

小分子 PI4KIII α 抑制剂组合物、其制备方法及其用途

技术领域

- 5 本发明涉及药物组合物，特别是涉及包含治疗有效量的小分子 PI4KIII α 抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物。本发明还涉及所述药物组合物的制备方法及其用途。

背景技术

- 磷脂酰肌醇-4 激酶 (phosphatidylinositol 4-kinases, PI4KIII α) 是一种能催化肌醇磷酸
10 (phosphatidyl inositol, PI) 环上 D4 位磷酸化产生 4-磷酸磷脂酰肌醇
(4-phosphatidyl-inositide, PI4P) 的一种激酶。PI4P 再经 PIP5-K 激酶催化生成 4,5-二磷酸
(4,5-phosphatidyl-inosididediphosphate, PIP2)，而 PIP2 是 PI3K 的直接催化底物，能激
活下游多种蛋白的活性，在 PI3K/Akt 中处于核心地位。因此，PI4KIII α 通过影响 PIP2 从
而间接影响到 PI3K/Akt 信号通路，进而 PI4KIII α 抑制剂能够用于治疗与 PI3K/Akt 信号通
15 路相关的疾病。

- 特别地，有研究表明，PI4KIII α 的产物 PI4P 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)
病人的大脑皮层显著增高，且增高的水平与 AD 病人的认知功能障碍程度密切相关 (Zhu, L.,
et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2015)。在培养细胞、果蝇和小鼠的 AD 模型中，通过遗传
方法或化合物抑制 PI4KIII α 能促进细胞释放 beta 淀粉样肽 42 (Abeta42)，减轻 AD 动物
20 模型上的神经损伤，包括突触传递和学习记忆障碍 (Zhang, X., et al, J. Neurosci, 2017; Zhang
et al., 2017; Huang, FD., et al., PCT/CN2016/080907)。因此，PI4KIII α 激酶的抑制剂可有效治
疗 AD。

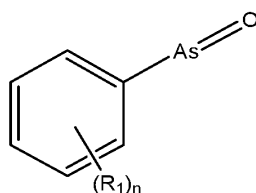
- 虽然 PI4KIII α 抑制剂可能有诸多治疗用途，但是此类抑制剂存在水溶性低以及稳定性
差等缺点，虽然可以使用对于此类药物常用的有机溶剂或其它促进此类药物在水中增溶的
25 方法来递送 PI4KIII α 抑制剂，但是使用此类制剂在体内递送 PI4KIII α 抑制剂的生物利用度
较差，无法避免或者降低药物本身在体内 (例如，消化道中) 产生的毒性，并且有机溶剂
本身也有潜在毒性的风险。因此，目前需要能够有效递送并尽量减轻活性物质的毒性的
PI4KIII α 抑制剂的药物制剂。

发明内容

本申请提供了一种包含小分子 PI4KIII α 抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体包括脂质。

5 在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII 中抑制剂是 PAO 和 PAO 的衍生物。

在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂具有式 (I) 所示的结构或者其药学上可接受的盐，



式 (I)

10 其中，R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-As(O)、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、-NH-C(O)-R₂、-NH-S(O)₂-R₃、-C(O)OR₄ 或杂环基，其中 n 为 0-5 的整数，R₂ 和 R₃ 各自独立的选自 H、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、-C(O)OR₄、C₃₋₆ 环烷基、6-12 元的芳香基或 3-6 元的杂环基，并且可选的被卤素、硝基、氰基、羟基、
15 氨基、氨基甲酰基、芳香基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、3-6 元的杂环基、C₃₋₆ 环烷基或 Bn-O-取代，并且 R₄ 是 C₁₋₆ 的烷基。

在一些实施方案中，所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-As(O)、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基或 -C(O)OR₄，其中 n 为 0-2 的整数，并且 R₄ 是 C₁₋₆ 的烷基。在一些实施方案中，
20 所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 -As(O)，其中 n 为 0-2 的整数。在一些实施方案中，所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷氧基，其中 n 为 1。在一些实施方案中，所述 R₁ 位于 -As(O) 基团的邻位或者对位。在一些实施方案中，所述 R₁ 是 H。

在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂在药物组合物中的含量为 0.01-20 mg/g、
25 0.05-20 mg/g、0.1-20 mg/g、0.2-20 mg/g、0.5-20 mg/g、0.8-20 mg/g、1-20 mg/g、1-18 mg/g、

1-16 mg/g、1-14 mg/g、1-12 mg/g、1-10 mg/g、2-10 mg/g、2-8 mg/g、2-6 mg/g、3-6 mg/g、0.2-15 mg/g、0.2-12 mg/g、0.2-10 mg/g、0.2-8 mg/g、0.2-6 mg/g、0.2-4 mg/g、0.2-2 mg/g、0.2-1 mg/g 或 0.2-0.8 mg/g。

5 在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含至少约 50%(w/w)、至少约 60%(w/w)、至少约 70%(w/w)、至少约 80%(w/w)、至少约 85%(w/w)、至少约 90%(w/w)、至少约 95%(w/w)、至少约 97%(w/w)、至少约 98%(w/w)、至少约 99%(w/w)或 100%(w/w)的脂质。

在一些实施方案中，所述脂质包括熔点在-20-80°C、-20-10°C 或-20-0°C 的脂质。

在一些实施方案中，所述脂质的不饱和度为 0-5、0-4、0-3、0-2、0-1 或 0。

10 在一些实施方案中，所述脂质包括脂质中的脂肪酸碳链长范围为 4-24、4-22、4-20、6-20、6-16、6-14、6-13、6-12、8-13、8-12 或 8-10 个碳原子的脂质。

在一些实施方案中，所述脂质含有脂质中的脂肪酸链长度为 8 和 10 的脂质，以及可选的进一步包括脂质中的脂肪酸碳链长度为 12-22 的脂质。

在一些实施方案中，所述脂质中的脂肪酸链部分为长链脂肪酸、中链脂肪酸或短链脂肪酸。

15 在一些实施方案中，所述脂质是植物油。在一些实施方案中，所述植物油是橄榄油、茶油、油菜籽油、花生油、大豆油、玉米油、红花油、落花生油、葵花籽油、卡诺拉油、核桃油、杏仁油、鳄梨油、蓖麻油、椰子油、棉花子油、米糠油、芝麻油、精炼棕榈油或其混合物。

在一些实施方案中，所述脂质是脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、类脂、石蜡或其混合物。

20 在一些实施方案中，所述类脂是磷脂、蔗糖酯、类固醇、脂溶性维生素或其混合物。

在一些实施方案中，所述脂肪酸酯是甘油酯、乙二醇酯、丙二醇酯或其混合物。在一些实施方案中，所述脂肪酸酯是单酯、双酯、三酯或其混合物。在一些实施方案中，所述脂肪酸酯包括辛酸和/或癸酸的甘油酯。在一些实施方案中，所述脂肪酸酯主要由辛酸和/或癸酸的甘油酯组成。在一些实施方案中，所述脂肪酸酯包括中链甘油三酯。在
25 一些实施方案中，所述脂肪酸酯是中链甘油三酯。

在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体不含有不饱和脂质。

5 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体还含有抗氧化剂。在一些实施方案中,所述抗氧化剂占所述药物组合物重量的 0.001%-5% (重量)、0.005%-5% (重量)、0.01%-5% (重量)、0.05%-5% (重量)、0.1%-5% (重量)、0.1%-3% (重量)、0.1%-2% (重量)、0.1%-1% (重量)、0.1%-0.8% (重量)、0.1%-0.5% (重量)、0.1%-0.3% (重量)、0.3%-2% (重量)、0.5%-2% (重量)、0.8%-2% (重量) 或 1%-2% (重量)。在一些实施方案中,所述抗氧化剂是亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐、二硫代氨基甲酸盐、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、氢基香豆素、维生素 E、乙醇胺、没食子酸丙酯、叔丁基对羟基茴香醚(BHA)、二叔丁基对甲酚(BHT)、去甲二氢愈创木酸或谷胱甘肽。

在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体不含有抗氧化剂。

10 在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体还含有粘度调节剂、pH 调节剂或矫味剂。

在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体还含有乙醇。在一些实施方案中,所述乙醇的含量为 10%-0.1% (v/v)。在一些实施方案中,所述乙醇的含量为 8%-0.1% (v/v)、7%-0.1% (v/v)、6%-0.1% (v/v)、5%-0.1% (v/v)、4%-0.1% (v/v)、3%-0.1% (v/v)、2%-0.1% (v/v)、1.5%-0.1% (v/v)、1.2%-0.1% (v/v)、8%-0.3% (v/v)、8%-0.5% (v/v)、15 8%-0.7% (v/v)、8%-0.9% (v/v)、8%-1% (v/v)、6%-0.3% (v/v)、5%-0.5% (v/v)、4%-0.8% (v/v)、3%-0.9% (v/v) 或 2%-1% (v/v)。

在一些实施方案中,所述药物组合物用于口服、皮下、肌肉或静脉给药。

在一些实施方案中,所述药物组合物是片剂、胶囊剂、混悬剂、溶液剂、半固体制剂、贴片或者微针。

20 在一些实施方案中,所述小分子 PI4KIII α 抑制剂是氧化苯砷,所述氧化苯砷在药物组合物中的含量为 0.1-20mg/g, 并且所述药学上可接受的载体由中链甘油三酯组成、由中链甘油三酯和长链甘油三酯组成或者由中链甘油三酯和乙醇组成。

25 在一些实施方案中,所述药物组合物中的苯砷酸的含量小于 5%、4%、3%、2%、1%、0.7%、0.5%、0.3% 或 0.2%。在一些实施方案中,所述药物组合物在 25℃/60%RH 条件下储存 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月、1 年、1.5 年、2 年或 3 年后其中苯砷酸的含量小于 5%、4%、3%、2%、1%、0.7%、0.5%、0.3% 或 0.2%。在一些实施方案中,所述药物组合物在 2-8℃ 条件下储存 1 个月、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月、10 个月、11 个月、1

年、1.5 年、2 年或 3 年后其中苯砷酸的含量小于 5%、4%、3%、2%、1%、0.7%、0.5%、0.3%或 0.2%。

在另一方面，本申请提供了一种制备本申请所述的药物组合物的方法，所述方法包括：混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体以获得混合物。

- 5 在一些实施方案中，所述方法包括：通过机械力来混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体。在一些实施方案中，所述机械力是搅拌、分散、振荡或超声处理。

在一些实施方案中，所述方法包括：通过加热熔融所述的药学上可接受的载体之后，再混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体。

- 10 在一些实施方案中，所述方法进一步包括：过滤所述混合物。

在另一方面，本申请提供了一种治疗客体中 PI4KIII α 相关疾病的方法，所述方法包括向需要其的客体施用本申请所述的药物组合物。

在一些实施方案中，所述 PI4KIII α 相关疾病是阿尔茨海默氏病。

在一些实施方案中，所述客体是猪、狗、猴、猫、小鼠、大鼠等动物或人。

- 15 在另一方面，本申请提供了本申请所述的药物组合物在制备用于在客体中治疗 PI4KIII α 相关疾病的药物中的用途。

在又一方面，本申请提供了本申请所述的药物组合物用于在客体中治疗 PI4KIII α 相关疾病。

附图说明

- 20 图 1 示出了 PAO 的溶出曲线。图中样品 60 min 时的累积溶出度%显示为零是因为数据缺失造成的，并不是累计溶出度%实际为零。

图 2 示出了 MCT 溶液样品的体外释放曲线。

图 3 示出了山嵛酸甘油酯固体分体样品的体外释放曲线。

图 4 示出了 MC 混悬液的体外释放曲线。

- 25 图 5 示出了 MC+0.1%吐温 80 混悬液的体外释放曲线。

图 6A 示出了在以 0.1mg/kg 静脉给药 PAO 后 PAO 的血药浓度；图 6B 示出了在以 0.2mg/kg 口服给药 PAO 后 PAO 的血药浓度；图 6C 示出了在静脉或口服给药后 PAO 的平均血药浓度。

图 7A 示出了在以 0.1mg/kg 静脉给药 PAO 后 PAO 的血药浓度；图 7B 示出了在以 0.2mg/kg 口服给药 PAO 后 PAO 的血药浓度；图 7C 示出了在静脉或口服给药后 PAO 的平均血药浓度。

图 8A 示出了在以 0.1mg/kg 口服给药 PAO 的 DMSO 溶液后 PAO 的血药浓度；图 8B 示出了在以 0.1mg/kg 口服给药 PAO 的 MCT 溶液后 PAO 的血药浓度。

图 9 示出了雌性小鼠接受以 1.5mg/kg/day 灌胃给药 PAO 的 0.1%DMSO 溶液或 PAO 的 MCT 溶液后 1.5 月的体重变化，其中 “*” 和 “**” 分别表示 p 值小于 0.05 和 0.01。

具体实施方式

本发明的如下描述仅旨在说明本发明的各个实施方案。所描述的具体实施例不应被理解为是对本发明的范围的限制。在不偏离本发明的精神和实质的情况下，本领域技术人员可进行各种等同替代、改变或变化，而且应了解本文也包括这些等同实施方案。本文引用的所有文献，包括出版物、专利和专利申请等以全文引用方式并入本文。

在本申请的一个方面，提供了一种包含小分子 PI4KIII α 抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体包括脂质。

小分子 PI4KIII α 抑制剂

本申请所用的术语 “小分子 PI4KIII α 抑制剂” 是指能够降低、减少、消除 PI4KIII α 基因的转录或翻译，和/或 PI4KIII α 蛋白的浓度或者活性的各类小分子化合物。在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂能够将 PI4KIII α 的活性降低至少 5%、10%、20%、40%、50%、80%、90%、95% 或更多。

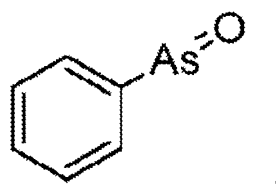
在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂是小分子有机或无机化合物（例如，从人工合成的化学库和天然产物库中获取的分子）。在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂的分子量小于 3000、2500、2000、1500、1000、900、800、700、600、500、400、300、250 或者 200 道尔顿。

在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂与 PI4KIII α 蛋白直接结合。在一些实施方案中，所述小分子 PI4KIII α 抑制剂与 PI4KIII α 蛋白特异性结合。

本申请中使用的术语“特异性结合”当用于形容 PI4KIII α 抑制剂时是指：在复杂混合物中该 PI4KIII α 抑制剂优选识别 PI4KIII α 蛋白，所述抑制剂与 PI4KIII α 蛋白的结合常数为
5 其与其他非特异性结合蛋白的结合常数的至少 2 倍。在某些实施方案中，PI4KIII α 抑制剂与 PI4KIII α 蛋白的平衡解离常数小于或等于 10^{-5} 或 10^{-6} M。在某些实施方案中，PI4KIII α 抑制剂与 PI4KIII α 蛋白的平衡解离常数小于或等于 10^{-6} 或 10^{-7} M。在某些实施方案中，PI4KIII α 抑制剂与 PI4KIII α 蛋白的平衡解离常数小于或等于 10^{-7} M 或 10^{-8} M。

在一些实施方案中，本申请所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂是 PAO 和 PAO 的衍生物。

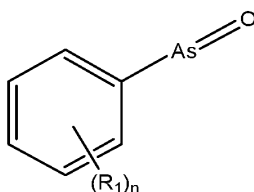
10 本申请中使用的术语“PAO”是指一种以氧化砷基团与苯环为基本结构的小分子化合物，其具体化学结构如下：



