



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117241817 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 15

(21) 申请号 202280029838.6

(22) 申请日 2022.05.06

(30) 优先权数据

2021-079015 2021.05.07 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/019540 2022.05.06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/234850 JA 2022.11.10

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本国东京都

(72) 发明人 植户隆充 久保木友香理

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

专利代理师 张国梁 张莹

(51) Int.Cl.

A61K 38/12 (2006.01)

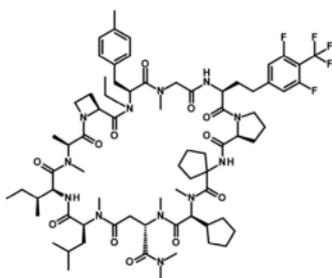
权利要求书2页 说明书50页 附图3页

(54) 发明名称

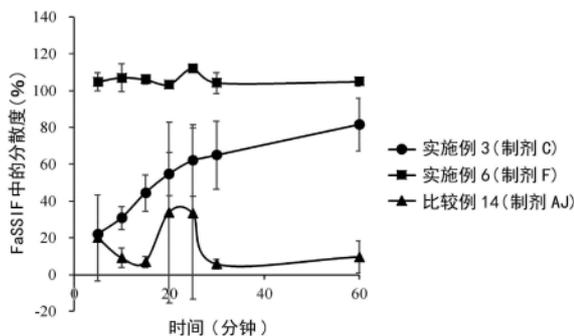
包含环状肽化合物的制剂及其制备方法

(57) 摘要

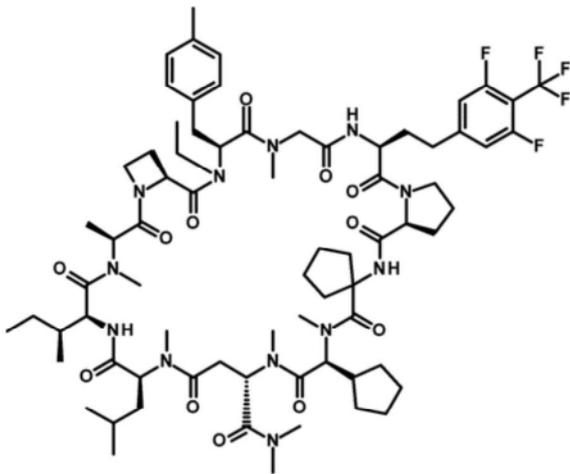
本发明涉及组合物,其含有由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选含有油性成分。



(1)

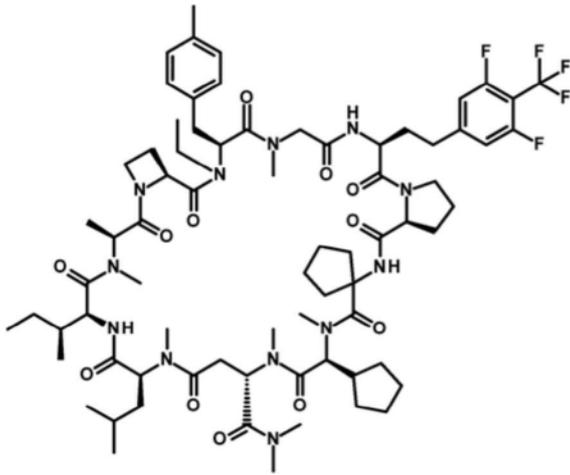


1. 组合物,其含有由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选含有油性成分:



(1)

2. 权利要求1中所述的组合物,其中所述液体添加剂是表面活性剂。
3. 权利要求2中所述的组合物,其中所述表面活性剂是疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂的组合。
4. 权利要求3中所述的组合物,其中所述疏水性表面活性剂的HLB值是0以上且小于10,所述亲水性表面活性剂的HLB值是10以上且30以下。
5. 权利要求3或4中所述的组合物,其中所述疏水性表面活性剂是选自由丙二醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、和疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油组成的组中的至少1种。
6. 权利要求3~5的任一项中所述的组合物,其中所述亲水性表面活性剂是选自由聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、和它们的任意组合组成的组中的至少1种。
7. 权利要求1~6的任一项中所述的组合物,其中组合物包含油性成分。
8. 权利要求1~7的任一项中所述的组合物,其进一步包含抗氧化剂。
9. 权利要求1~8的任一项中所述的组合物,其中由所述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物是由式(1)表示的化合物或其水合物。
10. 权利要求1~9的任一项中所述的组合物,其中由所述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物相对于组合物整体的含有率是10重量%以下。
11. 权利要求1~10的任一项中所述的组合物,其中所述液体添加剂相对于组合物整体的含有率是50重量%以上且97重量%以下。
12. 权利要求1~11的任一项中所述的组合物,其中所述液体添加剂相对于由所述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是5以上。
13. 药物制剂,其含有权利要求1~12的任一项中所述的组合物。
14. 权利要求1~12的任一项中所述的组合物的制备方法,其包括下述步骤:
 - (1) 提供由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选提供油性成分的步骤;



(1)

(2) 混合由所述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和任选的油性成分的步骤;和

(3) 得到溶解了由所述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的组合物的步骤。

15. 权利要求14中所述的方法,其中所述步骤(1)中提供的由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物是由式(1)表示的化合物的水合物。

包含环状肽化合物的制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及包含具有KRAS抑制活性的环状肽化合物的制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 如里宾斯基法则中已知的那样,以往作为口服药应用的化合物期望分子量为500g/mol以下(非专利文献1)。近年来,已知分子量超过500g/mol的化合物在以往的低分子化合物中难以相互作用,可有助于在被称为硬靶(tough target)的靶标蛋白表面的相互作用,即蛋白-蛋白相互作用抑制等。这些分子既不是作为口服药应用的分子量为500g/mol以下的低分子,也不是如抗体药物那样分子量超过100000g/mol的高分子,被称为中分子化合物(分子量500-2000g/mol),作为可实现对硬靶的制药的新模式受到关注(非专利文献2)。

[0003] 如高血糖症的治疗中应用的胰岛素那样,由天然氨基酸组成的肽缺乏代谢稳定性,以往难以将肽作为口服药开发。但是,发现通过肽的环化、肽中应用由N-甲基氨基酸示例的非天然氨基酸,肽的代谢稳定性、膜通透性提高(非专利文献3、4)。

[0004] 已知在包含非天然氨基酸的环状肽中,特别是包含N-取代氨基酸的环状肽可具有代谢稳定性、膜通透性,即可具有药物类似性(专利文献1)。

[0005] 提示着包含非天然型氨基酸的环状肽的文库化合物对蛋白-蛋白相互作用的抑制剂的创造是有用的(非专利文献5)。

[0006] 关于包含非天然型氨基酸的环状肽成为具有可作为药物利用的程度的膜通透性和代谢稳定性的药物样分子的条件,也得到阐明,作为药物模式的环状肽的关注度进一步提高(专利文献2、3)。

[0007] 专利文献6公开了显示药理作用的环状肽。此外,专利文献6公开了环孢素的制剂化技术。也进行关于生长抑素的口服制剂化的研究(非专利文献6)。

[0008] 现有技术文献

[0009] 专利文献

[0010] 专利文献1:国际公开第2013/100132号

[0011] 专利文献2:国际公开第2018/225864号

[0012] 专利文献3:国际公开第2020/122182号

[0013] 专利文献4:国际公开第2012/122059号

[0014] 专利文献5:国际公开第2017/181061号

[0015] 专利文献6:国际公开第2018/031730号

[0016] 专利文献7:国际公开第2016/071515号

[0017] 非专利文献

[0018] 非专利文献1:Adv. Drug Del. Rev. 1997, 23, 3-25.

[0019] 非专利文献2:Future Med. Chem., 2009, 1, 1289-1310.

[0020] 非专利文献3:Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1331-1342.

[0021] 非专利文献4:Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52, 254-269.

[0022] 非专利文献5:Chem.Rev.,2019,119,10360-10391.

[0023] 非专利文献6:Ther.Deliv.(2017)8(10),867-878.

发明内容

[0024] 发明要解决的课题

[0025] 本发明的课题在于提供包含非天然氨基酸的环状化合物的制剂。本发明的课题在于提供制备具有有效RAS抑制作用的环状化合物的制剂的方法。

[0026] 专利文献4中记载了RAS与SOS的结合抑制,此外专利文献5中记载了和与RAS结合的化合物竞争的肽,但这些文献未显示药理作用,特别是对肿瘤细胞的作用。此外,这些文献未记载药物样肽。

[0027] 专利文献6、7中有关于环状肽的制剂化的记载,但均仅仅记载了特定化合物的制剂化而已。

[0028] 非专利文献2中记载了用作药物的肽,但没有关于药物样肽的记载,未记载对RAS突变癌有用的肽。

[0029] 非专利文献3、4中记载了包含N-甲基氨基酸的肽可适于作为药物,但未记载对RAS突变癌有用的肽。

[0030] 非专利文献5中记载了环状肽可适于作为药物,但未记载对RAS突变癌有用的肽。

[0031] 非专利文献6中示例了生长抑素,关于口服制剂化所需要素进行了描述,但仅仅描述生长抑素而已。

[0032] 因此,对于包含非天然氨基酸的环状化合物,需要提供作为药物的优异制剂。

[0033] 用于解决课题的手段

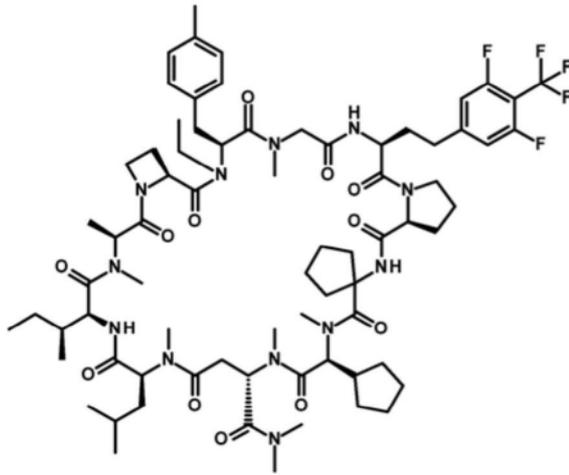
[0034] 本发明人等为了解决上述课题进行了深入研究,结果发现,通过向有效成分加入特定的添加剂,可进行能够用作药物的制剂化。发现作为特定的添加剂,表面活性剂是有效的,优选地,组合应用疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂是有效的。进一步发现,通过添加油性成分,作为制剂可以更有效。发现将有效成分与这些添加剂混合可以制剂化用于具有特定剂型的制剂。

[0035] 发现本发明涉及的制剂在制剂中的有效成分的稳定性、从制剂的洗脱是优异的。

[0036] 即,本发明涉及以下内容。

[0037] [1]组合物,其含有由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选含有油性成分。

[0038]



(1)

[0039] [2] [1] 中记载的组合物,其中前述液体添加剂是表面活性剂。

[0040] [3] [2] 中记载的组合物,其中前述表面活性剂是疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂的组合。

[0041] [4] [3] 中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂的HLB值是0以上且小于10,前述亲水性表面活性剂的HLB值是10以上且30以下。

[0042] [5] [3] 或 [4] 中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是选自由丙二醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、和疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油组成的组中的至少1种。

[0043] [6] [3] ~ [5] 的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是选自由丙二醇脂肪酸酯和山梨糖醇酐脂肪酸酯组成的组中的至少1种。

[0044] [7] [3] ~ [6] 的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂包含丙二醇脂肪酸酯。

[0045] [8] [5] 中记载的组合物,其中前述丙二醇脂肪酸酯是选自由丙二醇单己酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单癸酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单肉豆蔻酸酯、丙二醇单棕榈酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、和丙二醇单油酸酯组成的组中的至少1种。

[0046] [9] [5] 中记载的组合物,其中前述甘油脂肪酸酯是选自由单己酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、和单亚油酸甘油酯组成的组中的至少1种。

[0047] [10] [5] 中记载的组合物,其中前述聚甘油脂肪酸酯是单油酸二甘油酯。

[0048] [11] [5] 中记载的组合物,其中前述山梨糖醇酐脂肪酸酯是选自由山梨糖醇酐单辛酸酯、山梨糖醇酐单癸酸酯、山梨糖醇酐单月桂酸酯、山梨糖醇酐单肉豆蔻酸酯、山梨糖醇酐单棕榈酸酯、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、山梨糖醇酐单油酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、和山梨糖醇酐三油酸酯组成的组中的至少1种。

[0049] [12] [5] 中记载的组合物,其中前述疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油是选自由聚氧乙烯氢化蓖麻油5和聚氧乙烯氢化蓖麻油10组成的组中的至少1种。

[0050] [13] [3] ~ [7] 的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是丙二醇单辛酸酯。

[0051] [14] [3] ~ [13] 的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂是选自由

聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、和它们的任意组合组成的组中的至少1种。

[0052] [15][3] ~ [14]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂是选自由聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、和它们的任意组合组成的组中的至少1种。

[0053] [16][3] ~ [15]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂包含聚氧乙烯蓖麻油。

[0054] [17][14]中记载的组合物,其中前述聚乙二醇脂肪酸酯是选自由聚氧烯羟基硬脂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单硬脂酸酯、和硬脂酸聚氧基酯40 (Polyoxyl stearate 40)组成的组中的至少1种。

[0055] [18][14]中记载的组合物,其中前述聚氧乙烯蓖麻油是选自聚氧基30蓖麻油 (Polyoxyl 30castor oil)、聚氧基35蓖麻油、和聚氧基40蓖麻油组成的组中的至少1种。

[0056] [19][14]中记载的组合物,其中前述聚氧乙烯蓖麻油是聚氧基35蓖麻油。

[0057] [20][14]中记载的组合物,其中前述亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油是选自由聚氧乙烯氢化蓖麻油20、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、和聚氧乙烯氢化蓖麻油60组成的组中的至少1种。

[0058] [21][14]中记载的组合物,其中前述聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯是选自由聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、和聚山梨醇酯80组成的组中的至少1种。

[0059] [22][3] ~ [15]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂是选自由聚氧基35蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、聚山梨醇酯80、和它们的组合组成的组中的至少1种。

[0060] [23][3] ~ [15]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂包含聚氧基35蓖麻油。

[0061] [24][3]中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是丙二醇脂肪酸酯,前述亲水性表面活性剂包含聚氧乙烯蓖麻油。

[0062] [25][3]中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是丙二醇单辛酸酯,前述亲水性表面活性剂是选自由聚氧基35蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、聚山梨醇酯80、和它们的组合组成的组中的至少1种。

[0063] [26][3]中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂是丙二醇单辛酸酯,前述亲水性表面活性剂包含聚氧基35蓖麻油。

[0064] [27][1] ~ [26]的任一项中记载的组合物,其中组合物包含油性成分。

[0065] [28][1] ~ [27]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分是选自由脂肪酸、酰基甘油、植物油和它们的组合组成的组中的至少1种。

[0066] [29][1] ~ [28]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分是选自由脂肪酸、酰基甘油、和它们的组合组成的组中的至少1种。

[0067] [30][1] ~ [29]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分包含脂肪酸。

[0068] [31][28]中记载的组合物,其中前述脂肪酸是选自由己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉

豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕榈酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸组成的组中的至少1种。

[0069] [32][28]中记载的组合物,其中前述脂肪酸是选自由油酸、亚油酸和亚麻酸组成的组中的至少1种。

[0070] [33][28]中记载的组合物,其中前述酰基甘油是选自由三醋精、三丁精、三己精、三辛精、三癸精、三棕榈精、三棕榈油精、三硬脂精、三油精、三亚油精、三亚麻精、和中链脂肪酸甘油三酯组成的组中的至少1种。

[0071] [34][28]中记载的组合物,其中前述酰基甘油是三醋精。

[0072] [35][28]中记载的组合物,其中前述植物油是选自由橄榄油、杏仁油、椰子油、可可脂、澳洲坚果油、鳄梨油、红花油、大豆油、亚麻籽油、菜籽油、蓖麻油、玉米油和棕榈油组成的组中的至少1种。

[0073] [36][1] ~ [35]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分是油酸或三醋精。

[0074] [37][1] ~ [36]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分是油酸。

[0075] [38][3]中记载的组合物,其包含丙二醇脂肪酸酯作为疏水性表面活性剂、包含聚乙烯蓖麻油作为亲水性表面活性剂、包含脂肪酸作为油性成分。

[0076] [39][3]中记载的组合物,其包含丙二醇单辛酸酯作为疏水性表面活性剂、包含聚羟基35蓖麻油作为亲水性表面活性剂、包含油酸作为油性成分。

[0077] [40][1] ~ [39]的任一项中记载的组合物,其进一步包含抗氧化剂。

[0078] [41][40]中记载的组合物,其中前述抗氧化剂是选自由d1- α -生育酚、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、倍酸丙酯、没食子酸丙酯、可容许作为药物的醌、虾青素、和D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐组成的组中的至少1种。

[0079] [42][1] ~ [41]的任一项中记载的组合物,其进一步包含增溶剂。

[0080] [43][42]中记载的组合物,其中前述增溶剂是选自由乙醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚乙二醇400、二甘醇单乙醚、和它们的组合组成的组中的至少1种。

[0081] [44][1] ~ [43]的任一项中记载的组合物,其中由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物是由式(1)表示的化合物或其水合物。

[0082] [45][44]中记载的组合物,其中前述水合物是由式(1)表示的化合物的水合物。

[0083] [46][44]中记载的组合物,其中由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物是由式(1)表示的化合物。

[0084] [47][1] ~ [46]的任一项中记载的组合物,其中由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物相对于组合物整体的含有率是10重量%以下。

[0085] [48][1] ~ [47]的任一项中记载的组合物,其中由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物相对于组合物整体的含有率是8重量%以下。

[0086] [49][1] ~ [48]的任一项中记载的组合物,其中由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物相对于组合物整体的含有率是7重量%以下。

[0087] [50][1] ~ [49]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于组合物整体的含有率是50重量%以上且97重量%以下。

[0088] [51][1] ~ [50]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于组合物整体的含有率是55重量%以上且96重量%以下。

[0089] [52][1] ~ [51]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于组合物整体的含有率是70重量%以上且90重量%以下。

[0090] [53][3] ~ [52]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是20重量%以上且70重量%以下。

[0091] [54][3] ~ [53]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是25重量%以上且65重量%以下。

[0092] [55][3] ~ [54]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是30重量%以上且55重量%以下。

[0093] [56][3] ~ [55]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是20重量%以上且40重量%以下。

[0094] [57][3] ~ [56]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是25重量%以上且35重量%以下。

[0095] [58][3] ~ [57]的任一项中记载的组合物,其中前述亲水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率是28重量%以上且33重量%以下。

[0096] [59][1] ~ [58]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分相对于组合物整体的含有率是0重量%以上且50重量%以下。

