028] 本公开内容表征了制备包含利那洛肽或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法,所述方法包括:(a)提供溶液,例如,水性溶液(“包衣溶液”),其包含:(i)利那洛肽或其药学上可接受的盐;(ii)选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子和/或空间阻碍的伯胺(例如,亮氨酸)和,任选地,(iii)药学上可接受的粘合剂;和(b)将包衣溶液应用于药学上可接受的填充剂,以产生多肽-包被的填充剂(例如,通过用包衣溶液喷雾、混合或包被药学上可接受的填充剂)。所述方法可以任选地包括下述一项或多项:(i)混合该多肽-包被的填充剂和药学上可接受的助流剂、药学上可接受的润滑剂或作为助流剂和润滑剂二者的药学上可接受的添加剂;(ii)混合该多肽-包被的填充剂和非多肽-包被的填充剂,(iii)混合该多肽-包被的填充剂和其它添加剂;(iii)将药学上可接受的包衣添加剂应用于多肽-包被的填充剂。最终的药物组合物可以放入胶囊(例如,明胶胶囊)中,或用于形成片剂。

[0029] 已经发现,选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子可用于抑制在储存期间利那洛肽的氧化产物的形成。还已经发现,空间阻碍的伯胺(例如,亮氨酸)可用于抑制在储存期间利那洛肽的甲醛亚胺加合物(“甲醛亚胺产物”)的形成。因而,包含选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子(例如,选自 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 的二价阳离子)和/或空间阻碍的伯胺(诸如氨基酸)的利那洛肽制剂,具有对于生产、储存和分配药物而言足够的贮存期限(通过色谱纯度和/或通过重量/重量测定测得)。此外,尽管单独的空间阻碍的胺的存在可以增加在储存期间利那洛肽的水解产物的形成,空间阻碍的伯胺和阳离子的组合,例如,亮氨酸和 Ca^{2+} 的组合,会抑制在储存期间利那洛肽的水解产物以及利那洛肽的氧化产物的形成,导致甚至更大的总稳定性,正如通过重量/重量分析和/或通过色谱纯度测得的。

[0030] 在有些实施方案中,提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体、利那洛肽和一种或多种选自下述的试剂: Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 和空间阻碍的伯胺,其中与

不含所述试剂的药物组合物相比,所述试剂会改善组合物的至少一种性质。在其它实施方案中,所述试剂是 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 。在另一个实施方案中,所述试剂是 Ca^{2+} 。在有些实施方案中,所述阳离子以(但不限于)醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝提供。在其它实施方案中,所述阳离子以氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝提供。在其它实施方案中,所述阳离子以氯化钙、氯化镁或乙酸锌提供。

[0031] 在另一个实施方案中,所述试剂是空间阻碍的伯胺。在进一步实施方案中,所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。在还进一步实施方案中,所述氨基酸是天然存在的氨基酸。在还进一步实施方案中,所述天然存在的氨基酸选自下面一组:组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、蛋氨酸和缬氨酸;更进一步,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸;在另一个实施方案中,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸或蛋氨酸;更进一步,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。在另一个实施方案中,所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物(例如,1-氨基环己烷羧酸、羊毛硫氨酸(lanthanine)或茶氨酸)。在进一步实施方案中,所述空间阻碍的伯胺是环己胺、2-甲基丁基胺或聚氨基葡萄糖。

[0032] 在其它实施方案中,提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体、利那洛肽、选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子(例如,选自 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 的二价阳离子)和空间阻碍的伯胺。在一个实施方案中,所述阳离子是 Ca^{2+} 。在另一个实施方案中,所述阳离子是 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 中的 2 种或 3 种的混合物(例如, Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} 中的 2 种或 3 种的混合物)。在进一步实施方案中,所述药物组合物另外包含药学上可接受的粘合剂和/或药学上可接受的助流剂、润滑剂或作为助流剂和润滑剂二者的添加剂和/或抗氧化剂。在进一步实施方案中,所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。在还进一步实施方案中,所述氨基酸是天然存在的氨基酸。在又进一步实施方案中,所述天然存在的氨基酸选自下面一组:组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、蛋氨酸和缬氨酸;更进一步,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸;在另一个实施方案中,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸或蛋氨酸;更进一步,所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。在另一个实施方案中,所述空间阻碍的伯胺可以是超过一种空间阻碍的伯胺的混合物。例如,所述空间阻碍的伯胺可以是 2 种或更多种空间阻碍的伯胺的混合物,例如,2 种或更多种氨基酸的混合物。

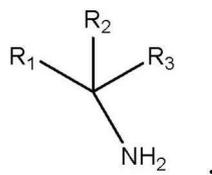
[0033] 在某些情况下,在应用于载体上的水性溶液中的阳离子:空间阻碍的伯胺:利那洛肽(例如, Ca^{2+} :亮氨酸:利那洛肽)的摩尔比是 5-100:5-50:1。可能希望,阳离子:空间阻碍的伯胺(例如, Ca^{2+} :亮氨酸)的摩尔比等于或大于 2:1(例如,在 5:1 和 2:1 之间)。因而,在某些情况下,应用于载体上的阳离子:空间阻碍的伯胺:利那洛肽(例如, Ca^{2+} :亮氨酸:利那洛肽)的摩尔比是 100:50:1、100:30:1、80:40:1、80:30:1、80:20:1、60:30:1、60:20:1、50:30:1、50:20:1、40:20:1、20:20:1、10:10:1、10:5:1 或 5:10:1。当在应用于载体上的利那洛肽溶液中存在粘合剂(例如,甲基纤维素)时,它可以以 0.5% -2.5% (按重量计算)(例如,0.7% -1.7% 或 0.7% -1% 或 1.5% 或 0.7%) 存在。

[0034] 应用于给定重量的填充剂(例如,微晶纤维素)上的利那洛肽的重量可以在约

0.02:100 至约 2.67:100 之间变化。因而,可以将约 0.05mg 至约 6.0mg 利那洛肽应用于 225mg 填充剂。在进一步实施方案中,应用于给定重量的填充剂上的利那洛肽的重量是约 0.05mg 至约 2.0mg 利那洛肽(例如,对于 225mg 填充剂,是 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7mg 肽)。

[0035] 在不同的实施方案中:所述空间阻碍的伯胺是氨基酸(例如,天然存在的氨基酸,或选自下述的天然存在的氨基酸:组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸)。在其它情况下,所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物(例如,羊毛硫氨酸、茶氨酸或 1-氨基环己烷)。在其它情况下,所述空间阻碍的伯胺是氨基糖(例如,聚氨基葡萄糖或葡糖胺)。

[0036] 在某些情况下,空间阻碍的伯胺具有式:



其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选

自: H; $-C(O)OH$; C1-C6 烷基,其任选地被 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 或 5-10 元芳基或杂芳基取代; C1-C6 烷氧基烷基; 或 C1-C6 硫代烷氧基烷基,其中上述烷基或芳基中的任一个可以被卤素或 $-NH_2$ 单或多取代,且条件是, R_1 、 R_2 和 R_3 中不超过 2 个是 H。在进一步实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 中不超过 1 个是 H。

[0037] 本文使用的术语“烷基”表示饱和的直链的或支链单价烃基。除非另有说明,烷基含有 1-20 个碳原子(例如,1-20 个碳原子、1-10 个碳原子、1-8 个碳原子、1-6 个碳原子、1-4 个碳原子或 1-3 个碳原子)。烷基的实例包括、但不限于:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基等。

[0038] 术语 C_{n-m} “烷氧基烷基”和 C_{n-m} “硫代烷氧基烷基”是指被一个或多个烷氧基或硫代烷氧基(视情况而定)取代的烷基,其中烷基和烷氧基的组合的碳总数、或烷基和硫代烷氧基的组合的碳总数(视情况而定)是在 n 和 m 的值之间。例如, C_{4-6} 烷氧基烷基具有分在烷基和烷氧基部分中的共 4-6 个碳;例如它可以是 $\sim CH_2OCH_2CH_2CH_3$ 、 $\sim CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 或 $\sim CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 。

[0039] 当单独地或作为更大部分的一部分使用时,本文使用的术语“芳基”(如在“芳基环”或“芳基基团”中)表示这样的碳环系统,其中该系统中的至少一个环是芳族的,且与分子其它部分具有单个连接点。除非另有说明,芳基可以是单环的、双环的或三环的,且含有 6-18 个环成员。芳基环的实例包括、但不限于:苯基、萘基、茚满基、茚基、四氢萘、茆基和葱基。

[0040] 当单独地或作为更大部分的一部分如在“杂芳烷基”或“杂芳基烷氧基”中使用时,术语“杂芳基”(或“杂芳族的”或“杂芳基团”或“芳族杂环”)表示这样的环系统,其中该系统中的至少一个环是芳族的,且含有一个或多个杂原子,其中该系统中的每个环含有 3-7 个环成员,且与分子其它部分具有单个连接点。除非另有说明,杂芳基环系统可以是单环的、双环的或三环的,且具有共 5-14 个环成员。在一个实施方案中,杂芳基系统中的所有环是芳族的。在该定义中也包括这样的杂芳基基团,其中杂芳基环与一个或多个芳族或非芳族碳环或杂环或其组合稠合,只要所述基团(radical)或连接点是在杂芳基环中。例如,本

文使用的双环 6, 5 杂芳族系统是与第二个 5 元环稠合的 6 元杂芳族环, 其中所述基团或连接点是在 6 元环上。

[0041] 杂芳基环包括、但不限于下述单环: 2- 咪唑基、3- 咪唑基、N- 咪唑基、2- 咪唑基、4- 咪唑基、5- 咪唑基、3- 异噁唑基、4- 异噁唑基、5- 异噁唑基、2- 噁唑基、4- 噁唑基、5- 噁唑基、N- 吡咯基、2- 吡咯基、3- 吡咯基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、2- 嘧啶基、4- 嘧啶基、5- 嘧啶基、哒嗪基 (例如, 3- 哒嗪基)、2- 噻唑基、4- 噻唑基、5- 噻唑基、四唑基 (例如, 5- 四唑基)、三唑基 (例如, 2- 三唑基和 5- 三唑基)、2- 噻吩基、3- 噻吩基、吡唑基 (例如, 2- 吡唑基)、异噻唑基、1, 2, 3- 噁二唑基、1, 2, 5- 噁二唑基、1, 2, 4- 噁二唑基、1, 2, 3- 三唑基、1, 2, 3- 噻二唑基、1, 3, 4- 噻二唑基、1, 2, 5- 噻二唑基、吡嗪基、1, 3, 5- 三嗪基; 和下述双环: 苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并吡嗪基、苯并吡喃酮基 (pyranonyl)、吲哚基 (例如, 2- 吲哚基)、嘌呤基、喹啉基 (例如, 2- 喹啉基、3- 喹啉基、4- 喹啉基) 和异喹啉基 (例如, 1- 异喹啉基、3- 异喹啉基或 4- 异喹啉基)。

[0042] 在不同的情况下: 所述抗氧化剂选自 BHA (丁羟茴醚)、BHT (丁羟甲苯)、维生素 E、没食子酸丙酯、抗坏血酸和其盐或酯、生育酚和其酯、 α - 硫辛酸、 β - 胡萝卜素; 所述药学上可接受的粘合剂是聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮; 所述药学上可接受的粘合剂选自: 淀粉 (例如, 玉米淀粉、预胶化的马铃薯淀粉、米淀粉、小麦淀粉和淀粉羟乙酸钠)、麦芽糊精或纤维素醚 (例如, 甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素); 所述药学上可接受的填充剂是纤维素 (例如, 微细纤维素或微晶纤维素诸如 Celphere CP-305 或 Avicel); 所述药学上可接受的填充剂是糖或糖醇 (例如, 甘露醇、异麦芽酮糖醇、山梨醇、右旋糖、木糖醇、蔗糖和乳糖); 所述填充剂包含具有 50 μm 至 1000 μm 的平均直径的颗粒; 所述润滑剂和 / 或助流剂选自: 滑石粉、亮氨酸、硬脂酸镁、硬脂酸和聚乙烯醇; 和所述润滑剂和 / 或助流剂选自: 硬脂酸钙、矿物油、植物油、聚乙二醇 (PEG; 例如, 在室温是液体或固体的 PEG)、苯甲酸钠和月桂基硫酸钠。

[0043] 在某些情况下, 在制备所述制剂的方法中使用的利那洛肽溶液具有低于 7 的 pH (例如, 1 至 3 的 pH, 或约 1.5 至约 2.5 的 pH)。可以用例如磷酸调节 pH。在某些情况下, 将溶液缓冲处理。可以使用不同的药学上可接受的缓冲剂 (例如, 磷酸盐缓冲剂)。

[0044] 在某些情况下, 在制备所述制剂的方法中使用的利那洛肽溶液包含阳离子 (例如, CaCl_2) 和空间阻碍的伯胺 (例如, 亮氨酸) 二者。

[0045] 在某些情况下, 所述利那洛肽溶液包含 CaCl_2 和亮氨酸; 所述粘合剂是甲基纤维素; 所述填充剂是微晶纤维素; 所述助流剂和 / 或润滑剂包含滑石粉或亮氨酸。

[0046] 也提供了通过本文所述的任意方法制备的药物组合物。

[0047] 在另一个方面, 公开了药物组合物, 其包含药学上可接受的载体、利那洛肽和一种或多种选自下述的试剂: (i) 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子, 或 (ii) 空间阻碍的伯胺。在有些实施方案中, 所述药物组合物包含至少一种阳离子和至少一种空间阻碍的伯胺。

[0048] 也描述了使用药物组合物治疗多种胃肠道障碍的方法。

附图说明

[0049] 图 1 显示了通过 HPLC 分析利那洛肽的一个实例,其中“氧化”表示利那洛肽氧化产物,“甲醛亚胺”表示利那洛肽甲醛亚胺产物,且“水解”表示利那洛肽水解产物。

[0050] 该图作为实例提供,无意限制本发明的范围。

具体实施方式

[0051] 含有利那洛肽的口服组合物可以用于治疗多种胃肠道障碍。在不同的实施方案中,患者遭受胃肠道障碍;患者遭受选自下述的障碍:胃肠活动障碍、慢性肠假性梗阻、结肠假性梗阻、克罗恩病、十二指肠胃返流、消化不良、功能性消化不良、无溃疡性消化不良、功能性胃肠道障碍、功能性胃灼热、胃食管回流病 (GERD)、胃肌轻瘫、肠易激综合征、手术后肠梗阻、溃疡性结肠炎、慢性便秘、便秘、与便秘有关的疼痛和与便秘有关的障碍和病症(例如与使用阿片剂镇痛药有关的便秘、手术后便秘和与神经病障碍以及本文所述的其它病症和障碍有关的便秘);患者遭受胃肠活动障碍、慢性肠假性梗阻、结肠假性梗阻、克罗恩病、十二指肠胃返流、消化不良、功能性消化不良、无溃疡性消化不良、功能性胃肠道病症、功能性胃灼热、胃食管回流病 (GERD)、胃肌轻瘫、炎性肠病、肠易激综合征(例如腹泻-突出的肠易激综合征 (d-IBS)、便秘-突出的肠易激综合征 (c-IBS) 和 / 或交替肠易激综合征 (a-IBS))、手术后肠梗阻、溃疡性结肠炎、慢性便秘、便秘、与便秘有关的疼痛和与便秘有关的障碍和病症(例如与使用阿片剂镇痛药有关的便秘、手术后便秘和与神经病障碍以及本文所述的其它病症和障碍有关的便秘);患者已经根据 Rome 标准(例如 Rome II) 被诊断出功能性胃肠道病症,患者已经根据 Rome 标准(例如 Rome II) 被诊断出肠易激综合征(例如(例如腹泻突出的-IBS、便秘突出的-IBS 和 / 或交替-IBS)。

