(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113508108 B
(45)授权公告日 2024.12.24

(21)申请号 201980091991.X
(22)申请日 2019.12.20
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113508108 A
(43)申请公布日 2021.10.15
(30)优先权数据
62/784,083 2018.12.21 US
62/791,571 2019.01.11 US
62/882,712 2019.08.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.08.12
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/067897 2019.12.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/132471 EN 2020.06.25

(73)专利权人 法国施维雅药厂
地址 法国叙雷讷
(72)发明人 S·阿尔塔夫 A·拉马克里希南 J·西泽莫尔 章世杰
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 吴亦华 吴斌

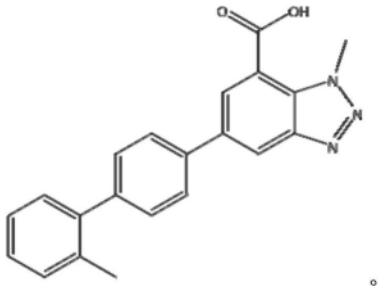
(51)Int.Cl.
C07D 249/18(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014128669 A2,2014.08.28
WO 2018197997 A1,2018.11.01
审查员 闫娟娟
权利要求书3页 说明书50页 附图18页

(54)发明名称

有机化合物的结晶和盐形式及其药物组合物

(57)摘要

本发明提供了由以下结构式表示的化合物的各种盐,包括三(羟甲基)氨基甲烷盐和钠盐,以及各种晶型:

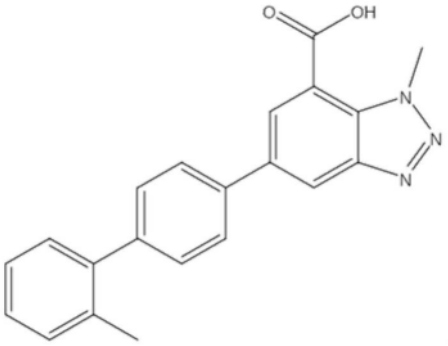


。

还提供了包含这些盐和晶型的药物组合物、其制备方法及其用于治疗病症的用途,包括但不限于将受益于二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的抑制的病症。

CN 113508108 B

1.化合物的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述化合物由下式表示:



。

2.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中按重量计至少80%为结晶。

3.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少60%的单晶型。

4.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少70%的单晶型。

5.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少80%的单晶型。

6.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少90%的单晶型。

7.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少95%的单晶型。

8.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为按质量计至少99%的单晶型。

9.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少60%的化学纯度。

10.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少70%的化学纯度。

11.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少80%的化学纯度。

12.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少90%的化学纯度。

13.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少95%的化学纯度。

14.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐具有按质量计至少99%的化学纯度。

15.根据权利要求1所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为无水物。

16.根据权利要求15所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为特征在于4.4°、11.5°、15.6°、16.4°、18.9°、19.6°和25.5°±0.2°的2θ的X射线粉末衍射峰的晶型A。

17.根据权利要求16所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述晶型A进一步特征在于选自8.7°、15.2°、18.6°、21.4°和25.1°±0.2°的2θ的至少一个X射线粉末衍射峰。

18.根据权利要求17所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述晶型A特征在于与图7A基本相同的X射线粉末衍射图谱。

19.根据权利要求15所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为特征在于6.0°、7.0°、7.2°、9.3°、12.5°、15.6°和19.0°±0.2°的2θ的X射线粉末衍射峰的晶型B。

20.根据权利要求19所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述晶型B特征在于与图8A基本相同的X射线粉末衍射图谱。

21.根据权利要求15所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述盐为特征在于4.5°、13.5°、14.3°、18.0°、18.3°和23.5°±0.2°的2θ的X射线粉末衍射峰的晶型C。

22.根据权利要求21所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述晶型C进一步特征在于选自16.3°、19.0°、21.2°、22.5°和22.8°±0.2°的2θ的至少一个X射线粉末衍射峰。

23.根据权利要求22所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐,其中所述晶型C特征在于与图9A基本相同的X射线粉末衍射图谱。

24.一种药物组合物,其包含权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

25.一种药物组合物,其包含权利要求16-18中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

26.一种药物组合物,其包含权利要求19或20所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

27.一种药物组合物,其包含权利要求21-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

28.一种药物组合物,其包含权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种颗粒内赋形剂。

29.一种药物组合物,其包含权利要求16-18中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种颗粒内赋形剂。

30.一种药物组合物,其包含权利要求19或20所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种颗粒内赋形剂。

31.一种药物组合物,其包含权利要求21-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和一种或多种颗粒内赋形剂。

32.根据权利要求31所述的药物组合物,进一步包含一种或多种颗粒外赋形剂。

33.一种药物组合物,其包含权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐和药学上可接受的载体作为固体分散体。

34.根据权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述三(羟甲基)氨基甲烷盐或权利要求24-33中任一项所述的药物组合物任选地与另外的治疗剂组合。

35.根据权利要求34所述的用途,其中所述癌症为实体肿瘤。

36.根据权利要求35所述的用途,其中所述癌症选自

肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、骨癌、头颈癌、皮肤癌、皮肤或眼内恶性子宫内膜、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌,阴茎癌、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢

神经系统肿瘤、肿瘤血管生成、脊髓肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、环境诱导的癌症和PTEN突变型癌症;及

胆道癌或Vater壶腹癌、肝癌、卵巢癌和上呼吸消化道癌。

37.根据权利要求36所述的用途,其中所述乳腺癌为三阴性乳腺癌。

38.根据权利要求36所述的用途,其中所述肺癌为非小细胞肺癌。

39.根据权利要求38所述的用途,其中所述非小细胞肺癌为支气管肺泡癌。

40.根据权利要求34所述的用途,其中所述癌症为血液癌。

41.根据权利要求40所述的用途,其中所述血液癌选自骨髓瘤、淋巴瘤和白血病。

42.根据权利要求41所述的用途,其中血液癌选自

急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、B-幼淋巴细胞白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、膀胱淋巴细胞性淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤和T细胞淋巴瘤;

化疗抗性的急性髓系白血病、阿糖胞苷抗性的急性髓系白血病、急性单核细胞性白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、原发性渗出性淋巴瘤、红白血病、慢性髓细胞白血病和慢性单核细胞性白血病;

血管免疫母细胞性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、伯基特样淋巴瘤、母细胞性NK细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、甲状腺淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、原发性血小板增多症、慢性特发性骨髓纤维化和真性红细胞增多症。

43.根据权利要求42所述的用途,其中所述B细胞淋巴瘤选自弥漫性大B细胞淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤和淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤。

44.根据权利要求43所述的用途,其中所述弥漫性大B细胞淋巴瘤选自二次打击弥漫性大B细胞淋巴瘤和三次打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。

45.根据权利要求35所述的用途,其中所述癌症选自儿童实体肿瘤。

46.根据权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应。

47.根据权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐在制备用于治疗病症或疾病的药物中的用途,所述病症或疾病选自病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫性疾病或炎性疾病。

48.权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐在制备用于抑制受试者肿瘤细胞生长和/或转移的药物中的用途,其中所述肿瘤细胞对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应。

49.权利要求1-23中任一项所述的三(羟甲基)氨基甲烷盐在制备用于抑制受试者二氢乳清酸脱氢酶的药物中的用途。

有机化合物的结晶和盐形式及其药物组合物

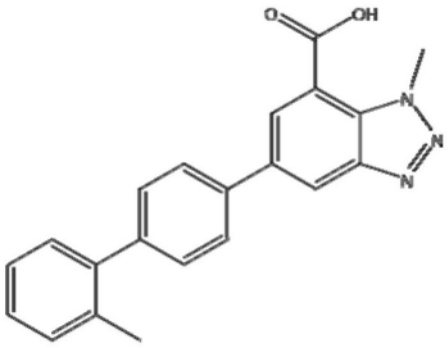
[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2018年12月21日提交的美国临时申请No.62/784,083;于2019年1月11日提交的美国临时申请No.62/791,571;和于2019年8月5日提交的美国临时申请No.62/882,712的权益,其各自的公开内容通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)是催化从头嘧啶核苷酸生物合成途径中的一个步骤的酶。它催化该途径中唯一的氧化/还原反应,这是在黄素辅因子和电子受体的帮助下将DHO(二氢乳清酸)转化为乳清酸的步骤。已经发现二氢乳清酸脱氢酶的抑制剂作为化学治疗剂具有更广泛的应用。

[0004] 1-甲基-5-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸,以下也称为"化合物1"(结构式如下所示),已被鉴定为DHODH的抑制剂。参见例如国际专利申请公开号WO 2014/128669和美国专利第9,630,932号,其内容通过引用结合于此。

[0005] 

[0006] 化合物1被开发用于治疗将受益于DHODH抑制的疾病和障碍,例如但不限于实体癌、血液癌、病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫性疾病和炎性障碍。考虑到化合物1的治疗益处,以及对治疗大量的不同疾病的巨大希望,需要开发化合物1的替代形式以试图促进分离、制造和用于各种施用途径的制剂开发,以及提升储存稳定性。

发明内容

[0007] 如以下段落中更详细描述的,现已发现化合物1的Tris盐相对于所述化合物的游离酸和其他盐形式具有优异的性质。还发现Tris盐形C优于其他Tris盐形式。

[0008] 在本文所述的盐筛选研究中,评估了化合物1的50多种不同的盐命中,其包括10种抗衡离子,且评价了5种不同的溶剂。鉴定了12种不同的晶型(见表8)。在这些结晶盐形式中,发现Tris盐形更优。具体而言,化合物1的Tris盐形A和Tris盐形C是具有尖锐XRPD峰的先导结晶盐形式(参见实施例3、表8和图6)。药物物质的良好结晶性通常转化为更好的物理和化学稳定性,且因此是活性药物成分(API)的理想特性。此外,热重分析(TGA)数据反映了化合物1的Tris盐形A和Tris盐形C的可忽略的重量损失(见表9),因此表明最少的残留溶剂和无水多晶型物,这通常是在口服固体剂型开发中优于溶剂化/水化形式。化合物1的Tris

盐形A和Tris盐形C的差示扫描量热法(差示扫描量热法)数据(见表9)进一步表明在分解前一个急剧熔融的吸热过程,表明多晶型变化的低可能性和从API物理稳定性的角度来看通常不希望的相转变的低可能性。

[0009] 比较化合物1的Tris盐形A和Tris盐形C,使用浆液竞争实验进行的热力学稳定性研究表明,Tris盐形C是热力学上更稳定的(参见实施例5)。此外,还发现化合物1的Tris盐形C比其Tris盐形A对应物具有更低的吸湿性,使得其在制剂开发过程中更容易在溶剂中崩解。

[0010] 比较化合物1的游离酸和Tris盐的药代动力学性质,Tris盐形式在较短时间内(即,更低的T_{max})达到更高的最大浓度(即,更高的C_{max})方面明显更优(参见实施例8和表13)。尽管具有低结晶度和纯度的游离酸的初始形式显示出与Tris盐相当的暴露量,如AUC值所示(见表13和图10A),但这种高AUC值无法用具有改善的结晶度和纯度的游离酸的近最终形式再现,即使颗粒尺寸减小(见表13和图10B)。

[0011] PK数据表明,与游离酸形式相比,化合物1的Tris盐显示出优异的暴露量,并且吸收更快、更高。从物理稳定性和口服固体剂型开发的适宜性的角度来看,具有化合物1的Tris盐形C的急剧熔融吸热的相对清晰的DSC曲线,与优异的热力学性质和低吸湿性结合,表明这一特定盐形式的可靠的固态性质。

[0012] 本文提供了本文称为化合物1的化合物的三(羟甲基)氨基甲烷盐、所述的钠盐和晶型。

[0013] 本文还提供了包含化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)盐、钠盐和其他药学上可接受的盐以及晶型的药物组合物、其制备方法及其用于治疗疾病的用途,包括但不限于受益于二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制的疾病。

[0014] 本文还提供了包含化合物1或其药学上可接受的盐、化合物1的Tris盐或化合物1的钠盐和一种或多种聚合物的固体分散体。本文还提供了包含这些固体分散体的药物组合物、其制备方法及其用于治疗疾病的用途,包括但不限于受益于DHODH抑制的疾病。

附图说明

[0015] 图1描述了化合物1的晶型A、B、C和D的XRPD。

[0016] 图2A描述了化合物1的晶型A的XRPD图谱。

[0017] 图2B是化合物1的晶型A的XRPD峰列表。

[0018] 图2C描述了化合物1的晶型A的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0019] 图3A描述了化合物1的晶型B的XRPD图谱。

[0020] 图3B是化合物1的晶型B的XRPD峰列表。

[0021] 图3C描述了化合物1的晶型B的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0022] 图4A描述了化合物1的晶型C的XRPD图谱。

[0023] 图4B是化合物1的晶型C的XRPD峰列表。

[0024] 图4C描述了化合物1的晶型C的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0025] 图5A描述了化合物1的晶型D的XRPD图谱。

[0026] 图5B是化合物1的晶型D的XRPD峰列表。

[0027] 图5C描述了化合物1的晶型D的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0028] 图6描述了化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)盐的三种晶型的X射线粉末衍射(XRPD)图谱的叠加。

[0029] 图7A描述了化合物1的Tris盐的晶型A的XRPD图谱。

[0030] 图7B是化合物1的Tris盐的晶型A的XRPD峰列表。

[0031] 图7C描述了化合物1的Tris盐的晶型A的组合差示扫描量热法(DSC)温谱图和热重分析(TGA)温谱图。

[0032] 图7D描述了化合物1的Tris盐的晶型A的^{1}H NMR谱图。

[0033] 图8A描述了化合物1的Tris盐的晶型B的XRPD图谱。

[0034] 图8B是化合物1的Tris盐的晶型B的XRPD峰列表。

[0035] 图8C描述了化合物1的Tris盐的晶型B的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0036] 图8D描述了化合物1的Tris盐的晶型B的^{1}H NMR谱图。

[0037] 图9A描述了化合物1的Tris盐的晶型C的XRPD图谱。

[0038] 图9B是化合物1的Tris盐的晶型C的XRPD峰列表。

[0039] 图9C描述了化合物1的Tris盐的晶型C的组合DSC温谱图和TGA温谱图。

[0040] 图10A描述了化合物1的游离酸样品(批次A和批次B)和化合物1的Tris盐样品(批次F)的药代动力学(PK)曲线。

[0041] 图10B描述了化合物1的游离酸样品(批次C、批次D、批次E)和化合物1的Tris盐样品(批次F)的药代动力学(PK)曲线。

具体实施方式

[0042] 定义

[0043] 当单独使用时,当描述化合物1时,术语“形式A”、“形式B”、“形式C”和“形式D”分别指化合物1的晶型A、B、C和D。此外,当描述化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷(tris)盐时,术语“形式A”、“形式B”和“形式C”分别指化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐的晶型A、B和C。指化合物1的晶型A或化合物1的Tris盐的术语“形式A”、“晶型A”可互换使用。类似地,分别指化合物1的晶型B或晶型C或化合物1的Tris盐的“形式B”和“晶型B”以及“形式C”和“晶型C”,以及指化合物1的晶型D的“形式D”和“晶型D”可互换使用。

[0044] 术语“无定形”指以非晶体状态或形式存在的固体。无定形固体是分子的无序排列,因此不具有可区分的晶格或晶胞,且因此没有可定义的长程有序。固体的固态排序可通过本领域已知的标准技术确定,例如通过X射线粉末衍射(XRPD)或差示扫描量热法(DSC)。无定形固体也可以与结晶固体相区分,例如通过使用偏光显微镜的双折射。

[0045] 一般而言,化合物1可以包含任何量的一种或多种杂质。在一些实施方案中,术语“杂质”指化学杂质,例如反应副产物。在本申请中,这也可称为化学纯度。在其他实施方案中,术语“杂质”指化合物1或其盐的其他固态形式。在这些实施方案中,化合物1或其盐的其他固态形式可包括无定形或其他结晶形式。如本文所用,术语“基本上无定形的”指无定形化合物1的形式和组成,其不含杂质和/或不含特定重量百分比的化合物1的晶型(包括化合物1的结晶盐)。特定重量百分比为60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%,或60%至100%之间的任何百分比不含杂质和/或化合物1的结晶形式。在

一些实施方案中,基本上无定形指至少90%纯的化合物1的游离形式或盐形式。在其他实施方案中,术语基本上无定形指至少80%纯的化合物1的游离形式或盐形式。在其他实施方案中,术语基本上无定形指至少70%纯的游离形式或盐形式。在其他实施方案中,基本上无定形的指包含化合物1的组合物,其具有小于约30%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%或小于约1%的结晶化合物1。

[0046] 如本文所用,“晶体”指化合物1的固体形式或化合物1的Tris盐,其中存在着原子位置的长程原子有序。固体的结晶性质可以通过例如检查X射线粉末衍射图谱来确认。如果XRPD显示XRPD中的尖锐的强度峰,则所述化合物为晶体。作为“结晶”的化合物1的固体形式或化合物1的Tris盐是完全结晶或部分结晶的固体,并且包含按重量计至少80%结晶、85%结晶、90%结晶、95%结晶和99%结晶的固体。与上文定义的无定形固体相反,结晶固体是具有可区分的晶格或晶胞的分子有序排列,因此具有可定义的长程有序性。在一些实施方案中,基本上结晶指至少80%结晶的化合物1的固体形式或化合物1的Tris盐。在其他实施方案中,基本上结晶指至少90%结晶的固体形式。

[0047] 如本文所用,化学纯度指所公开的形式不含具有不同化学结构的材料的程度。所公开的晶型的化合物的化学纯度指化合物的重量除以该化合物加上具有不同化学结构的材料/杂质的重量之和乘以100%,即重量百分比。在一个实施方案中,所公开的晶型的化合物具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%重量的化学纯度。

[0048] 术语“溶剂合物”指晶体化合物1或化合物1的晶体Tris盐,其中化学计量或非化学计量量的溶剂或溶剂混合物被引入晶体结构中。

[0049] 术语“水合物”指晶体化合物1或化合物1的晶体Tris盐,其中化学计量或非化学计量的水被引入晶体结构中。水合物是一种溶剂合物,其中结合到晶体结构中的溶剂是水。术语“无水的”在用于关于化合物时,指基本上没有结合到晶体结构中的溶剂,例如通过卡尔·费希尔分析确定的小于0.1重量%。无水的化合物在本文中称为“无水物”。

[0050] 如本文所用,术语“主峰”指XRPD数据图谱中的三个最强峰,或指具有最强峰的100%相对强度的至少50%的峰。

[0051] 化合物1或化合物1的Tris盐的单晶型是指1-甲基-5-(2’-甲基-[1,1’-联苯]-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸或1-甲基-5-(2’-甲基-[1,1’-联苯]-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸Tris盐以单晶体或多晶体的形式存在,其中每个晶体具有相同的晶体形式(即,游离酸的形式A、B、C或者Tris盐的形式A、B、C)。当晶型被定义为所述化合物的一种特定单晶型的特定百分比时,其余部分由无定形形式和/或除所述的一种或多种特定形式之外的晶型组成。在一个实施方案中,以重量计,晶型为至少60%的单晶型、至少70%的单晶型、至少80%的单晶型、至少90%的单晶型、至少95%的单晶型或至少99%的单晶型。特定晶型的重量百分比由特定晶型的重量除以特定晶体的总重量加上存在的其他晶型的重量加存在的无定形形式的重量乘以100%确定。

[0052] 本文所述晶型的X射线粉末衍射图的2-θ值可能因仪器的不同而略有不同,也取决于样品制备的差异和批次之间的差异。因此,除非另有定义,否则本文所述的XRPD图谱和/或2-θ峰值不应被解释为绝对的,并且可以变化±0.2度。本文提供的2-θ值是使用Cu Kα1辐射获得的。

[0053] 温度值(例如,此处的DSC峰值温度和DSC起始温度)可能因仪器不同而略有不同,

并且还取决于样品制备的变化、实验过程中温度的上升速率、材料的批次间变化以及其他环境因素。因此,除非另有定义,否则本文所述的温度值不应被解释为绝对的,并且可以变化±5°。

[0054] 与限定的图"基本相同的XRPD图谱"或"基本相似的X射线粉末衍射图谱"是指,为便于比较目的,至少90%的显示的峰存在。应进一步理解,为比较目的,允许2-θ峰值位置与所示位置之间存在一定的变异,例如±0.2度。应当理解,当表述"特征在于2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰"后接±0.2°的2-θ峰位置列表时,适用于所列的每一个峰位置。

[0055] 如本文所述,化合物1的晶型或化合物1的结晶Tris盐形式或化合物1的盐(例如,化合物1的非结晶或无定形或部分结晶Tris盐或Na盐)的"治疗有效量"是足以在疾病治疗中提供治疗益处或延迟或最小化与疾病相关的一种或多种症状的量。术语"治疗有效量"和"有效量"可互换使用。在一个方面,治疗有效量的化合物是指单独或与其他治疗相结合的治疗剂或活性剂的量,其在疾病治疗中提供治疗益处。术语"治疗剂"和"活性剂"可互换使用。术语"治疗有效量"可包括改善整体治疗、减少或避免疾病的症状、迹象或病因和/或提高另一种治疗剂的治疗效果的量。在某些实施方案中,治疗有效量是足以在治疗癌症(包括实体肿瘤和血液癌,如本文进一步所述)、病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫性疾病或炎性疾病中引发治疗效果的量。在某些实施方案中,治疗有效量是足以在治疗癌症(包括实体肿瘤和血液癌,如本文进一步所述)、病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫性疾病或炎性疾病中引发治疗效果的量,其中所述疾病对二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)的抑制有反应。在某些实施方案中,治疗有效量是足以调节DHODH水平,从而改善整体治疗,减少或避免疾病的症状、迹象或病因,和/或提高另一种治疗剂的治疗效果的量。化合物的治疗有效量通常为每天0.1-100毫克/千克接受者(哺乳动物)的体重,特别是通常为每天1-10毫克/千克体重。因此,体重为70千克的成年哺乳动物每天的实际量通常在70-700毫克之间,其中所述量可作为每天的单个剂量或通常以每天的一系列部分剂量(例如,两、三、四、五或六个)给药,因此每日总剂量是相同的。

[0056] 术语"治疗方法"、"治疗"和"处理"指逆转、减轻、降低发展或抑制疾病或障碍或其一种或多种症状的发展的可能性,如本文所述。在一些实施方案中,可在一种或多种症状出现后进行治疗,即治疗性治疗。在其他实施例中,可以在无症状的情况下进行治疗。例如,可在症状出现前(例如,根据症状史和/或遗传或其他易感性因素)对易受影响的个体进行治疗,即预防性治疗。症状消失后,也可继续治疗,例如降低复发的可能性或延迟复发。

[0057] 本文中使用的术语"受试者"和"患者"可互换使用,指需要治疗的哺乳动物,例如伴侣动物(例如狗、猫等)、农场动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。通常,受试者是需要治疗的人。在某些实施方案中,术语"受试者"指需要治疗疾病的人类受试者。在某些实施方案中,术语"受试者"指需要通过抑制DHODH进行治疗的人类受试者。在某些实施方案中,术语"受试者"指需要治疗疾病的18岁以上的成年人。在某些实施方案中,术语"受试者"指需要治疗疾病的不超过18岁的人类儿童。

[0058] 术语"药学上可接受的载体"是指无毒的载体、辅剂或载体,其不会对与其一起配制的化合物的药理活性产生不利影响,并且对人类使用也是安全的。

[0059] 术语"药学上可接受的赋形剂"指通过例如改变活性药物的稳定性或改变受试者在给药后的吸收而有助于向受试者给药活性剂的一种或多种物质。药学上可接受的赋形剂

通常对患者无明显的不良毒理作用。

[0060] 在本说明书中,“药学上可接受的盐”是本文所述化合物的药学上可接受的、有机的或无机酸或碱的盐。代表性的药学上可接受的盐包括,例如,碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、水溶性和水不溶性盐,例如乙酸盐、氨芪磺酸(amsonate)盐(4,4-二氨基二苯乙烯-2,2-二磺酸酯)、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、钙、依地酸钙、樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、fiunarate、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、glycollylarsanilate、六氟磷酸盐、己基间苯二酚盐、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴酸盐、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-葡甲胺盐、3-羟基-萘甲酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(1,1-亚甲基-二-2-羟基-3-萘甲酸盐,einbonate)、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦味酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐(sulfosaliculate)、suramate、单宁酸盐、酒石酸盐、teoclate、甲苯磺酸盐、三乙基碘(triethiodide)和戊酸盐。药学上可接受的盐在其结构中可具有一个以上的带电原子。在这种情况下,药学上可接受的盐可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电荷的原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0061] 在此使用的术语“约”和“大约”当与用于表征化合物的特定晶型、无定形形式或其混合物的数值或数值范围结合使用时,是指在描述特定晶型、无定形形式或其混合物,数值或数值范围可能偏离达到本领域普通技术人员认为合理的范围。

[0062] 本文中使用的“%w/w”指作为计算单个成分重量百分比的基础的总重量的百分比。例如,对于散装组合物,单个组分的%w/w可按散装组合物所有组分总重量的百分比计算。作为另一个例子,对于单个口服剂型,单个组分的%w/w可以计算为单个口服剂型所有组分的总重量的百分比。例如,当单个口服剂型为胶囊时,总重量可以是胶囊所有组分的总重量。

