



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118416077 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 02

(21) 申请号 202410348411.3

A61P 11/06 (2006.01)

(22) 申请日 2019.03.01

A61P 9/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/636,944 2018.03.01 US

(62) 分案原申请数据

201980028494.5 2019.03.01

(71) 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 H·威克斯特罗姆

J·W·卢德维松 T·安德森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int. Cl.

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

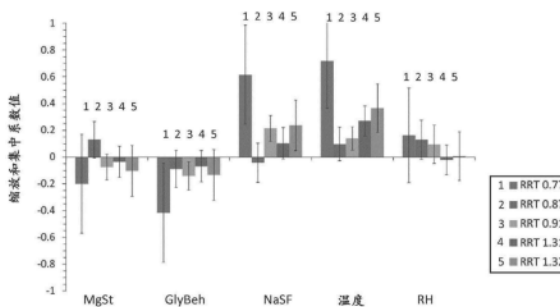
权利要求书2页 说明书63页 附图12页

(54) 发明名称

药物组合物

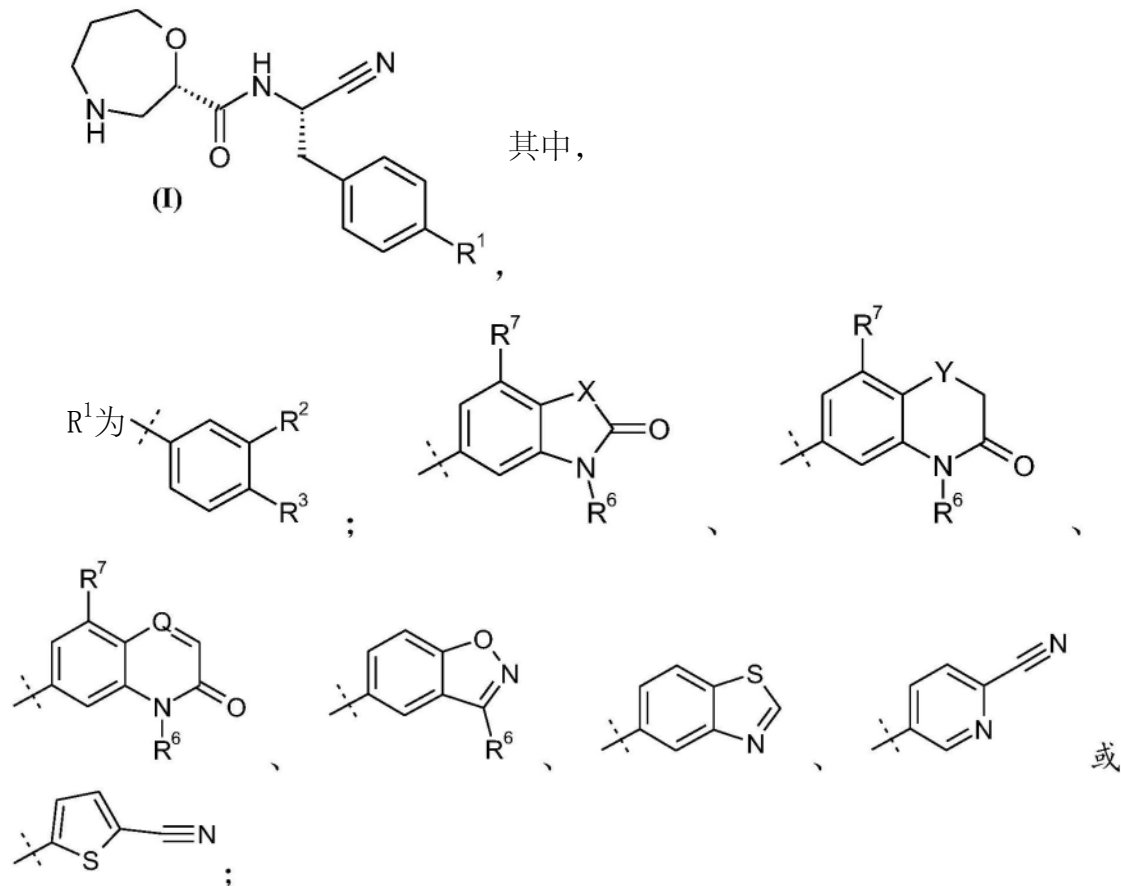
(57) 摘要

本公开涉及适合用于口服给药的药物组合物,特别涉及药物组合物,包括药物片剂组合物,其包含(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐。



1. 药物组合物,其包含:

(a) 约1.0至约30重量%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;



R²为氢、F、Cl、Br、OSO₂C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基;

R³为氢、F、Cl、Br、CN、CF₃、SO₂C₁₋₃烷基、CONH₂或SO₂NR⁴R⁵,其中R⁴和R⁵与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环;或

R⁶为C₁₋₃烷基,其任选地被1、2或3个F取代和/或任选地被OH、OC₁₋₃烷基、N(C₁₋₃烷基)₂、环丙基或四氢吡喃取代;

R⁷为氢、F、Cl或CH₃;

X为O、S或CF₂;

Y为O或S;

Q为CH或N;

(b) 约55至约75重量%的药物稀释剂;

(c) 约15%至约25%的压缩助剂;

约3.0%至约5.0重量%的药物崩解剂;

(d) 约0.00至约1.0重量%的药物助流剂;和

(e) 约2至约6重量%的药物润滑剂;

其中所述组分重量合计为100。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述药物润滑剂为山嵛酸甘油酯。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的药物组合物,其中所述药物稀释剂为微晶纤维素。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其中所述压缩助剂为磷酸氢钙二水合物。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其中所述药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的药物组合物,其中所述药物助流剂为二氧化硅。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的药物组合物,其为片剂形式。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其进一步包含片剂包衣。

9. 根据权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物为(2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物A)。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其中化合物A以约3至约10重量%存在。

药物组合物

[0001] 本申请是申请号为201980028494.5的中国专利申请(申请日:2019年3月1日,发明名称:包含(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺的药物组合物)的分案申请。

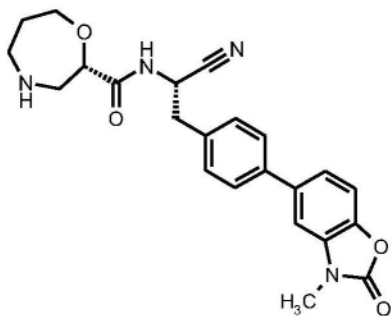
[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2018年3月1日提交的美国临时专利申请号62/636,944的优先权,其公开内容通过引用其全部内容并入本文。

背景技术

[0004] 本公开涉及含化合物(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(或“化合物A”)或其药学上可接受的盐的药物组合物。化合物A具有以下结构式:

[0005]

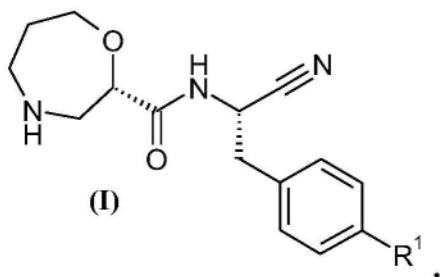


[0006] 在美国专利公开号2015/0210655中公开了化合物A及其药学上可接受的盐作为二肽基肽酶(DPP1;EC 3.4.14.1)的抑制剂,该专利出于所有目的通过引用其全部内容并入本文。美国专利公开号2015/0210655也描述化合物A在治疗和/或预防包括呼吸系统疾病(例如哮喘、支气管扩张和慢性阻塞性肺病(COPD))在内的临床病症中的用途、化合物A的治疗用途、包含化合物A的药物组合物和制备化合物A的方法。