[0052] 对于成年人,利那洛肽的剂量范围通常是每天口服 25 μ g 至 6mg。在进一步实施方案中,剂量范围是每天口服 25 μ g 至 2mg。在有些实施方案中,成年人的剂量范围是每天口服 50 μ g 至 1mg(例如,50 μ g、67.5 μ g、100 μ g、133 μ g、150 μ g、200 μ g、250 μ g、266 μ g、300 μ g、350 μ g、400 μ g、450 μ g、500 μ g、550 μ g、600 μ g、650 μ g、700 μ g、750 μ g、800 μ g、850 μ g、900 μ g、950 μ g 或 1mg)。在进一步实施方案中,剂量范围是每天口服 100 μ g 至 600 μ g。在其它实施方案中,剂量是每天口服 50 μ g、67.5 μ g、100 μ g、133 μ g、150 μ g、200 μ g、266 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g 或 600 μ g 利那洛肽。在一个实施方案中,所述利那洛肽组合物提供在分散的单位、单位剂型(例如,片剂、胶囊、药囊)中,其在这样的剂量或以多个这样的剂量是有效的。在某些实施方案中,单位剂型和日剂量是相当的。在不同的实施方案中,在一天的任意时间饭后 (with food),在一天的任意时间饭前 (without food),空腹过夜后饭后(例如早餐后),施用单位剂型。在不同的实施方案中,单位剂型每天施用 1 次、每天 2 次或每天 3 次。单位剂型可以任选地包含其它添加剂。在有些实施方案中,1、2 或 3 个单位剂型含有日口服剂量的利那洛肽。施用给患者的化合物的精确量属于主治医师的职责。但是,采用的剂量取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、待治疗的具体障碍和它的严重性。

[0053] 在一个实施方案中,提供了在有此需要的成年患者中治疗具有便秘的肠易激综合征 (IBS-c) 的方法,所述方法包括,每天一次给所述患者施用有效量的本文所述的药物组合物。在不同的实施方案中,所述药物组合物包含 133 μ g 或 266 μ g 利那洛肽 / 单位剂量

/天。在其它实施方案中,所述药物组合物施用至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长的时段。在有些实施方案中,使用利那洛肽组合物的治疗会改善至少一种选自下述的症状:腹痛减轻、一周内完全自发排便(CSBM)次数增加、一周内自发排便(SBM)次数增加、大便稠度提高、使劲减少、腹部不适减少、胃气胀减轻或IBS-c症状严重性降低。

[0054] 在一个实施方案中,提供了在有此需要的成年患者中治疗慢性便秘的方法,所述方法包括,每天一次给所述患者施用有效量的本文所述的药物组合物。在不同的实施方案中,所述药物组合物包含133 μg或266 μg利那洛肽/单位剂量/天。在其它实施方案中,所述药物组合物施用至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、3周、4周或更长的时段。在有些实施方案中,使用利那洛肽组合物的治疗会改善至少一种选自下述的症状:一周内完全自发排便(CSBM)次数增加、一周内自发排便(SBM)次数增加、大便稠度提高、使劲减少、腹部不适减少、胃气胀减轻或便秘严重性降低。

[0055] 通过7-点Bristol粪便形式量表(BSFS)(1=硬块,2=凹凸不平的香肠状物,3=有裂缝的香肠状物,4=光滑的香肠状物,5=软块,6=糊状,7=水样),可以监测每次排便(BM)的大便稠度。通过7-点排便容易度量表(1=人工嵌塞解除/需要灌肠剂,2=重度使劲,3=中等使劲,4=轻度使劲,5=不使劲,6=急迫,7=失禁),可以监测使劲。通过在SBM之后的完全排空感觉(是/否),可以测量CSBM。使用例如5-点顺序量表(1=无,2=轻度,3=中等,4=严重,5=非常严重),可以测量腹部不适、胃气胀和便秘的严重性。

[0056] 本发明的阳离子可以作为药学上可接受的盐来提供,即,具有适当抗衡离子的阳离子。可以用于本发明中的药学上可接受的盐的实例包括、但不限于:醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。在有些实施方案中,所述药学上可接受的盐包括氯化钙、碳酸钙、醋酸钙、氯化镁、醋酸镁、乙酸锌和氯化锌。在进一步实施方案中,可以使用的药学上可接受的盐是氯化钙、氯化镁和乙酸锌。

[0057] 本文使用的术语“粘合剂”表示可以用于实践本发明的任意药学上可接受的粘合剂。药学上可接受的粘合剂的实例包括、但不限于:淀粉(例如,玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化的淀粉(例如,淀粉1500®和淀粉1500 LM®(由Colorcon, Ltd. 销售)和其它淀粉)、麦芽糊精、明胶、天然的和合成的树胶诸如阿拉伯胶、粉状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素和它的衍生物(例如,甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、微晶纤维素(例如AVICEL™,例如,AVICEL-PH-101™、-103™和-105™,由FMC Corporation, Marcus Hook, PA, USA 销售))、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮(例如,聚乙烯吡咯烷酮K30)和其混合物。

[0058] 本文使用的术语“填充剂”表示可以用于实践本发明的任意药学上可接受的填充剂。药学上可接受的填充剂的实例包括、但不限于:滑石粉、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、磷酸氢钙、磷酸三钙、硫酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素(例如,Avicel PH101或Celphere CP-305)、粉状纤维素、葡聚糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、

淀粉（例如，淀粉 1500）、预胶化的淀粉、乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、棉子糖、麦芽糖醇、松三糖、水苏糖、拉克替醇、palatinite、木糖醇、肌醇及其混合物。

[0059] 特别用于用利那洛肽包被的药学上可接受的填充剂的实例包括、但不限于：滑石粉、微晶纤维素（例如，Avicel PH101 或 Celphere CP-305）、粉状纤维素、葡聚糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶化的淀粉、乳糖、葡萄糖、果糖、半乳糖、海藻糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、磷酸氢钙、棉子糖、麦芽糖醇、松三糖、水苏糖、拉克替醇、palatinite、木糖醇、甘露醇、肌醇及其混合物。

[0060] 本文使用的术语“添加剂”表示任意药学上可接受的添加剂。药学上可接受的添加剂包括、但不限于：崩解剂、分散剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、包衣剂、稀释剂、表面活性剂、矫味剂、湿润剂、吸收促进剂、控释剂、抗结块剂、抗微生物剂（例如，防腐剂）、着色剂、干燥剂、增塑剂和染料。

[0061] 本文使用的“赋形剂”是任意药学上可接受的添加剂、填充剂、粘合剂或试剂。

[0062] 本文使用的“纯化的利那洛肽”是大于或等于 90% 纯度、或者大于或等于 95% 纯度的利那洛肽或其药学上可接受的盐。在有些实施方案中，纯化在本文所述的方法和组合物中使用的利那洛肽。可以测量利那洛肽纯度，例如，通过利那洛肽的色谱纯度，其中使用反相 HPLC，如实施例 21 所述。可以测定利那洛肽实验 [w/w]，例如，通过使用反相 HPLC，并通过使用参比标准的外部校准进行定量，如实施例 21 所述。

[0063] 在一个方面，所述药物组合物可以如下制备：通过将包含利那洛肽或其药学上可接受的盐的溶液喷雾在药学上可接受的填充剂上，以产生利那洛肽 - 包被的填充剂。在一个实施方案中，所述方法包括：(a) 提供溶液，例如，水性溶液（“包衣溶液”），其包含：(i) 利那洛肽或其药学上可接受的盐；(ii) 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子和 / 或空间阻碍的伯胺（例如，亮氨酸）和，任选地，(iii) 药学上可接受的粘合剂；和 (b) 将包衣溶液应用于药学上可接受的填充剂，以产生多肽 - 包被的填充剂（例如，通过用包衣溶液喷雾、混合或包被药学上可接受的填充剂）。所述方法可以任选地包括下述一项或多项：(i) 混合多肽 - 包被的填充剂和药学上可接受的助流剂、药学上可接受的润滑剂或作为助流剂和润滑剂二者的药学上可接受的添加剂；(ii) 混合多肽 - 包被的填充剂和未曾多肽 - 包被的填充剂，(iii) 混合多肽 - 包被的填充剂和其它添加剂；以及 (iv) 将药学上可接受的包衣添加剂应用于多肽 - 包被的填充剂。最终的药物组合物可以放入胶囊（例如，明胶胶囊）中，或用于形成片剂。

[0064] 在另一个实施方案中，通过喷雾干燥制备所述药物组合物，所述喷雾干燥是用于制备药物的微粒（例如，微胶囊或微球）的技术。喷雾干燥的肽通常在溶解后保留它们的生物活性，且可以具有有用的物理特征，包括均匀的粒度和球形。另外，通过喷雾干燥制备的微粒经常是自由流动的，这有助于药物生产过程，诸如形成片剂和填充胶囊。喷雾干燥过程也是有用的，因为它们可以容易地放大用于临床和商业生产。

[0065] 因而，本公开内容表征了制备包含利那洛肽或其药学上可接受的盐的药物组合物的方法，所述方法包括：(a) 提供溶液，例如，水性的或有机的溶液，其包含：(i) 利那洛肽或其药学上可接受的盐；和 (ii) 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子和 / 或空间阻碍的伯胺（例如，亮氨酸）；和 (b) 喷雾干燥含有利那洛肽的溶液，以生成微粒。含有利

那洛肽的溶液可以任选地包括聚合物,诸如一种或多种本文所述的粘合剂、脂质或磷脂和/或填充剂,诸如甘露醇。所述方法可以任选地包括一个或多个如下的额外步骤:(i)混合所述利那洛肽微粒和药学上可接受的助流剂、药学上可接受的润滑剂或作为助流剂和润滑剂二者的药学上可接受的添加剂;(ii)混合微粒和填充剂,和/或(iii)混合微粒和其它添加剂。最终的药物组合物可以放入胶囊(例如,明胶胶囊)中,或用于形成片剂。

[0066] 在其它实施方案中,如下制备所述药物组合物:通过喷雾冷冻干燥、超临界流体加工或将溶液冻干,例如,水性的或有机的溶液,所述溶液包含:(i)利那洛肽或其药学上可接受的盐;和(ii)选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子和/或空间阻碍的伯胺(例如,亮氨酸)。

[0067] 在有些实施方案中,以用于口服给药的固体形式提供所述利那洛肽组合物。这样的形式的实例包括、但不限于:片剂、药囊、丸剂、胶囊或散剂。在有些实施方案中,所述组合物可以用于产生单位剂型、例如,片剂、胶囊、药囊或丸剂。口服给药的组合物可以包括,例如,粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,润滑的、表面活性的或分散的添加剂,矫味添加剂和湿润剂。口服给药的制剂(诸如片剂)可以任选地被包衣或刻痕,且可以配制成提供其中的利那洛肽的持续的、延迟的或受控的释放。利那洛肽可以与其它药物共同施用或共同配制。在一个实施方案中,所述利那洛肽组合物可以与用于治疗胃肠道障碍的其它药物共同施用。所述利那洛肽组合物也可以用于治疗在胃肠道以外的障碍,诸如充血性心力衰竭和良性前列腺肥大。

[0068] 所述组合物可以包括,例如,不同的额外溶剂、分散剂、包衣剂、吸收促进添加剂、控释添加剂和一种或多种惰性添加剂(它们包括,例如,淀粉、多元醇、造粒添加剂、微晶纤维素、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解添加剂等)等。如果需要,通过标准的水性的或非水性的技术,可以给公开的组合物的片剂包衣。组合物也可以包括,例如,抗结块添加剂、防腐剂、甜味添加剂、着色剂、矫味剂、干燥剂、增塑剂、染料等。

[0069] 合适的崩解剂包括,例如,琼脂、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚维酮、波拉克林钾、淀粉羟乙酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化的淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。

[0070] 合适的润滑剂包括,例如,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇类、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石粉、氢化的植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花子油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、syloid 硅胶(AEROSIL200, W. R. Grace Co., Baltimore, MD USA)、合成的二氧化硅的凝结的气雾剂(Evonik Degussa Co., Plano, TX USA)、热解二氧化硅(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA)及其混合物。

[0071] 合适的助流剂包括,例如,亮氨酸、胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石粉和磷酸钙。

[0072] 合适的抗结块添加剂包括,例如,硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅、胶体二氧化硅、滑石粉及其混合物。

[0073] 可以用作例如利那洛肽组合物的防腐剂的合适的抗微生物添加剂包括,例如,苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、对羟基苯甲酸丁酯、西吡氯铵、甲酚、三氯叔丁醇、脱氢醋酸、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯乙醇、苯氧乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯

汞、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、脱氢醋酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、thymo 及其混合物。

[0074] 合适的包衣添加剂包括,例如,羧甲基纤维素钠、醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、明胶、药用釉料膜 (glaze)、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、紫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、微晶蜡及其混合物。合适的保护性的包衣剂包括 Aquacoat (例如 Aquacoat 乙基纤维素水分散体, 15% w/w, FMC Biopolymer, ECD-30), Eudragit (例如 Eudragit E PO PE-EL, Roehm Pharma Polymers) 和欧巴代 (例如欧巴代 AMB 分散体, 20% w/w, Colorcon)。

[0075] 在某些实施方案中,适用于利那洛肽组合物的添加剂包括蔗糖、滑石粉、硬脂酸镁、交聚维酮或 BHA 中的一种或多种。

[0076] 在某些实施方案中,术语“95%”可以是 95.0%,术语“90%”可以是 90.0%,术语“10%”可以是 10.0%,术语“9%”可以是 9.0%,术语“8%”可以是 8.0%,术语“7%”可以是 7.0%,术语“6%”可以是 6.0%,术语“5%”可以是 5.0%,术语“4%”可以是 4.0%,术语“3%”可以是 3.0%,术语“2%”可以是 2.0%,且术语“1%”可以是 1.0%。