[0097] [60][1] ~ [59]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分相对于组合物整体的含有率是1重量%以上且40重量%以下。

[0098] [61][1] ~ [60]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分相对于组合物整体的含有率是10重量%以上且20重量%以下。

[0099] [62][1] ~ [61]的任一项中记载的组合物,其中前述油性成分包含脂肪酸。

[0100] [63][3] ~ [62]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于前述亲水性表面活性剂的重量比是0.5 ~ 3.0。

[0101] [64][3] ~ [63]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于前述亲水性表面活性剂的重量比是1.0 ~ 2.5。

[0102] [65][3] ~ [64]的任一项中记载的组合物,其中前述疏水性表面活性剂相对于前述亲水性表面活性剂的重量比是1.5 ~ 2.0。

[0103] [66][1] ~ [65]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是5以上。

[0104] [67][1] ~ [66]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是10以上。

[0105] [68][1] ~ [66]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是5 ~ 2000。

[0106] [69][1] ~ [68]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂和前述油性成分的总计相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是10以上。

[0107] [70][1] ~ [69]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂和前述油性成分的总计相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是10 ~ 2000。

[0108] [71][1] ~ [70]的任一项中记载的组合物,其中前述液体添加剂和前述油性成分的总计相对于由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比是10 ~ 1000。

[0109] [72][1] ~ [71]的任一项中记载的组合物,其中前述组合物是液体。

[0110] [73][1] ~ [72]的任一项中记载的组合物,其中将前述组合物分散于水时形成的液滴的平均粒径小于200nm。

[0111] [74][73]中记载的组合物,其中前述液滴的平均粒径是10nm以上且小于200nm。

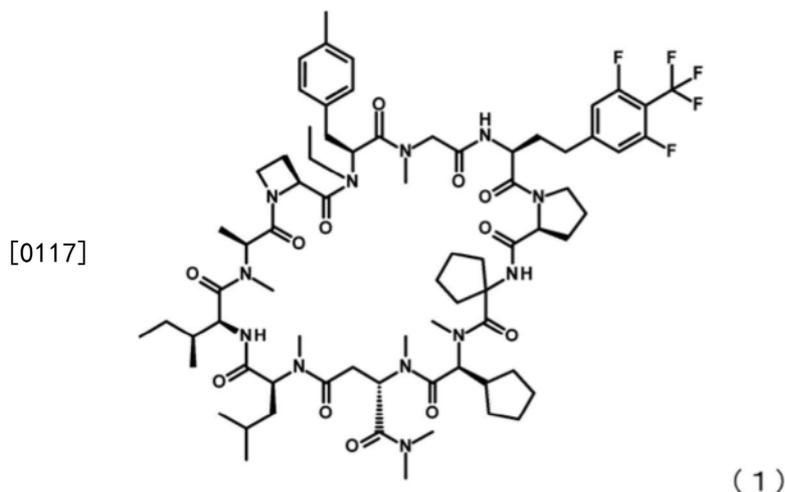
[0112] [75][74]中记载的组合物,其中前述液滴的平均粒径是50nm以上且200nm以下。

[0113] [76]药物制剂,其含有[1] ~ [75]的任一项中记载的组合物。

[0114] [77][76]中记载的药物制剂,其中前述制剂的剂型是胶囊剂。

[0115] [78][1] ~ [75]的任一项中记载的组合物的制备方法,其包括下述步骤:

[0116] (1) 提供由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选提供油性成分的步骤;



[0118] (2) 混合由该式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和任选的油性成分的步骤;和

[0119] (3) 得到溶解了由该式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的组合物的步骤。

[0120] [79][78]中记载的方法,其中前述步骤(1)中提供的由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物是由式(1)表示的化合物的水合物。

[0121] [80][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少一个峰。

[0122] [80-1][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少两个峰。

[0123] [80-2][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少三个峰。

[0124] [80-3][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少四个峰。

[0125] [80-4][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少五个峰。

[0126] [80-5][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少六个峰。

[0127] [80-6][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少七个峰。

[0128] [80-7][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少八个峰。

[0129] [80-8][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少九个峰。

[0130] [80-9][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少十个峰。

[0131] [80-10][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少十一个峰。

[0132] [80-11][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 $17.813^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 之中的至少十二个峰。

[0133] [80-12][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、

16.643°、和17.813°(±0.2°)的峰。

[0134] [81][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少一个峰。

[0135] [81-1][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少两个峰。

[0136] [81-2][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少三个峰。

[0137] [81-3][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少四个峰。

[0138] [81-4][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少五个峰。

[0139] [81-5][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)之中的至少六个峰。

[0140] [81-6][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的7.921°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、15.895°、和16.643°(±0.2°)的峰。

[0141] [81-7][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的4.964°、7.921°、8.296°、8.855°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、13.552°、13.901°、14.752°、14.968°、15.895°、16.190°、16.643°、17.813°、和19.424°(±0.2°)之中的至少七个峰。

[0142] [81-8][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的4.964°、7.921°、8.296°、8.855°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、13.552°、13.901°、14.752°、14.968°、15.895°、16.190°、16.643°、17.813°、和19.424°(±0.2°)之中的至少十个峰。

[0143] [81-9][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的4.964°、7.921°、8.296°、8.855°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、13.552°、13.901°、14.752°、14.968°、15.895°、16.190°、16.643°、17.813°、和19.424°(±0.2°)之中的至少十三个峰。

[0144] [81-10][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角2θ的4.964°、7.921°、8.296°、8.855°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、13.552°、13.901°、14.752°、14.968°、15.895°、16.190°、16.643°、17.813°、和19.424°(±0.2°)之中的至少十五个峰。

[0145] [81-10][79]中记载的方法,其中由前述式(1)表示的化合物的水合物是晶体,该

晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 14.752° 、 14.968° 、 15.895° 、 16.190° 、 16.643° 、 17.813° 、和 $19.424^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 的峰。

[0146] [82] 药物制剂的制备方法,其包括提供[1]~[75]的任一项中记载的组合物的步骤、和将该组合物制剂化提供药物制剂的步骤。

[0147] [83] 胶囊制剂的制备方法,其包括提供[1]~[75]的任一项中记载的组合物的步骤、和将该组合物填充于胶囊提供胶囊制剂的步骤。

[0148] 发明效果

[0149] 本发明涉及的组合物作为制剂所需的各种特性优异。例如,本发明涉及的组合物在液体状的组合物乳化形成液滴的情形中具有期望的粒子特性,稳定性、分散性非常优异,同时对体内的吸收性也优异。

[0150] 附图简述

[0151] [图1]图1是显示配制例3中得到的化合物1的水合物晶体(C型)的粉末X射线衍射测定的结果的图。纵轴是衍射强度,横轴是衍射角 2θ ($^\circ$)。

[0152] [图2]图2显示化合物1的水合物晶体(C型)的热重/差热分析的结果。横轴是温度($^\circ\text{C}$)和测定时间(分钟),右纵轴是热重分析中样品的重量变化(mg)。左纵轴表示差热分析中观测的热流(mW)。

[0153] [图3]图3显示化合物1的水合物晶体(C型)的通过单晶体X射线结构分析的晶体结构。

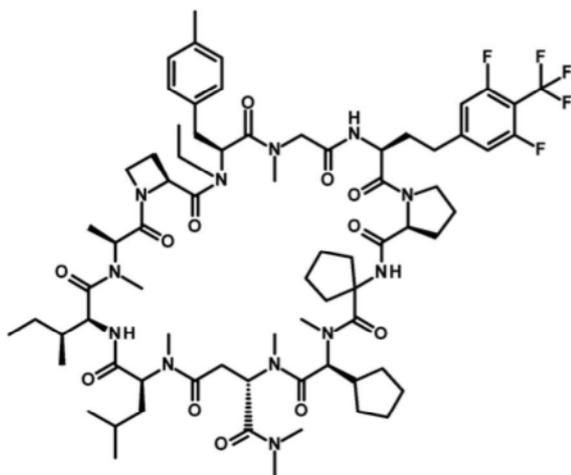
[0154] [图4]图4显示化合物1的水合物晶体(C型)的动态水蒸气吸附测定的结果。纵轴是重量变化(%),横轴是相对湿度(%)。在图4中,“循环1吸附”(黑色菱形标记)表示循环1中的吸附,“循环1解吸”(黑色方形标记)表示循环1中的脱离,“循环2吸附”(黑色三角形标记)表示循环2中的吸附,“循环2解吸”(黑色方形标记)表示循环2中的脱离。

[0155] [图5]图5是显示本发明涉及的制剂(制剂C、制剂F)和比较例(制剂AJ)对空腹时人工肠液(FaSSIF)的分散度的时间变化的图。

[0156] 用于实施发明的方式

[0157] 本发明的组合物含有由下述式(1)表示的化合物(“(5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺[氮杂环丁烷并(azeto)[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四烷-21,1'-环戊烷]-15-羧酰胺”,以下有时称为“化合物1”)或其盐或它们的溶剂化物、和液体添加剂。

[0158]



(1)

[0159] 进一步,本发明涉及的组合物任选含有油性成分,优选含有油性成分。

[0160] 化合物(有效成分)

[0161] 本发明中可应用的化合物是由前述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物。化合物1的盐优选可以是其化学或药学上容许的盐。此外,本发明中可应用的化合物1或其盐可以是它们的溶剂化物,优选其化学或药学上容许的溶剂化物。本发明中应用的化合物在组合物中优选可为完全游离体的方式,但根据组合物的方式,有时包含盐或溶剂化物的方式。

[0162] 在本发明中,化合物1的盐包含例如:盐酸盐;氢溴酸盐;氢碘酸盐;磷酸盐;膦酸盐;硫酸盐;甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐;乙酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐等羧酸盐;或钠盐、钾盐等碱金属盐;镁盐、钙盐等碱土金属盐;铵盐、烷基铵盐、二烷基铵盐、三烷基铵盐、四烷基铵盐等铵盐等。这些盐例如通过使该化合物1与可在药物的制备中使用的酸或碱接触而制备。

[0163] 在本发明中,溶剂化物指化合物与溶剂共同形成一个分子集团的物质,只要是通过伴随药物的施用容许摄取的溶剂形成的溶剂化物,则没有特别限定。作为其实例,不仅列举水合物、醇合物(乙醇合物、甲醇合物、1-丙醇合物、2-丙醇合物等)、与二甲基亚砜等单独溶剂的溶剂化物,也列举对1分子化合物与多个溶剂形成溶剂化物的那种、或对1分子化合物与多种溶剂形成溶剂化物的那种等。如果溶剂是水,则称为水合物。作为本发明化合物的溶剂化物,优选水合物,作为这种水合物,具体地,列举1~10水合物、优选1~5水合物、进一步优选1~3水合物。对于本发明中使用的化合物1的水合物,通过根据温度或湿度等周围环境、与化合物1结合的水分子脱离,水分子的数目可变化。

[0164] 本发明中可使用的化合物1或其盐或它们的溶剂化物可以以晶体、无定形或其混合物的形式提供,优选地,化合物1或其盐或它们的溶剂化物可以以晶体形式提供。作为本发明中可使用的化合物1或其盐或它们的溶剂化物的晶体,优选列举化合物1的水合物的晶体(也称为C型)。

[0165] 化合物1或其盐或它们的溶剂化物的晶体可以通过本技术领域公知的技术例如粉末X射线衍射(XRPD)、水分测定法(例如卡尔费休法)、扫描型电子显微镜(SEM)分析、固体NMR、或如差示扫描量热测定(DSC)的热技术、或任何其它标准定量测定法表征。

[0166] 粉末X射线衍射中的衍射角 2θ 优选应用CuK α 放射线测定的衍射峰。

[0167] 例如,本发明中可使用的化合物1的水合物的晶体在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的下述之中的至少一个峰。

[0168] 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、 17.813° ($\pm 0.2^\circ$)

[0169] 在衍射角 2θ 的标记中列出的衍射角 2θ 的最后记载为“($\pm 0.2^\circ$)”的情形中,意味着在列出的全部衍射角 2θ 中,对记载的各值容许 $\pm 0.2^\circ$ 的范围。

[0170] 本发明中应用的化合物1包含化合物1的全部同位素。化合物1的同位素是至少1个原子被原子编号(质子数)相同、质量数(质子和中子数之和)不同的原子以与天然存在比不同的存在比取代的那种。作为化合物1中包含的同位素的实例,有氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、氟原子,分别含有 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 等。特别地,如 ^3H 、 ^{14}C 那样发出放射能而崩解的放射性同位素在药物或化合物的体内组织分布试验等时是有用的。稳定同位素不引起崩解,随着时间的流逝存在量几乎没有变化,也没有放射能,所以可以安全使用。化合物1的同位素可以通过将合成中应用的试剂置换为含有对应同位素的试剂,根据常规方法而改变。化合物1的盐的形成中应用的酸或碱以及化合物1的溶剂化物的形成中应用的溶剂也可包含所有同位素。

[0171] 液体添加剂

[0172] 本发明涉及的组合物中可应用的“液体添加剂”是药学上容许的那种,是可以溶解本发明中应用的化合物的添加剂。在本发明中,“液体添加剂”意味着添加剂在组合物中溶解的状态,在作为组合物的制备的原料提供的阶段中未溶解的那种通过与其它成分的混合、加热等在制备过程中溶解,可作为本发明涉及的组合物中的一个成分。作为液体添加剂,可以优选使用在室温为液体的添加剂。

[0173] 在本说明书中,“室温”以本技术领域通常的意义应用,没有特别限定,只要没有特别的记载,例如,优选 $1\sim 30^\circ\text{C}$ 、更优选 $15\sim 28^\circ\text{C}$ 左右。

[0174] 作为可以在本发明中应用的液体添加剂,优选列举表面活性剂,作为表面活性剂,优选列举疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂。在本发明中,期望组合应用疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂。

[0175] 在本发明中可应用的疏水性表面活性剂和亲水性表面活性剂中,优选地,期望应用疏水性表面活性剂的HLB值(亲水亲脂平衡值)优选小于10、更优选0以上且小于10、亲水性表面活性剂的HLB值优选10以上、更优选10以上且30以下、进一步优选10以上且20以下的那种。HLB值是表示表面活性剂对水和油(对水不溶性的有机化合物)的亲亲和性的程度的值,是本领域技术人员公知的,例如,可以采用基于在格里芬法、阿特拉斯法、戴维斯法等中已知的方法的值。

[0176] 作为疏水性表面活性剂,优选地,列举丙二醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯、和疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油等,也可以组合应用它们。作为疏水性表面活性剂,更优选可以应用丙二醇脂肪酸酯、或山梨糖醇酐脂肪酸酯,进一步优选可以应用丙二醇脂肪酸酯。

[0177] 作为丙二醇脂肪酸酯,优选地,列举丙二醇单己酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单癸酸酯、丙二醇单月桂酸酯、丙二醇单肉豆蔻酸酯、丙二醇单棕榈酸酯、丙二醇单硬脂酸酯、和丙二醇单油酸酯。其中更优选可以应用丙二醇单辛酸酯。

[0178] 作为甘油脂肪酸酯,优选地,列举单己酸甘油酯、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单肉豆蔻酸甘油酯、单棕榈酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、和单亚油酸甘油酯等。

[0179] 作为聚甘油脂肪酸酯,优选地,列举单油酸二甘油酯。

[0180] 作为山梨糖醇酐脂肪酸酯,优选地,列举山梨糖醇酐单辛酸酯、山梨糖醇酐单癸酸酯、山梨糖醇酐单月桂酸酯、山梨糖醇酐单肉豆蔻酸酯、山梨糖醇酐单棕榈酸酯、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、山梨糖醇酐单油酸酯、山梨糖醇酐倍半油酸酯、和山梨糖醇酐三油酸酯等。

[0181] 在本说明书中,疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油是疏水性的聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如,列举HLB值优选小于10、更优选0以上且小于10的聚氧乙烯氢化蓖麻油。作为疏水性聚氧乙烯氢化蓖麻油,优选地,列举聚氧乙烯氢化蓖麻油5和聚氧乙烯氢化蓖麻油10等。

[0182] 作为亲水性表面活性剂,优选地,列举聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙烯蓖麻油、亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯等,也可以组合应用它们。作为亲水性表面活性剂,更优选可以应用聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、或它们的组合,进一步优选可以应用聚氧乙烯蓖麻油。

[0183] 作为聚乙二醇脂肪酸酯,优选地,列举聚氧乙烯羟基硬脂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯、聚乙二醇单硬脂酸酯、和硬脂酸聚氧基酯40等。

[0184] 作为聚氧乙烯蓖麻油,优选地,列举聚氧基30蓖麻油、聚氧基35蓖麻油、聚氧基40蓖麻油等,更优选列举聚氧基35蓖麻油。

[0185] 在本说明书中,亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油是亲水性的聚氧乙烯氢化蓖麻油,例如HLB值优选10以上、更优选10以上且30以下、进一步优选10以上且20以下的聚氧乙烯氢化蓖麻油。作为亲水性聚氧乙烯氢化蓖麻油,优选地,列举聚氧乙烯氢化蓖麻油20、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、和聚氧乙烯氢化蓖麻油60等。

[0186] 作为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,优选地,列举聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、和聚山梨醇酯80等。

[0187] 作为亲水性表面活性剂,进一步优选地,可以期望应用聚氧基35蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、聚山梨醇酯80、或它们的组合。

[0188] 对于表面活性剂,作为疏水性表面活性剂,优选应用丙二醇单辛酸酯,作为亲水性表面活性剂,优选可以应用聚氧基35蓖麻油、D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐、辛酰己酰聚氧-8甘油酯、聚山梨醇酯80、或它们的组合。

[0189] 对于表面活性剂,优选地,作为疏水性表面活性剂应用丙二醇脂肪酸酯、作为亲水性表面活性剂至少含有聚氧乙烯蓖麻油是期望的,特别优选地,对于表面活性剂,作为疏水性表面活性剂应用丙二醇单辛酸酯、作为亲水性表面活性剂至少含有聚氧基35蓖麻油是期望的。

[0190] 油性成分

[0191] 在本发明涉及的组合物中,可以含有油性成分。作为油性成分,优选地,列举脂肪酸、酰基甘油、植物油和它们的组合。作为油性成分,进一步优选可以应用脂肪酸或酰基甘油,更优选可以应用脂肪酸。

[0192] 作为脂肪酸,优选地,列举己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、肉豆蔻油酸、棕榈

酸、棕榈油酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和亚麻酸等。其中,更优选列举油酸、亚油酸和亚麻酸,进一步优选列举油酸。

[0193] 作为酰基甘油,优选地,列举三醋精、三丁精、三己精、三辛精、三癸精、三棕榈精、三棕榈油精、三硬脂精、三油精、三亚油精、三亚麻精、和中链脂肪酸甘油三酯等。其中,更优选列举三醋精。

