



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119604285 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 11

(21) 申请号 202380042836.5

(72) 发明人 王泽人 陈顺

(22) 申请日 2023.03.24

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(66) 本国优先权数据

专利代理师 王玉桂 武晶晶

PCT/CN2022/083105 2022.03.25 CN

PCT/CN2023/079057 2023.03.01 CN

(51) Int.Cl.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/33 (2006.01)

2024.11.25

A61K 9/20 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

PCT/CN2023/083796 2023.03.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/179777 EN 2023.09.28

(71) 申请人 深圳市药欣生物科技有限公司

地址 518057 广东省深圳市南山区高新中
一道10号深圳生物孵化器大楼2-303
室

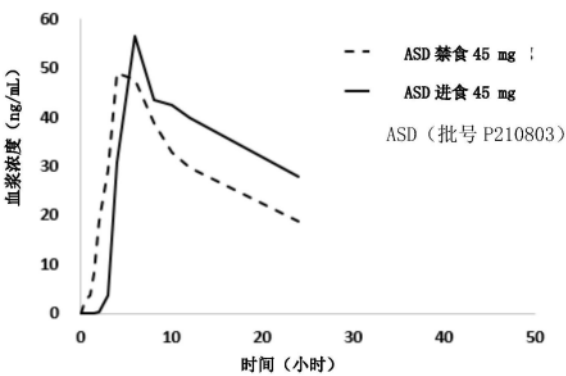
权利要求书9页 说明书104页 附图10页

(54) 发明名称

PROTAC化合物的药物组合物及其用途

(57) 摘要

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 是异双功能降解剂,其通过劫持泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 而特异性地消除靶向的蛋白质。提供了药物组合物,其包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的酸和吸附剂的混合物。还描述了用于制备和使用此类药物组合物的方法。在一个方面,本文公开了包含PROTAC的无定形固体分散体。



1. 一种药物组合物,其中所述药物组合物包含:

a) 无定形固体分散体 (ASD), 其包含:

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐;

表面活性剂;

亲水性聚合物;

任选的酸;以及

任选的吸附剂;

其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐、所述表面活性剂、所述亲水性聚合物和所述任选的酸以无定形状态存在于所述ASD中;以及

b) 任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

3. 如权利要求1或错误!没有找到参考源。所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.5倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍、2.5倍或3倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少5倍。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

8. 如权利要求错误!没有找到参考源。-错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述相应组合物包含呈结晶形式或呈无定形状态的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其中与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,所述药物组合物表现出变化不超过100%的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度,所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。

10. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度变化不超过50%。

11. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,所述PROTAC化合物的所述生物利用度变化不超过25%。

12. 如权利要求错误!没有找到参考源。-错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述生物利用度是在处于禁食状态或处于进食状态的狗模型中测量的。

13. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈片剂的形式。

14. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈胶囊的形式。

15. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物由式(I)的结构表示:

A-L-B

式(I)

其中

-A是E3泛素连接酶结合部分;

-L是接头;并且

-B是与靶蛋白结合的部分,其中所述靶蛋白能够被E3泛素连接酶降解。

16. 如权利要求错误!没有找到参考源。所述的药物组合物,其中B是雄激素受体(AR)结合部分。

17. 如权利要求错误!没有找到参考源。所述的药物组合物,其中B是雌激素受体结合部分。

18. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物是雄激素受体PROTAC降解剂。

19. 如权利要求1至错误!没有找到参考源。或错误!没有找到参考源。中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物是雌激素受体PROTAC降解剂。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物在辛醇-水中具有至少2.0的log P。

21. 如权利要求1至19中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物在辛醇-水中具有至少2.0、至少2.5、至少3、至少3.5、至少4、至少4.5或至少5的log P。

22. 如权利要求1至21中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐以约10重量%至30重量%的量存在于所述药物组合物中。

23. 如权利要求1至22中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂以约25mg至约

250mg的量存在于所述药物组合物中。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂以约10重量%至60重量%的量存在于所述药物组合物中。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂以约15重量%至55重量%的量存在于所述药物组合物中。

26. 如权利要求1至25中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、磷脂或它们的任何组合。

27. 如权利要求1至26中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、聚山梨醇酯、卵磷脂、聚乙二醇蓖麻油、氢化蓖麻油、脱水山梨醇油酸酯、十二烷基硫酸钠(SDS)、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合。

28. 如权利要求1至26中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)或卵磷脂,或它们的组合。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物以约10mg至约500mg的量存在于所述药物组合物中。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物以约1重量%至约80重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

31. 如权利要求1至29中任一项所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物以约15重量%至约50重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

32. 如权利要求1至31中任一项所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物是乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、寡糖、多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚环氧乙烷、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇(PEG)、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG)或它们的组合。

33. 如权利要求1至31中任一项所述的药物组合物,其中所述亲水性聚合物是乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇或羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。

34. 如权利要求1至33中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体包含酸。

35. 如权利要求34所述的药物组合物,其中所述酸是有机酸。

36. 如权利要求34所述的药物组合物,其中所述酸是无机酸。

37. 如权利要求34至36中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述酸选自以下组成的组:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸和磷酸。

38. 如权利要求34至36中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述酸是酒石酸、柠檬酸或琥珀酸。

39. 如权利要求1至38中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述PROTAC化合物或其

药理学上可接受的盐与所述亲水性聚合物的重量比为约10:1至约1:10。

40. 如权利要求1至39中任一项所述的药物组合物,其中所述ASD包含吸附剂。

41. 如权利要求40所述的药物组合物,其中所述吸附剂选自自由以下组成的组:二氧化硅、活性炭、硅酸镁铝、硅藻土、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠,以及糖或糖醇,诸如山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。

42. 如权利要求40所述的药物组合物,其中所述吸附剂是二氧化硅。

43. 如权利要求40至42中任一项所述的药物组合物,其中所述吸附剂以约10重量%到约35重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

44. 如权利要求43中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体的粒径的D50值为1 μ m至1000 μ m。

45. 如权利要求44所述的药物组合物,其中所述D50值为约1 μ m至约150 μ m(例如,10 μ m至15 μ m)。

46. 如权利要求1至45中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固体分散体还包含抗氧化剂(例如,维生素E)。

47. 如权利要求1至46中任一项所述的药物组合物,其中所述药理学上可接受的载剂或赋形剂不含有机酸。

48. 如权利要求1至46中任一项所述的药物组合物,其中所述药理学上可接受的载剂或赋形剂包含不存在于所述无定形固体分散体中的外部酸。

49. 如权利要求1至48中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下在至少1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在所述时段结束时保留至少90重量%的所述PROTAC化合物或所述其药理学上可接受的盐。

50. 如权利要求1至48中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在所述时段结束时保留至少90重量%的所述PROTAC化合物或所述其药理学上可接受的盐。

51. 如权利要求1至48中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在所述时段结束时保留至少90重量%的所述PROTAC化合物或所述其药理学上可接受的盐。

52. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:

a) 无定形固体分散体,其包含:

所述PROTAC化合物或其药理学上可接受的盐,其量为所述ASD的约5重量%至约50重量%;

所述表面活性剂,其量为所述ASD的约1重量%至约50重量%,其中所述表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合;

所述亲水性聚合物,其量为所述ASD的约5重量%至约70重量%,其中所述亲水性聚合

物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS)、聚甲基丙烯酸酯、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇、羟丙基 β -环糊精 (HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精或它们的组合;以及

任选的酸,其量为所述ASD的约1重量%至约50重量%;以及

b) 任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。

53. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:

a) 无定形固体分散体,其包含:

表1的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐,其量为所述ASD的约5重量%至约50重量%;

所述表面活性剂,其量为所述ASD的约1重量%至约50重量%,其中所述表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物 (PVAc-PVCap-PEG) 或它们的组合;

所述亲水性聚合物,其量为所述ASD的约5重量%至约70重量%,其中所述亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS)、聚甲基丙烯酸酯、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇、羟丙基 β -环糊精 (HP- β -CD) 或磺丁基醚- β -环糊精;以及

任选的酸,其量为所述ASD的约1重量%至约50重量%,其中所述酸包含酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合;以及

b) 任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。

54. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与所述表面活性剂的重量比为约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。

55. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与所述亲水性聚合物的重量比为约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。

56. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制成单位剂型。

57. 如权利要求56所述的药物组合物,其中所述单位剂型包含:

30mg至300mg的所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐;

10mg至500mg的所述表面活性剂;

10mg至500mg的所述亲水性聚合物;

任选的酸,其量为1mg至500mg;以及

任选的吸附剂,其量为1mg至500mg;

任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。

58. 一种无定形固体分散体,其中所述无定形固体分散体包含:

蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐;

表面活性剂；
亲水性聚合物；
任选的酸；以及
任选的吸附剂，

其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐、所述表面活性剂、所述亲水性聚合物和所述任选的酸以无定形态存在于所述ASD中。

59. 如权利要求58所述的无定形固体分散体，其中所述无定形固体分散体表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍，所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

60. 如权利要求58或59所述的无定形固体分散体，其中所述无定形固体分散体表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍，所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

61. 如权利要求58至60中任一项所述的无定形固体分散体，其中所述无定形固体分散体表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.5倍，所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

62. 如权利要求58至60中任一项所述的无定形固体分散体，其中所述药物组合物表现出的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍、2.5倍或3倍，所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

63. 如权利要求58至62中任一项所述的无定形固体分散体，其中所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少5倍。

64. 如权利要求58至62中任一项所述的无定形固体分散体，其中所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度是包含所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。

65. 如权利要求58至64中任一项所述的药物组合物，其中所述相应组合物包含呈结晶形式或呈无定形态的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐。

66. 如权利要求58至65中任一项所述的无定形固体分散体，其中与禁食状态相比，当向处于进食状态的受试者口服施用，所述无定形固体分散体表现出变化不超过100%的所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的生物利用度，所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的总曲线下面积 (AUC) 或最大血浆浓度 (C_{max}) 测量的。

67. 如权利要求58至66中任一项所述的无定形固体分散体,其中与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,所述PROTAC化合物或所述其药学上可接受的盐的所述生物利用度变化不超过50%。

68. 如权利要求58至67中任一项所述的无定形固体分散体,其中与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,所述PROTAC化合物的所述生物利用度变化不超过25%。

69. 如权利要求58至67中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述生物利用度是在处于禁食状态或处于进食状态的狗模型中测量的。

70. 如权利要求58至69中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述PROTAC化合物由式(I)的结构表示:

A-L-B

式(I)

其中

-A是E3泛素连接酶结合部分;

-L是接头;并且

-B是与靶蛋白结合的部分,其中所述靶蛋白能够被E3泛素连接酶降解。

71. 如权利要求70所述的无定形固体分散体,其中B是雄激素受体结合部分。

72. 如权利要求70所述的无定形固体分散体,其中B是雌激素受体结合部分。

73. 如权利要求58至71中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述PROTAC化合物是雄激素受体PROTAC降解剂。

74. 如权利要求58至70或72中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述PROTAC化合物是雌激素受体PROTAC降解剂。

75. 如权利要求58至74中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述PROTAC化合物在辛醇-水中具有至少2.0的log P。

76. 如权利要求58至75中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述表面活性剂以约10重量%至60重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

77. 如权利要求58至76中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述表面活性剂包含非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、磷脂或它们的任何组合。

78. 如权利要求58至77中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、聚山梨醇酯、卵磷脂、聚乙二醇蓖麻油、氢化蓖麻油、脱水山梨醇油酸酯、十二烷基硫酸钠(SDS)、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合。

79. 如权利要求58至78中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述亲水性聚合物以约10mg至约500mg的量存在于所述无定形固体分散体中。

80. 如权利要求58至79中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述亲水性聚合物以约1重量%至约80重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

81. 如权利要求58至80中任一项所述的无定形固体分散体,其中所述亲水性聚合物是乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、寡糖、多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚甲

基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚环氧乙烷、羟丙基 β 环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇(PEG)、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG)或它们的组合。

82. 如权利要求58至81中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述无定形固体分散体另外包含酸。

83. 如权利要求82所述的无定形固体分散体, 其中所述酸是有机酸。

84. 如权利要求82所述的无定形固体分散体, 其中所述酸是无机酸。

85. 如权利要求82至84中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述酸选自自由以下组成的组: 酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸和磷酸。

86. 如权利要求58至85中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与所述亲水性聚合物的重量比为约10:1至约1:10、约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。

87. 如权利要求58至86中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与所述表面活性剂的重量比为约10:1至约1:10、约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。

88. 如权利要求58至87中任一项所述的无定形固体分散体, 其还包含吸附剂。

89. 如权利要求88所述的无定形固体分散体, 其中所述吸附剂选自二氧化硅、活性炭、硅酸镁铝、硅藻土、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠, 以及糖或糖醇, 诸如山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。

90. 如权利要求58至89中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述吸附剂以约10重量%到约35重量%的量存在于所述无定形固体分散体中。

91. 如权利要求58至90中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述无定形固体分散体还包含抗氧化剂(例如, 维生素E)。

92. 如权利要求58至91中任一项所述的无定形固体分散体, 其中所述无定形固体分散体的粒径的D50值为 $1\mu\text{m}$ 至 $1000\mu\text{m}$ 。

93. 如权利要求92所述的无定形固体分散体, 其中所述无定形固体分散体的粒度的D50值以粒径计为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $150\mu\text{m}$ 。

94. 一种治疗疾病或病症的方法, 其包括向有需要的受试者施用如权利要求1至93中任一项所述的药物组合物或无定形固体分散体。

95. 一种将受试者的细胞中的靶蛋白泛素化或降解的方法, 其包括向受试者施用如权利要求1至93中任一项所述的药物组合物或无定形固体分散体。

96. 如权利要求94或95所述的方法, 其中所述药物组合物与食物一起施用或不与食物一起施用。

97. 如权利要求94或95所述的方法, 其中所述受试者处于禁食状态。

98. 如权利要求94或95所述的方法, 其中所述受试者处于进食状态。

99. 如权利要求94或96至98中任一项所述的方法, 其中所述疾病或病症是癌症。

100. 如权利要求99所述的方法, 其中所述癌症是前列腺癌或乳腺癌。

101. 一种用于制备无定形固体分散体的方法,其包括以下步骤:

- a) 将以下物质组合: (i) 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐、(ii) 表面活性剂、(iii) 亲水性聚合物、(iv) 任选地添加剂和 (v) 溶剂, 从而产生液体混合物或溶液, 以及
- b) 从所述混合物中去除溶剂, 从而产生无定形固体分散体。

102. 如权利要求101所述的方法, 其中所述溶剂是有机溶剂或有机溶剂的混合物。

103. 如权利要求101所述的方法, 其中所述溶剂是醇或含有醇。

104. 如权利要求101至103中任一项所述的方法, 其中所述组合包含将所述PROTAC化合物或其药学上可接受的盐、所述表面活性剂及所述亲水性聚合物溶解于所述溶剂中。

105. 如权利要求101至104中任一项所述的方法, 其中所述去除包括真空干燥、喷雾干燥或旋转蒸发。

106. 如权利要求101至104中任一项所述的方法, 其中所述去除包括将所述溶液喷雾到吸附剂上并在流化床设备中干燥。

PROTAC化合物的药物组合物及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年3月25日提交的专利申请号PCT/CN2022/083105和2023年3月1日提交的专利申请号PCT/CN2023/079057的权益,其公开内容在此通过引用整体并入。

技术领域

[0003] 本发明属于制药领域,并且具体涉及药物组合物及其制备方法和用途。

背景技术

[0004] 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 是异双功能降解剂,其通过劫持泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 而特异性地消除靶向的蛋白质。这种方式已经成为使用小分子抑制剂敲低经典靶标和疾病相关蛋白质的正交方法,到目前为止,这些蛋白质被归类为“不可成药 (undruggable)”然而,由于它们的高分子量 (MW) 和大的暴露极性表面积 (PSA),PROTAC经常受到细胞渗透性差的影响。

[0005] ARV-110,一种靶向雄激素受体 (AR) 的PROTAC®蛋白降解剂。ARV-110由Arvinas开发,用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 和在现有疗法上取得进展的男性。其分子量为812.29,并且计算log P为约4.18。它很难溶解在水溶液中,并且据报道它应该与食物一起服用。

[0006] ARV-471,一种靶向雌激素受体 (ER) 的PROTAC®蛋白降解剂。ARV-471由Arvinas开发,用于治疗局部晚期或转移性雌激素受体 (ER) 阳性/人类表皮生长因子受体2 (HER2) 阴性 (ER+/HER2-) 乳腺癌的女性。其分子量为723.92,并且计算log P值为约4-6。它很难溶解在水溶液中,并且据报道在临床研究中应与食物一起服用。

[0007] 差的水溶性和非常低的口服吸收性是研发用于体内应用的PROTAC分子的瓶颈。此外,几乎所有PROTAC分子的生物利用度都经受食物效应。非常需要具有改善的口服生物利用度、允许施用较低剂量、减少由食物摄入引起的吸收性差异以及减少体内受试者间吸收性差异的PROTAC组合物。

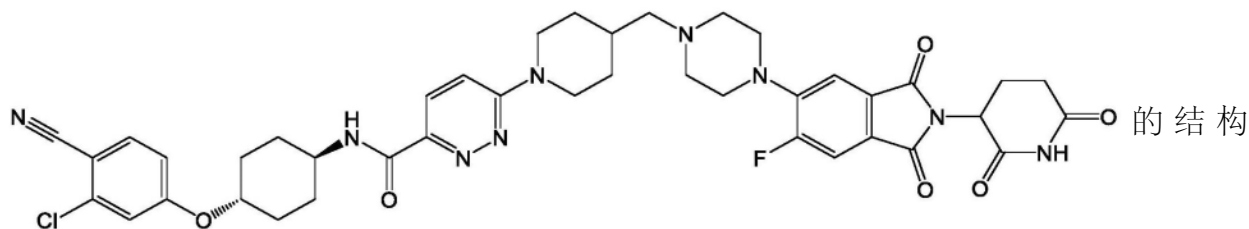
[0008] 通过引用并入

[0009] 本说明书中提到的所有出版物和专利申请都通过引用并入本文,就好像每个单独的出版物或专利申请都被具体和单独地指出通过引用并入一样。

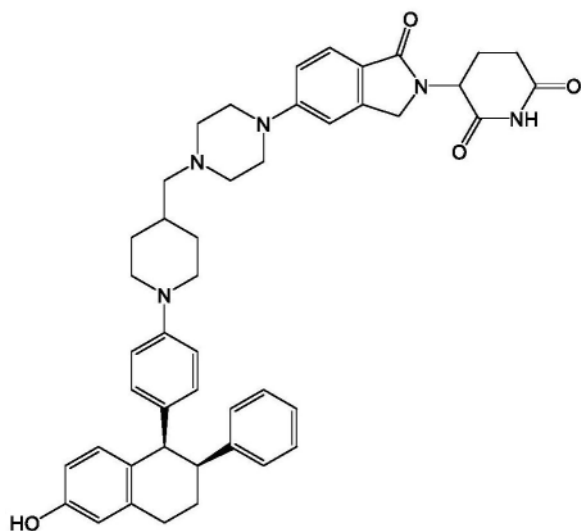
发明内容

[0010] 本文公开了一种药物组合物,其中该药物组合物包含a) 无定形固体分散体 (ASD), 其包含:i) 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐;ii) 表面活性剂;iii) 亲水性聚合物;iv) 任选的酸;以及v) 任选的吸附剂,其中PROTAC化合物或其药学上可接受的盐、表面活性剂、亲水性聚合物和任选的酸以无定形状态存在于ASD中;以及b) 任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作

为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.5倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少2倍、2.5倍或3倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少5倍。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC化合物或其药学上可接受的盐但不作为ASD的一部分的相应组合物的生物利用度的至少1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,相应的组合物包含呈无定形状态的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,相应的组合物包含呈结晶形式的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过100%、50%、25%,所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,生物利用度是在处于禁食状态或处于进食状态的狗模型中测量的。在一些实施方案中,药物组合物呈片剂的形式。在一些实施方案中,药物组合物呈胶囊的形式。在一些实施方案中,PROTAC化合物由式(I)的结构表示:A-L-B,其中i)A是E3泛素连接酶结合部分;ii)L是接头;并且iii)B是与靶蛋白结合的部分,其中靶蛋白可被E3泛素连接酶降解。在一些实施方案中,B是雄激素受体(AR)结合部分。在一些实施方案中,B是雌激素受体结合部分。在一些实施方案中,PROTAC化合物是雄激素受体PROTAC降解剂。在一些实施方案中,雄激素受体PROTAC降解剂是ARV-110或其药学上可接受的盐或对映异构体。在一些实施方案中,雄激素受体PROTAC降解剂由



或其药学上可接受的盐或对映异构体表示。在一些实施方案中,PROTAC化合物是雌激素受体PROTAC降解剂。在一些实施方案中,雌激素受体PROTAC降解剂是ARV-471或其药学上可接受的盐或对映异构体。在一些实施方案中,雌激素受体PROTAC降解剂由



的结构或其药学上可接受的盐或对映异构体表

示。在一些实施方案中,PROTAC化合物在辛醇-水中的log P至少为2.0。在一些实施方案中,PROTAC化合物在辛醇-水中的log P为至少2.0、至少2.5、至少3、至少3.5、至少4、至少4.5或至少5。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐以约10重量%至30重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以约25mg至约250mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%至60重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以约15重量%至55重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂包括非离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、磷脂或它们的任何组合。在一些实施方案中,表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、聚山梨醇酯、卵磷脂、聚乙二醇蓖麻油、氢化蓖麻油、脱水山梨醇油酸酯、十二烷基硫酸钠(SDS)、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合。在一些实施方案中,表面活性剂包括生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg至约500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约1重量%至约80重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约15重量%至约50重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物是乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、寡糖、多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚环氧乙烷、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇(PEG)、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG)或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,亲水性聚合物是乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含酸。在一些实施方案中,酸是有机酸。在一些实施方案中,酸是无机酸。在一些实施方案中,酸选自由以下组成的组:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐

酸、硫酸和磷酸。在一些实施方案中,酸是酒石酸、柠檬酸或琥珀酸。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约10:1至约1:10。在一些实施方案中,ASD包含吸附剂。在一些实施方案中,吸附剂选自由以下组成的组:二氧化硅、活性炭、硅酸镁铝、硅藻土、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠,以及糖或糖醇,诸如山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。在一些实施方案中,吸附剂以约10重量%至约35重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,无定形固体分散体的粒径的D50值为1 μ m至1000 μ m。在一些实施方案中,D50值为约1 μ m至约150 μ m(例如,10 μ m至15 μ m)。在一些实施方案中,无定形固体分散体还包含抗氧化剂(例如,维生素E)。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂不含有机酸。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂包含不存在于无定形固体分散体中的外部酸。在一些实施方案中,药物组合物在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下在至少1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物包含a)无定形固体分散体,其包含:(i)ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、KT-413或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约5重量%至约50重量%;(ii)表面活性剂,其量为ASD的约1重量%至约60重量%,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合;(iii)亲水性聚合物,其量为ASD的约5重量%至约70重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精或它们的组合;和(iv)任选的酸,其量为ASD的约1重量%至约50重量%;以及b)任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物包含a)无定形固体分散体,其包含:(i)无定形固体分散体,其包含:ARV-110、ARV-471或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约5重量%至约50重量%;(ii)表面活性剂,其量为ASD的约1重量%至约50重量%,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合;(iii)亲水性聚合物,其量为ASD的约5重量%至约70重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝

共聚物、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS) 或羟丙基 β -环糊精 (HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精或它们的组合;和 (iv) 任选的酸,其量为ASD的约1重量%至约50重量%,其中酸包含酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合;以及b) 任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。在一些实施方案中,PROTAC化合物或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约1:0.5至约1:6、约1:0.8至约1:5或约1:1至约1:3。在一些实施方案中,ASD包含ARV-110或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约10重量%至约40重量%;表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%,其中表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合;亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯基己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS或它们的组合;以及任选的酸,其量为ASD的约5重量%至约40重量%,其中酸是酒石酸或柠檬酸。在一些实施方案中,ASD包含ARV-110或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约15重量%至约35重量%;表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约50重量%,其中表面活性剂是TPGS或卵磷脂;亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯基己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS;以及任选的酸,其量为ASD的约10重量%至约35重量%,其中酸是酒石酸或柠檬酸。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约10重量%至约40重量%;表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%,其中表面活性剂是TPGS或卵磷脂;亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯基己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS;以及任选的酸,其量为ASD的约5重量%至约40重量%,其中酸是酒石酸或琥珀酸。在一些实施方案中,ASD包含ARV-471或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约15重量%至约35重量%;表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约50重量%,其中表面活性剂是TPGS或卵磷脂;亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯基己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS;以及任选的酸,其量为ASD的约10重量%至约35重量%,其中酸是酒石酸或琥珀酸。在一些实施方案中,药物组合物被配制成单位剂型。在一些实施方案中,单位剂型包含30mg至300mg PROTAC化合物或其药学上可接受的盐;10mg至500mg表面活性剂;10mg至500mg亲水性聚合物;任选的酸,其量为1mg至500mg;以及任选的吸附剂,其量为1mg至500mg;以及任选的药学上可接受的载剂或赋形剂。

[0011] 本文公开了一种无定形固体分散体,其中该无定形固体分散体包含:(i) 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐;(ii) 表面活性剂;(iii) 亲水性聚合

物; (iv) 任选的酸; 以及v. 任选的吸附剂, 其中PROTAC化合物或其药学上可接受的盐、表面活性剂、亲水性聚合物和任选的酸以无定形态存在于ASD中。在一些实施方案中, PROTAC化合物是ARV-110或ARV-471。

[0012] 本文公开了一种治疗疾病或病症的方法, 其包括向有需要的受试者施用本文所述的药物组合物或无定形固体分散体。在一些实施方案中, 药物组合物与食物一起施用或不与食物一起施用。在一些实施方案中, 受试者处于禁食状态。在一些实施方案中, 受试者处于进食状态。在一些实施方案中, 疾病或病症是癌症。在一些情况下, 癌症是前列腺癌或乳腺癌。

[0013] 本文公开了一种将受试者的细胞中的靶蛋白泛素化或降解的方法, 其包括向受试者施用本文所述的药物组合物或无定形固体分散体。

[0014] 本文公开了一种用于制备无定形固体分散体的方法, 其包括以下步骤: a) 将以下物质组合: (i) 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 化合物或其药学上可接受的盐、(ii) 表面活性剂、(iii) 亲水性聚合物、(iv) 任选地添加剂和(v) 溶剂, 从而产生液体混合物或溶液, 以及b) 从所述混合物中去除溶剂, 从而产生无定形固体分散体。

附图说明

[0015] 在所附权利要求中具体阐述了本发明的新颖特征。通过参考以下阐述说明性实施例方案的详细描述, 将获得对本发明的特征和优点的更好理解, 其中利用了本发明的原理, 附图中:

[0016] 图1显示了ARV-110配制物批号P210803的无定形固体分散体 (ASD) 的X射线粉末衍射研究。

[0017] 图2显示了ARV-110的颗粒的X射线粉末衍射研究。

[0018] 图3显示了当ARV-110以5mg活性药物成分 (API) 的剂量静脉内 (i.v.) 递送或以50mg API的剂量口服给予时 (均在禁食条件下进行), API (ARV-110) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0019] 图4显示了当ARV-110在进食和禁食条件下不作为ASD配制物的一部分以45mg API的剂量口服给予时, API (ARV-110) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0020] 图5显示了当ARV-110批号P210803的ASD组合物在进食和禁食条件下以45mg API的剂量口服给予时, API (ARV-110) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0021] 图6显示了当ARV-110 (批号P220622-1和P220622-2) 的两种ASD组合物和仅API在进食条件下以50mg API的剂量口服给予时, API (ARV-110) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0022] 图7显示了当ARV-110 (批号P220802-1) 的ASD组合物在进食条件下以50mg API、100mg API和200mg API的剂量口服给予时 (均在进食条件下进行), API (ARV-110) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0023] 图8显示了ARV-471组合物批号P220215-1的ASD的X射线粉末衍射研究。

[0024] 图9显示了ARV-471的颗粒的X射线粉末衍射研究。

[0025] 图10显示了当ARV-471在禁食条件下以6mg活性药物成分 (API) 的剂量静脉内 (i.v.) 递送或在禁食和进食条件下以60mg API的剂量口服给予时, API ARV-471在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0026] 图11显示了当ARV-471 (批号P220215-1和P220215-2) 的两种ASD组合物和仅API在进食条件下以60mg API的剂量口服给予时,API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0027] 图12显示了当ARV-471 (批号P220215-1) 的ASD组合物在进食条件下和在禁食条件下以60mg API的剂量口服给予时,API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0028] 图13显示了当ARV-471 (批号P220419-1) 的ASD组合物在禁食条件下以100mg API、150mg API和200mg API的剂量口服给予时,API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0029] 图14显示了当仅API在进食和禁食条件下以200mg的高剂量口服给予时,API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

[0030] 图15显示了当ARV-471 (批号P220525-1) 的ASD组合物在进食条件下和在禁食条件下以200mg API的高剂量口服给予时,API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。

具体实施方式

[0031] 如本文进一步描述的,本公开总体上涉及包含可用作缓解、减轻或消除有需要的受试者的一种或多种病症的治疗剂的药物活性剂的组合物。具体而言,本文所述了药物组合物、其制备方法和用途,其中药物组合物包含组合的PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂,使得与单独的PROTAC相比,PROTAC具有改善的生物利用度。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物、一种或多种表面活性剂和任选的酸在无定形固体分散体中。目前公开的包含含有PROTAC和合适的赋形剂或载剂的无定形固体分散体的药物组合物提供了比此类PROTAC的结晶形式或其他常规剂型更好的生物利用度和降低的食物效应。在一些实施方案中,PROTAC的常规剂型包括包含呈结晶形式的PROTAC的剂型。在一些实施方案中,PROTAC的常规剂型包括包含呈无定形状态但不作为ASD的一部分的PROTAC的剂型。在一些实施方案中,常规剂型包含呈结晶形式的PROTAC。在一些实施方案中,常规剂型包含呈无定形状态的PROTAC。在一些实施方案中,常规剂型包含填充在胶囊中的PROTAC化合物。在一些实施方案中,常规剂型不包含ASD。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC、表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)和亲水性聚合物。

[0032] 定义

[0033] 除非另有说明,否则上文和下文中使用的通用术语在本公开的上下文中优选具有以下含义:

[0034] 除非具体说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,术语“约”指的是所述的一个或多个数字的 $\pm 10\%$,或低于所列下限的10%和高于所列上限的10%。

[0035] 除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物。因此,例如,提及“表面活性剂”包括提及一种或多种特定的表面活性剂,提及“抗氧化剂”包括提及一种或多种此类添加剂。

[0036] 如本文所用的术语“受试者”是指哺乳动物(例如,人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、猫、马、牛、猪或非人类灵长类动物,诸如猴子、黑猩猩或狒狒)。

[0037] 如本文所用的“AUC”或“AUC_{inf}”是指从零时间外推至无穷大的血浆药物浓度-时间曲线下的面积。如本文所用的“AUC_{last}”是指从给药时间到最后可测量浓度时间的曲线下面积。如本文所用的“C_{max}”是指血管外给药后在血浆中观察到的最高药物浓度。如本文所用的“T_{max}”是指施用药物后达到最大血浆浓度的时间。在一些情况下,AUC、AUC_{inf}或C_{max}可用于测

量本文所述的API (例如, PROTAC) 的生物利用度。在一些情况下, 可以通过AUC、 AUC_{inf} 或 C_{max} 来评估API在各种口服组合物 (例如, 本文所述的ASD组合物) 中的生物利用度的改善或差异。在一些情况下, API的生物利用度是在进食条件或禁食条件下在受试者中评估的。在一些情况下, API的绝对生物利用度是通过i.v. 注射获得的API的血浆浓度来测量的。

[0038] “D10”、“D50”和“D90”在本文中用于描述粒度分布。如本文所用的“D10”是指颗粒总质量的百分之十较小而百分之九十较大的直径。如本文所用的“D50”是指颗粒总质量的百分之五十较大而50%较小的中值直径。“D90”定义了质量分布的百分之九十具有较小的粒径而百分之十具有较大的粒径的直径。

[0039] 在一些实施方案中, 包括误差带。术语“总误差带”在本文中用于指定所有来源, 包括在95%置信水平下计算的取样和样品制备。实例是: D50 100 μ m, 其中尺寸总误差带为 $\pm 5\%$ 。有时也用其他统计数据来描述粒度分布。最常见的计算是标准偏差和方差。标准偏差 (St Dev.)。标准偏差规格定义了总人口中约68.27%位于 ± 1 St Dev内, 并且95.45%位于 ± 2 St Dev内的直径。

[0040] “有效量”和“足够量”可以互换使用, 并且是指足以实现预期目的或目标的物质的量。

[0041] 当与本文所述的药物组合物结合使用时, “治疗有效量”是一种或多种药物活性剂足以在有需要的受试者中产生治疗效果的量。

[0042] 当与本文所述的药物组合物结合使用时, “治疗当量”是指相当于药物活性剂的游离碱或醇的治疗有效量的药物活性剂的药学上可接受的盐或酯的量。

[0043] 前缀“较低”表示具有多达7个并且包括最多7个碳原子, 尤其是最多4个并且包括最多4个碳原子的基团, 所述基团是线性的或具有单个或多个分支的分支。

[0044] “氨基”是指-NH₂基团。

[0045] “氰基”是指-CN基团。

[0046] “硝基”是指-NO₂基团。

[0047] “甲氧基”是指-O-Me基团。

[0048] “氧杂”是指-O-基团。

[0049] “氧代基”是指=O基团。

[0050] “硫基”指的是=S基团。

[0051] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0052] “肟基”是指=N-OH基团。

[0053] “胼基”是指=N-NH₂基团。

[0054] “羟基 (Hydroxy或hydroxyl)”是指-OH基团。

[0055] “羟基氨基”是指-NH-OH基团。

[0056] “酰基”是指取代或未取代的烷基羰基、取代或未取代的烯基羰基、取代或未取代的炔基羰基、取代或未取代的环烷基羰基、取代或未取代的杂环烷基羰基、取代或未取代的芳基羰基、取代或未取代的杂芳基羰基、酰胺或酯, 其中羰基的羰基原子是连接点。除非说明书中另有具体说明, 否则烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、环烷基羰基、酰胺基或酯基任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈基、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。

[0057] “酰基-磺酰胺”是指一价基团,其中羰基的碳原子与磺酰胺基团结合。示例性的酰基-磺酰胺包括 $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_2C(O)R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2C(O)N(R^a)_2$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)NR^aS(O)_2NR^aC(O)N(R^a)_2$ 和 $-C(O)S(O)_2N(R^a)_2$,其中每个 R^a 独立地是氢、烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)或杂芳基烷基(任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)。

[0058] “烷基”是指任选地取代的直链或任选地取代的支链饱和烃单基团。烷基可以具有一个至约二十个碳原子、一个至约十个碳原子或一个至六个碳原子。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊(烷)基和己基以及更长的烷基,诸如庚基、辛基等。无论何时出现在本文中,诸如“ C_1 - C_6 烷基”的数值范围是指烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也包括未指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_9 烷基、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_5 烷基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_2 烷基或 C_1 烷基。除非说明书中另有具体说明,否则烷基任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-C\equiv CH$ 取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

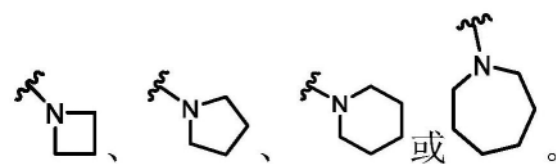
[0059] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的任选地取代的直链或任选地取代的支链烃单基团。在一些实施方案中,烯基具有两个至约十个碳原子或两个至约六个碳原子。该基团可以是双键的顺式或反式构型,应该理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基($-CH=CH_2$)、1-丙烯基($-CH_2CH=CH_2$)、异丙烯基[$-C(CH_3)=CH_2$]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。无论何时出现在本文中,诸如“ C_2 - C_6 烯基”的数值范围是指烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也涵盖了未指定数值范围的术语“烯基”的出现。在一些实施方案中,烯基是 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_9 烯基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_7 烯基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_3 烯基或 C_2 烯基。除非说明书中另有具体说明,否则烯基任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0060] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的任选地取代的直链或任选地取代的支链烃单基团。在一些实施方案中,炔基具有两个至约十个碳原子,更优选两个至约六个碳原

子。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。无论何时出现在本文中,诸如“C₂-C₆炔基”的数值范围是指炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,尽管本定义也涵盖了未指定数值范围的术语“炔基”的出现。在一些实施方案中,炔基是C₂-C₁₀炔基、C₂-C₉炔基、C₂-C₈炔基、C₂-C₇炔基、C₂-C₆炔基、C₂-C₅炔基、C₂-C₄炔基、C₂-C₃炔基或C₂炔基。除非说明书中另有具体说明,否则炔基任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0061] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非说明书中另有具体说明,否则亚烷基可以任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,亚烷基是-CH₂-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-。在一些实施方案中,亚烷基是-CH₂-。在一些实施方案中,亚烷基是-CH₂CH₂-。在一些实施方案中,亚烷基是-CH₂CH₂CH₂-。

[0062] “烷基氨基”是指式-N(R_a)₂的基团,其中R_a是所定义的烷基基团,或者两个R_a与氮原子一起可以形成取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基环,诸如:



除非说明书中另有具体说明,否则烷基氨基可以任

选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基氨基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷基氨基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基氨基任选地被卤素取代。

