[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041772.8

[43] 公开日 2009 年 12 月 23 日

[11] 公开号 CN 101610758A

[22] 申请日 2007.11.9
[21] 申请号 200780041772.8
[30] 优先权
[32] 2006.11.10 [33] US [31] 60/858,157
[86] 国际申请 PCT/EP2007/062180 2007.11.9
[87] 国际公布 WO2008/055996 英 2008.5.15
[85] 进入国家阶段日期 2009.5.11
[71] 申请人 阿尔法普托斯有限公司
地址 德国汉堡
[72] 发明人 沃尔夫冈·里克特 卢茨·韦伯
[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司
代理人 杨 青 樊卫民
权利要求书 5 页 说明书 32 页 附图 6 页

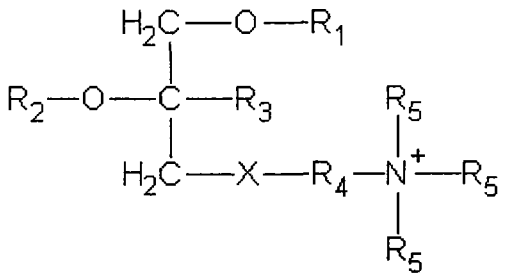
[54] 发明名称

含有三取代甘油化合物的口服剂型

[57] 摘要

本发明涉及口服施用的药物固体剂型，其中含有三取代甘油化合物或其可药用的盐。 本发明还涉及用于制备这些剂型的相应方法，以及它们作为药物在癌症和免疫疾病治疗中的应用。

1. 用于口服施用的药物固体剂型，含有式（I）的三取代甘油化合物



或其对映异构体或非对映异构体或可药用的盐，以及至少一种可药用赋形剂，其中

X 选自磷酸根和硫酸根；

R_1 选自 C_{16}- C_{20} 烷基；

R_2 选自 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 羟基烷基；

R_3 选自氢和 C_1-C_3 烷基；

R_4 选自 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基；以及

R_5 选自氢和甲基。

2. 权利要求 1 的药物固体剂型，其中 X 是磷酸根，R_1 是 $-(CH_2)_{17}-CH_3$，R_2 是 CH_3，R_3 是 H，R_4 是$-(CH_2)_2-$，R_5 是 CH_3。

3. 权利要求 1 或 2 的药物固体剂型，其中三取代甘油化合物以结晶形式存在。

4. 权利要求 1 到 3 任一项的药物固体剂型，其中三取代甘油化合物的量在 30 到 250 mg 的范围内。

5. 权利要求 4 的药物固体剂型，其中三取代甘油化合物的量在 50 到 150 mg 的范围内。

6. 权利要求 1 到 5 任一项的药物固体剂型，其中三取代甘油化合物的日剂量在 50 到 350 mg 的范围内。

7. 权利要求 1 到 6 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型选自片剂、丸剂、胶囊和颗粒。

8. 权利要求 1 到 7 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型是肠溶剂型。

9. 权利要求 1 到 8 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型在 pH ≥ 5.5 时可溶。

10. 权利要求 9 的药物固体剂型，其中所述剂型在 pH ≥ 6.8 时可溶。

11. 权利要求 9 或 10 的药物固体剂型，其中所述剂型按照美国药典 XXIX <701>，在 pH≥ 6.8 的范围内，在最终 30 分钟的接触时间内崩解。

12. 权利要求 9 到 11 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型按照美国药典 XXIX <701>，在 pH≤ 2.5 的范围内，在至少 120 分钟的接触时间内不崩解。

13. 权利要求 1 到 12 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型含有薄膜包衣。

14. 权利要求 13 的药物固体剂型，其中薄膜包衣是肠溶性薄膜包衣。

15. 权利要求 14 的药物固体剂型，其中肠溶性薄膜包衣含有至少一种选自丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸酯纤维素和聚乙烯邻苯二甲酸乙酯丙烯酸树脂、或其混合物的成膜材料。

16. 权利要求 13 到 15 任一项的药物固体剂型，其中薄膜包衣含有至少一种增塑剂。

17. 权利要求 16 的药物固体剂型，其中至少一种增塑剂选自聚乙二醇、聚环氧乙烷和柠檬酸三乙酯。

18. 权利要求 1 到 17 任一项的药物固体剂型，其中至少一种赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动性控制剂和润滑剂每种至少一种。

19. 权利要求 18 的药物固体剂型，其中流动性控制剂选自分散体或胶体二氧化硅、硬脂酸镁、花生酸钙、鲸蜡醇、肉豆蔻醇及其混合物。

20. 权利要求 18 或 19 的药物固体剂型，其中三取代甘油化合物与至少一种流动性控制剂之间的比例是一重量份的三取代甘油化合物比 0.01-0.1 重量份的流动性控制剂。

21. 权利要求 1 到 20 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型含有至少一种释放控制剂。

22. 权利要求 1 到 21 任一项的药物固体剂型，其中所述剂型提供三取代甘油化合物的即刻释放。

23. 权利要求 1 到 22 任一项的药物固体剂型，其中当在 1 型溶出

装置（桨式）中按照美国药典 XXIX <724>在 37°C ± 0.5°C 下、在 pH 6.8 的缓冲状态和每分钟 75 转下测定时，剂型中包含的三取代甘油化合物总量的至少 75%在 45 分钟内从剂型中释放。

24. 权利要求 1 到 23 任一项的药物固体剂型，其中当在 1 型溶出装置（桨式）中按照美国药典 XXIX <724>在 37°C ± 0.5°C、在 pH 1.2 的酸性状态和每分钟 75 转下测定时，剂型中包含的三取代甘油化合物总量的不超过 10%在 2 小时内从剂型中释放。

25. 权利要求 1 到 24 任一项中限定的三取代甘油化合物，用作口服施用的药物固体剂型。

26. 权利要求 25 的三取代甘油化合物，用于治疗癌症。

27. 权利要求 25 的三取代甘油化合物，用于治疗免疫疾病。

28. 制备权利要求 1 到 24 任一项的药物固体剂型的方法，包括：

(a) 将三取代甘油化合物与至少一种赋形剂混合。

29. 权利要求 28 的方法，还包括：

(b) 将(a)中获得的混合物干燥。

30. 权利要求 28 或 29 的方法，还包括：

(c) 将(a)或(b)中获得的混合物造粒。

31. 权利要求 28 到 30 任一项的方法，其中混合物在执行步骤(a)和/或(b)和/或(c)后残留的水分以混合物总重量计 1.5% (w/w)以下。

32. 权利要求 28 到 31 任一项的方法，还包括：

(d) 使用适合的压片机将混合物压缩。

33. 权利要求 32 的方法，其中压缩在最终 200 Mpa 的压力下进行。

34. 权利要求 28 到 33 任一项的方法，还包括：

(e) 用薄膜包衣材料包裹获得的药物制剂。

35. 权利要求 1 到 24 任一项的药物固体剂型作为治疗癌症的药物的用途。

36. 权利要求 1 到 24 任一项的药物固体剂型作为治疗免疫疾病的药物的用途。

含有三取代甘油化合物的口服剂型

本发明涉及含有三取代甘油化合物或其可药用盐的口服给药的药物固体剂型。本发明还涉及制备这样剂型的相应方法，以及它们作为药物在癌症和免疫疾病治疗中的应用。

本发明中使用的三取代甘油化合物属于合成的醚连接的烷基溶血磷脂类别。因为这些脂类已知具有抗致癌活性，它们也被合称为“抗肿瘤醚脂”（综述参见例如 Arthur, G.和 Bittman, R. (1998) Biochim. Biophys. Acta 1390, 85-102；Jendrossek, V.和 Handrick, R. (2003) Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents 3, 343-353；Mollinedo, F. 等， (2004) Curr. Med. Chem. 11, 3163-3184）。

除了它们的抗肿瘤活性之外，这些醚脂被认为参与了各种不同的其它生理过程，例如炎症、免疫应答或过敏反应。在本技术领域中已确定这些醚脂可以用作治疗各种免疫疾病的药物（分别参见例如国际专利申请 WO 87/01257 和 WO 90/14829）。

1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（也被称为 ET-18-OCH3、AP-121 或依地福新）被认为是抗肿瘤醚脂的原型。1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱代表了血小板活化因子（PAF；1-O-烷基-2-乙酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱）的合成类似物，血小板活化因子是许多白细胞功能包括血小板凝集、炎症和过敏性反应的强有力的磷脂活化剂和介导物。与大多数常用的化疗药物不同，抗肿瘤醚脂不直接靶向细胞 DNA，而是影响质膜的脂类组成和/或干扰各种信号转导途径。迄今已经鉴定了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的两种主要的细胞靶，即 CTP：磷酸胆碱胞苷酰转移酶（CCT；EC 2.7.7.15）和死亡受体 Fas（也称为 APO-1 或 CD95）。在最近的研究中，1-O-十

八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱已经被进一步证实以细胞类型依赖性的方式靶向两种不同的亚细胞结构，即白细胞中的细胞表面脂筏和实体肿瘤细胞中的内质网，并被证实影响了这两种结构中发生的过程，最终分别诱导了脂筏和内质网介导的细胞死亡（Nieto-Miguel, T. 等，(2006) J. Biol. Chem. 281, 14833-14840）。

