



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116367831 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 30

(21) 申请号 202180068111.4

(22) 申请日 2021.10.01

(30) 优先权数据

63/086,353 2020.10.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.04.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/053141 2021.10.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/072811 EN 2022.04.07

(71) 申请人 伊美格生物科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 A·塔珀 C·切拉特卡

P·苏利亚克 P·维德 N·沃拉

(74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所

11326

专利代理师 冯云 李宓

(51) Int.Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

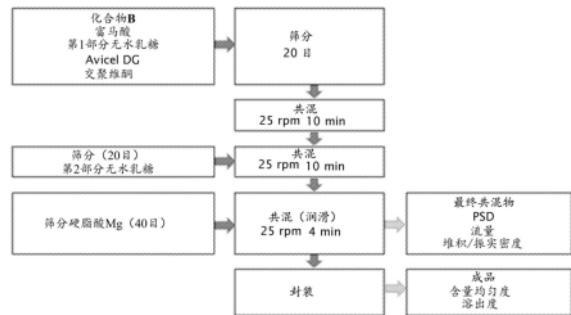
权利要求书4页 说明书69页 附图6页

(54) 发明名称

用于治疗由KDM1A介导的疾病的药物配制品

(57) 摘要

提供了包含N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐和至少一种稳定剂的药物组合物、其药物制剂、和用于治疗与KDM1A活性相关的疾病或障碍的方法。



1. 一种药物组合物,其包含:  
N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐,以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的药学上可接受的盐。
3. 如权利要求2所述的药物组合物,其中化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的甲苯磺酸盐。
4. 如权利要求3所述的药物组合物,其中化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的二甲苯磺酸盐。
5. 如权利要求1所述的药物组合物,其中化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约2与约10%w/w之间的量存在。
7. 如权利要求6所述的药物组合物,其中以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约5%w/w的量存在。
8. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约20与约30%w/w之间的量存在。
9. 如权利要求8所述的药物组合物,其中以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约25%w/w的量存在。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中至少一种稳定剂是柠檬酸。
11. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中至少一种稳定剂是富马酸。
12. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中至少一种稳定剂是酒石酸。
13. 如权利要求1至7中任一项所述的药物组合物,其中该至少一种稳定剂以约2与约10%w/w之间的量存在。
14. 如权利要求13所述的药物组合物,其中该至少一种稳定剂以约5%w/w的量存在。
15. 如权利要求1至5、8、或9中任一项所述的药物组合物,其中至少一种稳定剂以约20与约30%w/w之间的量存在。
16. 如权利要求15所述的药物组合物,其中该至少一种稳定剂以约25%w/w的量存在。
17. 如权利要求1至16中任一项所述的药物组合物,其中该组合物包含一种或多种填充剂。
18. 如权利要求17所述的药物组合物,其中该一种或多种填充剂选自:硅化微晶纤维素(PROSOLV®SMCC HD 90)、AVICEL®干法制粒赋形剂(AVICEL®DG)、甘露醇(PEARLITOL®200)、无水乳糖和预胶化淀粉(STARCH®1500)。
19. 如权利要求18所述的药物组合物,其中该填充剂是无水乳糖。
20. 如权利要求18所述的药物组合物,其中该填充剂是AVICEL®DG。
21. 如权利要求18所述的药物组合物,其中该填充剂是Starch 1500。
22. 如权利要求18所述的药物组合物,其中该填充剂是无水乳糖和AVICEL®DG的混合物。

23. 如权利要求17至22中任一项所述的药物组合物,其中该填充剂以约75%至约90%的量存在于该药物组合物中。

24. 如权利要求17至22中任一项所述的药物组合物,其中该填充剂以约35%至约50%的量存在于该药物组合物中。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的药物组合物,其中该组合物包含一种或多种崩解剂。

26. 如权利要求25所述的药物组合物,其中该一种或多种崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠(AC-DI-SOL®)、交聚维酮XL(Polyplasdone<sup>TM</sup> XL)、和羟基乙酸淀粉钠(EXPLOTAB®)。

27. 如权利要求26所述的药物组合物,其中该一种或多种崩解剂是POLYPLASDONE<sup>TM</sup> XL(交聚维酮)。

28. 如权利要求25至27中任一项所述的药物组合物,其中该一种或多种崩解剂以约2%与约10%之间的量存在于该药物组合物中。

29. 如权利要求28所述的药物组合物,其中该一种或多种崩解剂以约5%的量存在于该药物组合物中。

30. 如权利要求1至29中任一项所述的药物组合物,其中该组合物包含一种或多种润滑剂。

31. 如权利要求30所述的药物组合物,其中该一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁(HYQUAL®)、硬脂酰醇富马酸钠(PRUV®)和硬脂酸(GENAR®蔬菜级,50)。

32. 如权利要求31所述的药物组合物,其中该一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。

33. 如权利要求30至32中任一项所述的药物组合物,其中该一种或多种润滑剂以约0.1%与约1%之间的量存在于该药物组合物中。

34. 如权利要求33所述的药物组合物,其中该一种或多种润滑剂以约0.5%的量存在于该药物组合物中。

35. 如权利要求1至34中任一项所述的药物组合物,其中该组合物用直接共混配制。

36. 如权利要求1至34中任一项所述的药物组合物,其中该组合物用湿法制粒共混配制。

37. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该组合物包含:

成分	5 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或其药学上可接受的盐	5.00
富马酸	5.00
无水乳糖	69.50
Avicel DG	15.00

交聚维酮	5.00
硬脂酸镁	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

38. 如权利要求1所述的药物组合物,其中该组合物包含:

成分	50 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	25.00
富马酸	25.00
无水乳糖	29.50
Avicel DG	15.00
交聚维酮	5.00
硬脂酸镁	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

39. 一种药物制剂,其包含如权利要求1至38中任一项所述的配制品。

40. 如权利要求39所述的药物制剂,其中该药物制剂是片剂。

41. 如权利要求39所述的药物制剂,其中该药物制剂是胶囊。

42. 如权利要求41所述的药物制剂,其中该胶囊是**COLORISTA®**胶囊。

43. 一种在有需要的患者中治疗与KDM1A活性相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向该有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1至38中任一项所述的药物组合物或如权利要求39至42中任一项所述的药物制剂。

44. 如权利要求43所述的方法,其中该与KDM1A活性相关的疾病或障碍是癌症。

45. 如权利要求44所述的方法,其中该癌症选自尤因肉瘤、多发性骨髓瘤、T细胞白血病、肾母细胞瘤、小细胞肺癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、头/颈癌、结肠癌、和卵巢癌。

46. 如权利要求43所述的方法,其中该与KDM1A活性相关的疾病或障碍是骨髓增生性肿瘤。

47. 如权利要求45所述的方法,其中该骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓细胞性白血病(AML)、和慢性髓细胞性白血病(CML)。

48. 如权利要求47所述的方法,其中该骨髓增生性肿瘤是骨髓纤维化。

49. 如权利要求48所述的方法,其中该骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化(PMF)和PV/

ET后骨髓纤维化(MF)。

50. 如权利要求49所述的方法,其中该骨髓纤维化是PV/ET后骨髓纤维化(MF)。

51. 如权利要求43所述的方法,其中该与KDM1A活性相关的疾病或障碍是炎性疾病。

52. 如权利要求51所述的方法,其中该炎性疾病选自炎性肠病、类风湿关节炎、或系统性红斑狼疮。

53. 一种抑制KDM1A的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1至38中任一项所述的药物组合物或如权利要求39至42中任一项所述的药物制剂。

54. 一种用于抑制有需要的受试者的恶性髓样细胞增殖的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如权利要求1至38中任一项所述的药物组合物或如权利要求39至42中任一项所述的药物制剂。

55. 如权利要求54所述的方法,其中这些恶性髓样细胞在选自由以下组成的组的一个或多个基因中具有突变:Janus激酶2(JAK2)、骨髓增生性白血病病毒癌基因(MPL)和钙网蛋白(CALR)。

## 用于治疗由KDM1A介导的疾病的药物配制品

[0001] 本申请要求于2020年10月1日提交的美国临时申请号63/086,353的优先权权益,将其通过引用以其全文并入本文。

[0002] 对酶KDM1A(也称为赖氨酸特异性脱甲基酶1、LSD1、含有含黄素胺氧化酶结构域的蛋白质、AOF2、BRAF35-HDAC复合蛋白BHC110、FAD结合蛋白BRAF35-HDAC复合物)进行抑制可以改变细胞中的基因表达,这足以恢复细胞的正常生理功能或者作为一个整体的组织、器官或患者的正常生理功能。这可以通过以下两种方式来实现:增强病理上沉默的一种或多种基因的转录,例如,在一些癌细胞和遗传性疾病中就是这种情况;或者减少参与病理状态的一种或多种基因的转录。因此,抑制KDM1A将可用于治疗疾病,如癌症和遗传性疾病(如威尔逊氏病(Wilson disease)、心肌病和血红蛋白病)。

[0003] 已经鉴定出许多治疗剂具有改变基因表达的作用,其直接或间接作用于改变染色质状态的蛋白,通常是酶。尽管它们作用的确切机制尚未完全阐明,那些机制可以从我们对于参与激活特定基因表达的蛋白复合体的理解推断出来。这些药剂包括5'-氮杂胞苷和5'-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨)(其抑制DNMT1或已知在沉默的基因的启动子位点(例如 $\gamma$ 珠蛋白启动子)处存在并且有活性的其他DNA甲基转移酶);伏立诺他和帕诺司他或其他组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)的抑制剂;羟基脲(HU)、丙戊酸钠和丁酸钠及其类似物,其中每一种都可干扰孤儿核受体的活性。所有这些药剂主要在赘生性疾病的管理中具有一些临床用途。尽管已经证实这些药剂对其他疾病状态的一些临床效用,但是这些药剂还没有被广泛采用,因为它们适中的治疗效果和它们的毒性。

[0004] 使用对任何驻留在结合至基因启动子的蛋白复合体中的酶活性进行抑制的药剂有潜力破坏对 $\gamma$ 珠蛋白基因表达的阻抑,并且导致胎儿血红蛋白(也称为血红蛋白F(HbF))水平的提高。这样的靶标包括任何特定蛋白-蛋白接触的界面,例如,NuRD复合体和KDM1A;例如NR2C1和NR2C2的DNA结合识别结构域;例如NR2C1和NR2C2的配体结合结构域;酶活性,如赖氨酸脱甲基酶,例如,KDM1A;组蛋白脱乙酰基酶(HDAC),例如HDAC1、2或3;DNA甲基转移酶,例如,DNMT1。

[0005] 仍需要用于在细胞和组织中改变基因表达的组合物和方法,所述组合物和方法足以将细胞或组织恢复至正常生理功能(包括,例如在癌症的情况下,适当的细胞凋亡),或足以通过诱导一个或多个基因的充分表达以抑制病理状态来改变细胞、组织、器官或生物体的病理表型。

[0006] 化合物N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(本文称为化合物A或Cpd A)已显示抑制KDM1A的活性。

[0007] 已制备并检验了化合物A的药学上可接受的盐。化合物A的二甲苯磺酸盐,N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺二甲苯磺酸盐(本文称为化合物B或Cpd B)已显示抑制KDM1A的活性。

[0008] 因此,诸位发明人在本文披露了用于治疗与KDM1A活性相关的疾病的新配制品以

及方法。

#### 概述

[0001] 提供了包含以下的药物组合物：

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐,以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0002] 还提供了包含以下的药物组合物：

化合物A的药学上可接受的盐,以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0003] 还提供了包含以下的药物组合物：

化合物A的甲苯磺酸盐,以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0004] 还提供了包含以下的药物组合物：

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺二甲苯磺酸盐(化合物B),以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0005] 还提供了包含如本文所述的配制品的药物制剂。

[0006] 还提供了在有需要的患者中治疗与KDM1A活性相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向该有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的药物组合物或本文所述的药物制剂。

[0007] 还提供了抑制KDM1A的方法,该方法包括向该有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的药物组合物或本文所述的药物制剂。

[0008] 还提供了用于抑制有需要的受试者的恶性髓样细胞增殖的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的药物组合物或本文所述的药物制剂。

[0009] 以下段落中描述了本发明的这些和其他目的。这些目的不应视为缩小本发明的范围。

#### 附图说明

[0010] 图1描绘了如本文所述的化合物B的5mg胶囊的制造方法。

[0011] 图2描绘了如本文所述的化合物B的50mg胶囊的制造方法。

[0012] 图3描绘了(a)白色不透明胶囊和(b) **COLORISTA®**胶囊中的化合物B 5mg配制品的20周杂质趋势(纵轴)。

[0013] 图4描绘了(a)白色不透明胶囊和(b) **COLORISTA®**胶囊中的化合物B 50mg配制品的20周杂质趋势(纵轴)。

[0014] 图5描绘了(a)含交聚维酮的白色胶囊、不含交聚维酮的白色胶囊、(c)含交聚维酮的**COLORISTA®**胶囊、和(d)不含交聚维酮的**COLORISTA®**胶囊中的5mg剂量的化合物A作为时间(min,横轴)函数的释放%(纵轴)。

[0015] 图6描绘了如本文所述的化合物B的5mg胶囊的制造方法。

## 具体实施方式

[0016] 本详细描述仅旨在使本领域的其他技术人员熟悉本发明、其原理及其实际应用，以便本领域的其他技术人员可以以其多种形式调整和应用本发明，因为这些形式可能最适合于特定用途的要求。本描述及其特定实例仅旨在用于说明目的。因此，本发明不限于本专利申请中描述的实施例并且可以进行各种修改。

### 定义

[0017] 除非指出与此相反，否则如本说明书和所附权利要求中使用的，以下术语具有所指示的含义：

[0018] 如本文所用的，术语“API”代表“活性药物成分”。如本文披露的API是N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐。

[0019] 如本文所用的，术语“药物组合物”意指包含化合物A或其药学上可接受的盐以及任选地，一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物。

[0020] 术语“药学上可接受的”作为形容词使用意指修饰的名词适合用作人用药物产品或人用药物产品的一部分。

[0021] 术语“受试者”包括人类和其他灵长类动物以及其他哺乳动物。在一些实施例中，受试者是人。

[0022] 术语“治疗有效量”意指足够以适用于任何医学治疗的合理收益/风险比来治疗病症、障碍或疾病的API或药物组合物的量。

[0023] 术语“治疗(treat/treating和treatment)”是指减轻或消除病症、障碍或疾病和/或其伴随症状的方法。

[0024] 术语“ $C_{max}$ ”是指药物的峰值浓度和，特别地观察到的最大血浆/血清浓度。

[0025] 术语“ $T_{max}$ ”是指达到峰值浓度的时间。

[0026] 术语“ $AUC_t$ ”是指血浆浓度-时间曲线下的面积，其中t是研究中最后可测血浆浓度的时间。

[0027] 术语“ $AUC_{\infty}$ ”是指单次给药后从时间零到无穷大的血浆浓度-时间曲线下的面积。

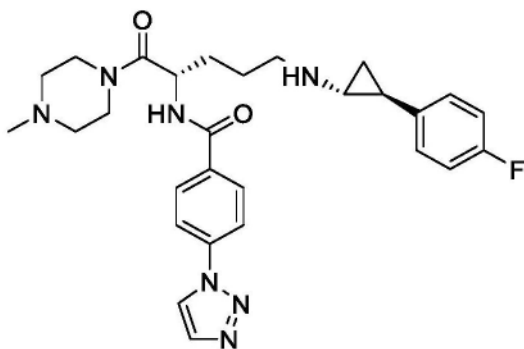
[0028] 术语“立即释放”药物配制品包括其中盖伦操作(galenic manipulation)既不会明显地也不会故意地延迟药物从配制品中释放的速率和/或药物吸收的速率的任何配制品。因此，该术语不包括适于提供“改变”、“控制”、“维持”、“拉长”、“延长”或“延迟”药物释放的配制品。在本上下文中，术语“释放”包括药物从配制品向胃肠道、身体组织和/或体循环的提供(或呈现)。

