



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119139298 A

(43) 申请公布日 2024.12.17

(21) 申请号 202411410163.7

(22) 申请日 2023.03.23

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/084214 2022.03.30 CN

(62) 分案原申请数据

202380010889.9 2023.03.23

(71) 申请人 贵州生诺生物科技有限公司

地址 550000 贵州省贵阳市国家高新区西部研发基地三栋13层

申请人 上海生诺医药科技有限公司

(72) 发明人 王建新 杨建刚 胡平生 路明

(74) 专利代理机构 北京市立方律师事务所

11330

专利代理师 杨剑

(51) Int. Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

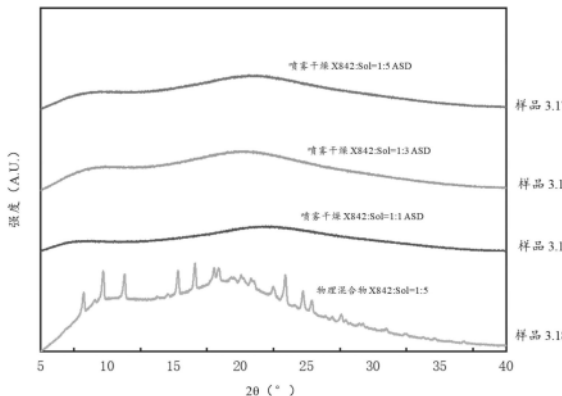
权利要求书1页 说明书13页 附图13页

(54) 发明名称

X842制剂

(57) 摘要

本公开提供了一种用于口服给药的药物制剂,其包含含有无定形X842和水溶性两亲性载体的固体分散体。



1. 一种用于口服给药的药物制剂,其包含含有无定形X842和水溶性两亲性载体的固体分散体。
2. 根据权利要求1所述的药物制剂,其中所述载体是聚合物载体。
3. 根据权利要求2所述的药物制剂,其中所述聚合物载体包含乙烯基己内酰胺。
4. 根据权利要求2或3所述的药物制剂,其中所述聚合物载体包含乙酸乙烯酯。
5. 根据权利要求2所述的药物制剂,其中所述载体选自聚(乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、聚乙烯吡咯烷酮K30、Soluplus、羟丙基纤维素(HPC)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。
6. 根据权利要求2-5中任一项所述的药物制剂,其中当通过凝胶渗透色谱法测定时,所述聚合物载体的平均分子量在40,000-250,000g/mol的范围内,优选地在80,000-150,000g/mol的范围内。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中X842与所述载体的干重比在2:1至1:20之间,例如1:1至1:10之间,例如1:2至1:10之间,例如1:2至1:7之间,例如1:3至1:7之间,例如1:3至1:5之间。
8. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其中所述固体分散体通过喷雾干燥形成。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其采取单位剂量的形式。
10. 根据权利要求8所述的药物制剂,其中所述单位剂量中无定形X842的量为10-100mg,例如10-60mg,例如10-40mg,例如10-25mg,例如10-24mg。
11. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其具有3个月或更长、优选地6个月或更长、更优选地12个月或更长的保质期。
12. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其口服生物利用度(例如AUC或 $C_{max}$ )高于结晶X842的口服生物利用度,例如为结晶X842的口服生物利用度的1.2倍或更多倍、1.5倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为结晶X842的口服生物利用度的3倍或更多倍,更优选为结晶X842的口服生物利用度的6倍或更多倍。
13. 根据前述权利要求中任一项所述的药物制剂,其用于治疗胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病(eGERD)的方法中。
14. 一种固体分散体,其包含无定形X842和水溶性两亲性载体,其中所述固体分散体可以通过将X842和所述载体的溶液例如X842和所述载体的乙醇溶液喷雾干燥来获得。
15. 根据权利要求14所述的固体分散体,其用于治疗胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病(eGERD)的方法中。
16. 一种片剂或胶囊,其包含根据权利要求1-12中任一项所述的药物制剂或根据权利要求14-15中任一项所述的固体分散体。
17. 根据权利要求16所述的片剂,其进一步包含崩解剂例如聚乙烯吡咯烷酮。
18. 根据权利要求16或17所述的片剂或胶囊,其中崩解剂与X842的干重比为至少1.1:1,例如至少1.4:1,例如至少1.7:1,例如至少2:1,例如至少2.8:1。

## X842制剂

[0001] 本分案申请是基于申请号为202380010889.9,申请日为2023年3月23日,发明名称为“X842制剂”的中国专利申请的分案申请,该中国专利申请为国际申请号为PCT/CN2023/083375的国际申请的中国国家阶段。

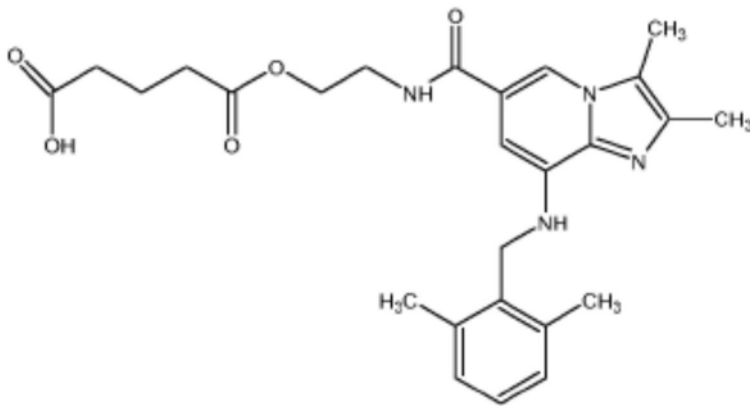
### 技术领域

[0002] 本公开涉及治疗胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病的领域,特别是为此目的开发的X842的固体分散体(SD)。

### 背景技术

[0003] WO 2010/063876公开了通常被称为X842的化合物5-{2-[(8-[(2,6-二甲基苯基)氨基]-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)羰基]-氨基}乙氧基}-5-氧代戊酸是胃液分泌的一种有效抑制剂。

[0004] X842具有下述结构式:



[0005]

[0006] US2022002297公开了X842的两种结晶形式,并指出对于在药物制剂中的使用来说,所述活性药物成分(API)采取高度结晶形式是理想的。

[0007] 然而,X842的溶解度非常低,这使得X842的有效口服制剂难以制备。

### 发明内容

[0008] 本公开的目的是克服X842的溶解度问题,从而促进使用所述药物获得的有效治疗。

[0009] 本发明人已发现,这一目的通过X842和载体的固体分散体得以实现,在所述固体分散体中X842具有无定形形式。

[0010] 因此,本公开提供了下述实施方式的逐项列表。

[0011] 1.一种用于口服给药的药物制剂,其包含含有无定形X842和水溶性两亲性载体的固体分散体。

[0012] 2.根据条目1所述的药物制剂,其中所述载体是聚合物载体。

[0013] 3.根据条目2所述的药物制剂,其中所述聚合物载体包含乙烯基己内酰胺。

- [0014] 4. 根据条目2或3所述的药物制剂,其中所述聚合物载体包含乙酸乙烯酯。
- [0015] 5. 根据条目2-4中任一项所述的药物制剂,其中当通过凝胶渗透色谱法测定时,所述聚合物载体的平均分子量在40,000-250,000g/mol的范围内。
- [0016] 6. 根据条目5所述的药物制剂,其中当通过凝胶渗透色谱法测定时,所述聚合物载体的平均分子量在80,000-150,000g/mol的范围内。
- [0017] 7. 根据前述条目中任一项所述的药物制剂,其中X842与载体的干重比在2:1至1:20之间,例如1:2至1:10之间,例如1:1至1:10之间,例如1:2至1:7之间,例如1:3至1:7之间,例如1:3至1:5之间。
- [0018] 8. 根据前述条目中任一项所述的药物制剂,其中所述固体分散体通过喷雾干燥形成。
- [0019] 9. 根据条目8所述的药物制剂,其中所述固体分散体通过将X842和所述载体的溶液喷雾干燥来获得。
- [0020] 10. 根据条目9所述的药物制剂,其中所述固体分散体通过将在有机溶剂中的X842和所述载体溶液喷雾干燥来获得。所述有机溶剂是适合于喷雾干燥X842的任何溶剂,优选为无水乙醇、甲醇、丙酮、四氢呋喃、二甲基亚砜和氯仿。
- [0021] 11. 根据前述条目中任一项所述的药物制剂,所述药物制剂采取单位剂量的形式。
- [0022] 12. 根据条目11所述的药物制剂,其中所述单位剂量中无定形X842的量为10-100mg,例如10-60mg,例如10-40mg,例如10-25mg,例如10-24mg。
- [0023] 13. 根据条目1-12中任一项所述的药物制剂,其用于治疗胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病(eGERD)的方法中。
- [0024] 14. 一种固体分散体,其包含无定形X842和水溶性两亲性载体,其中所述固体分散体可以通过将X842和所述载体的溶液喷雾干燥来获得。
- [0025] 15. 根据条目14所述的固体分散体,其中所述溶液是在有机溶剂中的X842和所述载体溶液。所述有机溶剂是适合于喷雾干燥X842的任何溶液,优选为无水乙醇、甲醇、丙酮、四氢呋喃、二甲基亚砜和氯仿。
- [0026] 16. 根据条目14或15所述的固体分散体,其中在所述喷雾干燥期间喷嘴温度在55-99°C的范围内,例如在65-95°C的范围内,例如在70-85°C的范围内。
- [0027] 17. 根据条目14-16中任一项所述的固体分散体,其中在喷雾干燥期间进料到喷嘴的溶液的温度在25-99°C的范围内,例如55-99°C,例如在65-95°C的范围内,例如在70-85°C的范围内。
- [0028] 18. 根据条目1-13中任一项所述的药物制剂或根据条目14-17中任一项所述的固体分散体,其具有3个月或更长、优选地6个月或更长、更优选地12个月或更长的保质期。
- [0029] 19. 根据条目1-13中任一项所述的药物制剂或根据条目14-18中任一项所述的固体分散体,其口服生物利用度高于结晶X842的口服生物利用度。
- [0030] 20. 根据条目1-13中任一项所述的药物制剂或根据条目14-18中任一项所述的固体分散体,其口服生物利用度(例如AUC或 $C_{max}$ )为结晶X842口服生物利用度的1.2倍或更多倍、1.5倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为结晶X842口服生物利用度的3倍或更多倍、更优选地6倍或更多倍。
- [0031] 21. 根据条目14-20中任一项所述的固体分散体,其用于治疗胃肠道炎性疾病或胃

酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病 (eGERD) 的方法中。

[0032] 22. 一种片剂或胶囊,其包含根据条目1-13和18-20中任一项所述的药物制剂或根据条目14-20中任一项所述的固体分散体。

[0033] 23. 根据条目22所述的片剂或胶囊,其进一步包含崩解剂例如聚乙烯吡咯烷酮。

[0034] 24. 根据条目22或23所述的片剂或胶囊,其中崩解剂与X842的干重比为至少1.1:1,例如至少1.4:1,例如至少1.7:1,例如至少2:1,例如至少2.8:1。

[0035] 25. 根据条目22-24中任一项所述的片剂或胶囊,其进一步包含纤维素赋形剂例如微晶纤维素 (MCC)。

[0036] 26. 根据条目22-25中任一项所述的片剂或胶囊,其进一步包含乳糖。

[0037] 27. 根据条目22-26中任一项所述的片剂或胶囊,其中所述片剂或胶囊具有3个月或更长、优选地6个月或更长、更优选地12个月或更长的保质期。

[0038] 28. 根据条目22-27中任一项所述的片剂或胶囊,其口服生物利用度高于包含结晶X842的X842胶囊的口服生物利用度。

[0039] 29. 根据条目22-28中任一项所述的片剂或胶囊,其口服生物利用度 (例如AUC或 $C_{max}$ ) 为包含结晶X842的X842胶囊的口服生物利用度的1.2倍或更多倍、1.5倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为包含结晶X842的X842胶囊的口服生物利用度的3倍或更多倍、更优选地6倍或更多倍。