[0063] 术语“颗粒内赋形剂”指制粒前加入制剂中的成分,即位于颗粒结构内部的成分。

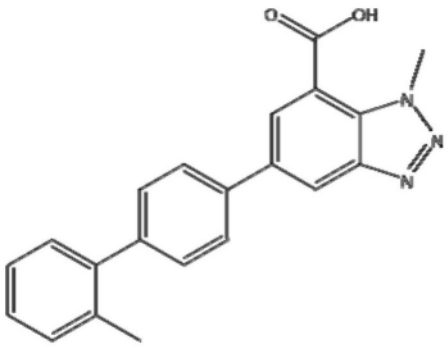
[0064] 术语“颗粒外赋形剂”指制粒后加入的成分,即位于颗粒结构外部的成分。

[0065] 除非上下文另有明确规定,否则在此使用的单数形式“一”、“一个”和“所述”包括复数形式。例如,术语“一颗粒内赋形剂”包括一种或多种颗粒内赋形剂。

[0066] 化合物

[0067] 化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐

[0068] 在第一实施方案中,本发明涉及由下式表示的化合物的三(羟甲基)氨基甲烷(tris)盐:

[0069] 

[0070] 在第二实施方案中,根据第一实施方案的Tris盐的至少80重量%是结晶的。在其他实施方案中,根据第一实施方案的Tris盐的至少85%、至少90%、至少95%或至少99%重量是结晶的。

[0071] 在第三实施方案中,根据第二实施方案的Tris盐为至少60%的单晶型、至少70%的单晶型、至少80%的单晶型、至少90%的单晶型、至少95%的单晶型或至少99%的单晶型。

[0072] 在第四实施方案中,根据第一、第二和第三实施方案中任一项的Tris盐具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%重量的化学纯度。

[0073] 在第五实施方案中,根据第一、第二、第三和第四实施方案中任一项的Tris盐是无水物。

[0074] 在第六个实施方案中,根据第一、第二、第三、第四和第五实施方案中任一个的Tris盐是以4.4、15.6和18.9的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰为特征的晶型A。

[0075] 在第七实施方案中,根据第一、第二、第三、第四和第五实施方案中任一项的Tris盐为晶型A,其特征在于4.4°、15.6°和18.9°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0076] 在第八实施方案中,根据第六和第七实施方案中任一项的晶型A进一步特征在于11.5°、16.4°、19.6°和25.5°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0077] 在第九实施方案中,根据第六、第七和第八实施方案中任一项的晶型A进一步特征在于至少一个选自8.7°、15.2°、18.6°、21.4°和25.1°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0078] 在第十实施方案中,根据第六、第七、第八和第九实施方案中任一项的晶型A特征在于与图7A基本类似的X射线粉末衍射图谱和图7B中列出的XRPD峰。

[0079] 在第十一实施方案中,根据第六、第七、第八和第九实施方案中任一项所述的晶型A特征在于包括约202.0℃±2℃的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图7C)。

[0080] 在第十二实施方案中,根据第六、第七、第八和第九实施方案中任一项所述的晶型A特征在包括最高约150℃下约2.8%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图7C)

[0081] 在第十三实施方案中,根据第一、第二、第三、第四和第五实施方案中任一项的Tris盐为晶型B,其特征在于6.0°、7.0°和7.2°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。在一个实施方案中,6.0°、7.0°和7.2°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰是主峰。

[0082] 在第十四实施方案中,根据第十三实施方案的晶型B进一步特征在于选自9.3°和12.5°的2θ角(±0.2°)的至少一个X射线粉末衍射峰。

[0083] 在第十五实施方案中,根据第十三和第十四实施方案中任一项所述的晶型B进一步特征在于至少一个选自15.6°和19.0°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0084] 在第十六实施方案中,根据第十三、第十四和第十五实施方案中任一项的晶型B特征在于基本类似于图8A的X射线粉末衍射图谱,以及图8B中列出的XRPD峰。

[0085] 在第十七实施方案中,根据第十三、第十四、第十五和第十六实施方案中任一项所述的晶型B特征在于包括约129.9℃±0.2°的重叠吸热/放热峰温度和约205.8℃±0.2°的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图8C)。

[0086] 在第十八实施方案中,根据第十三、第十四、第十五、第十六和第十七实施方案中任一项所述的晶型B特征在于包括最高约190℃下约10.8%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图8C)。

[0087] 在第十九实施方案中,根据第一、第二、第三、第四和第五实施方案中任一项的Tris盐是晶型C,其特征在于4.5°、13.5°和18.0°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0088] 在第二十实施方案中,根据第一、第二、第三、第四和第五实施方案中任一项的Tris盐是晶型C,其特征在于4.5°、13.5°和18.0°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0089] 在第二十一实施方案中,根据第十九和第二十实施方案中任一项的晶型C进一步特征在于选自14.3°、18.3°和23.5°的2θ角(±0.2°)的至少一个X射线粉末衍射峰。

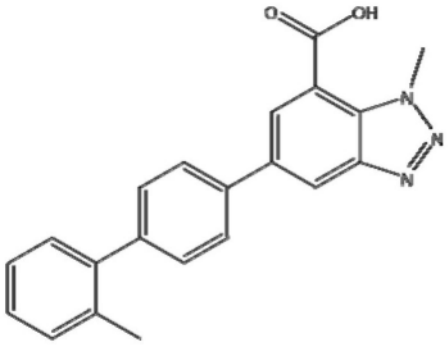
[0090] 在第二十二实施方案中,根据第十九、第二十和第二十一实施方案中任一项所述的晶型C进一步特征在于至少一个选自16.3°、19.0°、21.2°、21.4°、22.5°和22.8°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0091] 在第二十三实施方案中,根据第十九、第二十、第二十一和第二十二实施方案中任一项的晶型C特征在于基本类似于图9A的X射线粉末衍射图谱,以及图9B中列出的XRPD峰。

[0092] 在第二十四实施方案中,根据第十九、第二十、第二十一、第二十二和第二十三实施方案中任一项所述的晶型C特征在于包括约196.9℃±2℃的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图9C)。

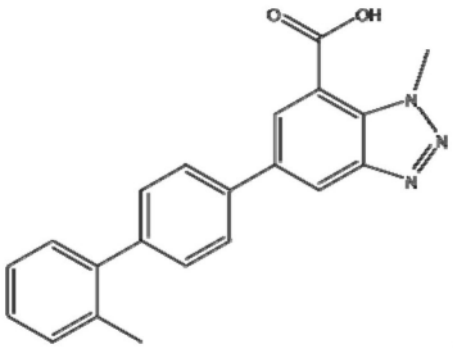
[0093] 在第二十五实施方案中,根据第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三和第二十四实施方案中任一项所述的晶型C特征在于包括最高约150℃下约1.2%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图9C)。

[0094] 在第二十六实施方案中,本发明涉及由下式表示的化合物的钠盐:

[0095] 

[0096] 化合物1的钠盐优选为固体或固体晶型。

[0097] 在第二十七实施方案中,本发明涉及由下式表示的化合物的晶型:

[0098] 

。

[0099] 在第二十八实施方案中,根据第二十七实施方案的晶型是无水物。

[0100] 在第二十九实施方案中,根据第二十七实施方案的晶型是溶剂合物。

[0101] 在第三十实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项的晶型是以5.8°、11.6°和12.8°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰为特征的晶型A。

[0102] 在第三十一实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项所述的晶型为晶型A,其特征在于5.8°、11.6°和12.8°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0103] 在第三十二实施方案中,根据第三十和第三十一实施方案中任一项所述的晶型A进一步特征在于8.1°和16.9°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0104] 在第三十三实施方案中,根据第三十、第三十一和第三十二实施方案中任一项所述的晶型A进一步特征在于至少一个选自11.4°、18.4°、21.9°、24.6°、24.9°和25.1°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0105] 在第三十四实施方案中,根据第三十、第三十一、第三十二和第三十三实施方案中任一项的晶型A特征在于基本类似于图2A的X射线粉末衍射图谱,以及图2B中列出的XRPD峰。

[0106] 在第三十五实施方案中,根据第三十、第三十一、第三十二、第三十三和第三十四实施方案中任一项的晶型A特征在于包括约212.1℃±2℃(放热)和328.9℃±2℃(吸热)的峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图2C)。

[0107] 在第三十六实施方案中,根据第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四和第三十五实施方案中任一项所述的晶型A特征在于包括最高约200℃下约1.0%的重量损失的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图2C)。

[0108] 在第三十七实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项的晶型是以6.5°、12.9°和25.1°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰为特征的晶型B。

[0109] 在第三十八实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项的晶型为晶型B,其特征在于6.5°、12.9°和25.1°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0110] 在第三十九实施方案中,根据第三十七和第三十八实施方案中任一项所述的晶型B进一步特征在于13.1°和15.7°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0111] 在第四十实施方案中,根据第三十七、第三十八和第三十九实施方案中任一项所述的晶型B特征还在于至少一个选自8.5°、11.1°、11.4°、17.3°、20.5°、21.9°和25.9°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0112] 在第四十一实施方案中,根据第三十七、第三十八、第三十九和第四十实施方案中任一项的晶型B特征在于基本类似于图3A的X射线粉末衍射图谱,以及图3B中列出的XRPD

峰。

[0113] 在第四十二实施方案中,根据第三十七、第三十八、第三十九、第四十和第四十一实施方案中任一项所述的晶型B特征在于包括约325.6℃±2℃的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图3C)。

[0114] 在第四十三实施方案中,根据第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一和第四十二实施方案中任一项所述的晶型B特征在于包括最高约200℃下约2.9%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图3C)。

[0115] 在第四十四实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项的晶型为晶型C,其特征在于5.7°、11.4°和25.0°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0116] 在第四十五实施方案中,根据第二十七、第二十八和第二十九实施方案中任一项的晶型是晶型C,其特征在于5.7°、11.4°和25.0°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0117] 在第四十六实施方案中,根据第四十四和第四十五实施方案中任一项的晶型C进一步特征在于3.2°、17.4°和18.4°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0118] 在第四十七实施方案中,根据第四十四、第四十五和第四十六实施方案中任一项所述的晶型C进一步特征在于至少一个选自12.8°、16.2°、19.0°、27.5°和31.7°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0119] 在第四十八实施方案中,根据第四十四、第四十五、第四十六和第四十七实施方案中任一项的晶型C特征在于基本类似于图4A的X射线粉末衍射图谱,以及图4B中列出的XRPD峰。

[0120] 在第四十九实施方案中,根据第四十四、第四十五、第四十六、第四十七和第四十八实施方案中任一项所述的晶型C特征在于包括约326.1℃±2℃的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图4C)。

[0121] 在第五十实施方案中,根据第四十四、第四十五、第四十六、第四十七、第四十八和第四十九实施方案中任一项所述的晶型C的特征在于包括最高约200℃下约3.6%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图4C)。

[0122] 在第五十一实施方案中,根据第二十七和第二十八实施方案中任一项的晶型为晶型D,其特征在于5.9°、11.9°和17.1°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0123] 在第五十二实施方案中,根据第二十七、第二十八和第二十九实施方案中任一项的晶型为晶型D,其特征在于5.9°、11.9°和17.1°的2θ角(±0.2°)的主要X射线粉末衍射峰。

[0124] 在第五十三实施方案中,根据第五十一和第五十二实施方案中任一项所述的晶型D进一步特征在于11.2°和23.3°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0125] 在第五十四实施方案中,根据第五十一、第五十二和第五十三实施方案中任一项所述的晶型D进一步特征在于至少一个选自12.7°、13.4°、18.8°、19.7°、20.8°、22.0°、22.5°、22.7°和24.6°的2θ角(±0.2°)的X射线粉末衍射峰。

[0126] 在第五十五实施方案中,根据第五十一、第五十二、第五十三和第五十四实施方案中任一项的晶型D特征在于基本类似于图5A的X射线粉末衍射图谱和图5B中列出的XRPD峰。

[0127] 在第五十六实施方案中,根据第五十一、第五十二、第五十三、第五十四和第五十五实施方案中任一项的晶型D特征在于包括约329.4℃±2℃的吸热峰温度的差示扫描量热法(DSC)温谱图(参见图5C)。

[0128] 在第五十七实施方案中,根据第五十一、第五十二、第五十三、第五十四、第五十五和第五十六实施方案中任一项所述的晶型D特征在于包括最高约200℃下约1.0%的重量损失的热重分析(TGA)温谱图(参见图5C)。

[0129] 在第五十八实施方案中,根据第二十七至第五十七实施方案中任一项所述的晶型为至少60%的单晶型、至少70%的单晶型、至少80%的单晶型、至少90%的单晶型、至少95%的单晶型或至少99%的单晶型(按重量计)。

[0130] 在第五十九实施方案中,根据第二十七至第五十八实施方案中任一项所述的晶型具有至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或至少99%重量的化学纯度。

[0131] 本发明的另一个实施方案是化合物1或无定形形式的化合物1的Tris盐。

[0132] 组合物和施用

[0133] 本发明提供了药物组合物,其包含:I)化合物1的Tris盐,例如Tris盐的无定形形式或所公开的晶型之一;或ii)所公开的化合物1的晶型之一;或iii)化合物1的无定形形式;或iv)化合物1的钠盐;或v)化合物1的药学上可接受的盐,及药学上可接受的载体。还提供了药物组合物,其包含:作为活性剂的i)化合物1的Tris盐,例如Tris盐的无定形形式或所公开的晶型之一;或ii)所公开的化合物1的晶型之一;或iii)化合物1的无定形形式;或iv)化合物1的钠盐;或v)化合物1的药学上可接受的盐,和一种或多种颗粒内赋形剂。还提供了药物组合物,其包含:作为活性剂的i)化合物1的Tris盐,例如Tris盐的无定形形式或所公开的晶型之一;或ii)所公开的化合物1的晶型之一;或iii)化合物1的无定形形式;或iv)化合物1的钠盐;或v)化合物1的药学上可接受的盐,以及一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。还提供了包含以下物质的组合物:i)化合物1的Tris盐,例如Tris盐的无定形形式或所公开的晶型之一;或ii)化合物1的公开的晶型之一;或iii)化合物1的无定形形式;或iv)化合物1的钠盐;或v)化合物1的药学上可接受的盐,作为固体分散体的一部分。在一些实施方案中,这种组合物包含无定形固体分散体。在其他实施方案中,这种组合物包含基本上无定形的固体分散体。在其他实施方案中,这种组合物包含部分结晶的固体分散体。在其他实施方案中,这种组合物包含基本结晶的固体分散体。还提供了药物组合物,其包含:作为固体分散体一部分的i)化合物1的Tris盐,例如Tris盐的无定形形式或所公开的一种晶型;或ii)化合物1的一种公开的晶型;或iii)化合物1的无定形形式;或iv)化合物1的钠盐或v)药学上可接受的盐,和一种或多种药学上可接受的载体。美国专利第9,360,932号及以下描述了合适的药物组合物。

[0134] 本文所述的组合物可经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经口腔、经粘膜或在眼用制剂中给药。本文中使用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。一个方面,本发明提供的药物组合物以口服可接受的剂型口服给药,包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水混悬剂、分散体和溶液。

[0135] 可与载体材料结合以产生单一剂型的组合物的所提供的结晶或无定形形式的量将根据待治疗的受试者和特定给药方式而变化。例如,针对任何特定受试者的特定剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合、治疗医生的判断以及所治疗的特定疾病的严重程度。组合物中所提供的晶型的量还取决于组合物中的特定形式(例如,化合物1的晶型的形式A、B、C、D或化合物1的Tris

盐的晶型的形式A、B、C)。在一个方面,所提供的组合物可被配制成剂量当量为约0.001至约100mg/kg体重/天的化合物1。

[0136] 在一个实施方案中,药物组合物包含:i)化合物1或其药学上可接受的盐;ii)稀释剂;iii)崩解剂;和iv)润滑剂。在另一个实施方案中,药物组合物包含:i)化合物1或其药学上可接受的盐;ii)稀释剂;iii)崩解剂;iv)粘合剂;v)表面活性剂;vi)助流剂;和vii)润滑剂。在另一个实施方案中,药物组合物包含:i)化合物1或其药学上可接受的盐;ii)稀释剂;iii)崩解剂;iv)粘合剂;和v)润滑剂。在这样的组合物中,化合物1可作为例如:i)化合物1的所公开的晶型之一;或ii)化合物1的无定形形式或iii)其混合物提供。在这样的组合物的其他实施方案中,化合物1可以作为化合物1的Tris盐提供,例如:i)无定形形式;或Tris盐的一种公开的晶型,或iii)其混合物。在这样的药物组合物的其他实施方案中,化合物1可以以非盐形式、Tris盐形式或其混合物形式提供。一个方面,药物组合物为胶囊形式。另一方面,药物组合物为片剂形式。

[0137] 在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含作为活性剂的化合物1的晶型和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式A和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式B和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式C和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式D和一种或多种颗粒内赋形剂。

[0138] 在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含作为活性剂的化合物1晶型、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式A、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式B、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式C、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的化合物1的形式D、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0139] 在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含化合物1的Tris盐作为活性剂,以及一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物中使用的活性剂是化合物1的Tris盐的公开晶型之一。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式A和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式B和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式C和一种或多种颗粒内赋形剂。

[0140] 在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含化合物1的Tris盐作为活性剂、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物中使用的活性剂是化合物1的Tris盐的公开晶型之一。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式A、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式B、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,胶囊组合物包含作为活性剂的Tris盐形式C、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0141] 在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含作为活性剂的化合物1的钠盐和一种或多种颗粒内赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物为胶囊组合物,其包含作为活性剂的化合物1的钠盐、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0142] 在某些实施方案中,药物组合物为片剂组合物,其包含作为活性剂的化合物1的晶型和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式A和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式B和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式C和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式D和一种或多种颗粒内赋形剂。

[0143] 在某些实施方案中,药物组合物为片剂组合物,其包含作为活性剂的化合物1的晶型、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式A、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式B、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式C、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的化合物1的形式D、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0144] 在某些实施方案中,药物组合物是包含化合物1的Tris盐作为活性剂和一种或多种颗粒内赋形剂的片剂组合物。在一个实施方案中,片剂组合物中使用的活性剂是化合物1的Tris盐的公开晶型之一。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式A和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式B和一种或多种颗粒内赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式C和一种或多种颗粒内赋形剂。

[0145] 在某些实施方案中,药物组合物为片剂组合物,其包含化合物1的Tris盐作为活性剂、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物中使用的活性剂是化合物1的Tris盐的公开晶型之一。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式A、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式B、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在一个实施方案中,片剂组合物包含作为活性剂的Tris盐形式C、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0146] 在某些实施方案中,药物组合物为片剂组合物,其包含化合物1的钠盐作为活性剂,以及一种或多种颗粒内赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物为片剂组合物,其包含作为活性剂的化合物1的钠盐、一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。

[0147] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含化合物1或其药学上可接受的盐,其量基于药物组合物的总重量为约10重量%至约90重量%(例如,约20%w/w至约80%w/w;约30%w/w至约70%w/w;约40%w/w至约60%w/w;或约10%至20%w/w)。

[0148] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含基于药物组合物总重量的约15重量%至约65重量%;约45重量%至约65重量%;或约15重量%至约17重量%的化合物1或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,本文提供的药物组合物

包含约16重量％、约45重量％、约54重量％或约60重量％的化合物1或化合物1的Tris盐。在某些实施方案中，基于药物组合物的总重量，本文提供的药物组合物包含约45％、约46％、约47％、约48％、约49％、约50％、约51％、约52％、约53％、约54％、约55％、约56％、约57％、约58％、约59％、约60％、约61％、约62％、约63％、约64％或约65％重量的化合物1或化合物1的Tris盐。在某些实施方案中，化合物1的Tris盐为Tris盐形式C。

[0149] 在某些实施方案中，本文提供的药物组合物可包含一种或多种颗粒内赋形剂和一种或多种颗粒外赋形剂。在某些实施方案中，颗粒内赋形剂包括稀释剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒内赋形剂包括稀释剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒内赋形剂包括稀释剂、崩解剂、粘合剂、助流剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒内赋形剂包括稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒内赋形剂包括稀释剂、崩解剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒外赋形剂包括助流剂和润滑剂。在某些实施方案中，颗粒外赋形剂包括助流剂。在某些实施方案中，颗粒外赋形剂包括润滑剂。在某些实施方案中，不使用颗粒外赋形剂。在其他实施方案中，不使用颗粒内或颗粒外赋形剂。

[0150] 1.颗粒内赋形剂

[0151] 在一个实施方案中，本文提供的药物组合物包含一种或多种选自稀释剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂和润滑剂的颗粒内赋形剂。

[0152] 稀释剂是以各种量用于药物制剂的赋形剂，其有助于提高重量，并有助于流动性、溶解度、含量均匀性、包封、可压缩性、降低粘性和赋予稳定性。应当理解，除非明确相反说明，否则本文中使用的术语稀释剂、填充剂或增量剂可互换使用。示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、淀粉、预胶化淀粉、玉米淀粉、部分预胶化淀粉、糖粉、乙基纤维素、异麦芽酮糖醇及其混合物。在一些实施方案中，稀释剂为淀粉、部分预胶化淀粉、微晶纤维素和甘露醇及其混合物。在一些实施方案中，稀释剂为磷酸二钙、淀粉、乳糖、异麦芽酮糖醇及其混合物。在一些实施方案中，稀释剂为微晶纤维素和甘露醇及其混合物。在一些实施方案中，稀释剂为微晶纤维素。在一些实施方案中，稀释剂为甘露醇。在一些实施方案中，稀释剂是淀粉。在一些实施方案中，稀释剂是部分预胶化的淀粉。

[0153] 在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量约5至约80重量％的量的稀释剂(或一种或多种稀释剂)(例如，约10％w/w至约75％w/w；约15％w/w至约70％w/w；约25％w/w至约65％w/w；约30％w/w至约60％w/w；约35％w/w至约55％w/w；约40％w/w至约50％w/w)。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％至约15％；约5％至约45％；约25％至约45％；或约25重量％至约80重量％的稀释剂(或一种或多种稀释剂)。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％、约6％、约8％、约9％、约10％、约11％、约15％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约27％、约28％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约37％、约40％、约41％、约42％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约78％、约79％或约80％的量的稀释剂(或一种或多种稀释剂)。

[0154] 在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量约5％至约80％重量的量的微晶纤维素，例如基于药物组合物总重量约5％至约15％、约20％至约40％或约20％

至约80％重量。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、约15％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约27％、约28％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约37％、约40％、约41％、约42％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约78％、约79％或约80％重量的量的微晶纤维素。

[0155] 在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量约5％至80％重量的量的甘露醇，例如基于药物组合物总重量约5％至约15％、约20％至约40％或约20％至约80％重量。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、或约15％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约27％、约28％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约37％、约40％、约41％、约42％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约78％、约79％或约80％重量的量的甘露醇。

[0156] 在某些实施方案中，基于药物组合物的总重量，药物组合物包含约5重量％至约80重量％的量的淀粉，例如基于药物组合物的总重量的约5重量％至约15重量％、约20重量％至约40重量％或约20重量％至约80重量％。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、或约15％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约27％、约28％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约37％、约40％、约41％、约42％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约78％、约79％或约80％重量的量的淀粉。

[0157] 在某些实施方案中，基于药物组合物的总重量，药物组合物包含约5重量％至约80重量％的量的部分预胶化淀粉，例如基于药物组合物的总重量的约5重量％至约15重量％，约20重量％至约40重量％或约20重量％至约80重量％。在某些实施方案中，药物组合物包含基于药物组合物总重量的约5％、约6％、约7％、约8％、约9％、约10％、约11％、约12％、约13％、约14％、或约15％、约20％、约21％、约22％、约23％、约24％、约25％、约27％、约28％、约30％、约31％、约32％、约33％、约34％、约35％、约37％、约40％、约41％的、约42％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约78％、约79％或约80％重量的量的部分预胶化淀粉。

[0158] 崩解剂是用于改善药物制剂崩解的赋形剂，更具体而言，它们是被加入以通过在施用后吸收体内液体、溶胀并从而促进活性成分释放而使胶囊或片剂崩解的赋形剂。在某些实施方案中，选择本文提供的胶囊和片剂中的崩解剂的量以使得胶囊或片剂的崩解速率和/或溶出速率落在所需范围内。在某些实施方案中，胶囊或片剂中的崩解剂的量为胶囊或片剂总重量的约10重量％或更少。

[0159] 示例性的崩解剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜耳胶、柑橘渣、琼胶、斑脱土、纤维素和木材制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(羟乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联甲羧纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。在一个实施方案中，崩解剂包括交联聚维酮、羟乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠及其混合物。在一个实施方案中，崩解剂为交联聚维酮。在一个实施方案中，崩解剂为羟

乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0160] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物中崩解剂的量为约0.5%至约8%,例如约0.5%至约5%或约2%至约5%重量。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物中崩解剂的量为约2重量%至约4重量%。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,崩解剂在药物组合物中的存在量为约3重量%。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,崩解剂在药物组合物中的存在量为约4重量%。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,崩解剂在药物组合物中的存在量为约5重量%。

