



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110520124 A

(43)申请公布日 2019.11.29

(21)申请号 201880024045.9

R·J·克里斯托弗

(22)申请日 2018.02.16

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(30)优先权数据

62/459,916 2017.02.16 US

62/502,129 2017.05.05 US

62/506,906 2017.05.16 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/404(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/000091 2018.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/151873 EN 2018.08.23

(71)申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 C·G·拉森 M·R·琼斯 Q·刘

权利要求书4页 说明书35页 附图7页

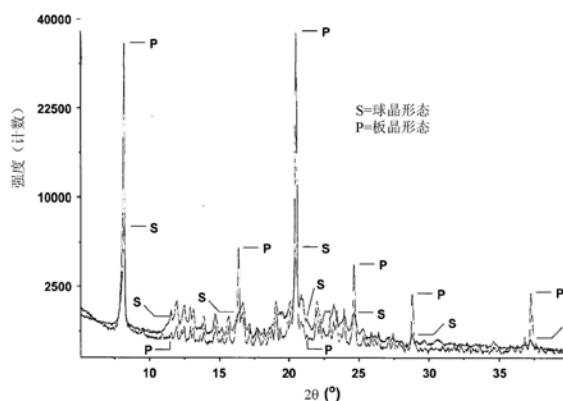
(54)发明名称

用于治疗原发性胆汁性胆管炎的化合物和方法

(57)摘要

本发明尤其涉及可用于治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸(化合物1)的治疗方法和组合。在一些实施例中,所述方法还包含施用化合物1或其药学上的盐、溶剂化物或水合物,以及选自由以下组成的组的化合物:抗组胺药(苯海拉明)、消胆胺(questran、prevalite)、利福平、阿片类拮抗剂(纳洛酮)、毛果芸香碱(isopto carpine、salagen)、西维美林(evoxac)、钙和/或维生素D补充剂,以及维生素A、D、E和/或K补充剂。其它实施例涉及滴定包装,其使得能够遵守在一段时间内改变药物剂量的方案来治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)。

化合物1的L-精氨酸盐的PXRD图,显示球晶和板晶的峰强度差异



1. 一种治疗有需要的个体中的原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 的方法, 其包含施用治疗有效量的 (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基) 苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基) 乙酸 (化合物1), 或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

2. 一种 (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基) 苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基) 乙酸 (化合物1) 或其药学上的盐、溶剂化物或水合物在制造用于治疗个体中的原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 的药物中的用途。

3. 根据权利要求1所述的方法或根据权利要求2所述的用途, 其中所述个体先前用治疗有效量的熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗。

4. 根据权利要求1或3所述的方法或根据权利要求1或2所述的用途, 其中所述个体目前用治疗有效量的熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗。

5. 根据权利要求3或4所述的方法或用途, 其中UDCA的所述治疗有效量在至少3个月内基本上是相同的量。

6. 根据权利要求1所述的方法或根据权利要求2所述的用途, 其中所述个体先前用熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗, 并且所述个体对UDCA具有不充分的反应。

7. 根据权利要求6所述的方法或用途, 其中所述个体对UDCA具有不充分的反应, 如通过所述个体的 $>1.67 \times$ 正常值上限 (ULN) 的碱性磷酸盐 (ALP) 所确定。

8. 根据权利要求6所述的方法或用途, 其中所述个体在用UDCA治疗6个月后具有不充分的反应。

9. 根据权利要求6所述的方法或用途, 其中所述个体在用UDCA治疗6个月后具有不充分的反应和 $>1.67 \times$ 正常值上限 (ULN) 的碱性磷酸盐 (ALP)。

10. 根据权利要求1和3至9中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至9中任一项所述的用途, 其中所述个体具有至少一个选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

抗线粒体抗体 (AMA) 滴度 $>1:40$ ;

碱性磷酸盐 (ALP) $>1.5 \times$  ULN, 持续至少6个月; 以及

肝活检结果与PBC一致。

11. 根据权利要求1和3至9中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至9中任一项所述的用途, 其中所述个体具有至少两个选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

抗线粒体抗体 (AMA) 滴度 $>1:40$ ;

碱性磷酸盐 (ALP) $>1.5 \times$  ULN, 持续至少6个月; 以及

肝活检结果与PBC一致。

12. 根据权利要求1和3至9中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至9中任一项所述的用途, 其中所述个体具有至少一个选自由以下组成的组的标准:

ALP $>1.67 \times$  ULN但 $<10 \times$  ULN;

ALT和AST $<5 \times$  ULN;

总胆红素 $<$ ULN;

国际标准化比率 (INR) $<1.2 \times$  ULN; 以及

血清肌酐 $<1.5 \text{ mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ )。

13. 根据权利要求1和3至9中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至9中任一项所述的用途, 其中所述个体具有至少一个选自由以下组成的组的标准:

ALP>1.67 x ULN但<10 x ULN;

ALT和AST<5 x ULN;

总胆红素<ULN;

国际标准化比率 (INR) <1.2 x ULN;

血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;

血清白蛋白>3.0g/dL;

血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L) ;

TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 以及

**Fibroscan®** (瞬时弹性成像) <10kPa。

14. 根据权利要求1和3至13中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至13中任一项所述的用途, 其中所述个体患有至少一种选自以下组成的组的另外病况: 瘙痒、疲劳、骨质疏松、维生素缺乏症、眼睛和/或口腔干燥、门静脉高压症、疼痛、黄疸、黄斑瘤和黄瘤。

15. 根据权利要求1和3至14中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至14中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物口服。

16. 根据权利要求1和3至15中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至15中任一项所述的用途, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制成适于口服的胶囊或片剂。

17. 根据权利要求1和3至16中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至16中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1.0mg至约5mg的化合物1。

18. 根据权利要求1和3至17中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至17中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg至约2mg。

19. 根据权利要求1和3至18中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至18中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg或约2mg的化合物1。

20. 根据权利要求1和3至18中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至18中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg的化合物1。

21. 根据权利要求1和3至18中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至18中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约2mg的化合物1。

22. 根据权利要求1和3至21中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至21中任一项所述的用途, 其中所述治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物每天一次地施用。

23. 根据权利要求1和3至22中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至22中任一项所述的用途, 其中所述化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐。

24. 根据权利要求1和3至22中任一项所述的方法; 或根据权利要求2至22中任一项所述

的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的所述L-精氨酸盐的无水非溶剂化结晶形式。

25. 根据权利要求1和3至22中任一项所述的方法;或根据权利要求2至22中任一项所述的用途,其中所述化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的所述非溶剂化L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性。

26. 根据权利要求1和3至25中任一项所述的方法;或根据权利要求2至25中任一项所述的用途,其还包含施用化合物1或其药学上的盐、溶剂化物或水合物,以及治疗有效量的选自以下组成的组的化合物:抗组胺药、消胆胺、利福平、阿片类拮抗剂、毛果芸香碱、西维美林、钙和/或维生素D补充剂以及维生素A、D、E和/或K补充剂。

27. 根据权利要求1和3至26中任一项所述的方法;或根据权利要求2至26中任一项所述的用途,其中化合物1在没有食物的情况下施用。

28. 一种用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

(a) 分析来自所述个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗之前获得的至少一种生物标志物的第一水平;

(b) 向所述个体施用化合物1;

(c) 分析来自所述个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗后获得的所述至少一种生物标志物的第二水平;以及

(d) (i) 如果步骤(c)中的所述至少一种生物标志物的所述第二水平小于或约等于步骤(a)中的所述至少一种生物标志物的相应的所述第一水平,那么继续施用化合物1;或

(ii) 如果步骤(c)中的所述至少一种生物标志物的所述第二水平高于步骤(a)中的所述至少一种生物标志物的相应的所述第一水平,那么中断施用化合物1;

其中所述至少一种生物标志物选自以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(ix) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;以及(xii) IgM。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述个体患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中所述个体患有疲劳、瘙痒、眼干和/或休格连氏综合征(Sjögren's syndrome, SS)。

31. 一种治疗患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的疲劳、瘙痒、眼干和/或休格连氏综合征(SS)的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

32. 一种用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

(a) 分析来自所述个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗之前获得的至少一种生物标志物的水平;和

(d) 改变化合物1的施用,

其中所述至少一种生物标志物选自以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;

(iii) 血清高敏C-反应蛋白 (hsCRP); (iv) 丙氨酸转氨酶 (ALT); (v) 天冬氨酸转氨酶 (AST); (vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶 (GGT); (vii) 抗线粒体抗体 (AMA); (viii) 高尔基体蛋白73 (GP73); (viii) 胆汁酸; (x) 补充因子4 (C4); (xi) IgG; 以及 (xii) IgM。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中改变化合物1的所述施用包含增加化合物1的量。

34. 根据权利要求32所述的方法, 其中改变化合物1的所述施用包含减少化合物1的量。

35. 根据权利要求32至34中任一项所述的方法, 其中所述个体在改变施用之前已被施用化合物1。

36. 根据权利要求3至27中任一项所述的方法; 或根据权利要求4至27中任一项所述的用途, 其中UDCA的量为约13mg至约15mg/kg/天。

37. 根据权利要求36所述的方法或用途, 其中所述UDCA以两至四次分剂量施用。

38. 根据权利要求3至27中任一项所述的方法; 或根据权利要求4至27中任一项所述的用途, 其中UDCA的量为约250mg或约500mg。

39. 根据权利要求3至27中任一项所述的方法; 或根据权利要求4至27中任一项所述的用途, 其中当与化合物1一起施用, UDCA的施用的量或频率降低。

40. 根据权利要求3至27中任一项所述的方法; 或根据权利要求4至27中任一项所述的用途, 其中当与UDCA一起施用, 化合物1的施用的量或频率降低。

## 用于治疗原发性胆汁性胆管炎的化合物和方法

### 技术领域

[0001] 本发明尤其涉及可用于治疗原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 的 (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸(化合物1)的治疗方法和组合。在一些实施例中,所述方法还包含施用化合物1或其药学上的盐、溶剂化物或水合物,以及选自由以下组成的组的化合物:抗组胺药(苯海拉明)、消胆胺(questran、prevalite)、利福平、阿片类拮抗剂(纳洛酮)、毛果芸香碱(isopto carpine、salagen)、西维美林(evoxac)、钙和/或维生素D补充剂,和维生素A、D、E和/或K补充剂。其它实施例涉及滴定包装,其使得能够遵守在一段时间内改变药物剂量的方案来治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)。

### 背景技术

[0002] 鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)受体1-5构成具有七个跨膜结构域的G蛋白偶联受体家族。这些受体称为S1P<sub>1</sub>至S1P<sub>5</sub>(以前分别称为内皮分化基因(EDG)受体-1、-5、-3、-6和-8;Chun等人,《药理学评论(Pharmacological Reviews)》,54:265-269,2002),通过由鞘氨醇-1-磷酸盐(其由鞘氨醇激酶催化的磷酸化产生)结合而活化。S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>4</sub>和S1P<sub>5</sub>受体活化G<sub>i</sub>而非G<sub>q</sub>,而S1P<sub>2</sub>和S1P<sub>3</sub>受体活化G<sub>i</sub>和G<sub>q</sub>两个。S1P<sub>3</sub>受体而非S1P<sub>1</sub>受体对细胞内钙增加的激动剂起反应。

[0003] 化合物(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸(化合物1)是有力的(EC<sub>50</sub>cAMP,0.093nM(人类))和选择性的(EC<sub>50</sub>β-抑制蛋白,6.10nM(S1P<sub>1</sub>),>10,000nM(S1P<sub>2</sub>),>10,000nM,(S1P<sub>3</sub>),147nM(S1P<sub>4</sub>),和24.4nM(S1P<sub>5</sub>)),口服可用的用于S1P受体的研究性药物候选物。

[0004] 在临床前研究中,化合物1显示在以下四种不同物种中计算的淋巴细胞降低IC<sub>50</sub>值:0.101μM(小鼠)、0.051μM(大鼠)、0.058μM(狗)和0.098μM(猴)。值得注意的是,计算的淋巴细胞降低IC<sub>50</sub>值反映了其中化合物1高度蛋白质结合的总血浆浓度(97.8%人,98.0%大鼠)。化合物1显示在模拟多发性硬化的鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中是有效的。预防性地,化合物1相对于媒介剂直至第25天(此时中断给药)预防疾病的发作和严重程度。所有治疗组都继续发展为严重的疾病。还检查了化合物1的治疗性施用。治疗开始于第18天,此时所有动物都患有严重疾病。从第18天至第37天施用化合物1,并且显示相对于媒介剂逆转疾病并且是类似于用芬戈莫德(即,GILENYA®在2010年9月被批准用于治疗具有多发性硬化的复发性形式的个体)观察到的功效。类似地,化合物1在胶原诱导的关节炎(CIA)模型中是有效的。雌性路易斯大鼠的预防性口服在每日口服剂量后第17天导致踝直径显著减少,并且与用芬戈莫德或甲氨蝶呤治疗的大鼠中观察到的类似。还观察到CIA大鼠的膝盖和脚踝组织学参数的改善,表明用化合物1治疗抑制淋巴细胞进入关节炎关节遏制了啮齿动物中的CIA。另外细节可以在以下中找到:PCT申请,序列号PCT/US2009/004265(2009年7月22日提交)(国际公开号W02010/011316);PCT申请,序列号PCT/US2011/000153,2011年1月27日提交(国际公开号W02011/094008);和Buzard:D.J.等人,ACS

