



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117835970 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 05

(21) 申请号 202280056648.3

(22) 申请日 2022.06.22

(30) 优先权数据

63/214,099 2021.06.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/034433 2022.06.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/271765 EN 2022.12.29

(71) 申请人 缆图药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 C·N·金克玛 D·L·玛扎伊克

C·A·梅登多普 O·S·瓦齐

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 谌侃

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

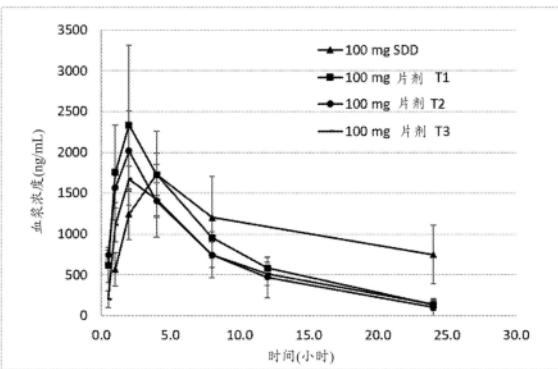
权利要求书6页 说明书35页 附图4页

(54) 发明名称

表皮生长因子受体抑制剂的药物组合物

(57) 摘要

本公开涉及药物组合物,其包含颗粒内相,其中所述颗粒内相包含:(i) 无定形固态分散体,其包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和药学上可接受的聚合物,和(ii) 表面活性剂;和颗粒外相,其中所述颗粒外相包含表面活性剂。本公开还涉及使用所述组合物治疗各种病症的方法。



1. 一种药物组合物,所述药物组合物包含:
颗粒内相,其中所述颗粒内相包含:
(i) 无定形固态分散体,其包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和药学上可接受的聚合物,和
(ii) 表面活性剂;和
颗粒外相,其中所述颗粒外相包含以下中的至少一者:表面活性剂、崩解剂、助滑剂、润滑剂和填充剂。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中所述颗粒外相包含表面活性剂。
3. 如权利要求2所述的药物组合物,其中所述颗粒内相和所述颗粒外相中的表面活性剂是相同的。
4. 如权利要求1至3中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)或聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物为聚(1-乙烯吡咯烷酮-共-乙酸乙烯酯)或聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯-64(PVPVA-64)或琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素-M(HPMCAS-M)。
7. 如权利要求1至5中任一项所述的药物组合物,其中所述聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素-MG(HPMCAS-MG)。
8. 如权利要求1至7中任一项所述的药物组合物,其中所述化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与所述聚合物的重量百分比比率为约1:1。
9. 如权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述组合物包含的所述无定形固态分散体为所述组合物的约20重量%至约80重量%(例如约40重量%至约60重量%)。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的药物组合物,其中所述无定形固态分散体是通过热熔挤出、冻干、喷雾干燥、溶剂浇注或熔融淬灭制备的。
11. 如权利要求1至10中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂选自泊洛沙姆407、泊洛沙姆188和月桂基硫酸钠。
12. 如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂是泊洛沙姆407。
13. 如权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂是平均粒度为约50 μm 的微型泊洛沙姆407。
14. 如权利要求1至13中任一项所述的药物组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述表面活性剂为所述组合物的约0.25重量%至约20重量%(例如约0.25重量%至约5重量%,或约0.25重量%至约3重量%)。
15. 如权利要求1至14中任一项所述的药物组合物,其中所述表面活性剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约20重量%(例如约0.1重量%至约5重量%),并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约20重量%(例如约0重量%至约5重量%),其中在所述组合物中组合颗粒内和颗

粒外相中的所述表面活性剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.25重量%至约20重量% (例如约0.25重量%至约10重量%)。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的药物组合物, 其中所述表面活性剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约3重量%, 并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约2重量%, 其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的所述表面活性剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.25重量%至约5重量%。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物还包含崩解剂。

18. 如权利要求17所述的药物组合物, 其中所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和羟基乙酸淀粉钠。

19. 如权利要求17所述的药物组合物, 其中所述崩解剂为交联聚维酮。

20. 如权利要求17至19中任一项所述的药物组合物, 其中以所述组合物的总重量计, 所述崩解剂为所述组合物的约0重量%至约30重量% (例如约1重量%至约7重量%, 或约5重量%至约10重量%)。

21. 如权利要求17至20中任一项所述的药物组合物, 其中所述崩解剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约30重量% (例如约0重量%至约10重量%), 并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约30重量% (例如约0重量%至约10重量%), 其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的崩解剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.2重量%至约30重量% (例如约0.2重量%至约20重量%)。

22. 如权利要求17至20中任一项所述的药物组合物, 其中所述崩解剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约5重量%, 并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约5重量%, 其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的崩解剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约5.1重量%至约10重量%。

23. 如权利要求1至22中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包含助滑剂。

24. 如权利要求23所述的药物组合物, 其中所述助滑剂选自胶态二氧化硅、淀粉、滑石、磷酸三钙、粉末纤维素和三硅酸镁, 以及其混合物。

25. 如权利要求23所述的药物组合物, 其中所述助滑剂为胶态二氧化硅。

26. 如权利要求23至25中任一项所述的药物组合物, 其中以所述组合物的总重量计, 所述助滑剂为所述组合物的约0重量%至约5重量% (例如约0重量%至约3重量%, 或约0.5重量%至约2重量%)。

27. 如权利要求23至26中任一项所述的组合物, 其中所述助滑剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约5重量%, 并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约5重量%, 其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的助滑剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约5重量%。

28. 如权利要求23至26中任一项所述的组合物, 其中所述助滑剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约2重量%, 并且在所述颗粒外相中

以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约2重量%,其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的助滑剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.5重量%至约2重量%。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物还包含润滑剂。

30. 如权利要求29所述的药物组合物,其中所述润滑剂选自滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酰反丁烯二酸钠,和其混合物。

31. 如权利要求29所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。

32. 如权利要求29至31中任一项所述的药物组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述润滑剂为所述组合物的约0重量%至约5重量%(例如约0重量%至约3重量%,或约0.5重量%至约2重量%)。

33. 如权利要求29至32中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约5重量%,并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约5重量%,其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的润滑剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约5重量%。

34. 如权利要求29至32中任一项所述的药物组合物,其中所述润滑剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约2重量%,并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.1重量%至约2重量%,其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的润滑剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0.5重量%至约2重量%。

35. 如权利要求1至34中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物还包含一种或多种填充剂。

36. 如权利要求35所述的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂选自无水乳糖或单水合乳糖;淀粉,包括可直接压缩和水解的淀粉;甘露糖醇,包括可直接压缩、喷雾干燥和结晶甘露糖醇;山梨糖醇;木糖醇;右旋糖和右旋糖单水合物;基于蔗糖的稀释剂,包括糖粉;基于钙的稀释剂,包括单水合硫酸二氢钙、二水合磷酸氢钙;硫酸钙脱水物;粒状三水合乳酸钙;聚葡萄糖;肌醇;水解谷物固体;直链淀粉;纤维素(包括食品级无定形纤维素和粉末纤维素来源、微晶纤维素、改性或共加工的微晶纤维素、颗粒外微晶纤维素和硅化微晶纤维素);碳酸钙;甘氨酸;膨润土;聚乙烯吡咯烷酮;和其混合物。

37. 如权利要求35所述的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂为甘露糖醇和微晶纤维素。

38. 如权利要求35至37中任一项所述的药物组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述组合物包含的所述一种或多种填充剂为所述组合物的约0重量%至约80重量%(例如约30重量%至约50重量%,或约35重量%至约45重量%)。

39. 如权利要求35至38中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约90重量%(例如约20重量%至约60重量%),并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约0重量%至约90重量%(例如约0重量%至约20重量%),其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的所述一种或多种填充剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物

的约5重量%至约90重量% (例如约20重量%至约60重量%)。

40. 如权利要求35至38中任一项所述的药物组合物,其中所述一种或多种填充剂在所述颗粒内相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约30重量%至约45重量%,并且在所述颗粒外相中以所述组合物的总重量计为所述组合物的约1重量%至约10重量%,其中在所述组合物中组合颗粒内和颗粒外相中的所述一种或多种填充剂的总量以所述组合物的总重量计为所述组合物的约31重量%至约50重量%。

41. 如权利要求35至40中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物包含两种填充剂,其中第一填充剂以所述组合物的总重量计为所述组合物的约15重量%至约30重量%,并且第二填充剂以所述组合物的总重量计为所述组合物的约15重量%至约25重量%。

42. 如权利要求35至41中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂;并且所述颗粒外相包含选自甘露糖醇的填充剂。

43. 如权利要求35至41中任一项所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂;并且所述颗粒外相包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂。

44. 如权利要求1至43中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物还包含非功能性聚合物包衣。

45. 如权利要求44所述的药物组合物,其中所述非功能性聚合物包衣选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、丙烯酸聚合物和聚乙二醇。

46. 如权利要求44所述的药物组合物,其中所述非功能性聚合物包衣选自聚乙二醇(PEG)PVA接枝共聚物和聚乙烯醇。

47. 如权利要求44所述的药物组合物,其中所述非功能性聚合物包衣为聚乙烯醇。

48. 如权利要求44至47中任一项所述的药物组合物,其中以所述组合物的总重量计,所述组合物包含的所述非功能性聚合物包衣为所述组合物的约0%重量%至约10重量%(例如约0.5重量%至约6重量%,或约2重量%至约5重量%)。

49. 如权利要求44-48中任一项所述的药物组合物,其中所述非功能性聚合物包衣包括颜料。

50. 如权利要求49所述的药物组合物,其中所述颜料是基于氧化铁的颜料。

51. 如权利要求44-48中任一项所述的药物组合物,其中所述非功能性聚合物包衣不包括颜料。

52. 如权利要求1至51中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物是以口服剂型制备。

53. 如权利要求52所述的药物组合物,其中所述口服剂型包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和聚合物;(b)表面活性剂;(c)崩解剂;(d)助滑剂;(e)润滑剂;和(f)一种或多种填充剂。

54. 如权利要求52或53所述的药物组合物,其中所述口服剂型包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;(f)微晶纤维

素(MCC)和(g)甘露糖醇。

55.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇;并且所述颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)甘露糖醇。

56.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;以及(f)微晶纤维素(MCC)和(g)甘露糖醇;并且所述颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;(f)微晶纤维素(MCC)和(g)甘露糖醇。

57.如权利要求52所述的药物组合物,其中所述口服剂型包含:

a)无定形固态分散体,其包含:化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐,和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素,其中所述化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与所述琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素的重量比为约1:1;

b)表面活性剂,和任选地,

c)填充剂;崩解剂、助滑剂和/或润滑剂。

58.如权利要求57所述的药物组合物,其中所述口服剂型包含:

a)无定形固态分散体,其包含:化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐,和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素,其中所述化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与所述琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素的重量比为约1:1;

b)表面活性剂,其中所述组合物包含颗粒内相和颗粒外相,其中所述表面活性剂存在于所述颗粒内相和所述颗粒外相中;

c)崩解剂;

d)助滑剂;

e)润滑剂;和

f)一种或多种填充剂。

59.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇;并且所述颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)甘露糖醇。

60.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇;并且所述颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇。

61.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)

泊洛沙姆407; (c) 交联聚维酮; (d) 胶态二氧化硅; (e) 硬脂酸镁; 和 (f) 微晶纤维素 (MCC) 和甘露糖醇; 并且所述颗粒外相包含 (b) 泊洛沙姆407; (c) 交联聚维酮; (d) 胶态二氧化硅; (e) 硬脂酸镁; 和 (f) 微晶纤维素 (MCC) 和甘露糖醇; 和包含聚乙烯醇的非功能性包衣。

