



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202508581 A

(43)公開日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：113144409

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 11 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/437 (2006.01)

A61K47/02 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61P3/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/11 美國

63/340,591

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：伯恩斯 李 喬瑟夫 BURNS, LEE JOSEPH (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 37 頁

(54)名稱

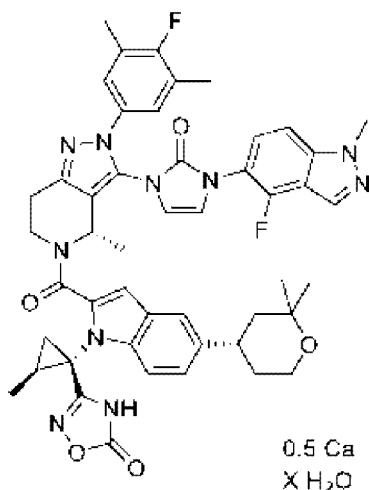
GLP1 醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於口服膠囊組合物，其包含 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及 pH 調節劑。

The present invention relates to an oral capsule composition comprising 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pH modifier.

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

GLP1醫藥組合物

【英文發明名稱】

GLP1 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明係關於口服膠囊組合物，其包含3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及pH調節劑。

【英文】

The present invention relates to an oral capsule composition comprising 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-dimethyloxan-4-yl]-2-[(4S)-2-(4-fluoro-3,5-dimethylphenyl)-3-[3-(4-fluoro-1-methylindazol-5-yl)-2-oxoimidazol-1-yl]-4-methyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridine-5-carbonyl]indol-1-yl]-2-methylcyclopropyl]-4H-1,2,4-oxadiazol-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a pH modifier.

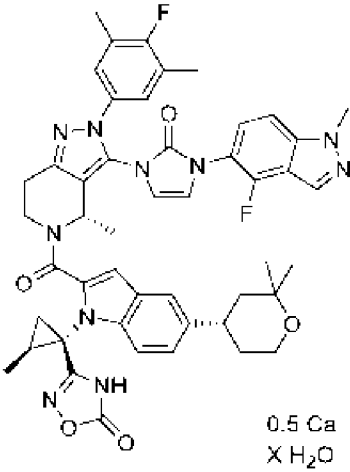
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

GLP1醫藥組合物

【英文發明名稱】

GLP1 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於GLP-1受體促效劑，3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮(本文中，GLP1RA)或其醫藥上可接受之鹽之口服膠囊組合物。本文中所揭示之組合物可用於治療2型糖尿病(T2D)及體重管理。

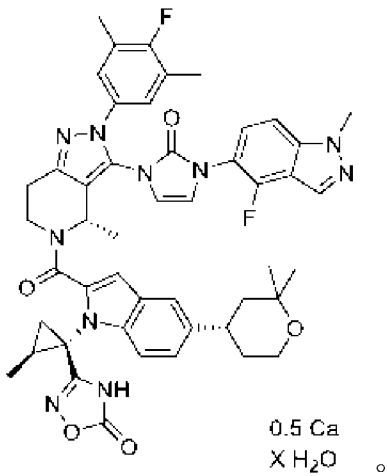
【先前技術】

【0002】 糖尿病為慢性病症，其由自胰島素分泌、胰島素作用或二者之缺陷所致之高血糖表徵。於T2D中，受損胰島素分泌及胰島素抗性之組合效應係與升高之血糖含量相關聯。T2D為越來越盛行之疾病，其頻繁導致患者之健康及生活品質下降。管理T2D及/或用於體重管理之有效口服治療係所需。

【0003】 GLP1RA，即，3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽於US10,858,356中經描述及主張。該US10,858,356專利大體上描述口服

組合物。

【0004】 GLP1RA可呈醫藥上可接受之鹽製備。GLP1RA之一種鹽為具有如下所示之結構之半鈣水合物，3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物(本文中「GLP1RA-Ca」)。



【0005】 GLP1RA為差滲透性及差溶解性弱酸，具有5.1之pKa。GLP1RA及其醫藥上可接受之鹽跨生理pH範圍以及於模擬生理體液中具有極低水溶性。觀察到GLP1RA具有強pH依賴性溶解度曲線，其促進挑戰，諸如吸收及因此藥物動力學性能及潛在食物效應之可變性。對GLP1RA，包括(但不限於) GLP1RA-Ca而言，需要以患者友好劑型提供可靠PK性能，具有藥物間相互作用之最小可能及降低之或無食物效應之膠囊組合物。增強以膠囊劑型之活性物質之溶解度及溶解速率的GLP1RA組合物可係所需。遞送有效量之活性GLP1RA至胃腸道之目標部分，同時足夠小以利於患者吞嚥之醫藥上美觀劑型係所需。