癌症化疗一般来说目的在于减缓癌细胞的生长或破坏癌细胞，同时避免连带损伤到周围的细胞和组织。因此，最有效的抗癌症药剂是能够选择性靶向癌细胞、同时使正常细胞相对不受影响的药剂。合成的醚脂已显示出可有效作为肿瘤药剂，以便例如在哺乳动物中降低或终止肿瘤的发展，即稳定病症的“现状”，甚或减小肿瘤的尺寸。已经发现 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱特别适合治疗不同类型的肿瘤，例如脑肿瘤或乳房癌（分别参见例如德国专利 DE 2619686，以及国际专利申请 WO 99/59599 和 WO 00/01392）。

对于醚脂对癌细胞的毒性已经提出了几种作用机制，包括细胞缺少烷基裂解酶。由此导致的醚脂不能水解使得它们在细胞内积累，从而破坏细胞膜的脂类组织。醚脂作用的其它可能机制包括对细胞内蛋白磷酸化水平的影响和破坏细胞脂类代谢。正常细胞一般具有避免或克服醚脂的潜在毒性作用的手段，而癌细胞不具有。

这些合成醚脂的抗肿瘤活性已经在几种动物肿瘤模型中得到了实验证明。但是，它们的临床使用经常被全身细胞毒性作用包括溶血作用（特别是在胃肠道观察到，但是此外也在肺、肝或肾中观察到）所阻碍。

1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱和其它合成的醚脂可以通过采用静脉内途径给药于患者。在这种情况下，发现静脉内施用脂质体制剂是有利的，以便改进治疗功效同时显著降低体内非特异性毒性（参见例如 Ahmad, I. 等，(1997) Cancer Res. 57, 1915-1921）。

国际专利申请 WO 91/09590 描述了用于静脉内给药的 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的药物制剂，其含有亲脂性的水包油乳液，可用于施用高剂量化合物而没有不良副作用。

但是，在本技术领域中也已经知道，某些醚磷脂和氨甲酰基盐在单次或重复注射时尽管对患者展现出作为 PAF 或肿瘤生长的竞争性抑制剂的益处，但会在注射区域造成有害作用。这些有害作用表现为血红细胞裂解、严重水肿、炎症和注射部位坏死。这些不良作用也被称为“去污剂”效应。当需要重复注射时，这些有害作用特别不利，因为它们使得给药位置变得不适合而需要新的位置。由于患者上合适位置的数量有限，因此非常希望避免与 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的静脉内给药有关的所述有害作用。

更近些时候，已经显示出将 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱与液态可饮用介质一起口服给药也是可能的。在国际专利申请 WO 99/59599 中，描述了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱可以与含有至少 3%（w/w）脂肪和/或蛋白例如汤（特别增稠的汤）、蛋酒和其它常规饮料的基于水的介质一起给药。基于牛奶的介质也是适合的，例如牛奶、牛奶替代品、酸奶、酸奶酒等。一种有吸引力的推测是 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱与蛋白和/或其它脂类的有效结合“屏蔽”了醚脂，从而导致不量副作用减少。

然而，在用这种基于水和/或基于牛奶的介质治疗的患者中，有 10-20%观察到了与食欲丧失、恶心和/或呕吐、腹泻、便秘等有关的明显的胃肠道不相容性（分别对应于 WHO 毒性级别 III 级和 IV 级）（参见例如 Drings, P. 等，(1992) Onkologie 15, 375-382）。

此外，除了有食物过敏（例如乳糖不相容性）的其它问题之外，患者每天几次随着相当量的食物或饮料一起服用药物，也是不方便的。

此外，显然例如基于牛奶的药物需要每次在用药前即时制备。这不仅耗时和不实用，而且对于剂量也可能是不确定因素，因为药物的配制需要精确的称重和剧烈的混合。最后，还必须确保患者将药物完全服下，以确保摄入了完整的剂量。

因此，对于克服上述限制的含有 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱或相关的三取代甘油化合物的可替代口服剂型，仍然存在着需求。具体来说，需要一种剂型，它是固体形式，允许容易和方便地施用，并对癌症和其它疾病的治疗提供所需的药效。因为 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱或相关的三取代甘油化合物的摄取发生在结肠中，因此，最想要的是能够通过胃而不被分解的固体肠溶药物剂型。

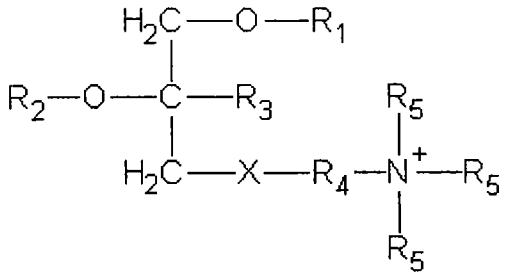
因此，本发明的一个目标是提供这种用于口服给药的药物固体剂型。

该目标通过具有独立权利要求 1 的特点的药物剂型来实现。本发明的一些优选实施方案由独立权利要求的主题来限定。

按照本发明，已经发现，配制含有三取代甘油化合物例如 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的固体口服剂型是可能的，这种剂型适合治疗癌症或免疫疾病，并允许药物精确计量和方便服用。本发明的口服剂型当给药于患者时，提供了活性药剂的所需功效或所需的生物利用度。

在本发明的背景下，显示的任何数值一般都与精确度的区间相关联，本技术领域的专业人员将会理解该区间仍然确保了所讨论特点的技术效果。在本文中使用时，显示的数值的偏差在± 10%的范围内，优选在± 5%的范围内。

第一方面，本发明涉及用于口服给药的药物固体剂型，含有式（I）的三取代甘油化合物



或其对映异构体或非对映异构体或可药用的盐，以及至少一种可药用赋形剂，其中

X 选自磷酸根（phosphate）和硫酸根（sulphate）；

R_1 选自 C_{16}- C_{20} 烷基；

R_2 选自 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 羟基烷基；

R_3 选自氢和 C_1-C_3 烷基；

R_4 选自 C_1-C_3 烷基和 C_3-C_6 环烷基；以及

R_5 选自氢和甲基。

三取代甘油化合物可以以无定形或结晶形式存在。本文使用的术语“无定形”是指其中原子的位置不是长程有序的固体，即非结晶物质。在本发明的优选实施方案中，三取代甘油化合物以结晶形式存在。

本文使用的术语“C_n 烷基”、“C_n 羟基烷基”和“C_n 环烷基”分别是指具有 n 个碳原子的烷基基团、羟基烷基基团或环烷基基团。例如，术语“C_{18} 烷基”是指具有 18 个碳原子的烷基基团。本发明的烷基基团或羟基烷基基团可以是直链的或支链的。

式（I）的三取代甘油化合物具有一个或多个不对称中心，因此它们可以作为对映异构体或非对映异构体存在。因此，本发明的药物固体剂型可以含有任何一种或多种不同的个体异构体（例如 L 型和 D 型）或异构体的混合物，优选为外消旋混合物。

在本发明的某些实施方案中，式（I）的三取代甘油化合物作为可药用的盐存在于剂型中。这样的盐可以包含任何可药用的阴离子以“中和”氮的正电荷（例如氯化物、溴化物或碘化物），或任何可药用的阳离子以“中和”磷酸根或硫酸根部分的负电荷（例如钠或钾阳离子）。

在本发明的特别优选的实施方案中，药物固体剂型包含式（I）的三取代甘油化合物，其中 X 是磷酸根，R_1 是-$(CH_2)_{17}$-CH_3，R_2 是 CH_3，R_3 是 H，R_4 是-$(CH_2)_2$-，R_5 是 CH_3。

根据本发明，应该理解，三取代甘油化合物存在于固体剂型中的量是在给患者施用时有效实现所需药效例如终止肿瘤发展或在肿瘤细胞中诱导凋亡效应的任何量。有效量通常根据多种因素进行选择，例如患者的年龄、身材和总体情况以及所治疗的医学病症，并且通过本技术领域的普通专业人员所熟知、并在得到本发明教导后容易实践的各种方法来确定，例如剂量范围试验。

通常，在本发明的药物剂型中，式（I）的三取代甘油化合物的量少于 400 mg，优选在 30 到 250 mg 的范围内，最优选在 50 到 150mg 的范围内。在本发明特别优选的实施方案中，式（I）的三取代甘油化合物的量分别为 75 mg 和 100 mg。

给患者施用的三取代甘油化合物的日剂量少于 1200 mg，一般少于 900 mg，优选在 30 到 600 mg 的范围内，更优选在 40 到 400 mg 的范围内，最优选在 50 到 350 mg 的范围内。在具体的实施方案中，日剂量为 75、100、150、200、225 和 300 mg。优选将三取代甘油化合物的日剂量作为单剂给药，例如以 1 到最多 4 片或胶囊的形式。但是，也可以分多剂施用化合物，例如在一天中分 2 到 3 个剂给药，例如在早晨、中午和晚上。

通常，本发明的药物固体剂型的总重量最终为 1600 mg。优选情况下，剂型的总重量在 200 到 1200 mg 的范围内，更优选在 250 到 1000 mg 的范围内，最优选在 300 到 800 mg 的范围内。固体剂型的直径通常最终为 17 mm。优选情况下，剂型的直径在 9 到 15 mm 的范围内，特别优选在 11 到 12 mm 的范围内。