[0077] 在某些实施方案中,所述利那洛肽组合物以单位剂型提供。在有些实施方案中,单位剂型是胶囊、片剂、药囊、丸剂或散剂。在一个这样的实施方案中,单位剂型是胶囊剂或片剂。这样的单位剂型可以被装在容器中,该容器例如,不限于,纸或卡纸盒、玻璃或塑料瓶或罐、可重新密封的袋 (例如,用于容纳片剂的“重填”,以放入不同的容器)、或泡罩包,所述泡罩包含有单个剂量,用于根据治疗方案从该包压出。在单个包装中一起使用一个以上的容器以提供单一剂型,也是可行的。例如,可以将片剂或胶囊装在瓶子中,所述瓶子又装在盒子内。在有些实施方案中,将单位剂型在另外装有干燥剂的容器中提供。在进一步实施方案中,将单位剂型 (例如,一定量片剂或胶囊) 提供在装有干燥剂的容器 (例如,瓶子、罐或可重新密封的袋) 中。在进一步实施方案中,将装有单位剂型的容器与施用或剂量说明书一起包装。在某些实施方案中,利那洛肽组合物提供在药剂盒中。可以将本文所述的利那洛肽组合物和联合治疗剂包装为包括单个或多个剂量的 2 种或更多种药剂的药剂盒,它们各自单独地包装或配制,或组合地包装或配制单个或多个剂量的 2 种或更多种药剂。因而,利那洛肽组合物可以存在于第一个容器中,且药剂盒可以任选地包括在第二个容器中的一种或多种药剂。一个或多个容器放在包装内,且所述包装可以任选地包括施用或剂量说明书。

[0078] 实施例

[0079] 下面的实施例仅仅是本发明的例证,不应当解释为以任何方式限制本发明的范围,因为本领域技术人员在阅读本公开内容后,会明白本发明包括的许多变化和等同方案。

[0080] 使用本领域已知的标准技术,例如,化学合成或重组表达,继之以使用标准技术的纯化,可以生产和纯化利那洛肽或其药学上可接受的盐。

[0081] 制剂方案 A

[0082] 包衣溶液的制备:将大约 32g 至 42g 纯化水与盐酸混合,以产生 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。将一定量的阳离子 (如果使用的话) 加入溶液,以提供希望的浓度,并将溶液混合足够的时间,以生成澄清溶液。将一定量的空间阻碍的伯胺 (如果使用的话) 加入溶液,以提供希望的浓度,并将溶液混合足够的时间,以生成澄清溶液。然后加入其它添加剂,诸如

抗氧化剂（如果需要的话）。测试溶液的 pH，并在必要时加入盐酸，以生成 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。然后将粘合剂加入溶液，并然后将混合物搅拌足够的时间，以生成澄清溶液。将希望的量的利那洛肽加入溶液，并混合 30-100 分钟，以得到包衣溶液。

[0083] 活性珠子的制备：将大约 30-36g 干燥的微晶纤维素珠子加入微型柱流化床包衣机 (Mini Column Fluid Bed Coater) 中。在包衣之前，使微晶纤维素珠子流态化，并加热。接着，将包衣溶液包被到珠子上。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和空气体积，将喷雾温度控制在 24°C 至 55°C 之间。在将所有包衣溶液包被到珠子上以后，干燥珠子。该过程的产品称作活性珠子。

[0084] 具有保护性包衣的活性珠子的制备：将大约 35g 活性珠子加入微型柱流化床包衣机。在用 Aquacoat (例如 Aquacoat 乙基纤维素水分散体, 15% w/w, FMC Biopolymer, ECD-30), Eudragit (例如 Eudragit E PO PE-EL, Roehm Pharma Polymers) 和欧巴代 (例如欧巴代 AMB 分散体, 20% w/w, Colorcon) 包衣之前，使活性珠子流态化，并加热。接着，将包衣溶液包被到珠子上。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和空气体积，将喷雾温度控制在 24°C 至 55°C 之间。在将所有包衣溶液包被到珠子上以后，干燥珠子。

[0085] 制剂方案 B

[0086] 包衣溶液的制备：将大约 8.3kg 纯化水与盐酸混合，以产生 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。将一定量的阳离子（如果使用的话）加入溶液，以提供希望的浓度，并将溶液混合足够的时间，以生成澄清溶液。将一定量的空间阻碍的伯胺（如果使用的话）加入溶液，以提供希望的浓度，并将溶液混合足够的时间，以生成澄清溶液。然后加入其它添加剂，诸如抗氧化剂（如果需要的话）。然后将粘合剂加入溶液，并将溶液混合足够的时间，以生成澄清溶液。测试溶液的 pH，并在必要时加入盐酸，以生成 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。这是溶液 1。将大约 8.3kg 纯化水与盐酸混合，以产生 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。将希望的量的利那洛肽加入溶液，并混合 10-30 分钟。测试溶液的 pH，并在必要时加入盐酸，以生成 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。这是溶液 2。然后将溶液 1 和溶液 2 混合到一起。测试溶液的 pH，并在必要时加入盐酸，以生成 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。这是包衣溶液。

[0087] 活性珠子的制备：将大约 24.19kg 微晶纤维素珠子加入 GlattGPCG-30 流化床的 Wurster 柱。使微晶纤维素珠子流态化，并加热到产品的温度 45-47°C。接着，将包衣溶液包被到珠子上。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和空气体积，将产物喷雾温度控制在 37°C 至 47°C。在将所有包衣溶液包被到珠子上以后，用 37°C 至 47°C 的产物干燥温度干燥珠子。该过程的产品称作活性珠子。

[0088] 实施例 1-15：利那洛肽制剂的制备

[0089] 基本上如制剂方案 A 所述，生产实施例 1-15 的利那洛肽制剂，其中表 1 提供了阳离子、空间阻碍的伯胺、粘合剂、利那洛肽和珠子的量，而表 2 提供了包被珠子的条件：

[0090] 表 1

[0091]

实施例	阳离子 量 []*	胺 量 []	粘合剂 量	利那洛肽 量 **	珠子 量
1	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.6740g [60]	亮氨酸 0.2005g [20]	羟丙甲纤维素 1.019g	0.1282g	Celphere CP-305 33.38g
2	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.6740g [60]	亮氨酸 0.3007g [30]	羟丙甲纤维素 0.3063g	0.1329g	Celphere CP-305 33.87g
3	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.2247g [20]	亮氨酸 1.002g [100]	羟丙甲纤维素 0.0656g	0.1282g	Celphere CP-305 33.86g
4	CaCl ₂ ·2H ₂ O 1.123g [100]	亮氨酸 0.2005g [20]	羟丙甲纤维素 1.969g	0.1282g	Celphere CP-305 32.36g
5	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.4493g [40]	亮氨酸 0.4009g [40]	羟丙甲纤维素 0.5425g	0.1282g	Celphere CP-305 33.78g
6	MgCl ₂ ·6H ₂ O 0.2590g [10]	亮氨酸 0.3341g [20]	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.83g
7	ZnAc ₂ ·2H ₂ O 0.2796g [10]	亮氨酸 0.3341g [20]	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.82g
8	N/A	亮氨酸 0.8944g [27]	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4387g	Celphere CP-305 33.40g
9	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.3745g [10]	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.83g

[0092]

实施例	阳离子 量 []*	胺 量 []	粘合剂 量	利那洛肽 量 **	珠子 量
10	N/A	N/A	羟丙甲纤维素 0.6811g	0.2114g	Celphere CP-305 34.28g
11	N/A	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 34.13g
12	CuCl ₂ .2H ₂ O 0.4342g [10]	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.79g
13	ZnAc.2H ₂ O 0.5590g [10]	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.68g
14	MgCl ₂ .6H ₂ O 0.5178g [10]	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4227g	Celphere CP-305 33.72g
15	N/A	蛋氨酸 0.0380g [1]	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.4387g	Celphere CP-305 34.08g

[0093] * “阳离子”表示在实施例中使用的盐包含的二价阳离子，“胺”表示空间阻碍的伯胺，[] 表示阳离子和 / 或胺与利那洛肽的摩尔比。

[0094] ** 基于在为利那洛肽活性药物成分 (API) 的每个生产批次提供的分析证书上列出的肽含量和色谱纯度，确定在该实施例和所有以下实施例中的利那洛肽的量。

[0095] 表 2

[0096]

实施例	产物喷雾 温度(°C)	入口温度 (°C)	喷雾速率 (mL/min)	雾化压力 (psig)	空气流
1	34.0 – 37.0	55.7 – 57.7	0.33 – 0.40	20	低
2	27.4 – 32.3	37.01 – 42.1	0.40	22	低
3	32.6 – 34.7	60.0 – 60.1	0.33 – 0.40	20	低
4	35.3 – 39.3	58.9 – 59.2	0.40	18	低
5	27.8 – 27.9	58.7 – 59.8	0.35 – 0.33	20	低
6	32.1 – 38.3	42.0 – 53.4	0.39 – 0.75	22	低
7	31.7 – 39.3	50.0 – 52.5	0.27 – 0.57	22	低
8	33.3 – 41.3	50.5 – 57.0	0.57 – 0.65	22	低
9	33.2 – 40.0	49.5 – 58.7	0.82 – 1.00	20	低
10	42.5	59.5	0.49	22	低
11	39.7	52.0	0.66	22	低
12	36.6 – 40.0	47.2 – 54.8	0.65 – 0.75	20-22	低
13	32.4	57.4	0.65	22	低
14	34.0	49.0	0.75	20	低
15	24.1 – 39.9	48.5 – 55.9	0.39 - 0.65	22-23	低

[0097] 实施例 16: 利那洛肽制剂的制备

[0098] 基本上如制剂方案 B 所述, 生产实施例 16 的利那洛肽制剂, 其中表 3 提供了阳离子、空间阻碍的伯胺、粘合剂、利那洛肽和珠子的量, 而表 4 提供了包被珠子的条件:

[0099] 表 3

[0100]

实施例	阳离子量 []	胺量 []	粘合剂量	利那洛肽量	珠子量
16	CaCl ₂ ·2H ₂ O 385.1 g [60]	亮氨酸 171.8 g [30]	羟丙甲纤维素 175.0 g	73.5 g	Celphere CP-305 24.19 kg

[0101] 表 4

[0102]

实施例	产物喷雾温度 (°C)	入口温度 (°C)	喷雾速率 (g/min)	雾化压力 (巴)	过程空 气体积 (cfm)	产物干燥 温度(°C)
16	64.9 – 65.1	80	150	2.0	515-564	54.9 – 55.0

[0103] 实施例 17: 利那洛肽制剂的制备

[0104] 除了制剂含有 22.96mg 丁羟茴醚 (BHA) 以外,基本上如制剂方案 A 所述,生产实施例 17 的利那洛肽制剂,其中表 5 提供了阳离子、空间阻碍的伯胺、粘合剂、利那洛肽和珠子的量,而表 6 提供了涂覆珠子的条件。

[0105] 表 5

[0106]

实 施 例	阳离子量 []	胺量 []	粘合剂量	利那洛肽量	珠子量
17	CaCl ₂ ·2H ₂ O 0.3745g [20]	N/A	羟丙甲纤维素 0.6636g	0.2100g	Celphere CP-305 33.99g

[0107] 表 6

[0108]

实施例	产物喷雾温 度(°C)	入口温度 (°C)	喷雾速率 (mL/min)	雾化压力 (psig)	空气流
17	33.5 – 34.8	47.7 – 48.6	0.56 – 0.74	26	低

[0109] 实施例 18: 含有利那洛肽制剂的胶囊的制备

[0110] 如实施例 21 所述, 或通过其它等效方法, 可以测量活性珠子上的利那洛肽含量。

[0111] 为了形成适合口服给药的胶囊, 使用适当量的活性珠子来填充明胶胶囊 (例如, 2 号明胶胶囊)。适当量的活性珠子可以含有 50 μg 至 2mg 利那洛肽 / 胶囊, 在 $\pm 5\%$ 范围内。在有些实施方案中, 在活性珠子上的利那洛肽的适当量可以是 50 μg 、67.5 μg 、100 μg 、133 μg 、150 μg 、200 μg 、266 μg 、300 μg 、400 μg 、500 μg 、600 μg 、700 μg 、800 μg 、900 μg 、1mg、2mg、4mg 或 6mg。在一个具体实施方案中, 在活性珠子上的利那洛肽的适当量是 67.5 μg 、100 μg 、133 μg 、150 μg 、200 μg 、266 μg 、300 μg 、400 μg 、500 μg 、600 μg 。在一个更具体的实施方案中, 在活性珠子上的利那洛肽的适当量是每个胶囊 67.5 μg 、133 μg 、150 μg 、266 μg 或 300 μg 。

[0112] 在另一个实施方案中, 将用于填充预期数目的明胶胶囊的适当量的活性珠子放在容器中。如果需要, 可以将一种或多种药学上可接受的填充剂或其它药学上可接受的添加剂加入容器中。在有些实施方案中, 填充剂或添加剂是滑石粉、亮氨酸、微晶纤维素或甘露醇。混合容器的内容物, 并使用混合物填充明胶胶囊, 具有适当量的含有利那洛肽的活性珠子 (例如, 每个胶囊 50 μg 至 2mg 利那洛肽, 在 $\pm 5\%$ 范围内)。

[0113] 在一个替代实施方案中, 使用适当量的活性珠子填充明胶胶囊, 并将一种或多种药学上可接受的填充剂或其它药学上可接受的添加剂加入明胶胶囊中。

[0114] 实施例 19: 含有利那洛肽制剂的胶囊的制备

[0115] 包衣溶液的制备: 首先, 将 41.98g 纯化水与 1.13g 盐酸相混合, 以产生 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。接着, 将 7.49g 氯化钙二水合物和 6.68g 亮氨酸加入溶液中, 然后将其混合 30 分钟, 以生成澄清溶液。测试 pH, 并加入 1.70g 盐酸, 以生成 pH 在 1.5 至 2.0 的溶液。接着, 将 13.27g 羟丙甲纤维素 (羟丙基甲基纤维素; Dow Chemical Company; Midland, MI) 加入溶液, 并将混合物搅拌 60 分钟, 以得到澄清溶液。接着, 将 4.39g 利那洛肽加入溶液, 并混合 90 分钟。溶液的 pH 是 1.73。这是包衣溶液。

[0116] 活性珠子的制备: 将 674.5g 微晶纤维素珠子 (Celphere CP-305; Ashai Kasei Corporation (日本东京)) 加入 Glatt GPCG-2 流化床的 Wurster 柱。使微晶纤维素珠子流态化, 并在 60°C 的产物温度加热 30 分钟。接着, 将包衣溶液包被到珠子上。通过 80°C 的入口温度、5.0-11g/min 的喷雾速率、2.0 巴的雾化压力和 40-50m³/h 的空气体积, 将产物温度控制在 45°C 至 49°C 之间。在将所有包衣溶液包被到珠子上以后, 用 46.9°C 至 50.9°C 的产物温度干燥珠子 10 分钟。该过程的产品称作活性珠子。

[0117] 从如上所述制备的制剂提取的利那洛肽的反相液相色谱法证实, 提取的利那洛肽和利那洛肽参比标准表现出相同的保留时间, 且所述制剂过程结果没有引起纯度的显著变化。