【發明內容】

【0006】本文中所述之組合物提供所需性質。於一態樣中，如本文中所述之GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽連同pH調節劑之噴霧乾燥分散體(SDD)的使用有助於所需性質。於一態樣中，如所述之SDD及特定組合物之特定粒度提供所需性質。於一態樣中，本文中所揭示之組合物提供所需藥物動力學性能且遞送有效量之活性GLP1RA至胃腸道之目標部分。於一態樣中，本文中揭示美觀劑型，其針對患者服用方便而無食物或水限制之限制。

【0007】本文中提供之固體口服調配物可用於需要治療T2D之患者。本文中提供之固體口服調配物可用於需要治療慢性體重管理之患者。

【0008】於一實施例中，為膠囊組合物，其包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑。

【0009】於一實施例中，為組合物，其中pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氧化鎂及其混合物。

【0010】於一實施例中，為膠囊組合物，其包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑；其中該pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、無水碳酸鈣、碳酸氫鈉、無水碳酸氫鈉、碳酸鈉、無水碳酸鈉、氫氧化鎂及無水氫氧化鎂。

【0011】 於一實施例中，該pH調節劑為碳酸氫鈉。於一實施例中，該pH調節劑為碳酸鈉。

【0012】 於一實施例中，該pH調節劑係無水。於一實施例中，該pH調節劑為無水碳酸氫鈉。於一實施例中，該pH調節劑為無水碳酸鈉。

【0013】 於一實施例中，為膠囊組合物，其包含3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑，其中該pH調節劑為無水碳酸氫鈉。

【0014】 於一實施例中，為組合物，其中該組合物包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑，其中該pH調節劑選自碳酸氫鈉、無水碳酸氫鈉、碳酸氫鈉水合物、碳酸鈉及無水碳酸鈉。

【0015】 於一實施例中，為組合物，其中該組合物包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲

基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑，其中該pH調節劑為碳酸氫鈉。

【0016】 於一實施例中，為組合物，其中該組合物包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物；及

pH調節劑，其中該pH調節劑為碳酸氫鈉。

【0017】 於一實施例中，為組合物，其中該組合物包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑，其中該pH調節劑為碳酸鈉。

【0018】 於一實施例中，該膠囊組合物包含3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮及pH調節劑。

【0019】 於一實施例中，為膠囊組合物，其包含3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶

并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物；以約0.5至約46 mg/膠囊組合物之量。

【0020】 於一實施例中，為組合物，其包含3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物；以約46 mg/膠囊組合物之量。

【0021】 於一實施例中，為一種製備如本文中所揭示之膠囊組合物之方法，其包括非晶型分散體方法。於一實施例中，為一種製備如本文中所主張之膠囊組合物之方法，其包括噴霧乾燥分散體(SDD)方法。

【0022】 於一實施例中，GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽經製備成噴霧乾燥分散體(SDD)以用作膠囊組合物中之活性藥物。於一實施例中，GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽之SDD係在如實例2或替代實例2中所述之條件下製備。

【0023】 於一實施例中，GLP1RA (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮)或GLP1RA-Ca (3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物)係呈SDD製劑存在於本文所述之組合物中。

【0024】 一般而言，本文中所揭示之SDD製劑包含GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽，及維持GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽之非晶型狀態之聚合物。於一實施例中，該聚合物選自由聚乙烯吡咯啉酮(亦稱作「聚維酮」或「PVP」)及聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯(亦稱作「共聚維酮」或「PVP-VA」)組成之群。於一實施例中，該聚合物為PVP-VA。於一實施例中，該聚合物為PVP。

【0025】 於一實施例中，其中指定GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽於SDD製劑中之重量%，SDD之其餘組分為選自PVP及PVP-VA之聚合物，即，GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽及聚合物之總重量%為100重量%。於一實施例中，該聚合物為PVP-VA。於一實施例中，該聚合物為PVP。於一實施例中，少量或痕量製程溶劑可存在於SDD製劑中。

【0026】 於一實施例中，該SDD製劑包含約20重量%至約40重量%之GLP1RA或GLP1RA-Ca及其餘部分由PVP-VA組成。於一實施例中，該SDD製劑包含約30重量%之GLP1RA或GLP1RA-Ca及其餘部分由PVP-VA組成。