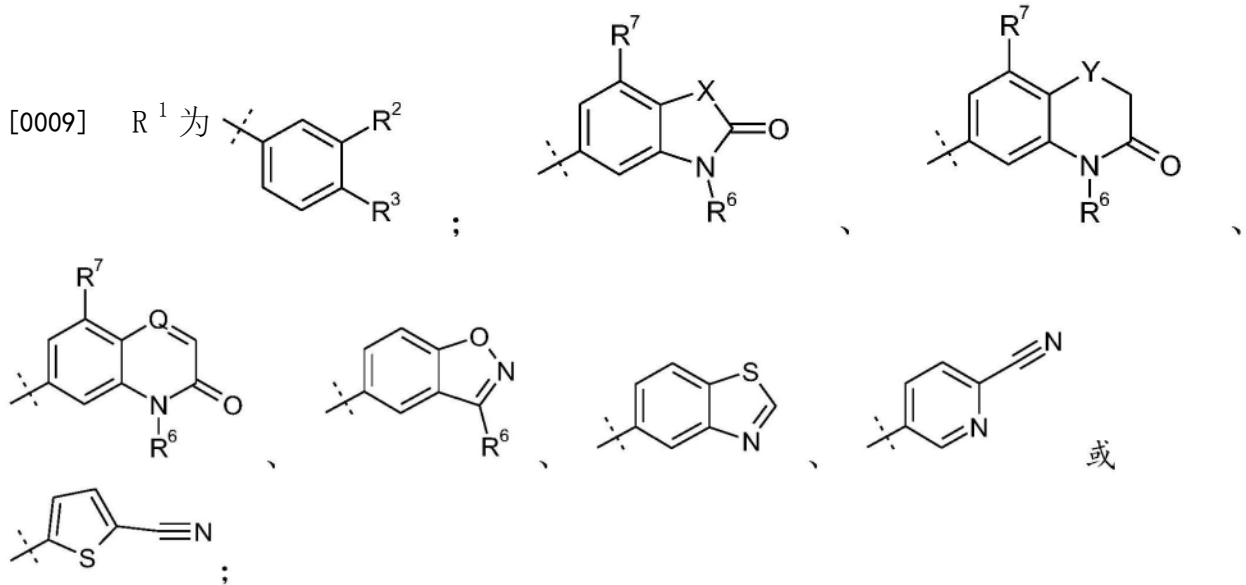
发明内容

[0007] 在一个方面中,提供药物组合物,其包含约1.0至约30重量%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

[0008]



其中,



[0010] R^2 为氢、F、Cl、Br、 OSO_2C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基；

[0011] R^3 为氢、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 SO_2C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 或 $SO_2NR^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环；或 R^6 为 C_{1-3} 烷基，其任选地被1、2或3个F取代和/或任选地被OH、 OC_{1-3} 烷基、 $N(C_{1-3}$ 烷基)₂、环丙基或四氢吡喃取代；

[0012] R^7 为氢、F、Cl或 CH_3 ；

[0013] X为O、S或 CF_2 ；

[0014] Y为O或S；

[0015] Q为CH或N。

[0016] 该组合物进一步包含约55至约75重量%的药物稀释剂、约15%至约25%的压缩助剂、约3.0%至约5.0重量%的药物崩解剂、约0.00至约1.0重量%的药物助流剂；和约2至约6重量%的药物润滑剂；其中所述组分重量合计为100。

[0017] 在本文提供的组合物的一个实施方案中，所述药物组合物包含山嵛酸甘油酯作为药物润滑剂。

[0018] 在本文提供的组合物的一个实施方案中，所述药物组合物包含微晶纤维素作为稀释剂。

[0019] 在另一个实施方案中，本文提供的药物组合物包含磷酸氢钙二水合物作为压缩助剂。

[0020] 本文提供的组合物的一个实施方案包括包含羟基乙酸淀粉钠作为药物崩解剂的组合物。

[0021] 另一个实施方案涉及包含二氧化硅作为助流剂的药物组合物。

[0022] 在一个实施方案中，所述药物组合物包含约1.0至约30重量%的(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物A)；约55至约75重量%的药物稀释剂、约15%至约25%的压缩助剂、约3.0%至约5.0重量%的药物崩解剂、约0.00至约1.0重量%的药物助流剂；以及约2至约6重量%的药物润滑剂；其中所述组分重量合计为100。在进一步的实施方案中，所述稀释剂为微晶纤维素，所述压缩助剂为磷酸氢钙二水合物，所述崩解剂为羟基乙酸淀粉钠，所述助

流剂为二氧化硅,且所述润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0023] 本发明的另一方面涉及在有此需要的患者中治疗气道阻塞性疾病的方法。所述方法包括向需要治疗的患者给药本文所提供的组合物之一。在一个实施方案中,所述组合物包含化合物A作为式(I)的化合物。在进一步的实施方案中,所述气道阻塞性疾病为支气管扩张或囊性纤维化。在进一步的实施方案中,所述气道阻塞性疾病为支气管扩张。

[0024] 本发明的另一方面涉及在有此需要的患者中治疗抗中性粒细胞胞浆自身抗体(ANCA)相关的血管炎的方法。所述方法包括向需要治疗的患者给药本文所提供的组合物之一。在一个实施方案中,所述组合物包含化合物A作为式(I)的化合物。在一个实施方案中,ANCA相关的血管炎为肉芽肿性多血管炎(GPA)。在另一个实施方案中,ANCA相关的血管炎为显微镜下多血管炎(MPA)。在一个实施方案中,患者具有活性ANCA相关的血管炎(例如,活性GPA或MPA)。在另一个实施方案中,患者处于ANCA相关的血管炎的缓解中(例如,处于GPA或MPA的缓解中)。

附图说明

[0025] 图1是用于制备本发明的组合物之一的方法的实施方案的流程图。

[0026] 图2是与API(化合物A)和标准品相比,三种具有不同润滑剂的测试组合物的叠加色谱图。为了清晰起见,色谱图略有偏移。

[0027] 图3显示了从多元线性回归(MLR)模型获得的化合物A的五种降解产物随赋形剂、温度或相对湿度(RH)的变化的缩放和集中系数值(scaled and centered coefficient value)。

[0028] 图4显示了通过MLR分析不同被测赋形剂的保质期预测数据得出的缩放和集中系数值。

[0029] 图5显示了使用SEM图像捕获的制备工艺的步骤。

[0030] 图6是制备工艺的每个步骤的扫描电子显微镜(SEM)图像。

[0031] 图7是制剂N1-N11的最终混合物的粒度分布图。

[0032] 图8是于40/75降解1个月后的系数图。

[0033] 图9是对于各种制剂,来自润滑试验的片剂的拉伸强度(MPa)与压制压力(MPa)的关系图。

[0034] 图10是来自第一润滑试验的5mg制剂在起始状态下以及于40/75储存一个月后的溶出度曲线。

[0035] 图11是来自第一润滑试验的65mg制剂在起始状态下的溶出度曲线。

[0036] 图12是赋形剂水平(芯重量百分比)相对于API剂量的变化的图。

具体实施方式

[0037] 如本文所用,“C₁₋₃”意指具有1个、2个或3个碳原子的碳基团。

[0038] 除非另有说明,否则术语“烷基”包括直链和支链烷基基团,并且可以是经取代的或未经取代的。“烷基”基团包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、戊基。

[0039] 除非另有说明,否则术语“药学上可接受的”用于表征适于根据合理的医学判断使用的部分(例如,盐、剂型、或赋形剂)。通常,药学上可接受的部分具有权重超过该部分可能

具有的任何有害作用的一种或多种益处。有害作用可包括例如过多的毒性、刺激、过敏反应、以及其它问题和并发症。

[0040] “有效量”或“治疗有效量”是指在本发明中使用的足以引起期望的治疗反应的改善疾病的化合物A或其药学上可接受的盐的量。

[0041] 技术人员将理解,某些药物赋形剂可以无水形式或一种或多种水合形式使用。例如,乳糖可以无水形式或一水合物形式使用。类似地,磷酸氢钙可以无水形式或二水合物形式使用。在本公开中,未明确提及任何药物赋形剂的水合水平,应解释为该术语涵盖任何和所有常规水合水平。因此,“乳糖”(无进一步限定)包括乳糖一水合物、无水形式的乳糖及其混合物。

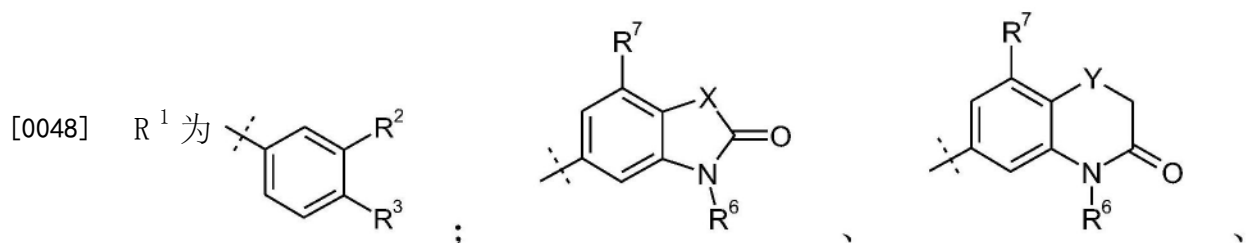
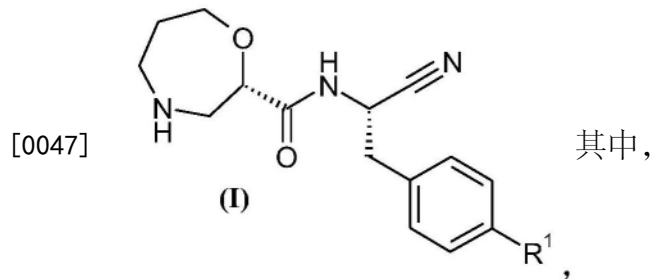
[0042] 类似地,技术人员将理解,磷酸钙可以以二元形式或三元形式使用。在本公开中,“磷酸钙”(无进一步的限定)包括二元形式、三元形式及其混合物。

