(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 114409630 B
(45)授权公告日 2024.04.02

(21)申请号 202210010518.8
(22)申请日 2020.01.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114409630 A
(43)申请公布日 2022.04.29
(30)优先权数据
62/790,229 2019.01.09 US
(62)分案原申请数据
202080012815.5 2020.01.08
(73)专利权人 细胞基因公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 安贾利·阿格拉沃尔 陈明璋
希亚姆·巴布·卡尔基
普拉杰瓦尔·冈万斯·托尔
多拉·维斯基 谢瑞民
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 贺淑东
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 105899196 A,2016.08.24
CN 110869021 A,2020.03.06
CN 112399848 A,2021.02.23
US 2015099745 A1,2015.04.09
审查员 秦宇佳

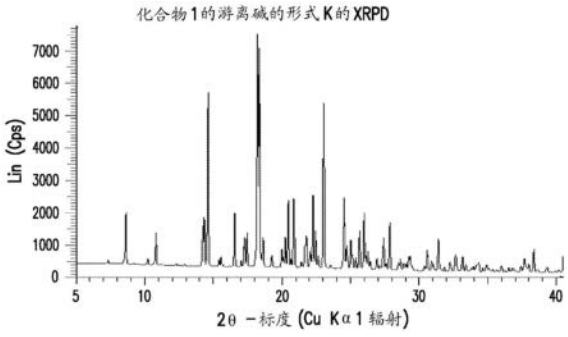
权利要求书2页 说明书73页 附图19页

(54)发明名称

包含氧代异吲哚化合物的药物组合物以及使用它的方法

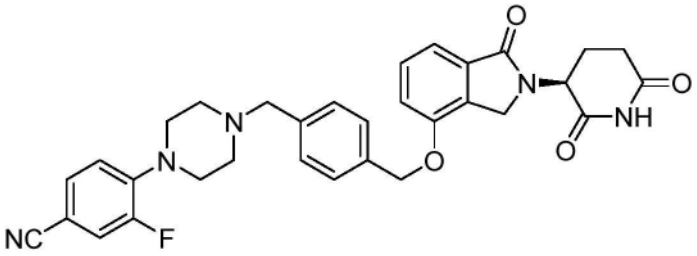
(57)摘要

本文提供了药物组合物(例如,经口给药制剂),其包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。本文还提供了制备所述药物组合物的方法以及使用所述药物组合物的方法。



CN 114409630 B

1.一种药物组合物,其包含化合物1:



1,

或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂,其中所述载体或稀释剂是甘露醇,并且其中所述甘露醇的量为80%w/w至98%w/w。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其进一步包含助流剂、酸化剂、润滑剂或其混合物。

3.如权利要求1所述的药物组合物,其包含:1)0.05%w/w至3%w/w的量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐;2)80%w/w至98%w/w的量的甘露醇;3)0%w/w至10%w/w的量的助流剂;4)0%w/w至6%w/w的量的酸化剂;和5)0%w/w至8%w/w的量的润滑剂。

4.如权利要求3所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐是化合物1的游离碱。

5.如权利要求4所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱是化合物1的结晶游离碱。

6.如权利要求4所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱的特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、22.3和23.1°2θ±0.2 2θ处的峰。

7.如权利要求3所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐的量为0.1%w/w至1.5%w/w。

8.如权利要求7所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐的量为0.13%w/w至1%w/w。

9.如权利要求3所述的药物组合物,其中甘露醇的量为85%w/w至95%w/w。

10.如权利要求9所述的药物组合物,其中甘露醇的量为90%w/w至93%w/w。

11.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂为二甲基甲硅烷基化硅石或胶体二氧化硅。

12.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为0.25%w/w至3%w/w。

13.如权利要求12所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为0.5%w/w至2%w/w。

14.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂是富马酸。

15.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为2%w/w至5%w/w。

16.如权利要求15所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为3%w/w。

17.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸。

18.如权利要求3-10中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为2%w/w至6%w/w。

19.如权利要求18所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为4%w/w。

20.如权利要求3所述的药物组合物,其包含:1)0.13%w/w的量的化合物1;2)92.37%w/w的量的甘露醇;3)0.5%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)3%w/w的量的富马酸;和5)4%w/w的量的硬脂酸。

21.如权利要求20所述的药物组合物,其具有75mg的总重量。

22.如权利要求21所述的药物组合物,其包含在4号胶囊中。

23.如权利要求3所述的药物组合物,其包含:1)0.5%w/w的量的化合物1;2)91.5%w/w的量的甘露醇;3)1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)3%w/w的量的富马酸;和5)4%w/w的量的硬脂酸。

24.如权利要求23所述的药物组合物,其具有100mg的总重量。

25.如权利要求24所述的药物组合物,其包含在3号胶囊中。

26.如权利要求3所述的药物组合物,其包含:1)1%w/w的量的化合物1;2)90%w/w的量的甘露醇;3)2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)3%w/w的量的富马酸;和5)4%w/w的量的硬脂酸。

27.如权利要求26所述的药物组合物,其具有200mg的总重量。

28.如权利要求27所述的药物组合物,其包含在2号胶囊中。

29.如权利要求1-28中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途。

30.一种制备如权利要求1-28中任一项所述的药物组合物的工艺,其包括用疏水性硅石包覆化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐。

31.如权利要求30所述的工艺,其中所述包覆是通过如下方法进行的:将化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐与疏水性硅石共混以形成二元共混物,然后将其与另外的赋形剂共混。

32.如权利要求30或31所述的工艺,其中所述疏水性硅石是二甲基甲硅烷基化硅石。

包含氧代异吲哚化合物的药物组合物以及使用它的方法

[0001] 本申请为2020年1月8日提交的、发明名称为“包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈的药物组合物以及使用它的方法”、申请号为202080012815.5的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2019年1月9日提交的美国临时申请第62/790,229号的优先权,所述临时申请的全部内容通过引用并入本文。

1.技术领域

[0003] 本文提供了药物组合物,其包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。本文还提供了使用此类药物组合物治疗、预防和管理各种病症的方法。

2.背景技术

[0004] 多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中的浆细胞的癌症。正常情况下,浆细胞产生抗体并在免疫功能中发挥关键作用。然而,这些细胞不受控制的生长会导致骨痛和骨折、贫血、感染和其他并发症。多发性骨髓瘤是第二常见的血液恶性肿瘤,但多发性骨髓瘤的确切原因尚不清楚。多发性骨髓瘤导致血液、尿液和器官中的包括但不限于M蛋白及其他免疫球蛋白(抗体)、白蛋白和β-2-微球蛋白的蛋白质水平高,例外的是一些患者(估计有1%至5%)的骨髓瘤细胞不分泌这些蛋白质(称为非分泌性骨髓瘤)。M蛋白是单克隆蛋白的简称,又称为副蛋白,是由骨髓瘤浆细胞产生的特别异常的蛋白质,并且可见于几乎所有患有多发性骨髓瘤的患者的血液或尿液中,患有非分泌性骨髓瘤的患者或骨髓瘤细胞产生带有重链的免疫球蛋白轻链的患者例外。

[0005] 包括骨痛的骨骼症状是多发性骨髓瘤的临床上最显著的症状。恶性浆细胞释放出破骨细胞刺激因子(包括IL-1、IL-6和TNF),这些因子导致钙从骨骼中浸出,引起溶解性病变;高钙血症是另一种症状。破骨细胞刺激因子也称为细胞因子,可阻止骨髓瘤细胞的凋亡或死亡。50%的患者在诊断时具有放射学可检测到的骨髓瘤相关骨骼病变。多发性骨髓瘤的其他常见临床症状包括多发性神经病变、贫血、高粘血症、感染和肾功能不全。

[0006] 目前的多发性骨髓瘤疗法可能涉及外科手术、干细胞移植、化学疗法、免疫疗法和/或放射治疗中的一种或多种,以根除患者体内的多发性骨髓瘤细胞。所有目前的治疗途径对患者来说都有明显的缺点。

[0007] 在过去的十年中,新型治疗剂,特别是免疫调节药物如来那度胺和泊马度胺显著提高了多发性骨髓瘤患者的应答率并延长了多发性骨髓瘤患者的无进展存活期(PFS)和总体存活期(OS)。然而,低于骨髓(BM)形态学、免疫固定蛋白质电泳和轻链定量的灵敏度的持续水平的残留疾病在患有多发性骨髓瘤的许多患者中仍然存在,甚至在这些患者已实现完全反应(CR)后仍然存在,并且将会最终导致疾病复发。骨髓瘤中的微小残留病(MRD)是无进展存活期(PFS)的独立预测因子,正在被考虑作为替代试验终点,以改进对有效治疗的鉴

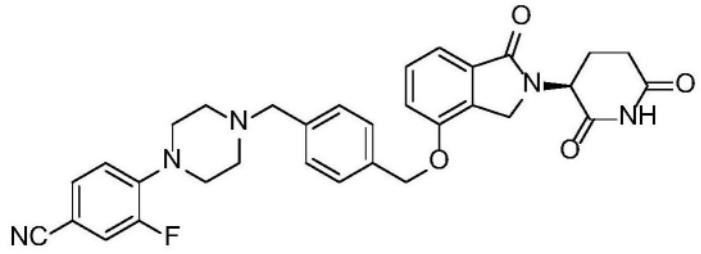
定,尤其是对一线试验的鉴定,这种鉴定现在需要5到10年的时间随访以鉴定出存活期差异。因此,监测多发性骨髓瘤患者的微小残留疾病(MRD)可为预测PFS和OS以及制定治疗决策提供预后价值。骨髓瘤中的微小残留疾病(MRD)的检测可在治疗后使用0.01%阈值(10^{-4}),即,在总骨髓单核细胞中所占比例为10^{-4}的细胞或更少的多发性骨髓瘤细胞被视为MRD阴性,并且10^{-4}的细胞或更多的细胞为MRD阳性。10^{-4}MRD阈值最初基于技术能力,但定量MRD检测现在通过流式细胞术可达到10^{-5}并且通过高通量测序可达到10^{-6}。(Rawstron等人,Blood2015;125(12):1932-1935)。用于测量MRD的方法包括VDJ的DNA测序、聚合酶链反应(PCR)(包括等位基因特异性PCR,ASO PCR)和多参数流式细胞术(MPF)。例如,基于克隆型谱测量的MRD测定也描述于Faham等人的美国专利第8,628,927号中,所述专利通过引用并入本文。

[0008] 迫切需要用于治疗、预防和管理多发性骨髓瘤(包括用于新诊断出多发性骨髓瘤的患者或患有标准治疗难治的多发性骨髓瘤的患者),同时减少或避免与常规疗法相关的毒性和/或副作用的安全有效的化合物和方法。

[0009] 可能的药物组合物的种类(例如,包含不同赋形剂的经口给药制剂)为给定的药物化合物创造了潜在的物理和化学性质的多样性。药物组合物的发现和选择对于开发有效、稳定且可销售的药物产品非常重要。

3.发明内容

[0010] 本文提供了药物组合物(例如,经口给药制剂),其包含化合物1:

[0011] 

1,

[0012] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。化合物1具有化学名称(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。本文还提供了制备药物组合物的方法。

[0013] 在一个实施方案中,所述载体或稀释剂是甘露醇。在一个实施方案中,所述载体或稀释剂是淀粉和乳糖的混合物。

[0014] 本文提供的药物组合物是用于动物或人的有用制剂。因此,本文的实施方案包括这些药物组合物作为最终药物产品的用途。某些实施方案提供了用于制备最终给药形式(dosage form)的药物组合物,所述最终给药形式具有制造、加工、配制和/或储存最终药物产品所需的改善的性质,例如粉末流动特性、压实特性、压片特性、稳定性特性和赋形剂相容性特性等。

[0015] 还提供了被配制用于通过合适的途径和手段施用的含有有效浓度的本文提供的化合物1的药物组合物。在一个实施方案中,所述药物组合物是经口给药制剂。在一个实施

方案中,所述药物组合物是即释(IR)经口给药制剂。

[0016] 在一个实施方案中,所述药物组合物递送有效治疗多发性骨髓瘤的量。在一个实施方案中,所述药物组合物递送有效预防多发性骨髓瘤的量。在一个实施方案中,所述药物组合物递送有效改善多发性骨髓瘤的量。

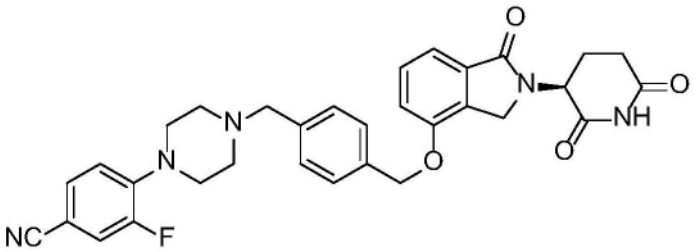
[0017] 在一个实施方案中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,其包括施用本文提供的药物组合物。本文还提供了将本文提供的药物组合物与某一疗法,例如另一种对多发性骨髓瘤或其症状有活性的剂组合使用的组合疗法。在所述方法范围内的疗法的实例包括但不限于外科手术、化学疗法、放射疗法、生物疗法、干细胞移植、细胞疗法以及它们的组合。

[0018] 进一步提供了药物包或药盒,其包括灌装有所述药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器。任选地,与这样一个或多个容器相关联的可以是由管理药物或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的通知,所述通知反映所述机构对制造、使用或销售用于人施用的批准。可用关于施用方式、药物施用顺序(例如,分开、依序或同时施用)等的信息标记所述包或药盒。

[0019] 进一步提供了用于制备本文提供的药物组合物的工艺。在一个实施方案中,该工艺包括用疏水性硅石包覆活性成分。

[0020] 在参考以下具体实施方案后,本文描述的主题的这些和其他方面将变得显而易见。

[0021] 方案1.一种药物组合物,其包含化合物1:

[0022] 

1,

[0023] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。

[0024] 方案2.如方案1所述的药物组合物,其中所述载体或稀释剂为甘露醇。

[0025] 方案3.如方案2所述的药物组合物,其进一步包含助流剂、酸化剂、润滑剂或其混合物。

[0026] 方案4.如方案2所述的药物组合物,其包含:1)约0.05%w/w至约3%w/w的量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐;2)约80%w/w至约98%w/w的量的甘露醇;3)约0%w/w至约10%w/w的量的助流剂;4)约0%w/w至约6%w/w的量的酸化剂;和5)约0%w/w至约8%w/w的量的润滑剂。

[0027] 方案5.如方案4所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐是化合物1的游离碱。

[0028] 方案6.如方案5所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱是化合物1的结晶游离碱。

[0029] 方案7.如方案5所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。

[0030] 方案8.如方案4至7中任一项所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.1%w/w至约1.5%w/w。

[0031] 方案9.如方案8所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.13%w/w至约1%w/w。

[0032] 方案10.如方案4至9中任一项所述的药物组合物,其中甘露醇的量为约85%w/w至约95%w/w。

[0033] 方案11.如方案10所述的药物组合物,其中甘露醇的量为约90%w/w至约93%w/w。

[0034] 方案12.如方案4至11中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂为二甲基甲硅烷基化硅石或胶体二氧化硅。

[0035] 方案13.如方案4至12中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为约0.25%w/w至约3%w/w。

[0036] 方案14.如方案13所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为约0.5%w/w至约2%w/w。

[0037] 方案15.如方案4至14中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂是富马酸。

[0038] 方案16.如方案4至15中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为约2%w/w约5%w/w。

[0039] 方案17.如方案16所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为约3%w/w。

[0040] 方案18.如方案4至17中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸。

[0041] 方案19.如方案4至18中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为约2%w/w至约6%w/w。

[0042] 方案20.如方案19所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为约4%w/w。

[0043] 方案21.如方案4所述的药物组合物,其包含:1)约0.13%w/w的量的化合物1;2)约92.37%w/w的量的甘露醇;3)约0.5%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。

[0044] 方案22.如方案21所述的药物组合物,其具有约75mg的总重量。

[0045] 方案23.如方案22所述的药物组合物,其包含在4号胶囊中。

[0046] 方案24.如方案4所述的药物组合物,其包含:1)约0.5%w/w的量的化合物1;2)约91.5%w/w的量的甘露醇;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。

[0047] 方案25.如方案24所述的药物组合物,其具有约100mg的总重量。

[0048] 方案26.如方案25所述的药物组合物,其包含在3号胶囊中。

[0049] 方案27.如方案4所述的药物组合物,其包含:1)约1%w/w的量的化合物1;2)约90%w/w的量的甘露醇;3)约2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。

[0050] 方案28.如方案27所述的药物组合物,其具有约200mg的总重量。

[0051] 方案29.如方案28所述的药物组合物,其包含在2号胶囊中。

[0052] 方案30.如方案1所述的药物组合物,其中所述载体或稀释剂为淀粉和乳糖的混合物。

[0053] 方案31.如方案30所述的药物组合物,其进一步包含助流剂、酸化剂、润滑剂、崩解剂或其混合物。

[0054] 方案32.如方案30所述的药物组合物,其包含:1)约0.05%w/w至约3%w/w的量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐;2)约70%w/w至约90%w/w的量的淀粉和乳糖的混合物;3)约0%w/w至约10%w/w的量的助流剂;4)约0%w/w至约8%w/w的量的酸化剂;5)约0%w/w至约8%w/w的量的润滑剂;和6)约0%w/w至约20%w/w的量的崩解剂。

[0055] 方案33.如方案32所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐是化合物1的游离碱。

[0056] 方案34.如方案33所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱是化合物1的结晶游离碱。

[0057] 方案35.如方案33所述的药物组合物,其中所述化合物1的游离碱的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。

[0058] 方案36.如方案32至35中任一项所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.1%w/w至约1.5%w/w。

[0059] 方案37.如方案36所述的药物组合物,其中化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.13%w/w至约1%w/w。

[0060] 方案38.如方案32至37中任一项所述的药物组合物,其中所述淀粉是部分预胶化淀粉。

[0061] 方案39.如方案32至38中任一项所述的药物组合物,其中所述乳糖是无水乳糖。

[0062] 方案40.如方案32至39中任一项所述的药物组合物,其中所述淀粉的量为约17%w/w至约22%w/w,并且所述乳糖的量为约53%w/w至约68%w/w。

[0063] 方案41.方案32至39中任一项所述的药物组合物,其中所述淀粉和乳糖的混合物的量为约75%w/w至约85%w/w。

[0064] 方案42.如方案41所述的药物组合物,其中所述淀粉的量为约18%w/w至约21%w/w,并且所述乳糖的量为约57%w/w至约64%w/w。

[0065] 方案43.如方案32至39中任一项所述的药物组合物,其中所述淀粉和乳糖的混合物的量为约80%w/w至约82%w/w。

[0066] 方案44.如方案43所述的药物组合物,其中所述淀粉的量为约19%w/w至约20%w/w,并且所述乳糖的量为约61%w/w至约62%w/w。

[0067] 方案45.如方案32至39中任一项所述的药物组合物,其中所述淀粉与所述乳糖的重量比为约1:2至约1:4。

[0068] 方案46.如方案45所述的药物组合物,其中所述淀粉与所述乳糖的重量比为约1:3至约1:3.3。

[0069] 方案47.如方案32至46中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂为二甲基甲硅烷基化硅石或胶体二氧化硅。

[0070] 方案48.如方案32至47中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为约0.25%w/w至约3%w/w。

[0071] 方案49.如方案48所述的药物组合物,其中所述助流剂的量为约0.5%w/w至约1%w/w。

[0072] 方案50.如方案32至49中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂是富马酸。

[0073] 方案51.如方案32至50中任一项所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为约2%w/w至约6%w/w。

[0074] 方案52.如方案51所述的药物组合物,其中所述酸化剂的量为约4%w/w。

[0075] 方案53.如方案32至52中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸。

[0076] 方案54.如方案32至53中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为约2%w/w至约6%w/w。

[0077] 方案55.如方案54所述的药物组合物,其中所述润滑剂的量为约4%w/w。

[0078] 方案56.如方案32至55中任一项所述的药物组合物,其中所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

[0079] 方案57.如方案56所述的药物组合物,其中所述崩解剂的量为约5%w/w至约15%w/w。

[0080] 方案58.如方案57所述的药物组合物,其中所述崩解剂的量为约10%w/w。

[0081] 方案59.如方案32所述的药物组合物,其包含:1)约0.13%w/w的量的化合物1;2)约20%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61.4%w/w的量的无水乳糖;3)约0.5%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。

[0082] 方案60.如方案59所述的药物组合物,其具有约75mg的总重量。

[0083] 方案61.如方案60所述的药物组合物,其包含在4号胶囊中。

[0084] 方案62.如方案32所述的药物组合物,其包含:1)约0.5%w/w的量的化合物1;2)约19.5%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61%w/w的量的无水乳糖;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。

[0085] 方案63.如方案62所述的药物组合物,

[0086] 方案64.如方案63所述的药物组合物,其包含在3号胶囊中。

[0087] 方案65.如方案32所述的药物组合物,其包含:1)约1%w/w的量的化合物1;2)约19%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61%w/w的量的无水乳糖;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。

[0088] 方案66.如方案65所述的药物组合物,其具有约200mg的总重量。

[0089] 方案67.如方案66所述的药物组合物,其包含在2号胶囊中。

[0090] 方案68.一种治疗多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如方案1至67中任一项所述的药物组合物。

[0091] 方案69.一种制备如方案1至67中任一项所述的药物组合物的工艺,其包括用疏水性硅石包覆化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐。

[0092] 方案70.如方案69所述的工艺,其中所述包覆是通过如下方法进行的:将化合物1

或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐与疏水性硅石共混以形成二元共混物,然后将其与另外的赋形剂共混。

[0093] 方案71.如方案69或70所述的工艺,其中所述疏水性硅石是二甲基甲硅烷基化硅石。

4.附图简述

[0094] 图1提供了化合物1游离碱的形式K的代表性X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0095] 图2提供了化合物1游离碱的形式K'的代表性XRPD图。

[0096] 图3示出了来自二元相容性研究的水解和氧化杂质结果。

[0097] 图4示出了来自二元相容性研究的手性杂质结果。

[0098] 图5A、图5B、图5C和图5D示出了不同胶囊的就相对保留时间(RRT)分别为4.2分钟、7.1分钟、7.6分钟和11.3分钟时的降解产物而言的稳定性谱。

[0099] 图6示出了不同胶囊的手性杂质谱。

[0100] 图7示出了2mg制剂在pH 2(0-90分钟)和6.8(90-150分钟)下的两阶段溶出。

[0101] 图8示出了胶囊25、胶囊29、胶囊33和胶囊34的溶出释放谱的比较。

[0102] 图9示出了基于甘露醇和淀粉-乳糖的共混物胶囊(BIC)制剂的加速稳定性评估。

[0103] 图10示出了含富马酸和马来酸的甘露醇BIC制剂的加速稳定性评估的比较。

[0104] 图11示出了含富马酸和马来酸的基于甘露醇的BIC制剂的化学降解谱的比较。

[0105] 图12示出了含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂与不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂的氧化降解(氧化-1)谱的比较。

[0106] 图13示出了含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂与不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂的氧化降解(氧化-2)谱的比较。

[0107] 图14示出了含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂与不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂的水解降解(水解-1)谱的比较。

[0108] 图15示出了含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂与不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂的水解降解(水解-2)谱的比较。

[0109] 图16示出了具有崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂与不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂的手性杂质谱的比较。

[0110] 图17A和图17B分别提供了未包覆和包覆有2%Aerosil R-972的化合物1晶体的SEM图像。

[0111] 图18A、图18B、图18C和图18D分别提供了包覆有5%Aerosil R-972、包覆有5%Aerosil 300、包覆有5%Aerosil 200和未包覆硅石的化合物1晶体的SEM图像。

[0112] 图19示出了不同等级硅石的药物-赋形剂相容性的比较。

[0113] 图20示出了不同水平的Aerosil 200Pharma对2mg淀粉-乳糖BIC制剂的溶出释放谱的影响。

[0114] 图21示出了0.1mg、0.5mg和2mg甘露醇和淀粉-乳糖BIC制剂的粉末流动行为。

[0115] 图22示出了2mg使用2%Aerosil 200和1%Aerosil 200的淀粉-乳糖BIC制剂的含量均匀性(CU)评估的比较。

[0116] 图23示出了0.1mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出谱的比较。

[0117] 图24示出了0.5mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出谱的比较。

[0118] 图25示出了2mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出谱的比较。

[0119] 图26示出了0.1mg、0.5mg和2mg甘露醇BIC制剂在不含干燥剂的HDPE瓶中的稳定性数据(化学降解物)。

[0120] 图27示出了0.1mg、0.5mg和2mg甘露醇BIC制剂的手性杂质谱。

[0121] 图28示出了0.1mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出稳定性数据的比较。

[0122] 图29示出了0.5mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出稳定性数据的比较。

[0123] 图30示出了2mg甘露醇BIC制剂和淀粉-乳糖BIC制剂的溶出稳定性数据的比较。

5.具体实施方案

[0124] 5.1定义

[0125] 如本文以及说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另有明确指示,否则不定冠词“一个/种(a)”和“一个/种(an)”以及定冠词“所述”包括复数以及单个指代物。

[0126] 如本文所用,术语“包含”和“包括”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指定存在如所提及的所陈述特征或组分,但不排除存在或增加一个或多个特征或组分或其群组。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括由术语“由……组成”涵盖的实例。因此,术语“由……组成”可用来代替术语“包含”和“包括”以提供本发明更具体的实施方案。

[0127] 术语“由……组成”意指主题具有至少90%、95%、97%、98%或99%的组成它的所陈述特征或组分。在另一个实施方案中,术语“由……组成”从任何后续叙述的范围中排除了任何其他特征或组分,除了对于要达到的技术效果不是必需的那些特征或组分。

[0128] 如本文所用,术语“或”应解释为包含性“或”,意指任一者或任何组合。因此,“A、B或C”是指以下任何一项:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。这种定义的例外将仅出现在元件、功能、步骤或动作的组合是以某种方式内在地相互排斥时。

[0129] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在与组合物或给药形式的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,意指本领域普通技术人员公认的提供与从该指定剂量、量或重量百分比获得的药理学效果相当的药理学效果的剂量、量或重量百分比。在某些实施方案中,当在上下文中使用术语“约”和“大约”时,其考虑了在指定剂量、量或重量百分比的30%内、20%内、15%内、10%内或5%内的剂量、量或重量百分比。

[0130] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“约”和“大约”在与被提供用于描绘特定固体形式的特性的数值或值范围(例如具体温度或温度范围,例如描述熔化、脱水、去溶剂化或玻璃化转变温度的那些;质量变化,例如随温度或湿度而变化的质量变化;以例如质量或百分比表示的溶剂或水含量;或例如在通过IR或拉曼光谱或XRPD进行的分析中的峰位置)结合使用时,指示该值或值范围可偏离本领域普通技术人员认为合理的程度,同时仍然描述特定的固体形式。例如,在特定实施方案中,当在上下文中使用术语“约”和“大约”时,其指示数值或值范围可以在所述值或值范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%内变化。例如,在一些实施方案中,XRPD峰位置的值可以变化高达±0.2度2θ,同时仍然描述特定的XRPD峰。如本文所用,数值或值范围之前的波浪号(即“~”)表示“约”或“大约”。

[0131] 除非另有说明,否则术语“X-射线粉末衍射”、“粉末X-射线衍射”、“PXRD”和“XRPD”

在本申请中可互换使用。

[0132] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“固体形式”和相关术语是指不主要处于液态或气态的物理形式。如本文所用,术语“固体形式(solid form/solid forms)”包括半固体。固体形式可以是结晶的、无定形的、部分结晶的、部分无定形的,或多种形式的混合物。

[0133] 如本文所用且除非另有说明,否则本文所用的术语“结晶”和相关术语在用于描述物质、组分、产品或形式时意指例如如通过X射线衍射所确定的,该物质、组分、产品或形式基本上是结晶的。参见,例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams和Wilkins,Baltimore,MD(2005);美国药典,第23版,1843-1844(1995)。

[0134] 如本文所用且除非另有说明,否则本文所用的术语“无定形的”、“无定形形式”和相关术语意指如通过X射线衍射所确定的,所讨论的物质、组分或产品基本上不是结晶的。特别地,术语“无定形形式”描述无序的固体形式,即缺乏长程结晶有序性的固体形式。在某些实施方案中,物质的无定形形式可以基本上不含其他无定形形式和/或晶体形式。在其他实施方案中,物质的无定形形式可以含有以重量计小于约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种其他无定形形式和/或晶体形式。在某些实施方案中,物质的无定形形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方案中,物质的无定形形式可以是约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。在某些实施方案中,物质的无定形形式可以包含另外的组分或成分(例如,可用于进一步稳定无定形形式的添加剂、聚合物或赋形剂)。在某些实施方案中,无定形形式可以是固溶体。

[0135] 如本文所用且除非另有说明,否则术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的相对无毒的酸(包括无机酸和有机酸)制备的盐。在某些实施方案中,合适的酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、柠檬酸、二氢磷酸、乙烯基磺酸、富马酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、异丁酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、单氢碳酸、单氢-磷酸、单氢硫酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、邻苯二甲酸、丙酸、辛二酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸等(参见,例如,S.M.Berge等人,J.Pharm.Sci.,66:1-19(1977);和Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,(2002),Wiley,Weinheim)。在某些实施方案中,合适的酸是强酸(例如,pKa小于约1的强酸),包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、吡啶磺酸或其他取代的磺酸。还包括其他具有酸性特征的相对无毒的化合物(包括氨基酸如天冬氨酸等),以及其他化合物(如阿司匹林、布洛芬、糖精等)的盐。酸加成盐可以通过使中性形式的化合物与足够量的所需酸以纯的形式或者在合适的溶剂中接触来获得。作为固体,盐可以结晶或无定形的形式存在,或者以它们的混合物存在。盐也可以多晶型形式存在。

[0136] 如本文所用,“多发性骨髓瘤”是指以恶性浆细胞为特征的血液疾患,并且包括以下病症:意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS);低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险的新诊断的多发性骨髓瘤);符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;郁积型(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险郁积型多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;髓外浆细胞瘤;

浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌性骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤;以及以遗传异常,如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32));MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11));或其他染色体因子(例如,缺失17p13或13号染色体;del(17/17p)、非超二倍性和获得(1q))为特征的多发性骨髓瘤。

[0137] 如本文所用且除非另外指明,否则术语“治疗(treat/treating/treatment)”是指减轻或降低与所治疗的疾病或病患(例如多发性骨髓瘤)相关的症状的严重程度。

[0138] 术语“预防”包括抑制特定疾病或病症(例如多发性骨髓瘤)的症状。在一些实施方案中,有多发性骨髓瘤的家族史的患者是预防方案的候选者。一般地,术语“预防”是指特别是对有患多发性骨髓瘤风险的患者在症状发作之前施用药物。

[0139] 如本文所用且除另指出外,术语“管理(managing)”涵盖防止特定疾病或病症(如多发性骨髓瘤)在已患有所述疾病或病症的患者中复发、延长已患有所述疾病或病症的患者保持缓解的时间、降低所述患者的死亡率,以及/或者维持与所管理的疾病或疾患相关的症状的严重程度的降低或避免所述症状。

[0140] 如本文所用,“受试者”或“患者”是动物,通常是哺乳动物,包括人,如人患者。

[0141] 术语“复发”是指治疗后多发性骨髓瘤缓解的患者在骨髓中具有骨髓瘤细胞回归和/或正常细胞减少的情况。

[0142] 术语“难治或耐药”是指即使在强化治疗后,患者的骨髓中仍具有残留骨髓瘤细胞和/或正常细胞减少的情况。

[0143] 如本文所用,“诱导疗法”是指针对疾病给予的第一疗法,或旨在诱导疾病(如癌症)的完全缓解而给予的第一治疗。当单独使用时,诱导疗法是一种公认的最佳可用治疗。如果检测到残留癌症,则用另一种疗法治疗,称为再诱导。如果患者在诱导疗法后完全缓解,则给予另外的巩固和/或维持疗法,以延长缓解时间或潜在地治愈患者。

[0144] 如本文所用,“巩固疗法”是指首次实现缓解后针对疾病给予的治疗。例如,针对癌症的巩固疗法是在初始疗法后癌症消失后给予的治疗。巩固疗法可包括放射疗法、干细胞移植或用癌症药物疗法治疗。巩固疗法也称为强化疗法和缓解后疗法。

[0145] 如本文所用,“维持疗法”是指在达到缓解或最佳反应后为了预防或延迟复发而针对疾病进行的治疗。维持疗法可包括化学疗法、激素疗法或靶向疗法。

[0146] 如本文所用的“缓解”是癌症(例如多发性骨髓瘤)的体征和症状的减少或消失。在部分缓解时,癌症的一些(但不是全部)体征和症状已经消失。在完全缓解时,癌症的全部体征和症状都消失了,尽管癌症可能仍在体内。

[0147] 如本文所用,“移植”是指伴随干细胞拯救的高剂量疗法。造血(血液)或骨髓干细胞不用作治疗剂,而是用于在高剂量治疗(例如高剂量化学疗法和/或放疗)后挽救患者。移植包括“自体”干细胞移植(ASCT),这是指对患者自己的干细胞进行收获并将其用作替代细胞。在一些实施方案中,移植还包括串联移植或多次移植。

[0148] 如本文所用并且除非另外指明,否则术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”是指在疾病(例如多发性骨髓瘤)的治疗、预防和/或管理中足以提供治疗益处,或延迟与待治疗的疾病或病症相关的一种或多种症状或使所述一种或多种症状最小化的量。术语“治疗有

效量”和“有效量”可涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或病症的症状或起因,或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0149] 术语“共同施用”和“与……组合”包括在没有特定时间限制内同时、并行或依序施用一种或多种治疗剂(例如,本文提供的化合物和另一种抗多发性骨髓瘤剂、癌症剂或支持性护理剂)。在一个实施方案中,所述剂同时存在于细胞或患者体内,或者同时发挥其生物学作用或治疗作用。在一个实施方案中,治疗剂在同一组合物或单位给药形式中。在另一个实施方案中,治疗剂在分开的组合物或单位给药形式中。

[0150] 术语“支持性护理剂”是指治疗、预防或管理由化合物1或其对映异构体或对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的治疗引起的副作用的任何物质。

