



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104203266 B

(45)授权公告日 2017.12.26

(21)申请号 201380015554.2

(22)申请日 2013.03.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104203266 A

(43)申请公布日 2014.12.10

(30)优先权数据

12160743.6 2012.03.22 EP

13153459.6 2013.01.31 EP

61/748840 2013.01.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/055362 2013.03.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/139694 EN 2013.09.26

(73)专利权人 诺和诺德股份有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

(72)发明人 T.维赫姆森 H.伊里亚森 T.汉森

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 杜艳玲 彭昶

(51)Int.Cl.

A61K 38/26(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61K 47/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 103260608 A, 2013.08.21,

CN 101010339 A, 2007.08.01,

US 200912439 A1, 2009.05.14,

审查员 黄蕊

权利要求书3页 说明书34页

序列表1页

(54)发明名称

GLP-1肽组合物及其制备

(57)摘要

本发明涉及包含第一类型颗粒和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐且不含GLP-1肽,且其中所述第二类型颗粒包含GLP-1肽且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,以及中间体颗粒,用于制备所述颗粒和组合物的方法,及其在医药中的用途。

1. 包含第一类型颗粒和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠且不含GLP-1肽,且其中所述第二类型颗粒包含GLP-1肽且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠,所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的释放与所述GLP-1肽的释放同时发生,或者所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的释放比所述GLP-1肽的释放更快,所述释放是通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验在30分钟内、pH值1-6.8的任一pH下进行确定的。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述组合物是片剂形式,其中所述片剂的重量在150 mg至1000 mg的范围内。

3. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述组合物进一步包含一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

4. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述第一类型颗粒还包含润滑剂。

5. 根据权利要求4的药物组合物,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

6. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述第一类型颗粒还包含填充剂。

7. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述第二类型颗粒还包含填充剂。

8. 根据权利要求6或7的药物组合物,其中所述填充剂是微晶纤维素。

9. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述第二类型颗粒还包含粘合剂。

10. 根据权利要求9的药物组合物,其中所述粘合剂是聚维酮。

11. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述组合物包含至少60 % 重量百分比递送剂、少于10 % 重量百分比粘合剂、5-40 % 重量百分比填充剂、和少于10 % 重量百分比润滑剂。

12. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初60分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

13. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初55分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

14. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初50分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

15. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初45分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

16. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初40分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

17. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初39分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

18. 根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在

最初38分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

19.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初37分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

20.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初36分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

21.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初35分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

22.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初34分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

23.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初33分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

24.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初32分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

25.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初31分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

26.根据权利要求1的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的溶出量在最初30分钟内达到峰值,其在pH 2.5通过使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验确定。

27.根据权利要求1的药物组合物,其中所述使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验在pH 1.0进行。

28.根据权利要求1的药物组合物,其中所述使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验在pH 2.5进行。

29.根据权利要求1的药物组合物,其中所述使用基于美国药典35的测定(I)的溶出度试验在pH 6.8进行。

30.根据权利要求1的药物组合物,其中所述第一类型颗粒和所述第二类型颗粒占所述组合物的至少50%重量百分比。

31.根据权利要求1的药物组合物,其中所述GLP-1肽包含白蛋白结合部分。

32.根据权利要求1的药物组合物,其中所述GLP-1肽是N- ϵ 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1 (7-37) 或者N- ϵ 26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{ (S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙

氧基)乙氧基]乙酰基}, N-ε37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib8, Arg34, Lys37]GLP-1 (7-37)-OH。

33. 生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和GLP-1肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;
 - b) 将所述步骤a的混合物干法制粒;
 - c) 将所述步骤b中获得的颗粒与包含所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠的组合物混合; 以及
 - d) 任选地添加润滑剂,
- 其中所述步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠。

34. 生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和GLP-1肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠与润滑剂和/或填充剂混合;
 - b) 将所述步骤a的混合物干法制粒;
 - c) 将所述步骤b中获得的颗粒与包含所述GLP-1肽的组合物混合; 以及
 - d) 任选地添加润滑剂,
- 其中所述步骤a的混合物不含GLP-1肽。

35. 生产药物组合物的方法, 所述药物组合物包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠和GLP-1肽, 其中所述方法包含步骤:

- a) 将所述GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;
 - b) 将所述步骤a的混合物干法制粒;
 - c) 混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠, 任选地润滑剂和/或填充剂;
 - d) 将所述步骤c的混合物干法制粒;
 - e) 将所述步骤b中获得的颗粒与所述步骤d中获得的颗粒混合; 以及
 - f) 任选地添加润滑剂,
- 其中所述步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠, 且其中所述步骤c的混合物不含GLP-1肽。

36. 根据权利要求33-35中任一项的方法, 其中所述颗粒通过碾压法获得。

37. 根据权利要求34-35中任一项的方法, 其中所述干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠与润滑剂和/或填充剂的混合步骤持续至少20分钟。

38. 通过权利要求33-35中任一项所定义的方法获得的药物组合物。

39. 权利要求1-32或38中任一项所定义的组合物, 其用于医药用途, 其中口服施用所述组合物。

40. 权利要求1-32或38中任一项所定义的组合物, 其用于治疗糖尿病或肥胖症, 其中口服施用所述组合物。

41. 权利要求1-32或38中任一项所定义的组合物, 其用于治疗2型糖尿病, 其中口服施用所述组合物。

GLP-1肽组合物及其制备

[0001] 本发明涉及包含药理活性剂(例如GLP-1)和递送剂的组合物,以及它们的制备方法及其在医药中的用途。

背景技术

[0002] 口服递送蛋白质和肽的主要挑战之一是这些化合物不能容易地穿过胃肠道膜。递送剂SNAC已显示出改善口服施用的肽的生物利用度。本发明涉及通过口服施用这些肽(特别是GLP-1肽)的组合物进一步改善生物利用度。

[0003] 发明概述

[0004] 在一个实施方案中,本发明涉及包含第一类型和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐且不含GLP-1肽,其中所述第二类型颗粒包含GLP-1肽且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,术语“颗粒”指的是聚集成大团的小颗粒。

[0005] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)将步骤b中获得的颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的组合物混合;和d)任选地添加更多的润滑剂,其中步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0006] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)将步骤b中获得的颗粒与包含GLP-1肽的组合物混合;和d)任选地添加更多的润滑剂,其中步骤a的混合物不含GLP-1肽。

[0007] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,任选地润滑剂和/或填充剂;d)将步骤c的混合物干法制粒;e)将步骤b中获得的颗粒与步骤d中获得的颗粒混合;f)任选地添加润滑剂,其中步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,其中步骤c的混合物不含GLP-1肽。

[0008] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐、润滑剂,任选地填充剂且不含GLP-1肽的颗粒。在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(例如SNAC)与润滑剂/或填充剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒,其中步骤a的混合物不含GLP-1肽。

[0009] 在一个实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽、填充剂、粘合剂且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒。在一个实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽,任选地润滑剂和/或填充剂混合;和b)将步骤a

的混合物进行碾压;其中步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0010] 在一个实施方案中,本发明涉及通过本文所定义的方法获得的药物组合物或颗粒。

[0011] 在一个实施方案中,本发明涉及本文所定义的组合物或颗粒,其用于医药用途,例如治疗糖尿病或肥胖症,其中所述组合物是口服施用的。在一个实施方案中,本发明涉及治疗糖尿病或者肥胖症的方法,所述方法包含将本文所定义的组合物施用给有此需要的患者,其中所述组合物是口服施用的。

[0012] 发明详述

[0013] 本发明人惊奇地发现,由相同组合物(即同种类型和相同量的赋形剂和递送剂)制造的片剂的溶解性能由形成所述片剂的颗粒的设计所决定。

[0014] 此外,本发明人发现溶解行为令人惊讶地对组合物(例如片剂)中的GLP-1肽的生物利用度有显著影响。因此,本发明人已经表明,由不同颗粒设计制造的固体片剂的生物利用度可以从体外数据(即溶解数据)预测。在一个实施方案中,本发明提供了具有改善的GLP-1肽的生物利用度的组合物、颗粒和它们的制备方法。

[0015] 通常,本文所用的术语“生物利用度”是指活性药物成分(API)和/或活性部分(例如本文定义的GLP-1肽)在未经改变地或者以另一种活性形式到达体循环时占施用剂量的分数。根据定义,当静脉内施用API和/或活性部分时,其生物利用度为100%。然而,当其以其它途径(例如口服)施用,其生物利用度会降低(由于不完全吸收和/或首过代谢)。当计算用于非静脉内施用途径的剂量时,了解生物利用度是重要的。

[0016] 根据与静脉内施用后API的暴露相比,口服施用后API和/或活性部分在体循环中的相对暴露(估测为血浆浓度-时间曲线下的面积)来计算绝对口服生物利用度。

[0017] 药物组合物

[0018] 在一些实施方案中,本发明涉及包含第一类型和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐且第二类型颗粒包含GLP-1肽。在一些实施方案中,第一种类型的颗粒还包含润滑剂,例如硬脂酸镁。在一些实施方案中,第一种类型的颗粒进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。因此,第一类型颗粒可以进一步包含润滑剂和任选地填充剂。在一些实施方案中,第二类型颗粒还包含填充剂,例如微晶纤维素。在一些实施方案中,第二类型颗粒还包含粘合剂,例如聚维酮。因此,第二类型颗粒可进一步包含填充剂和任选地粘合剂。在一些实施方案中,所述组合物进一步包含颗粒外润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0019] 在一些实施方案中,所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸被称为“NAC”。

[0020] 在一些实施方案中,包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的第一类型颗粒不含GLP-1肽。在一些实施方案中,包含GLP-1肽的第二类型颗粒不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含第一类型和第二类型的颗粒,其中所述第一类颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐且不含GLP-1肽,其中所述第二类型颗粒包含GLP-1肽且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0021] 在一些实施方案中,术语“颗粒”是指聚集成更大颗粒的颗粒。

[0022] 在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释

放同时发生或更快于所述GLP-1肽的释放,其通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释放同时发生或更快于所述GLP-1肽的释放。

[0023] 在一些实施方案中,当关于N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸使用术语“释放”并且任选地与GLP-1肽的释放进行比较时,是在30分钟内,例如25、20、15分钟内或者例如10或5分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验确定。因此,释放可在30分钟内通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,当提到所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放“快于”所述GLP-1肽的释放时,是在30分钟内,例如25、20、15分钟内或者例如10或5分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,当提到所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放“快于”所述GLP-1肽的释放时,是在30分钟内,例如25、20、15分钟内或者例如10或5分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0024] 在一些实施方案中,当提到所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释放是“同时”时,是在30分钟内,例如25、20、15分钟内或者例如10或5分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,当提到所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和GLP-1肽的释放是“同时”时,是在30分钟内,例如25、20、15分钟内或者例如10或5分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0025] 在一些实施方案中,本发明涉及根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在最初的60分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。在一些实施方案中,本发明涉及药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在最初的30分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在55分钟内,例如50、45或40分钟内,其在pH值2.5时通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在39或38分钟内,例如37、36、或35分钟内,其在pH值2.5时通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在34分钟内,例如33、32、或31分钟内,其在pH值2.5时通过使用测定(I)的溶出度试验确定。在一些实施方案中,N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在31分钟内,例如32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55或60分钟内,其在pH值2.5时通过使用测定(I)的溶出度试验确定。