[0029] 如本文所用的，“约”意指所述值的 $\pm 20\%$ ，并且更特别地包括所述值的 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 和 $\pm 1\%$ 的值。

### B. 药物物质

[0030] 本文披露的药物组合物包含至少一种活性药物成分：N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A或Cpd A)或其药学上可接受的盐。

[0031] 化合物A具有下式：

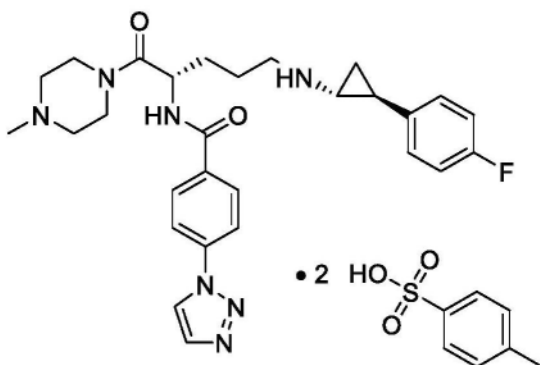


[0032] 美国专利号9,981,922中描述了制备化合物A及其药学上可接受的盐的方法,将其内容通过引用并入本文。

[0033] 化合物A可以酸加成盐的形式存在于药物组合物中。游离氨基化合物的酸加成盐可以通过本领域公知的方法制备,并且可以由有机酸和无机酸形成。合适的有机酸包括马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、琥珀酸、甲磺酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、乳酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、谷氨酸、对-甲苯磺酸和苯磺酸。合适的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。因此,术语化合物A的“药学上可接受的盐”旨在涵盖任何和所有可接受的盐形式。

[0034] 本文披露的某些药物组合物包含化合物A的二甲苯磺酸盐,N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺二甲苯磺酸盐(化合物B或Cpd B)。

[0035] 化合物B具有下式:



[0036] 如本文所用的,并且在没有特别提及化合物A的特定药学上可接受的盐的情况下,任何剂量(无论是以毫克或重量百分比或与另一种成分的比率表示)均应视为指化合物A的量。例如,提及“20mg化合物A或其药学上可接受的盐”意指化合物A或其药学上可接受的盐的量,该量提供与20mg化合物A游离形式相同量的化合物A。

[0037] 在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A游离碱。

[0038] 在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的药学上可接受的盐。

[0039] 在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的甲苯磺酸盐。在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐是化合物A的二甲苯磺酸盐,即化合物B。

[0040] 在一些实施例中,化合物A或其药学上可接受的盐的量是从约2mg至约100mg。在一些实施例中,化合物A的量是约2.5、约5、约10、约20、约30、约40、或约50mg。在一些实施例

中,化合物A的量是约2.5、约5、约10、或约20mg。在一些实施例中,化合物A的量是约2.5mg。在一些实施例中,化合物A的量是约5mg。在一些实施例中,化合物A的量是约10mg。在一些实施例中,化合物A的量是约20mg。在一些实施例中,化合物A的量是约30mg。在一些实施例中,化合物A的量是约40mg。在一些实施例中,化合物A的量是约50mg。在一些实施例中,化合物A的量是约60mg。在一些实施例中,化合物A的量是约70mg。在一些实施例中,化合物A的量是约80mg。在一些实施例中,化合物A的量是约90mg。在一些实施例中,化合物A的量是约100mg。

[0041] 在一些实施例中,以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约2与约10% w/w之间的量存在。在一些实施例中,以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约5%w/w的量存在。

[0042] 在一些实施例中,以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约20与约30% w/w之间的量存在。在一些实施例中,以游离碱测量,化合物A或其药学上可接受的盐以约25%w/w的量存在。

#### 药物组合物

[0043] 本披露涉及在药物组合物中提供化合物A或其药学上可接受的盐,其在药理学上有效并且在物理上可接受。本文披露的药物组合物旨在用于人类受试者的药物用途。

[0044] 提供了包含以下的药物组合物:

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐,以及选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0045] 还提供了包含以下的药物组合物:

化合物A的药学上可接受的盐,以及  
选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0046] 还提供了包含以下的药物组合物:

化合物A的甲苯磺酸盐,以及  
选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0047] 还提供了包含以下的药物组合物:

N-((S)-5-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)环丙基氨基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代戊-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酰胺二甲苯磺酸盐(化合物B),以及  
选自柠檬酸、富马酸和酒石酸的至少一种稳定剂。

[0048] 在一些实施例中,至少一种稳定剂以约2与约10%w/w之间的量存在。在一些实施例中,至少一种稳定剂以约5%w/w的量存在。

[0049] 在一些实施例中,至少一种稳定剂以约20与约30%w/w之间的量存在。在一些实施例中,至少一种稳定剂以约25%w/w的量存在。

[0050] 在一些实施例中,组合物包含一种或多种填充剂。在一些实施例中,一种或多种填充剂选自:硅化微晶纤维素(PROSOLV® SMCC HD 90)、AVICEL®干法制粒赋形剂(AVICEL® DG)、甘露醇(PEARLITOL® 200)、无水乳糖和预胶化淀粉(STARCH® 1500)。

[0051] 在一些实施例中,填充剂是无水乳糖。

- [0052] 在一些实施例中,填充剂是 **AVICEL®DG**。
- [0053] 在一些实施例中,填充剂是 **Starch 1500**。
- [0054] 在一些实施例中,填充剂是无水乳糖和 **AVICEL®DG**的混合物。
- [0055] 在一些实施例中,填充剂以约75%至约90%的量存在于药物组合物中。在一些实施例中,填充剂以约85%的量存在于药物组合物中。
- [0056] 在一些实施例中,填充剂以约35%至约50%的量存在于药物组合物中。在一些实施例中,填充剂以约45%的量存在于药物组合物中。
- [0057] 在一些实施例中,组合物包含一种或多种崩解剂。在一些实施例中,一种或多种崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠(**AC-DI-SOL®**)、交聚维酮XL(**Polyp lasdone™ XL**)、和羟甲基乙酸淀粉钠(**EXPLATAB®**)。在一些实施例中,一种或多种崩解剂是**POLYPLASDONE™ XL**(交聚维酮)。
- [0058] 在一些实施例中,一种或多种崩解剂以约2%与约10%之间的量存在于药物组合物中。在一些实施例中,一种或多种崩解剂以约5%的量存在于药物组合物中。
- [0059] 在一些实施例中,组合物包含一种或多种润滑剂。在某些另外的实施例中,一种或多种润滑剂选自硬脂酸镁(**HYQUAL®**)、硬脂酰醇富马酸钠(**PRUV®**)和硬脂酸(**GENAR®**蔬菜级(Vegetable Grade),50)。在一些实施例中,一种或多种润滑剂是硬脂酸镁。
- [0060] 在一些实施例中,一种或多种润滑剂以约0.1%与约1%之间的量存在于药物组合物中。在一些实施例中,一种或多种润滑剂以约0.5%的量存在于药物组合物中。
- [0061] 在一些实施例中,组合物包含一种或多种粘合剂。在某些另外的实施例中,一种或多种粘合剂选自羟丙甲纤维素(**Methocel™ E3 Premium LV**)和聚维酮K-30(**KOLLIDON® 30**)。
- [0062] 在一些实施例中,组合物包含一种或多种助流剂。在某些另外的实施例中,一种或多种助流剂选自胶体二氧化硅(**CAB-O-SIL®**)和滑石(**Pharma 400USP**)。
- [0063] 在一些实施例中,组合物包含包衣。在某些另外的实施例中,包衣是聚乙烯醇、部分水解的聚合物系统(**OPADRY® Amb II**)。
- [0064] 在一些实施例中,组合物用直接共混配制。在一些实施例中,组合物用湿法制粒共混配制。
- [0065] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	5 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	5.00
稳定剂	5.00
填充剂	69.50
填充剂	15.00
崩解剂	5.00
润滑剂	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0066] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	50 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	25.00
稳定剂	25.00
填充剂	29.50
填充剂	15.00
崩解剂	5.00
润滑剂	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0067] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	5 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或其药学上可接受的盐	5.00
富马酸	5.00
无水乳糖	69.50
Avicel DG	15.00
交聚维酮	5.00
硬脂酸镁	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0068] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	50 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或其药学上可接受的盐	25.00
富马酸	25.00
无水乳糖	29.50
Avicel DG	15.00
交聚维酮	5.00
硬脂酸镁	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0069] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	5 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	5.00
稳定剂	5.00
填充剂	74.50
填充剂	15.0
润滑剂	0.50
总计	100

其中化合物A以游离碱测量。

[0070] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	50 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	25.00
稳定剂	25.00
填充剂	34.50
填充剂	15.00
润滑剂	0.5
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0071] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	5 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	5.00
富马酸	5.00
无水乳糖	74.50
Avicel DG	15.0
硬脂酸镁	0.50
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0072] 在一些实施例中,组合物包含:

成分	50 mg 规格
	% w/w
化合物 A, 或 其药学上可接受的盐	25.00
富马酸	25.00
无水乳糖	34.50
Avicel DG	15.00
硬脂酸镁	0.5
总计	100.00

其中化合物A以游离碱测量。

[0073] 在一些实施例中,本文披露的药物组合物在例如储存、分配和产品保质期期间是稳定的(例如,在室温/环境条件下长达两年)。稳定的药物组合物可例如表现出较少的API降解和/或较低量的降解产物。药物物质和/或药物产品储存期间产生的降解产物是不希望的并且,在极端情况下,甚至可能对用这样的药物产品治疗的患者有害。因此,希望控制降解产物的形成,特别是药物产品中潜在有害杂质的形成。

[0074] 可以使用具有UV检测的HPLC来进行药物组合物的测定和降解产物确定。可以使用GC或GC/MS检测来进行药物组合物的测定和降解产物确定。

[0075] 可以在储存至少两周、至少一个月、至少两个月、至少三个月、至少六个月、至少十二个月、至少十八个月或至少二十四个月后评估药物组合物的降解产物。特别地,可以以一、三、六、九、十二、十八、二十四、三十六和/或四十八个月的时间间隔评估降解产物。储存

条件可以是长期、中期或加速条件。特别地,存储条件可以是,例如,25°C ± 2°C/40%相对湿度(RH) ± 5% RH、25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH、30°C ± 2°C/35% RH ± 5% RH、30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH、40°C ± 2°C/25% RH ± 5% RH、40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH、50°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH、60°C ± 2°C/5% RH ± 5% RH、60°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH、70°C ± 2°C/5% RH ± 5% RH、70°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH、和/或80°C ± 2°C/40% RH ± 5% RH。

#### 药物制剂

[0076] 虽然本文披露的化合物可能作为原始化学物质施用,它们还可能作为药物制剂来提供。

[0077] 提供了包含如本文披露的配制品的药物制剂。

[0078] 在一些实施例中,药物制剂是片剂。在一些实施例中,药物制剂是胶囊。在一些实施例中,胶囊是 **COLORISTA®** 胶囊。

[0079] 可以口服使用的药物制剂类包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊、以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的密封式软胶囊。可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制造片剂。可以通过在适合的机器中压制处于自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片,该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂、或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。这些片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制以提供其中活性成分的延迟的、缓慢或受控释放或吸收。组合物可以进一步包含增强溶解性或分散性的药剂。所有用于口服施用的配制品都应是适用于这样的施用的剂量。推入配合式胶囊可以含有与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂配混的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可以添加稳定剂。糖衣丸芯带有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,这些溶液可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖衣丸包衣中,以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

#### 使用方法

[0080] 本文提供了治疗与KDM1A活性相关的疾病或障碍的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0081] 在一些实施例中,疾病或障碍是癌症。

[0082] 在一些实施例中,疾病是炎性疾病。在某些另外的实施例中,炎性疾病选自炎症肠病、类风湿关节炎、或系统性红斑狼疮。

[0083] 在一些实施例中,疾病或障碍选自镰状细胞病、重型地中海贫血和其他β-血红蛋白病

[0084] 在一些实施例中,疾病或障碍是珠蛋白介导的疾病。

[0085] 在一些实施例中,疾病或障碍是骨髓增生性肿瘤。在某些另外的实施例中,骨髓增生性肿瘤选自骨髓纤维化、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓细胞性白血病(AML)、和慢性髓细胞性白血病(CML)。在某些另外的实施例中,骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化和PV/ET后骨髓纤维化(PPV-MF和PET-MF)。

[0086] 本文提供了用于治疗或预防有需要的受试者的骨髓增生性肿瘤的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0087] 进一步提供了用于抑制有需要的受试者的恶性髓样细胞增殖的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0088] 还提供了用于减少有需要的受试者的网硬蛋白和胶原骨髓纤维化的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0089] 还提供了用于减少有需要的受试者的一种或多种炎性细胞因子的血浆水平的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0090] 还提供了用于减少有需要的受试者的恶性髓样细胞质量的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0091] 还提供了用于减少有需要的受试者的异常脾脏大小或体积的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0092] 还提供了用于减少有需要的受试者的髓外造血量的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0093] 还提供了用于减少有需要的受试者的通过患者报告的调查测量的骨髓纤维化全身症状的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0094] 还提供了用于减少有需要的受试者的血小板计数的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0095] 还提供了用于使有需要的受试者的骨髓细胞构成减少至具有少于5%母细胞的年龄标化正常细胞构成的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0096] 还提供了用于a)使PV患者的血红蛋白水平降低至<160g/L,或b)使PV患者的红细胞质量减少的方法,其中该减少由血红蛋白水平Hb<160g/L来推断,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0097] 还提供了用于使MF患者的血红蛋白增加至>100g/L的方法,该方法包括施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。还提供了用于有需要的受试者的血红蛋白值增加至>100g/L,并且低于年龄和性别调整后的正常上限的方法,该方法包括向有需要的患者施用如本文所述的药物组合物或药物制剂。

[0098] 还提供了用于在患者中实现效果的方法,该方法包括施用如本文所述的药物组合物或药物制剂,其中该效果选自红细胞计数升高、含有胎儿血红蛋白的红细胞的红细胞计数升高、红细胞中胎儿血红蛋白的总浓度升高、网织细胞中胎儿血红蛋白的总浓度升高、在骨髓来源的红细胞前体(例如原红细胞)中 $\gamma$ 珠蛋白基因的转录增加、经历一个单位时段患者经历的镰状细胞危象的数量减少、停止或预防由镰状细胞引起的组织损伤(例如,在心脏、脾脏、脑或肾脏中的组织损伤)、如使用患者血液在体外测定中测量的在相对缺氧的生理条件下经历镰状化的红细胞的减少、如使用衍生自治疗的患者的细胞通过ChIP测定的在 $\gamma$ 珠蛋白启动子附近或该启动子处在赖氨酸位置4处的组蛋白3赖氨酸甲基化(H3K4me1和H3K4me2)的量增加和/或在赖氨酸位置9处的组蛋白3甲基化(H3K9me1或H3K4me2)的量减少。