[0151] 术语“生物疗法”是指施用生物治疗剂,如脐带血、干细胞、生长因子等。

[0152] 在癌症(如多发性骨髓瘤)的情况下,可根据以下来评估抑制:疾病进展的抑制、肿瘤生长的抑制、原发性肿瘤的减少、肿瘤相关症状的减轻、肿瘤分泌因子的抑制、原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减慢、原发性或继发性肿瘤的发生减少、疾病的继发效应减慢或严重程度降低、肿瘤生长停滞和肿瘤消退、进展时间(TTP)增加、无进展存活期(PFS)增加、总存活期(OS)增加等。如本文所用的OS是指从治疗开始直到由于任何原因死亡的时间。如本文所用的TTP是指从治疗开始直到肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。在一个实施方案中,PFS意指从治疗开始直到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中,PFS意指从化合物的第一剂量到第一次出现疾病进展或由于任何原因死亡的时间。在一个实施方案中,将采用Kaplan-Meier估算法来计算PFS率。无事件生存期(EFS)意指从治疗开始直到任何治疗失败的时间,所述治疗失败包括疾病进展、由于任何原因中止治疗,或死亡。在一个实施方案中,总反应率(ORR)意指获得反应的患者的百分比。在一个实施方案中,ORR意指获得完全和部分反应的患者百分比的总和。在一个实施方案中,ORR意指根据IMWG统一反应标准,最佳反应≥部分反应(PR)的患者的百分比。在一个实施方案中,反应持续时间(DoR)是从获得反应直到复发或疾病进展的时间。在一个实施方案中,DoR是从达到反应≥部分反应(PR)直到复发或疾病进展的时间。在一个实施方案中,DoR是从第一次记录到反应直到第一次记录到进行性疾病或死亡的时间。在一个实施方案中,DoR是从第一次记录到反应≥部分反应(PR)直到第一次记录到进行性疾病或死亡的时间。在一个实施方案中,反应时间(TTR)意指从化合物的第一剂量到第一次记录到反应的时间。在一个实施方案中,TTR意指从化合物的第一剂量到第一次记录到反应≥部分反应(PR)的时间。在极端情况下,完全抑制在本文中被称为预防或化学预防。在这种情况下,术语“预防”包括完全地预防临床上明显的癌症的发作或预防癌症的临床前明显阶段的发作。此定义还旨在涵盖防止向恶性细胞转化或者阻滞或逆转恶性前细胞到恶性细胞的进展。这包括对那些有患癌症风险的人进行预防性治疗。

[0153] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤的治疗可根据多发性骨髓瘤的国际统一应答标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia,2006;(10)10:1-7)使用以下所示的应答和终点定义进行评估:

[0154]

应答子类别	应答标准[a]
sCR	如下定义的 CR 加 正常 FLC 比率和 通过免疫组织化学或免疫荧光[c]确定骨髓[b]中不存在克隆细胞
CR	血清和尿液中的负免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤的消失和 骨髓中浆细胞<5%[b]
VGPR	血清和尿液 M 蛋白可通过免疫固定检测到，但通过电泳检测不到，或者血清 M 蛋白降低 90%或更高，且尿液 M 蛋白水平<100 mg/24 小时
PR	血清 M 蛋白降低≥50%，且 24 小时尿液 M 蛋白降低≥90%或每 24 小时降低至<200 mg 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量[d]，则需要将累及与未累及FLC 水平之间的差异降低≥50%来代替M 蛋白标准 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量，并且无血清光测定也不可测定，则需要浆细胞的≥50%减少来代替 M 蛋白，条件是基线骨髓浆细胞百分比是≥30% 除了以上列出的标准，如果在基线时存在，还需要软组织浆细胞瘤大小的≥50%减少
SD (不建议用作反应的指标；通过提供进展时间估计来最好地描述疾病的稳定性)	不满足 CR、VGPR、PR 或进行性疾病的标准

[0155] 缩写:CR,完全应答;FLC,游离轻链;PR,部分应答;SD,疾病稳定;sCR,严格完全应答;VGPR,非常好的部分应答。

[0156] [a]所有应答类别都要求在实施任何新疗法之前在任何时间进行两次连续评估;如果进行了射线照相研究,则所有类别也不需要已知的进行性或新的骨病变的证据。不需要射线照相研究来满足这些应答要求。

[0157] [b]无需重复骨髓活检确认。

[0158] [c]克隆细胞的存在/不存在是基于κ/λ比。通过免疫组织化学和/或免疫荧光检测异常κ/λ比需要将最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆的存在的异常比率是>4:1或<1:2的κ/λ。

[0159] [d]由以下测量中的至少一项定义的可测量疾病:骨髓浆细胞≥30%;血清M蛋白≥1g/dl(≥10gm/l)[10g/l];尿液M蛋白≥200mg/24小时;血清FLC检测:累及FLC水平≥10mg/dl(≥100mg/l);条件是血清FLC比率异常。

[0160] 如本文所用,ECOG状态是指东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态(Oken M,等人Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.Am

JClin Oncol 1982;5(6):649-655),如下文所示:

[0161]

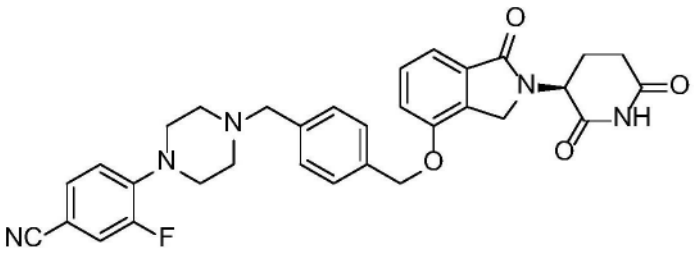
得分	描述
0	完全活动，能够不受限制地继续所有疾病前行为
1	耗费体力的活动受限，但能走动，并能够进行轻松或久坐性质的工作，如轻松家务、办公室工作。
2	能走动且能够全部自理，但不能进行任何工作活动。达且约超过50%的清醒时间。
3	只能进行有限的自理，局限于床或座椅超过50%的清醒时间。
4	完全丧失能力。不能进行任何自理。完全局限于床或座椅
5	死亡

[0162] 除非另有说明,在本文提供的化合物的被描绘的化学结构与本文提供的化合物的化学名称之间存在差异的情况下,应以化学结构为准。

[0163] 5.2包含化合物1的药物组合物

[0164] 在某些实施方案中,本文提供了药物组合物(例如,经口给药制剂),其包含化合物1:

[0165]



1,

[0166] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。

[0167] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物适合于经口施用给患者。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物表现出有利的物理和/或药理学特性。此类特性包括但不限于易测定性、含量均匀性、针对制造的流动特性、溶出和生物利用度以及稳定性。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物在没有冷藏的情况下具有至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约30个月或至少约36个月的保质期。在某些实施方案中,“没有冷藏”是指温度等于或高于20℃。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物在冷藏条件下储存。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物在冷藏条件下储存时具有至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约30个月或至少约36个月的保质期。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物的特性使它们适合于即释(IR)。

[0168] 本文提供的药物组合物可被配制成合适的药物制剂,如用于经口施用的溶液、悬浮液、片剂、分散片、丸剂、胶囊、粉末、缓释制剂或酏剂,或者用于眼科或胃肠外施用的无菌溶液或悬浮液形式,以及透皮贴剂制备物和干粉吸入剂。通常采用本领域中熟知的技术和程序将上述化合物配制成药物组合物(参见,例如,Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第七版,1999)。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物是经口给药形式。在一个实施方案中,经口给药单位形式是片剂。在一个实施方案中,经

口给药单位形式是囊片。在一个实施方案中,经口给药单位形式是胶囊。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物是即释胶囊。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物是即释(IR)共混物胶囊(BIC)。

[0169] 片剂、囊片和胶囊通常含有约50mg至约500mg的药物组合物(即,活性成分和一种或多种赋形剂)。胶囊可以是任何尺寸。标准尺寸的示例包括#000、#00、#0、#1、#2、#3、#4和#5。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第1658-1659页(Alfonso Gennaro编辑,Mack Publishing Company,Easton Pennsylvania,第18版,1990),其通过引用并入。在一些实施方案中,本文提供的胶囊具有#1或更大、#2或更大、#3或更大、或#4或更大的尺寸。

[0170] 在所述组合物中,有效浓度的一种或多种化合物或药学上可接受的盐与合适的药物载体或媒介物混合在一起。在某些实施方案中,所述组合物中所述化合物的浓度对于递送在施用后治疗、预防或减轻多发性骨髓瘤的一种或多种症状和/或进展的量是有效的。

[0171] (a)化合物1的形式

[0172] 化合物1具有化学名称(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。制备化合物1的方法已在美国申请第16/030,695号中有描述,该申请通过引用整体并入本文。

[0173] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐以固体形式存在于药物组合物中。在一个实施方案中,所述固体形式是无定形的。在一个实施方案中,所述固体形式是结晶的。在一个实施方案中,所述固体形式是水合物。在一个实施方案中,所述固体形式是无水化合物。在一个实施方案中,所述固体形式是溶剂化物。在一个实施方案中,所述固体形式是非溶剂化的。

[0174] 可以使用本领域技术人员已知的许多方法来表征所述固体形式,所述方法包括但不限于单晶X射线衍射、X射线粉末衍射(PXRD)、显微术(例如光学显微术、扫描电子显微术(SEM))、热分析(例如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和热台显微术)、动态气相吸附(DVS)、光谱法(例如红外、拉曼和核磁共振)、高效液相色谱法(HPLC)。本文提供的固体形式的粒度和粒度分布可以通过常规方法,如激光散射技术来确定。

[0175] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的游离碱。在一个实施方案中,化合物1的游离碱是无定形的。在一个实施方案中,化合物1的游离碱是结晶的。在一个实施方案中,化合物1的游离碱是一种或多种无定形形式和结晶形式的混合物。

[0176] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的盐。在一个实施方案中,所述盐是盐酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐、羟基乙酸盐、L-苹果酸盐、萘二磺酸盐、硫酸盐、甲苯磺酸盐、草酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、磷酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、R-扁桃酸盐、L-抗坏血酸盐、琥珀酸盐、硝酸盐、水杨酸盐、乙二磺酸盐、环己氨基磺酸盐、乙磺酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、4-氨基水杨酸盐、己酸盐、肉桂酸盐、辛酸盐、樟脑酸盐、D-天冬氨酸盐或D-谷氨酸盐。在一个实施方案中,所述化合物1的盐是无定形的。在一个实施方案中,所述化合物1的盐是结晶的。在一个实施方案中,所述化合物1的盐是一种或多种无定形形式和结晶形式的混合物。

[0177] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的盐酸盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的甲磺酸盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物

1的氢溴酸盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的苯磺酸盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的羟基乙酸盐。在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的L-苹果酸盐。

[0178] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K、化合物1的游离碱的形式K',或介于形式K和形式K'之间的中间体,或其混合物。

[0179] 在一个实施方案中,形式K是化合物1的游离碱的通道水合物。在一个实施方案中,形式K是化合物1的游离碱的一水合物。在一个实施方案中,形式K'是形式K的脱水水合物。在一个实施方案中,不受特定理论的限制,形式K'随湿度增加转化为形式K,并且形式K随湿度降低转化为形式K'。因此,根据湿度的程度,在形式K和形式K'之间存在中间形式。在一个实施方案中,当水分活度不高于约0.11时,形式K转化为形式K'。在一个实施方案中,当水分活度不低于约0.17时,形式K'转化为形式K。

[0180] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K、形式K',或介于形式K和形式K'之间的中间形式,或其混合物,其特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约22.3和23.1°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3和23.1°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K,其特征在于XRPD图进一步包含在大约14.2、18.6或20.3°2θ处的至少一个峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K',其特征在于XRPD图进一步包含在大约18.0或18.8°2θ处的至少一个峰。

[0181] 图1中提供了形式K的代表性XRPD图。

[0182] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或所有峰位于大约以下位置处:8.6、10.8、14.2、14.3、14.6、16.6、17.3、17.5、18.2、18.3、18.6、20.3、20.5、20.9、21.8、22.3、22.5、23.1、24.5、25.1、25.7、26.0、27.4、27.9和31.4°2θ。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或所有峰位于大约以下位置处:8.59、10.78、14.21、14.32、14.60、16.55、17.26、17.45、18.21、18.34、18.62、20.25、20.47、20.87、21.79、22.28、22.45、23.05、24.54、25.05、25.67、26.01、27.43、27.89和31.44°2θ。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于3个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于5个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于7个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于9个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于11个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于所有峰。

[0183] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在约14.2、14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°

2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.8°2θ处的峰。

[0184] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2和18.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21和18.34°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0185] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2和18.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21和18.34°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0186] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述

化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21和18.34°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ处的峰。

[0187] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2、18.3和18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.8°2θ处的峰。

[0188] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和18.6°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和18.62°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0189] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和18.6°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和18.62°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实

施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0190] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和18.62°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ处的峰。

[0191] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2、18.3和20.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.8°2θ处的峰。

[0192] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和20.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和20.25°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0193] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和20.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和20.25°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0194] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3和20.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.3、23.1和24.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.0°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.8°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34和20.25°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在22.28、23.05和24.54°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54和26.01°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.75°2θ处的峰。

[0195] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图与图1中示出的XRPD图相匹配。

[0196] 图2中提供了形式K'的代表性XRPD图。

[0197] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或所有峰位于大约以下位置处:8.7、10.8、14.4、14.6、16.6、17.4、17.5、18.0、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、21.8、22.4、22.6、23.2、24.7、25.2、25.8、26.2、26.4、27.5、28.1、31.7和38.4°2θ。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或所有峰位于大约以下位置处:8.65、10.79、14.36、14.63、16.55、17.35、17.53、18.02、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、21.81、

22.36、22.64、23.19、24.68、25.20、25.82、26.17、26.39、27.54、28.08、31.69和38.41°2θ。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于3个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于5个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于7个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于9个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于11个峰。在一个实施方案中,所述固体形式的特征在于所有峰。

[0198] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.0、18.3和18.4°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.9、22.4和23.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约14.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约20.3°2θ处的峰。

[0199] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3和18.4°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25和18.40°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ±0.04°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0200] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3和18.4°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25和18.40°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述

XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ±0.02°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0201] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3和18.4°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25和18.40°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ处的峰。

[0202] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.3、18.4和18.8°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约20.9、22.4和23.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在大约16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约14.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在大约20.3°2θ处的峰。

[0203] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4和18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40和18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述

XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ±0.04°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0204] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4和18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40和18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ±0.02°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0205] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4和18.8°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.9、22.4和23.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2和24.7°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.2°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.6°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.3°2θ处的峰。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40和18.75°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在20.92、22.36和23.19°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19和24.68°2θ的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在14.21°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在18.62°2θ处的峰。在一个实施方案中,所述XRPD图不包含在20.25°2θ处的峰。

[0206] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,所述化合物1的游离碱为固体形式,其特征在于XRPD图与图2中示出的XRPD图相匹配。

[0207] 在一个实施方案中,不受任何特定理论的限制,与形式K相比,形式K'中的XRPD峰略微偏移至更高的°2θ值,表明形式K'具有略微收缩的晶格。

[0208] 在一个实施方案中,所述XRPD图是使用Cu Kα辐射获得的。

[0209] (b)基于甘露醇的药物组合物

[0210] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物中的载体或稀释剂是甘露醇。

[0211] 在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含助流剂、酸化剂、润滑剂或其混合物。

[0212] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.05%w/w至约3%w/w的量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐;2)约80%w/w至约98%w/w的量的甘露醇;3)约0%w/w至约10%w/w的量的助流剂;4)约0%w/w至约6%w/w的量的酸化剂;和5)约0%w/w至约8%w/w的量的润滑剂。

[0213] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐是化合物1的游离碱。在一个实施方案中,化合物1的游离碱是化合物1的结晶游离碱。在一个实施方案中,化合物1的游离碱的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。

[0214] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为(药物组合物的总重量的)约0.05%w/w至约3%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.05%w/w至约2%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.1%w/w至约1.5%w/w。在一个实施方案中,为约0.13%w/w至约1%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.13%w/w至约0.5%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.5%w/w至约1%w/w。

[0215] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.2、约0.25、约0.3、约0.35、约0.4、约0.45、约0.5、约0.55、约0.6、约0.65、约0.7、约0.75、约0.8、约0.85、约0.9、约0.95、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9或约3%w/w。在一个实施方案中,所述量是约0.13%w/w。在一个实施方案中,所述量是约0.5%w/w。在一个实施方案中,所述量是约1%w/w。

[0216] 在一个实施方案中,甘露醇是经喷雾干燥的。在一个实施方案中,甘露醇的结晶等级为200SD(例如,pearlitol 200SD)。在一个实施方案中,甘露醇的结晶等级为100SD(例如,pearlitol 100SD)。

[0217] 在一个实施方案中,甘露醇的量为(药物组合物的总重量的)约80%w/w至约98%w/w。在一个实施方案中,甘露醇的量为约85%w/w至约95%w/w。在一个实施方案中,甘露醇的量为约90%w/w至约93%w/w。

[0218] 在一个实施方案中,甘露醇的量为约80%w/w、约81%w/w、约82%w/w、约83%w/w、约84%w/w、约85%w/w、约86%w/w、约87%w/w、约88%w/w、约88.5%w/w、约89%w/w、约89.5%w/w、约90%w/w、约90.5%w/w、约91%w/w、约91.5%w/w、约92%w/w、约92.5%w/w、约93%w/w、约94%w/w、约95%w/w、约96%w/w、约97%w/w或约98%w/w。在一个实施方案中,甘露醇的量是约90%w/w。在一个实施方案中,甘露醇的量是约91.5%w/w。在一个实施方案中,甘露醇的量是约92.4%w/w。

[0219] 在一个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石或胶体二氧化硅。在一

个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石。在一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅。

[0220] 在一个实施方案中,所述助流剂是疏水助流剂。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil R972。

[0221] 在一个实施方案中,所述助流剂是亲水助流剂。在一个实施方案中,所述助流剂具有约200m^2/g的表面积。在一个实施方案中,所述助流剂具有约300m^2/g的表面积。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil 200。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil 300。

[0222] 在一个实施方案中,所述助流剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约10%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0%w/w至约4%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.25%w/w至约3%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w至约2%w/w。

[0223] 在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0%w/w、约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.25%w/w、约0.3%w/w、约0.35%w/w、约0.4%w/w、约0.45%w/w、约0.5%w/w、约0.55%w/w、约0.6%w/w、约0.65%w/w、约0.7%w/w、约0.75%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.75%w/w、约2%w/w、约2.25%w/w、约2.5%w/w、约2.75%w/w、约3%w/w、约3.25%w/w、约3.5%w/w、约3.75%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w、约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w、约8%w/w、约8.5%w/w、约9%w/w、约9.5%w/w或约10%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约1%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约2%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w至约1%w/w。

[0224] 在一个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石,其量为约0.5%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅,其量为约1%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅,其量为约2%w/w。

[0225] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在不高于5。在一个实施方案中,不受特定理论的限制,化合物1在pH 5以上可能会降解。

[0226] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在不高于4。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在约2至约3。

[0227] 在一个实施方案中,所述酸化剂是富马酸。在一个实施方案中,所述酸化剂是马来酸。在一个实施方案中,所述酸化剂是琥珀酸。

[0228] 在一个实施方案中,所述酸化剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约6%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约2%w/w至约5%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约2%w/w至约4%w/w。

[0229] 在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约0%w/w、约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w或约6%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约3%w/w。

[0230] 在一个实施方案中,所述酸化剂是约3%w/w的量的富马酸。

[0231] 在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸。在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0232] 在一个实施方案中,所述润滑剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约8%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约2%w/w至约6%w/w。

[0233] 在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约0%w/w、约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w、约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w或约8%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约4%w/w。

[0234] 在一个实施方案中,所述润滑剂是约4%w/w的量的硬脂酸。

[0235] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.1%w/w至约0.2%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约91%w/w至约93%w/w的量的甘露醇;3)约0.4%w/w至约0.6%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约2%w/w至约4%w/w的量的富马酸;和5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.13%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约92.37%w/w的量的甘露醇;3)约0.5%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约75mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在4号胶囊中。

[0236] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.4%w/w至约0.6%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约90.5%w/w至约92.5%w/w的量的甘露醇;3)约0.8%w/w至约1.2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约2%w/w至约4%w/w的量的富马酸;和5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.5%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约91.5%w/w的量的甘露醇;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约100mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在3号胶囊中。

[0237] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.8%w/w至约1.2%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约89%w/w至约91%w/w的量的甘露醇;3)约1.8%w/w至约2.2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约2%w/w至约4%w/w的量的富马酸;和5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约1%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约90%w/w的量的甘露醇;3)约2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w的量的富马酸;和5)约4%w/w的量的硬脂酸。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约200mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在2号胶囊中。

[0238] (c)基于淀粉-乳糖的药物组合物

[0239] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物中的载体或稀释剂是淀粉和乳糖的混合物。

[0240] 在一个实施方案中,所述药物组合物进一步包含助流剂、酸化剂、润滑剂、崩解剂或其混合物。

[0241] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.05%w/w至约3%

w/w的量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐;2)约70%w/w至约90%w/w的量的淀粉和乳糖的混合物;3)约0%w/w至约10%w/w的量的助流剂;4)约0%w/w至约8%w/w的量的酸化剂;5)约0%w/w至约8%w/w的量的润滑剂;和6)约0%w/w至约20%w/w的量的崩解剂。

[0242] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐是化合物1的游离碱。在一个实施方案中,化合物1的游离碱是化合物1的结晶游离碱。在一个实施方案中,化合物1的游离碱的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。

[0243] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为(药物组合物的总重量的)约0.05%w/w至约3%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.05%w/w至约2%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.1%w/w至约1.5%w/w。在一个实施方案中,为约0.13%w/w至约1%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.13%w/w至约0.5%w/w。在一个实施方案中,该量为约0.5%w/w至约1%w/w。

[0244] 在一个实施方案中,化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐的量为约0.05%w/w、约0.06%w/w、约0.07%w/w、约0.08%w/w、约0.09%w/w、约0.1%w/w、约0.11%w/w、约0.12%w/w、约0.13%w/w、约0.14%w/w、约0.15%w/w、约0.16%w/w、约0.17%w/w、约0.18%w/w、约0.19%w/w、约0.2%w/w、约0.25%w/w、约0.3%w/w、约0.35%w/w、约0.4%w/w、约0.45%w/w、约0.5%w/w、约0.55%w/w、约0.6%w/w、约0.65%w/w、约0.7%w/w、约0.75%w/w、约0.8%w/w、约0.85%w/w、约0.9%w/w、约0.95%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.6%w/w、约1.7%w/w、约1.8%w/w、约1.9%w/w、约2%w/w、约2.1%w/w、约2.2%w/w、约2.3%w/w、约2.4%w/w、约2.5%w/w、约2.6%w/w、约2.7%w/w、约2.8%w/w、约2.9%w/w或约3%w/w。在一个实施方案中,所述量是约0.13%w/w。在一个实施方案中,所述量是约0.5%w/w。在一个实施方案中,所述量是约1%w/w。

[0245] 在一个实施方案中,所述淀粉是部分预胶化淀粉。在一个实施方案中,所述淀粉是预胶化淀粉。

[0246] 在一个实施方案中,所述乳糖是无水乳糖。在一个实施方案中,所述乳糖是乳糖一水合物。在一个实施方案中,所述乳糖是经喷雾干燥的。

[0247] 在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为(药物组合物的总重量的)约70%w/w至约90%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约75%w/w至约85%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约80%w/w至约82%w/w。

[0248] 在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约70%w/w、约71%w/w、约72%w/w、约73%w/w、约74%w/w、约75%w/w、约76%w/w、约77%w/w、约78%w/w、约78.5%w/w、约79%w/w、约79.5%w/w、约80%w/w、约80.5%w/w、约81%w/w、约81.5%w/w、约82%w/w、约82.5%w/w、约83%w/w、约83.5%w/w、约84%w/w、约85%w/w、约86%w/w、约87%w/w、约88%w/w、约89或约90%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约80%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约80.5%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉和乳糖的混合物的量为约81.4%w/w。

[0249] 在一个实施方案中,所述淀粉的量为约17%w/w至约22%w/w,而所述乳糖的量为

约53%w/w至约68%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉的量为约18%w/w至约21%w/w,而所述乳糖的量为约57%w/w至约64%w/w。在一个实施方案中,其中所述淀粉的量为约19%w/w至约20%w/w,而所述乳糖的量为约61%w/w至约62%w/w。

[0250] 在一个实施方案中,所述淀粉的量为约17%w/w、约17.5%w/w、约18%w/w、约18.5%w/w、约19%w/w、约19.5%w/w、约20%w/w、约20.5%w/w、约21%w/w、约21.5%w/w或约22%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉的量为约19%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉的量为约19.5%w/w。在一个实施方案中,所述淀粉的量为约20%w/w。

[0251] 在一个实施方案中,所述乳糖的量为约53%w/w、约54%w/w、约55%w/w、约56%w/w、约57%w/w、约58%w/w、约58.5%w/w、约59%w/w、约59.5%w/w、约60%w/w、约60.5%w/w、约61%w/w、约61.5%w/w、约62%w/w、约62.5%w/w、约63%w/w、约64%w/w、约65%w/w、约66%w/w、约67%w/w或约68%w/w。在一个实施方案中,所述乳糖的量为约61%w/w。在一个实施方案中,所述乳糖的量为约61.4%w/w。

[0252] 在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:2至约1:4。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:2.5至约1:3.5。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:3至约1:3.3。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:3。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:3.1。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:3.2。在一个实施方案中,淀粉与乳糖的重量比为约1:3.3。

[0253] 在一个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石或胶体二氧化硅。在一个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石。在一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅。

[0254] 在一个实施方案中,所述助流剂是疏水助流剂。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil R972。

[0255] 在一个实施方案中,所述助流剂是亲水助流剂。在一个实施方案中,所述助流剂具有约200m^2/g的表面积。在一个实施方案中,所述助流剂具有约300m^2/g的表面积。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil 200。在一个实施方案中,所述助流剂是Aerosil 300。

[0256] 在一个实施方案中,所述助流剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约10%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0%w/w至约4%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.25%w/w至约3%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w至约2%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w至约1%w/w。

[0257] 在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0%w/w、约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.25%w/w、约0.3%w/w、约0.35%w/w、约0.4%w/w、约0.45%w/w、约0.5%w/w、约0.55%w/w、约0.6%w/w、约0.65%w/w、约0.7%w/w、约0.75%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w、约1%w/w、约1.1%w/w、约1.2%w/w、约1.3%w/w、约1.4%w/w、约1.5%w/w、约1.75%w/w、约2%w/w、约2.25%w/w、约2.5%w/w、约2.75%w/w、约3%w/w、约3.25%w/w、约3.5%w/w、约3.75%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w、约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w、约8%w/w、约8.5%w/w、约9%w/w、约9.5%w/w或约10%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约0.5%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约1%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂的量为约2%w/w。

[0258] 在一个实施方案中,所述助流剂是二甲基甲硅烷基化硅石,其量为约0.5%w/w。在

一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅,其量为约1%w/w。在一个实施方案中,所述助流剂是胶体二氧化硅,其量为约2%w/w。

[0259] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在不高于5。在一个实施方案中,不受特定理论的限制,化合物1在pH 5以上可能会降解。

[0260] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在不高于4。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物包含酸化剂,其量足以将药物组合物的pH值保持在约2至约3。

[0261] 在一个实施方案中,所述酸化剂是富马酸。在一个实施方案中,所述酸化剂是马来酸。在一个实施方案中,所述酸化剂是琥珀酸。

[0262] 在一个实施方案中,所述酸化剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约8%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约1%w/w至约7%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约2%w/w至约6%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约3%w/w至约5%w/w。

[0263] 在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约0%w/w、约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w、约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w或约8%w/w。在一个实施方案中,所述酸化剂的量为约4%w/w。

[0264] 在一个实施方案中,所述酸化剂是约4%w/w的量的富马酸。

[0265] 在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸。在一个实施方案中,所述润滑剂是硬脂酸镁。

[0266] 在一个实施方案中,所述润滑剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约8%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约1%w/w至约7%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约2%w/w至约6%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约3%w/w至约5%w/w。

[0267] 在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约0%w/w、约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w、约5%w/w、约5.5%w/w、约6%w/w、约6.5%w/w、约7%w/w、约7.5%w/w或约8%w/w。在一个实施方案中,所述润滑剂的量为约4%w/w。

[0268] 在一个实施方案中,所述润滑剂是约4%w/w的量的硬脂酸。

[0269] 在一个实施方案中,所述崩解剂是羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,所述崩解剂为交联聚维酮。

[0270] 在一个实施方案中,所述崩解剂的量为(药物组合物的总重量的)约0%w/w至约20%w/w。在一个实施方案中,所述崩解剂的量为约5%w/w至约15%w/w。在一个实施方案中,所述崩解剂的量为约8%w/w至约12%w/w。

[0271] 在一个实施方案中,所述崩解剂的量为约0%w/w、约2%w/w、约4%w/w、约5%w/w、约6%w/w、约7%w/w、约8%w/w、约9%w/w、约10%w/w、约11%w/w、约12%w/w、约13%w/w、约14%w/w、约15%w/w、约16%w/w、约18%w/w或约20%w/w。在一个实施方案中,所述崩解剂的量为约10%w/w。

[0272] 在一个实施方案中,所述崩解剂是约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述崩解剂是约10%w/w的量的交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,所述崩解剂是约10%w/w的量的交联聚维酮。

[0273] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.1%w/w至约0.2%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约19%w/w至约21%w/w的量的部分预胶化淀粉和约60%w/w至约62%w/w的量的无水乳糖;3)约0.4%w/w至约0.6%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约3%w/w至约5%w/w的量的富马酸;5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸;和6)约9%w/w至约11%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.13%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约20%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61.4%w/w的量的无水乳糖;3)约0.5%w/w的量的二甲基甲硅烷基化硅石;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约75mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在4号胶囊中。

[0274] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.4%w/w至约0.6%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约19%w/w至约20%w/w的量的部分预胶化淀粉和约60%w/w至约62%w/w的量的无水乳糖;3)约0.8%w/w至约1.2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w至约5%w/w的量的富马酸;5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸;和6)约9%w/w至约11%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.5%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约19.5%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61%w/w的量的无水乳糖;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约100mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在3号胶囊中。

[0275] 在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约0.8%w/w至约1.2%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约18%w/w至约20%w/w的量的部分预胶化淀粉和约60%w/w至约62%w/w的量的无水乳糖;3)约0.8%w/w至约1.2%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约3%w/w至约5%w/w的量的富马酸;5)约3%w/w至约5%w/w的量的硬脂酸;和6)约9%w/w至约11%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,本文提供了一种药物组合物,其包含:1)约1%w/w的量的化合物1(例如,形式K);2)约19%w/w的量的部分预胶化淀粉和约61%w/w的量的无水乳糖;3)约1%w/w的量的胶体二氧化硅;4)约4%w/w的量的富马酸;5)约4%w/w的量的硬脂酸;和6)约10%w/w的量的羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述药物组合物的总重量为约200mg。在一个实施方案中,所述药物组合物包含在2号胶囊中。

[0276] (d)药物组合物的另外的实施方案

[0277] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物可任选地进一步包含一种或多种另外的赋形剂。所述另外的赋形剂包括但不限于润湿剂、增溶剂、结晶稳定剂、抗粘剂和沉淀抑制剂。

[0278] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物任选地进一步包含吐温80、泊洛沙姆188、十二烷基硫酸钠(SLS)、HPBCD、VitE-TPGS、HPMCAS-LF、HPMC E3、PVP VA64、PVP K30、

HPC EXF和滑石粉中的一种或多种。

[0279] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物被配制成胶囊。在一个实施方案中,所述胶囊是HPMC胶囊。在一个实施方案中,所述胶囊是明胶胶囊。

[0280] 通常,所述组合物被配制成用于单次给药施用。为了配制组合物,将所述重量分数的化合物以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选定的媒介物中,使得所治疗的疾患得以缓解或减轻。适用于施用本文提供的化合物的药物载体或媒介物包括本领域技术人员已知适用于特定施用方式的任何这类载体。

[0281] 另外,所述化合物可以作为组合物中唯一的药物活性成分来配制,或者可以与其他活性成分组合。包括组织靶向脂质体(如肿瘤靶向脂质体)在内的脂质体悬浮液也可适合作为药学上可接受的载体。这些可根据本领域技术人员已知的方法制备。例如,可如本领域中已知的方式制备脂质体制剂。简言之,可通过干燥烧瓶内侧上的卵磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)来形成脂质体如多层囊泡(MLV)。添加本文提供的化合物在缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液并摇动烧瓶,直到脂质膜分散。洗涤所得囊泡以移除未包封的化合物,通过离心粒化,然后再悬浮于PBS中。

[0282] 活性化合物以足以在不对所治疗的患者产生不良副作用的情况下发挥治疗有用作用的量包括在药学上可接受的载体中。可通过在本文所述的体外和体内系统中测试化合物来凭经验确定治疗有效浓度,然后从其中外推用于人的给药量。

[0283] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、组织分布、失活、代谢和排泄速率、所述化合物的物理化学特性、给药方案和施用量以及本领域技术人员已知的其他因素。例如,递送的量足以减轻包括实体肿瘤和血源性肿瘤在内的癌症的一种或多种症状。

[0284] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部应用的溶液或悬浮液可包括任何以下组分:无菌稀释剂,如注射用水、生理盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或其他合成溶剂;抗微生物剂,如苄醇和对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸和亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐;和调节张力的剂,如氯化钠或右旋糖。可将肠胃外制备物封装在由玻璃、塑料或其他合适材料制成的安瓿,笔,一次性注射器或单剂量或多剂量小瓶中。

[0285] 在化合物表现出不足的溶解度的情况下,可采用将化合物增溶的方法。这类方法是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于使用助溶剂如二甲基亚砜(DMSO)、使用表面活性剂如TWEEN®或在碳酸氢钠水溶液中溶解。

[0286] 在混合或添加一种或多种所述化合物后,所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和化合物在选定载体或媒介物中的溶解度。有效浓度足以减轻所治疗的疾病、病症或疾患的症状,并且可由经验确定。

[0287] 所述药物组合物以单位给药形式提供以供人和动物施用,所述单位给药形式诸如含有合适量的所述化合物或其药学上可接受的盐的片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、无菌肠胃外溶液或悬浮液和经口溶液或悬浮液以及油水乳液。药物治疗活性化合物及其盐以单位给药形式或多重给药形式配制和施用。如本文所用的单位剂量形式(dose form)是指适用于人和动物受试者并且如本领域中已知的那样单独包装的物理上离散的单位。每个单位剂量含有足以产生所需治疗效果的预定量的治疗活性化合物,以及所需的药物载体、媒介物或

稀释剂。单位剂量形式的实例包括安瓿和注射器以及单独包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以其分数或倍数施用。多重剂量形式是包装在单个容器中要以分离的单位剂量形式施用的多个同一的单位给药形式。多重剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊瓶，或品脱或加仑瓶。因此，多重剂量形式是在包装中没有分离的多个单位剂量。

[0288] 可制备含有0.005％至100％范围内的活性成分的给药形式或组合物，余者由无毒载体组成。对于经口施用，通过掺入任何通常使用的赋形剂来形成药学上可接受的无毒组合物，所述赋形剂如药物级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石粉、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠。这类组合物包括溶液、悬浮液、片剂、胶囊、粉末和缓释制剂，诸如但不限于植入物和微胶囊化递送系统，以及可生物降解的生物相容性聚合物，如胶原、乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚羟基乙酸、聚原酸酯、聚乳酸等。这些组合物的制备方法是本领域技术人员已知的。

