



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105407884 B

(45)授权公告日 2019.04.30

(21)申请号 201480041441.4

(22)申请日 2014.07.23

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105407884 A

(43)申请公布日 2016.03.16

(30)优先权数据
61/858,450 2013.07.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.01.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/047797 2014.07.23

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/013395 EN 2015.01.29

(73)专利权人 美迪诺亚公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 松田和子

(74)专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理
有限公司 11291
代理人 黄志华 石磊

(51)Int.Cl.
A61K 31/192(2006.01)
A61K 31/12(2006.01)

(56)对比文件
US 2005239902 A1,2005.10.27,
WO 2006004803 A1,2006.12.01,
EP 1894576 A1,2008.03.05,

审查员 周琼

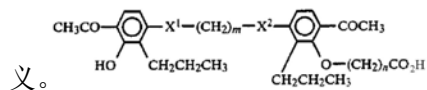
权利要求书2页 说明书14页

(54)发明名称

降低甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白血
液浓度的方法

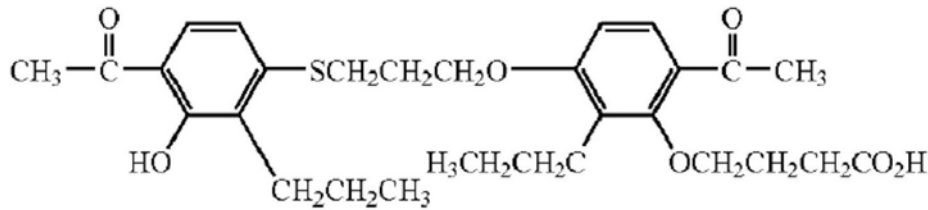
(57)摘要

式(I)的化合物、或其代谢物、或者式(I)的
化合物或其代谢物的酯、或者它们各自的药学上
可接受的盐用于降低人类对象的甘油三酯(TG)、
总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)中的一种或
多种的血液浓度,其中m、n、X¹和X²如本文所定



(I)

1. 有效量的式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐在制备降低对象的甘油三酯血液浓度的药物中的用途, 其中所述式 (IA) 的化合物为:



(IA)

其中所述有效量为50mg/天至5000mg/天的量; 以及

其中, 所述式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐为所述药物中唯一活性剂。

2. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述对象被诊断患有高甘油三酯血症。

3. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 口服施用所述化合物。

4. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 以每天一次、每天两次或每天三次施用所述化合物。

5. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述化合物以液体或固体剂型施用。

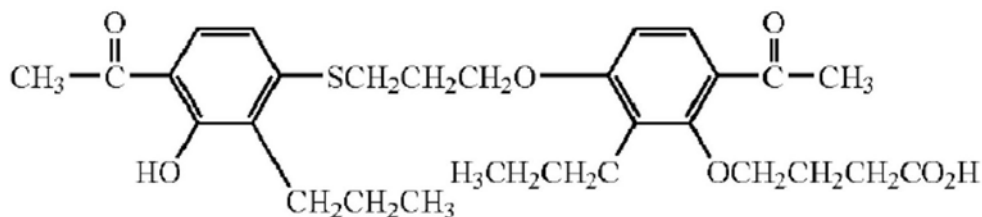
6. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述化合物以固体剂型口服施用, 并且以斜方晶型存在。

7. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 以50mg、75mg、100mg、200mg、500mg、750mg或1000mg的剂量每天一次、每天两次或每天三次施用所述化合物。

8. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述对象具有被认为是正常的甘油三酯血液浓度。

9. 根据权利要求1所述的用途, 其中, 所述对象被认为是健康的。

10. 有效量的式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐在制备降低对象的总胆固醇血液浓度的药物中的用途, 其中所述式 (IA) 的化合物为:



(IA)

其中, 所述式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐为所述药物中唯一活性剂。

11. 根据权利要求10所述的用途, 其中, 所述对象被诊断患有高胆固醇血症。

12. 根据权利要求10所述的用途, 其中, 口服施用所述化合物。

13. 根据权利要求10所述的用途, 其中, 以每天一次、每天两次或每天三次施用所述化

合物。

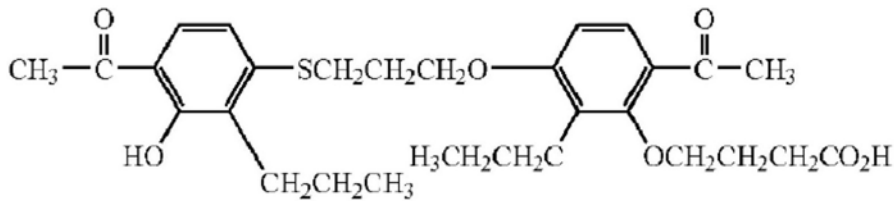
14. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述化合物以液体或固体剂型施用。

15. 根据权利要求10所述的用途,其中,所述化合物以固体剂型口服施用,并且以斜方晶型存在。

16. 根据权利要求10所述的用途,其中,以50mg/天至5000mg/天的量,可选地分成一部分、两部分或三部分施用所述化合物。

17. 根据权利要求10所述的用途,其中,以50mg、75mg、100mg、200mg、500mg、750mg或1000mg的剂量每天一次、每天两次或每天三次施用所述化合物。

18. 有效量的式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐在制备降低对象的低密度脂蛋白 (LDL) 血液浓度的药物中的用途,其中式 (IA) 的化合物为:



(IA)

