



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116113473 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 12

(21) 申请号 202180062139.7

S • P • 布朗

(22) 申请日 2021.08.24

(74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713

(30) 优先权数据

63/070,630 2020.08.26 US

专利代理师 王建秀 刘小立

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.10

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/047237 2021.08.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/046690 EN 2022.03.03

(71) 申请人 安进公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J • E • 哈克尔 M • 斯特克 T • 吴

D • L • 瑞德

F • A • 阿瓦雷斯-努涅斯

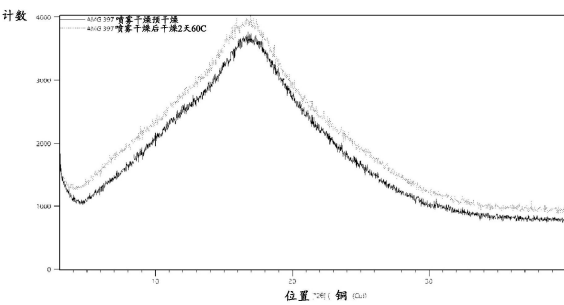
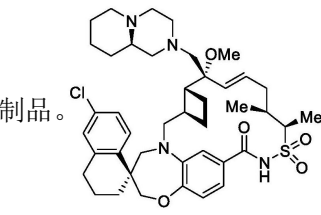
权利要求书3页 说明书34页 附图14页

(54) 发明名称

MCL-1抑制剂配制品

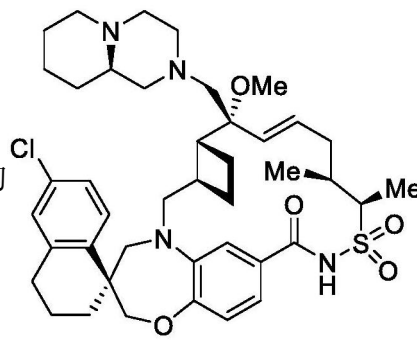
(57) 摘要

本文提供了包含AMG 397的固体分散体、制备该固体分散体的方法和包含AMG397的药物配



1. 一种固体分散体, 该固体分散体包含无定形AMG 397或其药学上可接受的盐或溶剂

化物、和聚合物, 其中AMG 397具有结构



2. 如权利要求1所述的固体分散体, 其中该无定形AMG 397的特征在于基本如图1所示的XRPD图谱。

3. 如权利要求1或2所述的固体分散体, 其中该无定形AMG 397在188℃至205℃处具有吸热转变, 如通过差示扫描量热法所测量的。

4. 如权利要求3所述的固体分散体, 其中该吸热转变是在196℃±3℃下。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的固体分散体, 其中该无定形AMG 397具有基本上如图2所示的热重量分析(“TGA”)。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的固体分散体, 其中该无定形AMG 397具有基本上如图3所示的吸湿曲线。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的固体分散体, 其中该聚合物包含支链淀粉、糊精、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚甲基乙烯基醚共马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基丙烯酸羟甲酯、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、甲基纤维素、麦芽糖糊精、黄原胶、黄蓍胶、琼脂、结冷胶、刺梧桐胶、海藻酸、果胶、预胶化淀粉、聚乙烯醇、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素、邻苯二甲酸羟甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、聚乙烯邻苯二甲酸丁酯、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯/马来酸酐共聚物、苯乙烯/马来酸单酯共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、苯乙烯/丙烯酸共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸/丙烯酸辛酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、苄氨基甲基纤维素、二乙氨基甲基纤维素、哌啶乙基羟乙基纤维素、醋酸二甲氨基醋酸纤维素、乙烯基二乙胺/乙酸乙烯酯共聚物、乙烯基苄胺/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、乙烯基哌啶基乙酰乙缩醛/乙酸乙烯酯的共聚物、聚二乙氨基甲基苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物、2-甲基-5-乙烯基吡啶/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸的共聚物、2-甲基-5-乙烯基吡啶/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸的共聚物、2-乙基-5-乙基吡啶/甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯的共聚物、2-乙基吡啶/甲基丙烯酸/丙烯腈的共聚物、羧甲基哌啶基淀粉、羧甲基苄基氨基纤维素、N-乙烯基甘氨酸/苯乙烯的共聚物、壳聚糖、聚(乙烯醇)、马来酸酐共聚物、聚(乙烯基吡咯烷酮)、淀粉、淀粉基聚合物、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(乙烯亚胺)、聚氨酯水凝胶、韦兰胶、鼠李糖胶、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、eudragit RL、eudragit RS、eudragit NE 30D、Kollicoat EMM 30D、或其组合。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的固体分散体, 其中该聚合物包含羟丙基甲基纤维

素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚(乙基吡咯烷酮)、羟丙基纤维素或其组合。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的固体分散体,其中基于该固体分散体的总重量,该无定形AMG 397以1%至90%的量存在。

10. 如权利要求9所述的固体分散体,其中基于该固体分散体的总重量,该无定形AMG 397以20%至60%的量存在。

11. 如权利要求10所述的固体分散体,其中基于该固体分散体的总重量,该无定形AMG 397以50%至60%的量存在。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的固体分散体,其中无定形AMG 397和该聚合物各自以50wt%存在。

13. 如权利要求1至9中任一项所述的固体分散体,其中无定形AMG 397以25wt%存在,并且该聚合物以75wt%存在。

14. 如权利要求1至9中任一项所述的固体分散体,其中无定形AMG 397以75wt%存在,并且该聚合物以25wt%存在。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的固体分散体,其中在40℃和75%相对湿度下在开口容器中储存1个月后,表现出小于3%的总杂质。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的固体分散体,其中在40℃和75%相对湿度下在密闭容器中储存1个月后,表现出小于2%的总杂质。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的固体分散体,该固体分散体具有如通过激光衍射所测量的小于3 μ m的D50。

18. 如权利要求17所述的固体分散体,该固体分散体具有如通过激光衍射所测量的小于7 μ m的D90。

19. 一种药物配制品,该药物配制品包含如权利要求1至18中任一项所述的固体分散体和药学上可接受的赋形剂。

20. 如权利要求19所述的药物配制品,其呈片剂形式。

21. 如权利要求19或20所述的药物配制品,其进一步包含表面活性剂。

22. 如权利要求21所述的药物配制品,其中该表面活性剂包含非离子表面活性剂。

23. 如权利要求22所述的药物配制品,其中该表面活性剂包含聚山梨酯、泊洛沙姆或其组合。

24. 如权利要求22所述的药物配制品,其中该表面活性剂包含聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80或其组合。

25. 如权利要求19至24中任一项所述的药物配制品,其中无定形AMG 397在24小时内的生物利用度(%F)为至少15%,如在经48小时的比格犬PK研究中所评估。

26. 如权利要求25所述的药物配制品,其中当受试者的胃的pH为6-7时,无定形AMG 397的生物利用度为至少15%。

27. 如权利要求25或26所述的药物配制品,其中当受试者的胃的pH为2-3时,无定形AMG 397的生物利用度为至少15%。

28. 如权利要求25至27中任一项所述的药物配制品,其中当与P-gp抑制剂共同施用时,无定形AMG 397在48小时内的生物利用度(%F)为至少25%,如在经48小时的比格犬PK研究

中所评估。

29. 一种治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的如权利要求19至28中任一项所述的药物配制品。

30. 如权利要求29所述的方法,其中该癌症是多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

31. 一种制备如权利要求1至18中任一项所述的固体分散体的方法,该方法包括将无定形AMG 397和该聚合物在溶剂中混合以形成溶液,和将该溶液喷雾干燥以形成该固体分散体。

32. 如权利要求31所述的方法,其中该溶剂包含有机溶剂或水。

33. 如权利要求32所述的方法,其中该溶剂包含非质子有机溶剂。

34. 如权利要求33所述的方法,其中该溶剂包含二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)或其组合。

35. 如权利要求34所述的方法,其中溶剂包含水和DCM、THF、或DCM和THF的组合。

36. 如权利要求31至35中任一项所述的方法,该方法进一步包括将该固体分散体干燥。

37. 如权利要求31至36中任一项所述的方法,该方法进一步包括将该固体分散体配制成药物配制品。

MCL-1抑制剂配制品

[0001] 发明背景

[0002] 相关申请的交叉引用

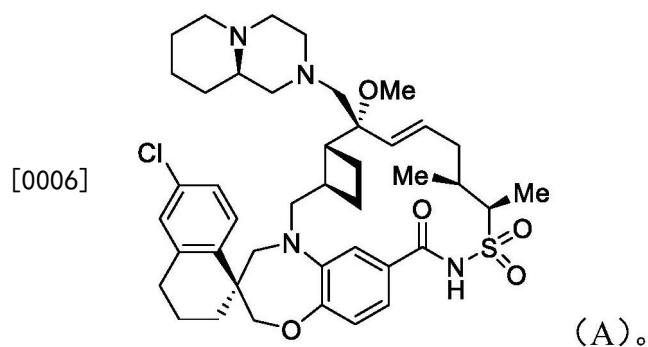
[0003] 本申请要求于2020年8月26日提交的美国临时申请号63/070,630的权益,其通过引用并出于所有目的以其全文特此并入,如同在本文完全阐述一样。

技术领域

[0004] 本披露涉及(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-7'-((9aR)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基甲基)-3,4-二氢-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧杂[13]硫杂[1,14]二氮杂四环[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 397)、其盐或溶剂化物的药物配制品。AMG 397是髓细胞白血病1蛋白(Mcl-1)的抑制剂。本披露进一步涉及包含无定形AMG 397和聚合物的固体分散体、制备该固体分散体的方法、AMG 397的结晶水合物形式、其药物配制品、和治疗受试者的癌症的方法。

背景技术

[0005] 化合物(1S,3'R,6'R,7'R,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-7'-((9aR)-八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-基甲基)-3,4-二氢-2H,15'H-螺[萘-1,22'-[20]氧杂[13]硫杂[1,14]二氮杂四环[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 397)可用作髓细胞白血病1(Mcl-1)的抑制剂:



[0007] 人类癌症的一个共同特征是Mcl-1过表达。Mcl-1过表达阻止癌细胞经历程序性细胞死亡(细胞凋亡),使得这些细胞尽管存在广泛遗传损伤但仍存活。

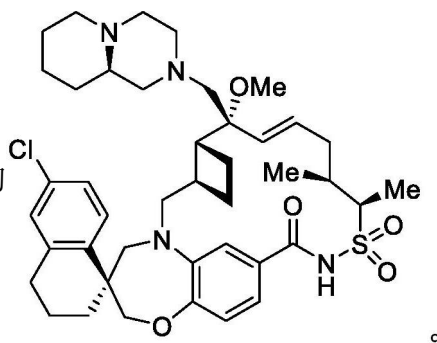
[0008] Mcl-1是Bcl-2家族蛋白的成员。Bcl-2家族包括促细胞凋亡成员(例如BAX和BAK),其在活化后在线粒体外膜中形成同源寡聚物,这样导致孔形成及线粒体内容物的漏出,这是触发细胞凋亡的一个步骤。Bcl-2家族的抗细胞凋亡成员(例如Bcl-2、Bcl-XL和Mcl-1)阻断BAX和BAK的活性。其他蛋白质(例如BID、BIM、BIK和BAD)表现出另外的调节功能。研究已示出,Mcl-1抑制剂可用于治疗癌症。Mcl-1在多种癌症中过表达。

[0009] 通过引用以其全文并入本文的美国专利号10,300,075披露了作为Mcl-1抑制剂的AMG 397并且提供了用于制备该化合物的方法。

发明内容

[0010] 本文提供了包含无定形AMG 397或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和聚合物的

固体分散体,其中AMG 397具有结构



[0011] 本文还提供了包含如本文所述的固体分散体和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

[0012] 本文还提供了制备如本文所述的固体分散体的方法,这些方法包括

[0013] 将无定形AMG 397和聚合物在溶剂中混合以形成溶液,和将该溶液喷雾干燥以形成固体分散体。

[0014] 本文还提供了AMG 397的结晶水合物形式,其特征不在于在13.57、19.13、20.39、24.04、25.54、27.75、30.09、31.05、36.84、38.27、39.48、43.15、49.53、50.30、51.84、54.40、56.15、57.28、57.78、60.23、61.80、65.65、78.05、85.23、115.91、123.10、124.60、128.11、130.53、133.18、133.87、134.99、139.72、141.47、143.08、151.76和174.30±0.5ppm处的固态¹³C NMR峰。

[0015] 本文还提供了包含如本文所述的AMG 397的结晶水合物形式和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

[0016] 本文还提供了治疗患有癌症的受试者的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的包含如本文所述的AMG 397的结晶水合物形式和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

[0017] 本文还提供了AMG 397的结晶水合物形式,其特征在于使用Cu K α 辐射的在10.3、16.3和 $17.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 处的XRPD图谱峰。

[0018] 本文还提供了包含如本文所述的AMG 397的结晶水合物形式和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

[0019] 本文还提供了治疗患有癌症的受试者的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的包含如本文所述的AMG 397的结晶水合物形式和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

附图说明

[0020] 图1描绘了AMG 397的无定形形式的X射线粉末衍射(“XRPD”)图谱。

[0021] 图2描绘了AMG 397的无定形形式的差示扫描量热法(“DSC”)热谱图和AMG397的无定形形式的热重量分析(“TGA”)迹线。

[0022] 图3描绘了AMG 397的无定形形式的吸湿曲线。

[0023] 图4描绘了AMG 397的无定形形式的粒度分布图。

[0024] 图5描绘了比较AMG 397的无定形式和AMG 397的结晶水合物形式的两阶段微溶

解图。

[0025] 图6描绘了在未经预处理的情况下以3mg/kg向雄性比格犬口服施用AMG 397的固体分散体和结晶水合物形式后的血浆浓度图。

[0026] 图7描绘了在使用法莫替丁预处理的情况下以3mg/kg向具有高胃pH的雄性比格犬口服施用AMG 397的固体分散体和结晶水合物形式后的血浆浓度图。

[0027] 图8描绘了在使用五肽促胃液素预处理的情况下以3mg/kg向具有低胃pH的雄性比格犬口服施用AMG 397的固体分散体和结晶水合物形式后的血浆浓度图。

[0028] 图9描绘了在使用五肽促胃液素预处理和与Pgp抑制剂一起施用的情况下,以3mg/kg向具有低胃pH的雄性比格犬口服施用AMG 397的固体分散体和结晶水合物形式后的血浆浓度图。

[0029] 图10描绘了AMG 397的结晶水合物形式的X射线粉末衍射(“XRPD”)图谱。

[0030] 图11描绘了AMG 397的结晶水合物形式的TGA迹线。

[0031] 图12描绘了AMG 397的结晶水合物形式的DSC热谱图。

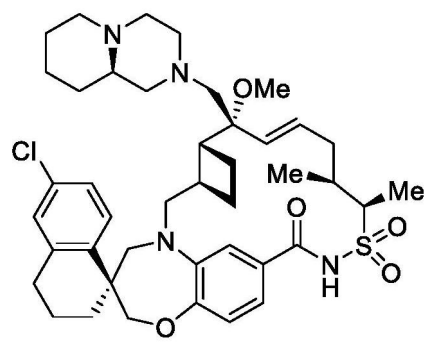
[0032] 图13描绘了AMG 397的结晶水合物形式的吸湿曲线。

[0033] 图14描绘了AMG 397的结晶水合物形式的固态¹³C NMR。

[0034] 图15描绘了AMG 397的结晶水合物形式的单晶X射线晶体结构。

具体实施方式

[0035] 本文提供了固体分散体,这些固体分散体包含(1S,3'R,6'R,7'S,8'E,11'S,12'R)-6-氯-7'-甲氧基-11',12'-二甲基-3,4-二氢-2H,15'H-螺[萘-1,22'[20]氧杂[13]硫杂[1,14]二氮杂四环[14.7.2.0^{3,6}.0^{19,24}]二十五碳[8,16,18,24]四烯]-15'-酮13',13'-二氧化物(AMG 397)或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和聚合物,其中AMG 397具有结构



通过引用以其全文并入本文的美国专利号10,300,075描

述了AMG 397及其作为Mc1-1抑制剂的活性并披露了AMG 397的制备。

[0036] 本文还披露了包括固体分散体的药物配制品和治疗患有癌症的受试者的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的药物配制品。固体分散体提供如下益处,包括但不限于:与AMG 397的其他形式相比更高的口服生物利用度、在各种条件下储存时更好的稳定性、以及当胃pH发生变化时生物利用度的变化性更小,而当胃pH超出正常范围时,其他配制品(例如,AMG 397的结晶水合物形式)示出多达2倍的生物利用度下降。

[0037] 本文提供了制备本文所披露的固体分散体的方法,其中这些方法可以包括将无定形AMG 397和聚合物在溶剂中混合以形成溶液,和将该溶液喷雾干燥以形成固体分散体。

[0038] 本文进一步提供了AMG 397的结晶水合物形式、其药物配制品以及治疗患有癌症的受试者的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的药物配制品。

[0039] 除非另有说明,否则预期这些配制品、剂量呈现形式以及方法包括含有下文进一步描述的另外的任选的要素、特征及步骤(包括各表中所示的那些)中的一或多种的任何组合的实施例。

[0040] 除非另有指定,以下定义适用于本说明书和权利要求书中出现的术语:

[0041] “治疗(treatment或treating)”意指对患者疾病的任何治疗,包括:a)预防疾病,即,使疾病的临床症状不发展;b)抑制疾病;c)减缓或阻止临床症状的发展;和/或d)缓解疾病,即,使临床症状消退。本文中疾病和障碍的治疗旨在还包括向认为需要治疗(例如像癌症)的受试者(即动物,优选哺乳动物,最优选人)预防性施用本文所述的药物配制品。

[0042] 术语“治疗有效量”意指当向人或非人患者施用时有效治疗疾病的量,例如,治疗有效量可以是足以响应于肌球蛋白活化治疗疾病或障碍的量。治疗有效量可以通过实验,例如通过测定化学实体的血液浓度来确定,或者通过理论,通过计算生物利用度来确定。

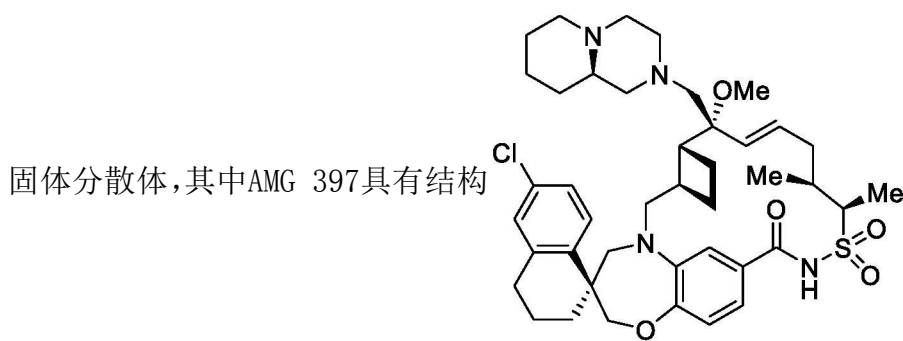
[0043] “药学上可接受的盐”包括但不限于无机酸盐,例如盐酸盐(即,盐酸化物(hydrochloride))、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐和类似的盐;以及有机酸盐,例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐和链烷酸盐(例如,乙酸盐、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n为0-4))和类似的盐。类似地,药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。本领域技术人员将认识到可以用于制备非毒性的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0044] 术语“水合物”是指通过水和化合物的相互作用形成的化学实体,包括例如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。本文的配制品中所使用的AMG 397的溶剂化物是在本发明的范围内。如本文所用,水合物可以具有可变的量的水,例如0.6个至2个水分子/AMG 397分子。

[0045] “结晶形式”和“多晶型”可以在本文中互换使用,并且旨在包括化合物的所有结晶形式和无定形形式,包括例如多晶型、假多晶型(pseudopolymorphs)、溶剂化物、水合物、非溶解多晶型(包括无水合物)、构象多晶型和无定形形式以及其混合物,除非指的是特定结晶形式或无定形形式。

[0046] 固体分散体

[0047] 本文提供了包含无定形AMG 397或其药学上可接受的盐或溶剂化物、和聚合物的



[0048] 本文披露的固体分散体包含无定形形式的AMG 397。无定形AMG 397的特征可以在基本上如图1所示的X射线粉末衍射(XRPD)图谱,其中“基本上”意指报告的峰可以变化 $\pm 0.2^\circ$ 。

[0049] 无定形AMG 397的特征还可以在于热重量分析(TGA)。因此,无定形AMG 397的特征

可以在于在约0%至约5%范围内的重量损失,起始温度为188℃至205℃。在一些实施例中,无定形AMG 397的特征可以在于在约0%至约5%范围内的重量损失,起始温度为196℃±3℃。例如,无定形AMG 397的特征可以在于与脱水(卡尔费歇尔滴定法的水含量为1.6%)相关的1.3%的重量损失和通过玻璃化转变(“Tg”)后的4.9%的重量损失。在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式具有基本上如图2所描绘的TGA,其中“基本上”意指所报告的TGA特征可以变化±5℃。

[0050] 获得了无定形AMG 397的差示扫描量热法(DSC)热谱图。DSC曲线指示在196℃±3℃下的吸热转变。因此,在一些实施例中,无定形AMG 397的特征可以在于在188℃至205℃具有吸热转变的DSC热谱图。在一些实施例中,无定形AMG 397的特征在于如图2所示的DSC。

[0051] 无定形AMG 397的特征还可以在于吸湿曲线。例如,在一些实施例中,无定形AMG 397的特征在于如图3所示的吸湿曲线,其示出了在95% RH下约6.4%的重量增益。

[0052] 无定形AMG 397的特征还可以进一步在于粒度分布。在一些实施例中,无定形AMG 397可以具有2μm或更小的D10粒度。在一些实施例中,无定形AMG 397可以具有1.6μm或更小的D10粒度。在一些实施例中,无定形AMG 397可具有3μm或更小(例如,3μm、2.5μm、2μm、1.5μm、1μm或0.5μm)的D50粒度。在一些实施例中,无定形AMG 397可具有7μm或更小(例如,7μm、6.5μm、6μm、5.5μm、5μm、4μm、3μm、2μm或1μm)的D90粒度。例如,在一些实施例中,无定形AMG 397可具有如图4所示的粒度分布。粒度分布可以通过例如激光衍射来测量。

[0053] 固体分散体中的聚合物可以是本领域技术人员已知的任何聚合物,其可以稳定化无定形AMG 397和/或为无定形AMG 397提供更好的生物利用度。在一些实施例中,聚合物可包含支链淀粉、糊精、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、聚甲基乙烯基醚共马来酸酐、聚乙烯吡咯烷酮、聚环氧乙烷、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基丙烯酸羟甲酯、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、甲基纤维素、麦芽糖糊精、黄原胶、黄蓍胶、琼脂、结冷胶、刺梧桐胶(karaya gum)、海藻酸、果胶、预胶化淀粉、聚乙烯醇、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、醋酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素、邻苯二甲酸羟甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇邻苯二甲酸酯、聚乙烯邻苯二甲酸丁酯、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、乙酸乙烯酯/马来酸酐共聚物、苯乙烯/马来酸单酯共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸共聚物、苯乙烯/丙烯酸共聚物、丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸/丙烯酸辛酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、苄氨基甲基纤维素、二乙氨基甲基纤维素、哌啶乙基羟乙基纤维素、醋酸二甲氨基醋酸纤维素、乙烯基二乙胺/乙酸乙烯酯共聚物、乙烯基苄胺/乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、乙烯基哌啶基乙酰乙缩醛/乙酸乙烯酯的共聚物、聚二乙氨基甲基苯乙烯、甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和聚甲基丙烯酸二甲氨基乙酯的共聚物、2-甲基-5-乙烯基吡啶/甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸的共聚物、2-甲基-5-乙烯基吡啶/丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸的共聚物、2-乙基-5-乙基吡啶/甲基丙烯酸/丙烯酸甲酯的共聚物、2-乙基吡啶/甲基丙烯酸/丙烯腈的共聚物、羧甲基哌啶基淀粉、羧甲基苄基氨基纤维素、N-乙烯基甘氨酸/苯乙烯的共聚物、壳聚糖、聚(乙烯醇)、马来酸酐共聚物、聚(乙烯基吡咯烷酮)、淀粉、淀粉基聚合物、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(乙烯亚胺)、聚氨酯水凝胶、韦兰胶(welan gum)、鼠李糖胶(rhamsan gum)、聚乙酸乙烯酯、乙基纤维素、eudragit RL、eudragit RS、eudragit NE 30D、Kollicoat EMM30D、或其组合。在一些实施例中,聚合

物可包含羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、聚(乙烯基吡咯烷酮)、羟丙基纤维素。在一些实施例中,聚合物包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

[0054] 本文披露的固体分散体可以包含基于固体分散体的总重量的任何量的无定形AMG 397或其药学上可接受的盐或溶剂化物。具体预期量的无定形AMG 397包括基于固体分散体总重量,按重量计,以1%至90%的量存在,例如基于固体分散体的总重量,按重量计,以5%至80%、或10%至70%、或20%至60%、或30%至60%、或40%至60%、或50%至60%的量存在的无定形AMG 397。在一些实施例中,固体分散体可以包括基于固体分散体的总重量各自以50wt%存在的无定形AMG 397和聚合物。在一些实施例中,固体分散体可以包括以25wt%存在的无定形AMG 397和以75wt%存在的聚合物。在一些实施例中,固体分散体可以包括以75wt%存在的无定形AMG 397和以25wt%存在的聚合物。例如,固体分散体可以包括以10wt%、20wt%、25wt%、30wt%、40wt%、50wt%、60wt%、70wt%、75wt%、80wt%、90wt%或95wt%存在的无定形AMG 397。例如,固体分散体可以包括以10wt%、20wt%、25wt%、30wt%、40wt%、50wt%、60wt%、70wt%、75wt%、80wt%、90wt%或95wt%存在的聚合物。

[0055] 与AMG 397的其他形式相比,本文所披露的固体分散体具有改善的稳定性。在一些实施例中,固体分散体表现出稳定性(如通过对储存期间形成的杂质的量所测量的)。在各种实施例中,固体分散体表现出这样的稳定性,使得在40℃和75%的相对湿度下在开口容器中储存1个月后形成的杂质的量小于10%。例如,固体分散体可以具有这样的稳定性,使得当在40℃和75%的相对湿度下在开口容器中储存1个月后,形成小于9%的杂质、形成少于8%的杂质、形成小于7%的杂质、形成小于6%的杂质、形成小于5%的杂质、形成小于4%的杂质、形成小于3%的杂质、或形成小于2%的杂质。例如,固体分散体可以具有这样的稳定性,使得当在40℃和75%的相对湿度下在密闭容器中储存1个月后,形成小于3%的杂质。例如,固体分散体可以具有这样的稳定性,使得当在40℃和75%的相对湿度下在密闭容器中储存1个月后,形成小于2%的杂质。

[0056] 药物配制品

[0057] 本文提供了包含如本文所述的固体分散体和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。在一些实施例中,药物配制品呈片剂的形式。在一些实施例中,药物配制品呈速释片剂的形式。固体口服药物组合物(例如,片剂)或制剂具有各种释放曲线,例如,如FDA指南所引用的速释曲线(“Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms[速释固体口服剂型的溶解测试]”,发布于1997年8月,第IV-A部分)。在速释曲线的溶解测试指南中,在前30分钟至60分钟内在溶液中溶解至少80%的材料符合速释曲线的条件。因此,速释固体剂型允许在短的时间段(例如60分钟或更短)中释放大部分或全部活性成分,并使药物的快速吸收成为可能。相比之下,缓释固体口服剂型允许活性成分在延长的时间段中释放,以求在类似的延长的时段中维持治疗有效的血浆水平、改善给药依从性、和/或改变活性成分的其他药代动力学特性。

[0058] “药学上可接受的赋形剂”是指可以与本发明的化合物或盐组合来制备药物组合物或配制品的广泛范围的成分。赋形剂是包括在配制品中的添加剂,因为它们赋予或增强药物产品的稳定性、递送和可制造性,并且对其受者是生理上无害的。无论将赋形剂包含在内的原因是如何,这些赋形剂都是药物产品的整体性必须的组分,并且因此赋形剂需要是

安全且患者耐受良好的。鉴于本文提供的教导和指导,本领域技术人员将能够容易地改变赋形剂的量或范围,而不会将黏度增加至不希望的水平。可以选择赋形剂以实现所希望的生物利用度,所希望的稳定性,抗聚集或抗降解或抗沉淀,在冷冻、冻干或高温条件下的保护,或其他特性。典型地,赋形剂包括但不限于稀释剂、着色剂、媒介物、抗粘剂、助流剂、崩解剂、调味剂、涂覆剂、粘合剂、甜味剂、润滑剂、吸附剂、防腐剂等。合适的赋形剂的实例是片剂配制品领域的技术人员熟知的并且可见于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients[药用辅料手册](编辑Rowe,Sheskey和Quinn),第6版2009。

[0059] 如本文所用,术语“赋形剂”旨在尤其是指碱化剂、增溶剂、助流剂、填充剂、粘合剂、润滑剂、稀释剂、防腐剂、表面活性剂、分散剂等。该术语还包括例如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的药剂。此类组分通常以混合物形式存在于片剂中。

[0060] 增溶剂的实例包括但不限于离子表面活性剂(包括离子表面活性剂和非离子表面活性剂二者),例如,十二烷基硫酸钠、十六烷基三甲基溴化铵、聚山梨酯(例如,聚山梨酯20或聚山梨酯80)、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆188或泊洛沙姆207)和聚乙二醇。

[0061] 润滑剂、助流剂和流动助剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、棕榈酸硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂富马酸钠、胶体二氧化硅和滑石。片剂中润滑剂的量通常可以在按重量计0.1%-5%之间。

[0062] 崩解剂的实例包括但不限于淀粉、纤维素、交联PVP、淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠等。

[0063] 填充剂(也称为膨胀剂(bulking agent)或稀释剂)的实例包括但不限于淀粉、麦芽糖糊精、多元醇(例如,乳糖)和纤维素。本文提供的片剂可包括乳糖和/或微晶纤维素。乳糖可以无水形式或水合形式(例如,一水合物)使用,并且典型地通过喷雾干燥、流化床造粒或滚筒干燥来制备。

[0064] 粘合剂的实例包括但不限于交联PVP、HPMC、微晶纤维素、蔗糖、淀粉等。

[0065] 在实施例中,药学上可接受的赋形剂可以包含一种或多种稀释剂、粘合剂或崩解剂。在实施例中,药学上可接受的赋形剂可以包含:包括微晶纤维素、淀粉、磷酸二钙、乳糖、山梨糖醇、甘露醇、蔗糖和甲基糊精中的一种或多种的稀释剂,包括聚维酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠中的一种或多种的粘合剂,以及包括交聚维酮、淀粉乙醇酸钠和交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种的崩解剂。

[0066] 本文提供的片剂可以是未包衣的或包衣的(在这种情况下它们包括包衣)。尽管可以使用未包衣的片剂,但更常见的是提供包衣片剂,在这种情况下可以使用常规的非肠溶包衣。薄膜包衣是本领域已知的并且可以由亲水性聚合物材料组成,但不限于多糖材料,例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚(乙烯醇-共-乙二醇)和其他水溶性聚合物。尽管包括在本发明的薄膜包衣中的水溶性材料可以包括单一的聚合物材料,但也可以使用多于一种聚合物的混合物形成。包衣可以是白色或有色的,例如,灰色。合适的包衣包括但不限于聚合物薄膜包衣,例如包含聚乙烯醇的那些包衣,例如,“Opadry® II”(其包括部分水解的PVA、二氧化钛、聚乙二醇3350和滑石,具有任选的着色,例如,氧化铁或靛洋红或氧化铁黄或FD&C黄6号(FD&C yellow#6))。包衣的量通常在芯的重量的2%-4%之间,并且在某些具体实施例中为3%。除非另外具体说明,在将剂型包衣的情况下,应理解提及片剂的重量%意指总片剂的重量,即包括包衣。

[0067] 本文所披露的药物配制品可以进一步包含表面活性剂。如本文所用,表面活性剂可以是阳离子、阴离子或非离子的。在一些实施例中,药物配制品可以包含非离子表面活性剂。在一些实施例中,表面活性剂可以包含聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80或其组合。在一些实施例中,表面活性剂可以包含聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80或其组合。

[0068] 与AMG 397的其他配制品相比,本文所披露的药物配制品表现出改善的AMG397生物利用度。在一些实施例中,所披露的药物配制品的AMG 397在24小时内表现出至少15%的生物利用度(%F),如在经48小时的比格犬PK研究中所评估(如下文实例中所述)。在一些实施例中,所披露的药物配制品的AMG 397在24小时内表现出至少15%的生物利用度(%F),如在经48小时的比格犬PK研究中所评估(如下文实例中所述)。例如,在披露的药物配制品中AMG 397的生物利用度可以是15%、17.5%、20%、22.5%、25%、30%或更多,如在经48小时的比格犬PK研究中所评估(如下文实例中所述)。

[0069] 癌症患者通常比健康患者具有更碱性的胃环境(例如,pH大于5,或pH为6至7)。然而,并不是所有的癌症患者都表现出这样的碱性胃环境。因此,开发在典型的胃pH(例如,pH为2至3)以及更碱性的胃pH(例如,pH为6至7)下表现出相当的化学治疗剂生物利用度的药物配制品帮助临床医生更好地确定患者将如何暴露于该化学治疗剂。在一些实施例中,当受试者的胃处于6-7的pH时,本文所披露的药物配制品可提供至少15%的AMG 397生物利用度(%F)。在一些实施例中,当受试者的胃处于2-3的pH时,本文所披露的药物配制品可提供至少15%的无定形AMG397生物利用度(%F)。

[0070] 向一些癌症患者施用了P-gp抑制剂,与癌症患者的胃pH的变化性类似,P-gp抑制剂会影响化学治疗剂在胃中的释放曲线。在一些实施例中,当与P-gp抑制剂共同施用,本文所披露的药物配制品可以在48小时内提供至少25%的无定形AMG397生物利用度,如在经48小时的比格犬PK研究中所评估。

[0071] 制备固体分散体的方法

[0072] 本文进一步提供了制备如本文所披露的固体分散体的方法。这些方法包括将无定形AMG 397和本文所披露的聚合物在溶剂中混合以形成溶液,和将该溶液喷雾干燥以形成固体分散体。

