



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112165958 A

(43) 申请公布日 2021.01.01

(21) 申请号 201880068829.1

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22) 申请日 2018.10.26

代理人 封新琴

(30) 优先权数据

62/578,334 2017.10.27 US

(51) Int.CI.

A61K 45/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/14 (2006.01)

2020.04.22

A61K 31/506 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/5377 (2006.01)

PCT/US2018/057797 2018.10.26

A61P 35/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02019/084462 EN 2019.05.02

A61P 35/02 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(71) 申请人 普莱希科公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 H·礼萨伊 M·尼西

P·N·易卜拉欣 G·C·维瑟

权利要求书4页 说明书33页 附图2页

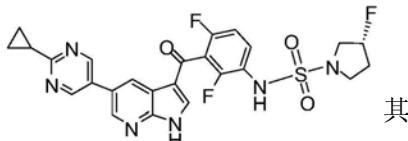
(54) 发明名称

调制激酶的化合物的制剂

(57) 摘要

提供了具有下式的化合物I的固体分散体、制备所述固体分散体的方法和使用所述固体分

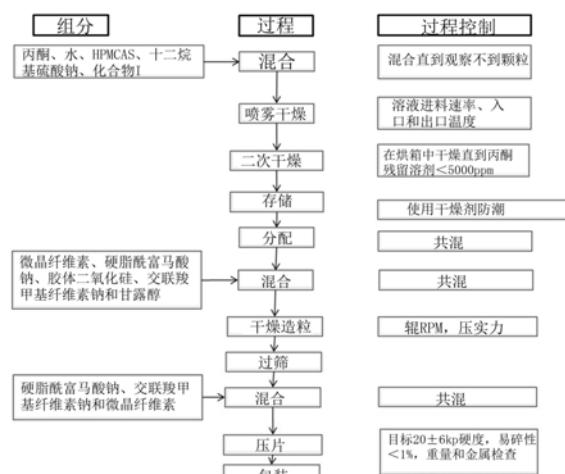
散体的方法：



其

化合物 I,

中化合物I基本上是无定形的。



1. 一种固体分散体,其包括具有下式的化合物I:



化合物 I,

其中化合物I是基本上无定形的。

2. 根据权利要求1所述的固体分散体,其中化合物I以其固态分子地分散在由羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HMPCAS)形成的聚合物基质中。

3. 根据权利要求2所述的固体分散体,其中所述HMPCAS为HMPCAS-LF、HMPCAS-MF、HMPCAS-HF、HMPCAS-LG、HMPCAS-MG或HMPCAS-HG。

4. 根据权利要求2-3中任一项所述的固体分散体,其中所述HMPCAS是HMPCAS-HG。

5. 根据权利要求2-4中任一项所述的固体分散体,其中在所述固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:1至约1:4。

6. 根据权利要求2-5中任一项所述的固体分散体,其中在所述固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:2.5至约1:3.5。

7. 根据权利要求2-6中任一项所述的固体分散体,其中在所述固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:2.6至约1:2.9。

8. 根据权利要求2-7中任一项所述的固体分散体,其还包含一种或多种表面活性剂。

9. 根据权利要求8所述的固体分散体,其中所述一种或多种表面活性剂是十二烷基硫酸钠。

10. 根据权利要求8或9中任一项所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约15%w/w至约35%w/w;HMPCAS的范围从约50%w/w到约85%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约1%w/w至约10%w/w。

11. 根据权利要求8-10中任一项所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约20%w/w至约30%w/w;HMPCAS的范围从约60%w/w到约80%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约3%w/w至约7%w/w。

12. 根据权利要求8-11中任一项所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约22%w/w至约28%w/w;HMPCAS的范围从约65%w/w到约75%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约4%w/w至约6%w/w。

13. 根据权利要求8-12中任一项所述的固体分散体,其中化合物I为约25%w/w;HMPCAS约为70%w/w;并且一种或多种表面活性剂为约5%w/w。

14. 根据权利要求8-13中任一项所述的固体分散体,其还包含一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;一种或多种填充剂/粘合剂;和一种或多种润滑剂。

15. 根据权利要求14所述的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范围为约0.5%w/w至约4%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约3%w/w至约9%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约20%w/w至约40%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.25%w/w至约1.25%w/w;并且其中化合物I、HMPCAS和表面活性剂的组合为约45.75%w/w至约

76.25%w/w。

16. 根据权利要求14所述的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范围为约1.0%w/w至约3%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约4%w/w至约8%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约25%w/w至约35%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.5%w/w至约1.0%w/w;并且其中化合物I、HPMCAS和表面活性剂的组合为约53%w/w至约69.5%w/w。

17. 根据权利要求14所述的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范围为约1.5%w/w至约2.5%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约5%w/w至约7%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约29%w/w至约33%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.7%w/w至约0.8%w/w;并且其中化合物I、HPMCAS和表面活性剂的组合为约56.7%w/w至约63.8%w/w。

18. 根据权利要求14-17中任一项所述的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂选自胶体二氧化硅、细分的二氧化硅、硅化微晶纤维素、氧化镁、聚乙二醇和交联羧甲基纤维素钠;所述一种或多种崩解剂选自碳酸氢钠、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;所述一种或多种填充剂/粘合剂选自微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糊精、麦芽糖、糊精、磷酸氢钙二水合物、磷酸氢二钙无水物、部分预糊化的淀粉和磷酸氢三钙;和所述一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和硬脂酰富马酸钠。

19. 根据权利要求14-18中任一项所述的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂是胶体二氧化硅;所述一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠;所述一种或多种填充剂/粘合剂是甘露醇和微晶纤维素,并且所述一种或多种润滑剂是硬脂酰富马酸钠。

20. 根据权利要求19所述的固体分散体,其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为约2:3至约3:2。

21. 根据权利要求19所述的固体分散体,其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为约1.1:1.0至约1.0:1.1。

22. 根据权利要求19-21中任一项所述的固体分散体,其中所述微晶纤维素选自Avicel PH-101、Avicel PH-102、Avicel PH-105、Avicel PH-112及其组合。

23. 根据权利要求19-22中任一项所述的固体分散体,其中所述微晶纤维素是Avicel PH-105和Avicel PH-101的组合。

24. 根据权利要求19-23中任一项所述的固体分散体,其中颗粒内微晶纤维素是Avicel PH-105和颗粒外微晶纤维素是Avicel PH-101。

25. 根据权利要求24所述的固体分散体,其中Avicel PH-105和Avicel PH-101的比例为约1:1至约1:3。

26. 根据权利要求25所述的固体分散体,其中Avicel PH-105和Avicel PH-101的比例为约1:1.8至约1:2.2。

27. 根据权利要求1所述的固体分散体,其还包含一种或多种增溶剂。

28. 根据权利要求27所述的固体分散体,其中所述一种或多种增溶剂选自牛磺胆酸钠,Labrasol、泊洛沙姆、聚乙二醇、共聚维酮、Transcutol P、丙二醇、Gelucire 44/14、HCO-60、乙醇、Cremophor EL、吐温80、2-羟丙基-β-环糊精和二甲基亚砜。

29. 根据权利要求28所述的固体分散体,其中所述一种或多种增溶剂选自泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮。

30. 根据权利要求27-29中任一项所述的固体分散体,其还包含一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;一种或多种填充剂/粘合剂;一种或多种润滑剂;一种或多种一种或多种表面活性剂;和一种或多种渗透剂。

31. 根据权利要求30所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约5%w/w至约12%w/w;所述一种或多种增溶剂的范围为约35%w/w至约65%w/w;所述一种或多种助流剂的范围为约0.5%w/w至约2%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约8%w/w至约22%w/w;所述一种或多种表面活性剂的范围为约0.5%w/w至约4%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约12%w/w至约24%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.25%w/w至约3.0%w/w;并且一种或多种渗透剂的范围为约2%w/w至约6%w/w。

32. 根据权利要求30所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约7%w/w至约10%w/w;所述一种或多种增溶剂的范围为约45%w/w至约55%w/w;所述一种或多种助流剂的范围为约0.75%w/w至约1.5%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约12%w/w至约18%w/w;所述一种或多种表面活性剂的范围为约1.0%w/w至约3%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约16%w/w至约20%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.50%w/w至约2%w/w;并且一种或多种渗透剂的范围为约3%w/w至约5%w/w。

33. 根据权利要求30所述的固体分散体,其中化合物I的范围为约7.5%w/w至约8.5%w/w;所述一种或多种增溶剂的范围为约48%w/w至约52%w/w;所述一种或多种助流剂的范围为约0.9%w/w至约1.1%w/w;所述一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约14%w/w至约16%w/w;所述一种或多种表面活性剂的范围为约1.5%w/w至约2.5%w/w;所述一种或多种崩解剂的范围为约17%w/w至约19%w/w;所述一种或多种润滑剂的范围为约0.75%w/w至约1.25%w/w;并且所述一种或多种渗透剂的范围为约3.5%w/w至约4.55%w/w。

34. 根据权利要求30-33中任一项所述的固体分散体,其中所述一种或多种表面活性剂选自泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮;所述一种或多种助流剂选自胶体二氧化硅、细分的二氧化硅、硅化微晶纤维素、氧化镁、聚乙二醇和交联羧甲基纤维素钠;所述一种或多种崩解剂选自碳酸氢钠、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;所述一种或多种填充剂/粘合剂选自微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糊精、麦芽糖、糊精、磷酸氢钙二水合物、磷酸氢二钙无水物、部分预糊化的淀粉和磷酸氢三钙;和所述一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和硬脂酰富马酸钠;所述表面活性剂是十二烷基硫酸钠;和所述渗透剂是氯化钠。

35. 根据权利要求34所述的固体分散体,其中所述一种或多种表面活性剂是泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮;所述一种或多种助流剂是胶体二氧化硅;所述一种或多种崩解剂是碳酸氢钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;所述一种或多种填充剂/粘合剂是微晶纤维素和甘露醇;润滑剂是硬脂酸镁;所述表面活性剂是十二烷基硫酸钠;和所述渗透剂是氯化钠。

36. 根据权利要求1-35中任一项所述的固体分散体,其中所述组合物为适于口服剂量的片剂形式。

37. 根据权利要求36所述的固体分散体,其中所述片剂悬浮在水或含水溶剂中。

38. 一种治疗BRAF突变相关的疾病或病症的方法,包括给有此需要的受试者施用治疗有效量的根据上面权利要求中任一项所述的固体分散体,其中所述BRAF突变有关的疾病或病症是黑色素瘤,结肠直肠癌,甲状腺乳头状癌,乳头颈咽管瘤,间变性甲状腺癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,胃癌,胆管癌,Barrett食管癌,头和颈部癌,肝细胞癌,乳腺癌,Langerhan细胞组织细胞增生症,胃肠道间质细胞瘤(GIST),多发性骨髓瘤,小儿星形细胞瘤,多形性黄体星形细胞瘤,慢性粒细胞性白血病,急性粒细胞性白血病,双表型B骨髓性单核细胞白血病,急性骨髓性白血病,毛细胞白血病,痣,Erdheim-Chester病,恶性外周神经鞘膜瘤,炎性和自身免疫性疾病,腱鞘巨细胞瘤,色素沉着绒毛结节性滑膜炎,腱鞘的巨细胞瘤,骨巨细胞瘤,宫颈癌,子宫内膜癌,生殖细胞瘤,前列腺癌,膀胱癌,肌细胞瘤,后肾腺瘤,胰腺肿瘤,神经内分泌肿瘤,内分泌肿瘤,肾上腺肿瘤,肾上腺髓样肿瘤,腮腺囊状腺癌,多形性胶质母细胞瘤,胆管癌,包括胆管腺瘤,胆管癌,B细胞慢性淋巴细胞增生性疾病,树突状肉瘤,组织细胞肉瘤,或淋巴瘤。

39. 根据权利要求38所述的方法,其中所述BRAF突变相关疾病或病症是肝细胞癌,Langerhan细胞组织细胞增生症,Erdheim Chester病,胃肠道间质细胞瘤,毛细胞白血病,毛细胞白血病,黑素瘤,结直肠癌,甲状腺乳头状癌,变性甲状腺癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,结直肠癌,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,胃癌,胆管癌,或Barrett食管癌。

40. 根据权利要求38-39中的任一项所述的方法,进一步包括共同给予所述受试者CYP抑制剂。

41. 根据权利要求40所述的方法,其中所述CYP抑制剂是CYP3A抑制剂。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述CYP3A抑制剂是波西普列韦、考比司他、康尼伐普坦、达诺普列韦和利托那韦、艾维特格拉韦和利托那韦、葡萄柚汁、靛地那韦和利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦和利托那韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦和利托那韦、泰拉普列韦、提普拉那韦和利托那韦、曲林霉素、伏立康唑、克拉霉素、地尔硫卓、依德利西布、奈法唑酮、奈非那韦或帕利他普列韦和利托那韦以及ombitasvir和/或达沙布韦。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中所述CYP3A抑制剂是考比司他。

调制激酶的化合物的制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119(e)要求2017年10月27日提交的美国临时申请62/578,334的权益,其以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

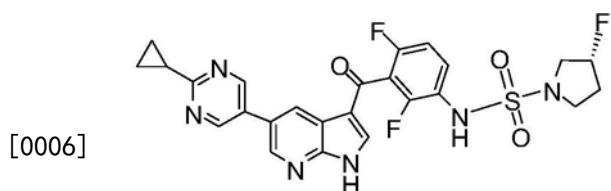
[0003]公开的是可用于治疗疾病的生物活性化合物的新的组合物,以及制备这种组合物的方法。

背景技术

[0004] (R)-N-(3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺是BRAF的突变形式的有效抑制剂,并且可用于治疗BRAF介导的疾病,如转移性黑色素瘤、甲状腺癌和结肠直肠癌。该化合物及其合成已在WO 2012/109075和WO2016/191303中描述。对于开发这种和其他相关生物活性分子的有效且安全的制剂仍然存在兴趣。

发明内容

[0005] 本公开涉及包含具有下式的化合物I的固体分散体：



化合物 I,

[0007] 其中化合物I是基本上无定形的。

[0008] 在另一个实施方案中,本发明的固体分散体进一步包含一种或多种赋形剂。

[0009] 在另一个实施方案中,本公开的固体分散体还包含一种或多种增溶剂。

[0010] 在本公开的固体分散体的另一个实施方案中，化合物I以其固态分子地分散在由羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HMPCAS)形成的聚合物基质中。

〔0011〕 本公开内容还涉及制备本公开内容的固体分散体的方法。

〔0012〕 本公开还涉及通过本公开的方法制备的固体分散体。

[0013] 本公开还涉及治疗患有由突变BRAF(包括BRAF V600E)介导的疾病或病症的受试者的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的固体分散体。

[0014] 本公开内容还涉及治疗由突变BRAF(包括BRAF V600E)介导的疾病或病症的受试者的方法,所述方法包括将本公开内容的任何固体分散体与一种或多种CYP抑制剂(包括CYP3A4抑制剂)组合施用给受试者。

