



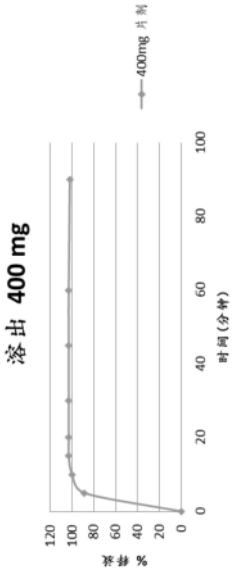
(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112996527 B
(45) 授权公告日 2025. 02. 21

(21) 申请号 201980072614.1
(22) 申请日 2019.08.30
(65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 112996527 A
(43) 申请公布日 2021.06.18
(30) 优先权数据
 62/725,971 2018.08.31 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.04.30
(86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2019/049223 2019.08.30
(87) PCT国际申请的公布数据
 W02020/047510 EN 2020.03.05
(73) 专利权人 巴斯利尔药物阿尔施维尔国际股
 份公司
 地址 瑞士阿尔施维尔
(72) 发明人 迈克尔·格雷 詹森·布里顿
 迈克尔·霍奇斯
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
 有限公司 11262
 专利代理师 凌翠 郑霞
(51) Int.Cl.
 A61K 38/06 (2006.01)
(56) 对比文件
 US 2013288956 A1,2013.10.31
 审查员 娄菲

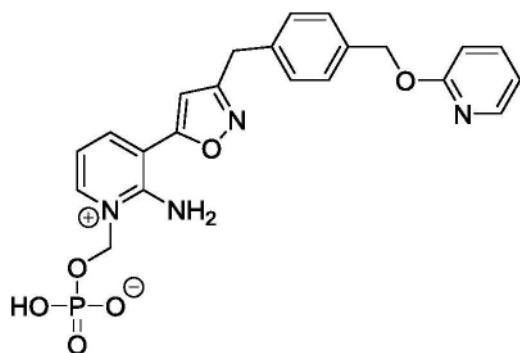
权利要求书2页 说明书168页 附图13页

(54) 发明名称
 用于治疗真菌感染的化合物和方法
(57) 摘要
 本文提供了用于治疗真菌感染和疾病的组
 合物及其使用方法。



1. 一种药物组合物,其包含:

(i) 式 (I) 化合物,



(I);

(ii) 水;和

(iii) 磷酸盐缓冲液,

其中所述药物组合物的pH为7.0至9.0;

其中所述药物组合物为适合用于通过静脉内注射或输注施用的水溶液;并且

其中所述药物组合物包含10mg/mL至50mg/mL的式 (I) 化合物。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述磷酸盐缓冲液是磷酸钾。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物的pH用盐酸和/或氢氧化钠调节。

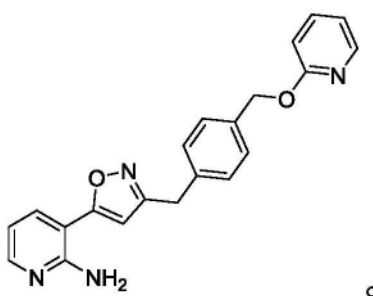
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含10mg/mL至40mg/mL的式 (I) 化合物。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含10mg/mL至30mg/mL的式 (I) 化合物。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含20mg/mL的式 (I) 化合物。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含少于5% w/w的至少一

种杂质,其中所述至少一种杂质是:



8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述药物组合物是包含20mg/mL的式 (I) 化合物的水溶液;并且

其中所述药物组合物的pH为7.0至9.0。

9. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述磷酸钾包含二碱式的磷酸钾。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中所述磷酸钾包含一碱式的磷酸钾。

11. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述药物组合物在-20°C至8°C的温度稳定长达24个月。

12. 根据权利要求1所述的药物组合物, 所述药物组合物在-20℃的温度稳定12个月至24个月的一段时间。

13. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物的pH为7.5至9.0。

14. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物的pH为7.5至8.5。

15. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物的pH为8.0。

16. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述磷酸盐缓冲液的浓度为20mM至50mM。

17. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述磷酸盐缓冲液的浓度为20mM。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含10mg至1000mg的式(I)化合物。

19. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含50mg至600mg的式(I)化合物。

20. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含250mg至450mg的式(I)化合物。

21. 根据权利要求1-17中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含350mg的式(I)化合物。

22. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含:

(i) 水;

(ii) 式(I)化合物; 和

(iii) 磷酸盐缓冲液;

其中所述药物组合物的pH为7.5至8.5;

其中所述药物组合物包含10mg/mL至40mg/mL的式(I)化合物; 并且

其中所述药物组合物以用于静脉内注射或输注的剂型。

23. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含:

(i) 水;

(ii) 250mg至450mg的式(I)化合物; 和

(iii) 20mM至50mM的磷酸盐缓冲液;

其中所述药物组合物的pH为7.5至8.5;

其中所述药物组合物包含10mg/mL至30mg/mL的式(I)化合物; 并且

其中所述药物组合物以用于静脉内注射或输注的剂型。

24. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含::

(i) 水;

(ii) 350mg的式(I)化合物; 和

(iii) 20mM的磷酸盐缓冲液;

其中所述药物组合物的pH为8.0;

其中所述药物组合物包含20mg/mL的式(I)化合物; 并且

其中所述药物组合物以用于静脉内输注的剂型。

用于治疗真菌感染的化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月31日提交的第62/725,971号美国临时申请的权益,该美国临时申请被认为是本申请公开内容的一部分,并通过引用并入本申请的公开内容中。

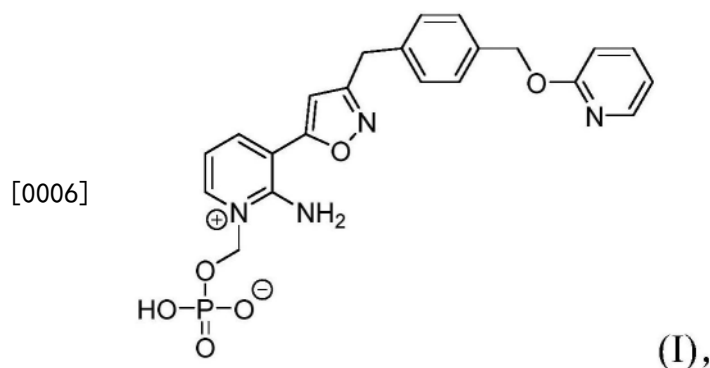
背景技术

[0003] 真菌感染人类,并且是人类健康问题的主要原因。它们还会感染植物,并造成农业生产力的巨大损失。本公开总体上涉及真菌感染和疾病的治疗和/或预防。

发明内容

[0004] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含:

[0005] (i) 式(I)化合物:



[0007] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0008] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0009] 在另一方面,提供了一种药物组合物,其包含:

[0010] (i) 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的细颗粒;和

[0011] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型或为用于吸入递送的剂型。

[0012] 在一些实施方案中,所述颗粒是微粉化的。在一些实施方案中,所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约50%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为约 $1\mu\text{m}$ 至约 $750\mu\text{m}$ 。在一些实施方案中,

至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0013] 在一些实施方案中,所述颗粒是纳米研磨的。在一些实施方案中,至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约50%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。

[0014] 在一些实施方案中,所述剂型是自微乳化药物递送系统(SMEDDS)。在一些实施方案中,所述剂型是自乳化药物递送系统(SEDDS)。在一些实施方案中,所述剂型是悬浮液或溶液。在一些实施方案中,所述剂型是纳米悬浮液。在一些实施方案中,所述剂型是固体剂型。在一些实施方案中,所述剂型是喷雾干燥的分散剂型。在一些实施方案中,所述剂型是热熔成粒剂型。在一些实施方案中,所述剂型是热熔挤出剂型。在一些实施方案中,所述剂型是微沉淀散装粉末(MBP)剂型。在一些实施方案中,所述剂型是液体。在一些实施方案中,所述剂型是悬浮液、溶液、糖浆或酞剂。在一些实施方案中,所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0015] 在一些实施方案中,所述剂型是片剂或胶囊。在一些实施方案中,所述片剂或胶囊具有肠溶衣。在一些实施方案中,所述剂型是片剂。在一些实施方案中,所述片剂是渗透漂浮片剂。在一些实施方案中,所述胶囊是液体填充的硬胶囊。在一些实施方案中,所述胶囊是软明胶胶囊。

[0016] 在一些实施方案中,所述剂型是改进释放剂型。在一些实施方案中,所述改进释放剂型是延迟释放剂型、延长释放(ER)剂型或靶向释放剂型。在一些实施方案中,所述ER剂型是持续释放(SR)剂型或控制释放(CR)剂型。在一些实施方案中,所述剂型是立即释放剂型。

[0017] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg至约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,约50mg至约150mg、约150mg至约250mg、约250mg至约350mg、约350mg至约450mg、约450mg至约550mg、约550mg至约650mg、约650mg至约750mg、约850mg至约950mg或约950mg至约1050mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0018] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0019] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg或约500mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0020] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg或约500mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0021] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂或其任意组合。在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素、预胶化淀粉、聚维酮、硬脂酸镁、胶体二氧化硅或其任意组合。

[0022] 在一些实施方案中,所述药物组合物在约2°C至约25°C的温度下稳定长达36个月。在一些实施方案中,所述药物组合物在约2°C至约8°C的温度下稳定约24个月至约36个月的一段时间。在一些实施方案中,当作为固体储存时,所述药物组合物在约2°C至约25°C的温度下稳定长达36个月。在一些实施方案中,当作为固体储存时,所述药物组合物在约2°C至约8°C的温度下稳定约24个月至约36个月的一段时间。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0023] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含:

[0024] (i) 式(I)化合物,或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0025] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于通过注射给药或施用的剂型。

[0026] 在一些实施方案中,所述药物组合物为用于静脉内(I.V.)注射或输注,或肌肉内、皮下或皮内注射的剂型。

[0027] 在一些实施方案中,所述药物组合物为用于静脉内注射或输注的剂型。在一些实施方案中,所述剂型是静脉内剂型。在一些实施方案中,所述药物组合物是溶液。在一些实施方案中,所述剂型包含共溶剂。

[0028] 在一些实施方案中,所述共溶剂包括PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、丙二醇、乙醇、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、cremephor、甘油、苯甲醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、叔丁醇或其任意组合。在一些实施方案中,所述剂型进一步包含油。在一些实施方案中,所述油包括芝麻油、大豆油、植物油、罂粟籽油、红花油或其组合。

[0029] 在一些实施方案中,所述剂型进一步包含缓冲液。在一些实施方案中,所述静脉内剂型进一步包含缓冲液。在一些实施方案中,所述缓冲液是磷酸盐缓冲液。在一些实施方案中,所述磷酸盐缓冲液是磷酸钾。在一些实施方案中,所述磷酸钾是一碱式或二碱式的。

[0030] 在一些实施方案中,所述药物组合物的pH为约2.5至约11.0。在一些实施方案中,所述药物组合物的pH为约2.5至约5.0或约6.5至约10.5。在一些实施方案中,所述药物组合物的pH为约2.5至约4.5或约7.0至约9.0。

[0031] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制为通过静脉内施用,其pH用盐酸和/或氢氧化钠调节。

[0032] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约5mg/mL至约250mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg/mL至约50mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

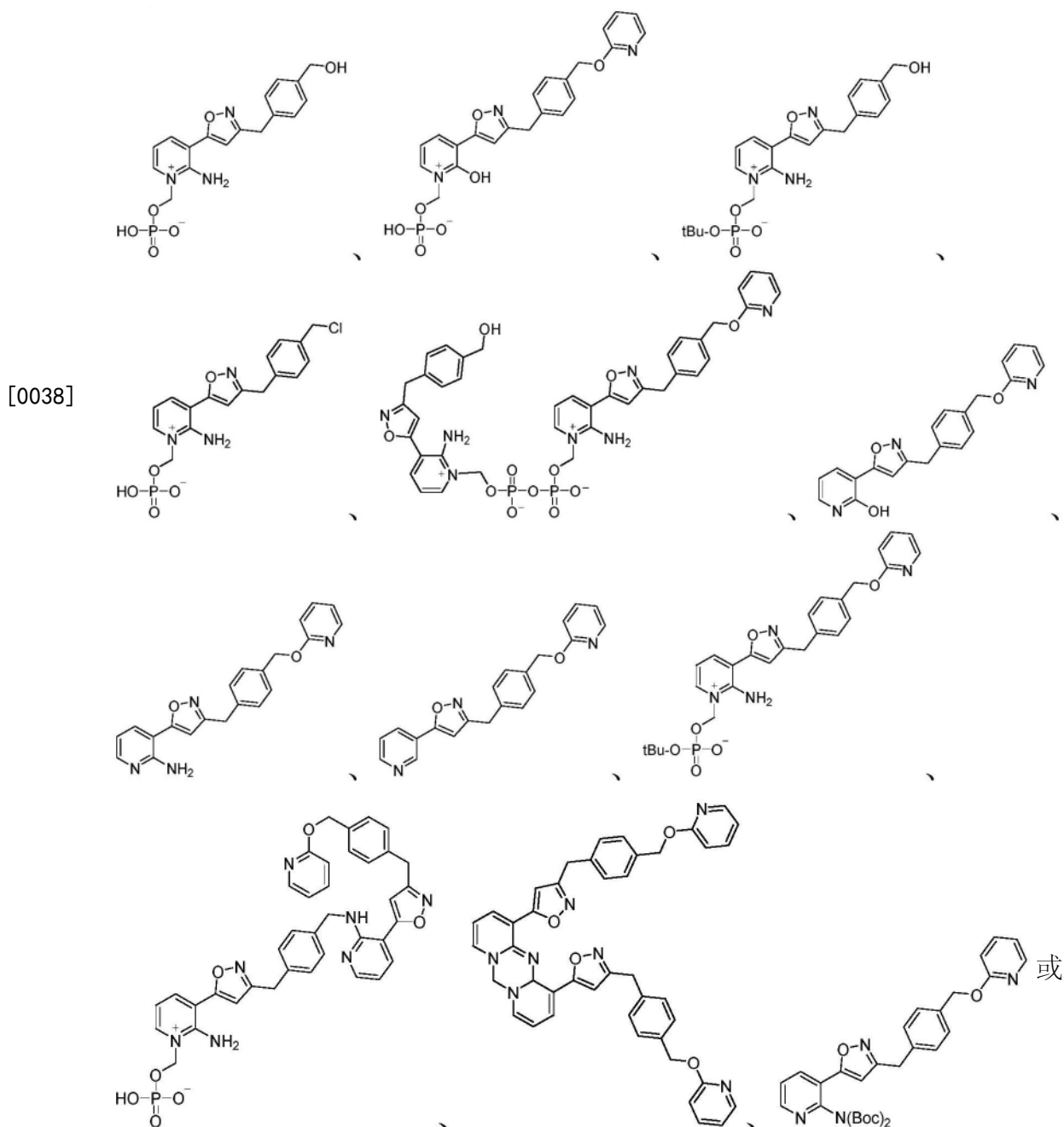
[0033] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL至约40mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL或约30mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0034] 在一些实施方案中,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0035] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的、微晶的、无定形的或冻干的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是无定形的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是冻干的。

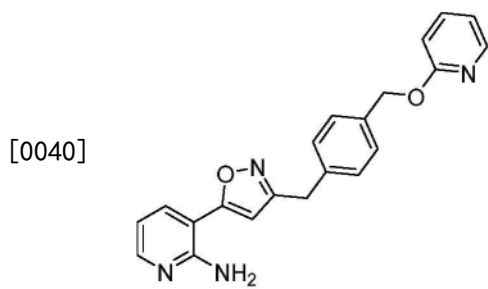
[0036] 在一些实施方案中,所述药物组合物基本上不含杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约90%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约95%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约96%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约97%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约98%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约99%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约10% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约10% (w/w)、约9% (w/w)、约8% (w/w)、约7% (w/w)、约6% (w/w)、约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约0.9% (w/w)、约0.8% (w/w)、约0.7% (w/w)、约0.6% (w/w)、约0.5% (w/w)、约0.4% (w/w)、约0.3% (w/w)、约0.2% (w/w) 或约0.1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0037] 在一些实施方案中,所述至少一种杂质是降解物:在一些实施方案中,所述至少一种杂质为:



其任意组合。

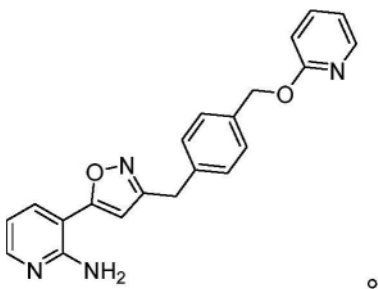
[0039] 在一些实施方案中,所述至少一种杂质为:



[0041] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约4.0% (w/w) 的总杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约0.5% (w/w) 的任何单独杂质。在一些实施方案中,所

述药物组合物包含至多约1.5% (w/w) 的以下化合物:

[0042]



[0043] 在另一方面,提供了一种复方的组合物,其包含:

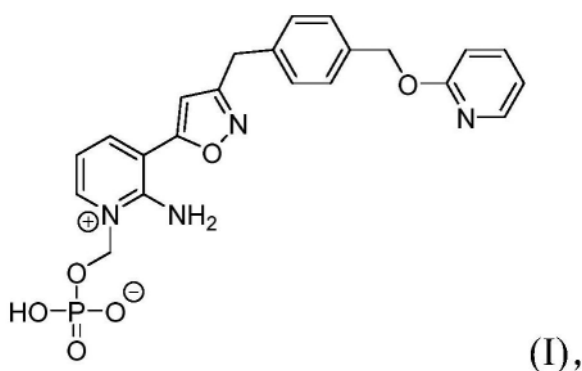
[0044] (i) 式 (I) 化合物;或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和(ii) 至少一种抗真菌剂。

[0045] 在一些实施方案中,所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷 (cochleate)、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。在一些实施方案中,所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。在一些实施方案中,所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin。

[0046] 在一方面,本文提供了一种复方的组合物,其包含:

[0047] (i) 式 (I) 化合物:

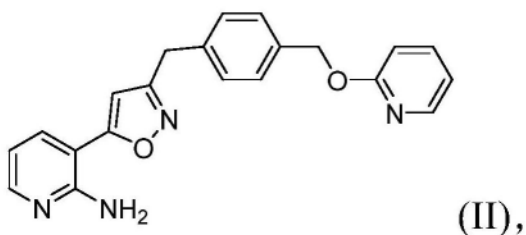
[0048]



[0049] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0050] (ii) 式 (II) 化合物

[0051]



[0052] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0053] 在一些实施方案中,所述复方的组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0054] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式 (II) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物均为结晶的。

[0055] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约10:1的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1至约9.99:0.01的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9.5:0.5至约9.9:0.1的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1、约9.1:0.9、约9.2:0.8、约9.3:0.7、约9.4:0.6、约9.5:0.5、约9.6:0.4、约9.7:0.3、约9.8:0.2或约9.9:0.1的比例存在。

[0056] 在一方面,本文提供了一种治疗或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或复方的组合物。

[0057] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg、约30mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg、约1,200mg、约1,500mg、约1,800mg、约2,000mg、约2,100mg、约2,400mg、约2,500mg、约3,000mg、约4,000mg、约5,000mg、约6,000mg、约7,000mg或约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0058] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约40mg、约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、1,000mg、约2,000mg或约3,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0059] 在本文提供的方法的一些实施方案中,每天向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天两次向所述受试者施用所述药物组合物。

[0060] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物长达约12周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物至少一周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物至少两周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物长达约2周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试

者施用所述药物组合物一周、两周、6周、12周、24周、48周或52周的一段时间。

[0061] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg或约2,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0062] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约12小时、约18小时或约24小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0063] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在长达约3小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0064] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用负荷剂量,随后施用维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述负荷剂量包含约1,000mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述负荷剂量包含约1,000mg至约2,000mg。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约2小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用所述负荷剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在治疗的第一天施用两次所述负荷剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在第一负荷剂量之后约9小时施用第二负荷剂量。

[0065] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且口服施用。

[0066] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含在约1小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0067] 在本文提供的方法的一些实施方案中,实施方案157-164中任一项的方法,其中在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0068] 在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次施用所述维持剂量。

[0069] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始每天一次施用所述维

持剂量。

[0070] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天、第三天或第四天开始,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0071] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天、第三天或第四天开始,口服施用约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0072] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用至约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约1小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且/或者口服施用约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次施用所述维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始每天一次施用所述维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0073] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0074] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第四天开始,口服施用约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0075] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染是由侵袭性真菌引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用至少一种抗真菌剂联合所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin,或其组合。

[0076] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时、大致同时或以任何顺序依次施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时或大致同时施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合

物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂依次施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之前施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之后施用。

[0077] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、芽生菌属(*Blastomyces*)、阿耶罗菌属(*Ajellomyces*)、念珠菌属(*Candida*)、球孢子菌属(*Coccidioides*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、*Rhizopus Mucor*、小克银汉霉属(*Cunninghamella*)、鳞质霉属(*Apophysomyces*)、犁头霉属(*Absidia*)、瓶霉属(*Saksenaia*)、虫霉属(*Entomophthora*)、耳霉属(*Conidiobolus*)、蛙粪霉属(*Basidiobolus*)、孢子丝菌属(*Sporothrix*)、肺囊虫属(*Pneumocystis*)、蓝状菌属(*Talaromyces*)、马利筋属(*Asclepias*)、镰孢属(*Fusarium*)、赛多孢子菌属(*Scedosporium*)真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由隐球菌属、曲霉属、念珠菌属、镰孢属、赛多孢子菌属真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由烟曲霉、黄曲霉、皮炎芽生菌、皮炎组织胞浆菌、白色念珠菌、光滑念珠菌、皱褶念珠菌、耳念珠菌、粗球孢子菌、*Coccidioides posadasii*、新型隐球菌、格特隐球菌、荚膜组织胞浆菌、葡枝根霉、少根根霉、印度毛霉、灰色小克银汉霉、雅致鳞质霉、犁头霉属的种、瓶霉属的种、微小根毛霉、虫霉属的种、耳霉属的种、蛙粪霉属的种、申克孢子丝菌、耶氏肺囊虫、马尔尼菲蓝状菌、*Asclepias albicans*、腐皮镰孢、尖端赛多孢子菌、微小根毛霉或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由隐球菌属真菌或念珠菌属真菌引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由新型隐球菌、格特隐球菌或耳念珠菌引起的。

[0078] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是唑类药物抗性的和/或棘白菌素抗性的。

[0079] 在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者是免疫受损的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者感染有HIV/AIDS或患有癌症。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者患有癌症。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述癌症是急性髓样白血病(AML)。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者患有中性粒细胞减少症。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了癌症化学疗法治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了皮质类固醇治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了TNF抑制剂治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者是移植受者。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是在所述受试者的血流中。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者在施用所述药物组合物后,肺部真菌菌落计数减少。

[0080] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者中式(I)化合物的血浆浓度对时间曲线具有小于约30分钟至约180分钟的 t_{max} 。在本文提供的方法的一些实施方案中,所

述受试者具有约12,000ng/mL至约25,000ng/mL的式(I)化合物的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0081] 援引并入

[0082] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度犹如具体地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用而并入。

附图说明

[0083] 图1A-1B.在3小时内向健康受试者静脉内输注10至1000mg化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图1A)和半对数(图1B)轴。

[0084] 图2A-2B.在0.5至3小时内向健康受试者静脉内输注1000mg后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图2A)和半对数(图2B)轴。

[0085] 图3A-3B.按照qd×14天,在3小时内向健康受试者静脉内输注50、150、300和600mg化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图3A)和半对数(图3B)轴。

[0086] 图4A-4B.第1天在第0和9小时在2小时内向健康受试者静脉内输注1000mg化合物1的负荷方案,随后在第2至7天按照qd×6天在1小时内施用600mg后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图4A)和半对数(图4B)轴。

[0087] 图5A-5B.在3小时内向健康受试者静脉内输注10至350mg化合物1并在0.5至3小时内施用1000mg后,化合物1的几何平均血浆浓度——线性(图5A)和半对数(图5B)轴。

[0088] 图6A-6B.按照QD×14天,在3小时内向健康受试者静脉内输注50、150、300和600mg化合物1后,化合物1的几何平均血浆浓度——线性(图6A)和半对数(图6B)轴。

[0089] 图7A-7B.第1天在第0和9小时在2小时内向健康受试者静脉内输注1000mg化合物1的负荷方案,随后在第2至7天按照qd×6天在1小时内施用600mg后,化合物1的几何平均血浆浓度——线性(图7A)和半对数(图7B)轴。

[0090] 图8A-8B.在3小时内向禁食状态下的健康受试者静脉内输注200mg化合物1并施用100至500mg的口服剂量后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图8A)和半对数(图8B)轴。

[0091] 图9A-9B.向禁食和进食状态下的健康受试者施用400mg化合物1的口服剂量后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图9A)和半对数(图9B)轴。

[0092] 图10A-10B.按照QD×14天向进食状态下的健康受试者施用500和1000mg化合物1的口服剂量后,化合物1A的几何平均血浆浓度——线性(图10A)和半对数(图10B)轴。

[0093] 图11.400mg化合物1片剂的溶出曲线。

具体实施方式

[0094] 本文提供了,例如,用于治疗和/或预防真菌感染或疾病的组合物。本文还提供了,例如,用于治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法。

[0095] I. 定义

[0096] 本文使用的缩写在化学和生物学领域内具有其常规含义。本文阐述的化学结构和通式是根据化学领域已知的化学价的标准规则构建的。

[0097] 如本文所用的,术语“互变异构体”是指两个或更多个结构异构体之一,这些异构体以平衡方式存在,并且易于从一种异构形式转化为另一种异构形式。

[0098] 对本领域技术人员而言明显的是,本发明的某些化合物可以以互变异构形式存在,化合物的所有此类互变异构形式均在本发明的范围内。

[0099] 除非另有说明,否则本文所示的结构还意在包括仅在是否存在一个或多个同位素富集的原子方面不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代或者碳被 ^{13}C -或 ^{14}C -富集的碳替代以外具有本结构的化合物也在本发明的范围内。

[0100] 本发明的化合物也可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记。本发明化合物的所有同位素变化,无论是否为放射性的,均包括在本发明的范围内。

[0101] 术语“同位素变体”是指在构成化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、氟-18(^{18}F)、磷-31(^{31}P)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-35(^{35}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-36(^{36}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-127(^{127}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于稳定的形式,即非放射性的。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢(^1H)、氘(^2H)、碳-12(^{12}C)、碳-13(^{13}C)、氮-14(^{14}N)、氮-15(^{15}N)、氧-16(^{16}O)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、氟-17(^{17}F)、磷-31(^{31}P)、硫-32(^{32}S)、硫-33(^{33}S)、硫-34(^{34}S)、硫-36(^{36}S)、氯-35(^{35}Cl)、氯-37(^{37}Cl)、溴-79(^{79}Br)、溴-81(^{81}Br)和碘-127(^{127}I)。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”处于非稳定的形式,即放射性的。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氚(^3H)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、氮-13(^{13}N)、氧-14(^{14}O)、氧-15(^{15}O)、氟-18(^{18}F)、磷-32(^{32}P)、磷-33(^{33}P)、硫-35(^{35}S)、氯-36(^{36}Cl)、碘-123(^{123}I)、碘-125(^{125}I)、碘-129(^{129}I)和碘-131(^{131}I)。应当理解,在本文提供的化合物中,例如任何氢可以是 ^2H ,或者例如任何碳可以是 ^{13}C ,或者例如任何氮可以是 ^{15}N ,或者例如任何氧可以是 ^{18}O ,只要根据本领域技术人员的判断可行。在一些实施方案中,化合物的“同位素变体”含有非天然比例的氘(D)。

[0102] 应当指出,在整个申请中,备选物以马库什组书写,例如,每个氨基酸位置包含一个以上的可能的氨基酸。特别想到,应当分开考虑马库什组的每个成员,从而包括另一个实施方案,并且马库什组不应被理解为单个单元。

[0103] 如本文所用的术语“一个”或“一种”是指一个或多个(一种或多种)。另外,如本文所用的短语“被...取代”是指指定的基团可以被任何或所有所述取代基中的一个或多个取代。例如,在诸如烷基或杂芳基的基团“被未取代的 C_1 - C_{20} 烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”时,该基团可包含一个或多个未取代的 C_1 - C_{20} 烷基和/或一个或多个未取代的2至20元杂烷基。

[0104] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的一般健康没有持续的有害影响。

[0105] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者,即包括用

相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所述化合物上发现的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能性时,可以通过使这类化合物的中性形式与纯净的或在适当惰性溶剂中的足量所需碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐,或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能性时,可以通过使这类化合物的中性形式与纯净的或在适当惰性溶剂中的足量所需酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自诸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等无机酸的那些盐,以及衍生自诸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括氨基酸的盐,如精氨酸盐等,以及诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts,” *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些具体化合物同时包含碱性和酸性官能性,这允许该化合物被转化成碱加成盐或酸加成盐,或者作为兼性离子存在。

[0106] 因此,本发明的化合物可以以盐形式存在,例如与药学上可接受的酸形成的盐。本发明包括这类盐。这类盐的非限制性实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、甲烷磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、丙酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐,以及与诸如谷氨酸等氨基酸形成的盐,和季铵盐(例如,碘甲烷、碘乙烷等)。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0107] 优选地通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面可能与各种盐形式不同。在一些实施方案中,本发明的化合物同时包含碱性和酸性官能性,这允许该化合物被转化成碱加成盐或酸加成盐。可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式不同,但是,除非特别说明,否则对于本发明而言,本文所公开的盐等同于化合物的母体形式。

[0108] 除盐形式外,本发明还提供了前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是那些在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明化合物的化合物。本文所述化合物的前药可在给药后在体内转化。另外,在离体环境中,例如当与合适的酶或化学试剂接触时,前药可以通过化学或生化方法转化为本发明的化合物。

[0109] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及包括水合形式在内的溶剂化形式存在。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明预期的用途来说是等同的,并且意在落入本发明的范围内。

[0110] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于将化合物施用于受试者并被受试者吸收,并且可以包含在本发明组合中,而不会对患者造成显著不良毒理作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水,NaCl,生理盐水溶液,乳酸林格液,正常蔗糖,正常葡萄糖,粘合剂,填充剂,崩解剂,润滑剂,涂料,甜味剂,调味剂,盐溶液(如林格溶液),醇,油,明胶,碳水化合物如乳糖、直链淀粉或淀粉,脂肪酸酯,羟甲基纤

纤维素,聚乙烯吡咯烷,和着色剂等。这类制品可以是无菌的,并且如果需要,与诸如不与本发明化合物发生有害反应的润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色剂和/或芳香物质等助剂混合。本领域技术人员将认识到,其他药用赋形剂可用于本发明中。

[0111] 术语“制品”旨在包括以包封材料作为载体的活性化合物的制剂,这提供胶囊,其中具有或不具有其他载体的活性组分被载体包围,因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合口服给药的固体剂型。

[0112] 术语“疾病”或“病况”是指能够用本文提供的化合物或方法治疗的患者或受试者的状态或健康状况。该疾病可以是真菌感染。在另一些情况下,“真菌感染或疾病”是指人类真菌感染或疾病,包括隐球菌属、曲霉属或念珠菌属疾病或感染。

[0113] 如本文所用的,术语“真菌感染”或“真菌疾病”是指由病原性真菌引起的疾病。真菌感染可以是机会性感染或原发性感染,并且可由酵母和/或霉菌等真菌引起。

[0114] 术语“处理”或“治疗”是指在损伤、疾病、病理学或病况的治疗或改善中取得成功的任何标志,包括任何客观或主观的参数,如症状减轻、缓解、减少,或使患者更耐受该损伤、病理学或病况;减缓退化或衰退的速率;使退化的终点变得不那么使人虚弱;改善患者的身体或精神健康。症状的治疗或改善可基于客观或主观的参数;包括身体检查、神经精神病学检查和/或精神病学评价的结果。术语“处理”及其变化形式可包括损伤、病理学、病况或疾病的预防。在一些实施方案中,处理是预防。在其他实施方案中,处理不包括预防。

[0115] “治疗”、“处理”、“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。如本文所用(以及本领域公知)的这些术语还广泛地包括用于在受试者的状况方面获得有益的或期望的结果(包括临床结果)的任何方法。有益的或期望的临床结果可包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或状况,减轻疾病程度,稳定(即不恶化)疾病状态,防止疾病传播或扩散,延缓或减慢疾病进展,改善或减轻疾病状态,减少疾病复发,以及缓解,无论是部分还是完全的,并且无论是可检测的还是不可检测的。换言之,如本文所用的“处理”包括疾病的任何治愈、改善或预防。处理可以预防疾病的发生;抑制疾病的传播;缓解疾病的症状(例如瘙痒、肿胀、灼热、咳嗽、发热、胸痛、呼吸困难),完全或部分消除疾病的根本原因,缩短疾病的持续时间,或以上这些的组合。

[0116] 本文所用的“治疗”和“处理”包括预防性处理。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物。施用步骤可以由单次施用组成,或者可以包括一系列施用。治疗期的长度取决于多种因素,例如病况的严重程度,患者的年龄,化合物的浓度,用于治疗组合物的活性,或其组合。还应理解,用于治疗或预防的药剂的有效剂量可以在特定治疗或预防方案的过程中增加或减少。剂量的变化可以通过本领域已知的标准诊断试验来确定并且变得明显。在一些情况下,可能需要长期施用。例如,将组合物以足以治疗患者的量和持续时间施用于受试者。

[0117] 术语“预防”和“防止”是指减少患者中疾病症状的发生。预防或防止可以是完全的(没有可检测到的症状)或部分的,使得观察到的症状比没有治疗时可能发生的症状要少。在一些实施方案中,预防是指减慢疾病、病症或病况的进展,或抑制其进展成有害的或在其他方面不希望的状态。

[0118] “患者”或“有需要的受试者”是指患有或易患可通过施用本文提供的药物组合物

来治疗的疾病或病况的活生物体。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴子、山羊、绵羊、牛、鹿和其他非哺乳动物,包括但不限于鱼和鸟类。在一些实施方案中,患者是人。

[0119] 如本文所提及的处理还指将本文公开的化合物系统地递送至任何类型的植物,包括树木、灌木、开花植物、观叶植物、室内植物、地被植物和草,以及农艺植物(包括农艺植物的作物)。

[0120] 如本文所用的,“水合物”是含有化学计量或非化学计量的量的水的化合物,并且在一些实施方案中,其在用水结晶的过程中形成。

[0121] 如本文所用的,术语“农艺植物”是指其部分或全部以或已经以商业规模收获或栽培,或用作饲料、食物、纤维或其他化学化合物的重要来源的植物。

[0122] “有效量”是相对于不存在化合物时足以使化合物实现所述目的的量(例如,达到其被施用的效果,治疗疾病,降低酶活性,增加酶活性,降低酶信号传导途径,或减轻疾病或病况的一种或多种症状)。“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防或减轻疾病的一种或多种症状的量,其也可被称为“治疗有效量”。“减轻”一种或多种症状(以及该短语的语法等同形式)意指减轻一种或多种症状的严重程度或频率,或消除一种或多种症状。药物的“预防有效量”是当施用于受试者时具有预期的预防效果,例如预防或延迟损伤、疾病、病理或状况的发作(或复发),或降低损伤、疾病、病理或状况或其症状发作(或复发)的可能性的药物量。完全预防效果不是必须通过施用一个剂量而发生,也可以仅在施用一系列剂量之后发生。因此,可以通过一次或多次施用来施用预防有效量。如本文所用的,“活性降低量”是指相对于不存在拮抗剂时降低酶活性所需的拮抗剂的量。如本文所用的,“功能破坏量”是指相对于不存在拮抗剂时破坏酶或蛋白质的功能所需的拮抗剂的量。确切的量将取决于治疗的目的,并且可由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见,例如,Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷,1992);Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999);Pickar, *Dosage Calculations* (1999);和Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版,2003, Gennaro 编, Lippincott, Williams&Wilkins)。可以通过测量相关的生理效应来确定治疗有效量,并且可以根据给药方案和受试者状况的诊断分析等进行调整。举例来说,在给药后的特定时间测量式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物(例如,或其代谢物)的血清水平可以指示是否已经施用了治疗有效量。

[0123] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可以首先从细胞培养试验来确定。目标浓度将是如使用本文所述或本领域已知的方法所测量的,能够实现本文所述方法的活性化合物的浓度。

[0124] 如本领域公知的,用于人类的治疗有效量也可以从动物模型来确定。例如,可以配制用于人类的剂量,以达到已经发现对动物有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物的有效性并向上或向下调整剂量来调整在人类中的剂量。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人类中获得最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人类中获得最大治疗窗功效或毒性完全在普通技术人员的能力范围内。

[0125] 如本文所用的,术语“治疗有效量”是指足以减轻如上所述的病症的治疗剂的量。例如,对于给定的参数,治疗有效量将显示出至少5%、10%、15%、20%、25%、40%、50%、

60%、75%、80%、90%或至少100%的增加或减少。治疗功效也可以表示为增加或减少“倍数”。例如,治疗有效量相对于对照可以具有至少1.2倍、1.5倍、2倍、5倍或更多倍的效果。

[0126] 剂量可根据患者和所用化合物的需要而变化。在本发明的背景下,施用于患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小也将由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。用于特定情况的适当剂量的确定在技术人员的技能范围内。通常,用小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。之后,以小增量提高剂量,直到达到这些情况下的最佳效果。剂量和间隔可以单独调节,以提供对所治疗的特定临床适应症有效的所施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0127] 如本文所用的,术语“施用”意指肠胃外或肠施用。因此,如本文所用的,术语“施用”是指向受试者施用,包括但不限于口服施用,作为栓剂施用,局部接触,静脉内、腹膜内、肌肉内、吸入、雾化、病灶内、鞘内、颅内、鼻内、皮下施用,或植入缓释装置,例如微型渗透泵。施用通过任何途径进行,包括跨粘膜(例如,颊部、舌下、经腭、牙龈、经鼻、阴道、直肠或透皮)施用。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内施用。其他递送方式包括但不限于脂质体制剂的使用、静脉内输注、透皮贴剂、通过眼途径、通过耳途径等。所谓“共同施用”意指本文所述的组合物在施用一种或多种附加疗法(例如抗真菌剂、抗菌剂、抗病毒剂和/或化疗剂)的同时、临之前或之后立即施用。本发明的化合物可以单独施用或者可以共同施用于患者。共同施用意在包括化合物单独或组合(一种以上的化合物或药剂)的同时、大致同时或依次施用。因此,当需要时,制品也可与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。本发明的组合物可以通过透皮、通过局部途径递送,配制成涂药棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻剂、涂剂、粉剂和气雾剂。口服制品包括适合患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆剂、混悬剂等。固体形式的制品包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式的制品包括溶液、悬浮液和乳液,例如,水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外包含提供持续释放和/或舒适性的组分。这样的组分包括高分子量、阴离子粘膜模拟(mucomimetic)聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在美国专利4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中更详细地论述。这些专利的全部内容出于所有目的通过引用整体并入本文。本发明的组合物还可以以微球形式递送,以供在体内缓慢释放。例如,微球可以通过皮内注射含药物的微球来施用,该微球在皮下缓慢释放(参见Rao, J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995);作为可生物降解且可注射的凝胶制剂(参见例如Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995);或作为用于口服施用的微球(参见例如Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49: 669-674, 1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即,通过使用与脂质体附接的受体配体,该受体配体与细胞的表面膜蛋白受体结合,从而导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面带有靶细胞特异性的受体配体或优先针对特定器官的情况下,可以集中于本发明的组合物在体内向靶细胞的递送。(参见,例如,Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13: 293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6: 698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989)。本发明的组合物还可以作为纳米颗粒来递送。

[0128] 所谓“共同施用”意指本文所述的组合物在施用一种或多种附加疗法的同时、临之前或之后立即施用。本发明的化合物可以单独施用或者可以共同施用于患者。共同施用意

在包括化合物单独或组合(一种以上的化合物)的同时或依次施用。本发明的组合物可以透皮、通过局部途径递送,或配制成涂药棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻剂、涂剂、粉剂和气雾剂。

[0129] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可以首先从细胞培养试验来确定。目标浓度将是如使用本文所述或本领域已知的方法所测量的,能够实现本文所述方法的活性化合物的浓度。

[0130] 如本领域公知的,用于人类的治疗有效量也可以从动物模型来确定。例如,可以配制用于人类的剂量,以达到已经发现对动物有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物的有效性并向上或向下调整剂量来调整在人类中的剂量。基于上述方法和其他方法调整剂量以在人类中获得最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0131] 剂量可根据患者和所用化合物的需要而变化。在本发明的背景下,施用于患者的剂量应足以随着时间的推移在患者中实现有益的治疗反应。剂量的大小也将由任何不良反应的存在、性质和程度决定。用于特定情况的适当剂量的确定在技术人员的技能范围内。通常,用小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。之后,以小增量提高剂量,直到达到这些情况下的最佳效果。

[0132] 剂量和间隔可以单独调节,以提供对所治疗的特定临床适应症有效的所施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0133] 利用本文提供的教导,可以计划有效的预防性或治疗性处理方案,该方案不引起实质性毒性,但是有效地治疗由特定患者表现出的临床症状。该计划应涉及通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良反应的存在和严重程度、优选的给药方式以及所选药剂的毒性概况等因素来仔细选择活性化合物。

[0134] 本文所述的化合物可以彼此联合使用、与已知可用于治疗感染(例如,真菌感染)的其他活性剂联合使用。

[0135] 在一些实施方案中,共同施用包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20、24小时、2天、4天、1周或1个月内施用一种活性剂。共同施用包括同时、大致同时(例如,彼此在约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序依次施用两种活性剂。在一些实施方案中,可以通过共同配制,即制备包含两种活性剂的单一药物组合物来完成共同施用。在其他实施方案中,活性剂可以分开配制。在另一实施方案中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以与用于感染(例如,真菌感染、细菌感染、病毒感染等)的治疗联合。

[0136] 可以施用本文所述的化合物来治疗真菌感染或疾病。在这方面,本文公开的化合物可以单独施用以治疗此类感染或疾病,或者可以与另一种治疗剂共同施用以治疗此类感染或疾病。

[0137] 本文公开的化合物可以与抗真菌剂如多烯、唑类药物、核苷类似物、棘白菌素和烯丙胺共同施用。

[0138] “抗真菌剂”按照其普通含义使用,是指具有抗真菌性质或抑制真菌生长或增殖的能力的组合物(例如,化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗真菌剂是本文鉴定的在治疗真菌感染或疾病的方法中有用的药剂。在一些实施方案中,抗真菌剂是由除美国以外的国家的FDA或类似监管机构批准用于治疗真菌感染或疾病的药剂。

[0139] 抗真菌剂的实例包括但不限于

[0140] 如本文所用的“细胞”是指执行足以保持或复制其基因组DNA的代谢或其他功能的细胞。可以通过本领域公知的方法来鉴定细胞,包括例如完整膜的存在,用特定染料的染色,产生子代的能力,或者在配子的情况下,与第二配子组合产生活的后代的能力。细胞可包括原核细胞和真核细胞。原核细胞包括但不限于细菌。真核细胞包括但不限于酵母细胞和来源于植物和动物的细胞,例如哺乳动物、昆虫(例如,斜纹夜蛾)和人细胞。当细胞天然不粘附或已被处理为不粘附于表面(例如通过胰蛋白酶消化)时,它们可能是有用的。

[0141] “对照”或“对照实验”按照其普通含义使用,是指其中实验的受试者或试剂与平行实验一样进行处理的实验,只是省略了该实验的程序、试剂或变量。在一些情况下,对照用作评价实验效果的比较标准。在一些实施方案中,对照是在不存在本文所述化合物(包括实施方案和实施例)的情况下对蛋白质活性的测量。

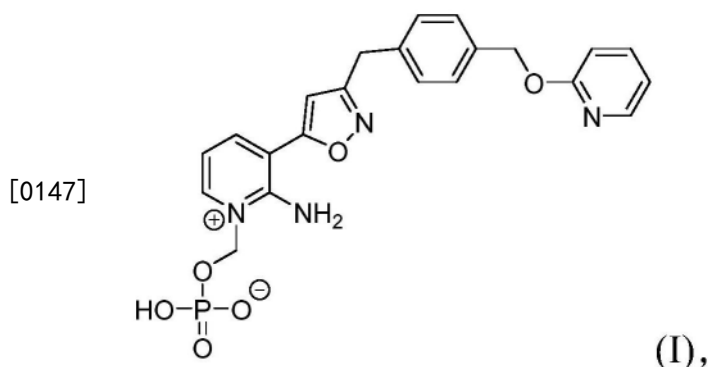
[0142] 短语“以足以实现改变的量”是指在施用特定疗法之前(例如,基线水平)和之后所测量的指标水平之间存在可检测的差异。指标包括任何客观参数(例如血清浓度)或主观参数(例如受试者的愉悦感)。

[0143] “基本上纯的”表示组分占组合物除赋形剂之外的总含量的约75%以上,并且通常大于总含量的约85%。更典型地,“基本上纯的”是指这样的组合物,其中除赋形剂之外的总组合物的至少90%、至少95%、至少96%、至少97%或更多是感兴趣的组分。在一些情况下,感兴趣的组分将占组合物除赋形剂之外的总含量的大于约90%、大于约95%或大于约96%(以重量/重量计的百分比)。“基本上纯的”表示该组合物含有少于、高达或不超过约25%、15%、10%、5%或4%的已知或未知杂质。杂质不包括赋形剂(例如粘合剂、填充剂、稀释剂、助流剂、润滑剂、崩解剂等)。

[0144] I. 组合物

[0145] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含:

[0146] (i) 式(I)化合物:



[0148] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0149] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0150] 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0151] 在另一方面,提供了一种药物组合物,其包含:

[0152] (i) 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的细颗粒;和

[0153] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型或为用于吸入递送的剂型。

[0154] 在一些实施方案中,所述颗粒是微粉化的。在一些实施方案中,所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约50%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。在一些实施方案中,至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0155] 在一些实施方案中,所述颗粒是纳米研磨的。在一些实施方案中,至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约50%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。在一些实施方案中,至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。

[0156] 在一些实施方案中,所述剂型是自微乳化药物递送系统(SMEDDS)。在一些实施方案中,所述剂型是自乳化药物递送系统(SEDSS)。在一些实施方案中,所述剂型是悬浮液或溶液。在一些实施方案中,所述悬浮液是胶体悬浮液。在一些实施方案中,所述剂型是纳米悬浮液。在一些实施方案中,所述剂型是固体剂型。在一些实施方案中,所述剂型是喷雾干燥的分散剂型。在一些实施方案中,所述剂型是热熔成粒剂型。在一些实施方案中,所述剂型是热熔挤出剂型。在一些实施方案中,所述剂型是微沉淀散装粉末(MBP)剂型。在一些实施方案中,所述剂型是液体。在一些实施方案中,所述剂型是悬浮液、溶液、糖浆或酞剂。在一些实施方案中,所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0157] 在一些实施方案中,所述剂型是片剂或胶囊。在一些实施方案中,所述片剂或胶囊具有肠溶衣。在一些实施方案中,所述剂型是片剂。在一些实施方案中,所述片剂是渗透漂浮片剂。在一些实施方案中,所述胶囊是液体填充的硬胶囊。在一些实施方案中,所述胶囊是软明胶胶囊。

[0158] 在一些实施方案中,所述剂型是改进释放剂型。在一些实施方案中,所述改进释放剂型是延迟释放剂型、延长释放(ER)剂型或靶向释放剂型。在一些实施方案中,所述ER剂型是持续释放(SR)剂型或控制释放(CR)剂型。在一些实施方案中,所述剂型是立即释放剂型。

[0159] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg至约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可

接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,约50mg至约150mg、约150mg至约250mg、约250mg至约350mg、约350mg至约450mg、约450mg至约550mg、约550mg至约650mg、约650mg至约750mg、约850mg至约950mg或约950mg至约1050mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0160] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0161] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg或约500mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0162] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg或约500mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0163] 在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂或其任意组合。在一些实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素、预胶化淀粉、聚维酮、硬脂酸镁、胶体二氧化硅或其任意组合。

[0164] 在一些实施方案中,所述药物组合物在约2°C至约25°C的温度下稳定长达36个月。在一些实施方案中,所述药物组合物在约2°C至约8°C的温度下稳定约24个月至约36个月的一段时间。

[0165] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约200mg、约300mg或约400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0166] 在一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含:

[0167] (i) 式(I)化合物,或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0168] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述药物组合物为用于通过静脉内(I.V.)、肌肉内、皮下或皮内注射给药或施用的剂型。

[0169] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的、微晶的、无定形的或冻干的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是无定形的。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是冻干的。

[0170] 在一些实施方案中,所述剂型是静脉内剂型。在一些实施方案中,所述药物组合物是溶液。在一些实施方案中,所述剂型包含共溶剂。

[0171] 在一些实施方案中,所述共溶剂包括PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、丙二醇、乙醇、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、cremephor、甘油、苯甲醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、叔丁醇或其任意组合。在一些实施方案中,所述剂型进一步包含油。在一