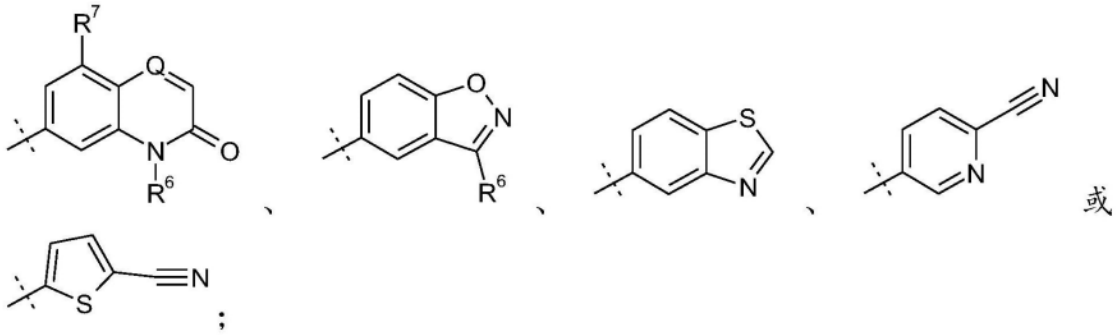
[0043] 在本公开中,“重量%”是指“重量百分比”,并且具有技术领域惯用的一般含义。因此,“重量%”是指组分X在组分Y中的比例,在每种情况下均基于组分X和组分Y的重量而计算出的(与其它物理参数(例如存在的摩尔体积或摩尔数)相反)计算。例如,若在20g组分Y中有2g组分X,则组分X占组分Y的10重量%。

[0044] 如本文所述,药物组合物的组分以“份”来描述,其中“所有份都按重量计”。应当理解,这种语言简单地定义了组分的相对比率,其中该比率以相对重量(与其它物理参数(例如存在的摩尔体积或摩尔数)相反)定义。举例来说,若在混合物中有1g组分X和4g组分Z,其中组分X和组分Z的份数的总和定义为等于100,则在此示例中,在混合物中有20份的组分X和80份的组分Z。

[0045] 组合物

[0046] 在一个方面中,本发明涉及包含一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物:





[0049] R^2 为氢、F、Cl、Br、 OSO_2C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基；

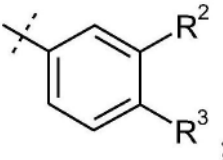
[0050] R^3 为氢、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 SO_2C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 或 $SO_2NR^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环；或 R^6 为 C_{1-3} 烷基，其任选地被1、2或3个F取代和/或任选地被OH、 OC_{1-3} 烷基、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、环丙基或四氢吡喃取代；

[0051] R^7 为氢、F、Cl或 CH_3 ；

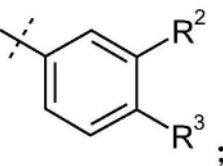
[0052] X为O、S或 CF_2 ；

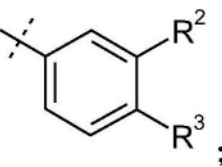
[0053] Y为O或S；和

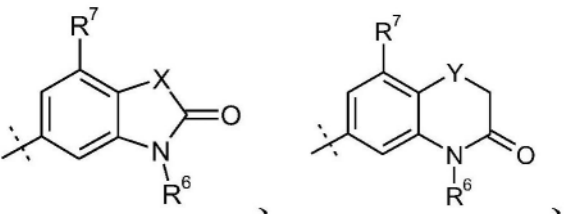
[0054] Q为CH或N。

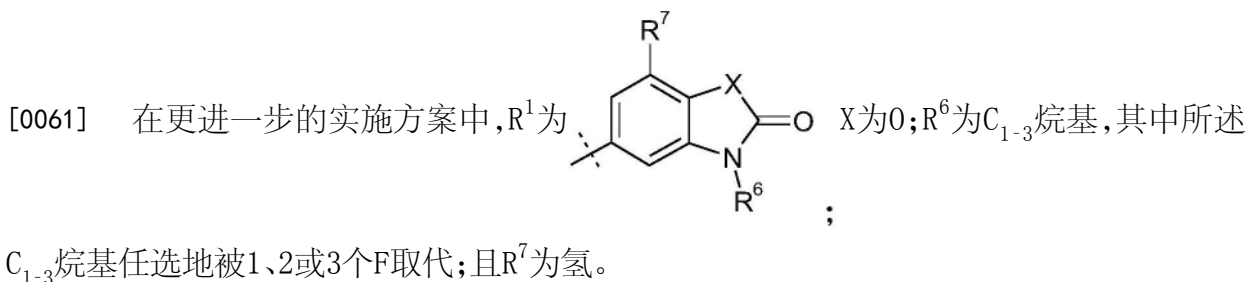
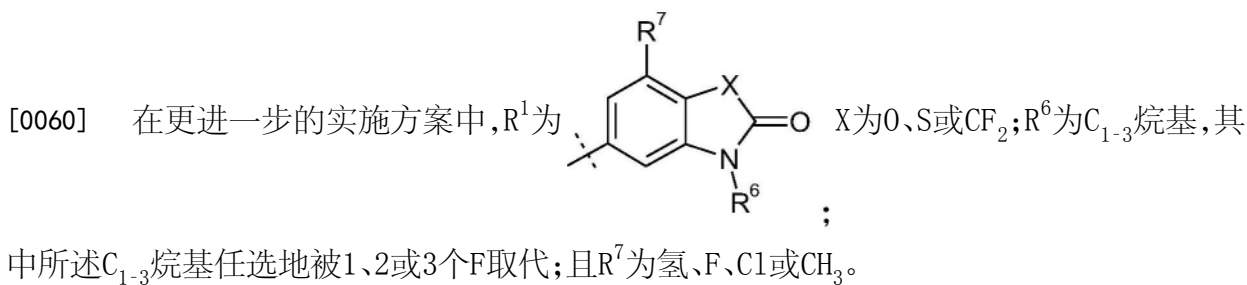
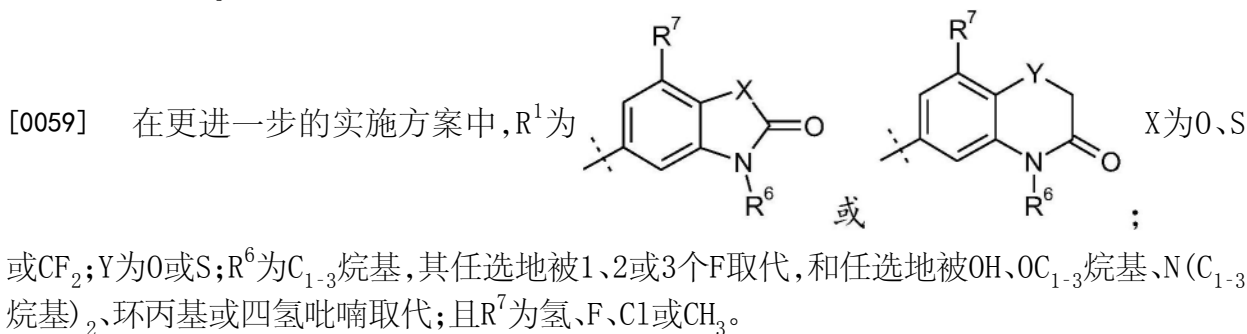
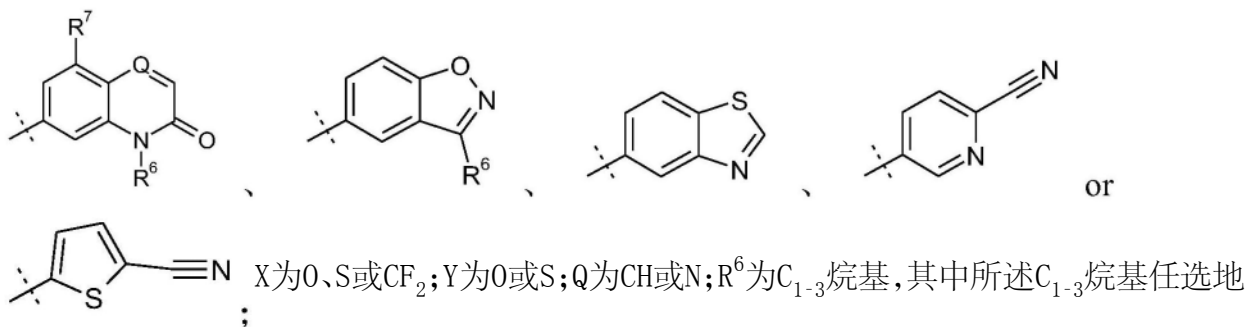
[0055] 在一个实施方案中， R^1 为  R^2 为氢、F、Cl、Br、 OSO_2C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基；