【0027】 於一實施例中，該GLP1RA或GLP1RA-Ca SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約150 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約113 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約40 μm 至約65 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約40 μm 至約50 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約25 μm 。

【0028】 於一實施例中，該SDD製劑包含約20重量%至約40重量%之GLP1RA-Ca及其餘部分由PVP-VA組成。於一實施例中，該SDD製劑包含約30重量%之GLP1RA或GLP1RA-Ca及其餘部分由PVP-VA組成。

【0029】 於一實施例中，該GLP1RA-Ca SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約150 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約113 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約40 μm 至約65 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約40 μm 至約50 μm 。於一實施例中，該SDD之平均粒度為直徑約5 μm 至約25 μm 。

【0030】 於一實施例中，為膠囊組合物，其包含：

GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；

pH調節劑，該pH調節劑選自由碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鈉水合物、氫氧化鎂及其混合物組成之群；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由膠體二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群。

【0031】 於一實施例中，為組合物，其包含：

GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；以約0.7 mg至約80 mg之量；

pH調節劑，該pH調節劑選自由碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鈉水合物、氫氧化鎂及其混合物組成之群；以約20 mg至約800 mg之量；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約0.1 mg至約400 mg之量；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0 mg至約20 mg之量。

【0032】 於一實施例中，為組合物，其包含：

GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；以約0.7 mg至約50 mg之量；

pH調節劑，該pH調節劑選自由碳酸氫鈉及碳酸鈉組成之群；以約150 mg至約700 mg之量；及

助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0.1 mg至約10 mg之量。

【0033】 於一實施例中，為組合物，其包含：

GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；以約1 mg至約45 mg之量；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約150 mg至約650 mg之量；

填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約1 mg至約150 mg之量；及

助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0.1 mg至約5 mg之量。

【0034】 於一實施例中，為如上所述之組合物，其中該3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮(「GLP1RA」)或其醫藥上可接受之鹽係呈SDD製劑之形式。

【0035】 於一實施例中，為膠囊組合物，其包含：

約20重量%至約40重量%之GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽之SDD；及該SDD之其餘部分由選自PVP-VA及PVP之聚合物構成；及

pH調節劑；其中該pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、碳酸氫

鈉、碳酸鈉、氫氧化鎂及無水氫氧化鎂。

【0036】 於一實施例中，為如上所述之組合物，其中該SDD包含約30重量%至約35重量%之GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；及該SDD之其餘部分由PVP-VA構成；及

pH調節劑；其中該pH調節劑選自碳酸氫鈉及碳酸鈉組成之群。

【0037】 於一實施例中，為如上所述之組合物，其中該SDD包含約30重量%之GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；及其餘部分由PVP-VA構成；其中該SDD具有直徑約5 μm 至約113 μm 之平均粒度；及為碳酸氫鈉之pH調節劑。

【0038】 於一實施例中，為如上所述之組合物，其進一步包含：
填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；及
視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群。

【0039】 於一實施例中，為膠囊組合物，其包含：
GLP1RA或其醫藥上可接受之鹽；以約0.7 mg至約50 mg之量；
為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約150 mg至約650 mg之量；
填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約0.1 mg至約80 mg之量；及
視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0 mg至約5 mg之量。

【0040】 於一實施例中，為組合物，其包含：

約20重量%至約40重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽之SDD；及該SDD之其餘部分由選自PVP-VA及PVP之聚合物構成；及

pH調節劑；其中該pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鎂、無水氫氧化鎂及其混合物。

【0041】 於上述組合物之一實施例中：

該SDD包含約30重量%至約35重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及該SDD之其餘部分由為PVP-VA之聚合物構成；及

pH調節劑；其中該pH調節劑選自由碳酸氫鈉及碳酸鈉組成之群。

【0042】 於上述組合物之一實施例中：

該SDD包含約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及該SDD之其餘部分由PVP-VA構成；其中該SDD具有直徑約5 μm 至約113 μm 之平均粒度；及

為碳酸氫鈉之pH調節劑。

【0043】 於上述組合物之一實施例中，該等組合物進一步包含：

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群。

【0044】 於一實施例中，該膠囊組合物包含：

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；基於游離酸計之量為約0.7 mg至約50 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約150 mg至約650 mg之量；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約0 mg至約200 mg之量；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0 mg至約5 mg之量。

【0045】 於上述組合物之一實施例中，該組合物包含：

約30重量%至約35重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約0.7 mg至約45 mg；及該SDD之其餘部分由PVP-