些实施方案中,所述油包括芝麻油、大豆油、植物油、罂粟籽油、红花油或其组合。

[0172] 在一些实施方案中,所述剂型进一步包含缓冲液。在一些实施方案中,所述静脉内剂型进一步包含缓冲液。在一些实施方案中,所述缓冲液是磷酸盐缓冲液。在一些实施方案中,所述磷酸盐缓冲液是磷酸钾。在一些实施方案中,所述磷酸钾是一碱式或二碱式的。

[0173] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约11.0。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约10.5。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约10.0。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约9.5。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约9.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约8.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约8.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约7.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约7.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约6.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约6.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约5.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约5.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约4.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约4.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约3.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约2.5至约3.0。

[0174] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约11.0。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约10.5。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约10.0。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约9.5。在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,所述剂型是静脉内(即输注)剂型。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约9.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约8.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约8.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约7.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约7.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约6.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH为约3.0至约6.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施

组合物的一些实施方案中,pH约为7.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为7.6。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为7.7。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为7.8。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为7.9。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.1。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.2。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.3。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.4。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.6。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.7。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.8。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为8.9。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.1。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.2。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.3。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.4。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.6。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.9。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.8。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为9.9。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.0。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.1。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.2。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.3。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.4。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.5。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.6。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.7。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.8。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为10.9。在其中剂型是静脉内剂型的药物组合物的一些实施方案中,pH约为11.0。

[0191] 在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用,其pH为约2.5至约11.0。在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用,其pH为约2.5至约5.0或约2.5至约5.0。在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用,其pH为约2.5至约4.5或约7.0至约5.0。在一些实施方案中,所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用,其pH用盐酸和/或氢氧化钠调节。

[0192] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约5mg/mL至约250mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg/mL至约50mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0193] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL至约40mg/mL的式(I)化合物

或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL或约30mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0194] 在一些实施方案中,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0195] 在一些实施方案中,当作为液体储存时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,当作为液体储存时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。在一些实施方案中,将所述药物组合物储存在对pH不敏感的容器中。在一些实施方案中,对pH不敏感的容器由玻璃或塑料组成。在一些实施方案中,当作为液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,当作为液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。在一些实施方案中,当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。在一些实施方案中,当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0196] 在某些实施方案中,在本文所述病症、疾病或病况的一种或多种症状的治疗、预防或改善中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药的适当剂量水平通常为约1至8,000mg、约10至约2,000mg、约100至约800mg、约200至约600mg、约1000至约2000mg或约600至约800mg,其可以单剂量或多剂量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,500、7,000、7,500或8,000mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约10mg、约2,000mg、约600mg或约2,000mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约600mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约700mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约800mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约900mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位

素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约1,000mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约2,000mg的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400、1,500、1,600、1,700、1,800、1,900、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、4,500、5,000、5,500、6,000、6,500、7,000、7,500或8,000mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约10mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约15mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约20mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约25mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约30mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约35mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约40mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约45mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约50mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约100mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约150mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约200mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约300mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约400mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约500mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约600mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约700mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约800mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约900mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约1,000mg/天的量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以约2,000mg/天的量施用。

[0197] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有

约1.0至约1,500mg或约1.0至约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约600、约700、约800、约900和约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0198] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400或1,500mg的式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,该固体剂型是片剂。在一些实施方案中,该固体剂型是胶囊。在一些实施方案中,该固体剂型是粉末。在一些实施方案中,该固体剂型是颗粒。

[0199] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约50mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约100mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约150mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约250mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成固体剂型,该固体剂型含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0200] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约1.0至约1,500mg或约1.0至约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约600、约700、约800、约900和约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0201] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400或1,500mg的式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0202] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约50mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约100mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约150mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约250mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0203] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约1.0至约1,500mg或约1.0至约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约600、约700、约800、约900和约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0204] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400或1,500mg的式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0205] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约50mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约100mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约150mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约250mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形

式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体形式(例如,溶液、悬浮液或糖浆),该液体形式含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约1.0至约1,500mg或约1.0至约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,在一个实施方案中,含有约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约600、约700、约800、约900和约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0207] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1,000、1,100、1,200、1,300、1,400或1,500mg的式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0208] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约50mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约100mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约150mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约250mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成液体(例如,静脉内)剂型,该液体剂型含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0209] 所述药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续一天,随后在治疗期间每天一次施用600mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续一天,随后在治疗期间每天一次施用800mg。

[0210] 在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化

物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续一天,随后在治疗期间每天一次施用900mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续一天,随后在治疗期间每天一次施用1000mg。

[0211] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续两天,随后在治疗期间每天一次施用600mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续两天,随后在治疗期间每天一次施用800mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续两天,随后在治疗期间每天一次施用900mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续两天,随后在治疗期间每天一次施用1000mg。

[0212] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续三天,随后在治疗期间每天一次施用600mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续三天,随后在治疗期间每天一次施用800mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续三天,随后在治疗期间每天一次施用900mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续三天,随后在治疗期间每天一次施用1000mg。

[0213] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续四天,随后在治疗期间每天一次施用600mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续四天,随后在治疗期间每天一次施用800mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续四天,随后在治疗期间每天一次施用900mg。在其他实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天两次以约1,000mg的量施用于有需要的患者,持续四天,随后在治疗期间每天一次施用1000mg。

[0214] 在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药每天一次以约1,000mg的量施用于有需要的患者。在某些实施方案中,式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药以每天约40mg至约145mg、约40至约1,000、约600至约1,000或约600mg至约2,000mg的量施用于有需要的患者,直到有疾病缓解、恢复或无法忍受的毒性。

[0215] 在另一方面,提供了一种复方的组合物,其包含:

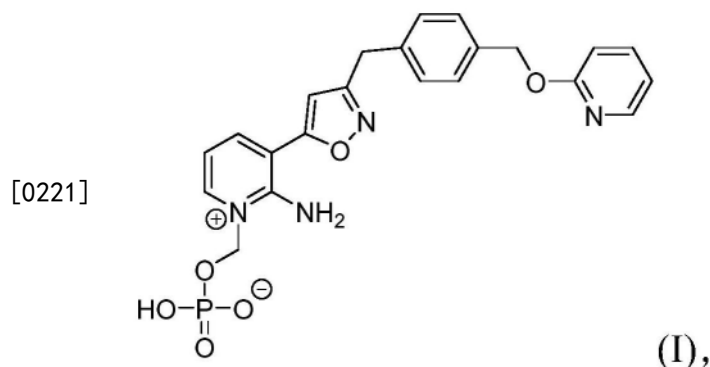
[0216] (i) 式(I)化合物;或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0217] (ii) 至少一种抗真菌剂。

[0218] 在一些实施方案中,所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。在一些实施方案中,所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。在一些实施方案中,所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin。

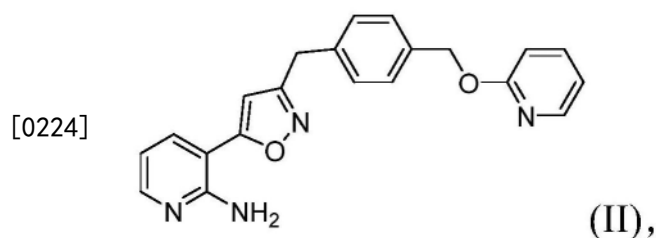
[0219] 在一方面,本文提供了一种复方的组合物,其包含:

[0220] (i) 式(I)化合物:



[0222] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0223] (ii) 式(II)化合物



[0225] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0226] 在一些实施方案中,所述复方的组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0227] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物均为结晶的。

[0228] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约10:1的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1至约9.99:0.01的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9.5:0.5至约9.9:0.1的比例存在。在一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1、约9.1:0.9、约9.2:0.8、约

9.3:0.7、约9.4:0.6、约9.5:0.5、约9.6:0.4、约9.7:0.3、约9.8:0.2或约9.9:0.1的比例存在。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[0230] 在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至少约100:0.01、100:0.1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、0.1:100或约0.01:100。在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至多约100:

0.01、100:0.1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、0.1:100或约0.01:100。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[0232] 在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至少约10:0.1、10:0.2、10:0.3、10:0.4、10:0.5、10:0.6、10:0.7、10:0.8、10:0.9、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、0.9:10、0.8:10、0.8:10、0.7:10、0.6:10、0.5:10、0.4:10、0.3:10、0.2:10或约0.1:10。在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至多约10:0.1、10:0.2、10:0.3、10:0.4、10:0.5、10:0.6、10:0.7、10:0.8、10:0.9、10:1、9:1、8:1、

7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、0.9:10、0.8:10、0.8:10、0.7:10、0.6:10、0.5:10、0.4:10、0.3:10、0.2:10或约0.1:10。

[illegible]

[0234] 在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至少约5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4或约1:5。在某些实施方案中,所述药物组合物中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物与式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物之比为至多约5:1、4:1、3:1、2:1、1.5:1、1:1、1:1.5、1:2、1:3、1:4或约1:5。

[illegible]

[illegible]

[0237] 在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约90%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约91%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约92%纯。在本文公开的药物组合物一些实

施方案中,该药物组合物为至少约93%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约94%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约95%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约96%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约97%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约98%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约99%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至少约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。

[0238] 在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约90%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约91%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约92%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约93%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约94%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约95%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约96%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约97%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约98%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约99%纯。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物为至多约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。

[0239] 在本文公开的药物组合物的一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物包含少于约10%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约9%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约8%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约7%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约6%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约5%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约4%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约3%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约2%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约1%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.9%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.8%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.7%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.6%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.5%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.4%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.3%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.2%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含少于约0.1%的至

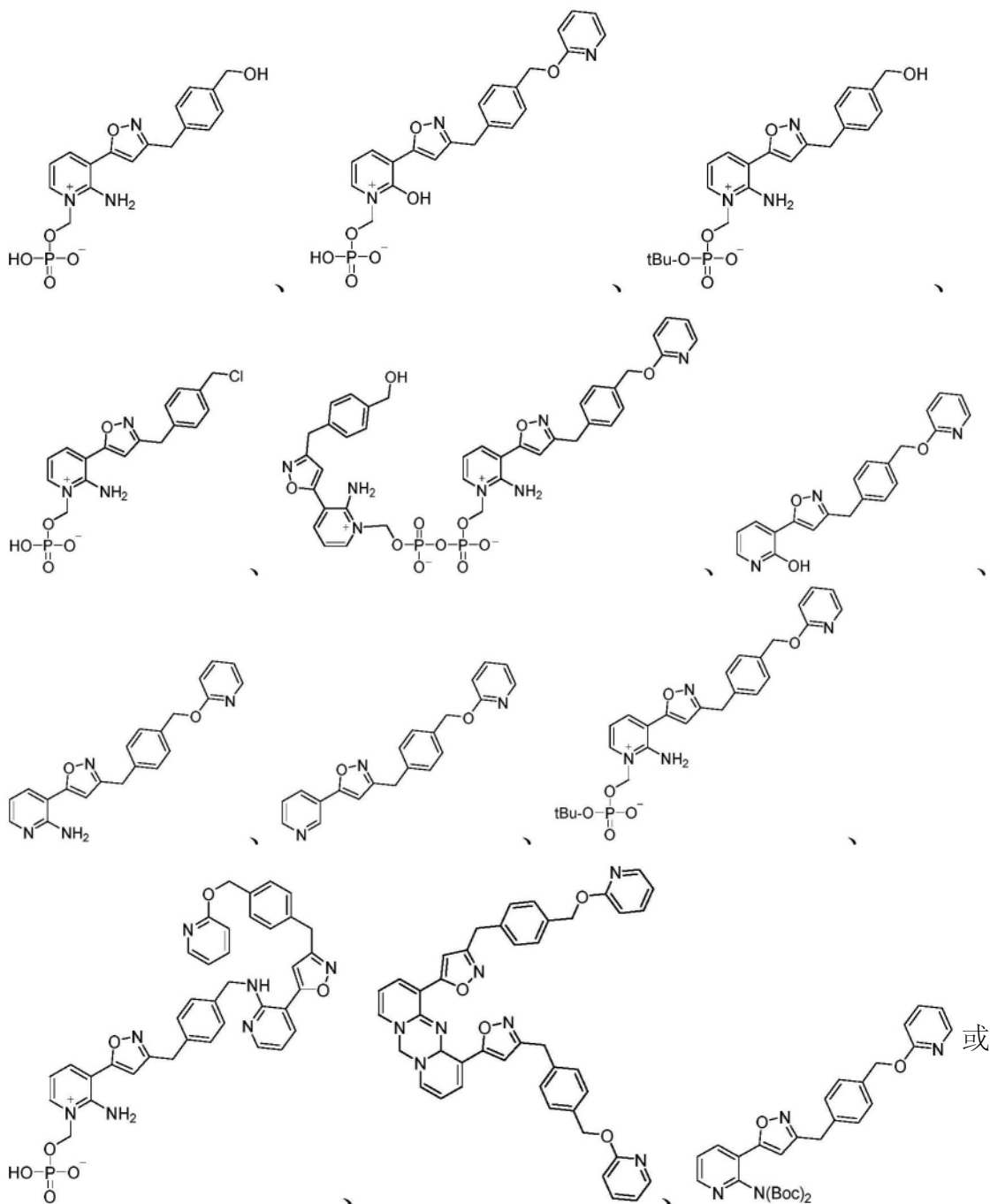
少一种杂质。

[0240] 在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约10%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约9%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约8%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约7%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约6%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约5%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约4%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约3%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约2%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约1%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.9%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.8%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.7%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.6%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.5%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.4%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.3%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.2%的至少一种杂质。在本文公开的药物组合物一些实施方案中,该药物组合物包含至多约0.1%的至少一种杂质。

[0241] 在一些实施方案中,所述药物组合物基本上不含杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约90%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约95%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约96%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约97%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约98%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约99%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物为至少约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约10% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约10% (w/w)、约9% (w/w)、约8% (w/w)、约7% (w/w)、约6% (w/w)、约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含少于约0.9% (w/w)、约0.8% (w/w)、约0.7% (w/w)、约0.6% (w/w)、约0.5% (w/w)、约0.4% (w/w)、约0.3% (w/w)、约0.2% (w/w) 或约0.1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0242] 在一些实施方案中,所述至少一种杂质是降解物:在一些实施方案中,所述至少一种杂质为:

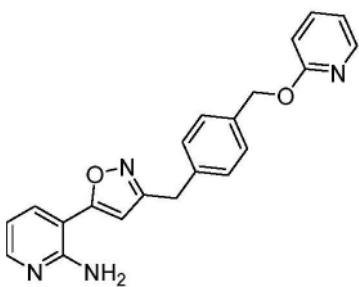
[0243]



其任意组合。

[0244] 在一些实施方案中,所述至少一种杂质为:

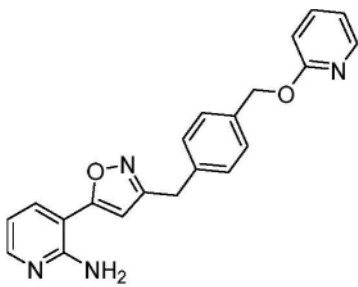
[0245]



[0246] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约4.0% (w/w) 的总杂质。在一些实施方案中,所述药物组合物包含至多约0.5% (w/w) 的任何单独杂质。在一些实施方案中,所

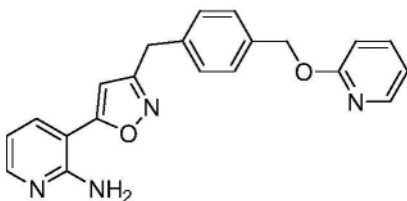
述药物组合物包含至多约1.5% (w/w) 的以下化合物:

[0247]



[0248] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物中的杂质为:

[0249]



化合物1A

[0250] 本公开的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物可以是适合于向受试者施用的组合物的形式。通常,这样的组合物是“药物组合物”,其包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以及一种或多种药学上可接受的或生理上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以治疗上可接受的量存在。所述药物组合物可以在本发明的方法中使用;因此,例如,可以将药物组合物离体或体内施用于受试者,以实现本文所述的治疗性和预防性方法和用途。

[0251] 可以将本发明的药物组合物配制成与预期的给药方法或给药途径相容;本文阐述了示例性的给药途径。

[0252] 包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如作为片剂、胶囊、糖锭、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊或糖浆、溶液、微珠或酞剂。旨在口服使用的药物组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且此类组合物可含有一种或多种试剂,如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂,以便提供药学上精致且可口的制品。片剂、胶囊等含有与适合制备它们的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。

[0253] 适合于口服给药的片剂、胶囊等可以未包衣或通过已知技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供持续的作用。例如,可采用时间延迟材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过本领域已知的技术进行包衣,以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂。其他试剂包括可生物降解的或生物相容的颗粒或聚合物,如聚酯、聚胺酸、水凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚酸酐、聚乙醇酸、乙烯-乙酸乙烯酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、硫酸鱼精蛋白或丙交酯/乙交酯共聚物、聚丙交酯/乙交酯共聚物或乙烯-乙酸乙

烯酯共聚物,以便控制所施用的组合物的递送。例如,口服药剂可被包埋在微胶囊中或胶体药物递送系统中,该微胶囊分别通过使用羟甲基纤维素或明胶-微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊,通过凝聚技术或通过界面聚合来制备。胶态分散体系包括大分子复合物、纳米胶囊、微球、微珠和基于脂质的系统,包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。制备上述制剂的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。

[0254] 供口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙、高岭土或微晶纤维素混合,或者呈现为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0255] 水性悬浮液含有与适合其制备的赋形剂混合的活性物质。这样的赋形剂可以是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七碳乙烯-氧代十六醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂。

[0256] 油性悬浮液可通过使活性成分悬浮于诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油等植物油中或诸如液体石蜡等矿物油中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂,如上文所述的那些,以及调味剂,以提供可口的口服制品。

[0257] 适合于通过加水制备水性悬浮液的分散粉末和颗粒提供活性成分与分散剂或润湿剂和可选的一种或多种悬浮剂和/或防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂在本文中举例说明。

[0258] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是诸如橄榄油或花生油等植物油,或诸如液体石蜡等矿物油,或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂,和衍生自脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酐,例如失水山梨醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。

[0259] 药物组合物通常包含治疗有效量的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;以及一种或多种药学和生理学上可接受的配制剂。合适的药学上可接受的或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂包括但不限于抗氧化剂(例如抗坏血酸和硫酸氢钠)、防腐剂(例如苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、基正丙酯)、乳化剂、悬浮剂、分散剂、溶剂、填充剂、疏松剂、去污剂、缓冲液、媒介物、稀释剂和/或佐剂。例如,合适的媒介物可以是生理盐水溶液或柠檬酸盐缓冲的盐水,可能补充有用于肠胃外给药的药物组合物中常见的其他物质。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是进一步的示例性媒介物。本领域技术人员将容易认识到可以在本文考虑的药物组合物和剂型中使用的多种缓冲液。典型的缓冲液包括但不限于药学上可接受的弱酸、弱碱或其混合物。例如,缓冲液组分可以是水溶性材料,如磷酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸及其盐(例如磷酸二氢钾、磷酸氢二钾等)。可接受的缓冲剂包括,例如,Tris缓冲液;N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES);2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES);2-(N-吗啉代)乙磺酸钠盐(MES);3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS);和N-三[羟甲基]甲

基-3-氨基丙磺酸 (TAPS)、磷酸二氢钾和磷酸氢二钾。

[0260] 在配制药组合物后,可以将其以溶液、悬浮液、凝胶、乳剂、固体或脱水或冻干粉末的形式储存在无菌小瓶中。这样的制剂可以以即用形式、在使用前需要重建的冻干形式、在使用前需要稀释的液体形式或其他可接受的形式储存。在一些实施方案中,将药物组合物提供在一次性容器(例如,一次性小瓶、安瓿、注射器或自动注射器(类似于,例如, EpiPen®))中,而在其他实施方案中提供了多次使用的容器(例如,多次使用的小瓶)。

[0261] 制剂还可以包括载体以保护组合物免于快速降解或从体内清除,如控制稀释制剂,包括脂质体、水凝胶、前药和微囊化递送系统。例如,可采用时间延迟材料,如单独的或与蜡组合的单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。任何药物递送设备均可用来递送式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;包括植入物(例如,可植入的泵)和导管系统、缓慢注射泵和装置,所有这些都是技术人员公知的。

[0262] 通常皮下或肌肉内施用的贮库型(depot)注射剂还可以用来在限定的一段时间内释放本文公开的化合物(例如式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物)。贮库型注射剂通常是基于固体或基于油的,并且通常包含本文所述的制剂组分中的至少一种。本领域普通技术人员熟悉贮库型注射剂的可能的制剂和用途。

[0263] 药物组合物可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可根据已知技术使用本文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制品还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格溶液、等渗氯化钠溶液、Cremophor® EL (BASF, Parsippany, NJ) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)及其合适的混合物。另外,无菌的不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质;出于此目的,可使用任何无刺激性的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可用于可注射剂的制备。通过包括延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝或明胶),可以实现特定可注射制剂的延长吸收。

[0264] 本发明考虑了用于直肠给药的栓剂形式的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的施用。栓剂可通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,该非刺激性赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将会在直肠中融化以释放药物。这类材料包括但不限于可可脂和聚乙二醇。

[0265] 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物可以是当前已知或将来开发的其他任何合适的药物组合物的形式(例如,用于经鼻或吸入使用的喷雾剂)。

[0266] II. 使用方法

[0267] 在一方面,本文提供了一种治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的任何药物组合物或复方的组合物。

[0268] 在一方面,本文提供了一种治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含:(i) 式(I)化合物,或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和(ii) 至少一种药学上可接

受的赋形剂,该药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0269] 在另一方面,本文提供了一种治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含:(i) 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的细颗粒;和(ii)至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该药物组合物为用于口服给药或施用的剂型或为用于吸入递送的剂型。

[0270] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是自微乳化药物递送系统(SMEDDS)。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是自乳化药物递送系统(SEDDS)。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是悬浮液或溶液。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是纳米悬浮液。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是固体剂型。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是喷雾干燥的分散剂型。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是热熔成粒剂型。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是热熔挤出剂型。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是微沉淀散装粉末(MBP)剂型。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是液体。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述剂型是悬浮液、溶液、糖浆或酞剂。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0271] 在本文所述方法的一些实施方案中,所述剂型是片剂或胶囊。在本文所述方法的一些实施方案中,所述片剂或胶囊具有肠溶衣。在本文所述方法的一些实施方案中,所述剂型是片剂。在本文所述方法的一些实施方案中,所述片剂是渗透漂浮片剂。在本文所述方法的一些实施方案中,所述胶囊是液体填充的硬胶囊。在本文所述方法的一些实施方案中,所述胶囊是软明胶胶囊。

[0272] 在本文所述方法的一些实施方案中,所述剂型是改进释放剂型。在本文所述方法的一些实施方案中,所述改进释放剂型是延迟释放剂型、延长释放(ER)剂型或靶向释放剂型。在本文所述方法的一些实施方案中,所述ER剂型是持续释放(SR)剂型或控制释放(CR)剂型。在本文所述方法的一些实施方案中,所述剂型是立即释放剂型。

[0273] 在一方面,本文提供了一种治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含:(i) 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和(ii)至少一种药学上可接受的赋形剂,其中该药物组合物为用于通过静脉内(I.V.)、肌肉内、皮下或皮内注射给药或施用的剂型。在本文所述方法的一些实施方案中,该形式是静脉内剂型。

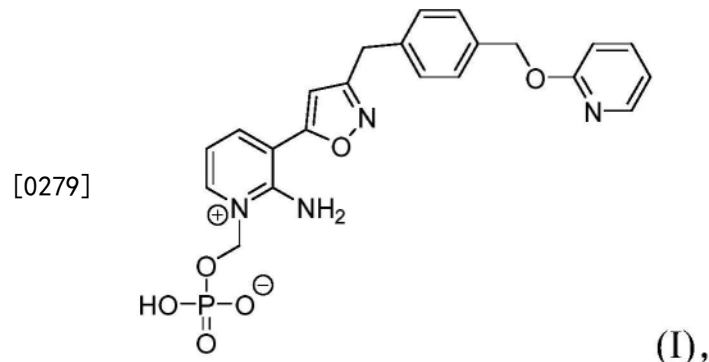
[0274] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约12小时、约18小时或约24小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0275] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在长达约1小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,在长达约2小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,在长达约3小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0276] 在另一方面,提供了一种治疗真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的复方的组合物,该组合物包含:(i) 式(I)化合物,或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和(ii) 至少一种抗真菌剂。

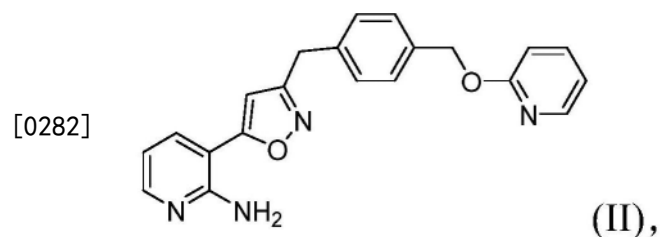
[0277] 在一方面,本文提供了一种治疗和/或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的复方的组合物,该组合物包含:

[0278] (i) 式(I)化合物:



[0280] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0281] (ii) 式(II)化合物:



[0283] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0284] 在本文所述方法的一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的、微晶的、无定形的或冻干的。在本文所述方法的一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的。在本文所述方法的一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是无定形的。在本文所述方法的一些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是冻干的。

[0285] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg、约30mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg、约1,200mg、约1,500mg、约1,800mg、约2,000mg、约2,100mg、约2,400mg、约2,500mg、约3,000mg、约4,000mg、约5,000mg、约6,000mg、约7,000mg或约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0286] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约40mg、约50mg、约

100mg、约200mg、约250mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、1,000mg、约2,000mg或约3,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0287] 在本文提供的方法的一些实施方案中,每天向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次向所述受试者施用所述药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天两次向所述受试者施用所述药物组合物。

[0288] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物长达约12周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物至少一周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物至少两周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物长达约2周的一段时间。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用所述药物组合物一周、两周、6周、12周、24周、48周或52周的一段时间。

[0289] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg或约2,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0290] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约12小时、约18小时或约24小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0291] 在本文提供的方法的一些实施方案中,在长达约3小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0292] 在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用负荷剂量,随后施用维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述负荷剂量包含约1,000mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述负荷剂量包含约1,000mg至约2,000mg。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约2小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用所述负荷剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在治疗的第二天施用两次所述负荷剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在第一负荷剂量之后约9小时施用第二负荷剂量。

[0293] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg、约700mg、约

800mg、约900mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且口服施用。

[0294] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含在约1小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0295] 在本文提供的方法的一些实施方案中,实施方案157-164中任一项的方法,其中在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0296] 在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次施用所述维持剂量。

[0297] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始每天一次施用所述维持剂量。

[0298] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天、第三天或第四天开始,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0299] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天、第三天或第四天开始,口服施用约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0300] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述维持剂量包含约600mg或约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,向所述受试者施用至约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约1小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且/或者口服施用约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,每天一次施用所述维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始每天一次施用所述维持剂量。在本文提供的方法的一些实施方案中,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0301] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第二天开始,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0302] 在本文提供的方法的一些实施方案中,从治疗的第四天开始,口服施用约800mg的

式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0303] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染是由侵袭性真菌引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用至少一种抗真菌剂联合所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin,或其组合。

[0304] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时、大致同时或以任何顺序依次施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时或大致同时施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂依次施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之前施用。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之后施用。

[0305] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、芽生菌属(*Blastomyces*)、阿耶罗菌属(*Ajellomyces*)、念珠菌属(*Candida*)、球孢子菌属(*Coccidioides*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、*Rhizopus Mucor*、小克银汉霉属(*Cunninghamella*)、鳞质霉属(*Apophysomyces*)、犁头霉属(*Absidia*)、瓶霉属(*Saksenaea*)、虫霉属(*Entomophthora*)、耳霉属(*Conidiobolus*)、蛙粪霉属(*Basidiobolus*)、孢子丝菌属(*Sporothrix*)、肺囊虫属(*Pneumocystis*)、蓝状菌属(*Talaromyces*)、马利筋属(*Asclepias*)、镰孢属(*Fusarium*)、赛多孢子菌属(*Scedosporium*)真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由隐球菌属、曲霉属、念珠菌属、镰孢属、赛多孢子菌属真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由烟曲霉、黄曲霉、皮炎芽生菌、皮炎组织胞浆菌、白色念珠菌、光滑念珠菌、皱褶念珠菌、耳念珠菌、粗球孢子菌、*Coccidioides posadasii*、新型隐球菌、格特隐球菌、荚膜组织胞浆菌、葡枝根霉、少根根霉、印度毛霉、灰色小克银汉霉、雅致鳞质霉、犁头霉属的种、瓶霉属的种、微小根毛霉、虫霉属的种、耳霉属的种、蛙粪霉属的种、申克孢子丝菌、耶氏肺囊虫、马尔尼菲蓝状菌、*Asclepias albicans*、腐皮镰孢、尖端赛多孢子菌、微小根毛霉或其任意组合引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由隐球菌属真菌或念珠菌属真菌引起的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是由新型隐球菌、格特隐球菌或耳念珠菌引起的。

[0306] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是唑类药物抗性的和/或棘白菌素抗性的。

[0307] 在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者是免疫受损的。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者感染有HIV/AIDS或患有癌症。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者患有癌症。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述癌症是急性髓样白血病(AML)。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者患有中性粒细胞减少症。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了癌症化学疗法治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了皮质类固醇治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者正在经历或已经经历了TNF抑制剂治疗。在本文中提供的方法的一些实施方案中,所述受试者是移植受者。在本文所述方法的一些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物联合泊沙康唑。

[0308] 在本文所述方法的一些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以用于预防真菌感染或疾病。在本文所述方法的一些实施方案中,向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,以用于治疗已有的真菌感染或疾病。

[0309] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述真菌感染或疾病是在所述受试者的血流中。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者在施用所述药物组合物后,肺部真菌菌落计数减少。

[0310] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者中式(I)化合物的血浆浓度对时间曲线具有小于约30分钟至约180分钟的 $t_{\max}$ 。在本文提供的方法的一些实施方案中,所述受试者具有约12,000ng/mL至约25,000ng/mL的式(I)化合物的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0311] 给药

[0312] 在一些实施方案中,本文所述的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物以对于式(I)化合物的最大耐受剂量(MTD)提供。在其他实施方案中,所施用的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物的量为最大耐受剂量(MTD)的约10%至约90%,MTD的约25%至约75%,或MTD的约50%。在一些其他实施方案中,所施用的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物的量为对于式(I)化合物的MTD的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更高,或其中任何可推导的范围。

[0313] 在某些实施方案中,在本文所述病症、疾病或病况(例如,真菌感染或疾病)的一种或多种症状的治疗、预防或改善中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的适当剂量水平通常在约1至8,000mg、约10至8,000mg、约10至2,000mg、约1至约1,000mg、约25至约1,000mg、约25至约800mg、约25至约600mg、约50至约600mg、约50至约300mg、约50至约150mg、约150至约250mg、约250mg至约350mg、约350至约450mg、约450至约550mg、约550至约650mg、约650至约750mg、约750至约850mg的范围内,其可以以单剂量或多剂量施用。在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约

25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195、约200、约205、约210、约215、约220、约225、约230、约240、约250、约260、约270、约275、约280、约290、约300、约310、约320、约330、约340、约350、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1,000、约1,100、约1,200、约1,300、约1,400、约1,500、约1,600、约1,700、约1,800、约1,900、约2,000、约2,100、约2,200、约2,300、约2,400、约2,500、约2,600、约2,700、约2,800、约3,000、约4,000、约5,000、约6,000、约7,000、约8,000mg或其中任何可推导的范围的量施用。

[0314] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195、约200、约205、约210、约215、约220、约225、约230、约240、约250、约260、约270、约275、约280、约290、约300、约310、约320、约330、约340、约350、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1,000、约1,100、约1,200、约1,300、约1,400、约1,500、约1,600、约1,700、约1,800、约1,900、约2,000、约2,100、约2,200、约2,300、约2,400、约2,500、约2,600、约2,700、约2,800、约3,000、约4,000、约5,000、约6,000、约7,000、约8,000mg的量施用于受试者。

[0315] 在某些实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195、约200、约205、约210、约215、约220、约225、约230、约240、约250、约260、约270、约275、约280、约290、约300、约310、约320、约330、约340、约350、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、410mg、约

420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1,000、约1,100、约1,200、约1,300、约1,400、约1,500、约1,600、约1,700、约1,800、约1,900、约2,000、约2,100、约2,200、约2,300、约2,400、约2,500、约2,600、约2,700、约2,800、约3,000、约4,000、约5,000、约6,000、约7,000、约8,000mg/天的量施用。

[0316] 对于口服给药,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂或胶囊的形式,其含有约1至2,000mg、约10至2,000mg、约1至约1,000mg、约25至约1,000mg、约25至约800mg、约25至约600mg、约50至约600mg、约50至约300mg、约50至约150mg、约150至约250mg、约250mg至约350mg、约350至约450mg、约450至约550mg、约550至约650mg、约650至约750mg、约750至约850mg;在一个实施方案中,1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1,000或约2,000mg式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0317] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂或胶囊的形式,其含有约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg或约800mg式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0318] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于口服给药,其含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于口服给药,其含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于口服给药,其含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于口服给药,其含有约500mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0319] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成片剂形式,该片剂含有约500mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0320] 本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,并且含有约1至2,000mg、约10至2,000mg、约1至约1,000mg、约25至约1,000mg、约25至约800mg、约25至约600mg、约50至约600mg、约50至约300mg、约50至约150mg、约150至约250mg、约250mg至约350mg、约350至约450mg、约450至约550mg、约550至约650mg、约650至约750mg、约750至约850mg、约850至约950mg、约950至约1050mg;在一个实施方案中,1mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约105mg、约110mg、约115mg、约120mg、约125mg、约130mg、约135mg、约140mg、约145mg、约150mg、约155mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1,000或约2,000mg式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,用于针对待治疗的患者进行剂量的对症调整。

[0321] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,并且含有约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约950mg或约1,000mg式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0322] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约200mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约300mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约400mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静

脉内注射或输注施用,其含有约500mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约600mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约700mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约800mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约900mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制用于通过静脉内注射或输注施用,其含有约1,000mg式(I)化合物,或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0323] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物可以被配制成注射剂或静脉内输注液的形式,其含有约5mg/mL至约250mg/mL、约10mg/mL至约150mg/mL、约10mg/mL至约100mg/mL、约10mg/mL至约50mg/mL、约10mg/mL至约40mg/mL或约10mg/mL至约30mg/mL;在一个实施方案中,1mg/mL、约5mg/mL、约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约170mg/mL、约180mg/mL、约190mg/mL、约200mg/mL、约210mg/mL、约220mg/mL、约230mg/mL、约240mg/mL、约250mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0324] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL至约40mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL或约30mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0325] 在一些实施方案中,所述药物组合物包含约20mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。本文所述的每日剂量可以每天给予一次或以分剂量的形式每天给予多次,所述分剂量以每天两次(b.i.d.)、每天三次(t.i.d.)、每天四次(q.i.d.)等给予,其中分剂量的总量等于每日剂量。该药物组合物可以按每天1-4次的方案施用,包括每天一次、两次、三次和四次。在一些实施方案中,该药物组合物每天施用一次。在一些实施方案中,该药物组合物每天施用两次。在一些实施方案中,该药物组合物每天施用三次。在一些实施方案中,该药物组合物每天施用四次或更多次。在一些实施方案中,施用负荷剂量、随后维持剂量的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0326] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为片剂施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为胶囊施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为注射剂施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内注射剂或输注液施用。

[0327] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约10分钟的一段

时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约15分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约20分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约30分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约45分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约1小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约90分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约2小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在约3小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至多约3小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至少3小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至少30分钟的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至少2小时的一段时间内施用。在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至多2小时的一段时间内施用。

[0328] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物作为静脉内输注液在至多30分钟的一段时间内施用。

[0329] 在一些实施方案中,施用负荷剂量、随后维持剂量的本文提供的药物组合物。在一些实施方案中,该负荷剂量和维持剂量均通过静脉内输注来施用。在一些实施方案中,该负荷剂量和维持剂量均口服 (PO) 施用。在一些实施方案中,该负荷剂量通过静脉内输注来施用,该维持剂量经口服 (PO) 施用。在一些实施方案中,通过静脉内输注施用负荷剂量,其包含约2,000mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,每天两次 (BID) 通过静脉内输注施用负荷剂量,其包含约1,000mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,在治疗的第一天通过静脉内输注BID施用负荷剂量,其包含约1,000mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,仅在治疗的第一天通过静脉内输注BID施用负荷剂量,其包含约1,000mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,通过2小时或3小时输注静脉内BID施用负荷剂量,其包含约1,000mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,通过静脉内输注QD施用维持剂量,其包含约600mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,从治疗的第二天开始,通过静脉内输注QD施用维持剂量,其包含约600mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,通过1小时或2小时静脉内输注QD施用维持剂量,其包含约600mg本文提供的药物组合物。在一些实施方案中,通过口服QD施用维持剂量,其包含约800mg式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,施用1,000mg静脉内输注BID (负荷剂量)、随后600mg静脉内输注BID (维持剂量) 的式 (I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,施用1,000mgBID静脉内2小时或3小时输注 (负荷剂量)、随后600mg静脉内QD 1小时、2小时或3小时输注 (维持剂量) 的式 (I) 化合物或其同位素

变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,施用1,000mg BID静脉内3小时输注(负荷剂量)、随后600mg静脉内QD 3小时输注(维持剂量)的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,施用1,000mg BID静脉内3小时输注(负荷剂量)、随后800mg口服QD(维持剂量)的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。在一些实施方案中,通过2小时或3小时静脉内输注施用1,000mg BID静脉内负荷剂量,其中在第一剂量后约9小时至约12小时施用第二剂量。

[0330] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物施用约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天、约10天、约11天、约12天、约13天、约14天、约15天、约16天、约17天、约18天、约19天、约20天、约21天、约22天、约23天、约24天、约25天、约26天、约27天、约28天、约29天或约30天。

[0331] 在一些实施方案中,每天、每隔一天、每隔一天每周3次、每2周、每3周、每4周、每5周、每3天、每4天、每5天、每6天、每周、每两周、每周3次、每周4次、每周5次、每周6次、每月一次、每月两次、每月3次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用本文提供的药物组合物。

[0332] 在一些情况下,多种化合物(例如,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和抗真菌剂)的施用方法包括彼此在48小时或更短时间内施用化合物。在一些实施方案中,在24小时、16小时、12小时、11小时、10小时、9小时、8小时、7小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2小时、1小时、30分钟内、20分钟、15分钟或10分钟内进行施用。在一些情况下,化合物同时施用。同时施用的一个实例是在口服施用第二化合物之前、之后或期间立即注射一种化合物,立即是指少于约5分钟的时间。

[0333] 在本文所述药物组合物的一些实施方案中,第二剂量在第一剂量后约10分钟施用,第二剂量在第一剂量后约15分钟施用,第二剂量在第一剂量后约20分钟施用,第二剂量在第一剂量后约30分钟施用,第二剂量在第一剂量后约40分钟施用,第二剂量在第一剂量后约45分钟施用,第二剂量在第一剂量后约1小时施用,第二剂量在第一剂量后约2小时施用,第二剂量在第一剂量后约3小时施用,第二剂量在第一剂量后约4小时施用,第二剂量在第一剂量后约5小时施用,第二剂量在第一剂量后约6小时施用,第二剂量在第一剂量后约7小时施用,第二剂量在第一剂量后约8小时施用,第二剂量在第一剂量后约9小时施用,第二剂量在第一剂量后约10小时施用,第二剂量在第一剂量后约11小时施用,第二剂量在第一剂量后约12小时施用,第二剂量在第一剂量后约13小时施用,第二剂量在第一剂量后约14小时施用,第二剂量在第一剂量后约15小时施用,第二剂量在第一剂量后约16小时施用,第二剂量在第一剂量后约17小时施用,第二剂量在第一剂量后约18小时施用,第二剂量在第一剂量后约19小时施用,第二剂量在第一剂量后约20小时施用,第二剂量在第一剂量后约21小时施用,第二剂量在第一剂量后约22小时施用,第二剂量在第一剂量后约23小时施用,或者第二剂量在第一剂量后约24小时施用。在本文所述药物组合物的一些实施方案中,在通过静脉内输注完成第一剂量的施用后约10分钟、约15分钟、约20分钟、约30分钟、约40分钟、约45分钟、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约22或约48小时施用第二剂量。在该药物组合物的一些实施方案中,在通过静脉内输注开始第一剂量的施用后约10分钟、约15分

钟、约20分钟、约30分钟、约40分钟、约45分钟、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约11、约12、约13、约14、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约22或约48小时施用第二剂量。

[0334] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物与抗真菌剂联合施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在抗真菌剂之前施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物在抗真菌剂之后施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物与抗真菌剂同时施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和抗真菌剂均以静脉内输注液的形式施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和抗真菌剂均口服施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物经口服施用,而抗真菌剂以静脉内输注液的形式施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物以静脉内输注液的形式施用,而抗真菌剂经口服施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和抗真菌剂经口服施用。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物和抗真菌剂通过静脉内输注施用。

[0335] 在一些实施方案中,本文提供的药物制剂被配制为在最小时间段后施用后达到约12,000ng/mL至约25,000ng/mL(即,约12μg/mL至约25μg/mL)的最大血浆浓度($C_{\max}$)。在一些实施方案中,本文提供的药物制剂被配制为在最小时间段后施用后达到约12μg/mL至约13μg/mL、12μg/mL至约14μg/mL、12μg/mL至约15μg/mL、12μg/mL至约16μg/mL、12μg/mL至约17μg/mL、12μg/mL至约18μg/mL、12μg/mL至约19μg/mL、12μg/mL至约20μg/mL、12μg/mL至约21μg/mL、12μg/mL至约22μg/mL、12μg/mL至约23μg/mL、12μg/mL至约24μg/mL、13μg/mL至约14μg/mL、13μg/mL至约15μg/mL、13μg/mL至约16μg/mL、13μg/mL至约17μg/mL、13μg/mL至约18μg/mL、13μg/mL至约19μg/mL、13μg/mL至约20μg/mL、13μg/mL至约21μg/mL、13μg/mL至约22μg/mL、13μg/mL至约23μg/mL、13μg/mL至约24μg/mL、13μg/mL至约25μg/mL、14μg/mL至约15μg/mL、14μg/mL至约16μg/mL、14μg/mL至约17μg/mL、14μg/mL至约18μg/mL、14μg/mL至约19μg/mL、14μg/mL至约20μg/mL、14μg/mL至约21μg/mL、14μg/mL至约22μg/mL、14μg/mL至约23μg/mL、14μg/mL至约24μg/mL、14μg/mL至约25μg/mL、15μg/mL至约16μg/mL、15μg/mL至约17μg/mL、15μg/mL至约18μg/mL、15μg/mL至约19μg/mL、15μg/mL至约20μg/mL、15μg/mL至约21μg/mL、15μg/mL至约22μg/mL、15μg/mL至约23μg/mL、15μg/mL至约24μg/mL、15μg/mL至约25μg/mL、16μg/mL至约17μg/mL、16μg/mL至约18μg/mL、16μg/mL至约19μg/mL、16μg/mL至约20μg/mL、16μg/mL至约21μg/mL、16μg/mL至约22μg/mL、16μg/mL至约23μg/mL、16μg/mL至约24μg/mL、16μg/mL至约25μg/mL、18μg/mL至约19μg/mL、18μg/mL至约20μg/mL、18μg/mL至约21μg/mL、18μg/mL至约22μg/mL、18μg/mL至约23μg/mL、18μg/mL至约24μg/mL、18μg/mL至约25μg/mL、19μg/mL至约20μg/mL、19μg/mL至约21μg/mL、19μg/mL至约22μg/mL、19μg/mL至约23μg/mL、19μg/mL至约24μg/mL、19μg/mL至约25μg/mL、20μg/mL至约21μg/mL、20μg/mL至约22μg/mL、20μg/mL至约23μg/mL、20μg/mL至约24μg/mL、20μg/mL至约25μg/mL、21μg/mL至约22μg/mL、21μg/mL至约23μg/mL、21μg/mL至约24μg/mL、21μg/mL至约25μg/mL、22μg/mL至约23μg/mL、22μg/mL至约24μg/mL、22μg/mL至约25μg/mL、23μg/mL至约24μg/mL、23μg/mL至约25μg/mL或24μg/mL至约25μg/mL的 $C_{\max}$ 。

[0336] 在一些实施方案中,本文提供的药物制剂被配制为在最小时间段后施用后达到约1μg/mL、约2μg/mL、约3μg/mL、约4μg/mL、约5μg/mL、约6μg/mL、约7μg/mL、约8μg/mL、约9μg/mL、约10μg/mL、约11μg/mL、约12μg/mL、约13μg/mL、约14μg/mL、约15μg/mL、约16μg/mL、约17

μg/mL、约18μg/mL、约19μg/mL、约20μg/mL、约21μg/mL、约22μg/mL、约23μg/mL、约24μg/mL、约25μg/mL、约26μg/mL、约27μg/mL、约28μg/mL、约29μg/mL或约30μg/mL的C_{max}。

[0337] 在一些实施方案中,药物喷雾制剂被配制为在最小时间段后施用后达到至少约10 μg/mL、约11μg/mL、约12μg/mL、约13μg/mL、约14μg/mL、约15μg/mL、约16μg/mL、约17μg/mL、约18μg/mL、约19μg/mL、约20μg/mL、约21μg/mL、约22μg/mL、约23μg/mL、约24μg/mL、约25μg/mL的C_{max}。

[0338] 真菌病

[0339] 在一些实施方案中,所述真菌病选自曲霉病、芽生菌病、念珠菌病、球孢菌病(溪谷热)、隐球菌病、组织胞浆菌病、毛霉菌病、肺囊虫性肺炎(PCP)、癣、孢子丝菌病和蓝状菌病(talaromycosis)。

[0340] 在一些实施方案中,所述真菌病是曲霉病。在一些实施方案中,曲霉病是变应性支气管肺曲霉病(abpa)、变应性曲霉鼻窦炎、慢性肺曲霉病、侵袭性曲霉病或皮肤曲霉病。在一些实施方案中,所述受试者具有曲霉肿。

[0341] 在一些实施方案中,所述真菌病是芽生菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是念珠菌病。在一些实施方案中,念珠菌病是口咽念珠菌病(鹅口疮)、外阴阴道念珠菌病(阴道念珠菌病)、真菌血症或侵袭性念珠菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是球孢菌病(溪谷热)。在一些实施方案中,球孢菌病是急性球孢菌病(原发性肺球孢菌病)、慢性球孢菌病或弥散性球孢菌病,包括原发性皮肤球孢菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是隐球菌病。在一些实施方案中,隐球菌病是伤口或皮肤隐球菌病、肺隐球菌病或隐球菌脑膜炎。在一些实施方案中,所述真菌病是真菌眼部感染。在一些实施方案中,真菌眼部感染是真菌性角膜炎、真菌性外源性眼内炎或真菌性内源性眼内炎。在一些实施方案中,所述真菌病是组织胞浆菌病。在一些实施方案中,组织胞浆菌病是急性组织胞浆菌病。在一些实施方案中,组织胞浆菌病是慢性组织胞浆菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是毛霉菌病。在一些实施方案中,毛霉菌病是鼻脑(窦和脑)毛霉菌病、肺毛霉菌病、胃肠道毛霉菌病、皮肤毛霉菌病或弥散性毛霉菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是肺囊虫性肺炎(PCP)。在一些实施方案中,所述真菌病是癣。在一些实施方案中,所述癣是足癣、股癣、头癣、头癣、须癣、手癣、甲癣或体癣。在一些实施方案中,所述癣是由包括毛癣属(*Trichophyton*)、小孢子菌属(*Microsporum*)或表皮癣菌属(*Epidermophyton*)在内的真菌类型引起的。在一些实施方案中,所述真菌病是孢子丝菌病。在一些实施方案中,孢子体病是皮肤孢子丝菌病、肺孢子丝菌病或弥散性孢子丝菌病。在一些实施方案中,所述真菌病是蓝状菌病(talaromycosis)。

[0342] 在一些实施方案中,所述真菌疾病或感染是由隐球菌属(*Cryptococcus*)、曲霉属(*Aspergillus*)、念珠菌属(*Candida*)、*Coccidioides*、芽生菌属(*Blastomyces*)、阿耶罗菌属(*Ajellomyces*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、根霉属(*Rhizopus*)、鳞质霉属(*Apophysomyces*)、犁头霉属(*Absidia*)、瓶霉属(*Saksena*)、微小根毛霉(*Rhizomucor pusillus*)、虫霉属(*Entomophthora*)、耳霉属(*Conidiobolus*)、蛙粪霉属(*Basidiobolus*)、孢子丝菌属(*Sporothrix*)、耶氏肺囊虫(*Pneumocystis jirovecii*)、马尔尼菲蓝状菌(*Talaromyces marneffe*)、马利筋属(*Asclepias*)、镰孢属(*Fusarium*)或赛多孢子菌属(*Scedosporium*)真菌/种引起的。在一些实施方案中,所述真菌病是由真菌种引起的,该真菌种包括但不限于烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、黄曲霉(*Aspergillus flavus*)、黑曲