在本申请中，PAO 与 PI01 互换使用。

本申请中使用的术语“PAO 的衍生物”是指一类衍生自 PAO 的小分子化合物，这些
15 小分子化合物具有与 PAO 相同的基本结构（即，具有氧化砷基团以及苯环），并且均能够抑制 PI4KIII α 。在一些实施方案中，所述 PAO 的衍生物对 PI4KIII α 的抑制活性至少为 PAO 抑制活性的 50%、80%、90%、95%、100%、120%、150%、1 倍、2 倍、3 倍、4 倍或者更高。在一些实施方案中，所述 PAO 的衍生物在水中的溶解度是 PAO 在水中的溶解度的 50%-200%、80%-180%、90%-150%、95%-150%、100%-150%、120%-150%、80%-150%、
20 80%-130%、80%-120%或 90%-110%。在一些实施方案中，所述 PAO 的衍生物在本申请所述药学上可接受的载体中的溶解度是 PAO 在本申请所述药学上可接受的载体中的溶解度的 50%-200%、80%-180%、90%-150%、95%-150%、100%-150%、120%-150%、80%-150%、80%-130%、80%-120%或 90%-110%。

在一些实施方案中，本申请所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂具有式 (I) 所示的结构或者其药学上可接受的盐，



式 (I)

- 5 其中，R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-As(O)、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、-NH-C(O)-R₂、-NH-S(O)₂-R₃、-C(O)OR₄ 或杂环基，其中 n 为 0-5 的整数，R₂ 和 R₃ 各自独立的选自 H、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、-C(O)OR₄、C₃₋₆ 环烷基、6-12 元的芳香基或 3-6 元的杂环基，并且可选的被卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、芳香基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、3-6 元的杂环基、C₃₋₆ 环烷基或 Bn-O-取代，并且 R₄ 是 C₁₋₆ 的烷基。
- 10

在一些实施方案中，所述 n 为 0、1、2 或者 3。在一些实施方案中，所述 n 为 0、1 或者 2。在一些实施方案中，所述 n 为 0 或者 1。

- 15 在一些实施方案中，所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、-As(O)、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基或-C(O)OR₄，其中 n 为 0-2 的整数，并且 R₄ 是 C₁₋₆ 的烷基。

在一些实施方案中，所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或-As(O)，其中 n 为 0-2 的整数。

- 20 在一些实施方案中，所述 R₁ 各自独立的选自 H、卤素、氨基、C₁₋₆ 烷氧基，其中 n 为 1。

在一些实施方案中，所述 R₁ 位于-As(O)基团的邻位或者对位。在一些实施方案中，所述 R₁ 是 H。

本申请中所用的术语“取代”，当指化学基团时，指所述化学基团的一个或多个氢原子被去除并且被取代基取代。

本申请中所用的术语“取代基”具有本领域公知的通常含义，指共价连接至或者在适合的情况下稠合至母体基团的化学部分。

本申请中使用的术语“C_n-C_m”表示碳原子数的范围，其中 n 和 m 是整数并且碳原子数的范围包括端点（即 n 和 m）和其间的各整数点。例如，C₁-C₆表示 1 至 6 个碳原子的范围，包括 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子和 6 个碳原子。

本申请中使用的术语“烷基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指饱和的烃基基团，其可以是直链的或支链的。术语“C_n-C_m 烷基”指具有 n 至 m 个碳原子的烷基。在某些实施方案中，烷基基团含有 1 至 12、1 至 8、1 至 6、1 至 4、1 至 3 或 1 至 2 个碳原子。烷基基团的示例包括但不限于化学基团如甲基、乙基、*n*-丙基、异丙基、*n*-丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、2-甲基-1-丁基、*n*-戊基、3-戊基、*n*-己基、1,2,2-三甲基丙基等。

本申请中使用的术语“烯基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指不饱和的烃基基团，其可以是直链的或支链的，具有至少一个碳-碳双键。在某些实施方案中，烯基基团含有 2 至 12、2 至 10、2 至 8、2 至 6、2 至 5、2 至 4 或 2 至 3 个碳原子。在某些实施方案中，烯基基团还能有 1 至 6、1 至 5、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或 1 个碳碳双键。烯基基团的示例包括但不限于化学基团如乙烯基、*n*-丙烯基、异丙烯基、*n*-丁烯基、仲丁烯基等。

本申请中使用的术语“炔基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指不饱和的炔基基团，其可以是直链的或支链的，具有至少一个碳-碳三键。在某些实施方案中，炔基基团含有 2 至 12、2 至 10、2 至 8、2 至 6、2 至 5、2 至 4 或 2 至 3 个碳原子。在某些实施方案中，炔基基团还能有 1 至 6、1 至 5、1 至 4、1 至 3、1 至 2 或 1 个碳碳三键。炔基基团的示例包括但不限于化学基团如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

本申请中使用的术语“环烷基”指至少由 3 个原子组成的环系烷基。术语“*n*-*m* 元环烷基”指具有 n 至 m 个形成环的成员的环烷基。此外，该环还可以具有一个或多个双键，但不具有完全共轭的系统。在某些实施方案中，环烷基具有 3 至 8、3 至 6 或 4 至 6 个形成环的碳原子。环烷基的示例包括但不限于环丙烷、环丁烷、环戊基等。

本申请中使用的术语“杂环基”指在环系中的至少一个原子是杂原子而其余环原子是碳原子的环基。术语“*n*-*m* 元杂环基”指具有 n 至 m 个形成环的成员的杂环基。本申请

中使用的术语“杂环基”包括杂芳基和杂环烷基。此外，该环还可以具有一个或多个双键。在某些实施方案中，杂环基是饱和的杂环烷基。杂原子的示例包括但不限于氧、硫、氮、磷等。

本申请中使用的术语“杂环烷基”指在环系中的至少一个原子是杂原子而其余环原子是碳原子的环烷基。术语“ n - m 元杂环烷基”指具有 n 至 m 个形成环的成员的杂环烷基。此外，该环还可以具有一个或多个双键，但不具有完全共轭的系统。在某些实施方案中，杂环烷基是饱和的杂环烷基。杂原子的示例包括但不限于氧、硫、氮、磷等。在某些实施方案中，杂环烷基具有 3 至 8、3 至 6 或 4 至 6 个形成环的碳原子。杂环烷基的示例包括但不限于氮杂环丁烷、氮丙啶、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉、高哌嗪等。

本申请中使用的术语“芳基”或“芳香基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指在形成环的碳原子之间具有交替的双键和单键的单-或多-碳环环系基团。术语“ C_n - C_m 芳基”指具有 n 至 m 个形成环的碳原子的芳基。在某些实施方案中，芳基环系在一个或多个环中具有 6 至 12、6 至 10 或 6 至 8 个碳原子。在某些实施方案中，芳基环系具有稠合在一起的 2 个或多个环。芳基基团的示例包括但不限于化学基团如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。

本申请中使用的术语“杂芳基”指其中在芳环中的至少一个环原子是杂原子并且其余的环原子是碳原子的芳基基团。术语“ n - m 元杂芳基”指具有 n 至 m 个形成环的成员的杂芳基。杂原子的示例包括但不限于氧、硫、氮、磷等。在某些实施方案中，杂芳基可以具有 5 至 10、5 至 8 或 5 至 6 个形成环的成员。在某些实施方案中，杂芳基是 5 元或 6 元杂芳基。杂芳基的示例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、吡咯基、 N -低级烷基吡咯基、吡啶基- N -氧化物、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡啶基等。

本申请中使用的术语“烷氧基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指式“-O-烷基”所示的基团。术语“ C_n - C_m 烷氧基”指烷氧基的烷基部分具有 n 至 m 个碳原子。在某些实施方案中，烷基部分具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 个碳原子。烷氧基基团的示例包括但不限于化学基团如甲氧基、乙氧基、丙氧基（例如 n -丙氧基和异丙氧基）、 t -丁氧基等。

本申请中使用的术语“卤代烷基”，无论是作为其他术语的一部分还是单独使用，指式“-烷基-X”所示的基团，其中 X 为卤素，选自氟、氯、溴和碘的原子。术语“ C_n - C_m 卤

代烷基”指卤代烷基的烷基部分具有 n 至 m 个碳原子。在某些实施方案中，烷基部分具有 1 至 6、1 至 4 或 1 至 3 个碳原子。卤代烷基基团的示例包括但不限于化学基团如卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基（例如 *n*-卤代丙基和异卤代丙基）、*t*-卤代丁基等。

本申请中使用的术语“ n 元”，其中 n 是整数，其通常与环系一起使用以描述环系中形成环的原子数。例如，哌啶基为 6 元杂环烷基环的一个示例，吡唑基为 5 元杂芳基环的一个示例，吡啶基为 6 元杂芳基环的一个示例而 1,2,3,4-四氢-萘为 10 元芳基的一个示例。

本申请中使用的术语“卤素”指选自氟、氯、溴和碘的原子。

本申请中使用的术语“氰基”指式“ $-CN$ ”所示的基团。

本申请中使用的术语“羟基”指式“ $-OH$ ”所示的基团。

10 本申请中使用的术语“硝基”指式“ $-NO_2$ ”所示的基团。

本申请中使用的术语“氨基”指式“ $-NH_2$ ”所示的基团。

本申请中使用的术语“氨基甲酰基”指式“ $-HNCONH_2$ ”所示的基团。

本申请中使用的术语“化合物”旨在包括所示结构的所有立体异构体（例如对映体和非对映体）、几何异构体、互变异构体和同位素。

15 本申请所述的化合物可以是不对称的（例如具有一个或多个立体中心）。除非另外指明，所有的立体异构体，例如对映体和非对映体，都旨在包含在内。可以以光学活化或外消旋的形式分离含有不对称取代的碳原子的本申请的化合物。如何从不具有光学活性的初始原料制备光学活化形式的方法是本领域公知的，如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。在本申请所述的化合物中还可以存在烯烃、碳-碳双键等多种几何异构体，并且
20 在本申请中已经考虑了所有的这些稳定异构体。本申请描述了化合物的顺式和反式几何异构体并且其可以以异构体的混合物或单独的异构体形式分离。

在某些实施方案中，本申请所述的化合物具有 (*R*)-构型。在某些实施方案中，本申请所述的化合物具有 (*S*)-构型。

25 可以通过本领域公知的多种方法中的任一对化合物的外消旋混合物进行拆分。示例性的方法包括使用手性拆分酸的分级结晶，手性拆分酸是一种具有光学活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适宜的拆分试剂是例如具有光学活性的酸（如，酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸的 *D* 和 *L* 形式）或各种具有光学活性的樟

脑磺酸。适于分级结晶方法的其他拆分试剂包括 N-甲基苄胺、2-苯甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷等的立体异构纯形式。

还可以通过在装有光学活性拆分试剂（例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸）的柱上通过洗脱进行外消旋混合物的拆分。可以由本领域技术人员确定适宜的洗脱溶剂组合物。

- 5 本申请的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由同时伴有质子的迁移的单键与相邻双键的对换导致的。互变异构形式包括具有相同化学式和总电荷的异构质子化状态的质子的互变异构体。质子互变异构体的示例包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对和环状的形式，其中质子能够占据杂环系统的两个或多个位置，例如 1H-和 3H-咪唑、1H-，2H-和 4H-1,2,4-三唑、1H-和 2H-异吲唑以及 1H-和 2H-吡唑。互
- 10 变异构形式通过适宜的取代能够平衡或空间锁定成一种形式。

本申请的化合物还可以包括中间体或最终化合物中出现原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。例如，氢的同位素包括氕、氘和氚。

- 在某些实施方案中，本申请的小分子化合物可以通过有机合成获得。可以使用任意公知的有机合成技术制备并且可以根据多种可能的合成途径合成本申请的化合物，包括其盐、
- 15 酯、水合物或溶剂化物。

- 可以在适宜的溶剂中进行制备本申请化合物的反应，有机合成领域的技术人员能够容易地对溶剂进行选择。适宜的溶剂能够在反应进行的温度下（例如可以是溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的温度范围）基本上不与初始原料（反应物）、中间体或产物反应。可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行给定的反应。根据特定反应步骤，本领域
- 20 技术人员能够针对特定反应步骤选择适宜的溶剂。

本申请化合物的制备可能涉及各种化学基团的保护和去保护。本领域技术人员能够容易地确定是否需要保护和去保护以及选择适宜的保护基团。保护基团化学可以参见例如 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), 其全部内容通过引用并入本申请。

- 25 可以根据本领域公知的任意适宜方法对反应进行监测。例如，可以利用光谱法，如核磁共振光谱（例如 ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱、分光光度法（例如 UV-可见）、质谱，或者利用色谱法，如高效液相色谱（HPLC）、液相色谱-质谱（LCMS）或薄层层析（TLC）对产物的形成进行监测。本领域技术人员可以利用多种方法对化合物进行纯化，包括高效液相色

谱(HPLC)(例如参见“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883, 其全部内容通过引用并入本申请)和正相硅胶柱层析。

在某些实施方案中,本申请的小分子化合物可以通过商业途径购买获得。

- 5 在一些实施方案中,本申请所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂在药物组合物中的含量为 0.01-20 mg/g、0.05-20 mg/g、0.1-20 mg/g、0.2-20 mg/g、0.5-20 mg/g、0.8-20 mg/g、1-20 mg/g、1-18 mg/g、1-16 mg/g、1-14 mg/g、1-12 mg/g、1-10 mg/g、2-10 mg/g、2-8 mg/g、2-6 mg/g、2-5 mg/g、2-4 mg/g、2-3 mg/g、3-6 mg/g、0.2-15 mg/g、0.2-12 mg/g、0.2-10 mg/g、0.2-8 mg/g、0.2-6 mg/g、0.2-4 mg/g、0.2-2 mg/g、0.2-1 mg/g 或 0.2-0.8 mg/g。

10 药学上可接受的载体

本申请中使用的术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适宜用于与人和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症,具有合理的收益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。在某些实施方案中,药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型指由管理机构批准(如美国食品药品监督管理局、中国食品药
15 品管理局或欧洲药品局)或者列于普遍认可的药典中(如美国药典、中国药典或欧洲药典)的用于动物(更特别地用于人)的那些。

可以用在本申请的药物组合物中的药学上可接受的载体包括,但不限于,例如,药学可接受的液体、凝胶、或固体载剂、水相介质(例如,氯化钠注射液,林格氏液注射液,等渗葡萄糖注射液,无菌水注射液,或葡萄糖和乳酸林格注射液)、非水相介质(例如,
20 植物来源的不挥发性油、棉花子油、玉米油、芝麻油、或者花生油或者中链或者中长链甘油酯,例如中链甘油三酯)、抗微生物物质、等渗物质(例如氯化钠或葡萄糖)、缓冲液(例如磷酸盐或枸橼酸盐缓冲液)、抗氧化剂(例如硫酸氢钠)、麻醉剂(例如盐酸普鲁卡因)、悬浮剂/分散剂(例如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、或聚乙烯吡咯烷酮)、螯合剂(例如 EDTA(乙二胺四乙酸)或 EGTA(乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸))、
25 乳化剂(例如聚山梨醇酯 80(吐温-80))、稀释剂、佐剂、或无毒辅助物质,其他本领域公知的组分、或以上的多种组合。适用的组分可包括,例如,填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲液、防腐剂、润滑剂、搅味剂、增稠剂、着色剂或乳化剂。

在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体还含有抗氧化剂，例如亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸盐、二硫代氨基甲酸盐、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、氨基香豆素、维生素 E、乙醇胺、没食子酸丙酯、叔丁基对羟基茴香醚（BHA）、二叔丁基对甲酚（BHT）、去甲二氢愈创木酸或谷胱甘肽。在一些实施方案中，本申请所述的抗氧化剂占所述药物组合物重量的 0.001%-5%（重量）、0.005%-5%（重量）、0.01%-5%（重量）、0.05%-5%（重量）、0.1%-5%（重量）、0.1%-3%（重量）、0.1%-2%（重量）、0.1%-1%（重量）、0.1%-0.8%（重量）、0.1%-0.5%（重量）、0.1%-0.3%（重量）、0.3%-2%（重量）、0.5%-2%（重量）、0.8%-2%（重量）或 1%-2%（重量）。

