



(21) 申请号 201910736559.3

(22) 申请日 2014.12.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110960495 A

(43) 申请公布日 2020.04.07

(30) 优先权数据
13197606.0 2013.12.17 EP

(62) 分案原申请数据
201480075770.0 2014.12.15

(73) 专利权人 奥布赛瓦股份公司
地址 瑞士日内瓦市

(72) 发明人 A·克莱特 O·珀尔

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

专利代理师 邵红

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/06 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

审查员 赵陆海

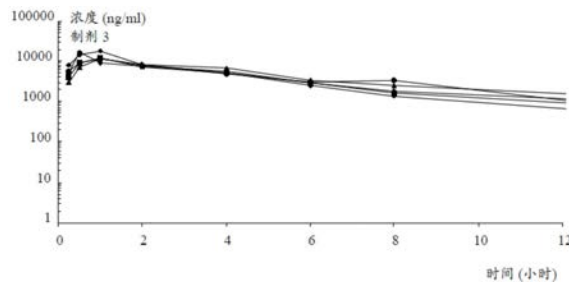
权利要求书2页 说明书40页 附图3页

(54) 发明名称

吡咯烷衍生物的口服制剂

(57) 摘要

本发明涉及固体口服制剂,其包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-O-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物,以及涉及所述制剂在治疗和/或预防未足月分娩、早产、痛经和子宫收缩导致的胚胎着床失败中的用途。本发明还涉及其制备方法。



1. 一种分散片,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,其中所述分散片包含:

20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,

1-20重量%的硅酸钙,

0.1-20重量%的聚乙烯吡咯烷酮PVP30K,

0.01-5重量%的泊洛沙姆188,

0.5-20重量%的交联羧甲基纤维素钠,

1-90重量%的微晶纤维素112,

1-90重量%的乳糖一水合物,

0.01-0.5重量%的糖精钠,以及

0.1-10重量%的二山嵛酸甘油酯,

前提是,上述成分总计为100重量%;

其中,所述分散片通过包括湿法制粒步骤的方法制备。

2. 一种分散片,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,其中所述分散片实质上由以下组成:

20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,

5重量%的硅酸钙,

1重量%的PVP30K,

2重量%的泊洛沙姆188,

5重量%的交联羧甲基纤维素钠,

15重量%的微晶纤维素112,

47.8重量%的乳糖一水合物,

0.2重量%的糖精钠,和

4重量%的二山嵛酸甘油酯,

前提是,上述成分总计为100重量%;

其中,所述分散片通过包括湿法制粒步骤的方法制备。

3. 根据权利要求1所述的分散片,其中所述方法包括:

(i) 将式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物、硅酸钙、PVP30K、泊洛沙姆188、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素112、乳糖一水合物和糖精钠混合,以形成混合物;

(ii) 将(i)中形成的混合物湿法制粒,从而形成颗粒;

(iii) 筛分(ii)中形成的颗粒;

(iv) 将由(iii)得到的颗粒与二山嵛酸甘油酯掺和以形成混合物;以及

(v) 将(iv)中形成的混合物压片,从而形成所述分散片。

4. 根据权利要求2所述的分散片,其中所述方法包括:

(i) 将式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物、硅酸钙、PVP30K、泊洛沙姆188、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素112、乳

糖—水合物和糖精钠混合,以形成混合物;

(ii) 将(i)中形成的混合物湿法制粒,从而形成颗粒;

(iii) 筛分(ii)中形成的颗粒;

(iv) 将由(iii)得到的颗粒与二山萼酸甘油酯掺和以形成混合物;以及

(v) 将(iv)中形成的混合物压片,从而形成所述分散片。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中所述分散片包含10 mg至500 mg的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中,在给药所述分散片后0.5至2小时之间的时间达到式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物在血液中的最大浓度。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中,在给药所述分散片后0.5小时时式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物在血液中的浓度为C_{max}的至少40%。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中所述分散片的特征在于,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物的生物利用度为50-100%。

9. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中所述分散片的特征在于,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物的生物利用度为80-100%。

10. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中,将所述分散片配制用于与至少一种化合物同时给药或分开给药,所述至少一种化合物选自包括以下的群组:钙通道阻滞剂、硫酸镁、选择性前列腺素调节剂、 β -2肾上腺素能激动剂、 β -3肾上腺素能受体激动剂,和皮质类固醇。

11. 根据权利要求10所述的分散片,其中,皮质类固醇选自包括倍他米松、地塞米松、和其盐的群组。

12. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片,其中所述分散片为单位剂量。

13. 根据权利要求1至4中任一项所述的分散片在制备用于治疗和/或预防病症的药物中的用途,所述病症选自包括以下病症的群组:未足月分娩、子宫收缩导致的胚胎着床失败、痛经、早泄、性功能障碍、子宫内膜异位症、不育症、良性前列腺增生症、神经精神性障碍、自闭症、社会行为障碍、心理社会应激和心血管疾病。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述病症为子宫收缩导致的胚胎着床失败。

15. 一种试剂盒,其包括权利要求1至12中任一项所述的分散片,其中所述试剂盒还包括包装说明书,其指示试剂盒的使用者将所述分散片给予人类患者以治疗或预防病症,所述病症选自包括以下病症的群组:未足月分娩、子宫收缩导致的胚胎着床失败、痛经、早泄、性功能障碍、子宫内膜异位症、不育症、良性前列腺增生症、神经精神性障碍、自闭症、社会行为障碍、心理社会应激和心血管疾病。

吡咯烷衍生物的口服制剂

[0001] 本申请是2014年12月15日提交的发明名称为“吡咯烷衍生物的口服制剂”的第201480075770.0号发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及固体口服制剂,所述固体口服制剂包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基胍的化合物,和/或其活性代谢物,以及涉及所述制剂在治疗和/或预防未足月分娩(preterm labor)、早产(premature birth)、痛经和子宫收缩导致的胚胎着床失败中的用途。本发明还涉及其制备方法。

背景技术

[0003] 催产素(OT)是一种通过激活催产素受体(OT-R)来介导其生理作用的环状九肽,所述催产素受体是一种细胞膜受体,属于G蛋白偶联受体类,与精氨酸加压素受体类似。OT的一个重要作用是在哺乳动物分娩期间引起子宫收缩。子宫的反复、协调且规律的收缩引起子宫颈扩张、胎膜破裂并导致胎儿娩出。如果这些收缩发生在正常的妊娠期限之前,则为早产分娩(premature labor)。子宫活动度在预产期前的增加是未足月分娩最常见的表现。

[0004] 早产分娩导致不期望的早产,这是一个严重的健康问题——其仍是围产期死亡率和严重发病率的主要原因,尤其是在早产婴儿中比在足月婴儿中更常见的呼吸窘迫综合征、脑室内出血、支气管肺发育不良和坏死性小肠结肠炎。长期病损如大脑性瘫痪,视觉障碍和听力损失在早产婴儿中也更为常见。目前,早产仍然是工业化国家中婴儿死亡率和发病率的主要原因,在这些国家中,尽管产科医学具有显著的进步,但早产仍然导致早产婴儿的新生儿重症监护成本高昂。考虑到为早产分娩相关的疾病(如呼吸窘迫综合征,心脏病,大脑性瘫痪,癫痫,以及严重的学习障碍)所提供的医疗保健,对社会而言的实际成本甚至更高。未足月分娩的管理代表产科领域中的一个重要问题。

[0005] OT/OT-R系统在引发哺乳动物——尤其是人——分娩中发挥重要作用。在分娩发动之前和分娩期间,子宫肌层中的OT-R密度显著增加。还认为,在人分娩前,局部OT肽激素浓度显著增加。高循环浓度的孕酮在子宫获得收缩能力时诱使子宫平静。足月前不久,血浆孕酮浓度下降,子宫中的OT-R表达显著增加,OT被释放且子宫收缩活动度增加。足月时,子宫收缩达到高潮,导致由两个相互作用的正反馈回路引起的分娩。第一个回路是局部子宫回路:在子宫自身内,产生并释放收缩性的前列腺素,以响应OT和子宫收缩。这些前列腺素可在子宫颈成熟和胎膜弱化中发挥进一步的作用。第二个回路涉及下丘脑:作为对子宫收缩以及阴道和子宫颈扩张的应答,下丘脑中大细胞催产素神经元增加其他活性使得OT从垂体后叶中的轴突末端释放。释放的OT作用于子宫,既刺激前列腺素的进一步产生,又进一步促进子宫收缩。

[0006] 因此,通过拮抗OT-R来阻断OT的作用可代表一种用于治疗OT-R活性相关疾病——尤其是未足月分娩,早产和痛经——的引人注目的方式。

[0007] 子宫收缩抑制剂(tocolytic),即,子宫松弛剂,已在临床研究中用于未足月分娩的药物治疗。这些药剂大多数是标签外(off-label)使用的。即使它们表现出延长妊娠期方面的功效,也是非常有限,且没有新生儿结局改善的明确论证。目前的子宫收缩抑制剂经常伴有对妇女、胎儿或新生儿的不期望的不良反应。这样的子宫收缩抑制剂包括 β -2肾上腺素能激动剂、前列腺素合成抑制剂、硫酸镁、硝酸供体和钙通道阻滞剂。 β -2肾上腺素能激动剂(例如利托君(ritodrine)或特布他林(terbutaline))引起许多心血管和代谢方面的副作用,包括母体心动过速、心悸、低血压、甲状腺功能改变以及胎儿和新生儿低血糖、心动过速。利托君不再被FDA批准。钙通道阻滞剂硝苯地平也是用于试图阻止子宫收缩的药物。一些可能发生的副作用包括面部潮红、头痛、恶心、心悸和头晕。已经使用了完全的前列腺素合成抑制剂(NSAID)吲哚美辛。它也会对胎儿产生严重影响:动脉导管收缩、肺动脉高压、由羊水过少导致的肾功能下降、脑室内出血、高胆红素血症、坏死性小肠结肠炎。对母亲而言,母方的副作用包括腹部不适、恶心、呕吐、抑郁和头晕发作。另一种NSAID是舒林酸(sulindac),其副作用特征与吲哚美辛相似。对于硫酸镁,meta分析并不支持它作为子宫收缩抑制剂。妇女报告了大量副作用,如潮红、嗜睡、头痛、肌无力、肺水肿和心脏骤停。已经暴露于硫酸镁的新生儿可能出现嗜睡、张力过低、呼吸抑制、骨骼问题、骨质减少和骨折。最近,FDA建议医护人员不要为阻止妇女未足月分娩而使用硫酸镁注射剂超过5-7天。

[0008] 阿托西班(atosiban)——一种双加压素V1a受体和OT-R拮抗剂——在欧盟上市并用于阻止子宫收缩并使早产分娩推迟数天。使用像阿托西班那样的肽拮抗剂的主要缺点是肠内降解导致口服生物利用度低的问题。因此,它们必须经肠胃外给药。

[0009] 开发口服有效的对OT-R具有选择性的小分子拮抗剂有望克服这些问题。WO 01/72705、WO 02/102799、WO 2002/074741和WO 2004/005249中公开了作为OT-R拮抗剂的吡咯烷衍生物。

[0010] 因此,在未足月分娩和早产的管理中,需要一种方便给药的口服制剂,其适于快速起效,且提供作为OT-R拮抗剂的化合物的良好生物利用度。

发明内容

[0011] 本发明提供一种分散片,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物、和至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0012] 本发明还提供所述分散片,其用于治疗 and/或预防病症,所述病症选自包括以下病症的群组:未足月分娩、早产、子宫收缩导致的胚胎着床失败、痛经、早泄、性功能障碍、子宫内膜异位症、不育症、良性前列腺增生症、神经精神性障碍、自闭症、社会行为障碍、心理社会应激和/或心血管疾病。

[0013] 还提供一种用于制备所述分散片的方法,其特征在于湿法制粒步骤。

[0014] 本发明还提供一种试剂盒,其包括所述分散片及其使用说明书。

附图说明

[0015] 图1:固体口服制剂在犬中的血浆浓度曲线。图1A示出了在0到72小时的时间段

内,制剂1(10%颗粒剂)、2(5.8%颗粒剂)、3(分散片)和4(常规片)的血浆浓度(ng/ml)相对于时间的曲线。图1B 示出了图1A中0到12小时时间段的放大图。

[0016] 图2:单独的制剂3(分散片)在犬中的血浆浓度曲线。对每只犬(n=5)在0到12小时的时间段内测定式(3Z,5S)的化合物的血浆浓度。

[0017] 图3:单独的制剂4(常规片)在犬中的血浆浓度曲线。对每只犬(n=5)在0到12小时的时间段内测定式(3Z,5S)的化合物的血浆浓度。

[0018] 图4:所收集的流分的TLC示意图。

具体实施方式

[0019] 总体而言,本发明涉及一种固体口服制剂,其包含式5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,其几何异构体,其光学活性形式如对手映异构体、非对手映异构体及它们的混合物,其外消旋体形式及它们的活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0020] 优选地,本发明涉及一种固体口服制剂,其包含式(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物、和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0021] 甚至更优选地,本发明涉及一种固体口服制剂,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物、和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0022] 式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼(在本文中也称为(3Z,5S))的化合物是通过例如WO 2004/005249和WO 2005/082848中公开的那些方法制备的。

[0023] 通常,所述化合物是以同分异构体混合物(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼而合成并获得的,其包含(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼和(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼。

[0024] 如果同分异构体Z是优选的,则以同分异构体混合物而合成并获得的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物是通过PCT/EP2014/066075中公开的方法而纯化的。

[0025] 因此,化合物(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼在所述同分异构体混合物中的纯度为至少85%至100%,优选85%至99.9%,更优选90%至99.9%,甚至更优选95%至99.9%。

[0026] 或者,本发明涉及一种固体口服制剂,其包含基本上纯的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物、和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 如本文所用的,术语“基本上纯的”是指所提供的化合物为基本不含其他化合物的形式。所述“其他化合物”的实例包括:(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼、(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮、(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯

烷-3-酮肟、(3R,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-3-甲氧基氨基-吡咯烷、(3S,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-3-甲氧基氨基-吡咯烷、(3Z,5S)-5-(0-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟和(3E,5S)-5-(0-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟。

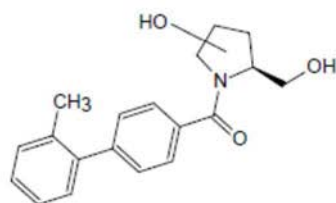
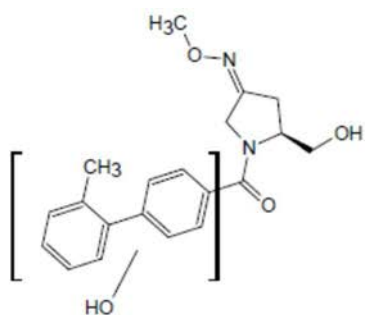
[0028] 最优选地,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,和/或其活性代谢物基本不含式(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物。

