



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119072316 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 03

(21) 申请号 202380034572.9

毛里恩·巴恩斯 威廉·霍耶

(22) 申请日 2023.02.13

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理  
有限责任公司 11204

(30) 优先权数据

专利代理师 洪欣 伊硕

63/311,905 2022.02.18 US

63/312,650 2022.02.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/012935 2023.02.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/158616 EN 2023.08.24

(71) 申请人 维京治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布瑞恩·丽安

乔弗里·E·巴克

(51) Int. Cl.

A61K 31/665 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

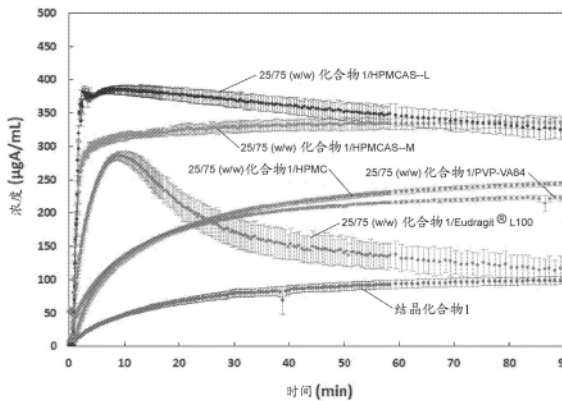
权利要求书3页 说明书51页 附图2页

(54) 发明名称

用于治疗肝脏病症的TR β 激动剂VK2809的口服剂型和制备它们的方法

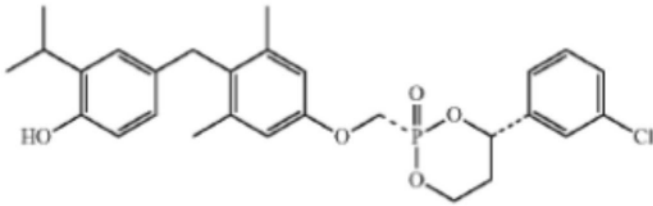
(57) 摘要

本公开涉及TR β 激动剂VK2809的口服剂型及其制备方法。本公开通过使用喷雾干燥与一种或多种聚合物提供了允许在正常条件下储存的具有改善的稳定性和溶解度特性的VK2809的口服剂型,所述聚合物选自:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酸(PAA)、聚环氧乙烷(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮、泊洛沙姆407、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚丙烯酸酯及其组合。



1. 口服剂型,其包含:

(A) 组合物,其包含具有以下结构的化合物1:



化合物 1

或其药学上可接受的盐;和

一种或多种聚合物,其选自:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酸(PAA)、聚环氧乙烷(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮、泊洛沙姆407、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚丙烯酸酯及其组合;和

(B) 一种或多种延性填充剂、脆性填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂或其组合。

2. 根据权利要求1所述的口服剂型,其中所述聚合物是聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的口服剂型,其中将化合物1和所述一种或多种聚合物组合以形成喷雾干燥分散体。

4. 根据权利要求1或权利要求2所述的口服剂型,其中将化合物1和所述一种或多种聚合物组合以形成热熔挤出物。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的口服剂型,其中所述组合物中化合物1与所述一种或多种聚合物的质量比为1:10至10:1。

6. 根据权利要求5所述的口服剂型,其中所述组合物中化合物1与所述一种或多种聚合物的质量比为1:1至1:4。

7. 根据权利要求5或6所述的口服剂型,其中所述组合物中化合物1与所述一种或多种聚合物的质量比为1:3。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的口服剂型,其中所述组合物占所述剂型的5重量%至25重量%。

9. 根据权利要求8所述的口服剂型,其中所述组合物占所述剂型的10重量%至15重量%。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的口服剂型,其中所述延性填充剂选自微晶纤维素和硅化微晶纤维素。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的口服剂型,其中所述延性填充剂为微晶纤维素。

12. 根据权利要求11所述的口服剂型,其中所述微晶纤维素占所述剂型的40重量%至60重量%。

13. 根据权利要求12所述的口服剂型,其中所述微晶纤维素占所述剂型的45重量%至55重量%。

14. 根据权利要求13所述的口服剂型,其中所述微晶纤维素占所述剂型的50重量%。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的口服剂型,其中所述脆性填充剂包含乳糖一水合物、喷雾干燥的乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖、甘露糖醇及其组合。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的口服剂型,其中所述脆性填充剂包含乳糖一水合物、无水乳糖或甘露糖醇。

17. 根据权利要求1或16中任一项所述的口服剂型,其中所述脆性填充剂占所述剂型的10重量%至40重量%。

18. 根据权利要求1或17中任一项所述的口服剂型,其中所述脆性填充剂占所述剂型的20重量%至30重量%。

19. 根据权利要求1或18中任一项所述的口服剂型,其中所述脆性填充剂占所述剂型的25重量%。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的口服剂型,其中所述崩解剂选自羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮交聚维酮、羟丙基纤维素、硅酸铝镁和聚克立林钾。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的口服剂型,其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠或交聚维酮。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的口服剂型,其中所述崩解剂占所述剂型的5重量%至15重量%。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的口服剂型,其中所述崩解剂占所述剂型的10重量%。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的口服剂型,其中所述润滑剂选自:硬脂酸、滑石、甘油山嵛酸酯、硬脂富马酸钠和硬脂酸镁。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的口服剂型,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的口服剂型,其中所述润滑剂占所述剂型的0.1重量%至3重量%。

27. 根据权利要求1至26中任一项所述的口服剂型,其中所述润滑剂占所述剂型的0.1重量%至1重量%。

28. 根据权利要求1至27中任一项所述的口服剂型,其中所述润滑剂占所述剂型的5重量%。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的口服剂型,其中所述助流剂为二氧化硅、淀粉或滑石。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的口服剂型,其中所述助流剂为二氧化硅。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的口服剂型,其中所述助流剂占所述剂型的0.1重量%至3重量%。

32. 根据权利要求1至30中任一项所述的口服剂型,其中所述助流剂占所述剂型的0.1重量%至1重量%。

33. 根据权利要求1至30中任一项所述的口服剂型,其中所述助流剂占所述剂型的5重量%。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的口服剂型,其包含:

(a) 颗粒内部分,其包含:(i) 化合物1或其药学上可接受的盐和所述一种或多种聚合

物; (ii) 延性填充剂; (iii) 脆性填充剂; (iv) 崩解剂; (v) 助流剂和 (vi) 润滑剂; 以及 (b) 颗粒外部分, 其包含 (i) 崩解剂和 (ii) 润滑剂。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的口服剂型, 其中所述剂型的特征在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存1个月后具有化合物1的原始量的90%至100%。

36. 根据权利要求1至35中任一项所述的口服剂型, 其中所述剂型的特征在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存1个月后具有化合物1的原始量的95%至100%。

37. 根据权利要求1至34中任一项所述的口服剂型, 其中所述剂型的特征在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存2个月后具有化合物1的原始量的90%至100%。

38. 根据权利要求1至35中任一项所述的口服剂型, 其中所述剂型的特征在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存2个月后具有化合物1的原始量的95%至100%。

39. 制备权利要求1至38中任一项所述的口服剂型的方法, 其包括以下步骤:

(a) 制备预造粒预混合物, 所述预造粒预混合物包含 (a) 含有化合物1和所述一种或多种聚合物的组合物; (ii) 延性填充剂; (iii) 脆性填充剂; (iv) 崩解剂和 (v) 助流剂;

(b) 混合所述预混合组合物;

(c) 将润滑剂进一步加入到所述预造粒预混合物中;

(d) 击压所述预造粒预混合物; 以及

(e) 使所述预造粒预混合物粒化以形成粒状材料。

40. 根据权利要求39所述的方法, 其进一步包括以下步骤: (f) 将崩解剂加入到所述粒状材料中; (g) 进一步混合所述粒状材料; (h) 将润滑剂进一步加入到所述粒状材料中并混合以形成最终混合物; 以及 (i) 将所述最终混合物压制成剂型。

41. 预防、治疗或改善有需要的对象中的一种或多种脂肪性肝病的方法, 所述方法包括向所述对象施用权利要求1至38中任一项所述的口服剂型。

42. 根据权利要求41所述的方法, 其中所述脂肪性肝病选自: 脂肪变性、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎。

43. 根据权利要求41或42所述的方法, 其中所述方法包括施用第二药剂。

44. 根据权利要求43所述的方法, 其中依次或同时施用所述第二药剂。

45. 根据权利要求41至44中任一项所述的方法, 其中所述方法导致对纤维化、纤维化病况或纤维化症状的预防、治疗或改善。

46. 根据权利要求41至45中任一项所述的方法, 其中所述方法导致所述对象的一个或多个组织中存在的细胞外基质蛋白的量减少。

47. 根据权利要求41至46中任一项所述的方法, 其中所述方法导致所述对象的一个或多个组织中存在的胶原蛋白的量减少。

48. 根据权利要求47所述的方法, 其中所述方法导致所述对象的一个或多个组织中存在的I型、Ia型或III型胶原蛋白的量减少。

## 用于治疗肝脏病症的TR $\beta$ 激动剂VK2809的口服剂型和制备它们的方法

### 领域

[0001] 本公开的组合物和方法通常涉及用于治疗肝脏病症、纤维化疾病和炎症的甲状腺激素受体- $\beta$  (TR $\beta$ ) 激动剂的口服剂型领域。

### 背景

[0002] 甲状腺激素 (TH) 在甲状腺中响应于促甲状腺激素 (TSH) 而合成, 所述促甲状腺激素 (TSH) 由垂体响应于各种刺激物 (例如, 来自下丘脑的促甲状腺素释放激素 (TRH)) 而分泌。甲状腺激素是碘化的O-芳基酪氨酸类似物, 其主要作为3,3',5,5'-四碘甲状腺原氨酸 (T4) 分泌到循环中。T4在局部组织中被甲状腺素5'-脱碘酶快速脱碘为3,3',5'-三碘甲状腺原氨酸 (T3), 其是最有效的TH。T3经由多种途径代谢成无活性的代谢物, 所述途径包括涉及脱碘、葡糖醛酸化、硫酸化、脱氨和脱羧途径。通过肝脏排除大部分循环的T4和T3。

[0003] TH的生物活性主要通过甲状腺激素受体 (TR) 介导。TR属于核受体超家族, 其与其共同的配偶体类视黄醇X受体一起形成充当配体诱导的转录因子的异二聚体。像其它核受体一样, TR具有配体结合结构域和DNA结合结构域, 并通过与DNA应答元件 (甲状腺应答元件, TRE) 的配体依赖性相互作用调控基因表达。目前, 文献显示TR由两个不同的基因 (TR $\alpha$ 和TR $\beta$ ) 编码, 所述两个不同的基因通过选择性剪接产生若干同种型 (Williams, Mol. Cell. Biol. 20 (22): 8329-42 (2000); Nagaya et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 226 (2): 426-30 (1996))。迄今为止已经鉴定的主要同种型是TR $\alpha$ -1、TR $\alpha$ -2、TR $\beta$ -1和TR $\beta$ -2。TR $\alpha$ -1在大鼠中普遍表达, 在骨骼肌和棕色脂肪中的表达最高。TR $\beta$ -1也普遍表达, 在肝脏、脑和肾脏中表达最高。TR $\beta$ -2在垂体前叶和下丘脑的特定区域以及发育中的脑和内耳中表达。在大鼠和小鼠肝脏中, TR $\beta$ -1是主要的同种型 (80%)。在人和大鼠中发现的TR同种型在它们的氨基酸序列方面高度同源, 这表明每种都具有特定的功能。

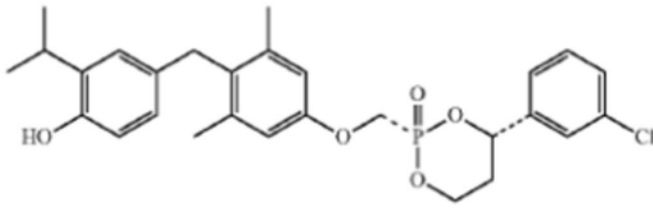
[0004] TH影响几乎所有器官的生长、代谢和生理功能。TH降低血清胆固醇和甘油三酯。然而, TH功能的副作用包括心律失常、骨质流失、紧张和焦虑。

[0005] TR $\beta$ 激动剂可用作例如肝炎、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及多种纤维化疾病和病症的病况的治疗剂。然而, 一些TR $\beta$ 激动剂可能溶解性差和/或具有不期望的稳定性特征。这样的化合物的低水溶性和差的稳定性可能需要化合物的特殊储存条件, 并且在制备向对象提供足够的暴露并且当在正常条件下储存时不降解的制剂中可能存在挑战。

[0006] 因此, 存在提供药物制剂的需要, 所述药物制剂向对象提供水溶性差的药物的合适暴露。此外, 存在具有改善的稳定性的药物制剂, 使得药物在环境条件下不降解, 并且可以利用室温储存的需要。

### 概述

[0007] 在本公开的第一方面, 本文提供了口服剂型, 其包含: (A) 含有具有以下结构的化合物1的组合物:



化合物 1

或其药学上可接受的盐；和一种或多种聚合物，其选自：聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物 (PVP-VA)、聚乙烯醇 (PVA)、聚丙烯酸 (PAA)、聚环氧乙烷 (PEO)、羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、共聚维酮、泊洛沙姆407、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、聚丙烯酸酯及其组合；和 (B) 一种或多种延性填充剂、脆性填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂或其组合。在一些实施方案中，聚合物可以是聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物 (PVP-VA)。

[0008] 在第一方面的一些实施方案中，可以将化合物1和一种或多种聚合物组合以形成喷雾干燥分散体。在其它实施方案中，可以将化合物1和一种或多种聚合物组合以形成热熔挤出物。

[0009] 在第一方面的一些实施方案中，组合物中化合物1与一种或多种聚合物的质量比可以是1:10至10:1。在其它实施方案中，组合物中化合物1与一种或多种聚合物的质量比可以是1:1至1:4。在一些具体的实施方案中，组合物中化合物1与一种或多种聚合物的质量比可以是1:3。

[0010] 在第一方面的一些实施方案中，组合物可以占剂型的5重量%至25重量%。在其它实施方案中，组合物可以占剂型的10重量%至15重量%。

[0011] 在第一方面的一些实施方案中，延性填充剂选自微晶纤维素和硅化微晶纤维素。在一些具体的实施方式中，延性填充剂为微晶纤维素。

[0012] 在第一方面的一些实施方案中，微晶纤维素可以占剂型的40重量%至60重量%。在其它实施方案中，微晶纤维素可以占剂型的45重量%至55重量%。在一些实施方案中，微晶纤维素可以占剂型的50重量%。

[0013] 在第一方面的一些实施方案中，脆性填充剂可以包含乳糖一水合物、喷雾干燥的乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖、甘露糖醇及其组合。在一些实施方案中，脆性填充剂可以包含乳糖一水合物、无水乳糖或甘露糖醇。

[0014] 在第一方面的一些实施方案中，脆性填充剂可以占剂型的10重量%至40重量%。在其它实施方案中，脆性填充剂可以占剂型的20重量%至30重量%。在一些实施方案中，脆性填充剂可以占剂型的25重量%。

[0015] 在第一方面的一些实施方案中，崩解剂可以选自羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮交聚维酮、羟丙基纤维素、硅酸铝镁和聚克立林钾。在一些实施方案中，崩解剂可以是交联羧甲基纤维素钠或交聚维酮。

[0016] 在第一方面的一些实施方案中，崩解剂可以占剂型的5重量%至15重量%。在其它实施方案中，崩解剂可以占剂型的10重量%。

[0017] 在第一方面的一些实施方案中，润滑剂可以选自：硬脂酸、滑石、甘油山嵛酸酯、硬

脂富马酸钠和硬脂酸镁。在一些具体实施方案中,润滑剂可以是硬脂酸镁。

[0018] 在第一方面的一些实施方案中,润滑剂可以占剂型的0.1重量%至3重量%。在其它实施方案中,润滑剂可以占剂型的0.1重量%至1重量%。在一些实施方案中,润滑剂可以占剂型的5重量%。

[0019] 在第一方面的一些实施方案中,助流剂可以是二氧化硅、淀粉或滑石。在一些具体实施方案中,助流剂可以是二氧化硅。

[0020] 在第一方面的一些实施方案中,其中助流剂占剂型的0.1重量%至3重量%。在其它实施方案中,助流剂可以占剂型的0.1重量%至1重量%。在一些实施方案中,助流剂可以占剂型的5重量%。

[0021] 在第一方面的一些实施方案中,用于本文所述的口服剂量可以包含:(a)颗粒内部分,其包含:(i)化合物1或其药学上可接受的盐和一种或多种聚合物;(ii)延性填充剂;(iii)脆性填充剂;(iv)崩解剂;(v)助流剂和(vi)润滑剂;以及(b)颗粒外部分,其包含(i)崩解剂和(ii)润滑剂。

[0022] 在第一方面的一些实施方案中,剂型的特征可以在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存1个月后具有化合物1的原始量的90%至100%。在其它实施方案中,剂型的特征在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存1个月后具有化合物1的原始量的95%至100%。在其它实施方案中,剂型的特征可以在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存2个月后具有化合物1的原始量的90%至100%。在其它实施方案中,剂型的特征可以在于在50°C和环境相对湿度(RH)下储存2个月后具有化合物1的原始量的95%至100%。

[0023] 在本公开的第二方面,本文提供了制备本文所述的口服剂量的方法,其包括以下步骤:(a)制备预造粒预混合物,所述预造粒预混合物包含(a)含有化合物1和一种或多种聚合物的组合物;(ii)延性填充剂;(iii)脆性填充剂;(iv)崩解剂和(v)助流剂;(b)混合预混合物;(c)将润滑剂进一步加入到预造粒预混合物中;(d)击压(slugging)预造粒预混合物;以及(e)使预造粒预混合物粒化以形成粒状材料。

[0024] 在一些实施方案中,所述方法还可以包括以下步骤:(f)将崩解剂加入到所述粒状材料中;(g)进一步混合所述粒状材料;(h)将润滑剂进一步加入到粒状材料中并混合以形成最终混合物;以及(i)将最终混合物压制成剂型。

[0025] 在本公开的第三方面,本文提供了预防、治疗或改善有需要的对象中的一种或多种脂肪性肝病的方法,其包括向有需要的对象施用,所述方法包括向所述对象施用本文所述的口服剂型。

[0026] 在一些实施方案中,脂肪性肝病可以选自:脂肪变性、非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎。

[0027] 在一些实施方案中,方法可以包括施用第二药剂。在一些实施方案中,可以依次或同时施用第二药剂。

[0028] 在一些实施方案中,方法可以导致对纤维化、纤维化病况或纤维化症状的预防、治疗或改善。在一些实施方案中,方法可以导致所述对象的一个或多个组织中存在的细胞外基质蛋白的量减少。在一些实施方案中,方法可以导致对象的一个或多个组织中存在的胶原蛋白的量减少。在一些实施方案中,方法可以导致所述对象的一个或多个组织中存在的I型、Ia型或III型胶原蛋白的量减少。

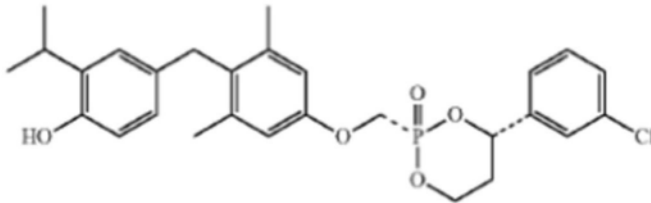
### 附图简述

[0028] 图1显示了在37°C下,化合物1从储备溶液到生物相关介质中的相对散射吸光度和测量浓度。

[0029] 图2显示了用UV-Vis探针测量的在暴露于0.01N HCl 30分钟后,化合物1喷雾干燥分散体在pH 6.5的具有0.5%模拟肠液的PBS缓冲液中的溶解。

### 详述

[0030] 本公开提供了化合物1的口服剂量制剂:



(化合物 1)。

[0031] 化合物1是用于治疗包括非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 在内的慢性肝病的开发中的低溶解度、亲脂性前药化合物。化合物1可根据已知方法制备,所述方法包括美国专利号 7,829,552 (将其通过引用以其整体并入本文) 中描述的那些。当前的临床剂型是封装的基于PEG的制剂,其提供足够的暴露,但由于化学稳定性的挑战而需要冷链储存。本文提供了包含化合物1的固体无定形喷雾干燥分散体 (SDD) 的速释片剂制剂,其与当前制剂提供的暴露相匹配或超过当前制剂提供的暴露,具有改善的稳定性,从而可利用室温储存。

### 定义

[0032] 术语“哺乳动物”以其通常的生物学意义使用。因此,它具体包括人和非人哺乳动物,例如狗、猫、马、驴、骡、牛、家养水牛、骆驼、美洲驼、羊驼、野牛、牦牛、山羊、绵羊、猪、驼鹿、鹿、家养羚羊和非人灵长类以及许多其它物种。

[0033] 本文所用的“对象”意指选择用于处理或治疗的人或非人哺乳动物,包括但不限于狗、猫、马、驴、骡、牛、家养水牛、骆驼、美洲驼、羊驼、野牛、牦牛、山羊、绵羊、猪、驼鹿、鹿、家养羚羊或非人灵长类。