62. 如权利要求52至61中任一项所述的药物组合物, 其中所述口服剂型为胶囊。

63. 如权利要求62所述的药物组合物, 其中所述胶囊的尺寸为0号。

64. 如权利要求62所述的药物组合物, 其中所述胶囊的尺寸为0EL号。

65. 如权利要求52至61中任一项所述的药物组合物, 其中所述口服剂型为片剂。

66. 如权利要求52至61中任一项所述的药物组合物, 其中所述口服剂型为具有非功能性聚合物包衣的片剂。

67. 如权利要求65所述的药物组合物, 其中所述片剂的尺寸为6.1mm双凸面圆形, 所述片剂的尺寸为6.35mm双凸面圆形, 所述片剂的尺寸为9.0mm双凸面圆形, 或所述片剂的尺寸为9.5mm双凸面圆形。

68. 如权利要求65所述的药物组合物, 其中所述片剂的尺寸为6.9x16.9 mm双凸面椭圆形, 所述片剂的尺寸为8x16 mm双凸面椭圆形, 所述片剂的尺寸为9x18 mm双凸面椭圆形, 所述片剂的尺寸为9.5x18.4 mm双凸面椭圆形, 所述片剂的尺寸为10x19 mm双凸面椭圆形。

69. 如权利要求1至68中任一项所述的药物组合物, 其中所述组合物包含约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg或约200mg化合物 (I) 的游离碱或等效量的其药学上可接受的盐。

70. 一种用于制备权利要求1至69中任一项所述的无定形固态分散体的方法, 所述方法包括: 将化合物 (I) 游离碱或其药学上可接受的盐与聚合物以约1:1的比率混合; 添加一种或多种溶剂, 以及通过加热去除所述溶剂。

71. 一种无定形固态分散体, 所述无定形固态分散体包含化合物 (I) 或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的聚合物。

72. 如权利要求71所述的无定形固态分散体, 其中所述聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS) (例如HPMCAS-M) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP), 或N-乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的6:4线性无规共聚物 (例如PVPVA-64)。

73. 如权利要求71或72所述的无定形固态分散体, 其中所述化合物 (I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与所述聚合物的重量百分比比率为约1:1。

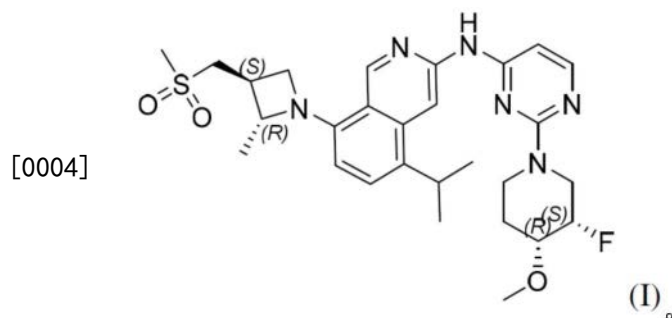
表皮生长因子受体抑制剂的药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月23日提交的美国临时申请第63/214,099号的优先权。前述申请的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 专利申请第PCT/US2020/066629号中公开了作为多种EGFR抑制剂化合物中的一者的化合物(I),其结构示于下文中。化合物(I)是以口服剂型提供的强效和选择性EGFR抑制剂,其选择性地靶向某些癌症患者中的致癌性EGFR突变,所述患者包括携带具有一种或多种变化(包括L858R和/或外显子19缺失突变、T790M突变和/或C797S突变)的EGFR的癌症的患者。化合物(I)也可称为:N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺,并且具有以下化学结构:



[0005] 需要开发适用于医疗用途的化合物(I)的药物组合物。

发明内容

[0006] 本公开提供药物组合物,其包含

[0007] 颗粒内相,其中所述颗粒内相包含:(i)无定形固态分散体,其包含化合物(I)或其药学上可接受的盐和药学上可接受的聚合物,和(ii)表面活性剂;和

[0008] 颗粒外相,其中所述颗粒外相包含以下中的至少一者:表面活性剂、崩解剂、助滑剂、润滑剂和填充剂。

附图说明

[0009] 图1为制剂1和制剂2与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。

[0010] 图2为制剂3与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。

[0011] 图3为制剂4和制剂5与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。

[0012] 图4为单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即单独的ASD)、片剂制剂T1和T2和T3之

间的犬PK血浆浓度曲线的比较。

具体实施方式

[0013] 发现化合物(I)为强效激酶抑制剂,但其水溶性较低。为了增强生物利用率,将化合物(I)分子分散至聚合物基质系统中,形成固态分散体,从而改进溶解速率。虽然将水溶性较差的活性药物成分(API)溶解在聚合物中可改进整体溶解度,但取决于聚合物基质,其可延迟API溶解的起始,因为需要从基质释放API。赋形剂的特性进一步影响固态分散体的溶解行为。然而,意外发现向药物组合物的颗粒内相和包含表面活性剂、崩解剂、助滑剂、润滑剂和填充剂中的至少一者的颗粒外相中添加表面活性剂允许以适用于立即释放固体剂型的速率润湿、分散和溶解化合物(I)。

[0014] 药物组合物

[0015] “颗粒外”为或涉及在造粒之后并入制剂中的额外赋形剂,即位于颗粒结构外部的成分。

[0016] “颗粒内”为或涉及在造粒之前并入制剂中的额外赋形剂,即位于颗粒结构内部的成分。

[0017] “药学上可接受的聚合物”可为非离子型聚合物或离子型聚合物。一般而言,在选择时,应根据聚合物的化学性质以及API的特性和制剂的制造方面来选择聚合物。适合用于本公开的无定形固态分散体的聚合物包括(但不限于)N-乙烯基内酰胺的均聚物或共聚物,例如N-乙烯基吡咯烷酮的均聚物或共聚物(例如,聚乙烯吡咯烷酮(PVP),或N-乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯(PVPVA)或丙酸乙烯酯的共聚物);纤维素酯或纤维素醚,例如烷基纤维素(例如,甲基纤维素或乙基纤维素)、羟烷基纤维素(例如,羟丙基纤维素)、羟烷基烷基纤维素(例如,羟丙基甲基纤维素),和邻苯二甲酸纤维素或琥珀酸纤维素(例如,邻苯二甲酸乙酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素或琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素);高分子聚氧化烯,例如聚氧化乙烯、聚氧化丙烯,和氧化乙烯与氧化丙烯的共聚物;聚丙烯酸酯或聚甲基丙烯酸酯,例如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸2-二甲氨基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羟烷基酯)和聚(甲基丙烯酸羟烷基酯);聚丙烯酰胺;乙酸乙烯酯聚合物,例如乙酸乙烯酯与丁烯酸的共聚物,和部分水解的聚乙酸乙烯酯(也称为部分皂化的“聚乙烯醇”);聚乙烯醇;寡糖或多糖,例如角叉菜胶(carrageenan)、半乳甘露聚糖和黄原胶(xanthan gum);聚羟烷基丙烯酸酯;聚羟烷基甲基丙烯酸酯;甲基丙烯酸甲酯与丙烯酸的共聚物;聚乙二醇(PEG),包括聚乙烯基接枝共聚物;或其任何混合物。在一个方面,聚合物为羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMC-AS,包括HPMCAS-M、HPMCAS-L和HPMCAS-H)、羟丙基甲基纤维素E5(HPMC-E5)、羟丙基甲基纤维素E3(HPMC-E3)、HPMCAS-M、HPMC E3LV、HPMCP-HP55、乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(KOLLIDON VA64或KOLLIDON K30)、甲基丙烯酸二甲氨基乙酯-共聚物(EUDRAGIT EP0)、Eudragit 100、Eudragit L、聚(乙烯)氧化物(POLYOX),或聚乙烯基己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS)。在一个特定方面,聚合物为N-乙烯基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的6:4线性无规共聚物(例如,PVPVA-64)、HPMCAS-M、Eudragit L100-55、Eudragit L100和HPMC E3LV。在一个特定方面,聚合物为PVPVA-64,和HPMCAS。在一个特定方面,聚合物为HPMCAS。

在一个特定方面,聚合物为PVPVA-64,和HPMCAS-M。在一个特定方面,聚合物为HPMCAS-M。在一个特定方面,聚合物为HPMCAS-MG。

[0018] HPMC E3是指具有约2.4-3.6mPa·s (2%于水中) 的粘度的羟丙基甲基纤维素。HPMC E5是指具有约4至6mPa·s (2%于水中) 的粘度的羟丙基甲基纤维素。HPMCAS-M、HPMCAS-L和HPMCAS-H是指琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素,其中M、L和H为不同等级的聚合物并且在乙酰基和丁二酰基含量方面不同。HPMC E3LV是指低粘度羟丙基甲基纤维素,并且E3为通过甲氧基和羟丙基的平均含量确定的等级。在一个特定方面,聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素。在一个特定方面,亲水性聚合物为琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (HPMC-AS)。

[0019] 在一个方面,本公开提供无定形固态分散体,其包含化合物(I) 或其药学上可接受的盐和药学上可接受的聚合物。在一些实施方案中,聚合物为羟丙基甲基纤维素 (HPMC) (例如,HPMCAS-M) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或N-乙基吡咯烷酮与乙酸乙烯酯的6:4线性无规共聚物(例如,PVPVA-64)。

[0020] 在一个方面,用于制备无定形固态分散体的溶剂为二氯甲烷 (DCM)、甲醇 (MeOH) 或其组合。在一些实施方案中,二氯甲烷与甲醇的比率为100:0 (例如,仅DCM); 90:10DCM:MeOH; 80:20DCM:MeOH; 70:30DCM:MeOH; 或60:40DCM:MeOH。

[0021] 在一个方面,用于制备无定形固态分散体的溶剂为丙酮或水,或其组合。在一些实施方案中,丙酮与水的比率为100:0丙酮:水 (例如,100%丙酮)、95:5丙酮:水,或90:10丙酮:水。

[0022] 在一个方面,用于制备无定形固态分散体的喷雾溶液的固体含量(即,化合物(I) 和聚合物在用于制备无定形固态分散体的溶剂中的总浓度w/w) 为4%w/w至15%w/w,例如,4%w/w、4.5%w/w、5%w/w、5.5%w/w、6%w/w、6.5%w/w、7.0%w/w、7.5%w/w、8.0%w/w、8.5%w/w、9%w/w、9.5%w/w、10%w/w、10.5%w/w、11%w/w、11.5%w/w、12%w/w、12.5%w/w、13%w/w、13.5%w/w、14%w/w、14.5%w/w,或15%w/w。

[0023] 在一个方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:1,例如,所公开的组合物可包括约100mg化合物(I) 游离碱和约100mg聚合物(或50mg化合物(I) 和约50mg聚合物或25mg化合物(I) 和约25mg聚合物),例如本文所公开。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:5至约5:1。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:3至约3:1。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:2至约2:1。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:1.5至约1.5:1。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约1:1.1至约1.1:1。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约2:3。在另一方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约3:7。

[0024] 在一个方面,化合物(I) 游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物的重量百分比比率为约10%:90%、20%:80%、约30%:70%、40%:60%、50%:50%、约60%:40%、约70%:30%、约80%:20%,或约90%:10%。在一个特定方面,聚合物为PVP-VA、