[0029] 甚至更优选地,基本上纯的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物的纯度为至少55%,至少60%,至少65%,至少70%,至少75%,至少80%,至少85%,至少90%,至少95%,至少98%,至少99%,至少99.2%,至少99.3%,至少99.4%,至少99.5%,至少99.6%,至少99.7%,至少99.8%,至少99.9%或至少100%,因此基本不含式(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物。

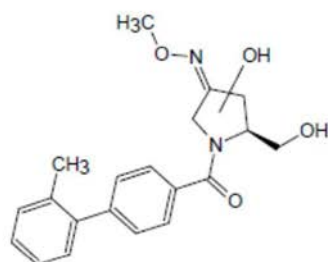
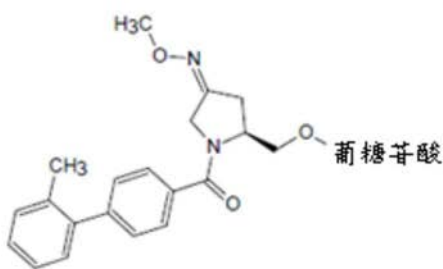
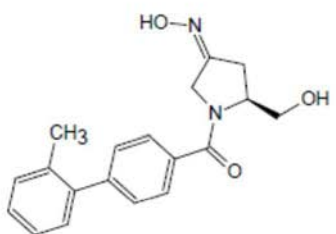
[0030] 甚至更优选地,基本上纯的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物的纯度为至少85%至100%,优选85%至99.9%,更优选90%至99.9%,甚至更优选95%至99.9%。

[0031] 如本文所用的,术语“其活性代谢物”是指指定化合物——即,在本发明的情况下,(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟——通过在体内或体外的代谢而产生的产物,其表现出与(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟相同的生物活性。

[0032] (3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的活性代谢物可以使用本领域已知的常规技术来鉴定,且其活性可使用如本文所描述的那些试验来测定。例如,所述代谢物可由给予的Z形式的氧化、葡萄糖苷酸化或其他结合、水解、还原等而产生。因此,本发明包括(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的活性代谢物,所述活性代谢物包括通过包括以下步骤的方法制得的化合物:使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间段。这样的代谢物也可通过在体外对相应的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟进行氧化、还原、水解、葡萄糖苷酸化或其他结合转化反应而制得。(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的活性代谢物的实例包括结构如下所示的化合物:



[0034]



[0035] 在给予受者后,能够转化成 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1-[(2'-甲基-1,1'-联 苯-4-基) 羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物、和/或其如上所描述的 活性代谢物的化合物被称为“前药”。例如,前药可在体内转化,如 在血液中通过水解转化为其具有医药效应的活性形式。药学上可接受 的前药描述于T.Higuchi和V.Stella,Prodrugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.Symposium Series(1976),第14卷;“Design of Prodrugs”,编者:H.Bundgaard,Elsevier,1985;以及由Edward B. Roche编辑的Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press, 1987, 通过引用将其公开内容并入本文。

[0036] 如本文所用的, 术语“固体口服制剂”是指片剂、分散片、速溶片、快溶片、速融片、口溶片、口融片、口腔分散片、冻干单位、多孔片、常规片、包衣片、未包衣片、肠溶片(gastro-resistant tablet)、泡腾片、可溶片、咀嚼片、口服冻干物、散剂、口服散剂、丸剂、胶囊剂和/或颗粒剂。优选固体口服制剂为片剂, 更优选为分散片。

[0037] 如本文所用的, 术语“分散片”包括崩解片, 所述崩解片被吞咽, 或预期在水中快速崩解且预期被吞咽。

[0038] 如本文所用的, “药学上可接受的赋形剂”包括任何载体、稀释剂、助剂、媒介物、防腐剂、抗氧化剂、填充剂、增量剂(bulking agent)、助流剂、缓冲剂、增稠剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂、润湿剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、乳化剂、悬浮剂、溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂、抗氧化剂、抗真菌剂、等渗剂和吸收延缓剂等。这些介质和试剂用于药物活性物质的用途是本领域公知的。其在固体口服制剂中的用途是可预期的, 除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容。补充的活性成分也可作为适合的治疗结合物而掺入固体口服制剂中。

[0039] 优选地, 本发明的分散片包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和至少一种或多种药学上可接受的赋形剂, 所述赋形剂选自包括以下的群组: 崩解剂、润湿剂、载体、润滑剂、粘合剂、稀释剂、甜味剂和/或掩味剂。

[0040] 因此, 本发明涉及一种分散片, 其包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 以及崩解剂。例如, 所述“崩解剂”选自包括以下的群组中的一种: 交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、海藻酸钠、胶态硅酸镁铝、硅酸钙、羟基乙酸淀粉钠、丙烯酸衍生物、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、改性纤维素胶、交联聚维酮、海藻酸和海藻酸盐、预胶化淀粉、改性玉米淀粉及其组合。优选地, 所述“崩解剂”选自包括交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮及其组合的群组。更优选地, 所述“崩解剂”为交联羧甲基纤维素钠。

[0041] 或者, 本发明涉及一种分散片, 其包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 以及润湿剂。例如, 所述“润湿剂”选自包括以下的群组: 泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯及其组合。优选地, 所述“润湿剂”选自包括泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠及其组合的群组。更优选地, 所述“润湿剂”为泊洛沙姆188。

[0042] 此外, 本发明涉及一种分散片, 其包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 以及载体。例如, 所述“载体”选自包括以下的群组: 硅酸钙、碳酸钙、磷酸钙、磷酸三钙、乳糖、淀粉、改性淀粉、糖、纤维素、纤维素衍生物、聚甲基丙烯酸酯、壳多糖、脱乙酰壳多糖及其组合。优选地, 所述“载体”选自包括硅酸钙、碳酸钙、磷酸钙及其组合的群组。更优选地, 所述载体为硅酸钙。

[0043] 本发明还涉及一种分散片, 其包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 和/或崩解剂, 和/或润湿剂, 和/或载体。优选地, 所述分散片包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 和/或交联羧甲基纤维素钠, 和/或泊洛沙姆188, 和/

或硅酸钙。

[0044] 本发明还涉及一种分散片,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物以及至少一种 或多种药学上可接受的赋形剂,所述赋形剂的量可有效地提供释放约 90%至100%的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡 咯烷-3-酮-0-甲基肟的片剂。

[0045] 进行经典的符合药典的溶出试验。如实施例所示,在15分钟时 观察到200mg分散片的快速溶出特征,其中,(3Z,5S)在水中的浓度为 初始浓度值的90%至100%(表30)。

[0046] 优选地,所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括至少一种崩 解剂。更优选地,所述崩解剂选自由交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮 及其组合组成的群组。更优选地,所述“崩解剂”为交联羧甲基纤维 素钠。

[0047] 例如,所述“粘合剂”选自包括以下的群组:聚乙烯吡咯烷酮、交联PVP、纤维素或纤维素衍生物如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基 纤维素、羧乙基纤维素钙、瓜尔胶、黄蓍胶、聚乙酸乙烯酯、明胶、预胶化淀粉、淀粉、聚乙烯醇、海藻酸、海藻酸钠、山梨糖醇、葡萄糖、硅酸镁铝、糊精、聚乙二醇、聚甲基丙烯酸酯及其组合。

[0048] 例如,所述“稀释剂”选自包括以下的群组:微晶纤维素、乳糖 一水合物、乳糖、可压缩糖、糖、右旋糖、甘露糖醇、糊精、麦芽糊 精、山梨糖醇、木糖醇、氯化钠、碳酸钙、碳酸 镁、磷酸钙、硫酸钙、氧化镁、高岭土、粉状纤维素、预胶化淀粉、淀粉、硫酸钡、三硅酸 镁、氢氧化铝及其组合。

[0049] 例如,所述“甜味剂”为糖精钠、蔗糖、三氯蔗糖(sucralose)、阿斯巴甜、山梨糖醇 或其组合。

[0050] 例如,所述“润滑剂”选自包括以下的群组:二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、硬脂酰富马酸钠、山 嵛酸钠、硬脂酸、十六烷醇、聚氧乙烯二醇、亮氨酸、苯甲酸钠、硬 脂酸盐、滑石、聚乙二醇、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、液体石蜡、泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、氢化蓖麻 油、胶体二氧化硅、棕榈酸硬脂酸酯、硬脂酸、硬脂酸锌、硬脂醇、氢化植物油及其组合。

[0051] 本发明还涉及一种固体口服制剂,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲 基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂,其 中所述化合物和/或其活性代谢物的浓度为约1%至50%w/w。

[0052] 优选地,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡 咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,和/或其活性代谢物的浓度为10-40% w/w,20-30%w/w,约20% w/w。

[0053] 如本文所用的,术语“约”适用于数值并且指本领域技术人员认 为与所述数值相当的数字范围。例如,“约20%w/w”是指15%-25% w/w的范围。

[0054] 本发明还涉及一种固体口服制剂,其包含式(3Z,5S)-5-(羟甲 基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物, 和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂,其 中所述制剂包含约10mg至约500mg式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基 -1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,和/或

其活性代谢物。

[0055] 优选地,所述制剂包含约20-400mg或40-200mg式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,和/或其活性代谢物。优选地,分散片形式的所述制剂包含约50mg或200mg式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物。

[0056] 有利的是,本发明提供一种固体口服制剂,其i)方便给药,ii)适于快速起效并提供式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物的良好生物利用度。如本文所用的,术语“T_{max}”是指给药后达到药物的峰值血浆浓度(C_{max})的时间,其中所述浓度是给定体积的血浆中的药物的量,在实施例中以ng/ml表示。

[0057] 如本文所用的,术语“起效(onset of action)”是指给药后药物变为有效所需的时间。

[0058] 如实施例中所示的,本发明的固体口服制剂——特别是分散片形式的固体口服制剂——具有适于快速起效的优点。所述固体口服制剂给药后,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物在血液中的最大浓度的时间T_{max}小于5小时,优选小于4h,更优选小于3小时,小于2小时,小于1.5小时,甚至更优选小于1小时。

[0059] 同样,所述固体口服制剂给药后,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物在血液中的最大浓度的时间T_{max}为0.5至4小时,0.5至2小时,优选0.5至1.5小时,更优选0.5至1小时的时间。优选地,所述固体口服制剂为分散片。

[0060] 值得注意的是,在所述固体口服制剂给药后0.5小时时,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物在血液中的浓度为C_{max}的至少25%,至少35%,至少40%,至少45%,至少55%,至少65%,至少75%,或至少85%。优选地,所述固体口服制剂为分散片。

[0061] 同样,在所述固体口服制剂给药后0.5小时时,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物在血液中的浓度为C_{max}的35%至100%,45%至100%,55%至100%,优选为C_{max}的57%至92%,表明所述固体口服制剂适于快速起效。优选地,所述固体口服制剂为分散片。

[0062] 如实施例中所示的,在分散片给药后0.5小时时,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物在血液中的浓度,在动物中为C_{max}的59%至100%(表17),优选地,在人受试者中为C_{max}的57%至92%(表22)。

[0063] 因此,本发明提供一种固体口服制剂,优选为分散片,其适于快速起效,这对于未足月分娩和早产的管理而言是至关重要的。

[0064] 特别地,已经表明本发明的分散片给药后约4小时、2小时、1.5小时、或1小时时迅速地检测到活性物质(3Z,5S)的最大浓度。

[0065] 此外,本发明的固体口服制剂的特征在于式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼和/或其活性代谢物的生物利用度为50-100%,和/或50-99%。优选地,所述生物利用度为75-100%或75-99%,更优选地,80-

100%或80-99%。

[0066] 如本文所用的,术语“生物利用度”(F%)是指到达体循环的产品占给药剂量的分数。根据定义,当产品经静脉给药时,其生物利用度为100%。当产品经其他途径给药时,其生物利用度通常会降低。

[0067] 如实施例中所示的,本发明的固体口服制剂的生物利用度(F%)为58%至90%(表16)。特别地,分散片形式的固体口服制剂的生物利用度为80%至100%(表18,表18中的102%基于标准偏差被表示为100%)。

[0068] 特别地,已经表明本发明的分散片给药后,活性物质(3Z,5S)的生物利用度为约89%(表16)。

[0069] 有利的是,给予了本发明的固体口服制剂的患者将受益于快速起效和/或良好的生物利用度。

[0070] 此外,本发明提供一种固体口服制剂,其包含:

[0071] 20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,和/或其活性代谢物,

[0072] 1-20重量%的硅酸钙,

[0073] 0.1-20重量%的PVP30K,

[0074] 0.01-5重量%的泊洛沙姆188,

[0075] 0.5-20重量%的交联羧甲基纤维素钠,

[0076] 1-90重量%的微晶纤维素112,

[0077] 1-90重量%的乳糖一水合物,

[0078] 0.01-0.5重量%的糖精钠,以及

[0079] 0.1-10重量%的二山嵛酸甘油酯。

[0080] 或者,本发明提供一种分散片,其包含20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,以及0.5-20重量%的崩解剂。优选地,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0081] 或者,还提供一种分散片,其包含20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,以及1-20重量%的载体。优选地,所述载体为硅酸钙。

[0082] 或者,本发明还提供一种分散片,其包含20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,以及0.01-5重量%的润湿剂。优选地,所述润湿剂为泊洛沙姆188。

[0083] 优选地,所述固体口服制剂由以下物质组成:

[0084] 20重量%的式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物,和/或其活性代谢物,

[0085] 5重量%的硅酸钙,

[0086] 1重量%的PVP30K,

[0087] 2重量%的泊洛沙姆188,

[0088] 5重量%的交联羧甲基纤维素钠,

[0089] 15重量%的微晶纤维素112,

[0090] 47.8重量%的乳糖一水合物,

[0091] 0.2重量%的糖精钠,和

[0092] 4重量%的二山嵛酸甘油酯。

[0093] 虽然化合物 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟和/或其活性代谢物可用作固体口服制剂的唯一活性成分,但该化合物也可与至少一种或多种其他活性化合物组合使用。所述其他活性化合物可以是本发明的其他化合物或其他活性化合物,所述其他活性化合物选自包括以下的群组:钙通道阻滞剂、硫酸镁、选择性前列腺素调节剂、 β -2肾上腺素能激动剂、 β -3肾上腺素能受体激动剂,和/或皮质类固醇。

[0094] 优选地,皮质类固醇选自包括倍他米松和地塞米松和/或其盐的群组。在出生前给予这些皮质类固醇以促进早产胎儿的肺发育和成熟,防止呼吸窘迫综合征 (RDS) 和其他早产后相关的并发症。

[0095] 或者,本发明的固体口服制剂可与至少一种化合物同时给药或分开给药,所述至少一种化合物选自包括以下的群组:钙通道阻滞剂(如硝苯地平)、硫酸镁、前列腺素受体调节剂(如EP1或EP2或EP3或EP4或FP受体的激动剂或拮抗剂)、前列腺素合成抑制剂(如吲哚美辛、尼美舒利(nimesulide)、舒林酸、罗非昔布(rofecoxib)、塞来昔布(celecoxib))、 β -2肾上腺素能激动剂(如利托君、特布他林、沙丁胺醇(salbutamol))、 β -3肾上腺素能受体激动剂、硝酸供体(如三硝酸甘油酯)和/或皮质类固醇(如地塞米松、倍他米松)。

