



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109966264 A

(43)申请公布日 2019.07.05

(21)申请号 201910282493.5	A61P 43/00(2006.01)
(22)申请日 2013.02.27	A61P 11/00(2006.01)
(30)优先权数据	A61P 27/02(2006.01)
61/603,882 2012.02.27 US	A61P 19/10(2006.01)
61/710,352 2012.10.05 US	A61P 11/06(2006.01)
(62)分案原申请数据	A61P 11/02(2006.01)
201380019626.0 2013.02.27	A61P 1/10(2006.01)
(71)申请人 沃泰克斯药物股份有限公司	A61P 1/18(2006.01)
地址 美国马萨诸塞	A61P 15/08(2006.01)
(72)发明人 E·窦寇 S·贾姆扎德	A61P 37/08(2006.01)
J·P·小卡萨 M·法瓦兹	A61P 31/10(2006.01)
L·达斯 C-H·顾 P·N·霍特	A61P 1/16(2006.01)
M·J·伊斯拉尼 M·M·约翰斯顿	A61P 7/10(2006.01)
D·内兹克 A·G·库兹密森	A61P 3/10(2006.01)
H·王	A61P 35/00(2006.01)
(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专	A61P 25/28(2006.01)
利商标事务所 11038	A61P 25/16(2006.01)
代理人 袁志明	A61P 7/12(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 21/00(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)	A61P 25/08(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)	A61P 3/00(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)	A61P 7/04(2006.01)
A61K 31/47(2006.01)	A61P 3/06(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)	A61P 5/00(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)	A61P 5/18(2006.01)
A61K 47/20(2006.01)	A61P 5/16(2006.01)
A61K 47/04(2006.01)	A61P 25/00(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)	A61P 13/12(2006.01)
	A61P 29/00(2006.01)
	A61P 19/08(2006.01)

权利要求书4页 说明书165页 附图2页

(54)发明名称

药物组合物及其施用

末、颗粒和小片的方法、以及用所述药物组合物治疗囊性纤维化的方法。

(57)摘要

本发明涉及包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体的药物组合物(包括将该固体分散体制成粉末、颗粒和小片)、制备和加工该粉

1. 单位剂型中的药物组合物, 它包含一个或多个颗粒、小丸、微粒或小片, 其中所述的组合物包含:

(a) 含量为所述药物组合物重量的约30至约50%的固体分散体, 其中该分散体包含占所述分散体重量的约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1, 即N-[2, 4-双(1, 1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1, 4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺、占所述分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占所述分散体重量约0.5wt%的SLS;

(b) 二元填充剂;

(c) 甜味剂;

(d) 崩解剂;

(e) 助流剂;

(f) 润滑剂, 以及任选地

(g) 湿润剂;

其中所述的单位剂型包含约1mg至约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1, 以及其中所述的二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖, 甘露糖醇:乳糖的比例为约1:3。

2. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的二元填充剂的含量为所述组合物重量的30wt%至约60wt%。

3. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的甜味剂是三氯蔗糖, 其含量为所述组合物重量的1.5wt%至2.5wt%。

4. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的崩解剂是交联羧甲基纤维素钠, 其含量为所述组合物重量的4wt%至8wt%。

5. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的助流剂是胶体二氧化硅, 其含量为所述组合物重量的0.5wt%至3wt%。

6. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的润滑剂是硬脂酸镁, 其含量为所述组合物重量的0.5wt%至3wt%。

7. 权利要求1的药物组合物, 其中该组合物不包含(g)湿润剂。

8. 权利要求1的药物组合物, 其中所述固体分散体的含量为所述组合物重量的约30wt%至约40wt%。

9. 权利要求1的药物组合物, 其中所述固体分散体的含量为所述组合物重量的约35wt%。

10. 权利要求1的药物组合物, 它包含:

占所述组合物重量的约35wt%的固体分散体;

占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;

占所述组合物重量约41wt%的乳糖;

占所述组合物重量约2wt%的甜味剂, 该甜味剂是三氯蔗糖;

占所述组合物重量约6wt%的崩解剂, 该崩解剂是交联羧甲基纤维素钠;

占所述组合物重量约1wt%的助流剂, 该助流剂是胶体二氧化硅; 以及

占所述组合物重量约1.5wt%的润滑剂, 该润滑剂是硬脂酸镁。

11. 权利要求1的药物组合物, 其中所述的单位剂型包含约1mg至约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

12. 权利要求11的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

13. 权利要求11的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

14. 权利要求11的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约25个至约40个颗粒。

15. 权利要求1的药物组合物,其中所述固体分散体的含量为该药物组合物重量的约35%且所述的单位剂型包含约26个颗粒。

16. 权利要求15的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

17. 权利要求1的药物组合物,其中所述固体分散体的含量为该药物组合物重量的约35%且所述的单位剂型包含约39个颗粒。

18. 权利要求17的药物组合物,其中所述单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

19. 权利要求1的药物组合物,其中所述的单位剂型包含一个或多个颗粒,其中该颗粒具有下述形状:圆柱形、卵形、圆锥形、球形、椭圆形、多边形或它们的组合,且其中所述的颗粒具有约2mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

20. 单位剂型中的药物组合物,它包含一个或多个颗粒、小丸、微粒或小片,其中所述的组合物包含:

占所述组合物重量约30%至约50%至的固体分散体,其中该分散体包含占所述分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1:N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺、占所述分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占所述分散体重量约0.5wt%的SLS;

占所述组合物重量的约30%至约60%的甘露糖醇和乳糖,其中甘露糖醇和乳糖以约1:3甘露糖醇:乳糖的比例存在;

占所述组合物重量约1.5%至约2.5%的三氯蔗糖;

占所述组合物重量约约4%至约8%的交联羧甲基纤维素钠;

占所述组合物重量约0.5%至约1.5%的胶体二氧化硅;以及

占所述组合物重量约0.5%至约1.5%的硬脂酸镁;

其中所述的组合物在分散体的外面不包含SLS。

21. 权利要求20的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约1mg至约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

22. 权利要求21的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

23. 权利要求21的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

24. 权利要求20的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约25个至约40个颗粒。

25. 权利要求20的药物组合物,其中所述固体分散体的含量为该药物组合物重量的约35%且所述的单位剂型包含约26个颗粒。

26. 权利要求25的药物组合物,其中所述的单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无

定形的化合物1。

27. 权利要求20的药物组合物,其中所述固体分散体的含量为该药物组合物重量的约35%且所述的单位剂型包含约39个颗粒。

28. 权利要求27的药物组合物,其中所述单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

29. 权利要求20的药物组合物,其中所述的单位剂型包含一个或多个颗粒,其中该颗粒具有下述形状:圆柱形、卵形、圆锥形、球形、椭圆形、多边形或它们的组合,且其中所述的颗粒具有约2mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

30. 化合物1在制备药物中的用途,其中所述的药物是权利要求1-29任一项的药物组合物,且其中所述的药物被配制用于治疗儿科患者的囊性纤维化跨膜通道调节因子介导的疾病或减轻其严重性。

31. 权利要求30的用途,其中所述囊性纤维化跨膜通道调节因子介导的疾病选自囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、由输精管先天性双侧缺失导致的男性不育、轻度肺疾病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲菌病、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-溶纤缺陷、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷、1型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病、粘多糖累积病、Sandhof/Tay-Sachs病、II型克-纳二氏综合征、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、1型聚糖病CDG、先天性甲状腺功能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT不足、尿崩症、垂体神经部尿崩症、肾源性尿崩症、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍、I型脊髓小脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病、法布里病、格-施-沙综合征、慢性阻塞性肺病、干眼病、斯耶格伦病、骨质疏松症、骨质减少、戈汉综合征、氯离子通道病变、III型巴特综合征、登特病、癫痫、惊跳症、溶酶体贮积病、Angelman综合征、和原发性纤毛运动障碍,该原发性纤毛运动障碍是用于纤毛的结构和/或功能的遗传性疾病的术语,包括也称作卡特金纳综合征的具有左右转位的原发性纤毛运动障碍、没有左右转位的原发性纤毛运动障碍和纤毛发育不良。

32. 权利要求30的用途,其中所述囊性纤维化跨膜通道调节因子介导的疾病是囊性纤维化、COPD、肺气肿、干眼病或骨质疏松症。

33. 权利要求32的用途,其中所述囊性纤维化跨膜通道调节因子介导的疾病是囊性纤维化。

34. 权利要求33的用途,其中所述的患者具有囊性纤维化跨膜通道调节因子门控突变。

35. 权利要求34的用途,其中所述的囊性纤维化跨膜通道调节因子门控突变选自G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。

36. 权利要求34的用途,其中所述的囊性纤维化跨膜通道调节因子门控突变在至少一个等位基因中。

37. 权利要求34的用途,其中所述的囊性纤维化跨膜通道调节因子门控突变在两个等位基因。

38. 权利要求33的用途,其中所述的患者具有如下人囊性纤维化跨膜通道调节因子基

因突变的一种或多种： Δ F508和R117H。

39. 权利要求30的用途，其中所述患者为2-5岁年龄。

40. 权利要求30的用途，其中所述患者为0-2岁年龄。

41. 权利要求30的用途，其中所述患者体重约为14千克或高于约14千克。

42. 权利要求30任一项的用途，其中所述患者体重低于14千克。

药物组合物及其施用

[0001] 本申请是申请号为201380019626.0、申请日为2013年2月27日、发明名称为“药物组合物及其施用”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权

[0003] 本申请要求2012年2月27日提交的美国临时申请系列号61/603,882和2012年10月5日提交的美国临时申请系列号61/710,352的优先权。这些优先权申请的整个内容通过引用并入本文。

技术领域

[0004] 本发明涉及包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体的药物组合物(包括将该固体分散体制成粉剂、颗粒和小片)、制备和加工所述粉剂、颗粒和小片的方法、以及用所述药物组合物治疗囊性纤维化的方法。

背景技术

[0005] 囊性纤维化(CF)是一种隐性遗传疾病,其在美国影响大约30,000儿童和成年人,并在欧洲影响大约30,000儿童和成年人。尽管CF的治疗取得了进展,仍然不可治愈。

[0006] CF是由囊性纤维化跨膜通道调节因子(CFTR)基因中的突变造成的,所述基因编码囊性纤维化跨膜通道调节因子蛋白(CFTR),即上皮氯离子通道,所述通道负责辅助调节盐和水吸收以及在不同组织中的分泌。已知作为增强CFTR通道开放可能性的增强剂的小分子药物,代表治疗CF的一种潜在治疗策略。

[0007] 具体而言,CFTR是cAMP/ATP-介导的阴离子通道,其在多种细胞类型(包括吸收上皮细胞和分泌上皮细胞)中表达,其中它调整通过膜的阴离子流,以及其他离子通道和蛋白的活性。在上皮细胞中,CFTR的正常功能对整个机体(包括呼吸和消化组织)中电解质转运的维持是关键性的。CFTR由大约1480个氨基酸组成,其编码由串联重复的跨膜结构域组成的蛋白,每个跨膜结构域包含6个跨膜螺旋和1个核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过具有多个磷酸化位点的大的、极性的、调节性的(R)-结构域连接,其调节通道活性和细胞运输。

[0008] 编码CFTR的基因已被鉴定和测序(参见Gregory,R.J.等人(1990)Nature347;382-386;Rich,D.P.等人(1990)Nature347;358-362),(Riordan,J.R.等人(1989)Science245;1066-1073)。该基因的缺陷或突变导致CFTR内突变,该突变引起囊性纤维化(下称“CF”),囊性纤维化是人类最常见的致命性遗传疾病。在美国大约每2500个婴儿中有1个受囊性纤维化影响。在全部美国人口中,多达1千万人携带有单拷贝的所述缺陷基因,而没有明显的疾病效应。相反,带有两个拷贝CF相关基因的个体遭受CF的虚弱和致命效应(包括慢性肺病)的痛苦。

[0009] 在患有CF的患者中,在呼吸上皮细胞中内源性表达的CFTR突变引起顶端阴离子分泌减少,引起离子和流体转运失衡。所引起的阴离子转运减少促进肺中的粘液蓄积增加,以及伴随的微生物感染,其最终导致CF患者死亡。除了呼吸疾病以外,CF患者典型地还遭受胃

肠问题和胰腺功能不全的痛苦,其如果不经治疗,会导致死亡。另外,大多数患有囊性纤维化的男性不能生育,而患有囊性纤维化的女性生育力下降。与两个拷贝CF相关基因的严重效应相反,带有单拷贝CF相关基因的个体表现出对霍乱和因腹泻所致脱水的抗性的增加——也许这解释了人群中相对高频率的CF基因的原因。

[0010] CF染色体的CFTR基因的序列分析已经揭示多种致病性突变(Cutting,G.R.等人(1990)Nature346;366-369;Dean,M.等人(1990)Cell61;863;870;以及Kerem,B-S.等人(1989)Science245;1073-1080;Kerem,B-S等人(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA87;8447-8451)。迄今为止,已鉴定了CF基因中超过1000个致病性突变(<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>)。最普遍的突变是CFTR氨基酸序列的508位苯丙氨酸的缺失,通常将其称为 $\Delta F508$ -CFTR。这种突变发生在大约70%的囊性纤维化病例中,并与严重的疾病相关联。

[0011] $\Delta F508$ -CFTR中508位残基的缺失阻止了新生蛋白的正确折叠。这导致该突变蛋白不能退出ER和转运至质膜。其结果是,膜中存在的通道数量远少于在表达野生型CFTR的细胞中所观察到的数量。除了转运受损外,这种突变导致缺陷性通道门控。合起来,膜中通道数量的减少和缺陷性门控导致通过上皮的阴离子转运减少,导致缺陷性离子和流体转运。(Quinton,P.M.(1990),FASEB J.4;2709-2727)。然而,研究表明,膜中 $\Delta F508$ -CFTR数量的减少是功能性的,尽管其比野生型CFTR少。(Dalemans等人(1991),Nature Lond.354;526-528;Denning等人,同上;Pasyk和Foskett(1995),J.Cell.Biochem.270;12347-50)。除 $\Delta F508$ -CFTR之外,CFTR中导致缺陷性转运、合成和/或通道门控的其他引起疾病的突变可被上调或下调以改变阴离子分泌,并且改变疾病进程和/或严重性。

[0012] 虽然CFTR除转运阴离子之外还转运多种分子,但显然这种作用(阴离子转运)代表转运离子和水跨越上皮的重要机理中的一种要素。其他要素包括上皮 Na^+ 通道、ENaC、 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道,其负责将氯离子摄入细胞。

[0013] 这些要素经由它们的选择性表达和细胞内定位,共同发挥作用以实现通过上皮的定向转运。氯离子吸收通过存在于顶膜上的ENaC和CFTR的协调活性以及在细胞基底外侧表面上表达的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和 Cl^- 离子通道而发生。氯离子从腔侧的次级主动转运导致细胞内氯离子的蓄积,其然后能够经由 Cl^- 通道被动离开细胞,导致向量转运。基底外侧表面上的 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 协同转运蛋白、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道以及位于腔侧的CFTR的排列,经由位于腔侧的CFTR协调氯离子的分泌。因为水本身可能从不主动转运,所以它跨过上皮的流动依赖于由钠和氯离子大量流动所产生的微小跨上皮渗透梯度。

[0014] 如以上所讨论的,认为 $\Delta F508$ -CFTR中第508残基的缺失阻止了新生蛋白正确地折叠,导致这种突变体蛋白不能离开ER并转运到质膜中。结果,存在于质膜的成熟蛋白的量不足,并且上皮组织内的氯离子转运显著降低。事实上已显示,这种由ER机构进行的ABC转运蛋白的缺陷性ER处理的细胞现象不仅是CF疾病的潜在基础,而且是大量其他单独和遗传疾病的潜在基础。

[0015] N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺是野生型和突变型(包括例如, $\Delta F508$ 、R117H和G551D)形式的人CFTR的有效的和选择性的CFTR增强剂。N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺可用于治疗具有囊性纤维化和至少一个G551D-CFTR等位基因的成年患者。

[0016] 儿科CF患者可能需要施用特定剂型的药物组合物,所述剂型会促进吞咽或可以容易地与容易消化的食品混合。粉剂和压碎的片剂在将药物组合物施用给儿童中的应用,经常面临给药和剂量方面的问题。给儿童施用压碎的片剂可能导致吸收问题,碎片要么太难以吞咽,要么难以溶解而保持未消化的状态,从而导致治疗失败或剂量不准确。另外,压碎片剂的给药因与压碎片剂操作相关的困难而可能导致给药不准确。粉末共混物的应用也可能导致剂量不准确。在其他情况下,有活性的粉末药物在施用期间可能会附着于胶囊、药袋或药包的内壁,从而导致低于所需的治疗剂量。当施用剂量的人不熟练时,和当剂量小时(如用于治疗儿科患者的那些剂量),这样的给药量不准确是特别普遍的。与CF药物活性剂有关的剂量误差在儿科群体中变得至关重要,特别是考虑到CF药物活性剂以低剂量施用(例如每单位剂量小于100mg或小于50mg)。这些给药剂量不准确在具有低剂量偏差阈值的儿科患者中变得至关重要。

[0017] 因此,需要可用于治疗患者的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的稳定的生物可利用的药物组合物以及制备和施用所述药物组合物的方法,所述患者例如为具有难以吞咽成人片剂的问题的CF患者,包括但不限于儿科患者。

[0018] 需要N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的稳定的生物可利用的药物组合物,其可用于治疗具有未满足的医疗需求的特定群体,所述群体例如为6岁以下的儿童、不能吞咽成人片剂的儿童或婴儿。

[0019] 需要N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的稳定的生物可利用的药物组合物,其可以与一些常见的婴儿食品组合施用,用于治疗婴儿。

[0020] 需要N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的稳定的生物可利用的药物组合物,其允许通过改变单位剂量、药包、药袋或胶囊中的小片的数量而给儿科患者(包括但不限于婴儿)准确而灵活地定量给药。

[0021] 化合物1(N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺)已经被食品和药品管理局(FDA)的Breakthrough Therapy Designation允许应用于治疗囊性纤维化,即提交本申请时两种这样的许可之一。这表明对于超越对症治疗的的有效治疗囊性纤维化的原因的方法的需求显然未得到满足。

发明内容

[0022] 本发明涉及包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体的药物组合物、以及制备和施用包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的药物组合物的方法。包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(下文的化合物1)的固体分散体的药物组合物还可以包括一种或多种下述的赋形剂:一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂。

[0023] 本发明的药物组合物提供了可以配制成片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的自由流动的粉末组合物。粉末形式的药物组合物例如片剂、小片、颗粒、撒布剂、小丸、珠、小粒、微粒、锭剂(含片)和以及包含粉末形式的药物组合物的其他剂型,可以被包含

在胶囊、药包、药袋、药囊、瓶子或泡罩包装中。片剂、小片、颗粒、撒布剂、小丸、珠、小粒或微粒还可以压制成其他固体形式。在一个实施方案中,所述药物组合物可以包括本文所述的粉末制剂,其包含:包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体和赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂),并配制在胶囊或药袋中,所述胶囊或药袋包含在至少1mg到至少250mg范围内的指定量的基本上无定形的或无定形的化合物1。片剂、小片、颗粒、撒布剂、小丸、珠、小粒或微粒剂和其他剂型可以包含颗粒化微粒或其他粉末形式的基本上无定形的或无定形的化合物1。

[0024] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约1mg无定形的化合物1。在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约5mg无定形的化合物1。在某个实施方案中,固体分散体包含约5mg基本上无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg或5mg的无定形的或基本上无定形的化合物1。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约1mg的基本上无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含至多约1mg无定形的或基本上无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含0.25mg、0.5mg、0.75mg或1mg的无定形的或基本上无定形的化合物1。

[0026] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约5mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约5mg的基本上无定形的化合物1。

[0027] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约10mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约10mg的基本上无定形的化合物1。

[0028] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约12.5mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0029] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约15mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约15mg的基本上无定形的化合物1。

[0030] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约20mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约20mg的基本上无定形的化合物1。

[0031] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约25mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约25mg的基本上无定形的化合物1。

[0032] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约30mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约30mg的基本上无定形的化合物1。

[0033] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分

散体,其中所述固体分散体包含约35mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约35mg的基本上无定形的化合物1。

[0034] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约37.5mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0035] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约40mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约40mg的基本上无定形的化合物1。

[0036] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约45mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约45mg的基本上无定形的化合物1。

[0037] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约50mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约50mg的基本上无定形的化合物1。

[0038] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约62.5mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0039] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约75mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约75mg的基本上无定形的化合物1。

[0040] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约100mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约100mg的基本上无定形的化合物1。

[0041] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约125mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约125mg的基本上无定形的化合物1。

[0042] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约150mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约150mg的基本上无定形的化合物1。

[0043] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约175mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约175mg的基本上无定形的化合物1。

[0044] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约200mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约200mg的基本上无定形的化合物1。

[0045] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约225mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约225mg的基本上无定形的化合物1。

[0046] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分

散体,其中所述固体分散体包含约250mg的无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述固体分散体包含约250mg的基本上无定形的化合物1。

[0047] 在一个方面,所述药物组合物中化合物1的固体形式是固体分散体,其包含:基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物,例如羟丙甲基纤维素 (HPMC)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物 (PVP/VA)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物、羟丙基纤维素 (HPC)、或它们的任意组合。该方面的实施方案包括下述的一项或多项:所述固体分散体是具有大于约5 μ m的平均粒径的粉末,或所述固体分散体具有约0.10g/cc或更大的堆密度。

[0048] 在一些情况中,所述固体分散体具有占该固体分散体重量至少20wt%的化合物1的浓度。在其他情况中,所述固体分散体包含80wt%或以下的HPMCAS。一些固体分散体包含占该固体分散体重量约40wt%至约60wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1和占该固体分散体重量约60wt%至约40wt%的聚合物。其他固体分散体包含占该固体分散体重量约60wt%至约95wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1和约40wt%至约5wt%的聚合物。

[0049] 固体分散体还可以任选地包含添加剂,例如湿润剂(例如月桂基硫酸钠(SLS)),其存在浓度占固体分散体重量10wt%以下的湿润剂。

[0050] 其他固体分散体包含占该固体分散体重量约45wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、约0.45wt%至约0.55wt%的SLS和约14.45wt%至约55.55wt%的HPMCAS。

[0051] 在其他实施方案中,所述药物组合物还包含一种或多种浓度占所述组合物重量至少约10wt%的填充剂(例如甘露糖醇、纤维素、碳酸钙、淀粉、糖类(例如葡萄糖、乳糖等));浓度占该组合物重量约10%或以下的甜味剂(例如三氯蔗糖、山梨醇、糖精、果糖、阿司帕坦或其组合);浓度占所述组合物重量约10wt%或以下的崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠,羟基乙酸淀粉钠或其组合);占所述组合物重量约10wt%或以下的任选的湿润剂(例如月桂基硫酸钠、SLS);浓度占所述组合物重量约2wt%或以下的助流剂(例如胶体二氧化硅,滑石粉或其组合);以及浓度占所述组合物重量约5wt%或以下的润滑剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、氢化油、硬脂酰富马酸钠或其任意的组合)。

[0052] 这样的药物组合物可以任选地包含一种或多种着色剂、芳香剂和/或矫味剂,以增强它的视觉吸引力、味觉和气味。

[0053] 在其他实施方案中,本发明提供了如上所述的粉末组合物形式的药物组合物,其还可以配制成固体单位剂型用于治疗与野生型和突变体(包括例如, Δ F508、R117H和G551D)形式的人CFTR有关的各种疾病。因此,本发明也包括新的剂型例如颗粒、小丸、小片和其他固体剂型,其克服了上述的关于给药剂量不准确(具体地,就儿科患者而言)的问题。这些稳定的固体单位剂型可以具有任意形状,包括卵形、球形、圆柱形、椭圆形、立方形、正方形或矩形以及其他形状。片剂或小片可以具有扁平、浅、标准、深凸面的或双重深凸面的或其组合。

[0054] 在一个方面,所述药物组合物可以配制成单位剂型,例如,胶囊、药囊等,其包含至少一个或多个小片,以简化所述药物组合物的施用。在一些实施方案中,所述单位剂量可以包括胶囊或药袋,所述胶囊或药袋包含在上面和在下面的描述中提供的至少一个小片或多个小片。在另一个实施方案中,所述单位剂量可以包括药囊或药袋或小药囊,其包含特定剂

量的粉末形式的基本上无定形的或无定形的化合物1。

[0055] 本文所述的这种药物组合物可以呈一个小片和/或由多个小片组成的多小片形式(例如至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个、至少47个、至少48个、至少49个、至少50个、至少51个、至少52个、至少53个、至少54个、至少55个、至少56个、至少57个、至少58个、至少59个、至少60个或大于60个小片)。本文所述的药物组合物还可以是小片和/或多个小片(例如至少2个、至少4个、至少6个、至少8个、至少10个、至少12个、至少14个、至少16个、至少18个、至少20个、至少22个、至少24个、至少26个、至少28个、至少29个、至少30个、至少32个、至少34个、至少36个、至少38个、至少39个或至少60个小片,包括之间的所有范围)的形式。在一个实施方案中,所述药物组合物呈10个、19个、29个或58个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈13个、26个、39个或77个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈30个、60个、90个或179个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈1个、2个、3个、4个或5个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈13个、21个、26个、39个、52个、65个、78个、91个、104个、117个、130个或336个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈5个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈10个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈13个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈15个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈21个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈26个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈39个小片的形式。在另一个实施方案中,所述药物组合物呈52个小片的形式。本发明的另一个方面提供了由至少一个小片组成的药物组合物,所述小片包含固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述小片具有在约30分钟内至少约50%的溶出度,且所述固体分散体包含无定形的化合物1。如下所述,使用标准的美国药典II型仪器可以测量溶出度,所述仪器包含温度约为37℃的溶解在900mL 50mM磷酸钠缓冲液(在pH6.8)中的0.5或0.7%月桂基硫酸钠的溶出介质。通过记录多个包含总计75mg(使用0.5%月桂基硫酸钠)或150mg(使用0.7%月桂基硫酸钠)化合物1的小片在溶出介质中的溶出度,确定小片的溶出度。单个小片表现出的溶出度可以低于、等于或高于多个小片的溶出度,但是各单个小片的平均溶出度与多个小片的平均溶出度相似。

[0056] 本发明的另一个方面提供了由一个小片或多个小片组成的药物组合物,其中每个小片包含:包含无定形的或基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;以及一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述小片具有约0.5MPa至约4MPa的平均拉伸强度。在一些实施方案中,所述小片具有至少0.5MPa、至少1.0MPa、至少1.5MPa、至少2.0MPa或至少2.5MPa的平均拉伸强度。在另一个方面,本文所述的小片任选地具有包衣。

[0057] 另一个方面,本文所述的具有包衣的小片被着色,例如通过将着色剂掺入所述小片制剂中,或通过所述小片的表面着色。

[0058] 在另一个方面,本发明提供了新的制备技术,其能够配制上述的小型化形式的成人剂型和其他固体单位剂型,所述形式在任意一个或多个维度具有约1mm至约5mm范围的大小(例如2mm或4mm)。可以进一步配制这些小型化的固体单位剂型以装入胶囊、瓶子或药囊中。在其他实施方案中,包含一个小片或多个小片的药物组合物可以是在药袋、药囊、药包、瓶子或泡罩包装中,或任选地进一步压制成为不同的固体单位剂型,所述剂型可以容易地施用给难以吞咽成人尺寸片剂的患者。这样,这些新的粉末状药物组合物和包含所述药物组合物的单位剂型在器官感觉方面是患者可以接受的,能在各种液体和软食品或食品组合物例如牛奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶、果酱、水、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品中崩解或分散,从而确保整个配方剂量已经崩解或分散,且能够施用给难以吞咽成人片剂的患者。婴儿食品包括、但不限于胡萝卜或胡萝卜菜泥。所述药物组合物也可以在草莓蜜饯、大米布丁、巧克力布丁等中施用。在一个实施方案中,所述单位剂型被分散于软食品中并且施用。在另一个实施方案中,所述单位剂型被分散于液体中并且施用。在一个实施方案中,所述单位剂型被分散于软食品中、混合并且施用。在另一个实施方案中,所述单位剂型被分散于液体中、混合并且施用。液体包括、但不限于幼儿配方奶、婴幼儿配方奶、乳品或母乳。在一些情况中,对于较小尺寸的小片或颗粒。可以将药包、药袋、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用母乳或配方奶。对于较小尺寸的小片或颗粒,本发明的施用方法还可以任选地包括将药包、药袋、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用液体或饮料。在一些实施方案中,本发明的任意施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食一起口服施用。在其他实施方案中,本发明的任意施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食同时、在其之前或在其之后口服施用。在一个实施方案中,本发明的药物组合物及其固体单位剂型特别适用于治疗儿科患者群体中的CFTR介导的疾病。

[0059] 本发明的另一个方面提供了一种生产药物组合物的方法,所述方法包括下述步骤:提供无定形的化合物1的固体分散体、甜味剂、一种或多种填充剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂的混合物,和将该混合物压制成为固体剂型,例如颗粒、小丸或小片,所述固体剂型具有在约30分钟内至少约50%的溶出度。在一个实施例中,将所述混合物压制成为固体剂型,例如,具有约0.5MPa至约4MPa的平均拉伸强度的小片。本发明的另一个方面提供了一种生产药物组合物的方法,所述方法包括下述步骤:提供无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂的混合物,和将该混合物压制成为固体剂型,例如,一个或多个小片,其中所述固体剂型能够在约30分钟中溶出至少约70%。

[0060] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法,通过每天至少1次地给患者(例如,人儿科患者)口服施用包含粉末形式的药物组合物和/或一个小片或多个小片的单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药袋、药包、瓶子或其他容器)来进行,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述每天一次单位剂量口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述单位剂量每天两次或每隔12小时一次口服施用于患者。

[0061] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0062] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0063] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0064] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0065] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患

者。

[0066] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0067] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0068] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0069] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0070] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。

在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地或每隔12小时1次地口服施用于患者。

[0071] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0072] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0073] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0074] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0075] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0076] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容

器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0077] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过给患者例如人儿科患者每天至少1次地口服施用单位剂量(通过胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器)来进行,所述单位剂量包含所述药物组合物的粉末形式和/或小片或多个小片,其中所述单位剂量包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述单位剂量包含至少约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述剂量每天1次地口服施用于患者。在一些另外的实施方案中,将所述所述剂量每天2次地口服施用于患者。

[0078] 用于该方法的单位剂量包含这样的固体分散体,该固体分散体包含至少约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1,至少12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少15mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少25mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少50mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少75mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少100mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少125mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少150mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少175mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少200mg基本上无定形的或无定形的化合物1、至少225mg基本上无定形的或无定形的化合物1、或至少250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。用于该方法的一些单位剂型包含固体分散体,其包含至少约1mg至约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1(包括其中包含的所有值和范围)与一种或多种赋形剂的混合物。

[0079] 在另一个方面,本发明提供了一种用于制备单位剂型的方法,所述单位剂型包含一个小片或多个小片,所述小片包含本文所述的药物组合物。所述方法包括下述步骤:

[0080] a) 将基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体与助流剂、甜味剂和任选的湿润剂相混合以形成第一混合物,所述聚合物包含HPMCAS;

[0081] b) 筛分所述第一混合物;

[0082] c) 将所述筛分过的第一混合物与20%的筛分过的润滑剂共混,以形成第一共混混合物;

[0083] d) 将筛分过的填充剂和筛分过的崩解剂与所述第一共混混合物共混,形成第二共混混合物;

[0084] e) 将该第二共混混合物除块,形成均匀的混合物;

[0085] f) 将80%的筛分过的润滑剂与所述均匀的混合物相混合,形成压制混合物;以及

[0086] g) 对所述压制混合物进行压制,以形成小片。在其他实施方案中,本发明的小片可以根据下列步骤制备:

[0087] i) 将基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体与助流剂和甜味剂混合,以形成第一混合物,所述聚合物包含HPMCAS、PVP/VA或其组合;

[0088] ii) 筛分所述第一混合物;

[0089] iii) 共混筛分过的第一混合物;

[0090] iv) 共混筛分过的填充剂和筛分过的崩解剂与所述第一共混混合物,形成第二共混混合物;

[0091] v) 将该第二共混混合物除块,形成均匀的混合物;

[0092] vi) 将筛分过的润滑剂与所述均匀的混合物相混合,形成压制混合物;以及

[0093] vii) 对所述压制混合物进行压制,以形成小片。

[0094] 所述施用包括:每天至少1次地给患者口服施用至少一个单位剂型,所述单位剂型包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述至少一个剂型包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,所述至少一个剂型包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[0095] 在不同的实施方案中,所述药物组合物是粉末,且进一步配制成胶囊剂或药袋。在其他实施方案中,所述药物组合物被配制成固体剂型,例如一个或多个小片或颗粒剂或丸剂,并任选地装入胶囊、药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子或其他容器中。然后可以每天1次地给患者口服施用固体剂型的药物组合物或胶囊或药袋的内容物。例如,从胶囊或药袋中取出粉末状药物组合物或小片并加入食品中,然后喂给患者。或者,从胶囊或药袋中取出粉末状药物组合物或小片并加入食品中,混合,然后将该食品喂给患者。此外,从胶囊或药袋中取出粉末状药物组合物或小片,然后,如果患者能够直接摄取所述粉末药物组合物或小片,则将其喂给患者。