其中,所述式 (IA) 的化合物或者所述化合物药学上可接受的盐为所述药物中唯一活性剂。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述对象被诊断患有高脂蛋白血症。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中,口服施用所述化合物。

21. 根据权利要求18所述的用途,其中,以每天一次、每天两次或每天三次施用所述化合物。

22. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述化合物以液体或固体剂型施用。

23. 根据权利要求18所述的用途,其中,所述化合物以固体剂型口服施用,并且以斜方晶型存在。

降低甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白血液浓度的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年7月25日提交的美国临时申请第61/858,450号的优先权,所述美国临时申请的内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及通过施用诸如MN-001和MN-002的苯氧基烷基羧酸来降低患者的升高的甘油三酯浓度、总胆固醇浓度、和/或低密度脂蛋白浓度。

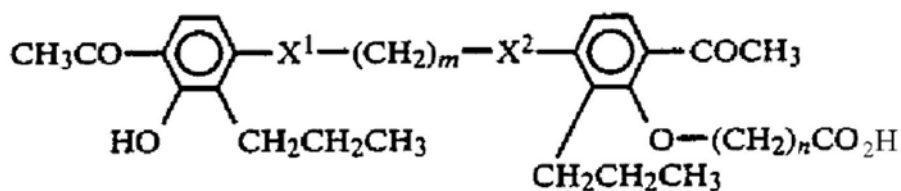
背景技术

[0004] 高脂血症或高脂蛋白血症涉及血液中异常升高浓度的任何脂质或所有脂质和/或任何脂蛋白或所有脂蛋白,并且由于例如它们对动脉粥样硬化的影响而成为诸如心血管疾病的疾病的风险因素。

发明内容

[0005] 在一方面,本文提供了降低对象的甘油三酯血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式(I)的化合物、其代谢物、式(I)的化合物或其代谢物的酯、或者上述各自的药学上可接受的盐,

[0006]



(I)

[0007] 其中m为2至5的整数,n为3至8的整数, X^1 和 X^2 各自独立地表示硫原子、氧原子、亚磺酰基或磺酰基,条件是 X^1 和 X^2 不能都是氧原子。

[0008] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高甘油三酯血症。在另一实施方式中,对象具有被认为是正常的甘油三酯血液浓度。

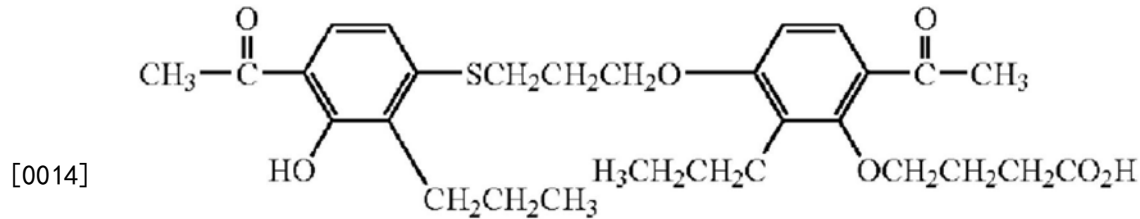
[0009] 在另一方面,本文提供了降低对象的总胆固醇血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式(I)的化合物或其代谢物、或者式(I)的化合物或其代谢物的酯、或者它们各自的药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物如上文所定义。

[0010] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高胆固醇血症。在另一实施方式中,对象具有被认为是正常的总胆固醇血液浓度。

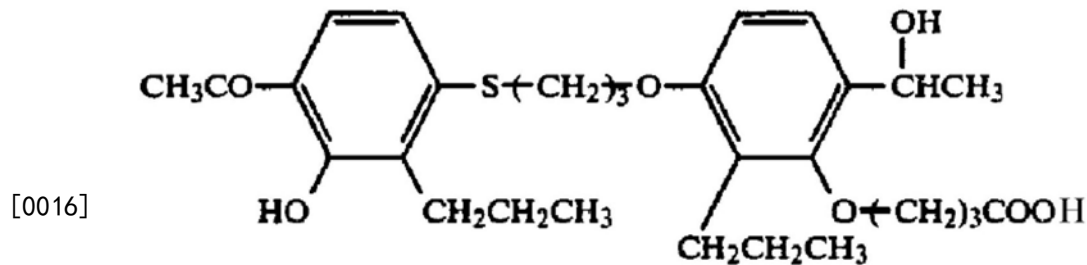
[0011] 在另一方面,本文提供了降低对象的低密度脂蛋白(LDL)血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式(I)的化合物或其代谢物、或者式(I)的化合物或其代谢物的酯、或者它们各自的药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物如上文所定义。

[0012] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高脂蛋白血症。在另一实施方式中,对象具有被认为是正常的低密度脂蛋白血液浓度。

[0013] 在优选实施方式中,式(I)的化合物为式(IA)的化合物(或者MN-001):



[0015] 在另一优选的实施方式中,式(I)和式(IA)的化合物的代谢物为式(IB)的化合物(或MN-002):