Eudragit 100、HPMCAS-M、HPMCAS-MG或HPMC E3LV并且占约70%、约60%和约50%，并且化合物(I)游离碱占约30%、约40%和约50%药物负载。

[0025] 在一个方面，本文公开的组合物是以口服剂型制备。

[0026] 在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约20重量%至约80重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约25重量%至约75重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约35重量%至约65重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约45重量%至约55重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约40重量%至约50重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的无定形固态分散体以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约25%重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%或约75重量%。在一个方面，无定形固态分散体在颗粒内相中。

[0027] 在一个方面，无定形固态分散体是通过热熔挤出、冻干、共沉淀、喷雾干燥、热熔凝结、溶剂浇注或熔融淬灭来制备。因此，基于由分散聚合物形成的基质，根据这些不同方法制备的固态分散体的特性可有所不同，例如孔隙率、表面积、密度、稳定性、吸湿性、溶解度，并且因此生物利用率可有所不同。在一个特定方面，无定形固态分散体是通过喷雾干燥来制备。

[0028] 在一个方面，组合物或固体剂型包含表面活性剂。适合的表面活性剂的非限制性实例包括阳离子型、阴离子型、两性离子型或非离子型和其混合物。可使用的表面活性剂的非限制性实例包括季铵化合物，例如磺琥珀酸钠二辛酯；聚氧乙烯烷苯基醚，例如壬苯醇醚9、壬苯醇醚10和辛苯聚醇9；泊洛沙姆(Poloxamer) (聚氧乙烯和聚丙烯嵌段共聚物，例如泊洛沙姆407)；聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和油，例如聚氧化乙烯(8)、辛酸/癸酸甘油单酯和甘油二酯、聚氧乙烯(35)蓖麻油和聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油；聚乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯(20)十六基十八基醚；聚氧乙烯脂肪酸酯，例如聚氧乙烯(40)硬脂酸酯；聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯，例如聚山梨糖醇酯20和聚山梨糖醇酯80(例如Tween 80)；丙二醇脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯、月桂基硫酸钠；脂肪酸和其盐，例如油酸、油酸钠和油酸三乙醇胺；甘油脂肪酸酯，例如脱水山梨糖醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯和脱水山梨糖醇单硬脂酸酯；泰洛沙泊(tyloxapol)；和其混合物。在一个特定方面，表面活性剂为泊洛沙姆，例如泊洛沙姆407。在更特定方面，表面活性剂为具有约50 μ m的平均粒度的微型泊洛沙姆407。

[0029] 在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约20重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约15重量%。在一个方面，如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂

型的约0.25重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约3重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%、约1.25重量%、约1.5重量%、约1.75重量%、约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%、约10重量%、约11重量%、约12重量%、约13重量%、约14重量%、约15重量%、约16重量%、约17重量%、约18重量%、约19重量%或约20重量%。

[0030] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约20重量%,并且在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约20重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的表面活性剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约20重量%。

[0031] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约15重量%,并且在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约15重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的表面活性剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约15重量%。

[0032] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约10重量%,并且在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约10重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的表面活性剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约10重量%。

[0033] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%,并且在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的表面活性剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约5重量%。

[0034] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约3重量%,并且在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约2重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的表面活性剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%

至约5重量%。

[0035] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约20重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约15重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约3重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%、约0.25重量%、约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%、约1.25重量%、约1.5重量%、约1.75重量%、约2重量%、约2.25重量%、约2.5重量%、约2.75重量%或约3重量%。

[0036] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约20重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约15重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的表面活性剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%、约0.1重量%、约0.25重量%、约0.5重量%、约0.75重量%、约1重量%、约1.25重量%、约1.5重量%、约1.75重量%、约2重量%、约2.25重量%、约2.5重量%、约2.75重量%或约3重量%。

[0037] 在一个方面,组合物或固体剂型还包含崩解剂。适合的崩解剂的非限制性实例包括(但不限于)呈单独或组合形式的淀粉,包括羟基乙酸淀粉钠和预胶凝化玉米淀粉;粘土;纤维素,例如纯化纤维素、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素和羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠;海藻酸盐;交联聚维酮;和胶状物,例如琼脂、瓜尔胶(guar)、刺槐豆、加拉亚胶(karaya)、果胶和黄蓍胶。在一个特定方面,崩解剂为交联聚维酮。在一些实施方案中,可在制备组合物期间,特别是在造粒之前或在压缩之前的润滑步骤期间的任何适合的步骤中添加崩解剂。

[0038] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所

在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.2重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约1重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约1重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的崩解剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约2.5重量%、约3重量%、约3.5重量%、约4重量%、约4.5重量%、约5重量%、约5.5重量%、约6重量%、约6.5重量%、约7重量%、约7.5重量%、约8重量%、约8.5重量%、约9重量%、约9.5重量%或约10重量%。

[0049] 在一个方面,组合物或固体剂型还包含助滑剂。助滑剂可用于促进固体制剂的粉体流动。适合的助滑剂包括胶态二氧化硅、淀粉、滑石、磷酸三钙、粉末状纤维素和三硅酸镁,和其混合物。在一个特定方面,助滑剂为胶态二氧化硅。

[0050] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约4重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约3重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约1重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%、约0.2重量%、约0.3重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约2.5重量%、约3重量%、约3.5重量%、约4重量%、约4.5重量%或约5重量%。

[0051] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%,并且在颗粒外相中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的助滑剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%。

[0052] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约4重量%,并且在颗粒外相中所包含的助滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%

量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约2.5重量%、约3重量%、约3.5重量%、约4重量%、约4.5重量%或约5重量%。

[0060] 在一个方面,组合物或固体剂型还包含润滑剂。适合的润滑剂包括呈单独或组合形式的山嵛酸甘油酯;硬脂酸和其盐,包括硬脂酸镁、硬脂酸钙和硬脂酸钠;氢化植物油;胶态二氧化硅;滑石;蜡;硼酸;苯甲酸钠;乙酸钠;反丁烯二酸钠;氯化钠;DL-亮氨酸;聚乙二醇;油酸钠;月桂基硫酸钠;二山嵛酸甘油酯(Compritol 888ATO);和月桂基硫酸镁。其他适合的润滑剂的非限制性实例包括滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酰反丁烯二酸钠和其混合物。在一个特定方面,润滑剂为硬脂酸镁。硬脂酸镁在压缩片剂制剂期间减少设备与粒状混合物之间的摩擦。

[0061] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约3重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约2.5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%至约2重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约1.5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约1重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%、约0.2重量%、约0.3重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约2.5重量%或约3重量%。

[0062] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%,并且在颗粒外相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约5重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的润滑剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约5重量%。

[0063] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约3重量%,并且在颗粒外相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约3重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的润滑剂的总量以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%至约3重量%。

[0064] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约2.5重量%,并且在颗粒外相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约2.5重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的润滑剂

服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%至约1重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.25重量%至约0.75重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒外相中所包含的润滑剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.1重量%、约0.2重量%、约0.3重量%、约0.4重量%、约0.5重量%、约0.6重量%、约0.7重量%、约0.8重量%、约0.9重量%、约1重量%、约1.5重量%、约2重量%、约2.5重量%、约3重量%、约3.5重量%、约4重量%、约4.5重量%或约5重量%。

[0072] 在一个方面,组合物还包含一种或多种填充剂(也称为稀释剂)。呈单独或组合形式的适合的填充剂可选自乳糖,包括无水乳糖或单水合乳糖;淀粉,包括可直接压缩和水解的淀粉;甘露糖醇,包括可直接压缩、喷雾干燥和结晶甘露糖醇;山梨糖醇;木糖醇;右旋糖和右旋糖单水合物;基于蔗糖的稀释剂,包括糖粉;基于钙的稀释剂,包括单水合硫酸二氢钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙;二水合硫酸钙,或颗粒状三水合乳酸钙;聚葡萄糖;肌醇;水解谷物固体;直链淀粉;纤维素,包括食品级无定形纤维素和粉末纤维素来源;微晶纤维素、改性或共加工的微晶纤维素、颗粒外微晶纤维素或硅化微晶纤维素;碳酸钙;甘氨酸;膨润土;聚乙烯吡咯烷酮;等。适合的填充剂的其他实例为淀粉(例如,纤维素、马铃薯或玉米淀粉)、盐(例如,磷酸氢钙、氧化镁)、糖类乳糖(例如单水合乳糖)、硅酸盐(例如二氧化硅)、滑石、异麦芽酮糖醇或聚乙烯醇。在一个特定方面,组合物包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂(例如, **Avicel®** PH101、**Avicel®** PH 102)。

[0073] 所选择的一种或多种填充剂优选表现出适合的流动特性并且改进可压缩性(在需要片剂的情况下)。填充剂的混合物可用于将所需特性优化。例如,通常通过塑性变形或脆性断裂来压缩材料。甘露糖醇为脆性断裂填充剂,其与例如微晶纤维素的塑性变形填充剂的组合产生在压实后保持其形状并且具有极小的松弛/脆度的最佳压实制剂。选择微晶纤维素(例如**Avicel®** PH 102)作为塑性变形填充剂。

[0074] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约90重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约90重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约10重量%至约80重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约20重量%至约70重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约30重量%至约60重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约40重量%至约50重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约15重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约10重量%至约20重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型

的约15重量%至约25重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约20重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约25重量%至约35重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约30重量%至约50重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约30重量%至约40重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约35重量%至约45重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约45重量%至约55重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约55重量%至约65重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约65重量%至约75重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约75重量%至约85重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约50重量%至约60重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约60重量%至约70重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约70重量%至约80重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约80重量%至约90重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%或约90重量%。

[0075] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约90重量%(例如,约20重量%至约60重量%),并且在颗粒外相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约90重量%(例如,约0重量%至约20重量%),其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内和颗粒外相中的一种或多种填充剂的总量为组合物或口服剂型的以组合物或口服剂型的总重量计的约5重量%至约90重量%(例如,约20重量%至约60重量%)。

[0076] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约80重量%,并且在颗粒外相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约80重量%,其中所述组合物或口服剂型中的组合颗粒内

粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约20重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型在颗粒内相中所包含的一种或多种填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%、约75重量%、约80重量%、约85重量%或约90重量%。

[illegible]

[0088] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含一种填充剂。在一个方面,如

本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂。在一个方面,一种填充剂在颗粒内相中,并且第二种填充剂在颗粒外相中。在一个方面,一种填充剂在颗粒内相和颗粒外相两者中,并且第二种填充剂仅在颗粒外相中。在一个方面,一种填充剂在颗粒内相和颗粒外相两者中,并且第二种填充剂仅在颗粒内相中。在一个方面,两种填充剂都在颗粒内相和颗粒外相中。

[0089] 在一个方面,在如本文所描述的组合物或口服剂型中,颗粒内相包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂;并且颗粒外相包含选自甘露糖醇的填充剂。

[0090] 在一个方面,在如本文所描述的组合物或口服剂型中,颗粒内相和颗粒外相两者都包含选自甘露糖醇和微晶纤维素的两种填充剂。

[0091] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂,其中第一填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约30重量%,并且第二填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约10重量%至约30重量%。

[0092] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂,其中第一填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约15重量%至约30重量%,并且第二填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约15重量%至约25重量%。