[0118] 为了形成胶囊, 将 49.50g 活性珠子加入透明袋。接着, 将筛过 60 目筛的 0.25g 亮氨酸加入该袋。系紧袋子, 并混合 125 转, 从而混合所有物质。接着, 将筛过 60 目筛的 0.25g 滑石粉加入该袋。系紧袋子, 并混合 125 转, 从而混合所有物质。一旦混合所有物质后, 使用混合物填充 2 号明胶胶囊, 目标重量为 227mg / 胶囊, 在 $\pm 5\%$ 范围内。

[0119] 实施例 20: 含有利那洛肽制剂的胶囊的制备

[0120] 根据实施例 16 制备活性珠子。测试活性珠子的利那洛肽含量。基于活性珠子的测

定,使用 MG2Futura 封装机,将适当量的活性珠子 (96mg - 123mg) 填充进 2 号硬明胶胶囊,以得到 300 μ g 的利那洛肽浓度。

[0121] 根据实施例 15 制备活性珠子。测试活性珠子的利那洛肽含量。基于活性珠子的测定,使用 MG2Futura 封装机,将适当量的活性珠子 (48mg - 62mg) 填充进 2 号硬明胶胶囊,以得到 150 μ g 的利那洛肽浓度。

[0122] 实施例 21: 利那洛肽含量和纯度的测量

[0123] 使用具有 Chemstation Rev A.09.03 软件或等效软件的 Agilent Series 1100LC 系统,通过反相梯度液相色谱法,可以测定利那洛肽含量和纯度,以及利那洛肽 - 相关物质的测量。使用 YMC Pro™ C18 柱 (尺寸: 3.0x 150mm, 3.5 μ m, 120 Å; Waters Corp., Milford, MA) 或等效柱,并维持在 40°C。流动相 A (MPA) 由含有 0.1% 三氟醋酸的水组成,而流动相 B (MPB) 由 95% 乙腈 : 5% 含有 0.1% 三氟醋酸的水组成。如下洗脱利那洛肽和它的相关物质: 使用在 28 分钟内的 0% 至 47% MPB 的梯度,继之以在 4 分钟内升高至 100% MPB,在 100% MPB 保持 5 分钟,以洗涤柱。通过在 1 分钟内恢复至 0% MPB,继之以在 100% MPA 保持 10 分钟,重新平衡柱。流速是 0.6mL/min,并用 220nm 紫外线进行检测。

[0124] 如下制备用于分析的样品: 通过将利那洛肽胶囊的内容物加入 0.1N HCl 中,得到 20 μ g 利那洛肽 /mL 的目标浓度。将 100 μ L 该溶液注射到柱上。

[0125] 通过相对于类似地制备的外部利那洛肽标准品测定制备的样品中的利那洛肽浓度,测量利那洛肽含量。

[0126] 在图 1 中显示了通过 HPLC 分析利那洛肽的一个实例,其中“氧化”表示利那洛肽氧化产物,“甲醛亚胺”表示利那洛肽甲醛亚胺产物,且“水解”表示利那洛肽水解产物。

[0127] 实施例 22: 利那洛肽制剂稳定性试验

[0128] 对于实施例 1-15 和 17 的制剂,给明胶胶囊填充大约 225mg 活性珠子。将 5 个填充的胶囊放入塑料瓶中。该瓶子装有 1-2g 干燥剂,并抽气密封 (induction sealed)。将瓶子在 40°C /75% RH 储存 6 个月。

[0129] 基本上如实施例 21 所述或通过等效方法,测量利那洛肽含量和纯度以及利那洛肽 - 相关物质的量。结果提供在表 7 中。

[0130] 表 7

[0131]

实施例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
1	107.56	96.88 (99.13)	0.11	0.24	0.19
3	98.87	97.36 (99.42)	0.07	0.52	0.15
4	95.67	95.61 (97.83)	0.10	0.16	0.24
5	103.41	95.87 (98.68)	0.07	0.25	0.24
6	99.46	93.64 (95.51)	0.14	0.70	0.55
7	98.64	93.44 (95.36)	0.45	1.45	0.63
8	92.81	88.20 (94.90)	0.37	1.85	0.49
9	93.53	93.81 (96.55)	0.2	0.41	1.06
10	77.12	84.85 (87.77)	0.37	0.29	4.45
11	85.73	89.09 (91.63)	1.18	0.49	1.38

[0132]

实施例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
12	33.60	41.98 (43.15)	ND	ND	ND
13	87.69	91.91 (94.01)	1.98	0.74	0.86
14	86.94	90.59 (92.70)	0.25	0.54	1.23
15	87.71	87.54 (93.24)	0.24	0.66	1.67
17	98.94	93.65 (95.16)	ND	0.32	0.73

[0133] 对于实施例 16 的制剂,给明胶胶囊填充大约 113mg 总珠子。将 35 个填充的胶囊放入塑料瓶中。该瓶子装有 2g 干燥剂,并抽气密封。将瓶子在 40°C /75% RH 储存 1 个月。

[0134] 基本上如实施例 21 所述或通过等效方法,测量利那洛肽含量和纯度以及利那洛肽-相关物质的量。结果提供在表 8 中。

[0135] 表 8

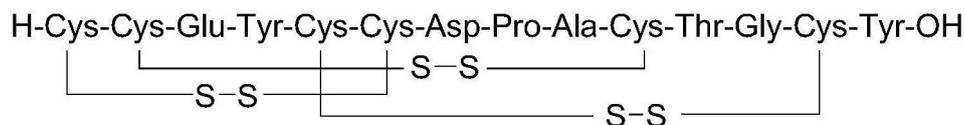
[0136]

实施例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
16	97.01	97.12 (99.79)	<0.1	<0.1	0.34

[0137] 实施例 23: 利那洛肽水解产物的分离和制备

[0138] 随着在 7 位的 Asn 转化成 Asp (利那洛肽的编号在 N- 末端 Cys 从 1 开始),产生利那洛肽水解产物。它的结构如下所述:

[0139]



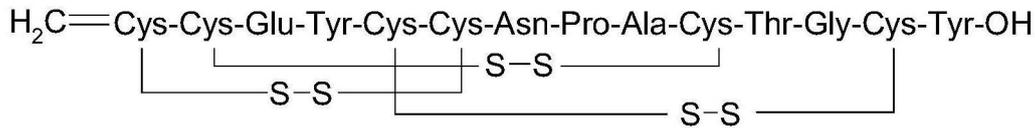
[0140] 使用标准的固相肽合成技术,已经独立地合成了用于证实身份的利那洛肽水解产物。还可以通过本领域已知的其它方法,制备利那洛肽水解产物,例如,通过使用色谱技术从利那洛肽制备物分离,或通过重组表达编码利那洛肽水解产物 (Cys Cys Glu Tyr Cys

Cys Asp Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr) 的核酸,任选地随后氧化半胱氨酸残基以形成二硫键。

[0141] 实施例 24: 利那洛肽甲醛亚胺产物的分离和制备

[0142] 随着经由甲醛 - 介导的反应向 N- 末端 Cys (Cys1) 添加亚胺, 产生甲醛亚胺产物。提出的产物的结构如下所述:

[0143]

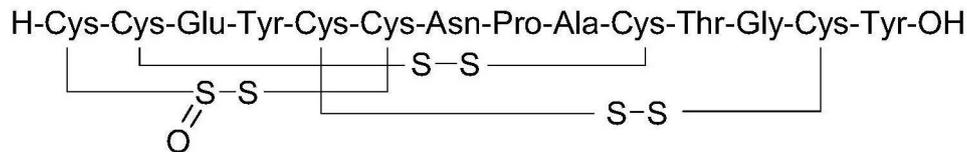


[0144] 通过使利那洛肽与甲醛 (1:5 摩尔比) 在无水乙醇中在室温反应 4 天, 已经独立地合成了用于证实身份的利那洛肽甲醛亚胺产物。还可以通过本领域已知的其它方法制备甲醛亚胺产物, 例如, 通过使用色谱技术从利那洛肽制备物分离, 或通过化学肽合成或重组表达编码利那洛肽的核酸, 随后如本文所述或通过本领域已知的其它方法甲酰化, 任选地随后氧化半胱氨酸残基以形成二硫键。

[0145] 实施例 25: 利那洛肽氧化产物的分离和制备

[0146] 利那洛肽氧化产物具有 1542.8 的分子量。该氧化产物最可能随着单个氧原子添加到利那洛肽的 6 个半胱氨酸硫之一上而形成。下面描述了所述产物的一种可能的结构, 尽管本领域技术人员会认识到, 氧原子可以连接到其它 5 个硫中的任一个上:

[0147]



[0148] 为了支持该鉴别, 通过使利那洛肽与过氧化氢 (3% 水溶液) 在室温或 40°C 反应至多达 24 小时, 已经生产了利那洛肽氧化产物。得到的产物富含了 1-10% 的氧化产物。还可以通过本领域已知的其它方法制备利那洛肽氧化产物, 例如, 通过使用色谱技术从利那洛肽制备物分离, 或通过化学肽合成或重组表达编码利那洛肽的核酸, 随后氧化半胱氨酸残基形成二硫键, 随后使利那洛肽与过氧化氢或类似的氧化试剂反应, 以形成利那洛肽氧化产物。

[0149] 实施例 26: 利那洛肽片剂形成

[0150] 流化床造粒

[0151] 将利那洛肽、CaCl₂、亮氨酸和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)K30 溶于 0.0001N HCl 中, 以形成包衣溶液 (参见表 9)。将异麦芽酮糖醇装入流化床的碗中。在使异麦芽酮糖醇粉末流态化的同时, 以 ~ 10g/min 的速度, 从上面喷洒药物溶液, 产物温度为 ~ 40C, 以用包衣溶液包被粉末。完成喷雾后, 干燥利那洛肽颗粒 30 分钟, 并卸掉产物。

[0152] 表 9

[0153]

实施例	阳离子 量 []	胺 量 []	粘合剂 量	利那洛 肽量	填充剂 量
26A	CaCl ₂ ·2H ₂ O 15.4 g [60]	亮氨酸 6.9 g [30]	PVP K30 40 g	3.08 g	异麦芽酮糖醇 935 g

[0154] 也使用磷酸二钙或 Avicel 作为流化床造粒的填充剂。

[0155] 湿法制粒

[0156] 称量利那洛肽,在搅拌下溶于 250g 0.1N HCl (pH 1.7) 中,以形成溶液 1(参见表 10)。称量 CaCl₂和亮氨酸,在搅拌下溶于 100g 0.1N HCl 中,以形成溶液 2。将溶液 1 和溶液 2 在搅拌下混合到一起,以形成包衣溶液。将 Avicel 加入高切力制粒机的碗中。在 500rpm 混合下,将包衣溶液加入 Avicel 中。加入溶液结束后,混合颗粒,并切割 1 分钟。将得到的湿颗粒装入流化床的碗中,干燥 15 分钟,然后卸掉利那洛肽颗粒。

[0157] 表 10

[0158]

实施例	阳离子 量 []	胺 量 []	粘合剂 量	利那洛 肽量	填充剂 量
26B	CaCl ₂ ·2H ₂ O 7.68 g [60]	亮氨酸 3.42 g [30]	N/A	1.54g	异麦芽酮糖醇 488 g

[0159] 在湿法制粒配方中,分别在 60-100 和 30-50 的范围内,调节 CaCl₂和亮氨酸与利那洛肽的摩尔比。另外,在一个实施例中加入蔗糖。参见表 11。

[0160] 表 11

[0161]

实施例	强度(利那洛肽/填充剂)	填充剂	CaCl ₂ :Leu:利那洛肽	蔗糖	HCl
26C	600 μg/225 mg	Avicel	60:30:1	无	0.1N
26D	600 μg/225 mg	Avicel	80:40:1	无	0.1N
26E	600 μg/225 mg	Avicel	100:50:1	无	0.1N
26F	600 μg/225 mg	Avicel	60:30:1	5%	0.1N

[0162] 片剂制剂

[0163] 将利那洛肽颗粒与下述赋形剂(参见表12)相混合,并压制成片剂,硬度为~4kp。

[0164] 表12

[0165]

成分功能	在含有 150 μg 利那洛肽的 200 mg 片剂中的重量	在含有 300 μg 利那洛肽的 400 mg 片剂中的重量	在含有 600 μg 利那洛肽的 800 mg 片剂中的重量	在含有 1200 μg 利那洛肽的 1600 mg 片剂中的重量
利那洛肽颗粒 API	53.4 mg	106.8 mg	213.6 mg	427.2 mg
异麦芽酮糖醇片剂填充剂	134.1 mg	268.2 mg	536.4 mg	1072.8 mg
交聚维酮崩解剂	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
硬脂酸镁润滑剂	1.5 mg	3 mg	6 mg	12 mg
滑石粉助流剂	1 mg	2 mg	4 mg	8 mg
干燥物质的总量	200 mg	400 mg	800 mg	1600 mg

[0166] 基于上面的配方,也将异麦芽酮糖醇、淀粉 1500 或磷酸二钙用作片剂填充剂(参见表 13)。

[0167] 表 13

[0168]

造粒	填充剂	CaCl ₂ :亮氨酸:利那洛肽	片剂填充剂
流化床	异麦芽酮糖醇	60:30:1	异麦芽酮糖醇
			淀粉 1500
			磷酸二钙
流化床	Avicel	60:30:1	淀粉 1500
湿法制粒	Avicel	100:50:1	淀粉 1500
湿法制粒	Avicel	60:30:1 + 5% 蔗糖	淀粉 1500

[0169] 在 40℃和 75%相对湿度储存 2 周后,在表 13 中所述的所有片剂表现出大于 90% 的利那洛肽试验值。

[0170] 实施例 27-53: 利那洛肽制剂的制备

[0171] 基本上如制剂方案 A 和实施例 1-15 所述,生产实施例 27-53 的利那洛肽制剂。利那洛肽包衣溶液含有 0.7% 粘合剂 (w/v), 并如实施例 1-15 所述,将包衣溶液喷雾到 Celphere CP-305 珠子上。表 14 提供了阳离子的类型、胺和 / 或其它赋形剂的类型以及它们相对于利那洛肽的摩尔比、以及使用的粘合剂的类型,而表 15 提供了包被珠子的条件:

[0172] 表 14

[0173]