[0034] “疑似患有……的对象”意指表现出疾病或病况的一个或多个临床指标的对象。在某些实施方案中,疾病或病况是一种或多种纤维化、纤维化病况或纤维化症状。在某些实施方案中,疾病或病况是硬皮病。在某些实施方案中,疾病或病况是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。在某些实施方案中,疾病或病况是肝硬化。在某些实施方案中,疾病或病况是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)。在某些实施方案中,疾病或病况是特发性肺纤维化。在某些实施方案中,疾病或病况是动脉粥样硬化。在某些实施方案中,疾病或病况是肝炎、酒精性脂肪性肝病、哮喘、心脏纤维化、器官移植纤维化、肌肉纤维化、胰腺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、肝胆硬化、脾纤维化、硬皮病、肺纤维化、弥漫性实质性肺病、特发性间质纤维化、弥漫性间质纤维化;间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎、间质性肺病、慢性间质性肺病、急性间质性肺炎、过敏性肺炎、非特异性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、淋巴细胞间质性肺炎、尘肺病、硅肺病、肺气肿、间质性纤维化、结节病、纵隔纤维化、心脏纤维化、心房纤维化、心内膜心肌纤维化、肾纤维化、慢性肾病、II型糖尿病、黄斑变性、瘢痕疙瘩病变、肥厚性瘢痕、肾源性系统性纤维化、注射纤维化、手术并发症、移植器官中的纤维化慢性同种

异体移植物血管病变和/或慢性排斥、与缺血再灌注损伤相关的纤维化、输精管结扎术后疼痛综合征、类风湿性关节炎相关纤维化、关节纤维化、杜普伊特伦病(Dupuytren's disease)、皮炎-多发性肌炎、混合性结缔组织病、口腔纤维增生性病、纤维化肠狭窄、克罗恩病、胶质瘢痕、软脑膜纤维化、脑膜炎、系统性红斑狼疮、由于辐射暴露导致的纤维化、由于乳腺囊性破裂导致的纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化或其症状或后遗症或者导致细胞外基质组分过度沉积的其它疾病或病况。

[0035] 如本文所用,“纤维化”是指细胞外基质蛋白的异常沉积。这样的蛋白质包括但不限于胶原蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、角蛋白、角蛋白、硫酸角蛋白、纤维蛋白、串珠蛋白聚糖(perlecan)、聚集蛋白(agrin)或聚集蛋白聚糖。如本文所用,“胶原蛋白”是指胶原蛋白的任何一种亚型,包括但不限于I型、II型、III型、IV型、V型、VI型、VII型、VIII型、IX型、X型、XI型、XII型、XIII型、XIV型、XV型、XVI型、XVII型或XVIII型。示例性的胶原蛋白类型和亚型尤其包括I型、Ia型、II型、III型、IV型和V型。如本文所用,纤维化可以单独发生或作为另一种病况的症状或后遗症发生。如本文所用,纤维化可以由遗传病况、遗传易感性、环境损伤、损伤、损伤愈合、自身免疫病况或慢性炎症、慢性炎症病况或导致细胞外基质组分异常或过度沉积的另一病况引起。本文所指的纤维化可通过测定或确定一种或多种生物标志物的存在或水平来评估。存在纤维化的生物标志物包括但不限于Colla1、Col3a1、ACTA2、ENPP和/或LGALS1基因或其任何组合或产物的表达。纤维化的诊断或评估还可以通过测定I型胶原蛋白和/或羟脯氨酸或其任何组合或产物的存在或水平来进行。纤维化的诊断或评估也可以通过来自对象的一个或多个样品的组织学、组织化学或免疫组织化学分析来进行。

[0036] “糖原贮积病”意指在糖原的合成、转运或利用中以功能障碍为标志的一组病症中的任一种或多种,通常是由于必需的酶活性的丧失导致的。糖原贮积病通常根据其症状和病因按类型分类。已知的类型包括GSD 0型(无糖元生成病,糖原合成酶缺乏症);GSD 1型(方基盖氏病(von Gierke disease),葡萄糖-6-磷酸酶移位酶/转运蛋白缺乏,GSD I);GSD 2型(庞贝病, $\alpha$ -1-4-葡萄糖苷酶缺乏症,GSD II);GSD 3型(科里病(Cori disease),福布斯病,局限性糊精病,脱支酶病;由于葡糖苷酶和/或转移酶活性丧失而导致的淀粉-1-6-葡糖苷酶缺乏,GSD III);GSD 4型(安德森氏病,糖原磷酸化酶缺乏症,分支酶缺乏症,支链淀粉病,糖原分支酶缺乏症;淀粉-1,4至1,6转葡萄糖苷酶缺乏症,GSD IV);GSD 5型(麦卡德尔病;糖原磷酸化酶(肌肉型)缺乏症,GSD V);GSD 6型(赫氏病(Hers disease);糖原磷酸化酶E(肝型)缺乏症,GSDVI);GSD 7型(塔瑞病(Tarui disease);磷酸果糖激酶缺乏症,GSD VII);GSD 8型、9型(具有磷酸化酶激活系统缺陷的GSD;磷酸化酶激酶(肝或肌肉同种型)缺乏症,GSDVIII和GSD IX);GSD 10型(环AMP依赖性激酶缺乏症,GSD X);GSD 11型(范可尼综合征(Fanconi-Bickel syndrome);葡萄糖转运蛋白2型(GLUT2)缺乏症,GSD XI)和GSD 12型(醛缩酶A缺乏症,GSD XII)。糖原贮积病的亚型也是已知的,特别是GSD 1a,其由葡萄糖-6-磷酸酶(G6PC)基因的突变引起,并且在其它症状中导致糖原和脂质在肝组织中的过量累积、肝肿大、肝腺瘤和肝细胞癌。糖原贮积病的症状可以包括升高或降低的血糖、胰岛素不敏感性、肌肉疾病以及肝症状例如脂肪变性、高脂血症、高胆固醇血症、心肥大、肝肿大、纤维化、肝硬化、肝细胞腺瘤和肝细胞癌。症状还可以包括胰岛素不敏感性、升高或降低的血糖、肾功能障碍和/或纤维化。

[0037] 如本文所用,“炎性疾病”是指以炎症为特征的疾病或病症。示例性的炎性疾病包括但不限于痤疮、胃酸倒流/胃灼热、年龄相关性黄斑变性(AMD)、过敏、过敏性鼻炎、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、贫血、阑尾炎、动脉炎、关节炎、哮喘、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、龟头炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、大疱性类天疱疮、烧伤、滑囊炎、癌症、心脏骤停、心肌炎、乳糜泻、蜂窝织炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、绒毛膜羊膜炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肝硬化、结肠炎、充血性心力衰竭、结膜炎、环磷酰胺诱导的膀胱炎、囊性纤维化、膀胱炎、普通感冒、泪腺炎、痴呆、皮炎、皮肤炎、糖尿病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病、糖尿病性溃疡、消化系统疾病、湿疹、肺气肿、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维肌痛、纤维化、纤维织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、肾小球肾炎、舌炎、心脏病、心脏瓣膜功能障碍、肝炎、化脓性汗腺炎、亨廷顿病、高脂血症性胰腺炎、高血压、回肠炎、感染、炎症性肠病、炎症性心脏肥大,炎症性神经病、胰岛素抵抗、间质性膀胱炎、间质性肾炎、虹膜炎、缺血、缺血性心脏病、角膜炎、角结膜炎、喉炎、狼疮性肾炎、乳腺炎、乳突炎、脑膜炎、代谢综合征(X综合征)、偏头痛、多发性硬化、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、非酒精性脂肪性肝炎、肥胖症、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨软骨炎、骨质减少、骨髓炎、骨质疏松症、骨炎、耳炎、胰腺炎、帕金森病、腮腺炎、盆腔炎症性疾病、寻常性天疱疮、心包炎、腹膜炎、咽炎、静脉炎、胸膜炎、肺炎、多囊肾炎、直肠炎、前列腺炎、银屑病、牙髓炎、肾盂肾炎、门静脉炎、肾衰竭、再灌注损伤、视网膜炎、风湿热、鼻炎、输卵管炎、结节病、唾液腺炎、鼻窦炎、痉挛性结肠、狭窄、口腔炎、中风、手术并发症、滑膜炎、肌腱炎、肌腱变性、腱鞘炎、血栓性静脉炎、扁挑体炎、创伤、创伤性脑损伤、移植排斥、膀胱三角区炎、结核病、肿瘤、尿道炎、荨麻疹、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。本文所指的炎症可以通过测定或确定一种或多种生物标志物的存在或水平来评估。存在炎症的生物标志物包括但不限于TNF、CARD15、IL4R、IL23R、CTLA4、ANXA1、ANXA2、LGALS3和/或PTPN22基因或其任何组合或产物的表达。

[0038] 术语“动脉粥样硬化”是指以大和中型动脉内膜中不规则分布的脂质沉积为特征的病况,其中这样的沉积引起纤维化和钙化。动脉粥样硬化增加了心绞痛、中风、心脏病发作或其它心脏或心血管病况的风险。

[0039] “有需要的对象”意指被鉴定为需要治疗或处理的对象。

[0040] 治疗效果在某种程度上减轻了疾病或病症的一种或多种症状,并且包括治愈疾病或病症。“治愈”意指消除了活动性疾病的症状。然而,即使在获得治愈(例如广泛的组织损伤)之后,也可能存在疾病的某些长期或永久影响。

[0041] 如本文所用的“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指出于预防和/或治疗目的而施用药物组合物。术语“预防性治疗”是指治疗尚未患有相关疾病或病症,但易患特定疾病或病症或处于特定疾病或病症的风险中的患者,由此治疗降低患者将发展疾病或病症的可能性。术语“治疗性治疗”是指对已经患有疾病或病症的患者施用治疗。

[0042] “预防(preventing)”或“预防(prevention)”是指将病况或疾病的发作、发展或进展延迟或阻止一段时间,包括数周、数月或数年。

[0043] “改善”意指减轻病况或疾病的至少一个指标的严重性。在某些实施方案中,改善包括病况或疾病的一个或多个指标的进展的延迟或减缓。指标的严重性可以通过本领域技

术人员已知的主观或客观测量来确定。

[0044] “调控”意指功能或活性的扰动。在某些实施方案中,调控意指基因表达的增加。在某些实施方案中,调控意指基因表达的降低。在某些实施方案中,调控意指特定蛋白质的总血清水平的增加或降低。在某些实施方案中,调控意指特定蛋白质的游离血清水平的增加或降低。在某些实施方案中,调控意指特定非蛋白因子的总血清水平的增加或降低。在某些实施方案中,调控意指特定非蛋白因子的游离血清水平的增加或降低。在某些实施方案中,调控意指特定蛋白质的总生物利用度的增加或降低。在某些实施方案中,调控意指特定非蛋白因子的总生物利用度的增加或降低。

[0045] “施用”意指向对象提供药剂或组合物,并且包括但不限于由医学专业人员施用和自我施用。

[0046] 术语“试剂(agent)”包括任何物质、分子、元素、化合物、实体或其组合。它包括但不限于,例如,蛋白质、多肽、肽或模拟物、小有机分子、多糖、多核苷酸等。它可以是天然产物、合成化合物或化学化合物或两种或更多种物质的组合。

[0047] “药剂(pharmaceutical agent)”意指当施用至对象时提供治疗效果物质。

[0048] “药物组合物”意指适于向个体施用的物质的混合物,所述物质包括药剂。例如,药物组合物可以包含修饰的寡核苷酸和无菌水溶液。

[0049] 术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐,其保留与其相关的化合物的生物有效性和特性并且不是生物学上或其它方面不合需要的。在许多情况下,本文的化合物能够由于苯酚和/或磷酸酯基团或与其类似的基团的存在而形成酸和/或碱盐。本领域普通技术人员将意识到,这些化合物中的任一种或全部的质子化状态可以随着周围溶液的pH和离子特征而变化,因此本公开考虑了每种化合物的多种电荷状态。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可以衍生出盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生出盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可以衍生出盐的无机碱包括,例如,钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。可以衍生出盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺、取代胺,其包括天然存在的取代胺,环胺、碱性离子交换树脂等,特别是例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这样的盐是本领域已知的,如在W087/05297,Johnston等人,1987年9月11日公开中所述的(通过引用以其整体并入本文)。

#### 药物组合物

[0050] 如上所述有用的化合物可以配制成用于治疗本文所述病况的药物组合物。在一些实施方案中,包含化合物1的药物组合物可以被配制成用于口服施用。在一些具体实施方案中,包含化合物1的药物组合物可以被配制成片剂。本文所述的药物组合物的一些实施方案包含:(a)安全且治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐;和(b)药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

[0051] 本文所述的组合物优选以单位剂型提供。如本文所用,“单位剂型”是根据良好的医学实践呈单剂量的组合物,其含有适于施用至对象的化合物的量。然而,单一或单位剂型的制备并不意味着该剂型每天施用一次或每疗程施用一次。单位剂型可以包含单一每日剂

量或部分亚剂量,其中为了完成每日剂量,在一天的过程中施用若干单位剂型。根据本公开,单位剂型可以多于或少于每日一次给予,并且可以在治疗的过程期间施用一次以上。

[0052] 本文所述的化合物1的实际单位剂量取决于具体化合物和待处理的病况。在一些实施方案中,剂量可以是约0.01mg/kg至约120mg/kg或更多的体重、约0.05mg/kg或更少至约70mg/kg、约0.1mg/kg至约50mg/kg体重、约1.0mg/kg至约10mg/kg体重、约5.0mg/kg至约10mg/kg体重或约10.0mg/kg至约20.0mg/kg体重。在一些实施方案中,剂量可以小于100mg/kg、90mg/kg、80mg/kg、70mg/kg、60mg/kg、50mg/kg、40mg/kg、30mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6mg/kg、5mg/kg、4mg/kg、3mg/kg、2.5mg/kg、1mg/kg、0.5mg/kg、0.1mg/kg、0.05mg/kg或0.005mg/kg体重。在一些实施方案中,实际单位剂量为0.05mg/kg、0.07mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg、3.0mg/kg、5.0mg/kg、10.0mg/kg或25.0mg/kg体重。因此,对于施用至70kg的人,剂量范围将为约0.1mg至70mg、约1mg至约50mg、约0.5mg至约10mg、约1mg至约10mg、约2.5mg至约30mg、约35mg或更少至约700mg或更多、约7mg至约600mg、约10mg至约500mg或约20mg至约300mg或约200mg至约2000mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为0.1mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为0.5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为1mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为1.5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为2mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为2.5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为3mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为3.5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为4mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为4.5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为5mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为10mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为20mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为25mg。在一些实施方案中,实际单位剂量为250mg或更少。在一些实施方案中,实际单位剂量为100mg或更少。在一些实施方案中,实际单位剂量为70mg或更少。

[0053] 在一些实施方案中,化合物1以范围为约1mg/m<sup>2</sup>至50mg/m<sup>2</sup>体表面积的剂量施用。在一些实施方案中,化合物1以范围为约1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、1-13、1-13.75、1-14、1-15、1-16、1-17、1-18、1-19、1-20、1-22.5、1-25、1-27.5、1-30、1.5-2、1.5-3、1.5-4、1.5-5、1.5-6、1.5-7、1.5-8、1.5-9、1.5-10、1.5-11、1.5-12、1.5-13、1.5-13.75、1.5-14、1.5-15、1.5-16、1.5-17、1.5-18、1.5-19、1.5-20、1.5-22.5、1.5-25、1.5-27.5、1.5-30、2.5-2、2.5-3、2.5-4、2.5-5、2.5-6、2.5-7、2.5-8、2.5-9、2.5-10、2.5-11、2.5-12、2.5-13、2.5-13.75、2.5-14、2.5-15、2.5-16、2.5-17、2.5-18、2.5-19、2.5-20、2.5-22.5、2.5-25、2.5-27.5、2.5-30、2.5-7.5、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-11、3-12、3-13、3-13.75、3-14、3-15、3-16、3-17、3-18、3-19、3-20、3-22.5、3-25、3-27.5、3-30、3.5-6.5、3.5-13.75、3.5-15、2.5-17.5、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11、4-12、4-13、4-13.75、4-14、4-15、4-16、4-17、4-18、4-19、4-20、4-22.5、4-25、4-27.5、4-30、5-6、5-7、5-8、5-9、5-10、5-11、5-12、5-13、5-13.75、5-14、5-15、5-16、5-17、5-18、5-19、5-20、5-22.5、5-25、5-27.5、5-30、6-7、6-8、6-9、6-10、6-11、6-12、6-13、6-13.75、6-14、6-15、6-16、6-17、6-18、6-19、6-20、6-22.5、6-25、6-27.5、6-30、7-8、7-9、7-10、7-11、7-12、7-13、7-13.75、7-14、7-15、7-16、7-17、7-18、7-19、7-20、7-22.5、7-25、7-27.5、7-30、7.5-12.5、7.5-13.5、7.5-15、8-9、8-10、8-11、8-12、8-13、8-13.75、8-14、8-15、8-16、8-17、8-18、8-19、8-20、8-22.5、8-25、8-27.5、8-30、9-10、9-11、9-12、9-13、9-13.75、9-14、9-15、9-16、9-17、9-18、9-



5mg至9mg、5mg至10mg、5mg至12mg、5mg至14mg、5mg至15mg、5mg至16mg、5mg至18mg、5mg至20mg、5mg至22mg、5mg至24mg、5mg至26mg、5mg至28mg、5mg至30mg、5mg至32mg、5mg至34mg、5mg至36mg、5mg至38mg、5mg至40mg、5mg至42mg、5mg至44mg、5mg至46mg、5mg至48mg、5mg至50mg、5mg至52mg、5mg至54mg、5mg至56mg、5mg至58mg、5mg至60mg、7mg至7.7mg、7mg至9mg、7mg至10mg、7mg至12mg、7mg至14mg、7mg至15mg、7mg至16mg、7mg至18mg、7mg至20mg、7mg至22mg、7mg至24mg、7mg至26mg、7mg至28mg、7mg至30mg、7mg至32mg、7mg至34mg、7mg至36mg、7mg至38mg、7mg至40mg、7mg至42mg、7mg至44mg、7mg至46mg、7mg至48mg、7mg至50mg、7mg至52mg、7mg至54mg、7mg至56mg、7mg至58mg、7mg至60mg、9mg至10mg、9mg至12mg、9mg至14mg、9mg至15mg、9mg至16mg、9mg至18mg、9mg至20mg、9mg至22mg、9mg至24mg、9mg至26mg、9mg至28mg、9mg至30mg、9mg至32mg、9mg至34mg、9mg至36mg、9mg至38mg、9mg至40mg、9mg至42mg、9mg至44mg、9mg至46mg、9mg至48mg、9mg至50mg、9mg至52mg、9mg至54mg、9mg至56mg、9mg至58mg、9mg至60mg、10mg至12mg、10mg至14mg、10mg至15mg、10mg至16mg、10mg至18mg、10mg至20mg、10mg至22mg、10mg至24mg、10mg至26mg、10mg至28mg、10mg至30mg、10mg至32mg、10mg至34mg、10mg至36mg、10mg至38mg、10mg至40mg、10mg至42mg、10mg至44mg、10mg至46mg、10mg至48mg、10mg至50mg、10mg至52mg、10mg至54mg、10mg至56mg、10mg至58mg、10mg至60mg、12mg至14mg、12mg至15mg、12mg至16mg、12mg至18mg、12mg至20mg、12mg至22mg、12mg至24mg、12mg至26mg、12mg至28mg、12mg至30mg、12mg至32mg、12mg至34mg、12mg至36mg、12mg至38mg、12mg至40mg、12mg至42mg、12mg至44mg、12mg至46mg、12mg至48mg、12mg至50mg、12mg至52mg、12mg至54mg、12mg至56mg、12mg至58mg、12mg至60mg、15mg至16mg、15mg至18mg、15mg至20mg、15mg至22mg、15mg至24mg、15mg至26mg、15mg至28mg、15mg至30mg、15mg至32mg、15mg至34mg、15mg至36mg、15mg至38mg、15mg至40mg、15mg至42mg、15mg至44mg、15mg至46mg、15mg至48mg、15mg至50mg、15mg至52mg、15mg至54mg、15mg至56mg、15mg至58mg、15mg至60mg、17mg至18mg、17mg至20mg、17mg至22mg、17mg至24mg、17mg至26mg、17mg至28mg、17mg至30mg、17mg至32mg、17mg至34mg、17mg至36mg、17mg至38mg、17mg至40mg、17mg至42mg、17mg至44mg、17mg至46mg、17mg至48mg、17mg至50mg、17mg至52mg、17mg至54mg、17mg至56mg、17mg至58mg、17mg至60mg、20mg至22mg、20mg至24mg、20mg至26mg、20mg至28mg、20mg至30mg、20mg至32mg、20mg至34mg、20mg至36mg、20mg至38mg、20mg至40mg、20mg至42mg、20mg至44mg、20mg至46mg、20mg至48mg、20mg至50mg、20mg至52mg、20mg至54mg、20mg至56mg、20mg至58mg、20mg至60mg、22mg至24mg、22mg至26mg、22mg至28mg、22mg至30mg、22mg至32mg、22mg至34mg、22mg至36mg、22mg至38mg、22mg至40mg、22mg至42mg、22mg至44mg、22mg至46mg、22mg至48mg、22mg至50mg、22mg至52mg、22mg至54mg、22mg至56mg、22mg至58mg、22mg至60mg、25mg至26mg、25mg至28mg、25mg至30mg、25mg至32mg、25mg至34mg、25mg至36mg、25mg至38mg、25mg至40mg、25mg至42mg、25mg至44mg、25mg至46mg、25mg至48mg、25mg至50mg、25mg至52mg、25mg至54mg、25mg至56mg、25mg至58mg、25mg至60mg、27mg至28mg、27mg至30mg、27mg至32mg、27mg至34mg、27mg至36mg、27mg至38mg、27mg至40mg、27mg至42mg、27mg至44mg、27mg至46mg、27mg至48mg、27mg至50mg、27mg至52mg、27mg至54mg、27mg至56mg、27mg至58mg、27mg至60mg、30mg至32mg、30mg至34mg、30mg至36mg、30mg至38mg、30mg至40mg、30mg至42mg、30mg至44mg、30mg至46mg、30mg至48mg、30mg至50mg、30mg至52mg、30mg至54mg、30mg至56mg、30mg至58mg、30mg至60mg、33mg至34mg、33mg至36mg、33mg至38mg、33mg至40mg、33mg至42mg、33mg至44mg、33mg至46mg、33mg至48mg、33mg至50mg、33mg至