[0026] 在一些实施方案中,所述组合物包含通过干法制粒法制造的颗粒。在一些实施方案中,所述组合物包含由碾压法(roller compaction)制造的颗粒。在一些实施方案中,将来自碾压法的模制品(moldings)粉碎成颗粒。本文所使用的术语“组合物”是指药物组合物。

[0027] 在一些实施方案中,所述组合物以固体剂型的形式。在一些实施方案中,所述组合物以片剂的形式。在一些实施方案中,所述组合物以胶囊剂的形式。在一些实施方案中,所述组合物以囊剂(sachet)的形式。

[0028] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含至少一种药学可接受的赋形剂。如本文所用术语“赋形剂”宽泛地指除了一种或多种活性治疗成分之外的任何组分。赋形剂可以

是惰性物质,是惰性的,即它本身基本上不具有任何治疗和/或预防效果。赋形剂可以用于各种目的,例如作为递送剂、吸收促进剂、媒介物、填充剂(也称为稀释剂)、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、结晶阻滞剂、酸化剂、碱化剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、络合剂、表面活性剂、乳化剂和/或增溶剂、甜味剂、湿润剂、稳定剂、着色剂、调味剂,和/或改善施用和/或活性物质的吸收。本领域技术人员可以通过常规实验关于固体口服剂型的特定所需性质选择一种或多种上述赋形剂并无任何过度负担。所用的每种赋形剂的量可以在本领域常规范围内变化。可用于配制口服剂型的技术和赋形剂描述于Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版,Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain的出版部门出版(2009);以及Remington: the Science and Practice of Pharmacy,第21版,Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins出版(2005)。

[0029] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含填充剂,例如乳糖(例如喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose[®]、各种等级的Pharmatose[®]、Microtose[®]或Fast-FloC[®])、微晶纤维素(各种等级的Avicel[®]、Elcema[®]、Vivacel[®]、Ming Tai[®]或Solka-Floc[®])、其它纤维素衍生物、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、糊精、葡聚糖、麦芽糖糊精、右旋糖(dextrose)、果糖、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、蔗糖、糖、淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和水稻淀粉)、磷酸钙(例如碱性磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二钙水合物)、硫酸钙、碳酸钙或藻酸钠。在一些实施方案中所述填充剂是微晶纤维素,例如Avicel PH 101。

[0030] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含粘合剂,例如乳糖(例如喷雾干燥的乳糖、 α -乳糖、 β -乳糖、Tabletose[®]、各种等级的Pharmatose[®]、Microtose[®]或Fast-FloC[®])、微晶纤维素(各种等级的Avicel[®]、Elcema[®]、Vivacel[®]、Ming Tai[®]或Solka-Floc[®])、羟丙基纤维素、L-羟丙基纤维素(低取代的)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(例如纤维素E、F和K,Shin-Etsu, Ltd的Metolose SH,诸如,例如,4,000 cps级的Methocel E和Metolose 60 SH、4,000 cps级的Methocel F和Metolose 65 SH、4,000、15000和100000 cps级的Methocel K;和4,000、15000、39000和100000级的Metolose 90 SH)、甲基纤维素聚合物(诸如,例如,Methocel A、Methocel A4C、Methocel A15C、Methocel A4M)、羟乙基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、其它纤维素衍生物、蔗糖、糊精、麦芽糖糊精、淀粉或改性淀粉(包括马铃薯淀粉、玉米淀粉和水稻淀粉)、乳酸钙、碳酸钙、阿拉伯胶、藻酸钠、琼脂、角叉菜胶、明胶、瓜尔豆胶、果胶、PEG或聚维酮。在一些实施方案中所述粘合剂是聚维酮,例如聚维酮K 90。

[0031] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含崩解剂,例如藻酸、藻酸盐、微晶纤维素、羟丙基纤维素、其他纤维素衍生物、联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾(Polacrillin Potassium)、羟基乙酸淀粉钠、淀粉、预胶化淀粉或羧甲基淀粉(例如Primogel[®]和Explotab[®])。

[0032] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含润滑剂,例如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙或其它金属硬脂酸盐、滑石、蜡、甘油酯、轻矿物油、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇、烷基硫酸盐或苯甲酸钠。在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含润滑剂,例如硅酸镁、滑石或胶态二氧化硅。在一些实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0033] 在一些实施方案中,所述组合物或颗粒包含一种或多种选自下列的赋形剂:结晶

阻滞剂,如聚维酮等;增溶剂(也称为表面活性剂),如阴离子表面活性剂(如普朗尼克或聚维酮),阳离子表面活性剂,非离子表面活性剂,和/或两性离子表面活性剂;着色剂,包括染料和颜料,如氧化铁红或黄、二氧化钛和/或滑石;和/或pH调节剂,如柠檬酸、酒石酸、富马酸、柠檬酸钠、磷酸二钙和/或磷酸氢二钠。

[0034] 在一些实施方案中,所述组合物包含至少60 % (w/w) 递送剂,少于10 % (w/w) 粘合剂,5-40 % (w/w) 填充剂,和少于10 % (w/w) 润滑剂。

[0035] 在一些实施方案中,所述组合物包含至少60 % (w/w),例如65-75 % (w/w)、60-80 % (w/w) 或50-90 % (w/w) 递送剂。在一些实施方案中,所述组合物包含至少70% (w/w),例如70-80 % (w/w) 递送剂。

[0036] 在一些实施方案中,所述组合物包含0.1-10 % (w/w),例如0.2-4 % (w/w) 或0.5-3 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述组合物包含1.5-2.5 % (w/w),例如1.7-2.3 % (w/w)、1.8-2.2 % (w/w) 或1.9-2.1 % (w/w) 粘合剂。在一些实施方案中,所述组合物包含1 % (w/w) 或2 % (w/w) 粘合剂。

[0037] 在一些实施方案中,所述组合物包含5-40 % (w/w),例如10-30 % (w/w) 或5-25 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,所述组合物包含10-25 % (w/w),例如17-23 % (w/w)、18-22 % (w/w) 或19-21 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,所述组合物包含10.9 % (w/w) 或18 % (w/w) 填充剂,或包含19.5 % (w/w) 或20.5 % (w/w) 填充剂。

[0038] 在一些实施方案中,所述组合物包含0.1-10 % (w/w) 或0.5-5 % (w/w),例如1-3.5 % (w/w) 或1 % (w/w) 润滑剂。在一些实施方案中,所述组合物包含1.5-3 % (w/w),例如2.1-2.7 % (w/w)、2.2-2.6 % (w/w) 或2.3-2.5 % (w/w) 润滑剂。

[0039] 更进一步地,本发明的组合物或颗粒可以如促胰岛素化化合物的口服制剂领域已知的进行配制。

[0040] 所述组合物或颗粒可以以几种剂型施用,例如作为片剂;胶囊剂,例如硬胶囊、囊剂或粉剂。所述组合物或颗粒可进一步与药物载体和药物递送系统组合,例如为了改善稳定性和/或溶解性或进一步改善生物利用度。

[0041] 在一些实施方案中,所述片剂的重量在150 mg至1000 mg的范围内,例如在300-600 mg或350-450 mg范围内。

[0042] 在一些实施方案中,本发明涉及第一颗粒,其包含至少75 % (w/w) 递送剂,少于10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于20%填充剂以及无GLP-1肽。在一些实施方案中,本发明涉及第一颗粒,其包含至少80 % (w/w) 递送剂,少于10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于20%填充剂以及无GLP-1肽。在一些实施方案中,所述第一颗粒包含75-90 % (w/w),例如78-88 % (w/w)、80-86 % (w/w) 或82-84 % (w/w) 递送剂。在一些实施方案中,所述第一颗粒包含少于10 % (w/w),例如1-3 % (w/w)、1.5-2.5 % (w/w) 或1.9-2.3 % (w/w) 润滑剂。在一些实施方案中,所述第一颗粒包含少于20 % (w/w),例如10-20 % (w/w)、12-18 % (w/w) 或14-17 % (w/w) 填充剂。在一些实施方案中,第一颗粒不包含GLP-1肽。在一些实施方案中,第一颗粒包含至少80 % (w/w) 递送剂,少于10 % (w/w) 润滑剂和任选地,少于20%填充剂。

[0043] 在一些实施方案中,本发明涉及的第二颗粒包含GLP-1肽,至少15% (w/w) 的填充剂,和少于40% (w/w) 的粘合剂,且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,第二颗粒包含至少1%的GLP-1肽,例如1-70% (w/w)、2-40% (w/w) 或4-30% (w/w)。在

一些实施方案中,第二颗粒包含至少20%的填充剂,例如40-80% (w/w) 或50-75% (w/w)。在一些实施方案中,第二颗粒包含少于30%的粘合剂,例如5-30% (w/w), 10-28% (w/w) 或15-25% (w/w)。在一些实施方案中,第二颗粒不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,所述颗粒包含GLP-1肽,至少15% (w/w) 的填充剂和少于40% (w/w) 的粘合剂。在一些实施方案中,所述颗粒包含GLP-1肽,至少50% (w/w) 的填充剂和少于40% (w/w) 的粘合剂。

[0044] 在一些实施方案中,本发明涉及的组合物包含第一类型和第二类型颗粒,其中第一类型颗粒包含至少75% (w/w) 的递送剂,少于10% (w/w) 的润滑剂,任选地少于20%的填充剂,且不含GLP-1肽,其中第二类型颗粒包含GLP-1肽,至少15% (w/w) 的填充剂,少于40% (w/w) 的粘合剂且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,本发明涉及的组合物包含第一类型和第二类型颗粒,其中第一类型颗粒包含至少75% (w/w) 的递送剂,少于10% (w/w) 的润滑剂,少于20%的填充剂,且不含GLP-1肽,且其中第二类型颗粒包含GLP-1肽,至少15% (w/w) 的填充剂,少于40% (w/w) 的粘合剂且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中,本发明涉及的组合物包含第一类型和第二类型颗粒,其中第一类型颗粒包含至少75% (w/w) 的递送剂,少于10% (w/w) 的润滑剂,且不含GLP-1肽,且其中第二类型颗粒包含GLP-1肽,至少15% (w/w) 的填充剂,少于40% (w/w) 的粘合剂,且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0045] 药物组合物的制备方法