Med.Chem.Lett.2014,5,1313-1317;均以全文引用的方式并入本文中。

[0005] S1P是淋巴细胞通过趋化梯度离开淋巴组织并进入血流所需的信号鞘脂。S1P1受体是一种生理介质,其已被证明可调节淋巴组织和血液之间的淋巴细胞再循环。S1P1受体的结合和内化可导致淋巴组织内的淋巴细胞保留,随后减少外周淋巴细胞计数和淋巴细胞募集到炎症部位的可用性。S1P1受体表面表达是S1P梯度介导的淋巴细胞从淋巴组织迁移到循环中所需的(Brinkmann V.,Nat Rev Drug Discov 2010 November;9(11):883-97)。

[0006] 原发性胆汁性胆管炎是一种原因不明的慢性胆汁淤积性肝病。来自门静脉和门静脉周炎症的进行性胆管损伤可导致进行性纤维化和最终的肝硬化。PBC患者的门静脉和门静脉周区域中T淋巴细胞的免疫组织化学染色显示CD4阳性和CD8阳性T细胞(已知T细胞群由S1P1相互作用调节)。除T细胞外,自然杀伤细胞似乎也在PBC中起作用。静息以及活化的NK细胞表达S1P1、S1P4和S1P5受体。据报道,S1P5受体参与NK细胞的趋化性(Jenne等人,2009)。Allende等人证明S1P4在中性粒细胞运输中的作用,因为S1P裂解酶缺陷小鼠(Sgpl1-/-GrS1pr1)在淋巴细胞和中性粒细胞的血液水平和促炎细胞因子的血清浓度方面与单突变Sgpl1-/-小鼠没有显著不同。相反,缺乏S1P裂解酶和S1P4(Sgpl1-/-S1pr4-/-)的小鼠与单突变Sgpl1-/-小鼠(Allende等人,2011)相比具有显著更低的血液中性粒细胞计数和血清促炎细胞因子。这些数据表明S1P4受体参与中性粒细胞运输,这可能是相关的,因为报道表明IL-33在增强PBC进展中中性粒细胞的迁移中的作用(Sun等人,2014)。由于报道的胆管癌(CCA)中S1P2调节之间的联系,避免S1P2相互作用是重要的,S1P2调节可能由胆管细胞上S1P2受体的结合胆汁酸调节驱动(Liu等人2014)。已经显示S1P1而不是S1P2受体的抑制减少大鼠肝细胞中胆汁盐(甘氨酸脱氧胆酸)诱导的细胞凋亡,表明PBC的潜在治疗益处(Karimian等人,《生物化学与生物物理学报(Biochim Biophys Acta.)》2013年12月;1832(12):1922-9)。此外,据报道S1P1可能参与促进肝纤维化的过程,表明阻断S1P1途径可能有助于减轻肝纤维化(Yang L等人,《肝脏病学杂志(J Hepatol.)》2013年7月;59(1):114-23)。因此,S1P1、S1P4和S1P5受体的调节代表了用于治疗PBC的靶分布。

[0007] 然而,据报道,目前市场上或临床开发中的许多S1P调节剂显示出长期施用后肝转氨酶升高的证据。例如,已经观察到GILENYA(芬戈莫德)、西普尼莫德(siponimod)、匹尼西莫德(ponesimod)、GSK2018682和ozanimod的肝酶升高(Gergely等人,《英国药理学杂志(British J of Pharm)》2012;167:1035-1047;D'Ambrosio等人,《慢性疾病上的治疗发展(Therapeutic Advances in Chronic Disease)》2016;7(1):18-33;Cohen等人,《ECTRIMS的第32届大会(32<sup>nd</sup> Congress of ECTRIMS)》2016年9月14-17;Xu等人,Am College of Clinical Pharm 2014;3(3):170-178)。事实上,GILENYA(芬戈莫德)的产品标签含有关于肝脏作用的警告和预防措施。此外,存在PBC患者中药物代谢酶活性降低以及一般肝受损作用的病理生理学证据(如肝转氨酶升高所证明)(Reshetnyak,《胃肠病学的世界杂志(World J of Gastroenterology)》2015年7月7;21(25):7683-7708)。因此,S1P调节剂在肝功能受损的患者群体中的安全性是未知的。

[0008] 本文描述了概念验证临床试验,其中在患有PBC的患者中评估化合物1。化合物1显示S1P1、S1P4和S1P5的总体选择性活化以及对患有肝受损的个体安全施用的可能性,因此代表了治疗患有PBC的个体的非常需要的选择。

## 发明内容

[0009] 在其各种实施例中,本发明尤其涉及治疗有需要的个体中的原发性胆汁性胆管炎(PBC)的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施例中,原发性胆汁性胆管炎(PBC)是原发性胆汁性肝硬化。

[0010] 在其它实施例中,本发明涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制造用于治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的药物中的用途。

[0011] 在一些实施例中,个体先前用治疗有效量的熊去氧胆酸(UDCA)治疗。

[0012] 在一些实施例中,个体目前用治疗有效量的熊去氧胆酸(UDCA)治疗。

[0013] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA在至少6个月内基本上是相同的量(稳定剂量)。

[0014] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA在至少3个月内基本上是相同的量(稳定剂量)。

[0015] 在一些实施例中,个体先前用熊去氧胆酸(UDCA)治疗,并且个体对UDCA具有不充分的反应。

[0016] 在一些实施例中,个体对UDCA具有不充分的反应,如通过用于个体的 $>1.67\times$ 正常值上限(ULN)的碱性磷酸盐(ALP)所确定。

[0017] 在一些实施例中,个体在用UDCA治疗6个月后具有不充分的反应。

[0018] 在一些实施例中,个体在用UDCA和 $>1.67\times$ 正常值上限(ULN)的碱性磷酸盐(ALP)治疗6个月后具有不充分的反应。

[0019] 在一些实施例中,UDCA的治疗剂量为至少13mg/kg/天。

[0020] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

[0021] 抗线粒体抗体(AMA)滴度 $>1:40$ ;

[0022] 碱性磷酸盐(ALP) $>1.5\times$  ULN持续至少6个月;和

[0023] 肝活检结果与PBC一致。

[0024] 在一些实施例中,个体具有至少两种选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

[0025] 抗线粒体抗体(AMA)滴度 $>1:40$ ;

[0026] 碱性磷酸盐(ALP) $>1.5\times$  ULN持续至少6个月;和

[0027] 肝活检结果与PBC一致。

[0028] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:

[0029] ALP $>1.67\times$  ULN但 $<10\times$  ULN;

[0030] ALT和AST $<5\times$  ULN;

[0031] 总胆红素 $<1.5\times$  ULN;

[0032] 国际标准化比率(INR) $<1.2\times$  ULN;和

[0033] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ )。

[0034] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:



- [0035] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0036] ALT和AST<5x ULN;
- [0037] 总胆红素<ULN;
- [0038] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN; 和
- [0039] 血清肌酐<1.5mg/dL (133 $\mu$ mol/L)。
- [0040] 在一些实施例中,个体患有至少一种选自由以下组成的组的另外病况:瘙痒、疲劳、骨质疏松、维生素缺乏症、眼睛和/或口腔干燥、门静脉高压症、疼痛。
- [0041] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物口服。
- [0042] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制成适于口服的胶囊或片剂。
- [0043] 在一些实施例中,在施用治疗有效量的化合物1之前,向个体施用滴定剂量的化合物1,其中滴定剂量小于治疗有效量的化合物1。
- [0044] 在一些实施例中,滴定剂量小于化合物1的约2mg。
- [0045] 在一些实施例中,维持滴定剂量直至个体的生命体征和/或EKG没有显著变化。
- [0046] 在一些实施例中,维持滴定剂量直至个体中脉搏率 $\geq$ 55bpm,收缩压 (SBP)  $\geq$ 90,并且舒张压 (DBP)  $\geq$ 55mmHg。
- [0047] 在一些实施例中,在施用治疗有效量的化合物1之前,将滴定剂量维持不超过14天。
- [0048] 在一些实施例中,滴定剂量包含第一滴定剂量和第二滴定剂量,其中第一滴定剂量小于第二滴定剂量,并且每个滴定剂量小于治疗有效量的化合物1。
- [0049] 在一些实施例中,第一滴定剂量在量上等同于约1mg的化合物1。
- [0050] 在一些实施例中,第二滴定剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。
- [0051] 在一些实施例中,第一滴定剂量在量上等同于约1mg的化合物1,并且第二滴定剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。
- [0052] 在一些实施例中,在施用第二滴定剂量之前,将第一滴定剂量维持不超过7天。
- [0053] 在一些实施例中,在施用治疗有效量的化合物1之前,将第二滴定剂量维持不超过7天。
- [0054] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1.0mg至约5mg的化合物1。
- [0055] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约2mg的化合物1。
- [0056] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物选自:化合物1、化合物1的钙盐和化合物1的L-精氨酸盐。
- [0057] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐。
- [0058] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐的无水非溶剂化结晶形式。
- [0059] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1

的非溶剂化L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性。

[0060] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的无水非溶剂化结晶形式。

[0061] 在一些实施例中,方法还包含施用化合物1或其药学上的盐、溶剂化物或水合物,以及治疗有效量的选自以下组成的组的化合物:抗组胺药(苯海拉明)、消胆胺(questran、prevalite)、利福平、阿片类拮抗剂(纳洛酮)、毛果芸香碱(isopto carpine、salagen)、西维美林(evoxac)、钙和/或维生素D补充剂,和维生素A、D、E和/或K补充剂。

[0062] 本发明的一些实施例涉及滴定包装,其使得能够遵守在一段时间内改变药物剂量的方案来治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC),其中药物为(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,所述包装包含:

[0063] 包含一个或多个剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合物的第一数量的日单位,其中每个剂量在量上等同于约1.5mg或更少的化合物1,和

[0064] 包含标准剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合物的第二数量的日单位在量上等同于约1.0至约2.5mg的化合物1。

[0065] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1mg的化合物1。

[0066] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。

[0067] 在一些实施例中,第二数量的日单位的剂量在量上等同于约2mg的化合物1。

[0068] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1mg或1.5mg的化合物1,并且第二数量的日单位的剂量在量上等同于约2mg的化合物1。

[0069] 一些实施例涉及试剂盒,其包含根据任何前述实施例的滴定包装和指示将药物施用给需要治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的说明书。

[0070] 随着专利公开的进行,将更详细地阐述本文公开的本发明的这些和其它方面。

## 附图说明

[0071] 图1显示化合物1的L-精氨酸盐的PXRD图覆盖图,其显示了指示与球晶相比的板晶的结晶度更高的板晶和球晶之间的峰强度差异。还示出了板晶的较低的样品相关背景散射(即,较低的无定形晕贡献)。然而,观察到板晶和球晶显示出相同的晶相。

[0072] 图2显示了与实例2中描述的临床研究相关的个体的筛查期、治疗期和随访期的程序和访视的时间表。

[0073] 图3显示了与实例2中描述的临床研究相关的个体的筛查期的程序和访视的时间表。

[0074] 图4显示了与实例2中描述的临床研究相关的个体的治疗期(部分1)的程序和访视的时间表。

[0075] 图5显示了与实例2中描述的临床研究相关的个体的治疗期(部分2)的程序和访视的时间表。

[0076] 图6显示了与实例2中描述的临床研究相关的个体的随访期的程序和访视的时间表。

[0077] 图7显示制备(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二

烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)的L-精氨酸盐的核心片剂的流程图。

[0078] 下面提供了图2至6中的脚注和缩写:

[0079] AE:不良事件;ALP:碱性磷酸酶;C4:7 $\alpha$ -羟基-4-胆甾烯-3-酮;ECG:心电图;EOS:研究结束;EOT:治疗结束;EWD:提前退出;FU:随访;HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HCV:丙型肝炎病毒;HIV:人类免疫缺陷病毒;PK:药代动力学;PML:进行性多灶性白质脑病;pSS:原发性休格连氏综合征;TB:结核病。

[0080] <sup>a</sup>对于基于第1天和第2周的可用PK耐受1mg剂量水平的剂量递增的患者,以及安全性数据;第14周仅对这些剂量递增的患者进行访视。

[0081] <sup>1</sup>仅临时/简略体检。

[0082] <sup>2</sup>在给药前至多45分钟,在给药后2、4、6和8小时在第1天和第2周,任选在给药后12和/或24小时在第2周时收集PK的血液样品。第12周:如果患者没有剂量升高,将采取给药前样品。如果患者剂量逐渐增加至每日2mg剂量,则将收集给药前、给药后6小时和8小时的样品。第14周:如果患者每日2mg剂量,则将收集给药前和给药后2、4、6、8小时和任选12小时和/或24小时的样品。第24周:所有患者将在第24周访视期间在其最后一次剂量后约24小时收集PK样品,其中2个任选的时间点在其最后一次剂量后72小时至1周之间。第1天和第2周的数据将为第12周时四溴莫德的潜在剂量递增提供指导。

[0083] <sup>3</sup>生命体征和12导联ECG将在第1天/基线和第2周给药前每小时采集一次,直到临床给药后至少8小时。在第12周和第14周,对于剂量递增的那些患者,将每小时进行生命体征和ECG监测,直到在临床给药后至少8小时。在第12周,对于没有剂量递增的那些患者,在给药前进行ECG监测。对于其余的临床访视(第4、8、16、20周和第24周),在给药前将捕获生命体征和12导联ECG。24小时动态心电图监测仪将在给药前24小时和第1天和第12周给药后24小时进行(如果发生剂量递增)。典型地,除了在第1天获得的预处理ECG之外,所有的安全ECG将作为单迹获得,这是一式三份记录。