霉(*Aspergillus niger*)、土曲霉(*Aspergillus terreus*)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、皮炎阿耶罗菌(*Ajellomyces dermatitidis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、耳念珠菌(*Candida auris*)、光滑念珠菌(*Candida glabrata*)、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*)、皱褶念珠菌(*Candida rugosa*)、热带念珠菌(*Candida tropicalis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、*Coccidioides posadasii*、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、格特隐球菌(*Cryptococcus gattii*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、葡枝根霉(*Rhizopus stolonifer*)、少根根霉(*Rhizopus arrhizus*)、印度毛霉(*Mucor indicus*)、灰色小克银汉霉(*Cunninghamella bertholletiae*)、雅致鳞质霉(*Apophysomyces elegans*)、犁头霉属的种(*Absidia* species)、瓶霉属的种(*Saksenaea* species)、微小根毛霉(*Rhizomucor pusillus*)、虫霉属的种(*Entomophthora* species)、耳霉属的种(*Conidiobolus* species)、蛙粪霉属的种(*Basidiobolus* species)、申克孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*)、耶氏肺囊虫(*Pneumocystis jirovecii*)、马尔尼菲蓝状菌(*Talaromyces marneffeii*)、*Asclepias albicans*、腐皮镰孢(*Fusarium solani*)、尖端赛多孢子菌(*Scedosporium apiospermum*)和微小根毛霉(*Rhizomucor pusillus*)。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌烟曲霉引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种白色念珠菌引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种腐皮镰孢引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种印度毛霉引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种尖端赛多孢子菌引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种新型隐球菌引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种格特隐球菌引起的。在一些实施方案中,该真菌病是由真菌种耳念珠菌引起的。

[0343] 在一些实施方案中,所述真菌疾病或感染是由烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、芽生菌属(*Blastomyces*)、阿耶罗菌属(*Ajellomyces*)、念珠菌属(*Candida*)、球孢子菌属(*Coccidioides*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、*Rhizopus Muco*、小克银汉霉属(*Cunninghamella*)、鳞质霉属(*Apophysomyces*)、犁头霉属(*Absidia*)、瓶霉属(*Saksenaea*)、虫霉属(*Entomophthora*)、耳霉属(*Conidiobolus*)、蛙粪霉属(*Basidiobolus*)、孢子丝菌属(*Sporothrix*)、肺囊虫属(*Pneumocystis*)、蓝状菌属(*Talaromyces*)、马利筋属(*Asclepias*)、镰孢属(*Fusarium*)、赛多孢子菌属(*Scedosporium*)真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。

[0344] 在一些实施方案中,所述真菌疾病或感染是由隐球菌属、曲霉属、念珠菌属、镰孢属、赛多孢子菌属真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。在一些实施方案中,所述真菌疾病或感染是由烟曲霉、黄曲霉、皮炎芽生菌、皮炎组织胞浆菌、白色念珠菌、光滑念珠菌、皱褶念珠菌、耳念珠菌、粗球孢子菌、*Coccidioides posadasii*、新型隐球菌、格特隐球菌、荚膜组织胞浆菌、葡枝根霉、少根根霉、印度毛霉、灰色小克银汉霉、雅致鳞质霉、犁头霉属的种、瓶霉属的种、微小根毛霉、虫霉属的种、耳霉属的种、蛙粪霉属的种、申克孢子丝菌、耶氏肺囊虫、马尔尼菲蓝状菌、*Asclepias albicans*、腐皮镰孢、尖端赛多孢子菌、微小根毛霉或其任意组合引起的。

[0345] 在一些实施方案中,本文所述的化合物对真菌Gwt1蛋白具有活性。这种保守的酶催化糖基磷脂酰肌醇(GPI)的翻译后修饰,其将真核细胞表面蛋白锚定在细胞膜上。在酵母中,GPI介导细胞壁甘露糖蛋白与 β -1,6-葡聚糖的交联。已显示在白色念珠菌和酿酒酵母中

对该酶的抑制导致抑制GPI锚定的甘露糖蛋白的成熟和定位,从而显示出多效性作用,包括抑制真菌对表面的粘附、抑制生物膜的形成、抑制胚管的形成、严重的生长缺陷或致死性。

[0346] 受试者

[0347] 在一些实施方案中,受试者是免疫受损的。在一些实施方案中,受试者是免疫受损的人类受试者。在一些实施方案中,人类受试者小于1岁。在一些实施方案中,人类受试者是1个月以下的婴儿。在一些实施方案中,人类受试者的年龄超过70岁。在一些实施方案中,受试者感染有HIV/AIDS。在一些实施方案中,受试者正在或已经经历癌症化学疗法治疗。在一些实施方案中,受试者正在或已经经历了皮质类固醇治疗。在一些实施方案中,受试者正在或已经经历了TNF抑制剂治疗。在一些实施方案中,受试者是移植接受者。在一些实施方案中,受试者是造血干细胞移植、骨髓移植、肺移植、肝移植、心脏移植、肾移植、胰腺移植或其组合的接受者。在一些实施方案中,受试者是造血干细胞移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是骨髓移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是肺移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是肝移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是心脏移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是肾移植的接受者。在一些实施方案中,受试者是胰腺移植的接受者。

[0348] 在一些实施方案中,受试者是脊椎动物。在一些实施方案中,该脊椎动物是鱼、两栖动物、爬行动物、鸟类、有袋动物或哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是鱼。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施方案中,该哺乳动物是狗。在一些实施方案中,该哺乳动物是猫。在一些实施方案中,该哺乳动物是家畜。在一些实施方案中,该家畜选自牛、绵羊、山羊、猪、家禽、牛和马科动物。在一些实施方案中,受试者是无脊椎动物。在一些实施方案中,该无脊椎动物是昆虫。在一些实施方案中,受试者是植物。

[0349] 改善本文公开的治疗方式的一种或多种物理性质和/或它们的施用方式常常是有益的。物理性质的改善包括,例如,增加水溶性、生物利用度、血清半衰期和/或治疗半衰期;和/或调节生物活性的方法。本领域已知的修饰包括聚乙二醇化、Fc-融合和白蛋白融合。尽管通常与大分子试剂(例如多肽)相关,但是最近已经用特定的小分子评估了这类修饰。举例来说,Chiang,M.等人(J.Am.Chem.Soc.,2014,136(9):3370-73)描述了与免疫球蛋白Fc结构域缀合的腺苷2a受体的小分子激动剂。与未缀合的小分子相比,小分子-Fc缀合物保留了有效的Fc受体和腺苷2a受体相互作用,并显示出优异的性质。还已经描述了PEG分子与小分子治疗剂的共价附接(Li,W.等人,Progress in Polymer Science,2013 38:421-44)。

[0350] 本发明化合物施用于受试者的量可以取决于,例如,给药目的(例如,希望的消退程度);施用该制剂的受试者的年龄、体重、性别、健康和身体状况;给药途径;以及疾病、病症、病况或其症状的性质。给药方案还可以考虑与所施用的药剂相关的任何不良反应的存在、性质和程度。有效剂量和剂量方案可以由例如安全性和剂量递增试验、体内研究(例如动物模型)和技术人员已知的其他方法容易地确定。

[0351] 通常,给药参数指示剂量小于对受试者可能具有不可逆毒性的量(最大耐受剂量(MTD))且不小于对受试者产生可测量的效果所需的量。这样的量取决于,例如,与ADME相关的药代动力学和药效学参数,并考虑给药途径和其他因素。

[0352] 有效剂量(ED)是在施用该药剂的部分受试者中产生治疗反应或所需效果的药剂

的剂量或量。药剂的“中值有效剂量”或ED₅₀是在50%的施用该药剂的群体中产生治疗反应或所需效果的药剂的剂量或量。尽管ED₅₀通常用作药剂效果的合理预期的量度,但是考虑所有相关因素,并不一定是临床医生可能认为合适的剂量。因此,在一些情况下,有效量大于计算出的ED₅₀,在其他情况下,有效量小于计算出的ED₅₀,在另外其他的情况下,有效量等于计算出的ED₅₀。

[0353] 另外,本发明化合物的有效剂量可以是当以一个或多个剂量施用于受试者时相对于健康受试者产生所需结果的量。例如,对于罹患特定病症的受试者,有效剂量可以是将该病症的诊断参数、量度、标志物等改善至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或超过90%的剂量,其中100%被定义为正常受试者所表现出的诊断参数、量度、标志物等。

[0354] 在一些实施方案中,“单位剂型”中含有所需化合物的剂量。用语“单位剂型”是指物理上离散的单位,每个单位包括足以产生所需效果的预定量的化合物(例如式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物)。应当理解,单位剂型的参数将取决于具体的药剂和所要达到的效果。

[0355] 联合疗法

[0356] 在某些情况下,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐与第二治疗剂联合施用。

[0357] 在一些实施方案中,将一种本文所述的化合物与同样具有治疗益处的第二治疗剂(也包括治疗方案)一起施用增强了受试者所经历的益处。

[0358] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或药学上可接受的盐与第二治疗剂共同施用,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0359] 在任何情况下,不管所治疗的疾病、病症或病况如何,受试者所经历的总体益处仅仅是两种治疗剂的累加,或者受试者经历协同益处。

[0360] 在一些实施方案中,当本文公开的化合物与第二治疗剂联合施用时,本文公开的化合物的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。供联合治疗方案使用的药物和其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文对于活性剂本身阐述的手段类似的那些手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药,即,提供更频繁的、较低的剂量,以使毒副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案,其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的施用,并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗:其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐和联合使用的第二药剂在治疗期期间同时施用或在不同时间和/或以逐渐减少或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0361] 应当理解,用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例

如,受试者所患的疾病、病症或病况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案有所不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0362] 对于本文所述的联合疗法,共同施用的化合物的剂量根据所使用的联合药物的类型、所使用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而不同。在另外的实施方案中,当与第二治疗剂共同施用,本文提供的化合物与该第二治疗剂同时或大致同时或者依次施用。

[0363] 在联合疗法中,多种治疗剂(其中之一是本文所述的化合物之一)以任何顺序甚至同时或大致同时施用。如果同时或大致同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一的统一形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0364] 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐以及联合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防药,并且连续地施用于具有发生病况或疾病的倾向的受试者,以便防止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,所述化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作之后,在可行的情况下尽可能快地施用本文所述的化合物,并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长不等,并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如,在具体的实施方案中,本文所述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0365] 在一些实施方案中,第二治疗剂是抗真菌剂。在一些实施方案中,第二治疗剂是选自下组的抗真菌剂:多烯抗真菌剂、唑类抗真菌剂、烯丙胺抗真菌剂和棘白菌素抗真菌剂。

[0366] 在一些实施方案中,多烯抗真菌剂是两性霉素B、克念菌素(candicidin)、非律平(filipin)、哈霉素(hamycin)、那他霉素(natamycin)、制霉菌素(nystatin)或龟裂杀菌素(rimocidin)。

[0367] 在一些实施方案中,唑类抗真菌剂是咪唑、三唑或噻唑。在一些实施方案中,咪唑是联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、芬替康唑、异康唑、酮康唑、卢立康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、舍他康唑、硫康唑或噻康唑。在一些实施方案中,三唑是阿巴康唑、艾氟康唑、环氧康唑、氟康唑、艾沙唑、伊曲康唑、泊沙康唑、丙环唑、雷夫康唑、特康唑或伏立康唑。在一些实施方案中,噻唑是阿巴芬净。

[0368] 在一些实施方案中,烯丙胺抗真菌剂是阿莫罗芬、布替萘芬、纳萘替芬或特比萘芬。

[0369] 在一些实施方案中,棘白菌素抗真菌剂选自:阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净和 rezafungin。

[0370] 在一些实施方案中,是用于治疗患有真菌病的受试者的方法,其包括向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐与氟康唑的联合治疗,其中该受试者选自牛、绵羊、山羊、猪、家禽、牛和马科动物。

[0371] 在一些实施方案中,是用于治疗患有真菌病的受试者的方法,其包括向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其

药上可接受的盐与酮康唑的联合治疗,其中该受试者选自牛、绵羊、山羊、猪、家禽、牛和马科动物。

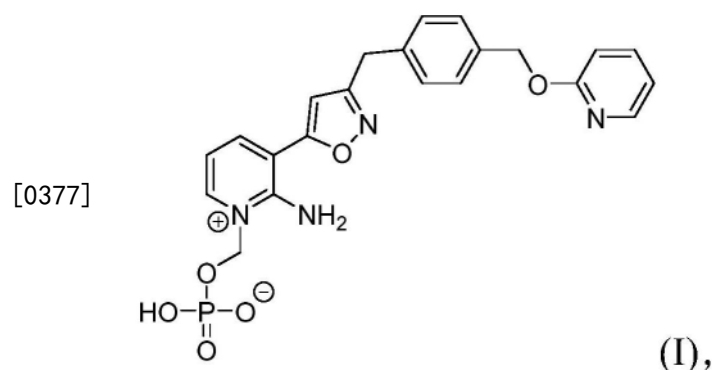
[0372] 在一些实施方案中,是用于治疗患有真菌病的受试者的方法,其包括向受试者施用式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐与伊曲康唑的联合治疗,其中该受试者选自牛、绵羊、山羊、猪、家禽、牛和马科动物。

[0373] 其他实施方案

[0374] 实施方案包括以下实施方案1-212。

[0375] 实施方案1.一种药物组合物,其包含:

[0376] (i) 式(I)化合物:



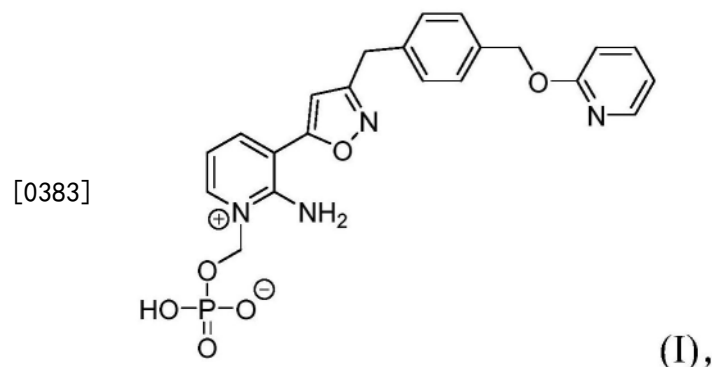
[0378] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物;和

[0379] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0380] 其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型。

[0381] 实施方案2.一种药物组合物,其包含:

[0382] (i) 式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的细颗粒:



[0384] 和

[0385] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0386] 其中所述药物组合物为用于口服给药或施用的剂型或为用于吸入递送的剂型。

[0387] 实施方案3.实施方案1或2的药物组合物,其中所述式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的、微晶的、无定形的或冻干的。

[0388] 实施方案4.实施方案3的药物组合物,其中所述式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的。

[0389] 实施方案5.实施方案3的药物组合物,其中所述式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是无定形的。

[0390] 实施方案6.实施方案3的药物组合物,其中所述式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是冻干的。

[0391] 实施方案7.实施方案2-6中任一项的药物组合物,其中所述颗粒是微粉化的。

[0392] 实施方案8.实施方案7的药物组合物,其中所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0393] 实施方案9.实施方案7或8的药物组合物,其中至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0394] 实施方案10.实施方案7-9中任一项的药物组合物,其中至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0395] 实施方案11.实施方案7-10中任一项的药物组合物,其中至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0396] 实施方案12.实施方案7-11中任一项的药物组合物,其中至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0397] 实施方案13.实施方案7-12中任一项的药物组合物,其中至少约50%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0398] 实施方案14.实施方案7-13中任一项的药物组合物,其中至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0399] 实施方案15.实施方案7-14中任一项的药物组合物,其中至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0400] 实施方案16.实施方案7-15中任一项的药物组合物,其中至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0401] 实施方案17.实施方案7-16中任一项的药物组合物,其中至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0402] 实施方案18.实施方案7-17中任一项的药物组合物,其中至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为约1 μ m至约750 μ m。

[0403] 实施方案19.实施方案2-6中任一项的药物组合物,其中所述颗粒是纳米研磨的。

[0404] 实施方案20.实施方案19的药物组合物,其中所述颗粒的颗粒大小为约1nm至约750nm。

[0405] 实施方案21.实施方案19或20的药物组合物,其中至少约10%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0406] 实施方案22.实施方案19-21中任一项的药物组合物,其中至少约20%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0407] 实施方案23.实施方案19-22中任一项的药物组合物,其中至少约30%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0408] 实施方案24.实施方案19-23中任一项的药物组合物,其中至少约40%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0409] 实施方案25.实施方案19-24中任一项的药物组合物,其中至少约50%的所述颗粒

的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0410] 实施方案26.实施方案19-25中任一项的药物组合物,其中至少约60%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0411] 实施方案27.实施方案19-26中任一项的药物组合物,其中至少约70%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0412] 实施方案28.实施方案19-27中任一项的药物组合物,其中至少约80%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0413] 实施方案29.实施方案19-28中任一项的药物组合物,其中至少约90%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0414] 实施方案30.实施方案19-29中任一项的药物组合物,其中至少约95%的所述颗粒的颗粒大小为1nm至约750nm。

[0415] 实施方案31.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是自微乳化药物递送系统(SMEDDS)。

[0416] 实施方案32.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是自乳化药物递送系统(SEDDS)。

[0417] 实施方案33.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是喷雾干燥的分散剂型。

[0418] 实施方案34.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是热熔成粒剂型。

[0419] 实施方案35.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是热熔挤出剂型。

[0420] 实施方案36.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是微沉淀散装粉末(MBP)剂型。

[0421] 实施方案37.实施方案1-30中任一项的药物组合物,其中所述剂型是液体。

[0422] 实施方案38.实施方案37的药物组合物,其中所述剂型是悬浮液、溶液、糖浆或酞剂。

[0423] 实施方案39.实施方案37或38的药物组合物,其中所述剂型是纳米悬浮液。

[0424] 实施方案40.实施方案37-39中任一项的药物组合物,其中所述剂型是悬浮液。

[0425] 实施方案41.实施方案40中任一项的药物组合物,其中所述剂型是胶体悬浮液。

[0426] 实施方案42.实施方案1-36中任一项的药物组合物,其中所述剂型是固体剂型。

[0427] 实施方案43.实施方案1-36或42中任一项的药物组合物,其中所述剂型是颗粒或粉末。

[0428] 实施方案44.实施方案1-36或42-43中任一项的药物组合物,其中所述剂型是片剂或胶囊。

[0429] 实施方案45.实施方案44的药物组合物,其中所述片剂或胶囊具有肠溶衣。

[0430] 实施方案46.实施方案44的药物组合物,其中所述剂型是片剂。

[0431] 实施方案47.实施方案44的药物组合物,其中所述片剂是渗透漂浮片剂。

[0432] 实施方案48.实施方案47的药物组合物,其中所述胶囊是液体填充的硬胶囊或软明胶胶囊。

[0433] 实施方案49. 实施方案1-48中任一项的药物组合物, 其中所述剂型是改进释放剂型。

[0434] 实施方案50. 实施方案49的药物组合物, 其中所述改进释放剂型是延迟释放剂型、延长释放(ER)剂型或靶向释放剂型。

[0435] 实施方案51. 实施方案50的药物组合物, 其中所述ER剂型是持续释放(SR)剂型或控制释放(CR)剂型。

[0436] 实施方案52. 实施方案1-48中任一项的药物组合物, 其中所述剂型是立即释放剂型。

[0437] 实施方案53. 实施方案1-52中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约10mg至约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0438] 实施方案54. 实施方案1-52中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0439] 实施方案55. 实施方案1-52中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg至约150mg、约150mg至约250mg、约250mg至约350mg、约350mg至约450mg、约450mg至约550mg、约550mg至约650mg、约650mg至约750mg、约850mg至约950mg或约950mg至约1050mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0440] 实施方案56. 实施方案1-52中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0441] 实施方案57. 实施方案1-52中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg或约500mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0442] 实施方案58. 实施方案1-57中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂或其任意组合。

[0443] 实施方案59. 实施方案1-58中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素、预胶化淀粉、聚维酮、硬脂酸镁、胶体二氧化硅或其任意组合。

[0444] 实施方案60. 实施方案1-59中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物在约2℃至约25℃的温度下稳定长达36个月。

[0445] 实施方案61. 实施方案60的药物组合物, 其中所述药物组合物在约2℃至约8℃的温度下稳定约24个月至约36个月的一段时间。

[0446] 实施方案62. 实施方案1-61中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物基本上不含杂质。

[0447] 实施方案63. 实施方案1-62中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约90%纯。

[0448] 实施方案64. 实施方案1-63中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少

约95%纯。

[0449] 实施方案65. 实施方案1-64中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约96%纯。

[0450] 实施方案66. 实施方案1-65中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约97%纯。

[0451] 实施方案67. 实施方案1-66中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约98%纯。

[0452] 实施方案68. 实施方案1-67中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约99%纯。

[0453] 实施方案69. 实施方案1-68中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。

[0454] 实施方案70. 实施方案1-62中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含至多约10% (w/w) 的至少一种杂质。

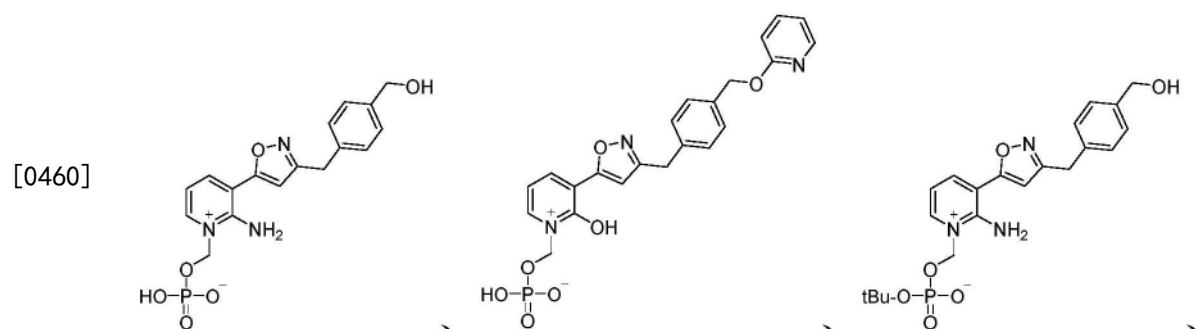
[0455] 实施方案71. 实施方案1-62或70中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含少于约10% (w/w)、约9% (w/w)、约8% (w/w)、约7% (w/w)、约6% (w/w)、约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0456] 实施方案72. 实施方案1-62或70-71中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含少于约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0457] 实施方案73. 实施方案70-72中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含少于约0.9% (w/w)、约0.8% (w/w)、约0.7% (w/w)、约0.6% (w/w)、约0.5% (w/w)、约0.4% (w/w)、约0.3% (w/w)、约0.2% (w/w) 或约0.1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0458] 实施方案74. 实施方案70-72中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种杂质是降解物。

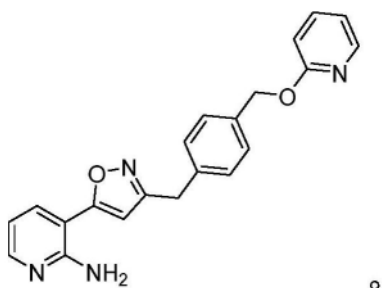
[0459] 实施方案75. 实施方案70-72中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种杂质是:



[0464] 实施方案78. 实施方案1-62或77中任一项的药物组合物, 所述药物组合物包含至多约0.5% (w/w) 的任何单独杂质。

[0465] 实施方案79. 实施方案1-62或77-78中任一项的药物组合物, 所述药物组合物包含至多约1.5% (w/w) 的以下化合物:

[0466]

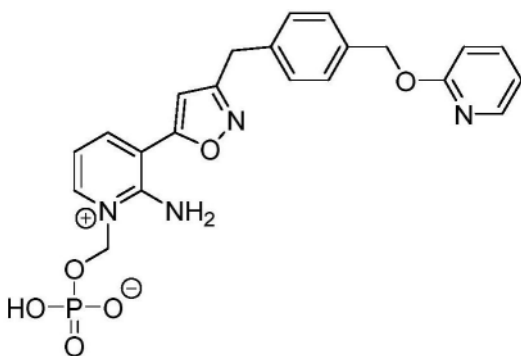


[0467] 实施方案80. 实施方案77-79中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg或约500mg的式(I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0468] 实施方案81. 一种药物组合物, 其包含:

[0469] (i) 式(I) 化合物,

[0470]



[0471] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物; 和

[0472] (ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂,

[0473] 其中所述药物组合物为用于通过注射给药或施用的剂型。

[0474] 实施方案82. 实施方案81的药物组合物, 其中所述药物组合物为用于静脉内(I.V.) 注射或输注, 或肌肉内、皮下或皮内注射的剂型。

[0475] 实施方案83. 实施方案82的药物组合物, 其中所述药物组合物为用于静脉内注射或输注的剂型。

[0476] 实施方案84. 实施方案81-83中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物是溶液。

[0477] 实施方案85. 实施方案81-84中任一项的药物组合物, 其中所述式(I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的、微晶的、无定形的或冻干的。

[0478] 实施方案86. 实施方案85的药物组合物, 其中所述式(I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是结晶的。

[0479] 实施方案87. 实施方案85的药物组合物, 其中所述式(I) 化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是无定形的。

[0480] 实施方案88.实施方案85的药物组合物,其中所述式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物是冻干的。

[0481] 实施方案89.实施方案81-88中任一项的药物组合物,其中所述剂型包含共溶剂。

[0482] 实施方案90.实施方案89的药物组合物,其中所述共溶剂包括PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、丙二醇、乙醇、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、cremephor、甘油、苯甲醇、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、叔丁醇或其任意组合。

[0483] 实施方案91.实施方案81-90中任一项的药物组合物,其中所述剂型进一步包含油。

[0484] 实施方案92.实施方案91的药物组合物,其中所述油包括芝麻油、大豆油、植物油、罂粟籽油、红花油或其组合。

[0485] 实施方案93.实施方案81-92中任一项的药物组合物,其中所述剂型进一步包含缓冲液。

[0486] 实施方案94.实施方案93的药物组合物,其中所述缓冲液是磷酸盐缓冲液。

[0487] 实施方案95.实施方案94的药物组合物,其中所述磷酸盐缓冲液是磷酸钾。

[0488] 实施方案96.实施方案94或95的药物组合物,其中所述磷酸钾是一碱式或二碱式的。

[0489] 实施方案97.实施方案81-96中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物的pH为约2.5至约11.0。

[0490] 实施方案98.实施方案81-96中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物的pH为约2.5至约5.0或约6.5至约10.5。

[0491] 实施方案99.实施方案81-76中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物的pH为约2.5至约4.5或约7.0至约9.0。

[0492] 实施方案100.实施方案81-99中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物的pH用盐酸和/或氢氧化钠调节。

[0493] 实施方案101.实施方案81-100中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含约5mg/mL至约250mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0494] 实施方案102.实施方案81-101中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg/mL至约50mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0495] 实施方案103.实施方案81-102中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含约20mg/mL至约40mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0496] 实施方案104.实施方案81-102中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL或约30mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0497] 实施方案105.实施方案1-104中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物包含约10mg至约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0498] 实施方案106. 实施方案1-105中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg至约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0499] 实施方案107. 实施方案1-105中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg至约150mg、约150mg至约250mg、约250mg至约350mg、约350mg至约450mg、约450mg至约550mg、约550mg至约650mg、约650mg至约750mg、约850mg至约950mg或约950mg至约1050mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0500] 实施方案108. 实施方案81-105中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0501] 实施方案109. 实施方案81-108中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。

[0502] 实施方案110. 实施方案101的药物组合物, 其中所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0503] 实施方案111. 实施方案81-110中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物基本上不含杂质。

[0504] 实施方案112. 实施方案81-111中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约90%纯。

[0505] 实施方案113. 实施方案81-112中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约95%纯。

[0506] 实施方案114. 实施方案81-113中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约96%纯。

[0507] 实施方案115. 实施方案81-114中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约95%纯。

[0508] 实施方案116. 实施方案81-115中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约98%纯。

[0509] 实施方案117. 实施方案81-116中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约95%纯。

[0510] 实施方案118. 实施方案81-117中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物为至少约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%、约99.9%或约100%纯。

[0511] 实施方案119. 实施方案81-111中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含至多约10% (w/w) 的至少一种杂质。

[0512] 实施方案120. 实施方案81-111或119中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含少于约10% (w/w)、约9% (w/w)、约8% (w/w)、约7% (w/w)、约6% (w/w)、约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0513] 实施方案121. 实施方案81-111或119-120中任一项的药物组合物, 其中所述药物

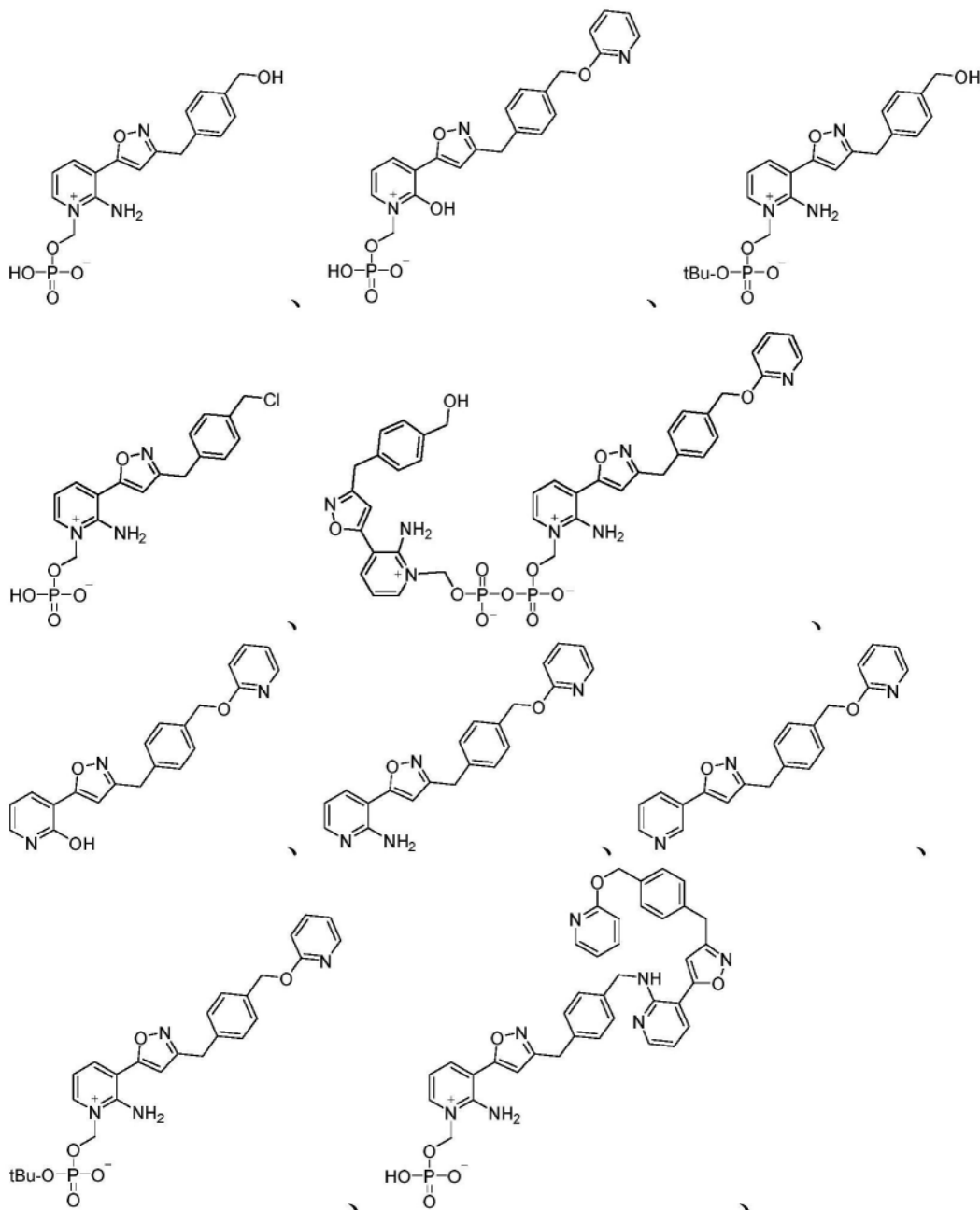
组合物包含少于约5% (w/w)、约4% (w/w)、约3% (w/w)、约2% (w/w) 或约1% (w/w) 的至少一种杂质。

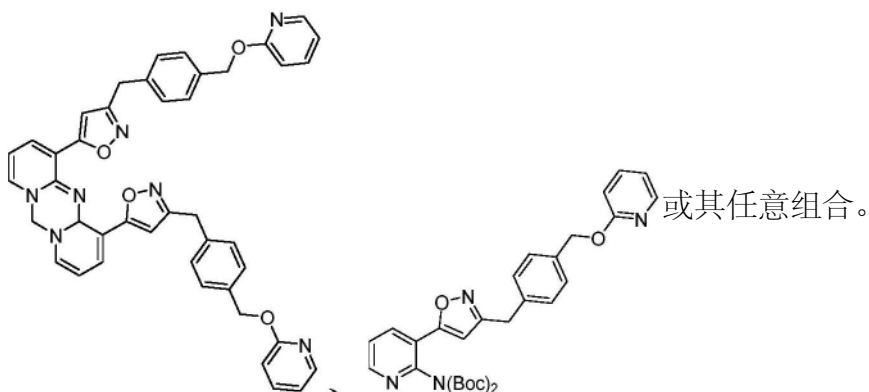
[0514] 实施方案122. 实施方案81-111或119-121中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含少于约0.9% (w/w)、约0.8% (w/w)、约0.7% (w/w)、约0.6% (w/w)、约0.5% (w/w)、约0.4% (w/w)、约0.3% (w/w)、约0.2% (w/w) 或约0.1% (w/w) 的至少一种杂质。

[0515] 实施方案123. 实施方案119-122中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种杂质是降解物。

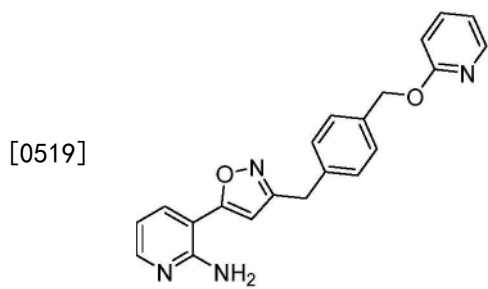
[0516] 实施方案124. 实施方案119-123中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种杂质是:

[0517]





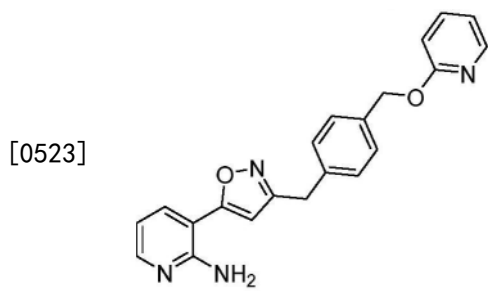
[0518] 实施方案125. 实施方案119-124中任一项的药物组合物, 其中所述至少一种杂质是:



[0520] 实施方案126. 实施方案81-111中任一项的药物组合物, 所述药物组合物包含至多约4.0% (w/w) 的总杂质。

[0521] 实施方案127. 实施方案81-111或126中任一项的药物组合物, 所述药物组合物包含至多约0.5% (w/w) 的任何单独杂质。

[0522] 实施方案128. 实施方案81-111或126-128中任一项的药物组合物, 所述药物组合物包含至多约1.5% (w/w) 的以下化合物:

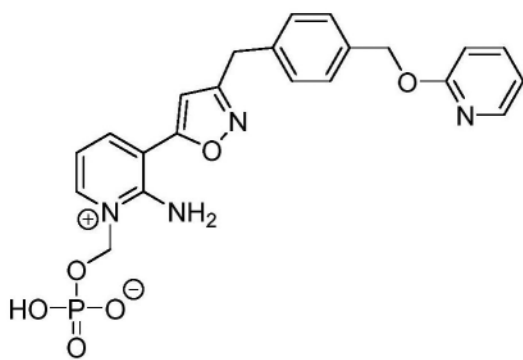


[0524] 实施方案129. 实施方案81-128中任一项的药物组合物, 其中所述药物组合物包含约20mg/mL的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0525] 实施方案130. 一种复方的组合物, 其包含:

[0526] (i) 式(I)化合物:

[0527]



[0528] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物；和

[0529] (ii) 至少一种抗真菌剂。

[0530] 实施方案131. 实施方案130的组合物, 其中所述组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0531] 实施方案132. 实施方案130或131的组合物, 其中所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。

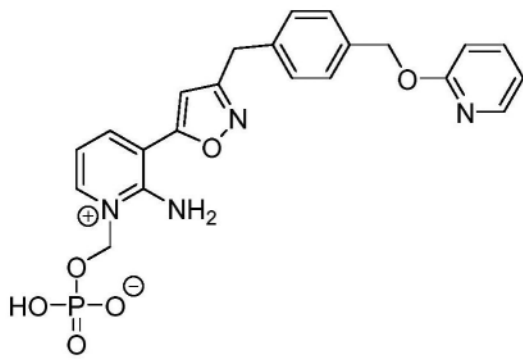
[0532] 实施方案133. 实施方案132的组合物, 其中所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。

[0533] 实施方案134. 实施方案132的组合物, 其中所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin。

[0534] 实施方案135. 一种复方的组合物, 其包含:

[0535] (i) 式 (I) 化合物:

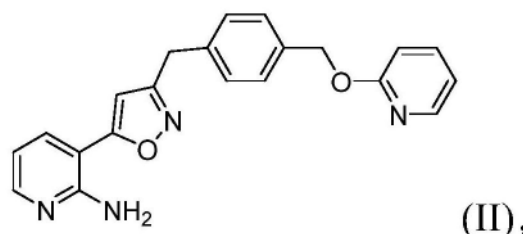
[0536]



[0537] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物；和

[0538] (ii) 式 (II) 化合物

[0539]



[0540] 或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0541] 实施方案136. 实施方案135的组合物, 其中所述组合物进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0542] 实施方案137.实施方案135或136的组合物,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物均为结晶的。

[0543] 实施方案138.实施方案135-137中任一项的组合物,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约10:1的比例存在。

[0544] 实施方案139.实施方案135-138中任一项的组合物,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1至约9.99:0.01的比例存在。

[0545] 实施方案140.实施方案135-139中任一项的组合物,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9.5:0.5至约9.9:0.1的比例存在。

[0546] 实施方案141.实施方案135-140中任一项的组合物,其中式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物和式(II)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物以约9:1、约9.1:0.9、约9.2:0.8、约9.3:0.7、约9.4:0.6、约9.5:0.5、约9.6:0.4、约9.7:0.3、约9.8:0.2或约9.9:0.1的比例存在。

[0547] 实施方案142.一种治疗或预防真菌感染或疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1-121中任一项的药物组合物或实施方案122-133中任一项的组合物。

[0548] 实施方案143.实施方案142的方法,其中向所述受试者施用约10mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0549] 实施方案144.实施方案142或143的方法,其中向所述受试者施用约10mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0550] 实施方案145.实施方案142-144中任一项的方法,其中向所述受试者施用约10mg至约2,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0551] 实施方案146.实施方案142-144的方法,其中向所述受试者施用约10mg、约30mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1,000mg、约1,200mg、约1,500mg、约1,800mg、约2,000mg、约2,100mg、约2,400mg、约2,500mg、约3,000mg、约4,000mg、约5,000mg、约6,000mg、约7,000mg或约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0552] 实施方案147.实施方案142-146中任一项的方法,其中向所述受试者施用约40mg、约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约350mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化

物或水合物。

[0553] 实施方案148. 实施方案142-144中任一项的方法, 其中向所述受试者施用约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、1,000mg、约2,000mg或约3,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0554] 实施方案149. 实施方案142-148中任一项的方法, 其中每天向所述受试者施用所述药物组合物。

[0555] 实施方案150. 实施方案142-149中任一项的方法, 其中每天一次、每天两次、每天三次或每天四次向所述受试者施用所述药物组合物。

[0556] 实施方案151. 实施方案142-150中任一项的方法, 其中向所述受试者施用所述药物组合物长达约12周的一段时间。

[0557] 实施方案152. 实施方案142-151中任一项的方法, 其中向所述受试者施用所述药物组合物至少一周的一段时间。

[0558] 实施方案153. 实施方案1-152中任一项的方法, 其中向所述受试者施用所述药物组合物至少两周的一段时间。

[0559] 实施方案154. 实施方案1-153中任一项的方法, 其中向所述受试者施用所述药物组合物一周、两周、6周、12周、24周、48周或52周的一段时间。

[0560] 实施方案155. 实施方案142-154中任一项的方法, 其中在约20分钟、约30分钟、约60分钟、约90分钟、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时、约7小时、约8小时、约9小时、约10小时、约12小时、约18小时或约24小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0561] 实施方案156. 实施方案142-155中任一项的方法, 其中在长达约3小时的一段时间内通过静脉内输注向所述受试者施用所述药物组合物。

[0562] 实施方案157. 实施方案142-156中任一项的方法, 其中向所述受试者施用负荷剂量, 随后施用维持剂量。

[0563] 实施方案158. 实施方案157的方法, 其中所述负荷剂量包含约1,000mg至约8,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0564] 实施方案159. 实施方案157或158的方法, 其中所述维持剂量包含约600mg至约2,400mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0565] 实施方案160. 实施方案157-159中任一项的方法, 其中所述负荷剂量包含约1,000mg至约2,000mg。

[0566] 实施方案161. 实施方案157-160中任一项的方法, 其中在约2小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用所述负荷剂量。

[0567] 实施方案162. 实施方案157-161中任一项的方法, 其中在治疗的第一天施用两次所述负荷剂量。

[0568] 实施方案163. 实施方案162的方法, 其中在第一负荷剂量之后约9小时施用第二负荷剂量。

[0569] 实施方案164. 实施方案157-163中任一项的方法, 其中所述维持剂量包含约

600mg、约700mg、约800mg、约900mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0570] 实施方案165.实施方案157-164中任一项的方法,其中所述维持剂量包含约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0571] 实施方案166.实施方案157-164中任一项的方法,其中所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0572] 实施方案167.实施方案157-164中任一项的方法,其中所述维持剂量包含约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,并且口服施用。

[0573] 实施方案168.实施方案157-164中任一项的方法,其中所述维持剂量包含在约1小时至约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约900mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0574] 实施方案169.实施方案157-164中任一项的方法,其中在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0575] 实施方案170.实施方案157-169中任一项的方法,其中每天一次施用所述维持剂量。

[0576] 实施方案171.实施方案157-170中任一项的方法,其中从治疗的第二天开始每天一次施用所述维持剂量。

[0577] 实施方案172.实施方案157-164中任一项的方法,其中从治疗的第二天、第三天或第四天开始,在约3小时的一段时间内通过静脉内输注施用约600mg或约800mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0578] 实施方案173.实施方案157-164中任一项的方法,其中从治疗的第二天、第三天或第四天开始,口服施用约800mg或约1,000mg的式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。

[0579] 实施方案174.实施方案142-173中任一项的方法,其中所述真菌感染是由侵袭性真菌引起的。

[0580] 实施方案175.实施方案142-174中任一项的方法,其进一步包括向所述受试者施用至少一种抗真菌剂联合所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物。

[0581] 实施方案176.实施方案175的方法,其中所述至少一种抗真菌剂是唑类药物、棘白菌素、两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质卷、5-氟胞嘧啶、特比萘芬、灰黄霉素、VL-2397、ibrexafungerp、orotomide F901318或其组合。

[0582] 实施方案177.实施方案176的方法,其中所述唑类药物为酮康唑、氟康唑、泊沙康唑、伊曲康唑、伏立康唑、艾沙康唑或咪康唑。

[0583] 实施方案178.实施方案177的方法,其中所述棘白菌素为卡泊芬净、阿尼芬净、米卡芬净或rezafungin,或其组合。

[0584] 实施方案179.实施方案175-178中任一项的方法,其中所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时、大致同时或以任何顺序依次施用。

[0585] 实施方案180.实施方案179的方法,其中所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂同时或大致同时施用。

[0586] 实施方案181.实施方案179的方法,其中所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物的药物组合物和所述抗真菌剂依次施用。

[0587] 实施方案182.实施方案181的方法,其中所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之前施用。

[0588] 实施方案183.实施方案181的方法,其中所述包含式(I)化合物或其同位素变体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物、或其药学上可接受的盐的药物组合物在所述至少一种抗真菌剂之后施用。

[0589] 实施方案184.实施方案142-183中任一项的方法,其中所述真菌感染或疾病是由烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、芽生菌属(*Blastomyces*)、阿耶罗菌属(*Ajellomyces*)、念珠菌属、球孢子菌属(*Coccidioides*)、隐球菌属(*Cryptococcus*)、组织胞浆菌属(*Histoplasma*)、*Rhizopus Mucor*、小克银汉霉属(*Cunninghamella*)、鳞质霉属(*Apophysomyces*)、犁头霉属(*Absidia*)、瓶霉属(*Saksenaea*)、虫霉属(*Entomophthora*)、耳霉属(*Conidiobolus*)、蛙粪霉属(*Basidiobolus*)、孢子丝菌属(*Sporothrix*)、肺囊虫属(*Pneumocystis*)、蓝状菌属(*Talaromyces*)、马利筋属(*Asclepias*)、镰孢属(*Fusarium*)、赛多孢子菌属(*Scedosporium*)真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。

[0590] 实施方案185.实施方案142-183中任一项的方法,其中所述真菌感染或疾病是由隐球菌属、曲霉属、念珠菌属、镰孢属、赛多孢子菌属真菌或毛霉目真菌或其任意组合引起的。

[0591] 实施方案186.实施方案185的方法,其中所述真菌感染或疾病是由烟曲霉、黄曲霉、皮炎芽生菌、皮炎组织胞浆菌、白色念珠菌、光滑念珠菌、皱褶念珠菌、耳念珠菌、粗球孢子菌、*Coccidioides posadasii*、新型隐球菌、格特隐球菌、荚膜组织胞浆菌、葡枝根霉、少根根霉、印度毛霉、灰色小克银汉霉、雅致鳞质霉、犁头霉属的种、瓶霉属的种、微小根毛霉、虫霉属的种、耳霉属的种、蛙粪霉属的种、申克孢子丝菌、耶氏肺囊虫、马尔尼菲蓝状菌、*Asclepias albicans*、腐皮镰孢、尖端赛多孢子菌、微小根毛霉或其任意组合引起的。

[0592] 实施方案187.实施方案185的方法,其中所述真菌感染或疾病是由隐球菌属真菌或念珠菌属真菌引起的。

[0593] 实施方案188.实施方案187的方法,其中所述真菌感染或疾病是由新型隐球菌、格特隐球菌或耳念珠菌引起的。

[0594] 实施方案189.实施方案142-188中任一项的方法,其中所述真菌感染或疾病是唑类药物抗性的和/或棘白菌素抗性的。

[0595] 实施方案190.实施方案142-189中任一项的方法,其中所述受试者是免疫受损的。

[0596] 实施方案191.实施方案142-190中任一项的方法,其中所述受试者感染有HIV/AIDS或患有癌症。

[0597] 实施方案192.实施方案191的方法,其中所述受试者患有癌症。

[0598] 实施方案193.实施方案192的方法,其中所述癌症是急性髓样白血病(AML)。

[0599] 实施方案194.实施方案142-193中任一项的方法,其中所述受试者患有中性粒细胞减少症。

[0600] 实施方案195.实施方案142-194中任一项的方法,其中所述受试者正在经历或已经经历了癌症化学疗法治疗。

[0601] 实施方案196.实施方案142-190中任一项的方法,其中所述受试者正在经历或已经经历了皮质类固醇治疗。

[0602] 实施方案197.实施方案142-190中任一项的方法,其中所述受试者正在经历或已经经历了TNF抑制剂治疗。

[0603] 实施方案198.实施方案142-190中任一项的方法,其中所述受试者是移植受者。

[0604] 实施方案199.实施方案142-198中任一项的方法,其中所述真菌感染或疾病是在所述受试者的血流中。

[0605] 实施方案200.实施方案142-199中任一项的方法,其中所述受试者在施用所述药物组合物后,肺部真菌菌落计数减少。

[0606] 实施方案201.实施方案142-200中任一项的方法,其中所述受试者中式(I)化合物的血浆浓度对时间曲线具有小于约30分钟至约180分钟的 $t_{\max}$ 。