式（I）的三取代甘油化合物可以作为单一活性成分、或与至少一种其它活性成分例如化疗剂或单克隆抗体相组合，存在于药物固体剂型中。

此外，已经了解，当口服用药时，任何具体治疗药剂的吸收和生物利用度可受到多种因素的影响。这些因素包括胃肠（GI）道中存在的食物，因为一般来说，在存在食物的情况下，药物的胃滞留时间通常明显长于禁食状态下的时间。如果由于 GI 道中食物的存在使药物的生物利用度受到的影响超出某个点，则药物被说成是表现出了“食物效应”或显示出药物/食物相互作用。在选择药剂量时应该考虑这种因素。

术语“可药用的赋形剂”在本发明中的意思可以是用于制备药物剂型的任何物质，例如包衣材料、成膜材料、填充剂、崩解剂、释放调节材料、载体材料、稀释剂、粘合剂和其它佐剂。

本发明的术语“口服使用的药物固体剂型”是指任何适合口服使用的药物制剂。这样的剂型的例子尤其包括片剂、丸剂、胶囊、颗粒、球丸、粉末、多颗粒制剂（例如珠子、颗粒或结晶）和糖衣丸。

所有这些剂型在本技术领域中都是沿用已久的（参见例如 Gennaro, A.L. 和 Gennaro, A.R. (2000) 《雷氏药物学与实践》（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）,第 20 版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002)《片

剂：开发、制造和质量保证手册》（Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung）. Editio-Cantor Verlag, Aulendorf, Germany；Crowder, T.M. 等，(2003)《药物造粒学指导》（A Guide to Pharmaceutical Particulate Science）. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL；Niazi, S.K. (2004)《药物生产制剂手册》 Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, CRC Press, Boca Raton, FL）。

在本发明的优选实施方案中，药物固体剂型选自片剂、丸剂、胶囊和颗粒，其中片剂是特别优选的。

在本发明的另一个优选实施方案中，固体剂型是肠溶剂型，即该剂型在胃中、即高度酸性环境中保持稳定。这可以通过提供含有薄膜包衣的固体剂型来实现。

因此，在本发明的其它实施方案中，固体剂型含有薄膜包衣。例如，本发明的剂型可以是所谓薄膜片剂的形式。本发明的药剂可以含有两个或多个薄膜包衣层。相应的剂型可以是双层或多层片剂。薄膜包衣的厚度可以为大约 20 微米到大约 1200 微米。

制备薄膜包衣剂型的方法在本技术领域中是已经建立的（参见例如 Gennaro, A.L. 和 Gennaro, A.R. (2000) 《雷氏药物学与实践》（Remington: The Science and Practice of Pharmacy），第 20 版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) 《片剂：开发、制造和质量保证手册》（Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung）. Editio-Cantor Verlag, Aulendorf, Germany；Crowder, T.M.等， (2003) 《药物造粒学指导》（A Guide to Pharmaceutical Particulate Science）. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL；Niazi, S.K. (2004) 《药物生产制剂手册》（Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulation）s, CRC

Press, Boca Raton, FL）。如何提供具有特殊性质的薄膜包衣，例如肠溶包衣、接触体液后溶解的薄膜包衣、受控释放的包衣、遮掩味道的包衣或崩解性包衣，在本技术领域中也是众所周知的。在特别优选的实施方案中，本发明的固体剂型含有肠溶包衣。

通常，薄膜包衣含有至少一种成膜材料，其量为薄膜包衣总重量的最多 85 %（w/w）。在优选实施方案中，成膜材料选自丙烯酸树脂例如 Eudragit™聚合物（Röhm GmbH &Co. KG, Darmstadt, 德国）、聚甲基丙烯酸衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸酯纤维素和聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯，或其混合物，其中特别优选羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、聚乙烯邻苯二甲酸乙酯、丙烯酸树脂和 Eudragit™聚合物。优选的 Eudragit™聚合物选自 Eudragit™ L30 D-55、L100-55、L100、L12.5、S100 和 S12.5。

本发明的薄膜包衣或薄膜包衣材料可以含有至少一种增塑剂。薄膜包衣材料中增塑剂的量一般在薄膜包衣总重量的大约 3%（w/w）到 30%（w/w）范围内。本发明中合适的增塑剂选自聚乙二醇、聚环氧乙烷和柠檬酸三乙酯。

薄膜包衣还可以包含至少一种稳定剂。通常情况下，稳定剂是润湿剂例如山梨糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮或去污剂例如十二烷基硫酸钠，例如 Texapon K12（Cognis Deutschland GmbH & Co. KG, Düsseldorf, 德国）。薄膜包衣材料中包含的稳定剂的量一般为薄膜包衣总重量的大约 1%（w/w）到 5%（w/w）。

此外，薄膜包衣还可以包含至少一种分离剂或抗粘附剂。通常情况下，分离剂是惰性化合物，例如硅酸镁/硅酸铝，或金属皂例如滑石

和硬脂酸镁。通常情况下，薄膜包衣材料中分离剂的量在薄膜包衣总重量的大约 1%（w/w）到 5%（w/w）的范围内。

任选，薄膜包衣还可以含有用于着色的颜料，例如氧化钛、红色氧化铁或黄色氧化铁。通常，薄膜包衣材料中存在的这些颜料的量最多为包衣总重量的 1%（w/w）。

在本发明的另一个优选实施方案中，药物固体剂型的肠溶薄膜包衣在 pH ≥ 6.8 时、优选在 pH ≥ 5.5 时是可溶的。还优选药物固体剂型按照美国药典 XXIX <701>的规定，在≥ 6.8 的 pH 范围内、在最终 30 分钟的接触时间内（即与肠液接触时）崩解，优选在最终 15 分钟的接触时间内崩解。

此外，优选药物固体剂型按照美国药典 XXIX <701>的规定，在≤ 2.5 的 pH 范围内，在至少 120 分钟的接触时间内（即与胃液接触时）不会崩解。

按照本发明，固体剂型可以含有最多 50%（w/w）的至少一种赋形剂，其中所述赋形剂优选含有至少一种填充剂、至少一种粘合剂、至少一种崩解剂、至少一种流动性控制剂和至少一种润滑剂。

本文使用的术语“填充剂”是指惰性化合物，它们在本发明的药物固体剂型中的存在量最高为剂型总重量的 70%（w/w）。适合的填充剂的例子特别包括乳糖、葡萄糖、果糖、磷酸氢钙（二水合）、果胶、藻酸盐、淀粉（例如玉米淀粉）、微晶纤维素，以及乳糖、磷酸氢钙、微晶纤维素和玉米淀粉中每两种分别 1:1 的混合物。

本文中使用的术语“粘合剂”是指赋形剂，其适合将其它成分互相粘附在一起。适合的粘合剂特别包括葡萄糖、糊精、麦芽糖糊精、甲基纤维素、乙基纤维素、羟基乙基纤维素、硅酸镁铝、瓜耳胶、聚

乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、明胶、藻酸钠和氢化植物油。这样的粘合剂在本发明剂型中的存在量为剂型总重量的1%(w/w)到15%(w/w)。

此外，本发明的剂型还可以含有一种或多种润滑剂（助流剂），例如硬脂酸镁、硬脂基延胡索酸钠、硬脂酸和棕榈酸硬脂酸甘油酯，其量最多为剂型总重量的1% （w/w）。

剂型还可以含有至少一种崩解剂，例如交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素钠）、交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉和乙二醇淀粉钠。这些崩解剂在剂型中存在量在剂型总重量的0.5%（w/w）到4%（w/w）的范围内。

本发明的剂型还可以包含一种或多种流动性控制剂。在本发明的优选实施方案中，流动性控制剂选自分散体或胶体二氧化硅例如Aerosil™ 200或Syloid™ 244(都来自Degussa AG, Düsseldorf, 德国)、硬脂酸镁、花生酸钙（calcium arachinate）、鲸蜡醇、肉豆蔻醇及其混合物，其中二氧化硅是特别优选的。这样的流动性控制剂在剂型中的存在量最多为剂型总重量的1%（w/w）。

在本发明的特别优选实施方案中，三取代甘油化合物与至少一种流动性控制剂之间的比例是一重量份的三取代甘油化合物比 0.01-0.1重量份的流动性控制剂。

此外，可能希望提供能够在确定的时段内以恒定速度释放三取代甘油化合物的受控释放剂型。有多种形成基质的天然和合成的聚合物可用于延长或修改药物的释放，例如黄原胶、半乳甘露聚糖聚合物、藻酸盐、纤维素衍生物（甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素等）、丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物及其组合。该范围的聚合物能够使配方者获得所需的释放情况。

或者，本发明的剂型可以包含一种或多种适合调节或修饰本发明的三取代甘油化合物释放的赋形剂。适合调节或修饰三取代甘油形式释放的赋形剂是疏水性释放控制剂和/或亲水性聚合物。

疏水性释放控制剂优选可以选自甲基丙烯酸铵共聚物、甲基丙烯酸共聚物、聚丙烯酸、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、纤维素乙酸酯、纤维素丙酸酯、纤维素乙酸丙酸酯、纤维素乙酸丁酸酯、纤维素乙酸邻苯二甲酸酯、纤维素三乙酸酯、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸乙酯）、聚（甲基丙烯酸丁酯）、聚（甲基丙烯酸异丁酯）、聚（甲基丙烯酸己酯）、聚（甲基丙烯酸异癸酯）、聚（甲基丙烯酸月桂酯）、聚（甲基丙烯酸苯酯）、聚（丙烯酸甲酯）、聚（丙烯酸异丙酯）、聚（丙烯酸异丁酯）、聚（丙烯酸十八烷基酯）、蜡、脂肪醇、脂肪酸酯和氢化蓖麻油。