[0046] 本发明的组合物可按照现有技术已知的方法制备。在一些实施方案中,所述组合物或颗粒可按照本文实施例中所述进行制备。在一些实施方案中,所述组合物在被压制成片剂前先制粒。在一些实施方案中,本发明的颗粒是通过干法制粒制造,例如碾压。在一些实施方案中,将碾压过程获得的模制品粉碎成颗粒。所述组合物可包含一个或更多个颗粒内部分和颗粒外部分,其中颗粒内部分已经被制粒,且其中颗粒外部分在制粒后再添加。第一颗粒内部分可包含GLP-1肽和一种或更多种赋形剂,第二颗粒内部分可包含递送剂和任选地一种或更多种辅料。第一颗粒内部分可包含GLP-1肽、填充剂和/或粘合剂,且第二颗粒内部分可包含递送剂、润滑剂和填充剂。第一颗粒内部分可包含GLP-1肽、填充剂和/或粘合剂,且第二颗粒内部分可包含递送剂、润滑剂和/或填充剂。在一些实施方案中,第一颗粒内部分包含GLP-1受体激动剂(即GLP-1肽)、微晶纤维素和/或聚维酮,且第二颗粒内部分包括递送剂、硬脂酸镁和微晶纤维素。在一些实施方案中,第一颗粒内部分包括GLP-1受体激动剂(即GLP-1肽)、微晶纤维素和/或聚维酮,且第二颗粒内部分包括递送剂、硬脂酸镁和/或微晶纤维素。颗粒外部分可包含润滑剂。在一些实施方案中,颗粒外部分包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,术语“填充剂和/或粘合剂”或“填充剂和/或粘合剂”是指填充剂和任选地粘合剂。在一些实施方案中,术语“润滑剂和填充剂”或“润滑剂和/或填充剂”指的是润滑剂和任选地填充剂。

[0047] 为了制备压片材料的干燥混合物,称量多种组分,任选地除去结块(delumped)并然后组合。可以进行组分的混合,直至获得均匀的混合物。

[0048] 如果在压片材料中使用颗粒,则可以以本领域技术人员已知的方式生产颗粒,例如通过干法制粒技术,其中药物活性剂和/或递送剂与赋形剂一起被压缩,以形成相对大的模制品,例如块或带,其通过研磨粉碎,并且磨碎物用作压片材料以在后来压制成片剂。用

于干法制粒的合适的设备包括但不限于,来自Gerteis的碾压设备,如Gerteis MINI-PACTOR。

[0049] 为了将压片材料压缩为固体口服剂型,例如片剂,可使用压片机。在压片中,将压片材料填充(例如,强制填料或重力填料)到模腔中。然后用压力通过冲头压缩压片材料。随后,所得的压实物或片剂从压片机中弹出。上述压实过程在本文随后称为“压实过程”。合适的压片机包括但不限于旋转式压片机和偏心压片机。压片机的实例包括,但不限于,Fette 102i (Fette GmbH)、Korsch XL100、Korsch PH 106旋转压片机(Korsch AG,德国)、Korsch EK-0偏心压片机(Korsch AG,德国)和Manesty F-Press(Manesty Machines Ltd.,英国)。

[0050] 在一些实施方案中,所述片剂的制备方法包含:i) 将包含GLP-1受体激动剂(即GLP-1肽)、填充剂和粘合剂的混合物干法制粒,ii) 将包含递送剂、润滑剂和填充剂的混合物干法制粒,iii) 将颗粒与润滑剂混合;然后iv)将混合物压制成片剂。在一些实施方案中,所述片剂的制备方法包含:i) 将包含GLP-1受体激动剂(即GLP-1肽)、填充剂和粘合剂的混合物干法制粒,ii) 将包含递送剂、润滑剂和/或填充剂的混合物干法制粒,iii) 将颗粒与润滑剂混合;且然后iv)将混合物压制成片剂。

[0051] 在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)将步骤b中获得的颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的组合物混合;和d)任选地进一步添加润滑剂。在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)将步骤b中获得的颗粒与包含GLP-1肽的组合物混合;和d)任选地进一步添加润滑剂。在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,任选地润滑剂和/或填充剂;d)将步骤c的混合物干法制粒;e)将步骤b获得的颗粒与步骤d获得的颗粒混合;以及f)任选地进一步添加润滑剂。

[0052] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒;c)混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,任选地润滑剂和/或填充剂;d)将步骤c的混合物干法制粒;e)将步骤b获得的颗粒与步骤d获得的颗粒混合;以及f)任选地进一步添加润滑剂,其中步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐且其中步骤c的混合物不含GLP-1肽。

[0053] 在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐、润滑剂,任选地填充剂且不含GLP-1肽的颗粒。在一个实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(例如SNAC)与润滑剂/或填充剂混合;b)将步骤a的混合物干法制粒,其中步骤a的混合物不含GLP-1肽。

[0054] 在一个实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽、填充剂、粘合剂且不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒。在一个实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽的颗粒的生产

方法,其中所述方法包含步骤:a)将GLP-1肽与任选的填充剂/或粘合剂混合;以及b)将步骤a的混合物进行碾压,其中步骤a的混合物不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0055] 在一些实施方案中,干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的混合步骤持续至少20分钟。在一些实施方案中,干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的混合步骤持续至少30分钟或者至少40分钟,例如50分钟。在一些实施方案中,包含GLP-1肽的第一类型颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的第二类型颗粒的混合步骤持续至少15分钟或者至少20分钟,例如至少25分钟或者至少30分钟。

[0056] 在一些实施方案中,本发明涉及通过本文所定义的方法获得的药物组合物。

[0057] 在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒。在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐、润滑剂和填充剂的颗粒。在一些实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽、填充剂和粘合剂的颗粒。在一些实施方案中,所述颗粒是根据本文所定义的方法制备的。

[0058] 在一些实施方案中,本发明涉及包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(例如SNAC)与润滑剂和/或填充剂混合;以及b)将步骤a的混合物干法制粒。在一些实施方案中,干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的混合步骤持续至少20分钟。在一些实施方案中,干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的混合步骤持续至少30分钟或至少40分钟,例如50分钟。

[0059] 在一些实施方案中,本发明涉及包含GLP-1肽的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:a)混合GLP-1肽,任选地填充剂和/或粘合剂;以及b)将步骤a的混合物进行碾压。

[0060] 在一些实施方案中,本发明涉及通过本文所定义的方法获得的颗粒。

[0061] 在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一些实施方案中,填充剂是微晶纤维素。在一些实施方案中,粘合剂是聚维酮。

[0062] 在一些实施方案中,术语“片剂的抗压碎性”具有欧洲药典7.5,2012年第7版第2.9.8节定义的含义;抗压碎性尤其可以以牛顿(N)或千磅(kP)(1 kP等于9.807 N)使用20 N/s的颚速度(jaw speed)进行测量。

[0063] 在一些实施方案中,术语“碾压力”指当将材料压实成压缩材料的连续条时,如将液压压力转换成电信号的压力传感器所确定的碾压机的辊之间施加的力;所述碾压力可以以千牛(kN)或以每辊宽千牛(kN/cm)来测量。

[0064] 体外方法

[0065] 本发明组合物的溶解性可按照本文测定(I)中描述的那样确定。在一些实施方案中,使用测定(I)的溶出度试验是在pH值为1.0-8.0的任一pH进行的。在一些实施方案中,使用测定(I)的溶出度试验是在pH值为1.0进行的。在一些实施方案中,使用测定(I)的溶出度试验是在pH值为2.5进行的。在一些实施方案中,使用测定(I)的溶出度试验是在pH值为6.8进行的。

[0066] GLP-1肽

[0067] 在一个实施方案中,本发明的组合物包含GLP-1肽。如本文所用术语“GLP-1肽”指完全或部分活化人GLP-1受体的化合物。在一些实施方案中,所述“GLP-1肽”结合GLP-1受

体,例如以亲和力常数 (K_D) 或以低于 $1\ \mu\text{M}$,例如低于 $100\ \text{nM}$ 的效价 (EC_{50}) 活化受体,如本领域已知方法所测量(参见例如WO 98/08871),并展示促胰岛素活性,其中促胰岛素活性可以通过本领域技术人员已知的体内或体外测定进行测量。例如,所述GLP-1肽可以施用到具有增加的血糖的动物(例如,使用静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)获得,对于IVGTT,本领域技术人员将能够确定合适的葡萄糖剂量和合适的血液采样方案,例如取决于动物的种类),并随时间测量血浆胰岛素浓度 在一些实施方案中,GLP-1肽被称为GLP-1激动剂。

[0068] 在一些实施方案中,所述GLP-1肽是GLP-1类似物,任选地包含一个取代基。如本文所用术语“类似物”指GLP-1肽(以下称为“肽”),指一种肽,其中所述肽的至少一个氨基酸残基已被取代成另一氨基酸残基和/或其中至少一个氨基酸残基已从所述肽缺失和/或其中至少一个氨基酸残基已添加至所述肽和/或其中所述肽的至少一个氨基酸残基已被修饰。这种氨基酸残基的添加或缺失可以在肽的N-末端和/或肽的C-末端发生。在一些实施方案中,使用简单的命名法来描述GLP-1肽,例如,[Aib8] GLP-1 (7-37)表示GLP-1 (7-37)类似物,其中所述在第8位天然存在的Ala用Aib取代。在一些实施方案中,所述GLP-1肽包含相比例如GLP-1 (7-37)已例如通过取代、缺失、插入和/或修饰改变的最多12个,例如最多10、8或6个氨基酸。在一些实施方案中,所述类似物相比例如GLP-1 (7-37) 包含至多10个取代、缺失、添加和/或插入,例如至多9个取代、缺失、添加和/或插入,至多8个取代、缺失、添加和/或插入,至多7个取代、缺失、添加和/或插入,至多6个取代、缺失、添加和/或插入,至多5个取代、缺失、添加和/或插入,至多4个取代、缺失、添加和/或插入或至多3个取代、缺失、添加和/或插入。除非另有说明,所述GLP-1仅包含L-氨基酸。

[0069] 在一些实施方案中,如本文所用术语“GLP-1类似物”或“GLP-1的类似物”指肽或化合物,其是人胰高血糖素样肽-1的变体 (GLP-1 (7-37))。GLP-1 (7-37) 具有序列HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1)。在一些实施方案中,术语“变体”指包含一个或多个氨基酸取代、缺失、添加和/或插入的化合物。

[0070] 在一个实施方案中,所述GLP-1肽相对全长GLP-1 (7-37) 展示与GLP-1 (7-37) 至少60%、65%、70%、80%或90%的序列同一性。作为确定两种类似物之间序列同一性的方法的实例,比对两种肽[Aib8]GLP-1 (7-37) 和GLP-1 (7-37)。[Aib8]GLP-1 (7-37) 相对GLP-1 (7-37) 的序列同一性通过比对相同残基的数目减去不同残基的数目除以GLP-1 (7-37) 中残基的总数给出。因此,在所述实施例中,所述序列同一性是 $(31-1)/31$ 。