[0194] 作为植物油,列举橄榄油、杏仁油、椰子油、可可脂、澳洲坚果油、鳄梨油、红花油、大豆油、亚麻籽油、菜籽油、蓖麻油、玉米油和棕榈油等。

[0195] 作为这样的油性成分,优选可以应用油酸、三醋精、或它们的组合,进一步优选期望应用油酸。

[0196] 在本发明的组合物中,作为表面活性剂,优选地,作为疏水性表面活性剂应用丙二醇脂肪酸酯、作为亲水性表面活性剂至少含有聚氧乙炔蓖麻油、作为油性成分应用脂肪酸是期望的,特别优选地,对于表面活性剂,作为疏水性表面活性剂应用丙二醇单辛酸酯、作为亲水性表面活性剂至少含有聚炔氧基35蓖麻油、作为油性成分应用油酸是期望的。

[0197] 本发明涉及的组合物可以进一步含有抗氧化剂。作为抗氧化剂,优选地,列举d1- α -生育酚、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基苯甲醚、棓酸丙酯、没食子酸丙酯、作为药物可容许的醌、虾青素、和D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐等、以及它们的组合。作为抗氧化剂,更优选地,列举d1- α -生育酚。

[0198] 本发明涉及的组合物可以进一步含有增溶剂。作为增溶剂,优选地,列举乙醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚乙二醇400、二甘醇单乙醚、和它们的组合等。作为增溶剂,更优选乙醇或丙二醇,进一步优选丙二醇。

[0199] 在本发明涉及的组合物中,对于化合物1或其盐或它们的溶剂化物的含有量,只要是在液体添加剂和任选应用的油性成分中溶解、可发挥规定有效性的浓度即可,其含有率没有特别限定,化合物1或其盐或它们的溶剂化物相对于组合物整体的含有率的上限值优选地可为10重量%以下、9重量%以下、8重量%以下、7重量%以下、6重量%以下、5重量%以下、4重量%以下、3重量%以下、或2重量%以下,更优选10重量%以下、8重量%以下、7重量%以下。含有率的下限值没有特别限定,优选地,可为超过0%的量、0.1重量%以上、0.2重量%以上、0.3重量%以上、0.4重量%以上、0.5重量%以上、0.6重量%以上、0.7重量%以上、0.8重量%以上、0.9重量%以上、或1重量%以上,更优选地,可为0.1重量%以上、0.2重量%以上、0.3重量%以上、0.4重量%以上、或0.5重量%以上。进一步,含有率可为上述下限值和上限值的任意组合的范围。例如,含有率的范围优选地可为0.1重量%以上且10重量%以下、0.2重量%以上且10重量%以下、0.3重量%以上且10重量%以下、0.4重量%以上且10重量%以下、0.5重量%以上且10重量%以下等。

[0200] 在本发明涉及的组合物中,液体添加剂、优选表面活性剂只要以化合物1或其盐或它们的溶剂化物可溶解的方式含有即可,其含有率没有特别限定,液体添加剂相对于组合物整体的含有率可为优选50重量%以上且97重量%以下、更优选55重量%以上且96重量%以下、进一步优选70重量%以上且90重量%以下。

[0201] 在本发明涉及的组合物中,疏水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率可为优选20重量%以上且70重量%以下、更优选25重量%以上且65重量%以下、进一步优选30重量%以上且55重量%以下。

[0202] 在本发明涉及的组合物中,亲水性表面活性剂相对于组合物整体的含有率可为优选20重量%以上且40重量%以下、更优选25重量%以上且35重量%以下、进一步优选28重量%以上且33重量%以下。

[0203] 在本发明涉及的组合物中,疏水性表面活性剂相对于亲水性表面活性剂的重量比(疏水性表面活性剂/亲水性表面活性剂)优选0.5~3.0、更优选1.0~2.5、进一步优选1.5~2.0。

[0204] 在本发明涉及的组合物中,油性成分相对于组合物整体的含有率优选0重量%以上且50重量%以下、更优选1重量%以上且40重量%以下、进一步优选10重量%以上且20重量%以下。

[0205] 在本发明涉及的组合物中含有抗氧化剂的情形中,抗氧化剂相对于组合物整体的含有率在不对制剂的药物特性带来不良影响的范围内没有特别限定,优选0.01重量%以上、更优选0.01重量%以上且5重量%以下、进一步优选0.1重量%以上且5重量%以下、进一步优选0.1重量%以上且2重量%以下左右。

[0206] 在本发明涉及的组合物中含有增溶剂的情形中,增溶剂相对于组合物整体的含有率在不对制剂的药物特性带来不良影响的范围内没有特别限定,优选1重量%以上且20重量%以下、更优选2重量%以上且15重量%以下左右。

[0207] 在本发明涉及的组合物中,对于液体添加剂相对于由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比(液体添加剂/化合物1或其盐或它们的溶剂化物),只要化合物1或其盐或它们的溶剂化物可溶解即可,没有特别限定,优选5以上、更优选10以上。该重量比的上限值没有特别限定,例如,可为优选2000以下、进一步优选1000以下。该重量比可为下限值和上限值的任意组合的范围,例如,重量比可为优选5~2000、更优选10~2000、进一步优选10~1000。液体添加剂优选表面活性剂。

[0208] 在本发明涉及的组合物中,对于液体添加剂和前述油性成分的总计相对于由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的重量比(液体添加剂和前述油性成分的总计/化合物1或其盐或它们的溶剂化物),只要化合物1或其盐或它们的溶剂化物可溶解即可,没有特别限定,优选10以上。该重量比的上限值没有特别限定,例如,可为优选2000以下、进一步优选1000以下。该重量比可为下限值和上限值的任意组合的范围,例如,重量比可为优选10~2000、更优选10~2000。液体添加剂优选表面活性剂。

[0209] 本发明的组合物的形式可为液体、凝胶状或半固体,优选液体。

[0210] 本发明涉及的组合物具有下列特征,将组合物分散于水等液体中时形成的液滴的平均粒径小、粒度分布的宽度窄。

[0211] 例如,关于混合了本发明的组合物和水的混合溶液,在规定的稀释倍率(例如,组合物相对于混合溶液整体为0.01~1体积%)下,在适于组合物的搅拌或混合等处理的温度、和/或不影响组合物中包含的物质的稳定性的温度、例如室温附近(约25℃)搅拌混合溶液,将本发明的组合物分散于溶液中时形成的液滴的平均粒径是优选小于200nm、更优选10nm以上且小于200nm、进一步优选50nm以上且小于200nm。此外,对于本发明的组合物,作为表示粒度分布的指标的多分散性指数(polydispersity index, PDI)优选小于0.5、更优选0.4以下、进一步优选0.3以下。组合物中化合物的平均粒径和多分散性指数可以应用动态光散射法(DLS:Dynamic Light Scattering)等公知方法求得。

[0212] 此外,例如,关于使用体内的模拟环境(例如,肠溶性制剂的崩解试验中应用的、日本药典洗脱试验第1液,pH1.2、体内模拟温度(例如36~37℃))的溶液的情形中的混合溶液,在规定的稀释倍率下(例如,组合物相对于混合溶液整体为0.01~1体积%)搅拌将本发明的组合物分散于溶液中时形成的液滴的粒度分布同样可产生液滴的平均粒径小、粒度分布的宽度窄的特征。即,在消化道内也可形成平均粒径小、粒度分布的宽度窄的液滴。

[0213] 如此,本发明的组合物在液体中可具有优异的分散性、同时可具有优异的体内吸收性。

[0214] <药物制剂>

[0215] 本发明涉及的药物制剂是包含组合物的药物制剂,该组合物含有本发明的化合物1或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选含有油性成分。

[0216] 本发明涉及的药物制剂可以通过下列制备,除本发明的化合物1或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和任选的油性成分、进一步任选的抗氧化剂、增溶剂等外,还导入药物上可容许的载体。可以使用制剂化中通常应用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、矫味剂,或按需要稳定剂、乳化剂、吸收促进剂、pH调节剂、防腐剂等,可以配合通常用作药物制剂的原料的成分通过常规方法制剂化。

[0217] 本发明涉及的制剂的施用可以是口服施用、或非口服施用的任一种。优选口服施用,但施用方法不限于口服施用。

[0218] 例如,在制备口服制剂中,向本发明的化合物1或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、任选的油性成分等进一步按需要加入粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫味剂等后,通过常规方法制成液剂、胶囊剂等。由于本发明的组合物优选液体,在液体制剂中,可以制成注射剂或胶囊剂。

[0219] 在将本发明的组合物制成胶囊剂的情形中,胶囊可以应用胶囊制剂中通常应用的那种。

[0220] 胶囊的种类没有特别限定,可以应用本技术领域通常使用的那种。例如,作为胶囊,列举硬胶囊(硬胶囊)、软胶囊(软胶囊)等。硬胶囊通常由盖和主体构成,可以在填充制剂的主体上盖上盖而制备。作为硬胶囊的原料,例如,可以优选应用包含明胶、羟丙基甲基纤维素、普鲁兰或它们的混合物等的那种,其大小可通过9号、5号、4号、3号、2号、1号、0号、00号、000号等规格规定。软胶囊例如可以用明胶等基剂包裹制剂而制备。作为软胶囊的原料,例如,可以优选应用包含明胶、淀粉、角叉菜胶、琼脂、甘油、山梨糖醇或它们的混合物等的那种。

[0221] 作为赋形剂,例如列举乳糖、玉米淀粉、白糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、结晶纤维素、二氧化硅等。

[0222] 作为粘合剂,例如,列举聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、黄耆胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇/聚氧乙烯嵌段聚合物、葡甲胺等。

[0223] 作为崩解剂,例如,列举淀粉、琼脂、明胶粉、结晶纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、羧甲基纤维素/钙等。

[0224] 作为润滑剂,例如,列举硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、氢化植物油等。

[0225] 作为着色剂,应用允许添加于药物的那种,作为矫味剂,应用可可粉、薄荷脑、芳香

散、薄荷油、龙脑、桂皮末等。

[0226] 制备糖浆剂、注射用制剂等液剂时,向本发明中应用的化合物1或其盐或它们的溶剂化物加入pH调节剂、溶解剂、等渗剂等、和按需要溶解助剂、稳定剂等,通过常规方法制剂化。

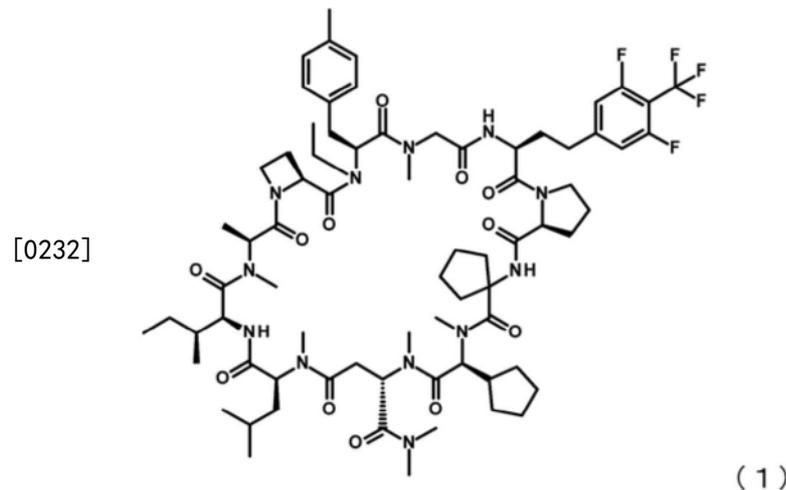
[0227] 例如,作为非口服施用,具体地,列举注射剂型、经鼻施用剂型、经肺施用剂型、经皮施用型等。作为注射剂型的实例,例如,可以通过静脉内注射、肌肉内注射、腹腔内注射、皮下注射等全身或局部施用。作为经鼻施用剂型的实例,例如,可以通过从鼻腔粘膜吸收制剂中的有效成分或通过鼻腔施用制剂等全身或局部施用。作为经肺施用剂型的实例,例如,可以通过经气管向肺施用制剂等全身或局部施用。作为经皮施用型的实例,例如,可以通过向皮肤粘贴制剂等全身或局部施用。

[0228] 此外,可以根据患者的年龄、症状适当选择施用方法。作为本发明中应用的含有化合物1或其盐或它们的溶剂化物的药物制剂的施用量,例如,可在每一次每1kg体重0.001mg至100mg的范围选择。或者,例如,可以在每一患者0.1至1000mg/机体(body)的范围选择施用量,但不一定限制于这些数值。施用量、施用方法根据患者的体重和年龄、症状等变化,但本领域技术人员可适当选择。

[0229] <组合物和药物制剂的制备方法>

[0230] 本发明涉及的组合物的制备方法包括:

[0231] (1) 提供由下述式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂,并任选提供油性成分的步骤(步骤1);



[0233] (2) 混合由该式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和任选的油性成分的步骤(步骤2);和

[0234] (3) 得到溶解了由该式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的组合物的步骤(步骤3)。

[0235] 在本发明的组合物的制备方法中,步骤(1)中供给的化合物1或其盐或它们的溶剂化物优选由式(1)表示的化合物的水合物,更优选期望包含由式(1)表示的化合物的1以上的水分子。由式(1)表示的化合物的水合物中包含的水分子数目可根据温度、湿度等周围环境脱离。

[0236] 进一步,在本发明的组合物的制备方法中,步骤(1)中供给的化合物1或其盐或它

们的溶剂化物优选化合物1或其盐或它们的溶剂化物1的晶体,更优选由式(1)表示的化合物的水合物的晶体。由式(1)表示的化合物的水合物的晶体中的水分子期望包含1以上的水分子,如前述,水分子数目可根据温度、湿度等周围环境脱离。

[0237] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 14.752° 、 14.968° 、 15.895° 、 16.190° 、 16.643° 、 17.813° 、和 19.424° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少一个峰。

[0238] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 17.813° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少一个峰。

[0239] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少一个峰。

[0240] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少两个峰。

[0241] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少三个峰。

[0242] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少四个峰。

[0243] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少五个峰。

[0244] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中可以具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 之中的至少六个峰。

[0245] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体在粉末X射线衍射中优选具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 7.921° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 15.895° 、和 16.643° ($\pm 0.2^\circ$) 的峰。

[0246] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体更优选在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 15.895° 、 16.643° 、和 17.813° ($\pm 0.2^\circ$) 的峰。

[0247] 由式(1)表示的化合物的水合物的晶体进一步优选在粉末X射线衍射中具有粉末X射线衍射图,该衍射图包含作为衍射角 2θ 的 4.964° 、 7.921° 、 8.296° 、 8.855° 、 9.956° 、 10.435° 、 11.729° 、 12.704° 、 13.552° 、 13.901° 、 14.752° 、 14.968° 、 15.895° 、 16.190° 、 16.643° 、 17.813° 、和 19.424° ($\pm 0.2^\circ$) 的峰。

[0248] 本发明的通过粉末X射线衍射的分析例如可以按照日本药典(第十五次修改)中记载的“粉末X射线衍射测定法”等常规方法进行。此外,根据日本药典,说明在相同的晶型中按惯例衍射角 2θ 在 $\pm 0.2^\circ$ 的范围内一致。因此,本发明不仅包括粉末X射线衍射中峰的衍射角完全一致的晶体,还包括峰的衍射角以 $\pm 0.2^\circ$ 左右的误差一致的晶体。

[0249] 化合物1或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和油性成分等各成分的使用比例如上所述。

[0250] 在混合各成分的步骤中,将由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物、液体添加剂、和任选的油性成分的各成分、进一步按需要作为药物的赋形剂等通常应用的成分投入公知的搅拌混合装置等而混合。

[0251] 各成分的混合温度和混合时间只要在不对成分产生不良影响的范围则没有特别限定。例如,混合温度优选 $0\sim 50^\circ\text{C}$ 、更优选 $10\sim 30^\circ\text{C}$,混合时间优选5分钟 \sim 60分钟左右。

[0252] 本发明涉及的药物制剂的制备方法可以包括:提供本发明的组合物的步骤、和将该组合物制剂化提供药物制剂的步骤。

[0253] 本发明涉及的药物制剂的制备方法可以包括:提供本发明的组合物的步骤、和将该组合物填充于胶囊制备胶囊制剂的步骤。

[0254] 本发明涉及的药物制剂的制备方法可以包括将通过前述组合物的制备方法得到的组合物填充于胶囊、提供胶囊制剂的步骤。即,可以包括将通过前述组合物的制备方法中步骤(1) \sim (3)得到的组合物填充于胶囊、提供胶囊制剂的步骤。

[0255] 在本发明中,术语“和/或”的含义包括适当组合“和”与“或”的任何组合。具体地,例如,“A、B、和/或C”包括以下的7种变化:(i)A、(ii)B、(iii)C、(iv)A和B、(v)A和C、(vi)B和C、(vii)A、B、和C。

[0256] 在本说明书中,术语“约”在与数值组合使用的情形中意味着该数值的+10%和-10%的值的范围。

[0257] 在本说明书中,表示范围的“ \sim ”包括其两端的值,例如,“ $A\sim B$ ”意味着A以上且B以下的范围。

[0258] 本说明书中分子量的单位是“g/mol”。本说明书中有时省略分子量的单位。

[0259] 本说明书和权利要求范围两者中冠词“1(a)”、“1个(an)”、和“该(the)”的使用解释为包括单数形式和复数形式两者,除非本说明书中特别示出或被上下文明确否定。

[0260] 本说明书中引用的全部现有技术文献作为参考并入本说明书。

实施例

[0261] 将本发明的内容用以下的实施例及参考例进一步说明,但本发明不限于该内容。所有原料和试剂都从商业供应商获得、或应用公知方法合成。LC/MS的分析条件在表1中记载。

[0262] [表1]

[0263]