[0073] 通常,溶剂可以包括有机溶剂和/或水。在一些实施例中,溶剂可以包含水、甲醇、乙醇、二氯甲烷(DCM)、丙酮、四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、甘油或其组合。在一些实施例中,溶剂可以包含非质子有机溶剂。在一些实施例中,溶剂可以包括共溶剂。在一些实施例中,溶剂可以包含水和甲醇、乙醇、二氯甲烷(DCM)、丙酮、四氢呋喃(THF)、乙酸乙酯、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、甘油或其组合。在一些实施例中,溶剂可以包含水和DCM、THF或DCM和THF的组合。在一些实施例中,溶剂包含DCM、THF或其组合。在一些实施例中,溶剂是DCM或DCM和水。在一些实施例中,溶剂是THF或THF和水。

[0074] 在一些实施例中,能以适合本领域普通技术人员的任何合适的mL/min速率将溶液喷雾干燥。在一些实施例中,能以0.1mL/min至10mL/min(例如,0.1mL/min、0.5mL/min、1mL/min、1.5mL/min、2mL/min、2.5mL/min、3mL/min、3.5mL/min、4mL/min、5mL/min、6mL/min、7mL/min、8mL/min、9mL/min或10mL/min)的速率将溶液喷雾干燥。

[0075] 制备如本文所披露的固体分散体的方法可以进一步包括在喷雾干燥后,将固体分散体干燥。在一些实施例中,固体分散体可以在1mmHg至700mmHg(例如,10mmHg)的压力下在

真空下干燥。在一些实施例中,固体分散体可以在升高的温度,例如30℃至100℃、或40℃至90℃、或50℃至70℃干燥。例如,固体分散体可以在60℃的温度干燥。在一些实施例中,可以将固体分散体干燥延长的时间段,例如12小时至72小时、或16小时至60小时、或24小时至48小时。例如,可以将固体分散体干燥48小时。

[0076] 在一些实施例中,由制备固体分散体的方法提供的固体分散体可以配制成药物配制品,例如,本文所述的药物配制品。

[0077] 结晶水合物形式

[0078] 本文还提供了AMG 397的结晶水合物形式。AMG 397的结晶水合物形式的特征可以在于如在实例中所述获得的固态¹³C NMR,其具有在13.57、19.13、20.39、24.04、25.54、27.75、30.09、31.05、36.84、38.27、39.48、43.15、49.53、50.30、51.84、54.40、56.15、57.28、57.78、60.23、61.80、65.65、78.05、85.23、115.91、123.10、124.60、128.11、130.53、133.18、133.87、134.99、139.72、141.47、143.08、151.76和174.30±0.5ppm处的峰。在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式具有基本上如图14所示的固态¹³C NMR,其中“基本上”意指所报告的峰可以变化±0.5ppm。

[0079] AMG 397的结晶水合物形式的特征可以进一步在于如在实例中所述获得的使用Cu K α 辐射具有在10.3、16.3和17.1±0.2°2 θ 处的峰的X射线粉末衍射图谱。AMG 397的结晶水合物形式的特征可以任选地进一步在于使用Cu K α 辐射具有在8.23、24.40、25.03、25.49和32.03±0.2°2 θ 处的额外峰的X射线粉末衍射图谱。AMG 397的结晶水合物形式的特征可以任选地进一步在于使用Cu K α 辐射具有在14.4、14.7、15.9、17.7、18.1、19.8、20.9、21.7、21.9和25.0±0.2°2 θ 处的额外峰的X射线粉末衍射图谱。在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式具有基本上如图10所示的X射线粉末衍射图谱,其中“基本上”意指所报告的峰可以变化±0.2°。在XRPD领域熟知的是,尽管光谱中的相对峰高取决于多种因素,例如样品制备和仪器几何结构,但是峰位置对实验细节相对不敏感。

[0080] 如在实例中所述,获得AMG 397的结晶水合物形式的差示扫描量热法(DSC)热谱图。DSC曲线指示在221℃±3℃下的吸热转变。因此,在一些实施例中,AMG397的结晶水合物形式的特征可以在于具有转变吸热的DSC热谱图,该转变吸热的起始在218℃至224℃。例如,在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式的特征在于如图11所示的DSC。

[0081] AMG 397的结晶水合物形式的特征还可以在于热重量分析(TGA)。因此,AMG 397的结晶水合物形式的特征可以在于在约0%至约3%范围内的重量损失,起始温度为218℃至224℃。例如,AMG 397的结晶水合物形式的特征可以在于高达约200℃下约2%的重量损失。在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式具有基本上如图12所描绘的热重量分析,其中“基本上”意指所报告的TGA特征可以变化±5℃。

[0082] AMG 397的结晶水合物形式的特征可以在于吸湿曲线。例如,在一些实施例中,AMG 397的结晶水合物形式的特征在于如图13所示的吸湿曲线,其示出了在95% RH下3.3%的重量增益。

[0083] AMG 397的结晶水合物形式的特征进一步在于基本上如图15所示或如在实例中所述的单晶结构。

[0084] 本文进一步提供了包含如本文所述的AMG 397的结晶水合物形式和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。在一些实施例中,药物配制品呈片剂的形式。在一些实施例中,药

物配制品呈速释片剂的形式。

[0085] 治疗受试者的方法

[0086] 本文进一步提供了治疗患有癌症的受试者的方法,这些方法包括向该受试者施用治疗有效量的如本文所披露的药物配制品。在一些实施例中,癌症是多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤或急性骨髓性白血病。

[0087] 应理解,虽然本披露结合其详细描述来阅读,但是前述描述和以下实例旨在说明且不限制本披露的范围,该范围通过所附权利要求的范围来限定。其他方面、优点和修改在以下权利要求的范围内。

[0088] 实例

[0089] 实例1:喷雾干燥溶液的制备

[0090] 溶剂选择:AMG 397的溶解度是在喷雾干燥常用的溶剂中测量的。表1示出了溶解度结果和每种溶剂的特性。基于溶解度数据,选择四氢呋喃(THF)作为初始喷雾干燥工作的溶剂,并在DCM中进行进一步工作。还测试了在各种比例的THF-水中的溶解度,因为已示出水的存在可以使残余THF水平最小化。AMG 397在THF中的溶解度在水的存在下显著下降,而且浓度太低,无法考虑用于喷雾干燥。

[0091] 表1.AMG 397在常用溶剂中的溶解度

溶剂	ICH 限值	BP (°C)	η (mPa.s)	γ (mJ/m ²)	ϵ	δ (cal/cm ³)	溶解度 (mg/ml)
水	N/A	100.0	0.89	71.9	78.4	23.4	0.007 ²
甲醇	3000	64.7	0.54	22.1	32.6	14.5	0.09 ²
乙醇	N/A	78.3	1.08	22.0	24.3	12.7	0.15 ²
二氯甲烷 (DCM)	600	39.8	0.42	27.2	8.9	9.7	> 100 ³
丙酮	3 类	56.3	0.30	22.7	20.7	9.6	0.37 ¹
四氢呋喃 (THF)	720	66.0	0.46	26.4	7.5	9.1	33.5 ³
乙酸乙酯	3 类	77.1	0.43	23.2	6.0	9.0	0.75 ³

[0093] AMG 397在THF中的溶解度初始>50mg/mL,但在室温在延长时间的搅拌后,固体开始沉淀,并且在24小时后最终溶解度为33.5mg/mL。已知AMG 397与许多溶剂形成溶剂化物。由于在溶剂中的溶解度较低,溶剂化物的形成可导致从溶液中沉淀。必须小心选择溶剂和AMG 397的浓度,使得其可以在喷雾干燥过程的持续时间中维持。AMG 397在DCM中的溶解度最高,达到了>100mg/mL的浓度。DCM和THF二者均为ICH II类溶剂,残余溶剂限值分别为600ppm和720ppm。因此,在二次干燥过程中必须将残余溶剂水平除去到低于这些水平。

[0094] 评估AMG 397在THF和DCM二者中经24小时的稳定性,以覆盖在溶剂中的处理时间。在琥珀色和透明玻璃小瓶中评估稳定性,以评估光对稳定性的影响。

[0095] 表2.AMG 397在室温在THF中在1mg/mL下的稳定性

[0096]			2 小时		4 小时		24 小时		72 小时		
			初始	琥珀色	透明	琥珀色	透明	琥珀色	透明	琥珀色	透明
	峰	RRT	峰面积% (280 nm)								
	AMG 397	1.00	99.52	99.41	98.98	99.51	97.51	98.62	92.68	97.20	90.59
		1.21	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.37	< 0.05	0.66	4.33
		1.54	< 0.05	< 0.05	0.50	< 0.05	1.25	0.51	3.95	0.89	3.95
		1.64	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.76	< 0.05	2.77	0.76	0.54
		2.14	0.48	0.59	0.52	0.49	0.48	0.50	0.60	0.49	0.59

[0097] 表3.AMG 397在室温在DCM中在1mg/mL下的稳定性

[0098]

			2 小时		4 小时		24 小时		72 小时	
		初始	琥珀色	透明	琥珀色	琥珀色	琥珀色	透明	琥珀色	透明
峰	RRT	峰面积% (280 nm)								
AMG 397	1.00	99.52	99.49	99.47	99.44	99.52	99.44	99.48	99.13	98.78
	0.93	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.34	< 0.05
	1.65	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	0.66
	2.14	0.48	0.51	0.53	0.56	0.48	0.56	0.52	0.53	0.56

[0099] 稳定性数据示出,在THF中且在存在光加速降解的情况下,AMG 397不稳定。在室温在长达24小时里,AMG 397在DCM中是稳定的,但在更长的时间点观察到了降解。在长达72小时里,在DCM中,光对降解几乎没有影响。

[0100] 实例2:无定形AMG 397的产生和表征

[0101] 在产生无定形AMG 397的固体分散体之前,使用喷雾干燥器制备无定形AMG397原料药。此材料用于表征无定形形式并用于体外和体内概念性验证研究。

[0102] X射线粉末衍射:在具有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO X射线衍射系统上获得X射线粉末衍射数据。在45kV和40mA下以 0.0334° 的步长以 $5-45^{\circ}$ (2θ)的连续模式使用CuK α 辐射($1.54 \text{ \AA}$)扫描样品。入射光束路径配备有0.02弧度的索勒狭缝、15mm掩模、 4° 固定防散射狭缝和可编程发散狭缝。衍射光束配备有0.02弧度的索勒狭缝、可编程防散射狭缝和0.02mm镍滤光片。将样品在低背景样品架上制备,并且置于旋转台上,旋转时间为2s。对于可变温度研究,在平板样品架上制备样品并且将其置于TTK-450温度控制台上。对于可变湿度研究,使用模块式湿度发生器发生器(ProUmid)来控制THC湿度样品室中的气氛。无定形AMG 397材料的XRPD图谱如图1所示。

[0103] 热分析:在干燥氮气下在Tzero铝盘中在TA仪器Q1000/2000热量计上,以50ml/min流动,进行差示扫描量热法(DSC)。在干燥氮气下在铂盘中在TA仪器Q500分析仪上,以60ml/min流动,进行热重量分析(TGA)。无定形AMG 397的DSC和TGA如图2所示。

[0104] 吸湿:使用表面测量系统DVSA Advantage仪器采集吸湿数据。将平衡标准设定为10分钟内重量变化 $\pm 0.001\%$,最大平衡时间为360分钟。无定形AMG 397的吸湿曲线如图3所示。

[0105] 粒度分布:

[0106]	颗粒类型	非球形
--------	------	-----

分散剂(用于PSD测量)	庚烷和0.5%司盘85(折射率为1.387)
分散剂(用于样品制备)	庚烷和0.5%司盘85
背景测量	10秒
样品测量	10秒
运行期间的测量次数	3
测量之间的延迟	10秒
预测量延迟	5秒
遮光水平	10%-20%
搅拌器速度	3000rpm
超声处理	无
灵敏度分析/计算	通用(灵敏度=正常)
结果类型	体积分布

[0107] 称取30-100mg的AMG 397测试样品并将其转移到闪烁小瓶中。然后将大约2-5mL分散剂添加到小瓶中。将加盖的样品倾斜若干次以确保颗粒的悬浮和分散(无团聚)。以一次丙酮洗涤以及随后的两次分散剂(庚烷+0.5%司盘85)洗涤,将单元系统冲洗一次。用分散剂重新填充系统,使激光对准并进行背景测量。经由移液管将悬浮液样品添加到单元中,直到观察到的遮光度落入10%-20%之间,然后开始测量。无定形AMG 397的粒度分布如图4所示。

[0108] 通过将1031.06mg的AMG 397溶解在52mL四氢呋喃(THF)中并振荡以形成黄色溶液来制备无定形AMG 397材料。然后使用了用表4中所示的运行条件以约2.5mL/min将溶液喷雾干燥。采集860mg产物并在60℃在真空(10mmHg)烘箱中干燥2天以除去残余的THF。

[0109] 表4.AMG 397目标喷雾干燥条件

[0110]	材料	AMG 397	干燥气体 (kg/min)	0.50-0.58
	溶液浓度 (mg/mL)	20	出口 (°C)	52 - 58
	API 总量 (mg)	2000	进口 (°C)	60 - 66
	溶剂系统	THF w/BHT	雾化空气 (sL/min)	6.9 - 7.1
	溶液浓度 (mg/mL)	20	吸气机%	95-100
	喷嘴冷却 (°C)	18-22	系统 DP (巴)	小于-0.04
	旋风分离器冷却 (°C)	20-35	溶液喷雾速率 (mL/min)	2.5

[0111] XRPD分析证实,该材料在喷雾干燥后是无定形的,并且在二次干燥后没有结晶(图1)。还通过偏光显微镜检查法来检查干燥的材料以确保不再有结晶性。在以3℃/min加热的密封的非气密盘中进行的调制式DSC实验(图2)(每40秒进行+/-0.5℃的调制),在196℃左右示出玻璃化转变(Tg)。相应的TGA迹线(图2)是通过在开口的铂TGA盘中在恒定氮气流下以10℃/min加热样品获得的,并且示出与脱水(卡尔费歇尔滴定法的水含量为1.6%)相关的1.3%的重量损失和通过Tg后的4.9%的重量损失。无定形AMG 397的吸湿曲线如图3所

示,并示出了在95% RH下约6.4%的重量增益。

[0112] 使用类似的过程,通过喷雾干燥产生额外批次的无定形AMG 397。将初始无定形材料用于固态表征、物理稳定性和体外溶解实验。产生了批次1和批次2以支持生物药物PK研究。

[0113] 使用Horiba激光粒度分析仪测量四批无定形DS的粒度。使用庚烷作为分散剂,并以3000rpm的搅拌器速度在10秒中进行样品测量。将样品添加到分散剂中,直到观察到的遮光度落入10%-20%之间。结果总结于图4和表5中。

[0114] 表5.通过喷雾干燥产生的无定形AMG 397的粒度分布数据

批次 编号	粒度 (μm)		
	D10	D50	D90
1	1.40	2.85	5.36
2	1.54	2.67	4.79
3	1.52	2.12	2.84
4	1.45	2.28	3.26

[0116] 无定形原料药具有几乎单分散的粒度,D50值<3μm。随着喷雾干燥器出口温度的下降,D50和跨度(span)增加。

[0117] 实例3:无定形和结晶水合物AMG 397的体外比较

[0118] 进行了2阶段微溶解实验以比较无定形AMG 397原料药与AMG 397的结晶水合物形式的溶解度,如图5所示。无定形AMG 397在模拟胃液(faSSGF)中的溶解速度显著快于AMG 397的结晶水合物形式,并且在20分钟后浓度升高了约8倍。在用禁食模拟肠液(faSSIF,稀释后pH为6.0)稀释后,观察到无定形材料的浓度先下降,然后经接下来的10分钟中增加并达到稳定水平。没有观察到无定形材料的沉淀,并且在实验期间它维持了比AMG 397的结晶水合物形式高5倍的浓度。AMG 397的结晶水合物形式的溶解显著更慢,并且在实验期间维持了在faSSGF隔室中达到的浓度。与无定形材料不同,一旦介质改变为faSSIF,结晶水合物形式就不会发生进一步的溶解。溶解数据表明具有沉淀抑制作用的无定形配制品可用于增强AMG 397的暴露。

[0119] 实例4:无定形和结晶水合物AMG 397的体内比较

[0120] 在将AMG 397在2% HPMC、0.01% Tween 80中的结晶水合物形式的悬浮液或无定形的悬浮液口服施用给雄性比格犬后,评估了AMG 397的药代动力学。完整的方案在美商安进公司(Amgen)研究编号150528中进行了描述。此研究的目的是确定无定形材料是否会导致生物利用度增加,以及是否可以减小给药的变化性。此外,肿瘤患者可能正在接受降酸药(acid-reducing agent)作为联合用药,因此确定暴露是否随着胃pH升高而减少以及AMG 397的无定形配制品是否可以克服药物与药物间相互作用(DDI)是很重要的。对于下文的研究,形式1是AMG 397的结晶水合物形式而无定形是AMG 397的无定形形式。

[0121] 简而言之,在每个阶段,为研究中的每个组分配五只雄性比格犬。所有动物在每个阶段给药前至少八小时和血液样品采集的前四小时禁食。在以四小时的采集间隔采集最后

一次血液样品后,在30分钟内恢复提供食物。第1阶段每只动物接受单次口服(PO)管饲剂量的适当的测试品配制品(如研究设计表6中所概述)。在整个给药过程中连续搅拌口服管饲给药配制品。在给药后(在移除管饲管之前)用大约10mL自来水冲洗管饲管。在每个研究阶段之后,在下一阶段给药之前允许有7天的清洗期。在研究期间,将相同的五只狗分配至组1或组2配制品。