本发明的剂型还可以含有具有亲水性聚合物的缓释聚合物层，亲水性聚合物选自羧甲基纤维素、瓜耳胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和聚维酮。或者，剂型可以含有具有疏水性材料的缓释聚合物层，疏水性材料选自巴西棕榈蜡、乙基纤维素、棕榈酸硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、微晶蜡、聚甲基丙烯酸酯和硬脂酸。

在本发明的特别优选的实施方案中，药物固体剂型在溶解和/或崩解后提供三取代甘油化合物的立即释放。希望的是本发明的药物剂型提供确定的、优选快速的释放情况。更准确来说，本发明的剂型可以被配制成当在 1 型溶出装置（桨式）中按照美国药典 XXIX <724>的描述在 37°C ± 0.5°C、pH 6.8 缓冲状态下和每分钟 75 转下测定时，剂型中包含的三取代甘油化合物总量的至少 80%、优选至少 85%在 45 分钟内、优选在 30 分钟内从剂型中释放，和/或可以配制成当在 1 型溶出装置（桨式）中按照美国药典 XXIX <724>的描述在 37°C ± 0.5°C、pH 1.2 的酸性状态下和每分钟 75 转下测定时，剂型中包含的三取代甘油化合

物在 2 小时内从剂型中释放的不超过总量的 10%。

按照本发明的另一个方面，活性剂三取代甘油化合物可以被包含或分散在作为剂型的一部分的基质中。本发明剂型的基质优选可以是立即释放的基质，尽管也可以使用具有控制药物释放的包衣的正常释放或受控释放的基质。

适合用于受控释放的基质或包衣的材料包括：

(i) 亲水性聚合物，例如树胶、纤维素醚、丙烯酸树脂和蛋白来源的材料。在这些聚合物中，纤维素醚，特别是羟烷基纤维素和羧烷基纤维素，是优选的。剂型可以包含 1%到 80%（重量）之间的至少一种亲水性或疏水性聚合物。

(ii) 可消化的、长链（C_8-C_{50}，特别是 C_{12}-C_{40}）、取代的或未取代的碳氢化合物，例如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、矿物油和植物油以及蜡。优选熔点在 25°C 到 90°C 之间的碳氢化合物。脂肪（脂肪族的）醇是特别优选的。剂型可以含有最多 60%（重量）的至少一种可消化的长链碳氢化合物。

(iii) 聚烷撑二醇。剂型可以含有最多 60%（重量）的至少一种聚烷撑二醇。

或者，本发明的剂型可以含有正常释放的基质，所述基质具有控制三取代甘油化合物释放的包衣。在本发明的某些实施方案中，剂型可以含有薄膜包被的球粒或颗粒，其中含有三取代甘油化合物和非水溶性成球剂（spheronising agent）。术语“球粒”在药物领域中是已知的，是指直径在 0.5 mm 到 2.5 mm 之间、特别是 0.5 mm 到 2 mm 之间的球形颗粒。

根据本发明的另一个方面，剂型可以是含有多颗粒的制剂。然后

可以将多颗粒的单位剂量掺入到药物固体剂制剂中，例如通过压缩或形成片剂，或通过将必需的量放置在明胶胶囊中。多颗粒剂型可以含有包被的微粒，例如结晶、颗粒、球丸或珠子。

在第二个方面，本发明涉及将本文定义的三取代甘油化合物用作口服给药的药物固体剂型。

在优选实施方案中，三取代甘油化合物用于治疗癌症或用于治疗免疫疾病（也参见下面显示的定义）。

在第三个方面，本发明涉及制备本文定义的药物固体剂型的方法，方法包括将三取代甘油化合物与至少一种赋形剂混合。

在本发明的一个实施方案中，方法还包括将混合物干燥。在另一个实施方案中，方法还包括将获得的混合物造粒。

在本发明涉及片剂制备的优选实施方案中，方法还包括通过使用适合的压片机压缩任选成粒的混合物。特别优选的是在最终 200 Mpa 的压力下进行颗粒压缩。

优选，包括填充剂、粘合剂、崩解剂、流动性控制剂、润滑剂和/或其它添加剂的至少一种赋形剂，以预先成粒的形式存在。对于本技术领域的专业人员来说，如何制备预先成粒的添加剂是众所周知的（也参见下面引用的参考文献）。

药物固体制剂的制造通常在 15°C 到 26°C 之间的温度下进行，优选在 18°C 到 22°C 之间。生产间的相对湿度在 55%以下，优选 40%以下。

在本发明的另一个优选实施方案中，最终混合物在干燥和/或造粒

后的残留水分分别在混合物总重量的 1.5%（w/w）以下、特别优选 1.0%（w/w）以下、最优选 0.5%（w/w）以下。

本发明的方法还优选包括用薄膜包衣材料包被获得的药物制剂，特别优选使用肠溶薄膜包衣材料。

制备本发明的药物固体剂型的方法在本技术领域中是众所周知的（参见例如 Gennaro, A.L. 和 Gennaro, A.R. (2000) 《雷氏药物学与实践》（Remington: The Science and Practice of Pharmacy），第 20 版，Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) 《片剂：开发、制造和质量保证手册》（Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung）. Editio-Cantor Verlag, Aulendorf, Germany；Crowder, T.M.等， (2003) 《药物成粒学指导》（A Guide to Pharmaceutical Particulate Science）. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL；Stricker, H. (2003) （剂型开发）（Arzneiformenentwicklung）, Springer Verlag, Berlin, Germany；Niazi, S.K. (2004) 《药物生产制剂手册》（Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations）, CRC Press, Boca Raton, FL）。

在第四个方面，本发明涉及本文定义的药物固体剂型作为治疗癌症或治疗免疫疾病的药物的应用。

本文使用的术语“癌症”是指任何类型或形式的细胞或组织恶性生长，尤其包括乳腺癌、结肠直肠癌、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤和肺癌。在本发明的范围内，术语“癌症”是指一类疾病，其中细胞是攻击性的（即它们的生长和分裂不受正常限制）、侵润性的（即它们侵入并破坏邻近的组织）和转移性的（即它们扩散到身体的其它位置）。癌症的这三种“恶性性质”将它们与自限性生长且不侵入或转移的良性肿瘤区分开来（尽管某些良性肿瘤类型能够变成恶性）。

本文使用的术语“免疫疾病”是指任何免疫系统的疾病。这样的免疫疾病的例子尤其包括免疫缺陷（即先天的或获得性的疾病，其中免疫系统对抗感染性疾病战斗的能力受到损害或完全缺失，例如 AIDS 或 SCID）、过敏（例如过敏或哮喘的形式）以及自身免疫疾病。术语“自身免疫疾病”应该被理解为是指由于身体对内源物质或组织的过分活跃的免疫反应而产生的任何疾病，其中身体攻击它自己的细胞。自身免疫疾病的例子尤其包括多发性脑硬化、克罗恩氏（Crohn's）病、红斑狼疮、重症肌无力、类风湿关节炎和多发性关节炎。

下面的图和实施例对本发明进行进一步描述，它们的目的仅仅是说明本发明的具体实施方案，而不应该被解释为以任何方式限制本发明的范围。

在下面的试验中使用的材料或是可商购的，或是本技术领域的专业人员容易从可商购的材料制备的。

附图

图 1描绘了用于确定赋形剂相容性的差示扫描量热法（DCS）分析的结果，使用 Netzsch DSC 204 装置（Netzsch Gerätebau GmbH, Selb, 德国），加热速度为 5 K/分钟，直至 300°C，冷却速度为 1 K/分钟，低至-30°C（初始温度为室温（大约 20°C））。试验了下面提到的样品：单独的结晶 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（黑色曲线），单独的下列赋形剂（红色曲线）：乳糖（图 1A）、交联聚维酮（图 1B）、淀粉 1500（图 1C）、二氧化硅（图 1D），以及硬脂酸镁（图 1E），和 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱与每种赋形剂的二元混合物（绿色曲线）。

图 2描绘了含有本发明的 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的片剂。图 2A 显示了按照实施例 6 中的描述制备的颗粒片剂。片剂在 Korsch 偏心压力机 EKO 或 XP1（Korsch AG, Berlin, 德国）中压

成不同的硬度级别（即碎裂强度），即硬度为 30 N（左）和硬度为 90 N（右）。片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重量的 20%（w/w）。图 2B 显示了按照实施例 4 中的描述通过直接压缩获得的片剂。片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重量的 15%（w/w）。片剂在 Korsch 偏心压力机 EKO 或 XP1（Korsch AG, Berlin, 德国）中压成 90 N 的硬度级别。

图 3 描绘了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（终浓度 10 μM）、（电离）辐射（吸收剂量为 5 Gray 单位，表示为“RT”）及其组合对 LNCaP 雄激素敏感性人类前列腺腺癌细胞的程序化细胞死亡（凋亡）和存活率的体外效应。凋亡使用 Apo-ONE™同源胱天蛋白酶-3/7 分析，Promega, Inc., Madison, WI, USA，按照制造商的说明书来测定。活的癌细胞百分率按照文献中记载的锥虫蓝染料排斥法来估算（Freshney, R.I. (1994)《动物细胞的培养：基本技术手册》第三版（Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 3rd Ed）. Wiley-Liss. New York. USA）。将细胞在 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱给药后 6 小时（图 3A）、给药同时（图 3B）和给药前 6 小时（图 3C）暴露于辐射。胱天蛋白酶分析在暴露于辐射后 12 小时进行。显示的相应数据代表了两次独立实验的平均值。