[0096] 如本文所用的,术语“同时”是指包含式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物的固体口服制剂给药后,立即给予上文所公开的至少一种化合物。

[0097] 如本文所用的,术语“分开”包括依序(sequential)给药或后续(subsequent)给药,是指本发明的包含式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物的固体口服制剂给药后,间隔一段时间,然后给予上文所公开的至少一种化合物。

[0098] 式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物是一种催产素受体拮抗剂。

[0099] 如本文所用的,术语“催产素受体拮抗剂”是指这样的化合物,其通过抑制(部分地或完全地抑制)或阻断催产素受体(OT-R)而发挥作用,由此阻止催产素活化受体。

[0100] 通常,式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物是一种加压素V1a受体拮抗剂。

[0101] 如本文所用的,术语“加压素V1a受体拮抗剂”是指这样的化合物,其通过抑制(部分地或完全地抑制)或阻断加压素V1a受体(也称为精氨酸加压素受体1A)而发挥作用,由此阻止加压素活化受体。加压素V1a受体是肽激素精氨酸加压素的三大受体类型之一,其他两类是V1b和V2受体。

[0102] 因此,本发明涉及一种固体口服制剂,其包含式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物,和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中所述化合物是催产素受体拮抗剂和/或加压素V1a受体拮抗剂。

[0103] 与催产素受体活性和/或加压素V1a受体活性有关的病症,所述病症选自包括以下病症的非限制性群组:未足月分娩、早产、子宫收缩导致的胚胎着床失败、痛经、早泄、性功能障碍、子宫内膜异位症、不育症、良性前列腺增生、神经精神性障碍、自闭症、社会行为障碍、心理社会应激和/或心血管疾病。

[0104] 术语“未足月分娩”也称为“早产分娩”,是指有生机的婴儿在妊娠期正常结束前从子宫娩出,或更具体地,在妊娠期的第37周前,随着子宫颈管消失及子宫颈扩张而发动分娩。这可伴随或不伴随阴道出血或膜破裂。

[0105] 术语“痛经”是指一种病症,其特征是在排卵周期中与月经有关的周期性疼痛。疼痛被认为是由于子宫收缩及缺血造成的。

[0106] 术语“性功能障碍”是指表征人类性反应的四个阶段——兴奋期、平台期、高潮期和消退期——中的任何障碍或异常。

[0107] 如本文所用的,术语“神经精神性障碍”是指神经系统疾病引起的精神障碍,例如抑郁症、强迫症等。

[0108] 如本文所用的,术语“社会行为障碍”是指情绪紊乱、不恰当的行为或情感类型、弥漫性的忧郁或沮丧的情绪以及一系列的难以建立或维持令人满意的人际关系的感知困难。

[0109] 如本文所用的,术语“心理社会应激”是指因感知到社会地位、社会尊严、自我价值、群体内受尊重或认可的威胁而产生的病症,其导致体内应激反应和身体症状的发展。

[0110] 辅助生殖技术是应用于人类以治疗不育症以及应用于动物以使其怀孕的方法。不育症影响全世界约10%的人类夫妇,其可通过体外受精和胚胎移植(IVF-ET)来治疗,或在不太复杂的情况下,通过人工授精来治疗。一般而言,胚胎移植的成功取决于子宫的容受性(receptivity),所述容受性被定义为子宫提供最佳条件以满足适当着床和胚胎发育的能力。子宫容受性的基本要素是子宫收缩活性和子宫内膜的状态。

[0111] 胚胎移植过程中发生的子宫收缩可将胚胎从子宫推出至阴道或输卵管,这可能造成治疗失败,或在后一种情况下造成宫外孕——一种严重的、可能威胁生命的并发症。

[0112] 因此,本发明提供一种固体口服制剂,其用于治疗和/或预防病症,所述病症选自包括以下病症的群组:未足月分娩、早产、痛经、早泄、性功能障碍、子宫内膜异位症、子宫收缩导致的胚胎着床失败、不育症、良性前列腺增生、神经精神性障碍、自闭症、社会行为障碍、心理社会应激和/或心血管疾病。优选地,所述固体口服制剂是分散片。

[0113] 优选地,本发明提供一种固体口服制剂,其用于治疗和/或预防未足月分娩、早产、痛经以及子宫收缩导致的胚胎着床失败。

[0114] 本发明还提供一种制备固体口服制剂的方法,所述固体口服制剂包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼和/或其活性代谢物,所述方法的特征在于湿法制粒步骤。

[0115] 在湿法制粒中,通过将液体(如水、乙醇和异丙醇,单独或组合)添加于粉末粒子上而形成颗粒。

[0116] 优选地,本发明提供一种制备片剂的方法,所述片剂包含式(3Z, 5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物,所述方法的特征在于湿法制粒步骤。更优选地,所述片剂是分散片。

[0117] 或者,本发明提供一种制备固体口服制剂的方法,所述固体口服制剂包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂,所述方法的特征在于下列步骤:

[0118] (i) 将式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物,以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂混合;

[0119] (ii) 湿法制粒;

[0120] (iii) 筛分颗粒;

[0121] (iv) 与润滑剂如二山嵛酸甘油酯混合;以及

[0122] (v) 将步骤(iv)中得到的混合物压制形成片剂。

[0123] 优选地,所述片剂是分散片。

[0124] 片芯的形状可以变化,例如可以是圆形、椭圆形、长方形、圆柱形或任何其他合适的形状。

[0125] 本发明还提供一种试剂盒,其包括固体口服制剂及其使用说明书,所述固体口服制剂包含式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物和/或其活性代谢物以及至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。所述说明书包含将所述口服制剂给予需要其的受试者的说明。

[0126] 通常,在本发明中,需要其的受试者优选是哺乳动物,最优选人类,更优选妇女。

[0127] 由于实用原因,本发明的固体口服制剂可以封装成单位剂量。如本文所用的,术语“单位剂量”是指分配在包装中可随时给予患者的固体口服制剂。每个单位剂量包含经计算的能产生期望的治疗效果的预定量的活性产品,以及至少一种或多种适合药用的赋形剂。

[0128] 实施例

[0129] 实施例1: (3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的纯化

[0130] 1.1 (3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的合成

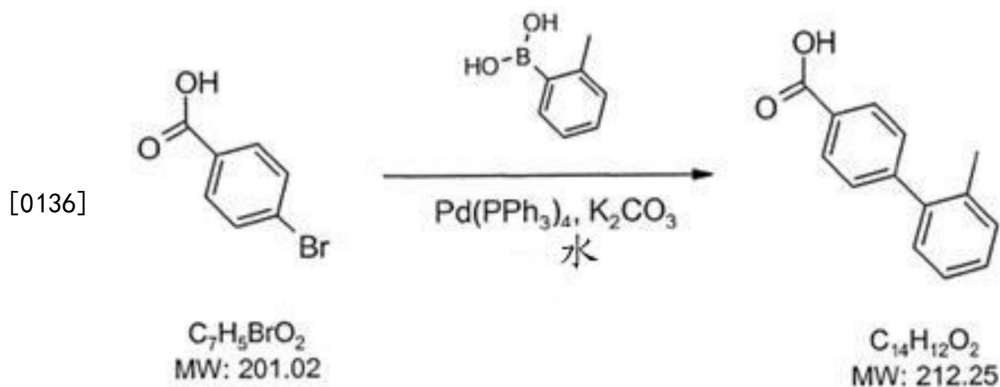
[0131] 在本发明中,式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的化合物作为同分异构体混合物粗品而获得,该混合物包含(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼和(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼。

[0132] 本发明中所使用的化合物的合成途径为例如W02004005249和W02005082848中所描述的那些。

[0133] 根据使用的命名法,本文所用的化合物“(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼”也被定义为“(4Z,2S)-2-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-4-酮-0-甲基肼”。

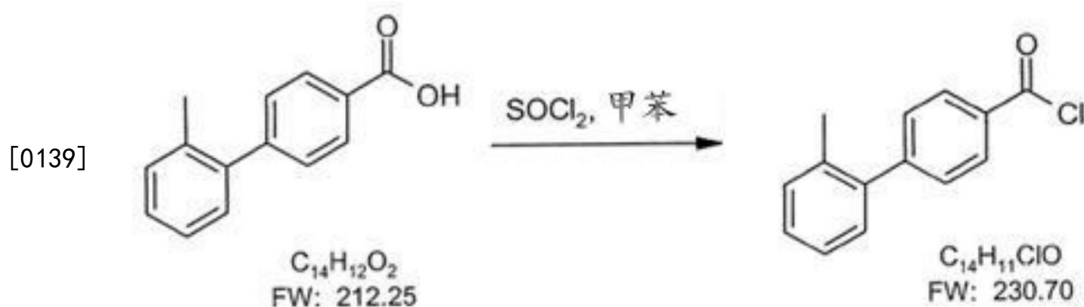
[0134] 也可根据下列阶段1至6制备化合物(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼,如下所述:

[0135] 阶段1:4-(2-甲基苯基)苯甲酸的制备



[0137] 在15-25℃下,将碳酸钾(0.908Kg,6.57mol,2.06wt)于水(2.20 L,5.0vol)中的溶液加入4-溴苯甲酸(0.441Kg,2.19mol,1.0wt)于水(4.41L,15.0vol)中的浆液(slurry)中。在15-25℃,将所得浆液搅拌,并用真空-氮气吹扫循环脱气三次。加入四(三苯基膦)钯(0) (0.022Kg,0.019mol,0.05wt)并重复进行真空-氮气吹扫循环。在15-25℃下,将邻甲基苯硼酸(0.313Kg,2.30mol,0.707wt)于甲醇(3.53L,8.0vol)中的溶液使用真空-氮气吹扫循环脱气三次,然后加入4-溴苯甲酸浆液中。将反应混合物加热至回流并保持回流(71-78℃)直到反应完全(转化率为95%时认为反应完全),如¹H NMR分析(d6-DMSO)所测定的,通常为1.5-2.5小时。在真空下于40-45℃下,将反应混合物浓缩至15vol。向残余物中加入甲苯(4.41L,10.0vol)和四氢呋喃(4.41L,10.0vol),将所得混合物剧烈搅拌并用盐酸(6M,2.00L,4.5vol)酸化至pH 1。将内容物剧烈搅拌30-60分钟并分离各层。向水相中加入甲苯(2.20L,5.0vol)和四氢呋喃(2.20L,5.0vol),将混合物搅拌5-10分钟。分离各层,将合并的有机相过滤并在真空下于35-40℃下浓缩至10.0vol。向残余物中加入甲苯(4.41L,10.0vol),将所得浓缩物在真空下于35-40℃下浓缩。通过¹H NMR分析(d6-DMSO)测定所得浆液中四氢呋喃的含量(合格水平(Pass level):≤1.0%w/w四氢呋喃,相对于甲苯计)。将浆液冷却至0-5℃,并在0-5℃下陈化30-60分钟,通过过滤收集固体,滤饼用甲苯(2.20 L,5.0vol)洗涤。在35-40℃下,将固体在真空烘箱中干燥,得到4-(2-甲基苯基)苯甲酸[0.438Kg,94.1% th,99.3%w/w,¹H NMR(d6-DMSO)与结构一致],其为淡黄色固体。

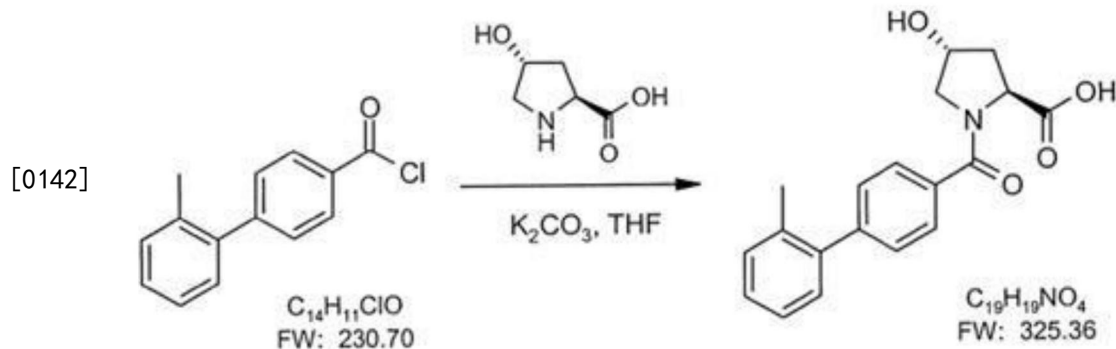
[0138] 阶段2:4-(2-甲基苯基)苯甲酰氯的制备



[0140] 在10-25℃下,将亚硫酰氯(0.300L,4.11mol,0.685vol)加入4-(2-甲基苯基)苯甲酸(0.435Kg,2.05mol,1.0wt)于甲苯(4.35L,10.0vol)中的浆液中,将混合物加热75-80℃至并保持在75-80℃直到反应完全(通过¹H NMR分析(d6-苯)),通常为4-5小时。反应完全伴随着混浊液的形成。在减压下于35-45℃下,通过去除甲苯将所得物浓缩至5.0vol。

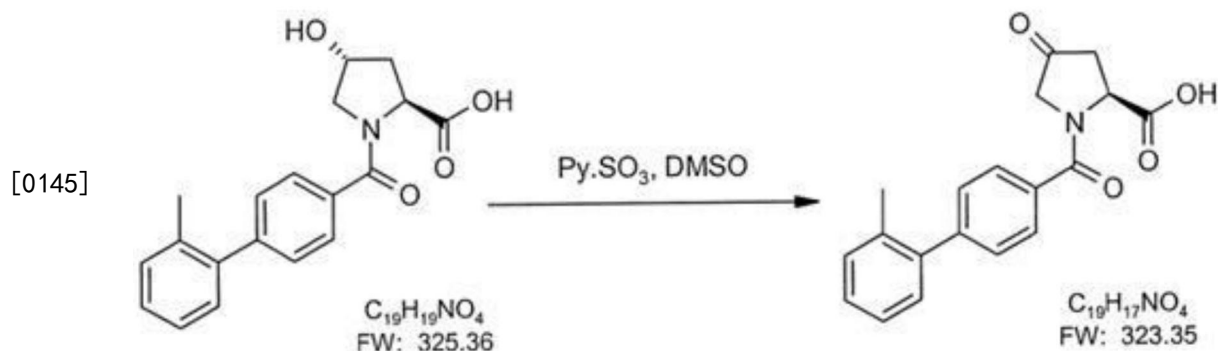
向浓缩物中加入甲苯 (2.18L, 5.0vol), 在减压下于 35-45℃下, 通过去除甲苯而将混合物浓缩至4.0vol。所得物通过玻璃 微纤维纸过滤, 滤饼用甲苯 (0.44L, 1.0vol) 洗涤。4-(2-甲基苯基) 苯甲酰氯 [0.439Kg, 92.8%th, 100.9%w/w, ^1H NMR (d_6 -苯) 与结构一致] 的甲苯溶液直接用于阶段3中。