实施例	阳离子	胺	摩尔比	粘合剂	添加剂
27	CaCl ₂ •2H ₂ O	--	20:0:1	羟丙甲纤维素	--
28	MnCl ₂ •4H ₂ O	--	20:0:1	羟丙甲纤维素	--
29	KCl	--	20:0:1	羟丙甲纤维素	--
30	AlCl ₃ •6H ₂ O	--	20:0:1	羟丙甲纤维素	--
31	CaCl ₂ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
32	藻酸钙	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
33	CaHPO ₄	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
34	硬脂酸钙	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
35	CaSO ₄ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
36	Zn(OAc) ₂	亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
37	CaCl ₂ •2H ₂ O	异亮氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
38	CaCl ₂ •2H ₂ O	缬氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
39	CaCl ₂ •2H ₂ O	蛋氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
40	CaCl ₂ •2H ₂ O	苯丙氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--
41	--	组氨酸	0:20:1	羟丙甲纤维素	--
42	--	色氨酸	0:20:1	羟丙甲纤维素	--
43	CaCl ₂ •2H ₂ O	--	0:20:1:20 (Vit. E)	羟丙甲纤维素	维生素 E
44	--	1-氨基环己烷 羧酸	0:20:1	羟丙甲纤维素	--
45	--	环己胺	0:20:1	羟丙甲纤维素	--

[0174]

实施例	阳离子	胺	摩尔比	粘合剂	添加剂
46	--	2-甲基丁基胺	0:20:1	羟丙甲纤维素	--
47	--	聚氨基葡萄糖	0:20:1	羟丙甲纤维素	--
48	CaCl ₂ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	聚乙烯吡咯烷酮	--
49	CaCl ₂ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	甲基纤维素 (Methocel A15)	--
50	CaCl ₂ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	羟丙基纤维素	--
51	NaCl	--	20:0:1	羟丙甲纤维素	--
52	CaCl ₂ •2H ₂ O	亮氨酸	60:30:1	明胶	--
53	CaCl ₂ •2H ₂ O	甘氨酸	60:30:1	羟丙甲纤维素	--

[0175] * “阳离子”表示在该实施例中使用的盐含有的阳离子，“胺”表示空间阻碍的伯胺，“摩尔比”表示阳离子：胺：利那洛肽：添加剂（如果使用）的摩尔比。

[0176] 表 15

[0177]

实 施 例	产物喷雾温 度(°C)	入口温度 (°C)	喷雾速率 (g/min)	雾化压力 (psig)	空气流
27	25.1-35.1	37.0-50.1	0.44-0.62	20	低
28	24.1-35.8	37.3-50.9	0.30-0.61	18-20	低
29	28.1-34.7	37.6-47.8	0.50-0.63	18	低
30	29.8-35.0	33.9-50.2	0.32-0.47	20	低
31	25.5-35.1	34.6-50.4	0.40-0.61	20	低
33	30.4-35.2	38.7-51.0	0.48-0.52	20	低
35	29.9-34.9	37.8-50.4	0.37-0.76	20	低
36	29.9-35.4	38.0-50.1	0.38-0.50	21	低
37	27.3-34.9	36.2-50.1	0.45-0.54	20	低
38	27.6-36.2	36.9-47.3	0.43-0.66	20	低
39	30.1-35.8	40.6-47.1	0.30-0.48	20	低
40	31.7-37.5	41.3-51.0	0.40-0.67	18	低
41	29.4-36.2	41.7-49.5	0.48-0.53	20	低
42	31.0-38.6	42.4-51.2	0.52-0.64	20	低

[0178]

实 施 例	产物喷雾温 度(°C)	入口温度 (°C)	喷雾速率 (g/min)	雾化压力 (psig)	空气流
44	31.0-37.6	39.5-48.8	0.40-0.46	18	低
45	28.7-36.5	37.1-49.2	0.49-0.61	18	低
46	28.6-35.2	37.1-47.2	0.39-0.53	18	低
47	33.4-38.7	40.6-48.5	0.48-0.47	18-26	低
48	31.6-36.1	41.6-46.7	0.36-0.72	18	低
49	28.5-36.5	36.8-48.1	0.45-0.51	18	低
50	27.9-36.4	37.1-48.6	0.35-0.60	18	低
51	29.3-37.9	36.7-49.2	0.42-0.55	18	低
52	29.8-36.3	36.1-49.1	0.44-0.54	18	低
53	28.9-35.8	36.5-47.7	0.45-0.52	18	低

[0179] 对于实施例 32(藻酸钙)、34(硬脂酸钙)和 43(CaCl₂: 维生素 E),在喷雾到珠子上的过程中,发生加工问题。因而,将包衣溶液与 Celphere 珠子一起混合,并在托盘上干燥珠子。

[0180] 实施例 54: 利那洛肽制剂稳定性试验

[0181] 对于实施例 27-53 的制剂,给明胶胶囊填充大约 225mg 活性珠子 (600 μg 利那洛肽 / 胶囊)。将 5 个填充的胶囊放入塑料瓶中。所述瓶子含有 1g 干燥剂,并抽气密封。将瓶子在 40°C /75% RH 储存 3 个月或 6 个月。

[0182] 基本上如实施例 21 所述或通过等效方法,测量利那洛肽含量 (μg/mg) 和色谱纯度百分比 (% CP)。结果提供在表 16A(3 个月稳定性)或表 16B(6 个月稳定性)中。

[0183] 表 16A

[0184]

实施例	试验[w/w] 最初的%*	% CP	% CP [最初的%]
27	96.30	93.98 %	98.07
28	96.82	93.59 %	96.07
29	101.56	92.71 %	95.40
30	109.06	93.07 %	95.76
31	103.59	95.98 %	99.12
32	66.53	82.66 %	85.27
33	96.81	91.94 %	93.55
34	30.75	55.47 %	56.88
35	101.37	93.07 %	95.02
36	105.27	91.49 %	93.45
37	109.22	95.73 %	97.99
38	99.24	95.79 %	97.59
39	95.22	95.76 %	97.82
40	102.98	95.68 %	97.60
41	110.92	94.03 %	96.30
42	120.05	88.57 %	91.65
43	58.51	70.99 %	74.06
44	98.83	93.84 %	96.88
45	91.72	90.07 %	93.71
46	90.17	89.45 %	91.67
47	105.70	88.59 %	91.31
48	106.92	95.11 %	97.62
49	96.48	94.62 %	96.60
50	112.30	95.86 %	98.98
51	102.92	91.80 %	99.79
52	108.12	83.10 %	86.80
53	104.22	95.25 %	97.95

[0185] * 试验 [w/w, 最初的%] 的值的差异性反映了在小规模生产的这些胶囊批次对含量均匀度的不完美控制。

[0186] 据信,对于实施例 32、34 和 43(参见上面)而言,在加工过程中遇到的困难和得到的改进的加工操作可以解释在这些样品中观察到的更低的稳定性。

[0187] 表 16B

[0188]

实 施 例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
27	91.58	89.68 (93.58)	0.09	0.60	1.59
28	93.36	88.44 (90.78)	0.24	0.41	1.55
29	93.73	87.79 (90.34)	0.18	0.53	1.82
30	108.63	93.93 (96.65)	0.39	1.11	0.44
31	94.53	86.83 (89.67)	-	0.41	0.98
32	69.28	73.15 (75.46)	0.97	1.93	1.69
33	88.91	85.96 (87.46)	0.97	3.86	0.17
34	77.37	70.42 (72.21)	0.67	0.99	1.78
35	95.34	88.85 (90.71)	0.39	1.80	0.33
36	102.83	87.27 (89.14)	3.31	1.86	0.21
37	99.33	87.23 (89.29)	-	0.59	0.25

[0189]

实 例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
38	93.97	86.27 (87.89)	-	0.42	0.45
39	87.78	85.23 (87.07)	-	0.40	0.31
40	94.36	86.28 (88.01)	-	0.46	0.41
41	104.28	90.04 (92.22)	0.33	1.61	0.52
42	117.92	76.85 (79.52)	0.14	1.21	0.10
43	54.21	59.54 (62.12)	5.92	4.44	1.83
44	92.56	90.24 (93.17)	0.16	1.47	0.54
45	76.23	79.57 (82.78)	0.17	0.87	1.22
46	73.07	78.92 (80.88)	0.51	0.66	0.65
47	97.65	82.73 (85.27)	0.92	0.60	2.68
48	93.94	85.24 (87.49)	0.05	0.69	0.20
49	51.65	63.46 (64.79)	0.96	0.58	2.24
50	104.75	92.61 (95.62)	-	0.38	0.48
51	94.15	88.19 (92.01)	-	0.58	1.35

[0190]

实 施 例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
52	100.06	72.81 (75.62)	0.06	0.49	0.41
53	95.74	89.80 (92.35)	0.06	0.36	1.40

[0191] 对于实施例 27-53, 在 6 个月时间点的色谱纯度值显得非典型的低, 特别是相对于这些样品的 3 个月时间点。通过与作为内部参比实验的实施例 27 和实施例 31 进行对比, 可以建立稳定或失稳效应的相对趋势, 所述内部参比实验的色谱纯度值比在已经进行的其它研究中一致地观察到的低大约 6-8% (参见, 例如, 实施例 2 和 9)。在表 16A 中提供的相同制剂的 3 个月数据显示出更典型的色谱纯度值。因而, 在 6 个月的低色谱纯度值可能是由于对于这些具体贮存条件而言在 6 个月时的不足的干燥能力。该假设得到观察到的杂质峰的支持, 所述杂质峰是暴露于水分的指示指标。

[0192] 实施例 55: 在 25°C /60% RH 下 24 个月的利那洛肽制剂稳定性试验

[0193] 对于实施例 8-15 和 17 的制剂, 给明胶胶囊填充大约 225mg 活性珠子。将 5 个填充的胶囊放入塑料瓶中。所述瓶子含有 1g 干燥剂, 并抽气密封。将瓶子在 25°C /60% RH 下储存 24 个月。

[0194] 基本上如实施例 21 所述或通过等效方法, 测量利那洛肽含量和纯度以及利那洛肽 - 相关物质的量。结果提供在表 17 中。

[0195] 表 17

[0196]

实 施 例	试验[w/w] 最初的%	通过 HPLC 测得的面积%			
		利那洛肽 (最初的%)	氧化	水解	甲醛亚胺
8	94.36	94.58 (101.7)	0.21	1.26	0.53
9	94.08	95.09 (97.86)	0.14	0.36	0.93
10	80.80	87.82 (90.84)	0.38	0.26	3.77
10a ¹⁾	89.29	91.55 (94.95)	0.50	0.39	1.60
10b ²⁾	88.41	91.19 (95.02)	0.44	0.34	1.61
10c ³⁾	72.35	72.36 (75.76)	0.30	0.26	19.13
11	87.50	90.25 (92.82)	1.03	0.42	1.94
12	62.82	66.77 (68.62)	2.20	1.24	2.11
13	90.59	93.79 (95.93)	1.21	0.65	0.77
14	91.41	94.88 (97.09)	0.18	0.47	0.65
15	90.91	90.31 (96.18)	0.17	0.56	1.64
17	91.45	92.92 (96.81)	0.71	0.56	0.73

[0197] ¹⁾关于含有额外的 Aquacoat 保护性包衣 (Aquacoat 乙基纤维素水分散体, 15% w/w, FMC Biopolymer, ECD-30) 的实施例 10。

[0198] ²⁾关于含有额外的欧巴代保护性包衣 (欧巴代 AMB 分散体, 20% w/w, Colorcon) 的实施例 10。

[0199] ³⁾关于含有额外的 Eudragit 保护性包衣 (Eudragit E PO, Degussa, Roehm Pharma

Polymers ;SLS, 硬脂酸) 的实施例 10。

[0200] 实施例 56: 利那洛肽片剂制剂和稳定性试验

[0201] 使用表 18 所述的试剂,基本上如实施例 26 所述,通过流化床造粒制备活性利那洛肽颗粒。将利那洛肽颗粒与表 19 所述的赋形剂相混合,并压制成片剂,硬度为~ 4kp。

[0202] 将 35 片包装进装有 5g 干燥剂的 60cc 瓶子,并在 40°C /75% RH 下储存至多达 3 个月,或在 30°C /65% RH 下储存至多达 3 个月。

[0203] 基本上如实施例 21 所述或通过等效方法,测量利那洛肽含量和纯度以及利那洛肽-相关物质的量。结果提供在表 20 中。

[0204] 表 18

[0205]

成分	功能	颗粒, 150 μg 利那洛肽 /53.7mg 颗粒
利那洛肽	API	0.15mg
甘露醇, USP	颗粒填充剂	50mg
亮氨酸, USP	稳定剂	0.64mg
CaCl ₂ · 2H ₂ O, USP	稳定剂	0.72mg
PVPK30, USP	粘合剂	2.2mg
HCl 溶液 (pH2.5)	—	—

[0206] 表 19

[0207]

成分	功能	片剂(200 mg 总重量)
利那洛肽颗粒	活性	53.4
异麦芽酮糖醇, USP	片剂填充剂	134.1
交联羧甲基纤维素钠, USP	崩解剂	10
硬脂酸镁, USP	润滑剂	1.5
Talc, USP	助流剂	1.0

[0208] 表 20

[0209]

条件	时间	试验的变化%	总降解
40°C /75% RH	最初	100	2.27

40°C /75% RH	1 个月	96.2	2.09
40°C /75% RH	2 个月	102	2.15
40°C /75% RH	3 个月	99.5	1.52
30°C /65% RH	3 个月	100.1	1.19

[0210] 实施例 57: 利那洛肽胶囊制剂

[0211] 基本上如实施例 16 所述, 生产实施例 57 的利那洛肽制剂。表 21 提供了完整利那洛肽珠子药物包衣溶液的包衣溶液成分和它们的理论重量 (mg/g) 和 (kg/批)。表 22 提供了用于制备利那洛肽活性珠子的成分和理论重量 (mg/g) 和 (kg/批)。基本上如实施例 20 所述, 将利那洛肽制剂包裹在硬明胶胶囊 2 号 (重量 61mg) 中。150 μ g 利那洛肽胶囊含有 56mg 利那洛肽珠子 (600 μ g 利那洛肽 /225mg 珠子), 而 300 μ g 利那洛肽胶囊含有 113mg 利那洛肽珠子 (600 μ g 利那洛肽 /225mg 珠子)。

[0212] 表 21

[0213]

成分	功能	理论重量 (mg/g)	理论重量 (kg/批)
利那洛肽	API	2.67	0.067
CaCl ₂ ·2H ₂ O, USP, EP, BP, JP	稳定剂	15.41	0.385
L-亮氨酸, USP	稳定剂	6.87	0.172
羟丙基甲基纤维素, USP (Methocel E5 Premium LV)	粘合剂	7.00	0.175
纯化水, USP	--	--	16.666
HCl (36.5-38.0), NF	--	--	0.114

[0214] 表 22

[0215]

成分	功能	理论重量 (mg/g)	理论重量 (kg/批)
利那洛肽珠子药物包衣溶液	包衣溶液	31.95	0.799
微晶纤维素球 NF (Celphere CP-305)	珠子	968.05	24.201
最后总量: 利那洛肽珠子, 600 μ g/225 mg)	活性珠子	1000	25.000

[0216] 1. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0217] 2. 根据本发明 1 的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5% 或 4%。

[0218] 3. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0219] 4. 根据本发明 3 的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5% 或 4%。

[0220] 5. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0221] 6. 根据本发明 5 的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 9%、8%、7%、6%、5% 或 4%。