[0017] 作为MN-001的活性代谢物,施用有效量的MN-002被预期提供类似于施用MN-001观察到的那些结果。

[0018] 已发现将本发明的化合物施用于对象致使甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL)的血液浓度与对照对象相比有所降低。研究了来自多种治疗对象的结果,显示在本公开中所述的多种治疗方案下施用多种剂量的测试药物之后一种或多种上述物质的降低。治疗对象不但包括患有某些医学疾病的对象,而且还包括健康对象,所述医学疾病具体地为哮喘或间质性膀胱炎。不论怎样,结果显示这些治疗对象的血液化学以这样的方式改变,所述方式证明了与接受安慰剂的对照对象相比,本发明在降低TG、TC和LDL血液浓度中的实用性。因此,本发明可用于治疗某些医学病况,其特征在于不希望的(通常为升高的)TG、TC和LDL血液浓度。此类医学病况包括但不限于高甘油三酯血症、高胆固醇血症或高脂蛋白血症。虽然各个对象的治疗方案可以根据知识渊博的从业医生或主治医生做出的决定发生改变,但在某些实施方式中,可取的是将已被诊断患有哮喘或间质性膀胱炎的治疗对象排除在治疗外。在其它实施方式中,也可取的是将已被诊断患有非酒精性脂肪肝病或非酒精性脂肪性肝炎的治疗对象排除在治疗外。

具体实施方式

[0019] 定义

[0020] 如本文以及所附权利要求所用,单数形式“一个/一种(a/an)”以及“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确规定。

[0021] 将药物“施用(Administering)”或“施用(Administration)”于患者(以及该短语的语法等同物)包括直接施用(包括自行施用)以及间接施用(包括开处方药物的行为)。例如,如本文所用,指导患者自行施用药物和/或为患者提供药物处方的医师正在将药物施用于患者。

[0022] “C_x”当置于基团之前时指在该基团中的碳原子数目为X。

[0023] “烷基”是指具有1个至12个碳原子的一价非环状烃基。烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

[0024] “芳基”是指具有多达10个碳原子的一价芳族烃基。芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

[0025] “杂芳基”是指在芳族环内具有1个至10个碳原子以及1个至4个选自氧、氮、硫的杂原子的芳族基团,其中杂芳基的氮原子和/或硫原子可选地被氧化(例如,N-氧化物、-S(O)-或-S(O)₂-)。此类杂芳基可具有单个环(例如,吡啶基或咪唑基)或多个稠环(例如,吡啶基或苯并噻吩基),其中稠环可以是或可以不是芳族的和/或可以含有或不含有杂原子,条件是连接点通过芳族杂芳基的原子。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基和呋喃基。

[0026] “环烷基”是指具有3个至12个碳原子的一价非芳族环状烃基。环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0027] “杂环基”是指在环内具有1个至10个碳原子以及1个至4个选自氧、氮、硫的杂原子的一价非芳族环状基团,其中杂芳基的氮原子和/或硫原子可选地被氧化(例如,N-氧化物、-S(O)-或-S(O)₂-)。此类杂芳基可具有单个环(例如,哌啶基或四氢咪唑基)或多个稠环,其中稠环可以是或可以不是芳族的和/或可以含有或不含有杂原子,条件是连接点通过非芳族杂环基的原子。杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基等。

[0028] “氨基”是指-NH₂。

[0029] “烷基氨基”是指-NHR_B,其中R_B为可选地被1个至3个芳基、杂芳基、环烷基或杂环基取代的C₁-C₆烷基。

[0030] “二烷基氨基”是指-N(R_B)₂,其中R_B如上文所定义。

[0031] “包含”应意指方法和组合物包括列举的元素,但不排除其它元素。“基本上由…构成”,当用于限定方法和组合物时,应意指为了陈述的目的排除对于组合的任何至关重要的其它元素。“由…构成(consisting of)”应意指排除多于微量元素的其它成分和用于施用本发明的组合物的实质性方法步骤或产生组合物或实现预期结果的工艺步骤。由这些过渡性(transitional)术语和短语中的每个所限定的实施方式在本发明的范围内。

[0032] 本文利用的化合物的“有效量”为这样的量:当施用于具有高浓度的甘油三酯、胆固醇和LDL中的一种或多种的患者时,具有预期的治疗效果,例如,缓和、改善、减轻或消除患者的医学病况中的一种或多种表现。完全的治疗效果并不一定通过施用一剂(或剂量)而出现,并且可以只有在施用一系列剂量之后才出现。因此,可以以一次或多次施用来施用有效量。

[0033] “药学上可接受的”是指无毒的并且适合于施用于患者,包括人类患者。

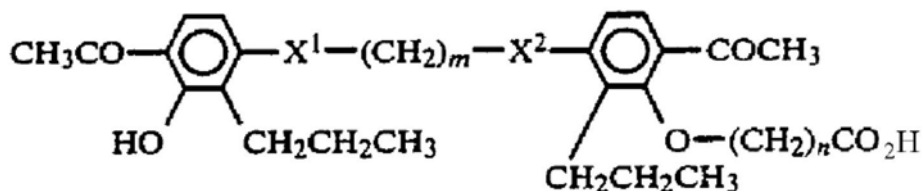
[0034] “药学上可接受的盐”是指无毒的并且适合于施用于患者的盐。非限制性实例包括碱金属盐、碱土金属盐以及各种伯铵盐、仲铵盐和叔铵盐。当式 (I) 的化合物的酯包括阳离子部分时,例如,当酯包括氨基酸酯时,它们的盐可包括各种羧酸盐、磺酸盐和矿酸盐 (miner acid salt)。盐的某些非限制实例包括钠盐、钾盐和钙盐。

[0035] “保护基团”是指众所周知的官能团,当结合于官能团时,其使所得的受保护的官能团对于在化合物的其它部分上进行的反应以及相应的反应条件是惰性的,以及其可在脱保护条件下反应以再生最初官能性。保护基团被选择成与分子的剩余部分相容。“羧酸保护基团”在苯氧基烷基羧酸合成期间保护它的羧基官能性。羧酸保护基团的非限制性实例包括苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、烯丙基、二苯甲基和三苯甲基。羧酸保护基团的另外的实例发现于标准的参考工具书中,如Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis.*, 第2版, 1991, John Wiley&Sons, 和McOmie *Protective Groups in Organic Chemistry*, 1975, Plenum出版社。本文公开的保护和脱保护羧酸的方法可见于本领域中,具体地见于Greene和Wuts (见上文) 以及其中引用的参考文献。