[0063] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是如所定义的烷基基团。除非说明书中另有具体说明,否则烷氧基可以任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0064] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上所定义的烷基基团。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。羟基烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,羟基烷基是氨基甲基。

[0065] “芳基”是指衍生自包含至少一个芳族环的烃环体系的基团。在一些实施方案中,芳基包含氢和6个至30个碳原子。芳基基团可以是单环、双环、三环或四环体系,其可以包括稠环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥环体系。在一些实

实施方案中,芳基是6元至10元芳基。在一些实施方案中,芳基是6元芳基。芳基基团包括但不限于衍生自亚蒎基、亚萘基、亚菲基、蒎、萘、苯、蒾、茛、茛满、茛、萘、萘、菲、蒽、蒽和苯并菲的烃环体系的芳基。在一些实施方案中,芳基是苯基。除非说明书中另有具体说明,否则芳基可以任选地被例如卤素、氨基、烷基氨基、氨基烷基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、 $-S(O)_2NH-C_1-C_6$ 烷基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 或 $-S(O)_2NHC(CH_3)_3$ 取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。在一些实施方案中,芳基被烷基、烯基、炔基、卤代烷基或杂烷基取代,其中每个烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基独立地未被取代,或被卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。

[0066] “环烷基”是指稳定的、部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可以包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)、桥连或螺环体系。代表性的环烷基包括但不限于具有三个至十五个碳原子(C_3-C_{15} 环烷基)、三个至十个碳原子(C_3-C_{10} 环烷基)、三个至八个碳原子(C_3-C_8 环烷基)、三个至六个碳原子(C_3-C_6 环烷基)、三个至五个碳原子(C_3-C_5 环烷基)或三个至四个碳原子(C_3-C_4 环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3元至6元环烷基。在一些实施方案中,环烷基是5元至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢化萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式十氢化萘、反式十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷,以及7,7-二甲基双环[2.2.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非说明书中另有具体说明,否则环烷基任选地被例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0067] 如本文所用的术语“碳环”是指饱和环、不饱和环或芳族环,其中环的每个原子是碳原子。碳环包括3元至10元单环、6元至12元双环和6元至12元桥环。双环碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳族环。在一个示例性实施方案中,芳族环(例如苯基)可以与饱和环或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)稠合。只要化合价允许,双环碳环包括饱和双环、不饱和双环和芳族双环的任何组合。双环碳环包括环尺寸的任意组合,诸如4-5稠环系统、5-5稠环系统、5-6稠环系统、6-6稠环系统、5-7稠环系统、6-7稠环系统、5-8稠环系统和6-8稠环系统。示例性的碳环包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、茛满基和萘基。术语“不饱和碳环”是指具有至少一个不饱和度的碳环,并且不包括芳族碳环。不饱和碳环的实例包括环己二烯、环己烯和环戊烯。如本文所用的术语“饱和环烷基”是指饱和碳环。示例性的饱和环烷基环包括环丙基、环己基和降冰片烷。碳环可以任选地被一个或多个取代基取代,诸如本文所述的那些取代基。

[0068] 当复数形式用于化合物、盐等时,这也意味着单一化合物、盐等。

[0069] 任何不对称碳原子可以以(R)-构型、(S)-构型或(R,S)-构型存在,优选以(R)-构

型或(S)-构型存在。因此,化合物可以作为异构体的混合物或作为纯异构体存在,优选作为对映异构体纯的非对映异构体存在。

[0070] 本公开还涉及式(I)化合物的可能的互变异构体。

[0071] “卤代基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。在一些实施方案中,卤素是氟或氯。在一些实施方案中,卤素是氟。

[0072] “杂芳基”是指包含碳原子和一个或多个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的环杂原子以及至少一个芳族环的环体系基团。在一些实施方案中,杂芳基是包含一个至十三个碳原子、一个至六个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的杂原子的5元至14元环体系基团。杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环体系,其可以包括稠环(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳族环原子键合)或桥环体系;并且杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5元至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元至6元杂芳基。实例包括但不限于氮杂环庚烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噻基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二噻唑基、苯并二噻烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl或benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噁唑基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑啉基、异吡唑啉基、异喹啉基、吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧氮杂环庚烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化噻啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl或thienyl)。除非说明书中另有具体说明,否则杂芳基任选地被例如卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0073] “杂环基”、“杂环”或“杂环的”是指稳定的3元至18元饱和、不饱和或芳族环基团,其包含两个至十二个碳原子和一个至六个选自氮、氧和硫的杂原子。除非说明书中另有具体说明,否则杂环基基团是单环、双环、三环或四环体系,其任选地包括稠合、桥连或螺环体系。杂环基基团中的杂原子任选地被氧化。一个或多个氮原子(如果存在的话)任选地被季铵化。杂环基基团可以是部分或完全饱和的。杂环基通过环的任何原子与分子的其余部分连接。此类杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化代-硫代吗啉基。除非说明书中另有具体说明,否则术语“杂环基”是指包括如上定义的杂环基基团,其任选地被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟代烷基、氧代基、硫基、氰基、硝基、任选地取代的芳基、任选

地取代的芳烷基、任选地取代的芳烯基、任选地取代的芳炔基、任选地取代的碳环基、任选地取代的碳环基烷基、任选地取代的杂环基、任选地取代的杂环基烷基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-CN$ 、 $-R^b-O-R^e-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2) 和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2), 其中每个 R^a 独立地是氢、烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、氟烷基、环烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、环烷基烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、芳烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂环基烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代)、杂芳基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代) 或杂芳基烷基 (任选地被卤素、羟基、甲氧基或三氟甲基取代), 每个 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 R^e 是直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且除非另有说明, 否则上述每个取代基都是未取代的。

[0074] 活性药物成分 (API)

[0075] 本公开涉及药物组合物及其施用和使用方法, 组合物包含无定形固体分散体, 该分散体包含API、亲水性聚合物、表面活性剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中, 其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中, API是PROTAC。蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 通常具有差水溶性和低口服吸收性, 即使PROTAC化合物呈无定形形式。由于这些特性, 很难开发出在较低剂量下具有良好口服生物利用度并减少由食物摄入引起的吸收性变化的PROTAC组合物。与常规剂型相比, 本文所述的药物组合物显示出显著改善的PROTAC口服生物利用度。在一些实施方案中, 用于PROTAC的药物组合物是无定形固体分散体 (ASD)。在一些实施方案中, ASD包含表面活性剂。在一些实施方案中, 表面活性剂包含磷脂。在一些实施方案中, 表面活性剂包含卵磷脂。在一些实施方案中, PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中, PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐或对映异构体。在一些实施方案中, PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中, PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐或对映异构体。在一些实施方案中, PROTAC是ARV-471。在一些实施方案中, PROTAC的常规剂型包括包含呈结晶形式的PROTAC的剂型。在一些实施方案中, PROTAC的常规剂型包括包含呈无定形态但不作为ASD的一部分的PROTAC的剂型。在一些实施方案中, 常规剂型不包含ASD。在一些实施方案中, ASD包含PROTAC、表面活性剂 (例如, 卵磷脂或TPGS) 和亲水性聚合物。

[0076] 在一些实施方案中, 固体分散体是固态溶液, 其中API (或API盐) 和亲水性聚合物分别作为溶质和溶剂。取决于组合物和样品处理历史, 固体分散体可以形成多种结构。当API载量低于API在亲水性聚合物中的平衡溶解度时, 药物以分子形式分散在聚合物基质中并形成热力学稳定的均匀溶液。通常只有在很低的API载量和/或高温下才能获得均匀的溶液。对于更高的载量, 混合物变成过饱和溶液, 并且药物沉淀出来。这可以导致结晶API颗粒在亲水性聚合物基质中的分散, 其中药物浓度对应于其在该温度下的平衡溶解度。可替代地, 由于API结晶可能是一个缓慢的过程, 可以形成中间亚稳态结构, 其中无定形API聚集体

分散在含有呈非结晶无定形状状态的API的亲水性聚合物基质中。与结晶API相比,此类无定形固体分散体可以提供优异的溶解特性。

[0077] 本文所述的无定形固体分散体可以包含API、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体是均匀的无定形固体分散体。在一些实施方案中,将无定形分散体的组分在溶剂中混合并加热,并且去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,溶剂是水。在一些实施方案中,溶剂是极性有机溶剂。在一些实施方案中,溶剂是非极性有机溶剂。在一些实施方案中,溶剂选自水、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、甲醇、乙酸、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、二氯甲烷(DCM)、丙酮、四氢呋喃(THF)以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂选自水、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、甲醇、乙酸以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂选自水、甲醇、乙醇和异丙醇。在一些实施方案中,溶剂选自二氯甲烷、甲醇、THF和丙酮。在一些实施方案中,溶剂选自这些溶剂的混合物。

[0078] 本文所述的无定形固体分散体可包含API、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的吸附剂。在一些实施方案中,在加热或不加热的情况下将无定形分散体的组分(诸如API、亲水性聚合物和表面活性剂)混合并溶解在溶剂中以形成溶液。在一些实施方案中,将吸附剂进一步添加到溶液中以形成均匀的悬浮液并去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,将溶液喷洒到吸附剂上并去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,吸附剂选自二氧化硅(silicon dioxide)(也称为硅石)、硅酸铝镁(Neusilin)、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、糖和糖醇。在一些实施方案中,糖和糖醇包括山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。

[0079] PROTAC化合物

[0080] 本文所述的各种实施方案涉及包含有效量的活性药物剂(API)的组合物。“活性药物剂”、“API”、“药物”、“药物活性剂”、“生物活性剂”、“治疗剂”和“活性剂”等可以互换使用,并且是指当以有效量施用,对身体具有可测量的有益生理效果的物质,诸如化学化合物、复合物或PROTAC,诸如在疾病或疾患的治疗中的治疗效果。此外,当使用这些术语时,或者当通过名称或类别具体鉴定特定活性剂时,应当理解,这种叙述旨在包括活性剂本身,以及其药学上可接受的药理学活性衍生物,或与其显著相关的化合物,包括但不限于盐、药学上可接受的盐、N-氧化物、前药、活性代谢物、异构体、片段、类似物、溶剂化物水合物、放射性同位素等。

[0081] 本文所指的分配系数(P)是平衡时两种不混溶的溶剂相之间的化合物的浓度比。最常见的是,一种溶剂是水,并且另一种是疏水的,通常是1-辛醇。该比率的对数是log P,如下所示,(通常亲脂相是分子,并且亲水相是分母。)

$$[0082] \quad \log P_{\text{辛醇/水}} = \log \left(\frac{[\text{溶质}]_{\text{辛醇}}}{[\text{溶质}]_{\text{水}}} \right)$$

[0083] $\log P$ 是亲脂性或疏水性的量度。疏水性影响药物吸收性、生物利用度、疏水性药物-受体相互作用、分子代谢和毒性。亲水化合物可溶于水(“亲水”)和极性溶剂。亲脂性化合物不太溶于水(“怕水”或疏水)和极性溶剂,但更溶于有机溶剂。因此:

[0084] 低亲水性=高亲油性=高 $\log P$ =差水溶性=差吸收性。

[0085] 高亲水性=低亲油性=低 $\log P$ =良好的水溶性=良好的吸收性。

[0086] 分配系数可以通过实验测量或通过计算估算。已经开发了各种用于计算(或预测) $\log P$ 的方法,典型地通过将计算 $\log P$ 值与实验测量的 $\log P$ 值进行拟合,用于成千上万个分子的训练集,大多数是药物样的。 $\log P$ 计算被认为是非常可靠的,并且可以精确地处理许多有机分子。例如,超过50%的分子 $\log P$ 的预测误差小于0.25,而超过80%的预测误差小于0.5。小于3.5%的结构预测误差大于1.0。为了区别于测量的 $\log P$,计算 $\log P$ 有时被写为 $c\log P$ 。除非另有说明,否则这里使用的“ $\log P$ ”是指实验 $\log P$ 值。

[0087] 在一些实施方案中,API是亲脂性的。如果API的 $\log P$ 值或计算 $\log P$ 值是2.0或更大,则其被认为是亲脂性的。 $\log P$ 为2.0或更高表示API在亲脂性溶剂中的溶解度是在水中的100倍或更高。在一些实施方案中,API不溶于极性溶剂。在一些实施方案中,API不溶于水性介质。在一些实施方案中,API不溶于水。

[0088] 在一些实施方案中,PROTAC具有至少2.0、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9或7.0的 $\log P$

[0089] 在一些实施方案中,本文所述的PROTAC具有低溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有小于10mg/mL的溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有至多1mg/mL的溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有小于1mg/mL的溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有小于0.5mg/mL的溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有小于0.1mg/mL的溶解度。在一些实施方案中,PROTAC在约25°C的水中具有小于0.01mg/mL的溶解度。

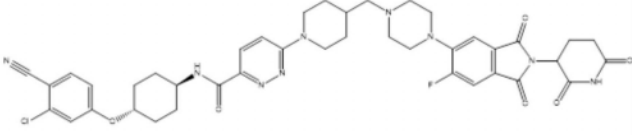
[0090] 在一些实施方案中,本文所述的API是异双功能小分子。在一些实施方案中,异双功能小分子是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC包含第一活性结构域。在一些实施方案中,异双功能小分子包含第二活性结构域。异双功能小分子包含接头。在一些实施方案中,接头结合第一活性结构域和第二活性结构域。在一些实施方案中,第一活性结构域和第二活性结构域共价连接。在一些实施方案中,第一活性结构域接合E3泛素连接酶。在一些实施方案中,第二活性结构域结合靶蛋白。在一些实施方案中,靶蛋白意味着用于降解。

[0091] 在一些实施方案中,PROTAC通过诱导选择性细胞内蛋白水解起作用。在一些实施方案中,PROTAC将靶蛋白和E3连接酶结合在一起。在一些实施方案中,PROTAC募集E3连接酶和靶蛋白。在一些实施方案中,PROTAC的此类募集导致靶蛋白的泛素化以及随后通过蛋白酶体对靶蛋白的降解。在一些实施方案中,PROTAC通过“劫持”细胞的泛素-蛋白酶体系统(UPS)来实现靶蛋白的降解。在一些实施方案中,E1连接酶活化泛素并将其与E2连接酶共轭。在一些实施方案中,E2连接酶然后与E3连接酶形成复合物。在一些实施方案中,E3连接酶通过将泛素共价连接到感兴趣的蛋白质来靶向感兴趣的蛋白质。在一些实施方案中,在形成泛素链后,感兴趣的蛋白质被26S蛋白酶体识别和降解。在一些实施方案中,PROTAC通

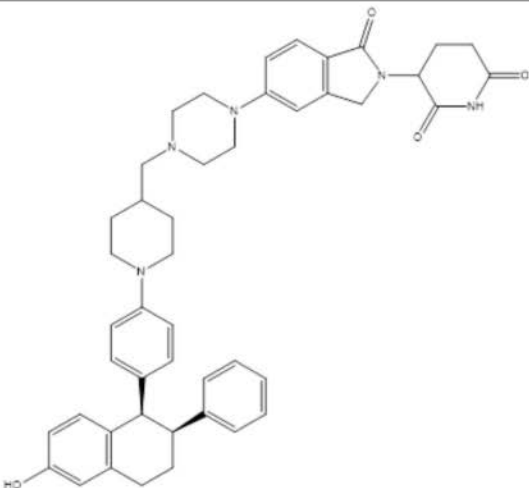
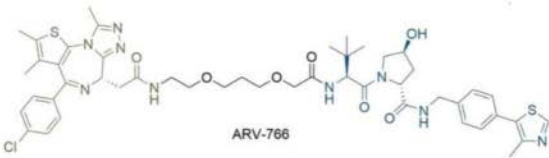
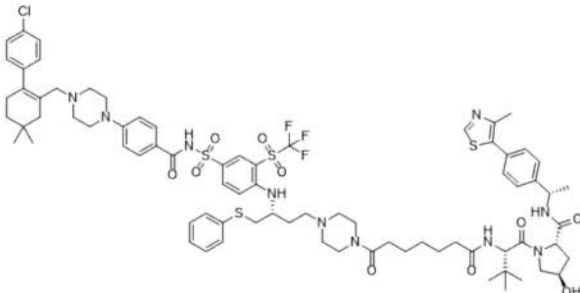
过将靶蛋白置于催化靶蛋白降解的E3连接酶附近来利用UPS细胞系统。在一些实施方案中, PROTAC具有催化机制, 其允许PROTAC本身在靶蛋白降解后被回收。如本文所用, 术语“PROTAC”和“PROTAC化合物”可互换使用。

[0092] 示例性的PROTAC包括但不限于表1中列出的那些。在一些实施方案中, API是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, API是ARV-110。在一些实施方案中, API是ARV-110的药学上可接受的盐。在一些实施方案中, API是PROTAC。在一些实施方案中, PROTAC是表1中列出的一种, 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中, 无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中, 其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中, 其他添加剂包含抗氧化剂。

[0093] 表1

名称	IUPAC/化学名称/化学结构	计算log P
[0094] ARV-110		5.8 ¹

[0095]

ARV-471		6.4 ²
CFT7455	--	
AC0682	--	
ARV-766		
BGB-16673	--	
DT2216		12.8 ²
FHD-609	--	
GT20029	--	
HP518	--	
HSK29116	--	
KT-474	--	
NX-2127	--	
NX-5948	--	
AC0176	--	
BRD4-CHAMP	--	
KT-413	--	

[0096] ¹Heimbach, T. 等人; Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Supplement ARV-110 Pharmacokinetics and Confirm Dose Selection in Pediatric Patients; Journal of Pharmaceutical Sciences 108 (2019) 2191-2198

[0097] ²计算来源-由 www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov 上列出的 XLogP3 3.0 (PubChem 发布 2021.05.07) 计算

[0098] 酸离解常数 Ka (或酸度常数) 是溶液 (通常是水) 中酸或碱的强度的量度。它是酸和碱化学分解的平衡常数。在水溶液中, 酸离解的平衡写为:



[0100] 其中HA是一种离解成A⁻ (酸的共轭碱) 和氢离子 (其与水分子组合以形成水合氢离子, 即H₃O⁺) 的酸。离解常数也可以在去除H₂O的情况下写出:



[0102]
$$K_a = \frac{[\text{A}^-][\text{H}^+]}{[\text{HA}]}$$

[0103] 碱的共轭酸的离解平衡写为:



[0105] 其中BH⁺ (碱的共轭酸) 离解成B (游离碱) 和氢离子, 并且氢离子与水分子组合以形成水合氢离子, 即H₃O⁺。

[0106] 离解常数也可以在去除H₂O的情况下写出:



[0108]
$$K_b = \frac{[\text{B}][\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

[0109] pK_a (K_a的对数值) 更常用于表示酸性酸的强/弱或碱的共轭酸:

[0110] $\text{pK}_a = -\log_{10} (K_a)$

[0111] pK_a值越大, 离解程度越小, 并且酸性越弱。一般来说, 对于酸:

[0112] pK_a = -2至12 → 弱酸 (在水中很少或仅部分离解)

[0113] pK_a < -2 → 强酸 (在水中完全或大部分离解)

[0114] 而对于碱:

[0115] pK_a < 12 → 弱碱 (在水中很少或仅部分离解)

[0116] pK_a ≥ 12 → 强碱 (在水中完全或大部分离解)

[0117] 在一些实施方案中, API是弱碱。

[0118] 在一些实施方案中, API包含弱碱官能团。

[0119] 在一些实施方案中, API具有等于或大于3.0的pK_a。在一些实施方案中, API具有等于或大于3.5的pK_a。在一些实施方案中, API具有等于或大于4.0的pK_a。在一些实施方案中, API具有等于或大于4.5的pK_a。在一些实施方案中, API具有等于或大于5.0的pK_a。

[0120] 在一些实施方案中, API以游离碱的形式存在。在一些实施方案中, API以药学上可接受的盐的形式存在。如本文所用, 药学上可接受的盐包括但不限于金属盐, 诸如钠盐、钾盐和锂盐; 碱土金属, 诸如钙盐、镁盐等; 有机胺盐, 诸如三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等; 无机酸盐, 诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等; 有机酸盐, 诸如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐等; 磺酸盐, 诸如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等; 和氨基酸盐, 诸如精氨酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等。在一些实施方案中, API是PROTAC。在一些实施方案中, API是表1中列出的PROTAC。在一些实施方案中, API是ARV-110或其药学上可接受的盐或酯。在一些实施方案中, API是ARV-110。在一些实施方案中, API是ARV-110的药学上可接受的盐。在一些实施方案中, API是PROTAC。在一些实施方案中, PROTAC是PROTAC。在一些实施方案中, PROTAC是表1

中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制成无定形固体分散体。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0121] 包括ARV-110和ARV-471及其类似物的示例性PROTAC化合物

[0122] 本文描述了一种药物组合物,其包含含有API的无定形固体分散体。在一些实施方案中,API是PROTAC。在一些实施方案中,API是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,API是ARV-110。在一些实施方案中,API是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,API是ARV-471。

[0123] 在一些实施方案中,API是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是式(I)的化合物,

[0124] A-L-B

[0125] 式(I)

[0126] 其中

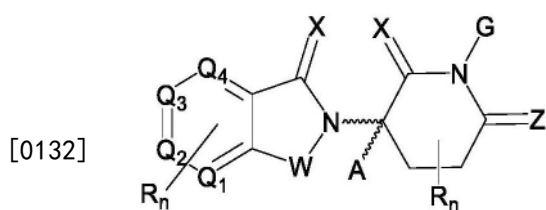
[0127] (i)A是E3泛素连接酶结合部分;

[0128] (ii)L是接头;并且

[0129] (iii)B是结合靶蛋白的部分,其中靶蛋白可被E3泛素连接酶降解。

[0130] 在一些实施方案中,A是E3泛素连接酶结合部分。在一些实施方案中,E3泛素连接酶结合部分是小分子。在一些实施方案中,E3泛素连接酶结合部分靶向E3泛素连接酶。在一些实施方案中,E3泛素连接酶选自Von Hippel-Lindau(VLM)、cereblon(CLM)、小鼠双微体同源物2(MLM)和IAP(ILM)。在一些实施方案中,E3泛素连接酶是VLM。在一些实施方案中,E3泛素连接酶是CLM。在一些实施方案中,E3泛素连接酶是MLM。在一些实施方案中,E3泛素连接酶是ILM。在一些实施方案中,CLM选自由以下组成的组:沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)、其类似物、其电子等排体或其衍生物。

[0131] 在一些实施方案中,CLM具有由式(A)表示的化学结构:



式(A)

[0133] 其中:

[0134] W选自由以下组成的组:CH₂、CHR、C=O、SO₂、NH和N-烷基;

[0135] 每个X独立地选自由以下组成的组:O、S和H₂;

[0136] Z选自由以下组成的组:O、S和H₂;

[0137] G独立地选自由以下组成的组:H、C₁-C₆烷基(直链、支链、任选地取代的)、OH、R'
OCOOR、R' OCONRR'、CH、任选地被R'取代的C₁-C₆杂环基和任选的被R'取代的苄基;

[0138] Q₁、Q₂、Q₃和Q₄独立地是与R_n连接的碳原子或氮原子;

[0139] A选自基团H、C₁-C₆烷基(直链、支链、任选地取代的)、环烷基、Cl和F;

[0140] R包含-CONR' R''、-OR'、-NR' R''、-SR'、-SO₂R'、-SO₂NR' R''、-CR' R''、-CR' NR' R''、(-CR' OO), R'', C₁-C₆芳基、C₁-C₆杂芳基、C₁-C₆烷基(直链、支链、任选地取代的)、C₁-C₆环烷基、C₁-C₆杂环基、-P(O)(OR'')R''、-P(O)R' R''、-OP(O)(OR'')R''、-OP(O)R' R''、-Cl、-F、-Br、-I、-CF₃、-CN、-NR' SO₂NR' R''、-NR' CONR' R''、-CONR' COR''、-NR' C(=N-CN)NR' R''、-C(=N-CN)NR' R''、-NR' C(=N-CN)R''、-NR' C(=C-NO)NR' R''、-SO₂NR' COR''、-NO₂、-COR'、-C(C=N-OR'')R''、-CR' =CR' R''、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R'')R''、-SF₅和-OCF₃;

[0141] R'和R''独立地选自由以下组成的组:键、H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆环烷基、C₁-C₆芳基、C₁-C₆杂芳基、卤素、-C(=O)R和C₁-C₆杂环基;

[0142] 代表立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的键;并且

[0143] R_n包含官能团、键或原子,其中n是4-10的整数,并且其中一个R_n是将Q₁、Q₂、Q₃或Q₄中的一个共价连接到接头(L)的键,并且任何其他R_n任选地选自由以下组成的组:H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆环烷基、C₁-C₆芳基、C₁-C₆杂芳基、卤素和C₁-C₆杂环基。

[0144] 在一些实施方案中,CLM具有由式(A)表示的化学结构,其中W选自由以下组成的组:CH₂、C=O和NH;

[0145] 每个X独立地选自由以下组成的组:O和S;

[0146] Z选自由以下组成的组:O和S;

[0147] G独立地选自由以下组成的组:H、C₁-C₃烷基(直链、支链、任选地取代的)、OH;

[0148] Q₁、Q₂、Q₃和Q₄独立地是与R_n连接的碳原子;

[0149] A选自基团H、C₁-C₃烷基(直链或支链)、Cl和F;

[0150] 代表立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的键;并且

[0151] R_n包含官能团、键或原子,其中n是4-10的整数,并且其中一个R_n是将Q₁、Q₂、Q₃或Q₄中的一个共价连接到接头(L)的键,并且任何其他R_n任选地选自由以下组成的组:H、C₁-C₃烷基和卤素。

[0152] 在一些实施方案中,CLM具有由式(A)表示的化学结构,其中W选自由以下组成的组:CH₂和C=O;

[0153] 每个X是O;

[0154] Z是O;

[0155] G是H;

[0156] Q₁、Q₂、Q₃和Q₄独立地是与R_n连接的碳原子;

[0157] A是H;

[0158] 代表立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的键;并且

[0159] R_n包含官能团、键或原子,其中n是4,并且每个R_n连接到Q₁、Q₂、Q₃或Q₄中的一者,其中一个R_n是将Q₂或Q₃共价连接到接头(L)的键,并且任何其他R_n任选地选自由以下组成的组:H和F。

[0160] 在一些实施方案中,CLM具有由式(A)表示的化学结构,其中W是C=O;每个X是O;Z是O;G是H;Q₁、Q₂、Q₃和Q₄独立地是与R_n连接的碳原子;A是H;

[0161] 代表立体特异性的((R)或(S))或非立体特异性的键;并且

[0162] R_n包含官能团、键或原子,其中n是4,并且每个R_n连接到Q₁、Q₂、Q₃或Q₄中的一者,并

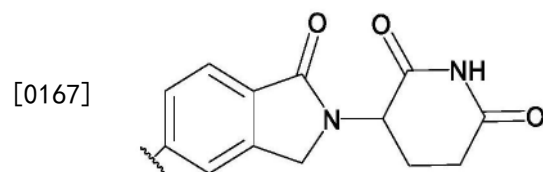
且其中一个 R_n 是将 Q_3 共价连接到接头(L)的键,一个 R_n 是连接到 Q_2 的F,并且任何其他 R_n 是H。

[0163] 在一些实施方案中,CLM具有由式(A)表示的化学结构,其中W是 CH_2 ,每个X是O;Z是O;G是H; Q_1 、 Q_2 、 Q_3 和 Q_4 独立地是与 R_n 连接的碳原子;A是H;

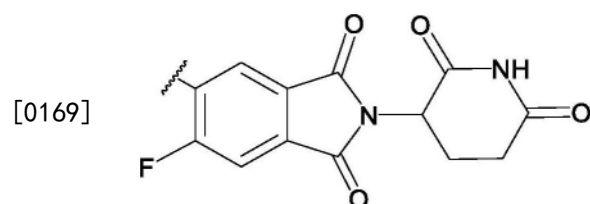
[0164]  代表立体特异性的(R)或(S)或非立体特异性的键;并且

[0165] R_n 包含官能团、键或原子,其中n是4,并且每个 R_n 连接到 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 或 Q_4 中的一者,并且其中一个 R_n 是将 Q_2 共价连接到接头(L)的键,并且任何其他 R_n 是H。

[0166] 在一些实施方案中,CLM具有由下式表示的化学结构:



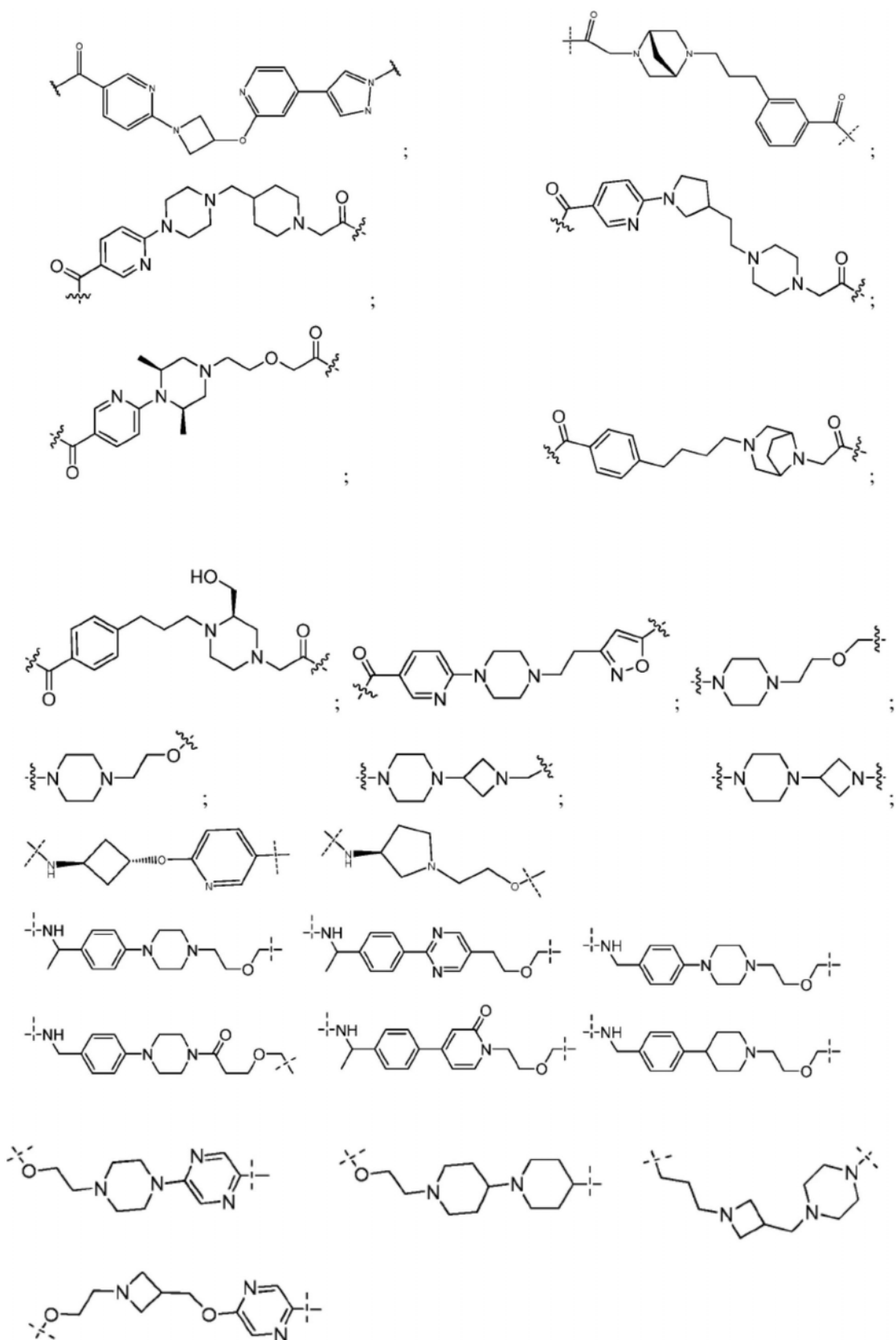
[0168] 在一些实施方案中,CLM具有由下式表示的化学结构:



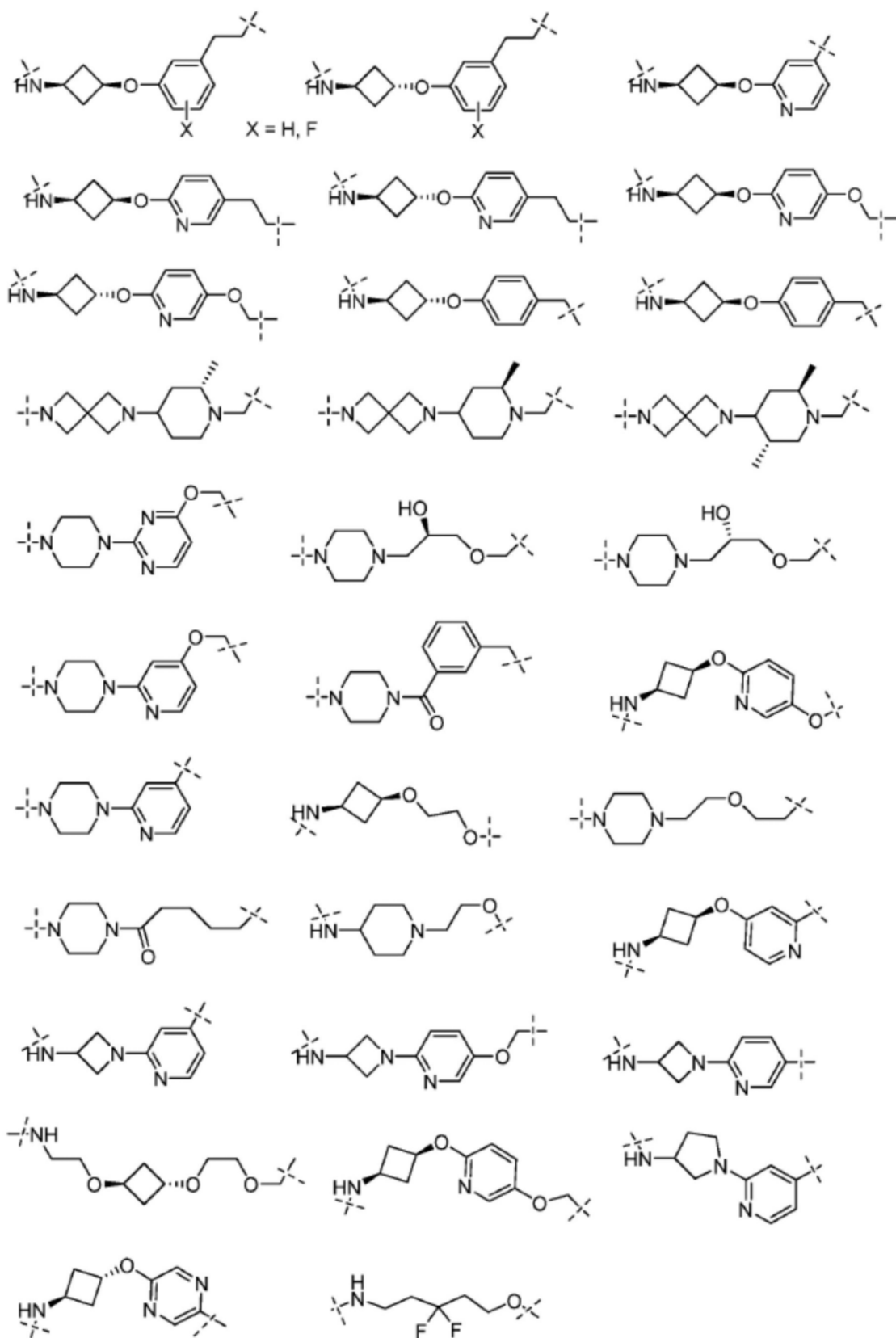
[0170] 在一些实施方案中,L是接头。在一些实施方案中,接头是键。在一些实施方案中,接头是连接A和B的化学连接部分