[0161] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5%至约8%重量的交联聚维酮,例如约0.5%至约5%重量或约2%至约5%重量。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约2重量%至约4重量%的交联聚维酮。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约3重量%的交联聚维酮。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约4重量%的交联聚维酮。在一个实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量约5重量%的交联聚维酮。

[0162] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,所述药物组合物包含约0.5%至约8%重量的羟乙酸淀粉钠,例如约0.5%至约5%重量或约2%至约5%重量。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约2重量%至约4重量%的羟乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,所述药物组合物包含约3重量%的羟乙酸淀粉乙醇酸钠。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,所述药物组合物包含约4重量%的羟乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,所述药物组合物包含基于所述药物组合物总重量约5重量%的羟乙酸淀粉钠。

[0163] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5%至约8%重量的交联羧甲基纤维素钠,例如约0.5%至约5%重量或约2%至约5%重量。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约2重量%至约4重量%的交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约3重量%的交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量约4重量%的交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约5重量%的交联羧甲基纤维素钠。

[0164] 粘合剂被分类为赋予固体口服剂型的可制造性所需粘结性的赋形剂。本文提供的片剂或胶囊中的粘合剂的量基于例如粘合剂的类型(如分子量、溶解度和粘度的性质)、其他赋形剂的类型和量、复合物的类型和量及其剂型和制剂(制粒方法和制片方法)而变化。

[0165] 示例性粘合剂包括羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、聚维酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉和明胶及其混合物。在一个实施方案中,粘合剂包括羟丙甲纤维素、聚维酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)及其混合物。在一个实施方案中,粘合剂包括羟丙甲纤维素。在一个实施方案中,粘合剂包括聚维酮(PVPK-30)。在一个实施方案中,粘合剂包括甲基纤维素。在一个实施方案中,粘合剂包括羟丙基纤维素。在一个实施方案中,粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)。在一个实施方案中,粘合剂包括乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

[0166] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的量的粘合剂。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的粘合剂。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的量的粘合剂。

[0167] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的量的羟丙甲纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的羟丙甲纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的量的羟丙甲纤维素。

[0168] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的量的聚维酮。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的聚维酮。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的量的聚维酮。

[0169] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的甲基纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的甲基纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的甲基纤维素。

[0170] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的羟丙基纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的羟丙基纤维素。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的羟丙基纤维素。

[0171] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的量的聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的PVPVA。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的量的PVPVA。

[0172] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约10重量%的量的乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约5重量%、约2重量%至约8重量%或约2重量%至约5重量%的量的HPMCAS。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%或约10%重量的量的HPMCAS。

[0173] 在一些实施方案中,药物组合物还包含助流剂,所述助流剂是用于固体口服剂型中用于提高粉末的流动性的赋形剂。示例性助流剂包括二氧化硅、胶体二氧化硅、磷酸三

钙、硬脂酸镁、三硅酸镁、粉状纤维素、滑石、淀粉及其混合物。在一些实施方案中,助流剂为胶体二氧化硅、淀粉和滑石。在一个实施方案中,助流剂为胶体二氧化硅。在一个实施方案中,助流剂是淀粉。在一个实施方案中,助流剂是滑石。

[0174] 在某些实施方案中,助流剂以基于药物组合物总重量的约0.1重量%至约2重量%的量存在。在某些实施方案中,助流剂的量基于药物组合物的总重量为约0.1%至约1%、约0.25%至约1.5%或约0.5%至约1.0%(重量)。在一个实施方案中,助流剂的量基于药物组合物总重量为约0.5%、约0.75%、约1%或约1.5%(重量)。

[0175] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物的总重量约0.1重量%至约2重量%;约0.1重量%至约1重量%,约0.25重量%至约1.5重量%;或约0.5重量%至约1.0重量%的胶体二氧化硅。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5%、约0.75%、约1%或约1.5%重量的量的胶体二氧化硅。

[0176] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.1%至约2%;约0.1%至约1%,约0.25%至约1.5%;或约0.5重量%至约1.0重量%的量的淀粉。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%或约1.5重量%的量的淀粉。

[0177] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.1%至约2%;约0.1%至约1%,约0.25%至约1.5%;或约0.5重量%至约1.0重量%的滑石。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒内赋形剂中包含约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%或约1.5重量%的量的滑石。

[0178] 在一些实施方案中,药物组合物还包含润滑剂,所述润滑剂是减少颗粒间摩擦和对片剂冲头和模具的粘着/粘附的赋形剂。示例性润滑剂包括硬酯酸镁(植物级)、硬酯酸钙、硬酯酸锌、蔗糖硬酯酸酯、硬酯酸、二氧化硅、滑石、麦芽糖(malt)、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠、硬酯基富马酸钠、聚乙烯醇、月桂基硫酸镁及其混合物。在某些实施方案中,润滑剂为硬脂基富马酸钠、硬脂酸镁、滑石、二氧化硅、硬脂酸和山嵛酸甘油酯。在一个实施方案中,润滑剂为硬脂基富马酸钠。在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一个实施方案中,润滑剂是滑石。在一个实施例中,润滑剂是二氧化硅。在一个实施例中,润滑剂是硬脂酸。在一个实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0179] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,润滑剂以约0.25重量%至约3重量%的量存在。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,润滑剂的量为约0.5重量%至约2重量%或约0.75重量%至约1.5重量%。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,润滑剂的量为约0.5%、约0.75%、约1%、约1.25%、约1.5%、约1.75%或约2重量%。

[0180] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25%至约3%;约0.5%至约2%;或约0.75重量%至约1.5重量%的量的硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%、约1.25重量%、约1.5重量%、约1.75重量%或约2重量%的量的硬脂酰富马酸钠。

[0181] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25重量%至约3重量%;约0.5重量%至约2重量%;或约0.75重量%至约1.5重量%的量的硬脂酸镁。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5%、约0.75%、约1%、约

1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的硬脂酸镁。

[0182] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25重量％至约3重量％;约0.5重量％至约2重量％;或约0.75重量％至约1.5重量％的量的滑石。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的滑石。

[0183] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25重量％至约3重量％;约0.5重量％至约2重量％;或约0.75重量％至约1.5重量％的量的二氧化硅。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的二氧化硅。

[0184] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25重量％至约3重量％;约0.5重量％至约2重量％;或约0.75重量％至约1.5重量％的量的硬脂酸。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的硬脂酸。

[0185] 在某些实施方案中,药物组合物包含基于药物组合物总重量的约0.25重量％至约3重量％;约0.5重量％至约2重量％;或约0.75重量％至约1.5重量％的量的山嵛酸甘油酯。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的山嵛酸甘油酯。

[0186] 表面活性剂或湿润剂是改善湿润性质并有助于活性剂增溶的赋形剂。示例性表面活性剂和湿润剂包括十二烷基硫酸钠(SLS)、维生素E或其衍生物(例如维生素E TPGS)、多库酯钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(例如吐温20和吐温80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆335和泊洛沙姆407)、单油酸甘油酯、司盘65、司盘25、Capryol90、普朗尼克共聚物(例如普朗尼克F108、普朗尼克P-123)及其混合物。在一些实施方案中,表面活性剂为十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、普朗尼克共聚物和聚山梨醇酯。在一个实施方案中,表面活性剂为十二烷基硫酸钠。在一个实施方案中,表面活性剂是泊洛沙姆。在一个实施方案中,表面活性剂是普朗尼克共聚物。在一个实施方案中,表面活性剂是聚山梨醇酯。

[0187] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,表面活性剂以约0.1重量％至约3重量％的量存在。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,表面活性剂的量为约0.5重量％至约1.5重量％或约1重量％至约2重量％。在一些实施方案中,基于药物组合物的总重量,表面活性剂以约0.5％、约1％、约1.5％或约2％重量的量存在。

[0188] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.1重量％至约3重量％的量的十二烷基硫酸钠。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量％至约1.5重量％或约1重量％至约2重量％的十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量％、约1重量％、约1.5重量％或约2重量％的量的十二烷基硫酸钠。

[0189] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.1重量％至约3重量％的泊洛沙姆。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量％至约1.5重量％或约1重量％至约2重量％的量的泊洛沙姆。在一些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5％、约1％、约1.5％或约2％重量的量的泊洛沙姆。

[0190] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.1重量%至约3重量%的量的普朗尼克共聚物。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约1.5重量%或约1重量%至约2重量%的量的普朗尼克共聚物。在一些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%、约1重量%、约1.5重量%或约2重量%的量的普朗尼克共聚物。

[0191] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.1重量%至约3重量%的量的聚山梨醇酯。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%至约1.5重量%或约1重量%至约2重量%的量的聚山梨醇酯。在一些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物包含约0.5重量%、约1重量%、约1.5重量%或约2重量%的量的聚山梨醇酯。

[0192] 本文提供的药物组合物还可包含除上述赋形剂之外的一种或多种另外的药学上可接受的颗粒内赋形剂。这些另外的赋形剂的例子包括但不限于,溶解度增强剂、稳定剂、pH调节剂、包衣剂和颜料。

[0193] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物为片剂形式,并可包含包衣剂,例如聚乙烯醇。

[0194] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物为片剂形式,并可包含颜料,例如二氧化钛。

[0195] 2.颗粒外赋形剂

[0196] 在某些实施方案中,本文提供的药物组合物包含一种或多种选自助流剂和润滑剂的颗粒外赋形剂。

[0197] 在某些实施方案中,颗粒外赋形剂中使用的助流剂为胶体二氧化硅、淀粉和滑石。在一个实施方案中,助流剂为胶体二氧化硅。在一个实施方案中,助流剂是淀粉。在一个实施方案中,助流剂是滑石。

[0198] 在一些实施方案中,助流剂以基于药物组合物总重量的约0.1重量%至约2重量%的量存在于颗粒外赋形剂中。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,颗粒外赋形剂中助流剂的量为约0.1重量%至约1重量%、约0.25重量%至约1.5重量%或约0.5重量%至约1.0重量%。在一个实施方案中,颗粒外赋形剂中助流剂的量基于药物组合物总重量为约0.5%、约0.75%或约1%(重量)。

[0199] 在某些实施方案中,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含基于药物组合物总重量的约0.1重量%至约2重量%;约0.1重量%至约1重量%,约0.25重量%至约1.5重量%;或约0.5重量%至约1.0重量%的量的胶体二氧化硅。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5%、约0.75%或约1%重量的量的胶体二氧化硅。

[0200] 在某些实施方案中,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含基于药物组合物总重量的约0.1重量%至约2重量%;约0.1重量%至约1重量%,约0.25重量%至约1.5重量%;或约0.5重量%至约1.0重量%的量的淀粉。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5%、约0.75%或约1%重量的量的淀粉。

[0201] 在某些实施方案中,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含基于药物组合物总重量的约0.1重量%至约2重量%;约0.1重量%至约1重量%,约0.25重量%至约1.5重量%;或约

0.5重量％至约1.0重量％的量的滑石。在一个实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％或约1％重量的量的滑石。

[0202] 在某些实施方案中,颗粒外赋形剂中使用的润滑剂为硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、滑石、二氧化硅、硬脂酸和山嵛酸甘油酯。在一个实施方案中,润滑剂为硬脂基富马酸钠。在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在一个实施方案中,润滑剂是滑石。在一个实施例中,润滑剂是二氧化硅。在一个实施例中,润滑剂是硬脂酸。在一个实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0203] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,润滑剂以约0.25重量％至约1.5重量％的量存在于颗粒外赋形剂中。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,颗粒外赋形剂中润滑剂的量为约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％或约1.5重量％。

[0204] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的硬脂酰富马酸钠。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒内赋形剂中包含约0.5重量％、约0.75重量％、约1重量％、约1.25重量％或约1.5重量％的硬脂酰富马酸钠。

[0205] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的硬脂酸镁。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的硬脂酸镁。

[0206] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的滑石。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的滑石。

[0207] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的二氧化硅。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的二氧化硅。

[0208] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的硬脂酸。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的硬脂酸。

[0209] 在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.25重量％至约1.5重量％的量的山嵛酸甘油酯。在某些实施方案中,基于药物组合物的总重量,药物组合物在颗粒外赋形剂中包含约0.5％、约0.75％、约1％、约1.25％、约1.5％、约1.75％或约2％重量的量的山嵛酸甘油酯。

[0210] 本文提供的药物组合物可包含除上述赋形剂之外的各种颗粒外赋形剂,其是药学上可接受的并用作赋形剂。其他赋形剂的例子包括但不限于稀释剂、崩解剂、着色剂、包衣剂和调味剂。

[0211] 3.药物组合物

[0212] 在某些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐占药物组合物的约10％w/w至

约20％w/w,稀释剂占药物组合物的约76.5％w/w至约83％w/w,崩解剂占药物组合物的约3％w/w至约5％w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5％w/w至约2.0％w/w,从而总计组合物的100重量％。在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是Tris盐。

[0213] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐占药物组合物的约48％w/w至约60％w/w,稀释剂占药物组合物的约37.5％w/w至约44％w/w,崩解剂占药物组合物的约2％w/w至约6％w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5％w/w至约2.0％w/w,从而总计组合物的100重量％。在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是Tris盐。

[0214] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐占药物组合物的约36％w/w至约54％w/w,稀释剂占药物组合物的约40.5％w/w至约45％w/w,崩解剂占药物组合物的约2％w/w至约4％w/w,粘合剂占药物组合物的约2％w/w至约8％w/w,表面活性剂占药物组合物的约0.5％w/w至约3％w/w,助流剂占药物组合物的约0.5％w/w至约2.0％w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5％w/w至约2.0％w/w,从而合计组合物的100重量％。在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是Tris盐。

[0215] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐占药物组合物的约42％w/w至约63％w/w,稀释剂占药物组合物的约32.5％w/w至约38％w/w,崩解剂占药物组合物的约2％w/w至约4％w/w,粘合剂占药物组合物的约2％w/w至约8％w/w,表面活性剂占药物组合物的约0％w/w至约2％w/w,助流剂占药物组合物的约0％w/w至约3％w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5％w/w至约3.0％w/w,从而合计组合物的100重量％。在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是Tris盐。

[0216] 在一些实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐占药物组合物的约47％w/w至约70％w/w,稀释剂占药物组合物的约26.5％w/w至约32％w/w,崩解剂占药物组合物的约2％w/w至约4％w/w,粘合剂占药物组合物的约1％w/w至约9％w/w,表面活性剂占药物组合物的约0％w/w至约2％w/w,助流剂占药物组合物的约0％w/w至约3％w/w,润滑剂占药物组合物的约0.5％w/w至约3.0％w/w,从而总计组合物的100重量％。在一些实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐是Tris盐。

[0217] 在某些实施方案中,药物组合物包含颗粒内部分和颗粒外部分。在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒内部分包含化合物1或其药学上可接受的盐、稀释剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂和润滑剂。在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒外部分包含附加量的助流剂和润滑剂。

[0218] 在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒内部分包含化合物1或其药学上可接受的盐、稀释剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒外部分包含附加量的润滑剂。

[0219] 在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒内部分包含化合物1或其药学上可接受的盐、稀释剂、崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,药物组合物不存在颗粒外部分。

[0220] 在一些实施方案中,本申请的药物组合物的颗粒内部分包含:药物组合物的约37％w/w至约50％w/w的量的化合物1或化合物1的Tris盐,药物组合物约41％w/w至约45％w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂),药物组合物约2％w/w至约4％w/w的崩解剂,药物组合物约2％w/w至约8％w/w的粘合剂、药物组合物约0.5％w/w至约3％w/w的表面活性剂、药物组合物约0.5％w/w至约1.5％w/w的助流剂和药物组合物约0.5％w/w至约1.5％w/w的润滑

剂。

[0221] 在一些实施方案中,药物组合物的颗粒内部分包含:药物组合物约42%w/w至约63%w/w的化合物1或化合物1的Tris盐,药物组合物约32%w/w至约38%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂),药物组合物约2%w/w至约4%w/w的崩解剂,药物组合物约2%w/w至约8%w/w的粘合剂、药物组合物约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、药物组合物约0%w/w至约1.5%w/w的助流剂和药物组合物约0.5%w/w至约1.5%w/w的润滑剂。

[0222] 在一些实施方案中,药物组合物的颗粒内部分包含:药物组合物约51%w/w至约68%w/w的化合物1或化合物1的Tris盐,药物组合物约26%w/w至约32%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂),药物组合物约2%w/w至约4%w/w的崩解剂,药物组合物约1%w/w至约9%w/w的粘合剂、药物组合物约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、药物组合物约0%w/w至约1.5%w/w的助流剂、药物组合物约0.5%w/w至约2.0%w/w的润滑剂。

[0223] 在一些实施方案中,药物组合物的颗粒外部分包含:药物组合物约0.5%w/w至约1%w/w的附加量的助流剂,以及药物组合物约0.5%w/w至约1.5%w/w的附加量的润滑剂。在一些实施方案中,药物组合物的颗粒外部分包含为药物组合物的约0.5%w/w至约1.5%w/w的量的附加量的润滑剂

[0224] 4.固体分散体

[0225] 包含治疗活性化合物在基质中的固体分散体的药物组合物可以提供改善的化学和物理性质,并且可以通过形成治疗活性化合物和基质材料的均相溶液或熔体,然后通过冷却或除去溶剂使混合物固化来制备。相对于包含未分散化合物的口腔组合物,治疗活性化合物的这种固体分散体在经口给药时通常表现出增强的生物利用度。

[0226] 如本文所用,术语“分散体”指其中一种物质(分散相)以分立单元分布在整个第二物质(连续相或媒介)中的分散体系。通常,分散相可以是固体、液体或气体。在固体分散体的情况下,分散相和连续相均为固体。

[0227] 如本文所用,术语“无定形固体分散体”通常指两种或更多种组分的固体分散体,通常为治疗活性化合物和聚合物(或多种聚合物),但可能包含其他组分,例如表面活性剂或其他药物辅料,其中治疗活性化合物处于无定形相。在一些实施方案中,无定形固体分散体包括构成分散相的聚合物(和任选的表面活性剂),并且治疗活性化合物构成连续相。在一些实施方案中,无定形固体分散体包括构成连续相的聚合物(和任选的表面活性剂),并且治疗活性化合物构成分散相。在一些实施方案中,治疗活性化合物基本上是无定形的。在其他实施方案中,治疗活性化合物基本上是结晶的。

[0228] 在一些实施方案中,固体分散体包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐以及一种或多种聚合物。在一些实施方案中,固体分散体包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,一种或多种聚合物和一种或多种表面活性剂。在一些实施方案中,固体分散体包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,和一种聚合物。在一些实施方案中,固体分散体包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,一种聚合物和表面活性剂。在某些实施方案中,在固体分散体中使用游离形式的化合物1。在其他实施方案中,在固体分散体中使用化合物1的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,固体分散体中使用的化合物1的药学上可接受的盐是化合物

1的Tris盐。在其他实施方案中,固体分散体中使用的化合物1的药学上可接受的盐是化合物1的钠盐。

[0229] 在一些实施方案中,聚合物选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、羟丙基纤维素(HPC)、乙基纤维素、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)及其混合物。在一些实施方案中,聚合物是基于纤维素的聚合物,例如HPMC、HPMCAS、HPC和乙基纤维素。在其他实施方案中,聚合物是HPMCAS。

[0230] 在一些实施方案中,聚合物在固体分散体中的存在量为约10%w/w至90%w/w(例如,约20%w/w至约80%w/w;约30%w/w至约70%w/w;约40%w/w至约60%w/w;或在约15%w/w至约35%w/w之间)。在一些实施方案中,聚合物(或一种或多种聚合物)在固体分散体中的存在量为约10%w/w至约80%w/w,例如约30%w/w至约75%w/w,或约40%w/w至约65%w/w,或约45%w/w至约55%w/w,例如约46%w/w,约47%w/w,约48%w/w,约49%,约50%w/w,约51%w/w,约52%w/w,约53%w/w或约54%w/w。在一些实施方案中,聚合物(或一种或多种聚合物)以约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%w/w、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w的量存在于固体分散体中

[0231] 在一些实施方案中,化合物1或化合物1的药学上可接受的盐或化合物1的Tris盐或化合物1的钠盐以约10%w/w至90%w/w(例如,约20%w/w至约80%w/w;约30%w/w至约70%w/w;约40%w/w至约60%w/w;或在约15%w/w至约35%w/w之间)的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,化合物1或化合物1的药学上可接受的盐或化合物1的Tris盐或化合物1的钠盐以约10%w/w至约80%w/w,例如约30%w/w至约75%w/w,或约40%w/w至约65%w/w,或约45%w/w至约55%w/w,例如约46%w/w、约47%w/w、约48%w/w、约49%w/w、约50%w/w、约51%w/w、约52%w/w、约53%w/w、约54%w/w或约60%w/w的量存在于固体分散体中。在一些实施方案中,化合物1或化合物1的药学上可接受的盐或化合物1的Tris盐或化合物1的钠盐以约48%w/w、约48.5%w/w、约49%w/w、约49.5%w/w、约50%w/w、约50.5%w/w、约51%w/w、约51.5%w/w、约52%w/w或约52.5%w/w的量存在于无定形固体分散体中。

[0232] 在一些实施方案中,固体分散体进一步包含表面活性剂。在一些实施方案中,表面活性剂选自月桂基硫酸钠(SLS)、维生素E或其衍生物(例如维生素E TPGS)、多库酯钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(例如吐温20和吐温80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆335和泊洛沙姆407)、单油酸甘油酯、司盘65、司盘25、Capryol 90、普朗尼克共聚物(例如普朗尼克F108、普朗尼克P-123)及其混合物。在一些实施方案中,表面活性剂是SLS。在其他实施方案中,表面活性剂为维生素E或其衍生物(例如维生素E TPGS)。

[0233] 在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.1%w/w至约10%w/w,例如约0.5%w/w至约2%w/w,或约1%w/w至约3%w/w,约1%w/w至约4%w/w,或约1%w/w至约5%w/w。在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.1%w/w、约0.2%w/w、约0.3%w/w、约0.4%w/w、约0.5%w/w、约0.6%w/w、约0.7%w/w、约0.8%w/w、约0.9%w/w或约1%w/w。在一些实施方案中,表面活性剂在固体分散体中的存在量为约0.5%w/w、约1%w/w、约1.5%w/w、约2%w/w、约2.5%w/w、约3%w/w、约3.5%w/w、约4%w/w、约4.5%w/w或约5%w/w。

[0234] 在一些实施方案中,固体分散体包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或

化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,和HPMCAS。在一些实施方案中,固体分散体主要由化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,和HPMCAS组成。在一些实施方案中,固体分散体由化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐和HPMCAS组成。在一些实施方案中,化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐与HPMCAS以约3:1至约1:3、或约2:1至约1:2、或约1.5:1至约1:1.5的重量比存在。在一些实施方案中,化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐和HPMCAS以约1:1的重量比存在。

[0235] 另一方面,本公开涉及制备化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐的固体分散体的方法。

[0236] 在一些实施方案中,所述方法包括喷雾干燥包含化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐,聚合物和合适的溶剂或溶剂混合物的混合物。

[0237] 在一些实施方案中,溶剂为挥发性溶剂(例如,二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、氯仿、四氢呋喃(THF)或其混合物)。在一些实施方案中,溶剂为丙酮。

[0238] 在一些实施方案中,化合物1、或化合物1的药学上可接受的盐、或化合物1的Tris盐、或化合物1的钠盐可在喷雾干燥工艺中用作起始原料以制备固体分散体。在一些实施方案中,本文所述的一种晶型可用作喷雾干燥工艺中的起始材料。

[0239] 喷雾干燥包括将包含例如固体和溶剂或溶剂混合物的液体溶液雾化,并去除溶剂或溶剂混合物。雾化可以通过例如双流体或压力或electrosonic喷嘴或在旋转盘上进行。移除溶剂或溶剂混合物可能需要后续的干燥步骤,例如托盘干燥、流化床干燥(例如从约室温至约100℃)、真空干燥、微波干燥、转筒干燥或双锥形真空干燥(例如从约室温至约200℃)。喷雾干燥的技术和方法可参见Perry's Chemical Engineering Handbook,6th Ed.,R.H.Perry,D.W.Green&J.O.Maloney,eds.,McGraw-Hill Book Co.(1984);和Marshall″Atomization and Spray-Drying″50,Chem.Eng.Prog.Monogr.Series 2(1954)。

[0240] 5.示例性胶囊制剂

[0241] 口服使用的制剂也可以制备为硬明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或陶土及其混合物)混合,或制备为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0242] 在一些实施方案中,本文提供的胶囊组合物包含基于胶囊总重量的约10%w/w至约20%w/w的化合物1的Tris盐和包含胶囊的约76.5%w/w至约83%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂)、胶囊的约3%w/w至约5%w/w的崩解剂和胶囊的约0.5%w/w至约2.0%的润滑剂的赋形剂,全部基于胶囊的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0243] 在一些实施方案中,本文提供的胶囊组合物包含基于胶囊总重量的约48%w/w至约60%w/w的化合物1的Tris盐,以及包含胶囊的约37.5%w/w至约44%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂)、胶囊的约2%w/w至约6%w/w的崩解剂和胶囊的约0.5%w/w至约2.0%w/w的润滑剂的赋形剂。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0244] 在一些实施方案中,基于胶囊的总重量,本文提供的胶囊组合物包含约37%w/w至约50%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约41%w/w至约45%w/w的稀释剂、约