[0040] 30. 根据条目1-13和18-20中任一项所述的药物制剂的用途,其用于制备治疗胃肠道炎症性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病 (eGERD) 的药物。

[0041] 31. 根据条目14-20中任一项所述的固体分散体的用途,其用于制备治疗胃肠道炎症性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病 (eGERD) 的药物。

## 附图说明

[0042] 图1示出了X842在具有不同质量比的不同载体的混合物或固体分散体 (通过溶剂法形成) 中的溶解度 (参见下面的实施例1)。

[0043] 图2示出了不同固体分散体和物理混合物的X842溶解度测量结果。“Sol”是指Soluplus。

[0044] 图3示出了三种不同固体分散体 (一种通过喷雾干燥制备,一种通过热熔挤出 (HME) 制备,另一种通过溶剂法制备)、物理混合物、Soluplus和X842的PXRD衍射图。

[0045] 图4和图5示出了样品3.1-3.11的PXRD衍射图 (这些样品的制备描述在下面的实施例部分中)。

[0046] 图6和图7示出了样品3.12-3.18的PXRD衍射图 (这些样品的制备描述在下面的实施例部分中)。

[0047] 图8示出了样品3.12、3.13、3.16、3.17 (通过喷雾干燥形成的固体分散体)、样品3.15和3.18 (物理混合物) 的X842溶解度测量结果。

[0048] 图9示出了X842从由组合物1-4形成的片剂 (这些片剂的制备描述在下面的实施例部分中) 和从参照胶囊的溶出。

[0049] 图10示出了固体分散体粉末在室温下放置6个月的稳定性实验结果。

[0050] 图11示出了固体分散体片剂在室温下放置3个月的稳定性实验结果。

[0051] 图12和图13示出了固体分散体片剂和参照胶囊在比格犬体内的药代动力学参数结果。

### 具体实施方式

[0052] 在本发明的上下文中，“保质期”意味着药物的寿命周期，其中10%或更少的药物被降解。

[0053] 在本发明的上下文中，“结晶X842”意味着X842以稳定结晶形式存在的状态，与无定形态相反，这种“结晶X842”是例如US2022002297A1中公开的形式A和B，特别是形式A。

[0054] 作为本公开的第一方面，提供了一种用于口服给药的药物制剂。所述制剂包含含有无定形X842和水溶性两亲性载体的固体分散体。这种制剂促进X842的快速溶解，因此可以被视为立即释放药物制剂。

[0055] 所述载体通常为聚合物。在一个实施方式中，所述聚合物载体包含乙烯基己内酰胺和/或乙酸乙烯酯。优选地，所述聚合物载体包含乙烯基己内酰胺和乙酸乙烯酯。

[0056] 所述聚合物载体的平均分子量(通过凝胶渗透色谱法所确定的)优选在40,000-250,000g/mol的范围内，更优选在80,000-150,000g/mol的范围内。

[0057] 包含乙烯基己内酰胺和乙酸乙烯酯并且平均分子量(通过凝胶渗透色谱法所确定的)在80,000-150,000g/mol的范围内的聚合物载体的实例是来自于BASF的Soluplus。

[0058] X842与载体的干重比优选在2:1至1:20之间，优选在1:1至1:10之间，更优选在1:1至1:10之间，更优选在1:2至1:7之间，更优选在1:3至1:7之间，最优选在1:3至1:5之间。

[0059] 在所述第一方面的实施方式中，所述固体分散体通过喷雾干燥形成。通常，所述固体分散体通过将X842和所述载体的溶液喷雾干燥来获得。所述溶液可以例如是乙醇溶液。所述喷雾干燥的进一步实施方式在下面结合第三方面讨论。

[0060] 所述第一方面的药物制剂可以例如采取单位剂量的形式。在这种单位剂量中，无定形X842的量可以是10-100mg，例如10-60mg，例如10-40mg，例如10-25mg，例如10-24mg。X842的高效溶解意味着X842的量可能相对较低。

[0061] 作为本公开的第二方面，提供了所述第一方面的药物制剂，其用于胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病(eGERD)的治疗方法中。在所述治疗方法中，所述药物制剂被设计为口服给药。

[0062] 作为本公开的第三方面，提供了一种包含无定形X842和水溶性两亲性载体的固体分散体，其中所述固体分散体可以通过将X842和所述载体的溶液例如乙醇溶液喷雾干燥来获得。

[0063] 在所述喷雾干燥期间，喷嘴温度可以例如在55-99°C的范围内，例如在65-95°C的范围内，例如在70-85°C的范围内。此外，在所述喷雾干燥期间进料到所述喷嘴的溶液的温度可以在25-99°C的范围内，例如在55-99°C的范围内，例如在65-95°C的范围内，例如在70-85°C的范围内。当所述溶液是乙醇溶液时，所述喷嘴温度和进料到喷嘴的溶液的温度优选地在65-78°C的范围内，更优选地在65-75°C的范围内。

[0064] 除此之外，所述第一方面的实施方式和实例在做出必要修改后适用于所述第三方面。

[0065] 作为本公开的第四方面，提供了所述第三方面的固体分散体，其用于胃肠道炎性

疾病或胃酸相关疾病例如eGERD的治疗方法中。在所述治疗方法中,所述固体分散体被设计为口服给药。

[0066] 作为本公开的第五方面,提供了一种片剂或胶囊,其包含所述第一方面的药物制剂或所述第三方面的固体分散体。

[0067] 所述片剂或胶囊可以进一步包含崩解剂,例如非纤维素崩解剂。非纤维素崩解剂的优选实例是聚乙烯吡咯烷酮。崩解剂与X842的干重比通常为至少1.1:1,例如至少1.4:1,优选为至少1.7:1,例如至少2:1,例如至少2.8:1。该干重比的上限可以是4:1。

[0068] 在一个实施方式中,所述片剂或胶囊进一步包含纤维素赋形剂和/或乳糖。所述纤维素赋形剂可以例如是MCC。

[0069] 所述片剂或胶囊中无定形X842的量可以是10-100mg,例如10-60mg,例如10-40mg,例如10-25mg,例如10-24mg。

[0070] 作为本公开的第六方面,提供了所述第五方面的片剂或胶囊,其用于胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如eGERD的治疗方法中。在所述治疗方法中,所述片剂或胶囊被设计为口服给药。

[0071] 上面讨论的治疗方法的受试者优选为人。

[0072] 作为本公开的第七方面,提供了所述第一方面的药物制剂或所述第三方面的固体分散体或所述第五方面的片剂或胶囊的用途,其用于制备治疗胃肠道炎性疾病或胃酸相关疾病例如糜烂性胃食管反流病(eGERD)的药物。

[0073] 作为本公开的第八方面,在将所述第三方面的固体分散体粉末在室温下放置3个月或更长、优选地6个月或更长、更优选地12个月或更长后,它的PXRD显示它仍然是无定形的并保持稳定。

[0074] 作为本公开的第九方面,在将所述第五方面的固体分散体片剂或胶囊在室温下放置3个月或更长、优选地6个月或更长、更优选地12个月或更长后,它的溶出度基本上与之前相同,并且它保持稳定。

[0075] 作为本公开的第十方面,在将所述第五方面的固体分散体片剂或胶囊口服给药后,其口服生物利用度(例如AUC或 $C_{max}$ )高于包含结晶X842的X842胶囊的口服生物利用度。例如,所述第五方面的固体分散体片剂或胶囊的口服生物利用度为所述X842胶囊的口服生物利用度的1.2倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为所述X842胶囊的口服生物利用度的3倍或更多倍、更优选地6倍或更多倍。例如,所述第五方面的固体分散体片剂或胶囊的AUC为所述X842胶囊的AUC的1.2倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为所述X842胶囊的AUC的3倍或更多倍、更优选地6倍或更多倍。例如,所述第五方面的固体分散体片剂或胶囊的 $C_{max}$ 为所述X842胶囊的 $C_{max}$ 的1.2倍或更多倍、2倍或更多倍,优选为所述X842胶囊的 $C_{max}$ 的3倍或更多倍、更优选地6倍或更多倍。

[0076] 实施例

[0077] 实施例1

[0078] 通过溶剂法制备X842和不同载体(以不同比率)的固体分散体,并确定了它们在pH 6.8中的溶解度。

[0079] 向250 mL烧杯添加X842(API)和载体,然后添加约150 mL无水乙醇。API的量为约70 mg,并且API与载体的干重比为1:3、1:5或1:10。载体是PVP/VA64(来自于BASF的聚(乙烯

吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)、PVP K30(来自于BASF的聚乙烯吡咯烷酮K30((C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO)<sub>n</sub>))、Affinisol-15 LV(HPMC)、plasdone<sup>TM</sup> s-630(N-乙烯基-2-吡咯烷酮和乙酸乙烯酯的60:40直链随机共聚物)、PEG6000、Soluplus(来自于BASF的聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(PEG 6000:乙烯基己内酰胺:乙酸乙烯酯=13:57:30))或Klucel EF(羟丙基纤维素(HPC))。使用超声将API完全溶解在乙醇中。

[0080] 将溶液添加到瓷盘中,并置于80°C水浴中以蒸发溶剂。然后将固体残留物置于40°C的真空干燥箱中24h。将干燥的残留物通过65目筛精细研磨。

[0081] 作为参照,以1:10的干重比制备API和每种载体的物理混合物。

[0082] 按照下述方案测量每种固体分散体和混合物的API溶解度。将固体分散体/混合物添加到50 mL离心管中,加入20 mL pH 6.80磷酸盐缓冲液,然后在25°C下在振荡器中振摇(振荡器转速:130 r/min) 24 h。然后从管中取出适量液体,并使其通过0.22μm微孔膜。最后,使用HPLC测定X842的溶解度(n=3)。结果呈现在下面的表1和图1中。表1. 各种物理混合物(M)和固体分散体(SD)的X842在磷酸盐缓冲液(pH 6.80)中的溶解度(μg/mL)

	PVP/ VA64	s-630	Soluplus	PVP K30	PEG6000	Klucel EF	Affinisol- 15LV
M, 1:10 比例	5.08	5.26	2.52	2.49	1.76	8.60	7.82
[0083] SD, 1:3 比例	6.73	8.88	24.29	6.21	6.38	10.92	13.52
SD, 1:5 比例	9.49	6.81	30.38	9.25	9.14	9.00	14.40
SD, 1:10 比例	11.58	11.59	47.28	7.83	8.69	12.02	15.70

[0084] 值得注意的是,表1显示,Soluplus载体在与API的物理混合物中无效(与大多数其他载体相比也是如此),但在固体分散体中不依赖于比例地表现优于所有其他载体(也参见图1)。

[0085] 实施例2.1

[0086] 按照下述步骤从X842(17wt.%)和Soluplus(83wt.%)制备固体分散体:

[0087] 将1g X842和5g Soluplus充分混合,得到物理混合物。打开热熔挤出机,将挤出温度设置到160°C(双螺杆速度为100rpm)。当达到温度并稳定半小时后,将物理混合物热熔挤出以获得挤出的条带。将热熔挤出的条带冷却并通过65目筛压碎,以获得固体分散体。