分析条件	装置	柱 (I. D. x 长度) (mm)	流动相	梯度 (A/B)	流速 (mL/分钟)	柱温 (°C)	波长	备考
SMDA05	Nexera/2020	Ascentis Express RP-amide (2.1x50)	A) 0.1% FA, 水 B) 0.1% FA, 乙腈	95/5 (起始) => 0/100 (1.5分钟) => 0/100 (0.5分钟)	1.0	35	210-400nm PDA 总	
SMDFA05	Nexera/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, 水 B) 0.1% FA, 乙腈	95/5 (起始) => 0/100 (1.5分钟) => 0/100 (0.5分钟)	1.0	35	210-400nm PDA 总	
S00AA50	Acquity UPLC/S00 或 Acquity UPLC/S002	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM AcOH, 水 B) 甲醇	50/50 (起始) => 0/100 (0.7分钟) => 0/100 (0.7分钟)	1.0	35	210-400nm PDA 总	
SSC-A-AF-01	Nexera UC/2020	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 10mM NH ₄ HCO ₂ , 水 B) 甲醇	70/30 (起始) => 0/100 (8.75分钟) => 0/100 (1.25分钟)	0.5	50	210-400nm PDA 总	循环式 注入
S00FA05	Acquity UPLC/S00 或 Acquity UPLC/S002	Ascentis Express C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, 水 B) 0.1% FA, 乙腈	95/5 (起始) => 0/100 (1.0分钟) => 0/100 (0.4分钟)	1.0	35	210-400nm PDA 总	
SMD方法_05	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-00S (3.0x50)	A) 0.05% TFA, 水 B) 0.05% TFA, 乙腈	95/5 (起始) => 5/95 (2.0分钟) => 5/95 (0.7分钟)	1.2	40	190-400nm PDA 总	
SMD方法_14	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-00S (3.0x50)	A) 0.05% TFA, 水 B) 0.05% TFA, 乙腈	70/30 (起始) => 20/80 (3.8分钟) => 0/100 (0.3分钟) => 0/100 (0.5分钟)	1.2	40	190-400nm PDA 总	
SMD方法_15	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack XR-00S (3.0x50)	A) 0.05% TFA, 水 B) 0.05% TFA, 乙腈	95/5 (起始) => 0/100 (1.1分钟) => 0/100 (0.6分钟)	1.2	40	190-400nm PDA 总	
SMD方法_16	Shimadzu LCMS-2020	Accucore C18 (2.1x50)	A) 0.1% FA, 水 B) 0.1% FA, 乙腈	90/10 (起始) => 0/100 (1.1分钟) => 0/100 (0.5分钟)	1.0	40	190-400nm PDA 总	
SMD方法_20	Shimadzu LCMS-2020	Ascentis Express C18 (3.0x50)	A) 0.05% TFA, 水 B) 0.05% TFA, 乙腈	95/5 (起始) => 5/95 (1.1分钟) => 5/95 (0.5分钟)	1.0	40	190-400nm PDA 总	

[0264] 除本说明书中另外表示的情形以外,本说明书中的英语标记和缩写的含义如下所述。

- [0265] Triacetin:三醋精
- [0266] Oleic acid:油酸
- [0267] Propylene glycol (PG) monocaprylate:丙二醇单辛酸酯
- [0268] Glycerol monooleate:单油酸甘油酯
- [0269] Sorbitan trioleate:山梨糖醇酐三油酸酯
- [0270] Polyoxyl 35castor oil:聚氧氧基35蓖麻油
- [0271] Polyoxyethylene (15) hydroxystearate:聚氧乙烯羟基硬脂酸酯
- [0272] PEG-8Caprylic/Capric Glycerides:辛酰己酰聚氧-8甘油酯
- [0273] Polysorbate 80:聚山梨醇酯80
- [0274] Propylene glycol (PG):丙二醇
- [0275] EtOH:乙醇
- [0276] PEG400:聚乙二醇400
- [0277] D- α -Tocopherol polyethylene glycol 1000succinate:D- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸盐
- [0278] dl- α -tocopherol:dl- α -生育酚
- [0279] Boc:叔丁氧基羰基
- [0280] t-Bu:叔丁基
- [0281] CSA:(+)-10-樟脑磺酸
- [0282] DBU:1,8-氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯
- [0283] DCM:二氯甲烷
- [0284] DCE:1,2-二氯乙烷
- [0285] DMA:二甲基乙酰胺
- [0286] DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0287] DIC:N,N'-二异丙基碳二亚胺
- [0288] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺
- [0289] DMAP:N,N-二甲基-4-氨基吡啶
- [0290] DMSO:二甲基亚砷
- [0291] EDTA:乙二胺四乙酸
- [0292] Fmoc:9-芴基甲基氧基羰基
- [0293] Fmoc-OSu:碳酸N-琥珀酰亚胺基9-芴基甲基
- [0294] HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0295] HOBt:1-羟基苯并三唑
- [0296] HOOBt:3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪
- [0297] MTBE:甲基叔丁基醚NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮
- [0298] oxyma:氧基(羟基亚氨基)乙酸乙酯
- [0299] TES:三乙基硅烷
- [0300] TFA:三氟乙酸
- [0301] TFE:2,2,2-三氟乙醇
- [0302] THF:四氢呋喃

[0303] TfOH:三氟甲磺酸

[0304] TsOH:对甲苯磺酸

[0305] WSCI·HCl:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0306] 本发明的实施中应用的液体添加剂、表面活性剂、油性成分、增溶剂、抗氧化剂、或溶剂等试剂类除了特别记载的以外,不纯化商业供应商品而应用。

[0307] 添加剂的混合、由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物与添加剂或制剂的混合应用通常的实验仪器,以使混合物变得均匀的方式振荡或搅拌等本领域技术人员公知的方法进行。

[0308] 对于由式(1)表示的化合物或其盐或它们的溶剂化物的溶解度的测定,向该化合物加入添加剂、或制剂后进行振荡或搅拌等操作,目视确认溶解,根据加入的液体量算出。也可用高效液相色谱等装置测定。

[0309] 试验方法1:通过动态散射(DLS)的粒度分布测定

[0310] 应用ZETASIZER Nano-ZS(Malvern)通过动态散射(DLS)求出粒度分布。将样品放入一次性池(少量比色皿),置于ZETASIZER Nano-ZS(Malvern),通过动态散射(DLS)求出粒度分布。作为表示粒度分布的指标,应用平均粒径(Z-平均尺寸)和多分散性指数(polydispersity index,PDI)。Z-平均是应用累积量法的散射强度基准的平均粒径。此外,PDI是表示粒度分布的宽度的指标,由0至1的范围表示。PDI=0表示没有粒径的分布的悬浮液,显示0.1以下的PDI的分散体是单分散,显示PDI为0.1至0.5之间的值的分散体认为其具有窄分布。另一方面,PDI超过0.5的分散体认为是多分散。

[0311] 试验方法2:分散性评价

[0312] 为了估计制剂向空腹时人工肠液(FaSSIF)的分散性能力,应用 μ DISS Profiler(Pion Inc.)分析分散概况。将各制剂100 μ L加入在保温至37°的10mL的FaSSIF表面,以200rpm的速度搅拌。在5、10、15、20、25、30和60分钟时间点通过导向塑料管从容器的中央取得50 μ L溶液,通过UPLC确定对象化合物的浓度。通过下式,求出分散度(%)。

[0313] 分散度(%) = (取得的溶液中的化合物的浓度/制剂总量均匀分散时的化合物的浓度) × 100

[0314] 试验方法3:药代动力学参数的算出

[0315] 采集的血液通过离心分离分离血浆,通过乙腈除蛋白处理后,应用LC-MS/MS装置测定血浆中浓度。根据得到的血浆中浓度推移,应用药代动力学分析软件Phoenix WinNonlin 8.2(Certara L.P.)通过非区室分析算出血浆中药物浓度对时间曲线下面积(AUC)和最高血浆中浓度(Cmax)。

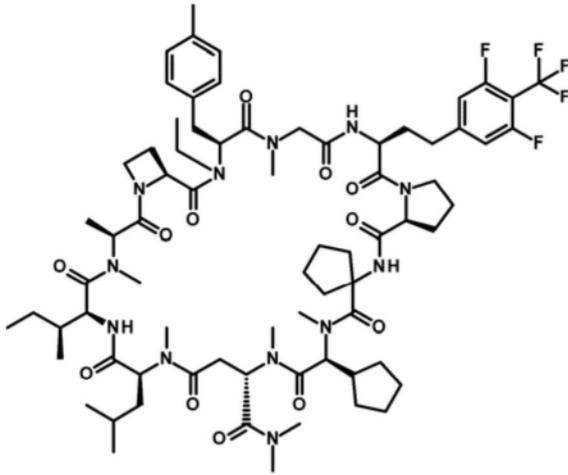
[0316] 配制例1:

[0317] 化合物1的制备

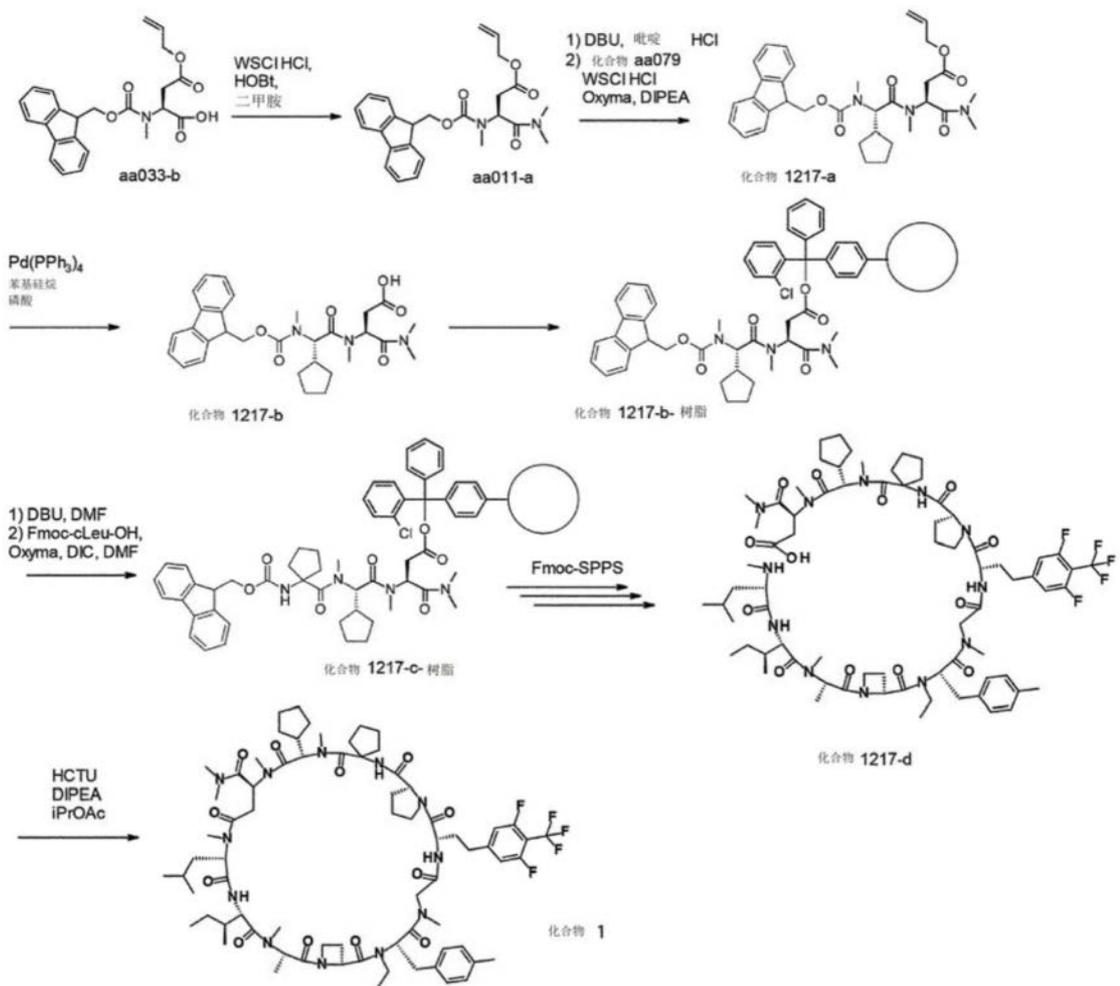
[0318] 按下述的方案1合成具有下述结构的化合物1(“(5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四烷-21,1'-环戊烷]-15-羧酰胺”)。

[0319] 化合物1

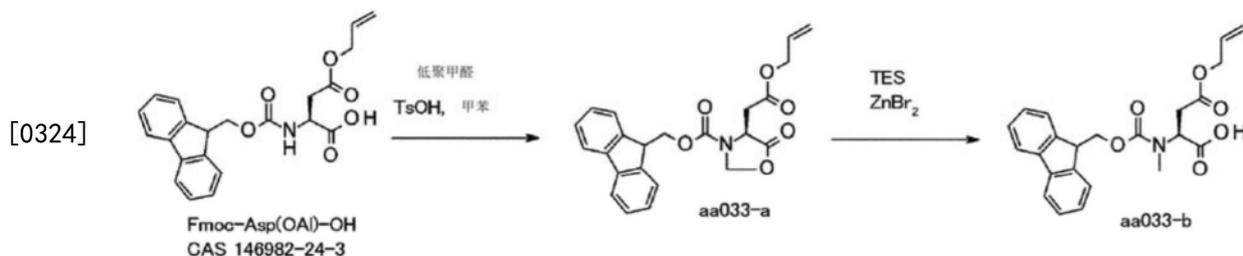
[0320]



[0321] 方案1



[0323] 化合物aa033-b((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)的合成



[0325] 将Fmoc-Asp(OA1)-OH((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸、CAS编号146982-24-3)(200g, 506mmol)、对甲苯磺酸(5.7g, 0.05当量)、低聚甲醛(45.6g, 3当量)与甲苯混合,在110℃搅拌16小时。将反应液减压下蒸馏除去溶剂,将残渣溶解于乙酸乙酯,用碳酸氢钠水溶液洗涤2次。用无水硫酸钠干燥有机层后,减压下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚、0/100~30/70)纯化残渣,得到化合物aa033-a(9H-芴-9-基甲基(4S)-5-氧代-4-(2-氧代-2-丙-2-烯氧基乙基)-1,3-噁唑烷-3-甲酸酯)(175g, 85%)。将同样合成的另一批次混合,用于下一反应。

[0326] LCMS(ESI)m/z=408(M+H)⁺

[0327] 保留时间:1.407分钟(分析条件SMD方法_20)

[0328] 将化合物aa033-a(100g, 245mmol)、溴化锌(ZnBr₂)(110g, 496mmol)、三乙基硅烷(TES)(56g, 481.6mmol)的二氯甲烷(DCM)(1L)混合溶液在氮气氛下在室温搅拌48小时。将相同规模的4批次反应液混合,减压下蒸馏除去溶剂。将残渣溶解于MTBE,用0.5M磷酸缓冲液(pH=约7.5)萃取10次。混合水层,用5M盐酸水将pH调整至2,用乙酸异丙酯(IPAC)萃取2次。混合有机层、用无水硫酸钠干燥后,减压下蒸馏除去溶剂。为了除去IPAC,将向得到的残渣添加MTBE、减压下蒸馏除去溶剂重复6次,得到化合物aa033-b((2S)-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]-4-氧代-4-丙-2-烯氧基丁酸)。(270g, 54%)

[0329] LCMS(ESI)m/z=410(M+H)⁺

[0330] 保留时间:1.956分钟(分析条件SMD方法_05)

[0331] 化合物aa011-a的合成

[0332] 在氮气氛下,在冰冷下向WSCI·HCl(27.4g, 143mmol)的DMF(217mL)溶液加入HOBT(17.72g, 131mmol),进一步将化合物aa033b(48.8g, 119mmol)作为与DCM(90mL)和DMF(90mL)的混合溶液加入,在0℃搅拌30分钟。在其中滴加二甲胺的THF溶液(2mol/l, 65.6mL, 131mmol),在0℃搅拌30分钟。用乙酸乙酯(488mL)稀释反应液,将有机相用盐酸(1mol/L, 390mL)洗涤2次,随后用水洗涤,进一步用饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合溶液(1:1, 488mL)洗涤2次,进一步用饱和盐水和水的混合溶液(1:1、488mL)洗涤1次后,将得到的有机相用无水硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂,得到化合物aa011-a。(51.16g, 收率98%)。

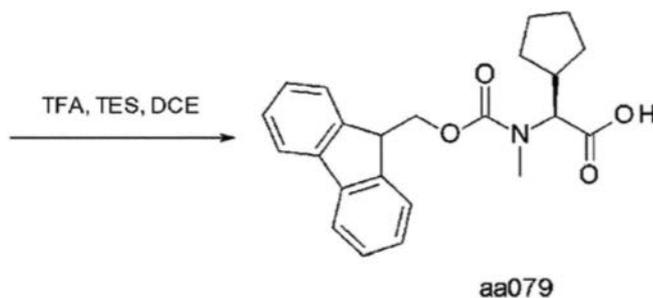
[0333] LCMS(ESI)m/z=437.0(M+H)⁺

[0334] 保留时间:1.262分钟(分析条件SMDFA05)

[0335] 化合物aa079、(2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸(Fmoc-MeGly(cPent)-OH)的合成



[0336]



[0337] 向化合物aa079-a ((2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基]乙酸、Fmoc-Gly(cPent)-OH (CAS编号:220497-61-0) (30.0g, 82mmol)、低聚甲醛(7.39g, 246mmol)和CSA(0.954g, 4.10mmol)的甲苯(160mL)混合液加入三氟乙酸(TFA) (9.0mL)后,在60℃搅拌4小时。将反应液冷却至室温后,通过过滤除去固体。减压下浓缩滤液,用乙酸乙酯(220mL)稀释后,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水按顺序洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩,作为粗产物得到化合物aa079-b。不进行进一步纯化进行下一反应。

[0338] LCMS (ESI) $m/z = 378 (M+H)^+$

[0339] 保留时间:1.01分钟(分析条件SQDFA05)

[0340] 应用上述得到的化合物aa079-b的总量,向三乙基硅烷(TES) (65.5mL, 410mmol)与aa079-b的二氯乙烷(DCE) (90mL)的混合液加入三氟乙酸(TFA) (76mL, 984mmol),在60℃搅拌16小时。将反应液冷却至室温后减压浓缩,将得到的固体用正己烷/乙酸乙酯(95/5)洗涤,通过减压干燥得到化合物2279 ((2S)-2-环戊基-2-[9H-芴-9-基甲氧基羰基(甲基)氨基]乙酸、Fmoc-MeGly(cPent)-OH) (29.1g, 2步骤93%)。

[0341] LCMS (ESI) $m/z = 380 (M+H)^+$

[0342] 保留时间:0.92分钟(分析条件SQDFA05)

[0343] 化合物1217-a的合成

[0344] 在室温向化合物aa079 (42.2g, 111mmol)和Oxyrna (19.99g, 141mmol)的DMF (391mL)溶液加入WSCl·HCl (31.5g, 164mmol),搅拌30分钟,得到溶液A。

[0345] 在氮气氛下,在室温向化合物aa011-a (51.16g, 117mmol)的DMF (391mL)溶液滴加DBU (17.49mL, 117mmol),搅拌5分钟。在其中加入吡啶盐酸盐 (14.9g, 129mmol),搅拌10分钟。向得到的反应液加入溶液A和DIPEA (22.46mL, 129mmol),在氮气氛下,在室温搅拌7小时。将反应液用乙酸乙酯(422mL)稀释,用盐酸(1mol/L, 422mL)洗涤2次,将得到的水相用乙酸乙酯(422mL)萃取2次。混合全部有机相,用水(422mL)、饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合溶液(1:1, 422mL)、饱和盐水和水的混合溶液(1:1, 422mL)按顺序洗涤后,将得到的有机相用硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂。向得到的残渣加入DCM(512mL),搅拌0.5小时。在其中