52mg、33mg至54mg、33mg至56mg、33mg至58mg、33mg至60mg、36mg至38mg、36mg至40mg、36mg至42mg、36mg至44mg、36mg至46mg、36mg至48mg、36mg至50mg、36mg至52mg、36mg至54mg、36mg至56mg、36mg至58mg、36mg至60mg、40mg至42mg、40mg至44mg、40mg至46mg、40mg至48mg、40mg至50mg、40mg至52mg、40mg至54mg、40mg至56mg、40mg至58mg、40mg至60mg、43mg至46mg、43mg至48mg、43mg至50mg、43mg至52mg、43mg至54mg、43mg至56mg、43mg至58mg、42mg至60mg、45mg至48mg、45mg至50mg、45mg至52mg、45mg至54mg、45mg至56mg、45mg至58mg、45mg至60mg、48mg至50mg、48mg至52mg、48mg至54mg、48mg至56mg、48mg至58mg、48mg至60mg、50mg至52mg、50mg至54mg、50mg至56mg、50mg至58mg、50mg至60mg、52mg至54mg、52mg至56mg、52mg至58mg或52mg至60mg。在一些实施方案中,化合物1剂量大于约5mg、约10mg、约12.5mg、约13.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg,约125mg、约150mg或约200mg。在一些实施方案中,化合物1剂量小于约5mg、约10mg、约12.5mg、约13.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg或约200mg。在一些实施方案中,化合物1剂量为约5mg、约10mg、约12.5mg、约13.5mg、约15mg、约17.5mg、约20mg、约22.5mg、约25mg、约27mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg或约300mg。

#### 片剂制剂

[0055] 化合物1可以与一种或多种聚合物组合,然后进一步配制成所需的剂型。在一些实施方案中,化合物1为喷雾干燥分散体(SDD)的形式。在其它实施方案中,化合物1为热熔挤出物的形式。在一些实施方案中,剂型为口服剂型。在一些具体实施方案中,口服剂型为片剂。在其它实施方案中,口服剂型为胶囊。

[0056] 在一些实施方案中,用于制备包含化合物1的喷雾干燥分散体的聚合物可以选自以下的一种或多种:聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)、聚乙烯醇(PVA)、聚丙烯酸(PAA)、聚(环氧乙烷)(PEO)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、共聚维酮、泊洛沙姆407、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、Eudragit®和聚丙烯酸酯。在一些实施方案中,聚合物可以是PVP。在一些实施方案中,聚合物可以是PVP-VA。在其它实施方案中,聚合物可以是HPMCAS。在其它实施方案中,聚合物可以是HPMC。在一些实施方案中,聚合物可以是Eudragit®。在一些实施方案中,用于制备化合物1的喷雾干燥分散体的聚合物可以是PVP-VA和泊洛沙姆407的组合。

[0057] 化合物1与一种或多种聚合物的喷雾干燥分散体可以通过将化合物1和聚合物在合适的溶剂中组合,然后将进料喷雾到热干燥介质中以除去溶剂来制备。制备化合物1和一种或多种聚合物的喷雾干燥分散体(SDD)可增加化合物1的水溶性(并且因此增加生物利用度),并且可以增加化合物1的稳定性,使得可以正常条件下储存。

[0058] 在一些实施方案中,SDD中化合物1与聚合物的质量比为约1:10至约10:1。例如,在一些实施方案中,SDD中化合物1与聚合物的质量比为约1:1、1.5:1、2:1、2.5:1、3:1、3.5:1、4:1、4.5:1或5:1。在一些实施方案中,SDD中化合物1与聚合物的质量比范围可以为约1:1至5:1、1.5:1至5:1、2:1至4:1、2.5:1至3.5:1或3:1至5:1。在一些实施方案中,SDD中化合物1与聚合物的质量比范围可以为约1:1至1:5、1:1至1:4、1:1至1:3或1:2至1:4。在一些实施方

案中, SDD中化合物1与聚合物的质量比可以为约1:3。

[0059] 化合物1可以被配制成片剂, 用于向有需要的对象口服施用。在一些实施方案中, 片剂中的化合物1可以以片剂的约5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%或25重量%或由任何两个上述量定义的范围存在。例如, 在一些实施方案中, 片剂中的化合物1可以以约5重量%至25重量%、10重量%至20重量%、5重量%至15重量%或10重量%至15重量%存在。

[0060] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以进一步包含延性填充剂。在一些实施方案中, 片剂中的延性填充剂可以以片剂的约30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%或70重量%, 或由任何两个上述量定义的范围存在。例如, 在一些实施方案中, 片剂中的延性填充剂可以以约30重量%至70重量%、40重量%至60重量%、45重量%至55重量%或50重量%至55重量%存在。在一些实施方式中, 延性填充剂可以是微晶纤维素。在其它实施方案中, 延性填充剂可以包含硅化微晶纤维素。

[0061] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以进一步包含脆性填充剂。在一些实施方案中, 片剂中的脆性填充剂可以以片剂的约10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%或40重量%或由任何两个上述量定义的范围存在。例如, 在一些实施方案中, 片剂中的脆性填充剂可以以约10重量%至40重量%、10重量%至30重量%、15重量%至30重量%或20重量%至30重量%存在。在一些实施方案中, 脆性填充剂可以是乳糖一水合物、喷雾干燥的乳糖、无水乳糖、乳糖一水合物、无水乳糖、甘露糖醇或其组合。在一些具体实施方案中, 脆性填充剂可以是乳糖一水合物。在其它具体实施方案中, 脆性填充剂可以是甘露糖醇。在其它具体实施方案中, 脆性填充剂可以是无水乳糖。

[0062] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以进一步包含崩解剂。在一些实施方案中, 片剂中的崩解剂可以以片剂的约5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%、15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%或20重量%或由任何两个上述量定义的范围存在。例如, 在一些实施方案中, 片剂中的崩解剂可以以约5重量%至20重量%、5重量%至15重量%、10重量%至15重量%或10重量%至20重量%存在。在一些实施方案中, 崩解剂可以是羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、预胶化淀粉、羟基乙酸淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮交聚维酮、羟丙基纤维素、硅酸铝镁、聚克立林钾或其任何组合。在一些具体实施方案中, 崩解剂可以是交联羧甲基纤维素钠。在其它实施方案中, 崩解剂可以是交聚维酮。

[0063] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以进一步包含助流剂。在一些实施方案中, 片剂中的助流剂可以以片剂的约0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%或2.0重量%或由任何两个上述量定义的范围存在。例如, 在一些实施方案中, 片剂中的助流剂可以以约0.1重量%至2.0重量%、0.3重量%至2.0重量%、0.1重量%至1.0重量%或0.5重量%至1.0重量%存在。在一些实施方案中, 助流剂可以是二氧化硅、淀粉、滑石或其任何组合。在一些具体实施方案中, 助流剂可以是二氧化硅。

[0064] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以进一步包含润滑剂。在一些实施方案中, 片剂

中的润滑剂可以以片剂的约0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%或2.0重量%或由任何两个上述量定义的范围存在。例如,在一些实施方案中,片剂中的润滑剂可以以约0.1重量%至2.0重量%、0.3重量%至2.0重量%、0.1重量%至1.0重量%或0.5重量%至1.0重量%存在。在一些实施方案中,润滑剂可以是硬脂酸、滑石、甘油山嵛酸酯、硬脂富马酸钠、硬脂酸镁或其任何组合。在一些具体实施方案中,润滑剂可以是硬脂酸镁。

[0065] 本文所述的化合物1的片剂制剂可以包含颗粒内组分和颗粒外组分。例如,在一些实施方案中,片剂制剂可以包含颗粒内组分和颗粒外组分,所述颗粒内组分包含化合物1和一种或多种聚合物;延性填充剂;脆性填充剂;崩解剂;助流剂和润滑剂;所述颗粒外组分包含崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,颗粒内组分中的崩解剂可以与颗粒外组分中的崩解剂相同。在其它实施方案中,颗粒内组分中的崩解剂可以与颗粒外组分中的崩解剂不同。在一些实施方案中,颗粒内组分中的润滑剂可以与颗粒外组分中的润滑剂相同。在其它实施方案中,颗粒内组分中的润滑剂可以与颗粒外组分中的润滑剂不同。

[0066] 在一些实施方案中,包含本文所述的化合物1的片剂制剂包含约5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%或25%,或在由任何两个上述量定义的范围内的的一种或多种聚合物。例如,在一些实施方案中,片剂中的一种或多种聚合物可以以约5重量%至25重量%、10重量%至20重量%、5重量%至15重量%或10重量%至15重量%存在。

[0067] 与化合物1的当前临床制剂不同,本文所述的包含化合物1的片剂制剂在标准储存条件下是稳定的。例如,本文所述的片剂制剂在40°C或50°C和环境相对湿度(RH)下在高密度聚乙烯瓶中储存一个月、两个月和三个月后,通过HPLC测量显示出最小的降解。在一些实施方案中,片剂制剂中化合物1的量可以占在40°C和环境RH下载密闭瓶中储存1个月后制剂中化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。在一些实施方案中,片剂制剂中的化合物1的量可以占在50°C和环境RH下在密闭瓶中储存1个月后制剂中化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。在一些实施方案中,片剂制剂中化合物1的量可以占在40°C和环境RH下在密闭瓶中储存2个月后制剂中化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。在一些实施方案中,片剂制剂中化合物1的量可以占在50°C和环境RH下在密闭瓶中储存2个月后制剂中化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。在一些实施方案中,片剂制剂中的化合物1的量可以占在40°C和环境RH下载密闭瓶中储存3个月后制剂中的化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。在一些实施方案中,片剂制剂中的化合物1的量可以占在50°C和环境RH下载密闭瓶中储存3个月后制剂中的化合物1的原始量的95重量%、96重量%、97重量%、98重量%、99重量%或更多。

## 第二药剂

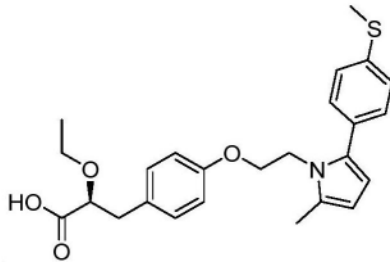
[0068] 本文公开的化合物1的剂型可以与一种或多种第二药剂组合施用。在一些实施方案中,本文公开的化合物1的剂型可以与一种第二药剂组合施用。在一些实施方案中,上述化合物可与两种第二药剂组合施用。在一些实施方案中,上述化合物可与三种或更多种第

二药剂组合施用。

[0069] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与一种或多种第二药剂同时施用。在其它实施方案中,本公开的化合物1的剂型可以与一种或多种第二药剂依次施用。在一些实施方案中,化合物1和第二药剂一起包含在本文所述的剂型中。

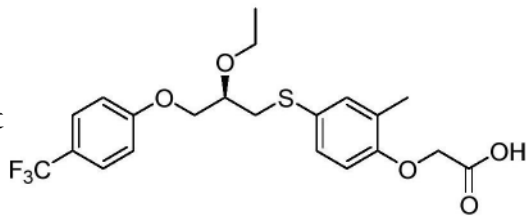
[0070] 在一方面,本文提供的化合物1的剂型可以与过氧化物酶体增植物激活受体(PPAR)调节剂组合施用。PPAR调节剂是可用于例如降低对象的甘油三酯水平和血糖水平的药物化合物。PPAR调节剂可以被分类为PPAR $\alpha$ 调节剂、PPAR $\gamma$ 调节剂或PPAR $\delta$ 激动剂。在一些

实施方案中,PPAR调节剂可以是

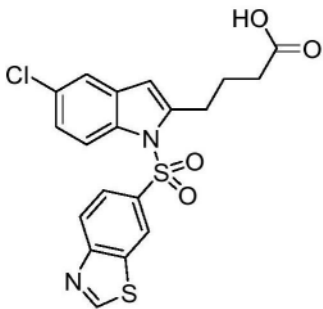


在一些实施方案中,PPAR调

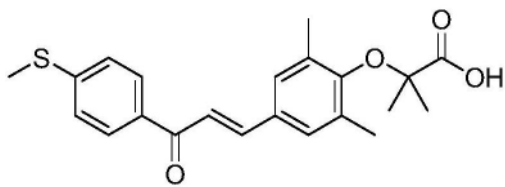
节剂可以是



在一些实施方案中,PPAR调节剂可以是



在一些实施方案中,PPAR调节剂可以是

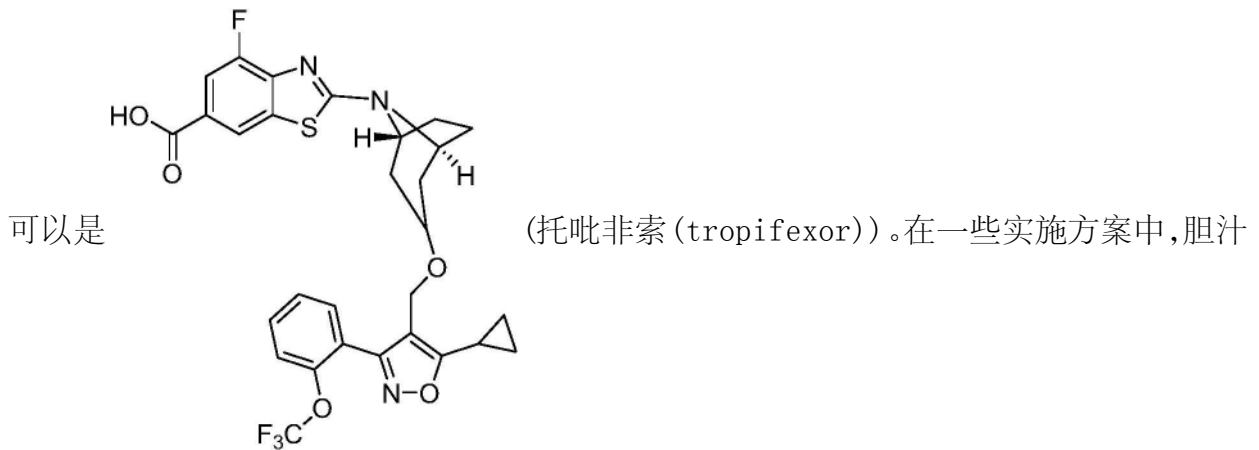
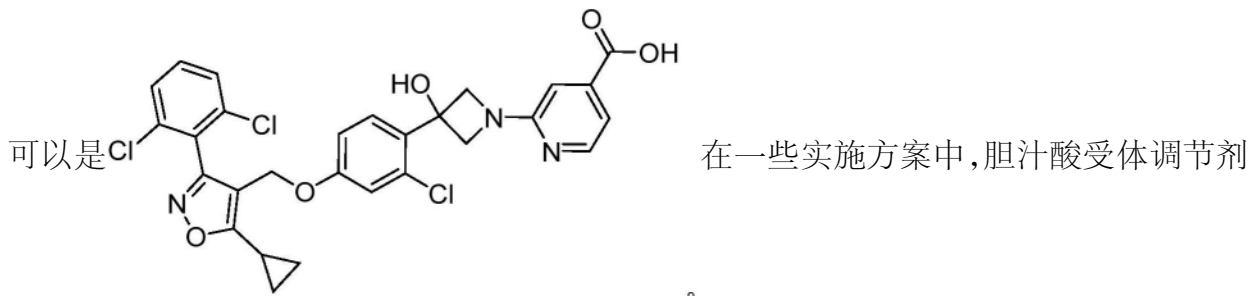
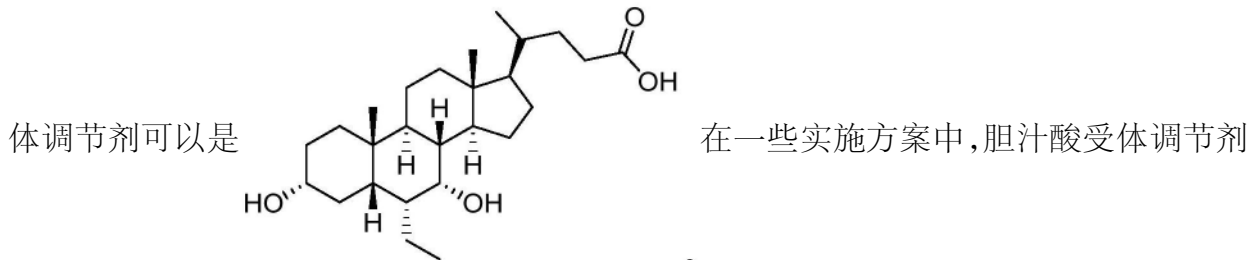
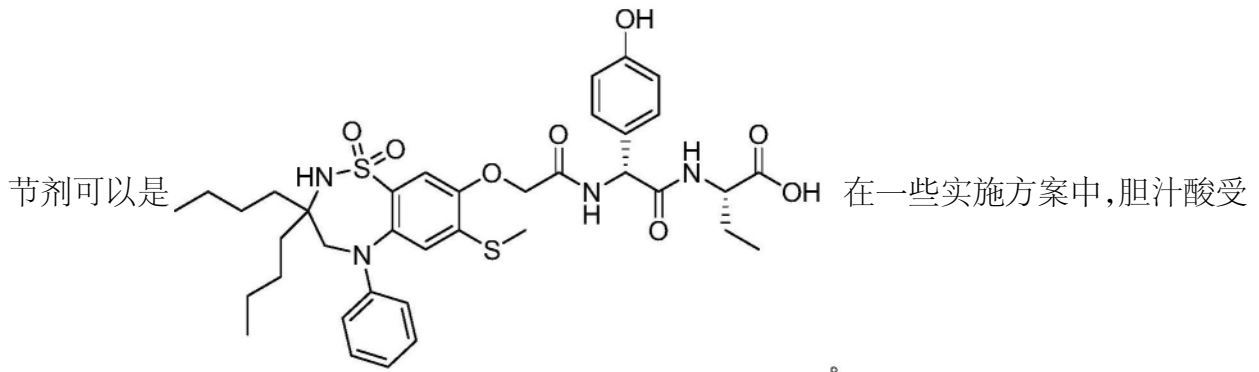


在一些实施方案中,PPAR调节剂可以是上述的任何的

药学上可接受的盐或前药。

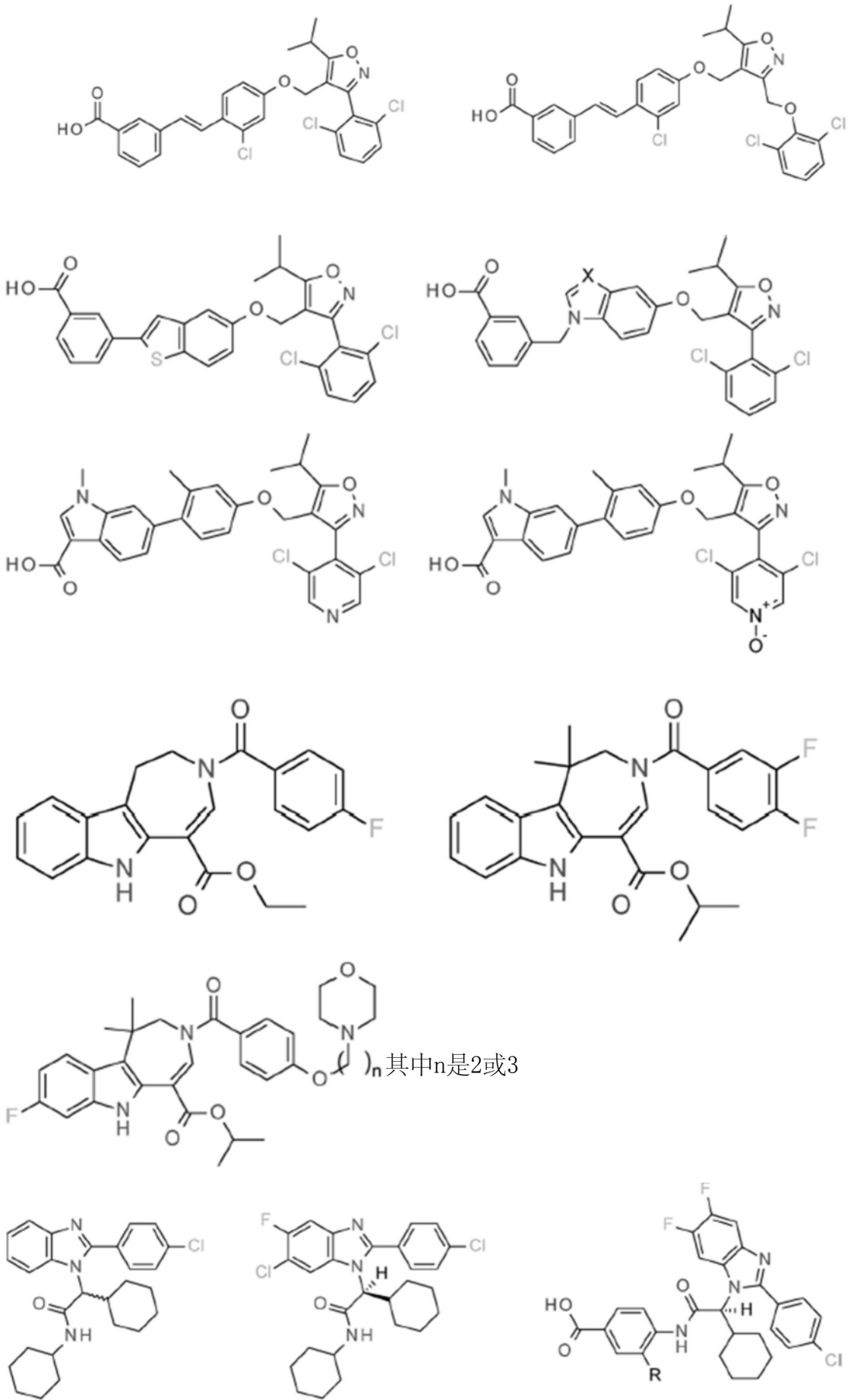
[0071] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与纤维酸衍生物组合施用。纤维酸衍生物是一类具有降低对象脂质概况的能力的降脂药物。在一些实施方案中,纤维酸衍生物可以是非诺贝特(fenofibrate)。在一些实施方案中,纤维酸衍生物可以是吉非罗齐(gemfibrozil)。在一些实施方案中,纤维酸衍生物可以是非诺贝酸(fenofibric acid)。在一些实施方案中,纤维酸衍生物可以是氯贝特(clofibrate)。在一些实施方案中,纤维酸衍生物可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