[0088] 使用粉末X-射线衍射(PXRD)分析固体分散体。此外,测试了固体分散体的X842溶解度。这在下文描述。

[0089] 实施例2.2

[0090] 按照下述步骤从X842(17wt.%)和Soluplus(83wt.%)制备固体分散体:

[0091] 将1g X842和5g Soluplus充分混合,得到物理混合物。打开热熔挤出机,将挤出温度设置到120°C(双螺杆速度为100rpm)。当达到温度并稳定半小时后,将物理混合物热熔挤出以获得挤出的条带。将热熔挤出的条带冷却并通过65目筛压碎,以获得固体分散体。

[0092] 测试了固体分散体的X842溶解度。这在下文描述。

[0093] 实施例2.3

[0094] 按照下述步骤从X842(17wt.%)、聚合物载体聚乙烯醇(66wt.%)和山梨糖醇(17wt.%)制备固体分散体:

[0095] 将1g X842、4g聚乙烯醇 (PVOH) 和1g山梨糖醇充分混合,得到物理混合物。打开热熔挤出机,将挤出温度设置到190°C (双螺杆速度为75rpm)。当达到温度并稳定半小时后,将物理混合物热熔挤出以获得挤出的条带。将热熔挤出的条带冷却并通过65目筛压碎,以获得固体分散体。

[0096] 测试了固体分散体的X842溶解度。这在下文描述。

[0097] 实施例2.4

[0098] 按照下述步骤从X842 (17wt.%)、聚合物载体聚乙烯醇 (41.5wt.%) 和山梨糖醇 (41.5wt.%) 制备固体分散体:

[0099] 将1g X842、2.5g聚乙烯醇 (PVOH) 和2.5g山梨糖醇充分混合,得到物理混合物。打开热熔挤出机,将挤出温度设置到190°C (双螺杆速度为75rpm)。当达到温度并稳定半小时后,将物理混合物热熔挤出以获得挤出的条带。将热熔挤出的条带冷却并通过65目筛压碎,以获得固体分散体。

[0100] 测试了固体分散体的X842溶解度。这在下文描述。

[0101] 实施例2.5

[0102] 使用喷雾干燥按照下述步骤从X842 (17wt.%) 和Soluplus (83wt.%) 制备固体分散体:

[0103] 将0.5g X842和2.5g Soluplus添加到无水乙醇,将其在水浴中加热至70°C以完全溶解X842。打开喷雾干燥设备,将喷嘴温度设置到75°C。当达到温度时,通过蠕动泵 (5-20rpm) 将溶液泵入喷嘴进行喷雾干燥。

[0104] 使用粉末X-射线衍射 (PXRD) 分析固体分散体。此外,测试了固体分散体的X842溶解度。这在下文描述。

[0105] 实施例2.6 (溶解度测定)

[0106] 测试了在实施例2.1-2.5中制备的固体分散体和通过溶剂法形成的X842/Soluplus固体分散体 (1:5的干重比,参见实施例1) 的X842溶解度。作为参照,也测试了X842和载体的物理混合物。

[0107] 将25mg (以X842度量) 固体分散体或物理混合物添加到25mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液中,以制备含有约1mg/mL X842的悬液。将悬液在振荡器中振摇 (振荡器转速:130rpm)。在1、2、4、8和24小时后,取2mL样品并通过0.22 $\mu$ m微孔膜过滤。添加甲醇以达到2或10倍的稀释度 (从而达到测定范围内的浓度)。将10 $\mu$ L进样到HPLC中以确定溶解度。

[0108] 结果呈现在图2中,其显示按照实施例2.5制备的固体分散体明显好于其他固体分散体和物理混合物。

[0109] 实施例2.7 (PXRD)

[0110] 进行PXRD以将实施例2.5的固体分散体 (其具有优异的X842溶解度) 与实施例2.1的固体分散体 (通过在160°C下热熔挤出来制备) 进行比较。此外,对通过溶剂法形成的X842/Soluplus固体分散体 (1:5的干重比,参见实施例1)、X842/Soluplus物理混合物 (1:5的干重比) 进行了PXRD,还分析了单独的Soluplus和单独的X842以提供进一步参照。

[0111] 对于PXRD实验来说,仪器为Nippon Science Smartlab9kw,条件如下:Cu靶,K $\alpha$ 辐射 ( $\lambda=0.15406$ nm),工作电压和电流分别为45kV和100mA,并以4°/min的速率在5至40°的2 $\theta$ 范围内扫描。

[0112] 得到的PXRD衍射图呈现在图3中,其显示在通过热熔挤出和溶剂法形成的固体分散体中以及物理混合物中X842的结晶度得以保留。此外,图2显示与通过喷雾干燥形成的固体分散体(实施例2.5)相比,这些形式具有较差的X842溶解度。最后,图3显示,在通过喷雾干燥形成的固体分散体中X842是无定形的。因此,图2和图3显示固体分散体中的X842为无定形对X842的溶解度来说是关键的。

[0113] 实施例3.1(PXRD)

[0114] 进行了第二轮PXRD。这一轮包括下述样品:

[0115] 3.1-比例为1:3的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C)的固体分散体;

[0116] 3.2-实施例2.5的固体分散体;

[0117] 3.3-仅有Soluplus;

[0118] 3.4-比例为1:5的X842和Soluplus的热熔挤出(T=175°C,50rpm)的固体分散体;

[0119] 3.5-比例为1:3:2的X842、Soluplus和甘露糖醇的热熔挤出(T=175°C,50rpm)的固体分散体;

[0120] 3.6-比例为1:5的X842和PVP/VA64的热熔挤出(T=160°C,30rpm)的固体分散体;

[0121] 3.7-比例为1:5的X842和Soluplus的物理混合物;

[0122] 3.8-仅有X842;

[0123] 3.9-比例为1:3的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=60°C,乙醇)的固体分散体;

[0124] 3.10-比例为1:3的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=90°C,乙醇)的固体分散体;和

[0125] 3.11-比例为1:3的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C,甲醇)的固体分散体。

[0126] 得到的PXRD衍射图呈现在图4和5中,其再次显示X842/Soluplus溶液的喷雾干燥产生包含无定形X842的固体分散体,而热熔挤出的固体分散体包含结晶X842。

[0127] 实施例3.2(PXRD)

[0128] 进行了第三轮PXRD。这一轮包括下述样品:

[0129] 3.12-比例为1:3的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C)的固体分散体;

[0130] 3.13-比例为1:1:1的X842、Soluplus和SiO<sub>2</sub>的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C)的固体分散体;

[0131] 3.14-仅有SiO<sub>2</sub>;

[0132] 3.15-比例为1:1:1的X842、Soluplus和SiO<sub>2</sub>的物理混合物

[0133] 3.16-比例为1:1的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C)的固体分散体;

和

[0134] 3.17-比例为1:5的X842和Soluplus的喷雾干燥(喷嘴温度=75°C)的固体分散体;

[0135] 3.18-比例为1:5的X842和Soluplus的物理混合物

[0136] 得到的PXRD衍射图呈现在图6和7中,其再次显示不仅在1:5的比例下,而且在1:3和1:1的比例下,X842/Soluplus溶液的喷雾干燥均产生包含无定形X842的固体分散体。

[0137] 实施例3.3(溶解度测定)

[0138] 按照下述步骤测量样品3.12、3.13、3.15、3.16和3.17的X842溶解度:

[0139] 将25mg (以X842度量) 样品材料添加到25mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液中,以制备含有约1mg/mL X842的悬液。将悬液在振荡器中振摇(振荡器转速=130rpm;温度=25°C)。在1、2、4、8和24小时后,取2mL悬液样品并通过0.22 $\mu$ m微孔膜过滤。向0.5mL滤液添加甲醇以达到2或10倍的稀释度(从而达到测定范围内的浓度)。将10 $\mu$ L进样到HPLC中以确定溶解度。

[0140] 结果呈现在图8中,其显示与包含结晶X842的物理混合物相比,包含无定形X842的固体分散体具有急剧提高的X842溶解度。图8进一步显示,X842与Soluplus的比例为1:5或1:3比X842与Soluplus比例为1:1更加有效,并且在所测试的比例中,1:3和1:5两者都非常有效。

[0141] 实施例4.1 (片剂的制备)

[0142] 从包含通过喷雾干燥或热熔挤出制备的X842和Soluplus的各种固体分散体的组合物制备片剂。每个片剂的重量为350mg,每个片剂中X842的量为25mg。

[0143] 组合物1通过下述方法制备:将固体分散体(通过喷雾干燥制备)、MicroceLac 100(比例为1:3的微晶纤维素和乳糖)和二氧化硅置于自密封袋中并充分混合,然后直接压片(片剂厚度=0.8-1.0mm;压片压力=4-6kN;片剂硬度为60-80N)。

	每个片剂中的重量 (mg)	比例
固体分散体 (X842:Soluplus $\approx$ 1:3)	105 (X842: 25 mg)	30%
[0144] MicroceLac 100	203	58%
聚乙烯吡咯烷酮 (PVPP)	35	10%
二氧化硅	7	2%
合计	350	100%

[0145] 组合物2通过下述方法制备:将固体分散体(通过热熔挤出制备)、MicroceLac 100(比例为1:3的微晶纤维素和乳糖)和二氧化硅置于自密封袋中并充分混合,然后直接压片(压片压力=18-20kN;片剂硬度为60-70N)。

	每个片剂中的重量 (mg)	比例
固体分散体 (X842:Soluplus $\approx$ 1:5)	172 (X842: 25 mg)	49%
[0146] MicroceLac 100	136	39%
聚乙烯吡咯烷酮	35	10%
二氧化硅	7	2%
合计	350	100%

[0147] 组合物3通过下述方法制备:将固体分散体(通过喷雾干燥制备)、MicroceLac 100(比例为1:3的微晶纤维素和乳糖)和二氧化硅置于自密封袋中并充分混合,然后直接压片(片剂厚度=0.8-1.0mm;压片压力=4-6kN;片剂硬度为60-80N)。

	每个片剂中的重量 (mg)	比例
固体分散体 (X842:Soluplus:SiO <sub>2</sub> =1:1:1)	75 (X842: 25 mg)	21%
[0148] MicroceLac 100	198	57%
聚乙烯吡咯烷酮	70	20%
二氧化硅	7	2%
合计	350	100%

[0149] 组合物4通过下述方法制备:将固体分散体(通过喷雾干燥制备)、MicroceLac 100(比例为1:3的微晶纤维素和乳糖)和二氧化硅置于自密封袋中并充分混合,然后直接压片(片剂厚度=0.5-0.8mm;压片压力=5-8kN;片剂硬度为50-80N)。

	每个片剂中的重量 (mg)	比例
固体分散体 (X842:Soluplus ≈1:3)	105 (X842: 25 mg)	30%
[0150] MicroceLac 100	168	48%
聚乙烯吡咯烷酮	70	20%
二氧化硅	7	2%
合计	350	100%

[0151] 实施例4.2(溶出度测定)

[0152] 根据溶出度测定方法(中国药典2020年版四通则0931第二种方法浆法),将每种组合物的两个片剂(对应于约50mg的X842)置于杯中,并向杯中添加900mL pH 6.8的磷酸盐缓冲液(溶出介质)以制备悬液。将悬液在摇床中振摇(摇床转速=100rpm)。在0.5、1、2、4、6、8和10小时后,取5mL悬液样品(同时补充相同体积的介质),并通过0.22μm微孔膜过滤。将滤液用甲醇稀释两倍,然后再次过滤并进样到HPLC中,以通过测量峰面积来确定溶解度。