在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体不含有抗氧化剂。

10 在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体还含有粘度调节剂、pH 调节剂或矫味剂。

本申请中公开的药物组合物可用于本领域公知的给药途径，例如注射给药（如，皮下注射、腹腔注射、静脉注射（包括静脉滴注或静脉输注）、肌肉注射或皮内注射）或非注射给药（如，口服给药、鼻腔给药、舌下给药、直肠给药或外用给药）。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物用于口服、皮下、肌内或静脉。

15 在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物可以制备成用于口服给药的剂型（包括，但不限于胶囊、片剂、丸剂、水性悬浮液或溶液）、经注射给药的剂型（包括，但不限于溶液剂、乳剂、脂质体、粉针剂）、经直肠给药的栓剂，以及经局部给药的剂型（包括，但不限于软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾、吸入剂或贴片）等。

20 在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是片剂、胶囊剂、混悬剂、溶液剂、半固体制剂、贴片或者微针。

在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是口服液。本申请所用的术语“口服液”是用于经口给药的液体剂型，其包括（但不限于）医药上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可含有通常使用的惰性稀释剂（例如水或其它溶剂）、增溶剂、乳化剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。25 在一些实施方案中，所述口服液是呈溶液状的。在一些实施方案中，所述口服液在施用于患者之前可以用稀释剂进行稀释。在一些实施方案中，所述稀释剂是植物油、或者是苏打水、果汁等具有一定矫味作用的水溶液。

在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是注射液。

本申请中使用的术语“注射液”是指将药物配制成溶液（水性或非水性）、悬液或乳浊液，装入安瓿或多剂量容器中而成的用于注射的制剂。可以使用合适的分散剂或湿润剂、悬浮剂和乳化剂根据已知技术配制注射液，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是油性注射液。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括本申请所述脂质的注射液。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括辛癸酸单双甘油酯或中链甘油三酯的注射液。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物被制成预灌注剂型。

在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是贴片。

本申请中使用的术语“贴片”是指原料药物与适宜的材料制成的供粘贴在皮肤上可产生全身或局部作用的一种薄片状制剂。贴片由背衬层、含药基质、压敏胶及临用前需去除的防粘层组成。贴片可用于完整皮肤表面，也可用于有疾患或不完整的皮肤表面。其中用于完整皮肤表面，能将药物通过扩散透过皮肤进入血液循环系统的贴片称为透皮贴片。透皮贴片的作用时间由其药物含量及释药速率所确定。贴片可以分为黏胶分散型、贮库型和周边黏胶型。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括本申请所述脂质的贴片。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括辛癸酸单双甘油酯或中链甘油三酯的贴片。

在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是微针。

本申请中使用的术语“微针”是指具有能刺穿角质层以便于经皮传送治疗药剂的微针阵列的制剂。在一些实施方案中，所述微针具有高度为 300 至 1000 μm 的微针阵列。本文中使用的微针可以由包含树脂或其它高分子材料、陶瓷或金属的材料制成。此外，微针的材料优选为包含热塑性树脂的材料，并且更优选为包含可生物降解的热塑性树脂的材料。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括本申请所述脂质的微针。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物是包括辛癸酸单双甘油酯或中链甘油三酯的微针。在一些实施方案中，本申请所述的药物组合物与微针分开制剂但是联合使用。在一些实施方案中，本申请的药物组合物与微针前后使用，例如，先将微针施用于患者皮肤，再在相同部位施用本申请的药物组合物；或者先将本申请的药物组合物施用于患者皮肤，再在相同部位施用微针。

脂质

在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体包括脂质。

本申请所用的术语“脂质”是指由脂肪酸和醇作用生成的酯及其衍生物，是一类一般不溶于水而溶于脂溶性溶剂的化合物，其可以是合成的、半合成的或者天然存在，包括脂肪、磷脂、糖脂、胆固醇、胆固醇酯等。

在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体包含至少约 50%(w/w)、至少约 60%(w/w)、至少约 70%(w/w)、至少约 80%(w/w)、至少约 85%(w/w)、至少约 90%(w/w)、至少约 95%(w/w)、至少约 97%(w/w)、至少约 98%(w/w)、至少约 99%(w/w)或 100%(w/w)的脂质。

10 在一些实施方案中，本申请所述的脂质包括熔点在-20-80°C、-20-10°C 或-20-0°C 的脂质。在一些实施方案中，本申请所述的脂质包括在室温下为液态的脂质。在一些实施方案中，本申请所述的脂质由熔点在-20-0°C 的脂质组成。

本申请所用的术语“熔点”是指在一定压力下，物质的固态和液态呈平衡时的温度，即在该压力和熔点温度下，物质呈固态的化学势和呈液态的化学势相等。当所述物质为纯物质时，一般都有一个固定的熔点，即在一定压力下，从初熔到全熔（该范围称为熔程），温差不超过 0.5~1°C。可以使用本领域常规的方法测量熔点，包括但不限于毛细管测定法、显微镜热板测定法、自动熔点测定法等。在一些实施方案中，本申请所述的熔点是在常压下测定的。

20 在一些实施方案中，本申请所述的脂质的不饱和度为 0-5、0-4、0-3、0-2、0-1 或 0。在一些实施方案中，本申请所述的脂质的不饱和度为 0 或 1。在一些实施方案中，本申请所述的脂质的不饱和度为 0。

本申请所用的术语“不饱和度”又称缺氢指数或者环加双键指数，是有机物分子不饱和程度的量化标志，即有机分子中与碳原子数相等的开链烷烃相比较，每减少 2 个氢原子，则有机物的不饱和度增加 1。一般不饱和度用希腊字母 Ω 表示。不饱和度可以帮助确定化合物有多少个环（1 个不饱和度）、双键（1 个不饱和度）和叁键（2 个不饱和度）。在一些实施方案中，本申请所述的不饱和度不包括环引起的不饱和度。

脂质按饱和度可分为饱和与不饱和脂质两大类，其中不饱和脂质再按不饱和程度分为单不饱和脂质与多不饱和脂质。单不饱和脂质，在分子结构中仅有一个双键；多不饱和脂肪酸，在分子结构中含两个或两个以上双键。

在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体不含有不饱和脂质。

- 5 在一些实施方案中，本申请所述的脂质包括脂质中的脂肪酸碳链长范围为 4-24、4-22、4-20、6-20、6-16、6-14、6-13、6-12、8-13、8-12 或 8-10 个碳原子的脂质。在一些实施方案中，本申请所述的脂质含有脂质中的脂肪酸链长度为 8 和 10 的脂质，以及可选的进一步包括脂质中的脂肪酸碳链长度为 12-22 的脂质。

本申请所用的术语“脂肪酸碳链长度”是指脂质的脂肪酸部分中的碳链中碳原子个数。

- 10 在一些实施方案中，所述脂质中的脂肪酸链部分为长链脂肪酸、中链脂肪酸或短链脂肪酸。在一些实施方案中，本申请所述的药学上可接受的载体由中链甘油三酯组成或者由中链甘油三酯和长链甘油三酯的混合物组成。

- 15 本申请所用的术语“长链脂肪酸”又称高级脂肪酸，是指碳链上的碳原子数大于 12 的脂肪酸。长链脂肪酸主要存在于天然脂肪中，是构成脂肪的主要成分。天然脂肪中所含的长链脂肪酸种类很多。常见有软脂酸(十六烷酸)、硬脂酸(十八烷酸)及油酸(十八烯-[9]-酸)。

本申请所用的术语“中链脂肪酸”是指碳链上的碳原子数为 6-12 的脂肪酸，主要成分是辛酸 (C8) 和癸酸 (C10)。

- 20 本申请所用的术语“短链脂肪酸”也称挥发性脂肪酸，是指碳链上的碳原子数为 2-6 的有机脂肪酸，主要包括乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸、戊酸。

在一些实施方案中，本申请所述的脂质是植物油。

- 25 本申请所用的术语“植物油”是由不饱和脂肪酸和甘油酯化而成的化合物。植物油可以是植物的果实、种子、胚芽中得到的油脂，例如花生油、豆油、亚麻油、蓖麻油、菜子油等。植物油的主要成分是直链高级脂肪酸和甘油生成的酯，此外植物油还可以含有维生素 E、K、钙、铁、磷、钾等矿物质、脂肪酸等。

在一些实施方案中，本申请所述的植物油是橄榄油、茶油、油菜籽油、花生油、大豆油、玉米油、红花油、落花生油、葵花籽油、卡诺拉油、核桃油、杏仁油、鳄梨油、蓖麻油、椰子油、棉花子油、米糠油、芝麻油、精炼棕榈油或其混合物。

5 在一些实施方案中，本申请所述的脂质是脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪醇、类脂、石蜡或其混合物。

10 在一些实施方案中，本申请所述的脂质是脂肪酸酯。在一些实施方案中，本申请所述脂肪酸酯是甘油酯、乙二醇酯、丙二醇酯或其混合物。在一些实施方案中，本申请所述脂肪酸酯是单酯、双酯、三酯或其混合物。在一些实施方案中，本申请所述脂肪酸酯是辛酸和/或癸酸的甘油酯。在一些实施方案中，本申请所述的脂质是辛癸酸单双甘油酯或中链甘油三酯。

15 本申请所用的术语“中链甘油三酯”（MCT 或者 Medium-chain Triglycerides）是指长度为 6 至 12 个碳原子的脂肪酸（包括己酸、辛酸、癸酸和月桂酸中的一种或多种）的甘油三酯。中链甘油三酯凝固点低，室温下为液体，粘度小。在一些实施方案中，本申请所述的中链甘油三酯是从椰子（例如，*Cocos nucifera* L.）或者油棕（例如，*Elaeis guineensis* Jacq）的胚乳的干燥硬质部分提取而来。典型的中链甘油三酯指饱和辛酸甘油三酯或饱和癸酸甘油三酯或饱和辛酸-癸酸混合的甘油三酯。在一些实施方案中，本申请所述的中链甘油三酯符合普遍认可的药典（例如，美国药典、中国药典或欧洲药典）对中链甘油三酯的标准。在一些实施方案中，本申请所述的中链甘油三酯是型号为 MIGLYOL®812N 的中链甘油三酯。

20 药物组合物的制备方法

可以使用本领域常规的方法制备本申请所述的药物组合物。

在另一方面，本申请提供了一种制备本申请所述的药物组合物的方法，所述方法包括：混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体以获得混合物。

25 在一些实施方案中，所述方法包括：通过机械力来混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体。在一些实施方案中，所述机械力是搅拌、分散、振荡或超声处理。在一些实施方案中，所述机械力作用的时间为 5 小时、4 小时、3 小时、2 小时、1 小时、50 分钟、40 分钟、30 分钟、20 分钟或者 10 分钟，或者前述任意两个时间点组成

的范围。在一些实施方案中，在混合的过程中同时进行加热。在一些实施方案中，加热的温度为 30-80°C、35-80°C、40-80°C、40-70°C、40-60°C、45-55°C 或 55°C。

在另一些实施方案中，所述方法包括：通过加热熔融所述的药学上可接受的载体之后，再混合所述的小分子 PI4KIII α 抑制剂和所述的药学上可接受的载体。

- 5 在一些实施方案中，所述方法进一步包括：过滤所述混合物。在一些实施方案中，所述过滤除去未溶解的小分子 PI4KIII α 抑制剂。在一些实施方案中，所述过滤中使用的过滤装置基本上不吸附小分子 PI4KIII α 抑制剂，例如，吸附少于约 1%、2%、3%、5%、8%、10%、12%、15%或 20%的混合物中的小分子 PI4KIII α 抑制剂。

疾病治疗方法和医药用途

- 10 本申请的另一方面涉及一种治疗客体中 PI4KIII α 相关疾病的方法，所述方法包括向需要其的客体施用本申请所述的药物组合物。

在某些实施方案中，本申请的药物组合物包括治疗有效量的小分子 PI4KIII α 抑制剂。

- 15 本申请中使用的术语“治疗有效量”是指，可以缓解或者消除客体的疾病或症状，或者可以预防性地抑制或防止疾病或症状发生的药物的量。治疗有效量可以是将客体的一种或多种疾病或症状缓解到一定程度的药物的量；可以将那些跟疾病或症状成因相关的一种或多种生理或生物化学参数部分或完全恢复到正常的药物的量；和/或可以降低疾病或症状发生的可能性的药物的量。

- 20 本申请中提供的小分子 PI4KIII α 抑制剂的治疗有效剂量依赖于本领域公知的多种因素，例如体重、年龄、过往病史、目前正在接受的治疗、对象的健康状况和药物相互作用的强度、过敏、超敏和副作用，以及给药途径和疾病发展的程度。本领域熟练人员（例如医生或兽医）可根据这些或其它条件或要求相应降低或升高剂量。

- 25 本申请中所用的术语“客体”可以包括人类和非人动物。非人动物包括所有的脊椎动物，例如哺乳动物和非哺乳动物。“客体”也可以是家畜动物（例如，牛、猪、羊、鸡、兔或马），或啮齿类动物（例如，大鼠或小鼠），或灵长类动物（例如，大猩猩或猴子），或家养动物（例如，狗或猫）。“客体”可以是雄性或者雌性，也可以是不同年龄阶段。人类“客体”可以是高加索人、非洲人、亚洲人、闪族人，或其他种族，或不同种族的杂合体。人类“客体”可以是老年、成年、青少年、儿童或者婴儿。

在一些实施方案中，本申请所述的客体是猪、狗、猴、猫、小鼠、大鼠等动物或人。

本申请中所用的术语“PI4KIII α 相关疾病”是指 PI4KIII α 蛋白激酶介导的异常细胞反应相关联的疾病。在一些实施方案中，本申请所述的 PI4KIII α 相关疾病是阿尔茨海默氏病。

本申请的还涉及本申请所述的药物组合物在制备用于在客体中治疗 PI4KIII α 相关疾病

5 的药物中的用途以及本申请所述的药物组合物用于在客体中治疗 PI4KIII α 相关疾病。

实施例

实施例 1：PAO 在不同植物油中的稳定性及溶解度

1.1 PAO 在植物油中的溶解速率考察

分别配置过饱和的 PAO 植物油溶液，室温放置，在不同时间取样，测定溶解速率情

10 况。

表 1：PAO 在植物油中溶解速率实验的处方组成

处方		
原辅料名称	PAO	植物油
比例	1	100
理论重量	50mg	5g

方法：分别称取 50mg PAO，置于 40ml 的西林瓶中，分别加入 5g 相应的植物油（大豆油、芝麻油和茶油）。置于磁力搅拌器上搅拌，分别于 0.5h、1h、2.5h、4h 和 24h 取样，通过离心过滤（12000rpm）后，用 HPLC 测定含量。

15 HPLC 的条件如下表 2 所示：

表 2：HPLC 条件

色谱柱	Waters XBridge C18, 5 μ m 4.6*250mm		
波长:	214nm	柱温箱	25 $^{\circ}$ C
流速	1.0 mL/min		
流动相	A: 0.5%TFA 水溶液		
	B: ME OH: ACN=1:1		
梯度洗脱	时间 (min)	B%	
	0	10	
	7	10	
	30	80	
	35	80	
	40	100	

	50	100
	50.1	10
	55	10

如果没有特别说明，本申请所有实施例中的 HPLC 条件均与此相同。

结果：

表 3：三种植物油 24h 溶解速率结果

基质	时间	浓度 (mg/ml)
茶油	0.5h	2.51
	1h	3.97
	2.5h	3.81
	4h	3.87
	24h	3.76
芝麻油	0.5h	3.48
	1h	4.33
	2.5h	4.11
	4h	4.58
	24h	4.31
大豆油	0.5h	3.97
	1h	4.81
	2.5h	5.01
	4h	4.97
	24h	4.47