〔0015〕 根据以下详细描述和权利要求，其他的方面和实施方案将是显而易见的。

附图说明

[0016] 图1是用于通过热熔挤出制造无定形化合物I的固体分散体的工艺流程图。

[0017] 图2是通过喷雾干燥分散制造无定形化合物I的固体分散体的工艺流程图。

具体实施方式

[0018] 定义

[0019] 如本文所用,除非另外明确指示,否则以下定义适用:

[0020] 除非明确相反地指出,否则在所提供的结构内,或在与结构相关的变量的定义内,在本文所述的式中指定的所有原子旨在包括其任何同位素。应当理解,对于任何给定的原子,同位素可以基本上根据其天然存在的比例存在,或者可以使用本领域技术人员已知的合成方法相对于一种或多种同位素增强一种或多种特定原子。因此,氢包括例如¹H、²H、³H;碳包括例如¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C;氧包括例如¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O;氮包括例如¹³N、¹⁴N、¹⁵N;硫包括例如³²S、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁷S、³⁸S;氟包括例如¹⁷F、¹⁸F、¹⁹F;氯包括例如³⁵Cl、³⁶Cl、³⁷Cl、³⁸Cl、³⁹Cl;等等。

[0021] “BRAF”是一种人类基因,其编码称为BRAF的蛋白激酶。与BRAF突变相关的疾病可以是BRAF V600突变和非V600突变。BRAF V600突变导致BRAF中600位(缬氨酸)的氨基酸取代。

[0022] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating)”、“疗法(therapy/therapies)”和类似术语是指以有效预防缓解或改善疾病或病状的一种或多种症状(即,适应症)和/或延长所治疗个体的存活期的量来给予物质,例如,任何一种或多种如本文所描述的化合物。

[0023] 如本文所用,术语“胶囊制剂”是指本公开中任何固体分散体的胶囊。

[0024] 如本文所用,术语“片剂制剂”是指本公开中任何固体分散体的片剂。

[0025] 如本文所用,术语“受试者”是指用本文所述的化合物治疗的活生物体,包括但不限于任何哺乳动物,例如人,其他灵长类动物,运动动物,商业感兴趣的动物,例如牛,马等农场动物或狗和猫等宠物。

[0026] 如本文所用,在定量测量的上下文中使用的术语“约”表示指示的量±10%。例如,“约2:8”意味着1.8-2.2:7.2-8.8。

[0027] 如本文所用,术语“无定形的”是指材料在分子水平上缺乏长程有序并且根据温度可表现出固体或液体的物理性质的状态。通常,这种材料不会给出独特的X射线衍射图,并且尽管表现出固体的特性,但在形式上更描述为液体。在加热时,发生从固体到液体性质的变化,其特征在于状态变化,通常是二级变化(玻璃化转变)。

[0028] 如本文所用,术语“基本无定形的”表示组合物中存在的化合物的大于60%;或大于65%;或大于70%;或大于75%;或大于80%;或大于85%;或大于90%;或大于95%;或大于99%是无定形形式。“基本上无定形的”也可以指具有不超过约20%的结晶度或不超过约10%的结晶度;或不超过约5%的结晶度;或不超过约2%的结晶度;或不超过约1%的结晶度的材料。

[0029] 如本文所用,术语“固体分散体”是指具有至少两种组分的任何固体组合物。在某些实施方案中,本文公开的固体分散体包括活性成分(例如化合物1);其优选分散在至少一种其他组分之中,例如聚合物如HMPCAS。在某些实施方案中,本文公开的固体分散体是药物

分散体,其包含至少一种药学或生物学活性成分(例如化合物I)。在一些实施方案中,固体分散体包括与聚合物分子分散的化合物I。优选地,固体分散体以一相体系存在。

[0030] 如本文所用,如本文所用的术语“结晶”是指固相,其中材料在分子水平上具有规则的内部结构并且给出具有限定的峰的独特的X射线衍射图。当充分加热时,这种材料也将表现出液体的性质,但是从固体到液体的改变的特征在于相变,通常是一级(熔点)。

[0031] 如本文所用,如本文所用的术语“粘合剂”是指可用于将载体的活性和惰性组分结合在一起以维持内聚和离散部分的任何药学上可接受的膜。粘合剂的非限制性实例包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、共聚维酮、乙基纤维素及其组合。

[0032] 如本文所用,如本文所用的术语“崩解剂”是指一种物质,其在添加到固体制剂中后,在给药后促进其分解或崩解,并允许尽可能有效地释放活性成分以允许其快速溶解。崩解剂的非限制性实例包括羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮改性的玉米淀粉及其组合。

[0033] 如本文所用,本文所用的术语“润滑剂”是指赋形剂,其被添加到粉末共混物中以防止压实的粉末块在压片或封装过程中粘附到设备上。它有助于将片从模具中弹出,并可以改善粉末流动性。润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅、矿物油及其组合。

[0034] 如本文所用,如本文所用的术语“助流剂”是指用于片剂和胶囊剂中以改善片剂压制期间的流动性并产生抗结块作用的试剂。助流剂的非限制性实例包括胶体二氧化硅、纤维素、氧化镁及其组合。

[0035] 如本文所用,如本文所用的术语“%w/w”是指基于包含该组分的组合物的总重量,该组分的重量。例如,如果组分A在100mg组合物中的含量为50%w/w,则组分A的含量为50mg。

[0036] 如本文所用,术语“表面活性剂”是指降低液体与固体之间的表面张力的物质,其可以改善活性剂的润湿性或改善活性剂的溶解性。表面活性剂的非限制性实例包括泊洛沙姆407和月桂基硫酸钠。

[0037] 如本文所用,术语“增溶剂”是指能够增加活性剂的溶解度的物质。增溶剂的非限制性实例包括聚乙二醇和共聚维酮。

[0038] 如本文所用,如本文所用的术语“渗透剂”是指为了将水分配到整个芯中而优先将水吸入片剂芯中的水溶性组分,从而可以释放包含在芯中的活性成分。渗透剂的非限制性实例包括氯化钠和氯化钾。

[0039] 如本文所用,术语“分子地分散”是指化合物的随机分布(例如I化合物与聚合物)。在某些实施方案中,化合物以细分的最终状态存在于聚合物中。参见例如M.G.Vachon等人,J Microencapsulation 14:281-301(1997)和Vandelli等人,J Microencapsulation,10:55-65(1993)。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物I)可以以固体形式分散在由聚合物形成的基质内,使得化合物以其无定形形式固定。化合物是否分子地分散在聚合物中可以通过多种方式证明,例如,通过具有单一玻璃化转变温度的所得固体分子配合物。

[0040] 在使用、测试或筛选本身为或可为调节剂的化合物的情形下,术语“接触”意味着引起一种或多种化合物足够接近特定分子、复合物、细胞、组织、生物体或在所述化合物与其它指定物质之间可能发生潜在结合相互作用和/或化学反应的其它指定物质。

[0041] 术语“药学上可接受的”指示,所指示的物质不具有将引起相当谨慎的医生在考虑到待治疗的疾病或病症和相应给药途径的情况下避免向患者给予所述物质的特性。举例来说,通常要求此类物质基本上是无菌的,例如对于可注射剂是无菌的。

[0042] 在本上下文中,术语“治疗有效”或“有效量”指示,物质或物质的量有效预防、缓解或改善疾病或医学病状的一种或多种症状和/或延长受试者的存活期。在某些实施方案中,“治疗有效量”的化合物I是指这样的剂量和/或给药持续抑制突变BRAF激酶例如BRAF V600E所需的时间期间。此外,治疗有效量可以是其中总体治疗有益效果超过毒性或不良副作用的量。治疗有效量的化合物I可根据所治疗的受试者的疾病状态、年龄和体重而变化。因此,剂量方案通常根据每种特定情况的个体需求进行调整,并且在本领域技术范围内。在某些实施方案中,用于向成年人施用化合物I的合适日剂量可以为约50mg至约3200mg;或者约75mg至约2000mg,但是当指示时可以超过上限和下限。化合物I的每日剂量可以作为单剂量、以分剂量施用或者对于肠胃外给药,它可以作为皮下注射给予。

[0043] 在本上下文中,术语“协同有效”或“协同效应”表示,当组合使用时,两种或更多种治疗有效的化合物提供的改善的治疗效果大于基于每种化合物本身的效果所预期的加和效果。

[0044] 如本文所用,术语“调节(modulating或modulate)”是指改变生物活性的作用,尤其是与特定生物分子如蛋白激酶相关的生物活性。例如,特定生物分子的激动剂或拮抗剂通过增加(例如激动剂、激活剂)或减少(例如拮抗剂、抑制剂)生物分子如酶的活性调节该生物分子例如酶的活性。这种活性通常分别以抑制剂或活化剂相对于例如酶的化合物的抑制浓度(IC_{50})或激发浓度(EC_{50})表示。

[0045] 如本文所用,术语“混合物”或“共混物”是可互换的并且意指组合两种或多种物质。

[0046] 本公开的组合物可用于口服给予受试者以治疗由BRAF调节的疾病和病症和BRAF的突变形式介导的疾病。在某些实施方案中,本公开的组合物具有改善的生物利用度。

[0047] 固体分散体

[0048] 实施方案1涉及包含具有下式的化合物I的固体分散体:



化合物 I,

[0050] 其中化合物I是基本上无定形的。

[0051] 化合物I描述于美国专利公开2014/0128373。化合物I是非常有效的突变BRAF激酶抑制剂(在本文中也称为突变BRAF),包括BRAF V600E,并且也是特别强的悖论破坏者(paradox breaker)。化合物I不激活第一代BRAF V600E突变抑制剂的典型MAPK途径。因此,化合物I在这方面是非常有利的,并且已经被测试并证明其对于多种适应症具有潜在的用途,如美国专利公开2016/0339025A1所述。

[0052] 实施方式2涉及根据实施方式1的固体分散体,其中化合物I以其固态分子地分散

在由羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HMPCAS)形成的聚合物基质中。

[0053] 实施方式3涉及根据实施方式2的固体分散体,其中所述HMPCAS为HMPCAS-LF、HMPCAS-MF、HMPCAS-HF、HMPCAS-LG、HMPCAS-MG或HMPCAS-HG。

[0054] 实施方案4涉及根据实施方案3的固体分散体,其中所述HMPCAS为HMPCAS-HG。

[0055] 实施方案5涉及根据实施方案2-4中任一项的固体分散体,其中在固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:1至约1:4。

[0056] 实施方案6涉及根据实施方案2-5中任一项的固体分散体,其中在固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:2.5至约1:3.5。

[0057] 实施方案7涉及根据实施方案2-6中任一项的固体分散体,其中在固体分散体中化合物I与HMPCAS的重量比为约1:2.6至约1:2.9。

[0058] 实施方案8涉及根据实施方案2-7中任一项的固体分散体,其还包含一种或多种表面活性剂。

[0059] 实施方案9涉及根据实施方案8的固体分散体,其中所述一种或多种表面活性剂是十二烷基硫酸钠(SLS)。

[0060] 实施方案10涉及根据实施方案8或9中任一项的固体分散体,其中化合物I的范围为约15%w/w至约35%w/w;HMPCAS的范围从约50%w/w到约85%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约1%w/w至约10%w/w。

[0061] 实施方案11涉及根据实施方案8-10中任一项的固体分散体,其中化合物I的范围为约20%w/w至约30%w/w;HMPCAS的范围从约60%w/w到约80%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约3%w/w至约7%w/w。

[0062] 实施方案12涉及实施方案8-11中任一项的固体分散体,其中化合物I的范围为约22%w/w至约28%w/w;HMPCAS的范围为约65%w/w至约75%w/w;以及所述一种或多种表面活性剂的范围为约4%w/w至约6%w/w。

[0063] 实施方案13涉及根据实施方案8-12中任一项的固体分散体,其中化合物I为约25%w/w;

[0064] HMPCAS约为70%w/w;并且一种或多种表面活性剂为约5%w/w。

[0065] 实施方案14涉及根据实施方案8-13中任一项的固体分散体,其还包含一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;一种或多种填充剂/粘合剂;和一种或多种润滑剂。

[0066] 实施方案15涉及根据实施方案14的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范围为约0.5%w/w至约4%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约3%w/w至约9%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约20%w/w至约40%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.25%w/w至约1.25%w/w;并且其中化合物I、HMPCAS和表面活性剂的组合为约45.75%w/w至约76.25%w/w。

[0067] 实施方案16涉及根据实施方案14的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范围为约1.0%w/w至约3%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约4%w/w至约8%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约25%w/w至约35%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.5%w/w至约1.0%w/w;并且其中化合物I、HMPCAS和表面活性剂的组合为约53%w/w至约69.5%w/w。

[0068] 实施方案17涉及根据实施方案14的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂的范

围为约1.5%w/w至约2.5%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约5%w/w至约7%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约29%w/w至约33%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.7%w/w至约0.8%w/w;并且其中化合物I、HPMCAS和表面活性剂的组合为约56.7%w/w至约63.8%w/w。

[0069] 实施方案18涉及根据实施方案14-17中任一项的固体分散体,其中一种或多种助流剂选自胶体二氧化硅、细分的二氧化硅、硅化微晶纤维素、氧化镁、聚乙二醇和交联羧甲基纤维素钠;一种或多种崩解剂选自碳酸氢钠、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;一种或多种填充剂/粘合剂选自微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糊精、麦芽糖、糊精、磷酸氢钙二水合物、磷酸氢二钙无水物、部分预糊化的淀粉和磷酸氢三钙;和所述一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和硬脂酰富马酸钠。

[0070] 实施方案19涉及根据实施方案14-18中任一项的固体分散体,其中所述一种或多种助流剂是胶体二氧化硅;一种或多种崩解剂是交联羧甲基纤维素钠;所述一种或多种填充剂/粘合剂是甘露醇和微晶纤维素,并且所述一种或多种润滑剂是硬脂酰富马酸钠。

[0071] 实施方案20涉及根据实施方案19的固体分散体,其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为约2:3至约3:2。

[0072] 实施方案21涉及根据实施方案19的固体分散体,其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为约1.1:1.0至约1.0:1.1。

[0073] 实施方案22涉及实施方案19-21中任一项的固体分散体,其中所述微晶纤维素选自Avicel PH-101、Avicel PH-102、Avicel PH-105、Avicel PH-112及其组合。

[0074] 实施方案23涉及实施方案19-22中任一项的固体分散体,其中微晶纤维素是Avicel PH-105和Avicel PH-101的组合。

[0075] 实施方案24涉及实施方案19-23中任一项的固体分散体,其中颗粒内微晶纤维素是Avicel PH-105和颗粒外微晶纤维素是Avicel PH-101。

[0076] 实施方案25涉及根据实施方案24的固体分散体,其中Avicel PH-105和Avicel PH-101的比例为约1:1至约1:3。

[0077] 实施方案26涉及根据实施方案25的固体分散体,其中Avicel PH-105和Avicel PH-101的比例为约1:1.8至约1:2.2。

[0078] 实施方案27涉及根据实施方案1的固体分散体,其还包含一种或多种增溶剂。

[0079] 实施方案28涉及根据实施方案27的固体分散体,其中一种或多种增溶剂选自牛磺胆酸钠,Labrasol、泊洛沙姆、聚乙二醇、共聚维酮、Transcutol P、丙二醇、Gelucire 44/14、HCO-60、乙醇、Cremophor EL、吐温80、2-羟丙基-β-环糊精和二甲基亚砜。