[0289] 活性化合物或药学上可接受的盐可被制备成具有保护化合物不被身体快速消除的载体(如定时释放制剂或包衣)。

[0290] 所述组合物可包括其他活性化合物以获得所需的特性组合。本文提供的化合物或其如本文所述的药学上可接受的盐也可有利地可以有利地出于治疗或预防目的与本领域已知的对治疗一种或多种上文所提及的疾病或医学疾患(如与氧化应激有关的疾病)有价值的另一种药理剂一起施用。要理解的是，这种组合疗法构成了本文提供的组合物和治疗方法的进一步的方面。

[0291] (e)制备给药形式的工艺

[0292] 本文提供的药物组合物(给药形式)可以通过任何药学方法制备，但所有方法都包括使活性成分与构成一种或多种必要成分的赋形剂结合的步骤。通常，所述组合物是通过将活性成分与液体赋形剂或细碎的固体赋形剂或两者均匀混合(例如，直接共混)，然后(如果需要)将产品成型为所需的外观(例如，压实，如碾压)来制备。如果需要，片剂可以通过标准水性或非水性技术进行包覆。

[0293] 本文提供的给药形式通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制片剂可以通过在适合的机器中压制任选地与如上文的赋形剂和/或表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒剂来制备。模制片剂可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。可以使用羟丙基甲基纤维素、藻酸钙或明胶的胶囊来完成本文提供的给药形式的封装。

[0294] 在一些实施方案中，将活性成分和赋形剂直接共混并装载到例如胶囊中，或者直接压制成片剂。在某些情况下，直接共混的给药形式可能比压实(例如碾压)的给药形式更有利，因为直接共混可以减少或消除在使用压实工艺的制造过程中可能由气载的成分颗粒引起的有害健康影响。在一些实施方案中，直接共混还有助于最大限度地减少活性成分的降解。

[0295] 直接共混可以将气载颗粒或灰尘的产生减少到最低限度，而碾压过程可能容易产生灰尘。在碾压过程中，压实的材料通常被研磨成更小的颗粒以供进一步加工。研磨操作会产生大量的气载颗粒，因为制造过程中该步骤的目的是减小材料粒度。然后在制造最终给药形式之前将研磨材料与其他成分共混。

[0296] 对于某些活性成分，尤其是溶解度低的化合物，将活性成分的粒度减小到细粉，以

帮助提高活性成分的溶解速率。为了使活性成分在胃肠道中被有效吸收,增加溶解速率往往是必要的。然而,对于要直接共混并装载到胶囊上的细粉,赋形剂应优选提供使成分适合于直接共混过程的某些特性。此类特性的例子包括但不限于可接受的流动特性。因此,在一个实施方案中,本文提供了赋形剂的用途和包含赋形剂的组合物,所述赋形剂可提供使得所得混合物适合于直接共混过程的特性,例如良好的流动特性。

[0297] 在一些实施方案中,所提供的给药形式或药物组合物通过包括一个或多个共混和粉碎步骤以及随后的封装步骤的工艺制备。在一些实施方案中,该工艺进一步包括制备一种或多种赋形剂的预处理混合物并用该预处理混合物处理该工艺中使用的设备。在一个实施方案中,该预处理混合物由一种或多种稀释剂和润滑剂(例如,甘露醇和硬脂酸混合物,或无水乳糖和硬脂酸混合物)制备。在一个实施方案中,该预处理混合物的使用有助于在制造过程中将活性成分对设备表面的粘连减小到最低程度。

[0298] 在一些实施方案中,所提供的给药形式或药物组合物是通过包括用疏水性硅石包覆活性成分(例如,化合物1)的工艺制备。在一个实施方案中,所述包覆通过将活性成分和疏水性硅石共混以形成二元共混物(然后与其他赋形剂共混)来进行。在一个实施方案中,所述包覆通过用疏水性硅石分散活性成分来进行。在一个实施方案中,疏水性硅石是二甲基甲硅烷基化硅石。在一个实施方案中,疏水性硅石是Aerosil R-972。在一个实施方案中,该给药形式或药物组合物具有相对低的活性成分负载量,例如总重量的约0.1%w/w至约0.2%w/w,或约75mg胶囊中含有约0.1mg活性成分。

[0299] 5.3使用方法

[0300] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,本文提供了本文提供的用于治疗多发性骨髓瘤的方法中的药物组合物,其中所述方法包括向患者施用所述药物组合物。

[0301] 在一个实施方案中,本文提供了预防多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,本文提供了本文提供的用于预防多发性骨髓瘤的方法中的药物组合物,其中所述方法包括向患者施用所述化合物。

[0302] 在一个实施方案中,本文提供了一种管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,本文提供了本文提供的用于管理多发性骨髓瘤的方法中的药物组合物,其中所述方法包括向患者施用所述化合物。

[0303] 在一个实施方案中,本文中还提供了用于诱导患者的治疗性应答的方法,所述应答是用多发性骨髓瘤国际统一应答标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia,2006;(10)10:1-7)进行评估的,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现如通过多发性骨髓瘤的国际统一响应标准(IURC)所确定的患者的严格完全响应、完全响应或非常好的部分响应的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的总存活期、无进展存活期、无事件存活期、进展时间或无疾病存活期增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的总存活期增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合

物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的无进展存活期增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的无事件存活期增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的进展时间增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的无疾病存活期增加的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。

[0304] 本文还提供了治疗先前已接受针对多发性骨髓瘤的治疗但对标准疗法无应答的患者以及先前尚未接受治疗的那些患者的方法。进一步涵盖治疗已为治疗多发性骨髓瘤而接受手术的患者以及尚未接受手术的那些患者的方法。本文还提供了治疗先前已接受移植疗法的患者以及未接受移植疗法的患者的方法。

[0305] 本文提供的方法包括治疗复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括预防复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括管理复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。在一些这类实施方案中,骨髓瘤是原发的、继发的、三次复发的、四次复发的或五次复发的多发性骨髓瘤。在一个实施方案中,本文提供的方法减少、维持或消除了最小残留疾病(MRD)。在一个实施方案中,本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文提供的药物组合物来治疗、预防或管理各种类型的多发性骨髓瘤,如意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS);低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险的新诊断的多发性骨髓瘤);符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;郁积型(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险郁积型多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;髓外浆细胞瘤;浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌性骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤。在另一个实施方案中,本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文提供的药物组合物来治疗、预防或管理以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,所述遗传异常如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32));MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11));或其他染色体因子(例如,缺失17p13或13号染色体;del(17/17p),非超二倍性和获得(1q))。

[0306] 在一些实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为诱导疗法。在一些实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为巩固疗法。在一些实施方案中,所述方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为维持疗法。

[0307] 在本文所述方法的一个特定实施方案中,所述多发性骨髓瘤是浆细胞白血病。

[0308] 在本文所述方法的一个特定实施方案中,所述多发性骨髓瘤是高风险多发性骨髓瘤。在一些这类实施方案中,所述高风险多发性骨髓瘤是复发或难治的。在一个实施方案中,所述高风险多发性骨髓瘤是在首次治疗12个月内复发的多发性骨髓瘤。在又一实施方案中,所述高风险多发性骨髓瘤是以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,所述遗传异常为例如del(17/17p)和t(14;16)(q32;q32)中的一者或多者。在一些这类实施方案中,所述高风

险多发性骨髓瘤是复发的或对一种、两种或三种先前治疗来说是难治的。

[0309] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于p53突变。在一个实施方案中,p53突变是Q331突变。在一个实施方案中,p53突变是R273H突变。在一个实施方案中,p53突变是K132突变。在一个实施方案中,p53突变是K132N突变。在一个实施方案中,p53突变是R337突变。在一个实施方案中,p53突变是R337L突变。在一个实施方案中,p53突变是W146突变。在一个实施方案中,p53突变是S261突变。在一个实施方案中,p53突变是S261T突变。在一个实施方案中,p53突变是E286突变。在一个实施方案中,p53突变是E286K突变。在一个实施方案中,p53突变是R175突变。在一个实施方案中,p53突变是R175H突变。在一个实施方案中,p53突变是E258突变。在一个实施方案中,p53突变是E258K突变。在一个实施方案中,p53突变是A161突变。在一个实施方案中,p53突变是A161T突变。

[0310] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合缺失。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53的纯合缺失。

[0311] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53。

[0312] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种致癌驱动因子的激活。在一个实施方案中,所述一种或多种致癌驱动因子选自由C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D组成的组。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于FGFR3和MMset的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF、FGFR3和MMset的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB和细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D的激活。

[0313] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种染色体易位。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;16)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;20)。在一个实施方案中,染色体易位是t(4;14)。在一个实施方案中,染色体易位是t(4;14)和t(14;16)。在一个实施方案中,染色体易位是t(11;14)。在一个实施方案中,染色体易位是t(6;20)。在一个实施方案中,染色体易位是t(20;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(6;20)和t(20;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(16;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;16)和t(16;22)。在一个实施方案中,染色体易位是t(14;20)和t(11;14)。

[0314] 在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于Q331 p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合缺失、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于K132N p53突变、MAFB的激活以及t(14;20)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合缺失,FGFR3、MMset和C-MAF的激活,以及t(4;14)和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合缺失、细胞周期蛋白D1的激活以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于R337L p53突变、细胞周期蛋白D1的激活,以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于W146 p53突变、FGFR3和MMset

的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于S261T p53突变、MAFB的激活,以及t(6;20)和t(20;22)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于E286K p53突变、FGFR3和MMset的激活,以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于R175H p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于E258K p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)和t(16;22)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、MAFB和细胞周期蛋白D1的激活,以及t(14;20)和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤的特征在于A161T p53突变、细胞周期蛋白D的激活以及t(11;14)处的染色体易位。

[0315] 在本文所述方法的一些实施方案中,多发性骨髓瘤是符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤是不符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。

[0316] 在另一些其他实施方案中,多发性骨髓瘤以初始治疗之后的早期进展(例如不到12个月)为特征。在又一些其他实施方案中,多发性骨髓瘤以自体干细胞移植之后的早期进展(例如不到12个月)为特征。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤是来那度胺难治的。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤是泊马度胺难治的。在一些这类实施方案中,预测多发性骨髓瘤是泊马度胺难治的(例如,根据分子表征)。在另一个实施方案中,多发性骨髓瘤是复发的,或者对于3种或更多种治疗来说是难治的,并且暴露于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、伊沙佐米(ixazomib)、奥普佐米(oprozomib)或马利佐米(marizomib))和免疫调节化合物(例如沙利度胺(thalidomide)、来那度胺、泊马度胺、伊柏度胺(iberdomide)或艾维度胺(avadomide)),或者对于蛋白酶体抑制剂和免疫调节化合物来说是双重难治的。在又一些其他实施方案中,多发性骨髓瘤是复发的,或者对于3种或更多种包括例如CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如达雷木单抗(daratumumab)或伊沙妥昔单抗(isatuximab))、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马利佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊柏度胺或艾维度胺)在内的现有技术疗法来说是难治的,或者对于蛋白酶体抑制剂或免疫调节化合物和CD38 mAb来说是双重难治的。在又一些其他实施方案中,多发性骨髓瘤是三重难治的,例如,多发性骨髓瘤对于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马利佐米)、免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊柏度胺或艾维度胺)和一种如本文所述的其他活性剂来说是难治的。

[0317] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或管理肾功能受损的患者中的包括复发/难治性多发性骨髓瘤在内的多发性骨髓瘤或其症状的方法,所述方法包括向肾功能受损的患有复发/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0318] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或管理虚弱患者中的包括复发/难治性多发性骨髓瘤在内的多发性骨髓瘤或其症状的方法,所述方法包括向患有多发性骨髓瘤的虚弱患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一些这类实施方案中,虚弱患者的特征在于不符合诱导疗法条件或者对地塞米松治疗不耐受。在一些这类实施方案中,虚弱患者是老年人,例如年龄超过65岁。

[0319] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向

患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中多发性骨髓瘤是四线复发性/难治性多发性骨髓瘤。

[0320] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为诱导疗法,其中多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0321] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防和/或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为其他疗法或移植后的维持疗法,其中多发性骨髓瘤是新诊断的、在其他疗法或移植之前符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0322] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为其他疗法或移植后的维持疗法。在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是新诊断的、在其他疗法和/或移植之前符合移植条件的多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述移植前的其他疗法是用化学疗法或化合物1进行的治疗。

[0323] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中多发性骨髓瘤是高风险多发性骨髓瘤,其为复发的,或对于一种、两种或三种先前治疗来说是难治的。

[0324] 在某些实施方案中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0325] 在某些实施方案中,所述化合物的治疗或预防有效量为每天约0.01至约25mg、每天约0.01至约10mg、每天约0.01至约5mg、每天约0.01至约2mg、每天约0.01至约1mg、每天约0.01至约0.5mg、每天约0.01至约0.25mg、每天约0.1至约25mg、每天约0.1至约10mg、每天约0.1至约5mg、每天约0.1至约2mg、每天约0.1至约1mg、每天约0.1至约0.5mg、每天约0.1至约0.25mg、每天约0.5至约25mg、每天约0.5至约10mg、每天约0.5至约5mg、每天约0.5至约2mg、每天约0.5至约1mg、每天约1至约25mg、每天约1至约10mg、每天约1至约5mg、每天约1至约2.5mg或每天约1至约2mg。在一个实施方案中,化合物1的治疗或预防有效量为每天约0.1mg至每天约0.4mg。

[0326] 在某些实施方案中,所述治疗或预防有效量为每天约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约15、约20或约25mg。在一些这类实施方案中,所述治疗或预防有效量为每天约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6或约0.7mg。

[0327] 在一个实施方案中,针对本文所述的疾患推荐的化合物1的日剂量范围在每天约0.1mg至约25mg的范围内,优选以单一的一天一次剂量或全天分次剂量给予。在其他实施方案中,给药量范围是每天约0.1至约10mg。每天的具体剂量包括每天0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25mg。每天更具体的剂量包括每天0.1、0.2、0.3、0.4或0.5mg。

[0328] 在具体的实施方案中,推荐的起始给药量可以是每天0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20或25mg。在另一个实施方案中,推荐的起始给药量可以是每天0.1、0.2、0.3、0.4或0.5mg。可将剂量增加到每天1、2、3、4或5mg。

[0329] 在某些实施方案中,治疗或预防有效量为约0.001至约5mg/kg/天、约0.001至约

4mg/kg/天、约0.001至约3mg/kg/天、约0.001至约2mg/kg/天、约0.001至约1mg/kg/天、约0.001至约0.05mg/kg/天、约0.001至约0.04mg/kg/天、约0.001至约0.03mg/kg/天、约0.001至约0.02mg/kg/天、约0.001至约0.01mg/kg/天或约0.001至约0.005mg/kg/天。

[0330] 施用的剂量也可用除mg/kg/天以外的单位表示。例如,肠胃外施用的剂量可以被表示为mg/m^2/天。在给出受试者的身高或体重或两者的情况下,本领域普通技术人员很容易知道如何将剂量从mg/kg/天转换成mg/m^2/天(参见www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,对于65kg的人,1mg/kg/天的剂量大约等于38mg/m^2/天。

[0331] 在某些实施方案中,要采用本文提供的方法之一治疗的患者在施用本文提供的药物组合物之前未接受过多发性骨髓瘤疗法治疗。在某些实施方案中,要采用本文提供的方法之一治疗的患者在施用本文提供的药物组合物之前已接受过多发性骨髓瘤疗法治疗。在某些实施方案中,要采用本文提供的方法之一治疗的患者已经对抗多发性骨髓瘤疗法产生了药物抗性。在一些这类实施方案中,患者已经对一种、两种或三种抗多发性骨髓瘤疗法产生了抗性,其中所述疗法选自CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如达雷木单抗或伊沙妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米或马利佐米)和免疫调节化合物(例如沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊柏度胺或艾维度胺)。

[0332] 本文提供的方法涵盖治疗患者而不考虑患者的年龄如何。在一些实施方案中,受试者为18岁或以上。在其他实施方案中,受试者超过18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其他实施方案中,受试者不到65岁。在其他实施方案中,受试者大于65岁。在一个实施方案中,受试者是老年人多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于65岁的受试者。在一个实施方案中,受试者是老年人多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于75岁的受试者。

[0333] 根据待治疗的疾病的状态和受试者的条件,本文提供的药物组合物可通过经口、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、经阴道、经直肠、舌下或表面(例如经皮或局部)施用途径施用。本文提供的药物组合物可单独地被配制或与药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂和媒介物一起以合适的给药单位被配制成适合于每个施用途径。

[0334] 在一个实施方案中,本文提供的药物组合物经口施用。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物经胃肠外施用。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物经静脉内施用。

[0335] 本文提供的药物组合物可作为单一剂量,例如单次推注注射液或经口片剂或丸剂来递送;或者随着时间的推移递送,例如随着时间的推移连续输注,或随着时间的推移按分次推注剂量递送。如有必要,可重复施用如本文所述的化合物,例如直到患者经历疾病稳定或消退,或者直到患者经历疾病进展或不可接受的毒性。疾病是否稳定可通过本领域中已知的方法来确定,所述方法诸如评估患者症状,身体检查,对采用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤进行可视化,以及其他普遍接受的评估方式。

[0336] 本文提供的药物组合物可每天施用一次(QD或qd)或分成每天多剂,如每天两次(BID或bid)、每天三次(TID或tid)和每天四次(QID或qid)。此外,所述施用可以是连续施用(即,连续数天每天施用或每日施用)、间歇施用,例如按周期施用(即,包括数天、数周或数月不用药物的休药期)。如本文所用,术语“每天”意图意指治疗化合物每天施用一次或超过一次,例如持续一段时间。术语“连续”意图意指治疗化合物每天施用,持续至少7天至52周的不中断时段。如本文所用的术语“间歇”或“间歇地”意图意指以规则或不规则的间隔停止

和开始。举例来说,本文提供的药物组合物的间歇性施用为每周施用一至六天、按周期施用(例如每天施用,持续连续两至八周,然后是历时长达一周的不进行施用的休药期),或隔日施用。如本文所用的术语“循环”意图意指治疗化合物每天施用或连续地施用,但有休药期。在一些这类实施方案中,施用是一天一次持续二至六天,然后是持续五至七天的不施用的休药期。

[0337] 在一些实施方案中,施用的频率在约日剂量至约月剂量的范围内。在某些实施方案中,施用是一天一次、一天两次、一天三次、一天四次、每隔一天一次、一周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物一天施用一次。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物一天施用两次。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物一天施用三次。在又一个实施方案中,本文提供的药物组合物一天施用四次。

[0338] 在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达20天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达15天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达10天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达7天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达5天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达4天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,以治疗周期施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,所述治疗周期包括长达3天的施用期,接着是休药期。

[0339] 在一个实施方案中,治疗周期包括长达14天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达10天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达7天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达5天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达4天的施用期,接着是休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达3天的施用期,接着是休药期。

[0340] 在一个实施方案中,休药期为约2天到最多约11天。在一个实施方案中,休药期为约2天到最多约10天。在一个实施方案中,休药期为约2天。在一个实施方案中,休药期为约3天。在一个实施方案中,休药期为约4天。在一个实施方案中,休药期为约5天。在一个实施方案中,休药期为约6天。在另一个实施方案中,休药期为约7天。在另一个实施方案中,休药期为约8天。在另一个实施方案中,休药期为约9天。在另一个实施方案中,休药期为约10天。在另一个实施方案中,休药期为约11天。

[0341] 在一个实施方案中,治疗周期包括长达15天的施用期,接着是约2天到最多约10天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达10天的施用期,接着是约2天到最多约10天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达7天的施用期,接着是约2天到最多约10天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达5天的施用期,接着是约2天到最多约10天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达3天的施用期,接着是约10天到最多约15天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达3天的施用期,接着是约3天到最多约

15天的休药期。

[0342] 在一个实施方案中,治疗周期包括长达15天的施用期,接着是7天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括至多10天的施用期,接着是5天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达10天的施用期,接着是4天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达10天的施用期,接着是3天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达10天的施用期,接着是2天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达7天的施用期,接着是7天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达5天的施用期,接着是5天的休药期。在一个实施方案中,治疗周期包括长达3天的施用期,接着是11天的休药期。在另一个实施方案中,治疗周期包括长达5天的施用期,接着是9天的休药期。在另一个实施方案中,治疗周期包括长达5天的施用期,接着是2天的休药期。在另一个实施方案中,治疗周期包括长达3天的施用期,接着是4天的休药期。

[0343] 在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至5天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天施用本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至21天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在7天周期的第1至5天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在7天周期的第1至7天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天和第15至24天(以下简称20/28给药周期)施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天和第15至18天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至7天和第15至21天(以下简称14/28给药周期)施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至5天和第15至19天(以下简称10/28给药周期)施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天和第15至17天(以下简称6/28给药周期)施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0344] 在一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至14天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至4和8至11天施用本文提供的药物组合物。在一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至5和8至12天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至5和11至15天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至5、8至12和15至19天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至4、8至11和15至18天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至4、8至10和15至17天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至3和8至11天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一个实施方案中,治疗周期包括在21天周期的第1至3和11至13天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0345] 本文所述的任何治疗周期可重复至少2、3、4、5、6、7、8个或更多个周期。在某些情况下,如本文所述的治疗周期包括1至约24个周期、约2至约16个周期或约2至约4个周期。在

某些情况下,如本文所述的治疗周期包括1至约4个周期。在某些实施方案中,第1至4周期均为28天周期。在一些实施方案中,施用治疗有效量的本文提供的药物组合物持续1至13个28天周期(例如约1年)。在某些情况下,循环疗法并不局限于周期的数量,并且所述疗法一直持续到疾病进展。在某些情况下,周期可包括改变本文所述的施用期和/或休药期的持续时间。

[0346] 在一个实施方案中,治疗周期包括以约0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天、0.4mg/天、0.5mg/天、0.6mg/天、0.7mg/天、0.8mg/天、0.9mg/天、1.0mg/天、5.0mg/天或10mg/天的给药量施用本文提供的药物组合物,每天施用一次。在一个实施方案中,治疗周期包括以约0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天、0.4mg/天、0.5mg/天、0.6mg/天、0.7mg/天或0.8mg/天的给药量施用本文提供的药物组合物,每天施用一次。在一些这类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg或0.5mg的给药量一天一次施用本文提供的药物组合物。在一些这类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至10和15至24天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg或0.5mg的给药量一天一次施用本文提供的药物组合物。在一些这类实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至10和15至24天以约0.1mg的给药量一天一次施用本文提供的药物组合物。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg或0.5mg的给药量一天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至19天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg或0.5mg的给药量一天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至17天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg或0.5mg的给药量一天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施方案中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至17天以约0.2mg的给药量一天两次施用本文提供的药物组合物。在一个这种实施方案中,例如在第1周期中,在28天周期的第1至3天(早晨和晚上)、第14天(仅晚上)、第15和16天(早晨和晚上)以及第17天(仅早晨)施用药物组合物。

[0347] 为清楚起见,应注意,除非另有说明,否则本文中提及的化合物1剂量是指以其游离碱形式存在的化合物1的量。如果使用例如化合物1的药学上可接受的盐,则需要相应地调整上面给出的量。

[0348] 5.4与第二活性剂的组合疗法

[0349] 本文提供的药物组合物也可与常规疗法组合或结合使用(例如在常规疗法施用之前、期间或之后施用),所述常规疗法包括但不限于手术,生物疗法(包括免疫疗法,例如使用检查点抑制剂的免疫疗法),放射疗法,化学疗法,干细胞移植,细胞疗法,或目前用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的其他非基于药物的疗法。本文提供的化合物和常规疗法的组合使用可提供在某些患者中出乎意料地有效的独特治疗方案。不受理论的限制,据信本文提供的药物组合物在与常规疗法同时被给予时可提供相加或协同作用。

[0350] 如本文其他地方所讨论的,本文涵盖减轻、治疗和/或预防与常规疗法(包括但不限于手术、化学疗法、放射疗法、生物疗法和免疫疗法)相关的不良或不希望的影响的方法。本文提供的药物组合物和其他活性成分可以在与常规疗法相关的不良影响发生之前、期间或之后施用给患者。

[0351] 也可将本文提供的药物组合物与本文所述的可用于治疗和/或预防多发性骨髓瘤的其他治疗剂组合,或者组合使用。

[0352] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其包括向患者施用与一种或多种第二活性剂组合在一起,并且任选地与放射疗法、输血,或手术组合在一起的本文提供的药物组合物。

[0353] 如本文所用,术语“组合”包括使用多于一种疗法(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。然而,术语“组合”的使用并不限制对患有疾病或病症的患者施用疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)的顺序。第一疗法(例如,预防剂或治疗剂,如本文提供的药物组合物)可在对受试者施用第二疗法(例如,预防剂或治疗剂)之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周前)、与其同时或在其之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周后)施用。本文还设想了三联疗法以及四联疗法。在一个实施方案中,第二疗法是地塞米松。

[0354] 可通过相同或不同的施用途径同时或依次给患者施用本文提供的药物组合物和一种或多种第二活性剂。对特定活性剂采用的特定施用途径的适合性将取决于活性剂本身(例如,其是否可以经口施用而不会在进入血流之前分解)。

[0355] 本文提供的药物组合物的施用途径与第二疗法的施用途径无关。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物经口施用。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物经静脉内施用。因此,根据这些实施方案,本文提供的药物组合物经口或经静脉内施用,而第二疗法可以经口、经肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、经直肠、经颊、鼻内、经脂质体、经由吸入、经阴道、眼内、经由通过导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以缓释给药形式施用。在一个实施方案中,本文提供的药物组合物和第二疗法通过相同的施用方式、经口或通过IV施用。在另一个实施方案中,本文提供的药物组合物通过一种施用方式(例如通过IV)施用,而第二剂(抗多发性骨髓瘤剂)通过另一种施用方式(例如经口)施用。

[0356] 在一个实施方案中,第二活性剂以约1至约1000mg、约5至约500mg、约10至约350mg,或约50至约200mg的量经静脉内或皮下且每天一次或两次地施用。第二活性剂的具体量将取决于所用的具体剂、正被治疗或管理的多发性骨髓瘤的类型、疾病的严重程度和阶段,以及本文提供的药物组合物及任何任选的同时对患者施用的另外的活性剂的量。

[0357] 一种或多种第二活性成分或剂可与本文提供的药物组合物一起用于本文提供的方法和组合物中。第二活性剂可以是大分子(例如,蛋白质)、小分子(例如,合成的无机、有机金属或有机分子)或细胞疗法(例如,CAR细胞)。

[0358] 可用在本文所述的方法和组合物中的第二活性剂的实例包括以下中的一者或多者:美法仑、长春新碱、环磷酰胺、依托泊苷、多柔比星、苯达莫司汀、奥比妥珠单抗(obinutuzmab)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥普佐米或马利佐米)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如,帕比司他(panobinostat)、ACY241)、BET抑制剂(例如,GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、ABBV-075、BI 894999、GS-5829、GSK1210151A(I-BET-151)、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮、EP11313和EP11336)、BCL2抑制剂(例如,维奈托克

(venetoclax)或那韦托克(navitoclax))、MCL-1抑制剂(例如,AZD5991、AMG176、MIK665、S64315或S63845)、LSD-1抑制剂(例如,ORY-1001、ORY-2001、INCB-59872、IMG-7289、TAK-418、GSK-2879552、4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟苄腈或其盐)、皮质类固醇(例如,泼尼松)、地塞米松;抗体(例如,CS1抗体,如艾洛珠单抗(elotuzumab);CD38抗体,如达雷木单抗、伊沙妥昔单抗;或BCMA抗体或抗体-缀合物,如GSK2857916或BI 836909)、检查点抑制剂(如本文所述)或CAR细胞(如本文所述)。

[0359] 在一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是地塞米松。

[0360] 在一些实施方案中,在21天周期的第1和8天以4mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在21天周期的第1、4、8和11天以4mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8和15天以4mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以4mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8、15和22天以4mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、10、15和22天以4mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、3、15和17天以4mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、3、14和17天以4mg剂量施用地塞米松。

[0361] 在一些其他实施方案中,在21天周期的第1和8天以8mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在21天周期的第1、4、8和11天以8mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8和15天以8mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以8mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8、15和22天以8mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、10、15和22天以8mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、3、15和17天以8mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、3、14和17天以8mg剂量施用地塞米松。

[0362] 在一些实施方案中,在21天周期的第1和8天以10mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在21天周期的第1天、第4天、第8天和第11天以10mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8和15天以10mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以10mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8、15和22天以10mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、10、15和22天以10mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、3、15和17天以10mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、3、14和17天以10mg剂量施用地塞米松。

[0363] 在一些实施方案中,在21天周期的第1和8天以20mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在21天周期的第1天、第4天、第8天和第11天以20mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8和15天以20mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以20mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、8、15和22天以20mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、10、15和22天以20mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1、3、15

和17天以20mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、3、14和17天以20mg剂量施用地塞米松。

[0364] 在一些实施方案中,在21天周期的第1和8天以40mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在21天周期的第1天、第4天、第8天和第11天以40mg剂量施用地塞米松。在一些实施方案中,在28天周期的第1天、第8天和第15天以40mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、10、15和22天以40mg剂量施用地塞米松。在一些其他实施方案中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以40mg剂量施用地塞米松。在其他这类实施方案中,在28天周期的第1、8、15和22天以40mg剂量施用地塞米松。在其他这类实施方案中,在28天周期的第1、3、15和17天以40mg剂量施用地塞米松。在一个这种实施方案中,在第1周期的第1、3、14和17天以40mg剂量施用地塞米松。

[0365] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是硼替佐米。在又一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是达雷木单抗。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。在一些实施方案中,所述方法包括施用本文提供的药物组合物与如本文所述的蛋白酶体抑制剂、如本文所述的CD38抑制剂和如本文所述的皮质类固醇。

[0366] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是帕比司他。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0367] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是ACY241。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0368] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是长春新碱。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0369] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是环磷酰胺。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0370] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是依托泊苷。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0371] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是多柔比星。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0372] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是维奈托克。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0373] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是AMG176。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0374] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一

起使用的第二活性剂是MIK665。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0375] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是GSK525762A。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0376] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是OTX015。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0377] 在另一个实施方案中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0378] 在另一个实施方案中,在本文描述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟-苄腈,或其盐(例如苯磺酸盐)。在一些这类实施方案中,所述方法另外包括施用地塞米松。

[0379] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物与检查点抑制剂组合施用。在一个实施方案中,结合本文提供的方法,将一种检查点抑制剂与本文提供的药物组合物组合使用。在另一个实施方案中,结合本文提供的方法,将两种检查点抑制剂与本文提供的药物组合物组合使用。在又一实施方案中,结合本文提供的方法,将三种或更多种检查点抑制剂与本文提供的药物组合物组合使用。

[0380] 如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”是指完全或部分减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白的分子。不受特定理论的限制,检查点蛋白调控T细胞激活或功能。许多检查点蛋白是已知的,如CTLA-4及其配体CD80和CD86;以及PD-1与其配体PD-L1和PD-L2(Pardoll,Nature Reviews Cancer,2012,12,252-264)。这些蛋白质似乎负责T细胞反应的共刺激或抑制相互作用。免疫检查点蛋白似乎调控和维持自我耐受性以及生理免疫反应的持续时间和幅度。免疫检查点抑制剂包括抗体或来源于抗体。

[0381] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于第5,811,097、5,811,097、5,855,887、6,051,227、6,207,157、6,682,736、6,984,720和7,605,238号美国专利中描述的那些,所有这些专利全文并入本文。在一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是曲美木单抗(tremelimumab)(也称为替西木单抗(ticilimumab)或CP-675,206)。在另一个实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹木单抗(ipilimumab)(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹木单抗是与CTLA-4结合的完全人单克隆IgG抗体。伊匹木单抗以商品名Yervoy™销售。

[0382] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于第7,488,802、7,943,743、8,008,449、8,168,757、8,217,149号美国专利以及第WO2003042402、WO2008156712、WO2010089411、WO2010036959、WO2011066342、WO2011159877、WO2011082400和WO2011161699号PCT专利申请公开中描述的那些,所有这些都全文并入本文。

[0383] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是BGB-A317、纳武单抗(nivolumab)(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或帕博利珠单抗(pembrolizumab)(也称为MK-3475、SCH

900475或lambrolizumab)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是人IgG4抗PD-1单克隆抗体,并以商品名Opdivo™销售。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体是帕博利珠单抗。帕博利珠单抗是人源化单克隆IgG4抗体,并以商品名Keytruda™销售。在又一实施方案中,抗PD-1抗体是人源化抗体CT-011。单独施用的CT-011在治疗复发的急性髓性白血病(AML)中未能显示出反应。在又一实施方案中,抗PD-1抗体是融合蛋白AMP-224。在另一个实施方案中,PD-1抗体是BGB-A317。BGB-A317是结合Fcγ受体I的能力被特异性地设计出来的单克隆抗体,其具有针对PD-1的独特的结合特征,具有高亲和力和优越的靶向特异性。

[0384] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(度伐单抗(durvalumab))。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在又一实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特朱单抗(atezolizumab)(也称为MPDL3280A和Tecentriq®)。

[0385] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L2抑制剂。在一个实施方案中,PD-L2抑制剂是抗PD-L2抗体。在一个实施方案中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0386] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是淋巴细胞激活基因-3(LAG-3)抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂是可溶性Ig融合蛋白IMP321(Brignone等人,J.Immunol.,2007,179,4202-4211)。在另一个实施方案中,LAG-3抑制剂是BMS-986016。

[0387] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是B7抑制剂。在一个实施方案中,B7抑制剂是B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施方案中,B7-H3抑制剂是MGA271(一种抗B7-H3抗体)(Loo等人,Clin.Cancer Res.,2012,3834)。

[0388] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是TIM3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)抑制剂(Fourcade等人,J.Exp.Med.,2010,207,2175-86;Sakuishi等人,J.Exp.Med.,2010,207,2187-94)。

[0389] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是OX40(CD134)激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗OX40抗体。在一个实施方案中,抗OX40抗体是抗OX-40。在另一个实施方案中,抗OX40抗体是MEDI6469。

[0390] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是GITR激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗GITR抗体。在一个实施方案中,抗GITR抗体是TRX518。

[0391] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD137激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗CD137抗体。在一个实施方案中,抗CD137抗体是urelumab。在另一个实施方案中,抗CD137抗体是PF-05082566。

[0392] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是CD40激动剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是抗CD40抗体。在一个实施方案中,抗CD40抗体是CF-870,893。

[0393] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是重组人白细胞介素-15(rhIL-15)。

[0394] 在一个实施方案中,检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一个实施方案中,IDO抑制剂是INCB024360。在另一个实施方案中,IDO抑制剂是吲哚莫德(indoximod)。

[0395] 在某些实施方案中,本文提供的组合疗法包括两种或更多种本文所述的检查点抑制剂(包括相同或不同类别的检查点抑制剂)。此外,在适合治疗本文所述且本领域中了解的疾病的情况下,本文所述的组合疗法可与一种或多种如本文所述的第二活性剂组合使用。

