



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110437298 A

(43)申请公布日 2019.11.12

(21)申请号 201910687060.8

C07C 227/18(2006.01)

(22)申请日 2014.12.04

C07C 229/08(2006.01)

(30)优先权数据

61/911,478 2013.12.04 US

C07C 213/08(2006.01)

C07C 215/10(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

(62)分案原申请数据

201480064913.8 2014.12.04

A61P 1/16(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(71)申请人 盖尔梅德研究与发展有限公司

A61P 3/06(2006.01)

地址 以色列特拉维夫

A61P 3/10(2006.01)

(72)发明人 艾伦·巴哈拉夫

A61P 3/04(2006.01)

伊迪特·埃什卡尔-奥伦

A61P 5/50(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 袁建海 郑霞

(51)Int.Cl.

C07J 41/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书22页 附图9页

(54)发明名称

ARAMCHOL盐

(57)摘要

本发明涉及二十烷酰氨基胆烷酸(Aramchol)的盐、包含Aramchol盐的药物组合物、用于其制备的方法、以及其在医学治疗中的使用方法。

1. 一种 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸与胺的盐。
2. 根据权利要求1所述的盐,其中所述胺选自由以下组成的组:氨、伯胺、仲胺、叔胺、季铵化合物、氨基醇、氨基糖和氨基酸。
3. 根据权利要求2所述的盐,其中所述胺选自由以下组成的组:氨基醇、氨基糖和氨基酸。
4. 根据权利要求1所述的盐,选自由以下组成的组:铵盐、苄星盐、三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、二乙胺盐、精氨酸盐、赖氨酸盐、胆碱盐、丹醇盐、2-二乙基氨基乙醇盐、N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐、N-乙基葡萄糖胺(葡乙胺)盐以及氨丁三醇盐。
5. 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸赖氨酸盐。
6. 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸氨丁三醇盐。
7. 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸N-甲基葡萄糖胺盐。
8. 根据权利要求1至7中任一项所述的盐,所述盐呈结晶形式。
9. 根据权利要求1至7中任一项所述的盐,所述盐呈无定形形式。
10. 一种制备根据权利要求1至9中任一项所述的盐的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (a) 使 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸与胺在溶剂的存在下混合;
 - (b) 任选地将所述混合物加热至在所述溶剂的沸点或低于所述溶剂的沸点的温度;
 - (c) 任选地将所述混合物冷却;以及
 - (d) 将如此获得的所述 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的胺盐离析。
11. 一种制备根据权利要求1至9中任一项所述的盐的方法,所述方法包括以下步骤:
 - (a) 使 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸与胺在溶剂的存在下混合;
 - (b) 任选地将所述混合物加热至在所述溶剂的沸点或低于所述溶剂的沸点的温度;
 - (c) 添加抗溶剂;
 - (c) 任选地将所述混合物冷却;以及
 - (d) 将如此获得的所述 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的胺盐离析。
12. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述溶剂是水。
13. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述溶剂是醇。
14. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述溶剂是乙酸乙酯。
15. 根据权利要求11所述的方法,其中所述抗溶剂是丙酮或乙酸乙酯。
16. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述胺选自由以下组成的组:氨、伯胺、仲胺、叔胺、季铵化合物、氨基醇、氨基糖和氨基酸。
17. 根据权利要求10或11所述的方法,其中所述 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸和所述胺之间的比率是约1:1。
18. 根据权利要求10或11所述的方法,其中将所述混合物加热的所述步骤被进行至约50°C的温度。
19. 根据权利要求10或11所述的方法,其中将所述混合物冷却的所述步骤被进行至约5°C的温度。
20. 根据权利要求10或11所述的方法,其中将如此获得的所述 3β -二十烷酰氨基-7 α ,12

α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐离析的所述步骤包括将所述溶剂蒸发。

21. 根据权利要求10或11所述的方法,其中将如此获得的所述3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐离析的所述步骤包括形成所述盐的沉淀并且将所述沉淀从所述反应混合物中分离。

22. 一种药物组合物,包含治疗有效量的根据权利要求1至9中任一项的盐和任选地至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

23. 如权利要求22所述的药物组合物,所述药物组合物呈选自由以下组成的组的形式:片剂、丸剂、胶囊、小球、粒剂、粉剂、锭剂、小袋、扁囊剂、贴剂、酏剂、悬浮液、分散体、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂、软膏剂、软的和硬的明胶胶囊、栓剂、无菌注射液、以及无菌包装的粉剂。

24. 如权利要求22所述的药物组合物,用于降低血液中的胆固醇水平或治疗脂肪肝,或用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

25. 如权利要求22所述的药物组合物,用于将胆固醇胆石溶解在胆汁中并且用于预防这样的胆石的形成。

26. 如权利要求22所述的药物组合物,用于治疗动脉硬化。

27. 如权利要求22所述的药物组合物,用于治疗与改变的葡萄糖代谢有关的疾病或紊乱。

28. 如权利要求27所述的药物组合物,其中与改变的葡萄糖代谢有关的所述疾病或紊乱选自由以下组成的组:高血糖症、糖尿病、胰岛素抗性和肥胖症。

29. 如权利要求22所述的药物组合物,用于治疗以淀粉样斑块沉积物为特征的脑疾病、预防所述脑疾病、或抑制所述脑疾病的进展。

30. 如权利要求29所述的药物组合物,其中以淀粉样斑块沉积物为特征的所述脑疾病是阿尔兹海默病。

31. 如权利要求22所述的药物组合物,适于经由口服途径、透皮途径或局部途径施用。

ARAMCHOL盐

[0001] 本申请是申请日为2014年12月4日、申请号为201480064913.8,以及发明名称为“ARAMCHOL盐”的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

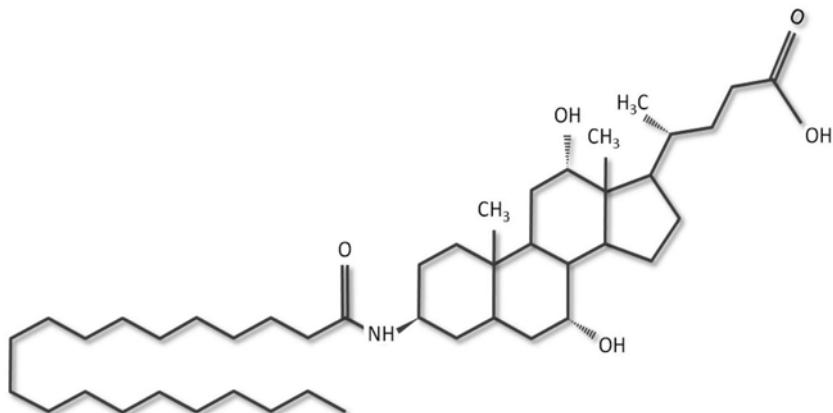
[0002] 本发明涉及二十烷酰氨基胆烷酸(arachidyl amido cholanoic acid)(Aramchol)的盐、包含其的药物组合物、用于其制备的方法、以及其在医学治疗中的用途。

发明背景

[0004] Aramchol是二十烷酸和3-氨基胆酸的酰胺轭合物,有效降低肝脂肪含量以及改进与脂肪肝病有关的代谢参数。它属于合成的脂肪酸/胆汁酸轭合物(FABAC)的新颖的家族并且正在被开发为用于脂肪肝病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的可能地疾病修正治疗(disease modifying treatment)。

[0005] Aramchol在化学上被称为3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸,并且通过以下化学结构来代表:

[0006]



[0007] Aramchol、用于其制备的工艺、以及其用途在U.S.6,384,024;U.S.6,395,722;U.S.6,589,946;U.S.7,501,403;U.S.8,110,564;U.S.2012/0214872;和WO 2009/060452中被公开。

[0008] 对具有合意的物理化学性质的Aramchol的新的形式依然有未满足的需求。

发明概述

[0010] 本发明提供新的Aramchol的盐例如与氨基醇、氨基糖或氨基酸的盐、包含所述盐的药物组合物、用于其制备的方法以及其在医学治疗中的用途。

[0011] 本发明部分地基于具有有利的物理化学性质的新的Aramchol的盐的未预期的发现。为了制备具有增加的溶解度的Aramchol盐,约30种药学上可接受的碱被筛选。在这些之中,发现基于胺的盐是合适的并且特别地,Aramchol的三种盐,也就是N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐、赖氨酸盐和氨丁三醇盐已经示出具有有利的性质,包括增加的溶解度以及增加的吸收和暴露,这些性质与较高的生物利用度相关。因此,与Aramchol游离酸相比,本发明的Aramchol盐适于以较低的剂量用于药物用途。此外,与Aramchol游离酸相比,新的盐已经改进了流动性,并且因此可以更容易地被加工成固体给药制剂(solid dosage

formulation), 例如片剂或胶囊。

[0012] 根据第一方面, 本发明提供 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸(Aramchol)与胺的盐。在某些实施方案中, 胺选自由以下组成的组: 氨、伯胺、仲胺、叔胺、季铵化合物、氨基醇、氨基糖和氨基酸。当前优选的盐是与氨基醇、氨基糖或氨基酸的Aramchol盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0013] 在某些实施方案中, 本发明提供 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的铵盐、苄星(benzathine)盐、三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、二乙胺盐、精氨酸盐、赖氨酸盐、胆碱盐、丹醇盐、2-二乙基氨基乙醇盐、N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐、N-乙基葡萄糖胺(葡乙胺)盐或氨丁三醇盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0014] 在一个当前优选的实施方案中, 本发明涉及 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸赖氨酸盐。

[0015] 在另一个当前优选的实施方案中, 本发明涉及 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸氨丁三醇盐。

[0016] 在另一个当前优选的实施方案中, 本发明涉及 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸N-甲基葡萄糖胺盐。

[0017] 在另一个实施方案中, 根据本发明的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的盐呈结晶形式。在又另一个实施方案中, 根据本发明的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的盐呈无定形形式。

[0018] 在某些实施方案中, 本发明提供制备如本文公开的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的盐的方法, 该方法包括以下步骤: (a) 使 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸与胺在溶剂的存在下混合; (b) 任选地, 将混合物加热至在溶剂的沸点或低于溶剂的沸点的温度; (c) 任选地, 将混合物冷却; 以及 (d) 将如此获得的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的胺盐离析。

[0019] 在可选择的实施方案中, 本发明提供制备如本文公开的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的盐的方法, 该方法包括以下步骤: (a) 使 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸与胺在溶剂的存在下混合; (b) 任选地, 将混合物加热至在溶剂沸点或低于溶剂沸点的温度; (c) 添加抗溶剂(anti-solvent); (c) 任选地, 将混合物冷却; 以及 (d) 将如此获得的 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸的胺盐离析。

[0020] 在某些实施方案中, 在本发明的工艺中使用的溶剂是水。在其他实施方案中, 溶剂是醇。在特定的实施方案中, 溶剂是甲醇或乙醇。在其他实施方案中, 溶剂是烷基酯, 例如乙酸乙酯。

[0021] 在某些实施方案中, 在本发明的工艺中使用的抗溶剂是酮例如丙酮、或烷基酯例如乙酸乙酯, 并且每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0022] 在某些实施方案中, 在本发明的工艺中使用的胺选自由以下组成的组: 氨、伯胺、仲胺、叔胺、季铵化合物、氨基醇、氨基糖和氨基酸。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0023] 在某些实施方案中, 3β -二十烷酰氨基- $7\alpha, 12\alpha$ -二羟基- 5β -胆烷-24-羧酸和胺之间的比率是约1:1。在多个实施方案中, 将混合物加热的步骤被进行至约50°C的温度。在另

外的实施方案中,将混合物冷却的步骤被进行至约20℃的温度。在另外的实施方案中,将混合物冷却的步骤被进行至约5℃的温度。

[0024] 从以上提及的方法中产生的获得的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸盐可以通过本领域已知的任何方法来离析,例如通过将溶剂蒸发以便获得固体,或通过形成盐的沉淀(例如,通过添加抗溶剂),并且将沉淀从反应混合物中分离,例如通过过滤。

[0025] 在某些方面和实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含(a)治疗有效量的如本文公开的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐;和任选地(b)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

[0026] 在若干实施方案中,药物组合物呈选自由以下组成的组的形式:片剂、丸剂、胶囊、小球、粒剂、粉剂、锭剂、小袋、扁囊剂、贴剂、酏剂、悬浮液、分散体、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂、软膏剂、软的和硬的明胶胶囊、栓剂、无菌注射液、以及无菌包装的粉剂(sterile packaged powder)。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0027] 在其他实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含(a)治疗有效量的如本文公开的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐;和(b)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂,用于降低血液中的胆固醇水平或治疗脂肪肝,或用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)或其治疗可以从调节胆固醇或脂质平衡受益的任何疾病。