[0099] 本文还提供了抑制KDM1A的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的

如本文披露的药物组合物或药物制剂。

[0100] 还提供了抑制至少一种KDM1A功能的方法,该方法包括施用如本文所述的药物组合物或药物制剂,其中通过以下测量抑制:培养的或在人或含有人β珠蛋白基因座或其部分的小鼠或转基因小鼠体内的红细胞或其前体的表型、癌细胞增殖的能力、已知由KDM1A活性调节的特定基因(如γ珠蛋白)的表达、组蛋白甲基化状态的改变、已知被KDM1A脱甲基化的蛋白(如G9a或SUV39H1)的甲基化状态的改变、KDM1A调节的基因的表达、或KDM1A与天然结合伴侣(如CoREST、DNMT1或HDAC)的结合。

#### 缩写

[0101] API=活性药物成分;HDAC=组蛋白脱乙酰基酶;KDM1A=LC=负载能力;LSD1=赖氨酸特异性脱甲基化酶1;RRT=相对保留时间;RS=相关物质

#### 实例

##### 实例1.赋形剂/稳定剂的初步研究。

[0102] 化合物B药物产品开发的第一阶段始于赋形剂相容性研究,以确定与化合物B API物理和化学相容的赋形剂。本研究评估了口服固体剂量配制品常用的赋形剂,包括填充剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂和有机酸稳定剂。

##### 表1.赋形剂列表和比率。

功能	材料	商品名	等级	来源	API: 赋形剂
填充剂	硅化微晶纤维素	Prosolv SMCC HD 90	NF、欧洲药典、JP	JRS 制药公司 (JRS Pharma)	1 : 10
	Avicel 干法制粒赋形剂	Avicel DG	NF、欧洲药典、JP	FMC	1 : 10
	甘露醇	Pearlitol® 200	USP、EP	罗盖特公司 (Roquette)	1 : 10
	无水乳糖	无水乳糖 DT	NF	凯瑞公司 (Kerry)	1 : 10
	预胶化淀粉	Starch 1500	NF、欧洲药典	Colorcon 公司	1:10
稳定剂	柠檬酸粉末, 无水	NA	多药典	艾万拓股份有限公司 (Avantor Performance Materials)	1 : 1
	富马酸	NA	试剂级	Alfa Aesar™	1 : 1

	酒石酸	L-(+)-Tartaric Acid, Granular	ACS	Alfa Aesar™	1 : 1
粘合剂	羟丙甲纤维素	Methocel E3 Premium LV	NF、EP、JP	陶氏化学公司 (Dow Chemical)	1 : 1
	聚维酮 K-30	Kollidon 30	USP、欧洲药典、JP	BASF	1 : 1
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	Ac-Di-Sol	USP/NF	FMC	1 : 1
	交聚维酮 XL	Polyplasdone XL	EP、USP	亚什兰集团公司 (Ashland)	1 : 1
	羟基乙酸淀粉钠	Explotab	NF、欧洲药典、JP	JRS 制药公司	1 : 1
助流剂	胶体二氧化硅	Cab-O-Sil	NF、EP、JP	卡博特公司 (Cabot)	1 : 0.1
	滑石	Pharma 400 USP	USP	IMERYYS 公司	1 : 0.1
润滑剂	硬脂酸镁	Hyqual	BP、JP、EP、NF	Mallinckrodt/Macron 精细化学公司 (Mallinckrodt/Macron Fine Chemicals)	1 : 0.1

	硬脂酰醇富马酸钠	Pruv	NF、欧洲药典、JP	JRS 制药公司	1 : 0.1
	硬脂酸 (GenAR 蔬菜级, 50)	NA	NF	Macron Fine Chemicals™	1 : 0.1
包衣	聚乙烯醇, 部分水解的聚合物系统	Opadry® AMB II High Performance Moisture barrier coating 88A105052 blue	NA	Colorcon 公司	1 : 1

[0103] 样品是用化合物B和表1的赋形剂的二元混合物制备的。简而言之,将每种赋形剂和API都单独称重并装入小瓶中,随后添加玻璃珠。在开始研究之前,将样品封闭、涡旋并在2℃至8℃下冷藏,因为样品制备需要10天的时间。将所有小瓶从冰箱中取出并允许平衡至室温,然后打开,并在相同的t=0时储存在指定的储存条件下。

[0104] 将化合物B API和赋形剂的样品在50℃/11% RH和50℃/75%RH条件下作为二元混合物储存在开口小瓶中,并在t=0、1周和2周时评估外观、测定值和RS。

[0105] 表2-21呈现了单个组合物的稳定性数据。表22呈现了化合物B在各种配制品中的%LC的总结。

表2. 仅化合物B的稳定性数据。

时间, 周	0	1	1	2	2
RH		11%	75%	11%	75%
名称/RRT					
RS-1	0.0935	0.1652	0.1453	0.3516	0.3545
1.022				0.0489	
1.081	0.0589	0.0593	0.0649	0.0590	0.0715
总计 <sup>1</sup>	0.1525	0.2245	0.2102	0.4595	0.4260

表3. 化合物B与SMCC HD 90的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.1049	0.2288	0.3447	0.3125	0.8524
1.021	0.1359	0.0579	0.0732	0.0597	0.1225
1.081	0.0547	0.0574	0.0665	0.0589	0.0699
1.163					0.0527
1.674	0.0631				0.0541
总计 <sup>1</sup>	0.3586	0.3441	0.4844	0.4310	1.1516

表4. 化合物B与Avicel DG的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.1060	0.2191	0.1894	0.3141	0.3421
1.022		0.0431		0.0776	0.0354
1.081	0.0595	0.0580	0.0633	0.0643	0.0674
1.674				0.0339	
总计 <sup>1</sup>	0.1655	0.3202	0.2527	0.4900	0.4449

表5. 化合物B与Pearlitol 200的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0928	0.1412	0.1101	0.1851	0.2215
1.022	0.0522			0.0410	
1.081	0.0608	0.0625	0.0645	0.0599	0.0663
总计 <sup>1</sup>	0.2058	0.2037	0.1746	0.2860	0.2878

表6. 化合物B与无水乳糖DT的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0996	0.1484	0.1106	0.2007	0.1314
1.021				0.0767	
1.081	0.0604	0.0640	0.0614	0.0654	0.0666
总计 <sup>1</sup>	0.1599	0.2124	0.1720	0.3428	0.1981

表7. 化合物B与Starch 1500的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0969	0.1842	0.3354	0.2427	0.5712
1.081	0.0563	0.0552	0.0587	0.0606	0.0661
1.163					0.0392
1.669					0.0324
1.835					0.0426
总计 <sup>1</sup>	0.1533	0.2395	0.3941	0.3033	0.7515

表8. 化合物B与柠檬酸的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
0.166			0.0533		0.2171
RS-1	0.1038	0.1878	0.0963	0.2399	0.1138
0.628					0.0650
0.837			0.1078		0.2331
1.080	0.0571	0.0595	0.0433	0.0593	0.0389
1.101			1.3543		2.2651
1.122			16.0487		26.2109
1.163					0.0431
1.776			0.0611		0.1719
1.785			0.7484		2.1422
总计 <sup>1</sup>	0.1609	0.2473	18.5132	0.2992	31.5010

表9. 化合物B与富马酸的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.1041	0.1490	0.0949	0.1642	0.0942
1.081	0.0585	0.0480	0.0539	0.0513	0.0562
总计 <sup>1</sup>	0.1626	0.1970	0.1488	0.2155	0.1504

表10. 化合物B与酒石酸的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%

名称/RRT					
0.166			0.1385		0.3568
RS-1	0.1048	0.1872	0.1675	0.2275	0.1978
0.628			0.0478		0.1576
0.637					0.0347
0.836			0.1467		0.3472
0.966					0.0327
1.060			0.3192		0.2105
1.072			2.5501		1.7619
1.082	0.0624	0.0590		0.0672	
1.101			1.5421		3.1050
1.121			18.0858		33.2692
1.162					0.0347
1.775			0.0651		0.2025
1.784			0.7578		2.3295
总计 <sup>1</sup>	0.1672	0.2461	23.8208	0.2948	42.0401

表11. 化合物B与Methocel E3 Premium LV的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
RH		11%	75%	11%	75%
名称/RRT					
RS-1	0.0782	0.1411	2.4203	0.2391	2.8987
0.657			0.0372		0.0429
0.712	0.0326				
1.022				0.0660	
0.798			0.0337		0.0528

1.080	0.0610	0.0619	0.0776	0.0593	0.0857
1.163					0.0500
1.669			0.0698		0.1414
1.674				0.0306	
1.694			0.0481		0.0770
1.867			0.0427		0.0704
总计 <sup>1</sup>	0.1718	0.2030	2.7295	0.3950	3.4190

表12. 化合物B与聚维酮K30的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
0.166					0.0362
RS-1	0.0999	0.2049	1.5751	0.2407	3.8513
0.657			0.0327		0.1174
0.795					0.0431
1.021	0.0399	0.0446	0.4369	0.0687	0.6190
1.080	0.0596	0.0673	0.0833	0.0623	0.1131
1.163					0.0301
1.835			0.0331		0.0506
总计 <sup>1</sup>	0.1994	0.3167	2.1610	0.3717	4.8607

表13. 化合物B与交联羧甲基纤维素钠<sup>3</sup>的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1					0.2385

1.019	0.2552	0.0652	0.2504	0.1483	0.1764
1.052	0.2843	0.2345	0.2325	0.2087	0.1921
1.868					0.2251
1.931					0.1800
总计 <sup>1</sup>	0.5395	0.2997	0.4828	0.3570	1.0121

表14. 化合物B与交聚维酮的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0991	0.2044	0.3873	0.2344	0.8837
0.658					0.0368
1.021		0.0499	0.1246	0.0471	0.1934
1.080	0.0597	0.0601	0.0619	0.0653	0.0657
1.163					0.0329
总计 <sup>1</sup>	0.1588	0.3144	0.5738	0.3467	1.2126

表15. 化合物B与羟基乙酸淀粉钠<sup>3</sup>的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
0.561					0.0413
RS-1	0.0978	0.2005	11.8015	0.2199	23.3999
0.628					0.0453
0.657			0.7556		2.3693
0.700			0.0701		0.1347
0.722					0.0419

0.798			0.2115		0.6516
0.936			0.0421		0.0487
1.020	0.0388	0.0420	0.1436	0.0752	0.1899
1.053	0.0346	0.0304		0.0307	
1.078	0.0345	0.0333	0.1843	0.0352	0.3374
1.109					0.0489
1.116					0.0548
1.535					0.0410
1.606					0.0427
1.667			0.1042		0.2943
1.692			0.1156		0.2175
1.705					0.0317
1.741			0.0301		0.0423
1.782			0.0515		0.1052
1.826			0.0412		0.1014
1.833			0.1338		0.1722
1.847					0.0602
1.865			0.8949		2.4785
1.878			0.0527		0.5305
1.881			0.0632		
1.888			0.6393		1.4322
1.899					0.2936
1.909					0.0879
1.967					0.0542
1.982					0.1604

2.004					0.0356
2.051					0.1487
总计 <sup>1</sup>	0.2058	0.3062	15.3350	0.3610	33.6939

表16. 化合物B与胶体二氧化硅的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0909	0.1952	0.1157	0.2536	0.2938
1.022	0.0495				
1.082	0.0622	0.0597	0.0662	0.0672	0.0694
1.163					0.0304
总计 <sup>1</sup>	0.2026	0.2548	0.1819	0.3208	0.3937

表17. 化合物B与滑石的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0985	0.1838	0.2128	0.2240	0.2989
1.022				0.0516	
1.081	0.0592	0.0593	0.0656	0.0603	0.0732
总计 <sup>1</sup>	0.1577	0.2431	0.2784	0.3358	0.3721

表18. 化合物B与硬脂酸镁的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.1026	0.1900	0.2694	0.2545	0.4371

1.022			0.0746	0.0459	0.0436
1.081	0.0607	0.0627	0.0649	0.0657	0.0700
1.869					0.0306
总计 <sup>1</sup>	0.1634	0.2527	0.4089	0.3660	0.5813

表19. 化合物B与硬脂酰醇富马酸钠的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0947	0.2203	0.2226	0.2574	0.3665
0.795					0.0406
1.022	0.0405		0.0534	0.0701	0.0481
1.081	0.0592	0.0616	0.0634	0.0590	0.0710
1.868					0.0317
总计 <sup>1</sup>	0.1945	0.2819	0.3394	0.3865	0.5580

表20. 化合物B与硬脂酸50蔬菜级的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.0908	0.1121	0.1119	0.1306	0.1107
1.022	0.0441			0.0426	
1.082	0.0580	0.0599	0.0641	0.0648	0.0663
总计 <sup>1</sup>	0.1929	0.1721	0.1760	0.2379	0.1771

表21. 化合物B与Opadry AMB II蓝色的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%

名称/RRT					
RS-1	0.1059	0.1520	5.0623	0.1947	7.4602
0.657			0.2100		0.5264
0.701			0.0450		0.0890
0.722					0.0540
0.799			0.0661		0.1375
0.937					0.0447
0.965					0.0327
1.021	0.0911	0.0894	0.1555	0.0951	0.1396
1.080	0.0547	0.0585	0.0936	0.0639	0.1076
1.669			0.1557		0.3814
1.694			0.1109		0.2010
1.784			0.0323		0.0515
1.835			0.1696		0.2694
1.867			0.1551		0.3655
1.890			0.1093		0.2835
1.933					0.0307
总计 <sup>1</sup>	0.2517	0.2998	6.3653	0.3538	10.1749

表22.Cpd A的各种组合物的%LC。

时间, 周	0	1	1	2	2
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%
<b>组成</b>					
仅 Cpd B	102.973	98.824	102.663	100.211	101.800
Cpd B 与 SMCC HD 90	101.294	98.919	94.656	99.785	97.355
Cpd B 与 Avicel DG	100.686	98.831	98.264	98.061	98.591

Cpd B 与 Pearlitol 200	101.069	98.159	106.870	98.744	99.178
Cpd B 与无水乳糖 DT	95.722	98.490	100.079	99.150	100.503
Cpd B 与 Starch 1500	96.006	97.788	97.792	97.924	96.014
Cpd B 与柠檬酸	102.767	102.104	82.265	102.603	67.003
Cpd B 与富马酸	97.236	101.115	100.882	100.395	101.072
Cpd B 与酒石酸	101.515	90.522	74.378	101.954	57.898
Cpd B 与 Methocel E3 Premium LV	97.985	100.989	87.710	100.269	91.767
Cpd B 与聚维酮 K30	100.637	93.607	93.630	99.547	94.779
Cpd B 与交联羧甲基纤 维素钠	5.610	6.356	5.725	6.623	9.130
Cpd B 与交聚维酮	101.128	98.723	101.047	100.487	97.175
Cpd B 与羟基乙酸淀粉 钠	56.110	56.344	48.821	55.370	37.815
Cpd B 与胶体二氧化硅	103.578	99.804	99.734	103.690	101.215
Cpd B 与滑石	99.610	96.852	98.445	100.861	100.911
Cpd B 与硬脂酸镁	98.898	95.884	99.056	101.717	97.991
Cpd B 与硬脂酰醇富马 酸钠	103.035	101.988	101.166	101.897	99.324
Cpd B 与硬脂酸 50 蔬菜 级	104.835	102.700	102.644	103.109	101.309
Cpd B 与 Opadry AMB II 蓝	103.238	102.957	91.651	100.040	87.089

### 实例2. 配方研究。

[0106] 赋形剂相容性研究评估了单个赋形剂,作为与化合物B的二元混合物。开发的第二阶段使用赋形剂相容性的数据将最稳定的赋形剂与三个水平的稳定剂组合,以评估这些对化合物B的总RS的协同影响。对富马酸、柠檬酸和酒石酸作为共混物(模拟以5mg/剂量递送化合物B和以50mg/剂量递送化合物B)中的稳定剂进行评估,以包括最低和最高剂量之间的