[0396] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物可与一种或多种在其表面上表达一种或多种嵌合抗原受体(CAR)的免疫细胞(例如,修饰的免疫细胞)组合使用。一般来说,CAR包含来自第一蛋白质(例如,抗原结合蛋白)的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。在某些实施方案中,一旦细胞外结构域与靶蛋白如肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)结合,则经由细胞内信号传导结构域产生激活免疫细胞,例如以靶向并杀灭表达靶蛋白的细胞的信号。

[0397] 细胞外结构域:CAR的细胞外结构域与所关注的抗原结合。在某些实施方案中,CAR的细胞外结构域包含与所述抗原结合的受体或受体的一部分。在某些实施方案中,细胞外结构域包含或者是抗体或其抗原结合部分。在特定实施方案中,细胞外结构域包含或者是单链Fv(scFv)结构域。单链Fv结构域可以包含,例如,通过柔性接头连接到V_H的V_L,其中所述V_L和V_H来自结合所述抗原的抗体。

[0398] 在某些实施方案中,由本文所述的多肽的细胞外结构域识别的抗原是肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)。在各种具体实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是但不限于Her2、前列腺干细胞抗原(PSCA)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌抗原-125(CA-125)、CA19-9、钙网膜蛋白、MUC-1、B细胞成熟抗原(BCMA)、上皮膜蛋白(EMA)、上皮肿瘤抗原(ETA)、酪氨酸酶、黑色素瘤-24相关抗原(MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII(表皮生长因子变体III)、间皮素、PAP(前列腺酸性磷酸酶)、prostein、TARP(T细胞受体γ交替阅读框蛋白)、Trp-p8、STEAPI(前列腺六跨膜上皮抗原1)、嗜铬粒蛋白、细胞角蛋白、肌间线蛋白、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、巨囊性病液体蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、蛋白melan-A(由T淋巴细胞识别的黑色素瘤抗原;MART-I)、myo-D1、肌肉特异性肌动蛋白(MSA)、神经丝、神经元特异性烯醇酶(NSE)、胎盘碱性磷酸酶、突触素、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1、丙酮酸激酶同功酶M2型的二聚体形式(肿瘤M2-PK)、异常ras蛋白或异常p53蛋白。在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是整联蛋白αvβ3(CD61)、泌乳激素或Ral-B。

[0399] 在某些实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是癌症/睾丸(CT)抗原,例如,BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCPI或TPTE。

[0400] 在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是碳水化合物或神经节苷脂,例如fuc-GMI、GM2(癌胚抗原-免疫原性-1;OFA-I-1);GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3等。

[0401] 在某些其他实施方案中,由CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是α-辅肌动蛋白-4、Bage-l、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-连环蛋白、CA 125、CA 15-3(CA27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-l、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、爱泼斯坦巴尔病毒抗原(Epstein Barr virus antigen)、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-All、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、2和3、neo-PAP、I类肌球蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、磷酸丙糖异构酶、Gage 3、4、5、6、7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人乳头瘤病毒(HPV)抗原

E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、13-连环蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP或TPS。

[0402] 在各种特定实施方案中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是AML相关肿瘤抗原,如S.Anguille等人,Leukemia(2012),26,2186-2196中所述。

[0403] 其他肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原是本领域技术人员已知的。

[0404] 可用于构建嵌合抗原受体的与TSA和TAA结合的受体、抗体和scFv以及编码它们的核苷酸序列是本领域中已知的。

[0405] 在某些特定实施方案中,由嵌合抗原受体的细胞外结构域识别的抗原是通常不被认为是TSA或TAA但仍然与肿瘤细胞或由肿瘤引起的损伤相关的抗原。在某些实施方案中,例如,抗原是例如生长因子、细胞因子或白细胞介素,例如与血管生成或血管发生相关的生长因子、细胞因子或白细胞介素。此类生长因子、细胞因子或白细胞介素可包括例如血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)或白细胞介素8(IL-8)。肿瘤还可以在肿瘤局部产生缺氧环境。如此,在其他具体实施方案中,抗原是缺氧相关因子,例如,HIF-1α、HIF-1β、HIF-2α、HIF-2β、HIF-3α或HIF-3β。肿瘤还可对正常组织造成局部损伤,从而导致称为损伤相关分子模式分子(DAMP;也称为警报素)的分子的释放。因此,在某些其他特定实施方案中,抗原是DAMP,例如热休克蛋白、染色质相关蛋白高迁移率族盒1(HMGB 1)、S100A8(MRP8,钙粒蛋白A)、S100A9(MRP14,钙粒蛋白B)、血清淀粉样蛋白A(SAA),或者可以是脱氧核糖核酸、三磷酸腺苷、尿酸或硫酸肝素。

[0406] 跨膜结构域:在某些实施方案中,CAR的细胞外结构域通过接头、间隔区或铰链多肽序列(例如,来自CD28的序列或来自CTLA4的序列)与多肽的跨膜结构域接合。跨膜结构域可获自或源自任何跨膜蛋白的跨膜结构域,并且可包括这种跨膜结构域的全部或部分。在具体实施方案中,跨膜结构域可获自或源自例如CD8、CD16、细胞因子受体和白细胞介素受体或生长因子受体等。

[0407] 细胞内信号传导结构域:在某些实施方案中,CAR的细胞内结构域是或包含在T细胞表面上表达并触发所述T细胞的激活和/或增殖的蛋白质的细胞内结构域或基序。这种结构域或基序能够响应于抗原与CAR细胞外部分的结合而传递激活T淋巴细胞所必需的初级抗原结合信号。通常,该结构域或基序包含或者是ITAM(基于免疫受体酪氨酸的激活基序)。适用于CAR的含ITAM的多肽包括例如ζCD3链(CD3ζ)或其含ITAM的部分。在一个具体实施方案中,细胞内结构域是CD3ζ细胞内信号传导结构域。在其他具体实施方案中,细胞内结构域来自淋巴细胞受体链、TCR/CD3复合蛋白、Fe受体亚基或IL-2受体亚基。在某些实施方案中,CAR另外包含一个或多个共刺激结构域或基序,例如作为多肽的细胞内结构域的一部分。所述一个或多个共刺激结构域或基序可以是或可包含以下中的一者或多者:共刺激CD27多肽序列、共刺激CD28多肽序列、共刺激OX40(CD134)多肽序列、共刺激4-1BB(CD137)多肽序列或共刺激诱导型T细胞共刺激(ICOS)多肽序列或其他共刺激结构域或基序,或其任意组合。

[0408] CAR也可包含T细胞存活基序。T细胞存活基序可以是在被抗原刺激后促进T淋巴细

胞存活的任何多肽序列或基序。在某些实施方案中,T细胞存活基序是或源自CD3、CD28、IL-7受体(IL-7R)的细胞内信号传导结构域、IL-12受体的细胞内信号传导结构域、IL-15受体的细胞内信号传导结构域、IL-21受体的细胞内信号传导结构域,或转化生长因子β(TGFβ)受体的细胞内信号传导结构域。

[0409] 表达CAR的经修饰的免疫细胞可以是例如T淋巴细胞(T细胞,例如CD4+T细胞或CD8+T细胞)、细胞毒性淋巴细胞(CTL)或自然杀伤(NK)细胞。本文提供的组合物和方法中使用的T淋巴细胞可以是初始T淋巴细胞或MHC限制性T淋巴细胞。在某些实施方案中,T淋巴细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。在某些实施方案中,T淋巴细胞已经从肿瘤活检物中分离出来,或者已经从分离自肿瘤活检物的T淋巴细胞扩增。在某些其他实施方案中,T细胞已经从外周血、脐带血或淋巴中分离出来,或者已经从分离自外周血、脐带血或淋巴的T淋巴细胞扩增。可执行本领域中公认的常规方法(例如采血),接着执行血浆分离置换法(apheresis)和任选的抗体介导的细胞分离或分选来分离要用于产生表达CAR的经修饰的免疫细胞的免疫细胞。

[0410] 经修饰的免疫细胞优选对于要施用所述经修饰的免疫细胞的个体是自体的。在某些其他实施方案中,经修饰的免疫细胞对于要施用所述经修饰的免疫细胞的个体是同种异体的。当使用同种异体T淋巴细胞或NK细胞来制备经修饰的T淋巴细胞时,优选选择将降低个体中移植物抗宿主病(GVHD)的可能性的T淋巴细胞或NK细胞。例如,在某些实施方案中,选择病毒特异性T淋巴细胞用于制备经修饰的T淋巴细胞;预期此类淋巴细胞的结合至任何受体抗原并且因此被任何受体抗原激活的初始能力大大降低。在某些实施方案中,可通过向宿主共同施用一种或多种免疫抑制剂,例如环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、环磷酰胺等来减少受体介导的同种异体T淋巴细胞的排斥。

[0411] T淋巴细胞(例如未修饰的T淋巴细胞,或表达CD3和CD28的T淋巴细胞,或包含含有CD3ζ信号传导结构域和CD28共刺激结构域的多肽的T淋巴细胞)可使用针对CD3和CD28的抗体,例如附着于珠粒的抗体进行扩增;参见例如美国专利号5,948,893;6,534,055;6,352,694;6,692,964;6,887,466;和6,905,681。

[0412] 经修饰的免疫细胞,例如经修饰的T淋巴细胞可任选地包含在需要时能够杀死基本上所有经修饰的免疫细胞的“自杀基因”或“安全开关”。例如,在某些实施方案中,经修饰的T淋巴细胞可包含HSV胸苷激酶基因(HSV-TK),其导致经修饰的T淋巴细胞在与更昔洛韦接触后死亡。在另一个实施方案中,经修饰的T淋巴细胞包含诱导型半胱天冬酶,例如诱导型半胱天冬酶9(icaspase9),例如半胱天冬酶9与人FK506结合蛋白之间的融合蛋白,其允许使用特异性小分子药物进行二聚化。参见Straathof等人,Blood 1 05(11):4247-4254(2005)。

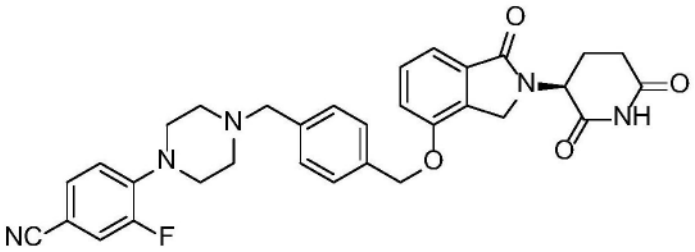
[0413] 在某些实施方案中,将本文提供的药物组合物以与嵌合抗原受体(CAR)T细胞的组合施用给患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者。在某些实施方案中,所述组合中的CAR T细胞靶向B细胞成熟抗原(BCMA),并且在更特定的实施方案中,CAR T细胞是bb2121或bb21217。在一些实施方案中,CAR T细胞是JCARH125。

[0414] 6.实施例

[0415] 通过以下非限制性实施例说明本发明的某些实施方案。

[0416] 6.1(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲

基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物1)的合成

[0417] 

[0418] (4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸叔丁酯。向(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-5-叔丁氧基-5-氧代-戊酸(150g,445mmol)于1,4-二噁烷(1.50L)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(155g,711mmol)、吡啶(70.3g,889mmol)和碳酸氢铵(105g,1.33mol)。将反应混合物在18℃下搅拌16小时,然后浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯(5.0L)和水(5.0L)中,将有机层分离,并用HCl(3.0mL,1N)、饱和碳酸氢钠(3.0L)、盐水(3.0L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(450g,粗物质),为白色固体,其不经进一步纯化用于下一步。^{1}H NMR 400MHz DMSO-d_6δ:7.35-7.30(m,5H),7.02(s,1H),5.01(d,J=3.2Hz,1H),3.93-3.90(m,1H),2.20(t,J=8.0Hz,2H),1.88-1.84(m,1H),1.72-1.69(m,1H),1.35(s,9H)。

[0419] (4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯。在氮气下向(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(112g,333mmol)在甲醇(1.0L)中的溶液中添加10%碳载钯(15g)。将悬浮液在真空下脱气并用氢气吹扫几次。将混合物在氢气(40psi)下在30℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并浓缩滤液,得到粗(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯,为无色油状物。^{1}H NMR 400MHz DMSO-d_6δ:7.30(s,1H),6.95(s,1H),3.10-3.07(m,1H),2.27-2.23(m,2H),1.69-1.78(m,1H),1.59-1.55(m,1H),1.38(s,9H)。

[0420] 3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯。并行运行四个批次(各自200g)。向3-羟基-2-甲基-苯甲酸(200g,1.31mol)于甲醇(4.0L)中的溶液中添加浓硫酸(47.7g,486mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌17小时。将反应混合物浓缩至800mL。将所得混合物冷却至20℃,并在30分钟内缓慢倒入水(400mL)中。在3小时内在20℃下添加水(1200mL),并将所得混合物在20℃下搅拌1小时。通过真空过滤收集沉淀的固体(合并的四个批次),并用水/甲醇(1000mL,9:1)洗涤三次或直到滤液pH>3。将固体在45℃真空下干燥,得到3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(700g,80.4%收率),为灰色固体。^{1}H NMR:400MHz DMSO-d_6δ:9.70(s,1H),7.18(t,J=6.8Hz,1H),7.09(t,J=7.6Hz,1H),7.00(t,J=6.8Hz,1H),3.81(s,3H),2.29(s,3H)。

[0421] 3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯。并行试验两个批次(各240g)。在5℃下向3-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(240g,1.44mol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.40L)中的溶液中添加咪唑(246g,3.61mol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(238g,1.58mol)。在添加后,将混合物升温至20℃并搅拌6小时。添加乙酸异丙酯(1700mL),然后缓慢添加水(2000mL),同时将温度保持在30℃以下。搅拌所得混合物,接着分离有机相。将合并的有机物(合并的两个批次)用水(1700mL x 3)洗涤,并浓缩至约1500mL(KF<0.05%)。将产物以乙酸异丙酯溶液的形式储存,其不经进一步纯化用于下一步。

[0422] 2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-苯甲酸甲酯。并行试验两个批次(各约375g)。向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯的乙酸异丙酯溶液

(约375g,1.34mol)中添加N-溴琥珀酰亚胺(274g,1.54mol)和偶氮二异丁腈(4.40g,26.8mmol)。将反应混合物经至少1小时加热至70℃并在70℃下搅拌4小时。将反应混合物冷却至20℃并在20℃下保持至少1小时。通过过滤除去两批固体(琥珀酰亚胺),并用乙酸异丙酯(700mL)洗涤。将滤液用亚硫酸钠(700g)于水(6000mL)中的溶液洗涤,然后用水(1500mL)洗涤。将有机层在45℃真空下蒸馏至干,得到2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-苯甲酸甲酯(920g,95.5%收率),为深橙色油状物。^{1}H NMR:400MHz DMSO-d_6δ:7.45(d,J=6.8Hz,1H),7.36(t,J=8.0Hz,1H),7.13(t,J=7.2Hz,1H),4.95(s,2H),1.02(s,9H),0.29(s,6H)。

[0423] (4S)-5-氨基-4-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯。向(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸叔丁酯(130g,643mmol)在乙腈(4.0L)中的溶液中添加2-(溴甲基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-苯甲酸甲酯(210g,584mmol)和二异丙基乙胺(113g,877mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以移除大部分乙腈,将残留物溶解在甲基叔丁基醚(2.0L)和水(1.5L)中,将有机层用饱和磷酸一钾(1.0L x 2)、盐水(1.0L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗(4S)-5-氨基-4-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯(524g),其不经进一步纯化用在下一步。

[0424] (4S)-5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯。向(4S)-5-氨基-4-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-1-氧代-异吲哚啉-2-基]-5-氧代-戊酸叔丁酯(275g,613mmol)在甲醇(2.0L)中的溶液中添加三水合四丁基氟化铵(38.7g,123mmol)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以移除大部分甲醇,并将残余物溶解在二氯甲烷/水(3L/2L)中。将有机层分离并用盐水(1.0L)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱将其纯化,得到产物(260g)。将产物添加至乙腈(750mL)中,并将混合物在60℃下搅拌2小时,冷却至18℃,并再搅拌2小时。过滤固体,干燥滤饼,得到(4S)-5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代-异吲哚啉-2-基)-5-氧代-戊酸叔丁酯(248g,60.5%产率),为灰色固体。^{1}H NMR 400MHz DMSO-d_6δ:10.00(s,1H),7.54(s,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=4.8Hz,2H),4.72-4.68(m,1H),4.49-4.28(m,2H),2.17-1.97(m,4H),1.31(s,9H)。

[0425] 4-(4-(4-(氯甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈。将1,4-双(氯甲基)苯(51.2g,292mmol)放入装有乙腈(195mL)和N,N-二甲基甲酰胺(195mL)的烧瓶中。在环境温度下搅拌反应混合物,直到所有固体都溶解。然后添加二异丙胺(51.1mL,292mmol)以及3-氟-4-(哌嗪-1-基)苄腈(20g,97mmol)。将反应混合物加热至60℃保持1小时。在减压下去除乙腈。将剩余的混合物在乙酸乙酯(1.0L)、水(700mL)和盐水(300mL)之间分配。分离有机层,并用乙酸乙酯萃取水层两次。合并挥发性有机物,并将其在减压下移除。将固体溶解在最少量的二氯甲烷中,并在硅胶柱上纯化(超过3L含0-100%乙酸乙酯的己烷)。合并含有所需产物的级分,并在减压下移除挥发性有机物。将残余物溶解在最少量的二氯甲烷中,并在硅胶柱上第二次纯化(超过800mL含10%等度乙酸乙酯的己烷,接着是超过4L含20-80%乙酸乙酯的己烷)。合并含有所需产物的级分,并在减压下移除挥发性有机物,得到4-(4-(4-(氯甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(22.7g,66.0mmol,67.7%收率),为灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 7.33-7.39(m,5H)7.29(d,J=1.96Hz,1H)7.25(d,J=1.96Hz,1H)6.91(t,J=

8.56Hz,1H)4.60(s,2H)3.58(s,2H)3.19-3.27(m,4H)2.58-2.66(m,4H).MS(ESI)m/z 344.2 $[M+1]^+$。

[0426] (S)-5-氨基-4-(4-((4-((4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯。将(S)-5-氨基-4-(4-羟基-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(22.05g,65.9mmol)放入含有4-(4-(4-(氯甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(22.67g,65.9mmol)、碳酸钾(18.23g,132mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(330mL)的烧瓶中。将反应混合物加热至45℃保持16小时。将反应物用乙酸乙酯(50mL)稀释并过滤。将滤液用乙酸乙酯(900mL)和水(600mL)以及盐水(200mL)分配。将有机层分离,并用水(600mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,并在减压下移除挥发物。将残余物用20%于己烷中的乙酸乙酯处理,并在减压下移除挥发物,得到(S)-5-氨基-4-(4-((4-((4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(44.02g,68.6mmol,104%产率),为灰白色固体。由于残留了一些DMF,产量略高于定量值。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 7.43-7.49(m,2H)7.40(s,4H)7.36(dd,J=8.38,1.28Hz,1H)7.29(d,J=1.96Hz,1H)7.26(d,J=1.83Hz,1H)7.11(dd,J=7.64,1.16Hz,1H)6.92(t,J=8.50Hz,1H)6.23(br s,1H)5.24-5.32(m,1H)5.15(s,2H)4.86-4.94(m,1H)4.38-4.55(m,2H)3.61(s,2H)3.18-3.32(m,4H)2.58-2.70(m,4H)2.09-2.47(m,4H)1.43(s,8H)。MS(ESI)m/z 642.4[M+1]+。

[0427] (S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈(化合物1)。将(S)-5-氨基-4-(4-((4-((4-(4-氰基-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-5-氧代戊酸叔丁酯(12.1g,18.86mmol)放入含有乙腈(189mL)和苯磺酸(3.96g,24.51mmol)的小瓶中。将反应混合物置于真空下并用氮气吹扫。再重复一次,然后在氮气氛下将混合物加热至85℃过夜。将温热的反应混合物直接倒入2个含有二氯甲烷(1000mL)和乙酸乙酯(300mL)的分离漏斗中。向此混合物中添加碳酸氢钠(900mL)、水(100mL)和盐水(450mL)的饱和溶液。将有机层分离,并将水层用二氯甲烷(800mL)和乙酸乙酯(200mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥并浓缩。通过标准方法纯化得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.96(s,1H)7.68(dd,J=13.45,1.83Hz,1H)7.56(dd,J=8.44,1.83Hz,1H)7.43-7.52(m,3H)7.29-7.39(m,4H)7.11(t,J=8.80Hz,1H)5.24(s,2H)5.11(dd,J=13.20,5.14Hz,1H)4.22-4.46(m,2H)3.54(s,2H)3.12-3.22(m,4H)2.85-2.97(m,1H)2.53-2.62(m,2H)2.38-2.48(m,2H)1.93-2.03(m,1H)。MS(ESI)m/z 568.2$[M+1]^+$。

[0428] 重结晶以制备化合物1的形式K。将(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈溶解在丙酮(35L/Kg)中并过滤以提高手性纯度。使滤液穿过0.45μM过滤器进入干净的反应器。蒸馏(目标体积15L/Kg)后,加入水(2L/Kg)以产生过饱和。在该批次中接种形式K并保持恒温,并通过在40℃下的再循环回路进行湿磨。以1(L/Kg)/h的恒定速率加入水(6L/Kg),并以降低的尖端速度进行湿磨。将批次冷却至25℃,然后保持3小时。将批次过滤、洗涤并干燥。执行湿老化,然后执行共研磨来粉碎,从而产生(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苄腈,为形式K。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 10.96(s,1H)7.68(dd,J=13.45,1.83Hz,1H)7.56(dd,J=8.44,1.83Hz,1H)7.43-7.52(m,

3H)7.29-7.39(m,4H)7.11(t,J＝8.80Hz,1H)5.24(s,2H)5.11(dd,J＝13.20,5.14Hz,1H)4.22-4.46(m,2H)3.54(s,2H)3.12-3.22(m,4H)2.85-2.97(m,1H)2.53-2.62(m,2H)2.38-2.48(m,2H)1.93-2.03(m,1H)。MS(ESI)m/z 568.2[M+1]$^+$。

[0429] 6.2对多发性骨髓瘤的抗增殖作用

[0430] 细胞培养材料:人多发性骨髓瘤细胞系从供应商处购买,并在37℃下培养,培养基中含有5％CO_2,如表1所示。来那度胺和泊马度胺耐药细胞系通过如前所述的方法获得(Lopez-Girona等人Leukemia 2012;26(11):2335)。将所有细胞系保持在对数期,并使用Vi-cell XR细胞活力分析仪(Beckman Coulter,Brea,CA)通过台盼蓝排除法监测细胞密度和存活力。

[0431] 表1:测试的多发性骨髓瘤细胞系

[0432]

MM 细胞系	供应商/来源	目录编号	培养条件
NCI-H929	ATCC (Manassas, VA)	CRL-9068	RPMI-1640, 10 % FBS
NCI-H929-1051	内部开发，对来那度胺具有耐药性	不适用	RPMI-1640, 10 % FBS
OPM2	DSMZ (Braunschweig, Germany)	ACC-50	RPMI-1640, 10 % FBS
OPM2-P10	内部开发，对 10 μM 泊马度胺具有耐药性	不适用	RPMI-1640, 10 % FBS

[0433] 测试制品溶液的制备:假设最大体积为50μL,将化合物1放置到黑色384孔板(Corning Inc.)中至最终DMSO体积为0.1％。使用EDC ATS-100平台通过声学分配一式两份打印从10μM开始,稀释比例为1:3的10点剂量响应。替代地,使用从10μM开始,稀释比例为1:10,或者从100nM开始,稀释比例为1:3的10点剂量反应。

[0434] 细胞增殖测定:根据制造商的说明,在孵育120小时后使用CTG(Promega)评估化合物1对血液细胞系的增殖/存活力的影响(表1)。将血液细胞系通过多点组合试剂分配器(Thermo Scientific,Waltham,MA)以每毫升0.1x 10^6个细胞的浓度分配到复合平板中,总体积为50μL。在120小时时,通过多点组合试剂分配器分配每孔25μL的CTG,并使用Envision平台在30分钟后按相对发光单位测量活细胞释放的三磷酸腺苷(ATP)。

[0435] 结果化合物1显示出对MM细胞系的抗增殖活性。被选择用于本研究的MM细胞系是对来那度胺和/或泊马度胺(表1)这两种被批准用于治疗多发性骨髓瘤患者的剂敏感且具有耐药性的细胞系。采用CellTitre-Glo®测定法评估增殖。将与化合物1一起温育的培养物的结果针对每个细胞系的对照培养物的结果作归一化。对于每个细胞系,使用ActivityBase软件测定化合物1抑制细胞生长的IC_{50}。如120小时后对培养基中存在的ATP水平的定量评估所确定,化合物1强有力地抑制了四种细胞系中的细胞增殖。化合物1的抗增殖IC_{50}值介于0.07nM和4.3nM之间(表2)。即使对于对来那度胺和/或泊马度胺耐药的细胞系,化合物1也显示出非常强有力的多发性骨髓瘤抗增殖活性。

[0436] 表2:化合物1对液体培养基中的MM细胞系的细胞生长抑制

[0437]

化合物编号	NCI-H929 120h IC_{50}	NCI-H929.1051 120h IC_{50}	OPM-2 120h IC_{50}	OPM-2.P10 120h IC_{50}
1	0.07 nM	1.0 nM	0.07 nM	4.3 nM

[0438] 6.3化合物1的脱靶效应。

[0439] α1肾上腺素能和多巴胺D2受体。方法:α1肾上腺素能和多巴胺D2受体的结合和功能测定由Eurofins Cerep根据他们的方法执行。

[0440] α1肾上腺素能受体。在10μM下的结合。结合测定评估了测试制品对大鼠大脑皮层中非选择性α1肾上腺素能受体的亲和力。在不存在或存在10μM测试制品的情况下,将大脑皮层的膜匀浆与0.25nM[^{3}H]哌唑嗪一起在室温下一式两份孵育60分钟。孵育期后,将样品通过玻璃纤维过滤器过滤,过滤器干燥,然后使用闪烁计数器对放射性进行计数。结果表示为相对于对照放射性配体结合的平均抑制百分比。

[0441] 结合IC_{50}。为了确定非选择性α1肾上腺素能受体的结合IC_{50},将不同浓度的测试制品与0.25nM[^{3}H]哌唑嗪一起一式两份孵育。先前报道的化合物3-(4-((4-((4-(2,4-二氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)苄基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(美国专利号8,518,972中的实施例5.285)(化合物A)在0.01-30μM下进行测试。化合物B,即化合物A的S-对映体,在0.0003-10μM下进行测试。化合物1在0.03-100μM下进行测定。如上所述的那样测量放射性。IC_{50}被定义为引起对照特异性结合的半最大抑制的浓度。

[0442] 拮抗剂活性。使用人受体转染的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞测量测试化合物对α_{1A}和α_{1B}肾上腺素能受体的拮抗作用。拮抗剂活性通过在α_{1A}受体测定中测量化合物对激动剂(肾上腺素)诱导的钙动员的影响或者在α_{1B}受体测定中测量化合物对cAMP水平的影响来确定。在这些实验中,在α_{1A}受体测定中将CHO细胞在室温下与3nM测试制品和肾上腺素一起温孵育,或者在α_{1B}受体测定中将CHO细胞在室温下与3000nM测试制品和肾上腺素一起温孵育。化合物A在α_{1A}受体测定中以0.01-30μM进行测试。化合物B在α_{1A}和α_{1B}受体测定中以0.0003-30μM进行测试。化合物1在α_{1A}受体测定中以0.03-30μm进行测试,在α_{1B}受体测定中以0.03-100μm进行测试。在α_{1A}受体测定中,使用荧光探针Fluo4 Direct以荧光法测量细胞溶质钙水平。α_{1B}肾上腺素能受体测定中的细胞内cAMP水平通过均相时间分辨荧光(HTRF)进行测量。将拮抗作用IC_{50}定义为引起对照激动剂反应的半最大抑制的浓度。

[0443] 多巴胺D2受体。在10μM下的结合。结合测定评估了测试制品对转染的人胚肾(HEK)-293细胞中多巴胺D2受体的亲和力。为了确定在D_{2S}受体测定中的结合,将测试制品与0.3nM[^{3}H]甲基螺哌隆或1nM[^{3}H]7-羟基-2-N,N-二丙基氨基萘满(7-OH-DPAT)一起孵育。0.3nM的[^{3}H]甲基螺哌隆也用作D_{2L}结合测定中的对照配体。在不存在或存在10μM测试制品的情况下,将细胞膜匀浆与配体一起在室温下一式两份孵育60分钟。孵育期后,通过玻璃纤维过滤器过滤样品,干燥过滤器,然后使用闪烁计数器对放射性进行计数。结果表示为相对于对照放射性配体结合的平均抑制百分比。

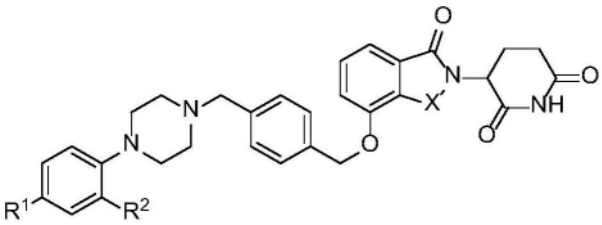
[0444] 结合IC_{50}。为了确定在D2受体测定中的结合IC_{50},如上所述的那样测试HEK-293,但使用不同浓度的测试制品。在D_{2S}放射性配体结合测定中,化合物A在0.01-30μM下进行测试。在D_{2S}和D_{2L}结合测定中,化合物B在0.0003-10μM下进行测试。化合物1在D_{2S}测定中在0.03-100μM下进行测试,而在D_{2L}测定中在0.01-100μM下进行测试。IC_{50}被定义为引起对照特异性

结合的半最大抑制的浓度。

[0445] 激动剂活性。使用人受体转染的HEK-293细胞评估测试化合物对多巴胺D_{2S}受体的激动作用。通过测量化合物对阻抗调制的影响来确定激动剂活性。在这些实验中,将HEK-293细胞在28℃下与测试制品一起一式两份孵育。化合物A在0.01-30μM下进行测试。化合物B在0.0003-10μM下进行测试,而化合物1在0.01-10μM下进行测定。多巴胺(3μM)被用作激动剂对照物。在添加配体后使用细胞介电波谱监测阻抗测量值10分钟。EC_{50}被定义为与对照激动剂(多巴胺)反应相比引起半最大反应的浓度。

[0446] 结果。评估了化合物1、化合物A、化合物B和美国专利号8,518,972中列举的许多化合物(如它们的实施例编号所指示的)在10μM下与α1肾上腺素能受体和多巴胺D2受体的结合(表3)。尽管先前公开的化合物完全抑制配体在两种受体上的结合,但令人惊讶的是,化合物1表现出大大降低的抑制配体结合的能力,仅表现出67/62%(α1肾上腺素能受体)和55/52%(多巴胺D_{2S})的配体结合抑制。

[0447] 表3:化合物A、化合物B、化合物1和先前报道的化合物对α1肾上腺素能和多巴胺D2受体的影响

[0448] 

[0449]

化合物编号	R^1	R^2	X	立体	肾上腺素能α1	多巴胺 D_{2S}
					抑制% (@10 μM)	抑制% (@10 μM)
1	CN	F	CH_2	S	62	52
A	F	F	CH_2	外消旋	102	99
B	F	F	CH_2	S	98	99
Ex. 5.229	H	H	CH_2	外消旋	98.3	98.7
Ex. 5.273	F	H	CH_2	外消旋	100.3	94.7
Ex. 5.289	F	H	CO	外消旋	97.9	92.4

[0450] 6.4药物-赋形剂相容性研究

[0451] 进行了二元药物-赋形剂相容性研究,以鉴定出胶囊制剂的适宜赋形剂。赋形剂的清单以及API与赋形剂的比率列于下表中。在开放式皿中研究这些二元混合物,并分别使其经受5℃(对照)和50℃/75%RH条件3周和6周。对选择性样品进行了化学(杂质/降解物)和外消旋化(手性纯度损失)测试。可限制化合物1的保质期的可能降解途径包括水解、氧化和外消旋化(S-异构体转化为R-异构体)。水解和氧化杂质的结果示于图3,并且手性杂质的结果示于图4。

[0452] 表4:针对与药物物质的相容性评估的样品的列表

[0453]

成分	商标名	功能	API 与赋形剂的比率
化合物 1		API	1
微晶纤维素	Avicel 102	稀释剂	1:200
喷雾干燥的乳糖一水合物	Fast Flo 316	稀释剂	
甘露醇喷雾干燥	Pearlitol SD200	稀释剂	
部分预胶化淀粉	Starch 1500	稀释剂	
Tween 80	Tween 80	润湿剂/增溶剂/结晶稳定剂	
泊洛沙姆 188	Lutrol F68	润湿剂/增溶剂/结晶稳定剂	
月桂基硫酸钠 (SLS)	不适用	润湿剂/增溶剂/结晶稳定剂	
HPBCD	Kleptose	增溶剂/结晶稳定剂	
VitE-TPGS	不适用	增溶剂/结晶稳定剂	

[0454]

交联羧甲基纤维素钠	Ac-di-Sol SD-711	崩解剂	
交联聚维酮	Kollidon CL	崩解剂	
羟基乙酸淀粉钠(SSG)	Explotab	崩解剂	
HPMCAS -LF	AQOAT AS	结晶稳定剂	
HPMC E3	羟丙甲纤维素	粘合剂/结晶稳定剂	
PVP VA64	Kollidon VA64	粘合剂/结晶稳定剂	
PVP K30	Plasdone K30	粘合剂/结晶稳定剂	
HPC EXF	Klucel	粘合剂/结晶稳定剂	
琥珀酸	不适用	酸化剂	
富马酸	医药级	酸化剂	
二甲基甲硅烷基化硅石	Aerosil R-972	助流剂/解聚剂	
二氧化硅	Aerosil 200	助流剂	
二氧化硅	Aerosil 300	助流剂	
滑石粉	不适用	防粘剂	
硬脂酸	Kolliwax	润滑剂	
硬脂酸镁	Hyqual	润滑剂	
HPMC 胶囊	Vcaps(4 号)	胶囊壳	1
明胶胶囊	4 号	胶囊壳	