[0084] <sup>4</sup>对于所有女性患者,第1天需要进行尿液试纸妊娠测试,并且对于所有其它指定的访视需要进行血清hCG测试。

[0085] <sup>5</sup>对于剂量滴定的前12周,如果耐受,个别患者将接受1mg q.d.,然后在第12周接受2mg q.d.。在其余研究期间,剂量应保持在2mg q.d.。

[0086] <sup>6</sup>FSH-仅在妇女中确认绝经后状态。

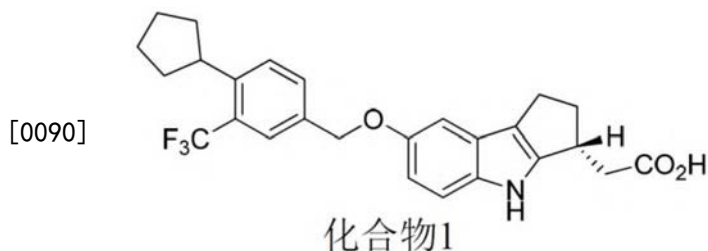
[0087] <sup>7</sup>对于筛查结果异常的患者。

[0088] <sup>8</sup>如果在2周随访时绝对外周淋巴细胞计数没有恢复到基线值的至少80%,或达到正常范围,则患者必须每周返回进行CBC测试,直到绝对外周淋巴细胞计数返回到至少这些值。AE:不良事件;ALP:碱性磷酸酶;C4:7 $\alpha$ -羟基-4-胆甾烯-3-酮;ECG:心电图;EOS:研究结束;EOT:治疗结束;EWD:提前退出;FU:随访;HBsAg:乙型肝炎表面抗原;HCV:丙型肝炎病毒;HIV:人类免疫缺陷病毒;PK:药代动力学;PML:进行性多灶性白质脑病;pSS:原发性休格连氏综合征;TB:结核病。

### 具体实施方式

[0089] 本公开尤其提供了治疗有需要的个体中的原发性胆汁性胆管炎(PBC)的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二

烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。



[0091] 在其它实施例中,本发明涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制造用于治疗个体中的原发性胆汁性胆管炎(PBC)的药物中的用途。

[0092] 在其它实施例中,本发明涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)。

[0093] 在其它实施例中,本发明涉及涉及滴定包装,其使得能够遵守在一段时间内改变药物剂量的方案来治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC),其中药物为(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,所述包装包含:

[0094] 包含一个或多个剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合物的第一数量的日单位,其中每个剂量在量上等同于约1.5mg或更少的化合物1,和

[0095] 包含标准剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合物的第二数量的日单位在量上等同于约1.0至约2.5mg的化合物1。

[0096] 先前已经描述了制备化合物1和化合物1的L-精氨酸盐的某些方法;参见W02010/011316和W02011/094008。此外,先前已经描述了化合物1的L-精氨酸盐的新结晶板晶习性,并且在本文中称为“化合物1的非溶剂化L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性”;参见W02016/209809。

[0097] 在一些实施例中,本文提供的方法用于治疗已发展为原发性胆汁性肝硬化的原发性胆汁性胆管炎。在一些实施例中,本文提供的方法用于预防原发性胆汁性肝硬化。在一些实施例中,本文提供的方法用于延迟进展为原发性胆汁性肝硬化。

[0098] 以下是缩写列表:ACS(急性冠状动脉综合征);ADL(日常活动);AE(不良事件);ALP(碱性磷酸酶);ALT(丙氨酸转氨酶(SGPT));AMA(抗线粒体抗体);ANA(抗核抗体);AST(天冬氨酸转氨酶(SGOT));AV(房室);bpm(拍打/分钟);CBC(全血细胞计数);CFR(联邦法规);CI(置信区间);CRF(病例报告表);CRP(C-反应蛋白);CRO(合同研究组织);D(天);DILI(药物性肝损伤);ECG(心电图);ED50(半数最大剂量);eGFR(估计肾小球滤过率);ELISA(酶联免疫吸附测定);EOS(研究结束);EOT(治疗结束);FDA(食品和药品管理局);FEV1(用力呼气量);FU(随访);FVC(强制肺活量);GCP(良好临床实践);GGT( $\gamma$ 谷氨酰转移酶);HBsAg(乙型肝炎表面抗原);hCG(人绒毛膜促性腺激素);HCV(丙型肝炎病毒);HREC(人类研究伦理委员会(AUS));HIV(人类免疫缺陷病毒);HR(心率);ICH(国际协调会议);ICF(知情同意书);IEC(独立伦理委员会);IND(研究性新药);IRB(机构审查委员会);INR(国际标准化比率);激素释放系统);IUD(宫内节育器);IUS(宫内激素释放系统);kg(千克);LDH(乳酸脱氢酶);L

(升);MCH(平均红细胞血红蛋白);MCV(平均红细胞体积);MedDRA(监管活动医学词典);mg(毫克);MI(心肌梗塞);NK(自然杀伤);NOAEL(未观察到不良反应水平);OTC(场外交易);PBC(外周胆汁性胆管炎);PBL(外周血淋巴细胞);PD(药效学);PFT(肺功能检查);PGA(医师总体评估);PI(首席研究员);PK(药代动力学);p.o.(口服(口服));PRO(患者报告结果);pSS(原发性休格连氏综合征);PVG(药物警戒);q.d.(每天(每天一次));SAP(统计分析计划);S1P(鞘氨醇1-磷酸盐);SAE(严重不良事件);SBP(收缩压);SD(标准差);sec(秒);SOP(标准操作程序);t1/2(消除半衰期);tmax(达到最大血浆浓度的中位时间);TBUT(泪膜破裂时间);TIA(短暂性脑缺血发作);UDCA(熊去氧胆酸);ULN(正常值上限);VS(生命体征);VZV(水痘带状疱疹病毒);WBC(白细胞);WHO(世界卫生组织);和WHODRUG(世界卫生组织药物词典)。

[0099] 化合物1的结晶L-精氨酸盐

[0100] 结晶游离板晶习性或形态和过程可用于制备描述于W02016/209809中的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性。从新的合成方法中发现板晶,并且显示为薄六边形状板晶,所述板晶的两个相对侧长于另一侧(即细长六边形板晶)。然而,由于板晶的薄特征,很少看到完整的未断裂板晶。相反,通常观察到的是薄六边形状板晶的大至小的断裂。本领域技术人员应理解,显微镜检查是区分两种结晶习性或形态的更有用的技术之一。当2种或更多种形态与化合物1的L-精氨酸盐的相同或基本相同的晶相有关时,这是特别有用的。比较先前制备的习性(即W02011/094008)和如W02016/209809中所述制备的板晶习性的PXRD图(即见图1,球晶和板晶之间PXRD覆盖),观察到两种PXRD图相同或基本相同,因此两种习性代表相同的晶相。

[0101] 虽然两个习性显示相同的或基本上相同的PXRD图,但对于板晶习性观察到更高的结晶度,如由基本上更高的峰强度和更低的样品相关背景散射(即,更低的无定形晕贡献)所指示的。由于样品大小和样品制备可以影响峰强度和样品相关的背景散射,并且由于两种习性共享相同的晶相,PXRD可能不被认为是区分两种习性的最适合的测试方法。然而,PXRD确实允许确定两种习性是否具有相同的晶相或不同的晶相。为了确定不同的习性,显微镜检查是更有用的方法之一。因而,本领域技术人员能够查看晶体习性的显微照片,并容易确定晶体习性。

[0102] 除了本领域公认的技术之外,比表面积也可用于表征习性,如游离板晶。因此,本发明中公开的比表面积值是通过基于BET(Brunauer、Emmett和Teller)理论的比表面积分析技术获得的,所述理论是本领域已知的通过测量固体对气体分子的物理吸附来计算固体表面积的公认理论(见: Brunauer, S.; Emmett, P. H.; 和 Teller, E.; 《美国化学学会杂志(J. Am. Chem. Soc.)》, 1938, 60, 309)。具体地,本发明中测量的比表面积值已经由BET表面积图计算,所述BET表面积图通过在77.3K下测量在0.05-0.3(P/P<sub>0</sub>)范围内的不同相对压力(P/P<sub>0</sub>)下由固体的加权量吸附的氮气分子的量而获得。通过具有如下实例3中所述特征的Micromeritics™ TriStar II BET表面分析仪进行气体分子吸附的测量。即,氮气用于吸附测量。每个分析的样品在真空(即100mm/Hg)下在25℃脱气960分钟。在77.3K下,在充分分散在约0.05至约0.30范围内的十一个相对压力(P/P<sub>0</sub>) (即在约738mmHg至约743mmHg范围内的相对于测量时的饱和压力在约36mm Hg至约223mm Hg范围内的十一个绝对压力)下测量氮

吸附的确定。

[0103] 本发明的一个方面涉及如本文所述的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的新结晶板晶形态。

[0104] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性。

[0105] 在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0106] 在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $207.0^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。

[0107] 在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少。

[0108] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性,所述结晶游离板晶习性具有以下的BET比表面积:约 $0.05\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.15\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.2\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.25\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.35\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.4\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.45\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.55\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $0.65\text{m}^2/\text{g}$ 、或约 $0.7\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $2.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $3.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $4.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $5.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $5.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $6.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $6.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $7.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $7.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $8.0\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $8.5\text{m}^2/\text{g}$ 、约 $9.0\text{m}^2/\text{g}$ 、或约 $9.5\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0109] 在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $5.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.4\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.8\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0110] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0111] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0112] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;和/或

[0113] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为 $30\% \text{RH}$ 至 $90\% \text{RH}$ ,其中结晶游离板晶习性在 $90\% \text{RH}$ 下增加约 $0.3$ 重量%或更少。

[0114] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0115] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0116] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;和/或

[0117] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为 $30\% \text{RH}$ 至 $90\% \text{RH}$ ,其中结晶游离板晶习性在 $90\% \text{RH}$ 下增加约 $0.3$ 重量%或更少。

[0118] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0119] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0120] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;和/或

[0121] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为 $30\% \text{RH}$ 至 $90\% \text{RH}$ ,其中结晶游离板晶习性在 $90\% \text{RH}$ 下增加约 $0.2$ 重量%或更少。

[0122] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0123] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0124] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $207.1^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;和/或

[0125] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为 $30\% \text{RH}$ 至 $90\% \text{RH}$ ,其中结晶游离板晶习性在 $90\% \text{RH}$ 下增加约 $0.2$ 重量%或更少。

[0126] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0127] 1) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$

℃的外推起始温度的吸热;和/或

[0128] 2) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少。

[0129] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0130] 1) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有206.5℃至208.5℃的外推起始温度的吸热;和/或

[0131] 2) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少。

[0132] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0133] 1) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有205.5℃至208.5℃的外推起始温度的吸热;和/或

[0134] 2) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少。

[0135] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0136] 1) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有207.1℃至208.1℃的外推起始温度的吸热;和/或

[0137] 2) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少。在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0138] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0139] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有205.0℃至208.5℃的外推起始温度的吸热;

[0140] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少;和/或

[0141] 4) 约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $5.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0142] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0143] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有205.5℃至208.5℃的外推起始温度的吸热;

[0144] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少;和/或

[0145] 4) 约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0146] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0147] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0148] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在10℃/分钟的扫描速率下具有205.5℃至208.5℃的外推起始温度的吸热;

[0149] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性



在90%RH下增加约0.3重量%或更少;和/或

[0150] 4) 约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0151] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0152] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0153] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;

[0154] 3) 动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少;和/或

[0155] 4) 约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0156] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0157] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0158] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;

[0159] 3) 动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.3重量%或更少;和/或

[0160] 4) 约 $0.4\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0161] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0162] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0163] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;

[0164] 3) 动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少;和/或

[0165] 4) 约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.8\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0166] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0167] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0168] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;

[0169] 3) 动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少;和/或

[0170] 4) 约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0171] 在一些实施里中,结晶游离板晶习性具有:

[0172] 1) 粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰;

[0173] 2) 差示扫描量热法痕量,其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $207.1^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热;

[0174] 3) 动态吸湿 (DMS) 分布, 其吸附相为30%RH至90%RH, 其中所述结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少; 和/或

[0175] 4) 约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。

[0176] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性, 所述结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0177] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性, 所述结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含当在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 下扫描时具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.0^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $205.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.0^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.5^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $206.5^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有差示扫描量热法痕量, 其包含在 $10^\circ\text{C}/\text{分钟}$ 的扫描速率下具有 $207.0^\circ\text{C}$ 至 $208.1^\circ\text{C}$ 的外推起始温度的吸热。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中, 结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图, 其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0178] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性, 所述结晶游离板晶习性具有动态吸湿 (DMS) 分布, 其吸附相为30%RH至90%RH, 其中结晶游离板晶习性在90%

RH下增加约0.3重量%或更少。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有动态吸湿(DMS)分布,其吸附相为30%RH至90%RH,其中结晶游离板晶习性在90%RH下增加约0.2重量%或更少。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0179] 本发明的一个方面涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性,所述结晶游离板晶习性具有约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $5.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.1\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $4.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.3\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $3.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.4\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $2.0\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.5\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.8\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有约 $0.6\text{m}^2/\text{g}$ 至约 $1.6\text{m}^2/\text{g}$ 的BET比表面积。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。在一些实施例中,结晶游离板晶习性具有粉末X射线衍射图,其包含就 $2\theta$ 来说的在 $8.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $20.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $28.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 和 $37.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 处的峰。