加入硫酸镁 (30g), 搅拌30分钟后, 过滤除去固形物。将得到的溶液用硅胶柱色谱 (己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物1217-a。(55.55g、收率87%)

[0346] LCMS (ESI) $m/z = 598.2 (M+Na)^+$

[0347] 保留时间: 1.320分钟 (分析条件SMDAM05)

[0348] 化合物1217-b的合成

[0349] 在氮气氛围下, 在室温向化合物1217-a (55.55g, 96mmol) 的DCM (193mL) 溶液加入四(三苯基膦) 钯 (0) (1.115g, 0.965mmol), 进一步滴加苯基硅烷 (8.31mL, 67.5mmol), 搅拌30分钟。将反应液用MTBE (556mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合溶液 (1:1, 556mL) 萃取。将得到的有机相用水 (278mL) 萃取。将水相混合, 加入DCM (556mL)。在其中滴加磷酸 (56.7g, 579mmol) 将pH调整至2~3, 分离有机相后, 用DCM (556mL) 萃取水相。将得到的有机相混合, 用饱和盐水和水的混合溶液 (1:1, 556mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 减压下蒸馏除去溶剂, 得到化合物1217-b。(48.87g, 收率95%)

[0350] LCMS (ESI) $m/z = 536 (M+H)^+$

[0351] 保留时间: 1.138分钟 (分析条件SMDAM05)

[0352] 化合物1217-b-树脂的合成

[0353] 在带过滤器的反应容器中设置2-氯三苯甲基氯树脂 (购自SUNRESIN公司, 1.36mmol/g, 114g, 155mmol), 加入DCM (1140mL), 在25°C搅拌45分钟后, 从滤器排出溶剂。向反应容器加入化合物1217-b (48.87g, 91mmol) 和甲醇 (29.6mL, 730mmol) 与DIPEA (76mL, 438mmol) 的DCM (798mL) 溶液, 在25°C搅拌60分钟, 从滤器排出溶液。随后, 向反应容器加入甲醇 (111mL, 2737mmol) 和DIPEA (76mL, 438mmol) 的DCM (684mL) 溶液, 在25°C搅拌90分钟, 从滤器排出溶液。向反应容器加入DCM (570mL) 搅拌5分钟, 从滤器排出溶液。将该树脂的洗涤操作进一步重复4次, 将得到的树脂减压下干燥, 得到化合物1217-b-树脂 (140.5g)。通过本实施例中记载的树脂的定量法, 算出负载量为0.482mmol/g。

[0354] 化合物1217-c-树脂的合成

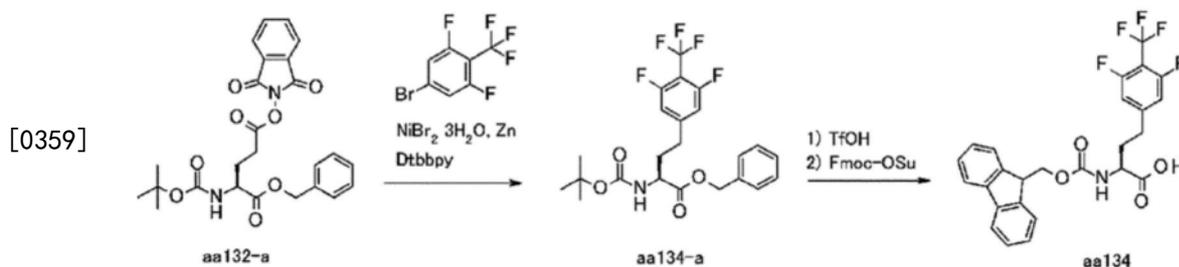
[0355] 将上述得到的树脂 (0.482mmol/g, 60g, 28.92mmol) 置于塑料制固相反应容器。在室温向该固相反应容器加入DCM (600mL), 振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。向该固相反应容器加入DMF (420mL), 振荡5分钟后, 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复1次。向该固相反应容器添加二氮杂双环十一烯 (DBU) 的DMF溶液 (2v/v%, 420mL), 进行Fmoc基的脱保护。振荡10分钟后从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DMF (420mL), 振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入三乙胺盐酸盐 (7.96g, 57.8mmol) 的DCM (420mL) 溶液, 振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DCM (420mL), 振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DMF (420mL), 振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。

[0356] 混合Fmoc-cLeu-OH (40.7g, 116mmol) (CAS编号: 117322-30-2) 和Oxyrna (10.3g, 72.3mmol) 的DMF (180mL) 溶液、与N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10%、216mL), 2分钟后, 加入通过上述得到的固相反应容器。将该固相反应容器在50°C振荡24小时后, 从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DMF (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。向该固相反应容器加入DCM (420mL), 在室温振荡5分钟后, 从筛板排出溶液。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复5次。将得到的

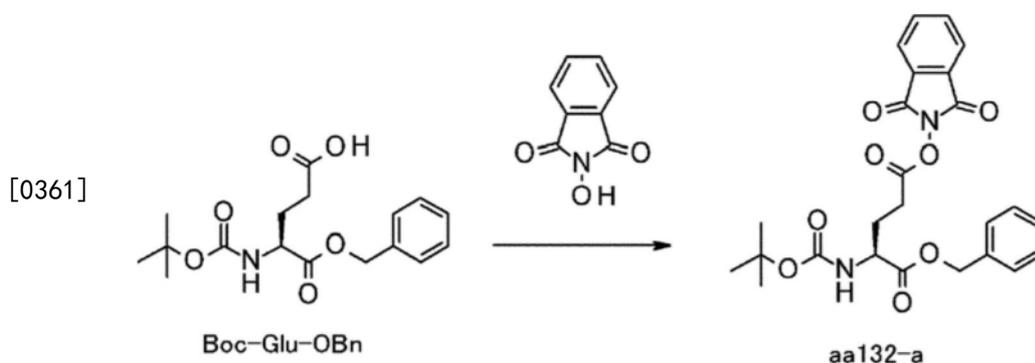
树脂减压下干燥,得到化合物1217-c-树脂(62.5g)。

[0357] 化合物aa134的合成

[0358] 化合物aa134、(2S)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸、Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH的合成



[0360] 化合物aa132-a、(1-0-苄基5-0-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)(2S)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]戊二酸酯)的合成



[0362] 在氮气氛下,在0℃,向(4S)-4-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]-5-氧代-5-苯基甲氧基戊酸(Boc-Glu-OBn,CAS编号30924-93-7)(200g,592.82mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺(106g,649.78mmol,1.10当量)、DMAP(3.6g,29.47mmol,0.05当量)的THF(2L)溶液滴加DIC(138mL,1.54当量)。将反应液在25℃搅拌16小时,通过过滤除去固形物,将滤液减压下蒸馏除去溶剂。用甲苯稀释残渣,通过过滤除去生成的固体,将滤液减压下蒸馏除去溶剂。通过重结晶(丙酮/庚烷)纯化残渣,得到化合物aa132-a(1-0-苄基5-0-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)(2S)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]戊二酸酯)。(230g,80%)

[0363] LCMS(ESI)m/z=505.2(M+Na)⁺

[0364] 保留时间:0.992分钟(分析条件SMD方法_16)

[0365] 将溴化镍三水合物(NiBr₂·3H₂O)(13.5g,49.7mmol,0.3当量)和4,4'-二-叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbbpy,CAS编号72914-19-3)(13.3g,49.7mmol,0.3当量)加入DMA(400mL)中,在氮气氛下,在50℃搅拌3小时,配制Ni溶液。

[0366] 将化合物aa132-a(1-0-苄基5-0-(1,3-二氧代异吲哚-2-基)(2S)-2-[(2-甲基丙烷-2-基)氧基羰基氨基]戊二酸酯)(80g,166mmol)、锌粉末(54.2g,829mmol,5当量)和4-溴-1,3-二氟-2-(三氟甲基)苯(CAS编号156243-64-0,86.6g,332mmol,2当量)的DMA(400mL)混合液在氮气氛下、在室温搅拌1小时,添加预先调整的Ni溶液,在室温搅拌16小时。向反应液加入EDTA·2Na水溶液(800mL,10%),过滤除去固体。用乙酸乙酯萃取滤液,用饱和盐水洗涤合并的有机层后,用无水硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂。用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚)纯化得到的残渣,得到化合物aa134-a。(57.2g,69%)。

[0367] LCMS (ESI) $m/z = 496 (M+Na)^+$

[0368] 保留时间:1.544分钟(分析条件SMD方法_15)

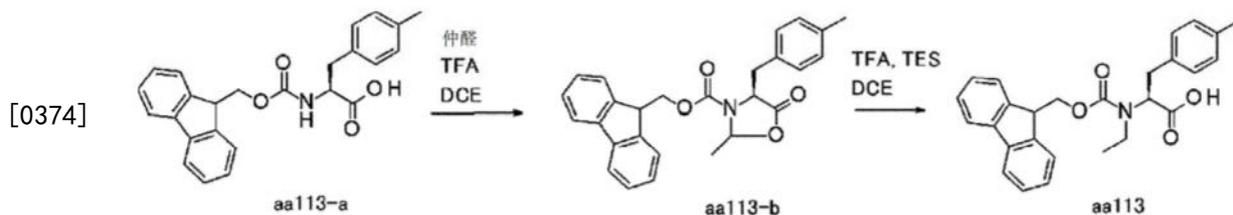
[0369] 将化合物aa134-a (57.2g, 121mmol) 的甲苯混合液 (690mL) 冷却至0℃, 滴加三氟甲磺酸 (TfOH) (54.4g, 362mmol, 3当量)。在室温搅拌1小时后, 加入水 (58mL)。用水萃取该混合液, 用乙酸乙酯萃取合并的水层。用水洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂, 得到60g的残渣。向残渣加入乙腈/水 (400/400mL), 用氢氧化钠水溶液 (48%) 将pH调整至7。向该溶液加入Fmoc-OSu (36.6g, 108.6mmol, 0.9当量), 用氢氧化钠水溶液 (48%) 将pH调整至8.0后, 在室温搅拌16小时。边用乙腈/水 (1/1) 洗涤边将反应液过滤除去固体成分, 将滤液用乙腈稀释, 通过用6mol/L盐酸水调整至酸性析出固体, 通过过滤收集该固体, 得到化合物aa134((2S)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸、Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH)。(52g, 83%)

[0370] LCMS (ESI) $m/z = 528.45 (M+Na)^+$

[0371] 保留时间:3.538分钟(分析条件SMD方法_14)

[0372] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.69 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.78-7.54 (m, 3H), 7.48-7.20 (m, 6H), 4.33 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.24 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H)

[0373] 化合物aa113、(2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯基)丙酸(Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH)的合成



[0375] 在氮气氛围下, 将化合物aa113-a ((2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-3-(4-甲基苯基)丙酸、Fmoc-Phe(4-Me)-OH) (5.62g, 14.0mmol, CAS编号199006-54-7) 悬浮于二氯乙烷 (DCE) (17.5mL), 加入仲醛 (5.61mL, 42.0mmol)、三氟乙酸 (TFA) (9.65mL, 126mmol), 在60度搅拌6小时。将包含得到的化合物aa113-b的反应液原样用于下一步骤。

[0376] LCMS (ESI) $m/z = 428 (M+H)^+$

[0377] 保留时间:1.03分钟(分析条件SQDFA05)

[0378] 向得到的化合物aa113-b的反应液加入二氯乙烷 (DCE) (17.5mL)、三氟乙酸 (TFA) (19.3mL, 252mmol)、三乙基硅烷 (TES) (20.1mL, 126mmol), 在60度搅拌17小时。冷却至室温, 减压浓缩后, 将得到的残渣溶解于乙酸乙酯 (40mL)。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液 (40mL)、饱和盐水 (40mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏除去溶剂。将得到的残渣溶解于乙腈 (30mL), 用己烷 (15mL) 洗涤2次, 减压下蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用反相色谱 (0.1%-加入甲酸的乙腈/0.1%-加入甲酸的蒸馏水) 纯化, 得到化合物aa113((2S)-2-[乙基(9H-芴-9-基甲氧基羰基)氨基]-3-(4-甲基苯基)丙酸、Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH)。(4.4g, 2步骤73%)

[0379] LCMS (ESI) $m/z = 430 (M+H)^+$

[0380] 保留时间:0.95分钟(分析条件SQDFA05)

[0381] 以下的Fmoc-Pro-OH(CAS编号:71989-31-6)、Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH(化合物aa134)、Fmoc-MeGly-OH(CAS编号:77128-70-2)、Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH(化合物aa113)、Fmoc-Aze(2)-OH(CAS编号:136552-06-2)、Fmoc-MeAla-OH(CAS编号:84000-07-7)和Fmoc-Ile-OH(CAS编号:71989-23-6)的延伸应用Intavis公司制肽合成仪(Multipep RSi)通过Fmoc固相合成法合成。关于操作的详细顺序,按照合成仪所附手册。

[0382] 将通过上述得到的化合物1217-c-树脂(对于1个固相反应容器为200mg)加入30个固相反应容器中,置于肽合成仪。通过向所有该30个固相反应容器加入二氯甲烷(DCM)静置1小时,进行树脂的膨胀。其后,从筛板排出溶剂。

[0383] Fmoc-Pro-OH的延伸

[0384] 向所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯(DBU)的DMF溶液(2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL),加温至30℃,10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后,将Fmoc-Pro-OH(CAS编号71989-31-6)(0.6mol/L)和HOAt(0.375mol/L)的NMP溶液(对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)的DMF溶液(10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL)在合成仪的混合小瓶中混合后,向所有30个固相反应容器添加,在40℃静置4小时。其后,从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0385] Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH(化合物aa134)的延伸

[0386] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯(DBU)的DMF溶液(2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL),在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后,将Fmoc-Hph(4-CF₃-35-F₂)-OH(化合物aa134)(0.45mol/L)和HOAt(0.375mol/L)的NMP溶液(对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)的DMF溶液(10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL)在合成仪的混合小瓶中混合后,向所有30个固相反应容器添加,在40℃静置2.5小时。其后,从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0387] Fmoc-MeGly-OH的延伸

[0388] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯(DBU)的DMF溶液(2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL),在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后,将Fmoc-MeGly-OH(0.6mol/L)和HOAt(0.375mol/L)的NMP溶液(对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)的DMF溶液(10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL)在合成仪的混合小瓶中混合后,向所有30个固相反应容器添加,在40℃静置2.5小时。其后,从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF(对于1个固相反应容器为1.4mL),从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0389] Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH(化合物aa113)的延伸

[0390] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯 (DBU) 的DMF溶液 (2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL), 在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后, 将如前述制备的Fmoc-EtPhe(4-Me)-OH (0.6mol/L) 和HOAt (0.375mol/L) 的NMP溶液 (对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL) 在合成仪的混合小瓶中混合后, 向所有30个固相反应容器添加, 在40℃静置2.5小时。其后, 从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0391] Fmoc-Aze(2)-OH的延伸

[0392] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯 (DBU) 的DMF溶液 (2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL), 在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后, 将Fmoc-Aze(2)-OH (0.6mol/L) 和HOObt (0.375mol/L) 的NMP和DMSO的混合溶液 (7:3) (对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL) 在合成仪的混合小瓶中混合后, 向所有30个固相反应容器添加, 在60℃静置5小时。其后, 向所有30个固相反应容器添加N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL), 在60℃静置5小时。其后, 从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0393] Fmoc-MeAla-OH的延伸

[0394] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯 (DBU) 的DMF溶液 (2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL), 在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后, 将Fmoc-MeAla-OH (0.6mol/L) 和HOAt (0.375mol/L) 的NMP溶液 (对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL) 在合成仪的混合小瓶中混合后, 向所有30个固相反应容器添加, 在40℃静置2.5小时。其后, 从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复2次。

[0395] Fmoc-Ile-OH的延伸

[0396] 向包含上述得到的树脂的所有30个固相反应容器添加二氮杂双环十一烯 (DBU) 的DMF溶液 (2v/v%、对于1个固相反应容器为1.4mL), 在35℃加温10分钟后从筛板排出溶液。向所有该30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。随后, 将Fmoc-Ile-OH (0.6mol/L) 和HOAt (0.375mol/L) 的NMP溶液 (对于1个固相反应容器为0.6mL)、与N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的DMF溶液 (10v/v%、对于1个固相反应容器为0.72mL) 在合成仪的混合小瓶中混合后, 向所有30个固相反应容器添加, 在40℃静置10小时。其后, 从筛板排出溶液。向所有30个固相反应容器加入DMF (对于1个固相反应容器为1.4mL), 从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤

步骤进一步重复2次。随后,向所有30个固相反应容器加入DCM(对于1个固相反应容器为1.6mL),从筛板排出溶剂。将该树脂的洗涤步骤进一步重复5次。从全部30个固相反应容器回收树脂,混合,继续进行操作。

[0397] Fmoc-MeLeu-OH(CAS编号:103478-62-2)的延伸

[0398] 将上述得到的树脂加入200mL的塑料制固相反应容器中,在其中加入DCM(60mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。向该固相反应容器加入甲苯(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过甲苯的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。向该固相反应容器添加二氮杂双环十一烯(DBU)的甲苯溶液(2v/v%、45mL),在30℃振荡5分钟后从筛板排出溶液。

[0399] 向该固相反应容器加入甲苯(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过甲苯的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。向该固相反应容器加入DCM(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。向该固相反应容器加入Fmoc-MeLeu-OH(4.25g、11.57mmol)、[乙基氰基(羟基亚氨基)乙酸-02]三-1-吡咯烷基磷鎓六氟磷酸(PyOxym)(6.10g、11.57mmol)、DIPEA(3.03mL、17.35mmol)的DCM(45mL)溶液,在30℃振荡3小时。其后,从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DMF(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。向该固相反应容器加入DCM(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复3次。其后,得到的树脂在减压下干燥。

[0400] 向上述固相反应容器加入DCM(60mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。向该固相反应容器加入DMF(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复1次。向该固相反应容器添加二氮杂双环十一烯(DBU)的DMF溶液(2v/v%、45mL),在30℃振荡15分钟后从筛板排出溶液。向该固相反应容器加入DMF(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DMF的树脂的洗涤步骤进一步重复4次。向该固相反应容器加入DCM(50mL),在30℃振荡5分钟后,从筛板排出溶剂。将该通过DCM的树脂的洗涤步骤进一步重复4次,得到负载了化合物1217-d的树脂。

[0401] 化合物1217-d的合成(肽从树脂的切割)