[0080] 实施方案29涉及根据实施方案28的固体分散体,其中一种或多种增溶剂是泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮。

[0081] 实施方案30涉及根据实施方案27-29中任一项的固体分散体,其还包含一种或多种助流剂;一种或多种崩解剂;一种或多种填充剂/粘合剂;一种或多种润滑剂;一种或多种一种或多种表面活性剂;和一种或多种渗透剂。

[0082] 实施方案31涉及实施方案30的组合物,其中化合物I的范围为约5%w/w至约12%w/w;一种或多种增溶剂的范围为约35%w/w至约65%w/w;一种或多种助流剂的范围为约

0.5%w/w至约2%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约8%w/w至约22%w/w;一种或多种表面活性剂的范围为约0.5%w/w至约4%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约12%w/w至约24%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.25%w/w至约3.0%w/w;并且一种或多种渗透剂的范围为约2%w/w至约6%w/w。

[0083] 实施方案32涉及实施方案30的组合物,其中化合物I的范围为约7%w/w至约10%w/w;一种或多种增溶剂的范围为约45%w/w至约55%w/w;一种或多种助流剂的范围为约0.75%w/w至约1.5%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约12%w/w至约18%w/w;一种或多种表面活性剂的范围为约1%w/w至约3%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约16%w/w至约20%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.50%w/w至约2%w/w;并且一种或多种渗透剂的范围为约3%w/w至约5%w/w。

[0084] 实施方案33涉及实施方案30的组合物,其中化合物I的范围为约7.5%w/w至约8.5%w/w;一种或多种增溶剂的范围为约48%w/w至约52%w/w;一种或多种助流剂的范围为约0.9%w/w至约1.1%w/w;一种或多种填充剂/粘合剂的范围为约14%w/w至约16%w/w;一种或多种表面活性剂的范围为约1.5%w/w至约2.5%w/w;一种或多种崩解剂的范围为约17%w/w至约19%w/w;一种或多种润滑剂的范围为约0.75%w/w至约1.25%w/w;并且一种或多种渗透剂的范围为约3.5%w/w至约4.55%w/w。

[0085] 实施方案34涉及实施方案30-33中任一项的固体分散体,其中所述一种或多种表面活性剂是泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮;一种或多种助流剂选自胶体二氧化硅、细分的二氧化硅、硅化微晶纤维素、氧化镁、聚乙二醇和交联羧甲基纤维素钠;一种或多种崩解剂选自碳酸氢钠、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;一种或多种填充剂/粘合剂选自微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糊精、麦芽糖、糊精、磷酸氢钙二水合物、磷酸氢二钙无水物、部分预糊化的淀粉和磷酸氢三钙;和所述一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇和硬脂酰富马酸钠;表面活性剂是十二烷基硫酸钠;和渗透剂是氯化钠。

[0086] 实施方案35涉及实施方案34的固体分散体,其中一种或多种表面活性剂是泊洛沙姆407、聚乙二醇400和共聚维酮;一种或多种助流剂是胶体二氧化硅;一种或多种崩解剂是碳酸氢钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮;一种或多种填充剂/粘合剂是微晶纤维素和甘露醇;润滑剂是硬脂酸镁;表面活性剂是十二烷基硫酸钠;和渗透剂是氯化钠。

[0087] 实施方案36涉及实施方案1-35中任一项的固体分散体,其中所述组合物为适于口服剂量的片剂形式。

[0088] 实施方案36 (a) 涉及实施方案32,其中所述片剂含有50-500mg的化合物I。

[0089] 实施方案36 (b) 涉及实施方案32,其中片剂含有75-300mg的化合物I。

[0090] 实施方案36 (c) 涉及实施方案32,其中片剂含有75-200mg的化合物I。

[0091] 实施方案36 (d) 涉及实施方案32,其中片剂含有75-150mg的化合物I。

[0092] 实施方案36 (e) 涉及实施方案32,其中片剂含有75-150mg的化合物I。

[0093] 实施方案36 (f) 涉及实施方案32,其中片剂含有75-150mg的化合物I。

[0094] 实施方案37涉及根据实施方案32的固体分散体,其中所述片剂悬浮在水或含水溶剂中。

[0095] 实施方案37 (a) 涉及根据本文所述的任何实施方案的固体分散体,其中所述固体

分散体为适于口服剂量的小袋形式。

[0096] 实施方案37 (b) 涉及包含根据本文所述的任何实施方案的固体分散体的片剂, 其中所述片剂含有150mg的化合物I。

[0097] 实施方案37 (c) 涉及实施方案37 (b), 其中固体分散体为喷雾干燥分散体。

[0098] 实施方案37 (d) 涉及实施方案37 (b) 或37 (c), 其中将片剂悬浮在任选包含调味剂的水溶液中。

[0099] 实施方案37 (e) 涉及实施方案37 (d), 其中将所述片剂悬浮在任选包含调味剂的水中。该实施方案中的调味剂的非限制性实例包括crystal light。

[0100] 可以在本公开的固体分散体中使用的助流剂的非限制性实例包括胶体二氧化硅、细分的二氧化硅、硅化微晶纤维素、氧化镁、聚乙二醇和交联羧甲基纤维素钠等, 或其混合物。一方面, 本公开的固体分散体包含胶体二氧化硅作为润滑剂。所有上述润滑剂都是可商购的。

[0101] 可用于本公开固体分散体的填充剂/粘合剂的非限制性实例包括微晶纤维素、甘露醇、山梨糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖、糊精、磷酸氢钙二水合物、无水磷酸氢钙、部分预胶化淀粉和磷酸三钙, 和类似物或其混合物。在某些实施方案中, 本公开的固体分散体含有微晶纤维素和甘露醇二者作为填充剂/粘合剂。所有上述赋形剂均可商购获得。

[0102] 可用于本公开的固体分散体中的崩解剂的非限制性实例包括碳酸氢钠、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯聚吡咯烷酮等, 或其混合物。在其他实施方案中, 本公开的固体分散体包含碳酸氢钠、交联羧甲基纤维素钠和交联聚维酮作为崩解剂。在其他实施方案中, 本公开的固体分散体包含交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂。所有上述崩解剂均可商购获得。

[0103] 可用于本公开固体分散体的润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、巴西棕榈蜡、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、硬脂酰富马酸钠等, 或其混合物。在一个方面, 润滑剂是硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠。在其他实施方案中, 本发明的固体分散体包含硬脂酰富马酸钠作为润滑剂。所有上述润滑剂都是可商购的。

[0104] 可用于本发明的固体分散体的非限制性实例增溶剂包括牛磺胆酸钠, Labrasol、泊洛沙姆、聚乙二醇、共聚维酮、Transcutol P、丙二醇、Gelucire 44/14、HCO-60、乙醇、CremophorEL、吐温80、2-羟丙基-β-环糊精和二甲基亚砜。在其他实施方案中, 本公开的固体分散体包含泊洛沙姆、聚乙二醇、共聚维酮作为增溶剂。在其他实施方案中, 本公开的固体分散体包含泊洛沙姆-407、聚乙二醇400和共聚维酮作为增溶剂。所有上述增溶剂都是可商购的。

[0105] 在另一个实施方案中, 用于本公开的固体分散体的增溶剂包括泊洛沙姆。泊洛沙姆可以不同等级获得。可用等级的实例包括泊洛沙姆(68、88、98、108、124、188、237、338和407)。在另一实施方案中, 所述泊洛沙姆是泊洛沙姆407。所有上述泊洛沙姆都是可商购的。

[0106] 在本公开的其他实施方案中, 化合物I与泊洛沙姆的重量比为约2:3至约3:2。在本公开的其他实施方案中, 化合物I与泊洛沙姆的重量比为约3:4至约4:3。在本公开的其他实施方案中, 化合物I与泊洛沙姆的重量比为约4:5至约5:4。在本公开的其他实施方案中, 化合物I与泊洛沙姆的重量比为约9:10至约10:9。在本公开的其他实施方案中, 化合物I与泊洛沙姆的重量比为约1:1。

[0107] 在本公开的其他实施方案中，本文所述的任何组合物中的交联聚维酮是 Polyplasdone®Ultra、Polyplasdone®Ultra-10、Polyplasdone®XL或Polyplasdone®XL-10。在本公开的其他实施方案中，本文描述的任何组合物中的交联聚维酮是 Polyplasdone®Ultra 或 Polyplasdone®Ultra-10。

[0108] 在本公开的其他实施方案中，化合物I的固体分散体可以使用无定形配制方法来制造。本公开的其他实施方案涉及通过本公开中描述的任何无定形配制方法制造的固体分散体。在某些实施方案中，可以使用热熔挤出 (HME) 方法来配制化合物I的无定形固体分散体制剂。在其他实施方案中，可以使用喷雾干燥分散方法来配制化合物I的无定形固体分散体制剂。在其他实施方案中，化合物I的无定形固体分散体制剂可以被胶囊化或压片。在其他实施方案中，化合物I的无定形固体分散体制剂可以被胶囊化。在其他实施方案中，化合物I的无定形固体分散体制剂可以被压片。

[0109] 制备化合物I的固体分散体的方法

[0110] 通过热熔挤出制造的无定形化合物I的固体分散体

[0111] 可以使用包括热熔挤出、研磨、共混和任选地压片的热熔挤出方法来配制无定形化合物I的固体分散体(本文称为制剂、HME固体分散体制剂或HME制剂)。可以将多个热熔挤出和研磨批次组合在一起进行共混和压片，以形成更大的批次大小。

[0112] 在本公开中描述的任何实施方案中，用于制备固体分散体的材料的量在所述重量百分比或比例的范围内。

[0113] 热熔挤出和研磨

[0114] 将适量的化合物I和一种或多种增溶剂，例如作为非限定性实例的共聚维酮，加入到混合器中并混合约5分钟。可使用的共混/混合设备的非限制性实例包括扩散混合器(例如，V型混合器或箱式混合器)或对流混合器(例如，垂直高强度混合器)。在另一个实施方案中，将V型混合器用于共混/混合。然后将内容物过筛，然后转移回混合器并混合约10分钟。

[0115] 在合适的容器中称量合适量的一种或多种增溶剂(例如聚乙二醇400 (PEG400))。另外约20g的PEG 400用于设置挤出机，并且这另外约20g的PEG 400不是固体分散体的一部分。使用适当的设定点并使用约20g的PEG 400设置挤出机以调节流速。

[0116] 将混合物添加到进料斗中，并开始挤出过程。根据需要调整和监视挤出参数。收集所得的粒状挤出物，并称重并放置在合适的容器中。

[0117] 共混

[0118] 向研磨的挤出物中以本公开中描述的量添加以下材料。将以下赋形剂首先称重并且过筛/研磨，然后将其添加到碾磨的挤出物中：一种或多种助流剂，如作为非限制性实例的胶态二氧化硅；一种或多种崩解剂，例如作为非限制性实例的交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和碳酸氢钠；一种或多种填充剂/粘合剂，例如作为非限制性实例的甘露醇和微晶纤维素；一种或多种增溶剂，例如作为非限制性实例的泊洛沙姆407；一种或多种渗透剂，例如作为非限制性实例的氯化钠；和一种或多种表面活性剂，例如作为非限制性实例的十二烷基硫酸钠。将经研磨的挤出物和经过筛的赋形剂加入到混合器中，例如桶式混合器，并进行混合。

[0119] 然后向混合器中添加润滑剂，例如硬脂酸镁，然后将其混合。在添加到混合器中之

前,可以称量润滑剂并过筛。

[0120] 然后可以通过将共混物转移至旋转压片机料斗中进行压片来将其压片。可以设置压片机以产生目标片剂重量、硬度和易碎性。可以监测压片的混合物的片剂重量和硬度。

[0121] 通过喷雾干燥分散制备的无定形化合物I的固体分散体

[0122] 在本公开中描述的任何实施方案中,用于制备固体分散体的材料的量在所述重量百分比或比例的范围内。

[0123] 称量喷雾溶液溶剂,例如作为非限制性实例的丙酮和水;HMPCAS;一种或多种表面活性剂;和化合物I并将它们放入合适的容器中。在混合的同时将表面活性剂缓慢地添加至步骤1的喷雾溶液中,随后加入化合物I,并继续混合。在混合过程中,缓慢加入HMPCAS,然后继续混合。使用标准药物级喷雾干燥器,例如MS-150,将所得溶液喷雾干燥。喷雾干燥完成后,将喷雾干燥的分散液(SDD)在烘箱中干燥,直到残留的丙酮低于ICH规定5000ppm。然后将干燥的SDD转移到装有干燥剂的适当容器中,以防潮。如在公开范围内的狗中所证明的,该SDD已被测试具有药理活性。该SDD可以通过干法制粒和混合进一步配制,如下所述。

[0124] 喷雾干燥分散体与颗粒内和颗粒外赋形剂的干法制粒和混合

[0125] 干燥的SDD和颗粒内赋形剂可以分配到适当的容器中。所用的颗粒内赋形剂是一种或多种润滑剂(例如作为非限制性实例的硬脂酰富马酸钠);一种或多种助流剂(例如作为非限制性实例的胶体二氧化硅);一种或多种崩解剂(例如作为非限制性实例的交联羧甲基纤维素钠);和一种或多种填充剂/粘合剂(例如作为非限制性实例的甘露醇和微晶纤维素)。将SDD和颗粒内赋形剂加入适当大小的混合器中并混合。将共混物通过筛子(例如磨粉机(comil)),以提高共混物的均匀性并去除大颗粒。将该混合物进一步混合,然后排入合适的容器中。

[0126] 然后使用合适的辊式压实机(例如TFC-220辊式压实机或其他),并通过使用选定的工艺参数(辊类型、RPM和辊压实力),将共混物干法制粒,形成带。研磨所得的带(例如,可以使用磨粉机进行研磨)以产生自由流动的颗粒。

[0127] 然后加入适量的颗粒外赋形剂。颗粒外赋形剂包括一种或多种润滑剂(例如作为非限制性实例的硬脂酰富马酸钠);一种或多种助流剂(例如作为非限制性实例的胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠);造粒并掺混以获得用于压片的掺混物。

[0128] 然后可以如下所述将粒状的SDD压片并包装。

[0129] 压片

[0130] 粒状的SDD可以用旋转压片机压片。设置旋转压片机以产生目标片剂重量、硬度和易碎性。重量和硬度可以在初次启动时以大约15分钟的间隔进行监控。可以对片剂进行金属检查和重量分类。

[0131] 在一个实施方案中,制备本公开的组合物的方法包括将化合物I或其药学上可接受的盐与增溶剂混合。可用于制备本公开组合物的混合设备的非限制性实例包括扩散混合器(例如,V型混合器或箱式混合器)或对流混合器(例如,垂直高强度混合器)。本公开的另一个实施方案涉及通过该方法制备的组合物。

[0132] 在其它实施方案中,本公开的组合物包含化合物I的固体分散体和载体。如本文使用的,术语“载体”意在包括脂质体和纳米颗粒(例如天然装配纳米载体,例如外泌体)和类似物。已知外泌体可以是高效的药物载体,并且存在可以将药物加载到外泌体中的各种方