[0072] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与胆汁酸受体调节剂组合施用。胆汁酸受体包括但不限于FXR(法尼醇X受体)和TGR5。在一些实施方案中,胆汁酸受体调

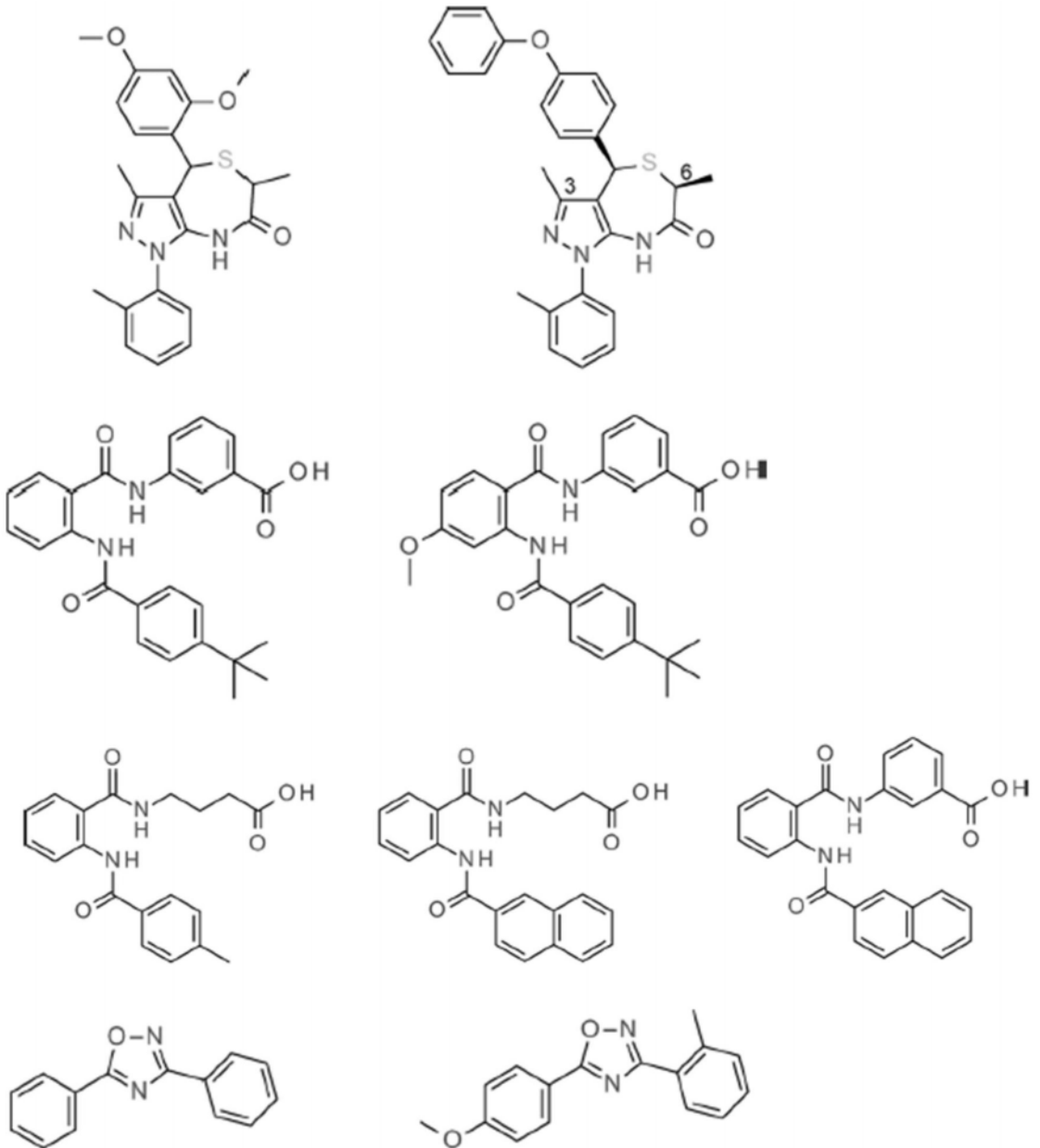


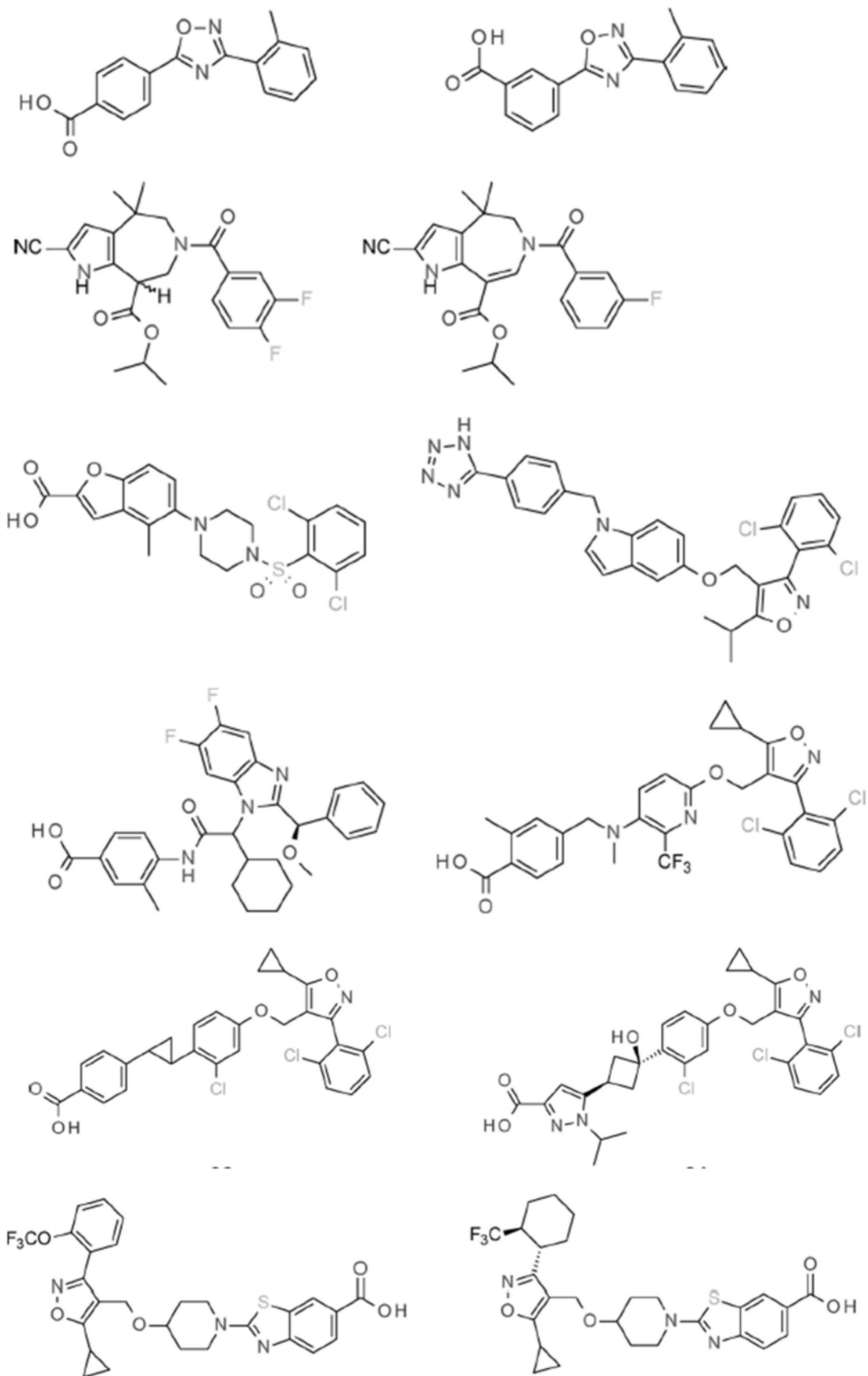
酸调节剂可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

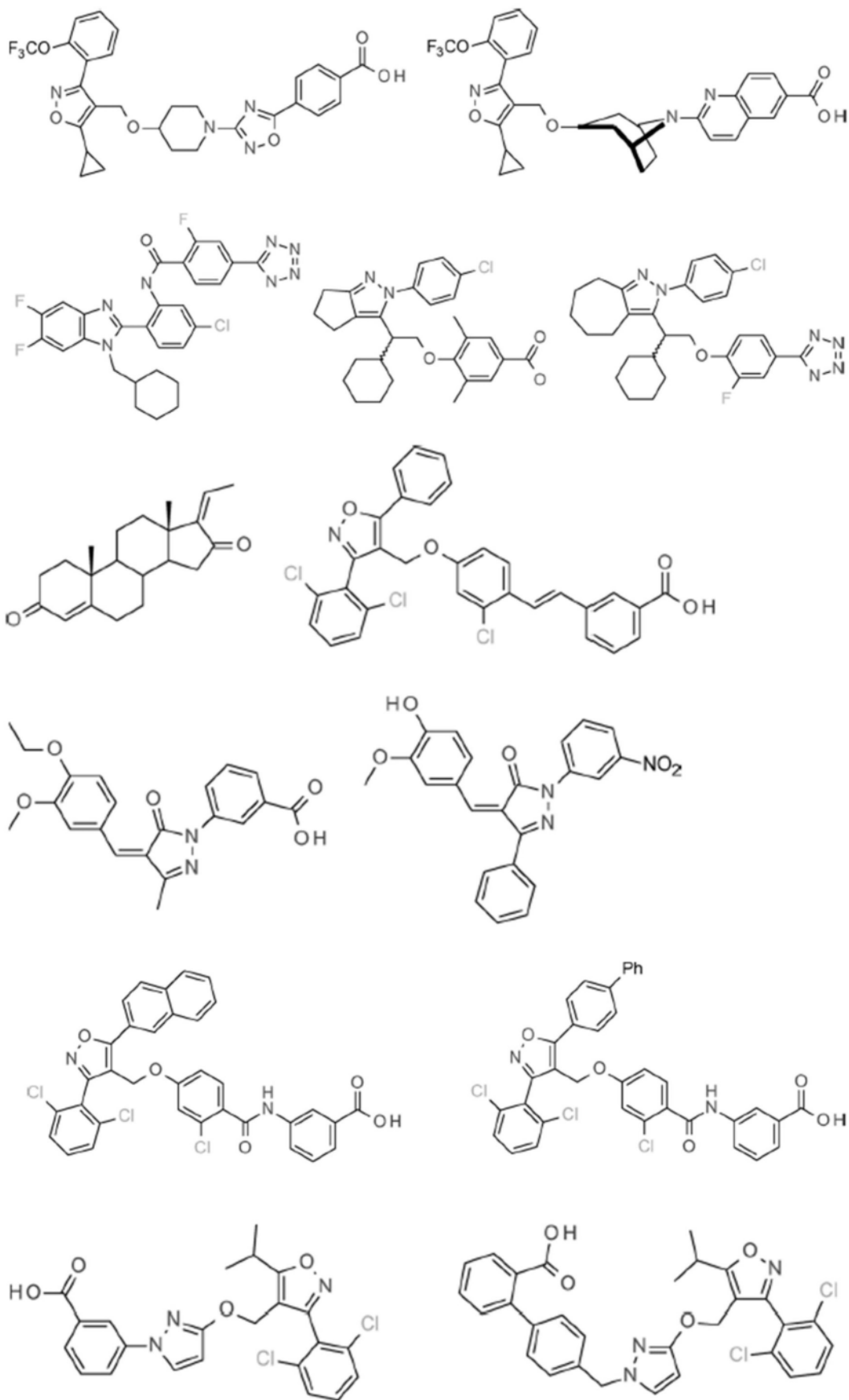
[0073] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与胆汁酸受体调节剂组合施用。在一些实施方案中,胆汁酸受体调节剂可选自FXR激动剂、FXR拮抗剂、TGR激动剂和双重FXR/TGR激动剂。在一些实施方案中,胆汁酸受体调节剂可以选自Xu, J. Med. Chem. 2016, 59, 6553-6579 (将其通过引用以其整体并入本文) 中公开的化合物,包括选自以下的化合物:

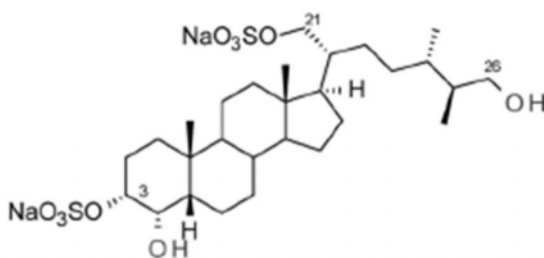
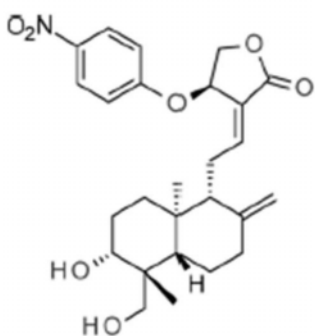
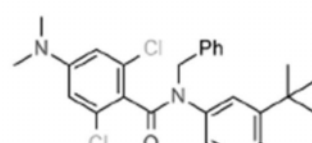
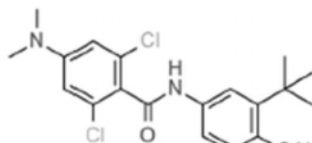
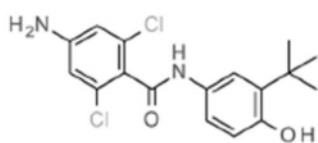
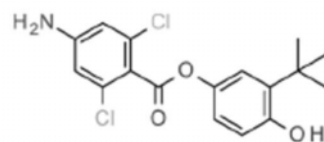
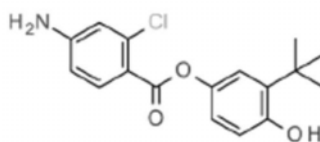
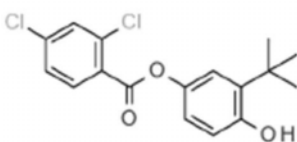
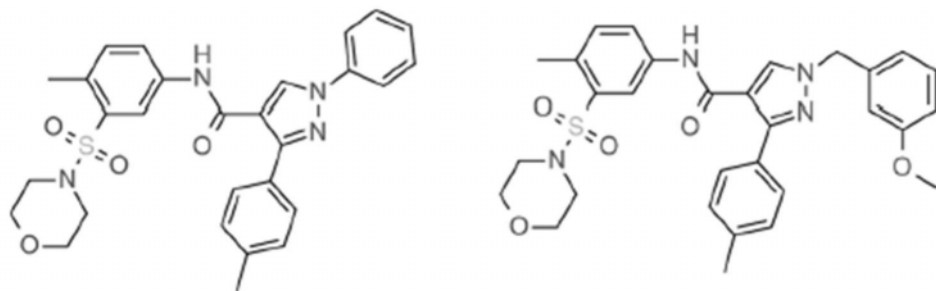
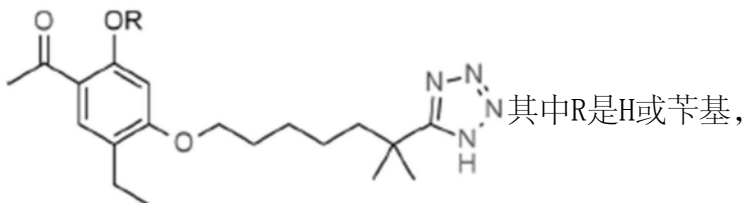
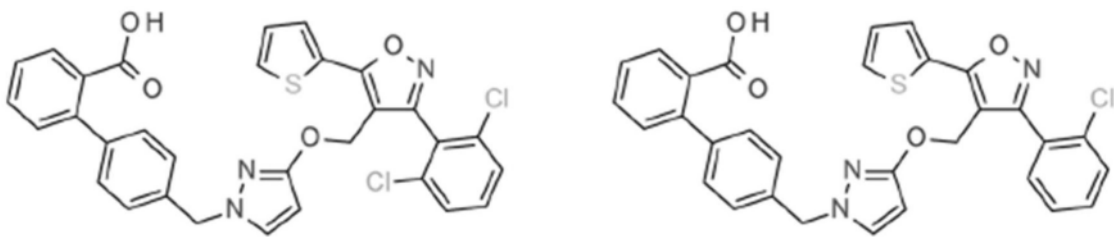