数据。每种稳定剂均以与5mg剂量的化合物B的1x和5x比率，与50mg剂量的化合物B的0.1x比率评估。还设置了使用相同赋形剂但不含稳定剂的对照制品，以评估稳定剂对赋形剂的功效。

[0107] 对于表23中列出的每种共混配制品，赋形剂和API的所需量按重量单独分配并通过20目筛进行筛分。将经筛分的材料转移到合适尺寸的玻璃瓶中并手动共混5分钟。共混物制备包括添加3颗玻璃珠并涡旋封闭的小瓶以混合成分30-60秒，以确保充分混合。每种共混配制品均以填充在5个小瓶中的5g批次大小制备。将每种共混物的小瓶均储存在50°C/11%RH和50°C/75% RH两种条件下，并在t=0、1周和2周时取样。在每个时间点测试共混物的测定值和RS。

表23. 用于稳定性评估的配制品。

成分	5 mg 共混物， 5x 稳定剂		5 mg 共混物， 1x 稳定剂		50 mg 共混物， 0.1x 稳定剂		5 mg 共混物， 无稳定剂（对照）	
	% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位
Cpd B <sup>1</sup>	8.30	8.30	8.30	8.30	55.30	83.00	8.30	8.30
富马酸或酒石酸或柠檬酸	25.00	25.00	5.00	5.00	3.30	5.00	0.00	0.00
无水乳糖 DT	46.20	46.20	66.20	66.20	20.90	31.35	71.20	71.20
Avicel DG	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	22.50	15.00	15.00
Polyplasdone	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	7.50	5.00	5.00
XL								
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.75	0.50	0.50
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	150.00	100.00	100.00

<sup>1</sup>Cpd B碱与盐的换算系数:1.70

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 1.6409% (C1780-142)

S = 总残留溶剂 = 0.4090 (获得自CofA)

P = 纯度% = 100.0% (获得自CofA)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100-1.6409-0.4090) × 100.0/100 × 519.63/864.02 = 58.9081%

修正系数计算

修正系数=100/效力=100/58.9081=1.70

实例3.与富马酸的共混物。

[0108] 在每个稳定性条件下,含有比率为1:1 (1x)、1:5 (5x)、和10:1 (0.1x)的化合物B碱与富马酸的共混物呈现RS-1在t=0时约0.05%至t=2周时约0.15%的范围内增加,并且总RS从t=0时0.05%至t=2周时的0.3%的增加(表24-表26)。与制造的不含任何酸稳定剂的配制品相比,这些共混物的总RS值相对较低(表27)。值得注意的是,所有含有富马酸的共混物在降解方面的应答相似,并且数据中有一个意想不到的趋势,即与在50°C/11% RH储存的样品相比,在50°C/75% RH下储存的样品具有相对较低的降解水平。

[0109] 已确定以下相关物质(RS):

[0110] RS-1

[0111] RS-2

[0112] RS-3

表24.5X富马酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	103.48	102.45	85.38	102.153	107.683
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.062	0.073	0.054	0.077	0.067
RS-2	--	--	--	0.052	0.062
1.081	--	--	--	0.121	--
1.104	--	0.05	--	--	--
<b>总计</b>	0.0623	0.12	0.05	0.2496	0.1287

表25.1X富马酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	106.265	106.33	89.84	105.077	97.892
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.063	0.099	0.065	0.101	0.084
RS-2	--	0.056	--	0.071	0.062
1.082	--	--	--	--	0.091
1.129	--	--	--	0.061	--
<b>总计</b>	0.0537	0.14	0.074	0.2551	0.1498

表26.0.1X富马酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	90.363	99.47	87.86	105.234	96.598
<b>名称/RRT</b>					

RS-1	0.054	0.093	0.074	0.121	0.092
RS-2	--	0.051	--	0.071	--
1.038	--	--	--	0.063	--
1.082	--	--	--	--	0.058
<b>总计</b>	0.0537	0.14	0.074	0.2551	0.1498

表27. 不含稳定剂的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	101.362	107.76	103.26	99.796	98.595
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.058	0.12	0.126	0.145	0.163
RS-2	--	0.056	--	0.069	0.059
RS-3	--	--	--	0.084	--
0.544	--	--	--	--	0.053
1.082	--	--	--	--	0.075
<b>总计</b>	<b>0.0584</b>	<b>0.18</b>	<b>0.13</b>	<b>0.2988</b>	<b>0.3499</b>

实例4. 与柠檬酸的共混物。

[0113] 在每个稳定性条件下, 含有比率为1:1 (1x)、1:5 (5x)、和10:1 (0.1x) 的化合物B碱与柠檬酸的共混物呈现RS-1在t=0时约0.05%至t=2周时约0.17%的范围内增加, 并且总RS从t=0时0.05%至t=2周时的5.2%的增加(表28-表30)。

表28. 5X柠檬酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%

<b>Cpd B 回收率%</b>	98.196	110.71	110.7	113.789	103.237
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.058	0.083	0.13	0.106	0.159
RS-2	--	0.056	0.053	0.067	--
1.037	--	--	--	0.07	--
1.082	--	--	--	--	0.065
1.16	--	--	1.587	--	0.433
1.193	--	--	--	--	4.576
<b>总计</b>	<b>0.0579</b>	<b>0.14</b>	<b>1.77</b>	<b>0.2426</b>	<b>5.2331</b>

表29.1X柠檬酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	102.899	98.6	117.5	104.335	106.174
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.061	0.074	0.098	0.097	0.173
RS-2	0.051	0.053	0.066	0.059	--
1.037	--	--	--	0.082	--
1.082	--	--	--	--	0.073
1.16	--	--	--	--	0.113
1.193	--	--	--	--	1.478
<b>总计</b>	<b>0.1125</b>	<b>0.13</b>	<b>0.16</b>	<b>0.2383</b>	<b>1.8382</b>

表30.0.1X柠檬酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%

<b>Cpd B 回收率%</b>	104.152	104.01	99.74	104.591	102.659
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	0.064	0.091	0.075	0.12	0.096
RS-2	--	0.054	--	0.068	0.054
1.038	--	--	--	0.059	--
1.082	--	--	--	--	0.059
1.193	--	--	--	--	0.18
<b>总计</b>	<b>0.064</b>	<b>0.15</b>	<b>0.075</b>	<b>0.2463</b>	<b>0.3886</b>

## 实例5. 与酒石酸的共混物。

[0114] 在每个稳定性条件下,含有比率为1:1 (1x)、1:5 (5x)、和10:1 (0.1x)的化合物B碱与酒石酸的共混物呈现RS-1在t=0时约0.05%至t=2周时约0.11%的范围内增加,并且总RS从t=0时0.05%至t=2周时的2.5%的增加(表31-表33)。

表31.5X酒石酸的稳定性数据

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2
<b>温度, °C</b>	--	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>	--	11%	75%	11%	75%
<b>Cpd B 回收率%</b>	70.451	98.47	82.03	99.15	99.759
<b>名称/RRT</b>					
RS-1	--	0.064	0.054	0.083	0.075
RS-2	--	0.051	--	0.052	--
1.082	--	--	--	0.086	--
1.113	--	--	--	--	0.347
1.16	--	--	--	--	0.199
1.1195	--	--	--	--	1.957
<b>总计</b>	<b>--</b>	<b>0.12</b>	<b>0.21</b>	<b>0.2215</b>	<b>2.5785</b>

表32.1X酒石酸的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
温度, °C	--	50°C	50°C	50°C	50°C
RH	--	11%	75%	11%	75%
Cpd B 回收率%	100.305	98.08	91.57	113.18	102.463
名称/RRT					
RS-1	0.061	0.073	0.062	0.095	0.092
RS-2	--	--	0.057	0.076	--
RS-3	--	0.06	--	--	--
1.038	--	--	--	0.074	--
1.086	--	--	0.077	--	--
1.128	--	--	--	0.053	0.12
1.153	--	--	0.245	--	0.128
1.1195	--	--	--	--	1.201
总计	0.0606	0.13	0.44	0.2976	1.5411

表33.0.1X酒石酸的稳定性数据

时间, 周	0	1	1	2	2
温度, °C	--	50°C	50°C	50°C	50°C
RH	--	11%	75%	11%	75%
Cpd B 回收率%	101.081	100.85	94.27	103.508	96.957
名称/RRT					

RS-1	0.061	0.079	0.473	0.111	0.11
RS-2	--	--	--	--	0.052
RS-3	--	--	0.051		
0.527	--	--	0.101	--	--
1.068	--	--	0.432	--	--
1.091	--	--	0.22	0.089	0.067
1.11	--	--	0.24	--	--
1.158	--	--	0.602	--	--
1.125	--	--	0.056	--	--
<b>总计</b>	<b>0.0613</b>	<b>0.08</b>	<b>2.18</b>	<b>0.2002</b>	<b>0.2288</b>

#### 实例6. 制造方法和剂型。

[0115] 共混物评估研究的结果用于设计下一组制造方法选择和剂型选择的实验。评估了使用直接共混和湿法制粒方法的剂量范围为5mg-50mg的片剂和胶囊递送系统。共混物的定性组成保持与共混物研究中评估的相似。

[0116] 除此之外,还设计了不含富马酸,并用Starch1500®取代Polyplasdone™ XL的对照配制品。

[0117] 设计了一系列13个实验来评估制造方法和剂型的影响。实验1-3设计为单一普通直接共混,分为三种方式,以配制5mg和10mg剂量,作为剂量比例配制品。第一部分用于制造化合物B片剂,5mg,第二部分用于制造化合物B片剂,10mg,并且第三部分用于制造化合物B胶囊,5mg。类似地,实验4-6设计为单一普通湿法制粒共混,分为三种方式。第一部分用于制造化合物B片剂,5mg,第二部分用于制造化合物B片剂,10mg,并且第三部分用于制造化合物B胶囊,5mg。35mg和50mg片剂和胶囊设计成共混重量为200mg/剂量的剂量相似的配制品。通过在天平上单独称量每种片剂的共混物、手动填充模具并使用旋转压机上的单冲压来压制片剂。在分析天平上手动进行封装。以下列出了共13个实验中每个实验的剂量和制造方法。

实验编号	形式	剂量	共混	富马酸?
1	片剂	5 mg	直接共混	Y
2	片剂	10 mg	直接共混	Y
3	胶囊	5 mg	直接共混	Y
4	片剂	5 mg	湿法制粒	Y
5	片剂	10 mg	湿法制粒	Y
6	胶囊	5 mg	湿法制粒	Y
7	片剂	35 mg	直接共混	Y
8	片剂	35 mg	湿法制粒	Y
9	胶囊	50 mg	直接共混	Y
10	胶囊	50 mg	湿法制粒	Y
11	片剂	5 mg	直接共混	N
12	片剂	10 mg	直接共混	N
13	片剂	35 mg	直接共混	N

表34. 直接共混配制品。

实验号	#1: 片剂 5 mg #2: 片剂 10 mg #3: 5 mg 胶囊			#7: 片剂 35 mg	#9: 50 mg 胶囊		
成分	5 mg/10 mg 普通共混物	5 mg 规格	10 mg 规格	35 mg 规格	50 mg 规格		
	% w/w	mg/单位		% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位
化合物 B 游离碱	5.00	5.00 (8.35) <sup>1</sup>	10.00 (16.70) <sup>1</sup>	17.50	35.00 (58.45) <sup>1</sup>	25.00	50.00 (83.50) <sup>1</sup>

富马酸	5.00	5.00	10.00	17.50	35.00	25.00	50.00
无水乳糖	69.50	69.50 (66.15) <sup>1</sup>	139.00 (132.30) <sup>1</sup>	44.50	89.00 (65.55) <sup>1</sup>	29.50	59.00 (25.50) <sup>1</sup>
Avicel DG	15.00	15.00	30.00	15.00	300	15.00	30.00
交聚维酮	5.00	5.00	10.00	5.00	100	5.00	10.00
硬脂酸镁	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	0.50	1.00
总计	100.00	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00	200.00

## \*效力计算

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 0.3 (获得自CofA)

S = 总残留溶剂 = 0.1234 (获得自CofA)

P = 纯度% = 99.95% (获得自CofA)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100 - 0.3 - 0.1234) × 99.95/100 × 519.63/864.02 = 59.8564%

## 修正系数计算

修正系数 = 100/效力 = 100/59.8564 = 1.67

表35. 湿法制粒配制品。

实验号	#4: 片剂 5 mg #5: 片剂 10 mg #6: 5 mg 胶囊			#8: 片剂 35 mg	#10: 50 mg 胶囊		
成分	5 mg/10 mg 普通共混物	5 mg 规格	10 mg 规格	35 mg 规格		50 mg 规格	
	% w/w	mg/单位		% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位
颗粒内成分							
化合物 B 游离碱	5.00	5.00 (8.35) <sup>1</sup>	10.00 (16.70) <sup>1</sup>	17.50	35.00 (58.45) <sup>1</sup>	25.00	50.00 (83.50) <sup>1</sup>

富马酸	5.00	5.00	10.00	17.50	35.00	25.00	50.00
无水乳糖	49.50	49.50 (46.15) <sup>1</sup>	99.00 (92.30) <sup>1</sup>	24.50	49.00 (25.53) <sup>1</sup>	24.50	49.00 (15.50) <sup>1</sup>
Avicel DG	15.00	15.00	30.00	15.00	30.00	15.00	30.00
颗粒外成分							
无水乳糖	20.00	20.00	40.00	20.00	40.00	5.00	10.00
交聚维酮	5.00	5.00	10.00	5.00	10.00	5.00	10.00
硬脂酸镁	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00	0.50	1.00
总计	100.00	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00	200.00

\*效力计算

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 0.3 (获得自CofA)

S = 总残留溶剂 = 0.1234 (获得自CofA)

P = 纯度% = 99.95% (获得自CofA)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100-0.3-0.1234) × 99.95/100 × 519.63/864.02 = 59.8564%

修正系数计算

修正系数 = 100/效力 = 100/59.8564 = 1.67

表36. 对照配制品。

实验号	#11: 片剂 5 mg #12: 片剂 10 mg			#13: 片剂 35 mg	
	% w/w	5 mg 规格	10 mg 规格	% w/w	35 mg 规格
		mg/单位			
化合物 B 游离碱	5.00	5.00 (8.35) <sup>1</sup>	10.00 (16.70) <sup>1</sup>	17.50	35.00 (58.45) <sup>1</sup>
无水乳糖	74.50	74.50	149.00	62.00	124.00

		(71.1 5) <sup>1</sup>	(142. 30) <sup>1</sup>		(100.5 5) <sup>1</sup>
Avicel DG	15.00	15.00	30.00	15.00	30.00
Starch 1500	5.00	5.00	10.00	5.00	10.00
硬脂酸镁	0.50	0.50	1.00	0.50	1.00
总计	100.00	100.00	200.00	100.00	200.00

[0118] 将每批或13批中的10单位成品(片剂或胶囊)包装到30cc瓶中,感应密封(induction sealed),并用28mm瓶盖拧紧。每个批次共包装7瓶,并在以下两种加速条件下评估稳定性:50°C/75% RH,50°C/11%RH。在t=0、1周、2周和5周时间点评估样品的测定值/RS。