式,包括J Control Release.2015年12月10日;219:396-405中描述的那些技术,其内容通过引用整体并入。

[0133] 治疗方法

[0134] 在一些实施方案中,本公开提供了通过向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物I的任何固体分散体来治疗有此需要的受试者的疾病或病症的方法。

[0135] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗患有BRAF突变相关疾病或病症的受试者的方法,该方法包括施用本公开的化合物I的固体分散体。在其他实施方案中,BRAF突变相关疾病或病状是BRAF V600突变相关疾病或病状。

[0136] BRAF V600突变的非限制性示例包括V600E、V600K、V600A、V600G、V600M和V600R。在其他实施方案中,与BRAF突变有关的疾病或病状是与BRAF V600E突变有关的疾病或病状。

[0137] BRAF V600E突变发生在所有黑色素瘤的大约一半中(Rajagopalan 2002),以及在许多其他癌症以及其他类型的疾病或状况中。对于本文所述的化合物I的方法和用途,考虑了以下BRAF V600E突变相关疾病或病状。

[0138] 与BRAF V600突变相关的疾病或状况的非限制性实例包括黑色素瘤(包括转移性黑色素瘤、3A期黑色素瘤、3B期黑色素瘤、3C期黑色素瘤和皮肤色素沉着性黑色素瘤),结直肠癌(包括结直肠腺癌)(Cohen 2003),乳头状甲状腺癌(Fukushima 2003;Kimura 2003;Xu 2003),间变性甲状腺癌(Xu 2003),浆液性卵巢癌(Nikiforova 2003),非小细胞肺癌(Singer 2003),胃癌(Brose 2002),胆管癌(Lee 2003),Barrett食管癌(Tannapfel 2003)和头颈癌(Sommerer 2004;Weber 2003)。与BRAF V600突变相关的癌症的其他非限制性实例包括肝细胞癌(Colombino 2012),朗格汉氏细胞组织细胞增生症(Badalian-Very 2010),胃肠道间质细胞瘤(Agaram 2008),多发性骨髓瘤(Chapman 2011),小儿星形细胞瘤(包含多数是BRAF重复)(Jones 2008;Pfister 2008;Sievert 2009),多形性黄体星形细胞瘤(Dias-Santagata 2011;Schindler 2011),慢性粒细胞白血病,急性粒细胞性白血病,双表型B粒细胞性白血病,急性粒细胞白血病和多毛细胞白血病(Tiacci 2011)。与BRAF V600突变相关的癌症的其他非限制性实例包括周围神经鞘瘤,例如良性和恶性周围神经鞘瘤(Serrano 2013)。BRAF V600突变在痣中也很常见(Pollock 2003),痣通常是发育不良的病变,起源于黑素细胞,因此处于静止状态,因此是良性的。Erdheim-Chester病中也发生BRAF V600突变。

[0139] 其他与BRAF 600V相关的疾病或病症包括炎症和自身免疫性疾病(例如类风湿关节炎)(Mol Immunol.2013年10月;55(3-4):247-52),腱鞘巨细胞瘤,色素沉着绒毛结节性滑膜炎,腱鞘的巨细胞瘤,骨巨细胞瘤,宫颈癌(Gynecol Oncol.2007年6月;105(3):662-6.),子宫内膜癌(Fam Cancer.2014年3月;13(1):1-12),生殖细胞肿瘤(J Clin Oncol.2009年5月1日;27(13):2129-36),前列腺癌(Genes Chromosomes Cancer.2012年11月;51(11):1014-23),膀胱癌(Mol Cancer Res.2015年3月12日,pii:molcanres.0689.2014),肌细胞瘤(J Natl Cancer Inst.2014年7月25日;106(8)),后肾腺瘤(Am J Surg Pathol.2015年4月;39(4):549-57),胰腺肿瘤(J Pathol.2014年3月;232(4):428-35),神经内分泌肿瘤(Am J Clin Pathol.2005年2月;123(2):256-60),内分泌肿瘤(Endocr Relat Cancer.2004年12月;11(4):855-60),肾上腺肿瘤(Endocr Relat

Cancer. 2009年6月; 16 (2) : 565-72), 肾上腺髓样肿瘤, 腮腺囊腺癌 (Springerplus. 2013年12月18日; 2: 679. doi: 10.1186/2193-1801-2-679), 多形胶质母细胞瘤 (World J Surg Oncol. 2015年3月11; 13: 100), 胆管癌, 包括胆管腺癌 (Hepatology. 2015年1月; 61 (1) : 403-5), 胆管癌, B细胞慢性淋巴细胞增生性疾病 (Blood. 2012年1月5日; 119 (1) : 188-91), 树突状细胞肉瘤 (Ann Diagn Pathol. 2015年6月; 19 (3) : 113-6), 组织细胞肉瘤和淋巴瘤 (例如 Richter综合征、非霍奇金淋巴瘤) (Cell. 2015年4月9日; 161 (2) : 319-32)。

[0140] 本公开的实施方案38涉及一种治疗BRAF突变相关的疾病或病症的方法,包括给有此需要的受试者施用治疗有效量的根据任一实施方案1-37 (包括本文所述的其任何子实施方案) 的固体分散体,其中与BRAF突变有关的疾病或病状是黑色素瘤,结肠直肠癌,甲状腺乳头状癌,乳头颈咽管瘤,间变性甲状腺癌,卵巢癌,非小细胞肺癌,胃癌,胆管癌,Barrett 食管癌,头和颈部癌,肝细胞癌,乳腺癌,Langerhan细胞组织细胞增生症,胃肠道间质细胞瘤 (GIST),多发性骨髓瘤,小儿星形细胞瘤,多形性黄体星形细胞瘤,慢性粒细胞性白血病,急性粒细胞性白血病,双表型B骨髓性单核细胞白血病,急性骨髓性白血病,毛细胞白血病,痣,Erdheim-Chester病,恶性外周神经鞘膜瘤,炎性和自身免疫性疾病,腱鞘巨细胞瘤,色素沉着绒毛结节性滑膜炎,腱鞘的巨细胞瘤,骨巨细胞瘤,宫颈癌,子宫内膜癌,生殖细胞瘤,前列腺癌,膀胱癌,肌细胞瘤,后肾腺瘤,胰腺肿瘤,神经内分泌肿瘤,内分泌肿瘤,肾上腺肿瘤,肾上腺髓样肿瘤,腮腺囊状腺癌,多形性胶质母细胞瘤,胆管癌 (包括胆管腺癌),B 细胞慢性淋巴细胞增生性疾病,树突状肉瘤,组织细胞肉瘤,或淋巴瘤。

[0141] 本公开的实施方案38 (a) 涉及实施方案38,其中与BRAF突变有关的疾病或病症是Erdheim-Chester疾病。

[0142] 本公开的实施方案38 (b) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是黑素瘤。

[0143] 本公开的实施方案38 (c) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是转移性黑素瘤。

[0144] 本公开的实施方案38 (d) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是结直肠癌。

[0145] 本公开的实施方案38 (e) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是甲状腺乳头状癌。

[0146] 本公开的实施方案38 (f) 涉及实施方案38,其中与BRAF突变有关的疾病或病状是乳头状颈咽管瘤。

[0147] 本公开的实施方案38 (g) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是卵巢癌。

[0148] 本公开的实施方案38 (h) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是间变性甲状腺癌。

[0149] 本公开的实施方案38 (i) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是非小细胞肺癌。

[0150] 本公开的实施方案38 (j) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病症是胃癌。

[0151] 本公开的实施方案38 (k) 涉及实施方案38,其中BRAF突变相关疾病或病状是Langerhan细胞组织细胞增生症。

[0152] 本公开的实施方案38 (1) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是小儿星形细胞瘤。

[0153] 本公开的实施方案38 (m) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是成胶质细胞瘤。

[0154] 本公开的实施方案38 (n) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是多发性骨髓瘤。

[0155] 本公开的实施方案38 (o) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是前列腺癌。

[0156] 本公开的实施方案38 (p) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是膀胱癌。

[0157] 本公开的实施方案38 (q) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病状是GIST、胃癌或Barrett食管癌。

[0158] 本公开的实施方案38 (r) 涉及实施方案38, 其中BRAF突变相关疾病或病症是头颈癌。

[0159] 本公开的实施方案39涉及实施方案38的方法, 其中BRAF突变相关疾病或病状是肝细胞癌, Langerhan细胞组织细胞增生症, Erdheim Chester病, 胃肠道间质细胞瘤, 毛细胞白血病, 毛细胞白血病, 黑素瘤, 结直肠癌, 甲状腺乳头状癌, 变性甲状腺癌, 卵巢癌, 非小细胞肺癌, 结直肠癌, 多形性胶质母细胞瘤, 前列腺癌, 胃癌, 胆管癌, 或Barrett食管癌。

[0160] V. 联合疗法

[0161] 在一些实施方案中, 本公开提供了在需要其的动物受试者中治疗本文所述的任何疾病或病状的方法, 其中该方法包括与所述疾病或病状的一种或多种其他疗法联合向受试者施用有效量的本公开的化合物I的固体分散体。

[0162] A. 化合物I与另一种药剂联合

[0163] 在另一方面, 本公开提供了一种通过将有效量的本公开的化合物I的固体分散体与一种或多种合适的化学治疗剂一起施用于有需要的受试者而治疗所述受试者中的癌症的方法。在一个实施方案中, 一种或多种合适的化学治疗剂选自烷基化剂, 包括但不限于阿多来新、六甲蜜胺、苯达莫司汀、比折来新、白消安、卡铂、卡波醌、卡莫氟、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、雌莫司汀、依托格鲁、福莫司汀、海普法姆、异环磷酰胺、英丙舒凡、伊洛福芬、洛莫司汀、甘露舒凡、二氯甲基二乙胺、美法仑、二溴甘露醇、奈达铂、尼莫司汀、奥沙利铂、哌泊舒凡、泼尼氮芥、丙卡巴肼、雷莫司汀、赛特铂、司莫司汀、链脲霉素、替莫唑胺、噻替派、曲奥舒凡、三亚胺醌、三亚乙基三聚氰胺、四硝酸三铂、曲洛磷胺和乌拉莫司汀; 抗生素, 包括但不限于阿克拉霉素、氨柔比星、博来霉素、放线菌素d、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、伊达比星、美诺立尔、丝裂霉素、新抑癌菌素、喷司他丁、吡柔比星、普卡霉素、伐柔比星和佐柔比星; 抗代谢物, 包括但不限于氨基蝶呤、阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯嘌呤、甲氨蝶呤、奈拉滨、培美曲塞、雷替曲塞、替加氟-尿嘧啶、硫鸟嘌呤、甲氧苄啶、三甲曲沙和阿糖腺苷; 免疫疗法, 包括吲哚胺2,3-二氧化酶(IDO)抑制剂, 抗体疗法, 包括但不限于免疫检查点抑制剂, 例如PD-1抑制剂(例如派姆单抗、纳武单抗、pidilizumab)或PD-L1抑制剂(例如BMS-936559、MEDI4736、MPDL3280A或MSB0010718C), 阿

仑单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、加利昔单抗、吉妥珠单抗、帕尼单抗、帕妥珠单抗、利妥昔单抗、本妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥珠单抗、90Y替坦异贝莫单抗、伊匹单抗、替西木单抗和抗-CTLA-4抗体；激素或激素拮抗剂，包括但不限于阿那曲唑、雄激素、布舍瑞林、二乙基己烯雌酚、依西美坦、氟他胺、氟维司群、戈舍瑞林、艾多昔芬、来曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、雷洛昔芬、他莫昔芬和托瑞米芬；紫杉烷，包括但不限于DJ-927、多西紫杉醇、TPI 287、拉罗他赛、奥他赛、紫杉醇、DHA-紫杉醇和特西他赛；类视黄醇，包括但不限于阿利维A酸、贝瑟罗汀、非瑞替尼、异维甲酸和维甲酸；生物碱，包括但不限于秋水仙碱、高三尖杉酯碱、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁和长春瑞滨；抗血管生成剂，包括但不限于AE-941 (GW786034, 新伐司他)、ABT-510、2-甲氧基雌二醇、来那度胺和沙利度胺；拓扑异构酶抑制剂，包括但不限于安吖啶、贝洛替康、艾多卡林、依托泊苷、磷酸依托泊苷、依沙替康、伊立替康(也是活性代谢产物SN-38 (7-乙基-10-羟基-喜树碱))、甲硫恩酮、米托蒽醌、派蒽醌、鲁比替康、替尼泊苷、拓扑替康和9-氨基喜树碱；激酶抑制剂，包括但不限于阿西替尼 (AG013736)、达沙替尼 (BMS 354825)、厄洛替尼、吉非替尼、夫拉平度、甲磺酸伊马替尼、卡博替尼、拉帕替尼、二磷酸莫特塞尼 (AMG 706)、尼罗替尼 (AMN107)、塞利希布、索拉非尼、苹果酸舒尼替尼、AEE-788、BMS-599626、UCN-01 (7-羟基星形孢菌素)、威罗菲尼、达帕菲尼、司美替尼和凡塔蓝尼；目标信号转导抑制剂，包括但不限于硼替佐米、格尔德霉素和雷帕霉素；生物反应调节剂，包括但不限于咪唑莫特、干扰素- γ 和白细胞介素-2；和其它化疗剂，包括但不限于3-AP (3-氨基-2-甲醛缩氨基硫脲)、阿特森坦、氨鲁米特、阿那格雷、天冬酰胺酶、苔藓抑素-1、西仑吉肽、伊利司莫、甲磺酸艾日布林 (E7389)、伊沙匹隆、氯尼达明、马索罗酚、米托胍腙、奥利默森、舒林酸、睾酮、噻唑呋林、mTOR抑制剂 (例如INK28、AZD8055、西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司)、PI3K抑制剂 (例如BEZ235、GDC-0941、XL147、XL765)、Cdk4抑制剂 (例如PD-332991)、Akt抑制剂、Hsp90抑制剂 (例如格尔德霉素、根赤壳菌素、坦螺旋霉素)，法呢基转移酶抑制剂 (例如替比法尼)，和芳香化酶抑制剂 (阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)。在本文描述的方法和用途的另一个实施方案中，本文描述的固体分散体与选自卡培他滨、5-氟尿嘧啶、卡铂、达卡巴嗪、吉非替尼、奥沙利铂、紫杉醇、SN-38、替莫唑胺、长春碱、贝伐单抗、西妥昔单抗、干扰素- α 、白介素2或厄洛替尼的化学治疗剂联合使用。在另一个实施方案中，化学治疗剂是Mek抑制剂。示例性的Mek抑制剂包括但不限于曲美替尼、cobimetinib、AS703026、AZD6244 (塞鲁美替尼)、AZD8330、BIX 02188、CI-1040 (PD184352)、GSK1120212 (JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119 (BAY 869766)、TAK-733和U0126-EtOH。在另一个实施方案中，化学治疗剂是酪氨酸激酶抑制剂。酪氨酸激酶抑制剂的实例包括但不限于AEE788、AG-1478 (Tyrphostin AG-1478)、AG-490、阿帕替尼 (YN968D1)、AV-412、AV-951 (替沃扎尼 (Tivozanib))、阿昔替尼、AZD8931、BIBF1120 (Vargatef)、BIBW2992 (阿法替尼 (Afatinib))、BMS794833、BMS-599626、布立尼布 (Brivanib) (BMS-540215)、丙氨酸布立尼布 (BMS-582664)、西地尼布 (Cediranib) (AZD2171)、大黄酸 (大黄根酚)、克伦诺尼 (CP-868569)、CUDC-101、CYC116、二乳酸多维替尼 (二乳酸TKI258)、E7080、盐酸埃洛替尼 (Tarceva、CP-358774、OSI-774、NSC-718781)、福雷替尼 (GSK1363089、XL880)、吉非替尼 (ZD-1839或易瑞沙)、伊马替尼 (格列卫)、甲磺酸伊马替尼、Ki8751、KRN 633、拉帕替尼 (Tykerb)、利尼法单抗 (ABT-869)、马赛替尼 (马塞特，AB1010)、MGCD-265、莫他沙尼 (AMG-706)、MP-470、莫布替尼 (TAK 165)、来那替尼