[0093] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型还包含非功能性聚合物包衣。“非功能性薄膜衣”用于改变片剂外观、可吞咽性、掩蔽活性药物成分(API)的味道和保护片剂免受例如潮湿、氧化和光照作用的不良环境影响,并且可能改善药品稳定性。然而,其不会改变(延长或延迟)药物分子从片剂的释放速率。适合的呈单独或组合形式的非功能性聚合物包衣可选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、丙烯酸聚合物和聚乙二醇。在一些实施方案中,非功能性聚合物包衣选自聚乙二醇(PEG) PVA接枝共聚物和聚乙烯醇。在一个特定实施方案中,非功能性聚合物包衣为聚乙烯醇。

[0094] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中还包含的非功能性聚合物包衣以组合物的总重量计为组合物的约0重量%至约10重量%(例如,约0.5重量%至约6重量%,或约2重量%至约5重量%)。

[0095] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型还包含非功能性聚合物包衣,其中所述非功能性聚合物包衣包括颜料。在一些实施方案中,颜料是基于氧化铁的颜料。

[0096] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型还包含非功能性聚合物包衣,其中所述非功能性聚合物包衣不包括颜料。

[0097] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂,其中第一填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约15重量%至约25重量%,并且第二填充剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约15重量%至约25重量%。

[0098] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂,其中第一填充剂以组合物或口服剂型的总重量计在颗粒内相中为组合物或口服剂型的约10重量%至约

20重量%并且在颗粒外相中为约1重量%至约10重量%,并且第二填充剂以组合物或口服剂型的总重量计在颗粒内相中为组合物或口服剂型的约10重量%至约30重量%。

[0099] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含两种填充剂,其中第一填充剂以组合物或口服剂型的总重量计在颗粒内相中为组合物或口服剂型的约10重量%至约30重量%并且在颗粒外相中为约1重量%至约10重量%,并且第二填充剂以组合物或口服剂型的总重量计在颗粒内相中为组合物或口服剂型的约10重量%至约30重量%并且在颗粒外相中为约1重量%至约10重量%。

[0100] 在一个方面,组合物还包含湿气清除剂。适合的湿气清除剂的非限制性实例包括淀粉、纤维素、纤维素衍生物、二氧化硅和二氧化硅衍生物。具体实例为玉米淀粉、大米淀粉、纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、介孔二氧化硅、硅酸镁铝,或包括烟雾状二氧化硅的二氧化硅。尤其是,微晶纤维素可为Avicel™和/或烟雾状二氧化硅可为Cabosil™。在一个方面,湿气清除剂为淀粉。在一个特定方面,淀粉为预糊化淀粉。

[0101] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%至约5重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约10重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约10重量%至约15重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约15重量%至约20重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约20重量%至约25重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约25重量%至约30重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约15重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约2重量%至约4重量%。在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型中所包含的湿气清除剂以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约0.5重量%、约1重量%、约2重量%、约3重量%、约4重量%、约5重量%、约6重量%、约7重量%、约8重量%、约9重量%、约10重量%、约11重量%、约12重量%、约13重量%、约14重量%、约15重量%、约16重量%、约17重量%、约18重量%、约19重量%、约20重量%、约21重量%、约22重量%、约23重量%、约24重量%、约25重量%、约26重量%、约27重量%、约28重量%、约29重量%或约30重量%。在一个替代性方面,组合物不包括湿气清除剂。

[0102] 如本文所用,“口服剂型的总重量”意指口服剂型内(例如胶囊内)的物质或无任何包衣(例如无片剂包衣)的口服剂型。

[0103] 如本文所用,当与组合物或剂型中成分的量、重量百分比或比率结合使用时,术语“约”包括本领域普通技术人员所识别可提供等效于从所指定的量或重量百分比或比率获得的药理学效果的所指定的量、重量百分比或比率(或量、重量百分比或比率的范围)的值。

[0104] 口服剂型可制备成任何适合的剂型,例如胶囊、糖衣药丸(dragee)、颗粒、粉末或片剂。在一个特定方面,口服剂型为胶囊。在一个实施方案中,胶囊的尺寸为4号尺寸至0EL号尺寸。在一个实施方案中,胶囊的尺寸为4号尺寸至00号尺寸。在另一个实施方案中,胶囊的尺寸为4号尺寸至0号尺寸。在某些实施方案中,胶囊的尺寸为3号尺寸至0号尺寸。在一些实施方案中,胶囊的尺寸为0号。在其他实施方案中,胶囊的尺寸为0EL号。在其他实施方案中,胶囊的尺寸为00号。在某些实施方案中,胶囊的尺寸为1号。在一些实施方案中,胶囊的尺寸为2号。在其他实施方案中,胶囊的尺寸为3号。在某些实施方案中,胶囊的尺寸为4号。在一个特定方面,口服剂型为片剂。在一个实施方案中,口服剂型为具有非功能性聚合物包衣的片剂。在一个实施方案中,片剂的尺寸为6.1mm双凸面圆形,片剂的尺寸为6.35mm双凸面圆形,片剂的尺寸为9.0mm双凸面圆形,或片剂的尺寸为9.5mm双凸面圆形。在一个实施方案中,片剂的尺寸为6.9x 16.9mm双凸面椭圆形,片剂的尺寸为8x16 mm双凸面椭圆形,片剂的尺寸为9x18 mm双凸面椭圆形,片剂的尺寸为9.5x18.4 mm双凸面椭圆形,或片剂的尺寸为10x19 mm双凸面椭圆形。

[0105] 在一个方面,如本文所描述的口服剂型或组合物包含约10mg、约20mg、约25mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg或约200mg的化合物(I)游离碱,或等效量的其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,口服剂型(例如片剂)包含约50mg的化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施方案中,无定形固态分散体包含约10mg、约20mg、约25mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg或约200mg的化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐。

[0107] 在一些实施方案中,无定形固态分散体包含约100mg至200mg的化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐。

[0108] 在一个方面,如本文所描述的组合物或口服剂型包含:

[0109] 颗粒内相,其中所述颗粒内相包含:(i)无定形固态分散体,其包含化合物(I)或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的聚合物,和(ii)表面活性剂;和

[0110] 颗粒外相,其中所述颗粒外相包含以下中的至少一者:表面活性剂、崩解剂、助滑剂、润滑剂和填充剂;

[0111] 其中颗粒内相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约80重量%至约95重量%,并且颗粒外相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约20重量%。

[0112] 在一个实施方案中,颗粒内相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约85重量%至约95重量%,并且颗粒外相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约5重量%至约15重量%。在一个特定实施方案中,口服剂型为胶囊。

[0113] 在一个实施方案中,颗粒内相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或口服剂型的约80重量%至约90重量%,并且颗粒外相以组合物或口服剂型的总重量计为组合物或

口服剂型的约10重量%至约20重量%。在一个特定实施方案中,口服剂型为片剂。

[0114] 在一个实施方案中,本公开提供口服剂型,其包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和聚合物;(b)表面活性剂;(c)崩解剂;(d)助滑剂;(e)润滑剂;和(f)一种或多种填充剂。在一个方面,无定形固态分散体的量如上文所描述(例如,约40%至约60%)。在一个方面,表面活性剂的量如上文关于表面活性剂所描述(例如,约0.25%至约5%)。在一个方面,崩解剂的量如上文关于崩解剂所描述(例如,约5.1%至约10%)。在一个方面,助滑剂的量如上文关于助滑剂所描述(例如,约0.5%至约2%)。在一个方面,润滑剂的量如上文关于润滑剂所描述(例如,约0.5%至约2%)。在一个方面,填充剂的量如上文关于填充剂所描述(例如,约31%至约50%)。

[0115] 在一个实施方案中,本公开提供口服剂型,其包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;(f)微晶纤维素(MCC);和(g)甘露糖醇。在一个方面,无定形固态分散体的量如上文所描述(例如,约40%至约60%)。在一个方面,非泊洛沙姆407的量如上文关于表面活性剂所描述(例如,约0.25%至约5%)。在一个方面,交联聚维酮的量如上文关于崩解剂所描述(例如,约5.1%至约10%)。在一个方面,胶态二氧化硅的量如上文关于助滑剂所描述(例如,约0.5%至约2%)。在一个方面,硬脂酸镁的量如上文关于润滑剂所描述(例如,约0.5%至约2%)。在一个方面,微晶纤维素和甘露糖醇的量如上文关于填充剂所描述(例如,约31%至约50%)。

[0116] 在一个方面,本公开提供口服剂型,其包含:

[0117] a) 无定形固态分散体包含:化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐,和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素,其中化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素的重量比为约1:1;

[0118] b) 表面活性剂,和任选地,

[0119] c) 填充剂;崩解剂、助滑剂和/或润滑剂。

[0120] 在一个方面,本公开提供口服剂型,其包含:

[0121] a) 无定形固态分散体,其包含:化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐,和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素,其中化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素的重量比为约1:1;

[0122] b) 表面活性剂,其中组合物包含颗粒内相和颗粒外相,其中表面活性剂存在于颗粒内相和颗粒外相中;

[0123] c) 崩解剂;

[0124] d) 助滑剂;

[0125] e) 润滑剂;和

[0126] f) 一种或多种填充剂。

[0127] 在一个方面,在本文公开的口服剂型中,颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC);和(g)甘露糖醇;并且颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(g)甘露糖醇。

[0128] 在一个方面,在本文公开的口服剂型中,颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;和(f)微晶纤维素(MCC);和(g)甘露糖醇;并且颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;(f)微晶纤维素(MCC)和(g)甘露糖醇。

[0129] 在一个方面,在本文公开的口服剂型中,颗粒内相包含(a)化合物(I)游离碱或其药学上可接受的盐的无定形固态分散体;和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;以及(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇;并且颗粒外相包含(b)泊洛沙姆407;(c)交联聚维酮;(d)胶态二氧化硅;(e)硬脂酸镁;以及(f)微晶纤维素(MCC)和甘露糖醇;和包含聚乙烯醇的非功能性包衣。

[0130] 在某些实施方案中,剂型为胶囊,其中使用USP<701>,胶囊在15分钟(例如3分钟,例如约5分钟,约7分钟,约10分钟,约15分钟)内崩解,其中使用用于无包衣或普通包衣片剂的程序,其中将胶囊与圆盘一起放入篮(A型篮)的6个管中的每一者中并且添加分析级水,并且温度保持为 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 。在一个特定实施方案中,胶囊在15分钟内崩解。

[0131] 在一些实施方案中,剂型为胶囊或片剂,其中使用USPII装置和生物相关介质(0.01N HCl;或含2.24mg/mL FaSSIF的100mM PBS缓冲液,pH 6.8)并且在容器容积为100mL并且桨速为 $100\text{rpm} \pm 2\text{rpm}$ 并且温度为 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的情况下,至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的化合物(I)在约30分钟内释放。

[0132] 在一些实施方案中,剂型为胶囊,其中至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%的化合物(I)在约30分钟内释放,以下为在生物相关介质中的溶解方案:

[0133]	参数	值
	装置	Distek 2100 C 溶解装置, II 型 USP
	胃介质(SGF)	0.01N HCl
	胃剂量	2000 $\mu\text{gA/mL}$
	肠 介 质 (FaSSIF)	含 2.24 mg/mL FaSSIF 的 100 mM PBS 缓冲液, pH 6.8
	肠剂量	1000 $\mu\text{gA/mL}$
	桨 RPM	100
	浴温	$37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
	容器体积	100 mL
	离心	在 13k RPM 下 3 min
	重复	n=3 个容器

[0134] 本公开的另一个实施方案提供一种用于制备本文所述的无定形固态分散体的方法,所述方法包括:将化合物(I)游离碱或等效量的其药学上可接受的盐与聚合物以约1:1的比率混合;添加一种或多种溶剂并且通过加热来去除溶剂。