[0607] 实施方案202.实施方案142-201中任一项的方法,其中所述受试者具有约12,000ng/mL至约25,000ng/mL的式(I)化合物的最大血浆浓度($C_{\max}$)。

[0608] 实施方案203.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中所述药物组合物被储存在对pH不敏感的容器中。

[0609] 实施方案204.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为液体储存时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。在一些实施方案中,当作为液体储存时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0610] 实施方案205.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为液体储存时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0611] 实施方案206.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。

[0612] 实施方案207.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0613] 实施方案208.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。

[0614] 实施方案209.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0615] 实施方案210.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为pH为约2.5至

约11.0的液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃至8℃的温度下稳定长达约24个月。

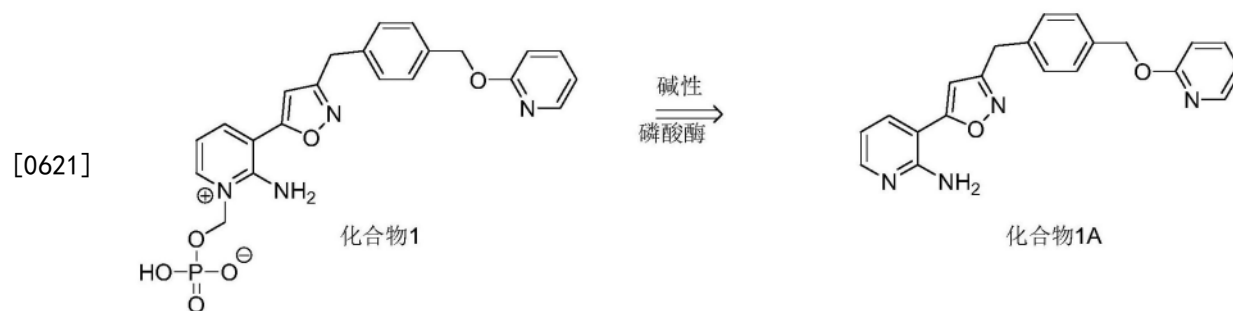
[0616] 实施方案211.实施方案81-129中任一项的药物组合物,其中当作为pH为约2.5至约11.0的液体储存在对pH不敏感的容器中时,所述药物组合物在约-20℃的温度下稳定约12个月至约24个月的一段时间。

[0617] 实施方案212.实施方案203-211中任一项的药物组合物,其中所述对pH不敏感的容器由玻璃或塑料组成。

[0618] 应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且在此基础上的各种修改或变化对本领域技术人员而言是启示性的,且包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请均出于所有目的通过引用整体并入本文。

[0619] III. 实施例

[0620] 化合物1是一种在体内被磷酸酶快速转化为微生物活性部分化合物1A的前药,是一种广谱抗真菌剂,用于通过静脉内和口服给药途径治疗侵袭性真菌感染。



[0622] 实施例1A-1B:制剂

[0623] 化合物1是具有不稳定的磷酸酯部分的前药。磷酸酯部分改善了原料药在较高pH范围内的水溶性,但稳定性有限。

[0624] 实施例1A:化合物1注射剂

[0625] 化合物1注射剂被制备为无菌溶液,其在施用前将进一步稀释为0.9%氯化钠注射液中。

[0626] 表1提供了化合物1在室温下的pH溶解度。当在40℃下储存时,还针对pH水平7、8和9评价了在缓冲液溶液中的pH稳定性。数据表明,化合物1在pH 7-8下更稳定长达7天,以化合物1A作为主要降解物观察到对于母体而言效力变化<3%。还用多达20种稳定和增溶赋形剂对化合物1进行了评价,它们没有降低化合物1A的降解或形成速率。

[0627] 表1:化合物1在室温下的pH溶解度

[0628]	pH	溶解度(mg/mL)
	研究A	
	1	3.83
	3	0.111
	4	0.063
	5	0.125
	6	0.758
	7	>17.6
	7.5*	>28.5
	8.5*	>80
	研究B	
	6.5	4.3
	7.0	53.7
	7.0 (用磷酸盐缓冲液)	20.9
	7.5 (50 mM磷酸盐缓冲液)	141.1

[0629] *由于有限的原料药的量,在pH≥7的溶液中没有达到饱和。

[0630] 化合物1注射剂是配制为浓度为20mg/mL的化合物1的溶液。该制剂包含化合物1原料药、氯化钠、磷酸钾(二碱式和一碱式)、盐酸、氢氧化钠和注射用水(WFI)。将化合物1原料药加入该溶液中,并用盐酸/或氢氧化钠将pH调节至 8.0 ± 1.0 (在混合过程中目标为7.8至8.2),随后添加足量WFI。将化合物1溶液通过0.2μm膜过滤器无菌过滤到最终初级包装(50mL小瓶)中,最小填充体积为35mL。在施用前,将化合物1注射剂进一步稀释为0.9%氯化钠注射液中,并按照临床方案中的说明以静脉内输注液的形式施用。表2描述了化合物1静脉内药物产品的组成,20mg/mL,在50mL小瓶中填充35mL,批量大小约为100升。该溶液可以在2°C至8°C或-20°C下储存长达12个月。制备化合物1注射溶液的工序总结如下。

[0631] 表2:化合物1注射剂的组成,20mg/mL,35mL填充体积

[0632]	组分	近似浓度	每单位含量
	化合物1	20mg/mL	700mg
	氯化钠	6.1mg/mL	213.5mg
	磷酸二氢钾	0.16mg/mL	5.6mg
	磷酸氢二钾	3.27mg/mL	114.5mg
	氢氧化钠	按需	按需
	盐酸	按需	按需
	注射用水	N/A	Q.S. 35mL

[0633] Ph. Eur. = 欧洲药典; N/A = 不适用; NF = 国家处方集; QS = 足量; USP = 美国药典

[0634] 1. 将氯化钠、磷酸钾(一碱式和二碱式)添加到容纳有注射用水的容器中。

[0635] 2. 使用1M盐酸溶液和/或1M氢氧化钠溶液将pH调节至8.0。

[0636] 3. 将化合物1原料药缓慢添加到该溶液中,并在15°C至30°C下搅拌/混合。

[0637] 4. 使用盐酸溶液和/或氢氧化钠溶液将pH调节至8.0,以进行溶解。

[0638] 5. 添加足量注射用水,并在15°C至30°C下继续搅拌。

[0639] 6. 通过2x 0.2μm膜过滤器无菌过滤到50mL无菌小瓶中,填充体积为35mL,并用氯丁基橡胶塞封闭。注意:完成每个制备批次后,使用起泡点测试来测试过滤器完整性,并将结果记录在批次记录中。

[0640] 7. 在包装和贴标签之前,检查小瓶。

[0641] 表3. 当前临床批次的化合物1注射剂规格

测试	方法	接受标准
鉴定	HPLC	与划界(bracketing)标准色谱图中化合物 1 峰的平均保留时间相比, 样品色谱图中化合物 1 峰的相对保留时间在 0.95 至 1.05 之间。
杂质	HPLC	
化合物 1A	HPLC	NMT 1.0%
单杂质, 以 RRT 报告	HPLC	NMT 0.5%
[0642] 总计	HPLC	NMT 3.0%
pH	USP <791>	7.0 至 8.5
重量摩尔渗透压浓度	USP <785>	报告结果(目标 260 至 350 Osm/kg)
测定	HPLC	标示量的 90.0 – 110.0% (20 mg/mL)
填充体积	USP <1>	NLT 35 mL
内毒素	USP <85>	< 4.0 EU/mL
颗粒物	USP <788>	≥10 μm: NMT 6000 个颗粒/容器 ≥25 μm: NMT 600 个颗粒/容器
无菌性	USP <71>	无菌

[0643] EU=内毒素单位;NLT=不小于;NMT=不大于

[0644] 在制备含有化合物1的混合溶液过程中,将化合物1注射剂在输注之前用0.2μM过滤器过滤,以除去任何固有的颗粒。

[0645] 针对20mg/mL的化合物1注射制剂,进行了用于2期临床研究的进一步制剂开发。已确定在阶段1制剂中含有磷酸盐缓冲液增加了对pH的稳定性,以便长期储存。使用50mM磷酸盐缓冲液在pH 7.5下和20mM磷酸盐缓冲液在pH 8.0下制备了两种制剂,化合物1的浓度为20mg/mL。表4显示了阶段1和阶段2制剂之间的细微差异。基于已知的水溶性和稳定性,制备了20mg/mL的化合物1注射剂。由于没有其他赋形剂能够帮助稳定性或增加溶解度,因此使用GRAS赋形剂简单地开发制剂,以达到适当的pH和等渗重量摩尔渗透压浓度。

[0646] 表4: 化合物1注射剂的组成,对于阶段1和阶段2制剂为20mg/mL

组分	阶段1浓度	阶段2浓度
化合物1	20mg/mL	20mg/mL
氯化钠	6.8mg/mL	6.1mg/mL
磷酸二氢钾	不适用	0.16mg/mL
磷酸氢二钾	不适用	3.27mg/mL
氢氧化钠	按需	按需
盐酸	按需	按需
注射用水	N/A	N/A

[0648] 实施例1B: 化合物1片剂

[0649] 将化合物1片剂配制成强度为50mg、100mg和200mg的白色包衣片剂。表3、表4和表5分别列出了50mg、100mg和200mg化合物1片剂的含量。

[0650] 表5: 50mg化合物1包衣片剂的组成

[0651]

组分	每片的量(% wt)	功能
化合物 1	50 mg (25.0%)	活性成分
微晶纤维素 (Avicel PH102)	59 mg (14.0% ¹ , 15.5% ²)	稀释剂
乳糖一水合物, 改进的 (#316 Fast Flo)	59 mg (14.0% ¹ , 15.5% ²)	稀释剂
胶体二氧化硅 (Cab-o-sil M5P)	3.5 mg (1.00% ¹ , 0.75% ²)	助流剂
预胶化淀粉	10 mg (5.0% ¹)	崩解剂
滑石	16 mg (8% ²)	助流剂
硬脂酸镁 (HyQual) 植物来源	2.5 mg (0.25% ¹ , 1.00% ²)	润滑剂
核心重量(mg)	200 mg	
Opadry II AMB, 包衣	10 mg (5.0%)	膜包衣
纯化水	不适用	溶剂
包衣片剂重量(mg)	210.0 mg	

[0652] 表6:100mg化合物1包衣片剂的组成

[0653]

组分	每片的量- (% wt)	功能
化合物 1	100 mg (25.0%)	活性成分
Avicel DG ³	231 mg (57.75% ¹)	稀释剂
预胶化淀粉	40 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	崩解剂
胶体二氧化硅	3 mg (0.75% ²)	助流剂

[0654]

组分	每片的量- (% wt)	功能
(Cab-o-sil M5P)		
聚维酮	12 mg (3.0% ¹)	崩解剂
滑石	8 mg (2.0% ¹)	助流剂
硬脂酸镁 (HyQual) 植物来源	6 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	润滑剂
核心重量(mg)	400 mg	
Opadry II AMB, 白色包衣	20 mg (5.0%)	膜包衣
纯化水	不适用	溶剂
包衣片剂重量(mg)	420 mg	

[0655] 表7:200mg化合物1包衣片剂的组成

[0656]

组分	每片的量- (%wt)	功能
化合物 1	200 mg (25.0%)	活性成分
Avicel DG ³	462 mg (57.75% ¹)	稀释剂
预胶化淀粉	80 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	崩解剂
胶体二氧化硅 (Cab-o-sil M5P)	6 mg (0.75% ²)	助流剂
聚维酮	24 mg (3.0% ¹)	崩解剂
滑石	16 mg (2.0% ¹)	助流剂
硬脂酸镁 (HyQual) 植物来源	12 mg (0.5% ¹ , 1.00% ²)	润滑剂
核心重量(mg)	800 mg	
Opadry II AMB, 白色包衣	40 mg (5.0%)	膜包衣
纯化水	不适用	溶剂
包衣片剂重量(mg)	840 mg	

[0657] 化合物1片剂的制备

[0658] 在临床前研究中对化合物1进行了充分评价,并证明了其对三种单独的真菌感染的广谱活性。原料药在冷冻条件(-20℃)下储存,中间体和原料药在2℃至8℃下储存。该制备在环境条件下进行。

[0659] 对原料药进行了评价,其特性在下表中列出。化合物1原料药是针形的,并且具有较差的流动性质。

[0660] 表8:化合物1的物理性质

[0661]

性质	结果
经验式	C ₂₂ H ₂₁ N ₄ O ₆ P
分子量	468.4 g/mol
堆积密度	0.31 g/ml
振实密度	0.42 g/ml
Carr 指数	27.01 (略差)
Hausner 比	1.37 (差/粘着)
休止角	46.5 度 (差, 必须搅动/振动)
API 结构	针形晶体

[0662] 初始开发

[0663] 基于赋形剂相容性研究和其他实验室试验,在制剂中以给定百分比选择了以下赋形剂。

[0664] 最初针对100mg和200mg的强度采用常用掺合方法,在制剂中含有25%的原料药。下表显示了根据常用掺合方法的两种强度的组成。

[0665] 表9:化合物1片剂的组成 (25 %原料药)

[0666]	组分	功能	% w/w
	颗粒内		
	化合物 1	活性成分	25.00
	微晶纤维素(Avicel DG)	填充剂	57.75
	预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
	滑石 194	助流剂	2.00
	聚维酮(Plasdone K-29/32)	粘合剂	3.00
	硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	0.50
	总计		93.25
	颗粒外		
	预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
	胶体二氧化硅(Cab-O-Sil M5P)	助流剂	0.75
	硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	1.00
	总计		100.00
	膜包衣		
	Opadry II AMB Moisture Barrier Coating White	膜包衣	5.00
[0667]	组分	功能	% w/w
	纯化水	溶剂	N/A
	总计		105.00

[0668] 第一批的主要目的是评价所提出的制剂的可制备性,并获得最终产品的可接受的外观和分析结果。使用具有光滑辊的辊压机(RollerCompacter)形成了干法制粒制剂,观察到该制剂易于粘附在辊压机和压片工具中,并且可达到的最高强度为200mg。根据该信息,在Quotient使用具有一个光滑辊和一个滚花辊的Gerteis Mini pactor进行压实。制备了在制剂中含有25%API的600g批次。尝试该操作的工艺如下:

[0669] 预掺合

[0670] 将颗粒内材料:微晶纤维素(Avicel DG)、化合物1原料药、1500预胶化淀粉、滑石194和聚维酮(Plasdone K-29/32)装入4夸脱V形掺合器中,并掺合250转。然后将掺合物排出并通过#30目筛网进行筛分。然后将筛分的混合物装入4夸脱V形掺合器中,并掺合75转。然后使用#40目筛网筛分硬脂酸镁,并将其加载到掺合器中,并掺合100转。

[0671] 干法制粒

[0672] 将掺合物排出并分成3份,将其在Gerties Mini pactor上在6KN/cm、8KN/cm和10KN/cm这3种不同的压实力下进行制粒。

[0673] 最终掺合

[0674] 制粒完成后,根据3种掺合物的净重计算并调整颗粒外物质的量。胶体二氧化硅和预胶化淀粉通过#30目筛网进行筛分,硬脂酸镁使用#40目筛网进行筛分。然后将颗粒外物质添加至颗粒,并进行袋混合2分钟以得到最终掺合物。

[0675] 压缩

[0676] 建议的制剂是50mg、100mg和200mg片剂的普通掺合物。200mg的最高强度片剂被认为是压缩的最坏情况。首先使用不同的工具在Carver Press上将片剂压缩,目标片剂重量

为800mg。对以下工具组进行了评价,并使用Carver压片机手动压缩片剂:

[0677] • 0.750" x 0.3125"

[0678] • 0.3110" x 0.6200"

[0679] • 0.3200" x 0.6400"

[0680] 然后使用Korsch XL 100压片机压缩片剂,以8KN/cm的力压实掺合物。在压缩运行过程中,进行过程内测试(重量、厚度、硬度、脆性和崩解)。为了确定硬度范围和脆性,将片剂在宽范围的压缩力下压缩。

[0681] 在制备运行过程中,在掺合器、辊压机或工具上未观察到粘附。最终掺合物的流动性质随辊压实力的增加而改善。因此,对于掺合物的优选流动性质,压实力为10KN/cm>8KN/cm>6KN/cm。颗粒大小分布表明,50%至55%的颗粒保留在40目上。这显示出窄的颗粒大小分布,这有利于重量控制。10KN/cm掺合物中细粒的百分比仅为约4.5%,而8KN/cm掺合物中细粒的百分比为10.5%。在掺合物中有一定量的细粒(75微米及以下)至关重要。因此,基于该数据,在辊压运行过程中建议使用8KN/cm的压实力,因为它具有比6KN/cm掺合物更好的流动性,以及比10KN/cm的掺合物更多的细粒。另外,由于较高的辊压实力,掺合物可能失去可压缩性。根据压缩研究,推荐的工具是:

[0682] • 对于800mg片剂重量:0.3200" x 0.6400" (200mg强度)

[0683] • 对于1000mg片剂重量:0.750" x 0.3125" (250mg强度)

[0684] 表10:掺合物的物理性质

性质/力	6KN/cm	8KN/cm	10KN/cm
堆积密度(g/ml)	0.6094	0.6553	0.6882
振实密度(g/ml)	0.8018	0.8295	0.8602
Carr指数	24.00	21.00	20.00
Hausner比	1.316	1.266	1.250
流动特性	略差	一般	一般

[0686] 表11:25%原料药在6KN/cm时的颗粒大小分布

对于 6 KN/cm 辊压力的 PSD - 25% API						
微米	筛网大小	毛重	皮重	净重	%保留	累积%
850	20	44.7281	43.7831	0.945	20.06	20.06
425	40	40.5667	38.1996	2.3671	50.26	70.33
180	80	36.2893	35.6979	0.5914	12.56	82.88

对于 6 KN/cm 辊压力的 PSD - 25% API						
微米	筛网大小	毛重	皮重	净重	%保留	累积%
125	120	34.4889	34.2917	0.1972	4.19	87.07
75	200	32.1512	31.8294	0.3218	6.83	93.90
53	270	33.2447	33.0627	0.182	3.86	97.77
细粒收集器	锅(pan)	24.9424	24.8372	0.1052	2.23	100.00
	总计			4.7097	100.00	

[0689] 表12:25%原料药在8KN/cm时的颗粒大小分布

[0690]

对于 8KN/cm 辊压力的 PSD - 25% API						
微米	筛网大小	毛重	皮重	净重	%保留	累积%
850	20	44.684	43.7891	0.8949	18.54	18.54
425	40	40.8845	38.2227	2.6618	55.13	73.67
180	80	36.3232	35.7145	0.6087	12.61	86.27
125	120	34.4637	34.3087	0.155	3.21	89.48
75	200	32.0959	31.8489	0.247	5.12	94.60
53	270	33.2324	33.1066	0.1258	2.61	97.21
细粒收集器	锅	24.643	24.5081	0.1349	2.79	100.00
	总计			4.8281	100.00	

[0691] 表13:25%原料药在10KN/cm时的颗粒大小分布

[0692]

对于 10KN/cm 辊压力的 PSD - 25% API						
微米	筛网大小	毛重	皮重	净重	%保留	累积%
850	20	45.347	43.7905	1.5565	29.42	29.42
425	40	41.2133	38.2226	2.9907	56.53	85.95
180	80	36.1452	35.7164	0.4288	8.10	94.05
125	120	34.3912	34.314	0.0772	1.46	95.51
75	200	31.971	31.8492	0.1218	2.30	97.81
53	270	33.174	33.0961	0.0779	1.47	99.28
细粒收集器	锅	24.5201	24.4822	0.0379	0.72	100.00
	总计			5.2908	100.00	

[0693] 开发批次

[0694] 基于制备可行性和从上述含有25%原料药制剂的第一批生成的数据,对制剂进行了修改,并提出并制备了具有40%原料药的新制剂。新制剂旨在用作200mg、300mg和400mg强度片剂的普通掺合物。目的是增加制剂中原料药的百分比,以获得具有更高强度的片剂,而不将片剂重量增加至超过1克。通过减少微晶纤维素(Avicel DG)的百分比来补偿制剂中15%的额外原料药。提出的制剂在下表中列出。制备了一批500克掺合物,以评价制剂中较高API%的可制备性。

[0695] 表14:化合物1片剂(40%API)的组成

[0696]

组分	功能	% w/w
颗粒内		
化合物 1	活性成分	40.00
微晶纤维素(Avicel DG)	填充剂	42.75
预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
滑石 194	助流剂	2.00
聚维酮(Plasdone K-29/32)	粘合剂	3.00
硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	0.50
总计		93.25
颗粒外		
预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
胶体二氧化硅(Cab-O-Sil M5P)	助流剂	0.75
硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	1.00
总计		100.00

[0697] 预掺合

[0698] 将颗粒内材料:微晶纤维素 (Avicel Dg)、化合物1API、1500预胶化淀粉、滑石194和聚维酮 (Plasdone K-29/32) 装入4夸脱V形掺合器中,并掺合250转。

[0699] 然后将掺合物排出并通过#30目筛网进行筛分。然后将筛分的混合物装入4夸脱V形掺合器中,并掺合75转。然后使用#40目筛网筛分硬脂酸镁,并将其加载到掺合器中,并掺合100转。

[0700] 干法制粒

[0701] 将掺合物排出,并在Gerties Mini pactor上以8.0kN/cm的压实力、65rpm的制粒机速度和1.00mm的筛网大小制粒。

[0702] 最终掺合

[0703] 制粒完成后,根据颗粒的净重计算并调整颗粒外物质的量。胶体二氧化硅和预胶化淀粉通过#30目筛网进行筛分,硬脂酸镁使用#40目筛网进行筛分。然后将颗粒外物质装入4夸脱V形掺合器中,并掺合75转。

[0704] 压缩

[0705] 使用手动carver压片机将最终掺合物的一部分用于制备片剂。以下是以下强度的目标重量以及推荐的工具。

[0706] 表15:片剂重量和工具 (40%原料药)

强度	片剂重量	推荐工具
200mg	500mg	13/32Round
300mg	750mg	0.3200" x 0.6400"
400mg	1000mg	0.750" x 0.3125"

[0708] 将剩余的最终掺合物分成两 (2) 个半份,并压缩300mg和400mg强度。为了确定硬度范围和脆性,将片剂在宽范围的压缩力下压缩。

[0709] 结果与讨论

[0710] 根据数据和制备经验,掺合物的流动一般。辊压后在辊上未观察到粘附。在压缩运行期间没有粘附/拾取问题。400mg未包衣片剂的溶出数据看起来良好,在10分钟时释放几乎100%。

[0711] 表16:掺合物的物理性质

性质	结果
堆积密度 (g/ml)	0.6534
振实密度 (g/ml)	0.8168
Carr指数	20.00
Hausner比	1.250
流动特性	一般

[0713] 表17:40%原料药在8KN/cm时的颗粒大小分布

[0714]

对于 8KN/cm 辊压力的 PSD - 40% API 制剂						
微米	筛网大小	毛重	皮重	净重	%保留	累积%
850	20	44.64	43.9062	0.7338	15.36	15.36
425	40	41.081	38.4374	2.6436	55.35	70.71
180	80	36.5843	35.9735	0.6108	12.79	83.50
125	120	34.5042	34.3492	0.155	3.25	86.74
75	200	32.1574	31.8971	0.2603	5.45	92.19
53	270	33.2467	33.0968	0.1499	3.14	95.33
细粒收集器	锅	22.112	21.8889	0.2231	4.67	100.00
	总计			4.7765	100.00	

[0715] 表18:300mg (40%原料药) 的过程内测试

[0716]

设置	规格	1	2	3	4	5	平均
目标	重量	757.1	761.1	761.9	758.2	759.6	759.6 mg
	厚度	5.75	5.75	5.83	5.77	5.76	5.77 mm
	硬度	21.6	18.1	21.2	19.2	19.5	19.9 kP
低硬度	重量	760.7	749.6	746.1	748.7	750.9	751.2 mg
	厚度	5.88	5.87	5.86	5.90	5.87	5.88 mm

[0717]

设置	规格	1	2	3	4	5	平均
高硬度	硬度	14.7	14.1	15.5	15.9	12.9	14.5 kP
	重量	750.8	750.9	754.2	750.0	751.2	751.4 mg
	厚度	5.57	5.60	5.59	5.64	5.60	5.60 mm
	硬度	23.8	24.5	25.8	26.5	26.0	25.3 kP

[0718] 表19:400mg (40%原料药) 的过程内测试

[0719]

设置	规格	1	2	3	4	5	平均
靶标	重量	1030.2	1031.2	1025.7	1028.7	1010.6	1025.3 mg
	厚度	7.00	7.01	6.98	7.00	6.94	6.99 mm
	硬度	18.6	21.5	20.9	19.9	20.4	20.2 kP
低硬度	重量	993.3	1032.8	1039.1	996.8	1026.4	1017.7 mg
	厚度	7.31	7.25	7.20	7.21	7.24	7.24 mm
	硬度	18.4	12.1	14.6	11.8	10.0	13.4 kP
高硬度	重量	1029.9	1024.0	1022.2	1025.1	1014.9	1023.2 mg
	厚度	6.77	6.75	6.70	6.68	6.72	6.72 mm
	硬度	30.7	29.4	28.2	25.6	28.8	28.5 kP

[0720] 分析结果

[0721] 对核心片剂进行溶出研究。溶出曲线见图11。以75rpm开始溶出,并且对于接下来的30分钟,在60分钟时间点变为250rpm。

[0722] 由于在最初10分钟内实现了100%的释放,因此40%原料药制剂的溶出曲线看起来良好。

[0723] 表20:400mg (40%原料药) 的溶出数据

[0724]

400 mg 片剂; 批号 024									
片剂重量 (mg)	1026	1037	1019	1027	1027	1025			
时间(min)	容器 1	容器 2	容器 3	容器 4	容器 5	容器 6	平均 值	S D	% RSD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	90	85	90	88	89	90	89	2	2.3
10	101	100	100	100	100	100	100	0	0.3
15	103	103	102	103	103	102	103	0	0.4
20	103	104	102	103	103	103	103	1	0.6
30	104	104	102	103	103	103	103	1	0.6
45	103	104	102	103	102	102	103	1	0.6
60	102	104	102	103	102	102	103	1	0.6
90	102	103	101	102	102	103	102.0	1	0.6

[0725] 结果与讨论

[0726] 制备了500克可行性批次,并进行了以下观察:

[0727] • 颗粒看起来良好,并具有良好的流动性。

[0728] • 辊压后在辊上观察到一些以前未曾观察到的粘附。最终掺合物的堆积密度和振实密度与之前的批次相似。

[0729] • 在从料斗到转塔的压缩过程中未观察到流动问题。在工具上没有粘附。

[0730] • 片剂最初以约16KP的硬度压制,但是在200转结束时在脆性上观察到一些剥落/磨边,因此在剩下的运行中将硬度增加到约19KP。

[0731] • 崩解时间少于2分钟。

[0732] • 使用Opadry AMB II High Performance Moisture Barrier Film Coating 88A180040White对片剂进行包衣。在包衣运行过程中,在片剂上观察到划痕以及轻微剥落和磨边。

[0733] 结果与讨论

[0734] 为了克服在第一个可行性批次(批号141)中观察到的问题,建议进行以下更改:

[0735] • 将颗粒内硬脂酸镁从0.5%增加到0.75%、以潜在地减少在辊压过程中对辊的粘附。

[0736] • 以更高的硬度压缩片剂,这将改善片剂的脆性,并减少包衣过程中潜在的剥落和磨边。推荐目标硬度为20kP。

[0737] • 在将片剂装入锅中之前,用Opadry对锅进行涂覆,以防止划痕。

[0738] • 尝试用Opadry II White 85F18422代替Opadry AMB II High Performance Moisture Barrier Film Coating 88A180040 White。

[0739] 可行性批次2

[0740] 根据第一个可行性批次的观察和结果,制备第二个开发批次。片剂以高硬度(NLT 20kP)制备,并用Opadry II White 85F18422进行包衣。在制备过程中未观察到任何问题。基于可行性批次的成功制备,当前的制备过程和制剂被推荐用于稳定性和按比例放大批次。

[0741] 表21

[0742]

组分	功能	% w/w
颗粒内		
化合物 1	活性成分	25.00
微晶纤维素(Avicel DG)	填充剂	57.50
预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
滑石 194	助流剂	2.00
聚维酮(Plasdone K-29/32)	粘合剂	3.00
硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	0.75
总计		93.25
颗粒外		
预胶化淀粉(Starch 1500)	崩解剂/粘合剂	5.00
胶体二氧化硅/JP (Cab-O-Sil M5P)	助流剂	0.75
硬脂酸镁(植物级, Hyqual)	润滑剂	1.00
总计		100.00
膜包衣		
Opadry II AMB Moisture Barrier Coating White	膜包衣	5.00
纯化水	溶剂	N/A
总计		105.00

[0743] 分析结果

[0744] 表22:时间零-稳定性结果 (200mg AMB包衣)

[0745]

测试	时间零	
外观 规格: 报告结果	椭圆形片剂	
测定 规格: 标示量的 90.0-110.0%	101.9%	
相关物质 规格: 化合物 1A: NMT 1.0% 单独的: NMT 0.5% 总计: NMT 4.0% 通过相对保留时间报告 单独的相差物质。	相关物质	重量%
	RRT 0.37	0.17
	RRT 0.45	0.07
	RRT 0.60	0.13
	RRT 1.43 (化合物 1A)	0.14
	RRT 1.65	0.05
	RRT 1.92	0.06
	RRT 1.99	0.15
	总计	0.77
含水量 规格: 报告结果	Prep-1: 3.1121% Prep-2: 3.0522% Prep-3: 3.0100% 平均值: 3.1%	

[0746] 表23:时间零-稳定性结果 (400mg AMB包衣)

[0747]

测试	时间零								
外观 规格: 报告结果	白色椭圆形片剂								
测定 规格: 标示量的 90.0-110.0%	103.5%								
相关物质 规格: 化合物 1A: NMT 1.0% 单独的: NMT 0.5% 总计: NMT 4.0% 通过相对保留时间报告 单独的相差物质。	相关物质						重量%		
	RRT 0.37						0.17		
	RRT 0.45						0.07		
	RRT 0.60						0.12		
	RRT 1.43 (化合物 1A)						0.13		
	RRT 1.65						0.06		
	RRT 1.92						0.06		
	RRT 1.99						0.15		
	总计						0.76		
含水量 规格: 报告结果	Prep-1: 2.6745% Prep-2: 2.6631% Prep-3: 2.6695% 平均值: 0.2%								
溶出 规格: 45 分钟时 $Q = 65\%$	时间 (min)	%溶解						平均 值	SD
		1	2	3	4	5	6		
	5	34	27	29	60	27	32	35	12
	10	87	65	64	97	77	74	77	13
	15	100	95	88	102	98	97	97	5
	20	102	102	100	102	102	101	102	1
	30	103	103	104	102	103	103	103	1
	45	103	103	104	102	103	103	103	1
	60	103	103	103	102	103	102	102	0
75	102	103	103	101	102	102	102	1	

[0748] 化合物1原料药表现出较差的流动。在Quotient Sciences上成功进行了25%载药量的制备过程。在制剂中使用40%的API开发了更高的载药量。成功制备了采用新制剂的第一个开发批次,以制备300mg和400mg的片剂。

[0749] 为了评价制备可行性并确认制剂和工艺的可重复性/稳健性,使用第二批原料药制备在制剂中含有40%原料药的(高载药量)的另一批次。在第一可行性批次期间,在辊压过程中在辊上观察到轻微粘附,并且在包衣过程中观察到片剂的划痕和剥落。基于第一个可行性批次,制备了第二个可行性批次,其中将制剂中的颗粒内硬脂酸镁从0.5%增加到0.75%,并且为了克服在包衣过程中观察到的缺陷,将片剂以更高的硬度压缩,这使得它们更易碎,并减少了潜在的剥落。另外,在加载片剂之前,用包衣溶液对包衣锅进行涂覆,以减少划痕。在制剂和工艺中所做的更改有助于获得可接受的最终产品,而在制备过程中没有任何问题。

[0750] 根据从技术转移、开发批次和可行性批次优化的工艺参数,制备了两个稳定性批次,一个具有25%载药量(200mg强度),另一个具有40%载药量(400mg强度)。将包衣的片剂包装在30cc瓶中,每瓶14片,并在2-8°C和25°C/60%RH的储存条件下稳定放置。所有工艺参数和过程内测试结果均在批次记录提供的规格内。对于200mg和400mg强度,内容物均一性结果(AV值)分别为2.0和4.4,RSD=0.8%和1.2%。两种强度的AV值均在小于15的USP指南

的规格内。所有其他最终测试均符合批准的规格。

[0751] 表24描述了被制备为14kg普通掺合物的化合物1片剂的组成,将其分开以制备100mg和200mg化合物1片剂。

[0752] 表24:化合物1的批次配方,100mg和200mg片剂

组分	100 mg 化合物 1		200 mg 化合物 1	
	每片的量- (%wt)	1000 片的量	每片的量- (%wt)	1000 片的量
化合物 1	100 mg (25.0%)	100 g	200 mg (25.0%)	200 g
Avicel DG ³	231 mg (57.75% ¹)	231 g	462 mg (57.75% ¹)	462 g
预胶化淀粉	40 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	40 g	80 mg (5.0% ¹ , 5% ²)	80 g
胶体二氧化硅 (Cab-o-sil M5P)	3 mg (0.75 % ²)	3 g	6 mg (0.75 % ²)	6 g
聚维酮	12 mg (3.0% ¹)	12 g	24 mg (3.0% ¹)	24 g
滑石	8 mg (2.0% ¹)	8 g	16 mg (2.0% ¹)	16 g
硬脂酸镁 (HyQual) 植物来源	6 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	6 g	12 mg (0.5% ¹ , 1.00 % ²)	12 g
核心重量(mg)	400 mg	400 g	800 mg	800 g
Opadry II AMB, 白色包衣 ⁴	20 mg (5.0%)	20 g	40 mg (5.0%)	40 g
纯化水	不适用	N/A	不适用	N/A
包衣片剂重量(mg)	420 mg	420 g	840 mg	840 g

[0754] ¹-颗粒内

[0755] ²-颗粒外

[0756] ³-Avicel DG是共加工的赋形剂,其含有微晶纤维素和无水磷酸二钙,均符合USP和Ph.Eur.规格(75%的微晶纤维素和25%的无水二碱式磷酸钙)

[0757] ⁴-膜包衣Opadry II AMB由ColorCon制备,由聚乙烯醇 (USP,FCC,Ph.Eur.,JPE)、滑石 (USP,FCC,Ph.Eur.,JP,JECFA)、二氧化钛 (USP,FCC,Ph.Eur.,JP,ChP,GB)、辛酸甘油酯 (NF,Ph.Eur) 和月桂基硫酸钠 (NF,Ph.Eur.,JP,ChP) 组成。这种膜包衣剂常用于制药工业。

[0758] 实施例2A-2B:

[0759] 已在健康男性和女性志愿者中完成了两项1期研究。这些研究总共招募了166名受试者;128人接受了至少一剂化合物1,38人接受了匹配的安慰剂。研究的化合物1的制剂包括静脉内施用的化合物1、以片剂形式口服施用的化合物1和以液体形式口服施用的化合物1。

[0760] 化合物1的研究#1评估了单剂量和多剂量化合物1静脉内给药后的PK,包括负荷剂量方案的可行性。化合物1的研究#2评估了单剂量和多剂量口服施用化合物1后的PK。另外,在化合物1的研究#2中有3个嵌套群组,其评估了静脉内/口服生物利用度、食物对吸收的影响以及药物与药物-药物相互作用潜力。

[0761] 实施例2A:

[0762] 化合物1的研究#1

[0763] 这是对120名健康男性和女性受试者进行的1期、人类首次、随机化、双盲、带安慰剂对照的单递增剂量 (SAD) 和多递增剂量 (MAD) 递增研究。该研究的目的是评价通过静脉内

(IV) 输注施用的单剂量和多剂量化合物1的安全性、耐受性和药代动力学。

[0764] 在单递增剂量 (SAD) 阶段, 群组1至6和11A至11D接受单剂量。对于群组11A至11D, 输注时间从0.5到3小时不等, 以评价 $C_{\max}$ 与耐受性之间的关系。在多递增剂量 (MAD) 阶段, 群组7至10在14天内接受了多剂量, 群组12检查了负荷剂量方案的可行性。给药群组在表25中描述。

[0765] 用于确定化合物1和化合物1A血浆浓度的血液样品在化合物1的所有单剂量和多剂量施用之前和期间适当的时间收集。对于SAD群组1至6, 在给药后48小时内收集用于确定化合物1A的尿液样品。

[0766] 八十 (80) 名受试者加入SAD群组1至6和11A至11D。在每个群组中, 六名受试者随机分配接受化合物1, 两名受试者随机分配接受安慰剂。随机分配接受化合物1的所有60名受试者均完成了给药。五十九 (59) 名受试者完成了这项研究。

[0767] 四十 (40) 名受试者加入MAD群组7至10和负荷剂量群组12。在每个群组中, 六名受试者随机分配接受化合物1, 两名受试者随机分配接受安慰剂。两 (2) 名受试者——一名在群组7 (50mg) 中, 一名在负荷剂量群组12中——未完成给药。

[0768] 因此, PK分析群体由SAD阶段的60名受试者和MAD阶段的28名受试者组成。

[0769] 表25: 化合物1的研究#1: 施用的治疗

治疗	输注持续时间 (小时)	频率	状态
群组 1-6, 单递增剂量研究			
10 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
30 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
100 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
200 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
275 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
350 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
群组 7-10, 多递增剂量研究			
50 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	每天一次, 持续 14 天	禁食
150 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	每天一次, 持续 14 天	禁食
300 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	每天一次, 持续 14 天	禁食
600 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	每天一次, 持续 14 天	禁食
群组 11a-d, 单剂量研究-不同给药方案/输注速率的评价			
1000 mg 化合物 1 1/3 hr IV	3	一次	禁食
1000 mg 化合物 1 1/2 hr IV	2	一次	禁食
1000 mg 化合物 1 1/1 hr IV	1	一次	禁食
1000 mg 化合物 1 1/0.5 hr IV	0.5	一次	禁食
群组 12, 多剂量研究-不同给药方案的评价-负荷剂量			
1000 mg 负荷剂量+	2	在第 1 天一天两次*	禁食
600 mg 多剂量	1	在第 2-7 天每天一次	禁食

[0771] *输注开始之间间隔9小时

[0772] 在3小时内以10mg至350mg的单剂量 (图2A-2B) 和在0.5到3小时内以1000mg静脉内

施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度存在剂量相关的增加(图2A-2B)。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{(\text{inf})}$ 的几何平均值也随剂量而增加(表6和表7),并且 $C_{\max}$ (3小时输注)和 $AUC_{(\text{inf})}$ (所有输注)的单独受试者值相对于剂量的对数-对数图呈线性,其斜率,即幂模型参数b分别为 0.929 ± 0.021 和 1.01 ± 0.020 ,表明在100倍范围内的与剂量成比例的或线性的PK。

[0773] 对于3小时输注(第1组至第6组和第11A组)(表26和表27)和0.5至2小时输注(第11B组至第11D组)(表7),中值 $t_{\max}$ 与输注时间一致,表明化合物1快速且几乎完全转化为化合物1A。

[0774] 与输注时间的减少相一致,对于群组11, $C_{\max}$ 随输注时间而增加,第11A组至第11D组减少(图2A-2B和表7)。 $AUC_{(\text{inf})}$ 仅是剂量的函数,并且在4组中一致(表7)。

[0775] 在十次单剂量静脉内治疗中,CL和 V_z 的几何平均值一致,而 $T_{1/2}$ 的几何平均值在39.2至74.9小时的范围内(表6和表7)。尿液中未变化的化合物1A的排泄可忽略不计,其几何平均值在剂量的0.0041%至0.0150%的范围内(表6)。

[0776] 表26:在3小时内向健康受试者静脉内输注10、30、100、200、275和350mg化合物1后,化合物1A的PK参数的总结

参数*	群组 1 10 mg/3 hr	群组 2 30mg/ 3 hr	群组 3 100 mg/ 3hr	群组 4 200mg/ 3 hr	群组 5 275mg/ 3 hr	群组 6 350mg/ 3 hr
$C_{\max}$ (ng/mL)	161 [21.6] (6)	477 [13.5] (6)	1,444 [18.5] (6)	2,412 [19.3] (6)	3,964 [23.7] (6)	4,326 [14.0] (6)
$T_{\max}$ (hr)	3.00 (6) [3.00-3.00]	3.00 (6) [3.00-3.07]	3.00 (6) [3.00-3.02]	3.00 (6) [2.00-3.15]	3.00 (6) [3.00-3.00]	3.00 (6) [3.00-3.03]
$AUC(0-24)$ (hr×ng/mL)	1,536 [26.8] (6)	4,325 [10.5] (6)	14,359 [18.4] (6)	20,748 [20.0] (6)	37,066 [25.5] (6)	38,168 [17.4] (6)
$AUC(0-t)$ (hr×ng/mL)	2,379 [27.1] (6)	14,079 [22.2] (6)	47,400 [11.8] (6)	76,000 [27.7] (6)	114,256 [15.6] (6)	153,440 [11.6] (6)
$AUC(\text{inf})$ (hr×ng/mL)	4,048 [26.9] (6)	16,645 [34.7] (6)	50,370 [17.85] (6)	83,169 [30.1] (6)	119,740 [15.6] (6)	173,418 [14.1] (6)
λ_z (1/hr)	0.0177[32.9] (6)	0.0114 [39.7] (6)	0.0132 [41.4] (6)	0.0104 [24.3] (6)	0.0143 [33.2] (6)	0.0093 [29.3] (6)
$t_{1/2}$ (hr)	39.2 [32.9] (6)	61.0 [39.7] (6)	52.5 [41.4] (6)	67.0[24.3] (6)	48.6 [33.2] (6)	74.9 [29.3] (6)
CL (mL/hr)	1,890 [26.9] (6)	1,379 [34.7] (6)	1,519 [17.9] (6)	1,840 [30.1] (6)	1,757 [15.6] (6)	1,544 [14.1] (6)
(mL/hr/kg)	27.0 [31.8] (6)	19.6 [24.8] (6)	24.8 [17.3] (6)	25.5 [25.2] (6)	25.0 [12.0] (6)	20.9 [14.6] (6)
V_z (L)	107 [34.7] (6)	121 [16.5] (6)	115 [24.3] (6)	178 [29.8] (6)	123 [33.7] (6)	167 [21.3] (6)
(L/kg)	1.53 [29.4] (6)	1.72 [21.4] (6)	1.88 [28.9] (6)	2.46 [14.2] (6)	1.75 [32.2] (6)	2.26 [24.9] (6)
尿排泄 量(μg)	0.314 [82.7] (6)	3.44 [176] (6)	7.60 [23.4] (6)	16.2 [22.3] (6)	19.7 [27.0] (6)	26.4 [26.0] (6)
剂量百分比†	0.0041 [82.7] (6)	0.0150 [176] (6)	0.0099 [23.4] (6)	0.0106 [22.3] (6)	0.0094 [27.0] (6)	0.0099 [26.0] (6)

[0778] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的 $t_{\max}$ 。

[0779] †针对分子量差异进行校正。

[0780] 表27:在0.5至3小时内向健康受试者静脉内输注1000mg化合物1后,化合物1A的PK参数的总结

参数*	群组 11			
	1,000mg / 3 hr	1,000mg / 2 hr	1,000mg / 1 hr	1,000mg / 0.5 hr
C _{max} (ng/mL)	11,946 [28.3] (6)	15,648 [31.0] (6)	20,118 [17.5] (6)	24,892 [07.5] (6)
T _{max} (hr)	3.02 (6) [3.00-3.05]	2.02 (6) [1.50-2.03]	1.02 (6) [1.00-1.18]	0.52 (6) [0.50-1.02]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	117,369[35.4] (6)	129,978 [38.5] (6)	133,888 [20.4] (6)	131,108 [38.0] (6)
AUC(0-t) (hr×ng/mL)	362, 689 [20.3] (6)	476,305 [24.5] (6)	480,944 [7.71] (6)	402, 850 [18.2] (6)
AUC(inf) (hr×ng/mL)	400,438 [20.9] (6)	540,759 [26.9] (6)	535,942 [9.24] (6)	433,780 [17.2] (6)
λ _z (1/hr)	0.0125 [38.3] (6)	0.0096 [43.7] (6)	0.0102 [37.6] (6)	0.0125 [47.1] (6)
t _{1/2} (hr)	55.7 [38.3] (6)	72.5 [43.7] (6)	67.7 [37.6] (6)	55.6 [47.1] (6)
CL (mL/hr)	1,911 [20.9] (6)	1,415 [26.9] (6)	1,428 [09.2] (6)	1,764 [17.2] (6)
(mL/hr/kg)	25.1 [16.7] (6)	23.2 [28.8] (6)	21.6 [15.6] (6)	24.6 [15.2] (6)
V _z (L)	153 [49.0] (6)	153 [49.0] (6)	139 [31.1] (6)	141 [50.1] (6)
(L/kg)	2.02 [39.9] (6)	2.43 [46.3] (6)	2.11 [28.4] (6)	19.7 [40.1] (6)

[0782] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的t_{max}。

[0783] 按照QD×14天,在3小时内以50、150、300和600mg多剂量静脉内施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度呈剂量相关增加(图3A-3B)。C_{max}和AUC₀₋₂₄的几何平均值也随剂量而增加(表28),并且稳态C_{max}(群组7至10,3小时输注)和AUC₀₋₂₄(群组7至10,第14天;群组12,第7天)的单独受试者值相对于剂量的对数-对数图呈线性,其斜率,即幂模型参数b分别为1.039±0.031和1.015±0.043,表明与剂量成比例的或线性的PK。

[0784] 对于第7组至第10组,中值t_{max}与3小时的输注时间一致(表28)。CL和V_z的几何平均值在4个MAD静脉内群组(表28)和负荷方案群组(表29)之间是一致的。对于这些相同的群组,t_{1/2}的几何平均值在48.0至69.0小时的范围内(表28和表29)。

[0785] 以第14天的C_{max}或AUC₀₋₂₄与第1天的C_{max}或AUC₀₋₂₄之比估计的化合物1A的中值累积分别为1.96和3.27,在3小时内施用化合物1的4个群组中没有明显的趋势。

[0786] 通过尽快达到治疗性暴露最佳地实现真菌感染的治疗。然而,如图3A-3B和表28所示,在第7天与第14天之间某个时间达到稳态,具体取决于个体受试者的t_{1/2}。因此以尽快达到稳态暴露为目的检查了负荷方案。根据模拟,选择了在第1天0和9小时的1000mg/2小时×2,随后在第2至7天600mg/1小时QD的方案,以尽快达到稳态。该方案的几何平均血浆化合物1A浓度到第4天似乎达到稳态(图4A-4B),C_{max}和AUC₀₋₂₄的几何平均值也是如此(表29)。负荷方案在第7天的C_{max}和AUC₀₋₂₄(表29)与600mg/3小时×14天(即无负荷方案)在第14天的C_{max}和AUC₀₋₂₄(表28)的比较显示,当考虑两个群组之间600mg剂量的输注时间的差异时,有合理的一致性。这提示负荷方案满足了尽快达到稳态的目标。

[0787] 表28:按照QD×14天在3小时内向健康受试者静脉内输注50、150、300和600mg化合物1后,化合物1A的PK参数的总结

参数*	群组 7 50 mg / 3 hr	群组 8 150 mg / 3 hr	群组 9 300 mg / 3 hr	群组 10 600 mg / 3 hr
第 1 天				
Cmax (ng/mL)	669 [20.9] (5)	1,865 [12.4] (6)	3,687 [27.0] (6)	7,572 [15.5] (6)
Tmax (hr)	3.00 (5) [3.00 – 3.00]	3.00 (6) [3.00 – 3.02]	3.00 (6) [3.00 – 3.00]	3.00 (6) [2.00 – 3.02]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	6,388 [21.6] (5)	19,382 [19.7] (6)	37,059 [33.8] (6)	72,679 [10.1] (6)
第 7 天				
Cmax (ng/mL)	1,091 [16.6] (5)	3,090 [8.84] (6)	6,654 [17.6] (6)	14,491 [8.37] (6)
Tmax (hr)	3.00 (5) [3.00 – 3.03]	3.00 (6) [3.00 – 3.03]	3.00 (6) [2.00 – 3.00]	3.03 (6) [2.00 – 3.05]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	17,566 [14.4] (5)	48,682 [9.35] (6)	104,080 [24.3] (6)	217,089 [9.21] (6)
第 14 天				
Cmax (ng/mL)	1,182 [15.4] (5)	3,424 [7.17] (6)	7,523 [15.28] (6)	15,364 [14.3] (6)
Tmax (hr)	3.00 (5)	3.02 (6) [3.00 – 3.52]	3.02 (6) [3.02 – 3.50]	3.00 (6) [3.00 – 3.00]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	20,266 [19.5] (5)	51,907 [14.0] (6)	118,362 [24.6] (6)	245,049 [12.1] (6)
λ_z (1/hr)	0.0100 [43.9] (5)	0.0132 [51.4] (5)	0.0131 [30.7] (6)	0.0107 [26.0] (6)
$t_{1/2}$ (hr)	69.0 [43.9] (5)	52.6 [51.4] (5)	53.1 [30.7] (6)	64.8 [26.0] (6)
CL (mL/hr)	1,888 [19.5] (5)	2,211 [14.0] (6)	1,939 [24.6] (6)	1,873 [12.1] (6)
(mL/hr/kg)	24.5 [20.0] (5)	27.7 [17.3] (6)	29.0 [15.1] (6)	29.4 [18.8] (6)
Vz (L)	188 [34.3] (5)	174 [42.1] (5)	148 [33.5] (6)	175 [16.7] (6)
(L/kg)	2.44 [35.9] (5)	2.17 [36.9] (5)	2.22 [28.5] (6)	2.75 [22.9] (6)