[0455] 化合物1在升高的温度和湿度水平(50℃/75％RH)下会发生水解。稀释剂如甘露醇、淀粉和乳糖被评估为主要和次要载体。发现乳糖与手性纯度几乎没有降低是相容的。还发现甘露醇和淀粉是相容的,具有一些水解化学降解。诸如月桂基硫酸钠(SLS)的表面活性剂会导致手性纯度的降低和主要由水解引起的化学降解的增加。在被评估的崩解剂中,发现羟基乙酸淀粉钠(SSG)是相容的,而交联聚维酮增加了由氧化和水解引起的化学降解。在作为沉淀抑制剂被评估的聚合物中,HPMC-E3导致未知杂质显著增加(RRT 0.39),而PVP-K30和PVP-VA64导致潜在氧化降解物的形成(RRT 0.66)。此外,PVP-K30和PVP-VA64不仅会导致由水解引起的化学降解,还会导致手性纯度的损失。基于HPMC和明胶的空胶囊均表现出良好的相容性。从入围的酸化剂中,发现琥珀酸在化学上不相容,会导致水解并导致手性纯度的损失。富马酸已被证明是更相容的酸化剂,但是在1:40w/w的高比率下,它会导致由水解引起的化学降解和手性纯度的损失。还评估了助流剂/解聚剂;Aerosil R972被发现是最相容的,而Aerosil 300和Aerosil 200被发现会导致一些由水解引起的化学不相容性和手性纯度的损失。在亲水性Aerosil(200和300)中,发现Aerosil 200比Aerosil 300具有更好的相容性,因为后者具有高表面积300m^2/g对比200m^2/g,从而催化更多的水解。发现硬脂酸在化学上是相容的,但确实会导致手性纯度的一些损失。

[0456] 总之,选择乳糖、甘露醇、预胶化淀粉、富马酸、硬脂酸、Aerosil R972、Aerosil 300、HPBCD、羟基乙酸淀粉钠和交联聚维酮进行共混物的进一步评估。发现SLS、PVP-K30、

PVP-VA64和Aerosil 300会导致手性纯度的损失和化学降解,而Aerosil 200仅影响化学降解。

[0457] 6.5基于甘露醇和淀粉-乳糖的BIC制剂的稳定性筛选

[0458] 评估了基于作为主要载体的甘露醇和淀粉-乳糖的原型共混物胶囊(BIC)制剂的稳定性。使用Turbula共混器通过干混工艺制备共混物,并使用Profill 100将其灌装到HPMC 4号白色不透明胶囊中,下表提供了共混物的成分。为快速评估BIC制剂的稳定性,进行了快速的3天的加速稳定性筛选研究。

[0459] 表5:基于甘露醇和淀粉-乳糖的原型BIC制剂(胶囊1至胶囊12)

[0460]

批次号	胶囊1	胶囊2	胶囊3	胶囊4	胶囊5	胶囊6	胶囊7	胶囊8	胶囊9	胶囊10	胶囊11	胶囊12
成分	% w/w											
化合物1	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.5
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2
胶体二氧化硅(Aerosil 300 Pharma)											0.2	
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	30.0	30.0	64.67	64.67	44.0							
无水乳糖(Supertab 24 AN)	66.67	64.67	30.0	28.0	22.0							
甘露醇(Pearlitol SD 200)						66.0	66.0	68.0	91.67	94.67	94.67	94.3
交联聚维酮(Kollidon CL)		2.0	2.0		2.0	2.0	2.0					
羟基乙酸淀粉钠(Explotab)				2.0								
聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)						26.67						
HPBCD(Kleptose)					26.67			26.67				
羟丙甲纤维素(HPMC-E3)							26.67					
月桂基硫酸钠									1.0			
富马酸医药级(粉末)				2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4.0	2.0	2.0	2.0
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

[0461]

总计(% w/w)	100.0	
总胶囊灌装重量(mg)	75.0	100.0

[0462] 加速稳定性筛选的结果示于图5A至图5D和图6中。

[0463] RRT 4.2分钟:含有HPMC-E3的胶囊7(甘露醇BIC)被发现是最不稳定的,其次是含有HPBCD的胶囊5(淀粉-乳糖BIC)和含有HPBCD的胶囊8(甘露醇BIC)。发现聚合物和络合剂增强RRT 4.2分钟时的降解产物。湿度水平的增加正在催化RRT 4.2分钟的降解产物。

[0464] 表现出4.2分钟降解产物的增加的制剂的稳定性排名顺序如下:胶囊9和10>胶囊12>胶囊11>胶囊1>胶囊2>胶囊4>胶囊3>胶囊6>胶囊8>胶囊5>胶囊7。

[0465] 总之,发现含有富马酸的基于甘露醇的批次最稳定,其次是含有或不含富马酸的基于淀粉-乳糖的批次。

[0466] RRT 7.6分钟:胶囊3(淀粉-乳糖BIC)被发现最不稳定,其次是含有HPMC-E3的胶囊7(甘露醇BIC)和胶囊2(淀粉-乳糖BIC)。有趣的是,胶囊2和胶囊3都含有相同的赋形剂,只是淀粉-乳糖的比例不同。对于胶囊2制剂,淀粉为30%w/w,乳糖为64.67%w/w,而对于胶囊3制剂,淀粉为64.67%w/w,乳糖为30%w/w,这表明更高比例的淀粉可导致更大的RRT 7.6分钟的降解产物。还发现含有HPBCD的胶囊5(淀粉-乳糖BIC)不稳定。还发现含有PVP-K30的胶囊6(甘露醇BIC)的稳定性比不含PVP-K30的甘露醇BIC制剂的稳定性差,表明PVP-K30诱导了不稳定性。

[0467] 表现出7.6分钟降解产物的增加的制剂的稳定性排名顺序如下:胶囊9和11>胶囊12>胶囊10>胶囊8>胶囊4>胶囊6>胶囊1>胶囊5>胶囊2>胶囊7>胶囊3。

[0468] 总之,发现含有富马酸的基于甘露醇的BIC制剂更稳定。

[0469] RRT 7.1分钟:含有交联聚维酮的胶囊3(淀粉-乳糖BIC)被发现最不稳定。发现不含交联聚维酮的胶囊1(淀粉-乳糖BIC)具有明显好得多的稳定性谱。还发现含有HPMC-E3的胶囊7(甘露醇BIC)不稳定,其次是含有PVP-K30的胶囊6(甘露醇BIC)和含有HPBCD的胶囊5(淀粉-乳糖BIC)。RRT 7.1分钟的降解杂质在0%RH下随着温度(70℃)的增加而增加。

[0470] 表现出RRT 7.1分钟降解产物的增加的制剂的稳定性排名顺序如下:胶囊11>胶囊10>胶囊12>胶囊1>胶囊4>胶囊9>胶囊8>胶囊5>胶囊6>胶囊7>胶囊2和胶囊3。

[0471] RRT 11.3分钟:含有SLS的胶囊9(甘露醇BIC)被发现最不稳定。总的来说,发现所有含有Aerosil R972或Aerosil 300Pharma的基于甘露醇的制剂是最不稳定的。在基于淀粉-乳糖的制剂中,含有交联聚维酮的胶囊3被发现最不稳定。相反,发现不含交联聚维酮的基于淀粉-乳糖的BIC制剂具有明显好得多的稳定性谱(胶囊1),然而,基于甘露醇的BIC制剂表现出更高的降解。

[0472] 表现出RRT 11.3分钟降解产物的增加的制剂的稳定性排名顺序如下:胶囊6>胶囊1>胶囊8>胶囊5>胶囊4>胶囊2>胶囊7>胶囊3>胶囊12>胶囊11>胶囊10>胶囊9。

[0473] 手性纯度的损失:从图6发现含有SLS的胶囊9(甘露醇BIC)可增强向R-异构体的转化。总体而言,还发现含有或不含交联聚维酮和富马酸的基于淀粉-乳糖的BIC制剂增强向R-异构体的转化(胶囊1、2、3和4)。总的来说,发现含有PVP-K30(胶囊6)和HPBCD(胶囊8)的基于甘露醇的BIC制剂是最稳定的。此外,还发现含有HPMC-E3的基于甘露醇的BIC制剂和含有HPBCD的淀粉-乳糖比不含聚合物或络合剂的那些制剂更稳定。还发现温度升高和湿度降

低会促进手性纯度的损失。

[0474] 表现出手性纯度损失的增加的制剂的稳定性排名顺序如下:胶囊6>胶囊8>胶囊12>胶囊5>胶囊7>胶囊10>胶囊11>胶囊4>胶囊2>胶囊3>胶囊1和胶囊9。

[0475] 总之,发现含有富马酸的基于甘露醇的BIC制剂表现出最佳的整体稳定性谱。尽管发现聚合物或络合剂的纳入可增强降解产物,但发现它们可防止手性纯度的损失。发现不含富马酸的基于淀粉-乳糖的BIC制剂(胶囊1、胶囊2和胶囊3)与含有富马酸的制剂(胶囊4和胶囊5)相比不稳定(手性和相关杂质)。因此,选择富马酸作为酸化剂以增强药物产品稳定性。此外,从基于甘露醇的BIC制剂胶囊10(0.13%w/w化合物1)与胶囊12(0.5%w/w化合物1)的稳定性结果可以明显看出,药物产品稳定性谱随着更高的载药量而改善。通过评估淀粉和乳糖在1:2w/w和2:1w/w下的稳定性谱来优化淀粉和乳糖的比例。从基于淀粉-乳糖的BIC制剂胶囊1至胶囊4的稳定性结果可以明显看出,含有较高份数的乳糖(2份)的制剂比含有较高份数的淀粉(2份)的制剂更稳定。

[0476] 6.6原型BIC制剂的沉淀风险评估

[0477] 针对高强度(2mg)通过两阶段方法(下沉条件下的第1阶段和非下沉条件下的第2阶段)研究原型BIC制剂的沉淀风险。制剂组成如下表所示。

[0478] 表6:用于通过2mg BIC的两阶段溶出评估沉淀风险的原型制剂批次

[0479]

目标	2 mg BIC 沉淀抑制筛选			
批次号	胶囊 19	胶囊 20	胶囊 21	胶囊 22
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.5	0.5	0.5	0.5
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	2.0	2.0	2.0	2.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD)			91.5	77.55
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	29.9	23.9		
无水乳糖(Supertab 24 AN)	61.6	53.65		
聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)				
HPBCD, 97%		13.95		13.95
富马酸医药级(粉末)	3.0	3.0	3.0	3.0
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	3.0	3.0	3.0	3.0
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0	100.0
总胶囊灌装重量(mg)	400.0	400.0	400.0	400.0

[0480] 对原型制剂进行了两阶段溶出研究,其中阶段1的溶出介质是0.01N HCl。从两阶段溶出研究来看,对于任何基于甘露醇和基于淀粉的BIC,在pH6.8(90-150分钟)下均未观察到沉淀(图7)。根据两阶段溶出结果,化合物1的沉淀风险被认为较低。

[0481] 观察到基于淀粉-乳糖的批次(胶囊19和胶囊20)的溶出释放谱比含有和不含HPBCD的基于甘露醇的批次(胶囊21和胶囊22)的溶出释放谱慢。溶出的减缓被认为是由于以下原因造成:HPMC胶囊内的堵塞形成(凝胶化),以及2%w/w的疏水性硅石Aerosil R972

的水平。因此,对R972的优化进行了探究,发现含0.5%w/w Aerosil R972水平的淀粉-乳糖BIC制剂可获得与基于甘露醇的BIC制剂相当的溶出谱。

[0482] 当针对不含HPBCD的制剂(胶囊19和胶囊21)评估甘露醇与HPBCD的组合(胶囊22)以及淀粉-乳糖与HPBCD的组合(胶囊20)时,发现不含HPBCD的制剂(胶囊19和胶囊21)的溶出释放谱比它们的组合(胶囊20和胶囊22)更快。总之,基于两阶段溶出结果,在不存在任何沉淀抑制剂或增溶剂的情况下,没有观察到BIC制剂的沉淀。因此,确定不需要在胶囊制剂中掺入沉淀抑制剂或增溶剂,并且认为化合物1的沉淀风险较低。

[0483] 6.7从基于淀粉-乳糖的BIC制剂筛选原型制剂以实现快速溶出释放速率

[0484] 由于堵塞的形成,发现2mg淀粉-乳糖BIC批次(胶囊19)的溶出释放谱比基于甘露醇的BIC批次(胶囊21)的溶出释放谱慢,如图7所示。使用如下表(胶囊24、胶囊25和胶囊26)所示的不同的崩解剂进行制剂优化以实现快速释放速率。将这些制剂的溶出释放谱与胶囊13、0.1mg BIC(与2.0mg胶囊19BIC相同的制剂)制剂和胶囊27(2mg二元BIC)进行比较。

[0485] 表7:用于通过评估不同等级的崩解剂来优化溶出速率的基于淀粉-乳糖的原型制剂批次

[0486]

目标	0.1 mg 基于淀粉-乳糖的 BIC 的溶出筛选				2.0 mg 二元 BIC
批次号	胶囊 13	胶囊 24	胶囊 25	胶囊 26	胶囊 27
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.13	0.13	0.13	0.13	90.09
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	2.0	2.0	2.0	2.0	9.91
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	30.0	28.0	27.0	27.0	
无水乳糖(Supertab 24 AN)	61.87	62.87	62.87	62.87	
交联聚维酮(Kollidon CL)		2.0			
羟基乙酸淀粉钠(Explotab)			2.0		
交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-Sol SD-711)				2.0	
富马酸医药级(粉末)	3.0	3.0	4.0	4.0	

[0487]

目标	0.1 mg 基于淀粉-乳糖的 BIC 的溶出筛选				2.0 mg 二元 BIC
批次号	胶囊 13	胶囊 24	胶囊 25	胶囊 26	胶囊 27
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	3.0	2.0	2.0	2.0	
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0488] 未发现使用不同崩解剂的溶出释放谱有显著差异(胶囊24、胶囊25和胶囊26)。胶囊25(2%w/w羟基乙酸淀粉钠)BIC制剂的溶出释放谱比胶囊24(2%w/w交联聚维酮)和胶囊

26(2%w/w交联羧甲基纤维素钠)稍好。未发现胶囊24、胶囊25和胶囊26的崩解时间谱有显著差异,但与胶囊24和胶囊26相比,含有2%w/wSSG的胶囊25的崩解时间谱更好且一致。疏水性Aerosil R972对含有崩解剂的制剂的明显作用通过2mg含有10%w/w Aerosil R972的二元BIC(胶囊27)的溶出谱得以证明,该二元BIC显示出了五种制剂中最慢的溶出释放谱。对照甘露醇制剂(不含崩解剂的胶囊13)显示出稍微较好的总溶出释放谱,其也具有2%的Aerosil R972,这表明疏水性Aerosil R972对基于淀粉-乳糖的BIC制剂的溶出释放谱延迟的影响更显著。总体而言,在崩解或溶出方面没有观察到由SSG、交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮崩解剂的纳入引起的显著差异。SSG的纳入导致溶出谱一致。

[0489] 因为二元混合物具有更好的稳定性并且对溶出没有负面影响,因此进行了进一步的溶出探索性研究以解决淀粉-乳糖BIC的溶出释放谱较慢的问题,其中选择羟基乙酸淀粉钠作为首选崩解剂。评估改变疏水性硅石(Aerosil R972)的水平和溶出速度(50rpm对比75rpm)以解决与基于淀粉-乳糖的制剂相关的溶出释放谱较慢的问题,如下表所示(胶囊29、33和34)。

[0490] 表8:用于通过改变Aerosil R972的水平并使用不同水平的羟基乙酸淀粉钠优化溶出速率的基于淀粉-乳糖的原型制剂批次

[0491]

目标	0.1 mg 基于淀粉-乳糖的 BIC 的溶出筛选			
批次号	胶囊 25	胶囊 29	胶囊 33	胶囊 34
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.13	0.13	0.13	0.13
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	2.0	1.0	1.0	0.5
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	27.0	24.0	22.0	22.0
无水乳糖(Supertab 24 AN)	62.87	65.87	60.87	61.37
羟基乙酸淀粉钠(Explotab)	2.0	2.0	10.0	10.0
富马酸医药级(粉末)	4.0	5.0	4.0	4.0
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	2.0	2.0	2.0	2.0
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0	100.0

[0492] 如图8所示,与胶囊25(对照,30分钟内约30%药物释放)相比,胶囊34的溶出释放谱显著优越(30分钟内约80%药物释放)。虽然药物释放仍然不是100%,但可以推断,将Aerosil R972的水平从2%降低至0.5%,将羟基乙酸淀粉钠的水平从2%提高至10%,以及将溶出速度从50rpm提高至75rpm对胶囊34的整体溶出性能具有协同作用。

[0493] 根据溶出结果,对于0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC制剂,将Aerosil R972的水平降低至0.5%w/w。

[0494] 6.8评估基于甘露醇和基于淀粉-乳糖的BIC制剂的不同酸化剂及其水平

[0495] 由于化合物1在高于pH 5时降解,因此需要药物产品的低pH环境。为了实现药物产品的低微环境pH环境,在BIC制剂中掺入了酸化剂。

[0496] 评估了三种酸化剂,即:富马酸(pKa-3.0)、马来酸(pKa-1.91)和琥珀酸(pKa-

4.18),以实现基于淀粉-乳糖和基于甘露醇的BIC制剂的低pH环境。在这些酸中,由于富马酸和马来酸具有较低的pKa值,因此对它们进行了进一步评估,发现琥珀酸与药物物质的相容性较差。

[0497] 通过淤浆法测量含有和不含酸化剂的制剂共混物的pH值。称重约200至400mg基于淀粉-乳糖的BIC和基于甘露醇的BIC共混物,并用0.5mL蒸馏水稀释。将分散体涡旋2分钟,以获得均匀的浆液,以测量其pH。

[0498] 根据下表所示的评估数据,不含任何酸化剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂的pH为6.3。这种高pH环境可能被证明不利于药物产品的稳定性。为了降低pH,针对基于淀粉-乳糖的BIC批次,评估了2%、3%和5%水平的富马酸和马来酸的添加。由于对较强的酸化剂(马来酸)水平的微调会显著降低pH,这也可能对制剂的稳定性产生不利影响,因此选择富马酸作为首选酸化剂。然而,由于基于淀粉-乳糖的制剂溶出较慢,因此必须掺入崩解剂。为了在不同崩解剂的存在下优化含有富马酸的基于淀粉-乳糖的BIC制剂的pH,进行了进一步的pH评估。发现含有3%富马酸的基于甘露醇的BIC制剂的pH为2.2,在2-3的所需pH范围内。

[0499] 表9:用于优化基于淀粉-乳糖和基于甘露醇的BIC制剂的酸化剂类型和水平的评估

[0500]

组成类型	酸化剂/水平	pH
淀粉-乳糖	不适用	6.3
淀粉-乳糖	富马酸-2%	2.3
淀粉-乳糖	富马酸-3%	2.2
淀粉-乳糖	富马酸-5%	2.1
淀粉-乳糖	马来酸-2%	1.7
淀粉-乳糖	马来酸-3%	1.4
淀粉-乳糖	马来酸-5%	1.2
甘露醇	富马酸-3%	2.2

[0501] 表10:用于优化含或不含崩解剂的基于淀粉-乳糖的制剂的富马酸水平评估

[0502]

组成类型	崩解剂/水平	酸化剂/水平	pH

[0503]

组成类型	崩解剂/水平	酸化剂/水平	pH
淀粉-乳糖		富马酸-3%	3.2
淀粉-乳糖	交联聚维酮-2%	富马酸-3%	3.4
淀粉-乳糖	SSG-2%	富马酸-3%	3.9
淀粉-乳糖	交联羧甲基纤维素钠-2%	富马酸-3%	4.4
淀粉-乳糖	SSG-2%	富马酸-4%	2.8
淀粉-乳糖	交联羧甲基纤维素钠-2%	富马酸-4%	2.9
淀粉-乳糖	SSG-10%	富马酸-5%	2.9

[0504] 基于这些pH研究,选择3%w/w的富马酸水平用于基于甘露醇的BIC制剂,而对于含有10%w/w羟基乙酸淀粉钠的基于淀粉-乳糖的BIC制剂,选择4%的富马酸水平用于将共混物的微环境pH值保持在2-3之间。

[0505] 6.9对用于实现可接受的含量均匀性的BIC制剂直接共混(低剪切)和高剪切混合

过程评估的比较

[0506] 通过低剪切和高剪切混合过程评估基于甘露醇和淀粉-乳糖的制剂的含量均匀性。在整个封装运行期间收集胶囊,并通过分层CU取样评估含量均匀性。下表列出了所有原型制剂及其组成和制造工艺。

[0507] 表11:用于实现可接受的含量均匀性的基于甘露醇和淀粉-乳糖的0.1mg BIC的原型制剂及其制造工艺

[0508]

制造工艺	高剪切混合与共研磨工艺				干法共混与共研磨	HSM 与共研磨
批次号	胶囊 13	胶囊 15	胶囊 16	胶囊 18	胶囊 28	胶囊 31
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.13	0.13	0.13	0.133	0.13	0.13
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD)			91.87	77.87	91.87	91.87
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	30.0	24.0				
无水乳糖(Supertab 24 AN)	61.87	53.87				
HPBCD, 97%		14.0		14.0		
富马酸医药级(粉末)	3.0	3.0	3.0	3.0	5.0	5.0
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
总胶囊灌装重量(mg)	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0

[0509] 总的来说,发现基于淀粉-乳糖的BIC批次在通过高剪切混合工艺和共研磨实现效力分布方面更优越,然而,发现当通过高剪切混合工艺和共研磨进行加工或者分别通过直接共混工艺和共研磨进行加工时,基于甘露醇的批次的效力分布相对较差。这可能是由于在制造过程中材料粘连在加工设备和夯实销上。初步的含量均匀性研究表明,由高剪切混合与共研磨制造的含有HPBCD的胶囊15(淀粉-乳糖)被发现具有最好的效力分布(平均值-99.1%,RSD-1.9%),可接受值(AV)为4.4。然而,在HPBCD存在下的化学降解谱显示降解水平增加。

[0510] 评估的BIC制剂的含量均匀性排名顺序如下:胶囊15>胶囊13>胶囊18>胶囊28>胶囊16>胶囊31。排名顺序基于效力分布(%RSD)、平均含量测定值(%)和可接受值(AV)的增加,如下表中提供的。

[0511] 表12:基于效力分布(%RSD)、平均含量测定值(%)和可接受值(AV)的含量均匀性排名顺序

[0512]

批次	制剂	制造工艺	平均含量测定值(%)	%RSD	可接受值(AV)
胶囊15	淀粉-乳糖	高剪切混合与共研磨	99.1	1.9	4.4
胶囊13	淀粉-乳糖	高剪切混合与共研磨	97.4	1.7	5.1
胶囊18	甘露醇	高剪切混合与共研磨	97.6	3.9	8.2
胶囊28	甘露醇	干法共混与共研磨	94.4	2.4	9.8
胶囊16	甘露醇	高剪切混合与共研磨	86.0	1.8	17
胶囊31	甘露醇	高剪切混合与共研磨	88.3	9.6	33.3

[0513] 基于甘露醇的制剂的回收率测定结果相对较差可能是由于高剪切混合导致共混物粘附在加工表面上。因此,选择直接共混工艺(低剪切)作为用于进一步开发的首选工艺。

[0514] 6.10淀粉-乳糖BIC对比甘露醇BIC-加速稳定性评估

[0515] 在以下储存条件下对基于淀粉-乳糖的BIC制剂和基于甘露醇的BIC制剂进行加速稳定性评估:50℃/50%RH,T=3天,60℃/30%RH,T=3天,70℃/0%RH,T=3天,并且70℃/50%RH,T=3天。将数据与储存在5℃下的样品(对照)进行比较。

[0516] 根据加速稳定性研究(图9),与不含稳定剂的制剂(胶囊13)相比,HPBCD在基于淀粉-乳糖的制剂中的纳入(胶囊15)有助于维持手性纯度。对于基于甘露醇的制剂,与不含HPBCD的制剂(胶囊28和胶囊31)相比,HPBCD(胶囊18)也有助于维持手性纯度。与基于甘露醇的制剂胶囊16的富马酸(3%w/w)相比,胶囊28和胶囊31的高水平富马酸(5%w/w)也对手性纯度产生负面影响。总体而言,发现不含HPBCD的基于淀粉-乳糖的制剂(胶囊13)的手性纯度损失低于不含HPBCD的基于甘露醇的制剂(胶囊16)。

[0517] 还评估了强酸(马来酸)的掺入以评估其对BIC制剂稳定性谱的影响,如下表所示。

[0518] 表13:含有富马酸和马来酸的基于甘露醇的BIC的加速稳定性评估的比较

[0519]

制造工艺	直接共混与共研磨	HSM 与共研磨	HSM 与共研磨
批次号	胶囊 28	胶囊 31	胶囊 32
成分	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.13	0.13	0.13
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	1.0	1.0	1.0
甘露醇(Pearlitol 200 SD)	91.87	91.87	91.87
马来酸医药级			5.0
富马酸医药级(粉末)	5.0	5.0	
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	2.0	2.0	2.0
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0
总胶囊灌装重量(mg)	75.0	75.0	75.0

[0520] 图10显示,与含有富马酸的制剂(胶囊28和胶囊31)相比,马来酸在制剂(胶囊32)中的纳入导致更好的手性稳定性,但导致化学降解物增加,如图11所示。总之,对于基于甘露醇的BIC制剂,选择3%w/w水平的富马酸作为首选酸化剂,而对于含有10%羟基乙酸淀粉钠作为崩解剂的基于淀粉-乳糖的BIC制剂,则选择4%w/w水平的富马酸作为酸化剂。

[0521] 为了评估崩解剂(交联聚维酮、SSG或交联羧甲基纤维素钠)在基于淀粉-乳糖的BIC制剂中的掺入对药物产品稳定性的影响,对含有崩解剂(胶囊24、胶囊25、胶囊26)和不含崩解剂(胶囊13)的0.1mg淀粉-乳糖BIC制剂与0.1mg基于甘露醇的BIC制剂(胶囊16)进行了加速稳定性筛选比较研究。

[0522] 从图12发现,含有基于淀粉-乳糖的BIC与SSG的胶囊25不太容易氧化(氧化降解物1,RRT 0.66),除非在非常高的温度和湿度(70℃/50%RH)下。含有交联聚维酮的制剂(胶囊24)在较高温度下会发生明显氧化。发现不含任何崩解剂的淀粉-乳糖BIC(胶囊13)的稳定性谱最稳定。基于甘露醇的制剂(胶囊16)主要在高温和低湿度条件下(60℃/30%RH和70℃)发生氧化。

[0523] 类似地,发现含有交联羧甲基纤维素钠的胶囊26易于氧化(氧化降解物2),然而,该水平在所有储存条件下都是一致的(图13)。发现含有交联聚维酮的胶囊24具有与含有SSG的胶囊25相似的稳定性谱,但是,胶囊25更优越,因为它对氧化降解剂1具有更好的耐受性。总的来说,与含有崩解剂的制剂(胶囊24、胶囊25和胶囊26)或者与基于甘露醇的制剂(胶囊16)相比,含有淀粉-乳糖但不含崩解剂的制剂(胶囊13)表现出更好的氧化降解物耐受性。

[0524] 崩解剂的掺入有助于减少水解杂质(图14和图15),并且从评估的崩解剂中发现含有SSG的胶囊25最稳定。

[0525] 从图16可以看出,在制剂中掺入崩解剂有助于保持手性纯度。在评估的崩解剂中,发现含有交联聚维酮的胶囊24和含有SSG的胶囊25具有更好的稳定性。

[0526] 通过加速稳定性评估程序(ASAP)针对手性纯度和降解物来对基于甘露醇的BIC制剂的保质期预测进行评估。根据0.1mg基于甘露醇的BIC制剂(胶囊16)的ASAP研究,针对手性纯度损失(Spec-3%)的在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg基于甘露醇的

BIC制剂的预测保质期为3年以上。

[0527] 根据0.1mg基于甘露醇的BIC制剂(胶囊16)的预测ASAP模型,针对氧化降解物的在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg甘露醇BIC的预测保质期为3年以上。

[0528] 根据0.1mg基于甘露醇的BIC制剂的预测ASAP模型,针对初级水解降解物预测在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg甘露醇BIC的保质期为1.5年以上。

[0529] 根据基于甘露醇的BIC制剂的预测ASAP模型,针对次级水解降解物预测在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg甘露醇BIC的保质期为3年以上。

[0530] 由于发现水解是主要的保质期限制因素,因此预测向HDPE瓶中添加0.5g硅石会延迟水解并使保质期从之前预测的1.5年以上的保质期延长至2.9年以上。

[0531] 总之,根据初步ASAP研究,不含硅胶的基于甘露醇的BIC制剂在室温下储存的预测保质期为约1.5年以上,而含有0.5g硅胶的基于甘露醇的BIC制剂在RT下的预测保质期为约2.9年以上。

[0532] 类似地,也通过加速稳定性评估程序(ASAP)针对手性纯度和相关杂质来对基于淀粉-乳糖的BIC制剂的保质期预测进行评估。根据0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC制剂(胶囊34)的ASAP研究,针对手性纯度损失的在不存在硅胶干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC制剂的预测保质期为3年以上。

[0533] 根据0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC制剂的预测ASAP模型,针对初级水解降解物预测在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg淀粉-乳糖BIC的保质期为2.5年以上。

[0534] 同样,根据0.1mg淀粉-乳糖BIC制剂的预测ASAP模型,针对次级水解降解物预测在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg淀粉-乳糖BIC的保质期为3年以上。

[0535] 根据基于淀粉-乳糖的BIC制剂(胶囊34)的预测ASAP模型,针对氧化降解物的在不存在干燥剂的情况下在室温下储存时0.1mg淀粉-乳糖BIC的预测保质期为3年以上。

[0536] 总之,0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC制剂(胶囊34)的限制保质期的降解途径可能是在不存在硅胶干燥剂情况下的水解。在室温下储存,预测保质期为2.5年以上。

[0537] 总体而言,这两种制剂在室温下储存时的预测保质期为1.5-2年以上,并且限制保质期的途径为水解。

[0538] 6.11 0.1mg制剂中疏水性和亲水性硅石的评估

[0539] 粘结性API的团聚和表面粘附对固体给药制剂开发提出了挑战,尤其是对于低强度制剂而言。化合物1晶体的形态是疏水团聚簇,其在引晶阶段被湿磨。化合物1有粘连倾向,观察到在加工过程中流动性差且粘附到表面上。

[0540] 未包覆和包覆有Aerosil R-972的化合物1晶体的扫描电子显微镜(SEM)图像分别示于图17A和图17B中。该图像显示含有疏水性硅石Aerosil R-972的化合物1晶体(给化合物1包覆Aerosil R-972)的预分散克服了团聚和粘附问题。

[0541] 疏水性硅石在处理团聚和粘结性方面的有效性在亲水性硅石(Aerosil 200和Aerosil 300)的比较中得到证明,如图18A至图18D中的SEM图像所示。

[0542] 通过用润滑剂混合物预处理容器进一步减轻了化合物1对过程容器的粘连。

[0543] 6.12基于2mg BIC制剂的溶出释放谱对硅石替代物等级的评估

[0544] 由于二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)的全球监管可接受性受到限制,以及按照USFDA非活性成分数据库(IIG)的低最大允许限值(IR胶囊为0.5mg w/w/单位),因此评

估了用于更高剂量强度(0.5mg和2mg BIC)的硅石替代物等级。来自图19的药物-赋形剂相容性结果表明,与Aerosil 200Pharma或Aerosil 300Pharma相比,Aerosil R972被发现由于具有疏水性而可以防止药物降解。稳定性的排名顺序如下:Aerosil R972>Aerosil 200>Aerosil 300。

[0545] 发现Aerosil 200不仅比Aerosil 300相对更相容,而且与Aerosil 300提供的300m^2/g相比,还提供了更小的表面积200m^2/g,因此可以最小化总的硅石-药物物质相互作用,从而减少降解产物并防止手性纯度的损失。低胶囊强度(0.1mg)的稳定性非常具有挑战性,通过用疏水性硅石(Aerosil R972)包覆API可以获得可接受的稳定性,因此对于0.1mg强度,选择Aerosil R 972作为助流剂/解聚剂/稳定剂。对于更高的强度(0.5和2mg),由于稳定性挑战不太苛刻,因此评估了亲水性硅石(Aerosil 200)的使用。

[0546] 为了评估用Aerosil 200Pharma替代Aerosil R972对药物产品特性的影响,执行了溶出研究。由于发现基于淀粉-乳糖的批次具有比基于甘露醇的批次更慢的溶出谱,因此评估了如下表中提供的含有0.5%、1%和2%Aerosil 200的原型淀粉-乳糖2mg BIC批次。

[0547] 表14:不同水平的Aerosil 200Pharma对2mg淀粉-乳糖BIC的溶出释放谱的影响的评估的比较。

[0548]

制造工艺	干混与手动灌装	干混与手动灌装	干混与手动灌装
批次号	胶囊 38	胶囊 39	胶囊 40
成分	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	1.0	1.0	1.0
胶体二氧化硅(Aerosil 200 Pharma)	2.0	1.0	0.5
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)	20.0	20.0	20.0
无水乳糖(Supertab 24 AN)	59.0	60.0	60.5
富马酸医药级(粉末)	4.0	4.0	4.0

[0549]

硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	4.0	4.0	4.0
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0
总胶囊灌装重量(mg)	200	200	200

[0550] 如图20所示,体外溶出研究表明,将Aerosil 200的水平在0.5%w/w、1%w/w和2%w/w之间改变对溶出释放谱没有影响,但是,与50rpm桨速下的释放速率相比,75rpm下的释放速率更快。

[0551] 6.13制造甘露醇和淀粉-乳糖的0.1、0.5和2mg BIC批次

[0552] 下表提供了甘露醇和淀粉-乳糖0.1、0.5和2mg BIC批次的理论单位公式。

[0553] 表15:0.1mg、0.5mg和2mg基于甘露醇和淀粉-乳糖的BIC制剂的理论单位配方

[0554]

制造工艺	直接共混与共研磨					
	0.1 mg BIC		0.5 mg BIC		2 mg BIC	
批次号	胶囊 37	胶囊 41	胶囊 42	胶囊 43	胶囊 45	胶囊 46
成分	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w	%w/w
化合物 1	0.133	0.13	0.50	0.50	1.00	1.00
二甲基甲硅烷基化硅石(Aerosil R972)	0.50	0.50				
胶体二氧化硅(Aerosil 200 Pharma)			1.00	1.00	2.00	1.00
甘露醇(Pearlitol 200 SD)	92.37		91.5		90.00	
部分预胶化玉蜀黍淀粉(Starch 1500)		20.00		19.50		19.00
无水乳糖(Supertab 24 AN)		61.37		61.00		61.00
羟基乙酸淀粉钠(Explotab)		10.0		10.0		10.0
富马酸医药级(粉末)	3.00	4.00	3.00	4.00	3.00	4.00
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
总计(% w/w)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
总胶囊灌装重量(mg)	75.0	75.0	100.0	100.0	200.0	200.0
HPMC Vcaps+胶囊壳	4 号不透明白色 VCap Plus		3 号黄象牙色不透明 VCap Plus		2 号瑞典橙色 VCap Plus	