[0028] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物被用于将胆固醇胆石(cholesterol gallstone)溶解在胆汁中并且用于预防这样的胆石的形成。在其他实施方案中,本发明的药物组合物被用于治疗动脉硬化。

[0029] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物被用于治疗与改变的葡萄糖代谢有关的疾病或紊乱。在一个实施方案中,与改变的葡萄糖代谢有关的疾病或紊乱选自由以下组成的组:高血糖症、糖尿病、胰岛素抗性和肥胖症。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0030] 在其他实施方案中,本发明的药物组合物被用于治疗以淀粉样斑块沉积物(amyloid plaque deposit)为特征的脑疾病、预防该脑疾病、或抑制该脑疾病的进展。在一个实施方案中,以淀粉样斑块沉积物为特征的脑疾病是阿尔兹海默病(Alzheimer's disease)。

[0031] 本发明的药物组合物可以经由选自由以下组成的组的途径被施用:口服的、局部的、皮下的、腹膜内的、直肠的、静脉内的、动脉内的、透皮的、肌肉内的、以及鼻内的途径。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0032] 在某些实施方案中,本发明提供降低血液中的胆固醇水平或治疗脂肪肝、或治疗NASH、或将胆固醇胆石溶解在胆汁中并且预防这样的胆石的形成或治疗动脉硬化的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含(a)治疗有效量的如本文公开的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐;和(b)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

[0033] 在某些实施方案中,本发明提供治疗与改变的葡萄糖代谢有关的疾病或紊乱的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含(a)治疗有效量的如本文公开的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐;和(b)至少一种

药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。在另外的实施方案中,本发明提供治疗以淀粉样斑块沉积物为特征的脑疾病、预防该脑疾病、或抑制该脑疾病的进展的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含(a)治疗有效量的如本文公开的3 β -二十烷酰氨基-7 α ,12 α -二羟基-5 β -胆烷-24-羧酸的盐;和(b)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。

[0034] 在某些实施方案中,受试者是哺乳动物,优选地人类。

[0035] 本发明的另外的实施方案和适用性的完全的范围将从在下文中给出的详述变得明显。然而,应当理解的是,详述和特定的实施例,尽管指示本发明的优选的实施方案,仅通过例证的方式被给出,因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改将从此详述对本领域技术人员变得明显。

附图说明

[0036] 图1图示根据本发明的无定形的Aramchol N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐的特征性X射线衍射图形。

[0037] 图2图示根据本发明的无定形的Aramchol赖氨酸盐的特征性X射线衍射图形。

[0038] 图3图示根据本发明的无定形的Aramchol氨丁三醇盐的特征性X射线衍射图形。

[0039] 图4图示根据本发明的Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐的特征性¹H-NMR光谱。

[0040] 图5图示根据本发明的Aramchol赖氨酸盐的特征性¹H-NMR光谱。

[0041] 图6图示根据本发明的Aramchol氨丁三醇盐的特征性¹H-NMR光谱。

[0042] 图7图示Aramchol游离酸的特征性¹H-NMR光谱。

[0043] 图8图示根据本发明的Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐的特征性动态气相吸附(Dynamic Vapour Sorption) (DVS) 光谱。

[0044] 图9对于Aramchol(游离酸)、N-甲基葡萄糖胺盐、氨丁三醇盐和赖氨酸盐计算的AUC/剂量。数据是算术平均值土标准误差。

具体实施方式

[0045] 本发明涉及Aramchol的盐,该Aramchol的盐与Aramchol游离酸相比呈现改进的物理化学性质,包括与较高的生物利用度有关的增加的溶解度、增加的吸收、和增加的暴露。

[0046] 根据本发明的原理,本文提供的是Aramchol的药学上可接受的盐,其中反荷离子基于胺并且包括氨、伯胺、仲胺、叔胺、季铵化合物、氨基醇、氨基糖或氨基酸。胺还可以是二胺或环胺。当前优选的盐是N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐、赖氨酸盐或氨丁三醇盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0047] 如本文所使用,术语“伯胺”指定式R^aNH₂的化合物,其中R^a是烷基、环烷基或芳基。伯胺的实例是芳基胺或低级的烷基胺,其中低级的烷基意指C₁-C₄烷基。伯胺可以与Aramchol的羧酸基团反应以形成盐Aramchol-COO⁻R^aNH₃⁺。

[0048] 如本文所使用,术语“仲胺”指定式R^aR^bNH的化合物,其中R^a和R^b中的每个独立地是烷基、环烷基或芳基。仲胺的实例是低级的二烷基胺(R^a、R^b各自是低级的烷基)、二芳基胺、或烷基芳基胺。仲胺还可以是环胺(例如,吗啉、吡咯烷、哌啶等等)、或二胺(例如,苯二胺)。仲胺可以与Aramchol的羧酸基团反应以形成盐Aramchol-COO⁻R^aR^bNH₂⁺。

[0049] 如本文所使用,术语“叔胺”指定式 $R^aR^bR^cN$ 的化合物,其中 R^a 、 R^b 和 R^c 中的每个独立地是烷基、环烷基或芳基。叔胺的实例是低级的三烷基胺(R^a 、 R^b 和 R^c 各自是低级的烷基)、三芳基胺、或烷基芳基胺的任何组合。叔胺还可以是环胺(例如,N-甲基吡咯烷、N-甲基哌啶等等)或二胺。叔胺可以与Aramchol的羧酸基团反应以形成盐Aramchol-COO $^-R^aR^bR^cNH^+$ 。

[0050] 如本文所使用,术语“季铵化合物”指定式 $R^aR^bR^cR^dN^+X^-$ 的化合物,其中 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 中的每个独立地是烷基、环烷基或芳基并且 X^- 是反荷离子。季铵化合物的实例是低级的四烷基胺(R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 各自是低级的烷基)、四芳基胺、或烷基芳基胺的任何组合。可以根据本发明与Aramchol形成盐的季铵化合物的特定的实例是 $Bu_4N^+X^-$ 、胆碱($Me_3N^+CH_2CH_2OH]X^-$)或三甲基甘氨酸($(CH_3)_3N^+CH_2CO_2HX^-$,还称为甜菜碱),其中 X 是反荷离子,例如OH、卤素(F、Cl、Br、I)及类似物。季铵化合物可以与Aramchol的羧酸基团反应以形成盐Aramchol-COO $^-R^aR^bR^cR^dN^+$ 。

[0051] 如本文所使用,在本文可交换地使用的术语“氨基醇”或“烷醇胺”意指包含在烷烃骨架上的羟基(-OH)和氨基(-NH₂、-NHR、和-N(R)₂)两者官能团的化合物。实例包括但不限于氨基丁三醇、乙醇胺、二乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇和2-二甲基氨基乙醇。

[0052] 如本文所使用,术语“氨基糖”或“氨基糖醇”意指其中糖羟基中的一个已经被氨基替换的糖部分或糖醇部分。氨基糖的实例是N-烷基葡萄糖胺,例如N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)、N-乙基葡萄糖胺(葡乙胺)、N-丙基葡萄糖胺、N-丁基葡萄糖胺及类似物。

[0053] 因此,在某些示例性实施方案中,本发明提供Aramchol与合适的有机胺的盐,所述有机胺例如但不限于未被取代的或被取代的低级的烷基胺、二胺、饱和的环胺、以及季铵化合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。特定的实例包括但不限于甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基丁三醇(TRIS)、1-氨基-2-丙醇、3-氨基-1-丙醇、六亚甲基四胺、丹醇、2-二乙基氨基乙醇、N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)、N-乙基葡萄糖胺(葡乙胺)、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、苄星、三甲基甘氨酸(甜菜碱)、胆碱及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0054] 在某些方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)盐。在一个实施方案中,Aramchol的N-甲基葡萄糖胺盐是无定形的。

[0055] 在另外的方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的氨基丁三醇(TRIS)盐。在一个实施方案中,Aramchol的氨基丁三醇盐是无定形的。

[0056] 在另外的方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的铵盐。在一个实施方案中,Aramchol的铵盐是结晶的。在另一个实施方案中,Aramchol的铵盐通过DSC-TGA热谱图来表征,所述DSC-TGA热谱图具有在约60°C处开始、在约76°C处的峰以及在约114°C处开始、在约117°C处的峰。在特定的实施方案中,在约76°C处的峰伴随着约2%的重量损失。在又一个实施方案中,Aramchol的铵盐通过DSC-TGA热谱图来表征,所述DSC-TGA热谱图具有在约55°C处开始、在约57°C处的峰。在特定的实施方案中,在约57°C处的峰伴随着约5%的重量损失。

[0057] 在其他方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的苄星盐。在一个实施方案中,Aramchol的苄星盐是无定形的。

[0058] 在另外的方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐。在一个实施方案中,Aramchol的三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐是无定形的。

[0059] 在又其他方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的乙醇胺盐。在一个实施方案中,Aramchol的乙醇胺盐是无定形的。在另一个实施方案中,Aramchol的乙醇胺盐是结晶的。在特定的实施方案中,结晶的Aramchol的乙醇胺盐通过DSC-TGA热谱图来表征,所述DSC-TGA热谱图具有在约45°C处开始、在约50°C处的峰,在约63°C处开始、在约72°C处的峰,在约80°C处开始、在约86°C处的峰,以及在约105°C处开始、在约122°C处的峰。在特定的实施方案中,峰通过约25%的连续的重量损失来表征。

[0060] 在某些方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的二乙醇胺盐。在一个实施方案中,Aramchol的二乙醇胺盐是无定形的。

[0061] 在另外的方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的二乙胺盐。在一个实施方案中,Aramchol的二乙胺盐是无定形的。

[0062] 在其他方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的胆碱盐。在一个实施方案中,Aramchol的胆碱盐是无定形的。

[0063] 在又其他方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的丹醇盐。在一个实施方案中,Aramchol的丹醇盐是无定形的。

[0064] 在若干方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的2-二乙基氨基乙醇盐。在一个实施方案中,Aramchol的2-二乙基氨基乙醇盐是无定形的。

[0065] 在某些方面和实施方案中,本发明提供Aramchol的氨基酸盐,包括但不限于碱性氨基酸,例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸、和鸟氨酸。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据本发明的原理,氨基酸可以是D-氨基酸、L-氨基酸、或氨基酸的外消旋衍生物。在一个实施方案中,本发明提供Aramchol的精氨酸盐。在另一个实施方案中,本发明提供Aramchol的赖氨酸盐。在某些实施方案中,Aramchol的氨基酸盐是除了Aramchol的甘氨酸盐和牛磺酸盐之外的盐。在某些实施方案中,Aramchol的氨基酸盐是无定形的。当前优选的Aramchol的氨基酸盐是赖氨酸盐。在某些实施方案中,赖氨酸盐是无定形的。

[0066] 应理解,本发明的药学上可接受的盐,当以固体形式或结晶形式离析时,还包括在其中夹带的水合物或水分子。

[0067] 本发明还提供用于制备本发明的Aramchol盐的方法。该方法利用通过本领域已知的任何方法(包括例如在U.S.6,384,024;U.S.6,395,722;U.S.6,589,946;U.S.7,501,403;U.S.8,110,564;U.S.2012/0214872;以及W02009/060452中描述的方法)制备的Aramchol游离酸。前面提及的参考文献中的内容通过引用并入本文。应理解,在Aramchol中的脂肪酸基团和胆汁酸之间的轭合可以呈 α 构型或 β 构型。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。根据一个实施方案,使Aramchol游离酸与将被形成的盐的对应的碱在合适的溶剂的存在下,典型地以1:1比率混合。然后,将混合物任选地加热至高于室温但低于溶剂沸点或在溶剂沸点(即,回流)的温度。典型地,将混合物加热至约50°C。将混合物任选地冷却至一定温度,典型地低于室温(例如,5°C)。然后,将如此获得的本发明的盐如本领域已知的离析,例如通过溶剂的蒸发、结晶、采用抗溶剂的沉淀及类似方法。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0068] 在一个特定的实施方案中,使Aramchol游离酸与将被形成的盐的对应的碱在合适的溶剂的存在下,典型地以1:1比率混合。然后,将混合物任选地如上文描述的加热。然后,添加抗溶剂并且将混合物任选地如上文描述的冷却,以便形成Aramchol盐的沉淀。

[0069] 用于制备本发明的Aramchol盐的另外的方法包括,例如,通过在真空下冷却沉淀、升华、皂化、从熔体生长、从另一相固态转化、从超临界流体沉淀、以及射流喷雾(jet spraying)。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。用于从溶剂或溶剂混合物沉淀的技术包括,例如,溶剂的蒸发、使溶剂混合物的温度降低、将溶剂混合物冷冻干燥、以及将抗溶剂(反萃溶剂(counter-solvent))添加至溶剂混合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0070] 本发明的Aramchol盐可以是无定形的或以任何多晶型形式结晶的。