[0402] 向包含通过上述得到的树脂的固相反应容器加入2,2,2-三氟乙醇(TFE)(60mL)和DCM(60mL)和DIPEA(0.909mL)的混合溶液,在室温振荡2小时。其后,从筛板回收溶液。向该固相反应容器加入2,2,2-三氟乙醇(TFE)(30mL)和DCM(30mL)的混合溶液,在室温振荡5分钟后,从筛板回收溶液。进一步向该固相反应容器加入2,2,2-三氟乙醇(TFE)(30mL)和DCM(30mL)的混合溶液,在室温振荡5分钟后,从筛板回收溶液。混合回收的全部溶液,减压下蒸馏除去溶剂,作为粗产物得到化合物1217-d。(3.85g)

[0403] LCMS(ESI)m/z=1453.9(M-H)-

[0404] 保留时间:0.67分钟(分析条件SQDAA50)

[0405] 化合物1的合成(肽的环化和纯化)

[0406] 将通过上述得到的化合物1217-d(3.85g)溶解于乙酸异丙酯(529mL)和DIPEA(0.915mL、5.24mmol)的混合液,加入HCTU(0-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸、CAS编号330645-87-9)(1.805g、4.36mmol),在室温搅拌21小时。其后,减压下蒸馏除去溶剂直至溶液量约为一半。向得到的溶液加入饱和氯化铵水溶液(40mL)和水(40mL)

的混合溶液,用乙酸异丙酯(350mL)萃取。将得到的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)和水(40mL)的混合溶液、饱和盐水(40mL)和水(40mL)的混合溶液按顺序洗涤后,用硫酸钠干燥,减压下蒸馏除去溶剂,得到3.36g的残渣。将得到的残渣用反相硅胶柱色谱(Daisogel SP-120-40/60-ODS-RPS、作为洗脱液使用乙腈(包含0.1%的甲酸)/水(包含0.1%的甲酸))纯化,通过冷冻干燥包含目的物的洗脱液,得到无定形状态的化合物1(1.36g、收率34%)。得到的化合物1的质谱的值和液相色谱的保留时间如下述。

[0407] LCMS(ESI) $m/z = 1437.7 (M+H)^+$

[0408] 保留时间:7.496分钟(分析条件SSC-A-AF-01)

[0409] 配制例2:

[0410] 配制例3中使用的晶种的配制

[0411] 将配制例1中得到的无定形状态的化合物1(122.3mg)溶解于DMSO(0.612mL),将该溶解液(0.015mL)在-20℃冷冻干燥2日。向得到的冷冻干燥物加入水-乙腈混合液(3:1, 0.015mL),通过在室温振荡搅拌7日得到化合物1的水合物晶体(C型)。

[0412] 配制例3:

[0413] 化合物1的结晶:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四烷-21,1'-环戊烷]-15-羧酰胺)的水合物晶体C型的合成

[0414] 将包含用氮取代的化合物1的溶液放入反应釜中,将反应釜的外温设定为40℃,加入应用滤器(CCF-G100-D1N)过滤的纯化水(10.9kg)。向丙酮(59.2g)/水(61.2g)的混合液加入通过与配制例2同样的操作得到的化合物1的粉碎晶体(10.2g),将得到的悬浮液加入反应釜中。边将放入悬浮液的容器用丙酮(59.2g)/水(61.2g)的混合液洗涤边加入反应釜中后,搅拌2小时1分钟。加入应用滤器(CCF-G100-D1N)过滤的纯化水(2.7kg),搅拌7小时10分钟。进一步,向丙酮(59.2g)/水(61.2g)的混合液加入通过与配制例2同样的操作得到的化合物1的粉碎晶体(10.2g),将得到的悬浮液加入反应釜中。边将放入悬浮液的容器用丙酮(59.2g)/水(61.2g)的混合液洗涤边加入反应釜中,搅拌12小时40分钟。加入应用滤器(CCF-G100-D1N)过滤的纯化水(2.7kg),搅拌2小时。经1小时将反应釜的外温从40℃降温至25℃后,将反应混合物搅拌18小时44分钟。将反应混合物应用滤布(PF-020)加压过滤,边用应用滤器(CCF-G100-E1N)过滤的丙酮(7.5kg)和纯化水(7.5kg)的混合液洗涤反应釜内和过滤器,边洗涤得到的晶体。用应用滤器(CCF-G100-E1N)过滤的纯化水(17.0kgx2)洗涤得到的晶体,将回收晶体的过滤装置减压,将过滤装置的外温设定为70℃,将晶体干燥17小时。进一步,使外温为室温~30℃,将晶体干燥27小时。从过滤器回收干燥粉末,得到白色粉末(2.6kg)。

[0415] 确认得到的白色粉末是与配制例1的“化合物1的合成(肽的环化和纯化)”中得到的化合物相同的结构。

[0416] 通过以下所示HPLC分析法,确认保留时间。

[0417] HPLC分析条件

[0418] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-Class

- [0419] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters), 2.1mm ID×150mm, 1.7 μ m
- [0420] 流动相:0.05% TFA/水(A)、0.05% TFA/MeCN(B)
- [0421] 洗脱方法:B) 20% (0min) →100% (24min) →100% (29min) →20% (29.1min) →20% (34min)
- [0422] 流速:0.3mL/min
- [0423] 柱温:50℃
- [0424] 检测波长:220nm(PDA)
- [0425] 通过HPLC分析的保留时间:18.199分钟
- [0426] 应用以下所示XRPD装置进行粉末X线分析。
- [0427] XRPD测定条件
- [0428] 测定装置:X' pert-pro MPD(PANalytical公司制)
- [0429] 线源:CuK α
- [0430] 管电压:45kV
- [0431] 管电流:40mA
- [0432] 扫描范围:3~40°
- [0433] 扫描速度:4.2°/分钟
- [0434] 采样宽度:0.017°
- [0435] 测定的结果是,对于2 θ 值,观测到4.964°、7.921°、8.296°、8.855°、9.956°、10.435°、11.729°、12.704°、13.552°、13.901°、15.895°、16.643°、和17.813°(\pm 0.2°)为主要峰。分析结果示于图1。
- [0436] 在以下的条件测定用与前述配制例3同样的方法得到的化合物1的水合物晶体(C型)的热重/差热分析。结果示于图2。
- [0437] 测定装置:TGA/DSC 3+(Mettler Toledo制)
- [0438] 测定范围:25~350℃
- [0439] 升温速度:10℃/分钟
- [0440] 气氛:干燥氮
- [0441] 用卡尔费休滴定法测定用与前述配制例3同样的方法得到的化合物1的水合物晶体(C型)的水分量。将样本在实验室环境下适应后,应用CA-310(日东精工Analytech制)进行测定。测定的结果是,化合物1的水合物晶体(C型)的水分量是6.50wt%。
- [0442] 在以下的条件进行用与前述配制例3同样的方法得到的化合物1的水合物晶体(C型)的单晶体X射线结构分析。
- [0443] 测定装置:Rigaku R-AXIS RAPID-II,带有VariMax Cu衍射仪(Rigaku公司制)
- [0444] 对阴极:Cu
- [0445] 管电压:40kV
- [0446] 管电流:30mA
- [0447] 温度:-180℃
- [0448] 测定:用认为在结构分析中得到足够衍射斑点的策略、曝光时间进行测定。
- [0449] 结构分析:用直接法(SIR2004、CrystalStructure、Rigaku)进行初始结构确定,用全矩阵最小二乘法(SHELXL-2017/1、APEX3、Bruker)进行结构细化。所有非氢原子用各向异

性温度因子细化。水分子的氢原子应用约束(restrain)置于适当位置,用结合的氧原子的1.5倍大的各向同性温度因子细化。其它氢原子应用骑乘模型(riding model)置于适当位置,作为结合的非氢原子的1.2倍大的各向同性温度因子。结果示于图3。

[0450] 根据热重/差热分析、卡尔费休滴定、单晶体X线结构分析的结果,确认化合物1的水合物晶体(C型)正是在晶体结构中具有水分子的水合物晶体。

[0451] 实施用与配制例3同样的方法得到的化合物1的水合物晶体(C型)的动态水蒸气吸附测定。结果示于图4。

[0452] 测定装置:DVS Intrinsic(Surface Measurement Systems制)

[0453] 温度:25℃

[0454] 相对湿度(%)测定点:

[0455] 循环1:0、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、90、80、70、60、50、40、30、20、10、0(%) ;

[0456] 循环2:10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、90、80、70、60、50、40、30、20、10、0(%)

[0457] 阈值:0.001dm/dt(%/分钟)

[0458] 最小吸附时间:10分钟

[0459] 最大吸附时间:1440分钟

[0460] 测定的结果确认,化合物1的水合物晶体(C型)是在相对湿度0~95%的范围、随着水合数变化而重量变化3.3%的水合物结晶。

[0461] 将配制例3中得到的化合物1的水合物的晶体(C型)(以下有时称为“化合物I”)用于以下的组合物或制剂的配制、评价。以下,将成为实施例中应用的有效成分的化合物记载为“化合物I”,但溶解于液体添加剂等的化合物I意味着游离体的化合物1。

[0462] 包含化合物I的组合物的探索

[0463] 试验例1(化合物I对各种添加剂的溶解度评价)

[0464] 求出化合物I对各种添加剂的溶解度。向化合物I添加液体状的各种添加剂进行搅拌,在化合物I不溶的情形中进一步添加添加剂进行搅拌。重复该操作直至化合物I溶解,根据为了溶解化合物I所需的添加剂量求出大致溶解度。另外,聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯(Solutol HS15)在室温(R.T.)为固体,因此加热至37℃制成液体求出溶解度。其它添加剂在室温求出溶解度。结果示于表2。其结果表明,PG单辛酸酯对化合物I显示高溶解性。

[0465] [表2]

[0466] 化合物I对添加剂的溶解度

	添加剂	温度	溶解度 (mg/mL)
[0467]	MCT (Miglyol 810)	R. T.	<20
	三醋精	R. T.	100-150
	油酸(Extra olein 99, Extra OS-85)	R. T.	70-80
	PG单辛酸酯(Sefsol-218, Capryol 90)	R. T.	>200
	单油酸甘油酯(Peceol)	R. T.	<20
	单亚油酸甘油酯(Maisine 35-1)	R. T.	<20
	山梨糖醇酐三油酸酯(SO-30V)	R. T.	< 20
	聚羟基 35 蓖麻油(Kolliphor EL)	R. T.	< 20
	聚氧乙烯(15)羟基硬脂酸酯(Solutol HS15)	37° C	40-60
	PEG-8辛酸/癸酸甘油酯(Labrasol)	R. T.	80-100
	聚山梨醇酯 80	R. T.	80-100
	EtOH	R. T.	>200
	PG	R. T.	>200
	PEG400	R. T.	>200

[0468] 试验例2(化合物I对各制剂的溶解度评价)

[0469] 基于表3的配方,配制应用显示高溶解性的PG单辛酸酯的添加剂混合液。然后,测定化合物I对各添加剂混合液1~4的溶解度。假设制剂化为胶囊剂时从胶囊剂皮水分转移,关于添加3%水的添加剂混合液也测定溶解度。其结果表明,如表4所示,添加剂混合液1~4可以将化合物I以100mg/mL以上的高浓度溶解。此外,向各添加剂混合液添加水时,化合物I的溶解度降低至60~70mg/mL,因此在以后的化合物I对各添加剂混合液的溶解度评价中添加水进行评价。

[0470] [表3]

[0471] 混合液1~4的配方(重量%)

	1	2	3	4	
[0472]	丙二醇单辛酸酯	53.0	29.3	53.3	29.4
	油酸	13.8	37.4	13.9	37.5
	聚羟基 35 蓖麻油	16.6	27.7	31.8	32.1
	D- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸盐	16.6	5.6	0.0	0.0
	dl- α -生育酚	0.0	0.0	1.0	1.0

[0473] [表4]

[0474] 化合物I对各添加剂混合液1~4的溶解度

	添加剂混合液	温度	溶解度 (mg/mL)
[0475]	添加剂混合液 1	R. T.	>100
	添加剂混合液 2	R. T.	>100
	添加剂混合液 3	R. T.	>100
	添加剂混合液 4	R. T.	>100
	添加剂混合液 1/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 2/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 3/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 4/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70

[0476] 进一步,为了探索最佳配方,基于表5~10的配方配制添加剂混合液5~45。

[0477] [表5]

[0478] 添加剂混合液5~11的配方(重量%)

	5	6	7	8	9	10	11
[0479]	丙二醇单辛酸酯	56.7	61.8	67.0	45.7	50.8	61.5
	三醋精	0.0	0.0	0.0	22.8	17.3	5.9
	聚羟基 35 蓖麻油	27.0	21.8	16.5	15.8	15.9	16.3
	D- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸盐	16.3	16.4	16.5	15.8	15.9	16.3

[0480] [表6]

[0481] 添加剂混合液12~18的配方(重量%)

	12	13	14	15	16	17	18
[0482]	丙二醇单辛酸酯	56.4	61.5	66.8	45.5	50.7	61.3
	三醋精	0.0	0.0	0.0	22.7	17.2	5.9
	D- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸盐	16.4	16.5	16.6	15.9	16.0	16.4
	聚山梨醇酯 80	27.3	22.0	16.6	15.9	16.0	16.4

[0483] [表7]

[0484] 添加剂混合液19~27的配方(重量%)

	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
[0485]	丙二醇单辛酸酯	51.2	56.5	67.5	50.7	56.0	66.9	56.3	56.1	
	三醋精	17.4	11.7	0.0	17.3	11.6	0.0	11.7	11.7	
	聚羟基 35 蓖麻油	30.5	30.8	31.6	0.0	0.0	0.0	20.1	14.8	9.5
	聚山梨醇酯 80	0.0	0.0	0.0	31.1	31.4	32.2	10.9	16.3	21.7
	dl- α -生育酚	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9

[0486] [表8]

[0487] 添加剂混合液28~31的配方(重量%)

	28	29	30	31
丙二醇单辛酸酯	56.4	56.4	56.3	56.2
三醋精	11.7	11.7	11.7	11.7
聚炔氧基 35 蓖麻油	20.2	14.8	9.5	0.0
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯	10.8	16.1	21.5	31.1
dl- α -生育酚	0.9	0.9	0.9	0.9

[0489] [表9]

[0490] 添加剂混合液32~39的配方(重量%)

	32	33	34	35	36	37	38	39
丙二醇单辛酸酯	52.9	47.9	51.5	46.6	56.6	51.6	61.6	51.0
油酸	9.2	9.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
三醋精	0.0	0.0	11.7	11.6	5.9	5.9	5.9	17.3
聚炔氧基 35 蓖麻油	31.5	31.3	30.7	30.5	0.0	0.0	0.0	0.0
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯	0.0	0.0	0.0	0.0	31.3	31.2	31.5	30.8
丙二醇	5.4	10.7	5.2	10.4	5.3	10.5	0.0	0.0
dl- α -生育酚	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

[0492] [表10]

[0493] 添加剂混合液40~55的配方(重量%)

	40	41	42	43	44	45
丙二醇单辛酸酯	48.5	39.0	29.4	19.7	48.2	53.3
油酸	18.6	28.0	37.5	47.0	18.5	13.9
聚炔氧基 35 蓖麻油	32.9	33.0	33.2	33.3	16.6	32.8
D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐	0.0	0.0	0.0	0.0	16.6	0.0

[0495] 然后,测定化合物I对添加水的各制剂5~45的溶解度。结果示于表11。

[0496] [表11]

[0497] 化合物I对添加剂混合液5~45的溶解度

	添加剂混合液	温度	溶解度 (mg/mL)
	添加剂混合液 5/水 (100/3 v/v)	R. T.	40-50
	添加剂混合液 6/水 (100/3 v/v)	R. T.	50-60
	添加剂混合液 7/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 8/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 9/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 10/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 11/水 (100/3 v/v)	R. T.	50-60
	添加剂混合液 12/水 (100/3 v/v)	R. T.	50-60
	添加剂混合液 13/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 14/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 15/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 16/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 17/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 18/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 19/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 20/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 21/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 22/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 23/水 (100/3 v/v)	R. T.	80-100
[0498]	添加剂混合液 24/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 25/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 26/水 (100/3 v/v)	R. T.	80-100
	添加剂混合液 27/水 (100/3 v/v)	R. T.	70-80
	添加剂混合液 28/水 (100/3 v/v)	R. T.	80-90
	添加剂混合液 29/水 (100/3 v/v)	R. T.	90-100
	添加剂混合液 30/水 (100/3 v/v)	R. T.	90-100
	添加剂混合液 31/水 (100/3 v/v)	R. T.	>100
	添加剂混合液 32/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 33/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 34/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 35/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 36/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 37/水 (100/3 v/v)	R. T.	<60
	添加剂混合液 38/水 (100/3 v/v)	R. T.	100-125
	添加剂混合液 39/水 (100/3 v/v)	R. T.	100-125
	添加剂混合液 40/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 41/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 42/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 43/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 44/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70
	添加剂混合液 45/水 (100/3 v/v)	R. T.	60-70

[0499] 实施例1~22

[0500] 基于表12的配方,通过以下的方法配制作为本发明组合物的制剂A~V。

[0501] [表12]

[0502] 制剂A至制剂V的配方

	制剂名称		组成
	实施例 1	A	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 1 1 mL
	实施例 2	B	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 2 1 mL
	实施例 3	C	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 3 1 mL
	实施例 4	D	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 4 1 mL
	实施例 5	E	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 7 1 mL
	实施例 6	F	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 19 1 mL
	实施例 7	G	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 20 1 mL
	实施例 8	H	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 21 1 mL
	实施例 9	I	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 25 1 mL
	实施例 10	J	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 26 1 mL
[0503]	实施例 11	K	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 28 1 mL
	实施例 12	L	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 29 1 mL
	实施例 13	M	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 30 1 mL
	实施例 14	N	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 32 1 mL
	实施例 15	O	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 33 1 mL
	实施例 16	P	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 34 1 mL
	实施例 17	Q	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 35 1 mL
	实施例 18	R	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 40 1 mL
	实施例 19	S	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 41 1 mL
	实施例 20	T	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 42 1 mL
	实施例 21	U	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 44 1 mL
	实施例 22	V	化合物 I 50 mg 添加剂混合液 45 1 mL

[0504] 实施例1 (制剂A的配制)

[0505] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液1。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂A。

[0506] 实施例2 (制剂B的配制)

[0507] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液2。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂B。

[0508] 实施例3 (制剂C的配制)

[0509] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液3。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂C。

[0510] 实施例4 (制剂D的配制)

[0511] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液4。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂D。

[0512] 实施例5 (制剂E的配制)

[0513] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液7。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂E。

[0514] 实施例6 (制剂F的配制)

[0515] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液19。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂F。

[0516] 实施例7 (制剂G的配制)

[0517] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液20。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂G。

[0518] 实施例8(制剂H的配制)

[0519] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液21。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂H。

[0520] 实施例9(制剂I的配制)

[0521] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液25。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂I。

[0522] 实施例10(制剂J的配制)

[0523] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液26。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂J。

[0524] 实施例11(制剂K的配制)