[0180] 某些实施例

[0181] 在其各种实施例中,本发明尤其涉及治疗有需要的个体中的原发性胆汁性胆管炎(PBC)的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0182] 在其它实施例中,本发明涉及(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物在制造用于治疗个体中的原发性胆汁性胆管炎(PBC)的药物中的用途。

[0183] 在一些实施例中,个体先前用治疗有效量的熊去氧胆酸(UDCA)治疗。

[0184] 在一些实施例中,个体目前用治疗有效量的熊去氧胆酸(UDCA)治疗。

[0185] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约10-20mg/kg/天。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约13-15mg/kg/天。

[0186] 在一些实施例中,当与化合物1一起施用,治疗有效量的UDCA减少。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA降低至小于15mg/kg/天。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA降低至小于13mg/kg/天。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA降低至小于500mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA减少至每次施用小于500mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA减少至小于250mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA减少至每次施用小于250mg。在一些实施例中,UDCA的施用频率降低。在一些实施例中,UDCA的施用减少至四个分剂量。在一些实施例中,UDCA的施用减少至三个分剂量。在一些实施例中,UDCA的施用减少至两个分剂量。在一些实施例中,UDCA每天施用四次。在一些实施例中,UDCA每天施用三次。在一些实施例中,UDCA每天施用两次。

[0187] 在一些实施例中,当与UDCA一起施用,治疗有效量的化合物1减少。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1减少至小于2mg。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1减少至小于1.5mg。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1减少至小于1mg。在一些实施例中,化合物1的施用频率降低。在一些实施例中,化合物1每天施用一次。在一些实施例中,化合物1每隔一天施用。

[0188] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约100mg至约1000mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约250mg至约500mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg或1000mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约250mg。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA为约500mg。

[0189] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以两至十个分剂量施用。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以两至四个分剂量施用。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以两个分剂量施用。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以三个分剂量施用。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以四个分剂量施用。在一些实施例中,治疗有效量的UDCA以五个分剂量施用。在一些实施例中,UDCA每天施用四次。在一些实施例中,UDCA每天施用三次。在一些实施例中,UDCA每天施用两次。

[0190] 在一些实施例中,治疗有效量的UDCA在至少6个月内基本上是相同的量(稳定剂量)。

[0191] 在一些实施例中,个体先前用熊去氧胆酸(UDCA)治疗,并且个体对UDCA具有不充分的反应。

[0192] 在一些实施例中,个体对UDCA具有不充分的反应,如通过用于个体的 $>1.67\times$ 正常值上限(ULN)的碱性磷酸盐(ALP)所确定。

[0193] 在一些实施例中,个体在用UDCA治疗6个月后具有不充分的反应。

[0194] 在一些实施例中,个体在用UDCA和 $>1.67\times$ 正常值上限(ULN)的碱性磷酸盐(ALP)治疗6个月后具有不充分的反应。

[0195] 在一些实施例中,UDCA的治疗剂量为至少13mg/kg/天。

[0196] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

[0197] 抗线粒体抗体 (AMA) 滴度 $>1:40$ ;

[0198] 碱性磷酸盐 (ALP)  $>1.5\times$  ULN持续至少6个月;和

[0199] 肝活检结果与PBC一致。

[0200] 在一些实施例中,个体具有至少两种选自由以下组成的组的原发性胆汁性胆管炎诊断标准:

[0201] 抗线粒体抗体 (AMA) 滴度 $>1:40$ ;

[0202] 碱性磷酸盐 (ALP)  $>1.5\times$  ULN持续至少6个月;和

[0203] 肝活检结果与PBC一致。

[0204] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:

[0205]  $ALP>1.67\times$  ULN但 $<10\times$  ULN;

[0206]  $ALT$ 和 $AST<5\times$  ULN;

[0207] 总胆红素 $<1.5\times$  ULN;

[0208] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\times$  ULN;和

[0209] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ )。

[0210] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:

[0211]  $ALP>1.67\times$  ULN但 $<10\times$  ULN;

[0212]  $ALT$ 和 $AST<5\times$  ULN;

[0213] 总胆红素 $<ULN$ ;

[0214] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\times$  ULN;和

[0215] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ )。

[0216] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:

[0217]  $ALP>1.67\times$  ULN但 $<10\times$  ULN;

[0218]  $ALT$ 和 $AST<5\times$  ULN;

[0219] 总胆红素 $<1.5\times$  ULN;

[0220] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\times$  ULN;

[0221] 血小板计数 $>150,000$ ;

[0222] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;

[0223] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ ) ;

[0224]  $TSH<5.0\text{mU/L}$ ,游离 $T_3$ 和 $T_4$ 水平无临床显著变化;和

[0225] Fibroscan (瞬时弹性成像)  $<10\text{kPa}$ 。

[0226] 在一些实施例中,个体具有至少一种选自由以下组成的组的标准:

[0227]  $ALP>1.67\times$  ULN但 $<10\times$  ULN;

[0228]  $ALT$ 和 $AST<5\times$  ULN;

[0229] 总胆红素 $<ULN$ ;

[0230] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\times$  ULN;

[0231] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;

[0232] 血清白蛋白 $>3.0\text{g/dL}$ ;

- [0233] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ ) ;
- [0234] TSH $<5.0\text{mU/L}$ , 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0235] **Fibroscan®** (瞬时弹性成像)  $<10\text{kPa}$ 。
- [0236] 在一些实施例中, 个体具有至少两种选自由以下组成的组的标准:
- [0237] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0238] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0239] 总胆红素 $<1.5\text{x ULN}$ ;
- [0240] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0241] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0242] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;
- [0243] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ ) ;
- [0244] TSH $<5.0\text{mU/L}$ , 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0245] Fibroscan (瞬时弹性成像)  $<10\text{kPa}$ 。
- [0246] 在一些实施例中, 个体具有至少两种选自由以下组成的组的标准:
- [0247] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0248] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0249] 总胆红素 $<1.5\text{x ULN}$ ;
- [0250] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0251] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0252] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;
- [0253] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ ) ;
- [0254] TSH $<5.0\text{mU/L}$ , 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0255] Fibroscan (瞬时弹性成像)  $<10\text{kPa}$ 。
- [0256] 在一些实施例中, 个体具有至少三种选自由以下组成的组的标准:
- [0257] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0258] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0259] 总胆红素 $<1.5\text{x ULN}$ ;
- [0260] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0261] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0262] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;
- [0263] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ ) ;
- [0264] TSH $<5.0\text{mU/L}$ , 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0265] Fibroscan (瞬时弹性成像)  $<10\text{kPa}$ 。
- [0266] 在一些实施例中, 个体具有至少三种选自由以下组成的组的标准:
- [0267] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0268] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0269] 总胆红素 $<\text{ULN}$ ;
- [0270] 国际标准化比率 (INR)  $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0271] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;

- [0272] 血清白蛋白>3.0g/dL;
- [0273] 血清肌酐<1.5mg/dL (133 $\mu$ mol/L);
- [0274] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0275] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0276] 在一些实施例中, 个体具有至少四种选自由以下组成的组的标准:
- [0277] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0278] ALT和AST<5x ULN;
- [0279] 总胆红素<1.5x ULN;
- [0280] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0281] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0282] 血清白蛋白>3.4g/dL;
- [0283] 血清肌酐<1.5mg/dL (133 $\mu$ mol/L);
- [0284] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0285] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0286] 在一些实施例中, 个体具有至少四种选自由以下组成的组的标准:
- [0287] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0288] ALT和AST<5x ULN;
- [0289] 总胆红素<ULN;
- [0290] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0291] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0292] 血清白蛋白>3.0g/dL;
- [0293] 血清肌酐<1.5mg/dL (133 $\mu$ mol/L);
- [0294] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0295] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0296] 在一些实施例中, 个体具有至少五种选自由以下组成的组的标准:
- [0297] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0298] ALT和AST<5x ULN;
- [0299] 总胆红素<1.5x ULN;
- [0300] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0301] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0302] 血清白蛋白>3.4g/dL;
- [0303] 血清肌酐<1.5mg/dL (133 $\mu$ mol/L);
- [0304] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0305] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0306] 在一些实施例中, 个体具有至少五种选自由以下组成的组的标准:
- [0307] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0308] ALT和AST<5x ULN;
- [0309] 总胆红素<ULN;
- [0310] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;

- [0311] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0312] 血清白蛋白 $>3.0\text{g/dL}$ ;
- [0313] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ );
- [0314] TSH $<5.0\text{mU/L}$ ,游离T3和T4水平无临床显著变化;和
- [0315] Fibroscan(瞬时弹性成像) $<10\text{kPa}$ 。
- [0316] 在一些实施例中,个体具有至少六种选自由以下组成的组的标准:
- [0317] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0318] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0319] 总胆红素 $<1.5\text{x ULN}$ ;
- [0320] 国际标准化比率(INR) $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0321] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0322] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;
- [0323] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ );
- [0324] TSH $<5.0\text{mU/L}$ ,游离T3和T4水平无临床显著变化;和
- [0325] Fibroscan(瞬时弹性成像) $<10\text{kPa}$ 。
- [0326] 在一些实施例中,个体具有至少六种选自由以下组成的组的标准:
- [0327] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0328] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0329] 总胆红素 $<\text{ULN}$ ;
- [0330] 国际标准化比率(INR) $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0331] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0332] 血清白蛋白 $>3.0\text{g/dL}$ ;
- [0333] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ );
- [0334] TSH $<5.0\text{mU/L}$ ,游离T3和T4水平无临床显著变化;和
- [0335] Fibroscan(瞬时弹性成像) $<10\text{kPa}$ 。
- [0336] 在一些实施例中,个体具有至少七种选自由以下组成的组的标准:
- [0337] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0338] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0339] 总胆红素 $<1.5\text{x ULN}$ ;
- [0340] 国际标准化比率(INR) $<1.2\text{x ULN}$ ;
- [0341] 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$ ;
- [0342] 血清白蛋白 $>3.4\text{g/dL}$ ;
- [0343] 血清肌酐 $<1.5\text{mg/dL}$  ( $133\mu\text{mol/L}$ );
- [0344] TSH $<5.0\text{mU/L}$ ,游离T3和T4水平无临床显著变化;和
- [0345] Fibroscan(瞬时弹性成像) $<10\text{kPa}$ 。
- [0346] 在一些实施例中,个体具有至少七种选自由以下组成的组的标准:
- [0347] ALP $>1.67\text{x ULN}$ 但 $<10\text{x ULN}$ ;
- [0348] ALT和AST $<5\text{x ULN}$ ;
- [0349] 总胆红素 $<\text{ULN}$ ;



- [0350] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0351] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0352] 血清白蛋白>3.0g/dL;
- [0353] 血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L);
- [0354] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0355] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0356] 在一些实施例中, 个体具有至少八种选自由以下组成的组的标准:
- [0357] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0358] ALT和AST<5x ULN;
- [0359] 总胆红素<1.5x ULN;
- [0360] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0361] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0362] 血清白蛋白>3.4g/dL;
- [0363] 血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L);
- [0364] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0365] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0366] 在一些实施例中, 个体具有至少八种选自由以下组成的组的标准:
- [0367] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0368] ALT和AST<5x ULN;
- [0369] 总胆红素<ULN;
- [0370] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0371] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0372] 血清白蛋白>3.0g/dL;
- [0373] 血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L);
- [0374] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0375] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0376] 在一些实施例中, 个体具有所有选自由以下组成的组的标准:
- [0377] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0378] ALT和AST<5x ULN;
- [0379] 总胆红素<1.5x ULN;
- [0380] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0381] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0382] 血清白蛋白>3.4g/dL;
- [0383] 血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L);
- [0384] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化; 和
- [0385] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0386] 在一些实施例中, 个体具有所有选自由以下组成的组的标准:
- [0387] ALP>1.67x ULN但<10x ULN;
- [0388] ALT和AST<5x ULN;

- [0389] 总胆红素<ULN;
- [0390] 国际标准化比率 (INR) <1.2x ULN;
- [0391] 血小板计数>150,000/mm<sup>3</sup>;
- [0392] 血清白蛋白>3.0g/dL;
- [0393] 血清肌酐<1.5mg/dL (133μmol/L);
- [0394] TSH<5.0mU/L, 游离T3和T4水平无临床显著变化;和
- [0395] Fibroscan (瞬时弹性成像) <10kPa。
- [0396] 在一些实施例中, 个体患有至少一种选自由以下组成的组的另外病况: 瘙痒、疲劳、骨质疏松、维生素缺乏症、眼睛和/或口腔干燥、门静脉高压症、疼痛。
- [0397] 在一些实施例中, 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物口服。
- [0398] 在一些实施例中, 化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制成适于口服的胶囊或片剂。
- [0399] 在一些实施例中, 化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物被配制成适于口服的片剂。
- [0400] 在一些实施例中, 在施用治疗有效量的化合物1之前, 向个体施用滴定剂量的化合物1, 其中滴定剂量小于治疗有效量的化合物1。
- [0401] 在一些实施例中, 滴定剂量小于化合物1的约2mg。
- [0402] 在一些实施例中, 维持滴定剂量直至个体的生命体征和/或EKG没有显著变化。
- [0403] 在一些实施例中, 维持滴定剂量直至个体中脉搏率≥55bpm, 收缩压 (SBP) ≥90, 并且舒张压 (DBP) ≥55mmHg。
- [0404] 在一些实施例中, 在施用治疗有效量的化合物1之前, 将滴定剂量维持不超过14天。
- [0405] 在一些实施例中, 滴定剂量包含第一滴定剂量和第二滴定剂量, 其中第一滴定剂量小于第二滴定剂量, 并且每个滴定剂量小于治疗有效量的化合物1。
- [0406] 在一些实施例中, 第一滴定剂量在量上等同于约1mg的化合物1。
- [0407] 在一些实施例中, 第二滴定剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。
- [0408] 在一些实施例中, 第一滴定剂量在量上等同于约1mg的化合物1, 并且第二滴定剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。
- [0409] 在一些实施例中, 在施用第二滴定剂量之前, 将第一滴定剂量维持不超过7天。
- [0410] 在一些实施例中, 在施用治疗有效量的化合物1之前, 将第二滴定剂量维持不超过7天。
- [0411] 在一些实施例中, 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1.0mg至约5mg的化合物1。
- [0412] 在一些实施例中, 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg至约2mg。
- [0413] 在一些实施例中, 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75或约2mg。
- [0414] 在一些实施例中, 治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化