[0036] “治疗”医学病况或患者是指采取措施以获得有益的或期望的结果,包括临床效果。为了本发明的各个方面和实施方式的目的,有益的或期望的临床效果包括但不限于升高浓度的甘油三酯、胆固醇和LDL中的一种或多种的负面效应或与升高浓度的甘油三酯、胆固醇和LDL中的一种或多种相关的负面效应的一种或多种临床表现的降低、缓和或改善,一种或多种临床结果的改善,疾病程度的降低,疾病进展的延迟或变缓,疾病状态的改善、减轻或稳定及本文所述的其它有益结果。

[0037] 优选的实施方式

[0038] 在一方面,本文提供了降低对象的甘油三酯血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式 (I) 的化合物、其代谢物、式 (I) 的化合物或其代谢物的酯、或者上述各自的药学上可接受的盐:



(I)

[0040] 其中m为2至5的整数,n为3至8的整数, X^1 和 X^2 各自独立地表示硫原子、氧原子、亚磺酰基或磺酰基,条件是 X^1 和 X^2 不能都是氧原子。

[0041] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高甘油三酯血症。在另一实施方式中,对象具有被认为是正常的甘油三酯血液浓度。

[0042] 在另一方面,本文提供了降低对象的总胆固醇血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式 (I) 的化合物或其代谢物、或者式 (I) 的化合物或其代谢物的酯、或者它们各自的药学上可接受的盐,其中所述式 (I) 的化合物如上文所定义。

[0043] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高胆固醇血症。在另一实施方式中,对象具有

被认为是正常的总胆固醇血液浓度。

[0044] 在另一方面,本文提供了降低对象的低密度脂蛋白(LDL)血液浓度的方法,其包括向有需要的对象施用有效量的式(I)的化合物或其代谢物、或者式(I)的化合物或其代谢物的酯、或者它们各自的药学上可接受的盐,其中所述式(I)的化合物如上文所定义。

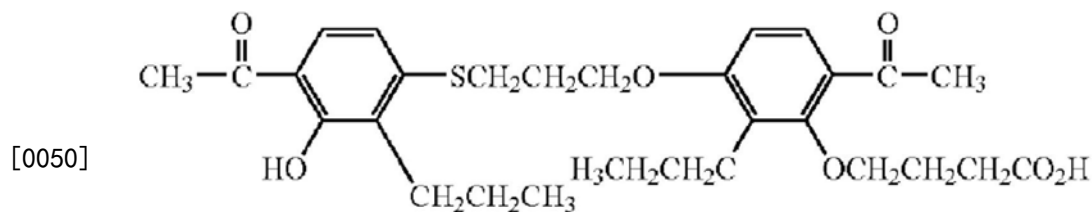
[0045] 在一个实施方式中,对象被诊断患有高脂蛋白血症。在另一实施方式中,对象具有被认为是正常的低密度脂蛋白血液浓度。

[0046] 如本文所用,“其代谢物”是指显示与式(I)的化合物基本上类似治疗活性的代谢物。此类代谢物的非限制性实例包括这样的化合物,其中式(I)的化合物中的与含有 $-O-(CH_2)_nCO_2H$ 部分的苯基连接的 $-COCH_3$ 基团被代谢成1-羟乙基 $(-CH(OH)Me)$ 基团。

[0047] 含有此类1-羟乙基的代谢物在1-羟乙基的1-位置处含有不对称中心。相应的对映体及其混合物,包括外消旋混合物,包括在本文利用的式(I)的化合物的代谢物的范围内。

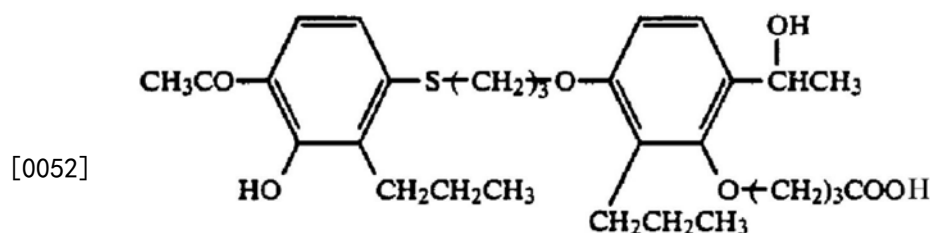
[0048] 如本文所用,“其酯”是指式(I)的化合物中显示的酚羟基的酯和/或羧酸的酯以及式(I)化合物的代谢物的1-羟乙基(脂肪族羟基)的酯。酚羟基和/或脂肪族羟基的酯可包括但不限于作为相应的酸的羧酸 R_A-CO_2H ,其中 R_A 为 C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或 C_2-C_8 杂环基,其中所述烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基可选地被1个至4个 C_1-C_3 烷基、芳基、 CO_2H 、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代。还涵盖了其它酸,如单磷酸、二磷酸或三磷酸。羧酸的酯可包括但不限于作为相应的醇的式 R_A-OH 的化合物,其中 R_A 如上文所定义。在一个实施方式中,式(I)中仅羧酸被酯化。在另一实施方式中,式(I)中仅酚羟基被酯化。在另一实施方式中, R_A 为 C_1-C_4 烷基。本领域技术人员显而易见的是,此类酯充当前药,其体内水解以释放式(I)的化合物或其盐。