分析：从上述实验结果可知，在三种植物油中，PAO 在 1h 时基本达到溶解平衡状态。

5 但是在 24h 时，PAO 的浓度在三种植物油中均出现一定程度的下降。

1.2 PAO 在植物油中的稳定性考察

分别配置 PAO 的植物油溶液，静置。分别于 0h、2h、4h、20h 和 48h 取样，考察含量及有关物质。

表 4：PAO 在植物油中稳定性实验的处方组成

处方		
原辅料名称	PAO	植物油
比例	1	500
理论重量	20mg	10g

10 方法：分别称取 PAO 20mg 置于 20ml 的西林瓶中，加入 10g 相应的植物油（茶油、芝麻油和大豆油），置于磁力搅拌器上室温搅拌 30 分钟，通过 0.22 μm 滤头过滤，收集滤液，室温静置，分别在 0h、2h、4h、20h 或 48h 用异丙醇稀释，通过 HPLC 检测，考察稳定性。

结果:

表 5: POA 在植物油中稳定性实验结果

基质	时间	RT	杂质% (面积归一化法)	总杂质% (面积归一化法)	外观	稀释 倍数	浓度 (mg/ml)	API 残留 比%	
茶油	0h	6.622	0.326	0.33	澄清 油状 液体	7.55	0.8361	-	
		15.545	99.674						
	2h	6.558	0.705	0.70		7.46	0.8505	101.72	
		15.574	99.295						
	4h	6.531	1.012	1.01		8.07	0.8711	104.19	
		15.539	98.988						
	20h	6.422	1.798	1.80		7.87	0.7965	95.26	
		15.407	98.203						
	48h	6.137	4.469	4.47		7.85	0.5856	70.04	
		14.941	95.531						
	7d	6.137	2.878	2.88		7.84	0.7143	85.43	
		15.732	97.122						
芝麻油	0h	6.586	1.482	1.58	澄清 油状 液体	7.75	0.8868	-	
		15.549	98.422						
		29.684	0.096						
	2h	6.527	4.616	5.27		7.82	0.7045	79.44	
		15.571	94.726						
		27.957	0.162						
		29.681	0.496						
	4h	6.491	8.065	9.55	浑浊、 有颗 粒产 生	7.78	0.4931	55.60	
		15.525	90.451						
		27.918	0.663						
		29.638	0.822						
	20h	6.405	22.225	31.15		7.91	0.1952	22.01	
15.410		68.849							
20.860		1.025							
27.805		6.829							
29.528		1.072							
大豆油	0h	6.622	0.316	0.32		澄清 油状 液体	8.27	1.3081	-
		15.960	99.684						
	2h	6.576	0.318	0.32			8.20	1.3315	101.79
		15.573	99.682						
	4h	6.587	0.322	0.32	8.14		1.2483	95.43	
		15.558	99.678						
	20h	6.431	1.366	1.37	8.41		1.1416	87.27	
		15.406	98.634						

	48h	6.622	8.492	8.49		7.52	0.7208	55.10
		15.960	91.508					

分析：PAO 在芝麻油中很不稳定，4h 后总杂质增长到 9.95%，且在 20h 出现了浑浊现象。在豆油和茶油中 48h 后单杂分别增长到 8.492%和 4.469%。

1.3 加入抗氧化剂后 PAO 在植物油中的稳定性考察

5 分别考察向包含 PAO 的茶油与大豆油加入两种不同抗氧化剂（2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚，维生素 E）后以及 PAO 与单独的维生素 E 混合后的稳定性。

表 6：加入抗氧化剂后 PAO 稳定性实验的处方组成

批号	F1	F2	F3	F4
原辅料名称	用量			
PAO	10mg	10mg	10mg	10mg
大豆油	5g	5g	-	-
茶油	-	-	5g	-
2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚（BHT）	5.7mg	-	5.7mg	-
维生素 E（VE）	--	71.57mg	-	71.57mg

方法：分别按照上述处方称取各组分，置于 20ml 的西林瓶中，于恒温磁力搅拌器室
 10 温搅拌 30min。通过 0.22 μm 滤头过滤，收集滤液，室温静置，分别在 0h、1.5h、18h、24h 和 48h 用异丙醇稀释，通过 HPLC 检测，考察稳定性。

结果：

表 7：加入 BHT 后 PAO 在大豆油中的稳定性实验结果

成分	时间	RT	测定% （面积 归一化 法）	总杂质% （面积 归一化 法）	外观	稀释倍数	浓度 （mg/ml）	API 残留 比%
F1 (PAO+ 大豆油 +BHT)	0h	6.436	0.321	0.32	澄清油 状液体	8.17	1.0816	-
		16.343	99.679					
	1.5h	6.419	0.299	0.30		7.26	1.0248	94.75
		16.300	99.702					
	18h	6.265	0.980	0.98		7.13	1.0383	96.00
		15.927	99.020					
	24h	6.246	1.0698	1.07		7.43	1.0326	95.47
		15.892	98.9302					
	48h	6.188	1.366	1.37		8.00	0.9592	88.68
		15.819	98.634					
	4d	6.133	2.714	2.27		7.16	0.8146	75.31

		15.742	97.286					
--	--	--------	--------	--	--	--	--	--

表 8: 加入 VE 后 PAO 在大豆油中的稳定性实验结果

成分	时间	RT	测定% (面积归一化法)	总杂质% (面积归一化法)	外观	稀释倍数	浓度 (mg/ml)	API 残留比%
F2 (PAO+大豆油+VE)	0h	6.416	1.002	1.00	澄清油状液体	7.72	0.9619	-
		16.335	98.998					
	1.5h	6.381	1.899	1.90		7.65	0.8864	92.15
		16.278	98.101					
	18h	6.208	68.605	68.60	浑浊、有颗粒产生	7.44	0.0911	9.47
		15.933	31.396					
	24h	6.200	88.3043	88.30		7.69	0.0569	5.92
		15.886	11.6957					

5

表 9: 加入 BHT 后 API 在茶油中的稳定性实验结果

成分	时间	RT	测定%(面积归一化法)	总杂质%(面积归一化法)	外观	稀释倍数	浓度(mg/ml)	API 残留比%
F3 (PAO+ 茶油 +BHT)	0h	6.173	0.363	0.36	澄清油状液体	8.45	0.9485	-
		15.931	99.637					
	1.5h	6.178	0.544	0.54		7.84	0.9411	99.21
		15.933	99.456					
	18h	6.120	1.153	1.15		7.46	0.8750	92.25
		15.848	98.847					
	24h	6.222	1.2143	1.21		7.96	0.8967	94.54
		15.901	98.7857					
	48h	6.178	1.203	1.20		8.13	0.8513	89.75
		15.823	98.797					
	4d	6.125	1.711	1.71		7.90	0.8445	89.04
		15.713	98.289					

表 10: 加入 VE 后 API 在茶油中的稳定性实验结果

成分	时间	RT	测定% (面积归一化法)	总杂质% (面积归一化法)	外观	稀释倍数	浓度 (mg/ml)	API 残留比%
F4 (PAO+ 茶油 +VE)	0h	6.186	0.436	0.44	澄清 油状 液体	8.19	0.8530	-
		15.938	99.565					
	1.5h	6.168	0.709	0.71		7.74	0.8002	93.81
		15.916	99.291					
	18h	6.125	2.334	2.33		7.82	0.6844	80.23
		15.844	97.666					

	24h	6.213	2.5903	2.59		7.87	0.7055	82.70
		15.898	97.4097					
	48h	6.171	3.464	3.46		8.04	0.5860	68.70
		15.825	96.536					
	4d	6.118	9.020	9.02		7.89	0.4913	57.6
		15.720	90.980					

分析：对比不加抗氧剂的结果来看，加入抗氧剂后 PAO 降解有所改善，其中加 BHT 的效果要比 VE 效果好，但是从 PAO 含量上看，依然出现很大幅度的降低。

实施例 2：PAO 在辛癸酸单双甘油酯（MCM）和中链甘油三酯（MCT）中的溶解性及稳定性

2.1 API 在辛癸酸单双甘油酯中的稳定性考察

处方：

表 11：PAO 在辛癸酸单双甘油酯中的稳定性实验处方

原辅料名称	重量
PAO	10mg
辛癸酸单双甘油酯 MCM	5g
BHT	8mg

方法：

- 10
1. 分别按上述处方称量原辅料，置于 20ml 的西林瓶中，室温磁力搅拌 30min；

2. 搅拌完成后，通过直径 25mm 的 0.22μm 尼龙微孔滤头，滤过液用 HPLC 检测含量及有关物质；

3. 将样品置于室温避光放置，于 2、5 和 11 天取样检测。

结果：

15 表 12：PAO 在辛癸酸单双甘油酯中的 11 天稳定性实验结果

处方组成	时间	RT	测定 %	总杂质 %	外观	浓度(mg/ml)
PAO+BHT +MCM	0d	16.582	100.000	0.00	澄清油状液体	100.1400
	2d	16.582	100.000	0.00	澄清油状液体	101.4020
	5d	15.622	100.000	0.00	澄清油状液体	101.9920
	11d	6.546	0.247	0.25	澄清油状液体	100.3560
		15.812	99.753			

分析：实验结果如表 12 所示，在前 5d 未检测到有关物质，含量也基本上保持不变，到 11d 含量依然未见明显变化，但有关物质苯砷酸增加至 0.25%。

2.2 PAO 在中链甘油三酯中的稳定性考察

考察 PAO 在中链甘油三酯（MCT）中的稳定性。

5 处方：

表 13：PAO 在中链甘油三酯稳定性考察实验处方

原辅料名称	理论重量
PAO	20mg
MCT	6.98g
BHT	8mg

方法：

1. 分别按上述处方称量原辅料，置于 20ml 的西林瓶中，室温搅拌 30min；
- 10 2. 搅拌完成后，通过直径 25mm 的 0.22μm 尼龙微孔滤头，滤过液用 HPLC 检测含量及有关物质；
3. 将样品室温避光放置，于 5 和 14 天取样检测。

结果：

表 14：PAO 在中链甘油三酯中的 14 天稳定性实验结果

处方组成	时间	RT	测定%	总杂质%	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量%
PAO+BHT +MCT	0d	6.552	0.083	0.29	澄清 油状 液体	502.2	5.00	100.4400	0.2347
		15.591	99.709						
		31.121	0.208						
	5d	6.576	0.196	0.40	澄清 油状 液体	500.05	5.00	100.0100	0.2418
		15.851	99.601						
		31.453	0.202						
	14d	6.493	0.331	0.52	澄清 油状 液体	508.17	5.00	101.6340	0.2222
		15.676	99.481						
		31.358	0.189						

分析：由上述实验结果可知，该样品的总有关物质 0 天为 0.29%，5d 增长至 0.40%，14 天增长至 0.52%。保留时间 6.55min 处的苯砷酸杂质（苯砷酸）含量 0 天为 0.083%，14 天后增加至 0.33%。

2.3 考察不加抗氧剂 BHT 时, PAO 在 MCM 和 MCT 溶液中的稳定性以及搅拌时间对溶解情况影响

处方:

表 15: 考察不加抗氧剂 BHT 时 PAO 在 MCT 和 MCM 中稳定性的处方

批号	F13-180426	F14-180426
原辅料名称	理论重量	理论重量
PAO	40mg	20mg
MCT	20g	-
MCM	-	10g

5 工艺:

F13-180426

1. 按上述处方中称取原辅料至于 10ml 西林瓶中;
2. 置于恒温磁力搅拌器中搅拌 30min。取大约 10g, 通过直径 25mm 的 0.22um 的微孔滤膜;

- 10 3. 剩余部分继续搅拌 1h、2h 和 4h 后取样, 通过直径 25mm 的 0.22um 的微孔滤膜;
4. 分别用 HPLC 检测。

F14-180426

1. 按上述处方中称取原辅料至于 10ml 西林瓶中;
2. 置于恒温磁力搅拌器中搅拌 30min;
- 15 3. 通过直径 25mm 的 0.22um 的微孔滤膜。用 HPLC 检测。

结果:

表 16: F13(PAO+MCT)在不同搅拌时间下的溶解情况以及室温放置 35d 稳定性结果

处方组成	时间	RT	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量 %	含量相对 0d 百分比 %
F13-180426 (PAO+MCT)	0d (0.5h)	14.712	99.784	0.22	澄清油状液体	757.95	5.00	151.590 0	0.1944	-
		30.670	0.216							
	0d 1h	14.657	99.783	0.22	澄清油状液体	753.13	5.00	150.626 0	0.1963	100.98
		30.632	0.218							
	2h	14.611	99.789	0.21	澄清油状液体	761.95	5.00	152.390 0	0.1999	102.83
		30.626	0.211							
	4h	14.517	99.780	0.22	澄清油	758.61	5.00	151.722	0.1998	102.78

		30.571	0.220		状液体			0		
	6d	6.407	0.159	0.32	澄清油状液体	748.96	5.00	149.792 0	0.1930	99.28
		15.485	99.682							
		31.208	0.159							
	11d	6.471	0.121	0.30	澄清油状液体	755.72	5.00	151.144 0	0.1971	101.39
		15.617	99.699							
		31.302	0.180							
	15d	6.223	0.168	0.34	澄清油状液体	761.07	5.00	152.214 0	0.1947	100.15
		15.080	99.665							
		31.030	0.167							
	21d	5.948	0.140	0.30	澄清油状液体	754.03	5.00	150.806 0	0.1933	99.43
		14.479	99.699							
		30.632	0.161							
	27d	6.133	0.0816	0.29	澄清油状液体	757.76	10	75.7760	0.2024	104.12
		14.778	99.708							
		30.741	0.138							
		31.752	0.073							
	35d	6.652	0.2059	0.41	澄清油状液体	761.96	10	76.1960	0.1923	98.92
		15.976	99.593							
		31.527	0.147							
		32.476	0.054							

- 分析：由实验结果可知，随着搅拌时间的延长，API 在 MCT 中含量基本趋于稳定，整体上看是接近理论含量，0.2% (w/w)。0d 检测结果显示没有苯砷酸杂质产生，只出现在了 31min 附近的原料药本身的杂质。室温继续放置，6d 开始出现苯砷酸，含量为 0.159%，
- 5 随后各时间点的苯砷酸含量在 6d 的检测结果上下波动。可见 API 在油中放置一段时间后，苯砷酸含量相对处于平稳。

表 17: F14 (PAO+MCM)在室温放置 35d 稳定性的检测结果

处方组成	时间	RT	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量%	含量相对 0d 百分比%	RSD
F14-180426 (PAO+MCM)	0d	14.345	99.809	0.19	澄清油状液体	752.58	5.00	150.5160	0.1930	-	-
		30.465	0.191								
	6d	6.35	0.116	0.26	澄清油状液体	754.45	5.00	150.8900	0.1857	96.22	-
		15.374	99.742								
		31.110	0.142								
	11d (取上层)	6.391	0.144	0.26	澄清油状液体	759.10	5.00	151.8200	0.1924	99.69	0.86
		15.432	99.741								
		31.171	0.115								
	11d	6.395	0.157	0.27	澄清油	759.70	5.00	151.94	0.1908	98.86	

	(取下层)	15.401	99.726		状液体			00			
		31.164	0.118								
	11d (取混匀后)	6.385	0.120	0.24	澄清油状液体	754.27	5.00	150.8540	0.1941	100.57	
		15.381	99.759								
		31.154	0.121								
	15d	6.188	0.149	0.27	澄清油状液体	759.08	5.00	151.8160	0.1861	96.42	-
		15.019	99.735								
		30.967	0.116								
	21d	5.906	0.144	0.46	澄清油状液体	763.45	5.00	152.6900	0.1905	98.70	-
		14.397	99.540								
		30.596	0.316								
	27d	6.04	0.144	0.07	澄清油状液体	756.53	10	75.6530	0.1968	101.97	-
		14.617	99.931								
	35d	6.595	0.284	0.28	澄清油状液体	744.51	10	74.4510	0.1803	93.42	
		15.829	99.716								
Pure PAO (SP-002018 2-029)	-	14.144	99.699	0.30	白色粉末	20.63	20.00	1.0315	102.8	-	-
		30.401	0.209								
		33.661	0.047								
		35.920	0.046								