物在量上等同于约1mg或约2mg。

[0415] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约1mg的化合物1。

[0416] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于1.1mg、1.2mg、1.3mg、1.4mg、1.5mg、1.6mg、1.7mg、1.8mg、1.9mg或2mg的化合物1。

[0417] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于 $\geq 1$ mg的化合物1。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于 $\geq 1.5$ mg的化合物1。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于 $\leq 1$ mg的化合物1。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于 $\leq 1.5$ mg的化合物1。在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于 $\leq 2$ mg的化合物1。在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的治疗有效量不超过1mg、1.5mg、2mg或5mg的化合物1。

[0418] 在一些实施例中,每日一次施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0419] 在一些实施例中,治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在量上等同于约2mg的化合物1。

[0420] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物选自:化合物1、化合物1的钙盐和化合物1的L-精氨酸盐。

[0421] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐。

[0422] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的L-精氨酸盐的无水非溶剂化结晶形式。

[0423] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的非溶剂化L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性。

[0424] 在一些实施例中,化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物是化合物1的无水非溶剂化结晶形式。

[0425] 在一些实施例中,方法还包含施用化合物1或其药学上的盐、溶剂化物或水合物,以及治疗有效量的选自由以下组成的组的化合物:抗组胺药(苯海拉明)、消胆胺(questran、prevalite)、利福平、阿片类拮抗剂(纳洛酮)、毛果芸香碱(isopto carpine、salagen)、西维美林(evoxac)、钙和/或维生素D补充剂,和维生素A、D、E和/或K补充剂。

[0426] 本发明的一些实施例涉及滴定包装,其使得能够遵守在一段时间内改变药物剂量的方案来治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC),其中药物为(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,所述包装包含:

[0427] 包含一个或多个剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合物的第一数量的日单位,其中每个剂量在量上等同于约1.5mg或更少的化合物1,和

[0428] 包含标准剂量的化合物1或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的医药组合

物的第二数量的日单位在量上等同于约1.0至约2.5mg的化合物1。

[0429] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1mg的化合物1。

[0430] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1.5mg的化合物1。

[0431] 在一些实施例中,第二数量的日单位的剂量在量上等同于约2mg的化合物1。

[0432] 在一些实施例中,第一数量的日单位的剂量在量上等同于约1mg或1.5mg的化合物1,并且第二数量的日单位的剂量在量上等同于约2mg的化合物1。

[0433] 一些实施例涉及试剂盒,其包含根据任何前述实施例的滴定包装和指示将药物施用给需要治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的说明书。

[0434] 在一些实施例中,每天一次向个体施用治疗有效量的化合物1。

[0435] 在一些实施例中,每天两次向个体施用治疗有效量的化合物1。

[0436] 在一些实施例中,每天三次向个体施用治疗有效量的化合物1。

[0437] 在一些实施例中,每隔一天向个体施用治疗有效量的化合物1。

[0438] 在一些实施例中,化合物1在没有食物的情况下施用。

[0439] 在一些实施例中,在施用滴定剂量之前已经识别出个体具有肝功能受损。

[0440] 一些实施例涉及方法,还包含:

[0441] 识别个体的肝功能;和

[0442] 如果个体肝功能受损,则施用至少一次滴定剂量,或

[0443] 如果个体没有肝功能受损,则不施用滴定剂量。

[0444] 一些实施例涉及方法,其中通过对至少一种选自以下的标志物进行肝功能测试来确定个体的肝功能受损:胆红素、白蛋白、总蛋白、转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐激酶(CK)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)或碱性磷酸酶(ALP)。

[0445] 本发明的一个方面涉及用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

[0446] (a) 分析来自所述个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗之前获得的至少一种生物标志物的水平;和

[0447] (b) 在治疗化合物1之前,基于至少一种生物标志物的预定水平向个体施用化合物1或不施用化合物1;

[0448] 其中所述至少一种生物标志物选自由以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-spl100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(ix) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0449] 本发明的一个方面涉及用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

[0450] (a) 向个体施用化合物1;

[0451] (b) 分析来自个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗后获得的至少一种生物标志物的水平;和

[0452] (c) (i) 如果在治疗化合物1之前至少一种生物标志物小于或等于至少一种生物标志物的预定水平,则继续施用化合物1;或

[0453] (ii) 如果在化合物1的治疗之前至少一种生物标志物大于至少一种生物标志物的

预定水平,则中断施用化合物1;

[0454] 其中所述至少一种生物标志物选自由以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(viii) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0455] 本发明的一个方面涉及用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

[0456] (a) 分析来自个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗之前获得的至少一种生物标志物的第一水平;

[0457] (b) 向个体施用化合物1;

[0458] (c) 分析来自个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗后获得的至少一种生物标志物的第二水平;和

[0459] (d) (i) 如果步骤(c)中的至少一种生物标志物的第二水平小于或约等于步骤(a)中的至少一种生物标志物的相应第一水平,则继续施用化合物1;或

[0460] (ii) 如果步骤(c)中的至少一种生物标志物的第二水平高于步骤(a)中的至少一种生物标志物的相应第一水平,则中断施用化合物1;

[0461] 其中所述至少一种生物标志物选自由以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(viii) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0462] 在一些实施例中,个体患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)。

[0463] 在一些实施例中,个体患有疲劳、瘙痒、眼干和/或休格连氏综合征(SS)。

[0464] 在一些实施例中,个体患有疲劳。

[0465] 在一些实施例中,个体患有瘙痒。

[0466] 在一些实施例中,个体患有眼干。

[0467] 在一些实施例中,个体患有休格连氏综合征(SS)。

[0468] 在一些实施例中,步骤(c)中的至少一种生物标志物的第二水平比步骤(a)中至少一种生物标志物的相应第一水平低2%、5%、10%、12%、15%、17%、20%、22%、25%、30%、35%、40%、45%、50%或>50%。

[0469] 在一些实施例中,至少一种生物标志物是选自由以下组成的组的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、十一种或十二种生物标志物:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(viii) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0470] 在一些实施例中,步骤(c)中的至少一种生物标志物是选自由以下组成的组的两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种、十一种或十二种生物标志物:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(viii) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0471] 本发明的一个方面涉及治疗有需要的个体中的疲劳的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0472] 本发明的一个方面涉及治疗患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的疲劳的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0473] 本发明的一个方面涉及治疗有需要的个体中的瘙痒的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0474] 本发明的一个方面涉及治疗患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的瘙痒的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0475] 本发明的一个方面涉及治疗有需要的个体中的眼干的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0476] 本发明的一个方面涉及治疗患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的眼干的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0477] 本发明的一个方面涉及治疗有需要的个体中的休格连氏综合征(SS)方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0478] 本发明的一个方面涉及治疗患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体的休格连氏综合征(SS)的方法,其包含施用治疗有效量的(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1),或其药学上的盐、溶剂化物或水合物。

[0479] 本发明的一个方面涉及用(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-3-基)乙酸(化合物1)治疗有需要的个体的方法,其包含:

[0480] (a) 分析来自所述个体的一个或多个样品的在用化合物1治疗之前获得的至少一种生物标志物的水平;和

[0481] (d) 改变化合物1的施用,

[0482] 其中所述至少一种生物标志物选自由以下组成的组:(i) 抗-gp210;(ii) 抗-sp100;(iii) 血清高敏C-反应蛋白(hsCRP);(iv) 丙氨酸转氨酶(ALT);(v) 天冬氨酸转氨酶(AST);(vi)  $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT);(vii) 抗线粒体抗体(AMA);(viii) 高尔基体蛋白73(GP73);(ix) 胆汁酸;(x) 补充因子4(C4);(xi) IgG;和(xii) IgM。

[0483] 在一些实施例中,改变化合物1的施用包含增加化合物1的量。

[0484] 在一些实施例中,改变化合物1的施用包含减少化合物1的量。

[0485] 在一些实施例中,个体在改变施用之前已施用化合物1。

[0486] 在一些实施例中,UDCA的量为约13mg至约15mg/kg/天。

[0487] 在一些实施例中,UDCA以两至四次分剂量施用。

[0488] 在一些实施例中,UDCA的量约为250mg或约500mg。

[0489] 在一些实施例中,当与化合物1一起施用,UDCA的施用的量或频率降低。

[0490] 在一些实施例中,当与UDCA一起施用,化合物1的施用的量或频率降低。

[0491] 药物组合物

[0492] 本发明的另一方面涉及医药组合物,其包含一种或多种如本文所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体。一些实施例涉及包含本发明化合物和药学上可接受的载体的医药组合物。

[0493] 本发明的一些实施例包括生产医药组合物的方法,所述方法包含将至少一种根据本文公开的任何化合物实施例的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0494] 配制物可以通过任何合适的方法制备,通常通过将活性化合物与液体或细碎的固体载体或两者以所需的比例均匀混合,并且然后,如果需要,将所得混合物形成所需的形状。

[0495] 常规的赋形剂,如结合剂、填充剂、可接受的润湿剂、压片润滑剂和崩解剂可以用于口服的片剂和胶囊中。口服的液体制剂可以是溶液、乳液、水性或油性悬浮液和糖浆的形式。替代地,口服制剂可以是干粉形式,其可在使用前用水或另一种合适的液体媒剂重构。可以向液体制剂中添加另外的添加剂,如悬浮或乳化剂、非水性媒剂(包括食用油)、防腐剂和调味剂与着色剂。肠胃外剂型可以通过将本发明的化合物溶解在合适的液体媒剂中并过滤灭菌溶液,然后填充于合适的小瓶或安瓿并密封来制备。这些仅是本领域众所周知的用于制备剂型的许多合适方法的几个实例。

[0496] 可以使用本领域技术人员众所周知的技术将本发明化合物配制成医药组合物。除了本文提到的那些,合适的药学上可接受的载体是本领域已知的;例如,参见《雷明顿:药学的科学与实践(Remington, The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版,2000,利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社(Lippincott Williams&Wilkins), (编辑:Gennaro等人)。

[0497] 尽管可能的是,为了用于预防或治疗,本发明的化合物在替代使用中可以作为原料或纯化学品施用,但优选将化合物或活性成分作为还包含药学上可接受的载体的医药配制物或组合物呈现。

[0498] 因此,本发明还提供了医药配制物,其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或衍生物以及一种或多种其药学上可接受的载体和/或预防成分。在与配制物的其它成分相容并且对其接受者无害的意义上,载体必须是“可接受的”。

[0499] 医药配制物包括适合口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或肠胃外(包括肌肉内、皮下和静脉内)施用的那些或适合通过吸入、吹入或透皮贴剂施用的形式。透皮贴剂通过以具有最小药物降解的有效方式呈递用于吸收的药物以受控的速率分配药物。通常,透皮贴剂包含不可渗透的背衬层、单一压敏粘合剂和具有剥离衬垫的可移除保护层。本领域普通技术人员将理解和了解适合于基于技术人员的需要制造期望的有效透皮贴剂的技术。

[0500] 因此,本发明的化合物与常规佐剂、载体或稀释剂一起可以放入医药配制物和其单位剂量的形式中,并且以这种形式可以用作均用于口服使用的固体,如片剂或填充胶囊,或液体,如溶液、悬浮液、乳液、酏剂、凝胶或填充其的胶囊;以栓剂的形式用于直肠施用;或以无菌可注射溶液的形式用于肠胃外(包括皮下)使用。这种医药组合物和其单位剂型可包

含常规比例的常规成分,有或没有另外的活性化合物或原理,并且这种单位剂型可含有与将要用的预期每日剂量范围相当的任何合适有效量的活性成分。

[0501] 对于口服,医药组合物可以是,例如,片剂、胶囊、悬浮液或液体的形式。医药组合物优选以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制得。这种剂量单位的实例是胶囊、片剂、粉末、颗粒或悬浮液,其具有常规添加剂如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或土豆淀粉;具有粘合剂如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯树胶、玉米淀粉或明胶;具有崩解剂如玉米淀粉、土豆淀粉或羧甲基纤维素钠;并且具有润滑剂如滑石或硬脂酸镁。活性成分也可以作为组合物通过注射施用,其中,例如盐水、右旋糖或水可以用作合适的药学上可接受的载体。

