



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111818918 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 23

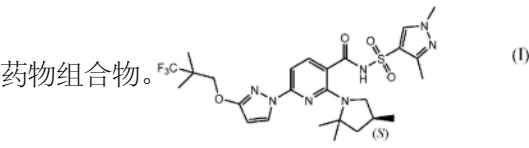
(21) 申请号 201980015318.8	(72) 发明人 C·朱 V·达曼卡 E·多库 E·L·哈兹尔廷 S·莫斯科维奇 S·罗伯森 D·华尔兹 W·G·陈
(22) 申请日 2019.02.04	
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111818918 A	(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001 专利代理师 郭慧 黄希贵
(43) 申请公布日 2020.10.23	
(30) 优先权数据 62/626567 2018.02.05 US 62/657522 2018.04.13 US	(51) Int.Cl. A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.08.25	
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/016537 2019.02.04	(56) 对比文件 CN 106163517 A, 2016.11.23 US 2016095858 A1, 2016.04.07
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/152940 EN 2019.08.08	审查员 钟远林
(73) 专利权人 弗特克斯药品有限公司 地址 美国马萨诸塞州	权利要求书16页 说明书154页 附图15页

(54) 发明名称

用于治疗囊性纤维化的药物组合物

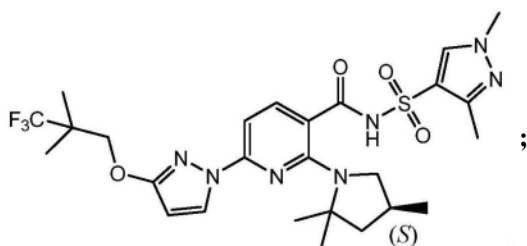
(57) 摘要

一种药物组合物, 包含化合物(I)。治疗囊性纤维化的方法包括向患者施用一种或多种此类

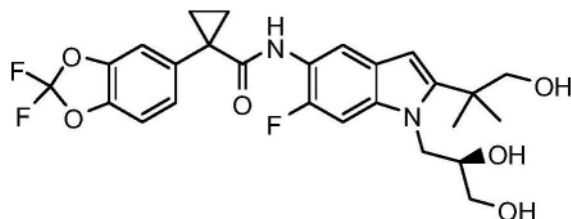


1. 一种单个片剂,其包含:

(a) 12.5mg至100mg化合物I:

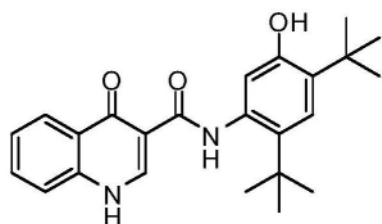


(b) 第一固体分散体,所述第一固体分散体包含25mg至50mg化合物II:



以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

(c) 第二固体分散体,所述第二固体分散体包含37.5mg至150mg化合物III:



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重量%至30重

量%的聚合物。

2. 如权利要求1所述的单个片剂,其包含25mg至75mg化合物I。
3. 如权利要求1所述的单个片剂,其包含80mg化合物I。
4. 如权利要求1所述的单个片剂,其包含25mg、50mg或100mg化合物I。
5. 如权利要求1所述的单个片剂,其包含75mg化合物I。
6. 如权利要求1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含25mg化合物II。
7. 如权利要求1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含50mg化合物II。
8. 如权利要求1所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg至125mg化合物III。
9. 如权利要求1所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg化合物III。
10. 如权利要求1所述的单个片剂,其中所述单个片剂是以下片剂4-14中的任一种:
片剂4:

	材料名称	mg/片剂
颗粒内	化合物 I	100
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月 桂基硫酸钠)	93.8

	材料名称	mg/片剂
颗粒外	交联羧甲基纤维素钠	29.3
	微晶纤维素	80.5
	微晶纤维素	117.1
	硬脂酸镁	4.9
总核芯片剂		488
	薄膜包衣	14.6
总包衣片剂		502.6

片剂5:

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重 量%化合物 II 和 20 重 量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重 量%化合物 III、19.5 重 量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	29.3
	微晶纤维素	80.5
	微晶纤维素	117.1
颗粒外	硬脂酸镁	4.9
总计		581.8

片剂6:

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒外	交联羧甲基纤维素钠	22.3
	微晶纤维素	89.1
	硬脂酸镁	3.7
总计		465.1

片剂7:

成分	量/每片剂(mg)
化合物 I	100
化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
微晶纤维素	140.9
交联羧甲基纤维素钠	25.6
硬脂酸镁	4.3
总计	520.8

片剂8:

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒内	化合物 I	100
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	40
	微晶纤维素	110
颗粒外	微晶纤维素	160
	硬脂酸镁	6.7

	成分	量/每片剂 (mg)
总核芯片剂		666.7
	薄膜包衣	20
总包衣片剂		686.7

片剂9:

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒内	化合物 I	50
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	20
	微晶纤维素	55
	微晶纤维素	80
颗粒外	硬脂酸镁	3.3
总核芯片剂		333.3
	薄膜包衣	10
总包衣片剂		343.3

片剂10:

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒内	化合物 I	50
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	34.3
	微晶纤维素	94.3

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒外	微晶纤维素	137.1
	硬脂酸镁	5.7
总核芯片剂		571.4
	薄膜包衣	17.1
总包衣片剂		588.6

片剂11:

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	17.1
	微晶纤维素	47.1
颗粒外	微晶纤维素	68.6
	硬脂酸镁	2.9
总核芯片剂		285.7
	薄膜包衣	8.6
总包衣片剂		294.3

片剂12:

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	31.4

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒外	微晶纤维素	86.4
	微晶纤维素	125.7
	硬脂酸镁	5.2
总核芯片剂		523.8
	薄膜包衣	15.7
总包衣片剂		539.5

片剂13:

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	12.5
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	15.7
	微晶纤维素	43.2
	微晶纤维素	62.9
颗粒外	硬脂酸镁	2.6
总核芯片剂		261.9
	薄膜包衣	7.9
总包衣片剂		269.8

片剂14:

	组分	mg/片剂
颗粒内	化合物 I	50.0
	固体分散体, 包含: 80 重量%的无定形的化合物 II, 以及 20 重量% HPMC	31.3
	固体分散体, 包含: 80 重量%的无定形的化合物 III, 19.5 重量% HPMCAS, 以及 0.5 重量%月桂基硫酸钠	46.9

	组分	mg/片剂
颗粒外	交联羧甲基纤维素钠	14.6
	微晶纤维素	40.2
	微晶纤维素	58.6
	硬脂酸镁	2.4
总核芯片剂		244.0
	薄膜包衣	7.3
总计		251.3

11. 如权利要求1所述的单个片剂, 其中所述第二固体分散体还包含相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠。

12. 如权利要求1所述的单个片剂, 其还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

13. 如权利要求12所述的单个片剂, 其中:

所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;

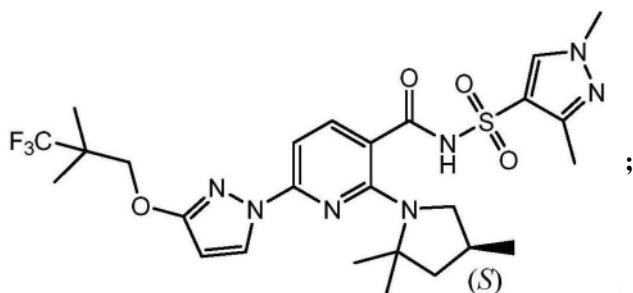
所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石; 并且所述助流剂选自胶体二氧化硅。

14. 如权利要求1所述的单个片剂, 其还包含微晶纤维素; 交联羧甲基纤维素钠; 以及任选的硬脂酸镁。

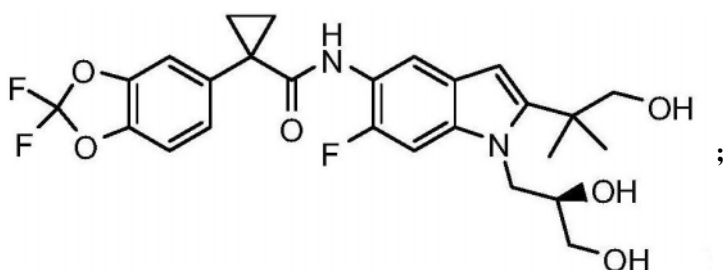
15. 如权利要求14所述的单个片剂, 其中所述单个片剂包含50mg至250mg微晶纤维素; 10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠; 以及任选的1mg至10mg硬脂酸镁。

16. 一种单个片剂, 其包含:

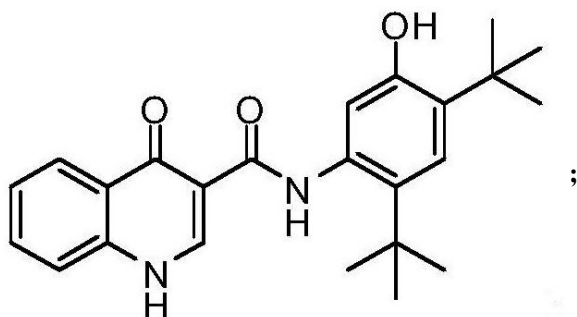
(a) 相对于所述单个片剂的总重量10重量%至27重量%的化合物I:



(b) 相对于所述单个片剂的总重量9重量%至17重量%的第一固体分散体，
其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II：



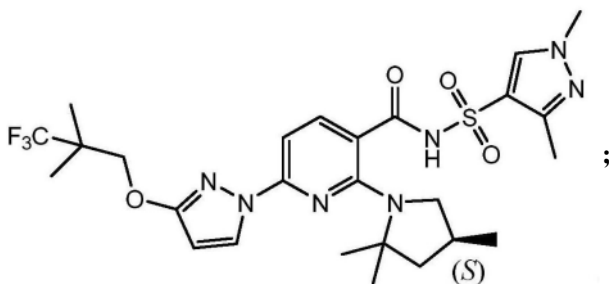
以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物；以及
(c) 相对于所述单个片剂的总重量18重量%至40重量%的第二固体分散体；
其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III：



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物。

17. 一种单个片剂, 其包含:

(a) 化合物I:

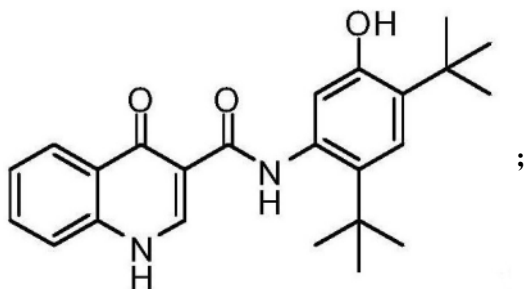


(b) 第一固体分散体, 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

(c) 第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III:



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物,并且其中

(a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III的重量比范围为4:2:3-6。

18. 如权利要求1、16和17中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

19. 如权利要求1、16和17中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

20. 如权利要求1、16和17中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

21. 如权利要求1、16和17中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15); 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

22. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中:

所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II,并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

23. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

24. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20

重量%的羟丙基甲基纤维素。

25. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III。

26. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

27. 如权利要求17所述的单个片剂,其还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂和润滑剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

28. 如权利要求27所述的单个片剂,其中:

所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;并且

所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

29. 如权利要求1、16和17中任一项所述的单个片剂,其中化合物I是结晶的,并且其中化合物II和III各自独立地是无定形的。

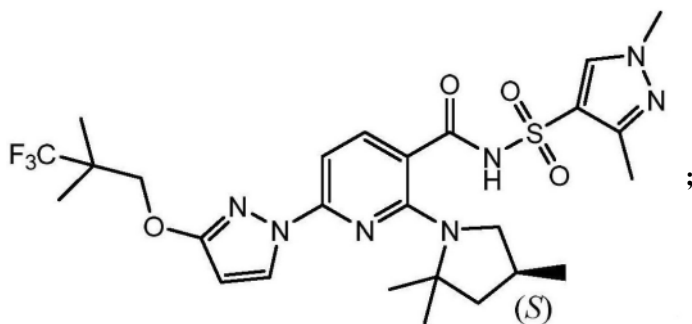
30. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述单个片剂还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及任选的硬脂酸镁。

31. 如权利要求16或17所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含相对于所述单个片剂的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;相对于所述单个片剂的总重量1重量%至10重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及任选的相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

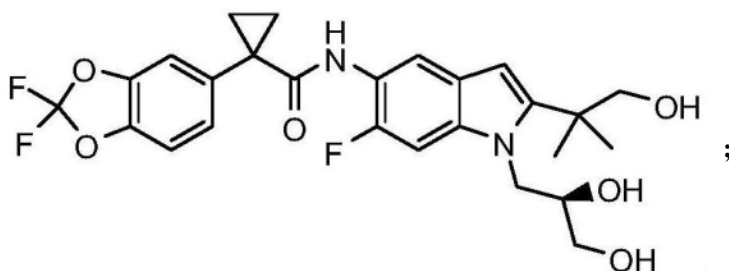
32. 如权利要求1或16所述的单个片剂,其中 (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III的重量比为4:2:3、2:1:3、1:1:3或1:2:6。

33. 一种单个片剂,其包含:

(a) 25mg至125mg化合物I:

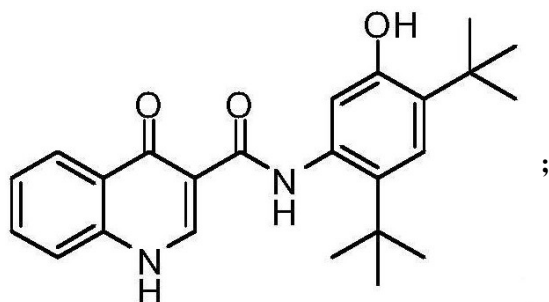


(b) 60mg至65mg第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:



以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素；以及

(c) 90mg至95mg或180mg至190mg第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III:



相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠；以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯；

(d) 85mg至275mg微晶纤维素；

(e) 10mg至35mg交联羧甲基纤维素钠；以及

(f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

34. 如权利要求33所述的单个片剂,其包含

(a) 90mg至110mg化合物I；

(b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；

(c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；

(d) 195mg至205mg所述微晶纤维素；

(e) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠；以及

(f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

35. 如权利要求33所述的单个片剂,其包含

(a) 90mg至110mg化合物I；

(b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；

(c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；

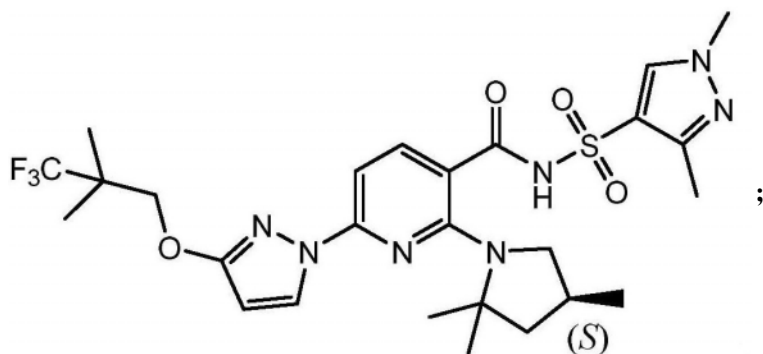
(d) 195mg至200mg所述微晶纤维素；

(e) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠；以及

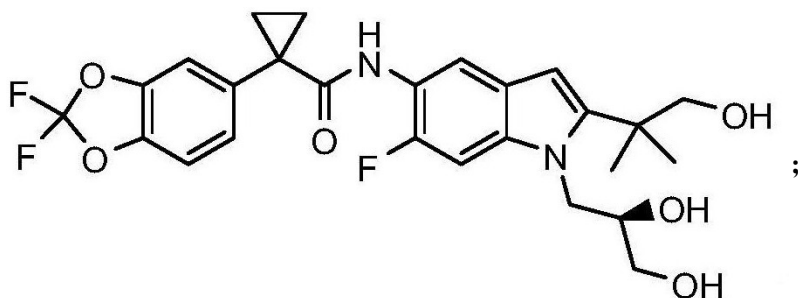
(f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

36. 一种单个片剂,其包含:

(a) 10mg至110mg化合物I；

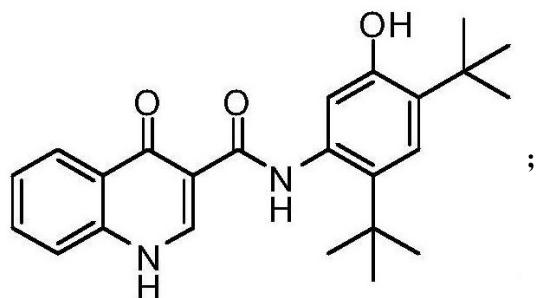


(b) 25mg至70mg第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:



以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;以及

(c) 85mg至195mg第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III:



相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

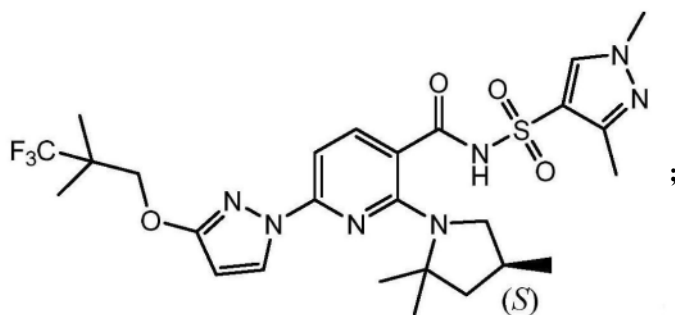
(d) 10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及

(e) 95mg至280mg微晶纤维素;以及

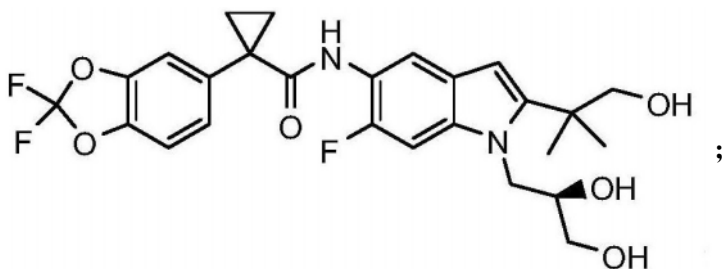
(f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

37. 一种单个片剂,其包含:

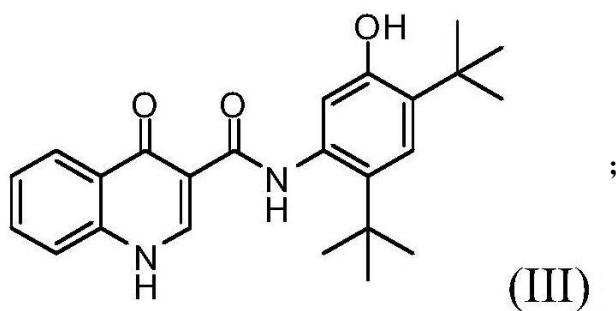
(a) 相对于所述单个片剂的总重量12重量%至27重量%的化合物I:



(b) 相对于所述单个片剂的总重量7重量%至14重量%的化合物II:



(c) 相对于所述单个片剂的总重量14重量%至25重量%的化合物III:



(d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至41重量%的微晶纤维素;

(e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

(f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

38. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

(a) 相对于所述单个片剂的总重量18重量%至23重量%的化合物I;

(b) 相对于所述单个片剂的总重量8重量%至12重量%的化合物II;

(c) 相对于所述单个片剂的总重量14重量%至18重量%的化合物III;

(d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至41重量%的微晶纤维素;

(e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

(f) 相对于所述单个片剂的总重量0.8重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

39. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

(a) 相对于所述单个片剂的总重量15重量%至25重量%的化合物I;

(b) 相对于所述单个片剂的总重量7重量%至10重量%的化合物II;

(c) 相对于所述单个片剂的总重量14重量%至15重量%的化合物III;

(d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至41重量%的微晶纤维素;

(e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

(f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

40. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

- (a) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- (b) 相对于所述单个片剂的总重量7重量%至14重量%的化合物II;
- (c) 相对于所述单个片剂的总重量15重量%至20重量%的化合物III;
- (d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至25重量%的微晶纤维素;
- (e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

41. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

- (a) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- (b) 相对于所述单个片剂的总重量7重量%至14重量%的化合物II;
- (c) 相对于所述单个片剂的总重量15重量%至20重量%的化合物III;
- (d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至41重量%的微晶纤维素;
- (e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

42. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

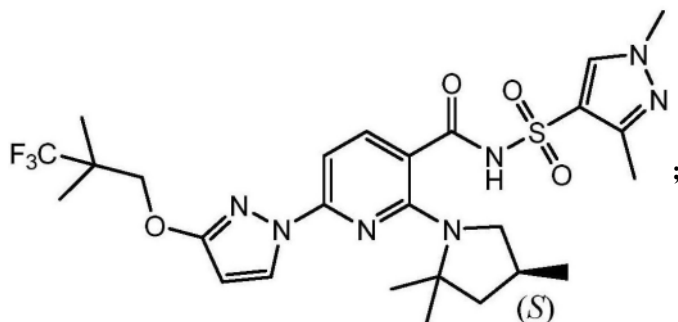
- (a) 相对于所述单个片剂的总重量22重量%至27重量%的化合物I;
- (b) 相对于所述单个片剂的总重量10重量%至14重量%的化合物II;
- (c) 相对于所述单个片剂的总重量14重量%至25重量%的化合物III;
- (d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至25重量%的微晶纤维素;
- (e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

43. 如权利要求37所述的单个片剂,其中所述单个片剂包含:

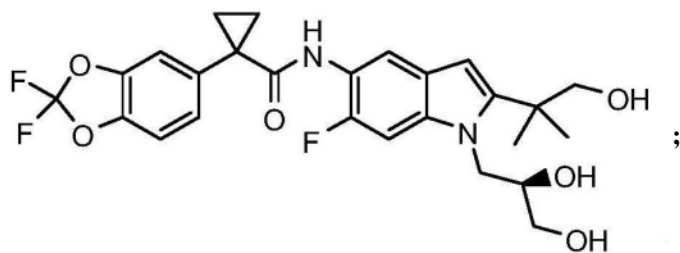
- (a) 相对于所述单个片剂的总重量15重量%至20重量%的化合物I;
- (b) 相对于所述单个片剂的总重量7重量%至14重量%的化合物II;
- (c) 相对于所述单个片剂的总重量14重量%至15重量%的化合物III;
- (d) 相对于所述单个片剂的总重量20重量%至41重量%的微晶纤维素;
- (e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- (f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1.0重量%的硬脂酸镁。

44. 一种单个片剂,其包含:

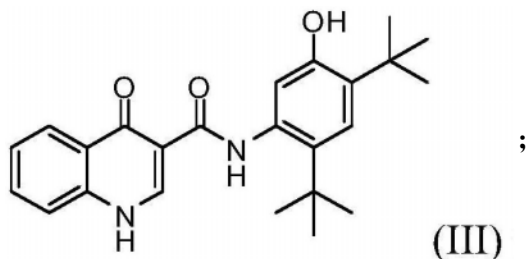
- (a) 相对于所述单个片剂的总重量12重量%至27重量%的化合物I:



- (b) 相对于所述单个片剂的总重量5重量%至14重量%的化合物II:



(c) 相对于所述单个片剂的总重量15重量%至33重量%的化合物III:



(d) 相对于所述单个片剂的总重量19重量%至41重量%的微晶纤维素;

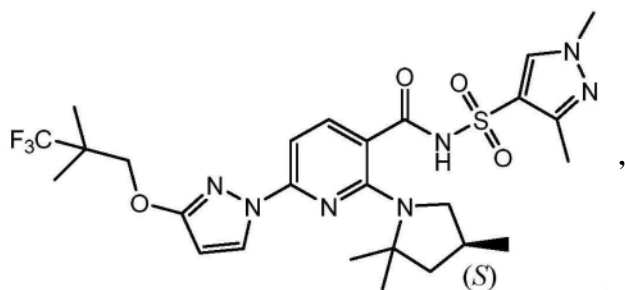
(e) 相对于所述单个片剂的总重量4.5重量%至6重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

(f) 相对于所述单个片剂的总重量0.5重量%至1重量%的硬脂酸镁。

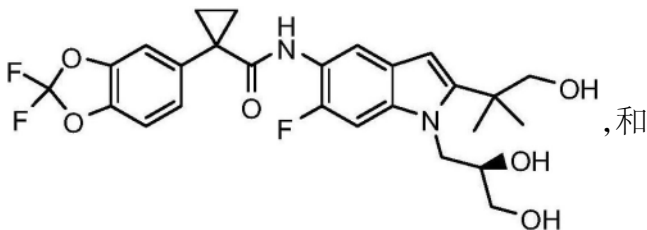
45. 如权利要求1、16、17、33、36、37和44中任一项所述的单个片剂,其中化合物I是结晶形式A,所述结晶形式A的特征在于其X射线粉末衍射图在选自 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 和 18.6 ± 0.2 的至少三个 2θ 值处具有信号。

46. 如权利要求45所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A是纯的形式。

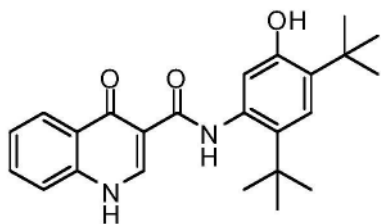
47. 化合物I:



化合物II:



化合物III:



在制备用于治疗患者的囊性纤维化的根据权利要求1、16、17、33、36、37和44中任一项所述的单个片剂中的用途。

48. 一种制备如权利要求33或36所述的单个片剂的方法,所述方法包括

(a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;
以及

(b) 将包含所述第一混合物的片剂混合物压制成片剂。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述片剂混合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,并且所述方法还包括将所述第一混合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合以形成所述片剂混合物。

50. 如权利要求48或49所述的方法,所述方法还包括对所述片剂进行包衣。

51. 一种制备如权利要求33所述的单个片剂的方法,所述方法包括

(a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;
(b) 将所述第一混合物与所述微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合以形成片剂混合物;以及

(c) 将所述片剂混合物压制成片剂。

52. 如权利要求51所述的方法,所述方法还包括对所述片剂进行包衣。

用于治疗囊性纤维化的药物组合物

[0001] 本申请要求2018年2月5日提交的美国临时申请62/626,567和2018年4月13日提交的美国临时申请62/657,522的优先权。这两篇临时申请的公开内容以全文引用方式并入本文。

[0002] 本发明的一个方面提供了包含囊性纤维化跨膜传导调控因子(CFTR)的调节剂的药物组合物。囊性纤维化(CF)是一种隐性遗传疾病,其影响全球约70,000名儿童和成人。尽管CF的治疗取得了进展,但仍没有治愈方法。

[0003] 在CF患者中,在呼吸上皮中内源性表达的CFTR突变造成顶端阴离子分泌减少,从而导致离子和流体转运失衡。所引起的阴离子转运减少导致肺中的粘液蓄积增加以及伴随的微生物感染,最终导致CF患者死亡。除呼吸系统疾病外,CF患者通常还患有胃肠问题和胰腺功能不全,如果不治疗,将导致死亡。另外,大多数患有囊性纤维化的男性不育,并且患有囊性纤维化的女性生育力降低。

[0004] CFTR基因的序列分析揭示了多种引起疾病的突变(Cutting,G.R.等人(1990) Nature 346:366-369;Dean,M.等人(1990) Cell 61:863-870;以及Kerem,B-S.等人(1989) Science 245:1073-1080;Kerem,B-S等人(1990) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:8447-8451)。迄今为止,已经鉴定了CF基因中超过2000种突变;目前,CFTR2数据库仅包含关于这些鉴定出的突变中的322种的信息,有足够的证据将281种突变定义为致病的。最普遍的致病突变是CFTR氨基酸序列的位置508处的苯丙氨酸缺失,通常被称为F508del突变。此突变发生在约70%的囊性纤维化病例中,并与严重疾病相关。

[0005] CFTR中残基508的缺失阻止了新生蛋白质正确折叠。这导致突变蛋白无法离开内质网(ER)并运输到质膜。因此,存在于膜中的用于阴离子转运的CFTR通道的数量远远少于表达野生型CFTR(即没有突变的CFTR)的细胞中观察到的数量。除运输受损外,突变还导致通道门控有缺陷。膜中通道的数量减少和门控缺陷一起导致跨上皮的阴离子和流体转运减少。(Quinton,P.M.(1990),FASEB J.4:2709-2727)。由于F508del突变而有缺陷的通道仍具有功能,尽管其功能低于野生型CFTR通道的功能。(Dalemans等人(1991),Nature Lond.354:526-528;Pasyk和Foskett(1995),J.Cell.Biochem.270:12347-50)。除F508del外,导致运输、合成和/或通道门控缺陷的其他引起疾病的CFTR突变可以被上调或下调以改变阴离子分泌并改变疾病进展和/或严重性。

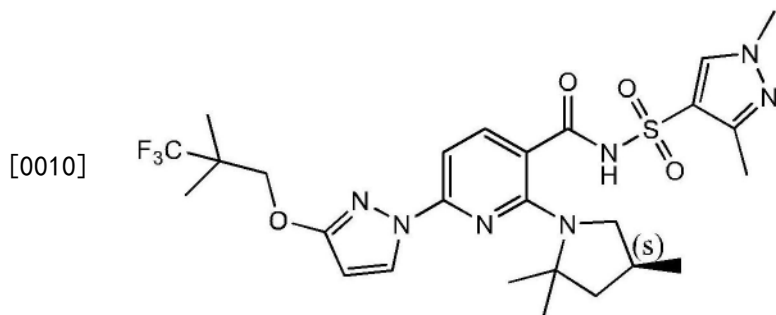
[0006] CFTR是cAMP/ATP介导的阴离子通道,其在多种细胞类型(包括吸收性和分泌性上皮细胞)中表达,在其中调节跨过膜的阴离子通量以及其他离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中,CFTR的正常功能对于维持电解质在整个机体(包括呼吸和消化组织)中的转运至关重要。CFTR由大约1480个氨基酸组成,这些氨基酸编码由跨膜结构域的串联重复序列组成的蛋白,每个跨膜结构域包含六个跨膜螺旋和一个核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过大的极性调节(R)-结构域连接,该大的极性调节(R)-结构域具有调节通道活性和细胞运输的多个磷酸化位点。

[0007] 氯离子转运通过顶膜上存在的ENaC和CFTR与细胞基底外侧表面上表达的 Na^+/K^+ -ATP酶泵和Cl⁻-通道的协同作用而发生。氯离子从腔侧的继发性主动转运导致细胞内氯离子

蓄积,其后可被动地经由Cl⁻通道离开细胞,从而导致矢量转运。在基底外侧表面上的Na⁺/2Cl⁻/K⁺共转运体、Na⁺-K⁺-ATP酶泵和基底外侧膜K⁺通道的排列和在腔侧上的CFTR的排列协调了氯离子经由腔侧上的CFTR的分泌。因为水自身可能永远不会主动转运,所以其跨过上皮的流动取决于钠和氯离子的总体流动产生的微小的经上皮渗透梯度。

[0008] 因此,需要新颖的治疗CFTR介导的疾病的方法。

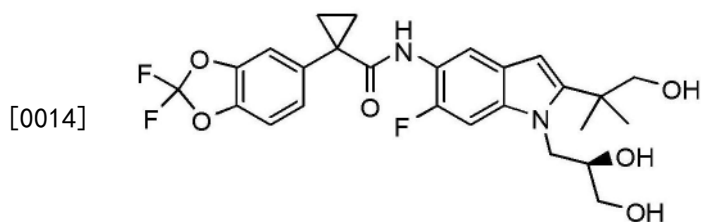
[0009] 本文公开了包含化合物I和/或其药学上可接受的盐、化合物II和/或其药学上可接受的盐以及化合物III-d或化合物III和/或其药学上可接受的盐的药物组合物。化合物I可以被描绘为具有以下结构:



[0011] 化合物I的化学名称为N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-羧酰胺。以引用方式并入本文的PCT申请号PCT/US2017/065425公开了化合物I、制备化合物I的方法、制备化合物I的形式A的方法,并且化合物I为具有0.07 μ M EC₅₀的CFTR调节剂。在一些实施方案中,化合物I是无定形的。

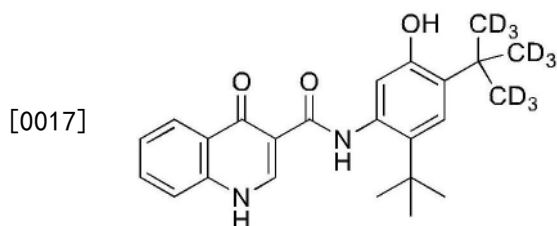
[0012] 在一些实施方案中,化合物I为形式A。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在选自6.6 $\pm$ 0.2、7.6 $\pm$ 0.2、9.6 $\pm$ 0.2、12.4 $\pm$ 0.2、13.1 $\pm$ 0.2、15.2 $\pm$ 0.2、16.4 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2和18.6 $\pm$ 0.2的至少一个2 θ 值处具有信号。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在选自6.6 $\pm$ 0.2、7.6 $\pm$ 0.2、9.6 $\pm$ 0.2、12.4 $\pm$ 0.2、13.1 $\pm$ 0.2、15.2 $\pm$ 0.2、16.4 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2和18.6 $\pm$ 0.2的至少三个2 θ 值处具有信号。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在选自6.6 $\pm$ 0.2、9.6 $\pm$ 0.2、13.1 $\pm$ 0.2、15.2 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2和18.6 $\pm$ 0.2的至少三个2 θ 值处具有信号。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在6.6 $\pm$ 0.2、13.1 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2的至少三个2 θ 值处具有信号。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在6.6 $\pm$ 0.2、9.6 $\pm$ 0.2、13.1 $\pm$ 0.2、15.2 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2和18.6 $\pm$ 0.2的至少六个2 θ 值处具有信号。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图基本上类似于图4A中的X射线粉末衍射图。在一些实施方案中,结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图基本上类似于图4B中的X射线粉末衍射图。发现结晶形式A是热力学最稳定的形式,并提供良好的生物利用度。

[0013] 化合物II可以被描绘为具有以下结构:



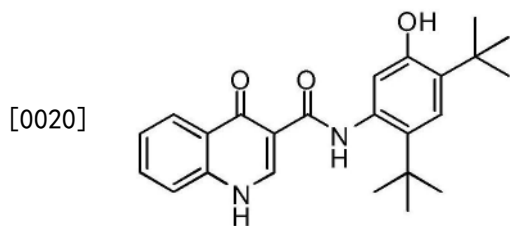
[0015] 化合物II的化学名称为(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-N-(1-(2,3-二羟丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-咪唑-5-基)环丙烷甲酰胺;

[0016] 化合物III-d可以被描绘为具有以下结构:



[0018] 化合物III-d的化学名称为N-(2-(叔-丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺;

[0019] 化合物III可以被描绘为具有以下结构:



[0021] 化合物III的化学名称为N-(5-羟基-2,4-二-叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。

附图说明

[0022] 图1为CFTR基因突变的代表性列表。

[0023] 图2A为化合物I的溶解数据。

[0024] 图2B为化合物I的溶解数据。

[0025] 图2C为化合物III-d的溶解数据。

[0026] 图3A示出了狗对片剂1、片剂2和片剂3的化合物I的生物利用度。

[0027] 图3B示出了狗对片剂1、片剂2和片剂3的化合物II的生物利用度。

[0028] 图3C示出了狗对片剂1、片剂2和片剂3的化合物III-d的生物利用度。

[0029] 图4A为化合物1的形式A的XRPD。

[0030] 图4B为具有片剂4的组成的片剂的XRPD。

[0031] 图5A为片剂4中的化合物I的溶解数据。

[0032] 图5B为片剂4中的化合物II的溶解数据。

[0033] 图5C为片剂4中的化合物III的溶解数据。

[0034] 图6A为片剂14中的化合物I的溶解数据。

[0035] 图6B为片剂14中的化合物II的溶解数据。

[0036] 图6C为片剂14中的化合物III的溶解数据。

[0037] 定义

[0038] 如本文所用,“CFTR”是指囊性纤维化跨膜传导调控因子。

[0039] 如本文所用,“突变”可以指CFTR基因或CFTR蛋白中的突变。“CFTR基因突变”是指CFTR基因中的突变,并且“CFTR蛋白突变”是指CFTR蛋白中的突变。遗传缺陷或突变或基因中核苷酸的变化通常会导致从该基因翻译的CFTR蛋白中的突变或移码。

[0040] 术语“F508del”是指突变的CFTR蛋白,其在位置508处缺少氨基酸苯丙氨酸。

[0041] 如本文所用,对于特定基因突变是“纯合”的患者在每个等位基因上具有相同的突变。

[0042] 如本文所用,对于特定基因突变是“杂合”的患者在一个等位基因上具有该突变,并且在另一个等位基因上具有不同的突变。

[0043] 如本文所用,术语“调节剂”是指增加生物化合物诸如蛋白质的活性的化合物。例如,CFTR调节剂是增加CFTR活性的化合物。CFTR调节剂引起的活性增加包括但不限于校正、增强、稳定和/或放大CFTR的化合物。

[0044] 如本文所用,术语“CFTR校正剂”是指促进CFTR的加工和运输以增加细胞表面的CFTR量的化合物。本文公开的化合物I、化合物II以及它们药学上可接受的盐是CFTR校正剂。

[0045] 如本文所用,术语“CFTR增强剂”是指提高位于细胞表面的CFTR蛋白的通道活性并因此使得增强离子转运的化合物。本文公开的化合物III-d和化合物III是CFTR增强剂。

[0046] 如本文所用,术语“活性药物成分”(“API”)是指生物活性化合物。

[0047] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐形式,其中该盐是无毒的。本公开的化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的盐是本领域所熟知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述的药理学上可接受的盐。

[0048] 合适的药学上可接受的盐是例如在S.M.Berge等人J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中公开的那些。例如,该文章的表1提供了以下药学上可接受的盐:

[0049] 表1:

[0050]

乙酸盐	碘化物	苜星青霉素
苯磺酸盐	羟乙基磺酸盐	氯普鲁卡因
苯甲酸盐	乳酸盐	胆碱
碳酸氢盐	乳糖醛酸盐	二乙醇胺
酒石酸氢盐	苹果酸盐	乙二胺
溴化物	马来酸盐	葡甲胺
依地酸钙	扁桃酸盐	普鲁卡因
樟脑磺酸盐	甲磺酸盐	铝盐
碳酸盐	甲基溴	钙盐
氯化物	甲基硝酸盐	锂盐
柠檬酸盐	甲基硫酸盐	镁盐
二盐酸盐	粘酸盐	钾盐
依地酸盐	萘磺酸盐	钠盐
乙二磺酸盐	硝酸盐	锌盐
丙酸酯月桂硫酸盐	扑酸盐(双羟萘酸盐)	
乙磺酸盐	泛酸盐	
富马酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	
葡庚糖酸盐	聚半乳糖醛酸盐	

[0051]

葡糖酸盐	水杨酸盐	
谷氨酸盐	硬脂酸盐	
对羟乙酰氨基苯砷酸盐(Glycolylarsanilate)	次乙酸盐	
己基间苯二酚盐(Hexylresorcinate)	琥珀酸盐	
海巴明	硫酸盐	
氢溴酸盐	单宁酸盐	
盐酸盐	酒石酸盐	
羟萘酸盐	氯茶碱盐(Teociate)	
	三乙基碘	

[0052] 药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包括：与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸形成的盐；与有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐；以及通过使用本领域中使用的其他方法诸如离子交换形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、

半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药理学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。本公开还预想了本文公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属盐和碱土金属盐的合适的非限制性实例包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐和镁盐。药理学上可接受的盐的其他非限制性实例包括使用抗衡离子诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的铵、季铵和胺阳离子。药理学上可接受的盐的其他合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡萄糖胺盐。

[0053] 如本文所用,术语“XRPD”是指X射线粉末衍射的分析表征方法。在环境条件下以透射或反射几何学使用衍射仪记录XRPD图案。

[0054] 如本文所用,术语“X射线粉末衍射图”、“X射线粉末衍射图案”、“XRPD图案”可互换地指实验获得的绘制了信号位置(横坐标)与信号强度(纵坐标)的图案。对于无定形材料,X射线粉末衍射图可包含一个或多个宽信号;并且对于结晶材料,X射线粉末衍射图可包含一个或多个信号,每个信号均以X射线粉末衍射图的横坐标上描绘的以度 2θ ($^\circ 2\theta$) 为单位测量的角度值标识,其可表示为“在...度 2θ 处的信号”、“在...的 2θ 值处的信号”和/或“在选自...的至少...个 2θ 值处的信号”。

[0055] 如本文所用,“信号”或“峰”是指XRPD图案中的点,其中以计数为单位测量的强度在局部。本领域普通技术人员将认识到,XRPD图案中的一个或多个信号(或峰)可能重叠,并且可能例如对于肉眼而言不明显。实际上,本领域的普通技术人员将认识到,一些本领域公认的方法能够并且适合于确定图案中是否存在信号,诸如里特维尔德精制(Rietveld refinement)。

[0056] 如本文所用,“在...度 2θ 处的信号”、“在...的 2θ 值处的信号”和/或“在选自...的至少...个 2θ 值处的信号”是指在X射线粉末衍射实验中测量和观察到的X射线反射位置($^\circ 2\theta$)。

[0057] 角度值的可重复性在 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的范围内,即,角度值可在所述角度值 $+0.2^\circ 2\theta$ 、角度值 $-0.2^\circ 2\theta$ 或这两个端点(角度值 $+0.2^\circ 2\theta$ 和角度值 $-0.2^\circ 2\theta$)之间的任何值处。

[0058] 术语“信号强度”和“峰强度”可互换地指给定X射线粉末衍射图内的相对信号强度。可影响相对信号或峰强度的因素包括样品厚度和优选取向(例如,结晶颗粒不是随机分布的)。

[0059] 如本文所用,术语“具有在... 2θ 值处的信号的X射线粉末衍射图”是指包含在X射线粉末衍射实验中测量和观察到的X射线反射位置($^\circ 2\theta$)的XRPD图案。

[0060] 如本文所用,当两个衍射图中至少90%诸如至少95%、至少98%或至少99%的信号重叠时,X-射线粉末衍射图“基本上类似于[特定]图中的X-射线粉末衍射图”。在确定“基本上类似”时,本领域普通技术人员将理解,XRPD衍射图中的强度和/或信号位置即使对于相同的结晶形式也可能存在偏差。因此,本领域普通技术人员将理解,XRPD衍射图中的信号最大值(以本文提及的度 2θ ($^\circ 2\theta$) 为单位)通常是指所报告的值 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 的报告值,这是本领域公认的偏差。

[0061] 如本文所用,当根据本领域的方法诸如定量XRPD测定,结晶形式占样品中所有固体形式的总和的量按重量计等于或大于90%时,该结晶形式是“基本上纯的”。在一些实施方案中,当固体形式占样品中所有固体形式的总和的量按重量计等于或大于95%时,该固体形式是“基本上纯的”。在一些实施方案中,当固体形式占样品中所有固体形式的总和的量按重量计比等于或大于99%时,该固体形式是“基本上纯的”。

[0062] 如本文所用,术语“无定形”是指在其分子位置上没有长程有序的固体材料。无定形固体通常是过冷的液体,其中分子以无规方式排列,因此没有明确的排列,例如分子堆积,并且没有长程有序。例如,无定形材料是这样的固体材料,在其X射线粉末衍射(XRPD)图案中不具有尖锐的特征结晶峰(即,如通过XRPD测定不是结晶的)。而是在其XRPD图案中出现一个或多个宽峰(例如晕图)。宽峰是无定形固体的特征。参见例如US 2004/0006237中对无定形材料和结晶材料的XRPD的比较。

[0063] 如本文所用,术语“基本上无定形”是指在其分子位置上具有很少或没有长程有序的固体材料。例如,基本上无定形的材料具有小于15%的结晶度(例如,小于10%的结晶度或小于5%结晶度)。还应注意,术语“基本上无定形”包括描述词“无定形”,其是指不具有(0%)结晶度的材料。

[0064] 如本文所用,术语“分散体”是指一种分散体系,其中一种物质(即分散相)以离散单元分布在第二物质(连续相或媒介物)中。分散相的尺寸可以有相当大的变化(例如,纳米尺寸到几微米尺寸的胶体颗粒)。通常,分散相可以是固体、液体或气体。在固体分散体的情况下,分散相和连续相均为固体。在药物应用中,固体分散体可包括在无定形聚合物(连续相)中的结晶药物(分散相);或者另选地,在无定形聚合物(连续相)中的无定形药物(分散相)。在一些实施方案中,固体分散体包括构成分散相的聚合物和构成连续相的药物。或者,固体分散体包括构成分散相的药物和构成连续相的聚合物。

[0065] 术语“患者”和“受试者”可互换使用,是指包括人在内的动物。

[0066] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用,是指施用后产生所需效果(例如,改善CF或CF症状,或减轻CF或CF症状的严重程度)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗的目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术来确定(参见例如Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0067] 如本文所用,术语“治疗”等通常是指改善受试者中CF或其症状或减轻CF或其症状的严重程度。如本文所用,“治疗”包括但不限于以下:受试者的生长增加、体重增加、肺中粘液减少、胰腺和/或肝功能改善、胸部感染减少和/或咳嗽或呼吸短促减少。根据本领域已知的标准方法和技术,可以容易地评估任何这些症状的改善或减轻。

[0068] 如本文所用,术语“与……结合”在指两种或更多种化合物、试剂或另外的活性药物成分时,意指在彼此之前、同时或之后向患者施用两种或更多种化合物、试剂或活性药物成分。