2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约2%w/w至约8%w/w的粘合剂、约0.5%w/w至约3%w/w的表面活性剂、约0.5%w/w至约2.0%w/w的助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w的润滑剂;以及包含约0.5%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于胶囊的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0245] 在一些实施方案中,本文提供的胶囊组合物包含基于胶囊的总重量的约42%w/w至约63%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约32%w/w至约38%w/w的稀释剂、约2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约2%w/w至约8%w/w的粘合剂、约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、约0%w/w至约3.0%w/w的助流剂和约0.5%w/w至约3.0%w/w的润滑剂;以及包含约0%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于胶囊的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0246] 在一些实施方案中,本文提供的胶囊组合物包含基于胶囊的总重量的约51%w/w至约68%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约26%w/w至约32%w/w的稀释剂、约2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约1%w/w至约9%w/w的粘合剂、约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、约0%w/w至约3.0%w/w的助流剂、约0.5%w/w至约3.0%w/w的润滑剂;以及包含约0%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于胶囊的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0247] 6.示例性片剂制剂

[0248] 对于片剂组合物,可使用化合物1或其药学上可接受的盐与一种或多种用于片剂生产的药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂的例子包括但不限于稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙、磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以不包衣,或可以通过已知的包衣技术进行包衣以延迟在胃肠道中的分解和吸收,从而在所需的时间段内提供持续的治疗作用。例如,可以使用时间延迟材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0249] 在某些实施方案中,片剂为包衣片剂。在某些实施方案中,包衣是膜包衣。在某些实施方案中,包衣剂为Opadry II。在某些实施方案中,包衣剂包含聚乙烯醇。

[0250] 可以使用获得片剂的任何常规方法,例如,可以使用美国药典和欧洲药典等药典中描述的方法。

[0251] 在一些实施方案中,本文提供的片剂组合物包含基于片剂总重量的约10%w/w至约20%w/w的化合物1的Tris盐和包含片剂的约76.5%w/w至约83%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂)、片剂的约3%w/w至约5%w/w的崩解剂和片剂的约0.5%w/w至约2.0%的润滑剂的赋形剂,全部基于片剂的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0252] 在一些实施方案中,本文提供的片剂组合物包含基于片剂总重量的约48%w/w至约60%w/w的化合物1的Tris盐,以及包含片剂的约37.5%w/w至约44%w/w的稀释剂(或一种或多种稀释剂)、片剂的约2%w/w至约6%w/w的崩解剂和片剂的约0.5%w/w至约2.0%w/w的润滑剂的赋形剂。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0253] 在一些实施方案中,本文提供的片剂组合物包含基于片剂总重量的约37%w/w至约50%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约41%w/w至约45%w/w的稀释剂、约2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约2%w/w至约8%w/w的粘合剂、约0.5%w/w至约3%w/w的表

面活性剂、约0.5%w/w至约2.0%w/w的助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w的润滑剂;以及包含约0.5%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于片剂的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0254] 在一些实施方案中,本文提供的片剂组合物包含基于片剂总重量的约42%w/w至约63%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约32%w/w至约38%w/w的稀释剂、约2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约2%w/w至约8%w/w的粘合剂、约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、约0%w/w至约3.0%w/w的助流剂和约0.5%w/w至约3.0%w/w的润滑剂;以及包含约0%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于片剂的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0255] 在一些实施方案中,本文提供的片剂组合物包含基于片剂总重量的约51%w/w至约68%w/w的化合物1的Tris盐;颗粒内赋形剂,其包含约26%w/w至约32%w/w的稀释剂、约2%w/w至约4%w/w的崩解剂、约1%w/w至约9%w/w的粘合剂、约0%w/w至约2%w/w的表面活性剂、约0%w/w至约3.0%w/w的助流剂、约0.5%w/w至约3.0%w/w的润滑剂;以及包含约0%w/w至约2.0%w/w助流剂和约0.5%w/w至约2.0%w/w润滑剂的颗粒外赋形剂,均基于片剂的总重量。在一个实施方案中,Tris盐包含Tris盐形式C。

[0256] 7.其他制剂

[0257] 对于水性混悬剂,将本公开的化合物与适用于维持稳定混悬剂的赋形剂混合。这些赋形剂的例子包括但不限于羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶。

[0258] 口服混悬剂还可包含分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物(例如十七碳烯氧基鲸蜡醇),或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯),或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物(例如聚乙烯山梨聚糖单油酸酯)。水性混悬剂还可包含一种或多种防腐剂,例如对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0259] 油性混悬剂可通过将本发明的化合物悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或十六醇。

[0260] 可以加入甜味剂(如上述的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0261] 适用于通过加入水制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒可通过提供本公开的化合物与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物来配制。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂的例子见上文所述。也可存在另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0262] 本公开的药物组合物也可以是水包油型乳剂的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡及其混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶;天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂以及衍生自脂肪酸和己糖醇、酸酐的酯或偏酯,例如脱水山梨醇单油酸酯;以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合(condensaturatedion)产物,例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。所述乳液还可包含甜味

剂和调味剂。

[0263] 糖浆剂和酏剂可用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)配制。这些制剂还可包含缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。药物组合物可以是无菌注射剂、水性混悬剂或油性混悬剂的形式。这种混悬剂可根据本领域已知的技术使用以上提及的一种或多种合适的分散剂或湿润剂和助悬剂进行配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受媒介和溶剂包括甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,传统上使用无菌的非挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的非挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0264] 化合物1或其药学上可接受的盐也可以用于药物的直肠施用的栓剂的形式给药。这些组合物可通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体,且因此将在直肠中熔化以释放药物。这些材料为可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0265] 用于肠胃外给药的组合物在无菌介质中给药。根据所使用的媒介和制剂中药物的浓度,肠胃外制剂可以是混悬剂或含有溶解药物的溶液。还可以向肠胃外组合物中加入辅料,例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂。

[0266] 本发明的另一个实施方案是包含化合物1的钠盐的液体制剂,其适合于经口或肠胃外给药。通常,液体制剂是水性的。对于口服给药,可添加某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。

[0267] 可与一种或多种药物赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的患者和特定给药方式而变化。在某些实施方案中,药物组合物包含约10mg至约1500mg的化合物1或其药学上可接受的盐(基于化合物1的游离形式的重量,不包括任何构象异构体、成盐剂、水化的水、溶剂化的溶剂等的重量)。在一些实施方案中,药物组合物包含约90mg至约240mg;约100毫克至约240毫克;约10毫克至约500毫克;或约10mg至约1000mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物包含约10mg、约25mg、约50mg、约75mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约125mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约175mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约225mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约275mg、约280mg、约290mg或约300mg化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物包含约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg、约1050mg、约1100mg、约1150mg、约1200mg、约1250mg、约1300mg、约1350mg、约1400mg或约1450mg或约1500mg。在某些实施方案中,药物组合物为口服可接受的剂型,例如胶囊,并且包含约50mg、约75mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约125mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约175mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约225mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约275mg、约280mg、约290mg或约300mg化合物1的Tris盐。

[0268] 治疗方法、制造用于疾病治疗的药物、盐或晶型的用途

[0269] 一个方面,本文所述的结晶和无定形形式及其药物组合物是DHODH的抑制剂(但不限于此),并且通常可用于治疗DHODH的基础疾病。以下段落中描述的化合物1的三(羟甲基)

氨基甲烷盐包括根据上述第一至第二十五实施方案的任何Tris盐。以下段落中描述的化合物1的晶型包括根据上述第二十七至第五十九实施方案中任一项的任何晶型。

[0270] 一个方面,本公开涉及治疗受试者中的癌症的方法,包括向受试者施用有效量的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。另一方面,本公开涉及化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。在又一方面,本公开涉及用于治疗癌症的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。

[0271] 在一些实施方案中,癌症包括实体肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症选自肺癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌、骨癌、头颈癌、皮肤癌、皮肤或眼内恶性子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌,软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、肿瘤血管生成、脊髓肿瘤(spinal axis tumor)、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、环境诱导的癌症和PTEN突变型癌症。在一些实施方案中,所述癌症选自胆道癌症或Vater壶腹癌、非小细胞肺癌、支气管肺泡癌、肝癌、卵巢癌和上呼吸消化道癌症。在另一个实施方案中,癌症是血液癌。在一个实施方案中,血液癌选自骨髓瘤、淋巴瘤和白血病。在一个实施方案中,血液癌选自急性髓系白血病、多发性骨髓瘤、B-幼淋巴细胞白血病、急性母淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞性淋巴瘤、间变性大细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、膀胱淋巴细胞性淋巴瘤、原发性CNS淋巴瘤和T细胞淋巴瘤;在一个实施方案中,血液癌选自化疗抗性的急性髓系白血病、阿糖胞苷抗性的急性髓系白血病、急性单核细胞性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性混合细胞淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤、原发性渗出性淋巴瘤、红白血病、慢性粒细胞白血病、慢性单核细胞性白血病、二次打击弥漫性大B细胞淋巴瘤和三次打击弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一个实施方案中,血液癌选自血管免疫母细胞性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、伯基特样淋巴瘤、母细胞性NK细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、结边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、甲状腺淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、原发性血小板增多症、慢性特发性骨髓纤维变性和真性红细胞增多症。

[0272] 在另一方面,本公开涉及治疗受试者中的癌症的方法,其中所述癌症对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应,该方法包括向受试者施用有效量的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐(或公开的其一种晶型)、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。另一方面,本发明涉及化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物在制备治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应。在又一方面,本公开涉及用于治疗癌症的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物,其中所述癌症对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应。在一个实施方案中,癌症可以从选自上述癌症列示中。

[0273] 在另一方面,本公开涉及一种治疗受试者的病症或疾病的方法,所述病症或疾病选自病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫疾病或炎性疾病,所述方法包括向受试者施用有效量的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐(或公开的其一种晶

型)、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。另一方面,本发明涉及化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物在制备用于治疗病症或疾病的药物中的用途,所述病症或疾病选自病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫疾病或炎性疾病。在又一方面,本公开涉及化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物,用于治疗选自病毒介导的疾病、移植排斥、类风湿性关节炎、银屑病、自身免疫疾病或炎性疾病的病症或疾病。

[0274] 另一方面,本公开涉及抑制受试者中肿瘤细胞生长和/或转移的方法,其中肿瘤细胞对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应,该方法包括向受试者施用有效量的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐(或公开的其一种晶型)、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。

[0275] 另一方面,本公开涉及抑制受试者中二氢乳清酸脱氢酶的方法,其中肿瘤细胞对二氢乳清酸脱氢酶的抑制有反应,该方法包括向受试者施用有效量的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷盐(或其公开的一种晶型)、化合物1的钠盐、化合物1的晶型或其药物组合物。

[0276] 本发明的另一个实施方案是用化合物1或其药学上可接受的盐治疗患有癌症的受试者的方法。化合物1或其药学上可接受的盐优选作为i)Tris盐(例如,以无定形形式或所公开的晶型之一);ii)化合物1的钠盐;iii)化合物1的一种公开的晶型;或iv)化合物1的无定形形式提供。所治疗的癌症为血液癌,选自骨髓瘤、淋巴瘤、白血病,例如急性髓系白血病(AML)、慢性骨髓增生性疾病、意义不明的单克隆丙种球蛋白病、骨髓增生异常综合征、淀粉样变性和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤;所治疗的骨髓瘤选自多发性骨髓瘤、淀粉样变性、浆细胞瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病、无症状的骨髓瘤、症状性骨髓瘤和Kahler氏病;待治疗的淋巴瘤选自间变性大细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、伯基特样淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、成淋巴细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵膈大B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、甲状腺淋巴瘤和Waldenstrom巨球蛋白血症;待治疗的慢性骨髓增生性疾病选自原发性血小板增多症、慢性特发性骨髓纤维化和真性红细胞增多症;并且所治疗的白血病选自急性髓系白血病(AML)、毛细胞性白血病、急性淋巴母细胞性白血病和慢性淋巴母细胞性白血病。

[0277] 在又一方面,本公开涉及治疗受试者中癌症的方法,包括向受试者施用有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,化合物1或其药学上可接受的盐为本文所述的化合物1的三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)盐(包括本文所述的化合物1的所有部分结晶或结晶的Tris盐形式)、本文所述的化合物1的钠盐或游离酸化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的所有部分结晶或结晶形式),其中实施以下段落中所述的给药方案之一。在一个实施方案中,通过向受试者施用有效量的化合物1的结晶Tris盐来治疗受试者。在一个特定实施方案中,结晶Tris盐是如本文所述的结晶Tris盐形式C。在另一个实施方案中,通过向受试者施用有效量的游离酸化合物1的晶型来治疗受试者。

[0278] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周的周期中每周一次施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的

钠盐)。

[0279] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括每周2-5天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐),,1个治疗周期定义为连续4周的治疗。

[0280] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括每周连续2-4天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐),然后3-5天间歇,一个或多个28天或4周的周期。

[0281] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周的周期中每周连续2天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的钠盐),随后5天间歇。

[0282] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周的周期中每周连续3天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的钠盐),随后4天间歇。

[0283] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周的周期中每周连续4天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的钠盐),随后3天间歇。

[0284] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周周期中,每周连续2-4天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐),随后3-5天间歇,其中连续治疗天数在28天或4周周期的至少一周中增加。在另一实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括在一个或多个28天或4周周期中,每周连续2-4天施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐),随后3-5天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周中连续治疗天数减少。

[0285] 在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠

盐)在28天或4周周期的第一周连续2天施用于受试者,随后5天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周内连续治疗天数增加。在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)在28天或4周周期的第一周连续2天施用于受试者,随后5天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周内连续治疗天数减少。

[0286] 在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)在28天或4周周期的第一周连续3天施用于受试者,随后4天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周内连续治疗天数增加。在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)在28天或4周周期的第一周连续3天施用于受试者,随后4天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周中连续治疗天数减少。

[0287] 在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)在28天或4周周期的第一周连续4天施用于受试者,随后3天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周内连续治疗天数增加。在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所公开的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)在28天或4周周期的第一周连续4天施用于受试者,随后3天间歇,其中在28天或4周周期的至少一周中连续治疗天数减少。

[0288] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括经口施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,本文所述的化合物1的Tris盐,包括化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)。在一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的钠盐)作为口服胶囊给药。在另一个实施方案中,有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)作为口服片剂给药。

[0289] 在一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括每日一次(QD)施用有效量的化合物1(包括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶Tris盐形式,或化合物1的钠盐)。在另一个实施方案中,前述段落中所述的癌症治疗方法的给药方案包括每日两次(BID)施用有效量的化合物1(包

括本文所述的游离酸化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶形式)或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的Tris盐,包括本文所述的化合物1的无定形形式和所有部分结晶或结晶的Tris盐形式,或化合物1的钠盐)。

[0290] 在一个实施方案中,以前述两段落中所述方法治疗的癌症选自本文提供的实体肿瘤和血液系统癌症的列示。在一个实施方案中,癌症是非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤。在一个特定的实施方案中,被治疗的受试者属于非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤患者的亚群,其中非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤虽经先前治疗但仍有进展,且无法获得另外的有效(治愈性或延长生命)标准治疗。换句话说,接受治疗的受试者属于耐药或难治性非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤的亚群。在一个实施方案中,标准的治愈性疗法是大剂量化学疗法和自体干细胞移植(HD-ASCT)。在一个实施方案中,受试者的非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤在HD-ASCT后复发。换句话说,接受治疗的受试者属于复发的非霍奇金氏淋巴瘤或霍奇金氏淋巴瘤(例如HD-ASCT复发的)的亚群。在另一实施方案中,受试者不适合HD-ASCT。在另一个实施方案中,受试者拒绝了HD-ASCT。

[0291] 在一个实施方案中,根据本公开的淋巴瘤为:

[0292] a)成熟的B细胞肿瘤

[0293] b)成熟的T细胞和NK细胞肿瘤

[0294] c)霍奇金淋巴瘤

[0295] d)免疫缺陷相关的淋巴增生性疾病

[0296] 本发明通过以下实施例进行说明,但这些实施例并非旨在限制本发明。

[0297] 具体实施方式

[0298] 如以下实施例所述,按照以下一般程序制备结晶和无定形形式。

[0299] 实施例1-化合物1的缩写、溶液、仪器、合成

[0300] 使用的典型缩写概述如下。

[0301] 表1.缩写

[0302]

溶剂	
名称	缩写
异丙醇	IPA
乙腈	ACN
二氯甲烷	DCM
二甲亚砜	DMSO
乙醇	EtOH
乙酸乙酯	EtOAc
醋酸异丙酯	IPAc
甲醇	MeOH
甲基异丁基酮	MIBK

[0303]

甲基叔丁基醚	MTBE
2-甲基四氢呋喃	2-MeTHF
N-甲基吡咯烷酮	NMP
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
叔丁基甲基醚	MtBE
四氢呋喃	THF
三氯甲烷	$CHCl_3$
三氟乙酸	TFA

[0304] 单位

[0305]

名称	缩写
摄氏	C
度	°
当量	eq.
克	g
小时	hr
开氏度	K
升	L
毫克	mg
毫升	mL
分钟	min
秒	sec

[0306]

体积	vol.
瓦特	W
重量	wt.

[0307] 溶液

[0308] FaSSGF/SGF(禁食状态模拟胃液)

[0309] 称取100mg氯化钠,放入50mL容量瓶中。加入适当体积的纯水并进行超声处理,直至所有固体完全溶解。加入足够的纯水,使其接近目标体积,并调节至pH 1.6。在容量瓶中称取3mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末,并进行超声处理,直至粉末完全溶解。用纯水稀释至目标体积,并充分混合。

[0310] FaSSIF(禁食状态模拟肠液)

[0311] 将0.170克磷酸二氢钠、0.021克氢氧化钠和0.31克氯化钠称量入50毫升容量瓶。加入适当体积的纯水并进行超声处理,直至所有固体完全溶解。加入足够的纯水接近目标体积,并调整至pH 6.5。在容量瓶中称取110mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末,并进行超声处

理,直至粉末完全溶解。用纯水稀释至目标体积,并充分混合。

[0312] FeSSIF(饲喂状态模拟肠液)

[0313] 将0.41毫升冰乙酸、0.202克氢氧化钠和0.594克氯化钠称量入50毫升容量瓶。加入适当体积的纯水并进行超声处理,直至所有固体完全溶解。加入足够的纯水接近目标体积,并调整至pH 5.0。称取560mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末放入容量瓶中,并进行超声处理,直至粉末完全溶解。用纯水稀释至目标体积,并充分混合。

[0314] XRPD

[0315] 使用PANalytical X'Pert^3 X射线粉末衍射仪收集XRPD数据。样品分散在零背景硅支架的中间。表2列出了XRPD参数。

[0316] 表2.XRPD的参数

[0317]

参数	反射模式	反射模式
型号	X'pert 3	X'pert 3
X-射线波长	铜，kα， Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50	铜，kα， Kα1（Å）：1.540598， Kα2（Å）：1.544426 Kα2/Kα1 强度比：0.50
X-射线管设置	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
发散狭缝	1/8°	1/8°
扫描模式	连续的	连续的
扫描范围（°2TH）	3°-40°	3°-40°
扫描步时间(s)	45.390	46.665
步长（°2TH）	0.0263	0.0263
测试时间	~5 分钟	~5 分钟

[0318] TGA和DSC

[0319] 使用TA Instruments的TA Q500/Q5000 TGA收集热重分析数据,并使用TA Instruments的TA Q200/Q2000 DSC进行DSC。详细参数见表3。

[0320] 表3.TGA和DSC的参数

[0321]

参数	TGA	DSC
方法	倾斜	倾斜
样品盘	铝,敞口	铝,卷曲
温度	室温-所需温度	25℃-所需温度
升温速率	10℃/min	10℃/min
吹扫气体	N_2	N_2

[0322] DVS

[0323] 通过SMS(Surface Measurement Systems)DVS Intrinsic对DVS进行测量。根据LiCl、$Mg(NO_3)_2$和KCl的潮解点校准25℃的相对湿度。表4列出了DVS试验的参数。

[0324] 表4.DVS参数

[0325]

参数	DVS
温度	25℃
样本量	10～20 mg
气体和流速	N_2，200 mL/min
dm/dt	0.002 %/min
Min .dm/dtstabilityduration	10 min
Max.平衡时间	180 min
RH 范围	0% RH 至 95% RH
RH 步长	10% RH 从 0% RH 到 90% RH 5% RH 从 90% RH 到 95% RH

[0326] HPLC

[0327] 使用带有DAD检测器的Agilent 1260高效液相色谱,且溶解度分析的详细色谱条件列于表5。

[0328] 表5.溶解度分析的色谱条件

[0329]

分析类型	溶解度	
HPLC	带 DAD 检测器的 Agilent 1260	
色谱柱	Kinetex 5 μm EVO C18，150×4.6 mm, 5 μm	
流动相	A: 0.05%磷酸水溶液	
	B: 0.05%磷酸 ACN 溶液	
梯度表	时间（min）	%B
	0.0	50
	1.0	50
	10.0	80
	12.0	80
	12.1	50
	16.0	50
运行时间	16.0 min	
柱后时间(Post time)	0.0 min	
流速	1.0 mL/min	
注射体积	5μL	
检测器波长	254 nm 的 UV	
柱温	40℃	
进样器温度	37℃	
稀释液	ACN: H_2O （v/v，1:1）	

[0330]

[0331] 溶液^{1}H NMR

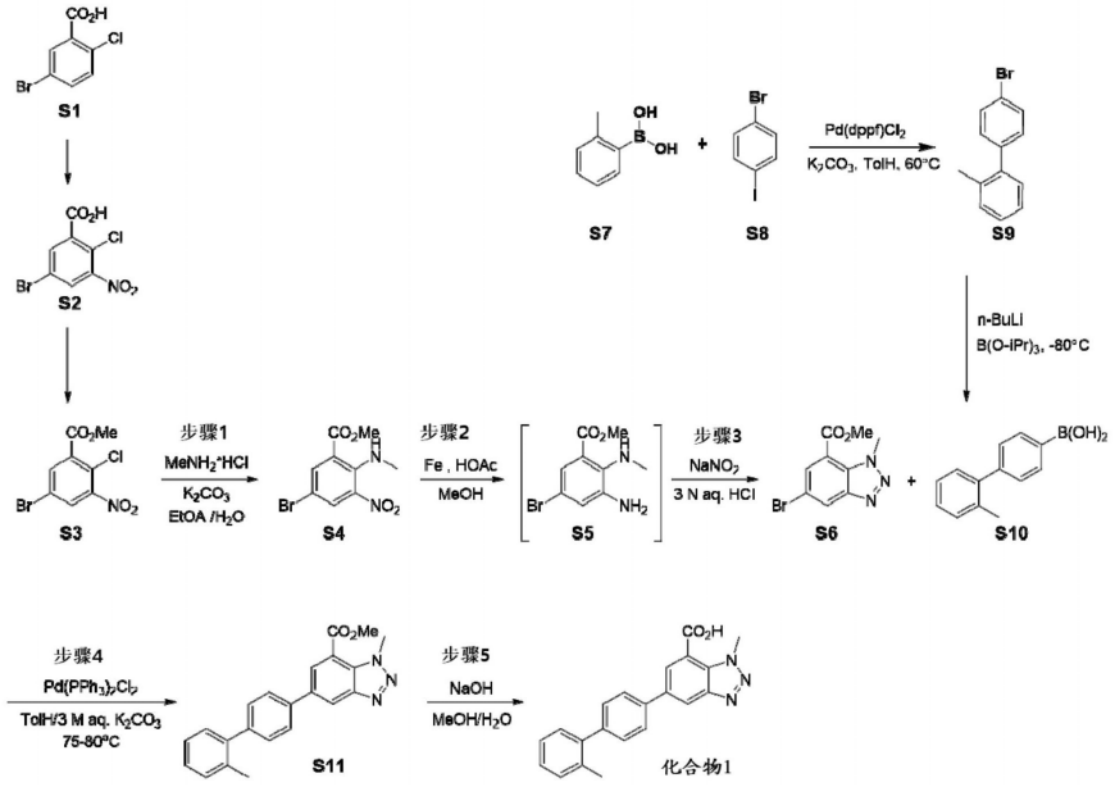
[0332] 在Bruker 400MNMR谱仪上使用DMSO-d6收集溶液^{1}H NMR。