[0141] 阶段3: (4R)-4-羟基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)-羰基]-L-脯氨酸的制备



[0143] 在15-25℃下, 将碳酸钾 (0.526Kg, 3.81mol, 1.2wt) 于水 (0.57 L, 1.3vol) 中的溶液加入4-羟基-L-脯氨酸 (0.274Kg, 2.09mol, 0.625 wt) 于四氢呋喃 (2.20L, 5.0vol) 和水 (0.44L, 1.0vol) 中的溶液 中, 随后用水 (0.44L, 1.0vol) 冲洗。将混合物在快速搅拌下冷却至 0-5℃, 在该温度下加入4-(2-甲基苯基) 苯甲酰氯 (0.438Kg, 1.90mol, 1.0wt) 于甲苯 (2.19L, 5.0vol) 中的溶液, 随后用甲苯 (0.44L, 1.0 vol) 冲洗。将反应混合物历时1-2小时加温至15-25℃并在该温度下 搅拌直到通过TLC分析判断为反应完全。在15-25℃下, 向反应混合 物中加入水 (2.20L, 5.0vol), 并分离各层。在15-25℃下, 将水相用 盐酸水溶液 (6M, 0.66L, 1.5vol) 酸化至pH 5-6, 然后用盐酸水溶液 (2M, 0.88L, 2.0vol) 酸化至pH 1。将混合物冷却至0-5℃, 并 在0-5℃下陈化30-60分钟, 通过过滤收集沉淀出的固体, 滤饼用水 (2 × 1.75L, 2 × 4.0vol) 和甲苯 (0.88L, 2.0vol) 洗涤, 在过滤器上抽 干12-24小时。在真空 下于40至45℃下, 将所收集的固体干燥直到通 过KF测定的水含量 ≤ 0.2%w/w, 得到 (4R)-4-羟基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-L-脯氨酸 [0.599Kg, 97.0%th, 136.8%w/w, ^1H NMR (d_6 -DMSO) 与结构一致], 其为灰白色固体。

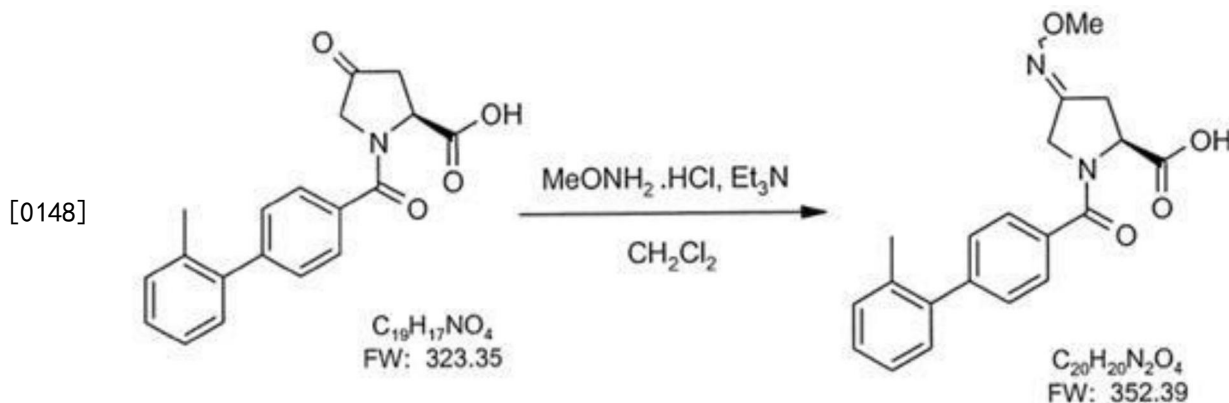
[0144] 阶段4: 1-(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基-4-氧代-L-脯氨酸的制备



[0146] 在15-20℃下, 将三乙胺 (1.80L, 13.56mol, 3.0vol) 加入 (4R)-4-羟基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-L-脯氨酸 (0.598Kg, 1.84mol, 1.0wt) 于二甲亚砜 (4.42L, 7.4vol) 中的溶液中。在15至25℃下, 分批加入吡啶-三氧化硫复合物 (0.879Kg, 5.52mol, 1.47wt), 并将 反应混合物在该温度下搅拌直到反应完全, 如通过TLC分析确定的 (通常为

1-3小时)。在0-30℃下,将反应用盐酸水溶液(3M,4.80L, 8.0vol)淬灭,加入四氢呋喃(3.00L,5.0vol)和庚烷(0.60L,1.0vol),分离各层,并用四氢呋喃(2×3.00L,2×5.0vol)萃取水相。将合并的有机相用盐酸水溶液(1M,2×1.20L,2×2.0vol)和饱和氯化钠溶液(2×1.20L,2×2.0vol)洗涤,将水性洗涤液合并并用四氢呋喃(2×0.60L,2×1.0vol)反萃取。将合并的有机相经硫酸镁(1.794Kg, 3.0wt)干燥,过滤,滤饼用四氢呋喃(0.60L, 1.0vol)洗涤,并在真空下于40-45℃下将滤液浓缩,得到淡棕色泡沫。向泡沫中加入乙酸乙酯(6.00L,10.0vol),将内容物搅拌5-10分钟以实现溶解,在真空下于40-45℃下去除溶剂。使用乙酸乙酯(6.00L,5.0vol)重复这一步骤,直到通过¹H NMR分析(d₆-DMSO)检测不到四氢呋喃。将残余物在乙酸乙酯(4.80L,8.0vol)中浆化,加入活性炭(0.084Kg, 0.14wt),然后用乙酸乙酯(3.00L,5.0vol)冲洗,将所得物加热至70-80℃并保持在70-80℃下20-30分钟,冷却至40-55℃,并通过玻璃微纤维纸过滤。滤饼用乙酸乙酯(1.50L,2.5vol)洗涤,在真空下于40-45℃下将合并的滤液和洗涤液浓缩至2.5-3.5vol。浓缩过程中开始结晶。将浓缩物转移至合适容器中,用乙酸乙酯(0.30L,0.5vol)冲洗,并加热至70-80℃。根据需要加入额外的乙酸乙酯(0.30L,0.5vol)以实现溶解。在70-80℃下加入庚烷(1.80L, 3.0vol),使内容物在1-2小时内冷却至15-25℃。将浆液进一步冷却至0-5℃,并在0-5℃下陈化2-3小时,过滤,在0-5℃下将滤饼用乙酸乙酯:庚烷(1:1,0.60L, 1.0vol)洗涤,然后用庚烷(3.0L,2.5vol)洗涤。在真空下于40-45℃下将所收集的固体干燥,得到1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-4-氧代-L-脯氨酸[0.444Kg,74.7% th,74.2% w/w,¹H NMR(d₆-DMSO)与结构一致],其为灰白色固体。

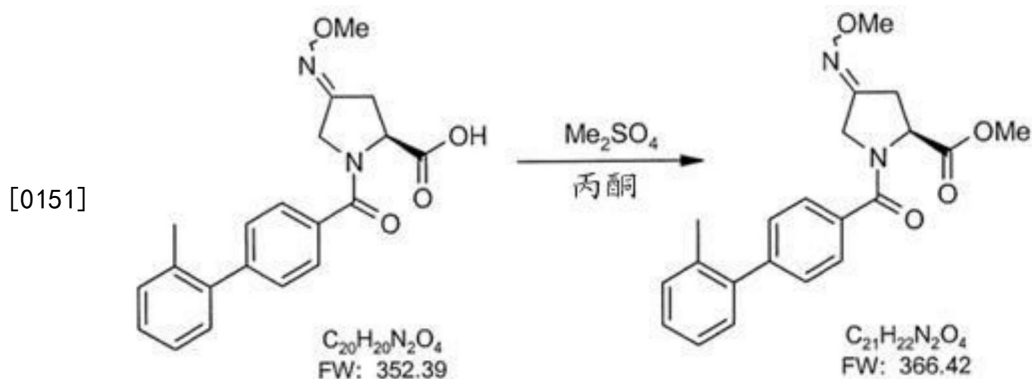
[0147] 阶段5:(4Z/E)-4-甲氧基亚氨基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-L-脯氨酸的制备



[0149] 在10-25℃下,将三乙胺(0.40L,2.85mol,0.92vol)加入1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-4-氧代-L-脯氨酸(0.434Kg,1.34mol,1.0 wt)于二氯甲烷(4.40L, 10.0vol)中的溶液中,然后用二氯甲烷(0.43 L,1.0vol)冲洗。在10-25℃下,分批加入甲氧基胺盐酸盐(0.130Kg, 1.56mol,0.30wt),然后用二氯甲烷(0.43L,1.0vol)冲洗,将反应混合物在10-25℃下搅拌直到反应完全,如通过TLC分析确定的(通常为3-5小时,TLC洗脱液:二氯甲烷:甲醇:乙酸(90:10:1);紫外光可视化)。在真空下于35-40℃下,除去溶剂,将所得物溶于乙酸乙酯(4.40L,10.0vol),用盐酸水溶液(1M,2×2.20L,2×5.0vol)洗涤。将酸性洗涤液用乙酸乙酯(2.20L,5.0vol)反萃取,将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液(3.10L,7.0vol)洗涤,经硫酸镁(0.300Kg, 0.69wt)干燥,过滤,滤饼用乙酸乙酯(2.20L,

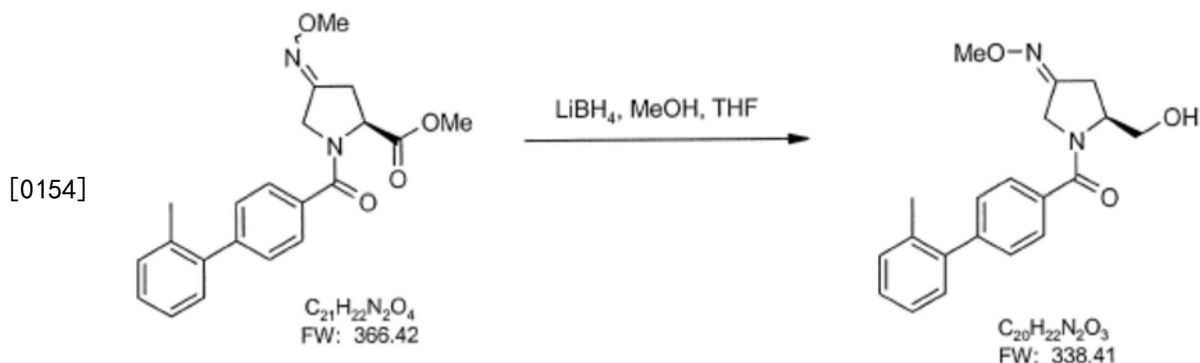
5.0vol) 洗涤。将滤液和洗涤液合并,在真空下于35-40℃下浓缩,得到4-甲氧基亚氨基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-L-脯氨酸[0.476Kg,100.6%th, 109.6%w/w, ^1H NMR (CDCl_3) 与结构一致],其为灰白色固体。

[0150] 阶段6: (4Z/E,2S)-甲基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)-羰基]-4-甲氧基亚氨基吡咯烷-2-甲酸酯的制备



[0152] 将碳酸钾(0.476Kg,3.44mol,1.0wt)加入4-甲氧基亚氨基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]-L-脯氨酸(0.475Kg,1.35mol,1.0wt)于丙酮(4.75L,10.0vol)中的溶液中,将混合物冷却至0-10℃。在0-15℃下,加入硫酸二甲酯(0.128L,1.35mol,0.27vol),将混合物在15-25℃下搅拌直到反应完全,如通过TLC分析确定的,通常为3-16小时。在真空下于40-45℃下除去溶剂,所得物在乙酸乙酯(3.80L,8.0vol)和水(3.80L,8.0vol)之间分配。分离各层,有机相用饱和氯化钠水溶液(2.85L,6.0vol)洗涤,经硫酸钠(0.953Kg,2.0wt)干燥,并过滤。滤饼用乙酸乙酯(0.48L,1.0vol)洗涤,将合并的滤液和洗涤液在真空下于40-45℃下浓缩。在真空下于40-45℃下,通过与四氢呋喃(2×0.95L,2×2.0vol)的共沸蒸馏去除过量的乙酸乙酯,得到棕色粘性油状物的(4Z/E,2S)-甲基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)-羰基]-4-甲氧基亚氨基吡咯烷-2-甲酸酯[0.492Kg,99.6%th,103.6%w/w, ^1H NMR (CDCl_3) 与结构一致]。

[0153] 阶段7: (3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-O-甲基肼的制备



[0155] 在0-30℃下,在氮气下,将硼氢化锂(0.049Kg,2.26mol,0.1wt)分批加入(4Z/E,2S)-甲基-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)-羰基]-4-甲氧基亚氨基吡咯烷-2-甲酸酯(0.492Kg,1.34mol,1.0wt)于四氢呋喃(2.31L,4.7vol)和甲醇(2.31L,4.7vol)中的搅拌溶液中。在15-25℃下,将混合物搅拌至反应完全,如通过TLC分析确定的(洗脱液:乙酸乙酯;显色:茚三酮),通常为2-6小时。在15-25℃下,将反应混合物用水(0.40L,0.8vol)淬

灭,并在15-25℃下搅拌16-20小时。将所得物在真空下于40-45℃下浓缩,残余物在水(2.46L,5.0vol)和乙酸乙酯(4.92L,10.0vol)之间分配。分离各层,有机相依次用盐酸水溶液(1M,2.46L,5.0vol)、饱和碳酸氢钠水溶液(2.46L,5.0vol)和饱和氯化钠水溶液(2.46L,5.0vol)洗涤。有机相经硫酸镁(0.985 Kg,2.0wt)干燥,过滤,滤饼用乙酸乙酯(0.50L,1.0vol)洗涤。将合并的滤液和洗涤液在真空下浓缩,得到棕色粘性油状物的同分异构体混合物粗品[0.395Kg,86.9%th,80.3%w/w,1H NMR(CDCl₃)与结构一致;HPLC测定的面积为82.0%,Z/E比例为71.4:28.6],其包含(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟和(3E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟。将该油状物溶于甲苯(0.40L,1.0vol,相对于产物的重量而言)中并贮存至需要用时。

[0156] 1.2(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟粗品的干柱快速色谱法

[0157] 使用不同的洗脱条件尝试对根据上述方案获得的同分异构体混合物粗品进行干柱快速色谱法纯化。将浓缩至干的(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的混合物粗品重新溶解于2体积甲苯中,并加载到SiO₂(5wt)的垫上,然后使用25体积分数的洗脱液洗脱。

[0158] 流分1-5:用纯甲苯洗脱

[0159] 流分6-10:用1%vol/vol的甲苯/MeOH洗脱

[0160] 流分10-15:用2%vol/vol的甲苯/MeOH洗脱

[0161] Z型和E型由带阴影的点示出。将流分8-13合并并浓缩至干。结果显示回收率为75%。E/Z比例没有提高。在干柱快速色谱法之前和之后观察到同分异构体混合物的纯度具有约4%面积的少许增加(表1)。