[0135] 治疗方法

[0136] 本公开的另一个实施方案提供一种治疗EGFR改变型癌症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文公开的组合物和口服剂型。

[0137] 本公开的另一个实施方案提供一种抑制有需要的受试者中的表皮生长因子受体(EGFR)的某些突变形式的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文公开的组合物和口服剂型。EGFR的突变形式包括例如具有LRTMCS突变(外显子19缺失(del19)或外显子21(L858R)取代突变、T790M突变和C797S突变)的EGFR。“需要抑制EGFR”的受试者为患有可通过抑制至少一种突变型EGFR来实现有益治疗效果的疾病的受试者,例如减缓疾病进展、缓解与疾病相关的一种或多种症状或鉴于疾病延长受试者的寿命。

[0138] 在一些实施方案中,本公开提供一种治疗与突变型EGFR相关或由突变型EGFR调节的疾病/疾患/或癌症的方法,其中突变型EGFR的抑制具有治疗益处,包括(但不限于)治疗有需要的受试者中的癌症。所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的组合物和口服剂型。

[0139] 在另一个实施方案中,本公开提供一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文公开的组合物和口服剂型。根据所公开的方法治疗的癌症包括肺癌、结肠癌、尿道上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌和间皮瘤,包括所有所列癌症的转移(特别是脑转移)。典型地,癌症的特征为本文所描述的一种或多种EGFR突变。在一个特定实施方案中,癌症在EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗法期间或之后进展。在一个特定实施方案中,疾病在一线奥希替尼(osimertinib)期间或之后进展。

[0140] 在一个特定实施方案中,待治疗的癌症为肺癌。在一个更特定实施方案中,癌症为非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,肺癌为局部晚期或转移性NSCLC、NSCLC腺癌、具有鳞状组织学的NSCLC和具有非鳞状组织学的NSCLC。在另一个实施方案中,肺癌为NSCLC腺癌。在另一个特定实施方案中,肺癌(或非小细胞肺癌)已转移至脑部。

[0141] 经施用以向受试者提供“治疗有效量”的化合物的精确量将取决于施用模式、癌症的类型和严重程度以及受试者的特征,例如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。本领域技术人员将能够根据这些和其他因素来确定适当的剂量。当与其他治疗剂组合施用,例如当与抗癌剂组合施用,任何额外治疗剂的“治疗有效量”将取决于所用药物的类型。经批准的治疗剂的适合剂量为已知的,并且可通过本领域技术人员根据受试者的疾患、所治疗的疾患的类型和所使用的式(I)化合物的量,遵循例如文献中报道和Physician's DeskReference(第57版,2003)中推荐的剂量来调整。

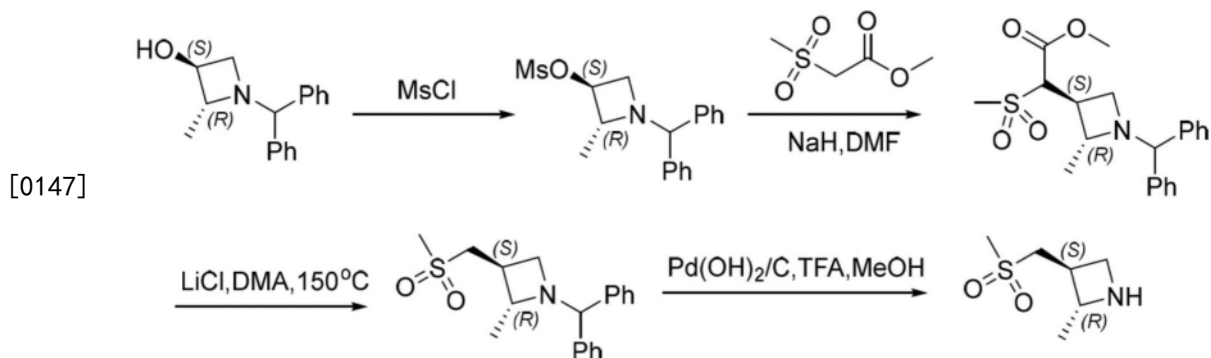
[0142] “治疗(treating/treatment)”是指获得所需的药理学和/或生理学作用。所述作用可为治疗性的,其包括部分或基本上实现以下结果中的一者或多者:部分或基本上降低疾病、疾患或癌症的严重程度;缓解或改善与疾病、疾患或癌症相关的临床症状或指标;延迟、抑制疾病、疾患或癌症的进展或降低其可能性;或降低疾病、疾患或癌症复发的可能性。

[0143] 以下实施例仅旨在为说明性的并且不旨在以任何方式限制本公开的范围。

[0144] 范例

[0145] 实施例1:合成N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺[化合物(I)]

[0146] 1.1合成(2R,3S)-2-甲基-3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷:



[0148] 步骤1:合成甲磺酸(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮杂环丁烷-3-基酯:

[0149] 将(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮杂环丁烷-3-醇(Pharmablock, 20g, 78.9mmol)溶解于300mL DCM中并且添加TEA(9.55g, 94.6mmol),并且在冰浴中冷却反应混合物。滴加甲磺酰氯(9.93g, 86.7mmol)并进行搅拌,缓慢升温至室温并搅拌过夜。混合物用DCM稀释并用水洗涤,并且有机相经硫酸钠干燥、过滤并蒸发,得到26g(98%)呈粘稠的黄色油状的标题化合物。分析数据:LC-MS:(ES, m/z) = 332[M+1]。

[0150] 步骤2:合成(S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-(甲磺酰基)乙酸甲酯:

[0151] 将甲磺酸(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮杂环丁烷-3-基酯(26g, 78.4mmol)和2-(甲磺酰基)乙酸甲酯(15.3g, 101mmol)溶解于260mL DMF中,然后添加NaH(3.75g于矿物油中的60%分散体, 6.63mmol)并搅拌约15分钟,直至停止氢气逸出。将反应混合物加热至80°C过夜。将反应物冷却,然后用约200mL水稀释并用EtOAc萃取,并且合并的有机物用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到粗产物。通过色谱法(0至7% MeOH/DCM)纯化残余物。合并纯洗脱份并蒸发,得到24g(80%)呈浅黄色泡沫状的标题化合物。

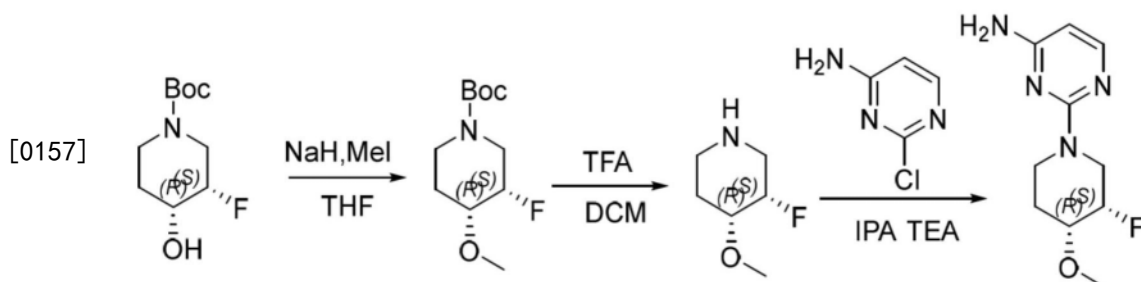
[0152] 步骤3:合成(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷:

[0153] 将(S)-甲基-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2-(甲磺酰基)乙酸酯(24g, 61.9mmol)溶解于240mL DMA中并且添加氯化锂(20.9g, 495mmol),并且将烧瓶放入保持在150°C的预热块中。LC/MS表明起始物质在1.5h后耗尽。冷却至室温并用水稀释,用EtOAc萃取,并且合并的有机物用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。过滤并蒸发以得到粗产物并且通过色谱法(0至5% MeOH/DCM)来进一步纯化。合并纯洗脱份并蒸发,得到19g(93%)呈浅黄色泡沫状的标题化合物。分析数据:LC-MS:(ES, m/z) = 330[M+1]。

[0154] 步骤4:合成(2R,3S)-2-甲基-3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷:

[0155] 向(2R,3S)-1-(二苯甲基)-3-(甲磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁烷(19g, 57.3mmol)在MeOH(270mL)中的溶液中添加TFA(9mL)和Pd(OH)₂(5.7g),将反应物在室温下在H₂气氛下搅拌过夜。将反应混合物过滤并蒸发,得到呈浅棕色油状的粗标题化合物(17g)。分析数据:LC-MS:(ES, m/z) = 164[M+1]。

[0156] 1.2合成2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-胺



[0158] 步骤1: (3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯:

[0159] 在0℃下,将氢化钠(218.90mg,9.122mmol,4当量)添加至含(3S,4R)-3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.280mmol,1当量)的THF(10mL)中。在搅拌20分钟后,添加碘代甲烷(1294.73mg,9.122mmol,4当量)。在0℃下再搅拌所得溶液1h。然后通过添加10mL水来淬灭反应物。将固体过滤出。将所得溶液用EtOAc萃取并在真空下浓缩。这产生500mg(94.1%)呈淡黄色油状的标题化合物。分析数据:LC-MS:(ES,m/z)=178[M+1-56]。

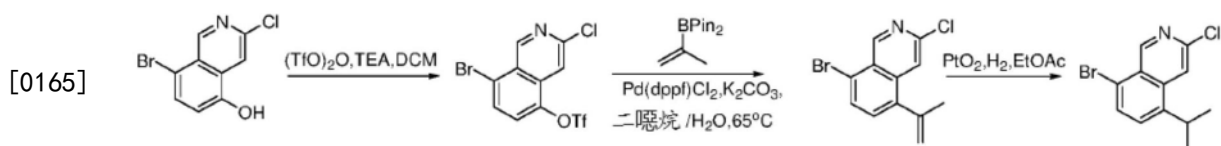
[0160] 步骤2:合成(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶:

[0161] 将(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.143mmol,1当量)于TFA/DCM(3/10mL)中的溶液在室温下搅拌1h。在真空下浓缩所得混合物,得到500mg呈固体状的标题化合物(粗物质)。

[0162] 步骤3:合成2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-胺:

[0163] 将(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶(3g,22.528mmol,1当量)、2-氯嘧啶-4-胺(2.33g,0.018mmol,0.8当量)和TEA(6.84g,0.068mmol,3当量)于IPA(3mL)中的混合物在100℃下搅拌12h。在真空下去除溶剂并且通过FLASH(含5%MeOH的DCM)来纯化残余物,得到3.3g(66%)呈淡黄色固状的标题化合物。分析数据:LC-MS:(ES,m/z)=227[M+1]。¹H-NMR(400MHz,6d-DMSO)δppm 7.72(d,1H,J=5.6Hz),6.39(s,2H),5.71(d,1H,J=5.6Hz),4.83(d,1H,J=49.3Hz),4.60-4.49(m,1H),4.29(d,1H,J=13.3Hz),3.55-3.42(m,1H),3.28(d,1H,J=13.3Hz),3.20-3.04(m,1H),1.76-1.48(m,2H)

[0164] 1.3合成8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉



[0166] 步骤1:合成三氟甲磺酸8-溴-3-氯异喹啉-5-基酯:

[0167] 在-60℃下将三氟甲磺酸三氟甲磺酰酯(45.7g,162mmol)滴加至含8-溴-3-氯异喹啉-5-醇(14g,54.1mmol)和TEA(21.8g,216mmol)的DCM(400mL)中。使所得混合物自然升温至室温并在室温下搅拌1h。在真空下浓缩混合物。用PE:EA=5:1通过硅胶柱来纯化残余物,得到18g(85%)呈白色固体状的标题化合物。分析数据:LC-MS:(ES,m/z)=392[M+1];¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.46(d,1H,J=0.8Hz),8.20(d,1H,J=8.3Hz),8.02(d,1H,J=8.4Hz),7.93(d,1H,J=0.7Hz)。

[0168] 步骤2:合成8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉:

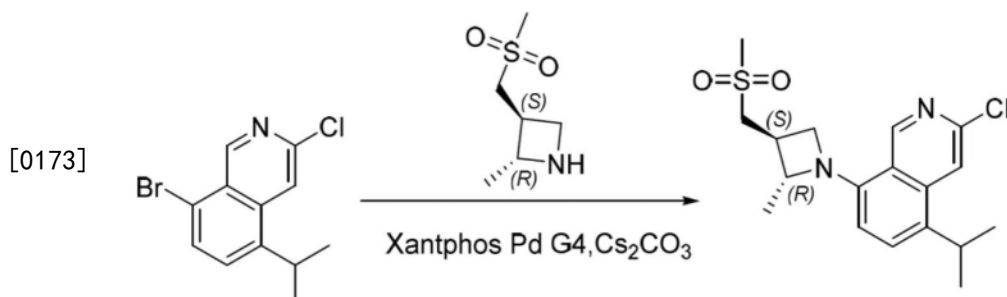
[0169] 将K₂CO₃(6g,43.5mmol)、三氟甲磺酸8-溴-3-氯异喹啉-5-基酯(17g,43.5mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼戊环(dioxaborolane)(7.30g,

43.5mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.83g, 3.48mmol) 于二噁烷/H₂O (200/20mL) 中的混合物在 45℃ 搅拌 3h。将混合物用 500mL EA 稀释并用盐水 (200mL×2) 洗涤。有机层经 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩。用 PE:EtOAc=20:1 通过硅胶柱来纯化残余物, 得到 8.0g (67%) 呈灰白色固体状的标题化合物。分析数据: LC-MS: (ES, m/z) = 282 [M+1]。

[0170] 步骤3: 合成 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉:

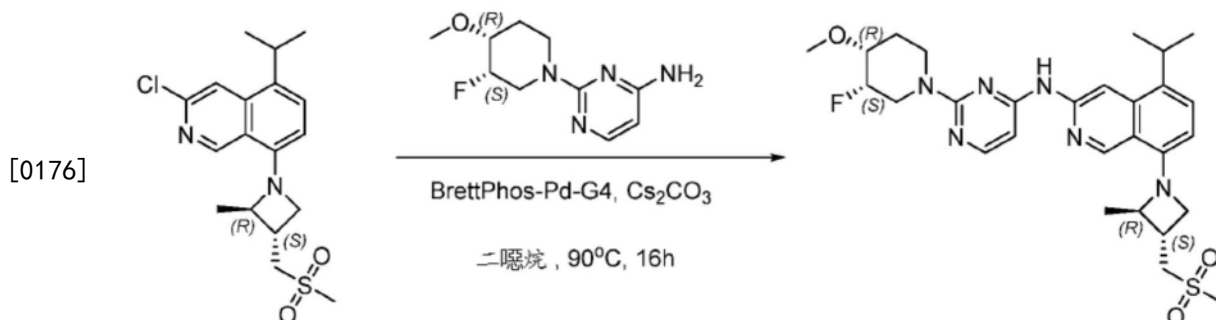
[0171] 将含 PtO₂ (1.7g, 7.04mmol) 和 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基) 异喹啉 (7.1g, 25.1mmol) 的 EA (300mL) 在室温下在 H₂ 气球气氛下搅拌并搅拌 1h。滤出固体。在真空下浓缩母溶剂。用 PE:EtOAc=10:1 通过硅胶柱来纯化粗产物, 得到 6.7g (93%) 呈棕色固体状的标题化合物。分析数据: LC-MS: (ES, m/z) = 284 [M+1]。

[0172] 1.4 合成 3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基) 异喹啉



[0174] 在氮气下向 8-溴-3-氯-5-(丙-2-基) 异喹啉 (9g, 31.6mmol) 于 1,4-二噁烷 (130mL) 中的溶液中添加 (2R,3S)-3-(甲磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁烷 (5.15g, 31.6mmol)、Cs₂CO₃ (20.6g, 63.2mmol) 和 XantphosPd G4 (1.51g, 1.58mmol)。在氮气下在 100℃ 下搅拌混合物 3h。将反应混合物冷却至室温并用 300mL 水稀释。将所得溶液用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法 (含 0-60% EtOAc 的 PE) 来纯化粗产物, 得到 7.2g (62.6%) 呈黄色固体状的 3-氯-8-[(2R,3S)-3-(甲磺酰基甲基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基]-5-(丙-2-基) 异喹啉。

[0175] 1.5 合成 N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基) 嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基) 异喹啉-3-胺



[0177] 在 N₂ 下向 2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基) 嘧啶-4-胺 (18.50mg, 0.082mmol, 1当量)、3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基) 异喹啉 (30mg, 0.082mmol, 1当量) 和 Cs₂CO₃ (53.3mg, 0.164mmol, 2当量) 于 1,4-二噁烷 (0.82mL) 中的溶液中添加 BrettPhos 预催化剂 (Gen IV) (3.76mg, 4.09μmol, 0.05当量), 将混合物在 90℃ 下搅拌 16h。将混合物过滤并真空浓缩。通过反相色谱法 (0% 至 60% 乙腈/

水(含有0.1%TFA))来纯化粗混合物。合并纯洗脱份并用饱和碳酸氢钠溶液中和,然后用10%MeOH/DCM(5mL x 3)萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到17.4mg呈黄色固体状的标题化合物(38%)。所得产物的XRPD衍射图表明,所述固体为一种结晶材料,其表示为形式A。

[0178] 实施例2:化合物(I)游离碱的结晶形式B的制备

[0179] 在室温下,约25-35mg无定形化合物(I)大部分溶解于二甲基乙酰胺(溶剂)中。将两倍量的水(反溶剂)放入单独的小瓶中,在快速搅拌下将溶液以一次转移添加。例如,如果固体溶解于0.5mL溶剂中,则在剧烈搅拌下将溶液以一次转移添加至1.0mL反溶剂中。一旦形成固体,就将浓稠的浅黄色浆液过滤,并且用1×2.0体积的水洗涤并在滤纸上留置5分钟,同时从抽吸器进行主动抽吸。然后将样品放入烘箱中,在50℃的主动真空下保持15分钟,然后将其在实验台上静置过夜以干燥。所得产物的XRPD衍射图表明,所述固体为一种结晶材料,其表示为形式B。

[0180] 实施例3:化合物(I)无定形固态分散体制备(ASD)

[0181] 将二氯甲烷:甲醇(80:20)添加至进料容器中。向此进料容器中以1:1w/w比率添加化合物(I)游离碱(例如,以本文所述的任何结晶形式(例如,形式A和B)或以无定形式)和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS),并且搅拌混合物以得到溶液,然后喷雾干燥,得到50:50的化合物(I):HPMCAS-M SDD(喷雾干燥分散体)。

[0182]

组分	% w/w
化合物(I) 游离碱	50
HPMCAS	50
固体总量	100
亚甲基氯(二氯甲烷)	80
甲醇	20
溶液总量	100.0

[0183] 实施例4. 化合物(I) 制剂1和2胶囊

[0184]	赋形剂	1	2
	50:50 化合物(I):HPMCAS-M SDD	50.00	50.00
	Prosolv SMCC HD90 (硅化微晶纤维素)	20.75	20.75
	Pearlitol 50C (甘露糖醇)	16.25	15.25
	Kollidon CL (交联聚维酮)	3.50	3.50
	胶态二氧化硅	0.50	0.50
	泊洛沙姆 407	0.50	1.50
	硬脂酸镁	0.50	0.50
	颗粒内		
	Pearlitol 50C* (甘露糖醇)	3.00	3.00
	Kollidon CL* (交联聚维酮)	3.50	3.50
	硬脂酸镁*	0.50	0.50
	胶态二氧化硅*	0.50	0.50
	泊洛沙姆 407*	0.50	0.50
	颗粒外总量		
	总量	100.00	100.00

[0186] *:以颗粒内产量计

[0187] 制剂1和制剂2的制造过程如下:

[0188] 1) 使用Turbula掺合器在合适尺寸的容器中以23rpm掺合颗粒内组分10分钟

[0189] 2) 使用装配有0.875”工具的单工位压力机,通过致密化将颗粒内掺合物干法制粒

[0190] 3) 使用装配有040G筛网的Quadro Comil U5研磨所得材料

[0191] 4) 测定颗粒容积密度并且如果不在 $0.45 \pm 0.02 \text{g/mL}$ 内,则重复致密化和研磨直至获得所需容积密度

[0192] 5) 在Turbula掺合器中以20rpm将颗粒外组分与颗粒掺合5分钟

[0193] 6) 将最终掺合物手动填充至4号尺寸和0号尺寸的HPMC胶囊(Vcaps®Plus)中

[0194] 崩解时间。使用USP<701>崩解,特别是,使用用于无包衣或普通包衣片剂的程序测定描述为制剂1和制剂2的胶囊的崩解时间。具体而言,将单一胶囊与圆盘一起放入篮(A型篮)的6个管中的每一者中。添加分析级水并且保持温度为 $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 。制剂1和2胶囊的崩解时间小于15分钟。

[0195] 溶解时间。制剂1和制剂2的溶解时间是在生物相关的介质中使用以下溶解方案确定:

[0196]	参数	值
	装置	Distek 2100 C 溶解装置, II 型 USP

[0197]

胃介质(SGF)	0.01 N HCl
胃剂量	2000 μ gA/mL
肠介质(FaSSIF)	含 2.24 mg/mL FaSSIF 的 100 mM PBS 缓冲液, pH 6.8
肠剂量	1000 μ gA/mL
浆 RPM	100
浴温	37.0 $\pm$ 0.5°C
容器体积	100 mL
离心	在 13k RPM 下 3 min
重复	n=3 个容器

[0198] 图1为制剂1和制剂2与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。制剂2在两种生物相关介质中都具有略微更高的溶解度。制剂1的可溶性比制剂2低,但仍是可接受的。这种溶解性能可预测体内行为,因为当在犬PK研究中评价这些制剂时,与悬浮液中的ASD相比,25mg强度的制剂1以及25mg和100mg的制剂2都实现超过90%的相对生物利用率。

[0199] 化合物(I)片剂制剂T1、T2和T3

[0200]

赋形剂	T1	T2	T3
50:50 化合物 (I):HPMCAS-M SDD	46.51	46.51	44.44
微晶纤维素	19.30	19.01	20.00
Pearlitol 50C (甘露糖醇)	14.19	13.88	14.06
Kollidon CL (交联聚维酮)	3.26	3.26	3.50
胶态二氧化硅	0.47	0.47	0.50
泊洛沙姆 407	1.40	2.00	2.00
硬脂酸镁	0.47	0.47	0.50
颗粒内总量	85.6	85.6	85.0
微晶纤维素*	4.71	4.45	5.00
Pearlitol 50C* (甘露糖醇)	4.71	4.45	4.50
Kollidon CL* (交联聚维酮)	3.50	3.50	3.50
硬脂酸镁*	0.50	0.50	0.50
胶态二氧化硅*	0.50	0.50	0.50