[0333] 化合物1的合成

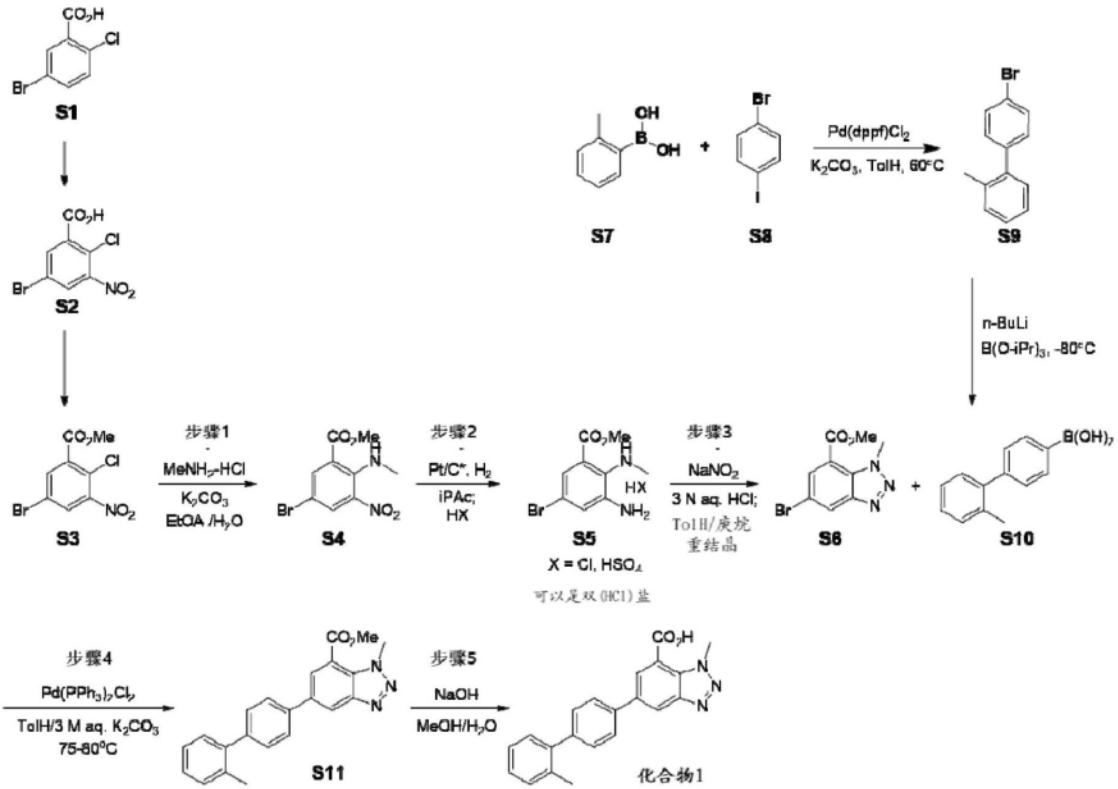
[0334] 非晶体化合物1(即非晶体游离酸)的合成先前描述于国际专利申请公开号WO 2014/128669和美国专利号9,630,932中。

[0335] 合成非晶体化合物1的其他方法在方案1和方案2中描述。

[0336] 方案1

[0337] 

[0338] 方案2

[0339] 

[0340] 四取代芳族化合物S3是按照较早的先例从S1开始合成的。参见国际专利申请公开号WO2012/142513和Chi-Linh等,J.Agricultural&Food Chem.2016,64(18)3533,supplementary info,S7页。在水性基质和乙酸乙酯存在下,通过用甲胺亲核芳族取代氯基使S3发生胺化反应以提供S4。使用酸(例如乙酸)存在下的铁、使用铂碳(含或不含钒)或使用钯碳还原S4的硝基官能团。在某些情况下,使用钯碳导致脱溴作用。中间体二胺(S5)可直接用于下一步,如方案1所示,或作为盐(盐酸或硫酸)分离,如方案2所示。通过在氯化氢水溶液中与亚硝酸钠反应,将游离碱或盐形式的S5转化为溴代三唑S6。

[0341] 平行地,在Suzuki偶联条件下,将2-甲基硼酸(S7)与4-碘代溴苯(S8)偶联以得到联苯S9。通过低温锂-卤素交换和与三异丙基硼酸的反应,S9中的溴被硼酸官能团取代(S10)。

[0342] 在Pd催化条件下碳酸钾水溶液存在下,将溴代三唑(S6)和硼酸(S10)在甲苯中的溶液进行偶联(Suzuki偶联)以得到S11。S11中的甲酯在甲醇中用氢氧化钠水溶液水解成羧酸,以生成游离酸形式的化合物1。

[0343] 实施例2-化合物1的无定形固体分散体

[0344] 称取化合物1和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯-MG(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,MG级,Shin-Etsu Chemical Co.)(HPMCAS)(50%/50%,w/w),将其溶解于甲醇中,并在Büchi B-290上喷雾干燥以产生无定形化合物1和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)固体分散体。喷雾干燥工艺参数包括作为干燥气体的氮气、约80℃至95℃的入口温度、约37℃至45℃的出口温度、约15%w/w/的喷雾溶液浓度。无定形固体分散体在真空烘箱中于40℃进一步干燥12-18小时,然后过筛。无定形固体分散体可包装在双重聚乙烯袋中,用扭曲的尼龙带捆扎,并放置在含有干燥剂的高密度聚乙烯(HDPE)容器中,在2-8℃下储存直至下一处理步骤。

[0345] 实施例3-化合物1的多晶型物和盐型筛选

[0346] 多晶型物筛选

[0347] 采用不同的溶液结晶和固相转变方法,共进行了74次多晶型物筛选实验,如表6所示。使用XRPD、热重分析和DSC(见表7)对分离的固体进行了表征,图1中的图谱比较结果显示获得了四种不同的晶型。

[0348] 表6.游离酸化合物1的多晶型物筛选实验总结

[0349]

方法	实验量	鉴定的固体形式
反溶剂添加	10	游离酸形式C
缓慢蒸发	3	游离酸形式C
缓慢冷却	5	游离酸形式C
室温下打浆	20	游离酸形式A/B/C/D
50℃下打浆	10	游离酸形式B/C/D
固体蒸汽扩散	10	游离酸形式A/C
液体蒸汽扩散	7	游离酸形式A/C
聚合物诱导结晶	6	游离酸形式C
人工研磨	3	游离酸形式A
总计	74	游离酸形式A/B/C/D

[0350] 表7.游离酸A/B/C/D的固态表征总结

[0351]

晶型	TGA 中的重量损失（重量%）	DSC 中的热事件（起始温度，℃）	鉴定
游离形式 A	1.0	212.1**，326.8	无水形式
游离形式 B	2.9	321.9	无水形式
游离形式 C	3.6*	322.5	无水形式
游离形式 D	1.0	286.7，327.4	无水形式

[0352] *:将游离形式类型C加热处理至150℃,重量损失2.3%而未观察到固体形式的变化。**:放热峰,峰温度。

[0353] 鉴定的游离酸化合物1晶型的表征

[0354] 使用TGA和DSC对每种已鉴定的形式(形式A/B/C/D)的代表性样品进行了表征。同时还进行了加热实验以研究了不同形式之间的关系。

[0355] 游离酸形式A

[0356] 游离酸形式A的XRPD图谱见图2A,峰列表见图2B。图3C中的TGA/DSC曲线显示,在最高200℃下重量损失1.0%,在326.8℃的急剧吸热(起始温度)之前,在212.1℃(峰温度)出现弱的放热。加热至150℃并冷却至环境条件后,对游离酸形式A加热处理未显示形式变化。在加热至220℃后,形式A转化为形式B。基于低的TGA重量损失和加热实验结果,游离的类型A被推测为无水形式。

[0357] 游离酸形式B

[0358] 游离酸形式B可通过加热实验和室温/50℃下的打浆获得。游离酸形式B通过将游离酸形式A起始材料加热至220℃并随后冷却至环境条件获得,并且XRPD图谱显示于图3A

中,峰列表显示于图3B,并且图3C的TGA/DSC曲线显示在最高200℃下重量损失2.9%,并且在321.9℃下(起始温度)的单一急剧吸热。结合所述制备方法(从无水游离酸形式A转化)和净TGA/DSC曲线,游离酸形式B被推测为吸湿性无水形式。

[0359] 游离酸形式C

[0360] 游离酸形式C可通过反溶剂添加、蒸发、缓慢冷却和打浆等获得。通过在室温下将起始物料化合物1在1,4-二氧六环中打浆~2天获得游离酸形式C,并且XRPD图谱示于图4A,相应的峰列表示于图4B。图4C中的TGA/DSC曲线表明,最高200℃下重量损失为3.6%,在322.5℃时(起始温度)出现单急剧吸热。加热至150℃后,加热处理对于游离酸形式C未显示形式变化,且在加热至300℃后转化为形式B。进一步对加热的游离酸形式C进行TGA表征,观察到TGA重量损失(最高200℃下从3.6%降至2.3%)的降低。基于TGA/DSC和加热实验结果,游离酸形式C被推测为吸湿性无水形式。

[0361] 游离酸形式D

[0362] 游离酸形式D可通过在多种溶剂体系中的打浆获得。通过在室温下将起始物料化合物1在乙酸乙酯中打浆~7天获得游离酸形式D,XRPD图谱示于图5A,相应的峰列表示于图5B。图5C中的TGA/DSC曲线表明,最高200℃下重量损失1.0%,在286.7℃(起始温度)的弱吸热,之后在327.4℃(起始温度)的急剧吸热。加热处理显示游离酸形式D在加热至305℃后转化为形式B。基于低TGA重量损失和加热实验结果,游离酸形式D被推测为无水形式。

[0363] 热力学稳定性研究

[0364] 为了研究和比较所鉴定的化合物1的四种结晶形式(游离酸形式A/B/C/D)之间的热力学稳定性,进行了两阶段的浆竞争实验,其中第一阶段研究无水溶剂体系,第二阶段研究具有不同水活度(a_w)的溶剂体系。

[0365] 在第一阶段,首先物理混合每种固体形式(游离酸形式A/B/C/D)~2mg,然后加入0.5mL溶剂以形成悬浮液。在各种打浆条件下,约7天后分离出少量固体用于XRPD试验。通过XRPD表征,在室温、50℃和70℃下打浆后,游离酸形式A/B/C转化为形式D,表明在室温和70℃之间,形式D在热力学上比形式A/B/C更稳定。

[0366] 为了进一步探索水含量对转化关系的影响,采用了六种具有不同水活度和温度的条件。将约2毫克的每种固体形式(游离酸形式A/B/C/D)混合并悬浮在1.0毫升相应的溶剂体系中。在打浆约1个月后,分离固体用于XRPD试验。通过XRPD表征,游离酸形式A/B/C在室温、50℃和70℃下打浆后转化为形式D,表明形式D在不同水活度(a_w:0~1)的溶剂混合物中比形式A/B/C更稳定。

[0367] 盐筛选

[0368] 对于盐的筛选采用了溶剂介导的反应结晶。共进行了55个盐筛选实验,包括10种抗衡离子和5种不同的溶剂,以及5个空白实验。

[0369] 具体实验过程如下:

[0370] 1.称取约15毫克游离形式A和摩尔当量的反离子,放入每个高效液相色谱瓶;

[0371] 2.加入0.5~1.0mL相应的溶剂形成悬浮液或溶液;

[0372] 3.在室温(25±3℃)下磁力搅拌混合物(~1000转/分钟)~2天;

[0373] 4.通过离心(10000转/分钟,2分钟)分离剩余固体;

[0374] 5.在50℃干燥~2小时后,用XRPD对固体进行表征。

[0375] 如表8所总结的,共鉴定了12个潜在的盐命中物,包括五个Na盐命中物(A～E型)、三个Ca盐命中物(A～C型)、一个Mg盐命中物(A型)、两个Tris盐命中物(A和B型)和一个甜菜碱盐命中物(A型)(在表8中以粗体突出显示)。表9描述了所鉴定的盐命中物的固态特征。

[0376] 表8.化合物1的盐筛选结果总结

[0377]

编号	抗衡离子	A EtOH	B 丙酮	C THF	D 1，4-二恶烷	E ACN/水 (9/1，v/v)
1	氢氧化钠	**Na 盐类型 B*（澄清）**	**Na 盐类型 C*（澄清）**	**Na 盐类型 D*（澄清）**	**游离形式类型 A+D*（澄清）**	**Na 盐类型 E*（澄清）**
2	Ca（OH）$_2$	钙盐类型 A	**钙盐类型 A**	钙盐类型 A	钙盐类型 B	钙盐类型 C
3	Mg（OH）$_2$	游离形式类型 C +Mg（OH）$_2$	游离形式类型 C +Mg（OH）$_2$	**镁盐类型 A**	**镁盐类型 B +Mg（OH）$_2$**	镁盐类型 A
4	NH_4OH	游离形式类型 B+C	游离形式类型 B	游离形式类型 C*	游离形式类型 B	游离酸形式 B
5	tris	**tris 盐形式 B**	**tris 盐形式 A**	tris 盐形式 A	tris 盐形式 A	游离酸形式 C
6	精氨酸	无定形*	弱结晶度（无定形）	无定形*	弱结晶度（无定形）	无定形*
7	赖氨酸	游离形式类型 A	游离形式类型 A	游离形式类型 C	游离形式类型 A	游离酸形式 C

[0378]

8	胆碱	游离形式类型 B+C	游离形式类型 C	游式形式类型 C	游离形式类型 C	游离酸形式 B
9	甜菜碱	游离形式类型 B+C	游离形式类型 B+C	甜菜碱盐类型 A	甜菜碱盐类型 A	游离酸形式 B
10	甲葡胺	无定形*	游离形式类型 C	无定形*	游离形式类型 C	无定形*
11	空白	游离形式类型 B+C	游离形式类型 B+C	游离形式类型 B+C	游离形式类型 C	游离酸形式 B+C

[0379] *:在室温或5℃下打浆后获得澄清溶液,然后转移至室温下蒸发以分离任何固体。

[0380] 表9.不同潜在盐命中物的表征总结

[0381]

盐命中物	TGA 中的重量损失(重量%)	DSC 中的热事件(峰温度，℃)
Na 盐类型 A**	10.2%，最高 150℃	113.9
钠盐类型 B	10.3%，最高 150℃	84.6、110.8、143.5
钠盐类型 C	N/A	N/A
钠盐类型 D	N/A	N/A
钠盐类型 E	22.1%，最高 200℃	113.7
钙盐类型 A	10.2，最高 200℃	94.5、153.8、199.4、231.5
钙盐类型 B	N/A	N/A
钙盐类型 C	N/A	N/A
镁盐类型 A	8.7，最高 200℃	120.8，214.0
Tris 盐形式 A[1]	1.0，最高 150℃	196.3*
Tris 盐形式 A[2]	2.8，最高 150℃	202.0（见图 7C）
Tris 盐形式 B	10.8，最高 190℃	129.9、205.8（见图 8C）
Tris 盐形式 C	1.2，最高 150℃	196.9（见图 9C）
甜菜碱盐类型 A	9.1，最高 100℃	124.2

[0382] [1]使用上述程序在盐筛选过程中以～15mg批次制备这种Tris盐形式A。[2]将这种Tris盐形式A重新制备为～200.7mg批次。

[0383] *:起始温度。**:Na盐类型A是对于无定形Na盐通过湿度诱导转化获得的。N/A:由于对于分离的固体观察到弱结晶性,因此不再进行表征。

[0384] 实施例4-化合物1的Tris盐形式A、Tris盐形式B和Tris盐形式C的多晶型物筛选和表征

[0385] 多晶型物筛选

[0386] 使用化合物1的Tris盐形式和化合物1的游离酸形式并使用11种溶剂结晶法或固体过渡法,共进行了107次多晶型物筛选实验,如表10所示。共105次实验分离出固体用于XRPD表征。除已在实施例3中鉴定的结晶游离酸形式A/B/C/D外,对于游离酸未获得新的形式。除已在实施例3中鉴定的结晶Tris盐形式A/B外,对于Tris盐还获得了新的晶型C。使用XRPD、TGA和DSC(见表9)对分离的固体进行了表征,图6中的图谱比较结果显示获得了三种不同的晶型。

[0387] 表10.游离酸化合物1和化合物1的Tris盐的多晶型筛选实验总结

[0388]

方法	起始物料	实验数	获得的固体形式
反溶剂添加	Tris 盐	18	Tris 盐形式 A/C; Tris 盐形式 A+C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 C/D; 游离酸形式 C
反向反溶剂添加	Tris 盐	10	Tris 盐形式 C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 C; 游离酸形式 C
固体-蒸汽扩散	Tris 盐	9	Tris 盐形式 C
液体-蒸汽扩散	Tris 盐	12	Tris 盐形式 B/C; Tris 盐形式 A+C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 C; 游离酸形式 B+C;
缓慢蒸发	Tris 盐	8	Tris 盐形式 A/B/C 游离酸形式 B/C
缓慢冷却	Tris 盐	8	Tris 盐形式 A Tris 盐形式 A/C+游离酸形式 C; Tris 盐形式 A+C +游离酸形式 C 游离酸形式 C

[0389]

室温（25±3°C）下打浆	Tris 盐	20	Tris 盐形式 C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 B/D;
50°C打浆	Tris 盐	12	Tris 盐形式 C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 B/D;
聚合物诱导结晶	Tris 盐	4	Tris 盐形式 A; Tris 盐形式 B+C; 游离形式 C; 游离形式 B+C
反应性结晶	游离酸; Tris 盐	4	Tris 盐形式 C; Tris 盐形式 C+游离酸形式 D
溶剂热法	游离酸; Tris 盐	2	Tris 盐形式 C Tris 盐形式 C+游离酸形式 B/D
总计	/	107	Tris 盐形式 A/B/C 游离酸形式 B/C/D

[0390] 鉴定的Tris盐化合物1的晶型的表征

[0391] 使用XRPD、TGA和DSC对每种鉴定的形式(形式A/B/C)的代表性样品进行了表征。同时还进行了加热实验以研究不同形式之间的关系。

[0392] Tris盐形式A

[0393] Tris盐形式A通过室温下将游离酸形式A与Tris在丙酮中打浆～2天获得。XRPD图谱如图7A所示,相应的峰值列表如图7B所示。图7C中的TGA/DSC曲线表明,在最高150℃下重量损失为2.8%,在198.6℃(起始温度)下急剧吸热。基于图7D中的^{1}H NMR结果,确定Tris盐形式A的化学计量为1.0:1.1(游离酸/Tris)。

[0394] Tris盐形式B

[0395] Tris盐形式B通过在室温下将游离酸形式A与Tris在EtOH中打浆～2天获得。XRPD图谱如图8A所示,相应的峰列表如图8B所示。图8C中的TGA/DSC曲线显示,在最高190℃下两步重量损失为10.8%,在201.4摄氏度(起始温度)的急剧吸热之前125.3℃(起始温度)重叠的吸热/放热。在加热至150℃并随后冷却至环境条件后,Tris盐形式B转化为Tris盐形式A。基于图8D中的^{1}H NMR结果,Tris盐形式B的化学计量被确定为1.0:1.0(游离酸/Tris)。

[0396] Tris盐形式C

[0397] 通过在室温下将化合物1的游离酸形式与Tris在DMSO中打浆约2天获得Tris盐形式C。将所得浆液加热至100℃并搅拌30分钟,之后反应成为澄清溶液。然后将反应溶液冷却至室温,在室温下未形成固体。然后向反应溶液中缓慢加入320mL EtOH,然后在室温下搅拌30分钟。重复这一步骤。在第二次加入EtOH并搅拌后,形成固体。将含有形成固体的反应混合物在20-25℃下搅拌过夜,然后过滤。用2×320mL EtOH洗涤滤饼,并在50℃下真空干燥,得到白色固体。接下来,向白色固体中加入150mL EtOH,并将浆液在65℃下机械搅拌4小时。将反应溶液冷却至室温约1小时,并在室温下搅拌3小时,然后过滤。用2×32mL EtOH洗涤滤饼,并在50℃下真空干燥20小时,得到29.8g灰白色或白色粉末。接下来,向白色固体中加入150mL EtOH,并将浆液在65℃下机械搅拌4小时。作为进一步且最终的纯化步骤,将获得的灰白色/白色粉末在100℃下重新溶解于DMSO(45mL)中超过15分钟。然后将溶液冷却至45℃,然后滴加EtOH(500mL)。加入150mLEtOH后,反应混合物开始变得浑浊。将所得浆液在25～30℃下搅拌20小时,然后过滤。滤饼用2×100mLEtOH洗涤。将所得Tris盐在70℃下于20体积的EtOH中研磨5小时,然后冷却至25-30℃超过2小时,并在相同温度下搅拌3小时。在获得28g呈灰白色固体形式的Tris盐前,重复这一过程三次。Tris盐形式C的XRPD图谱见图9A,相应的峰列表见图9B。图9C中的TGA/DSC曲线表明,在最高150℃下重量损失为1.2%,在193.1℃(起始温度)下急剧吸热与196.9℃的峰。通过^{1}H NMR(数据未显示)确认化学计量为1.00:1.02(游离酸/Tris)。

[0398] 可用于获得Tris盐形式C的其他程序如下所述。将4g游离酸形式的化合物1与1.5克Tris在10ml二甲基亚砜中于室温下打浆。将反应溶液冷却至约30℃并加入20毫升EtOH。加入10mg Tris盐形式A并搅拌5分钟以形成混浊的溶液。将混合物搅拌2小时,用60mLEtOH稀释以形成浆液。将浆液在28-32℃下搅拌过夜。过滤收集固体,用2×20mLEtOH洗涤并干燥,得到呈灰白色固体的Tris盐形式C。

[0399] 化合物1的游离酸形式和1.05当量Tris在烧瓶中与2.5体积的DMSO混合。将混合物加热至～100℃并搅拌0.5-1小时以形成澄清溶液。将溶液冷却至60-70℃,用额外体积的EtOH(可在5-15体积范围内)缓慢稀释。加入Tris盐形式C的晶种,随后在2小时内缓慢加入额外体积的EtOH(可为5-15体积范围)。将混合物在60-70℃下搅拌16-24小时,冷却至20-30℃。将混合物在20-30℃下搅拌2-4小时。过滤收集固体,用EtOH洗涤,并在40-50℃下真空干燥8-12小时,得到呈灰白色固体的Tris盐形式C。

[0400] 实施例5-比较Tris盐形式A和Tris盐形式C的热力学稳定性研究

[0401] 通过在2种工艺相关的溶剂体系,DMSO/EtOH(1:8,v/v)和EtOH中,在4个温度条件(5℃/室温/50℃/75℃)下的浆竞争实验,研究了Tris盐形式A和形式C之间的热力学稳定性关系。进行了两个阶段的浆液竞争实验,第一阶段以温度为变量,第二阶段使用新打开的试剂以尽量减少吸收水分的影响。典型的实验程序如下所述。

[0402] 首先将约5-10mg结晶Tris盐形式C溶解在～1.0mL相应的溶剂中以形成在相应的温度下接近饱和的溶液(平衡法:磁力搅拌,～1000转/分钟,～2小时)。然后将每种形式的～15mg(结晶Tris盐形式A和C)物理混合,随后加入接近饱和的溶液以形成悬浮液。然后在相应温度下将悬浮液搅拌(～1000转/分钟)7天(在第二阶段实验的2天点取样少量固体)。通过离心(10000rpm,2分钟)分离获得的固体,并由XRPD测试以确认形式。

[0403] 显示Tris盐形式A转化为Tris盐形式C,表明Tris盐形式C在5℃至50℃之间在热力学上更稳定。

[0404] 实施例6-比较游离酸形式D、Tris盐形式A和Tris盐形式C的动态溶解度研究

[0405] Tris盐形式A和游离酸形式D在三种生物相关介质(SGF、FaSSIF和FeSSIF)中于37℃下的动态溶解度进行了测量。具体而言,最初将约30mg固体悬浮于4.0mL每种介质中,并通过在37℃下的摇动(500转/分钟)平衡。在15/30/60/120分钟和24小时的每个时间点提取约0.8mL悬浮液。通过离心(10000转/分钟,～3分钟)分离上清液和沉淀,然后对上清液进行浓缩(高效液相色谱)和pH测量,相应的固体形式通过XRPD进行表征。

[0406] 如表11中总结的数据所示,游离酸形式D在FaSSIF和FeSSIF中的溶解度测量为3～8μg/mL,在SGF中测量为<1μg/mL。与游离酸形式D相比,在平衡过程中观察到Tris盐形式A在所有SGF/FaSSIF/FeSSIF介质中的溶解度增加(24小时时>100μg/mL)。同时,在三种介质中观察到了pH值的变化,特别是在SGF(pH值:1.8)中变为7.4(24小时),这可能导致溶解度增加,因为这种游离形式在水相中显示出酸性。

[0407] 表11.游离酸形式D和Tris盐形式A在SGF/FaSSIF/FeSSIF中的动态溶解度数据总结

[0408]

介质	固体 (样品 ID)	溶解度(μg/mL)					pH					
		15 mins	30 mins	60 mins	120 mins	24 hrs	空白	15 mins	30 mins	60 mins	120 mins	24 hrs
SGF	游离酸形式 D	0.13	0.11	0.14	0.13	0.18	1.8	2.0	2.1	2.1	2.1	2.2
	Tris 盐形式 A	60	94	100	N/A	110	1.8	6.6	7.2	7.3	7.4	7.4
FaSSIF	游离酸形式 D	3.8	4.3	4.8	5.0	4.8	6.5	6.4	6.5	6.5	6.5	6.4
	Tris 盐形式 A	490	260	200	170	130	6.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
FeSSIF	游离酸形式 D	5.6	7.3	5.9	7.7	6.4	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Tris 盐形式 A	160	200	290	81	120	5.0	5.4	5.5	5.5	5.5	5.5