[0153] 作为参照,将含有包含结晶X842(例如US2022002297中公开的形式A)的组合物的胶囊悬浮,并以相同的方式进行分析。

[0154] 得到的X842的溶出度呈现在下面的表2和图9中,其显示包含无定形X842的固体分散体的片剂(即从组合物1、3和4形成的片剂)性能优于包含结晶X842的固体分散体的片剂(组合物2)和X842胶囊参照(也包含结晶X842)。

[0155] 表2.X842 SD片剂测试——基于3个平行试验的平均值,溶出介质:pH 6.8

测试样品	0h	0.5h	1h	2h	4h	6h	8h	10h
组合物 2 (X842:Soluplus=1:5 HME SD 10%PVPP)	0%	33%	35%	35%	34%	35%	34%	33%
组合物 1 (X842:Soluplus=1:3 ASD 10%PVPP)	0%	89%	97%	97%	94%	96%	95%	91%
组合物 4 (X842:Soluplus=1:3 ASD 20%PVPP)	0%	99%	98%	96%	98%	98%	95%	94%
组合物 3(X842:Soluplus:SiO <sub>2</sub> =1:1:1 ASD 20%PVPP)	0%	97%	98%	95%	96%	96%	92%	93%
X842 胶囊	0%	4%	5%	5%	4%	4%	4%	4%

[0157] 实施例5 (固体分散体粉末的稳定性测试)

[0158] 将通过喷雾干燥法制备的X842 ASD粉末置于自封袋中,在室温下储存约6个月,并使用前述方法采集其PXRD图。

[0159] X842 ASD粉末的PXRD图如图10中所示,其显示X842 ASD粉末具有良好的稳定性,并且在室温下储存约6个月后仍然是无定形的。

[0160] 实施例6 (固体分散体片剂的稳定性测试)

[0161] 对于上述制备的包含固体分散体 (组合物1和组合物2) 的片剂,在室温下储存至少3个月后,按照实施例4.2中提到的溶出度测定方法测量片剂在储存后的溶出度稳定性。

[0162] 片剂的溶出度稳定性测试结果示出在下面的表3和图11中,其显示在储存后溶出速率与初始压片时基本上相同,表明测试的片剂具有良好稳定性。

[0163] 表3.X842 SD片剂稳定性测试——基于3个平行试验的平均值,溶出介质:pH 6.8

测试样品	0	0.5	1	2	4	6	8	10
喷雾干燥 X842:Sol=1:3 SD 片剂 (10% PVPP) - 距初始压片日期: 3 个月 17 天	0%	84%	95%	99%	98%	98%	96%	97%
喷雾干燥 X842:Sol=1:3 SD 片剂 (10% PVPP) - 初始压片日期	0%	79%	94%	98%	95%	95%	94%	93%
热熔挤出 X842:Sol=1:5 SD 片剂 (10% PVPP) - 距初始压片日期: 4 个月 29 天	0%	34%	35%	36%	36%	36%	35%	35%
热熔挤出 X842:Sol=1:5 SD 片剂 (10%PVPP) -初始压片日期	0%	35%	36%	36%	36%	35%	35%	35%

[0165] 实施例7 (体内药代动力学研究)

[0166] 实验方法:6只体重在8kg-12kg之间的比格犬在标准动物饲养室饲养1周后用于测试。在测试前禁食24小时后,将它们分为两组;采用单剂量自交叉试验,剂量为50mg/只;共给药4组,包括X842喷雾干燥赋形剂物理混合物、X842喷雾干燥ASD (组合物1) 片剂、X842热熔挤出SD (组合物2) 和X842胶囊,每组的冲洗期为7天。在给药前和给药后0.25h、0.5h、1h、2h、3h、4h、6h、8h、12h和24h共11个时间点采集1.5mL血液。将血液以5000rpm离心10分钟,在2-8°C下分离上层血浆,并将收集的血浆样品在分析前储存在-80°C冰箱中。在分析后,将剩

余血浆样品继续储存在-80℃冰箱中。在取出血浆样品后,将其置于室温下,涡旋振荡并均匀混合(如有必要,可以将空白样品在使用前离心),将80μL样品置于1.5mL离心管中,添加40μL甲醇和360μL内标溶液(对于空白样品来说,添加相同体积的甲醇代替内标),涡旋振荡混合,离心5分钟(14000rpm),取一定量上清液进行LC-MS/MS样品分析。分析并记录X842、活性代谢产物TX07(8-[(2,6-二甲基苯甲基)氨基]-N-(3-羟基丙基)-2,3-二甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺,利那拉生,AZD0865)和内标物的峰面积,并使用DAS软件进行数据处理。

[0167] 使用下述色谱条件:色谱柱型号:Thermo AQUASIL C18,4.6μm,50mm x 2.1mm;流动相:A是0.1%甲酸水溶液,B是0.1%甲酸甲醇溶液;洗针液:50%甲醇水溶液;流动相梯度洗脱程序如下表所示:

[0168]	时间 (min)	0.5	2.5	2.51	3.5
	B相 (%)	40	95	40	停止

[0169] 初始梯度(B%):40%;柱温:40℃;流速:0.6mL/min;进样体积:3μL;运行时间:3.5min;自动进样器温度:4℃。

[0170] 质谱条件:LCMS-8060质谱仪,ESI源,正离子MRM扫描

[0171] 作为实验结果,包括X842喷雾干燥赋形剂物理混合物、X842喷雾干燥ASD(组合物1)片剂、X842热熔挤出SD(组合物2)和X842胶囊在内的4个组的血浆浓度-时间曲线示出在图12和13中,一些PK参数示出在表3和表4中。

[0172] 表3.X842 PK参数

参数	单位	X842 喷雾干燥 ASD (组合物 1) 片剂	X842 喷雾干燥赋形剂物理混合物片剂	X842 胶囊	X842 热熔挤出 SD (组合物 2) 片剂
$T_{1/2\alpha}$	h	46.27	0.15	11.66	11.88
$T_{1/2\beta}$	h	46.33	0.39	23.27	15.63
$T_{\max}$	h	0.50	1.00	0.50	2.00
$C_{\max}$	ng/mL	105.39	12.59	8.65	2.74
$AUC_{(0-24)}$	ng/mL*h	269.61	4.99	34.69	7.95
$AUC_{(0-\infty)}$	ng/mL*h	403.94	5.96	45.65	13.29

[0174] 表4.TX07 PK参数(X842的活性代谢物)

参数	单位	X842 喷雾干燥 ASD (组合物 1) 片剂	X842 喷雾干燥赋形剂物理混合物片剂	X842 胶囊	X842 热熔挤出 SD (组合物 2) 片剂
$T_{1/2\alpha}$	h	1.47	1.38	1.47	2.11
$T_{1/2\beta}$	h	19.81	37.63	19.50	37.04
$T_{\max}$	h	2.00	2.00	2.00	4.00
$C_{\max}$	ng/mL	494.50	143.97	117.45	49.17
$AUC_{(0-24)}$	ng/mL*h	2422.70	900.72	745.29	342.42
$AUC_{(0-\infty)}$	ng/mL*h	2512.56	940.62	777.33	356.87

[0176] 根据表3中所示的原型药物X842的测量结果,X842喷雾干燥ASD(组合物1)片剂组的AUC(0-24h)最大,为269.61ng/mL\*h;X842胶囊组为34.69/mL\*h;X842热熔挤出SD(组合物

2) 片剂组为7.95ng/mL\*h; X842喷雾干燥赋形剂物理混合物片剂组最小, 为4.99ng/mL\*h; X842喷雾干燥ASD(组合物1)片剂组分别为其他三个组的7.77、33.91和54.03倍。

[0177] 根据表4中所示的活性代谢物TX07的分析结果: X842喷雾干燥ASD(组合物1)片剂组的AUC(0-24h)最大, 为2422.70ng/mL\*h; X842喷雾干燥赋形剂物理混合物片剂组为900.72g/mL\*h; X842胶囊组为745.29ng/mL\*h; X842热熔挤出SD(组合物2)片剂组最小, 为342.42ng/mL\*h; X842喷雾干燥ASD(组合物1)片剂组分别为其他三个组的2.39、3.25和7.08倍。

[0178] 上述结果显示, 对于X842喷雾干燥ASD组来说X842和活性代谢产物TX07两者均以高得多的浓度被测量到, 表明与其他组相比其生物利用度显著提高。

[0179] 在比格犬体内, 本发明的X842固体分散体(喷雾干燥法)片剂的血液浓度高于X842胶囊, 证明本发明的X842无定形固体分散体可以更好地维持X842在胃和肠道中的过饱和浓度, 从而提高其口服生物利用度。

[0180] 上述实施例的每个技术特征都可以任意组合, 为了使描述简洁, 没有全部描述上述实施例中每个技术特征的所有可能的组合, 然而, 只要这些技术特征的组合不导致冲突, 它们都应当被视为在本发明的范围之内。

[0181] 上述实施例仅表达了本发明的几种实施方式, 其描述相对具体和详细, 但不能因此被解释为对发明专利范围的限制。应该指出, 本领域技术人员可以在不脱离本发明概念的情况下进行若干修改和改进, 并且它们都属于本发明的保护范围。因此, 本发明的专利保护范围应基于随附的权利要求书。