[0555] (a)0.1mg基于甘露醇的BIC的制造工艺

[0556] 在一个实施方案中,0.1mg基于甘露醇的BIC是根据下述开发工艺制备的。

[0557] 预处理混合物的制备:化合物1具有粘连倾向,因此为了最大限度地减少对设备表面的粘连,通过在turbula共混器中混合一部分甘露醇和硬脂酸来制备预处理混合物。制造中使用的所有设备均使用预处理混合物进行预处理。

[0558] 共混1:将称重量的化合物1和Aerosil R972添加到经预处理的turbula共混器中并共混170转。

[0559] 共混2:将称重的富马酸添加到turbula共混器中并共混170转。

[0560] 共混3:将甘露醇和共混物2装入经表面处理的4L turbula共混器中并共混340转。

[0561] 粉碎1:使共混物3通过1600rpm下的表面经过预处理的共研磨机,该共研磨机装有457μm圆筛。将共研磨机用一部分预处理混合物冲洗。

[0562] 共混4:将一部分预处理混合物、共研磨的共混物和一部分甘露醇添加到V型共混器中,并将粉末共混300转。

[0563] 粉碎2:使共混物4和剩余的预处理混合物通过1600rpm下的装有457μm圆筛的共研磨机。使剩余的甘露醇通过共研磨机以冲洗共研磨机。

[0564] 筛分:将其余的硬脂酸通过25号筛手工筛选。

[0565] 共混5(润滑):将来自粉碎2的共混物和经筛分的硬脂酸装载到V型共混器中并共混300转。将最终润滑的共混物排放到两个去皮重的表面经过处理的收集袋之一(1或2)中。

[0566] 封装:将最终共混物装载到Bosch封装机的料斗中。使用4号圆盘以每分钟75_85个胶囊的速度将75mg共混物灌装到4号HPMC Vcap plus胶囊中。在封装期间每15分钟检查一次平均重量和重量变化,并收集胶囊用于分层CU测试。

[0567] (b)0.5mg和2mg甘露醇BIC的制造工艺

[0568] 在一个实施方案中,0.5和2mg基于甘露醇的BIC是根据下述开发工艺制备的。

[0569] 预处理混合物的制备:化合物1具有粘连倾向,因此为了最大限度地减少对设备表面的粘连,通过在turbula共混器中混合一部分甘露醇和硬脂酸来制备预处理混合物。制造中使用的所有设备均使用预处理混合物进行预处理。

[0570] 共混1:将称重量的化合物1、一部分甘露醇和富马酸添加到经预处理的涡流共混器中并共混340转。

[0571] 粉碎1:使共混物1和一部分甘露醇通过1600rpm下的经表面预处理的共研磨机,该共研磨机装有457μm圆筛。将共研磨机用一部分预处理混合物冲洗。

[0572] 共混2:将一部分预处理混合物、来自粉碎1的共混物和一部分甘露醇添加到V型共混器中,并将粉末共混300转。

[0573] 粉碎2:使共混物2和一部分甘露醇通过1600rpm下的装有457μm圆筛的共研磨机。使剩余的甘露醇通过共研磨机以冲洗共研磨机。

[0574] 筛分:将胶体二氧化硅(Aerosil 200)和硬脂酸通过25号筛手工筛选。

[0575] 共混3(润滑):将来自粉碎2的共混物和经筛分的胶体二氧化硅硬脂酸装载到V型共混器中并共混300转。将最终润滑的共混物排放到两个去皮重的表面经过处理的收集袋之一(1或2)中。

[0576] 封装:将最终共混物装载到Bosch封装机的料斗中。对于0.5mg BIC,使用3号圆盘以每分钟75-85个胶囊的速度将100mg共混物灌装到3号HPMC Vcap plus胶囊中。对于2mg BIC,使用2号圆盘以每分钟75-85个胶囊的速度将200mg共混物灌装到2号HPMC Vcap plus胶囊中。在封装期间每15分钟检查一次平均重量和重量变化,并收集胶囊用于分层CU测试。

[0577] (c)0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC的制造工艺

[0578] 在一个实施方案中,0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC是根据下述开发工艺制备的。

[0579] 预处理混合物的制备:化合物1具有粘连倾向,因此为了最大限度地减少对设备表面的粘连,通过在turbula共混器中混合一部分无水乳糖和硬脂酸来制备预处理混合物。制造中使用的所有设备均使用预处理混合物进行预处理。

[0580] 共混1:将称重量的化合物1和Aerosil R972添加到经预处理的turbula共混器中并共混170转。

[0581] 共混2:将称重的富马酸添加到turbula共混器中并共混170转。

[0582] 共混3:将一部分无水乳糖、共混物2和一部分部分预胶化的玉蜀黍淀粉装载到表面经处理的4L涡流共混器中并共混340转。

[0583] 粉碎1:使共混物3通过1600rpm下的表面经过预处理的共研磨机,该共研磨机装有457μm圆筛。将共研磨机用一部分预处理混合物冲洗。

[0584] 共混4:将部分无水乳糖、共研磨的共混物、部分预胶化玉蜀黍淀粉和羟基乙酸淀粉钠添加到V型共混器中,并将粉末共混300转。

[0585] 粉碎2:使共混物4和剩余的预处理混合物通过1600rpm下的装有457μm圆筛的共研磨机。

[0586] 筛分:将其余的硬脂酸通过25号筛手工筛选。

[0587] 共混5(润滑):将来自粉碎2的共混物和经筛分的硬脂酸装载到V型共混器中并共混300转。将最终润滑的共混物排放到两个去皮重的表面经过处理的收集袋之一(1或2)中。

[0588] 封装:将最终共混物装载到Bosch封装机的料斗中。使用4号圆盘以每分钟75-85个胶囊的速度将75mg共混物灌装到4号HPMC Vcap plus胶囊中。在封装期间每15分钟检查一次平均重量和重量变化,并收集胶囊用于分层CU测试。

[0589] (d)0.5和2mg基于淀粉-乳糖的BIC的制造工艺

[0590] 在一个实施方案中,0.5和2mg基于淀粉-乳糖的BIC是根据下述开发工艺制备的。

[0591] 预处理混合物的制备:化合物1具有粘连倾向,因此为了最大限度地减少对设备表面的粘连,通过在turbula共混器中混合一部分无水乳糖和硬脂酸来制备预处理混合物。制造中使用的所有设备均使用预处理混合物进行预处理。

[0592] 共混1:将称重量的化合物1、一部分无水乳糖、一部分预胶化玉蜀黍淀粉和富马酸添加到经预处理的turbula共混器中并共混340转。

[0593] 粉碎1:使共混物1和一部分预胶化玉蜀黍淀粉通过1600rpm下的经表面预处理的共研磨机,该共研磨机装有457μm圆筛。将共研磨机用一部分预处理混合物冲洗。

[0594] 共混2:将一部分预处理混合物、来自粉碎1的共混物和一部分无水乳糖添加到V型共混器中,并将粉末共混300转。

[0595] 粉碎2:使共混物2通过1600rpm下的装有457μm圆筛的共研磨机。使羟基乙酸淀粉钠通过共研磨机以冲洗该共研磨机。

[0596] 筛分:将胶体二氧化硅(Aerosil 200)和硬脂酸通过25号筛手工筛选。

[0597] 共混3(润滑):将来自粉碎2的共混物和经筛分的胶体二氧化硅硬脂酸装载到V型共混器中并共混300转。将最终润滑的共混物排放到两个去皮重的表面经过处理的收集袋之一(1或2)中。

[0598] 封装:将最终共混物装载到Bosch封装机的料斗中。对于0.5mg BIC,使用3号圆盘以每分钟75-85个胶囊的速度将100mg共混物灌装到3号HPMC Vcapplus胶囊中。对于2mg BIC,使用2号圆盘以每分钟75-85个胶囊的速度将200mg共混物灌装到2号HPMC Vcap plus胶囊中。在封装期间每15分钟检查一次平均重量和重量变化,并收集胶囊用于分层CU测试。

[0599] 6.14甘露醇和淀粉-乳糖0.1、0.5和2mg BIC批次的表征

[0600] (a)流动性评估

[0601] 为了评估粉末共混物的流动性,使用了Dietmar-Schulze环形剪切测试仪(RST)。使用1号剪切单元制备样品并施加400Pa至3600Pa的标准载荷。流动函数系数(ffc)值由获得的主要固结应力(σ1)Pa及其相应的无约束屈服强度(f_c)Pa通过以下公式确定:

[0602] $ffc=\sigma 1/fc$

[0603] 粉末的流动行为可以根据获得的ffc值进行数值分类:ffc＜1(不流动);1＜ffc＜2(有非常强的粘结性);2＜ffc＜4(有粘结性);4＜ffc＜10(易流动);ffc＞10(自由流动)。

[0604] 所分析的BIC共混物的流动性排名顺序如下:胶囊37＞胶囊41＞胶囊42＞胶囊43＞胶囊45＞胶囊46＞胶囊44。根据图21所示的流动性曲线图,0.1mg甘露醇(胶囊37)和淀粉-乳糖BIC(胶囊41)批次被发现具有最佳的总体流动性并且可归因于在0.5％Aerosil R972存在下的低载药量。0.5mg甘露醇BIC(胶囊42)和淀粉-乳糖BIC(胶囊43)批次也表现出良好的流动性。发现2mg含有2％Aerosil 200的甘露醇BIC(胶囊45)具有可接受的流动性(临界“自由流动”)。发现2mg含有2％Aerosil 200的淀粉-乳糖BIC共混物(胶囊44)“易流动”。

[0605] 可以注意到,流动倾向随着Aerosil 200水平的增加(0.5mg BIC批次为1％,甘露醇BIC批次和淀粉-乳糖BIC批次为2％)而降低。2mg淀粉-乳糖BIC(胶囊44)共混物的流动性在遇到高重量可变性的封装过程中会产生影响。这种高重量可变性导致了更宽的效力分布,如图22所示。为了克服这个问题,将Aerosil 200的水平从早期的2％水平(胶囊44)减少到1％,发现2mg含有1％Aerosil 200的淀粉-乳糖(胶囊46)BIC共混物的流动行为为“自由流动”,具有更紧密的效力分布。

[0606] (b)水分活度测试

[0607] 水分活度是衡量水在物质内结合的紧密程度的指标。为了测量水分活度,将样品放置在密封容器中,使其达到平衡。容器中的最终相对湿度(RH)被报告为称为“Aw”的分数。纯水的Aw为1.00。由于化合物1的形式K是在RH<20％时转化为无水形式的通道水合物,因此测试了水分活度以评估形式转化的可能性。HygroLab 3Bench顶部指示器被用于确定水分活度测试。在测试样品之前,使用RH标准(0％RH、35％RH和80％RH)在不同的相对湿度水平和不同的温度下对设备进行校准,以确保探头的准确性。通过向下转动盖子,将已知数量的样品密封在样品池内。在开始测试之前记录起始温度。当测试前后温度变化不大于0.5℃时记录A_w。

[0608] 对于所有制剂,灌装胶囊和最终共混物均表现出高于A_w＝0.300的水分活度。因此,在35-40％的标准房间RH下,化合物1不太可能转化为无水形式。

[0609] (c)溶出谱

[0610] 对于0.1mg BIC批次,与基于淀粉-乳糖的批次的约80％的药物释放相比,基于甘露醇的BIC在30分钟内表现出约95％的药物释放,如图23所示。基于淀粉-乳糖的BIC批次的相对较慢的药物释放归因于形成了阻碍药物释放的堵塞。药物释放谱较慢,但对于基于淀粉-乳糖的制剂是可以接受的。总体而言,这两种制剂在60分钟时都实现了接近100％的释放。

[0611] 在0.5mg强度下,这两种制剂具有相似的溶出释放谱,如图24所示。总体而言,这两种制剂在60分钟时都实现了接近100％的释放。

[0612] 图25中2mg强度的溶出释放谱表明,在30分钟内对基于甘露醇的BIC观察到约90％的药物释放,而对基于淀粉-乳糖的BIC制剂观察到约75％的药物释放。然而,到60分钟时,这两种BIC制剂都表现出100％的药物释放,并显示出可接受的溶出释放谱。

[0613] (d)稳定性谱

[0614] 在1个月时间点对在不含干燥剂的HDPE瓶中的甘露醇BIC胶囊在25℃/60％RH和40

℃/75％RH下的稳定性进行评估,如图26所示。发现0.1mg BIC在所有研究条件下都非常稳定。发现在1M内较高剂量强度(0.5mg和2mg)的BIC在40℃/75％RH下较易受水解降解物影响。这些强度之间的区别在于硅石的等级和水平。对于0.1mg BIC(胶囊37),Aerosil R972(疏水性硅石)很好地包覆API表面并防止API降解,而0.5mg和2mg BIC分别采用了亲水性硅石(Aerosil 200)。水解降解物的增加与亲水性Aerosil 200水平的增加有关。

[0615] 0.5mg BIC和2mg BIC的R-异构体水平的增加遵循与水解降解物水平增加的趋势相似的趋势,指示了Aerosil 200对手性纯度损失的影响,如图27所示。

[0616] (e)溶出稳定性

[0617] 发现0.1mg基于甘露醇的BIC批次在所有条件下的稳定性溶出释放谱都是可重现的,而发现0.1mg基于淀粉-乳糖的BIC批次在40℃/75％RH下在1M时和在25℃/60％RH下的溶出释放谱比在T＝0(初始)时慢,如图28所示。

[0618] 从图29发现,甘露醇和淀粉-乳糖两者的0.5mg BIC的溶出释放谱都是可重现的。在初始时间点,0.5mg基于淀粉-乳糖的BIC在40℃/75％RH下在T＝1M时的溶出释放谱略有下降,但最终观察到药物完全释放。总的来说,发现这两种制剂都表现出可重现的溶出谱,表明它们具有溶出稳定性。

[0619] 同样,还发现2mg基于甘露醇和基于淀粉-乳糖的制剂的BIC制剂的溶出释放谱在所有测试条件下都是可重现的(图30)。

[0620] (f)基于甘露醇的批次的粒度分布

[0621] 使用筛分法的粒度分布是使用Rotap筛分机按照筛孔从顶部到底部递减的顺序(顶部较粗,底部较细)堆叠6个筛子来进行的。在底部放置一个盘来收集细粒。使用425μm筛、250μm筛、180μm筛、125μm筛、90μm筛和75μm筛重复进行实验。确定了0.1mg、0.5mg和2mg基于甘露醇的批次的所有润滑共混物的D10、D50和D90,它们的值在下表中给出。

[0622] 表16:0.1mg、0.5mg和2mg基于甘露醇的批次的润滑共混物的粒度分布

[0623]

粒度分布	0.1mg批次(μm)	0.5mg批次(μm)	2mg批次(μm)
D10	约87.5	约75	约75
D50	约137.5	约131.25	约143.75
D90	约193.75	约181.25	约206.25

[0624] (g)甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC制剂之间含量均匀性(CU)的评估的比较

[0625] 基于甘露醇的BIC(胶囊37、胶囊42和胶囊45)和基于淀粉的BIC(胶囊41、胶囊43和胶囊46)的效力分布、平均回收率测定结果和平均CU示于下表中。

[0626] 表17:0.1mg、0.5mg和2mg甘露醇和淀粉-乳糖BIC制剂的含量均匀性(CU)总结

[0627]

	0.1 mg 甘露醇 BIC	0.1 mg 淀粉-乳糖 BIC	0.5 mg 甘露醇 BIC	0.5 mg 淀粉-乳糖 BIC	2 mg 甘露醇 BIC	2 mg 淀粉-乳糖 BIC
批次号	胶囊 37	胶囊 41	胶囊 42	胶囊 43	胶囊 45	胶囊 46
CU 平均值	96.13	94.16	97.0	99.9	98.89	100.61
% RSD	2.7	1.32	1.3	1.28	0.69	2.0
可接受值(AV)	8.6	7.5	4.6	3.0	1.67	4.86
平均含量测定值	99.7	96.1	97.7	99.4	99.0	100.5
平均胶囊重量(mg)	113.1	113.3	147.6	147.8	262.4	262.8
目标胶囊重量(mg)	111.8		146.9		260.6	

[0628] 由于基于甘露醇的BIC制剂的共混物的粘附性质,在通过低剪切或高剪切工艺制造的不同制剂之间观察到效力分布的变化。然而,批量制造前的表面预处理产生了具有窄效力分布的可接受的数据,如表中所示。

[0629] 从表中可以看出,对于基于淀粉-乳糖的BIC而言,不仅%RSD更严格,而且可接受值也更低。同样,对于0.5mg BIC批次,发现基于淀粉-乳糖的BIC(胶囊43)的平均回收率测定结果、平均CU和AV值优于基于甘露醇的BIC(胶囊42),而发现这两个批次的%RSD相似。最后,发现基于淀粉-乳糖的BIC(胶囊46)的平均回收率测定结果和平均CU更高,然而,基于甘露醇的BIC(胶囊45)的%RSD和AV更好。还证明,随着剂量强度的增加,平均含量测定回收率越来越好,而随着剂量强度的增加,可接受值越来越低,表明低剂量强度易受CU的影响。

[0630] 本文提供的实施方案在范围上不受实施例中提供的具体实施例的限制,这些实施例旨在作为所提供实施方案的几个方面的说明,并且在功能上等效的任何实施方案都涵盖在本公开中。实际上,除了本文示出和描述的那些之外,本文提供的实施方案的各种修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见,并且旨在落入所附权利要求书的范围内。

[0631] 已引用了许多参考文献,所述参考文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

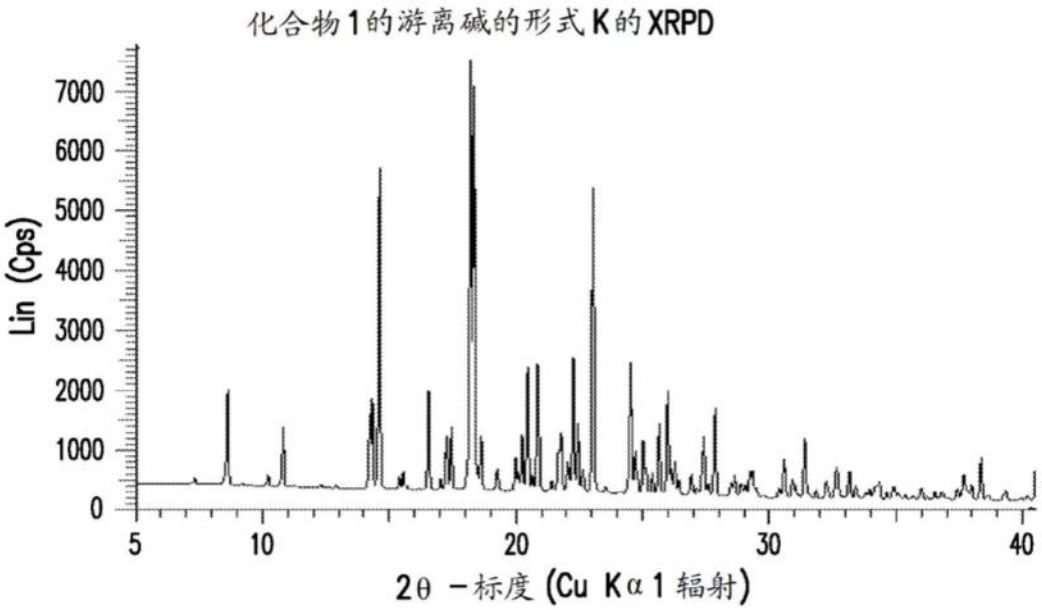

化合物1的游离碱的形式K的XRPD
Lin (Cps)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
20
30
40
2θ －标度 (Cu Kα1 辐射)

图1

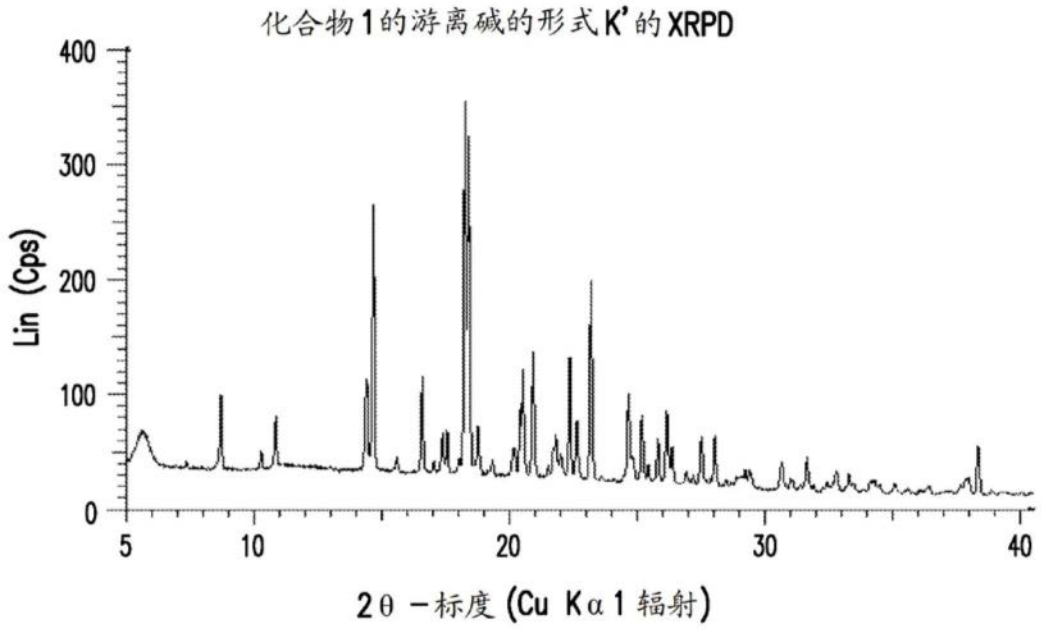

化合物1的游离碱的形式K'的XRPD
Lin (Cps)
400
300
200
100
0
5
10
20
30
40
2θ －标度 (Cu Kα1 辐射)

图2

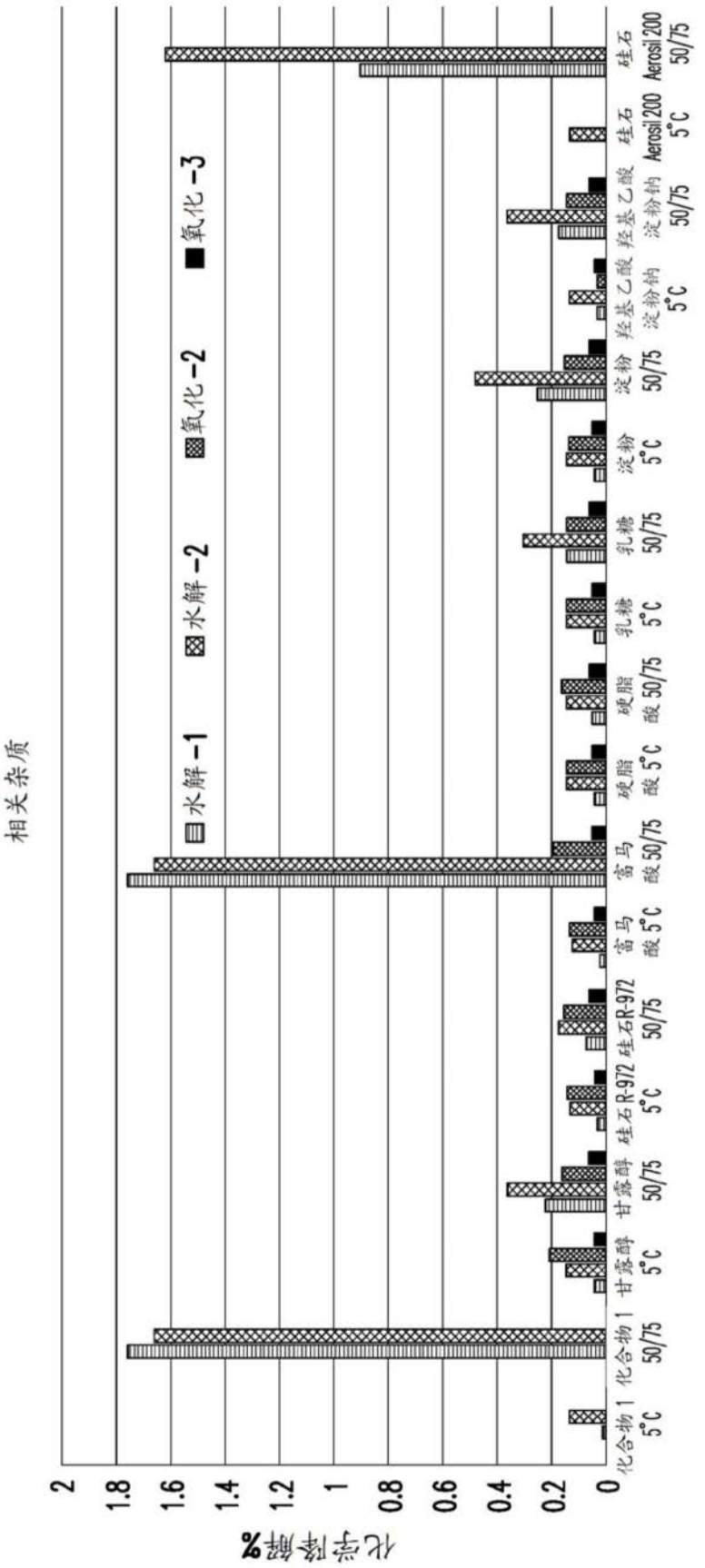

相关杂质
化学降解%
水解-1
水解-2
氧化-2
氧化-3
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
2
化合物1 5°C
化合物1 50/75
甘露醇 5°C
甘露醇 50/75
硅石R-972 5°C
硅石R-972 50/75
富马酸 5°C
富马酸 50/75
硬脂酸 5°C
硬脂酸 50/75
乳糖 5°C
乳糖 50/75
淀粉 5°C
淀粉 50/75
羟基乙酸淀粉钠 5°C
羟基乙酸淀粉钠 50/75
硅石 Aerosil 200 5°C
硅石 Aerosil 200 50/75

图3

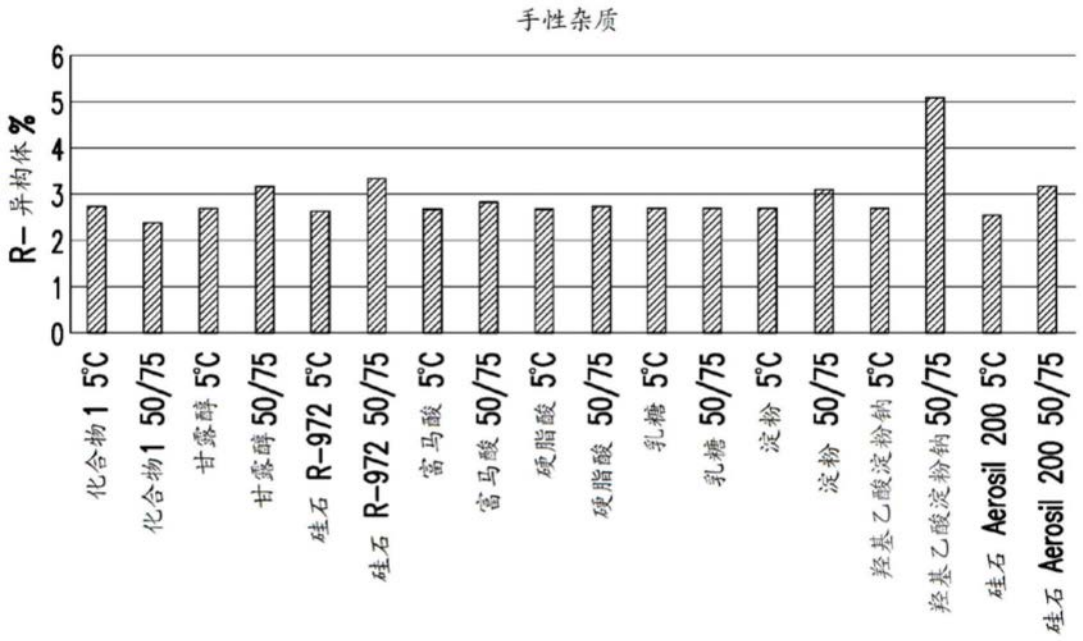

手性杂质
R- 异构体 %
0
1
2
3
4
5
6
化合物1 5℃
化合物1 50/75
甘露醇 5℃
甘露醇 50/75
硅石 R-972 5℃
硅石 R-972 50/75
富马酸 5℃
富马酸 50/75
硬脂酸 5℃
硬脂酸 50/75
乳糖 5℃
乳糖 50/75
淀粉 5℃
淀粉 50/75
羟基乙酸淀粉钠 5℃
羟基乙酸淀粉钠 50/75
硅石 Aerosil 200 5℃
硅石 Aerosil 200 50/75

图4

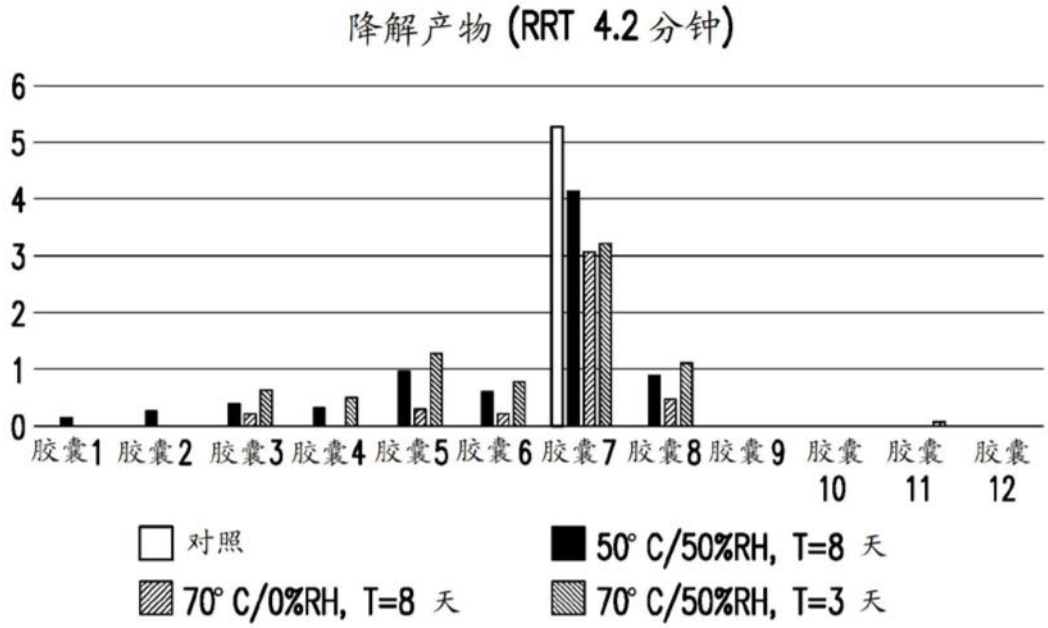

降解产物 (RRT 4.2 分钟)
0
1
2
3
4
5
6
胶囊1
胶囊2
胶囊3
胶囊4
胶囊5
胶囊6
胶囊7
胶囊8
胶囊9
胶囊 10
胶囊 11
胶囊 12
对照
50° C/50%RH, T=8 天
70° C/0%RH, T=8 天
70° C/50%RH, T=3 天

图5A

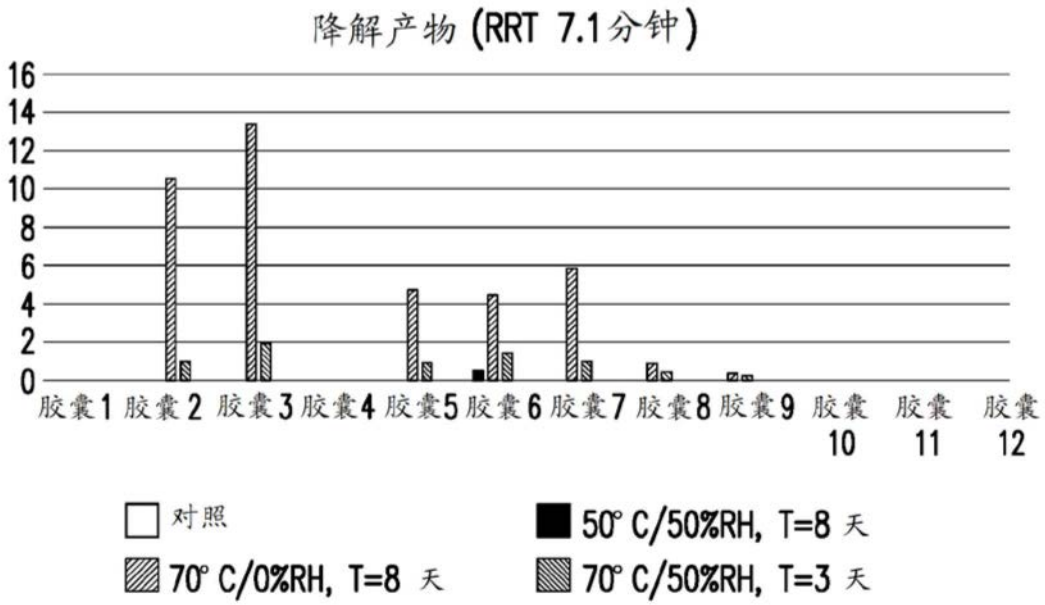

降解产物 (RRT 7.1分钟)
16
14
12
10
8
6
4
2
0
胶囊1 胶囊2 胶囊3 胶囊4 胶囊5 胶囊6 胶囊7 胶囊8 胶囊9 胶囊10 胶囊11 胶囊12
对照
50° C/50%RH, T=8 天
70° C/0%RH, T=8 天
70° C/50%RH, T=3 天

图5B

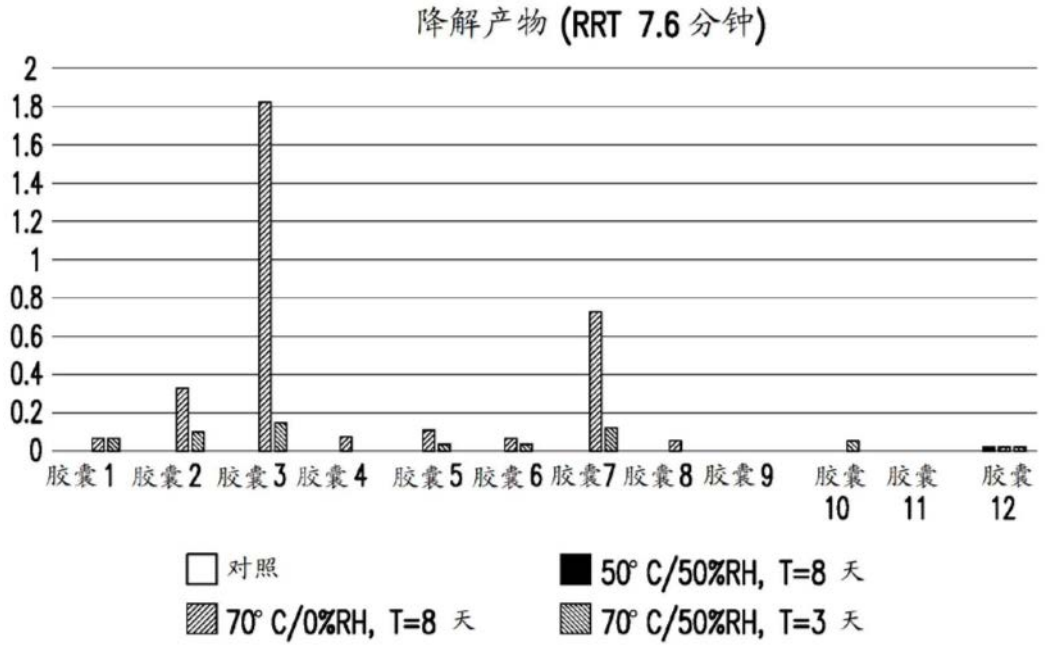

降解产物 (RRT 7.6 分钟)
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
胶囊1 胶囊2 胶囊3 胶囊4 胶囊5 胶囊6 胶囊7 胶囊8 胶囊9 胶囊10 胶囊11 胶囊12
对照
50° C/50%RH, T=8 天
70° C/0%RH, T=8 天
70° C/50%RH, T=3 天