[0162] 表1:干柱快速色谱法之前和之后的杂质分布的对比

	% 面积			
	RRT 为 0.7 时的杂质	E+Z-同分 异构体	RRT 为 1.08 时的杂质	RRT 1.12 (Ar-Ar-CH ₂ OH)
[0163] 干柱快速色谱法 之前	4.6	91.3	<0.5	4.1
干柱快速色谱法 之后	2.5	95.6	<0.5	0.7

[0164] RRT:相对保留时间

[0165] 同分异构体混合物粗品的干柱快速色谱法不能实现(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的纯化。干柱快速色谱法之前和之后的E/Z比例保持在30/70至40/60的范围内。

[0166] 此外,应基于操作要进行的规模来考虑这样的方法。对于20L的规模,该操作不是一个节约时间的方法。

[0167] 1.3对于纯Z型从同分异构体混合物粗品中结晶的评估

[0168] 对于纯的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟从混合物(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯

烷-3-酮-0-甲基肟粗品中结晶的评估的第一部分,一直在研究纯的 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的溶解度和可能的结晶条件。下面的表2中报告了在 15mg规模上进行的溶解度/结晶测试的结果。

[0169] 表2: (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的定性溶解度数据

[0170]

溶剂	溶解于:	注释
庚烷	--	20 vol 中不溶
甲苯	2 vol 冷	
DIPE	40 vol 热	
THF	4 vol 冷	
tBuOH	6 vol 热	
MIBK	4 vol 热	
IPA	4 vol 热	

[0171] 起始的溶解度筛选显示纯的 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟异构体在一些溶剂中可溶。

[0172] 基于上述结果,对通过加入反溶剂而实现的结晶进行检测,结果在表3中报告。将反溶剂加入约40-50℃的温热溶液中,并使其冷却至室温。

[0173] 特别地,将水(反溶剂)加入 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟于IPA中的温热(40-50℃)溶液中直到出现浑浊,使混合物冷却至室温。

[0174] 表3:通过添加反溶剂实现结晶

[0175]

溶剂	反溶剂	注释
20 vol 甲苯	39 vol 庚烷	油状物析出
10 vol THF	40 vol 庚烷	油状物析出
10 vol tBuOH	20 vol 水	油状物析出
10 vol MIBK	40 vol 庚烷	油状物析出
20 vol IPA	160 vol 水	非常细小的固体，静置后析出油状物
8 vol IPA	18 vol 水	非常细小的固体，静置后析出油状物
10 vol DMSO	12 vol 水	胶状物
10 vol NMP	28 vol 水	油状物析出
10 vol MeOH	10 vol 水	油状物析出
20 vol DMSO	16 vol 水	油状物析出
10 vol 丙酮	10 vol 水	油状物析出
10 vol DCM	50 vol 庚烷	油状物析出

[0176] 将IPA/水结晶条件应用于同分异构体混合物粗品。将甲苯溶液首先浓缩至干，然后溶解于IPA (8vol) 中并加入水 (18vol)。然而，这导致物料由于是油状物而分层。

[0177] 在另一实验中，在室温下，将反溶剂加入 (3Z, 5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1, 1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肼粗品 (面积纯度为 90.4%，含0.5%w/w甲苯和3.7%w/w THF) 溶液中，直到出现浑浊，将该混合物在室温下静置 (表4)。

[0178] 表4: 通过在18-22℃下添加水的结晶

[0179]

溶剂	反溶剂	注释
5 vol MeOH	3 vol 水	油状物析出
5 vol DMSO	3 vol 水	油状物析出

[0180]

[0181] 在该研究的这一节点上，还未鉴定出纯的 (3Z, 5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,

1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟结晶的合适条件,或允许分离含(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的固体的合适条件。

[0182] 使用(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的同分异构体混合物粗品进行其他结晶尝试。在所有情况下,溶剂的体积小于之前所使用的体积并且仅基于单一溶剂进行。将用于此结晶的粗物料(E/Z比例为33:67,纯度(E+Z)为79.52%面积)浓缩为泡沫(表5)。

[0183] 表5:从更小体积的单一溶剂中结晶

物料	溶剂	在冰箱中陈化	在冰箱中陈化
'纯 Z'	1.8 vol 乙酸乙酯	随着升温, 结晶物重新溶解	保留在溶液中, 2 天后进行和不进行接种
粗品		加入或不加入晶种的情况下都不结晶。	n/a
'纯 Z'	2.3 vol 二乙醚	在 18-22°C 加入乙醚时开始溶解, 然后再次析出。回收率为 70% 用于加入晶种。	n/a
粗品		随着升温, 油状物重新溶解	结晶物, 回收率为 41%, E/Z 比例为 40/60, 纯度为 85.4% 面积。(母液, E/Z 比例为 20/80, 纯度为 62.1% 面积)。没有使用晶种。
'纯 Z'	2.3 vol TBME	随着升温, 油状物重新溶解	保留在溶液中, 2 天后加入和不加入晶种。
粗品		随着升温, 油状物重新溶解	保留在溶液中, 2 天后加入和不加入晶种。

[0186] 使用乙酸乙酯结晶后在冰箱中陈化过夜, 使用纯的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟物料得到结晶, 但当样品被加热时就很快重新溶解。即使加入晶种, 使用于乙酸乙酯中的物料粗品也观察不到晶体。

[0187] 使用二乙醚结晶后在冰箱中陈化, 使用(3Z/E,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟物料粗品得到结晶。收集固体, 回收率为 41%。然而, 所收集到的固体与投入的物料相比, E/Z 比例稍低, 化学纯度稍高。

[0188] TBME 作为纯的 Z 和粗品两者的溶剂, 其在冰箱中陈化后得到油状物, 并且在加入或不加入晶种的情况下在冰箱中陈化后, 其都留在溶液中。

[0189] 仍未找到同分异构体混合物粗品的适合的结晶条件,使得Z/E比例以及同分异构体混合物(E+Z)纯度得到提高。

[0190] 1.4基本上纯的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼

[0191] 1.4.1小规模纯化

[0192] 对于通过肟酯还原(实施例1的阶段7)后分离出的同分异构体混合物粗品,通过色谱法使用Biotage系统(Biotage AB, SE-751 03 Uppsala, Sweden)进行基本上纯的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼的分离步骤。

[0193] 通过Biotage色谱法纯化五个不同批次(批号020、180、062、068、076)的同分异构体混合物粗品。此外,对068和076号批次使用不同的条件。采用添加了5%w/w肟酯掺料的物料(批号068)以及过载的Biotage柱(批号076)进行纯化。

[0194] 使用已经用甲苯预冲洗的Biotage 40M筒(40g二氧化硅)进行各色谱法。然后用甲苯:MeOH(99:1v/v)进行洗脱并收集100ml流分(总体积为4L),然后用甲苯:MeOH(96:4v/v)冲洗。

[0195] 通过TLC(洗脱液:乙酸乙酯)对流分进行分析以确定哪些流分可被丢弃以及哪些流分含有Z异构体。然后通过HPLC对这些Z流分进行分析。流分的通过标准是Z异构体>96%且E异构体<1.2%。

[0196] 出人意料地,通过Biotage色谱法对各批次进行的纯化非常有效,因为基本上纯的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼被纯化至99.4%(批号020、062、068)和99.2%(批号180、076)。特别地,在肟酯的存在下,Biotage色谱法去除了5%w/w肟酯而对回收率或质量没有损害(批号068),Biotage柱过载25%没有造成收率或质量的减少(批号076)。

[0197] 表6:Biotage色谱法的效率

[0198]

批号	输入% E/Z	输出% E/Z	Z 异构体的收率
020	3.0 g 面积纯度为 85.7% % E/Z: 30.5/69.5	纯 Z-流分: 1.0 g 面积纯度为 98.8% % E/Z: 0.6/99.4	33%
180	2.0 g 面积纯度为 92.0% % E/Z: 32.8/67.2	纯 Z-流分 0.9 g 面积纯度为 99.6% % E/Z: 0.8/99.2	45%
062	3.0 g 面积纯度为 83.5% % E/Z: 32.7/67.3	纯 Z-流分 1.3 g 面积纯度为 99.8% % E/Z: 0.6/99.4 混合物: 1.2 g 面积纯度为 91.0% % E/Z: 69.6/30.4	43% 11%
068	3.0 g, 掺有~5%的酯 面积纯度为~78% % E/Z: 32.7/67.3	纯 Z 流分: 1.2 g 面积纯度为 99.8% % E/Z: 0.6/99.4 混合物: 0.6 g 面积纯度为 98.8% % E/Z: 27.9/72.1	40% 14%

[0199]

		纯 E 流分: 1.1 g 面积纯度为 70.7% % E/Z: 98.7/1.3 (19.3% 的酯)	N/A
076	3.8g 面积纯度为 83.5% % E/Z: 32.7/67.3	纯 Z 流分 1.4 g 面积纯度为 99.8% % E/Z: 0.8/99.2 混合物: 1.8 g 面积纯度为 95.0% % E/Z: 63.6/36.4	37% 17%

[0200] 1.4.2大规模纯化

[0201] 将不同批次的 (3Z/E, 5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟粗品 (0.392kg, 1.16mol, 1.0wt) 作为于甲苯中的约50%w/w的溶液加

入Biotage 150L SIM单元中,使用于甲苯 (150L) 中的1%甲醇、然后使用于甲苯 (50L) 中的2%甲醇进行 纯化,流分体积为5.0L。视情况而定,通过TLC¹⁵和HPLC分析法 对所收集的流分进行分析。将认为含纯净的 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'- 甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟 (标准:Z-异构体 $\geq 96.00\%$ 面积,E-异构体 $\leq 1.20\%$ 面积) 的流分合并并在真空下于40-45 °C浓缩。将无水乙醇 (2 $\times$ 2L) 加入残余物中,并将溶液在真空下于40-45°C浓缩直到可对泡沫状固体进行操作。得到期望的产 品—— (3Z,5S) -1- [(联苯-4-基-羰基) -5-羟基-甲基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟 (0.089Kg,22.7%w/w,¹H NMR (CDCl₃) 与结构一致,通过HPLC 测定的面积为99.3%,Z/E比例为98.4:0.9),其为浅白色至淡褐色固体。

[0202] 表7:不同批次的基本上纯的 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'- 联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的纯化的总结

批号	输入 (kg)	输出 (kg)	收率 (%w/w)	Z 型% (%面积)	E 型% (%面积)
12	0.392	0.089	22.8	98.65	0.85
116	0.392	0.114	29	98.34	0.89
120	0.441	0.081	18.4	97.90	1.81
122	0.380	0.094	24.3	98.52	1.14
124	0.387	0.096	25.3	98.89	0.73
126	0.390	0.132	33.8	98.40	0.95
128	0.526	0.010	2	98.20	0.83
130	0.453	0.086	19	98.46	1.23
132	0.440	0.082	19.3	98.86	0.85
134	0.39	0.144	36.9	98.73	0.96
138	0.273	0.098	35.9	98.92	0.66
140	0.463	0.059	13.1	98.52	1.13
142	0.462	0.084	18.4	99.37	0.48
144	0.442	0.126	29	99.1	0.68
146	0.409	0.135	33.5	99.21	0.46
148	0.460	0.107	23.8	99.13	0.65
150	0.409	0.071	18	98.92	0.66
152	0.392	0.054	14.3	98.82	0.76
156	0.445	0.039	8.8	98.64	0.87
158	0.392	0.06	15.3	98.73	0.63
162	0.435	0.150	34.5	98.94	0.79
164	0.434	0.192	44.2	99.21	0.58
166	0.415	0.074	17.8	98.79	0.73
174	0.518	0.108	20.8	99.11	0.64
176	0.342	0.072	21	98.88	0.77
178	0.415	0.074	17.8	99.07	0.71
180	0.353	0.174	49.3	99.03	0.82
182	0.270	0.178	65.9	99.10	0.53

[0205] 将由Biotage色谱法分离的适当批次的 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'- 甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3-酮-0-甲基肟 (2.713kg,1.0wt) 合并,并在15-25°C下溶于无水乙醇 (5.16L,2.0vol) 中,通过经玻 璃微纤维纸的过滤而得以澄清,并用无水乙醇

(0.50L, 0.2vol) 洗涤 过滤器。将合并的滤液在真空下于40-45℃下分批浓缩。将所得物转移 至干燥盘,并在真空下于30℃干燥24小时。然后历时80小时将烘箱 温度逐步从30℃升高至40℃。通过¹H NMR分析(CDCl₃) 测定残余溶 剂的水平,并且当发现残余溶剂水平<1.0% w/w时,使固体通过500μm 孔径的筛。将固体返回烘箱,并在40-42℃下干燥直到溶剂水平 ≤0.40%w/w,得到(3Z,5S)-1-[(联苯-4-基-羰基)-5-羟基-甲基]-吡咯烷-3-酮-0-甲基肼(2.633Kg, 97.1%w/w, ¹H NMR(CDCl₃) 与结构一致, 通过HPLC测定的面积为98.65%)。

[0206] 合并步骤总结如下:

[0207] 输入:2.713kg

[0208] 输出:2.633kg

[0209] 收率:97.1%w/w

[0210] 实施例2:胶囊口服制剂

[0211] 2.1批量制备

[0212] 将赋形剂直接在烧杯中称重,将烧杯转移至恒温水浴中,直到所 有赋形剂在60℃下熔化。然后,一直在受控的温度下,在磁力搅拌、螺旋搅拌器或匀化器下,加入小等份的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基 -1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肼,直到将所有药物溶解或 分散。

[0213] 2.2液体灌装胶囊

[0214] 在胶囊壳的液体灌装过程中,将半固体物料维持在60℃。采用 实验室规模的自动胶囊填料机,在60℃(定量泵和进料器两者)进 行灌装步骤。通过称量灌装的胶囊的重量而将仪器设置为正确的剂 量。

[0215] 活性胶囊的组成(表8):

[0216] 表8:

组分	mg/胶囊	
(3Z,5S)	30.0	300.0
Gelucire 50/13TM	33.4	334.0
LabrasolTM	16.6	166.0
胶囊, 明胶	尺寸 00	尺寸 00

[0218] 安慰剂胶囊的组成(表9):

[0219] 表9:

组分	mg/胶囊	
Gelucire 50/13TM	63.4	634
LabrasolTM	16.6	166.0
胶囊, 明胶	尺寸 00	尺寸 00

[0222] 实施例3:颗粒口服制剂

[0223] 10%颗粒剂是通过热熔制粒而制备的(表10):

[0224] 热熔制粒在高剪切制粒机MiMiPro (Procept) 中,使用视批量 而定的不同设置来进行的。通常的制造方法的特征在于以下步骤:

[0225] i) 加热制粒机水套至蜡状粘合剂熔化;

[0226] ii) 筛分粉末至加热槽中并轻轻混匀;