VA構成；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg至約650 mg之量；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約0 mg至約60 mg之量；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0 mg至約5 mg之量。

【0046】 於上述組合物之一實施例中，該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約1 mg至約36 mg；及該SDD之其餘部分由PVP-VA構成；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg至約600 mg之量；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；以約0 mg至約60 mg之量；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；以約0 mg至約5 mg之量。

【0047】 於上述組合物之一實施例中，該SDD具有直徑約5 μm 至約113 μm 之平均粒度。

【0048】 於上述組合物之一實施例中：

當存在時，該填料為MCC PH-102；以約2 mg至約25 mg之量；及

當存在時，該助流劑為聚矽氧油或二氧化矽；以約0.1 mg至約5 mg之量。

【0049】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約1 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg之量；

為MCC PH-102之填料；以約40 mg至約50 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約1 mg至約5 mg之量；

其中該組合物之總重量為約250 mg。

【0050】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；以約1 mg之量(基於游離酸計)；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg之量；

為MCC PH-102之填料；以約44 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約2.5 mg之量；

其中該組合物之總重量為約250 mg。

【0051】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約16 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg之量；

為MCC PH-102之填料；以約5 mg至約10 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約1 mg至約5 mg之量；

其中該組合物之總重量為約260 mg。

【0052】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；以約16 mg之量(基於游離酸計)；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約200 mg之量；

為MCC PH-102之填料；以約7 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約2.6 mg之量；

其中該組合物之總重量為約260 mg。

【0053】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲

基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約6 mg；及約70重量%之PVP-VA，約14 mg之量；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油之助流劑；以約1 mg至約10 mg之量。

【0054】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；以約6 mg之量(基於游離酸計)；及約14 mg之量之約70重量%之PVP-VA；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約6 mg之量。

【0055】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約12 mg；及約28 mg之量之約70重量%之PVP-VA；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油之助流劑；以約1 mg至約10 mg之量。

【0056】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪

唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；以約12 mg之量(基於游離酸計)；及約28 mg之量之約70重量%之PVP-VA；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約6 mg之量。

【0057】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡唑-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約36 mg；及約70重量%之PVP-VA，約83 mg之量；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油之助流劑；以約1 mg至約10 mg之量。

【0058】 於一實施例中，組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡唑-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；基於游離酸計之量為約36 mg；及約70重量%之PVP-VA，約83 mg之量；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；以約600 mg之量；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；以約6 mg之量。

【0059】 於一實施例中，上述組合物經封裝於膠囊殼中。於一實施例中，該膠囊殼為HPMC膠囊殼。

【0060】 如下定義某些縮略語：「cfm」係指立方英尺/分鐘；「Cmax」係指藥物在投藥後及在投與第二劑量之前於測試區域中達成之最大血漿濃度；「DDI」係指藥物間相互作用；「DR」係指延遲釋放；「EtOH」係指乙醇或乙基醇；「FaSSiF」係指禁食狀態模擬腸液；「FaSSGF」係指禁食狀態模擬胃液；「FeSSiF」係指進食狀態模擬腸液；「hr」係指小時；「hrs」係指複數個小時；「IR」係指即時釋放；「PK」係指藥物動力學；「MeOH」係指甲醇或甲基醇；「rpm」係指轉數/分鐘；「PVP-VA」係指聚乙炔吡咯啉酮/乙酸乙炔酯共聚物；「SDD」係指噴霧乾燥分散體；「SIF」係指模擬腸液；「T2D」係指2型糖尿病；「THF」係指四氫呋喃；「USP」係指美國藥典；「重量%」係指所需材料之質量/總質量；及XRPD係指X-射線粉末繞射。如本文中所用，「prep」意指製劑。

【0061】 習此相關技藝者可在各種製程條件下及藉由變化設備來製備3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca噴霧乾燥分散體(SDD)製劑，以產生適宜品質及關鍵特徵之材料。於一實施例中，具有可以分離及進一步加工之粒度之產品藉由XRPD所量測為非晶型，含有所需重量%之藥物(30%)及PVP-VA (70%)，且在可接受的程度下沒有製程相關雜質及過量殘留溶劑。於一實施例中，非晶型固體分散體可用於製備製程中。於一實施例中，用於製備組合物之粒度為約5至約113 μm。