[0222] 7. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0223] 8. 根据本发明 7 的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0224] 9. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0225] 10. 根据本发明 9 的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0226] 11. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,基于重量 / 重量测得的所述单位剂型中的利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0227] 12. 根据本发明 11 的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%。

[0228] 13. 根据本发明 3-4 或 9-10 中任一项的单位剂型,其中每个单位剂型含有 50 μ g 至 2mg 利那洛肽。

[0229] 14. 根据本发明 5-6 或 11-12 中任一项的密封容器,其中每个单位剂型含有 50 μ g 至 2mg 利那洛肽。

[0230] 15. 根据本发明 1 或 2 中任一项的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0231] 16. 根据本发明 3 或 4 中任一项的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0232] 17. 根据本发明 5 或 6 中任一项的密封容器,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度降低了小于 10%。

[0233] 18. 根据本发明 7 或 8 中任一项的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0234] 19. 根据本发明 9 或 10 中任一项的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0235] 20. 根据本发明 11 或 12 中任一项的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器初始 24 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的测定值降低了小于 10%。

[0236] 21. 药物组合物,其包含药学上可接受的载体、利那洛肽和一种或多种选自下述的试剂:(i) 选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^{+} 、 Na^{+} 或 Al^{3+} 的阳离子,或 (ii) 空间阻碍的伯胺,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物初始 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物初始 6

个月后,与不含所述试剂的药物组合物相比,所述试剂会改善所述组合物的至少一种性质,其中所述性质选自:通过利那洛肽含量测得的利那洛肽降解速率的降低,通过利那洛肽的色谱纯度测得的利那洛肽降解速率的降低,相对于利那洛肽的量子利那洛肽氧化产物的量的降低,相对于利那洛肽的量子利那洛肽水解产物的量的降低,或相对于利那洛肽的量子利那洛肽的利那洛肽甲醛亚胺产物的量的降低。

[0237] 22. 根据本发明 21 的药物组合物,其中所述试剂是 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 。

[0238] 23. 根据本发明 22 的药物组合物,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为:醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。

[0239] 24. 根据本发明 23 的药物组合物,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为:氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝。

[0240] 25. 根据本发明 22 的药物组合物,其中所述试剂是 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 。

[0241] 26. 根据本发明 25 的药物组合物,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 提供为:氯化镁、氯化钙或乙酸锌。

[0242] 27. 根据本发明 22 的药物组合物,其中所述试剂是 Ca^{2+} 。

[0243] 28. 根据本发明 27 的药物组合物,其中所述 Ca^{2+} 提供为:氯化钙。

[0244] 29. 根据本发明 21 的药物组合物,其中所述试剂是空间阻碍的伯胺。

[0245] 30. 根据本发明 29 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。

[0246] 31. 根据本发明 30 的药物组合物,其中所述氨基酸是天然存在的氨基酸。

[0247] 32. 根据本发明 31 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸。

[0248] 33. 根据本发明 32 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸。

[0249] 34. 根据本发明 33 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸。

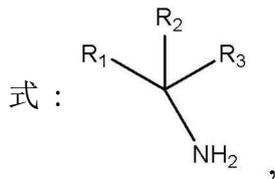
[0250] 35. 根据本发明 34 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸或蛋氨酸。

[0251] 36. 根据本发明 35 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。

[0252] 37. 根据本发明 30 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物。

[0253] 38. 根据本发明 37 的药物组合物,其中所述非天然存在的氨基酸是 1-氨基环己烷羧酸、羊毛硫氨酸 (lanthanine) 或茶氨酸。

[0254] 39. 根据本发明 29 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺具有



其中 R₁、R₂和 R₃独立地选自 :H ; -C(O)OH ; C₁-C₆烷基, 其任选地

被 -CO₂H、-CONH₂或 5-10 员芳基或杂芳基取代 ; C₁-C₆烷氧基烷基 ; 或 C₁-C₆硫代烷氧基烷基, 其中上述烷基或芳基中的任一个可以被卤素或 -NH₂单或多取代, 且条件是, R₁、R₂和 R₃中不超过 2 个是 H。

[0255] 40. 根据本发明 39 的药物组合物, 其中所述空间阻碍的伯胺是环己胺或 2-甲基丁基胺。

[0256] 41. 根据本发明 29 的药物组合物, 其中所述空间阻碍的伯胺是聚合的胺。

[0257] 42. 根据本发明 41 的药物组合物, 其中所述聚合的胺是聚氨基葡萄糖。

[0258] 43. 根据本发明 29-42 中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物另外包含 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺。

[0259] 44. 根据本发明 43 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺提供为 : 醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。

[0260] 45. 根据本发明 44 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺提供为 : 氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝。

[0261] 46. 根据本发明 29-42 中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物另外包含 Mg²⁺、Ca²⁺或 Zn²⁺。

[0262] 47. 根据本发明 46 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺或 Zn²⁺提供为 : 氯化镁、氯化钙或乙酸锌。

[0263] 48. 根据本发明 46 的药物组合物, 其中所述药物组合物另外包含 Ca²⁺。

[0264] 49. 根据本发明 48 的药物组合物, 其中所述 Ca²⁺提供为 : 氯化钙。

[0265] 50. 根据本发明 21-49 中任一项的药物组合物, 其另外包含抗氧化剂。

[0266] 51. 根据本发明 50 的药物组合物, 其中所述抗氧化剂是 BHA、维生素 E 或没食子酸丙酯。

[0267] 52. 药物组合物, 其包含药学上可接受的载体、利那洛肽、选自 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺的阳离子和空间阻碍的伯胺。

[0268] 53. 根据本发明 52 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺提供为 : 醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。

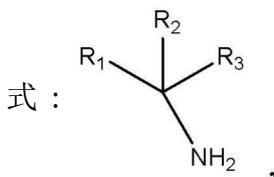
[0269] 54. 根据本发明 53 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺、Zn²⁺、Mn²⁺、K⁺、Na⁺或 Al³⁺提供为 : 氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝。

[0270] 55. 根据本发明 52 的药物组合物, 其中所述阳离子选自 Mg²⁺、Ca²⁺或 Zn²⁺。

[0271] 56. 根据本发明 55 的药物组合物, 其中所述 Mg²⁺、Ca²⁺或 Zn²⁺提供为 : 氯化镁、氯化钙或乙酸锌。

- [0272] 57. 根据本发明 55 的药物组合物,其中所述阳离子是 Ca^{2+} 。
- [0273] 58. 根据本发明 57 的药物组合物,其中所述 Ca^{2+} 提供为:氯化钙。
- [0274] 59. 根据本发明 52-56 中任一项的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。
- [0275] 60. 根据本发明 59 的药物组合物,其中所述氨基酸是天然存在的氨基酸。
- [0276] 61. 根据本发明 60 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、蛋氨酸或缬氨酸。
- [0277] 62. 根据本发明 61 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸。
- [0278] 63. 根据本发明 62 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸。
- [0279] 64. 本发明 63 的药物组合物,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。
- [0280] 65. 根据本发明 52 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物。
- [0281] 66. 根据本发明 65 的药物组合物,其中所述非天然存在的氨基酸是 1-氨基环己烷羧酸、羊毛硫氨酸 (lanthanine) 或茶氨酸。

- [0282] 67. 根据本发明 52 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺具有



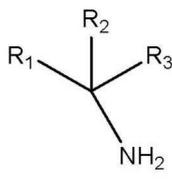
其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自: H ; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; C_1 - C_6 烷基, 其任选地

被 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 或 5-10 员芳基或杂芳基取代; C_1 - C_6 烷氧基烷基; 或 C_1 - C_6 硫代烷氧基烷基, 其中上述烷基或芳基中的任一个可以被卤素或 $-\text{NH}_2$ 单或多取代, 且条件是, R_1 、 R_2 和 R_3 中不超过 2 个是 H 。

- [0283] 68. 根据本发明 67 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是环己胺或 2-甲基丁基胺。
- [0284] 69. 根据本发明 52 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是聚合的胺。
- [0285] 70. 根据本发明 69 的药物组合物,其中所述空间阻碍的伯胺是聚氨基葡糖。
- [0286] 71. 根据本发明 52-70 中任一项的药物组合物,其另外包含药学上可接受的助流剂、润滑剂或作为助流剂和润滑剂二者的添加剂。
- [0287] 72. 根据本发明 52-71 中任一项的药物组合物,其另外包含抗氧化剂。
- [0288] 73. 根据本发明 72 的药物组合物,其中所述抗氧化剂是 BHA、维生素 E 或没食子酸丙酯。
- [0289] 74. 根据本发明 52-73 中任一项的药物组合物,其另外包含药学上可接受的粘合剂。
- [0290] 75. 根据本发明 74 的药物组合物,其中所述药学上可接受的粘合剂选自:聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、淀粉、麦芽糊精或纤维素醚。
- [0291] 76. 本发明 75 的药物组合物,其中所述药学上可接受的粘合剂是纤维素醚。

- [0292] 77. 本发明 76 的药物组合物,其中所述纤维素醚选自:甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。
- [0293] 78. 本发明 52-77 中任一项的药物组合物,其另外包含药学上可接受的填充剂。
- [0294] 79. 根据本发明 78 的药物组合物,其中所述药学上可接受的填充剂是纤维素、异麦芽酮糖醇、甘露醇或磷酸氢钙。
- [0295] 80. 本发明 79 的药物组合物,其中所述纤维素选自微细纤维素和微晶纤维素。
- [0296] 81. 本发明 78-80 中任一项的药物组合物,其中所述药学上可接受的填充剂包含具有 150 μm 至 1000 μm 的平均直径的颗粒。
- [0297] 82. 本发明 52-81 中任一项的药物组合物,其中药物组合物包含填充剂,且利那洛肽与药学上可接受的填充剂的重量比是 1:25 至 1:2,500。
- [0298] 83. 根据本发明 82 的药物组合物,其中所述利那洛肽与药学上可接受的填充剂的重量比是 1:100 至 1:2000。
- [0299] 84. 根据本发明 83 的药物组合物,其中所述利那洛肽与药学上可接受的填充剂的重量比是 1:100 至 1:1000。
- [0300] 85. 本发明 52-84 中任一项的药物组合物,其中所述空间阻碍的胺是亮氨酸,且亮氨酸与利那洛肽的摩尔比是至少 10:1。
- [0301] 86. 本发明 85 的药物组合物,其中亮氨酸与利那洛肽的摩尔比是至少 20:1。
- [0302] 87. 本发明 86 的药物组合物,其中亮氨酸与利那洛肽的摩尔比是至少 30:1。
- [0303] 88. 本发明 52-87 中任一项的药物组合物,其中所述阳离子是 Ca^{2+} ,且 Ca^{2+} 与亮氨酸的摩尔比是至少 1:1。
- [0304] 89. 本发明 88 的药物组合物,其中 Ca^{2+} 与亮氨酸的摩尔比是至少 1.5:1。
- [0305] 90. 本发明 89 的药物组合物,其中 Ca^{2+} 与亮氨酸的摩尔比是至少 2:1。
- [0306] 91. 根据本发明 52-84 中任一项的药物组合物,其中阳离子:空间阻碍的伯胺:利那洛肽的摩尔比是 40-100:20-50:1。
- [0307] 92. 根据本发明 91 的药物组合物,其中所述阳离子是 Ca^{2+} ,且所述空间阻碍的伯胺是亮氨酸。
- [0308] 93. 根据本发明 92 的药物组合物,其中 Ca^{2+} :亮氨酸:利那洛肽的摩尔比是 100:30:1、80:40:1、80:30:1、80:20:1、60:30:1、60:20:1、50:30:1、50:20:1、40:20:1、20:20:1、10:10:1、10:5:1、5:10:1 或 5:5:1。
- [0309] 94. 根据本发明 93 的药物组合物,其中 Ca^{2+} :亮氨酸:利那洛肽的摩尔比是 60:30:1。
- [0310] 95. 根据本发明 92-94 中任一项的药物组合物,其中 Ca^{2+} 提供为 CaCl_2 。
- [0311] 96. 单位剂型,其包含根据本发明 92-95 中任一项的药物组合物。
- [0312] 97. 根据本发明 96 的单位剂型,其中每个单位剂型包含 50 μg 至 1mg 利那洛肽。
- [0313] 98. 根据本发明 97 的单位剂型,其中每个单位剂型是胶囊剂或片剂,且其中所述单位剂型包含 67.5 μg 、100 μg 、133 μg 、150 μg 、200 μg 、266 μg 、300 μg 、400 μg 、500 μg 或 600 μg 利那洛肽。
- [0314] 99. 制备包含利那洛肽或其盐的药物组合物的方法,所述方法包括:
- [0315] (a) 提供水性溶液,所述水性溶液包含:

- [0316] (i) 利那洛肽或其药学上可接受的盐；
- [0317] (ii) 一种或多种选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子或空间阻碍的伯胺；和，
- [0318] (iii) 任选地，药学上可接受的粘合剂；以及
- [0319] (b) 将所述水性溶液应用于药学上可接受的填充剂，以得到利那洛肽 - 包被的填充剂。
- [0320] 100. 本发明 99 的方法，其中所述水性溶液包含空间阻碍的伯胺。
- [0321] 101. 本发明 99 的方法，其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为：醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。
- [0322] 102. 本发明 101 的方法，其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为：氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝。
- [0323] 103. 本发明 99 的方法，其中所述阳离子选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 。
- [0324] 104. 本发明 103 的方法，其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 提供为：氯化镁、氯化钙或乙酸锌。
- [0325] 105. 本发明 103 的方法，其中所述阳离子是 Ca^{2+} 。
- [0326] 106. 本发明 105 的方法，其中所述 Ca^{2+} 提供为：氯化钙。
- [0327] 107. 本发明 99 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。
- [0328] 108. 本发明 107 的方法，其中所述氨基酸是天然存在的氨基酸。
- [0329] 109. 本发明 108 的方法，其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、蛋氨酸或缬氨酸。
- [0330] 110. 本发明 109 的方法，其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸。
- [0331] 111. 本发明 110 的方法，其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸。
- [0332] 112. 本发明 111 的方法，其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。
- [0333] 113. 本发明 99 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物。
- [0334] 114. 本发明 113 的方法，其中所述非天然存在的氨基酸是 1-氨基环己烷羧酸、羊毛硫氨酸或茶氨酸。
- [0335] 115. 本发明 99 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺具有式：



- [0336] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自： H ； $-C(O)OH$ ； C_1-C_6 烷基，其任选地被 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 或 5-10 员芳基或杂芳基取代； C_1-C_6 烷氧基烷基；或 C_1-C_6 硫代烷氧基烷基，其中上述烷基或芳基中的任一个可以被卤素或 $-NH_2$ 单或多取代，且条件是， R_1 、 R_2 和 R_3 中

不超过 2 个是 H。

[0337] 116. 本发明 115 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺是环己胺或 2-甲基丁基胺。

[0338] 117. 本发明 99 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺是聚合的胺。

[0339] 118. 本发明 117 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺是聚氨基葡萄糖。