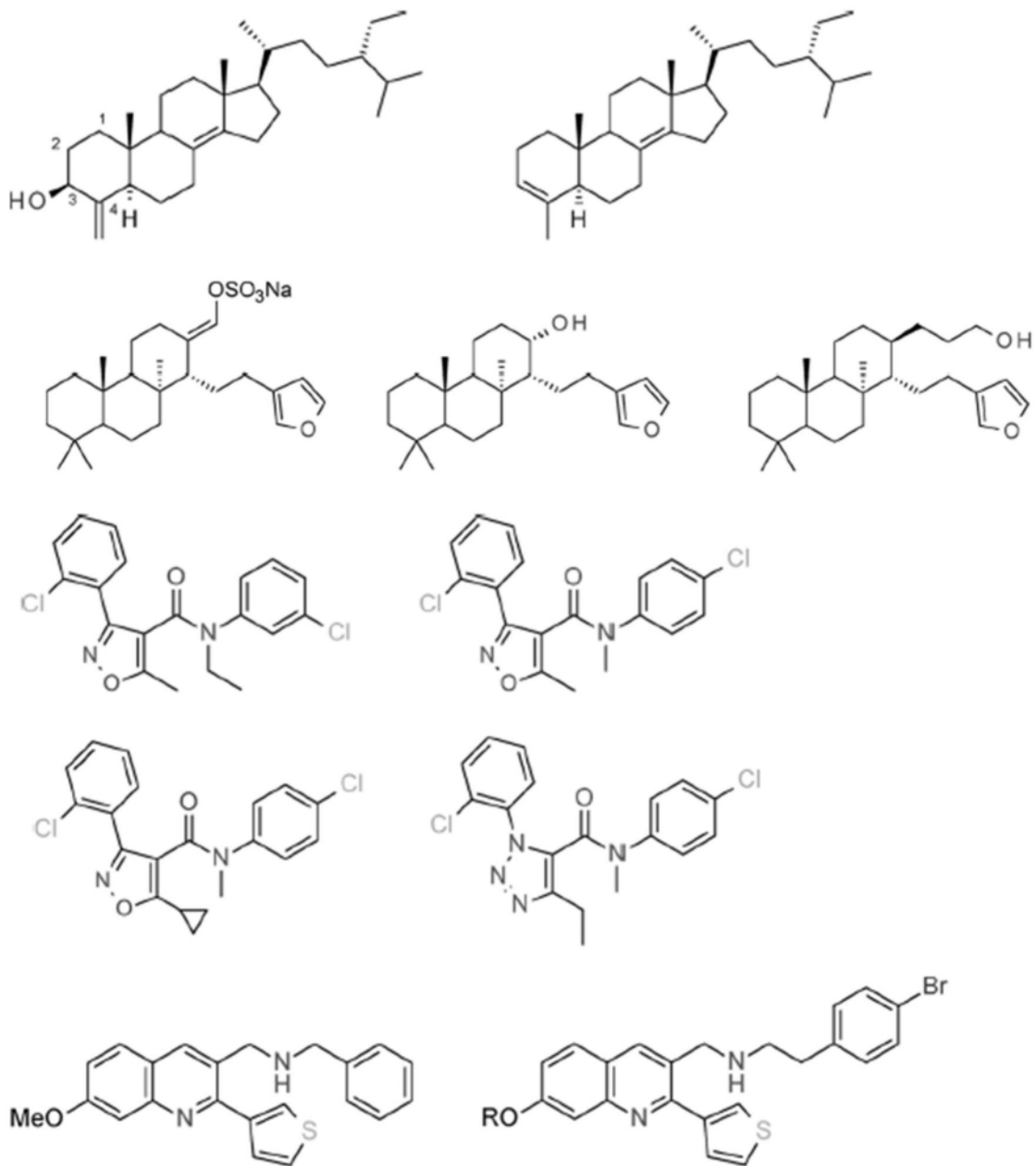
其中R是H或F



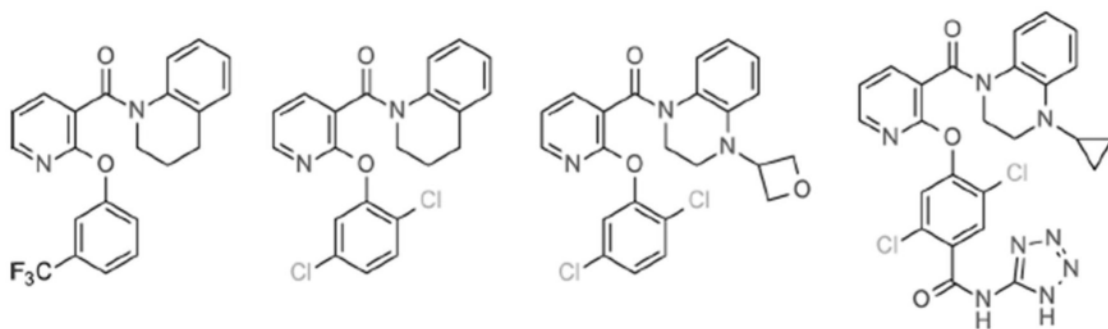


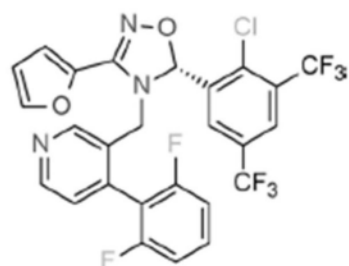
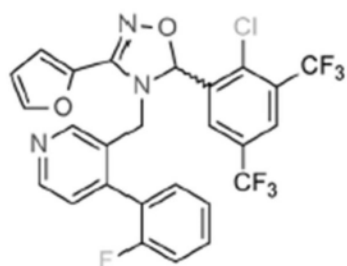
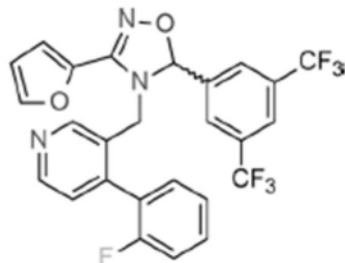
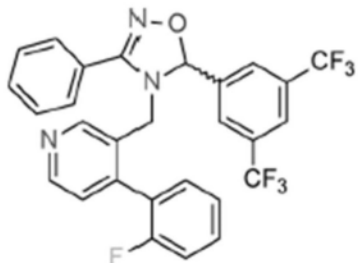
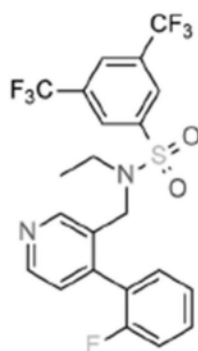
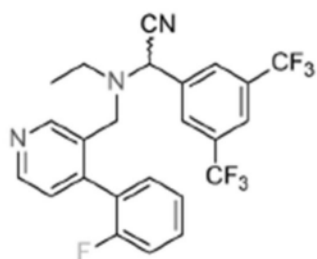
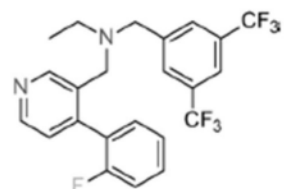
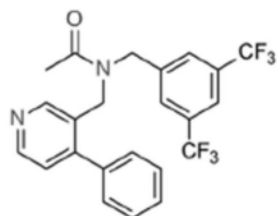
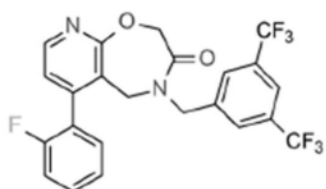
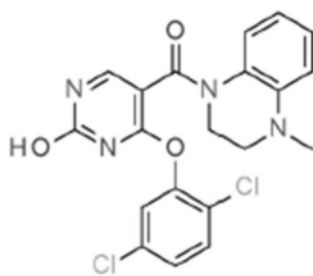
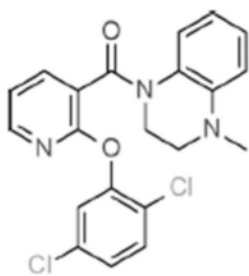


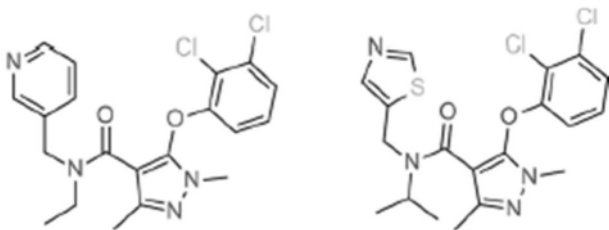
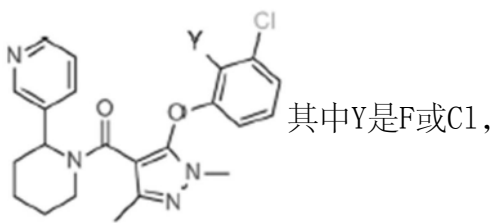
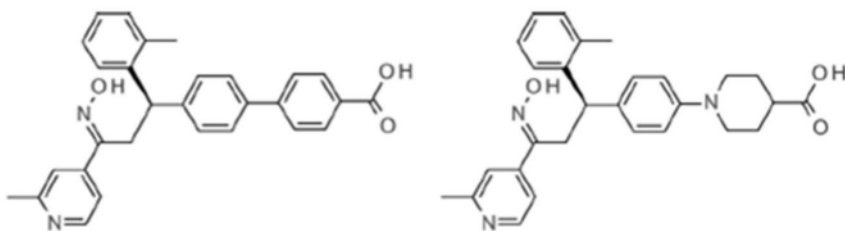
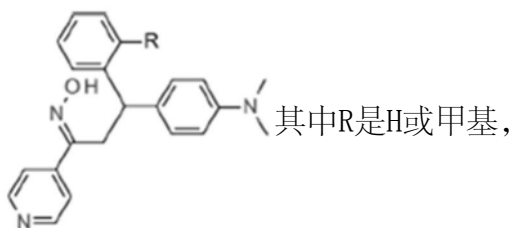
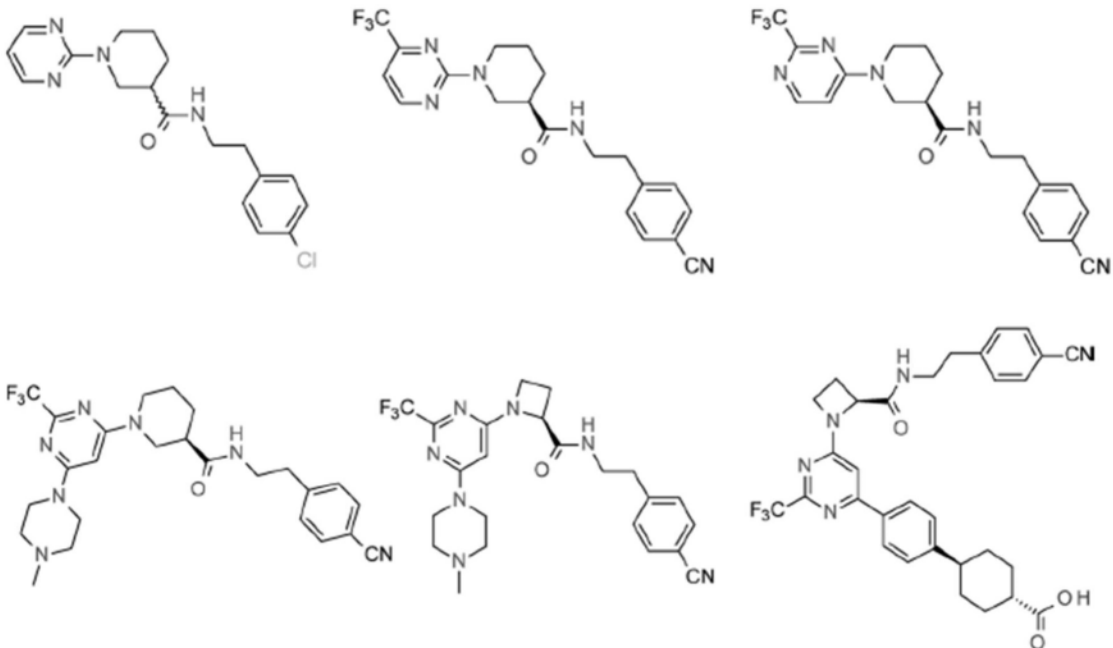


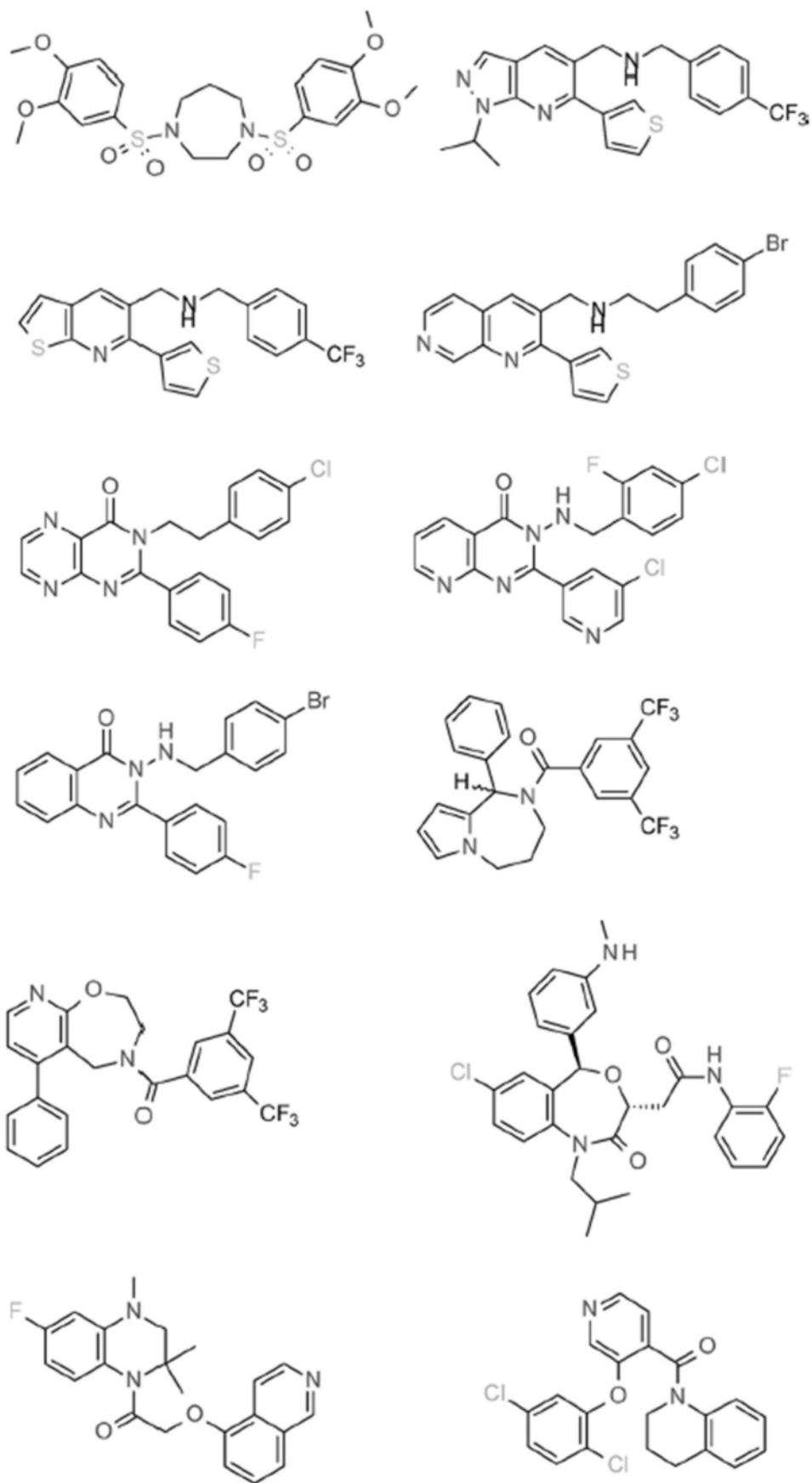


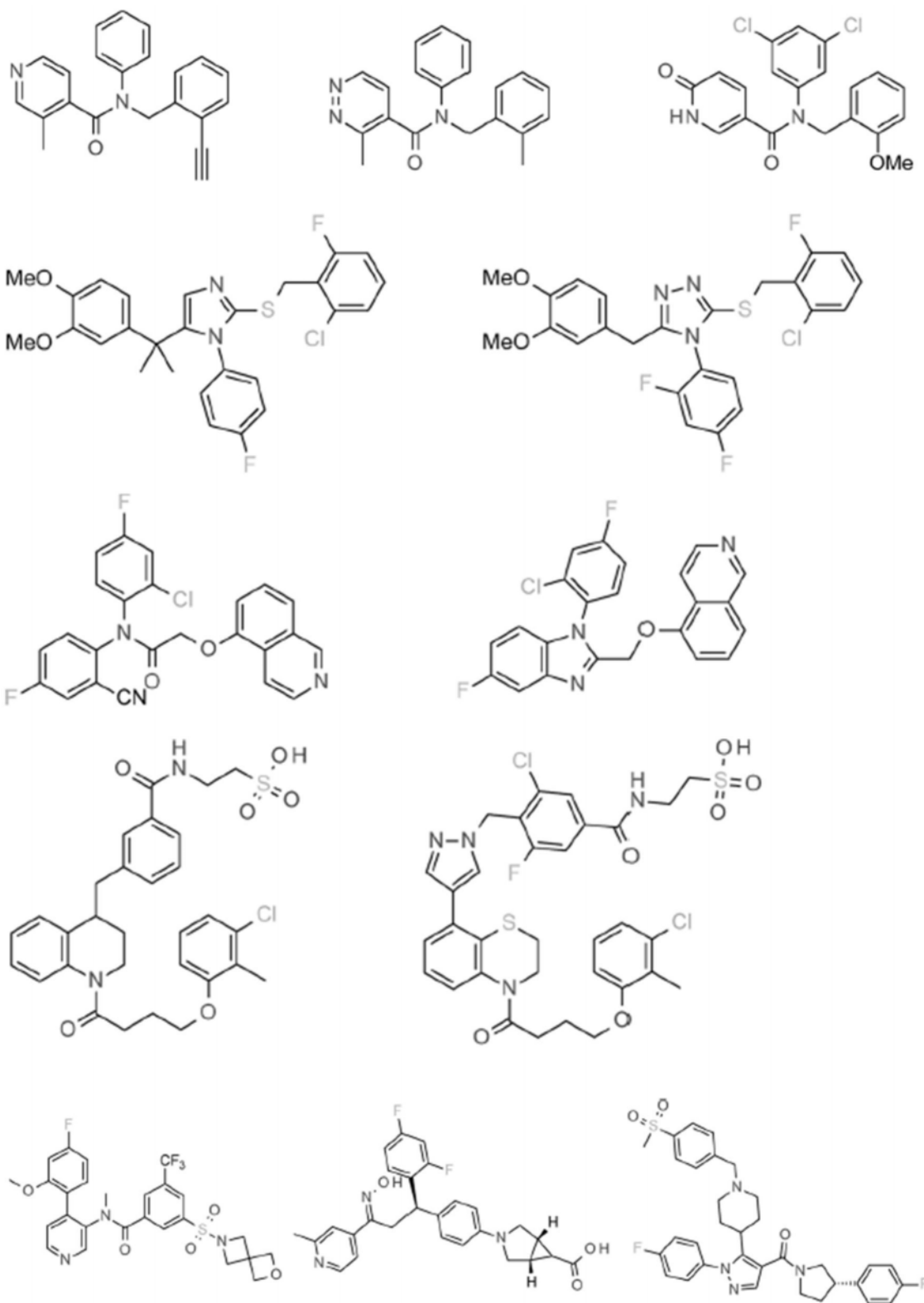
其中R是H或甲基,

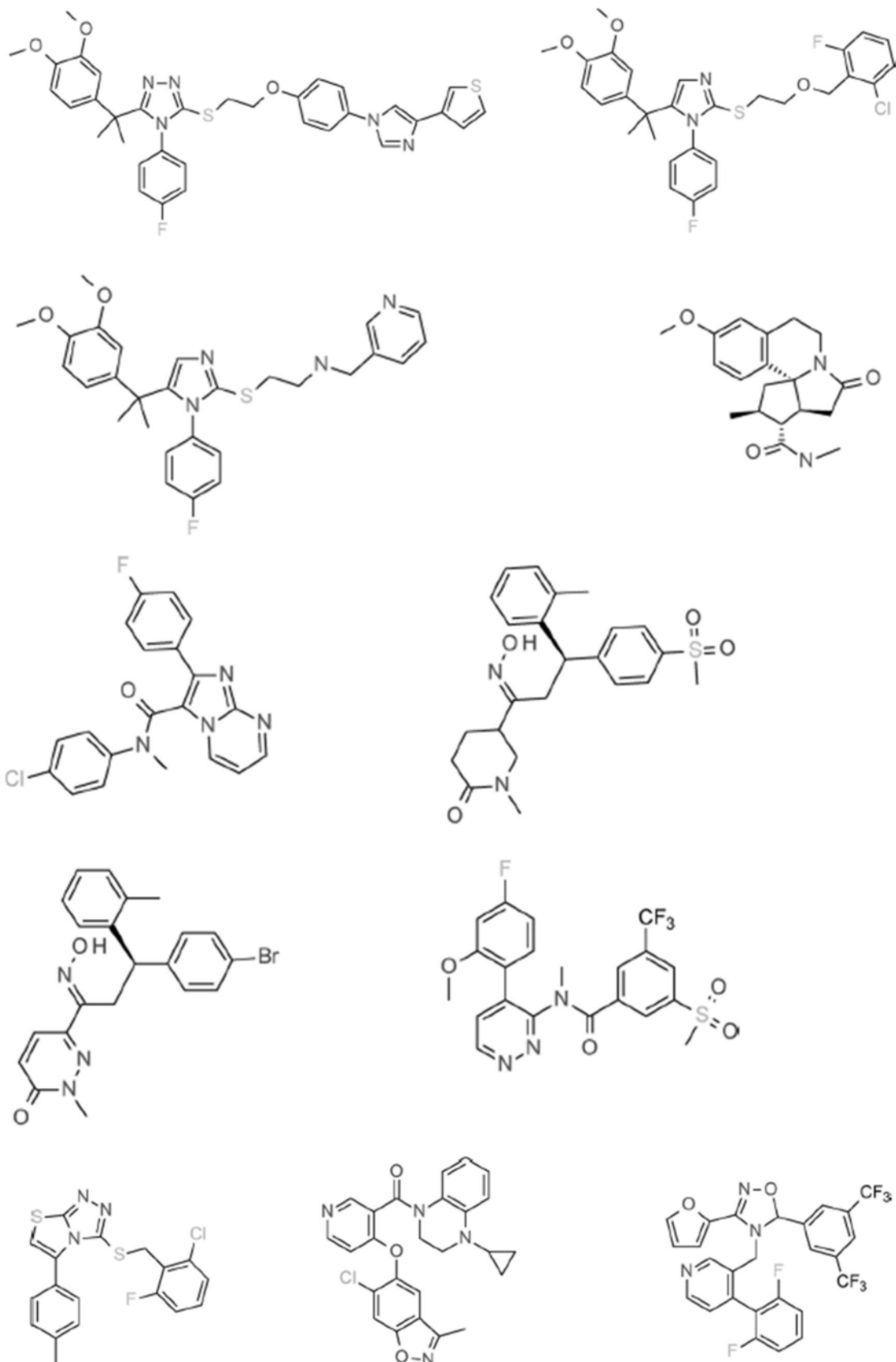


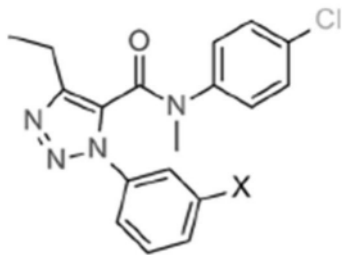
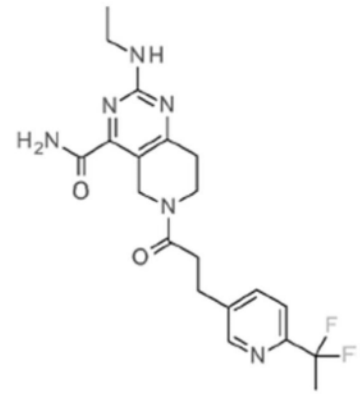
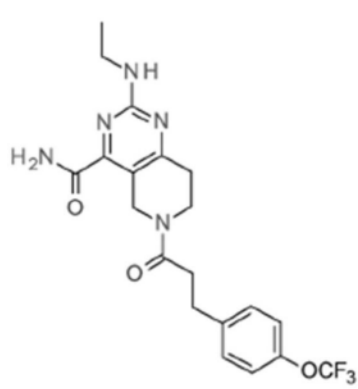
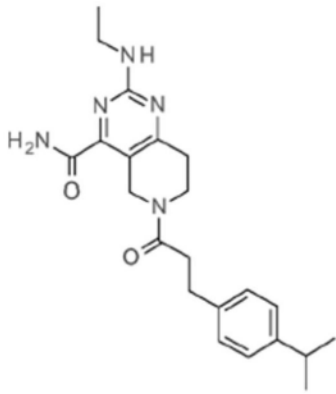