R^3 为氢、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 SO_2C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 或 $SO_2NR^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环。

[0056] 在进一步的实施方案中， R^1 为  R^2 为氢、F、Cl或 C_{1-3} 烷基；且 R^3 为氢、F、Cl、CN或 SO_2C_{1-3} 烷基。

[0057] 在更进一步的实施方案中， R^1 为  R^2 为氢、F或 C_{1-3} 烷基；且 R^3 为氢、F或CN。

[0058] 在另一个实施方案中， R^1 为 



[0062] 在一个实施方案中， R^2 为氢、F、Cl、Br、 OSO_2C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基。

[0063] 在进一步的实施方案中， R^2 为氢、F、Cl或 C_{1-3} 烷基。

[0064] 在更进一步的实施方案中， R^2 为氢、F或 C_{1-3} 烷基。

[0065] 在一个实施方案中， R^3 为氢、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、 SO_2C_{1-3} 烷基、 $CONH_2$ 或 $SO_2NR^4R^5$ ，其中 R^4 和 R^5 与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环。

[0066] 在进一步的实施方案中， R^3 选自氢、F、Cl、CN或 SO_2C_{1-3} 烷基。

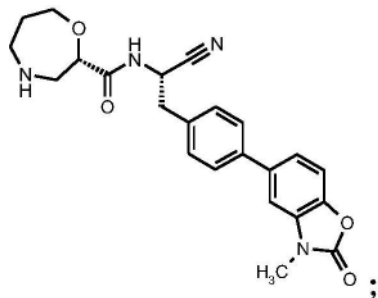
[0067] 在更进一步的实施方案中， R^3 选自氢、F或CN。

[0068] 在一个实施方案中， R^6 为 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选地被1、2或3个F取代和任选地被一个选自OH、 OC_{1-3} 烷基、 $N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、环丙基或四氢吡喃的取代基取代。

[0069] 在进一步的实施方案中， R^6 为 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选地被1、2或3个F取代。在更进一步的实施方案中， R^6 为甲基或乙基。在更进一步的实施方案中， R^6 为甲基。

[0070] 在一个实施方案中, R^7 为氢、F、Cl 或 CH_3 。在进一步的实施方案中, R^7 为氢。

[0071] 在一个实施方案中, 所述式 (I) 的化合物为 (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺:



或其药学上可接受的盐。

[0072] 在一个实施方案中, 所述式 (I) 的化合物为以下的一种或多种, 或上述的一种或多种的药学上可接受的盐:

[0073] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-(4'-氰基联苯基-4-基)乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0074] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0075] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3,7-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0076] 4'-[(2S)-2-氰基-2-[(2S)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-基羰基]氨基]乙基]联苯基-3-基甲磺酸酯,

[0077] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-1,2-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0078] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4'-(三氟甲基)联苯基-4-基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0079] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-(3',4'-二氟联苯基-4-基)乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0080] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(6-氰基吡啶-3-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0081] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0082] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-乙基-7-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0083] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0084] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(2,2-二氟乙基)-7-氟-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0085] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-(4-{3-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基}苯基)乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

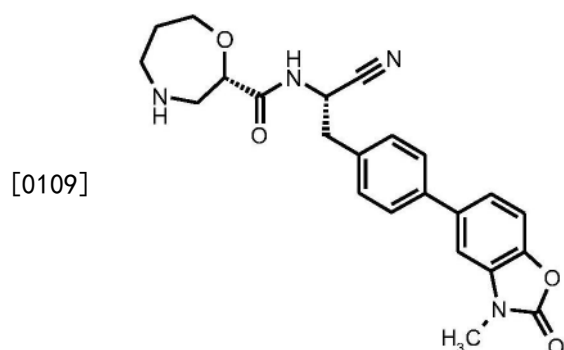
[0086] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3,3-二氟-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-

基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0087] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(7-氟-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0088] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0089] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0090] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0091] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[2-氧代-3-(丙-2-基)-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0092] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0093] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0094] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0095] (2S)-N-[(1S)-2-(4'-氨基甲酰基-3'-氟联苯基-4-基)-1-氰基乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0096] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0097] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[2-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0098] (2S)-N-{(1S)-2-[4-(7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]-1-氰基乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0099] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[3-(2,2-二氟乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0100] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-{4-[2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基]苯基}乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0101] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0102] (2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4'-(甲基硫酰基)联苯基-4-基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0103] (2S)-N-{(1S)-2-[4'-(氮杂环丁烷-1-基硫酰基)联苯基-4-基]-1-氰基乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0104] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-(4'-氟联苯基-4-基)乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,
[0105] (2S)-N-{(1S)-2-[4-(1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]-1-氰基乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,或

[0106] (2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-(4'-氰基联苯基-4-基)乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺,

[0107] 合成式(I)的化合物的方法公开于PCT公布号2015/110826,出于所有目的,将其公开内容通过引用其全部内容并入本文。

[0108] 在一个实施方案中,所述式(I)的化合物为“化合物A”。如本文所用的化合物A为(2S)-N-[(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基]-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺。也称为INS1007或AZD7986的化合物A具有以下结构式:



[0110] 合成化合物A的方法公开于美国专利公开号2015/0210655中,出于所有目的,将其公开内容通过引用其全部内容并入本文。

[0111] 化合物A可以游离碱形式或作为药学上可接受的盐或作为其任何混合物使用。在某些实施方案中,化合物A为游离碱形式。应理解的是,“游离碱形式”是指其中化合物A不为盐形式的情况。

[0112] 在本公开的一些实施方案中,化合物A为药学上可接受的盐的形式。

[0113] 化合物A的药学上可接受的盐可以使用无机或有机酸形成。例如,可使用选自盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸的无机酸形成药学上可接受的盐。药物上可接受的盐也可以使用有机酸形成,所述有机酸例如选自三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、草酸、乙酸、甲酸、苯甲酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。

[0114] 在一些实施方案中,化合物A为化合物A的游离碱形式的多晶型A。化合物A的游离碱形式的多晶型A公开于美国专利公开号2015/0210655,出于所有目的,将其公开内容以其整体并入本文。

[0115] 在一些实施方案中,化合物A为化合物A的游离碱形式,且其特征在于使用CuK α 辐射测量的X射线粉末衍射谱图具有位于约 12.2 ± 0.2 ($^{\circ}2-\theta$)的峰。

[0116] 在一些实施方案中,化合物A为化合物A的游离碱形式,且其特征在于使用CuK α 辐射测量的X射线粉末衍射谱图具有位于约 20.6 ± 0.2 ($^{\circ}2-\theta$)的峰。

[0117] 在一些实施方案中,化合物A为化合物A的游离碱形式,且其特征在于使用CuK α 辐射测量的X射线粉末衍射谱图具有位于约 12.2 ± 0.2 和约 20.6 ± 0.2 ($^{\circ}2-\theta$)的峰。

[0118] 在一些实施方案中,化合物A为化合物A的游离碱形式,且其特征在于使用CuK α 辐射测量的X射线粉末衍射谱图具有位于约 12.2 ± 0.2 、约 14.3 ± 0.2 、约 16.2 ± 0.2 、约 19.1 ± 0.2 和约 20.6 ± 0.2 ($^{\circ}2-\theta$)的峰。

[0119] 除非本文另外提供,否则本文提供的API重量百分比是针对相应的游离碱形式。

[0120] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,例如化合物A,其量为约1.0至约30重量%;约1.0至约25重量%;约1.0至约20重量%;约1.0至约15重量%;约1.0至约10重量%;约1.0至约5重量%或约1.0至约3重量%。

[0121] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,例如化合物A,其量为约1.5至约30重量%;约1.5至约25重量%;约1.5至约20重量%;约1.5至约15重量%;约1.5至约10重量%;或约1.5至约5重量%。

[0122] 在一些实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,例如化合物A,其量为约3至约30重量%;约3至约25重量%;约3至约20重量%;约3至约15重量%;约3至约10重量%;或约3至约5重量%。

[0123] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,例如化合物A,其量为约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%。

[0124] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,例如化合物A,其量为10mg至50mg,例如,5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg或50mg。在进一步的实施方案中,本文所述的组合物包含式(I)的化合物,其量为10mg、25mg或40mg。在更进一步的实施方案中,所述化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0125] 在一个方面中,本公开提供药物组合物,其包含:

[0126] • 约1至约30重量%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐;

[0127] • 约55至约75重量%的药物稀释剂;

[0128] • 约15至约25重量%的压缩助剂;

[0129] • 约3至约5重量%的药物崩解剂;

[0130] • 约0.00至约1重量%的药物助流剂;和

[0131] • 约2至约6重量%的药物润滑剂;

[0132] 其中所述组分加和至100重量%。

[0133] 在某些实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A的游离碱形式。

[0134] 本公开的药物组合物可以为适合用于向人类口服给药的任何固体剂型。

[0135] 在某些实施方案中,本公开的药物组合物为药物片剂。药物片剂可以使用本领域技术人员已知的方法制备,包括例如本文所述的干混/直接压缩方法(参见实施例部分)。

[0136] 在一些实施方案中,药物片剂包含片剂芯,其中所述片剂芯包含如本文所述的药物组合物,且其中所述片剂芯具有包衣。在一些实施方案中,所述包衣为膜包衣。适当的膜包衣在本文中讨论。

[0137] 在一个实施方案中,本公开的药物组合物包含一种或多种药物稀释剂。术语“稀释剂”在本文中与“填充剂”互换使用。

[0138] 适合的药物稀释剂是药物制剂科学领域的技术人员已知的。适合的药物稀释剂包括,例如,微晶纤维素、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、乙酸钠、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、菊粉(inulin)、异麦芽酮糖(isomalt)、乳糖醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖醇、麦芽糖糊

精、麦芽糖、甘露醇、聚葡萄糖、聚乙二醇、支链淀粉(pullulan)、西甲硅油、碳酸氢钠、碳酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、海藻糖和木糖醇。

[0139] 在一个实施方案中,一种或多种药物稀释剂为微晶纤维素。微晶纤维素是口服片剂和胶囊制剂中的粘合剂/稀释剂,且可用于干法制粒、湿法制粒和直接压缩工艺。当用作片剂稀释剂时,典型浓度为20-90%。

[0140] 在一些实施方案中,本公开的药物组合物包含两种或多种药物稀释剂。

[0141] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物稀释剂,其量为约45至约85重量%、约45至约80重量%、约45至约75重量%、约45至约70重量%、约45至约65重量%、约45至约60重量%或约45至约55重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,制剂中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0142] 在另一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物稀释剂,其量为约45至约85重量%、约50至约85重量%、约50至约75重量%、约55至约85重量%、约55至约70重量%、约60至约85重量%、约65至约85重量%、约70至约85重量%或约75至约85重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,制剂中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0143] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物稀释剂,其量为约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%或约85重量%。

[0144] 在某些实施方案中,一种或多种药物稀释剂为微晶纤维素。在进一步的此类实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、乙纤维素、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、菊粉、异麦芽酮糖、乳糖醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘露醇、聚葡萄糖、聚乙二醇、支链淀粉、西甲硅油、碳酸氢钠、碳酸钠、氯化钠、山梨糖醇、淀粉、蔗糖、海藻糖和木糖醇。

[0145] 在本说明书中,术语“崩解剂”旨在药物制剂科学的背景下进行解释。因此,崩解剂可为,例如:藻酸、藻酸钙、羧甲基纤维素钙、壳聚糖、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、甘氨酸、瓜尔胶、羟基丙基纤维素、低取代的羟基丙基纤维素、硅酸铝镁、甲基纤维素、聚维酮、藻酸钠、羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、淀粉或其组合。

[0146] 在一个实施方案中,一种或多种崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,制剂中使用的浓度(重量%)介于2%和8%之间。在进一步的实施方案中,浓度为约2重量%、约2.5重量%、约3重量%、约3.5重量%、约4重量%或约4.5重量%。交联度、羧甲基化程度和纯度会影响羟基乙酸淀粉钠的物理性质,进而影响其作为崩解剂的有效性。

[0147] 在一个实施方案中,一种或多种药物崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠。

[0148] 在某些实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物崩解剂,其量为约1至约15重量%、约2至约14重量%、约2至约13重量%、约2至约12重量%、约2至约11重量%、约2至约10重量%、约2至约9重量%、约2至约8重量%、约2至约7重量%、约2至约6重量%、约2至约5重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,制剂中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0149] 术语“助流剂”和“助流试剂”旨在在药物制剂科学的背景下进行解释。因此,助流剂可为,例如:二氧化硅、胶体二氧化硅、粉状纤维素、疏水性胶体二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、硬脂酸钠和滑石粉。

[0150] 因此,在特定的实施方案中,一种或多种药物助流剂(d)包含一种或多种药物助流剂,其选自二氧化硅、胶体二氧化硅、粉状纤维素、疏水性胶体二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、硬脂酸钠和滑石粉。

[0151] 在一个实施方案中,助流剂为二氧化硅。它的小粒径和大的比表面积使其具有理想的流动特性,这些特性在许多过程(例如压片和胶囊填充)中已被用来改善干燥粉末的流动性。用于本文的典型二氧化硅浓度范围为约0.05至约1.0重量%。多孔硅胶颗粒也可以用作助流剂,这对于某些制剂可能是有利的,其典型浓度为0.25-1%。

[0152] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物助流剂,其量为约0.00至约2重量%;约0.00至约1.75重量%;约0.00至约1.50重量%;约0.00至约1.25重量%;约0.00至约1.00重量%;约0.00至约0.75重量%;约0.00至约0.50重量%;约0.00至约0.25重量%;或约0.00至约0.20重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物助流剂包含二氧化硅。在进一步的实施方案中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,在所述组合物中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0153] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物助流剂,其量为约0.05至约2重量%;约0.05至约1.75重量%;约0.05至约1.50重量%;约0.05至约1.25重量%;约0.05至约1.00重量%;约0.05至约0.75重量%;约0.05至约0.50重量%;约0.05至约0.25重量%;或约0.05至约0.20重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物助流剂包含二氧化硅。在进一步的实施方案中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,在所述组合物中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0154] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含一种或多种药物助流剂,其量为约0.00至约2重量%;0.05至约2重量%;0.10至约2重量%;0.2至约2重量%;0.3至约2重量%;或约0.40至约2重量%。在进一步的实施方案中,一种或多种药物助流剂包含二氧化硅。在进一步的实施方案中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,在所述组合物中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0155] 如本文所用的术语“润滑剂”旨在在药物制剂科学的背景下进行解释。因此,润滑剂可为,例如硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、甘油的山嵛酸酯的混合物(例如二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯和山嵛酸甘油酯的混合物)、亮氨酸、硬脂酸镁、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊咯沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、三山嵛酸甘油酯(tribehenin)和硬脂酸锌。

[0156] 因此,在特定的实施方案中,一种或多种药物润滑剂(e)包含一种或多种药物润滑剂,其选自硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、甘油的山嵛酸酯的混合物(例如,二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯和山嵛酸甘油酯的混合物)、亮氨酸、硬脂酸镁、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊咯沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬

脂酸钠、硬脂基富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、三山嵛酸甘油酯和硬脂酸锌。

[0157] 在其它特定的实施方案中,一种或多种药物润滑剂(e)包含一种或多种药物润滑剂,其选自硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、甘油的山嵛酸酯的混合物(例如,二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯和山嵛酸甘油酯的混合物)、亮氨酸、硬脂酸镁、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊咯沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸、滑石粉、三山嵛酸甘油酯和硬脂酸锌。

[0158] 当硬脂基富马酸钠为润滑剂时,包含化合物A的药物组合物显示出特定的降解。表8(如下)中的数据显示,当硬脂基富马酸钠为润滑剂时,仅存在相对保留时间为1.03的杂质(即化合物A-富马酸酯迈克尔加成加合物)。在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种药物润滑剂(e),且润滑剂不为硬脂基富马酸钠。

[0159] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包括山嵛酸甘油酯作为润滑剂。

[0160] 根据本公开的一个实施方案,一种或多种药物润滑剂(e)包含山嵛酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酸或其组合。

[0161] 在一个实施方案中,润滑剂为山嵛酸甘油酯、硬脂酸镁或其组合。

[0162] 在一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂包含硬脂基富马酸钠和/或一种或多种甘油的山嵛酸酯。

[0163] 根据一个实施方案,药物组合物包含一种或多种药物润滑剂,其量为约1重量%至约10重量%、1重量%至约9重量%、1重量%至约8重量%、1重量%至约7重量%、1重量%至约6重量%、1重量%至约5重量%、约2重量%至约10重量%、约2.5重量%至约10重量%、约2重量%至约8重量%、约2重量%至约7重量%、约2重量%至约6重量%、约2重量%至约5重量%、约2重量%至约4.5重量%或约2.5重量%至约4.5重量%。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物润滑剂为山嵛酸甘油酯。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物助流剂包含二氧化硅。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,在所述组合物中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0164] 在另一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂(e)由硬脂基富马酸钠和/或一种或多种甘油的山嵛酸酯或其混合物组成。