[0071] 用于制备本发明的盐的合适的溶剂包括极性和非极性溶剂。溶剂(solvent)或溶剂(solvents)的选择典型地取决于包括以下的一种或更多种因素:化合物在这样的溶剂中的溶解度和溶剂的蒸气压。根据本发明的原理,溶剂的组合可以被使用。合适的溶剂包括但不限于极性非质子溶剂、极性质子溶剂、及其混合物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的极性质子溶剂的特定的实例包括但不限于水和醇类例如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、1-丁醇、和异丙醇(IPA)、以及有机酯类和酮类例如乙酸乙酯(EtOAc)或丙酮。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。在一个实施方案中,溶剂是水。在另一个实施方案中,溶剂是乙醇。在另一个实施方案中,溶剂是乙酸乙酯。

[0072] 抗溶剂可以是上文描述的溶剂中的任何,其中当前优选的抗溶剂是丙酮或乙酸乙酯。

[0073] 本发明的新颖的盐作为用于医学治疗的药物是有用的。因此,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含本文公开的Aramchol盐中的任何和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂。本发明的盐可以安全地被口服施用或非口服施用。施用途径包括但不限于口服的、局部的、皮下的、腹膜内的、直肠的、静脉内的、动脉内的、透皮的、肌肉内的、和鼻内的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。另外的施用途径包括但不限于粘膜的、鼻的、肠胃外的、胃肠的、脊柱内的、子宫内的、眼内的、真皮内的、颅内的、气管内的、阴道内的、脑室内的、大脑内的、眼的、口腔的、硬膜外的和舌下的。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。典型地,本发明的Aramchol盐被口服施用。

[0074] 药物组合物可以被配制为如在本领域熟知的片剂(包括,例如膜包衣片剂)、粉剂、粒剂、胶囊(包括软胶囊)、口服崩解片剂、丸剂、小球、锭剂、小袋、扁囊剂、贴剂、酏剂、悬浮液、分散体、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂、软膏剂、软的和硬的明胶胶囊、栓剂、无菌注射液、无菌包装的粉剂、以及持续释放制剂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0075] 可以在本发明的环境下使用的药理学上可接受的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂包括但不限于表面活性剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、压制助剂(compression aid)、崩解剂、水溶性聚合物、无机盐、防腐剂、抗氧化剂、着色剂、增甜剂、酸化剂(souring agent)、起泡剂和调味剂。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0076] 合适的载体、稀释剂、媒介物或赋形剂的特定的非限制性实例包括,例如乳糖、D-甘露醇、淀粉、玉米淀粉、结晶纤维素、轻质硅酸酐和二氧化钛。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的表面活性剂包括,例如卵磷脂和磷脂酰胆碱。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的润滑剂包括,例如硬脂酸镁、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石和硬脂酸。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的粘合剂包括,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、结晶纤维素、 α -淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、阿拉伯胶粉、明胶、支链淀粉和

低取代的羟丙基纤维素。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的崩解剂包括,例如交联的聚维酮(任何交联的1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物,包括聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)和1-乙烯基-2-吡咯烷酮均聚物)、交联的羧甲纤维素钠、羧甲纤维素钙、羧甲基淀粉钠、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的水溶性聚合物包括,例如纤维素衍生物,例如羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇、海藻酸钠、瓜尔胶、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的无机盐包括,例如钠、钾、镁和/或钙的碱性无机盐。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。特定的实施方案包括镁和/或钙的碱性无机盐。钠的碱性无机盐包括,例如碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢二钠、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。钾的碱性无机盐包括,例如碳酸钾、碳酸氢钾、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。镁的碱性无机盐包括,例如重质碳酸镁、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、偏硅铝酸镁(magnesium metasilicate aluminate)、硅酸镁、铝酸镁、合成的水滑石、氢氧化铝镁(alumina hydroxide magnesium)、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。钙的碱性无机盐包括,例如沉淀碳酸钙、氢氧化钙、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0077] 合适的防腐剂包括,例如苯甲酸钠、苯甲酸、和山梨酸。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的抗氧化剂包括,例如亚硫酸盐、抗坏血酸和 α -生育酚。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的着色剂包括,例如食物色素,例如食物色素黄5号(Food Color Yellow No.5)、食物色素红2号(Food Color Red No.2)和食物色素蓝2号(Food Color Blue No.2)、及类似物。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的增甜剂包括,例如甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhettinate)、阿斯巴甜(aspartame)、甜叶菊(stevia)和索马甜(thaumatin)。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的酸化剂包括,例如柠檬酸(柠檬酸酐)、酒石酸和苹果酸。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。合适的起泡剂包括,例如碳酸氢钠。合适的调味剂包括合成的物质或天然存在的物质,包括例如,柠檬、酸橙、橙、薄荷醇和草莓。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。

[0078] 在某些实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的单种本发明的Aramchol盐和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物、或赋形剂。在其他实施方案中,本发明提供药物组合物,所述药物组合物包含作为活性成分的多种本发明的Aramchol盐和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、媒介物、或赋形剂。

[0079] 本发明的Aramchol盐特别地适于以片剂、胶囊、丸剂、糖衣丸剂、粉剂、粒剂及类似物的形式口服施用。每种可能性代表本发明的单独的实施方案。片剂可以通过任选地与一种或更多种如本领域已知的赋形剂一起压制或模制来制成。具体地,模制的片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状的活性成分的混合物来制成。

[0080] 本文描述的药物组合物的片剂和其他固体剂型可以任选地用包衣或壳,例如肠溶包衣和本领域熟知的其他包衣被获得或被制备。它们还可以被配制以便使用,例如以不同的比例的羟丙基甲基纤维素,来提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放以提供期望的释放概况(release profile)、其他聚合物基质及类似物。如果合适,活性成分还可以与上文描述的赋形剂中的一种或更多种呈微封装的形式(micro-encapsulated form)。

[0081] 本发明提供降低血液中的胆固醇水平或治疗脂肪肝的方法,所述方法包括向需要

其的受试者施用治疗有效量的、包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。本发明提供治疗脂肪肝病和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的、包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。本发明还提供将胆固醇胆石溶解在胆汁中和用于预防这样的胆石的形成的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的、包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。在其他实施方案中,本发明提供治疗动脉硬化的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的、包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。本发明还提供治疗与改变的葡萄糖代谢有关的疾病或紊乱,特别地高血糖症、糖尿病、胰岛素抗性和肥胖症的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的、包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。本发明还提供治疗以淀粉样斑块沉积物为特征的脑疾病(特别地阿尔兹海默病)、预防该脑疾病、或抑制该脑疾病的进展的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的包含本发明的Aramcho1盐中的任一种的组合物。

[0082] 如本文所使用的“治疗有效量”指的是在单剂量施用或多剂量施用至受试者之后,在向受试者提供治疗益处中有效的剂的量。在另外的实施方案中,本发明的Aramcho1盐被用于制备用于治疗前面提及的疾病或紊乱的药剂。

[0083] 以下实施例被呈递以便更充分地例证本发明的某些实施方案。然而,它们绝不应当被解释为限制本发明的宽泛的范围。本领域技术人员可以容易地设想本文公开的原理的许多变型和修改,而不偏离本发明的范围。

[0084] 实施例1-Aramcho1盐的合成:

[0085] 本发明的Aramcho1盐根据以下程序被制备:使Aramcho1游离酸与对应的碱以1:1的比率在水或乙醇中混合。以1°C/分钟的速率,将混合物加热至50°C。将混合物保持在50°C下持续2小时,并且以0.1°C/分钟的速率冷却至20°C。在其中在冷却之后盐不沉淀出来的情况下,将粗制的反应混合物保持持续3天并且纯度通过HPLC来测量。提供了澄清溶液的Aramcho1盐在HPLC上没有示出另外的杂质。结果在表1中被总结。

[0086] 发现以下Aramcho1盐在水中是可溶的(在50°C下,>50mg/ml):L-精氨酸盐、胆碱盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二乙胺盐、2-二乙基氨基乙醇盐、丹醇盐、乙醇胺盐、和二乙醇胺盐。发现以下Aramcho1盐在乙醇中在50°C下是可溶的(在50°C下,>50mg/ml):L-精氨酸盐、胆碱盐、三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐、二乙胺盐、苄星盐、2-二乙基氨基乙醇盐、丹醇盐、氨丁三醇盐、和二乙醇胺盐。使用甘氨酸或牛磺酸没有获得盐。

[0087] 使用水作为溶剂,以下Aramcho1盐作为无定形的材料沉淀:L-精氨酸盐、L-赖氨酸盐、胆碱盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二乙胺盐、苄星盐、2-二乙基氨基乙醇盐、丹醇盐、乙醇胺盐、和二乙醇胺盐。结晶的Aramcho1的铵盐从水中获得(形式I)。该形式通过热分析被表征。DSC曲线示出在60.07°C处开始、在76.32°C处的第一峰($\Delta E=-29.33\text{J/g}$)和在114.08°C处开始、在117.12°C处的第二峰($\Delta E=-67.16\text{J/g}$)。在第一峰期间的重量损失是2.05%。

[0088] 表1.

碱	在 50℃下溶解的(50 mg/ml)	XRPD	在冷却至 20℃之后, 盐保持在溶液中	在 3 天之后, 在水中的稳定性 (HPLC)
L-精氨酸	是	n.a.	否	-
L-赖氨酸	否	起始材料	-	-
胆碱	是	n.a.	是	良好
氨	否	结晶	否	-
N-甲基葡萄糖胺	是	n.a.	否	-
三甲基甘氨酸(甜菜碱)	否	起始材料	-	-
二乙胺	是	n.a.	否	-
苄星	否	无定形的	-	-
2-二乙基氨基乙醇	是	n.a.	是	良好
丹醇	是	n.a.	是	良好
氨基三醇	否	起始材料	-	-
乙醇胺	是	n.a.	否	-
二乙醇胺	是	n.a.	是	良好

[0091] n.a.=不可用

[0092] 使用乙醇作为溶剂,以下Aramchol盐作为无定形的材料沉淀:L-精氨酸盐、胆碱盐、三甲基甘氨酸(甜菜碱)盐、二乙胺盐、苄星盐、2-二乙基氨基乙醇盐、丹醇盐、氨基三醇盐、和二乙醇胺盐。结晶的Aramchol的铵盐从乙醇中获得。该形式通过热分析被表征。DCS曲线示出在55.37℃处开始、在56.67℃处的峰($\Delta E = -45.57 \text{ J/g}$)。在峰期间的重量损失是5.44%。结晶的Aramchol的乙醇胺盐从乙醇中获得。该形式通过热分析被表征。DSC曲线示出,在44.87℃处开始、在50.12℃处的第一峰($\Delta E = -8.45 \text{ J/g}$) ;在62.58℃处开始、在72.27℃处的第二峰($\Delta E = 6.28 \text{ J/g}$) ;在80.06℃处开始、在85.86℃处的第三峰($\Delta E = -6.20 \text{ J/g}$) ;以及在104.82℃处开始、在122.42℃处的第四峰($\Delta E = -45.78 \text{ J/g}$)。使用TGA观察到25.37%的连续的重量损失。

[0093] 实施例2-Aramchol盐的溶解度:

[0094] 本发明的Aramchol盐还关于其在水中的溶解度被评估。水溶性使用摇瓶法(shake-flask method)在20℃下测试。将5mg的每种盐称重。分步地添加水直到获得澄清的溶液(表2,在水中的溶解度)。每个溶液的pH被测量(表2,在溶解之后的pH)。结果在表2中被总结。

[0095] 表2.

[0096]

碱	XRPD	在水中的溶解度 (mg/ml)	溶液的 pH
L-精氨酸	无定形的	<11	n.a.
L-赖氨酸	无定形的	10-32	8
L-赖氨酸	结晶	11-35	8
氨	结晶	<11	n.a.
N-甲基葡萄糖胺	无定形的	113-1130	7
甜菜碱	无定形的	<11	n.a.
甜菜碱	结晶	<11	n.a.
二乙胺	无定形的	<11	n.a.
二乙胺	结晶	<11	n.a.

[0097]

氨基三醇	差的结晶	<11	n.a.
氨基三醇	结晶	32-95	8
乙醇胺	结晶	<11	n.a.
二乙醇胺	结晶	<11	n.a.