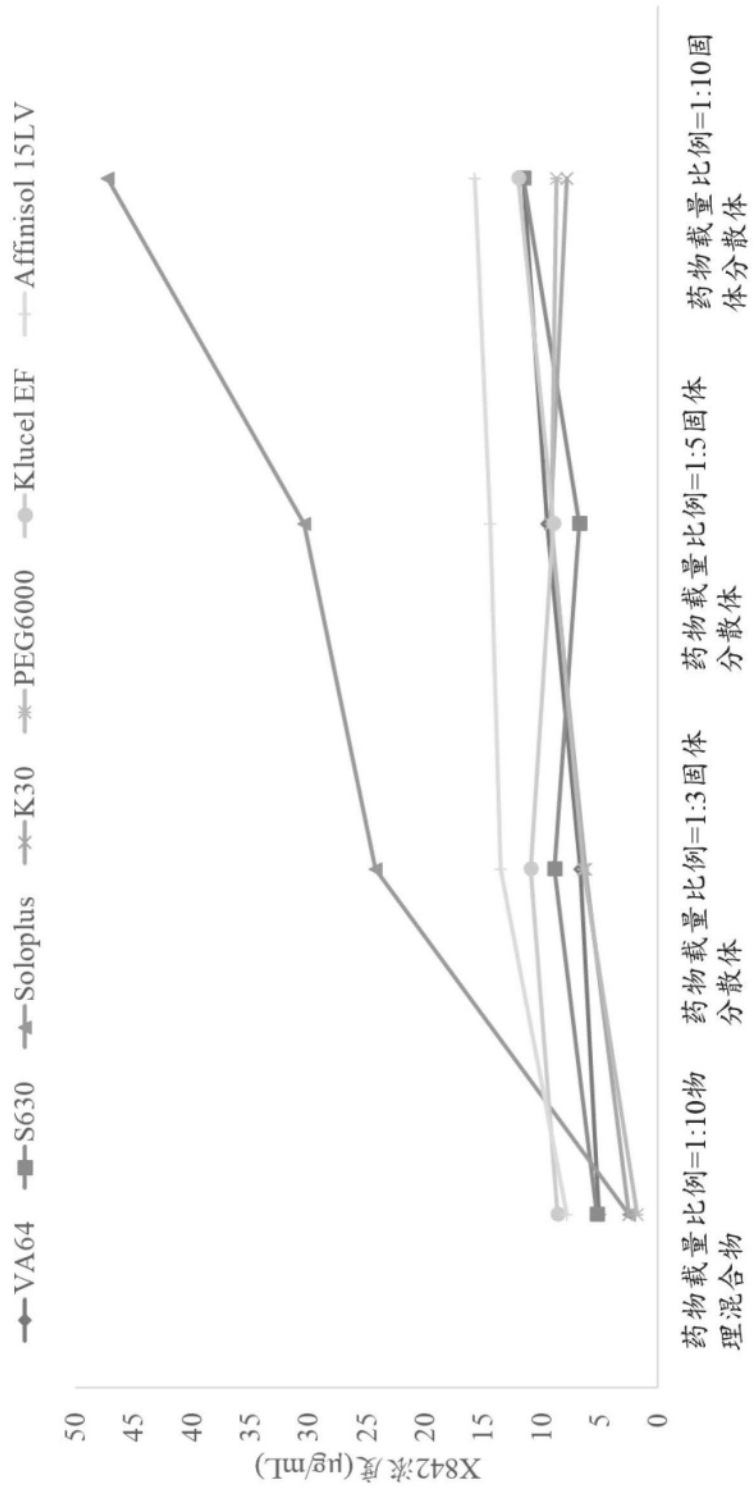


图1

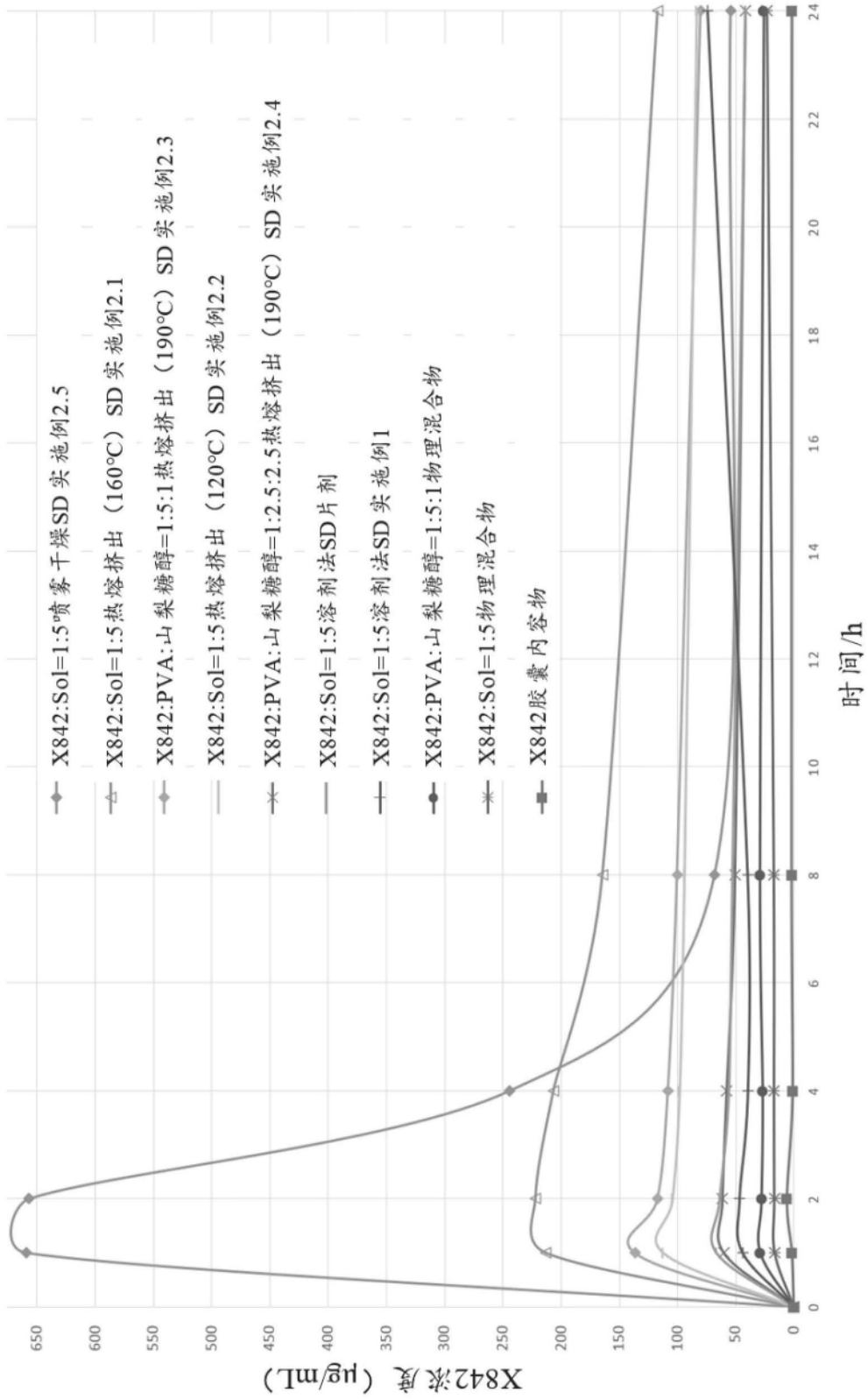


图2

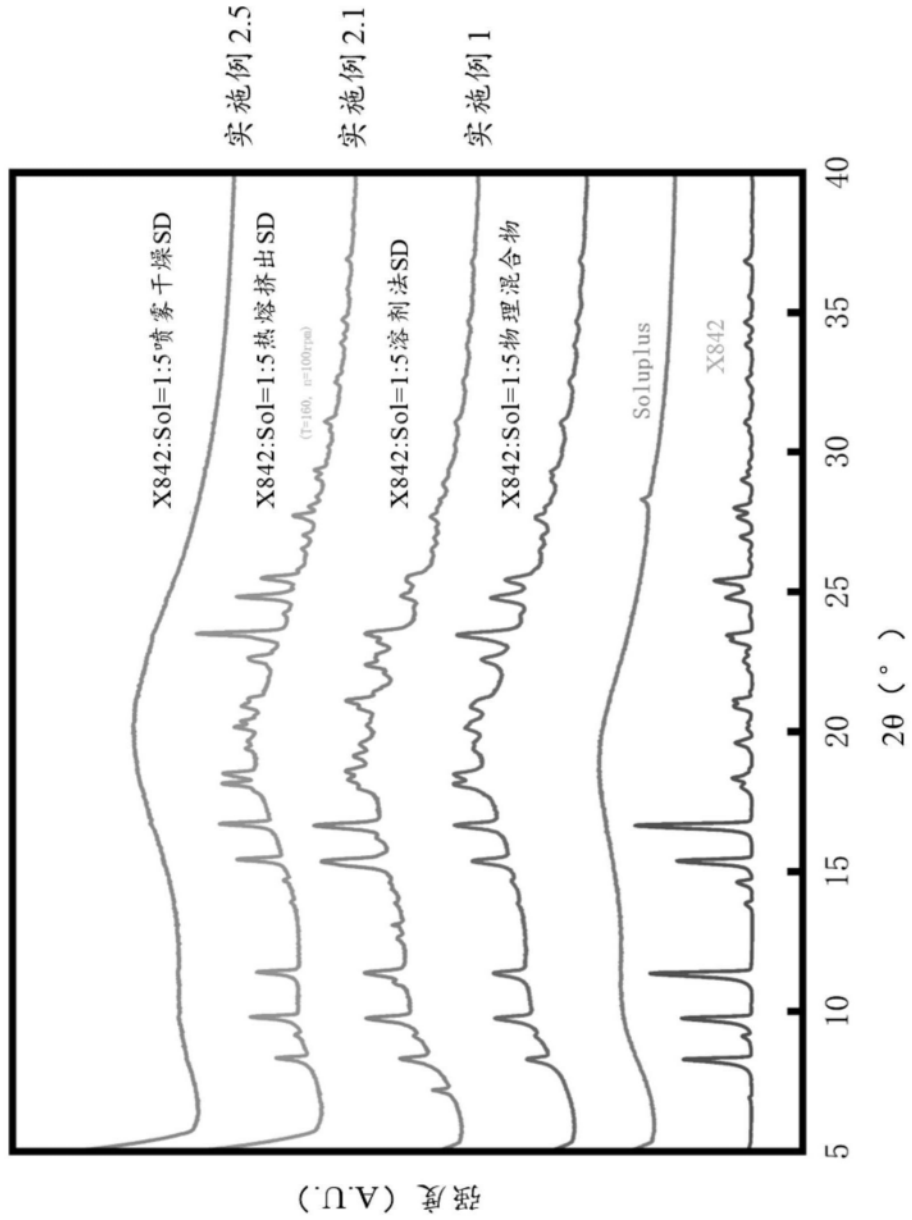


图3