[0122] 另外的研究细节:以下细节代表标准研究条件/方法。适用的SOP参考可见于机构动物护理和使用委员会(IACUC)存档的该物种的最新动物护理和使用建议。

[0123] 来源和处置:研究中使用的动物是从MPI研究公司(MPI Research)的非初试(non-naïve)比格犬储备种群(stock colony)(999-885)转入。原始来源/健康记录在MPI研究公司存档。研究完成后,所有动物都回到储备种群。

[0124] 数量、体重和年龄:此研究设计使用尽可能少的动物,这符合研究目的、赞助者的科学需求和当代科学标准。动物重量为大约6kg-16kg。实际范围可能会有所变化,但会记录在数据中。至少五个月大的动物将被保留以供使用。动物的实际年龄将保存在储备种群记录中。

[0125] 鉴别方法:每只动物都被分配了用于Provantis™的动物编号,并被植入带有唯一识别号的微芯片。每只动物的耳廓上都有一个供应商动物编号的永久性纹身。个体动物编号、植入物编号和/或纹身以及MPI研究公司研究编号构成每只动物的独有标识。

[0126] 适应、选择和随机化:所有动物先前都已在MPI研究公司完成了适应。仅选择健康动物用于研究。不需要随机化。

[0127] 饲养:动物被单独圈养在不锈钢笼中(地面铺设不锈钢或塑料涂层材料),或者每次给药后,使其跑动。如果适用,在最初的24小时样品采集和观察后,将动物共同圈养(前提是每只动物都有合适的笼友),除非研究功能(例如,尿液采集)要求单独圈养。每次给药后,将动物单独圈养超过一周的持续时间。如果需要,根据SOP,每周三次,为这些狗提供至少连续30分钟的活动机会。然而,除非咨询了实验负责人并表示可以接受,研究中的动物(和邻近的储备种群动物,如果适用)才可在给药日进行活动。经由自动计时器提供每天大约12小时的荧光照明。有时,暗循环会被短暂中断,以便进行在12小时的暗循环期间发生的研究功能。在适用的情况下,根据按照SOP的进食时间表提供食物(Lab Diet[□]认证的犬类饮食(Certified Canine Diet)#5007[PMI营养国际有限公司(PMI Nutrition International)]),禁食或限制期间除外。在适用的情况下,除限制期间外,可随意获得水。如SOP所述维持温度和湿度。将日常进食/饮水分析结果在MPI研究公司存档;食物或水中不存在会影响研究结果的污染物。作为兽医标准护理的一部分,在研究过程中,可能有必要提供补充性食物。此食物不是经认证的饮食,而将是已分析营养价值的市售食品。据实验负责人所了解,补充性食物中不存在任何可能影响研究结果的污染物。

[0128] 测试品分析和制备:在适用的情况下,赞助者负责记录一种或多种散装测试品的特征和分析结果以及给药配制品的均匀性、稳定性和/或浓度。如果需要,将预先配制的给药配制品转移到适当的容器中以便给药。

[0129] 导管插入:使用标准程序,将导管插入外周静脉以进行静脉内给药。

[0130] 限制:对于静脉内给药,可将先前适应的动物置于吊具(sling)中长达八小时。在限制结束时,将导管移除并将动物送回笼中,在笼中开始采集尿液(如果需要)。

[0131] 表6:测试品制备细节

[0132]	AMG 397 第 1 阶段 (组 1 和组 2)	媒介物: 0.01% Tween [®] 80, 2%羟丙基甲基纤维素 于去离子水中 最终外观: 不透明、均匀的液体
	AMG 397^a 第 2 阶段 (组 1 和组 2)	媒介物: 0.01% Tween [®] 80, 2%羟丙基甲基纤维素 于去离子水中 最终外观: 不透明、均匀的液体
	AMG 397^a 第 3 阶段 (组 1 和组 2)	媒介物: 0.01% Tween [®] 80, 2%羟丙基甲基纤维素

[0133]

[0133]		于去离子水中 最终外观: 不透明、均匀的液体
	AMG 397^a 第 4 阶段 (组 1 和组 2)	媒介物: 0.01% Tween [®] 80, 2%羟丙基甲基纤维素 于去离子水中 最终外观: 不透明、均匀的液体
	GF120918 抑制剂 第 4 阶段 (组 1 和组 2)	最终外观: 不透明、黄色、均匀的悬浮液
	AMG 397^a 第 5 阶段 (组 1 和组 2)	媒介物: 0.01% Tween [®] 80, 2%羟丙基甲基纤维素 于去离子水中 最终外观: 不透明、均质的液体
	GF120918 抑制剂 第 5 阶段 (组 1 和组 2)	最终外观: 不透明、均质的液体

[0134] ^a形式1(组1) 和无定形(组2)

[0135] 表7:剂量施用细节

[0136]

AMG 397 形式 1 (口服管饲)							
第 1 阶段							
无预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
1001	1	雄性	9.70	3	5	0.6	48.5
1002	1	雄性	11.80	3	5	0.6	59.0
1003	1	雄性	12.70	3	5	0.6	63.5 ^a
1004	1	雄性	8.50	3	5	0.6	42.5
1005	1	雄性	10.20	3	5	0.6	51.0
^a 少量给药配制品从管饲管中流出。							

[0137]

AMG 397 无定形 (口服管饲)							
第 1 阶段							
无预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
2001	2	雄性	9.60	3	5	0.6	48.0
2002	2	雄性	7.80	3	5	0.6	39.0
2003	2	雄性	10.40	3	5	0.6	52.0
2004	2	雄性	10.35	3	5	0.6	51.8
2005	2	雄性	13.05	3	5	0.6	65.3

[0138]

AMG 397 形式 1 (口服管饲)							
第 2 阶段							
法莫替丁预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
1001	1	雄性	9.50	3	5	0.6	47.5
1002	1	雄性	11.40	3	5	0.6	57.0
1003	1	雄性	12.45	3	5	0.6	62.3
1004	1	雄性	8.45	3	5	0.6	42.3
1005	1	雄性	10.10	3	5	0.6	50.5

[0139]

AMG 397 无定形 (口服管饲)							
第 2 阶段							
法莫替丁预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
2001	2	雄性	9.85	3	5	0.6	49.3

[0140]

2002	2	雄性	7.70	3	5	0.6	38.5
2003	2	雄性	9.75	3	5	0.6	48.8
2004	2	雄性	10.45	3	5	0.6	52.3
2005	2	雄性	12.95	3	5	0.6	64.8

[0141]

AMG 397 形式 I (口服管饲)							
第 3 阶段							
五肽促胃液素预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
1001	1	雄性	9.55	3	5	0.6	47.8
1002	1	雄性	11.40	3	5	0.6	57.0
1003	1	雄性	12.20	3	5	0.6	61.0
1004	1	雄性	8.30	3	5	0.6	41.5
1005	1	雄性	10.40	3	5	0.6	52.0

[0142]

AMG 397 无定形 (口服管饲)							
第 3 阶段							
五肽促胃液素预处理							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	剂量水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	剂量浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
2001	2	雄性	9.85	3	5	0.6	49.3
2002	2	雄性	7.85	3	5	0.6	39.3
2003	2	雄性	10.15	3	5	0.6	50.8
2004	2	雄性	10.60	3	5	0.6	53.0
2005	2	雄性	13.15	3	5	0.6	65.8

[0143]

AMG 397 形式 1 (口服管饲)							
第 4 阶段							
五肽促胃液素预处理以及抑制剂预处理和后处理 ^a							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	给药水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	给药浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
1001	1	雄性	9.65	3	5	0.6	48.3
1002	1	雄性	11.35	3	5	0.6	56.8
1003	1	雄性	12.15	3	5	0.6	60.8
1004	1	雄性	8.75	3	5	0.6	43.8
1005	1	雄性	10.30	3	5	0.6	51.5
^a 仅对前四只动物施用抑制剂预处理和后处理。							

[0144]

AMG 397 无定形 (口服管饲)							
第 4 阶段							
五肽促胃液素预处理以及抑制剂预处理和后处理 ^a							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	给药水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	给药浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
2001	2	雄性	9.80	3	5	0.6	49.0
2002	2	雄性	8.20	3	5	0.6	41.0
2003	2	雄性	10.05	3	5	0.6	50.3
2004	2	雄性	10.75	3	5	0.6	53.8
2005	2	雄性	13.25	3	5	0.6	66.3
^a 仅对前四只动物施用抑制剂预处理和后处理。							

[0145]

AMG 397 形式 1 (口服管饲)							
第 5 阶段 (2018 年 5 月 14 日)							
抑制剂预处理和后处理 ^a							
动物	组编	性别	体重	给药水平	剂量体积	给药浓度	施用的体积

[0146]

编号	号		(kg)	(mg/kg)	(mL/kg)	(mg/mL)	(mL)
1001	1	雄性	10.00	3	5	0.6	50.0
1002	1	雄性	11.55	3	5	0.6	57.8
1003	1	雄性	13.0	3	5	0.6	65.0
1004	1	雄性	9.05	3	5	0.6	45.3
1005	1	雄性	9.75	3	5	0.6	48.8
^a 仅对前四只动物施用抑制剂预处理和后处理。							

[0147]

AMG 397 无定形 (口服管饲)							
第 5 阶段 (2018 年 5 月 14 日)							
抑制剂预处理和后处理 ^a							
动物 编号	组编 号	性别	体重 (kg)	给药水平 (mg/kg)	剂量体积 (mL/kg)	给药浓度 (mg/mL)	施用的体积 (mL)
2001	2	雄性	9.80	3	5	0.6	49.0
2002	2	雄性	8.65	3	5	0.6	43.3
2003	2	雄性	10.40	3	5	0.6	52.0
2004	2	雄性	10.80	3	5	0.6	54.0
2005	2	雄性	13.75	3	5	0.6	68.8
^a 仅对前四只动物施用抑制剂预处理和后处理。							

[0148] 表8:临床观察

[0149]

阳性临床发现					
第 1 阶段（第 1 天至第 7 天）					
动物	组	剂量		记录的	
编号	编号	性别	时间 ^a	观察结果	时间/间隔 ^a
2005	2	雄性	第 1 天：10:10	黄色、泡沫状的呕吐物	第 1 天：10:24
^a 24 小时制					

[0150]

阳性临床发现						
第 2 阶段（第 8 天至第 14 天）						
动物 编号	组 编号	性别	剂量 时间 ^a	观察结果	记录的 时间/间隔 ^a	
1003	1	雄性	第 8 天：10:02	肢体功能受损 (右后肢)	第 14 天：07:36	
2001	2	雄性	第 8 天：10:05	白色、泡沫状呕吐物	第 8 天：14:09	
2003	2	雄性	第 8 天：10:07	软便	第 8 天：12:09	
2004	2	雄性	第 8 天：10:08	白色、泡沫状呕吐物	第 8 天：14:09	
2005	2	雄性	第 8 天：10:10	黄色、泡沫状的呕吐物	第 8 天：10:25	
^a 24 小时制						
阳性临床发现						
第 3 阶段（第 15 天至第 21 天）						
动物 编号	组 编号	性别	剂量 时间 ^a	观察结果	记录的 时间/间隔 ^a	
1002	1	雄性	第 15 天：10:01	白色、泡沫状呕吐物	第 15 天：10:25	
1003	1	雄性	第 15 天：10:02	肢体功能受损 (右后肢)	第 15 天：11:34 和 第 17 天：10:34	
1005	1	雄性	第 15 天：10:04	全身毛发潮湿 食欲不振	第 15 天：16:09 第 15 天：16:09	
2001	2	雄性	第 15 天：10:06	分泌唾液	第 15 天：10:22	
2002	2	雄性	第 15 天：10:07	白色、泡沫状呕吐物	第 15 天：10:25	
2005	2	雄性	第 15 天：10:10	黄色、泡沫状的呕吐物	第 15 天：10:24	
^a 24 小时制						

阳性临床发现						
第 4 阶段 (第 22 天至第 24 天)						
动物 编号	组		剂量		记录的	
	编号	性别	时间 ^a	观察结果	时间/间隔 ^a	
[0151]	1001	1	雄性	第 22 天: 10:28	大量的白色、 泡沫状呕吐	第 22 天: 11:11
	2002	2	雄性	第 22 天: 10:37	少量白色、 泡沫状呕吐物	第 22 天: 11:08
^a 24 小时制						

阳性临床发现						
第 5 阶段 (第 71 天至第 73 天)						
动物 编号	组		剂量		记录的	
	编号	性别	时间 ^a	观察结果	时间/间隔 ^a	
[0152]	2001	2	雄性	第 71 天: 10:26	分泌唾液	第 71 天: 14:29
	2004	2	雄性	第 71 天: 10:30	水样便	第 71 天: 14:37 和 16:25
				黄色、泡沫状的呕吐物	第 71 天: 14:37	
				黄色、脱色的粪便	第 71 天: 16:25	
				粘液样粪便	第 71 天: 16:25	
	2005	2	雄性	第 71 天: 10:32	棕褐色、泡沫状呕吐物	第 71 天: 10:46
^a 24 小时制						

[0153] 测试品施用:最初分配了总共10只雄性比格犬进行研究。在适用的情况下,所有动物在每个阶段给药前至少八小时和血液样品采集的前四小时禁食(在适用的情况下,在以四小时的采集间隔采集最后一次血液样品后,将在30分钟内恢复提供食物)。总禁食时间确实超过了24小时。

[0154] 在第1阶段的组1和组2中的每只动物接受单次口服(P0)管饲剂量的适当的测试品配制品(如以下的研究设计表中所概述)。在整个给药过程中连续搅拌口服管饲给药配制品。在给药后(在移除管饲管之前)用大约10mL自来水冲洗管饲管。第1阶段不需要预处理。

[0155] 在7天的清洗期后,在第2阶段的组1和组2中的每只动物接受单次口服(P0)管饲剂量的适当的测试品配制品(如以下研究设计表中所概述)。在整个给药过程中连续搅拌口服管饲给药配制品。在给药后(在移除管饲管之前)用大约10mL自来水冲洗管饲管。给药前两小时,每只动物接受两片20mg(总共40mg)法莫替丁口服片剂和随后的10mL剂量的去离子水。

[0156] 在另一个7天的清洗期后,在第3阶段的组1和组2中的每只动物接受单次口服(PO)管饲剂量的适当的测试品配制品(如以下研究设计表中所概述)。在整个给药过程中连续搅拌口服管饲给药配制品。在给药后(在移除管饲管之前)用大约10mL自来水冲洗管饲管。给药前三十分钟,每只动物以0.006mg/kg的剂量水平和0.05mL/kg的剂量体积,接受在磷酸盐缓冲盐水中的五肽促胃液素的肌内剂量。

[0157] 在最后7天清洗期后,在第4阶段的组1和组2中的每只动物接受单次口服(PO)管饲剂量的适当的测试品配制品(如以下的研究设计表中所概述)。在整个给药过程中连续搅拌口服管饲给药配制品。在给药后(在移除管饲管之前)用大约10mL自来水冲洗管饲管。给药前三十分钟,每只动物以0.006mg/kg的剂量水平和0.05mL/kg的剂量体积,接受在磷酸盐缓冲盐水中的五肽促胃液素的肌内剂量,以及通过补正添加的额外的抑制剂。

[0158] 表9. 结晶水合物和无定形AMG 397狗PK研究设计

组	测试品	雄性数量	给药途径	媒介物	给药水平 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	采集间隔
第1阶段 (无预处理)							
1	AMG 397 形式 1	5	PO	A	3	5	血液 ^B
2	AMG 397 无定形	5	PO	A	3	5	血液 ^B
第2阶段 (法莫替丁预处理 - 两片 20 mg 片剂, 给药前2小时)							
1	AMG 397 形式 1	5	PO	A	3	5	血液 ^B
2	AMG 397 无定形	5	PO	A	3	5	血液 ^B
第3阶段 (五肽促胃液素预处理 - 6 µg/kg IM, 给药前30分钟)							
1	AMG 397 形式 1	5	PO	A	3	5	血液 ^B
2	AMG 397 无定形	5	PO	A	3	5	血液 ^B
第4阶段 (五肽促胃液素预处理 - 6 µg/kg IM, 给药前30分钟 + GF120918)							
1	AMG 397 形式 1	5	PO	A	3	5	血液 ^B
2	AMG 397 无定形	5	PO	A	3	5	血液 ^B
^A 在去离子水中的0.01%吐温80、2% HPMC ^B 在每个阶段给药前以及给药后0.25 (15 min)、0.5 (30 min)、1、1.5、2、3、4、6、8、12、24和48小时采集血液样品。							

[0160] 为研究的每个阶段分配了不同的预处理,以模拟若干种情况:

[0161] 1. 第1阶段不施用预处理,因为它用作对照。

[0162] 2. 在第2阶段期间,在剂量施用前的1小时54分钟至1小时58分钟,将所有动物用两片20mg (总共40mg)法莫替丁口服片剂和随后的10mL剂量的去离子水进行预处理。此剂量示出将狗的胃pH提高到约pH 6.5。这用于确定胃pH对暴露的作用。