[0098] n.a.=不可用

[0099] 相比之下, Aramchol (游离酸) 在水性介质中具有有限的溶解度 (在缓冲剂中在 pH 6.0 下溶解度 < 0.001mg/mL, 在 FeSSIF 中, pH = 5 下 0.66mg/mL 的最大溶解度)。

[0100] 实施例3:

[0101] 材料和方法:

[0102] X射线粉末衍射 (XRPD)

[0103] 使用以 Bragg-Brentano 配置的 Bruker AXS D2PHASER, 设备 #1549 进行 X 射线粉末衍射研究。使用在 30kV, 10mA 下的 Cu 阳极; 样品阶段标准旋转; 通过 K β -滤波器 (0.5% Ni) 单色化 (monochromatisation)。狭缝: 固定发散狭缝 1.0mm (= 0.61°), 一级轴向索勒狭缝 2.5°, 二级轴向索勒狭缝 2.5°。检测器: 具有接收狭缝 5° 检测器开口 (detector opening) 的线性检测器 LYNXEYE。标准样品固定器 (在 (510) 硅晶圆中的 0.1mm 空腔) 对背景信号具有最小的贡献。

[0104] 测量条件: 扫描范围 5-45° 2 θ , 样品旋转 5 rpm, 0.5s/步长, 0.010°/步长, 3.0mm 检测器狭缝; 并且所有测量条件在仪器控制文件中被记录。作为系统适用性, 每天测量刚玉样品 (NIST 标准)。

[0105] 用于数据收集的软件是 Diffrac. Commander v3.3.35。使用 Diffrac. Eva 版本 3.0 进行数据分析。没有背景校正和平滑化 (smoothing) 被应用于该模式。使用 Diffrac. Eva 软件剥离 Cu-K α 的贡献。结果在表 3 中被总结。

[0106] 表 3.

[0107]

碱	XRPD
L-精氨酸	无定形的
L-赖氨酸	结晶材料 (没有盐形成)
氨	结晶材料 (没有盐形成)

[0108]

N-甲基葡萄糖胺	无定形的
甜菜碱	结晶材料/无定形的
二乙胺	结晶材料/无定形的 (没有盐形成)
2-二乙基氨基乙醇	无定形的
丹醇	结晶材料 (没有盐形成)
氨基三醇	无定形的/无定形的+另外的峰
乙醇胺	结晶材料 (没有盐形成)
二乙醇胺	无定形的/无定形的+另外的峰 (没有盐形成)

[0109] 热重分析法/差示扫描量热法 (TGA/DSC)

[0110] 使用具有34位自动取样器的Mettler Toledo TGA/DSC1Stare系统,设备#1547进行TGA/DSC。

[0111] 使用铝坩埚(40 μ l;冲孔的)制备样品。典型地,将5-10mg的每个样品加载至预称重的铝坩埚上并且保持在30°C下持续5分钟,在这之后,将样品以10°C/分钟从30°C加热至300°C。氮气吹扫在样品上保持40ml/分钟。作为系统适用性检查,铟和锌被用作校准参考。

[0112] 用于数据收集和评价的软件是STARe软件版本10.00build 2480。没有校正被应用于该模式。结果在表4中被总结。

[0113] 表4.

[0114]

碱	DSC T _g (℃)	归一化的积分 (J/g)	TGA 质量损失 (%)
L-精氨酸	50.8	-17.5	8.3 (40-120℃)
	79.2	-83.5	3.7 (200-260℃)
	131.9	-3.0	
	238.4	-80.3	
	270.4	-62.2	
	278.1	8.9	
	283.5	-12.2	
L-精氨酸	93.5	-69.0	3.3 (40-120℃)
	132.2	-2.8	3.2 (190-250℃)
	230.5	-21.2	
L-赖氨酸	54.8	-1.5	1.1 (40-100℃)
	80.3	-3.1	6.5 (170-250℃)
	117.3	-45.8	

[0115]

	166.4 225.3	-10.9 -100.2	
L-赖氨酸	92.7	-4.6	3.0 (40-100°C)
	112.4	-14.6	6.1 (160-260°C)
	145.5	8.3	
	166.8	-14.9	
	223.9	-94.9	
氨	49.4	-3.5	1.2 (40-100°C)
	87.6	-41.9	
氨	88.1	-34.6	0.2 (80-100°C)
	151.8	-11.1	0.3 (120-180°C)
N-甲基葡萄糖胺	49.9	-25.9	8.1 (50-130°C)
	77.2	-63.8	
	224.2	-134.7	
N-甲基葡萄糖胺	58.9	-24.5	3.1 (50-130°C)
	79.0	-28.5	
甜菜碱	50.5	-29.0	2.4 (40-100°C)
	65.3	-13.5	2.7 (100-170°C)
	134.4	-30.2	12.9 (200-280°C)
	259.0	-164.0	
甜菜碱	56.5	10.6	1.9 (40-115°C)
	84.1	43.8	11.9 (210-280°C)
	261.3	159.9	
二乙胺	56.7	-5.4	3.2 (40-90°C)
	77.7	-1.3	13.7 (90-220°C)
	106.1	-51.5	
	260.6	-0.9	
二乙胺	64.4	-44.5	2.9 (60-110°C)
	99.2	-7.6	2.8 (120-175°C)
	151.1	-6.6	
	260.2	-2.1	
2-二乙基氨基乙醇	45.8	-15.3	16.2 (100-210°C)
	108.6	-28.4	
	119.6	-53.3	
	179.3	0.9	
	198.2	2.3	
	260.7	-2.1	
丹醇	87.5	-12.2	20.9 (80-170°C)
	93.9	-30.7	
	106.8	-56.9	
丹醇	53.4	-9.1	1.0 (60-120°C)
	67.0	-22.7	7.5 (120-220°C)
	138.0	-28.8	
	232.6	11.3	

[0116]

氨丁三醇	57.9 205.7	-77.2 -130.0	9.4 (40-110°C) 8.0 (150-300°C)
氨丁三醇	49.0 113.4	-2.3 -9.0	1.4 (100-140°C)
乙醇胺	55.0	-8.5	3.6 (50-110°C)
	85.5	-2.3	5.4 (140-220°C)
	105.8	-13.2	
	192.7	-47.7	
乙醇胺	103.6	-53.1	0.5 (75-120°C)
	187.7	-71.1	6.2 (125-235°C)
二乙醇胺	49.0	-14.5	1.2 (50-80°C)
	95.3	-33.0	10.8 (85-140°C)
	103.0	-49.6	2.3 (180-240°C)
	202.1	-28.1	
二乙醇胺	59.8	-46.8	1.1 (50-90°C)
	77.1	-26.0	5.3 (90-140°C)
	103.2	-78.5	3.0 (175-235°C)
	142.3	-0.3	
	205.0	-25.6	

[0117] 动态气相吸附 (DVS)

[0118] 使用Surface Measurement System Ltd.DVS-1无视频,设备#2126进行DVS测试。

[0119] 将样品在玻璃圆盘中称重,典型地20-30mg,并且在0%相对湿度 (RH) 下平衡。在材料已经干燥之后,将RH以每步10%增加,每增量持续1小时,以95%RH结束。

[0120] 用于数据收集的软件是DVSSwin版本3.01无视频。使用DVS标准分析套件 (DVS Standard Analysis Suite) 版本6.3.0 (标准) 进行数据分析。

[0121] 结果在表5中被总结。

[0122] 表5.

[0123]

碱	质量吸收(Mass uptake)
L-精氨酸	12.5% (分步地; 可逆的)
L-赖氨酸	23.1% (分步地; 可逆的)
氨	5.4% (分步地; 可逆的)
N-甲基葡萄糖胺	14.9% (分步地; 可逆的)
甜菜碱	23.0% (分步地; 可逆的)

[0124]

二乙胺	14.8% (分步地; 可逆的)
2-二乙基氨基乙醇	12.1% (分步地; 可逆的)
丹醇	17.3% (分步地; 可逆的)
氨丁三醇	9.4% (分步地; 可逆的)
乙醇胺	13.2% (分步地; 可逆的)
二乙醇胺	6.9% (分步地; 可逆的)

[0125] 偏振光显微镜学 (PLM)

[0126] 使用配备有AxioCamERc5S的AxioVert 35M, 设备#1612进行显微镜学研究。显微镜配备有四个透镜, 它们是Zeiss A-Plan 5 \times /0.12、Zeiss A-Plan10 \times /0.25、LD A-Plan 20 \times /0.30和Achros TIGMAT 32 \times /0.40。使用Carl Zeiss Zen AxioVision Blue简化版2011版本1.0.0.0软件进行数据收集和评价。

[0127] 结果在表6中被总结。

[0128] 表6.

[0129]

碱	PLM
L-精氨酸	粗的块<20 μ m
L-精氨酸	圆形的团聚颗粒<100 μ m
L-赖氨酸	小的颗粒<1 μ m
L-赖氨酸	团聚的小的颗粒>100 μ m
氨	小的块<20 μ m
氨	小的颗粒<100 μ m
N-甲基葡萄糖胺	块<100 μ m
N-甲基葡萄糖胺	圆形的团聚颗粒>100 μ m
甜菜碱	断裂的片 (Fractured plate)>100 μ m
二乙胺	断裂的片>100 μ m
2-二乙基氨基乙醇	粗的块>100 μ m
丹醇	粗的块>100 μ m
氨丁三醇	团聚的针状物>100 μ m
乙醇胺	团聚颗粒>100 μ m
乙醇胺	粗的块>100 μ m
二乙醇胺	粗的块>100 μ m
二乙醇胺	团聚的小的颗粒>100 μ m

[0130] 实施例4-Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐、氨丁三醇盐和赖氨酸盐的合成和表征

[0131] Aramchol的N-甲基葡萄糖胺盐、氨丁三醇盐和赖氨酸盐的合成根据一般方法1和一般方法2来完成。

[0132] 一般方法1:将Aramchol的水溶液或醇溶液(例如, 甲醇、乙醇)和~1摩尔当量的期望的碱加热(例如, 至回流), 直到形成均相溶液, 随后是添加抗溶剂(例如, 乙酸乙酯或丙酮)以提供悬浮液。任选地将反应混合物冷却。将形成的盐通过过滤离析、洗涤和干燥。

[0133] Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐通过一般方法1来制备。使Aramchol游离酸(5.0g)与1.4g(1摩尔当量)的N-甲基葡萄糖胺在水、甲醇或乙醇中混合,加热至回流,随后是添加作为抗溶剂的丙酮或乙酸乙酯,并且冷却。沉淀形成,其被离析并且被表征为无定形的Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐。使用1-20g Aramchol和1摩尔当量的N-甲基葡萄糖胺进行相似的程序。

[0134] Aramchol赖氨酸盐通过一般方法1来制备。使Aramchol游离酸(5.0g)与1.0g(1摩尔当量)的赖氨酸在甲醇或乙醇中混合,加热至回流,随后是添加作为抗溶剂的丙酮或乙酸乙酯,并且冷却。沉淀形成,其被离析并且被表征为无定形的Aramchol赖氨酸盐。使用1-20g Aramchol和1摩尔当量的赖氨酸进行相似的程序。

[0135] Aramchol氨丁三醇盐通过一般方法1来制备。使Aramchol游离酸(5.0g)与0.9g(1摩尔当量)的氨丁三醇在甲醇或乙醇中混合,加热至回流,随后是添加作为抗溶剂的丙酮或乙酸乙酯,并且冷却。沉淀形成,其被离析并且被表征为无定形的Aramchol氨丁三醇盐。使用1-20g Aramchol和1摩尔当量的氨丁三醇进行相似的程序。

[0136] 一般方法2:将Aramchol的水溶液或醇溶液和~1摩尔当量的期望的碱加热(例如,至回流),直到形成均相溶液。任选地将反应冷却。然后,将溶剂除去(例如,通过在减压下旋转蒸发)以提供固体,该固体被离析和干燥。

[0137] Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐通过一般方法2来制备。使Aramchol游离酸(150.0g)与N-甲基葡萄糖胺(41.7g)在甲醇中混合,并且加热至回流以获得均相溶液。将溶液在旋转蒸发仪上在50°C下浓缩以获得固体,该固体被表征为无定形的Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐。

[0138] Aramchol赖氨酸盐通过一般方法2来制备。使Aramchol游离酸(50.0g)与赖氨酸(10.4g)在甲醇中混合,并且加热至回流以获得均相溶液。将溶液在旋转蒸发仪上在50°C下浓缩以获得固体,该固体被表征为无定形的Aramchol赖氨酸盐。

[0139] Aramchol氨丁三醇盐通过一般方法2来制备。使Aramchol游离酸(50.0g)与氨丁三醇(8.6g)在甲醇中混合,并且加热至回流以获得均相溶液。将溶液在旋转蒸发仪上在50°C下浓缩以获得固体,该固体被表征为无定形的Aramchol氨丁三醇盐。

[0140] 表征:

[0141] XRPD分析如在实施例3中描述的进行,证明获得的盐是无定形的。Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐的代表性XRPD光谱在图1中被示出。Aramchol赖氨酸盐的代表性XRPD光谱在图2中被示出。Aramchol氨丁三醇盐的代表性XRPD光谱在图3中被示出。

[0142] 盐的¹H-NMR光谱被测量,在每种情况下,Aramchol的羧酸官能的质子(在NMR光谱上位于12ppm处)已经消失,指示盐的形成。Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐的代表性¹H-NMR光谱在图4中被示出。Aramchol赖氨酸盐的代表性¹H-NMR光谱在图5中被示出。Aramchol氨丁三醇盐的代表性¹H-NMR光谱在图6中被示出。在图7中用于比较所示出的是Aramchol游离酸的代表性¹H-NMR光谱。

[0143] 分析测量:

[0144] 进行关于盐的以下测试:LC-纯度、Karl Fisher(以确定在样品中的痕量的水)以及干燥失重(LOD)(以测量在加热之后损失的质量%)。结果示出在盐之间相似模式的含水量和质量损失的%(表7)。

[0145] 表7.