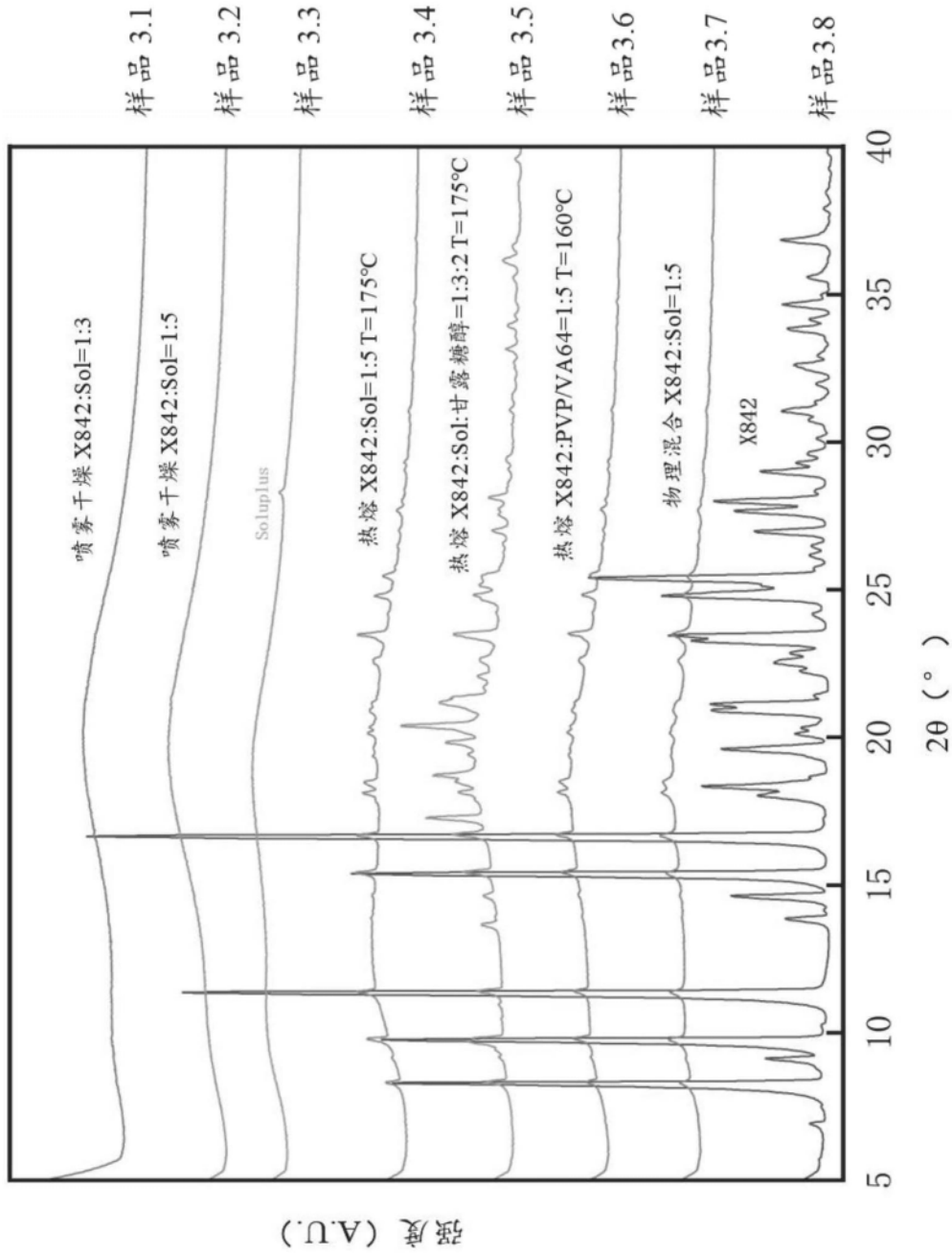


图4

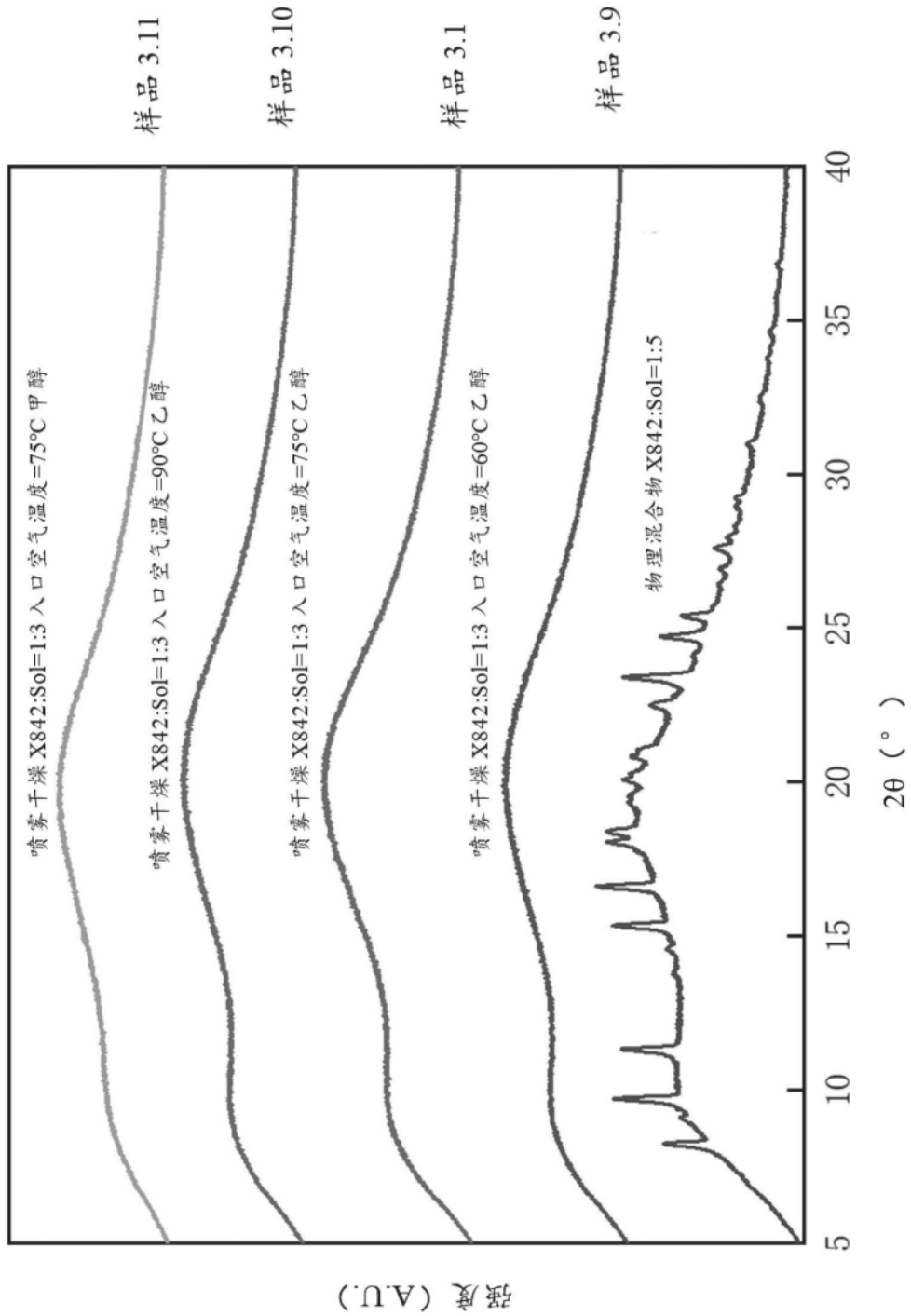


图5

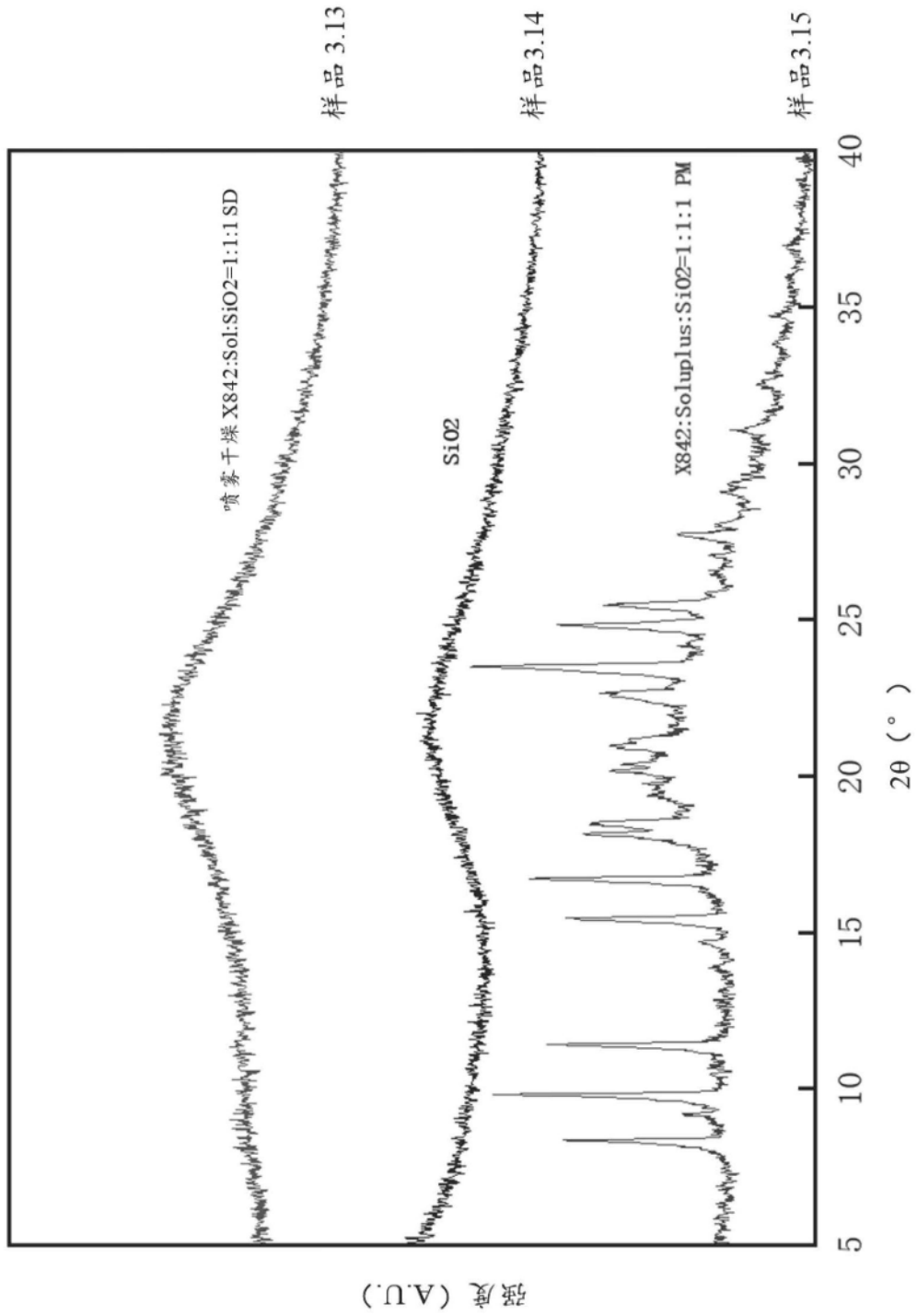


图6

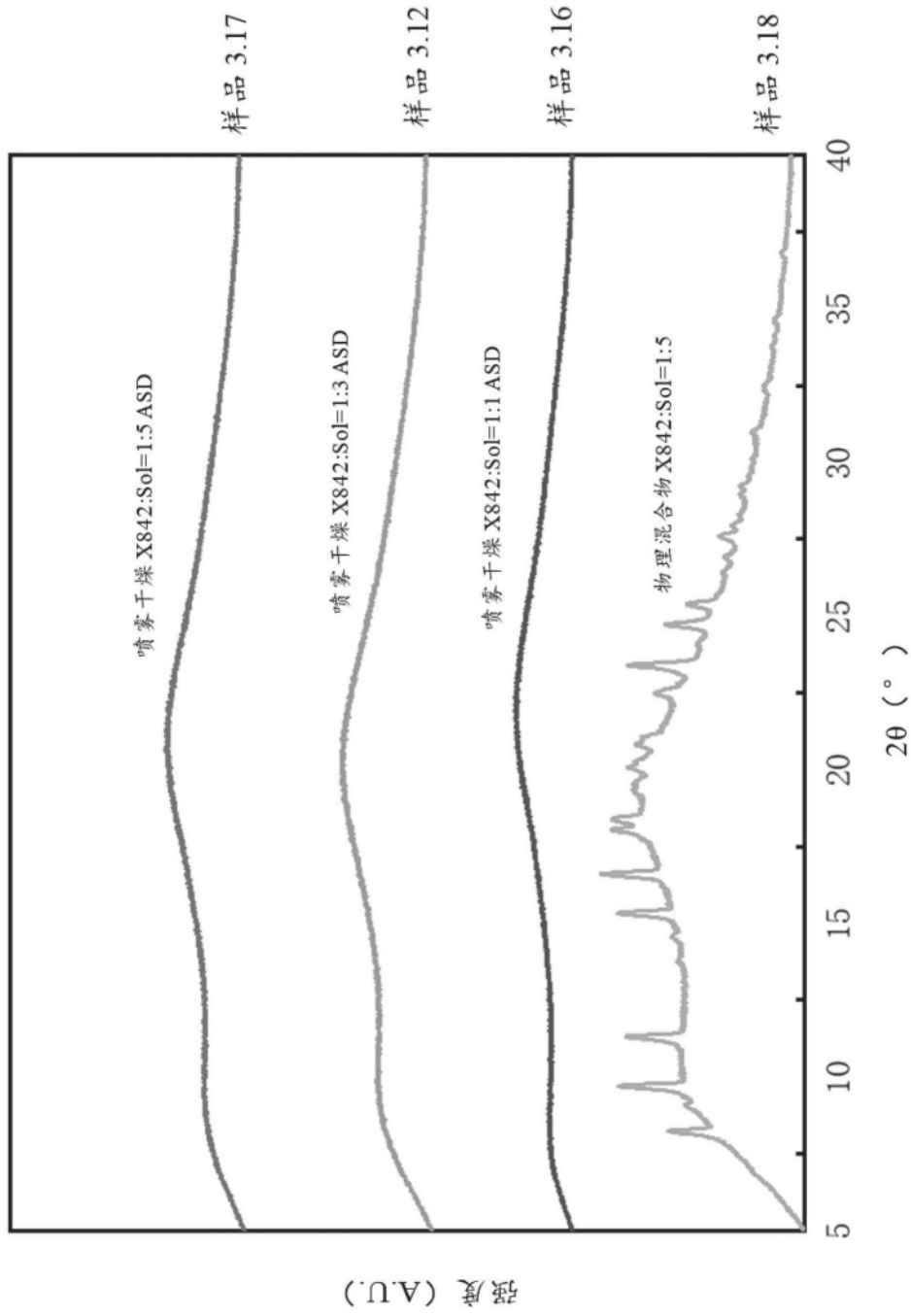