分析：对于以 MCM 作溶剂的 F14 来说，稳定性整体趋势与 F13 保持一致，苯硼酸在 6d 开始出现，处于相对平稳状态，在 35d 达到最高。

2.4 F15 与 F16 影响因素（高温，高湿，光照）考察

- 5 将 F15 与 F16 分别放置在高温（50℃），高湿（92.5%RH）和光照（4500lx）下，分别在 5d、10d 和 30d 取样检测，检测含量及有关物质。

表 18：F15 影响因素放样处方

批号	F15-180515
原辅料名称	理论重量
PAO	100mg
MCT	50g

表 19：F16 影响因素放样处方

批号	F16-180515
原辅料名称	理论重量
PAO	100mg
MCM	50g

10 方法：

F15-180515: 将原料药通过 200 目筛网,称取原辅料置于西林瓶中,磁力搅拌 30min,通过 25mm 的 0.22um 的微孔滤头,将溶液取 3 份。分别在高温 50°C、高湿 92.5%RH 和光照 4500Lx 中放置,分别于 5d、10d 和 30d 取样进行影响因素考察。

F16-180515: 将 MCM 于 40°C 水浴加热 3-5min 至融化成液体,其余同 F15,进行影响因素放样。

F15-180515 的影响因素结果见表 20-23:

表 20: F15 在冰箱 (2-8°C) 5d、10d 和 33d 分析结果

名称	时间	RT	RRT	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量 %	含量相对 0d 百分比 %
F15-180515 (MCT+PAO) 低温 (2-8℃)	0d	14.345	1.00	99.794	0.206	澄清油状液体	759.00	10	75.9000	0.1544	-
		30.584	2.13	0.206							
	5d	6.339	0.42	0.11	0.37		761.78	10	76.1780	0.1635	105.89
		15.217	1.00	99.629							
		31.054	2.04	0.261							
	10d	6.596	0.42	0.275	0.47		768.23	10	76.8230	0.1620	104.92
		15.802	1.00	99.535							
		31.479	1.99	0.190							
	33d	15.428	1.00	99.885	0.12		757.02	10	75.7020	0.1545	100.06
		31.264	2.03	0.115							
注：0d 结果为样品配置当天所测，与其他影响因素为同一数据；标红部分为杂质苯砷酸											

10

表 21: F15 在高湿 (92.5% RH) 稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含 量%	相对含量百分比	
											相对 0d	相对 2-8℃
F15-180515 (MCT+PAO) 高湿 (92.5%RH)	5d	6.195	0.42	0.091	5.02	澄清 油 状 液 体	750.85	10	75.0850	0.1630	105.57 %	99.69 %
		14.875	1.00	94.576								
		30.795	2.07	0.252								
		31.857	2.14	0.404								
		32.838	2.21	4.676								
	10d	6.453	0.42	0.1589	1.34		748.56	10	74.8560	0.1626	105.31 %	100.37 %
		15.467	1.00	98.834								
		31.218	2.02	0.258								
		32.190	2.08	0.131								
		33.180	2.15	0.918								
	33d	6.522	0.41	0.5846	0.85		746.06	10	74.6060	0.1547	100.19 %	100.13 %
		15.721	1.00	99.148								
		31.376	2.00	0.146								
		32.339	2.06	0.122								

注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸

表 22：F15 在（50℃）稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂 质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ ml)	含 量 %	相对含 量百分比	
											相对 0d	相对 2-8℃
F15-180515 (MCT+PAO) 高温（50℃）	5d	6.287	0.42	0.1381	0.40	澄清 油 状 液 体	750.64	10	75.0640	0.1620	104.92 %	99.08 %
		15.130	1.00	99.603								
		30.986	2.05	0.259								
	10d	6.52	0.42	0.3304	0.59		757.43	10	75.7430	0.1623	105.17 %	100.19 %
		15.698	1.00	99.410								
		31.383	2.00	0.209								
		32.357	2.06	0.051								
	33d	6.631	0.42	0.4232	0.51		747.50	10	74.7500	0.1572	101.81 %	101.75 %
		15.917	1.00	99.491								
		31.543	1.98	0.086								

注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸

5

表 23：F15 在光照（4500lx）稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂 质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ ml)	含 量 %	相对含量百分 比	
											相对 0d	相对 2-8℃
F15-180515 (MCT+API) 光照（4500lx）	5d	6.2	0.41	3.4358	5.32	澄清 油 状 液 体	764.03	10	76.403 0	0.1395	90.35 %	85.32 %
		15.003	1.00	94.680								
		21.766	1.45	1.825								
		30.859	2.06	0.059								
	10d	6.43	0.41	4.8882	7.33		757.87	10	75.787 0	0.1240	80.31 %	76.54 %
		15.529	1.00	92.671								
		22.209	1.43	2.441								
	33d	6.548	0.41	7.2746	25.45		761.60	10	76.160 0	0.0382	24.74 %	24.72 %
		15.823	1.00	74.550								
		22.487	1.42	17.975								
		27.802	1.76	0.201								

注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸

分析：从结果来看，F15 在低温条件下 5d 和 10d 的含量相对于 0d（样品配置当天）结果较高，并且检测到杂质苯砷酸；而 33d 的含量结果与 0d 相当，苯砷酸未检测到。

高温与高湿条件下，API 含量变化趋势与低温呈现一致。苯砷酸从 5d 开始即出现，高温与高湿条件下在 33d 苯砷酸含量分别达到 0.42%与 0.58%，高湿条件下在保留时间 30min 后出现新增未知杂质，高温条件 10d 也出现类似杂质，且含量不稳定。

光照条件下,API降解较快,在33d时API含量降至24.72%,苯砷酸含量增长至7.72%,另外,从5d开始新增一未知杂质(保留时间为22min),且该杂质增长较为迅速,在33d增长至到17.98%。同时在33d新增另一未知杂质(保留时间为27.8min)。

结论: F15 在各条件下放置33d后,低温、高温与高湿条件下,含量出现一定程度变化,三个条件趋势一致,为先升高后降低,该变化可能是对照品含量曲线不准确造成的。

有关物质方面,在各条件下均出现不同程度的增长,其中样品在光照条件下稳定性较差,随着放样时间延长API含量出现明显降低,总杂质含量明显升高。高温与高湿相当,杂质增长相对缓慢;在高温条件下放置5d也仅出现了0.138%的苯砷酸杂质。

F16 的影响因素结果见表 24-27:

10 表 24: F16 在冰箱 (2-8℃) 稳定箱 5d、10d 和 33d 分析结果

名称	时间	RT	RRT	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量%	含量相对 0d 百分比		
F16-180518-(MCM+PAO) 低温 (2-8℃)	0d	14.121	1.00	99.794	0.206	澄清油状液体	754.61	10	75.4610	0.1429	-		
		30.420	2.15	0.206									
	5d	14.645	1.00	100.000	-		754.57	10	75.4570	0.1508	105.53 %		
	10d	15.232	1.00	100.000	-		752.64	10	75.2640	0.1492	104.41 %		
	33d	6.269	0.41	99.526	0.53		760.16	10	76.016	0.1426	99.79%		
		15.168	1.00	99.474									
	注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸												

表 25: F16 在高湿 (92.5%RH) 稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂 质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/m l)	含 量%	相对含量 百分比	
											相对 0d	相对 2-8℃
F16-180518- (MCM+PA O) 高湿 (92.5%RH)	5d	14.611	1.00	100.000	-	澄清 油状 液体	757.40	10	75.7400	0.1660	116.17 %	110.08 %
	10d	14.611	1.00	100.000	-		747.76	10	74.7760	0.1649	115.40 %	110.52 %
	33d	6.335	0.41	0.789	0.79		754.27	10	75.4270	0.1503	105.18 %	105.40 %
		15.367	1.00	99.211								
注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸												

15

表 26: F16 在高温 (50℃) 稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RRT	测定 %	总杂	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度	含	相对含量百分比
----	----	----	-----	------	----	----	---------	---------	----	---	---------

					质 %				(mg/ ml)	量%	相对 0d	相对 2-8℃
F16-180518-(MCM+PAO) 高温 (50℃)	5d	6.043	0.41	0.0654	0.07	澄清 油状 液体	762.33	10	76.2330	0.1658	116.03%	109.95%
		14.631	1.00	99.935								
	10d	6.301	0.41	0.215	0.22		761.63	10	76.1630	0.1647	115.26%	110.39%
		15.212	1.00	99.785								
	33d	6.35	0.41	1.0396	1.04		757.74	10	75.7740	0.1504	105.25%	105.47%
		15.397	1.00	98.960								
注：含量相对百分比分别是相对样品配置当天和同时期冰箱保存；标红部分为杂质苯砷酸												

表 27：F16 在光照（4500LX）稳定箱 5d、10d 和 32d 分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂 质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ ml)	含量 %	相对含量百分比	
											相对 0d	相对 2-8℃
F16-180518- (MCM+API) 光照 (4500LX)	5d	6.011	0.41	0.3294	0.33	澄 清 油 状 液 体	752.02	10	75.2020	0.1605	112.32%	106.43%
		14.622	1.00	99.671								
	10d	6.27	0.41	0.5011	0.50		753.05	10	75.3050	0.1587	111.06%	106.37%
		15.200	1.00	99.499								
	33d	6.334	0.41	3.1528	3.15		760.93	10	76.0930	0.1388	97.13%	97.34%
		15.377	1.00	96.847								
注：0d 结果为样品配置当天所测，与其他影响因素为同一数据；标红部分为杂质苯砷酸												

5 分析：在有关物质方面，F16 在各条件下出现的杂质只有苯砷酸。由于该 HPLC 方法下保留时间 30min 后 MCM 辅料本身有一组溶剂峰，与 API 在这一区域的杂质重叠，因此 API 在这附近杂质未体现在表格中。F16 在低温、高湿与高温条件放置 33d 后苯砷酸增长较 F15 明显，分别达到了 0.53%、0.79%与 1.04%。而光照条件下，F16 苯砷酸含量远低于 F15，并且 F16 未出现 F15 在保留时间 22.48min 的主要降解杂质。

10 在 API 含量方面，高温与高湿条件变化趋势一致，在各时间点 API 含量比低温条件下高，也高于 0d 的检测结果。而 0d 时由于样品配置完放在冰箱几个小时后才进行检测的，所以 0d 检测到的 API 含量与低温一致。由于低温状态下 MCM 为固态，室温检测时需要先融化成液体才能进行取样。因此含量较低的原因可能是 API 的 MCM 溶液在冻融过程中，出现 API 未完全复溶于 MCM 中的情况，从而导致 API 含量较低。光照条件下，API 相对

15 于 0d 的含量是逐渐降低的。

结论：综合来说，F15 除光照条件下的稳定性较 F16 差之外，在其它影响因素条件下相较于 F16 稳定。

2.5 F15与F16稳定性放样(40°C/75%RH)以及PAO的单亚油酸甘油(MAISINE CC)稳定性放样(40°C/75%RH和室温)

将F15与F16放入到40°C/75%RH考察稳定性,同时将PAO的单亚油酸甘油酯溶液置于40°C/75%RH和室温放样,不同时间点取样,考察稳定性。

5 表 28: F15 与 F16 稳定性放样处方以及 PAO 的 MAISINE CC 溶液稳定性放样处方

批号	F15-180601	F16-180601	F18-180601
辅料名称	理论重量	理论重量	理论重量
PAO	20mg	20mg	30mg
MCT	10g	-	-
MCM	-	10g	-
MAISINE CC	-	-	15g

方法:

F15-180601: 将原料药过 80 目的筛网,称取原辅料置于西林瓶中。置于磁力搅拌器上室温搅拌 0.5h,通过 0.22um 尼龙微孔滤头,称取约 7g 置于西林瓶中置于 40°C/75%RH 稳定箱中,不同时间点取样,考察稳定性。剩余部分滤液置于西林瓶中放入到 25°C/60°C 稳定箱中,以作备用。

F16-180601: 称取MCM置于西林瓶中于40°C水浴融化至液体,其他步骤同F15-180601。

F18-180601: 配置方法同 F15-180601, 滤液分为两份,一份置于实验室避光保存,另一份置于 40°C/75%RH 稳定箱中,分别不同时间点取样,考察稳定性。

15 结果:

表 29: F15 在 (40°C/75RH%) 稳定箱中 33d 含量及有关物质分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ ml)	含量%	相对0d 含量百分比
F15-180601 (MCT+PAO)	0d	15.800	1.00	99.6146	0.39	澄 清 油 状 液 体	761.06	10	76.1060	0.1472	-
		31.423	1.99	0.3247							
		32.363	2.05	0.061							
	5d (40℃/75% RH)	15.355	0.49	99.838	0.16		754.20	10	75.4200	0.1595	108.36
		31.118	1.00	0.162							
	13d (40℃/75% RH)	6.605	0.42	99.281	0.45		746.92	10	74.6920	0.1515	102.92
		15.841	1.00	99.555							
		31.498	1.99	0.164							
	31d	6.259	0.41	99.237	0.41		750.18	10	75.0180	0.1532	104.08

	(40°C/75% RH)	15.184	1.00	99.586							
		30.581	2.01	0.177							
注：标红部分为杂质苯甲酸											

表 30：F16 在（40°C/75RH%）稳定箱中 33d 含量及有关物质分析结果

名称	时间	RT	RR T	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量%	相对 0d 含 量百分 比
F16-180601 (MCM+PAO)	0d	15.621	1.00	100.000	-	澄清 油状 液体	746.99	10	74.699	0.1331	-
	5d (40°C/75 %RH)	15.161	1.00	100.000	-		763.13	10	76.3130	0.1342	100.83 %
	13d (40°C/75 %RH)	6.517	0.42	0.458	0.46		753.17	10	75.3170	0.1339	100.60 %
		15.648	1.00	99.542							
	31d (40°C/75 %RH)	6.15	0.41	0.298	0.30		754.98	10	75.4980	0.1365	102.55 %
		15.052	1.00	99.702							
注：标红部分为杂质苯砷酸											

表 31：F16 在（40°C/75RH%）稳定箱以及室温条件下 5d 含量及有关物质分析结果

名称	时间	RT	RRT	测定 %	总杂质 %	外观	重量 (mg)	体积 (ml)	浓度 (mg/ml)	含量%
F18-180601 (Maisine+PAO)	0d	6.55	0.42	4.5601	4.56	黄色 澄清 油状 液体	748.54	10	74.8540	0.0619
		15.753	1.00	95.440						
	5d (室温实验室)	6.273	1.00	100.000	-		771.89	10	77.1890	-
	5d (40℃/75%RH)	6.267	1.00	100.000	-		753.72	10	75.3720	-
	注：标红部分为杂质苯甲酸									

5

分析：对于 F15 来说，在 0d 检测未检测到苯甲酸，但出现在了在保留时间 32min 的未知有关物质，后经确认此杂质为外部污染杂质。除此之外，在 13d 开始出现苯甲酸杂质，达到了 0.28%，31d 后略微下降。PAO 含量整体相对 0d 偏高，其中 5d 达到最高，相对于 0d 含量达到 108.36%。

10 对于 F16 来说，含量基本上趋于稳定，有关物质变化趋势与 F15 表现一致，在 13d 开始出现苯甲酸杂质，为 0.46%，在 31d 也是略微下降，同一时间点苯甲酸含量高于 F15。

对于以单亚油酸甘油酯为基质的 F18，PAO 在其中极不稳定，在配置当天检测即出现了 4.56%的苯甲酸，而在室温与 40°C/75%RH 的稳定箱中 5d 均完全降解。

结论：综合对比 F15 与 F16 的 40°C/75%RH 条件稳定性 31d 结果，F15 的稳定性略高于 F16。另外，对比之前的室温稳定性结果可知，F15 在加速条件（40°C/75%RH）下稳定性与室温相当，而 F16 在加速条件（40°C/75%RH）放置稳定性略差于室温放置。