(Neratinib) (HKI-272)、NVP-BHG712、OSI-420 (去甲基厄洛替尼、CP-473420)、OSI-930、帕唑帕尼HCl、PD-153035HCl、PD173074、培利替尼 (EKB-569)、PF299804、普纳替尼 (AP24534)、PP121、RAF265 (CHIR-265)、Raf265衍生物、瑞格非尼 (Regorafenib) (BAY 73-4506)、甲苯磺酸索拉非尼 (Nexavar)、苹果酸舒尼替尼 (Sutent)、替拉替尼 (Telatinib) (BAY 57-9352)、TSU-68 (SU6668)、凡德他尼 (Vandetanib) (Zactima)、二盐酸瓦他拉尼 (Vatalanib dihydrochloride) (PTK787)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、卡波替尼、XL647、EGFR siRNA、FLT4 siRNA、KDR siRNA、抗糖尿病药如二甲双胍、PPAR激动剂 (罗格列酮、吡格列酮、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特、indeglitazar)，以及DPP4抑制剂 (西他列汀、维达列汀 (Vildagliptin)、沙格列汀、杜托格列汀、吉吉利汀、阿格列汀)。在另一个实施方案中，药剂是BET抑制剂 (例如BRD2、BRD3、BRD4和/或BRDT)。在另一个实施方案中，药剂是EGFR抑制剂。示例性的EGFR抑制剂包括但不限于AEE-788、AP-26113、BIBW-2992 (Tovok)、CI-1033、GW-572016、易瑞沙、LY2874455、R0-5323441、特罗凯 (Terceva) (厄洛替尼、OSI-774)、CUDC-101、西妥昔单抗和WZ4002。在另一个实施方案中，本公开提供了通过将有效量的本文所述的固体分散体与拓扑异构酶抑制剂 (例如伊立替康) 和EGFR抑制剂 (例如西妥昔单抗) 一起施用给受试者，从而在有需要的受试者中治疗癌症的方法。在另一个实施方案中，本公开提供了通过向受试者施用有效量的本文所述的固体分散体与G蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 激动剂来治疗有需要的受试者的癌症的方法。

[0164] 在其他实施方案中，本公开的治疗BRAF突变体相关疾病或病症的方法进一步包括与CYP抑制剂共同施用以改善化合物I在被治疗的受试者中的暴露和功效。

[0165] 本公开的实施方案40涉及根据实施方案38、38 (a) -34 (r) 和39中任一项的方法，还包括向所述受试者共同施用CYP抑制剂。

[0166] 本公开的实施方案40 (a) 涉及实施方案36，其中固体分散体和CYP抑制剂是顺序施用的。

[0167] 本公开的实施方案41涉及根据实施方案36的方法，其中所述CYP抑制剂是CYP3A抑制剂。

[0168] 本公开的实施方案42涉及根据实施方案41的方法，其中所述CYP3A抑制剂是波西普列韦、考比司他 (cobicistat)、康尼伐普坦、达诺普列韦、利托那韦、艾维特格拉韦、利托那韦、葡萄柚汁、靛地那韦、利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦、利托那韦、帕利他普列韦、利托那韦、ombitasvir、达沙布韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦、利托那韦、泰拉普列韦、提普拉那韦、利托那韦、曲林霉素、伏立康唑、克拉霉素、地尔硫卓、依德利西布、奈法唑酮、奈非那韦或其组合。

[0169] 本公开的实施方案42 (a) 涉及根据实施方案41的方法，其中所述CYP3A抑制剂是波西普列韦、考比司他、康尼伐普坦、达诺普列韦和利托那韦、艾维特格拉韦和利托那韦、葡萄柚汁、靛地那韦和利托那韦、伊曲康唑、酮康唑、洛匹那韦和利托那韦、泊沙康唑、利托那韦、沙奎那韦和利托那韦、泰拉普列韦、提普拉那韦和利托那韦、曲林霉素、伏立康唑、克拉霉素、地尔硫卓、依德利西布、奈法唑酮、奈非那韦或帕利他普列韦和利托那韦以及ombitasvir和/或达沙布韦。

[0170] 本公开的实施方案43涉及根据实施方案42的方法，其中所述CYP3A抑制剂是考比司他。

[0171] B. 化合物I的固体分散体与另一种疗法联合

[0172] 在一些实施方案中,本公开提供在有需要的受试者中治疗癌症的方法,其通过向所述受试者施用有效量的本公开的化合物I的固体分散体与一种或多种有效治疗所述癌症的其他疗法或医疗程序结合。其它疗法或医疗程序包括合适的抗癌疗法(例如药物疗法、疫苗疗法、基因疗法、光动力疗法)或医疗程序(例如手术、辐射治疗、高温加热、骨髓或干细胞移植)。在一个实施方案中,一种或多种合适的抗癌疗法或医疗程序选自:化疗剂(例如化疗药物)治疗、辐射治疗(例如X射线、 γ 射线、或电子、质子、中子或 α 粒子束)、高温加热(例如微波、超声波、射频消融)、疫苗疗法(例如AFP基因肝细胞癌疫苗、AFP腺病毒载体疫苗、AG-858、同种异体GM-CSF分泌乳癌疫苗、树突状细胞肽疫苗)、基因疗法(例如Ad5CMV-p53载体、编码MDA7的腺病毒载体、腺病毒5-肿瘤坏死因子 α)、光动力疗法(例如氨基乙酰丙酸、莫特沙芬镥)、溶瘤性病毒或细菌疗法、手术或骨髓和干细胞移植。在某些实施方案中,本公开提供了通过向受试者施用有效量的如本文所述的化合物I的固体分散体的化合物并单独或同时施加如本文所述的放射治疗来治疗有需要的受试者的癌症的方法。在一个实施方案中,本公开提供了通过向受试者施用有效量的如本文所述的化合物I的固体分散体然后进行放射治疗(例如X射线、 γ 射线或电子、质子、中子或 α 粒子束)来治疗有需要的受试者的癌症的方法。在另一个实施方案中,本公开提供了通过对受试者应用放射治疗(例如X射线、 γ 射线,或电子、质子、中子或 α 粒子束)然后向受试者施用有效量的如本文所述的化合物I的固体分散体来治疗有需要的受试者的癌症的方法。在另一个实施方案中,本公开提供了通过同时向受试者施用本文所述的化合物I的固体分散体和放射疗法(例如X射线、 γ 射线或电子、质子、中子或 α 粒子束)来治疗有需要的受试者的癌症的方法。

[0173] 激酶活性测定

[0174] 用于激酶活性的多种不同测定可以用于针对特定激酶或激酶组测定活性调节剂和/或确定调节剂的特异性,例如美国专利公开US 2016/0339025A1描述的那些,其全部内容通过引用并入本文。本领域普通技术人员可以容易地鉴定可以使用的其他测定,并且可以针对特定应用修改测定。举例来说,关于激酶的众多论文描述了可以使用的测定。

[0175] 其它替代测定可以采用结合测定。举例来说,这类测定可以通过改变连接到抗生蛋白链菌素或磷酸特异性抗体的供体和受体试剂而以荧光共振能量转移(FRET)形式或使用AlphaScreen(放大光近接度均相测定)形式进行形式设计。

[0176] 如本文所用的缩写具有如下相应含义:

[0177]

AUC	曲线下面积
brs	宽单峰
d	双峰
DMSO	二甲亚砜
EtOH	乙醇
HPLC	高压液相色谱法
Hz	赫兹
LCMS	液相色谱质谱
MHz	兆赫
m	多峰

ms	质谱
NMR	核磁共振
s	单峰
μL	微升
μm	微米
μM	微摩尔
w/w	重量比重量

[0178] 参考文献

- [0179] Agaram,N.P.等人.Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors.Genes Chromosomes Cancer 47,853-859 (2008)。
- [0180] Anforth RM,Blumetti TCMP,Kefford RF,Sharma R,Scolyer R a,Kossard S等人.Cutaneous manifestations of dabrafenib(GSK2118436):a selective inhibitor of mutant BRAF in patients with metastatic melanoma.Br.J.Dermatol.2012年11月;167 (5) :1153-1160。
- [0181] Badalian-Very,G.等人.Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis.Blood 116,1919-1923 (2010)。
- [0182] Bollag G,Hirth P,Tsai J,Zhang J,Ibrahim PN,Cho H等人.Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma.Nature,2010Sep 30;467 (7315) :596-599。
- [0183] Brose,M.S.等人.BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma.Cancer Res.62,6997-7000 (2002)。
- [0184] Callahan MK,Rampal R,Harding JJ,Klimek VM,Chung YR,Merghoub T等人.Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment.N.Engl.J.Med.2012Dec 13;367 (24) :2316-2321。
- [0185] Chapman,M.A.等人.Initial genome sequencing and analysis of multiple myeloma.Nature 471,467-472 (2011)。
- [0186] Chapman PB,Hauschild A,Robert C,Haanen JB,Ascierto P,Larkin J等人.关于BRIM-3研究组.Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation.N Engl J Med.2011Jun 30;364 (26) :2507-2516。
- [0187] Cohen,Y.等人.BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma.J.Natl Cancer Inst.95,625-627 (2003)。
- [0188] Colombino,M.等人.BRAF and PIK3CA genes are somatically mutated in hepatocellular carcinoma among patients from South Italy.Cell Death Dis.3, e259 (2012)。
- [0189] Corcoran RB,Ebi H,Turke AB,Coffee EM,Nishino M,Cogdill AP等人.EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib.Cancer Discov.2012年3月;2 (3) :227-235。

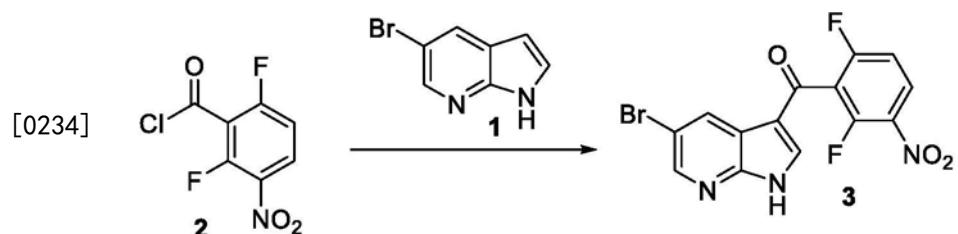
- [0190] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S等人. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002年6月27日; 417 (6892) : 949-954.
- [0191] Dias-Santagata, D.等人. BRAF V600E mutations are common in pleomorphic xanthoastrocytoma: diagnostic and therapeutic implications. *PLoS ONE* 6, e17948 (2011)。
- [0192] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA等人. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010 Aug 26; 363 (9) : 809-819.
- [0193] Fukushima, T.等人. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene* 22, 6455-6457 (2003)。
- [0194] Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R等人. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 自然杂志出版集团; 2010 Mar 18; 464 (7287) : 431-435.
- [0195] Hauschild A, Grob J-J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M等人. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012 Jul 28; 380 (9839) : 358-365.
- [0196] Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N等人. Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. *Cell*. Elsevier Ltd; 2010 Jan 22; 140 (2) : 209-221.
- [0197] Huang V, Hepper D, Anadkat M, Cornelius L. Cutaneous toxic effects associated with vemurafenib and inhibition of the BRAF pathway. *Arch. Dermatol.* 2012年5月; 148 (5) : 628-633.
- [0198] Jones, D.T.等人. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res.* 68, 8673-8677 (2008)。
- [0199] Kimura, E.T.等人. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.* 63, 1454-1457 (2003)。
- [0200] Lacouture ME, Desai a, Soltani K, Petronic-Rosic V, Laumann a E, Ratain MJ等人. Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006 Nov; 31 (6) : 783-785.
- [0201] Lee, S.H.等人. BRAF and KRAS mutations in stomach cancer. *Oncogene* 22, 6942-6945 (2003)。
- [0202] Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H等人. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*, 2010年12月16日; 468 (7326) : 973-977.