[0340] 119. 根据本发明 99-118 的方法,其中所述水性溶液另外包含抗氧化剂。

[0341] 120. 本发明 119 的方法,其中所述抗氧化剂是 BHA、BHT、维生素 E、没食子酸丙酯、抗坏血酸和其盐或酯、生育酚和其酯、 α -硫辛酸或 β -胡萝卜素。

[0342] 121. 本发明 99 的方法,其中所述水性溶液包含所述选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子和所述空间阻碍的伯胺二者。

[0343] 122. 本发明 121 的方法,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为:醋酸镁、氯化镁、磷酸镁、硫酸镁、醋酸钙、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锌、磷酸锌、硫酸锌、醋酸锰、氯化锰、磷酸锰、硫酸锰、乙酸钾、氯化钾、磷酸钾、硫酸钾、乙酸钠、氯化钠、磷酸钠、硫酸钠、醋酸铝、氯化铝、磷酸铝或硫酸铝。

[0344] 123. 本发明 122 的方法,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 提供为:氯化镁、氯化钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸锌、氯化锰、氯化钾、氯化钠或氯化铝。

[0345] 124. 本发明 121 的方法,其中所述阳离子选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 。

[0346] 125. 本发明 124 的方法,其中所述 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Zn^{2+} 提供为:氯化镁、氯化钙或乙酸锌。

[0347] 126. 本发明 124 的方法,其中所述阳离子是 Ca^{2+} 。

[0348] 127. 本发明 126 的方法,其中所述 Ca^{2+} 提供为:氯化钙。

[0349] 128. 本发明 121 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺是氨基酸。

[0350] 129. 本发明 128 的方法,其中所述氨基酸是天然存在的氨基酸。

[0351] 130. 本发明 129 的方法,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、酪氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、色氨酸、蛋氨酸或缬氨酸。

[0352] 131. 本发明 130 的方法,其中所述天然存在的氨基酸是组氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、色氨酸或缬氨酸。

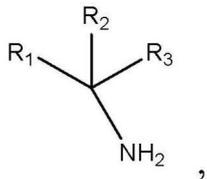
[0353] 132. 本发明 131 的方法,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸或蛋氨酸。

[0354] 133. 本发明 132 的方法,其中所述天然存在的氨基酸是亮氨酸。

[0355] 134. 本发明 121 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺是非天然存在的氨基酸或氨基酸衍生物。

[0356] 135. 本发明 134 的方法,其中所述非天然存在的氨基酸是 1-氨基环己烷羧酸、羊毛硫氨酸或茶氨酸。

[0357] 136. 本发明 121 的方法,其中所述空间阻碍的伯胺具有式:

[0358]  其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自 :H ; $-C(O)OH$; C_1-C_6 烷基,其任选地

被 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 或 5-10 员芳基或杂芳基取代； C_1-C_6 烷氧基烷基；或 C_1-C_6 硫代烷氧基烷基，其中上述烷基或芳基中的任一个可以被卤素或 $-NH_2$ 单或多取代，且条件是， R_1 、 R_2 和 R_3 中不超过 2 个是 H。

- [0359] 137. 本发明 136 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是环己胺或 2-甲基丁基胺。
- [0360] 138. 本发明 121 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是聚合的胺。
- [0361] 139. 本发明 138 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是聚氨基葡萄糖。
- [0362] 140. 根据本发明 121-140 的方法，其中所述水性溶液另外包含抗氧化剂。
- [0363] 141. 本发明 140 的方法，其中所述抗氧化剂是 BHA、BHT、维生素 E、没食子酸丙酯、抗坏血酸和其盐或酯、生育酚和其酯、 α -硫辛酸或 β -胡萝卜素。
- [0364] 142. 本发明 141 的方法，其中所述抗氧化剂是 BHA。
- [0365] 143. 本发明 99-142 中任一项的方法，其中存在粘合剂，且所述粘合剂选自聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮）、淀粉、麦芽糊精或纤维素醚。
- [0366] 144. 本发明 143 的方法，其中所述药学上可接受的粘合剂是纤维素醚。
- [0367] 145. 本发明 144 的方法，其中所述纤维素醚选自：甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。
- [0368] 146. 本发明 99-145 中任一项的方法，其中所述填充剂选自：纤维素、异麦芽酮糖醇、甘露醇或磷酸氢钙。
- [0369] 147. 本发明 146 的方法，其中所述填充剂是微细纤维素或微晶纤维素。
- [0370] 148. 本发明 99-147 中任一项的方法，其中所述水性溶液通过喷雾应用于所述填充剂。
- [0371] 149. 本发明 99-147 中任一项的方法，其中所述水性溶液通过混合应用于所述填充剂。
- [0372] 150. 本发明 99-149 中任一项的方法，其中所述利那洛肽与药学上可接受的填充剂的重量比是 1:100 至 1:2500。
- [0373] 151. 根据本发明 150 的方法，其中所述利那洛肽与药学上可接受的填充剂的重量比是 1:100 至 1:1000。
- [0374] 152. 根据本发明 121-151 中任一项的方法，其中阳离子：空间阻碍的伯胺：利那洛肽的摩尔比是 40-100:20-30:1。
- [0375] 153. 根据本发明 152 的方法，其中所述阳离子是 Ca^{2+} 。
- [0376] 154. 根据本发明 152 的方法，其中所述空间阻碍的伯胺是亮氨酸。
- [0377] 155. 根据本发明 152 的方法，其中所述阳离子是 Ca^{2+} ，且所述空间阻碍的伯胺是亮氨酸，且 Ca^{2+} ：亮氨酸：利那洛肽的摩尔比是 100:30:1、80:40:1、80:30:1、80:20:1、60:30:1、60:20:1、50:30:1、50:20:1、40:20:1、20:20:1、10:10:1、10:5:1 或 5:5:1。
- [0378] 156. 根据本发明 155 的方法，其中 Ca^{2+} ：亮氨酸：利那洛肽的摩尔比是 60:30:1。
- [0379] 157. 根据本发明 152-156 中任一项的方法，其中所述药学上可接受的填充剂选自：纤维素、异麦芽酮糖醇、甘露醇或磷酸氢钙。
- [0380] 158. 根据本发明 157 的方法，其中所述药学上可接受的填充剂是微细纤维素或微晶纤维素。
- [0381] 159. 根据本发明 152-158 中任一项的方法，其中所述药学上可接受的粘合剂是聚

乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮）、淀粉、麦芽糊精或纤维素醚。

[0382] 160. 本发明 159 的方法，其中所述药学上可接受的粘合剂是纤维素醚。

[0383] 161. 根据本发明 160 的方法，其中所述药学上可接受的粘合剂是甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0384] 162. 根据本发明 99-161 中任一项的方法，其中所述方法另外包含 (c) 将包衣应用于所述利那洛肽 - 包被的填充剂上。

[0385] 163. 根据本发明 162 的方法，其中所述包衣选自 Aquacoat、Eudragit 或 Opadry。

[0386] 164. 根据本发明 99-163 中任一项的方法，其中将所述利那洛肽 - 包被的填充剂与一种或多种药学上可接受的添加剂相混合。

[0387] 165. 根据本发明 99-164 中任一项的方法，其另外包括，分别以片剂或胶囊形式将所述利那洛肽 - 包被的填充剂制片或封装。

[0388] 166. 根据本发明 165 的方法，其中将所述利那洛肽 - 包被的填充剂封装在胶囊中。

[0389] 167. 根据本发明 166 的方法，其中所述胶囊是明胶胶囊。

[0390] 168. 根据本发明 165-167 中任一项的方法，其中每个胶囊剂或片剂含有 50 μ g 至 1mg 利那洛肽。

[0391] 169. 根据本发明 168 的方法，其中每个胶囊剂或片剂含有 50 μ g、67.5 μ g、100 μ g、133 μ g、150 μ g、200 μ g、266 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g 或 600 μ g 利那洛肽。

[0392] 170. 根据本发明 169 的方法，其中每个胶囊剂或片剂含有 67.5 μ g、133 μ g、150 μ g、266 μ g 或 300 μ g 利那洛肽。

[0393] 171. 治疗遭受肠能动性受损、肠易激综合征、便秘、与便秘有关的疼痛、消化不良、胃肌轻瘫、慢性假性肠梗塞、克罗恩病、溃疡性结肠炎或炎性肠病的患者的方法，所述方法包括，给所述患者施用有效量的根据本发明 1-98 中任一项的药物组合物。

[0394] 172. 根据本发明 171 的方法，其中所述肠易激综合征是便秘 - 突出的肠易激综合征或交替肠易激综合征。

[0395] 173. 根据本发明 172 的方法，其中所述肠易激综合征是便秘 - 突出的肠易激综合征。

[0396] 174. 根据本发明 171 的方法，其中所述便秘是慢性便秘、原发性便秘、手术后肠梗阻或由阿片剂使用造成的便秘。

[0397] 175. 根据本发明 174 的方法，其中所述便秘是慢性便秘。

[0398] 176. 根据本发明 171-175 中任一项的方法，其中所述药物组合物含有 50 μ g 至 1mg 利那洛肽。

[0399] 177. 根据本发明 176 的方法，其中所述药物组合物含有 50 μ g、67.5 μ g、100 μ g、133 μ g、150 μ g、200 μ g、266 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g 或 600 μ g 利那洛肽。

[0400] 178. 根据本发明 177 的方法，其中所述药物组合物含有 67.5 μ g、133 μ g、150 μ g、266 μ g 或 300 μ g 利那洛肽。

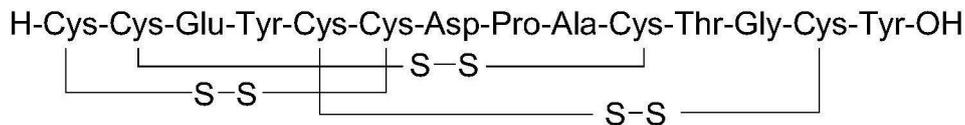
[0401] 179. 根据本发明 171-178 中任一项的方法，其中所述药物组合物每天施用 1 次、每天 2 次、每天 3 次或每天 4 次。

[0402] 180. 根据本发明 179 的方法，其中所述药物组合物每天施用 1 次或每天 2 次。

- [0403] 181. 根据本发明 180 的方法,其中所述药物组合物每天施用 1 次。
- [0404] 182. 根据本发明 181 的方法,其中所述药物组合物每天施用 1 次,作为 1 或 2 个片剂或胶囊。
- [0405] 183. 根据本发明 182 的方法,其中所述药物组合物作为单个片剂或胶囊施用。
- [0406] 184. 组合物,其至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50% (按重量计算) 是利那洛肽的水解产物。
- [0407] 185. 本发明 184 的组合物,其中所述组合物至少 60%、至少 70%或至少 80% (按重量计算) 是利那洛肽的水解产物。
- [0408] 186. 本发明 185 的组合物,其中所述组合物至少 90%、至少 95%或至少 98% (按重量计算) 是利那洛肽的水解产物。
- [0409] 187. 组合物,其至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50% (按重量计算) 是利那洛肽的氧化产物。
- [0410] 188. 本发明 187 的组合物,其中所述组合物至少 60%、至少 70%或至少 80% (按重量计算) 是利那洛肽的氧化产物。
- [0411] 189. 本发明 188 的组合物,其中所述组合物至少 90%、至少 95%或至少 98% (按重量计算) 是利那洛肽的氧化产物。
- [0412] 190. 组合物,其至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50% (按重量计算) 是利那洛肽的甲醛亚胺产物。
- [0413] 191. 本发明 190 的组合物,其中所述组合物至少 60%、至少 70%或至少 80% (按重量计算) 是利那洛肽的甲醛亚胺产物。
- [0414] 192. 本发明 191 的组合物,其中所述组合物至少 90%、至少 95%或至少 98% (按重量计算) 是利那洛肽的甲醛亚胺产物。
- [0415] 193. 评估包含利那洛肽的药物制剂的纯度的方法,所述方法包括:
- [0416] (a) 提供所述包含利那洛肽的药物制剂的样品;
- [0417] (b) 测量所述样品中选自下述一组的至少一种降解产物的量:利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物和利那洛肽的甲醛亚胺产物;和
- [0418] (c) 将所述测得的利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物和 / 或利那洛肽的甲醛亚胺产物的量,与利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物或甲醛亚胺产物的参比标准量进行对比,以评估所述药物制剂的纯度。
- [0419] 194. 鉴别包含利那洛肽的样品中的杂质的方法,所述方法包括:
- [0420] (a) 提供包含参比标志物和利那洛肽的参比样品;
- [0421] (b) 对所述参比样品进行 HPLC,以测定所述参比标志物相对于利那洛肽的相对保留时间;
- [0422] (c) 对所述包含利那洛肽的样品进行 HPLC,以测定所述杂质相对于利那洛肽的相对保留时间;
- [0423] (d) 对比在步骤 (b) 和 (c) 中测得的相对保留时间;其中,如果所述相对保留时间基本上是相同的,将所述杂质鉴别为与参比标志物相同;
- [0424] 其中所述参比标志物选自下面一组:利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物或利那洛肽的甲醛亚胺产物。

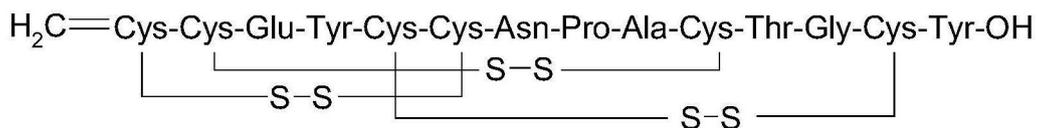
- [0425] 195. 测定利那洛肽样品中的杂质的量的方法,所述方法包括:
- [0426] (a) 将已知量的参比样品加入所述利那洛肽样品中;
- [0427] (b) 对所述利那洛肽样品进行 HPLC;
- [0428] (c) 鉴别和测量与所述杂质有关的 HPLC 峰的面积;
- [0429] (d) 鉴别和测量与所述参比标准有关的 HPLC 峰的面积;
- [0430] (e) 基于步骤 (c) 和 (d) 的结果,计算所述利那洛肽样品中杂质的量;
- [0431] 其中所述参比样品选自下面一组:利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物或利那洛肽的甲醛亚胺产物。
- [0432] 196. 测定利那洛肽样品中的杂质的量的方法,所述方法包括:
- [0433] (a) 提供含有未知浓度的所述杂质的利那洛肽样品;
- [0434] (b) 提供已知所述杂质浓度的样品;
- [0435] (c) 对至少一部分所述利那洛肽样品和至少一部分所述杂质样品进行 HPLC;
- [0436] (d) 测量从所述利那洛肽样品和所述杂质样品得到的杂质峰的面积;和
- [0437] (e) 基于步骤 (d) 的测量结果,计算所述利那洛肽样品中的杂质的量;
- [0438] 其中所述杂质选自下面一组:利那洛肽的氧化产物、利那洛肽的水解产物或利那洛肽的甲醛亚胺产物。
- [0439] 197. 根据本发明 1、2、15 或 21-95 中任一项的药物组合物,根据本发明 3、4、16 或 96-98 中任一项的单位剂型,或根据本发明 5、6、17 或 238 中任一项的密封容器,其中具有下述结构的水解产物