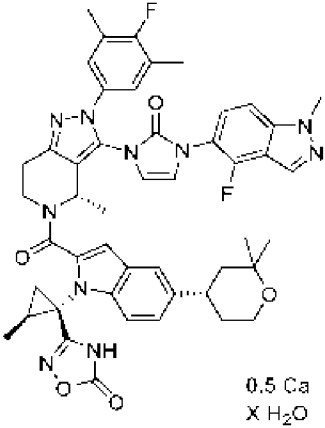
【實施方式】

【0062】 本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年5月11日申請之美國臨時申請案序列號63/340,591之權益，其揭示內容係以引用的方式併入本文中。

【0063】

實例1

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物



實例1可如WO18/056453中所述製備。

【0064】 標題化合物具有替代名稱。例如，其亦稱作奧福立戎 (orforglipron)之半鈣鹽水合物。

【0065】 標題化合物之另一名稱為 1,2,4-噁二唑-5(2H)-酮，3-[(1S,2S)-1-[2-[[[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2,3-二氫-2-側氧基-1H-咪唑-1-基]-2,4,6,7-四氫-4-甲基-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]羰基]-5-[(4S)-四氫-2,2-二甲基-2H-哌喃-4-基]-1H-吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-鈣鹽(2:1)水合物。

【0066】

實例2

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物SDD製劑

30% 3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物SDD藉由將3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物(8.7 g, 92%效力)及聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA, Kollidon® VA64) (18.7 g)在室溫下溶解於EtOH (200 mL)中來製備。於固體溶解後，將溶液在具有壓力噴嘴之習知噴霧乾燥器上噴霧乾燥。下表1中之參數係用於利用Buchi B290/B295產生分散體。當噴霧乾燥器溫度高於33°C時，噴霧乾燥可開始。收集材料並在真空下在50°C下乾燥過夜，以得到標題化合物(21.99 g, 7.0 g, 92%效力, 80%回收率)及經由顯微照相術觀察到材料為微觀上非雙折射粒子，其直徑為約5至25 μm。

SDD參數

表1

製程參數	值
抽吸器	100%
噴霧流率	37 mm (約400 L/hr)
溶液流率	40% (12.5 mL/min)
冷卻器溫度	-20°C
乾燥氣體入口溫度	120°C
噴霧乾燥器出口溫度(°C)	75°C

【0067】

替代實例2

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物SDD製劑

將3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物溶解於乙醇中，利用甲醇(5% v/v或w/w)變性。製備20% w/w固體溶液，其中30% w/w固體部分(基於游離酸計)由標題化合物組成及其餘部分由PVP-VA組成。此轉化成6%標題化合物(基於游離酸計)、14% PVP-VA及80%變性乙醇SDA-3A——所有分數以w/w計。於噴霧乾燥後，所形成之固體由30% w/w之由標題化合物組成之固體部分(基於游離酸計)組成及其餘部分由PVP-VA組成。%值示於下表2中。

替代實例2 SDD之調配物

表2

	溶液(質量分數)	非晶型SDD (質量分數)
標題化合物	6%	30.0%
PVP-VA	14%	70.0%
EtOH SDA-3A	80%	
EtOH	76%	
MeOH	4%	

【0068】 一旦製備溶液，就將該溶液泵送至噴霧乾燥器中，其中溶液在進入後霧化。經加熱之乾燥氣體以約0.044 kg/kg噴霧溶液:乾燥氣體之比率並流進入噴霧乾燥室頂部之經霧化液體。調整入口溫度以提供35至45°C之出口溫度。自旋風器以及氣體物流上之過濾器罩收集噴霧乾燥器中形成之固體。將通過冷凝器之氣體維持在-3°C，以移除(至-3°C之露點)溶劑。然後將氣體加熱至入口溫度及傳遞回到噴霧乾燥器。

【0069】

實例3

膠囊調配物

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物，1 mg及15 mg膠囊調配物

將SDD、NaHCO₃、微晶纖維素(MCC PH-102)及SiO₂分配至單獨低密度聚乙烯(LDPE)袋中。將NaHCO₃及MCC PH-102依次通過篩網(30目)至單獨LDPE袋中。將約25%經過篩NaHCO₃添加至10 L混合箱中。將經過篩MCC添加至含有SDD之袋中及手動混合至少2分鐘。然後添加SiO₂至

MCC及SDD摻合物中及再次手動混合至少2分鐘。將摻合物通過30目篩網過篩至箱中。將摻合物LDPE袋用剩餘NaHCO₃沖洗及通過30目篩網過篩至箱中。在20 RPM下摻合15分鐘。將摻合物通過30目篩網過篩及再次在20 RPM下摻合15分鐘。使用半自動填充機(例如，Dott-Bonapace)將摻合物填充至0號膠囊殼中至目標填充重量。