[0525] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液28。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂K。

[0526] 实施例12(制剂L的配制)

[0527] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液29。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂L。

[0528] 实施例13(制剂M的配制)

[0529] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液30。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂M。

[0530] 实施例14(制剂N的配制)

[0531] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液32。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂N。

[0532] 实施例15(制剂O的配制)

[0533] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液33。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂O。

[0534] 实施例16(制剂P的配制)

[0535] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液34。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂P。

[0536] 实施例17(制剂Q的配制)

[0537] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液35。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂Q。

[0538] 实施例18(制剂R的配制)

[0539] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液40。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂R。

[0540] 实施例19(制剂S的配制)

[0541] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液41。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂S。

[0542] 实施例20(制剂T的配制)

[0543] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液42。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂T。

[0544] 实施例21(制剂U的配制)

[0545] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液44。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂U。

[0546] 实施例22(制剂V的配制)

[0547] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液45。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂V。

[0548] 实施例1~实施例22的制剂中包含的各成分相对于制剂整体的重量%总结于下表。

[0549] [表13]

实施例编号	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5	实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10	实施例11
制剂名称	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
化合物 I	4.9	5.0	5.0	5.0	4.9	4.8	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8
丙二醇单辛酸酯	50.3	27.8	50.7	27.9	63.7	48.7	53.8	64.2	53.6	53.5	53.7
油酸	13.1	35.5	13.2	35.6							
三醋精						16.6	11.2		11.1	11.1	11.2
聚羟基基 35 蓖麻油	15.8	26.3	30.2	30.5	15.7	29.0	29.3	30.0	19.2	14.1	19.2
D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐	15.8	5.3			15.7						
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯											10.2
聚山梨醇酯 80									10.4	15.5	
丙二醇											
dl- α -生育酚			0.9	0.9		0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0550]

实施例编号	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15	实施例16	实施例17	实施例18	实施例19	实施例20	实施例21	实施例22
制剂名称	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V
化合物 I	4.8	4.8	4.9	4.9	4.8	4.8	5.0	5.0	5.0	4.9	5.0
丙二醇单辛酸酯	53.7	53.6	50.3	45.5	49.0	44.4	46.1	37.1	27.9	45.9	50.6
油酸			8.8	8.7			17.7	26.6	35.6	17.6	13.2
三醋精	11.2	11.1			11.1	11.1					
聚羟基基 35 蓖麻油	14.1	9.1	30.0	29.8	29.2	29.0	31.3	31.4	31.5	15.8	31.2
D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐										15.8	
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯	15.4	20.5									
聚山梨醇酯 80											
丙二醇			5.1	10.1	5.0	9.9					
dl- α -生育酚	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9					
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0551] 比较例1~19

[0552] 基于表14的配方,通过以下的方法配制作为本发明组合物的制剂W~A0。

[0553] [表14]

[0554] 制剂W至制剂A0的配方

	制剂名称		组成	
	比较例 1	W	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 8 1 mL
	比较例 2	X	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 9 1 mL
	比较例 3	Y	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 10 1 mL
	比较例 4	Z	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 13 1 mL
	比较例 5	AA	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 14 1 mL
	比较例 6	AB	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 15 1 mL
	比较例 7	AC	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 16 1 mL
	比较例 8	AD	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 17 1 mL
[0555]	比较例 9	AE	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 18 1 mL
	比较例 10	AF	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 22 1 mL
	比较例 11	AG	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 23 1 mL
	比较例 12	AH	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 24 1 mL
	比较例 13	AI	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 27 1 mL
	比较例 14	AJ	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 31 1 mL
	比较例 15	AK	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 36 1 mL
	比较例 16	AL	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 37 1 mL
	比较例 17	AM	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 38 1 mL
	比较例 18	AN	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 39 1 mL
	比较例 19	A0	化合物 I 50 mg	添加剂混合液 43 1 mL

[0556] 比较例1 (制剂W的配制)

[0557] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液8。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂W。

[0558] 比较例2 (制剂X的配制)

[0559] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液9。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂X。

[0560] 比较例3 (制剂Y的配制)

[0561] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液10。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂Y。

[0562] 比较例4 (制剂Z的配制)

[0563] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液13。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂Z。

[0564] 比较例5 (制剂AA的配制)

[0565] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液14。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AA。

[0566] 比较例6 (制剂AB的配制)

[0567] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液15。应用搅拌子搅

拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AB。

[0568] 比较例7(制剂AC的配制)

[0569] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液16。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AC。

[0570] 比较例8(制剂AD的配制)

[0571] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液17。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AD。

[0572] 比较例9(制剂AE的配制)

[0573] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液18。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AE。

[0574] 比较例10(制剂AF的配制)

[0575] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液22。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AF。

[0576] 比较例11(制剂AG的配制)

[0577] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液23。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AG。

[0578] 比较例12(制剂AH的配制)

[0579] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液24。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AH。

[0580] 比较例13(制剂AI的配制)

[0581] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液27。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AI。

[0582] 比较例14(制剂AJ的配制)

[0583] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液31。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AJ。

[0584] 比较例15(制剂AK的配制)

[0585] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液36。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AK。

[0586] 比较例16(制剂AL的配制)

[0587] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液37。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AL。

[0588] 比较例17(制剂AM的配制)

[0589] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液38。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AM。

[0590] 比较例18(制剂AN的配制)

[0591] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液39。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂AN。

[0592] 比较例19(制剂AO的配制)

[0593] 将化合物I称取至小瓶,每50mg化合物I加入1mL的添加剂混合液43。应用搅拌子搅

拌,确认化合物I完全溶解,得到制剂A0。

[0594] 比较例1~比较例19的制剂中包含的各成分相对于制剂整体的重量%总结于下表。

[0595] [表15]

比较例编号	比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5	比较例 6	比较例 7	比较例 8	比较例 9	比较例 10
制剂名称	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF
化合物 I	4.7	4.7	4.8	4.8	4.9	4.7	4.7	4.8	4.8	4.7
丙二醇单辛酸酯	43.5	48.4	53.4	58.5	63.5	43.4	48.3	53.2	58.3	48.3
油酸										
三醋精	21.7	16.5	11.1			21.7	16.4	11.1	5.6	16.4
聚羟基 35 蓖麻油	15.0	15.2	15.4							
D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐	15.0	15.2	15.4	15.7	15.8	15.1	15.3	15.5	15.6	
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯										
聚山梨醇酯 80				20.9	15.8	15.1	15.3	15.5	15.6	29.6
丙二醇										
dl- α -生育酚										0.9
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0596]

比较例编号	比较例 11	比较例 12	比较例 13	比较例 14	比较例 15	比较例 16	比较例 17	比较例 18	比较例 19
制剂名称	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO
化合物 I	4.8	4.9	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9	4.7	5.0
丙二醇单辛酸酯	53.3	63.6	53.5	53.5	53.9	49.1	58.7	48.5	18.7
油酸									44.7
三醋精	11.1		11.1	11.1	5.6	5.6	5.6	16.5	
聚羟基 35 蓖麻油			9.1	0.0					31.6
l D- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐									
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯				29.6	29.8	29.7	30.0	29.3	
聚山梨醇酯 80	29.9	30.6	20.7						
丙二醇					5.0	9.9			
dl- α -生育酚	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	
总计	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0597] 试验例3 (通过DLS的粒度分布测定)

[0598] 然后,向实施例1至22中配制的制剂A至制剂V和比较例1至19中配制的制剂W至制剂A0加入水,生成分散体。测定分散体中生成的液滴的粒径,在室温(约25℃)评价粒度分布。在小瓶中加入各制剂4 μ L,进一步加入396 μ L水后,关于搅拌的样品,用试验方法1所示方

法通过动态散射 (DLS) 求出粒度分布。作为表示粒度分布的指标,应用平均粒径 (Z-平均尺寸) 和多分散性指数 (polydispersity index, PDI)。在DLS中, PDI是表示粒度分布的宽度的指标,显示为0至1的范围。PDI=0表示没有粒度分布的悬浮液,显示0.1以下的PDI的分散体是单分散,显示PDI为0.1至0.5之间的值的分散体认为其具有窄分布。另一方面, PDI超过0.5的分散体认为是多分散。如表16所示, 制剂A至V均为平均粒径小 (小于200nm) 并且显示PDI小于0.5的窄分布的良好分散体。另一方面, 制剂W至制剂AO是平均粒径大 (200nm以上)、PDI超过0.5的多分散。

[0599] [表16]

[0600] DLS结果

[0601]

制剂名称	平均粒径 (nm)	PDI	
实施例 1	A	158.4	0.158
实施例 2	B	116.9	0.455
实施例 3	C	92.23	0.265
实施例 4	D	105.7	0.496
实施例 5	E	157.5	0.233
实施例 6	F	114.7	0.235
实施例 7	G	89.66	0.207
实施例 8	H	81.73	0.155
实施例 9	I	156.4	0.238
实施例 10	J	164.7	0.25
实施例 11	K	139.7	0.195
实施例 12	L	170.7	0.276
实施例 13	M	142.2	0.426
实施例 14	N	76.01	0.256
实施例 15	O	64.52	0.24
实施例 16	P	94.48	0.2
实施例 17	Q	95.09	0.234
实施例 18	R	92.67	0.282
实施例 19	S	99.12	0.451
实施例 20	T	198.1	0.451
实施例 21	U	153.9	0.166
实施例 22	V	93.53	0.37
比较例 1	W	2314	1
比较例 2	X	2450	0.843
比较例 3	Y	291.6	0.661
比较例 4	Z	1267	0.743
比较例 5	AA	3492	1
比较例 6	AB	3439	0.874
比较例 7	AC	5166	0.358
比较例 8	AD	1160	1
比较例 9	AE	1290	0.999
比较例 10	AF	1391	1
比较例 11	AG	2226	0.971
比较例 12	AH	325.7	0.894
比较例 13	AI	244.5	0.573
比较例 14	AJ	1707	0.411
比较例 15	AK	2889	0.49
比较例 16	AL	4400	0.386
比较例 17	AM	3963	0.558
比较例 18	AN	3338	0.559
比较例 19	AO	207.5	0.737

[0602] 试验例4(80℃稳定性试验)

[0603] 为了估计药物的长期稳定性,进行稳定性试验。首先,将实施例1、3、6、8、10中配制的制剂A、C、F、H、J各10mg取至玻璃小瓶,放入装有硅胶和脱氧剂的褐色瓶密闭。将各褐色瓶置于80℃的恒温槽,保存2周。用UPLC定量保存前后的化合物I的浓度,通过下式求出残存率。

$$[0604] \quad \text{残存率}(\%) = (\text{保存后的化合物I的浓度} / \text{保存前的化合物I浓度}) \times 100$$

[0605] 如表17所示,无论任一种制剂,化合物I都显示95%以上的高残存率,表明为可以作为药物开发的制剂。

[0606] [表17]

[0607] 化合物I的残存率

	制剂名称	80° C 2周
[0608]	实施例 1	A 95.3 ± 0.6
	实施例 3	C 96.8 ± 0.8
	实施例 6	F 100.3 ± 0.7
	实施例 8	H 100.4 ± 0.3
	实施例 10	J 100.7 ± 1.0

[0609] 试验例5(40℃稳定性试验)

[0610] 由于自乳化制剂是液体,为了作为药物开发,主要在胶囊剂中填充。因而将实施例1、3、6中配制的制剂A、C、F各10mg取至硬胶囊,放入装有硅胶和脱氧剂的褐色瓶密闭。将各褐色瓶置于40℃的恒温槽,保存6个月。用UPLC定量保存前后的化合物I的浓度,通过下式求出残存率。

$$[0611] \quad \text{残存率}(\%) = (\text{保存后的化合物I的浓度} / \text{保存前的化合物I浓度}) \times 100$$

[0612] 如表18所示,无论任一种制剂,化合物I都显示95%以上的高残存率,表明为可以作为药物开发的制剂。

[0613] [表18]

[0614] 保存后的化合物I的残存率

	制剂名称	40° C 6个月
[0615]	实施例 1	A 99.9 ± 0.9
	实施例 3	C 101.2 ± 1.4
	实施例 6	F 101.1 ± 0.7

[0616] 试验例6(分散性评价)

[0617] 按照试验方法2中所示分散性评价方法,为了推定制剂C、F和作为比较的制剂AJ向空腹时人工肠液(FaSSIF)的分散性能力,应用提供被控制的温度和搅拌速度(37℃、200rpm)的 μ DISS装置分析分散概况。将各制剂100 μ L加入在保温至37℃的10mL的FaSSIF表面,以200rpm的速度搅拌。在5、10、15、20、25、30和60分钟时间点,通过导向塑料管从容器的中央取得50 μ L溶液,通过UPLC确定化合物I的浓度。通过下式,求出分散度(%)。

$$[0618] \quad \text{分散度}(\%) = (\text{取得的溶液中的化合物I的浓度} / \text{制剂总量均匀分散时的化合物I的浓度}) \times 100$$

[0619] 如图5所示,表明制剂C从试验开始后立即全部分散。此外,制剂F在经过60分钟的

时间点也显示超过80%的分散度,表明与制剂AJ比较也是良好的制剂。

[0620] 然后,为了进行大鼠中的吸收性评价,制备制剂AP~AS。

[0621] 实施例23(大鼠施用用胶囊制剂AP的制备)

[0622] 将化合物I称取至小瓶,每60mg化合物I加入1mL的添加剂混合液3。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解。将溶解了化合物的溶液填充于9号明胶胶囊,制备制剂AP。

[0623] 实施例24(大鼠施用用胶囊制剂AQ的制备)

[0624] 将化合物I称取至小瓶,每60mg化合物I加入1mL的添加剂混合液19。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解。将溶解了化合物的溶液填充于9号明胶胶囊,制备制剂AQ。

[0625] 比较例20(大鼠施用用胶囊制剂AR的制备)

[0626] 将化合物I称取至小瓶,每60mg化合物I加入1mL的添加剂混合液31。应用搅拌子搅拌,确认化合物I完全溶解。将溶解了化合物的溶液填充于9号明胶胶囊,制备制剂AR。

[0627] 比较例21(大鼠施用用溶液制剂AS的制备)

[0628] 将化合物I称取至小瓶,每10mg化合物I加入1mL的二甲基亚砜(DMSO)使其溶解。进一步,加入0.5mL聚羟基35蓖麻油、8.5mL水,充分搅拌、混合,制备溶液制剂AS。

[0629] 实施例23、24、比较例20的制剂中包含的各成分相对于制剂整体的重量%总结于下表。

[0630] [表19]

实施例编号	实施例 23	实施例 24	比较例 20
制剂名称	AP	AQ	AR
化合物 I	5.9	5.7	5.7
丙二醇单辛酸酯	50.2	48.3	53.0
油酸	13.1		
三醋精		16.4	11.0
聚羟基 35 蓖麻油	29.9	28.7	
D- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸盐			
PEG-8 辛酸 / 癸酸甘油酯			29.4
聚山梨醇酯 80			
丙二醇			
dl- α -生育酚	0.9	0.9	0.9
总计	100.0	100.0	100.0

[0631]

[0632] 试验例7(大鼠吸收性评价)

[0633] 向大鼠 (Wister Hannover, male) 以 10mg/kg 的容量口服施用实施例 23、24 的胶囊制剂 AP、AQ 和比较例 20、21 的胶囊制剂 AR 和溶液制剂 AS, 各制剂各 4 例。制剂 AP、AQ 和 AR 原样强制口服施用胶囊剂, 进一步以 5mL/kg 的容量强制口服施用水。溶液制剂 AS 原样强制口服施用。施用后, 约 0.5、1、2、4、7、24 和 48 小时后进行采血, 用试验方法 3 中所示方法通过 LC-MS/MS 定量血浆中包含的化合物 I 的浓度, 算出血浆中药物浓度对时间曲线下面积 (AUC) 和最高血浆中浓度 (C_{max})。

[0634] 各制剂施用后的 AUC 和 C_{max} 示于表 20。表明实施例 23、24 的胶囊制剂 AP 和胶囊制剂 AQ 显示比比较例 20 的胶囊制剂 AR 高的 AUC 和 C_{max}。此外, 表明实施例 23 的胶囊制剂 AP 与比较例 21 的溶液制剂 AS 相比也显示同程度的 AUC 和 C_{max}。

[0635] [表 20]

[0636] 制剂 AP 至 AS 施用时的 AUC 和 C_{max} (4 例的平均值 ± 标准偏差)

	制剂	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
[0637] 实施例 23	AP	10,400 ± 1,930	2,500 ± 456
实施例 24	AQ	5,510 ± 1,160	1,280 ± 250
比较例 20	AR	3,360 ± 700	802 ± 210
比较例 21	AS	10,600 ± 3,400	1,900 ± 990

[0638] 然后, 为了进行猴中的吸收性评价, 制备胶囊制剂 AT 和溶液制剂 AU。

[0639] 实施例 25 (猴施用用胶囊制剂 AT 的制备)

[0640] 将化合物 I 称取至小瓶, 每 50mg 化合物 I 加入 1mL 的添加剂混合液 3。应用搅拌子搅拌, 确认化合物 I 完全溶解。将溶解了化合物的溶液填充于 1 号明胶胶囊, 制备制剂 AT。

[0641] 比较例 22 (猴施用用溶液制剂 AU 的制备)

[0642] 将化合物 I 称取至小瓶, 每 15mg 化合物 I 加入 1mL 的二甲基亚砷 (DMSO) 使其溶解。进一步, 加入 0.25mL 聚羟基 35 蓖麻油、8.75mL 水, 充分搅拌、混合, 制备溶液制剂 AU。

[0643] 试验例 8 (猴吸收性评价)

[0644] 向食蟹猴 (cynomolgus monkey) 以 3mg/kg 的容量口服施用实施例 25 的胶囊制剂 AT 和比较例 22 的溶液制剂 AU, 各制剂各 4 例。胶囊制剂 AT 原样强制口服施用, 进一步以 4mL/kg 的容量强制口服施用水。溶液制剂 AU 原样强制口服施用。施用后, 约 0.5、1、2、4、7、24 和 48 小时后进行采血, 用试验方法 3 中所示方法, 通过 LC-MS/MS 定量血浆中包含的化合物 I 的浓度, 算出血浆中药物浓度对时间曲线下面积 (AUC) 和最高血浆中浓度 (C_{max})。

[0645] 各制剂施用后的 AUC 和 C_{max} 示于表 21。表明实施例 25 的胶囊制剂 AT 与比较例 22 的溶液制剂 AU 相比也显示同程度的 AUC 和 C_{max}。

[0646] [表 21]

[0647] 制剂 AT 和 AU 施用时的 AUC 和 C_{max} (4 例的平均值 ± 标准偏差)

	制剂	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)
[0648] 实施例 25	AT	5,420 ± 2,750	915 ± 530
比较例 22	AU	3,390 ± 2,310	634 ± 448