[0146]

条目#	LC-纯度(面 积%)205 nm	KF (wt%)	LOD (wt%)
Aramchol N-甲基葡 糖胺盐	98.84	1.4	1.4
Aramchol 氨丁三醇 盐	99.05	0.9	1.1

[0147]

Aramchol 赖氨酸盐	96.26	1.3	1.3
---------------	-------	-----	-----

[0148] Aramchol N-甲基葡萄糖胺的DVS测量

[0149] 进行DVS测量以确定Aramchol N-甲基葡萄糖胺盐的吸附行为和脱附行为。通过以每步10%增加相对湿度(RH)、在95%RH处结束来测量吸附。在吸附循环完成之后,将材料干燥。在DVS之前和之后,进行XRPD。DVS示出响应于RH的变化的分步吸附,总质量吸收为16%,这表明该材料是吸湿的。吸附是可逆的且可重复的。Aramchol的N-甲基葡萄糖胺盐的代表性DVS光谱在图8中被描绘。在DVS之后的XRPD图形示出无定形的材料,其具有不同的峰形和强度(由于不同的颗粒大小和形状)。

[0150] Aramchol N-甲基葡萄糖胺的体积密度和振实密度(Bulk and tapped density)

[0151] 振实密度和体积密度的测量被用于预测粉剂的流动性和可压缩性。这两种性质对制造固体剂量制剂例如片剂和胶囊是重要的。具有低的振实密度和体积密度的值的化合物可能在片剂压制中经受困难,并且因此可能要求用于改进流动性的另外的加工。

[0152] 如在表8中所示出,Aramchol(游离酸)体积密度是0.15g/cm³并且振实密度是0.17g/cm³。因此,为了改进流动性,湿法制粒工艺在片剂压制之前被使用。对于Aramchol N-甲基葡萄糖胺,测量的体积密度是0.57g/mL并且振实密度是0.66g/mL。N-甲基葡萄糖胺盐的相对较高的体积密度和振实密度的值(相比于Aramchol游离酸),表明其改进的流动性可以通过避免湿法制粒的另外的步骤而缩短和简化片剂生产程序。

[0153] 表8.振实密度和体积密度

[0154]

化合物	振实密度	体积密度
N-甲基葡萄糖胺盐	0.66g/mL	0.57g/mL
Aramchol(游离酸)	0.17g/cm ³	0.15g/cm ³

[0155] Aramchol(游离酸)、和三种盐照原来的样子被填充到硬的HPMC(羟丙甲纤维素)胶囊尺寸00(CapsCanada,ON,Canada))而不振实,填充重量(fill weight)在表9中被呈递。

[0156] 表9:一个00尺寸胶囊的填充重量

[0157]

Aramchol(游离酸)	0.15克
氨丁三醇盐	0.31克
赖氨酸盐	0.33克
N-甲基葡萄糖胺盐	0.30克

[0158] 填充体积证明三种盐的相似的振实体积。

[0159] 实施例5.Aramchol N-甲基葡萄糖胺的稳定性

[0160] Aramchol的N-甲基葡萄糖胺盐根据以下条件经受加速稳定性:

[0161] a) 暴露至40°C/75%RH,在封闭的烧瓶中,作为溶液

[0162] b) 暴露至40°C/75%RH,在封闭的容器中,以固态形式

[0163] c) 暴露至40°C/75%RH,在敞开的容器中,以固态形式

[0164] 以下参数在t=0周、t=1周、t=2周时被确定:外观、LC-纯度、LC-测定(该测定相对于游离酸的参考来计算并且因此结果小于100%)、含水量。表10总结了稳定性测试的结果。外观和纯度在调查的条件下保持没有改变。杂质概况(Impurity profiling)示出既没有存在的杂质的明显变化,也没有形成的任何新的明显的杂质。计算的测定在调查的条件下保持相对地没有改变。含水量在调查的条件下增加并且该材料似乎是吸湿的。呈固态形式的水的吸引力对在敞开的容器中储存的材料是更显著的。

[0165] 表10.总结的稳定性结果

[0166]

	作为溶液在封闭的烧瓶中			以固态形式在封闭的容器中			以固态形式在敞开的容器中		
	T=0 T=2 T=1			T=0 T=1 T=2			T=0 T=1 T=2		
	纯度	99.5%	99.5%	99.5%	99.5%	99.4%	99.5%	99.5%	99.5%
测定	74.7%	74.8%	75.3%	74.7%	72.8%	74.4%	74.7%	76.7%	71.9%
水	不适用			1.2%	1.6%	2.0%	1.2%	4.3%	5.7%

[0167] 对于Aramchol游离酸,6个月的稳定性数据已经在40°C/75%相对湿度下产生并且12个月的稳定性数据在实时25°C/60%相对湿度下产生并且还在30°C/65%相对湿度的中间条件下产生。在所有条件和时间点下,没有任何参数的明显变化。因此,Aramchol游离酸和N-甲基葡萄糖胺的稳定性的比较证明两种化合物的相同的稳定性概况。此外,尽管Aramchol的葡萄糖胺盐暴露至40°C/75%RH引起含水量的增大,然而纯度值没有变化,这指示在盐形成之后,对Aramchol的稳定性没有不利的变化。

[0168] 实施例6.N-甲基葡萄糖胺Aramchol盐、氨丁三醇Aramchol盐和L-赖氨酸Aramchol盐的溶解度

[0169] Aramchol(游离酸)在水性介质中具有有限的溶解度(在缓冲剂中在pH6.0下,溶解度<0.001mg/mL,在FeSSIF中,0.66mg/ml的最大溶解度)。

[0170] N-甲基葡萄糖胺、氨丁三醇和L-赖氨酸的饱和溶解度在不同缓冲溶液和生物相关介质(bio-relevant medium)中被确定:HCl缓冲剂pH 1.2、乙酸盐缓冲剂pH 4.5、盐水pH 5.5、磷酸盐缓冲剂pH 6.5、磷酸盐缓冲剂pH 7.0、PBS pH 7.4、FaSSIF(pH 6.5)、FeSSIF(pH 5.0)和除盐水(demi-water)(pH7.8,在溶解之后不被调整)。通过使5mL(~150mg)饱和溶液在37°C下浆化持续30分钟和24小时进行实验。例外是水:由于高的溶解度,将~1,000mg添加至5mL。所有实验一式两份地进行。表11证实Aramchol盐在选择的介质中的溶解度。

[0171] 表11.选择的Aramchol盐的溶解度的综述

[0172]

		N-甲基葡萄糖胺	氯丁三醇	L-赖氨酸	Aramchol 游离酸
pH 1.2	30 分钟	0 mg/ml	0.02 mg/ml	0 mg/ml	n.a.
	24 小时	0 mg/ml	0.29 mg/ml ± 0.35	0 mg/ml	不溶的
pH 4.5	30 分钟	0 mg/ml	0 mg/ml	0 mg/ml	n.a.
	24 小时	0 mg/ml	0 mg/ml	0 mg/ml	不溶的
pH 5.5	30 分钟	0.04 mg/ml ± 0.06	0.03 mg/ml ± 0.02	0.05 mg/ml ± 0.02	n.a.
	24 小时	0.00 mg/ml	0 mg/ml	0 mg/ml	不溶的
pH 6.5	30 分钟	凝胶	凝胶	凝胶	n.a.
	24 小时	凝胶	凝胶	凝胶	<1μg/mL
pH 7.0	30 分钟	18.85 mg/ml ± 1.88	29.39 mg/ml ± 7.45	21.16 mg/ml ± 3.36	n.a.
	24 小时	凝胶	凝胶	凝胶	不溶的
pH 7.4	30 分钟	31.83 mg/ml ± 2.35	22.97 mg/ml ± 3.16	32.72 mg/ml ± 1.80	n.a.
	24 小时	凝胶	凝胶	凝胶	n.a.
FaSSIF	30 分钟	凝胶	凝胶	凝胶	0.05 mg/ml
	24 小时	凝胶	凝胶	凝胶	0.13 mg/ml
FeSSIF	30 分钟	凝胶	凝胶	凝胶	0.66 mg/ml
	24 小时	凝胶	凝胶	凝胶	0.31 mg/ml

[0173]

除盐水	30 分钟	156.51 mg/ml ± 24.19	45.04 mg/ml ± 1.26	49.27 mg/ml ± 0.91	n.a.
	24 小时	109.72 mg/ml ± 8.61	凝胶	凝胶	不溶的

[0174] 数据算术平均值±标准偏差。

[0175] n.a. 不可用

[0176] 结果示出Aramchol盐的溶解度是pH依赖性的:在酸性pH (pH 1.2-6.5)下,其是难溶的,并且在pH 7和以上溶解度增加。在pH 7、7.4下,所有三种盐展示相似的溶解度。然而,令人惊讶地,相比于其他两种盐,N-甲基葡萄糖胺盐在pH从7.4 (PBS) 增加至pH 7.8 (除盐水)之后,展示相对大的溶解度的增加(5倍)。

[0177] 总体上,Aramchol (游离酸) 和盐之间的溶解度的比较证明在生理相关的pH下Aramchol盐的较高的溶解度(在pH 7.4下,30,000倍的浓度增加)。

[0178] 实施例7.在插管的大鼠中的体内渗透性实验

[0179] Aramchol盐的体内渗透性研究在颈静脉和空肠中插管的雄性Wistar大鼠中进行。进行肠内插管以便绕开Aramchol盐在胃的酸性pH中的质子化。将溶解在PBS中的Aramchol盐(30mg/mL)以100mg/kg(基于游离酸)的剂量,经由插入到空肠的近端的插管施用至大鼠肠管(空肠)。将Aramchol游离酸的悬浮液(在PBS中,30mg/mL)经由相同的途径施用并且被用作对照。在预定的时间点(给药前,给药后1小时、2小时、4小时、8小时、12小时、24小时),

将血液样品经由插入到颈静脉中的插管取出。由以色列的分析员生物分析实验室 (Analyst Bioanalytical Laboratories, Israel) 使用液相色谱串联质谱 (LC-MS-MS) 法测量 Aramchol (游离酸) 的血浆浓度。所有PK参数使用非隔室分析 (non-compartmental analysis) 来计算。仅等于或大于定量下限 (LOQ) (48.66ng/mL) 的那些血浆浓度在该分析中被使用。从给药前至第一浓度 \geq LOQ 存在的 $<$ LOQ 的血浆浓度被处理为0。将实际取样时间用于所有药代动力学分析。计算以下PK参数:最大血浆浓度 ($C_{\text{最大}}$)、至 $C_{\text{最大}}$ 的时间 ($T_{\text{最大}}$)、从施用时间直到最终血浆浓度的血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-t})、 $AUC/\text{剂量}$ 、消除半衰期 ($t_{1/2}$)。 $C_{\text{最大}}$ 和 $T_{\text{最大}}$ 直接从数据中取得。从零至具有 \geq LOQ 的浓度的最终样品的曲线下面积。使用线性梯形法 (linear trapezoidal method) 计算 AUC_{0-t} 。

[0180] 如在表12中所示出,相比于三种盐N-甲基葡萄糖胺、赖氨酸和氨丁三醇, Aramchol (游离酸) 的 $C_{\text{最大}}$ 和 $AUC/\text{剂量}$ 的平均值 \pm 标准误差是较低的。相比于Aramchol游离酸,N-甲基葡萄糖胺盐的 $AUC/\text{剂量}$ 和 $C_{\text{最大}}$ 两者的实质性增加被观察到(图9)。对2个参数进行平均, $AUC/\text{剂量}$ 和 $C_{\text{最大的增加}}$ 分别是2.6倍和3.6倍。

[0181] 合起来,相比于游离酸形式,所有的Aramchol盐的数据示出增加的全身性暴露 (systemic exposure),支持水溶性在Aramchol的吸收中的作用。

[0182] 表12. 在Aramchol和Aramchol盐的空肠内施用之后, Aramchol (游离酸) 的PK参数的总结

[0183]