[0502] 本发明的化合物或其盐、溶剂化物、水合物或生理学功能性衍生物可用作医药组合物中的活性成分,特别是用作S1P1受体调节剂。在“医药组合物”的背景中定义的术语“活性成分”是指提供主要药理学作用的医药组合物的组分,与通常被认为不提供医药益处的“非活性成分”相反。

[0503] 当使用本发明的化合物时的剂量可以变化,并且按照惯例和医师已知的,其在每一个体病例中对个体病况进行调整。例如,其取决于所治疗疾病的性质和严重程度、个体的病况或是否治疗急性或慢性疾病状态、或进行的预防、或者除了本发明的化合物之外是否还施用其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括但不限于约1mg至约5mg、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、约4.75mg和约5mg。可以在一天中施用多剂量,特别是当认为需要相对大量时,例如2、3或4剂量。取决于个体并且如个体的医师或护理者认为合适的,可能需要从本文所述的剂量向上或向下偏离。

[0504] 供治疗使用所需的活性成分或其活性盐、溶剂化物或水合物衍生物的量不仅将随着所选择的盐而改变,并且还将随着施用途径、正在治疗的病况的性质以及个体的年龄和病况而改变,并且最终将由医师或临床医师决定。代表性因素包括个体的类型、年龄、体重、性别、饮食和医学病况,疾病的严重程度,施用途径,药理学考虑因素,如所用特定化合物的活性、功效、药代动力学和毒理学特征,是否使用药物递送系统,是否正在治疗急性或慢性疾病状态或进行预防或除了本发明的化合物之外是否施用其它活性化合物并作为药物组合的一部分。用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病况的剂量方案根据包括上述那些在内的各种因素进行选择。因此,所采用的实际剂量方案可以广泛变化,并且因此可以偏离优选的剂量方案,并且本领域技术人员将认识到可以测试在这些典型范围之外的剂量和剂量方案,并且在适当的情况下可以用于本发明的方法中。

[0505] 所期望的剂量可以方便地以单次剂量或以适当间隔施用的分剂量呈现,例如按照每天2个、3个、4个或更多个亚剂量。亚剂量本身可以进一步分成例如多个离散的松散间隔施用。可以将日剂量分成几份例如2、3或4份施用,特别是当认为适当时施用相对大量时。如果合适,取决于个体行为,可能需要从指示的日剂量向上或向下偏离。

[0506] 为了从本发明的化合物制备医药组合物,合适的药学上可接受的载体可以是固体、液体或两者的混合物。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是一种或多种物质,其也可以充当稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料。

[0507] 在粉末中,载体是细碎的固体,其在具有细碎的活性组分的混合物中。



[0508] 在片剂中,将活性组分与具有必要结合能力的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和大小。

[0509] 粉末和片剂可含有不同百分比量的活性化合物。粉末或片剂中的代表性量可以是活性化合物的0.5至约90%。但是,技术人员会知道何时需要超出此范围的数量。用于粉末和片剂的合适载体包括碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制备”意图包括用作为载体的封装材料配制活性化合物,提供其中具有或不具有载体的活性组分由载体包围,因此与其联合的胶囊。同样,包括扁胶囊和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适于口服的固体形式。

[0510] 为了制备栓剂,首先熔融低熔点蜡,如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物,并将活性组分均匀地分散在其中(例如通过搅拌)。然后将熔融的均匀混合物倒入大小适当的模具中,使其冷却,从而固化。

[0511] 适于阴道施用的配制物可以作为阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾呈现,除活性成分外还含有如本领域已知的适当载体。

[0512] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。可以使用合适的分散或湿润剂和悬浮剂根据已知技术配制可注射制剂,例如,无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒剂和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备可注射剂。

[0513] 因此,根据本发明的化合物可经配制用于肠胃外施用(例如,藉由注射,例如快速注射或连续输注),且可在安瓿、预填充注射器、小体积输注中或在添加有防腐剂的多剂量容器中以单位剂型呈递。医药组合物可以采取如油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。替代地,活性成分可以是粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过从溶液中冻干获得,用于在使用前用合适的媒剂(例如无菌无热原水)复原。

[0514] 适于口服使用的水性配制物可以通过将活性组分溶解或悬浮在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0515] 适于口服使用的水性悬浮液可以通过将细碎的活性组分与粘性材料如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或其它众所周知的悬浮剂分散在水中来制备。

[0516] 还包括固体形式的制剂,其意图在使用前不久转化为用于口服的液体形式制剂。这些液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0517] 对于皮肤的局部施用,根据本发明的化合物可以配制成软膏、乳膏或洗剂,或作为透皮贴剂。

[0518] 软膏和乳膏可以例如用水性或油性基底在添加合适的增稠剂和/或胶凝剂的情况下配制。洗剂可以用水性或油性基底配制,并且通常还含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0519] 适于在口腔中局部施用的配制物包括锭剂,其包含在经调味的基底(通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中的活性剂;片剂,其包含在惰性基底(如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分;以及漱口水,其包含在合适的液体载体中的活性成分。

[0520] 通过常规手段,例如用滴管、移液管或喷雾器将溶液或悬浮液直接应用于鼻腔。配制物可以以单剂量或多剂型提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过个体施用适当的预定容积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾器的情况下,这可以例如通过计量雾化喷雾泵实现。

[0521] 施用呼吸道也可以通过气溶胶配制物来实现,其中活性成分以具有合适推进剂的加压包的形式提供。如果本发明的化合物或包含其的医药组合物作为气溶胶施用(例如鼻气溶胶,通过吸入),这可以,例如,使用喷雾器、雾化器、泵雾化器、吸入设备、定量吸入器或干粉吸入器进行。用于施用作为气溶胶的本发明的化合物的医药形式可通过本领域技术人员众所周知的方法制备。例如,本发明的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或衍生物在水、水/醇混合物或合适的盐水溶液中的溶液或分散体可以使用常规添加剂采用(例如苯甲醇或其它合适的防腐剂)、用于增加生物可用性的吸收增强剂、增溶剂、分散剂等,并且如果合适的话,还可以使用常规推进剂(例如二氧化碳,CFC如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷等)。气溶胶可方便地还含有表面活性剂,如卵磷脂。可以通过提供计量阀来控制药物剂量。

[0522] 在意图施用呼吸道的配制物(包括鼻内配制物)中,化合物通常具有小的粒径,例如约10微米或更小。这种粒径可通过本领域已知的方法获得,例如通过微粉化。需要时,可以使用适于持续释放活性成分的配制物。

[0523] 替代地,活性成分可以以干粉的形式提供(例如,化合物在合适的粉末基底中的粉末混合物,所述粉末基底如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))。方便地,粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以用于明胶或泡罩包装的单位剂型(例如胶囊、药筒)存在,粉末可以通过吸入器从其施用。

[0524] 医药制剂优选地呈单位剂型。在这种形式中,制剂细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,所述包装含有离散量的制剂,如小瓶或安瓿中的包装片剂、胶囊和粉末。此外,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或者其可以是包装形式的任何这些中的适当数量。

[0525] 在一些实施例中,组合物是用于口服的片剂或胶囊。

[0526] 在一些实施例中,组合物是用于静脉内施用的液体。

[0527] 根据本发明的化合物可任选地作为药学上可接受的盐而存在,包括由药物学上可接受的无毒酸(包括无机酸和有机酸)制备的药物学上可接受的酸加成盐。代表性的酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等,如 Berge 等人,《医药科学期刊(Journal of Pharmaceutical Sciences)》,66:1-19(1977)列出的那些药学上可接受的盐,其以全文引用的方式并入本文中。

[0528] 酸加成盐可以作为化合物合成的直接产物获得。在替代方案中,可以将游离碱溶解在含有适当酸的合适溶剂中,并通过蒸发溶剂或以其它方式分离盐和溶剂来分离盐。本

发明的化合物可使用本领域技术人员已知的方法与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[0529] 本发明的化合物可以转化为“前药”。术语“前药”是指用本领域已知的特定化学基团修饰的化合物,并且当施用个体时,其经历生物转化以得到母体化合物。因此,前药可视为本发明的化合物,其含有一种或多种以瞬时方式使用的专门的无毒保护基团,以改变或消除化合物的性质。在一个一般方面,“前药”方法用于促进口服吸收。在T.Higuchi和V.Stella,《作为新颖递送系统的前药(Pro-drugs as Novel Delivery Systems)》《美国化学学会会议论文集(A.C.S.Symposium Series)》第14卷;以及《药物设计中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug Design)》,Edward B.Roche编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中进行了彻底的论述,其均以全文引用的方式并入本文中。

[0530] 本发明的一些实施例包括制备用于“组合疗法”的医药组合物的方法,所述方法包含将至少一种根据本文公开的任何化合物实施例的化合物与至少一种如本文所述的已知药剂和药学上可接受的载体混合。

[0531] 如将认识到的,本发明的方法的步骤不需要进行任何特定次数或以任何特定顺序进行。在参阅下列实例后,本发明的其它目的、优点和新颖特征将对本领域技术人员变得显而易见,这些实例旨在是说明性的而非限制性的。

[0532] 实例

[0533] 实例1:化合物的制备

[0534] 化合物1(包括化合物1的某些晶形)的制备描述于以下中:以国际公布第W02010/011316号公布的国际专利申请第PCT/US2009/004265号;以及以国际公布第W02011/094008号公布的国际专利申请第PCT/US2011/000153号;其全部内容以全文引用的方式并入本文中。

[0535] 化合物1的非溶剂化L-精氨酸盐的晶形和结晶游离板晶习性的制备描述于以国际公布第W02016/209809号公布的国际专利申请第PCT/US2016/038506号,,其全部内容以全文引用的方式并入本文中。

[0536] 实例2:用化合物1治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的临床试验

[0537] 进行I/II期、开放标记、单臂、概念验证研究以评估化合物1在患有原发性胆汁性胆管炎(PBC)的个体中的安全性、耐受性和功效。研究在18至80岁(包括端点)的个体中进行,所述个体患有PBC并且对熊去氧胆酸(UDCA)反应不充分,并且在筛查前处于稳定剂量的UDCA至少6个月。试验包括初步试验研究,以评估多达十个个体的药代动力学和耐受性。

[0538] 主要目标包括化合物1在PBC个体中在24周治疗期内的功效(即,ALP水平相对于基线的变化)、安全性和耐受性。

[0539] 探索性目标包括以下评估:1)化合物1在患有PBC的个体中的药代动力学(PK)分布;2)24周治疗期的抗核抗体(ANA)(抗gp210和抗sp100)和其它探索性生物标志物的药效学(PD)反应(淋巴细胞计数及其亚群)和变化;;3)24周治疗期间的血清高敏C-反应蛋白(hsCRP)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶(GGT)、抗线粒体抗体(AMA)、高尔基体蛋白73(GP73)、补体因子4(C4)、胆汁酸、总IgG、总IgM;4)全血细胞计数(CBC);5)24周治疗期间的生活质量(QoL)和瘙痒和/或疲劳的发生率;6)化合物1在12周期间的安全性、耐受性和功效;7)在24周的治疗期间使用瞬时弹性成像检查肝硬度;8)筛查结

果异常的个体在24周治疗期内眼干、席尔默 (Schirmer) 测试和眼泪破裂时间 (TBUT) 测试的变化。

[0540] 对个体进行长达四周的筛查,然后连续24周施用1或2mg化合物1。在筛查期间评估安全性实验室参数、生命体征、体格检查和伴随药物,并且可以计算Child-Pugh得分。如下进行试验:

[0541] 1) 在进行余下的临床试验之前,进行四周的试验研究以评估多达10个个体的安全性和耐受性,包括PK和最大耐受剂量。在第1天允许个体进入诊所并停留至第3天。在此期间广泛监测生命体征和EKG变化。个体在给药前(基线)和给药后第1天的0.5、1、2、4、6、8和12小时处以及给药后第2和3天的6小时处缩短PK取样。个体在第1、2和3天接受1mg化合物1 (PO, QD)。如果1mg化合物1耐受良好且生命体征和EKG无临床显著变化,则维持1mg剂量水平并在第3天使个体出院。如果不耐受1mg,则如果在治疗期间进行以下发现中的任一个,则停止治疗:

[0542] ●某些ECG改变(即,如果观察并证实QTc间隔 $\geq 500\text{msec}$ ,则进行延长的监测直到发现已经解决并停止给药);

[0543] ●ALT/AST $>3\times$ 基线水平和 $>\text{ULN}$ ;或

[0544] ●总胆红素 $>2\times$ 基线水平和 $>1.5\text{mg/dL}$ 。

[0545] 基于个体的安全性和PK数据,1mg剂量水平可以在第4周增加至2mg。在第4周剂量递增的个体具有另外的PK取样,并且每30分钟进行生命体征和ECG监测直到给药后至少6小时。如果可能,剂量维持在2mg QD,但如果认为有必要则可以返回至1mg QD。

[0546] 2) 基于上述试验研究数据,随后的个体在第1天进入临床并在第1天开始治疗(1mg QD)。PK取样在给药前至多45分钟和给药后第1天的0.5、1、2、4、6和8小时处进行。密切监测生命体征和EKG变化在第1、2、4、8、12、16、20和24周时,在给药前收集另外的PK样品。、基于个体的安全性和PK数据,1mg剂量水平可以在第4周增加至2mg。如果不能耐受1mg,则如上所述停止治疗。在第4周剂量递增的个体具有另外的PK取样,并且每30分钟进行生命体征和ECG监测直到给药后至少6小时。如果可能,剂量维持在2mg QD,但如果认为有必要则可以返回至1mg QD。通过监测不良事件和生命体征、ECG和血液测试来评估安全性和耐受性。个人在第1、2、4、8、12、16、20和24周返回研究地点进行检查,如程序和访视时间表(图2至6)所述。