[0049] 在优选实施方式中,式(I)的化合物为式(IA)的化合物(或MN-001):



(IA)。

[0051] 在另一优选的实施方式中,式(I)和式(IA)的化合物的代谢物为式(IB)的化合物(或MN-002):



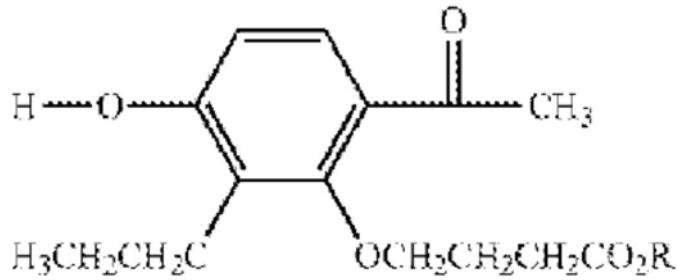
(IB)。

[0053] 在一个实施方式中,口服施用化合物。在另一实施方式中,以每天一次、每天两次或每天三次施用化合物。在另一实施方式中,化合物以液体或固体剂型施用。在另一实施方

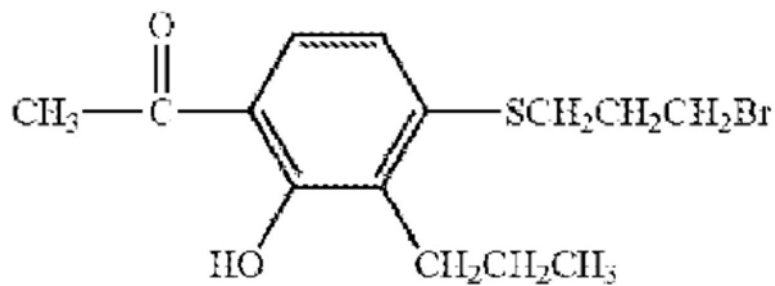
式中,化合物以固体剂型口服施用,并且以基本上不含其它多晶型的斜方晶型存在。在另一实施方式中,对象被认为是健康的。在另一实施方式中,以50mg/天至5000mg/天的量,可选地分成一部分、两部分或三部分施用化合物。在另一实施方式中,以25mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、500mg、750mg、1000mg、1500mg或2000mg的剂量每天一次、每天两次或每天三次施用化合物。在其它实施方式中,将化合物以50mg qd(每天一次)、50mg bid(每天两次)、50mg tid(每天三次)、100mg qd、100mg bid、100mg tid、500mg qd、500mg bid、500mg tid、750mg qd、750mg bid、750mg tid或500mg tid施用5天,然后以750mg bid施用另外5天。在其它实施方式中,施用化合物例如,至少保持1周、2周、3周、4周、8周、12周或无限期地施用。

[0054] 合成

[0055] 式(I)的化合物的合成和某些生物活性在美国专利第4,985,585号中描述,其通过引用整体并入本文。例如,式(IA)的化合物通过使式(II)的酚与式(III)的化合物反应以提供式(IC)的化合物来制备,其中,R为羧酸保护基团。

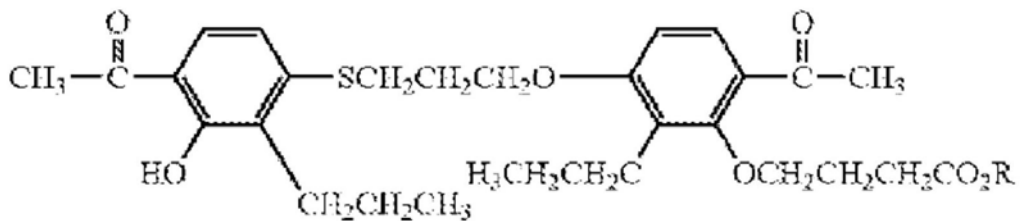


(II)



[0056]

(III)



(IC)

[0057] 酸保护基团或R基团的非限制性实例包括C₁-C₆烷基、苄基、二苯甲基和三苯甲基，其中苄基、二苯甲基或三苯甲基可选地被1个至6个C₁-C₆烷基、卤素基团和/或C₁-C₆烷氧基取代。对于本领域技术人员显而易见的是，可以使用除了式(III)的溴基团之外的离去基团。此类其它离去基团的非限制性实例包括氯或甲苯磺酸盐。

[0058] 式(IC)的受保护的羧酸的脱保护提供了式(IA)的化合物。基于本公开显而易见的是，式(IC)的化合物在根据本发明的一些实施方式中是有用的。脱保护方法的非限制性实例包括碱性水解和在H₂以及诸如Pd/C或Pt/C的催化剂下的氢解。

[0059] 反应在惰性有机溶剂中进行,所述惰性有机溶剂为例如但不限于丙酮、甲乙酮、二乙酮或二甲基甲酰胺。在存在无机碱,如碳酸钾或碳酸钠的情况下,以及可选地在存在碘化钾的情况下,亲核置换反应可以在低于室温直至溶剂的回流温度的温度下进行。反应进行一时间段,该时间段足以提供大量的如通过诸如薄层色谱法和¹H-NMR的熟知的方法测定的产物。本文利用的其它化合物通过遵循本文所描述的步骤以及起始材料的适当取代和/或遵循熟练技术人员熟知的方法制得。也参见美国专利第5,290,812号(通过引用整体并入本文)。