[0788] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的 t_{max} 。

[0789] 表29:在第1天0和9小时在2小时内向健康受试者静脉内输注1000mg化合物1的负荷方案,随后在第2至7天按照QD×6天在1小时内施用600mg后,化合物1A的PK参数的总结

参数*	在 0 和 9 hr, 1,000 mg / 2hr 第 1 天	600 mg / 1 hr QD	
		第 4 天	第 7 天
Cmax (ng/mL)	15,738 [25.2] (5)	17,863 [11.6] (5)	17,662 [9.14] (5)
Tmax (hr)	11.0 (5) [11.0– 11.1]	1.00 (5) [1.00– 1.00]	1.00 (5) [0.50– 1.00]
AUC(0-24)(hr×ng/mL)	211,293 [19.9] (5)	219,458 [5.58] (5)	200,790 [13.3] (5)
λ_z (1/hr)	—†	—†	0.0145 [41.4] (4)
$t_{1/2}$ (hr)	—†	—†	48.0 [41.4] (4)
CL	—†	—†	—†
(mL/hr)	—†	—†	2,286 [13.3] (5)
(mL/hr/kg)	—†	—†	33.4 [14.4] (5)
Vz	—†	—†	—†
(L)	—†	—†	162 [30.8] (4)
(L/kg)	—†	—†	2.27 [34.4] (4)

[0791] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的 t_{max} 。

[0792] †参数不适用于研究天数。

[0793] 循环磷酸酶在将磷酸酯前药化合物1在人血液中生物转化为活性部分化合物1A中起作用。从血浆化合物1的浓度-时间数据也可以明显看出这一点。前药快速转化为活性部

分,因为到输注开始后至多8小时,前药的浓度<LOQ,并且在前药输注结束时基本上达到活性物质的 $t_{\max}$ 。前药暴露小于活性物质暴露的5%。PK分析仅限于单剂量和多剂量后 $C_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 的计算。

[0794] 在3小时内以10mg至350mg的单剂量并在0.5至3小时内以1000mg静脉内施用化合物1后,化合物1的几何平均血浆浓度存在剂量相关的增加(图5A-5B)。 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 的几何平均值也随剂量而增加(表10和表11)。

[0795] 对于3小时输注(第1组至第6组和第11A组)(表30和表31)以及对于0.5至2小时输注(第11B组至第11D组)(表31),中值 $t_{\max}$ 通常短于输注时间,这最可能是由于化合物1快速转化为化合物1A。

[0796] 表30:在3小时内向健康受试者静脉内输注10、30、100、200、275和350mg化合物1后,化合物1的PK参数的总结

参数*	群组 1 10 mg / 3 hr	群组 2 30 mg / 3 hr	群组 3 100 mg / 3 hr	群组 4 200 mg / 3 hr	群组 5 275 mg / 3 hr	群组 6 350 mg / 3 hr
[0797] $C_{\max}(\text{ng/mL})$	26.9 [8.46] (6)	92.3 [31.3] (6)	318 [21.9] (6)	634 [28.1] (6)	954 [9.58] (6)	1,185 [39.6] (6)
$T_{\max}(\text{hr})$	2.01 (6) [0.50– 3.00]	0.50(6) [0.50– 2.00]	2.00(6) [0.50– 3.00]	2.00(6) [0.50– 4.00]	2.00(6) [0.50– 3.00]	2.00(6) [0.50– 3.03]
$AUC(0-t)(\text{hr}\times\text{ng/mL})$	70.5 [8.24] (6)	250 [26.9] (6)	2,426 [10.5] (6)	1,478 [25.2] (6)	2,426 [10.5] (6)	2,952 [27.6] (6)

[0798] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值(N)[范围]报告的 $t_{\max}$ 。

[0799] 表31:在0.5至3小时内向健康受试者静脉内输注1,000mg化合物1后,化合物1的PK参数的总结

参数*	群组 11			
	1,000 mg / 3 hr	1,000 mg / 2 hr	1,000 mg / 1 hr	1,000 mg / 0.5 hr
[0800] $C_{\max}(\text{ng/mL})$	2,913 [10.2] (6)	4,682 [27.3] (6)	9,244 [18.4] (6)	17,686 [17.8] (6)
$T_{\max}(\text{hr})$	2.00 (6) [2.00 – 3.05]	1.00 (6) [0.50 – 1.50]	0.54 (6) [0.33 – 1.02]	0.36 (6) [0.17 – 0.50]
$AUC(0-t)(\text{hr}\times\text{ng/mL})$	8,185 [10.1] (6)	8,078 [29.7] (6)	9,019 [24.4] (6)	8,809 [23.1] (6)

[0801] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值(N)[范围]报告的 $t_{\max}$ 。

[0802] 在按照QD×14天在3小时内以50、150、300和600mg的多剂量静脉内施用化合物1后,化合物1的几何平均血浆浓度呈剂量相关的增加(图6A-6B)。 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 的几何平均值也随剂量而增加(表32)。

[0803] 对于3小时输注,中值 $t_{\max}$ 通常短于输注时间,这最可能是由于化合物1快速转化为化合物1A。

[0804] 由于化合物1快速转化为化合物1A,因此基本上没有累积,第1、7和14天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 值相当(表32)。通过比较第1、4和7天的负荷剂量群组(群组12)也可以明显看出这一点(表33和图7A-7B)。

[0805] 表32:按照QD×14天在3小时内向健康受试者静脉内输注50、150、300和600mg化合物1后,化合物1的PK参数的总结

参数*	群组 7 50 mg / 3 hr	群组 8 150 mg / 3 hr	群组 9 300 mg / 3 hr	群组 10 600 mg / 3 hr
第 1 天				
C _{max} (ng/mL)	121 [15.2] (5)	401 [26.4] (6)	806 [32.2] (6)	1,919 [13.4] (6)
T _{max} (hr)	2.00 (5) [0.50 – 3.00]	2.01 (6) [0.50 – 3.00]	2.00 (6) [0.50 – 3.00]	1.25 (6) [0.50 – 3.00]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	318 [6.92] (5)	1,004 [28.4] (6)	2,159 [28.8] (6)	5,034 [17.1] (6)

[0806]

参数*	群组 7 50 mg / 3 hr	群组 8 150 mg / 3 hr	群组 9 300 mg / 3 hr	群组 10 600 mg / 3 hr
第 7 天				
C _{max} (ng/mL)	97.9 [38.1] (5)	349 [18.0] (6)	731 [19.0] (6)	1,920 [6.05] (6)
T _{max} (hr)	3.00 (5) [2.00 – 3.03]	3.00 (6) [2.00 – 3.03]	2.06 (6) [2.00 – 3.00]	2.51 (6) [2.00 – 3.05]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	226 [48.7] (5)	801 [18.6] (6)	1,676 [16.9] (6)	4,455 [7.29] (6)
第 14 天				
C _{max} (ng/mL)	121 [33.8] (5)	373 [21.2] (6)	863 [29.3] (6)	2,055 [20.9] (6)
T _{max} (hr)	0.50 (5) [0.50 – 3.00]	0.50 (6) [0.50 – 3.00]	2.00 (6) [0.50 – 3.02]	2.00 (6) [0.50 – 3.00]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	317 [39.8] (5)	987 [20.0] (6)	2,316 [24.0] (6)	5,511 [17.3] (6)

[0807] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的t_{max}。

[0808] 表33: 在第1天0和9小时在2小时内向健康受试者静脉内输注1000mg化合物1的负荷方案,随后在第2至7天按照QD×6天在1小时内施用600mg后,化合物1的PK参数的总结

[0809]

参数*	在 0 & 9 hr, 1,000 mg / 2 hr 第 1 天	600 mg / 1 hr QD	
		第 4 天	第 7 天
C _{max} (ng/mL)	4,881 [20.0] (5)	4,233 [12.5] (5)	4,875 [17.8] (5)
T _{max} (hr)	10.0 (5) [0.50 – 10.1]	1.00 (5) [0.50 – 1.00]	1.00 (5) [0.50 – 1.00]
AUC(0-t) (hr×ng/mL)	29,819 [11.2] (5)	7,235 [17.0] (5)	5,305 [27.1] (5)

[0810] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的t_{max}。

[0811] †参数不适用于研究天数。

[0812] 超出了针对念珠菌属的种、曲霉属的种和难治疗的罕见霉菌(赛多孢子菌属的种、镰孢属的种和毛霉目真菌)的临床功效的目标化合物1A血浆暴露(AUC₀₋₂₄)。

[0813] 化合物1

[0814] 暴露于前药的时间很短,且少于活性化合物1A的暴露的5%,从而阻碍了广泛的PK分析。单次和多次给药后的暴露以剂量相关的方式增加。由于快速转化为化合物1A,因此在多次给药后,化合物1基本上没有累积。

[0815] 单剂量-不同给药方案的评价-输注速率

[0816] TEAE的总体发生率

[0817] 共有27名受试者(84%)报告了87种TEAE。其中,在1000mg/3小时组中有5名受试者(83%)报告了13种TEAE;在1000mg/2小时组中有6名受试者(100%)报告了22种TEAE;在1000mg/1小时组中有6名受试者(100%)报告了25种TEAE;在1000mg/0.5小时组中有6名受

试者(100%)报告了21种TEAE。相应安慰剂组(每组2名受试者)中的TEAE总数在0至3的范围内,共有4名受试者(50%)报告。

[0818] 尽管不同组中报告TEAE的受试者的百分比相似,但与输注期较短的剂量组(1000mg/2小时、1000mg/1小时和1000mg/0.5小时)相比,1000mg/3小时组中的TEAE数目更少。在1000mg/2小时、1000mg/1小时和1000mg/0.5小时组之间,TEAE数目相似。

[0819] 多剂量-不同给药方案的评价-负荷剂量

[0820] TEAE的总体发生率

[0821] 群组12中全部8名受试者(100%)报告了总共41种TEAE。其中,施用化合物1负荷剂量方案(在第1天通过两次2小时输注(开始输注之间的间隔为9小时)静脉内施用1000mg化合物1+第2至7天通过1小时输注QD静脉内施用600mg化合物1)的6名受试者(100%)报告了38种TEAE,而施用安慰剂的2名受试者(100%)报告了3种TEAE。

[0822] 实施例2B:

[0823] 化合物1的研究#2是在健康志愿者中进行的1期、双盲、带安慰剂对照的随机化研究,由一系列单剂量和多剂量治疗组成。在单递增剂量(SAD)阶段,群组1a中的受试者在A阶段接受单一静脉内剂量,然后在B至D阶段逐渐增加单次口服剂量。群组1b中的受试者在E和F阶段在进食和禁食状态下接受单一口服剂量。群组2和3中的受试者接受每天一次口服剂量,共14天,群组4中的受试者也是如此,作为药物-药物相互作用(DDI)潜力的体内筛选的一部分。群组4中的所有受试者均接受化合物1;因此,该群组是开放标签的。给药群组在表14中描述。

[0824] 用于确定化合物1和化合物1A血浆浓度的血液样品在化合物1的所有单剂量和多剂量施用之前和期间适当的时间收集。对于SAD群组1a和1b,在给药后48小时内收集用于确定化合物1A的尿液样品。

[0825] 在第1天和第15天施用单剂量之前和之后0.5、1、2、4、6、8、12、16和24小时收集用于确定CYP底物血浆浓度的血液样品。

[0826] 四十六(46)名受试者加入本研究,群组1a中有8名,群组1b中有10名,群组2和3中各有8名。在每个群组中,2名受试者随机分配接受安慰剂,其余的接受化合物1。群组4由12名受试者组成,他们全部接受化合物1。随机分配接受化合物1的所有38名受试者均完成了研究,并包括PK分析群体。

[0827] 表34:化合物1的研究#2:施用的治疗

[0828]

治疗	给药途径	频率	状态
群组 1a, 单递增剂量研究, 交叉设计[在 4 个剂量组中有相同的 8 名受试者]			
200 mg sd 化合物 1	IV	一次	禁食
100 mg sd 化合物 1	片剂	一次	禁食
300 mg sd 化合物 1	片剂	一次	禁食
500 mg sd 化合物 1	片剂	一次	禁食
群组 1b, 单剂量-食物影响研究, 交叉设计			
400 mg sd 化合物 1	片剂	一次	禁食
400 mg sd 化合物 1	片剂	一次	进食
群组 2 和 3, 多递增剂量研究			
500 mg md 化合物 1	片剂	每天一次, 持续 14 天	进食
1000 mg md 化合物 1	片剂	每天一次, 持续 14 天	进食
群组 4, 药物-药物相互作用研究			
500 mg md 化合物 1*	口服溶液	每天一次, 持续 14 天	进食

[0829] *在第一剂量化合物1之前一天和化合物1给药的最后一天,给予单一口服剂量的6种CYP底物(包括1mg咪达唑仑,10mg氢溴酸右美沙芬,50mg咖啡因,20mg安非他酮,10mg奥美拉唑,10mg氟比洛芬)。sd=单剂量;md=多剂量

[0830] 化合物1A

[0831] 在以100mg至500mg的单剂量口服施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度存在剂量相关的增加(图8A-8B)。 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{(inf)}$ 的几何平均值也随剂量而增加(表35),并且 C_{max} 和 $AUC_{(inf)}$ 的单独受试者值相对于剂量的对数-对数图呈线性,其斜率,即幂模型参数b分别为 0.935 ± 0.077 和 1.04 ± 0.046 ,表明与剂量成比例的或线性的药代动力学。 t_{max} 的中值在2.0至3.0小时的范围内,4个口服剂量具有一致的范围(表35)。

[0832] $t_{1/2}$ 的几何平均值对于4种口服治疗在44.9至64.7小时的范围内,而对于静脉内治疗为49.1小时(表35),表明化合物1的吸收和/或向化合物1A的转化不是化合物1A药代动力学中的限速步骤。

[0833] 在4种口服治疗中, CL/F 和 V_z/F 的几何平均值是一致的(表35),对剂量没有明显的依赖性。口服给药后的几何平均 $t_{1/2}$ 也与本研究中静脉内治疗的49.1小时(表35)以及化合物1的研究#1的几何平均 $t_{1/2}$ (表26-29)一致,表明化合物1的吸收和/或向化合物1A的转化不是化合物1A药代动力学中的限速步骤。

[0834] 化合物1A的绝对口服生物利用度在90.6%至101.2%的范围内(表35),表明化合物1基本上完全吸收并转化为化合物1A。因此,静脉内给药后 CL 和 V_z 的几何平均值与口服给药后的 CL/F 和 V_z/F 一致(表35)。

[0835] 口服给药后尿液中未变化的化合物1A的排泄可忽略不计,其几何平均值在剂量的0.009%至0.012%的范围内(表35)。

[0836] 在进食(高脂肪/高卡路里)和禁食状态下施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度(图9A-9B)是相当的。与食物一起施用后, C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{(inf)}$ 的几何平均值略高(表36)。所有3个参数的最小二乘几何平均值比(LSGMR)约为106%,两个AUC的相关90%CI均在80.00%至125.00%等效限度内(表36)。尽管进食状态下的中值 t_{max} (3.75小时)比禁食状态下的中值 t_{max} (2.50小时)长,但范围是相当的(表36)。化合物1与高脂肪/高卡路里膳食一起施用对化合物1A的生物利用度没有显著影响。

[0837] 表35:在3小时内向禁食状态下的健康受试者静脉内输注200mg化合物1以及施用100至500mg口服剂量后,化合物1A的药代动力学参数的总结

[0838]

参数*	群组 1A				
	200 mg / 3 hr IV	100 mg 口服	300 mg 口服	400 mg 口服	500 mg 口服
C _{max} (ng/mL)	2,635 [12.1] (6)	1,302 [22.7] (6)	3,754 [23.9] (6)	4,252 [21.9] (8)	6,407 [21.0] (6)
T _{max} (hr)	3.00 (6) [2.00 – 3.00]	2.00 (6) [2.00 – 4.00]	2.50 (6) [1.00 – 4.00]	2.50 (8) [1.00 – 5.00]	3.00 (6) [2.00 – 4.00]
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	24,387 [22.7] (6)	11,757 [29.6] (6)	35,613 [27.3] (6)	39,979 [24.3] (8)	59,001 [25.4] (6)
AUC(0-t) (hr×ng/mL)	86,300 [10.9] (6)	39,049 [14.8] (6)	118,208 [12.1] (6)	170,191 [16.4] (8)	196,804 [17.6] (6)
AUC(inf) (hr×ng/mL)	87,530 [9.85] (6)	39,644 [13.4] (6)	122,230 [10.1] (6)	177,134 [15.8] (8)	204,624 [13.7] (4)
λ _z (1/hr)	0.0141 [28.9] (6)	0.0140 [27.7] (6)	0.0132 [35.2] (6)	0.0107 [29.0] (8)	0.0154 [32.6] (4)
t _{1/2} (hr)	49.1 [28.9] (6)	49.5 [27.7] (6)	52.5 [35.2] (6)	64.7 [29.0] (8)	44.9 [32.6] (4)
CL or CL/F† (mL/hr)	1,748 [9.85] (6)	1,930 [13.4] (6)	1,878 [10.1] (6)	1,728 [15.8] (8)	1,870 [13.7] (4)
(mL/hr/kg)	22.6 [8.41] (6)	25.0 [8.93] (6)	24.3 [4.41] (6)	25.1 [12.2] (8)	25.1 [13.3] (4)
V _z or V _z /F‡ (L)	124 [37.5] (6)	138 [41.2] (6)	142 [45.7] (6)	161 [35.1] (8)	121 [44.1] (4)
(L/kg)	1.60 [28.7] (6)	1.78 [32.2] (6)	1.84 [35.6] (6)	2.35 [26.5] (8)	1.62 [34.5] (4)
尿排泄 量 (ng)	15,783 [38.9] (6)	8,564 [29.2] (6)	27,075 [26.7] (6)	36,258 [26.2] (8)	34,200 [22.8] (6)
剂量百分比	0.010 [38.9] (6)	0.011 [29.2] (6)	0.012 [26.7] (6)	0.012 [26.2] (8)	0.009 [22.8] (6)
F (%)‡	—	90.6	93.1	101.2	93.5

[0839] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的t_{max}。

[0840] †CL和V_z适用于静脉内治疗,CL/F和V_z/F适用于口服治疗。

[0841] ‡针对剂量差异进行校正。

[0842] 表36:向禁食和进食状态下的健康受试者施用400mg化合物1的口服剂量后,化合物1A的药代动力学参数的总结和统计学比较

参数*	群组 1B — 400 mg		几何平均值比	90%置信区间
	禁食	进食		
C _{max} (ng/mL)	4,252 [21.9] (8)	4,520 [35.3] (8)	106.29	90.05 – 125.46
T _{max} (hr)	2.50 (8) [1.00 – 5.00]	3.75 (8) [2.00 – 5.00]		
AUC(0-24) (hr×ng/mL)	39,979 [24.3] (8)	43,597 [22.5] (8)		
AUC(0-t) (hr×ng/mL)	170,191 [16.4] (8)	180,401 [14.4] (8)	106.00	101.09 – 111.15
AUC(inf) (hr×ng/mL)	177,134 [15.8] (8)	188,027 [14.6] (8)	106.15	101.44 – 111.08
λ _z (1/hr)	0.0107 [29.0] (8)	0.0103 [24.2] (8)		
t _{1/2} (hr)	64.7 [29.0] (8)	67.5 [24.2] (8)		
CL/F (mL/hr)	1,728 [15.8] (8)	1,628 [14.6] (8)		
(mL/hr/kg)	25.1 [12.2] (8)	23.7 [15.2] (8)		
V _z /F (L)	161 [35.1] (8)	159 [25.6] (8)		
(L/kg)	2.35 [26.5] (8)	2.30 [20.9] (8)		
尿排泄 量 (ng)	36,258 [26.2] (8)	39,181 [37.1] (8)		
剂量百分比	0.012 [26.2] (8)	0.013 [37.1] (8)		
F (%)†	101.2	107.4		

[0843] *几何平均值[几何%CV] (N),除了以中值 (N) [范围]报告的t_{max}。

[0844] †针对剂量校正后,几何平均AUC_(inf)与静脉内治疗的比值。

[0845] 在以500mg和1000mg的剂量QD×14天口服施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度存在剂量相关的增加,QD施用500mg的2个群组的值相当(图10A-10B)。在第1、7和14

天, $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的几何平均值大约增加了2倍, 提示多剂量后与剂量成比例的药代动力学。

[0846] 对于施用500mg的2个群组在第1天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的几何平均值 (表37) 和研究的 SAD 部分中群组1A周期D的所述几何平均值 (表35) 有良好的一致性。

[0847] 跨剂量和研究天数, 中值 $t_{\max}$ 在2.00至3.00小时的范围内, 但具有重叠的范围 (表37), 提示持续给药无明显变化。 CL/F 和 V_z/F 的几何平均值在3个群组中是一致的, 几何平均 $t_{1/2}$ 也是如此, 且均与研究的 SAD 部分中观察到的一致 (表37)。

[0848] 以第14天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 与第1天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 之比估计的化合物1A的中值累积分别为1.99和2.95, 在3个群组中没有明显的趋势。

[0849] 表37: 按照 QD × 14 天向进食状态下的健康受试者施用500和1000mg口服剂量后, 化合物1A的药代动力学参数的总结

	群组 2	群组 3	群组 4
	500 mg	1000 mg	500 mg
参数*	片剂	片剂	口服溶液
第 1 天			
$C_{\max}$ (ng/mL)	6,176 [24.4] (6)	10,589 [14.2] (6)	5,854 [27.2] (12)
$T_{\max}$ (hr)	4.00 (6)	4.50 (6)	2.00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (hr×ng/mL)	50,735 [16.8] (6)	118,823 [15.0] (6)	56,713 [31.2] (12)
第 7 天			
$C_{\max}$ (ng/mL)	10,876 [12.1] (6)	21,332 [15.0] (6)	10,421 [16.5] (12)
$T_{\max}$ (hr)	3.76 (6)	4.00 (6)	2.00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (hr×ng/mL)	154,461 [8.93] (6)	315,557 [17.3] (6)	139,957 [17.2] (12)
第 14 天			
$C_{\max}$ (ng/mL)	11,959 [14.7] (6)	21,275 [13.4] (6)	12,297 [14.9] (12)
$T_{\max}$ (hr)	3.75 (6)	3.77 (6)	1.00 (12)
$AUC_{(0-24)}$ (hr×ng/mL)	191,382 [9.03] (6)	325,842 [16.8] (6)	152,550 [11.7] (12)
λ_z (1/hr)	0.0094 [18.5] (6)	0.0132 [25.0] (6)	0.0125 [34.7] (10)
$T^{1/2}$ (hr)	73.4 [18.5] (6)	52.6 [25.0] (6)	55.4 [34.7] (10)
CL			
(mL/hr)	1,999 [9.03] (6)	2,348 [16.8] (6)	2,508 [11.7] (12)
(mL/hr/kg)	27.7 [14.5] (6)	34.9 [11.1] (6)	33.3 [13.1] (12)
V_z			
(L)	212 [23.3] (6)	178 [23.7] (6)	193 [37.2] (10)
(L/kg)	2.93 [10.2] (6)	2.65 [17.1] (6)	2.61 [40.5] (10)

[0850] *几何平均值[几何%CV] (N), 除了以中值 (N) [范围] 报告的 $t_{\max}$ 。

[0851] 化合物1

[0852] 仅到静脉内输注后4小时, 前药化合物1的血浆浓度 $\geq$ LOQ (群组1A, 周期A)。对于口服治疗, 只有1个样品 $\geq$ LOQ——0.57ng/mL, 群组1A, 周期D, 500mg单剂量, 受试者#01, 2小时, 表明化合物1快速转化为化合物1A。因此, 化合物1没有可行的PK分析。

[0853] 研究间结果的比较

[0854] 在化合物1的研究#1 (群组4) 和化合物1的研究#2 (群组1A) 中, 均以200mg/3小时施用化合物1的静脉内剂量。表26 (研究#1) 与表35 (研究#2) 的比较显示, 对于两个群组/研究,

化合物1A的所有PK参数的几何平均值均相当,证明了研究和受试者组之间PK的一致性。

[0855] 化合物1A的绝对口服生物利用度在90.6%至101.2%的范围内,表明化合物1基本完全吸收并转化为化合物1A。因此,静脉内给药后CL和 V_z 的几何平均值(表26-29和表35)与口服给药后的CL/F和 V_z /F(表35-37)一致。几何平均 $t_{1/2}$ 也依赖于剂量或给药途径。

[0856] 数据证明了在单剂量和多剂量的宽范围内,在静脉内和口服施用化合物1后,化合物1A的PK的一致性。

[0857] 安全性

[0858] 化合物1的临床开发计划为健康男性和女性受试者提供了化合物1的新出现的安全性概况。安全性数据的重点是这些完成的研究中出现的治疗事件。

[0859] 在两项1期研究(研究#1和研究#2)中评估了在健康志愿者中通过静脉内输注和口服施用单剂量和多剂量的化合物1的安全性、耐受性和PK。

[0860] 化合物1的所有单次和多次静脉内和口服剂量均耐受良好。更快的输注(单剂量:2、1和0.5小时,多剂量:1小时)是安全且良好耐受性的。在第1天两次(通过2小时输注,开始输注之间的间隔为9小时)施用1000mg的负荷剂量是安全且良好耐受性的。在化合物1和安慰剂组中均报告了低频率的中度事件,没有报告严重或非常严重的TEAE或SAE,也没有因治疗相关的TEAE而退出研究。没有TEAE或实验室安全性测试结果符合阻止剂量递增的任何先验规则。在这些研究中,未观察到剂量限制性毒性,并且未确定/未达到最大耐受剂量(MTD)。

[0861] 总体而言,两项研究的TEAE概况是相似的。在所有治疗组中最常报告的TEAE属于系统器官类别的神经系统病症、胃肠病症和全身病症和给药部位状况。

[0862] 在研究#1中,大多数受试者对连续14天每天一次可达600mg化合物1的多个静脉内剂量具有良好的耐受性;然而,当剂量从300mg增加到600mg时,与胃肠和神经系统病症有关的TEAE总数增加。但是,即使发生AE的频率增加,这些AE的严重程度也几乎总是轻度的,不需要任何干预。在研究#2中,大多数受试者对连续14天每天一次施用的500mg和1000mg化合物1的多个口服剂量具有良好的耐受性;然而,当化合物1的口服剂量从500mg增加到1000mg时,中度TEAE(主要是与胃肠病症有关的TEAE)的数目增加。与600mg静脉内剂量组一样,即使AE的频率增加,这些AE的严重程度也几乎总是轻度的,不需要任何干预。在研究#2中,在进食状态下给药的单剂量交叉食物影响群组通过减少与胃肠病症有关的TEAE(恶心、呕吐)和与神经系统病症有关的TEAE(头痛、疲劳),改善了耐受性。安慰剂组和化合物1组的受试者在静脉内MAD群组中报告了系统器官类别的全身病症和与输注部位和采血导管相关的给药部位状况中的大多数TEAE。在4个MAD研究#1群组中,有17%至83%的受试者报告了与输注部位相关的TEAE,而与之相比,安慰剂组中受试者的这一比例为75%。在4个MAD研究#1群组中,有17%至33%的受试者报告了与采血管相关的TEAE,而与之相比,安慰剂组中受试者的这一比例为25%。

[0863] 在这两项研究中,按优选术语被认为与研究药物相关的最常报告的TEAE是恶心、头痛、呕吐和头晕。

[0864] 研究#2的主要目的是评价化合物1及其活性部分化合物1A的口服剂量在健康志愿者中的安全性、耐受性和PK谱。另外,评价了化合物1的绝对口服生物利用度、食物对耐受性和PK的影响以及药物-药物相互作用潜力。

[0865] 化合物1的所有剂量都是安全且耐受良好的。大多数TEAE是轻度的,短暂的,并且无需干预即可消退。没有观察到DLT,也没有TEAE或实验室安全性测试结果符合阻止剂量递增的任何先验规则。在该研究中未确定/达到MTD。

[0866] 在一组健康男性和女性受试者中,对200mg化合物1的单次静脉内剂量和100mg至500mg的单次口服剂量具有良好的耐受性。

[0867] 健康男性和女性受试者组的大部分对连续14天每天一次施用的500mg和1000mg化合物1的多次口服剂量具有良好的耐受性。然而,当剂量从500mg增加至1000mg化合物1时,中度TEAE的数目(主要与胃肠病症有关)增加。

[0868] 按优选术语(PT)最常报告的TEAE是恶心、头痛、呕吐和疲劳,其中呕吐和疲劳主要在多次化合物1给药后报告。

[0869] 通过减少与胃肠和神经系统病症有关的TEAE,在进食状态下给药似乎可以改善耐受性。

[0870] 在该研究过程中没有报告死亡或SAE,也没有因AE引起的退出。在临床实验室、生命体征、ECG、体格检查和体重方面,没有临床上重要的发现。

[0871] 药代动力学:

[0872] 禁食状态下的单递增剂量

[0873] 仅到静脉内输注后4小时,前药化合物1的血浆浓度 $\geq$ LOQ,而对于口服治疗,只有1个样品 $\geq$ LOQ,表明化合物1快速转化为化合物1A。因此,化合物1没有可行的PK分析。

[0874] 在以100mg至500mg的剂量口服施用化合物1后,化合物1A的几何平均血浆浓度以及 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 和 AUC_{0-inf} 值存在与剂量成比例的增加。 $t_{\max}$ 的中值在2.0至3.0小时的范围内,且对于四种口服剂量的范围一致。

[0875] 化合物1A的 $T_{1/2}$ 几何平均值对于4种口服治疗在44.9至64.7小时的范围内,对于静脉内治疗为49.1小时,表明化合物1的吸收和/或向化合物1A的转化不是化合物1A药代动力学中的限速步骤。化合物1A的绝对口服生物利用度在90.6%至101.2%的范围内,表明化合物1基本完全吸收并转化为化合物1A。尿液中未变化的化合物1A的排泄可忽略不计,其几何平均值在剂量的0.009%至0.012%的范围内。

[0876] 食物对生物利用度的影响

[0877] 化合物1与高脂肪/高卡路里膳食一起施用对化合物1A的暴露没有显著影响。

[0878] 多递增剂量

[0879] 在14天中每天一次以500mg和1000mg的剂量施用化合物1后,在第1、7和14天,化合物1A的几何平均血浆浓度和化合物1A $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的几何平均值存在与剂量成比例的增加。跨剂量和研究天数,化合物1A的中值 $t_{\max}$ 在1至4.5小时的范围内,但具有重叠的范围,提示继续给药无明显变化。

[0880] 化合物1A的几何平均 $T_{1/2}$ 在3个群组中一致,并且与该研究的SAD阶段中观察到的值一致。在这3个群组中,以第14天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 与第1天的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 之比估计的化合物1A的累积一致。基于 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-24} 的中值累积比分别为1.99和2.95。

[0881] 单递增剂量研究

[0882] TEAE的总体发生率

[0883] 共有6名受试者(75%)报告了15种TEAE。其中,有3名受试者(50%)在200mg sd静

脉内化合物1治疗期间报告了3种TEAE;2名受试者(33%) 在100mg sd口服化合物1治疗期间报告了2种TEAE;3名受试者(50%) 在300mg sd口服化合物1治疗期间报告了6种TEAE;1名受试者(17%) 在500mg sd口服化合物1治疗期间报告了1种TEAE。一名受试者(50%) 在合并安慰剂sd口服治疗期间报告了3种TEAE,而没有受试者在安慰剂sd静脉内治疗期间报告任何TEAE。

[0884] 多递增剂量研究

[0885] TEAE的总体发生率

[0886] 共有14名受试者(88%) 报告了155种TEAE。在1000mg md口服化合物1组中,有6受试者(100%) 报告了119种TEAE;在500mg md口服化合物1组中,有5名受试者(83%) 报告了24种TEAE;在合并安慰剂组中,有3名受试者(75%) 报告了12种TEAE。

[0887] 总体而言,当剂量从500mg md增加至1000mg md化合物1时,报告TEAE的受试者的百分比以及TEAE数目均增加。

[0888] 实施例3:评价化合物1在患有念珠菌血症、患有或未患侵袭性念珠菌病的非中性粒细胞减少症患者(包括疑似对标准医护抗真菌治疗有抗性的患者)中的功效和安全性的开放标签研究

[0889] 对IFD的改善治疗的需求仍然很高,特别是随着免疫受损患者如造血干细胞和实体器官移植受者的数目不断增加,他们尤其具有发生这些感染的危险,并且治疗可能非常复杂。念珠菌属和曲霉属的种被认为是这些患者中真菌病的两大原因,尽管其他新出现的真菌,如非白色念珠菌(例如光滑念珠菌和耳念珠菌)、镰孢属的种、赛多孢子菌属和毛霉目真菌,导致对寻找处置这些感染的新的更好策略的需求。现有的抗真菌剂可能难以使用,通常耐受性差,或者由于耐药真菌菌株的增加而逐渐变得无效。

[0890] 在两项1期研究(化合物1的研究#1和化合物1的研究#2)中研究了通过静脉内输注和口服在健康志愿者中施用单剂量和多剂量化合物1的安全性、耐受性和PK。化合物1的研究#1是人类首次(FIH)1期、随机化、带安慰剂对照的研究,用来研究在健康受试者中通过静脉内输注施用的单剂量和多剂量化合物1的安全性、耐受性和PK。该研究的最终临床研究报告已经发布。没有报告严重或SAE,大多数不良事件是轻度的、短暂的,且无需干预即可消退。在实验室安全性测试中,与基线相比没有临床相关的变化。从时间0到无穷远的AUC (AUC_{inf}) 和 C_{max} 是线性的且与剂量成比例。所有剂量的化合物1都是安全且耐受性良好的,大多数TEAE是轻度的、短暂的且无需干预即可消退。在3小时输注过程中可达350mg化合物的单次静脉内剂量以及在0.5、1、2、3小时输注过程中1000mg的单次静脉内剂量耐受性良好。与3小时输注时间相比,更短的输注时间(即0.5至2小时内1000mg)似乎具有类似的耐受性。大多数受试者对连续14天每天一次(QD) 可达600mg化合物1的多次静脉内剂量耐受性良好;但是,当剂量从300mg增加到600mg时,与胃肠(GI) 和神经系统病症有关的TEAE的总数增加。第1天每天两次(BID) 施用1000mg的负荷剂量、随后连续6天600mg QD的维持剂量是耐受性良好的。化合物1的研究#2是1期、随机化、带安慰剂对照的研究,用来研究化合物1的单次或多次口服剂量的安全性、耐受性和PK,并研究化合物1的绝对生物利用度、食物对化合物1的影响和化合物1的DDI潜力。该研究的最终临床研究报告已经发布。没有报告严重的或SAE,大多数不良事件是轻度的、短暂的,且无需干预即可消退。在实验室安全性测试中,与基线相比没有临床相关的变化。 AUC_{inf} 和 C_{max} 是线性的并且与剂量成比例。食物对化合物1A暴露

(400mg的单剂量)的PK无影响。在群组3 (1000mg, QD, 14天) 中, 报告不良事件的受试者人数有所增加; 然而, 报告的事件的强度并没有随着多剂量的增加而增加。所有剂量的化合物1都是安全且耐受性良好的, 大多数TEAE是轻度的、短暂的, 且无需干预即可消退。200mg化合物1的单次静脉内剂量和100mg至500mg剂量范围内的单次口服剂量具有良好的耐受性。大多数受试者对连续14天QD施用的500mg和1000mg化合物1的多次口服剂量的耐受性良好; 但是, 当化合物1的口服剂量从500mg增加到1000mg时, 中度TEAE (主要是与GI病症有关的TEAE) 的数目增加。在进食状态下给药通过减少与GI有关的TEAE (恶心、呕吐) 和与神经系统病症有关的TEAE (头痛、疲劳), 改善了耐受性。在研究期间没有报告死亡或SAE, 也没有因不良事件而退出研究。在实验室安全性测试、生命体征、心电图 (ECG)、体格检查或体重方面, 没有临床上有意义的发现。没有观察到DLT。没有TEAE或实验室安全性测试符合任何阻止剂量递增的标准。在该研究中未达到MTD。参加该研究的患者将接受未经监管部门批准用于治疗真菌病的处于临床开发中的药物。在第1天以1000mg的浓度BID静脉内施用化合物1, 在第2天至第3天QD静脉内施用600mg, 然后在整个研究药物治疗期间施用600mg IV或700mg PO。对于其中SOC治疗可能没有疗效或疗效有限的某些抗性真菌病, 这种治疗相对于标准医护 (SOC) 疗法可能具有优势。

[0891] 主要目的

[0892] 该研究的主要目的是评价化合物1在治疗18至80岁 (含) 的患有念珠菌血症的成年非中性粒细胞减少症患者中的功效和安全性, 其中可包括疑似或确认对SOC抗真菌治疗有抗性的患者。

[0893] 次要目的

[0894] 这项研究的次要目的是:

[0895] • 评价到第一次阴性血液培养的时间

[0896] • 在研究药物治疗结束 (EOST)、抗真菌治疗结束 (EOT) 时以及EOT后2和4周评价具有真菌学结局的患者的百分比

[0897] • 在EOT时以及EOT后2和4周评价治疗成功的患者的百分比

[0898] • 在研究第30天评价总体生存率

[0899] • 评价安全性参数, 包括具有TEAE的患者的人数

[0900] • 评价化合物1的PK参数

[0901] 研究设计的概要

[0902] 这是一项多中心、开放标签、非比较性单臂研究, 用来在18至80岁 (含) 的非中性粒细胞减少症患者中评价化合物1对念珠菌血症 (包括疑似的或确诊的抗真菌剂抗性念珠菌血症) 的一线治疗的疗效和安全性。怀疑有抗真菌剂抗性念珠菌血症就足够, 并且不需要随后证明有抗性即可入组。研究药物治疗期最长为14天 (包括负荷剂量 [研究第1天])。在完成14天研究药物治疗后, 如果根据标准实践指南指示进一步的抗真菌治疗来完全治疗念珠菌血症, 则可以开始氟康唑 (除非药敏结果需要替代的抗真菌疗法), 再持续长达7天。EOT后将有4周 (+4天) 的随访期。参与研究的总持续时间最多约为7.5周 (包括筛查期 [基线之前 ≤ 96 小时])。

[0903] 血液培养中鉴定出酵母或快速诊断方法呈阳性的患者有资格被同意并进行研究筛查。患者必须针对念珠菌属的种 (或怀疑是念珠菌的酵母) 有至少1次阳性血液检验, 才能

被诊断为考虑加入该研究的念珠菌血症。阳性血液培养显示怀疑为念珠菌的酵母的患者在给药前必须从确认的阳性血液培养物鉴定念珠菌属的种。从针对念珠菌阳性培养或快速诊断检验的SOC血液样品抽取之时起96小时内,将开始筛查和基线程序以及化合物1研究药物的开始。排除在第一剂量之前96小时内以批准的剂量进行2天(>48小时)等效先前系统抗真菌治疗来治疗念珠菌血症当前发作的患者。然而,已证明对所施用的具体抗真菌剂具有抗性的念珠菌感染患者可能已经接受了≤5天(≤120小时)等效的先前治疗(入组前需要药敏试验的结果)。

[0904] 排除在第一剂量之前96小时内以批准的剂量进行>2天(>48小时)等效先前系统抗真菌治疗来治疗念珠菌血症当前发作的患者。然而,已证明对所施用的具体抗真菌剂具有抗性的念珠菌感染患者可能已经接受了≤5天(≤120小时)等效的先前治疗(入组前需要药敏试验的结果)。

[0905] 在研究第1天(或者如果在晚上开始的话,则在最初的24小时内)通过静脉内输注BID在3小时内施用1000mg化合物1负荷剂量。在研究药物的研究第2天和第3天,通过静脉内输注QD在3小时内施用600mg化合物1维持剂量。在研究第4天及以后,以3小时内600mg化合物1静脉内输注QD或700mg PO QD的形式施用化合物1维持剂量。至少完成了3天IV化合物1的患者由研究者确定在临床上是稳定的,能够吞咽片剂,并且在最近的血液培养后48小时没有感染生物体的进一步生长,可以在研究第4天及以后从IV转换为PO给药。研究药物最多可以施用14天。根据研究者的判断,需要更长抗真菌治疗持续时间的患者将改用氟康唑(除非药敏结果需要替代的抗真菌疗法),以遵守IDSA治疗念珠菌病的临床实践指南。在研究药物期间直到连续2次血液培养呈阴性,以及在EOST、EOT时以及EOT后2和4周或提前终止时,通过每天血液培养监测念珠菌血流感染。在基线时、研究药物治疗期间以及EOST或提前终止时,收集同时抽取的血液样品以通过T2磁共振(T2MR)进行念珠菌检测。将按照临床指示进行其他培养、组织病理学和影像学检查,以评估其他部位的念珠菌血症感染的部位和程度,并将结果记录在电子病例报告表(eCRF)中。将记录血管内导管、血管内装置以及(如适用)任何引流管的处置,包括任何相关的微生物学结果。在整个研究过程中,将对患者的安全性进行监测。

[0906] 在基线时(给药前)、研究药物治疗期间每周两次、EOST、EOT、EOT后2周或提前终止时,收集用于PK(化合物1[前药]和化合物1A[活性部分])的血浆样品。在基线(给药前)和EOST或提前终止(如适用)时收集用于(1,3)- β -葡聚糖水平的血清样品。

[0907] 治疗结局的评价将在EOST、EOT以及EOT后2和4周或提前终止时进行评估。研究的结束将在研究中最后一名患者的最后一次访视之后发生。

[0908] 适应症:治疗非中性粒细胞减少的念珠菌血症患者,包括那些疑似或证实抗真菌剂抗性念珠菌血症的患者

[0909] 群体

[0910] 本研究招募新诊断为念珠菌血症(念珠菌血液检验呈阳性)的18至80岁(含)的男性和女性患者。

[0911] 入组标准:

[0912] 患者必须符合以下所有标准才有资格参加研究:

[0913] 1. 18至80岁(含)的男性或女性

[0914] 2.根据给药96小时内抽取的血液样品新诊断为念珠菌血症:

[0915] a.念珠菌血液培养呈阳性,包括那些怀疑(研究者认为)或已证明对至少一种SOC全身性抗真菌剂有抗性的念珠菌;或者

[0916] b.资助者批准的念珠菌感染快速诊断血液检验的阳性结果(可以使用快速诊断检验来开始资格评估;但是,在化合物1给药之前需要进行随后的确认性血液培养)

[0917] 3.能够移除和更换先前存在的血管内导管(如有必要)

[0918] 给药标准

[0919] 患者必须满足以下标准才能开始给药:

[0920] 1.确诊为念珠菌血症

[0921] 2.以批准的剂量接受 ≤ 2 天(≤ 48 小时)等效的先前全身抗真菌治疗,以治疗念珠菌血症的当前发作,或 ≤ 5 天(≤ 120 小时)等效的针对由证明对先前施用的具体抗真菌剂有抗性的念珠菌引起的念珠菌血症的先前治疗。

[0922] 治疗组

[0923] 在研究第2天和研究第3天向所有患者BID施用1000mg化合物1负荷剂量,随后QD施用600mg化合物1维持剂量。从研究第4天起,化合物1维持剂量以3小时内600mg化合物1静脉内输注的形式QD施用,或者当/如果符合口服给药标准,则可以更改为700mg PO QD。

[0924] 剂量

[0925] 在PK-PD研究中,使免疫受损的小鼠感染念珠菌属的三个种之一(白色念珠菌、光滑念珠菌或耳形念珠菌),并且动物组以不同的剂量分级给予化合物1。根据肾脏中的真菌负荷(菌落形成单位[CFU])所评估的,AUC/MIC比被确定为与抗真菌功效最相关的PK-PD变量。针对所测试的每个念珠菌属的种分别计算出目标获得概率(PTA)。PTA计算使用停滞终点时的无化合物1A药物AUC水平除以将所测试的每个念珠菌属的种的生物体生长抑制达90%所需的MIC(MIC₉₀)。根据主要从1期PK数据得出的群体PK模型估算AUC水平。停滞终点被定义为与评估终点(即,白色念珠菌为24小时;光滑念珠菌和耳念珠菌为96小时)时的CFU相比,临在化合物1施用前以CFU为单位的念珠菌属的种的量。所测试的念珠菌菌株的MIC数据是从最近的监测数据中获得的。使用停滞终点的AUC,以及来自监测数据的MIC₉₀和本研究中使用的剂量方案下的预测暴露,所测试的三个念珠菌属的种的PTA显示约为100%。此外,还进行了敏感性分析,以评价不同情况下的PTA,包括增加的PK参数变异性和较高的念珠菌MIC₉₀值。对于这两种情况,PTA都保持 $>90\%$ 。

[0926] 在健康志愿者中的2项1期研究中,化合物1IV和PO制剂安全且耐受良好。大多数TEAE是轻度的、短暂的,且无需干预即可消退。没有观察到DLT。具体而言,在FIH 1期临床研究中,在第1天化合物1 1000mg静脉内2小时输注BID的负荷剂量,随后在第2至7天化合物1 600mg静脉内1小时输注QD的维持剂量是安全且耐受良好的。该静脉内剂量方案与将在本研究中使用的静脉内剂量方案相同。在第二个1期临床研究中,在第1至14天QD以1000mg口服施用的化合物1的剂量是安全且耐受良好的。该口服剂量方案高于将在本研究中使用的700mg口服剂量。

[0927] 时间表

[0928] 为了确保化合物1给药14天的安全性和耐受性,本研究使用在阶段1中已经研究的化合物1剂量和输注持续时间,治疗14天,包括IV和PO研究性药物治疗。在3小时输注中的

1000mg IV BID的负荷剂量、随后在3小时输注中的600mg IV QD将优化患者的研究安全性和耐受性。在研究的第4天,如果患者符合P0转换的方案定义标准,则转换为700mg QD的P0化合物1剂量,持续不超过14天的IV和P0化合物1联合治疗。

[0929] 随机化和遮掩

[0930] 这是一项非随机化、开放标签研究。

[0931] 药物供应

[0932] 制剂和包装化合物1注射剂以20mg/mL的浓度配制。该制剂由化合物1原料药、氯化钠、磷酸钾(二碱式和一碱式)、盐酸、氢氧化钠和无菌注射用水组成。向50mL无菌小瓶填充35mL化合物1注射剂。化合物1注射剂将重建并以静脉内输注的形式施用。制备和稀释说明在《药剂手册》中提供。

[0933] 化合物1片剂以100mg和200mg白色包衣片剂的强度配制。该制剂由化合物1原料药、微晶纤维素、无水二碱式磷酸钙、胶体二氧化硅、预胶化淀粉、聚维酮、滑石、硬脂酸镁组成。

[0934] 研究药物施用

[0935] 在研究第1天(或如果在晚上开始的话,则在最初24小时内),通过静脉内输注BID在3小时内施用1000mg化合物1负荷剂量。在研究药物的研究第2天和第3天,通过静脉内输注QD在3小时内施用600mg化合物1维持剂量。在研究第4天及以后,以3小时内600mg化合物1静脉内输注QD或700mg PO QD的形式施用化合物1维持剂量。至少完成了3天IV化合物1的患者由研究者确定在临床上稳定的,能够吞咽片剂,并且在最近的血液培养后48小时没有感染生物体的进一步生长,可以在研究第4天及以后从IV转换为PO给药。研究药物最多可以施用14天(包括负荷剂量[研究第1天])。片剂应在每天同一时间完整施用,并且从冰箱中取出后30分钟内和水口服。不允许将片剂分割或压碎。如果指示抗真菌治疗超过14天,则可以由研究者酌情决定开始使用氟康唑(除非药敏结果需要替代的抗真菌疗法),持续最多另外7天的治疗,以遵守IDSA治疗念珠菌病的临床实践指南。