[0547] 化合物1的最后剂量在24周治疗期结束前一天施用。

[0548] 在24周治疗结束后两周,个体回到研究部位进行最后的访视,并且按照程序和访视的时间表进行最后的程序(图2至6)。

[0549] 在研究期间测量ALP、GGT、ALT/AST、胆红素(总的和直接的)、PT/INR、白蛋白、脂质组和总血清IgG/IgM以及PBC-40问卷和5-D瘙痒量表/VAS。

[0550] 个体必须符合下述参加研究的入选和排除标准。

[0551] 入选标准:

[0552] 1. 个体在筛查时必须年龄为18至80岁(包括端点)的男性或女性,并根据以下三个标准中的至少两个确定PBC诊断:

[0553] • 抗线粒体抗体(AMA)滴度 $>1:40$ ;

[0554] • 碱性磷酸盐(ALP) $>1.5\times \text{ULN}$ 持续至少6个月;和

- [0555] • 肝活检结果与PBC一致。
- [0556] 2. 对UDCA的反应不充分,如通过最小剂量为13mg/kg/天的UDCA 6个月后的 $>1.67 \times$  ULN的碱性磷酸盐 (ALP) 所定义。
- [0557] 3. 个体在筛查前必须稳定剂量的UDCA至少3个月。
- [0558] 4. 服用用于瘙痒或疲劳的药物的个体必须在第1天之前在这些药物的稳定剂量下持续至少两周。
- [0559] 5. 个体在筛查时必须具有以下实验室参数:
- [0560] • ALP $>1.67 \times$  ULN但 $<10 \times$  ULN
- [0561] • ALT和AST $<5 \times$  ULN
- [0562] • 总胆红素 $<$ ULN
- [0563] • 国际标准化比率 (INR)  $<1.2 \times$  ULN
- [0564] • 血小板计数 $>150,000/\text{mm}^3$  ( $>150 \times 10^9/\text{L}$ )
- [0565] • 血清白蛋白 $>3.0 \text{g/dL}$  ( $>30 \text{g/L}$ )
- [0566] • 血清肌酐 $<1.5 \text{mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ )
- [0567] • 估计肾小球滤过率 (eGFR)  $\geq 60 \text{mL/min/1.73m}^2$
- [0568] • TSH $<5.0 \text{mU/L}$ , 游离T3和T4水平无临床显著变化
- [0569] • **Fibroscan®** (瞬时弹性成像)  $<10 \text{kPa}$
- [0570] 6. 在研究者看来,个体被认为处于稳定健康中,如通过以下确定的:
- [0571] a) 没有与PBC无关的临床显著异常的筛查体检。
- [0572] b) 筛查时的生命体征: 脉搏率 $\geq 55 \text{bpm}$ , 收缩压 (SBP)  $\geq 90$ , 并且舒张压 (DBP)  $\geq 55 \text{mmHg}$ 。
- [0573] c) 研究者认为在12导联心电图 (ECG) 中未注意到临床异常 (也参见排除标准#22和#23)。
- [0574] d) 在用光学相干断层扫描 (OCT) 支持的眼科评估 (由眼科医师进行) 中没有黄斑水肿的证据, 其中在筛查时或在筛查前不迟于三个月可获得 (取决于位点能力)。
- [0575] 排除标准:
- [0576] 1. 非PBC病因的慢性肝病。然而, 伴有原发性休格连氏综合征 (pSS) 的PBC患者有资格参加。
- [0577] 2. 临床上显著的肝代偿失调的历史或证据:
- [0578] a) 门静脉高压症、肝硬化和肝硬化/门静脉高压症的并发症 (例如静脉曲张出血、脑病或腹水)。
- [0579] b) 肝移植病史, 目前放置在肝移植名单上或目前终末期肝病模型 (MELD) 得分 $\geq 12$ 。
- [0580] c) 肝硬化伴并发症, 包括以下的病史或存在: 自发性细菌性腹膜炎, 肝细胞癌, 高胆红素血症 $>1.5 \times$  ULN。
- [0581] d) 肝肾综合征 (I型或II型)。
- [0582] E) 脾肿大。
- [0583] 3. 可引起ALP非肝增加的医学病况 (例如佩吉特病)。
- [0584] 4. 筛查期间没有肝功能恶化的证据。

- [0585] 5. 在筛查前30天内捐献任何血液或具有显著失血的患者。
- [0586] 6. 由研究人员判断临床上显著的感染(例如肺炎,肾盂肾炎),其治疗开始(第1天)前结束日期少于6周。在感染需要住院或静脉内抗微生物疗法或机会性感染的情况下,这些感染必须在第1天之前至少8周结束。
- [0587] 7. 在过去任何时候感染丙型肝炎病毒;在筛查时确认感染活性乙型肝炎病毒。
- [0588] 8. 当前活动或潜伏性结核(TB)或TB病史尚未被成功治疗。在文献记载的过去成功治疗和QuantiFERON®测试的当前阳性的情况下,此标准可以使用医疗监测仪在逐个病例的基础上评估。
- [0589] 9. 筛查时的阳性诊断TB测试定义为阳性QuantiFERON®测试或2个连续不确定QuantiFERON®测试。
- [0590] 10. 用于治疗第1天之前30天的排除参加标准中列出的任何病况的药剂。
- [0591] 11. 在第1天之前的30天内暴露于B细胞或T细胞靶向疗法(例如那他珠单抗、利妥昔单抗、阿巴他塞、优特克单抗)。
- [0592] 12. 在第1天之前30天内的硫唑嘌呤、秋水仙碱或甲氨蝶呤。
- [0593] 13. 在第1天之前的30天内用胆酸(OCA)或贝特类(包括苯扎贝特)治疗。
- [0594] 14. 其它免疫抑制剂,免疫调节剂或抗肿瘤剂在第1天之前30天内(或不满足如所允许的伴随药物的稳定时间段)。然而,用作PBC与UDCA组合的辅助疗法的药物(如用于瘙痒和疲劳)应在第1天之前的30天内处于稳定剂量。可以在研究治疗期间调整这些药物,但是所有调整必须记录在伴随药物源文档和eCRF中。
- [0595] UDCA处方信息不允许使用的药物:用于治疗第1天之前30天内排除参加标准中列出的任何病况的药剂;在第1天之前的30天内和研究期间暴露于B细胞或T细胞靶向疗法(如那他珠单抗、利妥昔单抗、阿巴他普、优特克单抗);在第1天之前30天内和研究期间的硫唑嘌呤、秋水仙碱或甲氨蝶呤;在第1天之前30天内和研究期间的贝特类(包括苯扎贝特);在第1天之前30天内和研究期间用OCA治疗;由于对ALP的潜在影响,免疫抑制剂、免疫调节剂如5-ASA、硫唑嘌呤、秋水仙碱或甲氨蝶呤;在第1天之前30天内使用CYP2C9的中度至强烈抑制剂(例如胺碘酮、非尔胺酯、氟康唑、咪康唑、胡椒碱、洋芫荽苷、双硫仑、氟伐他汀、氟伏沙明、伏立康唑);在第1天之前30天(和在研究药物的最后剂量之后至少6个月)接受活疫苗;在第1天之前,在30天或5个半衰期(无论哪一个更长)内接受任何研究试剂(包括S1P调节剂);在第1天之前30天和研究期间,除化合物1之外的研究试剂;以及接收研究者认为阻止患者安全参与研究的任何其它药物。
- [0596] 15. 在第1天之前30天内使用CYP2C9的中度至强烈抑制剂(例如胺碘酮、非尔胺酯、氟康唑、咪康唑、胡椒碱、洋芫荽苷、双硫仑、氟伐他汀、氟伏沙明、伏立康唑)。
- [0597] 16. 没有记载阳性水痘带状疱疹病毒(VZV) IgG-抗体状态的患者或是在第1天之前6周内没有完成VZV接种的患者。
- [0598] 17. 在第1天之前30天内(和在研究药物的最后剂量之后至少6个月内)接受活疫苗。
- [0599] 18. 在第1天之前,在30天或5个半衰期(无论哪一个更长)内接受任何研究试剂(包括S1P调节剂)。

- [0600] 19. 收到研究者认为阻止患者安全参与研究的任何其它药物。
- [0601] 20. 异常用力呼气量 (FEV1) 或用力肺活量 (FVC), 即筛查时预测值的 <80%。
- [0602] 21. 先天性或获得性免疫缺陷的许多已知病史 (例如, 常见的可变免疫缺陷、人类免疫缺陷病毒 [HIV] 感染 [ELISA 和蛋白质印迹] 测试结果、器官移植)。
- [0603] 22. 心脑血管病、急性冠状动脉综合征 (ACS)、心肌梗死 (MI)、心肌病、心力衰竭、不稳定型心绞痛、脑血管意外, 包括短暂性缺血发作 (TIA) 的最近病史 (在筛查访视的 6 个月内)。
- [0604] 23. 心律失常, 传导系统疾病 (包括 AV 结功能障碍, 2 或 3 度心脏阻滞和病态窦房结综合征) 的病史或存在, 或 Ia 类或 III 类抗心律失常药的使用, 或基线 QTc  $\geq 500$  msec。
- [0605] 24. 任何需要在第 1 天之前 30 天内全身麻醉的外科手术或计划在研究期间进行大手术。
- [0606] 25. 视网膜黄斑水肿的病史或存在。
- [0607] 26. 在筛查时通过 PML 检查表评估进行性多灶性白质脑病 (PML) 的病史或体征和症状。如果怀疑患有 PML, 则停止给药并参考神经科医师; 如果确认, 则永久中断给药。
- [0608] 27. 带状疱疹发作一次以上或播散性带状疱疹的任何发作的病史。
- [0609] 28. 淋巴增生性疾病、淋巴瘤、白血病、骨髓增生性疾病或多发性骨髓瘤的病史。
- [0610] 29. 筛查时白细胞减少或淋巴细胞减少。
- [0611] 30. 恶性肿瘤的病史除了充分治疗的基底细胞皮肤癌和子宫颈或子宫的原位癌以外, 已完全切除具有文献记载的清晰边缘的那些。
- [0612] 31. 严重过敏或过敏反应的病史需要医学关注。
- [0613] 32. 不受控制的甲状腺功能减退症的病史。
- [0614] 33. 酒精依赖或非法药物使用的当前或近期历史 (在第 1 天之前的 1 年内)。
- [0615] 34. 研究者认为, 活性精神疾病可能会影响对研究程序的遵从性。
- [0616] 35. 在研究者看来, 任何其它具有临床上重要的医学病况的历史将阻止患者安全参与研究。
- [0617] 36. 无法参加所有研究访视或遵守研究程序。
- [0618] 实例 3: BET (Brunauer、Emmett 和 Teller) 比表面积方法 (板晶习性)
- [0619] 通常, 化合物 1 的非溶剂化 L-精氨酸盐的结晶游离板晶习性的比表面积是通过使用基于 Brunauer、Emmett 和 Teller 理论的公认技术将氮气物理吸附在来自每批样品的表面上来确定。
- [0620] 使用 Micromeritics™ TriStar II BET 表面积分析仪 (MicroActive for TriStar II Plus 2.02 Software™), 通过微粒医药服务 (Micromeritics Pharmaceutical Services) 测量样品的 BET 表面积。将样品在真空 (即 100 mm/Hg) 下在 25°C 脱气 960 分钟。在 77.3 K 下 N<sub>2</sub> 吸附的确定使用 BET 表面积十一点方法测量, 其中每个样品的称重量的相对压力在约 0.05 至约 0.3 (P/P<sub>0</sub>) 范围内, 参见下表 1。根据 ISO 9277 进行分析。
- [0621] 表 1

[0622]

领域批号	批号	样品 (g)	相关系数	BET 表面积 (m <sup>2</sup> /g)	分离的形态	DSC 起始温度
5015-12-12	A1	0.6163	0.99916	0.7	板晶	208.09℃
5015-12-13	A2	1.5270	0.99945	0.7	板晶	207.20℃
5015-12-14	A3	0.4465	0.99922	1.5	板晶	207.19℃
5015-12-15	A4	0.5709	0.99939	1.0	板晶	207.83℃
5015-12-16	A5	0.9582	0.99940	0.8	板晶	207.90℃
04GSp	A6	0.4332	0.99921	2.4	板晶	206.55℃
05GSp	A7	0.3652	0.9991	1.9	板晶	206.94℃
06GSp	A8	0.6866	0.99984	3.0	板晶	207.04℃
07GSp	A9	0.2754	0.99914	3.1	板晶	207.63℃

[0623] 实例4: (R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸的L-精氨酸盐的配制物

[0624] 使用表2中所述的配制物并使用与图7中所述基本相同的方法制造核心片剂。(R)-2-(7-(4-环戊基-3-(三氟甲基)苄氧基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]呋喃-3-基)乙酸的L-精氨酸盐是72.42%游离酸(化合物1) 27.58%L-精氨酸(即化合物1的L-精氨酸盐的1.381mg对应于1mg的活性/游离酸)。

[0625] 表2

[0626]