[0060] 式(IA)的化合物在受控条件下再结晶以提供基本上纯的斜方晶多晶型物,被称为A型(Form A)晶体(例如,90%或更高,优选至少95%的A型)。多晶型A以及用于产生它的方法描述于美国专利第7,060,854号和第7,064,146号;所述专利通过引用整体并入本文。式(I)的化合物的全部多晶型为有活性的,但多晶型A为优选的。在某些条件下,该多晶型物的溶解度和生物利用度优于其它多晶型物,因此A型可以提供改善的固体制剂。

[0061] A型晶体可,例如,通过在25°C至40°C将式(IA)的化合物溶解在5重量份至10重量份的乙醇中以产生黄色至橙色溶液而获得。将1份至10份的水加入到乙醇溶液中,在20°C至25°C搅拌约15分钟至60分钟,然后在5°C至10°C搅拌另外的1小时至4小时的时段,优选2.0小时至3.0小时,产生灰白色悬浮液。向该悬浮液添加5份至15份的水并将混合物在5°C至10°C搅拌另外的1小时至4小时,优选1.5小时至2.0小时。白色至灰白色的固体产物通过真空过滤分离,将滤饼用水洗涤并在25°C至40°C于真空中干燥12小时至24小时。

[0062] 对于本文利用的对映体形式存在的化合物,如式(I)的化合物的某些代谢物(例如,式IB的化合物),两种对映体可在光学上进行拆分。此类拆分通过例如但不限于与相应的羧酸化合物形成碱(如(S)-(-)-1-(1-萘基)乙胺)的非对映盐,或通过使用手性色谱法分离对映体来进行。此类化合物的中间体也可以进行类似地拆分,所述中间体也以对映体形式存在。

[0063] 施用和制剂

[0064] 本文利用的化合物可以经口服、或通过静脉内、肌内和皮下注射或透皮方法施用。有效剂量水平可以,例如从约100mg/天至4000mg/天广泛变化。在一个实施方式中,每日剂量范围为250mg至2000mg,以一部分、两部分或三部分给予。在另一实施方式中,剂量为1000mg,一天两次。在其它实施方式中,合适的剂量包括1000mg qd、1000mg bid和750mg tid。

[0065] 实际量应取决于正在治疗的患者的情况。如本领域技术人员公认的,改变活性物质作用的许多因素被治疗医师考虑在内,如患者的年龄、体重、性别、饮食和病况、施用时间、施用速率和途径。对于给定病况组的最佳剂量可以由本领域技术人员使用常规的剂量测定试验来确定。

[0066] 本文利用的化合物可以以任何药学上可接受的形式进行配制,包括液体、粉末、乳膏剂、乳剂、丸剂、锭剂、栓剂、悬浮液、溶液等。含有本文利用的化合物的治疗组合物通常根据已知的且确定的实践用一种或多种药学上可接受的成分来配制。通常,利用载体如单独的改性淀粉或与10重量%的羧甲基纤维素(Avicel)组合形成片剂。在片剂形成过程中,在1000磅至3000磅压力下压缩制剂。片剂优选显示出的平均硬度为约1.5kp/cm²至8.0kp/cm²,优选为5.0kp/cm²至7.5kp/cm²。崩解时间从约30秒至约15分钟或20分钟变化。

[0067] 用于口服使用的制剂可以被提供为硬胶囊,其中本文利用的治疗活性化合物与诸如碳酸钙、磷酸钙或高岭土的惰性固体稀释剂混合;或者被提供为软胶胶囊,其中化合物与油质培养基,例如液状石蜡或橄榄油混合。合适的载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

[0068] 本文利用的化合物可被配制为与药学上可接受的赋形剂混合的水性悬浮液,所述药学上可接受的赋形剂如悬浮剂,例如,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、或者碱性氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或者环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七乙氧基鲸蜡醇(heptadecaethylene-oxycetanol))、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)、或者环氧乙烷与源于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯)。此类水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(例如乙基-或-正丙基-对羟基苯甲酸酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(如甘油、山梨糖醇、蔗糖、糖精或环己基氨基磺酸钠或环己基氨基磺酸钙)。

[0069] 合适的制剂还包括缓释剂型,如在美国专利第4,788,055号;第4,816,264号;第4,828,836号;第4,834,965号;第4,834,985号;第4,996,047号;第5,071,646号;和第5,133,974号中所述的那些,所述美国专利的内容通过引用整体并入本文。

[0070] 适合于口服施用的其它形式包括液体形式制剂(包括乳剂、糖浆剂、酏剂、水溶液)、或者固体形式制剂(其用来在使用前即刻转化成液体形式制剂)。乳剂可以在溶液中(例如,在丙二醇水溶液中)制备,或者可以含有乳化剂,例如卵磷脂、山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶。水溶液可以通过将活性成分溶解于水并添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。固体形式制剂可以含有除活性成分之外的着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、溶解剂等。

[0071] 本文利用的化合物可以被配制用于肠胃外施用(例如通过注射,例如快速注射或连续输注)并且可以在具有添加的防腐剂的安瓿、预装注射器、小容量输注容器或多剂量容器中的单位剂量形式存在。组合物可以采用诸如在油或水媒介物中的悬浮液、溶液或乳剂的形式,例如聚乙二醇水溶液的形式。油或非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如,橄榄油)和可注射的有机酯(例如,油酸乙酯),并且可以含有诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的配制剂。可替代地,活性成分可以为通过无菌固体的无菌分离或通过溶液的冷冻干燥获得的粉末形式,用于在使用前用合适的媒介物(例如无菌、无热原的水)复溶(constitution)。