[0071] 在一些实施方案中,GLP-1肽的C-末端是酰胺。

[0072] 在一些实施方案中,所述GLP-1肽是GLP-1 (7-37) 或GLP-1 (7-36) 酰胺。在一些实施方案中,所述GLP-1肽是毒蜥外泌肽(exendin)-4,其序列为HGEFTFITSDLKQMEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2)。

[0073] 在一些实施方案中,所述GLP-1肽包含一个共价连接到肽的取代基。在一些实施方案中,所述取代基包含脂肪酸或脂肪二酸。在一些实施方案中,所述取代基包含C16、C18或C20脂肪酸。在一些实施方案中,所述取代基包含C16、C18或C20脂肪二酸。在一些实施方案中,所述取代基包含式(X)

基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基[Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-[2-(2-(2-(R)-3-[1-(17-羧基十七烷酰基)哌啶-4-基羰基氨基]3-羧基丙酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][,脱氨基His7, Glu22 Arg26, Arg 34, Phe(m-CF3)28]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε26-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-{4-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]丁酰基}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg26, Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7, Glu22, Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({4-[(反式-19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Lys 26]GLP-1 (7-37)酰胺、N-ε26 [2-(2-[2-(2-[2-(2-(S)-2-[反式-4-((9-羧基十九烷酰基氨基)甲基)环己基羰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基][Aib8, Lys26] GLP-1 (7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基)氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基)-十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]-丁酰基氨基]丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧

基-4-(S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]-十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基-氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)酰胺、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-35)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Lys33,Arg34]GLP-1-(7-34)、N-ε26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-36)酰胺、N-ε26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-(R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基-十九烷酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)酰胺、N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-(R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基-十九烷酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)酰胺、N-ε37{2-[2-(2-{2-[2-(R)-3-羧基-3-{[1-(17-羧基十七烷酰基)哌啶-4-基羰基氨基]3-羧基-丙酰基氨基)乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Phe(m-CF₃)28]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-

({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷-羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九烷酰基氨基)甲基]环己烷-羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-(3-((2-(2-(2-(2-(2-十六烷氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基))丙酰基) [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)-酰胺、N-ε37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十六烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)}-[脱氨基His7,Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十六烷酰基氨基)-4-羧基-丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)}-[脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(十八烷酰基-氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基) [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-(2-{2-[2-((S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九烷酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基) [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-{4-[16-(2-叔丁基-2H-四唑-5-基)-十六烷酰基-氨磺酰)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基} [脱氨基His7,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-α37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,ε-Lys37]GLP-1-(7-37)肽、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基]

基}-乙氧基)-乙酰基] [脱氨基His7, Glu22,Arg26,Arg34,Lys37] GLP-1-(7-37)、N-ε36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基] [脱氨基His7, Glu22,Arg26,Glu30,Arg34,Lys36] GLP-1-(7-37)-Glu-Lys 肽、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九烷酰基氨基)甲基]环己烷羧基)氨基)丁酰基-氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基)乙氧基)乙酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,Arg34,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七烷酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基]-[Aib8,Glu22, Arg26,Arg34,Aib35,Lys37]GLP-1-(7-37)、N-ε37-[(S)-4-羧基-4-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(17-羧基十七烷酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰氨基)丁酰基] [Aib8,Glu22,Arg26,34,Lys37] GLP-1 (7-37)、N-ε37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基-1氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [ImPr7,Glu22, Arg26,34,Lys37], GLP-1-(7-37)、N-ε26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{ (S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基) 癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}, N-ε37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{ (S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基) 癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1 (7-37)-OH、N-ε26 (17-羧基十七烷酰基)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-肽、N-ε26-(19-羧基十九烷酰基)-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-(4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(15-羧基十五烷酰基)氨基]甲基}苯甲酰基[Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基]乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙酰基] [3-(4-咪唑基)丙酰基7,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-(羧基甲基-氨基)乙酰氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-3 (S)-硫代丙酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Gly8,Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)-酰胺、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4 (S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34,Pro37]GLP-1-(7-37)酰胺、Aib8,Lys26 (N-ε26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十五烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基})), Arg34]GLP-1 H(7-37)-OH、N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基十七烷酰基)氨基]甲基}苯甲酰基)氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1 (7-37)、N-α7-甲酰基, N-ε26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基-氨基)-4 (S)-羧

基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基] [Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙酰基] [Aib8, Glu22, Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)十五烷酰基氨基)-(S)-4-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]丙酰基} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基-十七烷酰基)氨基]甲基)苯甲酰基)氨基](4(S)-羧基丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-{(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九烷酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基} [Aib8,Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-4-(17-羧基十七烷酰基-氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Aib8,Arg34] GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基]乙氧基]丙酰基} [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)、N-ε26-26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-羧基十七烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基)}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37, Lys26] GLP-1 (7-37) 酰胺、N-ε26-26-[2-(2-[2-[4-(21-羧基二十一酰基(uneicosanoyl)氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)、和N-ε26-26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十一酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)。在一个实施方案中, GLP-1肽是N-ε26-26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基}, N-ε37-26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)}-[Aib8,Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)-OH (化合物A)。

[0085] 在一个实施方案中, GLP-1肽是N-ε26-26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1(7-37),也称为司美鲁肽。

[0086] 在一个实施方案中, GLP-1肽可以通过适当的肽骨架的适当衍生化生产,所述肽骨架已通过重组DNA技术或通过如肽合成和肽化学领域已知的肽合成(例如,梅里菲尔型固相合成)生产。

[0087] 在一个实施方案中,肽如GLP-1(7-37)和GLP-1类似物的生产是本领域已知的。本发明的GLP-1肽(或其片段)的GLP-1部分可以例如通过经典肽合成生产,例如使用t-Boc或Fmoc化学或其它确立的技术的固相肽合成,参见例如Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörrwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000,以及"Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", W.C. Chan and P.D. White编辑, Oxford University Press, 2000。

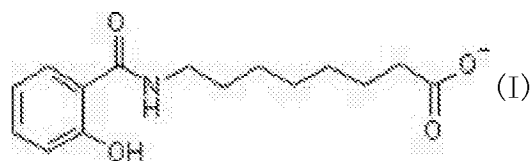
[0088] 在一个实施方案中, GLP-1肽可以通过重组方法生产,即通过培养含有编码GLP-1肽的DNA序列并能够在允许该肽的表达的条件下在合适的营养培养基中表达该肽的宿主细

胞。适合用于表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例为：大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 以及哺乳动物BHK或CHO细胞系。

[0089] 在一个实施方案中，可以例如如实验部分所述生产本发明的GLP-1肽，所述肽包括非天然氨基酸和/或共价连接的N-末端单或二肽模拟物。或参见例如Hodgson 等：“The synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids”，*Chemical Society Reviews*, vol. 33, no. 7 (2004), p. 422-430;和W0 2009/083549 A1标题为“Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues”。

[0090] N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐

[0091] 本发明中使用的递送剂为N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。在一些实施方案中，递送剂是吸收促进剂。N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的结构式如式(I)所示：



[0092] 在一些实施方案中，所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是辛酸的形式和/或辛酸盐的形式。在一些实施方案中，所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐包含一个一价阳离子、两个一价阳离子或一个二价阳离子。在一些实施方案中，所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐选自N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸的钠盐、钾盐和钙盐。

[0093] N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐可使用例如W096/030036、W000/046182、W001/092206或W02008/028859中所描述的方法制备。

[0094] N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐可以是结晶的和/或无定形的。在一些实施方案中，递送剂包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的无水物、一水合物、二水合物、三水合物、溶剂化物或三分之一水合物及其组合。在一些实施方案中，递送剂是W02007/121318中所描述的N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐可以是其任意多晶型。

[0095] 在一些实施方案中，所述递送剂是N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸钠（本文中称为“SNAC”），也被称为8-(水杨酰氨基)辛酸钠。

[0096] 在一些实施方案中，组合物中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的量在0.6-3.5 mmol的范围。在一些实施方案中，组合物中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的量为至少0.6 mmol，例如选自至少0.8 mmol或至少0.9 mmol。在一些实施方案中，组合物中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的量至多2.5 mmol。在一些实施方案中，组合物中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的量为0.6-2.0 mmol。在一些实施方案中，所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的量为1 mmol，例如1.08 mmol。

[0097] 在一些实施方案中，组合物中所述SNAC的量在100-1000 mg的范围。在一些实施方案中，组合物中所述SNAC的量为至少150 mg或至少250 mg。在一些实施方案中，组合物中所述SNAC的量为至多800 mg，例如至多700 mg或至多600 mg。在一些实施方案中，组合物中所述SNAC的量为300 mg。

[0098] 在一些实施方案中，组合物中GLP-1激动剂（即GLP-1肽）和递送剂的摩尔比小于10，例如小于5或小于1。在一些实施方案中，组合物中GLP-1激动剂（即GLP-1肽）和递送剂的摩尔比小于1/10，例如小于1/100或小于5/1000。

[0099] 药物适应症

[0100] 本发明还涉及本发明的组合物或颗粒用作药物。在一个实施方案中,所述组合物或颗粒口服施用。

[0101] 在特定的实施方案中,本发明的组合物或颗粒可用于以下方面的药物治疗,都优选以这样或那样的方式涉及糖尿病:

[0102] (i) 预防和/或治疗各种形式的糖尿病,如高血糖、2型糖尿病、糖耐量异常、1型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、MODY(年轻起病成年型糖尿病)、妊娠糖尿病和/或HbA1C减少;

[0103] (ii) 延迟或预防糖尿病疾病进展,如2型糖尿病中的进展,延缓葡萄糖耐量异常(IGT)到胰岛素需要型2型糖尿病的进展,和/或延缓非胰岛素需要型2型糖尿病到胰岛素需要型2型糖尿病的进展;

[0104] (iii) 改善 β 细胞功能,如减少 β 细胞凋亡,增加 β 细胞功能和/或 β 细胞量,和/或用于恢复对 β -细胞的葡萄糖敏感性;

[0105] (iv) 预防和/或治疗认知障碍;

[0106] (v) 预防和/或治疗进食障碍,诸如肥胖,例如通过减少食物的摄入,降低体重,抑制食欲,引起饱腹感;治疗或预防饮食混乱障碍,神经性暴食症,和/或施用抗精神病药或类固醇引起的肥胖;减少胃肠蠕动;和/或延缓胃排空;

[0107] (vi) 预防和/或治疗糖尿病并发症,如神经病变,包括外周神经病;肾病;或视网膜病变;

[0108] (vii) 改善脂质参数,如预防和/或治疗血脂异常症,降低血清总脂质;降低HDL;降低小的密集的LDL;降低VLDL;降低甘油三酯;降低胆固醇;增加HDL;降低人中脂蛋白a(Lp(a))的血浆水平;抑制载脂蛋白A(apo(a))体外和/或体内的生成;