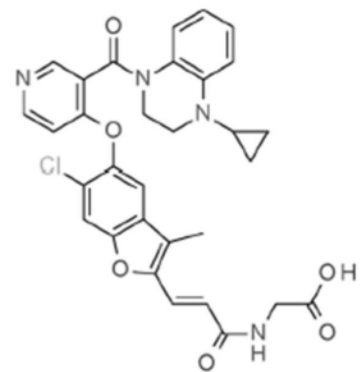
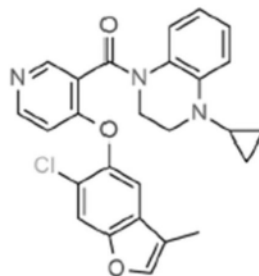
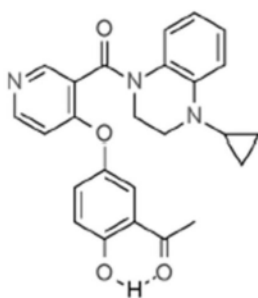
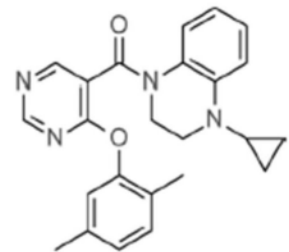
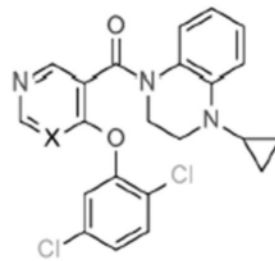
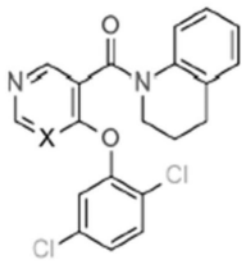
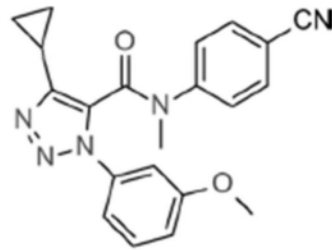
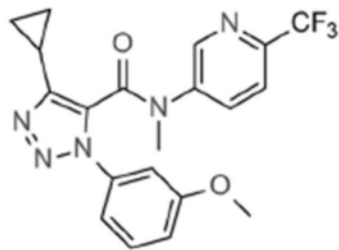


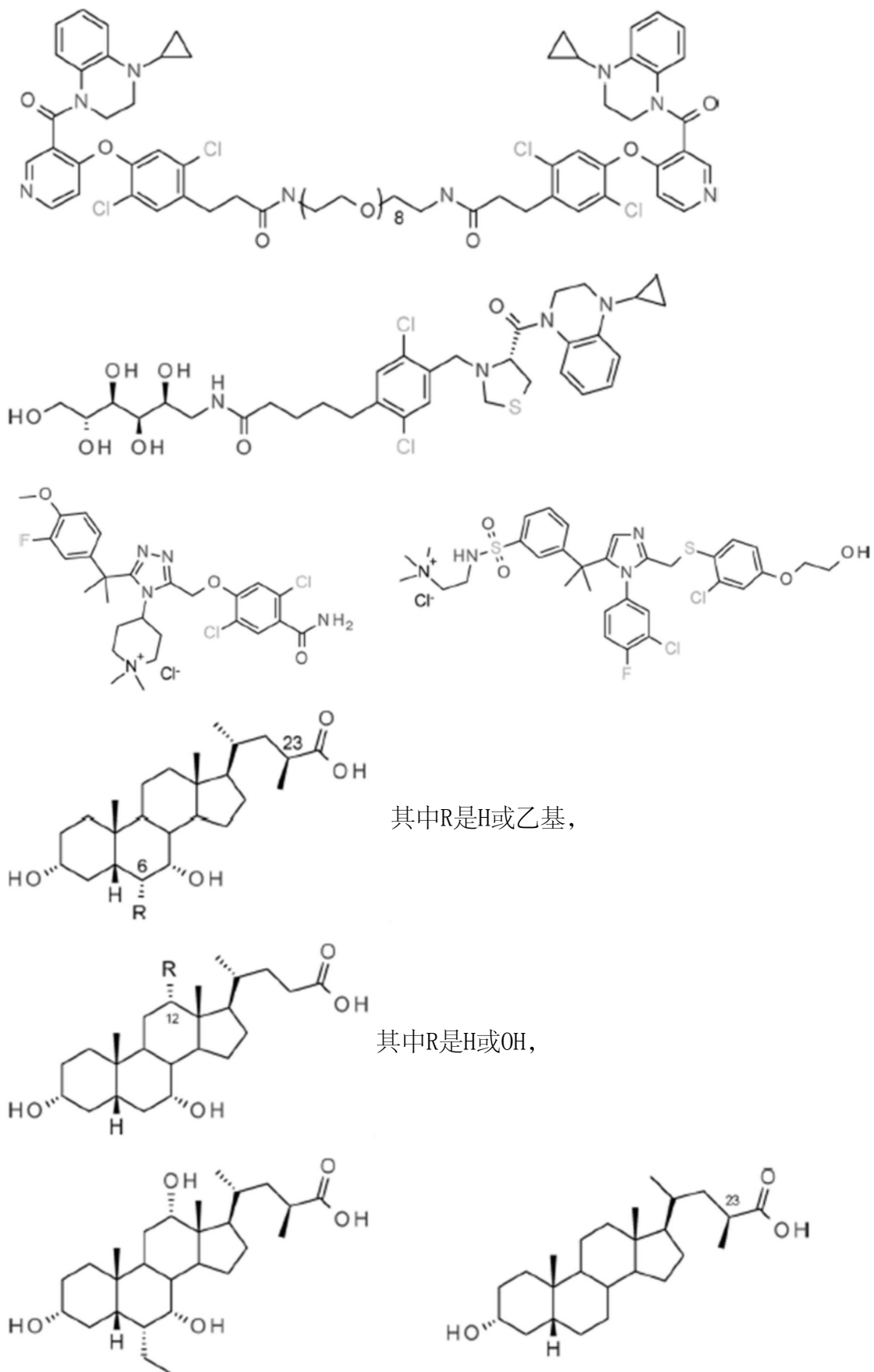


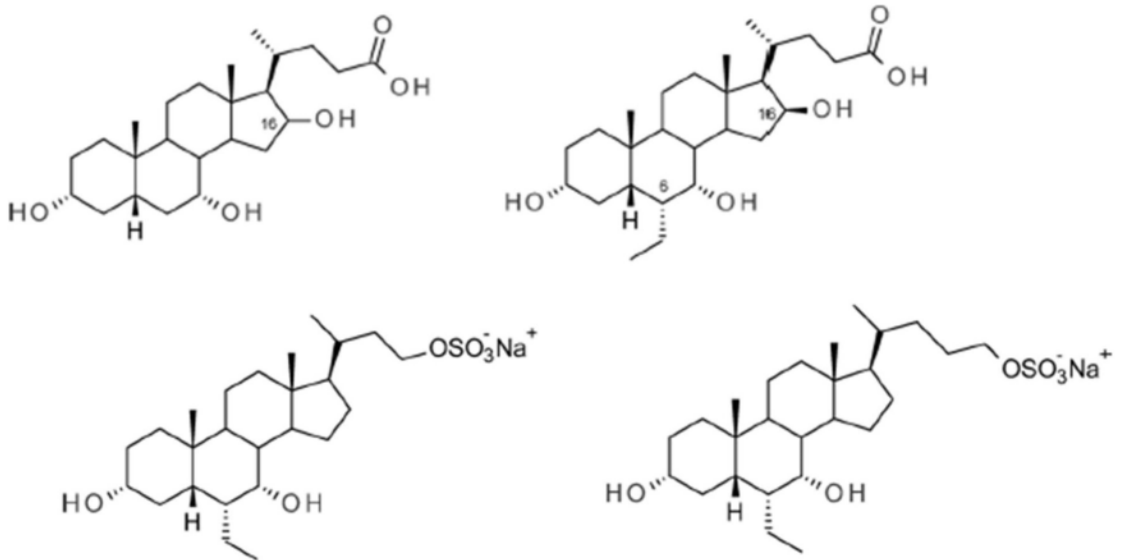




其中X是H或OMe,



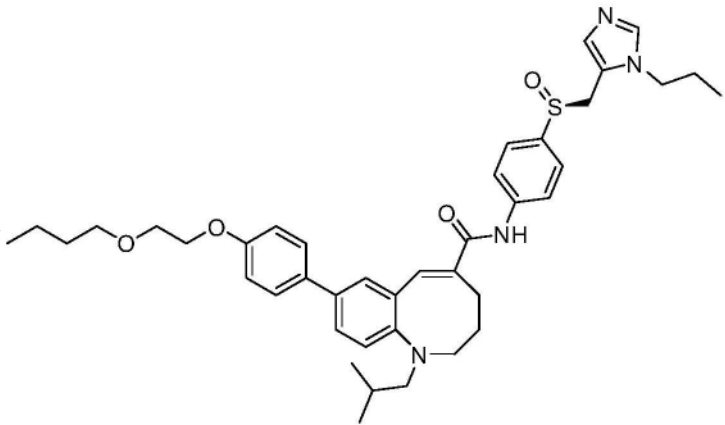




或上述的任何的药学上可接受的盐。

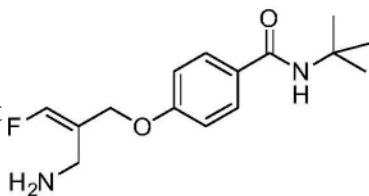
[0074] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与抗炎化合物组合施用。在一

些实施方案中,抗炎化合物可以是



在

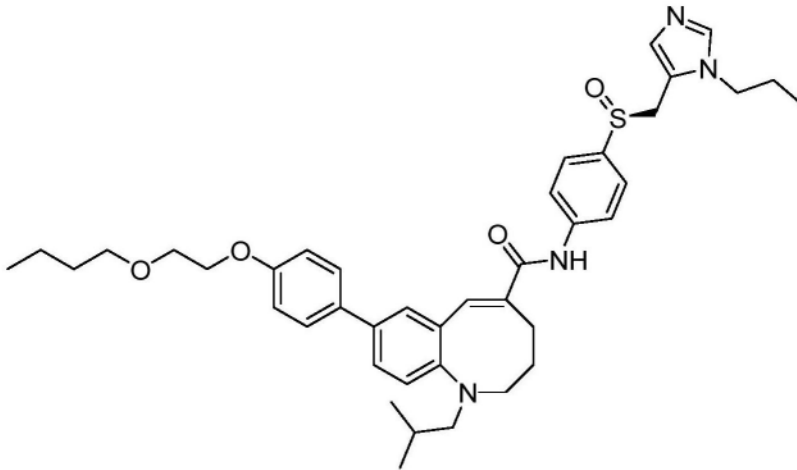
一些实施方案中,抗炎化合物可以是



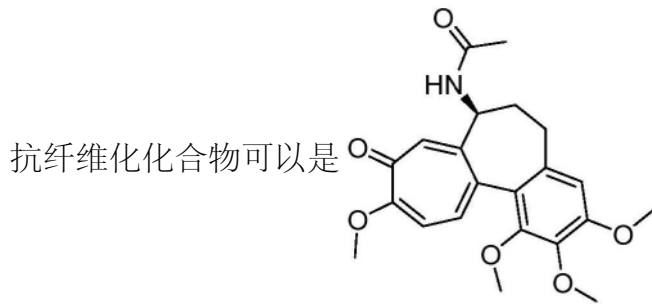
在一些实施方案中,抗炎

化合物可以是多克隆或单克隆抗LPS免疫球蛋白。在一些实施方案中,抗LPS免疫球蛋白可以是IMM-124E。在一些实施方案中,抗炎化合物可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

[0075] 在一些实施方案中,第二药剂可以是抗纤维化化合物。在一些实施方案中,抗纤维化化合物可以是



在一些实施方案中，

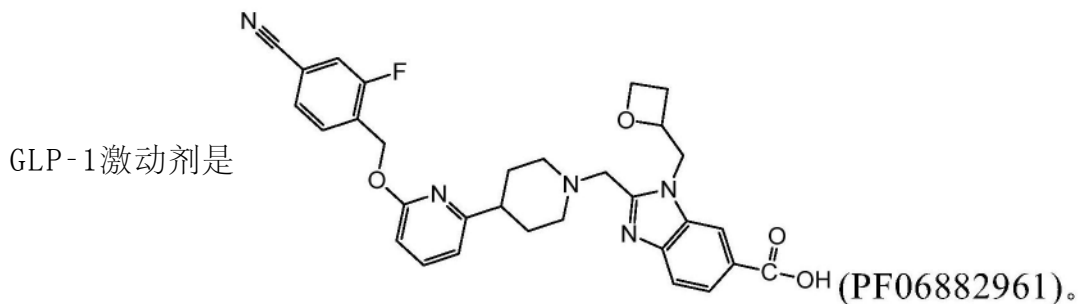


抗纤维化化合物可以是

在一些实施方案中，抗纤维化化合物可以

是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

[0076] 在一些实施方案中，本文提供的化合物1的剂型可以与GLP-1激动剂组合施用。GLP-1是可以用于例如治疗对象的2型糖尿病的药物化合物。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是度拉鲁肽 (dulaglutide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是艾塞那肽 (exenatide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是利拉鲁肽 (liraglutide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是阿必鲁肽 (albiglutide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是利西那肽 (lixisenatide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是索马鲁肽 (semaglutide)。在一些实施方案中，GLP-1激动剂可以是甘精胰岛素。在一些实施方案中，



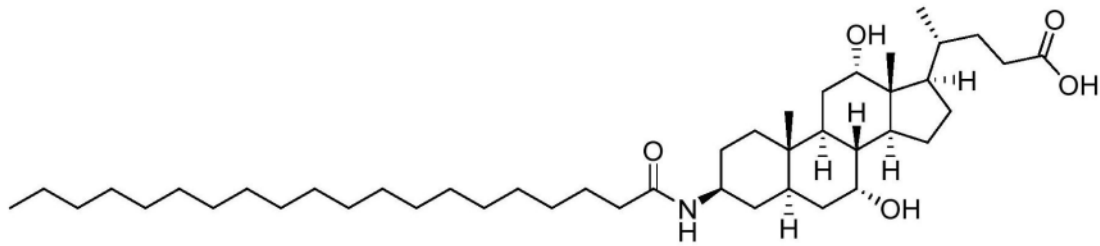
GLP-1激动剂是

在一些实施

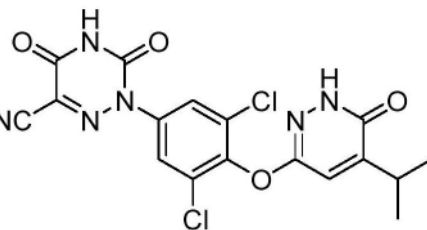
方案中，GLP-1激动剂可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

[0077] 在一些实施方案中，本文提供的化合物1的剂型可以与GLP-1代谢调节剂组合施用。在一些实施方案中，代谢调节剂可以是甲状腺激素受体激动剂。在其它实施方案中，代谢调节剂可以是选择性雄激素受体调节剂。在一些实施方案中，代谢调节剂可以是线粒体膜转运蛋白调节剂。在其它实施方案中，代谢调节剂可以是选择性雌激素受体调节剂。在一些实施方案中，代谢调节剂可以是硬脂酰-辅酶A去饱和酶1 (SCD1) 的抑制剂。在一些实施方案中，代谢调节剂可以是二肽基肽酶4 (DPP-4) 的抑制剂。在一些实施方案中，代谢调节剂可

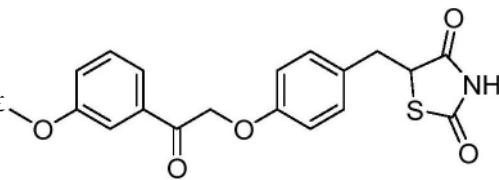
以是钠葡萄糖共转运蛋白1和/或2的抑制剂(SGLT1、SGLT2或双重SGLT1/SGLT2抑制剂)。在一些实施方案中,代谢调节剂可以是重组成纤维细胞生长因子19(FGF19)或工程化的类似物,或重组成纤维细胞生长因子21(FGF21)或其聚乙二醇化变体。在一些实施方案中,代谢调节剂可以是



在一些实施方案中,代谢调节剂可以是



实施方案中,代谢调节剂可以是



代谢调节剂可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

[0078] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1的剂型可以与鱼油衍生物组合施用。鱼油含有 $\omega$ -3-脂肪酸,其是多不饱和脂肪酸(PUFA),特征在于远离末端甲基基团的三个原子的双键。它们在自然界中广泛分布,并且在人类饮食和人类生理学中,特别是在脂质代谢方面起重要作用。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是 $\omega$ -3-脂肪酸烷基酯。例如,鱼油衍生物可以是 $\omega$ -3-脂肪酸甲酯、乙酯、正丙酯或异丙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是 $\omega$ -3-脂肪酸甘油三酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-二十碳-5,8,11,14,17-五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳-4,7,10,13,16,19-六烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-二十二碳五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是十六碳三烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是 $\alpha$ -亚麻酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是(6Z,9Z,12Z,15Z)-6,9,12,15-十八碳四烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十碳三烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十碳四烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十一碳五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十碳五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十一碳五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是二十四碳五烯酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是尼生酸乙酯。在一些实施方案中,鱼油衍生物可以是上述的任何的药学上可接受的盐或前药。

#### 施用方法

[0079] 在一些实施方案中,组合物可以每天施用一次、两次、三次或四次。在其它实施方

案中,组合物可以每周施用一次、两次或三次。在其它实施方案中,每隔一天、每三天或每四天施用组合物。在其它实施方案中,每隔一周、每三周或每四周施用组合物。在其它实施方案中,每月一次或每月两次施用组合物。

[0080] 在一些实施方案中,施用比后续剂量(维持剂量)高的初始负荷剂量(loading dose)。维持剂量的剂型或施用模式可以与用于负荷剂量的剂型或施用模式不同。在本文公开的任何实施方案中,维持剂量可以包括单位剂型在本文考虑的任何给药安排中的施用,包括但不限于,每月一次或每月多次、每两周一次或每两周多次、每周一次或每周多次、每天一次或每天多次。本公开中预期,停药期(dosing holiday)可并入维持剂量的给药期。这样的停药期可以在施用负荷剂量后立即发生,或者在施用维持剂量期间的任何时间发生。在一些实施方案中,负荷剂量为300mg或更少、250mg或更少、200mg或更少、150mg或更少、100mg或更少、50mg或更少、25mg或更少、20mg或更少、15mg或更少、10mg或更少或5mg或更少。在一些实施方案中,负荷剂量为300mg、250mg、200mg、150mg、100mg、50mg、25mg、20mg、15mg、10mg、5mg或2mg。在一些实施方案中,维持剂量为300mg或更少;200mg或更少、100mg或更少、50mg或更少、25mg或更少、20mg或更少、15mg或更少、10mg或更少、5mg或更少、2.5mg或更少或1mg或更少。在一些实施方案中,维持剂量为300mg、250mg、200mg、100mg、50mg、25mg、20mg、15mg、10mg、5mg、2.5mg或1mg。

#### 治疗方法

[0081] 根据本公开的方法和组合物的一些实施方案涉及用于预防、治疗或改善对象中的一种或多种脂肪性肝病的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的本文所述的化合物1与一种或多种第二药剂的组合。在一些实施方案中,脂肪性肝病可以是脂肪变性。在其它实施方案中,脂肪性肝病可以是非酒精性脂肪性肝病。在一些实施方案中,脂肪性肝病可以是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中,对象可以患有两种或更多种上述的脂肪性肝病。

[0082] 根据本公开的方法和组合物的一些实施方案涉及用于减少或预防细胞外基质蛋白的沉积的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的本文所述的化合物1与一种或多种本文所述的第二药剂的组合。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白的沉积可以包括所述蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白可以包含胶原蛋白、角蛋白、弹性蛋白或纤维蛋白中的一种或多种。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白可以包含胶原蛋白。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白可以包含I型胶原蛋白。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白可以包含Ia型胶原蛋白。在一些实施方案中,所述细胞外基质蛋白可以包含III型胶原蛋白。根据本公开的组合物和方法的一些实施方案涉及用于治疗纤维化或其症状或后遗症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的本文所述的化合物。

[0083] 在一些实施方案中,包含本文所述的化合物1和/或一种或多种本文所述的第二药剂的化合物和组合物可用于治疗由纤维化或炎症引起的多种病况,特别包括与异常胶原蛋白沉积相关的那些。示例病况包括糖原贮积病III型(GSD III)、糖原贮积病VI型(GSDVI)、糖原贮积病IX型(GSD IX)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化、肝炎、硬皮病、酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化、哮喘、心脏纤维化、器官移植纤维化、肌肉纤维化、胰腺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化,肝胆硬化、脾纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、弥漫性实质性肺病、特