[0649] 实施例 26 (胶囊剂 (硬胶囊) 的制备 1)

[0650] 将化合物 I 称取至不锈钢容器, 每 0.5mg 化合物 I 加入 51.5mg 的丙二醇单辛酸酯、13.3mg 的油酸、31.1mg 的聚羟基 35 蓖麻油和 0.2mg 的 d1- α -生育酚, 应用匀浆器搅拌、混

合。将溶解了化合物的溶液填充于3号明胶胶囊,进行带密封制备制剂AV。

[0651] 实施例27(胶囊剂(硬胶囊)的制备2)

[0652] 将化合物I称取至不锈钢容器,每12mg化合物I加入123.6mg的丙二醇单辛酸酯、31.9mg的油酸、74.6mg的聚羟基35蓖麻油和0.5mg的d1- α -生育酚,应用匀浆器搅拌、混合。将溶解了化合物的溶液填充于3号明胶胶囊,进行带密封制备制剂AW。

[0653] 实施例28(胶囊剂(软胶囊)的制备3)

[0654] 将化合物I称取至不锈钢容器,每19.1mg化合物I加入206.4mg的丙二醇单辛酸酯、53.3mg的油酸和124.6mg的聚羟基35蓖麻油和0.8mg的d1- α -生育酚,应用搅拌叶片搅拌、混合。将溶解了化合物的溶液填充于软明胶胶囊,制备制剂AX。

[0655] 实施例29(胶囊剂(软胶囊)的制备4)

[0656] 将化合物I称取至不锈钢容器,每4.5mg化合物I加入46.4mg的丙二醇单辛酸酯、12.0mg的油酸和28.0mg的聚羟基35蓖麻油,应用搅拌叶片搅拌、混合。将溶解了化合物的溶液填充于软明胶胶囊,制备制剂AY。

[0657] 实施例30(胶囊剂(软胶囊)的制备5)

[0658] 将化合物I称取至不锈钢容器,每6.0mg化合物I加入61.8mg的丙二醇单辛酸酯、16.0mg的油酸和37.3mg的聚羟基35蓖麻油,应用搅拌叶片搅拌、混合。将溶解了化合物的溶液填充于软明胶胶囊,制备制剂AZ。

[0659] 实施例25~30的制剂中包含的各成分相对于制剂整体的重量%总结于下表。

[0660] [表22]

[0661]

实施例编号	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	实施例 29	实施例 30
制剂名称	AT	AV	AW	AX	AY	AZ
化合物 I	5.0	0.5	5.0	4.7	5.0	5.0
丙二醇单辛酸酯	50.7	53.3	50.9	51.1	51.0	51.0
油酸	13.2	13.8	13.1	13.2	13.2	13.2
三醋精						
聚羟基 35 蓖麻油	30.2	32.2	30.8	30.8	30.8	30.8
D- α -生育酚聚乙二醇 1000琥珀酸盐						
PEG-8辛酸/癸酸甘油酯						
聚山梨醇酯 80						
丙二醇						
d1- α -生育酚	0.9	0.2	0.2	0.2		
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0662] 试验例9(通过DLS的粒度分布测定)

[0663] 然后,评价将实施例26~30中配制的制剂AV、制剂AW、制剂AX、制剂AY、和制剂AZ分散于水时的粒度分布。在小瓶中加入9.9mL日本药典洗脱试验第1液,pH1.2、进一步加入100 μ L各制剂后,取得100 μ L搅拌的样品,向放入0.9mL日本药典洗脱试验第1液,pH1.2的小瓶中加入后,搅拌。关于这些样品,用试验方法1中所示方法通过动态散射(DLS)求出粒度分布。

作为表示粒度分布的指标,与试验例3同样,应用平均粒径(Z-平均尺寸)和多分散性指数(polydispersity index,PDI)。如表23所示,制剂AV、制剂AW、制剂AX、制剂AY、和制剂AZ均为平均粒径小(小于200nm)并且显示PDI小于0.5的窄分布的良好分散体。

[0664] [表23]

[0665] DLS结果

[0666]

	制剂名称	平均粒径 (nm)	PDI
实施例26	AV	78.76	0.20
实施例27	AW	78.35	0.21
实施例28	AX	79.49	0.17
实施例29	AY	79.54	0.15
实施例30	AZ	80.53	0.18

[0667] 试验例10(药理学试验例)

[0668] 应用AlphaScreen的Kras和SOS1的蛋白-蛋白相互作用抑制活性(KrasG12D-SOS PPI)

[0669] Kras和SOS1的蛋白-蛋白相互作用抑制活性(protein-protein interaction inhibition;PPI)可应用从商业供应商可得的装置、试剂等,通过本领域技术人员公知的方法实施。具体地,在大肠菌中表达、纯化后,应用负载GDP的带有生物素标签的人Kras和带有His标签的人SOS1酶,通过从结合了镍的供体珠向结合了链霉抗生物素的受体珠的能量传递来测定。本测定利用:通过向供体珠照射680nm的光,产生经由单线态氧向受体珠的能量传递,从受体珠检测520~620nm的光。根据相对于不含化合物1的对照组的抑制率,算出50%抑制浓度(IC₅₀值)。

[0670] 化合物1的IC₅₀值是0.0010 μ M。显示化合物1抑制Kras与SOS1的蛋白-蛋白相互作用。已知通过K-ras与SOS1的结合抑制,抑制Kras下游的信号传递。因此,提示化合物1具有细胞增殖抑制活性。

[0671] AsPC-1细胞生长抑制活性的测定(AsPC-1 CGI)

[0672] AsPC-1细胞生长抑制活性可应用从商业供应商可得的装置、试剂、细胞株等,通过本领域技术人员公知的方法实施。具体地,将化合物1用二甲基亚砷系列稀释后,应用Labcyte Echo将200nL注入U底96孔板中。对于人胰腺癌株AsPC-1,用向RPMI-1640培养基添加15%胎牛血清的培养基,以成为1000细胞/100 μ L的方式,配制细胞悬浮液。将该细胞悬浮液每1孔100 μ L注入添加了化合物1的板中,在37 $^{\circ}$ C、5%二氧化碳培养箱中培养。96小时后,将80 μ L的CellTiter-Glo(Promega)添加于各孔,测定荧光。根据相对于不添加化合物1的对照的、添加化合物1时的增殖抑制率,作为50%增殖抑制浓度(IC₅₀值)算出被测化合物的细胞生长抑制活性(cell growth inhibition,CGI)。化合物1的IC₅₀值(μ M)是0.02 μ M以下,显示具有抗肿瘤效果。

[0673] 产业上的可利用性

[0674] 由于本发明涉及的组合物相对于特定的化合物包含特定成分,本发明的组合物可以使作为制剂所需的各种特性优异。例如,含有这样的特定成分的组合物具有期望的粒子特性,有效成分的稳定性、分散性优异,此外对体内的吸收性也优异。因此,本发明涉及的组合物适于作为药物制剂利用。

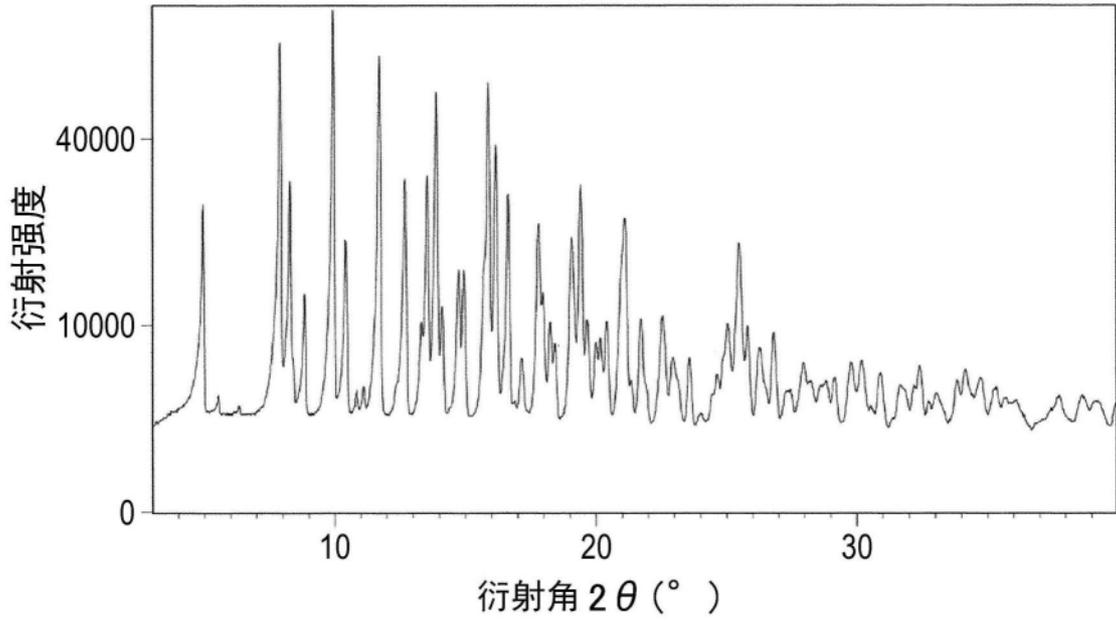


图1

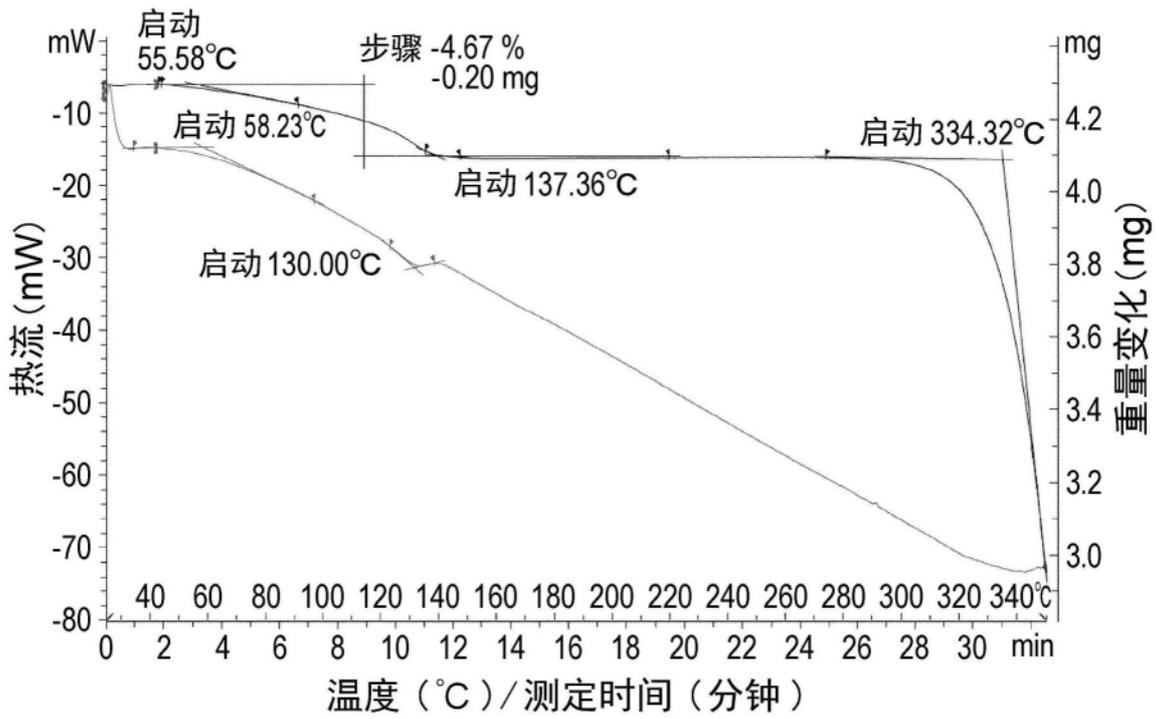


图2

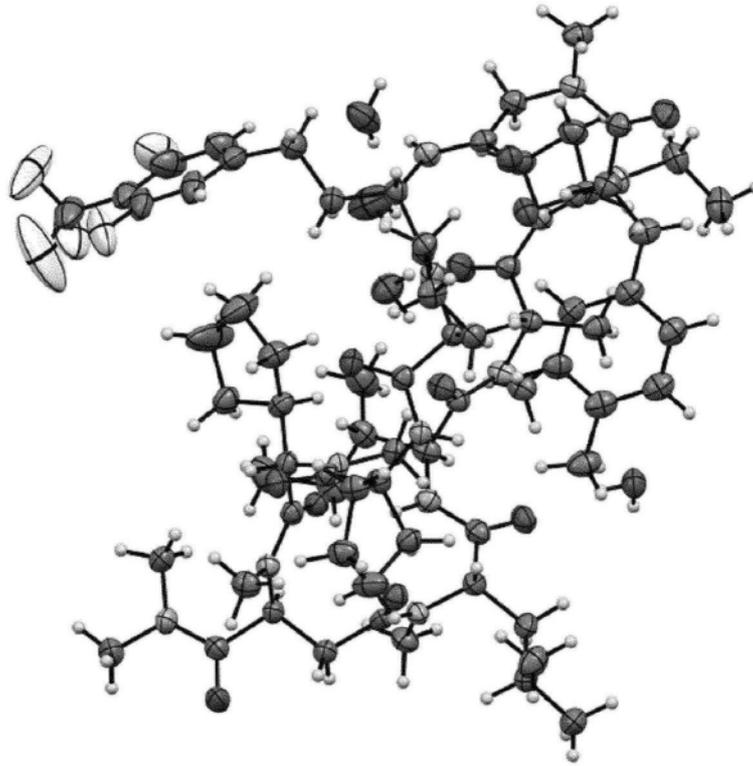


图3

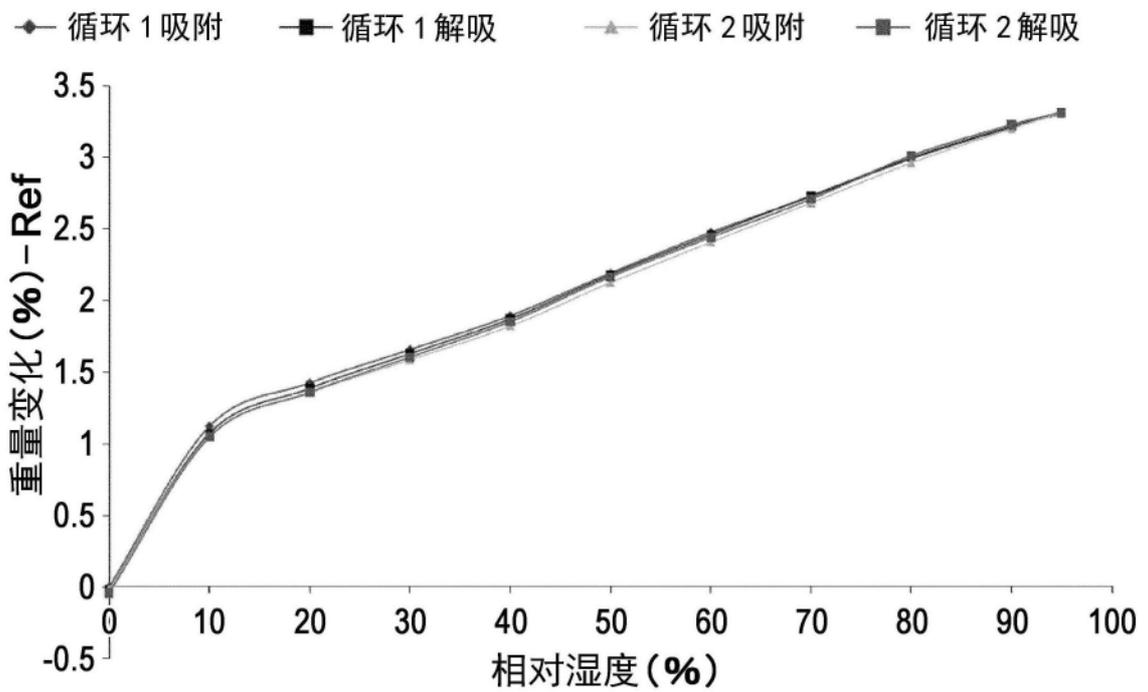


图4

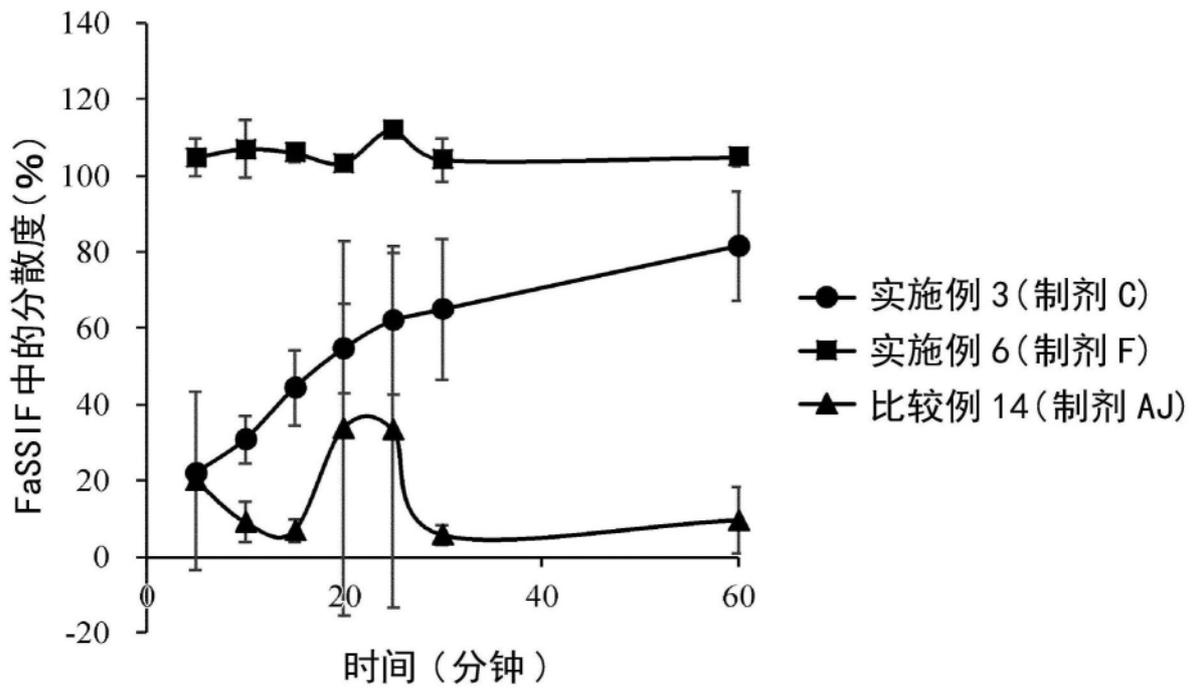


图5