	功能	Ex 3膠囊，1 mg， mg/膠囊	Ex 3膠囊，15 mg，mg/膠囊
Alt. Ex 2 SDD		3.3*	50*
NaHCO ₃	pH調節劑	200	200
MCC PH-102	填料/黏合劑	44.1	7.1
SiO ₂ , SYLOID 244 FP (1%)	助流劑	2.5	2.6
總計(mg)		250.0	260.0

*如本文中所述，假設GLP1RA/GLP1RA-Ca (即，GLP1RA之半鈣鹽水合物)之轉化因子為約0.91。如習此相關技藝者容易理解，精確轉化率可取決於水合物之實際含量稍微變化。

【0070】

實例4

膠囊製劑

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物(13.3 % w/w)膠囊製劑

膠囊之製備係首先將碳酸氫鈉(600 mg)添加至0號羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素(HPMC)之簡稱)膠囊中，接著添加10 mg SDD以得到3 mg強度之活性部分之膠囊。

【0071】

膠囊之活體外溶解測試

使用USP裝置II利用下列條件進行膠囊之活體外溶解：槳速度為50 rpm直至60分鐘，及250 rpm自60至90分鐘，900 mL 0.01N鹽酸保持在37℃下，及使用籃式沉降器以減輕膠囊浮力。測試6個複製物，及在10、15、20、30、45、60及90分鐘時自溶解容器採樣及使用習知HPLC與UV檢測來檢測針對標籤聲明溶解之藥物的量。

	在時間(min)時溶解之藥物之百分比(%)						
容器	10	15	20	30	45	60	90
1.00	0.00	0.99	2.22	4.15	6.72	8.62	18.79
2.00	1.01	3.28	4.28	6.38	6.89	7.01	11.50
3.00	0.00	0.89	1.82	4.39	10.17	12.78	17.01
4.00	0.00	1.35	1.64	6.59	9.40	12.61	14.51
5.00	0.00	0.60	1.30	3.58	6.12	7.12	9.96
6.00	0.00	0.80	2.50	3.45	7.26	10.64	14.17
Ave	0.17	1.32	2.29	4.76	7.76	9.80	14.32
StDev	0.41	0.99	1.06	1.39	1.63	2.60	3.29
RSD	244.95	75.28	46.25	29.15	20.99	26.57	22.99

【0072】

臨床研究結果

出人意料地，儘管當於臨床研究GZGA中測試時，於0.01N HCl中之相對差的溶解度，但是利用SDD及碳酸氫鈉製備之膠囊如與僅具有SDD之膠囊相比顯示Cmax及AUC二者之增加。

膠囊調配物	接受劑量之健康個體之數	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng*h/mL)
3.3 mg GLP1RA-Ca (呈10 mg SDD) + 600 mg碳酸氫鈉膠囊	4	14.9	387
3.3 mg GLP1RA-Ca (呈10 mg SDD)膠囊	6	8.97	229

【0073】

實例4

膠囊製劑

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物

GLP-1RA單位配方(1至8 mg)

組分	數量(mg/膠囊)						功能
	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	6 mg	8 mg	
噴霧乾燥分散體組分							
GLP1RA半鈣 ^A GLP1RA-游離酸	1.0 1.0	2.0 2.0	3.1 3.0	4.1 4.0	6.1 6.0	8.2 8.0	活性成分
聚乙烯吡咯啶酮乙酸乙烯酯	2.3	4.6	6.9	9.2	13.9	18.5	分散聚合物
乙醇	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	溶劑
甲醇	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	溶劑
封裝組分							
GLP1RA-0.5Ca SDD ^C	3.3	6.7	10.0	13.3	20.0	26.7	活性分散體
碳酸氫鈉	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	pH調節劑
聚矽氧油	6.061	6.061	6.061	6.061	6.061	6.061	潤滑劑
HPMC膠囊殼(片)	1	1	1	1	1	1	膠囊殼
總膠囊填充重量：	609.4	612.8	616.1	619.4	626.1	632.8	

A 可基於釋放效力調整GLP1RA-0.5 Ca水合物之數量以維持於SDD中之目標濃度。GLP1RA/GLP1RA半鈣之轉化因子為約0.98。

B 在乾燥期間移除乙醇及甲醇至殘留含量。

C 若必要，則可調整SDD之量以解釋分析的原因。總膠囊填充重量將因此調整。

GLP-1RA膠囊單位配方(12至45 mg)