[0409] 由于Tris盐形式C的热力学稳定性,进行了进一步的评估,包括在37℃下三种生物相关介质(FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF)和H_2O中的动态溶解度。还发现Tris盐形式C的溶解度明显高于游离酸形式的溶解度,并且与Tris盐形式A在模拟肠介质(反映了禁食和进食条件(FaSSIF和FeSSIF))中的溶解度相当,FaSSIF/FeSSIF/H_2O中检测的API浓度值逐渐下降(FaSSIF:从0.39mg/mL至0.17mg/mL;FeSSIF:从0.33mg/mL到0.04mg/mL;H_2O:从0.81mg/mL至0.40mg/mL)。

[0410] 表12.Tris盐形式C在SGF/FaSSIF/FeSSIF中的动态溶解度数据总结

[0411]

介质	溶解度(μg/mL)**					pH				
	15 min	30 min	1 h	2 h	24 h	15 min	30 min	1 h	2 h	24 h
FaSSGF	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	3.0	3.1	4.0	4.1	3.1
FaSSIF	390	320	250	220	170	7.7	7.8	7.8	7.8	7.9
FeSSIF	330*	270*	50	40	40	5.5*	5.6*	5.6	5.6	5.6
H_2O	810	820	720	750	400	8.9	9.0	9.0	9.0	9.2

[0412] *:在HPLC/pH测试过程中发生沉淀(用于高效液相色谱测试的样品稀释至澄清)。

[0413] 实施例7-比较游离酸形式D、Tris盐形式A和Tris盐形式C的吸湿性研究

[0414] 为了评估化合物1的游离酸形式D、Tris盐形式A和Tris盐形式C的吸湿性,在25℃下收集每个样品的动态蒸汽吸附(DVS)数据。当湿度在25℃下从0%相对湿度变化至80%相对湿度时,游离形式类型D和Tris盐形式A均观察到~5%重量的水分吸收。Tris盐形式C的吸湿性较低,其中在相同湿度范围内仅观察到约0.04%重量的水分吸收。经XRPD确认,固体形式在DVS试验后仍保持为Tris盐形式C(数据未显示)。

[0415] 实施例8-比较游离酸和Tris盐的药代动力学研究

[0416] 药代动力学(PK)研究的目的是确定不同形式的化合物1在口服(PO)给药后在完整Sprague Dawley大鼠体内的药代动力学。简而言之,将来自不同生产批次(未测试结晶度)且具有不同颗粒尺寸分布的多批次化合物1游离酸及化合物1的Tris盐(未测试结晶度)以100mg/mL的浓度用水中的0.5%(w/v)甲基纤维素和0.2%(v/v)Tween 80配制。所有动物均可随意获得食物和水,化合物1或化合物的Tris盐形式C以100mg/kg(100mg/kg)口服给药。在给药前及给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12和24小时,通过尾静脉放血收集约110μL的全血到含有抗凝血剂K_2EDTA的管中,处理以获得血浆,并在约-70℃下储存直至分析。血浆样品中活性药物成分的浓度采用未验证的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行定量。使用WinNonlin®(版本6.4;Pharsight Corporation,Mountain View,CA,USA)对单个血浆浓度数据进行药代动力学分析。药代动力学参数采用非房室血管外模型方法进行估算。浓度-时间曲线下面积(AUC)使用线性梯形法则计算。对于PK参数的计算,排除了在末期低于定量极限(BLQ)的AG-636浓度。低于LLOQ的80%的浓度被指定为BLQ。

[0417] 使用SD雄性大鼠进行的PK实验的结果总结于下表13,化合物1的Tris盐和游离碱的PK曲线参见图10A-10B。在所评估的游离酸形式中,批次A和批次B实现了一些提高最高的暴露量,如图10A所示。然而,批次A和批次B是化合物1的游离酸的早期批次,其仅为部分结晶且其特征在于存在较大量残留有机溶剂,因此不适合用于制剂开发。此外,批次A和批次B由被认为不适合大规模合成的工艺生成。

[0418] 因此,为了确定与批次A和批次B具有类似暴露的最终形式,采用改进的工艺合成了具有更好结晶度和可接受残留溶剂水平的化合物1的新游离形式。化合物1的这种新的游离形式也是以不同的颗粒尺寸分布(如批次C、批次D和批次E)合成的,如表13中总结的,以评估颗粒尺寸减小对PK研究中游离形式的暴露的影响。不幸的是,尽管结晶度和纯度提高,

批次C、批次D和批次E均未显示先前观察到的同等暴露量(参见图10B)。

[0419] 总之,参考表13,化合物1的Tris盐的T_{max}和C_{max}(分别表示最大API浓度发生的时间和最大API浓度本身)明显优于在游离酸中观察到的相应参数。具体而言,与所有批次的游离酸相比,Tris盐可以更快地吸收更高的最高API浓度,如较低T_{max}值和较高C_{max}值所表明的。值得注意的是,即使将Tris盐与B批次的最佳游离酸批次进行比较,T_{max}也低约2倍,C_{max}高约1.5倍。基于体内PK数据,预计Tris盐的体外溶解度和/或溶解速率将显著更高。

[0420] 表13.化合物1的游离酸和Tris盐的PK参数

[0421]

PK 参数		T_{max}	C_{max}	AUC_{0-24h}	$AUC_{0-\infty}$
单位		hr	ng/mL	hr*ng/mL	hr*ng/mL
批次 A (游离酸, 第 1 批)	平均值	1.00	17900	62100	62300
	SD	0.00	1610	8940	9030
	CV(%)	0.00	8.96	14.4	14.5
批次 B (游离酸, 第 2 批)	平均值	0.25	29400	63000	63500
	SD	0.00	5370	559	871
	CV(%)	0.00	18.3	0.89	1.37
批次 C (游离酸, 第 3 批, PSD: D90 ≤ 332.4 μm)	平均值	2.17	2720	12300	12300
	SD	1.76	542	3930	3930
	CV(%)	81.0	19.9	32.1	32.0
批次 D (游离酸, 第 4 批, PSD: D90 ≤ 50.9 μm)	平均值	3.00	1950	12100	12300
	SD	1.73	195	2410	2350
	CV(%)	57.7	10.0	20.0	19.1
批次 E (游离酸, 第 5 批, PSD: D90 ≤ 135.3 μm)	平均值	2.00	1110	3740	3810
	SD	0.00	363	691	698
	CV(%)	0.00	32.8	18.5	18.4

[0422]

批次 F (Tris 盐)	Mean	0.14	39100	63300	64100
	SD	0.10	5440	1460	1130
	CV(%)	69.5	13.9	2.31	1.76

[0423] 实施例9-胶囊组合物

[0424] 10mg剂量的硬胶囊(strength capsule)(游离形式当量)可按照表A所述使用干法制粒工艺和直接封装工艺制备。

[0425] 表A:批次制剂组成

[0426]

	称重组成（w/w）	
组分	胶囊 A	胶囊 B
化合物 1 的 Tris 盐	15.9%	15.9%
稀释剂	78.1%	79.6%
崩解剂	5%	3%
润滑剂	1%	1.5%
合计（%）	100%	100%

[0427] 50、100和125mg剂量的硬胶囊(游离形式当量)可按表B所述使用干法制粒工艺和直接封装工艺制备。

[0428] 表B:批次制剂组成

[0429]

	称重组成（w/w）	
组分	胶囊 C	胶囊 D
化合物 1 的 Tris 盐	54%	54%
稀释剂	40%	41.5%
崩解剂	5%	3%
润滑剂	1%	1.5%
合计（%）	100%	100%

[0430] 100和125mg剂量的硬胶囊(游离形式当量)可按照表C和D中所述使用下述干法制粒工艺和直接封装工艺制备。

[0431] 表C:批次制剂组成

[0432]

		称重组成（w/w）			
组分		胶囊 E	胶囊 F	胶囊 G	胶囊 H
颗粒内	化合物 1 的 Tris 盐	45%	54%	54%	54%
	稀释剂	32%	34%	23.5%	28%
	稀释剂	11%	N/A	10%	9%
	崩解剂	3%	3%	3%	3%
	粘合剂	5%	5%	8%	2%
	表面活性剂	1%	1%	0%	1%
	助流剂	0.75%	0.75%	0%	0.75%
	润滑剂	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
颗粒外	助流剂	0.75%	0.75%	0%	0.75%
	润滑剂	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
总计		100%	100%	100%	100%

[0433] 表D:批次制剂组成

[0434]

组分		称重组成（w/w）					
		胶囊 I	胶囊 J	胶囊 K	胶囊 L	胶囊 M	胶囊 N
颗粒内	化合物 1 的 Tris 盐	60%	60%	60%	60%	60%	60%
	稀释剂	28%	27.5%	22%	21.6%	23%	22.6%
	稀释剂	N/A	N/A	5.5%	5.4%	8%	7.9%
	崩解剂	3%	3%	3%	3%	3%	3%
	粘合剂	5%	5%	8%	8%	2%	2%
	表面活性剂	1%	1%	0%	0%	1%	1%
	助流剂	0.75%	0.75%	0%	0%	0.75%	0.75%
	润滑剂	0.75%	1.5%	0.75%	1.5%	0.75%	1.5%
颗粒外	助流剂	0.75%	0.75%	0%	0%	0.75%	0.75%
	润滑剂	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%
总计		100%	100%	100%	100%	100%	100%

[0435] 称取化合物1的Tris盐和表C和表D中所列的赋形剂,并过筛以进行混合。化合物1的Tris盐和颗粒内成分(稀释剂、崩解剂、粘合剂、表面活性剂、助流剂和润滑剂)在合适的搅拌器中混合。对颗粒内混合物进行碾压(胶囊E、F、H、I、J、M和N),并对压实后的材料确定大小以产生颗粒。对于胶囊K和L,将颗粒内混合物制粒,并对制粒的混合物确定大小。

[0436] 称取颗粒外成分(助流剂和润滑剂)并过筛以进行混合。将颗粒外成分和碾磨的颗粒进行筛选,然后加入合适的搅拌机中进行混合。

[0437] 然后,通过手工填充胶囊将混合的材料包封入1号胶囊。胶囊储存在环境条件下(15-25℃)。

[0438] 虽然已经描述了多个实施方案,但是本公开的范围将由所附权利要求书来限定,而不是由已经通过示例方式表示的特定实施方案来限定。本申请全文引用的所有参考文献(包括文献参考、已公布专利、已公开专利申请和共同未决专利申请)的内容在此通过引用全部明确纳入本申请。除非另有定义,本申请中使用的所有科技术语均具有本领域普通技术人员所熟知的含义。

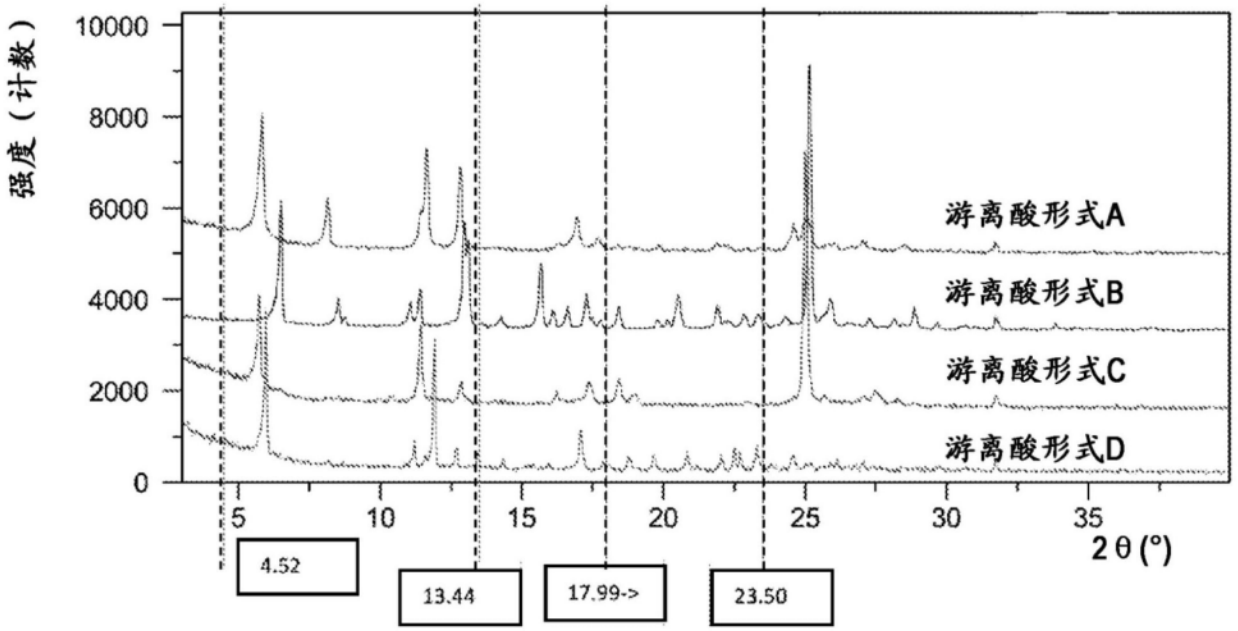

强度（计数）
10000
8000
6000
4000
2000
0
游离酸形式A
游离酸形式B
游离酸形式C
游离酸形式D
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)
4.52
13.44
17.99->
23.50

图1

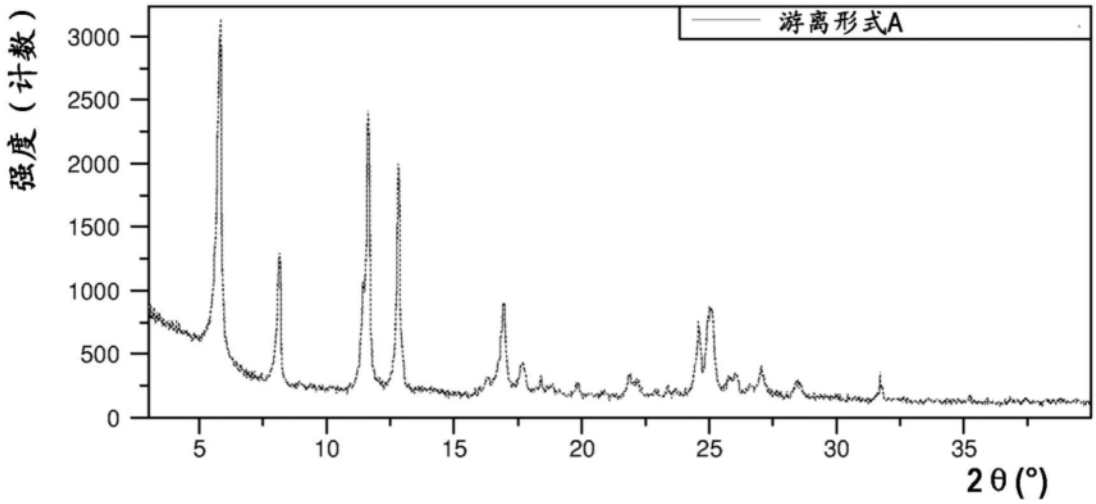

强度（计数）
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
游离形式A
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

图2A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
5.82	2657.38	100.00	21.87	173.92	6.54
8.15	1044.09	39.29	23.36	72.07	2.71
11.41	776.92	29.24	24.60	552.58	20.79
11.63	2098.91	78.98	24.94	591.59	22.26
12.82	1727.30	65.00	25.14	606.90	22.84
16.28	128.22	4.82	26.06	184.80	6.95
16.95	713.22	26.84	27.03	244.08	9.18
17.65	244.24	9.19	28.48	113.53	4.27
18.40	148.38	5.58	31.72	211.47	7.96
19.89	101.14	3.81			

图2B

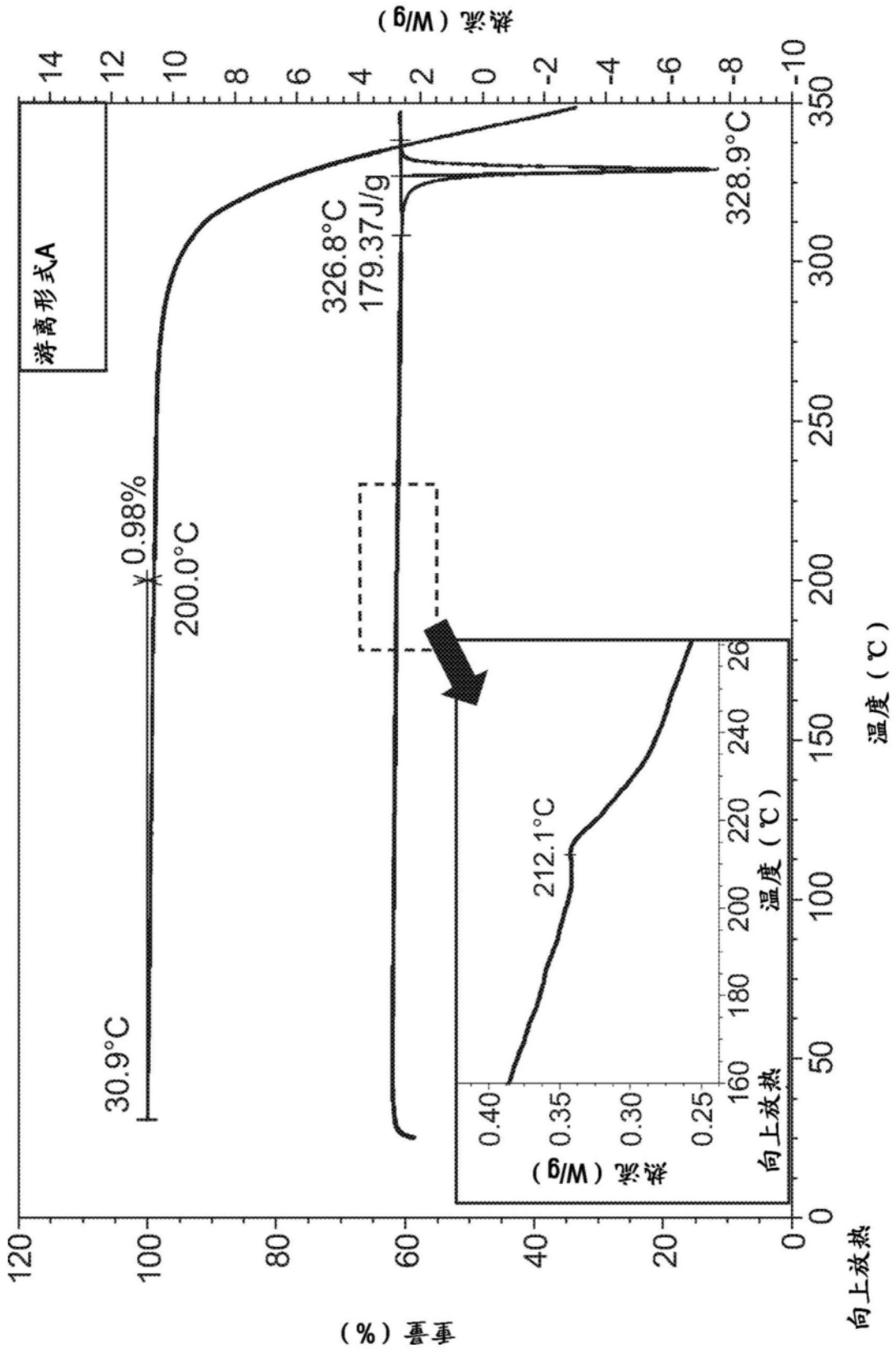

游离形式A
30.9°C
0.98%
200.0°C
326.8°C
179.37J/g
328.9°C
212.1°C
热流（W/g）
重量（%）
温度（℃）
向上放热

图2C

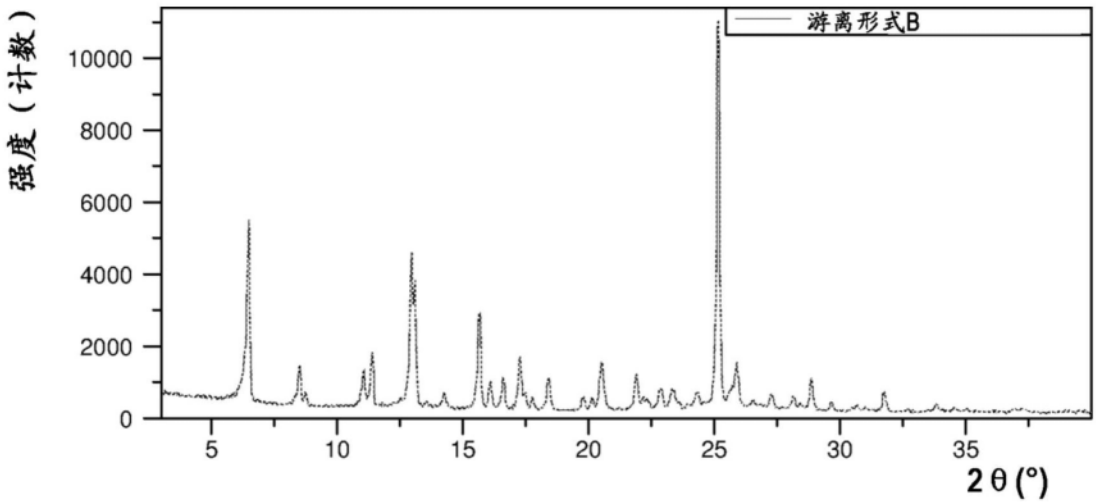


图3A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
6.49	4807.99	44.80	20.53	1306.06	12.17
8.51	1101.05	10.26	21.90	992.13	9.24
8.75	312.04	2.91	22.24	299.38	2.79
11.05	1029.62	9.59	22.88	589.68	5.49
11.40	1499.14	13.97	23.29	582.34	5.43
12.95	4275.39	39.83	24.31	496.63	4.63
13.11	3279.16	30.55	25.14	10732.88	100.00
13.55	186.33	1.74	25.90	1292.12	12.04
14.25	418.65	3.90	26.52	283.17	2.64
15.67	2641.11	24.61	27.26	470.11	4.38
16.09	746.95	6.96	28.14	407.36	3.80
16.61	797.39	7.43	28.85	884.16	8.24
17.26	1395.08	13.00	29.65	245.80	2.29
17.76	348.27	3.24	30.67	159.23	1.48
18.40	866.81	8.08	31.73	560.22	5.22
19.78	376.21	3.51	33.82	197.83	1.84
20.13	340.17	3.17	37.27	107.31	1.00

图3B

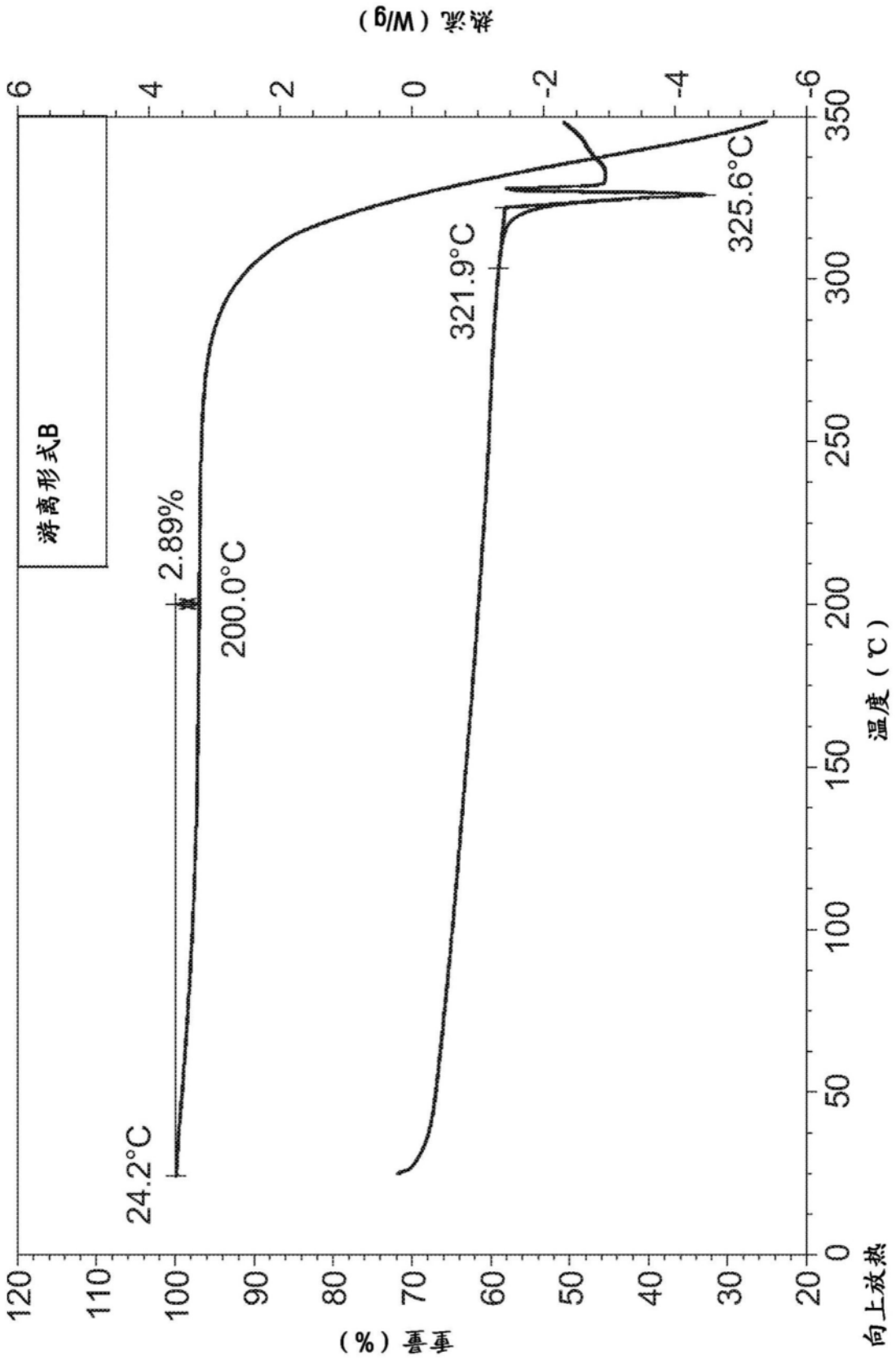

热流（W/g）
6
4
2
0
-2
-4
-6
游离形式B
2.89%
200.0°C
24.2°C
321.9°C
325.6°C
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
（%）重量
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（℃）
向上放热