[0201]	泊洛沙姆 407*	0.50	1.00	1.00
	颗粒外总量	14.4	14.4	15.0
	总量	100.00	100.0	100.00
	白色 Opandry II (非功能性 薄膜衣)	N/A	N/A	4.00
	包衣片剂总量	100.0	100.0	104.0

[0202] *:以颗粒内产量计

[0203] T1和T2的制造过程如下:

[0204] 1) 使用Turbula掺合器在合适尺寸的容器中以25rpm掺合颗粒内组分10.5分钟。在添加润滑剂后,使用Turbula掺合器以25rpm将组分再掺合2.5分钟。

[0205] 2) 使用单工位压力机通过致密化将颗粒内掺合物干法制粒,以制备块状物(硬度:2-5kp,并且厚度约3-4mm)。

[0206] 3) 将所得块状物轻轻压碎并通过35目筛以获得颗粒。

[0207] 4) 在不存在润滑剂的情况下,在Turbula掺合器中以25rpm将颗粒外组分与颗粒掺合10分钟。在添加润滑剂后,使用Turbula掺合器以25rpm将组分再掺合2.5分钟。

[0208] 5) 使用Korsch压片机,用最终掺合物产生片剂。

[0209] T3的制造过程如下:

[0210] 1) 将颗粒内组分在合适尺寸的掺合器中以15rpm掺合250转,然后通过comil粉碎并再掺合250转。在添加润滑剂后,将组分以15rpm再掺合60转。

[0211] 2) 使用Gerteis辊压机在辊力7.5kN/cm、辊速1.5rpm和辊缝1.5mm下对颗粒内掺合物进行干法制粒以形成颗粒内带状物。然后使用0.8mm的筛网尺寸研磨这些带状物以形成颗粒内颗粒。

[0212] 3) 在不存在润滑剂的情况下,将颗粒外组分与颗粒在掺合器中以15rpm掺合200转。在添加润滑剂后,将组分以15rpm再掺合60转。

[0213] 4) 使用Korsch压片机,用最终掺合物产生片剂。

[0214] 崩解时间。使用USP<701>崩解,特别是,使用用于无包衣或普通包衣片剂的步骤确定描述为组合物T1、T2和T3的片剂的崩解时间。具体而言,将单一片剂与圆盘一起放入篮(A型篮)的3个管中的每一者中。添加分析级水并且保持温度为37°C±2°C。片剂的崩解时间小于1分钟30秒。

[0215] 溶解。使用以下方法测定制剂T1、T2和T3在生物相关介质中的溶解曲线。

[0216] 用于T1、T2和T3的溶解方法

[0217]

溶液	制备
缓冲液 FaSSGF pH 1.6	NaCl 1.999 g/L, pH 1.6 <u>2L 溶液</u> - 用浓 HCl 将 pH 调节至 1.6 - 添加 3.998 g 氯化钠 - 搅拌直至全部溶解
缓冲过渡介质 pH 7.5	NaCl 9.750 g/L / NaOH 1.975 g/L / NaH ₂ PO ₄ 6.371 g/L, pH 7.5 <u>2L 溶液</u> 向 2 L 玻璃瓶中 - 转移 1800 mL Milli-Q 水 - 添加 3.950 g 氢氧化钠 - 添加 12.742 g 无水磷酸二氢钠 - 添加 19.50 g 氯化钠 - 搅拌直至全部溶解 - 用浓 HCl 将 pH 调节至 7.5

[0218] 制剂T1在FaSSIF生物相关介质中的过饱和时间略微更长。制剂T2无法维持比制剂T1更长的过饱和时间,但仍是可接受的。在犬PK研究中评价这些制剂。

[0219] 图4为单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即,单独的ASD),片剂制剂T1、T2和T3之间的犬PK血浆浓度曲线的比较。当与悬浮液中的ASD相比时,100mg强度的制剂T1和制剂T2片剂实现超过85%的相对生物利用率。这两种制剂的PK结果表明它们彼此之间不存在显著差异($p < 0.05$)。然而,与T2相比,在较早的时间点在制剂T1中观测到更高的可变性,这可能是由于制剂中存在的总表面活性剂水平不同。制剂T2和T3的PK结果是类似的。

[0220] 实施例5. 化合物(I) 制剂3、4和5胶囊(比较性制剂)

[0221] 还制备了包括实施例1中所描述的化合物(I) 无定形固态分散体的胶囊组合物3、4和5。

	赋形剂	3	4	5
		% w/w		
[0222]	50:50 化合物(I):HPMCAS-M SDD	50.00	50.00	50.00
	Prosolv SMCC HD90 (硅化微晶纤维素)	20.75	20.75	20.75
	Pearlitol 50C (甘露糖醇)	20.75	17.25	16.25
	Ac-di-sol (交联羧甲基纤维素钠)	7.00	3.50	3.50
	胶态二氧化硅	0.50	0.50	0.50
	泊洛沙姆 407	0.00	0.00	0.00
	硬脂酸镁	1.00	0.50	0.50
	颗粒内总量	100.00	92.50	91.50
	Pearlitol 50C* (甘露糖醇)	0.00	3.00	3.00
	Ac-di-sol* (交联羧甲基纤维素钠)	0.00	3.50	3.50
	Kollidon CL*	0.00	0.00	0.00
	硬脂酸镁*	0.00	0.50	0.50
	胶态二氧化硅*	0.00	0.50	0.50
	泊洛沙姆 407*	0.00	0.00	1.00
	颗粒外总量	0.00	7.50	8.50
	总量	100.00	100.00	100.00

[0223] *:以颗粒内产量计

[0224] 制剂3、4和5的制造过程如下:

[0225] 1) 使用Turbula掺合器在合适尺寸的容器中以23rpm掺合颗粒内组分(制剂3、4和5)10分钟

[0226] 2) 使用装配有0.875”工具的单工位压力机,通过致密化将颗粒内掺合物干法制粒

[0227] 3) 使用装配有040G筛网的Quadro Comil U5研磨所得材料

[0228] 4) 测定颗粒容积密度,并且如果不在 $0.45 \pm 0.02 \text{ g/mL}$ 内,则重复致密化和研磨直至获得所需容积密度

[0229] 5) 将颗粒外组分(在4和5的情况下,不适用于3,因为其不含有颗粒外组分)与颗粒在Turbula掺合器中以20rpm掺合5分钟

[0230] 6) 将最终掺合物手动填充至4号尺寸(25mg强度)和0号尺寸(100mg强度)的HPMC胶囊(Vcaps®Plus)中

[0231] 崩解时间。如上文关于制剂1和2所描述来测定制剂3、4和5的崩解时间。胶囊的崩解时间小于15分钟。

[0232] 溶解时间。使用与如上文关于制剂1和2所描述相同的方案,测定制剂3、4和5在生物相关介质中的溶解曲线。

[0233] 图2为在不同的剂量强度下,制剂3与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即,单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。由制剂3与ASD相比溶解

度降低可发现,与单独的ASD相比,制剂3的性能较差。也在猴PK研究中评价制剂3,并且仅实现约42%的相对生物利用率。

[0234] 图3为在不同的剂量强度下,制剂4和5与单独的50:50化合物(I):HPMCAS-M(即,单独的ASD)在生物相关介质中,即在胃pH和肠pH下的溶解曲线的比较。由制剂4和5与ASD相比溶解度降低可发现,与单独的ASD相比,制剂4和5的性能较差。

