

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年12月12日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251197 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097747

(22) 国际申请日: 2024年6月6日 (06.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

PCT/CN2023/098642
2023年6月6日 (06.06.2023) CN

(71) 申请人: 苏州亚盛药业有限公司 (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区新庆路68号, Jiangsu 215127 (CN)。亚盛医药集团(香港)有限公司 (ASCENTAGE PHARMA GROUP CORP LIMITED) [CN/CN]; 中国中华人民共和国香港特别行政区金钟金钟道95号统一中心17楼B室, Hong Kong 999077 (CN)。

(72) 发明人: 林艳琼 (LIN, Yanqiong); 中国江苏省苏州市苏州工业园区新庆路68号, Jiangsu 215127 (CN)。郭宏涛 (GUO, Hongtao); 中国江苏省苏州市苏州工业园区新庆路68号, Jiangsu 215127 (CN)。徐峰 (XU, Feng); 中国江苏省苏州市苏州工业园区新庆路68号, Jiangsu 215127 (CN)。

(74) 代理人: 北京市中咨律师事务所 (ZHONGZI LAW OFFICE); 中国北京市西城区平安里西大街26号新时代大厦7层, Beijing 100034 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ,

IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: EED INHIBITOR SOLID DISPERSION, ORAL FORMULATION COMPRISING SAME, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: EED抑制剂固体分散体、包含其的口服制剂及其制备方法

(57) Abstract: A solid dispersion having good dissolution and good bioavailability and comprising an embryonic ectoderm development (EED) inhibitor and a preparation method therefor, a solid dispersion composition comprising the solid dispersion and an excipient, an oral preparation comprising the solid dispersion or the solid dispersion composition and a preparation method therefor, and the use of the solid dispersion, the solid dispersion composition or the oral preparation in the treatment and/or prevention of EED-mediated diseases.

(57) 摘要: 一种具有良好溶出度和良好生物利用度、包含胚胎外胚层发育(EED)抑制剂的固体分散体及其制备方法、包含所述固体分散体和赋形剂的固体分散体组合物、包含所述固体分散体或固体分散体组合物的口服制剂及其制备方法、以及所述固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂用于治疗 and/or 预防EED介导的疾病的用途。

WO 2024/251197 A1

说明书

发明名称: EED抑制剂固体分散体、包含其的口服制剂及其制备方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求国际申请日为2023年6月6日、国际申请号为PCT/CN2023/098642的PCT专利申请的优先权。

技术领域

[0003] 本发明属于药物制剂领域，具体地涉及一种具有良好溶出度和良好生物利用度、包含胚胎外胚层发育蛋白(EED)抑制剂的固体分散体、包含所述固体分散体和赋形剂的固体分散体组合物、包含所述固体分散体或固体分散体组合物的口服制剂及其制备方法、以及所述固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂用于治疗 and/或预防EED介导的疾病的用途。

技术背景

[0004] 多梳家族(PcG)蛋白是一组通过染色质修饰来调控靶基因的转录抑制子，不仅控制个体正常的发育模式，而且与细胞的增殖、分化和肿瘤发生密切相关。PcG蛋白可以分为两大类：PRC1(多梳抑制复合物1，具有E3泛素连接酶活性)和PRC2(多梳抑制复合物2，具有甲基转移酶活性)。

[0005] PRC2作为PcG的代表性成员，是一种通过静默特定基因表达来维持染色质抑制状态的多亚基复合物，在发育、组织分化和再生中发挥关键作用，其核心亚单位包括组蛋白甲基转移酶2(EZH2)、EED、zeste 12抑制子(SUZ12)和视网膜母细胞瘤抑制因子相关蛋白46/48(RbAp46/48)。在许多人类癌症中都发现了PRC2的失调。例如，EZH2在多种人类癌症中呈现高表达且促进癌症发生和恶变，EZH2突变发生在多达25%的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和滤泡性淋巴瘤(FL)中，并且与患者预后不良有关。

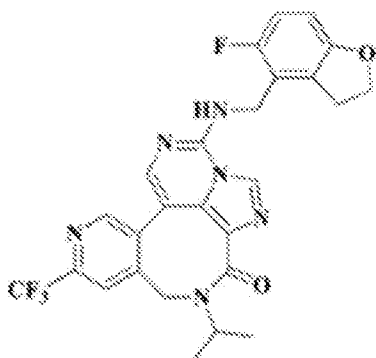
[0006] 靶向抑制EZH2的甲基转移酶活性已被证明是一种成功的癌症治疗策略，尽管如此，EZH2的二次突变可产生获得性耐药，且其同源性EZH1也具有甲基转移

酶活性，均会导致EZH2抑制剂活性受限。而EED可激活EZH2的甲基转移酶活性，故变构靶向抑制EED也是一种有效抗癌方法，并且可通过克服对EZH2抑制剂的耐药性、同时抑制EZH2和EZH1而产生更强的抗肿瘤作用。既往研究结果的确已经表明，EED抑制剂在血液肿瘤、实体瘤和非肿瘤适应症中有着极大的治疗潜力。

[0007] 迄今为止，进入临床研究的EED抑制剂，包括诺华研发的MAK683和Fulcrum Therapeutics开发的FTX-6058，此外还有亚盛医药在研的一种新型强效的选择性小分子EED抑制剂，具有高度EED结合亲和性，通过调节肿瘤表观遗传学及肿瘤微环境，有望克服肿瘤耐药，实现完全和持久的肿瘤消退，该化合物已分别于2022年6月29日和11月10日获得美国FDA临床试验许可和中国国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心(CDE)的临床试验许可，开展治疗晚期实体瘤或血液系统恶性肿瘤的I期临床试验，也是在中国首个进入临床阶段的原研EED抑制剂。

[0008] 化学名为12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茚-3-酮的化合物，是公开于WO2021/011713(CN114127073A)中的一组咪唑并嘧啶类EED抑制剂中的一员，结构式如下所示：

[0009] (以下简称“化合物A”)



[0010] 临床前数据已经证明了化合物A在多个肿瘤细胞系具有体外抗肿瘤细胞增殖活力，以及在EZH2突变的B细胞非霍奇金淋巴瘤、INI1-阴性恶性横纹肌样瘤、BAP1突变的间皮瘤和前列腺癌的PDX/CDX模型中具有抗肿瘤活性。

[0011] 鉴于EED抑制剂在肿瘤治疗领域中极大的治疗潜力，及早开发易于制备、使用方便、具有良好制剂性质的EED抑制剂药物制剂，可以让更多的肿瘤患者早日受

益。同时，鉴于肿瘤治疗药物领域长久以来关注的安全性问题即毒副作用，因此，实践中也对具有增强的生物利用度、从而能够以较低的剂量发挥治疗功效的抗癌药物存在极大的需求。

[0012] 化合物A的原料为无水结晶性粉末，略有吸湿性，在水中几乎不溶，在pH1.2至7.4的水性缓冲溶液中的溶解度在0.39~0.08微克/mL(37°C/24h)，流动性差。对于这种水溶性差的药物，药物在胃肠液中的溶出是其生物利用度的限速步骤，水溶性差必将导致溶出度低，继而导致较低的生物利用度。因此，若欲提高该药物的生物利用度，需要特别地设计剂型、处方组成和工艺过程来改变药物的分散状态，促进其在胃肠道的溶出。

[0013] 为了满足以上需求和解决以上问题，本发明人经过广泛的研究和筛选，开发出能够提供良好溶出度和良好生物利用度的稳定的EED抑制剂固体分散体，并通过处方设计、将该固体分散体制备成具有良好制剂性质的口服制剂，实现了发明的目的。

[0014] 发明概述

[0015] 一方面，本发明提供了具有良好溶出度和生物利用度的稳定的固体分散体，其EED抑制剂(特别是化合物A)和载体物质。

[0016] 另一方面，本发明提供了具有良好溶出度和生物利用度的稳定的固体分散体组合物，其包含本发明的固体分散体和一种或多种可药用赋形剂。

[0017] 另一方面，本发明提供了具有良好溶出度和生物利用度的口服制剂(例如片剂)，其包含本发明的固体分散体或固体分散体组合物，其中所述EED抑制剂处于固体分散体中。

[0018] 另一方面，本发明提供了用于制备本发明固体分散体的方法。

[0019] 另一方面，本发明提供了用于制备本发明口服制剂的方法。

[0020] 另一方面，本发明提供了用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病(例如癌症或肿瘤)的方法，包括将治疗有效量的本发明的固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂施用于有需要的对象。

[0021] 另一方面，本发明提供了本发明的固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂用于治疗或预防得益于EED抑制的疾病(例如癌症或肿瘤)的用途。

[0022] 另一方面，本发明提供了本发明的固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂在制备用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病(例如癌症或肿瘤)的药物中的用途。

[0023] 发明详述

[0024] 定义

[0025] 本文所用的术语“约”将与其联用的数值浮动 $\pm 10\%$ 。对于比例而言，术语“约”用于限定所给出的比例的每个数字。例如，比例约1:1是指比例为0.9~1.1:0.9~1.1。

[0026] “固体分散体”是指将药物以分子、胶态、无定型、微晶态等高度分散状态均匀分散在无活性的辅料或载体中形成的高度分散系统。其特点包括，可以延缓药物的水解和氧化、掩盖不良气味和刺激性、使液态药物固体化，也可以加快或延缓药物的溶出、达到速释或缓释的目的，但高度分散状态同时也带来固体分散体物理稳定性不好、久贮后容易老化的问题

[0027] 因载体材料、制备方法、组成比例等的不同，存在不同类型的固体分散体，包括但不限于简单低共熔混合物、固态溶液和共沉淀物。制备固体分散体的方法有多种，包括熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、溶剂-喷雾干燥法、研磨法等等。验证分析药物存在状态和鉴定固体分散体的形成的手段包括热分析法(包括差示热分析法(DTA)或差示扫描量热法(DSC))、X-射线衍射法(XRPD)、红外光谱法、偏光显微镜(PLM)等。

[0028] 但是，鉴于载体物质类型和性质的多样化、制备方法的多样化、载体物质和制备方法与特定药物分子之间常常不相容，上述固体分散体的优势经常无法实现，即仅仅根据特定药物的分子结构和理化性质以及固体分散体的常规技术手段，常常无法获得能够带来良好制剂性质的固体分散体。

[0029] “固体分散体载体”是固体分散体中药物以分子、胶态、无定型、微晶态等高度分散状态分散于其中的材料，该载体材料的性质对固体分散体的性质有很大影响，其应当具有无毒、无致癌性、不影响药物稳定性、不与药物发生化学变化、不影响药物的药效与含量监测等基本性质。

- [0030] 常用的固体分散体载体材料可以分为：水溶性载体材料，包括聚乙二醇(PEG)类、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)类、表面活性剂类、有机酸类、糖(醇)类等；难溶性载体材料，包括纤维素类、聚丙烯酸树脂类、脂质类等；肠溶性载体材料，包括肠溶型纤维素类和聚丙烯酸树脂类等。通常认为，水溶性载体可增加难溶性药物的溶解度和溶出速率，有助于提高药物的生物利用度；难溶性载体可延缓或控制药物释放；肠溶性载体可控制药物于小肠释放。
- [0031] 其中，聚乙二醇类载体是最常用的水溶性载体之一，特点是毒性小、熔点低、水溶性良好，制成固体分散体后能使药物分子以分子状态分散，从而加快药物的溶出速率。一般选用分子量为1000–20000的PEG作为固体分散体载体，最常用的是PEG4000和PEG6000。
- [0032] 聚维酮类载体为无定型高分子聚合物，对热稳定，易溶于水和乙醇等极性有机溶剂，对多种药物有较强的抑晶作用。
- [0033] 聚丙烯酸树脂类载体是丙烯酸、甲基丙烯酸及其衍生物的共聚物的总称。最常用产品的商品名为Eudragit(尤特奇)，包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物，按照构成、比例和聚合度不同而分为不同的型号，其中Eudragit E为甲基丙烯酸二甲胺基乙酯与其他中性甲基丙烯酸酯的共聚物，Eudragit L和Eudragit S为甲基丙烯酸与不同比例的丙烯酸酯类共聚物，包括甲基丙烯酸–丙烯酸乙酯(1:1)共聚物、甲基丙烯酸–甲基丙烯酸甲酯(1:1)共聚物、甲基丙烯酸–甲基丙烯酸甲酯(1:2)共聚物。具体的实例包括但不限于Eudragit E100、Eudragit EPO、Eudragit L100–55、Eudragit L30D–55、Eudragit L100、Eudragit S100等。
- [0034] 纤维素类载体的实例包括乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素，还包括肠溶性纤维素，例如醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯等。
- [0035] 本文所用的术语“制剂”或“药物组合物”指适合于向动物、优选哺乳动物(包括人)施用的包含至少一种活性成分和至少一种非活性成分、例如可药用赋形剂的组合物。本发明的制剂可以是本领域适用的任意制剂，例如片剂、胶囊剂、液体制剂等。

- [0036] 本文所用的术语“药学上可接受的赋形剂”指药物制剂中除活性成分以外的成分，其对个体是无毒的。可药用载体的实例包括但不限于粘合剂、崩解剂、润滑剂、溶剂、分散介质、缓冲剂、赋形剂、抗氧化剂、防腐剂或矫味剂等。
- [0037] 本文所用的术语“EED抑制剂”是指能通过直接或间接方式与EED蛋白相互作用、降低EED的信号传导活性的生物活性剂，具体地指CN114127073A中描述的一组具有式(I)的咪唑并嘧啶类EED抑制剂、更具体地是其中具有式(III)的EED抑制剂化合物、最优选为实施例73化合物，或它们药学上可接受的盐或溶剂合物。CN114127073A的全部内容以引用方式并入本文。
- [0038] 本文所用的术语“EED介导的疾病”或“得益于EED抑制的疾病”是指EED参与其发生、一种或多种疾病症状或标记物的出现、严重性或进展的疾病或障碍。或抑制EED将降低疾病的发生率、减少或消除疾病病状的疾病或障碍。这些疾病或障碍包括但不限于癌症和增生性疾病、炎性疾病、败血症、自体免疫疾病和病毒感染，其中最重要的是癌症和增生性疾病。所属领域的一般技术人员能够容易地确定化合物是否治疗由EED抑制剂介导的任何特定细胞类型的疾病或病况，例如通过可方便地用于评定特定化合物活性的分析。参见例如Yue和Turkson, 《调研药物专家评论(Expert Opinion Invest Drugs)》18:45-56(2009)。
- [0039] 本文所用的术语“患者”、“对象”、“受试者”或“个体”是指需要本发明的EED抑制剂的哺乳动物和非哺乳动物个体。实例包括但不限于灵长类(例如人和非人灵长类动物如猴)、马、牛、羊、猫、狗、兔、兔以及啮齿类(例如小鼠和大鼠)，并不限定特定的年龄或性别。在一些实施方案中，所述术语是人，包括儿童、青少年或成人。
- [0040] 本文所用的术语“治疗”是指给具有相关疾病或其症状的个体或者具有易患相关疾病的体质的个体施用本发明的EED抑制剂固体分散体或包含其的药物组合物，用以治愈、减轻、改善所述疾病或其症状或者防止个体罹患疾病。在本发明具体的实施方案中，所述疾病是上文所定义的EED介导的疾病、尤其是肿瘤或癌症。
- [0041] 本文所用的术语“预防”是给怀疑患上或易感于如本文所定义的EED介导的疾病、尤其是癌症或肿瘤的受试者、例如哺乳动物、例如人施用本发明的EED抑制

剂固体分散体或包含其的药物组合物，延迟疾病的发生或使得罹患所述疾病的风险降低。术语“预防”包含在诊断或确定任何临床和/或病理症状以前使用本发明的固体分散体或药物组合物。

[0042] 本文所用的术语“有效量”是指当单独或与其他治疗剂组合施用于特定的患者或患者人群中时足以防止所治疗疾病或障碍的一种或多种症状发生或在一定程度上减轻所述疾病症状的药物活性剂的量。本发明的固体分散体或药物组合物中的EED抑制剂的量一般为约 $1\ \mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}/\text{天}$ ，例如日剂量约 $1\text{mg}/\text{kg} \sim 10\text{mg}/\text{kg}$ 。在一些情况下，本发明的EED抑制剂的量有可能高于上述剂量范围的上限或低于上述剂量范围的下限。相关领域的技术人员可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的EED抑制剂药物组合物的有效量。

[0043] 本文所用的术语“ AUC_{last} ”是指从给药时间开始到最后一个点期间血浆浓度-时间曲线下面积，单位是 $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

[0044] 本文所用的术语“ AUC_{INF} ”是指测定的给药时间由0h外推至无穷远的血浆浓度-时间曲线下面积，单位是 $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

[0045] 本文所用的术语“ C_{max} ”是指给药后药物在血浆中的最高浓度值，单位是 ng/ml 。

[0046] 本文所用的术语“ T_{max} ”是指给药后出现 C_{max} 的时间，单位是小时(h)。

[0047] 本文所用的术语“ $\text{T}_{1/2}$ ”是指药物在体内分布达到平衡后，血浆药物浓度消除一半所需的时间，单位是小时(h)。

[0048] 本文描述本发明的固体分散体或口服制剂时所用的术语“稳定”的典型可接受标准是：通过本文所述的HPLC方法测定的总杂质含量不超过约1%，优选不超过约0.5%，例如可以为0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%；和/或通过XRPD或DTA或DSC或PLM法检测，固体分散体/口服制剂中活性成分物理形态保持无定型、无明显晶体存在、未发生老化。

- [0049] 本文描述各成分含量时所用的表述“以口服制剂的重量计”是指以不包含包衣剂的片芯重量计算活性成分和其他种类赋形剂的含量。
- [0050] 本文中出现的任何EED抑制剂的称谓意图包括游离化合物、以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。
- [0051] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指本公开所涉及的EED抑制剂化合物的盐或两性离子形式。本公开所涉及的EED抑制剂的药学上可接受的盐可为与药学上可接受的酸形成的酸加成盐，实例包括无机酸，如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸；以及有机酸，如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。本公开所涉及的EED抑制剂的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟基乙烷磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、褐藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙磺酸盐、水杨酸盐、甲烷磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷二磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。另外，存在于本公开所涉及的EED抑制剂化合物中的可用氨基可用甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物；二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐；癸基、月桂基、肉豆蔻基和固醇氯化物、溴化物和碘化物；以及苯甲基和苯乙基溴化物季铵化。
- [0052] 本文所用的术语“溶剂化物”为本公开所涉及的EED抑制剂化合物与溶剂分子的组合、物理缔合和/或溶合，例如二溶剂化物、单溶剂化物或半溶剂化物，其中溶剂分子与本公开的化合物的比率分别为约2:1、约1:1或约1:2。溶剂化物通常可充当药理学等效物。本公开所涉及的EED抑制剂化合物可与药学上可接受的溶剂(如水、甲醇和乙醇)一起以溶剂化形式存在。一种类型的溶剂化物为水合物。“水合物”是指溶剂化物的特定亚组，其中溶剂分子为水。