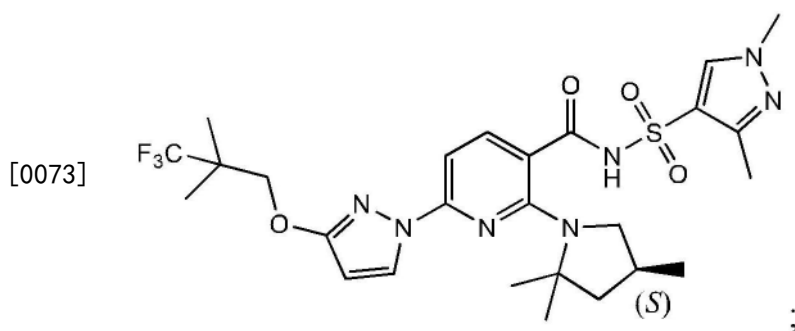
[0069] 术语“约”在与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,包括本领域普通技术人员公认的提供与从指定的剂量、量或重量百分比获得的药理学作用等同的药理学作用的指定的剂量、量或重量百分比或剂量、量或重量百分比的范围的值。

[0070] 药物组合物

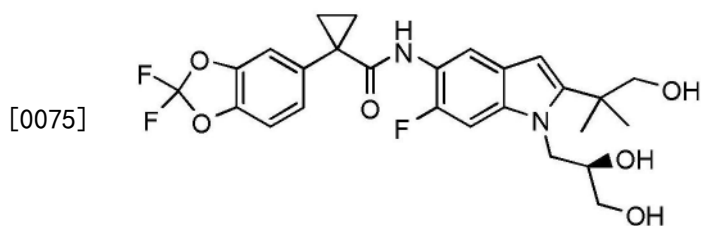
[0071] 本文公开了一种包含第一固体分散体和第二固体分散体的药物组合物,其中该药

物组合物包含

[0072] (a) 25mg至250mg化合物I:

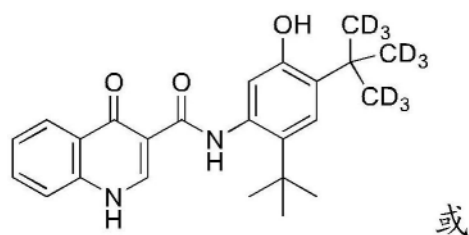


[0074] (b) 第一固体分散体,该第一固体分散体包含20mg至150mg化合物II:

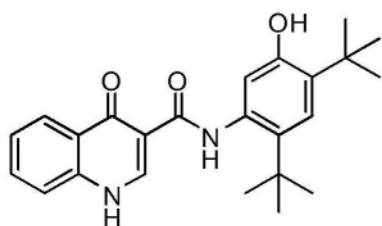


[0076] 以及相对于第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[0077] (c) 第二固体分散体,该第二固体分散体包含25mg至200mg化合物III-d:



[0078] 化合物 III:



[0079] 以及相对于第二固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物。在一些实施方案中,药物组合物是单个片剂。

[0080] 在一些实施方案中,化合物II和化合物III-d各自独立地是基本上无定形的。在一些实施方案中,化合物II和化合物III-d各自独立地是结晶的。在一些实施方案中,化合物II和化合物III-d或化合物III各自独立地是多种形式(结晶和/或无定形)的混合物。

[0081] 固体分散体

[0082] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物(例如片剂)包含第一固体分散体和第二固体分散体,其中第一固体分散体包含化合物II,第二固体分散体包含化合物III-d或化

合物III。

[0083] 在一些实施方案中,第一固体分散体和第二固体分散体各自独立地包含平均粒径为5至100微米的多个颗粒。在一些实施方案中,第一固体分散体和第二固体分散体各自独立地包含平均粒径为15至40微米的多个颗粒。在一些实施方案中,第一固体分散体和第二固体分散体各自独立地包含平均粒径为15微米的多个颗粒。

[0084] 在一些实施方案中,本公开的第一固体分散体和第一喷雾干燥分散体独立地包含基本上无定形的化合物II。在一些实施方案中,本公开的第二固体分散体和第二喷雾干燥分散体独立地包含基本上无定形的化合物III-d或化合物III。

[0085] 在一些实施方案中,本公开的固体分散体和喷雾干燥分散体可包含其他赋形剂,诸如聚合物和/或表面活性剂。本公开中可以使用本领域已知的任何合适的聚合物和表面活性剂。某些示例性聚合物和表面活性剂如下所述。

[0086] 化合物II、III-d或III中任一种的固体分散体可以通过本领域已知的任何合适方法例如喷雾干燥、冻干、热熔或离心/冷冻研磨技术来制备。例如参见W02015/160787。通常,此类喷雾干燥、冻干、热熔或离心/冷冻研磨技术产生了无定形形式的API(例如,化合物II、III-d或III)。

[0087] 喷雾干燥是将液体进料转化为干燥颗粒形式的过程。任选地,可以使用第二干燥过程,诸如流化床干燥或真空干燥,以将残留溶剂减少至药学上可接受的水平。通常,喷雾干燥涉及使高度分散的液体悬浮液或溶液与足够量的热气体接触以蒸发和干燥液滴。待喷雾干燥的制剂可以是可以使用所选喷雾干燥设备雾化的任何溶液、粗悬浮液、浆液、胶体分散体或糊剂。在一种方法中,将制剂喷雾到温暖的过滤气体流中,该温暖的过滤气体流将溶剂蒸发并将干燥的产物输送到收集器(例如旋风分离器)中。然后将废气与溶剂一起排出,或者另选地将废气送入冷凝器以捕集并潜在地回收溶剂。可以使用市售类型的设备进行喷雾干燥。例如,由Buchi Ltd.和Niro制造的商用喷雾干燥器(例如由Niro制造的喷雾干燥器的PSD系列)(参见US2004/0105820;US 2003/0144257)。

[0088] 用于喷雾干燥的技术和方法可见于Perry's Chemical Engineering Handbook,第6版,R.H.Perry、D.W.Green和J.O.Maloney编辑,McGraw-Hill book co.(1984);以及Marshall"Atomization and Spray-Drying" '50,Chem.Eng.Prog.Monogr.系列2(1954)。

[0089] 除去溶剂可能需要随后的干燥步骤,诸如托盘干燥、流化床干燥、真空干燥、微波干燥、转鼓干燥或双圆锥真空干燥。

[0090] 在一个实施方案中,本公开的固体分散体和喷雾干燥分散体经流化床干燥。

[0091] 在一种方法中,溶剂包括挥发性溶剂,例如沸点小于100℃的溶剂。在一些实施方案中,溶剂包括溶剂的混合物,例如挥发性溶剂的混合物或挥发性溶剂和非挥发性溶剂的混合物。在使用溶剂的混合物的情况下,混合物可包含一种或多种非挥发性溶剂,例如,其中混合物中非挥发性溶剂的存在量小于15%,例如,小于12%、小于10%、小于8%、小于5%、小于3%或小于2%。

[0092] 在一些方法中,溶剂是其中API(例如,化合物II和/或化合物III-d和/或化合物III)的溶解度为至少10mg/ml(例如,至少15mg/ml、20mg/ml、25mg/ml、30mg/ml、35mg/ml、40mg/ml、45mg/ml、50mg/ml或更高)的那些溶剂。在其他方法中,溶剂包括其中API(例如,化合物II和/或化合物III-d和/或化合物III)的溶解度为至少20mg/ml的那些溶剂。

[0093] 可以测试的示例性溶剂包括丙酮、环己烷、二氯甲烷或氯化亚甲 (DCM)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (DMI)、二甲亚砜 (DMSO)、二噁烷、乙酸乙酯、乙醚、冰醋酸 (HAc)、甲乙酮 (MEK)、N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、甲基叔丁基醚 (MTBE)、四氢呋喃 (THF)、戊烷、乙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸异丙酯和甲苯。示例性助溶剂包括DCM/甲醇、丙酮/DMSO、丙酮/DMF、丙酮/水、MEK/水、THF/水、二噁烷/水。在二溶剂体系中,溶剂的存在量可为0.1%至99.9%w/w。在一些优选的实施方案中,水是与丙酮的助溶剂,其中水的存在量为0.1%至15%,例如9%至11%,例如10%。在一些优选的实施方案中,水是与MEK的助溶剂,其中水的存在量为0.1%至15%,例如9%至11%,例如10%。在一些实施方案中,溶剂体系包括三种溶剂。某些示例性溶剂包括上述那些,例如,MEK、DCM、水、甲醇、IPA以及它们的混合物。

[0094] 可以改变粒径和温度干燥范围以制备最佳的固体分散体。如技术人员将理解的,小粒径将改善溶剂去除。然而,申请人发现,较小的颗粒可能导致较低的堆积密度,这在某些情况下不能为下游加工诸如压片提供最佳的固体分散体。

[0095] 本文公开的固体分散体(例如,喷雾干燥分散体)可以任选地包括表面活性剂。表面活性剂或表面活性剂混合物通常会降低固体分散体与水性介质之间的界面张力。适当的表面活性剂或表面活性剂混合物也可以增强来自固体分散体的API(例如化合物II和/或化合物III-d和/或化合物III)的水溶性和生物利用度。与本公开结合使用的表面活性剂包括但不限于脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如 **Spans®**)、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如 **Tweens®**)、月桂基硫酸钠(SLS)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、磺琥珀辛酯钠(多库酯钠)、去氧胆酸钠盐(DOSS)、脱水山梨醇单硬脂酸酯、三硬脂山梨坦、溴化十六烷基三甲铵(HTAB)、N-月桂酰肌氨酸钠、油酸钠、肉豆蔻酸钠、硬脂酸钠、棕榈酸钠、Gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、维生素E d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、谷氨酸一钠一水合物、Labrasol、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯、Transcutol、二乙二醇单乙醚、Solutol HS-15、聚乙二醇/羟基硬脂酸酯、牛磺胆酸、Pluronic F68、Pluronic F108和Pluronic F127(或任何其他聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(**Pluronics®**)或饱和聚乙二醇化甘油酯(**Gelucirs®**))。可以与本公开内容结合使用的此类表面活性剂的具体实例包括但不限于Span 65、Span 25、吐温20、Capryol 90、Pluronic F108、月桂基硫酸钠(SLS)、维生素E TPGS、pluronic和共聚物。

[0096] 在一些实施方案中,SLS在化合物III-d和/或III的固体分散体中用作表面活性剂。

[0097] 相对于固体分散体的总重量,表面活性剂(例如,SLS)的量可以在0.1%-15%w/w之间。例如,0.5%至10%,诸如0.5%至5%,例如0.5%至4%、0.5%至3%、0.5%至2%、0.5%至1%或0.5%。

[0098] 在某些实施方案中,相对于固体分散体的总重量,表面活性剂的量为至少0.1%或至少0.5%。在这些实施方案中,表面活性剂的存在量不超过15%或不超过12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%。在某些实施方案中,表面活性剂的量为0.5重量%。

[0099] 可以以与测试聚合物所述类似的方式测试在本公开中使用的候选表面活性剂(或

其他组分)的适用性。

[0100] 本公开的一个方面提供了一种产生喷雾干燥分散体的方法,该方法包括:(i)提供一种或多种API和溶剂的混合物;以及(ii)迫使混合物通过喷嘴并使混合物经受喷雾干燥条件以产生喷雾干燥分散体。

[0101] 本公开的另一个方面提供了一种产生喷雾干燥分散体的方法,该方法包括:(i)提供包含一种或多种API和溶剂的混合物;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物离开喷嘴以产生喷雾干燥分散体。

[0102] 本公开的另一个方面提供了一种产生喷雾干燥分散体的方法,该方法包括:(i)将混合物喷雾通过喷嘴,其中该混合物包含一种或多种API和溶剂;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物通过喷嘴以产生包含API的颗粒。

[0103] 本公开的另一个方面提供了一种包含一种或多种API的喷雾干燥分散体,其中该分散体基本上不含聚合物,并且其中该喷雾干燥分散体通过以下方法产生:(i)提供基本上由一种或多种API和溶剂组成的混合物;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物通过喷嘴以产生喷雾干燥分散体。

[0104] 本公开的另一个方面提供了一种包含一种或多种API的喷雾干燥分散体,其中该分散体通过以下方法产生:(i)提供包含一种或多种API、聚合物和溶剂的混合物;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物通过喷嘴以产生喷雾干燥分散体。

[0105] 本公开的另一个方面提供了一种包含颗粒的喷雾干燥分散体,其中该颗粒包含一种或多种API和聚合物,并且其中该喷雾干燥分散体通过以下方法产生:(i)将混合物喷雾通过喷嘴,其中该混合物包含一种或多种API和溶剂;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物通过喷嘴以产生喷雾干燥分散体。

[0106] 本公开的另一个方面提供了一种包含颗粒的喷雾干燥分散体,其中该颗粒包含一种或多种API,并且该颗粒基本上不含聚合物,并且其中该喷雾干燥分散体通过以下方法产生:(i)将混合物喷雾通过喷嘴,其中该混合物包含一种或多种API和溶剂;以及(ii)在喷雾干燥条件下迫使混合物通过喷嘴以产生喷雾干燥分散体。

[0107] 在一些实施方案中,一种或多种API选自化合物II、化合物III-d和化合物III。

[0108] 一些实施方案还包括进一步干燥喷雾干燥分散体。例如,将喷雾干燥分散体减压干燥。在其他实例中,将喷雾干燥分散体在50℃至100℃的温度下干燥。

[0109] 在一些实施方案中,溶剂包括极性有机溶剂。极性有机溶剂的实例包括甲乙酮、THF、DCM、甲醇或IPA或它们的任何组合,例如DCM/甲醇。在其他实例中,溶剂还包含水。例如,溶剂可以是甲乙酮/水、THF/水或甲乙酮/水/IPA。例如,极性有机溶剂与水的比率按体积计为70:30至95:5。在其他情况下,极性有机溶剂与水的比率按体积计为90:10。

[0110] 一些实施方案还包括在迫使混合物通过喷嘴之前过滤混合物。可以使用具有合适孔径的任何合适的过滤介质来完成这种过滤。

[0111] 一些实施方案还包括在混合物进入喷嘴时向混合物施加热量。可以使用任何合适的加热元件来完成该加热。

[0112] 在一些实施方案中,喷嘴包括入口和出口,并且入口被加热到小于溶剂的沸点的温度。

[0113] 在一些实施方案中,混合物被加压气体推动通过喷嘴。合适的加压气体的实例包

括对第一试剂、第二试剂和溶剂呈惰性的那些加压气体。在一个实例中,加压气体包括元素氮。

[0114] 在一些实施方案中,加压气体具有90psi至150psi的正压。

[0115] 在一些实施方案中,本公开的包含基本上无定形API(例如,化合物II、化合物III-d和化合物III)的药学上可接受的组合物可以通过非喷雾干燥技术诸如离心/冷冻研磨技术来制备。包含基本上无定形API(例如,化合物II、化合物III-d和化合物III)的组合物也可以通过热熔挤出技术来制备。

[0116] 在一些实施方案中,本公开的固体分散体(例如,喷雾干燥分散体)包含聚合物。本公开中可以使用本领域已知的任何合适的聚合物。示例性的合适聚合物包括选自纤维素基聚合物、聚氧乙烯基聚合物、聚乙烯-丙二醇共聚物、乙烯基基聚合物、PEO-聚氧乙烯基己内酰胺基聚合物和聚甲基丙烯酸酯基聚合物的聚合物。

[0117] 纤维素基聚合物包括甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)(羟丙甲纤维素)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMC-P)、羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯以及它们的共聚物。聚氧乙烯基聚合物包括聚乙烯-丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆以及它们的共聚物。乙烯基基聚合物包括聚乙烯吡咯烷(PVP)和PVP/VA。PEO-聚氧乙烯基己内酰胺基聚合物包括聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯和聚氧乙烯基己内酰胺基接枝共聚物(例如, **Soluplus®**)。聚甲基丙烯酸酯基聚合物是甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯以不同比率合成的阳离子和阴离子聚合物。几种类型是市售的,并且可以作为干粉、水性分散体或有机溶液获得。这种聚甲基丙烯酸酯基聚合物的实例包括聚(甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯)(1:1)、甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物知 **Eudragit®**。

[0118] 在一些实施方案中,纤维素基聚合物是羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯(也称为乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或HMP-CAS)和羟丙甲纤维素(也称为羟丙基甲基纤维素或HPMC),或羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和羟丙甲纤维素的组合。基于HMP-CAS分子中乙酰基基团和琥珀酰基基团的含量(重量%)和粒径,可以获得多种等级的HMP-CAS。例如,可以获得HMP-CAS L级、M级和H级。HMP-CAS-H是包含约10重量%-14重量%的乙酰基基团和约4重量%-8重量%的琥珀酰基基团的等级。每种HMP-CAS等级可以两种粒径获得,即F(细粉级)和G(颗粒级)。HPMC有多种类型(例如,HPMC E型、F型、J型和K型)。HPMC E型表示有约28%-30%的甲氧基基团和约7%-12%的羟丙氧基基团。有从低粘度到高粘度的多种E级。例如,E3表示在20℃下在2%水溶液中测量的HPMC的粘度为约2.4-3.6毫帕秒(mPa·s);E15表示在20℃下在2%水溶液中测量的HPMC的粘度为约12-18mpa·s;并且E50表示在20℃下在2%水溶液中测量的HPMC的粘度为约40-60mPa·s。

[0119] 在一些实施方案中,纤维素基聚合物是羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和羟丙甲纤维素,或羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和羟丙甲纤维素的组合。

[0120] 在一些实施方案中,纤维素基聚合物是羟丙甲纤维素E15、羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯L或羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯H。

[0121] 在一些实施方案中,聚氧乙烯基聚合物或聚乙二醇-丙二醇共聚物是聚乙二醇或 pluronic。

[0122] 在一些实施方案中,聚氧乙烯基聚合物或聚乙二醇-丙二醇共聚物是聚乙二醇

3350或泊洛沙姆407。

[0123] 在一些实施方案中,乙烯基基聚合物是乙烯基聚乙烯吡咯烷基聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷K30或聚乙烯吡咯烷VA 64。

[0124] 在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯聚合物是Eudragit L100-55或Eudragit® E P0。

[0125] 在一些实施方案中,聚合物选自纤维素聚合物,诸如HPMC和/或HPMCAS。

[0126] 在一个实施方案中,聚合物能够溶解在水性介质中。聚合物的溶解度可以是pH非依赖性的或pH依赖性的。后者包括一种或多种肠溶聚合物。术语“肠溶聚合物”是指相对于胃的较酸的环境,优先溶解在肠的较弱酸性环境中的聚合物,例如,不溶于酸性水性介质但当pH高于5-6时可溶的聚合物。合适的聚合物是化学和生物惰性的。为了提高固体分散体的物理稳定性,聚合物的玻璃化转变温度(Tg)尽可能高。例如,玻璃化转变温度至少等于或大于API的玻璃化转变温度的聚合物。其他聚合物的玻璃化转变温度为API的10至15°C之内。

[0127] 另外,聚合物的吸湿性低,例如小于10%。为了在本申请中进行比较,聚合物或组合物的吸湿性在60%相对湿度下表征。在一些优选的实施方案中,聚合物具有小于10%的吸水率,例如小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%或小于2%的吸水率。吸湿性也会影响固体分散体的物理稳定性。通常,吸附在聚合物中的水分可以大大降低聚合物以及所得的固体分散体的Tg,这将进一步降低如上所述的固体分散体的物理稳定性。

[0128] 在一个实施方案中,聚合物是一种或多种水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括但不限于纤维素衍生物(例如,羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC))或乙基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);聚乙二醇(PEG);聚乙烯醇(PVA);丙烯酸酯,诸如聚甲基丙烯酸酯(例如, Eudragit® E);环糊精(例如,β-环糊精)及其共聚物和衍生物,包括例如PVP-VA(聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯)。

[0129] 在一些实施方案中,聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC),诸如HPMC E50、HPMC E15或HPMC E3。

[0130] 如本文所述,聚合物可以是pH依赖性肠溶聚合物。此类pH依赖性肠溶聚合物包括但不限于纤维素衍生物(例如,乙酸纤维素羟丙基甲基纤维素乙酸酯(CAP))、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟丙基甲基乙酸纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、羧甲基纤维素(CMC)或其盐(例如,钠盐,诸如(CMC-Na));纤维素乙酸偏苯三酸酯(CAT)、羟丙基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPCAP)、羟丙基甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(HPMCAP)和甲基纤维素乙酸邻苯二甲酸酯(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如, Eudragit® S)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。在一些实施方案中,聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HG级(HPMCAS-HG)。

[0131] 在另一个实施方案中,聚合物是聚乙烯吡咯烷酮共聚物,例如,乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)。

[0132] 在化合物II、化合物III-d或化合物III与聚合物(例如与HPMC、HPMCAS或PVP/VA聚合物)形成固体分散体的实施方案中,相对于固体分散体的总重量,聚合物的量的范围为0.1重量%至99重量%。除非另有说明,否则如分散体中所述的药物、聚合物和其他赋形剂

的百分比以重量百分比给出。聚合物的量通常为至少20%，并且优选地为至少30%，例如，至少35%、至少40%、至少45%或50%（例如，49.5%）。该量通常为99%或更少，并且优选地为80%或更少，例如75%或更少、70%或更少、65%或更少、60%或更少、或55%或更少。在一个实施方案中，聚合物的量为分散体总重量的至多50%（并且甚至更具体地，介于40%和50%之间，诸如49%、49.5%或50%）。

[0133] 在一些实施方案中，API（例如，化合物II、化合物III-d或化合物III）和聚合物按重量计以大致相等的量存在，例如，聚合物和药物中的每一种占分散体重量百分比的一半。例如，聚合物的存在量为49.5重量%，化合物II、化合物III-d或化合物III的存在量为50重量%。在另一个实施方案中，化合物II、化合物III-d或化合物III的存在量大于分散体重量百分比的一半。例如，聚合物的存在量为20重量%，化合物II、化合物III-d或化合物III的存在量为80重量%。在其他实施方案中，聚合物的存在量为19.5重量%，化合物II、化合物III-d或化合物III的存在量为80重量%。

[0134] 在一些实施方案中，API（例如，化合物II、化合物III-d或化合物III）和聚合物的组合表示喷雾干燥前喷雾干燥溶液的1%至20%w/w总固体含量。在一些实施方案中，化合物II、化合物III-d或化合物III和聚合物的组合表示喷雾干燥前喷雾干燥溶液的5%至15%w/w总固体含量。在一些实施方案中，化合物II、化合物III-d或化合物III和聚合物的组合表示喷雾干燥前喷雾干燥溶液的11%w/w总固体含量。

[0135] 在一些实施方案中，分散体还包含其他次要成分，诸如表面活性剂（例如，SLS）。在一些实施方案中，表面活性剂的存在量为分散体的小于10%，例如小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%或小于0.5%。

[0136] 在包含聚合物的实施方案中，聚合物以有效地稳定固体分散体的量存在。稳定包括抑制或防止API（例如，化合物II、化合物III-d或化合物III）的结晶。这种稳定将抑制API从无定形到结晶形式的转化。例如，聚合物将阻止API的至少一部分（例如，5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多）从无定形转化为结晶形式。稳定性可以通过例如测量固体分散体的玻璃化转变温度、测量结晶材料的量、测量无定形材料的弛豫速率或通过测量API的溶解度或生物利用度来测量。

[0137] 在一些实施方案中，用于本公开的聚合物的玻璃化转变温度比API的玻璃化转变温度低不小于10-15℃。在一些情况下，聚合物的玻璃化转变温度高于API的玻璃化转变温度，并且通常比药物产品的期望储存温度高至少50℃。例如，至少100℃、至少105℃、至少105℃、至少110℃、至少120℃、至少130℃、至少140℃、至少150℃、至少160℃、至少160℃或更高。

[0138] 在一些实施方案中，相对于API（例如，化合物II、化合物III-d或化合物III），用于本公开的聚合物在适于喷雾干燥过程的溶剂中具有相似或更好的溶解度。在一些实施方案中，聚合物将溶解在与API相同的一种或多种溶剂体系中。

[0139] 在一些实施方案中，相对于在不存在聚合物的情况下API的溶解度或相对于与参考聚合物组合时API的溶解度，用于本公开的聚合物可以增加API（例如，化合物II、化合物III-d或化合物III）在水性和生理学相关介质中的溶解度。例如，聚合物可以通过减少从固体无定形分散体或从液体悬浮液转化为结晶形式的无定形化合物II、化合物III-d或化合物III的量来增加化合物II、化合物III-d或化合物III的溶解度。

[0140] 在一些实施方案中,用于本公开的聚合物可降低无定形物质的弛豫速率。

[0141] 在一些实施方案中,用于本公开的聚合物可以增加API (例如,化合物II、化合物III-d或化合物III)的物理和/或化学稳定性。

[0142] 在一些实施方案中,用于本公开的聚合物可以改善API (例如,化合物II、化合物III-d或化合物III)的可制造性。

[0143] 在一些实施方案中,用于本公开的聚合物可以改善API (例如,化合物II、化合物III-d或化合物III)的一种或多种处理、施用或储存性质。

[0144] 在一些实施方案中,用于本公开的聚合物与其他药物组分(例如赋形剂)具有很少或没有不利的相互作用。

[0145] 可以使用本文所述的喷雾干燥方法(或其他方法)来测试候选聚合物(或其他组分)的适用性以形成无定形组合物。可以在稳定性、抗晶体形成性或其他性质方面比较候选组合物,并与参考制剂例如纯无定形化合物I、化合物II、化合物III-d或化合物III的制剂进行比较。例如,可以测试候选组合物以确定其在受控条件下抑制溶剂介导的结晶开始的时间或在给定时间的转化百分比至少50%、75%或100%,以及参考制剂,或者可以测试候选组合物以确定其相对于结晶化合物I、化合物II、化合物III-d或化合物III是否具有改善的生物利用度或溶解度。

[0146] 在一些实施方案中,第一固体分散体包含纤维素聚合物。例如,第一固体分散体包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)。在一些实施方案中,第一固体分散体包含重量比为1:10至1:1的HPMC与化合物II。在一些情况下,HPMC与化合物II的重量比为1:3至1:5。

[0147] 在一些实施方案中,第二固体分散体包含纤维素聚合物。例如,第二固体分散体包含乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯或(HPMCAS)。

[0148] 在一些实施方案中,第一固体分散体和第二固体分散体各自包含平均粒径为5至100微米的多个颗粒。在一些实施方案中,颗粒的平均粒径为5至30微米。在一些实施方案中,颗粒的平均粒径为15微米。

[0149] 在一些实施方案中,第一固体分散体包含70重量%至90重量%(例如,75重量%至85重量%)的化合物II。

[0150] 在一些实施方案中,第二固体分散体包含70重量%至90重量%(例如,75重量%至85重量%)的化合物III-d或III。

[0151] 在一些实施方案中,第一固体分散体和第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0152] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,诸如药学上可接受的媒介物、佐剂或载体。

[0153] Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, 编辑D.B. Troy、Lippincott Williams和Wilkins, Philadelphia, 以及Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 编辑J. Swarbrick和J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 这两篇文献中的每一篇的内容均以引用方式并入本文, 公开了用于配制药学上可接受的组合物的多种载体以及用于它们的制备的已知技术。除非在任何常规载体介质与本公开的化合物不相容时, 诸如通过产生任何不期望的生物学效应或以有害方式与药学生可接受的组合物的任何其他组分相互作用, 否则其用途被认为在本公开的范围内。

[0154] 在一个实施方案中, 本公开的药物组合物包含一种或多种填充剂、崩解剂和润滑

剂。

[0155] 适用于本文公开的药物组合物的填充剂与药物组合物的其他成分相容,即,它们基本上不降低药物组合物的溶解度、硬度、化学稳定性、物理稳定性或生物活性。示例性的填充剂包括:纤维素、改性纤维素(例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素)、乙酸钠纤维素、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉)、糖(例如,甘露醇、乳糖、蔗糖等),或它们的任何组合。在一个实施方案中,填充剂是微晶纤维素。

[0156] 在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种填充剂,所述一种或多种填充剂的量按药物组合物的重量计为至少5重量%(例如,至少20重量%、至少30重量%或至少40重量%)。例如,药物组合物包含按药物组合物的重量计10重量%至60重量%(例如,20重量%至55重量%、25重量%至50重量%或27重量%至45重量%)的填充剂。在另一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计至少20重量%(例如,至少30重量%或至少40重量%)的微晶纤维素,例如MCC Avicel PH102或Avicel PH101。在又一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计10重量%至60重量%(例如,20重量%至55重量%或25重量%至45重量%)的微晶纤维素。

[0157] 适用于本文公开的药物组合物的崩解剂可以增强药物组合物的分散,并且与药物组合物的其他成分相容,即,它们基本上不降低药物组合物的化学稳定性、物理稳定性、硬度或生物活性。示例性崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交联聚维酮或它们的组合。在一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0158] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含按药物组合物的重量计10重量%或更少(例如,7重量%或更少、6重量%或更少、或5重量%或更少)的量的崩解剂。例如,药物组合物包含按药物组合物的重量计1重量%至10重量%(例如,1.5重量%至7.5重量%或2.5重量%至6重量%)的崩解剂。在另一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计10重量%或更少(例如,7重量%或更少、6重量%或更少、或5重量%或更少)的交联羧甲基纤维素钠。在又一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计1重量%至10重量%(例如,1.5重量%至7.5重量%或2.5重量%至6重量%)的交联羧甲基纤维素钠。在一些实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计0.1重量%至10重量%(例如,0.5重量%至7.5重量%或1.5重量%至6重量%)的崩解剂。在其他实施方案中,药物组合物包含按药物组合物的重量计0.5重量%至10重量%(例如,1.5重量%至7.5重量%或2.5重量%至6重量%)的崩解剂。

[0159] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含润滑剂。润滑剂可防止混合物组分粘附到表面(例如,混合碗、制粒辊、压模和/或冲床的表面)。润滑剂还可以减少颗粒内的颗粒间摩擦,并改善压制药物组合物从制粒机和/或模压机的压制和排出。用于本文公开的药物组合物的合适的润滑剂与药物组合物的其他成分相容,即,它们基本上不降低药物组合物的溶解度、硬度或生物活性。示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂酸铝、亮氨酸、甘油二十二烷酸酯、氢化植物油或它们的任何组合。在实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0160] 在一个实施方案中,药物组合物包含按药物组合物的重量计5重量%或更少(例如,4.75重量%、4.0重量%或更少、或3.00重量%或更少、或2.0重量%或更少)的量的润滑

剂。例如,药物组合物包含按药物组合物的重量计5重量%至0.10重量%(例如,4.5重量%至0.5重量%或3重量%至1重量%)的润滑剂。在另一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计5重量%或更少(例如,4.0重量%或更少、3.0重量%或更少、或2.0重量%或更少、或1.0重量%或更少)的硬脂酸镁。在又一个实例中,药物组合物包含按药物组合物的重量计5重量%至0.10重量%(例如,4.5重量%至0.15重量%或3.0重量%至0.50重量%)的硬脂酸镁。

[0161] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物是片剂。

[0162] 化合物II、化合物III-d和化合物III的任何合适的喷雾干燥分散体可用于本文公开的药物组合物。化合物II及其药学上可接受的盐的一些实例可见于W0 2011/119984和W0 2014/015841,所有这些文献均以引用方式并入本文。化合物III及其药学上可接受的盐的一些实例可见于W0 2007/134279、W0 2010/019239、W0 2011/019413、W0 2012/027731和W0 2013/130669,所有这些文献均以引用方式并入本文。

[0163] 包含化合物II和化合物III的药物组合物公开于PCT公开号W0 2015/160787,该文献以引用方式并入本文。下表2示出了示例性的实施方案:

[0164] 表2. 包含100mg化合物II和150mg化合物III的示例性片剂。

	成分	量/每片剂(mg)
[0165]	颗粒内 化合物 II SDD (喷雾干燥分散体) (80 重量%化合物 II; 20 重量% HPMC)	125
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III; 19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	微晶纤维素	131.4
	交联羧甲基纤维素钠	29.6
	总计	473.5
	颗粒外 微晶纤维素	112.5
	硬脂酸镁	5.9
	总计	118.4
	总未包衣片剂	591.9
	薄膜包衣 欧巴代	17.7
	总包衣片剂	609.6

[0166] 包含化合物III的药物组合物公开于PCT公开号W0 2010/019239,该文献以引用方式并入本文。下表3示出了示例性的实施方案:

[0167] 表3:化合物III的示例性片剂的成分。

[0168]	片剂制剂 化合物 III SDD (80 重量%化合物 III; 19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	剂量百分比 %重量/重量	剂量 (mg)	批量 (g)
	微晶纤维素	34.1%	187.5	23.9
[0169]	乳糖	30.4%	167.2	21.3
	交联羧甲基纤维素钠	3%	16.5	2.1
	SLS	0.5%	2.8	0.4
	胶体二氧化硅	0.5%	2.8	0.4
	硬脂酸镁	1%	5.5	0.7
	总计	100%	550	70

[0170] 包含化合物III的附加药物组合物公开于PCT公开号W0 2013/130669,该文献以引用方式并入本文。使用下表4中所述的成分的量,将示例性的微型片剂(直径约2mm,厚度约2mm,每个微型片剂重6.9mg)配制成每26个微型片剂具有50mg化合物III,并且每39个微型片剂具有75mg化合物III。

[0171] 表4:具有50mg和75mg效力的微型片剂的成分

[0172]	片剂制剂	剂量百分比 %重量/重量	剂量(mg) 50 mg 效力	剂量(mg) 75 mg 效力	批量 (g)
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III; 19.5 重量% HPMCAS-HG; 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	35	62.5	93.8	1753.4
	甘露醇	13.5	24.1	36.2	675.2
	乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
	三氯蔗糖	2.0	3.6	5.4	100.1
	交联羧甲基纤维素钠	6.0	10.7	16.1	300.1
	胶体二氧化硅	1.0	1.8	2.7	50.0
	硬脂酸镁	1.5	2.7	4.0	74.2
	总计	100	178.6	268	5003.2

[0173] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0174]	组分	mg/药物组合物
[0175]	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	微晶纤维素	75 至 85 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	115 至 120 mg
	硬脂酸镁	3 至 7 mg

[0176] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0177]	组分	mg/药物组合物
[0177]	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	85 至 95 mg
	硬脂酸镁	2 至 6 mg

[0178] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0179]	组分	mg/药物组合物
[0179]	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg

[0180]	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	195 至 200 mg
	硬脂酸镁	3 至 7 mg

[0181] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0182]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	85 至 95 mg
	硬脂酸镁	2 至 6 mg

[0183] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0184]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 30 mg
	微晶纤维素	135 至 145 mg
	硬脂酸镁	2 至 6 mg

[0185] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0186]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠	90 至 95 mg

[0187]	的固体分散体	
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	35 至 40 mg
	乳糖一水合物	105 至 115 mg
	微晶纤维素	220 至 230 mg
	胶体二氧化硅	1 至 5 mg
	硬脂酸镁	3 至 7 mg

[0188] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0189]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 30 mg
	乳糖一水合物	40 至 50 mg
	微晶纤维素	90 至 100 mg
	胶体二氧化硅	1 至 5 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0190] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0191]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 30 mg
	微晶纤维素	135 至 145 mg
	胶体二氧化硅	1 至 5 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0192] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0193]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III-d、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 30 mg
	微晶纤维素	135 至 145 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0194] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0195]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	微晶纤维素	75 至 85 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	115 至 120 mg
	硬脂酸镁	3 至 7 mg

[0196] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0197]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg

[0198]	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	85 至 90 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	115 至 120 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0199] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0200]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	85 至 95 mg
	硬脂酸镁	2 至 6 mg

[0201] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0202]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	颗粒外:	
	微晶纤维素	270 至 275 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0203] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0204]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	85 至 90 mg
	颗粒外:	
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	5 至 10 mg
	微晶纤维素	105 至 115 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0205] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0206]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	微晶纤维素	105 至 115 mg
	颗粒外:	
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	85 至 90 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0207] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0208]	组分	mg/药物组合物
	颗粒内:	
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分	90 至 95 mg

[0209]

组分	mg/药物组合物
散体	
微晶纤维素	195 至 200 mg
颗粒外:	
交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0210] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0211]

组分	mg/药物组合物
颗粒内:	
包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
交联羧甲基纤维素钠(CCS)	12 至 17 mg
微晶纤维素	60 至 70 mg
颗粒外:	
化合物 I	90 至 110 mg
微晶纤维素	95 至 105 mg
硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0212] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0213]

组分	mg/药物组合物
颗粒内:	
包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
交联羧甲基纤维素钠(CCS)	10 至 20 mg
微晶纤维素	60 至 70 mg
颗粒外:	
化合物 I	90 至 110 mg
微晶纤维素	195 至 205 mg
硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0214] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0215]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	195 至 205 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0216] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0217]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	200 至 210 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0218] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0219]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	85 至 95 mg

[0220]	组分	mg/药物组合物
	硬脂酸镁	2 至 6 mg

[0221] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0222]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	20 至 25 mg
	微晶纤维素	270 至 275 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0223] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0224]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	195 至 205 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0225] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0226]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg

[0227]	组分	mg/药物组合物
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	195 至 205 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0228] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0229]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	25 至 35 mg
	微晶纤维素	195 至 200 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0230] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0231]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠的固体分散体	90 至 95 mg
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	12 至 17 mg
	微晶纤维素	160 至 170 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0232] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0233]	组分	mg/药物组合物
	化合物 I	90 至 110 mg
	包含 80 重量%化合物 II、20 重量%羟丙甲纤维素的固体分散体	60 至 65 mg
	包含 80 重量%化合物 III、19.5 重量%羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯和 0.5 重量%月桂基硫酸钠	90 至 95 mg
[0234]	的固体分散体	
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	10 至 20 mg
	微晶纤维素	260 至 270 mg
	硬脂酸镁	2 至 7 mg

[0235] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0236]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	12 重量%至 30 重量%
	化合物(II)	5 重量%至 15 重量%
	化合物 III-d 或化合物(III)	10 重量%至 25 重量%
	交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 8 重量%
	微晶纤维素	20 重量%至 45 重量%
	硬脂酸镁	0.5 重量%至 2 重量%

[0237] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0238]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	18 重量%至 23 重量%
	化合物(II)	8 重量%至 12 重量%
	化合物 III-d 或化合物(III)	13 重量%至 18 重量%
	交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 7 重量%
	微晶纤维素	35 重量%至 45 重量%
	硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%

[0239] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0240]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	15 重量%至 25 重量%
	化合物(II)	5 重量%至 10 重量%
	化合物 III-d 或化合物(III)	7 重量%至 15 重量%
	交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 7 重量%
	微晶纤维素	30 重量%至 50 重量%

[0241]	硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%
--------	------	------------------

[0242] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0243]

组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
化合物(I)	20 重量%至 25 重量%
化合物(II)	7 重量%至 15 重量%
化合物 III-d 或化合物(III)	15 重量%至 20 重量%
交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 7 重量%
微晶纤维素	15 重量%至 25 重量%
硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%

[0244] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0245]

组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
化合物(I)	20 重量%至 25 重量%
化合物(II)	7 重量%至 15 重量%
化合物 III-d 或化合物(III)	15 重量%至 20 重量%
交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 7 重量%
微晶纤维素	25 重量%至 35 重量%
硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%

[0246] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0247]

组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
化合物(I)	22 重量%至 28 重量%
化合物(II)	10 重量%至 15 重量%
化合物 III-d 或化合物(III)	15 重量%至 25 重量%
交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 7 重量%
微晶纤维素	15 重量%至 25 重量%
硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%

[0248] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0249]

组分	组成(% w/w)(基于药物组
----	-----------------

[0250]		合物的总重量)
	化合物(I)	15 重量%至 20 重量%
	化合物(II)	7 重量%至 15 重量%
	化合物 III-d 或化合物(III)	10 重量%至 15 重量%
	交联羧甲基纤维素钠	3 重量% - 5 重量%
	微晶纤维素	45 重量%至 55 重量%
	硬脂酸镁	0.5 重量%至 1.5 重量%

[0251] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0252]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.2±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	40.5±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0253] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0254]		组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG (颗粒内)	化合物(I)	20.5±0.5
		化合物(II)	10.2±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
		微晶纤维素	16.5±0.5
	EG (颗粒外)	微晶纤维素	24.0±0.5
		硬脂酸镁	1.0±0.5

[0255] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0256]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	26.9±0.5
	化合物(II)	16.8±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	25.3±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	24.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0257] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0258]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG	化合物(I)
		化合物(II)
		化合物 III-d 或化合物(III)
		交联羧甲基纤维素钠
	EG	微晶纤维素
		硬脂酸镁

[0259] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0260]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	23.4±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.6±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	33.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0261] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0262]

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
IG	化合物(I)	23.42±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.6±0.5
	微晶纤维素	33.0±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
EG	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0263] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0264]

组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
化合物(I)	20.5±0.5
化合物(II)	10.3±0.5
化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
微晶纤维素	40.5±0.5
硬脂酸镁	1.0±0.5

[0265] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0266]

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	16.5±0.5
EG	微晶纤维素	24.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0267] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0268]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	12.8±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	19.2±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	4.5±0.5
	微晶纤维素	40.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0269] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0270]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	12.8±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	19.2±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	4.5±0.5
	微晶纤维素	18.0±0.5
	EG	
	微晶纤维素	24.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0271] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0272]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	26.9±0.5
	化合物(II)	13.5±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	20.2±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	24.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0273] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0274]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG	
	化合物(I)	26.9±0.5
	化合物(II)	13.5±0.5

[0275]		化合物 III-d 或化合物(III)	20.2±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	6.00±0.5
	EG	微晶纤维素	24.0±0.5
		硬脂酸镁	1.0±0.5

[0276] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0277]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	18.0±0.5
	化合物(II)	9.0±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	13.5±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	4.0±0.5
	微晶纤维素	49.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0278] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0279]

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
IG	化合物(I)	18.0±0.5
	化合物(II)	9.0±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	13.5±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	4.0±0.5
EG	微晶纤维素	49.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0280] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0281]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	40.5±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0282] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0283]	组分		组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG	化合物(I)	20.5±0.5
		化合物(II)	10.3±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	4.5±0.5
		微晶纤维素	18.0±0.5
	EG	交联羧甲基纤维素钠	1.5±0.5
		微晶纤维素	22.5±0.5
		硬脂酸镁	1.00±0.5

[0284] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0285]	组分		组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG	化合物(I)	20.5±0.5
		化合物(II)	12.8±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)	19.2±0.5
		微晶纤维素	22.5±0.5
	EG	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
		微晶纤维素	18.0±0.5
		硬脂酸镁	1.0±0.5

[0286] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0287]	组分		组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	IG	化合物(I)	20.5±0.5
		化合物(II)	10.3±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	4.5±0.5
		微晶纤维素	18±0.5
	EG	交联羧甲基纤维素钠	1.5±0.5
		微晶纤维素	22.5±0.5
		硬脂酸镁	1±0.5

[0288] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0289]	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	4.5±0.5
	微晶纤维素	18.0±0.5
EG	交联羧甲基纤维素钠	1.5±0.5
	微晶纤维素	22.5±0.5
	硬脂酸镁	1.00±0.5

[0290] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0291]	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.2±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	15.4±0.5
	微晶纤维素	40.5±0.5
EG	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0292] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0293]	化合物(I)	22.7±0.5
	化合物(II)	11.3±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.0±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	3.4±0.5
	微晶纤维素	37.6±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0294] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0295]	IG	化合物(II)
		11.3±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)
		17.0±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	3.4±0.5
	微晶纤维素	14.9±0.5
EG	化合物(I)	22.7±0.5
	微晶纤维素	22.7±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0296] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0297]	化合物(I)	18.4±0.5
	化合物(II)	9.2±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	13.8±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	2.7±0.5
	微晶纤维素	49.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0298] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0299]	IG	化合物(II)
		9.2±0.5
		化合物 III-d 或化合物(III)
		13.8±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	2.7±0.5
	微晶纤维素	12.1±0.5
EG	化合物(I)	18.4±0.5
	微晶纤维素	36.9±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0300] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
[0301]	化合物(I)	15.6±0.5
	化合物(II)	9.8±0.5

[0302]	化合物 III-d 或化合物(III)	14.6±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	乳糖一水合物	17.5±0.5
	微晶纤维素	35.0±0.5
	胶体二氧化硅	0.5±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0303] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0304]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	23.4±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.6±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	乳糖一水合物	10.8±0.5
	微晶纤维素	21.7±0.5
	胶体二氧化硅	0.5±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0305] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0306]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	23.4±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.6±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	32.5±0.5
	胶体二氧化硅	0.5±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0307] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0308]	组分	组成(% w/w)(基于药物组合物的总重量)
	化合物(I)	23.4±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物 III-d 或化合物(III)	17.6±0.5
[0309]	交联羧甲基纤维素钠	6.0±0.5
	微晶纤维素	33.0±0.5
	硬脂酸镁	1.0±0.5

[0310] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0311] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:

[0312] (a) 10mg至110mg化合物I;

[0313] (b) 25mg至70mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;以及

[0314] (c) 85mg至195mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0315] (d) 10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及

[0316] (e) 40mg至115mg微晶纤维素;以及

[0317] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:

[0318] (f) 55mg至165mg微晶纤维素;以及

[0319] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0320] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0321] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:

[0322] (a) 95mg至105mg化合物I;