[0163] 3. 在第3和第4阶段期间,在剂量施用前30分钟至38分钟,以0.006mg/kg的剂量水平和0.05mL/kg的剂量体积,将所有动物用在磷酸盐缓冲盐水中的五肽促胃液素 (pH 7.4) 的单次肌内剂量进行预处理。五肽促胃液素剂量用于确保狗的胃pH归一化为约2.0的pH,因为众所周知,在休息条件下,狗的胃pH通常高于人的胃pH。

[0164] 4. 此外,在第4阶段,在剂量施用前1小时3分钟至1小时6分钟和在剂量后的4小时10分钟至4小时11分钟,还以3mg/kg的剂量水平和4mL/kg的剂量体积,通过口服管饲施用P-gp抑制剂(GF120918)。此最后阶段用于研究P-gp是否在吸收中起作用。药代动力学结果示出在图6-9中并总结在表10和11中。

[0165] 表10. 以3mg/kg向雄性比格犬口服施用结晶水合物后AMG 397的药代动力学结果

[0166]

	AMG 397 结晶水合物			
	第 1 阶段	第 2 阶段	第 3 阶段	第 4 阶段
AUCt (μM*h)	5.5	6.3	11.3	16.3
Cl/F (L/h/kg)	2.5	2.6	0.83	0.31
T1/2 (h)	17.3	16.5	23.3	25.0
Cmax (μM)	0.23	0.26	0.45	0.6
Tmax (h)	12.4	12.8	13.2	11.6
相对%F	1.00	1.13	2.03	2.93

[0167] 表11. 以3mg/kg向雄性比格犬口服施用无定形AMG 397后其药代动力学结果

[0168]

	AMG 397 无定形			
	第 1 阶段	第 2 阶段	第 3 阶段	第 4 阶段
AUCt (μM*h)	17.3	21.1	18	26.0
Cl/F (L/h/kg)	0.4	0.22	0.26	0.26
T1/2 (h)	18.4	19.7	18.3	16.5
Cmax (μM)	0.79	0.90	0.78	0.95
Tmax (h)	3.1	8.1	10.4	12.4
相对%F	1.00	1.22	1.04	1.50

[0169] 在所有预处理条件下,无定形材料的生物利用度高于结晶水合物形式。由于研究中不包括IV组,报告了每个处理组与每种形式的第1阶段相比的相对生物利用度数值。正如预期的那样,未经预处理的狗的行为与胃pH升高的狗类似。当胃pH低时,无定形AMG 397的生物利用度比结晶水合物形式高1.6倍,当胃pH升高时,生物利用度高3.4倍。此差异是由以下事实造成的:无定形材料不受胃pH影响,而结晶水合物形式随着胃pH的下降,在暴露水平上降低了2倍。两种配制品都受到添加P-gp抑制剂的同等影响,暴露水平增加了44%。

[0170] 实例5:固体分散体稳定性测试

[0171] 使用THF作为溶剂,通过喷雾干燥制备两种AMG 397无定形固体分散体(ASD)。用于制备这些分散体的聚合物是soluplus和HPMC-AS-LF(Affinisol 716)。选择这些聚合物是因为它们已被美商安进公司(Amgen)认可使用。用于分散体的药物:聚合物比为50:50,基于1.27的Tm/Tg比,预期会产生物理稳定的ASD。

[0172] 在加速条件下,对通过喷雾干燥从THF产生的AMG 397 50%载药量ASD的化学和物理稳定性进行了经4周的监测。化学稳定性通过HPLC测量,而物理稳定性通过XRPD、DSC和TGA测量。样品在40°C/75%RH开放、40°C/75%RH密闭、25°C/60%RH密闭和5°C密闭条件下

储存。除了还在第1周和第2周测试的40℃/75%RH开放条件外,所有样品均在储存4周后进行测试。由于使用THF作为喷雾溶剂,THF ASD样品在T0有显著降解。对于无定形AMG 397,在所有储存条件下,在4周时观察到总杂质增加。总杂质的增加与在升高的温度和湿度下储存有关。与无定形DS不同,ASD样品在5℃储存4周时是稳定的。与HPMC-AS ASD相比,在所有条件下储存4周后,soluplus ASD中存在的总杂质也较低。

[0173] 因此,通过使用DCM代替THF作为溶剂进行喷雾干燥来制备另外两种无定形固体分散体(ASD)。将Soluplus用于制备这两种分散体,因为与由THF产生的HPMC-AS ASD相比,其具有改善的稳定性。用于产生ASD的喷雾干燥处理条件如表12中所示。研究了两种载药量,25%和50%。

[0174] 表12. 用于从DCM产生Soluplus ASD的喷雾干燥条件

[0175]	材料批号	5	6
	API 总量 (mg)	503.7	1002.3
	聚合物总量 (mg)	1503.6	1003
	溶剂系统	DCM	DCM
	溶液浓度 (mg/mL)	20	20
	喷嘴冷却 (°C)	18-25	18-25
	旋风分离器冷却 (°C)	18-25	18-25
	干燥气体 (kg/min)	0.50 - 0.58	0.50 - 0.58
	出口 (°C)	45 - 55	45 - 55
	进口 (°C)	60 - 70	60 - 70
	雾化空气 (sL/min)	6.9 - 7.3	6.9 - 7.3
	吸气机%	90 - 100	90 - 100
[0176]	系统 DP (巴)	< -0.05	< -0.05
	溶液喷雾速率 (mL/min)	2.0	2.0
	初始残余溶剂水平 (ppm)	5932	5439
	最终残余溶剂 (4 小时二次干燥后) (ppm)	N.D.	N.D.
	湿收率 (%)	73.3	69.17

[0177] 在每个处理步骤期间,对通过使用DCM喷雾干燥产生的AMG 397Soluplus ASD的化学稳定性进行监测,以确保在喷雾干燥或二次干燥期间不会发生降解。样品还在以下条件下储存4周:5℃密闭、25℃密闭、25℃/60%RH密闭、25℃/60%RH开放、40℃/75%RH开放和40℃/75%RH密闭。在此过程期间还跟踪了残余溶剂水平。这些结果示出于表13-16中。

[0178] 使用DCM作为溶剂系统产生的ASD在喷雾干燥和二次干燥过程中是稳定的。在加速条件下,在40℃/75%RH开放和40℃/75%RH密闭条件下储存4周后,观察到杂质生成。当在5

℃和25℃密闭条件下储存时，总杂质水平仍然超过3.5%的指定限值，并且样品是稳定的。

[0179]

表 13. 从 DCM 中喷雾干燥的 25:75 %w/w AMG 397:Soluplus 的开发批次的稳定性数据

测试	接受标准	处理步骤			
		初始 DS	喷雾干燥后	2 小时二次干燥	4 小时二次干燥
描述	报告	米白色	米白色	米白色	米白色
AMG 397 LCAP (%)		98.34	98.47	98.55	98.57
有机杂质					
任何未指明的单一杂质 (%)	≤ 0.5	0.90: 0.10 3170285: 0.29 0.98: 0.07 1.06: 0.06 1.16: 0.07 1.32: 0.06 2.23: 0.08 二聚物: 0.63 2.30: 0.15 2.40: 0.08 2.47: 0.06	0.89: 0.09 3170285: 0.38 0.98: 0.07 1.15: 0.06 1.26: 0.06 2.17: 0.10 二聚物: 0.64 2.22: 0.13	0.89: 0.09 3170285: 0.30 0.98: 0.07 1.15: 0.06 1.26: 0.06 2.17: 0.09 二聚物: 0.64 2.22: 0.14	0.90: 0.07 3170285: 0.30 1.16: 0.06 1.31: 0.07 二聚物: 0.55 2.42: 0.17 2.48: 0.13 2.59: 0.09
总杂质 (%)	≤ 3.5	1.66	1.53	1.45	1.43
残余溶剂 DCM	600 ppm	NT	5932	594	N.D.

NT: 未测试, N.D.: 未检出

[0180]

表 14. 从 DCM 中喷雾干燥的 50:50 %w/w AMG 397:Solutplus 的开发批次的稳定性数据

测试	接受标准	处理步骤			
		初始 DS	喷雾干燥后	2 小时二次干燥	4 小时二次干燥
描述	报告	米白色	米白色	米白色	米白色
AMG 397 LCAP (%)		98.34	98.44	98.40	98.31
有机杂质					
任何未指明的单一杂质 (%)	≤ 0.5	0.90: 0.10	0.89: 0.08	0.89: 0.08	0.90: 0.07
		3170285: 0.29	3170285: 0.32	3170285: 0.33	3170285: 0.31
		0.98: 0.07	0.98: 0.07	0.98: 0.08	
		1.06: 0.06			
		1.16: 0.07	1.16: 0.06	1.16: 0.06	1.16: 0.06
		1.32: 0.06	1.27: 0.06	1.27: 0.07	1.32: 0.08
		2.23: 0.08	1.81: 0.04	1.90: 0.06	
			1.91: 0.06	1.91: 0.06	
		二聚物: 0.63	二聚物: 0.64	二聚物: 0.62	二聚物: 0.72
		2.30: 0.15	2.17: 0.13	2.17: 0.11	
		2.40: 0.08	2.23: 0.15	2.23: 0.14	2.40: 0.20
		2.47: 0.06			2.47: 0.14
					2.59: 0.11
总杂质 (%)	≤ 3.5	1.66	1.56	1.60	1.69
残余溶剂 DCM	600 ppm	NT	5439	1102	N.D.

NT: 未测试, N.D.: 未检出

[0182]

表 16. 从 DCM 中喷雾干燥的 50:50 %w/w AMG 397:Soluplus 的开发批次的稳定性数据

测试	接受标准	条件					
		T0 SDD	5C 密闭 1 个月	25C 密闭 1 个月	25/60 密闭 1 个月	25/60 开放 1 个月	40/75 密闭 1 个月
描述	报告	米白色					
AMG 397 LCAP (%)		98.31	N.T.	98.44	98.46	98.40	98.30
有机杂质							97.32
任何未指明的 单一杂质 (%)	≤0.5	0.90: 0.07 3170285: 0.31	0.89: 0.09 3170285: 0.31 0.97: 0.07 1.05: 0.06	0.89: 0.09 3170285: 0.31 0.97: 0.07 1.05: 0.06	0.89: 0.08 3170285: 0.30 0.97: 0.04 1.05: 0.05	0.89: 0.08 3170285: 0.32 0.97: 0.06 1.05: 0.07	0.89: 0.08 3170285: 0.38 0.97: 0.04 1.05: 0.06 3365457: 0.05 1.10: 0.04 1.15: 0.06 1.16: 0.07 1.18: 0.12 1.21: 0.07 1.24: 0.27 1.30: 0.10 1.45: 0.45 2.30: 0.08
		1.16: 0.06	1.15: 0.06	1.15: 0.06	1.16: 0.06	1.16: 0.06	
		1.32: 0.08	1.31: 0.07	1.31: 0.07	1.31: 0.08 1.47: 0.11 2.31: 0.07	1.30: 0.08 1.45: 0.12 2.30: 0.07	1.30: 0.10 1.45: 0.45 2.30: 0.08
		二聚物: 0.72 2.40: 0.20 2.47: 0.14 2.59: 0.11	二聚物: 0.61 2.37: 0.12 2.48: 0.09	二聚物: 0.61 2.37: 0.12 2.48: 0.09	二聚物: 0.59 2.37: 0.12 2.48: 0.08	二聚物: 0.61 2.37: 0.12 2.46: 0.09	二聚物: 0.61 2.37: 0.12 2.46: 0.09
总杂质 (%)	≤3.5	1.69	1.56	1.54	1.60	1.70	2.68
残余溶剂 DCM	600 ppm	N.D.					

NT: 未测试, N.D.: 未检出

- [0183] 实例6:AMG 397的结晶水合物形式的制备和表征
- [0184] 通过将AMG 397与约10体积的95:5乙醇/水组合来形成AMG 397的结晶水合物形

式。在密封小瓶中热循环至70℃,持续15min,然后冷却。

[0185] X射线粉末衍射:在具有RTMS检测器的PANalytical X'Pert PRO X射线衍射系统上获得X射线粉末衍射数据。在45kV和40mA下以0.0334°的步长以5-45°(2 θ)的连续模式使用CuK α 辐射(1.54 Å)扫描样品。入射光束路径配备有0.02弧度的索勒狭缝、15mm掩模、4°固定防散射狭缝和可编程发散狭缝。衍射光束配备有0.02弧度的索勒狭缝、可编程防散射狭缝和0.02mm镍滤光片。将样品在低背景样品架上制备,并且置于旋转台上,旋转时间为2s。对于可变温度研究,在平板样品架上制备样品并且将其置于TTK-450温度控制台上。对于可变湿度研究,使用模块式湿度发生器(ProUmid)来控制THC湿度样品室中的气氛。AMG 397材料的结晶水合物形式的XRPD图谱在图14中示出。

[0186] 热分析:在干燥氮气下在Tzero铝盘中在TA仪器Q1000/2000热量计上,以50ml/min流动,进行差示扫描量热法(DSC)。AMG 397的结晶水合物形式的DSC在图11中示出。在干燥氮气下在铂盘中在TA仪器Q500分析仪上,以60ml/min流动,进行热重量分析(TGA)。AMG 397的结晶水合物形式的DSC和TGA在图12中示出。

[0187] 吸湿:使用表面测量系统DVS Advantage仪器采集吸湿数据。将平衡标准设定为10分钟内重量变化 $\pm 0.001\%$,最大平衡时间为360分钟。AMG 397的结晶水合物形式的吸湿曲线在图13中示出。

[0188] 表17:XRPD数据表

[0189]	位置[°2 θ]	FWHM [°2 θ]	d-间距[Å]	高度[cts]	相对强度[%]
	8.08	0.13	10.95	8694.81	13.74
	10.28	0.13	8.60	40462.38	63.92
	10.72	0.13	8.25	15279.74	24.14
	11.98	0.15	7.39	9563.74	15.11
	12.48	0.15	7.10	14996.68	23.69
	13.25	0.18	6.68	13655.34	21.57

[0190]

14.38	0.15	6.16	10404.72	16.44
14.69	0.15	6.03	11131.10	17.58
15.11	0.20	5.87	23166.31	36.60
15.90	0.13	5.58	6572.05	10.38
16.30	0.20	5.44	38727.58	61.18
17.13	0.23	5.18	63299.61	100.00
17.74	0.17	5.00	15095.93	23.85
18.23	0.20	4.87	14190.89	22.42
19.78	0.20	4.49	11371.71	17.96
20.29	0.18	4.38	28258.72	44.64
20.88	0.20	4.25	11394.74	18.00
21.69	0.10	4.10	7304.56	11.54
21.92	0.18	4.06	9295.19	14.68
25.01	0.17	3.56	8487.99	13.41
25.44	0.15	3.50	8971.11	14.17
25.62	0.23	3.48	7561.08	11.94

[0191] 表18: 固态¹³C NMR数据

[0192]

峰	$\nu(\text{F1})$ [ppm]	强度[绝对值]	强度[相对值]
1	174.30	3342800.86	5.47
2	151.76	4875738.84	7.98
3	143.08	4937517.05	8.08
4	141.47	4895517.41	8.01
5	139.72	5473393.72	8.95
6	134.99	5045623.66	8.25
7	133.87	4070943.45	6.66
8	133.18	6027611.34	9.86
9	130.53	5629472.55	9.21
10	128.11	4354315.61	7.13
11	124.60	2996501.88	4.90
12	123.10	3691109.91	6.04

[0193]	13	115.91	3157834.66	5.17
	14	85.23	6108149.53	10.00
	15	78.05	2851707.20	4.67
	16	65.65	4420846.34	7.23
	17	61.80	2795012.02	4.57
	18	60.23	6067426.56	9.93
	19	57.78	3987290.50	6.52
	20	57.28	4156007.39	6.80
	21	56.15	3763019.48	6.16
	22	54.40	3012506.42	4.93
	23	51.84	4997182.81	8.17
	24	50.30	3249618.88	5.32
	25	49.53	4677813.33	7.66
	26	43.15	5294261.23	8.67
	27	39.48	2715242.14	4.44
	28	38.27	3420418.53	5.60
	29	36.84	3868181.97	6.33
	30	31.05	3434460.58	5.62
	31	30.09	3714100.47	6.08
	32	27.75	2815977.80	4.61
	33	25.54	3625318.16	5.93
	34	24.04	2903757.64	4.75
	35	20.39	2695161.47	4.41
	36	19.13	4118642.73	6.74
	37	13.57	3585801.05	5.87

[0194] 单晶数据:使用AMG 397结晶水合物形式的干粉样品用于单晶结构确定。针对数据采集所选的样本是具有大约尺寸 $0.002 \times 0.008 \times 0.025 \text{ mm}^3$ 的针。将晶体安装在具有矿物油的MiTeGen™支架(STP油处理)上。第一衍射图谱示出晶体具有边缘(marginal)质量,产生弥散的伸长且离散的反射,并且仅微弱地衍射。

[0195] 使用来自I μ S微光源的Cu K α 辐射($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)在耦合Bruker APEX2CCD检测器的Bruker-AXS X8k (Kappa) 衍射仪上在100K下采集衍射数据(φ -和 ω -扫描)。使用程序

SAINT[1]进行数据减少,并且使用程序SADABS[2]进行基于当量的半经验吸收校正。晶体特性和数据/精修统计的总结在表19中给出。

[0196] 在具有不对称单元中的一个分子的AMG 397和80%的水分子的单斜手性空间群P2₁中在100K下确定AMG 397结晶水合物的结构。

[0197] 表19:X射线单结构数据

[0198]