[0096] 在一个方面,本发明包括一种药物组合物,其包含无定形的或基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂、以及任选的湿润剂。

[0097] 在该方面的一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约30至约50%的固体分散体。

[0098] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35%的固体分散体。

[0099] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约47%的固体分散体。

[0100] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约46.9%的固体分散体。

[0101] 在一个实施方案中,所述填充剂包含:

[0102] 甘露糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、麦芽糖糊精、山梨醇、木糖醇、粉状纤维素、多元醇类、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、滑石粉、淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙或其组合。

[0103] 在另一个实施方案中,所述填充剂包含甘露糖醇,其存在量占所述组合物重量的约30至约80%。

[0104] 在另一个实施方案中,所述填充剂包含甘露糖醇,其存在量占所述组合物重量的约42至约57.5%。

[0105] 在一个实施方案中,所述甜味剂包含:

[0106] 葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、甘露糖、葡萄糖、果糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇、塔格糖、甘油、赤藓醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)、麦芽糖、三氯蔗糖、阿司帕坦、纽甜(neotame)、阿力甜、新橘皮苷二氢查耳酮、环氨酸盐、索马汀、乙酰舒泛钾、糖精、糖精钠或其组合。

[0107] 在另一个实施方案中,所述甜味剂包含三氯蔗糖,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约5%。

[0108] 在一个实施方案中,其中所述崩解剂包含:交联羧甲基纤维素钠、藻酸钠、藻酸钙、藻酸、淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮的共聚物、交联维酮、羧甲基纤维素钙、纤维素及其衍生物、羧甲基纤维素钠、大豆多糖、粘土、树胶、离子交换树脂、基于食品酸味剂的泡腾系统和碱性碳酸盐成分、碳酸氢钠或其组合。

[0109] 在另一个实施方案中,所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠,其存在量占所述组合物重量的约1.5至约8%。

[0110] 在一个实施方案中,其中所述湿润剂包含:月桂基硫酸钠、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、明胶、酪蛋白、多库酯钠、苯扎氯铵、硬脂酸钙、聚乙二醇类、聚磷酸盐、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类、阿拉伯树胶、胆固醇、黄蓍胶、聚氧乙烯20十八烷基醚、聚氧乙烯烷基醚类、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚乙二醇化氢化蓖麻油、脂肪酸的山梨坦酯类、维生素E或生育酚衍生物、维生素E TPGS、生育酚酯类、卵磷脂、磷脂类及其衍生物、伯洛沙姆、硬脂酸、油酸、油醇、鲸蜡醇、甘油单酯或二酯类、脂肪酸的丙二醇酯类、脂肪酸甘油酯类、乙二醇棕榈酸硬脂酸酯、聚乙二醇甘油酯类、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、烷基芳基聚醚醇类和聚甘油基油酸酯或其组合。

[0111] 在另一个实施方案中,所述湿润剂包含月桂基硫酸钠,其存在量占所述组合物重量的约2或以下%。

[0112] 在一个实施方案中,所述助流剂包含:滑石粉、胶体二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、亮氨酸和淀粉。

[0113] 在另一个实施方案中,所述助流剂包含胶体二氧化硅,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约5%。

[0114] 在一个实施方案中,所述润滑剂包含:滑石粉、脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠、氢化油、聚乙二醇、脂肪醇、脂肪酸酯、山嵛酸甘油酯、矿物油、植物油、亮氨酸、苯甲酸钠或其组合。

[0115] 在另一个实施方案中,所述润滑剂包含硬脂酸镁,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约7%。

[0116] 在一个实施方案中,所述固体分散体包含占该固体分散体重量约80%的无定形的化合物1和占该固体分散体重量约19.5%的HPMCAS和占该固体分散体重量约0.5%的SLS。

[0117] 在另一个方面,本发明包括一种药物组合物,其包含:

[0118] 含量占所述药物组合物重量约15至约47%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体;

- [0119] 含量占所述药物组合物重量约2%的三氯蔗糖；
- [0120] 含量占所述药物组合物重量约3至约6%的交联羧甲基纤维素钠；
- [0121] 含量占所述药物组合物重量约0至约0.5%的SLS；
- [0122] 含量占所述药物组合物重量约1%的胶体二氧化硅；
- [0123] 含量占所述药物组合物重量约1.5%的硬脂酸镁；以及
- [0124] 含量占所述药物组合物重量约42至约77.5%的甘露糖醇。
- [0125] 在另一个方面，本发明包括一种药物组合物，其包含：
- [0126] 含量占所述药物组合物重量约35至约47%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体；
- [0127] 含量占所述药物组合物重量约2%的三氯蔗糖；
- [0128] 含量占所述药物组合物重量约3至约6%的交联羧甲基纤维素钠；
- [0129] 含量占所述药物组合物重量约0至约0.5%的SLS；
- [0130] 含量占所述药物组合物重量约1%的胶体二氧化硅；
- [0131] 含量占所述药物组合物重量约1.5%的硬脂酸镁；以及
- [0132] 含量占所述药物组合物重量约42至约57.5%的甘露糖醇。
- [0133] 在该方面的一个实施方案中，所述交联羧甲基纤维素钠的存在量占所述药物组合物重量的约5%。
- [0134] 在另一个实施方案中，SLS的存在量占所述药物组合物重量的约0.5%。
- [0135] 在一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%。
- [0136] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约47%。
- [0137] 在另一个方面，本发明包括一种药物组合物，其包含：
- [0138] 含量占所述药物组合物重量约35%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体；
- [0139] 含量占所述药物组合物重量约2%的三氯蔗糖；
- [0140] 含量占所述药物组合物重量约6%的交联羧甲基纤维素钠；
- [0141] 含量占所述药物组合物重量约1%的胶体二氧化硅；
- [0142] 含量占所述药物组合物重量约1.5%的硬脂酸镁；
- [0143] 含量占所述药物组合物重量约13.5%的甘露糖醇；以及
- [0144] 含量占所述药物组合物重量约41%的乳糖。
- [0145] 在一个实施方案中，所述药物组合物是包含一个或多个颗粒、小丸、微粒或小片的单位剂型，且其中所述单位剂型包含约1mg至约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [0146] 在另一个实施方案中，所述单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [0147] 在另一个实施方案中，所述单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [0148] 在另一个实施方案中，所述单位剂型包含约25个至约40个小片。
- [0149] 在另一个实施方案中，所述单位剂型包含约1、2、3、4或5个小片。
- [0150] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约

35%，且所述单位剂型包含1、2、3、4或5个小片。

[0151] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含1个小片。

[0152] 在另一个实施方案中，所述单位剂型包含约21至约52个小片。

[0153] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含5个小片。

[0154] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含13个小片。

[0155] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含约21个小片。

[0156] 在一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含约26个小片。

[0157] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含约39个小片。

[0158] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型包含约52个小片。

[0159] 在一个实施方案中，所述药物组合物是包括颗粒剂、丸剂、微粒剂或小片剂的单位剂型，且其中所述单位剂型包含约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[0160] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约47%，且所述单位剂型是具有下述形状的小片：圆柱形、椭圆形、圆锥形、球形、卵形(ellipsis-like)、多边形或其组合，其中所述小片具有约4mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

[0161] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型是具有下述形状的小片：圆柱形、椭圆形、圆锥形、球形、卵形、多边形或其组合，其中所述小片具有约4mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

[0162] 在另一个实施方案中，所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%，且所述单位剂型是具有下述形状的小片：圆柱形、椭圆形、圆锥形、球形、卵形、多边形或其组合，其中所述小片具有约2mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

[0163] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法，通过每天至少1次地给患者口服施用至少一个单位剂型来进行，所述单位剂型包含粉末状药物组合物和/或所述药物组合物的固体剂型(例如，一个小片或多个小片)，所述药物组合物包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂，其中所述粉末状药物组合物和/或所述药物组合物的固体剂型包含至多约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。例如，所述固体分散体包含0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、2mg、3mg、4mg或5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中，每天1次地给患者口服施用所述粉末状药物组合物和/或所述药物组合物的固体剂型。例如，从胶囊或药袋中取出粉末状药物组合物或小片，并加入食品中，混合，然后将喂给患者。

[0164] 在另一个方面，本发明提供了一种施用药物组合物的方法，通过每天至少1次地给患者口服施用至少一个单位剂型来进行，所述单位剂型包含粉末状药物组合物和/或所述

药物组合物的固体剂型(例如,一个小片或多个小片),所述药物组合物包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述粉末状药物组合物和/或所述药物组合物的固体剂型包含至多约1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一个实施方案中,所述固体分散体包含约0.1mg至约1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一个实施方案中,所述固体分散体包含约0.1mg至约5mg(包括其中的所有值和范围)。在一个具体的实施方案中,所述固体分散体包含0.25mg、0.5mg、0.75mg或1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,本发明提供了每天至少1次地口服施用本文所述的药物组合物的方法。在其他实施方案中,本发明提供了每天1次地口服施用本文所述的药物组合物的方法。在一些实施方案中,本发明提供了每天至少1次地口服施用本文所述的药物组合物的方法。在一些实施方案中,本发明提供了每天2次或每天多次地口服施用本文所述的药物组合物的方法。

[0165] 在一个方面,本发明还提供了一种治疗患者的疾病或减轻患者的疾病严重性的方法,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一,且所述疾病选自:囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、由输精管先天性双侧缺失(CBAVD)导致的男性不育、轻度肺疾病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲菌病(ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-溶纤缺陷如蛋白质C缺乏症、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷如家族性高胆固醇血症、1型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病,如I-细胞疾病/假性Hurler病(pseudo-Hurler)、粘多糖累积病、Sandhof/Tay-Sachs病、II型克-纳二氏综合征(Crigler-Najjar type II)、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、1型聚糖病(Glycanosis)CDG、先天性甲状腺功能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT不足、尿崩症(DI)、垂体神经部尿崩症、肾源性尿崩症、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍,例如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病如遗传性克雅病(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、慢性阻塞性肺病、干眼病、斯耶格伦病、骨质疏松症、骨质减少、戈汉综合征、氯离子通道病变例如先天性肌强直(Thomson型和Becker型)、III型巴特综合征、登特病、癫痫、惊跳症(hyperekplexia)、溶酶体贮积病、Angelman综合征、和原发性纤毛运动障碍(PCD),所述PCD是用于纤毛的结构和/或功能的遗传性疾病的术语,包括具有左右转位的PCD(也称作卡特金纳综合征)、没有左右转位的PCD和纤毛发育不良。

附图说明

[0166] 图1显示了用于制备根据本发明的不同实施方案的一些示例性小片的制备和工艺步骤的示意图。

[0167] 图2显示了用于制备根据本发明的不同实施方案的其他示例性小片的制备和工艺步骤的示意图。

[0168] 所述图作为实施例呈现,并不限制本发明。

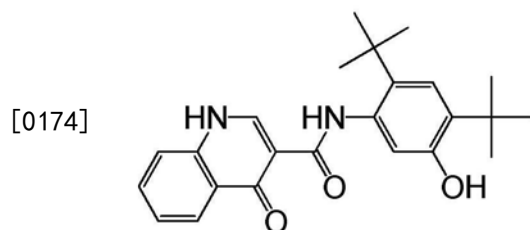
[0169] 详细描述

[0170] 本发明提供了：一种包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体的药物组合物，一种制备包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的药物组合物的方法，和一种施用包含N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体形式的药物组合物的方法。

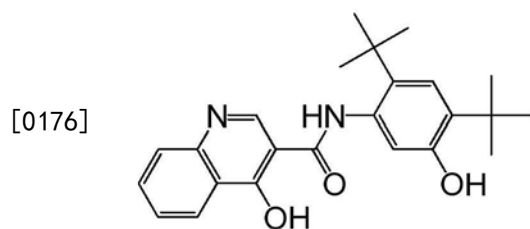
[0171] I. 定义

[0172] 本文使用的术语“活性药物成分”或“API”是指生物活性化合物。示例性的API包括CF增强剂(例如，N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺)。

[0173] 本文使用的术语“化合物1”与具有下述结构的“N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺”可互换使用：



[0175] “化合物1”也指互变异构形式，例如：



[0177] 本文所用的术语“无定形”是指在其分子位置中没有长程有序的固体材料。无定形固体通常是过冷液体，其中分子以随机方式排列，因此没有十分明确的排列(例如分子聚集)且没有长程有序。无定形固体通常是各向同性的，即，在所有方向表现类似的性能，并且不具有确定的熔点。例如无定形材料是在其X-射线粉末衍射(XRPD)图中没有尖锐的特征性结晶峰的固体材料(即，根据XRPD的测定不是结晶性的)。相反，在它的XRPD图中出现了一个或几个宽峰(例如晕圈)。宽峰是无定形固体的特征。关于无定形材料和晶体材料的XRPD比较，参见US2004/0006237。

[0178] 本文使用的术语“基本上无定形”是指在其分子位置中几乎不具有或没有长程有序的固体材料。例如，基本上无定形的材料的结晶度小于约15%(例如，小于约10%的结晶度或小于约5%的结晶度)。还应当指出，术语“基本上无定形”包括描述词“无定形”，后者表示结晶度为零(0%)的物质。

[0179] 本文使用的术语“分散体”是指分散系统，其中一种物质(分散相)以离散的单元分布在第二物质(连续相或载体)内。分散相的大小可以大不相同(例如单个分子、纳米尺寸至几微米大小的胶体微粒)。通常，分散相可以是固体、液体或气体。在固体分散体的情况下，分散相和连续相都为固体。在药物应用中，固体分散体可以包括：在无定形聚合物中的无定形药物；在结晶性聚合物中的无定形药物；在无定形聚合物中的结晶性药物；或在结晶性聚合物中的结晶性药物。在本发明中，固体分散体可以包括：在无定形聚合物中的无定形药物

或在结晶性聚合物中的无定形药物。在一些实施方案中，固体分散体包括聚合物构成的分散相和药物构成连续相。或者，固体分散体包括药物构成的分散相和聚合物构成连续相。

[0180] 本文使用的术语“固体分散体”通常是指两种或更多种成分的固体分散体，通常是一种或多种药物（例如，一种药物（例如，化合物1）和聚合物，但可能包含其他组分（例如表面活性剂或其他药物赋形剂），其中药物（例如，化合物1）是基本上无定形（例如，具有约15%或更少（例如，约10%或更少、或约5%或更少））的结晶性药物（例如，N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺）或无定形的（即，不具有结晶性药物），且其他组分会增强基本上无定形的或无定形的药物的物理稳定性和/或溶出度和/或溶解度。固体分散体通常包括分散在适当的载体介质（如固态载体）中的化合物。例如，载体包含聚合物（例如，水溶性的聚合物或部分水溶性的聚合物），且可以包括任选的赋形剂例如功能性赋形剂（例如，一种或多种表面活性剂）或非功能性的赋形剂（例如，一种或多种填充剂）。另一种示例性的固体分散体是N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺与至少一种聚合物的共沉淀物或共熔化物。

[0181] “共沉淀物”是如下得到的产物：将药物和聚合物溶解在溶剂或溶剂混合物中，然后除去溶剂或溶剂混合物。有时，聚合物可以混悬在溶剂或溶剂混合物中。溶剂或溶剂混合物包括有机溶剂和超临界流体。“共熔化物”是如下得到的产物：将药物和聚合物加热至熔化（任选在溶剂或溶剂混合物的存在下），然后混合，如果适当的话可除去至少一部分溶剂，并在选定的速率下冷却至室温。

[0182] 本文使用的“结晶度”是指固体中的结构有序程度。例如，基本上无定形的化合物1具有小于约15%的结晶度，或它的固态结构是小于约15%结晶性。在另一个实施例中，无定形的化合物1具有零(0%)结晶度。

[0183] 本文使用的“CF增强剂”是指这样的化合物：该化合物表现出的生物学活性的特征在于，细胞表面存在的突变型CFTR蛋白的门控功能增强至大约野生型水平（即增强或诱导位于细胞表面上的CFTR蛋白的通道活性、从而导致功能性活性增加的化合物）。

[0184] 本文使用的“CFTR校正剂”是指这样的化合物：该化合物增强或诱导功能性CFTR蛋白到达细胞表面上的量、从而导致活性增加。

[0185] 本文使用的“固体剂型”包括胶囊、药袋、小药囊和药包，其包含粉末形式或压制形式（例如颗粒剂、丸剂、微粒剂、小型片剂等）的药物组合物，所述固体剂型包含指定量的化合物1。

[0186] 本文使用的“赋形剂”是指药物组合物中的惰性成分。赋形剂的实例包括填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂、润滑剂等。

[0187] 本文使用的“崩解剂”是水合药物组合物并辅助片剂分散的赋形剂。崩解剂的实例包括交联羧甲纤维素钠和/或羟基乙酸淀粉钠。

[0188] 本文使用的“稀释剂”或“填充剂”是增加药物组合物的松散性的赋形剂。填充剂的实例包括甘露糖醇、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、碳酸钙、马铃薯淀粉、山梨醇、多元醇类、葡萄糖或其组合。

[0189] 本文使用的“湿润剂”是赋予药物组合物增加的溶解度和/或可湿润性的赋形剂。湿润剂的实例包括月桂基硫酸钠(SLS)、硬脂富马酸钠(SSF)、聚氧乙烯20脱水山梨醇单油酸酯（例如TweenTM）或它们的任意组合。

[0190] 本文使用的“甜味剂”是赋予药物组合物甜味和/或掩蔽其他令人不悦的味道的赋形剂。甜味剂的实例包括三氯蔗糖、山梨醇、木糖醇及其组合。

[0191] 本文使用的“助流剂”是赋予药物组合物增加的流动性的赋形剂。助流剂的实例包括胶体二氧化硅、沉淀二氧化硅和/或滑石粉。

[0192] 本文使用的“着色剂”是赋予药物组合物希望的颜色的赋形剂。着色剂的实例包括商业可购得的色素,例如FD&C蓝色一号铝色淀、FD&C蓝色二号、其他FD&C蓝色颜料、二氧化钛、氧化铁和/或其组合。

[0193] 本文使用的“润滑剂”是加入到药物组合物中以使对表面的附着最小化的赋形剂,特别是对于压制成片剂的药物组合物而言。润滑剂有助于药物组合物的片剂从压制模中射出。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸(三硬脂酸甘油酯)、氢化油、硬脂富马酸钠或它们的任意组合。

[0194] 本文使用的“平均粒径”是使用例如激光散射、图像分析或筛析等技术测得的平均粒径。

[0195] 本文使用的“堆密度”是指物质颗粒质量除以颗粒所占总体积的值。总体积包括颗粒体积、颗粒间间隙体积和内部孔体积。堆密度不是物质的固有性质;它可以随加工物质的方法而变化。

[0196] 本文使用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断范围内适合用于与人和低等动物组织接触,没有过度毒性、刺激性、变态反应等,并具有适当的收益/危险比的盐。“药学上可接受的盐”是指给接受者施用能够直接或间接地提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物的任意的本发明化合物的无毒性盐或酯的盐。

[0197] 本文所用的术语“小片”等同于术语“颗粒”。

[0198] 本文所用的“CFTR”或“CFTR蛋白”表示囊性纤维化跨膜传导调节因子蛋白。

[0199] 本文所用的“CFTR”或“CFTR基因”表示囊性纤维化跨膜传导调节因子基因。

[0200] 本文所用的“突变”可以指CFTR基因或CFTR蛋白中的突变。“CFTR突变”是指CFTR基因中的突变,且“CFTR突变”是指CFTR蛋白中的突变。一般而言,基因中的遗传缺陷或突变或核苷酸改变导致从该基因中翻译的CFTR蛋白中的突变。例如,G551D CFTR突变是导致翻译的CFTR蛋白中的G551D CFTR突变的CFTR基因的核苷酸中的突变或改变,其中CFTR蛋白的551位氨基酸从甘氨酸(G)改变成天冬氨酸(D),这归因于CFTR基因的核苷酸中的突变或改变。类似地, Δ F508或F508del是CFTR蛋白中的特异性突变。 Δ F508或F508del CFTR突变是CFTR基因中的3个核苷酸缺失,所述CFTR基因包含CFTR蛋白的508位上的氨基酸苯丙氨酸的密码子,从而产生 Δ F508或F508del CFTR突变或缺乏这种特定苯丙氨酸的CFTR蛋白。

[0201] 本文所用的术语“CFTR门控突变”是指这样的CFTR突变,其导致与正常CFTR相比主要缺失是低通道开放可能性的CFTR蛋白产生(Van Goor, F., Hadida S. 和 Grootenhuys P., “Pharmacological Rescue of Mutant CFTR function for the Treatment of Cystic Fibrosis”, Top. Med. Chem. 3: 91-120 (2008))。门控突变包括、但不限于G551D、G178R、S549N、S549R、G551S、G970R、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D。

[0202] 本文所用的术语“残存功能表型”是指具有带有残存功能的CFTR。换句话说,显示残存功能表型的个体具有CFTR残存功能。具有CFTR残存功能例如R117H突变的(归因于功能性CFTR蛋白的门控、传导或量的缺陷)个体倾向于具有稍晚发作的临床症状和较为轻度的

疾病。许多这些个体存在发生胰腺功能健全 (sufficiency) 或迟发部分胰腺功能不全的证据。这样的个体还倾向于较为缓慢地窦肺疾病进展、诊断延迟和在正常与严重突变之间的中间值的汗液氯化物值 (McKone E.F. 等人, “CFTR Genotype as a Predictor as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis”, *Chest.*, 130:1441-7 (2006); Kristidis, P. 等人 “Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis”, *Am. J. Hum. Genet.*, 50:1178-84 (1992); Kerem, E. 和 Kerem B, “Genotype-Phenotype Correlations in Cystic Fibrosis”, *Pediatr. Pulmonol.*, 22:387-95 (1996); Green, D.M. 等人, “Mutations that Permit Residual CFTR Function Delay Acquisition of Multiple Respiratory Pathogens in CF Patients”, *Respir. Res.*, 11:140- (2010))。

[0203] 药学上可接受的盐是本领域所公知的。例如, S.M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19 (其通过引用并入本文) 中详细描述了药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机和有机的酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸 (如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸) 或与有机酸 (如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸) 形成的盐或通过本领域使用的其他方法 (例如离子交换法) 形成的盐。

[0204] 其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生于适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 N^+ (C_{1-4} 烷基)₄ 的盐。本发明还涉及本文公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化。通过该季铵化可以得到水或油溶的或可分散的产物。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适合时使用平衡离子如卤化物、氢氧化物、羧化物、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0205] II. 药物组合物

[0206] 在一个方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其包含含有CF增强剂API (例如, 化合物1的固体分散体) 的粉末混合物。如本文例证的, 本发明的药物组合物可以是CF增强剂API (例如, 化合物1的固体分散体) 和一种或多种本文所述的赋形剂的粉末混合物。可替换地, 所述药物组合物可以配制成包含所述粉末混合物的单位剂型, 或将单位剂型配制成包含粉末混合物以及一种或多种另外的功能性赋形剂的压制固体剂型, 所述功能性赋形剂例如任选的为湿润剂和/或润滑剂, 以使所述粉末混合物能压制成颗粒剂、丸剂、微粒剂或一个或多个小片, 所述药物组合物和/或所述单位剂型包含规定量的特定成分。所述药物组合物能够配制成单位剂型, 例如, 片剂、胶囊、小药囊、锭剂 (含片)、泡罩包等, 这些单位剂型包含本发明药物组合物的粉末和/或压制形式。

[0207] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含基本上无定形的化合物1的固

体分散体,其中所述药物组合物包含至多约1mg的基本上无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg或约1mg的基本上无定形的化合物1。

[0208] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述药物组合物包含至多约5mg的基本上无定形的化合物1。例如,所述药物组合物包含约0.25mg、0.5mg、约0.75mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg或约5mg的基本上无定形的化合物1。

[0209] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述药物组合物包含约10mg的基本上无定形的化合物1。

[0210] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述药物组合物包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0211] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约15mg的基本上无定形的化合物1。

[0212] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约20mg的基本上无定形的化合物1。

[0213] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约25mg的基本上无定形的化合物1。

[0214] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约30mg的基本上无定形的化合物1。

[0215] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0216] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约40mg的基本上无定形的化合物1。

[0217] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约50mg的基本上无定形的化合物1。

[0218] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0219] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约75mg的基本上无定形的化合物1。

[0220] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述药物组合物包含约100mg的基本上无定形的化合物1。

[0221] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约125mg的基本上无定形的化合物1。

[0222] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约150mg的基本上无定形的化合物1。

[0223] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约175mg的基本上无定形的化合物1。

[0224] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约200mg的基本上无定形的化合物1。

[0225] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固

体分散体,其中所述固体分散体包含约225mg的基本上无定形的化合物1。

[0226] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约250mg的基本上无定形的化合物1。

[0227] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约1mg的无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg或约1mg的无定形的化合物1。

[0228] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约5mg的无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg或约5mg的无定形的化合物1。

[0229] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约10mg的无定形的化合物1。

[0230] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约12.5mg的无定形的化合物1。

[0231] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约15mg的无定形的化合物1。

[0232] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约20mg的无定形的化合物1。

[0233] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约25mg的无定形的化合物1。

[0234] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约30mg的无定形的化合物1。

[0235] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约37.5mg的无定形的化合物1。

[0236] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约40mg的无定形的化合物1。

[0237] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约50mg的无定形的化合物1。

[0238] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约62.5mg的无定形的化合物1。

[0239] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约75mg的无定形的化合物1。

[0240] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约100mg的无定形的化合物1。

[0241] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约125mg的无定形的化合物1。

[0242] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约150mg的无定形的化合物1。

[0243] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约175mg的无定形的化合物1。

[0244] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约200mg的无定形的化合物1。

[0245] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约225mg的无定形的化合物1。

[0246] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体,其中所述固体分散体包含约250mg的无定形的化合物1。

[0247] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含至多约1mg的基本上无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.5mg、约0.75mg或约1mg的基本上无定形的化合物1。

[0248] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体包含约0.1mg至约5mg的基本上无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg或约5mg的基本上无定形的化合物1。

[0249] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约10mg的基本上无定形的化合物1。

[0250] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0251] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约15mg的基本上无定形的化合物1。

[0252] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约20mg的基本上无定形的化合物1。

[0253] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约25mg的基本上无定形的化合物1。

[0254] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约30mg的基本上无定形的化合物1。

[0255] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约35mg的基本上无定形的化合物1。

[0256] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0257] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约40mg的基本上无定形的化合物1。

[0258] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约45mg的基本上无定形的化合物1。

[0259] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约50mg的基本上无定形的化合物1。

[0260] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1。

[0261] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约75mg的基本上无定形的化合物1。

[0262] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约100mg的基本上无定形的化合物1。

[0263] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约125mg的基本上无定形的化合物1。

[0264] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约150mg的基本上无定形的化合物1。

[0265] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约175mg的基本上无定形的化合物1。

[0266] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约200mg的基本上无定形的化合物1。

[0267] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约225mg的基本上无定形的化合物1。

[0268] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约250mg的基本上无定形的化合物1。

[0269] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体包含至多约5mg的无定形的化合物1。例如,所述固体分散体包含约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约2mg、约3mg、约4mg或约5mg的无定形的化合物1。

[0270] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约10mg的无定形的化合物1。

[0271] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约12.5mg的无定形的化合物1。

[0272] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约15mg的无定形的化合物1。

[0273] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约20mg的无定形的化合物1。

[0274] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约25mg的无定形的化合物1。

[0275] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约30mg的无定形的化合物1。

[0276] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约35mg的无定形的化合物1。

[0277] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约37.5mg的无定形的化合物1。

[0278] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约40mg的无定形的化合物1。

[0279] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约45mg的无定形的化合物1。

[0280] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的

固体分散体,其中所述药物组合物包含约50mg的无定形的化合物1。

[0281] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约62.5mg的无定形的化合物1。

[0282] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约75mg的无定形的化合物1。

[0283] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约100mg的无定形的化合物1。

[0284] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约125mg的无定形的化合物1。

[0285] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约150mg的无定形的化合物1。

[0286] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约175mg的无定形的化合物1。

[0287] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约200mg的无定形的化合物1。

[0288] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约225mg的无定形的化合物1。

[0289] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约250mg的无定形的化合物1。

[0290] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述药物组合物包含约5mg至约250mg的化合物1。

[0291] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0292] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0293] b.一种或多种填充剂;

[0294] c.甜味剂;

[0295] d.助流剂;以及

[0296] e.润滑剂,

[0297] 其中所述固体分散体包含至多约1mg的基本上无定形的化合物1。

[0298] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0299] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0300] b.一种或多种填充剂;

[0301] c.甜味剂;

[0302] d.助流剂;以及

[0303] e.润滑剂,

[0304] 其中所述固体分散体包含至多约5mg的基本上无定形的化合物1。

[0305] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0306] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0307] b.一种或多种填充剂;

[0308] c.甜味剂;

- [0309] d.助流剂;以及
- [0310] e.润滑剂,
- [0311] 其中所述药物组合物包含约5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0312] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0313] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0314] b.一种或多种填充剂;
- [0315] c.甜味剂;
- [0316] d.助流剂;以及
- [0317] e.润滑剂,
- [0318] 其中所述药物组合物包含约10mg的基本上无定形的化合物1。
- [0319] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0320] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0321] b.一种或多种填充剂;
- [0322] c.甜味剂;
- [0323] d.助流剂;以及
- [0324] e.润滑剂,
- [0325] 其中所述药物组合物包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0326] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0327] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0328] b.一种或多种填充剂;
- [0329] c.甜味剂;
- [0330] d.助流剂;以及
- [0331] e.润滑剂,
- [0332] 其中所述药物组合物包含约15mg的基本上无定形的化合物1。
- [0333] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0334] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0335] b.一种或多种填充剂;
- [0336] c.甜味剂;
- [0337] d.助流剂;以及
- [0338] e.润滑剂,
- [0339] 其中所述药物组合物包含约20mg的基本上无定形的化合物1。
- [0340] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0341] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0342] b.一种或多种填充剂;
- [0343] c.甜味剂;
- [0344] d.助流剂;以及
- [0345] e.润滑剂,
- [0346] 其中所述药物组合物包含约25mg的基本上无定形的化合物1。
- [0347] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

- [0348] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0349] b.一种或多种填充剂;
- [0350] c.甜味剂;
- [0351] d.助流剂;以及
- [0352] e.润滑剂,
- [0353] 其中所述药物组合物包含约30mg的基本上无定形的化合物1。
- [0354] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0355] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0356] b.一种或多种填充剂;
- [0357] c.甜味剂;
- [0358] d.助流剂;以及
- [0359] e.润滑剂,
- [0360] 其中所述药物组合物包含约35mg的基本上无定形的化合物1。
- [0361] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0362] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0363] b.一种或多种填充剂;
- [0364] c.甜味剂;
- [0365] d.助流剂;以及
- [0366] e.润滑剂,
- [0367] 其中所述药物组合物包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0368] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0369] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0370] b.一种或多种填充剂;
- [0371] c.甜味剂;
- [0372] d.助流剂;以及
- [0373] e.润滑剂,
- [0374] 其中所述药物组合物包含约40mg的基本上无定形的化合物1。
- [0375] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0376] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0377] b.一种或多种填充剂;
- [0378] c.甜味剂;
- [0379] d.助流剂;以及
- [0380] e.润滑剂,
- [0381] 其中所述药物组合物包含约45mg的基本上无定形的化合物1。
- [0382] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0383] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0384] b.一种或多种填充剂;
- [0385] c.甜味剂;
- [0386] d.助流剂;以及

- [0387] e. 润滑剂,
- [0388] 其中所述药物组合物包含约50mg的基本上无定形的化合物1。
- [0389] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0390] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0391] b.一种或多种填充剂;
- [0392] c.甜味剂;
- [0393] d.助流剂;以及
- [0394] e. 润滑剂,
- [0395] 其中所述药物组合物包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0396] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0397] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0398] b.一种或多种填充剂;
- [0399] c.甜味剂;
- [0400] d.助流剂;以及
- [0401] e. 润滑剂,
- [0402] 其中所述药物组合物包含约75mg的基本上无定形的化合物1。
- [0403] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0404] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0405] b.一种或多种填充剂;
- [0406] c.甜味剂;
- [0407] d.助流剂;以及
- [0408] e. 润滑剂,
- [0409] 其中所述药物组合物包含约100mg的基本上无定形的化合物1。
- [0410] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0411] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0412] b.一种或多种填充剂;
- [0413] c.甜味剂;
- [0414] d.助流剂;以及
- [0415] e. 润滑剂,
- [0416] 其中所述药物组合物包含约125mg的基本上无定形的化合物1。
- [0417] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0418] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0419] b.一种或多种填充剂;
- [0420] c.甜味剂;
- [0421] d.助流剂;以及
- [0422] e. 润滑剂,
- [0423] 其中所述药物组合物包含约150mg的基本上无定形的化合物1。
- [0424] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0425] a.基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