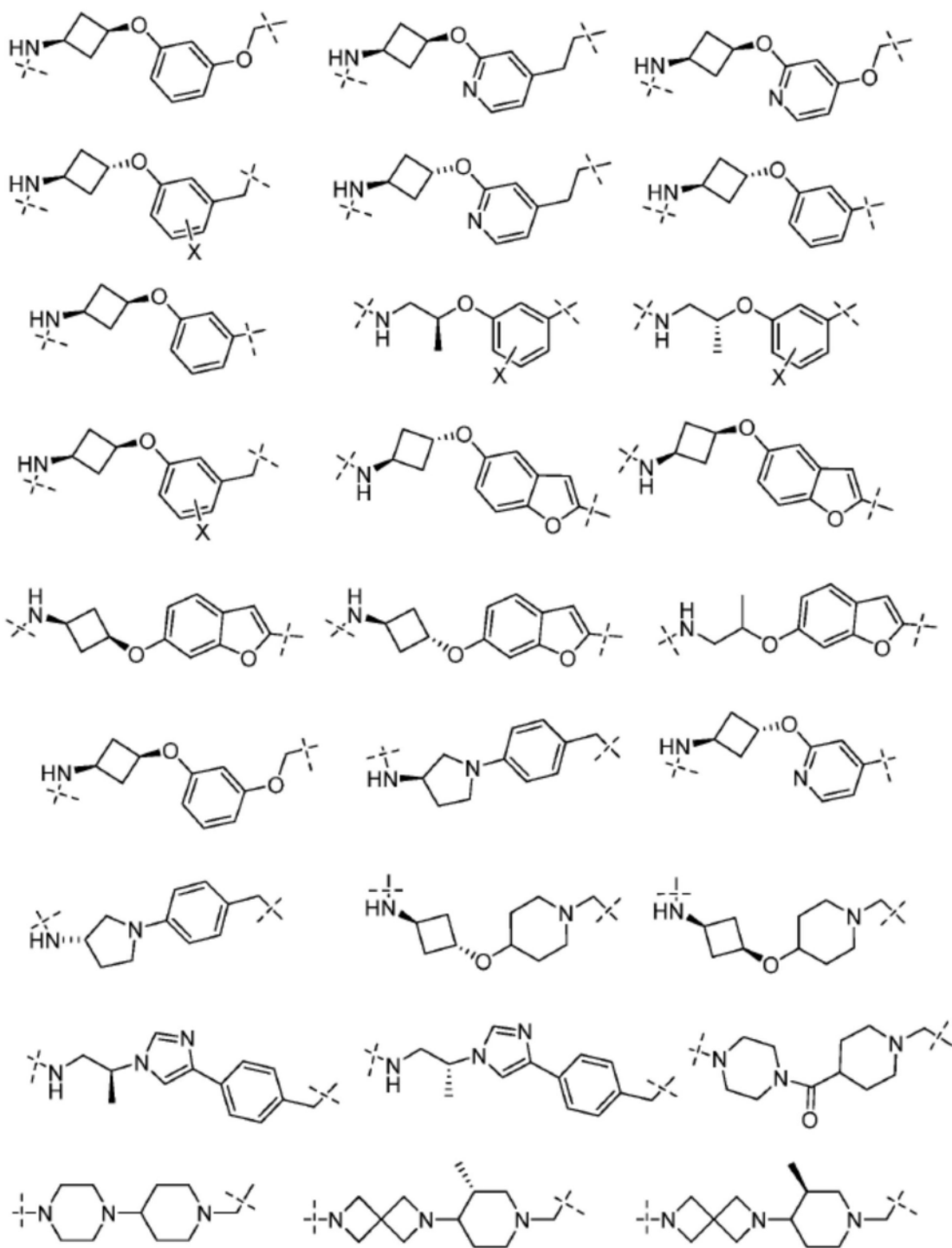
[0171] 在一些实施方案中,L选自:

[0172]

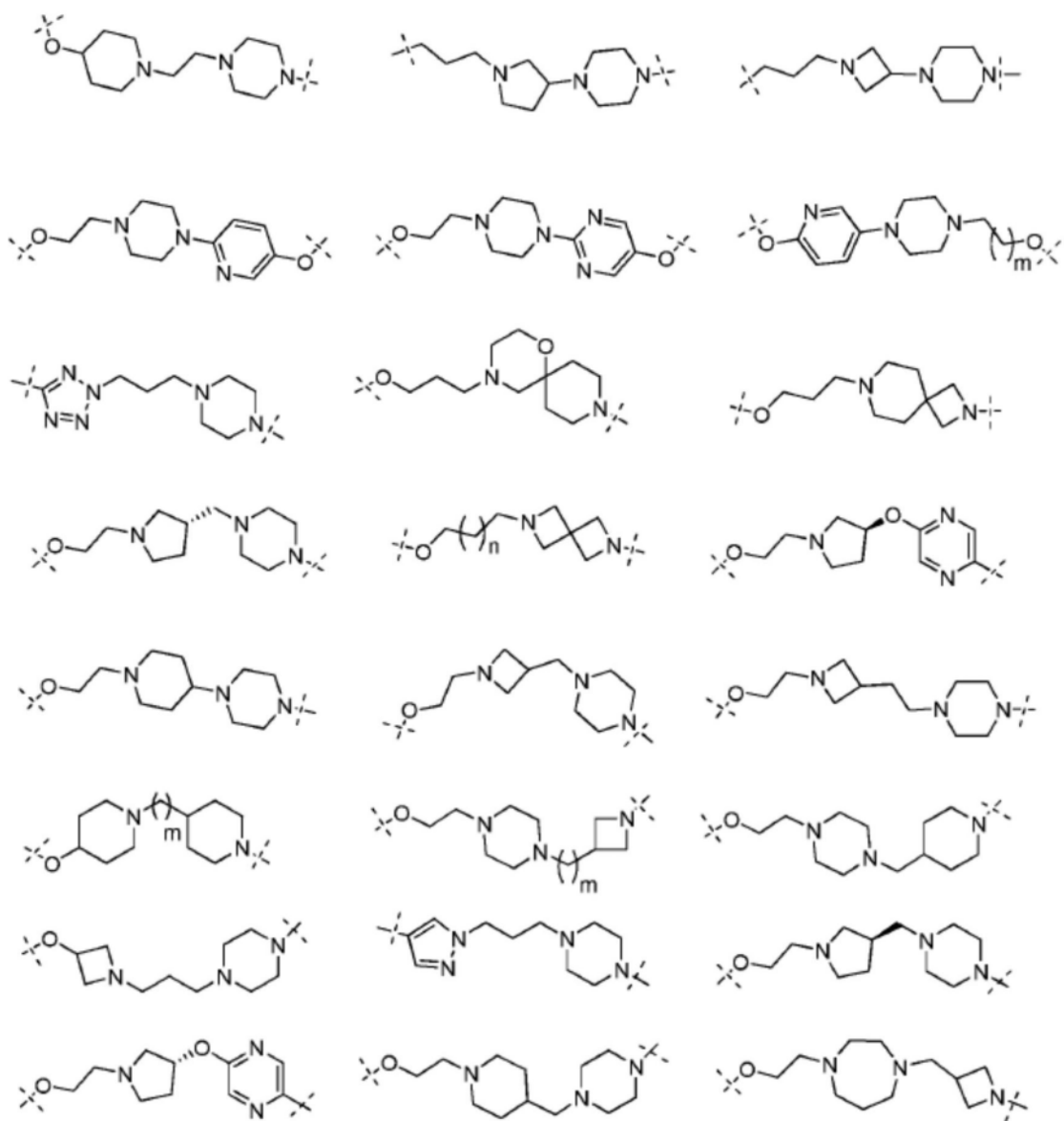


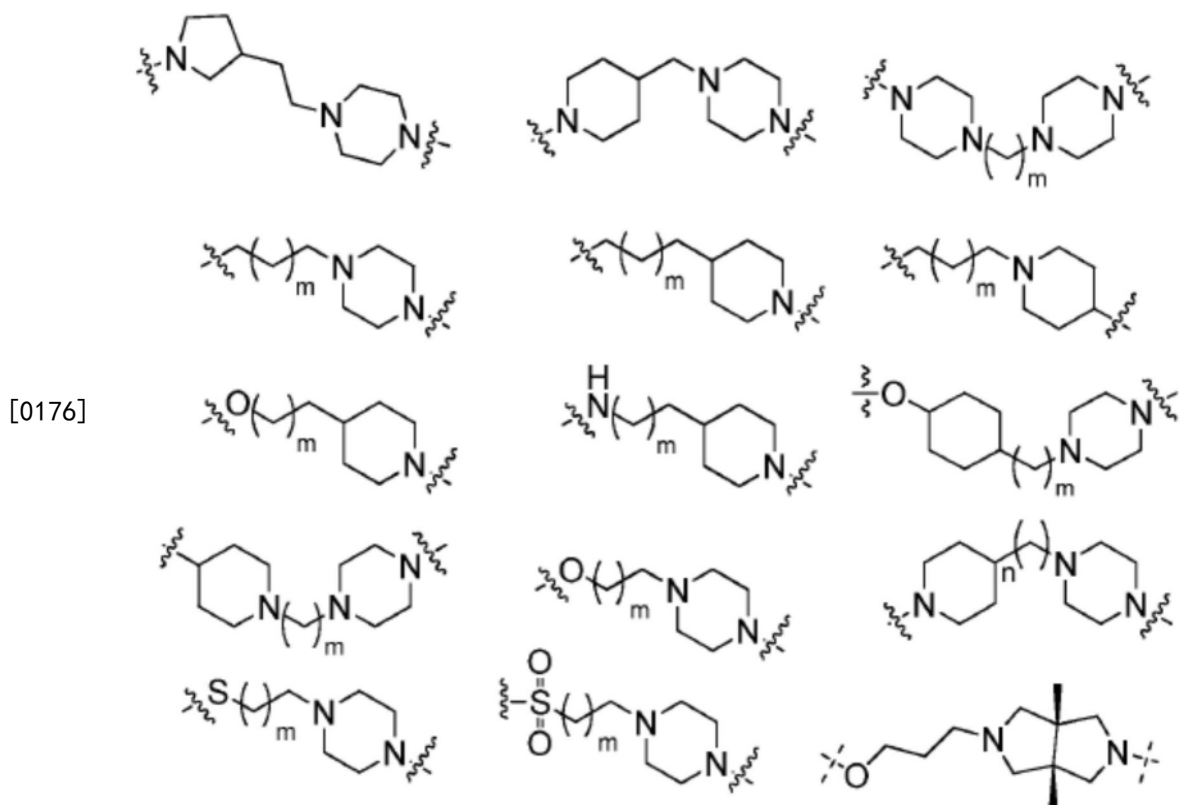
[0173]





[0175]

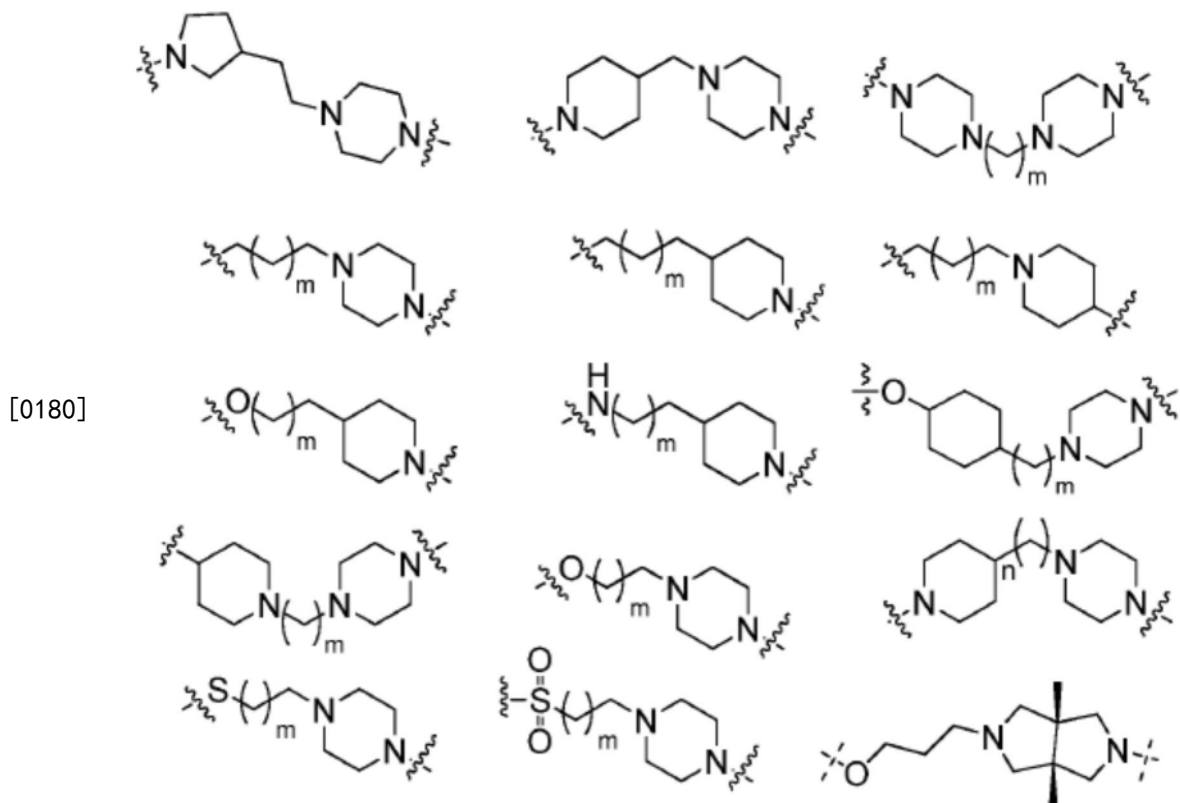




[0177] 其中 $m=1$ 或 2 , $n=0, 1$;

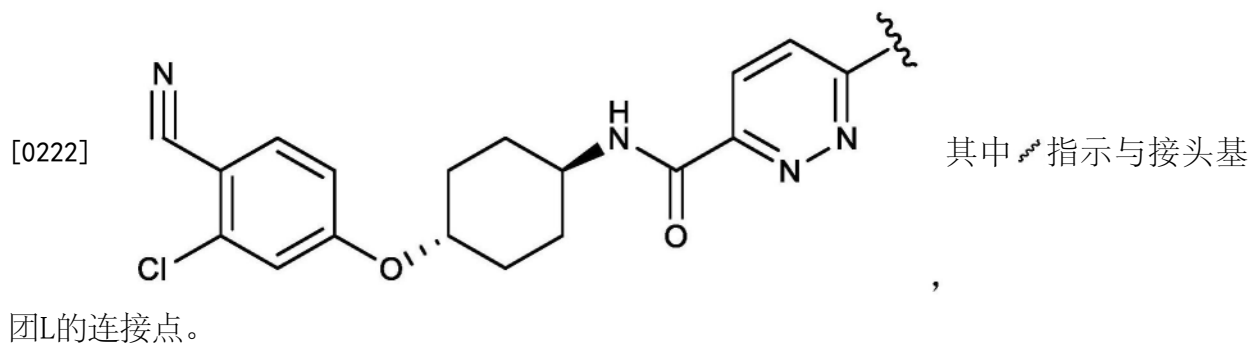
[0178] 其中 或 指示与A或B的连接点。

[0179] 在一些实施方案中,L选自:

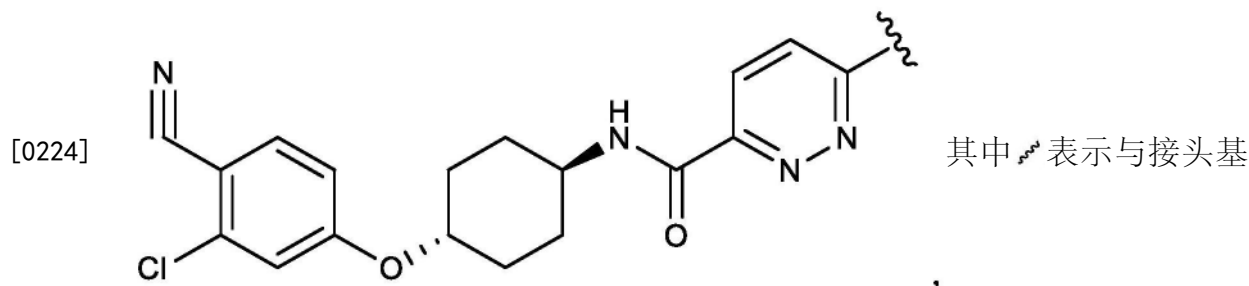


[0181] 其中 $m=1$ 或 2 , $n=0, 1$;

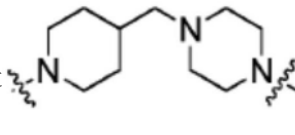
- [0200] Y^3 、 Y^4 、 Y^5 各自独立地是O、C=O、NR'；
- [0201]  指示与接头基团L的连接点；
- [0202] R' 各自独立地是H或C₁₋₃烷基(直链、支链、任选地被1个
- [0203] 或更多个卤素、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₆环或C₁₋₆杂环基取代)；
- [0204] R^{Q2}是H或卤素,并且
- [0205] 每个X独立地是N或CH。
- [0206] 在一些实施方案中,AR结合部分由式(B1)的结构表示:
- [0207] 其中
- [0208] R^{Q3}是H、卤素、CN或CF₃;
- [0209] Y^3 、 Y^4 、 Y^5 各自独立地是O、C=O、NH;
- [0210]  指示与接头基团L的连接点;
- [0211] R^{Q2}是卤素;
- [0212] X¹和X²是N;并且
- [0213] X¹和X²是CH。
- [0214] 在一些实施方案中,AR结合部分由式(B1)的结构表示:
- [0215] 其中
- [0216] R^{Q3}是CN;
- [0217] Y³是O;
- [0218] Y⁴是NH;
- [0219] Y⁵是C=O;
- [0220]  指示与接头基团L的连接点;R^{Q2}是Cl;X¹和X²是N;X¹和X²是CH。
- [0221] 在一些实施方案中,AR结合部分由以下结构表示:



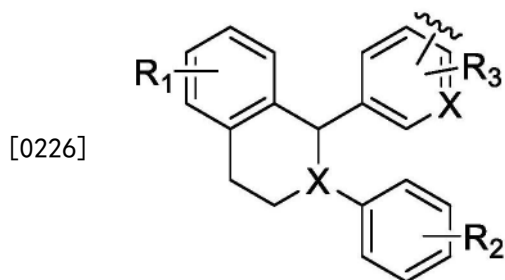
- [0223] 在一些实施方案中,AR结合部分由以下结构表示:



团L的连接点,其中L是



[0225] 在一些实施方案中,ER结合部分由式 (B2) 的结构表示:



[0227] 式 (B2)

[0228] 其中

[0229] 每个X独立地是CH或N;

[0230] 指示与接头基团L的连接点;

[0231] 每个 R_1 独立地是H、OH、卤素、烷氧基、甲氧基、乙氧基、O(CO)R', 其中取代可以是单取代、二取代或三取代,并且R'是具有1个至6个碳的烷基或环烷基或芳基;

[0232] 每个 R_2 独立地是H、卤素、CN、CF、直链或支链烷基、烷氧基、甲氧基、乙氧基,其中取代可以是单取代或二取代;

[0233] 每个 R_3 独立地是H、卤素,其中取代可以是单取代或二取代。

[0234] 在一些实施方案中,ER结合部分由式 (B2) 的结构表示:

[0235] 其中

[0236] 每个X独立地是CH;

[0237] 指示与接头基团L的连接点;

[0238] 每个 R_1 独立地是H、OH或卤素;

[0239] 每个 R_2 独立地是H、卤素、CN或CF;

[0240] 每个 R_3 独立地是H或卤素。

[0241] 在一些实施方案中,ER结合部分由式 (B2) 的结构表示:

[0242] 其中

[0243] 每个X独立地是CH;

[0244] 指示与接头基团L的连接点;

[0245] 每个 R_1 独立地是H或OH;

[0246] 每个 R_2 是H;

[0247] 每个 R_3 是H。

[0248] 在一些实施方案中,ER结合部分由式 (B2) 的结构表示:

[0249] 其中

[0250] 每个X独立地是CH;

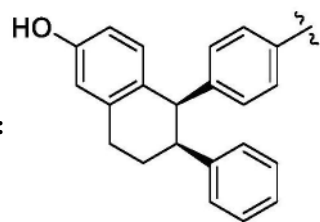
[0251] 指示与接头基团L的连接点;

[0252] 每个 R_1 独立地是H或OH,其中一个 R_1 是OH;

[0253] 每个 R_2 独立地是H;

[0254] 每个 R_3 独立地是H。

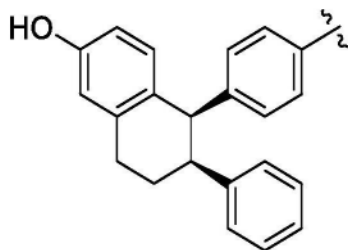
[0255] 在一些实施方案中,ER结合部分由以下的结构表示:



其中

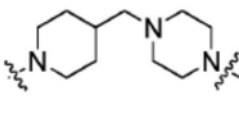
指示与接头基团L的连接点。

[0256] 在一些实施方案中,ER结合部分由以下的结构表示:



其

中指示与接头基团L的连接点,其中L是



[0257] 在一些实施方案中,由具有碱性氮原子的式I化合物(例如药学上可接受的盐)形成式(I)化合物的盐,例如酸加成盐(例如,与有机酸或无机酸)。合适的无机酸例如是氢卤酸,诸如盐酸、硫酸或磷酸。合适的有机酸例如是羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸、乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二酸、乙醇酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、氨基酸(诸如谷氨酸或天冬氨酸)、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、金刚烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羟基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸、2-甲基苯磺酸、3-甲基苯磺酸或4-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-氨基磺酸、N-乙基-氨基磺酸或N-丙基-氨基磺酸或其他有机质子酸,诸如抗坏血酸。

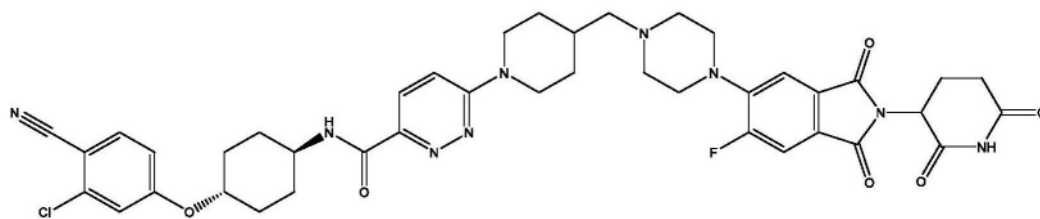
[0258] 在带负电荷的基团(诸如羧基或磺基)的存在下,也可以与碱形成盐,例如金属盐或铵盐,诸如碱金属盐或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐,或与氨或合适的有机胺,诸如叔单胺,例如三乙胺或三(2-羟乙基)胺,或杂环碱,例如N-乙基-哌啶或N,N'-二甲基哌啶的铵盐。

[0259] 当碱性基团和酸性基团存在于同一分子中时,式I化合物也可以形成内盐。

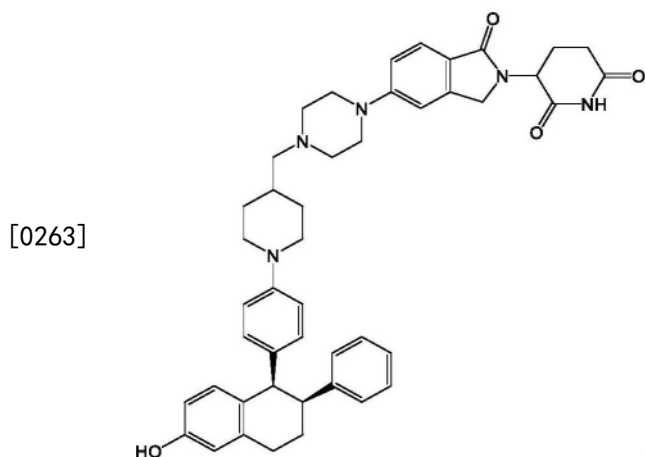
[0260] 出于分离或纯化的目的,也可以使用药学上不可接受的盐,例如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗用途,仅使用药学上可接受的盐或游离化合物(如果以药物制剂的形式适用),因此这些是优选的。

[0261] 在一些实施方案中,PROTAC是AR PROTAC降解剂。在一些实施方案中,PROTAC具有作为AR结合部分的B基团。在一些实施方案中,AR PROTAC降解剂是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,ARV-110化合物是N-((1r,4r)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己基)-6-(4-((4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-6-氟-

1,3-二氧代吡啶啉-S-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)哒嗪-3-甲酰胺。在一些实施方案中,ARV-110化合物由以下结构表示:



[0262] 在一些实施方案中,PROTAC是ER PROTAC降解剂。在一些实施方案中,PROTAC具有作为ER结合部分的B基团。在一些实施方案中,ER PROTAC降解剂是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。在一些实施方案中,ARV-471化合物是(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吡啶啉-2-基]哌啶-2,6-二酮。在一些实施方案中,ARV-471化合物由以下结构表示:



[0264] 在一些实施方案中,API是本文所述的PROTAC化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括酒石酸氢盐、酒石酸氢盐水合物、盐酸盐、对甲苯磺酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸氢盐半水合物、五氟丙酸盐、氢溴酸盐、粘液酸盐、油酸盐、磷酸氢二盐、磷酸二氢盐、乙酸三水合物、双(七氟丁酸盐)、双(五氟丙酸盐)、双(吡啶羧酸盐)、双(三氟乙酸盐)、氯水合物和硫酸五水合物。其他代表性的药学上可接受的盐包括例如水溶性和水不溶性盐,诸如乙酸盐、氨基磺酸盐(4,4-二氨基芪-2,2-二磺酸盐)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、柠檬酸盐、克拉维酸盐(clavulinate)、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐、菲那酸盐(fiunarate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙二醇酰氨苯磺酸盐(glycolylarsanilate)、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、55hydroxyapat、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、3-羟基-2-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟基萘酸盐(1,1-亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐、恩波酸盐(einbonate))、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂

酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、苏拉酸盐(suramate)、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。水合物是药学上可接受的盐的另一个实例。

[0265] 在一些实施方案中,API在约6-8的pH下具有低溶解度。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于10mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于1.0mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.5mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.1mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.05mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.04mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.03mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.02mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.01mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-8之间的溶液中的溶解度小于0.001mg/ml。在一些实施方案中,API在约4-8的pH下具有低溶解度。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于10mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于1.0mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.5mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.1mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.05mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.04mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.03mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.02mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.01mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约4-8之间的溶液中的溶解度小于0.001mg/ml。在一些实施方案中,API在约6-10的pH下具有低溶解度。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于10mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于1.0mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.5mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.1mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.05mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.04mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.03mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.02mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.01mg/ml。在一些实施方案中,API在pH介于约6-10之间的溶液中的溶解度小于0.001mg/ml。

[0266] 在一些实施方案中,API是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,API是ARV-110或ARV-471,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0267] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体和/或药物组合物不含有机酸。在一些实施方案中,无定形固体分散体和/或药物组合物不含任何酸。

[0268] 在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物具有可接受的储存稳定性,该ASD包含本文所述的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)。在一些实施方案中,药物组合物在40°C/75% RH下储存稳定至少6个月,其中储存稳定的药物组合物在储存期结束时具有少于0.5%的任何杂质。在一些实施方案中,药物组合物在25°C/60% RH下储存稳定至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月,其中储存稳定的药物组合物在储存期结束时具有少于0.5%的任何杂质。

[0269] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC或其盐,诸如ARV-110或ARV-471或其药学上可接受的盐)、表面活性剂和非离子或离子亲水性聚合物。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐以约10mg至约500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐以约20mg至约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐以约25mg、约50mg、约100mg、约150mg或约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10mg至约500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以约20mg至约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg至约500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约20mg至约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,亲水性聚合物是非离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是离子聚合物,诸如磺丁基醚- β -环糊精。在一些实施方案中,亲水性聚合物是共聚维酮(VA64)。在一些实施方案中,亲水性聚合物是肠溶性聚合物。在一些实施方案中,肠溶性聚合物是聚甲基丙烯酸酯(例如,以商品名Eudragit销售)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、HPMCAS、纤维素邻苯二甲酸酯羟丙基甲基醚、羟丙基甲基纤维素苯-1,2-二羧酸酯、2-羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、Mantrocel HP-55、甲基羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯或Soluplus。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含PEG、聚甲基丙烯酸酯(例如,以商品名Eudragit出售)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯基己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(例如,以商品名Soluplus出售)。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0270] 在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约1:1至约1:10。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约10:1至约8:1、约10:1至约6:1、约10:1至约4:1、约10:1至约2:1、约10:1至约1:1、约10:1至约1:2、约10:1至约1:4、约10:1至约1:6、约10:1至约1:8、约10:1至约1:10、约8:1至约6:1、约8:1至约4:1、约8:1至约2:1、约8:1至约1:1、约8:1至约1:2、约8:1至约1:4、约8:1至约1:6、约8:1至约1:8、约8:1至约1:10、约6:1至约4:1、约6:1至约2:1、约6:1至约1:1、约6:1至约1:2、约6:1至约1:4、约6:1至约1:6、约6:1至约1:8、约6:1至约1:10、约4:1至约2:1、约4:1至约1:1、约4:1至约1:2、约

4:1至约1:4、约4:1至约1:6、约4:1至约1:8、约4:1至约1:10、约2:1至约1:1、约2:1至约1:2、约2:1至约1:4、约2:1至约1:6、约2:1至约1:8、约2:1至约1:10、约1:1至约1:2、约1:1至约1:4、约1:1至约1:6、约1:1至约1:8、约1:1至约1:10、约1:2至约1:4、约1:2至约1:6、约1:2至约1:8、约1:2至约1:10、约1:4至约1:6、约1:4至约1:8、约1:4至约1:10、约1:6至约1:8、约1:6至约1:10或约1:8至约1:10。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约10:1、约8:1、约6:1、约4:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:4、约1:6、约1:8或约1:10。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为至少约10:1、约8:1、约6:1、约4:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:4、约1:6或约1:8。在一些实施方案中,PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为至多约8:1、约6:1、约4:1、约2:1、约1:1、约1:2、约1:4、约1:6、约1:8或约1:10。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0271] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC、 AUC_{inf} 或 AUC_{last} 测量时,本文所述的药物组合物具有比包含结晶形式的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的相应参考组合物更优异的生物利用度。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,药物组合物表现出的生物利用度比包含结晶形式的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以 C_{max} 测量时,药物组合物表现出的生物利用度比包含结晶形式的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于包含无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的ASD胶囊中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以 C_{max} 测量时,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于包含无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的ASD胶囊中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高约1.1倍至约10倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高约1.1倍至约2倍、约1.1倍至约3倍、约1.1倍至约4倍、约1.1倍至约5倍、约1.1倍至约6倍、约1.1倍至约7倍、约1.1倍至约8倍、约1.1倍至约10倍、约1.5倍至约2倍、约1.5倍至约3倍、约1.5倍至约4倍、约1.5倍至约5倍、约1.5倍至约6倍、约1.5倍至约7倍、约1.5倍至约8倍、约1.5倍至约10倍、约2倍至约4倍、约2倍至约5倍、约2倍至约6倍、约2

倍至约7倍、约2倍至约8倍、约2倍至约10倍、约3倍至约4倍、约3倍至约5倍、约3倍至约6倍、约3倍至约7倍、约3倍至约8倍、约3倍至约10倍、约4倍至约5倍、约4倍至约6倍、约4倍至约7倍、约4倍至约8倍、约4倍至约10倍、约5倍至约6倍、约5倍至约7倍、约5倍至约8倍、约5倍至约10倍、约6倍至约7倍、约6倍至约8倍、约6倍至约10倍、约7倍至约8倍、约7倍至约10倍或约8倍至约10倍。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0272] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC或 $C_{\max}$ 测量时,本文所述的药物组合物表现出的生物利用度比不存在于本文所述的ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至少约1.1倍、约1.3倍、约1.5倍、约1.8倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍或约8倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至少约2倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至少约4倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的无定形PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的生物利用度高至多约1.3倍、约1.5倍、约1.8倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍或约10倍。在一些实施方案中,在禁食状态下的狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,在进食状态下的狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,当在口服施用后以 $C_{\max}$ 测量时,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过90%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过80%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过70%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过50%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过50%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过40%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过20%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过10%。在一些实施方案中,在狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,狗模型是比格犬。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0273] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其

药理学上可接受的盐的生物利用度是包含PROTAC或其药理学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍,其中PROTAC呈结晶形式。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药理学上可接受的盐的生物利用度是在剂型中包含PROTAC或其药理学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍,其中PROTAC呈无定形形式但不作为ASD的一部分。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物(例如,ARV-110或ARV-471)或其药理学上可接受的盐的生物利用度是在常规剂型中包含PROTAC化合物或其药理学上可接受的盐(诸如呈结晶形式的PROTAC,或呈无定形形式但不作为ASD的一部分的PROTAC)的相应组合物的生物利用度的至少2倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药理学上可接受的盐的生物利用度是在常规剂型中包含呈无定形形式的PROTAC或其药理学上可接受的盐的相应组合物(例如,不是ASD的一部分)的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,PROTAC的常规剂型包括包含呈结晶形式的PROTAC的剂型。在一些实施方案中,PROTAC的常规剂型包括包含呈无定形状态但不作为ASD的一部分的PROTAC的剂型。在一些实施方案中,常规剂型不包含ASD。在一些实施方案中,常规剂型包含填充在胶囊中的PROTAC化合物。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC(例如ARV-110或ARV-471)或其药理学上可接受的盐的生物利用度是在常规剂型中包含PROTAC化合物或其药理学上可接受的盐(诸如呈结晶形式的PROTAC,或呈无定形形式但不作为ASD的一部分的PROTAC)的相应组合物的生物利用度的至少1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍或10倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)或其药理学上可接受的盐的生物利用度是在常规剂型中包含PROTAC化合物或其药理学上可接受的盐(诸如呈结晶形式的PROTAC,或呈无定形形式但不作为ASD的一部分的PROTAC)的相应组合物的生物利用度的至少6倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,受试者包括狗。在一些实施方案中,受试者包括六只比格犬。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0274] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC_{last}或 $C_{\max}$ 测量时,本文所述的药物组合物表现出的生物利用度是包含PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)的相应参考组合物(诸如结晶形式或呈无定形形式但不作为ASD的一部分的PROTAC)的生物利用度的约100%至约1500%、120%至约1000%、125%至约500%、约130%至约450%、140%至约400%或约150%至约300%,其中相应参考药物组合物不包含无定形固体分散体。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍、约1.5倍、约2倍、约2.5倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍或约10倍。在一些实施方案中,药物组合物包含ASD,该ASD包含PROTAC或其药理学上可接受的盐。在一些实施方案中,参考组合物包含PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)游离碱或其药理学上可接受的盐,其中参考组合物不包含ASD。在一些实施方案中,参考组合物包含呈无定形形式但不作为ASD的一部分的PROTAC(例如,ARV-110或ARV-471)。在一些实施方案中,在禁食条件下测量生物利用度。在一些实施方案中,在进食条件下测量生物利用

度。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0275] 在一些实施方案中,PROTAC化合物(例如,ARV-110或ARV-471)的盐是由具有碱性氮原子的ARV-110化合物(例如,药学上可接受的盐)形成的,例如,酸加成盐(例如,与有机酸或无机酸)。合适的无机酸例如是氢卤酸,诸如盐酸、硫酸或磷酸。合适的有机酸例如是羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸、乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二酸、乙醇酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、氨基酸(诸如谷氨酸或天冬氨酸)、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、金刚烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯乙酸、扁桃酸、肉桂酸、甲磺酸或乙磺酸、2-羟基乙烷磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸、2-甲基苯磺酸、3-甲基苯磺酸或4-甲基苯磺酸、甲基硫酸、乙基硫酸、十二烷基硫酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-氨基磺酸、N-乙基-氨基磺酸或N-丙基-氨基磺酸或其他有机质子酸,诸如抗坏血酸。

[0276] 在带负电荷的基团(诸如羧基或磺基)的存在下,也可以与碱形成盐,例如金属盐或铵盐,诸如碱金属盐或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐、镁盐或钙盐,或与氨或合适的有机胺,诸如叔单胺,例如三乙胺或三(2-羟乙基)胺,或杂环碱,例如N-乙基-哌啶或N,N'-二甲基哌啶的铵盐。

[0277] 当碱性基团和酸性基团存在于同一分子中时,PROTAC的化合物也可以形成内盐。

[0278] 出于分离或纯化的目的,也可以使用药学上不可接受的盐,例如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗用途,仅使用药学上可接受的盐或游离化合物(如果以药物制剂的形式适用),因此这些是优选的。

[0279] 无定形固体分散体

[0280] 本公开涉及包含无定形固体分散体的药物组合物、制备其所述药物组合物的方法、通过施用其治疗疾病或病症的方法。在一些实施方案中,包含无定形固体分散体的药物组合物还包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,药物组合物任选地包含吸附剂、酸或两者。

[0281] 在一个方面,本文公开了一种无定形固体分散体,其中该无定形固体分散体包含:
a) PROTAC或其药学上可接受的盐,其中该PROTAC在辛醇-水中的log P等于或大于2.0; b) 表面活性剂,其中该表面活性剂选自聚合物表面活性剂和磷脂; c) 亲水性聚合物; d) 任选地吸附剂;以及任选的酸。

[0282] 在一些实施方案中,PROTAC或其药学上可接受的盐是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC由式(I)的结构表示:

[0283] A-L-B

[0284] 式(I)

[0285] 其中

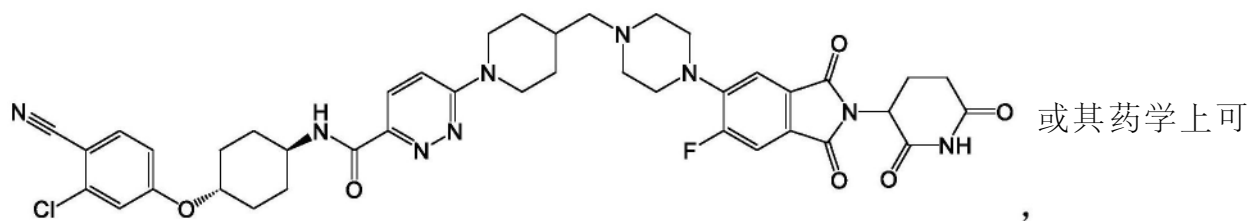
[0286] -A是E3泛素连接酶结合部分;