波长	1.54178 Å	
晶体系统	单斜	
空间群	P2 ₁	
晶胞尺寸	a = 10.9544(10) Å b = 13.6828(9) Å c = 13.4164(9) Å	α = 90° β = 92.724(6)° γ = 90°
体积	2008.7(3) Å ³	
Z	2	
密度 (计算值)	1.289 Mg/m ³	
绝对结构参数	-0.008(18)	

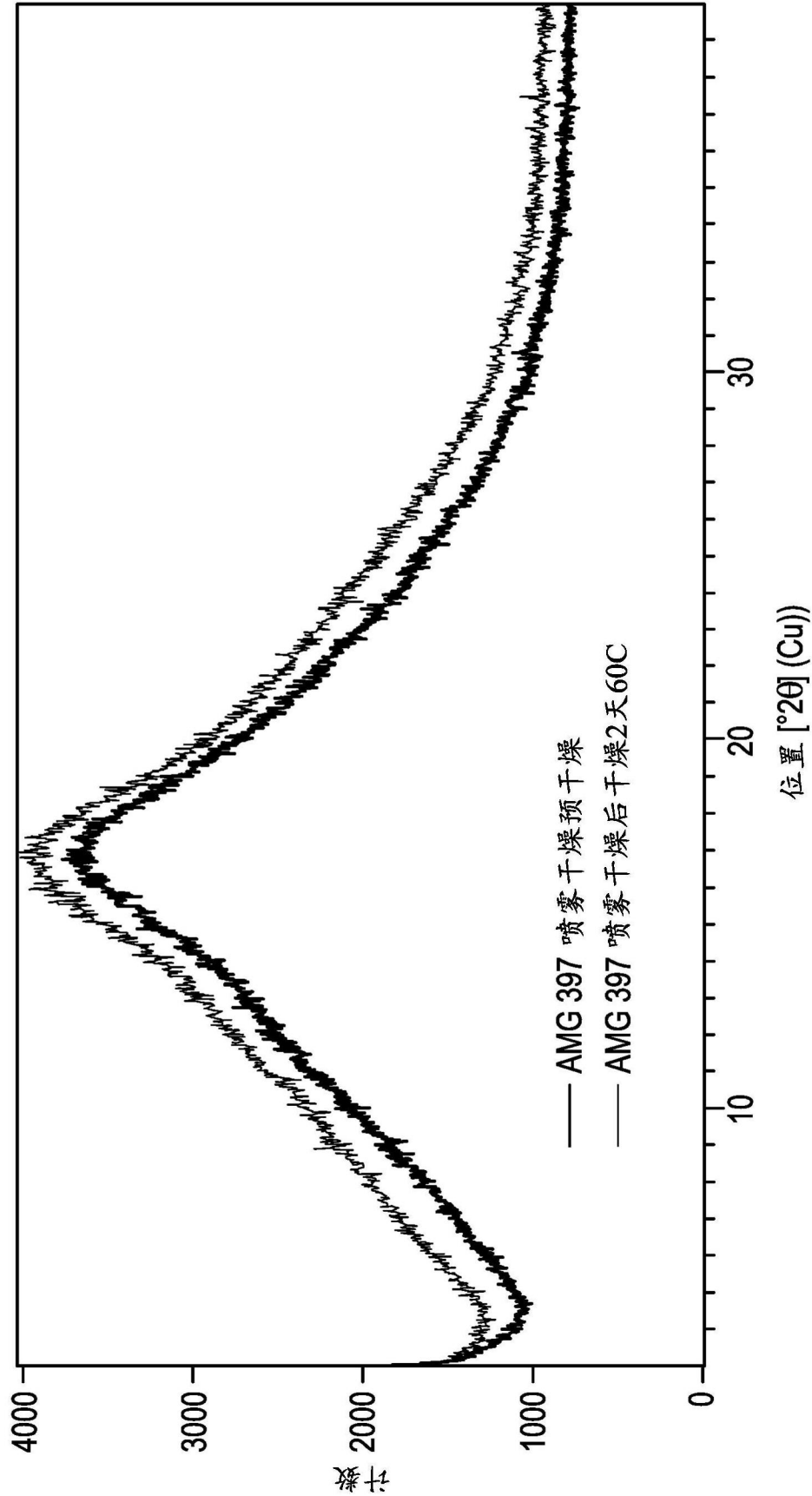


图1

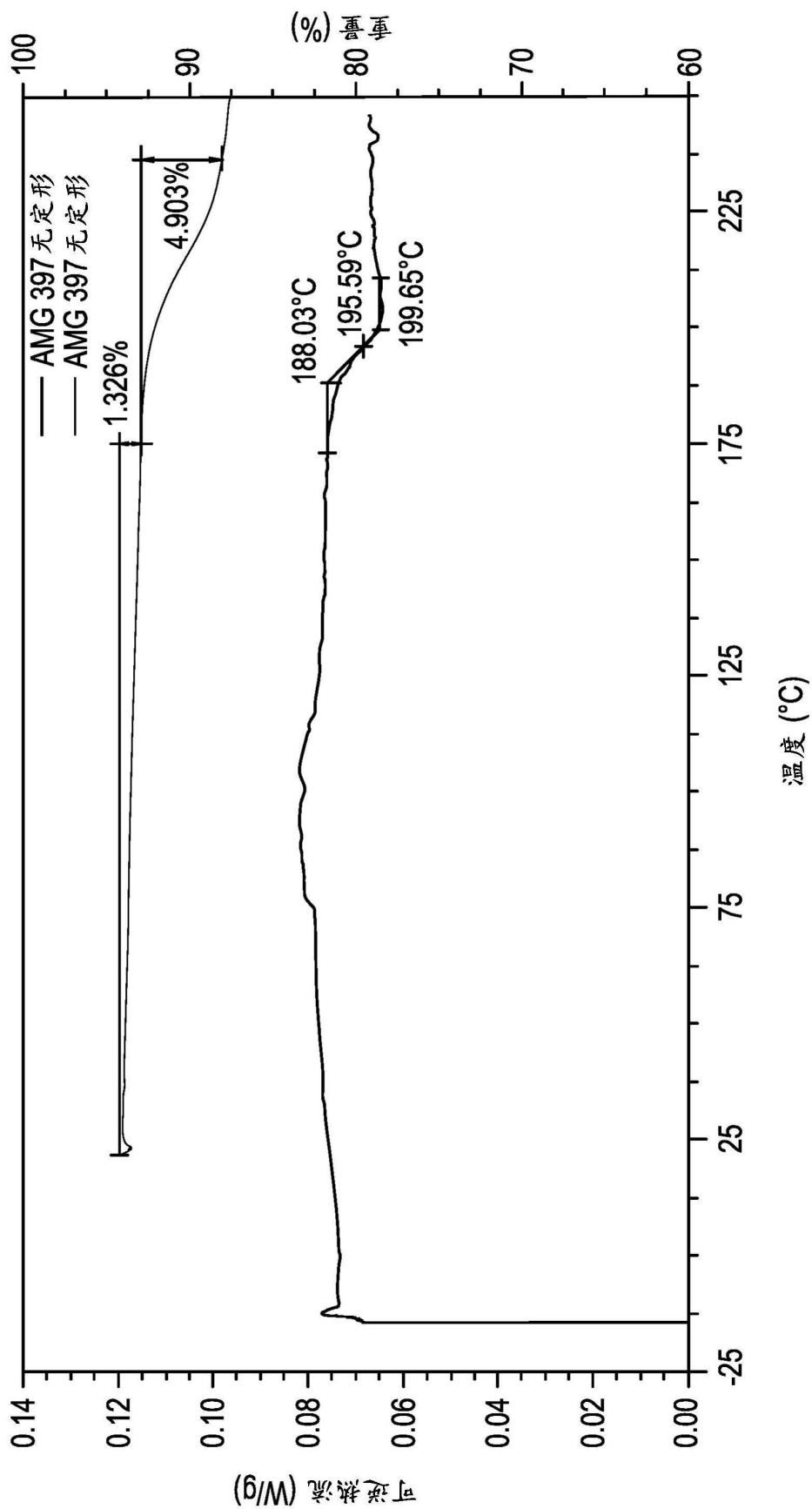


图2