2.6 PAO 样品稳定性放样（25°C/60%RH 和 2-8°C）

- 5 PAO 样品（PAO 的 MCT 溶液，浓度为 1.5mg/ml）分别在 25°C/60%RH（加速）和 2-8°C（长期）条件下储存 6 个月，稳定性的 HPLC 测试结果如表 32 和表 33 所示。HPLC 的分析方法和参数与表 2 基本一致，只是流动相 A 由 0.05%的 TFA 水溶液改为 0.05%的 H₃PO₄ 水溶液。

表32: PAO样品在25 °C /60%RH条件下储存6个月的加速稳定性测试结果

测试项目	方法	N/A	时间(月)				
			0	3	6	6	
性状	GAM-GP-QC-012	N/A	无色的澄清油状液体	无色的澄清油状液体	无色的澄清油状液体	无色的澄清油状液体	
澄清度	CLP <0902>		符合	符合	符合	符合	
有关物质	AM-DCG025-01	杂质%	杂质%				
			RR10.39 (0.38-0.40)	ND	ND	ND	ND
			RR10.45(0.44-0.46) PA	0.23	0.24	0.27	0.11
			RR11.08 (1.09)	ND	ND	ND	N/A
			RR11.23 (1.24)	ND	ND	ND	N/A
			RR11.37 (1.39)	ND	N/A	N/A	N/A
			RR11.39	ND	N/A	N/A	N/A
			RR11.41 (1.39-1.42)	ND	ND	ND	ND
			RR11.43 (1.46-1.49)	0.13	0.13	0.13	0.14
			RR11.67 (1.64-1.68)	0.20	0.20	0.19	0.19
			RR11.79 (1.76-1.80)	<LOQ(0.03)	<LOQ(0.03)	<LOQ(0.03)	ND
			RR12.06 (2.02-2.07)	ND	ND	<LOQ(0.03)	ND
			总杂质%	0.57	0.57	0.60	0.44
含量	AM-DCG025-01	N/A	100.1%	99.5%	98.6%	97.7%	
微生物限度	AM-PR01-04	N/A	常氧菌总数: <10 ⁵ CFU/mL 霉菌和酵母菌: <50 CFU/mL 大肠埃希菌: 每1mL未检出				

ND: 低于检测限(0.03%); N/A: 不适用

表33: PAO样品在2-8℃条件下储存6个月的长期稳定性测试结果

测试项目	方法		时间 (月)		
			0	3	6
性状	GAM-GP-QC-012	N/A	无色的澄清油状液体	无色的澄清油状液体	无色的澄清油状液体
澄清度	ChP <0902>		符合	符合	符合
有关物质	AM-DCG025-01	杂质名称	杂质%		
			RR10.39 (0.38~0.40)	ND	ND
			RR10.45(0.44~0.46): PA	0.25	0.10
			RR11.08 (1.09)	ND	N/A
			RR11.25 (1.24)	ND	ND
			RR11.37 (1.39)	ND	N/A
			RR11.39	ND	N/A
			RR11.41(1.39~1.42)	ND	ND
			RR11.48 (1.46~1.49)	0.12	0.13
			RR11.67 (1.64~1.68)	0.20	0.20
			RR11.79 (1.76~1.80)	<LOQ(0.03)	<LOQ(0.03)
			RR12.06 (2.02~2.07)	ND	ND
含量	AM-DCG025-01	N/A	总杂质%	0.57	0.44
				100.1%	98.2%
微生物限度	AM-PI01-04	N/A	需氧菌总数: <10 ⁵ CFU/mL; 霉菌和酵母菌: <50 CFU/mL; 大肠埃希菌: 每1mL未检出		

ND: 低于检测限(0.03%); N/A: 不适用

实施例 3：PAO 的 MCT 溶液的配制条件筛选

F15 的影响因素实验表明，高温（50℃）条件下 API 在 MCT 中相对稳定性。因此考虑通过加热促进 PAO 溶解。

5

表 34：API 加热溶解处方

批号	F15-180929
辅料名称	理论重量
PAO	20mg
MCT	10g

方法：将恒温磁力搅拌器温度预设定 50℃，待温度达到 50℃ 后，称取原辅料置于 25ml 的圆底烧瓶中，设定转速 800rpm，避光搅拌，在不同时间点观察现象，并且待澄清后，取样通过孔径 0.22μm 尼龙微孔滤膜。用 HPLC 检测含量及有关物质。

样品状态：

10

表 35：PAO 加热溶解不同时间点现象

时间点	现象
搅拌刚开始	PAO 混悬于 MCT 中，体系为浑浊状态，有较多的明显的大颗粒
搅拌 15min	除少量可见较大颗粒外，体系表现为澄清状态
搅拌 30min	无可见未容物，体系表现为澄清透明状态
搅拌 1h	同搅拌 30min 现象
搅拌 2h	同搅拌 30min 现象
搅拌 4h	同搅拌 30min 现象

结果：

表 36：F15 加热溶解不同时间点 HPLC 检测结果

名称	取样 时间 点	RT	测定 %	总杂质 %	外观	含量 %	RSD %
F15-180929 (PAO+MCT)	0.5h	14.945	99.4157	0.58	澄清 油状 液	0.2005	0.53
		30.517	0.3651				
		31.446	0.0462				
		35.520	0.1731				
	1h	14.916	99.2742	0.73		0.2017	
		28.050	0.1021				

		30.488	0.3745		体	
		31.429	0.0565			
		35.502	0.1927			
	2h	14.885	99.3120	0.69		0.1991
		27.997	0.0946			
		30.455	0.3791			
		31.385	0.0539			
		35.482	0.1603			
	4h	14.842	99.3127	0.69		0.2006
		27.965	0.0894			
		30.413	0.3891			
		31.359	0.0515			
		35.459	0.1573			

分析：结果见表 36，在样品搅拌达到澄清后（0.5h-4h），含量均达到理论浓度（0.2%），也未见有苯肿酸生成，同时 1h 后增加了保留时间为 28min 的杂质，该杂质是原料药产生的。因此 0.5h 搅拌加热为最佳配置条件。

5 实施例 4：PAO 的体外释放实验

制备四种处方，并进行体外模拟处方在胃中释放的实验。由于 PAO 跟蛋白有较高的亲和力和，因此暂用 0.1N HCl 溶液代替人工胃液，统一制剂处方浓度为 2mg/g，通过溶出仪考察处方释放情况。

10 表 37：体外释放实验溶出方法

释放介质/体积	转速	取样点	温度	方法
0.1N 盐酸/200ml	100rpm	15min、30min、45min、60min 和 120min	37±0.5℃	桨法

4.1 PAO 在 0.1N HCl 中的溶解及稳定性情况考察

称取 20mg 的 PAO，按照上述溶出方法进行溶出实验（相同样品重复一次），不同时间点取样，取样体积 3ml，取样后不补液，样品通过 0.22μm 过滤，滤液通过 HPLC 检测，考察溶解速率及稳定性。并将 2h 溶出液在 24h 内连续进样，考察稳定性。

15 结果如图 1 和表 38-41 所示：

表 38：用溶出方法考察 PAO 溶解速率

样品信息	PAO 样品 1	PAO 样品 2
时间 (min)	累计释放度 (%)	
0	0	0
15	18.77	14.17
30	35.13	24.33
45	46.68	30.92
60	55.83	0.00 (HPLC 问题, 数据缺失)
120	85.04	79.29

表 39: PAO 样品 1 溶出样品有关物质情况

时间	RT	面积%	总杂质%
15min	5.539	0.3937	1.80
	7.613	1.0269	
	15.841	98.1977	
	20.882	0.3817	
30min	5.541	0.6226	6.17
	7.632	3.1118	
	15.864	93.8296	
	18.540	0.3762	
	20.882	2.0599	
45min	5.528	0.4429	7.34
	7.606	4.3722	
	15.830	92.6648	
	18.465	0.5120	
	20.141	0.3500	
	20.89	1.6580	
1h	5.517	0.4258	7.43
	7.571	4.8278	
	15.813	92.5727	
	18.443	0.3926	
	20.145	0.3062	
	20.885	1.4748	
2h	5.503	0.5	5.44
	7.566	2.8557	
	15.805	94.5582	
	16.786	0.0593	
	18.439	0.2538	
	20.877	1.7730	

5

表 40: PAO 样品 2 溶出样品有关物质情况

时间	RT	面积%	总杂
----	----	-----	----

			质%
15min	5.54	0.7842	7.01
	7.615	3.8508	
	15.855	92.9863	
	18.525	0.5621	
	20.966	1.8166	
30min	5.528	0.69	6.03
	7.615	3.8168	
	15.870	93.9682	
	18.547	0.2166	
	20.974	1.3085	
45min	5.512	0.6174	7.13
	7.583	3.5237	
	15.819	92.6648	
	16.797	0.0880	
	18.458	0.6202	
	20.887	2.2803	
1h	5.498	0.9555	6.39
	7.559	2.9402	
	15.799	93.6145	
	16.774	0.0634	
	18.433	0.4308	
	20.122	0.0413	
	20.876	1.9543	
2h	5.514	0.5835	8.26
	7.586	4.8660	
	15.817	91.7416	
	16.806	0.1048	
	17.560	0.0743	
	18.450	0.3442	
	20.885	2.2857	

表 41: PAO 样品 1 的第 2h 溶出样品 24h (液相进样盘) 稳定性检测结果

时间	RT	面积%	总杂质%
0h	5.514	0.5835	8.26
	7.586	4.8660	
	15.817	91.7416	
	16.806	0.1048	
	17.560	0.0743	
	18.450	0.3442	
	20.885	2.2857	
2h	5.514	0.3373	7.89

	7.590	4.9222	
	15.820	92.1117	
	16.789	0.1023	
	18.446	0.2885	
	20.878	2.2380	
4h	5.528	0.3084	7.98
	7.602	4.8785	
	15.832	92.0247	
	16.812	0.1277	
	17.580	0.0406	
	18.463	0.3277	
	20.892	2.2924	
8h	5.524	0.3731	8.23
	7.603	4.9485	
	15.843	91.7686	
	16.814	0.1095	
	17.571	0.1033	
	18.469	0.4172	
	20.891	2.2798	
12h	5.524	0.3531	7.95
	7.595	4.9000	
	15.848	92.0488	
	16.837	0.1339	
	18.528	0.2220	
	20.963	2.3423	
24h	5.555	0.2967	7.84
	7.664	4.8424	
	15.886	92.1565	
	16.852	0.1088	
	18.559	0.3403	
	20.961	2.2552	

分析：在实验中，从 PAO 粉末加入溶出介质到溶出结束，未溶解的 PAO 一直漂浮在溶出介质表面，介质中未见有悬浮，可见润湿性较差，在溶出结束后漂浮物相对较少。而从曲线上看，API 一直处于溶解状态，曲线并未见明显减慢。而在溶出过程中有较多的杂质产生，且杂质变化不规律。这可能是由于 API 的主要降解杂质苯肿酸在酸中的溶解度较低以及溶出的时间和状态等原因造成的。2h 的溶出样品在 24h 连续进样有关物质基本趋于稳定。由于溶出过程中光照，而 24h 稳定性是在进样盘里，是避光的稳定性。因此可以确定 API 在 0.1N 盐酸中是稳定的，但溶出过程中需要严格的避光。

4.2 PAO 的 MCT 溶液以及山嵛酸甘油酯固分体模拟释放

样品制备方法:

F1: 即 F15-180929;

F2: 将 15g 的山嵛酸甘油酯加热到 85℃, 融化成液体, 再将 30mg PAO 加入溶解。冷却至室温, 过筛 30 目筛网制粒。制备成含 PAO 2mg/g 的山嵛酸固分体。

5 模拟释放实验方法: 分别各取 5g 的 MCT 溶液与山嵛酸甘油酯固分体 (2mg/g) (每个样品重复一次), 按照上述方法进行释放实验, 取样体积 3ml, 取样后不补液。样品通过 0.22μm 的微孔滤膜。滤液通过 HPLC 进行, 考察释放度, 并将做完后漂浮的 MCT 油与山嵛酸甘油酯固分体粉末收集, 稀释溶解, 使用 HPLC 检测, 考察有关物质。

结果如图 2-3 和表 42-45 所示:

10

表 42: MCT 溶液 (F1) 累计释放度

样品信息	MCT 样品 1	MCT 样品 2
时间 (min)	累计释放度 (%)	
0	0	0
15	15.24	12.81
30	22.78	19.04
45	31.72	17.24
60	39.58	29.96
120	56.29	44.52

表 43: 山嵛酸甘油酯 (F2) 累计释放度

样品信息	山嵛酸甘油酯固分体 1	山嵛酸甘油酯固分体 2
时间 (min)	累计释放度 (%)	
0	0	0
15	1.38	1.28
30	2.99	0.00
45	4.76	2.05
60	7.89	5.78
120	10.97	1.70

15

表 44: F1 溶出结束后漂浮的 MCT 油有关物质

名称	RT	面积%	总杂质%
样品 1	9.271	1.5237	4.13

	17.780	95.8681	
	19.324	0.1311	
	24.658	0.0494	
	26.758	0.1878	
	28.61	0.141	
	30.37	0.5875	
	32.566	0.156	
	34.27	0.0658	
	36.139	0.1153	
	39.812	0.7797	
	40.438	0.3946	

表 45: F2 溶出结束后漂浮的山嵛酸甘油酯有关

名称	RT	面积%	总杂质%
样品 1	5.29	0.023	3.09
	9.247	1.5957	
	17.889	96.9111	
	19.519	0.0666	
	24.81	0.085	
	27.261	0.1406	
	27.788	0.2861	
	29.181	0.0558	
	30.984	0.4433	
	33.238	0.07	
	33.985	0.0414	
	37.368	0.1065	
	41.045	0.175	
样品 2	5.258	0.0221	2.79
	9.115	1.2046	
	17.773	97.2062	
	19.426	0.0888	
	24.705	0.1154	
	27.152	0.1269	
	27.662	0.4231	
	30.841	0.4272	
	33.086	0.0592	
	33.716	0.0857	
	37.076	0.0999	
	40.8	0.1407	

分析: 结果如上表所示, MCT 溶液 (F1) 释放相较于纯 API 缓慢, 2h 也未达到溶出
5 平台, 表明 PAO 的 MCT 制剂在模拟胃液中有缓释现象, 这有助于减轻 PAO 对胃壁黏膜

的局部刺激作用；山嵛酸甘油酯固分体（F2）几乎不释放，由于该固分体由水不溶性的山嵛酸甘油酯制备，且颗粒较为蓬松，溶出实验过程中该样品粉末几乎不润湿，漂浮在溶出介质表面，因此几乎不释放。溶出结束后的样品杂质也新增了一些杂质，这可能是由于溶出过程中受到光照等因素产生了杂质，或者是溶出剩余物中包含了一部分的溶出介质导致的。

4.3 PAO 的 MC 混悬液与加吐温 80 的 MC 混悬液体外模拟释放实验

样品制备方法：称取 10mg 的 PAO 与 5g 的甲基纤维素（Methylcellulose, MC）水溶液（F3，MC 的浓度为 2%，w/v）或者含 0.1%（w/v）吐温 80 的 MC 水溶液（F4，MC 浓度也为 2%，w/v），磁力搅拌 30min，然后将样品全部加入到溶出介质中，另外分别再制备同

计算方法：以除去初始混悬液中溶解的 PAO 的量为初始投料 PAO，计算累计释放度。
累计释放度=[（取样点 API 浓度*释放介质体积）+ 前一取样时间点 API 浓度*前一时间点取样量]/（投料量-混悬液中溶解的浓度*混悬液质量）。