組分	數量(mg/膠囊)					功能
	12 mg	16 mg	24 mg	36 mg	45 mg	
噴霧乾燥分散體組分						
GLP1RA半鈣 ^A GLP1RA游離酸	12.3 12.0	16.3 16.0	24.5 24.0	36.8 36.0	46.0 45.0	活性成分
聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯	27.7	37.0	55.5	83.2	104.0	分散體聚合物
乙醇	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	溶劑
甲醇	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	-- ^B	溶劑
封裝組分						
GLP1RA-Ca:SDD ^C	40.0	53.3	80.0	120.0	150.0	活性分散體
碳酸氫鈉	600.0	600.0	600.0	600.0	600.0	pH調節劑
聚矽氧油	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	潤滑劑
HPMC膠囊殼(片)	1	1	1	1	1	膠囊殼
總膠囊填充重量：	646.1	659.4	686.1	726.1	756.1	

A 可基於釋放效力調整GLP1RA-0.5 Ca水合物之數量以維持於SDD中之目標濃度。GLP1RA/GLP1RA半鈣之轉化因子為約0.98。

B 在乾燥期間移除乙醇及甲醇至殘留含量。

C 若必要，則可調整SDD之量以解釋分析的原因。總膠囊填充重量將因此調整。

【0074】

實例5

粒度量測

SDD之粒度藉由雷射繞射利用濕分散體在配備有Hydro MV (中等體積)液體分配器之Malvern Mastersizer 3000 (Malvern Instruments Ltd. UK.)上測定。光學模型：米氏(Mie)模型，不透度限值：5至30%，通用模型。量測基於體積之分佈及報告(D10、D50、D90)數量。

【0075】 實例2及替代實例2之SDD具有直徑為約40至約65 μm ，或更特定言之，約40至約50 μm 之平均粒度，如藉由以上方法所量測。

【0076】

製造方法

由30重量% GLP1RA游離酸組成之非晶型固體分散體係使用噴霧乾燥方法單獨製造。將GLP1RA-Ca及PVP/VA溶解於含有乙醇及甲醇之溶劑混合物中。將混合物在升高之溫度下以氮氣物流移除溶劑噴霧乾燥。該方法致使原料藥作為GLP1RA-Ca之非晶型固體分散體含於PVP/VA之基質中。可將GLP1RA-Ca SDD乾燥以進一步降低殘留溶劑含量。

【0077】 針對封裝方法，使用自動設備將GLP1RA-Ca SDD填充至膠囊中作為二次填充方法之第一次填充。使用自動設備將碳酸氫鈉與聚矽氧1%填充至膠囊中作為第二次填充。使用液體添加摻合方法(諸如高剪切環層混合器、具有I-棒之液體滾筒式箱、連續雙螺桿濕法造粒或帶摻合)單獨製造碳酸氫鈉與聚矽氧1%。雙重粉末填充策略解決可因極低藥物負載、GLP1RA-Ca SDD與碳酸氫鈉之間之粒度及密度差異發生之粉末分離。此封裝方法允許少至12個膠囊之批次，同時容納實質上更大批次尺寸，例如(但不限於)超過10萬個膠囊/批次。

【0078】 作為替代封裝方法，可將GLP1RA-Ca SDD首先與碳酸氫鈉與聚矽氧1%之混合物摻合及然後使用自動設備填充至膠囊中。

【0079】 雖然已參考本發明之某些態樣相當詳細描述本發明，但是其他版本係可能。本文中所揭示之實施例係僅出於說明目的及除了本文中所示及所述彼等外，該等實施例及其另外實施例之各種修改將自本說明書之全部內容對熟習此項技術者變得顯然。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種口服膠囊組合物，其包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽；及

pH調節劑。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氧化鎂及其混合物。

【請求項3】

如請求項2之組合物，其中該pH調節劑選自由以下組成之群：碳酸鈣、無水碳酸鈣、碳酸氫鈉、無水碳酸氫鈉、碳酸鈉、無水碳酸鈉、氫氧化鎂及無水氫氧化鎂。

【請求項4】

如請求項2之組合物，其中該pH調節劑係無水。

【請求項5】

如請求項2之組合物，其中該pH調節劑為碳酸氫鈉。

【請求項6】

如請求項5之組合物，其中該pH調節劑為無水碳酸氫鈉。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之組合物，其中該組合物包含

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮；及

無水碳酸氫鈉。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之組合物，其中該3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽為

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物。

【請求項9】

如請求項8之組合物，其中該3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽為

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-

3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物，其基於游離酸計之量為每膠囊組合物約1.2至約46 mg。