- [0426] b. 一种或多种填充剂；
- [0427] c. 甜味剂；
- [0428] d. 助流剂；以及
- [0429] e. 润滑剂，
- [0430] 其中所述药物组合物包含约175mg的基本上无定形的化合物1。
- [0431] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0432] a. 基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体；
- [0433] b. 一种或多种填充剂；
- [0434] c. 甜味剂；
- [0435] d. 助流剂；以及
- [0436] e. 润滑剂，
- [0437] 其中所述药物组合物包含约200mg的基本上无定形的化合物1。
- [0438] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0439] a. 基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体；
- [0440] b. 一种或多种填充剂；
- [0441] c. 甜味剂；
- [0442] d. 助流剂；以及
- [0443] e. 润滑剂，
- [0444] 其中所述药物组合物包含约225mg的基本上无定形的化合物1。
- [0445] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0446] a. 基本上无定形的化合物1和聚合物的固体分散体；
- [0447] b. 一种或多种填充剂；
- [0448] c. 甜味剂；
- [0449] d. 助流剂；以及
- [0450] e. 润滑剂，
- [0451] 其中所述药物组合物包含约250mg的基本上无定形的化合物1。
- [0452] 在另一个实施方案中，所述一种或多种填充剂为包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。
- [0453] 在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇，在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖，在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇，且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的量的总和等于100wt%。
- [0454] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂，其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂、比例约1:1的甘露糖醇:另一种填充剂、或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中，所述药

物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂、比例约1:1的乳糖:另一种填充剂、或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖、比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖或比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[0455] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0456] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0457] b. 一种或多种填充剂;

[0458] c. 甜味剂;

[0459] d. 助流剂;以及

[0460] e. 润滑剂,

[0461] 其中所述固体分散体包含至多约1mg的无定形的化合物1。

[0462] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0463] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0464] b. 一种或多种填充剂;

[0465] c. 甜味剂;

[0466] d. 助流剂;以及

[0467] e. 润滑剂,

[0468] 其中所述固体分散体包含至多约5mg的无定形的化合物1。

[0469] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0470] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0471] b. 一种或多种填充剂;

[0472] c. 甜味剂;

[0473] d. 助流剂;以及

[0474] e. 润滑剂,

[0475] 其中所述药物组合物包含约10mg的无定形的化合物1。

[0476] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0477] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0478] b. 一种或多种填充剂;

[0479] c. 甜味剂;

[0480] d. 助流剂;以及

[0481] e. 润滑剂,

[0482] 其中所述药物组合物包含约12.5mg的无定形的化合物1。

[0483] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0484] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;

[0485] b. 一种或多种填充剂;

[0486] c. 甜味剂;

[0487] d. 助流剂;以及

[0488] e. 润滑剂,

- [0489] 其中所述药物组合物包含约15mg的无定形的化合物1。
- [0490] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0491] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0492] b. 一种或多种填充剂;
- [0493] c. 甜味剂;
- [0494] d. 助流剂;以及
- [0495] e. 润滑剂,
- [0496] 其中所述药物组合物包含约20mg的无定形的化合物1。
- [0497] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0498] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0499] b. 一种或多种填充剂;
- [0500] c. 甜味剂;
- [0501] d. 助流剂;以及
- [0502] e. 润滑剂,
- [0503] 其中所述药物组合物包含约25mg的无定形的化合物1。
- [0504] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0505] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0506] b. 一种或多种填充剂;
- [0507] c. 甜味剂;
- [0508] d. 助流剂;以及
- [0509] e. 润滑剂,
- [0510] 其中所述药物组合物包含约30mg的无定形的化合物1。
- [0511] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0512] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0513] b. 一种或多种填充剂;
- [0514] c. 甜味剂;
- [0515] d. 助流剂;以及
- [0516] e. 润滑剂,
- [0517] 其中所述药物组合物包含约35mg的无定形的化合物1。
- [0518] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0519] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0520] b. 一种或多种填充剂;
- [0521] c. 甜味剂;
- [0522] d. 助流剂;以及
- [0523] e. 润滑剂,
- [0524] 其中所述药物组合物包含约37.5mg的无定形的化合物1。
- [0525] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0526] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0527] b. 一种或多种填充剂;

- [0528] c. 甜味剂;
- [0529] d. 助流剂; 以及
- [0530] e. 润滑剂,
- [0531] 其中所述药物组合物包含约40mg的无定形的化合物1。
- [0532] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0533] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0534] b. 一种或多种填充剂;
- [0535] c. 甜味剂;
- [0536] d. 助流剂; 以及
- [0537] e. 润滑剂,
- [0538] 其中所述药物组合物包含约45mg的无定形的化合物1。
- [0539] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0540] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0541] b. 一种或多种填充剂;
- [0542] c. 甜味剂;
- [0543] d. 助流剂; 以及
- [0544] e. 润滑剂,
- [0545] 其中所述药物组合物包含约50mg的无定形的化合物1。
- [0546] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0547] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0548] b. 一种或多种填充剂;
- [0549] c. 甜味剂;
- [0550] d. 助流剂; 以及
- [0551] e. 润滑剂,
- [0552] 其中所述药物组合物包含约62.5mg的无定形的化合物1。
- [0553] 在另一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0554] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0555] b. 一种或多种填充剂;
- [0556] c. 甜味剂;
- [0557] d. 助流剂; 以及
- [0558] e. 润滑剂,
- [0559] 其中所述药物组合物包含约75mg的无定形的化合物1。
- [0560] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0561] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0562] b. 一种或多种填充剂;
- [0563] c. 甜味剂;
- [0564] d. 助流剂; 以及
- [0565] e. 润滑剂,
- [0566] 其中所述药物组合物包含约100mg的无定形的化合物1。

- [0567] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0568] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0569] b. 一种或多种填充剂;
- [0570] c. 甜味剂;
- [0571] d. 助流剂;以及
- [0572] e. 润滑剂,
- [0573] 其中所述药物组合物包含约125mg的无定形的化合物1。
- [0574] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0575] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0576] b. 一种或多种填充剂;
- [0577] c. 甜味剂;
- [0578] d. 助流剂;以及
- [0579] e. 润滑剂,
- [0580] 其中所述药物组合物包含约150mg的无定形的化合物1。
- [0581] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0582] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0583] b. 一种或多种填充剂;
- [0584] c. 甜味剂;
- [0585] d. 助流剂;以及
- [0586] e. 润滑剂,
- [0587] 其中所述药物组合物包含约175mg的无定形的化合物1。
- [0588] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0589] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0590] b. 一种或多种填充剂;
- [0591] c. 甜味剂;
- [0592] d. 助流剂;以及
- [0593] e. 润滑剂,
- [0594] 其中所述药物组合物包含约200mg的无定形的化合物1。
- [0595] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0596] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0597] b. 一种或多种填充剂;
- [0598] c. 甜味剂;
- [0599] d. 助流剂;以及
- [0600] e. 润滑剂,
- [0601] 其中所述药物组合物包含约225mg的无定形的化合物1。
- [0602] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0603] a. 无定形的化合物1和聚合物的固体分散体;
- [0604] b. 一种或多种填充剂;
- [0605] c. 甜味剂;

[0606] d.助流剂;以及

[0607] e.润滑剂,

[0608] 其中所述药物组合物包含约250mg的无定形的化合物1。

[0609] 在另一个实施方案中,所述一种或多种填充剂为包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。

[0610] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的量的总和等于100wt%。

[0611] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂,其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂、比例约1:1的甘露糖醇:另一种填充剂、或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂、比例约1:1的乳糖:另一种填充剂、或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖、比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖或比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[0612] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0613] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0614] b.一种或多种填充剂;

[0615] c.甜味剂;

[0616] d.助流剂;以及

[0617] e.润滑剂,

[0618] 其中所述固体分散体包含至多约1mg的基本上无定形的化合物1。

[0619] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0620] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0621] b.一种或多种填充剂;

[0622] c.甜味剂;

[0623] d.助流剂;以及

[0624] e.润滑剂,

[0625] 其中所述固体分散体包含至多约5mg的基本上无定形的化合物1。

[0626] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0627] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0628] b.一种或多种填充剂;

[0629] c.甜味剂;

- [0630] d.助流剂;以及
- [0631] e.润滑剂,
- [0632] 其中所述药物组合物包含约5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0633] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0634] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0635] b.一种或多种填充剂;
- [0636] c.甜味剂;
- [0637] d.助流剂;以及
- [0638] e.润滑剂,
- [0639] 其中所述药物组合物包含约10mg的基本上无定形的化合物1。
- [0640] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0641] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0642] b.一种或多种填充剂;
- [0643] c.甜味剂;
- [0644] d.助流剂;以及
- [0645] e.润滑剂,
- [0646] 其中所述药物组合物包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0647] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0648] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0649] b.一种或多种填充剂;
- [0650] c.甜味剂;
- [0651] d.助流剂;以及
- [0652] e.润滑剂,
- [0653] 其中所述药物组合物包含约15mg的基本上无定形的化合物1。
- [0654] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0655] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0656] b.一种或多种填充剂;
- [0657] c.甜味剂;
- [0658] d.助流剂;以及
- [0659] e.润滑剂,
- [0660] 其中所述药物组合物包含约20mg的基本上无定形的化合物1。
- [0661] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0662] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0663] b.一种或多种填充剂;
- [0664] c.甜味剂;
- [0665] d.助流剂;以及
- [0666] e.润滑剂,
- [0667] 其中所述药物组合物包含约25mg的基本上无定形的化合物1。
- [0668] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

- [0669] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0670] b.一种或多种填充剂;
- [0671] c.甜味剂;
- [0672] d.助流剂;以及
- [0673] e.润滑剂,
- [0674] 其中所述药物组合物包含约30mg的基本上无定形的化合物1。
- [0675] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0676] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0677] b.一种或多种填充剂;
- [0678] c.甜味剂;
- [0679] d.助流剂;以及
- [0680] e.润滑剂,
- [0681] 其中所述药物组合物包含约35mg的基本上无定形的化合物1。
- [0682] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0683] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0684] b.一种或多种填充剂;
- [0685] c.甜味剂;
- [0686] d.助流剂;以及
- [0687] e.润滑剂,
- [0688] 其中所述药物组合物包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0689] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0690] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0691] b.一种或多种填充剂;
- [0692] c.甜味剂;
- [0693] d.助流剂;以及
- [0694] e.润滑剂,
- [0695] 其中所述药物组合物包含约40mg的基本上无定形的化合物1。
- [0696] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0697] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0698] b.一种或多种填充剂;
- [0699] c.甜味剂;
- [0700] d.助流剂;以及
- [0701] e.润滑剂,
- [0702] 其中所述药物组合物包含约45mg的基本上无定形的化合物1。
- [0703] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0704] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0705] b.一种或多种填充剂;
- [0706] c.甜味剂;
- [0707] d.助流剂;以及

- [0708] e. 润滑剂，
- [0709] 其中所述药物组合物包含约50mg的基本上无定形的化合物1。
- [0710] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0711] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0712] b. 一种或多种填充剂；
- [0713] c. 甜味剂；
- [0714] d. 助流剂；以及
- [0715] e. 润滑剂，
- [0716] 其中所述药物组合物包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1。
- [0717] 在另一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0718] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0719] b. 一种或多种填充剂；
- [0720] c. 甜味剂；
- [0721] d. 助流剂；以及
- [0722] e. 润滑剂，
- [0723] 其中所述药物组合物包含约75mg的基本上无定形的化合物1。
- [0724] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0725] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0726] b. 一种或多种填充剂；
- [0727] c. 甜味剂；
- [0728] d. 助流剂；以及
- [0729] e. 润滑剂，
- [0730] 其中所述药物组合物包含约100mg的基本上无定形的化合物1。
- [0731] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0732] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0733] b. 一种或多种填充剂；
- [0734] c. 甜味剂；
- [0735] d. 助流剂；以及
- [0736] e. 润滑剂，
- [0737] 其中所述药物组合物包含约125mg的基本上无定形的化合物1。
- [0738] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0739] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0740] b. 一种或多种填充剂；
- [0741] c. 甜味剂；
- [0742] d. 助流剂；以及
- [0743] e. 润滑剂，
- [0744] 其中所述药物组合物包含约150mg的基本上无定形的化合物1。
- [0745] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0746] a. 基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；

- [0747] b.一种或多种填充剂；
- [0748] c.甜味剂；
- [0749] d.助流剂；以及
- [0750] e.润滑剂，
- [0751] 其中所述药物组合物包含约175mg的基本上无定形的化合物1。
- [0752] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0753] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0754] b.一种或多种填充剂；
- [0755] c.甜味剂；
- [0756] d.助流剂；以及
- [0757] e.润滑剂，
- [0758] 其中所述药物组合物包含约200mg的基本上无定形的化合物1。
- [0759] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0760] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0761] b.一种或多种填充剂；
- [0762] c.甜味剂；
- [0763] d.助流剂；以及
- [0764] e.润滑剂，
- [0765] 其中所述药物组合物包含约225mg的基本上无定形的化合物1。
- [0766] 在一个实施方案中，本发明提供了药物组合物，包含：
- [0767] a.基本上无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体；
- [0768] b.一种或多种填充剂；
- [0769] c.甜味剂；
- [0770] d.助流剂；以及
- [0771] e.润滑剂，
- [0772] 其中所述药物组合物包含约250mg的基本上无定形的化合物1。
- [0773] 在另一个实施方案中，所述一种或多种填充剂为包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中，所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。
- [0774] 在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇，在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖，在另一个实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇，且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的量的总和等于100wt%。
- [0775] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含二元填充剂，其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂，其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂、比例约1:1的甘露糖醇:另一种填充剂、或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中，所述药

物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂、比例约1:1的乳糖:另一种填充剂、或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖、比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖或比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[0776] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0777] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0778] b. 一种或多种填充剂;

[0779] c. 甜味剂;

[0780] d. 助流剂;以及

[0781] e. 润滑剂,

[0782] 其中所述固体分散体包含至多约1mg的无定形的化合物1。

[0783] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0784] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0785] b. 一种或多种填充剂;

[0786] c. 甜味剂;

[0787] d. 助流剂;以及

[0788] e. 润滑剂,

[0789] 其中所述固体分散体包含至多约5mg的无定形的化合物1。

[0790] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0791] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0792] b. 一种或多种填充剂;

[0793] c. 甜味剂;

[0794] d. 助流剂;以及

[0795] e. 润滑剂,

[0796] 其中所述药物组合物包含约5mg的无定形的化合物1。

[0797] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0798] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0799] b. 一种或多种填充剂;

[0800] c. 甜味剂;

[0801] d. 助流剂;以及

[0802] e. 润滑剂,

[0803] 其中所述药物组合物包含约10mg的无定形的化合物1。

[0804] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0805] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0806] b. 一种或多种填充剂;

[0807] c. 甜味剂;

[0808] d. 助流剂;以及

[0809] e. 润滑剂,

- [0810] 其中所述药物组合物包含约12.5mg的无定形的化合物1。
- [0811] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0812] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0813] b. 一种或多种填充剂;
- [0814] c. 甜味剂;
- [0815] d. 助流剂;以及
- [0816] e. 润滑剂,
- [0817] 其中所述药物组合物包含约15mg的无定形的化合物1。
- [0818] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0819] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0820] b. 一种或多种填充剂;
- [0821] c. 甜味剂;
- [0822] d. 助流剂;以及
- [0823] e. 润滑剂,
- [0824] 其中所述药物组合物包含约20mg的无定形的化合物1。
- [0825] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0826] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0827] b. 一种或多种填充剂;
- [0828] c. 甜味剂;
- [0829] d. 助流剂;以及
- [0830] e. 润滑剂,
- [0831] 其中所述药物组合物包含约25mg的无定形的化合物1。
- [0832] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0833] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0834] b. 一种或多种填充剂;
- [0835] c. 甜味剂;
- [0836] d. 助流剂;以及
- [0837] e. 润滑剂,
- [0838] 其中所述药物组合物包含约30mg的无定形的化合物1。
- [0839] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0840] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0841] b. 一种或多种填充剂;
- [0842] c. 甜味剂;
- [0843] d. 助流剂;以及
- [0844] e. 润滑剂,
- [0845] 其中所述药物组合物包含约35mg的无定形的化合物1。
- [0846] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0847] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0848] b. 一种或多种填充剂;

- [0849] c. 甜味剂;
- [0850] d. 助流剂; 以及
- [0851] e. 润滑剂,
- [0852] 其中所述药物组合物包含约37.5mg的无定形的化合物1。
- [0853] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0854] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0855] b. 一种或多种填充剂;
- [0856] c. 甜味剂;
- [0857] d. 助流剂; 以及
- [0858] e. 润滑剂,
- [0859] 其中所述药物组合物包含约40mg的无定形的化合物1。
- [0860] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0861] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0862] b. 一种或多种填充剂;
- [0863] c. 甜味剂;
- [0864] d. 助流剂; 以及
- [0865] e. 润滑剂,
- [0866] 其中所述药物组合物包含约45mg的无定形的化合物1。
- [0867] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0868] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0869] b. 一种或多种填充剂;
- [0870] c. 甜味剂;
- [0871] d. 助流剂; 以及
- [0872] e. 润滑剂,
- [0873] 其中所述药物组合物包含约50mg的无定形的化合物1。
- [0874] 在一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0875] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0876] b. 一种或多种填充剂;
- [0877] c. 甜味剂;
- [0878] d. 助流剂; 以及
- [0879] e. 润滑剂,
- [0880] 其中所述药物组合物包含约62.5mg的无定形的化合物1。
- [0881] 在另一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 包含:
- [0882] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0883] b. 一种或多种填充剂;
- [0884] c. 甜味剂;
- [0885] d. 助流剂; 以及
- [0886] e. 润滑剂,
- [0887] 其中所述药物组合物包含约75mg的无定形的化合物1。

- [0888] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0889] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0890] b. 一种或多种填充剂;
- [0891] c. 甜味剂;
- [0892] d. 助流剂;以及
- [0893] e. 润滑剂,
- [0894] 其中所述药物组合物包含约100mg的无定形的化合物1。
- [0895] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0896] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0897] b. 一种或多种填充剂;
- [0898] c. 甜味剂;
- [0899] d. 助流剂;以及
- [0900] e. 润滑剂,
- [0901] 其中所述药物组合物包含约125mg的无定形的化合物1。
- [0902] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0903] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0904] b. 一种或多种填充剂;
- [0905] c. 甜味剂;
- [0906] d. 助流剂;以及
- [0907] e. 润滑剂,
- [0908] 其中所述药物组合物包含约150mg的无定形的化合物1。
- [0909] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0910] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0911] b. 一种或多种填充剂;
- [0912] c. 甜味剂;
- [0913] d. 助流剂;以及
- [0914] e. 润滑剂,
- [0915] 其中所述药物组合物包含约175mg的无定形的化合物1。
- [0916] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0917] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0918] b. 一种或多种填充剂;
- [0919] c. 甜味剂;
- [0920] d. 助流剂;以及
- [0921] e. 润滑剂,
- [0922] 其中所述药物组合物包含约200mg的无定形的化合物1。
- [0923] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:
- [0924] a. 无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;
- [0925] b. 一种或多种填充剂;
- [0926] c. 甜味剂;

[0927] d.助流剂;以及

[0928] e.润滑剂,

[0929] 其中所述药物组合物包含约225mg的无定形的化合物1。

[0930] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,包含:

[0931] a.无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;

[0932] b.一种或多种填充剂;

[0933] c.甜味剂;

[0934] d.助流剂;以及

[0935] e.润滑剂,

[0936] 其中所述药物组合物包含约250mg的无定形的化合物1。

[0937] 在另一个实施方案中,所述一种或多种填充剂为包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。

[0938] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的量的总和等于100wt%。

[0939] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂,其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂、比例约1:1的甘露糖醇:另一种填充剂、或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂、比例约1:1的乳糖:另一种填充剂、或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖、比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖或比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[0940] 化合物1即N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的适合的固体分散体包括、但不限于描述在PCT公开号WO 2007/079139、WO 2010/019239、WO 2011/019413、US 2010/0074949、US 2010/0256184和US 2011/0064811中的那些分散体,将这些文献完整地引入本文参考。

[0941] 在一个实施方案中,本发明的药物组合物包含化合物1的固体分散体。例如,所述固体分散体包含基本上稳定性的化合物1,其中化合物1的结晶度小于约15% (例如小于约10%或小于约5%);以及至少一种聚合物。在另一个实例中,所述固体分散体包含无定形的化合物1,即化合物1具有约0%的结晶度。所述固体分散体中化合物1的浓度依赖于几个因素,例如提供期望量的化合物1所需的药物组合物的量和期望的药物组合物的溶出特性。

[0942] 可用于这些固体分散体中的聚合物是至少部分可溶于水或生物学液体中的惰性的、药学上可接受的聚合物。聚合物可以包括均聚物(例如,多糖)或共聚物(例如,嵌段共聚

物)。在一个实例中,所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和至少一种独立地选自下述的聚合物:羟丙甲基纤维素(HPMC)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物、羟丙基纤维素(HPC)或它们的任意组合。在另一个实例中,所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和HPMCAS或PVP/VA。

[0943] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有这样的平均粒径:通过光散射(例如,使用可从英国Malvern Instruments公司购得的Malvern Mastersizer)测得,其大于约5 μ m(例如,大于约6 μ m、大于约7 μ m、大于约8 μ m、或大于约10 μ m)。例如,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有这样的平均粒径:通过光散射测得,其大于约5 μ m(例如,大于约6 μ m、大于约7 μ m、大于约8 μ m、或大于约10 μ m)。在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约7 μ m至约25 μ m的平均粒径。例如,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约7 μ m至约25 μ m的平均粒径。在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约10 μ m至约35 μ m的平均粒径。例如,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约10 μ m至约35 μ m的平均粒径。

[0944] 例如,所述药物组合物包含含有无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约10 μ m至约100 μ m的平均粒径。

[0945] 例如,所述药物组合物包含含有无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约50 μ m至约150 μ m的平均粒径。

[0946] 例如,所述药物组合物包含含有无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约100 μ m至约200 μ m的平均粒径。

[0947] 例如,所述药物组合物包含含有无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体,其中所述固体分散体具有通过光散射测得的约150 μ m至约300 μ m的平均粒径。

[0948] 在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc或更大(例如,0.15g/cc或更大、0.17g/cc或更大)的堆密度。例如,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc或更大(例如,0.15g/cc或更大、0.17g/cc或更大)的堆密度。在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc至约0.45g/cc(例如,约0.15g/cc至约0.42g/cc,或约0.17g/cc至约0.40g/cc)的堆密度。在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc至约0.45g/cc(例如,约0.15g/cc至约0.42g/cc,或约0.17g/cc至约0.40g/cc)的堆密度。在另一个实例中,所述药物组合物包含固体分

散体,该固体分散体包含基本上无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc至约0.45g/cc(例如,约0.15g/cc至约0.42g/cc,或约0.17g/cc至约0.40g/cc)的堆密度。例如,所述药物组合物包含固体分散体,该固体分散体包含无定形的化合物1和HPMCAS,其中所述固体分散体具有约0.10g/cc至约0.45g/cc(例如,约0.15g/cc至约0.42g/cc,或约0.17g/cc至约0.40g/cc)的堆密度。

[0949] 替代性的固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1和HPMCAS,其中基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1以下述量存在:至少20wt%(例如,至少40wt%、至少45wt%、至少49wt%、或至少50wt%)(按固体分散体的重量计)。在一些实施方案中,所述固体分散体包含HPMCAS和约20wt%至约99wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约40wt%至约90wt%、约42wt%至约88wt%、约45wt%至约85wt%、或约50wt%至约80wt%)的基本上无定形的或无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)。例如,所述固体分散体包含HPMCAS和约40wt%至约60wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约42wt%至约57wt%、约45wt%至约55wt%、或约47wt%至约53wt%)的基本上无定形的或无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)。在另一个实施例中,所述固体分散体包含HPMCAS和约65wt%至约95wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约67wt%至约92wt%、约70wt%至约90wt%、或约72wt%至约88wt%)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)。

[0950] 在其他实施方案中,所述固体分散体包含80wt%或以下(例如,60wt%或更少、55wt%或更少、或50wt%或更少)的聚合物(例如,HPMCAS)(按固体分散体的重量计)。在一些情况中,所述固体分散体包含约1wt%至约80wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约10wt%至约60wt%)的聚合物(例如,HPMCAS)。

[0951] 一些固体分散体包含约40wt%至约60wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约42wt%至约57wt%、约45wt%至约55wt%、或约47wt%至约53wt%)的基本上无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)和约60wt%至约40wt%的聚合物(例如,HPMCAS)。替代性的固体分散体包含约40wt%至约60wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约42wt%至约57wt%、约45wt%至约55wt%、或约47wt%至约53wt%)的无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)和约60wt%至约40wt%的聚合物(例如,HPMCAS)。

[0952] 其他固体分散体包含约65wt%至约95wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约67wt%至约92wt%、约70wt%至约90wt%、或约72wt%至约88wt%)的基本上无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)和约45wt%至约5wt%的聚合物(例如,HPMCAS)。例如,所述固体分散体包含约65wt%至约95wt%(包括其中包含的所有值和范围)(例如,约67wt%至约92wt%、约70wt%至约90wt%、或约72wt%至约88wt%)的无定形的化合物1(按固体分散体的重量计)和约45wt%至约5wt%的聚合物(例如,HPMCAS)。

[0953] 在替代性的实施方案中,所述固体分散体包含约45wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、约0.45wt%至约0.55wt%的SLS和约14.45wt%至约55.55wt%的HPMCAS(按固体分散体的重量计)。一种示例性的固体分散体包含约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、约49.5wt%的HPMCAS和约0.5wt%的SLS(按固体分散体的重量计)。另一种示例性的固体分散体包含约72.4wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、约27.1wt%的HPMCAS和约0.5wt%的SLS。

[0954] 另一种示例性的固体分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、约19.5wt%的HPMCAS和约0.5wt%的SLS。

[0955] 除了化合物1的固体分散体以外,本发明的药物组合物还包含一种或多种赋形剂,例如填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂、润滑剂、着色剂、矫味剂或其组合。应当指出,有些赋形剂可以发挥超过一种功能,例如,有些填充剂还可以是甜味剂,有些崩解剂还可以是湿润剂(例如甘露糖醇是填充剂和甜味剂,SLS是湿润剂和润滑剂)。

[0956] 适用于本发明的填充剂与所述药物组合物的成分相容,即,它们基本上不减小所述药物组合物的溶解度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。填充剂的实例可以包括但不限于:甘露糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、麦芽糊精、山梨醇、木糖醇、粉状纤维素、多元醇、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、滑石粉、淀粉(即马铃薯淀粉)、预胶化淀粉、磷酸氢钙、硫酸钙和碳酸钙。在一个实施方案中,所述药物组合物包含至少一种填充剂,其量占组合物重量的至少约10wt%(例如,至少约20wt%、至少约25wt%、或至少约27wt%)。例如,所述药物组合物包含约10wt%至约90wt%(例如,约10wt%至约60wt%、约20wt%至约55wt%、约25wt%至约50wt%、或约27wt%至约45wt%)的填充剂(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含至少约20wt%(例如,至少25wt%或至少27wt%)的甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约30wt%至约90wt%(例如,约30wt%至约80wt%、约30wt%至约60wt%、约35wt%至约55wt%、或约40wt%至约50wt%)的甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约45.1%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约80.37%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约82.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约82%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约79%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约79.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约75%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约59.28%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约43.1%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约55%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约42%(即约42.0%或约42.1%)甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约57%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约57.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约45.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约45.1%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约45%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约54.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约54%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约42.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约49.75%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约10%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约13.5%甘露糖醇(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约10%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实

施例中,所述药物组合物包含约57%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约57.5%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约45.5%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约45.1%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约45%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约54.5%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约54%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约42.5%乳糖(按组合物的重量计)。在又一个实施例中,所述药物组合物包含约49.75%乳糖(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约13.5%乳糖(按组合物的重量计)。

[0957] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含多种填充剂。在一个实施方案中,所述药物组合物包含多种填充剂,其中填充剂的总量占所述组合物重量的至少约10wt%(例如至少约20wt%、至少约25wt%或至少约27wt%)。例如,所述药物组合物包含占所述组合物重量约10wt%至约90wt%(例如约20wt%至约70wt%、约30wt%至约60wt%、约40wt%至约55wt%、约40wt%至约45wt%、约45wt%至约50wt%或约50wt%至约55wt%;或约54.5wt%、约48.5wt%或约42.5wt%)的填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含1-3种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含2种填充剂(二元填充剂)。在另一个实施方案中,所述填充剂选自甘露糖醇和乳糖。在一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多100wt%的甘露糖醇和含量使得所述甘露糖醇+乳糖的含量等于100wt%的乳糖。在一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖。在一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖。在一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。在一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述组合物约0wt%至约70wt%(例如约10wt%至约60wt%、约10wt%至约15wt%、约20wt%至约30wt%或约40wt%至约60wt%;或约13.5wt%、约21.25wt%、约24.25wt%、约27.25wt%、约41wt%、约42.5wt%或约54.5wt%)的甘露糖醇和含量占所述组合物约0wt%至约70wt%(例如约10wt%至约60wt%、约10wt%至约15wt%、约20wt%至约30wt%或约40wt%至约60wt%;或约13.5wt%、约21.25wt%、约24.25wt%、约27.25wt%、约41wt%、约42.5wt%或约54.5wt%)的乳糖。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇和约41wt%的乳糖。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约41wt%的甘露糖醇和约13.5wt%的乳糖。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约27.25wt%的甘露糖醇和约27.25wt%的乳糖。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约24.25wt%的甘露糖醇和约24.25wt%的乳糖。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约21.25wt%的甘露糖醇和约21.25wt%的乳糖。

[0958] 所述药物组合物还包含甜味剂,以掩蔽和增强组合物的味道。在一些实施方案中,

一种或多种甜味剂包括但不限于：单糖类、二糖类和多糖类。适合的甜味剂的实例包括天然的和人造的甜味剂。实例可以包括但不限于：葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、甘露糖、右旋糖、果糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨醇、甘露醇、塔格糖、甘油、赤藓醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、纽甜、阿利坦、新橙皮苷二氢查耳酮、环拉酸盐（即环拉酸钠）、索马汀、乙酰舒泛钾、糖精和糖精钠。本组合物中的甜味剂的浓度可以在所述药物组合物的约0.1wt%至约5wt%（例如约1wt%至约5wt%、约1wt%至约3wt%、约1.5wt%至约2.5wt%）的范围内。在一个实施方案中，所述甜味剂是三氯蔗糖。在另一个实施方案中，所述药物组合物包含三氯蔗糖，其浓度约为0.1wt%至约5wt%（例如约1wt%至约5wt%、约1wt%至约3wt%、约1.5wt%至约2.5wt%）。在另一个实施方案中，所述药物组合物包含三氯蔗糖，其浓度约为2wt%。

[0959] 适用于本发明的崩解剂能增强所述药物组合物的扩散，且与所述药物组合物的成分相容，即，它们基本上不减小所述药物组合物的化学稳定性、物理稳定性或生物活性。示例性的崩解剂包括：交联羧甲基纤维素钠（例如，AcDiSol）、海藻酸钠、海藻酸钙、海藻酸、淀粉、预胶化淀粉、羟乙酸淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮的共聚物、交联维酮、羧甲基纤维素钙、纤维素及其衍生物、羧甲基纤维素钠、大豆多糖、粘土、树胶（即瓜尔胶）、离子交换树脂、基于食品酸味剂和碱性碳酸盐成分的泡腾系统、和碳酸氢钠。在一个实施方案中，所述药物组合物包含崩解剂，其量为组合物重量的约10wt%或更少（例如，约8wt%或更少、约7wt%或更少、约6wt%或更少、或约5wt%或更少）。例如，所述药物组合物包含约1wt%至约10wt%（例如，约1.5wt%至约7.5wt%、或约2.5wt%至约6wt%）的崩解剂（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约10wt%或更少（例如，7wt%或更少、6wt%或更少、或5wt%或更少）的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在一些实施例中，所述药物组合物包含约0.1%至约10wt%（例如，约0.5wt%至约7.5wt%、或约1.5wt%至约6wt%）的崩解剂（按组合物的重量计）。在其他实施例中，所述药物组合物包含约0.5%至约10wt%（例如，约1.5wt%至约7.5wt%、约3wt%至约6wt%、或约2wt%至约5wt%）的崩解剂（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约0.1wt%至约10wt%（例如，约1.5wt%至约7.5wt%、约1wt%至约6wt%、约3wt%至约6wt%、或约2wt%至约5wt%）的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约3wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约4wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约4.5wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约5wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约6wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约7wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。在另一个实施例中，所述药物组合物包含约8wt%的交联羧甲基纤维素钠（按组合物的重量计）。

[0960] 适用于本发明的湿润剂和/或表面活性剂可以增加所述药物组合物的溶解度或湿润性，且与所述药物组合物的成分相容，即，它们基本上不减小所述药物组合物的化学稳定性、物理稳定性或生物活性。在一些实施方案中，一种或多种湿润剂包括一种或多种表面活性剂。湿润剂/表面活性剂的实例可以包括但不限于：月桂基硫酸钠（也称作十二烷基硫酸钠（SDS））、十六醇十八醇混合物、聚西托醇乳化蜡、明胶、酪蛋白、多库酯钠、苯扎氯铵、硬脂