图5C

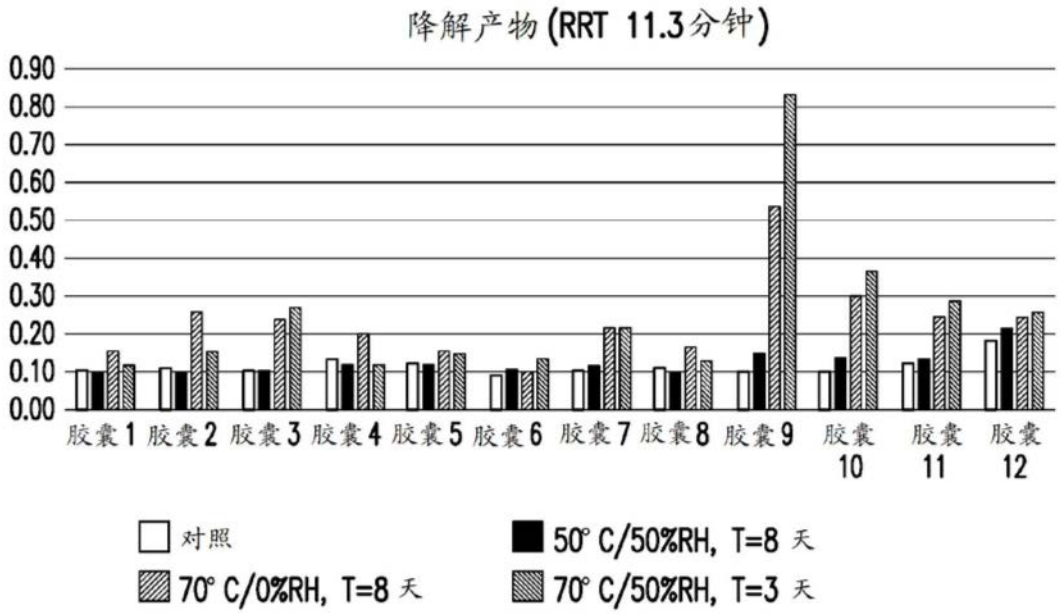

降解产物(RRT 11.3分钟)
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
胶囊1 胶囊2 胶囊3 胶囊4 胶囊5 胶囊6 胶囊7 胶囊8 胶囊9 胶囊10 胶囊11 胶囊12
对照
50° C/50%RH, T=8 天
70° C/0%RH, T=8 天
70° C/50%RH, T=3 天

图5D

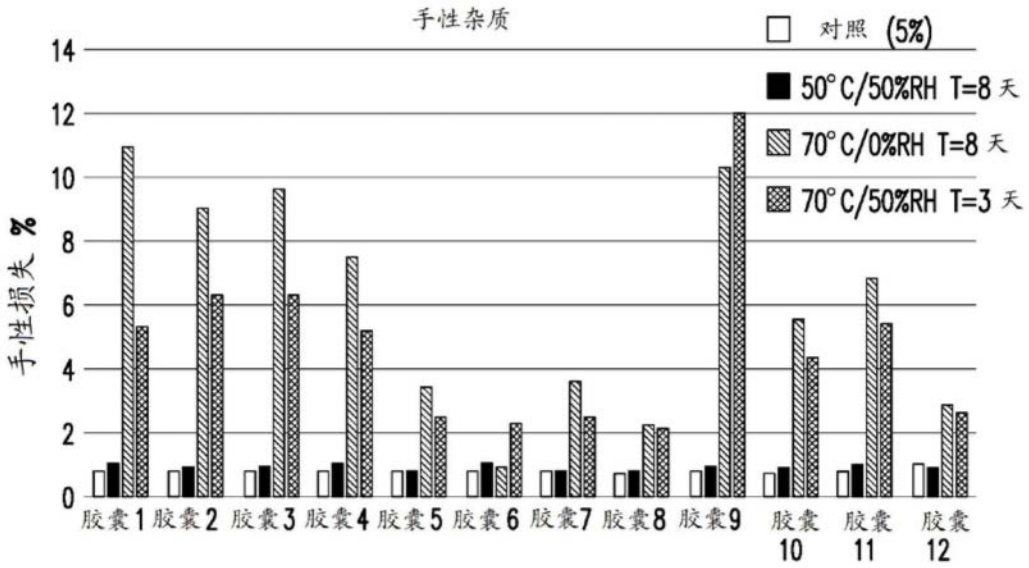

手性杂质
对照 (5%)
50° C/50%RH T=8 天
70° C/0%RH T=8 天
70° C/50%RH T=3 天
手性损失 %
14
12
10
8
6
4
2
0
胶囊1 胶囊2 胶囊3 胶囊4 胶囊5 胶囊6 胶囊7 胶囊8 胶囊9 胶囊10 胶囊11 胶囊12

图6

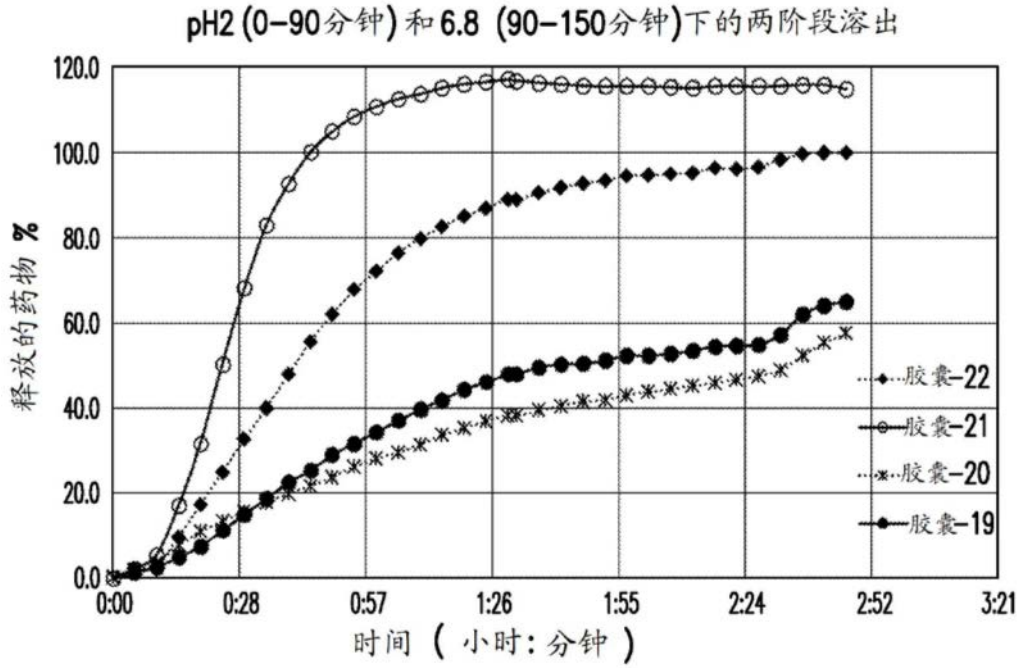

pH2 (0–90分钟) 和 6.8 (90–150分钟)下的两阶段溶出
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
释放的药物 %
0:00
0:28
0:57
1:26
1:55
2:24
2:52
3:21
时间 (小时: 分钟)
胶囊–22
胶囊–21
胶囊–20
胶囊–19

图7

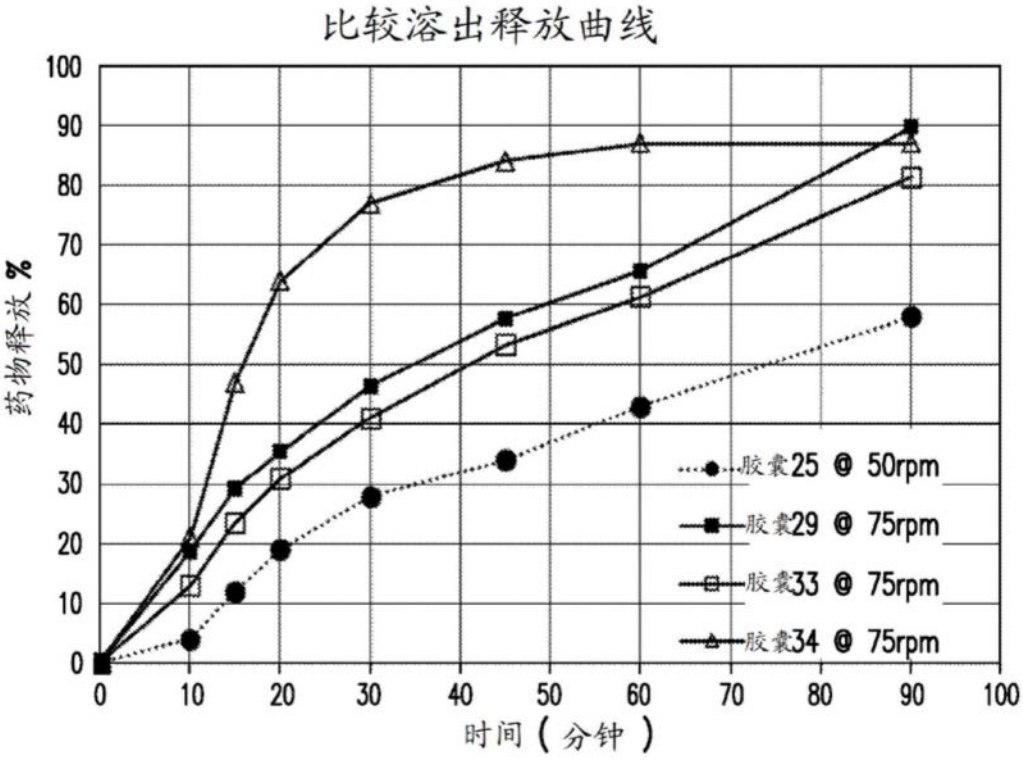

比较溶出释放曲线
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
药物释放 %
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间 (分钟)
胶囊25 @ 50rpm
胶囊29 @ 75rpm
胶囊33 @ 75rpm
胶囊34 @ 75rpm

图8

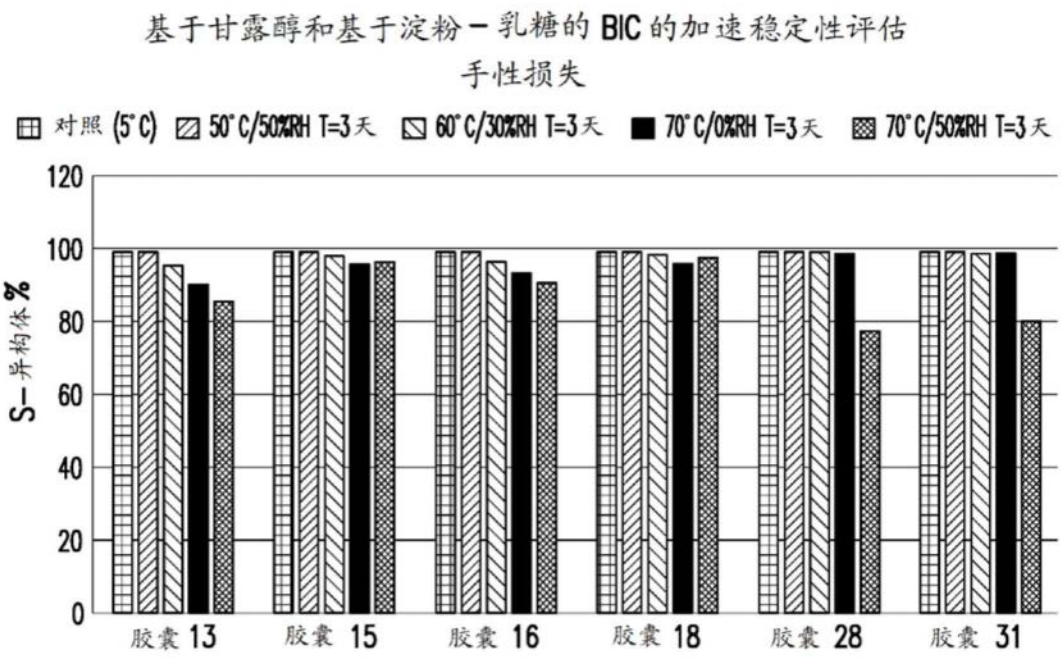

基于甘露醇和基于淀粉－乳糖的 BIC 的加速稳定性评估
手性损失
对照 (5°C)
50°C/50%RH T=3天
60°C/30%RH T=3天
70°C/0%RH T=3天
70°C/50%RH T=3天
S－异构体 %
120
100
80
60
40
20
0
胶囊 13
胶囊 15
胶囊 16
胶囊 18
胶囊 28
胶囊 31

图9

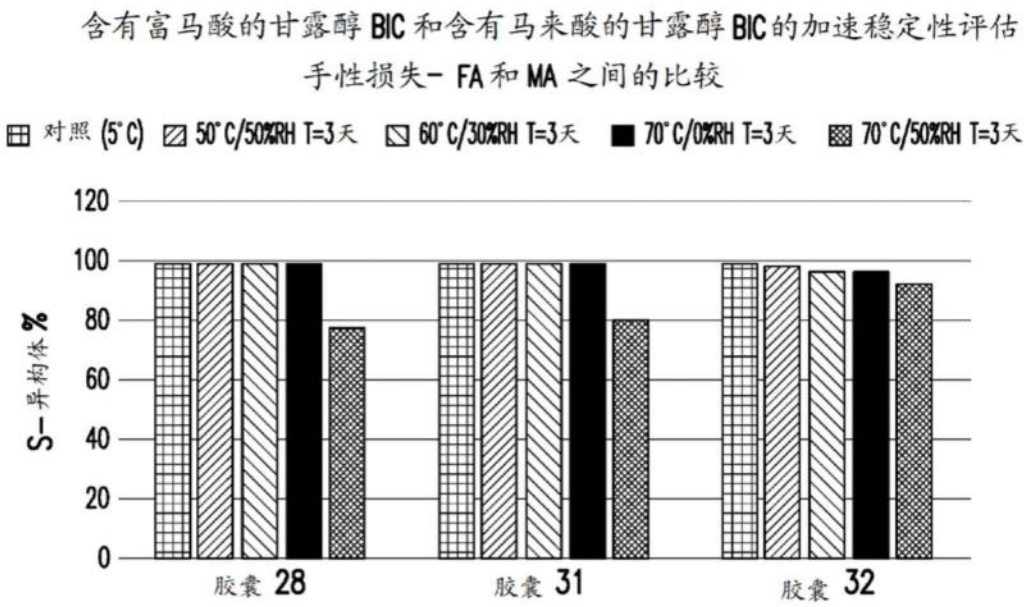

含有富马酸的甘露醇 BIC 和含有马来酸的甘露醇 BIC 的加速稳定性评估
手性损失－ FA 和 MA 之间的比较
对照 (5°C)
50°C/50%RH T=3天
60°C/30%RH T=3天
70°C/0%RH T=3天
70°C/50%RH T=3天
S－异构体 %
120
100
80
60
40
20
0
胶囊 28
胶囊 31
胶囊 32

图10

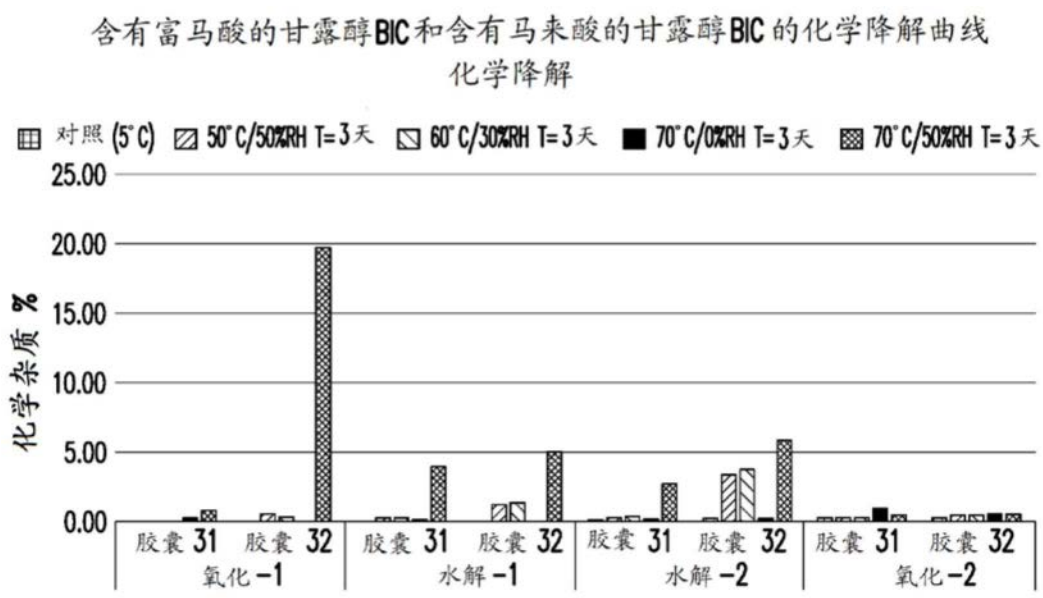

含有富马酸的甘露醇BIC和含有马来酸的甘露醇BIC的化学降解曲线
化学降解
对照 (5°C)
50°C/50%RH T=3天
60°C/30%RH T=3天
70°C/0%RH T=3天
70°C/50%RH T=3天
化学杂质 %
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
胶囊 31
胶囊 32
氧化 -1
水解 -1
水解 -2
氧化 -2

图11

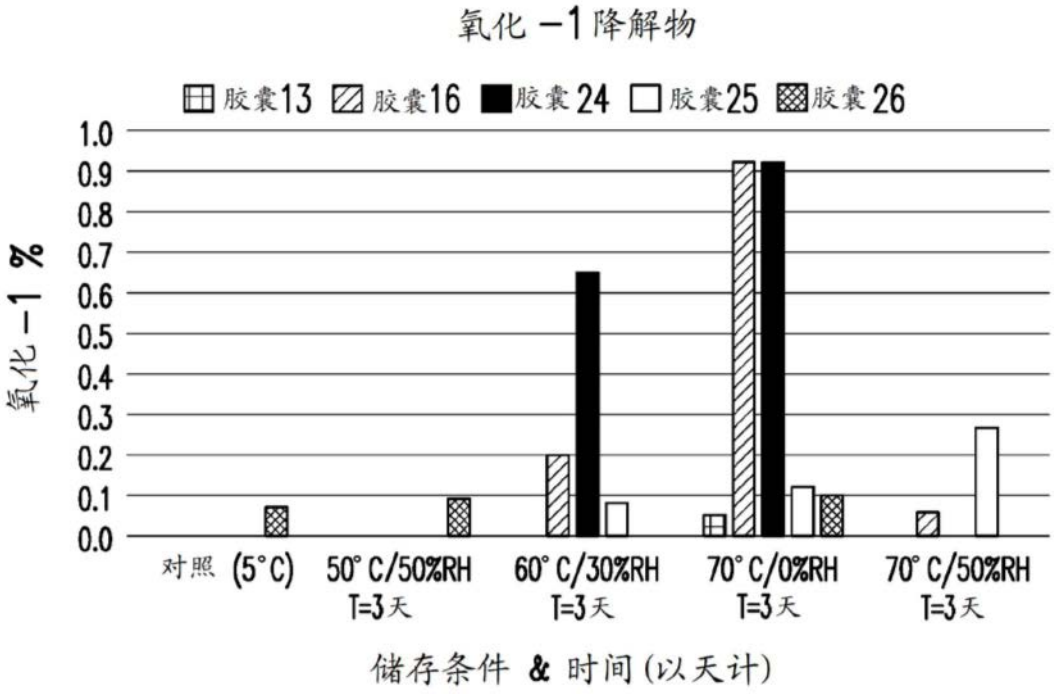

氧化 -1 降解物
胶囊13
胶囊16
胶囊 24
胶囊25
胶囊 26
氧化 -1 %
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
对照 (5°C)
50°C/50%RH T=3天
60°C/30%RH T=3天
70°C/0%RH T=3天
70°C/50%RH T=3天
储存条件 & 时间(以天计)

图12

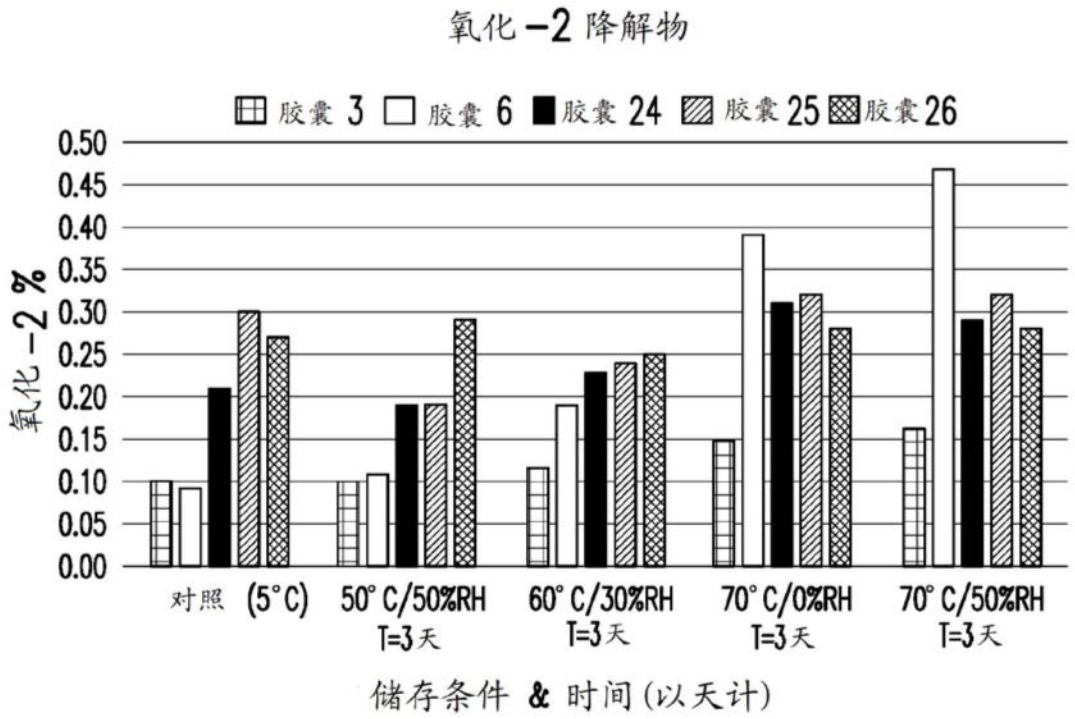

氧化 -2 降解物
胶囊 3
胶囊 6
胶囊 24
胶囊 25
胶囊 26
0.50
0.45
0.40
0.35
0.30
0.25
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
氧化 -2 %
对照 (5°C)
50° C/50%RH T=3天
60° C/30%RH T=3天
70° C/0%RH T=3天
70° C/50%RH T=3天
储存条件 & 时间(以天计)

图13


水解 -1 降解物
胶囊13
胶囊16
胶囊24
胶囊25
胶囊26
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
水解 -1 %
对照 (5°C)
50° C/50%RH T=3天
60° C/30%RH T=3天
70° C/0%RH T=3天
70° C/50%RH T=3天
储存条件 & 时间(以天计)

图14


水解 -2 降解物
胶囊13
胶囊16
胶囊24
胶囊25
胶囊26
水解-2 %
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
对照 (5°C)
50° C/50%RH T=3天
60° C/30%RH T=3天
70° C/0%RH T=3天
70° C/50%RH T=3天
储存条件 & 时间(以天计)

图15

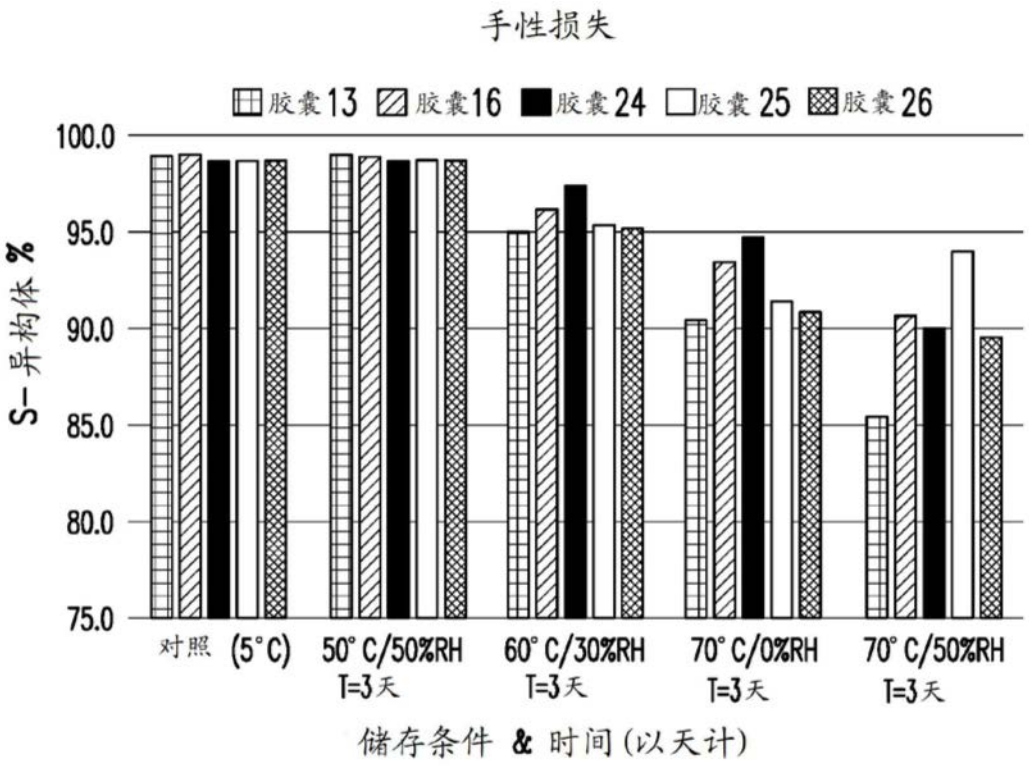

手性损失
胶囊13
胶囊16
胶囊24
胶囊25
胶囊26
S-异构体 %
100.0
95.0
90.0
85.0
80.0
75.0
对照 (5°C)
50° C/50%RH T=3天
60° C/30%RH T=3天
70° C/0%RH T=3天
70° C/50%RH T=3天
储存条件 & 时间(以天计)