[0119] 使用的瓶子:30cc广口药用圆形白瓶

[0120] 药品塑料和瓶盖公司(Drug plastics and closures Inc)项目号0030GAX101

[0121] 使用的瓶盖:28mm SecuRx RbTx White FS M1 w/.035Pulp Prt 'SFYP' wht

[0122] 药品塑料和瓶盖公司项目号28CRG11101

[0123] 本研究的结果非常令人惊讶,也非常明确。与赋形剂相容性和共混物稳定性研究中观察到的数据相比,观察到通过直接共混或湿法制粒制造的片剂配制品(无论是否具有富马酸)都极不稳定。

[0124] 直接共混化合物B普通共混物经由直接共混制造,并用于制备片剂(5mg和10mg)和胶囊(5mg)。5mg片剂的总RS从t=0时的0.12%增加到在50°C/75% RH下储存至t=5周的样品的0.92%(表37)。相似地,10mg片剂的总RS从t=0时的0.11%增加到在50°C/75% RH下储存至t=5周的样品的0.71%(表38)。与片剂相比,胶囊(5mg)相对稳定。胶囊的总RS在t=0时为0.11%,并且在50°C/75% RH下储存5周后增加至0.17%(表39)。

[0125] 片剂(35mg)和胶囊(50mg)两者也是使用直接共混制造方法制造的。片剂(35mg)的总RS从t=0时的0.12%增加到t=2周50°C/75%RH时的0.44%和t=5周50°C/75% RH时的0.39%(表43)。与35mg片剂相比,50mg胶囊相对稳定。胶囊(50mg)的总RS从t=0时的0.11%增加到t=2周50°C/75% RH时的0.17%和5周50°C/75% RH时的0.12%(表45)。

[0126] 湿法制粒通过湿法制粒制造化合物B的普通共混物,以制备片剂(5mg和10mg)和胶囊(5mg)。5mg片剂的总RS从t=0时的0.10%增加到在50°C/75% RH下储存至t=5周的样品的1.76%(表40)。10mg片剂的总RS从t=0时的0.10%增加到在50°C/75% RH下储存至t=5周的样品的1.51%(表41)。胶囊(5mg)的总RS从t=0时的0.10%增加到在50°C/75% RH储存t=5周的0.78%(表42)。

[0127] 还按照湿法制粒制造片剂(35mg)和胶囊(50mg)。观察到片剂(35mg)的总RS从t=0时的0.10%增加到在50°C/75% RH储存t=5周后的0.64%(表44)。胶囊的总RS从t=0时的0.11%增加到在50°C/75%RH储存t=5周后的0.26%(表46)。

[0128] 湿法制粒趋势的数据与直接共混观察到的数据相似,与通过湿法制粒制造的片剂

相比,化合物B胶囊相对稳定。然而,通过湿法制粒制造的胶囊总RS的增加大于通过直接共混制造的胶囊中观察到的增加。

[0129] 对照配制品不含富马酸和交聚维酮且添加Starch1500®的三种对照配制品呈现出最高水平的RS(表47、48、和49,分别为5mg、10mg和35mg片剂)。这些没有进一步评估。

[0130] 用于给定制造工艺的片剂和胶囊都是由普通共混物产生的,因此消除了对所获得结果的解释中的任何偏差。总体而言,化合物B的胶囊与化合物B的片剂相比明显更稳定。与通过湿法制粒制造的胶囊相比,通过直接共混制造方法制造的胶囊具有更好的稳定性。这是令人惊讶的,因为压制片剂通常被认为比胶囊更稳定,因为胶囊壳中存在水分。我们的假设是,用于生成片剂的压缩力影响药物物质的晶体结构,从而加速降解。使用直接共混方法制造的胶囊配制品的表现也与第3部分中生成的共混稳定性数据相似,进一步表明制造片剂时的压缩力可能对稳定性有影响。将此配制品中使用的HPMC胶囊设计成适用于水分敏感和吸湿共混物,因此推断这些胶囊中的水分被紧密结合并且可能无法水解。

表37. 通过直接共混制造的5mg片剂的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	110.0	107.17	107.1	112.4	110.3	103	103.6
名称/RRT							
0.173	8.34	8.46	8.66	8.91	8.6	7.81	8.36
RS-1	0.12	0.27	0.3	0.34	0.36	0.36	0.5
0.400							0.28
0.428							0.06
0.501							0.03
0.680							0.04
1.028		0.04	0.44	0.06	0.05	0.05	0.07
RS-2		0.04	0.03	0.03			0.03
1.050			0.04	0.05	0.05	0.04	0.04
1.069							0.03
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03
2.031							0.03
总计	0.12	0.27	0.3	0.45	0.46	0.4	0.92

表38.通过直接共混制造的10mg片剂的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	103.9	103.7	101.3	106.5	107.2	104.2	101.7

名称/RRT							
0.173	9.09	9.17	8.83	9.44	9.57	9.06	9.38
RS-1	0.11	0.29	0.31	0.38	0.38	0.43	0.45
0.403							0.21
0.431							0.04
0.681							0.03
1.031		0.043	0.04	0.05	0.05		0.05
RS-2		0.035	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03
1.045						0.04	
1.049	0.04		0.03	0.05	0.04	0.03	
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	
总计	0.11	0.29	0.31	0.48	0.43	0.48	0.71

表39.通过直接共混制造的5mg胶囊的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	102.9	99.5	102.6	98.6	103.2	99.3	97
名称/RRT							
0.173	8.34	8.9	9.35	8.58	9.11	8.55	8.6
RS-1	0.11	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12
1.028		0.04	0.04	0.05	0.05		0.05
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
1.042			0.03	0.04	0.04	0.03	0.03
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03
总计	0.11	0.11	0.11	0.16	0.17	0.12	0.17

表40. 通过湿法制粒共混制造的5mg片剂的稳定性概况。

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>温度, °C</b>		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	91.3	91.8	94	94.8	95.9	91.5	85.8
<b>名称/RRT</b>							
0.173	9.17	9.47	9.38	9.8	9.71	9.68	9.11
RS-1	0.10	0.2	0.21	0.26	0.33	0.33	0.53
0.291							0.03
0.403			0.04		0.23		1.03
0.432							0.15
0.563							0.04
1.031		0.04	0.04	0.04	0.04		0.05
1.042		0.03	0.03	0.04	0.04	0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.03		0.04	
1.139	0.03	0.03	0.03		0.03		
2.022				0.07	0.05	0.04	0.04
<b>总计</b>	0.10	0.2	0.21	0.33	0.61	0.33	1.76

表41. 通过湿法制粒共混制造的10mg片剂的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	89.8	89.8	89.1	91.9	90.8	91.7	88.1
名称/RRT							
0.173	9.24	9.1	9.16	9.35	9.48	9.74	9.32
RS-1	0.10	0.19	0.19	0.24	0.27	0.32	0.44
0.404					0.14	0.04	0.87
0.433							0.1
0.564							0.03
1.031		0.04	0.04	0.04	0.04		0.05
1.042		0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	
1.139	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
2.032		0.05	0.1	0.08	0.07	0.11	0.06
2.022							0.03
总计	0.10	0.19	0.3	0.32	0.48	0.43	1.51

表42. 通过湿法制粒共混制造的5mg胶囊的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	92.1	91.1	90.8	93.4	95.6	91.2	93
名称/RRT							
0.174	8.83	8.94	8.88	8.74	9.3	8.32	9.03
RS-1	0.10	0.15	0.15	0.19	0.2	0.07	0.25
0.396			0.04	0.07	0.16		0.42
0.424						0.35	0.03
1.028		0.04	0.04	0.04	0.04		0.05
1.042			0.03	0.04	0.04	0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02
1.139	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
2.031			0.05	0.075		0.04	0.06
总计	0.10	0.15	0.15	0.33	0.36	0.42	0.78

表43. 通过直接共混制造的35mg片剂的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	111.3	108.3	109.1	112.1	112.5	111.5	107.4
名称/RRT							
0.173	9.26	9.1	9.3	9.4	9.47	9.44	9.11

RS-1	0.12	0.25	0.28	0.34	0.32	0.42	0.32
0.405							0.07
1.027		0.04	0.04	0.05	0.06		0.04
1.049	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	
1.052						0.04	
RS-2		0.04	0.03	0.03	0.04	0.04	
1.140	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03
<b>总计</b>	0.12	0.25	0.28	0.44	0.44	0.42	0.39

表44. 通过湿法制粒共混制造的35mg片剂的稳定性概况。

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>温度, °C</b>		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	91.3	89	87.9	87	90.9	86.9	86.6
<b>名称/RRT</b>							
0.173	9.11	9.08	8.96	8.89	9.13	8.99	8.91
RS-1	0.10	0.15	0.16	0.17	0.19	0.2	0.25
0.403							0.29
1.028		0.04	0.04	0.04	0.04		0.03
1.042		0.03	0.03	0.04	0.03	0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	
1.139	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03		
1.071							0.1
<b>总计</b>	0.10	0.15	0.16	0.17	0.19	0.2	0.64

表45. 通过直接共混制造的50mg胶囊的稳定性概况。

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>温度, °C</b>		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	94.1	98.1	100.7	100	104.5	101.2	105.7

名称/RRT							
0.173	8.47	9.03	9.18	9.17	9.44	9.21	9.66
RS-1	0.10	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
1.028		0.04	0.04	0.04	0.05		0.05
1.042		0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.04
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
1.139	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04		0.03
总计	0.10	0.11	0.12	0.12	0.17	0.12	0.12

表46. 通过湿法制粒共混制造的50mg胶囊的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	92.3	96.2	96.4	97.4	96.3	95.5	95.4
名称/RRT							
0.173	9.13	9.69	9.7	9.72	9.74	9.62	9.58
RS-1	0.10	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.14
0.403							0.12
1.029		0.04	0.04	0.04	0.05		0.04
1.042		0.04	0.03	0.04	0.04	0.04	
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02
1.139	0.03	0.04	0.04	0.04	0.03		
总计	0.10	0.12	0.12	0.12	0.17	0.12	0.26

表47. 通过直接共混制造的5mg片剂(对照配制品)的稳定性概况。

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	99.7	97.8	99.9	100.2	98.9	97	94.5
名称/RRT							

0.170	0.08	0.14	0.13	0.13	0.11	0.13	0.03
RS-1	0.11	0.44	0.52	0.54	0.65	0.65	1
0.396			0.06		0.21		0.78
0.434							0.12
0.477							0.04
0.534							0.04
0.683					0.04		0.12
0.842							0.09
1.029		0.04	0.04	0.04	0.05		0.05
1.049	0.03	0.03	0.03	0.04		0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	
1.108					0.03	0.03	0.04
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03
1.965							0.09
<b>总计</b>	<b>0.11</b>	<b>0.44</b>	<b>0.6</b>	<b>0.54</b>	<b>0.92</b>	<b>0.65</b>	<b>2.36</b>

表48. 通过直接共混制造的10mg片剂(对照配制品)的稳定性概况

<b>时间, 周</b>	0	1	1	2	2	5	5
<b>温度, °C</b>		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
<b>RH</b>		11%	75%	11%	75%	11%	75%
<b>% LC</b>	99.1	98.6	97.6	102	99.2	95.4	93.7
<b>名称/RRT</b>							
0.173	0.10	0.13	0.13	0.13	0.11	0.14	0.03
RS-1	0.11	0.44	0.45	0.58	0.66	0.66	0.77
0.406					0.22		0.65
0.434							0.09
0.534							0.03
0.683					0.04		0.1
0.809							0.03

0.842							0.08
1.031		0.04	0.04	0.05	0.04		0.06
1.112							0.04
1.049	0.03	0.03	0.03	0.04			
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	
1.109					0.04	0.03	
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	0.03
1.968							0.07
<b>总计</b>	0.11a	0.44	0.45	0.63	0.88	0.66	1.82

表49. 通过直接共混制造的35mg片剂(对照配制品)的稳定性概况

时间, 周	0	1	1	2	2	5	5
温度, °C		50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C
RH		11%	75%	11%	75%	11%	75%
% LC	99.8	102.1	102.6	104	98.2	99.2	97.4
名称/RRT							
0.173	0.10	0.1	0.12		0.08	0.12	0.05
RS-1	0.11	0.35	0.55	0.49	0.79	0.63	0.84
0.405					0.07		0.74
0.434							0.07
0.682							0.06
0.842							0.04
1.032		0.04	0.04	0.04	0.05		0.06
1.049	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03	
RS-2		0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	
1.113							0.05
1.140	0.04	0.04	0.04	0.04	0.03		0.03
1.966							0.04
<b>总计</b>	0.11	0.35	0.55	0.49	0.91	0.63	1.81

实例7. 放大: 1kg。

[0131] 上一节中确定的直接共混和封装方法和配制品以约500g的共混量进行加工, 以制

成多种规格。将共混物手动填充到用于稳定性测试的胶囊中，因此下一步是放大共混物并在自动封装机上对其进行评估。这通过两阶段方法执行。首先，根据表50中所列的配方，生成5mg剂量和50mg剂量的1kg共混物，以包括所有规格。

表50. 5mg和50mg胶囊的配方表。

成分	5 mg 规格		50 mg 规格	
	% w/w	mg/单位	% w/w	mg/单位
化合物 A 游离碱	5.00	5.00	25.00	50.00
	8.35*	8.35*	41.75*	83.50*
富马酸	5.00	5.00	25.00	50.00
无水乳糖	69.50	69.50	29.50	59.00
	66.15*	66.15*	12.75*	25.50*
Avicel DG	15.00	15.00	15.00	30.00
交聚维酮	5.00	5.00	5.00	10.00
硬脂酸镁	0.50	0.50	0.50	1.00
总计	100.00	100.00	100.00	200.00
<b>封装</b>				
2 号 CS VCaps 加白色不透明		Capsugel 公司；代码：V44.900		

\*效力计算-1kg放大

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 0.3 (获得自CofA)

S = 总残留溶剂 = 0.1234 (获得自CofA)

P = 纯度% = 99.95% (获得自CofA)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100 - 0.3 - 0.1234) × 99.95 / 100 × 519.63 / 864.02 = 59.8564%

修正系数计算

修正系数 = 100 / 效力 = 100 / 59.8564 = 1.67

效力计算-2kg放大

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 0.6 (获得自CofA)

S = 总残留溶剂 = 0.4090 (获得自CofA)

P = 纯度% = 100.0% (获得自CofA)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100 - 0.6 - 0.4090) × 100.0 / 100 × 519.63 / 864.02 = 59.5341%

修正系数计算

修正系数=100/效力=100/59.5341=1.68

[0132] 两种共混物的制造方法相似并且如图1和图2所示。简而言之,对于5mg共混物,将化合物B与富马酸、Avicel DG、Polyplasdone XL和一半的无水乳糖DT共混250转。将另一半无水乳糖DT添加到此共混物中并再混合250转,然后与硬脂酸镁共混100转。50mg共混物的制造相同,只是将乳糖作为一份与富马酸、Avicel DG和Polyplasdone XL一起添加,250转。共混硬脂酸镁100转。两种共混物的物理性质列于表51中。

表51. 共混物的物理性质。

测试	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊
堆积密度 (g/mL)	0.51	0.50
振实密度 (g/mL)	0.76	0.69
豪斯纳比率	1.47	1.39
压缩指数 (%)	32	28
使用 flodex (孔 mm) 的流量	18	16
休止角	42	32

[0133] 将两种共混物在MG Flexalab自动封装机上封装。5mg共混物的填充重量范围为100mg±5%,相当于95-105mg,并且50mg共混物的填充重量范围为200mg±5%,相当于190-210mg,并且2号胶囊的平均空重测量为59.0mg,因此5mg胶囊的目标重量为159mg (154-164mg),并且50mg胶囊的目标重量为259mg (149-169mg)。