[0053] 本公开所涉及的EED抑制剂涵盖通过将个或多个原子置换为具有不同原子质量或质量数的原子而经同位素标记(即放射性标记)的任何本公开的化合物。可并入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,如分别为 ^2H (或氘(D))、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl ,例如 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{14}C 。在一个实施例中,本公开所涉及的EED抑制剂的某一位置处的基本上所有原子被具有不同原子质量或质量数的原子置换。在另一个实施例中,本公开所涉及的EED抑制剂的某一位置处的基本上所有原子经氘原子置换,例如 $-\text{CH}_3$ 基团的所有氢原子经氘原子置换得到 $-\text{CD}_3$ 基团。在另一个实施例中,本公开所涉及的EED抑制剂的某一位置处的一部分原子经具有不同原子质量或质量数的原子置换。在另一个实施例中,本公开所涉及的EED抑制剂的原子均未经具有不同原子质量或质量数的原子置换。经同位素标记的本公开所涉及的EED抑制剂可通过所属领域中已知的方法制备。

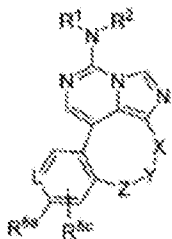
[0054] 本公开所涉及的EED抑制剂可含有一个或多个不对称中心,并且因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。本公开涵盖使用所有此类可能的形式,以及其外消旋和解析形式和其混合物。

[0055] 本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

[0056] 发明详述

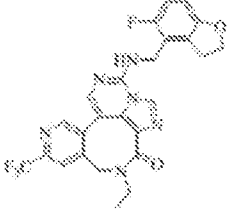
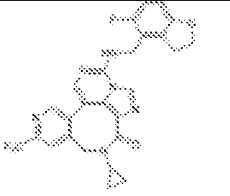
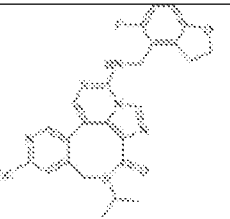
[0057] 在第一个方面,本发明提供了一种固体分散体,其包含EED抑制剂或其可药用盐或溶剂合物和聚合物载体。

[0058] 在一个实施方案中,本发明提供了上述固体分散体,其中所述的EED抑制剂为CN114127073A中所述的EED抑制剂,其全部内容并入本文。具体地,本发明中涉及的EED抑制剂具有下式:



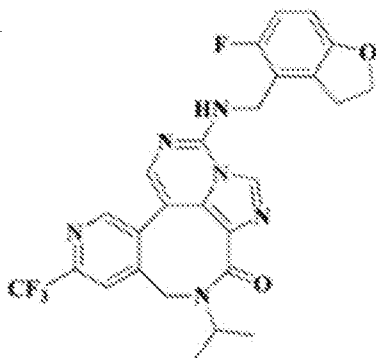
[0059] 其中:

- [0060] R¹是芳烷基；
- [0061] R²选自H和C₁-C₄烷基；
- [0062] X选自-C(R^{5a})(R^{5b})-、-C(=O)-和-S(=O)₂-；R^{5a}和R^{5b}独立地选自H和C₁-C₄烷基；
- [0063] Y选自-C(R^{6a})(R^{6b})-、-S-、-O-和-N(R⁷)-；
- [0064] Z是-C(R^{6c})(R^{6d})_m-；
- [0065] R^{6a}和R^{6b}独立地选自H和C₁-C₄烷基；
- [0066] R^{6c}和R^{6d}各自独立地选自H和C₁-C₄烷基；m是0、1或2；
- [0067] R⁷选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基；
- [0068] L选自-C(R^{8b})=和-N=；
- [0069] R^{8a}选自-CF₃、-CH₃、-CHF₂、-CD₃和环丙基；并且
- [0070] R^{8b}和R^{8c}为氢；
- [0071] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。
- [0072] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述的EED抑制剂选自：

	<p>4-乙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮</p>
	<p>4-环丙基-12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮</p>
	<p>12-(((5-氟-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)甲基)氨基)-4-异丙基-7-(三氟甲基)-4,5-二氢-3H-2,4,8,11,12a-五氮杂苯并[4,5]环辛并[1,2,3-cd]茛-3-酮</p>

- [0073] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0074] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述的EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂化物。



[0075] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述的EED抑制剂、例如化合物A可与酸成盐，以获得可药用盐。所述酸为本领域技术人员所熟知或可以常规确定的，例如但不限于盐酸、甲磺酸、富马酸、三氟乙酸或磷酸、硫酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、苯甲酸、琥珀酸、马来酸、草酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和苯磺酸。

[0076] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自纤维素类聚合物、聚丙烯酸树脂类聚合物或其混合物。

[0077] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自纤维素酯类，例如醋酸纤维素、醋酸纤维素酞酸酯；纤维素醚类，例如乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(HPMC)；纤维素醚的酯类，例如羟丙甲纤维素酞酸酯(HPMCP)和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0078] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体为纤维素醚的酯类，例如羟丙甲纤维素酞酸酯，例如HP-55、HP-55S和HP-50；和例如醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0079] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述纤维素醚的酯类聚合物载体优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)，其是羟丙甲纤维素的乙酸酯和琥珀酸酯的混合物，具有两亲性，其中乙酰基提供疏水性，琥珀酰基提供亲水性。因乙酰基和琥珀酰基含量的不同以及颗粒的粗细，可用于本发明固体分散体的HPMCAS包括HPMCAS L、HPMCAS LG、HPMCAS M、HPMCAS MG和HPMCAS H等(L、M和H分别代表逐渐增加的乙酰基含量和逐渐降低的琥珀酰基含量，G表示粗粒径，F表示细粒径)，更优选HPMCAS LG。

- [0080] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体为聚丙烯酸树脂类聚合物，选自甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸酯共聚物。
- [0081] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯的共聚物；甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物；甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物；丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯的共聚物；丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物；甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯的共聚物；甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯共聚物。
- [0082] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯(1:2:1)的共聚物；甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物；甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1或1:2)共聚物；丙烯酸乙酯甲基丙烯酸甲酯甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1或1:2:0.2)共聚物；丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯(2:1)共聚物；甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯(35:65)共聚物，以及其任意比例的混合物。
- [0083] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自Eudragit。在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自Eudragit E、Eudragit L、Eudragit S、Eudragit RL、Eudragit RS。
- [0084] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自Eudragit E100、Eudragit EPO、Eudragit L100-55、Eudragit L30D-55、Eudragit L100、Eudragit S100，或其任意比例的混合物。
- [0085] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体选自甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)的共聚物，和/或甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯(1:1)共聚物。在一个实施方案中，本发明固体分散体中的聚合物载体为Eudragit E 100。在一个实施方案中，本发明固体分散体中的聚合物载体为Eudragit L100。在一个实施方案中，本发明固体分散体中的聚合物载体为Eudragit L100-55。
- [0086] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体为纤维素类聚合物和聚丙烯酸树脂类聚合物的混合物。

- [0087] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体为纤维素类聚合物和聚丙烯酸树脂类聚合物的混合物，其中的纤维素类聚合物选自上述实施方案中所提及的一般或具体的纤维素聚合物，优选纤维素醚的酯类，更优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)，最优选HPMCAS LG；其中的聚丙烯酸树脂类聚合物选自上述实施方案中所提及的一般或具体的聚丙烯酸树脂类聚合物，例如Eudragit，例如Eudragit L100、Eudragit E100、Eudragit L100-55或其任意比例的混合物，优选甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，例如Eudragit L100-55。
- [0088] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体为上述一般或具体的纤维素类聚合物和上述一般或具体的聚丙烯酸树脂类聚合物的混合物，其中所述纤维素类聚合物和聚丙烯酸树脂类聚合物之间的重量比为约10:1至5:1，例如约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1，优选约8:1至5:1、约7:1至5:1、7:1至6:1、约6:1至5:1，或其间的任何整数或非整数重量比。
- [0089] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述EED抑制剂(例如化合物A)与聚合物载体的重量比(载药比)至少为约1:1，以通过本发明的制备方法得到活性成分与载体的均匀分散体，使得活性成分转晶完全，转化为无定型，提高药物的溶解度和吸收，从而提高药物口服后的生物利用度，且这样制得的固体分散体本身稳定，在加速条件下不会出现老化现象，各项指标没有明显变化。尽管载体含量越高，越容易使活性成分溶解和吸收，但是低载药率会增加制剂质量，增加制剂难度，综合考量后的本发明固体分散体中的载药比为约1:1至1:5，例如约1:1、约1:1.5、约1:2、约1:2.5、约1:3、约1:3.5、约1:4、约1:4.5、约1:5，或其间的任何整数或非整数重量比；优选约1:1至1:2、约1:1至1:3、约1:1至1:4、约1:2至1:3、约1:2至1:4、约1:3至1:4；更优选约1:3至1:4。
- [0090] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述EED抑制剂(例如化合物A)占所述固体分散体的约10~50重量%，或其间的任何整数或非整数点值，例如约5重量%、10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%，或其间的任何整数或非整数重量%。

- [0091] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中EED抑制剂(例如化合物A)在固体分散体中的含量范围为例如约10~50重量%、10~40重量%、10~30重量%、10~20重量%、15~50重量%、15~40重量%、15~30重量%、15~35重量%、15~20重量%、20~50重量%、20~40重量%、20~35重量%、20~30重量%、25~50重量%、25~40重量%、25~35重量%、25~30重量%、30~50重量%、30~45重量%、30~40重量%、30~35重量%，或其间的任何整数或非整数范围值；优选约10~40重量%、15~40重量%、15~35重量%、20~50重量%、20~40重量%、20~35重量%。
- [0092] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体占所述固体分散体的约40重量%至90重量%，或其间的任何整数或非整数点值，例如约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%、约90重量%。
- [0093] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述聚合物载体在固体分散体中的含量范围为例如约40~90重量%、40~80重量%、40~70重量%、40~60重量%、40~50重量%、45~90重量%、45~80重量%、45~70重量%、45~60重量%、50~90重量%、50~80重量%、50~70重量%、50~60重量%、55~90重量%、55~80重量%、55~70重量%、55~65重量%、60~90重量%、60~80重量%、60~70重量%、65~90重量%、65~80重量%、65~75重量%、70~90重量%、70~80重量%，或其间的任何整数或非整数点值或范围值；优选约40~80重量%、50~80重量%、60~80重量%。
- [0094] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中所述固体分散体由EED抑制剂(例如化合物A)和聚合物载体组成，其中所述EED抑制剂为上文一般或优选所述的EED抑制剂，最优选化合物A，所述聚合物载体为上文一般或优选所述的聚合物载体，更优选HPMCAS和/或Eudragit(例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，例如Eudragit L100-55)，最优选HPMCAS LG。在一种实施方案中，组成所述固体分散体的EED抑制剂和聚合物载体之间的重量比以及各自占固体分散体的重量比分别如上文一般或具体所定义。

- [0095] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其中以固体分散体的总重量计，EED抑制剂(例如化合物A)的含量范围为20~50重量%，聚合物载体的含量范围为50~80重量%；优选EED抑制剂(例如化合物A)的含量范围为20~40重量%，聚合物载体的含量范围为60~80重量%。
- [0096] 本发明提供的上述固体分散体，通过PLM和/或XRPD和/或DSC等方法确认活性成分EED抑制剂(例如化合物A)呈无定型状态，转晶完全。
- [0097] 本发明提供的上述固体分散体，其在选自以下的条件下是稳定的，即具有化学稳定性和固体稳定性：高温(60°C)、高湿(25°C/RH90%)、加速条件(40°C/RH75%)、冷藏(2~8°C)、研磨(5~15min/室温)、研磨和冷藏(5~15min/2~8°C)、压片(室温或冷藏)，通过PLM和/或XRPD和/或DSC等方法确认活性成分EED抑制剂呈无定型状态、无老化现象，且活性成分含量、杂质没有明显变化。
- [0098] 本发明提供的上述固体分散体，其在pH6.5的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中的溶解度可保持稳定至少达24小时，且其溶解度是相同条件下EED抑制剂原药(例如化合物A)的溶解度的至少约10倍，例如约10倍、约20倍、约25倍、约30倍、约35倍、约40倍、约50倍、约60倍。
- [0099] 在一个实施方案中，本发明提供了上述固体分散体，其包含EED抑制剂(例如化合物A)和聚合物载体纤维素醚酯类(例如HPMCAS)和聚丙烯酸树脂类(例如Eudragit，例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，例如Eudragit L100-55)，其中EED抑制剂、其载药量、纤维素醚酯类和聚丙烯酸树脂类聚合物载体及其含量以及二者之间的重量比如上文对相应特征一般和具体所定义，该固体分散体在pH5.8的进食状态模拟肠液(FeSSIF)中的溶解度保持稳定至少达24小时，且EED抑制剂保持无转晶至少达24小时。
- [0100] 在一个实施方案中，可以先将EED抑制剂(例如化合物A)和纤维素醚酯类聚合物载体(例如HPMCAS)按照本发明的方法制备成固体分散体，然后再加入聚丙烯酸树脂类(例如Eudragit，例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，例如Eudragit L100-55)聚合物，这样制备的包含固体分散体的混合物，同样能够使活性成分EED抑制剂呈无定型状态、具有上述化学稳定性和固体稳定性、在pH6.5的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)中的溶解度可保持稳定至少达24小时且远远高于相

同条件下EED抑制剂原药的溶解度，且在pH5.8的进食状态模拟肠液(FeSSIF)中的溶解度保持稳定至少达24小时、保持无转晶至少达24小时。

- [0101] 本发明提供的上述固体分散体，其在动物药动力学实验中(如实施例所示比格狗药动力学研究)显示，当以相同剂量施用，本发明的EED抑制剂固体分散体的体内暴露量与EED抑制剂溶液剂相当，AUC值达到溶液剂的至少80%。
- [0102] 本发明提供的上述固体分散体，其可以直接使用，或者根据治疗或预防的需要制备成不同的剂型。
- [0103] 在第二个方面，本发明提供了本发明EED抑制剂固体分散体的制备方法。本发明的固体分散体可通过广泛已知的制备方法获得，如熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法、流化床干燥法、熔融挤出法等。
- [0104] 在一个具体实施方案中，本发明优选通过喷雾干燥法制备EED抑制剂固体分散体，其包括以下步骤：
- [0105] (1)将EED抑制剂(例如化合物A)溶于有机溶剂，然后加入聚合物载体，搅拌溶解，制备喷雾干燥溶液；
- [0106] (2)喷雾干燥步骤(1)得到的溶液，以除去有机溶剂。
- [0107] 在一个实施方案中，上述制备EED抑制剂固体分散体的方法还包括步骤(3)：减压干燥步骤(2)得到的喷雾干燥粉末。
- [0108] 在步骤(1)中，对所使用的有机溶剂没有严格限制，但应当为能够充分溶解EED抑制剂，例如但不限于甲醇、无水乙醇、异丙醇、异丁醇、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷、正己烷、正庚烷、四氢呋喃、乙腈、苯、甲苯、二甲苯、二甲亚砜、二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺；优选二氯甲烷、甲醇或其任意比例的混合物；更优选约2:1~3:1的二氯甲烷/甲醇混合溶剂。
- [0109] 在步骤(1)中，所使用的有机溶剂的量应当为能够充分溶解EED抑制剂的量；适合的溶液的固含物浓度不大于120mg/mL，优选在20~80mg/mL范围内，更优选在40~60mg/mL范围内。
- [0110] 在步骤(1)中，对EED抑制剂的形式没有严格限制，可以使用无定型，也可以使用结晶形式，不同结晶形式的EED抑制剂均可以在本发明固体分散体体系中转化为无定型形式。

- [0111] 在步骤(2)中,对干燥的条件和手段没有严格限制,能除去有机溶剂即可。在一个实施方案中,步骤(2)中的干燥采用喷雾干燥法进行,本领域技术人员能够确定喷雾干燥的各项参数,例如喷雾干燥的进风温度可以控制在65~95℃的范围内,例如在70℃进行。在一个具体的实施方案中,喷雾干燥在避光条件下进行。
- [0112] 在一个实施方案中,在步骤(2)之后任选进行步骤(3)的减压干燥,以进一步除去有机溶剂;减压干燥的条件没有严格限制,可以由本领域技术人员确定。在一个具体的实施方案中,减压干燥于25~50℃的温度(例如50℃)和降低的压力0~-0.1Mpa(例如-0.1Mpa)下进行适合的时间,例如但不限于2-5小时,例如4小时。
- [0113] 在本发明该方面的固体分散体制备方法中,固体分散体的收率达到至少75%,且可压性良好。
- [0114] 在第三个方面,本发明提供了一种固体分散体组合物,其包含本发明的固体分散体和赋形剂,其中的固体分散体如本文对本发明固体分散体一般或具体所定义,其中的赋形剂选自稀释剂、调味剂、表面活性剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂/抗粘附剂、稳定剂、乳化剂、包衣剂和/或释放改性剂中的一种或多种。
- [0115] 在一个实施方案中,本发明提供了固体分散体组合物,其可为片剂、胶囊、颗粒剂、散剂或丸剂等形式。
- [0116] 在第四个方面,本发明提供了上述本发明固体分散体组合物的制备方法,包括以下步骤:
- [0117] (1)将本发明的EED抑制剂固体分散体与填充剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂和/或助流剂均匀混合;
- [0118] (2)任选地将步骤(1)的混合物制粒;
- [0119] (3)任选地将步骤(2)制得的颗粒与润滑剂充分混合。
- [0120] 在一个实施方案中,上述制备得到的组合物可以制备为丸剂、颗粒剂、散剂等形式,也可以进一步压制为片剂形式,或者将所得混合物或颗粒直接填充至胶囊壳中制成胶囊形式。

- [0121] 在第五个方面，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体或本发明的固体分散体组合物，以及任选的赋形剂。
- [0122] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其为固体口服制剂，选自片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、锭剂和丸剂，优选片剂或胶囊，更优选片剂。
- [0123] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，还包含填充剂、稳定剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和包衣剂中的一种或多种。
- [0124] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，还包含填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。
- [0125] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，还包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂和助流剂。
- [0126] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，还包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂和助流剂。
- [0127] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其包含本发明的固体分散体，还包含填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、助流剂和包衣剂。
- [0128] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其中所述EED抑制剂的含量为约5~40重量%，或其间的任何整数或非整数点值或范围值，例如但不限于约5~30重量%、约5~20重量%、约10~40重量%、约10~30重量%、约10~20重量%、约15~40重量%、约15~30重量%、约15~25重量%、约20~40重量%、约20~30重量%、约25~40重量%、约25~35重量%、约30~40重量%，优选约10~30%、更优选约10~20%，以口服制剂的重量计。
- [0129] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其中单位制剂中所述EED抑制剂的量为约5~500mg，例如但不限于约5~400mg、约5~300mg、约5~200mg、约10~500mg、约10~400mg、约10~200mg，优选约