酸钙、聚乙二醇、磷酸盐、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如聚山梨酯80、聚山梨酯20)、阿拉伯树胶、胆固醇、黄蓍胶、聚氧乙烯20硬脂基醚、聚氧乙烯烷醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚乙二醇化氢化蓖麻油、脂肪酸脱水山梨醇酯、维生素E或生育酚衍生物、维生素E TPGS、生育酚酯、卵磷脂、磷脂及其衍生物、泊洛沙姆、硬脂酸、油酸、油醇、鲸蜡醇、甘油单酯和甘油二酯、脂肪酸丙二醇酯、脂肪酸甘油酯(即单硬脂酸甘油酯)、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、聚氧甘油酯、单辛酸丙二醇酯、单月桂酸丙二醇酯、烷基芳基聚醚醇(**Triton®**)和聚甘油油酸酯。在一个实施方案中,所述药物组合物包含湿润剂,其量为组合物重量的约10wt%或更少(例如,约5wt%或更少、约2wt%或更少、约1wt%或更少、约0.8wt%或更少、或约0.6wt%或更少)。例如,所述药物组合物包括约10wt%至约0.01wt%(例如,约5wt%至约0.05wt%、或约2wt%至约0.1wt%)的湿润剂(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含10wt%或更少(例如,约5wt%或更少、约2wt%或更少、约1wt%或更少、约0.8wt%或更少、或约0.6wt%或更少)的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约10wt%至约0.01wt%(例如,约3wt%至约0.01wt%、或约2wt%至约0.05wt%)的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约0.5wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约0wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约0.175wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约0.205wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约0.235wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约0.675wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实例中,所述药物组合物包含约0.705wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约0.735wt%的月桂基硫酸钠(按组合物的重量计)。

[0961] 适用于本发明的助流剂能增强所述药物组合物的流动性,且与所述药物组合物的成分相容,即,它们基本上不减小所述药物组合物的溶解度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。“助流剂”是通过减小颗粒间的摩擦和粘结力来促进流动能力的物质。在一些实施方案中,一种或多种赋形剂可以包括一种或多种助流剂。助流剂的实例可以包括但不限于:滑石粉、胶体二氧化硅(例如,Cabosil M-5P)、沉淀二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、亮氨酸和淀粉。在一个实施方案中,所述药物组合物包含助流剂,其量为组合物重量的5wt%或更少(例如,1.75wt%、1.25wt%或更少、或1.00wt%或更少)。例如,所述药物组合物包含约5wt%至约0.1wt%(例如,约4wt%至约0.02wt%、或约3wt%至约0.5wt%)的助流剂(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含5wt%或更少(例如,1.75wt%、1.25wt%或更少、或1.00wt%或更少)的胶体二氧化硅(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约5wt%至约0.1wt%(例如,约4wt%至约0.2wt%、或约3wt%至约0.5wt%)的胶体二氧化硅(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计)。

[0962] 适用于本发明的润滑剂能改善压制药物组合物在模压机中的压制和射出。润滑剂可进一步具有防粘或抗粘性质,并使本发明的各操作(包括诸如装入胶囊等操作)中的粘结最小化,且与所述药物组合物的成分相容,即,它们基本上不减小药物组合物的溶解度或生物活性。润滑剂的实例可以包括但不限于:滑石粉、脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬

脂酸钠、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠、氢化油(即氢化植物油)、聚乙二醇、脂肪醇、脂肪酸酯、山嵛酸甘油酯、矿物油、植物油、亮氨酸、苯甲酸钠或它们的组合。在一个实施方案中,所述药物组合物包含润滑剂,其量为组合物重量的10wt%或更少(例如,2.5wt%、2.0wt%、1.75wt%、1.5wt%或更少、1.25wt%或更少、或1.00wt%或更少)。例如,所述药物组合物包含约7wt%至约0.10wt%(例如,约6wt%至约0.15wt%、或约5wt%至约0.30wt%)的润滑剂(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含10wt%或更少(例如,2.5wt%或更少、1.75wt%或更少、1.5wt%或更少、1.25wt%或更少、或1.00wt%或更少)的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约10wt%至约0.10wt%(例如,约7wt%至约0.1wt%、或约5wt%至约0.30wt%)的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含约1.0wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。

[0963] 本发明的药物组合物可以任选地包含一种或多种着色剂、矫味剂和/或芳香剂,以增强所述组合物的视觉吸引力、味道和/或气味。合适的着色剂、矫味剂或芳香剂与所述药物组合物的成分相容,即,它们基本上不减小所述药物组合物的溶解度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。在一个实施方案中,所述药物组合物包含着色剂、矫味剂和/或芳香剂。例如,所述药物组合物包含小于约1wt%(例如,小于约0.75wt%、或小于约0.5wt%)的每种任选成分——即着色剂、矫味剂和/或芳香剂(按组合物的重量计)。在另一个实施例中,所述药物组合物包含小于约1wt%(例如,小于约0.75wt%、或小于约0.5wt%)的着色剂。在另一个实施例中,所述药物组合物包含小于约1wt%(例如,小于约0.75wt%、或小于约0.5wt%)的蓝色着色剂(例如,FD&C蓝色一号和/或FD&C蓝色二号铝色淀,商购自Colorcon, Inc. of West Point, PA)。

[0964] 适合的矫味剂可以包括,例如,本领域技术人员已知的矫味剂,例如,天然矫味剂、人造矫味剂及其组合。矫味剂与所述药物组合物的成分相容,即,它们基本上不减小所述药物组合物的化学稳定性、物理稳定性或生物活性。矫味剂可以选自例如,合成的矫味油和矫味用的芳族化合物和/或油、油树脂、来自植物、叶、花、果实等的提取物、和它们的组合。矫味油的非限制性实例包括留兰香油、肉桂油、冬青油(水杨酸甲酯)、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、香柏叶油、肉豆蔻油、多香果油、鼠尾草油、肉豆蔻种衣、苦杏仁油、和桂皮油。合适的矫味剂还包括,例如,人造的、天然的和合成的花衍生的或水果矫味剂,诸如香草、乙基香草醛、柑桔油(例如,柠檬、橙、橘、酸橙和葡萄柚)和水果香精(例如,天然的或人造的苹果、梨、桃、橙、葡萄、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝和杏的香料)等、和它们的组合。所述矫味剂可以以液体或固体形式使用,且如上所述,可以单独使用或混合使用。其他矫味剂可包括例如,特定的醛和酯,例如,乙酸肉桂酯、肉桂醛、柠檬醛二乙缩醛、乙酸二氢葛缕酯、甲酸丁香酚酯、对甲基茴香醚(p-methylamisol)等及其组合。

[0965] A. 药物组合物的粉末制剂

[0966] 在一些实施方案中,本发明提供了一种可用于治疗患者的药物组合物,所述患者具有突变形式的人CFTR。在一些实施方案中,所述药物组合物可以包括上述的药物组合物成分的粉末混合物,所述粉末混合物配制成被包含在胶囊、药袋、药包、小药囊或可用于给有此需要的患者提供单位剂量的粉末状药物组合物的一些其他容器中。

[0967] 在一些实施方案中,所述粉末状药物组合物或“粉末共混物”制剂可以配制成撒布在食品上或液体中来给患者食用。这样的粉末药物制剂主要(非排它地)有益于这样的患者:该患者不能口服摄入成人尺寸的片剂,或该患者难以吞咽这样的成人尺寸的片剂或其碎片。

[0968] 在一个实施方案中,所述粉末状药物组合物包含固体分散体和赋形剂,例如:一种或多种填充剂、甜味剂、助流剂、润滑剂和它们的组合,其中所述固体分散体包含约30wt%至约95wt%的化合物1(按分散体的重量计)和聚合物。

[0969] 在一些实施方案中,所述固体分散体包含约45wt%至约85wt%(包括其中的所有值和范围)(例如,约50wt%、约72.4wt%、约78.8wt%或约80wt%)的化合物1(按分散体的重量计)和聚合物。

[0970] 一种示例性的药物组合物包含:约5wt%至约70wt%(例如约5wt%至约65wt%、约5wt%至约50wt%、约10wt%至约20wt%、约30wt%至约40wt%或约40wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约25wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。或者,所述粉末状药物组合物包含:约5wt%至约65wt%(例如约5wt%至约25wt%、约15wt%至约40wt%或约30wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约20wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[0971] 另一种示例性的药物组合物包含:约5wt%至约60wt%(例如约5wt%至约55wt%、约15wt%至约50wt%或约30wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂、约7wt%至约0.1wt%的润滑剂;以及约5wt%至约0.1wt%的助流剂。或者,所述药物组合物包含约5wt%至约55wt%(例如约5wt%至约50wt%、约5wt%至约45wt%或约5wt%至约40wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约5wt%至约0.1wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[0972] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:约46.9wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约49.1wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。或者,本发明的粉末状药物组合物包含:约15wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%

的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约81wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。或者, 本发明的粉末状药物组合物包含: 约36.8wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约59.2wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。

[0973] 本发明的另一种粉末状药物组合物包含: 约24.6wt% (相当于200mg单位剂量中的24.6mg含量) 的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约71.4wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。或者, 本发明的药物组合物包含约34wt% (相当于200mg剂量中的49.2mg含量) 的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约72.4wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约27.1wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约62wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。

[0974] 本发明的另一种粉末状药物组合物包含: 约61.6wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约34.4wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。或者, 本发明的粉末状药物组合物包含: 约68.7wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约27.3wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。任选地, 上述药物组合物还可以包括约0.4wt%的着色剂 (按组合物的重量计)。

[0975] 本发明的一种粉末状药物组合物包含: 约46.9wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约49.1wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计), 其中所述组合物包含约75mg化合物1。或者, 本发明的粉末状药物组合物包含: 约15wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约81wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合

物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计),其中所述组合物包含约50mg化合物1。

[0976] 另一种示例性的药物组合物包含:约30wt%至约50wt%的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约30wt%至约60wt%的2种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂、约7wt%至约0.1wt%的润滑剂;约8wt%至约0.1wt%的崩解剂和约5wt%至约0.1wt%的助流剂。在一些实施方案中,所述2种填充剂各自可以独立地以至多约60wt%的量存在。

[0977] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[0978] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约10mg的化合物1。

[0979] 本发明的另一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约12.5mg的化合物1。

[0980] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约20mg的化合物1。

[0981] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以

及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约25mg的化合物1。

[0982] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约30mg的化合物1。

[0983] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约37.5mg的化合物1。

[0984] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约40mg的化合物1。

[0985] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约50mg的化合物1。

[0986] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约62.5mg的化合物1。

[0987] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约75mg的化合物1。

[0988] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、

占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约100mg的化合物1。

[0989] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约125mg的化合物1。

[0990] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约150mg的化合物1。

[0991] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约175mg的化合物1。

[0992] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约200mg的化合物1。

[0993] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约225mg的化合物1。

[0994] 本发明的一种粉末状药物组合物包含:占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;约6wt%的交联羧甲基纤维素;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以

及占所述组合物重量约1wt%的硬脂酸镁,其中所述组合物包含约250mg的化合物1。

[0995] B. 药物组合物的压制制剂

[0996] 本发明的另一个方面提供了固体剂型和单位剂型,其包含配制或压制成颗粒剂、丸剂、微粒剂、小片剂、撒布剂等的药物组合物。所述固体剂型和单位剂型包含如上所述的压制的粉末状药物组合物,其中加入一种或多种功能性赋形剂(例如,崩解剂、助流剂、润滑剂、填充剂和/或湿润剂)以促进所述粉末状药物组合物压制成压制药物组合物,并促进压制的粉末的崩解和溶出。所述压制药物组合物(固体剂型)(诸如颗粒、小丸、颗粒、小片等)可以配制成单位剂型诸如片剂、胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子和泡罩包,其包含一个或多个这样的固体剂型。每个单位剂型所需的固体剂型的数目取决于每个固体剂型(例如,每个颗粒、小丸或小片)中的化合物1的浓度、和单位剂型所需的要求的化合物1的最终量。仅仅为了例示,如果单位剂型(例如包含一个小片或多个小片的胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包)需要约75mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2.6mg化合物1,则每个胶囊或药袋可以包含约29个小片。如果单位需要约40mg的最终剂量、且每个小片的重量约为6.9mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约21个小片。如果单位需要约50mg的最终剂量、且每个小片的重量约为6.9mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约26个小片。如果单位剂型需要约75mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约39个小片。此外,如果单位剂型需要约75mg的最终剂量、且每个小片的重量约为6.9mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约39个小片。如果单位剂型需要约100mg的最终剂量、且每个小片的重量约为6.9mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约52个小片。如果单位剂型需要约75mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约0.84mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约90个小片。如果单位剂型需要约150mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2.6mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约58个小片。如果单位剂型需要约150mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、药囊、瓶子或泡罩包装可以包含约75个小片。如果单位剂型需要约150mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约0.84mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、药囊、瓶子或泡罩包装可以包含约179个小片。如果单位剂型需要约25mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2.6mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、药囊、瓶子或泡罩包装可以包含约10个小片。如果单位剂型需要约25mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2mg化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、药囊、瓶子或泡罩包装可以包含约13个小片。如果单位剂型需要约25mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约0.84mg的化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约30个小片。如果单位剂型需要约50mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2.6mg的化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约19个小片。如果单位剂型需要约50mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约2mg的化合物1,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约25个小片。如果单位剂型需要约50mg的最终剂量、且每个小片的重量约为7mg、且每个小片包含约0.84mg的化合物1,则每个胶囊、

[illegible]

囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约12个小片。

[0997] 如果单位剂型需要约12.5mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约1个小片。如果单位剂型需要约25mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约2个小片。如果单位剂型需要约37.5mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约3个小片。如果单位剂型需要约50mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约4个小片。如果单位剂型需要约62.5mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约5个小片。如果单位剂型需要约75mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约6个小片。如果单位剂型需要约87.5mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约7个小片。如果单位剂型需要约100mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约8个小片。如果单位剂型需要约125mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约10个小片。如果单位剂型需要约150mg的最终剂量、且每个小片包含约12.5mg化合物1、且每个小片的重量约为44.7mg,则每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包可以包含约12个小片。

[0998] 最终剂量取决于所述固体分散体中化合物1的量、所述小片中固体分散体的量、小片重量或小片数量。尽管实施例示例了具有6.9mg、7mg、35.7mg、44.7mg重量的2mm和4mm小片,但是本领域技术人员可以理解,对于单一制剂组合物,可以通过调整小片重量且然后施用适合数量的小片以递送期望的剂量来实现任意期望的剂量。例如,100个小片可以产生140mg的化合物1的最终剂量,其中每个小片的重量为5mg且包括35wt%的如实施例中间体1所述的分散体。

[0999] 在一些实施方案中,所述压制制剂在所有维度具有约1mm至约5mm(例如2mm或4mm)的大小。在一些实施方案中,所述压制制剂包括任意形状(包括不规则的形状)的颗粒,其所有维度具有约1mm至约5mm(例如2mm或4mm)的大小。例如,球形颗粒具有在约1mm至约5mm范围内(例如2mm或4mm)的直径。椭圆形颗粒具有在约1mm至约5mm范围内的(例如2mm或4mm)长度和在约1mm至约5mm范围内(例如2mm或4mm)的直径。小片可以具有圆柱形状,且具有在约1mm至约5mm范围内(例如2mm或4mm)的直径和在约1mm至约5mm范围内(例如2mm或4mm)的长度或厚度。压制的制剂的几何形状没有限制,仅仅受限于用于将本发明药物组合物的粉末混合物压制成各种压制固体剂型的装置(即,模压机和冲压机)的几何形状。

[1000] 仅仅为了示例,用具有约2mm直径和约2mm长度的小片来例证本发明的实施方案。将包含药物组合物的一批小片配制进胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包(单位剂量)中,所述胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包包含约1mg至约250mg化合物1、或约10mg至约250mg化合物1、或约15mg至约250mg化合物1。用于填充胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或

泡罩包的小片的数目可以在每个胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包含1-350(例如:1-336、1-150、1-100、1-50、1-30)个小片之间变化。在下面的实施例中例证的每个小片批次包含压制的粉末状药物组合物,所述组合物包含化合物1的固体分散体(其中所述固体分散体包含聚合物)和一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂。压制药物组合物的不同批次可以包含相同或不同量的化合物1和/或不同量的赋形剂。

[1001] 在一些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片,其中每个小片包含:

[1002] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1003] b)一种或多种填充剂;

[1004] c)甜味剂;

[1005] d)崩解剂;

[1006] e)任选的湿润剂;

[1007] f)助流剂;以及

[1008] g)润滑剂,

[1009] 其中所述单位剂型包含含量约为1mg至约250mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1010] 在一些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片,其中每个小片包含:

[1011] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1012] b)一种或多种填充剂;

[1013] c)甜味剂;

[1014] d)崩解剂;

[1015] e)任选的湿润剂;

[1016] f)助流剂;以及

[1017] g)润滑剂,

[1018] 其中所述一个小片或多个小片包含约5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1019] 在一些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片,其中每个小片包含:

[1020] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1021] b)一种或多种填充剂;

[1022] c)甜味剂;

[1023] d)崩解剂;

[1024] e)任选的湿润剂;

[1025] f)助流剂;以及

[1026] g)润滑剂,

[1027] 其中所述一个小片或多个小片包含约10mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1028] 在一些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片,其中每个小片包含:

[1029] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1030] b)一种或多种填充剂;

[1031] c)甜味剂;

[1032] d)崩解剂;

[1033] e)任选的湿润剂;

[1034] f)助流剂;以及

[1035] g)润滑剂,

[1036] 其中所述一个小片或多个小片包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1037] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1038] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1039] b)一种或多种填充剂;

[1040] c)甜味剂;

[1041] d)崩解剂;

[1042] e)任选的湿润剂;

[1043] f)助流剂;以及

[1044] g)润滑剂,

[1045] 其中所述一个小片或多个小片包含约15mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1046] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1047] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1048] b)一种或多种填充剂;

[1049] c)甜味剂;

[1050] d)崩解剂;

[1051] e)任选的湿润剂;

[1052] f)助流剂;以及

[1053] g)润滑剂,

[1054] 其中所述一个小片或多个小片包含约20mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1055] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或

多个小片。其中每个小片包含：

[1056] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1057] b) 一种或多种填充剂;

[1058] c) 甜味剂;

[1059] d) 崩解剂;

[1060] e) 任选的湿润剂;

[1061] f) 助流剂;以及

[1062] g) 润滑剂,

[1063] 其中所述单位剂型包含约25mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1064] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1065] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1066] b) 一种或多种填充剂;

[1067] c) 甜味剂;

[1068] d) 崩解剂;

[1069] e) 任选的湿润剂;

[1070] f) 助流剂;以及

[1071] g) 润滑剂,

[1072] 其中所述一个小片或多个小片包含约30mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1073] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1074] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1075] b) 一种或多种填充剂;

[1076] c) 甜味剂;

[1077] d) 崩解剂;

[1078] e) 任选的湿润剂;

[1079] f) 助流剂;以及

[1080] g) 润滑剂,

[1081] 其中所述一个小片或多个小片包含约35mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1082] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1083] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1084] b) 一种或多种填充剂;

[1085] c) 甜味剂;

[1086] d) 崩解剂;

[1087] e) 任选的湿润剂;

[1088] f) 助流剂;以及

[1089] g) 润滑剂,

[1090] 其中所述一个小片或多个小片包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1091] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1092] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1093] b) 一种或多种填充剂;

[1094] c) 甜味剂;

[1095] d) 崩解剂;

[1096] e) 任选的湿润剂;

[1097] f) 助流剂;以及

[1098] g) 润滑剂,

[1099] 其中所述一个小片或多个小片包含约40mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1100] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1101] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1102] b) 一种或多种填充剂;

[1103] c) 甜味剂;

[1104] d) 崩解剂;

[1105] e) 任选的湿润剂;

[1106] f) 助流剂;以及

[1107] g) 润滑剂,

[1108] 其中所述一个小片或多个小片包含约45mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1109] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1110] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1111] b) 一种或多种填充剂;

[1112] c) 甜味剂;

[1113] d) 崩解剂;

[1114] e) 任选的湿润剂;

[1115] f) 助流剂;以及

[1116] g) 润滑剂,

[1117] 其中所述单位剂型包含约50mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1118] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1119] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1120] b) 一种或多种填充剂;

[1121] c) 甜味剂;

[1122] d) 崩解剂;

[1123] e) 任选的湿润剂;

[1124] f) 助流剂;以及

[1125] g) 润滑剂,

[1126] 其中所述一个小片或多个小片包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1127] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1128] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1129] b) 一种或多种填充剂;

[1130] c) 甜味剂;

[1131] d) 崩解剂;

[1132] e) 任选的湿润剂;

[1133] f) 助流剂;以及

[1134] g) 润滑剂,

[1135] 其中所述单位剂型包含约75mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1136] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1137] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1138] b) 一种或多种填充剂;

[1139] c) 甜味剂;

[1140] d) 崩解剂;

[1141] e) 任选的湿润剂;

[1142] f) 助流剂;以及

[1143] g) 润滑剂,

[1144] 其中所述单位剂型包含约100mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1145] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1146] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1147] b)一种或多种填充剂;

[1148] c)甜味剂;

[1149] d)崩解剂;

[1150] e)任选的湿润剂;

[1151] f)助流剂;以及

[1152] g)润滑剂,

[1153] 其中所述一个小片或多个小片包含约125mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1154] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1155] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1156] b)一种或多种填充剂;

[1157] c)甜味剂;

[1158] d)崩解剂;

[1159] e)任选的湿润剂;

[1160] f)助流剂;以及

[1161] g)润滑剂,

[1162] 其中所述单位剂型包含约150mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1163] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1164] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1165] b)一种或多种填充剂;

[1166] c)甜味剂;

[1167] d)崩解剂;

[1168] e)任选的湿润剂;

[1169] f)助流剂;以及

[1170] g)润滑剂,

[1171] 其中所述一个小片或多个小片包含约175mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1172] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1173] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1174] b)一种或多种填充剂;

[1175] c)甜味剂;

[1176] d) 崩解剂;

[1177] e) 任选的湿润剂;

[1178] f) 助流剂;以及

[1179] g) 润滑剂,

[1180] 其中所述一个小片或多个小片包含约200mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1181] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1182] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1183] b) 一种或多种填充剂;

[1184] c) 甜味剂;

[1185] d) 崩解剂;

[1186] e) 任选的湿润剂;

[1187] f) 助流剂;以及

[1188] g) 润滑剂,

[1189] 其中所述一个小片或多个小片包含约225mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1190] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含单位剂型中的一个小片或多个小片。其中每个小片包含:

[1191] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1192] b) 一种或多种填充剂;

[1193] c) 甜味剂;

[1194] d) 崩解剂;

[1195] e) 任选的湿润剂;

[1196] f) 助流剂;以及

[1197] g) 润滑剂,

[1198] 其中所述一个小片或多个小片包含约250mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1199] 在另一个实施方案中,所述一种或多种填充剂是包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。

[1200] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇。在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的总量等

于100wt%。

[1201] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂,其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂,比例约为1:1的甘露糖醇:另一种填充剂,或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂,比例约为1:1的乳糖:另一种填充剂,或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖,比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖,或比例约为1:3甘露糖醇:乳糖。

[1202] 一种示例性药物组合物包含:约5wt%至约70wt%(例如,约5wt%至约65wt%、约5wt%至约50wt%、或约30wt%至约40wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约1wt%至约10wt%的崩解剂;任选的约3wt%至约0.01wt%的湿润剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。或者,所述压制药物组合物包含:约5wt%至约65wt%(例如,约5wt%至约25wt%、约15wt%至约40wt%、或约30wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约1wt%至约10wt%的崩解剂;任选的约3wt%至约0.01wt%的湿润剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[1203] 另一种示例性的药物组合物包含:约5wt%至约60wt%(例如,约5wt%至约55wt%、约15wt%至约50wt%、或约30wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约70wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约1wt%至约10wt%的崩解剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂、约7wt%至约0.1wt%的润滑剂;任选的约0.01wt%至约3wt%的湿润剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂。或者,所述药物组合物包含约5wt%至约70wt%(例如,约5wt%至约65wt%、约5wt%至约50wt%、或约30wt%至约50wt%)的固体分散体(按组合物的重量计),所述固体分散体包含约40wt%至约90wt%的无定形的化合物1(按分散体的重量计)和约60wt%至约10wt%的聚合物(按分散体的重量计);约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约1wt%至约10wt%的崩解剂;约5wt%至约0.1wt%的甜味剂;任选的约3wt%至约0.01wt%的湿润剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[1204] 本发明的一种药物组合物包含:约46.9wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约45.1wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲基纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量

计)。

[1205] 本发明的另一种压制药物组合物包含:约24.6wt%(相当于200mg单位的24.6mg含量)的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约67.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。

[1206] 在另一个实施方案中,本发明的压制药物组合物包含:约35wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约72.4wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约27.1wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约54wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约6wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。

[1207] 在一些实施方案中,本发明的压制的药物组合物包含:约61.6wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约30.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯半乳糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。

[1208] 在一些实施方案中,本发明的压制药物组合物包含:约68.7wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约23.3wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。任选地,上述的压制药物组合物还可以包括约0.4wt%的着色剂(按组合物的重量计)。

[1209] 在本发明的另一种压制的药物组合物中,所述药物组合物包含约34wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约58wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。

[1210] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含约30wt%至约50wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合

物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约30wt%至约60wt%的二元填充剂, 其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖; 占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖; 占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠; 占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅; 以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1211] 在一个实施方案中, 所述药物组合物包含约35wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇; 占所述组合物重量约41wt%的乳糖; 占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖; 占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠; 占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅; 占所述组合物重量和约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1212] 在一些实施方案中, 所述压制药物组合物包含25-40个小片, 所述小片共包含75mg化合物1, 它们可以进一步配制成单位剂量, 例如胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包。在其他实施方案中, 包含含有25-40个小片胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包的单位剂量可以包含约50mg、约40mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg、约10mg或约5mg化合物1。

[1213] 在一些实施方案中, 所述压制药物组合物包含5-30个小片, 所述小片共包含75mg化合物1, 它们可以进一步配制成单位剂量, 例如胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包。在其他实施方案中, 包含含有5-30个小片的胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包的单位剂量可以包含约50mg、约40mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg、约10mg或约5mg化合物1。

[1214] 在一些实施方案中, 所述压制药物组合物包含1-30个小片, 所述小片共包含50mg化合物1, 它们可以进一步配制成单位剂量, 例如胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包。在其他实施方案中, 包含含有1-30个小片的胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包的单位剂量可以包含约75mg、约50mg、约40mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg、约10mg或约5mg化合物1。

[1215] 在一些实施方案中, 所述压制药物组合物包含约1-50个 (例如约27至约32个, 或约35至约42个) 小片, 所述小片共包含75mg化合物1, 它们可以进一步配制成单位剂量, 例如胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包。在其他实施方案中, 包含含有1-30个 (例如约25个、约20个、约19个、约15个、约12个、约10个、约9个、约8个、约7个、约6个、约5个、约4个、约3个、约2个或约1个) 小片的胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包的单位剂量可以包含约50mg、约40mg、约30mg、约25mg、约20mg、约15mg、约10mg或约5mg化合物1。

[1216] 在本发明的另一种药物组合物中, 小片压制药物组合物具有约0.5MPa至约4MPa的平均拉伸强度, 且包含: 约46.9wt%的固体分散体 (按组合物的重量计), 其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1 (按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS (按分散体的重量计) 和约0.5wt%的SLS (按分散体的重量计); 约45.1wt%的甘露糖醇 (按组合物的重量计); 约2wt%的三氯蔗糖 (按组合物的重量计); 约3wt%的交联羧甲基纤维素钠 (按组合物的重量计); 约0.5wt%的SLS (按组合物的重量计); 约1wt%的胶体二氧化硅 (按组合物的重量计); 以及约1.5wt%的硬脂酸镁 (按组合物的重量计)。在一些实施方案中, 包含一个小片或多个小片的压制药物组合物包含75mg化合物1。在一些实施方案中, 配

制成单位剂量的压制药物组合物具有75mg化合物1。

[1217] 在本发明的另一种药物组合物中,具有3.14MPa的初始平均拉伸强度的小片压制药物组合物包含:约49.3wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约42.7wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2%wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些实施方案中,用一个小片或多个小片填充的胶囊、药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包包含50mg化合物1。

[1218] 在本发明的另一种压制药物组合物中,具有3.1MPa的初始平均拉伸强度的小片药物组合物包含:约24.6wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约67.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖;约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,包含用一个小片或多个小片填充的胶囊或药袋的单位剂量包含25mg化合物1。

[1219] 在其他方面,本发明的小片药物组合物任选地包括着色剂包衣。在该方面的一些实施方案中,所述小片形固体剂型包括蓝色OPADRY® II包衣。在一些实施方案中,包含一个小片或多个小片药物组合物的胶囊或药袋包含25mg化合物1。

[1220] 在一些实施方案中,包含20-40个小片的胶囊或药袋包含约75mg化合物1。在一些方面,所述小片药物组合物可以任选地另外包含着色剂包衣和/或蜡包衣。在一些方面,包含胶囊或药袋中包含的20-60个小片的药物组合物包含100mg化合物1。

[1221] 在本发明的另一种压制药物组合物中,在本文公开的方法中制备的小片具有2.1-4.0MPa的初始平均拉伸强度,且包含:约61.6wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约30.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.1wt%的SLS(按组合物的重量计);约1.5wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,含有一个小片或多个小片的胶囊含有100mg化合物1。在一些方面,单位剂型(例如胶囊或药袋)包含一个小片或多个小片,例如,约20至约50个小片。在一些实施方案中,含有39个小片的胶囊含有150mg化合物1。

[1222] 在本发明的另一种药物组合物中,药物组合物包含:约34.1wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约57.9wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合

物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,所述药物小片含有1.91mg化合物1。在其他实施方案中,所述包含小片的药物组合物含有1.72mg化合物1。

[1223] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含:约35wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约13.5wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约41wt%的乳糖(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约6wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,所述药物小片含有1.93mg化合物1。在其他实施方案中,所述包含小片的药物组合物含有1.96mg化合物1。在一些方面,所述药物小片包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含含有12.5mg的化合物1的小片。在一些方面中,所述药物小片包含1.92mg的化合物1。

[1224] 还应当指出,包含本发明的一个或多个小片的药物组合物可以加工成胶囊剂形式或填充进小药囊或药袋中用于口服给药,或可以在水性溶剂(例如,去离子水或盐水)中重构用于口服或静脉内给药。优选地,将本文所述的小片药物组合物配制和装入胶囊、瓶子或小药囊中。在其他实施方案中,包含一个小片或多个小片的药物组合物可以是在药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包中。在一种实施方案中,包含一个小片或多个小片的药物组合物可以是在药袋中。

[1225] 本发明的另一个方面提供了一种由1-200个小片组成的药物组合物,每个小片包括CF增强剂API(例如,N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、崩解剂、甜味剂、湿润剂、助流剂、润滑剂或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述一个小片或多个小片具有在约30分钟内至少约50%(例如,至少约60%、至少约70%或至少约80%)的溶出度。在一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,所述胶囊或药袋含有约29个小片,所述小片包括CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中在一些实施方案中,所述小片具有在约30分钟内约50%至约100%(例如,约55%至约95%、约60%至约90%、或约70%至约80%)的溶出度。在另一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,所述胶囊或药袋含有约29个小片,每个小片包含:含有基本上无定形的或无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;以及一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊或药袋的内容物具有在约30分钟内至少约50%(例如,至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%)的溶出度。在另一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,所述胶囊或药袋含有约29个小片,每个小片包含:含有基本上无定形的或无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;以及一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊或药袋的内容物具有在约30分钟内约50%至约100%(例如,约55%至约95%、约60%至约90%、或约70%至约80%)的溶出度。

[1226] 在一个实施方案中,胶囊或药袋包含一个小片或多个小片,其中所述一个小片或

多个小片包含固体分散体,所述固体分散体包含:至少约15mg(例如,至少约20mg、至少约25mg、至少约30mg、至少约40mg或至少约50mg)的基本上无定形的或无定形的化合物1;HPMCAS聚合物和SLS。在另一个实施方案中,胶囊或药袋包含一个小片或多个小片,其中所述一个小片或多个小片包含固体分散体,所述固体分散体包含:至少约15mg(例如,至少20mg、至少25mg、至少约30mg、至少约40mg、至少约50mg、至少约75mg、至少约100mg或至少150mg)的基本上无定形的或无定形的化合物1;以及HPMCAS和SLS。

[1227] 使用标准的美国药典II型仪器可以测量溶出度,所述仪器含有温度约为37℃的溶解在900mL 50mM磷酸钠缓冲液(在pH6.8)中的0.5或0.7%月桂基硫酸钠的溶出介质。通过记录多个含有总计75mg(使用0.5%月桂基硫酸钠)或150mg(使用0.7%月桂基硫酸钠)化合物1的小片在溶出介质中的溶出度,确定小片的溶出度。各个小片表现出的溶出度可以低于、等于或高于多个小片的溶出度,但是各个单个小片的平均溶出度与多个小片的平均溶出度相似。