[0109] (iix) 预防和/或治疗心血管疾病,如X综合征;动脉粥样硬化;心肌梗死;冠心病;中风,脑缺血;早期心脏病或早期心血管疾病,如左心室肥大;冠状动脉疾病;原发性高血压;急性高血压急症;心肌病;心脏功能不全;运动耐量;慢性心脏衰竭;心律失常;心律不整;晕厥;动脉粥样硬化;轻度慢性心脏衰竭;心绞痛;心脏搭桥闭塞;间歇性跛行(闭塞性动脉硬化);舒张功能障碍;和/或收缩功能障碍;

[0110] (ix) 预防和/或治疗胃肠道疾病,如炎症肠综合征;小肠综合征,或克罗恩氏病;消化不良;和/或胃溃疡;

[0111] (x) 预防和/或治疗重大疾病,如治疗危重患者,重症多发性肾病(critical illness poly-nephropathy, CIPNP)患者,和/或潜在的CIPNP患者;预防CIPNP危重病或发展;预防、治疗和/或治愈患者的全身炎症反应综合征(SIRS);和/或用于预防或降低患者在住院期间患菌血症、败血症和/或感染性休克的可能性;和/或

[0112] (xi) 预防和/或治疗多囊性卵巢综合征(PCOS)。

[0113] 在具体实施方案中,所述适应症选自(i)-(iii)和(v)-(iix),例如适应症(i)、(ii)和/或(iii),或适应症(v)、适应症(vi)、适应症(vii)和/或适应症(iix)。

[0114] 在另一具体实施方案中,所述适应症是(i)。在另一具体实施方案中,所述适应症是(v)。在又一具体实施方案中,所述适应症是(iix)。

[0115] 在一个实施方案中,本发明涉及用于治疗糖尿病或肥胖症的本发明的组合物或颗

粒,其中所述颗粒是口服施用的。在一个实施方案中,本发明涉及治疗糖尿病或肥胖症的方法,所述方法包含口服施用组合物给有需要的患者,所述组合物包含本发明的组合物或颗粒。

[0116] 下列适应症是特别优选的:2型糖尿病,和/或肥胖症。

[0117] 具体实施方案

[0118] 以下是本发明的具体实施方案:

[0119] 1. 包含第一类型和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,且其中所述第二类型颗粒包含GLP-1肽。

[0120] 2. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第一类型颗粒不含GLP-1肽。

[0121] 3. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第二类型颗粒不含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐。

[0122] 4. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第一类型颗粒进一步包含润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0123] 5. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第一类型颗粒进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。

[0124] 6. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第二类型颗粒还包含填充剂,如微晶纤维素。

[0125] 7. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述第二类型颗粒进一步包含粘合剂,例如聚维酮。

[0126] 8. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述颗粒通过干法制粒(例如通过碾压法)制造。

[0127] 9. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释放同时发生或更快于所述GLP-1肽的释放。

[0128] 10. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和/或所述GLP-1肽的释放通过使用测定(I)的溶出度试验确定,且其中所述释放任选在所述溶出度试验的30分钟内确定。

[0129] 11. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释放同时发生或更快于所述GLP-1肽的释放,如通过使用测定(I)的溶出度试验确定。

[0130] 12. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在最初的60分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0131] 13. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在55分钟内,例如50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、或31分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0132] 14. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在最初的30分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0133] 15. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在31分钟内,例如32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、或60分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0134] 16. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在30分钟内,例如25、20、15、10、或5分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0135] 17. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述使用测定(I)的溶出度试验是在pH 1.0-8.0的任一值时进行的。

[0136] 18. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,所述所述使用测定(I)的溶出度试验是在pH 1.0时进行的。

[0137] 19. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,所述所述使用测定(I)的溶出度试验是在pH 2.5时进行的。

[0138] 20. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述使用测定(I)的溶出度试验是在pH 6.8时进行的。

[0139] 21. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。

[0140] 22. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述GLP-1肽包含白蛋白结合部分。

[0141] 23. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述GLP-1肽是N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基) 丁酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基氨基] 乙氧基} 乙氧基) 乙酰基] [Aib8,Arg34]GLP-1 (7-37)。

[0142] 24. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含一种或更多种药学上可接受的赋形剂。

[0143] 25. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物是固体剂型的形式。

[0144] 26. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物是片剂形式。

[0145] 27. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物是胶囊形式。

[0146] 28. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物是囊剂形式。

[0147] 29. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,进一步包含根据实施方案1-28的特征的任意组合。

[0148] 30. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:

[0149] a) 将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;

[0150] b) 将步骤a的混合物干法制粒;

[0151] c) 将步骤b中获得的颗粒与含有N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的组合物混合;以及

[0152] d) 任选地添加更多的润滑剂。

[0153] 31. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:

- [0154] a) 将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂混合;
- [0155] b) 将步骤a的混合物干法制粒;
- [0156] c) 将步骤b中获得的颗粒与含有GLP-1肽的组合物混合;以及
- [0157] d) 任选地添加更多的润滑剂。
- [0158] 32. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0159] a) 将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;
- [0160] b) 将步骤a的混合物干法制粒;
- [0161] c) 将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,任选地润滑剂和/或填充剂混合;
- [0162] d) 将步骤c的混合物干法制粒;
- [0163] e) 将步骤b获得的颗粒与步骤d获得的颗粒混合;以及
- [0164] f) 任选地添加更多的润滑剂。
- [0165] 33. 根据实施方案30-32中任一项的方法,其中所述干法制粒是碾压法。
- [0166] 34. 根据实施方案30-33中任一项的方法,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。
- [0167] 35. 根据实施方案30-34中任一项的方法,其中所述 GLP-1肽是司美鲁肽。
- [0168] 36. 根据实施方案30-35中任一项的方法,其中所述润滑剂和/或所述更多的润滑剂是硬脂酸镁。
- [0169] 37. 根据实施方案30-36中任一项的方法,其中所述填充剂是微晶纤维素。
- [0170] 38. 根据实施方案30-37中任一项的方法,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0171] 39. 根据实施方案30-38中任一项的方法,其中干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的所述混合步骤持续至少20分钟,例如至少30分钟或者至少40分钟,例如50分钟。
- [0172] 40. 根据实施方案30-39中任一项的方法,其中所述混合持续至少15分钟或者至少20分钟,例如至少25分钟或者至少30分钟,所述混合包括了包含GLP-1肽的第一类型颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的第二类型颗粒的混合。
- [0173] 41. 由实施方案30-40中任一项所定义的方法获得的药物组合物。
- [0174] 42. 实施方案1-29或41中任一项定义的药物组合物,所述组合物用于医药用途。
- [0175] 43. 实施方案1-29或41中任一项定义的药物组合物,所述组合物用于治疗糖尿病或肥胖症。
- [0176] 44. 根据实施方案中42或43的药物组合物,其中所述药物组合物是口服施用的。
- [0177] 45. 用于治疗糖尿病或肥胖症的方法,所述方法包含施用组合物给有需要的患者,所述组合物包含实施方案1-29或41中任一项所定义的药物组合物。
- [0178] 46. 根据实施方案45的方法,其中所述组合物是口服施用的。
- [0179] 47. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐、润滑剂、和填充剂的颗粒。
- [0180] 48. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒。
- [0181] 49. 包含GLP-1肽、填充剂和粘合剂的颗粒。
- [0182] 50. 根据实施方案47-49中任一项的颗粒,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。
- [0183] 51. 根据实施方案47-50中任一项的颗粒,其中所述填充剂是微晶纤维素。

- [0184] 52. 根据实施方案47-51中任一项的颗粒,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0185] 53. 根据实施方案47-52中任一项的颗粒,其中所述颗粒是根据实施方案30-40中任一项所定义的方法制备的。
- [0186] 54. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0187] a) 将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(例如SNAC)与润滑剂和/或填充剂混合;以及
- [0188] b) 将步骤a的混合物干法制粒。
- [0189] 55. 根据实施方案54的方法,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。
- [0190] 56. 根据实施方案54或55的方法,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。
- [0191] 57. 根据实施方案54-56中任一项的方法,其中干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的所述混合步骤持续至少20分钟,例如至少30分钟或者至少40分钟,例如50分钟。
- [0192] 58. 包含GLP-1肽的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0193] a) 混合GLP-1肽,任选地填充剂和/或粘合剂;以及
- [0194] b) 碾压步骤a的混合物。
- [0195] 59. 根据实施方案58的方法,其中所述GLP-1肽是司美鲁肽。
- [0196] 60. 根据实施方案58-59中任一项的方法,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0197] 61. 根据实施方案58-60中任一项的方法,其中所述填充剂是微晶纤维素。
- [0198] 62. 根据实施方案58-61中任一项的方法,其中所述干法制粒是碾压。
- [0199] 63. 由实施方案58-62中任一项所定义的方法获得的颗粒。
- [0200] 64. 增加GLP-1肽的口服生物利用度的方法,所述方法包括施用如实施方案1-29或41任一项所定义的组合物给有需要的患者。
- [0201] 65. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述同时或更快的释放是在30分钟内确定的,例如25、20、15或10分钟内,这通过使用测定(I)的溶出度试验确定。
- [0202] 66. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述同时或更快的释放是在30分钟内,例如25、20、15或10分钟内确定,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。
- [0203] 更多的具体实施方案
- [0204] 以下是本发明更多的具体实施方案:
- [0205] 1. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的释放和所述GLP-1肽的释放同时发生或更快于所述GLP-1肽的释放,如通过使用测定(I)的溶出度试验确定。
- [0206] 2. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在最初的30分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。
- [0207] 3. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐溶出量的峰值出现在31分钟内,例如32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50、55、或60分钟内,如通过使用测定(I)的溶出度试验在pH2.5确定。

[0208] 4. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中使用测定(I)的所述溶出度试验是在pH 1.0-8.0的任一值时进行的。

[0209] 5. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中使用测定(I)的所述溶出度试验是在pH 1.0时进行的。

[0210] 6. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中使用测定(I)的所述溶出度试验是在pH 2.5时进行的。

[0211] 7. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中使用测定(I)的所述溶出度试验是在pH 6.8时进行的。

[0212] 8. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。

[0213] 9. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述GLP-1肽包含白蛋白结合部分。

[0214] 10. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述GLP-1肽是N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七烷酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37)。

[0215] 11. 包含第一类型颗粒和第二类型颗粒的药物组合物,其中所述第一类型颗粒包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,且所述第二类型颗粒包含GLP-1肽。

[0216] 12. 根据实施方案11的药物组合物,其中所述第一类型颗粒进一步包含润滑剂,例如硬脂酸镁。

[0217] 13. 根据实施方案11或12的药物组合物,其中所述第一类型颗粒进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。