[0323] (b) 60mg至65mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;

[0324] (c) 185mg至190mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0325] (d) 35mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;

[0326] (e) 105mg至115mg微晶纤维素;以及

[0327] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:

[0328] (f) 155mg至165mg所述微晶纤维素;以及

[0329] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0330] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0331] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:

[0332] (a) 45mg至55mg化合物I;

[0333] (b) 25mg至55mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;

[0334] (c) 90mg至100mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0335] (d) 15mg至25mg交联羧甲基纤维素钠;

- [0336] (e) 50mg至60mg微晶纤维素;以及
- [0337] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:
- [0338] (f) 75mg至85mg微晶纤维素;以及
- [0339] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0340] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:
- [0341] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:
- [0342] (a) 45mg至55mg化合物I;
- [0343] (b) 60mg至65mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;
- [0344] (c) 185mg至190mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;
- [0345] (d) 30mg至40mg交联羧甲基纤维素钠;
- [0346] (e) 90mg至100mg微晶纤维素;以及
- [0347] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:
- [0348] (f) 130mg至145mg微晶纤维素;以及
- [0349] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0350] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:
- [0351] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:
- [0352] (a) 20mg至30mg化合物I;
- [0353] (b) 30mg至35mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;
- [0354] (c) 90mg至100mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;
- [0355] (d) 15mg至25mg交联羧甲基纤维素钠;
- [0356] (e) 45mg至50mg微晶纤维素;以及
- [0357] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:
- [0358] (f) 65mg至70mg微晶纤维素;以及
- [0359] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0360] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:
- [0361] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:
- [0362] (a) 20mg至30mg化合物I;
- [0363] (b) 60mg至65mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;

[0364] (c) 185mg至190mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0365] (d) 35mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;

[0366] (e) 80mg至90mg微晶纤维素;以及

[0367] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:

[0368] (f) 120mg至130mg微晶纤维素;以及

[0369] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0370] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0371] (A) 颗粒内部分,该颗粒内部分包含:

[0372] (a) 10mg至15mg化合物I;

[0373] (b) 25mg至35mg第一固体分散体,该第一固体分散体包含相对于第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II,以及相对于第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;

[0374] (c) 90mg至100mg第二固体分散体,该第二固体分散体包含相对于第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0375] (d) 10mg至20mg交联羧甲基纤维素钠;

[0376] (e) 40mg至50mg微晶纤维素;以及

[0377] (B) 颗粒外部分,该颗粒外部分包含:

[0378] (f) 60mg至65mg微晶纤维素;以及

[0379] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0380] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0381]

	材料名称	mg/片剂
颗粒内	化合物 I	100.0±0.5
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月 桂基硫酸钠)	93.8±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	29.3±0.5
	微晶纤维素	80.5±0.5
	微晶纤维素	117.1±0.5
颗粒外	硬脂酸镁	4.9±0.5
	包衣	14.6±0.5

[0382] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0383]	颗粒内	成分	量/每片剂(mg)
		化合物 I	100.0±0.5
		化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
		化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.6±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	29.3±0.5
		微晶纤维素	80.5±0.5
	颗粒外	微晶纤维素	117.1±0.5
		硬脂酸镁	4.9±0.5

[0384] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0385]	颗粒内	成分	量/每片剂(mg)
		化合物 I	100.0±0.5
		化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.4±0.5

[0386]		成分	量/每片剂(mg)
		化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.6±0.5
		交联羧甲基纤维素钠	22.3±0.5
	颗粒外	微晶纤维素	89.1±0.5
		硬脂酸镁	3.7±0.5

[0387] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0388]	成分	量/每片剂(mg)
	化合物 I	100±0.5
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.6±0.5
	微晶纤维素	140.9±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	25.6±0.5
	硬脂酸镁	4.3±0.5

[0389] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0390]	成分	量/每片剂(mg)
	化合物 I	100±0.5
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	40±0.5
	微晶纤维素	110±0.5
	颗粒外	160±0.5

[0391]	成分	量/每片剂(mg)
	硬脂酸镁	6.7±0.5
	薄膜包衣	20±0.5

[0392] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0393]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	50±0.5
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.2±0.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.7±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	20±0.5
	微晶纤维素	55±0.5
颗粒外	微晶纤维素	80±0.5
	硬脂酸镁	3.3±0.5
	薄膜包衣	10±0.5

[0394] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0395]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	50±0.5
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	34.3±0.5
	微晶纤维素	94.3±0.5
颗粒外	微晶纤维素	137.1±0.5
	硬脂酸镁	5.7±0.5
	薄膜包衣	17.1±0.5

[0396] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0397]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25±0.5
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.2±0.5
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月 桂基硫酸钠)	93.7±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	17.1±0.5
	微晶纤维素	47.1±0.5
颗粒外	微晶纤维素	68.6±0.5
	硬脂酸镁	2.9±0.5
	薄膜包衣	8.6±0.5

[0398] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0399]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25±0.5
	化合物 II SDD (80 重量%化 合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5±0.5
	化合物 III SDD (80 重量%化 合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂 基硫酸钠)	187.5±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	31.4±0.5
	微晶纤维素	86.4±0.5
颗粒外	微晶纤维素	125.7±0.5
	硬脂酸镁	5.2±0.5
	薄膜包衣	15.7±0.5

[0400] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含:

[0401]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	12.5±0.5
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.2±0.5

	成分	量/每片剂(mg)
[0402]	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.7±0.5
	交联羧甲基纤维素钠	15.7±0.5
	微晶纤维素	43.2±0.5
颗粒外	微晶纤维素	62.9±0.5
	硬脂酸镁	2.6±0.5
	薄膜包衣	7.9±0.5

[0403] 在一些实施方案中,本文公开的药物组合物是片剂。

[0404] 制备片剂的方法

[0405] 本公开的片剂可以通过在压力下压实或压制混合物或组合物(例如,粉末或颗粒)以形成稳定的三维形状(例如,片剂)来生产。如本文所用,“片剂”包括所有形状和尺寸的压制药剂剂量单位形式,无论是包衣的还是未包衣的。在一些实施方案中,制备本文公开的片剂的方法包括:(a)将化合物I与第一固体分散体和第二固体分散体混合以形成第一混合物;以及(b)将包含第一混合物的片剂混合物压制成片剂。如本文所用,术语“混合”包括混合、共混和组合。在一些实施方案中,片剂混合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,并且该方法还包括将第一混合物与所述一种或多种赋形剂混合以形成片剂混合物。将第一混合物与一种或多种赋形剂混合可以在一个或多个步骤中进行。在一个实施方案中,将一种或多种赋形剂混合以形成第二混合物;并且在压制步骤之前,将第一混合物与第二混合物混合在一起以形成片剂混合物。在一个实施方案中,可以将一种或多种赋形剂以多于一部分与第一混合物混合,例如,将一些赋形剂首先与第一混合物混合,然后将其他赋形剂混合。在一些实施方案中,本文公开的片剂包含如上所述的颗粒内部分和颗粒外部分,并且将包含在颗粒内部分中的一种或多种赋形剂混合以形成第二混合物,并且将包含在颗粒外部分中的一种或多种赋形剂混合以形成第三混合物,并且将第一混合物与第二混合物组合,并且将所组合的第一混合物和第二混合物与第三混合物组合以形成片剂混合物。

[0406] 在一些实施方案中,制备本文公开的片剂的方法包括:(a)将化合物I与第一固体分散体和第二固体分散体混合以形成第一混合物;(b)将第一混合物与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁中的一种或多种混合以形成片剂混合物;以及(c)将该片剂混合物压制成片剂。

[0407] 在一些实施方案中,制备本文公开的片剂的方法包括:

[0408] (a)将化合物I与上述第一固体分散体和第二固体分散体混合以形成第一混合物;(b)将颗粒内部分中的微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁中的一种或多种混合以形成第二混合物;(c)将颗粒外部分中的微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁中的一种或多种混合以形成第三混合物;(d)将第一混合物、第二混合物和第三混合物混合以形成片剂混合物;以及(e)将包含第一混合物、第二混合物和第三混合物的片剂混合物压制成片剂。注意,步骤(a)、(b)和(c)可以以任何顺序进行。

[0409] 在一些实施方案中,本文公开的方法还包括对片剂进行包衣。

[0410] 在一些实施方案中,本文公开的方法还包括在压制片剂混合物之前将第一混合物、第二混合物和/或第三混合物制粒。可以使用本领域已知的用于将药物组合物制粒和压制的任何合适的方法。注意,步骤(a)可以在步骤(b)之前进行,或者步骤(b)可以在步骤(a)之前进行。

[0411] 制粒和压制

[0412] 在一些实施方案中,固体形式,包括包含一种或多种API(例如,化合物I、化合物II、化合物III-d和/或化合物III)和所包含的药学上可接受的赋形剂(例如填充剂、稀释剂、崩解剂、表面活性剂、助流剂、粘结剂、润滑剂或它们的任何组合)的粉末,可以经受干法制粒方法。干法制粒方法使粉末聚集成较大的颗粒,其尺寸适合进一步处理。干法制粒可改善混合物的流动性,以生产符合质量变化或含量均一性要求的片剂。

[0413] 在一些实施方案中,可以使用一个或多个混合和干法制粒步骤来生产制剂。通过制粒混合的顺序和次数。在压制成片剂之前,可以对赋形剂和API中的至少一种进行干法制粒或湿法高剪切制粒或双螺杆湿法制粒。干法制粒可以通过机械方法进行,与湿法制粒方法相比,该机械方法将能量传递给混合物而不使用任何液体物质(无论是呈水溶液、基于有机溶质的溶液的形式,还是它们的混合物),本文也考虑了机械方法。通常,机械方法需要压实,诸如通过辊压实提供的压实。干法制粒的替代方法的一个实例是击压。在一些实施方案中,可以使用湿法制粒代替干法制粒。

[0414] 在一些实施方案中,辊压实是包括对一种或多种物质进行机械压实的制粒方法。在一些实施方案中,将包含粉末混合物的药物组合物在两个旋转辊之间压制(即辊压实)以制备固体薄片,随后将该固体薄片在筛中压碎以形成颗粒物质。在这种颗粒物质中,可以获得成分之间的紧密机械接触。辊压实设备的一个实例是 **Minipactor®**, 其是购自Gerteis Maschinen+Processengineering AG的Gerteis 3W-Polygran。

[0415] 在一些实施方案中,根据本公开的片剂压制可以在不使用任何液体物质(无论是呈水溶液、基于有机溶质的溶液的形式,还是它们的混合物)的情况下进行,即干法制粒方法。在典型的实施方案中,所得的芯或片剂具有在0.5MPa至3.0MPa范围内的拉伸强度;诸如1.0至2.5MPa,诸如在1.5至2.0MPa的范围内。

[0416] 在一些实施方案中,根据本文设定的配方称量成分。接下来,将所有颗粒内成分筛分并充分混合。可以用合适的润滑剂例如硬脂酸镁润滑这些成分。下一步骤可以包括对粉末混合物和所筛分的成分进行压实/击压。接下来,将所压实或击压的共混物研磨成颗粒,并且可以任选地筛分以获得所需的尺寸。接下来,可以将这些颗粒与例如硬脂酸镁进一步共混或润滑。接下来,可以将本公开的颗粒组合物在合适的冲床上压制成本公开的多药物制剂。任选地,可以将片剂用薄膜包衣进行包衣。

[0417] 本公开的另一方面提供了一种用于制备药物组合物并将该组合物压制成片剂的方法,该药物组合物包含组合物的混合物,该组合物包含一种或多种API(例如,化合物I、化合物II、化合物III-d和/或化合物III);以及选自以下的一种或多种赋形剂:一种或多种填充剂、稀释剂、粘结剂、助流剂、表面活性剂、润滑剂、崩解剂。

[0418] 包衣

[0419] 在一些实施方案中,本文公开的片剂可以用薄膜包衣包衣,并任选地使用合适的

油墨用徽标、其他图像和/或文本标记。在其他实施方案中,本文公开的片剂可以用薄膜包衣包衣、涂蜡,并任选地使用合适的油墨用徽标、其他图像和/或文本标记。合适的薄膜包衣和油墨与片剂的其他成分相容,例如,它们基本上不降低片剂的溶解度、化学稳定性、物理稳定性、硬度或生物活性。合适的着色剂和油墨可以是任何颜色,并且是水基或溶剂基的。在一个实施方案中,本文公开的片剂用着色剂包衣,并然后使用合适的油墨用徽标、其他图像和/或文本标记。

[0420] 在一些实施方案中,本文公开的片剂用占未包衣片剂的重量2重量%-6重量%的薄膜包衣。在一些实施方案中,薄膜包含一种或多种着色剂和/或色素。在一些实施方案中,本文公开的片剂用包含一种或多种着色剂和/或色素的薄膜包衣,并且其中该薄膜占未包衣片剂重量的2重量%-5重量%。在一些实施方案中,本文公开的片剂用包含一种或多种着色剂和/或色素的薄膜包衣,并且其中该薄膜占未包衣片剂重量的2重量%-4重量%。有色片剂可以使用合适的油墨用指示片剂中活性成分强度的徽标和文字标记。

[0421] 治疗方法

[0422] 本文公开的片剂可以一天一次、一天两次或一天三次施用。在一些实施方案中,每次给药施用一种或多个片剂。在一些实施方案中,每次给药施用两个片剂。在一些实施方案中,每次给药施用两个片剂,一天一次。在一些实施方案中,每次给药施用两个片剂,一天两次。将有效量的API(例如,化合物(I))与本文公开的一个或多个片剂一起或使用本文公开的一个或多个片剂施用于患者。

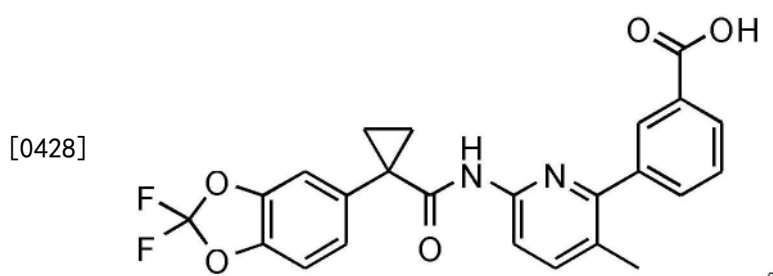
[0423] 本文公开的片剂可用于治疗囊性纤维化。

[0424] 在一些方面,本文公开的片剂可用于联合治疗。在一些实施方案中,本文公开的片剂可以与至少一种活性药物成分或医疗程序同时、在其之前或之后施用。

[0425] 在一些实施方案中,药物组合物是片剂。在一些实施方案中,片剂适合于口服施用。

[0426] 本文公开的片剂,任选地与附加的活性药物成分或医疗程序一起用于治疗患者的囊性纤维化。

[0427] 化合物I、II、III-d和III如上所述。化合物IV被描绘为具有以下结构:



[0429] 化合物IV的化学名称为3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。

[0430] CFTR突变可能影响CFTR量,即细胞表面CFTR通道的数量,或者它可能影响CFTR功能,即每个通道打开和转运离子的能力。影响CFTR量的突变包括导致合成缺陷的突变(I类缺陷)、导致处理和运输缺陷的突变(II类缺陷)、导致CFTR合成减少的突变(V类缺陷)和降低CFTR的表面稳定性的突变(VI类缺陷)。影响CFTR功能的突变包括导致门控缺陷的突变(III类缺陷)和导致电导缺陷的突变(IV类缺陷)。一些CFTR突变表现出多种类别的特征。

[0431] 在一些实施方案中,本文公开了治疗患者的囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法,所述方法包括向患者诸如人施用本公开的有效量的化合物、其药学上可接受的盐或前述任一者的氘代类似物;或药物组合物,其中所述患者患有囊性纤维化。在一些实施方案中,患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(对于F508del突变纯合的)、F508del/门控基因型或F508del/残余功能(RF)基因型。在一些实施方案中,患者是杂合的并且具有一个F508del突变。

[0432] 如本文所用,“最小功能(MF)突变”是指与最小CFTR功能(很少至没有功能的CFTR蛋白)相关的CFTR基因突变,并且包括:例如,与CFTR通道打开和关闭能力的严重缺陷相关的突变,称为有缺陷的通道门控或“门控突变”;与CFTR细胞加工及其向细胞表面递送的严重缺陷相关的突变;与无(或最小)CFTR合成相关的突变;以及与通道电导的严重缺陷相关的突变。下表C包括通过FDA批准的基因型分析可检测的CFTR最小功能突变的非排他性列表。在一些实施方案中,如果突变满足以下两个标准中的至少一个,则将其视为MF突变:

[0433] (1) 未翻译蛋白的生物学似真性(遗传序列预测完全不存在CFTR蛋白),或

[0434] (2) 支持缺乏对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合响应性的体外测试,以及基于群体的临床严重性的证据(如在大量患者登记中所报道的)。

[0435] 在一些实施方案中,最小功能突变是导致很少至没有功能的CFTR蛋白并且在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合不响应的那些。

[0436] 在一些实施方案中,最小功能突变是在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合不响应的那些。在一些实施方案中,最小功能突变是基于在体外实验中满足以下标准的体外测试的突变:

[0437] • 基线氯化物转运<野生型CFTR的10%,以及

[0438] • 在该测定中,在添加TEZ、IVA或TEZ/IVA后,氯化物转运比基线增加<10%。

[0439] 在一些实施方案中,具有至少一种最小功能突变的患者表现出如下定义的临床严重程度的证据:

[0440] • 平均汗液氯化物>86mmol/L,以及

[0441] • 胰腺功能不全(PI)的患病率>50%。

[0442] 具有F508del/最小功能基因型的患者定义为杂合F508del-CFTR的患者,其第二CFTR等位基因包含最小功能突变。在一些实施方案中,具有F508del/最小功能基因型的患者是杂合F508del-CFTR的患者,其第二CFTR等位基因包含导致具有最小CFTR功能(很少至没有功能的CFTR蛋白)的CFTR蛋白并且在体外对化合物II、化合物III或化合物II和化合物III的组合不响应的突变。

[0443] 在一些实施方案中,最小功能突变可以使用3个主要来源确定:

[0444] • 突变对响应的生物学似真性(即,突变类别)

[0445] • 基于群体的临床严重程度的证据(根据CFTR2患者注册表;2016年2月15日访问)

[0446] o 平均汗液氯化物>86mmol/L,以及

[0447] o 胰腺功能不全(PI)的患病率>50%

[0448] • 体外测试

[0449] ○ 导致基线氯化物转运<野生型CFTR的10%的突变被认为是最小功能

[0450] o 在添加化合物II和/或化合物III之后导致氯化物转运<野生型CFTR的<10%的

突变被认为是无应答的。

[0451] 如本文所用,“残余功能突变”是指II至V类突变,其具有一些残余氯化物转运并导致较不严重的临床表型。残余功能突变是CFTR基因中的突变,其导致细胞表面的蛋白量或功能降低,这可以产生部分CFTR活性。

[0452] 已知导致残余功能表型的CFTR基因突变的非限制性实例包括选自以下的CFTR残余功能突变:2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→G、711+3A→G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K和K1060T。例如,导致有缺陷的mRNA剪接的CFTR突变诸如2789+507A导致蛋白质合成减少,但是将一些功能性CFTR递送到细胞表面以提供残余功能。其他降低电导和/或门控的CFTR突变诸如R117H在细胞表面产生正常量的CFTR通道,但是功能水平低,从而导致残余功能。在一些实施方案中,CFTR残余功能突变选自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K和K1060T。在一些实施方案中,CFTR残余功能突变选自R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K和A1067T。

[0453] 残余CFTR功能可以使用基于细胞的测定,诸如FRT测定(Van Goar, F.等人(2009)PNAS第106卷第44期,18825-18830;以及Van Goor, F.等人(2011)PNAS第108卷第46期,18843-18846),在细胞(体外)水平上表征,以测量通过突变CFTR通道转运的氯离子的量。残余功能突变导致CFTR依赖性离子转运减少但不能完全消除。在一些实施方案中,残余功能突变导致FRT测定中CFTR活性降低至少约10%。在一些实施方案中,残余功能突变导致FRT测定法中CFTR活性降低至多约90%。

[0454] 具有F508del/残余功能基因型的患者定义为杂合F508del-CFTR的患者,其第二CFTR等位基因包含一个突变,该突变导致细胞表面的蛋白质量或功能降低,这产生部分CFTR活性。

[0455] 具有F508del/门控突变基因型的患者定义为杂合F508del-CFTR的患者,其第二CFTR等位基因包含与门控缺陷相关并在临床上被证明对化合物III有响应的突变。此类突变的实例包括:G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D。

[0456] 在一些实施方案中,本文所公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法各自独立地使氯化物转运增加至高于患者的基线氯化物转运。

[0457] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,并且基于体外和/或临床数据,预期是和/或响应于本文公开的任何新型化合物,诸如化合物I、化合物II、化合物III和/或化合物IV基因型。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,并且基于体外和/或临床数据,预期是和/或响应于以下的任何组合:(i)本文公开的新型化合物,诸如化合物I,以及(ii)化合物II,和/或化合物III和/或化合物IV基因型。

[0458] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自表A所列任何突变的CFTR基因突变。

[0459] 表A.CF突变

[0460]

078delT
1078delT
11234V
1154insTC
1161delC
1213delT
1248+1G→A
1249-1G→A
124del23bp
1259insA
1288insTA
1341+1G->A
1342-2A->C
1461ins4
1471delA
1497delGG
1507del
1525-1G→A
1525-2A→G
1548delG
1577delTA
1609del CA
1677delTA
1716G/A
1717-1G→A
1717-8G→A
1782delA
1811+1.6kbA->G
1811+1G->C
1811+1.6kbA→G

[0461]

1811+1G→C
1812-1G->A
1898+1G->A
1812-1G→A
1824delA
182delT 1119delA
185+1G→T
1898+1G->T
1898+1G→A
1898+1G→C
1898+3A->G
1898+5G->T
1924del7
1949del84
2043delG
2055del9→A
2105-2117del13insAGAAA
2118del14
2143delT
2183AA->G+
2183AA→G
2183AA→G ^a
2183delAA->G#
2183delAA→G
2184delA
2184insA
2307insA
2347delG
2556insAT
2585delT
2594delGT
2622+1G->A
2622+1G->A
2659delC
2711delT
271delT
2721del11
2732insA
2789+2insA
2789+5G→A
2790-1G→C
2790-1G->C

[0462]

2869insG
2896insAG
2942insT
2957delT
296+1G→A
2991del32
3007delG
3028delA
3040G→C
306insA
306insA 1138insG
3120G→A
3121-1G→A
3121-2A→G
3121-977_3499+248 del2515
3132delTG
3141del9
3171delC
3195del6
3199del6
3272-26A->G
3500-2A→G
3600+2insT
365-366insT
3659delC
3667ins4
3737delA
3791delC
3821delT
3849+10kbC→T
3849+10kbC->T
3850-1G→A
3850-3T->G
3850-1G->A
3876delA
3878delG
3905InsT
3905insT
394delTT
4005+1G->A
4005+2T->C
4005+1G→A

[0463]

4005+IG->A
4010del4
4015delA
4016insT
4021dupT
4040delA
405+1G→A
405+3A→C
405+IG->A
406-1G→A
406-IG->A
4209TGTT->A
4209TGTT→AA
4279insA
4326delTC
4374+1G→T
4374+IG->T
4382delA
4428insGA
442delA
457TAT→G
541delC
574delA
5T
621+1G→T
621+3A->G
663delT
663delT 1548delG
675del4
711+1G->T
711+3A->G
711+1G→T
711+3A→G
711+5G→A
712-1G->T
7T
852del22
935delA
991del5
A1006E
A120T
A234D

[0464]

A349V
A455E
A613T
A46D
A46Db
A559T
A559Tb
A561E
C276X
C524R
C524X
CFTRdel2,3
CFTRdele22-23
D110E
D110H
D1152H
D1270N
D192G
D443Y
D513G
D579G
D614G
D836Y
D924N
D979V
E1104X
E116K
E1371X
E193K
E193X
E403D
E474K
E56K
E585X
E588V
E60K
E822K
E822X
E831X
E92K
E92X
F1016S

[0465]

F1052V
F1074L
F1099L
F191V
F311del
F311L
F508C
F508del
F575Y
G1061R
G1069R
G1244E
G1249R
G126D
G1349D
G149R
G178R
G194R
G194V
G27R
G27X
G314E
G330X
G458V
G463V
G480C
G542X
G550X
G551D
G551S
G576A
G622D
G628R
G628R(G->A)
G970D
G673X
G85E
G91R
G970R
G970R
H1054D
H1085P

[0466]

H1085R
H1375P
H139R
H199R
H199Y
H609R
H939R
I1005R
I1027T
I1234V
I1269N
I1366N
I148T
I175V
I3336K
I502T
I506S
I506T
I507del
I507del
I601F
I618T
I807M
I980K
IVS14b+5G->A
K710X
K710X
K710X
L102R
L1065P
L1077P
L1077Pb
L1254X
L1324P
L1335P
L138ins
L1480P
L15P
L165S
L206W
L218X
L227R

[0467]

L320V
L346P
L453S
L467P
L467Pb
L558S
L571S
L732X
L927P
L967S
L997F
M1101K
M1101R
M152V
M1T
M1V
M265R
M470V
M952I
M952T
N1303K
P205S
P574H
P5L
P67L
P750L
P99L
Q1100P
Q1291H
Q1291R
Q1313X
Q1382X
Q1411X
Q1412X
Q220X
Q237E
Q237H
Q452P
Q290X
Q359K/T360K
Q39X
Q414

[0468]

Q414X
E585X
Q493X
Q525X
Q552X
Q685X
Q890X
Q890X
Q98R
Q98X
R1066C
R1066H
R1066M
R1070Q
R1070W
R1102X
R1158X
R1162L
R1162X
R117C
R117G
R117H
R117L
R117P
R1283M
R1283S
R170H
R258G
R31C
R31L
R334L
R334Q
R334W
R347H
R347L
R347P
R352Q
R352W
R516G
R553Q
R553X
R560K

[0469]

R560S
R560T
R668C
R709X
R74W
R751L
R75Q
R75X
R764X
R792G
R792X
R851X
R933G
S1118F
S1159F
S1159P
S1196X
S1235R
S1251N
S1255P
S1255X
S13F
S341P
S434X
S466X
S489X
S492F
S4X
S549N
S549R
S549R(A->C)
S549R(T->G)
S589N
S737F
S912L
S912X
S945L
S977F
T1036N
T1053I
T1246I
T338I

[0470]

T604I
V1153E
V1240G
V1293G
V201M
V232D
V456A
V456F
V520F
V562I
V754M
W1089X
W1098C
W1098R
W1098X
W1204X
W1282R
W1282X
W361R
W401X
W496X
W57G
W57R
W57X
W846X
Y1014C
Y1032C
Y1092X
Y109N
Y122X
Y161D
Y161S
Y563D
Y563N
Y569C
Y569D
Y569Db
Y849X
Y913C
Y913X

[0471] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重性或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、

S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G、1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R (G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R (A->C)、S549R (T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C和Y913C的CFTR基因突变。

[0472] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的至少一种组合突变:G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G。

[0473] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的至少一种组合突变:1949del84、3141del9、3195del6、3199del6、3905InsT、4209TGTT->A、A1006E、A120T、A234D、A349V、A613T、C524R、D192G、D443Y、D513G、D836Y、D924N、D979V、E116K、E403D、E474K、E588V、E60K、E822K、F1016S、F1099L、F191V、F311del、F311L、F508C、F575Y、G1061R、G1249R、G126D、G149R、G194R、G194V、G27R、G314E、G458V、G463V、G480C、G622D、G628R、G628R (G->A)、G91R、G970D、H1054D、H1085P、H1085R、H1375P、H139R、H199R、H609R、H939R、I1005R、I1234V、I1269N、I1366N、I175V、I502T、I506S、I506T、I601F、I618T、I807M、I980K、L102R、L1324P、L1335P、L138ins、L1480P、L15P、L165S、L320V、L346P、L453S、L571S、L967S、M1101R、M152V、M1T、M1V、M265R、M952I、M952T、P574H、P5L、P750L、P99L、Q1100P、Q1291H、Q1291R、Q237E、

Q237H、Q452P、Q98R、R1066C、R1066H、R117G、R117L、R117P、R1283M、R1283S、R170H、R258G、R31L、R334L、R334Q、R347L、R352W、R516G、R553Q、R751L、R792G、R933G、S1118F、S1159F、S1159P、S13F、S549R(A->C)、S549R(T->G)、S589N、S737F、S912L、T1036N、T1053I、T1246I、T604I、V1153E、V1240G、V1293G、V201M、V232D、V456A、V456F、V562I、W1098C、W1098R、W1282R、W361R、W57G、W57R、Y1014C、Y1032C、Y109N、Y161D、Y161S、Y563D、Y563N、Y569C和Y913C。

[0474] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有CFTR基因突变G551D。在一些实施方案中,患者对于G551D基因突变是纯合的。在一些实施方案中,患者对于G551D基因突变是杂合的。在一些实施方案中,患者对于G551D基因突变是杂合的,在一个等位基因上具有G551D突变,并且在另一个等位基因上具有任何其他引起CF的突变。在一些实施方案中,患者对于在一个等位基因上的G551D基因突变是杂合的,并且在另一个等位基因上的另一个引起CF的基因突变是F508del、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、Δ I507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T中的任一个。在一些实施方案中,患者对于G551D基因突变是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是F508del。在一些实施方案中,患者对于G551D基因突变是杂合的,并且另一种CFTR基因突变是R117H。

[0475] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有CFTR基因突变F508del。在一些实施方案中,患者对于F508del基因突变是纯合的。在一些实施方案中,患者对于F508del基因突变是杂合的,其中患者在一个等位基因上具有F508del基因突变,并且在另一个等位基因上具有任何其他引起CF的基因突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,包括但不限于G551D、G542X、N1303K、W1282X、R117H、R553X、1717-1G->A、621+1G->T、2789+5G->A、3849+10kbC->T、R1162X、G85E、3120+1G->A、Δ I507、1898+1G->A、3659delC、R347P、R560T、R334W、A455E、2184delA或711+1G->T。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是G551D。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是R117H。

[0476] 在一些实施方案中,患者具有选自以下的至少一种组合突变:

[0477] D443Y;G576A;R668C、

[0478] F508C;S1251N、

[0479] G576A;R668C、

[0480] G970R;M470V、

[0481] R74W;D1270N、

[0482] R74W;V201M,以及

[0483] R74W;V201M;D1270N。

[0484] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变。在一些实施方案中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的CFTR基因突变。在一

些实施方案中,患者拥有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变。在一些实施方案中,该方法相对于患者基线氯化物转运增加了氯化物转运。

[0485] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR基因突变。

[0486] 在一些实施方案中,患者拥有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR基因突变。在一些实施方案中,患者拥有选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的CFTR基因突变。在一些实施方案中,患者拥有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR基因突变。

[0487] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。

[0488] 在一些实施方案中,在本文公开的治疗囊性纤维化、减轻其严重程度或对其进行对症治疗的方法中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V、G1069R、R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N、D1152H、1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C、621+3A->G的CFTR基因突变,并且CFTR突变选自F508del、R117H和G551D;并且CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。

[0489] 在一些实施方案中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、S1255P、G1349D、S549N、S549R、S1251N、E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。在一些实施方案中,患者拥有选自G178R、G551S、G970R、G1244E、

S1255P、G1349D、S549N、S549R和S1251N的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。在一些实施方案中,患者拥有选自E193K、F1052V和G1069R的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。

[0490] 在一些实施方案中,患者拥有选自R117C、D110H、R347H、R352Q、E56K、P67L、L206W、A455E、D579G、S1235R、S945L、R1070W、F1074L、D110E、D1270N和D1152H的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。

[0491] 在一些实施方案中,患者拥有选自1717-1G->A、621+1G->T、3120+1G->A、1898+1G->A、711+1G->T、2622+1G->A、405+1G->A、406-1G->A、4005+1G->A、1812-1G->A、1525-1G->A、712-1G->T、1248+1G->A、1341+1G->A、3121-1G->A、4374+1G->T、3850-1G->A、2789+5G->A、3849+10kbC->T、3272-26A->G、711+5G->A、3120G->A、1811+1.6kbA->G、711+3A->G、1898+3A->G、1717-8G->A、1342-2A->C、405+3A->C、1716G/A、1811+1G->C、1898+5G->T、3850-3T->G、IVS14b+5G->A、1898+1G->T、4005+2T->C和621+3A->G的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。在一些实施方案中,患者拥有选自1717-1G->A、1811+1.6kbA->G、2789+5G->A、3272-26A->G和3849+10kbC->T的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H和G551D。在一些实施方案中,患者拥有选自2789+5G->A和3272-26A->G的CFTR基因突变,并且人CFTR突变选自F508del、R117H。

[0492] 在一些实施方案中,患者在一个等位基因上具有引起CF的突变,并且在另一个等位基因上具有引起CF的突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,包括但不限于在一个CFTR等位基因上的F508del和在第二个CFTR等位基因上的CFTR突变,其与最小CFTR功能、残余CFTR功能或CFTR通道门控活性缺陷相关。

[0493] 在一些实施方案中,引起CF的突变选自表A。在一些实施方案中,引起CF的突变选自表B。在一些实施方案中,引起CF的突变选自表C。在一些实施方案中,引起CF的突变选自图3。在一些实施方案中,患者是杂合的,在一个CFTR等位基因上具有选自图3的表中所列突变的引起CF的突变,并且在另一个CFTR等位基因上具有选自表B中所列CFTR突变的引起CF的突变:

[0494] 表B:CFTR突变

	Q39X	621+1G→T	A559T
	W57X	1248+1G→A	R560T
	E60X	1341+1G→A	R560S
	R75X	1717-1G→A	A561E
	E92X	1811+1.6kbA→G	Y569D
	Q98X	1811+1G→C	L1065P
	Y122X	1812-1G→A	R1066C
	L218X	1898+1G→A	R1066M
	Q220X	2622+1G→A	L1077P
	C276X	3120+1G→A	H1085R
	Q290X	3120G→A	M1101K
	G330X	3850-1G→A	N1303K
	W401X	4005+1G→A	3849+10kbC→T
	Q414X	4374+1G→T	3272-26A→G
	S434X	663delT	711+3A→G
	S466X	2183AA→G	E56K
	S489X	CFTRdel2,3	P67L
	Q493X	3659delC	R74W
	W496X	394delTT	D110E
	Q525X	2184insA	D110H
	G542X	3905insT	R117C
	Q552X	2184delA	L206W
	R553X	1078delT	R347H
	E585X	1154insTC	R352Q
	G673X	2183delAA→G	A455E
	R709X	2143delT	D579G
[0495]	K710X	1677delTA	E831X
	L732X	3876delA	S945L
	R764X	2307insA	S977F
	R785X	4382delA	F1052V
	R792X	4016insT	R1070W
	E822X	2347delG	F1074L
	W846X	3007delG	D1152H
	R851X	574delA	D1270N
	Q890X	2711delT	G178R
	S912X	3791delC	S549N
	W1089X	CFTRdele22-23	S549R
	Y1092X	457TAT→G	G551D
	E1104X	2043delG	G551S
	R1158X	2869insG	G1244E
	R1162X	3600+2insT	S1251N
	S1196X	3737delA	S1255P
	W1204X	4040delA	G1349D
	S1255X	541delC	
	W1282X	A46D	
	Q1313X	T338I	
	621+1G→T	R347P	
	711+1G→T	L927P	
	711+5G→A	G85E	
	712-1G→T	S341P	
	405+1G→A	L467P	
	405+3A→C	I507del	
	406-1G→A	V520F	

[0496] 表C:CFTR突变

标准	突变				
截短突变 或无义突 变 ● %PI >5 0%和/或 SwCl ⁻ >8 6 mmol/L ● 无全 长蛋白	S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
	G27X	Q290X	G550X	E822X	R1158X
	Q39X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
	W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
	E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
	R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
	E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
	Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
	Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
	E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
剪接突变 或正准剪 接突变 ● %PI >5 0%和/或 SwCl ⁻ >8 6 mmol/L ● 没有 或很少成 熟 mRNA	L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
	Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
	185+1G→	711+5G→	1717-8G→	2622+1G→	3121-1G
	T	A	A	A	→A
	296+1G→	712-1G→T	1717-1G→	2790-1G→	3500-2A
	A		A	C	→G
	405+1G→	1248+1G→	1811+1G→	3040G→C	3600+2ins
	A	A	C	(G970R)	T
	405+3A→	1249-1G→	1811+1.6kb		3850-1G
	C	A	A→G		→A
小(≤3 个 核苷酸) 插入/缺 失移码突 变 ● %PI >5 0%和/或 SwCl ⁻ >8 6 mmol/L ● 混杂 和/或截 短蛋白	406-1G→	1341+1G→	1812-1G→	3120G→A	4005+1G
	A	A	A		→A
	621+1G→	1525-2A→	1898+1G→	3120+1G→	4374+1G
	T	G	A	A	→T
	711+1G→	1525-1G→	1898+1G→	3121-2A→	
	T	A	C	G	
	182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
	306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
	365-366in sT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
	394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
非小(>3 个核苷	442delA	1213delT	2183AA→G _a	2957delT	4021dupT
	444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
	457TAT →G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
	541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delT C
	574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
	663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
	935delA	1609del CA	2594delGT	3791delC	
	1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
	CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
	CFTRdele22,23	1924del7		3667ins4	
	124del23bp	2055del9→A		4010del4	

标准	突变			
酸)插入/ 缺失移码 突变	852del22	2105-2117del13insAGA	4209TGTT→AA	
● %PI >5 0%和/或 SwCl ⁻ >8 6 mmol/L ● 混杂 和/或截 短蛋白	991del5	2721del11		
对化合物 III 单独 或与化合 物 II 或化 合物 IV 的组合不 响应的 II 类、III 类、IV 类 突变/或 错义突 变:	A46D ^b G85E R347P L467P ^b I507del	V520F A559T ^b R560T R560S A561E	Y569D ^b L1065P R1066C L1077P ^b M1101K	N1303K
[0498] 和 ● 在体 外对化合 物 III 单 独或与化 合物 II 或 化合物 IV 的组 合不响应				

[0499] 注意: %PI: CFTR2 患者注册表中胰腺不足的 F508del-CFTR 杂合患者的百分比;
SwCl⁻: CFTR2 患者注册表中 F508del-CFTR 杂合患者的平均汗液氯化物

[0500] ^a也称为 2183del1AA→G。

[0501] ^b未发布数据。

[0502] 在一些实施方案中, 患者是: 具有 F508del/MF (F/MF) 基因型 (对于 F508del 和预期对 CFTR 调节剂诸如化合物 III 不响应的 MF 突变是杂合的); 具有 F508del/F508del (F/F) 基因型 (对于 F508del 是纯合的); 和/或具有 F508del/门控 (F/G) 基因型 (对于 F508del 和已知是

CFTR调节剂-响应性的(例如,化合物III-响应性的)门控突变是杂合的)。在一些实施方案中,具有F508del/MF(F/MF)基因型的患者具有预期对化合物II、化合物III以及化合物II和化合物III两者不响应的MF突变。在一些实施方案中,具有F508del/MF(F/MF)基因型的患者具有表C中的MF突变中的任一种。

[0503] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,包括截短突变、剪接突变、小(≤ 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变;非小(> 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变;以及对化合物III单独或与化合物II或化合物IV的组合不响应的II类、III类、IV类突变。

[0504] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是截短突变。在一些具体的实施方案中,截短突变是表C中所列的截短突变。

[0505] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是剪接突变。在一些具体的实施方案中,剪接突变是表C中所列的剪接突变。

[0506] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是小(≤ 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变。在一些具体的实施方案中,小(≤ 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变是表C中所列的小(≤ 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变。

[0507] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,基于体外和/或临床数据,预期是和/或响应于以下的任何组合:(i)选自本文公开的那些的新型化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,以及它们的药学上可接受的盐,以及它们的氘化衍生物);以及(ii)化合物II,和/或化合物III,和/或化合物IV。

[0508] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是任何引起CF的突变,基于体外和/或临床数据,预期是和/或响应于以下的三联组合:选自本文公开的那些的新型化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,以及它们的药学上可接受的盐,以及它们的氘化衍生物);以及化合物II和化合物III。

[0509] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是非小(> 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变。在一些具体的实施方案中,非小(> 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变是表5B中所列的非小(> 3 个核苷酸)插入或缺失移码突变。

[0510] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是对化合物III单独或与化合物II或化合物IV的组合不响应的II类、III类、IV类突变。在一些具体的实施方案中,对化合物III单独或与化合物II或化合物IV的组合不响应的II类、III类、IV类突变是对表C中所列的化合物III单独或与化合物II或化合物IV的组合不响应的II类、III类、IV类突变。

[0511] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是表C中所列的任何突变。

[0512] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是表A、表B、表C和图3中所列的任何突变,但不是F508del。

[0513] 在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是表A中所列的任何突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是表B中所列的任何突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个

CFTR基因突变是表C中所列的任何突变。在一些实施方案中,患者对于F508del是杂合的,并且另一个CFTR基因突变是图3中所列的任何突变。

[0514] 在一些实施方案中,患者对于F508del是纯合的。

[0515] 在一些实施方案中,患者是杂合的,在一个CFTR等位基因上具有选自图3的表中所列的突变的引起CF的突变,在另一个CFTR等位基因上具有选自表C中所列的CFTR突变的另一个引起CF的突变。

[0516] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗在呼吸和非呼吸上皮的顶膜中表现出残余CFTR活性的患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对其进行对症治疗。使用本领域已知的方法,例如标准的电生理学、生化或组织化学技术,可以容易地检测上皮表面上的残余CFTR活性。这些方法使用体内或离体电生理学技术、汗液或唾液Cl⁻浓度测量或离体生化或组织化学技术监测细胞表面密度来鉴定CFTR活性。使用这些方法,对于各种不同突变为杂合或纯合的患者,包括最常见突变F508del以及其他突变诸如G551D突变或R117H突变为杂合的患者,可以容易地检测残余CFTR活性。在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗表现出很少或没有残余CFTR活性的患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对其进行对症治疗。在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗在呼吸上皮的顶膜中表现出很少或没有残余CFTR活性的患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对其进行对症治疗。

[0517] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于使用药理学方法治疗表现出残余CFTR活性的患者的囊性纤维化或减轻其严重性。这些方法增加了细胞表面存在的CFTR的量,从而在患者中诱导迄今不存在的CFTR活性或增加患者中残余CFTR活性的现有水平。

[0518] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗具有某些表现出残余CFTR活性的基因型的患者的囊性纤维化或减轻其严重性。

[0519] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗具有某些临床表型(例如通常与上皮顶膜中残余CFTR活性的量相关的轻度至中度临床表型)的患者的囊性纤维化、减轻其严重性或对其进行对症治疗。这些表型包括表现出胰腺充足的患者。

[0520] 在一些实施方案中,本文公开的组合物可用于治疗被诊断为患有胰腺充足、自发性胰腺炎和先天性双侧输精管缺失或轻度肺部疾病的患者、减轻其严重性或对其进行对症治疗,其中所述患者表现出残余CFTR活性。

[0521] 在一些实施方案中,本公开涉及在体外或体内增强或诱导阴离子通道活性的方法,其包括使通道与本文公开的组合物接触。在一些实施方案中,阴离子通道是氯离子通道或碳酸氢根通道。在一些实施方案中,阴离子通道是氯离子通道。

[0522] 在本文公开的治疗囊性纤维化的方法的一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III或III-d及其药学上可接受的盐的至少一种化合物15天后患者在一秒内的预测用力呼气量百分比(ppFEV₁)相对于所述施用前的患者的ppFEV₁的绝对变化范围为3%至40%。

[0523] 在本文公开的治疗囊性纤维化的方法的一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III及其药学上可接受的盐的至少一种化合物29天后患者在一秒内的预测用力呼气量百分比(ppFEV₁)相对于所述施用前的患者的ppFEV₁的绝对变化范围为3%

至40%。

[0524] 在本文公开的治疗囊性纤维化的方法的一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III或III-d及其药学上可接受的盐的至少一种化合物15天后患者的汗液氯化物从基线(即,相对于所述施用前患者的汗液氯化物)的绝对变化范围为-2至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-5至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-10至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-2至-65mmol/L。

[0525] 在本文公开的治疗囊性纤维化的方法的一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III及其药学上可接受的盐的至少一种化合物29天后患者的汗液氯化物从基线(即,相对于所述施用前患者的汗液氯化物)的绝对变化范围为-2至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-5至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-10至-65mmol/L。在一些实施方案中,所述患者的汗液氯化物的绝对变化范围为-2至-65mmol/L。

[0526] 在一些实施方案中,将三联组合施用于患者,所述患者具有一个F508del突变和一个最小功能突变,并且未服用所述选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III或III-d及其药学上可接受的盐的至少一种化合物中的任一种。

[0527] 在一些实施方案中,将三联组合施用于具有F508del突变的两个拷贝的患者,其中患者服用了选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III或III-d及其药学上可接受的盐的至少一种化合物,但没有服用所述选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物中的任一种。

[0528] 在一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III或III-d及其药学上可接受的盐的至少一种化合物15天后患者在一秒内的ppFEV₁相对于所述施用前的患者的ppFEV₁的绝对变化范围为3%至35%。