Figure 4描绘了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（以 30 mg/kg 体重/天腹膜内给药 15 天；图 4A）、（电离）辐射（吸收剂量为 5 Gray 单位，在第 7 天施用；图 4C）及其组合（图 4B）对在裸鼠（7 只小鼠/组）前列腺中原位生长的 LNCaP 细胞的体内效应。肿瘤的生长通过使用可商购的测试试剂盒测定前列腺特异性抗原（PSA）的血清水平和通过磁共振成像测定肿瘤的体积来评估。

实施例

制备本发明的药物固体剂型的方法按照药物技术领域中众所周知的已建立的标准方法来进行（参见例如下列教科书：Gennaro, A.L. 和 Gennaro, A.R. (2000) 《雷氏药物学与实践》（Remington: The Science and Practice of Pharmacy），第 20 版，Lippincott Williams & Wilkins,

Philadelphia, PA; Ritschel, W.A. & Bauer-Brandl, A. (2002) 《片剂：开发、制造和质量保证手册》（Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung）. Editio-Cantor Verlag, Aulendorf, Germany; Crowder, T.M.等， (2003) 《药物成粒学指导》（A Guide to Pharmaceutical Particulate Science）. Interpharm/CRC, Boca Raton, FL; Stricker, H. (2003) （剂型开发）（Arzneiformenentwicklung）, Springer Verlag, Berlin, Germany; Niazi, S.K. (2004) 《药物生产制剂手册》（Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations）, CRC Press, Boca Raton, FL）。

实施例 1：通过直接压缩制备本发明的片剂

为了通过直接压缩制备本发明的片剂，将下列成分混合（每剂量形式）：

75.0 mg	1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱
325.0 mg	乳糖
20.0 mg	Kollidon™ VA 64（BASF, Ludwigshafen, 德国）
4.0 mg	Aerosil™ 200（Degusta, Düsseldorf, 德国）
2.4 mg	硬脂酸镁
6.0 mg	硬脂酸
4.0 mg	玉米淀粉

然后，将混合物在压片机中直接压缩。

实施例 2：通过直接压缩制备本发明的片剂

为了通过直接压缩制备本发明的片剂，将下列成分混合（每剂量形式）：

90.7 mg	1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱
1.4 mg	酪蛋白甲醛
1.4 mg	土豆淀粉
1.4 mg	来自红藻的凝胶形成剂
1.4 mg	乙二醇纤维素钠

3.2 mg 硬脂滑石

0.5 mg Aerosil™ 200（Degusta, Düsseldorf, 德国）

然后，将混合物在压片机中直接压缩。

实施例 3：通过直接压缩制备本发明的片剂

为了通过直接压缩制备本发明的片剂，将下列成分混合（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

200.3 mg 磷酸氢钙

200.3 mg 微晶纤维素

15.0 mg Kollidon™ CL（BASF, Ludwigshafen, 德国）

9.4 mg 硬脂酸镁

然后，将混合物在压片机中直接压缩。

实施例 4：通过直接压缩制备本发明的片剂

为了通过直接压缩制备本发明的片剂，将下列成分混合（每个剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

196.3 mg 磷酸二钙

196.3 mg Avicel™ PH-102（FMC BioPolymer, Philadelphia, USA）

20.0 mg 聚乙烯聚吡咯烷酮（Crospovidone™）（BASF, Ludwigshafen, 德国）

12.4 mg 硬脂酸镁

将 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱、Avicel 和磷酸二钙通过 IV 号孔径（大约 1 mm）的筛网，并完全混合。交联聚维酮和硬脂酸镁也过筛并混合。然后，在 Korsch 偏心压力机 EKO 或 XP1（Korsch AG, Berlin, 德国；使用的压缩力在 5 kN 到 20 kN 之间）中压缩成 90 N 的硬度级别（即碎裂强度）。

片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重

量（即 500 mg）的 15%（w/w）（即 75 mg）。类似地，制备了总重量为例如 300 mg、350 mg、375 mg、400 mg 和 450 mg 的片剂（未显示）。片剂的平均直径为大约 12 mm，平均厚度为大约 3 mm 到大约 5 mm。获得的片剂显示在图 2B 中。

实施例 5：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

357.7 mg 乳糖

40.0 mg Polyplasdone™ XL（BASF, Ludwigshafen, 德国）

2.4 mg 硬脂酸镁

然后，将混合物在压片机中压缩。

实施例 6：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

249.5 mg 微晶纤维素

12.5 mg Kollidon™ 25（BASF, Ludwigshafen, 德国）

30.0 mg Crospovidone™（BASF, Ludwigshafen, 德国）

8.0 mg 硬脂酸镁

将 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱和微晶纤维素通过 IV 号孔径（大约 1 mm）的筛网，并完全混合。加入 Kollidon 的 20%（w/v）异丙醇溶液并造粒。成粒的混合物（代表了片剂的内部相）干燥到残留水分少于混合物总重量的 3%（w/w）（使用 Ohaus 水分分析仪（Ohaus Corp., Pine Brook, NJ, USA）测定）。

加入交联聚维酮和硬脂酸镁（代表片剂的外部相）。然后，在 Korsch 偏心压力机 EKO 或 XP1（Korsch AG, Berlin, 德国；使用的压缩力在 5

kN 到 20 kN 之间）中压缩成 30 N（左）和 90 N（右）的不同硬度级别（即碎裂强度）。

片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重量（即 300-350 mg）的 20%（w/w）。类似地，制备了总重量为例如 400 mg、450 mg、500 mg、600 mg、700 mg 和 750 mg 的片剂（未显示）。片剂的平均直径为大约 12 mm，平均厚度依赖于硬度级别为大约 3 mm 到大约 5 mm。获得的片剂显示在图 2A 中。

实施例 7：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

150.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱
(30.0% w/w)
158.8 mg FlowLac™ 100（Meggle Pharma, Wasserburg, 德国）
(31.5% w/w) （乳糖一水合物）
158.8 mg Avicel™ PH-102（FMC BioPolymer, Philadelphia, USA）
(31.5% w/w) （微晶纤维素）
20.0 mg Crospovidone™（BASF, Ludwigshafen, 德国）
(4.0% w/w)
12.4 mg 硬脂酸镁
(3.0% w/w)

片剂的制备类似实施例 6。片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重量（即 500 mg）的 30%（w/w）。片剂的平均硬度级别（即碎裂强度）为大约 85 N，平均直径为大约 12 mm，平均厚度为大约 5.6 mm。

为了制备本发明的备选颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

150.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

(25.0% w/w)

205.5 mg FlowLac™ 100（Meggle Pharma, Wasserburg, 德国）

(34.0% w/w) （乳糖一水合物）

205.5 mg Avicel™ PH-102（FMC BioPolymer, Philadelphia, USA）

(34.0% w/w) （微晶纤维素）

24.0 mg Crospovidone™（BASF, Ludwigshafen, 德国）

(4.0% w/w)

15.0 mg 硬脂酸镁

(3.0% w/w)

片剂的制备类似实施例 6。片剂中 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的量为片剂总重量（即 600 mg）的 25%（w/w）。片剂的平均硬度级别（即碎裂强度）为大约 86 N，平均直径为大约 13 mm，平均厚度为大约 6.1 mm。

实施例 8：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

20.0% (w/w) 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

补足 100.0% (w/w) 乳糖

9.2% (w/w) Avicel™ PH-101（FMC BioPolymer, Philadelphia, USA）

15.0% (w/w) 蔗糖

适量（quantum statis） 15% (w/v) 明胶

0.5% (w/w) 硬脂酸镁

2.0% (w/w) 乙二醇淀粉钠

然后，将混合物在压片机中压缩。

实施例 9：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

20.0% (w/w) 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

补足 100.0% (w/w) 乳糖

30.0% (w/w) Avicel™ PH 101 (FMC BioPolymer, Philadelphia, USA)

10.0% (w/w) 玉米淀粉

适量 10% (w/v) Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, 德国)

1.0% (w/w) Kollidon™ CL (BASF, Ludwigshafen, 德国)

2.0% (w/w) 硬脂酸镁

然后，将混合物在压片机中压缩。

实施例 10：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

275.0 mg 乳糖

25.0 mg 玉米淀粉

适量 10% (w/v) Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, 德国)

1.5 mg Aerosil™ 200 (Degusta, Düsseldorf, 德国)

3.0 mg 硬脂酸镁

然后，将混合物在压片机中压缩。

实施例 11：制备本发明的颗粒片剂

为了制备本发明的颗粒片剂，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

250.0 mg 乳糖

25.0 mg 乙二醇淀粉钠

适量 10% (w/v) Kollidon™ 25 (BASF, Ludwigshafen, 德国)

0.5 mg Aerosil™ 200 (Degusta, Düsseldorf, 德国)

0.5 mg 硬脂酸镁

然后，将混合物在压片机中压缩。

实施例 12：制备本发明的肠溶球粒

为了制备肠溶球粒，将下列成分混合并造粒（每剂量形式）：

75.0 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱

187.0 mg Avicel™ PH 101 (FMC BioPolymer, Philadelphia, USA)

13.0 mg GranuLac™ 140 (Meggle Pharma, Wasserburg, 德国)