结果如图 4-5 和表 46-49 所示：

表 46: MC 混悬液累计释放度

样品信息	MC 混悬液 1 (F3)	MC 混悬液 2 (F4)
时间 (min)	累计释放度 (%)	
0	0	0
15	39.25	27.57
30	35.25	27.75
45	48.33	35.51
60	48.99	38.64
120	54.11	33.04

表 47: MC+0.1%吐温 80 混悬液累计释放度

样品信息	MC+吐温 80 混悬液 1 (F4)	MC+吐温 80 混悬液 2 (F5)
时间 (min)	累计释放度 (%)	
0	0	0
15	43.2	24.32
30	50.76	35.66
45	62.16	53.92
60	67.36175	60.16
120	71.32363	63.09175

表 48: MC 混悬液与 MC+吐温 80 混悬液溶出结束后不溶物有关物质检测结果

名称	RT	RRT	面积	面积%	总杂质%
F3	8.598	0.50	9.9086	0.759	3.07
	17.026	1.00	1265.4	96.9253	
	22.539	1.32	30.23259	2.3157	
F4	8.046	0.49	9.33755	2.3907	4.31
	16.304	1.00	373.73837	95.6885	
	21.214	1.30	7.50208	1.9208	

表 49: MC 混悬液与 MC+吐温 80 混悬液样品配置完滤液有关物质结果

名称	RT	RRT	面积	面积%	总杂质%
F3	8.003	0.49	9.45747	2.2153	2.22
	16.275	1.00	417.45660	97.7847	
F4	8.046	0.49	9.33755	2.3907	4.31
	16.304	1.00	373.73837	95.6885	
	21.214	1.30	7.50208	1.9208	

5

分析: 对于两种甲基纤维素的混悬液释放, 1h 基本达到平台, 累计释放度与 MCT 溶液接近, 而实际实验过程中观察到的不溶物较少, 结合表 49 中样品配置完滤液的有关物质结果, 可作出推测样品在两种介质中稳定性较差, 有较多的降解, 导致模拟释放实验出现“假缓释”的情况。

10 实施例 5: PAO 在动物体内的动力学研究实验

5.1 PAO 的口服 MCT 制剂的猴体内动力学研究

选择两组猴, 每组雌雄各一只, 第一组(雄 101 和雌 102)口服给药 PAO, 溶媒是 MCT, 剂量为 0.3mg/kg/day, 连续 2 周。最后一天给药后在第 0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时采血, 检测血液中(全血, 不是血浆)化合物的浓度。

15 第二组(雄 301 和雌 302)口服给药 PAO, 溶媒一样是 MCT, 单次给药, 剂量为 0.3mg/kg。给药后在第 0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时采血, 同样检测全血中化合物的浓度。之后, 停药 5 天, 口服给药 PAO, 溶媒一样是 MCT, 单次给药, 剂量为 0.6mg/kg。给药后在第 0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时采血, 检测全血中化合物的浓度。

表 50: 不同时间血药浓度

血液样品

分组	取样时间	动物 ID	分析物	浓度 (ng/mL)	平均浓度(ng/mL)
化合物 PAO 0.3mpk PO	0.5h	101	PI01 (PAO)	80.9	82.2
		102		83.4	
		301		2.71	15.2
		302		27.7	
	1h	101		93.6	88.3
		102		83.0	
		301		20.9	28.5
		302		36.1	
	2h	101		109	120
		102		130	
		301		26.6	38.7
		302		50.7	
	4h	101		172	157
		102		141	
		301		36.7	41.6
		302		46.5	
	8h	101		26.9	45.1
		102		63.2	
		301		54.7	51.2
		302		47.6	
	12h	101		27.1	42.4
		102		57.7	
		301		75.9	59.3
		302		42.7	
	24h	101		89.3	99.7
		102		110	
		301		38.8	33.3
		302		27.8	
	48h	101		99.8	97.5
		102		95.2	
		301		19.9	21.4
		302		22.8	
化合物 PAO, 0.6mpk PO	0.5h	301		31.7	38.6
		302		45.5	
	1h	301		126	135
		302		144	
	2h	301		116	127
		302		137	
	4h	301		125	133
		302		141	
	8h	301		96.6	109
		302		121	
	12h	301		71.6	85.5
		302		99.4	
	24h	301		45.5	55.2
		302		64.9	
	48h	301		32.9	42.0
		302		51.1	

表 51: 0.3mpk 药动学参数

动物 ID	101	102	平均值	动物 ID	301	302	平均值
Rsq_adj	ND	ND	--	Rsq_adj	ND	0.877	--
用于 $T_{1/2}$ 的点数	0.00	0.00	0.00	用于 $T_{1/2}$ 的点数	0.00	5.00	ND
C_{max} (ng/mL)	172	141	157	C_{max} (ng/mL)	75.9	50.7	63.3
T_{max} (h)	4.00	4.00	4.00	T_{max} (h)	12.0	2.00	7.00
$T_{1/2}$ (h)	ND	ND	ND	$T_{1/2}$ (h)	ND	38.6	ND
T_{last} (h)	48.0	48.0	48.0	T_{last} (h)	48.0	48.0	48.0
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	3760	4500	4130	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	1880	1554	1717
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	ND	ND	ND	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	ND	2823	ND
MRT_{0-last} (h)	26.1	24.8	25.4	MRT_{0-last} (h)	20.8	20.7	20.8
MRT_{0-inf} (h)	ND	ND	ND	MRT_{0-inf} (h)	ND	58.0	ND
AUC_{Extra} (%)	ND	ND	ND	AUC_{Extra} (%)	ND	45.0	ND
$AUMC_{Extra}$ (%)	ND	ND	ND	$AUMC_{Extra}$ (%)	ND	80.4	ND

表 52: 0.6mpk 药动学参数

动物 ID	301	302	平均值
Rsq_adj	0.883	0.897	--
用于 $T_{1/2}$ 的点数	6.00	6.00	6.00
C_{max} (ng/mL)	126	144	135
T_{max} (h)	1.00	1.00	1.00
$T_{1/2}$ (h)	23.5	29.9	26.7
T_{last} (h)	48.0	48.0	48.0
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	2807	3796	3302
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	3925	6004	4964
MRT_{0-last} (h)	18.5	19.7	19.1
MRT_{0-inf} (h)	36.6	46.0	41.3
AUC_{Extra} (%)	28.5	36.8	32.6
$AUMC_{Extra}$ (%)	63.8	72.9	68.4

备注: ND: 未测得 (由于末端消除相定义不充分, 未测得参数)

5 BQL: 低于定量下限 (LLOQ)

如果调整后的 rsq (末相浓度值的线性回归系数) 小于 0.9, 则可能无法准确估计 $T_{1/2}$ 。

如果% AUC_{Extra} > 20%, 则可能无法准确估计 AUC_{0-inf} 、 Cl 、 MRT_{0-inf} 和 V_{dss} 。

如果% $AUMC_{Extra}$ > 20%, 则可能无法准确估计 MRT_{0-inf} 和 V_{dss} 。

如果末相浓度值的调整线性回归系数小于 0.9, 则可能无法准确估计 $T_{1/2}$ 。

10 分析: 猴单次口服 PAO 的 MCT 制剂后, PAO 能被吸收进入血液, 并在 4 小时内血药浓度达到最高; PAO 在血液中的中半衰期长, 约 26.7 小时; 提示每日口服一次 PAO 就能维持较高的血药浓度。总之, 表明 PAO 的 MCT 制剂可用于口服递送 PAO。猴每日口服 PAO 的 MCT 制剂, 剂量为 0.3mg/kg/day, 连续 2 周后, 血液中 PAO 的平均暴露量 (AUC_{0-last} = 4130 ng·h/mL) 约为单次口服的 (AUC_{0-last} = 1717 ng·h/mL) 2.4 倍, 表明反复给药会导致药物蓄积, 提示连续每日口服药物 2 周或 2 周内, 应该暂停服药 1-2 天。

15

5.2 口服 PAO 的芝麻油制剂和静脉注射 PAO 的猴体内动力学研究

MCT 中的脂肪酸主要是中链饱和脂肪酸,而芝麻油中的脂肪酸主要是长链不饱和脂肪酸,两者有显著差异,且长链脂肪酸主要通过肠道中的淋巴管吸收,而中链脂肪酸主要通过肠黏膜细胞吸收。因此,我们检测了猴口服 PAO 芝麻油制剂的动力学,并与静脉注射 PAO 的动力学进行比较。

选择两组猴,都是雄性。第一组(C1001 和 C1002)iv 注射给药 PAO,溶媒是 1%DMSO,实际剂量 0.118mg/kg (标称剂量: 0.100 mg/kg),单次给药;第二组 (C2001 和 C2002)口服给药 PAO,溶媒是芝麻油(sesame oil),实际剂量 0.168mg/kg (标称剂量:0.200 mg/kg),也是单次给药。给药后都在第 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时采血,检测血液中(全血,不是血浆)化合物的浓度。

结果如表 53 和图 6A-6C 所示:

表 53: 猴体内动力学研究结果

猴体内药物动力学 (ng/mL)							
PAO							
IV				PO			
IV 时间 (h)	C1001	C1002	平均 IV	PO 时间 (h)	C2001	C2002	平均 PO
0.0000	BQL	BQL	ND	0.000	BQL	BQL	ND
0.0830	2400	2470	2435	0.0830	BQL	BQL	ND
0.250	1040	1230	1135	0.250	4.11	20.4	12.3
0.500	513	678	596	0.500	14.0	45.0	29.5
1.00	236	256	246	1.00	36.0	41.4	38.7
2.00	112	113	113	2.00	35.1	45.3	40.2
4.00	68.7	87.6	78.2	4.00	41.4	43.5	42.5
8.00	40.5	47.1	43.8	8.00	25.1	26.0	25.6
12.0	36.6	39.6	38.1	12.0	21.6	19.4	20.5
24.0	21.8	26.9	24.4	24.0	13.8	11.9	12.9
48.0	23.2	20.8	22.0	48.0	8.88	9.00	8.94
Rs _q _adj	0.516	0.869	--	Rs _q _adj	0.949	0.812	--
用于 T _{1/2} 的点数	6.00	4.00	ND	用于 T _{1/2} 的点数	4.00	4.00	4.00
C ₀ (ng/mL)	3637	3493	3565	C _{max} (ng/mL)	41.4	45.3	43.4
T _{1/2} (h)	24.3	35.3	29.8	T _{max} (h)	4.00	2.00	3.00
V _{dss} (L/kg)	0.894	0.933	0.914	T _{1/2} (h)	27.0	28.0	27.5
Cl (mL/min/kg)	0.507	0.436	0.471	T _{last} (h)	48.0	48.0	48.0
T _{last} (h)	48.0	48.0	48.0	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	828	824	826
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	2477	2762	2620	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1174	1187	1181
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	3289	3821	3555	MRT _{0-last} (h)	18.2	17.1	17.7
MRT _{0-last} (h)	11.8	11.4	11.6	MRT _{0-inf} (h)	38.5	38.9	38.7

MRT _{0-inf} (h)	29.4	35.7	32.5	AUC _{Extra} (%)	29.5	30.6	30.0
AUC _{Extra} (%)	24.7	27.7	26.2	AUMC _{Extra} (%)	66.7	69.5	68.1
AUMC _{Extra} (%)	69.7	76.9	73.3	生物利用度(%) ^a	--	--	15.8

备注: ND: 未测得 (由于末端消除相定义不充分, 未测得参数)

BQL: 低于定量下限 (LLOQ)

如果调整后的 rsq (末相浓度值的线性回归系数) 小于 0.9, 则可能无法准确估计 T_{1/2}。

如果% AUC_{Extra}> 20%, 则可能无法准确估计 AUC_{0-inf}, Cl, MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。

5 如果% AUMC_{Extra}> 20%, 则可能无法准确估计 MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。

如果末相浓度值的调整线性回归系数小于 0.9, 则可能无法准确估计 T_{1/2}。

a: 使用标称剂量的 AUC_{0-inf} (%AUC_{Extra} <20%) 或 AUC_{0-last} (%AUC_{Extra} > 20%) 计算生物利用度 (%)

分析: 猴单次口服 PAO 的芝麻油制剂后 (给药剂量为 0.168 mg/kg), PAO 同样能被
 10 吸收进入血液, 也在 4 小时内血药浓度达到最高; PAO 在血液中的中半衰期约 27.5 小时;
 血液中 PAO 的暴露量平均值 (AUC_{0-last}=826 ng·h/mL), 约为单次口服 PAO 的 MCT 制剂
 0.3mg/kg 的暴露量平均值 (AUC_{0-last}=1717 ng·h/mL) 的 0.48 倍, 0.6mg/kg 的暴露量平均
 值 (AUC_{0-last}=3302 ng·h/mL) 的 0.25 倍。表明口服 PAO 的芝麻油制剂与 MCT 制剂的体
 内动力学和生物利用度相当。

15 5.3 PAO 的口服 MCT 制剂的比格犬体内动力学研究

两组比格犬, 都是雄性。第一组(D1001 和 D1002), iv 注射给药 PAO, 溶媒是 1%DMSO,
 实际剂量 0.101mg/kg (标称剂量: 0.100 mg/kg) 单次给药; 第二组 (D2001 和 D2002) 口
 服给药 PAO, 溶媒是芝麻油(sesame oil), 实际剂量 0.169mg/kg (标称剂量: 0.200 mg/kg),
 也是单次给药。给药后都在第 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12、24 和 48 小时采血, 检
 20 测血液中 (全血, 不是血浆) 化合物的浓度。

结果如表 54 和图 7A-7C 所示:

表 54: 比格犬体内动力学研究结果

犬体内药物动力学 (ng/mL)							
PAO							
IV				PO			
IV 时间 (h)	D1001	D1002	平均 IV	PO 时间 (h)	D2001	D2002	平均 PO
0.0000	BQL	BQL	ND	0.000	BQL	BQL	ND
0.0830	603	657	630	0.0830	BQL	BQL	ND
0.250	238	411	325	0.250	6.36	BQL	ND
0.500	146	219	183	0.500	14.5	6.72	10.6
1.00	68.4	102	85.2	1.00	18.1	10.9	14.5

2.00	43.2	75.0	59.1	2.00	20.6	16.7	18.7
4.00	20.6	31.5	26.1	4.00	16.1	15.5	15.8
8.00	13.5	17.4	15.5	8.00	9.81	11.3	10.6
12.0	7.65	12.9	10.3	12.0	7.62	10.6	9.11
24.0	6.27	8.49	7.38	24.0	4.02	5.88	4.95
48.0	4.41	5.46	4.94	48.0	BQL	BQL	ND
Rsq_adj	0.998	0.940	--	Rsq_adj	0.997	0.967	--
用于 T _{1/2} 的点数	3.00	3.00	3.00	用于 T _{1/2} 的点数	3.00	4.00	ND
C ₀ (ng/mL)	957	830	893	C _{max} (ng/mL)	20.6	16.7	18.7
T _{1/2} (h)	45.6	30.0	37.8	T _{max} (h)	2.00	2.00	2.00
Vd _{ss} (L/kg)	4.42	2.27	3.35	T _{1/2} (h)	12.6	15.0	13.8
Cl (mL/min/kg)	1.75	1.42	1.59	T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0
T _{last} (h)	48.0	48.0	48.0	AUC _{0-last} (ng·h/mL)	220	245	233
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	662	936	799	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	293	372	333
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	952	1173	1062	MRT _{0-last} (h)	8.89	10.4	9.64
MRT _{0-last} (h)	10.7	10.3	10.5	MRT _{0-inf} (h)	17.1	22.4	19.8
MRT _{0-inf} (h)	42.1	26.6	34.4	AUC _{Extra} (%)	24.8	34.1	29.5
AUC _{Extra} (%)	30.5	20.2	25.3	AUMC _{Extra} (%)	61.0	69.5	65.3
AUMC _{Extra} (%)	82.3	69.1	75.7	生物利用度 (%) ^a	--	--	14.6