10~200mg, 例如约200mg、约150mg、约100mg、约75mg、约50mg、约25mg、约15mg、约10mg, 更优选约10mg、约50mg、约200mg。

[0130] 在一个实施方案中, 本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 其中所述固体分散体占所述口服制剂重量的约10~80%, 或其间的任何整数或非整数点值或范围值, 例如但不限于约10~70%、约10~50%、约20~80%、约20~70%、约20~60%、约30~80%、约30~70%、约30~50%、约40~80%、约40~70%、约50~80%、约50~70%, 优选约30~80%、约40~80%、约40~70%、约50~80%、约50~70%, 更优选约50~70%。

[0131] 在一个实施方案中, 本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 其中所述填充剂可以选自乳糖、蔗糖、磷酸钙、磷酸氢钙、无水磷酸氢钙、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、预胶化淀粉、淀粉、甘露醇等; 优选地, 所述填充剂为微晶纤维素; 所述填充剂的用量占口服制剂重量的约10~80%, 或其间的任何整数或非整数点值或范围值, 例如但不限于约10~70%、约10~60%、约10~50%、约10~40%、约10~30%、约15~35%、约15~40%、约20~80%、约20~70%、约20~60%、约20~50%、约20~40%、约30~80%、约30~70%、约30~60%、约30~50%、约30~40%, 优选约10~60%、约15~40%、约20~60%、约20~40%、约20~30%, 更优选约20~40%, 最优选约20~30%。

[0132] 在一个实施方案中, 本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 其中所述粘合剂可以选自聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、海藻酸盐等; 优选地, 所述粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮或羟丙甲纤维素; 所述粘合剂的用量占口服制剂重量的0.5~10%, 或其间的任何整数或非整数点值或范围值, 例如但不限于约0.5~9%、约0.5~8%、约0.5~5%、约1~10%、约1~9%、约1~8%、约1~5%、约1~3%、约1.5~2.5%、约2~10%、约2~8%、约2~5%、约2~4%, 优选约0.5~5%、约1~3%、约1.5~2.5%, 更优选约1~3%, 最优选约1.5~2.5%。

[0133] 在一个实施方案中, 本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 其中所述崩解剂可以选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、淀粉、预胶化淀粉等; 优选地, 所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠; 所述崩解

剂的用量占口服制剂重量的1~20%，或其间的任何整数或非整数点值或范围值，例如但不限于约1.0%、约2.0%、约5.0%、约7.0%、约10%、约15%、约20%、约1~10%、约1~8%、约2~10%、约2~8%、约2~7%、约3~10%、约3~8%、约3~7%、约4~10%、约4~8%，优选约1~10%、约2~8%、约3~7%，更优选约2~8%，最优选约3~7%。

[0134] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其中所述润滑剂可以选自硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、棕榈酸、棕榈酸硬脂酸甘油酯、滑石粉、巴西棕榈蜡、月桂基硫酸钠、硬脂富马酸钠等；优选地，所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸锌；所述润滑剂的用量占口服制剂重量的0.1~5%，或其间的任何整数或非整数点值或范围值，例如但不限于约0.1%、约0.5%、约1.0%、约1.5%、约2.0%、约2.5%、约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%、约5.0%、约0.5~5%、约0.5~4%、约0.5~3%、约0.5~2%、约0.5~2.5%、约0.5~1.5%、约1~5%、约1~4%、约1~3%、约1~2.5%、约1~2%，优选约0.5~3%、约0.5~2%、约0.5~1.5%、约1~3%、约1~2%，更优选约0.5~2%，最优选约0.5~1.5%。

[0135] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其还包含稳定剂，所述稳定剂可以选自羟丙甲纤维素、十二烷基硫酸钠、聚丙烯酸树脂类聚合物等，优选聚丙烯酸树脂类聚合物，例如上述实施方案中所提及的一般或具体的聚丙烯酸树脂类聚合物，例如Eudragit，例如Eudragit L100、Eudragit E100、Eudragit L100-55或其任意比例的混合物，优选甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物例如Eudragit L100-55；所述稳定剂的用量占口服制剂重量的1~20%，或其间的任何整数或非整数点值或范围值，例如但不限于约1.0%、约2.0%、约3.0%、约5.0%、约7.0%、约10%、约12%、约15%、约1~10%、约1~8%、约2~10%、约2~8%、约3~10%、约3~8%、约4~10%、约4~8%、约5~10%、约5~8%，优选约1~10%、约5~10%、约2~8%、约4~8%，更优选约2~8%，最优选约4~8%。

[0136] 在一个实施方案中，本发明提供了EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其还包含助流剂，所述助流剂可以选自滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶(胶态二氧化

硅)以及其他可药用形式的二氧化硅;优选地,所述助流剂为胶态二氧化硅;所述助流剂的用量占口服制剂重量的0~5%,或其间的任何整数或非整数点值或范围值,例如但不限于0%、约0.5%、约1.0%、约1.5%、约2.0%、约2.5%、约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%、约0.5~5%、0.5~4%、0.5~3%、0.5~2%、0.5~1.5%、1~3%、1~2%,优选约0.5~4%、0.5~3%、0.5~2%、0.5~1.5%,更优选约0.5~2%,最优选约0.5~1.5%。

[0137] 在一个实施方案中,本发明提供了上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂,例如片剂,其包含:

[0138] 1)约10~80重量%的本文所述一般或具体定义的固体分散体,包含约5~500mg本文所述一般或具体定义的EED抑制剂(例如化合物A),以及所述一般或具体定义的聚合物载体;

[0139] 2)约10~80重量%的本文所述一般或具体定义的填充剂;

[0140] 3)约0.5~10重量%的本文所述一般或具体定义的粘合剂;

[0141] 4)约1~20重量%的本文所述一般或具体定义的崩解剂;和

[0142] 5)约0.1~5重量%的本文所述一般或具体定义的润滑剂;

[0143] 优选地包含:

[0144] 1)约50~80重量%的本文所述一般或具体定义的固体分散体,包含约10~500mg本文所述一般或具体定义的EED抑制剂(例如化合物A),以及所述一般或具体定义的聚合物载体;

[0145] 2)约20~60重量%的本文所述一般或具体定义的填充剂;

[0146] 3)约0.5~5重量%的本文所述一般或具体定义的粘合剂;

[0147] 4)约1~10重量%的本文所述一般或具体定义的崩解剂;和

[0148] 5)约0.5~3重量%的本文所述一般或具体定义的润滑剂;

[0149] 更优选地包含:

[0150] 1)约30~80重量%的本文所述一般或具体定义的固体分散体,包含约10~200mg本文所述一般或具体定义的EED抑制剂(例如化合物A),以及所述一般或具体定义的聚合物载体;

[0151] 2)约20~40重量%的本文所述一般或具体定义的填充剂;

- [0152] 3)约1~3重量%的本文所述一般或具体定义的粘合剂；
- [0153] 4)约2~8重量%的本文所述一般或具体定义的崩解剂；和
- [0154] 5)约0.5~2重量%的本文所述一般或具体定义的润滑剂；
- [0155] 最优选地包含：
- [0156] 1)约50~70重量%的本文所述一般或具体定义的固体分散体，包含约10~200mg本文所述一般或具体定义的EED抑制剂(例如化合物A)，以及所述一般或具体定义的聚合物载体；
- [0157] 2)约20~30重量%的本文所述一般或具体定义的填充剂；
- [0158] 3)约1.5~2.5重量%的本文所述一般或具体定义的粘合剂；
- [0159] 4)约3~7重量%的本文所述一般或具体定义的崩解剂；和
- [0160] 5)约0.5~1.5重量%的本文所述一般或具体定义的润滑剂；
- [0161] 上述一般、优选、更优选或最优选的口服制剂进一步分别任选地包含：
- [0162] 6)约1~20重量%、优选约1~10重量%、更优选约2~8重量%、最优选约4~8重量%的本文所述一般或具体定义的稳定剂；和/或
- [0163] 上述一般、优选、更优选或最优选的口服制剂进一步分别任选地包含：
- [0164] 7)约0~5重量%、优选约0.5~3重量%、更优选约0.5~2重量%、最优选约0.5~1.5重量%的本文所述一般或具体定义的助流剂。
- [0165] 需要说明的是，在上文一般或优选定义的本发明EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂中，所述固体分散体、其各个组份的选择、各个组份的含量和相互之间的配比(例如载药比、聚合物载体之间的配比)均如上文本发明第一方面所定义，即涵盖每个技术特征的一般或优选定义所构成的固体分散体技术方案，也涵盖各个技术特征的一本或优选定义的任意组合所构成的固体分散体技术方案。
- [0166] 在一个实施方案中，本发明提供了上述EED抑制剂的口服制剂，例如片剂，其中EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂合物，且所述固体分散体中的聚合物载体为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。
- [0167] 在一个实施方案中，本发明提供了上述EED抑制剂的口服制剂，例如片剂，其中EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂合物，且所述固体分散体中的聚合物载体为本文一般或具体定义的纤维素醚酯类(例如HPMCAS)和聚

丙烯酸树脂类(例如Eudragit, 例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物, 例如Eudragit L100-55)聚合物的混合物。

[0168] 在一个实施方案中, 本发明提供了上述EED抑制剂的口服制剂, 例如片剂, 其中EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 且所述固体分散体中的聚合物载体为本文一般或具体定义的聚丙烯酸树脂类(例如Eudragit, 例如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物, 例如Eudragit L100-55)聚合物。

[0169] 在一个实施方案中, 本发明提供了上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 例如片剂, 其中所述填充剂为微晶纤维素, 所述粘合剂为羟丙甲纤维素, 所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠, 所述润滑剂为硬脂酸镁, 所述稳定剂为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物(例如Eudragit L100-55), 所述助流剂为胶态二氧化硅。

[0170] 在一个实施方案中, 本发明提供了上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 例如片剂, 其中所述片剂可以为包衣片剂, 其中所述包衣剂为本领域技术人员所熟知, 例如但不限于羧甲基纤维素钠、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、明胶、药用油料、聚乙二醇、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、十二烷基硫酸钠、虫胶、蔗糖、二氧化钛、巴西棕榈蜡、玉米醇溶蛋白、欧巴代等或其混合物, 或本领域技术人员熟知的常规薄膜包衣预混物; 所述包衣剂的用量占口服制剂重量的0~10%, 或其间的任何范围, 例如但不限于约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1.0%、约1.5%、约2.0%、约2.5%、约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%、约5.0%、约6.0%、约7.0%、约8.0%、约9.0%、约10%, 优选约1~5%、2~4%, 更优选约2~4%。

[0171] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 例如片剂, 其溶出迅速且完全, 在pH 6~7的0.15%十二烷基硫酸钠(SDS)水性介质条件下, 活性成分的溶出度在30分钟保持在约75%或更高, 优选约80%或更高, 更优选85%或更高; 在45分钟保持在约85%或更高, 优选约90%或更高。

[0172] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂, 其为片剂, 其片剂硬度在约50~400N之间。在一个具体的实施方案中, 对于10mg规格的片剂, 硬

度为约30~90N之间，优选约30~80N之间。在一个具体的实施方案中，对于50mg规格的片剂，硬度为约50~200N之间，优选约70~150N之间。在一个具体的实施方案中，对于200mg规格的片剂，硬度为约150~400N之间，优选约200~360N之间。

[0173] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其为片剂，其片剂脆碎度低于约1重量%，优选低于约0.5重量%，例如低于约0.2重量%，更优选低于约0.1重量%。

[0174] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其为片剂，其具有低于约15分钟的崩解时限，优选低于约5分钟，例如约0.5~5分钟。

[0175] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其原辅料混合物具有良好的稳定性，在高温(60°C)、高湿(25°C/RH90%±5%)、加速(40°C±2°C/RH75%±5%)和避光条件下放置0/5/10/30天，外观无明显变化，有关物质无明显增长。

[0176] 本发明提供的上述EED抑制剂(例如化合物A)的口服制剂，其为片剂，在经常规包装材料包装后的成品制剂具有良好的稳定性，在40°C±2°C/RH75%±5%、30°C±2°C/RH65%±5%和25°C±2°C/RH60%±5%条件下放置1个月，受试样品的外观、水分、有关物质、含量及溶出度均无显著变化。

[0177] 在第六个方面，本发明提供了上述本发明片剂形式的口服制剂的制备方法，包括以下步骤：

[0178] (1)在混合机内均匀混合本发明的EED抑制剂固体分散体、填充剂、粘合剂、崩解剂、稳定剂和/或助流剂；

[0179] (2)将步骤(1)的混合物制粒；

[0180] (3)将步骤(2)制得的颗粒与润滑剂充分混合；

[0181] (4)将步骤(3)制得的混合物压片。

[0182] 在一个优选的实施方案中，在步骤(1)中，将本发明的EED抑制剂固体分散体、填充剂、稳定剂、粘合剂、崩解剂和和助流剂均匀混合。

[0183] 在一个优选的实施方案中，将步骤(1)的该混合物过筛后再混合。

[0184] 在一个优选的实施方案中，将步骤(1)的经过筛的混合物再次混合。

- [0185] 在一个优选的实施方案中，在进行步骤(2)的制粒之前，将步骤(1)的混合物与部分润滑剂充分混合；其中所加入的部分润滑剂可以适宜地为处方中润滑剂总重量的约40~70%，优选约50~70%。在该阶段加入部分润滑剂，有助于进一步改善随后的制粒过程中的粘附现象以及压片过程中的粘冲现象。
- [0186] 在步骤(2)中，对制粒的条件和手段没有严格限制，可以为湿法制粒，也可以采取干法制粒或熔融制粒。
- [0187] 在一个优选的实施方案中，该步骤(2)的制粒采用干法制粒，可以采用本领域已知的常规方法进行，例如应用辊压法，可以参见例如《药剂学》，方亮主编，第三版，2015年7月，中国医药科技出版社。
- [0188] 在一个优选的实施方案中，干法制粒的压力可以为6~8Kpa，优选4~6KPa。采用所述的压力范围，能够进一步减少干法制粒的物料在压辊上的粘附，所制备的颗粒流动性进一步改善，压片时的粘冲现象进一步减少。
- [0189] 依照上述方法所制备得到的片剂的脆碎度低于1%，优选低于约0.5%；崩解时限小于15分钟，优选小于10分钟、小于5分钟；溶出度pH6.8的SDS溶液中在30分钟能够达到75%以上，在45分钟能够得到85%以上。
- [0190] 在一个实施方案中，本发明该方面的片剂形式的口服制剂的制备方法还包括步骤(5)：用包衣材料将步骤(4)制得的片剂包衣。
- [0191] 在步骤(5)中，对所用的包衣材料没有特别的限制，但应当对片剂的含量和溶出度无显著影响，并起到避光作用，以进一步提高片剂制剂的储存稳定性。
- [0192] 在一个实施方案中，步骤(5)的包衣材料占口服片剂处方总重量的约1~5%，优选2~4%，且为片芯增重约1~5%，优选2~4%。
- [0193] 需要说明的是，上述本发明第二方面、第四方面和第六方面的制备方法中，所述EED抑制剂(例如化合物A)、聚合物载体、固体分散体、各类赋形剂的选择和用量均如上文对于相应技术方案所一般、具体或优选所定义，最优选EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂合物，所述聚合物载体为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)和/或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物(例如Eudragit L100-55)，所述填充剂为微晶纤维素，所述稳定剂为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物(例如Eudragit L100-55)，所述粘合剂为羟丙甲纤维素，所述崩解

剂为交联羧甲基纤维素钠，所述润滑剂为硬脂酸镁，所述助流剂为胶态二氧化硅。

[0194] 在第七个方面，本发明提供了上述本发明固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂的用途，用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病(例如癌症或肿瘤)。

[0195] 在第八个方面，本发明提供了上述本发明固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂在制备用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病(例如癌症或肿瘤)的药物中的用途。

[0196] 在第九个方面，本发明提供了一种在患者中治疗或预防抑制EED提供益处的疾病(例如癌症或肿瘤)的方法，包括将治疗有效量的本发明的固体分散体、固体分散体组合物或口服制剂施用于有需要的对象。

[0197] 需要说明的是，上述本发明第七方面至第九方面中所述的“得益于EED抑制的疾病”选自癌症和增生性疾病、炎性疾病、败血症、自体免疫疾病和病毒感染，优选癌症和增生性疾病，具体示例参见CN114127073A的相应内容。

[0198] 在一个实施方案中，上述本发明第七方面至第九方面中所述的“得益于EED抑制的疾病”为癌症，选自急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[0199] 以上所述的本发明各项技术方案，将难溶于水的EED抑制剂活性成分例如化合物A用特定类型的聚合物载体制备成固体分散体，药物活性成分在该固体分散体环境中保持稳定的无形性状态，同时改善了药物在胃肠液中的溶解、溶出度从而提高了药物的口服生物利用度。使用该固体分散体、配合特定的赋形剂组合所制备的片剂的各项制剂性能良好，脆碎度、硬度、崩解时限和溶出度同时达到了优异的水平，且所采用的制备方法工艺简单，参数易控制，重现性练好，易于工业化生产。

附图说明

- [0200] 图1A、图1B和图1C显示：化合物A(下文亦简称API)、代表性聚合物载体以及化合物A和代表性聚合物载体的混合物(载药比1:3)的DSC图谱。
- [0201] 图2显示不同载体(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-LG、共聚维酮VA64或羟丙纤维素EXF)和API所制备固体分散体的PLM照相。
- [0202] 图3A显示不同载体(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-LG、共聚维酮VA64或羟丙纤维素EXF)和API所制备固体分散体的XRPD图谱；图3B显示不同载体(尤特奇L100-55或尤特奇L100-55+HPMCAS-LG)和API所制备固体分散体的XRPD图谱；图3C显示不同载药比(API:HPMCAS-LG)的固体分散体的XRPD图谱。
- [0203] 图4A-图4D显示不同载药比(API:HPMCAS-LG)的固体分散体的DSC图谱。
- [0204] 图5A显示不同聚合物载体所制备的化合物A固体分散体在FaSSIF-V2溶液中的动态溶解度；图5B显示另外添加尤特奇L100-55时不同载药比(API:HPMCAS-LG)的固体分散体在FaSSIF-V2溶液中的动态溶解度。
- [0205] 图6显示在比格犬中口服施用本发明固体分散体的药代动力学性质。
- [0206] 图7显示本发明固体口服制剂的溶出性质。