[0287] -L是接头;并且

[0288] -B是与靶蛋白结合的部分,其中所述靶蛋白能够被E3泛素连接酶降解。

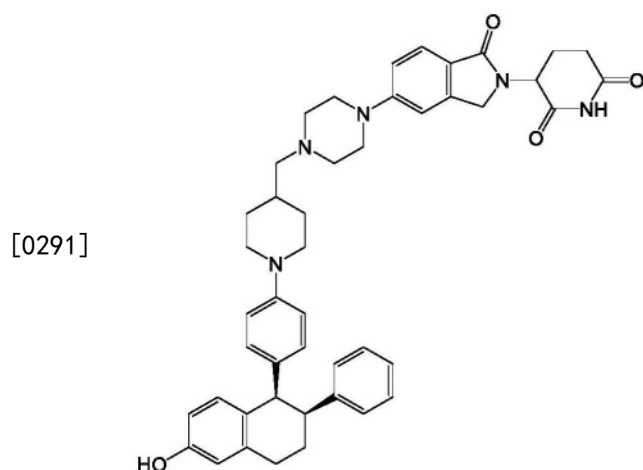
[0289] 在一些实施方案中,B是AR结合部分。在一些实施方案中,B是ER结合部分。在一些

实施方案中, PROTAC化合物是AR PROTAC降解剂。在一些实施方案中, AR PROTAC降解剂是ARV-110, 其中所述化合物由以下结构表示:



接受的盐或对映异构体。

[0290] 在一些实施方案中, PROTAC化合物是ER PROTAC降解剂。在一些实施方案中, 雌激素受体PROTAC降解剂是ARV-471, 其中所述化合物由以下结构表示:



[0292] 在一些实施方案中, PROTAC选自ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413, 其相应的游离碱以及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, PROTAC选自表1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 基于固体, PROTAC或其药学上可接受的盐以约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, 表面活性剂包含一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中, 表面活性剂选自磷脂、卵磷脂、聚山梨醇酯、TPGS、Kolliphor系列(RH40)、脱水山梨醇油酸酯、SDS、Solutol和Soluplus或它们的组合。在一些实施方案中, 表面活性剂包含一种或多种磷脂。在一些实施方案中, 表面活性剂包含磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、缩醛磷脂、鞘磷脂和磷脂酸中的一者或多者。在一些实施方案中, 表面活性剂包含卵磷脂。在一些实施方案中, 表面活性剂以约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。

[0293] 在一些实施方案中, PROTAC以约5重量%至约60重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, PROTAC以约15重量%至约50重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, PROTAC以约15重量%至约30重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, PROTAC以约15重量%至约25重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, PROTAC以约20重量%至约30重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中, PROTAC以约5重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约25重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约35重量%、约5重量%至约40重量%、约5重量%至约45重量%、约5重量%至约50重量%、约5重量%至约55重量%、

约5重量%至约60重量%、约10重量%至约15重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约25重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约35重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约45重量%、约10重量%至约50重量%、约10重量%至约55重量%、约10重量%至约60重量%、约15重量%至约20重量%、约15重量%至约25重量%、约15重量%至约30重量%、约15重量%至约35重量%、约15重量%至约40重量%、约15重量%至约45重量%、约15重量%至约50重量%、约15重量%至约55重量%、约15重量%至约60重量%、约20重量%至约25重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约35重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约45重量%、约20重量%至约50重量%、约20重量%至约55重量%、约20重量%至约60重量%、约25重量%至约30重量%、约25重量%至约35重量%、约25重量%至约40重量%、约25重量%至约45重量%、约25重量%至约50重量%、约25重量%至约55重量%、约25重量%至约60重量%、约30重量%至约35重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约45重量%、约30重量%至约50重量%、约30重量%至约55重量%、约30重量%至约60重量%、约35重量%至约40重量%、约35重量%至约45重量%、约35重量%至约50重量%、约35重量%至约55重量%、约35重量%至约60重量%、约40重量%至约45重量%、约40重量%至约50重量%、约40重量%至约55重量%、约40重量%至约60重量%、约45重量%至约50重量%、约45重量%至约55重量%、约45重量%至约60重量%、约50重量%至约55重量%、约50重量%至约60重量%或约55重量%至约60重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量或约60重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以至少约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量或约55重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以至多约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量或约60重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以约15重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以约20重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以约25重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC以约30重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0294] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中,一种或多种表面活性剂包含卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、TGPS、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合。在一些实施方案中,一种或多种表面活性剂包含卵磷脂和TPGS。在一些实施方案中,一种或多种表面活性剂包含卵磷脂。在一些实施方案中,一种或多种表面活性剂包含TPGS。在一些实施方案中,一种或多种表面活性剂以ASD的约5重量%至约60重量%的量存在。在一些实施方案中,表面活性剂以ASD的约15重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,表面活性剂以ASD的约20重

量%至约40重量%的量存在。

[0295] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是非离子的。在一些实施方案中,亲水性聚合物是肠溶性的。在一些实施方案中,亲水性聚合物是阴离子的。在一些实施方案中,亲水性聚合物是阳离子的。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含含有亲水性聚合物的ASD,其中该亲水性聚合物是聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、HPMCP、VA64或HPMCAS。在一些实施方案中,亲水性聚合物以ASD的约1重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,亲水性聚合物以ASD的约10重量%至约70重量%的量存在。在一些实施方案中,亲水性聚合物以ASD的约15重量%至约60重量%的量存在。在一些实施方案中,亲水性聚合物以ASD的约20重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,亲水性聚合物以ASD的约25重量%至约45重量%的量存在。

[0296] 在一些实施方案中,本文所述的ASD任选地包含吸附剂。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。在一些实施方案中,吸附剂以ASD的约1重量%至约40重量%的量存在。在一些实施方案中,吸附剂以ASD的约10重量%至约30重量%的量存在。在一些实施方案中,吸附剂以ASD的约15重量%至约25重量%的量存在。

[0297] 在一些实施方案中,本文所述的ASD任选地包含酸。在一些实施方案中,酸是有机酸。在一些实施方案中,有机酸是酒石酸。在一些实施方案中,有机酸以ASD的约1重量%至约40重量%的量存在。在一些实施方案中,有机酸以ASD的约10重量%至约30重量%的量存在。在一些实施方案中,有机酸以ASD的约15重量%至约25重量%的量存在。

[0298] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含吸附剂。在一些实施方案中,吸附剂选自二氧化硅、活性炭、硅酸镁铝、硅藻土、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠,以及糖或糖醇,诸如山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。在一些实施方案中,吸附剂以约5重量%至约80重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,无定形固体分散体的平均粒径为1 μ m至1000 μ m。在一些实施方案中,无定形固体分散体的平均粒度(就粒径而言)为约10 μ m至约150 μ m。

[0299] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,固体分散体是固态溶液,其中PROTAC(或其PROTAC盐)和亲水性聚合物分别作为溶质和溶剂。取决于组合物和样品处理历史,固体分散体可以形成多种结构。当PROTAC载量低于PROTAC在亲水性聚合物中的平衡溶解度时,药物以分子形式分散在聚合物基质中并形成热力学稳定的均匀溶液。通常只有在很低的PROTAC载量和/或高温下才能获得均匀的溶液。对于更高的载量,混合物变成过饱和溶液,并且药物沉淀出来。这可以导致结晶PROTAC颗粒在亲水性聚合物基质中的分散,其中药物浓度对应于其在该温度下的平衡溶解度。可替代地,由于PROTAC结晶可能是一个缓慢的过程,可以形成中间亚稳态结构,其中无定形PROTAC聚集体分散在含有呈非结晶无定形状态的PROTAC的亲水性聚合物基质中。与结晶PROTAC相比,此类无定形固体分散体可以提供优异的溶解特性。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0300] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体是均匀的无定形固体分散体。在一些实施方案中,将无定形分散体的组分在溶剂中混合并加热,并且去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,溶剂是水。在一些实施方案中,溶剂是极性有机溶剂。在一些实施方案中,溶剂是非极性有机溶剂。在一些实施方案中,溶剂选自水、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、甲醇、乙酸、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砷、二氯甲烷(DCM)、丙酮、四氢呋喃(THF)以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂选自水、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、甲醇、乙酸以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂选自水、甲醇、乙醇和异丙醇。在一些实施方案中,溶剂选自二氯甲烷、甲醇、THF和丙酮。在一些实施方案中,溶剂选自这些溶剂的混合物。

[0301] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的吸附剂。在一些实施方案中,在加热或不加热的情况下将无定形分散体的组分(诸如PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂)混合并溶解在溶剂中以形成溶液。在一些实施方案中,将吸附剂进一步添加到溶液中以形成均匀的悬浮液并去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,将溶液喷洒到吸附剂上并去除溶剂以形成无定形固体分散体。在一些实施方案中,吸附剂选自二氧化硅(silicon dioxide)(也称为硅石)、硅酸铝镁(Neusilin)、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、糖和糖醇。在一些实施方案中,糖和糖醇包括山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊精。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。

[0302] 在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用时,ASD表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约5%至约60%。在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用时,ASD表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约25%至约100%。在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用时,ASD表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约5%至约10%、约5%至约15%、约5%至约20%、约5%至约25%、约5%至约30%、约5%至约35%、约5%至约40%、约5%至约50%、约5%至约60%、约10%至约15%、约10%至约20%、约10%至约25%、约10%至约30%、约10%至约35%、约10%至约40%、约10%至约50%、约10%至约60%、约15%至约20%、约15%至约25%、约15%至约30%、约15%至约35%、约15%至约40%、约15%至约50%、约15%至约60%、约20%至约25%、约20%至约30%、约20%至约35%、约20%至约40%、约20%至约50%、约20%至约60%、约25%至约30%、约25%至约35%、约25%至约40%、约25%至约50%、约25%至约60%、约30%至约35%、约30%至约40%、约30%至约50%、约30%至约60%、约35%至约40%、约35%至约50%、约35%至约60%、约40%至约50%、约40%至约60%、约50%至约60%、约55%至约65%、约60%至约70%、约65%至约80%、约75%至约90%、约80%至约100%或约90%至约100%。在一些实施方案

中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,ASD表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约至多约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约50%或约60%。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0303] 无定形固体分散体的形成可以导致ASD具有一定的粒度。在一些实施方案中,ASD的粒度为约1nm至1nm。在一些实施方案中,ASD的粒度为约0.01微米至1000微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约0.01微米至约1,000微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为至少约0.01微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为至多约1,000微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约1微米至约50微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为至少约1微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为至多约50微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约10微米至约15微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约1微米、至约3微米、约1微米、至约7微米、约1微米、至约10微米、约1微米、至约13微米、约1微米、至约17微米、约1微米、至约20微米、约1微米、至约23微米、约1微米、至约27微米、约1微米、至约30微米、约1微米、至约40微米、约1微米、至约50微米、约10微米至约13微米、约10微米至约17微米、约10微米至约20微米、约10微米至约23微米、约10微米至约27微米、约10微米至约30微米、约10微米至约40微米、约10微米至约50微米、约20微米至约27微米、约20微米至约30微米、约20微米至约40微米、约20微米至约50微米、约30微米至约40微米、约30微米至约50微米、约40微米至约50微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约1微米至约100微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为至少约1微米。在一些实施方案中,ASD的粒度为约0.1微米、1微米、3微米、5微米、7微米、10微米、13微米、17微米、20微米、23微米、25微米、27微米、30微米、33微米、35微米、37微米、40微米、43微米、45微米、47微米、50微米、60微米、70微米、80微米、90微米或100微米或更小。在一些实施方案中,ASD的粒度为约20微米或更小。

[0304] 在一些实施方案中,获得无定形固体分散体粒度的分布。在一些实施方案中,术语D10、D50和/或D90用于描述粒度分布。在一些实施方案中,ASD的D90粒度等于或小于约1,000 μ m、950 μ m、900 μ m、800 μ m、700 μ m、600 μ m、500 μ m、400 μ m、300 μ m、200 μ m、100 μ m、75 μ m、65 μ m、50 μ m、25 μ m、20 μ m、15 μ m或10 μ m。在一些实施方案中,ASD的D50粒度等于或小于约500 μ m、400 μ m、300 μ m、200 μ m、100 μ m、50 μ m、35 μ m、25 μ m、20 μ m、15 μ m、10 μ m或5 μ m。在一些实施方案中,ASD的D10粒度等于或小于约200 μ m、100 μ m、50 μ m、45 μ m、40 μ m、35 μ m、30 μ m、25 μ m、20 μ m、15 μ m、10 μ m、9 μ m、8 μ m、7 μ m、6 μ m、5 μ m、4 μ m、3 μ m、2 μ m或1 μ m。

[0305] 在一些实施方案中,获得无定形固体分散体粒度的分布。在一些实施方案中,术语D10、D50和/或D90用于描述粒度分布。在一些实施方案中,ASD的D90粒度为约10 μ m至约1,000 μ m。在一些实施方案中,ASD的D90粒度为约10 μ m至约20 μ m、约10 μ m至约30 μ m、约10 μ m至约50 μ m、约10 μ m至约100 μ m、约10 μ m至约150 μ m、约10 μ m至约200 μ m、约10 μ m至约500 μ m、约10 μ m至约750 μ m、约10 μ m至约1,000 μ m、约20 μ m至约30 μ m、约20 μ m至约50 μ m、约20 μ m至约100 μ m、约20 μ m至约150 μ m、约20 μ m至约200 μ m、约50 μ m至约100 μ m、约100 μ m至约1,000 μ m、约500 μ m至约1,000 μ m或约750 μ m至约1,000 μ m。在一些实施方案中,D90粒度为至少约10 μ m、约20 μ m、约30 μ m、约50 μ m、约100 μ m、约150 μ m、约200 μ m、约500 μ m或约750 μ m。在一些实施方案中,D90粒度为至多约15 μ m。在一些实施方案中,D90粒度为至多约10 μ m、15 μ m、20 μ m、约30 μ m、约50 μ m、约100 μ m、约150 μ m、约200 μ m、约500 μ m或约1,000 μ m。

[0306] 在一些实施方案中,获得无定形固体分散体粒度的分布。在一些实施方案中,术语D10、D50和/或D90用于描述粒度分布。在一些实施方案中,ASD的D50值为约1 μ m至约100 μ m。在一些实施方案中,ASD的D50值为约10 μ m至约15 μ m。在一些实施方案中,D50粒度为约5 μ m至约10 μ m、约5 μ m至约15 μ m、约5 μ m至约20 μ m、约5 μ m至约25 μ m、约5 μ m至约30 μ m、约5 μ m至约40 μ m、约5 μ m至约50 μ m、约5 μ m至约60 μ m、约5 μ m至约75 μ m、约5 μ m至约100 μ m、约10 μ m至约15 μ m、约10 μ m至约20 μ m、约10 μ m至约25 μ m、约10 μ m至约30 μ m、约10 μ m至约40 μ m、约10 μ m至约50 μ m、约10 μ m至约60 μ m、约10 μ m至约75 μ m、约10 μ m至约100 μ m、约15 μ m至约20 μ m、约15 μ m至约25 μ m、约15 μ m至约30 μ m、约15 μ m至约40 μ m、约15 μ m至约50 μ m、约15 μ m至约60 μ m、约15 μ m至约75 μ m、约15 μ m至约100 μ m、约20 μ m至约25 μ m、约20 μ m至约30 μ m、约20 μ m至约40 μ m、约20 μ m至约50 μ m、约20 μ m至约60 μ m、约20 μ m至约75 μ m、约20 μ m至约100 μ m、约25 μ m至约30 μ m、约25 μ m至约40 μ m、约25 μ m至约50 μ m、约25 μ m至约60 μ m、约25 μ m至约75 μ m、约25 μ m至约100 μ m、约30 μ m至约40 μ m、约30 μ m至约50 μ m、约30 μ m至约60 μ m、约30 μ m至约75 μ m、约50 μ m至约100 μ m或约75 μ m至约100 μ m。在一些实施方案中,D50粒度为约5 μ m、约10 μ m、约15 μ m、约20 μ m、约25 μ m、约30 μ m、约40 μ m、约50 μ m、约60 μ m、约75 μ m或约100 μ m。在一些实施方案中,D50粒度为至少约0.5 μ m、5 μ m、约10 μ m、约15 μ m或约20 μ m。在一些实施方案中,D50粒度为至多约10 μ m、约15 μ m、约20 μ m、约25 μ m、约30 μ m、约40 μ m、约50 μ m、约60 μ m、约75 μ m或约100 μ m。

[0307] 在一些实施方案中,获得无定形固体分散体粒度的分布。在一些实施方案中,术语D10、D50和/或D90用于描述粒度分布。在一些实施方案中,ASD的D10值为约0.1 μ m至约50 μ m。在一些实施方案中,D10粒度为约0.1 μ m至约1 μ m、约0.1 μ m至约2 μ m、约0.1 μ m至约3 μ m、约0.1 μ m至约4 μ m、约0.1 μ m至约5 μ m、约0.1 μ m至约7 μ m、约0.1 μ m至约10 μ m、约0.1 μ m至约20 μ m、约0.1 μ m至约30 μ m、约0.1 μ m至约40 μ m、约0.1 μ m至约50 μ m、约1 μ m至约2 μ m、约1 μ m至约3 μ m、约1 μ m至约4 μ m、约1 μ m至约5 μ m、约1 μ m至约7 μ m、约1 μ m至约10 μ m、约1 μ m至约20 μ m或1 μ m至约50 μ m。在一些实施方案中,D10粒度为约0.1 μ m、约1 μ m、约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约7 μ m、约10 μ m、约20 μ m、约30 μ m、约40 μ m或约50 μ m。在一些实施方案中,D10粒度为至少约0.1 μ m、约1 μ m、约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约7 μ m、约10 μ m、约20 μ m、约30 μ m或约40 μ m。在一些实施方案中,D10粒度为至多约1 μ m、约2 μ m、约3 μ m、约4 μ m、约5 μ m、约7 μ m、约10 μ m、约20 μ m、约30 μ m、约40 μ m或约50 μ m。

[0308] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含表1中所列的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,ASD包含ARV-110或ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0309] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂选自聚合非离子表面活性剂和磷脂。在一些实施方案中,表面活性剂是聚合的非离子表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂包含聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物。在一些实施方案中,聚合非离子表面活性剂具有约7000Da至约10,000Da的数均分子量。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含表面活性剂TPGS。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含表面活性剂,该表面活性剂包含一种或多种

磷脂,诸如卵磷脂。在一些实施方案中,表面活性剂包含磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、缩醛磷脂、鞘磷脂和磷脂酸中的一者或多者。在一些实施方案中,一种或多种磷脂包含大于50重量%、60重量%、70重量%、80重量%或90重量%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,表面活性剂包含卵磷脂。在一些实施重量中,基于固体,表面活性剂以约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施重量中,基于固体,表面活性剂以约20重量%至约60重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施重量中,基于固体,表面活性剂以约10重量%至约30重量%的量存在于无定形固体分散体中。

[0310] 在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含i)表1中列出的PROTAC或其药学上可接受的盐,ii)表面活性剂,iii)亲水性聚合物,和iv)任选的酸。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。在一些实施方案中,ASD包含i)表1中所列的PROTAC或其药学上可接受的盐,ii)表面活性剂,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合,iii)亲水性聚合物,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)或它们的组合,和iv)任选的酸。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。在一些实施方案中,ASD包含i)表1中所列的PROTAC或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约5重量%至约50重量%,ii)表面活性剂,其量为ASD的约1重量%至约60重量%,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合,iii)亲水性聚合物,其量为ASD的约5重量%至约70重量%,其中亲水性聚合物包括乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)或它们的组合,以及iv)任选的酸,其量为ASD的约1重量%至约50重量%。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0311] 在一些实施方案中,本公开的ASD包含i)ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413,或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约5重量%至约50重量%,ii)表面活性剂,其量为ASD的约1重量%至约60重量%,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合,iii)亲水性聚合物,其量为ASD的约5重量%至约70重量%,其中亲水性聚合物包括乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精或它们的组合,以及iv)任选的酸,其量为ASD的约1重量%至约50重量%。

[0312] 在一些实施方案中,本公开的ASD包含i)ARV-110或ARV-471或其药学上可接受的盐,其量为ASD的约5重量%至约50重量%,ii)表面活性剂,其量为ASD的约1重量%至约60重量%,其中表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二

醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合,iii)亲水性聚合物,其量为ASD的约5重量%至约70重量%,其中亲水性聚合物包括乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、磺丁基醚- β -环糊精或羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD),以及iv)任选的酸,其量为ASD的约1重量%至约50重量%,其中酸包括酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。

[0313] 在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或其药学上可接受的盐、表面活性剂、亲水性聚合物、任选地吸附剂和任选的有机酸。在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物。在一些实施方案中,ASD包含吸附剂。在一些实施方案中,ASD包含酸。在一些实施方案中,表面活性剂包含卵磷脂或TPGS或它们的组合。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或HPMCAS或它们的组合。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。在一些实施方案中,酸是酒石酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471),其量为ASD的约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或HPMCAS或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约5重量%至40重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0314] 在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471),其量为ASD的约15重量%至约35重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约55重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或HPMCAS或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约10重量%至35重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0315] 在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和

ARV-471),其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是VA64或HPMCAS。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0316] 在一些实施方案中,本公开内容公开了一种ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471),其量为ASD的约20重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约40重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂或磷脂。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约40重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)或乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0317] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC、 AUC_{inf} 或 AUC_{last} 测量时,本文所述的ASD的生物利用度具有比包含结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC的相应参考组合物更优异的生物利用度。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,ASD表现出的生物利用度比包含结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以 C_{max} 测量时,ASD表现出的生物利用度比包含结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,ASD表现出的生物利用度比结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于包含ARV-110的ASD胶囊中的无定形PROTAC的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,当在口服施用后以 C_{max} 测量时,ASD表现出的生物利用度比不存在于包含ARV-110的ASD胶囊中的ARV-110的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,ASD表现出的生物利用度比结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC高约1.1倍至约10倍。在一些实施方案中,ASD表现出的生物利用度比结晶PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或不存在于ASD中的无定形PROTAC的生物利用度高约1.1倍至约2倍、约1.1倍至约3倍、约1.1倍至约4倍、约1.1倍至约5倍、约1.1倍至约6倍、约1.1倍至约7倍、约1.1倍至约8倍、约1.1倍至约10倍、约1.5倍至约2倍、约1.5倍至约3倍、约1.5倍至约4倍、约1.5倍至约5倍、约1.5倍至约6倍、约1.5倍至约7倍、约1.5倍至约8倍、约1.5倍至约10倍、约2倍至约4倍、约2倍至约5倍、约2倍至约6倍、约2倍至约7倍、约2倍至约8倍、约2倍至约

10倍、约5倍至约10倍或约8倍至约10倍。在一些情况下,不存在于包含PROTAC的ASD胶囊中的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)呈无定形态。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0318] 在一些实施方案中,ASD表现出的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物(例如,呈结晶形式,或呈无定形态但不作为ASD的一部分)的生物利用度的至少2倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,ASD表现出的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物(例如,呈结晶形式,或呈无定形态但不作为ASD的一部分)的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,ASD表现出的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物(例如,呈结晶形式,或呈无定形态但不作为ASD的一部分)的生物利用度的至少6倍。在一些实施方案中,以向处于禁食状态的受试者口服施用后的最大血浆浓度($C_{\max}$)测量生物利用度。在一些实施方案中,受试者包括狗。在一些实施方案中,受试者包括六只比格犬。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0319] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC_{last}或 $C_{\max}$ 测量时,本文所述的ASD表现出的生物利用度是包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)的相应参考组合物的生物利用度的约100%至约1500%、120%至约1000%、125%至约500%、约130%至约450%、140%至约400%或约150%至约300%,其中相应参考药物组合物不包含无定形固体分散体。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的约1.1倍至约10倍。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍至约2倍、约1.1倍至约5倍、约1.1倍至约10倍、约1.5倍至约2倍、约2倍至约5倍、约2倍至约10倍、约2.5倍至约3倍或约5倍至约10倍。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍、约1.5倍、约2倍、约2.5倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍或约10倍。在一些实施方案中,药物组合物包含ASD,其包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,参考组合物包含PROTAC(例如,ARV-110和ARV-471)游离碱或其药学上可接受的盐,其中参考组合物不包含ASD。在一些实施方案中,在禁食条件下测量生物利用度。在一些实施方案中,在进食条件下测量生物利用度。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0320] 表面活性剂

[0321] 在一个方面,本文公开了包含无定形固体分散体(ASD)的药物组合物,该无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。表面活性剂可以以无定形状态存在于ASD中。在一些实施方案中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0322] 在一些实施方案中,表面活性剂是包含疏水基团(通常是烃链)和亲水基团的化合物或化合物的混合物。它们可以发挥一种或多种作用,包括溶解度增强剂、生物利用度增强剂、稳定性增强剂、抗氧化剂和乳化剂。表面活性剂领域中的其他术语包括乳化剂、乳化试剂、表面活性剂、润湿剂、悬浮剂等。表面活性剂的实例包括但不限于磷脂、卵磷脂、kolliphor系列(rh40)、脱水山梨醇油酸酯、SDS、Solutol、Soluplus、脂肪酸的蔗糖酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯40氢化蓖麻油、聚乙二醇甘油羟基硬脂酸酯油、peg-40蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙二醇、脱水山梨醇倍半油酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单月桂酸酯、聚山梨酯、甘油单硬脂酸酯、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)、月桂醇聚乙二醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)、labrafil、labrasol、tween 80、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS或维生素E TPGS)等。在一些实施方案中,表面活性剂是基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)。在一些实施方案中,表面活性剂是生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有至少2.0的计算log P或log P。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制成无定形固体分散体。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的酸被配制为无定形固体分散体。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和酸被配制为无定形固体分散体。

[0323] 本公开中使用的表面活性剂可以是一种或多种非离子表面活性剂、一种或多种离子表面活性剂或它们的混合物。在一些实施方案中,非离子表面活性剂在其头部不具有带电基团。示例性非离子表面活性剂包括但不限于脂肪醇、鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇和油醇。示例性非离子表面活性剂包括但不限于聚乙二醇烷基醚(诸如八乙二醇单十二烷基醚、聚氧甘油酯(诸如以商品名Labrasol销售的辛酰己酰聚乙二醇-8甘油酯或PEG-8辛酸/癸酸甘油酯)、五乙二醇单十二烷基醚)、聚丙二醇烷基醚、葡萄糖苷烷基醚(诸如癸基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷)、聚乙二醇辛基苯基醚(诸如Triton X-100)、聚乙二醇烷基苯基醚(诸如壬烯醇-9)、甘油烷基酯(诸如月桂酸甘油酯)、聚氧乙烯乙二醇脱水山梨醇烷基酯(诸如聚山梨醇酯)、脱水山梨醇烷基酯(诸如Spans)、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA、十二烷基二甲基胺氧化物、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(诸如泊洛沙姆)、聚乙氧基化牛油胺(POEA)和生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(即TPGS或维生素E TPGS)。在一些实施方案中,表面活

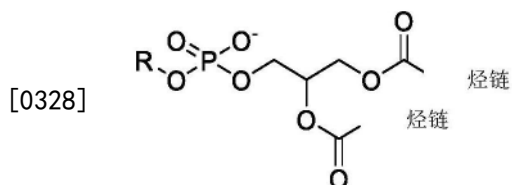
性剂是生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含脂肪醇、鲸蜡醇、硬脂醇、鲸蜡硬脂醇和油醇中的一者或多者。示例性非离子表面活性剂包括但不限于聚乙二醇烷基醚(诸如八乙二醇单十二烷基醚、五乙二醇单十二烷基醚)、聚丙二醇烷基醚、葡萄糖苷烷基醚(诸如癸基葡萄糖苷、月桂基葡萄糖苷、辛基葡萄糖苷)、聚乙二醇辛基苯基醚(诸如Triton X-100)、聚乙二醇烷基苯基醚(诸如壬烯醇-9)、甘油烷基酯(诸如月桂酸甘油酯)、聚氧乙烯乙二醇脱水山梨醇烷基酯(诸如聚山梨醇酯)、脱水山梨醇烷基酯(诸如Spans)、椰油酰胺MEA、椰油酰胺DEA、十二烷基二甲基胺氧化物、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物(诸如泊洛沙姆)、聚乙氧基化牛油胺(POEA)和生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS或维生素E TPGS)。在一些实施方案中,表面活性剂是生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0324] 在一些实施方案中,非离子表面活性剂包含维生素E TPGS、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物或它们的任何组合。在一些实施方案中,表面活性剂包括两个以上的重复单元,诸如聚氧化烯单元。在一些实施方案中,表面活性剂包括聚氧甘油酯(诸如辛酰己酰聚乙二醇-8甘油酯或PEG-8辛酸/癸酸甘油酯)。在一些实施方案中,表面活性剂是包含聚乙二醇的非离子表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂是聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物。在一些实施方案中,ASD包含两种表面活性剂。在一些实施方案中,ASD包含两种或更多种表面活性剂。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其中表面活性剂是卵磷脂。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其中表面活性剂是TPGS。在一些实施方案中,ASD包含一种或多种表面活性剂,其中表面活性剂包含卵磷脂和TPGS。

[0325] 在一些实施方案中,离子表面活性剂在其头部具有带电基团。在一些实施方案中,离子表面活性剂具有阴离子头基或阳离子头基。在一些实施方案中,示例性离子表面活性剂包括月桂基硫酸钠(SLS)、十二烷基硫酸钠、油酸钙、三乙醇胺油酸酯、多库酯钠、苯扎氯铵和氯化十六烷基吡啶鎓。在一些实施方案中,药物组合物或无定形固体分散体包含SLS。在一些实施方案中,表面活性剂是一种或多种非离子表面活性剂和一种或多种离子表面活性剂的混合物。在一些实施方案中,表面活性剂包含SLS和TPGS。

[0326] 在一些实施方案中,非离子表面活性剂的数均分子量为约1000Da至约100,000Da、2000Da至约20,000Da、约4000Da至约15,000Da、约6000Da至约12,000Da或约7000Da至约10,000Da。在一些实施方案中,非离子表面活性剂的数均分子量为约7000Da至约10,000Da。在一些实施方案中,非离子表面活性剂的乙二醇含量为约30重量%至约99重量%、约50重量%至约95重量%、约60重量%至约95重量%、约75重量%至约90重量%或约80重量%至约85重量%。在一些实施方案中,非离子表面活性剂的乙二醇含量为约80重量%至约85重量%。

[0327] 在一些实施方案中,表面活性剂选自脂肪酸、磷脂、鞘脂、糖脂类、聚酮化合物、甾醇脂类、异戊二烯脂类等。在一些实施方案中,磷脂由连接有磷酸基团和两种脂肪酸的甘油组成。磷脂领域的其他术语包括甘油磷脂、磷酸甘油酯、二酰基甘油酯等。磷酸基团可以未经修饰(即在 $R=H$ 以下的结构中)或通过连接(即在 $R\neq H$ 以下的结构中)到简单的有机分子上而被修饰,诸如但不限于胆碱、乙醇胺或丝氨酸。磷脂可以通过在一个或多个烃链上的取代而被进一步修饰。

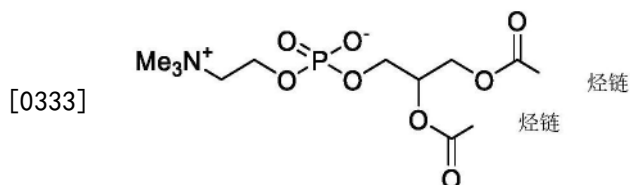


[0329] 磷脂

[0330] 在一个方面,本文所述的药物组合物包含ASD,该ASD包含为磷脂的表面活性剂。在一些实施方案中,磷脂选自甘油磷脂、鞘脂和/或磷脂衍生物。在一些实施方案中,甘油磷脂包括但不限于磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰甘油、二磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇以及它们的混合物。根据本公开的磷脂衍生物包括但不限于二油酰基磷脂酰胆碱、二肉豆蔻基酰磷脂酰胆碱、二戊酰基磷脂酰胆碱、二月桂酰基磷脂酰胆碱、二棕榈酰基磷脂酰胆碱(DPPC)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二花生酰基磷脂酰胆碱(DAPC)、二油酰基磷脂酰乙醇胺、二棕榈基酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)和二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺(DSPE)、二硬脂酰基磷脂酰甘油(DSPG)、磷脂酰肌醇、二棕榈酰基磷脂酸(DPPA)、二硬脂酰基磷脂酸(DSPA)等,以及它们的混合物。在一些实施方案中,磷脂包含至少40重量%、50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%或95重量%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,磷脂包含大于80%的磷脂酰胆碱。

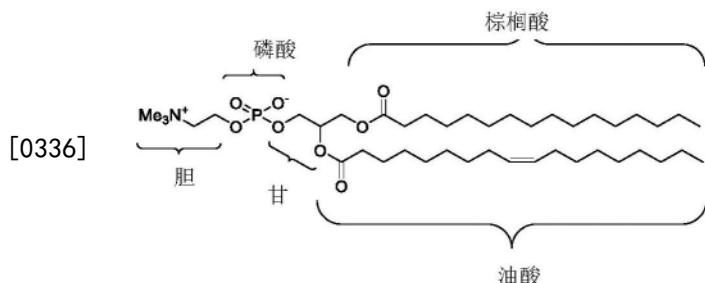
[0331] 在一些实施方案中,磷脂以约25mg至约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,磷脂以约50mg至150mg的量存在。在一些实施方案中,磷脂占药物组合物的总重量的2.5%-20%。在一些实施方案中,磷脂占药物组合物的总重量的5%-17%。在一些实施方案中,磷脂包含大于80%的磷脂酰胆碱。

[0332] 在一些实施方案中,磷脂酰胆碱是其中胆碱基团($\text{Me}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$)连接到磷酸基团的磷脂。



[0334] 磷脂酰胆碱

[0335] 在一些实施方案中,ASD包含磷脂酰胆碱。磷脂酰胆碱的非限制性实例是1-油酰基-2-棕榈酰基-磷脂酰胆碱,如下所示:



[0337] 在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。卵磷脂的USP 40定义是“丙酮不溶性磷脂的复杂混合物,其主要由磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和磷脂酸组成,与各种量的其他物质(诸如甘油三酯、脂肪酸和碳水化合物)一起存在,如从天然植物油源中分离

出来的”。在一些实施方案中,卵磷脂是磷脂的混合物。在一些实施方案中,卵磷脂包含磷脂的混合物,包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和磷脂酸。在一些实施方案中,卵磷脂包含磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸和磷脂酸的混合物。卵磷脂可以从各种来源分离,包括但不限于鸡蛋、大豆、牛奶、海产、油菜籽、棉籽和向日葵。在一些实施方案中,用于所公开的无定形固体分散体和/或药物组合物中的卵磷脂是从蛋黄中分离的。卵磷脂可以是E322。卵磷脂可以是鸡蛋卵磷脂。卵磷脂可以是LSC 5050。卵磷脂可以是LSC 6040。卵磷脂可以是混合的大豆磷脂。卵磷脂可以是蛋黄卵磷脂(ovolecithin)。卵磷脂可以是53MCT磷脂。卵磷脂可以是Phospholipon 100H。卵磷脂可以是ProKote LSC。卵磷脂可以是大豆卵磷脂。卵磷脂可以是大豆磷脂。卵磷脂可以是Sternpur。卵磷脂可以是植物卵磷脂。卵磷脂可以是1,2-二酰基-sn-甘油-3-磷酸胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过25%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过50%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过60%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过70%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂来自大豆的提取物(例如,CAS[8030-76-0])。在一些实施方案中,卵磷脂包含蛋黄卵磷脂(egg yolk lecithin)(例如,CAS[93685-90-6])。

[0338] 在一些实施方案中,卵磷脂含有约10%至约95%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约15%至约80%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约20%至约75%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约25%至约70%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约30%至约65%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约35%至约60%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约40%至约55%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约10%、约15%、约20%、约21%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约69%、约70%、约75%、约85%、约90%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约69%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约21%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有约1%至约55%、约1%至约50%、约2%至约40%、约3%至约36%、约5%至约35%、约10%至约30%、约15%至约25%的磷脂酰乙醇胺。在一些实施方案中,卵磷脂含有约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约10%、约15%、约20%、约22%、约24%、约26%、约29%、约30%、约35%、约36%、约40%、约45%、约50%或约55%的磷脂酰乙醇胺。在一些实施方案中,卵磷脂含有约21%的磷脂酰胆碱、约22%的磷脂酰乙醇胺和约19%的磷脂酰肌醇。在一些实施方案中,卵磷脂含有约69%的磷脂酰胆碱和约24%的磷脂酰乙醇胺。在一些实施方案中,卵磷脂是蛋黄卵磷脂。在一些实施方案中,在一些实施方案中,磷脂酰胆碱来自鸡蛋来源。在一些实施方案中,磷脂酰胆碱来自大豆来源。

[0339] 在一些实施方案中,表面活性剂是磷脂。在一些实施方案中,磷脂是磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,磷脂是包含磷脂酰胆碱的混合物。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。在一些实施方案中,卵磷脂是磷脂的混合物。在一些实施方案中,卵磷脂由磷脂酰胆碱组成。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过25%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,卵磷脂含有超过80%的磷脂酰胆碱。在一些实施方案中,磷脂酰胆碱来自鸡蛋来源。在一些实施方案中,磷脂酰胆碱来自大豆来源。

[0340] 在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%至约70重量%存在于本文所述的ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%至约60重量%存在于无定形固体分散