图7

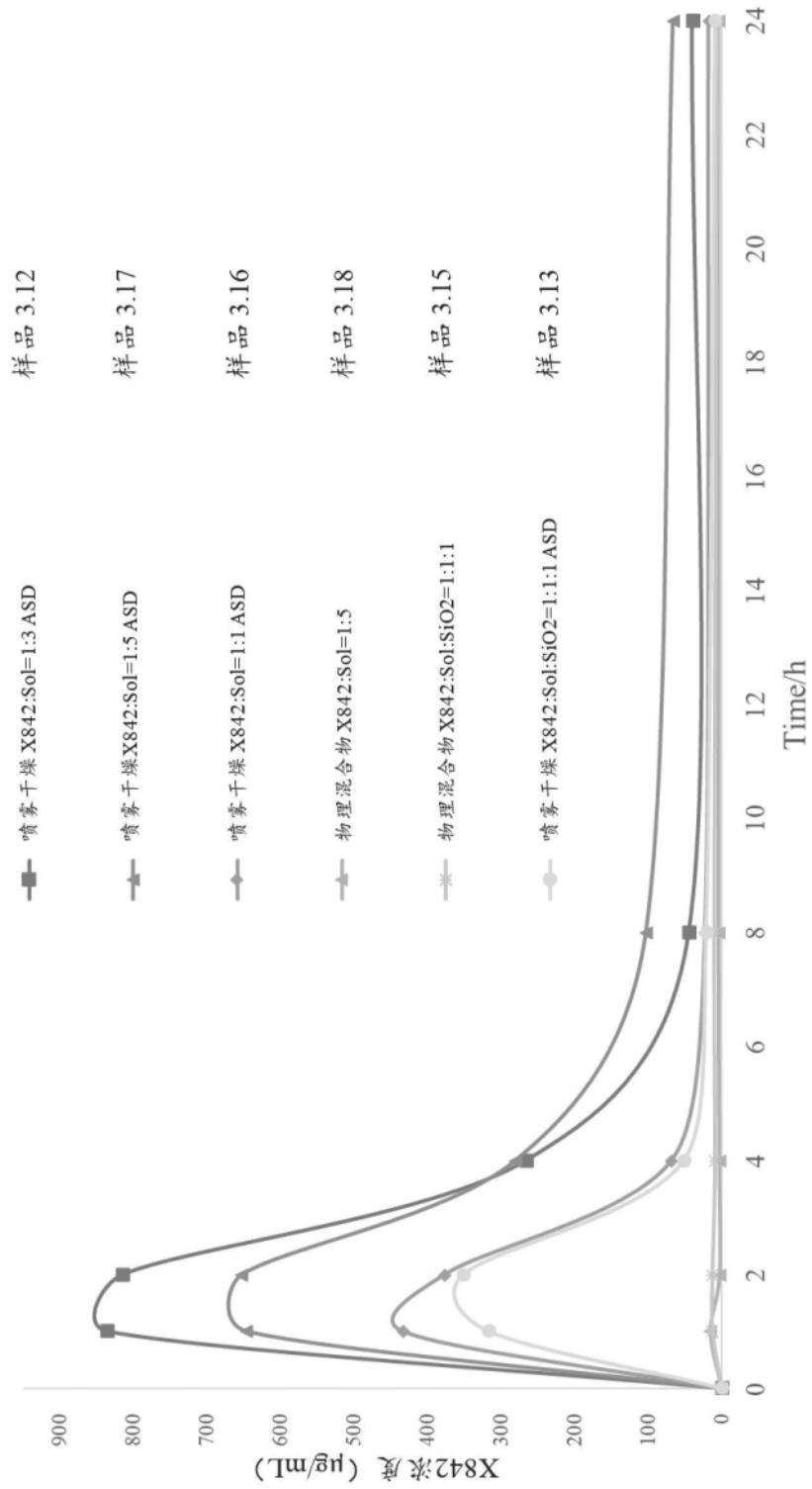


图8

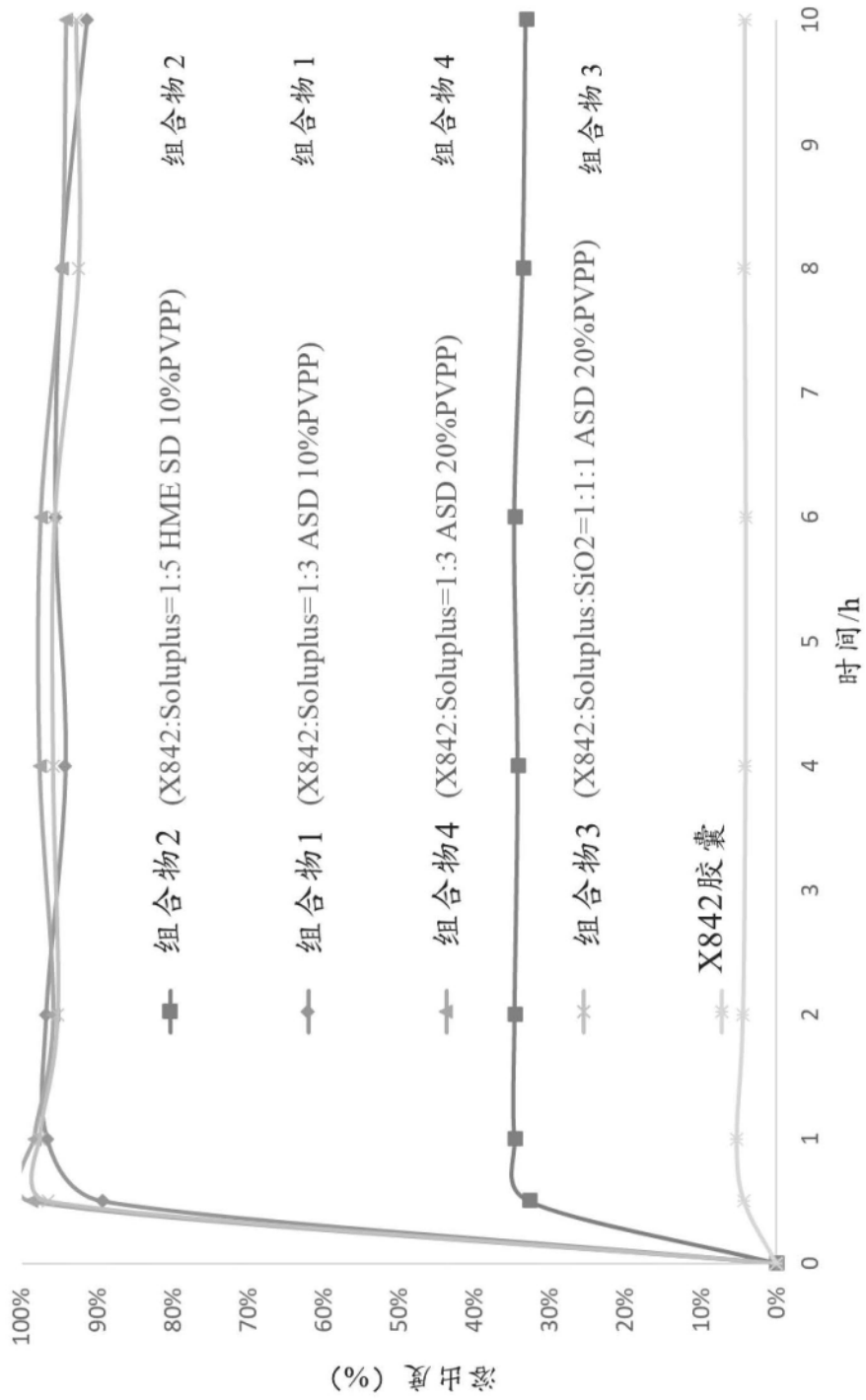


图9

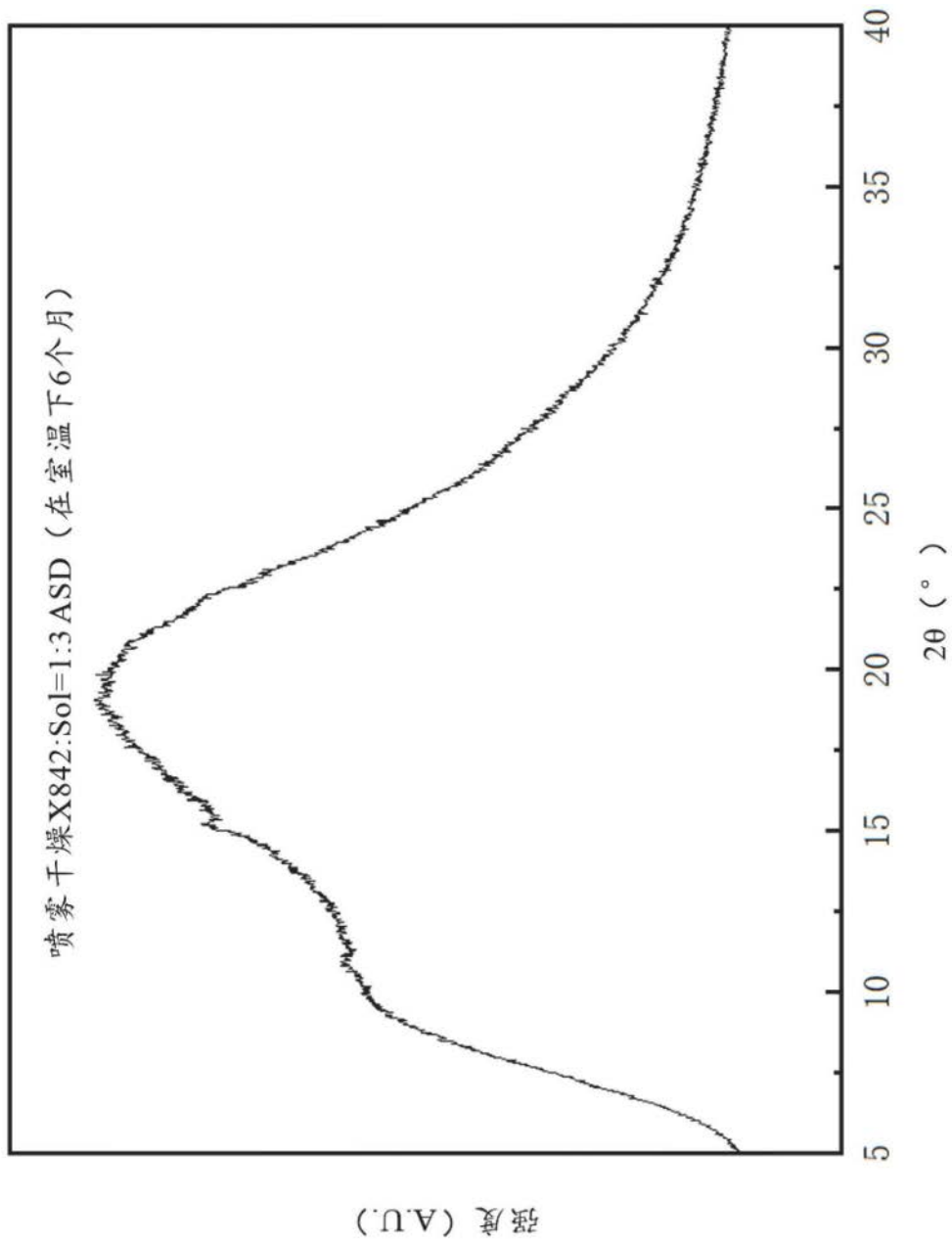