[0165] 在另一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂(e)由硬脂基富马酸钠、二山嵛酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯或其任何混合物组成。

[0166] 在一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂包含硬脂基富马酸钠。在另一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂由硬脂基富马酸钠组成。

[0167] 在一个实施方案中,一种或多种药物润滑剂包含一种或多种甘油的山嵛酸酯(即,二山嵛酸甘油酯、三山嵛酸甘油酯和山嵛酸甘油酯中的一种或多种)。

[0168] 在一个实施方案中,本文提供的制剂包括压缩助剂。在进一步的实施方案中,所述压缩助剂为磷酸氢钙二水合物(DCPD)。DCPD在片剂中既可作为赋形剂,又可作为营养补品中钙和磷的来源。

[0169] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含压缩助剂,例如,DCPD,其量为约10至约30重量%,包括约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%或约24重量%。在进一步的实施方案中,所述压缩助剂以约20%(重量%)存在。

[0170] 在一个实施方案中,本文所述的组合物包含压缩助剂,例如,DCPD,其量为约10至约25重量%、约10至约20重量%、约10至约15重量%、约15至约25重量%或约20至约25重量%。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物润滑剂为山嵛酸甘油酯。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物助流剂包含二氧化硅。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,一种或多种药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在进一步的实施方案中,一种或多种药物稀释剂包含微晶纤维素。在更进一步的实施方案中,在所述组合物中的API为化合物A或其药学上可接受的盐。

[0171] 在一个实施方案中,本文提供的组合物是片剂并且具有膜包衣。可以使用本领域技术人员已知的常规方法来施加膜包衣。功能性包衣可用于提供保护以防止例如水分进入或因光降解,从而使制剂着色。另外,功能性包衣可以用于修饰或控制API从组合物中的释放。

[0172] 修饰和控制释放的包衣是本领域技术人员已知的,并包括例如肠溶包衣(例如,醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟基丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、对pH敏感的甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯30共聚物,虫胶及其混合物)、反向肠溶包衣(例如,玛尔特灵(maltrin)、商品名Eudragit®(E1 00或EPO型)的甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚乙烯醇缩醛二乙基氨基乙酸酯,例如可从日本东京的Sankyo Company Limited获得的AEA®等;及其混合物)和水不溶性聚合物包衣(例如,乙基纤维素、纤维素乙酸酯、纤维素三乙酸酯、纤维素乙酸丁酸酯、聚乙酸乙烯酯、中性甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如,Eudragit RL、RS和NE30D等),及其混合物)。

[0173] 可施用于根据本发明的组合物的适合的包衣,例如膜包衣,包含成膜剂,例如糖,或更特别地为成膜聚合物。适合的糖包衣是本领域技术人员众所周知的,并且可包含例如蔗糖或乳糖。

[0174] 在一个实施方案中,膜包衣包含羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛和氧化铁红,氧化铁黄和氧化铁黑的混合物,例如,以商品名Aquarius Prime Brown BAP 312542(Ashland)出售的混合物。

[0175] 其它适合的膜包衣可作为浓缩物商购获得,在施用于组合物之前,可将其用水和任选的纤维素醚(如HPMC)和增塑剂(如聚乙二醇)稀释。此类浓缩物包括Colorcon的Opaspray™包衣,例如Opaspray™Brown M-1-25092和OpasprayYellow M-1-22842。

[0176] 适合的成膜剂包括例如成膜聚合物,例如纤维素醚、酯以及混合的醚和酯,包括水溶性纤维素醚的酯,例如,羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基乙基纤维素、羟基丙基纤维素、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯或羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;成膜丙烯酸类聚合物,例如甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物;和成膜的乙烯基聚合物,例如聚乙烯醇或聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯。在一些实施方案中,成膜聚合物是水溶性的成膜聚合物,特别是水溶性的纤维素醚,例如羟基丙基甲基纤维素(特别是动态粘度为2至18cP(在20°C、在2%w/v的溶液中测量)的羟基丙基甲基纤维素,且选自例如1828、2208、2906级和特别是如上文所定义的2910级)。成膜剂的用量取决于膜包衣的所需性能,本领域技术人员可以选择达到所需性能所需的特定量。通常,成膜剂的存在量为膜包衣的40-90重量%,

例如为膜包衣的50-80重量%。在某些实施方案中,成膜剂通常以制剂的约0.5重量%至5重量%存在。在其它实施方案中,所述成膜剂以制剂的约2.5重量%至5重量%存在。

[0177] 任选地,膜包衣包含其它成分,例如增塑剂、着色剂、分散助剂和遮光剂。增塑剂可用于改善膜包衣的膜柔韧性以及耐久性和粘附性。适合的增塑剂包括例如甘油、乙酰化的单酸甘油酯、柠檬酸酯(例如柠檬酸三乙基酯)、丙二醇、聚乙二醇(例如分子量为200至500、特别是300的聚乙二醇)、三乙酸甘油酯(triacetin)(三乙酸甘油酯)、三酸甘油酯(例如蓖麻油)或邻苯二甲酸酯(例如邻苯二甲酸二乙基酯)。通常,当使用时,增塑剂以膜包衣的1重量%至20重量%、例如5重量%至15重量%的量存在。

[0178] 适合的遮光剂和着色剂是众所周知的,并且包括例如二氧化钛、三氧化二铁(例如氧化铁)。

[0179] 适合的分散助剂包括例如滑石粉。

[0180] 在一些实施方案中,膜包衣包含

[0181] (i) 50至100(例如,50至80份的水溶性纤维素醚(例如,羟基丙基甲基纤维素,特别是动态粘度为2至18cP(在20°C、在2%w/v的溶液中测量)的羟基丙基甲基纤维素,例如如上文所定义动态粘度为5至7cP的2910、1828、2208或2906级);

[0182] (ii) 0至25(特别是5至20份)份的增塑剂(例如,聚乙二醇,例如分子量为200至500的聚乙二醇);以及

[0183] (iii) 总数为0至50(特别是0至30)份的遮光剂(例如,二氧化钛)、着色剂(例如,氧化铁)和分散助剂;

[0184] 其中所有份数均以重量计,且份数之和(i)+(ii)+(iii)=100。

[0185] 所述包衣可以例如占组合物的0.5至10重量%,例如约1至6重量%或约2至5重量%。

[0186] 在一个实施方案中,使用本文提供的一种或多种的组合物以在有此需要的患者中治疗气道阻塞性疾病。在一个实施方案中,气道阻塞性疾病为哮喘,包括包括支气管性、过敏性、内源性、外源性、运动诱发、药物诱发(包括阿司匹灵和NSAID-诱发)和粉尘诱发的哮喘,均为间歇性和持续性以及所有严重程度,以及其它由气道高应答性引起的哮喘;慢性阻塞性肺病(COPD);支气管炎,包括传染性和嗜酸粒细胞性支气管炎;肺气肿;支气管扩张;囊性纤维化;肉状瘤病; α -1抗胰蛋白酶缺乏症;农民肺和相关疾病;过敏性肺炎;肺纤维化,包括隐发性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、纤维化并发抗肿瘤治疗和慢性感染,包括结核病和曲霉病和其它真菌感染;肺移植的并发症;肺血管的血管炎性和血栓性病症,和肺动脉高压;镇咳活性,包括治疗与气道炎症和分泌病状相关的慢性咳嗽,和医源性咳嗽;急性和慢性鼻炎包括药物性鼻炎,和血管舒缩性鼻炎;常年性和季节性过敏性鼻炎包括神经性鼻炎(花粉热);鼻息肉病;急性病毒感染包括常见感冒,和归因于呼吸道合胞体病毒、流感、冠状病毒(包括SARS)和腺病毒的感染;急性肺损伤、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、连同每个前述的呼吸道的疾病状态的恶化。在一个实施方案中,组合物包括有效量的化合物A。

[0187] 在一个实施方案中,所述治疗为治疗哮喘(例如支气管性、过敏性、内源性、外源性或粉尘哮喘,特别是慢性或顽固性哮喘(例如晚期哮喘或气道高反应性))、慢性阻塞性肺病(COPD)或过敏性鼻炎。

[0188] 在一个实施方案中,本文提供的组合物可向需此治疗的支气管扩张患者口服给

药。支气管扩张可以是在患有囊性纤维化的患者中,或者是在没有囊性纤维化的患者中(有时被称为“与囊性纤维化无关的支气管扩张”或“非CF支气管扩张”)。给药时间表可以由该方法的使用者(例如,处方医师)确定。在一个实施方案中,给药是每天一次。在另一个实施方案中,给药是每天两次。在另一个实施方案中,给药是每隔一天一次、每周3次或每周4次。