[0134] 通过重量分选机处理胶囊,并处理生成的数据以消除与由于封装机性能的错误相关的拒绝。5mg胶囊的接受率>94%,并且50mg胶囊的接受率>99%。因此,共混物似乎适合在高速封装机上加工。测试在封装开始、中间和结束时收集的胶囊的含量均匀性。5mg胶囊的可接受值为4.5-6,并且50mg胶囊的可接受值为1.9-3.5;数据呈现在表52中。表53中列出了封装处理参数。

表52. 封装参数I。

#	5 mg 胶囊			50 mg 胶囊		
	开始	中间	结束	开始	中间	结束
	0-20 min % LC	20-40 min % LC	40-60 min % LC	0-20 min % LC	20-40 min % LC	40-60 min % LC
1	99.7	102.8	104.1	103.4	100.6	104.2
2	96.4	101.4	103.5	103.7	99.4	103.9
3	96.8	105.4	104.4	102.7	100.6	103.4
4	99.9	98.3	103.1	103.4	100.1	102.3
5	101.4	101.7	105.3	103.0	99.8	103.9
6	101.4	100.8	106.2	103.6	100.2	103.4
7	100.9	101.6	103.9	103.3	99.9	103.5
8	101.6	102.4	105.5	103.2	99.5	103.3
9	98.2	100.8	102.9	103.2	198.0	103.7
10	105.0	99.5	100.2	103.8	99.6	104.3
平均值	100.1	101.5	103.9	103.3	99.8	103.6
% RSD	2.5	1.9	1.6	0.3	0.8	0.5

Min	96.4	98.3	100.2	102.7	98.0	102.3
Max	105.0	105.4	106.2	103.8	100.6	104.3
标准偏差	2.5	1.9	1.7	0.3	0.8	0.6
AV	6.0	4.6	4.5	2.5	1.9	3.5

表53. 封装参数II。

	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊	5 mg 胶囊	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊	50 mg 胶囊
平均空胶囊壳重量 (n = 50)	59.0	58.49	58.8	59.6	58.7	59.07
目标填充重量, mg	100.0	200.0	100.0	100.0	200.0	200.0
目标填充胶囊重量, mg	159.0	258.5	158.8	159.6	258.7	259.07
填充重量的± 5% 范围, mg	95.0 - 105.0	190.0 - 210.0	95.0 - 105	95.0 - 105	190.0 - 210.0	190.0 - 210.0
± 5%填充胶囊重量范围, mg	154.0 - 164.0	248.5 - 268.5	153.8 - 163.8	154.6 - 164.6	248.7 - 268.7	249.07 - 269.07
2 号 Vcaps 加闭合长度规格 (根据 Capsugel 公司), mm	17.70 - 18.30	17.70 - 18.30	17.70 - 18.30	17.70 - 18.30	17.70 - 18.30	17.70 - 18.30
封装参数						
设置参数	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊	5 mg 胶囊	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊	50 mg 胶囊
计量器	3 号	2 号	3 号	3 号	2 号	2 号

(Dosator)						
计量器高度, mm	7	12	7	7	12	12
压制头, mm	4	10	4	4	10	10
压实/压缩, mm	3	2	3	3	2	2
封装机速度, 胶囊/h	约 1500	约 1000	2250 - 2500	2250	2000	2000
粉床深度/高度, mm	16	39	16	16	39	39

实例8.放大:2kg。

[0135] 根据观察到的5mg剂量和50mg剂量的AV值,第一次放大到1kg被认为是成功的。进行2kg规模的5mg剂量和50mg剂量的第二阶段的放大。将每种共混物封装在2号白色不透明胶囊和**COLORISTA®**全色胶囊中。配方详情列于表50中,并且制造方法如图1、图2和图6中所示。封装工艺参数列于表53中。

[0136] 将每种配制品在25°C/60% RH和50°C/75% RH下稳定放置长达16周。基本原理是评估通过完整的制造方法加工后的封装共混物的稳定性并比较白色胶囊和**COLORISTA®**胶囊之间的RS趋势。

[0137] 按照以下配置,将用5mg或50mg的化合物B配制的白色和**COLORISTA®**胶囊包装在瓶以及泡罩中,并在25°C/60% RH和50°C/75%RH下稳定放置16周:

瓶装5mg胶囊(白色不透明);每瓶20粒胶囊

泡罩中的5mg胶囊(白色不透明);每个泡罩6粒胶囊

瓶装5mg胶囊(**COLORISTA®**);每瓶20粒胶囊

泡罩中的5mg胶囊(**COLORISTA®**);每个泡罩6粒胶囊

瓶装50mg胶囊(白色不透明);每瓶20粒胶囊

泡罩中的50mg胶囊(白色不透明);每个泡罩6粒胶囊

瓶装50mg胶囊(**COLORISTA®**);每瓶20粒胶囊

泡罩中的50mg胶囊(**COLORISTA®**);每个泡罩6粒胶囊

[0138] 使用了以下包装材料:

[0139] 瓶:30cc HDPE瓶,广口药用圆形白瓶

[0140] 盖子:28mm SecuRx RbTx white FSM1 w/.035pupl Prt 'SFYP' Wht

[0141] 泡罩材料:ALU-ALU泡罩

[0142] 对整个封装过程中收集的胶囊进行分层含量均匀性测试。化合物A的单个胶囊测定值(5mg胶囊)在96.6%-108.9%的范围内(表55)。此数据已通过运行结束时收集的复合样本进行了验证。共混均匀度结果列于表56中并在100.5%-103.8%的范围内。与共混均匀

度相比,含量均匀度的较大变化归因于观察到的空胶囊壳重量的变化。据报道,2号白色不透明VCaps加空胶囊的平均重量约为59mg,分布范围为50mg-65mg(表57)。5mg胶囊的填充重量列于100mg,范围为95-105mg。因此,空胶囊重量变化高达15mg,并且填充胶囊重量需要保持在10mg以内。为未来批次提出的解决方案是使用较小的胶囊尺寸,并可能将空胶囊按重量分类到较窄的重量范围,以避免含量均匀性测试中出现如此大的差异。50粒胶囊的含量均匀度结果列于表54中。这些在单个胶囊测定中的变化显著降低,由于更高的填充重量和共混物中允许的变化。

表54. 5mg和50mg批次的均匀度。

#	5 mg 胶囊	50 mg 胶囊
	%	%
1	101.1	100.7
2	100.5	100.8
3	100.7	101.2
4	103.8	98.3
5	101.1	101.2
平均值	101.4	100.4
%RSD	1.3	1.2
Min	100.5	98.3
Max	103.8	101.2

表55. 5mg胶囊的含量均匀度:放大批次2kg。

#	% LC							
	O - B*	O - M*	O - E*	复合物	C - B*	C - M*	C - E*	复合物
1	99.1	105.3	97.2	104.4	96.6	108.9	106.6	102.9
2	99.7	104.6	105.3	99.3	98.5	103.4	105.9	106.3
3	102.5	99.2	99.7	102.4	100.1	104.2	104.2	104.9
4	102.7	107.3	99.3	106.6	100.0	102.1	103.5	105.6
5	103.7	100.5	101.6	99.3	101.5	108.1	105.4	100.3
6	104.4	102.4	100.0	100.9	99.7	101.9	105.0	106.0
				100.4				102.4
				97.7				101.0
				103.9				95.3
				99.7				101.1
<b>平均</b>	102.0	103.2	100.5	101.5	99.4	104.8	105.1	102.6
<b>%RSD</b>	2.1	3.0	2.7	2.7	1.7	2.9	1.1	3.3
<b>Min</b>	99.1	99.2	97.2	97.7	96.6	101.9	103.5	95.3
<b>Max</b>	104.4	107.3	105.3	106.6	101.5	108.9	106.6	106.3
<b>标准偏差</b>	2.2	3.1	2.7	2.8	1.7	3.0	1.1	3.4
<b>AV 值</b>				6.7				9.2

O-B: 白色不透明胶囊; 封装运行开始

O-M: 白色不透明胶囊; 封装运行中间

O-E: 白色不透明胶囊; 封装运行结束

C-B: COLORISTA®; 封装运行开始

C-M: COLORISTA®; 封装运行中间

C-E: COLORISTA®; 封装运行结束

表56.50mg胶囊的含量均匀度。

#	%LC	#	%LC	#	%LC
1	99.0	13	100.6	26	99.3
2	100.2	14	100.0	27	101.3
3	101.4	15	99.1	28	100.3
4	99.1	16	100.1	29	101.5
5	99.7	17	99.9	30	99.2
6	101.9	18	100.9	<b>平均</b>	100.2
7	101.0	19	101.5	<b>%RSD</b>	1.0
8	100.6	20	100.1	<b>Min</b>	98.5
9	98.5	21	100.1	<b>Max</b>	101.9
10	99.8	22	101.5	<b>标准偏差</b>	1.0
11	99.1	23	98.9	<b>AV</b>	2.0
12	99.0	24	100.9		
		25	100.3		

表57.2号白色不透明Vcaps加-空胶囊壳的重量分选。

胶囊号	重量范围	%
191	50-57mg	18.41
352	57-61mg	33.84
494	61-65mg	47.50
3	65-100mg	0.28

[0143] 5mg胶囊的测定值在测试的单个时间点呈现显著变化。这是预期的,因为在含量均匀性测试期间观察到单个胶囊测定值的差异。在16周稳定性研究期间,50mg胶囊的测定值在预期变化范围内。在16周内,所有测试配制品的RS-1都保持在0.06%-0.07%范围内。所有样品的结果列于表58-表73中。

[0144] 在本研究中,两种规格的总RS似乎都超出了趋势。数据表明,在测试的所有样品和温度条件下,总RS最初从约0.20%-0.25%下降到在t=1周时的约0.16%-0.17%,并且在该水平保持长达4周。值得注意的是,将本研究的单个RS在>LOD但<LOQ的水平进行整合,以便在这些确实随时间增长或消失时呈现趋势。约RRT 1.922处的峰值低于LOQ,并在t=0后消失,这解释了RS下降的趋势。然而,在t=12周时,在每种配制品和包装配置中均观察到新的RS,这导致总RS更高。在25°C/60% RH和50°C/75% RH条件下观察到相对相似水平的这种较高水平的RS,并在16周的时间点保持不变。在本研究期间,包装配置不影响总RS。值得注意的是,在所有情况下,已知RS-1相对不受时间和温度的影响。图3呈现了总RS随时间的趋势。

表58. 瓶装5mg白色胶囊的稳定性概况;25°C,60%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.4	104.2	102.2	99.8	103.3	0
名称 /RRT						
RS-1	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
0.283						
1.048					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.579	0.05					
1.922	0.03					
总计	0.25	0.17	0.17	0.17	0.27	0.26
湿度%					1.7	1.7

表59. 瓶装5mg白色胶囊的稳定性概况; 50°C, 75%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.4	100.7	102	103.3	101.5	0
名称 /RRT						
RS-1	0.07	0.07	0.07	0.08	0.07	0.08
RS-2					0.04	0.03
0.283					0.05	0.05
1.048					0.05	0.04
1.072	0.06	0.06	0.07	0.06	0.08	0.08
1.117	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04
1.579	0.05					
1.922	0.03					
总计	0.25	0.17	0.19	0.18	0.32	0.32
湿度%					1.7	1.8

表60. 瓶装5mg COLORISTA®胶囊的稳定性数据; 25°C, 60% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.6	104.3	102.8	102.9	104.4	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.03	0.03
0.289						
1.048					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04
1.922	0.03					
总计	0.20	0.17	0.17	0.17	0.27	0.28
湿度%					1.7	1.7

表61. 瓶装5mg COLORISTA®胶囊的稳定性数据:50°C, 75% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.6	104.8	103.2	101.4	104	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.08
RS-2					0.04	0.04
0.289				0.04	0.06	0.05
1.048					0.04	0.04
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.922	0.03					
总计	0.20	0.17	0.18	0.21	0.34	0.33
湿度%					1.7	1.8

表62. 瓶装50mg白色胶囊的稳定性数据;25℃,60%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.9	103	101.2	100.8	100.6	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.06
RS-2					0.03	0.03
1.048					0.06	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.927	0.03	0.04	0.03			
总计	0.20	0.21	0.2	0.17	0.27	0.26
湿度%					2.2	2.1

表63. 瓶装50mg白色胶囊的稳定性数据;50℃,75%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.9	103	100.5	100.3	101.4	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
1.048					0.05	0.04
1.072	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.927	0.03					
总计	0.20	0.18	0.18	0.18	0.27	0.26
湿度%					2.4	1.8

表64. 瓶装50mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据;25℃,60% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.1	101.8	100.7	101.6	102	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06
RS-2					0.04	0.03
1.048					0.06	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.07	0.08	0.07
1.118	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.923	0.04					
总计	0.20	0.16	0.17	0.17	0.28	0.25
湿度%					2.3	2.2

表65. 瓶装50mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据; 50°C, 75% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.1	101.4	101.9	102.7	100.1	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.03	0.03
1.048					0.05	0.04
1.072	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07
1.118	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.923	0.04					
总计	0.20	0.17	0.17	0.18	0.26	0.25
湿度%					2.3	1.8

表66. 泡罩中5mg白色胶囊的稳定性数据; 25°C, 60%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.4	99.6	100.6	99.8	101.1	0
<b>名称/RRT</b>						
RS-1	0.07	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
1.048					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07
1.117	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04
1.579	0.05	0.04	0.04			
1.922	0.03					
<b>总计</b>	0.25	0.2	0.21	0.17	0.27	0.26
<b>湿度%</b>					1.5	1.5

表67. 泡罩中5mg白色胶囊的稳定性数据;50℃,75%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.4	103.3	102.4	101.3	103.2	0
<b>名称/RRT</b>						
RS-1	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
0.283					0.04	0.05
1.048					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.07
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.579	0.05					
1.922	0.03					
<b>总计</b>	0.25	0.17	0.18	0.18	0.32	0.3
<b>湿度%</b>					1.4	1.3

表68. 泡罩中5mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据;25°C,60% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.6	101.4	103.8	103.9	104.1	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
0.283						
1.048					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04
1.922	0.03	0.03				
总计	0.20	0.2	0.17	0.18	0.27	0.27
湿度%					1.5	1.5

表69. 泡罩中5mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据;50°C,75% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.6	104.1	103.4	104.8	102.7	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.1	0.07	0.08	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
0.283					0.05	0.05
1.048					0.05	0.04
1.072	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
1.117	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04
1.922	0.03					
总计	0.20	0.21	0.18	0.19	0.32	0.3
湿度%					1.4	1.3

表70. 泡罩中50mg白色胶囊的稳定性数据;25℃,60%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.9	101.3	100.7	101.9	102.4	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.06
RS-2					0.04	0.03
1.048					0.05	0.06
0.143						
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.927	0.03	0.04	0.03			
总计	0.20	0.2	0.2	0.17	0.28	0.27
湿度%					2.0	2.0

表71. 泡罩中50mg白色胶囊的稳定性数据;50℃,75%RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	99.9	102.8	100.6	100.7	101.5	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.03	0.03
1.048					0.05	0.04
0.143		0.08				
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08
1.117	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.927	0.03					
总计	0.20	0.25	0.18	0.18	0.26	0.26
湿度%					1.9	1.5