[0227] iii) 加入蜡状粘合剂,轻轻混匀;使蜡状物软化;

[0228] iv) 制粒几分钟;必要时使物料静止几分钟并再次制粒;以及

[0229] v) 冷却和筛分颗粒。

[0230] 特别地,在使用Gelucire 50/13用作粘合剂时,在65℃下使用夹 套容器。将盖的温度设定为比夹套容器的温度低5℃。阶段的持续时间取决于期望的粒径分布和批量。

[0231] 表10:

[0232]

组分	量w/w
(3Z,5S)	10.0%
蔗糖	10.0%
Acdisol	5.0%
Gelucire 50/13	15.0%
糖精钠	0.2%
无水乳糖	59.8%

[0233] 热熔制粒是一种替代的制粒技术:与传统使用水或有机溶剂作为 粘合剂不同,在这个过程中,通过加入熔化的粘合剂或固体粘合剂(其 在工艺过程中熔化并作为制剂组分而保留下来)而实现团聚。

[0234] 通过喷雾干燥而制备的5.8%颗粒剂的组成(表11):

[0235] 喷雾干燥过程产生所喷物料的多孔/中空颗粒和无定型形式。当 需要改进溶出度时使用这种方法。喷雾干燥过程由四个步骤组成:进 料溶液进入喷雾室进行雾化,喷雾与空气接触(涉及流动和混合), 在升高的温度下进行喷雾液滴的干燥,以及将干燥产物从空气中分 离。

[0236] 在溶于乙醇水溶液的HP-β-CD(羟丙基-β-环糊精)的存在下,通 过对(3Z,5S)的喷雾干燥而制备5.8%颗粒剂。(3Z,5S)是无定形材料, 其在水中形成颗粒的团块,这降低药物的溶出度。因此,将亲水性赋 形剂与(3Z,5S)一起喷雾干燥以通过防止在水中团聚而提高药物的溶 出度。选择HP-β-CD作为亲水性赋形剂。

[0237] 使用Mini AirPro或Buchi设备从醇水溶液中获得HP-β-CD喷雾 干燥的产品。进料溶液是通过将等体积的HP-β-CD(100g于200ml 中)水溶液和(3Z,5S)(24g于200ml)乙醇溶液混合而制备的,所 述(3Z,5S)乙醇溶液在室温下在搅拌下放置了24小时。在流化床Mini AirPro中的喷雾干燥条件为:送风速度1m³/分,喷嘴压力1bar,液 体速度3,入口空气温度70℃。

[0238] 喷雾干燥的物料呈现非常差的流动性,这使其不能用于小药囊灌 装。为获得容易处理的粉末,将干法制粒和乙醇湿法制粒的工艺过程 应用于(3Z,5S)-HP-β-CD喷雾干燥物料。采用HP-β-CD喷雾干燥后的 (3Z,5S)的溶出度几乎是瞬时的,15分钟内几乎所有的药物

都已溶解。

[0239] 对(3Z,5S)-HP-β-CD喷雾干燥物料进行乙醇湿法制粒的制粒工艺。与(3Z,5S)-HP-β-CD喷雾干燥物料相比,它没有改变药物的溶出度。

[0240] 它制备的物料显示药物几乎瞬时溶解(表11)。

[0241] 表11:

[0242]	组分	量 w/w
	(3Z,5S)	5.8%
	蔗糖	10.0%
	Acdisol	3.0%
	糖精钠	0.2%
[0243]	HP-β-CD	24.2%
	泊洛沙姆 188	2.0%
	Avicel RC 591	10.0%
	Avicel PH 112	10.0%
	乳糖一水合物	34.8%

[0244] 实施例4:常规片口服制剂

[0245] 通过在45℃下加热并逐步加入所需量的药物而制备溶于 Labrasol:乙醇为3:1v/v的含有(3Z,5S)的溶液。将Zeopharm 600在真空烘箱中于50℃下干燥2小时。在Zeopharm 600床上将溶液以5 ml/分钟的速度加入1900ml的槽中。制粒机的设置如下:转子为900 rpm,切刀为3500rpm,盖温度为80℃。为除去大部分溶剂,将物料在室温下放置过夜,并在真空烘箱中于50℃放置3.5小时。由于颗粒吸附物的粒径略高,先将物料通过1.5mm筛子筛分-研磨,然后通过1mm筛子。产品收率为89.68%(包括研磨步骤)。然后将颗粒吸附物(87.5%)与AcDiSol(4%)、Compritol 888 AT0(3.5%)、GL100(0.2%)和Zeopharm 600(4.8%)在Turbula混合器中在22 rpm下混合20分钟。用于压片的最终掺和物具有良好的(3Z,5S)含量均一性。通过使用偏心压片机EK-0压制颗粒来制备常规片剂。

[0246] 使用硅酸钙作载体来制备式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物的常规片剂(表12)。

[0247] 表12:

[0248]	组分	量 w/w
	(3Z,5S)	35%
	Acdisol	4%
	硅酸钙 (Zeopharm 600)	32.7%
	Compritol ATO 888	3.5%
	Labrasol	24.6%
[0249]	Rx GL 100	0.2%

[0250] 实施例5:分散片口服制剂

[0251] 制备850g量的颗粒,然后压制成片剂。将5000ml的容器设备用于此次制备。将硅酸钙在使用前真空干燥。采用(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟和所有赋形剂(除润滑剂以外)在高剪切制粒机中于室温下进行湿法制粒,仅加热制粒机的盖(65℃)。

[0252] 在温和的预混合阶段之后的制粒过程中,将添加液体和混合阶段的间隔设置为几分钟的持续时间。

[0253] 为获得合适的颗粒,总量为80ml的乙醇是必要的。为获得更好的粒径分布,最后的研磨和/或筛分步骤是必要的。在压制前将所得颗粒与润滑剂混合。

[0254] 使用单冲偏心压片机。

[0255] 式(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟的化合物和/或其活性代谢物是分散片的形式,所述分散片包含50或200mg的活性药物物质(表13)。

[0256] 表13:

	组分	量			作用
		mg	mg	% (w/w)	
[0257]	(3Z,5S)	50.0	200.00	20.0	活性药物物质
	硅酸钙	12.5	50.0	5.0	载体
	PVP 30K	2.5	10.0	1.0	粘合剂
	泊洛沙姆 188	5.0	20.0	2.0	润湿剂
	交联羧甲基纤维素钠	12.5	50.0	5.0	崩解剂
	微晶纤维素 112	37.5	150.0	15.0	稀释剂
	乳糖一水合物	119.5	478.0	47.8	稀释剂
	糖精钠	0.5	2.0	0.2	甜味剂
[0258]	二山嵛酸甘油酯	10.0	40.0	4.0	润滑剂
	总计	250.0	1000.0		-

[0259] 实施例6:片剂的尺寸

[0260] 例如,片剂的形状和尺寸如下:

[0261] 表14:

	片剂或分散片	形状和尺寸
[0262]	50 mg	胶囊状; 14 × 6 mm 或 13 × 6 mm
	200 mg	胶囊状; 22 × 9 mm 或 19 × 9 mm

[0263] 实施例7:在犬中的药物代谢动力学研究

[0264] 将式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯烷-3- 酮-0-甲基肟的化合物口服给予雌性比格犬后,测定所述化合物的血浆 浓度以进行药物代谢动力学研究。按照以下方案(表15),对5只 犬给予由液体灌装胶囊组成的口服制剂(“对照胶囊”),对5只犬 给予由10%颗粒剂组成的口服制剂(制剂1),对5只犬给予由5.8% 颗粒剂组成的口服制剂(制剂2),对5只犬给予分散片(制剂3), 对5只犬给予常规片(制剂4)。另外,对5只犬通过途径IV给予 15mg/kg的式 (3Z,5S) -5- (羟甲基) -1- [(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基) 羰基] 吡咯 烷-3- 酮-0-甲基肟的化合物的溶液(“对照IV”)。在第0、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、48和72小时进行血液取样。

[0265] 表15:

[0266]

组	对照 IV	对照胶囊	制剂 1	制剂 2	制剂 3	制剂 4
制剂	(3Z,5S) 的溶液	液体灌装胶囊	10% 颗粒剂	5.8% 颗粒剂	分散片 200mg	常规片 200mg
剂量 mg/kg	15 mg/kg	300 mg/犬	20	20	23.4 (3.4) (200 mg/犬)	23.3 (3.2) (200 mg/犬)
给药量		1 个胶囊 尺寸 00	5 ml/kg	5 ml/kg	50 ml/犬	50 ml/犬

[0267] 7.1 固体口服制剂在犬中的血浆浓度曲线

[0268] 图1A示出了不同制剂在0-72小时的时间段内的血浆浓度对时间 的曲线。图1B示出了图1A中0-12小时的时间段的放大图。对应于 制剂3(分散片)的曲线显示,给药后约0.5-1小时迅速检测到活性物质的最大浓度。比较而言,制剂4(常规片)给药后约2-4小时 检测到活性物质的最大浓度。

[0269] 每只犬的单独的血浆曲线示于图2(制剂3)和图3(制剂4), 以显示动物间的变异性。

[0270] 7.2 固体口服制剂在犬中的药物代谢动力学参数

[0271] 在药物代谢动力学中,通过计算产物浓度对时间曲线的曲线下面积(AUC)而测定生物利用度。绝对生物利用度将口服给药后产品在 体循环中的生物利用度与静脉给药后产品的生物利用度进行比较。

[0272] 如本文所用的,“D”是指剂量,即给予的药物量。

[0273] 如本文所用的,“C_{max}”是指给药后药物的峰血浆浓度,其中 所述浓度是给定体积的血浆中的药物量。

[0274] 如本文所用的,“T_{max}”是指达到C_{max}的时间。[0275] 如本文所用的,“T_{1/2}”是指消除半衰期,即药物浓度达到初始 值一半所需的时间。

[0276] 如本文所用的,“AUC”是指曲线下面积,其为浓度-时间曲线 的积分(单次给药后或处于稳态中)。

[0277] 如本文所用的,“F%”是指药物的全身可利用分数的生物利用 度。通过下式使用静脉注射(i.v.)给药后得到的AUC来计算口服给 药后的生物利用度指数:

[0278]
$$F\% = (AUC_{OS}/AUC_{IV}) \times (\text{剂量}_{IV}/\text{剂量}_{OS}) \times 100$$

[0279] 表16:

[0280]

组	对照 IV	对照胶囊	1	2	3	4
制剂	IV	胶囊剂	10% 颗粒剂	5.8% 颗粒剂	分散片	常规片
给药途径	IV	OS	OS	OS	OS	OS
剂量	15	34.4	20	20	25.7	23.3

[0281]

(mg/kg)		(±4.0)			(±2.3)	(±3.2)
C (0.25h) (ng/ml)	-	13 (±15)	3590 (±1450)	4523 (±2757)	5108 (±1955)	88 (±54)
C_{max} (ng/ml)	17071 (±6162)	15243 (±3194)	7488 (±2236)	8722 (±2036)	13966 (±3217)	9245 (±2869)
T_{max} (h)	-	4 (4-4)	1 (0.5-2)	0.5 (0.5-0.5)	1 (0.5-1)	2 (2-4)
AUC (h*ng/ml)	38684 (±2310)	80139 (±18793)	32775 (±9120)	29893 (±7483)	58952 (±5770)	53563 (±7570)
T_{1/2} (h)	9.5 (±4.4)	7.1 (±1.2)	5.9 (±3.9)	4.7 (±0.9)	6.6 (±0.6)	5.0 (±1.7)
F (%)	-	90 (±15)	64 (±18)	58 (±15)	89 (±9)	89 (±13)

[0282] 括号中的数字表示标准偏差。

[0283] 制剂1和2(颗粒剂)显示出相当的响应,其特征在于有利的快速的化合物吸收(表16)。它们的绝对生物利用度很好(约60%),即使比所测试的其他制剂低,但在动物之间具有较小的变异性。分散片制剂3显示出可与颗粒剂相比的吸收率,其后是可与对照胶囊制剂相比的衰变。观察到由绝对生物利用度(高于颗粒剂给药,并且可与液体灌装胶囊对照制剂相比)凸显的非常高的化合物暴露。与具有大致相似的生物利用度的制剂3相比,常规片制剂4的吸收延迟。

[0284] 整体而言,制剂3显示出最适合用于早产分娩适应症。通过与对照胶囊制剂(300mg/犬,液体填充胶囊)相比,结果凸显了更快的化合物吸收(在第一个取样时间(0.25小时)就已发现在C_{max}时发现的量的约37%),在更早的时间达到C_{max}(中值T_{max}=1小时),终末消除速率是可比较的(T_{1/2}约7小时)并且动物之间的响应整体上更均一。制剂3暴露与对照胶囊制剂相当,而且绝对生物利用度也与对照胶囊制剂相当(89%对90%)。

[0285] 7.3制剂3在犬中的单独的血浆浓度特征

[0286] 给药途径:口服

[0287] (3Z,5S)的给药剂量:200mg/犬

[0288] 制剂3:200mg分散片

[0289] 给药方案:单次

[0290] 表17:

[0291]

取样时间 (h)	动物编号 (3Z,5S)血浆浓度 (ng/mL)				
	6F	7F	8F	9F	10F
0 (给药前)	1.5	2.3	*	3.4	*
0.25	8122	3965	2937	4994	5522
0.5	14107	9206	6913	16555	9070
1	18285	11934	11575	9137	11479
2	8175	7289	8341	7476	7942
4	5151	5188	6589	5660	4924
6	2508	2807	3434	2849	3027
8	1343	1626	2456	1819	3389
24	70	166	422	355	36
48	5	8.7	12	22	12
72	3.7	2	2.1	2.3	3.4

[0292] * = 低于定量的下限 (1ng/mL)

[0293] 值得注意的是,分散片给药后在0.5小时的时间点,式(3Z,5S)化合物在血液中的浓度为C_{max}的59%至100%,表明所述制剂适于快速起效(表17)。

[0294] 7.4制剂3在犬中的单独的药物代谢动力学参数

[0295] 表18:

[0296]

PK 参数	动物编号				
	6F	7F	8F	9F	10F
C_{max} (ng/ml)	18285	11934	11575	16555	11479
T_{max} (h)	1	1	1	0.5	1
C (0.25h) (ng/ml)	8122	3965	2937	4994	5522
AUC (h*ng/ml)	56242	52929	67865	61111	56615
T_{1/2} (h)	6	5.8	5.7	6.6	7.2
F (%)	85	80	102	92	85

[0297] 制剂3(分散片)给药后,在0.5至1小时之间的时间T_{max}达到式(3Z,5S)的化合物在血液中的最大浓度。此外,制剂3的特征在于式(3Z,5S)化合物的生物利用度为80-100%(表18)。

[0298] 7.5制剂4在犬中的单独的血浆浓度特征

[0299] 表19:

[0300]