具体实施方式

- [0207] 以下通过实施例进一步说明和解释本发明，但不构成对本发明所要求保护的范
- 围的限制。
- [0208] 如果没有特别说明，则实施例中所使用的辅料和试剂均来自商业途径，质量标准
- 和用量均符合中国药典的标准；本发明所使用的EED抑制剂可以参照CN 114127073A
- 所述方法制备，例如化合物A或其可药用盐可参照其中的实施例73的方法制备。
- [0209] 通用实验方法
- [0210] 1.X射线粉末衍射(XRPD)：采用D8 Advance仪器，配备Lynxeye检测器，在X射
- 线(Cu, $K\alpha$ (\AA):1.54)、45kV/40mA、步长($^{\circ} 2\theta$)0.02、扫描速率(s/step)0.1、扫
- 描范围($^{\circ} 2\theta$)3-40条件下记录图谱。
- [0211] 2.偏光显微镜(PLM)：采用Axiolab5仪器，在室温条件下，取适量待测样品于载
- 玻片上，滴加少量石蜡分散样品，盖上盖玻片分散样品后移除盖玻片，于20倍
- 物镜(放大200倍)下观察。

- [0212] 3.调制差示扫描量热测定(mDSC): 采用Discovery DSC 2500, 线性升温(10°C/min), 在氮气下自25°C记录图谱。
- [0213] 4.活性成分含量测定: 采用配有紫外检测器或二极管阵列检测器和自动进样器的高效液相色谱仪(HPLC), 色谱柱Waters Xbridge C18(4.6×150mm,3.5 μm, 柱温30°C), 流动相(A:B=40:60, A: 0.05%磷酸水溶液, B: 0.05%磷酸在甲醇:乙腈(1:9)中的溶液), 流速0.8mL/min, 以甲醇稀释样品, 进样10 μL, 记录UV 249nm处的吸收值随时间的变化。
- [0214] 5.溶出度、片剂脆碎度、硬度和崩解时限的测定: 按照本领域常规方法进行, 例如参照中国药典2015版中相应的测定方法进行。
- [0215] 6.禁食状态模拟肠液(FaSSIF)、进食状态模拟肠液(FeSSIF)和胃模拟溶液(SGF)可以使用商购产品, 或按照以下方式配制:
- [0216] FaSSIF-V2溶液的配制: 称取氢氧化钠1.39g、2.22g顺丁烯二酸、4.01g氯化钠、定容至1000ml, 超声溶解, 调节pH至6.5备用, 加入FaSSIF-V2粉末1.79g, 溶解备用。
- [0217] FeSSIF-V2溶液的配制: 称取氢氧化钠1.64g, 顺丁烯二酸3.19g, 氯化钠3.67g在500ml纯水中溶解, 调节pH至pH5.8, 加入FeSSIF-V2溶液4.88g, 超声至全部溶解, 备用。
- [0218] 胃模拟溶液(SGF)的配制: 取浓盐酸0.96ml, 加水150ml与胃蛋白酶2.5g, 摇匀后加水稀释成250ml, 备用。
- [0219] 7.固体分散体的制备: 称取处方量的化合物A加入溶剂(例如二氯甲烷和甲醇的混合溶剂), 搅拌直至溶解, 加入处方量的载体物质, 搅拌溶解, 置于喷雾干燥机中、选择合适的进风温度、进风量、进液速度和压力等参数进行喷雾干燥, 得到本发明的固体分散体。适用于本发明的喷雾干燥设备包括但不限于Niro GEA Process Engineering Inc.、Buchi Labortechnik AG.、ProCept和SPX ANHYDROUS公司生产的相应设备, 本发明示例性采用BUCHI290喷雾干燥机, 在以下参数范围内进行:

工艺参数	设置值
Inlet Temp	65-95°C
Q-Flow	20~30mm
Outlet Temp	40~70°C
Pump	15%~20%
Cooling Temp	-2°C
Nozzle Cleaner	2

[0220] 还可以将上述喷雾干燥所得粉末进一步进行二次干燥，例如减压干燥，例如在25~50°C的温度(例如50°C)和降低的压力0至-0.1Mpa(例如-0.1Mpa)下进行适合的时间，例如2-5小时，例如4小时。

[0221] 实施例1

[0222] 采用本领域熟知的标准溶解度测定法，测定了活性成分化合物A在各类溶剂中的溶解度(25°C)，结果见下表1：

[0223] 表1

溶剂	溶解度(mg/mL)	溶剂	溶解度(mg/mL)
甲醇	4.3	甲醇:二氯甲烷(3:1)	7.7
乙醇	1.1	甲醇:二氯甲烷(2:1)	14.3
乙腈	1.2	甲醇:二氯甲烷(1:1)	28.5
N-甲基吡啶	11	甲醇:二氯甲烷(1:2)	50
二氯甲烷	10	甲醇:二氯甲烷(1:3)	83
四氢呋喃	2	甲醇:二氯甲烷(1:4)	83
甲苯	3.3	甲醇:二氯甲烷(1:5)	83
DMSO	33		
DMF	33		

[0224] 基于以上实验结果，综合考量经济、溶解效率和毒性等因素，本发明采用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂作为制备固体分散体的溶剂系统。

[0225] 实施例2

[0226] 称取12mg各类载体物质，分别与8mg化合物A游离碱晶体置于2ml液相小瓶中，再分别加1ml溶剂二氯甲烷:甲醇(2:1)，于磁力搅拌器上1500rpm搅拌30min至全部溶解，配置成固含物20mg/ml的混悬溶液。移取20 μ l各处方溶液滴在载玻片

上，用盖玻片将液滴分散，于50℃烘干溶液，使用偏光显微镜PLM观察。尤特奇L100-55采用XRPD进行相应检测。结果见表2：

[0227] 表2

载体材料	PLM/XRPD
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-LG	PLM 无明显双折射颗粒
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-MG	PLM 有极少量双折射颗粒
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-126G	PLM 有极少量双折射颗粒
共聚维酮 VA64	PLM 有极少量双折射颗粒
共聚维酮 S630	PLM 有极少量双折射颗粒
聚维酮 K29/32	PLM 有极少量双折射颗粒
羟丙纤维素 EXF	PLM 有极少量双折射颗粒
羟丙甲纤维素 E4M	粘度过大，不适用
聚乙二醇 6000	有明显未溶物/PLM 有大量细小的双折射颗粒
羟丙基甲基纤维素酞酸酯	PLM 有极少量双折射颗粒
尤特奇 L100-55	XRPD 检测未发现明显晶体衍射峰

[0228] 表2显示，所测试的载体物质中，聚乙二醇和羟丙甲纤维素E4M明显不适用，其他类型的载体均能将化合物A转晶完全。

[0229] 实施例3

[0230] 根据上文所述固体分散体制备方法，以二氯甲烷:甲醇(2:1)作为溶剂系统，采用不同载体和化合物A分别制备如下固体分散体(ASD)：

ASD	聚合物载体	载药比
ASD-1	HPMCAS-LG	1:3
ASD-2	共聚维酮 VA64	1:3
ASD-3	羟丙纤维素 EXF	1:3

[0231] 以二氯甲烷:甲醇(3:1)作为溶剂系统，采用不同载体和化合物A分别制备如下固体分散体(ASD)：

ASD	ASD 中的聚合物载体	载药比	其他
ASD-4	Eudragit L100-55	1:2	
ASD-5	Eudragit L100-55	1:3	
ASD-6	Eudragit L100-55	1:4	
ASD-7	HPMCAS Eudragit L100-55	API:HPMCAS=1:2	内加 10% Eudragit L100-55
ASD-8	HPMCAS Eudragit L100-55	API:HPMCAS=1:3	内加 10% Eudragit L100-55
ASD-9	--	1:0	
ASD-10	HPMCAS-LG	1:1	
ASD-11	HPMCAS-LG	1:2	
ASD-12	HPMCAS-LG	1:3	
ASD-13	HPMCAS-LG	1:4	
ASD-14	HPMCAS-LG	1:4	外加 5%HPMC-E4M
ASD-15	HPMCAS-LG	1:4	外加 5%SDS
ASD-16*	HPMCAS-LG	1:4	外加 60mg HPMCAS-LG
ASD-17	HPMCAS-LG	1:4	外加 5% Eudragit L100-55
ASD-18	HPMCAS-LG	1:2	外加 5% Eudragit L100-55
ASD-19	HPMCAS-LG	1:2	外加 10% Eudragit L100-55
ASD-20	HPMCAS-LG	1:2	外加 15% Eudragit L100-55
ASD-21	HPMCAS-LG	1:3	外加 5% Eudragit L100-55
ASD-22	HPMCAS-LG	1:3	外加 10% Eudragit L100-55
ASD-23	HPMCAS-LG	1:3	外加 15% Eudragit L100-55
ASD-24	HPMCAS-LG	1:4	外加 10% Eudragit L100-55

[0232] 注：“外加”意指将所述物质添加到用表中所列载体和化合物A已制备得到的固体分散体中；*中化合物A和HPMCAS-LG的最终比例为1:7。

[0233] 实验结果显示，使用不同载体和载药比制备化合物A固体分散体，收率均在75%以上，均具有可制备性。

[0234] 实施例4

[0235] 按照本文所述X射线粉末衍射(XRPD)和偏光显微镜(PLM)测定法，考察了本发明固体分散体中化合物A的转晶情况，结果见下表3及图2、3A、3B、3C：

[0236] 表3

	PLM	XRPD
ASD-1: API:HPMCAS-LG (1:3)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-2: API:共聚维酮 VA64 (1:3)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-3: API:羟丙纤维素 EXF(1:3)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-4: API:Eudragit L100-55 (1:2)	N/A	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-5: API:Eudragit L100-55 (1:3)	N/A	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-6: API:Eudragit L100-55 (1:4)	N/A	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-7: API:HPMCAS-LG (1:2) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-8: API:HPMCAS-LG (1:3) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-10: API:HPMCAS-LG (1:1)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-11: API:HPMCAS-LG (1:2)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-12: API:HPMCAS-LG (1:3)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰
ASD-13: API:HPMCAS-LG (1:4)	极少量双折射颗粒	无化合物 A 晶体衍射峰

[0237] 表3显示,以HPMCAS-LG、共聚维酮VA64、羟丙纤维素EXF和/或尤特奇L100-55作为载体制备固体分散体,化合物A均能转晶完全,无明显晶体存在。

[0238] 表3的PLM检测结果显示,不同载药比的固体分散体,均仅观察到极少量双折射颗粒,XRPD结果也显示,所有样品均无化合物A晶体衍射峰,说明在不同载药比下,化合物A均能转晶完全。

[0239] 还考察了本发明代表性固体分散体在FeSSIF-V2溶液和/或FsSSIF-V2溶液中的动态转晶情况,其中将各个固体分散体分散于FeSSIF-V2溶液中,配制含化合物A约1mg/mL的混悬液,或分散于FaSSIF-V2溶液中,配制含化合物A约2mg/mL的混悬液;将各个混悬液置于磁力搅拌器初步分散后,常温1500rpm分散,1000rpm保持搅拌,在固定的时间点取样1.5ml,按照本文所述偏光显微镜(PLM)测定法观察。结果见表4:

[0240] 表4

ASD	PLM (FeSSIF-V2)(溶液)				
	2h	4h	6h	19h	24h
ASD-4	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-5	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-6	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-7	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-8	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-13	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	有大量 双折射颗粒	有大量 双折射颗粒
ASD-14	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	有大量 双折射颗粒	N/A
ASD-15	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	有少量 双折射颗粒	N/A
ASD-16	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	有大量 双折射颗粒	N/A
ASD-17	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	无明显 双折射颗粒	N/A
ASD-11	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	有少量 双折射颗粒	N/A	有大量 双折射颗粒
ASD-18	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-20	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-12	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	有大量 双折射颗粒
ASD-21	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	无明显 双折射颗粒
ASD-23	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	无明显 双折射颗粒	N/A	无明显 双折射颗粒

[0241] 表4显示, 使用HPMCAS-LG作为载体与化合物A制备的各个固体分散体(ASD-11、ASD-12、ASD-13), 在FeSSIF-V2溶液中能保持稳定约6小时, 在PLM检查中均未观察到明显双折射颗粒, 未发生转晶。在FeSSIF-V2溶液中更长时间的稳定性, 可通过向所述固体分散体另外添加特定的聚合物来实现, 例如另外添加HPMC-E4M、SDS和HPMCAS-LG均未能改善在溶液中较长时间后的稳定性, 19小时仍能观察到大量双折射颗粒(ASD-14、ASD-15、ASD-16), 但是在各个载药比的ASD中另外添加尤特奇L100-55, 使得所述固体分散体在FeSSIF-

V2溶液中能够保持稳定达24小时，在PLM检查中未出现明显双折射颗粒，未发生转晶。

[0242] 表4还显示，还可以使用尤特奇L100-55或(尤特奇L100-55+HPMCAS-LG)作为载体与化合物A制备得到固体分散体(ASD-4、ASD-5、ASD-6、ASD-7和ASD-8)，该组固体分散体在FeSSIF-V2溶液中保持稳定达24小时，在PLM检查中均未观察到明显双折射颗粒，未发生转晶。此外，该组固体分散体，在FaSSIF-V2溶液中也保持稳定达24小时，在各个时间点的PLM检查中均未观察到明显双折射颗粒，未发生转晶。

[0243] 还按照本文所述调制差示扫描量热测定(mDSC)测定法，考察了不同载药比的本发明固体分散体(ASD-10、ASD-11、ASD-12和ASD-13)中化合物A的转晶情况，结果如图4A~4D所示，各个样品均未显示化合物A晶体峰，随着载药比降低，玻璃化转化温度降低，230℃左右的转晶峰强度变弱。

[0244] 实施例5

[0245] 按照上文通用实验方法所述，使用FaSSIF、FeSSIF和SGF溶液，考察了本发明固体分散体在各个溶液中的动态溶解度，其中将各个固体分散体分散于FeSSIF-V2溶液中，配制含化合物A约1mg/mL的混悬液，或分散于FaSSIF-V2溶液中，配制含化合物A约2mg/mL的混悬液。将各个混悬液搅拌分散，在固定的时间点取样1~1.5ml，离心，取上清液，过滤膜，按照上文通用实验方法所述HPLC法测定化合物A的含量，结果见表5和图5A、图5B。

[0246] 表5

固体分散体	溶解度(mg/ml) FaSSIF-V2				
	1h	2h	4h	6h	24h
ASD-1: API:HPMCAS-LG (1:3)	0.4396	0.4770	0.5763	0.6460	0.6816
ASD-2: API:共聚维酮 VA64 (1:3)	0.1485	0.1701	0.1710	0.1804	0.1983
ASD-3: API:羟丙纤维素 EXF(1:3)	0.1603	0.1559	0.1259	0.1203	0.1055
ASD-4: API:Eudragit L100-55 (1:2)	N/A	0.3848	0.4339	N/A	0.4503
ASD-5: API:Eudragit L100-55 (1:3)	N/A	0.2576	0.2604	N/A	0.2717
ASD-6: API:Eudragit L100-55 (1:4)	N/A	0.1956	0.1961	N/A	0.2165
ASD-7: API:HPMCAS-LG (1:2) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	0.7844	0.9731	N/A	1.0056
ASD-8: API:HPMCAS-LG (1:3) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	0.7435	0.8232	N/A	0.8260

ASD-9: 无定型 API	0.0214	0.0226	0.0231	0.0234	0.0054
ASD-10: API:HPMCAS-LG (1:1)	0.5025	0.5917	0.7717	0.9200	1.2723
ASD-11: API:HPMCAS-LG (1:2)	0.9686	1.0845	1.0944	1.1703	1.2903
ASD-12: API:HPMCAS-LG (1:3)	0.9257	0.9139	1.0342	1.1202	1.2767
ASD-13: API:HPMCAS-LG (1:4)	0.8062	0.9731	1.0931	1.0468	1.2711
	溶解度(mg/ml) FeSSIF-V2				
ASD-4: API:Eudragit L100-55 (1:2)	N/A	0.3091	0.3146	N/A	0.3421
ASD-5: API:Eudragit L100-55 (1:3)	N/A	0.3367	0.3507	N/A	0.3837
ASD-6: API:Eudragit L100-55 (1:4)	N/A	0.3558	0.3568	N/A	0.3743
ASD-7: API:HPMCAS-LG (1:2) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	0.3487	0.3510	N/A	0.3513
ASD-8: API:HPMCAS-LG (1:3) 含 10% Eudragit L100-55	N/A	0.4792	0.4760	N/A	0.4671
ASD-11: API:HPMCAS-LG (1:2)	N/A	0.2886	0.2791	0.2253	0.0227
ASD-18: API:HPMCAS-LG (1:2) 外加 5% Eudragit L100-55	N/A	0.3561	0.3446	0.3209	0.3198
ASD-20: API:HPMCAS-LG (1:2) 外加 15% Eudragit L100-55	N/A	0.4442	0.4364	0.4153	0.3624
ASD-12: API:HPMCAS-LG (1:3)	N/A	0.3566	0.3361	0.2275	0.0241
ASD-21: API:HPMCAS-LG (1:3) 外加 5% Eudragit L100-55	N/A	0.3672	0.3620	0.3388	0.3466
ASD-23: API:HPMCAS-LG (1:3) 外加 15% Eudragit L100-55	N/A	0.4560	0.4503	0.4308	0.4419
ASD-13: API:HPMCAS-LG (1:4)	N/A	0.3491	0.3414		0.0300
ASD-17: API:HPMCAS-LG (1:4) 外加 5% Eudragit L100-55	N/A	0.3749	0.3449	0.3713	0.3686
ASD-24: API:HPMCAS-LG (1:4) 外加 10% Eudragit L100-55	N/A	0.3478	0.3837	0.4018	0.4350

[0247] *：FeSSIF-V2混悬液的API浓度为2mg/ml。

[0248] 表5显示，在FaSSIF-V2溶液中，不同载体和不同载药比的化合物A固体分散体在各个时间点的溶解量均远远大于化合物A原料的溶解量，且不同载药比的化合物A固体分散体的24小时溶解量基本相似。

[0249] 表5还显示，在FaSSIF-V2溶液中，用HPMCAS和/或尤特奇L100-55、或共聚维酮VA64所制备的固体分散体的API溶解度随着时间保持稳定或不断上升，其中用HPMCAS、内加尤特奇L100-55所制备的固体分散体的API溶解度，相对于用共聚维酮VA64和羟丙纤维素EXF所制备固体分散体的API溶解度，有较大优势。

[0250] 表5还显示, 在FaSSIF-V2溶液和FeSSIF-V2溶液中, 内加或外加Eudragit L100-55的固体分散体, 相比聚合物载体仅为HPMCAS的固体分散体, API的溶解度均显示有不同程度的增加。

[0251] 表5还显示, 在FeSSIF-V2溶液中, 载药量越低, 溶解量越大, 且聚合物载体仅为HPMCAS的固体分散体在24h的溶解量均显著降低, 但是向固体分散体另外添加Eudragit L100-55即均能使溶解量随时间基本保持平衡, 且随着Eudragit L100-55的添加比例增加, API的溶解量也随之增加。