[1228] 本发明的另一个方面提供了一种由小片组成的药物组合物,所述小片包含CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述小片具有在下述范围内的平均拉伸强度:约0.5MPa至约4MPa,例如,至少约0.5MPa、至少约1MPa或至少约2MPa。在一个实施例中,所述药物组合物由小片组成,所述小片包含CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂、或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述小片具有在下述范围内的平均拉伸强度:约0.5MPa至约4MPa,例如,至少约0.5MPa、至少约1MPa或至少约2MPa。

[1229] 在本发明的另一种药物组合物中,小片药物组合物具有在约0.5MPa至约4.1MPa(例如约0.5MPa至约4MPa、约0.5MPa至约3MPa、约0.75MPa至约3MPa、约1MPa至约2MPa、约1MPa至约1.5MPa、或约2.1至约4.05MPa)的范围内的平均拉伸强度,且包含:约46.7wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约78.8wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约20.7wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约45.1wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些实施方案中,所述包含一个或多个小片的药物组合物含有75mg化合物1。

[1230] 在本发明的另一种药物组合物中,小片药物组合物具有在约0.5MPa至约4.1MPa(例如约0.5MPa至约4MPa、约0.5MPa至约3MPa、约0.75MPa至约3MPa、约1MPa至约2MPa、约1MPa至约1.5MPa、或约3.14MPa)的范围内的初始平均拉伸强度,且包含:约49.3wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约42.7wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%

的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些实施方案中,用一个小片或多个小片填充的胶囊或药袋含有50mg化合物1。

[1231] 在本发明的另一种药物组合物中,小片药物组合物具有在约0.5MPa至约4.1MPa(例如约0.5MPa至约4MPa、约0.5MPa至约3MPa、约0.75MPa至约3MPa、约1MPa至约2MPa、约1MPa至约1.5MPa、或约3.1MPa)范围内的初始平均拉伸强度,且包含:约24.6wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约50wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约49.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约67.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖;约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,包含用一个小片或多个小片填充的胶囊或药袋的药物组合物含有25mg化合物1。在一些实施方案中,含有一个小片或多个小片药物组合物的胶囊或药袋含有25mg化合物1。

[1232] 在本发明的另一种药物组合物中,小片组合物具有在2.1-4.0MPa之间的初始平均拉伸强度,且包含:约61.6wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约30.4wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.1wt%的SLS(按组合物的重量计);约1.5wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,含有一个小片或多个小片的胶囊或药袋含有100mg化合物1。在一些方面,包含一个小片或多个小片(例如,约20至约50个小片,例如43个小片)的压制药物组合物含有150mg化合物1。

[1233] 在一些实施方案中,含有20-40个小片的胶囊或药袋含有约75mg化合物1。在一些方面,被容纳在胶囊或药袋中的、包含20-40个小片的药物组合物含有100mg化合物1。

[1234] 在本发明的另一种药物组合物中,压制药物组合物包含:约34wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约58wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些实施方案中,包含含有25-30个(例如约26个)小片的胶囊或药袋的药物组合物含有50mg化合物1。在其他实施方案中,包含含有20-30个小片的胶囊或药袋的药物组合物含有25、15或10mg化合物1。

[1235] 在本发明的另一种药物组合物中,药物组合物包含:约34.1wt%的固体分散体(按组合物的重量计),其中所述分散体包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1(按分散体的重量计)、约19.5wt%的HPMCAS(按分散体的重量计)和约0.5wt%的SLS(按分散体的重量计);约57.9wt%的甘露糖醇(按组合物的重量计);约2wt%的三氯蔗糖(按组合物的重量计);约3wt%的交联羧甲纤维素钠(按组合物的重量计);约0.5wt%的SLS(按组合物的重量计);约1wt%的胶体二氧化硅(按组合物的重量计);以及约1.5wt%的硬脂酸镁(按组合物的重量计)。在一些方面,压制小片含有1.91mg化合物1。在其他实施方案中,所述

小片含有1.72mg化合物1。

[1236] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1237] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量的约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1238] 在该方面的另一个实施方案中,所述药物组合物是小片形式。在另一个实施方案中,所述小片约为2mm大小。在另一个实施方案中,所述小片为4mm大小。在另一个实施方案中,多个2mm小片共同地形成包含约20mg至约275mg的化合物1的剂量,例如,多个2mm小片共同地形成包含约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg或约250mg的剂量。在另一个实施方案中,多个4mm小片共同地形成包含约5mg至约75mg的化合物1的剂量,例如,多个4mm小片共同地形成包含约10mg、12.5mg、约20mg、25mg、约30mg、约37.5mg、40mg、50mg、约62.5mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg或约250mg的剂量。

[1239] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含多个小片,每26个小片具有约50mg的化合物1和每39个小片具有75mg化合物1。在另一个实施方案中,所述小片各自具有约2mm直径和约2mm厚度。在另一个实施方案中,每个小片的重量约为7mg。在一些实施方案中,每个小片的重量约为6.9mg。在另一个实施方案中,所述小片为圆柱形状。在一个实施方案中,所述药物组合物包括包含多个小片的胶囊或药袋。在另一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约26个小片和约50mg的化合物1。在另一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约39个小片和约75mg的化合物1。

[1240] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%

的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含多个小片,每21个小片具有约40mg的化合物1和每52个小片具有100mg化合物1。在另一个实施方案中,所述小片各自具有约2mm直径和约2mm厚度。在另一个实施方案中,每个小片的重量约为6.9mg。在另一个实施方案中,所述小片为圆柱形状。在一个实施方案中,所述药物组合物包括包含多个小片的胶囊或药袋。在另一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约21个小片和约40mg的化合物1。在另一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约52个小片和约100mg的化合物1。

[1241] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含一个或多个片剂,每个片剂具有约10mg的化合物1。在另一个实施方案中,所述片剂具有约4mm直径和约3mm厚度。在另一个实施方案中,所述片剂的重量约为35.7mg。在另一个实施方案中,所述小片为圆柱形状。在其他实施方案中,所述小片具有任意形状,包括卵形、球形、圆柱形、椭圆形、圆锥形、正方形或矩形,其具有扁平、浅、标准、深凸面或双重深凸面或其组合。

[1242] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含一个或多个片剂,每个片剂具有约12.5mg的化合物1。在另一个实施方案中,所述片剂具有约4mm直径和约3.7mm厚度。在另一个实施方案中,所述片剂的重量约为44.7mg。在另一个实施方案中,所述小片为凸面圆柱形状。在其他实施方案中,所述小片具有任意形状,包括卵形、球形、圆柱形、椭圆形、圆锥形、正方形或矩形,其具有扁平、浅、标准、深凸面或双重深凸面或其组合。

[1243] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含多个小片,每26个小片具有约50mg的化合物1和每39个小片具有75mg化合物1。在另一个实施方案中,所述小片各自具有约2mm直径和约2mm厚度。在另一个实施方案中,每个小片的重量约为7mg。在另一个实施方案中,所述小片为圆柱形状。在一个实施

方案中,所述药物组合物包括包含多个小片的胶囊或药袋。在另一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约26个小片和约50mg的化合物1。在又一个实施方案中,所述胶囊或药袋包含约39个小片和约75mg的化合物1。

[1244] 还应当指出,包含压制药物组合物(其包含本发明的一个或多个小片)的单位剂型可以加工成片剂形式、胶囊剂形式或填充进小药囊、药包、药袋、瓶子等中用于口服给药,或可以在水性溶剂(例如,去离子水或盐水)中重构用于口服或静脉内给药。此外,对口服给药来说,所述单位剂型可以在软食品(例如果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品)中施用。婴儿食品可以包括、但不限于胡萝卜或胡萝卜菜泥。此外,对口服给药来说,所述单位剂型可以在液体中施用,例如奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶。食品还可以包括草莓蜜饯、大米布丁或巧克力布丁。液体还可以包括水。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品并且施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品,混合,并且施用。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入液体,例如、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,并且施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入液体,例如、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,混合,并且施用。优选地,将本文所述的小片压制组合物配制并且装入胶囊、瓶子或小药囊。在其他实施方案中,本发明的药物组合物包含一个小片或多个小片,其可以在药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包中。在一些情况中,对于尺寸较小的小片或颗粒,可以将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用母乳或配方奶。对于尺寸较小的小片或颗粒,本发明的施用方法还可以任选地包括将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用液体或饮料。在一些实施方案中,本发明的任意施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品一起施用,例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食。在本发明的一个方面,本发明的所有施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食同时、在其之前或之后施用。

[1245] 本发明的另一个方面提供了一种由20-50个小片组成的压制药物组合物,每个小片包括:CF增强剂API(例如,N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、崩解剂、甜味剂、湿润剂、助流剂、润滑剂或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述一个小片或多个小片具有在约30分钟内至少约50%(例如,至少约60%、至少约70%或至少约80%)的溶出度。在一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,每个胶囊或药袋含有约29个小片,所述小片包括CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂、或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中在一些实施方案中,所述小片具有在约30分钟内约50%至约100%(例如,约55%至约95%、约60%至约90%、或约70%至约80%)的溶出度。在另一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,所述胶囊或药袋包含约29个小片,每个小片包含:含有基本上无定形的或无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;以及一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊或药袋的内容物具有在约30分钟内至少约50%(例如,至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%)的溶出度。在另一个实例中,所述药物组合物由胶囊或药袋组成,所述胶囊或药袋包含约29个小片,每个小片包含:含有基本上无定形的或无定形的化合物1和HPMCAS的固体分散体;以及一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润

剂、助流剂和润滑剂,其中被容纳在胶囊或药袋中的小片总共具有在约30分钟内约50%至约100%(例如,约55%至约95%、约60%至约90%、或约70%至约80%)的溶出度。

[1246] 在一个实施方案中,单位剂型包含一个小片或多个小片,所述一个小片或多个小片包含固体分散体,所述固体分散体包含:至少约5mg(例如,至少约10mg、至少约15mg、至少约20mg、至少约25mg、至少约30mg、至少约40mg或至少约50mg)的基本上无定形的或无定形的化合物1;HPMCAS和SLS。在另一个实施方案中,胶囊包含一个小片或多个小片,所述一个小片或多个小片包含固体分散体,所述固体分散体包含:至少约10mg(例如,至少约15mg、至少约20mg、至少约25mg、至少约30mg、至少约40mg、至少约50mg、至少约75mg、至少约100mg或至少约150mg)的基本上无定形的或无定形的化合物1;以及HPMCAS和SLS。

[1247] 使用标准的美国药典II型仪器可以测量溶出度,所述仪器含有温度约为37℃的溶解在900mL 50mM磷酸钠缓冲液(在pH6.8)中的0.5或0.7%月桂基硫酸钠的溶出介质。通过记录多个含有总计75mg(使用0.5%月桂基硫酸钠)或150mg(使用0.7%月桂基硫酸钠)化合物1的小片在溶出介质中的溶出度,确定小片的溶出度。各个小片表现出的溶出度可以低于、等于或高于多个小片的溶出度,但是各个单个小片的平均溶出度与多个小片的平均溶出度相似。

[1248] 本发明的另一个方面提供了一种由小片组成的药物组合物,所述小片包含CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂、或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述小片具有在下述范围内的平均拉伸强度:约0.5MPa至约4MPa,例如,至少约0.5MPa、至少约1MPa或至少约2MPa。在一个实施例中,所述药物组合物由小片组成,所述小片包含CF增强剂API(例如,化合物1的固体分散体)和其他赋形剂(例如,一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、湿润剂、助流剂和润滑剂、或它们的任意组合),它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述小片具有在下述范围内的平均拉伸强度:约0.5MPa至约4MPa,例如,至少约0.5MPa、至少约1MPa或至少约2MPa。

[1249] III. 药物组合物的制备方法

[1250] 本发明的另一个方面提供了一种药物组合物的生产方法,所述方法包括:提供基本上无定形的或无定形的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂的混合物,和将该混合物压制成小片。在一些实施方案中,所述小片具有在约30分钟内至少约50%的溶出度。在一些其他的实施方案中,一个小片或多个小片(例如,至少2个、至少4个、至少10个、至少15个、至少20个、至少25个)共同具有在约30分钟内至少约50%的溶出度。

[1251] 该混合物的每种成分如上所述和在下面的实施例中所述。此外,所述混合物可以包含如上所述的和在下面的实施例中所述的任选的添加剂,诸如一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和/或一种或多种芳香剂。所述混合物中这些成分中的每一种(以及任意的任选添加剂)的相对浓度(例如,wt%)也如上所述和在下面的实施例中所述。可以顺序地或以任意加入组合提供构成混合物的成分;并且,可以以任意次序提供所述成分或所述成分的组。在一个实施方案中,润滑剂或一部分润滑剂是在压制之前加入到混合物中的最后的成分。

[1252] 在另一个实施方案中,所述生产药物组合物的方法包括:提供基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂的混合物;混合所述混合物,直到所述混合物是基本上均匀的,并如上所述或在下面的实施例中所述,将所述混合物压制成固体剂型。或者,所述生产药物组合物的方法包括:提供无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂的混合物;混合所述混合物,直到所述混合物是基本上均匀的,并如上所述或在下面的实施例中所述,将所述混合物压制成小片。例如,使用手工混合、混合器、搅拌器、它们的任意组合等,通过搅拌、混合、振荡等,混合所述混合物。当顺序地加入成分或成分组合时,混合可以发生在:相继的加入之间,连续贯穿在成分加入过程中,在加入所有成分或成分组合以后,或它们的任意组合。另外,在每个混合步骤之前或之后,可以如下进一步筛分混合的成分:使所述成分或共混物通过适当大小的网筛,或使用具有适当筛号的粉碎机除块。混合所述混合物,直至其具有基本上均质的组成。可以将所述混合物/粉末共混物进一步填充进适当的剂型或包装中,即,可以将它装入胶囊或填充进药包、药袋、小药囊、瓶子等中用于给药。所述粉末共混物还可以进一步加工成颗粒或小丸或小片等。如果必要的话,使用适当的制粒方法,可以将所述混合物或混合物的一部分(一些制剂成分)制粒,所述制粒方法例如为干法制粒(节涌或碾压)、高剪切湿法制粒、双螺杆制粒、流化床制粒、挤出-滚圆、熔融挤出、喷雾干燥等。如果必要的话,可以将颗粒与其他成分共混,并压制成片剂、小片等,或填充进胶囊、药袋、小药囊等中。所述颗粒、小丸、小片等还可以填充进适当的单位剂型或包装中用于给药,即,可以装入胶囊或填充进药包、药袋、小药囊、瓶子等中,或者可以将它们与根据需要的其他成分一起进一步加工,并压制成片剂、锭剂(含片)等。已经发现,通过在固体分散体、助流剂、甜味剂和湿润剂的共混步骤中和在加入填充剂和崩解剂之前加入一部分润滑剂,会导致在加工(诸如在用于小片生产而制备的旋转压片机中共混、除块和压制药物组合物)的过程中在表面上的固体分散体损失的改善。在一个实施方案中,用于制备本发明药物组合物的方法示意地显示在图1中。在其他实施方案中,可以根据下述步骤制备本发明的小片:

[1253] a) 将基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体与助流剂、甜味剂和任选的湿润剂相混合以形成第一混合物,所述聚合物包含HPMCAS、PVP/VA或其组合;

[1254] b) 筛分所述第一混合物;

[1255] c) 将所述筛分过的第一混合物与20%的筛分过的润滑剂共混,以形成第一共混混合物;

[1256] d) 将筛分过的填充剂和筛分过的崩解剂与所述第一共混混合物共混,形成第二共混混合物;

[1257] e) 将该第二共混混合物除块,形成均匀的混合物;

[1258] f) 将80%的筛分过的润滑剂与所述均匀的混合物相混合,形成压制混合物;以及

[1259] g) 对所述压制混合物进行压制,以形成小片。在其他实施方案中,本发明的小片可以根据下列步骤制备:

[1260] i) 将基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体与助流剂和甜味剂相混合以形成第一混合物,所述聚合物包含HPMCAS、PVP/VA或其组合;

[1261] ii) 筛分所述第一混合物;

[1262] iii) 共混筛分的第一混合物;

[1263] iv) 将筛分过的填充剂和筛分过的崩解剂与所述第一共混混合物共混,形成第二共混混合物;

[1264] v) 将该第二共混混合物除块,形成均匀的混合物;

[1265] vi) 将筛分过的润滑剂与所述均匀的混合物相混合,形成压制混合物;以及

[1266] vii) 对所述压制混合物压制形成小片。

[1267] 在一个实施方案中,所述混合物包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中这些成分中的每一种以粉末形式提供(例如,作为颗粒提供,通过光散射测得所述颗粒具有250 μ m或更小(例如,150 μ m或更小、100 μ m或更小、50 μ m或更小、45 μ m或更小、40 μ m或更小或35 μ m或更小)的平均直径)。例如,所述混合物包含无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中这些成分中的每一种以粉末形式提供(例如,作为颗粒提供,通过光散射测得所述颗粒具有250 μ m或更小(例如,150 μ m或更小、100 μ m或更小、50 μ m或更小、45 μ m或更小、40 μ m或更小或35 μ m或更小)的平均直径)。

[1268] 在另一个实施方案中,所述混合物包含基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中这些成分中的每一种基本上不含有水。所述成分中的每一种包含小于6wt%(例如,小于2wt%、小于1wt%、小于0.75wt%、小于0.5wt%或小于0.25wt%)的水(按照所述成分的重量计)。例如,所述混合物包含无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中这些成分中的每一种基本上不含有水。

[1269] 在另一个实施方案中,如下将所述混合物压制成小片:向模具(例如,模压机)中填充压制混合物,并向压制混合物施加压力。这可以使用模压机和在模压机上的适当大小的冲压机或其他类似的装置(诸如旋转压片机)来实现。还应当指出,可以按如下所述来重复向模具中的压制混合物施加压力:在每次压制中使用相同的压力,或在所述压制中使用不同的压力。在另一个实例中,可以使用足够的压力压制所述压制混合物,以形成固体剂型,例如,颗粒、小丸、成形的微粒或小片,即固体剂型。在一些实施方案中,可以将从Kikusui America(型号Virgo)商业购得的旋转压片机用于本方法的目的,所述旋转压片机具有19个冲台,可用于制备2mm圆柱形小片(7mg/小片)。在其他实施方案中,商购自IMA KILIAN GMBH&CO., Koln, Germany的旋转压片机可以用于本发明的目的。例如,使用适当的装置(模压机和在压片机上的冲压机)压制所述压制混合物,以生产2mm圆柱形小片,其具有在约0.5MPa至约4MPa之间的平均拉伸强度。

[1270] IV. 药物制剂的给药

[1271] 在另一个方面,本发明还提供了一种治疗患者的疾病或减轻患者的疾病严重性的方法,该方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一,且所述疾病选自:囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、由输精管先天性双侧缺失(CBAVD)导致的男性不育、轻度肺疾病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲菌病(ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性血色素沉着病、凝血-溶纤缺陷如蛋白质C缺乏症、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷如家族性高胆固醇血症、1型乳糜

微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病如I-细胞疾病/假性Hurler病(pseudo-Hurler)、粘多糖累积病、山霍夫(Sandhof)/泰-萨病(Tay-Sachs)、II型克-纳综合征、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、I型聚糖病(Glycanosis) CDG、先天性甲状腺功能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT不足、尿崩症(DI)、垂体神经部尿崩症、肾源性尿崩症、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍,例如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病如遗传性克雅病(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、慢性阻塞性肺病、干眼病或斯耶格伦病、骨质疏松症、骨质减少、骨愈合和骨生长(包括骨修复、骨再生、减少骨质吸收和增加骨沉积)、戈汉综合征、氯离子通道病变诸如先天性肌强直(Thomson型和Becker型)、III型巴特综合征、登特病、癫痫、惊跳症(hyperreflexia)、溶酶体贮积病、Angelman综合征、和原发性纤毛运动障碍(PCD),所述PCD是用于纤毛的结构和/或功能的遗传性疾病的术语,包括具有左右转位的PCD(也称作卡特金纳综合征)、没有左右转位的PCD和纤毛发育不良。

[1272] 化合物1(N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺)已经由美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration)(FDA)批准Breakthrough Therapy Designation用于治疗囊性纤维化,在本申请提交时仅允许的两个这样的药物之一。这表明对于超过对症治疗的囊性纤维化原因的有效治疗的需求明显没有得到满足。

[1273] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗患者(例如,儿科患者)的囊性纤维化或减轻其严重性,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。尽管本发明的药物组合物不限于用于治疗儿科患者,本文提供的制剂适用于这样的患者:其难以吞咽片剂形式的药剂,或者建议将他们的药物与他们的食品或液体相混合。一些这样的患者通常将他们的药物组合物从单位剂型转移到食品或液体介质中摄入。

[1274] 在一些实施方案中,所述患者具有突变形式的人CFTR。在其他实施方案中,所述患者具有人CFTR的一种或多种下述突变: Δ F508、R117H和G551D。在一些实施方案中,所述患者具有CFTR门控突变。在一些实施方案中,所述患者具有CFTR门控突变,包括、但不限于G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在一些实施方案中,所述患者具有人CFTR的一种或多种如下门控突变:G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的 Δ F508突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的R117H突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的 Δ F508突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性

纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的 $\Delta F508$ 突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的R117H突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的R117H突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1275] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1276] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的G178R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G178R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G178R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1277] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的G551S突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G551S突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G551S突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1278] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的G970R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G970R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G970R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1279] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述

患者具有人CFTR的G1244E突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G1244E突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G1244E突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1280] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的S1255P突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的S1255P突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的S1255P突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1281] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的G1349D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G1349D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的G1349D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1282] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的S549N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的S549N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的S549N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1283] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的S549R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的S549R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR S549R突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1284] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有人CFTR的S1251N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的S1251N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。在另一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重

性,所述患者在2个等位基因上具有人CFTR的S1251N突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的组合物之一。

[1285] 在一个实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述患者具有带有残存功能或残存功能表型CFTR,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。

[1286] 在一些实施方案中,本发明的施用方法包括口服施用液体或饮料,包括、但不限于奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶或软食品,包括、但不限于果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥)。在一些实施方案中,本发明的施用方法包括口服施用液体或饮料,包括、但不限于奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶。在一些实施方案中,本发明的施用方法包括口服施用软食品,包括、但不限于果酱中、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥)。在其他实施方案中,本发明的施用方法包括口服施用液体,例如水。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入饮料或液体,包括、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,并且施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入饮料或液体,包括、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,混合,并且施用。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品,包括、但不限于果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥),并且是施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品,包括、但不限于果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥),混合,并且是施用。对于较小尺寸的小片或颗粒,本发明的方法还可以任选地包括将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用母乳或配方奶。对于较小尺寸的小片或颗粒,本发明的方法还可以任选地包括将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用液体或饮料。还应当注意,本发明的施用方法可以任选地包括口服施用包含脂肪的食品,例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食。在一些实施方案中,本发明的任意施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品、例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食同时、在其之前或之后口服施用。

[1287] 还应当注意,本发明的施用方法包括根据年龄或体重给患者施用本发明的组合物。在一些实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者年龄小于6岁,包括、但不限于2-5岁年龄、小于2岁、0岁(即出生)-2岁年龄、1-2岁年龄、9个月-2岁年龄、6个月-2岁年龄、3个月-2岁年龄和2个月-2岁年龄)。在一些实施方案中,出生是指足月妊娠后出生。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重大于或等于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重小于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约7.5千克-小于14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约5千克-小

于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-小于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重小于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体约5千克-大于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重小于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每隔12小时1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-大于2.5千克的那些患者。

[1288] 还应当注意,本发明的施用方法包括根据年龄或体重给患者施用本发明的组合物。在一些实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者年龄小于6岁,包括、但不限于2-5岁年龄、小于2岁、0岁(即出生)-2岁年龄、1-2岁年龄、9个月-2岁年龄、6个月-2岁年龄、3个月-2岁年龄和2个月-2岁年龄)。在一些实施方案中,出生是指足月妊娠后出生。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重大于或等于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重小于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约7.5千克-小于14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约5千克-小于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-小于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重小于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体约5千克-大于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片

或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重小于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-大于2.5千克的那些患者。

[1289] 还应当注意,本发明的施用方法包括根据年龄或体重给患者施用本发明的组合物。在一些实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者年龄小于6岁,包括、但不限于2-5岁年龄、小于2岁、0岁(即出生)-2岁年龄、1-2岁年龄、9个月-2岁年龄、6个月-2岁年龄、3个月-2岁年龄和2个月-2岁年龄)。在一些实施方案中,出生是指足月妊娠后出生。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重大于或等于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括、但不限于体重小于约14千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约5千克-小于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-小于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重小于7.5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体约5千克-大于5千克的那些患者。在其他实施方案中,施用药物组合物的方法包括每天2次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的至少1粒胶囊或1个药袋,其中每个小片包含如本文定义的药物组合物,其中所述患者包括体重约2.5千克-大于2.5千克的那些患者。

[1290] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗患者的囊性纤维化或减轻其严重性,所述方法包括:给所述患者施用包含粉末组合物或压制药物组合物的药物组合物。在一个实施方案中,将包含粉末药物组合物的胶囊或药袋施用于患者,所述粉末药物组合物包含1mg至约250mg的化合物1。

[1291] 在一些实施方案中,所述组合物可以包含粉末药物组合物,其包含固体分散体和

赋形剂,例如:一种或多种填充剂、甜味剂、助流剂/润滑剂和其组合,其中所述固体分散体包含占该分散体重量约30wt%至约95wt%的化合物1和聚合物。

[1292] 在一些实施方案中,所述固体分散体包含占该分散体重量约45wt%至约85wt%(包括其中的所有值和范围)(例如约50wt%、约72.4wt%、约78.8wt%或约80wt%)的化合物1和聚合物。

[1293] 一种示例性药物组合物包含占所述组合物重量约5wt%至约70wt%(例如约5wt%至约65wt%、约5wt%至约50wt%或约30wt%至约40wt%)的固体分散体,所述固体分散体包含占该分散体重量约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1和占该分散体重量约70wt%至约10wt%的聚合物;约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。或者,所述粉末药物组合物包含占所述组合物重量约5wt%至约65wt%(例如约5wt%至约25wt%、约15wt%至约40wt%或约30wt%至约50wt%)的固体分散体,所述固体分散体包含占该分散体重量约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1和占该分散体重量约70wt%至约20wt%的聚合物;约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[1294] 另一种示例性药物组合物包含占所述组合物重量约5wt%至约60wt%(例如约5wt%至约55wt%、约15wt%至约50wt%或约30wt%至约50wt%)的固体分散体,所述固体分散体包含占该分散体重量约30wt%至约90wt%的基本上无定形的化合物1和占该分散体重量约70wt%至约10wt%的聚合物;约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约0.1wt%至约5wt%的甜味剂、约7wt%至约0.1wt%的润滑剂;以及约5wt%至约0.1wt%的助流剂。或者,所述药物组合物包含占所述组合物重量约5wt%至约55wt%(例如约5wt%至约50wt%、约5wt%至约45wt%或约5wt%至约40wt%)的固体分散体,所述固体分散体包含占该分散体重量约30wt%至约90wt%的无定形的化合物1和占该分散体重量约70wt%至约10wt%的聚合物;约10wt%至约90wt%的一种或多种填充剂;约5wt%至约0.1wt%的甜味剂;约5wt%至约0.1wt%的助流剂;以及约7wt%至约0.1wt%的润滑剂。

[1295] 本发明的一种粉末药物组合物包含占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。或者,本发明的粉末药物组合物包含占所述组合物重量约15.6wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约80.4wt%的甘露糖醇占所述组合物重量;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。

[1296] 本发明的另一种粉末药物组合物包含占所述组合物重量约24.6wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约50wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约49.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约71.4wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约

1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。或者,本发明的药物组合物包含占所述组合物重量约34wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约72.4wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约27.1wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约62wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。

[1297] 本发明的另一种粉末药物组合物包含占所述组合物重量约61.6wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约34.4wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。或者,本发明的粉末药物组合物包含占所述组合物重量约68.7wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约27.3wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。任选地,上述药物组合物还可以包括占所述组合物重量约0.4wt%的着色剂。

[1298] 在一个方面,本发明提供了药物组合物,其包含占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体占该分散体重量包含约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1299] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1300] 在其他实施方案中,所述药物组合物包含1-200个小片(例如约1-50或约25-35个小片)。所述药物组合物的每个小片包含占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约10wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸

镁。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1301] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含一个小片或多个小片装入胶囊、瓶子或小药囊。在其他实施方案中,所述药物组合物包含一个小片或多个小片,其可以在药包、药袋、小药囊、瓶子或泡罩包中。

[1302] 在一些实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述患者具有人CFTR突变型,在其他实施方案中,所述患者具有一种或多种如下人CFTR的 Δ F508、R117H和G551D突变。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者具有人CFTR的 Δ F508突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者具有人CFTR的R117H突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的 Δ F508突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在至少两个等位基因上具有人CFTR的 Δ F508突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在两个等位基因上具有人CFTR的G551D突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR的R117H突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在另一个实施方

案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者具有带有残存功能或残存功能表型的CFTR,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗或减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者具有人CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一些实施方案中,所述患者具有一种或多种如下人CFTR的门控突变:G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在一些实施方案中,所述患者具有至少一种人CFTR的门控突变,包括、但不限于G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。在一个实施方案中,所述方法包括治疗或减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在至少一个等位基因上具有人CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。在一个实施方案中,所述方法包括治疗或减轻患者的囊性纤维化严重性,所述患者在两个等位基因上具有人CFTR门控突变,所述方法包括:给所述患者施用本文定义的药物组合物之一。

[1303] 在一些实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述方法包括:给所述患者施用包含粉末共混物的药物组合物,其中所述粉末共混物组合物包含占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1304] 在一些实施方案中,所述方法包括给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1305] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1306] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg

的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1307] 在另一些方面,所述药物组合物包含一个小片或多个小片。在一些实施方案中,所述方法包括减轻患者的囊性纤维化严重性,所述方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,范围在1-40个小片,例如约5、约10、约22、约24、约26、约28、约29、约30、约31、约33、约35、约37或约39个小片,其中组合物中的每个小片包含占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约45.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约3wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1308] 在一些方面中,所述药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在一些方面中,包含所述药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1309] 在一些方面中,本发明提供了一种治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1310] 在一些实施方案中,所述治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1311] 在其他实施方案中,所述治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1312] 在一些实施方案中,所述治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含本文所述的一个小片或多个小片。

[1313] 在一些实施方案中,所述方法包括减轻患者的骨质疏松症的严重性,所述方法包括给所述患者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物含有10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含20mg化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含30mg化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含35mg化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含40mg化合物1。在一些方面中,包含本发明的粉末共混物药物组合物的单位剂量包含45mg化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量含有50mg化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量含有75mg化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量含有100mg化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量含有150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1314] 在具体实施方案中,所述治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物(例如,一个小片或多个小片)配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋含有5mg化合物1。在一些方面中,所述药物组合物(例如,一个小片或多个小片)配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋含有10mg化合物1。在一些方面中,所述药物组合物(例如,一个小片或多个小片)配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,所述药物组合物(例如,一个小片或多个小片)配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组

合物的单位剂量包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述药物组合物的单位剂量包含150mg的化合物1。

[1315] 在其他实施方案中,所述治疗患者的骨质疏松症或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1316] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1317] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1318] 在一些方面中,本发明提供了一种治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法,

所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1319] 在一些实施方案中,所述治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1320] 在其他实施方案中,所述治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1。

[1321] 在一些实施方案中,所述治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1322] 在具体实施方案中,所述方法包括减轻患者的骨质减少的严重性,所述方法包括给所述患者施用一种药物组合物,所述药物组合物包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含30mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含35mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含40mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1323] 在具体实施方案中,所述治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合

物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在另一些方面中,所述药物组合物包含一个或多个小片。

[1324] 在具体实施方案中,所述治疗患者的骨质减少或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1325] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1326] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1327] 在一些方面中,本发明提供了一种患者的骨愈合和/或骨修复的方法,所述方法包

括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1328] 在一些实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1329] 在其他实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1330] 在一些实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1331] 在一些实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含30mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含35mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含40mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1332] 在具体实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;

[1333] 占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成药囊或药袋,其中所述药囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg

的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。

[1334] 在具体实施方案中,所述患者的骨愈合和/或骨修复的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1335] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1336] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1337] 在一些方面中,本发明提供了一种减少患者的骨质吸收的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1338] 在一些实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1339] 在其他实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1340] 在一些实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1341] 在一些实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含30mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含35mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含40mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1342] 在具体实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在

其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。

[1343] 在一些实施方案中,所述减少患者的骨质吸收的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1344] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1345] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1346] 在一些方面中,本发明提供了一种增加患者的骨沉积的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1347] 在一些实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1348] 在其他实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1349] 在一些实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1350] 在一些实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含30mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含35mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含40mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1351] 在具体实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含

150mg的化合物1。

[1352] 在一些实施方案中,所述增加患者的骨沉积的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1353] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1354] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1355] 在一些方面中,本发明提供了一种治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1356] 在其他实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1357] 在一些实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患