取样时间 (h)	动物编号				
	1F	2F	3F	4F	5F
0 (给药前)	*	*	*	*	*
0.25	152	17	53	116	104
0.5	2217	2379	1680	2926	1945
1	3907	3031	3241	4339	4482
2	7759	5761	6671	9227	13492
4	5171	5646	9983	7085	7848
6	2806	4822	4307	3856	3185
8	1527	4195	3051	2713	2211
24	87	78	53	92	172
48	1.8	3.1	1.9	4.5	4.5
72	*	*	*	1.2	1.6

[0301] *=低于定量的下限 (1ng/ml)

[0302] 制剂4 (常规片) 给药后, 在2至4小时之间的时间T_{max}达到 式 (3Z, 5S) 的化合物在血液中的最大浓度。[0303] 制剂4 (常规片) 给药后, 在0.5小时的时间点, 式 (3Z, 5S) 的化合物在血液中的浓度为C_{max}的14%至41% (表19), 该值远低于 制剂3的相应值, 制剂3的特征所含的式 (3Z, 5S) 的化合物的浓度较高, 为C_{max}的59%至100% (表17)。

[0304] 7.6制剂2在犬中的单独的药物代谢动力学参数

[0305] 表20:

[0306]

PK参数	动物编号				
	11F	12F	13F	14F	15F
C_{max} (ng/ml)	7029	9050	9897	6347	11287
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C (0.25h) (ng/ml)	3521	1275	4512	4445	8865
AUC (h.ng/ml)	21062	34881	39126	23931	30466
T_{1/2} (h)	3.3	5.3	4.5	5.1	5.4
F (%)	41	68	76	46	59

[0307] 制剂2 (5.8%颗粒剂) 的特征在于式 (3Z, 5S) 的化合物的生物利用度为41-76% (表20), 其明显低于制剂3的生物利用度, 制剂3的特征在于生物利用度非常高, 为80-100% (表18)。

[0308] 因此, 分散片制剂3显示出适于快速起效以及用于治疗早产分娩 的高生物利用度的特性。相比之下, 常规片 (制剂4) 或颗粒剂 (制剂2) 不符合治疗早产分娩的药物代谢动力学要求。

[0309] 实施例8: 在人中的药物代谢动力学研究

[0310] 研究方案

[0311] 招募了12位健康的白人妇女, 年龄为54-62岁 (平均58.3岁), 体重51至67kg (平均60.6kg ± 5.1), 体重指数19.4-25.5kg/m² (平均23.12kg/m² ± 2.05)。在三个独立的一周的治疗周期中, 给予她们 两个连续的600mg/天的 (3Z, 5S) 剂量 (给予受试者溶于150ml水中的3片200mg分散片), 或给予两次12mg/天的倍他米松肌肉内注射, 或给予两种药物的组合。

[0312] 将倍他米松 (**Célestène®**, 先灵葆雅, 法国) 12mg/3ml 经肌肉注射给药至臀部肌肉, 这是在早产分娩中用于预防新生儿呼吸窘迫综合征时对产前倍他米松的推荐剂量。

[0313] 一位受试者 (受试者 S6) 由于在第二治疗周期中发生给药前高血压, 因而在第一治疗周期后退出研究。因此, 计算了采用 (3Z, 5S) 分散片治疗 12 位受试者的药物代谢动力学参数, 而对 11 位参与者评估了组合治疗的药物代谢动力学参数。

[0314] 在每个一周的治疗周期中, 收集血样用于分析在时间点 0 (给药前) 和在第 1 天第一次给药后第 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、20 和 24 小时时的 (3Z, 5S) 和倍他米松。制备血浆并在 -20℃ 以下贮存。使用经验证的 LC-MS/MS 方法分析所有样品。对于 (3Z, 5S) 的分析, 定量的下限为 1.0ng/ml。对于倍他米松的分析, 定量的下限为 0.5ng/ml。

[0315] 使用 **Phoenix®WinNonLin®** 版本 6.3 (Pharsight) 通过非隔室模型方法估算药物代谢动力学参数。在每个治疗周期中, 对 (3Z, 5S) 计算下列药物代谢动力学参数: 测量的最大浓度 (C_{max}), 达到 C_{max} 的时间 (T_{max}), 和血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC)。

[0316] 8.1 (3Z, 5S) 分散片 (制剂 3) 在人中的单独的血浆浓度特征

[0317] 表 21 至 23 示出 (3Z, 5S) 的血浆浓度曲线和关于 (3Z, 5S) 的药物代谢动力学参数 (给予受试者溶于 150ml 水的 3 片 200mg 分散片)。

[0318] 表 21:

时间	受试者 S (3Z, 5S) 的血浆浓度 (ng/ml)											
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	1190	270	335	867	574	234	481	407	1730	1610	409	1990
0.5	3020	1170	1310	3120	2020	860	1550	1510	2630	2640	2510	2690
0.75	3010	1450	1810	2760	2220	1400	2090	1440	2700	2120	2350	3070
1	3100	2410	1810	3160	1830	1560	1440	1450	2670	2180	1940	2900
1.5	3280	3380	1650	4070	1600	1770	1790	1370	2570	3190	2990	3600
2	3170	3150	1520	3820	1550	1940	2440	2100	3050	2980	4100	3630
3	3060	3360	1540	3070	1560	2060	2280	2060	2660	2980	3410	3570
4	2870	2600	2300	2940	1990	3060	2290	2160	2730	2770	3300	3460
6	2400	2200	1910	1910	1580	2000	1800	1670	2280	1780	1960	1980
8	1710	1870	1800	1940	1310	1670	1560	1290	1690	1550	1620	1760
10	1510	1700	1620	1560	1130	1490	1370	973	1570	1430	1490	1490
12	1420	1870	1720	1630	949	1380	1250	794	1510	1400	1650	1410
16	1000	1040	1030	1170	640	981	762	586	928	844	1020	866
20	804	868	718	978	554	812	654	444	698	818	827	699
24	765	680	567	843	385	792	501	327	555	560	759	612

[0320] 表 22:

[0321]

	受试者S											
时间	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	36%	8%	15%	21%	26%	8%	20%	19%	57%	50%	10%	55%
0.5	92%	35%	57%	77%	91%	28%	64%	70%	86%	83%	61%	74%
0.75	92%	43%	79%	68%	100%	46%	86%	67%	89%	66%	57%	85%
1	95%	71%	79%	78%	82%	51%	59%	67%	88%	68%	47%	80%
1.5	100%	100%	72%	100%	72%	58%	73%	63%	84%	100%	73%	99%
2	97%	93%	66%	94%	70%	63%	100%	97%	100%	93%	100%	100%
3	93%	99%	67%	75%	70%	67%	93%	95%	87%	93%	83%	98%
4	88%	77%	100%	72%	90%	100%	94%	100%	90%	87%	80%	95%
6	73%	65%	83%	47%	71%	65%	74%	77%	75%	56%	48%	55%
8	52%	55%	78%	48%	59%	55%	64%	60%	55%	49%	40%	48%
10	46%	50%	70%	38%	51%	49%	56%	45%	51%	45%	36%	41%
12	43%	55%	75%	40%	43%	45%	51%	37%	50%	44%	40%	39%
16	30%	31%	45%	29%	29%	32%	31%	27%	30%	26%	25%	24%
20	25%	26%	31%	24%	25%	27%	27%	21%	23%	26%	20%	19%
24	23%	20%	25%	21%	17%	26%	21%	15%	18%	18%	19%	17%

[0322] 给予本发明的分散片后,在0.5至4小时之间的时间 T_{max} 时达到式(3Z,5S)化合物在血液中的最大浓度 C_{max} 。具体而言,9位受试者的 T_{max} 为0.5至2小时,5位受试者为0.5至1.5小时。

[0323] 值得注意的是,在0.5小时的时间点,对于10位受试者,式(3Z,5S)化合物在血液中的浓度为 C_{max} 的55%至95%,优选为 C_{max} 的57%至92%,表明固体口服制剂被迅速吸收并适于提供快速起效的药理作用。对于受试者S2和S6,(3Z,5S)的血浆浓度在0.5小时时低于55%,分别为 C_{max} 的35%和28%。然而,在给予分散片后1小时时,血浆浓度分别为 C_{max} 的71%和51%,该浓度适合于早产分娩的管理。

[0324] 8.2 (3Z,5S) 分散片(制剂3)在人中的单独的药物代谢动力学参数

[0325] 表23:

	受试者 S						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
C_{max} ng/ml	3280	3380	2300	4070	2220	3060	2440
T_{max} 小时	1.5	1.5	4	1.5	0.75	4	2
AUC ng.h/ml	38557	39042	32421	41209	24814	33388	29867

[0326]

	受试者 S				
	S8	S9	S10	S11	S12
C_{max} ng/ml	2160	3050	3190	4100	3630
T_{max} 小时	4	2	1.5	2	2
AUC ng.h/ml	24085	36317	34853	38944	38467

[0327] 8.3 (3Z,5S) 和倍他米松的组合在人中的血浆浓度特征

[0328] 表24至26示出了(3Z,5S)的血浆浓度特征以及(3Z,5S)和倍他米松组合给药的药

物代谢动力学参数。

[0329] 表24: (3Z,5S) 的血浆浓度

[0330]

	受试者S (3Z,5S)的血浆浓度 (ng/ml)										
时间	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	41.8	597	322	486	264	536	359	396	1150	934	934
0.5	210	3240	978	1890	1250	2510	1100	2420	2590	2040	1980
0.75	407	5290	1130	2210	1780	2910	1610	2570	2490	2060	3010
1	593	5320	1100	2290	1580	2600	1730	2250	2350	1930	3020
1.5	1050	4940	1350	3550	2010	2620	1860	2300	3130	1920	3430
2	1050	4750	2180	4230	2080	3290	2400	2270	3520	4170	3550
3	1480	4480	3500	3620	2280	3540	2520	2340	3150	4440	3780
4	2040	4130	3500	3880	2350	3430	2540	2310	3340	4020	3550
6	1440	2510	1710	2290	2050	2710	1600	2910	2350	2690	2670
8	1470	1950	1530	2180	1680	2180	1250	2280	1820	2300	1970
10	1570	2090	1250	2120	1270	1960	981	2120	1620	1840	1750
12	1300	1870	1430	1930	1040	1750	1000	1970	1430	1630	2130
16	521	1140	1000	1330	693	935	550	959	869	951	1010
20	512	1100	943	1240	481	831	471	825	746	786	877
24	418	828	712	1020	353	569	383	605	533	650	657

[0331]

[0332] 表25: C_{max}的%

[0333]

	受试者S										
	Cmax的%										
时间	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
0.25	2%	11%	9%	11%	11%	15%	14%	14%	33%	21%	25%
0.5	10%	61%	28%	45%	53%	71%	43%	83%	74%	46%	52%
0.75	20%	99%	32%	52%	76%	82%	63%	88%	71%	46%	80%
1	29%	100%	31%	54%	67%	73%	68%	77%	67%	43%	80%
1.5	51%	93%	39%	84%	86%	74%	73%	79%	89%	43%	91%
2	51%	89%	62%	100%	89%	93%	94%	78%	100%	94%	94%
3	73%	84%	100%	86%	97%	100%	99%	80%	89%	100%	100%
4	100%	78%	100%	92%	100%	97%	100%	79%	95%	91%	94%
6	71%	47%	49%	54%	87%	77%	63%	100%	67%	61%	71%
8	72%	37%	44%	52%	71%	62%	49%	78%	52%	52%	52%
10	77%	39%	36%	50%	54%	55%	39%	73%	46%	41%	46%
12	64%	35%	41%	46%	44%	49%	39%	68%	41%	37%	56%
16	26%	21%	29%	31%	29%	26%	22%	33%	25%	21%	27%
20	25%	21%	27%	29%	20%	23%	19%	28%	21%	18%	23%
24	20%	16%	20%	24%	15%	16%	15%	21%	15%	15%	17%

[0334] (3Z,5S) 分散片和倍他米松组合给药后,在1至6小时之间的时间 T_{max}时达到式 (3Z,5S) 化合物在血液中的最大浓度C_{max}。具体而言, 9位受试者的T_{max}为2至4小时,6位受试者为2至3小时。

[0335] 在0.5小时的时间点,对于10位受试者,式 (3Z,5S) 化合物在血液中的浓度为C_{max}的43%至83%,表明与倍他米松组合给药的固体口服制剂被迅速吸收并适于提供快速起效的药理作用。对于受试者 S1和S3, (3Z,5S) 的血浆浓度在0.5小时时低于43%,分别为C_{max}的10%和28%。然而,在给予分散片后2小时时,血浆浓度分别为 C_{max}的51%和62%。

[0336] 8.4 (3Z,5S) 制剂3和倍他米松的组合在人中的药物代谢动力学参数

[0337] 表26:

[0338]

受试者 S	S1	S2	S3	S4	S5	S7	S8	S9	S10	S11	S12
Cmax ng/ml	2040	5320	3500	4230	2350	3540	2540	2910	3520	4440	3780
Tmax 小时	4	1	3	2	4.03	3	4	6	2	3	3
AUC ng.h/ml	24060	50306	34518	47627	28322	42044	25974	39688	38208	43314	44082

[0339] 实施例9:分散片的制备方法

[0340] 本发明的分散片的制备方法包括以下步骤:

[0341] (i) 制备由以下组分组成的混合物:20%的(3Z,5S)-5-(羟甲基)-1-[(2'-甲基-1,1'-联苯-4-基)羰基]吡咯烷-3-酮-0-甲基肟、5%的硅酸钙、1%的PVP 30K、2%的泊洛沙姆188、5%的交联羧甲基纤维素钠、15%的微晶纤维素112、47.8%的乳糖一水合物、0.2%的糖精钠,基于片剂的总重量计;

[0342] (ii) 在乙醇的存在下进行湿法制粒并真空干燥;

[0343] (iii) 筛分颗粒;

[0344] (iv) 将颗粒与基于片剂的总重量计4%的二山嵛酸甘油酯掺和;

[0345] (v) 压片。

[0346] 优选地,在室温下,在高剪切制粒机中采用最小量的乙醇(相当于至少7.4%,以重量计,基于片剂的总重量)进行湿法制粒。在室温下进行真空干燥。

[0347] 对所得颗粒进行筛分步骤。将过筛的二山嵛酸甘油酯与颗粒掺和。将最终的掺和物用偏心或旋转压片机压制并进行冲压以得到期望的分散片强度。

[0348] 例10:分散片(制剂3)的稳定性研究

[0349] 通过HPLC使用以下参数测定分散片溶出后(3Z,5S)的含量:

[0350] 仪器:USPII浆装置

[0351] 溶出介质:于水中的0.5%十二烷基硫酸钠

[0352] 溶出介质体积:900ml

[0353] 溶出介质温度:37°C+/-0.5°C

[0354] 转速:50rpm

[0355] 取样时间:15、30、45、60和120分钟

[0356] 取样体积:3ml

[0357] 分离技术:PALL Acrodisc PSF GxF/Glass 1.0μm

[0358] 设置浆组件以使桨叶底部距离烧瓶内底部2.5cm±0.2cm。向六个溶出杯的每一个内倒入适当体积的溶出介质。该介质在37.0°C±0.5°C下保持平衡。将(3Z,5S)分散片插入每个杯中。桨叶旋转控制在50 rpm。在指定的时间点,从溶出介质表面和桨叶顶部之间的区域中间取3ml介质。然后,通过PALL Acrodisc PSF GxF/Glass 1.0μm直接将样品过滤至HPLC小瓶中用于分析。