参数	Aramchol (游离酸)	N-甲基葡萄糖胺盐	赖氨酸盐	氨丁三醇盐
$C_{\text{最大}}$ (ng/mL)	1362.3 \pm 359.1 (5)	5012.1 \pm 1879.9 (5)	7294.2 \pm 5463.0 (5)	2254.9 \pm 208.3 (4)
$T_{\text{最大}}$ (小时)	4.0 (5)	4.0 (5) [2-4]	2.0 (5) [2-4]	2.0 (4) [2-4]
AUC_{0-t} (小时 \times ng/mL)	12129.7 \pm 3626.2 (5)	33625.2 \pm 9567.7 (5)	26460.3 \pm 9415.5 (5)	18583.9 \pm 2283.8 (4)
$AUC/\text{剂量}$ (小时 \times ng \times kg /mL \times mg)	124.2 \pm 38.9 (5)	331.7 \pm 82.5 (5)	270.0 \pm 99.0 (5)	184.7 \pm 22.7 (4)
$t_{1/2}$ (小时)	4.5 (1)	5.2 \pm 1.0 (5)	5.2 \pm 1.0 (5)	6.5 \pm 2.4 (4)

[0184] 算术平均值 \pm 标准误差 (N),除了对于 $T_{\text{最大}}$, 中值 (N) [范围] 被报告。N: 在每个组中的动物的数目。

[0185] 结论

[0186] 为了制备Aramchol盐,约30个药学上可接受的碱被筛选。在这些盐中,发现基于胺的盐是合适的并且特别地三种Aramchol的盐已经作为优选的盐被选择。如本文所证实的, Aramchol的N-甲基葡萄糖胺盐、赖氨酸盐和氨丁三醇盐已经被制备并且已经被示出具有有利

的性质。与一般而言的Aramchol盐和特别的三种优选的盐有关的若干未预期的发现在下文被总结。

[0187] 1) 用于形成药学上合适的Aramchol盐的合适的碱的选择不是不重要的。碱分子量、pKa、极性基团的存在、或位阻因素对于盐形成没有清楚的相关性。

[0188] 2) 跨越窄的pH范围(7.0-7.8)的实质性溶解度差异也是未预期的。例如,三种测试的盐示出在pH 7和7.4中相似的溶解度。然而,N-甲基葡萄糖胺在除盐水(pH 7.8)中的溶解度高于在pH 7.4中5倍,而对于其他两种盐,差异是相对地低的。

[0189] 3) 溶液稳定性的预测是未预期的。例如,与其他两种盐比较,N-甲基葡萄糖胺盐示出在溶液中相对较高的稳定性(表11)。例如,在pH=7.8(除盐水)下,氨丁三醇盐溶液和赖氨酸盐溶液两者在24小时之后都变成凝胶,而N-甲基葡萄糖胺盐保持为溶液。

[0190] 此外,与Aramchol游离酸比较,测试的Aramchol盐有若干有利的性质:

[0191] Aramchol盐的体外溶解度与其体内吸收相关:相比于Aramchol游离酸,三种盐在生理介质(pH缓冲剂7-7.8)中的增加的溶解度导致增加的暴露(通过C_{最大}和AUC测量的)。此外,相比于赖氨酸盐和氨丁三醇盐,N-甲基葡萄糖胺盐的较高的暴露可能与其在溶液中的增加的稳定性相关。

[0192] 最后,N-甲基葡萄糖胺盐(相比于Aramchol游离酸)的相对较高的体积密度和振实密度的值表明,其改进的流动性可以通过避免湿法制粒的另外的步骤或被设计以克服低密度粉剂的可压缩性问题的其他步骤和使硬胶囊填充成为可能所需要的步骤而有助于更简单的片剂生产程序。

[0193] 本文引用的所有参考文献据此通过引用以其整体明确地并入。尽管本发明的某些实施方案已经被例证和描述,然而应清楚的是,本发明不限于本文描述的实施方案。大量的修改、变化、变型、替代和等效物将对本领域技术人员是明显的,而不偏离如通过随后的权利要求书描述的本发明的精神和范围。