者施用本文所述的药物组合物。

[1358] 在一些实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含30mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含40mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1359] 在具体实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。

[1360] 在一些实施方案中,所述治疗患者的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体

分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1361] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1362] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1363] 在一些方面中,本发明提供了一种治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1364] 在一些实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1365] 在其他实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1366] 在一些实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1367] 在一些实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包

含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含30mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含35mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含40mg的化合物1。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1368] 在具体实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。

[1369] 在一些实施方案中,所述治疗患者的吸烟诱发的COPD或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的

SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1370] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1371] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1372] 在一些方面中,本发明提供了一种治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法,所述方法包括:给所述患者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[1373] 在一些实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用基本上无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1374] 在其他实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用无定形的化合物1或其药学上可接受的盐。

[1375] 在一些实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用本文所述的药物组合物。

[1376] 在一些实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用一种药物组合物,其包含粉末共混物,其中所述粉末共混物组合物包含:占所述组合物重量约46.9wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散

体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约49.1wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.0wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述粉末共混物药物组合物包含5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含12.5mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含15mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含20mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含25mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含30mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含35mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明粉末共混物药物组合物的单位剂量包含40mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含45mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含50mg的化合物1。在一些方面中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,包含所述粉末共混物药物组合物的单位剂量包含150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1377] 在具体实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用包含一个小片或多个小片的药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约20wt%至约70wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约30wt%至约85wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约70wt%至约14wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.45wt%至约0.55wt%的SLS;占所述组合物重量约22wt%至约70wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约0.1wt%至约5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约1wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.01wt%至约3wt%的SLS;占所述组合物重量约0.1wt%至约3wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约0.1wt%至约7wt%的硬脂酸镁。在一些方面中,所述药物组合物例如一个小片或多个小片配制成胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。

[1378] 在一些实施方案中,所述治疗患者的慢性支气管炎或减轻其严重性的方法包括:给所述患者施用药物组合物,其中所述组合物包含:占所述组合物重量约30wt%至约50wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的

SLS;约30wt%至约60wt%的二元填充剂,其中所述二元填充剂包含占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的甘露糖醇和占所述组合物重量约0wt%至约60wt%的乳糖;占所述组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约4wt%至约8wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1wt%至约2wt%的硬脂酸镁。

[1379] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;占所述组合物重量约41wt%的乳糖;占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[1380] 在一些方面中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在一些方面中,包含本发明药物组合物的单位剂量包含5mg的化合物1。在一些方面中,将所述药物组合物例如一个小片或多个小片填充入胶囊或药袋,其中所述胶囊或药袋包含5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含10mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含12.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含15mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含20mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含25mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含30mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含35mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含37.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含40mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含45mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含50mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含62.5mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含75mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含100mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含125mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含150mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含175mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含200mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含225mg的化合物1。在其他实施方案中,所述药物组合物包含250mg的化合物1。

[1381] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1382] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1383] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1384] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1385] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1386] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1387] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1388] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1389] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1390] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1391] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1392] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1393] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1394] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1395] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1396] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1397] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1398] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1399] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1400] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1401] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1402] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1403] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1404] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1405] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1406] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1407] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1408] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1409] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1410] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1411] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1412] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1413] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1414] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1415] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1416] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1417] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1418] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1419] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1420] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1421] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1422] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1423] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1424] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天2次地口服施用包含一个或多个小片的组合物来进行,其中所述组合物包含至多约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1425] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约1mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1426] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1427] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1428] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1429] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1430] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1431] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1432] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1433] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1434] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1435] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1436] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1437] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1438] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1439] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1440] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1441] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1442] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1443] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1444] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1445] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1446] 本发明的另一个方面提供了通过给患者每隔12小时1次地口服施用来施用药物组合物的方法。所述组合物包含一个小片或多个小片,其中所述组合物包含至多约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1447] 在本发明的其他方面,将如本文所述的药物组合物每隔24小时1次地给患者口服施用。

[1448] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1449] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1450] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服

施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1451] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1452] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1453] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1454] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1455] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1456] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1457] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1458] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1459] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1460] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1461] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1462] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1463] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服

施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1464] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1465] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1466] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1467] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过每天1次地给患者口服施用包含一个小片或多个小片的药物组合物来进行,其中所述组合物包含至少约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1468] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法,所述方法包括:每天至少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋,所述胶囊或药袋含有一个小片或多个小片(在一个实例中,范围约为2-20个、约2-6个、约5-15个、约20-50个、约25个至约35个、或约27个至约32个小片,例如,每个胶囊或药袋6、10、29或48个小片,在一个具体实例中,每个胶囊或药袋29个小片;在另一个实例中,范围约为1至约20个;在另一个实例中,每个胶囊或药袋1个小片,或每个胶囊或药袋或者是多个胶囊或药袋2、3、4、5、7、8、10、15或20个片剂),并且其中每个小片包含药物组合物,所述药物组合物含有:基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述固体分散体包含至多约5mg(例如,约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg或约4.75mg)的基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1469] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法,所述方法包括:每天至少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋,所述胶囊或药袋含有一个小片或多个小片(在一个实例中,范围约为2-20个、约2-6个、约5-15个、约20-50个、约25个至约35个、或约27个至约32个小片,例如,每个胶囊或药袋6、10、29或48个小片,在一个具体实例中,每个胶囊或药袋29个小片;在另一个实例中,范围约为1至约20个;在另一个实例中,每个胶囊或药袋1个小片,或每个胶囊或药袋或者是多个胶囊或药袋2、3、4、5、7、8、10、15或20个片剂),并且其中每个小片包含药物组合物,所述药物组合物含有:基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,其中所述固体分散体包含至多约5mg(例如约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg或约4.75mg)基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1470] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法,所述方法包括:每天至

少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋,所述胶囊或药袋含有一个小片或多个小片(例如,范围为每个胶囊或药袋约20-40个、约25个至约35个、或约27个至约32个小片,例如21、26、39和52个小片),并且其中每个小片包含药物组合物,所述药物组合物含有:基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,且其中所述一个小片或多个小片共同地包含至多约250mg(例如约5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约62.5mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约87.5mg、约90mg、约95mg、约100mg、约110mg、约112.5mg、约120mg、约125mg、约130mg、约137.5mg、约140mg、约150mg、约160mg、约162.5mg、约170mg、约175mg、约187.5mg、约200mg、约212.5mg、约225mg、约237.5mg或约250mg)基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1471] 本发明的另一个方面提供了一种施用药物组合物的方法,所述方法包括:每天至少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋,所述胶囊或药袋含有一个小片或多个小片(例如,范围为每个胶囊或药袋约1至约140、约20至约100、约20至约80、约20至约60、约20至约40、约25至约35或约27至约32个小片),并且其中每个小片包含药物组合物,所述药物组合物含有:基本上无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,它们中的每一种如上所述和在下面的实施例中所述,且其中所述一个小片或多个小片包含至多约250mg(例如约5mg、约10mg、约12.5mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约37.5mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约62.5mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约87.5mg、约90mg、约95mg、约100mg、约110mg、约112.5mg、约120mg、约125mg、约130mg、约137.5mg、约140mg、约150mg、约160mg、约162.5mg、约170mg、约175mg、约187.5mg、约200mg、约212.5mg、约225mg、约237.5mg或约250mg)基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1472] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是2-5岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重小于14千克。

[1473] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是2-5岁年龄,且体重小于14千克。

[1474] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含75mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是2-5岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重为14千克或大于14千克。

[1475] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含75mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科

患者是2-5岁年龄,且体重为14千克或大于14千克。

[1476] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重约为7.5千克-小于14千克。

[1477] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重约为7.5千克-小于14千克。

[1478] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重约为5千克-小于7.5千克。

[1479] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重约为5千克-小于7.5千克。

[1480] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重小于7.5千克。

[1481] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重小于7.5千克。

[1482] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重小于为5千克或大于5千克。

[1483] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重为5千克或大于5千克。

[1484] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其

中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重约为2.5千克-小于5千克。

[1485] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重约为2.5千克或-小于5千克。

[1486] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重小于5千克。

[1487] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重小于5千克。

[1488] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式。在一个实施方案中,所述儿科患者是小于2岁年龄。在另一个实施方案中,所述儿科患者的体重为2.5千克或大于2.5千克。

[1489] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄,且体重为2.5千克或大于2.5千克。

[1490] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是2-5岁年龄且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。

[1491] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含75mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是2-5岁年龄且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含75mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗

粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者是小于2岁年龄且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。

[1492] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含75mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者的体重为14千克且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者的体重小于14千克且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含50mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者的体重约为7.5千克-小于14千克且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含35mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者的体重约为5千克-小于7.5千克且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给儿科患者每隔12小时1次地口服施用来进行,其中所述组合物包含25mg基本上无定形的或无定形的化合物1;其中所述组合物可以是片剂、小片、颗粒、小丸、锭剂(含片)和其他剂型的形式;其中所述儿科患者的体重约为2.5千克-小于5千克且在至少一个等位基因上具有CFTR门控突变。

[1493] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1494] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1495] b)一种或多种填充剂;

[1496] c)甜味剂;

[1497] d)崩解剂;

[1498] e)任选的湿润剂;

[1499] f)助流剂;以及

[1500] g)润滑剂,

[1501] 其中所述单位剂型包含含量约为1mg至约250mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1502] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1503] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含HPMCAS;

[1504] b)一种或多种填充剂;

[1505] c)甜味剂;

- [1506] d) 崩解剂;
- [1507] e) 任选的湿润剂;
- [1508] f) 助流剂;以及
- [1509] g) 润滑剂,
- [1510] 其中所述单位剂型包含约15mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。
- [1511] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:
- [1512] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;
- [1513] b) 一种或多种填充剂;
- [1514] c) 甜味剂;
- [1515] d) 崩解剂;
- [1516] e) 任选的湿润剂;
- [1517] f) 助流剂;以及
- [1518] g) 润滑剂,
- [1519] 其中所述单位剂型包含约5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。
- [1520] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:
- [1521] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;
- [1522] b) 一种或多种填充剂;
- [1523] c) 甜味剂;
- [1524] d) 崩解剂;
- [1525] e) 任选的湿润剂;
- [1526] f) 助流剂;以及
- [1527] g) 润滑剂,
- [1528] 其中所述单位剂型包含约10mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。
- [1529] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:
- [1530] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;
- [1531] b) 一种或多种填充剂;
- [1532] c) 甜味剂;
- [1533] d) 崩解剂;
- [1534] e) 任选的湿润剂;
- [1535] f) 助流剂;以及
- [1536] g) 润滑剂,
- [1537] 其中所述单位剂型包含约12.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。
- [1538] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用

包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1539] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1540] b)一种或多种填充剂;

[1541] c)甜味剂;

[1542] d)崩解剂;

[1543] e)任选的湿润剂;

[1544] f)助流剂;以及

[1545] g)润滑剂,

[1546] 其中所述单位剂型包含约20mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1547] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1548] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1549] b)一种或多种填充剂;

[1550] c)甜味剂;

[1551] d)崩解剂;

[1552] e)任选的湿润剂;

[1553] f)助流剂;以及

[1554] g)润滑剂,

[1555] 其中所述单位剂型包含约25mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1556] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1557] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1558] b)一种或多种填充剂;

[1559] c)甜味剂;

[1560] d)崩解剂;

[1561] e)任选的湿润剂;

[1562] f)助流剂;以及

[1563] g)润滑剂,

[1564] 其中所述单位剂型包含约30mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1565] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1566] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1567] b)一种或多种填充剂;

[1568] c)甜味剂;

[1569] d)崩解剂;

[1570] e) 任选的湿润剂;

[1571] f) 助流剂;以及

[1572] g) 润滑剂,

[1573] 其中所述单位剂型包含约35mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1574] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1575] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1576] b) 一种或多种填充剂;

[1577] c) 甜味剂;

[1578] d) 崩解剂;

[1579] e) 任选的湿润剂;

[1580] f) 助流剂;以及

[1581] g) 润滑剂,

[1582] 其中所述单位剂型包含约37.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1583] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1584] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1585] b) 一种或多种填充剂;

[1586] c) 甜味剂;

[1587] d) 崩解剂;

[1588] e) 任选的湿润剂;

[1589] f) 助流剂;以及

[1590] g) 润滑剂,

[1591] 其中所述单位剂型包含约40mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1592] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1593] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1594] b) 一种或多种填充剂;

[1595] c) 甜味剂;

[1596] d) 崩解剂;

[1597] e) 任选的湿润剂;

[1598] f) 助流剂;以及

[1599] g) 润滑剂,

[1600] 其中所述单位剂型包含约45mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1601] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1602] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1603] b)一种或多种填充剂;

[1604] c)甜味剂;

[1605] d)崩解剂;

[1606] e)任选的湿润剂;

[1607] f)助流剂;以及

[1608] g)润滑剂,

[1609] 其中所述单位剂型包含约50mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1610] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1611] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1612] b)一种或多种填充剂;

[1613] c)甜味剂;

[1614] d)崩解剂;

[1615] e)任选的湿润剂;

[1616] f)助流剂;以及

[1617] g)润滑剂,

[1618] 其中所述单位剂型包含约62.5mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1619] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1620] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1621] b)一种或多种填充剂;

[1622] c)甜味剂;

[1623] d)崩解剂;

[1624] e)任选的湿润剂;

[1625] f)助流剂;以及

[1626] g)润滑剂,

[1627] 其中所述单位剂型包含约75mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1628] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1629] a)基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1630] b)一种或多种填充剂;

[1631] c)甜味剂;

[1632] d)崩解剂;

[1633] e)任选的湿润剂;

[1634] f) 助流剂;以及

[1635] g) 润滑剂,

[1636] 其中所述单位剂型包含约100mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1637] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1638] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1639] b) 一种或多种填充剂;

[1640] c) 甜味剂;

[1641] d) 崩解剂;

[1642] e) 任选的湿润剂;

[1643] f) 助流剂;以及

[1644] g) 润滑剂,

[1645] 其中所述单位剂型包含约125mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1646] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1647] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1648] b) 一种或多种填充剂;

[1649] c) 甜味剂;

[1650] d) 崩解剂;

[1651] e) 任选的湿润剂;

[1652] f) 助流剂;以及

[1653] g) 润滑剂,

[1654] 其中所述单位剂型包含约150mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1655] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1656] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1657] b) 一种或多种填充剂;

[1658] c) 甜味剂;

[1659] d) 崩解剂;

[1660] e) 任选的湿润剂;

[1661] f) 助流剂;以及

[1662] g) 润滑剂,

[1663] 其中所述单位剂型包含约175mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1664] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1665] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含

HPMCAS;

[1666] b) 一种或多种填充剂;

[1667] c) 甜味剂;

[1668] d) 崩解剂;

[1669] e) 任选的湿润剂;

[1670] f) 助流剂;以及

[1671] g) 润滑剂,

[1672] 其中所述单位剂型包含约200mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1673] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1674] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1675] b) 一种或多种填充剂;

[1676] c) 甜味剂;

[1677] d) 崩解剂;

[1678] e) 任选的湿润剂;

[1679] f) 助流剂;以及

[1680] g) 润滑剂,

[1681] 其中所述单位剂型包含约225mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1682] 在一些实施方案中,本发明提供了药物组合物的施用方法,包括给患者口服施用包含一个小片或多个小片的单位剂型,其中所述小片各自包含:

[1683] a) 基本上无定形的或无定形的化合物1和聚合物的固体分散体,所述聚合物包含 HPMCAS;

[1684] b) 一种或多种填充剂;

[1685] c) 甜味剂;

[1686] d) 崩解剂;

[1687] e) 任选的湿润剂;

[1688] f) 助流剂;以及

[1689] g) 润滑剂,

[1690] 其中所述单位剂型包含约250mg的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1691] 在另一个实施方案中,所述一种或多种填充剂是包含2种填充剂的混合物的二元填充剂。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是乳糖和另一种填充剂的混合物。在另一个实施方案中,所述二元填充剂是甘露糖醇和乳糖的混合物。

[1692] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的乳糖,在另一个实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含含量占所述二元填充剂至多约100wt%的甘露糖醇,且乳糖的含量使得甘露糖醇和乳糖的总量

等于100wt%。

[1693] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和另一种填充剂,其比例约为3:1的甘露糖醇:另一种填充剂;比例约为1:1的甘露糖醇:另一种填充剂;或比例约为1:3的甘露糖醇:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含乳糖和另一种填充剂,其比例约为3:1的乳糖:另一种填充剂;比例约为1:1的乳糖:另一种填充剂;或比例约为1:3的乳糖:另一种填充剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含二元填充剂,其中所述二元填充剂包含甘露糖醇和乳糖,其比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖;比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖;或比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[1694] 在一些实施方案中,本发明提供了每天1次口服施用本文所述的药物组合物的方法。在其他实施方案中,本发明提供了每天2次口服施用本文所述的药物组合物的方法。

[1695] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用一个小片或多个小片来进行,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述组合物每天1次地口服施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天1次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的小片、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂、其中所述胶囊或药袋包含至少约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形

[illegible]

[1696] 在另一种方法中,所述施用包括给患者每天1次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片,所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一

种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂；其中所述胶囊或药袋包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。用于该方法的一些药物组合物包含一个小片或多个小片，其包含固体分散体，所述固体分散体包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天1次地口服施用一个小片或多个小片，所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述胶囊或药袋包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天2次地口服施用一个小片或多个小片，所述小片包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述胶囊或药袋包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1697] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法，通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行，其中所述固体分散体包含至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中，将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体，其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述固体分散体包含至少约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1698] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法，通过给患者每天至少1次地口服施用来进行基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述固体分散体包含至少约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中，将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体，其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述固体分散体包含至少约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1699] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法，通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行，其中所述固体分散体包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中，将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体，其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂，其中所述固体分散体包含至少约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1700] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法，通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行，其中所述固体分散体包含至少约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中，将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中，所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体，其中所述固体分散体包

含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1701] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1702] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1703] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1704] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约37.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1705] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种

方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1706] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1707] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1708] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1709] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1710] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约100mg基本上无定形的或

无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1711] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1712] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1713] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1714] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1715] 本发明的另一个方面提供了药物组合物的施用方法,通过给患者每天至少1次地口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、

崩解剂、助流剂和润滑剂来进行剂,其中所述固体分散体包含至少约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,将所述固体分散体每天1次地施用于患者。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1716] 本发明的另一个方面提供了施用药物组合物的方法,通过每天至少1次地给患者口服施用基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂来进行,其中所述固体分散体包含至少约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。在一些实施方案中,给所述患者每天1次地口服施用所述固体分散体。在另一种方法中,所述施用包括给患者每天2次地口服施用所述固体分散体,其中所述固体分散体包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂,其中所述固体分散体包含至少约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1717] 在一个实施方案中,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少一次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,每个小片包括药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其各自如上所述且在下文实施例中所述,其中所述胶囊、药包或药袋包含1个小片或多个小片,其包含至少5mg (例如至少10mg、至少12.5mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少35mg、至少37.5mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少250mg) 基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1718] 在一个实施方案中,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少一次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,每个小片包括药物组合物,其包含基本上无定形的或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊、药包或药袋包含一个小片或多个小片,其包含约10mg至约300mg (例如约15mg至约280mg或约25mg至约260mg或约30mg至约200mg或约10mg至约150mg或约10mg至约100mg或约15mg至约75mg) 的基本上无定形的或无定形的化合物1。或者,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少一次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,每个小片包含药物组合物,其包含无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊、药包或药袋包含约10mg至约300mg (例如约15mg至约280mg或约25mg至约260mg或约30mg至约200mg或约10mg至约150mg或约10mg至约100mg或约15mg至约75mg) 的无定形的化合物1。

[1719] 在另一个实施方案中,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少一次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,其中每个小片包括药物组合物,其包含化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其各自如上所述且在下文实施例中所述,其中所述胶囊、药包或药袋包含

1个小片或多个小片,其包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg,至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。例如,施用药物组合物的方法包括给患者每天一次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,每个小片包含化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊、药包或药袋包含1个小片或多个小片,其包含至少75mg(例如至少100mg、至少125mg、至少140mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。在另一个实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每天一次地口服施用一个或多个胶囊或药袋(例如2粒胶囊、3粒胶囊、4粒或5粒胶囊),其中每个胶囊或药袋包含1个小片或多个小片,每个小片包含药物组合物,其包含基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊或药袋包含1个小片或多个小片,其包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg,至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。

[1720] 在另一个实施方案中,施用药物组合物的方法包括给患者每天两次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,其中每个小片包括药物组合物,其包含化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其各自如上所述且在下文实施例中所描述,且其中所述胶囊、药包或药袋包含一个小片或多个小片,其包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg,至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。例如,施用药物组合物的方法包括给患者每天两次地口服施用至少1粒胶囊或包含1个小片或多个小片的药包或药袋的内容物,每个小片包含药物组合物,其包含化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊、药包或药袋包含至少75mg(例如至少100mg、至少125mg、至少140mg、至少150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1。在另一个实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每天两次地口服施用一个或多个胶囊或药袋(例如2粒胶囊、3粒胶囊、4粒或5粒胶囊)或药包或药袋的内容物,其中每个胶囊、药袋或药包包含1个小片或多个小片,每个小片包含药物组合物,其包含基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,且其中所述胶囊、药袋或药包包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg,至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或

无定形的化合物1。

[1721] 应当指出,本发明的施用方法可以任选地包括:口服施用饮料(奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶等)、软食品(包括果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴幼儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥)等)和/或包括其他API(药物活性成分)的其他药物组合物。在一些实施方案中,液体还可以包括水。当施用方法包括口服施用饮料(奶(包括母乳)、婴幼儿配方奶等)、软食品或食品(包括标准高脂肪高热量CF膳食或零食)和/或包括其他API(药物活性成分)的其他药物组合物时,口服施用饮料、食品和/或其他API可以与口服施用所述小片或多个小片同时进行,在口服施用所述小片或多个小片之前和/或施用所述小片或多个小片之后进行。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品,包括、但不限于果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥)并且施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入软食品,包括、但不限于所施用的果酱、原味酸奶、冰淇淋、婴儿食品(包括胡萝卜和胡萝卜菜泥),混合,并且施用。在一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入液体,包括、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,混合,并且施用。在另一个实施方案中,将所述单位剂型撒布入液体,包括、但不限于婴幼儿配方奶、奶或母乳,并且施用。对于较小尺寸的小片或颗粒,本发明的施用方法还可以任选地包括将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用母乳或配方奶。对于较小尺寸的小片或颗粒,本发明的施用方法还可以任选地包括将药袋、药包、胶囊、瓶子或小药囊的内容物直接施用于口腔,然后施用液体或饮料。还应当注意,本发明的施用方法还可以任选地包括与包含脂肪的食品(例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食)同时口服施用,在其之前或之后施用。在一些实施方案中,本发明的所有施用方法可以任选地包括与包含脂肪的食品(例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食)一起口服施用。在一个实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少1次地口服施用至少1粒胶囊或1个药袋,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂和第二种API。在另一个实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每天至少1次地口服施用至少1粒胶囊或药袋或药包的内容物,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂,其中所述胶囊、药袋或药包包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg,至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1;并且每天至少1次地给患者口服施用包含第二种API的第二种药物组合物。在另外的实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每隔12小时1次地口服施用至少1粒胶囊或1个药袋,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含如本文所述的药物组合物,其中将所述小片或多个小片与患者消费用食品或饮料混合,所述患者难以吞咽成人尺寸的片剂,例如儿科患者,包括、但不限于小于6岁年龄的那些患者、2-5岁年龄的那些患者、小于2岁的患者、0岁(即出生)-2岁年龄的那些患者、1-2岁年龄的患者、9个月-2岁年龄的那些患者、6个月-2岁年龄的那些患者、3个月-2岁年龄的那些患者和2个月-2岁年龄的那些患者。在一些实施方案中,出生是指足月妊娠后出生。在另外的实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每隔12小时1次地口服施用至少1粒胶囊或1个药袋,其

包含一个小片或多个小片,每个小片包含如本文所述的药物组合物,其中将所述小片或多个小片与患者消费用食品或饮料混合,所述患者难以吞咽成人尺寸的片剂,例如儿科患者,包括、但不限于大于或等于约14千克的那些患者、小于14千克的那些患者、约7.5千克-小于14千克的那些患者、约5千克-小于7.5千克的那些患者和约2.5千克-5千克的那些患者。

[1722] 还应当指出,本发明的施用方法可以任选地包括:在没有食品或饮料存在下口服施用本文所述的药物组合物。在本发明的方法中,在患者饮食之后立即或之后不久(例如在30分钟内)进行口服施用。在另一个实施方案中,在饮食之后至少1小时(例如至少2小时、至少3小时、至少4小时、至少5小时、至少8小时、至少12小时或至少24小时)进行口服施用。例如,在一个实例中,所述施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋或药包,所述胶囊或药袋或药包包含一个小片或多个小片,每个小片含有:基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂和润滑剂、和第二种API。在另一个实例中,所述施用药物组合物的方法包括每天至少1次地给患者口服施用至少一个胶囊或药袋或药包内容物,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1的固体分散体、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、任选的湿润剂、助流剂、和润滑剂,其中所述胶囊、药袋或药包包含至少5mg(例如至少10mg、至少15mg、至少20mg、至少25mg、至少30mg、至少37.5mg、至少35mg、至少40mg、至少45mg、至少50mg、至少55mg、至少60mg、至少62.5mg、至少65mg、至少70mg、至少75mg、至少100mg、至少125mg、至少约150mg、至少175mg、至少200mg、至少225mg或至少约250mg)的基本上无定形的化合物1或无定形的化合物1;并且每天至少1次地给患者口服施用包含第二种API的第二种药物组合物。在另外的实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每隔12小时1次地口服施用至少1粒胶囊或1个药袋,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含如本文所述的药物组合物,其中将所述小片或多个小片施用于难以吞咽成人尺寸的片剂的患者,例如儿科患者,包括、但不限于小于6岁年龄的那些患者、2-5岁年龄的那些患者、小于2岁的患者、0岁(即出生)-2岁年龄的那些患者、1-2岁年龄的患者、9个月-2岁年龄的那些患者、6个月-2岁年龄的那些患者、3个月-2岁年龄的那些患者和2个月-2岁年龄的那些患者。在一些实施方案中,出生是指足月妊娠后出生。在另外的实例中,施用药物组合物的方法包括给患者每隔12小时1次地口服施用至少1粒胶囊或1个药袋,其包含一个小片或多个小片,每个小片包含如本文所述的药物组合物,其中将所述小片或多个小片与患者消费用食品或饮料混合,所述患者难以吞咽成人尺寸的片剂,例如儿科患者,包括、但不限于大于或等于约14千克的那些患者、小于14千克的那些患者、约7.5千克-小于14千克的那些患者、约5千克-小于7.5千克的那些患者和约2.5千克-5千克的那些患者。还应当理解,本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用于联合治疗中,即,所述化合物和药学上可接受的组合物可以与一种或多种其他所需的治疗剂或医疗方法同时地、在其前或在其后施用。在组合方案中施用的疗法(治疗剂或方法)的特定组合,要考虑期望的治疗剂和/或方法与要达到的期望治疗效果之间的相容性。还应当理解,施用的疗法可以对相同疾病产生期望的效果(例如,本发明的化合物可以与治疗相同疾病的其他药物联合施用),或者它们可以产生不同的效果(例如控制任何不良反应)。如本文使用的通常施用以治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗剂称作“适合于要治疗的疾病或病症”。

[1723] 在一个实施方案中,所述另外的活性剂选自:溶粘蛋白剂、支气管扩张剂、抗生素、

抗感染剂、抗炎剂、除了本发明化合物1以外的CFTR调节剂、或营养剂。

[1724] 在一些实施方案中,其中治疗、预防和/或处置囊性纤维化,可以将本文提供的化合物或组合物与如下药物联用:例如552-02、5-甲基四氢叶酸酯和维生素B12、Ad5-CB-CFTR、腺伴随病毒-CFTR载体、沙丁胺醇、阿屈膦酸盐、 α 生育酚+抗坏血酸、盐酸氨洛林、aquADEK™.ataluren (PTC124)、AZD1236、AZD9668、阿奇霉素、贝伐珠单抗、克拉霉素制剂(克拉霉素)、BIIL 283 BS (amelubent)、布洛芬 (buprofen)、碳酸钙、头孢他啶、胆骨化醇、胆碱补充剂、CPX、囊性纤维化跨膜传导调节因子、富含DHA的补充剂、洋地黄毒苷、二十二碳六烯酸(cocosaheptaenoic acid) (DHA)、多西环素、ECGC、重组人IGF-1、游离的谷胱甘肽钠盐、麦角沉钙醇(维生素D2)、氟米龙、钆布醇(**GADOVIST®**, BAY86-4875)、庆大霉素、葛瑞林、甘精胰岛素、谷氨酰胺、生长激素、GS-9411、H5.001CBCFTR、人重组体生长激素、羟氯喹、高压氧、高张生理盐水、IH636葡萄籽原花色素提取物、胰岛素、干扰素 γ -1b、IoGen(分子碘)、依奥沙坦钾、等渗盐水、伊曲康唑、IV硝酸镓(GANITE.RTM.)输注液、醋酸酮咯酸、兰索拉唑、L-精氨酸、利奈唑胺、芦比前列酮、美罗培南、麦格司他、MP-376(左氧氟沙星吸入溶液剂)、生理盐水IV、液体人生长激素、 ω -3甘油三酯类、pGM169/GL67A、pGT-1基因脂质复合物、吡格列酮、PTC124、QAU145、沙美特罗、SB656933、SB656933、辛伐他汀、西格列汀、4-苯基丁酸钠、标准化白毛茛提取物、tgAAVCF、TNF阻滞剂、TOBI、妥布霉素、生育三烯酸、非共轭结合的异黄酮类100、维生素:重酒石酸胆碱(2-羟基乙基)三甲基铵盐1:1、乙酸锌或其组合。

[1725] 在一个实施方案中,本发明的特征在于药盒,其包含本发明的片剂和分开的治疗剂或其药物组合物。在一个实施方案中,所述另外的治疗剂是CFTR校正剂。在另一个实施方案中,所述治疗剂是(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸或(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在另一个实施方案中,所述治疗剂是(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。在另一个实施方案中,所述治疗剂是(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺。在另一个实施方案中,所述片剂和/或治疗剂在分开的容器中。另一个实施方案中,分开的容器是瓶子。在另一个实施方案中,分开的容器是小瓶。另一个实施方案中,分开的容器是泡罩包。

[1726] 在一个实施方案中,所述另外的活性剂是抗生素。本文使用的示例性的抗生素包括:妥布霉素(包括妥布霉素吸入粉末(TIP))、阿奇霉素、氨曲南(包括氨曲南的气溶胶化形式)、阿米卡星(包括其脂质体制剂)、环丙沙星(包括适合通过吸入给药的制剂)、左氧沙星(包括其气溶胶化制剂)、和两种抗生素(例如,磷霉素和妥布霉素)的组合。

[1727] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是溶粘蛋白剂。本文使用的示例性的溶粘蛋白剂包括**Pulmozyme®**。

[1728] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是支气管扩张剂。示例性的支气管扩张剂包括:沙丁胺醇、硫酸间羟异丙肾上腺素、醋酸吡布特罗、沙美特罗或硫酸特布他。

[1729] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂可有效地恢复肺气道表面液体。这样的药物能改善盐进出细胞的运动,使肺气道中的粘液更多地水合,从而更容易地清除。示例性

的这类药物包括：高渗生理盐水、地纽福索钠([[(3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基]甲氧基-羟基磷酰基][[(2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-二氧代嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基]甲氧基-羟基磷酰基]氧基-羟基磷酰基]磷酸氢盐)或 bronchitol (甘露糖醇的吸入制剂)。

[1730] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是抗炎剂,即,可以减轻肺中的炎症的药物。可用于本文中的示例性的这类药物包括：布洛芬、二十二碳六烯酸(DHA)、西地那非、谷胱甘肽吸入剂、吡格列酮、羟氯喹或辛伐他汀。

[1731] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是除了化合物1以外的CFTR调节剂,即,具有调节CFTR活性的作用的药物。示例性的这类药物包括：Ataluren (“PTC124®”;3-[5-(2-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]苯甲酸)、西那普肽、兰考韦泰(lancovutide)、地来司他(一种人重组中性白细胞弹性蛋白酶抑制剂)、考前列酮(cobiprostone) (7-{(2R,4aR,5R,7aR)-2-[(3S)-1,1-二氟-3-甲基戊基]-2-羟基-6-氧代八氢环戊[b]吡喃-5-基}庚酸)或(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。

[1732] 在另一个实施方案中,所述另外的活性剂是营养剂。示例性的这类药物包括：胰脂肪酶(胰腺酶替换),包括 Pancrease®、Pancreacarb®、Ultrase® 或 Creon®、Liprotamase® 或(以前叫Trizyte®)、Aquadeks®或谷胱甘肽吸入剂。在一个实施方案中,所述另外的营养剂是胰脂肪酶。