- [0203] Nikiforova, M.N.等人.BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas.J.Clin.Endocrinol.Metab.88,5399-5404 (2003)。
- [0204] Oberholzer P a,Kee D,Dziunycz P,Sucker A,Kamsukom N,Jones R等人.RAS mutations are associated with the development of cutaneous squamous cell tumors in patients treated with RAF inhibitors.J.Clin.Oncol.2012Jan 20;30 (3) :316-321。
- [0205] Pfister,S.等人.BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas.J.Clin.Invest.118,1739-1749 (2008)。
- [0206] Pollock,P.M.等人.High frequency of BRAF mutations in nevi.Nature Genet.33,19-20 (2003)。
- [0207] Poulikakos PI,Persaud Y,Janakiraman M,Kong X,Ng C,Moriceau G等人.RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF (V600E).Nature.自然杂志出版集团;2011Dec 15;480 (7377) :387-390。
- [0208] Poulikakos PI,Zhang C,Bollag G,Shokat KM,Rosen N.RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF.Nature.自然杂志出版集团;2010Mar 18;464 (7287) :427-430。
- [0209] Prahallad A,Sun C,Huang S,Di Nicolantonio F,Salazar R,Zecchin D等人.Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR.Nature.2012Mar 1;483 (7387) :100-103。
- [0210] Rajagopalan,H.等人.Tumorigenesis:RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status.Nature 418,934 (2002)。
- [0211] Robert C,Arnault J-P,Mateus C.RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma.Curr.Opin.Oncol.2011Mar;23 (2) :177-182。
- [0212] Schindler,G.等人.Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma.Acta Neuropathol.121,397-405 (2011)。
- [0213] Serrano C等人.BRAF V600E and KRAS G12S mutations in peripheral nerve sheath tumours.Histopathology,2013Feb;62 (3) :499-504。
- [0214] Sievert,A.J.等人.Duplication of 7q34 in pediatric low-grade astrocytomas detected by high-density single-nucleotide polymorphism-based genotype arrays results in a novel BRAF fusion gene.Brain Pathol.19,449-458 (2009)。
- [0215] Singer,G.等人.Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma.J.Natl Cancer Inst.95,484-486 (2003)。
- [0216] Sommerer,F.等人.Mutations of BRAF and KRAS2 in the development of Barrett's adenocarcinoma.Oncogene 23,554-558 (2004)。

- [0217] Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS等人. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N. Engl. J. Med.* 2012 Feb 23; 366 (8): 707-714.
- [0218] Stellwagen JC, Adjabeng GM, Arnone MR, Dickerson SH, Han C, Hornberger KR等人. Development of potent B-RafV600E inhibitors containing an arylsulfonamide headgroup. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Elsevier Ltd; 2011 Aug 1; 21 (15): 4436-4440.
- [0219] Straussman R, Morikawa T, Shee K, Barzily-Rokni M, Qian ZR, Du J等人. Tumour micro-environment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*. 2012 487:500-504.
- [0220] Su, F., Viros, A., Milagre, C., Trunzer, K., Bollag, G., Spleiss, O., Reis-Filho, J. S.等人. (2012). RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *The New England journal of medicine*, 366 (3), 207-15.
- [0221] Tannapfel, A.等人. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut* 52, 706-712 (2003).
- [0222] Tacci, E.等人. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N. Engl. J. Med.* 364, 2305-2315 (2011).
- [0223] Tsai, J., Lee, J. T., Wang, W., Zhang, J., Cho, H., Mamo, S., Bremer, R.等人.
- [0224] (2008). Discovery of a selective inhibitor of oncogenic B-Raf kinase with potent antimelanoma activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (8), 3041-6.
- [0225] Villanueva J, Vultur A, Lee JT, Somasundaram R, Fukunaga-Kalabis M, Cipolla AK等人. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. Elsevier Inc.; 2010 Dec 14; 18 (6): 683-695.
- [0226] Weber, A.等人. Mutations of the BRAF gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncogene* 22, 4757-4759 (2003).
- [0227] Xu, X., Quiros, R. M., Gattuso, P., Ain, K. B. & Prinz, R. A. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Res.* 63, 4561-4567 (2003).
- [0228] Zimmer L, Hillen U, Livingstone E, Lacouture ME, Busam K, Carvajal RD等人. Atypical melanocytic proliferations and new primary melanomas in patients with advanced melanoma undergoing selective BRAF inhibition. *J Clin Oncol.* 2012 30: 2375-2383.
- [0229] 实施例
- [0230] 在下面描述涉及本公开的实施例。在大多数情况下，可以使用替代技术。实施例旨在是说明性的而不限制或限定本公开的范围。
- [0231] 实施例1: 化合物I的合成

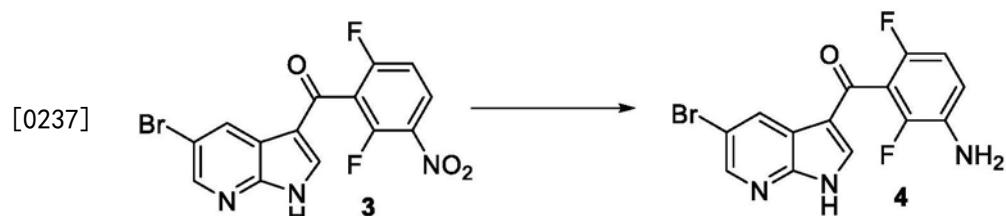
[0232] 本领域技术人员还将认识到,在有机化学的标准后处理程序中,经常使用酸和碱。如果母体化合物的盐具有必要的固有酸度或碱性,则有时会在本公开所述的实验过程中产生它们。此外,使用标准方法(例如质谱、核磁共振(NMR)谱等)对化合物进行表征。使用在300MHz下运行的光谱仪进行¹H核磁共振(NMR)谱。

[0233] 步骤1. (5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-(2,6-二氟-3-硝基-苯基)甲酮(3)的制备



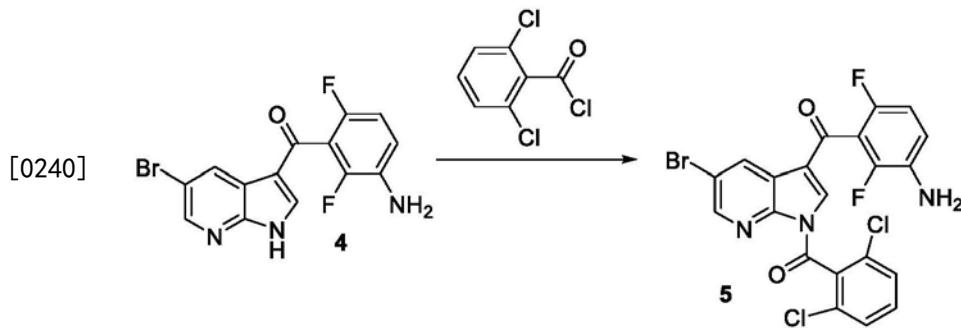
[0235] 向50升烧瓶中加入1,2-二氯乙烷(DCE,20L),然后加入5-溴氮杂吲哚(1)(2kg,10.152mol),得到橙色浆液。将氯化铝(5.421kg,40.608mol)缓慢加入到烧瓶中。添加前1.5kg放热,产生深色溶液。加入其余的AlCl₃以得到反应混合物。在1.5小时内通过加料漏斗向反应混合物中加入2,6-二氟-3-硝基苯甲酰氯2(2.25kg,10.125mol)。在添加过程中,反应温度保持在45°C或以下。加完后,将反应混合物在50°C下搅拌过夜,冷却至室温(约22°C),并转移到两个单独的20L烧瓶中。将水(25L)和乙腈(12L)添加至50升烧瓶中,并冷却至0°C。通过添加水/乙腈溶液淬灭反应混合物,同时将温度保持在40°C或以下。将得到的混合物过滤,并将滤液用乙腈:水(1:1,2×4L)、水(4L)和乙腈(4L)洗涤,然后真空干燥。得到化合物3。MS (ESI) :M+H⁺=383.9。¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) :7.55 (1H, m), 8.47 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=2.2Hz), 8.65 (1H, d, J=2.2Hz), 13.25 (1H, s)。

[0236] 步骤2. (3-氨基-2,6-二氟苯基)-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲酮(4)的制备



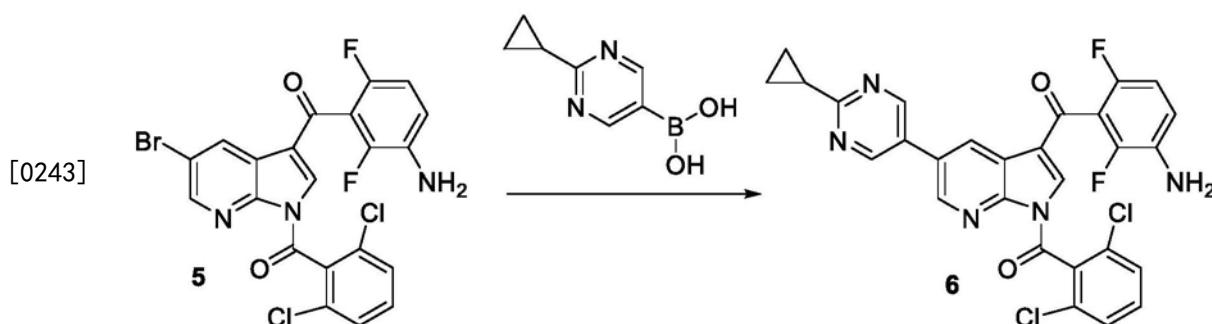
[0238] 在50升烧瓶中加入2-甲基-四氢呋喃(2-甲基-THF)(36L)、化合物3(2.85kg,7.455mol)和氯化锡(II)(5.03kg,22.365mol)。将该混合物加热至约60°C。完成后,将反应用碳酸钾水溶液(20%)淬灭。将得到的混合物用硅藻土过滤,并将固体残余物用2-甲基-THF和四氢呋喃(THF)洗涤。滤液用NaCl水溶液(15L,10%)洗涤,并分离有机层。有机层进一步用NaCl水溶液(15L,20%)洗涤,并在旋转蒸发仪上浓缩以产生化合物4。MS (ESI) :M+H⁺=353和354。¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) :5.22 (2H, s), 6.93 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=2.3Hz), 8.54 (1H, d, J=1.6Hz), 13.2 (1H, s)。

[0239] 步骤3: (3-氨基-2,6-二氟苯基)-[5-溴-1-(2,6-二氯苯甲酰基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]甲酮(5)的制备



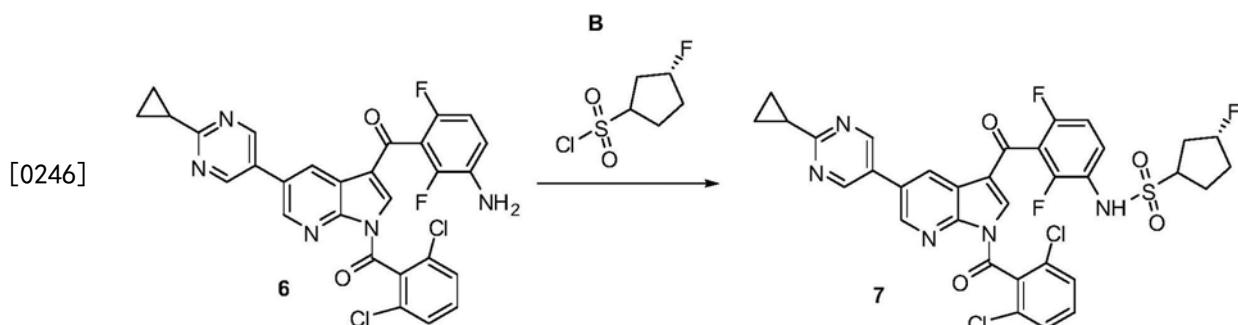
[0241] 将由步骤2获得的化合物4 (2.5kg, 7.114mol) 加入50升烧瓶中, 并冷却至9.3℃。向50升烧瓶中的化合物4加入三乙胺 (0.864kg, 8.537mol), 接着是在2-甲基THF (25L) 中的4-二甲氨基吡啶 (DMAP) (0.087kg, 0.7114mol) 和2,6-二氯苯甲酰氯 (1.34kg, 6.40mol), 历时2个小时。用甲醇 (0.30L) 在室温下淬灭反应, 并添加NaCl水溶液 (12.5L, 15%) 和硅藻土 (0.5kg)。搅拌混合物, 并通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 并加入5体积的庚烷。将所得溶液搅拌约1小时, 并用硫酸钠 (1kg) 干燥并过滤。通过在真空下除去溶剂来分离化合物5。MS (ESI) : M + H⁺ = 524, 525.8, 527.8。¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 5.36 (2H, s), 7.01 (2H, m), 7.68 (3H, s), 8.34 (1H, brs), 8.61 (1H, brs), 8.72 (1H, d, J = 2.3Hz)。

[0242] 步骤4: (3-(3-氨基-2,6-二氟苯甲酰基)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) (2,6-二氯苯基) 甲酮的制备



[0244] 在2甲基四氢呋喃 (2-MeTHF) (1,720mL) 中的化合物5 (40g, 0.076mol) 和2-环丙基嘧啶-5-基-5-硼酸 (化合物A) (23g, 0.141mol) 中加入8%碳酸氢钠 (用氮气喷射) 和二氯化双(三苯基膦) 钯 (II) (1g, 0.0014mol)。将混合物加热至回流, 得到化合物6, 将其分离、洗涤并干燥。LCMS: m/z = 564.0 (M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 9.05 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 5.36 (br s, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.16 (m, 4H)。

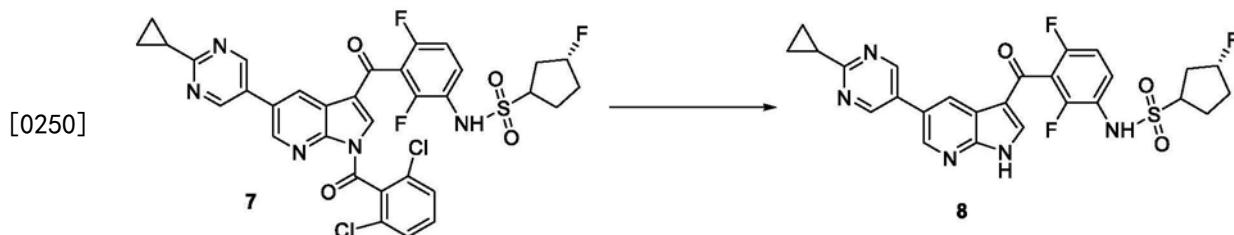
[0245] 步骤5: (R)-N-(3-(5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-1-(2,6-二氯苯甲酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基)-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺的制备



[0247] 将化合物6(15g, 0.021mol)、1,4-二噁烷(150mL)、吡啶(15mL, 49.6mol)和化合物B(3-R-氟吡咯烷磺酰氯, 11.81g, 0.063mol)装入烧瓶。将反应在室温搅拌, 然后加热至50℃, 并使其反应过夜。然后将乙酸乙酯(60mL)和水(60mL)加入到反应烧瓶中。分离有机层, 洗涤, 用活性炭(Darco KG-B, 2.25g)处理, 并通过硅藻土垫过滤, 得到化合物7。¹H NMR (DMSO-d6, δ ppm) : 9.70 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.81 (m, 2H), 8.57 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 5.24-5.37 (2s, 1H), 3.31-3.42 (m, 4H), 2.05-2.29 (m, 3H), 1.12 (m, 4H)。

[0248] 通过将可商购的3-R-氟吡咯烷HCl盐(20kg, 159.3mol)和可商购的硫酰氯(21kg, 155.6mol)在二氯甲烷(293kg)和三甲胺(32kg)的溶液中合并得到化合物B, 产生(R)-3氟吡咯烷磺酰氯(化合物B)。

[0249] 步骤6: (R)-N-(3-(5-(2-(环丙基嘧啶-5-基)-1H)-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基)-2,4-二氟苯基-3-氟吡咯烷-1-磺酰胺的制备



[0251] 将化合物7(26.9kg)溶解在四氢呋喃(95.8kg)中, 并将7N氨的甲醇(50.2kg)溶液加入到反应混合物中。一旦通过HPLC认为反应完成, 就通过与二氯甲烷的溶剂交换来分离化合物8。将化合物8溶于四氢呋喃中, 过滤并浓缩, 并将分离的物质纯化、分离并在WFI(注射用水)中研磨(17.8kg, 87%产率)。

[0252] 实施例2: 使用热熔挤出(HME)的无定形化合物I的固体分散体的制造方法

[0253] 对于化合物I的代表性批的配方如下表1中所示。

[0254] 表1: 化合物I的固体分散体制剂

组分	功能	%w/w
化合物 I	活性成分	7.95
胶体二氧化硅	助流剂	1.0
共聚维酮	增溶剂	37.1
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	3.0
交联聚维酮	崩解剂	7.0
硬脂酸镁 ^a	滑润剂	1.0
甘露醇	填充剂/粘合剂	7.0
微晶纤维素	填充剂/粘合剂	8.0
泊洛沙姆 407	增溶剂	6.0
聚乙二醇 400	增溶剂	7.95 ^b
碳酸氢钠	崩解剂	8.0
氯化钠	渗透剂	4.0
月桂基硫酸钠	表面活性剂	2.0
总计		100