[0218] 14. 根据实施方案11-13中任一项的药物组合物,其中所述第二类型颗粒进一步包含填充剂,例如微晶纤维素。

[0219] 15. 根据实施方案11-14中任一项的药物组合物,其中所述第二类型颗粒进一步包含粘合剂,例如聚维酮。

[0220] 16. 根据实施方案11-15中任一项的药物组合物,其中所述颗粒是通过干法制粒制造的,例如通过碾压法。

[0221] 17. 根据实施方案11-16中任一项的药物组合物,所述组合物进一步包含根据实施方案1-10的特征的任意组合。

[0222] 18. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含一种或更多种药学上可接受的辅料。

[0223] 19. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为固体剂型的形式。

[0224] 20. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为片剂形式。

[0225] 21. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为胶囊形式。

[0226] 22. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为囊剂形式。

[0227] 23. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:

[0228] a) 将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合;

- [0229] b) 将步骤a的混合物干法制粒；
- [0230] c) 将步骤b获得的颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的组合物混合；以及
- [0231] d) 任选地添加更多的润滑剂。
- [0232] 24. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0233] a) 将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂混合；
- [0234] b) 将步骤a的混合物干法制粒；
- [0235] c) 将步骤b获得的颗粒与包含GLP-1肽的组合物混合；以及
- [0236] d) 任选地添加更多的润滑剂。
- [0237] 25. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和GLP-1肽的药物组合物的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0238] a) 将GLP-1肽与填充剂和/或粘合剂混合；
- [0239] b) 将步骤a的混合物干法制粒；
- [0240] c) 混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐,任选地润滑剂和/或填充剂；
- [0241] d) 将步骤c的混合物干法制粒；
- [0242] e) 将步骤b获得的颗粒与步骤d获得的颗粒混合；以及
- [0243] f) 任选地添加更多的润滑剂。
- [0244] 26. 根据实施方案23-25中任一项的方法,其中所述干法制粒是碾压。
- [0245] 27. 根据实施方案23-26中任一项的方法,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。
- [0246] 28. 根据实施方案23-27中任一项的方法,其中所述GLP-1肽是司美鲁肽。
- [0247] 29. 根据实施方案23-28中任一项的方法,其中所述润滑剂和/或更多的润滑剂是硬脂酸镁。
- [0248] 30. 根据实施方案23-29中任一项的方法,其中所述填充剂是微晶纤维素。
- [0249] 31. 根据实施方案23-30中任一项的方法,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0250] 32. 根据实施方案23-31中任一项的方法,其中干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的所述混合步骤持续至少30分钟或至少40分钟,例如50分钟。
- [0251] 33. 根据实施方案23-32中任一项的方法,其中所述混合持续至少15分钟或者至少20分钟,例如25分钟,所述混合包括了包含GLP-1肽的第一类型颗粒与包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的第二类型颗粒的混合。
- [0252] 34. 由实施方案23-33中任一项所定义的方法获得的药物组合物。
- [0253] 35. 实施方案1-22或34中任一项定义的药物组合物,所述组合物用于医药用途。
- [0254] 36. 实施方案1-22或34中任一项定义的药物组合物,所述组合物用于治疗糖尿病或肥胖症。
- [0255] 37. 根据实施方案中35或36的药物组合物,其中所述药物组合物是口服施用的。
- [0256] 38. 用于治疗糖尿病或肥胖症的方法,所述方法包含施用组合物给有需要的患者,所述组合物包含实施方案1-22或34任一项所定义的药物组合物。

- [0257] 39. 根据实施方案38的方法,其中所述组合物是口服施用的。
- [0258] 40. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐、润滑剂和填充剂的颗粒。
- [0259] 41. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐和润滑剂的颗粒。
- [0260] 42. 包含GLP-1肽、填充剂和粘合剂的颗粒。
- [0261] 43. 根据实施方案40-42中任一项的颗粒,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。
- [0262] 44. 根据实施方案40-43中任一项的颗粒,其中所述填充剂是微晶纤维素。
- [0263] 45. 根据实施方案40-44中任一项的颗粒,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0264] 46. 根据实施方案40-45中任一项的颗粒,其中所述颗粒是根据实施方案23-34中任一项定义的方法制备的。
- [0265] 47. 包含N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0266] a) 将N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐(如SNAC)与润滑剂和/或填充剂混合;以及
- [0267] b) 将步骤a的混合物干法制粒。
- [0268] 48. 根据实施方案47的方法,其中所述N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐是SNAC。
- [0269] 49. 根据实施方案47或48的方法,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。
- [0270] 50. 根据实施方案47-49中任一项的方法,其中干法制粒之前的包含混合N-(8-(2-羟基苯甲酰)氨基)辛酸盐与润滑剂和/或填充剂的所述混合步骤持续至少30分钟或至少40分钟,例如50分钟。
- [0271] 51. 包含GLP-1肽的颗粒的生产方法,其中所述方法包含步骤:
- [0272] a) 混合GLP-1肽,任选地填充剂和/或粘合剂;以及
- [0273] b) 碾压步骤a的混合物。
- [0274] 52. 根据实施方案51的方法,其中所述GLP-1肽是司美鲁肽。
- [0275] 53. 根据实施方案51-52中任一项的方法,其中所述粘合剂是聚维酮。
- [0276] 54. 根据实施方案47-53中任一项的方法,其中所述填充剂是微晶纤维素。
- [0277] 55. 根据实施方案47-54中任一项的方法,其中所述干法制粒是碾压。
- [0278] 56. 由实施方案47-55中任一项所定义的方法获得的颗粒。
- [0279] 57. 实施方案40-46或56中任一项定义的颗粒,所述颗粒用于医药用途。
- [0280] 58. 实施方案40-46或56中任一项定义的颗粒,所述颗粒用于治疗糖尿病或肥胖症。
- [0281] 59. 根据实施方案57或56的颗粒,其中所述颗粒在药物组合物中口服施用。
- [0282] 60. 用于治疗糖尿病或肥胖症的方法,所述方法包含将药物组合物口服施用给有需要的患者,所述药物组合物包含实施方案40-46或56中任一项所定义的颗粒。
- [0283] 61. 根据实施方案60的方法,其中所述药物组合物是口服施用的。

实施例

- [0284] 原料和方法
- [0285] 一般制备方法

[0286] 干法制粒

[0287] 通过使用光滑辊和表1中所列设置在Gerteis MINI-PACTOR上碾压进行干法制粒。

[0288] 表1. 用于干法制粒的碾压机设置

参数	设置
搅拌器速度	5.0 rpm
轧辊速度	1.5或3.0 rpm
间隙	1.0 mm
力	5.0或6.0 kN/cm
制粒机筛	0.63 mm网筛
制粒机速度	60 rpm

[0289] 碾压力是当压制材料成压缩材料连续条时碾压机的辊之间的力,所述力通过将液压转换成电信号的压力传感器确定;碾压力可以以千牛顿 (kN) 或千牛顿每辊宽度 (kN/cm) 进行测量。

[0290] 在干法制粒后将模制品粉碎成颗粒。

[0291] 片剂制备

[0292] 在装备有自流式供料装置和单套冲头的Korsch PH106 或aFette 102i上生产片剂,得到13 mm x 7.5 mm凸的椭圆形无划痕(score)的药片。Korsch PH106的挤压速度设置为约25 rpm,反压调整为40kN。Fette 102i的挤压速度设置为约20rpm。填充体积调整为获得目标重量407.7毫克的片剂。设置压缩力以获得破碎强度(crushing strength)约180±20 N (对于Korsch PH106)和约128 N (对于Fette 102i)的片剂。

[0293] 片剂的抗压碎性

[0294] 根据欧洲药典7.5(2012年第7版)第2.9.8节并使用20 N / s的颞速度确定片剂的抗压碎性。

[0295] 检测和表征的一般方法

[0296] 测定(I):溶出度试验

[0297] 溶出度试验是根据美国药典35用装置2使用50 rpm桨转速进行的。对于pH 1.0、2.5或6.8的测试,在37℃温度下分别使用0.1 N盐酸(pH 1.0)、0.05 M邻苯二甲酸盐缓冲液(pH 2.5)或0.05 M磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的500 mL溶出介质。所有溶出介质含有0.1%的Tween80。以适当间隔取出样品等份试样,并用磷酸三钠中和带有酸性介质的样品以防止沉淀。使用RP-HPLC方法进行SNAC和GLP-1(如司美鲁肽)的双检测确定样品含量。HPLC方法是基于C8柱上的梯度洗脱。溶剂体系是在210和335 nm下用UV检测的三氟乙酸和乙腈。样品含量的计算分别基于色谱图中SNAC和GLP-1(例如司美鲁肽)峰的峰面积相对于SNAC和GLP-1(例如司美鲁肽)参考的峰面积。SNAC和GLP-1(例如司美鲁肽)的释放量计算为片剂标称含量(即300 mg/片的SNAC和10 mg/片的GLP-1(例如司美鲁肽))的百分比,然后任选地对片剂真实含量进行校正。片剂中的真实含量是使用测定(III)确定的。

[0298] 测定(II):在犬中的生物利用度

[0299] 动物,给药和采血:研究中包括雄性和雌性比格犬,在研究期间体重为约6-22 kg。禁食状态下对犬给药,给药约4小时后对犬喂食。在典型的8只(例如4只雄性和4只雌性)犬的组别中通过口服施用给予制剂。

[0300] 作为单剂量(SD)研究或多剂量(MD)研究进行生物利用度研究。在MD研究中施用制剂,在每个研究都具有连续五次给药时机(一天给药一次)。

[0301] 采集血样以覆盖药代动力学曲线。SD采血方案的例子可以是以下时间点:给药前、给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、24、48、72、96、120、144、192和240小时。MD采血方案的例子可以是以下时间点:每次给药时机后给药前、给药后0.5、1.5和3小时,采血方案相当于最后给药时间后的SD采血方案。

[0302] 血浆制备:将所有血样收集到含有用于稳定的EDTA的试管中,在离心前一直放置在冰上。通过离心将血浆从全血中分离出来,并将血浆在-20℃或更低温度保存,直到进行分析。

[0303] 血浆样品分析:利用发光氧通道免疫分析(LOCI)进行司美鲁肽的血浆分析。LOCI测定采用包被有链霉亲和素的供体珠,和缀合有与GLP-1(例如司美鲁肽)的中分子区域结合的单克隆抗体的受体珠。将特异性针对N-末端表位的其它单克隆抗体进行生物素化。在测定中,将三个反应物与GLP-1(司美鲁肽)结合,形成两个位点的免疫复合物。对复合物进行光照以从供体珠上释放单线态氧原子通道进入受体珠并触发化学发光,所述化学发光在EnVision酶标仪中测量。光量与司美鲁肽的浓度成正比,血浆中的定量下限(LLQ)为100 pM。