发性间质纤维化、弥漫性间质纤维化、间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎、间质性肺病、慢性间质性肺病、急性间质性肺炎、过敏性肺炎、非特异性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、淋巴细胞间质性肺炎、尘肺病、硅肺病、肺气肿、间质性纤维化、结节病、纵隔纤维化、心脏纤维化、心房纤维化、心内膜心肌纤维化、肾纤维化、慢性肾病、II型糖尿病、黄斑变性、瘢痕疙瘩病变、肥厚性瘢痕、肾源性系统性纤维化、注射纤维化、手术并发症、移植器官中的纤维化慢性同种异体移植物血管病变和/或慢性排斥、与缺血再灌注损伤相关的纤维化、输精管结扎术后疼痛综合征、类风湿性关节炎相关纤维化、关节纤维化、杜普伊特伦病、皮炎-多发性肌炎、混合性结缔组织病、口腔纤维增生性病变、纤维化肠狭窄、克罗恩病、胶质瘢痕、软脑膜纤维化、脑膜炎、系统性红斑狼疮、由于辐射暴露导致的纤维化、由于乳腺囊性破裂导致的纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化或其症状或后遗症或者导致细胞外基质组分(例如胶原蛋白)过度沉积的其它疾病或病况。

[0084] 在一些实施方案中,本公开的方法包括用于治疗、改善或预防纤维化病况的方法。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以继发于另一种病况。在一些实施方案中,所述纤维化病况或原发性病况可进一步包括对象身体的器官、组织、空间区域或流体连接区域的慢性炎症。在一些实施方案中,所述炎症可以包括激活一种或多种TGF- $\beta$ 依赖性信号传导途径。在一些实施方案中,所述TGF- $\beta$ 依赖性信号传导途径可以包含一种或多种对T3或T4有响应的元件。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括胶原蛋白、角蛋白或弹性蛋白中的一种或多种的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括I型胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括Ia型胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括III型胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括以下的一种或多种:糖原贮积病III型(GSD III)、糖原贮积病VI型(GSDVI)、糖原贮积病IX型(GSD IX)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化、肝炎、硬皮病、酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化、哮喘、心脏纤维化、器官移植纤维化、肌肉纤维化、胰腺纤维化、骨髓纤维化、肝纤维化、肝胆硬化、脾纤维化、硬皮病、肺纤维化、特发性肺纤维化、弥漫性实质性肺病、特发性间质纤维化、弥漫性间质纤维化、间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、呼吸性细支气管炎、间质性肺病、慢性间质性肺病、急性间质性肺炎、过敏性肺炎、非特异性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、淋巴细胞间质性肺炎、尘肺病、硅肺病、肺气肿、间质性纤维化、结节病、纵隔纤维化、心脏纤维化、心房纤维化、心内膜心肌纤维化、肾纤维化、慢性肾病、II型糖尿病、黄斑变性、瘢痕疙瘩病变、肥厚性瘢痕、肾源性系统性纤维化、注射纤维化、手术并发症、移植器官中的纤维化慢性同种异体移植物血管病变和/或慢性排斥、与缺血再灌注损伤相关的纤维化、输精管结扎术后疼痛综合征、类风湿性关节炎相关纤维化、关节纤维化、杜普伊特伦病、皮炎-多发性肌炎、混合性结缔组织病、口腔纤维增生性病变、纤维化肠狭窄、克罗恩病、胶质瘢痕、软脑膜纤维化、脑膜炎、系统性红斑狼疮、由于辐射暴露导致的纤维化、由于乳腺囊性破裂导致的纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化、进行性大块纤维化。在一些实施方案中,所述纤维化病况可以包括以下的一种或多种:GSD III、GSD IX、非酒精性脂肪性肝炎、肝和/或胰腺硬化、硬皮病、特发性肺纤维化、银屑病、酒精性脂肪性肝病、杜普伊特伦病和/或其任何组合。

[0085] 根据本文所公开的方法和组合物,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可

以进一步包括慢性炎症。根据本文所公开的方法和组合物,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可以进一步包括激活一种或多种TGF- $\beta$ 依赖性信号传导途径。根据本文所公开的方法和组合物,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可以进一步包括激活和/或抑制一种或多种甲状腺受体 $\beta$  (TR $\beta$ ) 依赖性信号传导途径。根据本文公开的方法和组合物,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可以进一步包括对三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、其任何组合或其模拟物有响应的信号传导途径的参与。根据本文所公开的方法和组合物,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可以进一步包括对T3、T4、其任何组合或其模拟物有响应的受体的参与。在根据本文公开的方法和组合物的一些实施方案中,纤维化病况或具有纤维化作为后遗症的病况可以包括TR $\beta$ 的参与。

[0086] 在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法提供用于治疗、改善、预防或治愈胶原蛋白沉积的组合物和方法。在一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积包括胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积可以包括I型胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积可以包括Ia型胶原蛋白的异常或过度沉积。在一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积可以包括III型胶原蛋白的异常或过度沉积。根据本文公开的方法和组合物,所述胶原蛋白沉积可以进一步包括对T3、T4,其任何组合或其模拟物有响应的受体的参与。在根据本文公开的方法和组合物的一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积可以包括TR $\beta$ 的参与。在根据本文公开的方法和组合物的一些实施方案中,所述胶原蛋白沉积可以通过施用一种或多种TR $\beta$ 激动剂来预防、改善或治愈。

[0087] 在一些实施方案中,本文所述的化合物1的剂型的施用导致施用所述组合的对象中Col1a1、Col3a1、 $\alpha$ SMA和/或半乳糖凝集素1基因或其任何组合或产物的表达的降低。在一些实施方案中,本文所述的化合物1的剂型的施用导致通过组织学、组织化学、免疫组织化学等可观察到的纤维化程度的降低,和/或在施用所述组合的对象中I型胶原蛋白和/或羟脯氨酸或其任何组合的量、积累或分布的降低。在一些实施方案中,如本文所公开的化合物1的剂型的施用导致总血清脂质、总血清胆固醇、总血清甘油三酯、总肝脂质、总肝胆固醇、总肝甘油三酯或其任何组合的降低。

## 实施例

[0088] 通过以下非限制性实例进一步说明本文所述的组合物和方法。

### 实施例1:化合物1的喷雾干燥分散体的制备

[0089] 制备以下制剂并喷雾干燥以形成无定形喷雾干燥分散体(SDD)用于进一步测试:  
(a) 25/75(w/w) 化合物1/醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯M型(HPMCAS-M); (b) 25/75(w/w) 化合物1/醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯L型(HPMCAS-L); (c) 25/75(w/w) 化合物1/聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA64); (d) 25/75(w/w) 化合物1/Eudragit®L100; 和 (e) (w/w) 化合物1/HPMC E3。

[0090] 在具有35kg/h干燥气体流速容量的Bend Lab干燥器(BLD-35)上喷雾干燥这些SDD中间制剂。BLD-35是定制的喷雾干燥器,以支持0.5至<1kg批量大小的批量大小,用于早期可行性、药代动力学和毒理学供应。BLD-35使用压力旋流喷嘴将喷雾干燥溶液雾化成液滴,然后用加热的氮气流干燥,并使用旋风分离器(cyclone)收集。表1中提供了制造条件。以高产率成功地制造所有五种SDD。尽管在丙酮溶液中注意到少量不溶性颗粒,但它们不影响该

过程,并且被认为是杂质或其它非化合物1材料。喷雾干燥分散体表现出典型的SDD形态,没有显示出结晶的证据。

表1:化合物1的喷雾干燥分散体的制造条件

参数	值				
制剂	25/75 化合物 1/HPMCAS-L	25/75 化合物 1/HPMCAS-M	25-75 化合物 1/PVP-VA64	25/75 化合物 1/Eudragit L100	25/75 化合物 1/HPMC E3
批次编号	BREC-2249- 002A	BREC-2249- 002B	BREC-02249- 002C	BREC-02249- 002D	BREC-2249- 002E
处理日期	2019 年 3 月 27 日				
喷雾干燥器	BLD-35 (BRI-EQ-0036)				
溶剂	丙酮	约 97/3 (wt)丙酮/水		8/2 (wt)丙酮/水	
固体负载(wt%)	6				
批量大小(g)	12				
喷嘴	Schlick 2.0 (0.2 mm 孔) [C-1037]				
雾化压力(psig)	120				
溶液进料速率 (g/min)	约 33	约 29	约 35	约 23	约 29
干燥气体流速 (g/min)	约 500				
入口气体温度(℃)	100	98	93	97	100
出口气体温度(℃)	43	42	42	43	43
产率(%)	95	96	91	97	95

#### 实施例2:水溶性化合物1

[0091] 通过测量化合物1在每个相应介质中的饱和溶液中的溶解浓度来评估结晶化合物1在37℃下在0.01N HCl和PBS缓冲液 (pH6.5) 中的平衡溶解度。通过在386,000x g下离心后测量上清液浓度获得表2中列出的溶解度的实验值。

表2:无定形化合物1的溶解度

介质	超速离心机浓缩( $\mu\text{g}$ 化合物 1/mL)	
	90 分钟	20 小时
0.01 N HCl	< 0.05	< 0.05
PBS, pH 6.5	< 0.05	0.6
在 PBS, pH 6.5 中 0.5% 模拟肠液(SIF)	92	87

[0092] 无定形化合物1的无定形溶解度通过将API从有机储备溶液缓慢加入到目的水性介质中来确定。当达到无定形溶解度时,形成富含药物的相,并通过UV/可见光的散射和/或通过动态光散射(DLS)检测来测量。

[0093] 在单独的pH 6.5的PBS中和含0.5%模拟肠液(SIF)的pH6.5的PBS中评价无定形化合物1的溶解度。图1显示了随着时间的推移来自甲醇储备溶液的化合物1的测量浓度以及光散射。在含SIF的介质中散射的开始在 $180\mu\text{g}/\text{mL}$ - $210\mu\text{g}/\text{mL}$ 化合物1后出现。在单独的PBS中,一旦将储备溶液引入到介质中,化合物1就沉淀,因此没有获得无定形溶解度的估计。这与最初的溶解度测试是一致的,其中在不存在胆汁盐的情况下在PBS中的结晶溶解度非常低。

### 实施例3:化合物1的喷雾干燥分散体的溶解度

[0094] 在设计用于监测从模拟胃介质到模拟肠介质的转移过程中溶解速率以及结晶抑制的非沉降溶出度测试中评价SDD。对于胃-至-肠缓冲液(G-IB)转移溶解测试,将pH 2 (“胃”;“G”)介质以 $1000\mu\text{g}$ 化合物1/mL的目标剂量浓度加入到每个样品中。在暴露于胃介质30分钟后,加入浓缩的模拟肠缓冲液以达到在PBS, pH 6.5中的0.5% SIF的最终组成,剂量浓度减半( $500\mu\text{g}$ 化合物1/mL)。该剂量浓度选择为估计的无定形溶解度的两倍,以试图同时区分溶解速率和过饱和的维持。通过UV光纤探针原位监测浓度(搅拌速率:100转/分钟),以及通过微量离心( $15,800\times g$ )或超速离心( $300,000\times g$ )评估浓度。微量离心机分离沉淀(未溶解的药物)和完全溶解的药物。完全溶解的药物由三种溶解的物质组成:自由溶解的药物(“游离药物”)、与胆盐胶束结合的药物(“胶束结合药物”)和大小约50nm至300nm的小聚集体中的药物(“胶体药物”)。超速离心机进一步分离胶体药物,上清液仅含有游离药物和胶束结合药物。这三个种类在体内具有不同的活性,并且可以用于帮助区分制剂。游离药物是最小的种类并且是被认为直接分配到上皮细胞膜中的唯一种类。一旦被吸收的自由溶解药物产生了浓度梯度,胶束结合药物就可以穿过未搅动的粘液边界层和源游离药物。最后,药物-聚合物胶体是快速溶解药物的来源,并且在一些情况下可以穿透未搅动的粘液边界层(Stewart et al. Mol. Pharmaceutics, 2017, 12, 2437-2449)。

[0095] G-IB溶出度测试的结果示于图2和表3中。包含肠溶聚合物的所有SDD制剂在肠缓冲液中在10分钟内达到无定形溶解度。这些分散体也似乎与25/75化合物1/HPMCAS-L SDD一起在IB中形成胶体,提供最高浓度。含有SDD的Eudragit的原位测量与离心后测量的浓度不一致。对来自UV探针的原始数据的仔细观察显示了该样品的光谱偏移,这导致了错误的测量。这种偏移的确切原因目前是未知的。它可以归因于由未溶解的固体引起的检测器饱和,或溶液中的药物和聚合物之间的特定相互作用。与结晶化合物1相比,所有的SDD表现出

显著改善的溶出度。

表3:化合物1的喷雾干燥分散体的G-IB溶出度

样品	浓度( $\mu\text{g}$ 化合物 1/mL)				
	G 20 分钟		IB 10 分钟		IB 90 分钟
	微量	微量	超速	微量	超速
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-M SDD	18	277	251	329	254
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-L SDD	7	407	251	420	252
25/75 (w/w)化合物 1/PVP-VA64 SDD	4	156	191	228	226
25/75 (w/w)化合物 1/Eudragit® L100 SDD	15	330	262	319	256
25/75 (w/w)化合物 1/HPMC E3 SDD	30	148	168	240	239
结晶化合物 1	0	39	49	88	88

实施例4:化合物1的喷雾干燥分散体的开放稳定性

[0096] 将化合物1的SDD在40°C/75%相对湿度(RH)下开放老化2周以提供化合物1SDD化学稳定性的初步评估。使用HPLC使用表4中的方法测试稳定性样品。

表4:用于稳定性分析的HPLC方法

工作浓度	约100 $\mu\text{g}$ /mL
MPA (35%)	20mM磷酸钠(水溶液), pH 6.1
MPB (65%)	ACN
稀释剂	7:3ACN:20mM磷酸钠缓冲液
柱	XBridge Shield RP18, 5 $\mu\text{m}$ , 4.6x 50mm
柱温	30°C
检测波长	280nm
流速	1mL/min
进样体积	10 $\mu\text{L}$

[0097] 测试稳定性样品的测定和相关物质。分析结果列于表5中。对于所有SDD制剂,观察到可能的加工降解,总杂质增加范围从0.65% (HPMCAS-M SDD) 至1.42% (HPMCAS-L SDD)。这主要是由于与API工艺相关的杂质。

表5:化合物1的喷雾干燥分散体的HPLC开放稳定性数据

		化合物 1 相对丰度(%)	杂质 相对丰度 (%)
化合物 1	于室温储存	97.61	2.47
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-M	于 5°C 储存	96.88	3.12

	于 40°C 和 75% RH 下开放 2 周	96.33	3.69
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-L	于 5°C 储存	96.19	3.89
	于 40°C 和 75% RH 下开放 2 周	95.68	4.44
25/75 (w/w)化合物 1/PVP-VA64	于 5°C 储存	96.87	3.18
	于 40°C 和 75% RH 下开放 2 周	96.78	3.25
25/75 (w/w)化合物 1/Eudragit® L100	于 5°C 储存	96.53	3.54
	于 40°C 和 75% RH 下开放 2 周	95.47	4.56
25/75 (w/w)化合物 1/HPMC E3	于 5°C 储存	96.59	3.46
	于 40°C 和 75% RH 下开放 2 周	94.20	5.80

[0098] 含有PVP-VA的分散体在40°C和75% RH下表现出最佳的化学稳定性。中性PVP-VA聚合物可能与化合物1的反应性最低。含有Eudragit和HPMC的分散体在40°C和75% RH下具有最差的化学稳定性。这主要是由于化合物1的水解降解产物在含有Eudragit的SDD中的增长以及未知降解物在含有HPMC的SDD中的增长。对于含有HPMCAS-M和HPMCAS-L的SDD在40°C和75%相对湿度下开放2周后观察到总杂质的类似增长。

#### 实施例5:化合物1喷雾干燥分散体的封闭稳定性包装研究

[0099] 由于在40°C/75% RH下开放2周后观察到的广泛降解,因此开始对于化合物1SDD在封闭和干燥条件下的稳定性研究。当储存在4mL闪烁瓶中并密封在60cc HDPE瓶中(具有热感应密封和0.5g干燥剂)时,评价样品在2周、6周和3个月的稳定性。

[0100] 使用本文表4中提供的方法通过HPLC评价在封闭条件下2周后化合物1SDD的化学稳定性。含有PVP-VA的SDD在封闭条件下2周后表现出最佳的化学稳定性,几乎没有或没有观察到降解。在具有肠溶(酸性)聚合物的SDD中,基于HPMCAS-M的SDD提供了最佳的化学稳定性特征。所有含纤维素聚合物的SDD在40/75封闭2周后显示出相同的杂质增长。在更仔细检查时,这种杂质以低于用于结合的阈值的水平存在于进入的API中。含有HPMC的分散体在封闭条件下表现出最差的化学稳定性。含有Eudragit的分散体在40/75封闭时具有中等的化学稳定性风险,在2周后化合物1的水解降解产物以及未知的杂质稍微增加。观察到可能在制造期间形成并与已知的合成杂质共洗脱的未知降解物的进一步证据。表6中提供了两周时的封闭稳定性降解数据,而表7中提供了六周时的封闭稳定性降解数据。此外,在40°C/75% RH下6周后,未观察到SDD的颗粒形态和结晶度的变化。

表6:化合物1的喷雾干燥分散体的HPLC 2周封闭稳定性数据

		化合物 1 相对丰度 (%)	杂质 相对丰度 (%)
化合物 1	于室温储存	97.07	2.95
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-M	于 5℃ 储存	96.88	3.12
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 2 周	96.81	3.21
	在具有干燥剂的情况下 于 40℃/75% RH 下封闭 2 周	96.59	3.43
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-L	于 5℃ 储存	96.19	3.89
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 2 周	96.29	3.82
	在具有干燥剂的情况下	96.04	4.00

	于 40℃/75% RH 下封闭 2 周		
25/75 (w/w)化合物 1/PVP-VA64	于 5℃ 储存	96.87	3.18
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 2 周	96.85	3.15
	在具有干燥剂的情况下 于 40℃/75% RH 下封闭 2 周	96.82	3.18
25/75 (w/w) 化合物 1/Eudragit® L100	于 5℃ 储存	96.53	3.54
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 2 周	96.70	3.34
	在具有干燥剂的情况下 于 40℃/75% RH 下封闭 2 周	96.58	3.54
25/75 (w/w)化合物 1/HPMC E3	于 5℃ 储存	96.59	3.46
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 2 周	96.49	3.51
	在具有干燥剂的情况下 于 40℃/75% RH 下封闭 2 周	96.14	3.92

表7:化合物1的喷雾干燥分散体的HPLC 6周封闭稳定性数据

		化合物 1 相 对丰度(%)	杂质相对 丰度(%)
化合物 1	于室温储存	97.70	2.33
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-M	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭	96.86	3.25

	6 周		
	在具有干燥剂的情况下 于 40°C/75% RH 下封闭 6 周	96.34	3.80
25/75 (w/w)化合物 1/HPMCAS-L	在具有干燥剂的情况下 于 25°C/60% RH 下封闭 6 周	96.36	3.72
	在具有干燥剂的情况下 于 40°C/75% RH 下封闭 6 周	95.89	4.21
25/75 (w/w)化合物 1/PVP-VA64	在具有干燥剂的情况下 于 25°C/60% RH 下封闭 6 周	96.91	3.25
	在具有干燥剂的情况下 于 40°C/75% RH 下封闭 6 周	96.87	3.21
25/75 (w/w)化合物 1/Eudragit® L100	在具有干燥剂的情况下 于 25°C/60% RH 下封闭 6 周	96.75	3.30
	在具有干燥剂的情况下 于 40°C/75% RH 下封闭 6 周	95.21	4.04
25/75 (w/w)化合物 1/HPMC E3	在具有干燥剂的情况下 于 25°C/60% RH 下封闭 6 周	96.59	3.53
	在具有干燥剂的情况下 于 40°C/75% RH 下封闭 6 周	94.48	4.62

#### 实施例6:化合物1的PVP-VA SDD的封闭稳定性包装研究

[0101] 化合物1的含有PVP-VA的SDD在封闭条件下的化学稳定性通过HPLC使用本文表4中提供的方法来评价。在封闭条件下储存3个月后,观察到25/75 (w/w) 化合物1PVP-VA SDD的最小降解。25/70/5 (w/w/w) 化合物1/PVP-VA/泊洛沙姆407SDD的6周分析也显示出良好的化学稳定性。表8中提供了化合物1的含有PVP-VA的SDD的稳定性数据。

表8:化合物1的含有PVP-VA的干燥分散体的封闭稳定性数据

		化合物 1 相对丰度(%)	杂质相对丰度(%)
化合物 1	于室温储存	97.54	2.33
25/75 (w/w)化合物 1/PVP-VA SDD	于 5℃ 储存	97.14	2.86
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 3 个月	96.97	3.09
	在具有干燥剂的情况下 封于 40℃/75% RH 下闭 6 周	96.92	3.11
25/70/5 (w/w/w)化合物 1/PVP-VA/泊洛沙姆 407 SDD	于 5℃ 储存	97.37	2.63
	在具有干燥剂的情况下 于 25℃/60% RH 下封闭 6 周	97.38	2.62
	在具有干燥剂的情况下 于 40℃/75% RH 下封闭 6 周	97.29	2.74

实施例7:化合物1的片剂制剂

[0102] 通过组合除润滑剂外的所有颗粒内材料(即,活性中间体、延性填充剂、脆性填充剂、崩解剂和助流剂)并在16夸脱V型壳搅拌机中以16转/分钟(rpm)的速度将材料混合60转以形成预混合物来制备片剂。然后通过Quadro Comil Model U5使用032R筛使用圆磨叶轮以1500+/-100rpm的速度混合将预混合物去结块(delumped)。然后将去结块的材料返回到16夸脱V形壳搅拌机中,并在16rpm下混合或转180转,以形成预造粒主混合物。根据本实施例制备的预造粒混合物具有高的堆积密度和压实度以及相对低的Carr指数,表明预造粒混合物应该具有可接受的用于辊压的流动特性。还发现预造粒混合物是高度可压缩的、可制片的和可压实的。