图3C

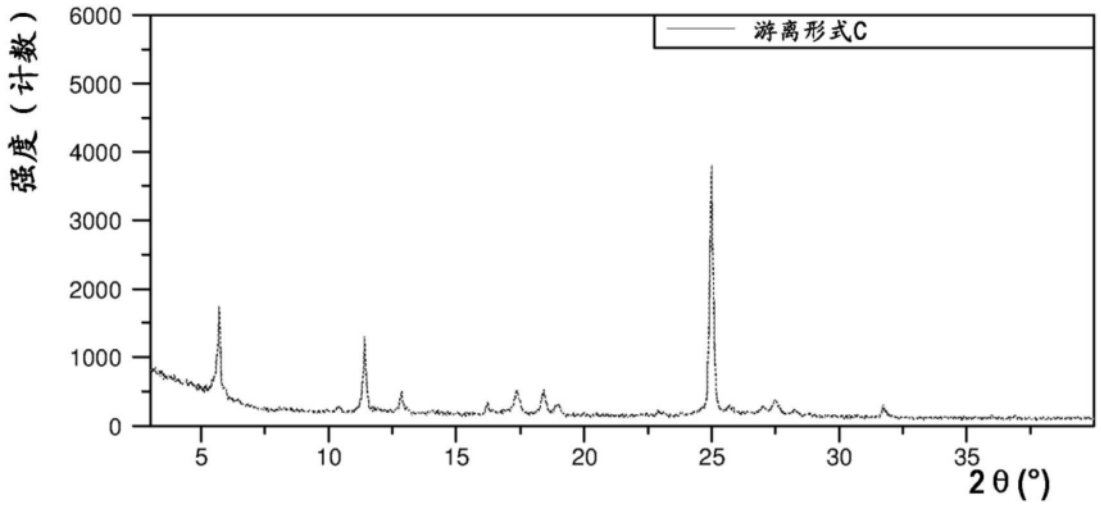


图4A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
3.24	512.84	14.34	18.42	358.14	10.02
5.71	1479.25	41.38	18.96	138.85	3.88
10.40	69.12	1.93	23.01	49.75	1.39
11.41	1073.57	30.03	25.00	3575.12	100.00
12.84	291.72	8.16	27.04	140.08	3.92
16.22	182.57	5.11	27.51	225.28	6.30
17.37	343.09	9.60	31.72	180.45	5.05

图4B

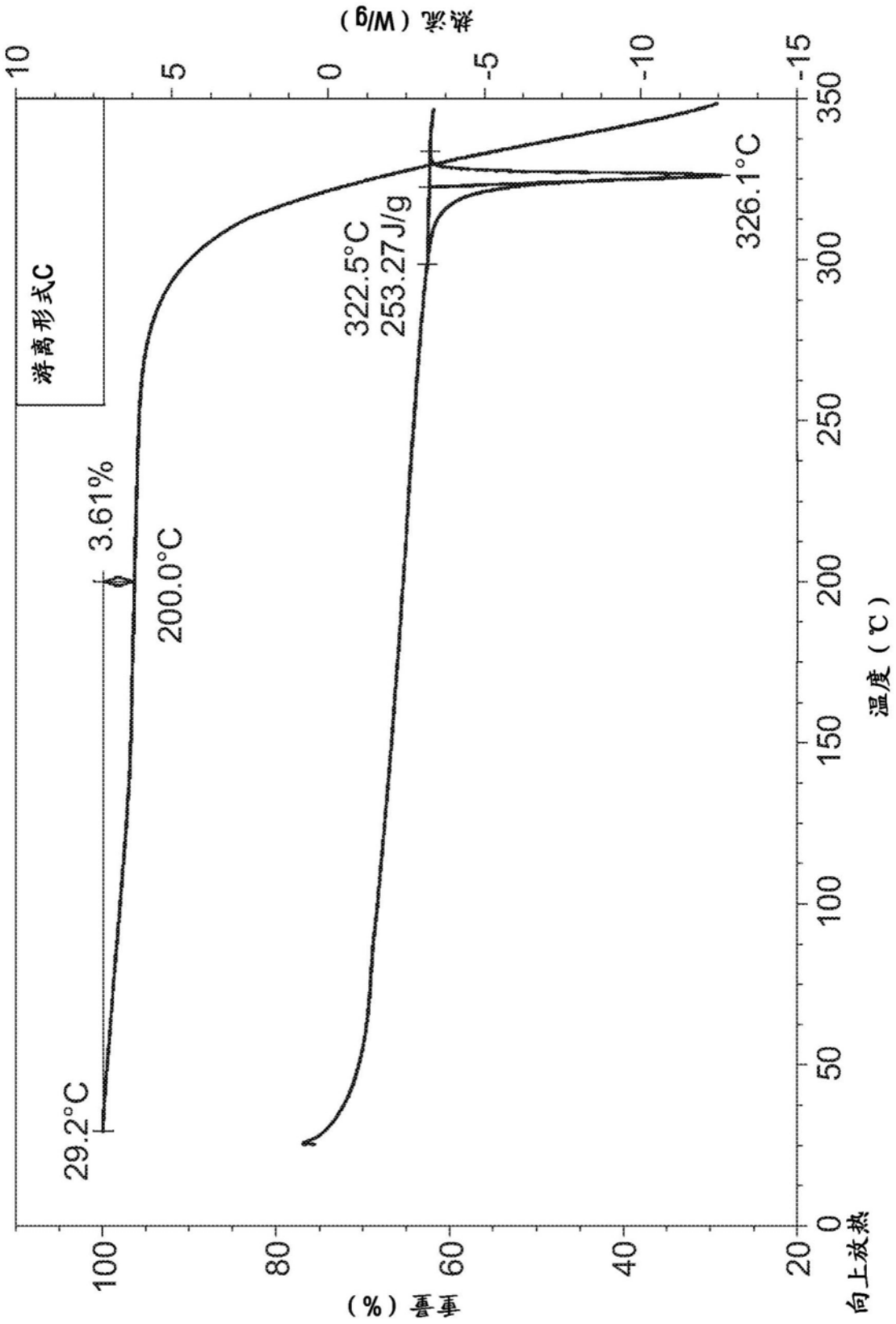


图4C

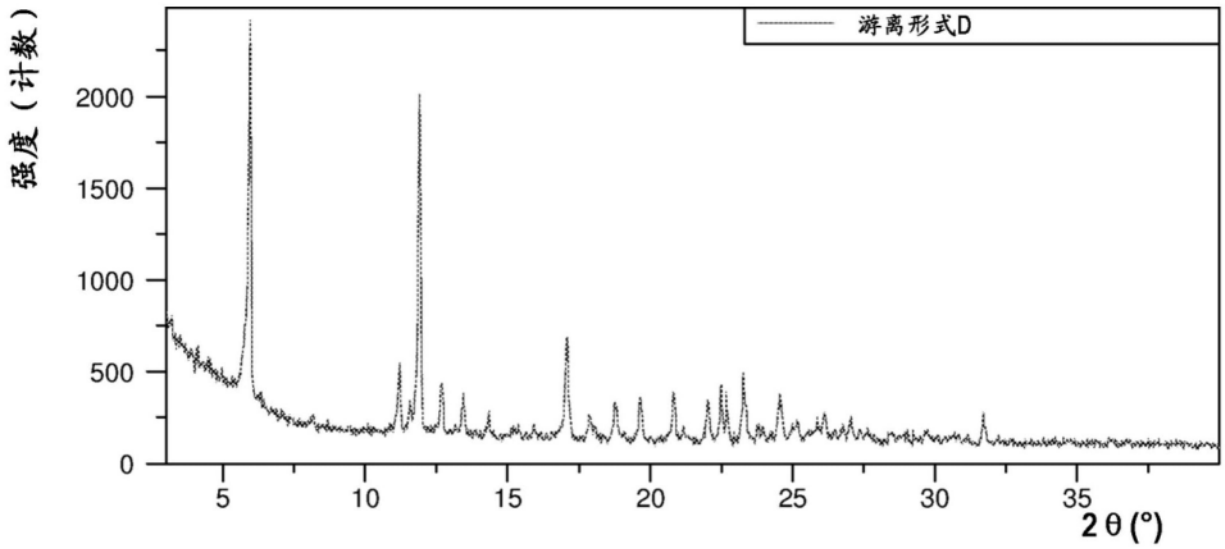


图5A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
5.94	1975.92	100.00	20.84	256.77	12.99
11.19	367.74	18.61	22.04	207.97	10.53
11.91	1732.79	87.70	22.50	289.63	14.66
12.68	269.42	13.64	22.70	208.76	10.57
13.44	219.79	11.12	23.28	335.86	17.00
14.33	120.63	6.10	24.56	220.11	11.14
15.25	38.87	1.97	25.16	92.77	4.70
17.07	548.61	27.76	26.11	137.27	6.95
17.88	117.30	5.94	27.04	78.96	4.00
18.77	198.29	10.04	31.70	163.25	8.26
19.66	224.20	11.35			

图5B

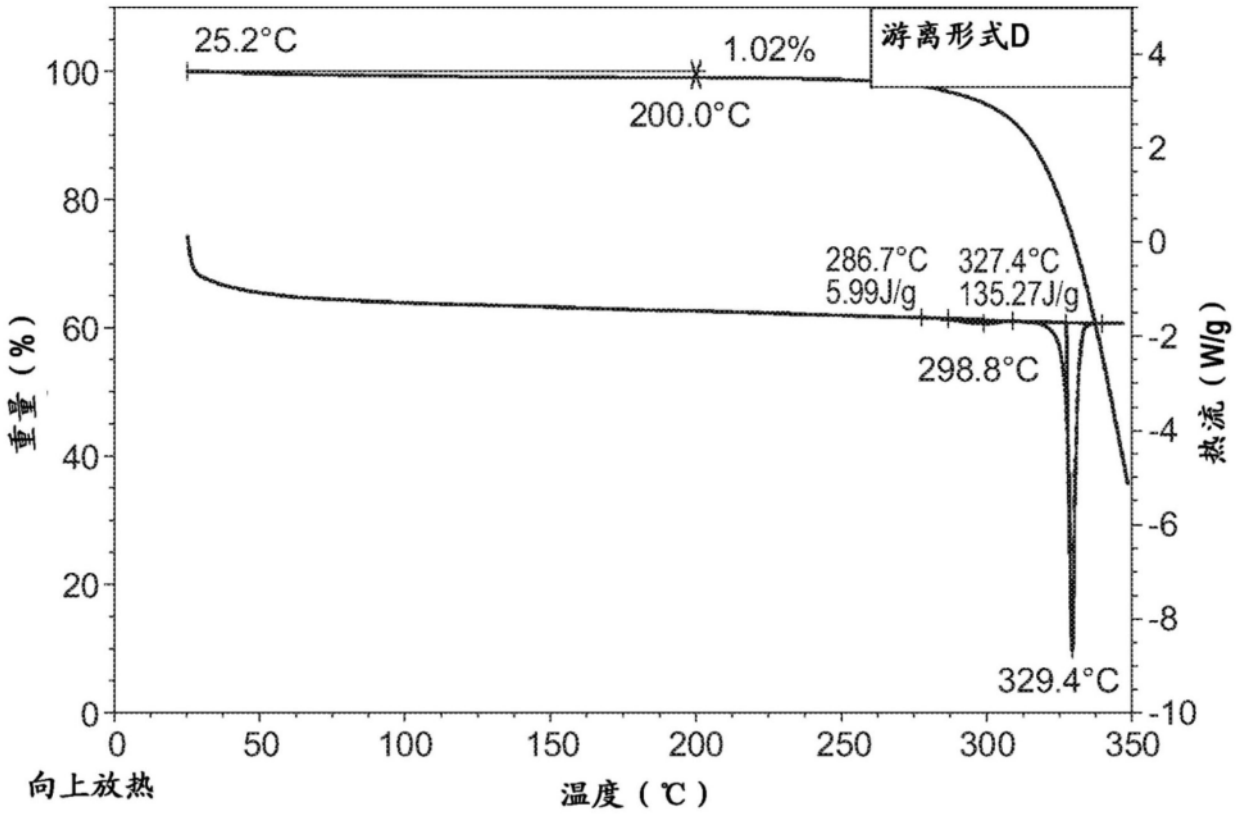

25.2°C
1.02%
游离形式D
200.0°C
286.7°C
5.99J/g
327.4°C
135.27J/g
298.8°C
329.4°C
重量（%）
热流（W/g）
温度（℃）
向上放热

图5C

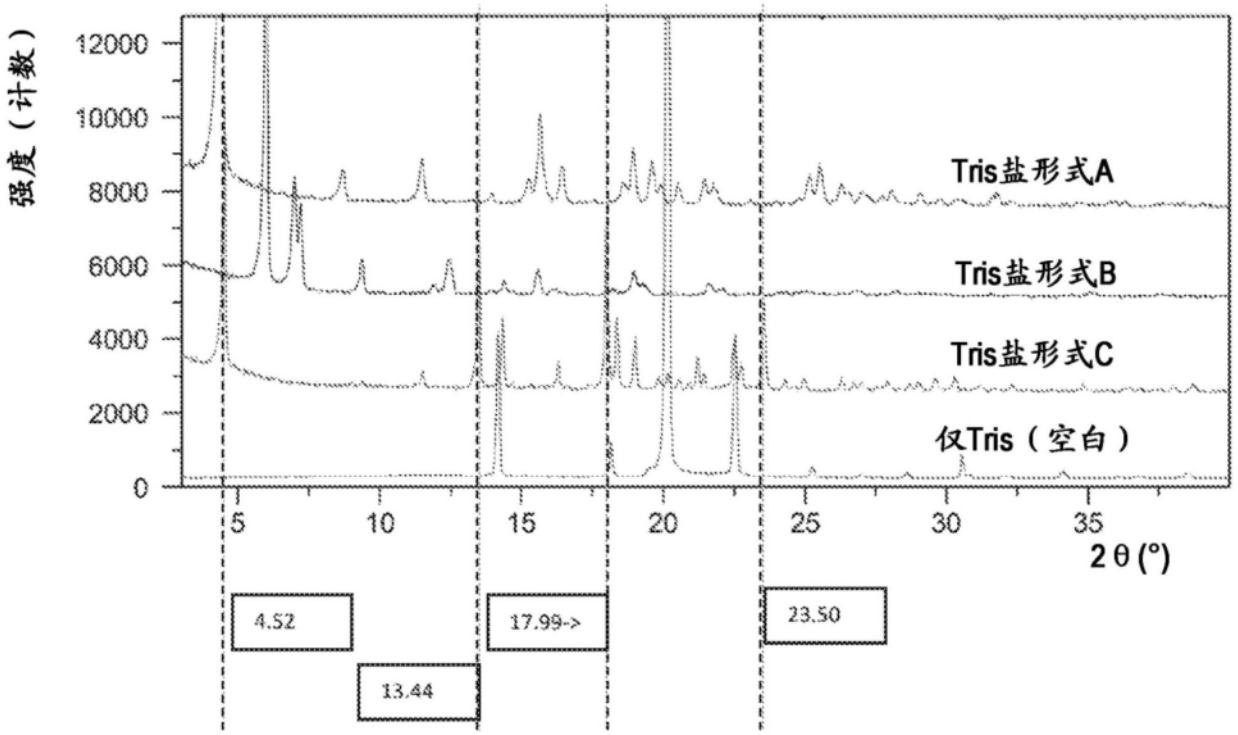

强度（计数）
Tris盐形式A
Tris盐形式B
Tris盐形式C
仅Tris（空白）
2θ(°)
4.52
13.44
17.99->
23.50

图6

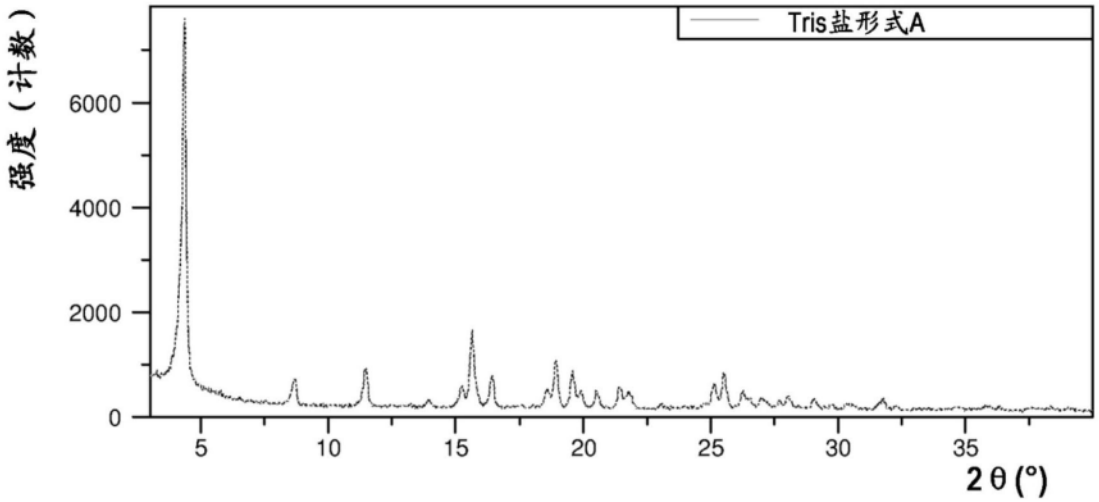


图7A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
4.37	6718.72	100.00	25.51	684.19	10.18
8.68	483.82	7.20	26.24	303.01	4.51
11.48	712.75	10.61	27.00	203.44	3.03
13.93	131.56	1.96	27.69	141.84	2.11
15.23	385.00	5.73	28.04	244.92	3.65
15.63	1432.41	21.32	29.02	193.37	2.88
16.43	604.65	9.00	29.75	95.65	1.42
18.56	344.76	5.13	30.34	104.19	1.55
18.92	899.58	13.39	31.77	222.09	3.31
19.57	699.01	10.40	32.28	62.67	0.93
19.93	301.57	4.49	34.70	51.07	0.76
20.52	322.32	4.80	35.83	73.11	1.09
21.43	399.96	5.95	36.32	74.54	1.11
21.82	274.14	4.08	37.72	46.52	0.69
23.05	77.93	1.16	39.07	54.85	0.82
25.14	496.48	7.39			

图7B

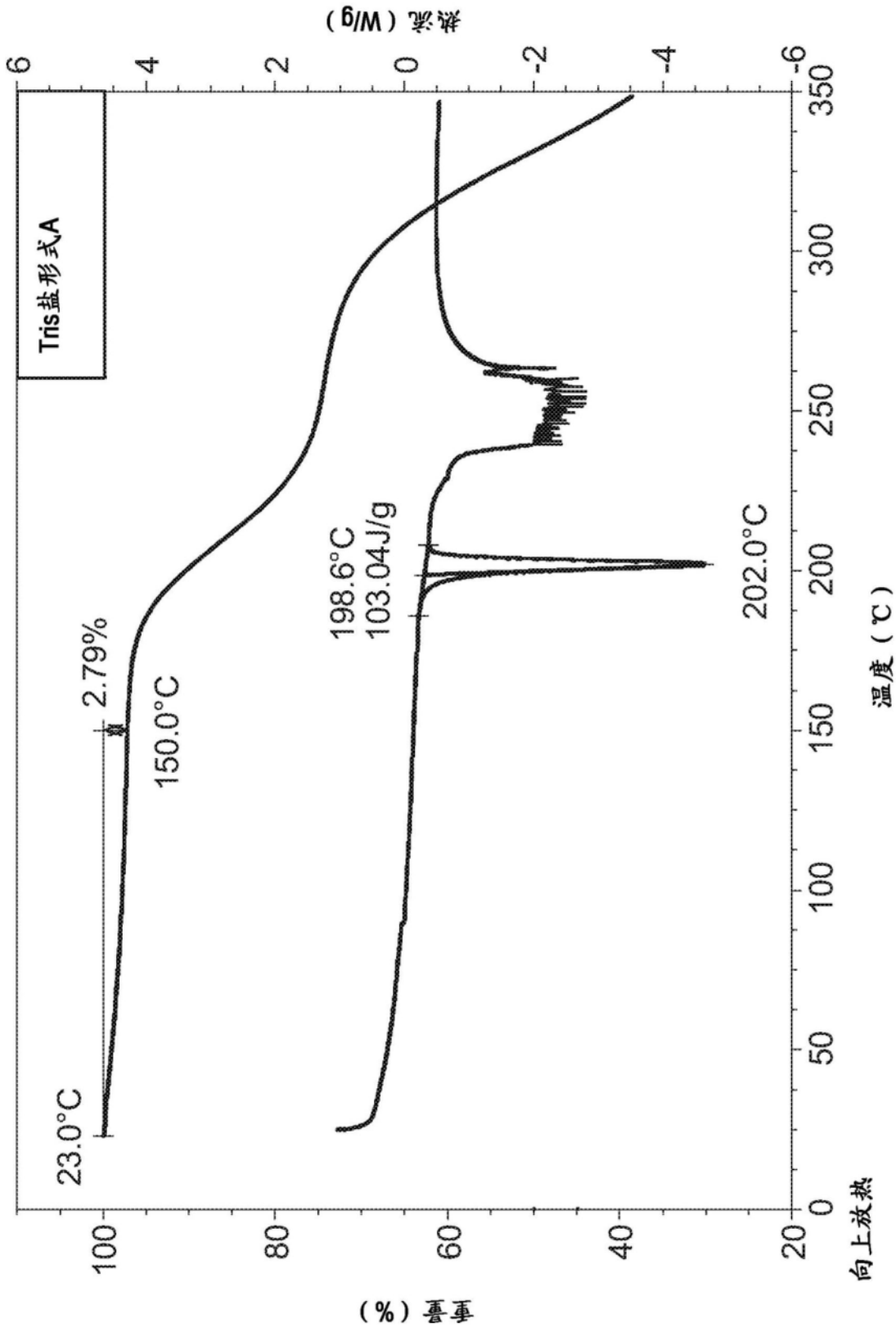


图7C

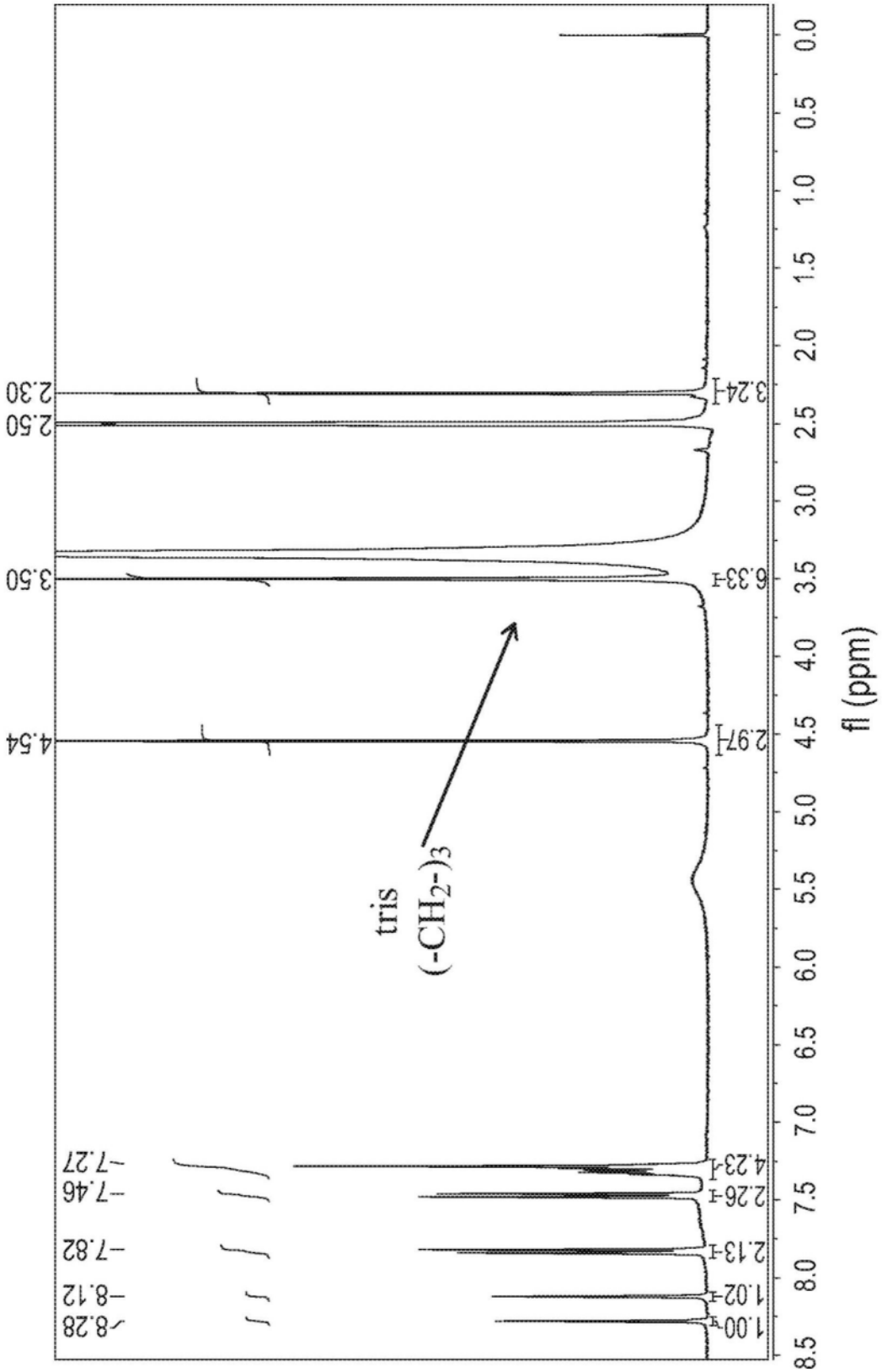

2.30
2.50
3.50
4.54
3.24
6.33
2.97
4.23
2.26
2.13
1.02
1.00
7.27
7.46
7.82
8.12
8.28
tris
(-CH2-)3
f1 (ppm)