[0072] 本文利用的化合物可以被配制用于以软膏剂、乳膏剂或洗剂、或者以透皮贴剂局部施用于表皮。软膏剂和乳膏剂可以用例如添加合适的增稠剂和/或胶凝剂的水性基质或油基质来配制。洗剂可以用水性基质或油基质配制并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。适合于在口中局部施用的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中包含活性剂的锭剂;在诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶的惰性基质中包含活性成分的糖果锭剂;以及在合适的液体载体中包含活性成分的漱口水。

[0073] 本文利用的化合物可以被配制成栓剂用于施用。在此类制剂中,低熔点蜡,如脂肪

酸甘油酯或可可脂的混合物首先熔化,活性成分通过例如搅拌均匀分散。然后,将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,以使冷却和固化。

[0074] 本文利用的化合物可以被配制用于阴道施用。除活性成分之外含有诸如子宫托、卫生棉条、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的载体为本领域已知的。

[0075] 本文利用的化合物可以被配制用于鼻施用。将溶液或悬浮液通过常规方法,例如用滴管、吸管或喷雾直接应用于鼻腔。制剂可以以单剂量形式或多剂量形式提供。患者可经由滴管或吸管施用适当的、预定体积的溶液或悬浮液。喷雾可通过例如计量雾化喷雾泵来施用。

[0076] 本文利用的化合物可以被配制用于气溶胶施用,特别是呼吸道并且包括鼻内施用。化合物通常具有例如大约5微米或更小的小粒径。此类粒径可以通过本领域已知的方法,例如通过微粉化获得。用合适的推进剂如氟氯化碳(CFC)(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)、二氧化碳或其它合适的气体在加压包中提供活性成分。气溶胶还可以适当地含有诸如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可以通过计量阀门控制。可替代地,活性成分可以以干粉的形式提供,例如在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷)中的化合物的粉末混合物。粉末载体在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以例如明胶或泡罩包装的例如胶囊或药盒中的单位剂量形式呈现,粉末可以通过吸入器从明胶或泡罩包装中施用。

[0077] 当需要时,制剂可以制备有适合于活性成分的缓释或控释施用的肠溶包衣。可以用于本发明目的的常见类型的控释制剂包括惰性芯(如糖球)、第一层、其包被有含有内层药物的第二层以及控制内层药物释放的外膜或第三层。

[0078] 芯优选为水溶性或可膨胀的材料,并且可以为常规地用作芯的任何此类材料或制成珠或球的任何其它药学上可接受的水溶性或水可膨胀的材料。芯可以为材料的球体(如蔗糖/淀粉(糖球NF)、蔗糖晶体)或通常由诸如微晶纤维素和乳糖的赋形剂组成的挤压的或干燥的球体。

[0079] 在第一层中基本上不溶于水的材料通常为“GI不溶的”或“GI部分不溶的”成膜聚合物(分散或溶解在溶剂中)。作为实例可以为提及的乙基纤维素、乙酸钠纤维素、聚甲基丙烯酸酯,如丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯共聚物(Eudragit NE-30-D)以及甲基丙烯酸铵酯共聚物类型A和B(Eudragit RL30D和RS30D)以及硅酮弹性体。通常,增塑剂与聚合物一起使用。示例性的增塑剂包括:癸二酸二丁酯、丙二醇、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、蓖麻油、乙酰化的甘油单酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯甲二酸二丁酯、三醋汀、分馏椰子油(中链甘油三酯)。

[0080] 含有活性成分的第二层可以由含有或不含有作为粘合剂的聚合物的活性成分(药物)组成。当使用时,粘合剂通常为亲水的,但是可以为水溶性的或水不溶性的。在含有活性药物的第二层中使用的示例性聚合物为亲水聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮,聚烷撑二醇(如聚乙二醇),明胶,聚乙烯醇,淀粉及其衍生物,纤维素衍生物,如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羧乙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素,丙烯酸聚合物,聚甲基丙烯酸酯或任何其它药学上可接受的聚合物。在第二层中药物与亲水聚合物的比率通常在1:100至100:1(w/w)的范围内。

[0081] 在控制药物释放的第三层或膜中使用的合适的聚合物可以选自水不溶性聚合物

或具有pH-依赖性溶解度的聚合物,例如,乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素偏苯三酸酯、聚甲基丙烯酸酯或它们的混合物,可选地与诸如上文提及的那些增塑剂组合。

[0082] 可选地,控释层包括除上述聚合物之外的具有不同溶解度特性的另外的物质以调节渗透性,从而调节控释层的释放速率。可以与例如乙基纤维素一起用作改性剂的示例性聚合物包括:HPMC、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇、具有pH-依赖性溶解度的聚合物,如乙酸纤维素邻苯二甲酸酯或甲基丙烯酸铵酯共聚物和甲基丙烯酸共聚物或它们的混合物。如果需要的话,添加剂,如蔗糖、乳糖和药物级表面活性剂也可以包括在控释层中。

[0083] 本文还提供了制剂的单位剂量形式。在此类形式中,制剂被再分为含有适当量的活性成分(例如,但不限于式(I)的化合物或其酯,或者它们各自的盐)的单位剂量。单位剂量形式可以为包装的制剂,所述包装含有离散量的制剂,如在小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊和粉剂。另外,单位剂量形式可为胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者它可以为适当数目的任何这些包装形式。