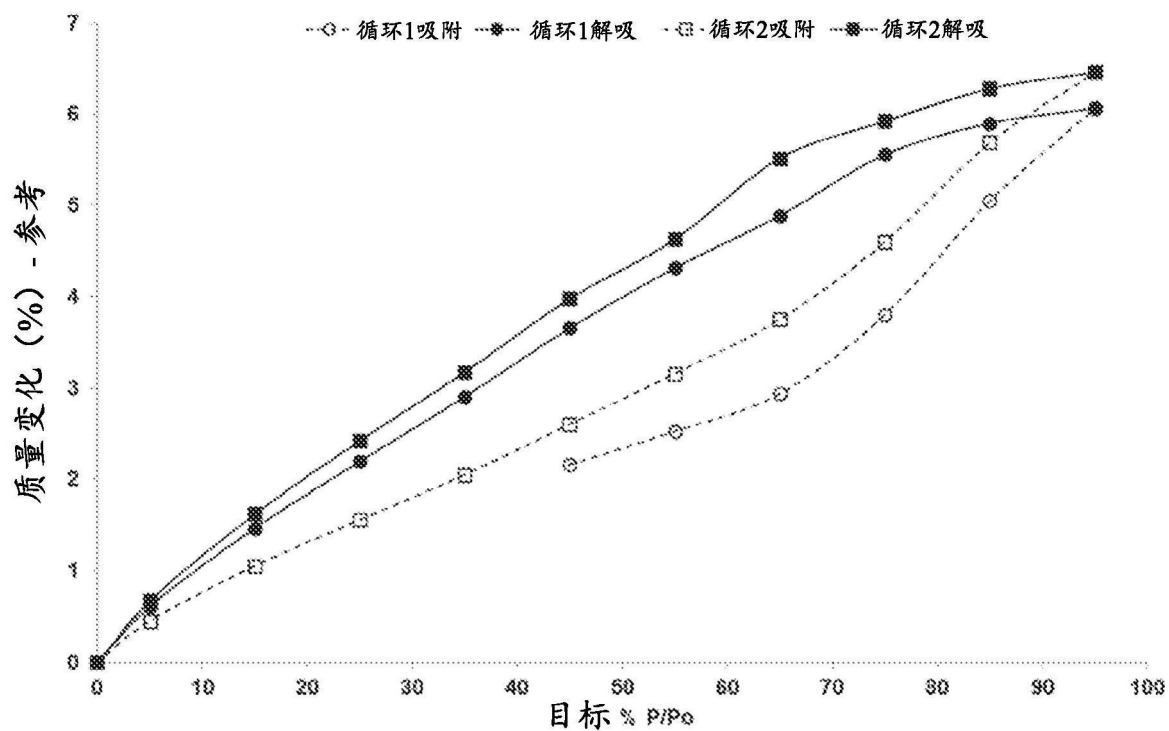


图3

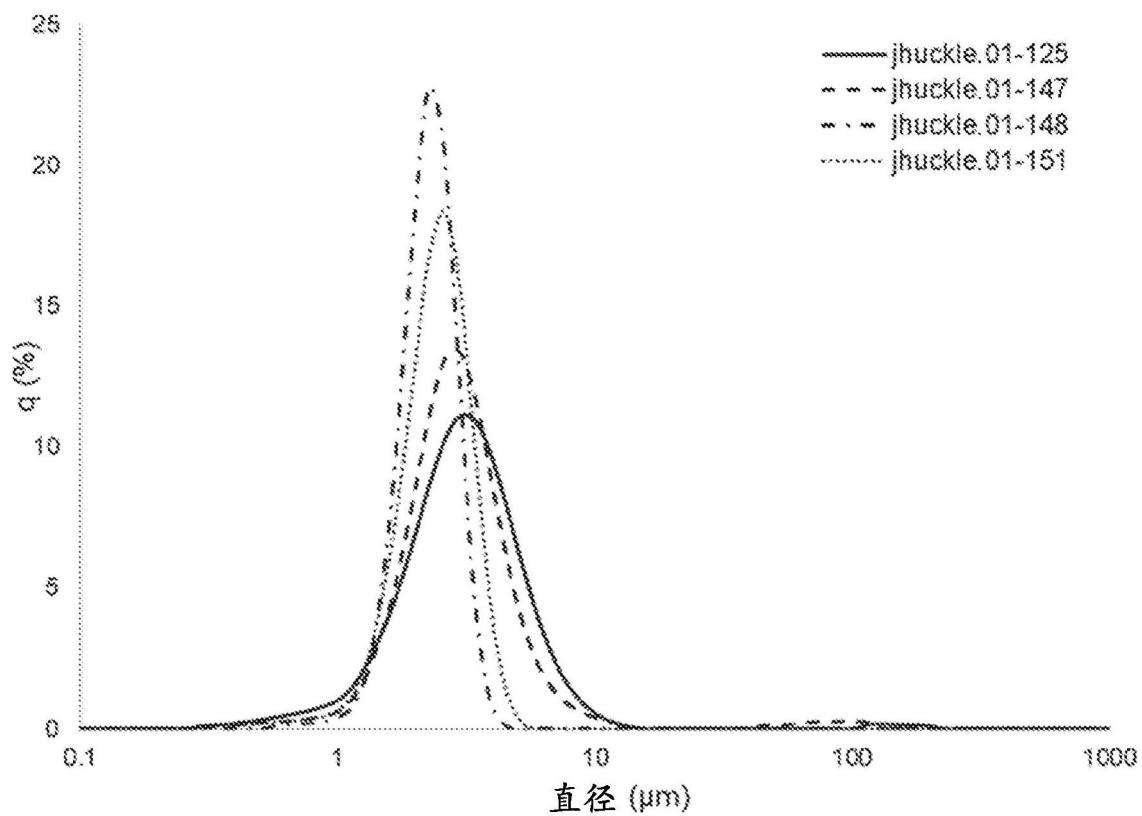


图4

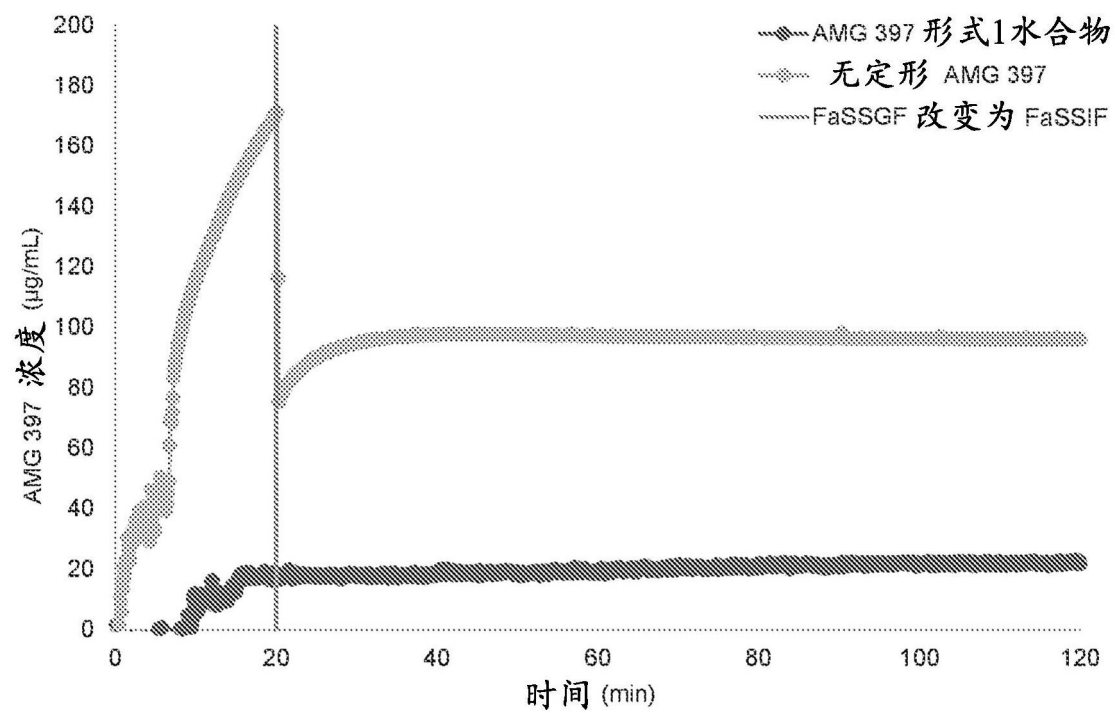


图5

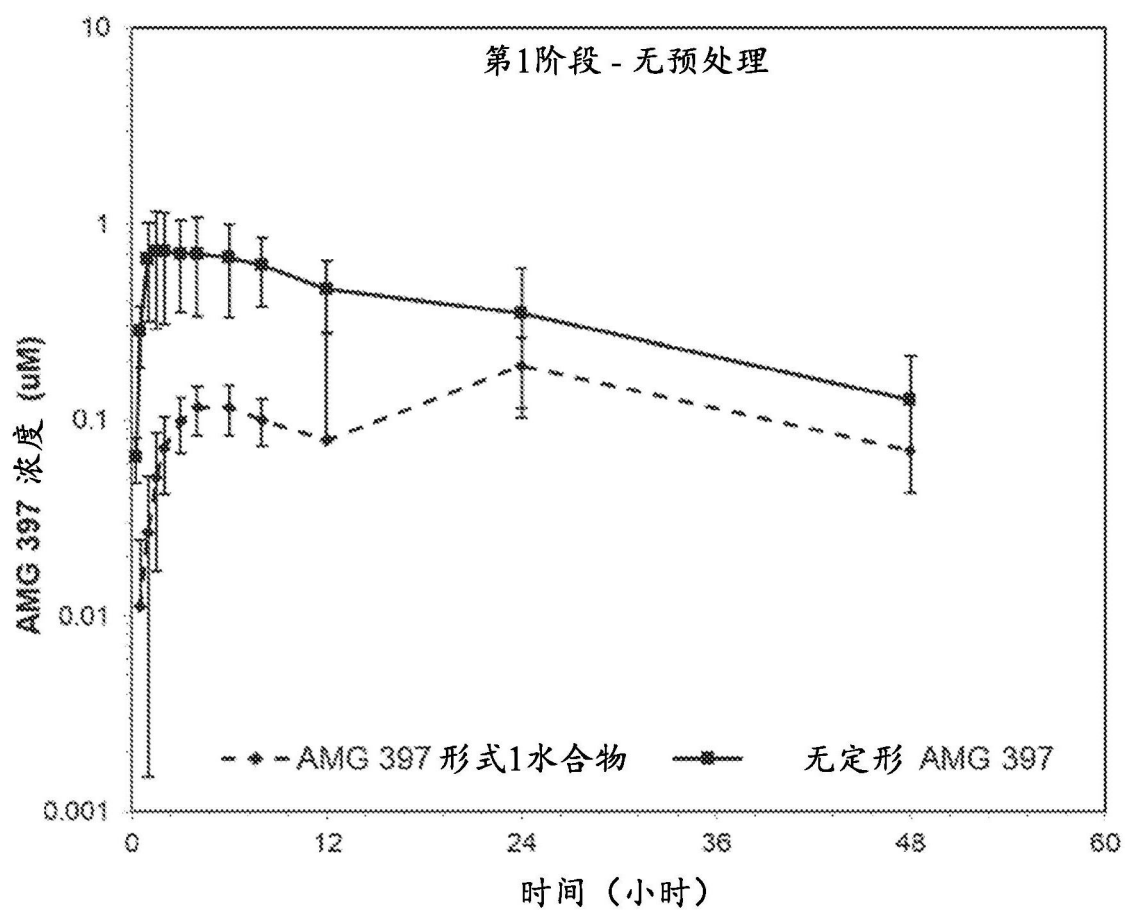


图6

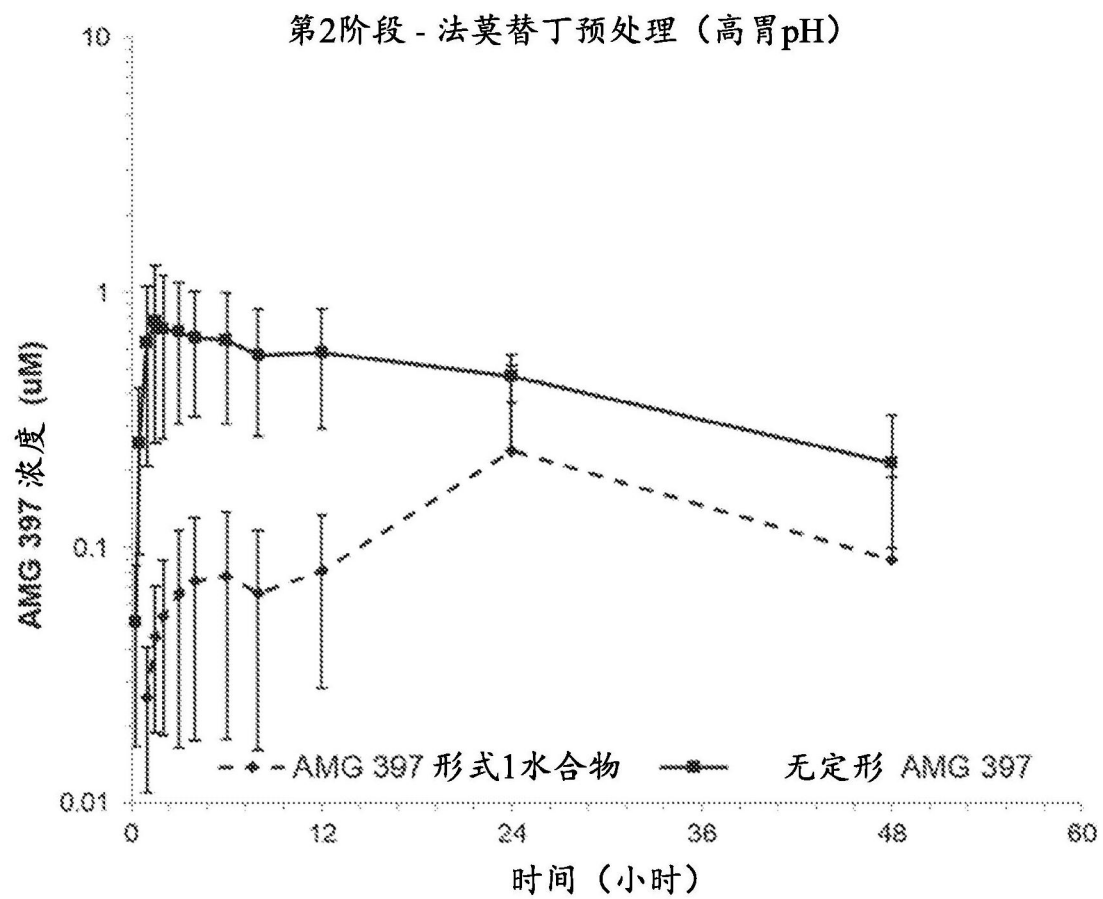


图7

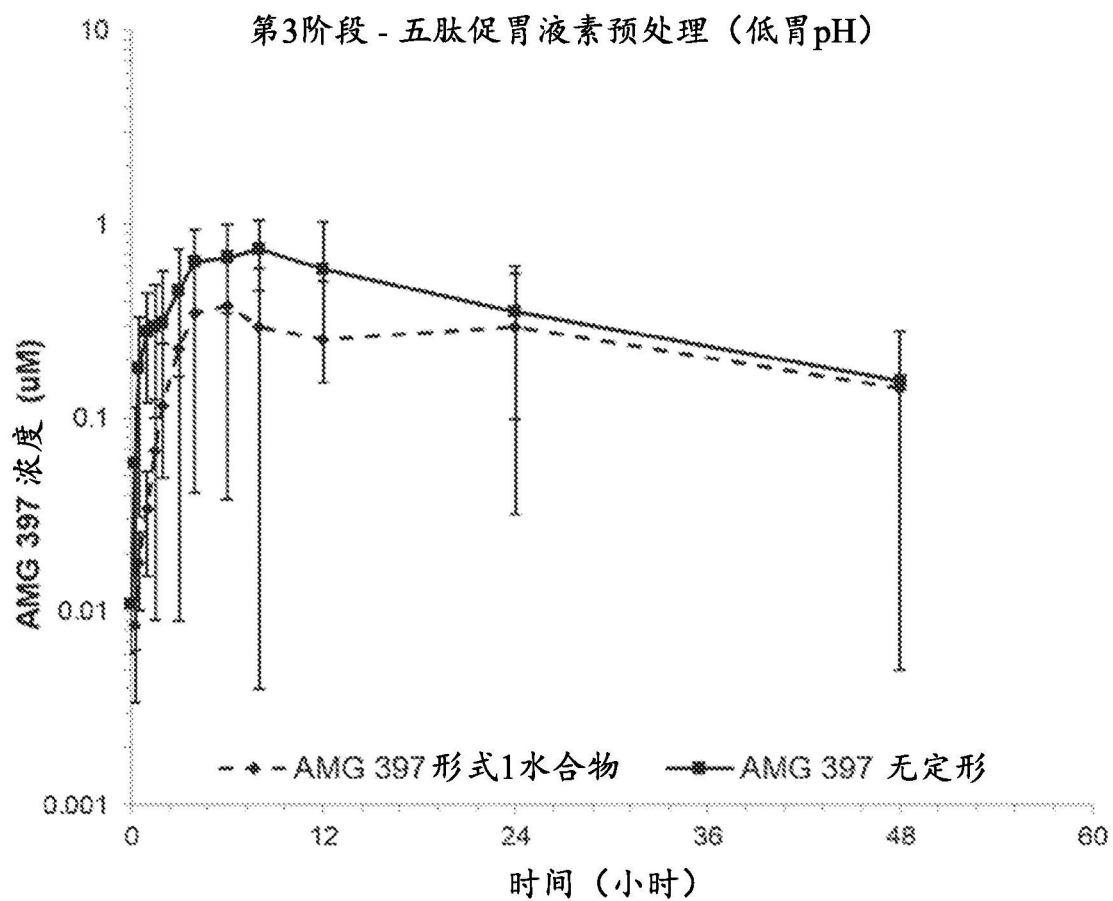


图8

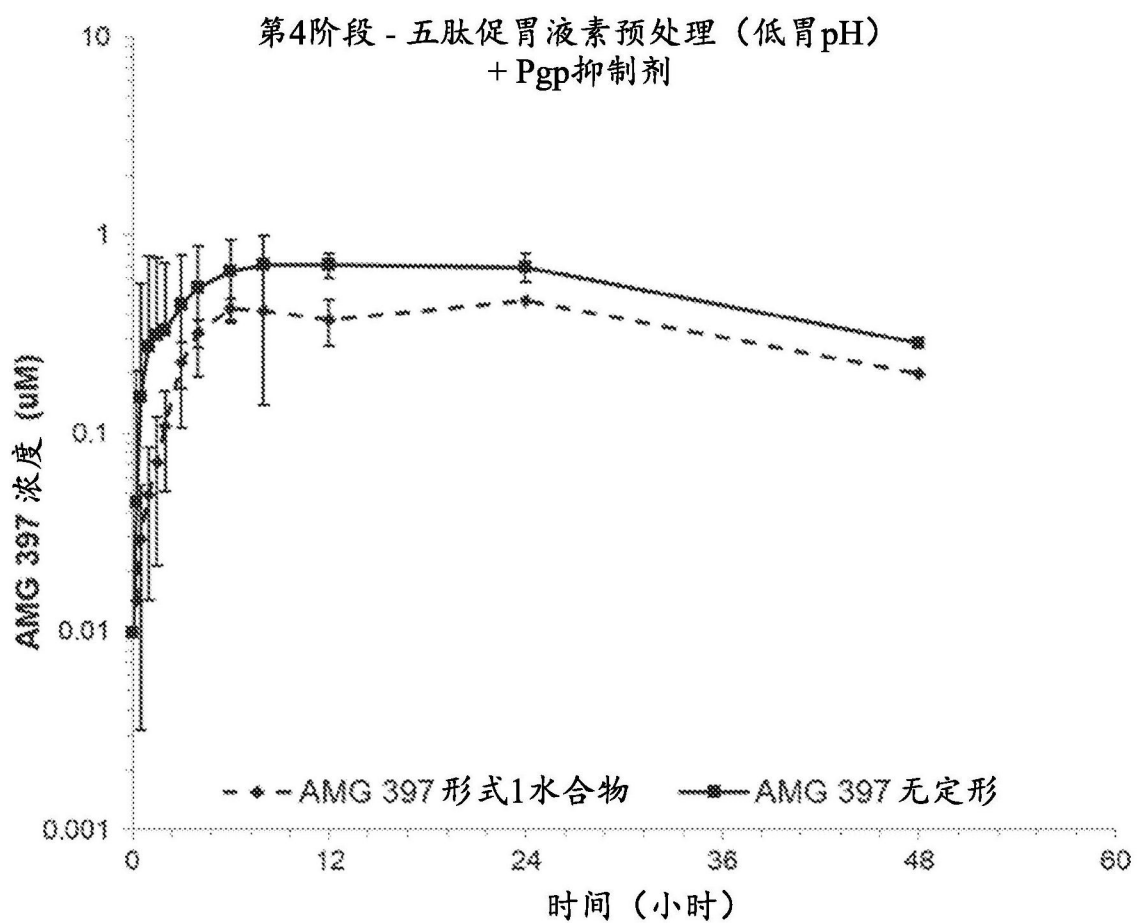