[0304] 药代动力学计算:使用基于PC的软件WinNonlin, v. 5.2 或更新版(Pharsight, Mountain View, CA. 94041, USA)对 GLP-1(例如司美鲁肽)的血浆浓度数据进行非房室(non-compartmental)药代动力学分析。估计每只个体犬的以下药代动力学参数:曲线下面积(AUC)和剂量标准化的AUC (AUC/D)。生物利用度(F)计算为口服和静脉施用后基于剂量归一化的AUC (AUCinf./D)的吸收分数(in%)。药代动力学结果的汇总统计表示为算术平均值。

[0305] 测定(III):GLP-1和SNAC的量的分析

[0306] 使用含0.01% Tween20的0.05 M Na₂HPO₄作为提取缓冲液溶解片剂进行测定分析。使用HPLC方法进行SNAC和GLP-1(如司美鲁肽)的双检测确定样品含量。HPLC方法是基于C8柱上的梯度洗脱。溶剂体系是在210和335 nm下用UV检测的三氟乙酸和乙腈。样品含量的计算是分别基于色谱图中SNAC和GLP-1(例如司美鲁肽)峰的峰面积相对于SNAC和GLP-1(例如司美鲁肽)参考的峰面积。报告的含量为10片的平均值。

[0307] 实施例1:包含GLP-1和SNAC的片剂组合物的制备

[0308] 使用表2所示的组分制备包含GLP-1和SNAC的片剂组合物。化合物A是N-ε26-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}、N-ε37-{2-[2-(2-{2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib8,Arg34,Lys37]GLP-1(7-37)-OH。

[0309] 表2. 片剂组合物的组成

组分	含量 (mg/片)	功能
司美鲁肽或化合物A	10	活性成分
SNAC	300	递送剂
微晶纤维素(Avicel PH 101)	80	填充剂

聚维酮 K 90 (Kollidon 90F)	8	粘合剂
硬脂酸镁	9.7	润滑剂
总量	407.7	

[0310] 通过不同的方式将表2中所列成分混合来制备片剂组合物。片剂组合物由下列组成：第一类型颗粒，在一些情况下第二类型颗粒，以及与第一类型颗粒和第二类型颗粒(如果存在的话)混合的颗粒外成分。通过碾压制备颗粒和由片剂组合物制备片剂在“一般制备方法”部分中描述。片剂组合物的设计如表3所示。

[0311] 表3. 片剂组合物的设计(每种成分的量以mg/片显示在括号内)

片剂组合物	第一类型颗粒的组合物 (mg/片)	第二类型颗粒的组合物 (mg/片)	颗粒外成分(mg/片)
B	SNAC (300), 司美鲁肽 (7.7)	司美鲁肽 (10), 微晶纤维素 (80), 聚维酮 (8)	硬脂酸镁 (2)
C	SNAC (300), 司美鲁肽 (10), 硬脂酸镁 (7.7)	-	微晶纤维素 (80), 聚维酮 (8), 硬脂酸镁 (2)
D	SNAC (300), 司美鲁肽 (10), 聚维酮 (8), 硬脂酸镁 (7.7)	-	微晶纤维素 (80), 硬脂酸镁 (2)
E	SNAC (300), 司美鲁肽 (10), 微晶纤维素 (80), 聚维酮 (8), 硬脂酸镁 (7.7)	-	硬脂酸镁 (2)
F	SNAC (300), 微晶纤维素 (57), 硬脂酸镁 (7.7)	司美鲁肽 (10), 微晶纤维素 (23), 聚维酮 (8)	硬脂酸镁 (2)
G	SNAC (300), 硬脂酸镁 (7.7)	化合物A (10), 微晶纤维素 (80), 聚维酮 (8)	硬脂酸镁 (2)
H	SNAC (300), 微晶纤维素 (57), 硬脂酸镁 (7.7)	化合物A (10), 微晶纤维素 (23), 聚维酮 (8)	硬脂酸镁 (2)

[0312] [0313] 片剂组合物制备的更多细节在以下提供。

[0314] 片剂组合物B

[0315] 将用于第一颗粒级分的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的不锈钢碗中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释(geometric dilution)直到混合物视觉上均一。将剩余量的SNAC转移到混合器中并以25 rpm预混合2 min。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中并以25 rpm进行混合20 min。将混合物进行碾压。将颗粒过筛通过180 μm 筛。

[0316] 将用于第二颗粒级分的司美鲁肽、微晶纤维素和聚维酮按量降低的顺序直接称量到不锈钢碗中，并手动混合至少3 min直到视觉上均一，然后将预混合物转移到1000 mL

Duma瓶中。用盖子封闭Duma瓶并以Turbula样运动手动颠倒1 min。将混合物进行碾压。

[0317] 将两种类型的颗粒按含量降低的顺序添加到混合容器中并以32 rpm混合5分钟。通过使用体积倍增(volume-doubling)的手动混合将颗粒外硬脂酸镁与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以32 rpm混合30 s。由该组合物制备片剂。

[0318] 片剂组合物C

[0319] 将用于颗粒级分的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的不锈钢碗中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释直到混合物视觉上均一。将剩余量的SNAC转移到混合器中并以25 rpm预混合2 min。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中并以25 rpm进行混合20 min。使用混合器中混合的SNAC和硬脂酸镁将司美鲁肽几何稀释,通过将其手动混合至少60 s直至目测均一。然后将预混合物添加到到混合的SNAC和硬脂酸镁中。通过在混合器中以25 rpm混合10 min完成混合步骤。将混合物进行碾压。

[0320] 将颗粒和除颗粒外硬脂酸镁之外的所有其他组分以含量降低的顺序添加到混合容器中,以32 rpm混合5分钟。通过使用体积倍增的手动混合将颗粒外硬脂酸镁与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以32 rpm混合30 s。由该组合物制备片剂。

[0321] 片剂组合物D

[0322] 将用于颗粒级分的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的不锈钢碗中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释直到混合物视觉上均一。将剩余量的SNAC转移到混合器中并以25 rpm预混合2 min。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中并以25 rpm进行混合20 min。将司美鲁肽和聚维酮按量降低的顺序称量到不锈钢碗中并手动混合组分直到视觉上均一。然后使用混合器中混合的SNAC和硬脂酸镁进行几何稀释,通过将其手动混合至少60 s直至目测均一。然后将预混合物添加到到混合的SNAC和硬脂酸镁中。通过在混合器中以25 rpm混合10 min完成混合步骤。将混合物进行碾压。

[0323] 将颗粒和微晶纤维素按含量降低的顺序添加到混合容器中并以32 rpm混合5分钟。通过使用体积倍增的手动混合将颗粒外硬脂酸镁与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以32 rpm混合30 s。由该组合物制备片剂。

[0324] 片剂组合物E

[0325] 将用于颗粒级分的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的不锈钢碗中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释直到混合物视觉上均一。将剩余量的SNAC转移到混合器中并以25 rpm预混合2 min。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中并以25 rpm进行混合20 min。将司美鲁肽、微晶纤维素和聚维酮按量降低的顺序称量到不锈钢碗中并手动混合组分直到视觉上均一。然后使用混合器中混合的SNAC和硬脂酸镁进行几何稀释,通过将其手动混合至少60 s直至目测均一。然后将预混合物添加到到混合的SNAC和硬脂酸镁中。通过在混合器中以25 rpm混合10 min完成混合步骤。将混合物进行碾压。

[0326] 通过使用体积倍增的手动混合将颗粒外硬脂酸镁与颗粒进行混合,接着在Turbula混合器中以32 rpm混合30 s。由该组合物制备片剂。

[0327] 片剂组合物F

[0328] 将用于颗粒级分一的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的不锈钢碗中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释直到混合物视觉上均一。将

剩余量的SNAC转移到混合器中并以25 rpm预混合2 min。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中并以25 rpm进行混合20 min。使用混合器中混合的SNAC和硬脂酸镁几何稀释微晶纤维素,通过将其手动混合至少60 s直至目测均一。然后将预混合物添加到到混合的SNAC和硬脂酸镁中。通过在混合器中以25 rpm混合10 min完成混合步骤。将混合物进行碾压。

[0329] 将用于颗粒级分二的司美鲁肽、微晶纤维素(Avicel PH 101, FMC Biopolymer)和聚维酮(Kollidon 90F, BASF)按量降低的顺序直接称量到不锈钢碗中,手动混合至少3 min直到视觉上均一,然后将预混合物转移到500 mL Duma瓶中。用盖子封闭Duma瓶并以Turbula样运动手动颠倒至少1 min。将混合物进行碾压。

[0330] 将两种类型的颗粒按含量降低的顺序添加到混合容器中并以32 rpm混合5分钟。通过使用体积倍增的手动混合将颗粒外硬脂酸镁与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以32 rpm混合30 s。由该组合物制备片剂。

[0331] 片剂组合物G

[0332] 将用于第一颗粒级分的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的塑料袋中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中,接着添加剩余的SNAC并以25 rpm进行混合50 min。将混合物进行碾压。将颗粒过筛通过1000和90 μm 筛。

[0333] 将用于第二颗粒级分的化合物A、微晶纤维素和聚维酮按量降低的顺序直接称量到不锈钢碗中,手动混合至少3 min直到视觉上均一,然后将预混合物转移到500 mL Duma瓶中。用盖子封闭Duma瓶并以Turbula样运动手动颠倒3 min。将混合物进行碾压。

[0334] 将两种类型的颗粒添加到混合容器中并以25 rpm混合20分钟。将颗粒外硬脂酸镁通过355 μm 筛,通过使用体积倍增的手动混合将它与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以25 rpm混合2分钟。由该组合物制备片剂。

[0335] 片剂组合物H

[0336] 将用于颗粒级分一的硬脂酸镁通过355 μm 筛。将硬脂酸镁与SNAC在相应体积的塑料袋中手动混合。通过混合约60 s应用两个循环的几何稀释。将SNAC和硬脂酸镁预混合物添加到混合器中,接着添加剩余的SNAC并以25 rpm进行混合50 min。然后将微晶纤维素添加到混合的SNAC和硬脂酸镁中,通过在混合器中以25 rpm混合20 min完成混合步骤。将混合物进行碾压。

[0337] 将用于颗粒级分二的化合物A、微晶纤维素(Avicel PH 101, FMC Biopolymer)和聚维酮(Kollidon 90F, BASF)按量降低的顺序直接称量到不锈钢碗中,并手动混合至少3 min直到视觉上均一,然后将预混合物转移到500 mL Duma瓶中。用盖子封闭Duma瓶并以Turbula样运动手动颠倒至少3 min。将混合物进行碾压。

[0338] 将两种类型的颗粒添加到混合容器中并以25 rpm混合20分钟。将颗粒外硬脂酸镁通过355 μm 筛,通过使用体积倍增的手动混合将它与颗粒混合物进行混合,接着在Turbula混合器中以25 rpm混合2分钟。由该组合物制备片剂。