[0103] 将颗粒内润滑剂加入到预造粒主混合物中,手动混合约15秒至30秒,然后通过#20目筛返回到搅拌机中,并在16rpm下混合48转,以形成主润滑剂预造粒混合物。使用Gerties Mini-Pactor使用表9中的设置将主润滑剂预造粒混合物辊压以形成颗粒内混合物。

表9:辊压设置

参数	设置
<b>辊设置</b>	
主辊(下, 左位置)	有滚花的
第二辊(上, 右位置)	有滚花的
压缩力(kN/cm)	3.0
压辊启动速度(rpm)	0.5
压辊速度(rpm)	1.5
间隙宽度(mm)	2.0
PID (无单位: msec: msec)	3: 8000: 0
<b>进料设置</b>	
搅拌器速度(rpm)	5
进料因子	0.7
密度因子	0.7
填塞/进料比	180

间隙控制激活(开/关)	开
扭矩控制(开/关)	关
<b>造粒机设置</b>	
造粒机类型	口袋
造粒机筛类型	方形网格
造粒机筛尺寸(mm)	1.00
造粒机转子块设置(mm)	1.0
造粒机速度(rpm)	50
造粒机 CW/CCW 角度 <sup>a,b</sup>	240/360
<sup>a</sup> CW =顺时针旋转; CCW =逆时针旋转。	

[0104] 将颗粒外崩解剂加入到颗粒内混合物中并在8夸脱V形壳搅拌机中以18rpm的速度混合180转以形成颗粒外主混合物。使颗粒外润滑剂通过#20目筛,加入到颗粒外主混合物中并在18rpm下混合48转以形成颗粒外润滑剂混合物。根据本实施例制备的颗粒外混合物具有高的堆积密度和压实度以及相对低的Carr指数,表明预造粒混合物对于辊压应具有可接受的流动特性。

[0105] 然后在Korsch XL100压片机(9/32" SRC工具,Sotax ST50片剂硬度测试仪)上压制颗粒外润滑剂混合物以形成目标重量为150mg的片剂。根据需要调节压片机以达到目标片剂重量和硬度。然后用振动和/或真空除尘器对片剂进行除尘。以下提供压缩参数。

参数	设置
<b>压片机设置</b>	
工具尺寸和形状	9/32" SRC
工具图号	91270
工具站数量	5

转塔速度(rpm)	20
填充凸轮(mm)	4 至 10
进料框浆叶类型	标准品
剂量深度	5.90
预压缩插入深度(mm)	按需调整
主压缩插入深度(mm)	按需调整
主压缩边缘厚度(mm)	1.75
预压缩力(kN)	0.2
主压缩力(kN)	4.4
除尘器	有-压缩后
<b>批量片剂属性平均值(n = 50)</b>	
重量( mg)	150.4
片剂厚度(mm)	3.9
片剂硬度(kp)	7.62

[0106] 进行两轮制剂和制造。第一轮,“A轮”,集中于鉴定与化合物1/PVP-VA6425/75 (w/w) 喷雾干燥分散体一起使用的制剂。改变脆性填充剂和崩解剂的选择以评价制剂的崩解时间和稳定性性能。评估制剂的“B轮”用无水乳糖代替乳糖一水合物,以评估不同的乳糖形式是否导致片剂内不同的稳定性结果。确定片剂A1、A2、A3和B1具有可接受的脆性和溶解特性。制剂总结在表10中。制剂C1和C2是其它的制造批次并且具有与制剂A1相同的组成。

表10:化合物1的片剂制剂

制剂	A1/C1/C2	A3	A3	B1
片剂重量(mg)	150	150	150	150
片剂剂量目标(mg)	5.0	5.0	5.0	5.0

功能	成分	混合物的%			
<b>颗粒内</b>					
活性中间体	25/75VK2809PVP-VA64 喷雾干燥分散体	13.30%	13.30%	13.30%	13.30%
延性填充剂	微晶纤维素 (Avicel PH102)	50.47%	50.47%	50.47%	50.47%
脆性填充剂	乳糖一水合物 (Fastflo 316)	25.23%	25.23%	--	--
脆性填充剂	无水乳糖(NF)	--	--	--	25.23%
脆性填充剂	甘露糖醇(mannogem EZ)	--	--	25.23%	--
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠 (Ac- Di-Sol SD-711)	6.00%	--	6.00%	6.00%
崩解剂	交聚维酮(PVP-XL)	--	6.00%	--	--
助流剂	胶态二氧化硅 (Syloid 244FP)	0.50%	0.50%	0.50%	0.50%
滑润剂	硬脂酸镁	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
<b>颗粒外</b>					
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol SD-711)	4.00%	--	4.00%	4.00%
崩解剂	交聚维酮(PVP-XL)	--	4.00%	--	--
滑润剂	硬脂酸镁	0.25%	0.25%	0.25%	0.25%
合计		100.00%	100.00%	100.00%	100.00%
聚合物百分比		9.98%	9.98%	9.98%	9.98%

[0107] 在50℃下用1wt%十二烷基硫酸钠(SLS)在USPII沉降溶出度测试中评价片剂A1、A2、A3和B1。所有片剂均显示制剂的平均释放是足够的,其中制剂A1、A2和B1在十分钟后具有大于80%的释放。

#### 实施例8:片剂制剂的稳定性

[0108] 对片剂制剂进行稳定性研究。将片剂包装在具有最小顶部空间的热密封HDPE瓶中,并储存于50℃、40℃和25℃以及5℃的温控稳定性室中。在下表11中列出了每个具体制剂的条件。

[0109] 片剂制剂的总体比较表明制剂A1是化学上最稳定的,因为其在任一条件下在t=0至1个月之间表现出最小的总杂质变化。

#### 表11:片剂制剂稳定性

	条件	时间点	化合物 1 相对丰度 (%)	杂质相对 丰度(%)	
化合物 1 标准品	于室温储存	2 个月分析	97.22	2.78	
		3 个月分析	97.45	2.55	
25/75 w/w 化合物 1/PVP-VA 喷雾干燥分散体	于 5℃ 储存	2 个月分析	97.23	2.77	
	在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	3 个月	97.19	2.81	
		40℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	97.05	2.95
	3 个月		96.64	3.36	
	50℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	97.05	2.95	
		2 个月	97.16	2.84	
		3 个月	96.90	3.10	
	片剂制剂 A1	于 5℃ 储存	t = 0	97.23	2.72
		在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	3 个月	97.50	2.50
40℃ 封闭, 环境 RH			1 个月	97.23	2.77
		2 个月	97.56	2.44	
		3 个月	97.46	2.54	
50℃ 封闭, 环境 RH		1 个月	97.12	2.88	
		2 个月	97.29	2.71	
		3 个月	97.25	2.75	
片剂制剂 A2		于 5℃ 储存	t = 0	97.26	2.66

	条件	时间点	化合物 1 相对丰度 (%)	杂质相对 丰度(%)	
	在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	3 个月	97.47	2.53	
		40℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	97.15	2.85
	2 个月		97.45	2.55	
	3 个月		97.32	2.68	
	50℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	97.02	2.98	
		2 个月	97.06	2.94	
		3 个月	96.97	3.03	
	片剂制剂 A3	于 5℃ 储存	t = 0	97.01	2.96
		在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	3 个月	97.19	2.81
40℃ 封闭, 环境 RH			1 个月	96.85	3.15
		2 个月	97.10	2.90	
		3 个月	97.10	2.90	
50℃ 封闭, 环境 RH		1 个月	96.90	3.10	
		2 个月	96.98	3.02	
		3 个月	96.97	3.03	
片剂制剂 B1		于 5℃ 储存	t = 0	96.99	2.99
	在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	3 个月	97.10	2.90	
		40℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	96.84	3.16
	2 个月		97.01	2.99	
	3 个月		96.95	3.05	
	50℃ 封闭, 环境 RH	1 个月	96.64	3.36	
		2 个月	96.78	3.22	
		3 个月	96.82	3.18	

	条件	时间点	化合物 1 相对丰度 (%)	杂质相对 丰度(%)
片剂制剂 C1	于 5℃ 储存	t = 0	90.2	2.5
		3 个月	95.1	3.1
		6 个月	94.9	3.0
		9 个月	94.9	3.2
		12 个月	92.3	3.0
	在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	t = 0	95.1	3.1
		3 个月	95.8	3.1
		6 个月	94.6	3.1
		9 个月	94.	3.2
		12 个月	91.5	3.1
	在具有干燥剂的情况下 40℃ 封闭/75% RH 封闭	t = 0	95.1	3.1
		3 个月	94.3	3.5
		6 个月	94.3	3.9
		9 个月	91.8	4.6
		12 个月	88.5	5.7
片剂制剂 C2	在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	t = 0	97.2	3.2
		1 个月	99.4	3.3
		3 个月	97.9	3.2
		6 个月	98.0	3.4
		9 个月	98.8	3.5
		12 个月	97.6	3.5
		18 个月	97.6	3.7
		24 个月	96.5	3.7
	在具有干燥剂的情况下 40℃ 封闭/75% RH 封闭	t = 0	97.2	3.2
		1 个月	99.6	3.4
		3 个月	97.4	3.6
		6 个月	95.9	4.3

	条件	时间点	化合物 1 相对丰度 (%)	杂质相对 丰度(%)
化合物 1 (封装的基于 PEG 的 制剂)*	于 5℃ 储存	t = 0	96.84	3.16
	5℃, 环境湿度	1 个月	96.75	3.25
		3 个月	96.40	3.60
		6 个月	96.36	3.64
		9 个月	96.73	3.27
		12 个月	95.96	4.04
		在具有干燥剂的情况下 25℃/60% RH 封闭	1 个月	95.89
	3 个月		93.77	6.23
	6 个月		91.28	8.72

\*当前的临床剂型

[0110] 关于本文中基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员可以根据上下文和/或应用从复数转变为单数和/或从单数转变为复数。为了清楚起见,本文可以明确地示出各种单数/复数排列。

[0111] 本领域技术人员将理解,通常在本文中使用的术语,尤其是在所附权利要求(例如,所附权利要求的主体)中使用的术语通常旨在作为“开放式”术语(例如,术语“包括(including)”应被解释为“包括但不限于”,术语“具有”应被解释为“至少具有”,术语“包括(includes)”应被解释为“包括但不限于”等)。本领域的技术人员将进一步理解,如果打算引用特定数量的权利要求,这样的意图将在权利要求中明确陈述,并且在没有这种陈述的情况下,不存在这种意图。例如,作为对理解的帮助,以下所附权利要求可以包含使用介绍性短语“至少一个/至少一种”和“一个或多个/一种或多种”来介绍权利要求表述。然而,这种短语的使用不应被解释为暗示通过不定冠词“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”的权利要求陈述的引入将包含这种介绍的权利要求陈述的任何特定权利要求限制为仅包含一个这种陈述的实施方案,即使当同一权利要求包括介绍性短语“一个或多个/一种或多种”或“至少一个/至少一种”和不定冠词例如“一个/一种(a)”或“一个/一种(an)”时亦如此(例如,“一个/一种(a)”和/或“一个、一种(an)”应被解释为意指“至少一个/至少一种”或“一个或多个/一种或多种”);对于用于介绍权利要求表述的定冠词的使用也是如此。此外,即使明确地陈述了所介绍的权利要求陈述的具体数字,本领域技术人员将认识到,这样的陈述应当被解释为意指至少陈述的数目(例如,没有其它修饰的“两个陈述”的基本陈述意指至少两个陈述,或两个或更多个陈述)。此外,在使用了其中类似于“A、B和C中的至少一个/至少一种等”的惯例的那些情况下,通常这样的结构旨在意指本领域技术人员将理解该惯例(例如,“具有A、B和C中至少一个的系统”将包括但不限于具有单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起,和/或A、B和C一起等的系统)。在其中使用了类似于“A、B或C中的至少一个/至少一种等”的惯例的那些情况下,通常这样的结构旨在意指本领域技术人

员将理解该惯例(例如,“具有A、B或C中至少一个的系统”将包括但不限于具有单独的A、单独的B、单独的C、A和B一起、A和C一起、B和C一起,和/或A、B和C一起等的系统)。本领域的技术人员将进一步理解,无论在说明书、权利要求书或附图中,表示两个或更多个可选术语的几乎任何转折性词语(disjunctive word)和/或短语都应该被理解为考虑包括这些术语中的一个、这些术语中的任一个,或这两个术语的可能性。例如,短语“A或B”将被理解为包括“A”或“B”或“A和B”的可能性。

[0112] 此外,在本公开的特征或方面是根据马库什组来描述的情况下,本领域技术人员将认识到,本公开也由此根据马库什组的任何单个成员或成员的亚组来描述。

[0113] 如本领域技术人员将理解的,出于任何和所有目的,例如就提供书面描述而言,本文公开的所有范围还涵盖其任何和所有可能的子范围及子范围的组合。任何列出的范围可以容易地被认为充分地描述并且使得相同的范围能够被分解为至少相等的一半、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性实例,本文讨论的每个范围可以容易地分解成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还将理解的,所有语言例如“至多”、“至少”、“大于”、“小于”等包括所列举的数字,并且是指随后可被分解成如上所述的子范围的范围。最后,如本领域技术人员将理解的,范围包括每个单独的成员。因此,例如,具有1个至3个物品的组是指具有1个、2个或3个物品的组。类似地,具有1个至5个物品的组是指具有1个、2个、3个、4个或5个物品的组等等。

[0114] 虽然本文已经公开了各种方面和实施方案,但是其它方面和实施方案对于本领域技术人员来说是明显的。本文公开的各个方面和实施方案是为了说明的目的,而不是旨在是限制性的,真正的范围和精神由所附权利要求来指示。

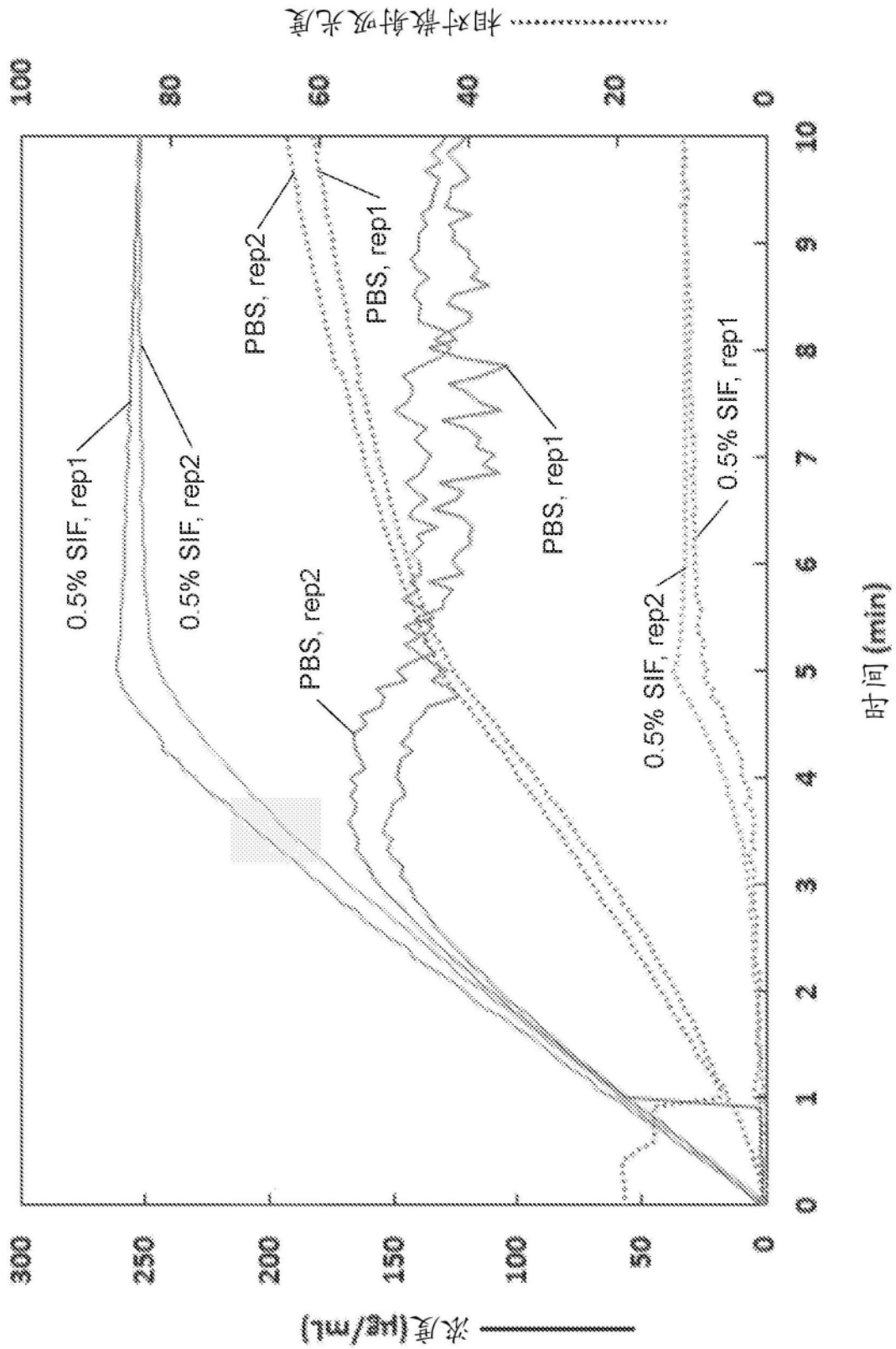


图1

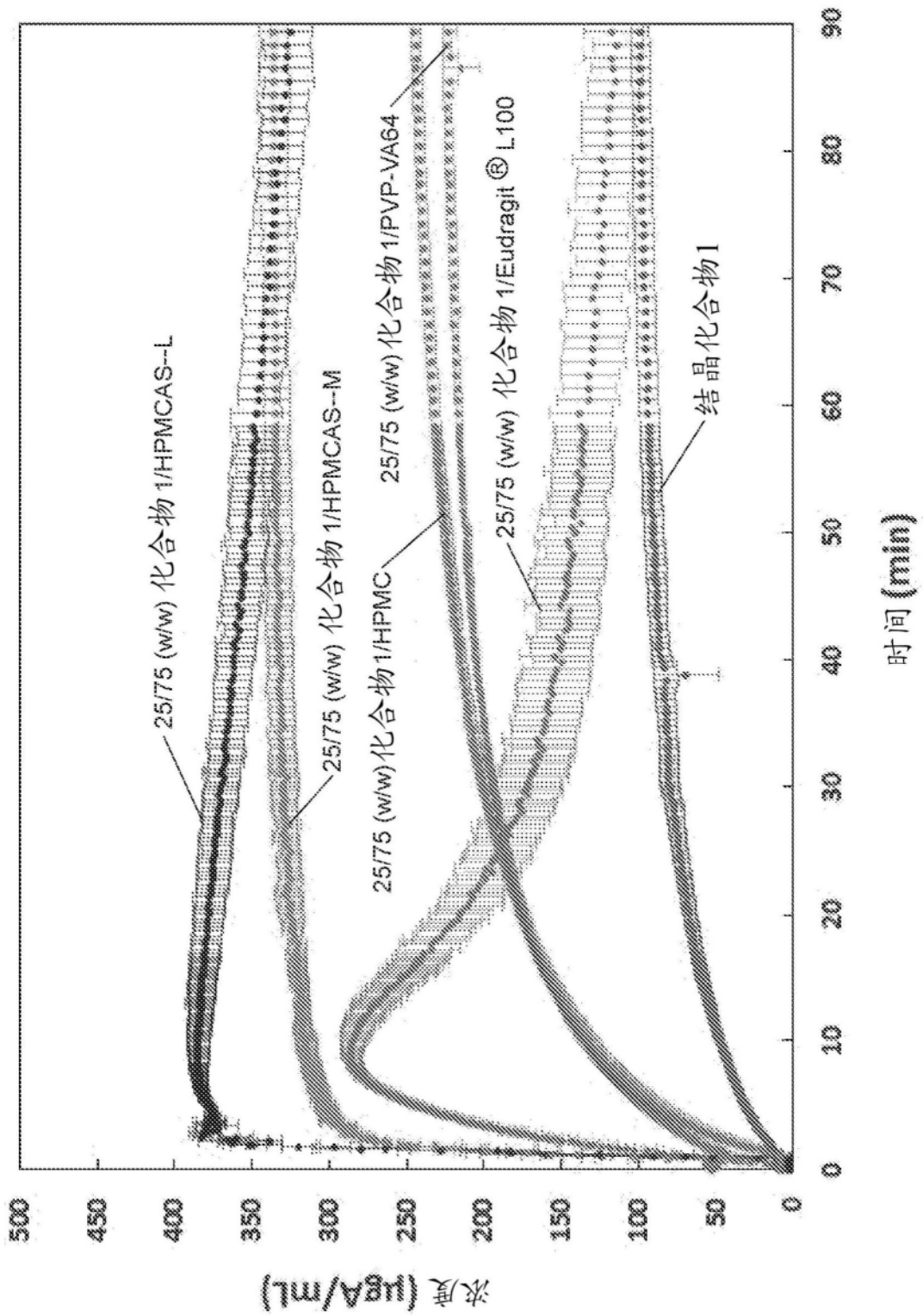


图2