[0529] 在一些实施方案中,在施用选自化合物I及其药学上可接受的盐的至少一种化合物、选自化合物II及其药学上可接受的盐的至少一种化合物和选自化合物III及其药学上可接受的盐的至少一种化合物29天后患者在一秒内的ppFEV₁相对于所述施用前的患者的ppFEV₁的绝对变化范围为3%至35%。

[0530] 在一些实施方案中,患者的ppFEV₁相对于在这种三联组合施用之前患者的ppFEV₁的绝对变化可以计算为(基线后值-基线值)。基线值定义为在治疗期(第1天)中第一剂研究药物之前收集的最近的非缺失测量值。

[0531] 所需的API和包含此类API的片剂的确切量将因受试者而变化,取决于受试者的种类、年龄和一般状况、疾病的严重性、特定的药剂、其施用模式等。本公开的化合物可以配制成剂量单位形式,以易于施用和保持剂量均匀性。如本文所用,表述“剂量单位形式”是指适合于待治疗患者的药剂的物理上离散的单位。然而,应当理解,本公开的API和包含此类API的片剂的总的每日用法将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或有机

体的特定有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的病症和病症的严重性;施用的特定API的活性;使用的特定组合物;患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;使用的特定化合物的排泄率;治疗的持续时间;与使用的特定化合物组合使用或偶然使用的药物以及在医学领域熟知的类似的因素。如本文所用,术语“患者”是指动物,诸如哺乳动物,甚至还诸如人。

[0532] 在一些实施方案中,本公开还涉及使用前述化合物的同位素标记的化合物的治疗方法,所述同位素标记的化合物具有与本文所公开的相同的结构,不同之处在于其中一个或多个原子已被具有与通常天然存在的原子的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的一个或多个原子取代(同位素标记)。可商购获得的并适用于本公开的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

[0533] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益方式使用。它们可以适用于药物和/或多种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,氘(^3H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物由于相对简单的制备和出色的可检测性而特别适用于多种类型的测定,诸如底物组织分布测定。例如,氘(^2H)标记的化合物在治疗上是有用的,具有优于非 ^2H 标记的化合物的潜在治疗优势。通常,由于下述的动力学同位素效应,氘(^2H)标记的化合物和盐与未同位素标记的化合物和盐相比可具有更高的代谢稳定性。更高的代谢稳定性直接转化为更长的体内半衰期或更低的剂量,这可能是期望的。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行合成方案和相关描述中、本文实施例部分和制备部分中公开的程序,用容易获得的同位素标记的反应物代替非同位素标记的反应物来制备。

[0534] 在一些实施方案中,同位素标记的化合物和盐是氘(^2H)标记的化合物和盐。在一些具体的实施方案中,同位素标记的化合物和盐是氘(^2H)标记的,其中一个或多个氢原子已被氘取代。在化学结构中,氘表示为“ ^2H ”或“D”。

[0535] 氘(^2H)标记的化合物和盐可通过主要的动力学同位素效应操纵化合物的氧化代谢。主要的动力学同位素效应是由同位素核的交换引起的化学反应速率的变化,这又是由在该同位素交换之后形成共价键所必需的基态能量的变化引起的。较重同位素的交换通常会降低化学键的基态能量,从而减少限速键的断裂。如果键断裂发生在沿着多产物反应的坐标的鞍点区域中或附近,则产物分配比可以显著改变。解释:如果氘在不可交换的位置与碳原子键合,则速率差 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ 是典型的。有关进一步的讨论,参见S.L.Harbeson和R.D.Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann.Rep.Med.Chem.2011, 46,403-417;以及T.G.Gant“Using deuterium in drug discovery:leaving the label in the drug”J.Med.Chem.2014,57,3595-3611,它们的相关部分以引用方式独立地并入本文。

[0536] 掺入本公开的同位素标记的化合物和盐中的同位素(例如,氘)的浓度可由同位素富集因子限定。如本文所用,术语“同位素富集因子”是指特定同位素的同位素丰度与自然丰度之间的比率。在一些实施方案中,如果本公开的化合物中的取代基表示氘,则此类化合物对于每个指定的氘原子具有的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子处52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少

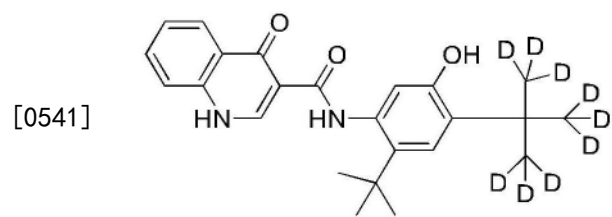
6466.7 (97%氘掺入)、至少6600 (99%氘掺入) 或至少6633.3 (99.5%氘掺入)。

[0537] 当发现和开发治疗剂时,本领域技术人员试图优化药物动力学参数,同时保留所需的体外性质。可以合理地假设许多药代动力学特性较差的化合物容易发生氧化代谢。

[0538] 本领域普通技术人员将理解,与相应的氢类似物相比,在化合物或活性代谢物上的一个或多个代谢不稳定位置的氘化可以导致一种或多种优异的DMPK性质的改善,同时保持生物活性。一种或多种优异的DMPK性质能会影响药物产品的暴露、半衰期、清除率、代谢和/或甚至对于最佳吸收的食物需求。氘代也可以改变该氘代化合物在其他非氘代位置处的代谢。

[0539] 如本文所用的化合物III-d包括在美国专利号8,865,902 (其以引用方式并入本文) 中公开的氘代化合物和CTP-656。

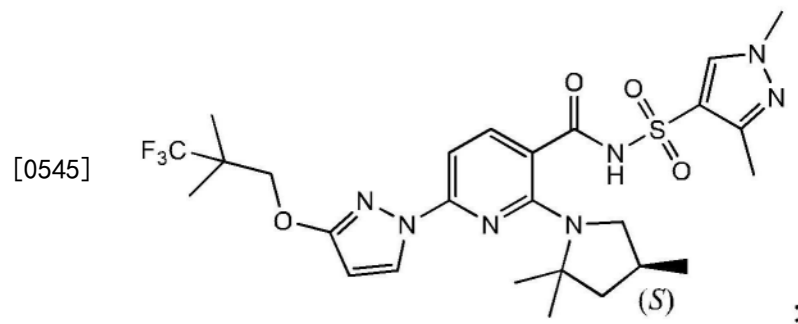
[0540] 如上所述,化合物III-d为:



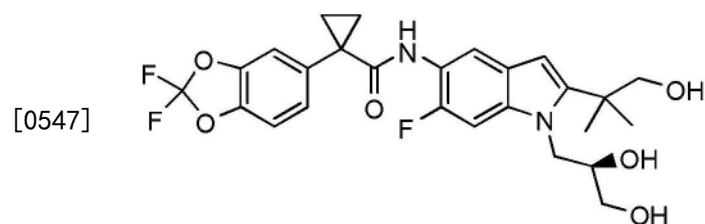
[0542] 本公开的示例性实施方案包括:

[0543] 1. 一种单个片剂, 包含

[0544] (a) 25mg至150mg化合物I:

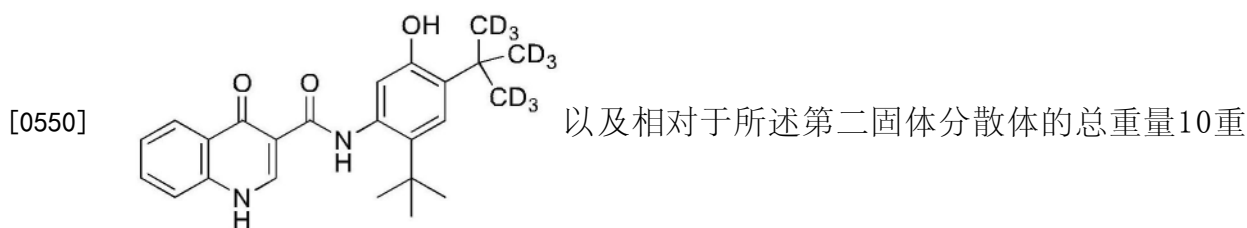


[0546] (b) 第一固体分散体, 所述第一固体分散体包含20mg至150mg化合物II:



[0548] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物; 以及

[0549] (c) 第二固体分散体, 所述第二固体分散体包含25mg至200mg化合物III-d:



量%至30重量%的聚合物。

[0551] 2.如实施方案1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0552] 3.如实施方案1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0553] 4.如实施方案1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0554] 5.如实施方案1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0555] 6.如实施方案1所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HG。

[0556] 6a.如实施方案1所述的单个片剂,其中化合物I是结晶形式A。

[0557] 6b.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A是基本上纯的形式。

[0558] 6c.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在选自 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 和 18.6 ± 0.2 的至少三个 2θ 值处具有信号。

[0559] 6d.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在选自 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 16.4 ± 0.2 的至少三个 2θ 值处具有信号。

[0560] 6e.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 的三个 2θ 值处具有信号。

[0561] 6f.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图在 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 和 16.4 ± 0.2 的六个 2θ 值处具有信号。

[0562] 6g.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图基本上类似于图4A中的X射线粉末衍射图。

[0563] 6h.如实施方案6a所述的单个片剂,其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图,该X射线粉末衍射图基本上类似于图4B中的X射线粉末衍射图。

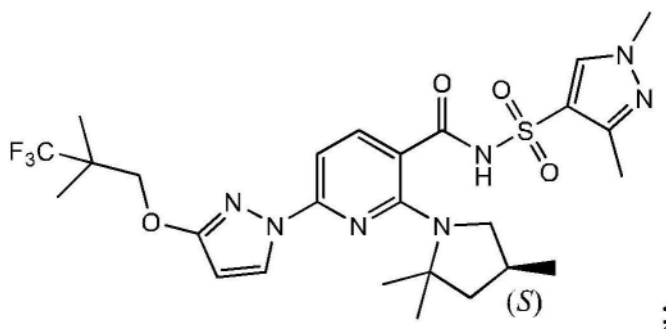
[0564] 7.如实施方案1-6g中任一项所述的单个片剂,包含80mg至120mg化合物I。

[0565] 8.如实施方案1-6g中任一项所述的单个片剂,包含80mg至120mg、85mg至115mg、90mg至110mg或95mg至105mg化合物I。

[0566] 9.如实施方案1-6g中任一项所述的单个片剂,包含100mg化合物I。

- [0567] 10.如实施方案1-6g中任一项所述的单个片剂,包含75mg至125mg化合物I。
- [0568] 11.如实施方案1-10中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II。
- [0569] 12.如实施方案1-10中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含50mg化合物II。
- [0570] 13.如实施方案1-12中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含25mg至50mg、25mg至75mg、50mg至100mg或75mg至125mg化合物III-d。
- [0571] 14.如实施方案1-12中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg化合物III-d。
- [0572] 15.如实施方案1-6中任一项所述的单个片剂,包含
- [0573] 50mg至125mg化合物I;并且其中
- [0574] 所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II;并且
- [0575] 所述第二固体分散体包含75mg至125mg化合物III-d。
- [0576] 16.如实施方案1-6中任一项所述的单个片剂,包含
- [0577] 75mg至125mg化合物I;并且其中
- [0578] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [0579] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III-d。
- [0580] 17.如实施方案1-6中任一项所述的单个片剂,包含
- [0581] 100mg化合物I;并且其中
- [0582] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [0583] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III-d。
- [0584] 18.如实施方案1-17中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体还包含相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠。
- [0585] 19.如实施方案1-18中任一项所述的单个片剂,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0586] 20.如实施方案19所述的单个片剂,其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。
- [0587] 21.如实施方案19所述的单个片剂,其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。
- [0588] 22.如实施方案19所述的单个片剂,其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。
- [0589] 23.如实施方案19所述的单个片剂,其中助流剂是胶体二氧化硅。
- [0590] 24.如实施方案1-23中任一项所述的单个片剂,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。
- [0591] 25.一种药物组合物,包含:
- [0592] (a) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的化合物I;

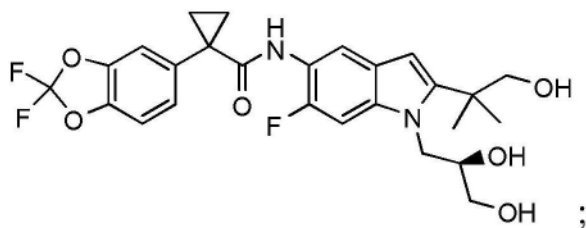
[0593]



[0594] (b) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的第一固体分散体;

[0595] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:

[0596]

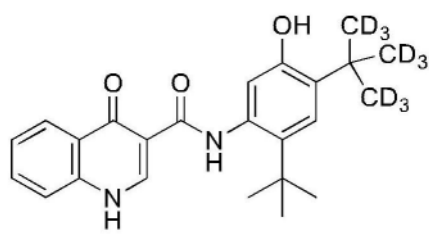


[0597] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[0598] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的第二固体分散体;

[0599] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III-d:

[0600]



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重

量%至30重量%的聚合物。

[0601] 26. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0602] 27. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0603] 28. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0604] 29. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15);并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0605] 30. 如实施方案25所述的药物组合物,其中:

[0606] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II,并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重

量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

[0607] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III-d、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0608] 31.如实施方案25-30中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[0609] 32.如实施方案25-31中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0610] 33.如实施方案25-32中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III-d。

[0611] 34.如实施方案25-33中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0612] 35.如实施方案25-34中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0613] 36.如实施方案35所述的药物组合物,其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。

[0614] 37.如实施方案35所述的药物组合物,其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。

[0615] 38.如实施方案35所述的药物组合物,其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

[0616] 39.如实施方案35所述的药物组合物,其中助流剂是胶体二氧化硅。

[0617] 40.如实施方案25-39中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。

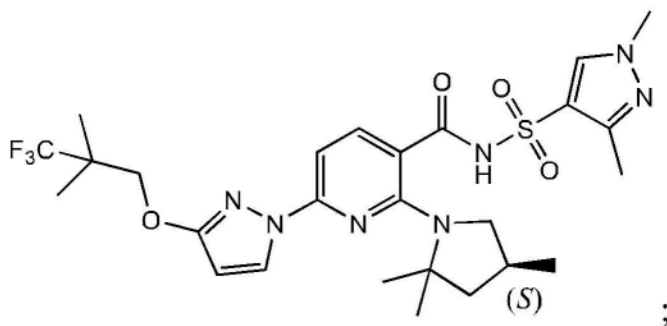
[0618] 41.如实施方案25-40中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂。

[0619] 42.如实施方案25-40中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈颗粒形式。

[0620] 43.一种药物组合物,包含:

[0621] (a) 化合物I:

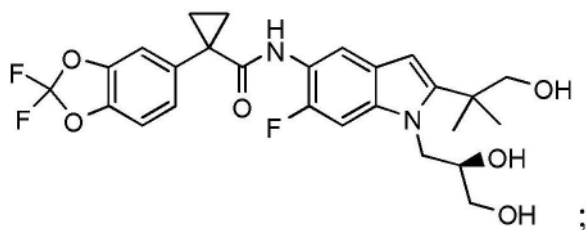
[0622]



[0623] (b) 第一固体分散体,

[0624] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:

[0625]



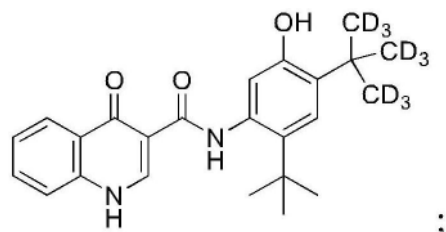
[0626] 以及10重量%至30重量%的聚合物;以及

[0627] (c) 第二固体分散体;

[0628] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III-d:

[0629] 其中

[0630]



以及10重量%至30重量%的聚合物,

[0631] (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比范围为1-4:2:3。

[0632] 43a. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中 (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比为2:2:3。

[0633] 43b. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中 (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比为1:2:3。

[0634] 43c. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中 (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比为4:2:3。

[0635] 44. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0636] 45. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0637] 46. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物

是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0638] 47.如实施方案43所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素(HPMC E15);并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0639] 48.如实施方案43所述的药物组合物,其中:

[0640] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II,并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

[0641] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III-d、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0642] 49.如实施方案43-48中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[0643] 50.如实施方案43-49中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0644] 51.如实施方案43-50中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III-d。

[0645] 52.如实施方案43-51中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0646] 53.如实施方案43-42中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0647] 54.如实施方案53所述的药物组合物,其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。

[0648] 55.如实施方案53所述的药物组合物,其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。

[0649] 56.如实施方案53所述的药物组合物,其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

[0650] 57.如实施方案53所述的药物组合物,其中助流剂是胶体二氧化硅。

[0651] 58.如实施方案43-57中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。

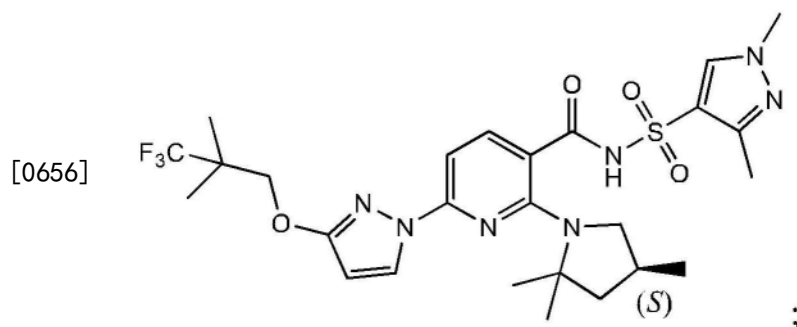
[0652] 59.如实施方案43-58中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂。

[0653] 60.如实施方案43-58中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物呈颗粒形

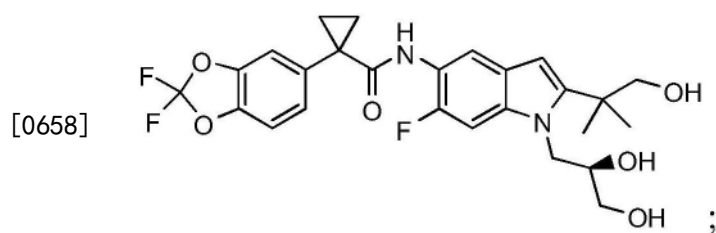
式。

[0654] 61. 一种单个片剂, 包含:

[0655] (a) 25mg至125mg化合物I:

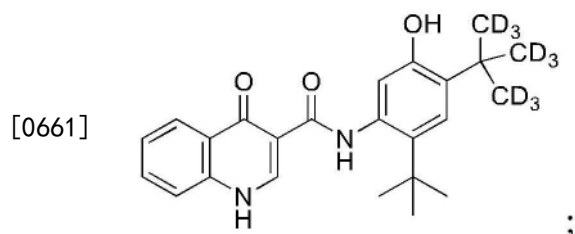


[0657] (b) 60mg至65mg第一固体分散体, 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:



[0659] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素; 以及

[0660] (c) 90mg至95mg第二固体分散体, 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d:



[0662] 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠; 以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0663] (d) 75mg至230mg微晶纤维素;

[0664] (e) 20mg至45mg交联羧甲基纤维素钠; 以及

[0665] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0666] 62. 如实施方案61所述的单个片剂, 其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分, 并且

[0667] (A) 其中所述颗粒内部分包含:

[0668] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0669] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

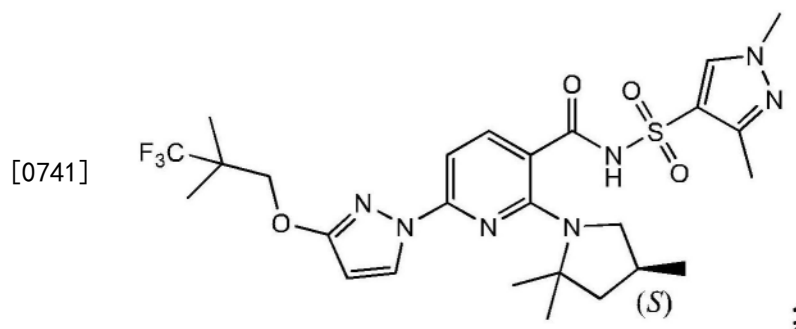
[0670] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[0671] (d) 75mg至85mg所述微晶纤维素;

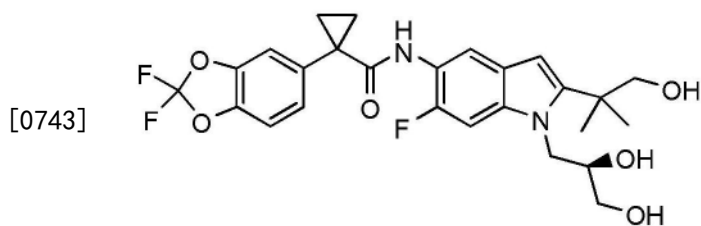
[0672] (e) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠; 以及

- [0673] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0674] (a) 115mg至120mg所述微晶纤维素；以及
- [0675] (b) 3mg至7mg硬脂酸镁。
- [0676] 63. 如实施方案61所述的单个片剂，其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分，并且
- [0677] (A) 其中所述颗粒内部分包含：
- [0678] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0679] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0680] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0681] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠；以及
- [0682] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0683] (a) 85mg至95mg所述微晶纤维素；以及
- [0684] (b) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [0685] 64. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
- [0686] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0687] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0688] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0689] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0690] (e) 195mg至200mg所述微晶纤维素；以及
- [0691] (f) 3mg至7mg硬脂酸镁。
- [0692] 65. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
- [0693] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0694] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0695] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0696] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0697] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素；以及
- [0698] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [0699] 66. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
- [0700] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0701] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0702] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0703] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0704] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素；以及
- [0705] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [0706] 67. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
- [0707] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0708] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0709] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0710] (d) 35mg至40mg所述交联羧甲基纤维素钠；

- [0711] (e) 105mg至115mg乳糖一水合物；
 [0712] (f) 220mg至230mg所述微晶纤维素；
 [0713] (g) 1mg至5mg胶态二氧化硅；以及
 [0714] (h) 4mg至7mg硬脂酸镁。
 [0715] 68. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
 [0716] (a) 90mg至110mg化合物I；
 [0717] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
 [0718] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
 [0719] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
 [0720] (e) 40mg至50mg乳糖一水合物；
 [0721] (f) 90mg至100mg所述微晶纤维素；
 [0722] (g) 1mg至5mg胶态二氧化硅；以及
 [0723] (h) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [0724] 69. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
 [0725] (a) 90mg至110mg化合物I；
 [0726] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
 [0727] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
 [0728] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
 [0729] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素；
 [0730] (f) 1mg至5mg胶态二氧化硅；以及
 [0731] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [0732] 70. 如实施方案61所述的单个片剂，包含
 [0733] (a) 90mg至110mg化合物I；
 [0734] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
 [0735] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
 [0736] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
 [0737] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素；以及
 [0738] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [0739] 71. 一种单个片剂，包含
 [0740] (a) 25mg至150mg化合物I：

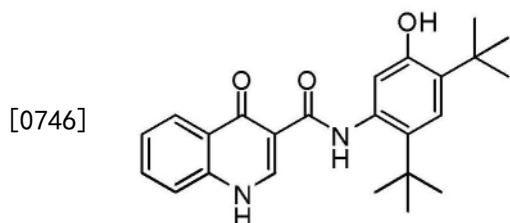


- [0742] (b) 第一固体分散体，所述第一固体分散体包含20mg至150mg化合物II：



[0744] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[0745] (c) 第二固体分散体,所述第二固体分散体包含25mg至200mg化合物III:



以及相对于第二固体分散体的总重量10重量%至30

重量%的聚合物。

[0747] 72.如实施方案71所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0748] 73.如实施方案71所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0749] 74.如实施方案71所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0750] 75.如实施方案71所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0751] 76.如实施方案71所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HG。

[0752] 77.如实施方案71-76中任一项所述的单个片剂,包含80mg至120mg化合物I。

[0753] 78.如实施方案71-76中任一项所述的单个片剂,包含80mg至120mg、85mg至115mg、90mg至110mg或95mg至105mg化合物I。

[0754] 79.如实施方案71-76中任一项所述的单个片剂,包含100mg化合物I。

[0755] 80.如实施方案71-76中任一项所述的单个片剂,包含75mg至125mg化合物I。

[0756] 81.如实施方案71-80中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II。

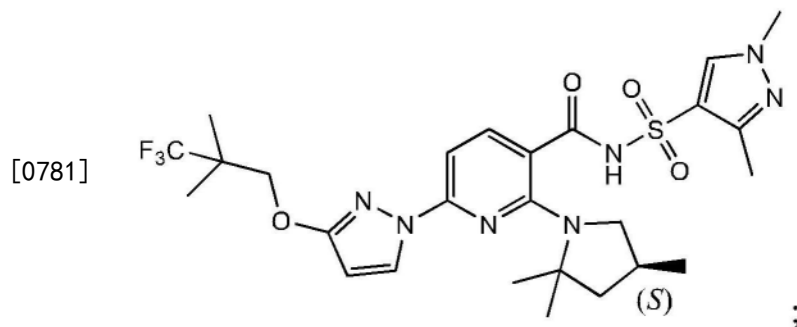
[0757] 82.如实施方案71-80中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含50mg化合物II。

[0758] 83.如实施方案71-82中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含25mg至50mg、25mg至75mg、50mg至100mg或75mg至125mg化合物III。

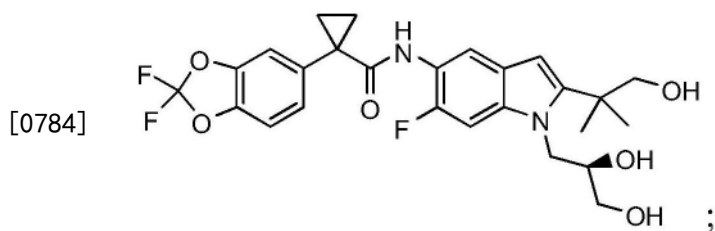
[0759] 84.如实施方案71-82中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg化合物III。

[0760] 85.如实施方案71-76中任一项所述的单个片剂,包含

- [0761] 50mg至125mg化合物I;并且其中
- [0762] 所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II;并且
- [0763] 所述第二固体分散体包含75mg至125mg化合物III。
- [0764] 86.如实施方案71-82中任一项所述的单个片剂,包含
- [0765] 75mg至125mg化合物I;并且其中
- [0766] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [0767] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III。
- [0768] 87.如实施方案71-82中任一项所述的单个片剂,包含
- [0769] 100mg化合物I;并且其中
- [0770] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [0771] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III。
- [0772] 88.如实施方案71-87中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体还包含相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠。
- [0773] 89.如实施方案71-88中任一项所述的单个片剂,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [0774] 90.如实施方案89所述的单个片剂,其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。
- [0775] 91.如实施方案89所述的单个片剂,其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。
- [0776] 92.如实施方案89所述的单个片剂,其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。
- [0777] 93.如实施方案89所述的单个片剂,其中助流剂是胶体二氧化硅。
- [0778] 94.如实施方案71-93中任一项所述的单个片剂,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III各自独立地是基本上无定形的。
- [0779] 95.一种药物组合物,包含:
- [0780] (a) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的化合物I:



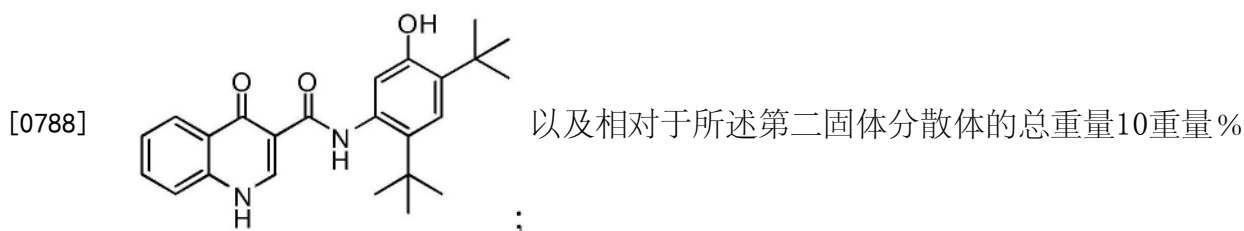
- [0782] (b) 相对于所述药物组合物的总重量8重量%至30重量%的第一固体分散体;
- [0783] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



[0785] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[0786] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的第二固体分散体;

[0787] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III:



至30重量%的聚合物。

[0789] 96. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0790] 97. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0791] 98. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素; 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0792] 99. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15); 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0793] 100. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中:

[0794] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II, 并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素; 并且

[0795] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠, 并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0796] 101. 如实施方案95-100中任一项所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[0797] 102. 如实施方案95-100中任一项所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II; 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0798] 103. 如实施方案95-102中任一项所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III。

[0799] 104. 如实施方案95-103中任一项所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III; 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠, 以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0800] 105. 如实施方案95-104中任一项所述的药物组合物, 还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂和润滑剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0801] 106. 如实施方案105所述的药物组合物, 其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。

[0802] 107. 如实施方案105所述的药物组合物, 其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。

[0803] 108. 如实施方案105所述的药物组合物, 其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

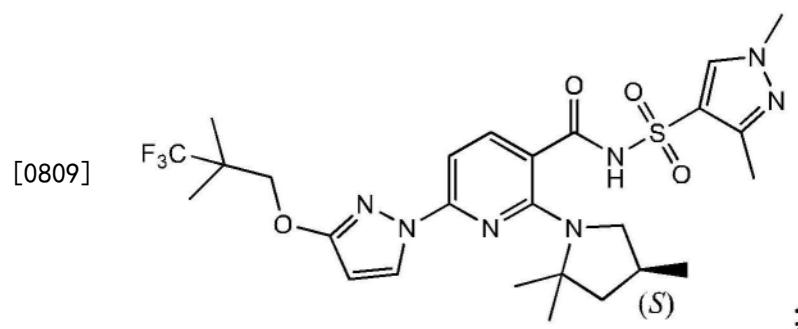
[0804] 109. 如实施方案95-108中任一项所述的药物组合物, 其中化合物I是基本上结晶的, 并且其中化合物II和III各自独立地是基本上无定形的。

[0805] 110. 如实施方案95-109中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物是片剂。

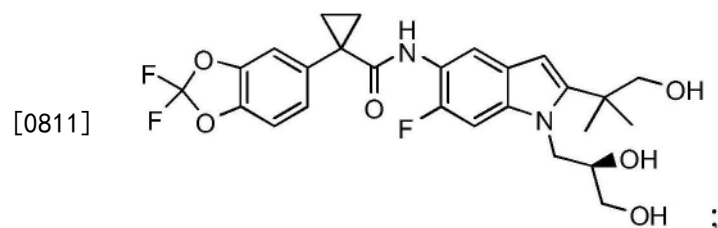
[0806] 111. 如实施方案95-109中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物呈颗粒形式。

[0807] 112. 一种药物组合物, 包含:

[0808] (a) 化合物I:

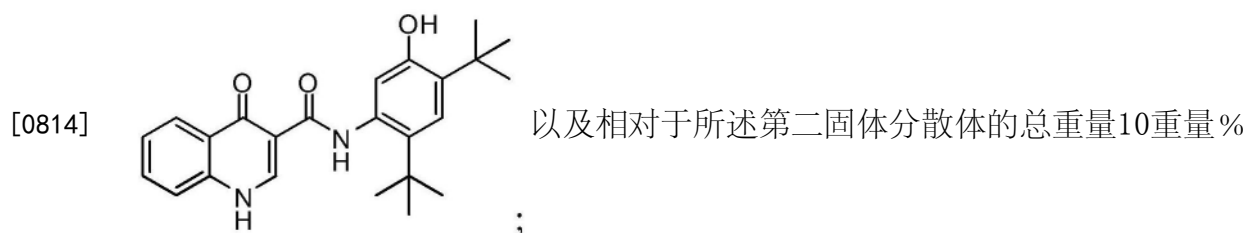


[0810] (b) 第一固体分散体, 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



[0812] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物; 以及

[0813] (c) 第二固体分散体, 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III:



[0815] (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比范围为2:4:5至6:1:1。

[0816] 113. 如实施方案112所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[0817] 114. 如实施方案112所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[0818] 115. 如实施方案112所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素; 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0819] 116. 如实施方案112所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15); 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[0820] 117. 如实施方案112所述的药物组合物, 其中:

[0821] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II, 并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素; 并且

[0822] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠, 并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0823] 118. 如实施方案112-117中任一项所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[0824] 119. 如实施方案112-117中任一项所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II; 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[0825] 120. 如实施方案112-119中任一项所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III。

[0826] 121. 如实施方案112-120中任一项所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III; 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠, 以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0827] 122. 如实施方案112-121中任一项所述的药物组合物, 还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂和润滑剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0828] 123. 如实施方案122所述的药物组合物, 其中填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶。

[0829] 124. 如实施方案122所述的药物组合物, 其中崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素。

[0830] 125. 如实施方案122所述的药物组合物, 其中润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

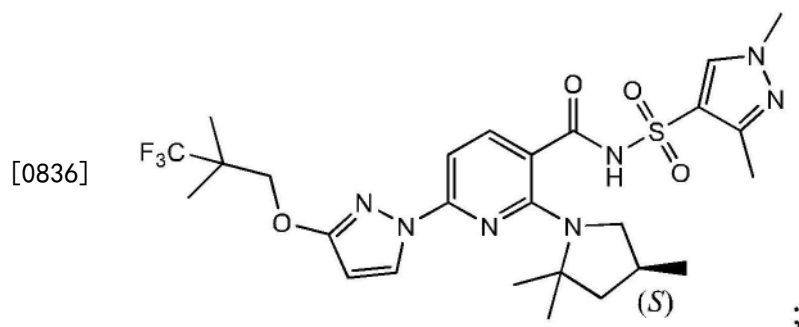
[0831] 126. 如实施方案112-125中任一项所述的药物组合物, 其中化合物I是基本上结晶的, 并且其中化合物II和III各自独立地是基本上无定形的。

[0832] 127. 如实施方案112-126中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物是片剂。

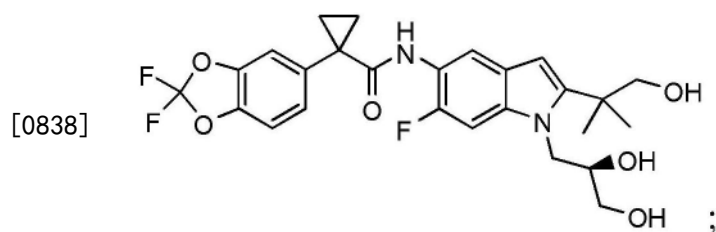
[0833] 128. 如实施方案112-126中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物呈颗粒形式。

[0834] 129. 一种单个片剂, 包含:

[0835] (a) 25mg至125mg化合物I:



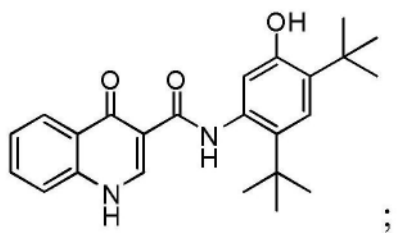
[0837] (b) 60mg至65mg第一固体分散体, 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:



[0839] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素; 以及

[0840] (c) 90mg至95mg第二固体分散体, 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III:

[0841]



[0842] 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[0843] (d) 85mg至275mg微晶纤维素;

[0844] (e) 10mg至35mg交联羧甲基纤维素钠;以及

[0845] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0846] 130. 如实施方案129所述的单个片剂,其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分,并且

[0847] (A) 其中所述颗粒内部分包含:

[0848] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0849] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[0850] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[0851] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[0852] (e) 75mg至85mg所述微晶纤维素;以及

[0853] (B) 其中所述颗粒外部分包含:

[0854] (a) 115mg至120mg所述微晶纤维素;以及

[0855] (b) 3mg至7mg硬脂酸镁。

[0856] 131. 如实施方案129所述的单个片剂,其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分,并且

[0857] (A) 其中所述颗粒内部分包含:

[0858] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0859] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[0860] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[0861] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[0862] (e) 85mg至90mg所述微晶纤维素;以及

[0863] (B) 其中所述颗粒外部分包含:

[0864] (a) 115mg至120mg微晶纤维素;以及

[0865] (b) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0866] 132. 如实施方案129所述的单个片剂,其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分,并且

[0867] (A) 其中所述颗粒内部分包含:

[0868] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0869] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[0870] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[0871] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;以及

- [0872] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0873] (a) 85mg至95mg微晶纤维素；以及
- [0874] (b) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [0875] 133. 如实施方案129所述的单个片剂，其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分，并且
- [0876] (A) 其中所述颗粒内部分包含：
- [0877] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0878] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0879] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0880] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠；以及
- [0881] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0882] (a) 270mg至275mg微晶纤维素；以及
- [0883] (b) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0884] 134. 如实施方案129所述的单个片剂，其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分，并且
- [0885] (A) 其中所述颗粒内部分包含：
- [0886] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0887] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0888] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0889] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0890] (e) 85mg至90mg所述微晶纤维素；以及
- [0891] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0892] (a) 5mg至10mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0893] (b) 105mg至115mg微晶纤维素；以及
- [0894] (c) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0895] 135. 如实施方案129所述的单个片剂，其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分，并且
- [0896] (A) 其中所述颗粒内部分包含：
- [0897] (a) 90mg至110mg化合物I；
- [0898] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
- [0899] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
- [0900] (d) 105mg至115mg所述微晶纤维素；以及
- [0901] (B) 其中所述颗粒外部分包含：
- [0902] (a) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠；
- [0903] (b) 85mg至90mg微晶纤维素；以及
- [0904] (c) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0905] 136. 如实施方案129所述的单个片剂，其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分，并且
- [0906] (A) 其中所述颗粒内部分包含：

- [0907] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0908] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0909] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0910] (d) 195mg至200mg所述微晶纤维素;以及
- [0911] (B) 其中所述颗粒外部分包含:
- [0912] (a) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;以及
- [0913] (b) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0914] 137. 如实施方案129所述的单个片剂,其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分,并且
- [0915] (A) 其中所述颗粒内部分包含:
- [0916] (a) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0917] (b) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0918] (c) 12mg至17mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0919] (d) 60mg至70mg所述微晶纤维素;以及
- [0920] (B) 其中所述颗粒外部分包含:
- [0921] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0922] (b) 95mg至105mg微晶纤维素;以及
- [0923] (c) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0924] 138. 如实施方案129所述的单个片剂,其中所述片剂包含颗粒内部分和颗粒外部分,并且
- [0925] (A) 其中所述颗粒内部分包含:
- [0926] (a) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0927] (b) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0928] (c) 10mg至20mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0929] (d) 60mg至70mg所述微晶纤维素;以及
- [0930] (B) 其中所述颗粒外部分包含:
- [0931] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0932] (b) 195mg至205mg微晶纤维素;以及
- [0933] (c) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0934] 139. 如实施方案129所述的单个片剂,包含
- [0935] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0936] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0937] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0938] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0939] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [0940] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0941] 140. 如实施方案129所述的单个片剂,包含
- [0942] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0943] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

- [0944] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0945] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0946] (e) 200mg至210mg所述微晶纤维素;以及
- [0947] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0948] 141. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [0949] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0950] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0951] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0952] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0953] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素;以及
- [0954] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [0955] 142. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [0956] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0957] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0958] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0959] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0960] (e) 270mg至275mg所述微晶纤维素;以及
- [0961] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0962] 143. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [0963] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0964] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0965] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0966] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0967] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [0968] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0969] 144. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [0970] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0971] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0972] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0973] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0974] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [0975] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [0976] 145. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [0977] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [0978] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [0979] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [0980] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [0981] (e) 195mg至200mg所述微晶纤维素;以及
- [0982] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0983] 146. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含

[0984] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0985] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[0986] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[0987] (d) 12mg至17mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[0988] (e) 160mg至170mg所述微晶纤维素; 以及

[0989] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0990] 147. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含

[0991] (a) 90mg至110mg化合物I;

[0992] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[0993] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

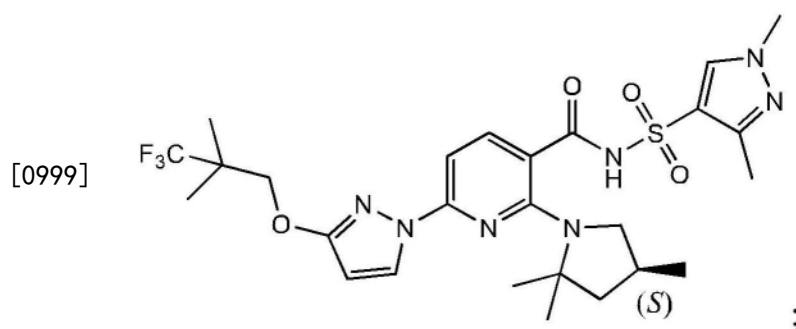
[0994] (d) 10mg至20mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[0995] (e) 260mg至270mg所述微晶纤维素; 以及

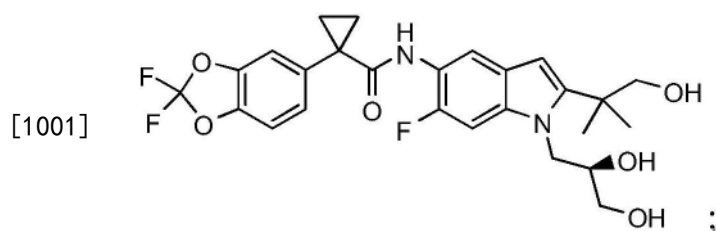
[0996] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[0997] 148. 一种药物组合物, 包含:

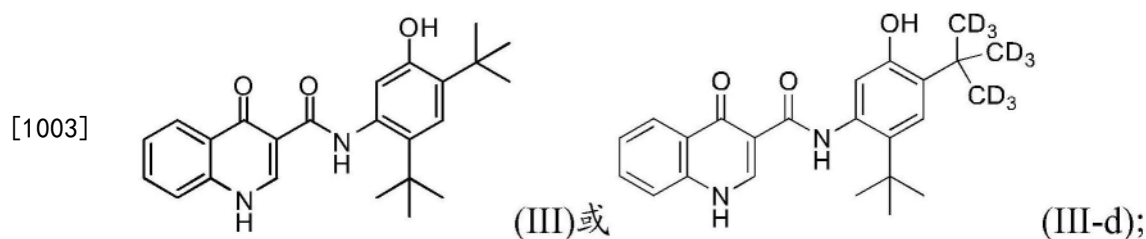
[0998] (a) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的化合物I:



[1000] (b) 相对于所述药物组合物的总重量5重量%至15重量%的化合物II:



[1002] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至25重量%的化合物III或化合物III-d:



[1004] (d) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至45重量%的微晶纤维素;

[1005] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-8重量%的交联羧甲基纤维素钠; 以

及

- [1006] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至2重量%的硬脂酸镁。
- [1007] 149. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1008] (a) 相对于所述药物组合物的总重量18重量%至23重量%的化合物I;
- [1009] (b) 相对于所述药物组合物的总重量8重量%至12重量%的化合物II;
- [1010] (c) 相对于所述药物组合物的总重量13重量%至18重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1011] (d) 相对于所述药物组合物的总重量35重量%至45重量%的微晶纤维素;
- [1012] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

及

- [1013] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1014] 150. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1015] (a) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的化合物I;
- [1016] (b) 相对于所述药物组合物的总重量5重量%至10重量%的化合物II;
- [1017] (c) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1018] (d) 相对于所述药物组合物的总重量30重量%至50重量%的微晶纤维素;
- [1019] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

及

- [1020] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1021] 151. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1022] (a) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- [1023] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1024] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1025] (d) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的微晶纤维素;
- [1026] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

及

- [1027] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1028] 152. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1029] (a) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- [1030] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1031] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1032] (d) 相对于所述药物组合物的总重量25重量%至35重量%的微晶纤维素;
- [1033] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

及

- [1034] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1035] 153. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:

- [1036] (a) 相对于所述药物组合物的总重量22重量%至28重量%的化合物I;
- [1037] (b) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至15重量%的化合物II;
- [1038] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1039] (d) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的微晶纤维素;
- [1040] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1041] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1042] 154. 如实施方案148所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1043] (a) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物I;
- [1044] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1045] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至15重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1046] (d) 相对于所述药物组合物的总重量45重量%至55重量%的微晶纤维素;
- [1047] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-5重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1048] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1049] 155. 如实施方案148-154中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物是片剂。
- [1050] 156. 一种治疗患者的囊性纤维化的方法,所述方法包括向所述患者口服施用如实施方案1-155中任一项所述的一种或多种单个片剂或药物组合物。
- [1051] 157. 如实施方案156所述的方法,其中每日一次施用一种或多种所述单个片剂或药物组合物。
- [1052] 158. 如实施方案156所述的方法,其中每日两次施用一种或多种所述单个片剂或药物组合物。
- [1053] 159. 如实施方案156所述的方法,其中每日一次施用两个片剂。
- [1054] 160. 如实施方案156-159中任一项所述的方法,其中患有囊性纤维化的所述患者选自具有F508del/最小功能基因型的患者、具有F508del/F508del基因型的患者、具有F508del/门控基因型的患者和具有F508del/残余功能基因型的患者。
- [1055] 161. 如实施方案160所述的方法,其中具有F508del/最小功能基因型的所述患者具有选自以下的最小功能突变:

突变				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	E832X	R1158X
Q59X	G330X	Q552X	W846X	R1162X
W57X	W401X	R553X	Y849X	S1196X
E60X	Q414X	E585X	R851X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q890X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405+1G→A	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+3insT
405+3A→C	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
406-1G→A	1341+1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005+1G→A
621+1G→T	1525-2A→G	1898+1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
711+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732insA	3876delA
306insA	1138insG	1824delA	2869insG	3878delG
365-366insT	1154insTC	2043delG	2896insAG	3905insT
394delTT	1161delC	2143delT	2942insT	4016insT
442delA	1213delT	2183AA→G*	2957delT	4021dupT
444delA	1259insA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288insTA	2184insA	3028delA	4279insA
541delC	1471delA	2307insA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609delCA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2,3	1461ins4		2991del32	
CFTRdele22,23	1924del7		3199del6	
124del123bp	2053del9→A		3667ins4	
852del122	2105-2117del13insAGAAA		4010del4	
991del5	2721del11		4209TGTT→AA	
A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G85E	A559T ^b	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I507del	A561E	M1101K		

[1057] 162. 如实施方案160所述的方法,其中具有F508del/门控基因型的所述患者具有选自G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D的门控突变。

[1058] 163. 如实施方案160所述的方法,其中具有F508del/残余功能基因型的所述患者

具有选自2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→G、711+3A→G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K、K1060T、R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K和K1060T的残余功能突变。

[1059] 164.一种制备如实施方案1、41、59、61、71、110、127、129或155中任一项所述的单个片剂的方法,包括

[1060] (a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;以及

[1061] (b) 将包含所述第一混合物的片剂混合物压制成片剂。

[1062] 165.如实施方案164所述的方法,其中所述片剂混合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,并且所述方法还包括将所述第一混合物与所述一种或多种赋形剂混合以形成所述片剂混合物。

[1063] 166.如实施方案164或165所述的方法,还包括对所述片剂进行包衣。

[1064] 167.一种制备如实施方案61或129所述的单个片剂的方法,包括

[1065] (a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;

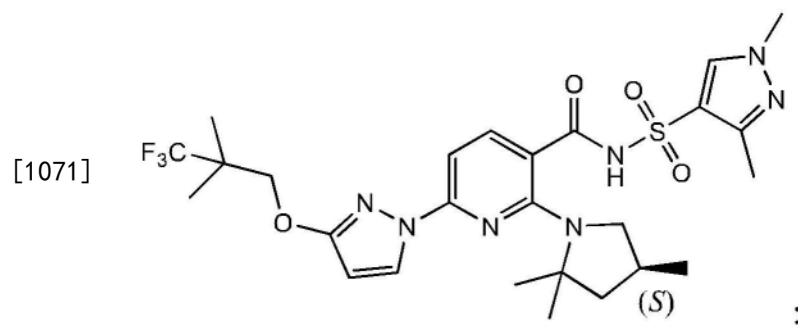
[1066] (b) 将所述第一混合物与所述微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合以形成片剂混合物;以及(c) 将所述片剂混合物压制成片剂。

[1067] 168.如实施方案167所述的方法,还包括对所述片剂进行包衣。

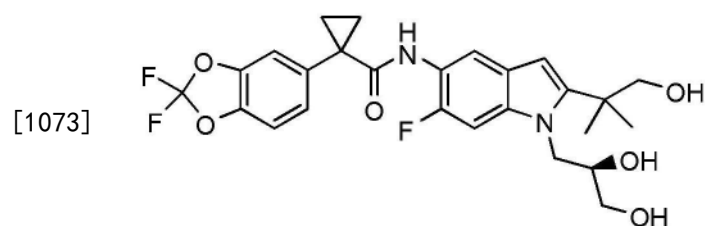
[1068] 本公开的附加示例性实施方案包括:

[1069] 1.一种药物组合物,包含:

[1070] (a) 25mg至250mg化合物I:

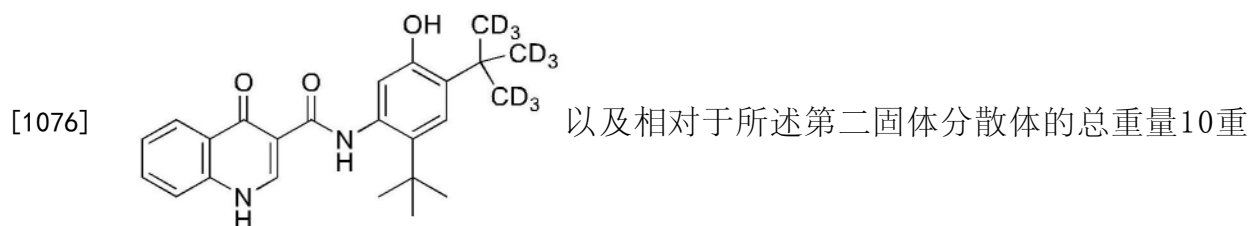


[1072] (b) 第一固体分散体,所述第一固体分散体包含20mg至150mg化合物II:



[1074] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[1075] (c) 第二固体分散体,所述第二固体分散体包含25mg至200mg化合物II-d:



量%至30重量%的聚合物。

[1077] 2.如实施方案1所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1078] 3.如实施方案1所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1079] 4.如实施方案1所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1080] 5.如实施方案1所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1081] 6.如实施方案1所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HG。

[1082] 7.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含25mg至75mg或80mg至120mg化合物I。

[1083] 8.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含80mg至120mg、85mg至115mg、90mg至110mg或95mg至105mg化合物I。

[1084] 9.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含25mg、50mg或100mg化合物I。

[1085] 10.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含75mg至125mg化合物I。

[1086] 11.如实施方案1-10中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II。

[1087] 12.如实施方案1-10中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含50mg化合物II。

[1088] 13.如实施方案1-12中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含25mg至50mg、25mg至75mg、50mg至100mg、75mg至125mg或125mg至175mg化合物III-d。

[1089] 14.如实施方案1-12中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg或150mg化合物III-d。

[1090] 15.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含

[1091] 50mg至125mg化合物I;并且其中

[1092] 所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II;并且

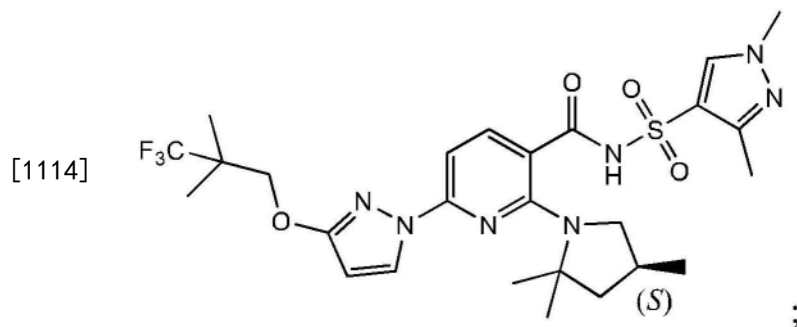
[1093] 所述第二固体分散体包含75mg至125mg化合物III-d。

[1094] 16.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,包含

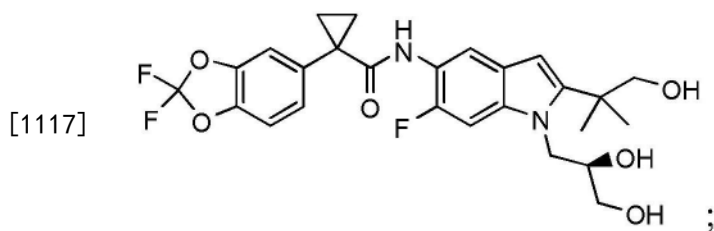
[1095] (a) 75mg至125mg化合物I;并且其中

[1096] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且

- [1097] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III-d;或(b) 100mg化合物I;
- [1098] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1099] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III-d。
- [1100] 17.如实施方案1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体还包含相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠。
- [1101] 18.如实施方案1-18中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [1102] 19.如实施方案19所述的药物组合物,其中:
- [1103] 填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;
- [1104] 崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;
- [1105] 润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石;并且
- [1106] 助流剂是胶体二氧化硅。
- [1107] 20.如实施方案1-19中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。
- [1108] 21.如实施方案1-20中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或呈颗粒形式。
- [1109] 22.如实施方案1所述的药物组合物,还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及任选的硬脂酸镁。
- [1110] 23.如实施方案22所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含50mg至250mg微晶纤维素;10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及任选的1mg至10mg硬脂酸镁。
- [1111] 24.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,其中(a)中的化合物I:(b)中化合物II:(c)中的化合物III-d的重量比为4:2:3、2:2:3或1:2:3。
- [1112] 25.一种药物组合物,包含:
- [1113] (a)相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的化合物I:



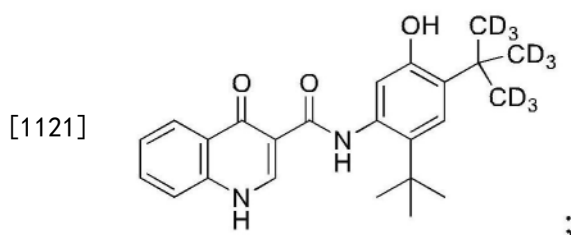
- [1115] (b)相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的第一固体分散体;
- [1116] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



[1118] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[1119] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的第二固体分散体;

[1120] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III-d:



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重

量%至30重量%的聚合物。

[1122] 26. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1123] 27. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1124] 28. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1125] 29. 如实施方案25所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15);并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1126] 30. 如实施方案25所述的药物组合物,其中:

[1127] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II,并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

[1128] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III-d、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1129] 31. 如实施方案25-30中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[1130] 32. 如实施方案25-31中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[1131] 33.如实施方案25-32中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III-d。

[1132] 34.如实施方案25-33中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1133] 35.如实施方案25-34中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1134] 36.如实施方案35所述的药物组合物,其中:

[1135] 填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

[1136] 崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;

[1137] 润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石;并且

[1138] 助流剂是胶体二氧化硅。

[1139] 37.如实施方案25-36中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。

[1140] 38.如实施方案25-37中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或呈颗粒形式。

[1141] 39.如实施方案35所述的药物组合物,还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及硬脂酸镁。

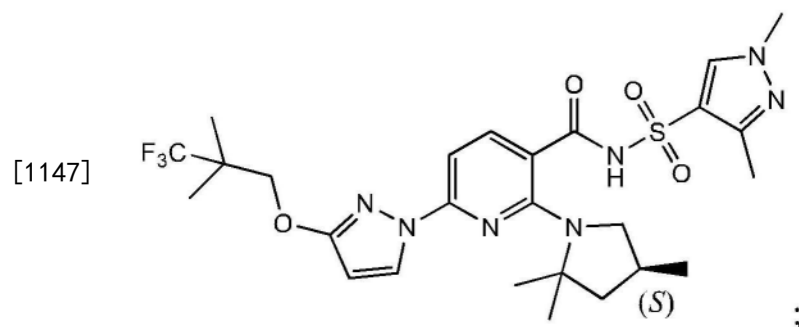
[1142] 40.如实施方案39所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含50mg至250mg微晶纤维素;10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及1mg至10mg硬脂酸镁。

[1143] 41.如实施方案39所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;1重量%至10重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及任选的0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

[1144] 42.如实施方案25-41中任一项所述的药物组合物,其中(a)中的化合物I:(b)中的化合物II:(c)中的化合物III-d的重量比为4:2:3、2:2:3或1:2:3。

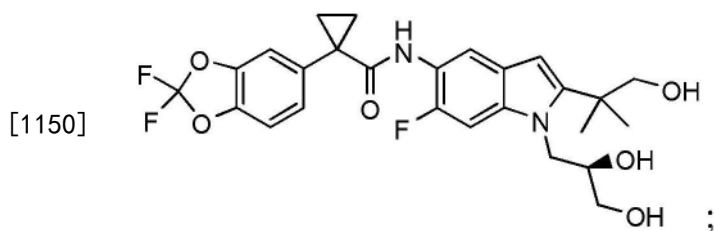
[1145] 43.一种药物组合物,包含:

[1146] (a) 化合物I:



[1148] (b) 第一固体分散体,

[1149] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



[1151] 以及10重量%至30重量%的聚合物;以及

[1152] (c) 第二固体分散体;

[1153] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III-d:



[1155] 其中

[1156] (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III-d的重量比范围为1-4:2:3。

[1157] 44. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1158] 45. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1159] 46. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素; 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1160] 47. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15); 并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1161] 48. 如实施方案43所述的药物组合物, 其中:

[1162] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II, 并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素; 并且

[1163] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III-d、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠, 并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1164] 49. 如实施方案43-48中任一项所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体包含

相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[1165] 50.如实施方案43-49中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[1166] 51.如实施方案43-50中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III-d。

[1167] 52.如实施方案43-51中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1168] 53.如实施方案43-52中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1169] 54.如实施方案53所述的药物组合物,其中:

[1170] 填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

[1171] 崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;

[1172] 润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石;并且

[1173] 助流剂是胶体二氧化硅。

[1174] 55.如实施方案43-54中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III-d各自独立地是基本上无定形的。

[1175] 56.如实施方案43-55中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或呈颗粒形式。

[1176] 57.如实施方案43-56中任一项所述的药物组合物,其中(a)中的化合物I:(b)中的化合物II:(c)中的化合物III-d的重量比为4:2:3、2:2:3或1:2:3。

[1177] 58.如实施方案43所述的药物组合物,还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及硬脂酸镁。

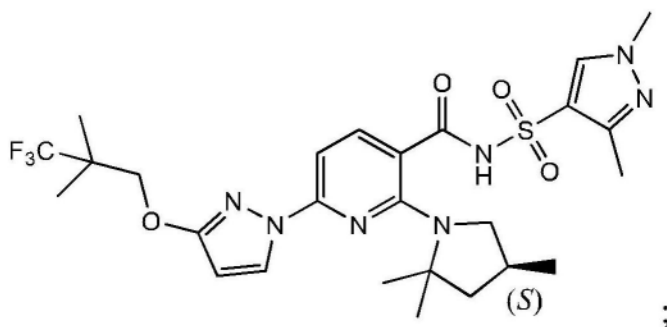
[1178] 59.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含50mg至250mg微晶纤维素;10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及任选的1mg至10mg硬脂酸镁。

[1179] 60.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;1重量%至10重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及任选的0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

[1180] 61.一种单个片剂,包含:

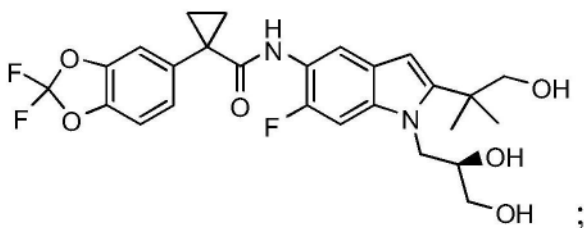
[1181] (a) 25mg至125mg化合物I:

[1182]



[1183] (b) 60mg至65mg第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:

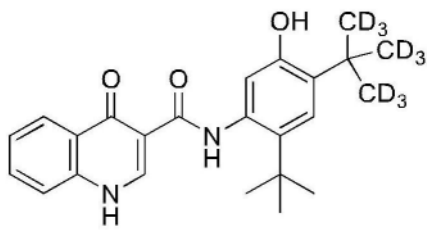
[1184]



[1185] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;以及

[1186] (c) 90mg至95mg第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III-d:

[1187]



[1188] 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[1189] (d) 75mg至230mg微晶纤维素;

[1190] (e) 20mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及

[1191] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[1192] 62. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:

[1193] (a) 90mg至110mg或35mg至75mg化合物I;

[1194] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[1195] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

[1196] (d) 190mg至205mg所述微晶纤维素;

[1197] (e) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;以及

[1198] (f) 3mg至7mg硬脂酸镁。

[1199] 63. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:

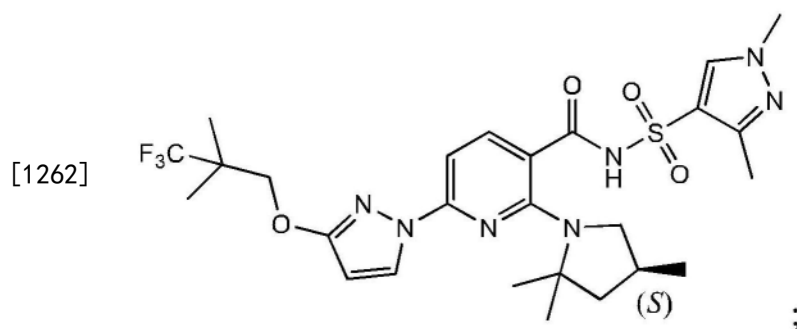
[1200] (a) 90mg至110mg化合物I;

[1201] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

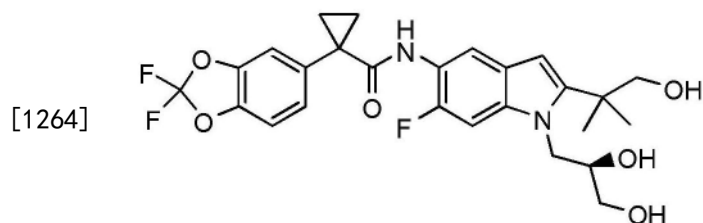
[1202] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;

- [1203] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1204] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素;以及
- [1205] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [1206] 64. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:
- [1207] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1208] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1209] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1210] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1211] (e) 195mg至200mg所述微晶纤维素;以及
- [1212] (f) 3mg至7mg硬脂酸镁。
- [1213] 65. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:
- [1214] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1215] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1216] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1217] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1218] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素;以及
- [1219] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [1220] 66. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:
- [1221] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1222] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1223] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1224] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1225] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素;以及
- [1226] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [1227] 67. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:
- [1228] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1229] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1230] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1231] (d) 35mg至40mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1232] (e) 105mg至115mg乳糖一水合物;
- [1233] (f) 220mg至230mg所述微晶纤维素;
- [1234] (g) 1mg至5mg胶态二氧化硅;以及
- [1235] (h) 4mg至7mg硬脂酸镁。
- [1236] 68. 如实施方案61所述的单个片剂,包含:
- [1237] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1238] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1239] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1240] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1241] (e) 40mg至50mg乳糖一水合物;

- [1242] (f) 90mg至100mg所述微晶纤维素；
 [1243] (g) 1mg至5mg胶态二氧化硅；以及
 [1244] (h) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [1245] 69. 如实施方案61所述的单个片剂，包含：
 [1246] (a) 90mg至110mg化合物I；
 [1247] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
 [1248] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
 [1249] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
 [1250] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素；
 [1251] (f) 1mg至5mg胶态二氧化硅；以及
 [1252] (g) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [1253] 70. 如实施方案61所述的单个片剂，包含：
 [1254] (a) 90mg至110mg化合物I；
 [1255] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体；
 [1256] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体；
 [1257] (d) 20mg至30mg所述交联羧甲基纤维素钠；
 [1258] (e) 135mg至145mg所述微晶纤维素；以及
 [1259] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
 [1260] 71. 一种药物组合物，包含：
 [1261] (a) 15mg至250mg化合物I：

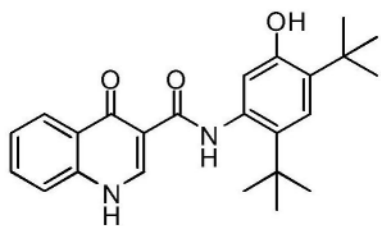


- [1263] (b) 第一固体分散体，所述第一固体分散体包含10mg至150mg化合物II：



- [1265] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物；以及
 [1266] (c) 第二固体分散体，所述第二固体分散体包含25mg至200mg化合物III：

[1267]



以及相对于第二固体分散体的总重量10重量%至30

重量%的聚合物。

[1268] 72.如实施方案71所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体或所述第二固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1269] 73.如实施方案71所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1270] 74.如实施方案71所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1271] 75.如实施方案71所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1272] 76.如实施方案71所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是HPMC E15;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯HG。

[1273] 77.如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物,包含25mg至75mg或80mg至120mg化合物I。

[1274] 78.如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物,包含80mg至120mg、85mg至115mg、90mg至110mg或95mg至105mg化合物I。

[1275] 79.如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物,包含25mg、50mg或100mg化合物I。

[1276] 80.如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物,包含75mg至125mg化合物I。

[1277] 81.如实施方案71-80中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II。

[1278] 82.如实施方案71-80中任一项所述的单个片剂,其中所述第一固体分散体包含50mg化合物II。

[1279] 83.如实施方案71-82中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含25mg至50mg、25mg至75mg、50mg至100mg、75mg至125mg或125mg至175mg化合物III。

[1280] 84.如实施方案71-82中任一项所述的单个片剂,其中所述第二固体分散体包含75mg化合物III。

[1281] 85.如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物,包含

[1282] (a) 50mg至125mg化合物I;并且其中

[1283] 所述第一固体分散体包含25mg至75mg化合物II;并且

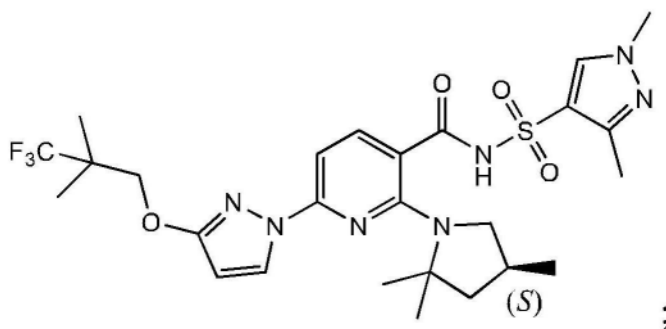
[1284] 所述第二固体分散体包含50mg至175mg化合物III;或

[1285] (b) 70mg至240mg化合物I;并且其中

- [1286] 所述第一固体分散体包含30mg至120mg化合物II;并且
- [1287] 所述第二固体分散体包含50mg至170mg化合物III;或
- [1288] (c) 30mg至120mg化合物I;并且其中
- [1289] 所述第一固体分散体包含15mg至60mg化合物II;并且
- [1290] 所述第二固体分散体包含20mg至90mg化合物III;或
- [1291] (d) 30mg至120mg化合物I;并且其中
- [1292] 所述第一固体分散体包含15mg至60mg化合物II;并且
- [1293] 所述第二固体分散体包含50mg至170mg化合物III;或
- [1294] (e) 15mg至55mg化合物I;并且其中
- [1295] 所述第一固体分散体包含10mg至50mg化合物II;并且
- [1296] 所述第二固体分散体包含20mg至90mg化合物III。
- [1297] 86. 如实施方案71-76中任一项所述的药物组合物, 包含
- [1298] (a) 75mg至125mg化合物I;并且其中
- [1299] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1300] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III;或
- [1301] (b) 100mg化合物I;并且其中
- [1302] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1303] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III;或
- [1304] (c) 200mg化合物I;并且其中
- [1305] 所述第一固体分散体包含100mg化合物II;并且
- [1306] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或
- [1307] (d) 100mg化合物I;并且其中
- [1308] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1309] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或
- [1310] (e) 50mg化合物I;并且其中
- [1311] 所述第一固体分散体包含25mg化合物II;并且
- [1312] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III;或
- [1313] (f) 100mg化合物I;并且其中
- [1314] 所述第一固体分散体包含100mg化合物II;并且
- [1315] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或
- [1316] (e) 50mg化合物I;并且其中
- [1317] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1318] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III;或
- [1319] (h) 50mg化合物I;并且其中
- [1320] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1321] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或
- [1322] (i) 25mg化合物I;并且其中
- [1323] 所述第一固体分散体包含25mg化合物II;并且
- [1324] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或

- [1325] (j) 25mg化合物I;并且其中
- [1326] 所述第一固体分散体包含50mg化合物II;并且
- [1327] 所述第二固体分散体包含150mg化合物III;或
- [1328] (k) 12.5mg化合物I;并且其中
- [1329] 所述第一固体分散体包含25mg化合物II;并且
- [1330] 所述第二固体分散体包含75mg化合物III;或
- [1331] (l) 30mg至70mg化合物I;并且其中
- [1332] 所述第一固体分散体包含15mg至40mg化合物II;并且
- [1333] 所述第二固体分散体包含20mg至55mg化合物III;或
- [1334] (m) 70mg至130mg化合物I;并且其中
- [1335] 所述第一固体分散体包含30mg至70mg化合物II;并且
- [1336] 所述第二固体分散体包含50mg至100mg化合物III。
- [1337] 87. 如实施方案71-86中任一项所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体还包含相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠。
- [1338] 88. 如实施方案71-87中任一项所述的药物组合物, 还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。
- [1339] 89. 如实施方案88所述的药物组合物, 其中:
- [1340] 所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖一水合物、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;
- [1341] 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;
- [1342] 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石; 并且
- [1343] 所述助流剂选自胶体二氧化硅。
- [1344] 90. 如实施方案71-89中任一项所述的药物组合物, 其中化合物I是基本上结晶的, 并且其中化合物II和III各自独立地是基本上无定形的。
- [1345] 91. 如实施方案71所述的药物组合物, 还包含微晶纤维素; 交联羧甲基纤维素钠; 以及任选的硬脂酸镁。
- [1346] 92. 如实施方案91所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含50mg至250mg微晶纤维素; 10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠; 以及任选的1mg至10mg硬脂酸镁。
- [1347] 93. 如实施方案71-92中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含25mg至250mg (a) 中的化合物I; 所述第一固体分散体包含20mg至150mg (b) 中的化合物II; 并且所述第二固体分散体包含25mg至200mg化合物III。
- [1348] 94. 如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物, 其中 (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III的重量比为4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。
- [1349] 95. 一种药物组合物, 包含:
- [1350] (a) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至30重量%的化合物I;

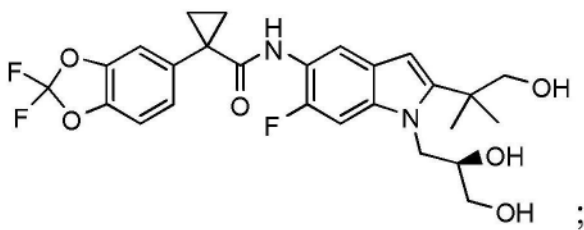
[1351]



[1352] (b) 相对于所述药物组合物的总重量8重量%至30重量%的第一固体分散体；

[1353] 其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II：

[1354]

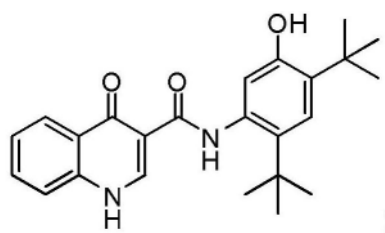


[1355] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物；以及

[1356] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至45重量%的第二固体分散体；

[1357] 其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III：

[1358]



以及相对于所述第二固体分散体的总重量10重量%

至30重量%的聚合物。

[1359] 96. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1360] 97. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1361] 98. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素；并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1362] 99. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15)；并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1363] 100. 如实施方案95所述的药物组合物, 其中：

[1364] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II, 并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重

量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

[1365] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1366] 101.如实施方案95-100中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[1367] 102.如实施方案95-100中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[1368] 103.如实施方案95-102中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III。

[1369] 104.如实施方案95-103中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1370] 105.如实施方案95-104中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂和润滑剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1371] 106.如实施方案105所述的药物组合物,其中:

[1372] 所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

[1373] 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;并且

[1374] 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

[1375] 107.如实施方案95-107中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或呈颗粒形式。

[1376] 108.如实施方案95所述的药物组合物,还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及任选的硬脂酸镁。

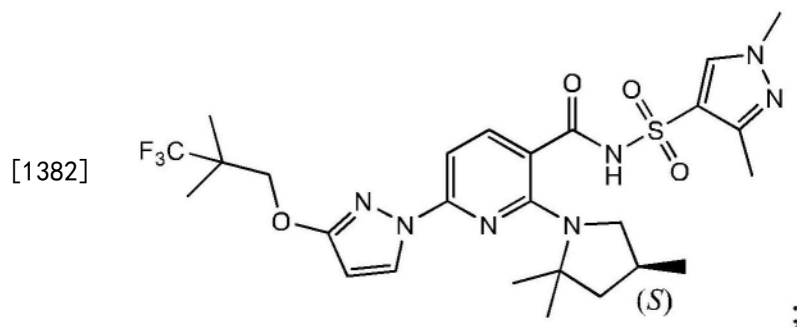
[1377] 109.如实施方案108所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;1重量%至10重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及任选的0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

[1378] 110.如实施方案95-109中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含10重量%至30重量%的(a)中的化合物I;8重量%至30重量%的(b)中的所述第一固体分散体;以及10重量%至30重量%的(c)中的所述第二固体分散体。

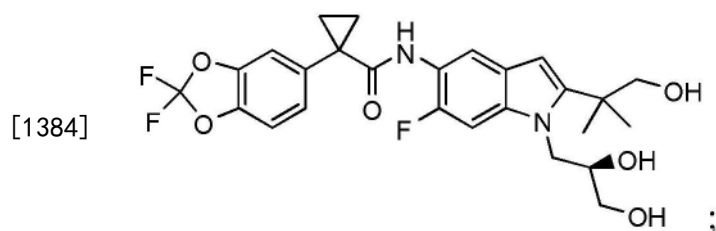
[1379] 111.如实施方案95-110中任一项所述的药物组合物,其中(a)中的化合物I:(b)中的化合物II:(c)中的化合物III的重量比为4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

[1380] 112.一种药物组合物,包含:

[1381] (a) 化合物I:

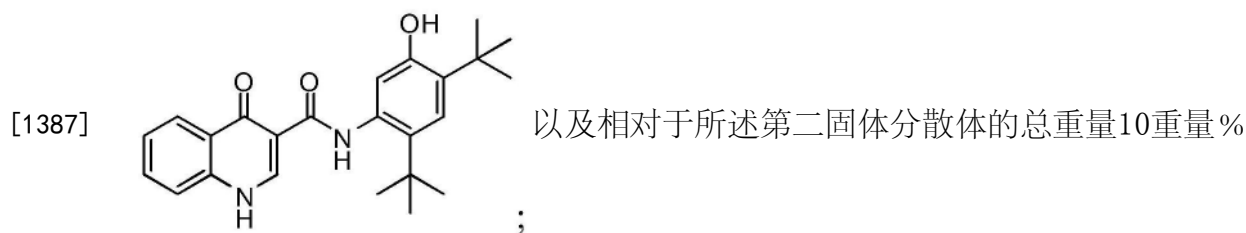


[1383] (b) 第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物II:



[1385] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量10重量%至30重量%的聚合物;以及

[1386] (c) 第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至90重量%的化合物III:



至30重量%的聚合物,其中

[1388] (a) 中的化合物I: (b) 中的化合物II: (c) 中的化合物III的重量比范围为4:2:3-6。

[1389] 113. 如实施方案112所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体或所述第三固体分散体中的至少一者是喷雾干燥分散体。

[1390] 114. 如实施方案112所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体和所述第二固体分散体均是喷雾干燥分散体。

[1391] 115. 如实施方案112所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素;并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1392] 116. 如实施方案112所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体中的所述聚合物是羟丙基甲基纤维素 (HPMC E15);并且所述第二固体分散体中的所述聚合物是乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯H。

[1393] 117. 如实施方案112所述的药物组合物,其中:

[1394] 所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物II,并且所述聚合物是相对于所述第一固体分散体的总重量15重量%至30重量%的量的羟丙基甲基纤维素;并且

[1395] 所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量70重量%至85重量%的化合物III、相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠,并且所述聚合物是相对于所述第二固体分散体的总重量14.5重量%至29.5重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1396] 118.如实施方案112-117中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物II。

[1397] 119.如实施方案112-117中任一项所述的药物组合物,其中所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II;以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素。

[1398] 120.如实施方案112-119中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量75重量%至85重量%的化合物III。

[1399] 121.如实施方案112-120中任一项所述的药物组合物,其中所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III;相对于所述第二固体分散体的总重量0.5%的月桂基硫酸钠,以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[1400] 122.如实施方案112-121中任一项所述的药物组合物,还包含选自一种或多种填充剂、崩解剂和润滑剂的一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1401] 123.如实施方案122所述的药物组合物,其中:

[1402] 所述填充剂选自微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、磷酸二钙、甘露醇、共聚维酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、淀粉、麦芽糖糊精、琼脂和瓜尔胶;

[1403] 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、交聚维酮、玉米或预糊化淀粉、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙和微晶纤维素;并且

[1404] 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸钠、硬脂酸和滑石。

[1405] 124.如实施方案112-123中任一项所述的药物组合物,其中化合物I是基本上结晶的,并且其中化合物II和III各自独立地是基本上无定形的。

[1406] 125.如实施方案112-124中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物为片剂或呈颗粒形式。

[1407] 126.如实施方案112所述的药物组合物,还包含微晶纤维素;交联羧甲基纤维素钠;以及硬脂酸镁。

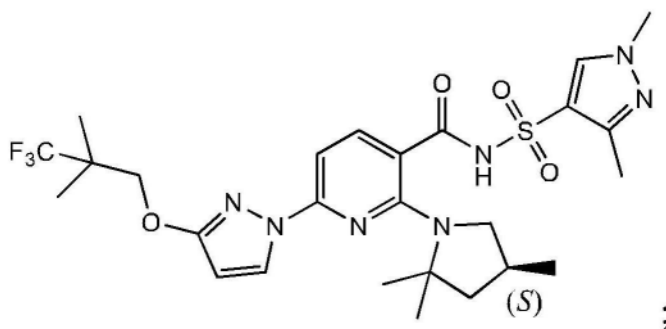
[1408] 127.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含相对于所述药物组合物的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;1重量%至10重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

[1409] 128.如实施方案58所述的药物组合物,其中(a)中的化合物I:(b)中的化合物II:(c)中的化合物III的重量比为4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

[1410] 129.一种单个片剂,包含:

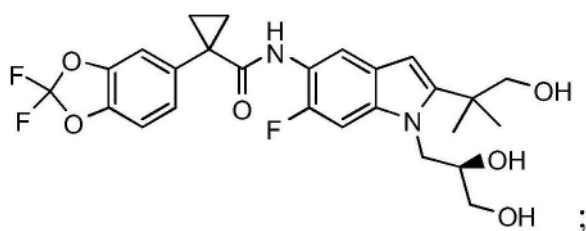
[1411] (a) 25mg至125mg化合物I:

[1412]



[1413] (b) 60mg至65mg第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:

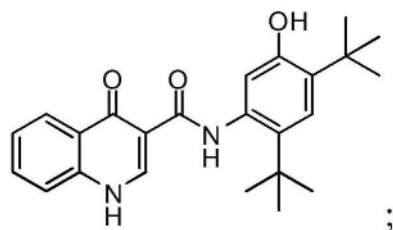
[1414]



[1415] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;以及

[1416] (c) 90mg至95mg或180mg至190mg第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III:

[1417]



[1418] 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[1419] (d) 85mg至275mg微晶纤维素;

[1420] (e) 10mg至35mg交联羧甲基纤维素钠;以及

[1421] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[1422] 130. 如实施方案129所述的单个片剂,包含

[1423] (a) 90mg至110mg化合物I;

[1424] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[1425] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;

[1426] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[1427] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及

[1428] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[1429] 131. 如实施方案129所述的单个片剂,包含

[1430] (a) 90mg至110mg化合物I;

[1431] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

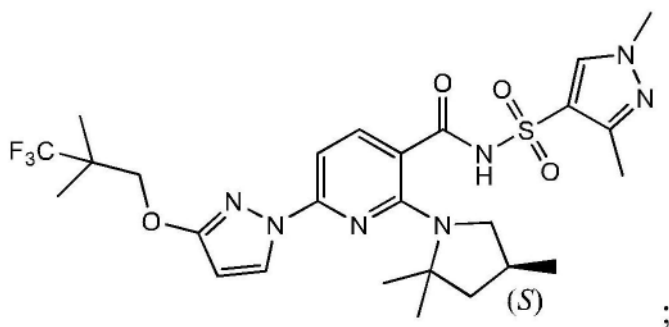
[1432] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;

- [1433] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1434] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1435] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1436] 132. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1437] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1438] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1439] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1440] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1441] (e) 200mg至210mg所述微晶纤维素;以及
- [1442] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1443] 133. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1444] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1445] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1446] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1447] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1448] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素;以及
- [1449] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [1450] 134. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1451] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1452] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1453] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1454] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1455] (e) 270mg至275mg所述微晶纤维素;以及
- [1456] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1457] 135. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1458] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1459] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1460] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1461] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1462] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1463] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1464] 136. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1465] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1466] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1467] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1468] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1469] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1470] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1471] 137. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含

- [1472] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1473] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1474] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1475] (d) 12mg至17mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1476] (e) 160mg至170mg所述微晶纤维素;以及
- [1477] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1478] 138. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1479] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1480] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1481] (c) 180mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1482] (d) 10mg至20mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1483] (e) 260mg至270mg所述微晶纤维素;以及
- [1484] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1485] 139. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1486] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1487] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1488] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1489] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1490] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1491] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1492] 140. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1493] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1494] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1495] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1496] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1497] (e) 200mg至210mg所述微晶纤维素;以及
- [1498] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1499] 141. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1500] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1501] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1502] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1503] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1504] (e) 85mg至95mg所述微晶纤维素;以及
- [1505] (f) 2mg至6mg硬脂酸镁。
- [1506] 142. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1507] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1508] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1509] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1510] (d) 20mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;

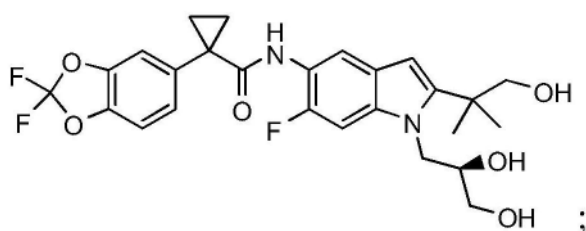
- [1511] (e) 270mg至275mg所述微晶纤维素;以及
- [1512] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1513] 143. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1514] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1515] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1516] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1517] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1518] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1519] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1520] 144. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1521] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1522] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1523] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1524] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1525] (e) 195mg至205mg所述微晶纤维素;以及
- [1526] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1527] 145. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1528] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1529] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1530] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1531] (d) 25mg至35mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1532] (e) 195mg至200mg所述微晶纤维素;以及
- [1533] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1534] 146. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1535] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1536] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1537] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1538] (d) 12mg至17mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1539] (e) 160mg至170mg所述微晶纤维素;以及
- [1540] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1541] 147. 如实施方案129所述的单个片剂, 包含
- [1542] (a) 90mg至110mg化合物I;
- [1543] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1544] (c) 90mg至95mg所述第二固体分散体;
- [1545] (d) 10mg至20mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1546] (e) 260mg至270mg所述微晶纤维素;以及
- [1547] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1548] 148. 一种单个片剂, 包含:
- [1549] (a) 10mg至110mg化合物I;

[1550]



[1551] (b) 25mg至70mg第一固体分散体,所述第一固体分散体包含相对于所述第一固体分散体的总重量80重量%的化合物II:

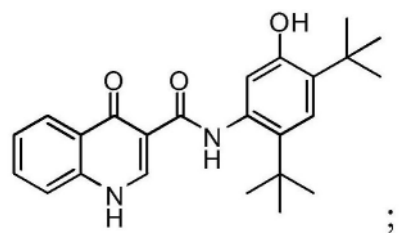
[1552]



[1553] 以及相对于所述第一固体分散体的总重量20重量%的羟丙基甲基纤维素;以及

[1554] (c) 85mg至195mg第二固体分散体,所述第二固体分散体包含相对于所述第二固体分散体的总重量80重量%的化合物III:

[1555]



[1556] 相对于所述第二固体分散体的总重量0.5重量%的月桂基硫酸钠;以及相对于所述第二固体分散体的总重量19.5重量%的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯;

[1557] (d) 10mg至45mg交联羧甲基纤维素钠;以及

[1558] (e) 95mg至280mg微晶纤维素;以及

[1559] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[1560] 149. 如实施方案148所述的单个片剂,包含

[1561] (a) 95mg至105mg化合物I;

[1562] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;

[1563] (c) 185mg至190mg所述第二固体分散体;

[1564] (d) 35mg至45mg所述交联羧甲基纤维素钠;

[1565] (e) 260mg至280mg所述微晶纤维素;以及

[1566] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。

[1567] 150. 如实施方案148所述的单个片剂,包含

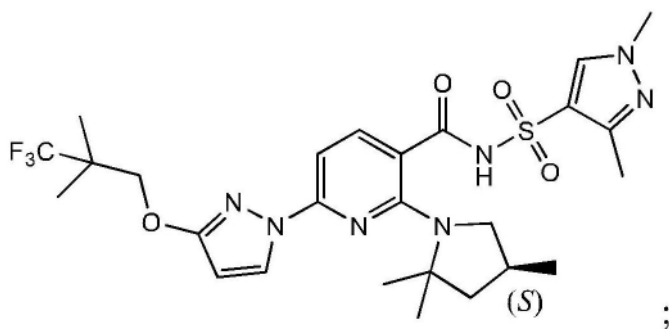
[1568] (a) 45mg至55mg化合物I;

[1569] (b) 25mg至55mg所述第一固体分散体;

[1570] (c) 90mg至100mg所述第二固体分散体;

- [1571] (d) 15mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1572] (e) 125mg至145mg所述微晶纤维素;以及
- [1573] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1574] 151. 如实施方案148所述的单个片剂, 包含
- [1575] (a) 45mg至55mg化合物I;
- [1576] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1577] (c) 185mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1578] (d) 30mg至40mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1579] (e) 220mg至245mg所述微晶纤维素;以及
- [1580] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1581] 152. 如实施方案148所述的单个片剂, 包含
- [1582] (a) 20mg至30mg化合物I;
- [1583] (b) 30mg至35mg所述第一固体分散体;
- [1584] (c) 90mg至100mg所述第二固体分散体;
- [1585] (d) 15mg至25mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1586] (e) 110mg至120mg所述微晶纤维素;以及
- [1587] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1588] 153. 如实施方案148所述的单个片剂, 包含
- [1589] (a) 20mg至30mg化合物I;
- [1590] (b) 60mg至65mg所述第一固体分散体;
- [1591] (c) 185mg至190mg所述第二固体分散体;
- [1592] (d) 35mg至45mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1593] (e) 200mg至220mg所述微晶纤维素;以及
- [1594] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1595] 154. 如实施方案148所述的单个片剂, 包含
- [1596] (a) 10mg至15mg化合物I;
- [1597] (b) 25mg至35mg所述第一固体分散体;
- [1598] (c) 90mg至100mg所述第二固体分散体;
- [1599] (d) 10mg至20mg所述交联羧甲基纤维素钠;
- [1600] (e) 100mg至115mg所述微晶纤维素;以及
- [1601] (f) 2mg至7mg硬脂酸镁。
- [1602] 155. 一种药物组合物, 包含:
- [1603] (a) 相对于所述药物组合物的总重量12重量%至30重量%的化合物I;

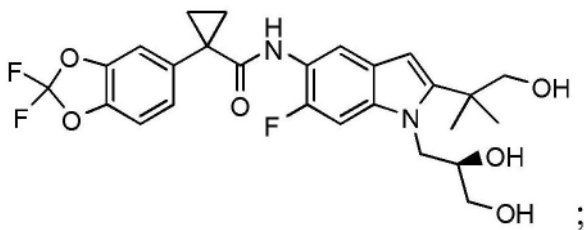
[1604]



[1605]

(b) 相对于所述药物组合物的总重量5重量%至15重量%的化合物II:

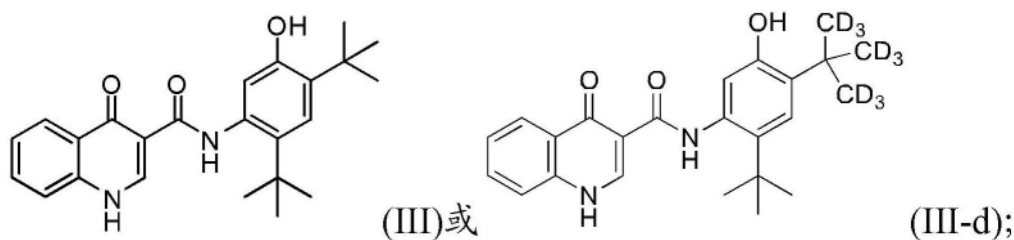
[1606]



[1607]

(c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至25重量%的化合物III或化合物III-d:

[1608]



[1609]

(d) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至45重量%的微晶纤维素;

[1610]

及

[1611]

(f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至2重量%的硬脂酸镁。

[1612]

156. 如实施方案155所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含:

[1613]

(a) 相对于所述药物组合物的总重量18重量%至23重量%的化合物I;

[1614]

(b) 相对于所述药物组合物的总重量8重量%至12重量%的化合物II;

[1615]

III-d;

(c) 相对于所述药物组合物的总重量13重量%至18重量%的化合物III或化合物

[1616]

(d) 相对于所述药物组合物的总重量35重量%至45重量%的微晶纤维素;

[1617]

及

(e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;

[1618]

(f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。

[1619]

157. 如实施方案155所述的药物组合物, 其中所述药物组合物包含:

[1620]

(a) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的化合物I;

[1621]

(b) 相对于所述药物组合物的总重量5重量%至10重量%的化合物II;

[1622]

III-d;

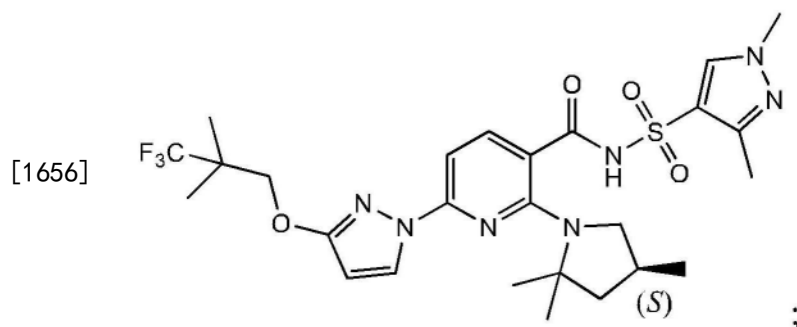
(c) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物III或化合物