[0359] 对于封装在铝/铝泡罩包装中的(3Z,5S)分散片,在1、2和6个月的贮存时间下的稳定性数据是可获得的。评估了参数例如片剂外观、与初始含量值相比的(3Z,5S)含量%、崩解时间和溶出度(表28和29)。

[0360] 通过HPLC测定的分散片的(3Z,5S)的初始浓度值为90.0-110.0%。

[0361] 表28:50mg的分散片

贮存条件	贮存时间 (月)	片剂外观	含水量 (%w/w)	(3Z,5S) 含量 (%初始值)	崩解时间 (秒)	60 分钟后溶解的%
初始	0	白色胶囊形状	4.5	102.9	42	101
5°C	1	白色胶囊形状	4.7	102.4	19	100

[0362]

[0363]		2	白色胶囊形状	4.6	102.2	17	100
		6	白色胶囊形状	4.8	103.3	26	99
	25°C/60%RH	1	白色胶囊形状	4.6	102.2	16	97
		2	白色胶囊形状	4.6	103.8	22	97
		6	灰白色胶囊形状	4.7	105.7	28	99
	40°C/75%RH	1	白色胶囊形状	np	np	np	np
		2	灰白色胶囊形状	4.5	99.9	50	95
		6	淡黄色胶囊形状*	4.6	102.1	113	94

[0364] np=未进行

[0365] 表29:200mg的分散片

[0366]

贮存条件	贮存时间 (月)	片剂外观	含水量 (%w/w)	(3Z,5S) 含量 (%初始值)	崩解时间 (秒)	60 分钟后溶解的%
初始	0	白色胶囊形状	4.5	98.1	102	93
5°C	1	白色胶囊形状	4.0	97.7	26	99
	2	白色胶囊形状	4.3	97.7	26	96

[0367]

	6	白色胶囊形状	4.1	99.7	28	99
25°C/60%RH	1	白色胶囊形状	4.0	98.0	26	96
	2	白色胶囊形状	4.2	98.9	28	100
	6	灰白色胶囊形状	4.1	99.5	40	98
40°C/75%RH	1	白色胶囊形状	np	np	np	np
	2	灰白色胶囊形状	4.2	96.6	107	98
	6	淡黄色胶囊形状*	4.1	98.3	170	96

[0368] np=未进行

[0369] 在25°C/60%RH下,在20至40秒的溶出后观察到片剂的快速崩解。

[0370] 分散片的崩解性能可能取决于其崩解剂成分,例如,当置于水性环境中时,交联羧甲基纤维素钠促进片剂的破碎或崩解,并维持快速溶出特征。此外,润湿剂——例如泊洛沙姆188——在崩解期间促进水吸收并帮助药物溶出。此外,选择具有大表面积的载体——例如硅酸钙——也被认为对片剂崩解具有潜在的益处。

[0371] 表30:200mg分散片的溶出特征以及在15、30、45、60和120 分钟时的 (3Z,5S) 含量

[0372]

贮存条件	时间 (月)	15 分钟 (3Z,5S) 含量%	30 分钟 (3Z,5S) 含量%	45 分钟 (3Z,5S) 含量%	60 分钟 (3Z,5S) 含量%	120 分钟 (3Z,5S) 含量%
初始	0	89	94	96	97	99
5°C/AmbH	1	91	95	96	97	99
	3	92	95	97	97	99
	6	95	98	98	100	101

[0373]

25 °C /60% RH	1	93	95	96	97	98
	3	94	97	98	98	100
	6	97	99	100	100	102
40 °C /75% RH	1	96	98	99	99	100
	3	95	97	97	98	99
	6	95	97	98	98	99

[0374] 观察了不同贮存条件下片剂的快速溶出特征。特别地,在25°C/ 60%RH下,在15分钟时测得的 (3Z,5S) 含量为初始值的90至100%。

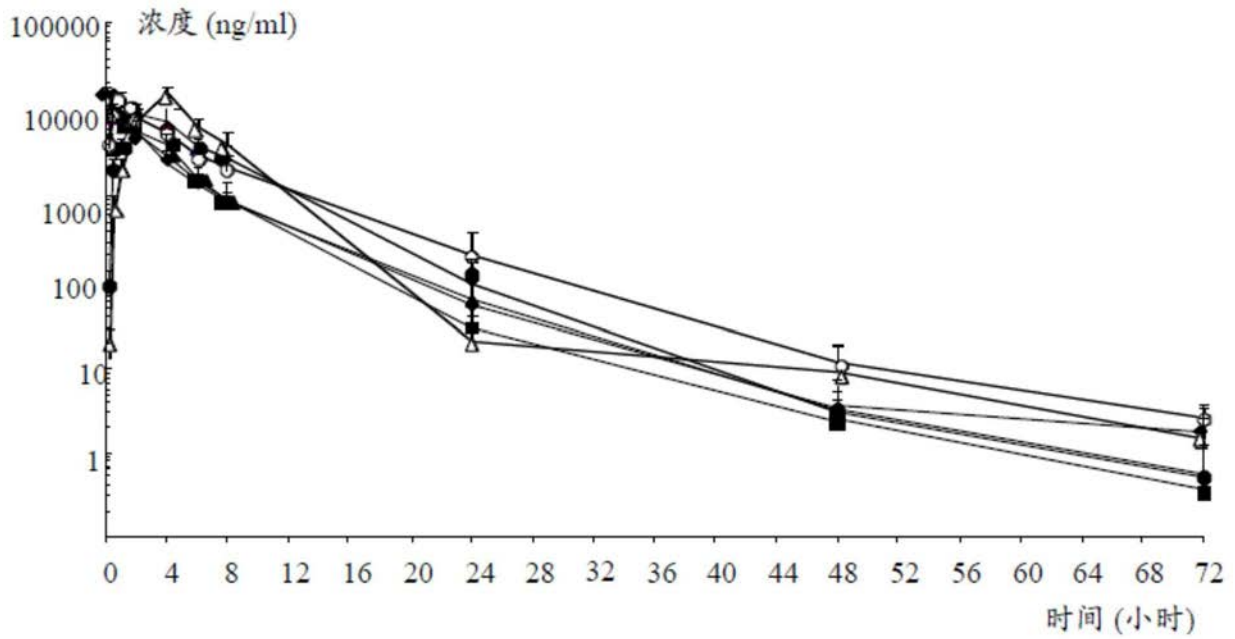
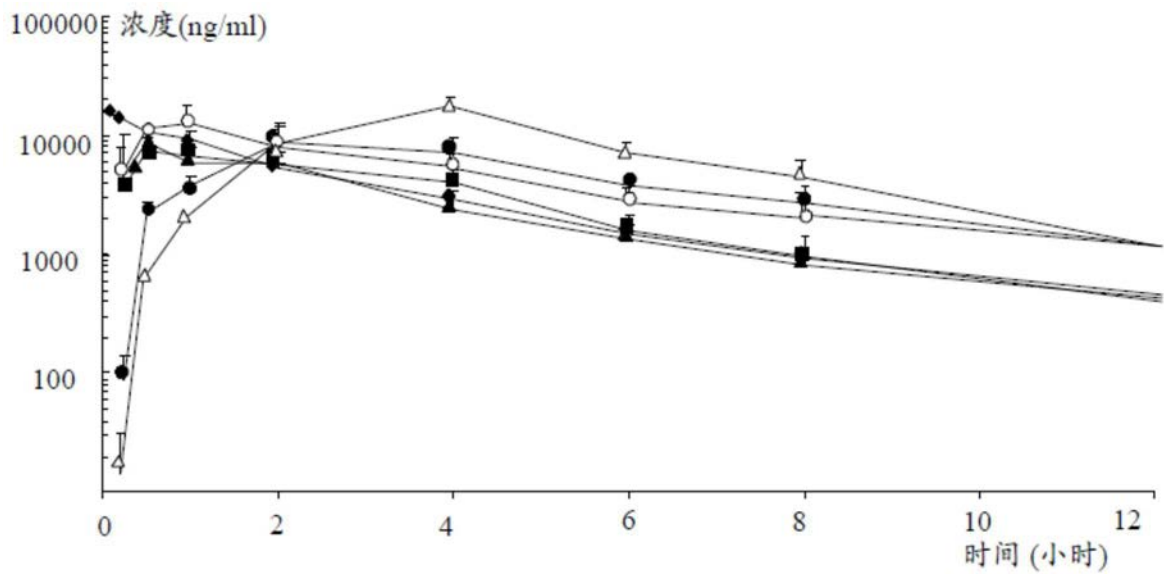


图1A



—●— 对照 IV, 15 mg/kg
 —△— 对照胶囊, 300 mg/犬

—■— 制剂 1, 20 mg/kg (10%颗粒剂)
 —▲— 制剂 2, 20 mg/kg (5.8%颗粒剂)
 —○— 制剂 3, 200 mg/犬 (分散片)
 —●— 制剂 4, 200 mg/犬 (常规片)

图1B

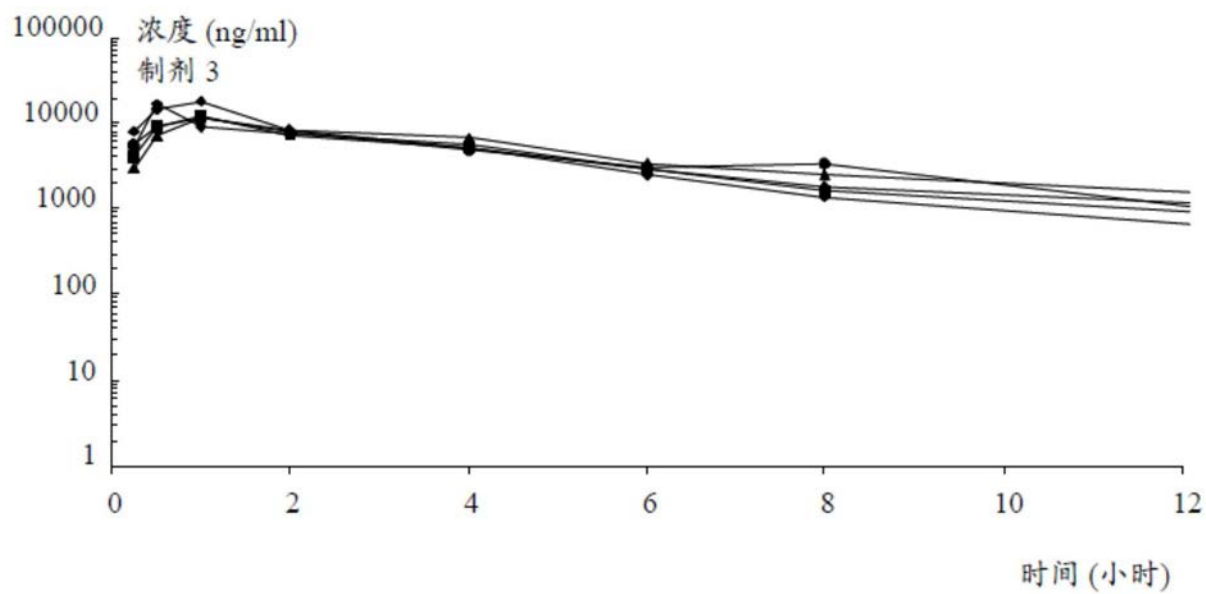


图2

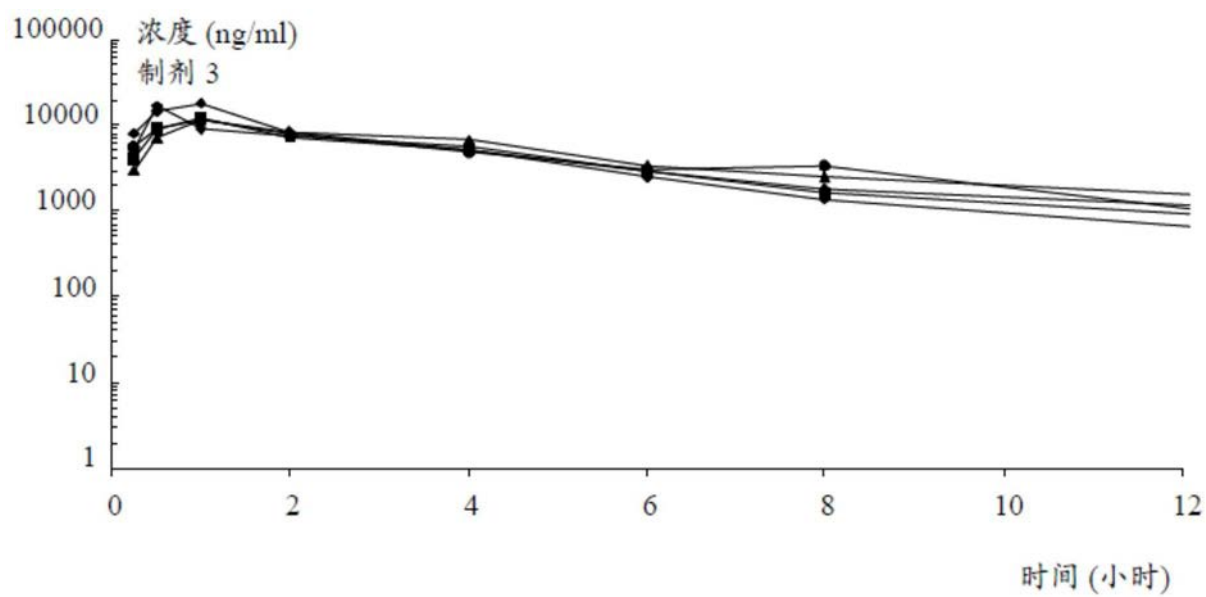


图3

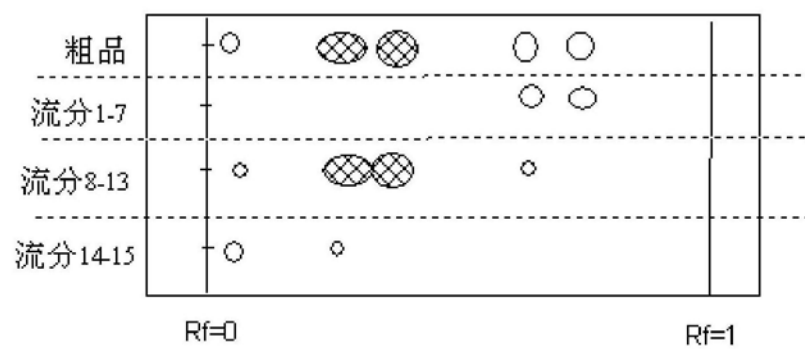


图4