表72. 泡罩中50mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据;25℃,60% RH。

t, 周	0	1	2	4	12	16
% LC	100.1	100.4	101.2	101.9	101.1	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07
RS-2					0.04	0.03
1.049					0.06	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07
1.118	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.549			0.04			
1.923	0.04	0.03				
总计	0.20	0.2	0.21	0.18	0.28	0.26
湿度%					2.1	2.0

表73. 泡罩中50mgCOLORISTA®胶囊的稳定性数据;50℃,75% RH。

t,周	0	1	2	4	12	16
%LC	100.1	102	101	101.1	102.4	0
名称/RRT						
RS-1	0.06	0.07	0.07	0.07	0.06	0.06
RS-2						0.03
1.049					0.05	0.05
1.072	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.08
1.118	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
1.549						
1.923	0.04					
总计	0.20	0.17	0.17	0.18	0.26	0.26
湿度%					1.8	1.5

#### 实例9. 不含交聚维酮的组合物

[0145] 以300g批次大小制造化合物B胶囊(5mg),配制品中无交聚维酮。将最终共混物手动封装在2号CS Vcaps加**COLORISTA®**胶囊中,并评估n=6颗胶囊的溶出度测试。表74呈现了配方信息。用CAPSUGEL®2号CS VCaps加白色不透明胶囊或CAPSUGEL®2号CS VCaps加**COLORISTA®**胶囊制备胶囊。表75呈现了5mg不透明胶囊和5mg的溶出度信息。表76呈现了5mg不透明**COLORISTA®**胶囊的溶出度信息,含和不含交聚维酮。白色和**COLORISTA®**胶囊的更多溶出度信息分别呈现在表77和78中,并以图形方式呈现在图5中。

表74. 不含交聚维酮的5mg胶囊的配方信息。

成分	% w/w	5 mg 规格 mg/单位
化合物 B	5.00 (8.5)1	5.00 (8.5)1

富马酸 Emprove® Essential 目录号 8.17073.1000NF, JPE	5.00	5.00
无水乳糖 DT NF、欧洲药典、JP、BP	74.50 (71.00) <sup>1</sup>	74.50 (71.00) <sup>1</sup>
Avicel®DG Avicel®干法制粒赋形剂 (磷酸氢钙, USP、欧洲药典、JP、 FCC; 微晶纤维素, NF、欧洲药典、 JP)	15.00	15.00
硬脂酸镁, Hyqual®, 蔬菜来源, NF- GenAR®, BP、EP、FCC、JP 材料号 2257-06	0.50	0.50
总计	100.00	100.00

<sup>1</sup>表示应用于批次数量的效力和盐校正

\*IMG-7289API批号IMG-7289-0-A-4RP的效力计算

效力(%) = (100-KF-S) × P/100 × MW比率游离碱/双盐

KF = 卡尔费希尔水含量 = 1.82 (参考:C3344-67)

S = 总残留溶剂 = 0.4090 (获得自CofA, 批号IMG-7289-0-A-4RP)

P = 纯度% = 100.0% (获得自CofA, 批号IMG-7289-0-A-4RP)

MW = (游离碱的分子量 = 519.63) / (双盐的分子量 = 864.02)

效力(%) = (100-1.82-0.4090) × 100.0/100 × 519.63/864.02 = 58.8004%

修正系数计算

修正系数 = 100/Potency = 100/58.8004 = 1.70

表75.5mg白色不透明胶囊的溶出度。I.

时间, min	15	30	45	60
#				
1	92.45	102.89	103.55	102.99

2	101.95	104.12	102.07	102.67
3	104.70	105.75	104.17	103.16
4	83.39	101.84	101.32	99.24
5	106.08	108.39	106.57	105.13
6	98.83	102.38	100.20	98.68
平均值	97.9	104.23	102.98	101.98
%RSD	8.79	2.37	2.21	2.45

表76. 5mg COLORISTA® 胶囊的溶出度。I.

交聚维酮?	Y				N			
时间, min	15	30	45	60	15	30	45	60
#								
1	1.66	92.56	100.76	101.09	64	91	97	98
2	92.2	100.71	101.75	101.87	92	100	100	100
3	76.6	105.26	107.04	106.72	91	97	97	97
4	92.02	101.21	102.29	102	5	98	106	108
5	56.27	100.98	104.06	103.89	50	102	106	107
6	85.15	97.33	100.35	100.77	98	103	103	103
平均值	67.32	99.68	102.71	102.72	67	98	101	102
%RSD	51.74	4.31	2.42	2.18	53.3	4.3	4.3	4.5

表77. 5mg 白色胶囊的溶出度。II.

交聚维酮?	Y						N					
时间	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
	药物释放%											
#												
1	41	98	106	106	107	106	0	24	82	105	104	105

2	0	0	79	100	101	101	0	59	87	99	100	102
3	6	60	101	106	106	106	0	55	97	103	101	101
4	0	47	92	102	105	107	0	82	102	104	104	104
5	0	80	98	106	109	110	0	83	100	104	103	104
6	0	89	100	105	107	108	0	76	93	101	102	103
<b>平均值</b>	8	62	96	104	106	106	0	63	93	103	102	103
<b>Max</b>	41	98	106	106	109	110	0	83	102	105	104	105
<b>Min</b>	0	0	79	100	101	101	0	24	82	99	100	101
<b>%RSD</b>	208.6	57.4	9.8	2.4	2.4	2.5	0	35.8	8.2	2.2	1.5	1.5

表78.5mgCOLORISTA®胶囊的溶出度。II.

交聚维酮?	Y						N					
时间	5	10	15	30	45	60	5	10	15	30	45	60
	<b>药物释放%</b>											
#												
1	0	20	96	105	106	106	0	0	53	99	100	100
2	0	2	84	104	106	106	0	0	1	94	100	100
3	0	0	15	99	107	108	0	60	90	108	108	108
4	0	35	97	106	107	107	0	10	40	101	101	105
5	0	0	1	97	106	106	0	0	56	99	99	105
6	0	0	58	104	107	107	0	10	82	108	108	108
<b>平均值</b>	0	99	58	103	106	107	0	13	54	102	104	104
<b>Max</b>	0	35	97	106	107	108	0	60	90	108	108	108
<b>Min</b>	0	0	1	97	106	106	0	0	1	94	100	100
<b>%RSD</b>	0	157.8	71.2	3.4	0.5	0.7	0	174.9	59.3	5.4	3.5	3.3

[0146] 通过参考以下示例性实施例和实例将更好地理解本文所述的药物组合物、方法和用途,这些示例性实施例和实例是作为对本发明范围的说明而非对本发明范围的限制而被包括在内的。

[0147] 应当理解,前面的详细描述和所附的实例仅仅是说明性的,不应视为对本发明范围的限制,本发明的范围仅由所附权利要求及其等同物限定。对于本领域技术人员来说,对

所披露的实施例的各种改变和修改是显而易见的。在不脱离本发明的精神和范围的情况下,可以进行这些改变和修改,包括但不限于与化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成物、配制品或方法有关的改变和修改,或者本发明用途的这样的改变和修改的任何组合。

[0148] 将以上引用的所有参考文献(专利和非专利)均通过引用并入本专利申请。对这些参考文献的讨论仅旨在总结其作者所做的断言。不承认任何提及(或任何提及的部分)是有关的现有技术(或完全是现有技术)。申请人保留质疑提及的参考文献的准确性和相关性的权利。