图9

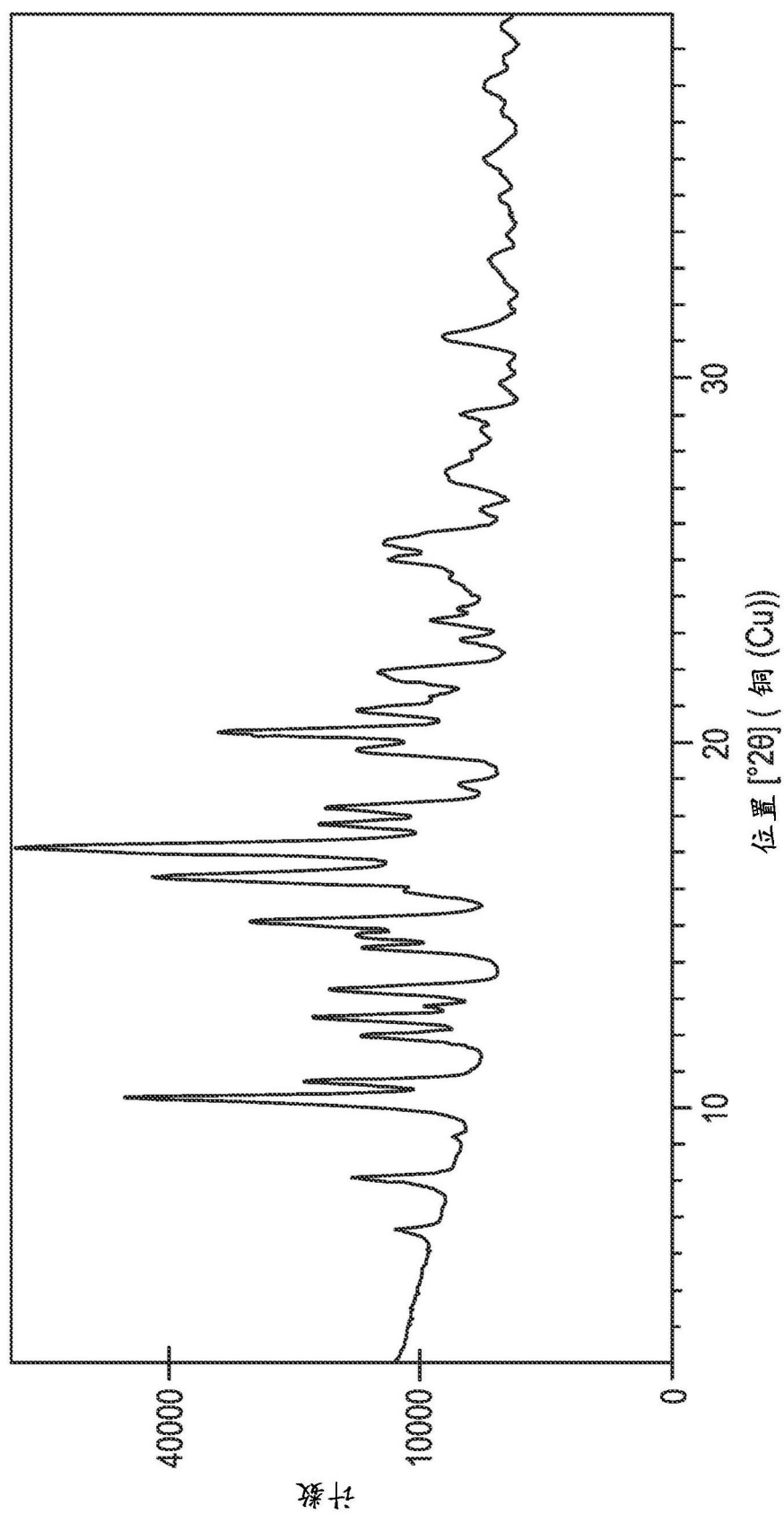


图10

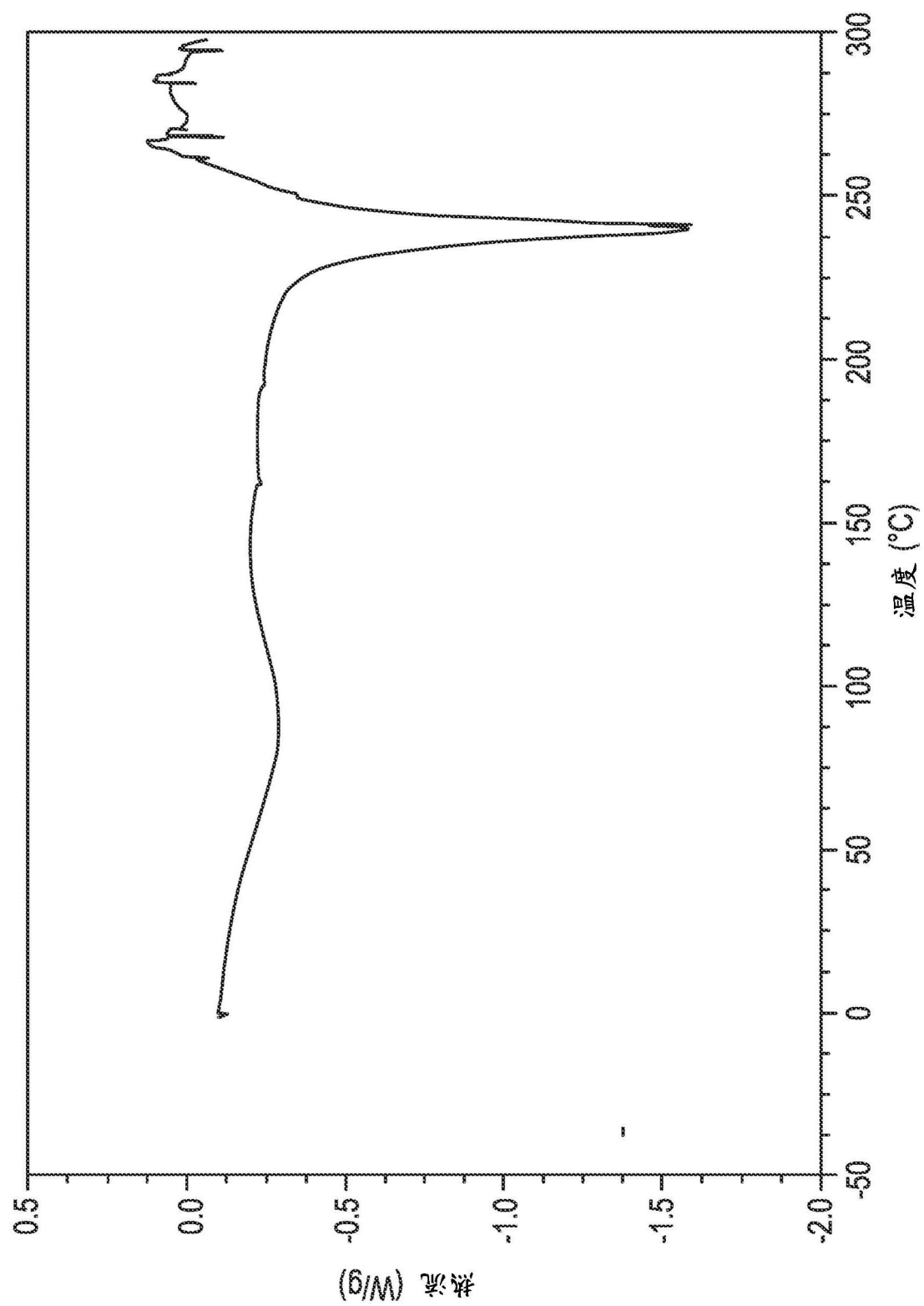


图11

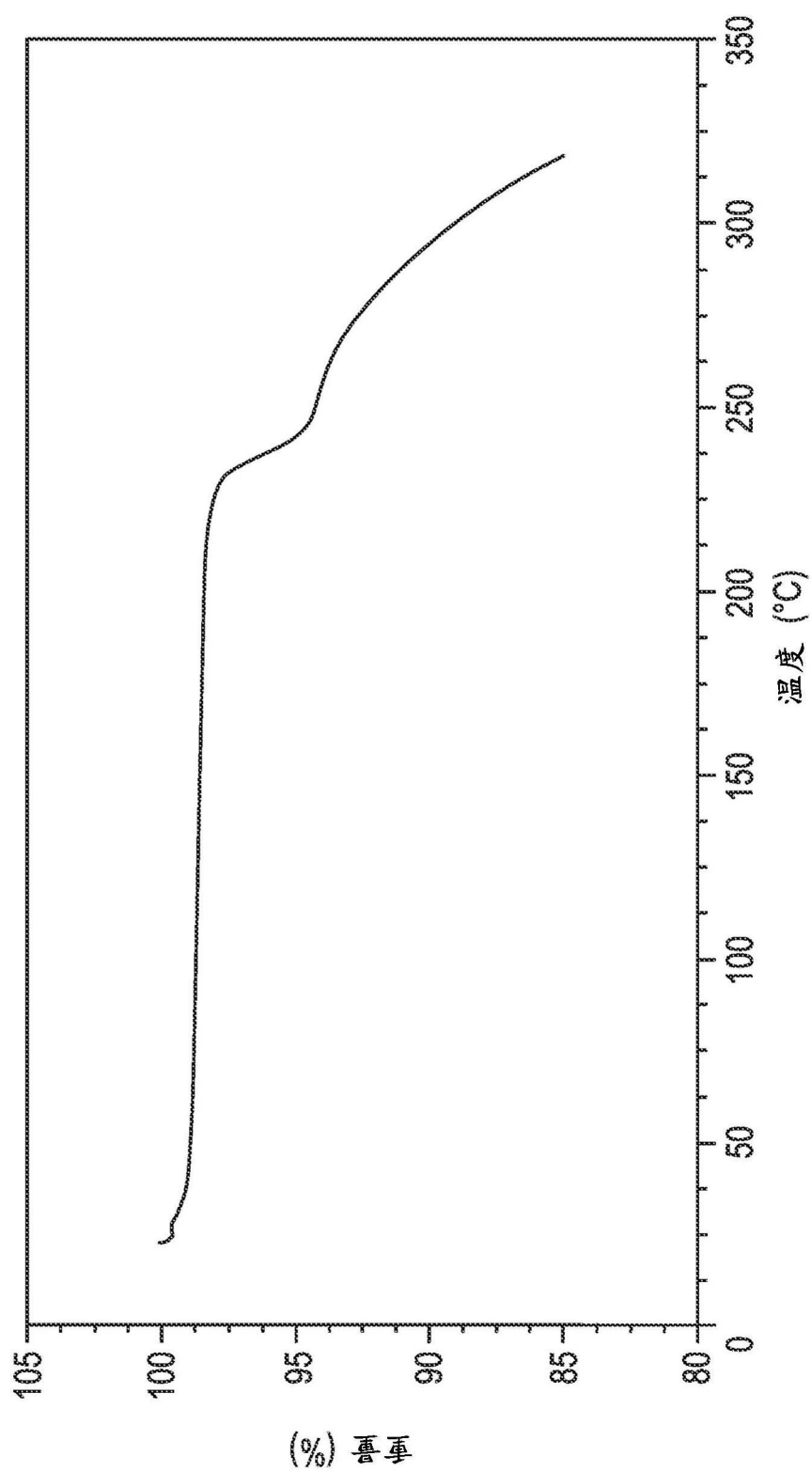


图12

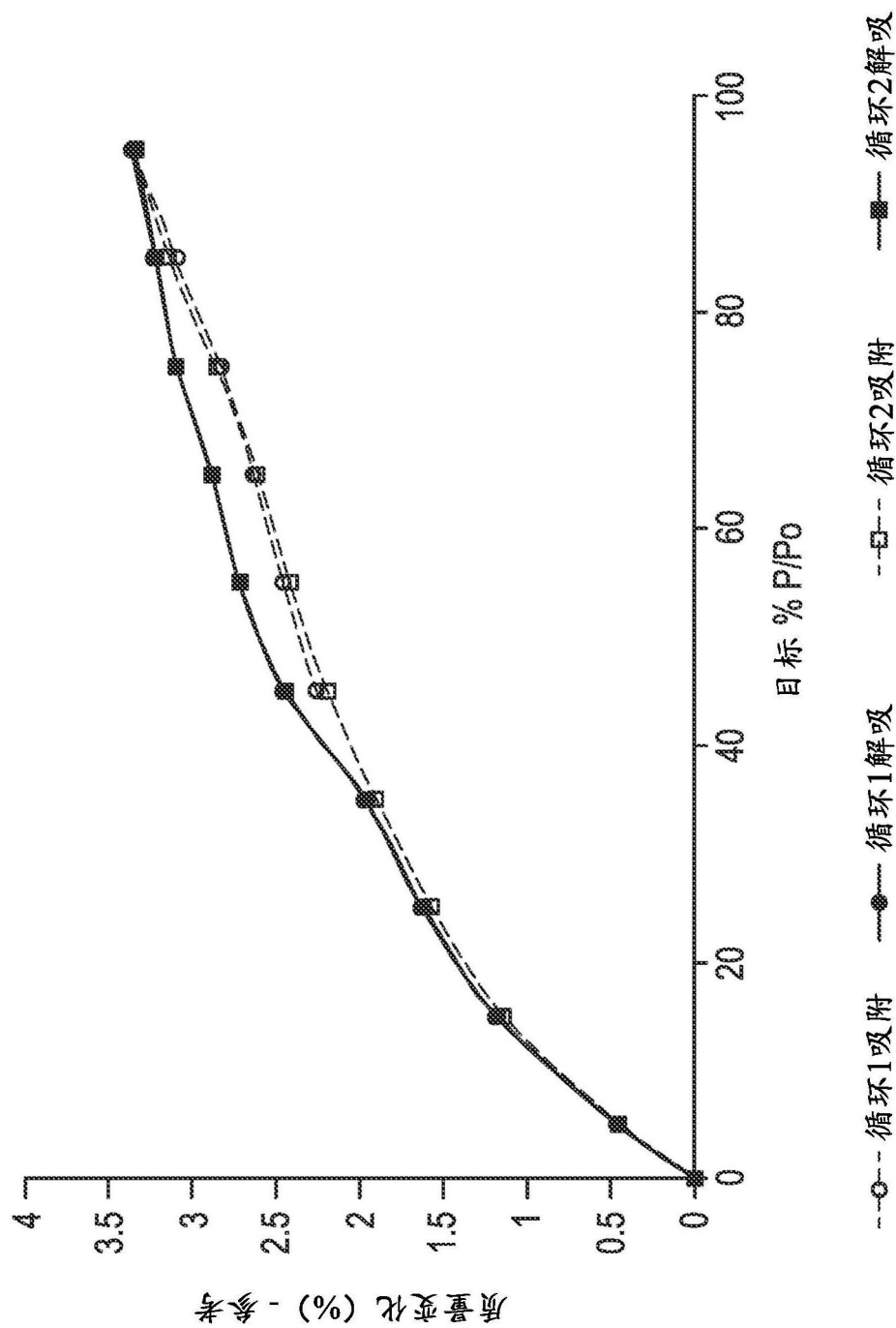


图13

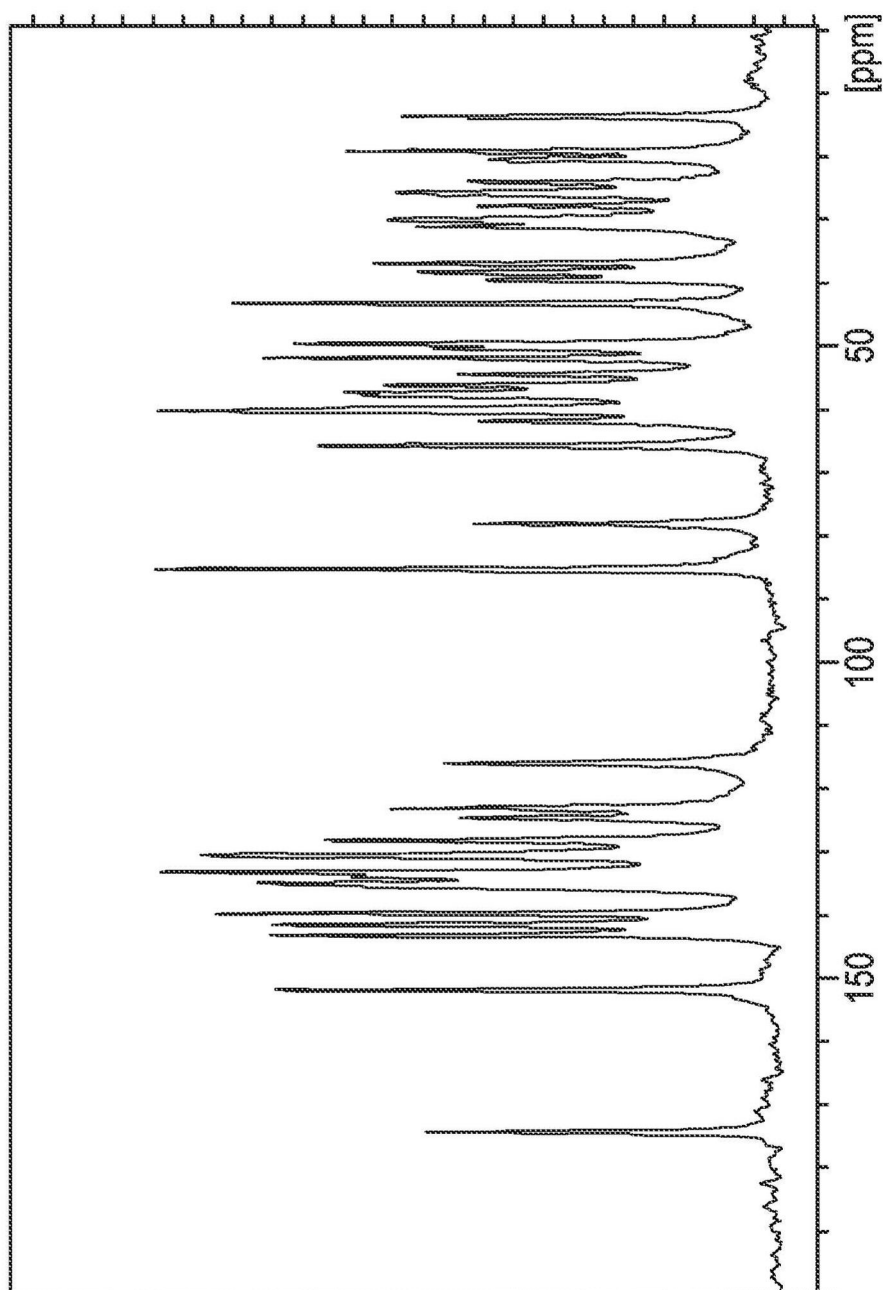


图14

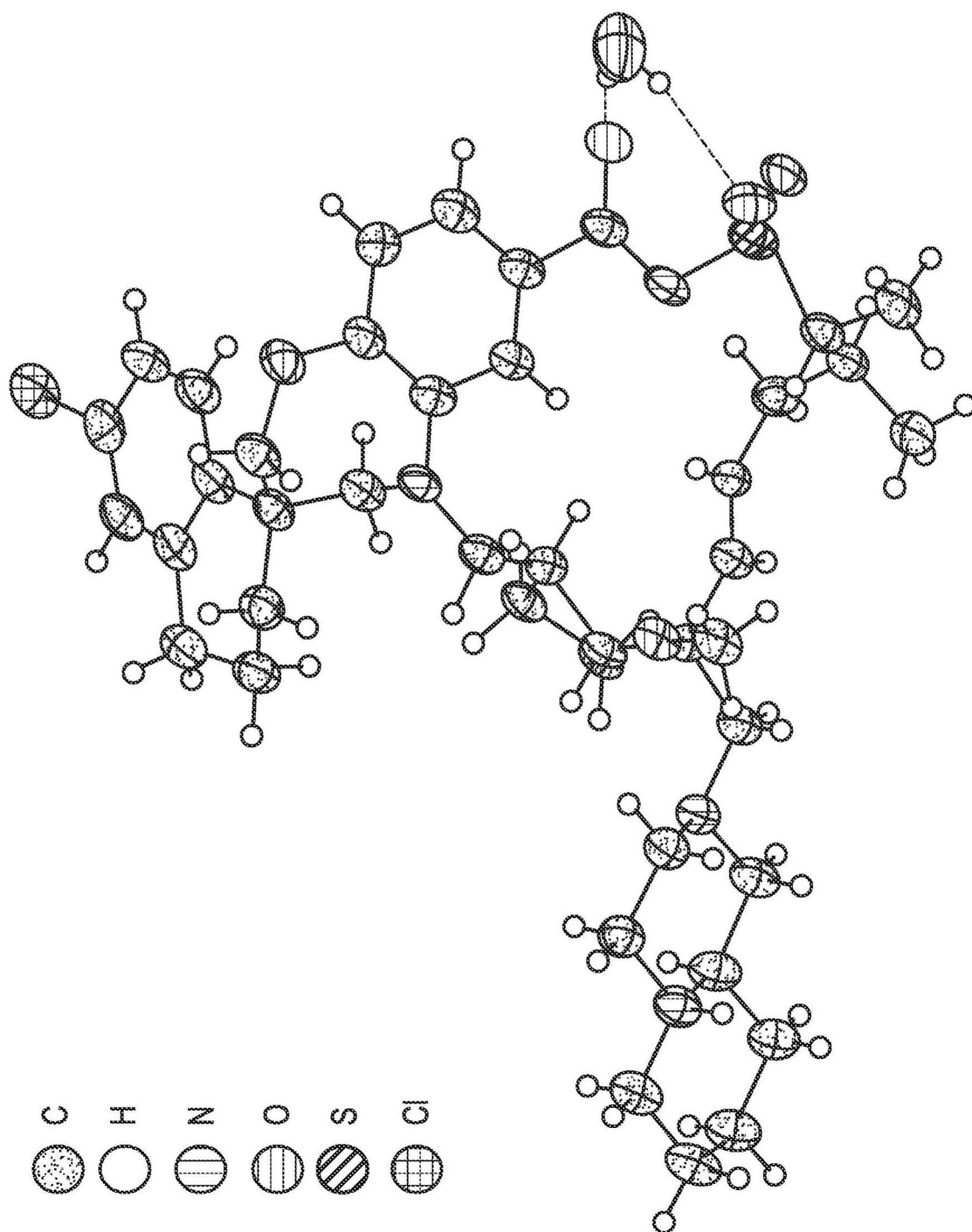


图15