[0255] [0256] ^a 从非牛来源获得。

[0257] ^b 可以基于在挤出物研磨过程中获得的化合物I/共聚维酮混合物对量进行调整。

[0258] 图1提供了用于生产无定形化合物I固体分散体的工艺流程图。

[0259] 热熔挤出制剂 (HME) 的制造过程和过程控制的说明

[0260] 热熔挤出制剂

[0261] 可以使用包括热熔挤出、研磨、共混和任选地压片的热熔挤出方法来配制无定形化合物I的固体分散体(本文称为制剂、HME固体分散体制剂或HME制剂)。可以将多个热熔挤出和研磨批次组合在一起进行共混和压片,以形成更大的批次大小。

[0262] 热熔挤出和研磨

[0263] 步骤1. 将合适量的化合物I(固体分散体制剂的约7.95w/w%)和共聚维酮(固体分散体制剂的约37.1w/w%)加入到V型混合器中。

[0264] 步骤2. 将来自1的内容物混合约5分钟,然后将内容物过筛。

[0265] 步骤3. 将步骤2中的内容物转移回V型混合器中,混合约10分钟。

[0266] 步骤4. 在合适的容器中称量合适量的聚乙二醇400(PEG400)(固体分散体制剂的约7.95w/w%)。另外约20g的PEG 400用于设置挤出机,并且这另外约20g的PEG 400不是制剂的一部分。

[0267] 步骤5. 使用适当的设定点并使用约20g的来自步骤4的PEG 400设置挤出机以调节

流速。

[0268] 步骤6. 将来自步骤3的化合物I共混物添加到进料斗中，并开始挤出过程。必要时调整和监控挤出参数。

[0269] 步骤7. 收集所得粒状挤出物并称重。

[0270] 步骤8. 将粒状挤出物放置在合适的容器中。

[0271] 共混

[0272] 步骤9. 称量以下材料并过筛/研磨：胶体二氧化硅(固体分散体制剂的约1.0w/w%)，交联羧甲基纤维素钠(固体分散体制剂的约3.0w/w%)，交联聚维酮(固体分散体制剂的约7.0w/w%)，甘露醇(固体分散体制剂的约7.0w/w%)，微晶纤维素(固体分散体制剂的约8.0w/w%)，泊洛沙姆407(固体分散体制剂的约6.0w/w%)，碳酸氢钠(固体分散体制剂的约8.0w/w%)，氯化钠(固体分散体制剂的约4.0w/w%)和月桂基硫酸钠(固体分散体制剂的约2.0w/w%)。

[0273] 步骤10. 将来自步骤8的碾磨的挤出物和来自步骤9的过筛的赋形剂添加到箱式混合器中并混合约30分钟。

[0274] 步骤11. 称出硬脂酸镁(固体分散体制剂的约1.0w/w%)并过筛。

[0275] 步骤12. 将硬脂酸镁添加到步骤10的混合器中，混合约5分钟。

[0276] 步骤13. 将来自步骤12的混合物放入合适的带标签的容器中。

[0277] 压片

[0278] 步骤14. 将来自步骤13的共混物转移至旋转压片机中。

[0279] 步骤15. 设置压片机以得到目标片剂的重量、硬度和易碎性。

[0280] 步骤16. 将混合物压片，大约每15分钟监测一次片剂的重量和硬度。

[0281] 步骤17. 对步骤16中的片剂进行金属检查和重量分类。

[0282] 步骤18. 然后可以根据需要包装来自步骤17的片剂。

[0283] 实施例3：使用喷雾干分散(SDD)的无定形化合物I的固体分散体的制造方法

[0284] 表2：化合物I的喷雾干燥分散体制剂

组分	%w/w(固体)	颗粒内%w/w	颗粒外%w/w
喷雾干燥分散体(初始混合)			
化合物 I	25	25	
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HMPCAS-HG)	70	70	
月桂基硫酸钠	5.0	5	
丙酮: 水(90:10)	--		
小计:	100		
[0285] 喷雾干燥分散体最终混合物			
喷雾干燥分散体(化合物 I、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、十二烷基硫酸钠)	60		
胶体二氧化硅	2.0		
交联羧甲基纤维素钠	6.0	3	3
甘露醇	16.00		
微晶纤维素	15.25	10.25 Avicel PH-105	5 Avicel PH-101
硬脂酰富马酸钠	0.75	0.50	0.25
小计:	100.00		

[0286] ^a在处理过程中去除。

[0287] ^b近似的片剂产量: 可根据最终混合物均匀性采样的测定法来调整每片的混合物重量, 以将最终药物产品中的100%标签要求定为目标。

[0288] 图2提供了通过喷雾干燥分散体制造无定形化合物I的固体分散体的工艺流程图及其表。

[0289] 制造过程和过程控制的描述

[0290] 化合物I的SDD制剂可以使用喷雾干燥分散方法制备, 该方法包括喷雾干燥分散以形成初始喷雾干燥分散体; 然后将SDD干法制粒并共混以形成喷雾干燥分散体最终混合物。然后可以将SDD最终混合物压片并包装, 然后再施用于受试者。

[0291] 喷雾干燥分散体(初始混合物)-最终混合物的60%w/w

[0292] 步骤1. 将喷雾溶液溶剂(丙酮和水)、HMPCAS-HG(喷雾干燥分散体的70%w/w)、月桂基硫酸钠(SLS)(喷雾干燥分散体的5%w/w)和化合物I(喷雾干燥分散体的25%w/w)称重并放入合适的容器中。

[0293] 步骤2. 在混合的同时将SLS缓慢地添加至步骤1的喷雾溶液中, 随后加入化合物I, 并且继续混合直至未观察到可见的颗粒。

[0294] 步骤3. 在混合过程中, 缓慢加入HMPCAS-HG, 并继续混合直至未观察到固体颗粒。

[0295] 步骤4. 使用标准药物级喷雾干燥器, 例如MS-150, 将所得溶液喷雾干燥。

[0296] 步骤5. 喷雾干燥完成后, 将喷雾干燥分散液(初始混合物)在烘箱中干燥约8小时,

直到残留的丙酮低于ICH指导值5000ppm。

[0297] 步骤6.将步骤5中干燥的SDD转移到装有干燥剂的适当容器中,以防潮。

[0298] 干法制粒和混合

[0299] 步骤7.将SDD(最终混合物的60%w/w)和颗粒内赋形剂分配到适当的容器中。所用的颗粒内赋形剂为硬脂酰富马酸钠(最终混合物的0.50%w/w)、胶体二氧化硅(最终混合物的2%w/w)、交联羧甲基纤维素钠(最终混合物的3%w/w)、甘露醇(最终混合物的16%w/w)和微晶纤维素(最终混合物的10.25%w/w)。

[0300] 步骤8.将SDD和颗粒内赋形剂添加至适当大小的混合器中,并混合12±5分钟。

[0301] 步骤9.使混合器通过磨粉机以改善共混物的均匀性并去除大颗粒。

[0302] 步骤10.将来自步骤9的混合物进一步混合,然后排入适当的容器中。

[0303] 步骤11.然后使用合适的辊式压实机(例如TFC-220辊式压实机或其他),使用选定的工艺参数(辊类型、RPM和辊压实力),将来自步骤10的混合物干法制粒,形成带。

[0304] 步骤12.将来自步骤11的所得带使用磨粉机研磨以产生自由流动的颗粒。

[0305] 步骤13.将适当量的颗粒外赋形剂(硬脂酰富马酸钠、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠)添加到颗粒中并掺混以获得用于压片的混合物。

[0306] 压片和包装

[0307] 设置旋转压片机以产生目标片剂重量、硬度和易碎性。

[0308] 将最终的混合物压片,并在初始启动时和约15分钟的间隔内监测片剂的重量和硬度。

[0309] 对片剂进行金属检查和重量分类。

[0310] 表3:过程控制-喷雾干燥分散

步骤	过程	测试	样品间隔	验收标准/说明
5	喷雾干燥	pXRD	最后	基本上无定形
6	干燥	残留溶剂	干燥结束	残留溶剂丙酮 ≤5000ppm
17、18	压片	片剂重量	初始设置、压缩期间和压 缩结束	930 mg 至 1070mg
17	压片	易碎性	压缩的初始设置	NMT 1%重量减轻

[0312] pXRD=粉末X射线衍射

[0313] 实施例4:结晶化合物I与无定形化合物I的固体分散体的比较研究下表4提供了三种制剂的组成,即结晶化合物I制剂、无定形化合物I固体(喷雾干燥)分散体和化合物I的固体(热熔挤出)分散体及其比较。

[0314] 表4:三种制剂的组成

制剂		结晶化合物 I 制剂		无定形化合物 I 的固体分散体		无定形化合物 I 的固体分散体	
剂量强度		150 毫克胶囊		75 毫克片剂		150 毫克片剂	
制造方法				喷雾干燥分散		热熔挤出	
组分	功能	%w/w	毫克/胶囊	%w/w	毫克/片	%w/w	毫克/片
化合物 I	活性成分	36.77	150.0	7.95	75.0	15.0	150.0
胶体二氧化硅 ^c	助流剂	--	--	1.0	9.43	2.0	20.0
共聚维酮 ^c	粘合剂、增溶剂	10.0	40.8	37.1	350.0	--	--
羧甲基纤维素钠 ^c	崩解剂	--	--	3.0	28.3	6.0	60.0
交联聚维酮 ^c	崩解剂	--	--	7.0	66.04	--	--
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 ^c	分散聚合物	--	--	--	--	42.0	420.0
硬脂酸镁 ^{a,c}	滑润剂	1.0	4.08	1.0	9.43	--	--
甘露醇 ^c	稀释剂 填充剂/粘合剂	37.23 ^b	151.9	7.0	66.04 ^b	16.0	160.0
微晶纤维素 ^c	填充剂/粘合剂	--	--	8.0	75.47	15.25	152.5
泊洛沙姆 407 ^c	增溶剂	10.0	40.8	6.0	56.6	--	--
聚乙二醇 400 ^c	增溶剂	--	--	7.95	75.0	--	--
碳酸氢钠 ^c	崩解剂	--	--	8.0	75.47	--	--
氯化钠 ^c	渗透剂	--	--	4.0	37.74	--	--
月桂基硫酸钠 ^c	表面活性剂	--	--	2.0	18.87	3.0	30.0
硬脂酰富马酸钠 ^c	滑润剂	--	--	--	--	0.75	7.5
维生素 E 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素 E TPGS) ^c	增溶剂	5.0	20.4	--	--	--	--
总填充重量		100.0	408.0	100.0	943.3	100.0	1000.0

[0315]

[0316] USP=美国药典公约;NF=国家配方

[0317] a 从非牛来源获得。

[0318] b 甘露醇的量基于化合物I的量调整

[0319] c 质量标准是USP-NF。

[0320] 化合物I的结晶制剂

[0321] 使用结晶制剂的方法研发化合物I的制剂(表4中所述)。添加增溶剂维生素E TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯) 和泊洛沙姆407以增加溶解度和生物利用度。还包括其他药典药用赋形剂,以执行其标准功能。[0322] 将该结晶制剂制成立即释放的150mg胶囊制剂,并用于人类临床研究。在这项研究中获得的最大暴露 $AUC_{\tau}=2500\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ (表2)比预期的目标有效的暴露(74000 $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)显著低。如果存在明显更好的临床前数据导致使用该晶体制剂在人体中启动了该临床研究,则该结果是出乎意料的。基于这种意外的结果,已停止了对人体的这项临床研究,并且不再使用150mg的结晶胶囊。

[0323] 表5:化合物I的结晶制剂的药代动力学参数

每日剂量	患者人 数	C1D1			C1D15		
		T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng•hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng•hr/mL)
[0324]	900 mg (450 mg BID)	3	2.3	430	2000	1.7	420
	1800 mg (900 mg BID)	1	2	550	1900	1	660
							2500

[0325] C1D1=周期1,第1天;C1D15=周期1,第15天无定形化合物I的固体分散制剂(75毫克片剂)

[0326] 开发了使用化合物I的无定形固体分散体的制剂,以克服在人中观察到的结晶胶囊制剂的意外的低暴露。使用热熔挤出(HME)工艺开发了固体分散体制剂。

[0327] 使用本公开中描述的热熔挤出(HME)方法制备75mg片剂制剂(在表4中描述)。这种75毫克片剂用于人体临床研究(健康志愿者的单剂量研究)和(癌症患者的重复剂量研究)。表6和表7总结了两项研究的药代动力学(PK)参数。在以75mg HME片剂施用单剂量化合物I后,观察到以C_{max}和AUC表示的剂量成比例的暴露增加(表6)。重复给药后,在评估的最高剂量(900mg BID)下的稳态暴露AUC_τ=68700ng • hr/mL接近目标有效暴露(表7)。

[0328] 表6:在人中化合物I的单剂量药代动力学参数

参数	几何平均值(CV%)			
	化合物 I 150 mg (N = 6)	化合物 I 300 mg (N = 5)	化合物 I 450 mg (N = 6)	化合物 I 900 mg (N = 6)
t _{max} ^a (hr)	2.00 (1.00– 3.00)	2.00 (1.00– 2.00)	1.00 (1.00– 2.03)	1.00 (1.00– 2.00)
C _{max} (ng/mL)	2070 (37.8)	4180 (27.7)	7500 (64.3)	13300 (67.8)
AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL)	7240 (41.4)	12100 (51.6)	21000 (61.7)	37500 (57.2)
AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	7720 (41.6)	12600 (53.5)	21800 (61.7)	39200 (55.1)
AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	7610 (46.9)	13200 (56.5)	22400 (62.5)	40400 (55.8)
t _{1/2} (hr)	8.18 (89.4)	9.56 (139.5)	8.36 (69.3)	9.12 (81.1)
CL/F (L/hr)	19.7 (46.9)	22.7 (56.5)	20.1 (62.5)	22.3 (55.8)
V _Z /F (L)	233 (65.7)	313 (118.1)	243 (79.1)	293 (53.6)

[0330] ^a 中值(最小-最大)。

[0331] 表7:在人中化合物I的重复剂量药代动力学参数

[0332]

每日剂量	患者人数	*C1D1		*C1D15	
		C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)
900 mg (450 mg BID)	8	12400	43200	14000	48000
1800 mg (900 mg BID)	3	15800	45700	22500	68700

[0333] *C1D1=周期1,第1天;C1D15=周期1,第15天

[0334] 75mg HME片剂的一个局限性在于所需剂量(900mg BID)下的高药丸负担。

[0335] 无定形化合物I的固体分散制剂(150毫克片剂)

[0336] 开发了使用喷雾干燥分散技术的第二种无定形制剂,作为150毫克片剂,与HME制备的75毫克片剂相比,减少了药丸负担并改善了片剂的物理性能。在临床前研究中筛选了许多基于SDD的片剂。如表4所述,无定形化合物I的固体分散体(150mg片剂)基于可加工性、片剂的理化性质和动物中的生物利用度来选择。在犬的单剂量PK研究中,两种固体分散体无定形制剂(HME和SDD)产生相似的暴露(表8)。

[0337] 表8:两种不同固体分散无定形制剂的在犬中45mg/kg化合物I的药代动力学

[0338]