体中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%至约50重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以约15重量%至约45重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约20重量%至约40重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约20重量%至约30重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约30重量%至约40重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%至约15重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约25重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约35重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约45重量%、约10重量%至约50重量%、约15重量%至约20重量%、约15重量%至约25重量%、约15重量%至约30重量%、约15重量%至约35重量%、约15重量%至约40重量%、约15重量%至约45重量%、约15重量%至约50重量%、约20重量%至约25重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约35重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约45重量%、约20重量%至约50重量%、约25重量%至约30重量%、约25重量%至约35重量%、约25重量%至约40重量%、约25重量%至约45重量%、约25重量%至约50重量%、约30重量%至约35重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约45重量%、约30重量%至约50重量%、约35重量%至约40重量%、约35重量%至约45重量%、约35重量%至约50重量%、约40重量%至约45重量%、约40重量%至约50重量%、约45重量%至约50重量%、约50重量%至约60重量%或约60重量%至约70重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%或约70重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以至少约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%或约45重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以至多约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%或约50重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以约20重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以约25重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂以40重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。

[0341] 在一些实施方案中,表面活性剂以约5mg至约5,000mg的量存在于本文所述的ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约5mg至约10mg、约5mg至约20mg、约5mg至约30mg、约5mg至约50mg、约5mg至约80mg、约5mg至约100mg、约5mg至约150mg、约5mg至约200mg、约5mg至约300mg、约5mg至约500mg、约5mg至约5,000mg、约10mg至约20mg、约10mg至约30mg、约10mg至约50mg、约10mg至约80mg、约10mg至约100mg、约10mg至约150mg、约10mg至约200mg、约10mg至约300mg、约10mg至约500mg、约10mg至约5,000mg、约20mg至约30mg、约20mg至约50mg、约20mg至约80mg、约20mg至约100mg、约20mg至约150mg、约20mg至约200mg、约20mg至约300mg、约20mg至约500mg、约20mg至约5,000mg、约30mg至约50mg、约30mg至约80mg、约30mg至约100mg、约30mg至约150mg、约30mg至约200mg、约30mg至约300mg、约30mg至约500mg、约30mg至约5,000mg、约50mg至约80mg、约50mg至约100mg、约50mg至约150mg、约50mg至约200mg、约50mg至约300mg、约50mg至约500mg、约50mg至约5,000mg、约80mg至约100mg、约80mg至约150mg、约80mg至约200mg、约80mg至约300mg、约80mg至约500mg、约80mg至约5,

000mg、约100mg至约150mg、约100mg至约200mg、约100mg至约300mg、约100mg至约500mg、约100mg至约5,000mg、约150mg至约200mg、约150mg至约300mg、约150mg至约500mg、约150mg至约5,000mg、约200mg至约300mg、约200mg至约500mg、约200mg至约5,000mg、约300mg至约500mg、约300mg至约5,000mg或约500mg至约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约80mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约500mg或约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以至少约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约80mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg或约500mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂以至多约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约80mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约500mg或约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,表面活性剂是或包含磷脂。在一些实施方案中,磷脂是或包含卵磷脂。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS和卵磷脂。在一些实施方案中,ASD被配制成单位剂型,诸如胶囊或片剂。在一些实施方案中,表面活性剂以10mg至500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以20mg至300mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以30mg至100mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,表面活性剂以40mg至80mg的量存在于药物组合物中。

[0342] 在一些实施方案中,表面活性剂(诸如TPGS、SLS、卵磷脂或它们的组合)以不低于5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg或250mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,卵磷脂以约5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg、200mg、225mg或250mg的量存在于本文公开的无定形固体分散体或药物组合物中。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂,诸如维生素E。

[0343] 在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约2:1至约1:10。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:0.5至约1:6。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:0.8至约1:5。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:0.8至约1:3。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:3。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:0.8至约1:2.8。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:0.8至约1:2.5。在一些实施方案中,PROTAC与表面活

性剂的重量比为约1:1至约1:2.5。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:2。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:4。在一些实施方案中,PROTAC与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:3.5。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0344] 在一些实施方案中,表面活性剂占本文所述药物组合物的总重量的0.1%-60%。在一些实施方案中,表面活性剂占本文所述药物组合物的总重量的0.1%-50%。在一些实施方案中,药物组合物是无定形固体分散体。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的1%-40%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的1%-30%。在一些实施方案中,组合物是药物组合物。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的5%-20%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的10%-17%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约15%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约16%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约17%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约15-30%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约10-35%。在一些实施方案中,表面活性剂占组合物的总重量的约20-40%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,表面活性剂是磷脂。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于0.75。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.0。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.1。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.2。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.3。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.4。在一些实施方案中,亲水性聚合物与表面活性剂(例如,卵磷脂或TPGS)的重量比大于1.5。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂或泊洛沙姆。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、离子亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0345] 在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方

案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂(例如,维生素E)。

[0346] 亲水性聚合物

[0347] 在一个方面,本文描述了包含ASD的药物组合物,该ASD包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的吸附剂。亲水性聚合物可以以无定形状态存在于ASD中。在一些实施方案中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0348] 在一些实施方案中,药物组合物包含含有亲水性聚合物的ASD。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含以下中的至少一者:聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮或PVP)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)、磺丁基醚- β -环糊精、寡糖、多糖、HEC、HPC、PEO、HP- β -CD、PEG、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚甲基丙烯酸酯(例如,以商品名Eudragit销售)、HPMC、PVP、聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或Kollidon VA64(VA64)、PVA、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、HPMCP、磺丁基醚- β -环糊精和聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG,也称为Soluplus[®])。在一些实施方案中,PVP包含PVP K30。在一些实施方案中,HMPC包含HPMC E5和HMPC E50。在一些实施方案中,亲水性聚合物是磺丁基醚- β -环糊精。在一些实施方案中,亲水性聚合物是非离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是离子聚合物,例如磺丁基醚- β -环糊精。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含共聚维酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚维酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含磺丁基醚- β -环糊精。在一些实施方案中,HPMCAS是HPMCAS-LF。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或Kollidon VA64(VA64)。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS),诸如HPMCAS-LS。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚甲基丙烯酸酯,诸如Eudragit。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)。

[0349] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是非离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是阳离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是阴离子聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯醇(PVA)、寡糖、多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇(PEG)、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG,也称为Soluplus[®])、聚环氧乙烷、羟丙基 β 环糊精(HP- β -CD)或它们的组合。在一些实施方案中,非离子亲水性聚合物是HPMC、PVP、HP- β -CD或PVA。在一些实施方案中,亲水性聚合物是肠溶性聚合物。在一些实施方案中,肠溶性聚合物包含甲基

丙烯酸酯共聚物、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯或纤维素乙酸邻苯二甲酸酯。在一些实施方案中,肠溶性聚合物在低pH下保持未离子化,并且保持不溶。在一些实施方案中,肠溶性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)、羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、HPMCAS或Soluplus。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含季铵基甲基丙烯酸酯共聚物(A型)、季铵基甲基丙烯酸酯共聚物(B型)、碱性丁基化甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)、分散体30%、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)、聚丙烯酸酯分散体(30%)、聚(甲基丙烯酸丁酯、(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸甲酯)1:2:1、聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯)2:1、聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯)1:1、聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯)1:1、聚(甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯)1:2、聚(丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸)7:3:1、聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物)1:2:0.2,或聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲铵乙酯氯化物)1:2:0.1。在一些情况下,肠溶性聚合物包含纤维素邻苯二甲酸酯羟丙基甲基醚;HPMCP;羟丙基甲基纤维素苯-1,2-二羧酸酯;2-羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基纤维素酞酸酯;Mantrocel HP-55;或甲基羟丙基纤维素邻苯二甲酸酯。

[0350] 在一些实施方案中,亲水性聚合物以约5重量%至约90重量%存在于本文所述的ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约5%至约70%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约15%至约50%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约20%至约30%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约25%至约40%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约5重量%至约10重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约40重量%、约5重量%至约50重量%、约5重量%至约60重量%、约5重量%至约70重量%、约5重量%至约80重量%、约5重量%至约90重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约50重量%、约10重量%至约60重量%、约10重量%至约70重量%、约10重量%至约80重量%、约10重量%至约90重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约50重量%、约20重量%至约60重量%、约20重量%至约70重量%、约20重量%至约80重量%、约20重量%至约90重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约50重量%、约30重量%至约60重量%、约30重量%至约70重量%、约30重量%至约80重量%、约30重量%至约90重量%、约40重量%至约50重量%、约40重量%至约60重量%、约40重量%至约70重量%、约40重量%至约80重量%、约40重量%至约90重量%、约50重量%至约60重量%、约50重量%至约70重量%、约50重量%至约80重量%、约50重量%至约90重量%、约60重量%至约70重量%、约60重量%至约80重量%、约60重量%至约90重量%、约70重量%至约80重量%、约70重量%至约90重量%或约80重量%至约90重量%存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HMPIC。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮VA64。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,

亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,ASD包含两种或多种亲水性聚合物。在一些实施方案中,两种或更多种亲水性聚合物选自共聚维酮、HPMCAS和 HPMC。

[0351] 在一些实施方案中,PROTAC或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约10:1至约1:10。在一些实施方案中,亲水性聚合物选自PVA、寡糖、多糖、PVP、HPMC、HEC、HPC、PEO、HP- β -CD、HPMCAS、PEG、HPMCP、Eudragit和Soluplus或它们的组合。在一些实施方案中,亲水性聚合物是非离子的。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯醇(PVA)、寡糖、多糖、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、聚环氧乙烷、羟丙基 β 环糊精(HP- β -CD)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙二醇(PEG)、聚乙酸乙烯酯和基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇(PCL-PVAc-PEG)或它们的组合。在一些实施方案中,亲水性聚合物是HPMC、PVP、HP- β -CD、PVA、HPMCAS或PCL-PVAc-PEG。在一些实施方案中,基于固体,亲水性聚合物以约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,PROTAC或其药学上可接受的盐与亲水性聚合物的重量比为约10:1至约1:10。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0352] 在一些实施方案中,ASD被配制成单位剂型,诸如胶囊或片剂。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg至约6,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg至约500mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约20mg至约300mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约25mg至约100mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约30mg至约80mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg至约50mg、约10mg至约100mg、约10mg至约150mg、约10mg至约200mg、约10mg至约300mg、约10mg至约500mg、约10mg至约800mg、约10mg至约1,000mg、约10mg至约2,000mg、约10mg至约4,000mg、约10mg至约6,000mg、约50mg至约100mg、约50mg至约150mg、约50mg至约200mg、约50mg至约300mg、约50mg至约500mg、约50mg至约800mg、约50mg至约1,000mg、约50mg至约2,000mg、约50mg至约4,000mg、约50mg至约6,000mg、约100mg至约150mg、约100mg至约200mg、约100mg至约300mg、约100mg至约500mg、约100mg至约800mg、约100mg至约1,000mg、约100mg至约2,000mg、约100mg至约4,000mg、约100mg至约6,000mg、约150mg至约200mg、约150mg至约300mg、约150mg至约500mg、约150mg至约800mg、约150mg至约1,000mg、约150mg至约2,000mg、约150mg至约4,000mg、约150mg至约6,000mg、约200mg至约300mg、约200mg至约500mg、约200mg至约800mg、约200mg至约1,000mg、约200mg至约2,000mg、约200mg至约4,000mg、约300mg至约500mg、约300mg至约800mg、约300mg至约1,000mg、约300mg至约2,000mg、约300mg至约4,000mg、约300mg至约6,000mg、约500mg至约800mg、约500mg至约1,000mg、约500mg至约2,000mg、约500mg至约4,000mg、约500mg至约6,000mg、约800mg至约1,000mg、约800mg至约2,000mg、约800mg至约4,000mg、约800mg至约6,000mg、约1,000mg至约2,000mg、约1,000mg至约4,000mg、约1,000mg至约6,000mg、约2,000mg至约4,000mg、约2,000mg至约6,000mg或约4,000mg至约6,000mg的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以约10mg、约50mg、约

100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约500mg、约800mg、约1,000mg、约2,000mg、约4,000mg或约6,000mg的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以至少约10mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约500mg、约800mg、约1,000mg、约2,000mg或约4,000mg的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物以至多约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约500mg、约800mg、约1,000mg、约2,000mg、约4,000mg或约6,000mg的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HMPc。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮K30。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(诸如VA64)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮HPMC。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮HPMC E5。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮HPMC E50。

[0353] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约1mg至约500mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约10mg至约400mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约25mg至约200mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约125mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约100mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约100mg至约125mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HMPc。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮,诸如VA64。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯(例如,Eudragit)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,ASD包含两种或多种亲水性聚合物。在一些实施方案中,两种或更多种亲水性聚合物选自共聚维酮、HPMCAS和HPMC。

[0354] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约55mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约60mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约65mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约70mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约80mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约85mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约90mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约95mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约100mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,

其包含约105mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约110mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约115mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约120mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约125mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约130mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约135mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约140mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约145mg至约150mg亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HPMC。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HPMC。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮VA64。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,ASD包含两种或多种亲水性聚合物。在一些实施方案中,两种或更多种亲水性聚合物选自共聚维酮、HPMCAS和HPMC。

[0355] 在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约5%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约10%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约15%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约20%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约25%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约30%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约40%。在一些实施方案中,亲水性聚合物占组合物的总重量的约50%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HPMC。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮VA64。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,ASD包含两种或多种亲水性聚合物。在一些实施方案中,两种或更多种亲水性聚合物选自共聚维酮、HPMCAS和HPMC。

[0356] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约99重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约60重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约40重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约20重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约10重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约0.1重量%至约1重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物

组合物,其包含约20重量%至约99重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约20重量%至约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约20重量%至约60重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约20重量%至约40重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约30重量%至约99重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约30重量%至约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约30重量%至约60重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约30重量%至约40重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约40重量%至约99重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约40重量%至约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约40重量%至约60重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,组合物是本文所述的无定形固体分散体。在一些实施方案中,组合物是本文所述的药物组合物。

[0357] 在一些实施方案中,药物组合物包含无定形固体分散体。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约1重量%至约90重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约1重量%至约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约10重量%至约60重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约20重量%至约50重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约20重量%至约40重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含约1重量%、约10重量%、约20重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约80重量%或约90重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含至少约1重量%、约10重量%、约20重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%或约80重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含至多约10重量%、约20重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约80重量%或约90重量%的亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或羟丙基甲基纤维素HMPc。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方案中,亲水性聚合物是聚乙烯吡咯烷酮,诸如VA64。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含HPMCP。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。在一些实施方案中,ASD包含两种或多种亲水性聚合物。在一些实施方案中,两种或更多种亲水性聚合物选自共聚维酮、HPMCAS和HPMC。

[0358] 酸

[0359] 在一些实施方案中,无定形固体分散体另外包含无机酸或有机酸。无机酸或有机酸可以以无定形状态存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸选自由以下组成的组:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。在一些实施方案中,无机酸选自由以下组成的组:盐酸、硫酸和磷酸。在一些实施方案

中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。

[0360] 在一个方面,本文描述了一种无定形固体分散体,其包含API和一种或多种酸。本文还描述了一种药物组合物,其包含API和一种或多种酸。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含API、一种或多种酸以及亲水性高分子量材料。在一些实施方案中,API至少部分质子化。在一些实施方案中,API是PROTAC(例如,表1的PROTAC或其药学上可接受的盐)。

[0361] 在一些实施方案中,本文公开的无定形固体分散体和/或药物组合物包含一种或多种有机酸。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含以下中的一者或多者:乙酸、丙烯酸、己二酸、藻酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、苯磺酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、氟化酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、脂肪族磺酸(例如,甲磺酸、甲二磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、羟乙磺酸、2-巯基-1-乙磺酸、丙磺酸、丁磺酸)、芳族磺酸(例如,苯磺酸、甲苯磺酸或萘磺酸)和尿酸。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含甲磺酸、酒石酸或两者。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含甲磺酸和酒石酸。在一些实施方案中,一种或多种有机酸不包含乙酸。

[0362] 在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约1重量%至约60重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约5重量%至约50重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约10重量%至约40重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约15重量%至约30重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约15重量%至约25重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约20重量%至约30重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约1重量%至约5重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约15重量%、约1重量%至约20重量%、约1重量%至约25重量%、约1重量%至约30重量%、约1重量%至约35重量%、约1重量%至约40重量%、约1重量%至约50重量%、约1重量%至约60重量%、约5重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约25重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约35重量%、约5重量%至约40重量%、约5重量%至约50重量%、约5重量%至约60重量%、约10重量%至约15重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约25重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约35重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约50重量%、约10重量%至约60重量%、约15重量%至约20重量%、约15重量%至约25重量%、约15重量%至约30重量%、约15重量%至约35重量%、约15重量%至约40重量%、约15重量%至约50重量%、约15重量%至约60重量%、约20重量%至约25重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约35重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约50重量%、约20重量%至约60重量%、约25重量%至约30重量%、约25重量%至约35重量%、约25重量%至约40重量%、约25重量%至约50重量%、约25重量%至约60重量%、约30重量%至约35重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约50重量%、约30重量%至约60重量%、约35重量%至约40重量%、约35重量%至约50重量%、约35重量%至约60重量%、约40重量%至约50重量%、约40重量%至约60重量%或约50重量%至约60重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约50重量%或约60重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以至少约1重量%、约

5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%或约50重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸以至多约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约50重量%或约60重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸或无机酸存在于药物组合物中,而不存在于ASD中。在一些实施方案中,有机酸是苹果酸。在一些实施方案中,有机酸是柠檬酸。在一些实施方案中,有机酸是酒石酸。在一些实施方案中,有机酸是琥珀酸。

[0363] 在一些实施方案中,一种或多种有机酸以总组合物的约0.1重量%至约99重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以总组合物的约1重量%至约80重量%、约1重量%至约60重量%、约1重量%至约50重量%、约1重量%至约25重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约5重量%、约10重量%至约80重量%、约10重量%至约60重量%、约10重量%至约50重量%、约20重量%至约80重量%、约20重量%至约60重量%、约20重量%至约50重量%、约30重量%至约80重量%、约30重量%至约60重量%、约30重量%至约50重量%或约30重量%至约40重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以总组合物的约25重量%、约26重量%、约27重量%、约28重量%、约29重量%、约30重量%、约31重量%、约32重量%、约33重量%、约34重量%、约35重量%、约36重量%、约37重量%、约38重量%、约39重量%、约40重量%、约41重量%、约42重量%、约43重量%、约44重量%或约45重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含酒石酸。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含甲磺酸。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以约1.0mg至约1000mg,包括但不限于约5.0mg、10.0mg、15.0mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg或350mg的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以1mg至500mg的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以约10mg至约400mg、20mg至约300mg、约25mg至约200mg、约50mg至约150mg、约75mg至约125mg、约75mg至约100mg、约100mg至约125mg、约1mg至约200mg或约50mg至约200mg的量存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以25mg至250mg的量存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以150mg至250mg的量存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以150mg至200mg的量存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以50mg至200mg的量存在。在一些实施方案中,无定形固体分散体和/或药物组合物被配制成单位剂型,诸如胶囊或片剂。在一些实施方案中,有机酸以1mg至500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,有机酸以10mg至300mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,有机酸以30mg至100mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,有机酸以30mg至80mg的量存在于药物组合物中。

[0364] 在一些实施方案中,一种或多种有机酸以大于0.5:1、大于1:1、大于1.5:1、大于2:

1、大于2.5:1或大于3:1的与API的摩尔比存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸以约0.5:1至约1:1、约0.5:1至约1.5:1、约0.5:1至约2:1、约0.5:1至约2.5:1、约0.5:1至约3:1、约1:1至约1.5:1、约1:1至约2:1、约1:1至约2.5:1、约1:1至约3:1、约1.5:1至约2:1、约1.5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2:1至约2.5:1、约2:1至约3:1或约2.5:1至约3:1的与API的摩尔比存在。在一些实施方案中,一种或多种有机酸包含酒石酸和甲磺酸。

[0365] 在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体包含API、一种或多种酸以及亲水性高分子量材料。在一些实施方案中,一种或多种酸包含第一酸和第二酸。在一些实施方案中,第一酸与API的摩尔比为约0.1:1至约10:1、约0.5:1至约5:1、约0.5:1至约3:1、约0.5:1至约1:1、约0.5:1至约1.5:1、约0.5:1至约2:1、约0.5:1至约2.5:1、约0.5:1至约3:1、约1:1至约1.5:1、约1:1至约2:1、约1:1至约2.5:1、约1:1至约3:1、约1.5:1至约2:1、约1.5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2:1至约2.5:1、约2:1至约3:1或约2.5:1至约3:1。在一些实施方案中,第二酸与API的摩尔比以约0.1:1至约10:1、约1:1至约8:1、约2:1至约7:1、约4:1至约7:1、约0.5:1至约3:1、约0.5:1至约1:1、约0.5:1至约1.5:1、约0.5:1至约2:1、约0.5:1至约2.5:1、约0.5:1至约3:1、约1:1至约1.5:1、约1:1至约2:1、约1:1至约2.5:1、约1:1至约3:1、约1.5:1至约2:1、约1.5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2:1至约2.5:1、约2:1至约3:1或约2.5:1至约3:1的与API的摩尔比存在。在一些实施方案中,第二酸与API的质量比以约0.1:1至约10:1、约0.2:1至约5:1、约0.5:1至约3:1、约0.2:1至约1.2:1、约0.4:1至约1:1、约0.5:1至约1:1、约0.5:1至约1.5:1、约0.5:1至约2:1、约0.5:1至约2.5:1、约0.5:1至约3:1、约1:1至约1.5:1、约1:1至约2:1、约1:1至约2.5:1、约1:1至约3:1、约1.5:1至约2:1、约1.5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2:1至约2.5:1、约2:1至约3:1或约2.5:1至约3:1的与API的摩尔比存在。在一些实施方案中,第一酸与API的摩尔比为约0.1:1至1.5:1。在一些实施方案中,第一酸是无机酸。在一些实施方案中,第一酸是有机酸。

[0366] 在一些实施方案中,第二酸与API的质量比为约0.05:1至约20:1、约0.5:1至约10:1、约0.5:1至约1:1、约0.5:1至约1.5:1、约0.5:1至约2:1、约0.5:1至约2.5:1、约0.5:1至约3:1、约1:1至约1.5:1、约1:1至约2:1、约1:1至约2.5:1、约1:1至约3:1、约1.5:1至约2:1、约1.5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2:1至约2.5:1、约2:1至约3:1或约2.5:1至约3:1。在一些实施方案中,第二酸与API的质量比为约0.5:1至约10:1。在一些实施方案中,第一酸是无机酸。在一些实施方案中,第一酸是有机酸。

[0367] 在一些实施方案中,本文公开的无定形固体分散体和/或药物组合物包含一种或多种无机酸。在一些实施方案中,一种或多种无机酸包含盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸和磷酸中的一者或多者。在一些实施方案中,一种或多种无机酸包含盐酸。在一些实施方案中,无机酸被完全离子化。在一些实施方案中,无机酸被部分离子化。在一些实施方案中,部分离子化是指其中1%或更多的无机酸被离子化的平衡。

[0368] 在一些实施方案中,一种或多种无机酸以总组合物的约0.1重量%至约99重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种无机酸以总组合物的约0.1重量%至约80重量%、1重量%至约80重量%、约1重量%至约60重量%、约1重量%至约50重量%、约10重量%至约80重量%、约10重量%至约60重量%、约10重量%至约50重量%、约20重量%至约80重量%、约20重量%至约60重量%、约20重量%至约50重量%、约30重量%至约80重量%、约30重量%至约60重量%、约30重量%至约50重

量%或约30重量%至约40重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种无机酸以总组合物的约0.1重量%、约0.5重量%、约1重量%、约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%或约45重量%的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种无机酸包含盐酸。在一些实施方案中,一种或多种无机酸以约1.0mg至约1000mg,包括但不限于约1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、10.0mg、15.0mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg或350mg的量存在于无定形固体分散体和/或药物组合物中。在一些实施方案中,一种或多种无机酸以约0.1mg至约100mg、约1mg至约50mg、约2mg至约20mg、约5mg至约15mg、约7mg至约25mg、约7mg至约20mg或10mg至约18mg的量存在。在一些实施方案中,无定形固体分散体和/或药物组合物被配制成单位剂型,诸如胶囊或片剂。在一些实施方案中,无机酸以1mg至500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,无机酸以10mg至300mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,无机酸以30mg至100mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,无机酸以30mg至80mg的量存在于药物组合物中。

[0369] 在一些实施方案中,本文公开的无定形固体分散体包含第一酸和第二酸。在一些实施方案中,第二酸与第一酸的摩尔比为约0.05:1至约20:1。在一些实施方案中,第二酸与第一酸的摩尔比为约0.5:1至约10:1。在一些实施方案中,第二酸与第一酸的摩尔比为约1:1至约4:1。在一些实施方案中,第二酸与第一酸的摩尔比为约2:1。在一些实施方案中,API与第一酸的摩尔比为约0.1:1至约10:1。在一些实施方案中,API与第一酸的摩尔比为约0.2:1至约5:1或约0.5:1至约2:1。在一些实施方案中,API与第一酸的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中,API与第二种酸的摩尔比为约0.05:1至约20:1。在一些实施方案中,API与第二种酸的摩尔比为约0.1:1至约5:1或约0.2:1至约1:1。在一些实施方案中,API与第二种酸的摩尔比为约0.5:1。

[0370] 吸附剂

[0371] 在一个方面,本文公开的药物组合物包含ASD,其包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的吸附剂。吸附剂可以以无定形状态存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以无定形状态存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂不以无定形状态存在于ASD中,并且无定形组合物被吸附到吸附剂上。在一些实施方案中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASD任选地包含吸附剂。在一些实施方案中,ASD任选地包含一种或多种吸附剂。

[0372] 许多吸附剂是固体、多孔或超多孔吸附材料。它们在其结构中包含许多微孔或纳米孔,导致非常大的表面积,例如大于 $500\text{m}^2/\text{g}$ 。示例性吸附剂包括但不限于二氧化硅、活性炭、硅酸镁铝、硅藻土、微晶纤维素(MCC)、硅化微晶纤维素(SMCC)、滑石、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠,以及糖或糖醇,诸如山梨醇、甘露醇、乳糖、环糊精和麦芽糖糊

精。在一些实施方案中,吸附剂是二氧化硅。

[0373] 在一些实施方案中,吸附剂(诸如二氧化硅)以约1重量%至约70重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约1重量%至约5重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约20重量%、约1重量%至约30重量%、约1重量%至约40重量%、约1重量%至约50重量%、约1重量%至约60重量%、约1重量%至约70重量%、约5重量%至约10重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约40重量%、约5重量%至约50重量%、约5重量%至约60重量%、约5重量%至约70重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约50重量%、约10重量%至约60重量%、约10重量%至约70重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约50重量%、约20重量%至约60重量%、约20重量%至约70重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约50重量%、约30重量%至约60重量%、约30重量%至约70重量%、约40重量%至约50重量%、约40重量%至约60重量%、约40重量%至约70重量%、约50重量%至约60重量%、约50重量%至约70重量%或约60重量%至约70重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约5重量%至约40重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约10重量%至约35重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约15重量%至约30重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约1重量%、约5重量%、约10重量%、约20重量%、约30重量%、约40重量%、约50重量%、约60重量%或约70重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以至少约1重量%、约5重量%、约10重量%、约20重量%、约30重量%、约40重量%、约50重量%或约60重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以至多约5重量%、约10重量%、约20重量%、约30重量%、约40重量%、约50重量%、约60重量%或约70重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂是SiO₂。

[0374] 在一些实施方案中,吸附剂以约1mg至约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约1mg至约5mg、约1mg至约10mg、约1mg至约20mg、约1mg至约30mg、约1mg至约50mg、约1mg至约100mg、约1mg至约200mg、约1mg至约500mg、约1mg至约1,000mg、约1mg至约3,000mg、约1mg至约5,000mg、约5mg至约10mg、约5mg至约20mg、约5mg至约30mg、约5mg至约50mg、约5mg至约100mg、约5mg至约200mg、约5mg至约500mg、约5mg至约1,000mg、约5mg至约3,000mg、约5mg至约5,000mg、约10mg至约20mg、约10mg至约30mg、约10mg至约50mg、约10mg至约100mg、约10mg至约200mg、约10mg至约500mg、约10mg至约1,000mg、约10mg至约3,000mg、约10mg至约5,000mg、约20mg至约30mg、约20mg至约50mg、约20mg至约100mg、约20mg至约200mg、约20mg至约500mg、约20mg至约1,000mg、约20mg至约3,000mg、约20mg至约5,000mg、约30mg至约50mg、约30mg至约100mg、约30mg至约200mg、约30mg至约500mg、约30mg至约1,000mg、约30mg至约3,000mg、约30mg至约5,000mg、约50mg至约100mg、约50mg至约200mg、约50mg至约500mg、约50mg至约1,000mg、约50mg至约3,000mg、约50mg至约5,000mg、约100mg至约200mg、约100mg至约500mg、约100mg至约1,000mg、约100mg至约3,000mg、约100mg至约5,000mg、约200mg至约500mg、约200mg至约1,000mg、约200mg至约3,000mg、约200mg至约5,000mg、约500mg至约1,000mg、约500mg至约3,000mg、约500mg至约5,000mg、约1,000mg至约3,000mg、约1,000mg至约5,000mg或约3,000mg至约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约100mg、约

200mg、约500mg、约1,000mg、约3,000mg或约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以至少约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1,000mg或约3,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,吸附剂以至多约5mg、约10mg、约20mg、约30mg、约50mg、约100mg、约200mg、约500mg、约1,000mg、约3,000mg或约5,000mg的量存在于ASD中。在一些实施方案中,ASD被配制成单位剂型,诸如胶囊或片剂。在一些实施方案中,吸附剂以1mg至500mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,吸附剂以10mg至300mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,吸附剂以30mg至100mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,吸附剂以30mg至80mg的量存在于药物组合物中。

[0375] 在一些实施方案中,吸附剂存在于ASD中。在一些实施方案中,本文所述的吸附剂粉末具有1nm-1000nm的D50值。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约0.01nm至1000nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约0.01nm至约1,000nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为至少约0.01nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为至多约1,000nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约1nm至约500nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为至少约1nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为至多约500nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约1nm至约300nm、约1nm至约700nm、约1nm至约100nm、约1nm至约130nm、约1nm至约170nm、约1nm至约200nm、约1nm至约230nm、约1nm至约270nm、约1nm至约30nm、约1nm至约400nm、约1nm至约500nm、约10nm至约130nm、约10nm至约170nm、约100nm至约200nm、约100nm至约230nm、约100nm至约270nm、约100nm至约300nm、约100nm至约400nm、约100nm至约500nm、约200nm至约270nm、约200nm至约300nm、约200nm至约400nm、约200nm至约500nm、约300nm至约400nm、约300nm至约500nm或约400nm至约500nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约1nm至约100nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为至少约1nm。在一些实施方案中,吸附剂的D50值为约0.1nm、1nm、30nm、50nm、70nm、100nm、130nm、170nm、200nm、230nm、250nm、270nm、300nm、330nm、350nm、370nm、400nm、430nm、450nm、470nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm或1000nm或更小。在一些实施方案中,吸附剂是平均直径为1nm-1000nm的二氧化硅粉末。在一些实施方案中,二氧化硅的D50值为约0.01nm至1000nm。在一些实施方案中,二氧化硅的D50值为约0.01nm至约1,000nm。在一些实施方案中,二氧化硅的D50值为约1nm至约100nm。在一些实施方案中,二氧化硅的D50值为至少约1nm。在一些实施方案中,二氧化硅的D50值为约0.1nm、1nm、30nm、50nm、70nm、100nm、130nm、170nm、200nm、230nm、250nm、270nm、300nm、330nm、350nm、370nm、400nm、430nm、450nm、470nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm或1000nm或更小。

[0376] 在一些实施方案中,ASD包括吸附剂,其中吸附剂是二氧化硅。在一些实施方案中,二氧化硅存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,无定形固体分散体被粒化并与额外的颗粒添加剂一起掺入药物组合物中。在一些实施方案中,二氧化硅作为颗粒外添加剂存在于无定形固体分散体的外部。在一些实施方案中,二氧化硅存在于无定形固体分散体中,并且是颗粒外添加剂。

[0377] PROTAC药物组合物

[0378] 本文公开了包含API的药物组合物。在一些实施方案中,API以至少10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg或200mg的量存在于药物组合物中。在一些

实施方案中,API以约10mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、75mg、80mg、90mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、175mg、180mg、190mg或200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,API以不超过1000mg、750mg、500mg、400mg、300mg、250mg、225mg、200mg、175mg、150mg、125mg、100mg、90mg、80mg、75mg、60mg、55mg或50mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,API是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,API是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,API是PROTAC。在一些实施方案中,API是ARV-110。在一些实施方案中,API是ARV-471。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,药物组合物包含无定形固体分散体,其包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0379] 本文公开了包含PROTAC,例如表1的PROTAC化合物的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物被配制单位剂型,诸如片剂或胶囊。在一些实施方案中,PROTAC以10mg至1000mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,PROTAC以20mg至500mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以20mg至400mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以30mg至300mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,PROTAC以20mg至300mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以25mg至250mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以30mg至200mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以约50mg、约100mg或约150mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以50mg、100mg或150mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以50mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以60mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以100mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC以150mg的量存在。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或ARV-471,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0380] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含以约1.0mg至约1000mg的剂量存在的PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0381] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含以约1.0mg至约1000mg的剂量存在的ARV-110或ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物包含无

定形固体分散体,其包括ARV-110或ARV-471或其药学上可接受的盐、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0382] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约1mg至约500mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约10mg至约400mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约25mg至约200mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约125mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约100mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约100mg至约125mg PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或ARV-471,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0383] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约55mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约60mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约65mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约70mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约80mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约85mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约90mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约95mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约100mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约105mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约110mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约115mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约120mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约125mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约130mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约135mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约140mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约145mg至约150mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约1mg至约50mg PROTAC。

[0384] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约5mg至约40mg PROTAC。

[0385] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约10mg至约30mg PROTAC。

- [0386] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约5mg至约25mg PROTAC。
- [0387] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约25mg至约50mg PROTAC。
- [0388] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约20mg至约40mg PROTAC。
- [0389] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约10mg至约25mg PROTAC。
- [0390] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约5mg至约20mg PROTAC。
- [0391] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约1mg至约10mg PROTAC。
- [0392] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约1mg至约20mg PROTAC。
- [0393] 在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或ARV-471,或其药学上可接受的盐。
- [0394] 在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。
- [0395] 在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。
- [0396] 在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。
- [0397] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约145mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约140mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约135mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约130mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约125mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约120mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约115mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约110mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约105mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约100mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约95mg PROTAC。
- [0398] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约90mg PROTAC。
- [0399] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约85mg PROTAC。
- [0400] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约80mg PROTAC。
- [0401] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约75mg PROTAC。
- [0402] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约70mg PROTAC。
- [0403] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约65mg PROTAC。
- [0404] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约60mg PROTAC。
- [0405] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约50mg至约55mg PROTAC。
- [0406] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约25mg至约50mg PROTAC。
- [0407] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约40mg至约80mg PROTAC。
- [0408] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约75mg至约125mg PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约25mg至约200mg的量的PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施

方案中, PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中, 无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中, 其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中, 其他添加剂包含抗氧化剂。

[0409] 在一些实施方案中, PROTAC占组合物的总重量的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%或50%。在一些实施方案中, PROTAC是ARV-110或ARV-471, 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, PROTAC是表1中列出的一种, 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中, 无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中, 本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中, 其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中, 其他添加剂包含抗氧化剂。

[0410] 在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约99重量%的PROTAC, 或其间的任何数量和范围。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约80重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约60重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约40重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约20重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约10重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约0.1重量%至约1重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约20重量%至约99重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约20重量%至约80重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约20重量%至约60重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约20重量%至约40重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约30重量%至约99重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约30重量%至约80重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约30重量%至约60重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约30重量%至约40重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约40重量%至约99重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约40重量%至约80重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约40重量%至约60重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约5重量%至约70重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约5重量%至约35重量%的PROTAC。在一些实施方案中, 提供了一种药物组合物, 其包含约5重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%、约5重量%至约18重量%、约5重量%至约19重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约21重量%、约5重量%至约22重量%、约5重量%至约24重量%、约5重量%至约25重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约35重量%、约10重量%至约15重量%、约10重量%至约18重量%、约10重量%至约19重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约21重量%、约10重量%至约22重量%、约

10重量%至约24重量%、约10重量%至约25重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约35重量%、约15重量%至约18重量%、约15重量%至约19重量%、约15重量%至约20重量%、约15重量%至约21重量%、约15重量%至约22重量%、约15重量%至约24重量%、约15重量%至约25重量%、约15重量%至约30重量%、约15重量%至约35重量%、约18重量%至约19重量%、约18重量%至约20重量%、约18重量%至约21重量%、约18重量%至约22重量%、约18重量%至约24重量%、约18重量%至约25重量%、约18重量%至约30重量%、约18重量%至约35重量%、约19重量%至约20重量%、约19重量%至约21重量%、约19重量%至约22重量%、约19重量%至约24重量%、约19重量%至约25重量%、约19重量%至约30重量%、约19重量%至约35重量%、约20重量%至约21重量%、约20重量%至约22重量%、约20重量%至约24重量%、约20重量%至约25重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约35重量%、约21重量%至约22重量%、约21重量%至约24重量%、约21重量%至约25重量%、约21重量%至约30重量%、约21重量%至约35重量%、约22重量%至约24重量%、约22重量%至约25重量%、约22重量%至约30重量%、约22重量%至约35重量%、约24重量%至约25重量%、约24重量%至约30重量%、约24重量%至约35重量%、约25重量%至约30重量%、约25重量%至约35重量%或约30重量%至约35重量%的PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含约5重量%、约10重量%、约15重量%、约18重量%、约19重量%、约20重量%、约21重量%、约22重量%、约24重量%、约25重量%、约30重量%或约35重量%的PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含至少约5重量%、约10重量%、约15重量%、约18重量%、约19重量%、约20重量%、约21重量%、约22重量%、约24重量%、约25重量%或约30重量%的PROTAC。在一些实施方案中,提供了一种药物组合物,其包含至多约10重量%、约15重量%、约18重量%、约19重量%、约20重量%、约21重量%、约22重量%、约24重量%、约25重量%、约30重量%或约35重量%的PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或ARV-471,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,无定形固体分散体包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种吸附剂。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体另外包含一种或多种其他添加剂。在一些实施方案中,其他添加剂包含有机酸和无机酸。在一些实施方案中,其他添加剂包含抗氧化剂。