【請求項10】

如請求項9之組合物，其中該3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽為

3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物，其基於游離酸計之量為每膠囊約46 mg。

【請求項11】

如請求項1至6中任一項之組合物，其中該3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽基於游離酸計之量為每膠囊約1 mg至約45 mg。

【請求項12】

一種製備如請求項1至11中任一項之組合物之方法，其包含非晶型分

散體。

【請求項13】

一種組合物，其包含：

約30重量%至約35重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽之SDD；其基於游離酸計之量為約0.7 mg至約50 mg；及該SDD之其餘部分由PVP-VA構成；及

pH調節劑，該pH調節劑選自由碳酸鈣、碳酸鎂、碳酸氫鈉、碳酸鈉、氫氧化鎂、氫氧化鈣、氧化鎂及其混合物組成之群。

【請求項14】

如請求項13之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮或其醫藥上可接受之鹽之SDD；其基於游離酸計之量為約0.7 mg至約45 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約150 mg至約650 mg；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；其量為約0 mg至約200 mg；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑

石、碳酸鎂及其混合物組成之群；其量為約0 mg至約5 mg。

【請求項15】

如請求項14之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約1 mg至約36 mg；及該SDD之其餘部分由PVP-VA構成；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約200 mg至約600 mg；

視情況可選之填料，該填料選自由糖醇、微晶纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、澱粉、磷酸二鈣及其混合物組成之群；其量為約0 mg至約60 mg；及

視情況可選之助流劑，該助流劑選自由聚矽氧油、二氧化矽、滑石、碳酸鎂及其混合物組成之群；其量為約0 mg至約5 mg。

【請求項16】

如請求項15之組合物，其中：

該填料為MCC PH-102；其量為約2 mg至約25 mg；及

該助流劑為聚矽氧油或二氧化矽；其量為約0.1 mg至約5 mg。

【請求項17】

如請求項15之組合物，其中：

不存在填料；及

該助流劑為聚矽氧油；其量為約0.1 mg至約5 mg。

【請求項18】

如請求項13至17中任一項之組合物，其中該SDD具有直徑為約5 μm 至約113 μm 之平均粒度。

【請求項19】

如請求項15之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約1 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約200 mg；

為MCC PH-102之填料；其量為約40 mg至約50 mg；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；其量為約1 mg至約5 mg；

其中該組合物之總重量為約250 mg。

【請求項20】

如請求項15之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約16 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約200 mg；

為MCC PH-102之填料；其量為約5 mg至約10 mg；及

為聚矽氧油或二氧化矽之助流劑；其量為約1 mg至約5 mg；

其中該組合物之總重量為約260 mg。

【請求項21】

如請求項15之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約6 mg；及約70重量%之PVP-VA，其量為約14 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約600 mg；及

為聚矽氧油之助流劑；其量為約1 mg至約10 mg。

【請求項22】

如請求項15之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約12 mg；及約70重量%之PVP-VA，其量為約28 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約600 mg；及

為聚矽氧油之助流劑；其量為約1 mg至約10 mg。

【請求項23】

如請求項15之組合物，其中該組合物包含：

約30重量%之3-[(1S,2S)-1-[5-[(4S)-2,2-二甲基氧雜環己烷-4-基]-2-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-3-[3-(4-氟-1-甲基吡啶-5-基)-2-側氧基咪

唑-1-基]-4-甲基-6,7-二氫-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]吡啶-1-基]-2-甲基環丙基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮0.5 Ca水合物之SDD；其基於游離酸計之量為約36 mg；及約70重量%之PVP-VA，其量為約83 mg；

為碳酸氫鈉之pH調節劑；其量為約600 mg；及

為聚矽氧油之助流劑；其量為約1 mg至約10 mg。

【請求項24】

如請求項19至23中任一項之組合物，其中該SDD具有直徑為約5 μm 至約113 μm 之平均粒度。

【請求項25】

如請求項24之組合物，其中該SDD具有直徑為約40 μm 至約65 μm 之平均粒度。

【請求項26】

如請求項25之組合物，其中該組合物係於膠囊殼中。

【請求項27】

如請求項26之組合物，其中該膠囊殼為HPMC膠囊殼。

【請求項28】

一種如請求項1至11及13至27中任一項之組合物於製造用於治療2型糖尿病之藥劑中的用途。

【請求項29】

一種如請求項1至11及13至27中任一項之組合物於製造用於體重管理之藥劑中的用途。