备注：ND：未测得（由于末端消除相定义不充分，未测得参数）

BQL：低于定量下限（LLOQ）

如果调整后的 rsq（末相浓度值的线性回归系数）小于 0.9，则可能无法准确估计 T_{1/2}。

如果 %AUC_{Extra} > 20%，则可能无法准确估计 AUC_{0-inf}，Cl，MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。

5 如果 %AUMC_{Extra} > 20%，则可能无法准确估计 MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。

如果末相浓度值的调整线性回归系数小于 0.9，则可能无法准确估计 T_{1/2}。

a：使用标称剂量的 AUC_{0-inf}（%AUC_{Extra} < 20%）或 AUC_{0-last}（%AUC_{Extra} > 20%）计算生物利用度（%）

分析：比格犬单次口服 PAO 的芝麻油制剂后，同样在 4 小时内血药浓度达到最高，且生物利用度相近，约为 15%。但是，在比格犬血液中 PAO 的暴露量约为在猴血液中的暴露量的四分之一。表明 PAO 的脂质制剂在不同动物种属中的生物利用度相近，但暴露量存在较大差异。

5.4 PAO 的口服 DMSO 制剂和 MCT 制剂的小鼠体内动力学研究

为了比较 DMSO 口服制剂与 MCT 口服制剂的差异，进行了小鼠的体内动力学研究。

15 将雄性小鼠分为两组，每组 3 只，一组口服给药 PAO（M01、M02 和 M03），溶媒是 1% DMSO 的水溶液，实际剂量 0.0913mg/kg（标称剂量：0.100 mg/kg）；另一组口服给药 PAO（N01、N02 和 N03）的 MCT 制剂，实际剂量 0.107mg/kg（标称剂量：0.100 mg/kg）。在给药后在第 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血，检测血液中（全血，不是血浆）化合物的浓度。

结果如表 55-56 和图 8A-8B 所示：

表 55：口服 PAO 的 1%DMSO 制剂（剂量：0.0913mg/kg）小鼠体内动力学研究结果

PAO 在小鼠体内药物动力学 (ng/mL)							
PAO							
PO							
PO 时间 (h)	M01	M02	M03	平均 PO	SD	CV (%)	
0.0830	1.39	0.678	0.783	0.950	± 0.384	40.4	
0.250	1.82	0.916	1.08	1.27	± 0.482	37.9	
0.500	2.02	0.899	0.951	1.29	± 0.633	49.0	
1.00	2.27	0.874	1.22	1.45	± 0.727	50.0	
2.00	1.27	1.04	1.29	1.20	± 0.139	11.6	
4.00	2.59	1.29	1.38	1.75	± 0.726	41.4	
6.00	1.89	1.30	1.21	1.47	± 0.369	25.2	
8.00	1.69	1.07	0.954	1.24	± 0.396	32.0	
24.0	0.509	BQL	BQL	ND	± ND	ND	
PK 参数	M01	M02	M03	平均 PO	SD	CV (%)	
Rsq_adj	0.999	ND	ND	--	± --	--	
用于 T _{1/2} 的点数	3.00	0.00	0.00	ND	± --	--	
C _{max} (ng/mL)	2.59	1.30	1.38	1.76	± 0.723	41.1	
T _{max} (h)	4.00	6.00	4.00	4.67	± 1.15	24.7	
T _{1/2} (h)	9.41	ND	ND	ND	± ND	ND	
T _{last} (h)	24.0	8.00	8.00	ND	± --	--	
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	31.3	9.07	9.65	16.7	± 12.7	75.9	
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	38.2	ND	ND	ND	± ND	ND	
MRT _{0-last} (h)	9.29	4.25	3.98	5.84	± 2.99	51.2	
MRT _{0-inf} (h)	14.4	ND	ND	ND	± ND	ND	
AUC _{Extra} (%)	18.1	ND	ND	ND	± ND	ND	
AUMC _{Extra} (%)	47.2	ND	ND	ND	± ND	ND	

备注：ND：未测得（由于末端消除相定义不充分，未测得参数）

BQL：低于定量下限（LLOQ）

- 5 如果调整后的 rsq（末相浓度值的线性回归系数）小于 0.9，则可能无法准确估计 T_{1/2}。
- 如果% AUC_{Extra}> 20%，则可能无法准确估计 AUC_{0-inf}，Cl，MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。
- 如果% AUMC_{Extra}> 20%，则可能无法准确估计 MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss}。
- 如果末相浓度值的调整线性回归系数小于 0.9，则可能无法准确估计 T_{1/2}。

10 表 56：PAO 的口服 MCT 制剂（剂量：0.107mg/kg）的小鼠体内动力学研究结果

PAO 在小鼠体内药物动力学 (ng/mL)							
PAO							
PO							
PO 时间 (h)	N01	N02	N03	平均 PO	SD	CV (%)	

0.0830	BQL	BQL	BQL	ND	±	ND	ND
0.250	1.06	2.78	1.42	1.75	±	0.907	51.7
0.500	0.875	4.57	1.95	2.47	±	1.90	77.1
1.00	BQL	5.47	1.80	3.64	±	ND	ND
2.00	BQL	2.81	1.10	1.96	±	ND	ND
4.00	0.714	2.07	0.926	1.24	±	0.729	59.0
6.00	0.916	2.47	1.12	1.50	±	0.844	56.2
8.00	0.857	2.12	1.85	1.61	±	0.665	41.3
24.0	BQL	0.822	1.57	1.20	±	ND	ND
PK 参数	N01	N02	N03	平均 PO		SD	CV (%)
Rsq_adj	ND	0.999	ND	--	±	--	--
用于 $T_{1/2}$ 的点数	0.00	3.00	0.00	ND	±	--	--
C_{max} (ng/mL)	1.06	5.47	1.95	2.83	±	2.33	82.5
T_{max} (h)	0.250	1.00	0.500	0.583	±	0.382	65.5
$T_{1/2}$ (h)	ND	11.5	ND	ND	±	ND	ND
T_{last} (h)	8.00	24.0	24.0	ND	±	--	--
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	6.54	43.6	37.2	29.1	±	19.8	68.1
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	ND	57.3	ND	ND	±	ND	ND
MRT_{0-last} (h)	4.09	9.18	12.6	8.64	±	4.30	49.8
MRT_{0-inf} (h)	ND	16.6	ND	ND	±	ND	ND
AUC_{Extra} (%)	ND	23.8	ND	ND	±	ND	ND
$AUMC_{Extra}$ (%)	ND	57.9	ND	ND	±	ND	ND

备注：ND：未测得（由于末端消除相定义不充分，未测得参数）

BQL：低于定量下限（LLOQ）

如果调整后的 rsq （末相浓度值的线性回归系数）小于 0.9，则可能无法准确估计 $T_{1/2}$ 。

如果% AUC_{Extra} > 20%，则可能无法准确估计 AUC_{0-inf} ， Cl ， MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss} 。

5 如果% $AUMC_{Extra}$ > 20%，则可能无法准确估计 MRT_{0-inf} 和 Vd_{ss} 。

如果末相浓度值的调整线性回归系数小于 0.9，则可能无法准确估计 $T_{1/2}$ 。

结果显示：MCT 制剂递送的 PAO 的生物利用度明显高于使用助溶剂 DMSO 的水溶液递送的 PAO 的生物利用度。此外，本发明的实施例 4.2 及表 42 显示 PAO 的 MCT 制剂在模拟胃液中有缓释现象。因此，PAO 的脂质制剂一方面能使 PAO 在胃液中缓释，减轻 PAO 对胃黏膜的刺激；另一方面又能增加 PAO 的生物利用度。

5.5 PAO 在大鼠体内动力学研究

为了比较 PAO 制剂给药途径、剂量和施用对象性别差异，进行了大鼠的体内动力学研究。将大鼠分为四组，每组 6 只，其中每组包括 3 只雌性大鼠和 3 只雄性大鼠，第一组静脉给药 PAO，标称剂量：0.1 mg/kg；第二组口服给药 PAO，标称剂量：0.1 mg/kg；第

三组口服给药 PAO，标称剂量：0.3 mg/kg；第四组口服给药 PAO，标称剂量：0.9 mg/kg。
检测给药后 36 小时内的血液中（全血，不是血浆）化合物的浓度。

结果如表 57 所示：

表 57：在雄性和雌性 SD 大鼠中 PAO 的平均药动力学参数（n=6）

5

组别	1		2		3		4	
给药途径	IV		PO		PO		PO	
剂量水平 (mg/kg)	0.1		0.1		0.3		0.9	
PK 参数	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD	平均值	SD
C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	1390	130	71.7	30.2	262	55.1	665	174
T _{max} (h)	--	--	4.67	1.03	5.33	2.07	7.00	3.03
T _{1/2} (h)	7.59	0.992	7.26	1.11	6.83	0.769	7.68	1.59
Vdss (L/kg)	0.130	0.0114	--	--	--	--	--	--
CL (mL/min/kg)	0.343	0.0312	--	--	--	--	--	--
AUC _{0-last} (h•ng/mL)	4790	432	739	288	2950	694	9120	2060
AUC _{0-inf} (h•ng/mL)	4890	436	767	294	3050	700	9710	1960
生物利用度(%)	--	--	15.7	--	20.8	--	22.1	--

a：使用平均 AUC_{0-inf} 和标称剂量计算生物利用度（%）；
“--”表示不适用。

10

表 58：单次口服给药 PAO 后雄性和雌性 SD 大鼠中 PAO 的剂量比例

性别	比较的剂量 (mg/kg)			剂量比	C _{max} 值	C _{max} 比	AUC _{0-last} 值	AUC _{0-last} 比
雄性	0.300	对	0.100	3.00	230/59.6	3.86	2560/666	3.84
	0.900	对	0.300	3.00	580/230	2.52	8270/2560	3.23
	0.900	对	0.100	9.00	580/59.6	9.73	8270/666	12.4
雌性	0.300	对	0.100	3.00	294/83.8	3.51	3330/812	4.10
	0.900	对	0.300	3.00	749/294	2.55	9970/3330	2.99
	0.900	对	0.100	9.00	749/83.8	8.94	9970/812	12.3

表 59：单次静脉或口服给药 PAO 后雄性和雌性 SD 大鼠中 PAO 在系统暴露中的性别比较

给药途径	剂量水平 (mg/kg)	C ₀ 或 C _{max} (雌性和雄性)	C ₀ 或 C _{max} 比 (雌性/雄性)	AUC _{0-last} 值 (雌性和雄性)	AUC _{0-last} 值 (雌性/雄性)
IV	0.100	1420/1350	1.05	4630/4940	0.937
PO	0.100	83.8/59.6	1.41	812/666	1.22
PO	0.300	294/230	1.28	3330/2560	1.30
PO	0.900	749/580	1.29	9970/8270	1.21

15

5.6 PAO 在大鼠体内动力学研究

为了研究乙醇对 PAO MCT 口服制剂的影响，进行了大鼠的体内动力学研究。将大鼠分为两组，每组 2 只，雄性和雌性各一只。一组口服给药 PAO (R01 和 R02) 的 MCT 制剂 (PAO 的 MCT 溶液，浓度为 1.5mg/g)，溶媒不含乙醇，剂量：0.1 mpk；另一组口服

5 给药 PAO (R01 和 R02) 的 MCT 制剂 (含乙醇 1.05% (v/v))，剂量：0.2 mpk。在给药后在第 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血，检测血液中化合物的浓度。

结果如表 60 所示：

表 60：乙醇对 SD 大鼠口服 PAO 的 MCT 制剂的 PK 影响

溶媒 (不含乙醇)			DMPK 配制 (含乙醇 1.05% (v/v))	
剂量 0.1 mpk			剂量 0.2 mpk	
	PO1 (雄性)	PO2 (雌性)	PO1 (雄性)	PO2 (雌性)
PO 时间 (h)	R01	R02	R01	R02
0.250	3.73	4.35	14.4	20.0
0.500	8.89	7.93	30.2	49.2
1.00	11.7	12.0	47.1	64.8
2.00	17.4	11.2	61.4	117
4.00	17.8	14.0	98.3	210
6.00	14.4	13.7	121	193
8.00	10.6	11.9	96.2	140
24.0	6.58	3.69	11.0	15.4
PK 参数	R01	R02	R01	R02
Rs _q _adj	0.829	1.00	1.00	1.00
用于 T _{1/2} 的点数	3.00	3.00	3.00	3.00
C _{max} (ng/mL)	17.8	14.0	121	210
T _{max} (h)	4.00	4.00	6.00	4.00
T _{1/2} (h)	18.1	9.50	5.17	4.97
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	249	209	1305	2094
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	421	260	1387	2204
MRT _{0-last} (h)	10.2	9.75	8.90	8.38

MRT _{0-inf} (h)	26.5	15.2	10.2	9.52
AUC _{Extra} (%)	40.9	19.5	5.91	5.01
AUMC _{Extra} (%)	77.3	48.3	18.2	16.4

表 61：乙醇对 SD 大鼠口服 PAO 的 MCT 制剂的 PK 影响结果总结

制剂	剂量	AUC _{0-last}	平均值	相同剂量下与不含乙醇制剂比
不含乙醇	0.1	249 209	229	
含乙醇	0.2	1305	1700	3.71
		2094		

由此可见，在 PAO 的 MCT 制剂中加入乙醇可以增加口服的 PAO 在血液中的暴露量
 5 或增加口服 PAO 的生物利用度，在乙醇浓度为 1.05%（v/v）时，就可以将生物利用度提高 2-3 倍。

实施例 6：PAO 的不同制剂在动物体内的毒性研究实验

为了比较 PAO 的 MCT 制剂与 PAO 的 0.1% DMSO 水溶液在动物体内的毒性，取 10
 10 周龄 ICR 小鼠雌雄各 20 只，雌雄平均分为 4 组，分别按 1.5 或 0.75mg/kg/day 灌胃给予 PAO
 的 MCT 制剂或 PAO 的 0.1% DMSO 水溶液（v/v）46 天（小鼠分组和给药情况参见表 62），
 并每日称量体重和记录死亡小鼠。

表 62：小鼠分组和给药

制剂	剂量	雌性小鼠 (只)	雄性小鼠 (只)
MCT 制剂	1.5mg/kg/day	5	5
	0.75mg/kg/day	5	5
0.1%DMSO 水溶液	1.5mg/kg/day	5	5
	0.75mg/kg/day	5	5

连续给药 46 天后，所有雌性小鼠都存活。按 0.75mg/kg/day 口服 PAO 的 MCT 制剂和 0.1% DMSO 水溶液的两组雌性小鼠的平均体重都缓慢增长，且给药完成时两组几乎无差别（30.6g 与 30.2g）；按 1.5mg/kg/day 口服 PAO 的 MCT 制剂的雌性小鼠的平均体重也缓慢增长到 32.9g，但口服 PAO 的 0.1% DMSO 水溶液的小鼠的平均体重在第二周后则明显下降，最终下降到 24.4g（图 9）。至于雄性小鼠，按 0.75mg/kg/day 口服 PAO 的 MCT 制剂的每只小鼠都存活，且每只小鼠的体重都缓慢增长，但是其它三组小鼠的体重变化无明显规律，具体结果如下：按 1.5mg/kg/day 口服 PAO 的 MCT 制剂的 5 只小鼠中有一只在服药的第二周死亡；按 0.75mg/kg/day 口服 PAO 的 0.1% DMSO 水溶液的 5 只小鼠中有一只在给药第二周死亡，按 1.5mg/kg/day 口服 PAO 的 0.1% DMSO 水溶液的 5 只小鼠中有两只分别在给药第二周和六周死亡。

这些结果显示尽管 MCT 制剂递送的 PAO 的生物利用度明显高于使用助溶剂 DMSO 的水溶液递送的 PAO 的生物利用度，但 PAO 的 MCT 制剂在体内产生的毒性明显更低。