图10

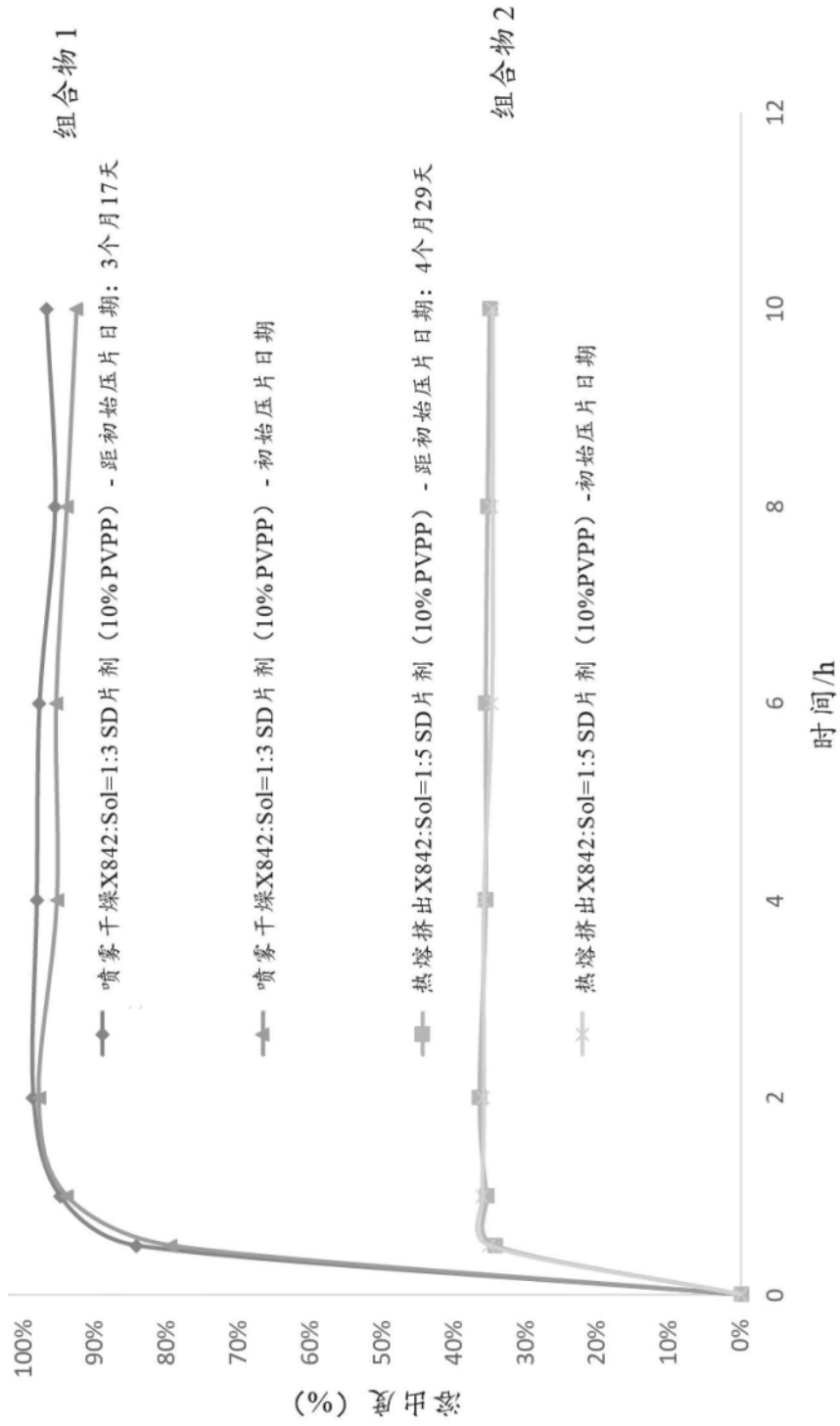


图11

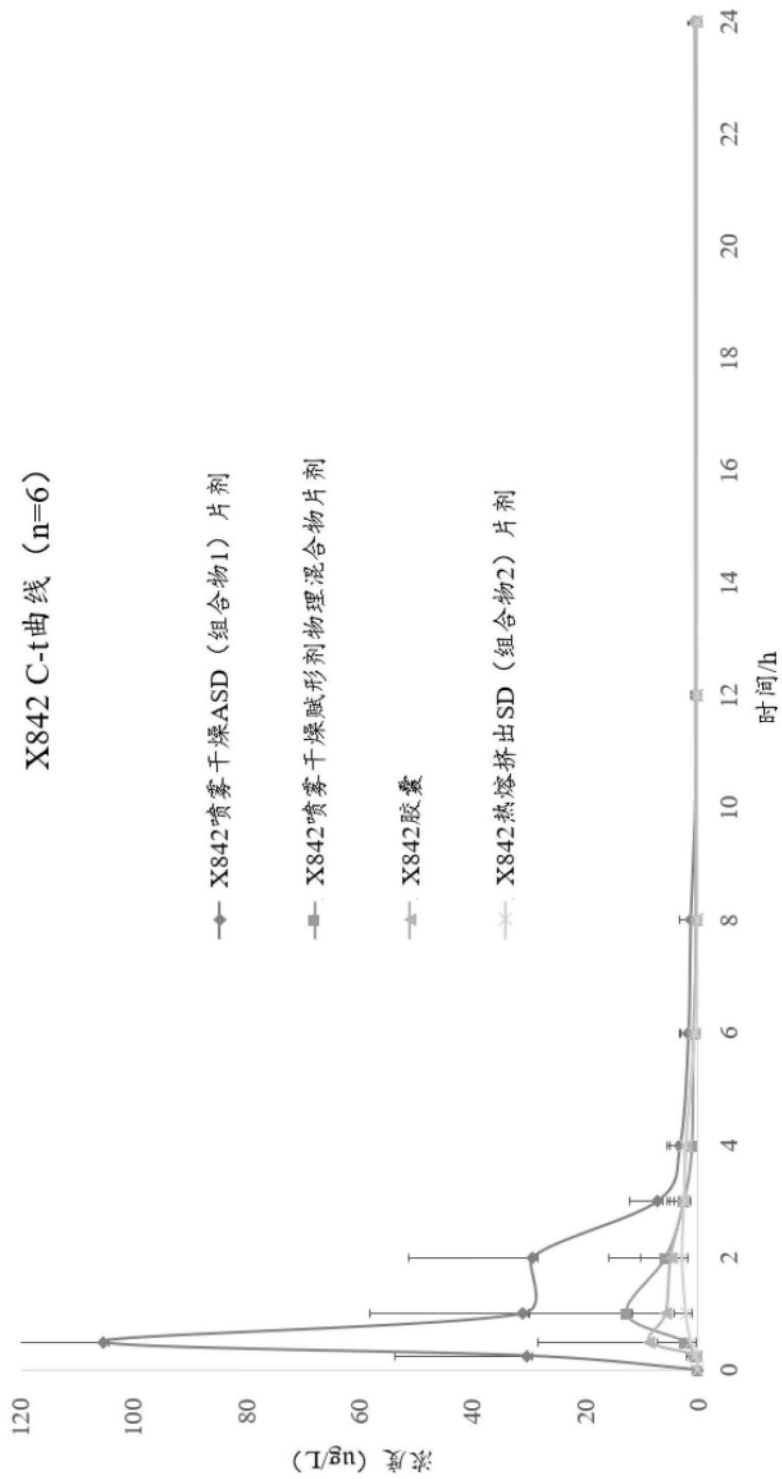


图12

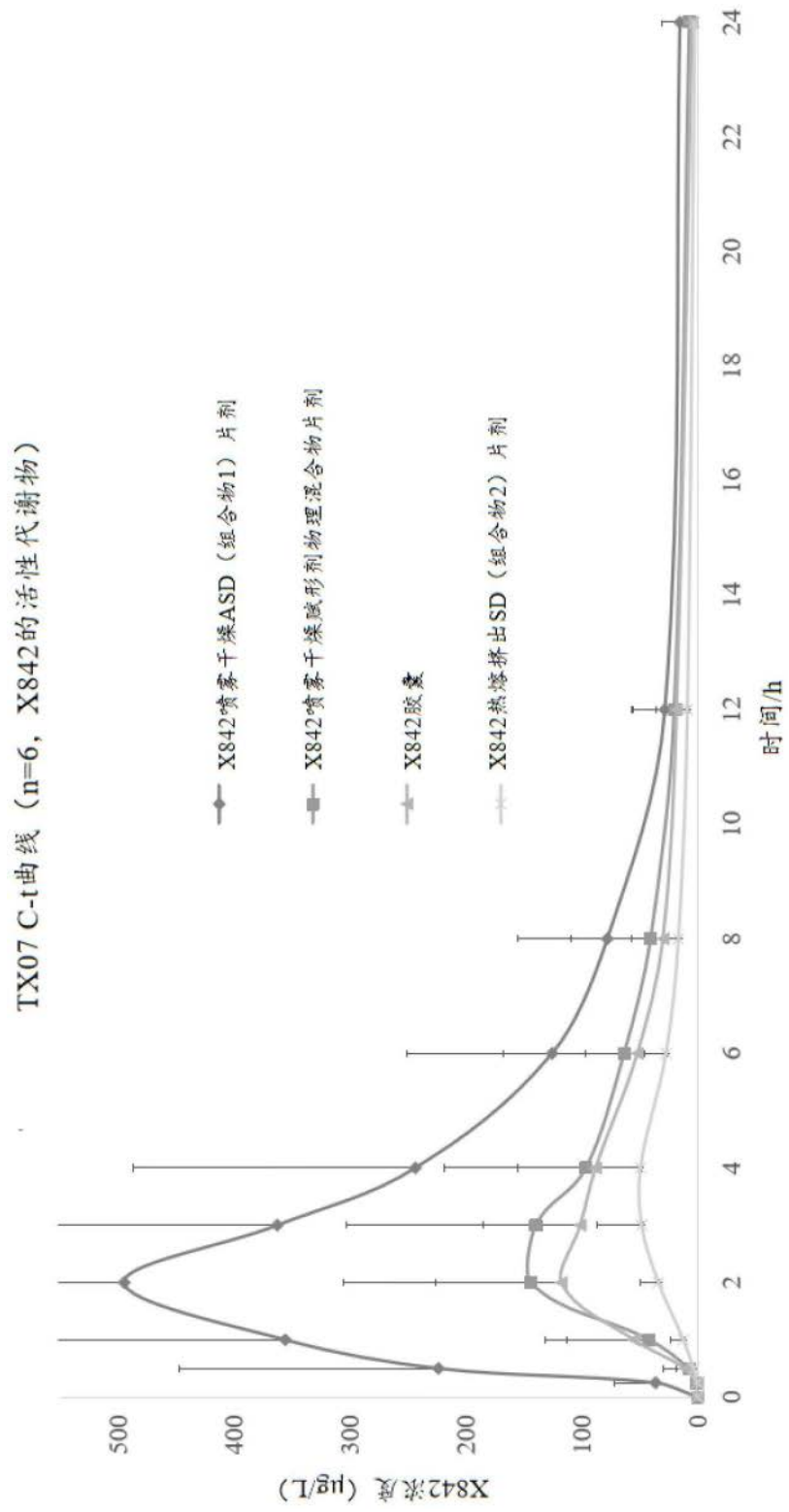


图13