制剂		t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	AUC _∞ (ng·hr/mL)	Vz/F (L/kg)	Cl/F (mL/min/kg)	t _{1/2} (hr)	MRT _∞ (hr)
HME 化合物 I	平均值	1.67	30700	89800	90000	2.49	10.3	2.97	3.14
	SE	0.333	6750	24700	24800	0.67	3.66	0.371	0.325
SDD 化合物 I	平均值	2	28400	89500	89800	3.68	11.9	3.28	3.43
	SE	0	4420	32200	32200	1.85	5.21	0.732	0.372

[0339] 通过将单位剂量强度从75mg增加到150mg,SDD片剂制剂可将患者的药丸负担从每天24片减少到每天12片,还可以改善片剂的物理性能。

[0340] 实施例5:具有和不具有CYP抑制剂的化合物I(HME)的药代动力学特征CYP反应表型分析确定CYP3A4是负责化合物I代谢的主要细胞色素P450酶。在I期临床试验中观察到,添加广谱CYP抑制剂ABT或选择性CYP3A4抑制剂考比司他阻止了化合物I的代谢。

[0341] 进行了1期开放标签两部分研究,以:(i)评估单次递增剂量化合物I的药代动力学(PK)和安全性;和(ii)评估CYP3A4抑制剂考比司他对健康受试者中化合物I的PK的影响。共有40名平均年龄为37岁的成人受试者入组。A部分将受试者纳入150到900mg范围内的四个单剂量化合物I队列,并对PK数据进行评估,以选择最适合B部分使用的剂量水平(900mg)。在B部分中,来自A部分900mg队列的进阶受试者完成了7天的冲洗,然后在第1至6天接受了150mg口服单剂量的考比司他以及第3天接受了单次900mg口服剂量的化合物I;加入该队列的新受试者在第13天单独接受了第二剂化合物I。另一组在第1天接受单次300mg口服剂量的化合物I,在第5天至第10天接受单次150mg口服剂量的考比司他,并在第7天接受单次300mg剂量的化合物I与考比司他共同给药。每种药物的所有剂量均以禁食状态给药。这项研究使用了通过热熔挤出(HME)工艺生产的化合物I的无定形固体分散体制剂。PK参数总结在表9A和9B中。

[0342] 表9A:化合物I的药代动力学特征

PK 参数	几何平均值(%CV)				
	A 部分				
	化合物 I 150 mg (N=6)	化合物 I 300 mg (N=5)	化合物 I 450 mg (N=6)	化合物 I 900 mg (N=6)	
[0343]	AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	7720 (41.6)	12600 (53.5)	21800 (61.7)	39200 (55.1)
	AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	7870 (44.1)	12900 (56.0)	22100 (62.6)	40000 (55.8)
	AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	7610 (46.9)	13200 (56.5)	22400 (62.5)	40400 (55.8)
	C _{max} (ng/mL)	2070 (37.8)	4180 (27.7)	7500 (64.3)	13300 (67.8)
	T _{max} (hr) ^a	2.0 (1.0– 3.0)	2.0 (1.0– 2.0)	1.0 (1.0– 2.0)	1.0 (1.0– 2.0)
	t _{1/2} (hr)	8.18 (89.4)	9.56 (139.5)	8.36 (69.3)	9.12 (81.1)

[0344] ^a T_{max} 呈现为中位数 (最小值-最大值)。

[0345] 表9B: 化合物I的药代动力学特性

PK 参数	几何平均值(%CV)					
	B 部分					
	化合物 I 150 mg (N=6)	化合物 I 900 mg + 考比司他 150 mg (N=12)	化合物 I 900 mg (N=10)	化合物 I 300 mg + 考比司他 150 mg (N=8)	化合物 I 300 mg (N=8)	
[0346]	AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)	7720 (41.6)	128000 (36.0)	34100 (60.5)	39900 (57.6)	15800 (31.2)
	AUC _{0-t} (ng•hr/mL)	7870 (44.1)	132000 (36.6)	34800 (60.9)	41700 (62.2)	16200 (33.2)
	AUC _{0-∞} (ng•hr/mL)	7610 (46.9)	133000 (36.7)	35200 (60.7)	42100 (61.9)	16400 (33.6)
	C _{max} (ng/mL)	2070 (37.8)	31000 (32.6)	11400 (65.4)	8490 (45.1)	4840 (24.2)
	T _{max} (hr) ^a	2.0 (1.0– 3.0)	2.0 (1.0–3.0)	2.0 (1.0– 2.0)	2.0 (2.0– 3.0)	2.0 (1.0– 2.0)
	t _{1/2} (hr)	8.18 (89.4)	9.67 (60.9)	8.94 (108.0)	8.67 (61.2)	9.96 (84.9)

[0347] 在A部分中,当在禁食条件下以单次递增剂量给药时,化合物I显示线性PK。在150到900mg的研究剂量范围内,暴露按剂量比例增加。B部分遵循2序列交叉设计,以评估考比司他(CYP3A4抑制剂)对禁食状态下单次口服化合物I的PK的影响。考比司他共同给药增加了化合物I的暴露。与单独给药的化合物I相比,平均AUC_{0-t}和AUC_{0-∞}增加2.6倍(300mg水平)和3.8倍(900mg水平),平均C_{max}增加1.8倍(300mg水平)和2.7倍(900mg水平)。

[0348] 实施例6:具有CYP抑制剂的化合物I(HME)和(SDD)的药代动力学特征

[0349] 开发了使用喷雾干燥分散技术的化合物I的无定形固体分散体制剂,以克服药丸负担,提高物理性能,并使得能够作为口服悬浮液施用药物。

[0350] 使用本公开中描述的喷雾干燥分散(SDD)方法制备150mg片剂制剂(在表4中描述)。这种150毫克片剂用于人体临床研究(针对癌症患者的重复剂量研究)。化合物I[SDD]1350mg BID+考比司他的所得的第1天AUC₀₋₁₂(161,000ng • hr/mL, N=4)在目标推荐的2期剂量(RP2D)暴露(AUC₀₋₁₂=149,000ng • hr/mL)的80–125%的标准生物等效性极限范围内。化合物I[SDD]1350mg BID+考比司他的稳态(第15天)AUC₀₋₂₄(630,000ng • hr/mL, N=3)比化合物I[HME]RP2D稳态暴露高约1.8倍(对于剂量递增/N=6, AUC₀₋₂₄=318,000;和对于RP2D扩展/N=22, AUC₀₋₂₄=324,000ng • hr/mL)。表10总结了这项研究的药代动力学(PK)参

数。以150mg SDD片剂的单剂量化合物I给药后观察到,如C_{max}和AUC两者表示的暴露量从900mg到2700mg呈剂量比例增加(表10)。重复给药后,在评估的最高剂量(1350mg BID)下的稳态暴露AUC_τ=315.000ng • hr/mL接近目标有效暴露(表10)。

[0351] 表10:在人中化合物I的重复剂量药代动力学参数

每日剂量	患者人 数	*C1D1		*C1D15		
		C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng•hr/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng•hr/mL)
1800 mg (900 mg BID) HME + 考比司 他	6	38,600	149,000	31,300	159,000	318,000
900 mg(450 mg BID)SDD + 考比司 他	2	9,600	43,800	13,000	80,800	161,600
2700 mg (1350 mg BID) SDD+ 考比司 他	4/2	24,500	161,000	46,200	315,000	630,000

[0352] [0353] *C1D1=周期1,第1天;C1D15=周期1,第15天

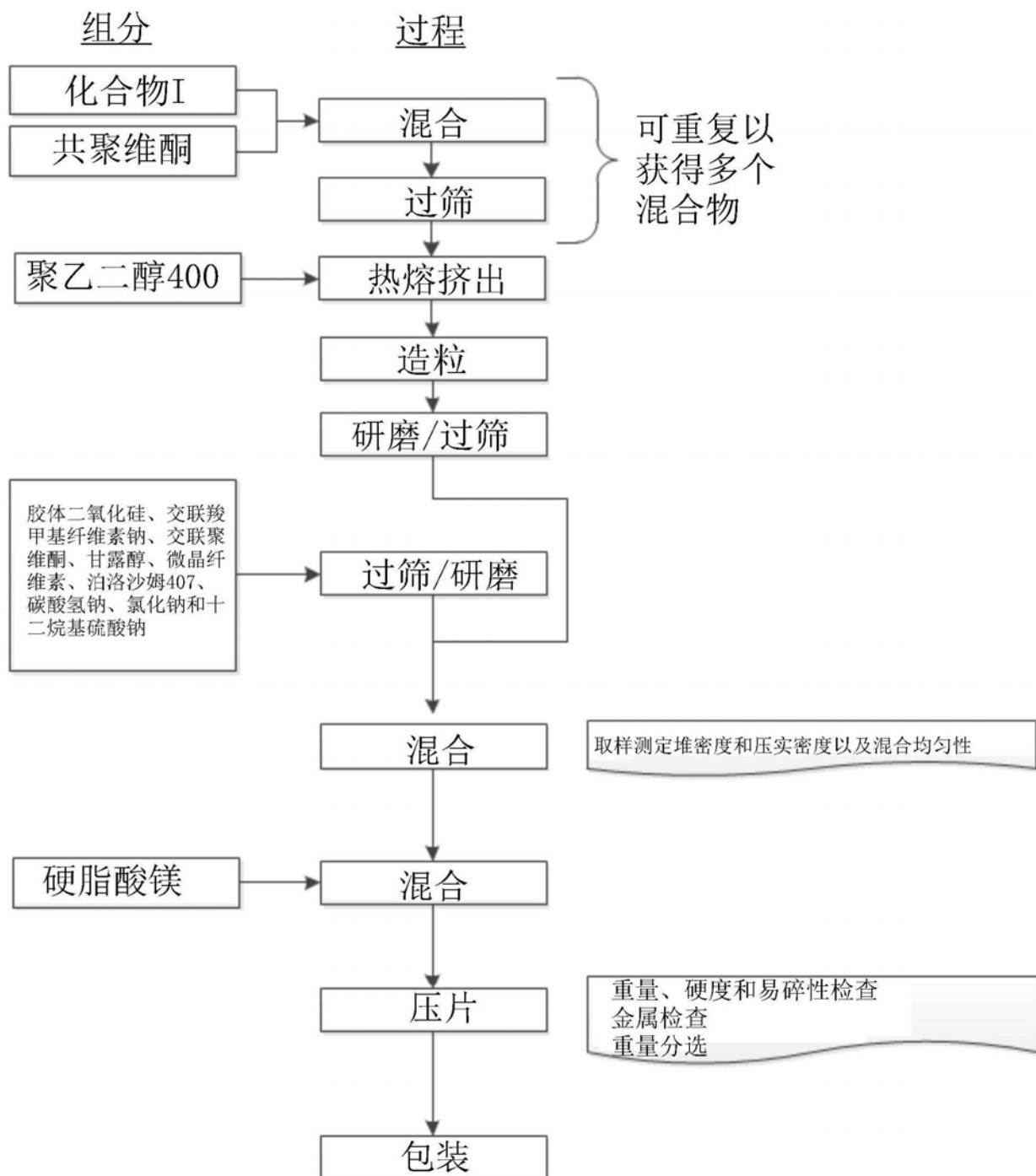


图1:制造热熔挤出制备的化合物I片剂的固体分散体的工艺流程图

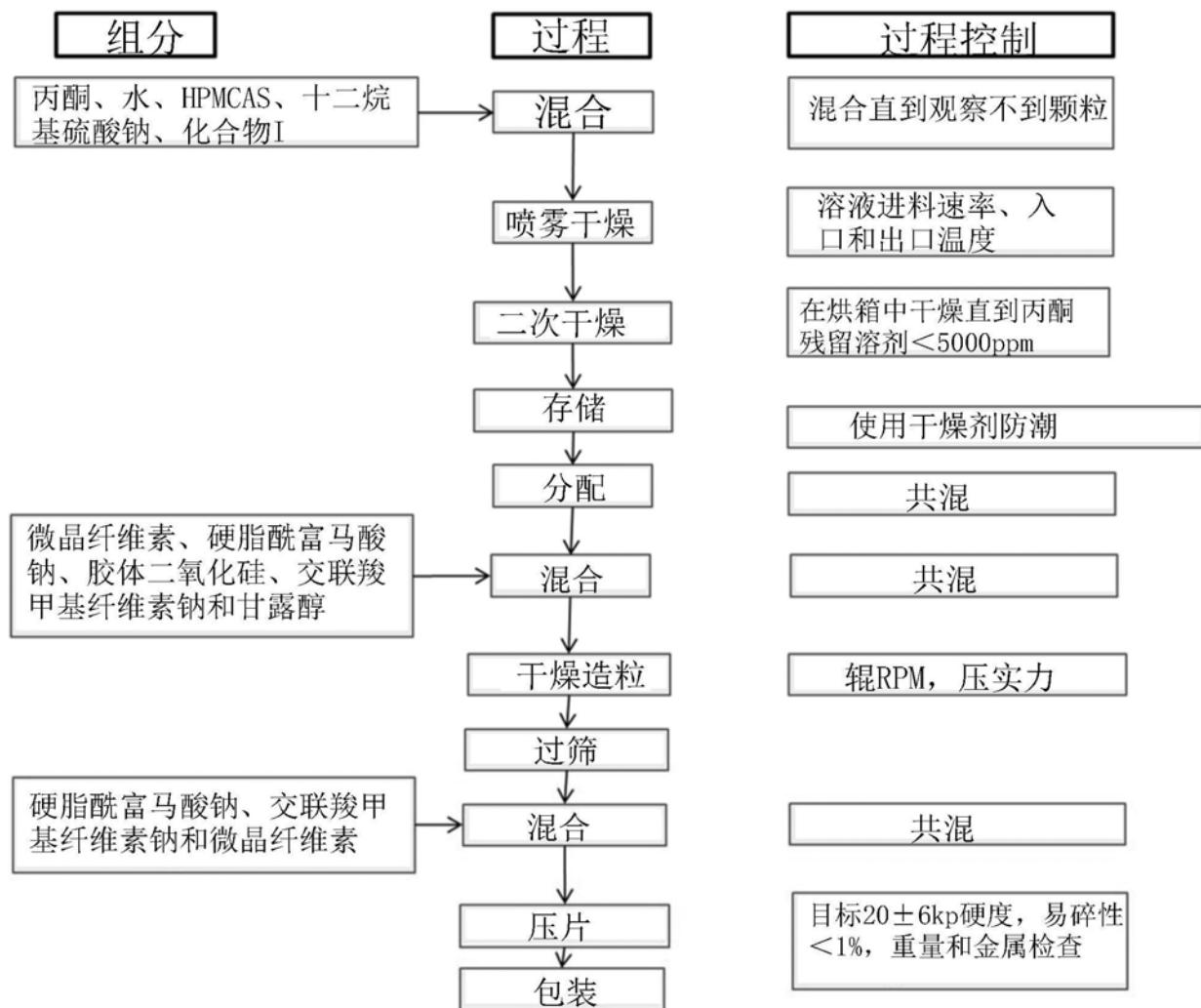


图2:制造喷雾干燥分散制备的化合物I片剂的固体分散体的工艺流程图