片剂强度	1 mg	2 mg
化合物 1 的 L-Arg 盐	1.381	2.762
甘露醇 Pearlitol® 100SD	54.119	52.738
微晶纤维素- Avicel® PH102	40	40
羟基乙酸淀粉钠-Explotab®	4	4
硬脂酸镁	0.5	0.5
Opadry® II Blue	4	4
片剂目标总重量	104	104

[0627] 本领域技术人员将认识到,在不脱离本发明的精神的情况下,可以对本文所述的说明性实例进行各种修改、添加、替换和变化,并且因此其被认为在本发明的范围内。



化合物1的L-精氨酸盐的PXRD图，显示球晶和板晶的峰强度差异

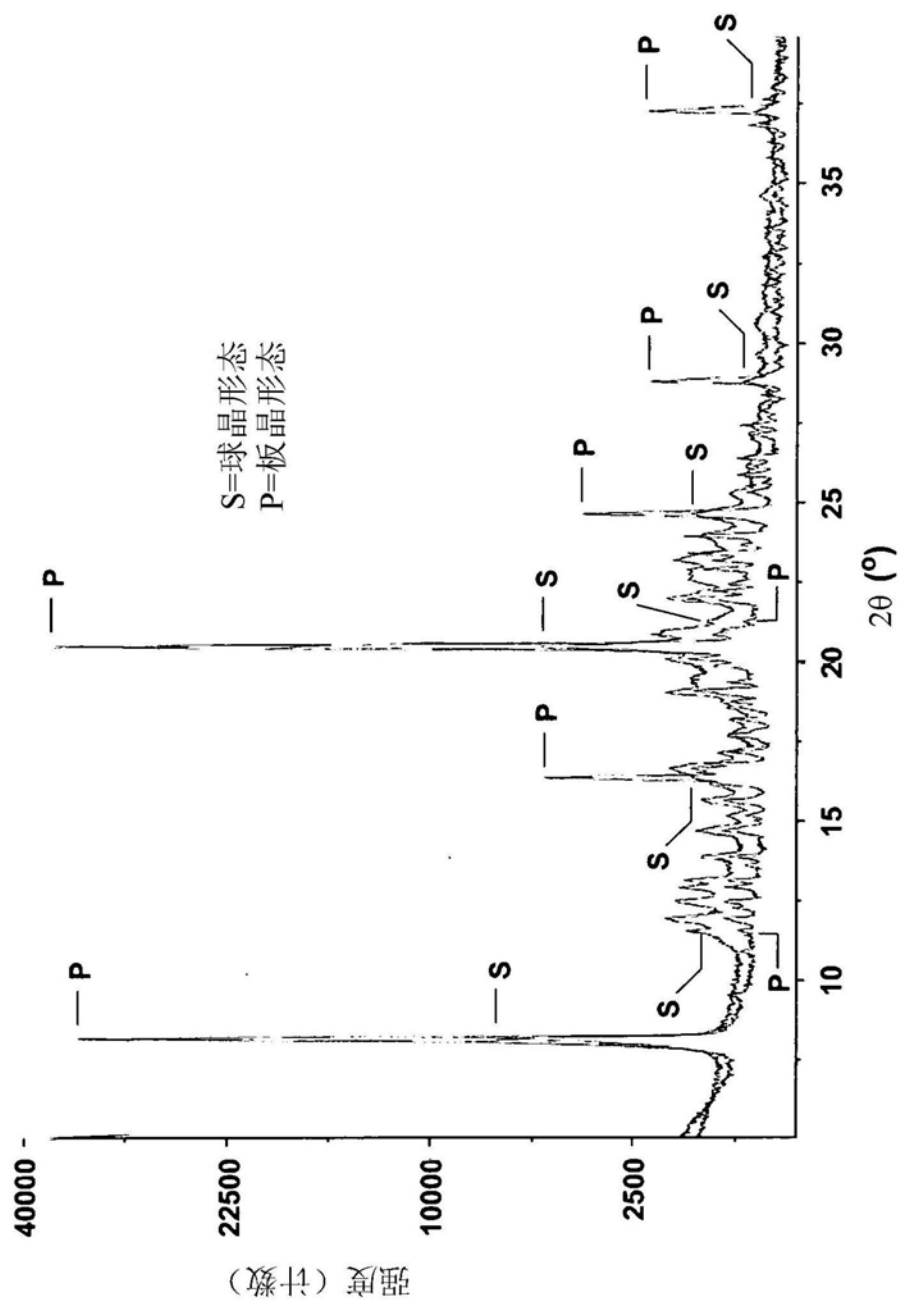


图1

筛查期、治疗期和随访期的程序和访视的时间表

	筛查		治疗期								随访	
评估	第-8周至第-4周	-	-	第2周	第4周	第8周	第12周	第14周 <sup>a</sup>	第16周	第20周	第24周 (EOT)/(EWD)	第26周 (EOS)
	第-60天至第-28天	第-1天	第1天 基线	第14±1天	第28±2天	第56±2天	第84±2天	第98±2天	第112±2天	第140±2天	第168±3天	第182±3天

图2

筛查期的程序和访视的时间表

评估	筛查	
	第-8周至第-4周 第-60天至第-28天	第-1天
知情同意	x	
病史	x	
人口统计	x	
入选/排除	x	
PBC-40/5-D瘙痒		x
身体质量指数	x	
体重	x	
体格检查与神经检查	x	
12导联ECG <sup>3</sup>	x	
24小时动态心电图监测 <sup>3</sup>		x
生命体征 <sup>3</sup>	x	
伴随用药	x	x
分配研究药物 <sup>5</sup>		
病毒学筛查 (HIV、HBsAg、HCV)	x	
AE评估	x	x
PML评定	x	
TB筛查	x	
OCT (如果可用) 检眼镜检查	x	
眼科检查, 包括席尔默检查 (Schirmer) 和TBUT	x	
肺功能测试	x	
PK血液样品 <sup>2</sup>		
化学研究, 包括ALP (空腹>8小时)	x	x
全血计数与淋巴细胞亚群	x	x
尿液分析	x	x
空腹脂质组	x	x
尿液药物筛查	x	
妊娠测试 <sup>4</sup>	x	x
总血清IgG和IgM、AMA和HsCRP		x
血清胆汁酸和C4		x
FSH <sup>6</sup>	x	
凝血	x	x
Fibroscan <sup>®</sup>	x	
TSH与游离T3和T4	x	

图3

治疗期的程序和访视的时间表（第1部分）

治疗期									
评估	-	第2周	第4周	第8周	第12周	第14周 <sup>a</sup>	第16周	第20周	第24周 (EOT)/(EWD)
	第1天 基线	第14± 1天	第28± 2天	第56± 2天	第84± 2天	第98± 2天	第112± 2天	第140± 2天	第168±3天
知情同意									
病史	x								
人口统计									
入选/排除	x								
PBC-40/5-D瘙痒	x	x	x	x		x <sup>a</sup>	x	x	x
身体质量指数									x
体重									x
体格检查与神经检查	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>a,1</sup>	x <sup>1</sup>	x <sup>1</sup>	x
12导联ECG <sup>3</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
24小时动态心电图监测 <sup>3</sup>	x				x <sup>a</sup>				
生命体征 <sup>3</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
伴随用药	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
分配研究药物 <sup>5</sup>	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	
病毒学筛查（HIV、HBsAg、HCV）									
AE评估	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
PML评定	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
TB筛查									

图4

治疗期的程序和访视的时间表（第2部分）

评估	治疗期								
	-	第2周	第4周	第8周	第12周	第14周 <sup>a</sup>	第16周	第20周	第24周 (EOT)/(EWD)
	第1天 基线	第14± 1天	第28± 2天	第56± 2天	第84± 2天	第98± 2天	第112± 2天	第140± 2天	第168±3天
OCT（如果可用）检 眼镜检查					x				x
眼科检查，包括席尔默 检查和TBUT					x <sup>7</sup>				x <sup>7</sup>
肺功能测试									x
PK血液样品 <sup>2</sup>	x	x			x	x <sup>a</sup>			x
化学研究，包括ALP （空腹>8小时）	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
全血计数与淋巴细胞亚群	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
尿液分析	x	x	x	x	x	x <sup>a</sup>	x	x	x
空腹脂质组	x		x		x				x
尿液药物筛查									
妊娠测试 <sup>4</sup>	x		x	x	x		x	x	x
总血清IgG和IgM、 AMA和HsCRP	x				x				x
血清胆汁酸和C4	x				x				x
FSH <sup>6</sup>									
凝血	x				x		x		x
Fibroscan <sup>®</sup>									x
TSH与游离T3和T4									

图5

随访期的程序和访视的时间表

评估	随访
	第26周 (EOS) 第182±3天
知情同意	
病史	
人口统计	
入选/排除	
PBC-40/5-D瘙痒	x
身体质量指数	x
体重	x
体格检查与神经检查	x
12导联ECG <sup>3</sup>	
24小时动态心电图监测 <sup>3</sup>	
生命体征 <sup>3</sup>	x
伴随用药	x
分配研究药物 <sup>5</sup>	
病毒学筛查 (HIV、HBsAg、HCV)	
AE评估	x
PML评定	
TB筛查	
OCT (如果可用) 检眼镜检查	
眼科检查, 包括席尔默检查和TBUT	
肺功能测试	
PK血液样品 <sup>2</sup>	
化学研究, 包括ALP (空腹>8小时)	x
全血计数与淋巴细胞亚群	x <sup>8</sup>
尿液分析	
空腹脂质组	
尿液药物筛查	
妊娠测试 <sup>4</sup>	
总血清IgG和IgM、AMA和HsCRP	x
血清胆汁酸和C4	
FSH <sup>6</sup>	
凝血	
Fibroscan <sup>®</sup>	
TSH与游离T3和T4	

图6

制备化合物1的L-精氨酸盐的核心片剂的流程图

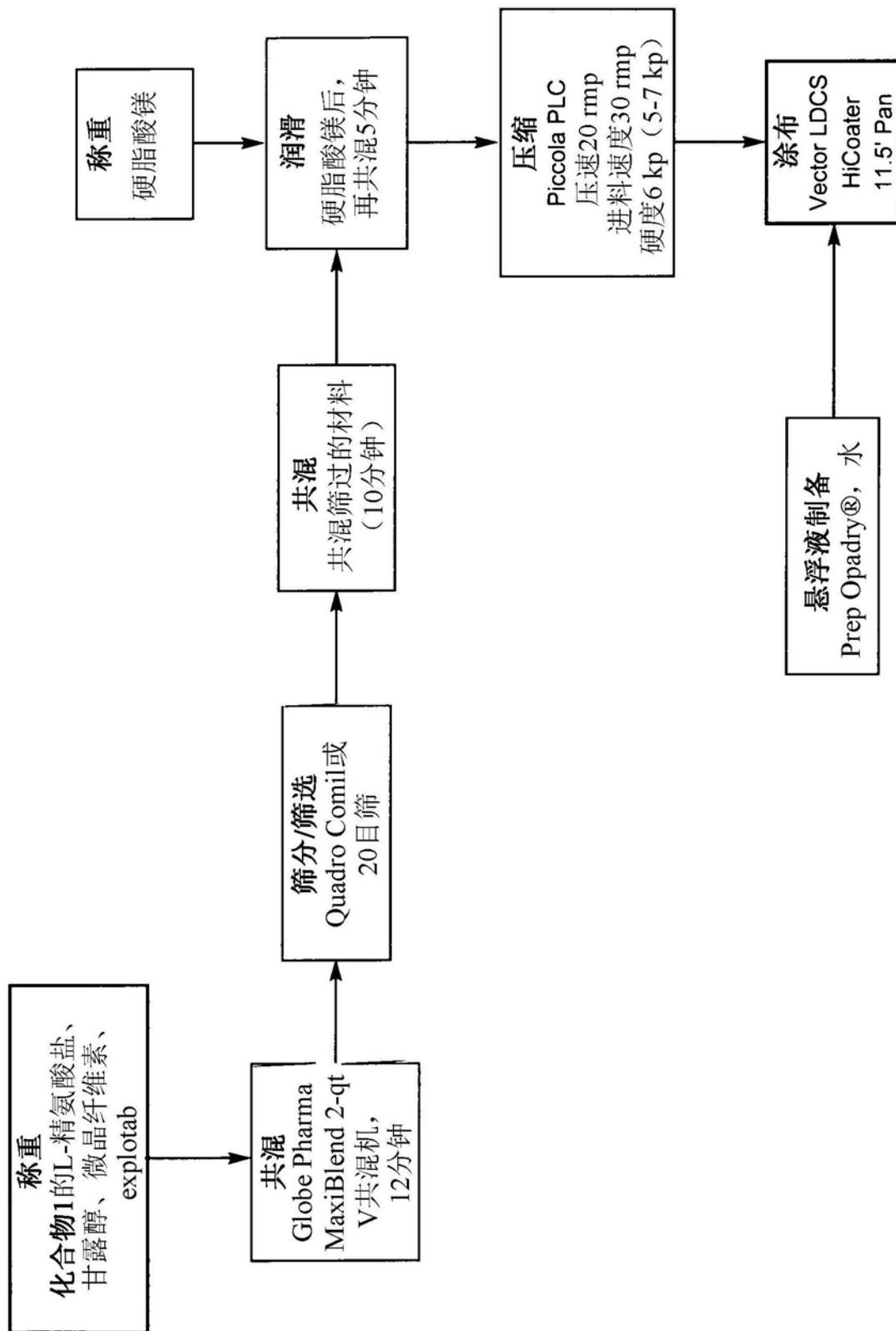


图7