[0252] 表5中的对比结果还显示, 在保持其他条件相同的情况下, 将Eudragit L100-55内加或外加, API在FeSSIF-V2溶液中的溶解量基本一致。

[0253] 此外, 还使用SGF溶液, 将本发明固体分散体配制成含化合物A约2mg/mL的混悬液, 考察了动态溶解度。结果显示, 不同载药比的固体分散体(例如ASD10~13)在1~24小时期间各个时间点的API溶解度均小于0.005mg/ml, 甚至低于0.0001mg/ml。

[0254] 实施例6

[0255] 将实施例3制备的固体分散体ASD-12(API:HPMCAS-LG=1:3)于高温(60°C)、高湿(25°C/RH90%±5%)、加速(40°C±2°C/RH75%±5%)条件下放置0/5/10/30天, 取样, 以纯度、有关物质(最大单一杂质和总杂质)为考察指标, 评价ASD的化学稳定性, 结果见表6。

[0256] 表6

条件	ASD-12									
		60°C				90%RH-25°C			75%RH-40°C	
取样时间	0d	5d	10d	30d	5d	10d	30d	5d	10d	30d
纯度%	99.670	99.645	99.686	99.043	99.715	99.654	99.488	99.625	99.694	99.181
最大单杂%	0.104	0.102	0.104	0.119	0.099	0.103	0.104	0.098	0.101	0.082
总杂%	0.27	0.25	0.23	0.72	0.22	0.22	0.37	0.24	0.21	0.60

[0257] 表6显示: ASD在高温、高湿、加速条件下, 外观无明显变化, 有关物质无明显增长, 表明ASD化学稳定性良好。

[0258] 此外, 还考察了固体分散体ASD-1在上述各个时间点所取样品的固体形态稳定性(mDSC、XRPD和PLM)。结果显示, 在30天时, 所有样品的XRPD图谱均未

发现有明显晶体衍射，PLM检查无明显双折射颗粒，且：所有条件样品的mDSC图谱与第0日均无明显变化。

[0259] 此外，还考察了固体分散体ASD-1在冷藏(2~8°C)、研磨5min(室温)、研磨5min冷藏(2~8°C)、研磨15min(室温)、研磨15min冷藏(2~8°C)、压片(室温)、压片冷藏(2~8°C)、与PH102压片室温(固体分散体:PH102=1:5)、与PH102压片2~8°C(固体分散体:PH102=1:5)条件下于第0天、第5天、第10天和第30天样品的含量、杂质(单一杂质和总杂质)和固体形态稳定性(mDSC、XRPD和PLM)。结果显示，各试验条件下样品均未见含量、杂质明显变化，所有样品的XRPD图谱均未发现有明显晶体衍射，PLM检查无明显双折射颗粒，且：所有条件样品的mDSC图谱与第0日均无明显变化。。

[0260] 以上结果显示，本发明的固体分散体具有令人满意的稳定性质，在所有所测试的条件下均表现出优异的化学稳定性和固态稳定性，使其有潜力开发为实用便捷的制剂产品。

[0261] 实施例7

[0262] 本实验采用化合物A在0.5% SDS水溶液中的2.5mg/ml溶液作为对照(使用前2小时内配制)，在比格犬中考察了本发明固体分散体(ASD-22，灌装于胶囊壳中)的药代动力学性质。

[0263] 具体地，将15只比格犬(雄性，体重约8~11kg)随机分为5组，每组3只。禁食一晚后，对其中两组分别通过口服给试样品，剂量分别为2.5mg/kg和10mg/kg，并对另一组进食0.5h后的比格犬口服给予10mg/kg供试样品；另外两组禁食一晚的比格犬口服给予2.5mg/kg和50mg/kg的化合物A溶液作为对照。分别于给药前(0h)和给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24h由头静脉采血0.5ml。血样取出后立即置于肝素化的EP管中，3000g(RCF：相对离心力)离心5min，分离血浆，冷冻保存于-70°C冰箱待测。

[0264] 测定时，将血浆解冻后，精密吸取20 μ L置于具塞的离心管中，精密加入内标溶液200 μ L(60ng/mL双氯芬酸70%甲醇水溶液)，涡旋混匀10分钟，5800rpm离心10分钟，取上清液进行LC-MS/MS分析(Waters ACQUITY UPLC BEH C1 82.1 \times 50mm；流动相A：0.025%甲酸(1mM醋酸铵水溶液)溶液，流动相B：

0.025%磷酸(1mM醋酸铵甲醇溶液)溶液；梯度：10%B 0.2min, 0.2~1min升至95%B, 保持0.5min, 1.50~1.51min降至10%B, 保持至2min；流速0.60mL/min；自动进样器控温/柱温5°C/60°C；进样体积4 μL)

[0265] 主要药动学参数见表7, 血浆药物浓度-时间曲线见图6, 其中AUC值是用WinNonLin软件计算得到。

[0266] 表7

药动参数	固体分散体(胶囊)			溶液	
	2.5mg/kg 禁食	10mg/kg 禁食	10mg/kg 进食	2.5mg/kg 禁食	50mg/kg 禁食
T _{max} (hr)	1.33	1.33	3.67	1.7	3.0
C _{max} (ng/mL)	1500	5130	3790	3164	8770
AUC _{last} (hr*ng/mL)	12767	45973	32934	15326	156090
AUC _{INF} (hr*ng/mL)	13294	49022	43492	15599	156406
T _{1/2} (hr)	5.26	6.09	9.21	4.82	8.27

[0267] 表7和图6显示, 本申请的固体分散体与相同给药剂量、相同条件下的溶液剂形式在比格犬体内的暴露量相当, 且未见有明显食物效应。这表明, 在水中几乎不溶的化合物A, 被成功地制备为生物利用度与溶液剂相当的固体形式, 克服了难溶性药物普遍的生物利用度低的缺陷, 扩展了药物的使用空间。

[0268] 实施例8

[0269] 将本发明固体分散体(ASD-12)按照下表8所示处方, 与所示赋形剂混合均匀, 过筛, 进行干法制粒, 将所制得的颗粒与硬脂酸镁混合均匀, 将得到的总混颗粒压制成片剂。

[0270] 表8

成分/处方编号	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
ASD-12	50%	70.2%	50.0%	50.0%	59.7%	50%	50%	50%
Eudragit L100-55	5.6%	7.8%	5.6%	5.6%	6.6%	5.6%	5.6%	5.6%
乳糖	19.2%	8.0%	38.4%	/	/	19.2%	19.2%	
MCC KG802	19.2%	8.0%		38.4%	27.7%			19.2%
CaHPO ₄						19.2%		19.2%
Ca ₃ (PO ₄) ₂							19.2%	
CCNa	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
MS (外加)	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
片重(mg)	400	285	400	400	335	400	400	400
脆碎度(4min)	0.08% 磨损	0.11% 轻微缺边	0.10% 完整	0.26% 轻微缺边	0.09% 轻微缺边	0.26% 完整	0.25% 磨损	0.19% 完整
脆碎度(8min)	0.15%	0.12%	0.16%	0.36%	0.22%	0.26%	0.34%	0.14%

	磨损	轻微缺边	轻微磨损	轻微缺边	轻微缺边	轻微磨损	磨损	轻微磨损
干法制粒颗粒	较硬	粘压辊	适中	较硬	略硬	适中	适中	适中
硬度(N)	163.3	113.3	146.3	178.2	133.1	135.4	132.0	130.2
崩解时间	5min35s	28min15s	6min10s	5min18s	7min30s	3min28s	2min12s	2min22s
溶出 (pH6.8+0.1%SDS)	5min	6.7%	5.9%	6.7%	11.6%	6.7%	5.8%	18.3%
	10min	19.0%	7.3%	17.5%	31.9%	20.1%	16.8%	36.0%
	15min	34.7%	8.8%	32.2%	48.3%	34.6%	25.2%	50.3%
	30min	70.4%	15.1%	66.5%	79.7%	66.8%	43.6%	73.9%
	45min	81.9%	23.4%	81.2%	89.5%	81.4%	56.9%	78.5%
60min	87.9%	39.0%	87.5%	92.4%	90.0%	63.4%	80.7%	

[0271] 表8显示, 处方T1、T3、T4、T5的片剂展现出较好的溶出特性, 45分钟溶出可达80%以上, 尤其是单独使用微晶纤维素作为填充剂制得的片剂综合性能最佳, 可压性良好, 崩解时限可接受, 溶出最为完全。

[0272] 还将本发明固体分散体(ASD-12)按照下表9所示处方, 与所示赋形剂混合均匀, 过筛, 进行干法制粒, 将所制得的颗粒与硬脂酸镁混合均匀, 将得到的总混颗粒压制成片剂。

[0273] 表9

成分/处方编号	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15	T16
ASD-12	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%	60.0%
Eudragit L100-55	6.7%	6.7%	6.7%	6.7%	6.7%	6.7%	6.7%	6.7%
MCC KG802	28.3%	20.8%	25.8%	23.8%	20.8%	23.8%	24.3%	24.55%
HPMC				2.0%	5.0%	2.0%	2.0%	2.0%
CCNa	2.5%	10.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%	5.0%
SiO ₂	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
MS (内加)	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%	0.5%	0.5%
MS (外加)	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%	0.25%
片重(mg)	333	333	1333	1333	1333	1333	1333	1333
脆碎度(4min)	0.12% 轻微缺边	0.05% 轻微缺边	0.14% 缺边	0.14% 轻微缺边	0.08% 轻微缺边	0.04% 轻微缺边	0.15% 轻微缺边	0.07% 轻微缺边
脆碎度(8min)	0.20% 轻微缺边	0.11% 轻微缺边	0.30% 缺边	0.16% 轻微缺边	0.09% 轻微缺边	0.09% 轻微缺边	0.18% 轻微缺边	0.09% 轻微缺边
干法制粒颗粒	硬度适中	硬度适中	硬度适中	硬度适中*	硬度适中*	硬度适中	硬度适中	硬度适中
片剂厚度(mm)	4.96	4.98	7.74	7.73	7.76	8.04	7.79	8.09
硬度(N)	137.6	133.0	-	-	387.0	288.3	324.8	300
崩解时间	8min36s	2min23s	5min48s	8min28s		-	6min21s	-

[0274] *：干法制粒压力为5-6KPa，其余均为6-8KPa。

[0275] 以上处方制备的各个片剂，均具有可接受的类白色(间或斑点)外观。

[0276] 表9显示，崩解剂的含量与崩解时间成正比，约1~10重量%的崩解剂交联羧甲基纤维素钠能够使所述制剂迅速崩解，崩解时间在1~10分钟内，其中约2~8重量%、尤其约3~7重量%的崩解剂的崩解时间最为适中，且各个配方的干法制粒的颗粒均硬度适中，脆碎度(4min)在约0.05~0.15%之间，脆碎度(8min)在约0.1~0.3%之间。

[0277] 表9还显示，所测试的含量范围的粘合剂均能使得干法制粒的颗粒硬度适中，其中优选约1~3重量%的粘合剂，最优选约1.5~2.5重量%的粘合剂，所压制的片剂具有良好的制剂性质，例如脆碎度均小于0.2重量%，且崩解时间适中。

[0278] 制剂实验过程显示，在干法制粒初混粉中加入上述处方量的硬脂酸镁，混匀后进行干法制粒，有助于改善粘附现象。干法制粒后加入处方量的硬脂酸镁，混合后进行压片，有助于改善黏冲现象。

[0279] 此外，还采用上表处方T15，将干法制粒压力由6~8KPa更改为4-6KPa，观察到制粒物基本不黏压辊且制粒后的流动性良好，压片不粘冲，片面平整光滑，脆碎度合格(均小于0.1%)，崩解时限小于10分钟(50mg规格片剂崩解时间为6min8

s, 200mg规格片剂崩解时间为3min), 45分钟溶出(pH6.8+0.1%SDS)达到89.1%(50mg规格片剂)和90.7%(200mg规格片剂), 60分钟溶出(pH6.8+0.1%SDS)达到93.9%(50mg规格片剂)和91.7%(200mg规格片剂)。

[0280] 实施例9

[0281] 基于实施例8的考察结果, 将本发明的固体分散体、连同稳定剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、薄膜包衣预混剂分别配制成10mg、50mg、200mg规格的片剂, 考察其各项片剂性质。

[0282] 具体地, 按照下表10称取处方量的固体分散体ASD-12、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(例如Eudragit L100-55)、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅和薄膜包衣预混物, 以及硬脂酸镁, 过筛(50~60目); 将ASD-12、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲基纤维素钠、胶态二氧化硅在混合机中混合后, 过筛, 该步骤可再重复一次(预混物); 然后加入内加硬脂酸镁(约0.5%w/w), 混合均匀; 将加入硬脂酸镁的预混物加入干法制粒机中进行干法制粒, 压力控制在4-6KPa; 将所制得的颗粒与剩余的硬脂酸镁(约0.5%w/w)混合均匀, 将得到的总混颗粒压制成片剂, 并考察所得片剂的外观、脆碎度、硬度、溶出性质和稳定性。

[0283] 表10

成分	% (w/w)	单片含量(mg)					
		T17 (10 mg)		T18 (50 mg)		T19 (200 mg)	
ASD-12	58.25	40		200		800	
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	6.50	4.5		22.3		89.2	
微晶纤维素	23.57	16.2		80.9		323.6	
羟丙甲纤维素	1.95	1.3		6.7		26.8	
交联羧甲基纤维素钠	4.86	3.3		16.7		66.8	
胶态二氧化硅	0.96	0.7		3.3		13.2	
硬脂酸镁	1.00	0.7		1.7		6.8	
薄膜包衣预混剂	2.91	2.0		10.0		40.0	
二氯甲烷:甲醇 3:1(v/v)							
纯化水		包衣工艺中使用到并最终去除					
总计	100.00	68.7		343.3		1373.2	
实际片重		67.2	66.7	338.2	334.8	1313.0	1324.7
硬度(N)		55.1	70.4	120.7	161.8	338.5	391.9
脆碎度%(4min)		0 完整	0 完整	0.0 完整	0.0 完整	0.06 完整	0.0 完整
脆碎度%(8min)		0 完整	0 完整	0.1 完整	0.0 完整	0.07 完整	0.0 完整
包衣空转		无缺边, 无麻面					
溶出% pH6.8+0.15%SDS	5min	83.8	N/A	(65.3)	(56.6)	53.1	48.4
	10min	95.3	N/A	(82.4)	(76.8)	70.8	72.8
	15min	96.3	N/A	(88.2)	(84.2)	78.7	80.7
	30min	97.3	N/A	(91.1)	(89.7)	84.4	86.3
	45min	98.5	N/A	(92.9)	(91.3)	86.4	89.1
	60min	98.5	N/A	(93.0)	(91.7)	87.5	88.9

[0284] 注：该表中括号内的溶出数据在pH6.8+0.1%SDS中测试获得。

[0285] 表10显示，将难溶性的化合物A根据本发明制备成固体分散体，并按照本发明进一步制备成口服固体制剂，其溶出性能优异(附图7)，且显示良好的各项制剂性质，预期能够提供具有增强的生物利用度、从而能够以较低的剂量发挥治疗功效的抗癌药物，满足了癌症治疗领域的医疗需求。

[0286] 此外，还考察了上述10mg、50mg和200mg规格的片剂用常用包装材料包装(例如药用高密度聚乙烯瓶45ml或100ml、33mm或38mm药用聚乙烯/聚丙烯儿童安全组合瓶盖)后分别在40°C ± 2°C/RH75% ± 5%、30°C ± 2°C/RH65% ± 5%条件

下的稳定性，检查受试样品的外观、水分、有关物质、含量及溶出度，结果显示均无显著变化，表明所制备的片剂制剂具有良好的稳定性，且与包装材料相容性良好。结果见表11：

[0287] 表11

考察条件：40±2°C/75 RH±5%RH				
T18 (50 mg 片剂)				
检测项目/时间	0月	1月	3月	6月
水分	1.1%	1.1%	1.1%	1.1%
溶出度	101%	99%	102%	99%
有关物质	0.1%	0.1%	0.1%	0.2%
含量	99.6%	99.2%	98.7%	97.6%
T17 (10 mg 片剂)				
水分	3.9%	2.9%	3.1%	
溶出度	99%	100%	99%	
有关物质	0.1%	0.1%	0.1%	
含量	98.1%	98.4%	98.5%	
T19 (200 mg 片剂)				
水分	1.1%	1.1%	1.1%	1.1%
溶出度	98%	98%	99%	95%
有关物质	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
含量	97.1%	96.0%	96.2%	94.1%
考察条件：30±2°C/65 RH±5%RH				
T18 (50 mg 片剂)				
检测项目/时间	0月	1月	3月	6月
水分	1.1%	1.1%	1.1%	1.7%
溶出度	101%	97%	100%	100%
有关物质	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
含量	99.6%	99.2%	96.8%	99.7%

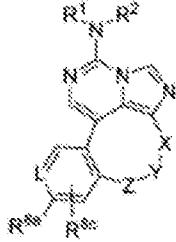
	T17 (10 mg 片剂)			
水分	3.9%		2.8%	
溶出度	99%		99%	
有关物质	0.1%		0.1%	
含量	98.1%		99.1%	
	T19 (200 mg 片剂)			
水分	1.1%	1.1%	1.1%	1.1%
溶出度	98%	88%	93%	96%
有关物质	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
含量	97.1%	95.8%	94.7%	96.9%

[0288] 其中，溶出度数值表示在pH6.8磷酸盐缓冲液+0.15%十二烷基硫酸钠介质中45min后的实验结果，“有关物质”数值是在通用实验方法所述HPLC检测条件下HPLC图谱中所有杂质的总和；“水分”为采用卡尔费休方法测定的结果。

[0289] 本文所给出的具体实施方案仅用于对本发明进行举例说明，不构成对权利要求所定义的范围的限制。在本申请所公开的内容的基础上，本领域技术人员能显而易见地了解本申请的技术方案的等价变体，这些变体也涵盖在本申请的范围

权利要求书

[权利要求 1] 固体分散体，其包含EED抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及聚合物载体，其中所述的EED抑制剂为下式的化合物：



其中：

R¹是芳烷基；

R²选自H和C₁-C₄烷基；

X选自-C(R^{5a})(R^{5b})-、-C(=O)-和-S(=O)₂-；R^{5a}和R^{5b}独立地选自H和C₁-C₄烷基；

Y选自-C(R^{6a})(R^{6b})-、-S-、-O-和-N(R⁷)-；

Z是-C(R^{6c})(R^{6d})_m-；

R^{6a}和R^{6b}独立地选自H和C₁-C₄烷基；

R^{6c}和R^{6d}各自独立地选自H和C₁-C₄烷基；m是0、1或2；

R⁷选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基；

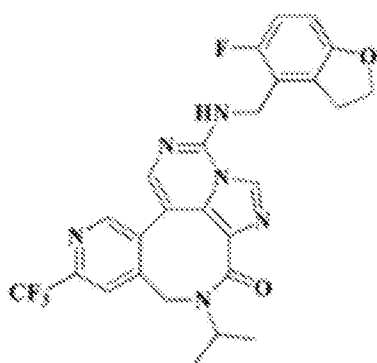
L选自-C(R^{8b})=和-N=；

R^{8a}选自-CF₃、-CH₃、-CHF₂、-CD₃和环丙基；并且

R^{8b}和R^{8c}为氢；

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[权利要求 2] 权利要求1的固体分散体，其中所述EED抑制剂为化合物A：