[0189] 已报道,非CF支气管扩张由许多病因(范围从遗传病至滞留气道异物)引起或与其相关,并且已报道存在于患有全身性疾病、常见的呼吸道疾病(如慢性阻塞性肺病(COPD)以及不常见的疾病(如结节病)的患者中(Chang and Bilton(2008).Thorax 63,pp.269-276,出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0190] 支气管扩张被认为是由许多疾病过程引起的病理学终点,并且是以扩张的厚壁支气管为特征的持续性或进行性病征。症状从咳痰的间歇性发作和定位到肺部区域的感染各不相同,该肺部区域受影响而持续的每日咳痰(通常是大量的脓性痰)。支气管扩张可能与其它非特异性呼吸道症状相关。不希望受理论束缚,支气管扩张的基本病理过程已报道是由一个事件或一系列事件(炎症是该过程的核心)导致的气道损伤(Guideline for non-CF Bronchiectasis,Thorax,2010年7月,V.65(Suppl 1),出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。使用式(I)的化合物治疗支气管扩张的方法描述于美国公开号2018/0028541中,出于所有目的通过引用其全部内容并入本文。

[0191] 在一个实施方案中,术语“治疗”包括:(1)预防或延迟在患者中发展的状态、障碍或病症的临床症状的出现,该患者可能患有或倾向于患该状态、障碍或病症但还没有经历或表现出该状态、障碍或病症的临床或亚临床症状;(2)抑制该状态、障碍或病症(即,在维持治疗的情况下阻止、减少或延迟疾病的发展、或其复发、其至少一种临床或亚临床症状);(3)缓解病症(即,导致该状态、障碍或病症或其至少一种临床或亚临床症状的消退)。在一个实施方案中,临床症状是肺部恶化和/或(4)预防支气管扩张,例如,非CF支气管扩张。

[0192] 预期预防与对遭受支气管扩张的先前发作或以其它方式被认为具有增加的支气管扩张风险的人的治疗特别相关。因此,在本发明的一个实施方案中,提供了一种用于提供有需要的患者中支气管扩张的预防的方法。在一个实施方案中,有需要的患者已经遭受支气管扩张的先前的发作,或具有增加的被诊断患有支气管扩张的风险。该方法包括向患者给药本文提供的组合物。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为(2S)-N-{(1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基}-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[0193] 如本文所用的“肺部恶化”是患者展现出持续至少48小时的以下症状中的三种或更多种:(1)咳嗽增加;(2)痰量增加或痰稠度变化;(3)痰脓性增加;(4)呼吸急促增加和/或运动耐量降低;(5)疲劳和/或不快感;(6)咯血。在一个实施方案中,三种或更多种症状导致医生决定向展现出症状的患者开处一种或多种抗生素。

[0194] 在一个实施方案中,通过给药本文所提供的组合物进行的治疗包括使到肺部恶化的时间的长度与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的时间的长度相比增加。例如,在一些实施方案中,到肺部恶化的时间的长度与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的时间的长度相比增加至少约20天。在其它实施方案中,到肺部恶化的时间的长度与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的时间的长度相比增加了从约20天至约100天。在另一个实施方案中,到肺部恶化的时间的长度与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的

时间的长度相比增加了从约25至约100天、从约30至约100天、从约35至约100天或从约40至约100天。在其它实施方案中,与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的时间的长度相比增加了从约25至约75天、从约30至约75天、从约35至约75天或从约40至约75天。在其它实施方案中,到肺部恶化的时间与未经治疗的支气管扩张患者中到肺部恶化的时间的长度相比增加约30至约60天。在进一步的实施方案中,在所述组合物中的化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0195] 在一个实施方案中,肺部恶化间隔时间的增加包括增加了约1天、约3天、约1周、约2周、约3周、约4周、约5周或约6周,或增加了至少约1天、至少约3天、至少约1周、至少约2周、至少约3周、至少约4周、至少约5周或至少约6周。在另一个实施方案中,增加包括从约20天至约100天、或从约30天至约100天、或从约20天至约75天、或从约20天至约50天、或从约20天至约40天的增加。在进一步的实施方案中,在所述组合物中的化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0196] 在其它的实施方案中,提供了一种用于治疗支气管扩张(例如,非CF支气管扩张)的方法,该方法包括向有此需要的患者本文提供的组合物。在一个实施方案中,每天一次给药该化合物。治疗包括使肺部恶化速率与治疗前患者所经历的肺部恶化速率相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比降低。肺部恶化速率可以通过将恶化次数除以特定时间段(例如,1天、1周、约1个月、约2个月、约3个月、约4个月、约5个月、约6个月、约9个月、约12个月、约15个月、约18个月、约21个月或约24个月)来计算。在一个实施方案中,恶化速率的降低是与治疗前患者所经历的肺部恶化速率相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比降低了约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%或约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约50%、或至少约70%。

[0197] 在另一个实施方案中,恶化速率的降低是减低了至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、或至少约50%。在一个实施方案中,在所述组合物中化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0198] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗支气管扩张(例如,非CF支气管扩张)的方法,该方法包括向有此需要的患者给药本文提供的组合物之一。在一个实施方案中,每天一次给药该化合物。该方法包括使肺部恶化持续时间与治疗前患者所经历的肺部恶化持续时间相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比减少。减少的肺部恶化持续时间是约12小时、约24小时、约48小时或约72小时、至少约6小时、至少约12小时、至少约24小时、至少约48小时、至少约72小时、至少约96小时、至少约120小时、至少约144小时或至少约168小时的持续时间减少。在另一个实施方案中,减少的肺部恶化持续时间是约6小时至约96小时、约12小时至约96小时、约24小时至约96小时、约48小时至约96小时或约48小时至约168小时的持续时间减少。在又一个实施方案中,减少的肺部恶化持续时间是约1天至约1周、约2天至约1周、约3天至约1周、约4天至约1周、约5天至约1周或约6天至约1周的持续时间减少。在又一个实施方案中,减少的肺部恶化持续时间是约1天至约2周、约2天至约2周、约4天至约2周、约6天至约2周、约8天至约2周或约10天至约2周的持续时间减少。

[0199] 在另一个实施方案中,减少的持续时间是减少了约6小时至约96小时、约12小时至约96小时、约24小时至约96小时、约48小时至约96小时或约48小时至约168小时。

[0200] 在一个实施方案中,减少的持续时间是治疗期间所经历的恶化的平均减少。在进一步的实施方案中,组合物包含有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0201] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗支气管扩张(例如,非CF支气管扩张)的方法,该方法包括向有此需要的患者给药本文提供的组合物之一。在一个实施方案中,每天一次口服给药所述化合物。在该实施方案中,治疗包括使患者肺部恶化相关的住院治疗次数与治疗前患者肺部恶化相关的住院治疗次数相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比减少。在一个实施方案中,在治疗期内测量住院治疗的次数,并将其与治疗前或在未经治疗的支气管扩张患者中的相同的时间长度进行比较。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0202] 在本文提供的方法的一个实施方案中,提供了一种用于治疗支气管扩张(例如,非CF支气管扩张)的方法,该方法包括向有此需要的患者给药本文提供的组合物之一,其中所述方法包括使患者的肺功能与治疗前患者的肺功能相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比增加。在一个实施方案中,在所述组合物中,化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0203] 在一个实施方案中,通过肺活量测定法测量肺功能的增加。

[0204] 在一个实施方案中,与治疗前的相应值相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比,增加肺功能包括增加支气管扩张后1秒内用力呼气量(FEV_1)、增加用力肺活量(FVC)、增加峰值呼气流速(PEFR)、或增加25%至75% FVC用力呼气流量(FEF_{25-75})。在一个实施方案中,增加是增加了相应值的约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%或约50%。在一个实施方案中,增加是增加了至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%或至少约50%。在又一个实施方案中,增加是增加了约5%至约50%、约5%至约40%、约5%至约30%或约5%至约20%。在甚至另一个实施方案中,增加是增加了约10%至约50%、约15%至约50%、约20%至约50%或约25%至约50%。

[0205] 在一个实施方案中,例如经由 FEV_1 、PEFR或 FEF_{25-75} 测量来评估肺功能包括将治疗前(例如,临治疗前)患者的肺功能与治疗期间的一个时间点、在治疗期间或在治疗完成之后进行的测量的平均值进行比较。