图7D

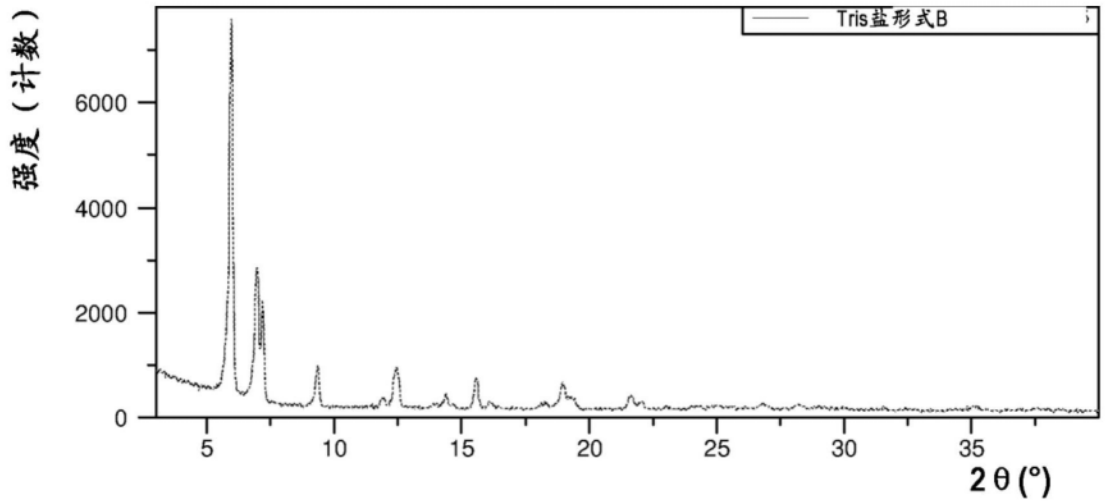


图8A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
5.97	7062.21	100.00	19.00	432.70	6.13
6.96	2499.84	35.40	19.35	198.30	2.81
7.20	1833.25	25.96	21.58	242.92	3.44
9.35	722.81	10.23	22.05	115.64	1.64
11.85	178.54	2.53	24.17	40.83	0.58
12.47	755.45	10.70	24.97	63.39	0.90
13.92	81.38	1.15	26.77	88.72	1.26
14.37	282.65	4.00	28.22	80.22	1.14
15.59	541.74	7.67	35.14	82.49	1.17
16.11	106.45	1.51	37.65	33.30	0.47
18.26	92.12	1.30			

图8B

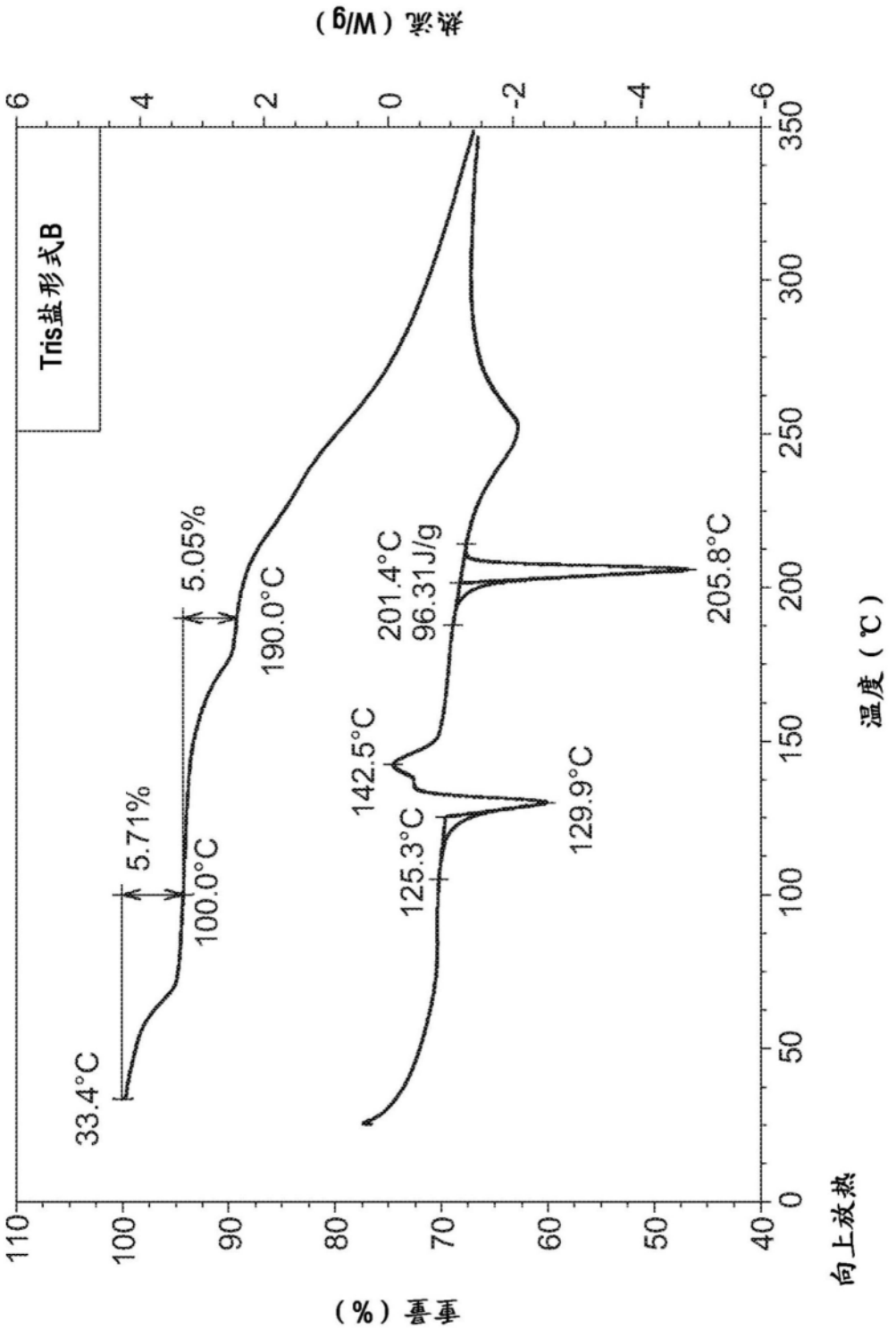

热流（W/g）
Tris盐形式B
33.4°C
5.71%
100.0°C
5.05%
190.0°C
142.5°C
125.3°C
201.4°C
96.31J/g
129.9°C
205.8°C
重量（%）
温度（℃）
向上放热

图8C

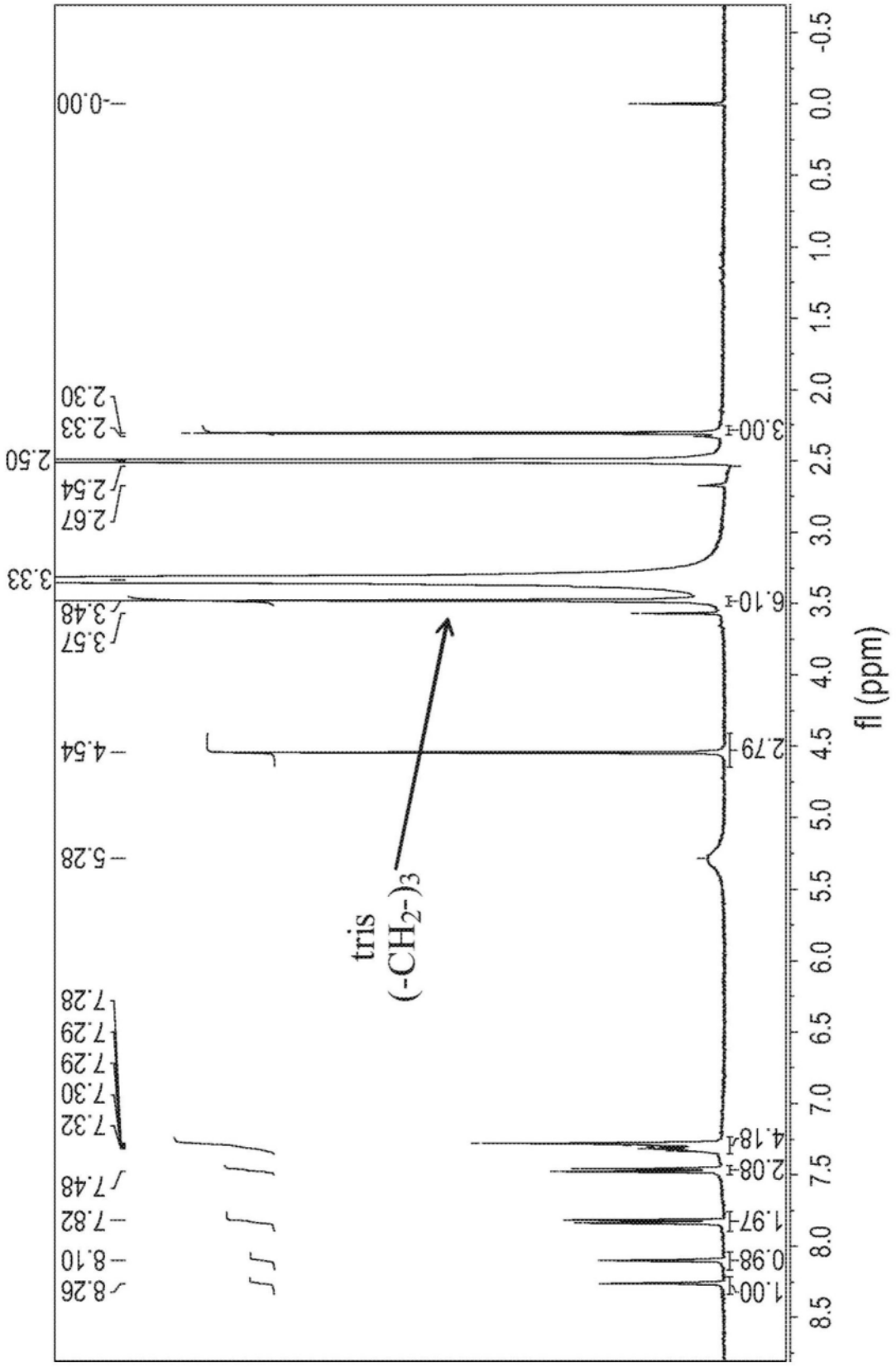

0.00
2.30
2.33
2.50
2.54
2.67
3.33
3.48
3.57
4.54
5.28
7.28
7.29
7.29
7.30
7.32
7.48
7.82
8.10
8.26
tris
(-CH2-)3
3.00
6.10
2.79
4.18
2.08
1.97
0.98
1.00
f1 (ppm)

图8D

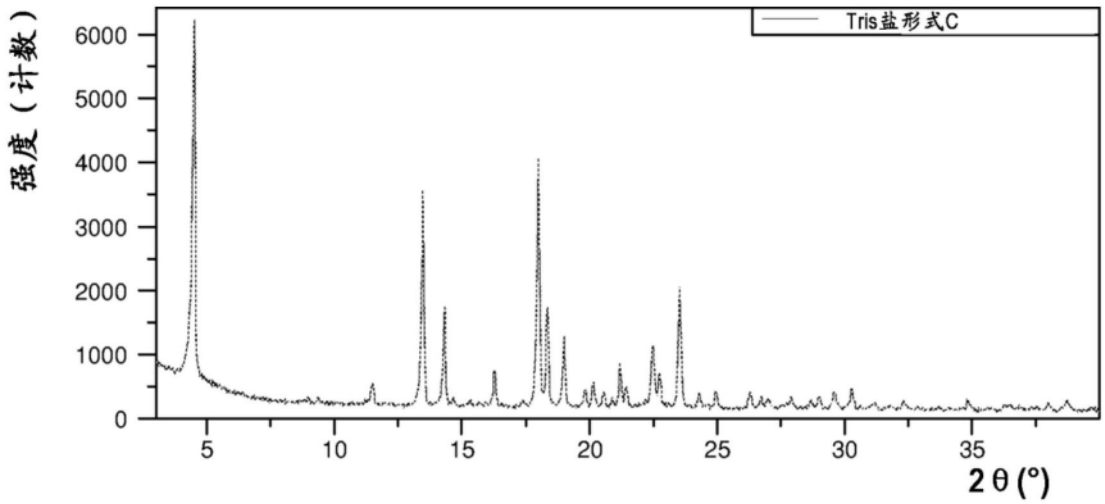


图9A

位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）	位置（°2θ）	高度[cts]	相对强度（%）
4.49	5484.92	100.00	22.48	951.86	17.35
11.49	318.78	5.81	22.75	507.64	9.26
13.47	3370.90	61.46	23.54	1828.56	33.34
14.32	1486.43	27.10	24.29	237.84	4.34
14.66	139.45	2.54	24.95	247.86	4.52
15.30	77.84	1.42	26.30	234.29	4.27
16.28	570.81	10.41	26.72	182.93	3.34
17.39	76.40	1.39	27.90	181.69	3.31
18.00	3835.74	69.93	28.68	151.53	2.76
18.34	1523.83	27.78	29.01	185.49	3.38
19.00	1092.44	19.92	29.60	229.64	4.19
19.82	250.53	4.57	30.27	306.05	5.58
20.15	381.35	6.95	31.16	86.36	1.57
20.56	223.06	4.07	32.30	127.32	2.32
20.92	139.32	2.54	34.82	155.42	2.83
21.21	669.67	12.21	38.00	62.71	1.14
21.43	324.23	5.91	38.72	148.96	2.72

图9B

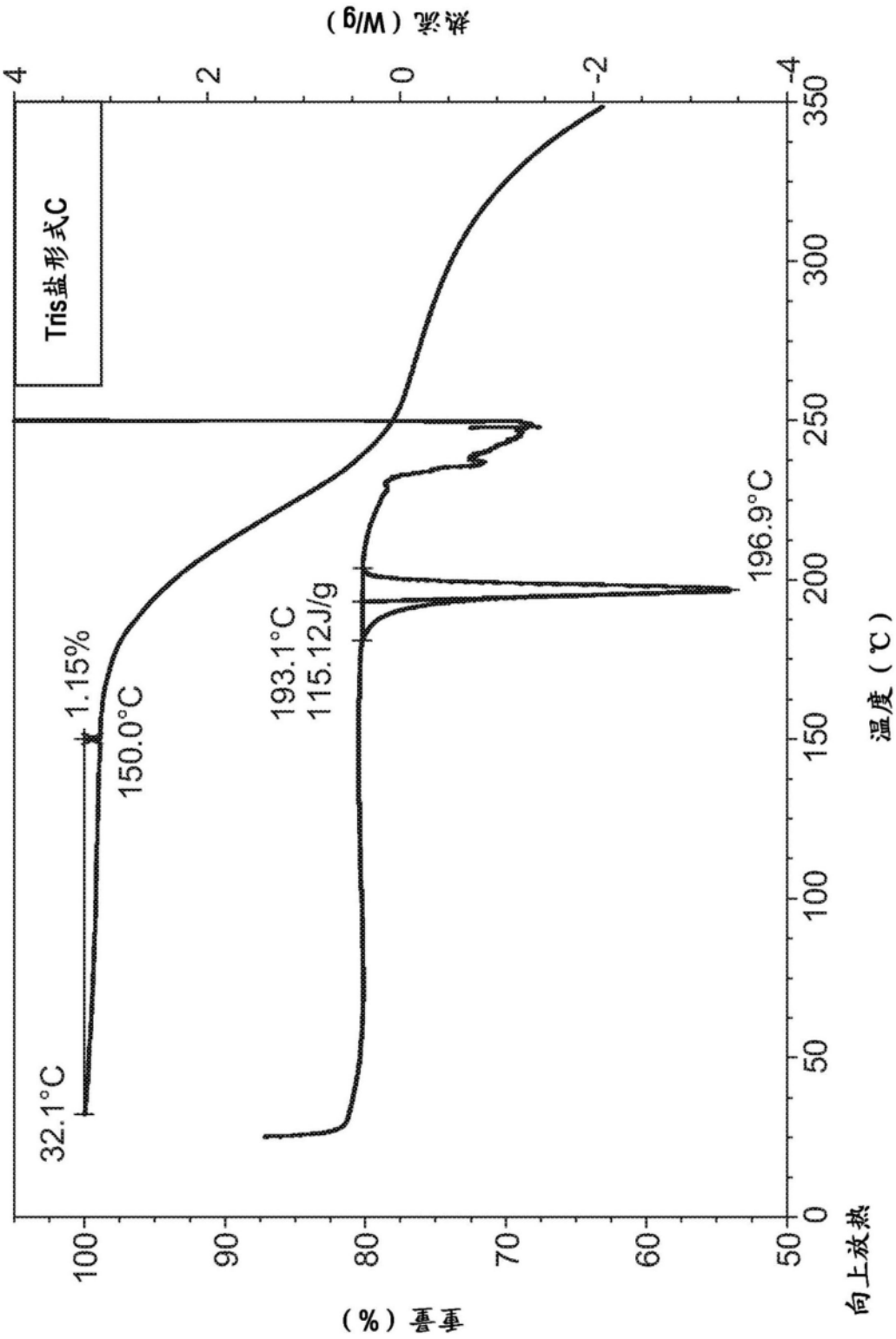

热流（W/g）
4
2
0
-2
-4
Tris盐形式C
1.15%
150.0°C
32.1°C
193.1°C
115.12J/g
196.9°C
100
90
80
70
60
50
重量（%）
0
50
100
150
200
250
300
350
温度（℃）
向上放热

图9C

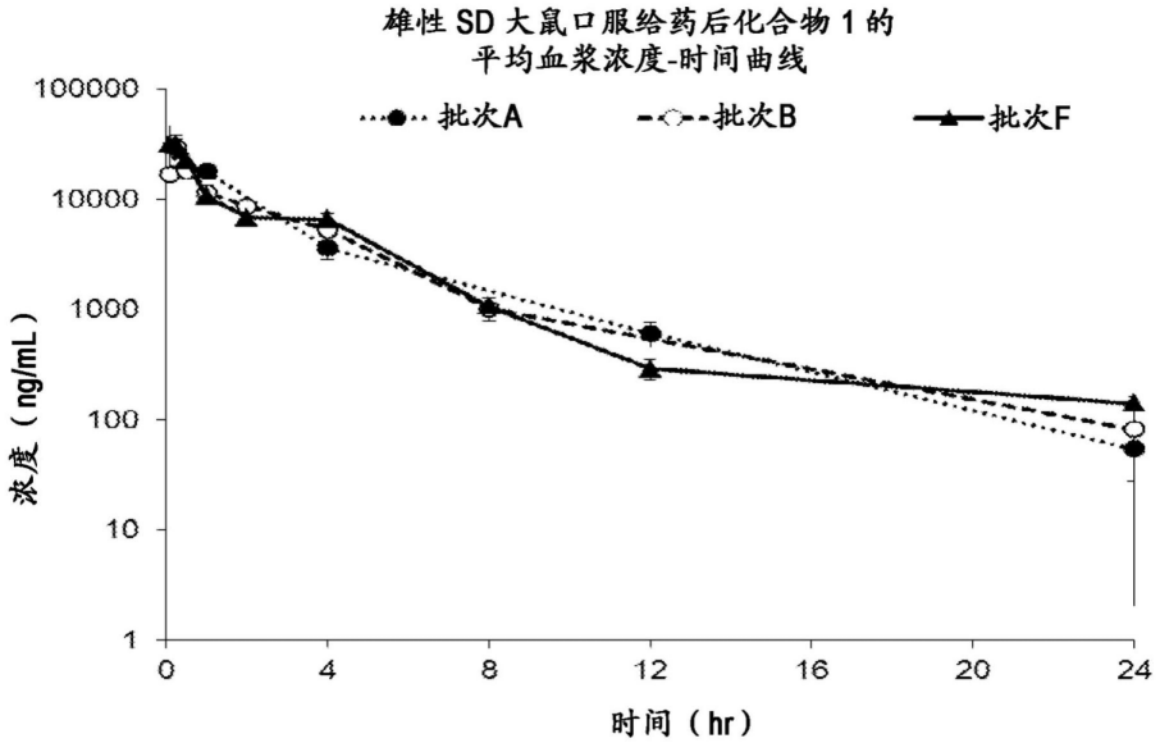

雄性 SD 大鼠口服给药后化合物 1 的
平均血浆浓度-时间曲线
批次A
批次B
批次F
100000
10000
1000
100
10
1
浓度（ng/mL）
0
4
8
12
16
20
24
时间（hr）

图10A

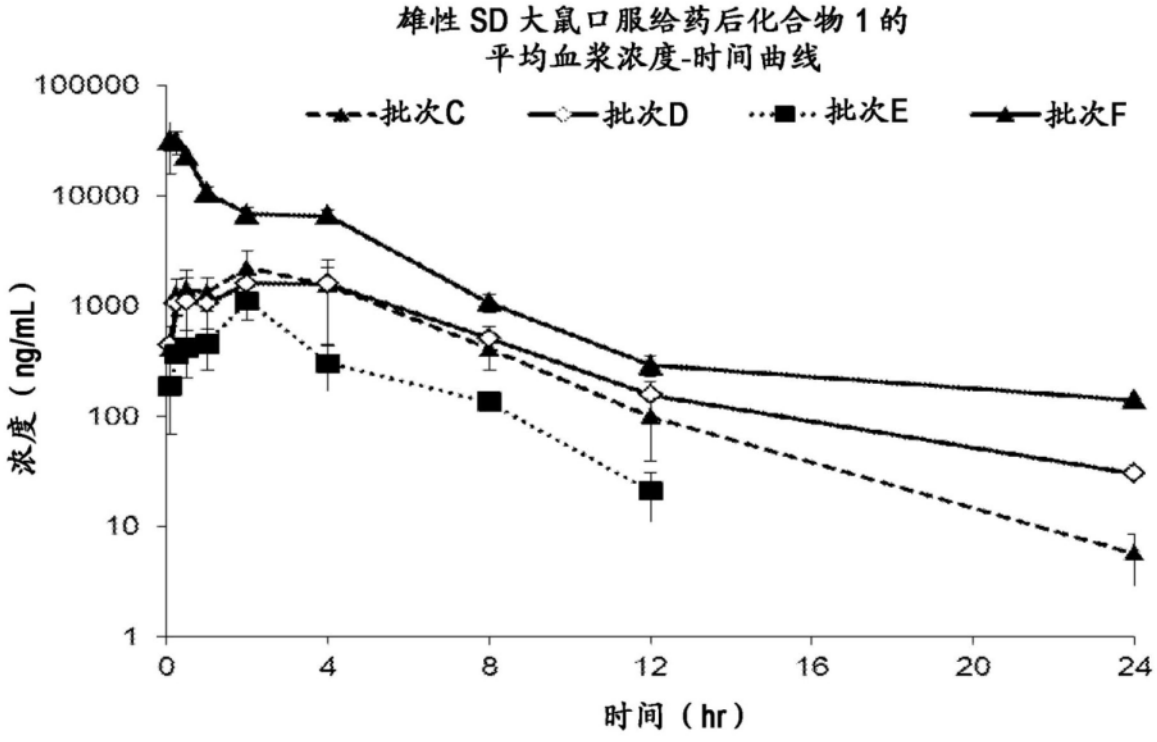

雄性 SD 大鼠口服给药后化合物 1 的
平均血浆浓度-时间曲线
批次C
批次D
批次E
批次F
100000
10000
1000
100
10
1
浓度（ng/mL）
0
4
8
12
16
20
24
时间（hr）

图10B