[0936] 抗真菌治疗结束(EOT)时:

[0937] 在完成14天研究药物治疗后,如果根据标准实践指南指示进一步的抗真菌治疗来完全治疗念珠菌血症,则可以开始氟康唑(除非药敏结果需要替代的抗真菌疗法),再持续长达7天。如果适用,还将在EOT该抗真菌治疗结束时评估疗效。治疗成功被定义为满足以下所有标准:

[0938] • 连续两次念珠菌血液培养呈阴性

[0939] • 在EOT时存活

[0940] • 直到EOT时无需其他全身性抗真菌疗法(方案允许的步降治疗(例如氟康唑)除外)

[0941] • 治疗失败被定义为不满足治疗成功标准的任何情况。

[0942] 真菌学结果:

[0943] 根除被定义为直到EOT,在没有其他抗真菌疗法的情况下(方案允许的步降治疗(例如氟康唑)除外),血液培养呈念珠菌阴性。

[0944] 在随访时(抗真菌治疗结束后2周和4周):

[0945] 复发(真菌学)被定义为在EOT后4周期间基于采用相同基线念珠菌的血液培养在

真菌学上确认的感染。复发(DRC评估)被定义为随访期间血液培养中念珠菌的再次出现,或指示念珠菌感染复发或晚期扩散的诊断参数。

[0946] 尽管已经参考以上实施例描述了本发明,但是应当理解,修改和变化包含在本发明的精神和范围内。因此,本发明仅由随附的权利要求书来限定。

[0947] 实施例4:2期开放标签研究,以评价化合物1在由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病患者中的功效和安全性

[0948] 该研究招募18岁及以上的男性和女性患者,他们从加入本研究<120小时(对于念珠菌血症患者)或<168小时(对于无念珠菌血症的侵袭性念珠菌病患者)时采集的样品确认为由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病。如相关地区/国家治疗指南(例如, South Africa:The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (FIDSSA), 2019,印刷中;CDC:Recommendations for treatment of Candida auris infections)所建议的,由于对医护标准抗真菌治疗的抗性、禁忌症、无法忍受或缺乏临床反应,患者将没有或只有有限的治疗选择。耳念珠菌必须从正常无菌部位采集的血液或其他组织、抽吸物或液体中培养来确认,并且在获得研究资格和后续给药之前必须符合所有合格标准。

[0949] 适应症:治疗由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病的患者

[0950] 目的:

[0951] 本研究的主要目的是评价化合物1在治疗18岁及以上的成年患者中的功效和安全性,这些患者患有由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病,具有有限的抗真菌治疗选择。

[0952] 本研究的次要目的是:

[0953] • 评价到第一次阴性血液培养的时间

[0954] • 评价在研究药物治疗结束(EOST)时以及EOT后2和4周具有成功真菌学结局的患者的百分比

[0955] • 评价在EOT后2和4周治疗成功的患者的百分比

[0956] • 评价研究第30天的全原因死亡率

[0957] • 评价安全性参数,包括具有治疗诱发不良事件(TEAE)的患者的人数

[0958] • 评价化合物1的药代动力学(PK)参数

[0959] 该研究招募18岁及以上的男性和女性患者,他们从加入本研究<120小时(对于念珠菌血症患者)或<168小时(对于无念珠菌血症的侵袭性念珠菌病患者)时采集的样品确认为由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病。如相关地区/国家治疗指南(例如, South Africa:The Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa (FIDSSA), 2019,印刷中;CDC:Recommendations for treatment of Candida auris infections)所建议的,由于对医护标准抗真菌治疗的抗性、禁忌症、无法忍受或缺乏临床反应,患者将没有或只有有限的治疗选择。耳念珠菌必须从正常无菌部位采集的血液或其他组织、抽吸物或液体中培养来确认,并且在获得研究资格和后续给药之前必须符合所有合格标准。

[0960] 入组标准

[0961] 患者必须符合以下所有标准才有资格参加研究:

[0962] 1. 18岁及以上的男性或女性

[0963] 2. 如相关区域/国家治疗指南所建议的, 由于对医护标准抗真菌治疗的抗性、禁忌症、无法忍受或缺乏临床反应, 没有或只有有限的治疗选择

[0964] 3. 从获得研究资格之前<120小时 (对于念珠菌血症) 或<168小时 (对于无念珠菌血症的侵袭性念珠菌病) 时采集的样品确立念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病的真菌学和临床诊断:

[0965] a. 念珠菌血症标准

[0966] i. ≥ 1 次针对被鉴定为耳念珠菌的念珠菌的血液培养呈阳性

[0967] 加:

[0968] ii. 在获得研究资格之前120小时内归因于念珠菌血症的临床体征, 包括以下至少一项: (a) 发热 ($>38^{\circ}\text{C}$), 或 (b) 体温过低 ($<36^{\circ}\text{C}$), 或 (c) 低血压 ($\text{SBP}<90\text{mmHg}$ 或降低 $>30\text{mmHg}$);

[0969] b. 侵袭性念珠菌病标准

[0970] i. 从正常无菌部位无菌采样的 ≥ 1 个样本 (例如, 组织、抽吸物/液体) 针对被鉴定为耳念珠菌的酵母/念珠菌的培养呈阳性;

[0971] 加:

[0972] ii. 在获得研究资格之前168小时内归因于侵袭性念珠菌病的临床体征, 包括以下至少一项: (a) 发热 ($>38^{\circ}\text{C}$), 或 (b) 体温过低 ($<36^{\circ}\text{C}$), 或 (c) 低血压 ($\text{SBP}<90\text{mmHg}$ 或降低 $>30\text{mmHg}$), 或 (d) 与念珠菌感染的器官/部位 (例如, 眼睛、腹内) 相关的体征。

[0973] 4. 具有单个耳念珠菌感染或白色念珠菌加其他念珠菌 (除克鲁斯念珠菌 (*C.krusei*) 外) 混合感染的患者符合研究资格。

[0974] 5. 能够移除和更换先前存在的血管内导管 (如有必要)。

[0975] 6. 具有男性伴侣的有生育能力的女性, 以及女性伴侣具有生育能力的男性, 在整个研究过程中以及最后一次研究药物施用后90天内, 必须同意使用2种形式的高效避孕措施, 其中1种必须是屏障方法。可接受的屏障避孕形式是避孕套和隔膜。该研究可接受的非屏障避孕形式是口服避孕药 (例如口服避孕药丸、长效制剂、贴剂或注射剂)、禁欲、宫内节育器和/或杀精子剂。

[0976] 绝经后被定义为闭经超过12个月, 而没有其他医疗原因或没有手术绝育的证据 (例如, 双侧输卵管切除术、双侧卵巢切除术或子宫切除术)。真正的禁欲当与患者的优先和惯常生活方式相一致时, 只有将其定义为在与研究药物治疗相关的整个风险期间内避免异性性行为, 才被认为是高效的方法。(定期禁欲 [例如日历法、排卵期、安全期避孕、排卵后方法] 和撤出是不可接受的避孕方法)

[0977] 7. 有生育能力的女性必须在基线前96小时内 (即在研究第1天给药前) 尿液妊娠试验呈阴性

[0978] 8. 愿意参加该研究, 愿意提供书面知情同意书, 并愿意遵守研究限制; 在当地法规允许的情况下, 将为无法提供同意书的患者获得法律授权代表 (LAR) 的书面知情同意书。

[0979] 排除标准

[0980] 符合以下任何标准的患者将没有本研究的资格:

[0981] 1. 血液培养物或其他任何培养物为克鲁斯念珠菌阳性

- [0982] 2. 研究者认为预期寿命短于7天
- [0983] 3. 给药前2周中的任何时间严重或中度的肝损伤 (Child-Pugh评分>6分)
- [0984] 4. 给药前2周中的任何时间严重或中度的肾损伤 (即肾小球滤过率 (GFR) 估计值<60mL/min, 通过肾病饮食修改 [MDRD] 研究方程式计算)
- [0985] 5. 基线神经系统病况, 如异常动作或惊厥性疾患
- [0986] 6. 接受作为CYP3A4的中度至强诱导剂的抗逆转录病毒治疗, 或有可检测的病毒血症, 或在筛查前6个月内有活动性机会感染的人类免疫缺陷病毒感染患者
- [0987] 7. 丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶 $\geq 5 \times$ 正常值上限 (ULN)
- [0988] 8. 总胆红素 $> 3 \times$ ULN, 总胆红素 $> 3 \times$ ULN, 除非是孤立的高胆红素血症或是由于有记录的Gilbert病。
- [0989] 9. 妊娠或哺乳的女性患者
- [0990] 10. 真菌感染源控制不当 (例如持续留置导管或血管内装置)
- [0991] 11. 给药前30天内或五个半衰期内 (以较长者为准) 施用研究药物
- [0992] 12. 伴随使用作为CYP酶强诱导剂的药物 (例如利福平、卡马西平、苯妥英、利福布汀、依非韦伦、奈韦拉平、苯巴比妥、莫达非尼、蔡夫西林、圣约翰草 (St. John's Wort) 和恩杂鲁胺)
- [0993] 13. 研究者认为参与研究会使患者处于不可接受的风险中, 或可能干扰研究中包括的评估的其他任何状况或实验室异常
- [0994] 14. 诊断出深层念珠菌相关感染, 其引起硬件相关的脓毒性关节炎、骨髓炎、心内膜炎、心肌炎、肝脾念珠菌病或中枢神经系统感染或部位感染, 其需要抗真菌治疗超过研究药物治疗的最长持续时间 (即6周[42天])。
- [0995] 给药标准
- [0996] 患者必须满足以下标准才能开始给药:
- [0997] 在<120小时内 (对于念珠菌血症) 或<168小时内 (对于没有念珠菌血症的侵袭性念珠菌病), 由指示性阳性血液培养物或从正常无菌部位取样的标本的指示性阳性培养物确诊为由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病 (单一或混合念珠菌感染), 加上确认满足其他所有资格标准, 则患者有资格进行化合物1给药。化合物1的第一剂量剂量必须在研究合格后的12小时内开始。
- [0998] 样本大小确定:
- [0999] 在这项开放标签研究中, 招募样本大小为大约15名的有记录的耳念珠菌感染患者。尚未进行用于确定样本大小的正式统计评估。该样本大小被认为足以提供必要的数, 以评价化合物1在有记录的由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病患者中的功效和安全性。
- [1000] 研究设计和持续时间:
- [1001] 这是一项多中心、开放标签、非比较性单臂研究, 用来在18岁及以上的具有有限抗真菌治疗选择的患者中评价化合物1对治疗由耳念珠菌引起的念珠菌血症和/或侵袭性念珠菌病的功效和安全性。研究药物治疗期最长为42天 (包括负荷剂量 [研究第1天])。EOST后将有4周 (+4天) 的随访期。参与研究的总持续时间最长约为10.5周 (包括筛查期 [基线之前 ≤ 168 小时])。在获得研究资格和给药之前<120小时 (对于念珠菌血症) 或<168小时 (对于没

有念珠菌血症的侵袭性念珠菌病),患者必须在培养中确认耳念珠菌。

[1002] 筛查和基线程序将在从采集耳念珠菌阳性SOC血液和/或组织样品或抽吸物/液体之时起不超过120小时(对于念珠菌血症)或168小时(对于没有念珠菌血症的侵袭性念珠菌病)内进行,并在研究药物首次给药之前完成所有未完成的基线程序。

[1003] 在可以进行未由SOC指定的任何方案指定的程序之前,所有患者(或患者的LAR)将签署ICF。入组/排除标准评估、病史、人口统计学资料以及急性生理学和慢性健康评价II评分将在给药前收集。当最初由LAR签署同意书时,在研究过程中只要患者能够签署同意书,就由其签署同意书。

[1004] 在研究第1天(或如果在晚上开始的话,则在最初24小时内),通过静脉内输注每天两次(BID)在3小时内施用1000mg化合物1负荷剂量。在研究第2天和第3天,通过静脉内输注每天一次(QD)在3小时内施用600mg化合物1维持剂量。在研究第4天及以后,以3小时内600mg化合物1静脉内输注QD或800mg PO QD的形式施用化合物1维持剂量。至少完成了3天IV化合物1的患者由研究者确定在临床上稳定的,能够吞咽片剂,可以在研究第4天及以后从IV转换为PO给药。从血流中清除念珠菌生物体后(连续两次阴性血液培养),施用研究药物14天,并根据适用于其他感染部位的临床判断,最长42天。

[1005] 从签署知情同意书开始,经过研究药物治疗期间的给药直到连续2次血液培养呈念珠菌阴性,在EOST时以及EOST后2和4周或提前终止时,通过每天血液培养监测患者。对于诊断为侵袭性念珠菌病的患者,按照临床指示进行相关培养、组织病理学和影像学检查,以评估念珠菌感染的部位、程度、进展和结局。所有结果应记录在电子病例报告表中。将记录血管内导管、血管内装置以及(如适用)任何引流管的处置,包括任何相关的微生物学结果。

[1006] 在整个研究过程中,将对患者的安全性进行监测。安全性评价将包括生命体征、临床实验室评估(血清化学、血液学、凝血和尿液分析)、体格检查、神经系统评估(治疗时每周两次)、既往和伴随用药报告以及不良事件报告。在基线(给药前)、EOST时以及EOST后4周或提前终止时,进行12导联心电图(ECG)。在基线期至少进行一次扩张型眼底镜检查,这可能只在研究的第3天进行。在EOST时、EOST后4周或提前终止时,对于晚至第3天(或临床上指示更长时间)发现阳性的患者,需要进行随访眼底镜检查。在筛查和基线(给药前)期间,如果当地法规要求则在治疗期间每30天,在EOST时以及EOST后2和4周或提前终止时,进行尿液妊娠试验(仅针对有生育能力的女性)。

[1007] 如果对化合物1研究治疗的反应不足/失败,则可以中止研究药物并建立替代的抗真菌治疗。

[1008] 在基线时(给药前)、研究药物治疗期间每周两次、EOST时、EOST后2周或提前终止时,收集用于PK(化合物1[前药]和化合物1A[活性部分])的血浆样品。用于PK的血浆样品与为了该研究的临床实验室评估而采集样品同时进行。在基线(给药前)和EOST或提前终止(如适用)时收集用于(1,3)- β -葡聚糖水平的血清样品。

[1009] 任选地,如果在用于PK的血液采样后约2小时内作为常规患者管理的一部分对体液进行采样(例如,支气管肺泡灌洗、腰椎穿刺、穿刺抽液、玻璃体液采集、脓肿引流),这些样品可以储存以供将来对化合物1和化合物1A水平的分析。

[1010] 治疗结局的评价在EOST时以及EOST后2周和4周或提前终止时进行评估。

[1011] 研究的结束在研究中最后一名患者的最后一次访视之后发生。

[1012] 剂型和给药途径:

[1013] 在研究第1天(或如果在晚上开始给药,则在最初24小时内),在3小时内通过静脉内输注BID施用1000mg化合物1负荷剂量。

[1014] 在研究第2天和第3天,在3小时内通过静脉内输注QD施用600mg化合物1维持剂量。

[1015] 1000mg和600mg化合物1剂量的输注体积均为250mL。

[1016] 在研究第4天及以后,按照以下任一方式施用化合物1维持剂量:

[1017] • 在3小时内600mg化合物1静脉内输注QD,或

[1018] • 800mg PO QD

[1019] 从静脉内剂量转换为口服剂量的标准:

[1020] 至少完成3天化合物1静脉内施用的患者可能有资格在研究第4天及以后进行口服转换。患者必须满足所有以下标准才能从化合物1的静脉内给药转换为口服给药:

[1021] • 由研究者确定在临床上稳定

[1022] • 能够吞咽片剂

[1023] 剂量和时间表选择的基本原理:

[1024] 剂量

[1025] 在药代动力学/药效学(PK-PD)研究中,使免疫受损的小鼠感染念珠菌属的三个种之一(白色念珠菌、光滑念珠菌或耳形念珠菌),并且动物组以不同的剂量分级给予化合物1。根据肾脏中的真菌负荷(菌落形成单位[CFU])所评估的,AUC/MIC比被确定为与抗真菌功效最相关的PK-PD变量。针对所测试的每个念珠菌属的种分别计算出目标获得概率(PTA)。PTA计算使用停滞终点时的无化合物1A药物AUC水平除以将所测试的每个念珠菌属的种的生物体生长抑制达90%所需的MIC(MIC₉₀)。

[1026] 根据主要从1期PK数据得出的群体PK模型估算AUC水平。停滞终点被定义为与评估终点(即,白色念珠菌为24小时;光滑念珠菌和耳念珠菌为96小时)时的CFU相比,临在化合物1施用前以CFU为单位的念珠菌属的种的量。所测试的念珠菌菌株的MIC数据是从最近的监测数据中获得的。

[1027] 使用停滞终点的AUC,以及来自监测数据的MIC₉₀和本研究中使用的剂量方案下的预测暴露,所测试的三个念珠菌属的种的PTA显示约为100%。此外,还进行了敏感性分析,以评价不同情况下的PTA,包括增加的PK参数变异性和较高的念珠菌MIC₉₀值。对于这两种情况,PTA都保持>90%。

[1028] 在健康志愿者中的2项1期研究中,化合物1IV和PO制剂安全且耐受良好。大多数TEAE是轻度的、短暂的,且无需干预即可消退。没有观察到DLT。具体而言,在人类首次1期临床研究中,在第1天化合物1 1000mg静脉内2小时输注BID的负荷剂量,随后在第2至7天化合物1 600mg静脉内1小时输注QD的维持剂量是安全且耐受良好的。在化合物1的另一项1期研究中,由第1天化合物1 1000mg静脉内3小时输注BID的负荷剂量、随后第2至7天化合物1 600mg静脉内3小时输注QD的维持剂量以及然后第8至42天化合物1 800mg口服QD组成的剂量方案也是安全且耐受良好的。

[1029] 时间表

[1030] 为了确保化合物1给药42天的安全性和耐受性,本研究使用在阶段1中已经研究的化合物1剂量和输注持续时间,治疗42天,包括IV和PO研究性药物治疗。在3小时输注中的化

合物1 1000mg IV BID的负荷剂量、随后在3小时输注中的化合物1 600mg IV QD已被用来优化患者的研究安全性和耐受性。在研究的第4天及以后,如果患者符合P0转换的方案定义标准,则可以转换为口服化合物1 800mg QD。研究药物将在从血流中清除念珠菌生物体后施用14天,并根据适用于其他感染部位的临床判断,进行最多总共42天的联合静脉内和口服化合物1治疗。

[1031] 功效终点

[1032] 主要功效参数是由数据审查委员会 (DRC) 确定的在EOST时治疗成功的患者的百分比。

[1033] 次要功效参数包括以下:

[1034] • 到第一次阴性血液培养的时间

[1035] • 在EOST时以及EOST后2和4周具有成功真菌学结局的患者的百分比

[1036] • 由研究者确定的在EOST时治疗成功的患者的百分比

[1037] • 由研究者和DRC确定的在EOST后2和4周治疗成功的患者的百分比

[1038] • 在研究第30天的全原因死亡率

[1039] • 具有TEAE的患者的人数

[1040] 探索性功效参数包括以下:

[1041] 血清 (1, 3) - β -D-葡聚糖水平从基线 (给药前) 到EOST的变化

[1042] 功效评估:

[1043] 研究药物治疗结束 (EOST) 时:

[1044] 治疗成功被定义为满足以下所有标准:

[1045] ●连续两次血液培养呈念珠菌阴性,和/或对于具有深层感染部位的患者,

[1046] 至少一次阴性组织培养或抽吸物/流体培养

[1047] ○对于深层感染部位累及内脏器官且无法获得其组织培养物的患者,需要在基线时记录的可归因的感染临床体征的消退,并在适用时需要与感染部位相关的放射学改善

[1048] ●EOST时存活

[1049] ●到EOST无需伴随使用其他任何全身性抗真菌疗法

[1050] 注意:对于任何部位的疑似或已证明的念珠菌感染在EOST后立即施用另一种全身性抗真菌剂并不构成在EOST时的治疗成功

[1051] 治疗失败被定义为不符合治疗成功标准的任何情况。

[1052] 成功的真菌学结局:

[1053] ●根除被定义为直到EOT,在没有伴随抗真菌疗法的情况下,血液 (和/或其他感染部位) 培养呈念珠菌阴性

[1054] ●假定的根除 (适用于侵袭性念珠菌病) 被定义为在无法获得组织样品时侵袭性念珠菌感染的临床消退 (由基线时使用的诊断参数得到解决/改善的证据支持)

[1055] 以上两个定义均没有伴随或附加的全身性抗真菌治疗。

[1056] 随访时 (研究药物治疗结束 [EOST] 后2周和4周):

[1057] ●治疗成功 (持续) 被定义为已满足EOST治疗成功的标准,且在随访期间未发生变化

[1058] ●复发被定义为在随访期间血液培养中或其他感染部位再次出现念珠菌,或指示

念珠菌感染复发或晚期扩散的诊断参数

[1059] ●其他:

[1060] ○死亡

[1061] ○无法随访,或由于其他原因无法在随访时评价

[1062] 在DRC章节中提供其他DRC评估类别

[1063] 真菌学复发被定义为基于血液培养(或其他从正常无菌部位培养的标本)在真菌学上确认的感染,在EOST后4周内具有相同的基线念珠菌。

[1064] 安全性变量:

[1065] 安全性参数包括以下:

[1066] ●在筛查、基线、研究药物治疗期间、EOST以及EOST后2和4周或提前终止时评价不良事件

[1067] 输注部位反应应根据目前版本的不良事件通用术语标准进行分级

[1068] ●在筛查、基线(给药前)、门诊研究药物治疗期间(每天住院期间)研究第1至4天每天以及之后每周两次、EOST时以及EOST后2和4周或提前终止时收集生命体征(体温、血压、心率、呼吸频率、血氧饱和度和体重)。在基线时采集身高(来自患者的病历)

[1069] ●在筛查、基线(给药前)、研究药物治疗期间每周两次、EOST时以及EOST后2和4周或提前终止时进行临床实验室评估(血清化学、血液学、凝血和尿液分析)。如果临床上指示并且由研究者酌情决定,或者如果确定可疑不良事件,则可以在研究期间的任何时间进行临床实验室评估,并将其与基线进行比较。

[1070] ●体格检查,包括在基线(给药前)、研究药物治疗期间(每周两次神经病学评估)、EOST时以及EOST后2和4周或提前终止时进行神经学评估

[1071] • 在基线(给药前)、EOST时以及EOST后4周或提前终止时的ECG

[1072] 风险/益处

[1073] 参加该研究的患者将接受未经监管部门批准用于治疗真菌病的处于临床开发中的药物。在第1天以1000mg的浓度BID静脉内施用化合物1,在第2天至第3天QD静脉内施用600mg,然后在整个研究药物治疗期间施用600mg IV或800mg PO QD。对于其中SOC治疗可能没有疗效或疗效有限的某些抗性真菌病,这种治疗相对于标准医护(SOC)疗法可能具有优势,此外,化合物1具有差异化的安全性概况,可以作为静脉内和口服制剂获得,并且与SOC相比可能具有更少的药物-药物相互作用。由于尚未在患者中证明化合物1的功效,因此无法确保在该浓度下化合物1的其他保护作用。与化合物1相关的潜在事件是头痛、头晕、疲劳、恶心和呕吐。关于化合物1安全性概况的更多信息,请见研究者手册。参与该临床研究的受试者将接受更严格的健康监测,如程序时间表中所述。

[1074] 制剂和包装

[1075] 化合物1注射剂以20mg/mL的浓度配制。该制剂由化合物1原料药、氯化钠、盐酸、氢氧化钠和无菌注射用水组成。向50mL无菌小瓶中填充35mL化合物1注射剂。化合物1注射剂将重建并以静脉内输注液的形式施用。制备和稀释说明在《药剂手册》中提供。

[1076] 化合物1片剂以200mg白色包衣片剂的强度制备。该制剂由化合物1原料药、微晶纤维素、修饰的乳糖一水合物、胶体二氧化硅、预胶化淀粉、滑石、硬脂酸镁和白色涂层(Opadry II AMB)和纯化水组成。将片剂储存在带有儿童安全盖的高密度聚乙烯瓶中。

[1077] 尽管可以潜在地改变用于化合物1注射剂的小瓶的大小和/或化合物1片剂的强度(因为制备了重新供应品),但是待施用的化合物1的剂量将不改变。任何更改都在《药剂手册》中详细说明。

[1078] 所有化合物1供应都将根据当地法律和法规的要求以及当前的良好生产规范和良好临床规范(GCP)指南贴上标签。

[1079] 研究药物施用

[1080] 在研究第1天(或者如果在晚上开始,则在最初24小时内)在3小时内通过静脉内输注BID施用1000mg化合物1负荷剂量。

[1081] 1000mg和600mg化合物1剂量的输注体积均为250mL。

[1082] 在研究第4天及以后,按照以下任一方式施用化合物1维持剂量:

[1083] ■ 在3小时内600mg化合物1静脉内输注QD,或

[1084] ■ 800mg化合物1 PO QD

[1085] 至少完成了3天IV化合物1的受试者由研究者确定在临床上稳定的,并且能够吞咽片剂,可在研究第4天及以后从IV转换为PO给药。清除念珠菌后,至少施用研究药物14天。化合物1治疗其他深层感染部位的持续时间将根据研究者的判断和治疗指南,但最长不得超过6周(最多42天,包括负荷剂量[研究第1天])。

[1086] 片剂应在每天同一时间完整施用,并且从冰箱中取出后30分钟内和水口服。不允许将片剂分割或压碎。化合物1注射剂将在-20℃下保存,而片剂将在2至8℃下保存。

[1087] 实施例5A-5C:稳定性测试

[1088] 实施例5A:二元赋形剂相容性

[1089] 用化合物1和将要在临床制剂中使用的潜在赋形剂进行了二元赋形剂相容性研究(参见表B1-B15)。对于每种被筛选的赋形剂,有3种条件(5℃、室温、40℃/75%RH、50℃)可以在3周或4周时提取,如表85所示。为了应急,每种赋形剂在每种情况下都应保存一个小瓶。在每个时间点,除了相容性样品外,还对来自每种条件的合适的活性样品对照小瓶进行重建和分析。

[1090] 表B1:用于赋形剂相容性研究的材料列表

材料	
化合物 1	胶体二氧化硅(Cab-o-Sil M-5P)
微晶纤维素	硬脂酸镁(HyQual®)
[1091] 乳糖一水合物 Fast Flo (产品代码 316)	羟基乙酸淀粉钠
预胶化淀粉(Starch 1500®)	无水二碱式磷酸钙(Emcompress®)
聚维酮 K29/32	Opadry® AMB II Moisture Barrier Coating*
羟丙基甲基纤维素(Methocel E5)	交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-Sol)

[1092] 表B2:批次381-1A至381-1C的化合物1赋形剂相容性结果

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
A	API 强度/赋形剂:		对照		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		100.1	100.0	100.0
	杂质(%)	化合物 1A	0.10	0.26	0.41
		总未知	0.31	0.31	0.35
		总计	0.41	0.57	0.76
B	API 强度/赋形剂:		50%(w/w)/微晶纤维素		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		100.5	102.1	105.0
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.43
		总未知	0.31	0.30	0.36
		总计	0.42	0.57	0.79
C	API 强度/赋形剂:		50%(w/w)/乳糖一水合物		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		100.7	104.2	102.7
	杂质(%)	化合物 1A	0.10	0.27	0.42
		总未知	0.31	0.32	0.35
		总计	0.41	0.59	0.78

[1093] 表B3:批次381-1D至381-1F的化合物1赋形剂相容性结果

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
D	API 强度/赋形剂:		50%(w/w)/预胶化淀粉		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		99.4	99.8	105.0
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.26	0.43
		总未知	0.30	0.30	0.36
		总计	0.41	0.56	0.79
E	API 强度/赋形剂:		50%(w/w)/聚维酮 K29/32		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		99.1	132.1	101.2
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.36	0.41
		总未知	0.30	0.46	0.35
		总计	0.41	0.82	0.76
F	API 强度/赋形剂:		50%(w/w)/羟丙基甲基纤维素(Methocel E5)		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C

[1094]

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
	测定(%LC)		97.4	95.6	106.7
	杂质(%)	化合物 1A	0.10	0.36	0.43
		总未知	0.35	0.31	0.37

[1095] 表B4:批次381-1G至381-1I的化合物1赋形剂相容性结果

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
G	API 强度/赋形剂:		67%(w/w)/胶体二氧化硅 (Cab-o-Sil M-5P)		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		92.5	101.1	104.4
	杂质(%)	化合物 1A	0.10	0.27	0.43
		总未知	0.28	0.30	0.36
		总计	0.38	0.57	0.79
H	API 强度/赋形剂:		67%(w/w)/硬脂酸镁(HyQual®)		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		96.3	98.4	100.9
	杂质(%)	化合物 1A	0.10	0.30	0.41
		总未知	0.28	0.30	0.35
		总计	0.38	0.60	0.76
I	API 强度/赋形剂:		67%(w/w)/羟基乙酸淀粉钠		
	条件:		RT	40°C/75%RH	50°C
	测定(%LC)		102.5	109.1	103.4
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.32	0.42
		总未知	0.37	0.38	0.36
		总计	0.48	0.57	0.78

[1096] 表B5:批次381-1J至381-1L的化合物1赋形剂相容性结果

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
J	API 强度/赋形剂：		50%(w/w)/无水二碱式磷酸钙		
	条件：		Rt	40 °c/75%rh	50 °c
	测定(%lc)		100.6	101.6	97.6
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.40
		总未知	0.36	0.30	0.34
		总计	0.47	0.57	0.74
K	API 强度/赋形剂：		50% (w/w)/ opadry® amb ii 防潮层包衣		

[1097]

样品	测试		初始	敞开包装	
			0	3 周	3 周
	条件:		Rt	40°C/75%rh	50 °c
	测定(%lc)		103.5	100.9	101.0
	杂质(%)	化合物 1A	0.13	0.89	0.42
		总未知	0.37	0.30	0.34
		总计	0.50	1.19	0.76
	API 强度/赋形剂:		67%(w/w)/交联羧甲基纤维素钠 (ac-di-sol)		
L	条件:		Rt	40 °c/75%rh	50 °c
	测定(%lc)		98.7	101.2	101.7
	杂质(%)	化合物 1A	0.11	0.27	0.41
		总未知	0.36	0.30	0.35
		总计	0.47	0.57	0.76

[1098] 二元赋形剂相容性研究的结果表明,根据总纯度分布,化合物1在任一种储存条件下在3周后均与测试的赋形剂相容,并显示出与纯净API (对照) 相当的稳定性结果,并且具有较低的与API相互作用的风险。这支持干混制粒过程。

[1099] 基于赋形剂相容性和已知的稳定性,制备用于阶段1和阶段2片剂制剂的化合物1片剂。由于不需要其他赋形剂来帮助稳定性或增加溶解度,因此使用GRAS赋形剂简单地开发制剂。

[1100] 表B6:化合物1片剂的稳定性数据:100mg,批次381-100C,25

[1101] °C/60%RH,30计数HDPE瓶

[1102]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	NS
测定(%)		96.1	97.4	97.9	98.9	96.2	NS
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.19	0.23	0.25	0.39	0.43	NS
单独未知杂质(%)	~RRT	0.24	0.23	0.24	0.25	0.24	NS
	~RRT	0.15	0.14	0.14	0.12	0.19	NS
	~RRT	0.42	0.42	0.42	0.47	0.51	NS
	~RRT	0.34	0.32	0.32	0.31	0.31	NS
	~RRT	0.19	0.18	0.18	0.15	0.18	NS
	~RRT	0.68	0.69	0.69	0.69	0.67	NS
总相关物质(%)		2.21	2.21	2.24	2.38	2.50	NS

[1103]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	99	96	98	94	96	NS
	Min	96	94	97	87	95	NS
	Max	101	99	100	100	99	NS
	%RSD	1.8	1.8	1.3	4.7	1.6	NS
含水量		3.3	3.0	3.0	2.9	3.8	NS
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1104] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1105] 表B7:化合物1片剂的稳定性数据:100mg,批次381-100C,5℃,30计数HDPE瓶

[1106]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		96.1	98.0	97.6	97.9	95.9	96.7	97.0	97.1
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.19 1	0.20	0.18	0.24	0.22	0.22	0.20	0.28
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.24	0.23	0.23	0.25	0.23	0.25	0.23	0.24
	~RRT 0.50	0.15	0.14	0.14	0.13	0.19	0.18	0.20	0.15
	~RRT 0.62	0.42	0.41	0.40	0.42	0.43	0.45	0.37	0.43
	~RRT 1.18	0.34	0.33	0.32	0.31	0.31	0.30	0.32	0.31
	~RRT 1.45	0.19	0.18	0.18	0.15	0.17	0.12	0.18	0.11
	~RRT 2.00	0.68	0.70	0.69	0.69	0.68	0.67	0.67	0.68
总相关物质(%)		2.21	2.19	2.14	2.19	2.2	2.2	2.2	2.2
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	99	97	97	96	94	96	98	94
	Min	96	93	93	93	94	95	97	93
	Max	101	99	100	100	89	98	100	97
	%RSD	1.8	2.2	1.3	2.8	4.0	1.2	1.4	1.7
含水量		3.3	3.3	3.1	3.2	3.0	3.9	3.3	3.0
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1107] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1108] 表B8:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次381-200C,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1109]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		98.3	99.1	98.1	99.1	96.9	98.4
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.18	0.21	0.22	0.35	0.38	0.44
单独未知杂质(%)	~RRT	0.24	0.24	0.24	0.26	0.24	0.26
	~RRT	0.14	0.14	0.14	0.12	0.19	0.18
	~RRT	0.41	0.41	0.41	0.46	0.50	0.55
	~RRT	0.32	0.33	0.32	0.32	0.31	0.30
	~RRT	0.17	0.18	0.18	0.15	0.18	0.12
	~RRT	0.69	0.71	0.70	0.70	0.68	0.68
总相关物质(%)		2.15	2.22	2.21	2.36	2.50	2.50
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	98	96	96	95	95	96
	Min	93	94	94	93	93	93
	Max	103	98	99	98	98	98
	%RSD	3.6	1.8	1.9	2.5	2.5	2.3
含水量		3.2	3.0	3.0	2.7	3.8	3.2
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1110] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1111] 表B9:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次381-200C,5℃,30计数HDPE瓶

[1112]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		98.3	98.6	99.4	99.2	97.5	98.7	97.76	98.5
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.19	0.17	0.23	0.21	0.20	0.1418	0.26
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.24	0.23	0.24	0.25	0.24	0.25	0.2423	0.24
	~RRT 0.50	0.14	0.14	0.14	0.13	0.19	0.19	0.2220	0.15
	~RRT 0.62	0.41	0.40	0.40	0.42	0.43	0.45	0.4437	0.43
	~RRT 1.18	0.32	0.33	0.33	0.32	0.31	0.31	0.32	0.32
	~RRT 1.45	0.17	0.18	0.18	0.15	0.18	0.12	0.2418	0.11

[1113]

测试		0 个月	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
	~RRT 2.00	0.69	0.70	0.71	0.70	0.69	0.70	0.6968	0.70
总相关物质(%)		2.15	2.17	2.17	2.20	2.30	2.20	2.3020	2.20
溶出 (在 45 分钟 时的%溶解)	平均值	98	98	98	95	94	94	97	94
	Min	93	94	94	93	90	92	95	93
	Max	103	102	101	98	96	97	99	97
	%RSD	3.6	2.8	3.1	1.9	2.5	2.2	1.2	2.2
含水量		3.2	2.9	3.1	2.9	4.0	3.2	3.0	3.4
总需氧微生物计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1114] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1115] 表B10:化合物1片剂的稳定性数据:100mg,批次645,25℃/60%RH,10计数HDPE瓶

[1116]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		101.8	100.1	100.9	100.0	99.8	99.4
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.31	0.43	0.51	0.57	0.67	0.70
单独未知杂质(%)	~RRT	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	~RRT	0.16	0.17	0.18	0.18	0.23	0.23
	~RRT	ND	ND	0.12	ND	0.11	0.10
	~RRT	0.33	0.32	0.32	0.31	0.31	0.31
总相关物质(%)		0.98	1.1	1.3	1.2	1.5	1.5
溶出 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	95	93	93	93	96	92
	Min	91	88	90	90	92	87
	Max	98	99	98	96	98	95
	%RSD	2.9	3.9	3.3	2.6	2.1	3.2
含水量		2.81	2.9	2.3	2.4	2.1	1.5
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大肠杆菌		不存在	NS	NS	NS	NS	不存在

[1117] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1118] 表B11:化合物1片剂的稳定性数据:100mg,批次645,5℃,10计数HDPE瓶

[1119]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		101.8	100.3	100.8	100.3	100.5	100.6
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.31	0.37	0.36	0.33	0.36	0.36
单独未知杂质(%)	~RRT	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
	~RRT	0.16	0.17	0.15	0.13	0.18	0.17
	~RRT	ND	ND	0.10	ND	0.10	0.10
	~RRT	0.33	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
总相关物质(%)		0.98	1.0	1.1	0.93	1.1	1.1
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	95	92	95	90	97	94
	Min	91	87	89	84	93	85
	Max	98	99	98	98	99	103
	%RSD	2.9	4.3	3.5	6.1	2.1	6.2
含水量		2.81	2.9	3.0	2.5	2.1	1.6
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大肠杆菌		不存在	NS	NS	NS	NS	不存在

[1120] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1121] 表B12:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次646,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1122]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		101.7	100.8	101.1	99.6	100.6	99.3
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.23	0.39	0.48	0.56	0.67	0.71
单独未知杂质(%)	~RRT	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.16
	~RRT	0.15	0.17	0.17	0.16	0.23	0.22
	~RRT	0.33	0.32	0.32	0.31	0.32	0.31
总相关物质(%)		0.86	1.0	1.1	1.2	1.4	1.4
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	90	93	95	90	95	89
	Min	84	87	91	85	93	86
	Max	100	98	98	95	100	92
	%RSD	6.1	3.8	3.2	4.2	3.0	2.5
含水量		3.19	3.3	3.1	3.2	2.8	1.9
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大肠杆菌		不存在	NS	NS	NS	NS	不存在

[1123] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1124] 表B13:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次646,5℃,30计数HDPE瓶

[1125]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		101.7	100.0	100.6	100.8	99.8	100.3
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.23	0.32	0.30	0.28	0.30	0.31
单独未知杂质(%)	~RRT	0.15	0.15	0.15	0.15	0.14	0.15
	~RRT	0.15	0.16	0.15	0.13	0.17	0.15
	~RRT	0.33	0.32	0.32	0.32	0.33	0.32
总相关物质(%)		0.86	1.0	0.92	0.88	0.94	0.93
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	90	92	95	92	96	90
	Min	84	89	91	87	93	86
	Max	100	99	98	97	100	93
	%RSD	6.1	3.9	2.8	3.9	3.5	2.7
含水量		3.19	3.4	2.9	3.3	2.8	1.7
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10
大肠杆菌		不存在	NS	NS	NS	NS	不存在

[1126] 表B14:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次192,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1127]

测试		0 个月	3 个月	6 个月
外观		符合	符合	符合
测定(%)		98.3	96.8	98.7
相关物质(%)				
化合物 1A (%)		0.20	0.48	0.55
单独未知杂质(%)	~RRT 0.39	0.10	0.10	0.11
	~RRT 0.63	0.21	0.22	0.26
	~RRT 0.78	ND	ND	0.10
	~RRT 1.46	0.18	0.17	0.19
	~RRT 2.01	0.24	0.23	0.23
总相关物质(%)		0.93	1.2	1.4
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	96	94	98
	Min	91	91	95
	Max	102	96	102
	%RSD	4.8	2.1	2.9
含水量		3.4	3.4	3.8
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS

[1128] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1129] 表B15:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次192,5℃,30计数HDPE瓶

[1130]

测试		0 个月	3 个月	6 个月
外观		符合	符合	符合
测定(%)		98.3	99.6	99.9
相关物质(%)				
化合物 1A (%)		0.20	0.23	0.25
单独未知杂质(%)	~RRT 0.39	0.10	0.10	0.10
	~RRT 0.63	0.21	0.20	0.22
	~RRT 0.78	0.18	0.18	0.19
	~RRT 1.46	0.24	0.24	0.24
	~RRT 2.01	0.10	0.10	0.10
总相关物质(%)		0.93	0.95	1.0
溶出 (在 45 分钟时的%溶解)	平均值	96	98	96
	Min	91	94	90
	Max	102	101	99
	%RSD	4.8	2.9	3.3
含水量		3.4	3.5	3.8
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数(cfu/g)		<10	NS	NS
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS

[1131] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1132] 实施例5B:化合物1注射剂稳定性研究

[1133] 化合物1注射剂20mg/mL的稳定性研究中使用的HPLC方法是一种特异性和稳定性指示方法,用于确定20mg/mL化合物1注射剂中的化合物1的测定、相关物质、内容物均一性、鉴定和不存在。该方法是梯度反相HPLC系统,用于测量测定、纯度和相关物质。通过将样品的峰响应与标准品的峰响应进行比较来确定测定(%w/w)。用于纯度和相关物质的相同HPLC方法用于测量相关物质。与化合物1原料药有关的物质以面积百分比报告。杂质的面积除以所有与样品相关的峰的总面积。通过相对于母峰(RRT)的保留时间报告相关物质。

[1134] 根据保留时间的鉴定

$$[1135] \quad \text{相对保留时间} = \frac{RT_{sam}}{RT_{std}}$$

[1136] 测定:

$$[1137] \quad \% \text{LC 化合物1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC}$$

[1138] 相关物质:

$$[1139] \quad \% \text{杂质} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{V_{pip}} \times \frac{100}{LC} \times RRF$$

[1140] 图例:

[1141] R_{sam} =来自样品注射的化合物1的面积响应[1142] R_{std} =来自划界标准品注射的化合物1的平均面积响应[1143] W_{std} =化合物1参考标准品的重量(mg)[1144] P =来自参考标准品的化合物1的纯度(小数形式)[1145] V_{std} =标准落液的体积(mL)

[1146] D_{sam}=样品落液的稀释度

[1147] V_{sam}=样品落液的体积 (mL)

[1148] V_{pip}=移液的标准落液的体积 (mL)

[1149] LC=化合物1的标示量 (液体样品中20mg/mL)

[1150] 100=转化至百分比

[1151] R_{imp}=样品注射中杂质峰的峰面积响应

[1152] RT_{sam}=样品的平均保留时间 (重复注射)

[1153] RT_{std}=划界标准品的平均保留时间

[1154] RRF=相对响应因子。所有未知杂质和化合物1A假定1.00。化合物1A的RF在方法验证中确定。

[1155] 化合物1注射剂,阶段1制剂

[1156] 将化合物1注射剂20mg/mL制备为适合于1期临床研究的非缓冲溶液,其含有化合物1、氯化钠,并使用盐酸和/或氢氧化钠将pH调节至pH 7.5。已经制备了20mg/mL的化合物1注射剂,并置于包括冻融(3个循环)和环境储存条件的短期稳定性条件,该条件涵盖了制备和给药的时间,即<72小时。另外,化合物1注射剂已在-20℃和5℃下置于ICH稳定性程序中,用于长期保存。已经对样品的外观、测定、相关物质和pH进行了分析。将按照GMP生产的化合物1注射剂工程批号707置于5℃和25℃/60%RH的ICH稳定性程序。已对样品的外观、测定、相关物质、颗粒物和pH进行了分析。这些样品已测试长达12个月(例如,在初始、一个月、两个月、三个月、六个月、九个月和十二个月的时间点)。短期稳定性研究未报告任何与物理或测定有关的显著变化(在12个月的稳定性内不到72小时,已对数据进行了分析,并且未报告显著的物理或化学变化。

[1157] 按照批准的规格测试20mg/mL化合物1注射剂小瓶的每个临床批次。表38列出了支持性稳定性研究的测试数据。表39提供了最多4升可用于临床研究的化合物1注射剂CTM批次的分析结果。

[1158] 表38:化合物1注射剂批次的分析结果

[1159]	分析程序	结果 批次 817-1	结果 第 707 批
	外观	澄清溶液	澄清溶液
	鉴定	符合	符合
	测定	100.2%	98.8%
	总相关物质	0.37%	2.37% ¹
	pH	7.3	7.1
	重量摩尔渗透压浓度	279 mOsm	296 mOsm
	无菌性	未测试	无菌
	颗粒物	未测试	
	≥10 μM ≥25 μM		602 个颗粒 17 个颗粒

[1160] ¹-对于所使用的原料药批次,原料药中的总杂质含量较高。化合物1A的量为0.17%。

[1161] 表39:化合物1注射剂CTM批次的分析结果

[1162]

分析程序	结果									
	批号 792 2016 年 6 月 8 日	批号 792 2016 年 8 月 18 日	批号 792 2016 年 11 月 21 日	批号 792 2016 年 9 月 28 日	批号 792 2017 年 2 月 10 日	批号 792 2016 年 7 月 13 日	批号 792 2016 年 12 月 21 日	批号 792 2016 年 4 月 5 日	批号 792 2017 年 7 月 18 日	批号 792 2017 年 8 月 24 日
外观	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液	澄清 溶液
鉴定	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.96
测定	99.4%	98.4%	99.1%	99.4%	98.7%	98.5%	103.4 %	102.0 %	99.3%	98.9%
相关物质										

[1163]

分析程序	结果									
	批号 792 2016 年 6 月 8 日	批号 792 2016 年 8 月 18 日	批号 792 2016 年 11 月 21 日	批号 792 2016 年 9 月 28 日	批号 792 2017 年 2 月 10 日	批号 792 2016 年 7 月 13 日	批号 792 2016 年 12 月 21 日	批号 792 2016 年 4 月 5 日	批号 792 2017 年 7 月 18 日	批号 792 2017 年 8 月 24 日
化 合 物	0.09%	0.10%	0.11%	0.11%	0.09%	0.12%	0.09%	0.10%	0.14%	0.14%
1A										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.16%	0.16%
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		
0.3										
9										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.08%	0.08%
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		
0.5										
0										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.10%	0.12%
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		
0.6										
3										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.05%	未检
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		检测到
1.3										
3										
RR	0.07%	0.07%	0.07%	0.08%	0.07%	0.07%	0.06%	0.06%	未检	未检
T-									检测到	检测到
1.4										
8										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.06%	0.06%
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		
1.6										
7										
RR	未检	未检	0.05%	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检
T-	检测到	检测到		检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到
1.8										
9										
RR	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	未检	0.06%	0.05%
T-	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到	检测到		
1.9										
4										
RR	0.22%	0.22%	0.23%	0.23%	0.23%	0.23%	0.24%	0.24%	0.16%	0.15%
T-										
2.0										
3										

[1164]

分析程序	结果									
	批号 792 2016 年 6 月 8 日	批号 792 2016 年 8 月 18 日	批号 792 2016 年 11 月 21 日	批号 792 2016 年 9 月 28 日	批号 792 2017 年 2 月 10 日	批号 792 2016 年 7 月 13 日	批号 792 2016 年 12 月 21 日	批号 792 2016 年 4 月 5 日	批号 792 2017 年 7 月 18 日	批号 792 2017 年 8 月 24 日
RR T- 2.4 9 总计	未检 测到 0.39%	未检 测到 0.39%	未检 测到 0.47%	未检 测到 0.41%	未检 测到 0.39%	未检 测到 0.41%	未检 测到 0.38%	未检 测到 0.39%	0.08% 0.89%	未检 测到 0.76%
pH	7.3	7.2	7.3	7.2	7.4	7.3	7.3	7.2	7.7	7.8
重量 摩尔 渗透 压浓 度	261 mOsm /kg	264 mOsm /kg	260 mOsm /kg	262 mOsm /kg	265 mOsm /kg	264 mOsm /kg	263 mOsm /kg	264 mOsm /kg	262 mOsm /kg	266 mOsm /kg
内 毒 素	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	4.38 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 3.50 EU/m L	< 7.00 EU/m L
颗 粒 物 ≥1 0 μ M ≥2 5 μ M	894 个 颗粒 42 个 颗粒	690 个 颗粒 66 个 颗粒	644 个 颗粒 0 个颗 粒	894 个 颗粒 132 个 颗粒	2889 个颗 粒 189 个 颗粒	3558 个颗 粒 346 个 颗粒	3639 个颗 粒 111 个 颗粒	1200 个颗 粒 60 个 颗粒	4960 个颗 粒 12 个 颗粒	2508 个颗 粒 12 个 颗粒

[1165] 表40显示了在20℃和5℃下以0.04mg/mL和4.0mg/mL的浓度储存时长达48小时的混合物相容性研究。表40显示,混合溶液在0.04mg/mL和4mg/mL下可稳定长达48小时。该研究未报告有杂质,因为0.04mg/mL比分析方法的标称浓度低10倍,并且20mg/mL的72小时稳定性数据表明化合物1的降解率小于0.10%。