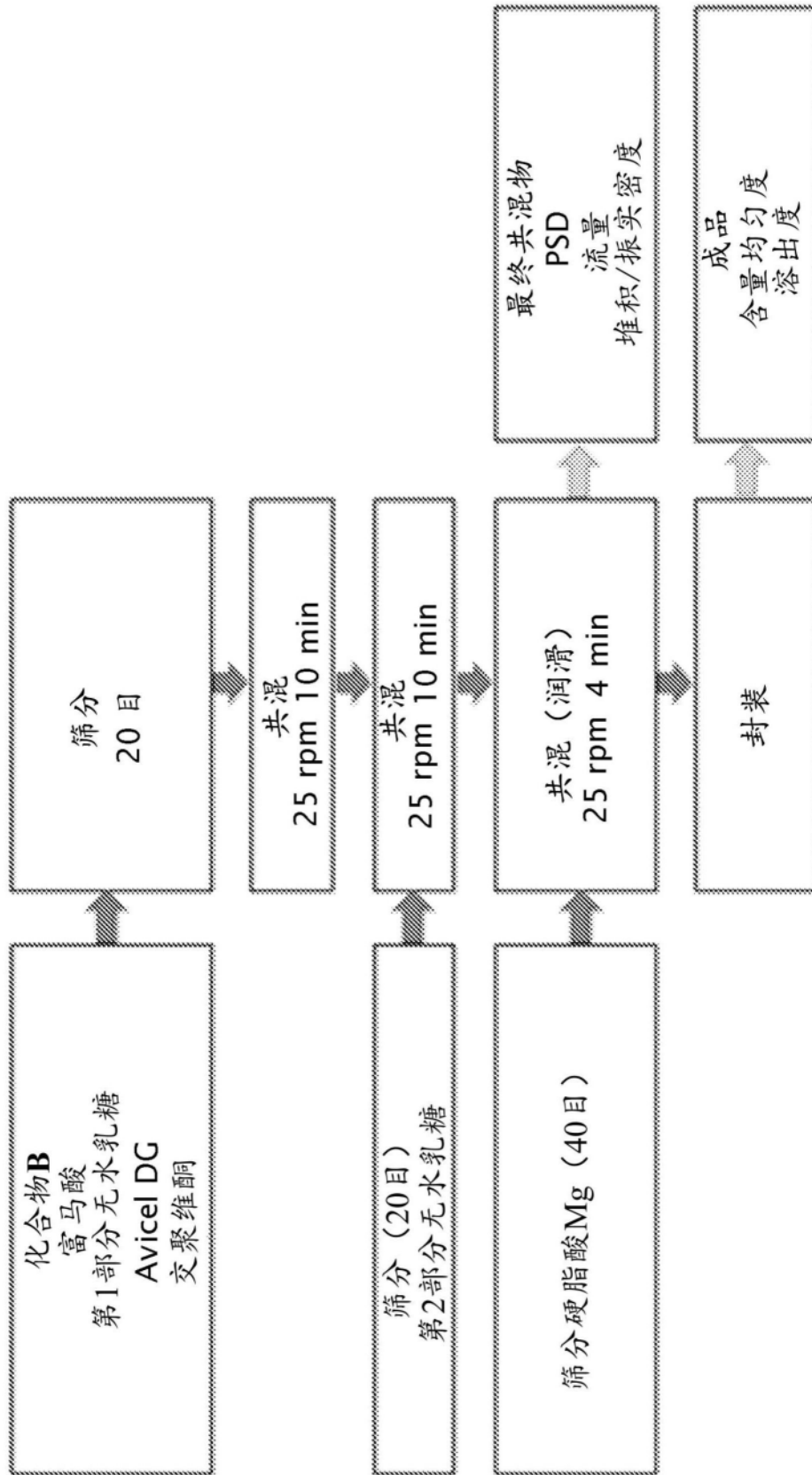


图1

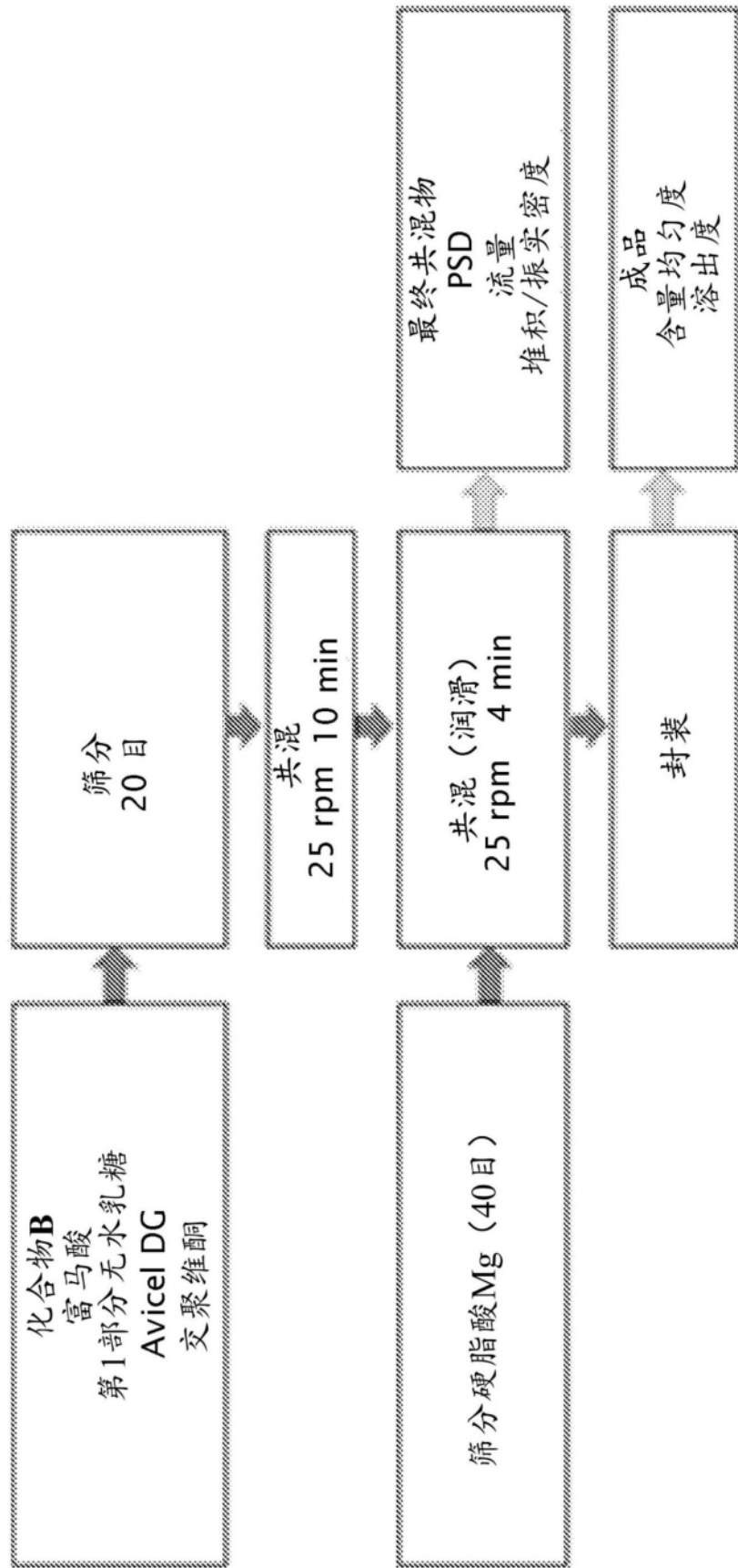


图2

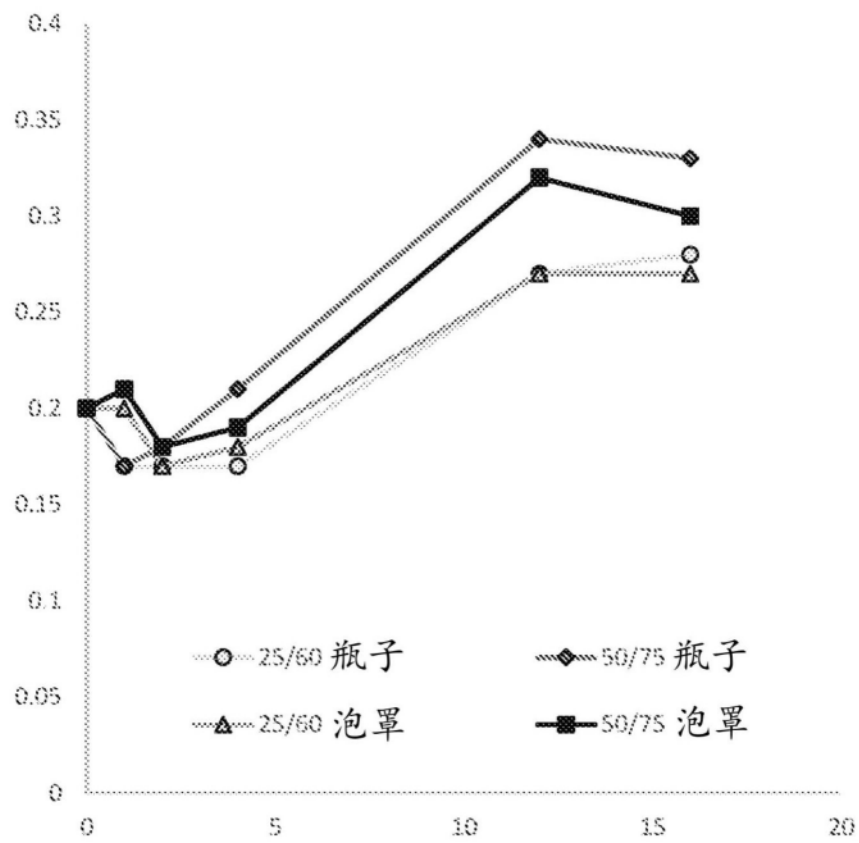
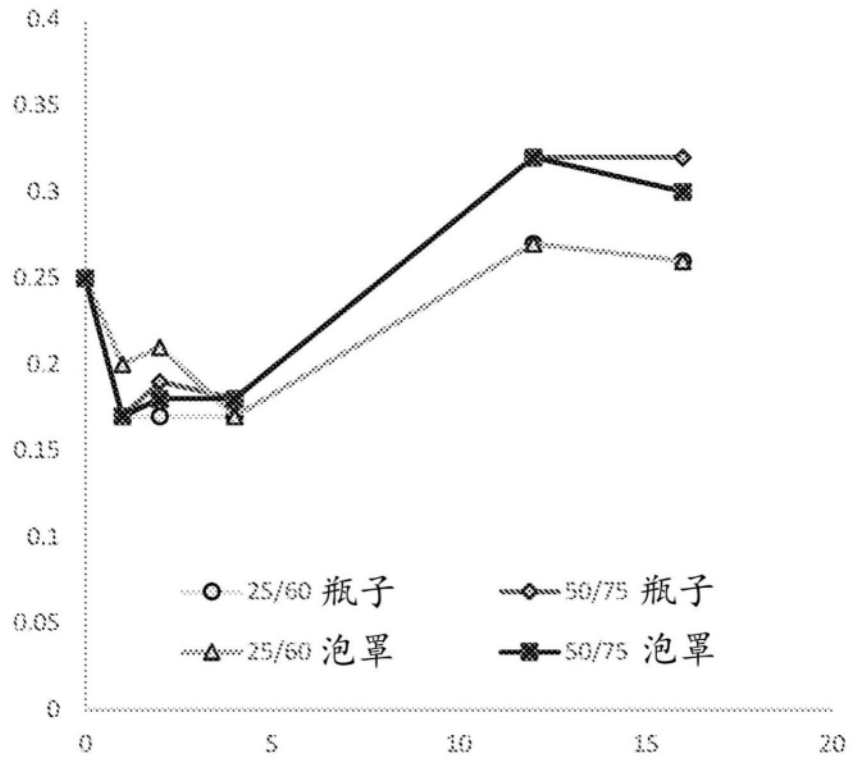


图3

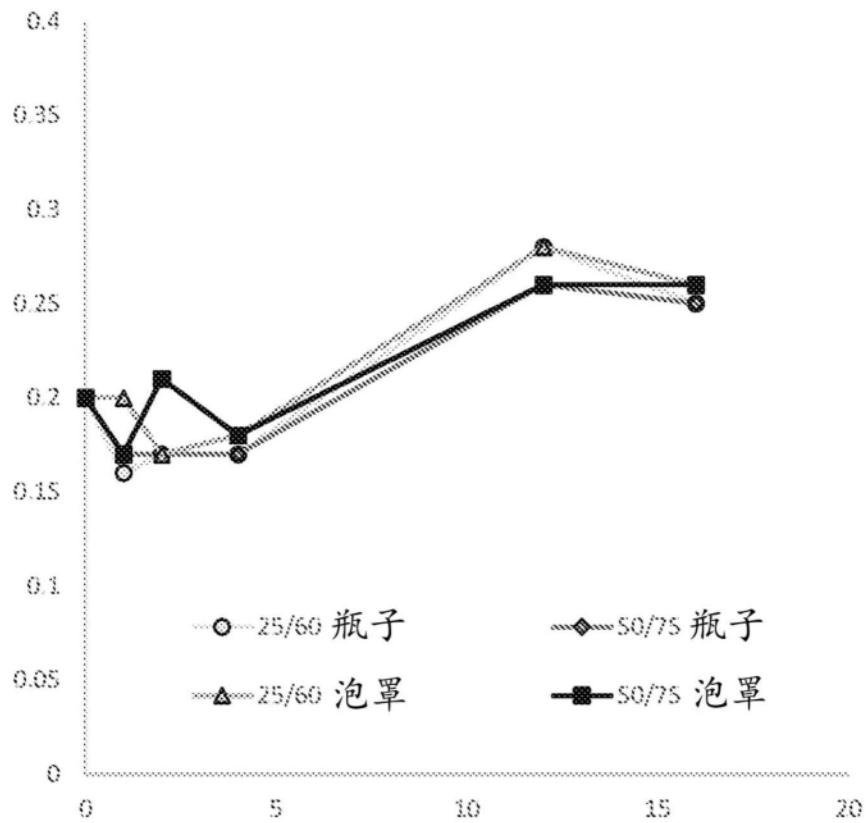
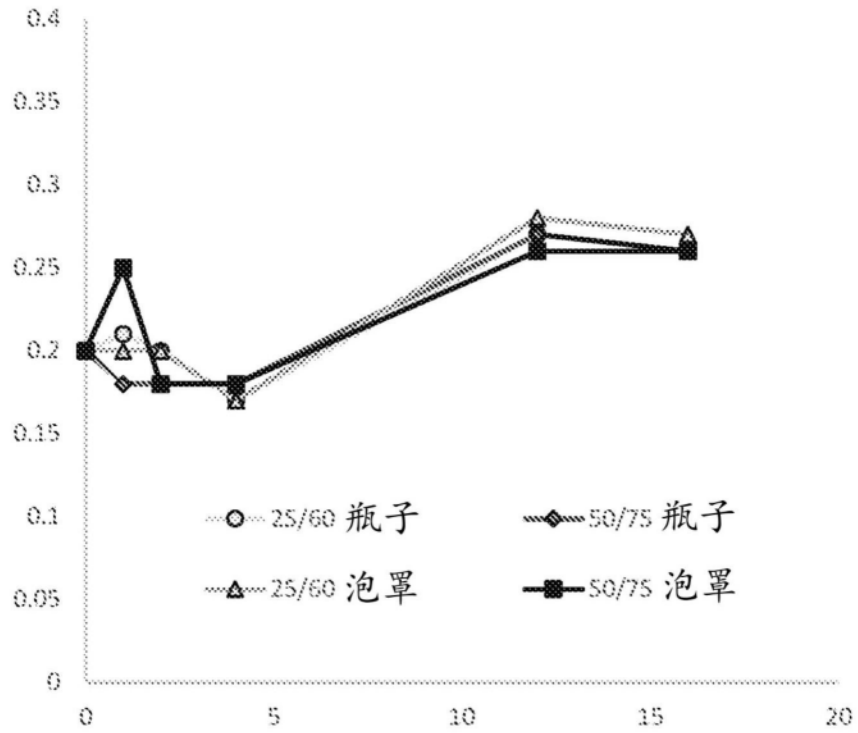


图4

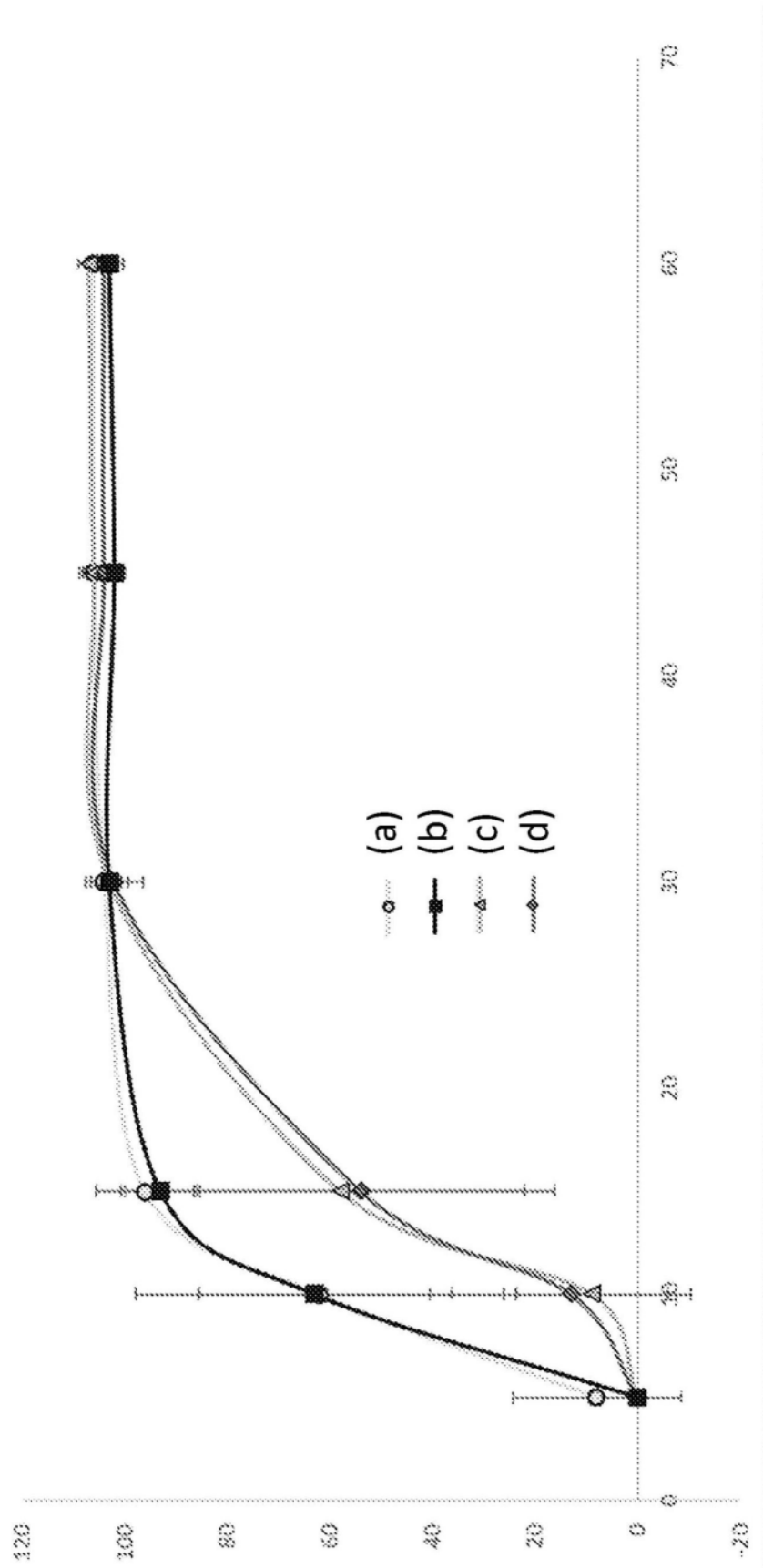


图5

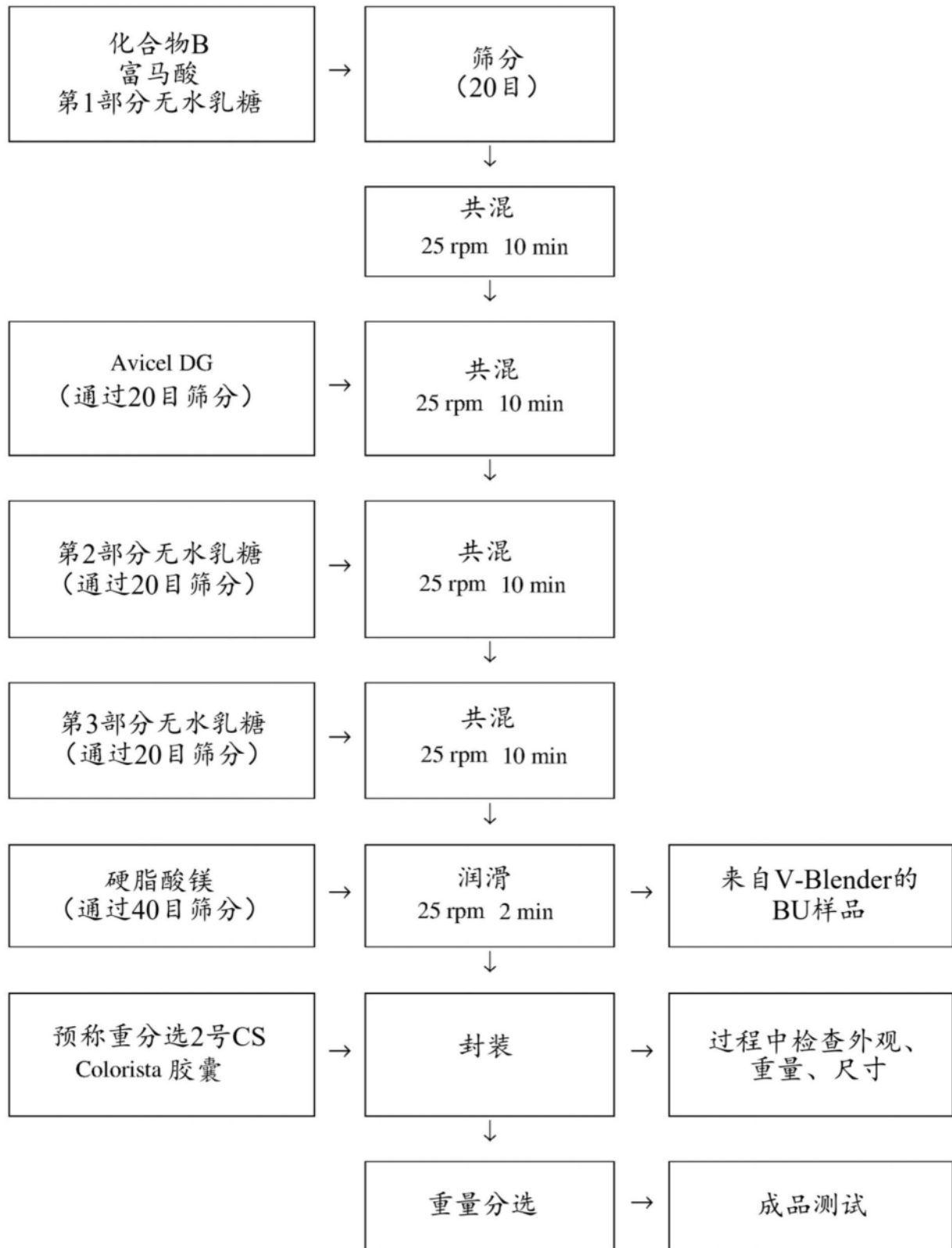


图6