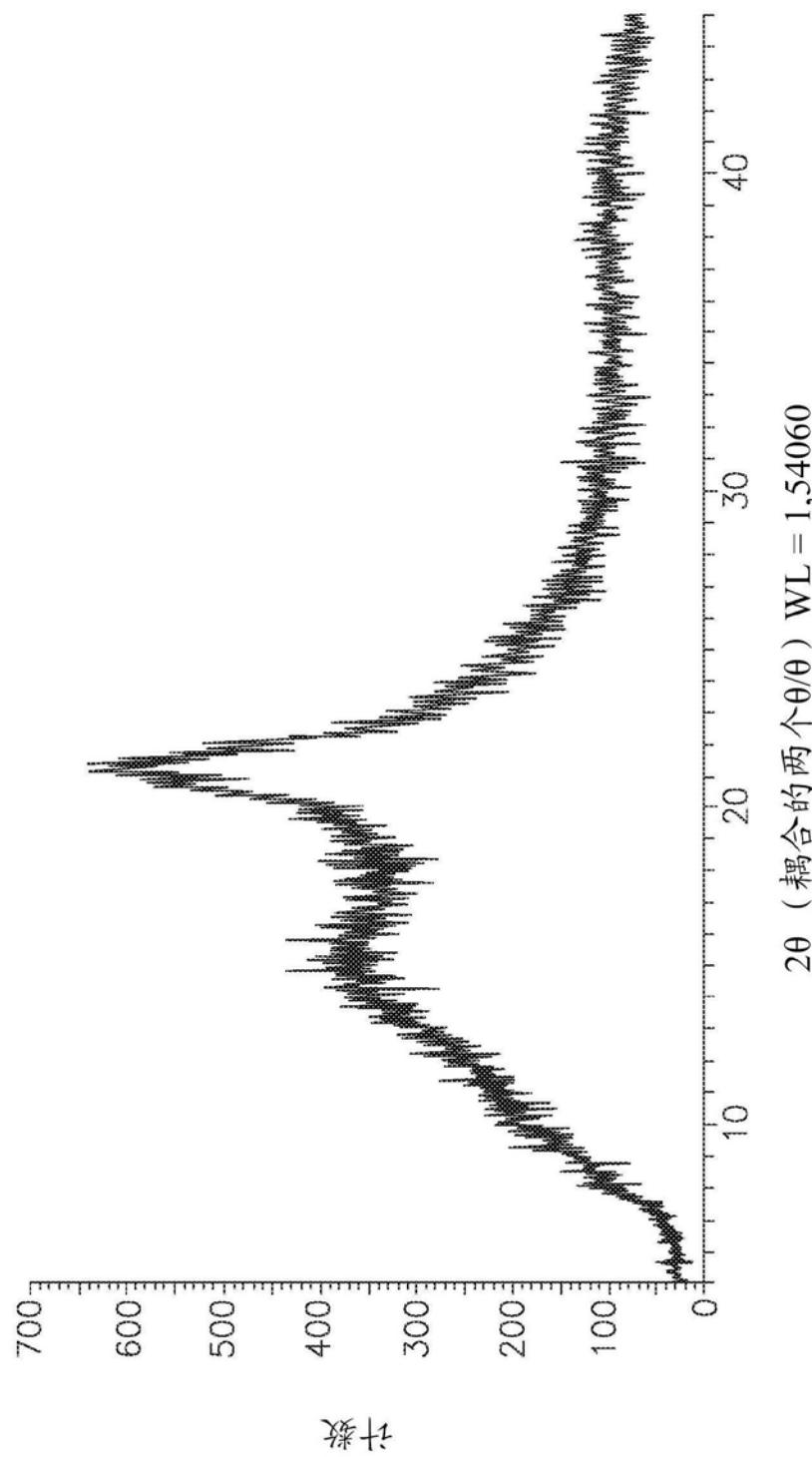


图1

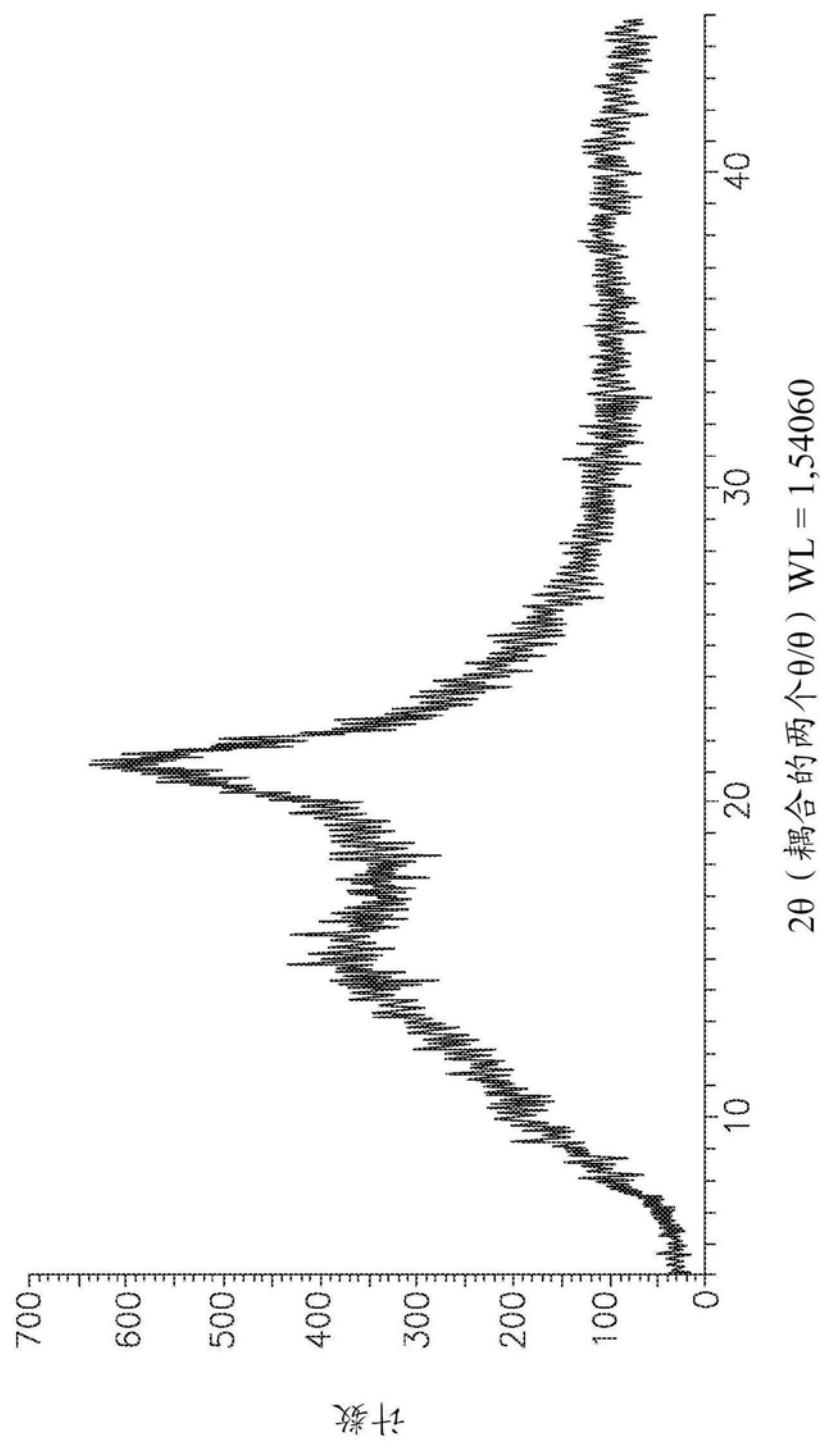


图2

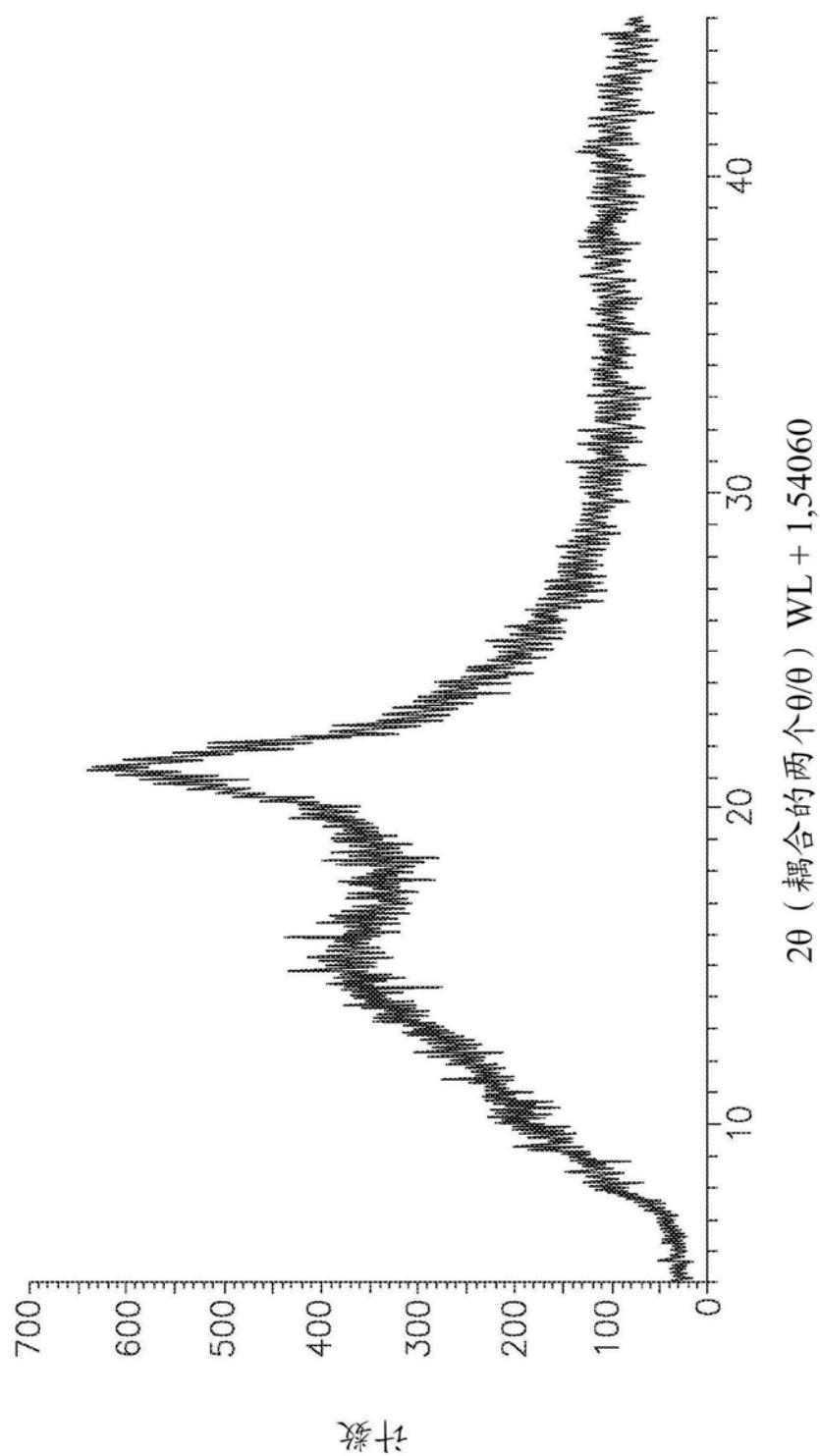


图3

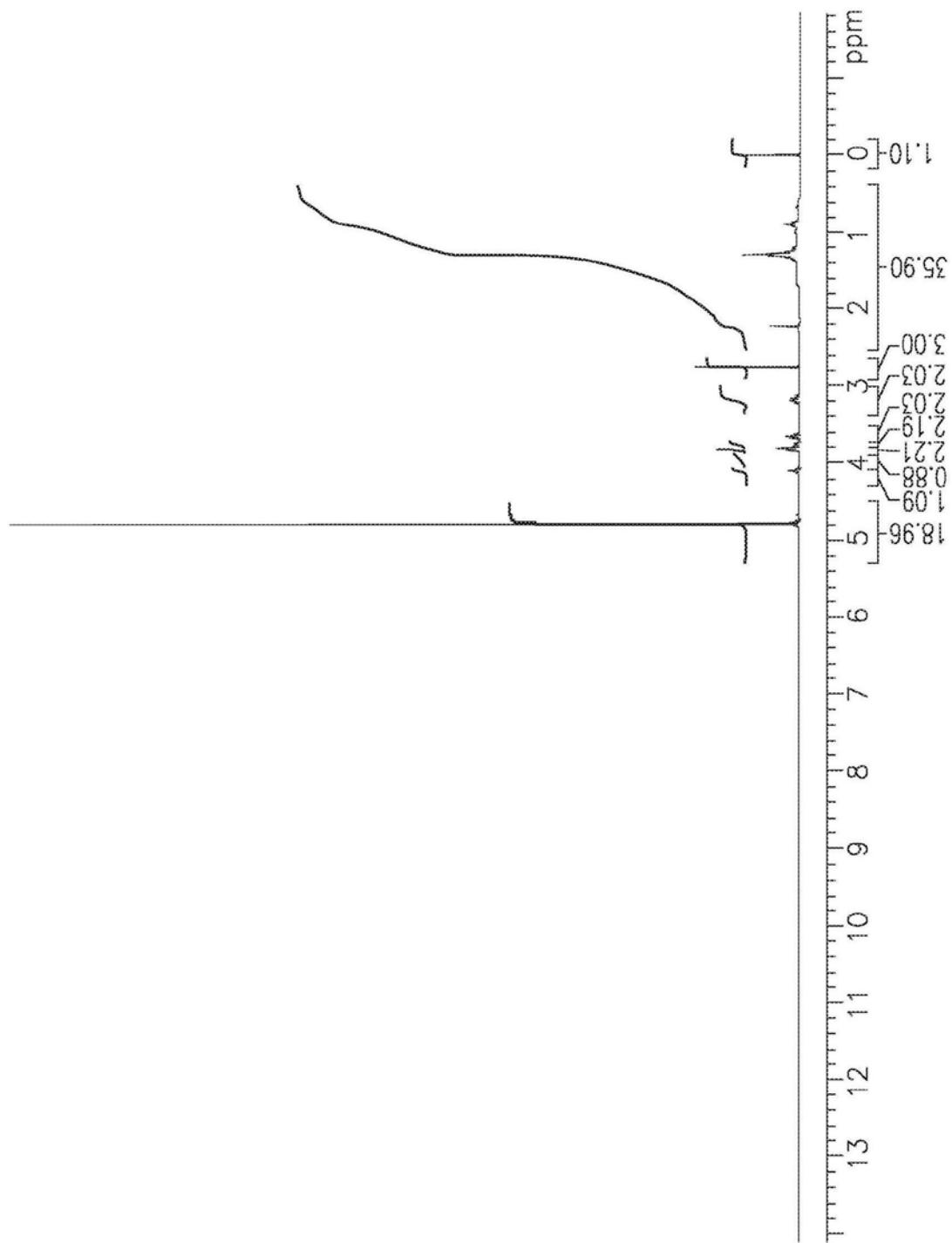


图4

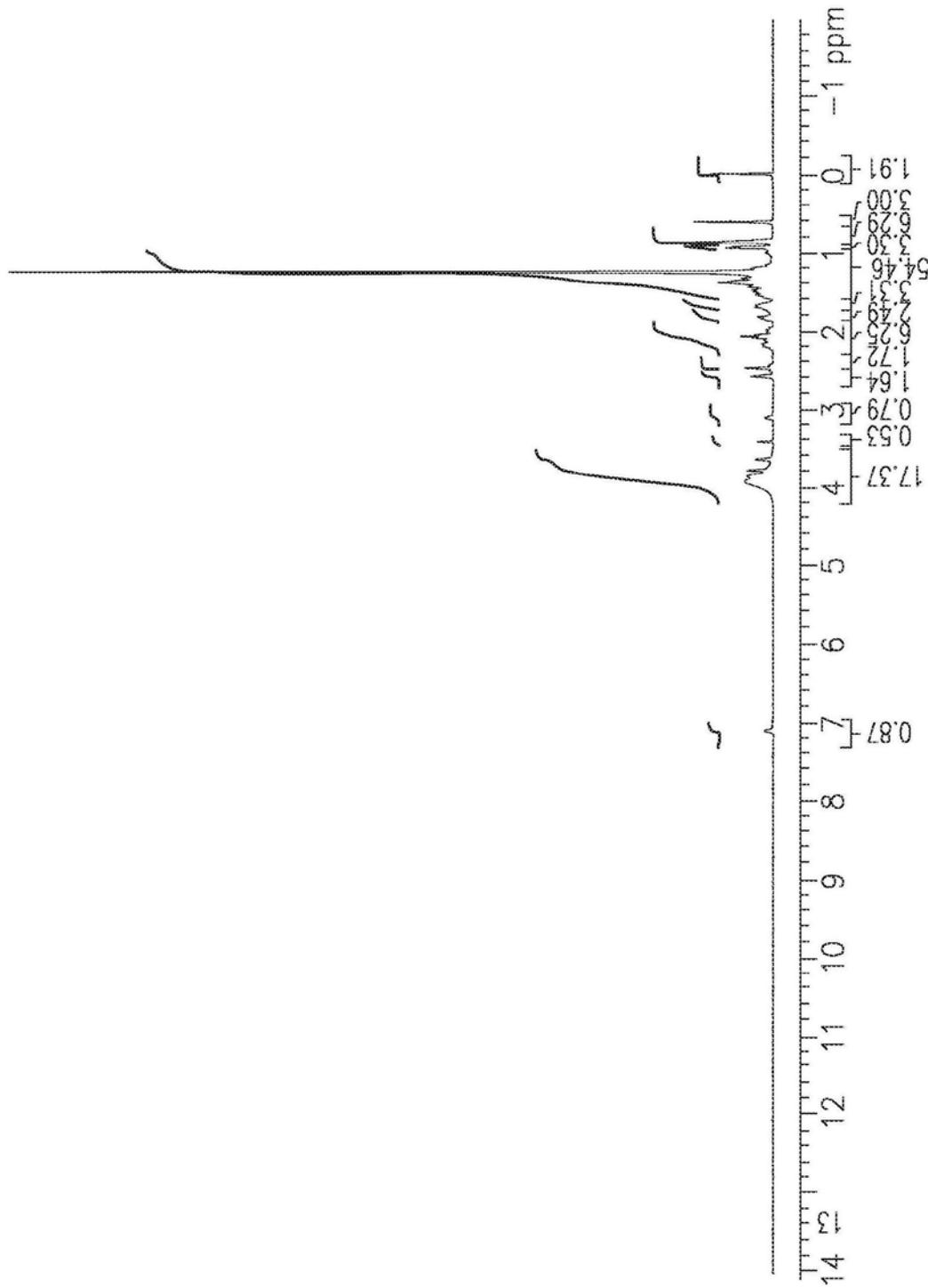


图5

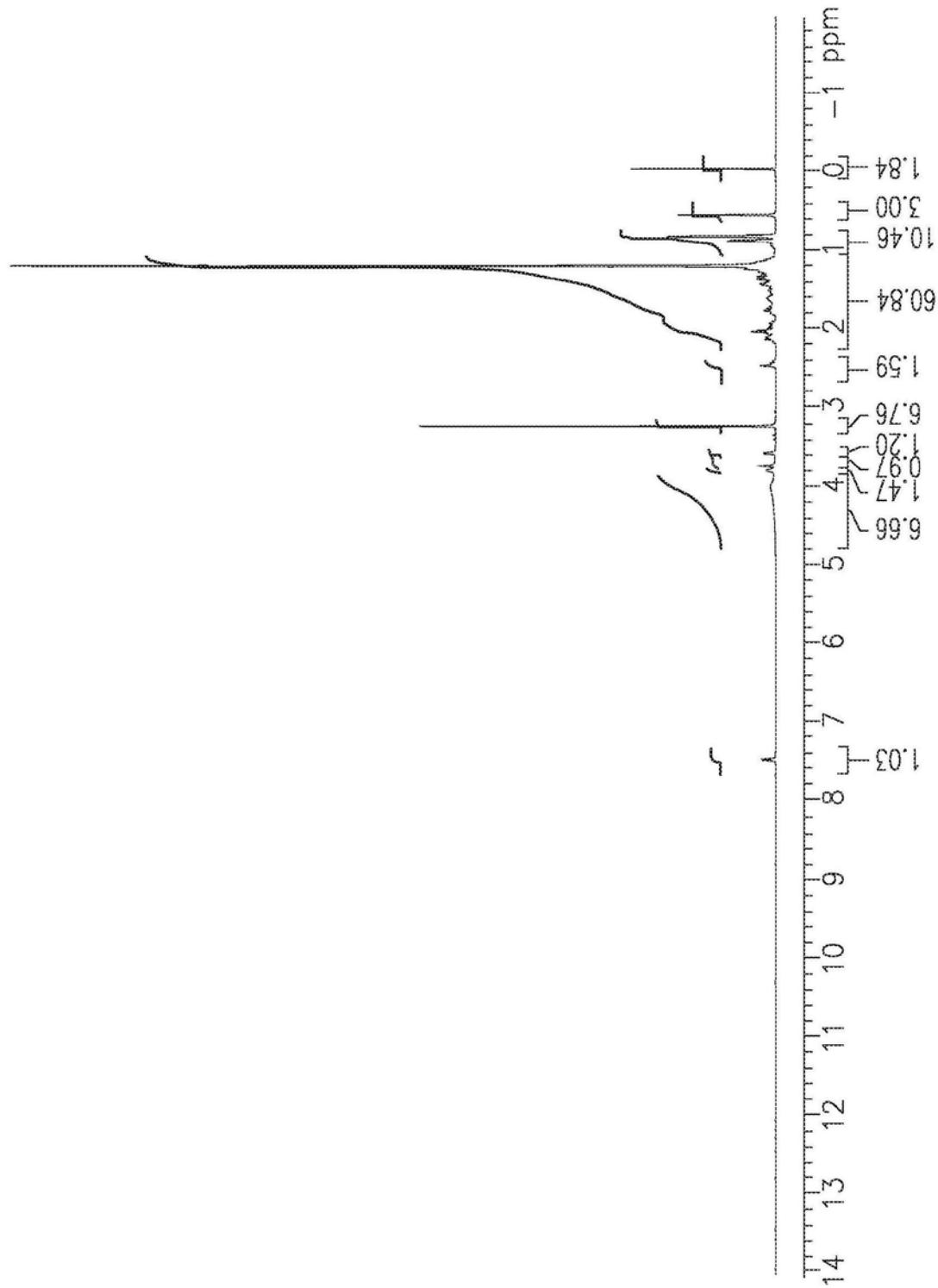


图6

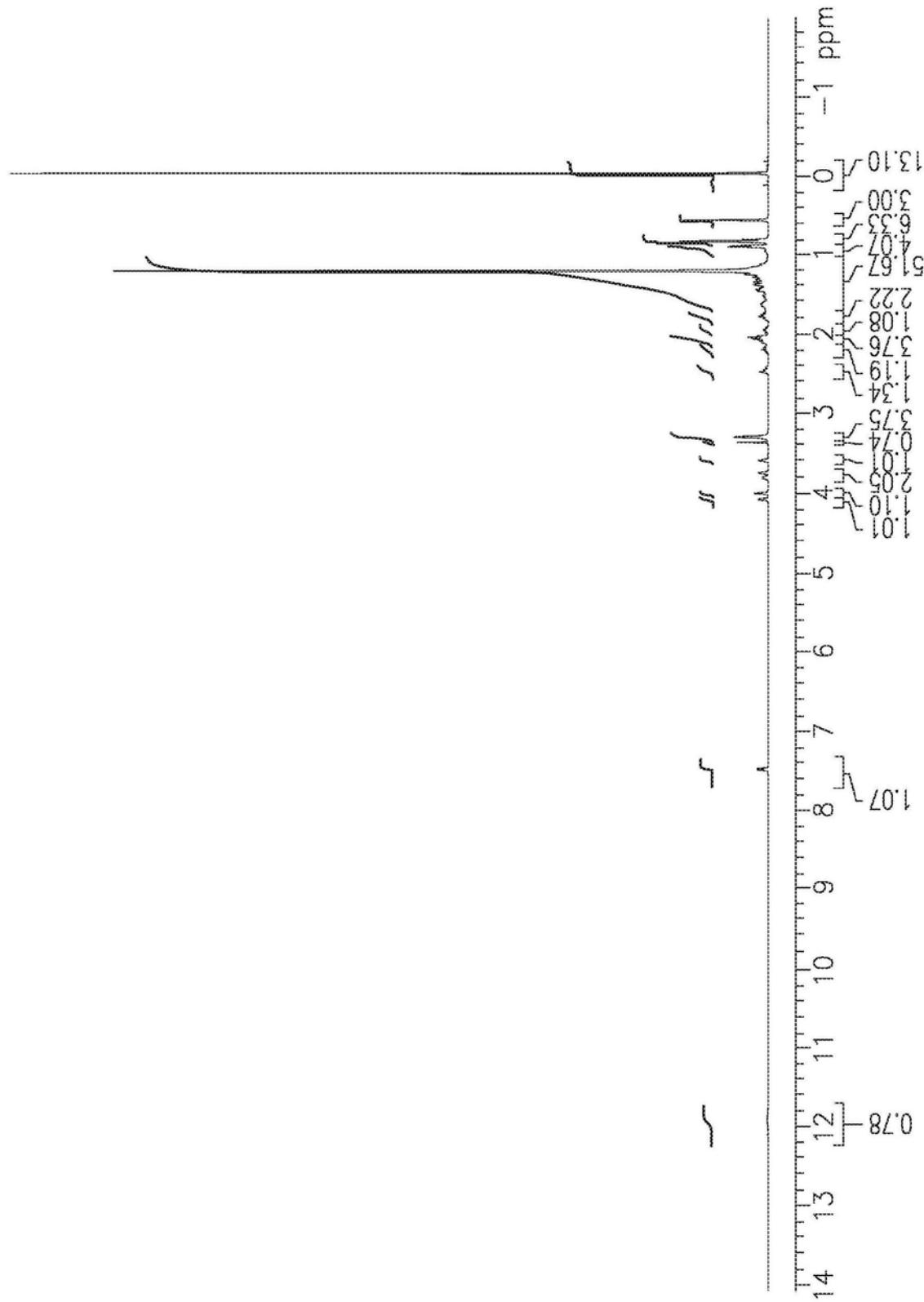