- [1623] (d) 相对于所述药物组合物的总重量30重量%至50重量%的微晶纤维素;
- [1624] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1625] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1626] 158. 如实施方案155所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1627] (a) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- [1628] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1629] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1630] (d) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的微晶纤维素;
- [1631] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1632] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1633] 159. 如实施方案155所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1634] (a) 相对于所述药物组合物的总重量20重量%至25重量%的化合物I;
- [1635] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1636] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1637] (d) 相对于所述药物组合物的总重量25重量%至35重量%的微晶纤维素;
- [1638] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1639] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1640] 160. 如实施方案155所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1641] (a) 相对于所述药物组合物的总重量22重量%至28重量%的化合物I;
- [1642] (b) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至15重量%的化合物II;
- [1643] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1644] (d) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至25重量%的微晶纤维素;
- [1645] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-7重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及
- [1646] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。
- [1647] 161. 如实施方案155所述的药物组合物,其中所述药物组合物包含:
- [1648] (a) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至20重量%的化合物I;
- [1649] (b) 相对于所述药物组合物的总重量7重量%至15重量%的化合物II;
- [1650] (c) 相对于所述药物组合物的总重量10重量%至15重量%的化合物III或化合物III-d;
- [1651] (d) 相对于所述药物组合物的总重量45重量%至55重量%的微晶纤维素;
- [1652] (e) 相对于所述药物组合物的总重量3重量%-5重量%的交联羧甲基纤维素钠;以及

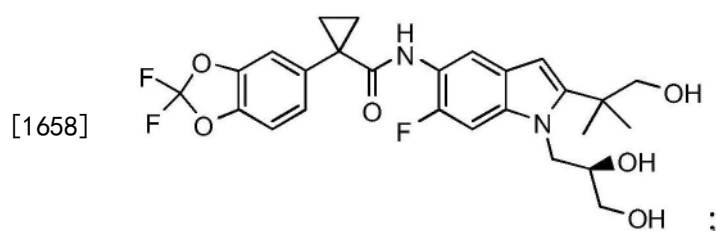
[1653] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至1.5重量%的硬脂酸镁。

[1654] 162. 一种药物组合物, 包含

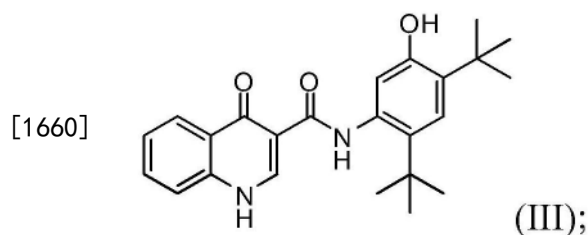
[1655] (a) 相对于所述药物组合物的总重量12重量%至30重量%的化合物I:



[1657] (b) 相对于所述药物组合物的总重量5重量%至15重量%的化合物II:



[1659] (c) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至35重量%的化合物III:



[1661] (d) 相对于所述药物组合物的总重量15重量%至45重量%的微晶纤维素;

[1662] (e) 相对于所述药物组合物的总重量1重量%-10重量%的交联羧甲基纤维素钠;
以及

[1663] (f) 相对于所述药物组合物的总重量0.5重量%至3重量%的硬脂酸镁。

[1664] 163. 如实施方案155-162中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物是片剂。

[1665] 164. 如实施方案1-163中任一项所述的药物组合物或单个片剂, 其中化合物I是结晶形式A。

[1666] 165. 如实施方案164所述的药物组合物或单个片剂, 其中化合物I结晶形式A是基本上纯的形式。

[1667] 166. 如实施方案164所述的药物组合物或单个片剂, 其中化合物I结晶形式A的特征在于X射线粉末衍射图, 该X射线粉末衍射图在选自 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 和 18.6 ± 0.2 的至少三个 2θ 值处具有信号。

[1668] 167. 一种治疗患者的囊性纤维化的方法, 所述方法包括向所述患者口服施用如实施方案1-163中任一项所述的一种或多种单个片剂或药物组合物。

[1669] 168. 如实施方案167所述的方法, 其中每日一次或每日两次施用一种或多种所述

单个片剂或药物组合物。

[1670] 169. 如实施方案168所述的方法, 其中每日一次施用两个片剂。

[1671] 170. 如实施方案167-168中任一项所述的方法, 其中患有囊性纤维化的所述患者选自具有F508del/最小功能基因型的患者、具有F508del/F508del基因型的患者、具有F508del/门控基因型的患者和具有F508del/残余功能基因型的患者。

[1672] 171. 如实施方案170所述的方法, 其中具有F508del/最小功能基因型的所述患者具有选自以下的最小功能突变:

突变				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
[1673] W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kba→G	(G970R)	3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT

突变				
444delA	1259insA	2183AA→G ^a	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1	CFTRdele16-17b		1461ins4	
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b		1924del7	
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18		2055del9→A	
			2105-	
CFTRdele2-4	CFTRdele19		2117del13insAGAAA	
[1674] CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21		2372del8	
CFTRdele4-7	CFTRdele21		2721del11	
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24		2991del32	
			3121-	
CFTR50kdel	CFTRdele22,23		977_3499+248del2515	
CFTRdup6b-10	124del23bp		3667ins4	
CFTRdele11	602del14		4010del4	
CFTRdele13,14a	852del22		4209TGTT→AA	
CFTRdele14b-17b	991del5			
A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G85E	A559T ^b	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b		
I507del	A561E	M1101K		

[1675] *也称为2183delAA→G。

[1676] 172.如实施方案170所述的方法,其中具有F508del/门控基因型的所述患者具有选自G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P和G1349D的门控突变。

[1677] 173.如实施方案170所述的方法,其中具有F508del/残余功能基因型的所述患者具有选自2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→G、711+3A→G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K、K1060T、R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K和K1060T的残余功能突变。

[1678] 174.一种制备如实施方案1、41、59、61、71、110、127、129、148或163中任一项所述的单个片剂的方法,包括

[1679] (a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;以及

[1680] (b) 将包含所述第一混合物的片剂混合物压制成片剂。

[1681] 175.如实施方案174所述的方法,其中所述片剂混合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,并且所述方法还包括将所述第一混合物与所述一种或多种赋形剂混合以形成所述片剂混合物。

[1682] 176.如实施方案173或174所述的方法,还包括对所述片剂进行包衣。

[1683] 177.一种制备如实施方案61或129所述的单个片剂的方法,包括

[1684] (a) 将化合物I与所述第一固体分散体和所述第二固体分散体混合以形成第一混合物;

[1685] (b) 将所述第一混合物与所述微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混合以形成片剂混合物;以及 (c) 将所述片剂混合物压制成片剂。

[1686] 178. 如实施方案177所述的方法, 还包括对所述片剂进行包衣。

[1687] 179. 一种具有以下配方的药物组合物:

	组分	mg/片剂
[1688]	化合物 I	50
	固体分散体, 包含: 80 重量%的基本上无定形的化合物 II, 以及 20 重量% HPMC	31
	固体分散体, 包含: 80 重量%的基本上无定形的化合物 III,	47
[1689]	19.5 重量% HPMCAS, 以及 0.5 重量%月桂基硫酸钠	
	交联羧甲基纤维素钠	15
	微晶纤维素	40
	颗粒外 微晶纤维素	59
	硬脂酸镁	2
	总核芯片剂	244
	薄膜包衣	7
	总计	251

[1690] 180. 如实施方案1-60、71-128、155-168或179中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物为片剂。

[1691] 制备化合物和片剂的方法

[1692] 一般实验程序

[1693] 除非另有说明, 否则试剂和起始材料通过商业来源获得, 并且无需纯化即可使用。质子和碳NMR光谱是在分别以400和100MHz的¹H和¹³C共振频率操作的Bruker Biospin DRX 400MHz FTNMR光谱仪上或在300MHz NMR光谱仪上获得的。使用宽带观测 (BBFO) 探针分别在0.1834和0.9083Hz/Pt数字分辨率的20Hz样品旋转下获得一维质子和碳谱。所有质子和碳谱均是使用标准的、先前公布的脉冲序列和常规处理参数在30℃的温度控制下获得的。

[1694] 化合物的最终纯度通过反相UPLC测定, 使用由Waters (pn:186002350) 制造的Acquity UPLC BEH C₁₈柱 (50×2.1mm, 1.7μm颗粒) 和1%-99%流动相B经3.0分钟的双梯度运行。流动相A=H₂O (0.05%CF₃CO₂H)。流动相B=CH₃CN (0.035%CF₃CO₂H)。流速=1.2mL/min, 进样量=1.5μL, 并且柱温=60℃。最终纯度是通过平均两条UV迹线 (220nm, 254nm) 的曲线下面积 (AUC) 来计算的。低分辨率质谱报告为使用单个四极质谱仪获得的[M+H]⁺物质, 该四极质谱仪配备有电喷雾电离 (ESI) 源, 其能够在整个检测范围内实现0.1Da的质量精度

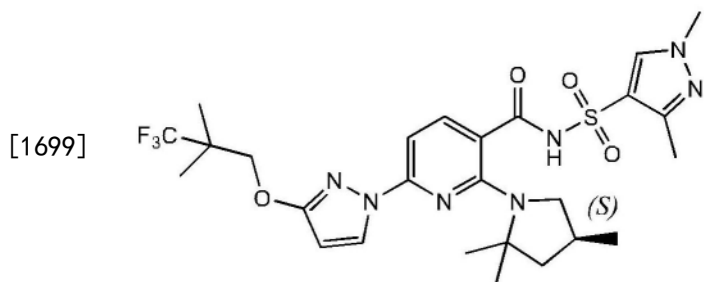
和1000 (无分辨率单位) 的最小分辨率。在Agilent 7890A/MSD 5975C仪器上,使用Restek Rt- β DEXcst (30m x 0.25mm x 0.25 μ m_{df}) 柱,以2.0mL/min流速 (H₂载气),在220℃的进样温度和120℃的烘箱温度下15分钟,使用手性气相色谱 (GC) 分析,测定 (2S) -2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯的光学纯度。

[1695] 粉末x射线衍射测量是使用PANalytical的X-pert Pro衍射仪在室温下用铜辐射 (1.54060 Å) 进行的。入射光束光学器件由可变发散狭缝组成,以确保在样品上和衍射光束侧上的恒定照射长度;使用快速线性固态检测器,其在扫描模式下测量的有效长度为2.12度 2θ 。将粉末样品装在零背景硅支架的凹入区域上并进行旋转以实现更好的统计。从3-40度 2θ 以0.017度的步长和15.5s的扫描步长时间测量对称扫描。

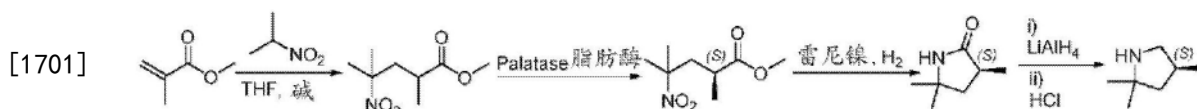
[1696] 使用配备有Bruker-Biospin 4mm HFX探针的Bruker-Biospin 400MHz宽孔光谱仪获得固态¹³C和¹⁹F NMR数据。将样品装入4mm转子中,在Magic Angle Spinning (MAS) 条件下以12.5kHz的典型旋转速度旋转。质子弛豫时间是由¹H MAS T₁饱和恢复弛豫实验估计的,并用于建立¹³C交叉极化 (CP) MAS实验的适当循环延迟。氟弛豫时间是由¹⁹F MAS T₁饱和恢复弛豫实验估计的,并用于建立¹⁹F MAS实验的适当循环延迟。CPMAS实验的CP接触时间设置为2ms。采用具有线性斜率 (50%至100%) 的CP质子脉冲。通过调节磁场以将金刚烷的碳共振设置为29.5ppm,从外部参考所有光谱。对于¹³C和¹⁹F采集,使用TPPM15质子去偶序列,场强约为100kHz。

[1697] 化合物的最终纯度通过反相UPLC测定,使用由Waters (pn:186002350) 制造的Acquity UPLC BEH C₁₈柱 (50×2.1mm, 1.7 μ m颗粒) 和1%-99%流动相B经3.0分钟的双梯度运行。流动相A=H₂O (0.05% CF₃CO₂H)。流动相B=CH₃CN (0.035% CF₃CO₂H)。流速=1.2mL/min,进样量=1.5 μ L,并且柱温=60℃。最终纯度是通过平均两条UV迹线 (220nm, 254nm) 的曲线下面积 (AUC) 来计算的。低分辨率质谱报告为使用单个四极质谱仪获得的[M+H]⁺物质,该四极质谱仪配备有电喷雾电离 (ESI) 源,其能够在整个检测范围内实现0.1Da的质量精度和1000 (无分辨率单位) 的最小分辨率。在Agilent 7890A/MSD 5975C仪器上,使用Restek Rt- β DEXcst (30m x 0.25mm x 0.25 μ m_{df}) 柱,以2.0mL/min流速 (H₂载气),在220℃的进样温度和120℃的烘箱温度下15分钟,使用手性气相色谱 (GC) 分析,测定 (2S) -2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯的光学纯度。

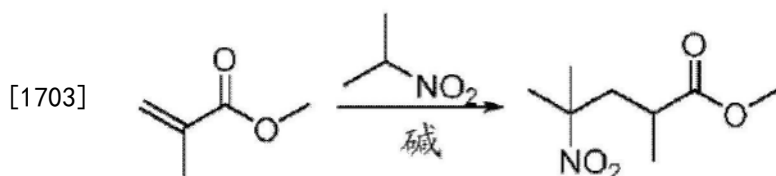
[1698] 实施例1. 化合物I: N- (1,3-二甲基吡唑-4-基) 磺酰基-6- [3- (3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基) 吡唑-1-基] -2- [(4S) -2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基] 吡啶-3-甲酰胺 (化合物I) 的合成:



[1700] 部分A: (4S) -2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐的合成



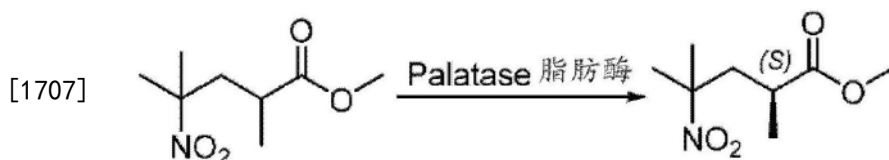
[1702] 步骤1: 2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯



[1704] 将四氢呋喃 (THF, 4.5L) 添加到20L玻璃反应器中,并在室温下在N₂下搅拌。然后将2-硝基丙烷 (1.5kg, 16.83mol) 和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) (1.282kg, 8.42mol) 装入反应器中,并将夹套温度升高至50℃。一旦反应器内容物接近50℃,就在100分钟内缓慢添加甲基丙烯酸甲酯 (1.854kg, 18.52mol)。将反应温度保持在或接近50℃,保持21小时。将反应混合物真空浓缩,然后转移回反应器中,并用甲基叔丁基醚 (MTBE) (14L) 稀释。添加2M HCl (7.5L),并将该混合物搅拌5分钟,然后使其沉降。可见两个透明层-下层的黄色水相和上层的绿色有机相。除去水层,并将有机层再次与2M HCl (3L) 一起搅拌。分离后,将HCl洗涤液重新合并并与MTBE (3L) 一起搅拌5分钟。除去水层,并将所有有机层在反应器中合并,并与水 (3L) 一起搅拌5分钟。分离后,将有机层真空浓缩,得到浑浊的绿色油状物。将粗产物用MgSO₄处理并过滤,得到呈澄清绿色油状物的2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯 (3.16kg, 99%产率)。

[1705] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.68 (s, 3H), 2.56-2.35 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1706] 步骤2: (2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯的合成



[1708] 向反应器中装入纯净水 (2090L; 10体积), 然后装入磷酸二氢钾 (27kg, 198.4mole; 对于水装入13g/L)。用20% (w/v) 碳酸钾溶液将反应器内容物的pH值调节至6.5 (±0.2)。向反应器中装入外消旋2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯 (209kg; 1104.6mole) 和Palatase 20000L脂肪酶 (13L, 15.8kg; 0.06体积)。

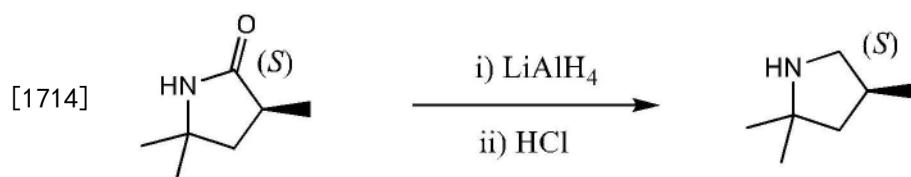
[1709] 将反应混合物调节至32±2℃并搅拌15-21小时,并使用pH恒定器通过自动添加20%碳酸钾溶液保持pH 6.5。如通过手性GC所测定的,当外消旋起始材料转化为>98% ee的S-对映体时,关闭外部加热。然后向反应器中装入MTBE (35L; 5体积),并用MTBE (3次, 400-1000L) 萃取水层。将合并的有机萃取物用Na₂CO₃水溶液 (4次, 522L, 18% w/w 2.5体积)、水 (523L; 2.5体积) 和10% NaCl水溶液 (314L, 1.5体积) 洗涤。将有机层真空浓缩,得到呈流动黄色油状物的 (2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯 (>98% ee, 94.4kg; 45%产率)。

[1710] 步骤3: (3S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮的合成



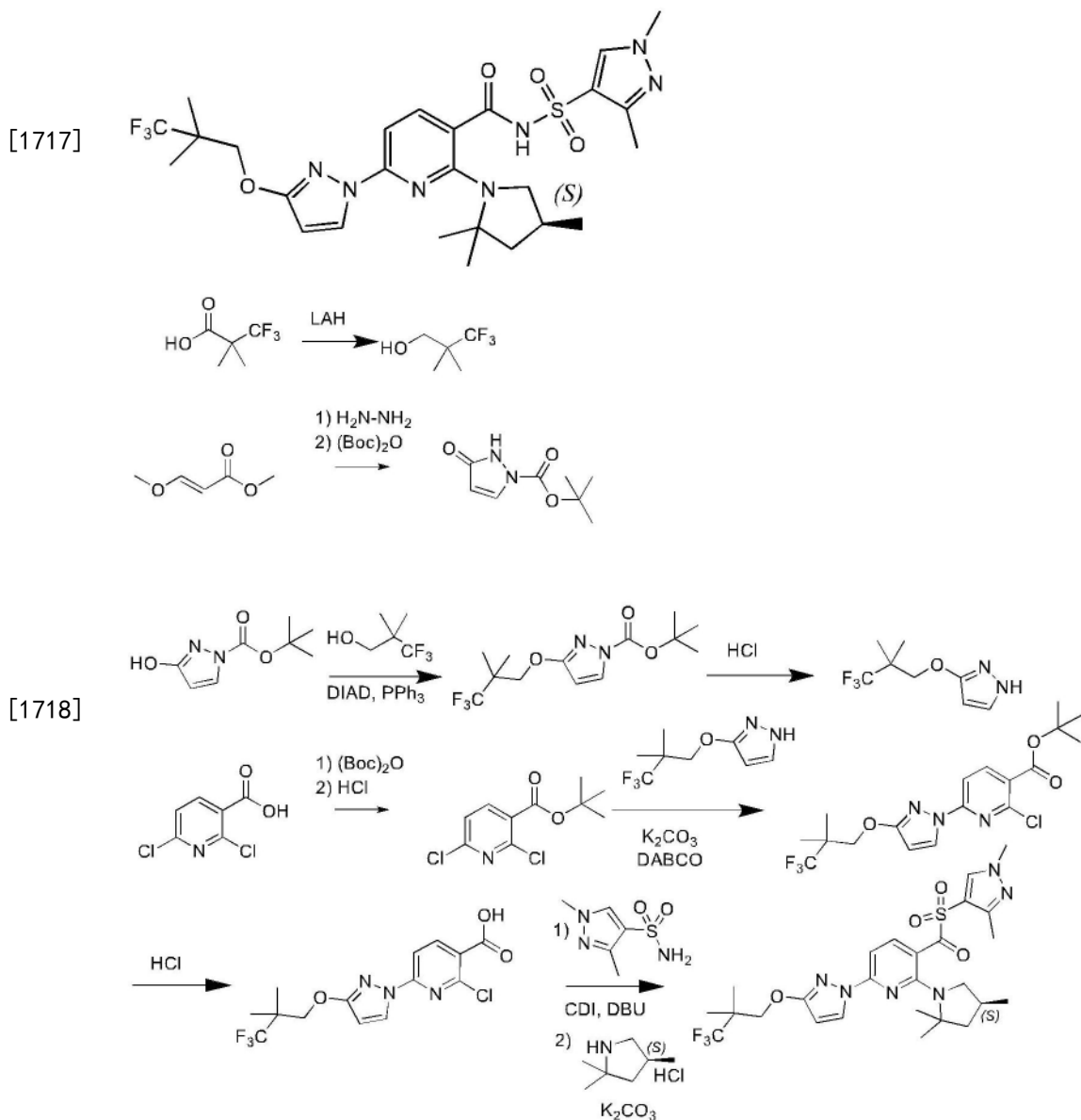
[1712] 用N₂吹扫20L反应器。向容器中依次装入去离子水冲洗的、潮湿的 **Raney® Ni** (2800级, 250g)、(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲酯(1741g, 9.2mol)和乙醇(13.9L, 8体积)。将反应以900rpm搅拌, 并将反应器用H₂冲洗并保持在~2.5bar。然后将反应混合物温热至60℃, 保持5小时。将反应混合物冷却并过滤以除去雷尼镍, 并用乙醇(3.5L, 2体积)冲洗固体滤饼。将产物的乙醇溶液与第二同等大小的批次合并, 并真空浓缩以减少至乙醇的最小体积(~1.5体积)。添加庚烷(2.5L), 并将悬浮液再次浓缩至~1.5体积。重复3次; 将所得的悬浮液冷却至0-5℃, 在抽吸下过滤, 并用庚烷(2.5L)洗涤。将产物在真空下干燥20分钟, 然后转移到干燥盘中, 并在真空烘箱中在40℃下干燥过夜, 得到呈白色结晶固体的 (3S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(2.042kg, 16.1mol, 87%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.39(s, 1H), 2.62(ddq, J=9.9, 8.6, 7.1Hz, 1H), 2.17(dd, J=12.4, 8.6Hz, 1H), 1.56(dd, J=12.5, 9.9Hz, 1H), 1.31(s, 3H), 1.25(s, 3H), 1.20(d, J=7.1Hz, 3H)。

[1713] 步骤4: (4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷盐酸盐的合成



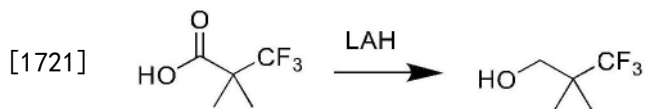
[1715] 向玻璃衬里的120L反应器中装入氢化铝锂颗粒(2.5kg, 66mol)和干燥THF(60L), 并温热至30℃。在2小时内向所得的悬浮液中装入在THF(25L)中的(S)-3,5,5-三甲基吡咯烷-2-酮(7.0kg, 54mol), 同时将反应温度保持在30至40℃。在添加完成之后, 将反应温度升高至60-63℃并保持过夜。将反应混合物冷却至22℃, 然后小心地淬灭, 通过添加乙酸乙酯(EtOAc)(1.0L, 10mol), 随后添加THF(3.4L)和水(2.5kg, 2.0当量)的混合物, 然后添加水(1.75kg)和50%氢氧化钠水溶液(750g, 2当量水和相对于铝1.4当量的氢氧化钠)的混合物, 随后添加7.5L水。在添加完成之后, 将反应混合物冷却至室温, 并通过过滤除去固体, 并用THF(3×25L)洗涤。合并滤液和洗涤液, 并用5.0L(58mol)37% HCl水溶液(1.05当量)处理, 同时保持温度低于30℃。通过真空蒸馏将所得溶液浓缩成浆液。添加异丙醇(8L), 并通过真空蒸馏将溶液浓缩至接近干燥。添加异丙醇(4L), 并通过温热至约50℃使产物成浆液。添加MTBE(6L), 并将浆液冷却至2-5℃。通过过滤收集产物, 并用12L MTBE冲洗, 然后在真空烘箱中干燥(55℃/300托/N₂吹扫), 得到呈白色结晶固体的(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷·HCl(6.21kg, 75%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.34(br d, 2H), 3.33(dd, J=11.4, 8.4Hz, 1H), 2.75(dd, J=11.4, 8.6Hz, 1H), 2.50-2.39(m, 1H), 1.97(dd, J=12.7, 7.7Hz, 1H), 1.42(s, 3H), 1.38(dd, J=12.8, 10.1Hz, 1H), 1.31(s, 3H), 1.05(d, J=6.6Hz, 3H)。

[1716] 部分B:N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物I)的制备:



[1719] 起始材料的制备:

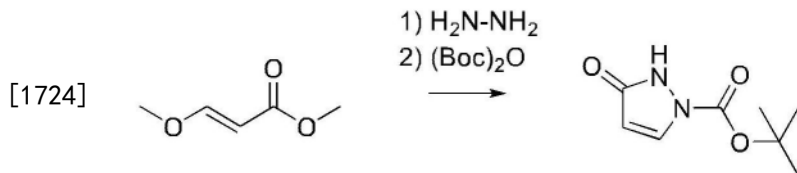
[1720] 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇



[1722] 在1L 3颈圆底烧瓶上装配机械搅拌器、冷却浴、加料漏斗和J-Kem温度探头。在氮气气氛下向容器中装入氢化铝锂(LAH)颗粒(6.3g, 0.1665mol)。然后在氮气气氛下向容器中添加四氢呋喃(200mL)。将混合物在室温下搅拌0.5小时以使颗粒溶解。然后在冷却浴中装入碎冰水,并将反应温度降低至0℃。向加料漏斗中装入3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酸(20g, 0.1281mol)的四氢呋喃(60mL)溶液,并在1小时内滴加澄清的浅黄色溶液。在添加完成后,将混合物缓慢温热至室温,并继续搅拌24小时。在冷却浴中用碎冰-水将悬浮液冷却至0℃,然后将其淬灭,通过非常缓慢地滴加水(6.3ml),随后滴加氢氧化钠溶液(15重量%, 6.3mL),然后最后用水(18.9mL)。记录所得白色悬浮液的反应温度为5℃。将悬浮液在~5℃下搅拌30分钟,然后通过20mm的硅藻土层过滤。将滤饼用四氢呋喃(2×100mL)洗涤。将滤液

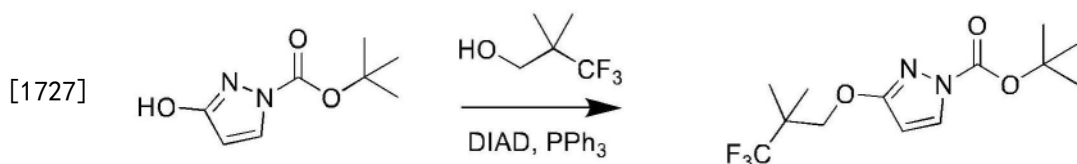
用硫酸钠(150g)干燥,然后过滤。减压浓缩滤液,得到澄清的无色油状物(15g),其包含产物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇在THF中的混合物(通过 ^1H -NMR测定,73重量%的产物~10.95g和27重量%的THF)。使用30cm Vigreux柱在大气压下蒸馏旋转蒸发得到的馏出液,得到8.75g残留物,其中包含60重量% THF和40重量%产物(~3.5g)。所估计的产物总量为14.45g(79%产率)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 4.99(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.38(dd, $J=5.8$, 0.9Hz, 2H), 1.04(d, $J=0.9\text{Hz}$, 6H)。

[1723] 3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯



[1725] 启动50L Syrris控制的反应器,并将夹套设定为 20°C ,以150rpm搅拌,回流冷凝器(10°C)并用氮气吹扫。添加MeOH(2.860L)和(E)-3-甲氧基丙-2-烯酸甲酯(2.643kg, 22.76mol),并将反应器封盖。将反应加热至内部温度 40°C ,并将系统设定为使夹套温度保持在 40°C 。在30分钟内经由加料漏斗分批添加水合肼(1300g, 55% w/w, 22.31mol)。将反应物加热至 60°C ,保持1小时。将反应混合物冷却至 20°C ,并分批添加三乙胺(2.483kg, 3.420L, 24.54mol)(放热),保持反应温度 $<30^\circ\text{C}$ 。分批添加Boc酸酐(二碳酸二叔丁酯)(4.967kg, 5.228L, 22.76mol)的MeOH(2.860L)溶液,保持一定温度 $<45^\circ\text{C}$ 。将反应混合物在 20°C 下搅拌16h。将反应溶液部分浓缩以除去MeOH,得到澄清的浅琥珀色油状物。将所得油状物转移到50L反应器中,搅拌并添加水(7.150L)和庚烷(7.150L)。所述添加使少量产物沉淀。将水层排入干净的容器中,并过滤界面和庚烷层以分离固体(产物)。将水层转移回反应器中,并将所收集的固体放回反应器中并与水层混合。将滴液漏斗添加到反应器并装载乙酸(1.474kg, 1.396L, 24.54mol),然后开始滴加酸。将夹套设置定 0°C 以吸收淬灭放热。在添加完成后($\text{pH}=5$),将反应混合物搅拌1小时。通过过滤收集固体,用水(7.150L)洗涤,用水(3.575L)第二次洗涤并干燥。将结晶固体从过滤器中舀出,放入20L旋转蒸发仪灯泡中,并添加庚烷(7.150L)。将混合物在 45°C 下浆化30分钟,然后蒸馏出1-2体积的溶剂。过滤旋转蒸发仪烧瓶中的浆液,并将固体用庚烷(3.575L)洗涤并干燥。将固体进一步真空干燥(50°C , 15mbar),得到呈粗结晶固体的5-氧代-1H-吡唑-2-羧酸叔丁酯(2921g, 71%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.95(s, 1H), 7.98(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 5.90(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 1.54(s, 9H)。

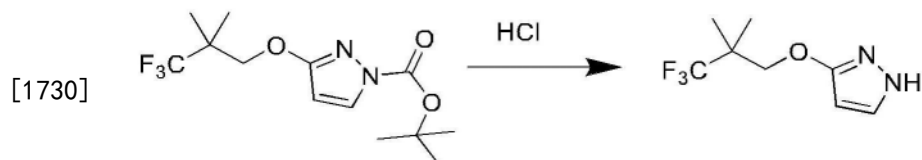
[1726] 步骤A: 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-羧酸叔丁酯



[1728] 将3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(10g, 70.36mmol)和3-羟基吡唑-1-羧酸叔丁酯(12.96g, 70.36mmol)在甲苯(130mL)中的混合物用三苯基膦(20.30g, 77.40mmol)处理,随后用N-异丙氧基羰基亚氨基甲酸异丙酯(14.99mL, 77.40mmol)处理,并将混合物在 110°C 下搅拌16小时。将黄色溶液减压浓缩,用庚烷(100mL)稀释,通过过滤除去沉淀的三苯基氧

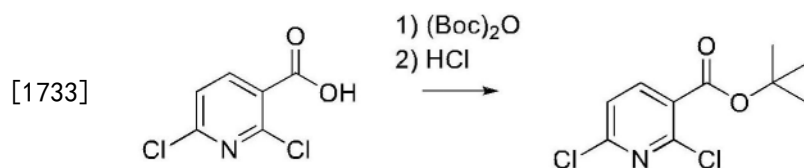
化磷,并用庚烷/甲苯4:1(100mL)洗涤。蒸发黄色滤液,并通过硅胶色谱法用乙酸乙酯在己烷中的线性梯度(0-40%)纯化残留物,得到呈灰白色固体的3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(12.3g,57%)。ESI-MS m/z 计算值308.13477,实测值309.0($M+1$)⁺;保留时间:1.84分钟。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.10(d, $J=3.0$ Hz,1H),6.15(d, $J=3.0$ Hz,1H),4.18(s,2H),1.55(s,9H),1.21(s,6H)。

[1729] 步骤B:3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑



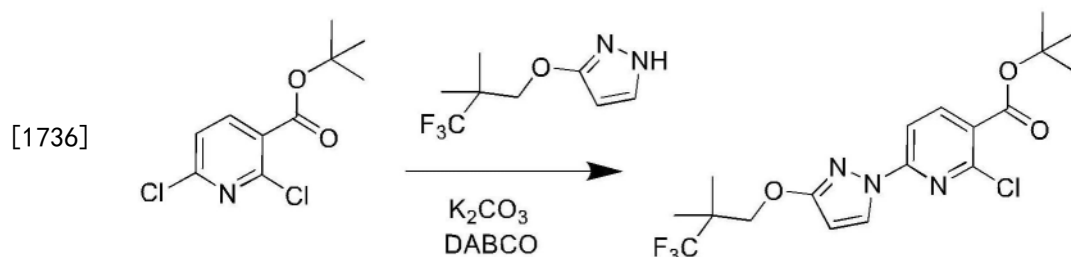
[1731] 将3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-羧酸叔丁酯(13.5g,43.79mmol)用在二噁烷中的4M氯化氢(54.75mL,219.0mmol)处理,并将该混合物在45℃下搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干,并将残留物用1M NaOH水溶液(100mL)和甲基叔丁基醚(100mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,并用甲基叔丁基醚(50mL)萃取。将合并的有机相干燥、过滤并蒸发,得到呈灰白色蜡状固体的3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0g,96%)。ESI-MS m/z 计算值208.08235,实测值209.0($M+1$)⁺;保留时间1.22分钟。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.91(s,1H),7.52(d, $J=2.2$ Hz,1H),5.69(t, $J=2.3$ Hz,1H),4.06(s,2H),1.19(s,6H)。

[1732] 步骤C:2,6-二氯吡啶-3-羧酸叔丁酯



[1734] 将2,6-二氯吡啶-3-羧酸(10g,52.08mmol)的THF(210mL)溶液用二碳酸二叔丁酯(17g,77.89mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(3.2g,26.19mmol)依次处理,并在室温下搅拌过夜。此时,添加HCl 1N(400mL),并将混合物剧烈搅拌约10分钟。将产物用乙酸乙酯(2×300mL)萃取,并将合并的有机层用水(300mL)和盐水(150mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈无色油状物的12.94g(96%产率)2,6-二氯吡啶-3-羧酸叔丁酯。ESI-MS m/z 计算值247.01668,实测值248.1($M+1$)⁺;保留时间:2.27分钟。¹H NMR(300MHz,CDC1₃)ppm 1.60(s,9H),7.30(d, $J=7.9$ Hz,1H),8.05(d, $J=8.2$ Hz,1H)。

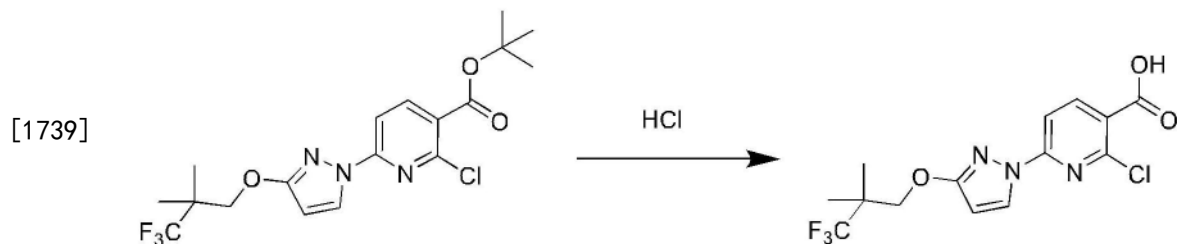
[1735] 步骤D:2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸叔丁酯



[1737] 向2,6-二氯吡啶-3-羧酸叔丁酯(10.4g,41.9mmol)和3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲

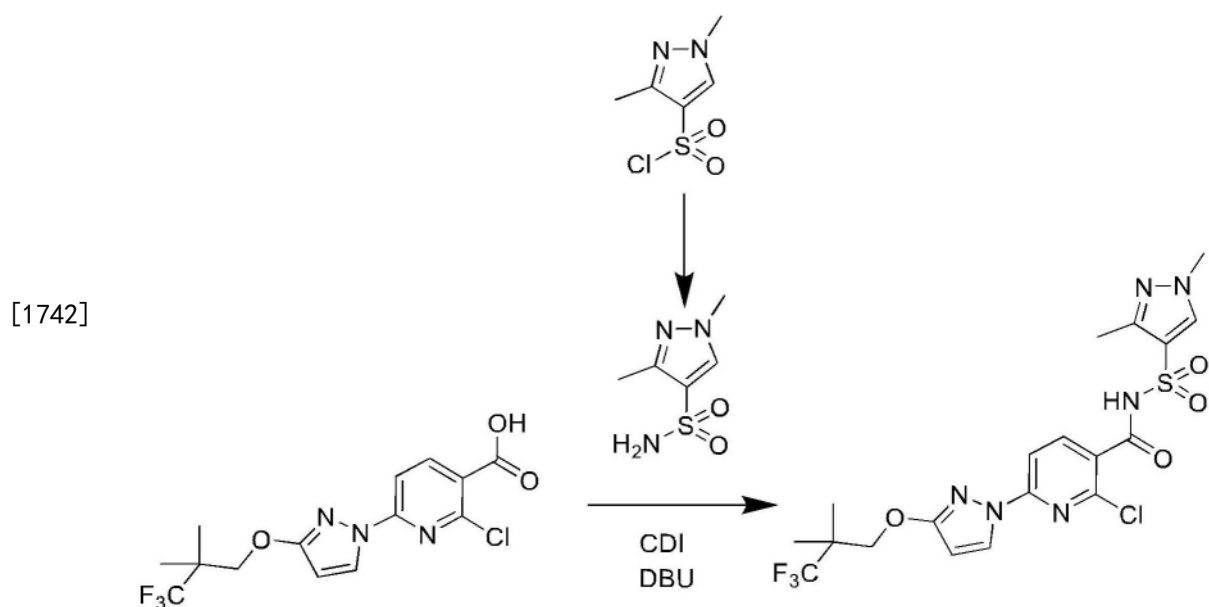
基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0g, 41.93mmol)的DMF(110mL)溶液中添加碳酸钾(7.53g, 54.5mmol)和1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(706mg, 6.29mmol),并将该混合物在室温下搅拌16小时。将乳膏悬浮液在冷水浴中冷却,并缓慢添加冷水(130mL)。将浓稠的悬浮液在室温下搅拌1小时,过滤并用大量水洗涤,得到呈灰白色固体的2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸叔丁酯(17.6g, 99%)。ESI-MS m/z 计算值419.12234,实测值420.0(M+1)⁺;保留时间:2.36分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(d, J=2.9Hz, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.26(d, J=2.9Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 1.57(s, 9H), 1.24(s, 6H)。

[1738] 步骤E:2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸



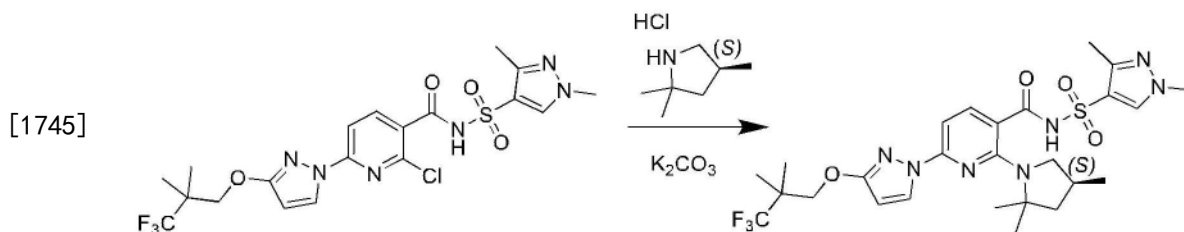
[1740] 将2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸叔丁酯(17.6g, 40.25mmol)悬浮于用盐酸(34mL, 6M, 201mmol)处理的异丙醇(85mL)中,加热回流3小时(在回流下几乎完全溶于溶液中,并再次开始沉淀)。将悬浮液在回流下用水(51mL)稀释,并在搅拌下冷却至室温2.5小时。通过过滤收集固体,用异丙醇/水1:1(50mL)、大量水洗涤,并在干燥箱中在真空下在45-50℃下用氮气吹扫干燥过夜,得到呈灰白色固体的2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸(13.7g, 91%)。ESI-MS m/z 计算值363.05975,实测值364.0(M+1)⁺;保留时间:1.79分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.61(s, 1H), 8.44(d, J=2.9Hz, 1H), 8.39(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 6.25(d, J=2.9Hz, 1H), 4.28(s, 2H), 1.24(s, 6H)。

[1741] 步骤F:2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺



[1743] 将2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸(100mg, 0.2667mmol)和CDI(512mg, 3.158mmol)在THF(582.0 μ L)中合并,并将该混合物在室温下搅拌。同时,将1,3-二甲基吡唑-4-磺酰氯(62mg, 0.3185mmol)与氨(在甲醇中)在单独的小瓶中合并,立即形成白色固体。在再搅拌20分钟后,通过蒸发除去挥发物,并将1mL二氯甲烷添加到固体残留物中,并也进行蒸发。然后添加DBU(100 μ L, 0.6687mmol),并将混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌5分钟,然后添加THF(1mL),随后将其蒸发。然后将小瓶的包含在THF中的CDI活化的羧酸的内容物添加到包含新形成的磺酰胺和DBU的小瓶中,并将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用10mL乙酸乙酯稀释,并用10mL柠檬酸溶液(1M)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2 $\times$ 10mL)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈白色固体的产物(137mg, 99%),其无需进一步纯化即可用于下一步。ESI-MS m/z 计算值520.09076,实测值521.1(M+1) $^{+}$;保留时间:0.68分钟。

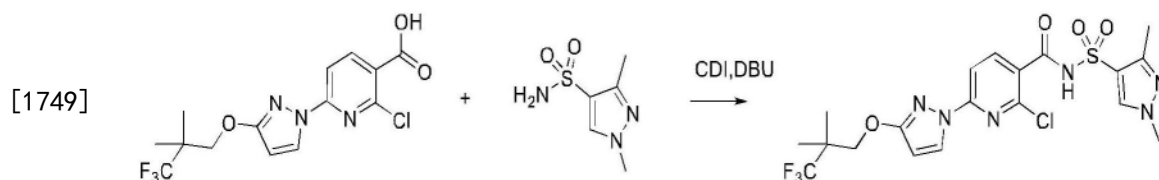
[1744] 步骤G:N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺



[1746] 将2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(137mg, 0.2630mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷(盐酸盐)(118mg, 0.7884mmol)和碳酸钾(219mg, 1.585mmol)在DMSO(685.0 μ L)中混合,并将混合物在130 $^{\circ}$ C下加热16小时。将反应冷却至室温,并添加1mL水。在搅拌15分钟后,使小瓶的内容物沉降,并经由移液管除去液体部分,并将剩余的固体用20mL乙酸乙酯溶解,并用1M柠檬酸(15mL)洗涤。分离各层并将水层用15mL乙酸乙酯再萃取两次。将有机物合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将所得固体进一步通过硅胶色谱法用甲醇/二氯甲烷(0-10%)梯度洗脱而纯化,得到呈白色固体的N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(72mg, 41%)。ESI-MS m/z 计算值597.2345,实测值598.3(M+1) $^{+}$;保留时间:2.1分钟。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.36(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.22(d, J=2.8Hz, 1H), 7.74(d, J=8.2Hz, 1H), 6.93(d, J=8.2Hz, 1H), 6.17(d, J=2.8Hz, 1H), 4.23(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.56(d, J=10.4Hz, 1H), 2.41(t, J=8.7Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.18(dd, J=12.4, 6.1Hz, 1H), 1.87(dd, J=11.7, 5.5Hz, 1H), 1.55(d, J=11.2Hz, 6H), 1.42(t, J=12.0Hz, 1H), 1.23(s, 6H), 0.81(d, J=6.2Hz, 3H)。

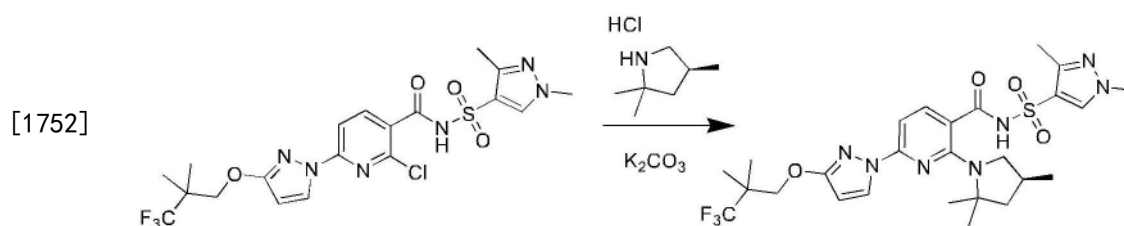
[1747] 替代步骤F和G:

[1748] 替代步骤F:2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酰胺



[1750] 向2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-羧酸(20.0g, 53.89mmol)在THF(78.40mL)中的悬浮液中逐份添加固体羰基二咪唑(约10.49g, 64.67mmol),并将所得溶液在室温下搅拌(观察到从18-21℃的轻微放热)。在1小时后,添加固体1,3-二甲基吡啶-4-磺酰胺(约11.33g, 64.67mmol),然后在1分钟内分两等份添加DBU(约9.845g, 9.671mL, 64.67mmol)(从19℃放热到35℃)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(118mL)稀释,然后用HCl(2M, 约107.8mL, 215.6mmol)稀释。将相分离并用乙酸乙酯(78mL)萃取水相。将合并的有机物用水(39.2mL)洗涤,然后盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将所得泡沫从1:1异丙醇:庚烷混合物(80mL)结晶,得到呈白色固体的2-氯-N-((1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基)-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基]烟酰胺(26.1g, 93%)。ESI-MS m/z 计算值520.0, 实测值520.9(M+1)⁺; 保留时间:1.83分钟。

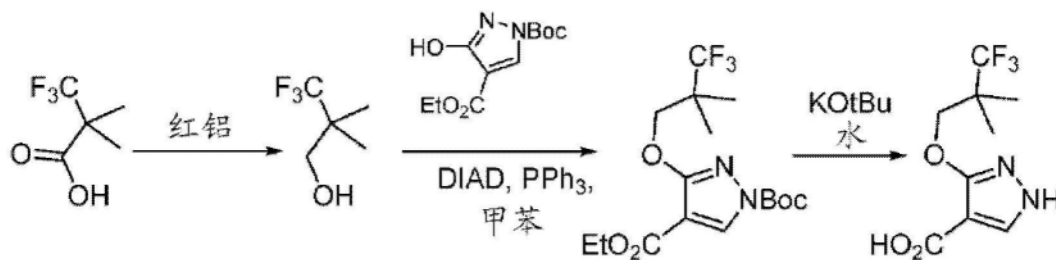
[1751] 替代步骤G:N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺



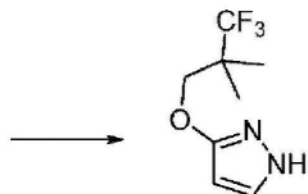
[1753] 在具有回流冷凝器的500-mL烧瓶中,将2-氯-N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酰胺(20.0g, 38.39mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷(盐酸盐)(约14.36g, 95.98mmol)和K₂CO₃(约26.54g, 192.0mmol)在DMSO(80.00mL)和1,2-二乙氧基乙烷(20.00mL)中合并。将反应混合物在120℃下加热16小时,然后冷却至室温。将反应用DCM(200.0mL)和HCl(2M, 约172.8mL, 345.5mmol)稀释;水溶液pH~1。分离各相,并用DCM(100.0mL)萃取水相。将有机相合并,用水(100.0mL)洗涤(3×),并干燥(Na₂SO₄),得到琥珀色溶液。将溶液通过DCM填充的硅胶床(80g; 4g/g)过滤,并用20%EtOAc/DCM(5×200mL)洗涤。浓缩合并的滤液/洗涤液,得到22.2g灰白色粉末。将粉末在MTBE(140mL)中浆化30分钟。通过过滤(纸/烧结玻璃)收集固体,风干后得到24g。将固体转移到干燥盘中并真空干燥(40℃/200托/N₂吹扫)过夜,得到20.70g(90%)白色粉末。ESI-MS m/z 计算值597.2345, 实测值598.0(M+1)⁺; 保留时间2.18分钟。

[1754] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ13.85(s, 1H), 8.30(d, J=8.6Hz, 1H), 8.23(d, J=2.8Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.55(d, J=8.5Hz, 1H), 5.98(d, J=2.8Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.44(dd, J=10.3, 8.4Hz, 1H), 3.09(dd, J=10.3, 7.8Hz, 1H), 2.67-2.52(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.12(dd, J=12.3, 7.8Hz, 1H), 1.70(dd, J=12.4, 9.6Hz, 1H), 1.37(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.27(s, 6H), 1.20(d, 3H)。

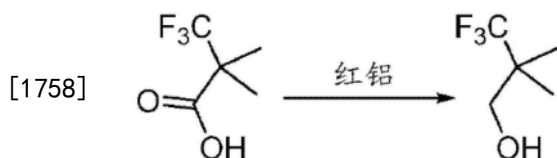
[1755] 3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑的替代合成



[1756]



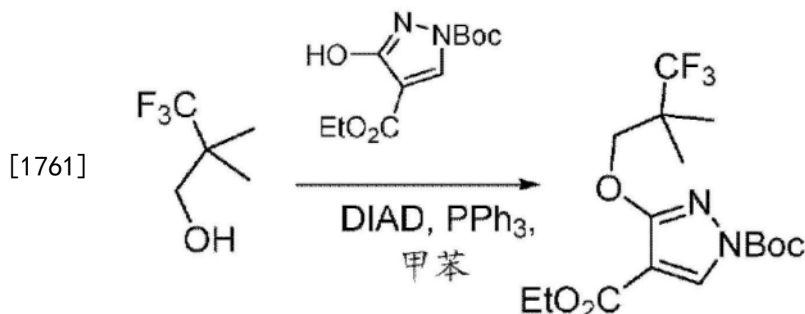
[1757] 步骤1:3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙-1-醇的制备



[1758]

[1759] 在反应器中装入甲苯 (300mL) 和3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸 (30g, 192.2mmol), 封盖, 在氮气下吹扫。将反应设定为将内部温度控制为40℃。将红铝 (Vitride) 溶液 (在甲苯中65%, 约119.6g的65% w/w, 115.4mL的65% w/w, 384.4mmol) 通过注射器添加, 在40℃开始添加, 目标添加温度为40-50℃。将反应在40℃下搅拌90分钟。将反应冷却至10℃, 然后通过缓慢添加水 (6mL) 将剩余的红铝淬灭。逐份添加15% NaOH水溶液 (30mL), 通过添加碱, 在添加过程中途沉淀出固体。添加水 (60.00mL)。将该混合物温热至30℃并保持至少15分钟。然后将混合物冷却至20℃。除去水层。将有机层用水 (60mL × 3) 洗涤, 然后用盐水 (60mL) 洗涤。将所洗涤的有机层用Na₂SO₄干燥, 然后用MgSO₄干燥。将混合物通过硅藻土过滤, 并将滤饼用甲苯 (60.00mL) 洗涤, 并干燥。获得呈澄清无色溶液的产物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇 (22.5g, 82%)。

[1760] 步骤2:3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯的制备

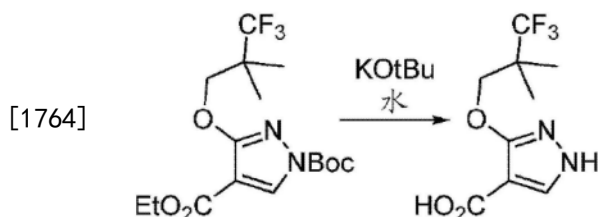


[1761]

[1762] 向反应器中装入3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙-1-醇 (17.48g, 123.0mmol) 的甲苯 (250g) 溶液、3-羟基-1H-吡唑-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯 (30.0g, 117.1mmol) 和PPh₃ (35.33g, 134.7mmol)。将反应加热至40℃。称量DIAD (26.09mL, 134.7mmol) 并将其放入注射

器中,在10分钟内添加,同时保持内部温度在40至50℃之间。然后在30分钟内将反应加热至100℃。在100℃下保持30分钟后,反应完成,并在15分钟内将混合物冷却至70℃。添加庚烷(180.0mL),并在1小时内将夹套冷却至15℃。(TPP0在~35℃开始结晶)。过滤(快速)在15℃下搅拌的混合物,将滤饼用甲苯(60mL)和庚烷(60mL)的预混合溶液洗涤,然后干燥。将澄清溶液浓缩成蜡状固体(45℃,真空,旋转蒸发仪)。得到呈蜡状固体的粗3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯(53.49g), (~120%理论质量回收)。

[1763] 步骤3:3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-羧酸的制备

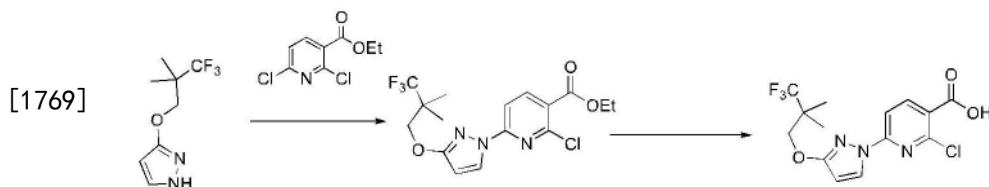


[1765] 在反应器中制备3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二羧酸1-(叔丁基)4-乙酯(50.0g,131mmol)的2-甲基四氢呋喃(500mL)溶液,并在40℃下搅拌。然后在30分钟内添加部分KOt-Bu(80.85g,720.5mmol)。加成是放热的。在2053.49g UPLC-MS显示完全除去Boc基团后,在20分钟内通过注射器滴加水(3.53g,3.53mL,196mmol),以保持反应温度在40-50℃之间。然后将混合物搅拌17小时以完成反应。然后将混合物冷却至20℃,并加水(400mL)。停止搅拌并分离各层。将水层中的所需产物返回至反应器,并丢弃有机层。将水层用2-Me-THF(200mL)洗涤。添加异丙醇(50.mL),然后滴加HCl水溶液(6.0M,131mL,786.0mmol)以将pH调节至<3,同时保持温度低于30℃。然后通过过滤分离所得固体,并用水(100mL)洗涤滤饼,然后将其干燥直到得到粘性滤饼。然后将固体在55℃下真空干燥,得到呈灰白色细固体的3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-羧酸(23.25g)。

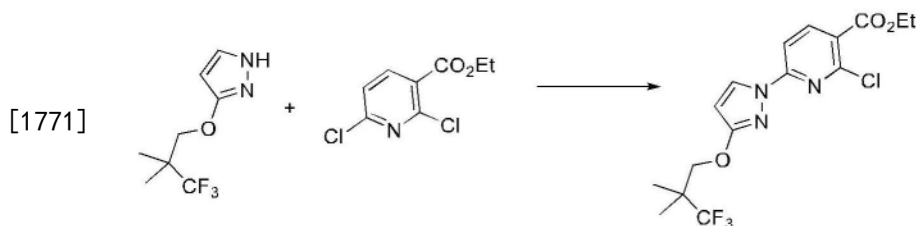
[1766] 步骤4:3-(3,3,3-三氟-2,2--二甲基-丙氧基)-1H-吡唑的制备

[1767] 将3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-羧酸(1.0当量)添加到反应器中,然后添加DMF(6.0体积,2.6重量当量)。将混合物在18-22℃下搅拌。将DBU(0.2当量)以约45mL/min的速率装入反应混合物中。然后在45分钟内将反应温度升高至98-102℃。将反应混合物在98-102℃下搅拌不少于10小时。然后在约1小时内将反应混合物冷却至-2℃至2℃,并且不经分离使用以制备2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2--二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯。

[1768] 2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸的制备的替代步骤

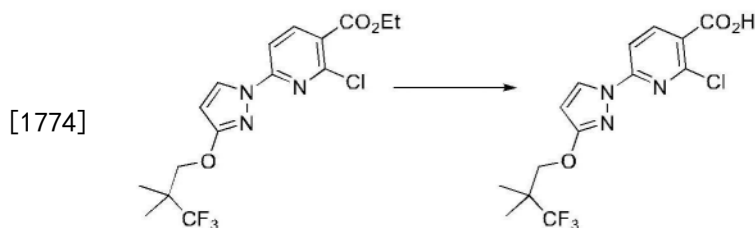


[1770] 步骤1.2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯



[1772] 将2,6-二氯烟酸乙酯(256g,1.16mol)和3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(242g,1.16mol)的DMF(1.53L)溶液用碳酸钾(209g,1.51mol)和DABCO(19.6g,174mmol)处理。搅拌所得悬浮液,使其从14℃放热至25℃,然后在20-25℃下保持外部冷却3天。当以细流添加水(2.0L)时,将悬浮液冷却至10℃以下,同时保持温度低于25℃。在添加完成后,将悬浮液再搅拌1小时。通过过滤(烧结玻璃/polypad)收集固体,并将滤饼用水(2×500-mL)洗涤,抽气干燥2小时,得到呈白色粉末的水湿2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯(512g;113%产率),其无需进一步步骤即可用于后续反应。

[1773] 步骤2.2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸



[1775] 在添加1M NaOH(1.16L,1.16mol)时,将在EtOH(1.14L)和THF(455mL)中的水湿的2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)烟酸乙酯(455g,1.16mol;假定从前一步骤得到100%收率)在环境温度(17℃)下搅拌。使反应混合物放热至30℃,并在40℃下进一步温热2小时。用1M HCl(1.39L,1.39mol)淬灭溶液,这导致立即沉淀,当添加酸时沉淀变得更稠。使奶油状悬浮液冷却至室温并搅拌过夜。通过过滤(烧结玻璃/poly pad)收集固体。将滤饼用水(2×500-mL)洗涤。通过抽气将滤饼干燥1小时,但是保持湿润。将湿固体转移到10-L Buchi烧瓶中进一步干燥(50℃/20托),但无效通过添加*i*-PrOH进行干燥的进一步努力也是无效的。在将湿固体用*i*-PrOAc(3L)回填后,完成成功的干燥,将悬浮液在60℃下加热(均化),并再浓缩至干燥(50℃/20托),得到呈细白色粉末的干燥的2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1h-吡唑-1-基)烟酸(408g;两步97%产率)。将产物在真空烘箱中进一步干燥(50℃/10托/N₂吹扫)2小时,但观察到轻微的重量损失。¹H NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ13.64(s,1H),8.49-8.36(m,2H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),6.26(d,J=2.8Hz,1H),4.28(s,2H),1.24(s,6H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-*d*₆) δ-75.2。KF分析:0.04%水。

[1776] 化合物I的形式A的制备

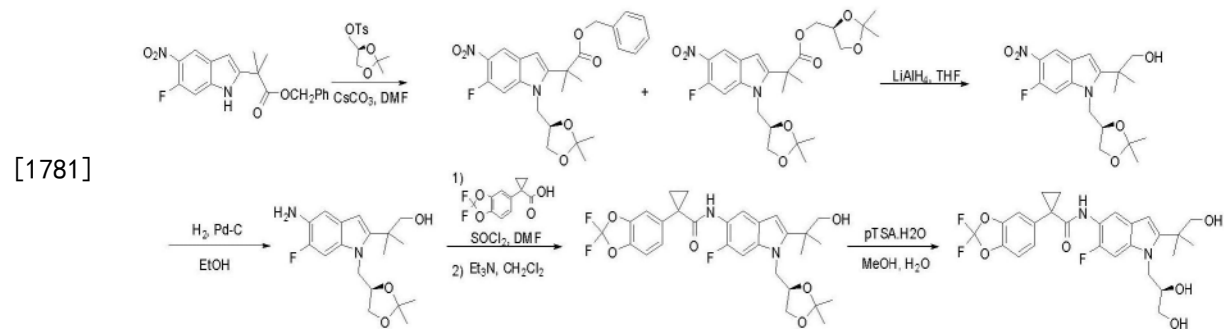
[1777] 通过以下合成获得化合物I的结晶形式A。在具有回流冷凝器的1-L RB烧瓶中,将合并的2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲酰胺(108g,207.3mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯烷(盐酸盐)(77.55g,518.2mmol)与DMSO(432.0mL)和1,2-二乙氧基乙烷(108.0mL)中的K₂CO₃(143.2g,1.036mol)合并。将所得悬浮液在120℃下加热,并在该温度下搅拌过夜。然后将反应物用

DCM(1.080L)稀释,并缓慢添加HCl (2M,933.0mL,1.866mol)。分离液相,并用DCM(540.0mL)萃取水相。将有机相合并,用水(540.0mL) (3x)洗涤,然后用(Na_2SO_4)干燥,得到琥珀色溶液。添加硅胶(25g),然后滤出干燥剂/硅胶。将滤床用DCM($3 \times 50\text{mL}$)洗涤。将有机相合并并浓缩($40^\circ\text{C}/40\text{托}$)得到呈灰白色固体的粗N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺酰基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯烷-1-基]吡啶-3-甲酰胺(198.6g,160%理论值)。将固体用MTBE(750mL)稀释,在 60°C (外部温度)温热,并混合成均匀悬浮液。将悬浮液在搅拌下冷却至 30°C ,并通过过滤收集固体,风干并真空干燥,得到呈细白色粉末的化合物I(111.1g;90%)。

[1778] 还通过以下步骤获得化合物I的结晶形式A。将化合物I(150.0g,228.1mmol)在iPrOH(480mL)和水(120mL)中的悬浮液在 82°C 下加热以获得溶液。用J-Kem控制器以 $10^\circ\text{C}/\text{h}$ 的冷却速率冷却溶液。一旦温度达到 74°C ,就用结晶形式A的化合物I的样品对溶液进行引晶。结晶立即发生。使样品冷却至 $\sim 5^\circ\text{C}$,搅拌1小时,然后通过过滤(烧结玻璃/纸)收集固体。将滤饼用i-PrOH(75mL) (2x)洗涤,抽气风干,在干燥盘中风干(大部分干燥后为120.6g),真空干燥($55^\circ\text{C}/300\text{托}/\text{N}_2$ 吹扫)4小时,然后在室温下过夜。过夜干燥得到118.3g(87%产率)白色粉末。

[1779] 将化合物I(116g,176.3mmol)在iPrOH(371mL)和水(93mL)中的悬浮液在 82°C 下加热以获得溶液。用J-Kem控制器以 $10^\circ\text{C}/\text{h}$ 的冷却速率将溶液冷却至 20°C 。一旦温度达到 74°C ,就用结晶形式A的化合物I的样品对溶液进行引晶。结晶立即发生。在 20°C 时停止冷却,并将混合物搅拌过夜。通过过滤收集固体,用i-PrOH($2 \times 75\text{mL}$)洗涤,抽气风干,并真空干燥($55^\circ\text{C}/300\text{托}/\text{N}_2$ 吹扫),得到呈白色粉末的化合物I形式A(103.3g)。

[1780] 实施例2:化合物II:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-5-基)-N-(1-(2,3-二羟丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺的合成



[1782] 步骤1:(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄酯和((S)-2-(1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲酯

[1783] 将碳酸铯(8.23g,25.3mmol)添加到2-(6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄酯(3.0g,8.4mmol)和在DMF(N,N-二甲基甲酰胺)(17mL)中的(S)-4-甲基苯磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲酯(7.23g,25.3mmol)的混合物中。将反应在 80°C 下在氮气气氛下搅拌46小时。然后将混合物在乙酸乙酯于水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。粗产物(包含上述两种产物的粘稠的棕色油状物)无需进一步纯化即可直接用于下一步。(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄酯,ESI-MS m/z 计算值

470.2, 实测值471.5 (M+1)⁺。保留时间2.20分钟。((S)-2-(1-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲酯, ESI-MS m/z计算值494.5, 实测值495.7 (M+1)⁺。保留时间2.01分钟。

[1784] 步骤2: (R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

[1785] 将步骤(A)中获得的粗反应混合物溶于THF(四氢呋喃)(42mL)中,并在冰水浴中冷却。滴加LiAlH₄(16.8mL 1M溶液,16.8mmol)。在添加完成之后,将混合物再搅拌5分钟。通过添加水(1mL)、15%NaOH溶液(1mL),然后再添加水(3mL)来淬灭反应。将混合物通过硅藻土过滤,并将固体用THF和乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液,并通过柱色谱(30%-60%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到呈棕色油状物的(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(经2步2.68g,87%)。ESI-MS m/z计算值366.4, 实测值367.3 (M+1)⁺。保留时间1.68分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.34(d, J=7.6Hz, 1H), 7.65(d, J=13.4Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 4.94(t, J=5.4Hz, 1H), 4.64-4.60(m, 1H), 4.52-4.42(m, 2H), 4.16-4.14(m, 1H), 3.76-3.74(m, 1H), 3.63-3.53(m, 2H), 1.42(s, 3H), 1.38-1.36(m, 6H)和1.19(s, 3H) ppm。(DMSO为二甲亚砜)。

[1786] 步骤3: (R)-2-(5-氨基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

[1787] 将(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.5g, 6.82mmol)溶于乙醇(70mL)中,并用N₂冲洗反应。然后添加Pd-C(250mg, 5%重量)。再次用氮气冲洗反应,然后在H₂(大气)下搅拌。在2.5小时后,通过LCMS观察到仅部分转化为产物。将反应物通过硅藻土过滤并浓缩。将残留物重新置于上述条件下。在2小时后,LCMS指示完全转化为产物。将反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液浓缩以产生产物(1.82g, 79%)。ESI-MS m/z计算值336.2, 实测值337.5 (M+1)⁺。保留时间0.86分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.17(d, J=12.6Hz, 1H), 6.76(d, J=9.0Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 4.79-4.76(m, 1H), 4.46(s, 2H), 4.37-4.31(m, 3H), 4.06(dd, J=6.1, 8.3Hz, 1H), 3.70-3.67(m, 1H), 3.55-3.52(m, 2H), 1.41(s, 3H), 1.32(s, 6H)和1.21(s, 3H) ppm。

[1788] 步骤4: (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺

[1789] 将DMF(3滴)添加到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧酸(1.87g, 7.7mmol)和亚硫酸氯(1.30mL, 17.9mmol)的搅拌混合物中。在1小时后,形成澄清溶液。将溶液在真空下浓缩,然后添加甲苯(3mL),并将混合物再次浓缩。再次重复甲苯步骤,并将残留物置于高真空下10分钟。然后将酰氯溶于二氯甲烷(10mL)中,并添加到(R)-2-(5-氨基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(1.8g, 5.4mmol)和三乙胺(2.24mL, 16.1mmol)在二氯甲烷(45mL)中的混合物中。将反应在室温下搅拌1小时。将反应用1N HCl溶液、饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,得到产物(3g, 100%)。ESI-MS m/z计算值560.6, 实测值561.7 (M+1)⁺。保留时间2.05分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.31(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.34-7.30(m, 3H), 6.24(s, 1H), 4.51-4.48(m, 1H), 4.39-4.34(m, 2H), 4.08(dd, J=6.0, 8.3Hz, 1H), 3.69

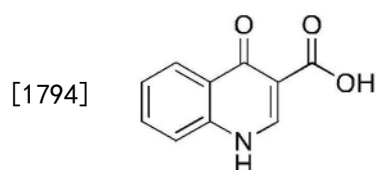
(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.58-3.51 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34-1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H) 和 1.14-1.12 (m, 2H) ppm

[1790] 步骤5: (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺

[1791] 将(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)环丙烷甲酰胺(3.0g, 5.4mmol)溶于甲醇(52mL)中。添加水(5.2mL), 然后添加p-TsOH·H₂O(对甲苯磺酸水合物)(204mg, 1.1mmol)。将反应在80℃下加热45分钟。浓缩溶液, 然后在乙酸乙酯与饱和NaHCO₃溶液之间分配。将乙酸乙酯层经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱(50%-100%乙酸乙酯-己烷)纯化, 得到产物。(1.3g, 47%, 通过SFC ee>98%)。ESI-MS m/z 计算值520.5, 实测值521.7 (M+1)⁺。保留时间1.69分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.90 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.75 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.40 (dd, $J=2.6, 15.1\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dd, $J=8.7, 15.1\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.48-3.33 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) 和 1.14-1.11 (m, 2H) ppm。

[1792] 实施例3: 化合物III: N-(2,4-二-叔丁基-5-羟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的合成

[1793] 部分A: 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸的合成



[1795] 步骤1: 2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯

[1796] 将苯胺(25.6g, 0.275mol)和2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(62.4g, 0.288mol)的混合物在140-150℃下加热2小时。将混合物冷却至室温, 并减压干燥, 得到呈固体的2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯, 其无需进一步纯化即可用于下一步。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H)。

[1797] 步骤2: 4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯

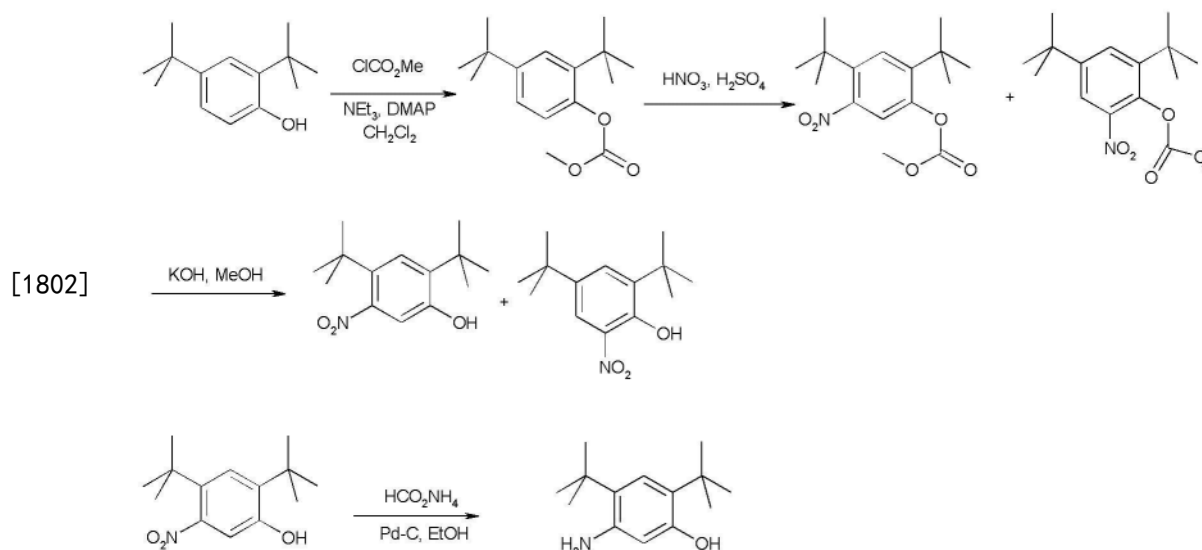
[1798] 向装有机机械搅拌器的1L三颈烧瓶中装入2-苯基氨基亚甲基-丙二酸二乙酯(26.3g, 0.100mol)、多磷酸(270g)和磷酰氯(750g)。将混合物加热至70℃并搅拌4小时。将混合物冷却至室温并过滤。将残留物用Na₂CO₃水溶液处理、过滤、用水洗涤并干燥。获得呈淡棕色固体的4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯(15.2g, 70%)。将粗产物用于下一步而无需进一步纯化。

[1799] 步骤3: 4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸

[1800] 将4-羟基喹啉-3-羧酸乙酯(15g, 69mmol)悬浮在氢氧化钠溶液(2N, 150mL)中, 并在回流下搅拌2小时。在冷却后, 将混合物过滤, 并将滤液用2N HCl酸化至pH 4。通过过滤收集所得沉淀物, 用水洗涤并真空干燥, 得到呈淡白色固体的4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(10.5g, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 15.34 (s, 1H), 13.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, $J=$

8.0Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.60 (m, 1H)。

[1801] 部分B:N-(2,4-二-叔丁基-5-羟苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺的合成



[1803] 步骤1:碳酸2,4-二-叔丁基-苯基酯甲酯

[1804] 将氯甲酸甲酯(58mL, 750mmol)滴加到在冰水浴中冷却至0℃的2,4-二-叔丁基-苯酚(103.2g, 500mmol)、Et₃N(139mL, 1000mmol)和DMAP(3.05g, 25mmol)的二氯甲烷(400mL)溶液中。将混合物温热至室温,同时搅拌过夜,然后使用10%乙酸乙酯-己烷(~4L)作为洗脱液通过硅胶(约1L)过滤。将合并的滤液浓缩,得到呈黄色油状物的碳酸2,4-二-叔丁基-苯基酯甲酯(132g, 定量)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

[1805] 步骤2:碳酸2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯基酯甲酯和碳酸2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯基酯甲酯

[1806] 向在冰水浴中冷却的碳酸2,4-二-叔丁基-苯基酯甲酯(4.76g, 180mmol)在浓硫酸(2mL)中的搅拌混合物中添加硫酸(2mL)和硝酸(2mL)的冷却混合物。添加缓慢进行,使得反应温度不超过50℃。将反应搅拌2小时,同时温热至室温。然后将反应混合物添加到冰水中,并萃取到二乙醚中。将醚层干燥(MgSO₄)、浓缩并通过柱色谱(0-10%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到呈浅黄色固体(4.28g)的碳酸2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯基酯甲酯和碳酸2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯基酯甲酯的混合物,将其直接用于下一步。

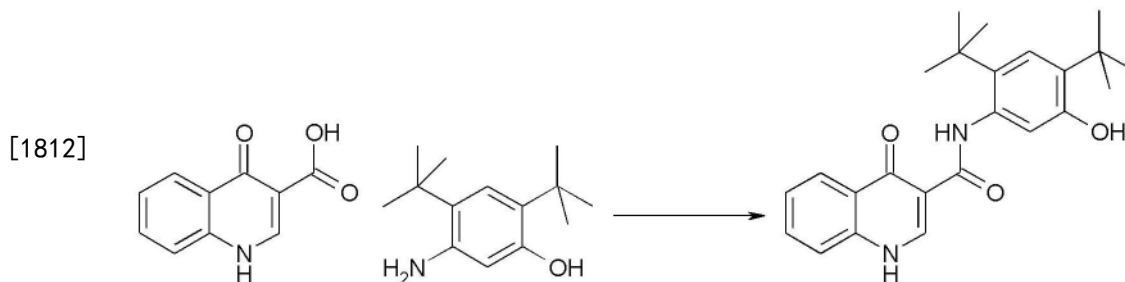
[1807] 步骤3:2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯酚和2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯酚

[1808] 将碳酸2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯基酯甲酯和碳酸2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯基酯甲酯(4.2g, 14.0mmol)的混合物溶于MeOH(65mL)中,然后添加KOH(2.0g, 36mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后通过添加浓HCl使反应混合物呈酸性(pH 2-3),并在水与乙醚之间分配。将醚层干燥(MgSO₄)、浓缩并通过柱色谱(0-5%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯酚(经2步1.31g, 29%) and 2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯酚。2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯酚:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。2,4-二-叔丁基-6-硝基-苯酚:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ11.48 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

[1809] 步骤4:5-氨基-2,4-二-叔丁基-苯酚

[1810] 向2,4-二-叔丁基-5-硝基-苯酚(1.86g,7.40mmol)和甲酸铵(1.86g)于乙醇(75mL)中的回流溶液中添加活性炭载Pd-5重量%(900mg)。将反应混合物在回流下搅拌2小时,冷却至室温,并通过硅藻土过滤。将硅藻土用甲醇洗涤,并浓缩合并的滤液,得到呈灰色固体的5-氨基-2,4-二-叔丁基-苯酚(1.66g,定量)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.64(s,1H,OH),6.84(s,1H),6.08(s,1H),4.39(s,2H,NH₂),1.27(m,18H);HPLC保留时间2.72分钟,10%-99%CH₃CN,运行5分钟;ESI-MS 222.4m/z [M+H]⁺。

[1811] 步骤5:N-(5-羟基-2,4-二-叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺



[1813] 在环境温度下向4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸(35.5g,188mmol)和HBTU(85.7g,226mmol)于DMF(280mL)中的悬浮液中添加Et₃N(63.0mL,451mmol)。使该混合物变得均匀,并搅拌10分钟,然后将5-氨基-2,4-二-叔丁基-苯酚(50.0g,226mmol)分小份添加。将混合物在环境温度下搅拌过夜。混合物在反应过程中变得不均匀。在消耗完所有酸(LC-MS分析,MH⁺ 190,1.71分钟)后,真空除去溶剂。将EtOH(乙醇)添加到橙色固体材料中以产生浆液。将混合物在旋转蒸发仪上(浴温65℃)搅拌15分钟,而无需将该体系置于真空中。过滤混合物,并将收集的固体用己烷洗涤,得到白色固体,其为EtOH结晶。将Et₂O(二乙醚)添加到以上获得的固体中,直到形成浆液。将混合物在旋转蒸发仪上(浴温25℃)搅拌15分钟,而无需将该体系置于真空中。过滤混合物,并收集固体。该步骤进行了总共五次。将第五次沉淀后获得的固体真空放置过夜,得到N-(5-羟基-2,4-二-叔丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺(38g,52%)。HPLC保留时间3.45分钟,10%-99%CH₃CN,运行5分钟;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ12.88(s,1H),11.83(s,1H),9.20(s,1H),8.87(s,1H),8.33(dd,J=8.2,1.0Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),7.76(d,J=7.7Hz,1H),7.54-7.50(m,1H),7.17(s,1H),7.10(s,1H),1.38(s,9H),1.37(s,9H);ESI-MS m/z calc'd 392.21;实测值393.3[M+H]⁺。

[1814] 实施例4:片剂制剂1(片剂1)的制备

[1815] 表5中的颗粒内组分:将化合物I、包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体(参见PCT公开号W0 2015/160787,其全部内容以引用方式并入本文)、包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体以及赋形剂过筛并共混。以与制备PCT公开号W0 2015/160787中描述的包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD相同的方式制备包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD。使用辊压机将共混物制粒,然后研磨。将所研磨的材料与筛分的颗粒外组分(微晶纤维素和硬脂酸镁)一起添加到仓式共混器中,并进一步共混。将最终共混物压制成包含表5中的量的片剂。

[1816] 表5. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和75mg化合物III-d的“片剂1”。

[1817]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III-d SDD (80 重 量%化合物 III-d、19.5 重 量% HPMCAS 和 0.5 重 量%月桂基硫酸钠)	93.7
	交联羧甲基纤维素钠	29.3
	微晶纤维素	80.5
颗粒外	微晶纤维素	117.1
	硬脂酸镁	4.9
总计		488.0

[1818] 实施例5:片剂制剂2(片剂2)的制备

[1819] 表6中的颗粒内组分:将化合物I、包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体(参见PCT公开号W0 2015/160787,其全部内容以引用方式并入本文)、包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体以及交联羧甲基纤维素钠过筛并共混。以与制备PCT公开号W0 2015/160787中描述的包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD相同的方式制备包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD。使用辊压机将共混物制粒,然后研磨。将所研磨的材料与筛分的颗粒外组分(微晶纤维素和硬脂酸镁)一起添加到仓式共混器中,并进一步共混。将最终共混物压制成包含表6中的量的片剂。

[1820] 表6. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和75mg化合物III-d的“片剂2”。

[1821]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重 量%化合物 II 和 20 重 量% HPMC)	62.4
	化合物 III-d SDD (80 重 量%化合物 III-d、19.5 重 量% HPMCAS 和 0.5 重 量%月桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	22.3
颗粒外	微晶纤维素	89.1
	硬脂酸镁	3.7
总计		371.3

[1822] 实施例6:片剂制剂3(片剂3)的制备

[1823] 表7中的组分:将化合物I、包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体(参见PCT公开号W0 2015/160787,其全部内容以引用方式并入本文)、包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体、微晶纤维素以及交联羧甲基纤维素钠过筛并共混。以与制备PCT公开号W0 2015/160787中描述的包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD相同的方式制备包含80重量%基本上无定形的化合物III-d、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的SDD。添加筛分的硬脂酸镁,并将混合物进一步共混。将最终共混物压制成包含表7中的量的片剂。

[1824] 表7. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和75mg化合物III-d的片剂“3”。

[1825]	成分	量/每片剂(mg)
	化合物 I	100
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III-d SDD (80 重量%化合物 III-d、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	93.7
	微晶纤维素	140.9
	交联羧甲基纤维素钠	25.6
	硬脂酸镁	4.3
	总计	427.0

[1826] 实施例7. 溶解试验

[1827] 按照USP<711>,使用USP仪器II(桨法),在0.5%CTAB的50mM乙酸盐缓冲液pH 4.5溶解介质中进行溶解试验。使用自动进样器收集样品,并通过10 μ m PVDF过滤器过滤到HPLC小瓶中,以进行反相HPLC分析。溶解结果示出于图2A、图2B和图2C中。

[1828] 实施例8. 在狗中的体内药代动力学研究

[1829] 将雄性比格犬禁食过夜至少8小时,然后在给药前2小时提供食物。口服片剂,并在给药前、给药后0.25、0.5、1、2、4、8、34、48、72和96小时收集血液样品。对血浆中的化合物I、化合物II和化合物III-d进行定量。用剂量归一化AUC评估生物利用度。数据示出于图3A、图3B和图3C中

[1830] 实施例9:片剂制剂4(片剂4)的制备

[1831] 表8中的颗粒内组分:将化合物I、包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体(参见PCT公开号W0 2015/160787,其全部内容以引用方式并入本文)、包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体以及赋形剂过筛并共混(参见PCT公开号W0 2015/160787,其全部内容以引用方式并入本文)。使用辊压机将共混物制粒,然后研磨。将所研磨的材料与筛分的颗粒外

组分(微晶纤维素和硬脂酸镁)共混。将最终共混物压制成片剂并进行薄膜包衣以制备包含表8中的量的最终片剂。

[1832] 表8. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和75mg化合物III的“片剂4”。

[1833]

	材料名称	mg/片剂
颗粒内	化合物 I	100
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月 桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	29.3
	微晶纤维素	80.5
颗粒外	微晶纤维素	117.1
	硬脂酸镁	4.9
总核芯片剂		488
	薄膜包衣	14.6
总包衣片剂		502.6

[1834] 实施例10. 溶解试验

[1835] 按照USP<711>,使用USP仪器II(桨法),在0.5%CTAB的50mM乙酸盐缓冲液pH 4.5溶解介质中进行溶解试验。使用自动进样器收集样品,并通过10 μ m PVDF过滤器过滤到HPLC小瓶中,以进行反相HPLC分析。片剂4的溶解结果示出于图5A、图5B和图5C中。

[1836] 实施例11:片剂制剂5-13(“片剂5、6、7、8、9、10、11、12和13”)的制备

[1837] 包含化合物I、II和III以及分别如表9、10、11、12、13、14、15、16和17所示的赋形剂的片剂5、6、7、8、9、10、11、12和13可以如上针对片剂1、2、3和4所示制备。包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体以及包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体可以如PCT公开号W0 2015/160787所示制备,其全部内容以引用方式并入本文。

[1838] 表9. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂5”。

[1839]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	29.3
	微晶纤维素	80.5
颗粒外	微晶纤维素	117.1
	硬脂酸镁	4.9
总计		581.8

[1840] 表10. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂6”。

[1841]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100.0
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	22.3
颗粒外	微晶纤维素	89.1
	硬脂酸镁	3.7
总计		465.1

[1842] 表11. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂7”。

[1843]

成分	量/每片剂(mg)
化合物 I	100
化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
微晶纤维素	140.9
交联羧甲基纤维素钠	25.6
硬脂酸镁	4.3
总计	520.8

[1844] 表12. 包含100mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂8”。

[1845]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	100
	化合物 II SDD (80 重量%化合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	40
	微晶纤维素	110
	硬脂酸镁	6.7
颗粒外	微晶纤维素	160
总核芯片剂		666.7
	薄膜包衣	20
总包衣片剂		686.7

[1846] 表13. 包含50mg化合物I、25mg化合物II和75mg化合物III的“片剂9”。

[1847]

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒内	化合物 I	50
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
	化合物 III SDD (80 重 量%化合物 III、19.5 重 量% HPMCAS 和 0.5 重 量%月桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	20
	微晶纤维素	55
	微晶纤维素	80
颗粒外	硬脂酸镁	3.3
总核芯片剂		333.3
	薄膜包衣	10
总包衣片剂		343.3

[1848] 表14. 包含50mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂10”。

[1849]

	成分	量/每片剂 (mg)
颗粒内	化合物 I	50
	化合物 II SDD (80 重量%化 合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂 基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	34.3
	微晶纤维素	94.3
	微晶纤维素	137.1
颗粒外	硬脂酸镁	5.7
总核芯片剂		571.4
	薄膜包衣	17.1
总包衣片剂		588.6

[1850] 表15. 包含25mg化合物I、25mg化合物II和75mg化合物III的“片剂11”。

[1851]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25
	化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
	化合物 III SDD (80 重量% 化合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月 桂基硫酸钠)	93.8
	交联羧甲基纤维素钠	17.1
	微晶纤维素	47.1
	微晶纤维素	68.6
颗粒外	硬脂酸镁	2.9
总核芯片剂		285.7

[1852]

	成分	量/每片剂(mg)
	薄膜包衣	8.6
总包衣片剂		294.3

[1853] 表16. 包含25mg化合物I、50mg化合物II和150mg化合物III的“片剂12”。

[1854]

	成分	量/每片剂(mg)
颗粒内	化合物 I	25
	化合物 II SDD (80 重量%化 合物 II 和 20 重量% HPMC)	62.5
	化合物 III SDD (80 重量%化 合物 III、19.5 重量% HPMCAS 和 0.5 重量%月桂 基硫酸钠)	187.5
	交联羧甲基纤维素钠	31.4
	微晶纤维素	86.4
	微晶纤维素	125.7
颗粒外	硬脂酸镁	5.2
总核芯片剂		523.8
	薄膜包衣	15.7
总包衣片剂		539.5

[1855] 表17. 包含12.5mg化合物I、25mg化合物II和75mg化合物III的“片剂13”。

[1856]	颗粒内	成分	量/每片剂(mg)
		化合物 I	12.5
		化合物 II SDD (80 重量% 化合物 II 和 20 重量% HPMC)	31.3
		化合物 III SDD (80 重 量%化合物 III、19.5 重 量%HPMCAS 和 0.5 重 量%月桂基硫酸钠)	93.8
		交联羧甲基纤维素钠	15.7
		微晶纤维素	43.2
[1857]	颗粒外	成分	量/每片剂(mg)
		微晶纤维素	62.9
		硬脂酸镁	2.6
	总核芯片剂		261.9
		薄膜包衣	7.9
	总包衣片剂		269.8

[1858] 实施例12:片剂制剂14(片剂14)的制备

[1859] 包含化合物I、II和III以及如表18所示的赋形剂的片剂14如上针对片剂4所示制备。包含80重量%基本上无定形的化合物II和20重量%HPMC的固体分散体以及包含80重量%基本上无定形的化合物III、19.5重量%HPMCAS和0.5重量%月桂基硫酸钠的固体分散体如PCT公开号WO 2015/160787所示制备,其全部内容以引用方式并入本文。

[1860] 表18. 包含50mg化合物I、25mg化合物II和37.5mg化合物III的“片剂14”。

[1861]		组分	mg/片剂
	颗粒内	化合物 I	50.0
		固体分散体, 包含: 80 重量%的基本上无定形的化合物 II, 以及 20 重量% HPMC	31.3
		固体分散体, 包含: 80 重量%的基本上无定形的化合物 III, 19.5 重量% HPMCAS, 以及 0.5 重量%月桂基硫酸钠	46.9
		交联羧甲基纤维素钠	14.6
		微晶纤维素	40.2
	颗粒外	微晶纤维素	58.6
		硬脂酸镁	2.4
	总核芯片剂		244.0
		薄膜包衣	7.3.
	总计		251.3

[1862] 实施例13.片剂14的溶解试验

[1863] 片剂14中化合物I的溶解试验使用USP仪器II在1.8%吐温20的50mM磷酸钠缓冲液中进行。收集样品,并通过10 μ m PVDF过滤器过滤以进行HPLC分析。

[1864] 片剂14中化合物II的溶解试验使用USP仪器II在0.2%SDS的50mM磷酸钠缓冲液中进行。收集样品,并通过10 μ m PVDF过滤器过滤以进行HPLC分析。

[1865] 片剂14中化合物III的溶解试验使用USP仪器II在0.4%SLS的50mM磷酸钠缓冲液中进行。收集样品,并通过10 μ m PVDF过滤器过滤以进行HPLC分析。

[1866] 片剂14的溶解结果示出于图6A、图6B和图6C中。

[1867] 实施例14:用于检测和测量化合物的F508del-CFTR调节剂性质的测定

[1868] 测定F508del-CFTR调节剂的性质的膜电位光学方法

[1869] 采用光学分析测定法测量膜电位的变化,以确定化合物的CFTR调节剂性质。该测定法利用荧光电压感测染料,使用荧光板读数器(例如FLIPR III, Molecular Devices, Inc.)作为NIH3T3细胞中功能性F508del增加的读数来测量膜电位的变化。响应的驱动力是在细胞先前已加载电压感测染料后,与通道激活结合并与通过单个液体添加步骤的化合物处理同时产生氯离子梯度。

[1870] 测定步骤

[1871] 稳定表达F508del的NIH3T3小鼠成纤维细胞用于膜电位的光学测量。将细胞保持在37°C下在5%CO₂和90%湿度下在175cm²培养瓶中的补充了2mM谷氨酰胺、10%胎牛血清、1 $\times$ NEAA、 β -ME、1 $\times$ pen/strep和25mM HEPES的杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中。对于所有光学测定,将细胞以12,000个细胞/孔引晶在384孔基质胶包被的板中。对于校正测定,将细胞在37°C下培养18-24小时,并加载电压感测染

料。然后将细胞活化并用化合物I处理。在18-24小时后,测量细胞中电压感测染料的荧光以评估膜电位的变化,作为NIH3T3细胞中功能F508del CFTR增加的读数。

[1872] 使用这种方法,化合物I的 EC_{50} 小于 $3\mu M$,并且相对于化合物II的%效力 $\geq 100\%$ 。

[1873] 尤斯室(Ussing Chamber)测定

[1874] 在表达F508del的极化气道上皮细胞上进行尤斯室实验,以进一步表征在上述光学测定中鉴定的F508del调节剂。从支气管组织分离出非CF和CF气道上皮,使用本领域熟知的方法进行培养,然后将其铺板到用NIH3T3条件培养基预涂布的**Costar® Snapwell™**滤膜上。在四天后,移除顶端培养基,并在使用前使细胞在气液界面生长 >14 天。这产生单层的完全分化的柱状细胞,其是纤毛的,这是气道上皮的特征。从未患有任何已知肺部疾病的非吸烟者中分离出非CF人支气管上皮(HBE)细胞。从患有在另一个等位基因上引起突变的不同疾病的对于F508del (F508del/F508del-HBE) 纯合或对于F508del杂合的患者中分离出CF-HBE细胞。