[1166] 表40显示了化合物1注射剂开发批次717-1当储存在-20℃、5℃时的12个月稳定性结果,和储存在25℃/60%RH时的1个月稳定性结果。如预期的,稳定性数据中指示的主要变化是化合物1A(化合物1的主要已知降解物,也是化合物1前药的活性成分)的一定的增加。用于制备化合物1注射剂批次717-1的原料药含有非常少的杂质,在这三种储存条件中的任何一种条件下测得的已知杂质或新的相关物质降解物几乎没有化学变化。

[1167] 表42显示了化合物1注射剂工程批次在5℃和25℃/60%RH下储存的12个月稳定性结果。GMP工程批次707是使用原料药批次171A制备的,该原料药包含更多的杂质,如初始时间点相关物质数据所示。在这项研究中,观察到化合物1A的预期增加,但是某些相关物质杂

质的增加表明在RRT~0.40、RRT~0.50和RRT~0.65处可能存在温度依赖性降解物。在RRT~1.30和RRT~1.45处发现了其他杂质的一些变化,但是这些变化在时间点上未显示出一致的趋势,并且可能反映了时间点之间的变化性。

[1168] 表40:化合物1注射混合物稳定性数据

条件/ 时间点	外观	测定 (%LC)	内毒素	重量摩尔 渗透压浓 度 (mOsm/kg)	颗粒物		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
20 °C							
初始, 0.04 mg/mL	澄清无色溶液	101.1%	<0.500 EU/mL	289	18	1	7.4
初始, 4 mg/mL	澄清略带颜色的 溶液	98.0%	<0.500 EU/mL	291	16	1	7.2
6 小时时 0.04 mg/mL	澄清无色溶液	97.7%	未测试	288	1	0	8.0
24 小时时 0.04 mg/mL	澄清无色溶液	99.6%	未测试	291	7	0	7.7
48 小时时 0.04 mg/mL	澄清无色溶液	98.8%	未测试	287	1	0	7.6
6 小时时 4 mg/mL	澄清略带颜色的 溶液	99.3%	未测试	289	7	1	7.2
24 小时时 4 mg/mL	澄清略带颜色的 溶液	97.9%	未测试	288	15	1	7.1
48 小时时 4 mg/mL	澄清略带颜色的 溶液	99.2%	未测试	288	9	0	7.2
5 °C							
24 小时时 0.04 mg/mL	澄清溶液	97.8%	未测试	290	2	1	7.3
48 小时时 0.04 mg/mL	澄清溶液	99.3%	未测试	289	1	0	7.4
24 小时时 4 mg/mL	澄清溶液	98.8%	未测试	288	15	0	7.3
48 小时时 4 mg/mL	澄清溶液	101.5%	未测试	290	12	1	7.2

[1170] 表41:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次381,25°C/60%RH竖立,10mL pH 7.5

测试		0 个月	1 个月
外观		符合	符合
pH		7.3	6.8
测定(%)		100.2	97.1
相关物质(%)			
化合物 1A (%)		0.13	2.15
单独未知杂质(%)	~RRT 1.46	ND	0.14
	~RRT 2.00	0.24	0.22
总相关物质(%)		0.37	2.51
无菌性		NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	NS	NS

[1172]	测试		0 个月	1 个月
		≥ 25 μm	NS	NS

[1173] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1174] 表42:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次381,5℃RH竖立,10mL pH 7.5

[1175]	测试		0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
	pH		7.3	7.4	7.4	7.3	7.2	7.2	7.1
	测定(%)		100.2	99.9	100.9	100.4	99.5	99.9	100.2
	相关物质(%)								
	化合物 1A (%)		0.13	0.13	0.18	0.22	0.34	0.48	0.61
	单独未知杂质(%)	~RRT 1.46	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.11
		~RRT 2.00	0.24	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.25
	总相关物质(%)		0.37	0.36	0.42	0.46	0.58	0.72	0.97
	无菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	颗粒物	≥ 10 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		≥ 25 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1176] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1177] 表43:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次381,-20℃RH竖立,10mL pH 7.5

[1178]	测试		0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
	pH		7.3	7.5	7.5	7.4	7.5	7.4	7.4
	测定(%)		100.2	99.3	101.7	100.1	99.7	99.9	100.8
	相关物质(%)								
	化合物 1A (%)		0.13	0.10	0.10	0.11	0.11	0.12	0.14
	单独未知杂质(%)	~RRT 2.00	0.24	0.23	0.24	0.24	0.24	0.24	0.26
	总相关物质(%)		0.37	0.33	0.34	0.35	0.35	0.36	0.40
	无菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	颗粒物	≥ 10 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		≥ 25 μm	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1179] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1180] 表44:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次707,25℃/60%RH竖立,10mL pH 7.5

[1181]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
外观		符合	DNC	DNC	DNC
pH		7.1	6.7	6.5	6.3
测定(%)		98.8	95.1	91.4	86.0
相关物质(%)					
化合物 1A (%)		0.17	1.85	4.28	5.69
单独未知杂质(%)	~RRT	0.43	0.63	0.68	0.78
	~RRT	0.41	ND	ND	ND
	~RRT	0.56	1.00	0.99	0.99
	~RRT	0.11	0.18	0.19	0.19
	~RRT	ND	0.18	0.34	0.57
	~RRT	ND	ND	0.39	1.36
	~RRT	0.69	0.69	0.64	0.58
总相关物质(%)		2.37	4.53	7.51	10.16
无菌性		NS	NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	602	2500	1286	NS
	≥ 25 μm	17	149	74	NS

[1182] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%,DNC=不符合

[1183] 表45:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次707,5℃RH竖立,10mL pH 7.5

[1184]

测试		0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合
pH		7.1	6.9	6.9	6.9	6.9
测定(%)		98.8	97.4	97.7	97.1	97.4
相关物质(%)						
化合物 1A (%)		0.17	0.34	0.40	0.48	0.66
单独未知杂质(%)	~RRT	0.43	0.51	0.56	0.58	0.59
	~RRT	0.41	0.26	ND	0.06	ND
	~RRT	0.56	0.92	1.14	1.23	1.30
	~RRT	0.11	0.15	0.17	0.18	0.20
	~RRT	ND	0.13	0.17	0.12	0.23
	~RRT	ND	0.71	0.72	0.71	0.71
	~RRT	ND	ND	ND	ND	0.07
总相关物质(%)		2.37	3.02	3.16	3.36	3.70
无菌性		NS	NS	NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	602	895	1515	1445	1239

[1185]

测试		0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	≥ 25 μm	17	40	67	45	66

[1186] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1187] 化合物1注射剂,阶段2制剂

[1188] 将20mg/mL化合物1注射剂制备为磷酸盐缓冲溶液,其适用于2期临床研究,其含有化合物1、氯化钠、磷酸钾(一碱式和二碱式),并使用盐酸和/或氢氧化钠调节pH至pH 7.5和8.0。根据ICH指南,阶段2制剂已在-20℃的长期储存条件下放置长达24个月,并在5℃的加

速储存条件下放置了长达12个月(表48和49)。所进行的测试是临床试验材料在所有时间点的外观、HPLC测定和相关物质、pH和颗粒物,以及在12个月和24个月时间点的无菌性。保存期限的测试和规格如表47所示。将在2期临床研究中使用的所有20mg/mL化合物1注射剂批次都将进行ICH稳定性研究。

[1189] 在临床研究中使用之前,将按照批准的规格测试20mg/mL化合物1的每个临床批次样品,并将其置于ICH稳定性程序中。表46列出了支持性稳定性研究的测试数据。

[1190] 表46:化合物1注射剂批次的分析结果

分析程序	结果			
	批号 107 (pH 7.5, 用 50 mM 磷酸盐 缓冲)	批号 108 ¹ (pH 8.0, 用 20 mM 磷酸盐 缓冲)	批号 592	批号 217
[1191] 质量	开发	开发	GMP	GMP
外观	澄清溶液	澄清溶液	符合, 溶液	符合, 溶液
鉴定	1.00	1.00	符合	符合
测定	99.2%	99.5%	101.4%	101.0%
相关物质 化合物 1A	0.13%	0.12%	0.15%	0.17%

分析程序	结果			
	批号 107 (pH 7.5, 用 50 mM 磷酸盐 缓冲)	批号 108 ¹ (pH 8.0, 用 20 mM 磷酸盐 缓冲)	批号 592	批号 217
[1192] 最大未知	0.71%	0.72%	RRT 0.42 – 0.10% RRT 0.50 – 0.06% RRT 0.63 – 0.22% RRT 1.46 – 0.23% RRT 2.01 – 0.23% 0.99%	RRT 0.38 – 0.12% RRT 0.46 – 0.06% RRT 0.61 – 0.18% RRT 1.45 – 0.23% RRT 1.98 – 0.27% 0.95%
总计	2.19%	2.20%		
pH	7.4	7.8	8.2	8.2
重量摩尔渗透压 浓度	283 mOsm/kg	288 mOsm/kg	290 mOsm/kg	284 mOsm/kg
填充体积	未测试	未测试	36.8 mL	36.9 mL
无菌性	未测试	未测试	符合	符合
细菌内毒素	未测试	未测试	<1.0 EU/mL	<1.0 EU/mL
颗粒物 ≥10 μM ≥25 μM	165 个颗粒 7 个颗粒	188 个颗粒 2 个颗粒	68 个颗粒 0 个颗粒	525 个颗粒 7 个颗粒

[1193] ¹-该信息将在2期临床研究中使用。

[1194] 预计化合物1注射剂中不会存在除化合物1A外的其他降解物(从化合物1降解为化合物1A,磷酸酯部分丢失)。

[1195] 表47: 临床试验材料的当前化合物1注射剂稳定性规格

测试	方法	接受标准
外观	目测	澄清溶液
pH	USP <791>	7.0 至 8.5
测定	HPLC	标示量的 90.0 – 110.0% (20 mg/mL)
[1196] 相关物质 杂质 化合物 1A 以 RRT 报告的每种单独杂质 总计		
	HPLC	NMT 1.5%
	HPLC	NMT 0.5%
	HPLC	NMT 4.0%
无菌性	USP <71>	无菌
颗粒物	USP <788>	≥10 μm: NMT 6000 个颗粒/容器 ≥25 μm: NMT 600 个颗粒/容器

[1197] NMT = 不大于

[1198] 化合物1注射剂的当前稳定性规格对相关物质和杂质的限制要比批次放行的规格稍宽。对于将来的临床批次,放行规格和稳定性规格将就相关物质和杂质进行对准。化合物1注射剂未来批次的规格将包括相关物质类别,包括 (1) 指定的已知杂质/降解物, (2) 指定的未知杂质/降解物,和 (3) 未指定的未知杂质/降解物。将根据开发阶段、制备经验和杂质鉴定来设置指定的已知和未知类别的限度。未指定的、未知的杂质/降解物的限度将设置为 0.2% 的鉴定阈值。根据 ICHQ3A,在化合物1注射剂中鉴定、审核和控制杂质和降解物的适当努力将在整个开发过程中继续进行。

[1199] 迄今为止的稳定性研究表明,化合物1注射剂在 -20°C (长期储存条件) 下储存时非常稳定。主要的相关物质变化是化合物1A (化合物1前药的活性成分) 的预期增加。在某些批次中,主要在加速条件下,杂质 RRT ~ 0.40、RRT ~ 0.50 和最显著 RRT ~ 0.65 略有增加。在研究中注意到,对于阶段1制剂中的一批和阶段2制剂中的几批,在这些杂质在初始时间点以较高水平存在 (反映了它们在原始原料药中的存在) 时, RRT ~ 0.40、RRT ~ 0.50 和 RRT ~ 0.65 处相关物质的增加似乎更大。GMP 批次中的杂质没有显著增加,并且分别在 -20°C 下储存 12 个月和 9 个月。这些降解物已在非临床研究中合格,并将在开发过程中酌情继续进行监测和鉴定。

[1200] 表50总结了当以 1mg/mL、4mg/mL、10mg/mL、16mg/mL 和 20mg/mL 的浓度在 15°C 至 25°C 和 2°C 至 8°C 下储存时,长达 48 小时的混合物相容性研究。表50显示,在所有测试浓度下,混合溶液最长可稳定 48 小时。对于所有评价的浓度,在混合物研究的档案中没有报告单独的杂质,因为在储存和测试的时间段内,总杂质的变化小于 0.16%,并且单独杂质的变化不超过 0.07%。

[1201] 表51-58显示了在 -20°C 和 5°C 下储存 12 个月和在 25°C 下储存 1 个月的开发批次 107 和 108 的稳定性数据。如初始时间点相关物质数据所示,使用具有较高杂质含量的开发原料药批次制备这些批次。虽然是根据 GMP 制备的,但原料药批次 171A 具有较高水平的杂质,并且未被放行用于临床研究,而是用于化合物1注射剂开发研究。在这些研究中,观察到化合物1A 的预期增加,但一些相关物质杂质的增加提示在大约 RRT ~ 0.40、RRT ~ 0.50 和 RRT ~ 0.65 处潜在的温度依赖性降解物。在 RRT ~ 1.30 和 RRT ~ 1.45 处的其他杂质也注意到一些变

化;但是,这些在各个时间点上并未显示出一致的趋势,并且可能反映了时间点之间的变化性而不是降解。

[1202] GMP批次592的12个月持续稳定性研究的结果提供在表57和表58中,表59和表60中提供了GMP批次217在-20℃和5℃下储存时的9个月持续稳定性结果。对于这两种储存条件,这两个批次分别在12个月和9个月时保持在规格范围内。主要变化是在5℃储存条件下化合物1A的预期增加,在12个月时增加0.43% (592),在9个月时增加0.32% (217),而在-20℃时,任一研究实际上没有变化。仅在5℃条件下,在12个月和9个月时,RRT ~ 0.65杂质(以前看到的主要降解物)分别增加了0.09%和0.09%。在任一种情况下,其他相关物质杂质均无明显趋势。对于测试的时间点,在-20℃和5℃下,其他稳定性参数均未观察到明显变化。根据ICH Q1E、GMP 2期临床批次的持续稳定性数据以及开发批次和阶段1制剂研究的支持稳定性,化合物1注射剂在-20℃下储存时的重新测试日期为24个月。将根据正在进行的、如表49所述同时进行的临床批次的ICH稳定性研究的其他稳定性数据,并根据表47中所示的规格,对当前GMP 2期化合物1注射剂的重新测试日期/保存期限进行更新。

[1203] 表48:开发批次的长期储存的稳定性计划

		1个 月	2个 月	3个 月	6个 月	9个 月	12个 月	18个 月	24个 月
[1204]	温度	初始							
	-20 °C	X	X	X	X	X	X	X	X
	5 °C	X	X	X	X	X	X		
	25 °C	X	X						

[1205] 对样品进行外观、测定/相关物质、颗粒物和pH分析。

[1206] 表49:临床试验材料批次的长期储存的稳定性计划

		1个 月	2个 月	3个 月	6个 月	9个 月	12个 月	18个 月	24个 月	36个 月
[1207]	温度	初始								
	-20 °C	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	5 °C	X	X	X	X	X	X			

[1208] 对样品进行外观、测定/相关物质、颗粒物和pH分析。在12、24和36个月时测试稳定性样品的无菌性。

[1209] 表50:化合物1注射混合物稳定性数据-高浓度

[1210]

条件/ 时间点	外观	测定 (%LC)	内毒素	重量摩尔渗透压浓度 (mOs m/kg)	颗粒物		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
15 至 25℃							
初始, 1 mg/mL	澄清溶液	97.8	<1.00 EU/mL	300	6	0	7.5
初始, 4 mg/mL	澄清溶液	100.0	<1.00 EU/mL	298	15	1	7.7
初始, 10 mg/mL	澄清溶液	99.8	<1.00 EU/mL	311	22	3	7.8
初始, 16 mg/mL	澄清溶液	97.1	<0.250 EU/mL	307	10	1.7	8.0
初始, 20 mg/mL	澄清溶液	96.7	<0.250 EU/mL	310	3.7	1.7	8.0
5 小时时 1 mg/mL	澄清溶液	98.4	未测试	未测试	未测试	未测试	7.7
24 小时时 1 mg/mL	澄清溶液	98.6	未测试	未测试	未测试	未测试	7.7
48 小时时 1 mg/mL	澄清溶液	100.6	未测试	未测试	未测试	未测试	7.7
5 小时时 4 mg/mL	澄清溶液	100.0	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
24 小时时 4 mg/mL	澄清溶液	98.8	未测试	未测试	未测试	未测试	7.8
48 小时时 4 mg/mL	澄清溶液	101.3	未测试	未测试	未测试	未测试	7.8
5 小时时 10 mg/mL	澄清溶液	100.2	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
24 小时时 10 mg/mL	澄清溶液	96.7	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9

[1211]

条件/ 时间点	外观	测定 (%LC)	内毒素	重量摩尔 渗透压浓度 (mOs m/kg)	颗粒物		pH
					≥10 μm	≥25 μm	
48 小时 10 mg/mL	澄清溶液	98.2	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
6 小时 16 mg/mL	澄清溶液	98.6	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
24 小时 16 mg/mL	澄清溶液	97.5	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
48 小时 16 mg/mL	澄清溶液	97.7	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
6 小时 20 mg/mL	澄清溶液	98.5	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
24 小时 20 mg/mL	澄清溶液	96.9	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
48 小时 20 mg/mL	澄清溶液	96.6	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
2 至 8 °C							
24 小时 1 mg/mL	澄清溶液	99.7	未测试	未测试	未测试	未测试	7.7
48 小时 1 mg/mL	澄清溶液	98.8	未测试	未测试	未测试	未测试	7.7
24 小时 4 mg/mL	澄清溶液	103.0	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
48 小时 4 mg/mL	澄清溶液	103.2	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
24 小时 10 mg/mL	澄清溶液	100.4	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
48 小时 10 mg/mL	澄清溶液	100.7	未测试	未测试	未测试	未测试	7.9
24 小时 16 mg/mL	澄清溶液	97.6	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
48 小时 16 mg/mL	澄清溶液	96.3	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
24 小时 20 mg/mL	澄清溶液	96.6	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0
48 小时 20 mg/mL	澄清溶液	96.1	未测试	未测试	未测试	未测试	8.0

[1212] 注意:混合物研究的研究1仅包括16mg/mL和20mg/mL的浓度。进行了另一项混合物研究,即研究2,以分析1mg/mL、4mg/mL和10mg/mL的更宽范围的可能浓度。

[1213] 表51:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次107,25°C/60%RH竖立,10mL pH 7.5

[1214]

测试		0 个月	1 个月
外观		符合	符合
pH		7.4	7.4
测定(%)		99.2	97.0
相关物质(%)			
化合物 1A (%)		0.13	2.22
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.38	0.61
	~RRT 0.50	0.22	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.98
	~RRT 1.30	0.26	0.19
	~RRT 1.45	0.12	0.25
	~RRT 2.05	0.71	0.69
	~RRT 2.35	0.12	0.15
总相关物质(%)		2.19	5.09
无菌性		NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	165	3091
	≥ 25 μm	7	156

[1215] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1216] 表52:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次107,5℃ RH_{竖立},10mL pH 7.5

[1217]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
pH		7.4	7.4	7.5	7.4	7.4	7.7
测定(%)		99.2	98.7	99.4	99.5	98.9	97.2
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.13	0.27	0.27	0.36	0.52	0.61
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.27	0.42	0.49	0.54	0.57	0.57
	~RRT 0.50	0.22	0.42	0.20	0.12	0.07	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.64	0.92	1.17	1.30	1.40
	~RRT 1.30	0.26	0.12	0.15	0.17	0.21	0.19
	~RRT 1.45	0.12	0.15	0.16	0.05	0.21	0.12
	~RRT 1.52	ND	ND	ND	ND	ND	0.06
	~RRT 2.05	0.71	0.71	0.72	0.71	0.70	0.69

[1218]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	~RRT 2.35	0.12	0.15	ND	ND	0.06	ND
总相关物质(%)		2.19	2.88	2.91	3.24	3.60	3.7
无菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	165	1201	1863	2184	1748	1994
	≥ 25 μm	7	45	87	128	78	60

[1219] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1220] 表53:化合物1A小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次107,-20℃RH竖立,10mL pH 7.5

[1221]

测试		0 个月	3 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合
pH		7.4	7.5	7.4
测定(%)		99.2	100.5	99.2
相关物质(%)				
化合物 1A (%)		0.13	0.16	0.17
单独未知杂质(%)	~RRT	0.27	0.38	0.36
	~RRT	0.22	0.35	0.47
	~RRT	0.36	0.46	0.48
	~RRT	ND	ND	0.05
	~RRT	ND	ND	0.09
	~RRT	0.12	0.16	0.12
	~RRT	ND	ND	0.06
	~RRT	ND	ND	0.05
	~RRT	0.71	0.72	0.70
	~RRT	0.12	ND	ND
总相关物质(%)		2.19	2.23	2.6
无菌性		NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	165	1311	959
	≥ 25 μm	7	86	36

[1222] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1223] 表54:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次108,25℃/60%RH,10mL pH 8.0

[1224]

测试		0 个月	1 个月
外观		符合	符合
pH		7.8	7.6
测定(%)		99.5	96.0
相关物质(%)			
化合物 1A (%)		0.12	2.09

[1225]

测试		0 个月	1 个月
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.27	0.61
	~RRT 0.50	0.22	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.98
	~RRT 1.32	ND	0.18
	~RRT 1.45	0.13	0.28
	~RRT 2.05	0.72	0.69
	~RRT 2.37	0.12	0.15
总相关物质(%)		2.20	4.98
无菌性		NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	188	3250
	≥ 25 μm	2	171

[1226] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1227] 表55:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次108,5℃,10mL pH 8.0

[1228]

测试		0 个月	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9Mo	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
pH		7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.8	7.4
测定(%)		99.2	98.2	98.7	98.9	99.3	98.1	97.2
相关物质(%)								
化合物 1A (%)		0.12	0.27	0.30	0.27	0.35	0.5	0.59
单独未知杂质 (%)	~RRT 0.38	0.27	0.43	0.48	0.50	0.56	0.58	0.58
	~RRT 0.50	0.22	0.37	0.24	0.19	0.11	0.06	ND
	~RRT 0.62	0.36	0.67	0.84	0.94	1.17	1.30	1.30
	~RRT 1.32	ND	0.12	0.14	0.15	0.17	0.20	0.18
	~RRT 1.40	ND	ND	ND	ND	0.05	ND	ND
	~RRT 1.45	0.13	0.15	0.13	0.17	0.12	0.22	0.14
	~RRT 1.52	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.06
	~RRT 2.05	0.72	0.71	0.70	0.71	0.71	0.70	0.69
	~RRT 2.37	0.12	0.15	ND	ND	ND	0.07	ND
总相关物质(%)		2.20	2.87	2.83	2.93	3.24	3.60	3.60
无菌性		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	188	1264	1279	1839	2580	1711	2658
	≥ 25 μm	2	76	63	101	214	93	110

[1229] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1230] 表56:化合物1小瓶的稳定性数据:20mg/mL,批次108,-20℃,10mL pH 8.0

[1231]

测试		0 个月	3 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合
pH		7.8	7.8	7.7
测定(%)		99.5	98.6	98.7
相关物质(%)				
化合物 1A (%)		0.12	0.16	0.16
单独未知杂质(%)	~RRT	0.27	0.39	0.39
	~RRT	0.22	0.34	0.42
	~RRT	0.36	0.50	0.63
	~RRT	ND	0.10	0.05
	~RRT	ND	ND	0.10
	~RRT	0.13	0.15	0.12
	~RRT	ND	ND	0.06
	~RRT	ND	ND	0.05
	~RRT	0.72	0.71	0.70
	~RRT	0.12	ND	ND
总相关物质(%)		2.20	2.35	2.70
无菌性		NS	NS	NS
颗粒物	≥ 10 μm	188	1225	1513
	≥ 25 μm	2	45	66

[1232] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1233] 表57:化合物1注射剂的稳定性数据:20mg/mL,GMP批次592,5℃,35mL pH 8.0

[1234]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
pH		8.2	8.2	8.1	8.1	8.0	8.1		
测定(%)		100.4	101.7	100.5	100.1	99.6	99.8		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.28	0.23	0.40	0.53	0.61		
单独未知杂质(%)	~RRT 0.40	0.11	0.13	0.12	0.14	0.14	0.15		
	~RRT 0.65	0.23	0.27	0.27	0.30	0.32	0.32		
	~RRT 1.29	0.05	0.05	ND	0.06	0.05	0.05		
	~RRT 1.46	0.24	0.24	0.29	0.28	0.30	0.30		

[1235]

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
	~RRT 2.10	0.24	0.23	0.22	0.22	0.22	0.22		
总相关物质(%)		1.05	1.2	1.1	1.4	1.6	1.7		
无菌性		符合	NS	NS	NS	NS	符合		
颗粒物	≥ 10 μm	68	23	51	229	826	280		
	≥ 25 μm	0	0	0	12	37	7		

[1236] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1237] 表58:化合物1注射剂的稳定性数据:20mg/mL,GMP批次592,-20℃,35mL pH 8.0

[1238]

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9Mo	12个月	18个月	24个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
pH		8.2	8.2	8.2	8.2	8.1	8.2		
测定(%)		100.4	100.9	100.4	100.4	100.2	100.3		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.24	0.22	0.19	0.22	0.18		
单独未知杂质 (%)	~RRT 0.40	0.11	0.12	0.11	0.11	0.11	0.11		
	~RRT 0.65	0.23	0.25	0.23	0.24	0.25	0.24		
	~RRT 1.29	0.05	0.05	ND	0.05	0.05	ND		
	~RRT 1.46	0.24	0.23	0.19	0.24	0.25	0.22		
	~RRT 2.10	0.24	0.22	0.21	0.22	0.23	0.23		
总相关物质(%)		1.05	1.1	0.96	1.1	1.1	1.0		
无菌性		符合	NS	NS	NS	NS	符合		
颗粒物	≥ 10 μm	68	56	19	12	14	7		
	≥ 25 μm	0	0	0	0	0	0		

[1239] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1240] 表59:化合物1注射剂的稳定性数据:20mg/mL,GMP批次217,5℃,35mL pH 8.0

[1241]

测试	0个	1个	3个	6个	9个	12	18	24M
外观	符合	符合	符合	符合	符合			
pH	8.2	8.1	8.1	8.1	8.1			

[1242]

测试		0 个	1 个	3 个	6 个	9 个	12	18	24M
测定(%)		98.9	100.3	100.4	99.2	99.4			
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.21	0.30	0.39	0.50			
单独未知杂质 (%)	~RRT	0.13	0.14	0.15	0.16	0.18			
	~RRT	0.06	0.06	ND	ND	ND			
	~RRT	0.21	0.21	0.26	0.30	0.32			
	~RRT	0.05	0.06	0.07	0.05	0.07			
	~RRT	0.16	0.17	0.19	0.19	0.21			
	~RRT	0.08	ND	ND	0.05	0.05			
	~RRT	0.27	0.26	0.26	0.26	0.27			
总相关物质(%)		1.1	1.1	1.2	1.4	1.6			
无菌性		符合	NS	NS	NS	NS			
颗粒物	≥ 10 μm	525	68	196	292	159			
	≥ 25 μm	7	0	0	0	0			

[1243] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1244] 表60:化合物1注射剂的稳定性数据:20mg/mL,GMP批次217,-20℃,35mL pH 8.0

[1245]

测试		0 个	1 个	3 个	6 个	9 个	12	18	24
外观		符合	符合	符合	符合	符合			
pH		8.2	8.2	8.1	8.0	8.1			
测定(%)		98.9	100.5	100.1	100.3	99.6			
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.18	0.18	0.18	0.18	0.18			
单独未知杂质 (%)	~RRT	0.13	0.13	0.13	0.12	0.13			
	~RRT	0.06	0.07	0.07	ND	0.07			
	~RRT	0.21	0.20	0.20	0.22	0.22			
	~RRT	0.05	0.06	0.06	ND	0.05			
	~RRT	0.16	0.16	0.17	0.15	0.16			
	~RRT	0.08	ND	ND	0.07	ND			
	~RRT	0.27	0.26	0.26	0.26	0.27			
总相关物质(%)		1.1	1.1	1.1	1.0	1.1			
无菌性		符合	NS	NS	NS	NS			
颗粒物	≥ 10 μm	525	140	58	105	61			
	≥ 25 μm	7	2	0	0	0			

[1246] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1247] 实施例5C:化合物1片剂稳定性研究

[1248] 测定和相关物质

[1249] HPLC方法是一种特异性和稳定性指示方法,其用于确定强度为100mg和200mg的化合物1片剂中化合物1的测定、相关物质、内容物均一性、鉴定和不存在。该方法用于测量测定、纯度和相关物质的梯度反相HPLC系统。在稀释剂(70:30 10mM磷酸盐缓冲液:ACN)中以0.4mg/mL的浓度制备化合物1原料药和化合物1参考标准品的样品。将样品和标准品被注入反相HPLC系统中,其使用Mightysil RP-18 GP,4.6x150mm,3μm柱,进样量为10μL,流速为1.0mL/min,检测波长为271nm,梯度流动相由流动相A(900:100:1:0.1 水:MeOH:TFA:H₃PO₄)和流动相B(100:900:1:0.1 水:MeOH:TFA:H₃PO₄)组成。在40分钟的运行时间内,使用梯度从

柱上洗脱化合物。通过将样品的峰响应与标准品的峰响应进行比较来确定测定(%w/w)。

[1250] 用于纯度和相关物质的相同HPLC方法用来测量相关物质。与化合物1原料药有关的物质以面积百分比报告。将杂质面积除以来自注入0.4mg/mL样品制剂的所有样品相关峰的总面积。通过相对于母峰的保留时间(RRT)报告相关物质。

[1251] 测定、内容物均一性和活性物质的缺乏:

$$[1252] \quad \%LC \text{ 化合物 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# Tabs} \times \frac{100}{LC}$$

[1253] 掺合物均一性:

$$[1254] \quad \%LC \text{ 化合物 1} = \frac{R_{sam}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{V_{sam}}{W_{sam}} \times \frac{V_{sam} W_{run}}{\# LCTabs} \times 100$$

[1255] 相关物质:

$$[1256] \quad \% \text{ 杂质} = \frac{R_{imp}}{R_{std}} \times \frac{W_{std} \times P}{V_{std}} \times \frac{1}{D_{sam}} \times \frac{V_{sam}}{\# Tabs} \times \frac{100}{LC} \times \frac{1}{RRF}$$

[1257] 图例:

[1258] R_{sam} = 来自样品注射的化合物1的面积响应

[1259] R_{std} = 来自划界标准品注射的化合物1的平均面积响应

[1260] W_{std} = 化合物1参考标准品的重量 (mg)

[1261] P = 来自参考标准品的化合物1的纯度 (小数形式)

[1262] V_{std} = 标准落液的体积 (mL)

[1263] D_{sam} = 样品落液的稀释度

[1264] V_{sam} = 样品落液的体积 (mL)

[1265] $\#Tabs$ = 测定的片剂的总数

[1266] W_{sam} = 化合物1掺合物均一性样品的重量

[1267] W_{run} = 理论 (目标) 片剂运行重量 (mg)

$$[1268] \quad LC = \text{化合物 1 的标示量} \left(\frac{10mg}{\text{片}}, \frac{50mg}{\text{片}}, \frac{100mg}{\text{片}} \text{ 或 } 200 mg/\text{片} \right)$$

[1269] 100 = 转化至百分比

[1270] R_{imp} = 样品注射中杂质峰的峰面积响应

[1271] RRF = 相对响应因子; 化合物1A $RRF = 1.28$; 对于所有未知杂质假定1.00。

[1272] 溶出方法基于USP溶出方法<711>, 该溶出方法使用设备II (浆), 其中900mg的50mM磷酸盐缓冲液pH 6.8用于100mg强度和200mg强度, 浆速度为75rpm。在5、10、15、30、45和60分钟 (无限大的浆速为250rpm) 采集样品。化合物1的浓度通过HPLC测定。

[1273] 分析方法是使用ACE Excel C18, 3x50mm, 2 μ m的等度反相HPLC系统, 进样量为5 μ L, 流速为1.0mL/min, 检测波长为271nm, 使用梯度流动相。在5分钟的运行时间内, 使用梯度从柱上洗脱化合物。通过将样品的峰响应与标准品的峰响应进行比较来确定测定(w/w%)。

[1274] 化合物1片剂, 阶段1制剂

[1275] 表139-142显示了化合物1片剂在5°C和25°C/60% RH储存时的12个月的开发稳定性结果。表143-146显示了供临床使用的化合物1片剂在5°C下储存时长达24个月的稳定性

结果,和在25℃/60%RH下的加速稳定性。数据显示,对于进行稳定性研究的批次,在5℃和25℃/60%RH下储存的样品没有明显的化学或物理变化。获得的稳定性数据支持化合物1片剂的36个月有效期。

[1276] 表61显示了所生产的开发批次的分析结果,表62-63显示了所生产的临床批次的分析结果。

[1277] 表61:化合物1片剂开发批次的分析结果

[1278]

分析程序	批次 381-2 50 mg	批次 381-3 200 mg
外观	白色完整, 圆形, 凸面片剂	白色完整, 椭圆形, 凸面片剂
鉴定	符合	符合
测定(%)	93.4	96.4
相关物质		
化合物 1A	0.37%	0.38%
RRT - 0.38	0.21%	0.21%
RRT - 0.46	0.12%	0.12%
RRT - 0.61	0.42%	0.43%
RRT - 0.94	0.13%	0.13%
RRT - 1.45	0.38%	0.39%
RRT - 1.97	0.99%	1.09%
总计	2.6%	2.7%
溶出		
5 分钟	48%	86%
10 分钟	84%	94%
15 分钟	93%	95%
20 分钟	93%	95%
30 分钟	94%	95%
45 分钟	95%	95%
60 分钟	95%	96%
含水量	3.4%	3.4%

[1279] 表62:化合物1片剂临床批次的分析结果

[1280]

测试项目	放行标准	批号	
		683 50 mg	684 200 mg
外观	白色至灰白色包衣圆形片剂(50 mg) 白色至灰白色包衣椭圆形片剂(200 mg)	白色包衣圆形片剂	白色包衣椭圆形片剂
鉴定	符合参考物	符合	符合
测定(%标示量)	90.0%至 110.0%	101.1%	100.7%
相关物质 (面积%)	总计: NMT 4.0%	0.45%	0.45%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.21%	0.21%
	每种单独的: NMT 0.5%	0.24% (RRT 2.01)	0.24% (RRT 2.01)

[1281]

测试项目	放行标准	批号	
		683 50 mg	684 200 mg
内容物均一性	符合 USP <905> 内容物均一性	符合 101.0%	符合 100.3%
溶出试验	每个单位: 45 min 时, $\geq 70\%$ 溶解 (Q + 5%)	104%	105%
含水量	报告结果	3.09%	3.19%
微生物限度测试	总需氧微生物计数: NMT 1000 CFU/g 总酵母和霉菌计数: NMT 100 CFU/g 大肠杆菌 在 1 g 中不存在	总需氧微生物计数: 10 CFU/g 总酵母和霉菌计数: <10 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	总需氧微生物计数: <10 CFU/g 总酵母和霉菌计数: <10 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在

[1282] 表63:化合物1片剂临床批次的分析结果

[1283]

测试项目	放行标准	批号	
		B617 50 mg	618 200 mg
外观	包衣圆形片剂(50 mg) 包衣椭圆形片剂(200 mg)	包衣圆形片剂	包衣椭圆形片剂
鉴定	符合参考物	符合	符合
测定(%标示量)	90.0%至 110.0%	102.1%	101.6%
相关物质 (面积%)	总计: NMT 4.0%	0.92%	0.85%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.29%	0.22%
	每种单独的: NMT 0.5%	0.34% (RRT 2.00)	0.34% (RRT 2.00)
内容物均一性	符合 USP <905>内容物均一性	符合 99.0%	符合 98.0%
溶出试验	每个单位: 45 min 时, ≥70%溶解 (Q + 5%)	102%	99%
含水量	报告结果	2.84%	3.52%
微生物限度测试	总需氧微生物计数: NMT 1000 CFU/g 总酵母和霉菌计数:	总需氧微生物计数: 10 CFU/g 总酵母和霉菌计	总需氧微生物计数: <10 CFU/g 总酵母和霉菌计

[1284]

测试项目	放行标准	批号	
		B617 50 mg	618 200 mg
	NMT 100 CFU/g	数: <10 CFU/g	数: <10 CFU/g
	大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	大肠杆菌: 在 1 g 中不存在

[1285] 除了化合物1A,预计在化合物1片剂中不存在其他降解物。

[1286] 已制备50mg和200mg开发批次的化合物1片剂,并将其在表64中所述的时间点进行稳定性研究。此外,已将50mg和200mg GMP批次的化合物1片剂置于ICH稳定性程序中,如表65所示。已对样品的外观、测定、相关物质、溶出、水分含量和微生物限度进行了分析。这些来自开发批次和GMP批次的样品已在12个月进行了测试。

[1287] 迄今为止,已经分析了赋形剂相容性和稳定性,并且没有报告显著的物理或化学变化。保存期限的测试和规格如表66所示。

[1288] 表64:化合物1片剂的稳定性时间表:50mg和200mg开发批次

[1289]

温度	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
5 °C	B	A	A	A	A	A	B	A	B
25 °C/60% RH		A		A	A				

[1290] 测试矩阵A-外观、测定、相关物质、溶解和Karl Fischer水分。

[1291] 测试矩阵B-外观、测定、相关物质、溶解、Karl Fischer水分和微生物限度。

[1292] 表65:化合物1片剂的稳定性时间表:50mg和200mg,临床试验批次

[1293]

温度	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
50 mg									
5 °C	B			A	A	A	A		B
25 °C/60% RH				A	A	A	A	A	A
200 mg									

[1294]

温度	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
5 °C	B	A				A			
25 °C/60% RH		A		A	A	A			

[1295] 测试矩阵A-外观、测定、相关物质、溶解和Karl Fischer水分。

[1296] 测试矩阵B-外观、测定、相关物质、溶解、Karl Fischer水分和微生物限度。

[1297] 表66:化合物1片剂稳定性规格

[1298]

测试项目	方法	放行标准
外观	目测法	包衣圆形片剂 (50 mg) 包衣椭圆形片剂 (200 mg)
鉴定	HPLC 法	符合参考物
测定(%标示量)	HPLC 法	90.0%至 110.0%
相关物质 (面积%)	HPLC 法	总计: NMT 4.0%
		化合物 1A: NMT 1.5%
		每种单独杂质: NMT 0.5%
溶出试验	USP <711>, HPLC 法	每个单位: 45 min 时, ≥70%溶解 (Q + 5%)
含水量	USP <921> 方法 1a	报告结果
微生物限度测试	USP <61>, <62>	符合

[1299] 缩写:HPLC=高压液相色谱法;NMT=不大于;USP=美国药典。

[1300] 表67:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次381-2,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		93.4	90.5	93.6	87.8	91.6	92.5
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.37	0.39	0.33	0.44	0.44	0.47
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.21	0.20	0.22	0.21	0.22	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.16	0.15	0.15	0.16	ND

[1301]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
	~RRT 0.62	0.42	0.42	0.46	0.46	0.51	ND
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.13	0.12	0.12	0.13
	~RRT 1.47	0.38	0.38	0.38	0.43	0.41	0.39
	~RRT 2.00	0.99	0.94	0.97	0.92	0.98	0.95
总相关物质(%)		2.6	2.61	2.64	2.73	2.8	2.67
溶出 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	95	92	94	91	95	97
	Min	93	89	91	89	93	93
	Max	96	97	96	92	98	99
	%RSD	1.6	3.8	2.1	1.1	2.0	2.1
含水量		3.3	2.88	2.35	2.87	3.0	3.23
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1302]

[1303] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1304] 表68:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次381-2,5℃,30计数HDPE瓶

[1305]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		93.4	90.4	91.7	94.1	94.0	95.2
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.37	0.32	0.21	0.29	0.23	0.24
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.21	0.19	0.21	0.22	0.21	0.21
	~RRT 0.45	0.12	0.17	0.16	0.16	0.17	0.10
	~RRT 0.62	0.42	0.40	0.42	0.43	0.45	0.44
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.38	0.38	0.37	0.46	0.42	0.40
	~RRT 2.00	0.99	0.94	0.96	1.02	1.03	0.99
总相关物质(%)		2.6	2.52	2.45	2.71	2.6	2.51
溶出 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	95	94	95	91	95	99
	Min	93	91	91	88	90	97
	Max	96	96	97	95	98	101
	%RSD	1.6	2.3	2.4	2.9	3.5	1.1
含水量		3.3	2.7	2.38	2.81	3.1	3.22
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1306]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1307] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1308] 表69:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次381-3,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1309]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		96.4	94.5	94.8	94.2	95.6	96.6
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.38	0.39	0.32	0.45	0.45	0.49
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.21	0.21	0.22	0.22	0.23	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.46	0.16	0.16	0.17	0.10
	~RRT 0.62	0.43	0.61	0.46	0.48	0.52	0.52
	~RRT 0.95	0.13	0.95	0.13	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.39	0.40	0.39	0.46	0.42	0.41
	~RRT 2.00	1.03	0.98	0.99	1.00	1.02	0.99
总相关物质(%)		2.7	2.71	2.67	2.90	2.9	2.9
溶出 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	95	93	94	91	96	98
	Min	95	92	93	87	95	95
	Max	98	96	96	94	98	99
	%RSD	1.2	1.6	1.2	2.6	1.2	1.8
含水量		3.4	2.28	2.49	2.47	2.5	3.03
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1310] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1311] 表70:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次381-3,5℃,30计数HDPE瓶

[1312]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		96.4	94.9	93.8	96.0	96.1	96.6
相关物质(%)							
化合物 1A (%)		0.38	0.33	0.21	0.28	0.23	0.24

[1313]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
单独未知杂质(%)	~RRT 0.38	0.21	0.20	0.21	0.22	0.22	0.22
	~RRT 0.45	0.12	0.19	0.16	0.17	0.17	0.11
	~RRT 0.62	0.43	0.42	0.42	0.43	0.45	0.44
	~RRT 0.95	0.13	0.12	0.13	0.13	0.13	0.13
	~RRT 1.47	0.39	0.39	0.38	0.47	0.43	0.41
	~RRT 2.00	1.03	0.99	0.99	1.03	1.05	1.02
总相关物质(%)		2.7	2.64	2.50	2.73	2.7	2.57
溶出 (在 45 分钟时的 %溶解)	平均值	95	94	95	94	95	99
	Min	93	93	92	93	93	98
	Max	97	96	99	95	97	101
	%RSD	1.7	1.5	2.6	1.0	1.7	1.1
含水量		3.4	2.59	2.82	2.84	2.4	3.34
总需氧微生物计数(cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1314] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1315] 表71:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次660,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1316]

测试		0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合	符合
测定(%)		101.1	105.5	104.3	102.1	104.6	102.8	103.5
相关物质(%)								
化合物 1A (%)		0.21	0.45	0.44	0.53	0.59	0.63	0.73
单独未知杂质(%)	~RRT 0.77	ND	ND	0.13	0.13	0.14	ND	ND
	~RRT 2.00	0.24	0.23	0.22	0.24	0.24	0.22	0.23
总相关物质(%)		0.45	0.68	0.79	0.90	0.97	0.85	1.00
溶出 (在 45 分钟时的 % 溶解)	平均值	104	100	104	105	106	106	107
	Min	101	93	99	97	102	103	102
	Max	108	105	108	114	111	110	112
	%RSD	2.6	4.4	3.8	5.6	3.0	3.4	3.0
含水量		3.09	2.24	2.97	3.31	2.59	3.20	3.20
总需氧微生物计数(cfu/g)		10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1317]

测试	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
大肠杆菌	不存在/1g	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[1318] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1319] 表72:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次660,5℃,30计数HDPE瓶

测试		0个月	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	NS	符合
测定(%)		101.1	101.9	103.9	103.1	103.9	NS	101.9
相关物质(%)								
化合物 1A (%)		0.21	0.23	0.19	0.23	0.24	NS	0.25
单独未知杂质(%)	~RRT 2.00	0.24	0.24	0.23	0.24	0.24	NS	0.23
总相关物质(%)		0.45	0.47	0.42	0.47	0.48	NS	0.48
溶解 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	104	99	107	106	104	NS	108
	Min	101	96	105	102	103	NS	104
	Max	108	106	110	110	106	NS	112
	%RSD	2.6	3.8	2.0	2.7	1.3	NS	2.5
含水量		3.09	2.41	3.11	3.18	2.61	NS	3.00
总需氧微生物计数(cfu/g)		10	NS	NS	NS	NS	NS	<10
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	NS	<10
大肠杆菌		不存在 /1g	NS	NS	NS	NS	NS	不存在 /1g

[1321] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1322] 表73:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次661,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9个月
外观		符合	DNC	符合	符合	符合
测定(%)		100.7	104.0	102.3	102.7	102.7
相关物质(%)						
化合物 1A (%)		0.21	0.26	0.45	0.50	0.50
单独未知杂质(%)	~RRT 2.00	0.24	0.25	0.25	0.24	0.24
总相关物质(%)		0.45	0.51	0.70	0.74	0.74
溶出 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	105	106	102	104	105
	Min	104	100	98	102	102
	Max	109	108	106	107	108
	%RSD	0.9	3.0	3.2	2.1	2.1
含水量		3.19	2.70	2.80	3.18	3.12

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9个月
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS
大肠杆菌		不存在 /1g	NS	NS	NS	NS

[1325] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%,DNC=不符合

[1326] 表74:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次661,5℃,30计数HDPE瓶

[1327]

测试		0 个月	1 个月	9 个月
外观		符合	DNC	符合
测定(%)		100.7	102.2	104.9
相关物质(%)				
化合物 1A (%)		0.21	0.21	0.23
单独未知杂质(%)	~RRT 2.00	0.24	0.24	0.25
总相关物质(%)		0.45	0.45	0.48
溶解 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	105	109	102
	Min	104	104	100
	Max	109	114	105
	%RSD	0.9	3.5	2.1
含水量		3.19	2.91	3.28
总需氧微生物计数(cfu/g)		< 10	NS	NS
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		< 10	NS	NS
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS

[1328] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%,DNC=不符合

[1329] 表75:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次617,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1330]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
测定(%)		98.6	99.8	100.2	101.4	100.5	98.7		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.33	0.45	0.63	0.72	0.86	0.86		
单独未知杂质	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.14	0.16	0.16	0.16		

[1331]

测试		0 个月	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月	24 个月
(%)	~RRT 0.60	0.14	0.16	0.17	0.20	0.23	0.25		
	~RRT 2.05	0.33	0.33	0.29	0.33	0.31	0.29		
总相关物质(%)		0.95	1.1	1.2	1.4	1.6	1.6		
溶解 (在 45 分钟时的% 溶解)	平均值	99	102	99	100	100	104		
	Min	95	99	92	96	97	101		
	Max	103	104	104	104	101	106		
	%RSD	3.6	1.7	4.4	2.6	2.4	2.0		
含水量		2.8	3.2	3.8	3.8	3.7	3.8		
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	10		
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS	NS	NS	不存在/1g		

[1332] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1333] 表76:化合物1片剂的稳定性数据:50mg,批次617,5℃,30计数HDPE瓶

[1334]

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
测定(%)		98.6	100.2	98.3	99.9	99.0	101.3		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.33	0.37	0.35	0.30	0.34	0.30		
单独未知杂质(%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.13	0.15	0.15	0.14		
	~RRT 0.60	0.14	0.15	0.13	0.15	0.16	0.16		
	~RRT 2.05	0.33	0.33	0.30	0.32	0.31	0.32		
总相关物质(%)		0.95	1.0	0.91	0.92	1.0	0.92		
溶出 (在 45 分钟时的 %溶解)	平均值	99	104	100	104	100	109		
	Min	95	95	91	102	87	111		
	Max	103	104	105	109	108	107		
	%RSD	3.6	2.9	5.2	3.0	6.8	1.7		
含水量		2.8	3.2	3.7	4.0	3.6	4.0		
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS	NS	NS	不存在/1g		

[1335] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1336] 表77:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次618,25℃/60%RH,30计数HDPE瓶

[1337]