[0411] 在一个方面,本文公开了包含药学上可接受的载剂或赋形剂和ASD的药物组合物,其包含i)表1中列出的PROTAC或其药学上可接受的盐,ii)一种或多种表面活性剂,iii)亲水性聚合物,和iv)任选地,酸。

[0412] 在一些实施方案中,ASD包含i)表1中列出的PROTAC或其药学上可接受的盐,ii)一种或多种表面活性剂,其中一种或多种表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG)或它们的组合,iii)亲水性聚合物,其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD)或它们的组合,和iv)酸。

[0413] 在一些实施方案中,ASD包含i)表1中所列的PROTAC或其药学上可接受的盐,其量

为ASD的约5重量%至约50重量%, ii) 一种或多种表面活性剂, 其量为ASD的约1重量%至约50重量%, 其中一种或多种表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG) 或它们的组合, iii) 亲水性聚合物, 其量为ASD的约5重量%至约70重量%, 其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、磺丁基醚- β -环糊精、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基 β -环糊精(HP- β -CD) 或它们的组合, 和iv) 酸, 其量为ASD的约1重量%至约50重量%。

[0414] 在一些实施方案中, ASD包含i) ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP、KT-413或其药学上可接受的盐, 其量为ASD的约5重量%至约50重量%, ii) 一种或多种表面活性剂, 其量为ASD的约1重量%至约60重量%, 其中一种或多种表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG) 或它们的组合, iii) 亲水性聚合物, 其量为ASD的约5重量%至约70重量%, 其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCAS、羟丙基 β 环糊精(HP- β -CD) 或它们的组合, 和iv) 酸, 其量为ASD的约1重量%至约50重量%。

[0415] 在一些实施方案中, ASD包含i) ARV-110、ARV-471或其药学上可接受的盐, 其量为ASD的约5重量%至约50重量%, ii) 一种或多种表面活性剂, 其量为ASD的约1重量%至约50重量%, 其中一种或多种表面活性剂包含生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、聚乙二醇和聚丙二醇的嵌段共聚物、基于聚乙烯己内酰胺的接枝共聚物(PVAc-PVCap-PEG) 或它们的组合, iii) 亲水性聚合物, 其量为ASD的约5重量%至约70重量%, 其中亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCAS或羟丙基 β 环糊精(HP- β -CD), 和iv) 酸, 其量为ASD的约1重量%至约50重量%, 其中酸包含酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、硫酸、磷酸或它们的组合。

[0416] 在一些实施方案中, 当在口服施用后以AUC、AUC_{inf}或AUC_{last}测量时, 本文所述的药物组合物的生物利用度具有比结晶PROTAC或包含不存在于ASD中的PROTAC的相应参考组合物更优异的生物利用度。在一些实施方案中, 当在口服施用后以AUC测量时, 药物组合物表现出的生物利用度比包含结晶PROTAC或不存在于ASD中的PROTAC的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中, 当在口服施用后以C_{max}测量时, 药物组合物表现出的生物利用度比包含结晶PROTAC或不存在于ASD中的PROTAC的相应组合物的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中, 当在口服施用后以AUC测量时, 药物组合物表现出的生物利用度比不存在于包含ARV-110的ASD胶囊中的PROTAC的生物利用度高至少1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中, 当在口服施用后以C_{max}测量时, 药物组合物表现出的生物利用度比不存在于包含ARV-110的ASD胶囊中的PROTAC的生物利用度高至少1.1倍、

1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高约1.1倍至约10倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高约1.1倍至约2倍、约1.1倍至约3倍、约1.1倍至约4倍、约1.1倍至约5倍、约1.1倍至约6倍、约1.1倍至约7倍、约1.1倍至约8倍、约1.1倍至约10倍、约1.5倍至约2倍、约1.5倍至约3倍、约1.5倍至约4倍、约1.5倍至约5倍、约1.5倍至约6倍、约1.5倍至约7倍、约1.5倍至约8倍、约1.5倍至约10倍、约2倍至约4倍、约2倍至约5倍、约2倍至约6倍、约2倍至约7倍、约2倍至约8倍、约2倍至约10倍、约3倍至约4倍、约3倍至约5倍、约3倍至约6倍、约3倍至约7倍、约3倍至约8倍、约3倍至约10倍、约4倍至约5倍、约4倍至约6倍、约4倍至约7倍、约4倍至约8倍、约4倍至约10倍、约5倍至约6倍、约5倍至约7倍、约5倍至约8倍、约5倍至约10倍、约6倍至约7倍、约6倍至约8倍、约6倍至约10倍、约7倍至约8倍、约7倍至约10倍或约8倍至约10倍。

[0417] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC或 $C_{\max}$ 测量时,本文所述的药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高至少约1.1倍、约1.3倍、约1.5倍、约1.8倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍或约8倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高至少约2倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高至少约4倍。在一些实施方案中,药物组合物表现出的生物利用度比不存在于ASD中的PROTAC的生物利用度高至多约1.3倍、约1.5倍、约1.8倍、约2倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍或约10倍。在一些实施方案中,在禁食状态下的狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,在进食状态下的狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC测量时,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,当在口服施用后以 $C_{\max}$ 测量时,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过100%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过90%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过80%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过70%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过60%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过50%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过40%。在一些实施方案中,与在禁食状态下施用相比,当在进食状态下口服施用,药物组合物的生物利用度变化不超过20%。在一些实施方案中,在狗模型中测量生物利用度。在一些实施方案中,狗模型是比格犬。

[0418] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的

生物利用度是包含常规剂型(诸如结晶形式)的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少2倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型(诸如结晶形式)的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少3倍、4倍或5倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0419] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少1.5倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少2倍、2.5倍或3倍,所述生物利用度是以向处于进食状态的受试者口服施用后的总曲线下面积(AUC)或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0420] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少5倍,所述生物利用度是以向处于禁食状态的受试者口服施用后的AUC或最大血浆浓度($C_{\max}$)测量的。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0421] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少5倍。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0422] 在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度是包含常规剂型的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的相应组合物的生物利用度的至少1.1倍、1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0423] 在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约5%至约60%。在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约25%至约100%。在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约5%

至约10%、约5%至约15%、约5%至约20%、约5%至约25%、约5%至约30%、约5%至约35%、约5%至约40%、约5%至约50%、约5%至约60%、约10%至约15%、约10%至约20%、约10%至约25%、约10%至约30%、约10%至约35%、约10%至约40%、约10%至约50%、约10%至约60%、约15%至约20%、约15%至约25%、约15%至约30%、约15%至约35%、约15%至约40%、约15%至约50%、约15%至约60%、约20%至约25%、约20%至约30%、约20%至约35%、约20%至约40%、约20%至约50%、约20%至约60%、约25%至约30%、约25%至约35%、约25%至约40%、约25%至约50%、约25%至约60%、约30%至约35%、约30%至约40%、约30%至约50%、约30%至约60%、约35%至约40%、约35%至约50%、约35%至约60%、约40%至约50%、约40%至约60%、约50%至约60%、约55%至约65%、约60%至约70%、约65%至约80%、约75%至约90%、约80%至约100%或约90%至约100%。在一些实施方案中,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过约至多约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约50%或约60%。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。

[0424] 在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过50%,所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的AUC或 C_{max} 测量的。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0425] 在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过25%,所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的AUC或 C_{max} 测量的。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0426] 在一些实施方案中,与禁食状态相比,当向处于进食状态的受试者口服施用,药物组合物表现出的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐的生物利用度变化不超过10%,所述生物利用度是以向所述受试者口服施用后的AUC或 C_{max} 测量的。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0427] 在一些实施方案中,当在口服施用后以AUC_{last}或 C_{max} 测量时,本文所述的药物组合物表现出的生物利用度是包含PROTAC的相应参考组合物的生物利用度的约100%至约1500%、120%至约1000%、125%至约500%、约130%至约450%、140%至约400%或约150%至约300%,其中相应参考药物组合物不包含无定形固体分散体。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍。在一些实施方案中,参考组合物是药物组合物的剂量的至少约1.1倍、约1.5倍、约2倍、约2.5倍、约3倍、约4倍、约5倍、约6倍、约7倍、约8倍、约9倍或约10倍。在一些实施方案中,药物组合物包含ASD,该ASD包含PROTAC游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,参考组合物包含PROTAC游离碱或其药学上可接受的盐,其中参考组合物不包含ASD。在一些实施方案中,在禁食条件下测量生物利用度。在一些实施方案中,在进食条件下测量生物利用度。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC

是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0428] 在一些实施方案中,使用狗模型来测定本文所述的组合物的生物利用度。在一些实施方案中,根据实施例1中所述的条件来测定本文所述的组合物的生物利用度。在一些实施方案中,在人体中测定本文所述的组合物的生物利用度。

[0429] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下在至少1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少12个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时保留至少90重量%的PROTAC化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 下在至少1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时含有至多0.5重量%的总杂质。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时含有至多0.5重量%的总杂质。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少12个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时含有至多0.5重量%的总杂质。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下在至少2周、1个月、2个月、3个月、6个月、12个月或24个月的时段内是储存稳定的,其中储存稳定的药物组合物在该时段结束时含有至多0.5重量%的总杂质。

[0430] 在一个方面,本文公开了包含ASD的药物组合物,该ASD包含API、表面活性剂、亲水性聚合物、任选的酸和任选的吸附剂。在一个方面,本文公开了包含ASD的药物组合物,其中ASD包含API。在一些实施方案中,API是PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC是选自表1中的一者。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0431] 在一些实施方案中,本文描述了一种无定形固体分散体,其包含PROTAC,诸如ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,无定形固体分散体的特征在于提供无定形粉末X射线衍射图案。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐以基于固体的约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐以基于固体的约10重量%至约50重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐以基于固体的约20重量%至约40重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐以基于固体的约10重量%至约30重量%的量存在于无定形固体分散体中。

[0432] 在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约

10:1至约1:10,或其间的任何范围。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约5:1至约1:4。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约2:1至约1:2。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:2。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约0.5:1至约1:3。在一些实施方案中,ARV-110或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:3。

[0433] 在一些实施方案中,本文描述了一种无定形固体分散体,其包含PROTAC,诸如ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,无定形固体分散体的特征在于提供无定形粉末X射线衍射图案。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐以基于固体的约5重量%至约70重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐以基于固体的约10重量%至约50重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐以基于固体的约20重量%至约40重量%的量存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐以基于固体的约10重量%至约30重量%的量存在于无定形固体分散体中。

[0434] 在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约10:1至约1:10,或其间的任何范围。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约5:1至约1:4。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约2:1至约1:2。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:2。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:1.5。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约0.5:1至约1:3。在一些实施方案中,ARV-471或其药学上可接受的盐与表面活性剂的重量比为约1:1至约1:3。

[0435] 在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约3重量%至约60重量%。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约15重量%至约35重量%。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约20重量%至约30重量%。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471游离碱或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0436] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约40重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS。在一些实施方案中,ASD包含非离子亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%。在一些实施方案中,非离子亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约5重量%至40重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸。

[0437] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)或卵磷脂或它们的组合。

在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS),或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约5重量%至40重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或柠檬酸或它们的组合。

[0438] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约15重量%至约35重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约10重量%至35重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或柠檬酸或它们的组合。

[0439] 在一些实施方案中,ASD包含ARV-110,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS,一种非离子亲水性聚合物,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,非离子亲水性聚合物是共聚维酮(诸如VA64)。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸。

[0440] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约20重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约40重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂,以及亲水性聚合物,其量为ASD的约40重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0441] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约20重量%。在一些实施方案中,ASD包含含有TPGS和卵磷脂的表面活性剂。在一些实施方案中,TPGS以ASD的约20重量%的量存在,并且卵磷脂以ASD的约20重量%的量存在。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD约20重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是共聚维酮(诸如VA64)。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约20重量%。在一些实施方案中,酸是柠檬酸。

[0442] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-110,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,ASD包含含有TPGS和卵磷脂的表面活性剂。在一些实施方案中,TPGS以ASD的约25重量%的量存在,并且卵磷脂以ASD的约25重量%的量存在,并且亲水性聚合物以ASD的约25重量%的量存在。在一些实施方案中,亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0443] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-471,其量为ASD的约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含

亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约5重量%至40重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或琥珀酸或它们的组合。

[0444] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-471,其量为ASD的约15重量%至约45重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(诸如共聚维酮)或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约10重量%至35重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸或琥珀酸或它们的组合。

[0445] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含ARV-471,其量为ASD的约20重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ARV-471的量为ASD的约25重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ARV-471的量为ASD的约20重量%至约30重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约15重量%至约45重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为ASD的约25重量%至约40重量%。在一些实施方案中,表面活性剂的量为ASD的约20重量%至约30重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,表面活性剂是卵磷脂。在一些实施方案中,表面活性剂是磷脂。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD约15重量%至约45重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物的量为ASD的约25重量%至约40重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物的量为ASD的约20重量%至约30重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是HPMCAS或共聚维酮(诸如VA64)或它们的组合。在一些实施方案中,亲水性聚合物是HPMCAS。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约15重量%至约45重量%。在一些实施方案中,酸的量为ASD的约25重量%至约40重量%。在一些实施方案中,酸的量为ASD的约20重量%至约30重量%。在一些实施方案中,酸是酒石酸、柠檬酸或琥珀酸或它们的组合。在一些实施方案中,酸是酒石酸。

[0446] 在一些实施方案中,ASD包含约40mg至约250mg的量的PROTAC。在一些实施方案中,ASD包含约40mg至约250mg的量的表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含PROTAC,其量为ASD的约10重量%至约40重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约5重量%至约60重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约60重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约5重量%至40重量%。在一些实施方案中,酸包含

酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0447] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含PROTAC,其量为ASD的约15重量%至约35重量%。在一些实施方案中,ASD包含表面活性剂,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约10重量%至约50重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约10重量%至35重量%。在一些实施方案中,酸包含酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0448] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含PROTAC,其量为ASD的约25重量%;一种或多种表面活性剂,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含亲水性聚合物,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,亲水性聚合物是VA64或HPMCAS。在一些实施方案中,ASD包含酸,其量为ASD的约25重量%。在一些实施方案中,酸包含酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0449] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含约40mg至约250mg的量的亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含约40mg至约250mg的量的酸。在一些实施方案中,酸包含酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471。

[0450] 在一些实施方案中,ASD本文所述的ASD包含约60mg至约150mg的量的PROTAC,例如ARV-110或ARV-471。在一些实施方案中,ASD包含约60mg至约150mg的量的表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含约60mg至约150mg的量的亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、PEG、聚甲基丙烯酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或HPMCAS,或它们的组合。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯包含Eudragit。在一些实施方案中,ASD包含约60mg至约150mg的量的酸。在一些实施方案中,酸包含酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。

[0451] 在一些实施方案中,本文所述的ASD包含约50mg至100mg的量的PROTAC,例如ARV-110或ARV-471。在一些实施方案中,ASD包含约50mg至100mg的量的表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂是TPGS或卵磷脂或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含约50mg至100mg的量的亲水性聚合物。在一些实施方案中,亲水性聚合物包含乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物或HPMCAS或它们的组合。在一些实施方案中,ASD包含50mg至约100mg的量的

酸。在一些实施方案中,酸包含酒石酸、琥珀酸或柠檬酸或它们的组合。

[0452] 其他添加剂

[0453] 在一个方面,本文所述的药物组合物包含无定形固体分散体(ASD),其包含 PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂、任选地吸附剂和任选的一种或多种另外的添加剂。在一些实施方案中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些情况下,本文所述的药物组合物包含ASD和药学上可接受的载剂或赋形剂。在一些情况下,药学上可接受的载剂或赋形剂包含添加剂。在一些情况下,药学上可接受的载剂或赋形剂不含有机酸。在一些情况下,药学上可接受的载剂或赋形剂包含不存在于无定形固体分散体中的外部酸。

[0454] 在一些实施方案中,包括药学上可接受的一种或多种有机酸或无机酸作为内部添加剂,因此作为固体分散体的部分。在一些实施方案中,包含药学上可接受的一种或多种有机酸或无机酸作为不是ASD的部分的外部添加剂。在一些实施方案中,药物组合物中包含药学上可接受的一种或多种有机酸或无机酸。药学上可接受的有机酸选自以下组成的组:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、脂肪族磺酸(例如,甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸等)和芳族磺酸(例如,苯磺酸、对甲苯磺酸等),并且药学上可接受的无机酸选自以下组成的组:盐酸、硫酸、磷酸等。

[0455] 在一些实施方案中,外部酸是包含酸颗粒和中性盐层的表面改性的酸。在一些实施方案中,中性盐层通过药学上可接受的碱与粉末状或颗粒状酸之间的反应形成。在一些实施方案中,表面改性的酸是粉末状或颗粒状的。在一些实施方案中,外部酸是表面改性的有机酸。在一些实施方案中,外部酸是选自以下组成的组的表面改性的酸:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、马来酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。在一些实施方案中,外部酸是选自以下组成的组的表面改性的酸:酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸和马来酸。在一些实施方案中,药学上可接受的碱选自碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、乙酸钾、硬脂酸钠、硬脂酸钾、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在一些实施方案中,药学上可接受的碱是碳酸钠。

[0456] 在一些实施方案中,外部酸的量为约1mg至约5,000mg。在一些实施方案中,外部酸以约1mg至约5mg、约1mg至约50mg、约1mg至约100mg、约1mg至约500mg、约1mg至约1,000mg、约1mg至约3,000mg、约1mg至约5,000mg、约10mg至约50mg、约10mg至约100mg、约10mg至约1,000mg、约10mg至约3,000mg、约10mg至约5,000mg、约20mg至约50mg、约20mg至约100mg、约20mg至约200mg、约50mg至约100mg、约50mg至约200mg、约50mg至约500mg或约100mg至约200mg的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸存在于药物组合物中,而不存在于ASD中。在一些实施方案中,外部酸是苹果酸。在一些实施方案中,外部酸是柠檬酸。在一些实施方案中,外部酸是酒石酸。在一些实施方案中,外部酸是琥珀酸。

[0457] 在一些实施方案中,外部酸以约1重量%至约60重量%存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸以约5重量%至约35重量%存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸以约1重量%至约5重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约15重量%、约1重量%至约20重量%、约1重量%至约25重量%、约1重量%至约30重量%、约1重量%至约35重量%、约1重量%至约40重量%、约1重量%至约50重量%、约1重量%至约60重量%、约5重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%、约5重量%至约20重量%、约5重量%至约25重量%、约5重量%至约30重量%、约5重量%至约35重量%、约5重量%至约40重量%、

约5重量%至约50重量%、约5重量%至约60重量%、约10重量%至约15重量%、约10重量%至约20重量%、约10重量%至约25重量%、约10重量%至约30重量%、约10重量%至约35重量%、约10重量%至约40重量%、约10重量%至约50重量%、约10重量%至约60重量%、约15重量%至约20重量%、约15重量%至约25重量%、约15重量%至约30重量%、约15重量%至约35重量%、约15重量%至约40重量%、约15重量%至约50重量%、约15重量%至约60重量%、约20重量%至约25重量%、约20重量%至约30重量%、约20重量%至约35重量%、约20重量%至约40重量%、约20重量%至约50重量%、约20重量%至约60重量%、约25重量%至约30重量%、约25重量%至约35重量%、约25重量%至约40重量%、约25重量%至约50重量%、约25重量%至约60重量%、约30重量%至约35重量%、约30重量%至约40重量%、约30重量%至约50重量%、约30重量%至约60重量%、约35重量%至约40重量%、约35重量%至约50重量%、约35重量%至约60重量%、约40重量%至约50重量%、约40重量%至约60重量%或约50重量%至约60重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸以约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约50重量%或约60重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸以至少约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%或约50重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸以至多约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约50重量%或约60重量%的量存在于药物组合物中。在一些实施方案中,外部酸存在于药物组合物中,而不存在于ASD中。在一些实施方案中,外部酸是苹果酸。在一些实施方案中,外部酸是柠檬酸。在一些实施方案中,外部酸是酒石酸。

[0458] 本文所述的药物组合物包含一种或多种防腐剂。ASD包含一种或多种防腐剂。防腐剂可以包括抗菌剂、抗氧化剂和增强无菌性的试剂。示例性防腐剂包括抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、没食子酸丙酯、柠檬酸、EDTA及其盐、异抗坏血酸、富马酸、苹果酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、对羟基苯甲酸酯(诸如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯及其盐)、苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸钾、香草醛等。在一些实施方案中,本文所述的无定形固体分散体组合物或药物组合物包含抗氧化剂。在一些实施方案中,抗氧化剂包括 α -生育酚乙酸酯、丙酮亚硫酸氢钠、乙酰半胱氨酸、抗坏血酸、维生素E、棕榈酸抗坏血酸酯、BHA、BHT、半胱氨酸、半胱氨酸盐酸盐、d- α -生育酚(天然的或合成的)、二硫苏糖醇、单硫代甘油、去甲二氢愈创木酸、没食子酸丙酯、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、硫脲或生育酚。

[0459] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含ASD,该ASD包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂、任选地吸附剂和任选的一种或多种另外的添加剂。在一些实施方案中,包括抗氧化剂或抗氧化剂的混合物作为内部添加剂,因此作为固体分散体的部分。在一些实施方案中,包括抗氧化剂或抗氧化剂的混合物作为外部添加剂。示例性抗氧化剂包括但不限于维生素E、BHT、BHA、没食子酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、4-羟甲基-2,6-二叔丁基苯酚和生育酚。

[0460] 在一些实施方案中,抗氧化剂以约0.0001重量%至约15重量%存在于ASD中。在一

些实施方案中,抗氧化剂以约0.0001重量%至约0.1重量%、约0.0001重量%至约1重量%、约0.0001重量%至约2重量%、约0.01重量%至约1重量%、约0.01重量%至约2重量%、约0.01重量%至约10重量%、约1重量%至约2重量%、约1重量%至约5重量%、约1重量%至约7重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约15重量%、约2重量%至约10重量%、约2重量%至约15重量%、约5重量%至约10重量%、约5重量%至约15重量%或约10重量%至约15重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,抗氧化剂以至少约0.0001重量%、约0.001重量%、约0.01重量%、约0.1重量%、约1重量%、约2重量%、约5重量%、约7重量%或约10重量%存在于ASD中。在一些实施方案中,抗氧化剂以至多约0.001重量%、约0.01重量%、约0.1重量%、约1重量%、约2重量%、约5重量%、约7重量%、约10重量%或约15重量%存在于ASD中。

[0461] 在一些实施方案中,抗氧化剂以约0.0001重量%至约15重量%存在于本文所述的药物组合物中。在一些实施方案中,抗氧化剂以约0.0001重量%至约0.1重量%、约0.0001重量%至约1重量%、约0.001重量%至约0.1重量%、约0.001重量%至约1重量%、约0.01重量%至约10重量%、约0.1重量%至约1重量%、约0.1重量%至约2重量%、约0.1重量%至约5重量%、约0.1重量%至约10重量%、约1重量%至约2重量%、约1重量%至约5重量%、约1重量%至约10重量%、约1重量%至约15重量%、约2重量%至约5重量%、约2重量%至约10重量%、约5重量%至约7重量%、约5重量%至约10重量%或约1重量%至约15重量%存在于本文所述的药物组合物中。在一些实施方案中,抗氧化剂以至少约0.0001重量%、约0.001重量%、约0.01重量%、约0.1重量%、约1重量%、约2重量%或约5重量%的量存在于本文所述的药物组合物中。在一些实施方案中,抗氧化剂以至多约0.001重量%、约0.01重量%、约0.1重量%、约1重量%、约2重量%、约5重量%、约7重量%、约10重量%或约15重量%的量存在于本文所述的药物组合物中。在一些实施方案中,抗氧化剂存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,抗氧化剂存在于药物组合物中,但不存在于ASD中。

[0462] 上述不同的添加剂可以单独使用或一起使用。

[0463] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含助流剂。在一些实施方案中,助流剂是二氧化硅粉末。在一些实施方案中,二氧化硅存在于无定形固体分散体中。在一些实施方案中,二氧化硅不存在于无定形固体分散体中,但是包含在药物组合物中。在一些实施方案中,二氧化硅存在于无定形固体分散体中,并且是无定形固体分散体之外的药物组合物的组分。

[0464] 在一些实施方案中,ASD包含PROTAC。在一些实施方案中,PROTAC具有至少2.0的计算log P或log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110、ARV-471、CFT7455、AC0682、ARV-766、BGB-16673、DT2216、FHD-609、GT20029、HP518、HSK29116、KT-474、NX-2127、NX-5948、AC0176、BRD4-CHAMP或KT-413的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,包括常规上与ASD混合的其他添加剂。在一些实施方案中,包括常规上与

药物组合物混合的其他添加剂但不存在于ASD中。此类添加剂在本领域是众所周知的添加剂包括但不限于抗粘附剂(防粘剂、助流剂、流动促进剂、润滑剂)(例如,滑石、硬脂酸镁、热解法二氧化硅(Carbosil、Aerosil)、微粉化二氧化硅(Syloid No.FP 244,Grace U.S.A.)、聚乙二醇、表面活性剂、蜡、硬脂酸、硬脂酸盐、硬脂酸衍生物、淀粉、氢化植物油、苯甲酸钠、乙酸钠、二氧化硅、亮氨酸、PEG-4000和月桂基硫酸镁);抗凝结剂(例如,乙醚化单甘油酯);防泡剂(例如,长链醇和有机硅衍生物);抗氧化剂(例如,BHT、BHA、没食子酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、4-羟甲基-2,6-二叔丁基苯酚和生育酚等);粘结剂(粘合剂),即通过颗粒-颗粒粘结赋予粉末状材料粘合性能的试剂(例如,基质粘结剂(干淀粉、干糖)、膜粘结剂(淀粉糊、纤维素、膨润土、蔗糖));化学粘结剂(例如,聚合纤维素衍生物,诸如羧甲基纤维素等);糖浆、玉米糖浆、水溶性多糖(例如,阿拉伯胶、黄蓍胶、瓜尔胶、海藻酸盐等);明胶、明胶水解物、琼脂、蔗糖、右旋糖、非纤维素粘结剂(例如,PEG、预胶化淀粉、山梨醇、葡萄糖等);缓冲剂,其中酸是药学上可接受的酸(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸、乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等),并且其中碱是药学上可接受的碱(例如,氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成水滑石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺,或乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸和尿酸的药学上可接受的盐);螯合剂(例如,EDTA和EDTA盐);凝结剂(例如,海藻酸盐);着色剂或遮光剂(例如,二氧化钛、食用染料、色淀、天然植物色素、氧化铁、硅酸盐、硫酸盐、氢氧化镁和氢氧化铝);冷冻剂(例如,卤代烃(例如,三氯乙烷、三氯乙烯、二氯甲烷、氟三氯甲烷)、乙醚和液氮);冷冻保护剂(例如,海藻糖、磷酸盐、柠檬酸、酒石酸、明胶、葡萄糖聚糖、甘露醇等);稀释剂或填充剂(例如,乳糖、甘露醇、滑石、硬脂酸镁、氯化钠、氯化钾、柠檬酸、喷雾干燥的乳糖、水解淀粉、可直接压缩的淀粉、微晶纤维素、纤维素、山梨醇、蔗糖、蔗糖基材料、硫酸钙、磷酸氢钙和右旋糖);崩解剂或超级崩解剂(例如,交联羧甲基纤维素钠、淀粉、淀粉衍生物、粘土、树胶、纤维素、纤维素衍生物、海藻酸盐、淀粉羟乙酸钠和微晶纤维素);氢键结合剂(例如,氧化镁);香料或脱敏剂(例如,喷雾干燥的香料、精油和乙基香兰素);离子交换树脂(例如,苯乙烯/二乙烯基苯共聚物和季铵化合物);增塑剂(例如,聚乙二醇、柠檬酸酯(例如,柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯)、乙酰化甘油单酯、甘油、三醋精、丙二醇、邻苯二甲酸酯(例如,邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯)、蓖麻油、山梨醇和癸酸二丁酯);防腐剂(例如,抗坏血酸、硼酸、山梨酸、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸酯、酚类、苯甲醇和季铵化合物);溶剂(例如,醇、酮、酯、氯代烃和水);甜味剂,包括天然甜味剂(例如,麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、甘油和糊精),和人造甜味剂(例如,阿斯巴甜、糖精和糖精盐);以及增稠剂(粘度调节剂、增稠试剂)(例如,糖、纤维素、聚合物和海藻酸盐)。

[0465] 添加剂也可以是诸如以下的材料:蛋白质(例如,胶原、明胶、玉米醇溶蛋白、谷蛋

白、贻贝蛋白、脂蛋白)、碳水化合物(例如,海藻酸盐、角叉菜胶、纤维素衍生物、果胶、淀粉、壳聚糖)、树胶(例如,黄原胶、阿拉伯树胶)、鲸蜡、天然或合成蜡、卡拿巴蜡(carnuaba wax)、脂肪酸(例如,硬脂酸、羟基硬脂酸)、脂肪醇、糖、虫胶(诸如基于糖(例如乳糖、蔗糖、右旋糖)或淀粉的那些)、多糖基聚合物(例如,麦芽糖糊精和麦芽糖糊精衍生物、葡聚糖、环糊精和环糊精衍生物)、纤维素基聚合物(例如,微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、乙酸纤维素、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、醋酸纤维素、偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯)、无机物(例如,磷酸二钙、羟基磷灰石、磷酸三钙、滑石和二氧化钛)、多元醇(例如,甘露醇、木糖醇和山梨醇聚乙二醇酯)和聚合物(例如,海藻酸盐、聚(丙交酯共乙交酯)、明胶、交联明胶和琼脂)。在一些实施方案中,蛋白质包含氨基酸,诸如谷氨酸、天冬氨酸或甘氨酸、丙氨酸或丝氨酸的酸性盐。

[0466] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含药学上可接受的载剂或赋形剂,其中药学上可接受的载剂或赋形剂不是ASD的部分。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂不含有机酸。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂不含无机酸。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂不含酸。在一些实施方案中,药学上可接受的载剂或赋形剂包含不存在于无定形固体分散体中的外部酸。

[0467] 在一些实施方案中,外部酸是表面改性的酸。在一些实施方案中,表面改性的酸包含粉末状或颗粒状酸,其中中性盐层至少部分地包覆粉末状或颗粒状酸的外部。在一些实施方案中,表面改性的酸包含选自酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、马来酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、谷氨酸、天冬氨酸的粉末状或颗粒状酸和甘氨酸、丙氨酸或丝氨酸的酸性盐。在一些实施方案中,表面改性的酸包含选自酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸和苹果酸的粉末状或颗粒状酸。在一些实施方案中,表面改性的酸包含选自酒石酸的粉末状或颗粒状酸。

[0468] 在一些实施方案中,中性盐层降低了酸与组合物的其他组分(诸如活性成分)的反应性。在一些实施方案中,PROTAC在酸的存在下显示出改善的溶解度。在一些实施方案中,具有表面改性的酸的药物组合物提供了增加的溶解度,同时保持了活性成分的稳定性。

[0469] 在一些实施方案中,表面改性的酸通过使碱性溶液与酸颗粒(例如,粉末状或颗粒状酸)反应以在酸的表面上形成中性盐层来制备。在一些实施方案中,中性盐层包含来自酸的阴离子和来自碱的阳离子。在一些实施方案中,碱性溶液包含药学上可接受的碱。在一些实施方案中,药学上可接受的碱选自碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、乙酸钾、硬脂酸钠、硬脂酸钾、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在一些实施方案中,药学上可接受的碱是碳酸盐碱。

[0470] 在一些实施方案中,表面改性的酸通过使碱性溶液与粉末状或颗粒状酸反应以在酸的表面上形成中性盐层来制备。在一些实施方案中,药物组合物中碱性溶液的重量浓度为约1%至约30%。在一些实施方案中,药物组合物中碱性溶液的重量浓度为约5%至约15%。在一些实施方案中,药物组合物中碱性溶液的重量浓度为约1%至约5%、约1%至约10%、约1%至约12.5%、约1%至约15%、约1%至约20%、约1%至约25%、约1%至约30%、约2.5%至约10%、约2.5%至约15%、约2.5%至约20%、约2.5%至约30%、约5%至约7.5%、约5%至约10%、约5%至约20%、约5%至约25%、约10%至约15%、约10%至约20%、约10%至约25%、约10%至约30%、约12.5%至约15%、约12.5%至约20%、约12.5%

至约25%、约12.5%至约30%、约15%至约20%、约15%至约25%、约15%至约30%或约25%至约30%。在一些实施方案中,药物组合物中碱性溶液的重量浓度为至多约2.5%、约5%、约7.5%、约10%、约12.5%、约15%、约20%、约25%或约30%。在一些实施方案中,碱与酸的重量比为约1%至约20%。在一些实施方案中,碱与酸的重量比为约1%至约5%、约1%至约10%、约1%至约15%、约1%至约20%、约2%至约20%、约5%至约10%、约5%至约15%、约5%至约20%、约10%至约15%、约10%至约20%或约15%至约20%。在一些实施方案中,药物组合物中碱与酸的重量比为至少约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%或约15%。在一些实施方案中,碱与酸的重量比为至多约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约15%或约20%。

[0471] 在一个示例性实施方案中,表面改性的酒石酸通过碳酸钠的碱性溶液与粉末状酒石酸反应以在酒石酸上形成中性盐层来制备。在一些实施方案中,以约5%-30%的浓度配制碳酸钠水溶液。碳酸钠的量与酒石酸的重量比为约1%-10%。其次,将配制的碳酸钠水溶液添加到粒度为约40目-60目的酒石酸粉末颗粒中。在搅拌后,在干燥炉或流化床中干燥酒石酸粉末颗粒,得到改性的酒石酸粉末颗粒。

[0472] 口服剂型

[0473] 本发明的药物组合物可以采取溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、小丸、胶囊、含有液体的胶囊、粉末、栓剂、乳液、悬浮液的形式,或任何其他适合使用的形式。优选的药物组合物被配制用于口服递送。在一些实施方案中,药学上可接受的媒介物是胶囊。胶囊可以是硬胶囊或软胶囊、由明胶制成的推入式胶囊以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨醇)制成的密封软胶囊。在一些实施方案中,胶囊包含约1000mg的药物组合物。在一些实施方案中,胶囊包含少于1000mg的药物组合物。胶囊可以是任何尺寸。标准尺寸的实例包括但不限于表2中列出的尺寸(#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4和#5)。在一些实施方案中,药物组合物是填充到硬胶囊中的液体剂型。在一些实施方案中,药物组合物是填充到软胶囊中的液体剂型。在一些实施方案中,药物组合物是片剂剂型。在一些实施方案中,药物组合物包含无定形固体分散体。在一些实施方案中,药物组合物包含片剂剂型的无定形固体分散体。在一些实施方案中,药物组合物是多层片剂剂型。在一些实施方案中,片剂具有一个层、两个层、三个层、四个层或更多个层。在一些实施方案中,片剂具有内核和外核。

[0474] 表2

	尺寸	体积 (mL)	锁定长度 (mm)	外径 (mm)
[0475]	000	1.37	26.1	9.9
	00	0.91	23.3	8.5
	0	0.68	21.7	7.6
	1	0.50	19.4	6.9
	2	0.37	18.0	6.3
	3	0.30	15.9	5.8
	4	0.21	14.3	5.3

[0476] 参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第1658-1659页(Alfonso Gennaro编,Mack Publishing Company,Easton Pa.,第18版,1990),该文献通过引用并入。在一些实施方案中,本文使用的胶囊的尺寸为#00或#0。

[0477] 施用方法

[0478] 施用本文所述的药物组合物用于治疗或预防疾病。当用于治疗或预防疾病或疾患时,药物组合物单独施用或施加,或与其他药剂组合施用或施加。药物组合物也可以与其他药物活性剂组合施用或单独施加。本文提供了通过向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的药物组合物来进行治疗和预防的方法。在一些实施方案中,受试者是动物,例如哺乳动物,诸如人。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包括ASD,其包含PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂、任选地吸附剂和任选的有机酸或无机酸。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制为无定形固体分散体。

[0479] 在一些实施方案中,药物组合物口服施用。在一些实施方案中,药物组合物作为口服液体、半液体或半固体剂型施用。在一些实施方案中,药物组合物作为固体口服剂型施用。在一些实施方案中,药物组合物作为液体口服剂型施用。在一些实施方案中,药物组合物作为丸剂、片剂、咀嚼片剂、特殊片剂、口含片剂、舌下片剂、口腔崩解片剂、胶囊、凝胶胶囊、软胶囊、硬凝胶胶囊、特殊胶囊、口含胶囊、舌下胶囊、口腔崩解胶囊、粉末、颗粒、晶体或口服可分散膜施用。在一些实施方案中,药物组合物作为液体或胶囊施用。在一些实施方案中,药物组合物作为软胶囊施用。在一些实施方案中,药物组合物作为硬凝胶胶囊施用。