35.0 mg Eugradit™ L30 D-55
(Röhm GmbH &Co. KG, Darmstadt, 德国)

3.4 mg 柠檬酸三乙酯

17.0 mg 硬脂酸镁

实施例 13：制备本发明的肠溶片剂

使用本技术领域众所周知的已建立的标准方法（参见前面引用的参考文献），将按照实施例 1 到 9 制备的片剂用肠溶薄膜包衣进行包裹。使用了下面的薄膜包衣（相应成分的量单位为 mg，分别针对总重量为 300、400、500、600、700 和 800 mg 的片剂）：

包衣 1：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D–55	12	16	20	24	28	32
Sicopharm™ Yellow 10 (Degussa AG, Düsseldorf, 德国)	1.75	2.3	2.95	3.5	3.95	4.6
Kollidon™ K90	0.4	0.55	0.65	0.8	0.95	1.1

包衣 2：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L100	12	16	20	24	28	32
柠檬酸三乙酯	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	6.4

包衣 3：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L100	12	16	20	24	28	32
柠檬酸二乙酯	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	6.4
滑石	2.95	3.9	4.9	5.9	6.9	7.85

包衣 4：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L100	12	16	20	24	28	32
柠檬酸三乙酯	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
滑石	16.8	22.4	28	33.6	31.9	49.8
硬脂酸镁	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	6.4
二氧化钛	7.2	9.6	12	14.4	16.8	19.2
黄色颜料 E 104 (Degusta AG, Düsseldorf, 德国)	7.2	9.6	12	14.4	16.8	19.2
PEG 6000	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	6.4

包衣 5：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D-55	12	16	20	24	28	32
滑石	2.95	3.9	3.95	5.9	6.85	7.8
PEG 6000	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
消泡乳液	0.14	0.19	0.23	0.28	0.33	0.38

包衣 6：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯	12	16	20	24	28	32
三醋精	1.7	2.35	2.85	3.45	4.0	4.55

包衣 7：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
纤维素乙酸邻苯二甲酸酯	12	16	20	24	28	32
三醋精	2.4	3.2	4.0	4.8	5.6	6.4

包衣 8：

片剂总重量	300	400	500	600	700	800
Eudragit™ L30 D-55	12	16	20	24	28	32
柠檬酸三乙酯	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
滑石	6	8	9	12	14	16
二氧化钛	1.2	1.6	2.0	2.4	2.8	3.2
1N NaOH	0.17	0.23	0.29	0.35	0.40	0.46
黄色颜料 E 104 (Degussa AG. Düsseldorf. 德国)	0.34	0.45	0.59	0.69	0.80	0.91
PEG 6000	0.51	0.69	0.86	1.04	1.20	1.37

实施例 14：差示扫描量热法（DCS）

进行差示扫描量热法（DCS）分析以确定不同赋形剂对于配制本发明片剂的相容性。

DSC 是一种热学分析技术，其中以测量增加样品和参比的温度所需的热量差异作为温度的函数。在整个实验过程中，样品和参比都维持在几乎同样的温度。一般来说，设计 DSC 分析的温度程序，使温度作为时间的函数线性增加或降低。

分析使用 Netzsch DSC 204 装置（Netzsch Gerätebau GmbH, Selb, 德国）来进行。使用的加热速度是 5 K/分钟，高到 300°C 的温度，冷

却速度是 1 K/分钟，低到-30°C 的温度。起始温度为室温（大约 20°C）。

试验了下述的样品：单独的结晶 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（黑色曲线），单独的下列赋形剂（红色曲线）：乳糖（图 1A）、交联聚维酮（图 1B）、淀粉 1500 （图 1C）、二氧化硅（图 1D），以及硬脂酸镁（图 1E），和 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱与每种赋形剂的二元混合物（绿色曲线）。

可以看出，二氧化硅没有显示出与 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱有任何相互作用（即代表了惰性无机材料），而乳糖、交联聚维酮淀粉都显示出了这样的相互作用。当使用微晶纤维素、磷酸钙和交联羧甲基纤维素作为赋形剂时，也检测到了相互作用（数据未显示）。另一方面，硬脂酸镁和硬脂基延胡索酸钠在热图中占优势。

实施例 15：1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱在前列腺癌治疗中的效用

前列腺癌是一种在男性生殖系统的腺体——前列腺中发生的癌症。前列腺癌最通常是通过体检或通过筛查性验血、例如 PSA（前列腺特异性抗原）检验发现的。PSA 检验测量血液中前列腺特异性抗原的水平，这是一种类似激肽释放酶的丝氨酸蛋白酶。它的正常功能是在射精后液化凝胶状的精液，使得精子更容易地通过子宫颈。PSA 水平高于大约 4 ng/ml 一般被认为是发生前列腺癌的风险的指征。但是，PSA 不是完善的 PSA，因此应该通过其它分析进行印证，例如检测尿液中细胞相关的 PCA-3 mRNA。

局部晚期的或高风险性前列腺癌的两种最常用的治疗方法是放射疗法（RT）和雄激素剥夺（AD），后者是激素疗法。

分别研究了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱单独以及与 RT、AD 或 RT+AD 相组合，对前列腺癌细胞的程序化细胞死亡（凋亡）

程度和存活的影响。

首先，测量了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱、（电离）辐射及其组合对 LNCaP 雄激素敏感性人类前列腺腺癌细胞的程序化细胞死亡（凋亡）和存活率的体外效应。LNCaP 细胞系是从腺癌的转移灶建立起来的。细胞用终浓度为 10 μM 的 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱和相当于 5 Gray 单位吸收剂量的（电离）辐射进行处理。

凋亡使用 Apo-ONE™同源胱天蛋白酶-3/7 分析，Promega, Inc., Madison, WI, USA，按照制造商的说明书来测定。活的肿瘤细胞的百分率利用已记载的锥虫蓝染料排斥法来估算（Freshney, R.I. (1994)《动物细胞的培养：基本技术手册》第三版（Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. 3rd Ed.） Wiley-Liss. New York. USA）。

将细胞在 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱给药后 6 小时（图 3A）、给药同时（图 3B）和给药前 6 小时（图 3C）暴露于辐射。胱天蛋白酶分析在暴露于辐射后 12 小时进行。显示的相应数据代表了两次独立实验的平均值。

当在将细胞暴露于辐射之前 6 小时施用 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱时，组合治疗导致肿瘤细胞的存活率仅仅为大约 45%，与此相比，在未处理的对照中为大约 85%。因此，在处理过的细胞中，观察到了（通过胱天蛋白酶-3/7 分析测定）凋亡反应的显著增加（> 2.5 倍）。使用辐射或 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱单个进行处理导致中等水平的存活率，分别为大约 75%和大约 60%（图 3A）。

在对细胞同时施用辐射和 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱的情况下，测定到的存活率为大约 55%，这与单独化学处理时观察到的范围（大约 50%）相同。细胞只暴露于辐射导致存活率为大约 80%，与未处理的对照（大约 86%）相当。令人吃惊的是，对于单独的和组

合的处理来说，胱天蛋白酶-3/7 分析的结果是相似的（图 3B）。

当在将细胞暴露于辐射之后 6 小时施用 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱时，组合处理导致细胞的存活率为大约 40%，与单独化学处理时观察到的范围（大约 45%）相同。将细胞只暴露于辐射导致存活率为大约 70%。在仅暴露于化学物质的细胞中观察到的凋亡程度与暴露于组合处理的细胞相比，增加了大约 25%（图 3C）。

根据上面的结果，看来似乎在将细胞暴露于辐射之前施用 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱，对细胞的存活率和凋亡反应有最显著的影响。

在另一种方法中，对 LNCaP 细胞同时施用 10 μM 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（终浓度；“CHEM”）和（电离）辐射（5 Gray 单位；“RT”），但是随后的温育时间被延长到 24 小时。凋亡按照前面的描述使用 Apo-ONE™同源胱天蛋白酶-3/7 分析进行测定，并表示成相对荧光单位（RFLU）。通过对膜联蛋白 V-PE 阳性染色和 7-AAD（7-氨基放线菌素 D）阴性染色的细胞（都购自 BD Biosciences, San Jose, CA, USA）按照已建立的标准方法进行流式细胞术分析，测定凋亡细胞的百分率。结果概述在下面的表中。数据代表三次独立实验的平均值±SEM。

处理	%膜联蛋白 V-PE 阳性细胞	胱天蛋白酶-3/7 活性 (RFLU)
对照	3.6 ± 0.2	193 ± 39
CHEM	18.6 ± 1.0	580 ± 207
RT	5.0 ± 0.6	242 ± 36
CHEM+RT	31.7 ± 1.0*	1514 ± 102*

结果的统计学显著性使用单向 ANOVA、LSD 检验来计算。*分别与每种 CHEM 和 RT 个体处理相比， $p < 0.0001$。

在雄激素不敏感的 LNCaP C4-2 和 LNCaP-Res 细胞中，也观察到了“CHEM+RT”处理的细胞中凋亡的增加（数据未显示）。

接下来，研究了施用 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱（“CHEM”）和雄激素剥夺（“AD”）之间的相互作用。按照本技术领域熟知的已建立的方法，通过 2 天的血清木炭吸附，对 LNCaP 细胞进行雄激素剥夺。加入 CHEM 至终浓度分别为 5 μM 和 10 μM。此外，测试了在给药 CHEM 之前两天加入合成雄激素 R1881（“R1881”）是否导致了效应的逆转。