图7

日期: 2014年4月28日
 时间: 3:41 pm
 文件: CS-M-2014-41020 CS11-153EZ862-42-1 N-甲基葡萄糖胺盐.xls
 样品: CS-M-2014-41020 CS11-153EZ862-42-1 N-甲基葡萄糖胺盐

温度: 24.7°C
 方法: 延长的干燥全循环25CS.SAO
 MRef: 62.2417

DVS质量变化(参考)标绘图

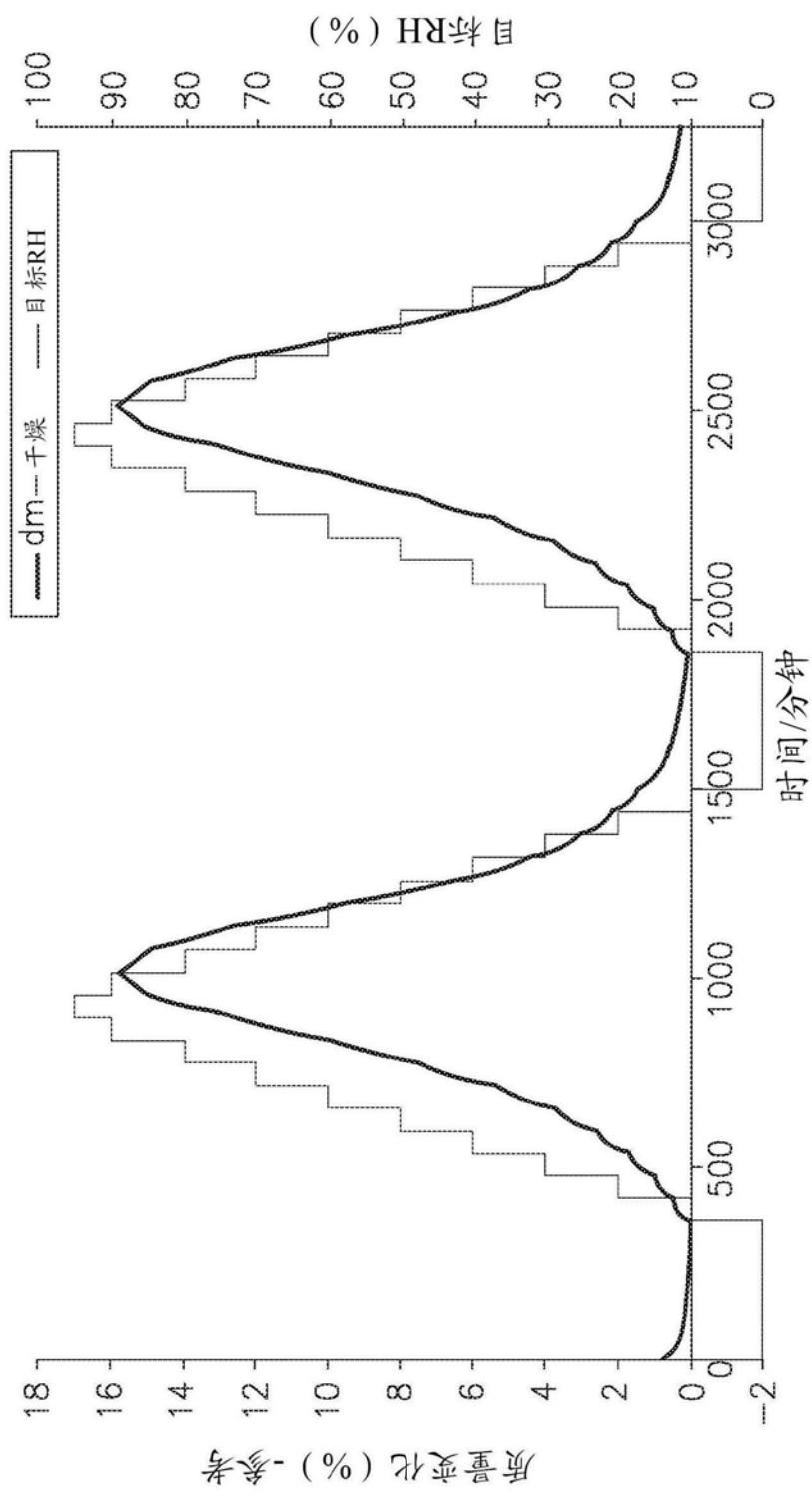


图8

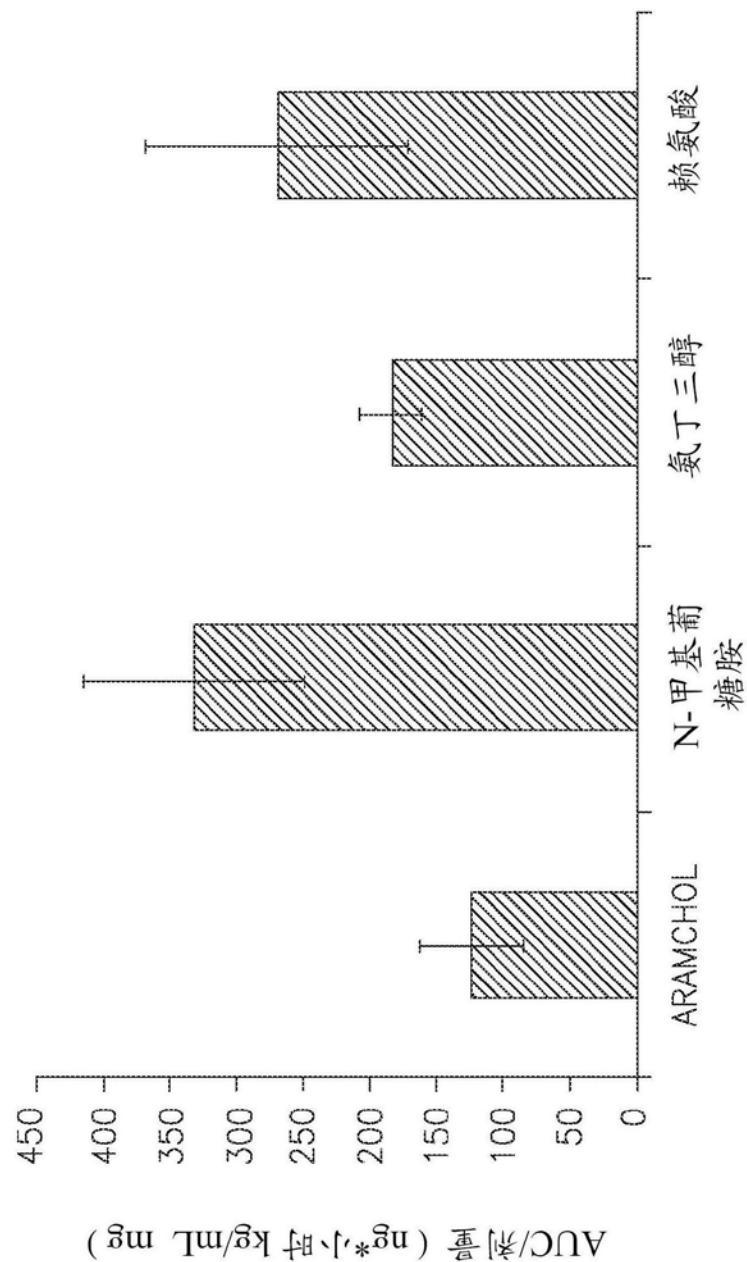


图9