[0480] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于每日一次给药。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于每日两次给药。

[0481] 在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物更低的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物低至少5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%或70%的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物低约10%至约50%的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物低25%的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物低50%的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,包含ASD的药物组合物以比包含相同结晶PROTAC或不在ASD中的PROTAC的参考组合物低90%的PROTAC剂量配制。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0482] 病症

[0483] 在一个方面,本文所述的药物组合物或ASD可用于通过向有需要的受试者施用药物组合物或ASD来治疗疾病或病症。在一些实施方案中,疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,疾病或病症是精神疾患。本文所述的药物组合物或ASD也可在将受试者的细胞中的靶蛋白泛素化或降解中使用,包括向受试者施用。

[0484] 在一些实施方案中,药物组合物可用于抑制需要抑制此类酪氨酸激酶的受试者中

的一种或多种酪氨酸激酶。在一些实施方案中,受试者患有与酪氨酸激酶相关的疾病或病症。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制成无定形固体分散体。

[0485] 在一个方面,本文描述了治疗受试者的疾病或病症的方法。疾病或病症可以是癌症。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可用于治疗或预防癌症。在一些实施方案中,药物组合物可用于治疗或预防前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、膀胱癌、胰腺癌、肝细胞癌、肾癌、肝癌、唾液腺癌、脱发、痤疮、多毛症、卵巢囊肿、多囊卵巢疾病、性早熟、脊髓和延髓肌萎缩或年龄相关性黄斑变性。在一些实施方案中,药物组合物可用于治疗或预防前列腺癌。在一些实施方案中,药物组合物可用于治疗或预防以下中的一者或多者:白血病、费城染色体(Ph+)阳性慢性髓性白血病、胃肠间质瘤、帕金森病(Parkinson's disease)、去势抵抗性前列腺癌、转移性去势抵抗性前列腺癌、去势复发性前列腺癌、高危去势敏感性前列腺癌、转移性高危去势敏感性前列腺癌、激素抵抗性前列腺癌、激素难治性前列腺癌、雄激素非依赖性前列腺癌、雄激素剥夺抵抗性前列腺癌、雄激素消融抵抗性前列腺癌、雄激素剥夺非依赖性前列腺癌、抗雄激素复发性前列腺癌、先前已经接受含有多西他赛(docetaxel)的化疗的患者中的转移性去势抵抗性前列腺癌、新诊断的高危转移性激素敏感性前列腺癌(mHSPC)、无症状的患者中的转移性去势抵抗性前列腺癌、雄激素剥夺治疗失败后轻度症状的患者中的转移性去势抵抗性前列腺癌(其中化疗尚未在临床上有指征)、其疾病在基于多西他赛的化疗方案中或之后进展的患者中的转移性去势抵抗性前列腺癌。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗患有慢性期费城染色体阳性慢性髓性白血病(Ph+CML)的新诊断的成年患者。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗处于慢性期(CP)的新诊断的费城染色体阳性(Ph+)慢性髓性白血病(CML)儿童。在一些实施方案中,药物组合物用于治疗对包括伊马替尼(imatinib)的在先疗法有抗性或不耐受的成年患者的慢性期(CP)和加速期(AP)Ph+CML。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和磷脂或泊洛沙姆。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制成无定形固体分散体。

[0486] 在一些实施方案中,受试者是成人。在一些实施方案中,受试者是儿童。在一些实施方案中,受试者至少一岁。在一些实施方案中,受试者小于一岁。在一些实施方案中,受试者为1岁至12岁。在一些实施方案中,受试者为1岁至18岁。在一些实施方案中,受试者为12岁至18岁。在一些实施方案中,受试者至少18岁。在一些实施方案中,受试者至少24岁。在一些实施方案中,受试者为1岁至90岁。在一个方面,本文描述了一种抑制一种或多种酪氨酸

激酶的方法。

[0487] 在一些实施方案中,药物组合物用于治疗选自由乳腺癌组成的组的癌症,癌症选自由以下组成的组:急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症、AIDS相关淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑肿瘤(诸如小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑神经胶质瘤)、支气管腺瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、原发性不明的癌、中枢神经系统淋巴瘤、小脑星形细胞瘤、宫颈癌、儿童癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性疾患、结肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、促纤维增生性小圆细胞肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、生殖细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌、胃肠道间质瘤、神经胶质瘤、hairy毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞癌、卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma)、肾癌、喉癌、和口腔癌、脂肪肉瘤、肝癌、肺癌(诸如非小细胞和小细胞肺癌)、淋巴瘤、白血病、巨球蛋白血症、骨/骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、髓母细胞瘤、黑色素瘤、间皮瘤、原发隐匿的转移性颈鳞状细胞癌、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、骨髓增生异常综合征、骨髓性白血病、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、非小细胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、胰腺癌、胰腺癌胰岛细胞、副鼻窦和鼻腔癌症、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体星形细胞瘤、松果体生殖细胞瘤、垂体腺瘤、胸膜肺母细胞瘤、浆细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、皮肤癌、皮肤癌默克尔细胞、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、T细胞淋巴瘤、喉癌、胸腺瘤、胸腺癌、滋养层肿瘤(妊娠)、未知原发部位的癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)和维耳姆斯氏瘤(Wilms tumor)。在一些实施方案中,疾病或病症与酪氨酸激酶相关。

[0488] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可用于与至少一种其他治疗剂的联合疗法中。药物组合物和治疗剂可以相加作用,或者更优选协同作用。在一些实施方案中,药物组合物与另一种治疗剂同时施用。在一些实施方案中,药物组合物在施用另一种治疗剂之前或之后施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和磷脂或泊洛沙姆。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含PROTAC、亲水性聚合物和卵磷脂。在一些实施方案中,PROTAC是表1中列出的一种,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC具有2.0或更高的log P。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂被配制成无定形固体分散体。

[0489] ARV-110

[0490] 在一些实施方案中,本文所述的包含ARV-110或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD用于治疗癌症。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是

前列腺癌。在一些实施方案中,前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0491] 在一些实施方案中,本文所述的包含ARV-110或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD用于抑制AR,包括向有需要的受试者施用药物组合物或ASD。

[0492] 在一些实施方案中,将本文所述的包含ARV-110或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD与免疫治疗剂或化疗剂组合施用于受试者。在一些实施方案中,受试者在现有疗法上取得了进展。在一些实施方案中,受试者是成人。在一些实施方案中,受试者是男性。

[0493] ARV-471

[0494] 在一些实施方案中,本文所述的包含ARV-471或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD用于治疗癌症。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,实体瘤是乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是雌激素受体(ER)+/人表皮生长因子受体2(HER2)-乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是局部晚期或转移性ER+/HER2-乳腺癌。

[0495] 在一些实施方案中,本文所述的包含ARV-471或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD用于抑制ER,包括向有需要的受试者施用药物组合物或ASD。

[0496] 在一些实施方案中,将本文所述的包含ARV-471或其药学上可接受的盐的药物组合物或ASD与免疫治疗剂或化疗剂组合施用于受试者。在一些实施方案中,受试者在现有疗法上取得了进展。在一些实施方案中,受试者是成人。在一些实施方案中,受试者是女性。

[0497] 制造方法

[0498] 本文公开了一种用于制备无定形固体分散体的方法,其包括以下步骤:(a)将以下物质组合:(i) API或其药学上可接受的盐,其中API是PROTAC, (ii) 一种或多种表面活性剂(例如,聚合的非离子表面活性剂和磷脂), (iii) 亲水性聚合物(例如,非离子亲水性聚合物或离子亲水性聚合物), (iv) 任选地一种或多种吸附剂, (v) 任选地其他添加剂和(vi) 溶剂或溶剂混合物,从而产生液体混合物(溶液或悬浮液),以及(b)从所述混合物中去除全部或部分溶剂,从而产生无定形固体分散体。在一些实施方案中,溶剂选自有机溶剂和水。在一些实施方案中,有机溶剂是乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或甲醇、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、乙酸、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃(THF)、乙酸甲酯、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、二氯甲烷(DCM)、丙酮以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂是醇。在一些实施方案中,醇是乙醇。在一些实施方案中,溶剂选自二氯甲烷、甲醇、四氢呋喃和丙酮。在一些实施方案中,溶剂选自这些溶剂的混合物。在一些实施方案中,组合包括将PROTAC或其药学上可接受的盐、表面活性剂、非离子或离子亲水性聚合物和任选的吸附剂和/或另外的添加剂溶解在溶剂中。在一些实施方案中,吸附剂悬浮在溶剂中。在一些实施方案中,去除溶剂包括真空干燥、喷雾干燥或旋转蒸发。在一些实施方案中,PROTAC是表1的PROTAC或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-110或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PROTAC是ARV-471或其药学上可接受的盐。

[0499] 本文公开了一种用于制备无定形固体分散体的方法,其包括以下步骤:(a)将以下物质组合:(i) 活性药物成分或其药学上可接受的盐, (ii) 一种或多种表面活性剂(例如,聚合的非离子表面活性剂和磷脂), (iii) 亲水性聚合物(例如,非离子或离子亲水性聚合物), (iv) 任选地一种或多种吸附剂,和(v) 任选地其他添加剂,诸如酸。在一些实施方案中,API、表面活性剂和亲水性聚合物可以通过本领域中的任何合适的方法组合。在一些实施方案中,API、表面活性剂和亲水性聚合物通过熔融挤出(诸如热熔挤出或HME)组合。在一些实施

方案中,用于制备无定形固体分散体的方法包括以下步骤:(a)将以下物质组合:(i)PROTAC或其药学上可接受的盐,(ii)一种或多种表面活性剂(例如,聚合的非离子表面活性剂和磷脂),(iii)亲水性聚合物(例如,非离子或离子亲水性聚合物),(iv)任选地其他添加剂和(v)溶剂或溶剂混合物混合,以产生液体混合物或溶液;(b)将液体混合物或溶液喷洒到一种或多种吸附剂上;和(c)从液体混合物或溶液中去掉全部或部分溶剂,产生无定形固体分散体。在一些实施方案中,溶剂选自有机溶剂和水。在一些实施方案中,有机溶剂是乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或甲醇、正丁醇、正丙醇、异丙醇、甲酸、硝基甲烷、乙醇、乙酸、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、乙酸甲酯、二甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、二氯甲烷(DCM)、丙酮以及它们的任何组合。在一些实施方案中,溶剂是醇。在一些实施方案中,醇是乙醇。在一些实施方案中,溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、甲醇和丙酮。在一些实施方案中,溶剂是二噁烷。在一些实施方案中,溶剂是甲基乙基酮。在一些实施方案中,溶剂是氯仿。在一些实施方案中,溶剂选自这些溶剂的混合物。在一些实施方案中,组合包括将PROTAC或其药学上可接受的盐、表面活性剂、非离子或离子亲水性聚合物和任选的另外的添加剂溶解在溶剂中。在一些实施方案中,无定形固体分散体通过流化床喷雾和干燥工艺产生。在一些实施方案中,无定形固体分散体通过旋转蒸发产生。在一些实施方案中,吸附剂悬浮在溶剂中。在一些实施方案中,去除溶剂包括真空干燥、喷雾干燥、旋转蒸发或流化床干燥。在一些实施方案中,API是表1的API或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,溶剂或溶剂混合物是选自表6中的一者。

[0500] 表6.适用于制造ASD的示例性溶剂或溶剂混合物。

	溶剂或溶剂混合物	比率, 体积比 (V/V)
	甲醇	-
	水	-
	DCM	-
	乙酸乙酯	-
	二噁烷	-
	甲基乙基酮	-
	四氢呋喃	-
	氯仿	-
	乙腈	-
	乙醇	-
	丙酮	-
[0501]	水/甲醇	5/5 至 4/6
	甲醇/甲基乙基酮	7/3 至 6/4
	乙醇/乙腈	3/7 至 4/6
	异丙醇/DCM	3/7 至 5/5
	二氯甲烷 (DCM) / 甲醇	7/3 至 5/5
	丙酮/水	5/5 至 8/2
	甲基乙基酮/氯仿	5/5 至 4/6
	二噁烷/甲醇	7/3 至 5/5
	甲醇/氯仿	7/3 至 6/4
	乙腈/DCM	3/7 至 4/6
	四氢呋喃/乙腈	2/8 至 3/7
	乙酸乙酯/DCM	5/5 至 4/6
	氯仿/水	3/7 至 4/6
	乙腈/甲醇	3/7 至 5/5

[0502] 在示例性制造工作流程中, 无定形固体分散体通过首先在室温下将PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的一种或多种添加剂添加到溶剂 (例如, 选自表6的溶剂或溶剂混合物) 或水中或将其加热以形成澄清溶液来形成。然后将澄清溶液喷雾干燥或真空干燥以形成无定形固体分散体。此外, 无定形固体分散体通过首先在室温下将PROTAC、亲水性聚合物、表面活性剂和任选的一种或多种添加剂添加到溶剂 (例如, 选自表6的溶剂或溶剂混合物) 或水中或将其加热以形成澄清溶液来形成。在室温下进一步添加吸附剂或吸附剂的混合物或将其加热以形成均匀的悬浮液。然后将均匀的悬浮液喷雾干燥或真空干燥以形成无定形固体分散体。在形成无定形固体分散体后, 无定形固体分散体与配制物中使用的其他添加剂和赋形剂混合。然后将混合物压成片剂或装入胶囊中。

[0503] 在示例性制造工作流程中, 无定形固体分散体通过首先任选地在搅拌下在室温下将PROTAC分散在溶剂 (例如, 选自表6的溶剂或溶剂混合物) 或水中形成或将其加热以形成澄清溶液。然后, 在溶液中添加亲水性聚合物、表面活性剂和任选的一种或多种添加剂。任选地, 在室温下将吸附剂或吸附剂的混合物进一步添加到溶液中或将其加热以形成均匀的悬浮液。然后将溶液或悬浮液喷雾干燥以形成无定形固体分散体。然后将均匀的悬浮液喷雾干燥以形成无定形固体分散体。在形成无定形固体分散体后, 无定形固体分散体与配制

物中使用的其他添加剂和赋形剂混合。然后将混合物压成片剂或装入胶囊中。

[0504] 典型的喷雾干燥器包括三个室：干燥室、旋风室和样品收集室。在喷雾干燥过程期间，喷雾干燥的分散体固体被收集在样品收集室中。然而，固体也可能残留在干燥室和旋风室的表面上，从而导致低生产产率（样品收集室中的固体量低）。在一些实施方案中，包含 PROTAC、亲水性聚合物和表面活性剂的无定形固体分散体具有低生产产率。当将吸附剂添加到这些无定形固体分散体中时，生产产率可以显著增加。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少10%。为清楚起见，术语百分比是指产率的绝对差值。例如，如果不含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率为10%，而含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率为20%，则产率的增加是这两个产率的差，即10%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少20%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少30%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少40%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少50%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少60%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少70%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少80%。在一些实施方案中，与不含吸附剂的固体分散体相比，含吸附剂的无定形固体分散体的生产产率增加了至少90%。

[0505] 实施例

[0506] 提供以下实施例以进一步说明本公开的一些实施方案，但不意图限制本公开的范围；通过它们的示例性本质将会理解，可以替代地使用本领域技术人员已知的其他程序、方法或技术。

[0507] 实施例1. PROTAC-ARV-110配制物和比格犬体内的PK研究。

[0508] 这个实施例说明了根据本公开的一些实施方案，改善PROTAC-ARV-110的口服吸收性和减少或消除食物效应的过程。

[0509] 蛋白水解靶向嵌合体 (PROTAC) 是异双功能降解剂，其通过劫持泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 而特异性地消除靶向的蛋白质。这种方式已经成为使用小分子抑制剂敲低经典靶标和疾病相关蛋白质的正交方法，到目前为止，这些蛋白质被归类为“不可成药 (undruggable)”然而，由于它们的高分子量 (MW) 和大的暴露极性表面积 (PSA)，PROTAC经常受到细胞渗透性差的影响。ARV-110是靶向雄激素受体 (AR) 的PROTAC®蛋白降解剂，其由 Arvinas 开发，用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 和在现有疗法上取得进展的男性。其分子量为812.29，并且其log P为约4.18。其很难溶解在水溶液中，并且报告显示其应该与食物一起服用。

[0510] 制备如表3A中所述的一种ARV-110配制物 (批号P210803)。

[0511] 表3A. ARV-110ASD配制物批号P210803

[0512]

成分 \ 批号	3	P21080	描述
ARV-110		100 mg	PROTAC
酒石酸		100 mg	酸
VA64		100 mg	聚合物
TPGS		100 mg	表面活性剂

[0513] 通过真空干燥制备无定形固体分散体。简而言之,在搅拌下将所有成分分散到混合有机溶剂(例如,乙醇和乙腈(3/7,V/V)、甲基乙基酮和氯仿(5/5,V/V)、二氯甲烷和甲醇(7/3,V/V)、乙酸乙酯和DCM(4/6,V/V)、四氢呋喃和乙腈(2/8,V/V)或表6中列出的任何混合有机溶剂)中以形成澄清溶液。并且然后将溶液置于真空干燥箱中。参数设置为40℃和0.05mPa-0.1mPa。在1小时后或去除有机溶剂后,收集颗粒并填充到胶囊中。

[0514] XRPD测试使用D2-Phaser (Bruker) 设备并且使用以下参数在仅API (ARV-110) 和ASD配制物批号P210803上进行:发电机,30.0kV/10.0mA;探测器,Lynxeye;波长,Cu Ka1 (1.54060);扫描模式,连续PSD快速;扫描范围,4-40度;步长,0.01度;时间/步长,0.5s;样品台旋转,15转/分钟。结果(图1和图2)表明ARV-110API和ARV-110组合物的ASD颗粒(批号P210803)处于无定形状态。

[0515] ARV-110仍处于临床研发阶段。为了测量绝对口服生物利用度,填充有ARV-110API的胶囊仅制备用于在禁食条件下口服施用。将API溶解于注射用的DMA和Solutol混合溶液中。在两个给药组中测试三只比格犬,一组用于口服,每只狗50mg剂量,另一组用于注射,每只狗5mg剂量。在研究期间,允许狗自由饮水并在施用前禁食12小时,所有狗在药物施用后4小时给予食物。每只狗一起服用50ml水。

[0516] 在以下时间点从每组动物中采集血样:0小时(测试药物施用前),以及施用后0.25小时、0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、24小时。通过LC-MS/MS方法分析ARV-110血浆浓度。软件WinNonlin的非房室模型用于计算每只狗的药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 。每个参数的几何平均值用于比较不同给药预处理下的体内吸收性。

[0517] 表3B中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图3还显示了当ARV-110以5mg活性药物成分(API)的剂量静脉内(i.v.)递送或不作为ASD配制物的一部分以50mg API的剂量口服给予时(均在禁食条件下进行),API (ARV-110)在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示,尽管ARV-110API是无定形的,但其在禁食条件下仍具有差的吸收性。ARV-110的绝对生物利用度为约6.0%。

[0518] 表3B. 在狗模型中通过I.V.或口服递送的ARV-110API的药代动力学参数

[0519]

ARV-110 API 的研究设计	C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
	ng/mL	h*ng/m	h*ng/mL

[0520]			L	
	I. V. 注射 (5 mg) 处于禁食条件	平均值	575.0	587.7
		CV (%)	32.7%	22.3%
	API 口服 (50 mg) 处于禁食条件	平均值	10.7	161.8
		CV (%)	14.8%	19.2%

[0521] 然后,制备填充有ARV-110API的胶囊,以比较我们的ASD配制物的吸收优势。每粒胶囊含有45mg ARV-110API。在两种不同给药预处理(有或没有高脂肪食物)下,在三只比格犬中对胶囊进行口服测试。在研究期间,允许狗自由饮水并在施用前禁食12小时,对于禁食条件下的给药预处理,所有狗在药物施用后4小时给予食物。每只狗一起服用50ml水。对于进食条件下的给药预处理,所有狗在给药前30分钟给予高脂肪食物。

[0522] 在以下时间点从每组动物中采集血样:0小时(测试药物施用前)和施用后0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、24小时、48小时、72小时。通过LC-MS/MS方法分析ARV-110血浆浓度。采用WinNonlin软件的非房室模型计算每只狗的药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 。每个参数的几何平均值用于比较不同给药预处理下的体内吸收性。

[0523] 表3C中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图4还显示了当ARV-110在进食条件下和在禁食条件下不作为ASD配制物的一部分以45mg API的剂量口服给予时,API (ARV-110)在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示显著的食物效应。ARV-110API在禁食条件下具有差的吸收性,并且高脂肪食物会显著增加口服吸收性。与禁食条件相比,高脂肪进食条件可以将口服吸收性增强约6倍。

[0524] 表3C. 在狗模型中禁食和进食条件下口服递送的ARV-110API的药代动力学参数

ARV-110 API 的研究设计		C_{max}	AUC_{last}	AUC_{inf}
		ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
[0525]	在禁食条件下的 API 胶囊 (45 mg)	平均值	7.6	218.1
		CV (%)	30.3%	58.1%
	在进食条件下的 API 胶囊 (45 mg)	平均值	56.5	1412.9
		CV (%)	43.9%	36.6%

[0526] 最后,在两种不同给药预处理(有或没有高脂肪食物)下,在每组三只比格犬中对ARV110 ASD胶囊(批号P210803,每粒胶囊含45mg ARV-110)进行口服测试。在研究期间,允许狗自由饮水并在施用前禁食12小时,对于禁食条件下的给药预处理,所有狗在药物施用后4小时给予食物。每只狗一起服用50ml水。对于进食条件下的给药预处理,所有狗在给药前30分钟给予高脂肪食物。

[0527] 在以下时间点从每组动物中采集血样:0小时(测试药物施用前),以及施用后0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时和24小时。通过LC-MS/MS方法分析ARV-110的浓度。采用WinNonlin软件的非房室模型计算每只狗的药代动

力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 。每个参数的几何平均值用于比较不同给药预处理下的体内吸收性。

[0528] 表3D中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图5显示了当ARV-110(批号P210803)的ASD组合物在进食条件下和在禁食条件下以45mg API的剂量口服给予时,API(ARV-110)在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示ASD胶囊具有显著的吸收性改善,并且禁食和进食条件下的暴露量非常接近。

[0529] 表3D. 在狗模型中在禁食和进食条件下ARV-110ASD组合物的药代动力学参数

计	ASD 胶囊批号 P210803 的研究设计		$C_{\max}$	AUC_{last}	AUC_{inf}
			ng/mL	h*ng/mL	h*ng/mL
[0530]	在禁食条件下的 ASD 胶囊(45 mg API)	平均值	50.9	676.3	1179.1
		CV (%)	31.3%	18.7%	9.2%
	在进食条件下的 ASD 胶囊(45 mg API)	平均值	56.5	773.7	2066.5
		CV (%)	8.2%	35.8%	63.6%

[0531] 实施例2. 另外的ARV-110配制物。

[0532] 这个实施例说明了根据本公开的一些实施方案,改善PROTAC-ARV-110的口服吸收性和减少或消除食物效应的过程。

[0533] 制备如表4A中所述的另外的ARV-110配制物。

[0534] 表4A. ARV-110ASD配制物批号P220622-1、P220622-2、P220802-1、110-A、110-B

[0535]

描述	批号 成分	P220622-1	P220622-2	P220802-1	110-A	110-B
API	ARV-110 (重量%)	25	20	20	20	25
酸	酒石酸 (重量%)	25	-	-	-	-
	柠檬酸 (重量%)	-	-	-	20	-
聚合物	VA64 (重量%)	25	-	-	20	-
	HPMCAS-LF (重量%)	-	40	40	-	25
表面活性剂	VE-TPGS (重量%)	25	-	-	20	25
	卵磷脂 (重量%)	-	40	40	20	25
制备方法		喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥

[0536] 无定形固体分散体可以通过真空干燥来制备。简而言之,在搅拌下将所有成分分散到溶剂或混合溶剂(例如,乙醇和乙腈(3/7,V/V)、甲基乙基酮和氯仿(5/5,V/V)、二氯甲烷和甲醇(7/3,V/V)、乙酸乙酯和DCM(4/6,V/V)、四氢呋喃和乙腈(2/8,V/V)或表6中列出的任何溶剂或混合溶剂)中以形成澄清溶液。然后将溶液置于真空干燥箱中。参数设置为40°C和0.05mPa-0.1mPa。在去除有机溶剂后,收集颗粒并填充到胶囊中。

[0537] 无定形固体分散体可以通过喷雾干燥法来制备。简而言之,在搅拌下将API分散到溶剂或混合溶剂(例如,乙醇和乙腈(3/7,V/V)、甲基乙基酮和氯仿(5/5,V/V)、二氯甲烷和甲醇(7/3,V/V)、乙酸乙酯和DCM(4/6,V/V)、四氢呋喃和乙腈(2/8,V/V)或表6中列出的任何溶剂或混合有机溶剂)中以形成澄清溶液。然后将其他成分溶解到溶液中完成。通过闪蒸雾化将溶液引入喷雾干燥器(SD-06AG,Labplant,UK)中。参数设定如下:进料速率4.0rpm-8.0rpm,入口温度50°C-100°C,出口温度30°C-80°C,雾化压力0巴-4.0巴。收集颗粒并填充到胶囊中。

[0538] 实施例3.在狗模型中对另外的ARV-110配制物进行的PK研究。

[0539] 这个实施例说明了根据本公开的一些实施方案,改善PROTAC-ARV-110的口服吸收性和减少或消除食物效应的过程。

[0540] 为了研究ARV-110的口服吸收性,进行了双向交叉或三向交叉设计。六只比格犬被分成两组或三组。每组被施用包含API的不同配制物的胶囊或仅不同剂量的API,以比较API在此类配制物中的吸收性以及禁食或进食条件下API吸收性的任何差异。每只狗总共服用50mL水。为了测量绝对生物利用度,还进行了包含API的溶液的i.v.注射。i.v.注射用的API溶液通过溶解在DMA和Solutol混合溶液中来制备。

[0541] 在禁食条件下,允许狗自由饮水并在施用前禁食12小时,然后在药物施用后4小时给予食物。

[0542] 在进食条件下,根据2019年2月26日发布的题为“评估食物对IND和NDA中药物的影响-临床药理学考虑”的FDA指南,在施用前30分钟使狗进食高脂肪食物。

[0543] 在药物施用后的不同时间点从每组动物中采集血样。通过LC-MS/MS方法分析血浆浓度。采用WinNonlin软件的非房室模型计算每只狗的药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{last} 和 AUC_{inf} 。每个参数的几何平均值用于比较不同给药预处理下的体内吸收性。

[0544] 进行了一项六只狗的三向交叉研究,以评估ARV-110ASD在进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在三个研究组,ARV-110API在进食条件下施用,ASD组合物批号P220622-1在进食条件下施用,ASD组合物批号P220622-2在进食条件下施用,每组含有2只狗。将ARV-110API粉末、来自批号P220622-1的ASD组合物和来自批号P220622-2的ASD组合物分别填充在胶囊中。在进食条件下,每组以每只狗50mg API的剂量口服施用给予胶囊。表4B中显示的结果包括三个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图6还显示了在ARV-110(批号P220622-1和P220622-2)的两种ASD组合物和仅API在进食条件下以50mg API的剂量口服给予后,API(ARV-110)在狗模型中的血浆浓度的比较。ASD组合物批号P220622-2与ASD组合物批号P220622-1和ARV-110API相比在进食条件下在吸收性方面显示显著的改善。ASD组合物批号P220622-1与ARV-110API相比在进食条件下显示没有差异。结果指示,配制物中不同的表面活性剂和聚合物可能影响口服吸收性。

[0545] 表4B. 在狗模型中在进食条件下ARV-110API和ASD组合物的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0546]	API (ARV-110) 在进食条件下的 50 mg	平均值	80.33	2571
		CV (%)	21.6	45.4
	在进食条件下的 ASD (P220622-1) 50 mg API	平均值	89.64	2697
		CV (%)	78	87.5
	在进食条件下的 ASD (P220622-2) 50 mg API	平均值	239.1	7100
		CV (%)	37.2	50.8

[0547] 进行了一项六只狗的三向交叉研究,以评估ARV-110ASD剂量递增在进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在三个研究组,ASD组合物批号P220802-1在进食条件下施用,剂量分别为50mg API、100mg API和200mg API,每组含有2只狗。ASD组合物批号P220802-1被填充在胶囊中。每组分别以每只狗50mg API、100mg API和200mg API的剂量口服施用给予胶囊。表4C中显示的结果包括三个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图7还显示了当ARV-110(批号P220802-1)的ASD组合物在进食条件下以50mg API、100mg API和200mg API的剂量口服给予时(均在进食条件下进行),API(ARV-110)在狗模型中的血浆浓度的比较。用AUC计算的药代动力学结果显示与ASD(P220802-1)剂量的增

加呈良好的线性关系,这意味着这种配制物实现了ARV-110口服生物利用度的良好增强。

[0548] 表4C.在狗模型中在进食条件下ARV-110ASD剂量递增的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
ASD (P220802-1) 在进食条件下, 50 mg API	平均值	397.0	10570	12100
	CV (%)	39.4	36.6	33.7
在进食条件下, ASD (P220802-1) 100 mg API	平均值	575.3	17450	20850
	CV (%)	33.3	32.7	34.8
在进食条件下, ASD (P220802-1) 200 mg API	平均值	673.7	22200	26260
	CV (%)	45.4	38.9	39.5

[0550] 实施例4.另外的ARV-471配制物。

[0551] 这个实施例说明了根据本公开的一些实施方案,改善PROTAC-ARV-471的口服吸收性和减少或消除食物效应的过程。

[0552] ARV-471,一种靶向雌激素受体 (ER) 的PROTAC®蛋白降解剂。ARV-471由Arvinas开发,用于治疗局部晚期或转移性雌激素受体 (ER) 阳性/人类表皮生长因子受体2 (HER2) 阴性 (ER+/HER2-) 乳腺癌的女性。其分子量为723.92,并且计算log P值为约4-6。它很难溶解在水溶液中,并且据报道在临床研究中应与食物一起服用。

[0553] 制备如表5A中所述的ARV-471配制物。

[0554] 表5A. ARV-471ASD配制物批号P211222、P220215-1、P220215-2、P220419-1、P220525-1、471-A、471-B

描述	批号	P211222	P220215-1	P220215-2	P220419-1	P220525-1	471-A	471-B
	成分							
API	ARV-471 (重量%)	25	20	20	20	20	25	20
酸	酒石酸 (重量%)	25	-	-	-	-	-	-

[0556]

	琥珀酸 (重量%)	-	-	-	-	-	-	20
聚合物	VA64 (重量%)	-	-	-	-	-	-	20
	HPMCAS-L F (重量%)	25	40	40	40	40	25	-
表面活性剂	VE-TPGS (重量%)	25	-	40	-	-	25	20
	卵磷脂 (重量%)	-	40	-	40	40	25	20
制备方法		真空干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥	喷雾干燥

[0557] 无定形固体分散体可以通过真空干燥来制备。简而言之,在搅拌下将所有成分分散到溶剂或混合溶剂(例如,乙醇和乙腈(3/7,V/V)、甲基乙基酮和氯仿(5/5,V/V)、二氯甲烷和甲醇(7/3,V/V)、乙酸乙酯和DCM(4/6,V/V)、四氢呋喃和乙腈(2/8,V/V)或表6中列出的任何溶剂或混合有机溶剂)中以形成澄清溶液。然后将溶液置于真空干燥箱中。参数设置为40°C和0.05mPa-0.1mPa。在去除有机溶剂后,收集颗粒并填充到胶囊中。

[0558] 无定形固体分散体可以通过喷雾干燥法来制备。简而言之,在搅拌下将API分散到溶剂或混合溶剂(例如,乙醇和乙腈(3/7,V/V)、甲基乙基酮和氯仿(5/5,V/V)、二氯甲烷和甲醇(7/3,V/V)、乙酸乙酯和DCM(4/6,V/V)、四氢呋喃和乙腈(2/8,V/V)或表6中列出的任何溶剂或混合有机溶剂)中以形成澄清溶液。然后将其他成分溶解到溶液中完成。通过闪蒸雾化将溶液引入喷雾干燥器(SD-06AG,Labplant,UK)中。参数设定如下:进料速率4.0rpm-8.0rpm,入口温度50°C-100°C,出口温度30°C-80°C,雾化压力0巴-4.0巴。收集颗粒并填充到胶囊中。

[0559] XRPD测试在仅API (ARV-471) 和/或使用D2-Phasher (Bruker) 设备制备的ASD组合物批号P220215-1上并且使用以下参数进行:发电机,30.0kV/10.0mA;探测器,Lynxeye;波长,Cu Ka1(1.54060);扫描模式,连续PSD快速;扫描范围,4-40度;步长,0.01度;时间/步长,0.5s;样品台旋转,15转/分钟。结果(图8和图9)表明ARV-471API和ASD颗粒都处于无定形态。

[0560] 实施例5.在狗模型中对ARV-471配制物进行的PK研究。

[0561] 这个实施例说明了根据本公开的一些实施方案,改善PROTAC-ARV-471的口服吸收性和减少或消除食物效应的过程。

[0562] 为了研究ARV-471的口服吸收性,进行了与实施例3所述相同的研究设计和程序。

[0563] 进行了一项三只狗的双向交叉研究,以评估ARV-471API在禁食和进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。进行了一项三只狗的研究,以测量ARV-471API在禁食条件下i.v.注射后的生物利用度。每粒胶囊填充有60mg API粉末并制备6mg/瓶的API溶液。根据两项研究的设计,每只狗服用一粒胶囊或一瓶API溶液。表5B中显示的结果包括三个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图10还显示了当ARV-471在禁食条件下以6mg活性药物成分(API)的剂量静脉内(i.v.)递送或在禁食和进食条件下以60mg API的剂

量口服给予时,API ARV-471在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示,尽管ARV-471API是无定形的,但其在禁食条件下仍具有差的吸收性。ARV-471API的绝对生物利用度为约7%,并且高脂肪食物可使口服吸收性增强2倍。

[0564] 表5B.在狗模型中在i.v.后在禁食和进食条件下的ARV-471API口服生物利用度以及绝对生物利用度的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0565]	ARV-471 i.v. 在禁食条件下, 6 mg	平均值	609.0	3121
		CV (%)	17.6	6.5
	ARV-471 口服 在禁食条件下, 60 mg	平均值	200	2359
		CV (%)	2.9	3.0
	ARV-471 口服 在进食条件下, 60 mg	平均值	427.9	5020
		CV (%)	6.6	11.4

[0566] 进行了一项六只狗的三向交叉研究,以评估ARV-471API和ASD组合物在进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在三个研究组,ARV-471API在进食条件下施用,ASD组合物批号P220215-1在进食条件下施用,ASD组合物批号P220215-2在进食条件下施用,每组含有2只狗。胶囊填充有API粉末、来自批号P220215-1的ASD组合物和来自批号P220215-2的ASD组合物。在进食条件下,每组以每只狗60mg API的剂量口服施用给予胶囊。表5C中显示的结果包括三个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图11还显示了在ARV-471(批号P220215-1和P220215-2)的两种ASD组合物和仅API在进食条件下以60mg API的剂量口服给予后,API(ARV-471)在狗模型中的血浆浓度的比较。在进食条件下,与ASD组合物P220215-2和API相比,ASD组合物P220215-1显示出显著的吸收性改善。结果指示,配制物中的表面活性剂可以显著影响API口服吸收性。

[0567] 表5C.在狗模型中在进食条件下ARV-471API和ASD组合物的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0568]	API 在进食条件下, 60 mg	平均值	380.6	5596
		CV (%)	22.0	23.7
	ASD 组 合 物 P220215-1 在进食条件下, 60 mg API	平均值	902.4	12590
		CV (%)	22.4	21.2
	API 组合物 P220215-2 在进食条件下, 60 mg API	平均值	369.5	6444
		CV (%)	22.2	6.5

[0569] 进行了一项六只狗的双向交叉研究,以评估ARV-471ASD在禁食和进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在两个研究组,ASD组合物批号P220215-1在禁食条件下和在进食条件下口服施用,每组含有2只狗。来自批号P220215-1的ASD组合物被填充在胶囊中。每组以每只狗60mg API的剂量口服施用给予胶囊。表5D中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数(CV)。图12显示了在ARV-471(批号P220215-1)的ASD组合物在进食条件下和在禁食条件下以60mg API的剂量口服给予后,API(ARV-471)在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示,禁食进食与进食条件之间的药代动力学曲线非常接近,这意味着ASD组合物批号P220215-1在禁食条件下具有显著的口服吸收性改善。

[0570] 表5D. 在狗模型中在禁食和进食条件下ARV-471ASD组合物的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0571]	ASD 组 合 物 P220215-1, 在 禁食条件下, 60	平均值	894.1	9720
		CV (%)	36.0	5.3
[0572]	mg API ASD 组 合 物 P220215-1, 在 进食条件下, 60 mg API	平均值	832.8	12420
		CV (%)	5.6	18.9

[0573] 进行了一项六只狗的三向交叉研究,以评估ARV-471ASD剂量递增在禁食和进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在三个研究组,ASD组合物批号P220419-1在禁食条件下以100mg API、150mg API和200mg API的剂量口服施用,每组含有2只狗。来自批号P220419-1的ASD组合物被填充在胶囊中,并且每粒胶囊含有50mg API。每组以每只狗100mg API、150mg API和200mg API的剂量口服施用给予胶囊。表5E中显示的结果包括三个给药组