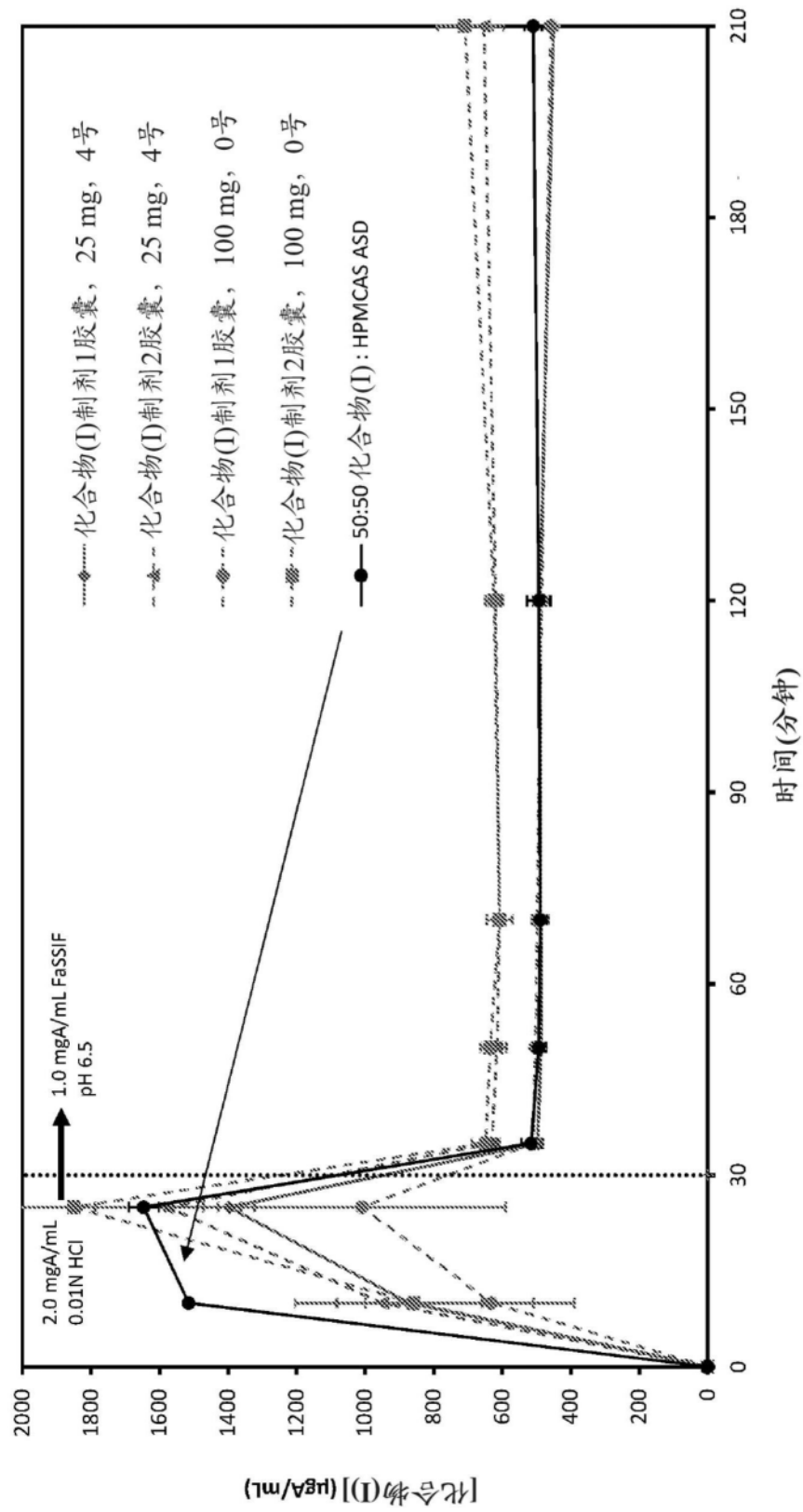


图1

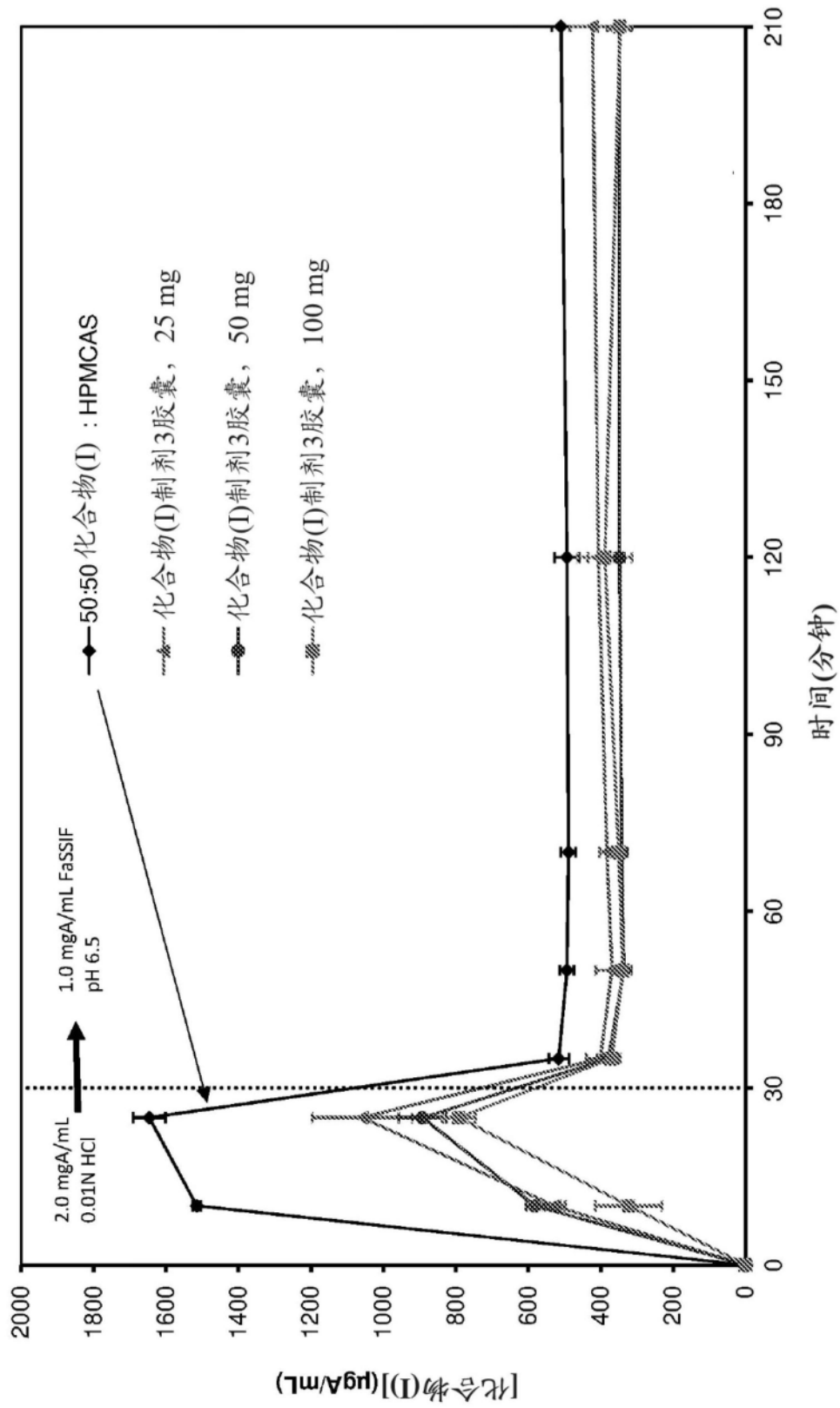


图2

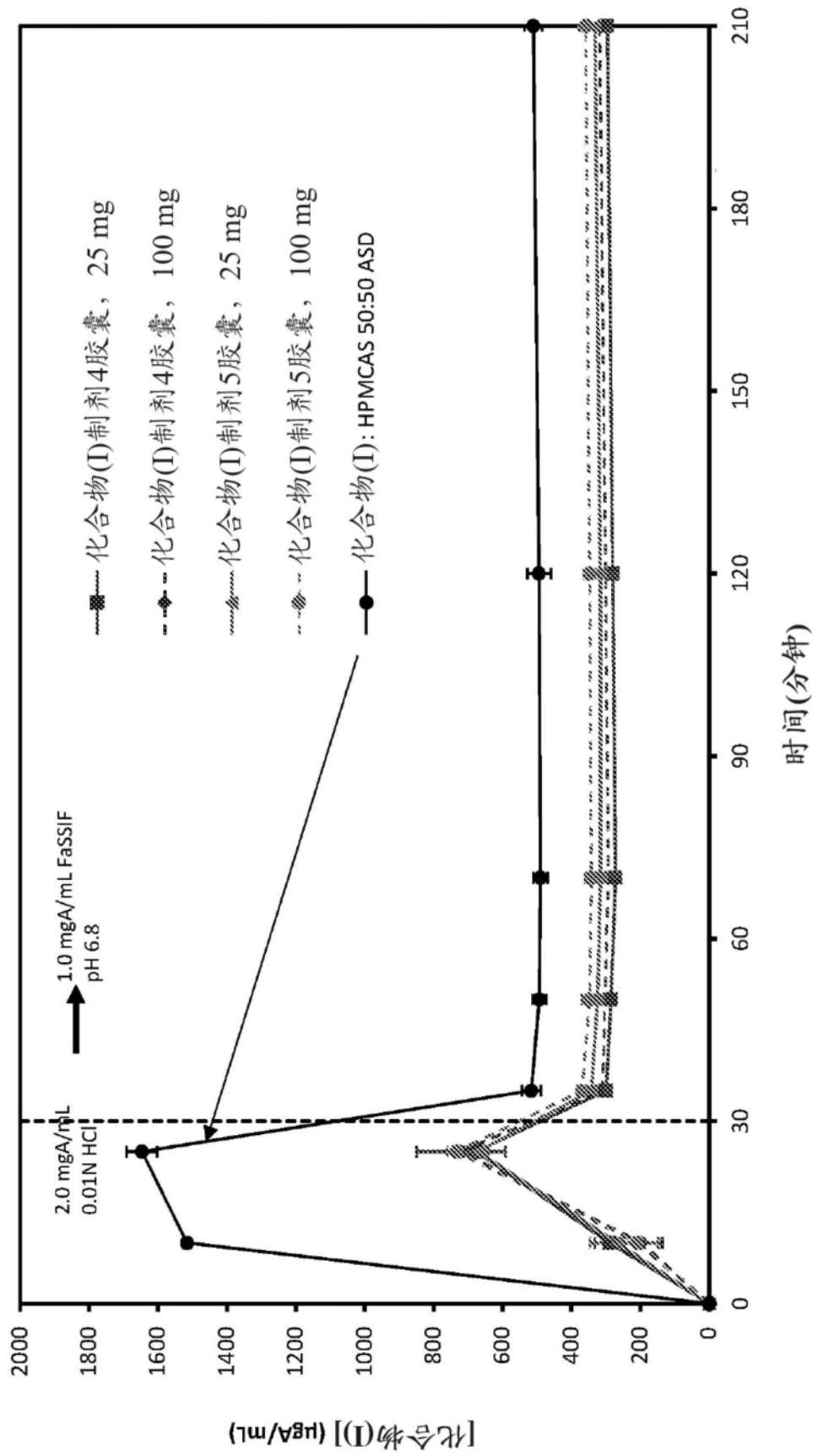


图3

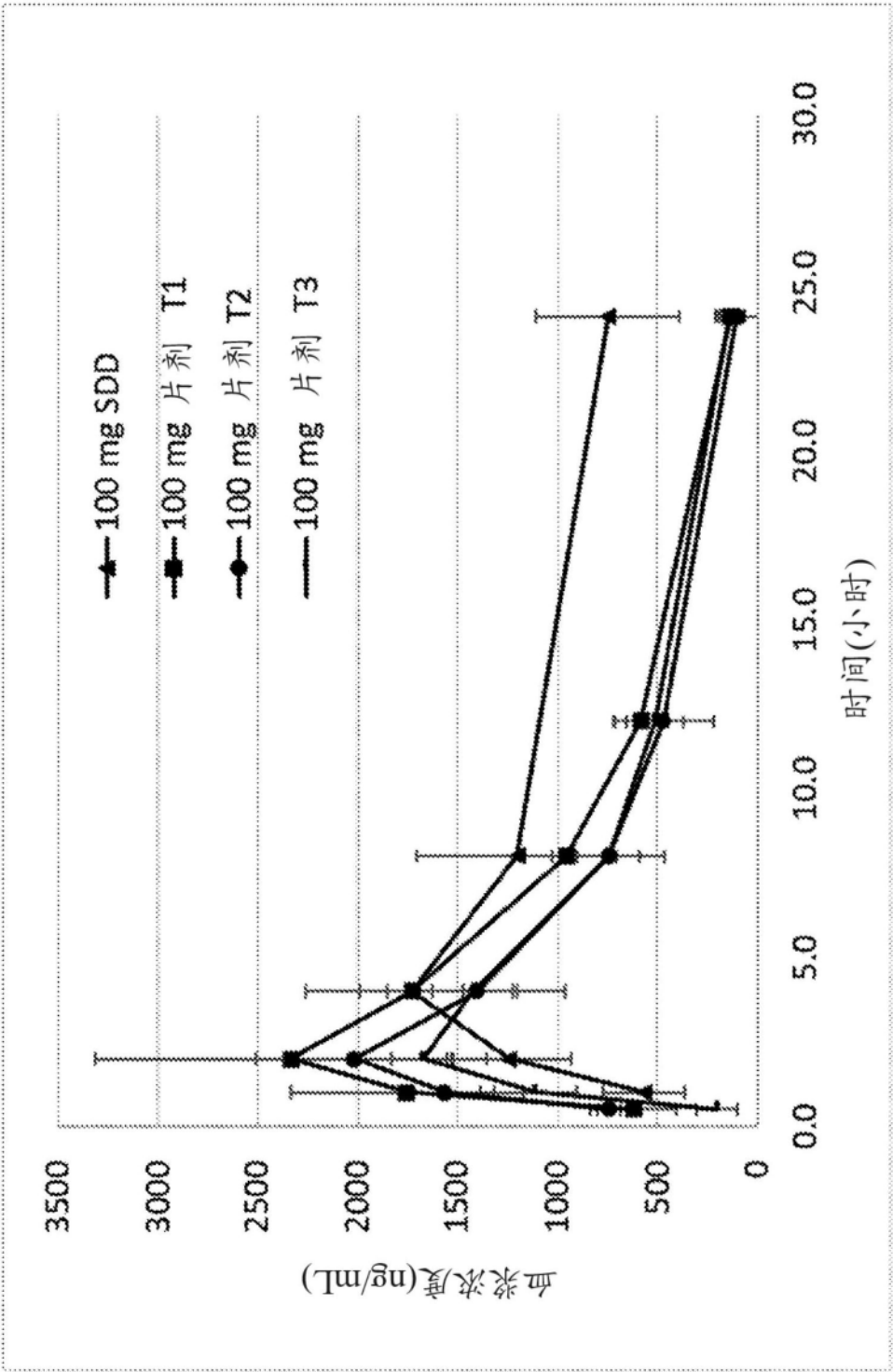


图4