凋亡按照前面的描述使用 Apo-ONE™同源胱天蛋白酶-3/7 分析进行测定，并表示成相对荧光单位（RFLU）。按照前面的描述，通过膜联蛋白 V-PE/7-AAD 染色测定了凋亡细胞的百分率。胱天蛋白酶-3/7 分析和膜联蛋白染色在 CHEM 处理后 22 小时进行。结果概述在下面的表中。

处理	%膜联蛋白 V-PE 阳性细胞	胱天蛋白酶-3/7 活性 (RFLU)
对照	9.6	235
对照 + 5 μM CHEM	13.0	380
对照 + 10 μM CHEM	17.5	436
AD	12.6	81
AD + 5 μM CHEM	15.4	126
AD + 10 μM CHEM	27.4	115
AD + R1881	7.0	130
AD + R1881 + 5 μM CHEM	14.6	453
AD + R1881 + 10 μM CHEM	21.6	962

因此，对剥夺了雄激素的 LNCaP 细胞施用 1-O-十八烷基-2-O-甲

基-甘油-3-磷酸胆碱，导致凋亡反应的剂量依赖性显著增加。此外，该效应不能通过在 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱处理前在培养基中加入合成雄激素来逆转。

此外，在初步研究中，研究了 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱、（电离）辐射及其组合对在裸鼠（7 只小鼠/组）前列腺中原位生长的 LNCaP 细胞的体内效应。

1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱以 30 mg/kg 体重/天的剂量腹膜内给药 15 天（图 4A；使用不同的给药途径例如口服或管饲法的研究目前正在进行中）。对应于 5 Gray 单位吸收剂量的（电离）辐射在第 7 天施用（图 4B）。组合处理描述在图 4C 中。通过使用可商购的测试试剂盒测定血清中前列腺特异性抗原（PSA）的水平，以及通过磁共振成像测量肿瘤的体积，来评估肿瘤的生长。

可以看出，组合处理与任何个体处理（“PBS”代表磷酸盐缓冲盐水）相比，导致了 PSA 血清水平的显著降低，证明了体外结果也可以转移到体内环境。

在这里示意描述的本发明，可以在不存在本文没有具体公开的任何成分、限制的情况下，适当地实施。因此，例如术语“包含”、“包括”、“含有”等应该被广义和非限制性地理解。此外，本文使用的术语和表述是用于描述的而不是限制的术语，这些术语和表述的使用不打算排除所显示和描述的特点或其部分的任何等价物，但是，应该认识到，在要求权利的本发明范围内，各种不同的修改是可能的。因此，应该理解，尽管本发明已经以优选的实施方案和任选的特征进行了具体的公开，但本技术领域的专业人员可以采取本文所公开的、其中体现了本发明修改和改变，这些修改和改变被认为处于本发明的范围之内。

所有本文引用和参考的文献包括本文或本文参考的任何文献中提到任何产品的任何制造商指示、说明、产品说明书以及产品表单，在此引为参考，并可用于本发明的实践中。本申请中任何文献的引用或鉴别并非承认这些文献被用作本发明的现有技术。

在本文中对本发明进行了广义和一般性的描述。每个属类公开事物范围内的较窄的物类和亚属类分组，也构成了本发明的部分。这包括本发明的一般性说明带有从属类中除去任何主题的限制性条件或负性限制，而不论被除去的物质是否在本文中被具体列举了。

其它的实施方案在下面的权利要求书内。此外，在根据马库什（Markush）组描述本发明的特点或方面的情况下，本技术领域的专业人员将会认识到，本发明也因此可以按照马库什组的任何个体成员或成员亚组进行描述。

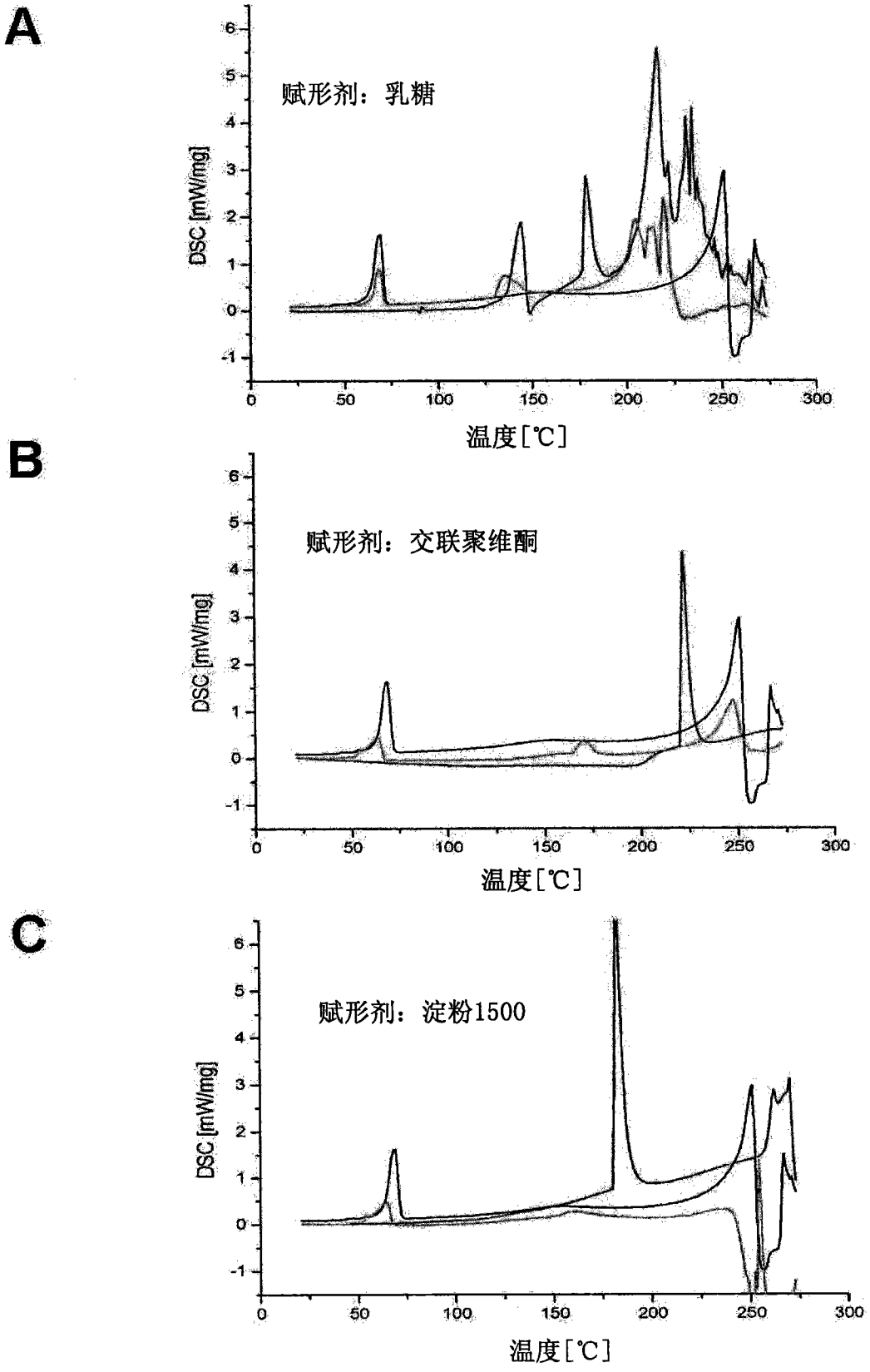
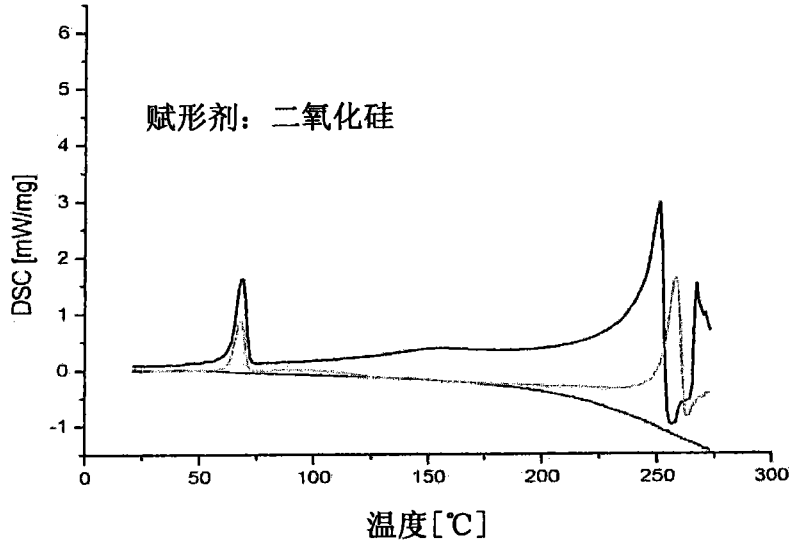

A
赋形剂：乳糖
DSC [mW/mg]
温度[℃]
B
赋形剂：交联聚维酮
DSC [mW/mg]
温度[℃]
C
赋形剂：淀粉1500
DSC [mW/mg]
温度[℃]