测试		0个月	1个月	3个月	6个月	9个月	12个月	18个月	24个月
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
测定(%)		98.8	99.0	100.4	98.2	98.7	100.3		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.23	0.29	0.40	0.50	0.58	0.62		
单独未知杂质(%)	~RRT 0.37	0.15	0.15	0.14	0.15	0.15	0.16		
	~RRT 0.60	0.14	0.15	0.16	0.18	0.22	0.24		
	~RRT 2.05	0.33	0.32	0.31	0.31	0.30	0.30		
总相关物质(%)		0.85	0.91	1.0	1.1	1.3	1.3		
溶出 (在 45 分钟时的 %溶解)	平均值	97	99	98	96	97	98		
	Min	89	97	96	93	95	91		
	Max	102	103	101	98	100	101		
	%RSD	5.0	2.1	1.6	2.0	1.9	3.7		
含水量		3.2	3.4	3.7	3.9	3.7	4.0		
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大肠杆菌		不存在/1g	NS	NS	NS	NS	不存在/1g		

[1338] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1339] 表78:化合物1片剂的稳定性数据:200mg,批次618,5℃,30计数HDPE瓶

[1340]

测试		0 个	1 个	3 个	6 个	9 个	12 个	18	24
外观		符合	符合	符合	符合	符合	符合		
测定(%)		98.8	98.9	99.9	100.1	99.0	101.0		
相关物质(%)									
化合物 1A (%)		0.23	0.23	0.23	0.23	0.22	0.21		
单独未知杂质 (%)	~RRT	0.15	0.15	0.14	0.15	0.14	0.14		
	~RRT	0.14	0.14	0.13	0.14	0.16	0.15		
	~RRT	0.33	0.33	0.31	0.33	0.31	0.32		
总相关物质(%)		0.85	0.85	0.81	0.85	0.83	0.82		
溶出 (在 45 分钟时的 %溶解)	平均值	97	99	100	98	97	100		
	Min	89	97	94	95	95	97		
	Max	102	103	103	101	100	104		
	%RSD	5.0	2.1	3.2	2.3	2.0	2.2		

[1341]

含水量		3.2	3.4	3.7	3.9	3.6	4.0		
总需氧微生物计数(cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
总合并酵母和霉菌计数 (cfu/g)		<10	NS	NS	NS	NS	<10		
大肠杆菌		不存在 /1g	NS	NS	NS	NS	不存在 /1g		

[1342] RRT=相对保留时间,NS=未安排,ND=未检测到或<0.05%

[1343] 化合物1片剂,阶段2制剂

[1344] 表89-92显示了化合物1片剂在5℃下保存时长达18个月的开发稳定性结果,以及在25℃/60%RH时长达9个月的加速稳定性。表93-96分别显示了GMP化合物1 100mg和200mg片剂批号645和646当储存在5℃和25℃/60%RH时的12个月稳定性结果。数据显示在测试的时间点储存在5℃和25℃/60%RH下的样品没有明显的化学或物理变化,并且与阶段1片剂的稳定性数据一致。类似地,表97和表98中的数据表明,批次192 200mg片剂在5℃和25℃/60%RH条件下在6个月时间点时均稳定。

[1345] 基于ICH Q1E,根据低温储存数据、赋形剂相容性数据,阶段1制剂稳定性数据和当前阶段2稳定性数据,化合物1片剂在5℃下储存时,可用的稳定性数据支持30个月的保存期限。将根据正在进行的和将来与临床研究同时进行的ICH稳定性研究的其他稳定性数据,如表81中所述,并根据表83中所示的规格,对GMP化合物1片剂的重新测试日期/保存期限进行更新。

[1346] 批次分析,在临床研究中使用之前,将化合物1 100mg和200mg片剂的每个临床批次按照批准的规格进行测试,并将其置于ICH稳定性程序中。表79-80列出了支持性稳定性研究的测试数据。

[1347] 表79:化合物1片剂开发批次的分析结果

[1348]

分析程序	批次 381-100C 100 mg	批次 381-200C 200 mg
外观	白色圆形凸面包衣片剂	白色椭圆形凸面包衣片剂
鉴定	符合	符合
测定(%)	95.1%	98.1%
相关物质		
RRT – 0.39	0.24%	0.25%
RRT – 0.51	0.15%	0.16%
RRT – 0.63	0.39%	0.41%
RRT – 1.19	0.33%	0.34%
化合物 1A	0.19%	0.19%
RRT – 1.47	0.18%	0.18%
RRT – 2.00	0.66%	0.69%
总计	2.1%	2.2%
溶出		
5 分钟	23%	61%
10 分钟	48%	91%
15 分钟	87%	94%
20 分钟	95%	95%
30 分钟	97%	96%
45 分钟	99%	97%
60 分钟	100%	98%
含水量	3.4%	3.2%

[1349] 表80:化合物1片剂临床批次的分析结果

[1350]

测试项目	放行标准	批号		
		645 100 mg	646 200 mg	192 200 mg
外观	包衣圆形片剂(50 mg) 包衣椭圆形片剂(200 mg)	符合, 灰白色, 包衣圆形片剂	符合, 灰白色, 包衣椭圆形片剂	符合, 灰白色, 包衣椭圆形片剂
鉴定	符合参考物	符合	符合	符合
测定(%标示量)	90.0%至 110.0%	101.8%	101.7%	98.3%
相关物质 (面积%)	总计: NMT 4.0%	0.98%	0.86%	0.93%
	化合物 1A: NMT 1.0%	0.31%	0.23%	0.20%

[1351]

测试项目	放行标准	批号		
		645 100 mg	646 200 mg	192 200 mg
	每种单独的: NMT 0.5%	RRT 0.38 – 0.15% RRT 0.61 – 0.16% RRT 2.02 – 0.33%	RRT 0.38 – 0.15% RRT 0.61 – 0.15% RRT 2.02 – 0.33%	RRT 0.39 – 0.10% RRT 0.63 – 0.21% RRT 1.46 – 0.18% RRT 2.01 – 0.24%
内容物均一性	符合 USP <905>内 容物均一性	符合 AV = 2.7	符合 AV = 4.2	符合 AV = 7.2
溶出试验	每个单位: 45 min 时, ≥70%溶解 (Q + 5%)	95%	90%	96%
含水量	报告结果	2.81%	3.19%	3.4%
微生物限度 测试	总需氧微生物计 数: NMT 1000 CFU/g 总酵母和霉菌计 数: NMT 100 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	总需氧微生物 计数: <10 CFU/g 总酵母和霉菌 计数: <10 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	总需氧微生物计 数: <10 CFU/g 总酵母和霉菌计 数: <10 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在	总需氧微生物 计数: <10 CFU/g 总酵母和霉菌 计数: <10 CFU/g 大肠杆菌: 在 1 g 中不存在

[1352] 已经制备了100mg和200mg开发批次的化合物1片剂,并以表81-82中所述的时间点对其进行稳定性研究。此外,将化合物1片剂,100mg和200mg,GMP批次置于如表81-82所示的ICH稳定性程序中。将分析样品的外观、测定、相关物质、溶出、水分含量和微生物限度。

[1353] 在开始2期临床试验之前,已将2期临床批次进行ICH稳定性研究。随着制备另外的批次以支持化合物1临床计划,也对每批进行稳定性研究。迄今为止,已经分析了赋形剂相容性和稳定性,并且没有报告显著的物理或化学变化。保存期限的测试和规格如表66所示。

[1354] 表81:化合物1片剂的稳定性时间表:100mg和200mg开发批次

[1355]

温度	初始	2 周	1 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月
5 °C	B	A	A	A	A	A	B
25°C/60% RH		A		A	A		

[1356] 测试矩阵A-外观、测定、相关物质、溶解和Karl Fischer水分。

[1357] 测试矩阵B-外观、测定、相关物质、溶解、Karl Fischer水分和微生物限度。

[1358] 表82:化合物1片剂的稳定性时间表:100mg和200mg,临床试验批次

		1 ¹ 个月	2 个月	3 个月	6 个月	9 ¹ 个月	12 个月	18 个月	24 个月	36 个月
[1359]	温度	初始								
	5°C	A	A	A	A	A	B	A	B	B
	25°C/60% RH	A		A	A					

[1360] 测试矩阵A-外观、测定、相关物质、溶解和Karl Fischer水分。

[1361] 测试矩阵B-外观、测定、相关物质、溶解、Karl Fischer水分和微生物限度。

[1362] ¹对于后续GMP批次可选的1个月和9个月时间点

[1363] 表83: 建议的化合物1片剂稳定性规格

测试项目	方法	放行标准
外观	目测法	包衣圆形片剂(100 mg) 包衣椭圆形片剂(200 mg)
鉴定	HPLC 法	符合参考物
测定(%标示量)	HPLC 法	90.0%至 110.0%
相关物质 (面积%)	HPLC 法	总计: NMT 4.0% 化合物 1A: NMT 1.5% 每种单独杂质 NMT 0.5%

测试项目	方法	放行标准
溶出试验	USP <711>	每个单位: 45 min 时, ≥70%溶解 (Q + 5%)
含水量	USP <921> 方法 1a	报告结果
微生物限度测试	USP <61>, <62>	符合

[1366] 缩写: HPLC=高压液相色谱法; NMT=不大于; USP=美国药典。

[1367] 所提出的化合物1的临床剂型被配制成具有辊压的直接掺合干法制粒。将掺合物压缩成400mg圆形白色包衣片剂和800mg白色椭圆形包衣片剂。通过使用相同的赋形剂和制剂, 可以获得100mg和200mg活性药物成分(API) 剂量强度。将片剂压缩成两种不同的形状、大小和重量, 以获得100mg和200mg强度的化合物1片剂。该剂型将口服施用。将片剂包装在带有儿童安全盖(CRC)的HDPE瓶中。

[1368] 针对化合物1片剂, 进行了用于2期临床研究的进一步制剂开发。在阶段1片剂制备过程和按比例放大过程中, 确定了制剂和工艺需要一些优化。制剂的总体策略保持不变, 掺合、辊压、碾磨和使用相似GRAS赋形剂的压实都在赋形剂相容性研究期间进行了评价。在建立了阶段2片剂的制剂和工艺后, 可以通过压缩和包衣50mg、100mg和200mg片剂, 制备千克规模的掺合物。测试了100mg和200mg批次, 并将其置于ICH稳定性程序中, 并显示出与工艺改进的阶段1制剂相一致。

[1369] 制剂开发计划

[1370] 对于提出的2期临床研究,化合物1将以100mg和200mg固体剂量单位口服施用,因为1期研究使用了50mg和200mg片剂。使用干法制粒对固体剂量制剂进行评价,该干法制粒采用辊压法,然后直接掺合,以便将掺合物压缩以产生用于阶段1和阶段2片剂制剂的片剂。由于掺合物的流动特性,需要进行辊压实以改善制粒。在制剂开发过程中使用了赋形剂的稳定性/相容性、可制备性和体外溶出,以便为阶段1和阶段2片剂制剂选择临床制剂。

[1371] 虽然本文已经示出并描述了本公开的优选实施方案,但对于本领域技术人员明显的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本公开内容的情况下,本领域技术人员将会想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本公开时可以采用本文所述本公开的实施方案的各种替代方案。旨在以所附权利要求书限定本公开的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

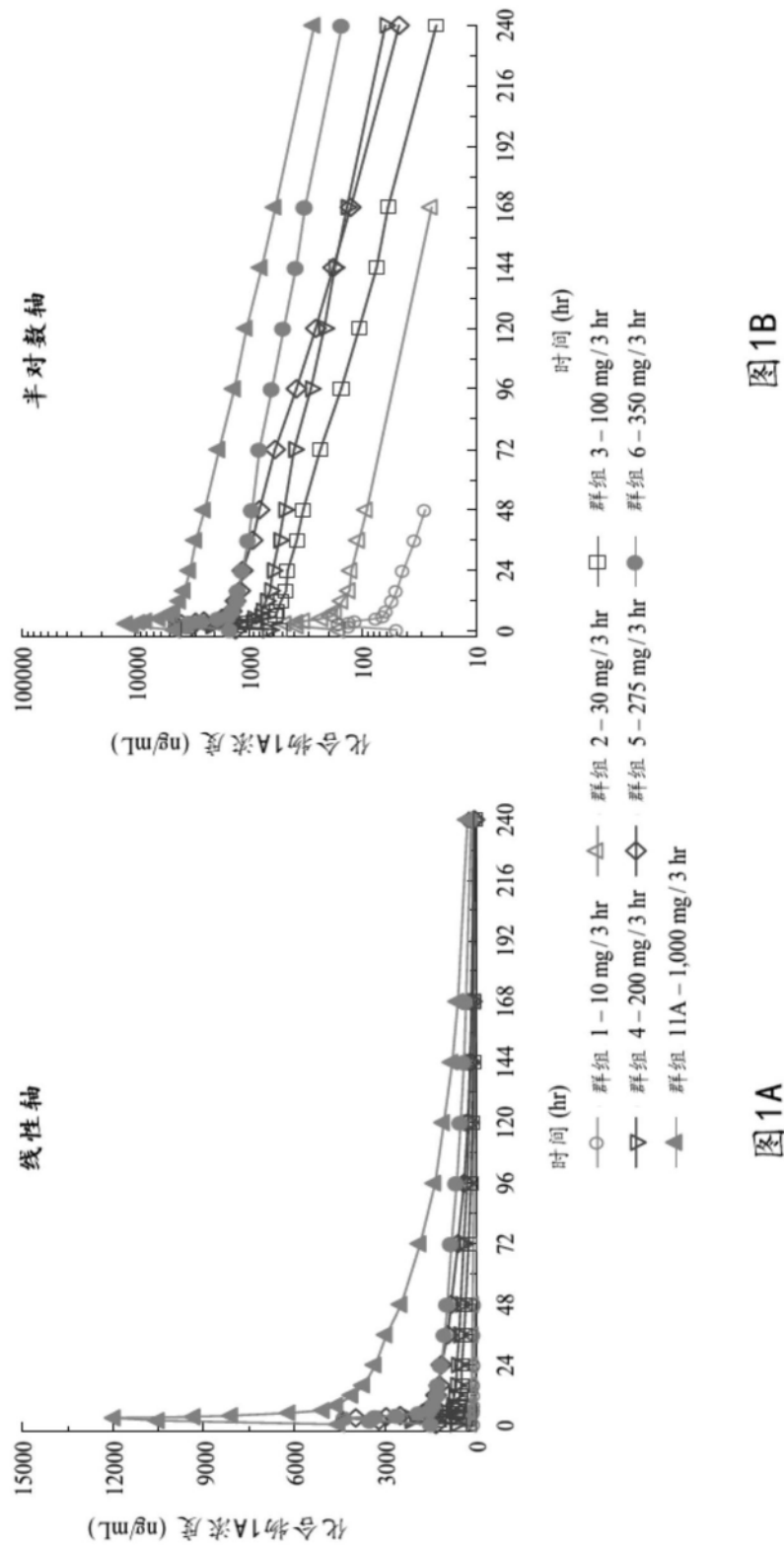


图1B

图1A

图1

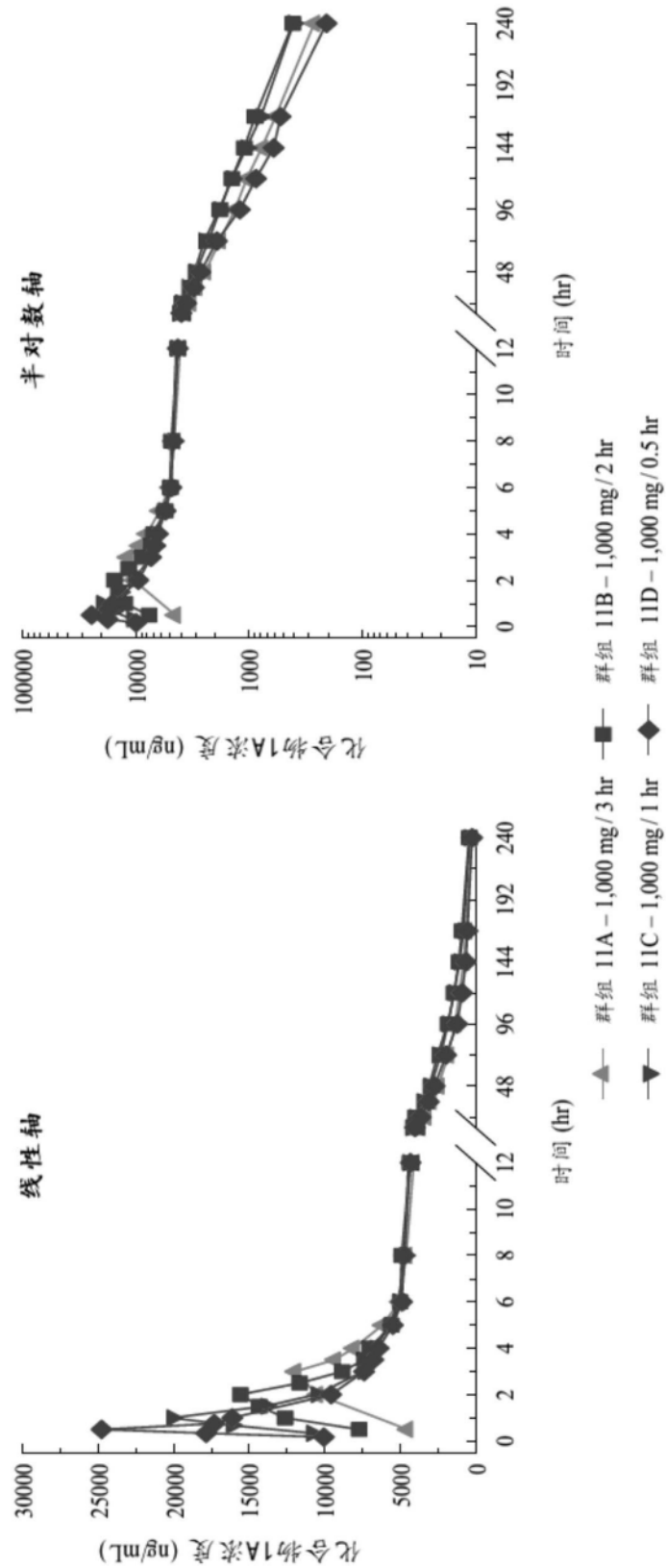


图2A

图2B

图2

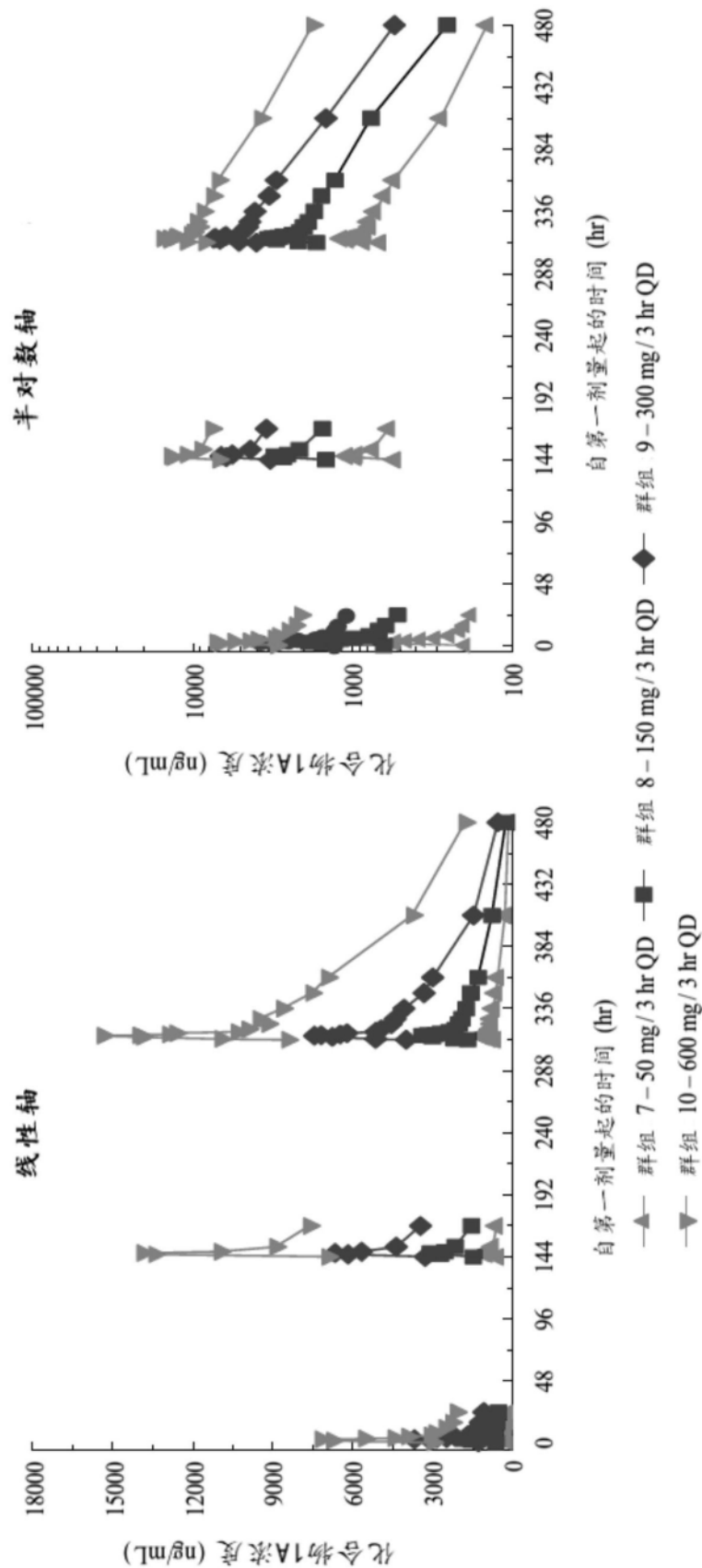


图3A

图3B

图3

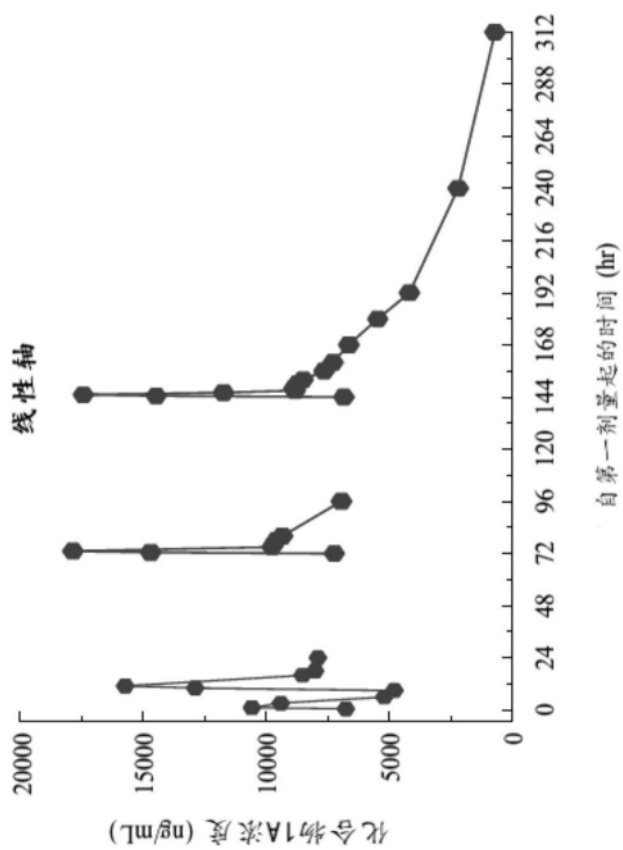


图4A

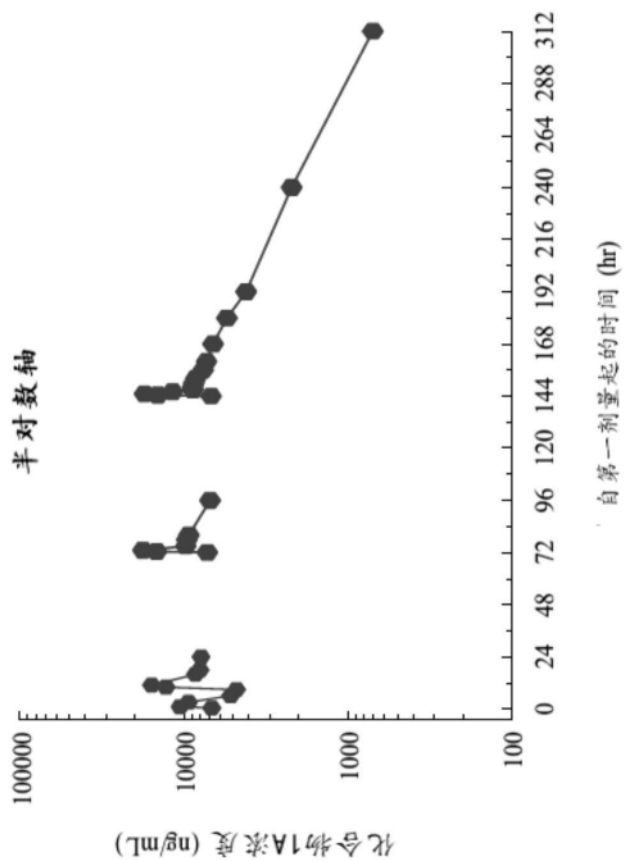


图4B

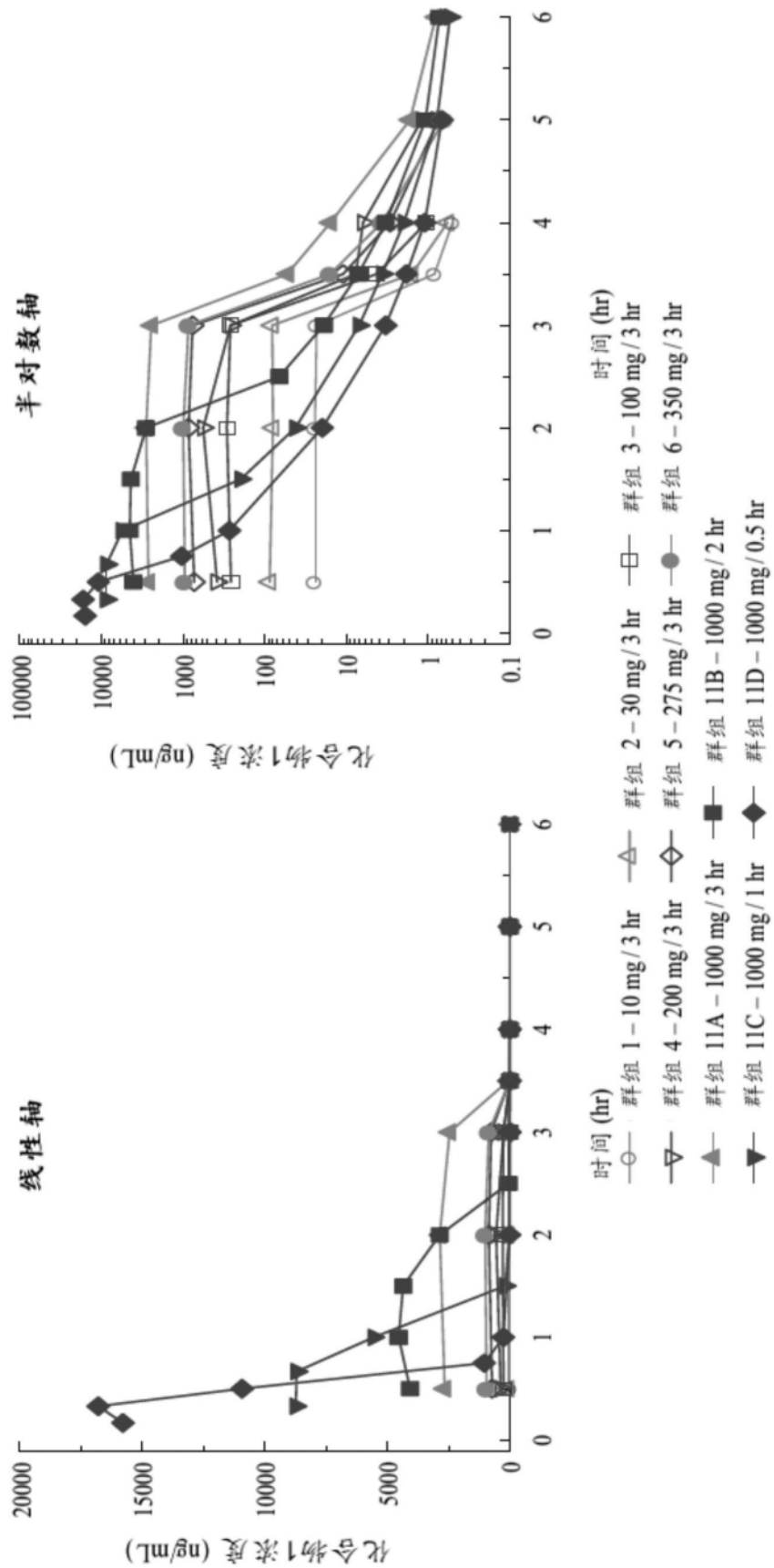


图 5B

图 5A

图5

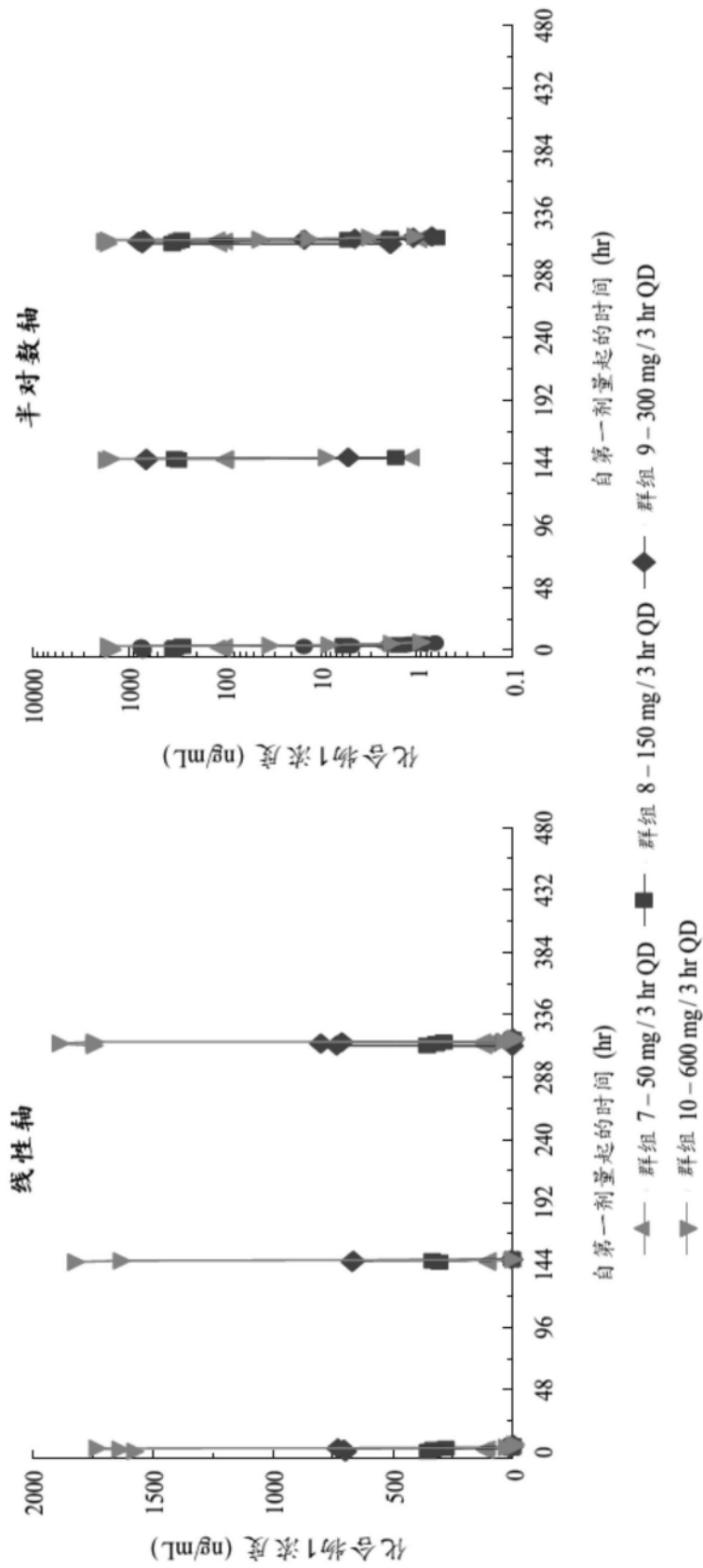


图 6A

图 6B

图6

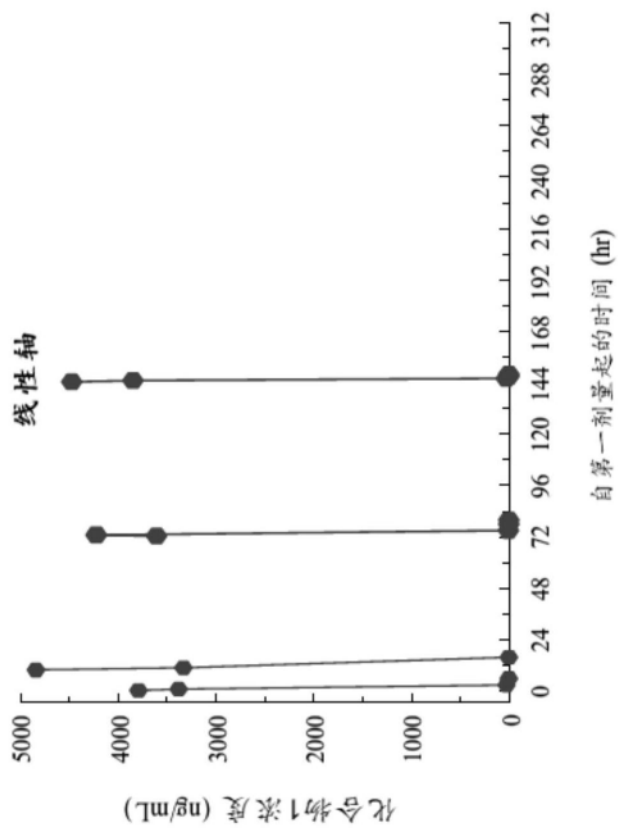


图7A

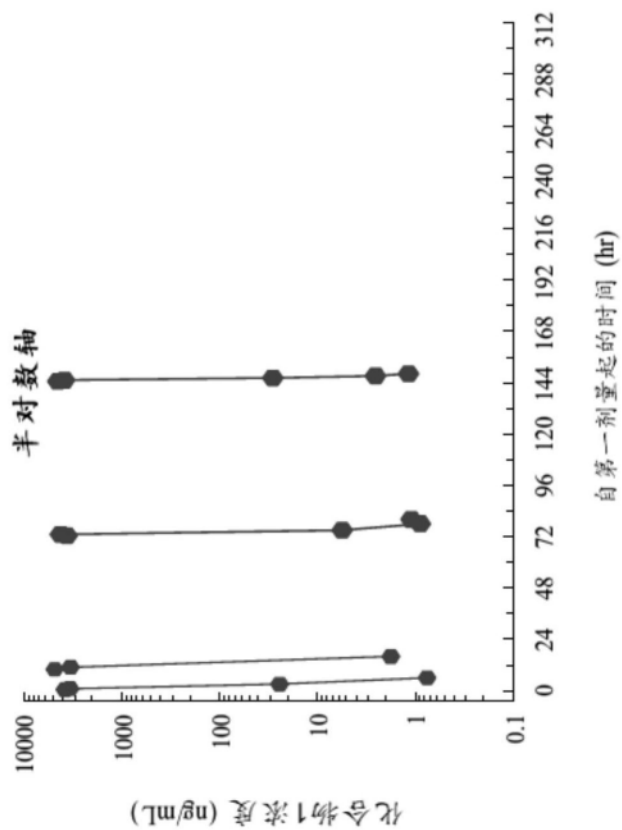


图7B

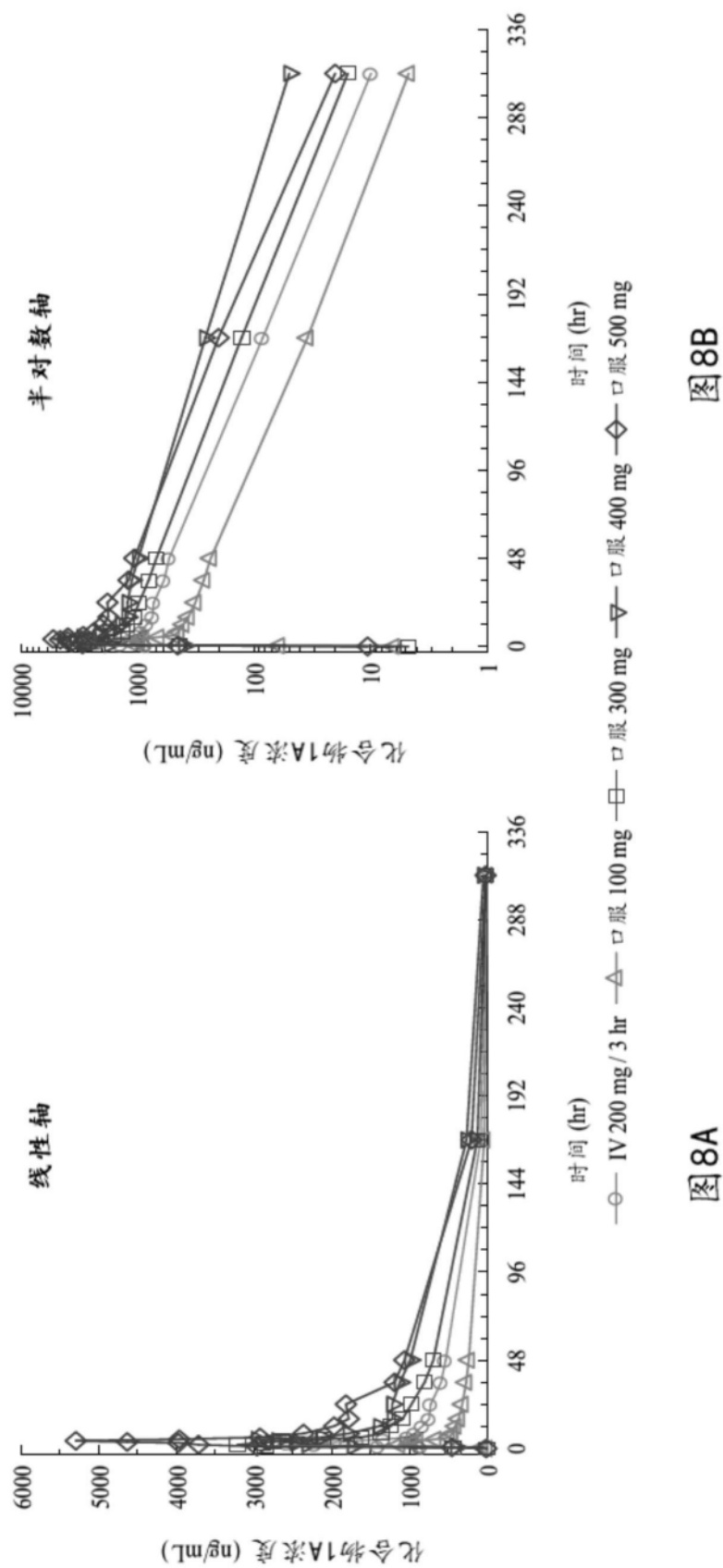


图8

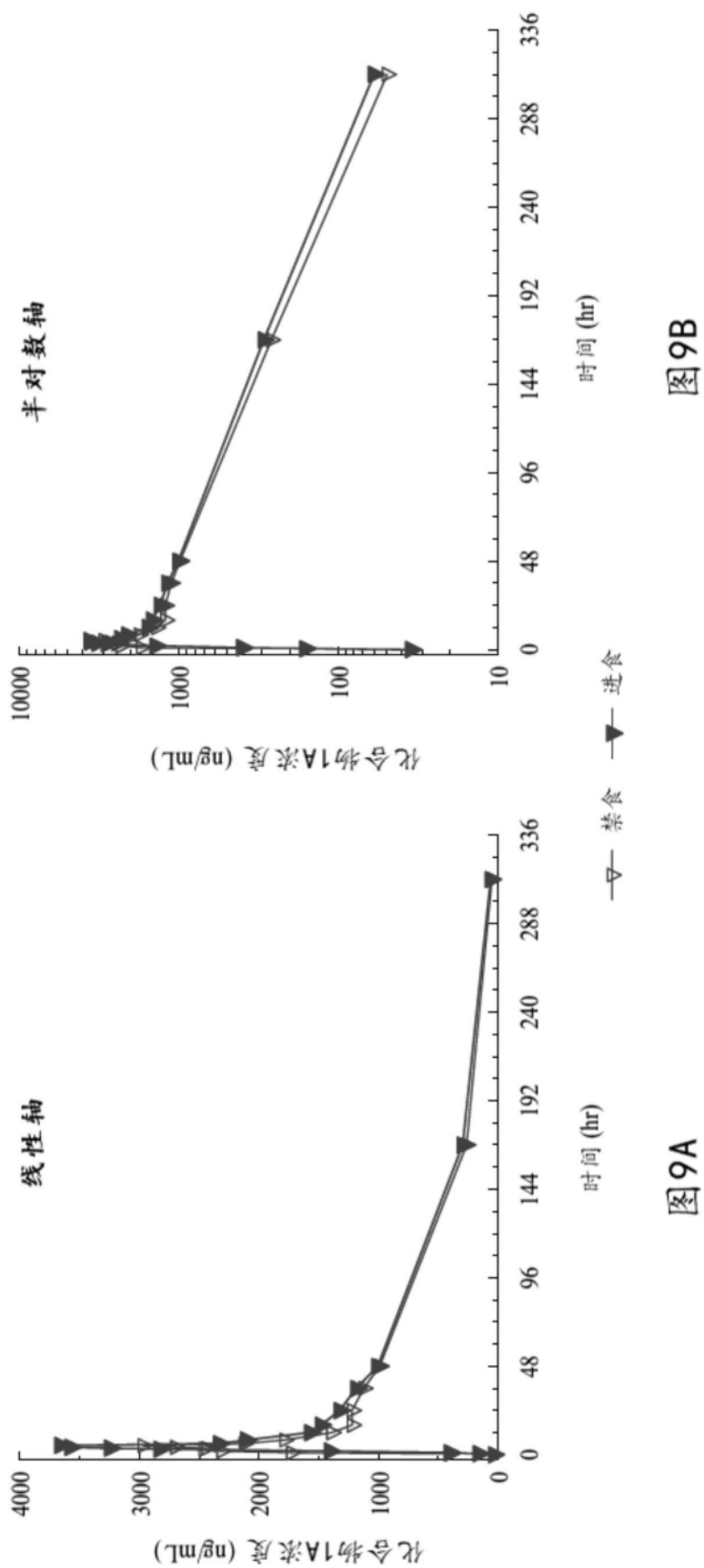


图9

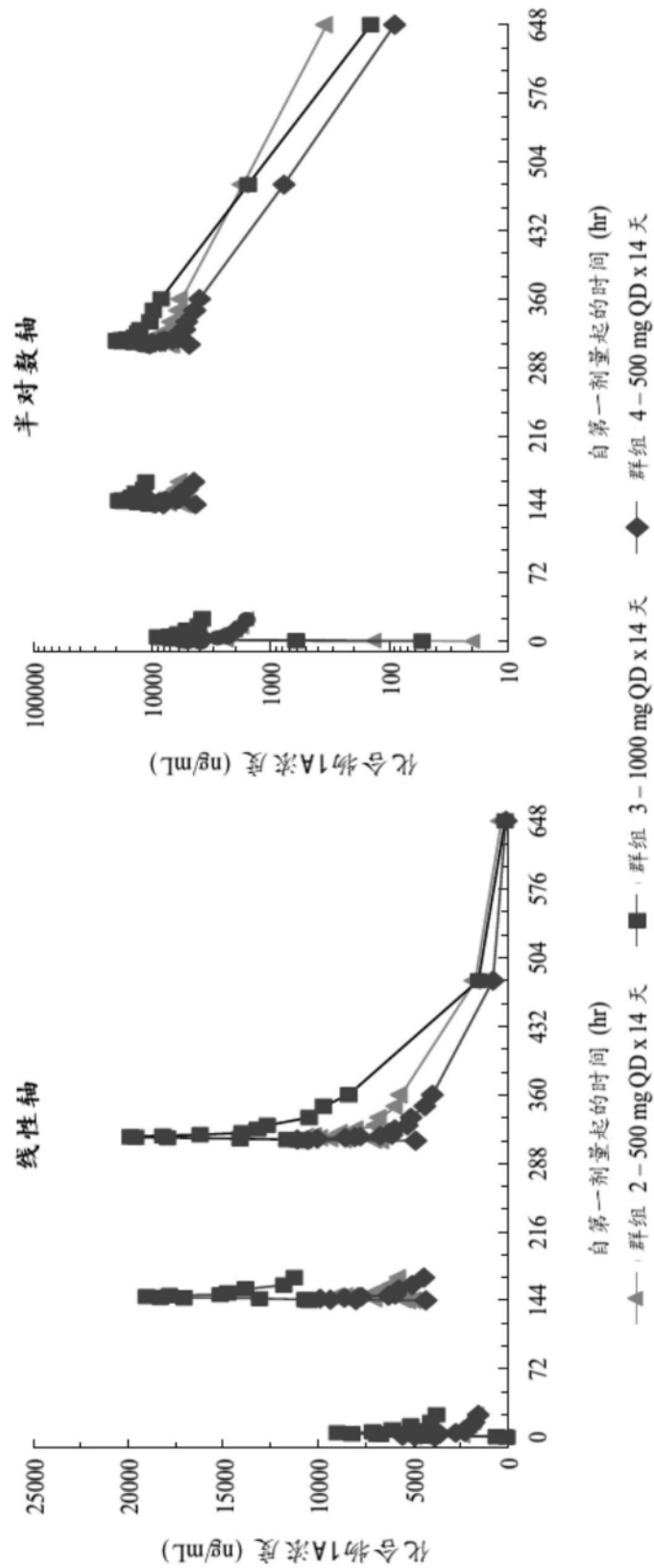


图 10B

图 10A

图10

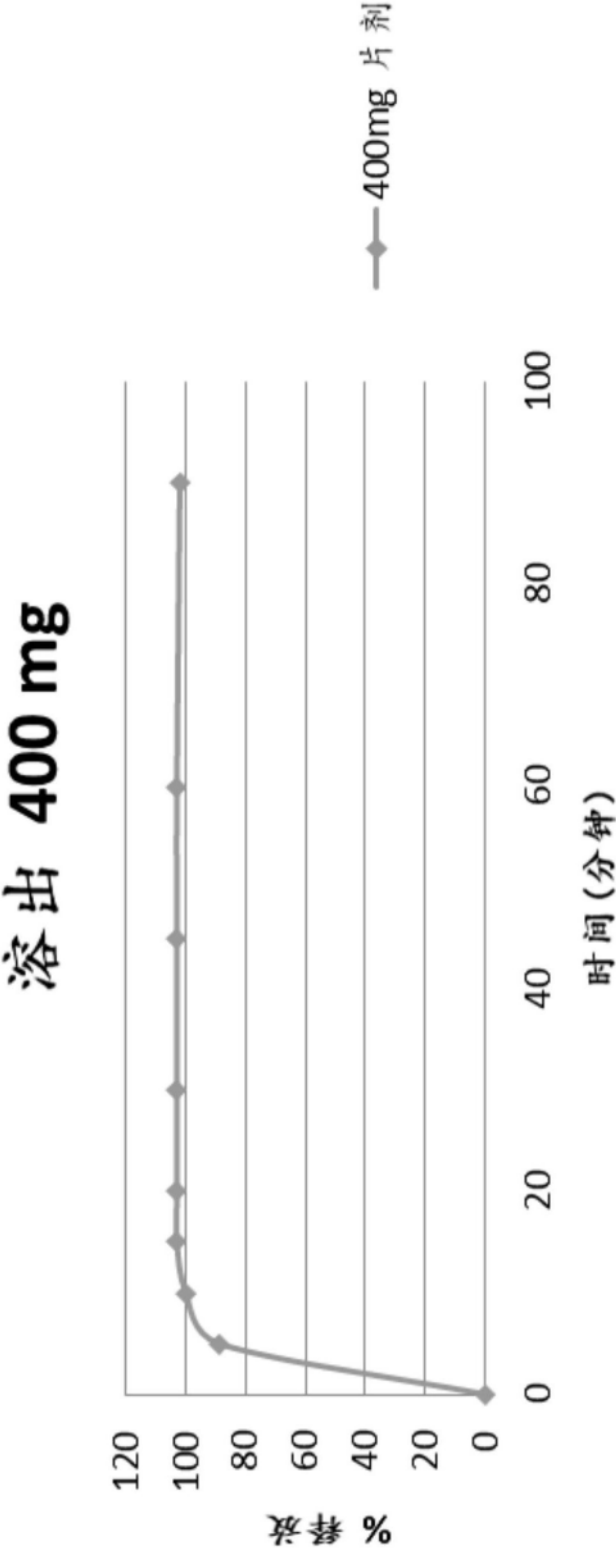


图11