图16

不含**R-972**的化合物**1**晶体

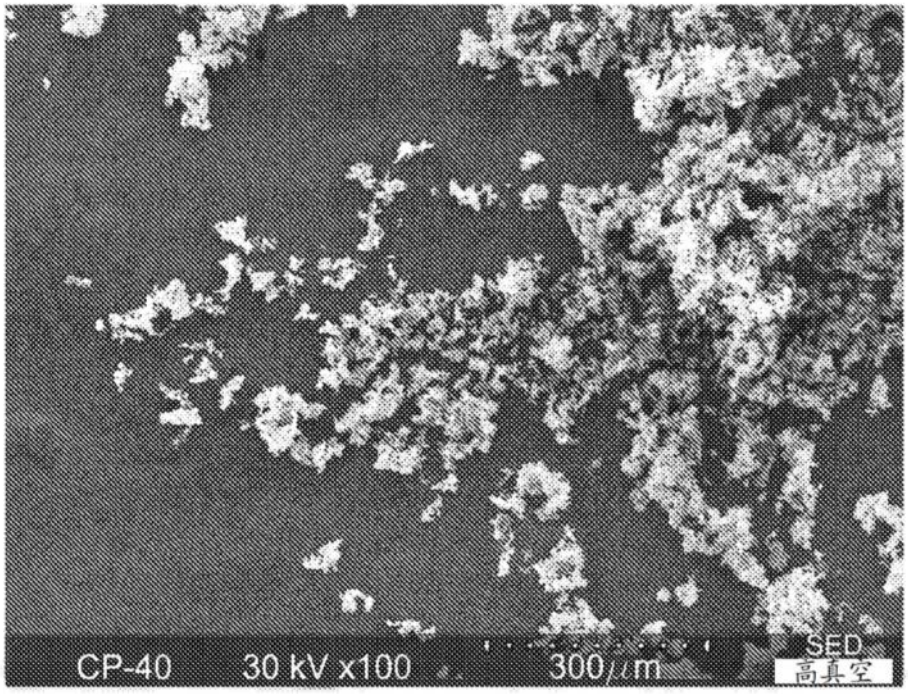


图17A

包覆有**2% Aerosil R-972**的化合物**1**晶体

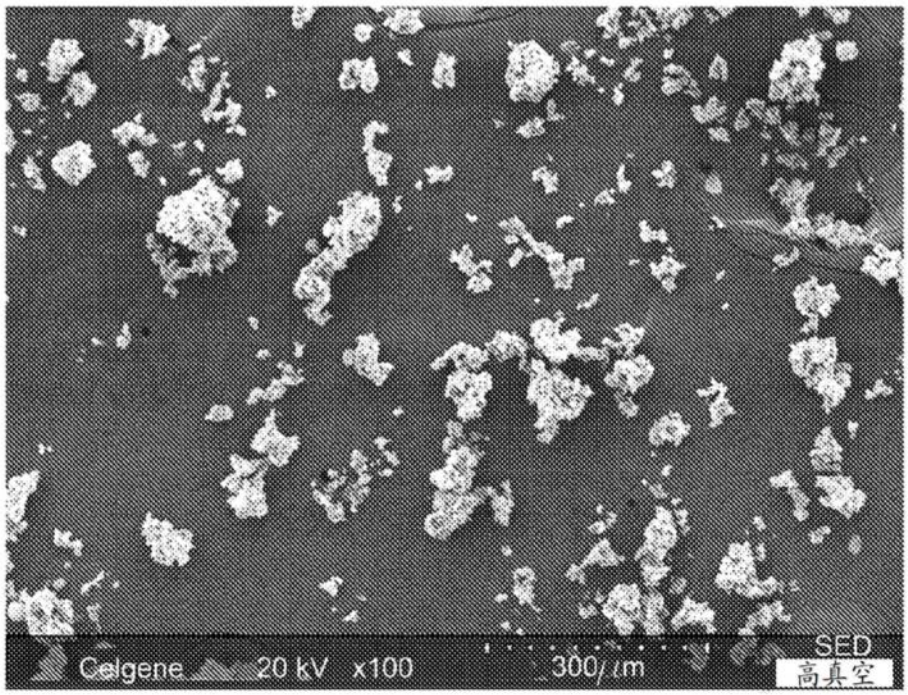


图17B


包覆有 5% Aerosil R-972 的化合物 1 晶体
包覆有疏水性硅石的DS
CP-40
30 kV x700
50μm
SED
高真空

图18A

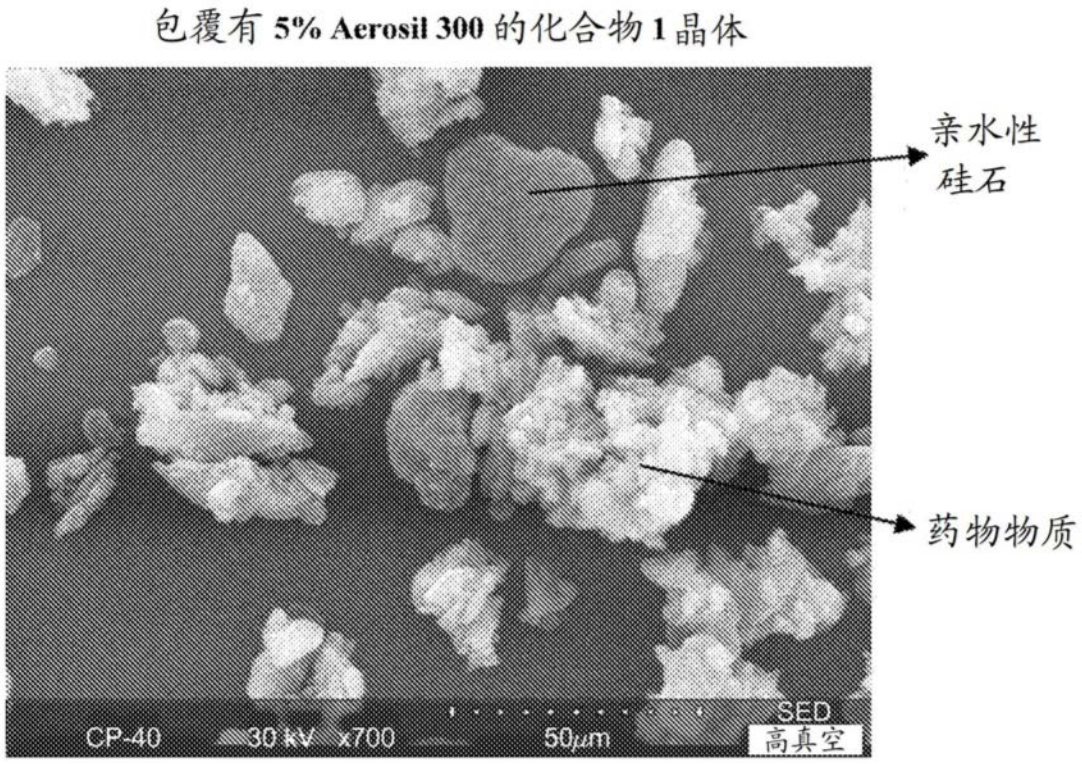

包覆有 5% Aerosil 300 的化合物 1 晶体
亲水性硅石
药物物质
CP-40
30 kV x700
50μm
SED
高真空

图18B

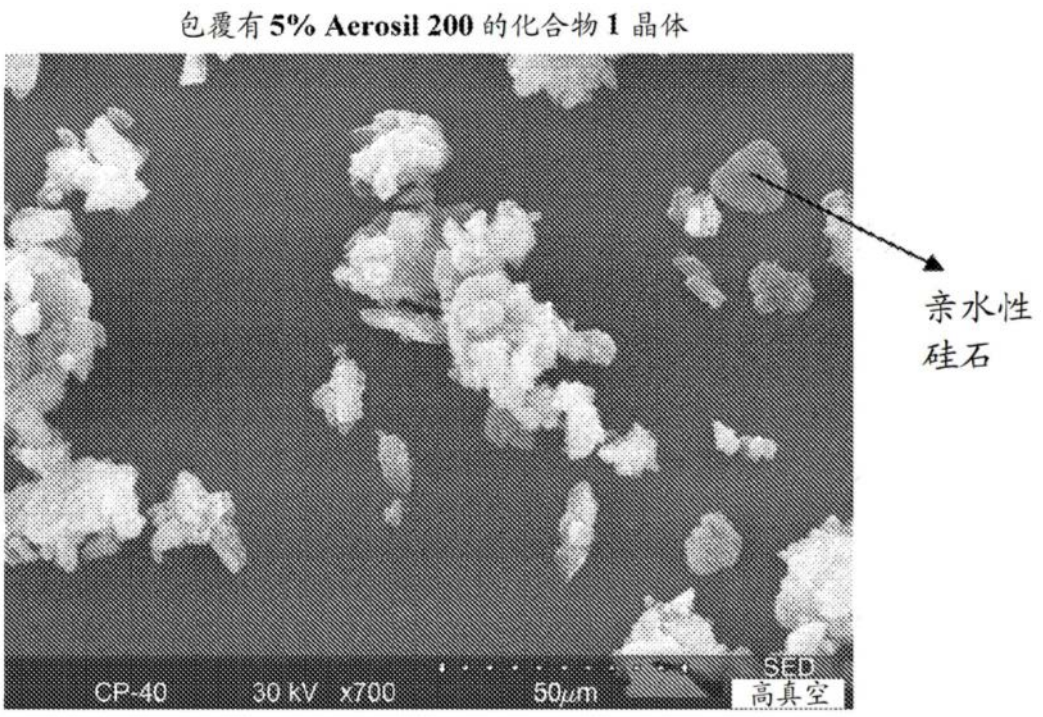

包覆有5% Aerosil 200 的化合物 1 晶体
亲水性
硅石
CP-40
30 kV x700
50μm
SED
高真空

图18C

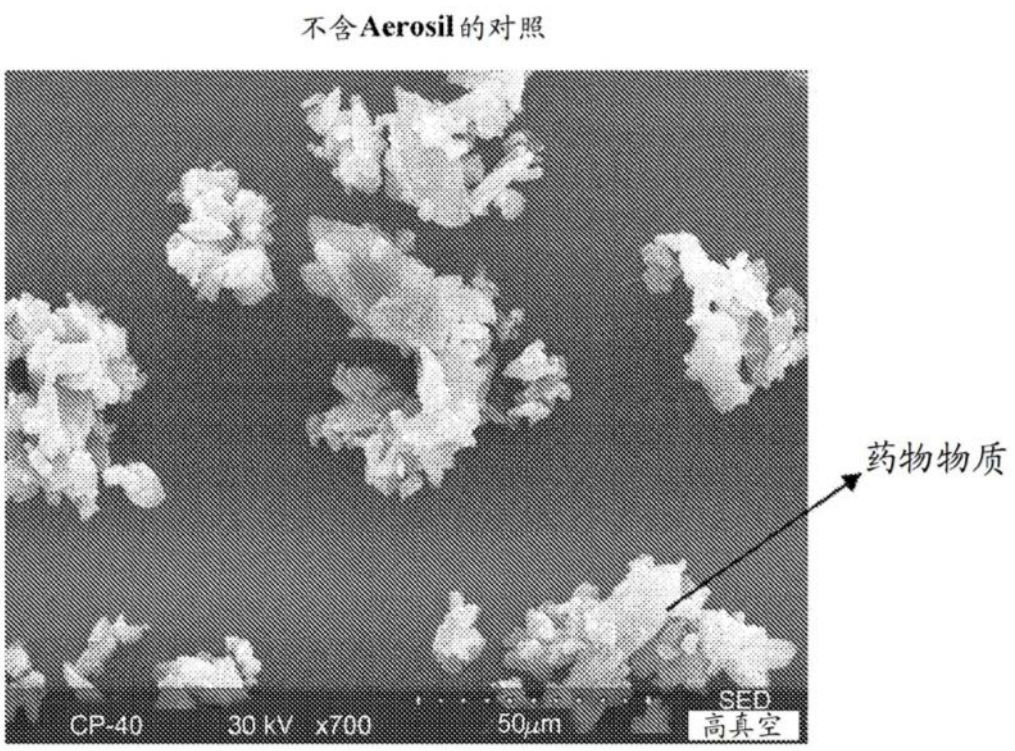

不含Aerosil的对照
药物物质
CP-40
30 kV x700
50μm
SED
高真空

图18D

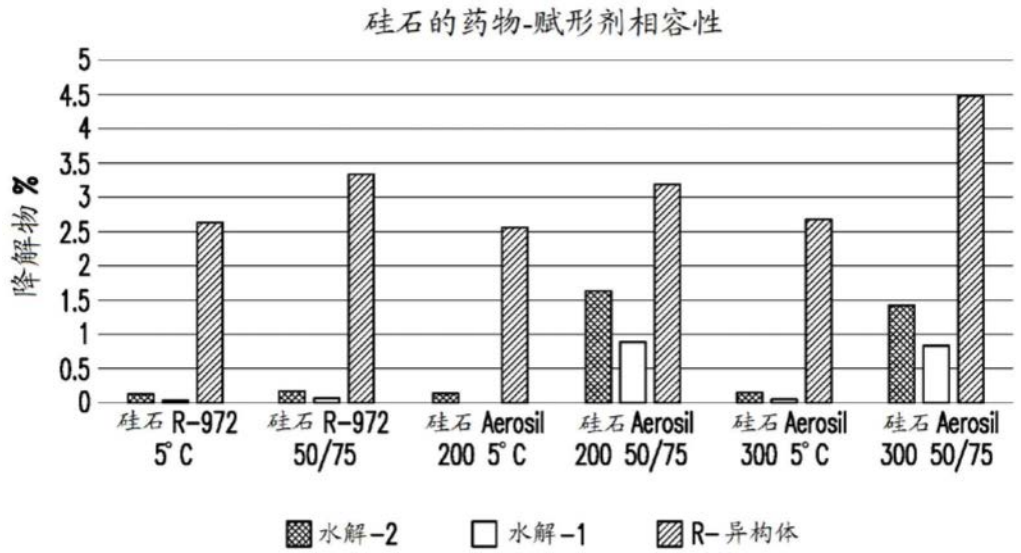

硅石的药物-赋形剂相容性
降解物 %
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
硅石 R-972 5°C
硅石 R-972 50/75
硅石 Aerosil 200 5°C
硅石 Aerosil 200 50/75
硅石 Aerosil 300 5°C
硅石 Aerosil 300 50/75
水解-2
水解-1
R-异构体

图19

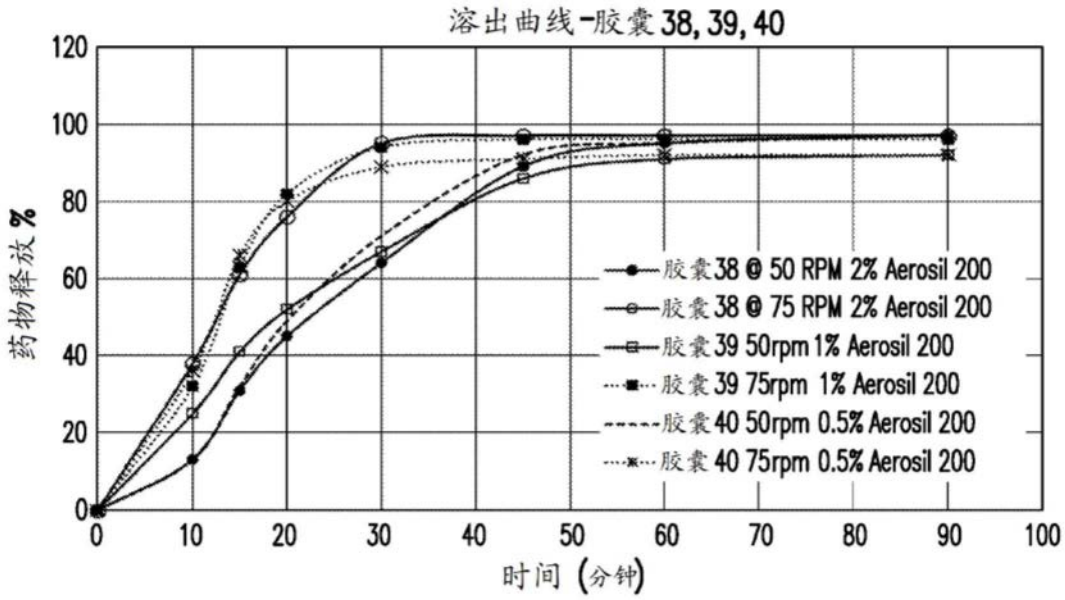

溶出曲线-胶囊 38, 39, 40
药物释放 %
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间 (分钟)
胶囊38 @ 50 RPM 2% Aerosil 200
胶囊38 @ 75 RPM 2% Aerosil 200
胶囊39 50rpm 1% Aerosil 200
胶囊39 75rpm 1% Aerosil 200
胶囊40 50rpm 0.5% Aerosil 200
胶囊40 75rpm 0.5% Aerosil 200

图20

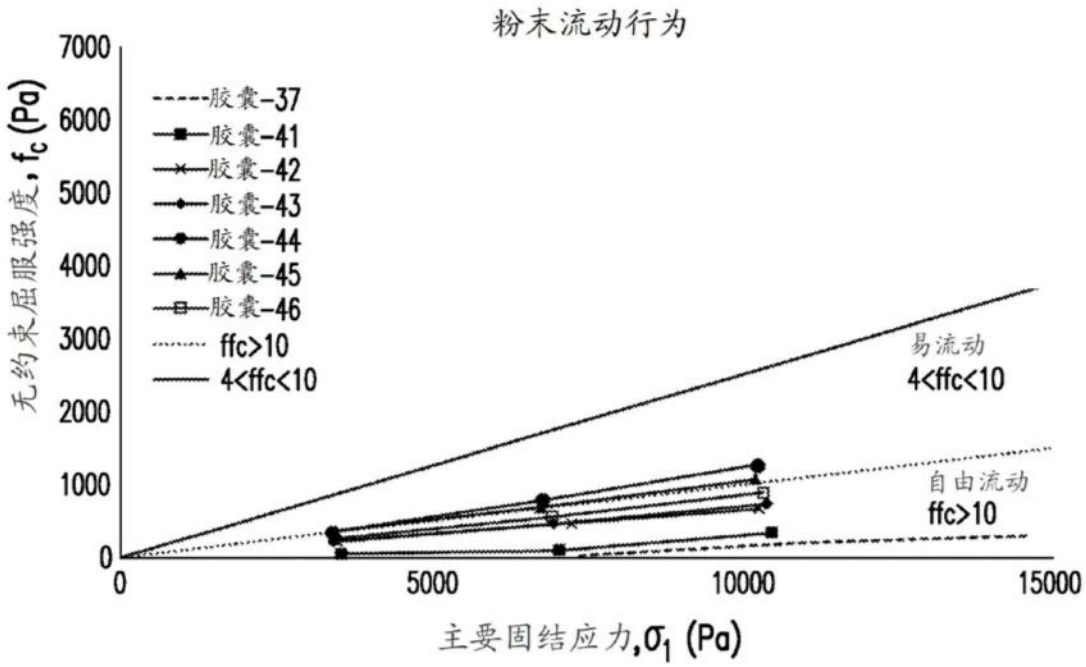

粉末流动行为
无约束屈服强度, f_c (Pa)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
胶囊-37
胶囊-41
胶囊-42
胶囊-43
胶囊-44
胶囊-45
胶囊-46
ffc>10
4<ffc<10
易流动
4<ffc<10
自由流动
ffc>10
0
5000
10000
15000
主要固结应力, σ_1 (Pa)

图21

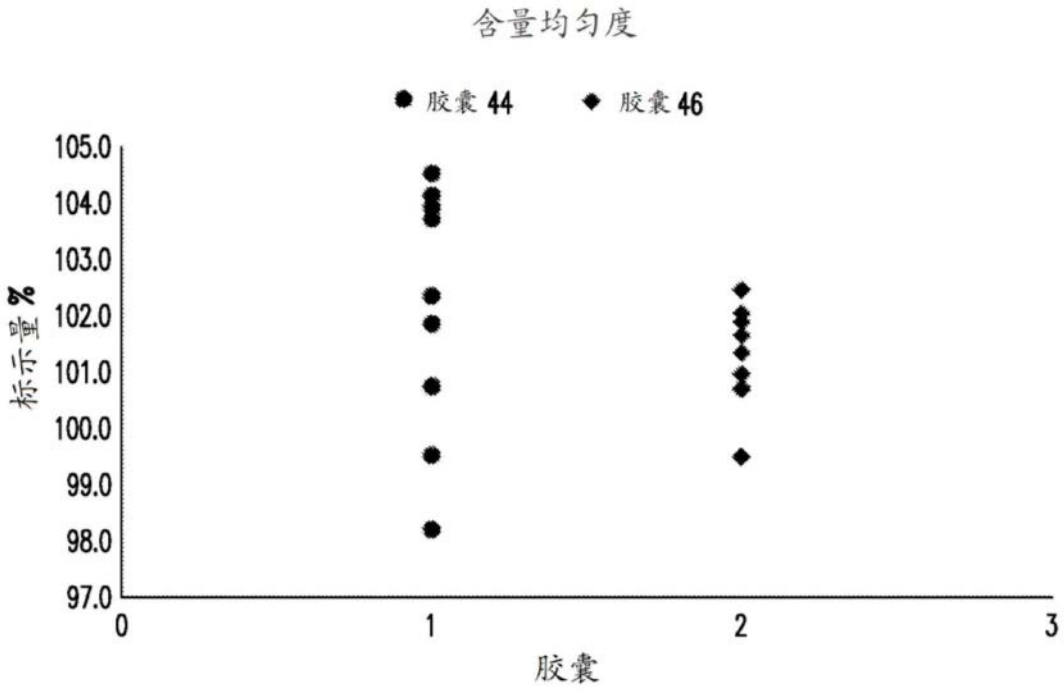

含量均匀度
胶囊 44
胶囊 46
标示量%
105.0
104.0
103.0
102.0
101.0
100.0
99.0
98.0
97.0
0
1
2
3
胶囊

图22

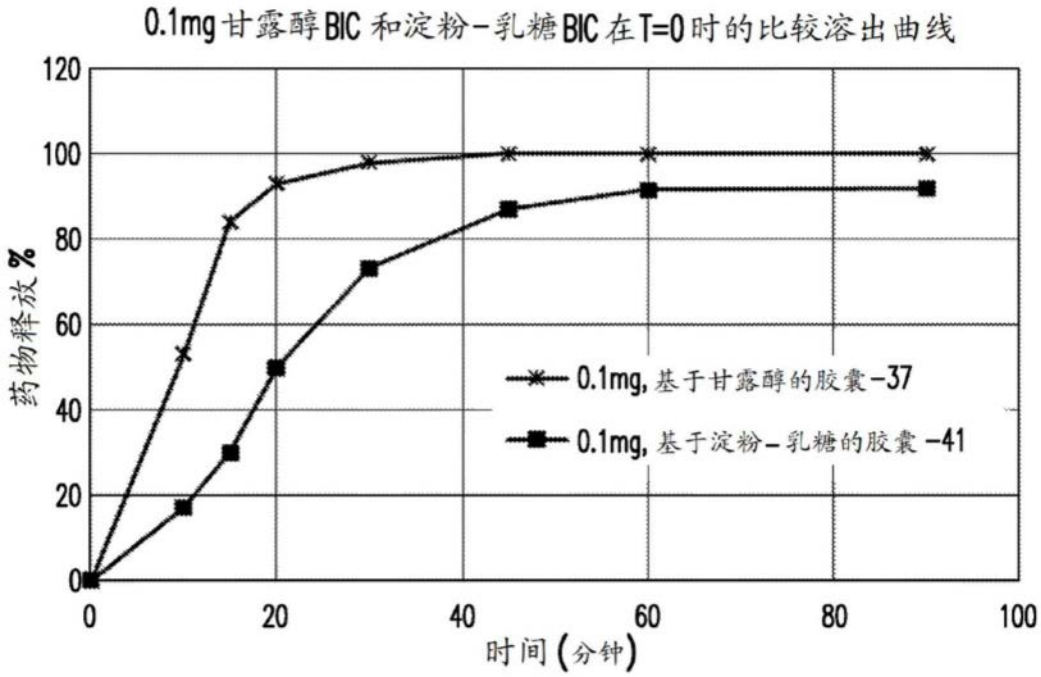

0.1mg甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC在T=0时的比较溶出曲线
药物释放%
时间(分钟)
0.1mg,基于甘露醇的胶囊-37
0.1mg,基于淀粉-乳糖的胶囊-41
0
20
40
60
80
100
120

图23

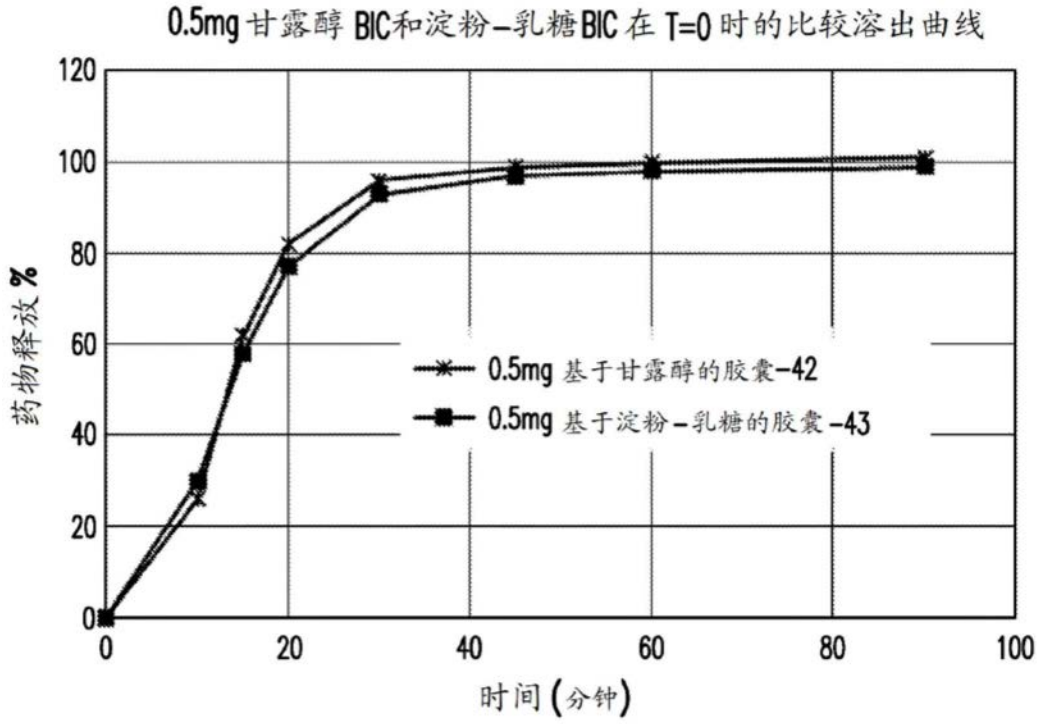

0.5mg甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC在T=0时的比较溶出曲线
药物释放%
时间(分钟)
0.5mg基于甘露醇的胶囊-42
0.5mg基于淀粉-乳糖的胶囊-43
0
20
40
60
80
100
120

图24

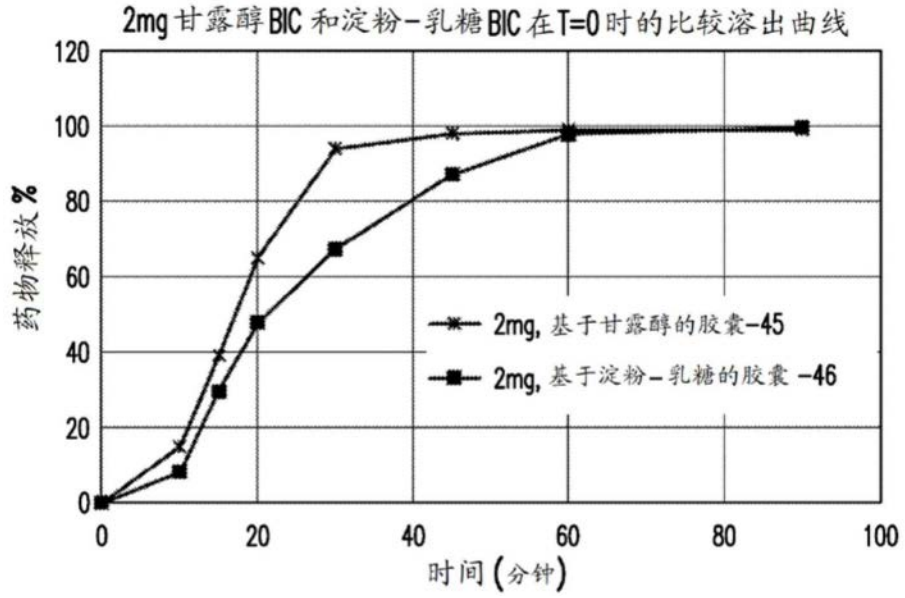

2mg甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC在T=0时的比较溶出曲线
药物释放%
时间(分钟)
2mg,基于甘露醇的胶囊-45
2mg,基于淀粉-乳糖的胶囊-46
0
20
40
60
80
100
120

图25

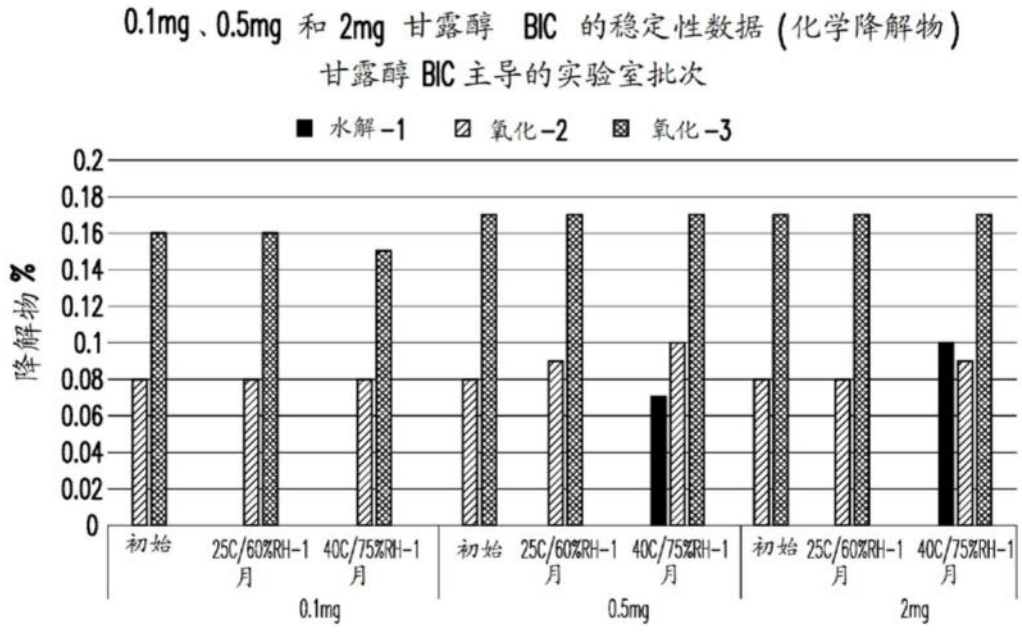

0.1mg、0.5mg和2mg甘露醇 BIC 的稳定性数据(化学降解物)
甘露醇BIC主导的实验室批次
水解-1
氧化-2
氧化-3
降解物%
初始
25C/60%RH-1月
40C/75%RH-1月
0.1mg
0.5mg
2mg

图26

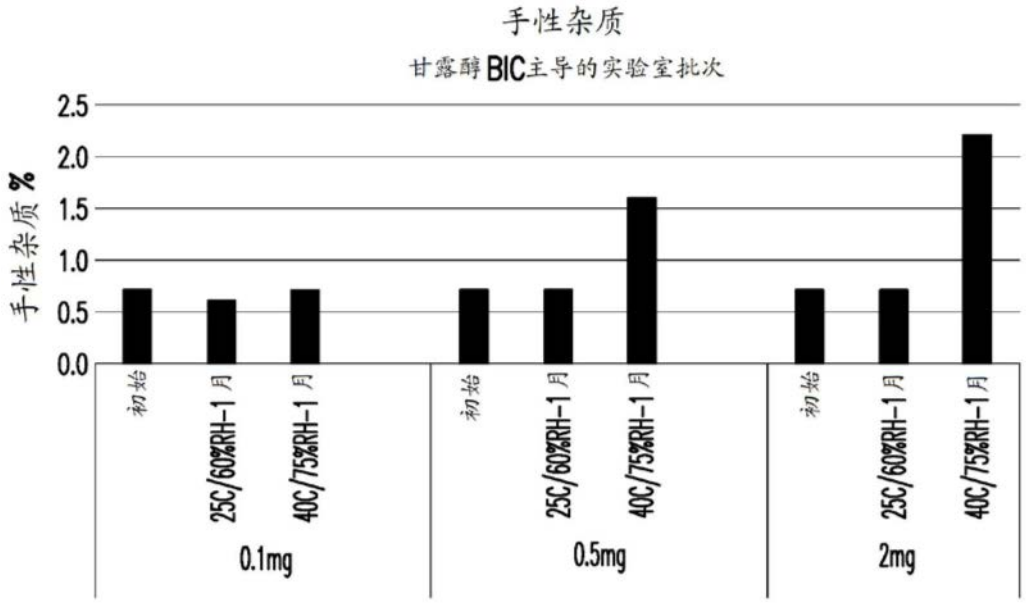

手性杂质
甘露醇BIC主导的实验室批次
手性杂质 %
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
初始
25C/60%RH-1月
40C/75%RH-1月
0.1mg
0.5mg
2mg

图27

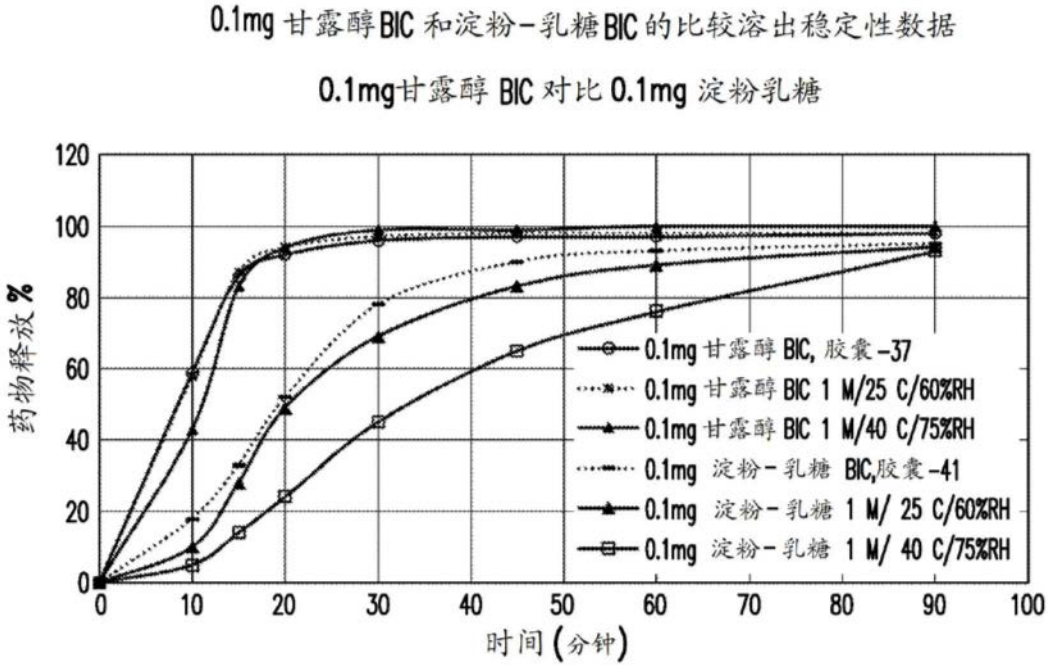

0.1mg 甘露醇BIC 和淀粉-乳糖BIC 的比较溶出稳定性数据
0.1mg甘露醇 BIC 对比 0.1mg 淀粉乳糖
药物释放 %
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间 (分钟)
0.1mg 甘露醇 BIC, 胶囊-37
0.1mg 甘露醇 BIC 1 M/25 C/60%RH
0.1mg 甘露醇 BIC 1 M/40 C/75%RH
0.1mg 淀粉-乳糖 BIC,胶囊-41
0.1mg 淀粉-乳糖 1 M/ 25 C/60%RH
0.1mg 淀粉-乳糖 1 M/ 40 C/75%RH

图28

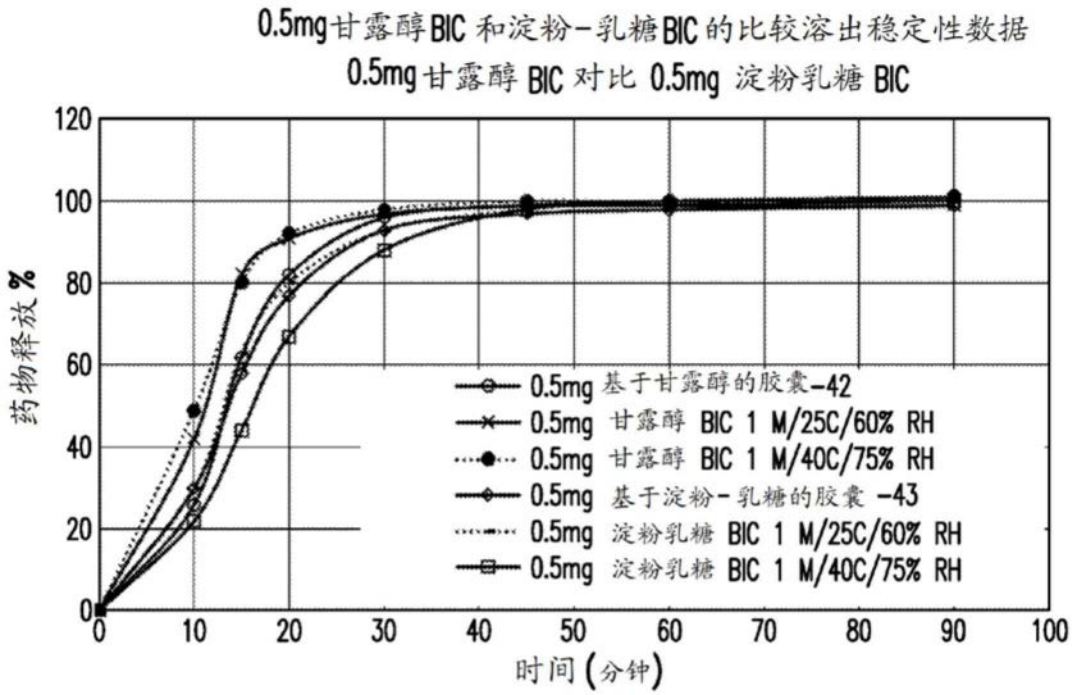

0.5mg甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC的比较溶出稳定性数据
0.5mg甘露醇 BIC 对比 0.5mg 淀粉乳糖 BIC
药物释放%
时间(分钟)
0.5mg 基于甘露醇的胶囊-42
0.5mg 甘露醇 BIC 1 M/25C/60% RH
0.5mg 甘露醇 BIC 1 M/40C/75% RH
0.5mg 基于淀粉-乳糖的胶囊 -43
0.5mg 淀粉乳糖 BIC 1 M/25C/60% RH
0.5mg 淀粉乳糖 BIC 1 M/40C/75% RH

图29

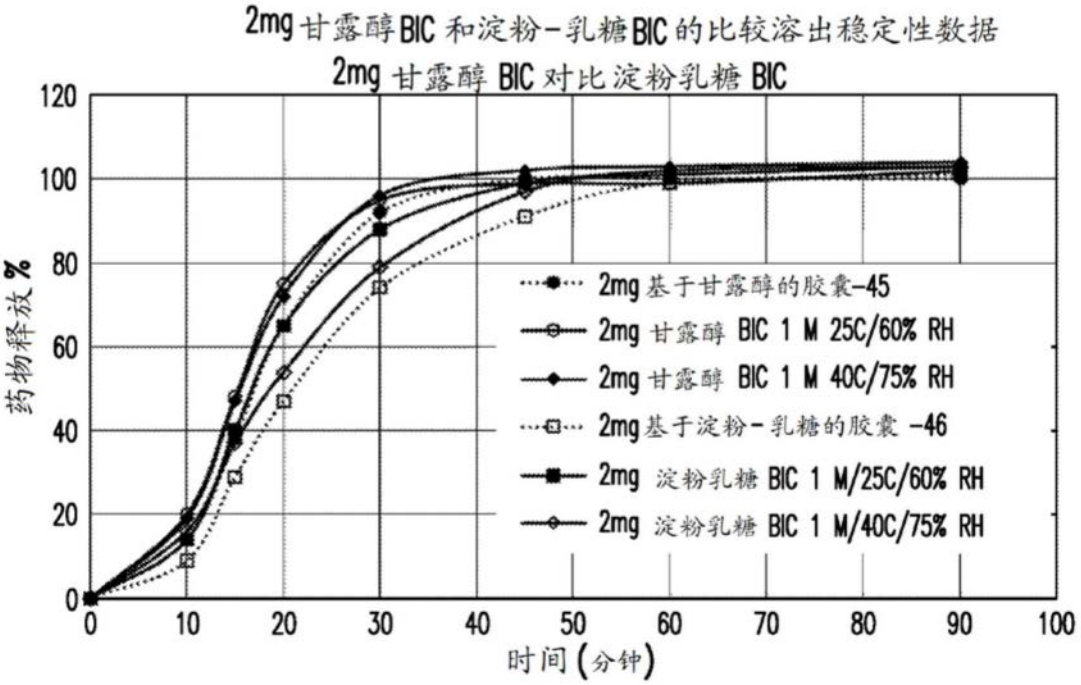

2mg甘露醇BIC和淀粉-乳糖BIC的比较溶出稳定性数据
2mg 甘露醇 BIC 对比淀粉乳糖 BIC
药物释放%
时间(分钟)
2mg基于甘露醇的胶囊-45
2mg 甘露醇 BIC 1 M 25C/60% RH
2mg 甘露醇 BIC 1 M 40C/75% RH
2mg基于淀粉-乳糖的胶囊 -46
2mg 淀粉乳糖 BIC 1 M/25C/60% RH
2mg 淀粉乳糖 BIC 1 M/40C/75% RH

图30