[1733] V. 实施例

[1734] 为了可以更完整地理解本文描述的发明,举出了以下实施例。应当理解,这些实施例仅仅用于例证目的,而不应解释为以任何方式限制本发明。

[1735] A. 胶囊的制备

[1736] 实施例1:制备包含基本上无定形的或无定形的化合物1的中间体1

[1737] N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的合成描述在美国专利申请公开号US 2006/0074075(目前的专利US 7,495,103)、US 2011/0064811、US 2010/0267768和US 2011/0230519中,将这些文献的内容完整性地引入本文参考。将根据90wt%MEK/10wt%DI水的比例配制的MEK和DI水的溶剂系统,在备有磁力搅拌器和热力循环的反应器中加热至20-30℃的温度。向该溶剂系统中,根据19.5wt%醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯/0.5wt%SLS/80wt%N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺的比例,加入醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯聚合物(HPMCAS)(HG级)、SLS和N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺。得到的混合物包含10.5wt%固体。在下表1a中,列出了用于制备该混合物的成分和溶剂的实际用量:

[1738] 表1a:中间体1的固体喷雾分散体成分

[1739]		单位 批量
--------	--	------------

[1740]	N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺	Kg	70.0
	HPMCAS	Kg	17.1
	SLS	Kg	0.438
	总固体	Kg	87.5
	MEK	Kg	671
	水	Kg	74.6
	总溶剂	Kg	746
	总喷雾溶液重量	Kg	833

[1741] 将混合物的温度调节至20-45℃的范围,并进行混合,直至它成为基本上均质的,且所有成分基本上溶解。

[1742] 根据下表1b中列出的干燥喷雾工艺参数,在正常喷雾干燥模式下,使用喷雾干燥器(Niro PSD4商业喷雾干燥器),其具备压力喷嘴(Spray Systems Maximum Passage系列SK-MFP,其具有孔口/孔芯尺寸54/21),所述压力喷嘴装有抗倒流(anti-bearding)帽。

[1743] 表1b:用于生成中间体1的干燥喷雾工艺参数

[1744]

参数	值
进料压力	20巴
进料流速	92-100Kg/hr
入口温度	93-99℃
出口温度	53-57℃
真空干燥器温度	80℃2小时、然后110℃(+/-5℃)
真空干燥时间	20-24小时

[1745] 高效旋风分离器从喷雾气体和溶剂蒸汽中分离出湿产物。所述湿产物包含8.5-9.7%MEK和0.56-0.83%的水,且具有17-19μm的平均粒度和0.27-0.33g/cc的堆密度。将湿产物转移至4000L不锈钢双锥形真空干燥器中进行干燥,以将残余溶剂降低至小于约5000ppm的水平,从而生成干燥的中间体1。干燥的中间体1包含<0.03%的MEK和0.3%的水。

[1746] 尽管中间体1在上面被描述为部分地按如下方法形成:在加热下混合固体喷雾分散体成分以形成均匀的混合物,但是也可以在不加热的情况下混合固体喷雾分散体成分来形成固体喷雾分散体成分的混合物。

[1747] 实施例2:制备被装入在示例胶囊1中的、包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物

[1748] 使用在表2中列出的成分的量,配制一批粉末共混物用于装入胶囊,使得每个胶囊具有大约75mg的化合物1。

[1749] 表2:包含粉末共混物的示例胶囊1的成分。

[1750]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量 (mg)	批量 (g)
中间体 1	46.9%	95.2	952
甘露糖醇	49.1%	99.7	997
三氯蔗糖	2.0%	4.1	41
胶体二氧化硅	1.0%	2.0	20
硬脂酸镁	1.0%	2.0	30
总计	100%	203	2030

[1751] 将中间体1、甘露糖醇 (**Pearlitol®** 100 SD, 商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)、三氯蔗糖 (**Splenda®**, 商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)、胶体二氧化硅 (Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅, 商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA) 和硬脂酸镁 (Fisher Scientific or as **Hyqual®**, 商购自Mallinckrodt Chemicals) 通过20目和60目筛进行筛分, 以除去团块。

[1752] 将中间体1、胶体二氧化硅和三氯蔗糖在一起共混25分钟, 并通过20目筛进行筛分, 以除去任何团块。将硬脂酸镁通过60目筛进行筛分, 以除去团块。将中间体1混合物加入到硬脂酸镁总量的20%中, 并在8夸脱不锈钢V型搅拌机中混合, 在20-24rpm共混25分钟, 由此形成第一共混混合物。将甘露糖醇通过20目筛进行筛分, 以除去团块。然后将甘露糖醇加入所述第一共混混合物中, 并在20-24rpm共混另外的25分钟, 从而形成第二共混混合物。使用Comil通过024R筛将所述第二共混混合物进一步除块, 然后将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到筛分过的第二共混混合物中, 从而形成粉末共混物。然后使用**IN-CAP®**自动台式胶囊灌装机, 使用硬明胶或HPMC胶囊, 将1单位剂量当量的、包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物 (共203mg) 装入胶囊。

[1753] 实施例3: 制备被装入在示例胶囊2中的、包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物

[1754] 使用在表3中列出的成分的量, 配制一批粉末共混物用于装入胶囊, 使得每个胶囊具有大约75mg化合物1。

[1755] 表3: 有粉末共混物的示例胶囊2的成分

[1756]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt.%	剂量 (mg)	批量 (g)
中间体 1	46.9%	93.8	469.07
甘露糖醇	49.1%	98.2	491.17
三氯蔗糖	2.0%	4.0	20.01

[1757]

胶体二氧化硅	1.0%	2.0	10.02
硬脂酸镁	1.0%	2.0	10.03
总计	100%	200	1000.3

[1758] 将中间体1和三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)通过20目(850微米)筛共筛分。将甘露糖醇Pearlitol® 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和胶体二氧化硅(Cabot Cab-O-Sil® M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过20目(850微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)通过60目(250微米)筛进行筛分,以除去团块。

[1759] 将中间体1和三氯蔗糖(经过共筛分)和甘露糖醇和胶体二氧化硅(经过共筛分)在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混6.5分钟。将硬脂酸镁(经过预筛分)加入到4夸脱V型搅拌机中的该共混物中,并在20-27rpm共混4分钟。然后使用IN-CAP®自动台式胶囊灌装机,使用硬明胶或HPMC胶囊,将1单位剂量当量的粉末共混物(共200mg,包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1)装入胶囊。

[1760] 实施例4:制备被装入在示例胶囊3中的、包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物

[1761] 使用在表4中列出的成分的量,配制一批粉末共混物用于装入胶囊,使得每个胶囊具有大约75mg化合物1。

[1762] 表4:包含粉末共混物的示例胶囊3的成分

[1763]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt.%	剂量 (mg)	批量 (g)
中间体 1	46.875%	93.75	234.4

[1764]

甘露糖醇	49.375%	98.75	246.8
三氯蔗糖	2.0%	4.0	10
胶体二氧化硅	0.875%	1.75	4.4
硬脂酸镁	0.875%	1.75	4.4
总计	100%	200	500

[1765] 将中间体1和三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(Pearlitol® 100 SD, 商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和胶体二氧化硅(Cabot Cab-O-Sil® M-5P气相二氧化硅, 商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)通过60目(250微米)筛进行筛分, 以除去团块。

[1766] 将中间体1和三氯蔗糖(经过共筛分)和甘露糖醇和胶体二氧化硅(经过共筛分)在2夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混7分钟。使用Quadro Comil U5在5,000rpm通过024R筛(610微米)将该共混物除块。将硬脂酸镁(经过预筛分)加入到2夸脱V型搅拌机中的所述共混物中, 并在20-27rpm共混5.5分钟。然后使用IN-CAP®自动台式胶囊灌装机, 使用HPMC胶囊, 将1单位剂量当量的粉末共混物(共200mg, 包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1)装入胶囊。

[1767] 实施例5: 制备被装入在示例胶囊4中的、包含约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物

[1768] 使用在表5中列出的成分的量, 配制一批粉末共混物用于装入胶囊, 使得每个胶囊具有大约15mg化合物1。

[1769] 表5: 包含粉末共混物的示例胶囊4的成分

[1770]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	15.63	18.8	94.05
甘露糖醇	80.37	96.4	483.16
三氯蔗糖	2	2.4	12.17
胶体二氧化硅	1	1.2	6.35
硬脂酸镁	1	1.2	6.14
总计	100	120	601.87

[1771] 将中间体1和三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)通过20目(850微米)

筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®**100 SD,商购自Roquette America Inc.of Keokuk IA)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®**M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta,GA)通过20目(850微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific,Pittsburgh,PA)通过60目(250微米)筛进行筛分,以除去团块。

[1772] 将中间体1和三氯蔗糖(经过共筛分)和甘露糖醇和胶体二氧化硅(经过共筛分)在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混6分钟。将硬脂酸镁(经过预筛分)加入到4夸脱V型搅拌机中的该共混物中,并在20-27rpm共混4分钟。然后使用**IN-CAP®**自动台式胶囊灌装机,使用硬明胶或HPMC胶囊,将1单位剂量当量的粉末共混物(共120mg,包含约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1)装入胶囊。

[1773] 实施例6:制备被装入在示例胶囊5中的、包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1的粉末共混物

[1774] 使用在表6中列出的成分的量,配制一批粉末共混物用于装入胶囊,使得每个胶囊具有大约50mg化合物1。

[1775] 表6:包含粉末共混物的示例胶囊5的成分

[1776]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	36.76	62.7	367.6
甘露糖醇	59.28	100.8	592.8
三氯蔗糖	1.96	3.3	19.6
胶体二氧化硅	1	1.7	10
硬脂酸镁	1	1.7	10
总计	100	170	1000

[1777] 将中间体1和三氯蔗糖(商购自Tate和Lyle of Decatur,IL)通过20目(850微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®**100 SD,商购自Roquette America Inc.of Keokuk IA)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®**M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta,GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific,Pittsburgh,PA)通过60目(250微米)筛进行筛分,以除去团块。

[1778] 将中间体1和三氯蔗糖(经过共筛分)和甘露糖醇和胶体二氧化硅(经过共筛分)在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混6分钟。将使用Quadro Comil U5在5000rpm将该共混物通过018R筛除块。将硬脂酸镁(经过预筛分)加入到4Q V型搅拌机中的共混物中,并在20-27rpm共混4分钟。然后使用IN-CAP自动台式胶囊灌装机,使用硬明胶或HPMC胶囊,将1单位剂量当量的粉末共混物(共170mg,包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1)装入胶囊。

[1779] B.小片和包含小片的胶囊的制备

[1780] 实施例7:配制在示例胶囊6中的示例小片1(将胶囊配制成具有约75mg化合物1)

[1781] 使用下表7中列出的成分的量,配制一批圆柱形的2mm直径、2mm长度的小片(每个小片各自重约7.0mg),使得每约29个小片具有大约75mg化合物1。

[1782] 表7:用于胶囊6的示例小片的成分

[1783]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt.%	剂量 (mg)	批量 (g)
中间体 1	46.9%	95.2	952
甘露糖醇	45.1%	91.6	916
三氯蔗糖	2.0%	4.1	41
交联羧甲基纤维素钠	3.0%	6.1	61
SLS	0.5%	1.0	10
胶体二氧化硅	1.0%	2.0	20
硬脂酸镁	1.5%	3.0	30
总计	100%	203	2030

[1784] 将中间体1、甘露糖醇(Pearlitol® 100 SD,商购自Roquette America Inc.of Keokuk IA)、三氯蔗糖(Splenda®,商购自Lyle和Tate of Decatur,IL)、交联羧甲基纤维素钠(FMC Ac-Di-Sol®,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia,PA)、购自Fischer Scientific的月桂基硫酸钠(SLS)和胶体二氧化硅(Cabot Cab-O-Sil® M-5P Fumed Silicon Dioxide,商购自Cabot Corporation of Alpharetta,GA)和硬脂酸镁(Hyqual®,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过30和60目筛进行筛分,以除去团块。

[1785] 将中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS在一起共混25分钟,并通过20目筛进行筛分,以除去任何团块。将硬脂酸镁通过60目筛进行筛分,以除去团块。将中间体1混合物加入到硬脂酸镁总量的20%中,并在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在20-24rpm混合25分钟,由此形成第一共混混合物。将甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠合并到一起,通过20目筛进行筛分,以除去团块。然后将甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠混合物加入所述第一共混混合物中,并在20-24rpm共混另外的25分钟,从而形成第二共混混合物。将所述第二共混混合物使用Comil通过30目筛进一步除块,然后将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到筛分过的第二共混混合物中,形成压制混合物。一旦最终完成压制混合物,将该压制混合物转移至Kikusui B-

Tooling19冲台旋转式压片机(半面压印)中进行压制(Kikusui USA,Lakewood,NJ)。将所述混合物压成小片,得到具有2mm长度、2mm直径的圆柱形小片,每个小片具有大约2.63mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有约0.5MPa至约4MPa的初始拉伸强度。然后使用IN-CAP®自动台式胶囊灌装机,使用硬明胶或HPMC胶囊,约29个小片(共203mg)。

[1786] 实施例8:配制在示例胶囊7中的示例小片1(将胶囊配制成具有约75mg化合物1)

[1787] 使用下表8中列出的成分的量,配制一批浅凸面的圆柱形的2mm直径、2mm长度的小片(每个小片重约7.0mg),使得每约29个小片具有大约75mg化合物1。

[1788] 表8:用于胶囊7的示例小片的成分

[1789]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量 (mg)	批量 (g)
----	--------------------	------------	-----------

[1790]

中间体 1	46.9%	95.2	469
甘露糖醇	45.1%	91.6	451
三氯蔗糖	2.0%	4.1	20
交联羧甲基纤维素钠	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
胶体二氧化硅	1.0%	2.0	10
硬脂酸镁	1.5%	3.0	15
总计	100%	203	1000

[1791] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)、月桂基硫酸钠(SLS, Fisher Scientific的)和胶体二氧化硅(Cabot Cab-O-Sil® M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(Pearlitol® 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(FMC Ac-Di-Sol®,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁硬脂酸镁(Hyqual®,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1792] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS、以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在20-27rpm共混7分钟。使用Comil通过610微米筛将该第二共混混合物除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到4夸脱V型搅拌机中的共混物中,并在20-

27rpm共混5分钟,形成压制混合物。一旦最终完成压制混合物,将该压制混合物转移至Kikusui B-tooling旋转式压片机中。使用Kikusui压片机(Kikusui USA,Lakewood,NJ)的所有19个冲台,将所述粉末共混物压制成小片。将小片压成2mm直径的浅凸面的圆柱形状,其具有大约2mm的厚度,重约7mg,每个小片具有大约2.6mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有大约3.1MPa的平均拉伸强度。然后使用IN-CAP®自动台式胶囊灌装机,使用HPMC胶囊,将约29个小片(共203mg)装入胶囊。

[1793] 实施例9:配制在示例胶囊8中的示例小片1(将胶囊配制成具有约75mg化合物1)

[1794] 使用下表9中列出的成分的量,配制一批浅凸面的圆柱形的2mm直径、2mm长度的小片(每个小片重约7.0mg),使得每约29个小片具有大约75mg化合物1。

[1795] 表9:用于胶囊8的示例小片的成分

[1796]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量 (mg)	批量 (g)
中间体 1	46.9%	95.2	469
甘露糖醇	45.1%	91.6	451
三氯蔗糖	2.0%	4.1	20
交联羧甲基纤维素钠	3.0%	6.1	30
SLS	0.5%	1.0	5
胶体二氧化硅	1.0%	2.0	10
硬脂酸镁	1.5%	3.0	15
总计	100%	203	1000

[1797] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL),月桂基硫酸钠(SLS, of Fisher Scientific)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(**FMC Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(**Hyqual®**,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1798] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS、以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在20-27rpm共混7分钟。使用Quadro Comill 97在2700rpm通过024R筛(610微米)将该共混物除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到4夸脱V型搅拌机中

的共混物(已经除块的)中,并在20-27rpm共混5分钟,形成压制混合物。一旦最终完成压制混合物,将该压制混合物转移至Kikusui B-tooling旋转式压片机中。使用Kikusui压片机(Kikusui USA,Lakewood,NJ)的所有19个冲台,将所述粉末共混物压制成小片。将小片压制成为2mm直径的浅凸面的圆柱形形状,其具有大约2mm厚度,重约7mg,每个小片具有大约2.6mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有大约2.5MPa的平均拉伸强度。然后使用**IN-CAP®**自动台式胶囊灌装机,使用HPMC胶囊,将约29个小片(共203mg)装入胶囊。

[1799] 实施例10:包含大约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1的示例小片2

[1800] 使用下表10中列出的成分的量,配制一批标准的凸面的圆柱形的直径4mm、厚度约2.5-3mm的片剂,使得每个片剂具有大约10mg化合物1。

[1801] 表10:示例小片2的成分

[1802]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	46.9	12.5	468.8

[1803]

甘露糖醇	43.1	11.5	431.3
三氯蔗糖	2	0.53	20.1
交联羧甲基纤维素钠	5	1.33	5
SLS	0.5	0.13	50
胶体二氧化硅	1	0.27	10
硬脂酸镁	1.5	0.4	14.8
总计	100	26.66	1000

[1804] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)、月桂基硫酸钠(SLS, of Fisher Scientific)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(FMC **Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1805] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS、以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在20-27 rpm共混7分钟。将第二共混混合物使用Comil通过

610微米筛除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到4夸脱V型搅拌机中的共混物中,并在20-27rpm共混5分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至Piccola 8冲台的压片机中。使用直径4mm的圆形标准杯装置,压制成直径4mm的圆形凸面片。每个片剂重约26.7mg,且具有约2.5-3.5mm的厚度。每个片剂包含大约10mg化合物1。

[1806] 实施例11:包含大约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1的示例小片3

[1807] 使用下表11中列出的成分的量,配制一批标准的凸面的圆柱形的4mm直径、大约2.5-3.5mm厚度的片剂,使得每个片剂具有大约10mg化合物1。

[1808] 表11:示例小片3的成分

[1809]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	35	12.5	350.1
甘露糖醇	55	19.6	550
三氯蔗糖	2	0.71	20
交联羧甲基纤维素钠	5	1.79	5
SLS	0.5	0.18	50
胶体二氧化硅	1	0.36	10
硬脂酸镁	1.5	0.54	14.7
总计	100	35.7	1000

[1810] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)、月桂基硫酸钠(SLS, of Fisher Scientific)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(FMC **Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1811] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS、以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在4夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露醇和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在20-27rpm共混7分钟。将第二共混混合物使用Comil通过610微米筛除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到4夸脱V型搅拌机中的共混物中,并在20-27rpm共混5分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至Piccola 8冲台的压片机中。使用直径4mm的圆形标准杯装置,压制成直径4mm的圆形凸面片。每个片剂重约35.7mg,且具有约2.5-3.5mm的厚度。每个片剂包含大约10mg化合物1。

[1812] 实施例12:配制在示例胶囊9中的示例小片4(将胶囊配制成具有约75mg化合物1)

[1813] 使用下表12中列出的成分的量,配制一批圆柱形的2mm直径、约2mm厚度的小片(每个小片重约7mg),使得每约38个小片具有大约75mg化合物1。

[1814] 表12:示例小片4的成分

[1815]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	35	93.8	210
甘露糖醇	55	147.4	330
三氯蔗糖	2	5.36	12
交联羧甲基纤维素钠	5	13.4	30
SLS	0.5	1.34	3
胶体二氧化硅	1	2.68	6
硬脂酸镁	1.5	4.02	8.8
总计	100	268	599.8

[1816] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)、月桂基硫酸钠(SLS, of Fisher Scientific)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(FMC **Ac-Di-Sol®**, 商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1817] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和SLS、以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在2夸脱V型搅拌机中在20-27rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在20-27rpm共混7分钟。将第二共混混合物使用Comil通过610微米筛除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到2夸脱V型搅拌机中的共混物中,并在20-27rpm共混5分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至Piccola 8冲台的压片机中。使用直径2mm的圆形浅杯装置,压制成直径2mm的圆形凸面片剂。每个片剂重约7mg,且具有约2mm的厚度。每个片剂包含大约1.97mg化合物1。

[1818] 实施例13:通过干法制粒法制备的、配制在示例胶囊10中的示例小片5(将胶囊配制成具有约75mg化合物1)

[1819] 使用下表13中列出的成分的量,配制一批圆柱形的2mm直径、大约2mm厚度的小片(每个小片重约7mg),使得每约29个小片具有大约75mg化合物1。

[1820] 表13:示例小片5的成分

[1821]

制剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	剂量(mg)	批量(g)
中间体 1	46.9	93.8	74.6
甘露糖醇(Pearlitol 25C)	42.1	84.2	66.9

[1822]

三氯蔗糖	2	4	3.18
交联羧甲基纤维素钠	6	12	9.5
SLS	0.5	1	0.8
胶体二氧化硅	1	2	1.6
硬脂酸镁	1.5	3	2.4
总计	100	200	159

[1823] 通过20目筛筛分中间体1和Cabosil,然后在小型容器中手工混合,然后通过40目筛共筛分。将该混合物在Turbula搅拌器中在32rpm共混10分钟。将该混合物使用032R筛在2000rpm通过Comil193。通过20目筛筛分甘露糖醇(Pearlitol 25C)和SLS、以及三氯蔗糖和AcDiSol。将该共混物和中间体1和Cabosil混合物在Turbula搅拌器中在32rpm共混10分钟。使用032R筛在2000rpm,使所述共混物通过Comil193。然后将该物质在Turbula搅拌器中在32rpm共混15分钟。通过40目筛筛分硬脂酸镁,将其中的一半与3倍体积的共混物一起手工共混。将该混合物与剩余的共混物一起在Turbula搅拌器中在32rpm共混4分钟。然后使用F-Press压制机将所述粉末共混物压制成药片。其具有约0.25MPa的拉伸强度。使用研棒和研钵,轻轻手工地研磨该块,并通过30目筛。将筛分过的硬脂酸镁的剩余的一半与3倍体积的共混物一起手工地共混。将该混合物与剩余的共混物一起在Turbula搅拌器中在32rpm共混4分钟,以得到压制共混物。然后在Key Press压片机上使用2mm直径的圆形浅杯装置,将所得压制共混物压成2mm直径的凸面的2mm的小片。每个小片重约7mg,且包含约2.63mg化合物1。

[1824] 实施例14:配制在示例胶囊11中的示例小片6(将胶囊配制成具有约50mg和约75mg化合物1)

[1825] 使用下表14中列出的成分的量,配制一批圆柱形的约2mm直径、约2mm厚度的小片(每个小片重约6.9mg),使得每26个小片具有大约50mg化合物1和每39个小片具有大约75mg化合物1。

[1826] 表14:用于50mg和75mg含量的胶囊11的成分

[1827]

片剂配方	剂量百分比	剂量(mg)	剂量(mg)	批量
	Wt./Wt. %	50 mg 含量	75 mg 含量	(g)
中间体 1	35	62.5	93.8	1753.4
甘露糖醇	13.5	24.1	36.2	675.2
乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
三氯蔗糖	2.0	3.6	5.4	100.06
交联羧甲基纤维素钠	6.0	10.7	16.1	300.1
胶体二氧化硅	1.0	1.8	2.7	50.0
硬脂酸镁	1.5	2.7	4.0	74.19
总计	100	178.6	268	5003.15

[1828] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk, IA)、乳糖(喷雾干燥的一水合乳糖Fast Flo 316,商购自Foremost Baraboo, WI)和交联羧甲基纤维素钠(**Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(商购自Fisher Scientific)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1829] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和以及20wt%的筛分过的硬脂酸镁在20升不锈钢Bohle仓式(bin)搅拌机中在35rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在35rpm共混7分钟。将该共混物使用Quadro Comil 197于5000rpm通过024R筛(610微米)筛除块(共研磨,comiled)。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到20升不锈钢Bohle仓式搅拌机中的筛除块的共混物中,并在35rpm共混5分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至Korsch XM12 B-型刀具旋转压片机中,该压片机组装有9组多个刀锋的刀具(每个冲头8个刀锋)。将该共混物压制成直径~2mm直径的约1.94mm厚度的圆形小片,片重约6.9mg,每个小片具有约1.92mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺和约1MPa的平均拉伸强度。然后使用**IN-CAP®**自动台式胶囊灌装机、应用Vcaps Plus HPMC胶囊,将约26个小片(共~178.6mg, 50mg含量)装胶囊。通过给Vcaps Plus HPMC胶囊填充39个小片制备75mg含量胶囊。

[1830] 实施例15: 配制在示例胶囊12中的示例小片7(将胶囊配制成具有约40mg和约100mg化合物1)

[1831] 使用下表15中列出的成分的量,配制一批圆柱形的~2mm直径、~2mm厚度的小片(每个小片重约6.9mg),使得每21个小片具有大约40mg化合物1和每52个小片具有大约100mg化合物1。

[1832] 表15:用于40mg和100mg含量的胶囊12的成分

[1833]

片剂配方	剂量百分比	剂量(mg)	剂量(mg)	批量
	Wt./Wt. %	40 mg 含量	100 mg 含量	(g)
中间体 1	35	50	125	1046.1
甘露糖醇	13.5	19.3	48.2	402.4
乳糖	41	58.6	146.4	1229.0
三氯蔗糖	2.0	2.9	7.1	57.0
交联羧甲基纤维	6.0	8.6	21.4	178.7

[1834]

素钠				
胶体二氧化硅	1.0	1.4	3.6	28.1
硬脂酸镁	1.5	2.1	5.4	45.03
总计	100	142.9	357.1	2986.33

[1835] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)、乳糖(喷雾干燥的一水合乳糖Fast Flo 316,商购自Foremost Baraboo, WI)和交联羧甲基纤维素钠(**Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(**Hyqual®**,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1836] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和20wt%的筛分过的硬脂酸镁在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm一起共混41分钟。将共筛分的甘露糖醇和乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在12rpm共混15分钟。使用Quadro Comil 197在5000rpm通过024R筛(610微米)将该共混物除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入共混物(已经除块的)中,并在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm共混10分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至Korsch XM12 B-型刀具旋转式压片机中,其配有9组多个刀锋刀具(每个冲头8个刀锋)。将所述共混物压制成~2mm直径的圆柱形小片形状,其具有大约1.97mm厚度,重约6.9mg,每个小片具有大约1.92mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-

4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有大约1MPa的平均拉伸强度。然后使用IN-CAP®自动台式胶囊灌装机,使用Vcaps Plus HPMC胶囊,将约21个小片(共~142.9mg,40mg含量)装胶囊。通过给Vcaps Plus HPMC胶囊填充52个小片制备100mg含量胶囊。

[1837] 实施例16:10mg含量的示例片剂8

[1838] 使用下表16中列出的成分的量,配制一批标准凸面的圆柱形~4mm直径、~3mm厚度的小片(每个小片重约35.7mg),使得每个小片具有大约10mg化合物1。

[1839] 表16:用于10mg含量的示例小片8的成分

[1840]

片剂配方	剂量百分比	剂量 (mg)	批量
	Wt./Wt. %	10mg含量	(g)
中间体1	35	12.50	1046.1
甘露糖醇	13.5	4.82	402.4
乳糖	41	14.64	1229.0
三氯蔗糖	2.0	0.71	57.0
交联羧甲基纤维素钠	6.0	2.14	178.7
胶体二氧化硅	1.0	0.36	28.1
硬脂酸镁	1.5	0.54	45.03
总计	100	35.7	2986.33

[1841] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)和胶体二氧化硅(Cabot Cab-O-Sil® M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(Pearlitol® 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk, IA)、乳糖(喷雾干燥的一水合乳糖Fast Flo 316,商购自Foremost Baraboo, WI)和交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(Hyqual®,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1842] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和20wt%的筛分过的硬脂酸镁在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm一起共混41分钟。将共筛分的甘露糖醇和乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在12rpm共混15分钟。使用Quadro Comil 197在5000rpm通过024R筛(610微米)将该共混物除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到共混物(已经除块的)中,并在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm共混10分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至8冲台Piccola D-型刀具旋转式压片机中,其配有4组刀具。将所述粉末共混物压制成~4mm直径的标准凸面片剂,其具有大约3mm厚度,重约35.7mg,每个小片具有大约10mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有大约1MPa的平均拉伸强度。

[1843] 实施例17:12.5mg含量的示例片剂9

[1844] 使用下表17中列出的成分的量,配制一批标准凸面的圆柱形的~4mm直径、~3.7mm厚度的小片(每个小片重约44.7mg),使得每个小片具有大约12.5mg化合物1。

[1845] 表17:用于12.5mg含量的示例小片的成分

[1846]

片剂	剂量百分比	剂量(mg)	批次
	Wt./Wt. %	12.5 mg 含量	(g)
中间体 1	35	15.65	1046.1
甘露糖醇	13.5	6.03	402.4
乳糖	41	18.33	1229.0
三氯蔗糖	2.0	0.89	57.0
交联羧甲基纤维素钠	6.0	2.68	178.7
胶体二氧化硅	1.0	0.45	28.1
硬脂酸镁	1.5	0.67	45.03

[1847]

总计	100	44.7	2986.33
----	-----	------	---------

[1848] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)、乳糖(喷雾干燥的一水合乳糖Fast Flo 316,商购自Foremost Baraboo, WI)和交联羧甲基纤维素钠(**Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(**Hyqual®**,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1849] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖和20wt%的筛分过的硬脂酸镁在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm一起共混41分钟。将共筛分的甘露糖醇和乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在12rpm共混15分钟。使用Quadro Comil 197在5000rpm通过024R筛(610微米)将该共混物除块。将总硬脂酸镁的剩余的80%加入到共混物(已经除块的)中,并在8夸脱不锈钢V型搅拌机中在12rpm共混10分钟,形成压制混合物。将该压制混合物转移至8冲台Piccola D-型刀具旋转式压片机中,其配有4组刀具。将所述粉末共混物压制成~4mm直径的标准凸面片剂,其具有大约3.7mm厚度,重约44.7mg,每个小片具有大约12.5mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,且具有大约1MPa的平均拉伸强度。

[1850] 实施例18:示例性小片10

[1851] 使用下表18中列出的成分的量,配制一批圆柱形的~2mm直径、~2mm厚度的小片(每个小片重约7mg),使得每26个小片具有大约50mg化合物1和每39个小片具有大约75mg化合物1。

[1852] 表18:用于50mg和75mg含量的小片的成分

[1853]

片剂	剂量百分比	剂量 (mg)	剂量 (mg)	批次
	Wt./Wt. %	50mg 含量	75mg 含量	(g)
中间体1	35	62.5	93.8	525.07
甘露糖醇	13.5	24.1	36.2	202.54
乳糖	41	73.2	109.8	614.99
三氯蔗糖	2.0	3.6	5.4	30.10
交联羧甲基纤维素钠	6.0	10.7	16.1	90.06
胶体二氧化硅	1.0	1.8	2.7	15.00
硬脂酸镁	1.5	2.7	4.0	22.54
总计	100	178.6	268	1500.3

[1854] 将中间体1、三氯蔗糖 (商购自Tate and Lyle of Decatur, IL) 和胶体二氧化硅 (Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅, 商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA) 通过30目 (600微米) 筛共筛分。将甘露糖醇 (**Pearlitol®** 100 SD, 商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)、乳糖 (喷雾干燥的一水合乳糖Fast Flo 316, 商购自Foremost Baraboo, WI) 和交联羧甲基纤维素钠 (**Ac-Di-Sol®**, 商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA) 通过30目 (600微米) 筛共筛分。将硬脂酸镁 (商购自Fisher Scientific) 通过60目 (250微米) 筛进行筛。

[1855] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅和三氯蔗糖在5升不锈钢Bohle仓式搅拌机中在35rpm一起共混15分钟。将共筛分的甘露糖醇和乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中, 并在35rpm共混7分钟。使用Quadro Comil 197在5000rpm将该共混物通过024R筛 (610微米) 共研磨 (除块, comiled)。将50%的总硬脂酸镁加入到共研磨的共混物中, 并且在5升不锈钢Bohle仓式搅拌机中在35rpm共混5分钟, 形成用于干燥制粒的共混物。

[1856] 干法制粒上述共混物使用Alexanderwerk WP-120辊压机进行, 该辊压机具有3.0rpm恒定转速、2.5mm辊缝设定值以及30和40bar辊筒压力。通过Alexanderwerk旋转精细制粒机 (100rpm) 或Comil (3000rpm)、应用~500微米筛目对条状物进行研磨。

[1857] 用其余的硬脂酸镁润滑4个批量的研磨颗粒。加入0.75wt. %硬脂酸镁, 并且使用Turbula搅拌机在32rpm在玻璃容器中共混5分钟。

[1858] 将润滑的颗粒转入具有1组多刀锋刀具 (每个冲头10个刀锋) 的8冲台D-刀具旋转式压片机, 并且压制成~2mm直径的约1.95mm厚度的圆柱形小片, 片重约为7mg, 每个小片具有约1.92mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺并且具有约1-1.5Mpa的平均拉伸强度。