图1

D



E

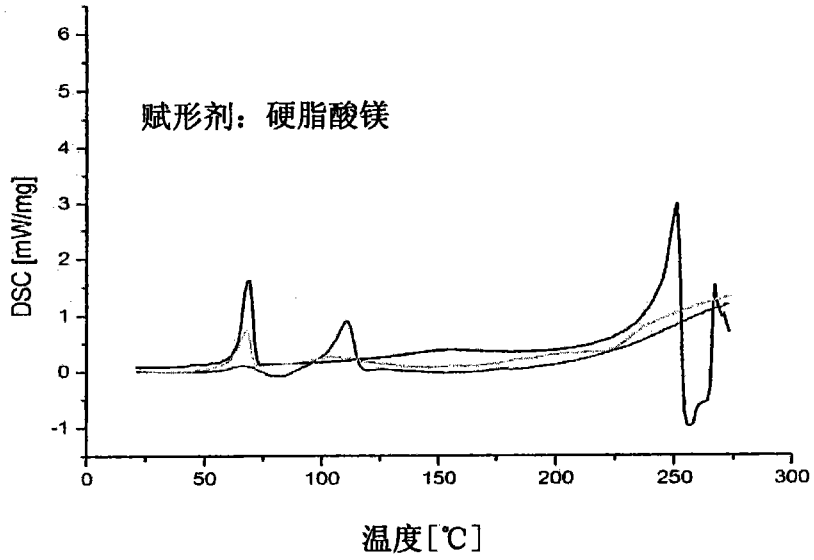
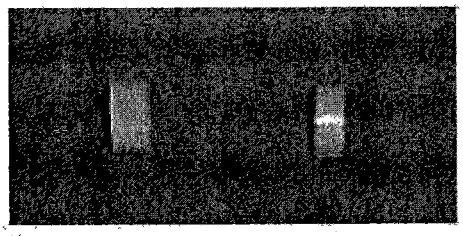


图1（续）

A



B

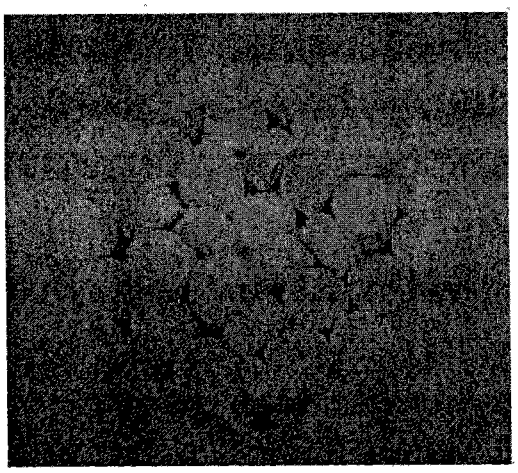
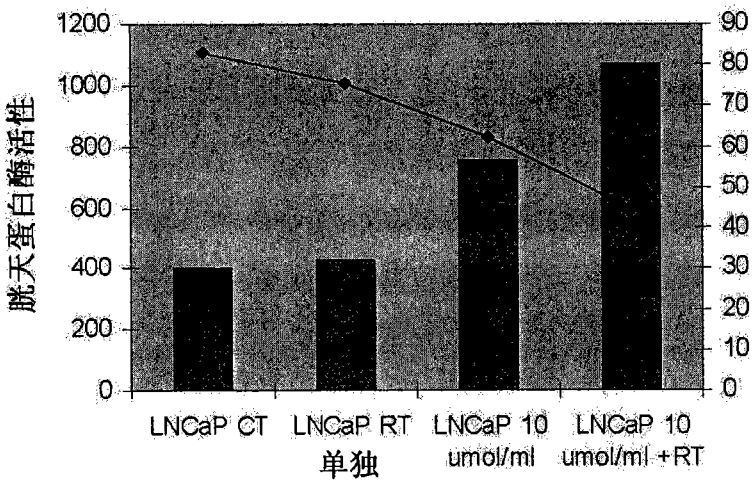


图2

A


1200
1000
800
600
400
200
0
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
脱天蛋白酶活性
LNCaP CT
LNCaP RT
LNCaP 10 umol/ml
LNCaP 10 umol/ml +RT
单独

B

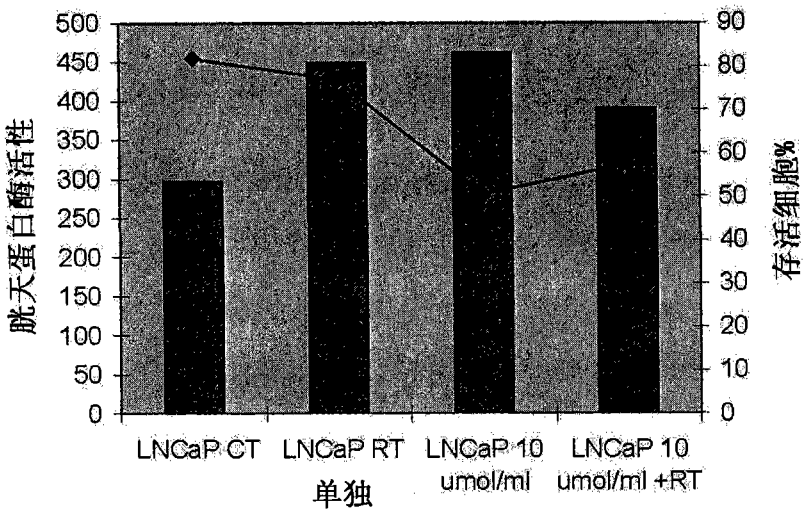

500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
脱天蛋白酶活性
存活细胞%
LNCaP CT
LNCaP RT
LNCaP 10 umol/ml
LNCaP 10 umol/ml +RT
单独

图3

C

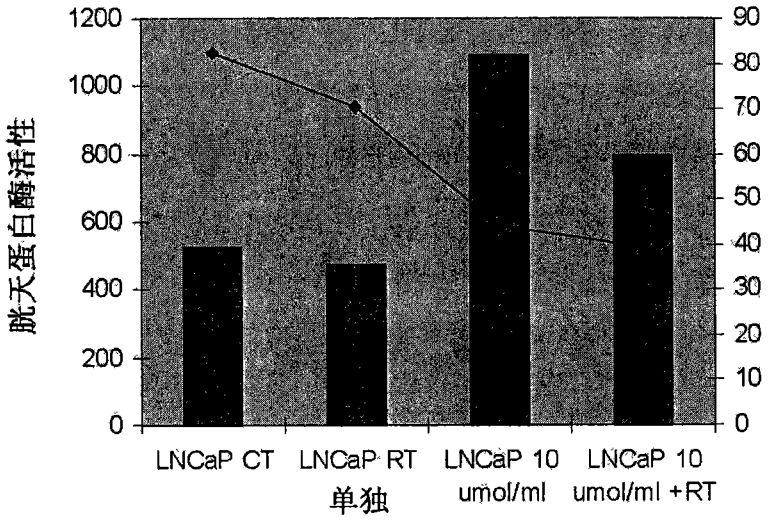
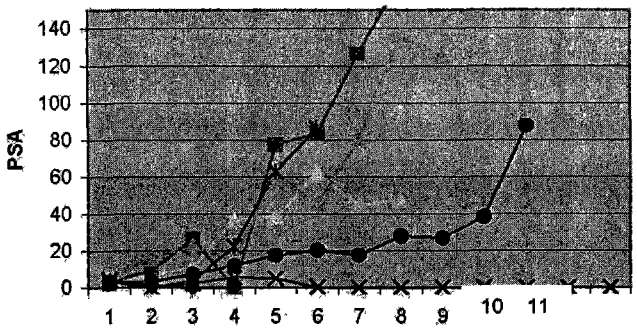

胱天蛋白酶活性
1200
1000
800
600
400
200
0
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
LNCaP CT
LNCaP RT
LNCaP 10 umol/ml
LNCaP 10 umol/ml +RT
单独

图3（续）

A

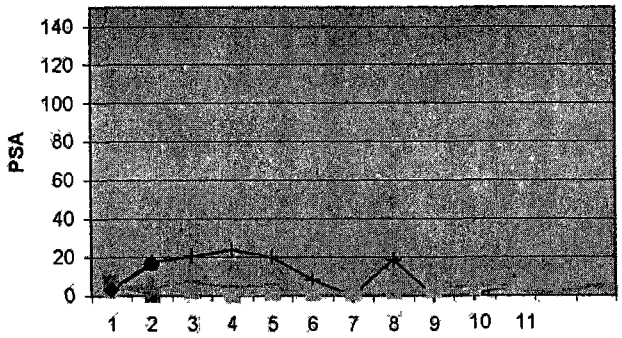
30 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱



处理后的周数

B

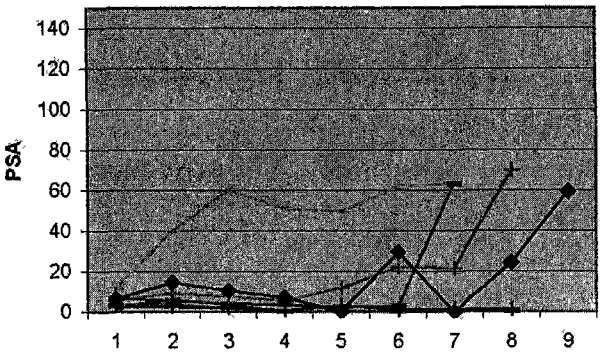
30 mg 1-O-十八烷基-2-O-甲基-甘油-3-磷酸胆碱 + 5 Gy辐射



处理后的周数

C

PBS + 5 Gy辐射



处理后的周数

图4