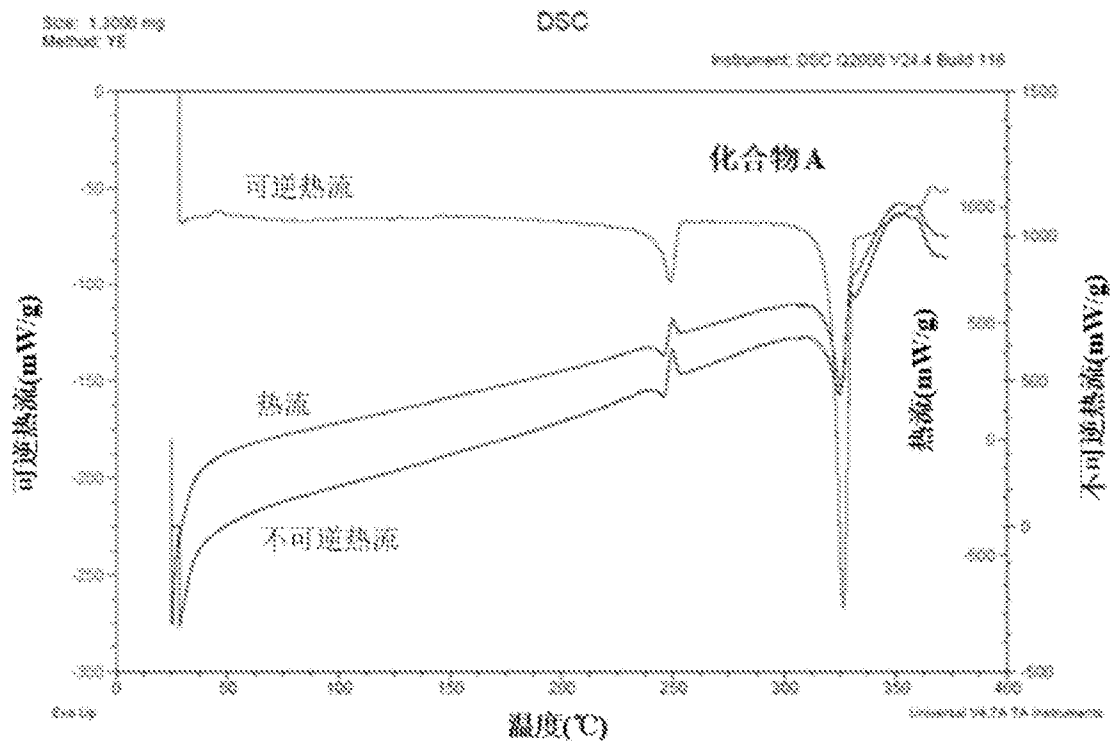
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

- [权利要求 3] 权利要求1或2的固体分散体，其中所述聚合物载体选自纤维素醚酯，优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。
- [权利要求 4] 权利要求1或2的固体分散体，其中所述聚合物载体选自聚丙烯酸树脂，优选甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，优选Eudragit L100-55。
- [权利要求 5] 权利要求1或2的固体分散体，其中所述聚合物载体为纤维素醚酯和聚丙烯酸树脂的混合物，优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯(1:1)共聚物的混合物，更优选醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和Eudragit L100-55的混合物。
- [权利要求 6] 权利要求1至5任一项的固体分散体，其中EED抑制剂或其药学上可接受的盐或溶剂化物和聚合物载体的重量比为约1:1至1:5。
- [权利要求 7] 口服固体制剂，其包含权利要求1-6任一项的固体分散体和一种或多种可药用赋形剂。
- [权利要求 8] 权利要求7的口服固体制剂，其为片剂，包含权利要求1-6任一项的固体分散体和填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂和包衣剂中的一种或多种。
- [权利要求 9] 权利要求7或8的口服固体制剂，其中的可药用赋形剂为填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和稳定剂。
- [权利要求 10] 权利要求7至9任一项的口服固体制剂，其中所述EED抑制剂的含量为约10~30重量%、优选约10~20重量%。
- [权利要求 11] 权利要求7至9任一项的口服固体制剂，其中所述固体分散体占所述口服制剂重量的约30~80%，优选约50~70%。

- [权利要求 12] 权利要求7至9任一项的口服固体制剂，其包含
- 1) 约30–80重量%的所述固体分散体，包含约10–200mg所述EED抑制剂以及所述聚合物载体；
 - 2) 约20~40重量%的填充剂；
 - 3) 约1~3重量%的粘合剂；
 - 4) 约2~8重量%的崩解剂；
 - 5) 约0.5~2重量%的润滑剂；
 - 6) 约2–8重量%的稳定剂；和
 - 7) 约0.5~2重量%的助流剂。
- [权利要求 13] 权利要求7至9任一项的口服固体制剂，其包含
- 1) 约50–70重量%的所述固体分散体，包含约10–200mg所述EED抑制剂以及所述聚合物载体；
 - 2) 约20~30重量%的填充剂；
 - 3) 约1.5~2.5重量%的粘合剂；
 - 4) 约3~7重量%的崩解剂；
 - 5) 约0.5~1.5重量%的润滑剂；
 - 6) 约4~8重量%的稳定剂；和
 - 7) 约0.5~1.5重量%的助流剂。
- [权利要求 14] 权利要求8至13任一项的口服固体制剂，其中EED抑制剂为化合物A或其药学上可接受的盐或溶剂合物，且所述固体分散体中的聚合物载体选自醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基丙烯酸–丙烯酸乙酯(1:1)共聚物或二者的混合物。
- [权利要求 15] 权利要求8至14任一项的口服固体制剂，其中所述稳定剂是甲基丙烯酸–丙烯酸乙酯(1:1)共聚物，优选Eudragit L100–55。
- [权利要求 16] 权利要求8至15任一项的口服固体制剂，其中所述填充剂为微晶纤维素，所述粘合剂为羟丙甲纤维素，所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠，所述润滑剂为硬脂酸镁，所述助流剂为胶态二氧化硅。

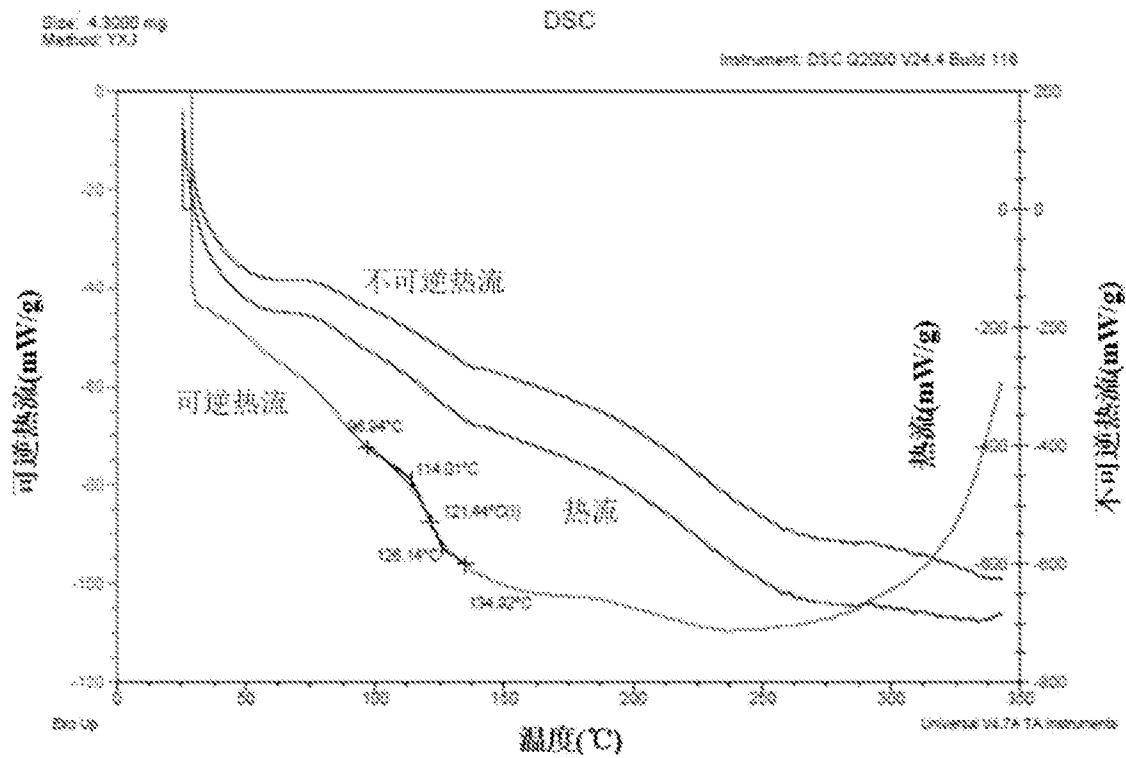
- [权利要求 17] 权利要求1至6任一项的固体分散体或权利要求7-16任一项的固体口服制剂的用途，用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病。
- [权利要求 18] 权利要求1至6任一项的固体分散体或权利要求7-16任一项的固体口服制剂在制备用于治疗或预防抑制EED提供益处的疾病的药物中的用途。
- [权利要求 19] 在有需要的患者中治疗或预防抑制EED提供益处的疾病的方法，包括将治疗有效量的权利要求1至6任一项的固体分散体或权利要求7-16任一项的固体口服制剂施用于所述患者。
- [权利要求 20] 权利要求17或18的用途或权利要求19的方法，其中得益于EED抑制的疾病为癌症，选自急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病混合谱系白血病、NUT-中线癌、多发性骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、成神经细胞瘤、伯基特氏淋巴瘤、宫颈癌、食道癌、卵巢癌、结肠直肠癌、前列腺癌、乳癌、膀胱癌、卵巢癌、胶质瘤、肉瘤、食道鳞状细胞癌和甲状腺乳头状癌。

[图 1A]



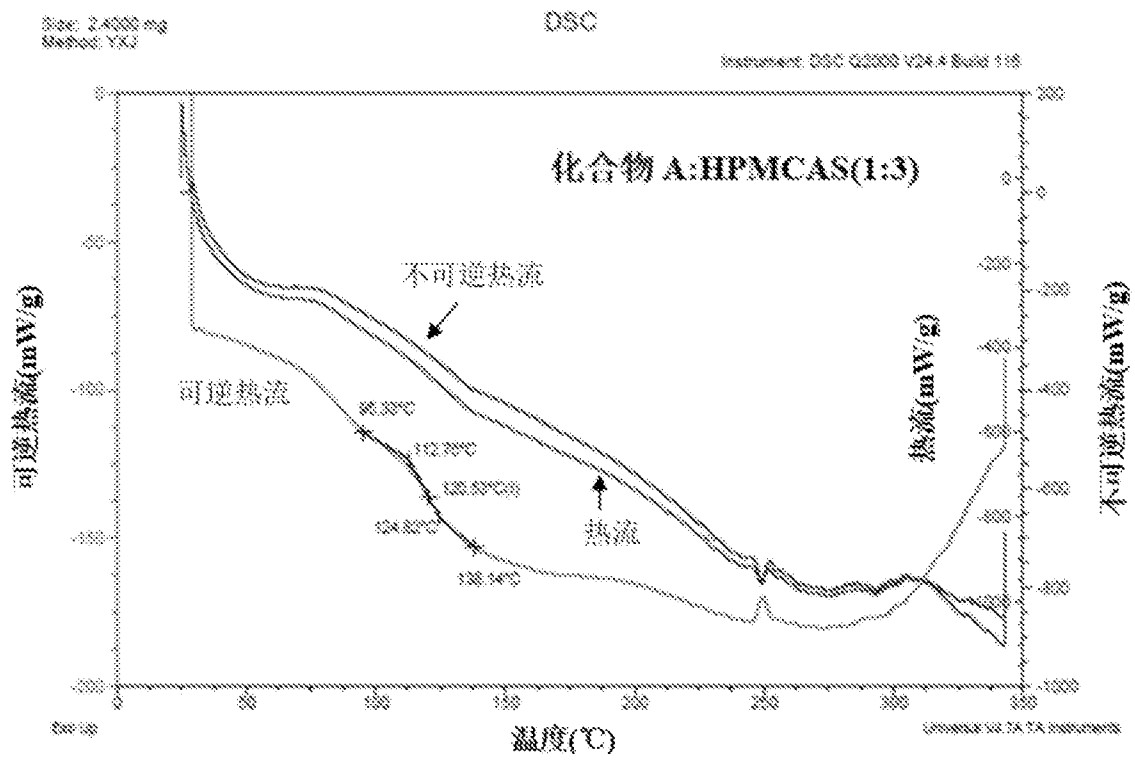
细则 26,
01.11.2024

[图 1B]

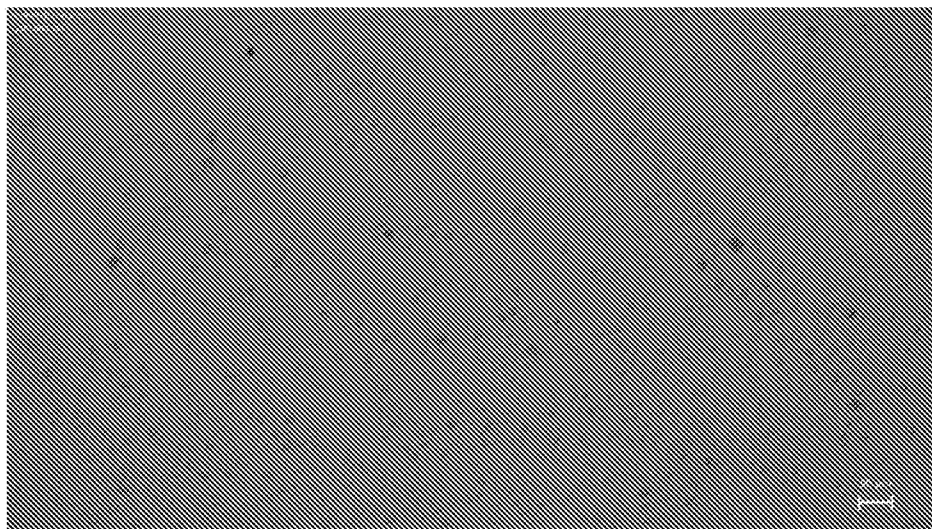


细则 26,
01.11.2024

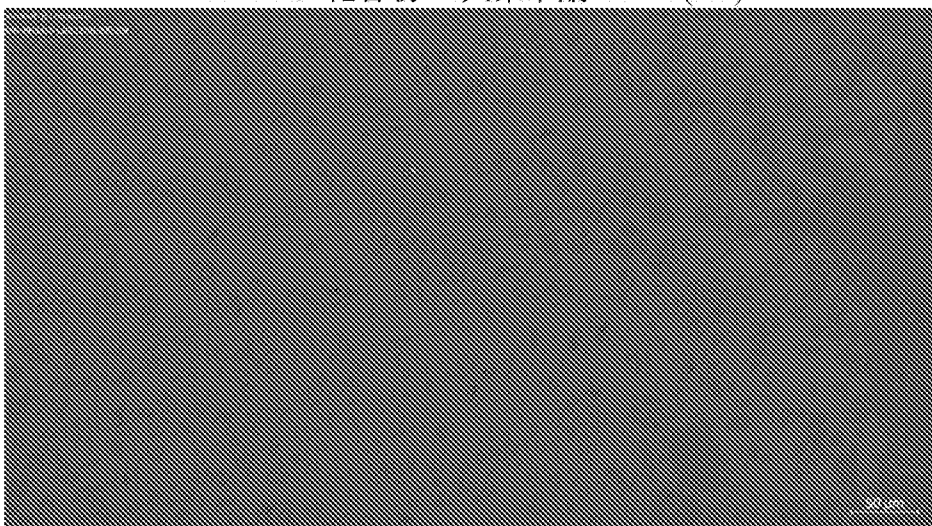
[图 1C]



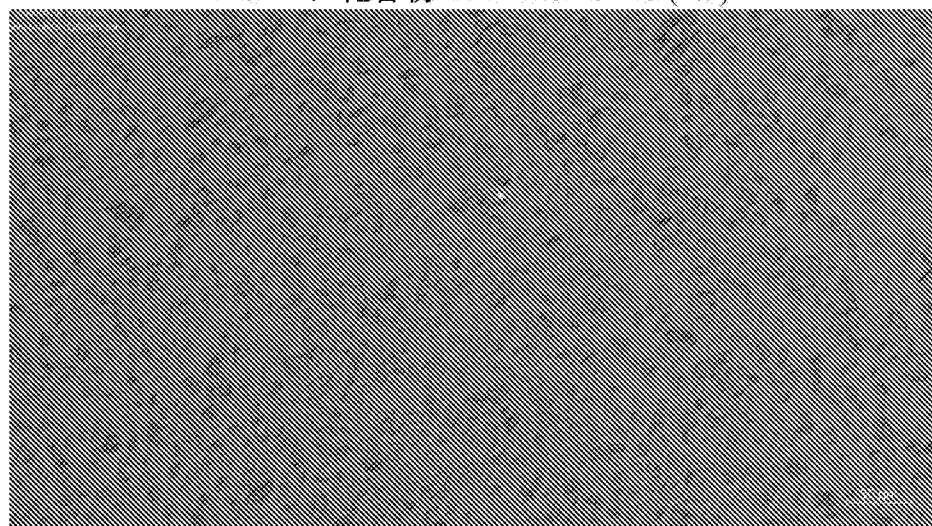
[图 2]

细则 26,
01.11.2024

ASD-2: 化合物 A:共聚维酮 VA64 (1:3)