[1859] 实施例19: 示例性小片11

[1860] 使用下表19中列出的成分的量, 配制一批浅凸面的圆柱形2mm直径、2mm长度的小片 (每个小片重约7.0mg)。

[1861] 表19: 示例小片的成分

	片剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	批次 (kg)
	中间体 1	35.0%	8.750
[1862]	甘露糖醇	13.5%	3.375
	乳糖	41	10.25
	三氯蔗糖	2.0%	0.50
	交联羧甲基纤维素钠	6.0%	0.25
	胶体二氧化硅	1.0%	1.50
	硬脂酸镁	1.5%	0.375
[1863]	总计	100%	25.000

[1864] 将中间体1、三氯蔗糖(商购自Tate and Lyle of Decatur, IL)和胶体二氧化硅(Cabot **Cab-O-Sil®** M-5P气相二氧化硅,商购自Cabot Corporation of Alpharetta, GA)通过30目(600微米)筛共筛分。将甘露糖醇(**Pearlitol®** 100 SD,商购自Roquette America Inc. of Keokuk IA)和交联羧甲基纤维素钠(FMC **Ac-Di-Sol®**,商购自FMC BioPolymer Corporation of Philadelphia, PA)和乳糖(Fast Flo乳糖316,购自Foremost of Baraboo, WI)通过30目(600微米)筛共筛分。将硬脂酸镁(**Hyqual®**,商购自Mallinckrodt Chemicals)通过60目(250微米)筛进行筛分。

[1865] 将共筛分的中间体1、胶体二氧化硅、三氯蔗糖在3 cu ft仓式(bin)搅拌机中在12 rpm一起共混40分钟。将共筛分的甘露糖醇/乳糖和交联羧甲基纤维素钠加入到该共混物中,并在12rpm共混15分钟。将第二共混混合物通过610微米筛共研磨。将筛分的硬脂酸镁加入到3cu ft仓式搅拌机中并且在12rpm共混10分钟,形成压制的混合物。一旦最终完成该压制混合物,则将该压制混合物转入Kilian TX32 B-型刀具旋转压片机中。使用Kilian压片机(IMA KILIAN GMBH&CO. KG, Koln, Germany)将粉末共混物压制成小片。将小片压制成2mm直径的约2mm厚度的浅凸面圆柱形,片重约为7mg,每个小片具有约1.92mg的N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺并且具有约1MPa的平均拉伸强度。

[1866] 实施例20:示例小片12

[1867] 根据上实施例19配制一批浅凸面圆柱形的2mm直径、2mm长度的小片(每个小片重约7.0mg)。通过改变上述使用的实施例19中批次在胶囊、药袋或药包中的小片数量(参见表20)构成25mg、50mg、75mg和100mg的剂量。

[1868] 表20:示例小片的成分

[1869]

片剂	剂量百分比 Wt./Wt. %	量/25 mg 剂量 (mg)	量/50 mg 剂量 (mg)	量/75 mg 剂量 (mg)	量/100 mg 剂量 (mg)
中间体 1	35.0%	31.25	62.5	93.8	125
甘露糖醇	13.5%	12.05	24.1	36.2	48.2
乳糖	41	36.6	73.2	109.9	146.4
三氯蔗糖	2.0%	1.8	3.6	5.4	7.2
交联羧甲基纤维素钠	6.0%	5.35	10.7	16.0	21.4
胶体二氧化硅	1.0%	0.9	1.8	2.7	3.6
硬脂酸镁	1.5%	1.35	2.7	4.0	5.4
小片数量	不适用	13	26	39	52
总计	100%	89.3	178.6	268	357.2

[1870] 本领域技术人员可以认识到也可以通过改变来自上述用于胶囊、药袋或药包的实施例19的小片数量构成其他剂量。

[1871] 本领域普通技术人员会明白，上述列出的每种成分的百分比和/或重量还可以包括制剂领域通常包括的偏差。例如，赋形剂、化合物1的每个的量、粉末共混物的重量、和每个小片的重量，可以变化达到本文采用的测量装置所允许的每次测量的0.01%、或约0.1%、或约0.5%、或约1.0%、或约1.5%、或约2%，或多达约5%，或至少多达每次测量的标准差。例如，7mg小片的重量可以估计为7mg±约0.01至约15%。类似地，在每个配方剂量中的化合物1的量可以在本文所述的组合物和方法中公开的估计量±约0.01至约5%内变化。在另一个实例中，每个小片的重量可以变化达到本文采用的测量装置所允许的每次测量的至多0.01%、或约0.1%、或约0.5%、或约1.0%、或约1.5%、或约2%，或多达约5%，或约7.5%或至多15%或至少多达每次测量的标准差的2倍。例如，7mg小片的重量可以估计为7mg±约0.01至约15%。

[1872] C. 药物制剂的施用

[1873] 实施例21: 示例性施用A

[1874] 根据表21，给人儿科患者口服施用药物制剂：

[1875] 表21：本发明的药物制剂给儿科患者的示例性施用A。

[1876]

给药频率(每天)	描述	条件
一次施用	1×75 mg 剂量的任意实施例 7-9 或 13 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片(约 29 个)
一次施用	1×75 mg 剂量的实施例 12 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片(约 38 个)
一次施用	1×75 mg 剂量的实施例 3 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用粉末共混合物(约 200 mg)
一次施用	2×75 mg 剂量的实施例 3 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用粉末共混合物(约 400 mg)
一次施用	2 x 75 mg 剂量的任意实施例 7-9 或 13 的化合物 1	在 10 mL 婴幼儿配方奶或 10 mL 果酱中施用小片(约 58 个)

[1877]

给药频率(每天)	描述	条件
一次施用	2×75 mg 剂量的实施例 12 的化合物 1	10 mL 婴幼儿配方奶或 10 mL 果酱中施用小片(约 76 个)
一次施用	1 x 10 mg 的化合物 1, 在 1 个实施例 10 或 11 的小片中	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片
一次施用	2 x 10 mg 的化合物 1, 在 2 个实施例 10 或 11 的小片中	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片
一次施用	1 x 50 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 26 个)
一次施用	2 x 50 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 52 个)
一次施用	1 x 75 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 39 个)
一次施用	2 x 75 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 78 个)
一次施用	1 x 40 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 21 个)
一次施用	2 x 40 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 42 个)
一次施用	1 x 100 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 52 个)
一次施用	2 x 100 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 104 个)
一次施用	1、2、3 或 4 x 10 mg 的实施例 16 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片

[1878]

给药频率(每天)	描述	条件
一次施用	1、2、3、4 或 5 x 12.5 mg 的实施例 17 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片

[1879] 在早晨预先吃早餐时给患者施用所述药物制剂,并且在每个给药时机时,在接近相同的时间时(1-小时窗范围内)给予所述药物制剂。在施用前,将包括化合物1的适合的容器(例如胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子等)的内容物加入到婴幼儿配方奶或果酱中,混合,并且使其在施用前崩解约3分钟。将所述制剂与包含脂肪的食品(例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食)一起口服施用。对于能够进食的儿童,标准CF高热量、高脂肪膳食或零食的实例可以包括鸡蛋、黄油、花生酱、干酪比萨等。对于不能进食的幼儿,实例可以是配方奶和母乳。对于能够进软食品的儿童,标准CF高热量、高脂肪膳食或零食的实例可以包括冰淇淋和酸奶。

[1880] 实施例22:示例性施用B

[1881] 根据表22,给人儿科患者口服施用药物制剂:

[1882] 表22:本发明的药物制剂的示例性施用B。

[1883]

给药频率(每天)	描述	条件
12 小时间隔	1×75 mg 剂量的任意实施例 7-9 或 13 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片(约 29 个)
12 小时间隔	1×75 mg 剂量的实施例 12 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片(约 38 个)

[1884]

给药频率(每天)	描述	条件
12 小时间隔	1×75 mg 剂量的实施例 3 的化合物 1	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用粉末共混合物(约 200 mg)。
12 小时间隔	2×75 mg 剂量的实施例 3 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用粉末共混合物(约 400 mg)
12 小时间隔	2 x 75 mg 剂量的任意实施例 7-9 或 13 的化合物 1	在 10 mL 婴幼儿配方奶或 10 mL 果酱中施用小片(约 58 个)
12 小时间隔	2×75 mg 剂量的实施例 12 的化合物 1	在 10 mL 婴幼儿配方奶或 10 mL 果酱中施用小片(约 76 个)
12 小时间隔	1 x 10 mg 的化合物 1, 在 1 个实施例 10 或 11 的小片中	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片
12 小时间隔	2 x 10 mg 的化合物 1, 在 2 个实施例 10 或 11 的小片中	在 5 mL 婴幼儿配方奶或 5 mL 果酱中施用小片。
12 小时间隔	1 x 50 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 10 mL 婴幼儿配方奶或 10 mL 果酱中施用小片(约 26 个)
12 小时间隔	2 x 50 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 52 个)
12 小时间隔	1 x 75 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 39 个)
12 小时间隔	2 x 75 mg 的实施例 14 或 18 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 78 个)
12 小时间隔	1 x 40 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 21 个)

[1885]

给药频率(每天)	描述	条件
12 小时间隔	2 x 40 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 42 个)
12 小时间隔	1 x 100 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 52 个)
12 小时间隔	2 x 100 mg 的实施例 15 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片(约 104 个)
12 小时间隔	1、2、3 或 4 x 10 mg 的实施例 16 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片
12 小时间隔	1、2、3、4 或 5 x 12.5 mg 的实施例 17 的化合物 1	在 5 - 10 mL 婴幼儿配方奶或 5 - 10 mL 果酱中施用小片

[1886] 每隔约12小时将所述药物制剂施用于儿科患者一次,其中将每次施用在摄食后给予患者。在其他实施方案中,每隔12小时将包含75mg化合物1的药物制剂施用于成年患者。在施用前,将包括化合物1的适合的容器(例如胶囊、小药囊、泡罩包、药包、药袋、瓶子等)的内容物加入到婴幼儿配方奶或果酱中,混合,并且使其在施用前崩解约3分钟。将所述制剂与包含脂肪的食品(例如标准CF高热量、高脂肪膳食或零食)一起口服施用。对于能够进食的儿童,标准CF高热量、高脂肪膳食或零食的实例可以包括鸡蛋、黄油、花生酱、干酪比萨等。对于不能进食的幼儿,实例可以是配方奶和母乳。对于能够进软食品的儿童,标准CF高热量、高脂肪膳食或零食的实例可以包括冰淇淋和酸奶。

[1887] VI. 实施方案/条款

[1888] 实施方案1. 药物组合物, 包含无定形或基本上无定形的化合物1、一种或多种填充剂、甜味剂、崩解剂、助流剂和润滑剂和任选的湿润剂的固体分散体。

[1889] 实施方案2. 实施方案1的药物组合物, 其中所述药物组合物包含占所述组合物重量约30至约50%的固体分散体。

[1890] 实施方案3. 实施方案2的药物组合物, 其中所述药物组合物包含占所述组合物重量约35%的固体分散体。

[1891] 实施方案4. 实施方案1的药物组合物, 其中所述一种或多种填充剂包含:

[1892] 甘露糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖、麦芽糖糊精、山梨醇、木糖醇、粉状纤维素、多元醇类、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、醋酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、滑石粉、淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙或其组合。

[1893] 实施方案5. 实施方案4的药物组合物, 其中所述一种或多种填充剂选自甘露糖醇、乳糖、蔗糖、葡萄糖和麦芽糖糊精。

[1894] 实施方案6.实施方案5的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂共同的存在量占所述组合物重量的约30至约60%。

[1895] 实施方案7.实施方案1-6任一项的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含甘露糖醇。

[1896] 实施方案8.实施方案7的药物组合物,其中甘露糖醇的存在量约为0wt%至约60wt%。

[1897] 实施方案9.实施方案7的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂还包含乳糖。

[1898] 实施方案10.实施方案9的药物组合物,其中乳糖的存在量约为0wt%至约60wt%。

[1899] 实施方案11.实施方案10的药物组合物,其中甘露糖醇的存在量约为0wt%至约60wt%。

[1900] 实施方案12.实施方案1-6任一项的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含:乳糖。

[1901] 实施方案13.实施方案12药物组合物,其中乳糖的存在量约为0wt%至约60wt%。

[1902] 实施方案14.实施方案9的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖。

[1903] 实施方案15.实施方案9的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖。

[1904] 实施方案16.实施方案9的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

[1905] 实施方案17.实施方案16药物组合物,其中甘露糖醇的存在量占所述组合物重量的约13.5%。

[1906] 实施方案18.实施方案16或17的药物组合物,其中乳糖的存在量占所述组合物重量的约41%。

[1907] 实施方案19.实施方案1的药物组合物,其中所述甜味剂包含:

[1908] 葡萄糖、蔗糖、麦芽糖、甘露糖、葡萄糖、果糖、乳糖、海藻糖、麦芽糖醇、拉克替醇、木糖醇、山梨醇、甘露糖醇、塔格糖、甘油、赤藓醇、异麦芽酮糖醇(iosmalt)、麦芽糖、三氯蔗糖、阿司帕坦、纽甜(neotame)、阿力甜、新橘皮苷二氢查耳酮、环氨基酸、索马汀、乙酰舒芬钾、糖精、糖精钠或其组合。

[1909] 实施方案20.实施方案19的药物组合物,其中所述甜味剂包含三氯蔗糖,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约5%。

[1910] 实施方案21.实施方案1的药物组合物,其中所述崩解剂包含:交联羧甲基纤维素钠、藻酸钠、藻酸钙、藻酸、淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮的共聚物、交聚维酮、羧甲基纤维素钙、纤维素及其衍生物、羧甲基纤维素钠、大豆多糖、粘土、树胶、离子交换树脂、基于食品酸味剂的泡腾系统和碱性碳酸盐成分、碳酸氢钠或其组合。

[1911] 实施方案22.实施方案21的药物组合物,其中所述崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠,其存在量占所述组合物重量的约4至约8%。

[1912] 实施方案23.实施方案1的药物组合物,其中所述湿润剂包含:月桂基硫酸钠、十八醇十六醇混合物、聚西托醇乳化蜡、明胶、酪蛋白、多库酯钠、苯扎氯铵、硬脂酸钙、聚乙二醇

类、聚磷酸盐、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯类、阿拉伯树胶、胆固醇、黄耆胶、聚氧乙烯20十八烷基醚、聚氧乙烯烷基醚类、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚乙二醇化氢化蓖麻油、脂肪酸的山梨坦酯类、维生素E或生育酚衍生物、维生素E TPGS、生育酚酯类、卵磷脂、磷脂类及其衍生物、伯洛沙姆、硬脂酸、油酸、油醇、鲸蜡醇和甘油二酯类、脂肪酸的丙二醇酯类、脂肪酸甘油酯类、乙二醇棕榈酸硬脂酸酯、聚乙二醇甘油酯类、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯、烷基芳基聚醚醇类和聚甘油基油酸酯或其组合。

[1913] 实施方案24.实施方案23的药物组合物,其中所述湿润剂包含月桂基硫酸钠,其存在量占所述组合物重量的约2%或以下。

[1914] 实施方案25.实施方案1的药物组合物,其中所述助流剂包含:滑石粉、胶体二氧化硅、沉淀硅石、氧化镁、硅酸镁、亮氨酸和淀粉。

[1915] 实施方案26.实施方案25的药物组合物,其中所述助流剂包含胶体二氧化硅,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约5%。

[1916] 实施方案27.实施方案1的药物组合物,其中所述润滑剂包含:滑石粉、脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、氢化油、聚乙二醇、脂肪醇、脂肪酸酯、山嵛酸甘油酯、矿物油、植物油、亮氨酸、苯甲酸钠或其组合。

[1917] 实施方案28.实施方案27的药物组合物,其中所述湿润剂包含硬脂酸镁,其存在量占所述组合物重量的约0.1至约7%。

[1918] 实施方案29.实施方案1的药物组合物,其中所述固体分散体包含占该分散体重量约80%的无定形的化合物1和占该分散体重量约19.5%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5%的SLS。

[1919] 实施方案30.药物组合物,包含:

[1920] 含量占所述药物组合物重量约30至约50%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体;

[1921] 含量占所述药物组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;

[1922] 含量占所述药物组合物重量约4至约8%的交联羧甲基纤维素钠;

[1923] 含量占所述药物组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;

[1924] 含量占所述药物组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的硬脂酸;以及

[1925] 含量共同地占所述药物组合物重量约30至约60%的一种或多种填充剂。

[1926] 实施方案31.实施方案30的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含甘露糖醇。

[1927] 实施方案32.实施方案30或31的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含乳糖。

[1928] 实施方案33.实施方案32的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为3:1的甘露糖醇:乳糖。

[1929] 实施方案34.实施方案32的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为1:1的甘露糖醇:乳糖。

[1930] 实施方案35.实施方案32的药物组合物,其中所述填充剂包含甘露糖醇,且甘露糖醇和乳糖的比例约为1:3的甘露糖醇:乳糖。

- [1931] 实施方案36.实施方案30的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含含量占所述组合物重量约13.5%的甘露糖醇。
- [1932] 实施方案37.实施方案36的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂包含乳糖。
- [1933] 实施方案38.实施方案37的药物组合物,其中乳糖的存在量占所述组合物重量的约41%。
- [1934] 实施方案39.实施方案30-38任一项的药物组合物,其中交联羧甲基纤维素钠的存在量占该药物组合物重量的约6%。
- [1935] 实施方案40.实施方案30-39任一项的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占该药物组合物重量的约35%。
- [1936] 实施方案41.药物组合物,包含:
- [1937] 占所述组合物重量约35wt%的固体分散体,其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;
- [1938] 占所述组合物重量约13.5wt%的甘露糖醇;
- [1939] 占所述组合物重量约41wt%的乳糖;
- [1940] 占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;
- [1941] 占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;
- [1942] 占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅;以及
- [1943] 占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。
- [1944] 实施方案42.实施方案30-41任一项的药物组合物,其中该药物组合物为单位剂型,其包含一个或多个颗粒、小丸、微粒或小片,且其中所述单位剂型包含约1mg至约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1945] 实施方案42.5.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1946] 实施方案43.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1947] 实施方案44.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1948] 实施方案45.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约15mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1949] 实施方案46.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约20mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1950] 实施方案47.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约25mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1951] 实施方案48.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约30mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1952] 实施方案48.5.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约35mg基本上无定形的或无定形的化合物1。
- [1953] 实施方案49.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约40mg基本上无

定形的或无定形的化合物1。

[1954] 实施方案49.5.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约45mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1955] 实施方案50.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1956] 实施方案51.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约62.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1957] 实施方案52.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1958] 实施方案53.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1959] 实施方案54.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约125mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1960] 实施方案55.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约150mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1961] 实施方案56.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约175mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1962] 实施方案57.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约200mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1963] 实施方案58.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约225mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1964] 实施方案59.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约250mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1965] 实施方案60.实施方案42的药物组合物,其中所述单位剂型包含约25至约40个小片。

[1966] 实施方案61.实施方案42的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%,且所述单位剂型包含约26个小片。

[1967] 实施方案62.实施方案61的药物组合物,其中所述单位剂型包含约50mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1968] 实施方案63.实施方案42的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%,且所述单位剂型包含约21个小片。

[1969] 实施方案64.实施方案63的药物组合物,其中所述单位剂型包含约40mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1970] 实施方案65.实施方案42的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%,且所述单位剂型包含约39个小片。

[1971] 实施方案66.实施方案65的药物组合物,其中所述单位剂型包含约75mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1972] 实施方案67.实施方案42的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%,且所述单位剂型包含约52个小片。

[1973] 实施方案68.实施方案67的药物组合物,其中所述单位剂型包含约100mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1974] 实施方案69.实施方案60-68任一项的药物组合物,其中所述小片具有下述形状:圆柱形、椭圆形、圆锥形、球形、卵形、多边形或它们的组合,其中所述小片具有约2mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

[1975] 实施方案70.实施方案42的药物组合物,其中该药物组合物为单位剂型,其包含颗粒、小丸、微粒或小片,且其中所述单位剂型包含约10mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1976] 实施方案71.实施方案42的药物组合物,其中该药物组合物为单位剂型,其包含颗粒、小丸、微粒或小片,且其中所述单位剂型包含约12.5mg基本上无定形的或无定形的化合物1。

[1977] 实施方案72.实施方案70或实施方案71的药物组合物,其中所述固体分散体的存在量占所述药物组合物重量的约35%,且所述单位剂型为小片,其具有圆柱形、椭圆形、圆锥形、球形、卵形、多边形或它们的组合的形状,其中所述小片具有约4mm的长度作为它的最长尺寸或直径。

[1978] 实施方案73.治疗或减轻儿科患者CFTR介导的疾病严重性的方法,包括对该儿科患者施用实施方案1-72和78-80任一项的药物组合物。

[1979] 实施方案74.实施方案73的方法,其中CFTR介导的疾病选自囊性纤维化、哮喘、吸烟诱发的慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性支气管炎、鼻窦炎、便秘、胰腺炎、胰腺功能不全、由输精管先天性双侧缺失(CBAVD)导致的男性不育、轻度肺疾病、特发性胰腺炎、变应性支气管肺曲菌病(ABPA)、肝病、遗传性肺气肿、遗传性色素沉着病、凝血-溶纤缺陷,例如蛋白质C缺乏症、1型遗传性血管性水肿、脂质加工缺陷,例如家族性高胆固醇血症、1型乳糜微粒血症、无 β 脂蛋白血症、溶酶体贮积病,例如I-细胞疾病/假性Hurler病、粘多糖累积病、Sandhof/Tay-Sachs病、II型克-纳二氏综合征、多内分泌腺病/高胰岛素血症、糖尿病、拉伦侏儒症、髓过氧化物酶缺乏症、原发性甲状旁腺功能减退、黑色素瘤、1型聚糖病CDG、先天性甲状腺功能亢进、成骨不全、遗传性低纤维蛋白原血症、ACT不足、尿崩症(DI)、垂体神经部尿崩症、肾源性尿崩症、夏-马-图三氏综合征、佩-梅二氏病、神经变性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、进行性核上麻痹、匹克病、若干聚谷氨酰胺神经性障碍,例如亨廷顿舞蹈病、I型脊髓小脑共济失调、脊髓延髓肌肉萎缩症、齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩、和强直性肌营养不良、以及海绵样脑病,例如遗传性克雅病(由朊病毒蛋白加工缺陷导致)、法布里病、格-施-沙综合征、慢性阻塞性肺病、干眼病、斯耶格伦病、骨质疏松症、骨质减少、戈汉综合征、氯离子通道病变,例如先天性肌强直(Thomson型和Becker型)、III型巴特综合征、登特病、癫痫、惊跳症、溶酶体贮积病、Angelman综合征、和原发性纤毛运动障碍(PCD),所述PCD是用于纤毛的结构和/或功能的遗传性疾病的术语,包括具有左右转位的PCD(也称作卡特金纳综合征)、没有左右转位的PCD和纤毛发育不良。

[1980] 实施方案75.实施方案74的方法,其中所述CFTR介导的疾病是囊性纤维化、COPD、肺气肿、干眼病或骨质疏松症。

[1981] 实施方案76.实施方案75的方法,其中所述CFTR介导的疾病是囊性纤维化。

[1982] 实施方案77.实施方案76的方法,其中所述患者具有如下人CFTR突变的一种或多

种： Δ F508、R117H和G551D。

[1983] 实施方案78. 药物组合物, 包含:

[1984] 含量占该药物组合物重量约30至约50%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体;

[1985] 含量占该药物组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;

[1986] 含量占该药物组合物重量约4至约8%的交联羧甲基纤维素钠;

[1987] 含量占该药物组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;

[1988] 含量占该药物组合物重量约0.5wt%至约5wt%的硬脂酸镁; 以及

[1989] 含量占该药物组合物重量约30至约60%的一种或多种填充剂。

[1990] 实施方案79. 药物组合物, 包含:

[1991] 含量占该药物组合物重量约30至约50%的无定形或基本上无定形的化合物1的固体分散体;

[1992] 含量占该药物组合物重量约1.5wt%至约2.5wt%的三氯蔗糖;

[1993] 含量占该药物组合物重量约4至约8%的交联羧甲基纤维素钠;

[1994] 含量占该药物组合物重量约0.5wt%至约1.5wt%的胶体二氧化硅;

[1995] 含量占该药物组合物重量约0.5wt%至约5wt%的硬脂酸镁; 以及

[1996] 含量占该药物组合物重量约30至约60%的乳糖。

[1997] 实施方案80. 药物组合物, 包含:

[1998] 占所述组合物重量约35wt%的固体分散体, 其中所述分散体包含占该分散体重量约80wt%的基本上无定形的或无定形的化合物1、占该分散体重量约19.5wt%的HPMCAS和占该分散体重量约0.5wt%的SLS;

[1999] 占所述组合物重量约54.5wt%的乳糖;

[2000] 占所述组合物重量约2wt%的三氯蔗糖;

[2001] 占所述组合物重量约6wt%的交联羧甲基纤维素钠;

[2002] 占所述组合物重量约1wt%的胶体二氧化硅; 以及

[2003] 占所述组合物重量约1.5wt%的硬脂酸镁。

[2004] 实施方案81. 实施方案76的方法, 其中所述患者具有CFTR门控突变。

[2005] 实施方案82. 实施方案81的方法, 其中所述门控突变选自G551D、G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N。

[2006] 实施方案83. 实施方案81的方法, 其中所述CFTR门控突变在至少一个等位基因中。

[2007] 实施方案84. 实施方案81的方法, 其中所述CFTR门控突变在两个等位基因。

[2008] 实施方案85. 实施方案73-77和81-84的方法, 其中所述患者为2-5岁年龄。

[2009] 实施方案86. 实施方案73-77和81-84的方法, 其中所述患者为0-2岁年龄。

[2010] 实施方案87. 实施方案73-77和81-84的方法, 其中所述患者的体重为14千克或14千克以上。

[2011] 实施方案88. 实施方案73-77和81-84的方法, 其中所述患者的体重低于14千克。

[2012] 实施方案89. 实施方案76的方法, 其中所述患者具有残存功能表型。

[2013] 实施方案90. 实施方案76的方法, 其中所述患者具有CFTR残存功能。

[2014] 实施方案91. 实施方案76的方法, 其中所述患者具有R117HCFTR突变。

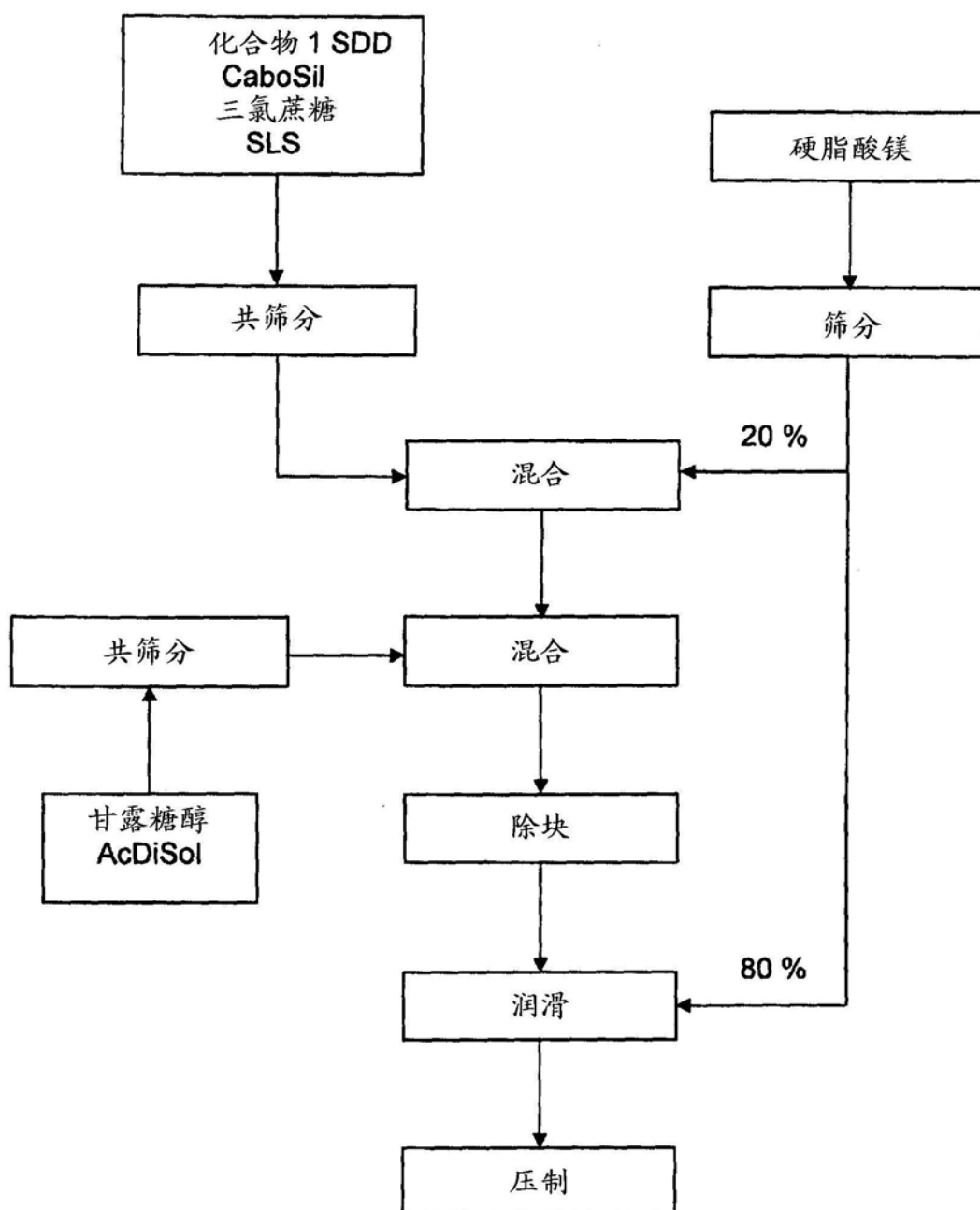


图1

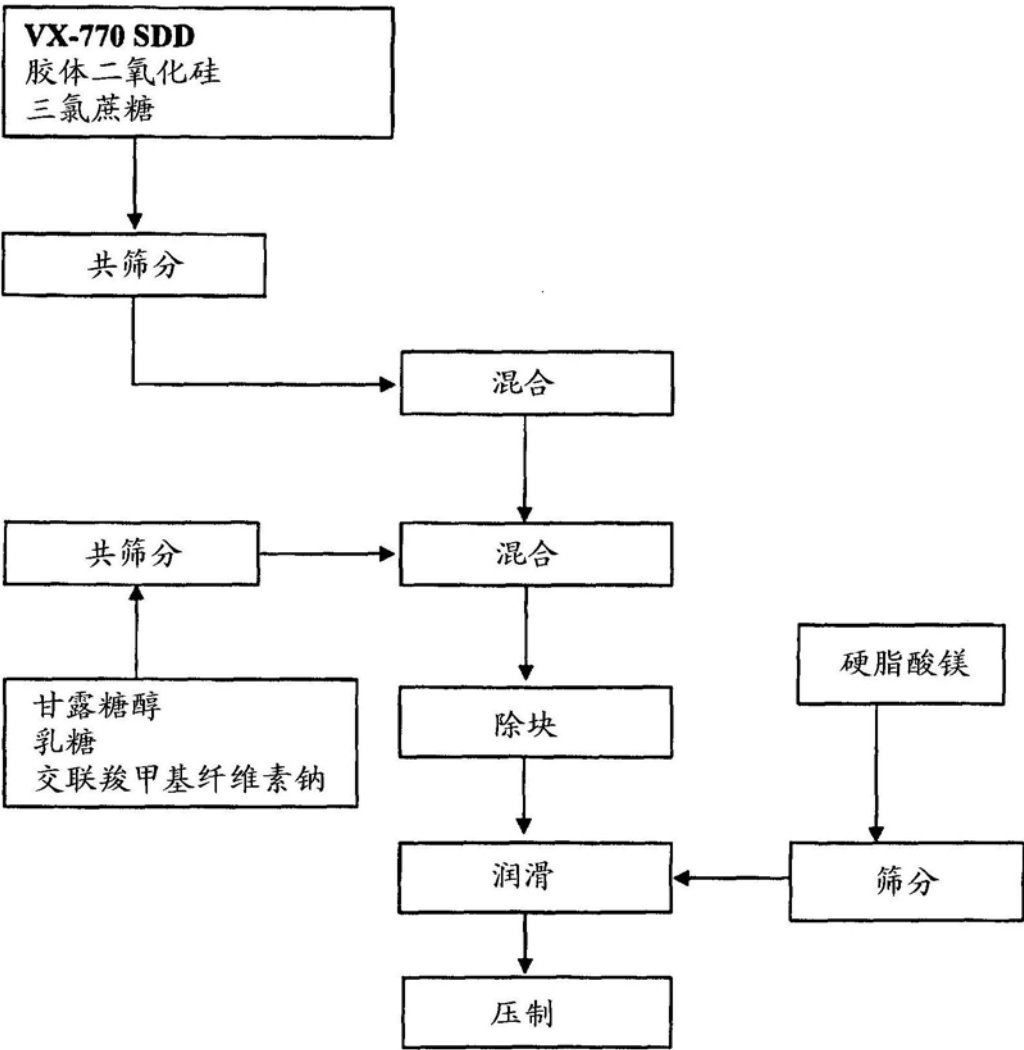


图2