[0440]



- [0441] 相对于所述利那洛肽的重量占小于 2% 重量。
- [0442] 198. 根据本发明 197 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述水解产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。
- [0443] 199. 根据本发明 198 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述水解产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1% 重量或小于 0.05% 重量。
- [0444] 200. 根据本发明 1、2、15 或 21-95 中任一项的药物组合物,根据本发明 3、4、16 或 96-98 中任一项的单位剂型,或根据本发明 5、6、17 或 238 中任一项的密封容器,其中具有下述结构的甲醛亚胺产物

[0445]



- [0446] 相对于所述利那洛肽的重量占小于 2% 重量。
- [0447] 201. 根据本发明 200 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述甲醛亚胺产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。
- [0448] 202. 根据本发明 201 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述甲醛亚胺产

物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1%重量或小于 0.05%重量。

[0449] 203. 根据本发明 1、2、15 或 21-95 中任一项的药物组合物,根据本发明 3、4、16 或 96-98 中任一项的单位剂型,或根据本发明 5、6、17 或 238 中任一项的密封容器,其中具有 1542.8 的分子量的利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 2%重量。

[0450] 204. 根据本发明 203 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1%重量或小于 0.5%重量。

[0451] 205. 根据本发明 204 的药物组合物、单位剂型或密封容器,其中所述利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1%重量或小于 0.05%重量。

[0452] 206. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 90%。

[0453] 207. 根据本发明 206 的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%或 96%。

[0454] 208. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 90%。

[0455] 209. 根据本发明 208 的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%或 96%。

[0456] 210. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60%相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75%相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 90%。

[0457] 211. 根据本发明 210 的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60%相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75%相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%或 96%。

[0458] 212. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,基于重量/重量测得的利那洛肽的测定值大于或等于 90%。

[0459] 213. 根据本发明 212 的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60%相对湿度储存所述药物组合物 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75%相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的测定值大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%。

[0460] 214. 包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,基于重量 / 重量测得的利那洛肽的测定值大于或等于 90%。

[0461] 215. 根据本发明 214 的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 18 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的测定值大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

[0462] 216. 密封容器,其装有包含利那洛肽和药学上可接受的赋形剂的药物组合物的多个单位剂型,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,基于重量 / 重量测得的所述单位剂型中的利那洛肽的测定值大于或等于 90%。

[0463] 217. 根据本发明 216 的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 18 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器 6 个月后,所述利那洛肽的测定值大于或等于 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%。

[0464] 218. 根据本发明 208-209 或 214-215 中任一项的单位剂型,或根据本发明 210-211 或 216-217 中任一项的密封容器,其中每个单位剂型含有 50 μ g 至 2mg 利那洛肽。

[0465] 219. 根据本发明 218 的单位剂型或密封容器,其中每个单位剂型含有 67.5 μ g、100 μ g、133 μ g、150 μ g、200 μ g、266 μ g、300 μ g、400 μ g、500 μ g 或 600 μ g 利那洛肽。

[0466] 220. 根据本发明 206 或 207 中任一项的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于 90%。

[0467] 221. 根据本发明 208 或 209 中任一项的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于 90%。

[0468] 222. 根据本发明 210 或 211 中任一项的密封容器,其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器初始 24 个月后,或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器初始 6 个月后,所述利那洛肽的色谱纯度大于 90%。

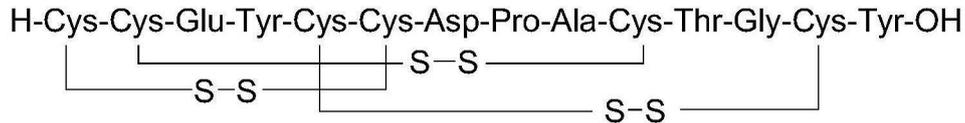
[0469] 223. 根据本发明 212 或 213 中任一项的药物组合物,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述药物组合物初始 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述药物组合物初始 6 个月后,所述利那洛肽的测定值大于 90%。

[0470] 224. 根据本发明 214 或 215 中任一项的单位剂型,其中 (a) 在装有干燥剂的密封容器中在 25°C 在 60% 相对湿度储存所述单位剂型初始 24 个月后,或 (b) 在装有干燥剂的密封容器中在 40°C 在 75% 相对湿度储存所述单位剂型初始 6 个月后,所述利那洛肽的测定值大于 90%。

[0471] 225. 根据本发明 216 或 217 中任一项的密封容器, 其中 (a) 在 25°C 在 60% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器初始 24 个月后, 或 (b) 在 40°C 在 75% 相对湿度储存装有干燥剂的所述密封容器初始 6 个月后, 所述利那洛肽的测定值大于 90%。

[0472] 226. 根据本发明 206、207 或 223 中任一项的药物组合物, 根据本发明 208、209 或 224 中任一项的单位剂型, 或根据本发明 210、211 或 225 中任一项的密封容器, 其中具有下述结构的水解产物

[0473]



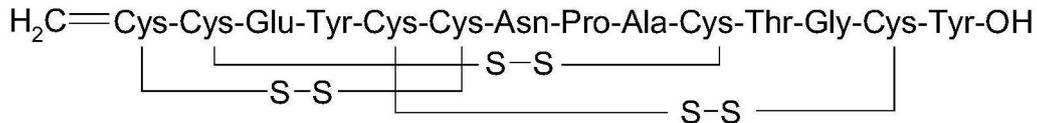
[0474] 相对于所述利那洛肽的重量占小于 2% 重量。

[0475] 227. 根据本发明 226 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述水解产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。

[0476] 228. 根据本发明 227 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述水解产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1% 重量或小于 0.05% 重量。

[0477] 229. 根据本发明 206、207 或 223 中任一项的药物组合物, 根据本发明 208、209 或 224 中任一项的单位剂型, 或根据本发明 210、211 或 225 中任一项的密封容器, 其中具有下述结构的甲醛亚胺产物

[0478]



[0479] 相对于所述利那洛肽的重量占小于 2% 重量。

[0480] 230. 根据本发明 229 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述甲醛亚胺产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。

[0481] 231. 根据本发明 230 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述甲醛亚胺产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1% 重量或小于 0.05% 重量。

[0482] 232. 根据本发明 206、207 或 223 中任一项的药物组合物, 根据本发明 208、209 或 224 中任一项的单位剂型, 或根据本发明 210、211 或 225 中任一项的密封容器, 其中具有 1542.8 的分子量的利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 2% 重量。

[0483] 233. 根据本发明 225 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 1% 重量或小于 0.5% 重量。

[0484] 234. 根据本发明 233 的药物组合物、单位剂型或密封容器, 其中所述利那洛肽氧化产物相对于所述利那洛肽的重量占小于 0.1% 重量或小于 0.05% 重量。

[0485] 235. 一种单位剂型, 其包含根据本发明 21-95 中任一项的药物组合物。

[0486] 236. 根据本发明 235 的单位剂型, 其中所述单位剂型含有 50 μg 至 1mg 利那洛肽。

[0487] 237. 根据本发明 236 的单位剂型, 其中所述单位剂型是胶囊剂或片剂, 且其中每个单位剂型含有 67.5 μg、100 μg、133 μg、150 μg、200 μg、266 μg、300 μg、400 μg、500 μg 或 600 μg 利那洛肽。

- [0488] 238. 密封容器,其包含多个根据本发明 96-98 或 235-237 中任一项的单位剂型。
- [0489] 239. 治疗有此需要的成年患者的具有便秘的肠易激综合征 (IBS-c) 的方法,所述方法包括,每天一次给所述患者施用有效量的根据本发明 1-95 中任一项的药物组合物。
- [0490] 240. 根据本发明 239 的方法,其中所述有效量是 266 μ g 利那洛肽。
- [0491] 241. 根据本发明 239 的方法,其中所述有效量是 133 μ g 利那洛肽。
- [0492] 242. 根据本发明 239-241 中任一项的方法,其中所述治疗进行至少一周的时段。
- [0493] 243. 根据本发明 242 的方法,其中所述治疗进行至少 4 周的时段。
- [0494] 244. 根据本发明 239 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:腹痛减轻、一周内完全自发排便 (CSBM) 次数增加、一周内自发排便 (SBM) 次数增加、大便稠度提高、使劲减少、腹部不适减少、胃气胀减轻或 IBS-c 症状严重性降低。
- [0495] 245. 根据本发明 244 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:腹痛减轻、腹部不适减少或胃气胀减轻。
- [0496] 246. 根据本发明 244 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:一周内完全自发排便 (CSBM) 次数增加、一周内自发排便 (SBM) 次数增加、大便稠度提高或使劲减少。
- [0497] 247. 根据本发明 239-246 中任一项的方法,其中胶囊剂或片剂包含所述药物组合物。
- [0498] 248. 治疗有此需要的成年患者的慢性便秘的方法,所述方法包括,每天一次给所述患者施用有效量的根据本发明 1-95 中任一项的药物组合物。
- [0499] 249. 根据本发明 248 的方法,其中所述有效量是 266 μ g 利那洛肽。
- [0500] 250. 根据本发明 248 的方法,其中所述有效量是 133 μ g 利那洛肽。
- [0501] 251. 根据本发明 248-250 中任一项的方法,其中所述治疗进行至少一周的时段。
- [0502] 252. 根据本发明 251 的方法,其中所述治疗进行至少 4 周的时段。
- [0503] 253. 根据本发明 248 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:一周内完全自发排便 (CSBM) 次数增加、一周内自发排便 (SBM) 次数增加、大便稠度提高、使劲减少、腹部不适减少、胃气胀减轻或便秘严重性降低。
- [0504] 254. 根据本发明 253 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:腹部不适减少、胃气胀减轻或便秘严重性降低。
- [0505] 255. 根据本发明 253 的方法,其中所述治疗改善至少一种选自下述的症状:一周内完全自发排便 (CSBM) 次数增加、一周内自发排便 (SBM) 次数增加、大便稠度提高或使劲减少。
- [0506] 256. 根据本发明 248-255 中任一项的方法,其中胶囊剂或片剂包含所述药物组合物。
- [0507] 257. 制备包含利那洛肽或其盐的药物组合物的方法,所述方法包括:
- [0508] (a) 提供溶液,所述溶液包含:
- [0509] (i) 利那洛肽或其药学上可接受的盐;
- [0510] (ii) 一种或多种选自 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 或 Al^{3+} 的阳离子或空间阻碍的伯胺;和,
- [0511] (b) 喷雾干燥所述溶液,以生成利那洛肽微粒。

- [0512] 258. 根据本发明 257 的方法,其中所述溶液是水性的。
- [0513] 259. 根据本发明 257 的方法,其中所述溶液另外包含粘合剂或填充剂。
- [0514] 260. 药物组合物,其包含:
- [0515] 利那洛肽;
- [0516] Ca^{2+} ;
- [0517] 亮氨酸;和
- [0518] 羟丙基甲基纤维素,
- [0519] 其中所述利那洛肽以 100 μg 至 600 μg 的量存在于所述药物组合物中,且 Ca^{2+} : 亮氨酸: 利那洛肽的摩尔比是 5-100:5-50:1。
- [0520] 261. 本发明 260 的药物组合物,其中所述利那洛肽以 266 μg 的量存在。
- [0521] 262. 本发明 260-261 的药物组合物,其中所述 Ca^{2+} 提供为 CaCl_2 。
- [0522] 263. 本发明 262 的药物组合物,其中所述 CaCl_2 以 1541 μg 的量存在。
- [0523] 264. 本发明 260-263 的药物组合物,其中所述亮氨酸以 687 μg 的量存在。
- [0524] 265. 本发明 260-264 的药物组合物,其中所述羟丙基甲基纤维素以 700 μg 的量存在。
- [0525] 266. 药物组合物,其包含包被的珠子,其中所述珠子被包含利那洛肽的包衣溶液包被。
- [0526] 267. 本发明 266 的药物组合物,其中所述包衣溶液包含:
- [0527] 利那洛肽;
- [0528] Ca^{2+} ;
- [0529] 亮氨酸;和
- [0530] 羟丙基甲基纤维素,
- [0531] 其中所述利那洛肽以 100 μg 至 600 μg 的量存在于所述药物组合物中,且 Ca^{2+} : 亮氨酸: 利那洛肽的摩尔比是 5-100:5-50:1。
- [0532] 268. 本发明 267 的药物组合物,其中所述利那洛肽以 266 μg 的量存在。
- [0533] 269. 本发明 267-268 的药物组合物,其中所述 Ca^{2+} 提供为 CaCl_2 。
- [0534] 270. 本发明 269 的药物组合物,其中所述 CaCl_2 以 1541 μg 的量存在。
- [0535] 271. 本发明 267-270 的药物组合物,其中所述亮氨酸以 687 μg 的量存在。
- [0536] 272. 本发明 267-271 的药物组合物,其中所述羟丙基甲基纤维素以 700 μg 的量存在。
- [0537] 273. 本发明 267-272 的药物组合物,其中所述珠子包含微晶纤维素。

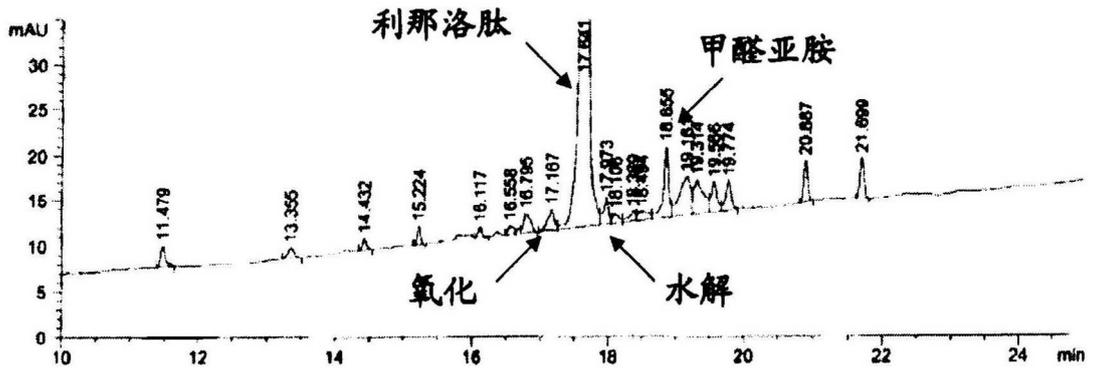


图 1

Abstract

Solid, stable formulations of linaclotide suitable for oral administration are described herein as are methods for preparing such formulations. The formulations described herein contain a polypeptide consisting of the amino acid sequence Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr (“linaclotide”) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The linaclotide formulations described herein are stable and have a sufficient shelf life for manufacturing, storing and distributing the drug.