[0084] 其它合适的药物载体及其制剂描述于Remington:The Science and Practice of Pharmacy 1995,E.W.Martin编著,Mack Publishing Company,第19版,Easton,Pa。

[0085] 实施例

[0086] 实施例1:MN-001施用后人类对象的甘油三酯浓度的降低

[0087] 向人类对象施用每日不同量的MN-001和安慰剂并在不同时间点测量他们的甘油三酯血液浓度(mg/分升或dl)。如下文制表,根据本发明,MN-001的施用与对照对象(安慰剂)相比显示(具有某些例外)平均甘油三酯血液浓度显著降低。对于表1-D中的“第14周”时间点,它提供了在第12周停止MN-001施用之后随访患者的甘油三酯浓度。然而,依照显示治疗组的数据,甘油三酯浓度在该随访期间与对照组相比继续其下降趋势。

[0088] 表1-A(哮喘对象)

[0089]

时间点	安慰剂 (N=36)	500 mg tid (N=36)	750 mg bid (N=36)	750 mg qd (N=36)
筛选	132.3	109.5	125.5	112.2
第4周	126.9	91.6	98.5	117.2

[0090] 表1-B(间质性膀胱炎对象)

时间点	安慰剂 (N=100)	500 mg qd (N=94)	500 mg bid (N=106)
[0091] 基线	144.3	136.1	135.7
第4周	144.5	109.5	106.7
第8周	138.8	124.7	110.7

[0092] 表1-C(健康对象)

[0093]

时间点	1500mg/天x10天 (N=11) #
筛选	145.4
第11天	87.5

[0094] 剂量/持续时间=500mg TID x 5天,然后750mg BID x 5天或者

[0095] 750mg BID x 5天,然后500mg TID;

[0096] 总计10天。

[0097] 表1-D(哮喘对象)

时间点	安慰剂 (N=44)	500 mg tid (N=54)	750 mg bid (N=53)
基线	135.4	159.4	117.0
[0098] 第4周	123.1	112.5	94.1
第8周	167.6	132.4	101.4
第12周	142.6	147.7	114.0
第14周	155.2	134.1	104.6

[0099] 实施例2:在MN-001施用后人类对象的总胆固醇浓度的降低

[0100] 向人类对象施用每日不同量的MN-001和安慰剂并在不同时间点测量他们的总胆固醇血液浓度(mg/dl)。如下文制表,根据本发明,MN-001的施用与对照对象(安慰剂)相比显示(具有某些例外)平均总胆固醇血液浓度显著降低。表2-A(哮喘对象)

[0101]

时间点	安慰剂 (N=36)	500 mg tid (N=36)	750 mg bid (N=36)	750 mg qd (N=36)
筛选	197.5	193.5	180.5	191.5
第4周	199.7	183.1	181.6	180.6

[0102] 表2-B(间质性膀胱炎对象)

时间点	安慰剂 (N=100)	500 mg qd (N=94)	500 mg bid (N=106)
[0103] 基线	169.4	173.8	174.5
第4周	167.8	171.5	169.8
第8周	166.7	170.5	168.7

[0104] 表2-C(健康对象)

[0105]

时间点	1500mg/天x10天 (N=11) *
筛选	176.9
第11天	167.8

[0106] *对于施用剂量和施用频率,参见表1-C。

[0107] 表2-D(哮喘对象)

时间点	安慰剂 (N=44)	500 mg tid (N=54)	750 mg bid (N=53)
基线	198.1	182.5	185.4
[0108] 第4周	192.0	179.3	181.6
第8周	194.3	176.9	187.3
第12周	221.4	169.6	192.4
第14周*	200.1	182.8	182.6

[0109] *对于“第14周”时间点,它涉及第12周停止MN-001施用之后的随访患者。

[0110] 实施例3:MN-001施用后人类对象的低密度脂蛋白 (LDL) 的降低

[0111] 向人类对象施用每日不同量的MN-001和安慰剂并在不同时间点测量他们的总LDL血液浓度 (mg/dl)。如表3A-D制表,根据本发明,MN-001的施用与对照对象(安慰剂)相比显示(具有某些例外)平均LDL血液浓度显著降低。有利地,HDL的血液浓度在MN-001施用后实质上未发生改变(如果有的话),所述HDL在胆固醇运输和代谢中起积极作用。

[0112] 表3-A(哮喘对象)

[0113]

时间点	安慰剂 (N=36)	500 mg tid (N=36)	750 mg bid (N=36)	750 mg qd (N=36)
筛选	113.9	113.8	100.3	115.7
第4周	117.1	105.4	104.7	106.9

[0114] 表3-B(间质性膀胱炎对象)

[0115]

时间点	安慰剂 (N=100)	500 mg qd (N=94)	500 mg bid (N=106)
基线	55.6	65.8	62.6
第4周	50.9	60.1	54.5
第8周	50.1	55.5	52.2

[0116] 表3-C(健康对象)

[0117]

时间点	1500mg/天x10天 (N=11)*
筛选	99.1
第11天	103.0

[0118] *对于施用剂量和施用频率,参见表1-C。

[0119] 表3-D(哮喘对象)

时间点	安慰剂 (N=44)	500 mg tid (N=54)	750 mg bid (N=53)
基线	112.9	100.2	106.3
[0120] 第 4 周	109.2	99.5	102.3
第 8 周	110.6	99.1	106.6
第 12 周	142.6	92.5	110.9
第 14 周*	109.9	102.6	103.6

[0121] *对于“第14周”时间点,它涉及第12周停止MN-001施用之后的随访患者。