[1875] 将生长在**Costar® Snapwell™**细胞培养插入物上的HBE细胞固定在尤斯室(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)中,并使用电压钳系统(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA)测量在基底外侧至顶端 Cl^- 梯度(I_{sc})存在下的跨上皮电阻和短路电流。简言之,在电压钳记录条件($V_{保持}=0mV$)下于 $37^{\circ}C$ 检测HBE细胞。基底外侧溶液包含(以mM计)145NaCl、0.83 K_2HPO_4 、3.3 KH_2PO_4 、1.2 $MgCl_2$ 、1.2 $CaCl_2$ 、10葡萄糖、10HEPES(用NaOH将pH调节至7.35),顶端溶液包含(以mM计)145葡萄糖酸钠、1.2 $MgCl_2$ 、1.2 $CaCl_2$ 、10葡萄糖、10HEPES(用NaOH将pH调节至7.35)。

[1876] 尤斯室测定步骤

[1877] 基底外侧至顶膜 Cl^- 浓度梯度建立如下。在基底外侧膜上使用正常的林格氏溶液,而顶端NaCl被等摩尔葡萄糖酸钠(用NaOH滴定至pH7.4)代替,得到跨上皮的大 Cl^- 浓度梯度。在测定之前18-24小时将化合物I添加到基底外侧,或者在测定期间添加到顶端。在测定期间将毛喉素($10\mu M$)添加到顶侧以刺激CFTR介导的 Cl^- 转运。测量氯离子电流以评估细胞膜中功能CFTR的增加。

[1878] 在表20中,以下含义适用:EC50:“+++”是指 $<2\mu M$;“++”是指介于 $2\mu M$ 和 $5\mu M$ 之间;“+”是指介于 $5\mu M$ 和 $25\mu M$ 之间。%效力“+”是指 $<25\%$;“++”是指介于 25% 和 100% 之间;“+++”是指 $>100\%$ 。

[1879] 表20

[1880]	化合物	HBE EC_{50} (μM)	HBE最大效力(%)
	化合物I	+++	+++

[1881] 实施例15

[1882] 化合物I是一种有力的、有效的和选择性的下一代CFTR校正剂,其通过促进F508del-CFTR蛋白向细胞表面的加工和运输而起作用,从而增强了氯离子转运。

[1883] 与单独的任一种CFTR校正剂相比,化合物I和化合物II的组合使得CFTR加工和运输的超过加和性的改善,表明两种CFTR校正剂通过不同的作用机制起作用,这些不同的作用机制协同作用以增加递送至细胞表面的F508del-CFTR的量。

[1884] 此外,化合物I和化合物II的组合对CFTR的加工和运输的超过加和性的作用表明,

与单独的任一种CFTR校正剂相比,两种CFTR校正剂通过不同的机制起作用,使得更多的CFTR蛋白递送至细胞表面。

[1885] 在化合物I的大多数浓度下,化合物I、化合物II和化合物III的三联组合比双联组合更能增强氯离子转运。将化合物1以3.0mg/kg的单次标称静脉内(IV)剂量施用于雄性Sprague Dawley大鼠,该单次标称静脉内剂量是在10%NMP、15%EtOH、35%PEG400、10%Solutol和30%D5W中的溶液。还以3mg/kg的单次标称口服剂量(PO)以5mL/kg剂量体积的5%NMP、30%PEG400、10%TPGS、5%PVP-K30溶液形式将化合物1施用于雄性Sprague Dawley大鼠。

[1886] 使用Watson LIMS软件版本7.4.2(Thermo Scientific Inc,Waltham,MA)存储研究设计、样品跟踪、数据运行设计和单个血浆样品浓度。通过非房室药代动力学方法,使用Watson LIMS软件版本7.4.2(Thermo Scientific Inc,Waltham,MA)中的PK函数,分析在预定(标称)采样时间的Sprague Dawley大鼠中化合物1的血浆浓度-时间曲线。确定关键药代动力学参数,诸如从施用药物时间开始经时间零外推至无穷大的“曲线下面积”(AUC)、清除率(CL)和口服生物利用度的百分比(%F)。使用线性梯形法则计算AUC值。

[1887] 在下面的表21中,显示化合物I具有有利的大鼠口服暴露(AUC)和口服生物利用度。

[1888] 表21

化合物	大鼠 iv CL (mL/min/kg)	大鼠 PO AUC (μ g.h/mL)	大鼠 PO AUC/剂量 (μ g.h/mL/mg/kg)	大鼠 %F
化合物 I	1.6 $\pm$ 0.4	23.5 $\pm$ 1.7	9.4 $\pm$ 0.7	84%

[1890] 其他实施方案

[1891] 前面的讨论仅公开并且描述了本公开的示例性实施方案。本领域技术人员将容易地从这样的讨论以及从附图和权利要求中认识到,可以在不脱离如以下权利要求所限定的本公开的精神和范围的情况下在其中进行各种改变、修改和变化。

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c1A>G		M1V
c.54- 5940_273+10250de 121kb	p.Ser18ArgfsX16	CFTRdelc2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gln39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	无蛋白质名称	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67Leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88IlefsX22	394delTT
c.273+1G>A	无蛋白质名称	405+1G->A
c.274-1G>A	无蛋白质名称	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.Ile105SerfsX2	444delA
c.325_327delTATins G	p.Tyr109GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.Ile148LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.Ile148Thr	I148T
c.489+1G>T	无蛋白质名称	621+1G->T
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	无蛋白质名称	711+1G->T
c.579+3A>G	无蛋白质名称	711+3A->G
c.579+5G>A	无蛋白质名称	711+5G->A
c.580-1G>T	无蛋白质名称	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241Glu fsX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316Leu fsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ile	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342His fsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys; Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361Gly fsX8	1213delT
c.1116+1G>A	无蛋白质名称	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378Ala fsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386Ile fsX3	1288insTA
c.1202G>A c.1203G>A	或 p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	无蛋白质名称	1341+1G->A
c.1210-12[5]	无蛋白质名称	5T

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.1210-12(7]	无蛋白质名称	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGAT	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	无蛋白质名称	1525-1G->A
c.1397C>A 或 c.1397C>G	p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GlufsX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	' p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	无蛋白质名称	1717-8G->A
c.1585-1G>A	无蛋白质名称	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C 或 c.1G47T>G	p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	无蛋白质名称	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	无蛋白质名称	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	无蛋白质名称	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	无蛋白质名称	1898+1G->A
c.1766+1G>C	无蛋白质名称	1898+1G->C
c.1766+3A>G	无蛋白质名称	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105-2117del13insAGAAA
c.1986_1989delAACT	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delIGT	p.Ser821ArgfsX4	无遗传物名称
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	无蛋白质名称	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A 或 c.2538G>A	p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	无蛋白质名称	2789+2insA
c.2657+5G>A	无蛋白质名称	2789+5G->A
c.2658-1G>C	无蛋白质名称	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GluX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	无蛋白质名称	3120G->A
c.2988+1G>A	无蛋白质名称	3120+1G->A
c.2989-977_3367+248del	无蛋白质名称	3121-977_3499+248del2515
c.2989-1G>A	无蛋白质名称	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.3002_3003delTG	p.Val001AspfsX4 5	3132delTG
c.3080T>C	p.Ile1027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	无蛋白质名称	3272-26A->G
c.3154T>G	p.Phe1052Val	F1052V
c.3160C>G	p.His1054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.Gly1061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leu1065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.Arg1066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.Arg1066His	R1066H
c.3205G>A	p.Gly1069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.Arg1070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.Arg1070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.Phe1074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leu1077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.Trp1089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	或 p.Tyr1092X	Y1092X
c.3302T>A	p.Met1101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.Glu1104X	E1104X
c.3454G>C	p.Asp1152His	D1152H
c.3472C>T	p.Arg1158X	R1158X
c.3484C>T	p.Arg1162X	R1162X
c.3485G>T	p.Arg1162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys1177SerfsX1 5	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr1179IlefsX1 7	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser1196X	S1196X
c.3605delA	p.Asp1202AlafsX 9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	或 p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT

突变 cDNA 名称	突变 蛋白质 名称	突变 遗传物 名称
c.3700A>G	p.Ile1234Val	11234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	无蛋白质名称	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	无蛋白质名称	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p. Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Aspl270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trpl2S2X	W1282X
c.3873+1G>A	无蛋白质名称	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX3	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X
c.3964-78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	无蛋白质名称	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cysl400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	无蛋白质名称	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX14	4428insGA

图1

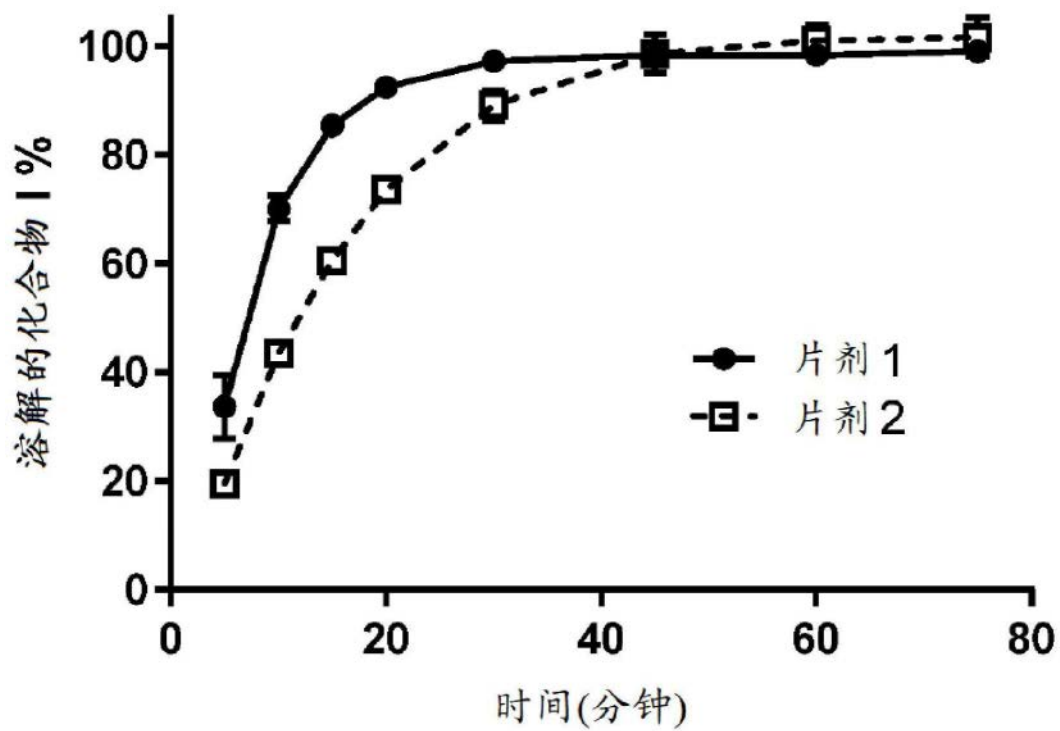


图2A

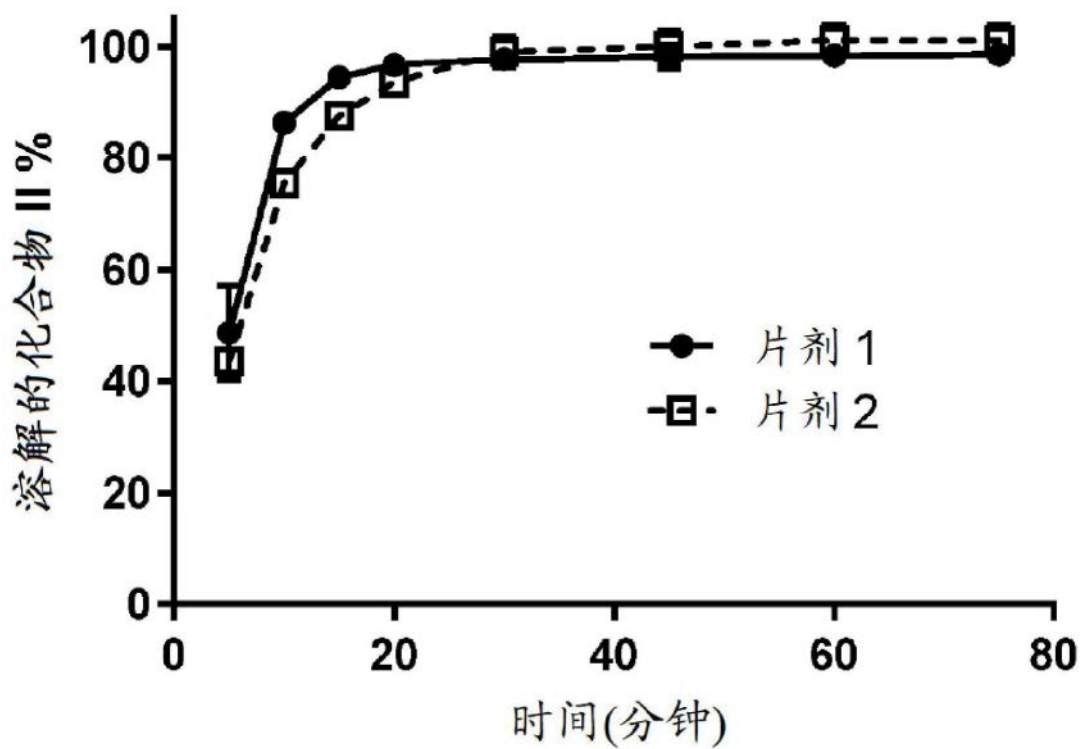


图2B

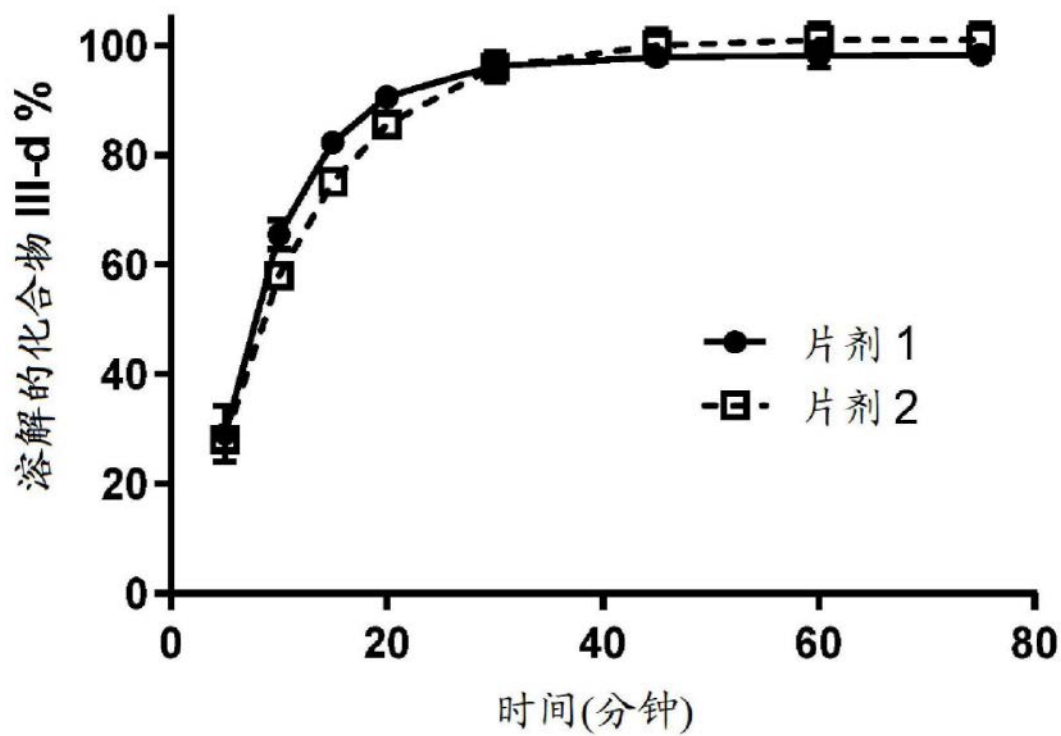


图2C

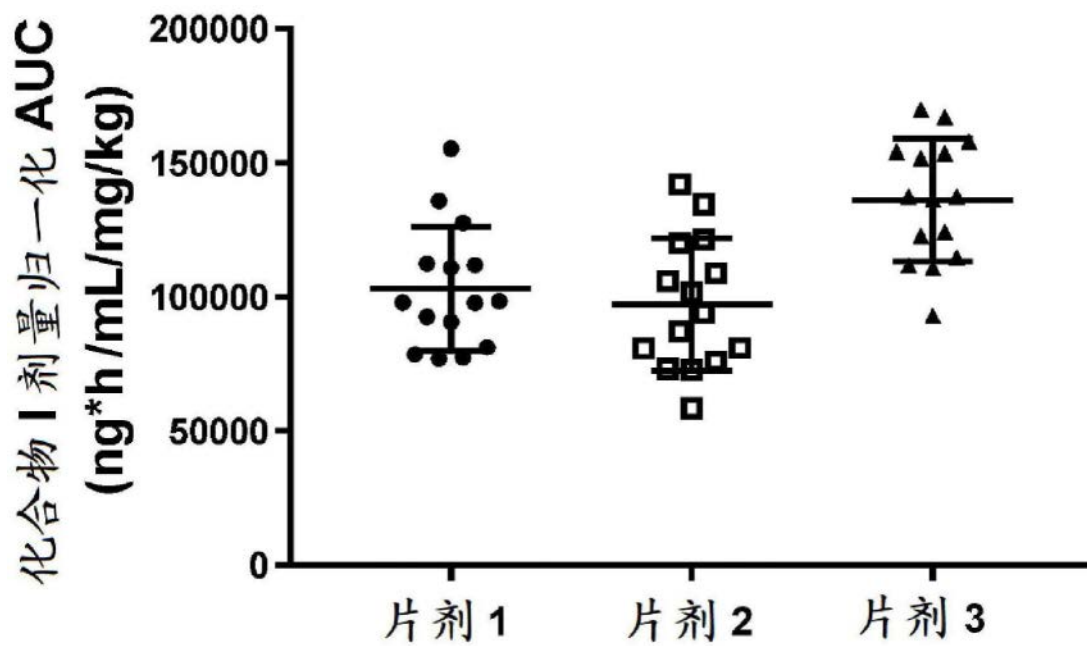


图3A

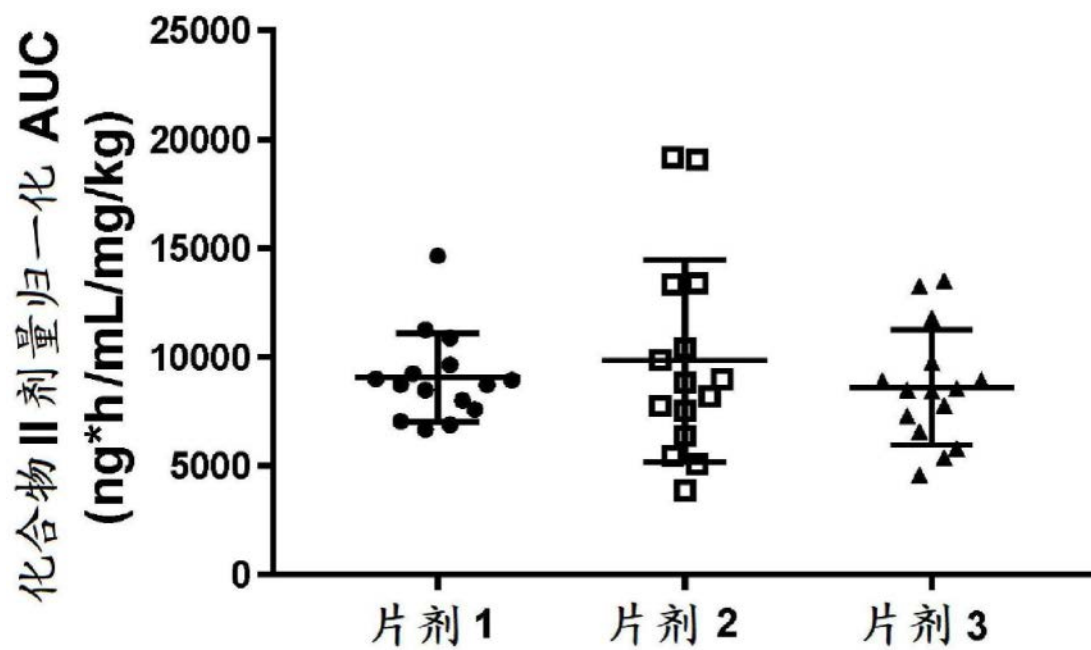


图3B

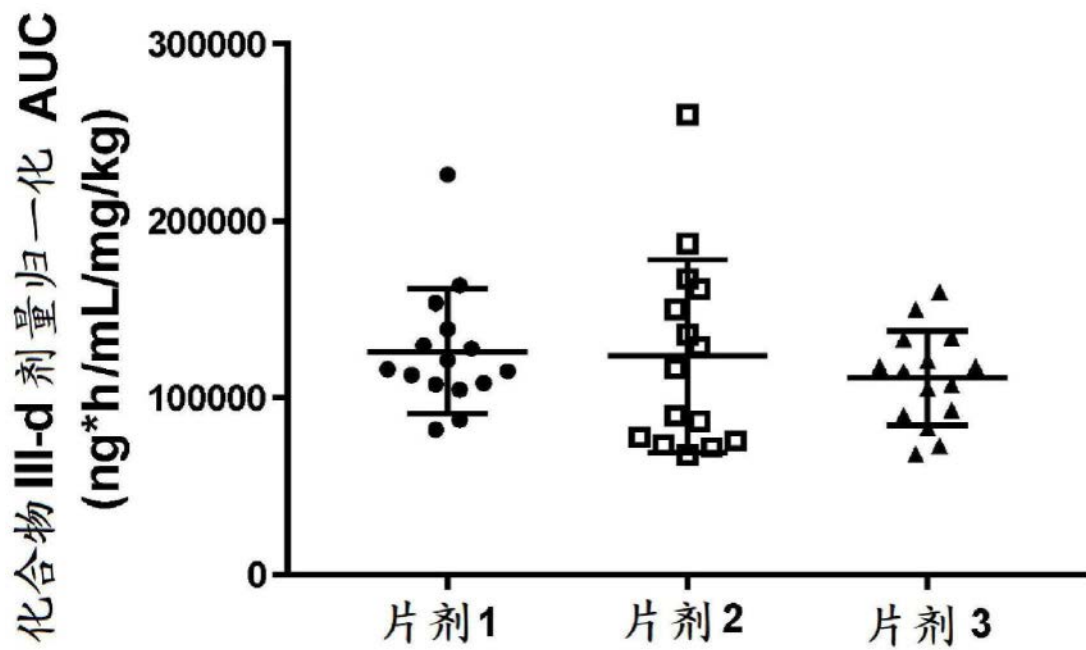


图3C

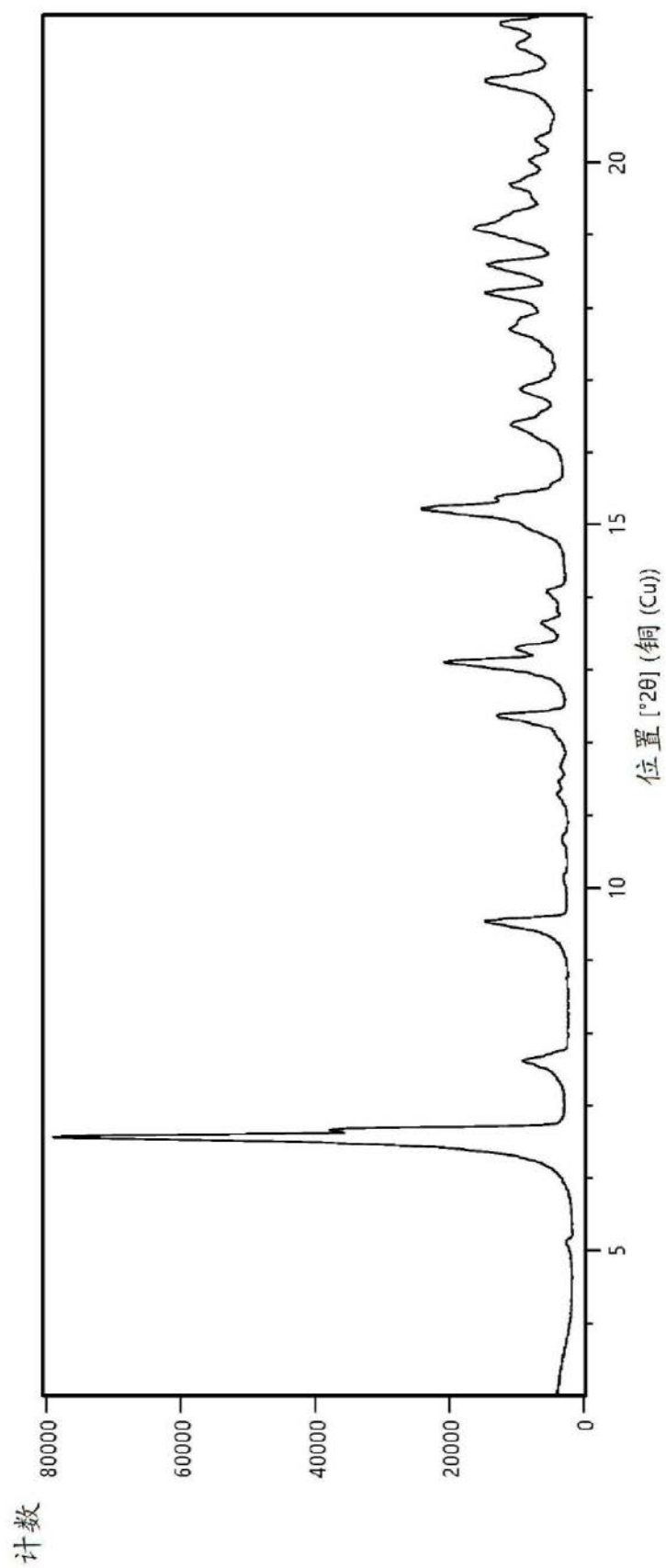


图4A

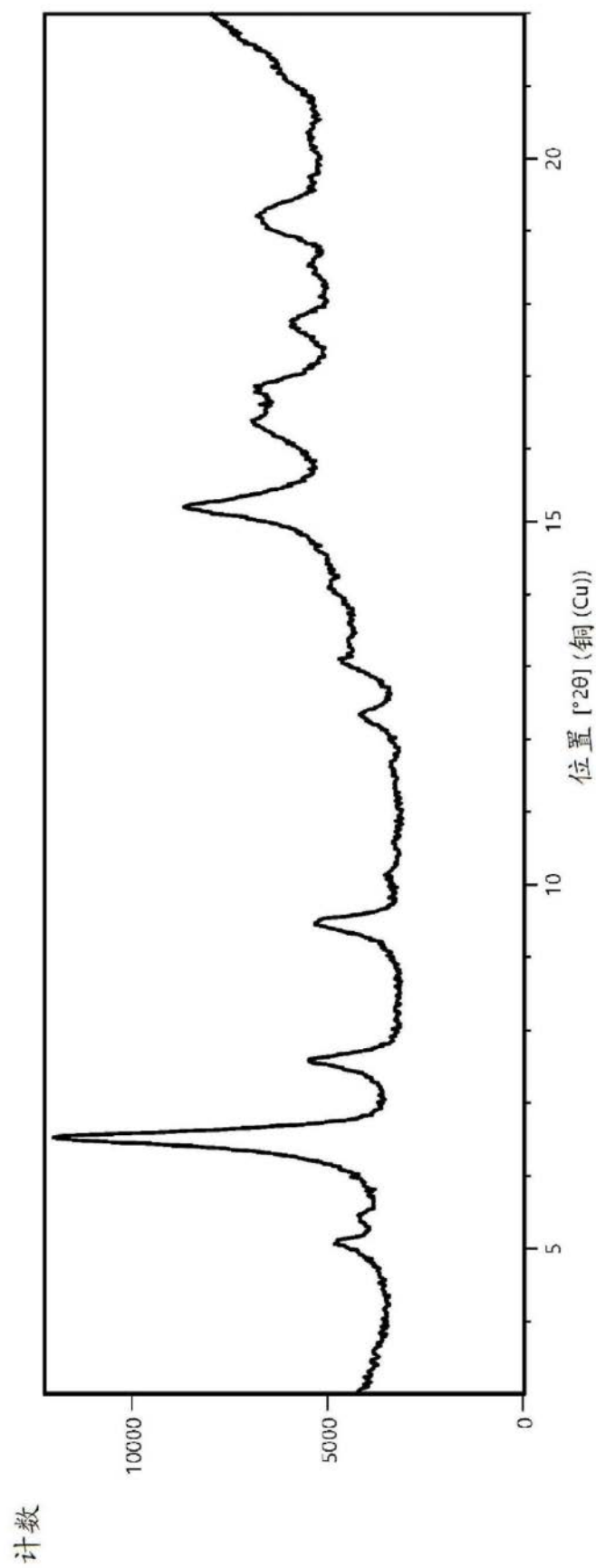


图4B

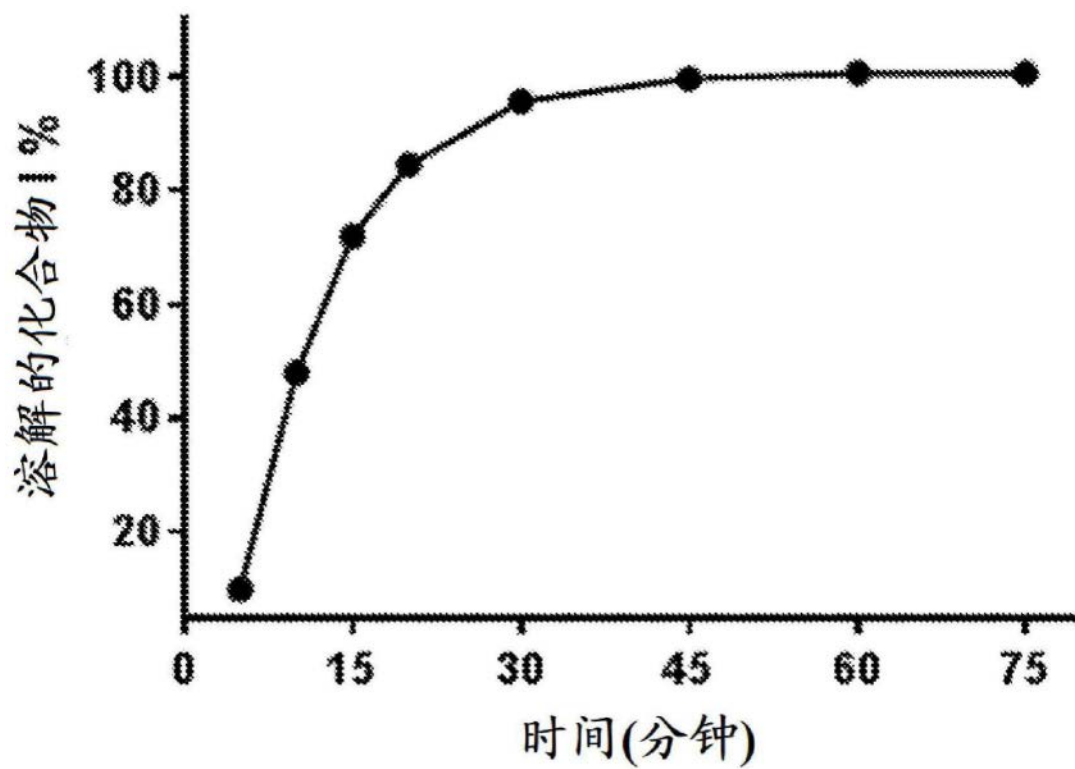


图5A

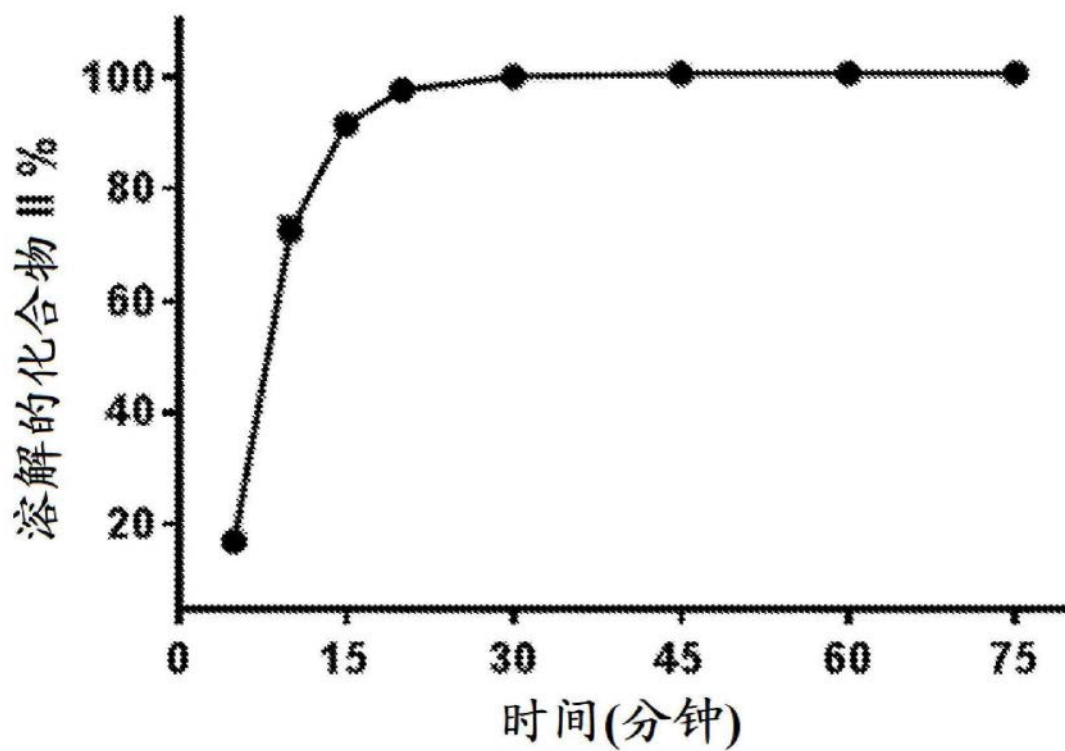


图5B

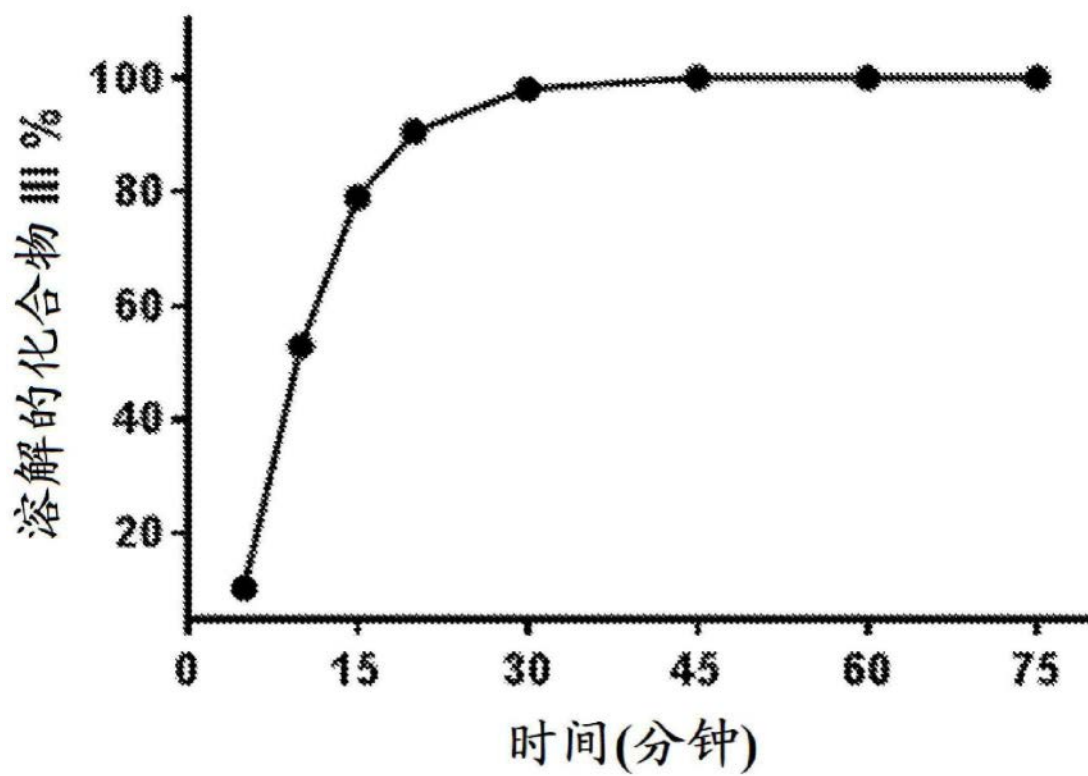


图5C

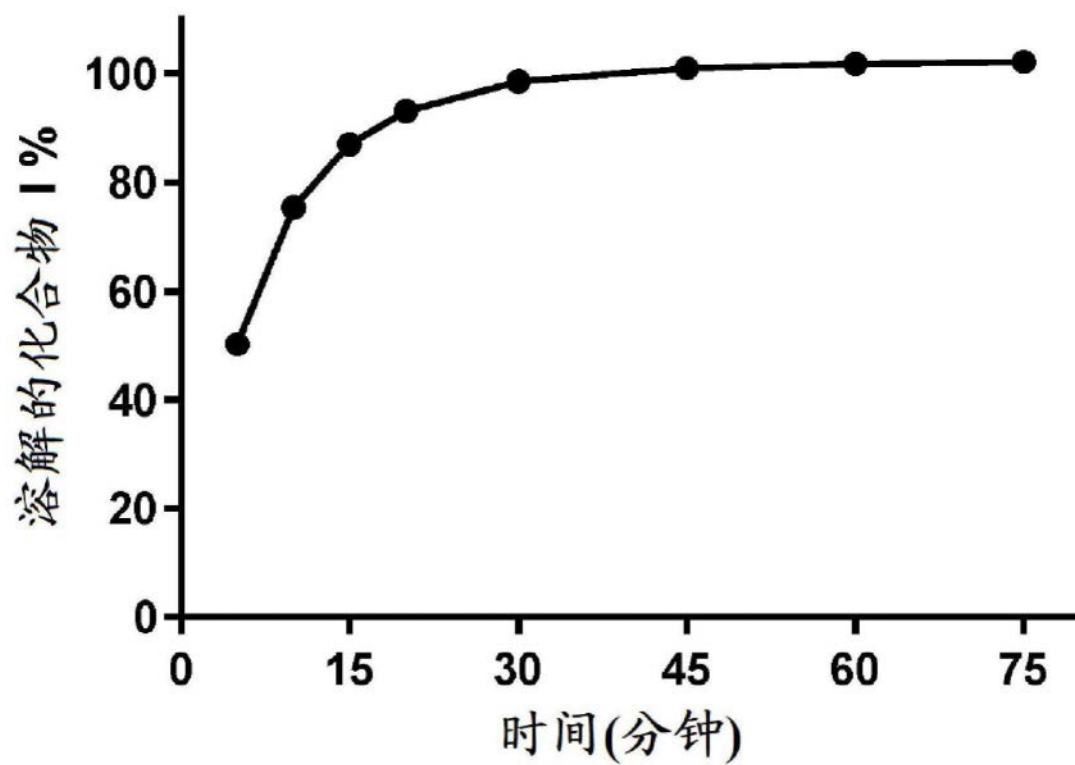


图6A

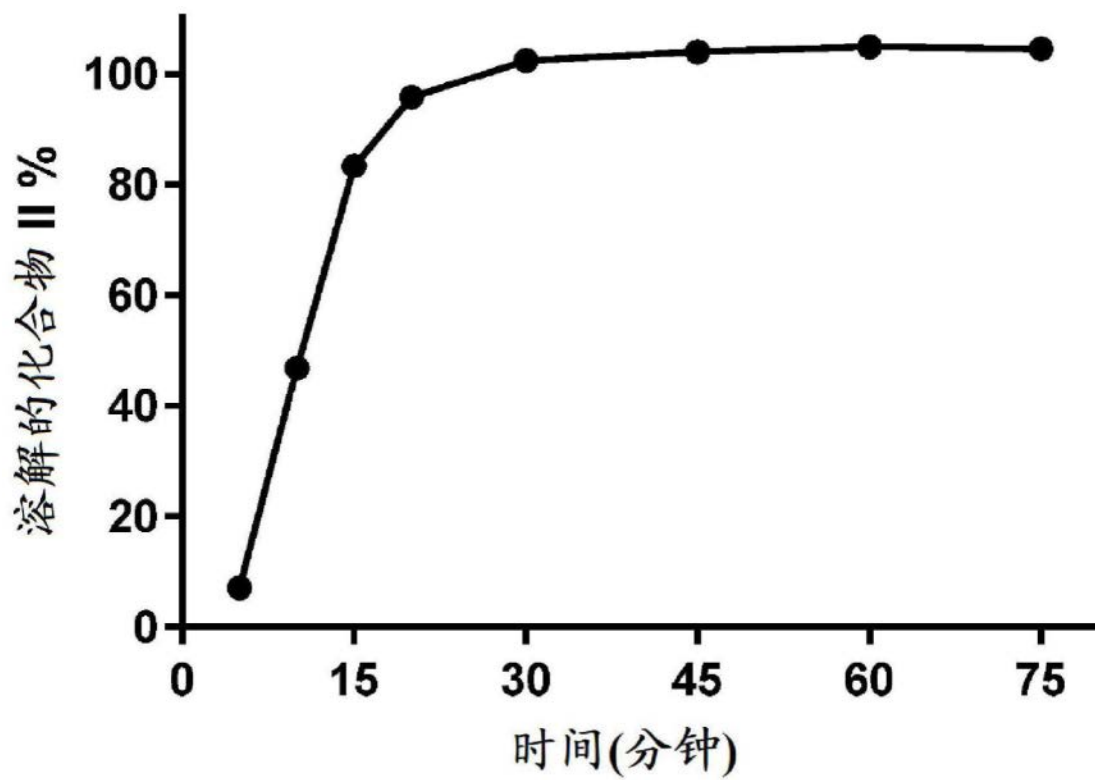


图6B

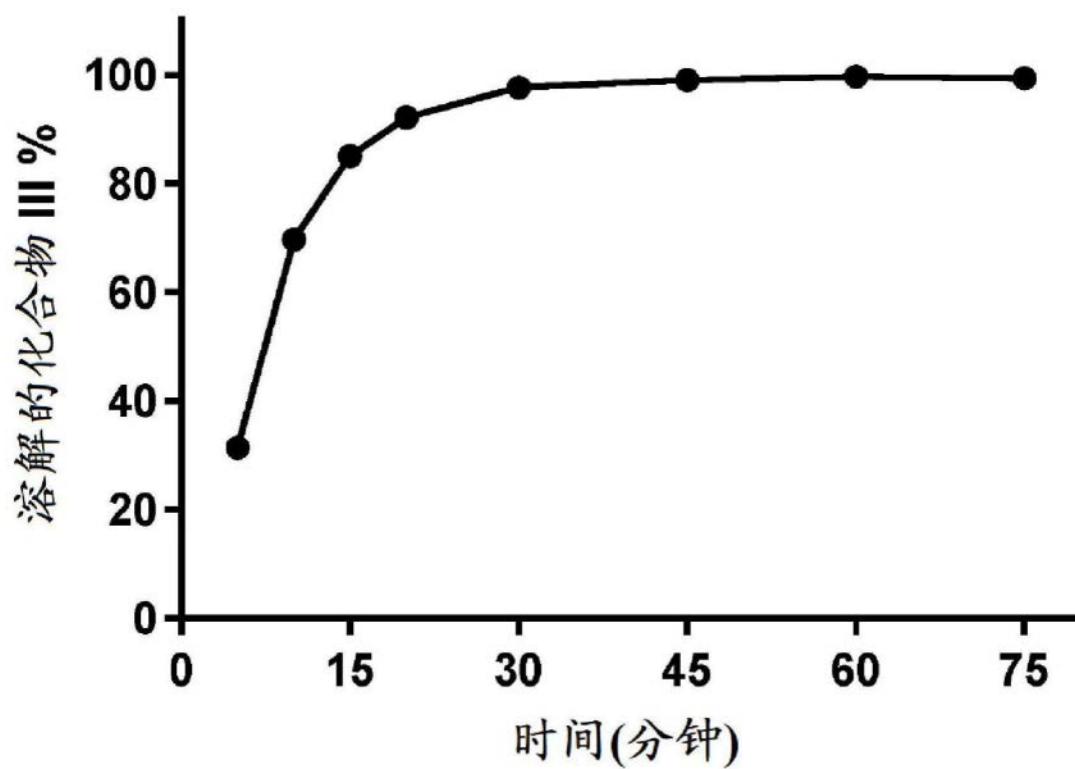


图6C