[0339] 实施例2: 来自片剂组合物B的GLP-1和SNAC的溶出

[0340] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物B的司美鲁肽和SNAC的溶出。结果显示于表4中。校正过的结果对通过使用本文描述的测定(III)的分析确定的司美鲁肽或SNAC

的含量进行了调整。校正过的结果显示,在溶出的最初20 min内,SNAC释放得比司美鲁肽更快。此外,它显示了与司美鲁肽相比的更快SNAC释放之间的差值在具有2.5的pH值的溶出介质中是最大的。最后,数据显示,在具有1.0和2.5的pH值的溶出介质中,溶出SNAC的量分别在最初45和30 min内达到峰值。

[0341] 表4. 来自片剂组合物B的司美鲁肽和SNAC的溶出

[0342]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH											
	1.0				2.5				6.8			
	释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	8	9	19	19	-	-	-	-
10	9	10	13	13	17	18	28	28	-	-	-	-
15	-	-	-	-	22	24	32	32	45	49	53	52
20	17	18	19	19	27	29	34	34	-	-	-	-
30	20	22	20	20	35	38	33	33	74	81	81	80
45	23	25	20	20	42	46	30	30	86	94	92	91
60	24	26	19	19	46	50	28	28	92	100	96	95
校正过 真实含量	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否

[0343] 实施例3: 来自片剂组合物C的GLP-1和SNAC的溶出

[0344] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物C的司美鲁肽和SNAC的溶出。结果显示于表5中。结果显示,在具有1.0和2.5的低pH值的溶出介质中溶出的最初5 min之后,SNAC释放得比司美鲁肽更慢。校正过的结果对通过使用本文描述的测定(III)的分析确定的司美鲁肽或SNAC的含量进行了调整。在具有2.5的pH值的溶出介质中校正过的溶出的最初5 min内,SNAC释放得与司美鲁肽同样快。此外,校正过的溶出值显示,在具有6.8的pH值的溶出介质中,SNAC释放得比司美鲁肽更快。

[0345] 表5. 来自片剂组合物C的司美鲁肽和SNAC的溶出

[0346]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH											
	1.0				2.5				6.8			
	释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-	-	-
10	14	16	11	11	20	22	19	19	-	-	-	-
15	-	-	-	-	24	27	23	23	45	50	48	47
20	23	25	16	16	28	31	25	25	-	-	-	-
30	27	30	18	18	34	38	28	28	77	85	80	79
45	30	33	19	19	41	46	29	29	88	98	93	91
60	31	34	18	18	46	51	27	27	94	104	99	97
校正过 真实含量	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否

[0347] 实施例4: 来自片剂组合物D的GLP-1和SNAC的溶出

[0348] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物D的司美鲁肽和SNAC的溶出。结果显示于表6中。结果显示,在具有1.0和2.5的低pH值的溶出介质中溶出的最初5 min之后,SNAC

释放得比司美鲁肽更慢。校正过的结果对通过使用本文描述的测定(III)的分析确定的司美鲁肽或SNAC的含量进行了调整。在具有2.5的pH值的溶出介质中校正过的溶出的最初5 min内,SNAC释放得与司美鲁肽同样快。此外,校正过的溶出值显示,在具有6.8的pH值的溶出介质中,SNAC释放得比司美鲁肽更快。

[0349] 表6. 来自片剂组合物D的司美鲁肽和SNAC的溶出

[0350]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH											
	1.0				2.5				6.8			
	释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	11	12	11	11	-	-	-	-
10	10	11	8	8	17	19	16	16	-	-	-	-
15	-	-	-	-	21	23	19	19	33	37	35	35
20	17	19	12	12	23	26	20	20	-	-	-	-
30	23	26	15	15	28	31	22	22	59	66	62	62
45	26	29	16	16	33	37	24	24	75	83	77	77
60	27	30	15	15	38	42	25	25	82	91	84	84
校正过 真实含量	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否

[0351] 实施例5:来自片剂组合物E的GLP-1和SNAC的溶出

[0352] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物E的司美鲁肽和SNAC的溶出。结果显示于表7中。校正过的结果对通过使用本文描述的测定(III)的分析确定的司美鲁肽或SNAC的含量进行了调整。结果显示,在具有1.0的pH值的溶出介质中的整个溶出时间期间,SNAC释放得比司美鲁肽更慢。在具有2.5的pH值的溶出介质中,结果显示,在溶出的最初10至15 min内,SNAC最初释放得比司美鲁肽更快然后比比司美鲁肽更慢。此外,数据显示,在具有2.5的pH值的溶出介质中,溶出SNAC的量在最初20 min内达到峰值。最后,校正过的溶出值显示,在具有6.8的pH值的溶出介质中,SNAC释放得比司美鲁肽更快。

[0353] 表7. 来自片剂组合物E的司美鲁肽和SNAC的溶出

[0354]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH											
	1.0				2.5				6.8			
	释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	21	23	22	22	-	-	-	-
10	15	17	12	12	38	42	40	40	-	-	-	-
15	-	-	-	-	50	56	46	46	47	53	51	51
20	23	26	16	16	57	64	43	43	-	-	-	-
30	28	31	16	16	63	71	37	37	76	85	79	79
45	32	36	17	17	68	76	31	31	86	96	89	89
60	36	40	17	17	70	78	28	28	90	101	93	93
校正过 真实含量	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否

[0355] 实施例6:来自片剂组合物F的GLP-1和SNAC的溶出

[0356] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物F的司美鲁肽和SNAC的溶出。结果显

示于表8中。校正过的结果对通过使用本文描述的测定(III)的分析确定的司美鲁肽或SNAC的含量进行了调整。校正过的结果显示,在溶出的最初20至30 min期间,SNAC释放得比司美鲁肽更快。此外,它显示了与司美鲁肽相比的更快SNAC释放之间的差值在具有2.5的pH值的溶出介质中是最大的。最后,数据显示,在具有2.5的pH值的溶出介质中,溶出SNAC的量在最初30 min内达到峰值。

[0357] 表8. 来自片剂组合物F的司美鲁肽和SNAC的溶出

[0358]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH											
	1.0				2.5				6.8			
	释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)		释放的 司美鲁肽 (%总量)		释放的 SNAC (%总量)	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	-	-	-	9	10	17	17	-	-	-	-
10	8	9	10	10	20	22	31	31	-	-	-	-
15	-	-	-	-	28	31	40	40	51	56	56	56
20	12	13	13	13	33	36	43	43	-	-	-	-
30	15	17	15	15	38	42	42	42	75	82	79	79
45	19	21	16	16	43	47	39	39	85	93	88	88
60	21	23	16	16	48	53	38	38	89	98	93	93
校正过真 实含量	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否	是	否

[0359] 实施例7: 来自片剂组合物B-F的GLP-1在犬中的生物利用度

[0360] 根据本文描述的测定(II)确定来自片剂组合物B-F的GLP-1在犬中的生物利用度。结果显示于表9中。

[0361] 表9. 来自片剂组合物B-F的GLP-1在犬中的生物利用度

片剂组合物	GLP-1在犬中的生物利用度	
	(%F)	
B	0.7	
C	0.5	
D	0.3	
E	0.4	
F	1.0	

[0363] 结果显示片剂组合物F提供了1.0%的生物利用度。结果显示片剂组合物B提供了0.7%的生物利用度。结果显示片剂组合物C提供了0.5%的生物利用度。结果显示片剂组合物E提供了0.4%的生物利用度。结果显示片剂组合物D提供了0.3%的生物利用度。

[0364] 实施例8: 来自片剂组合物G的GLP-1和SNAC的溶出

[0365] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物G的化合物A和SNAC的溶出。结果显示于表10中。结果显示,在溶出的最初20 min内,SNAC释放得比化合物A更快。此外,它显示了与化合物A相比的更快SNAC释放之间的差值在具有2.5的pH值的溶出介质中是最大的。最后,数据显示,在具有2.5的pH值的溶出介质中,溶出SNAC的量分别在最初45 min内达到峰值。

[0366] 表10. 来自片剂组合物G的化合物A和SNAC的溶出

[0367]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH			
	2.5		6.8	
	释放的化合物A (%总量)	释放的SNAC (%总量)	释放的化合物A (%总量)	释放的SNAC (%总量)
0	0	0	0	0
5	9	17	-	-
10	16	24	-	-
15	21	26	38	49
20	25	28	-	-
30	32	28	70	79
45	39	28	85	92
60	43	26	91	96
120	-	-	95	101

[0368] 实施例9: 来自片剂组合物H的GLP-1和SNAC的溶出

[0369] 使用本文描述的测定(I)确定来自片剂组合物H的化合物A和SNAC的溶出。结果显示于表11中。结果显示,在溶出的最初20 min内,SNAC释放得比化合物A更快。此外,它显示了与化合物A相比的更快SNAC释放之间的差值在具有2.5的pH值的溶出介质中是最大的。最后,数据显示,在具有2.5的pH值的溶出介质中,溶出SNAC的量在最初30 min内达到峰值。

[0370] 表11. 来自片剂组合物H的化合物A和SNAC的溶出

[0371]

溶出时间 (min)	溶出介质的pH			
	2.5		6.8	
	释放的化合物A (%总量)	释放的SNAC (%总量)	释放的化合物A (%总量)	释放的SNAC (%总量)
0	0	0	0	0
5	10	19	-	-
10	19	31	-	-
15	26	37	37	47
20	31	38	-	-
30	36	34	63	75
45	42	29	74	83
60	46	27	79	87
120	-	-	89	97

[0372] 实施例10: 来自片剂组合物G-H的GLP1-1在犬中的生物利用度

[0373] 根据本文描述的测定(II)确定来自片剂组合物G-H的GLP-1在犬中的生物利用度。结果显示于表12中。

[0374] 表12. 来自片剂组合物G-H的GLP-1在犬中的生物利用度

[0375]

片剂组合物	在犬中的GLP-1生物利用度
	(%F)
G	2.1
H	2.5

[0376] 结果显示片剂组合物G提供了2.1%的生物利用度。结果显示片剂组合物H提供了2.5%的生物利用度。

[0377] 尽管本文已经说明和描述了本发明的某些特征,但是对于本领域普通技术人员来说,现在将出现许多修饰、替换、改变以及等效方案。因此,应该理解,所附的权利要求意欲包括所有落在本发明的真实精神范畴之内的这些修饰和变化。

[0001]	序列表														
[0002]	<110>	Novo Nordisk A/S													
[0003]	<120>	GLP-1肽的组合物及其制备													
[0004]	<130>	8481.204-W0													
[0005]	<160>	2													
[0006]	<170>	PatentIn version 3.3													
[0007]	<210>	1													
[0008]	<211>	31													
[0009]	<212>	PRT													
[0010]	<213>	智人													
[0011]	<400>	1													
[0012]	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly														
[0013]	1														