的药代动力学参数的几何平均值和变异系数 (CV)。图13显示了当ARV-471 (批号P220419-1) 的ASD组合物在禁食条件下以100mg API (2粒胶囊)、150mg API (3粒胶囊) 和200mg API (4粒胶囊) 的剂量口服给予时, API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。通过AUC计算的药代动力学结果显示, ASD组合物批号P220419-1的剂量递增具有良好的线性, 这意味着这种配制物在ARV-471的口服吸收性方面具有良好的改善。

[0574] 表5E. 在狗模型中在禁食和进食条件下ARV-471ASD组合物的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0575]	ASD 组合物 P220419-1, 在禁食条件下, 100 mg API	平均值	1045	14210
		CV (%)	48.9	58.4
	ASD 组合物 P220419-1, 在禁食条件下, 150 mg API	平均值	1317	17890
		CV (%)	51.2	74.7
	ASD 组合物 P220419-1, 在禁食条件下, 200 mg API	平均值	1656	22100
		CV (%)	58.7	71.1

[0576] 进行了一项六只狗的双向交叉研究, 以评估ARV-471API剂量递增在禁食和进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在两个研究组, ARV-471API在禁食条件下和在进食条件下口服施用。200mg ARV-471API填充在每粒胶囊中。每组以每只狗200mg API的剂量口服施用给予胶囊。表5F中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数 (CV)。图14显示了当仅API在进食和禁食条件下以200mg的高剂量口服给予时, API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。结果指示, 即使是200mg的高剂量ARV-471API, 与低剂量API相比, 其仍然具有相似的食物效应, 并且与禁食条件下的口服吸收性相比, 高脂肪食物将口服吸收性提高了2倍。

[0577] 表5F. 在狗模型中在禁食和进食条件下ARV-471API高剂量的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0578]	API ARV-471, 在禁食条件下, 200 mg	平均值	414.7	7138
		CV (%)	50.5	50.8
	API ARV-471, 在进食条件下, 200 mg	平均值	860.2	14670
		CV (%)	51.5	33.7

[0579] 进行了一项六只狗的双向交叉研究, 以评估ARV-471ASD在禁食和进食条件下在比格犬中的口服生物利用度。存在两个研究组, ARV-471ASD组合物批号P220525-1在禁食条件下和在进食条件下口服施用。200mg ASD组合物批号P220525-1填充在每粒胶囊中。每组以每只狗200mg API的剂量口服施用给予胶囊。表5G中显示的结果包括两个给药组的药代动力学参数的几何平均值和变异系数 (CV)。图15显示了当ARV-471 (批号P220525-1) 的ASD组合物在进食条件下和在禁食条件下以200mg API的高剂量口服给予时, API (ARV-471) 在狗模型中的血浆浓度的比较。ASD组合物批号P220525-1的AUC和 C_{max} 在禁食和进食条件下都显著

高于API。然而,每粒胶囊含200mg API的这种配制物仍然显示出一些食物效应。

[0580] 表5G.在狗模型中的禁食和进食条件下ASD组合物批号P220525-1的药代动力学参数

PK 参数		C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)
[0581]	ASD 组 合 物 批 号 P220525-1, 在禁食条 件下, 200 mg API	平均值	1717	24030
		CV (%)	45. 4	36. 2
	ASD 组 合 物 批 号 P220525-1, 在进食条 件下, 200 mg API	平均值	2317	42480
		CV (%)	33. 4	19. 6

[0582] 应当理解,在通常的使用中,上面列出的组分之间有相当多的重叠,因为给定的组分经常被本领域的不同从业者不同地分类,或者通常用于几种不同功能中的任何一种,或者可以根据组合物中的含量而具有不同的功能。因此,上面列出的组分应该被认为仅仅是示例性的,而不是限制性的,可以包括在本公开内容的组合物中的组分类型。

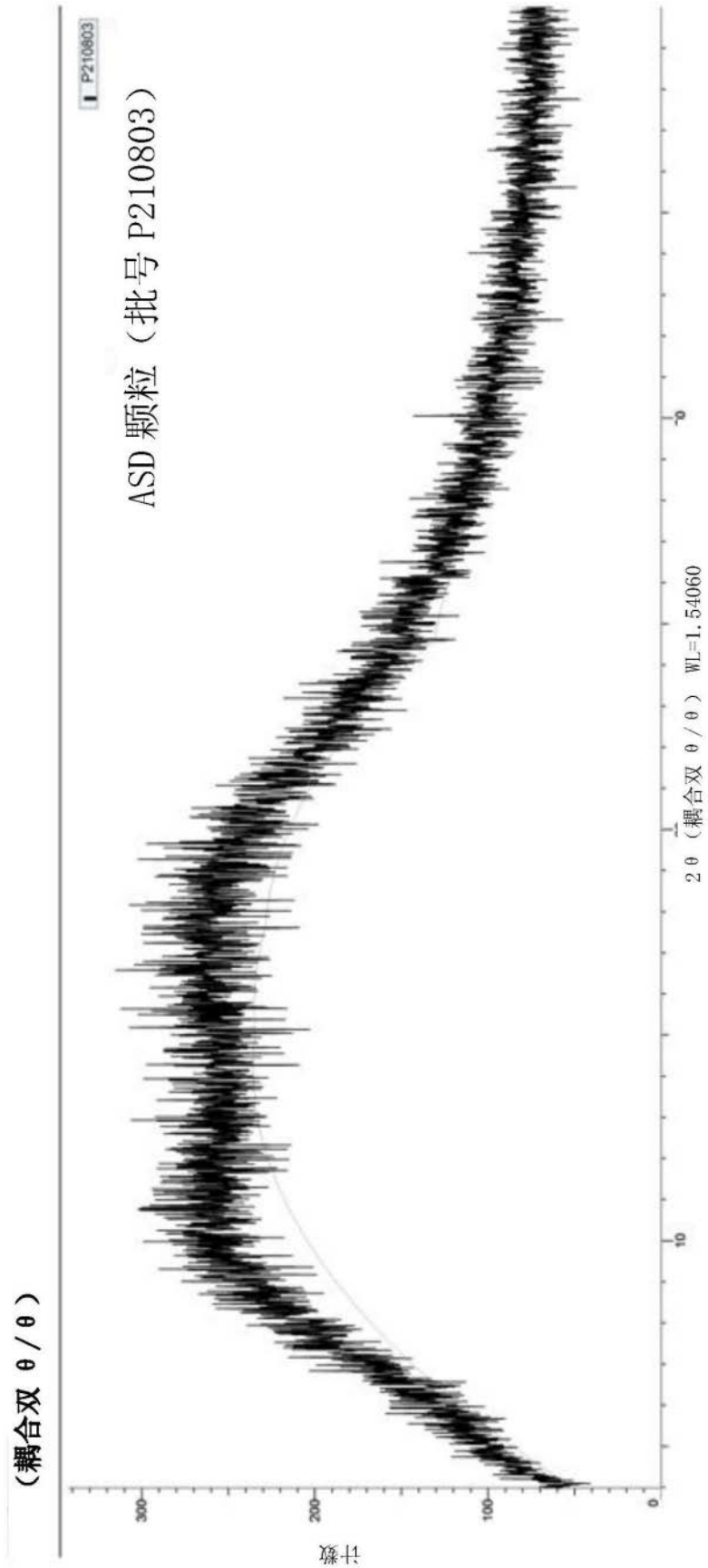


图1

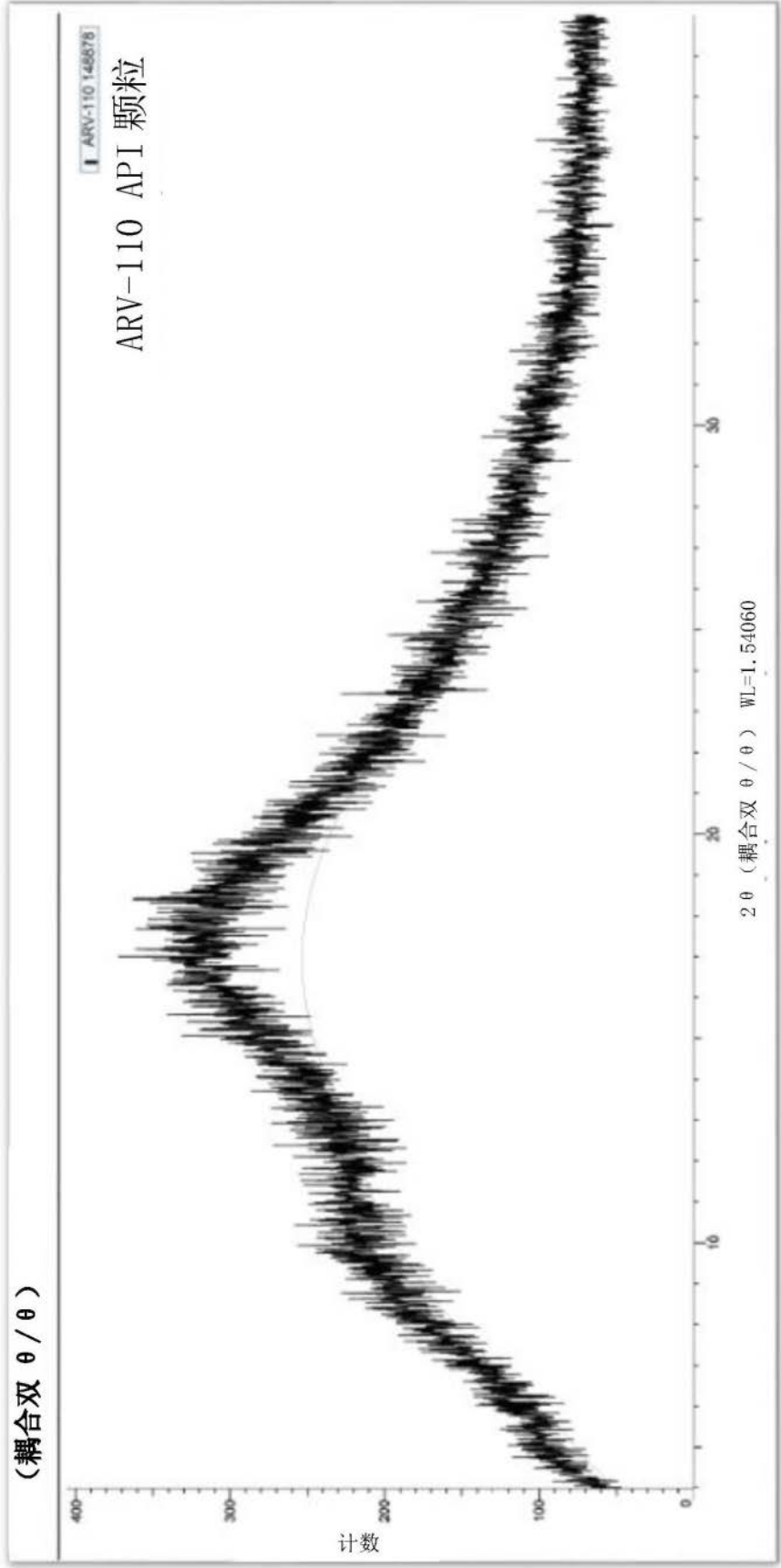


图2

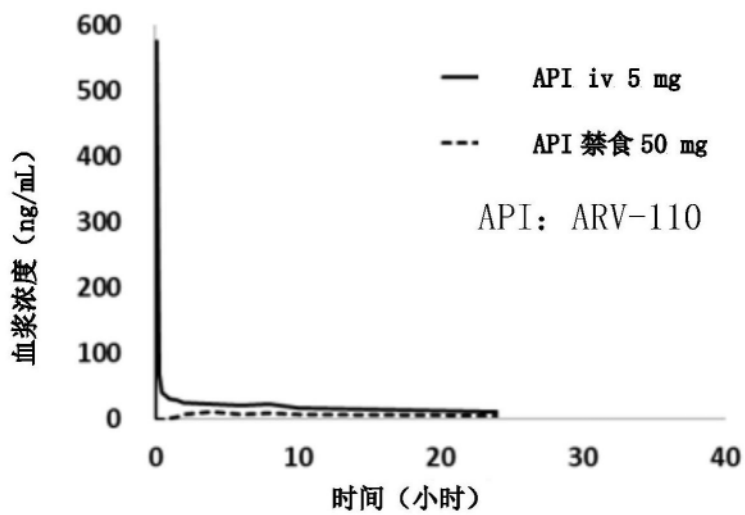


图3

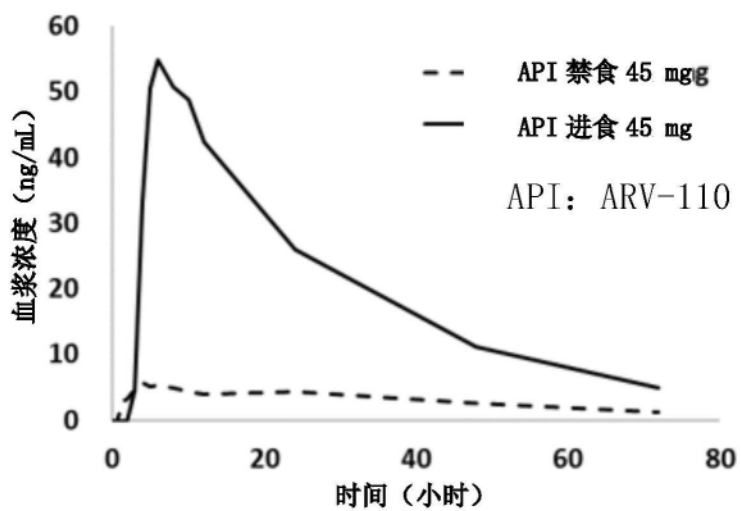


图4

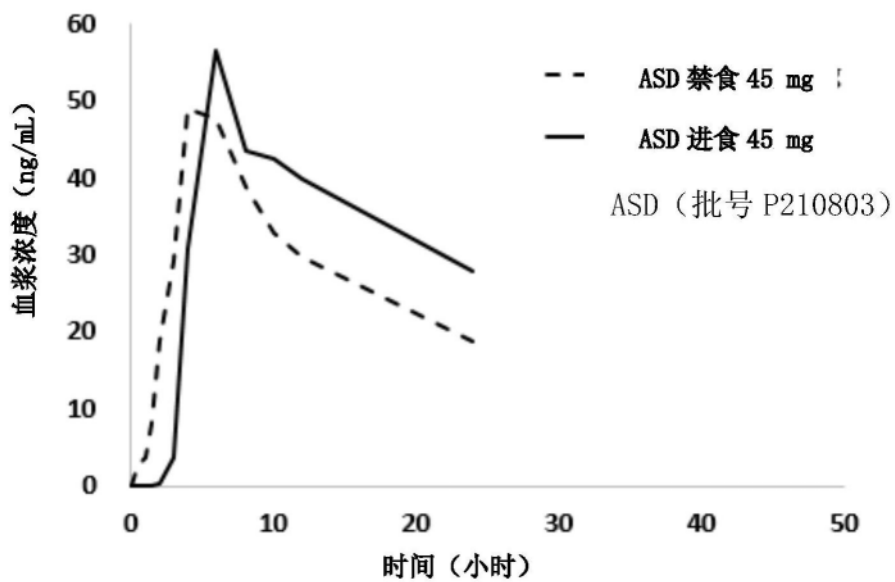


图5

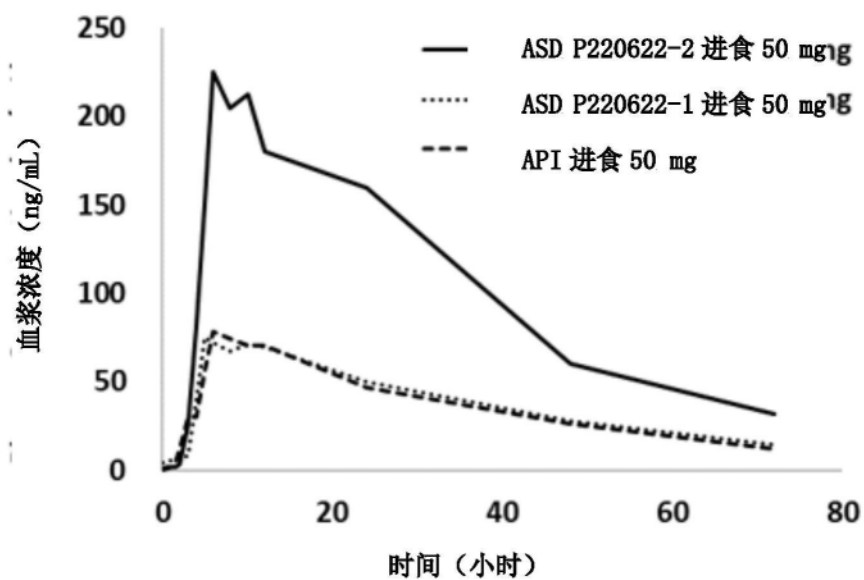


图6

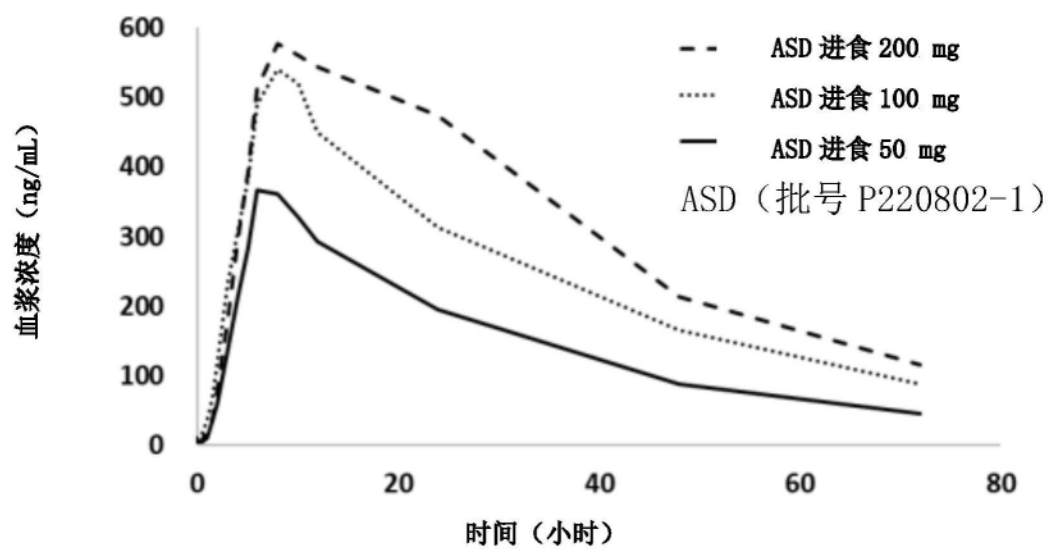


图7

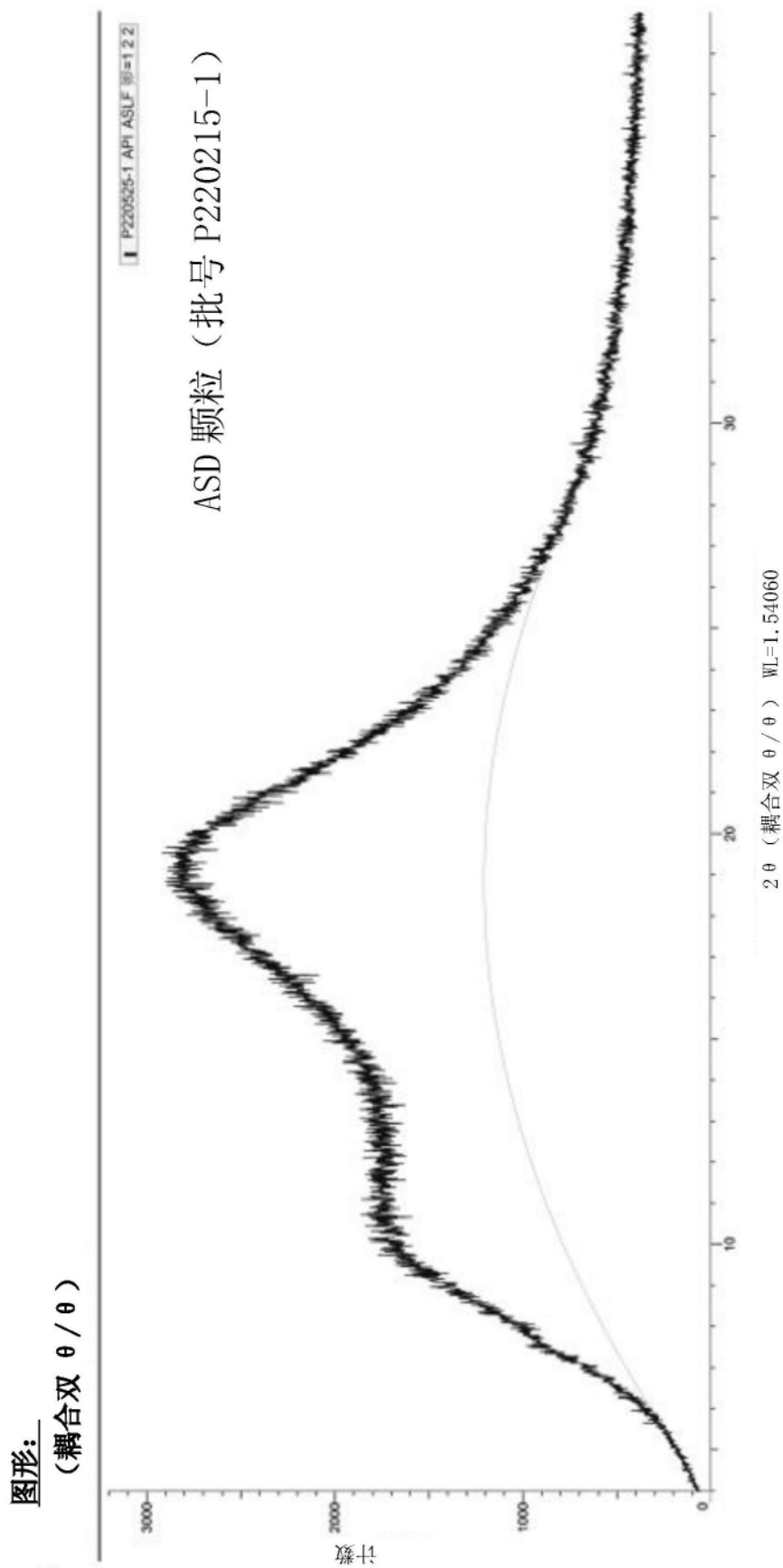


图8

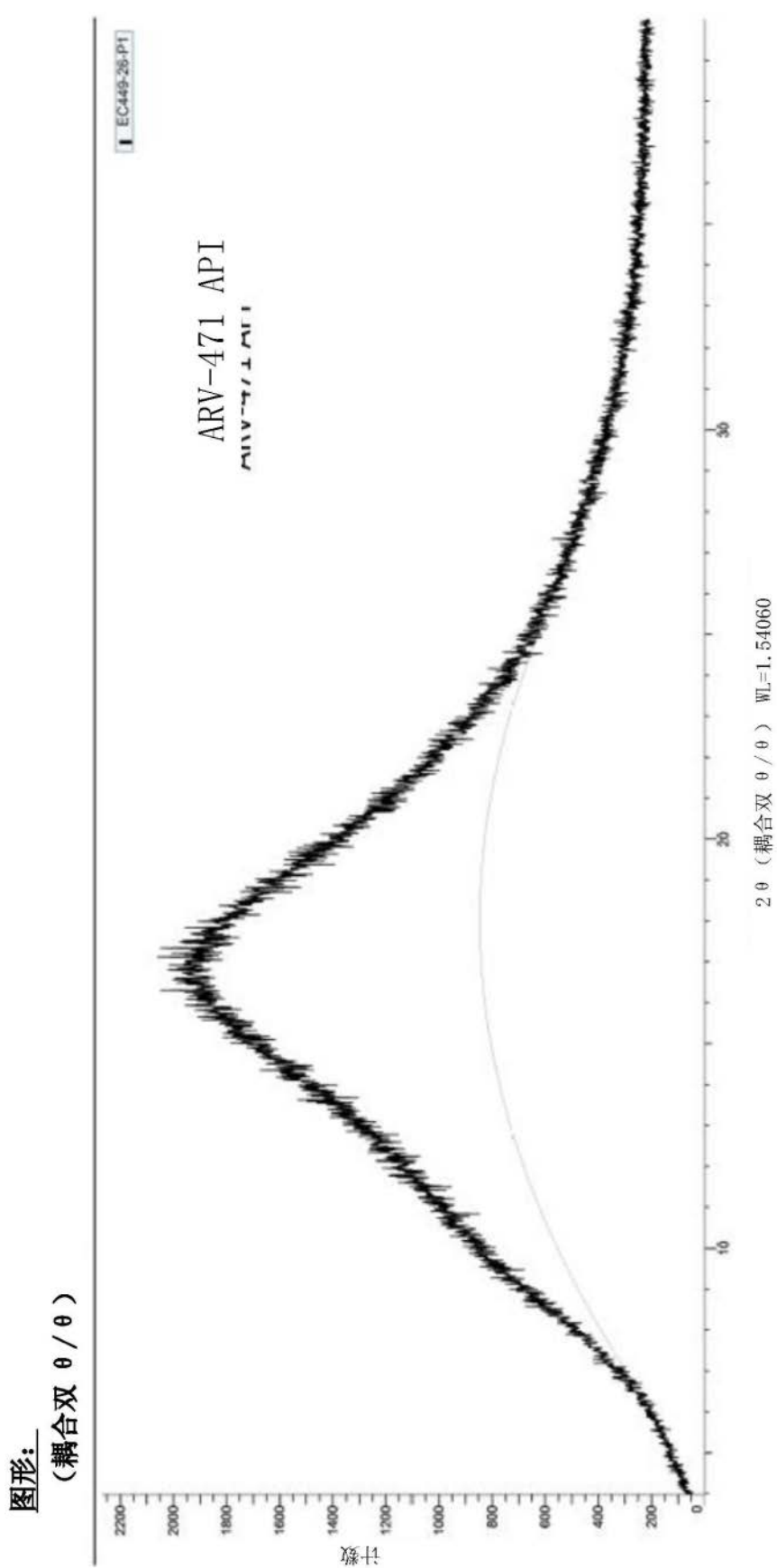


图9

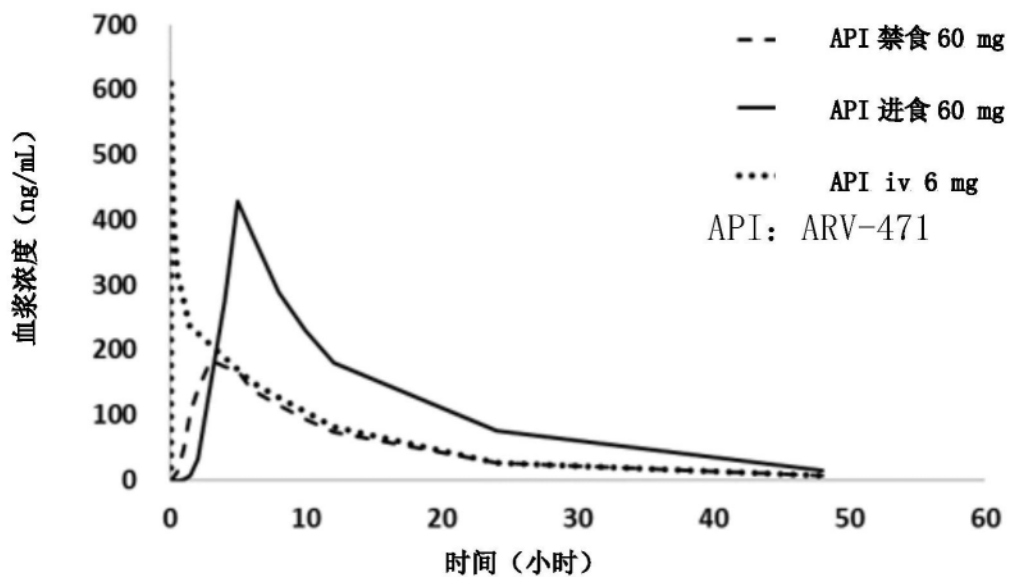


图10

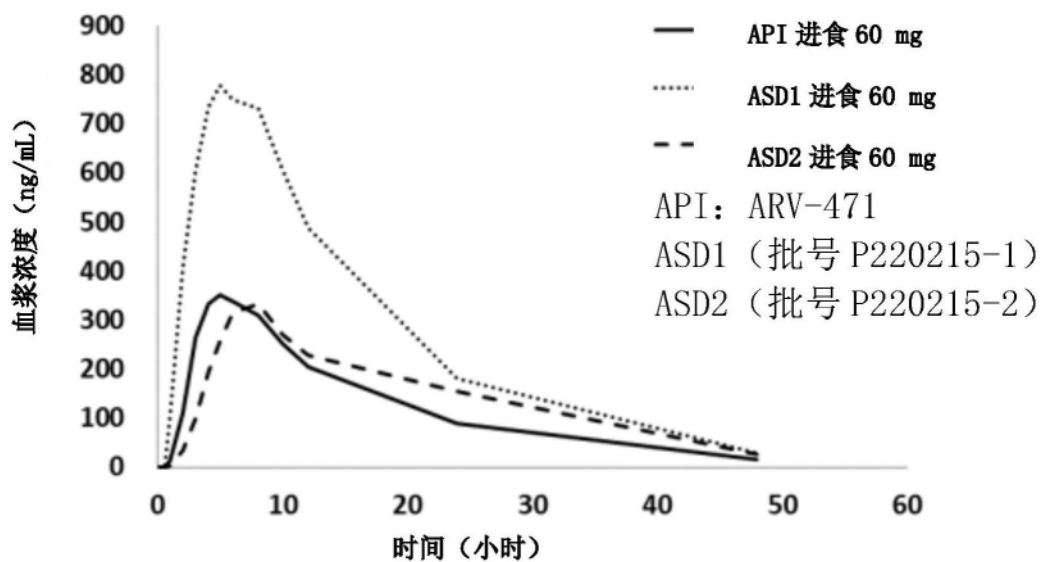


图11

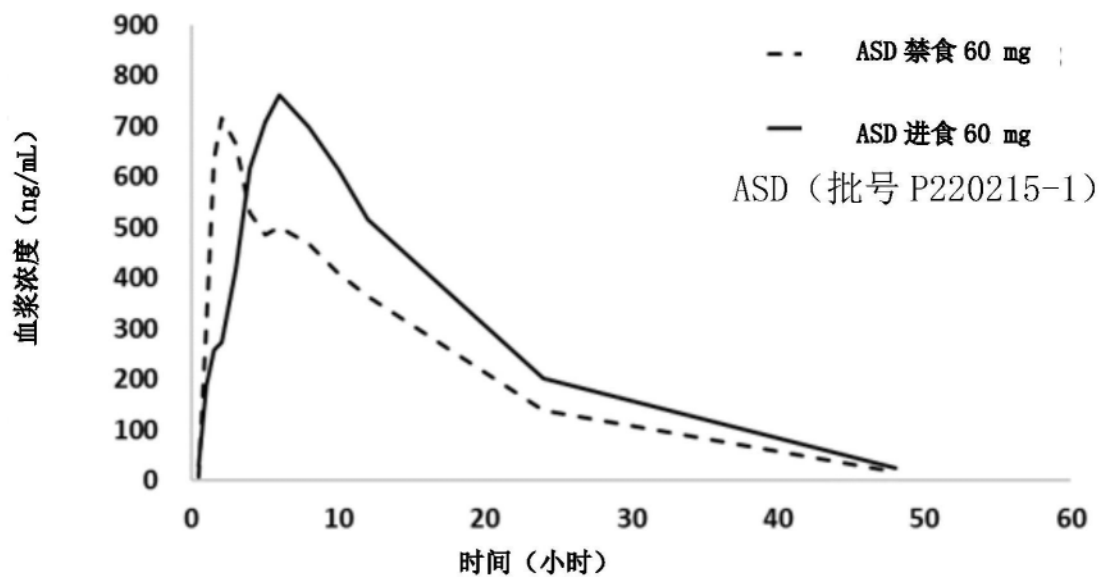


图12

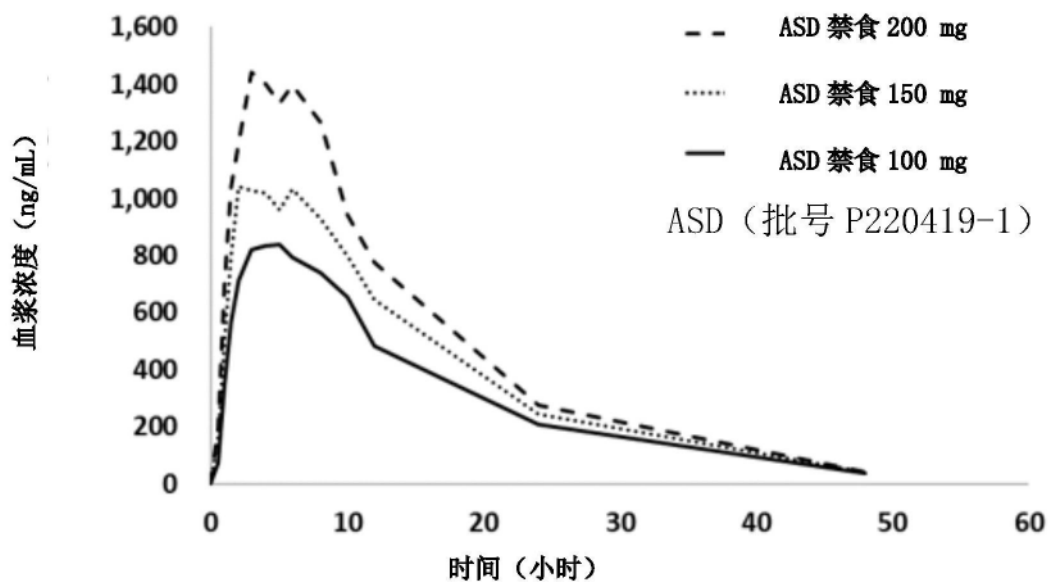


图13

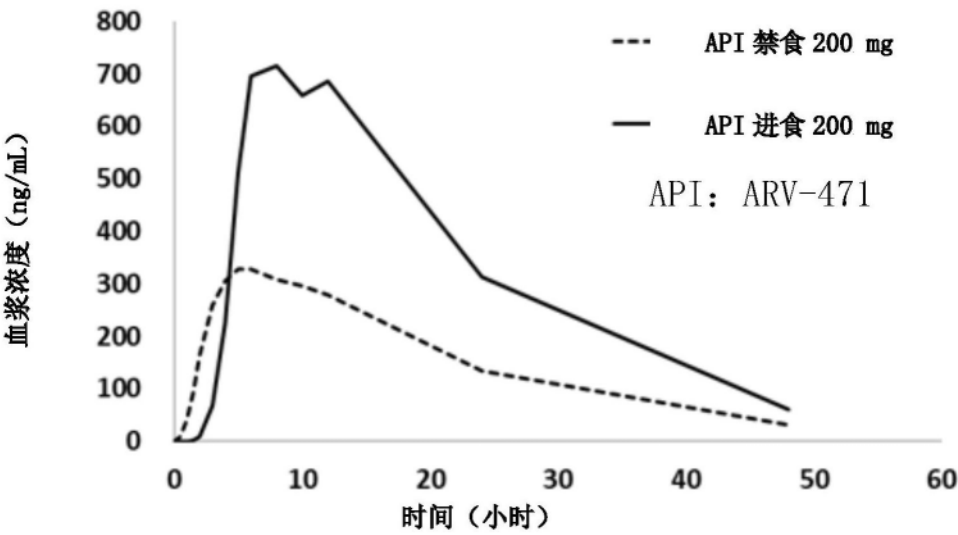


图14

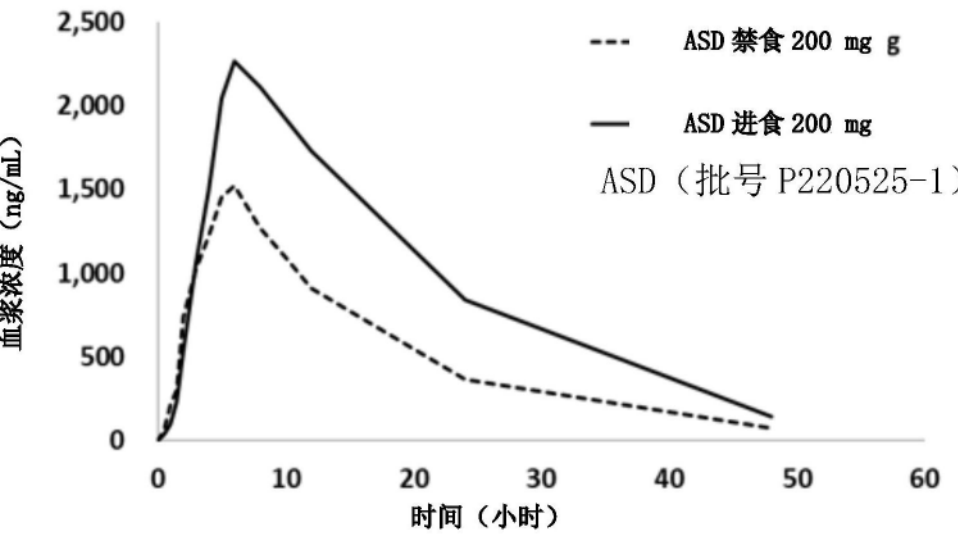


图15