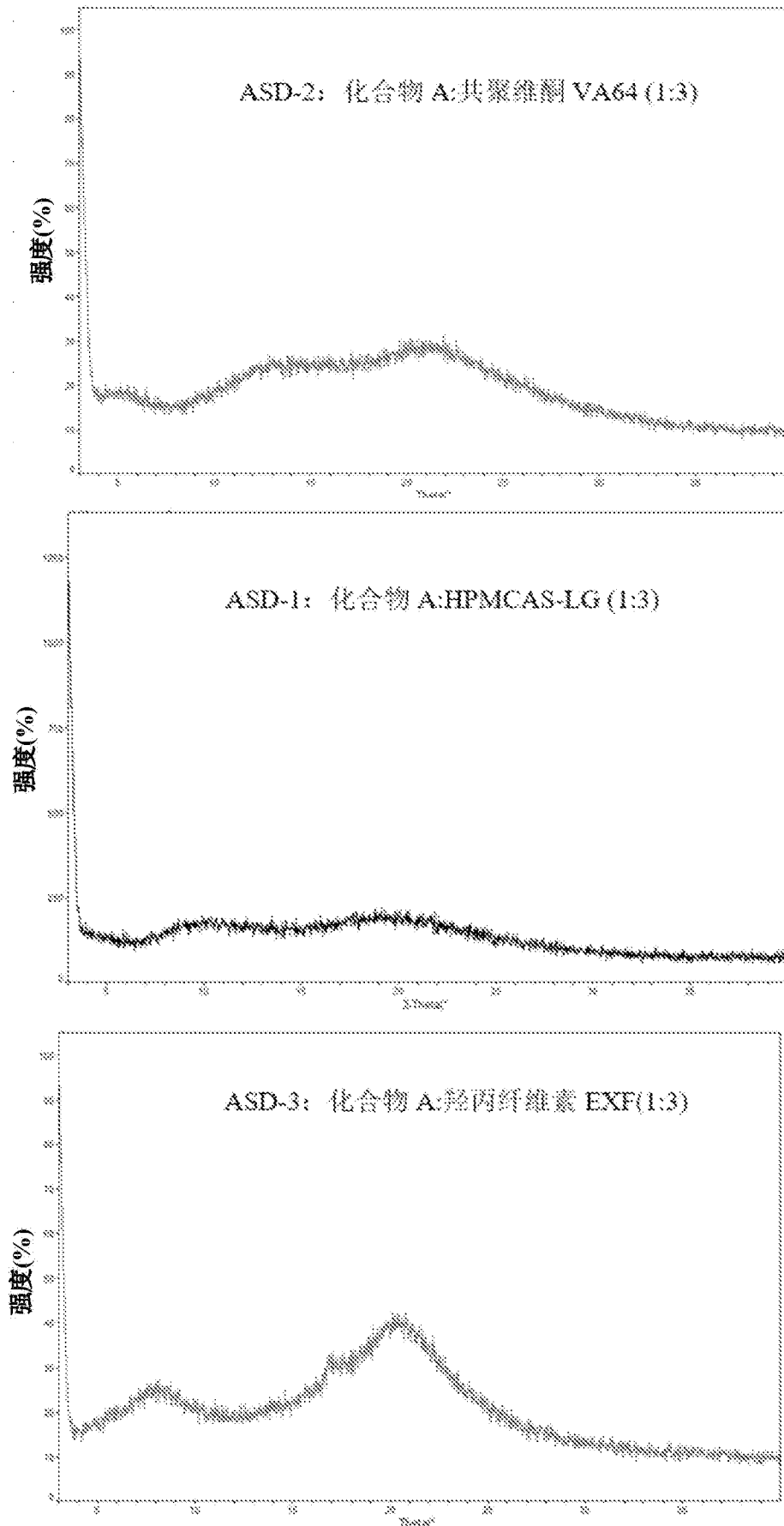


ASD-1: 化合物 A:HPMCAS-LG (1:3)

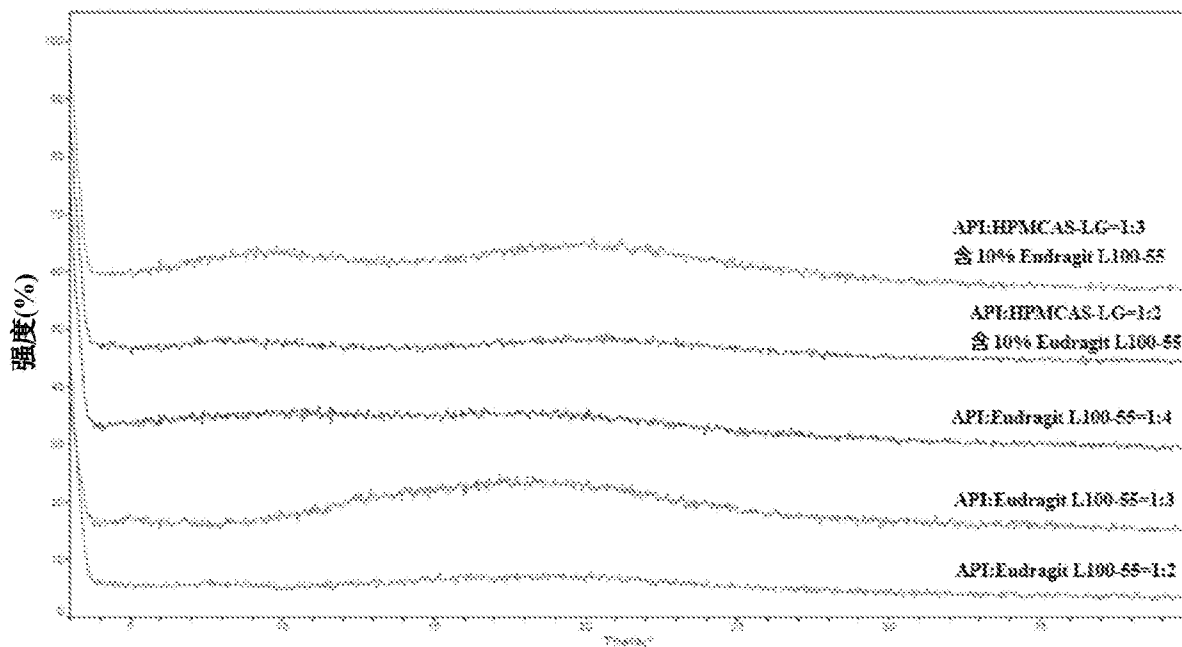


ASD-3: 化合物 A:羟丙纤维素 EXF (1:3)

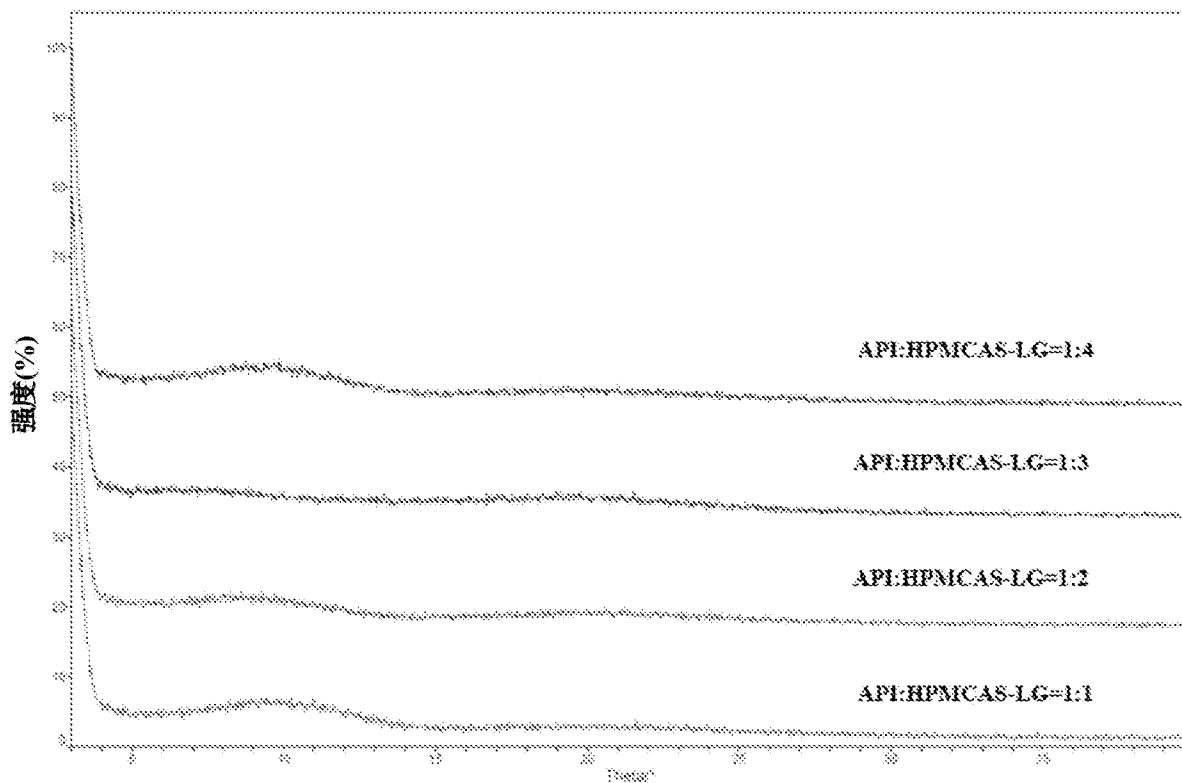
[图 3A]



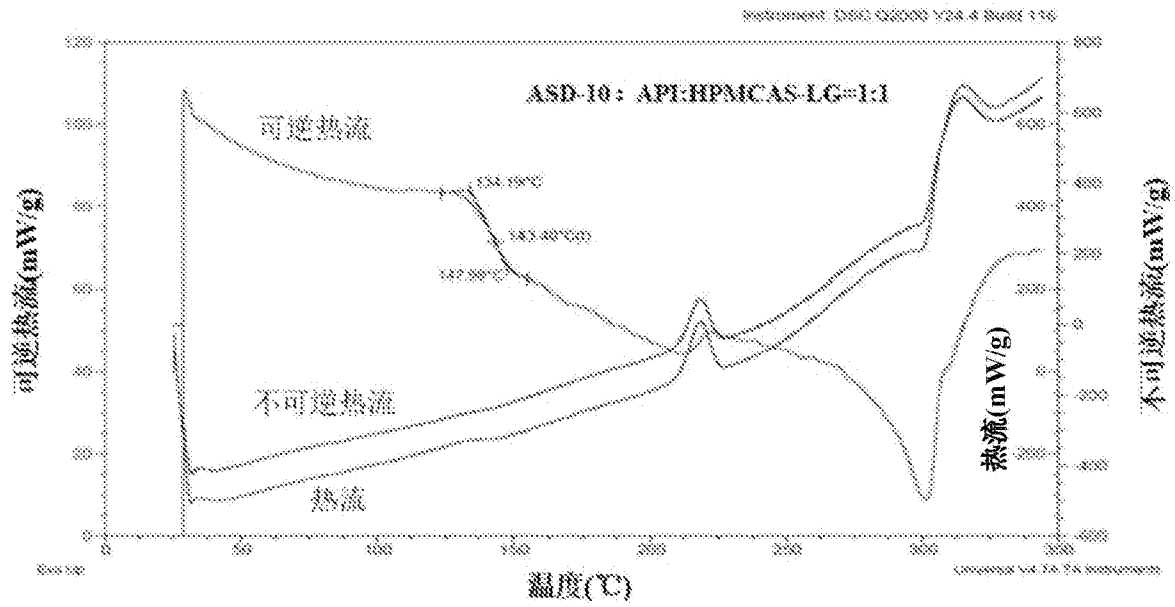
[图 3B]



[图 3C]

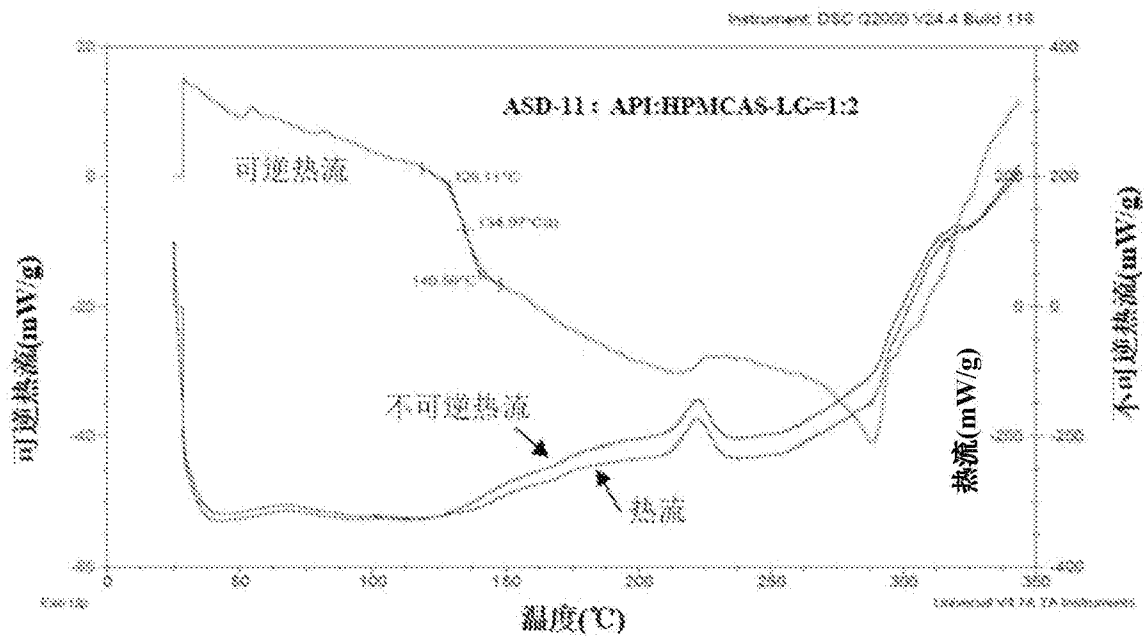


[图 4A]



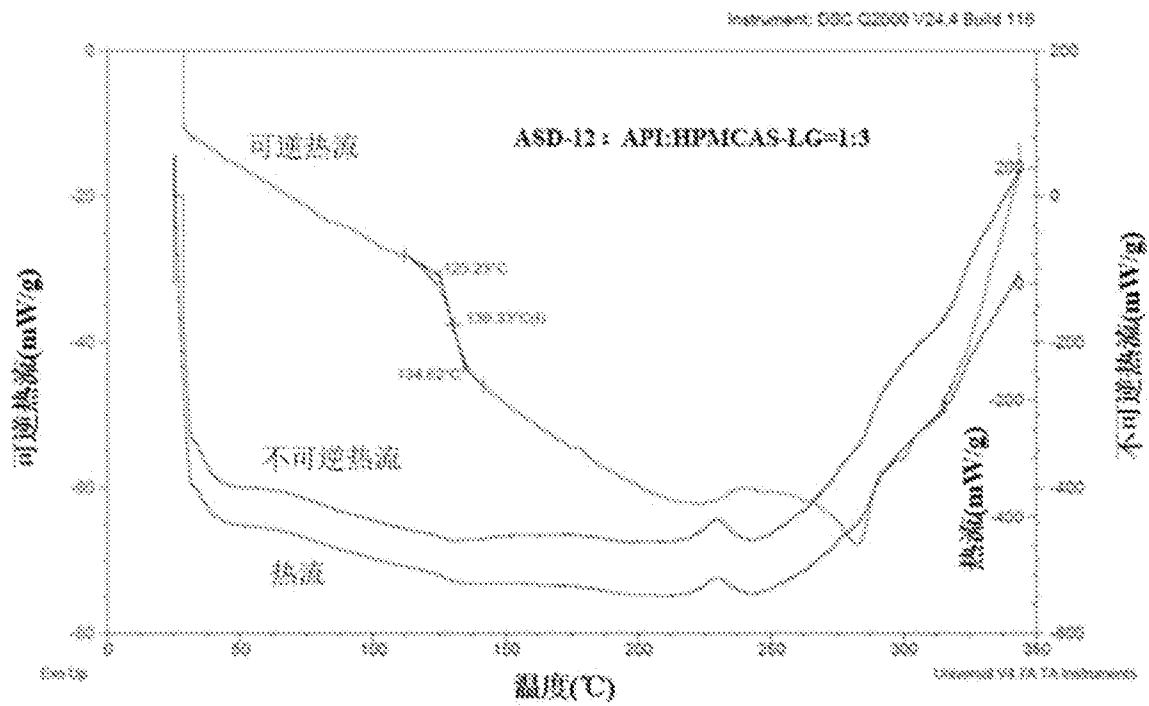
细则 26,
01.11.2024

[图 4B]



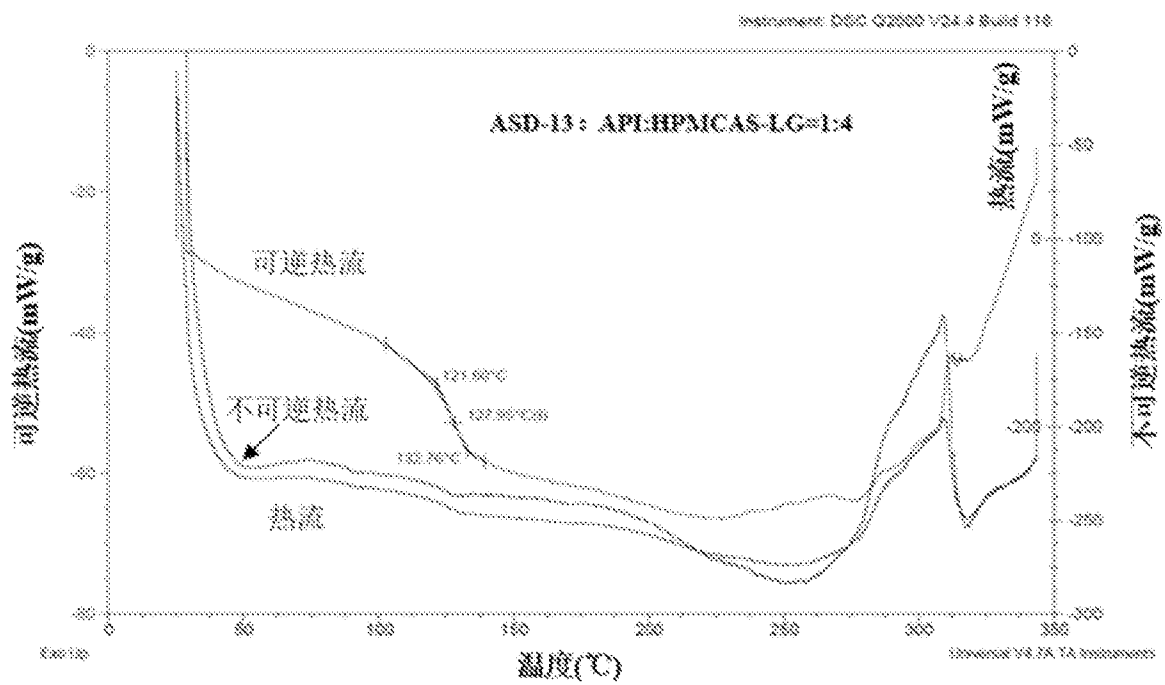
细则 26,
01.11.2024

[图 4C]



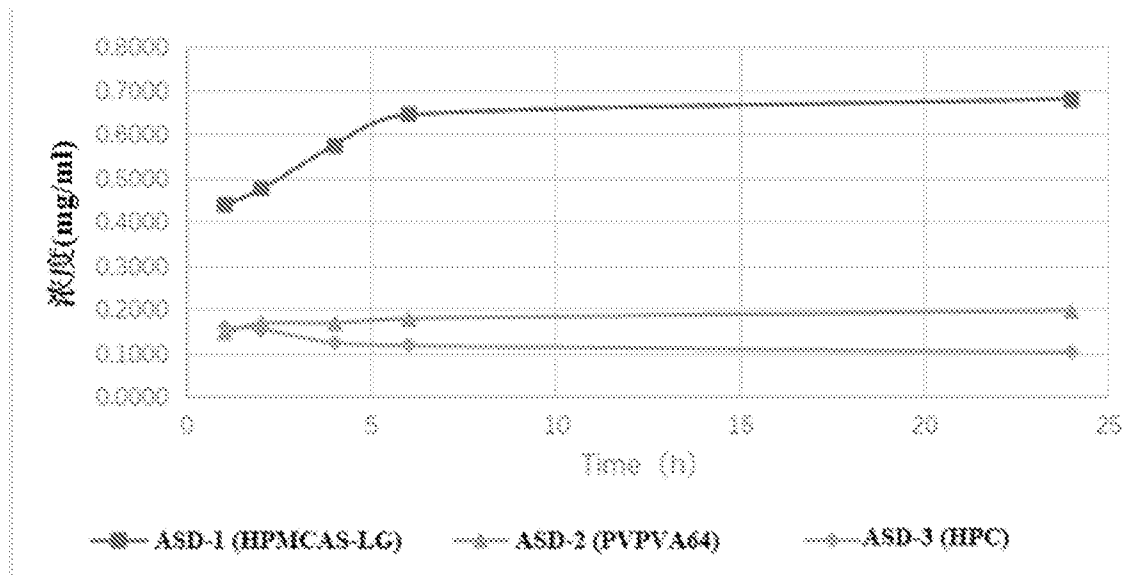
细则 26,
01.11.2024

[图 4D]



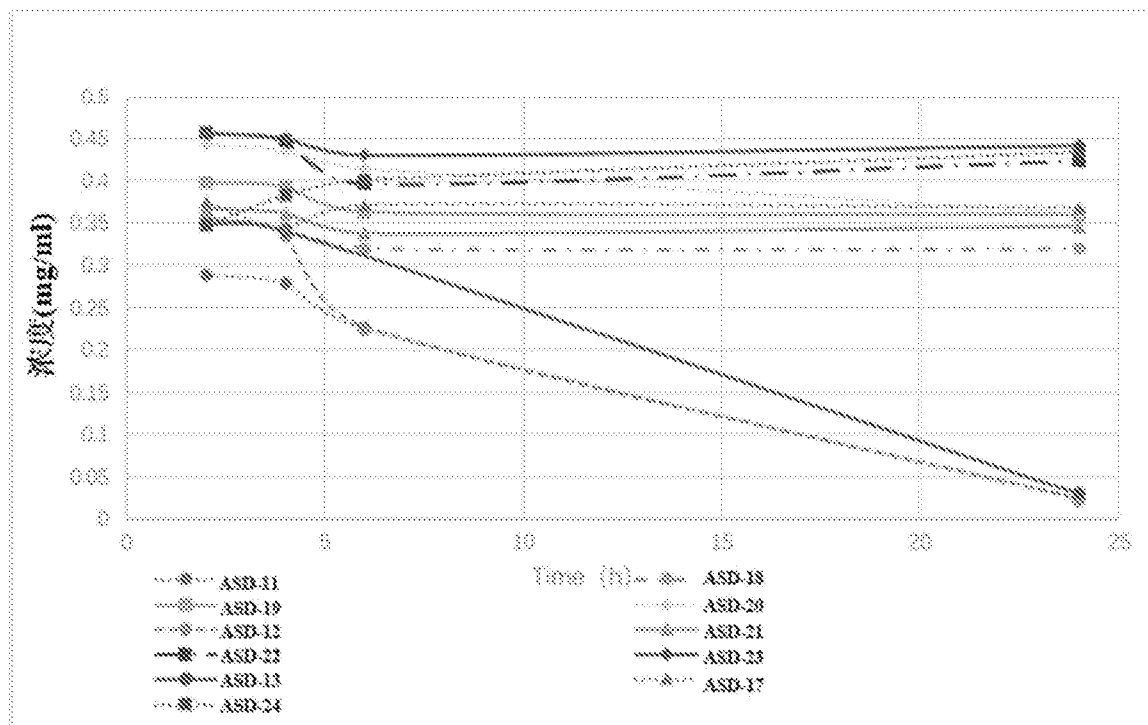
细则 26,
01.11.2024

[图 5A]



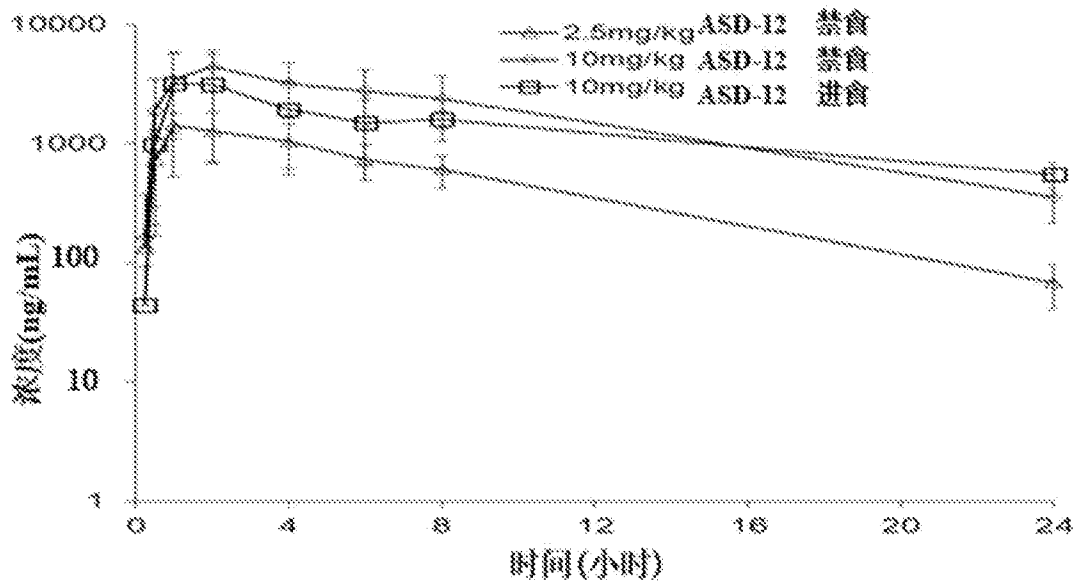
细则 26,
01.11.2024

[图 5B]

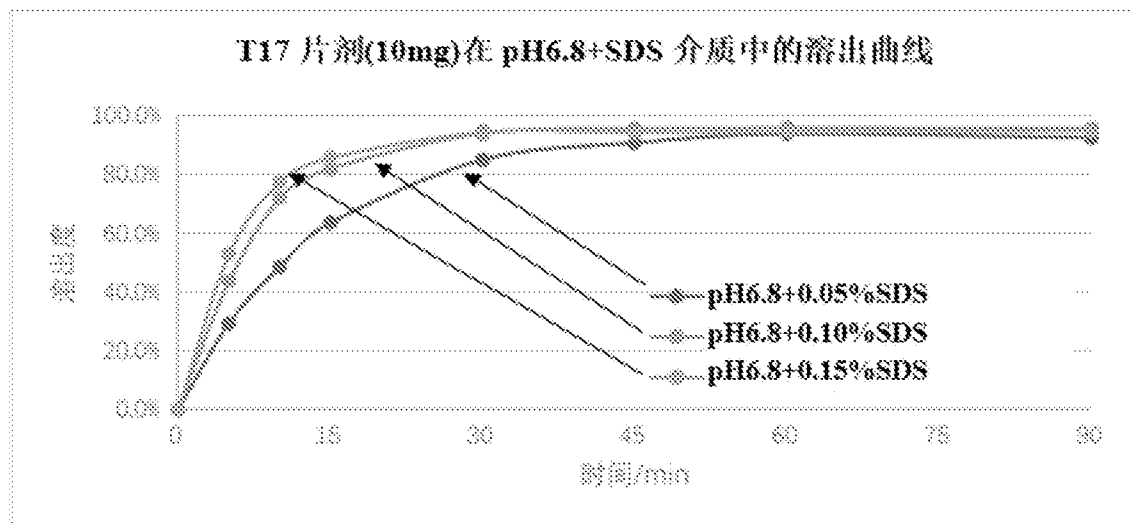


细则 26,
01.11.2024

[图 6]



[图 7]



细则 26,
01.11.2024

细则 26,
01.11.2024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097747

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/519(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61K9/14(2006.01)i; A61K47/38(2006.01)i; A61K47/32(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNnext, 百度学术, Baidu Scholar, 读秀, DUXIU: 苏州亚盛药业有限公司, 亚盛医药集团, YASHENG PHARMACEUTICAL, ASCENTAGE PHARMA, 林艳琼, 郭宏涛, 徐峰, 胚胎外胚层发育蛋白, EED, embryonic ectoderm development, EEdi-5273, APG-5918, 纤维素醚酯, 丙烯酸树脂, 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯, HPMCAS, HPMC-AS, hypromellose acetate succinate, Eudragit, 结构检索, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114127073 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 01 March 2022 (2022-03-01) claim 40, and description, paragraphs [0007], [0265], [0369], [0372], [0370] and [0436]-[0439]	1-2, 6-13, 16-20
X	WO 2023016567 A1 (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD. et al.) 16 February 2023 (2023-02-16) see description, paragraphs [0304], [0307], [0462] and [0465]-[0466]	1-2, 6-13, 16-19
X	CN 115212311 A (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD. et al.) 21 October 2022 (2022-10-21) claims 1-15, and description, paragraphs [0286] and [0402]-[0404]	1-2, 6-13, 16-20
A	CN 112022812 A (SHANGHAI ASCENTAGE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD. et al.) 04 December 2020 (2020-12-04) abstract, claims 1-18, and description, paragraph [0162]	1-20

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2024

Date of mailing of the international search report

02 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097747

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 116115760 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 16 May 2023 (2023-05-16) claims 1-5	1-20
A	CN 116514814 A (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD. et al.) 01 August 2023 (2023-08-01) description, paragraphs [0004]-[0008]	1-20
A	REJ, Rohan Kalyan et al. "Discovery of EEDi-5273 as an Exceptionally Potent and Orally Efficacious EED Inhibitor Capable of Achieving Complete and Persistent Tumor Regression" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. (19), 14 October 2021 (2021-10-14), pages 1-65	1-20
A	CN 110475557 A (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.) 19 November 2019 (2019-11-19) claims 1-5, and description, paragraph [0013]	1-20

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **17, 19, 20 (in part)**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The subject matter of claims 17, 19 and 20 (in part) relates to a treatment method for a human body, and thus said claims do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search report is provided on the basis that the designation of the subject matter thereof is the preparation use of a corresponding composition, or the preparation use of a corresponding pharmaceutical preparation.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097747

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114127073	A	01 March 2022	ZA	202109518	B	25 October 2023
				IL	288872	A	01 February 2022
				AU	2020315401	A1	17 February 2022
				CA	3138560	A1	21 January 2021
				TW	202116772	A	01 May 2021
				TWI	819225	B	21 October 2023
				US	2022227778	A1	21 July 2022
				KR	20220035116	A	21 March 2022
				CL	2022000093	A1	28 October 2022
				BR	112022000713	A2	22 March 2022
				WO	2021011713	A1	21 January 2021
				WO	2021011713	A8	06 January 2022
				EP	3999510	A1	25 May 2022
				PE	20220750	A1	10 May 2022
				JP	2022541436	A	26 September 2022
				MX	2022000550	A	10 February 2022
WO	2023016567	A1	16 February 2023	EP	4384182	A1	19 June 2024
CN	115212311	A	21 October 2022	WO	2022222932	A1	27 October 2022
CN	112022812	A	04 December 2020	US	2023390245	A1	07 December 2023
				WO	2022095894	A1	12 May 2022
				EP	4240330	A1	12 May 2022
				JP	2023549763	A	12 May 2022
CN	116115760	A	16 May 2023	None			
CN	116514814	A	01 August 2023	WO	2023143576	A1	03 August 2023
CN	110475557	A	19 November 2019	JP	2020506905	A	05 March 2020
				US	2019381025	A1	19 December 2019
				CA	3050696	A1	26 July 2018
				EP	3570839	A1	27 November 2019
				EP	3570839	B1	02 December 2020
				AU	2018210141	A1	29 August 2019
				WO	2018136596	A1	26 July 2018
				WO	2018136596	A8	11 October 2018

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K31/519(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61K9/14(2006.01)i; A61K47/38(2006.01)i; A61K47/32(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING,STNext, 百度学术, 读秀: 苏州亚盛药业有限公司, 亚盛医药集团,YASHENG PHARMACEUTICAL, ASCENTAGE PHARMA, 林艳琼, 郭宏涛, 徐峰, 胚胎外胚层发育蛋白, EED, embryonic ectoderm development, EEdi-5273, APG-5918, 纤维素醚酯, 丙烯酸树脂, 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯, HPMCAS, HPMC-AS, hypromellose acetate succinate, Eudragit, 结构检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 114127073 A (美国密歇根州立大学试剂中心) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 权利要求40, 说明书第[0007]、[0265]、[0369]、[0372]、[0370]、[0436]-[0439]段</td> <td>1-2,6-13,16-20</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2023016567 A1 (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD.等) 2023年2月16日 (2023 - 02 - 16) 参见说明书第[0304]、[0307] [0462]、[0465]-[0466]段</td> <td>1-2,6-13,16-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 115212311 A (苏州亚盛药业有限公司等) 2022年10月21日 (2022 - 10 - 21) 权利要求1-15, 说明书第[0286]、[0402]-[0404]段</td> <td>1-2,6-13,16-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112022812 A (上海亚盛医药科技有限公司等) 2020年12月4日 (2020 - 12 - 04) 摘要, 权利要求1-18, 说明书第[0162]段</td> <td>1-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 116115760 A (浙江大学) 2023年5月16日 (2023 - 05 - 16) 权利要求1-5</td> <td>1-20</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 114127073 A (美国密歇根州立大学试剂中心) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 权利要求40, 说明书第[0007]、[0265]、[0369]、[0372]、[0370]、[0436]-[0439]段	1-2,6-13,16-20	X	WO 2023016567 A1 (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD.等) 2023年2月16日 (2023 - 02 - 16) 参见说明书第[0304]、[0307] [0462]、[0465]-[0466]段	1-2,6-13,16-19	X	CN 115212311 A (苏州亚盛药业有限公司等) 2022年10月21日 (2022 - 10 - 21) 权利要求1-15, 说明书第[0286]、[0402]-[0404]段	1-2,6-13,16-20	A	CN 112022812 A (上海亚盛医药科技有限公司等) 2020年12月4日 (2020 - 12 - 04) 摘要, 权利要求1-18, 说明书第[0162]段	1-20	A	CN 116115760 A (浙江大学) 2023年5月16日 (2023 - 05 - 16) 权利要求1-5	1-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 114127073 A (美国密歇根州立大学试剂中心) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 权利要求40, 说明书第[0007]、[0265]、[0369]、[0372]、[0370]、[0436]-[0439]段	1-2,6-13,16-20																		
X	WO 2023016567 A1 (ASCENTAGE PHARMA (SUZHOU) CO., LTD.等) 2023年2月16日 (2023 - 02 - 16) 参见说明书第[0304]、[0307] [0462]、[0465]-[0466]段	1-2,6-13,16-19																		
X	CN 115212311 A (苏州亚盛药业有限公司等) 2022年10月21日 (2022 - 10 - 21) 权利要求1-15, 说明书第[0286]、[0402]-[0404]段	1-2,6-13,16-20																		
A	CN 112022812 A (上海亚盛医药科技有限公司等) 2020年12月4日 (2020 - 12 - 04) 摘要, 权利要求1-18, 说明书第[0162]段	1-20																		
A	CN 116115760 A (浙江大学) 2023年5月16日 (2023 - 05 - 16) 权利要求1-5	1-20																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2024年8月13日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2024年9月2日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>霍春芳</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961786</p>																		

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 116514814 A (苏州亚盛药业有限公司等) 2023年8月1日 (2023 - 08 - 01) 说明书第[0004]-[0008]段	1-20
A	REJ, Rohan Kalyan等. "Discovery of EEDi-5273 as an Exceptionally Potent and Orally Efficacious EED Inhibitor Capable of Achieving Complete and Persistent Tumor Regression" Journal of Medicinal Chemistry, 第64卷, 第19期, 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14), 第1-65页	1-20
A	CN 110475557 A (星座制药公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 权利要求1-5, 说明书第[0013]段	1-20

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求：17,19,20 (部分)
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求17,19,20 (部分)的主题涉及人体的治疗方法，不符合PCT细则39.1(iv)的规定，检索报告是基于其主题名称为相应组合物的制备用途、或者相应药物制剂的制备用途作出的。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/097747

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114127073	A	2022年3月1日	ZA	202109518	B	2023年10月25日
				IL	288872	A	2022年2月1日
				AU	2020315401	A1	2022年2月17日
				CA	3138560	A1	2021年1月21日
				TW	202116772	A	2021年5月1日
				TWI	819225	B	2023年10月21日
				US	2022227778	A1	2022年7月21日
				KR	20220035116	A	2022年3月21日
				CL	2022000093	A1	2022年10月28日
				BR	112022000713	A2	2022年3月22日
				WO	2021011713	A1	2021年1月21日
				WO	2021011713	A8	2022年1月6日
				EP	3999510	A1	2022年5月25日
				PE	20220750	A1	2022年5月10日
				JP	2022541436	A	2022年9月26日
				MX	2022000550	A	2022年2月10日
WO	2023016567	A1	2023年2月16日	EP	4384182	A1	2024年6月19日
CN	115212311	A	2022年10月21日	WO	2022222932	A1	2022年10月27日
CN	112022812	A	2020年12月4日	US	2023390245	A1	2023年12月7日
				WO	2022095894	A1	2022年5月12日
				EP	4240330	A1	2022年5月12日
				JP	2023549763	A	2022年5月12日
CN	116115760	A	2023年5月16日	无			
CN	116514814	A	2023年8月1日	WO	2023143576	A1	2023年8月3日
CN	110475557	A	2019年11月19日	JP	2020506905	A	2020年3月5日
				US	2019381025	A1	2019年12月19日
				CA	3050696	A1	2018年7月26日
				EP	3570839	A1	2019年11月27日
				EP	3570839	B1	2020年12月2日
				AU	2018210141	A1	2019年8月29日
				WO	2018136596	A1	2018年7月26日
				WO	2018136596	A8	2018年10月11日