[0206] 如本文所提供,在一个实施方案中,经由本发明的方法进行的治疗包括改善患者的肺功能,其中通过肺活量测定法测量该肺功能。肺活量测定法是测量个体吸入或呼出多少空气量的一种生理测试。在肺活量测定法中测量的主要信号可以是体积或流量。对于本文所述的方法,通过肺活量测定法进行的肺功能测试(PFT)(例如, FEV_1 、FVC、PEFR、和 FEF_{25-75})按照美国胸部学会(ATS)/欧洲呼吸学会(ERS)标准进行,例如,如由Miller等人所述的(Miller等人(2005).Standardization of Spirometry.Eur.Respir.J.26,pp.319-38,出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0207] 在一个实施方案中,肺活量计能够累积大于或等于15秒(例如, ≥ 20 秒、 ≥ 25 秒、 ≥ 30 秒、 ≥ 35 秒)的体积。在一个实施方案中,肺活量计可以测量 ≥ 8 L的体积(BTPS),精度为读数的至少 $\pm 3\%$ 或 ± 0.050 L,以较大者为准,流量在0至 $14\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ 之间。在一个实施方案中,肺活量计在 $14\text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ 下的总气流阻力是 $<1.5\text{cmH}_2\text{O} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ($0.15\text{kPa} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)。在一个实施方案中,肺活量计的总阻力是用所包括的插入在患者和肺活量计之间的任何管道、阀门、预

过滤器等测量的。关于由于水蒸气冷凝而展现出阻力变化的装置,在一个实施方案中,在BTPS(体温,环境压力,水蒸气饱和)条件下,在没有来自仪器的吸气的情况下在10-min时间段内进行最多8次连续FVC演习,满足肺活量计精度要求。

[0208] 关于本文所述的用力呼气演习,在一个实施方案中,如在Miller等人的表6中所述的范围和精度建议得以满足(Miller等人(2005). *Standardization of Spirometry. Eur. Respir. J.* 26, pp. 319-38, 出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0209] 在一个实施方案中,肺功能的改善是用力肺活量(FVC)(即,从最大吸气以最大用力努力呼出的最大空气体积)的改善。该测量值在体温和用水蒸气饱和的环境压力(BTPS)下以升表示。

[0210] “用力肺活量”(FVC)表示在从完全吸气位置开始并在完全呼气结束的用力呼气期间所呼出的气体的体积,并且是治疗功效的一种度量。在本文提供的方法的一个实施方案中,改善患者的肺功能包括与治疗前患者的FVC相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比改善患者的FVC。在一个实施方案中,经治疗的患者的FVC与治疗前患者的FVC相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比增加了约1%、增加了约2%、增加了约3%、增加了约4%、增加了约5%、增加了约6%、增加了约7%、增加了约8%、增加了约9%、增加了约10%、增加了约11%、增加了约12%、增加了约13%、增加了约14%、增加了约15%、增加了约16%、增加了约17%、增加了约18%、增加了约19%、增加了约20%、增加了约25%、增加了约30%、增加了约35%、增加了约40%、增加了约45%、增加了约50%、增加了约55%、增加了约60%、增加了约65%、增加了约70%、增加了约75%、增加了约80%、增加了约85%或增加了约90%。

[0211] 可根据本领域普通技术人员已知的程序执行FVC演习。简言之,FVC演习的三个不同阶段是(1)最大吸气;(2)“一阵”(a “blast” of)呼气 and (3)持续完全呼气至测试结束(EOT)。可以经由闭路方法或开路方法进行演习。在任一种情况下,受试者在肺总容量(TLC)下以小于1秒的暂停快速且完全地吸气。然后受试者最大呼气,直到在保持直立姿势的同时不再能排出空气。呼气开始于来自肺部的“一阵”空气,并且然后努力完全呼气。对该受试者的激情指导持续最少三次演习。

[0212] 在一个实施方案中,肺功能的改善是与临治疗前的肺功能相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比是改善的。在另外的实施方案中,改善肺功能包括与治疗前患者的用力呼气量(FEV_1)相比或与未经治疗的支气管扩张患者的 FEV_1 相比,增加患者的一秒内 FEV_1 。 FEV_1 是从用力肺活量演习开始后的指定时间(通常为1秒,即, FEV_1)内所呼出的气体体积(Quanjer等人(1993). *Eur. Respir. J.* 6, Suppl. 16, pp. 5-40, 出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。

[0213] 在一个实施方案中, FEV_1 的增加是至少约5%,例如,从约5%至约50%、或约10%至约50%、或约15%至约50%的增加。在另一个实施方案中,与治疗前患者的 FEV_1 相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比,经治疗的患者的 FEV_1 增加了约1%、增加了约2%、增加了约3%、增加了约4%、增加了约5%、增加了约6%、增加了约7%、增加了约8%、增加了约9%、增加了约10%、增加了约11%、增加了约12%、增加了约13%、增加了约14%、增加了约15%、增加了约16%、增加了约17%、增加了约18%、增加了约19%、增加了约20%、增加了约25%、增加了约30%、增加了约35%、增加了约40%、增加了约45%、增加了约50%、增加了约55%、增加了约60%、增加了约65%、增加了约70%、增加了约75%、增加了约80%、增

加了约85%、或增加了约90%。

[0214] 在另一个实施方案中,与治疗前患者的 FEV_1 相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比,改善肺功能包括将患者的 FEV_1 增加了约25mL至约500mL、或约25mL至约250mL、或约50mL至约200mL。

[0215] 在一个实施方案中,与治疗前患者的 FEF_{25-75} 相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比,改善肺功能包括改善患者的25%至75% FVC中段用力呼气流量(FEF_{25-75}) (也称为最大呼气中段流量)。测量值取决于FVC测量值的有效性和呼气努力的水平。 FEF_{25-75} 指数取自 FEV_1 和FVC的最大总和的吹气量(blow)。

[0216] 在一个实施方案中,改善肺功能包括改善患者的峰值呼气流速(PEFR)。该改善是与临治疗前的PEFR相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比的改善。PEFR测量受试者可以呼出的最快空气速率。在一个实施方案中,经治疗的患者的PEFR与治疗前患者的PEFR相比或与未经治疗的支气管扩张患者相比增加了约1%、增加了约2%、增加了约3%、增加了约4%、增加了约5%、增加了约6%、增加了约7%、增加了约8%、增加了约9%、增加了约10%、增加了约11%、增加了约12%、增加了约13%、增加了约14%、增加了约15%、增加了约16%、增加了约17%、增加了约18%、增加了约19%、增加了约20%、增加了约25%、增加了约30%、增加了约35%、增加了约40%、增加了约45%、增加了约50%、增加了约55%、增加了约60%、增加了约65%、增加了约70%、增加了约75%、增加了约80%、增加了约85%或增加了约90%。

[0217] 在本发明的其它实施方案中,提供了一种用于治疗支气管扩张的方法,该方法包括向有此需要的患者给药本文提供的组合物之一,其中治疗包括患者的生活质量(QOL)与治疗前患者的生活质量(例如,基线值)相比的提高。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0218] 在一个实施方案中,通过生活质量-支气管扩张(QOL-B)问卷来评估患者的QOL。QOL-B问卷是经验证的、自我管理患者报告结果(PRO),其评估患有支气管扩张的受试者的症状、功能性活动和健康相关的QOL(Quittner等人(2014). Chest 146(2), pp. 437-448; Quittner等人(2015) Thorax 70(1), pp. 12-20,出于所有目的将其每一个通过引用以其整体并入)。QOL-B包含8个领域(呼吸道症状、身体功能性活动、角色功能性活动、情绪功能性活动、社交功能性活动、活力、健康感知和治疗负担)上的37个项目。

[0219] 在另一个实施方案中,经由莱切斯特咳嗽问卷(LCQ)来评估患者的QOL。在一个实施方案中,QOL的改善是患者的LCQ得分从基线(治疗前)的变化。LCQ是评价患有支气管扩张和咳嗽为常见症状的其它病症的受试者中咳嗽对QOL的影响的一份经验证的问卷(Murray等人(2009). Eur Respir J. 34:125-131,出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。LCQ包含19个项目,并且要花费5至10分钟来完成。在7分李克特量表(seven-point Likert scale)上每个项目评估过去2周内的症状或症状的冲击。三个领域(身体、心理和社交)的得分计算为每个领域的平均值(范围为1至7)。还通过将领域得分加在一起来计算总分(范围为3至21)。得分越高表示QOL越好。

[0220] 在另一个实施方案中,经由圣乔治呼吸问卷(SGRQ)来评估患者的QOL。在一个实施方案中,QOL的改善是患者的SGRQ得分从基线(治疗前)的变化。圣乔治呼吸问卷(SGRQ)是自我管理的,设计了50个问题来测量和量化慢性气流受限的受试者的健康相关健康状态

(Jones等人(1991).*Respir Med.*85Suppl B 25-31;讨论33-7,出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。SGRQ通过评价以下3个健康领域来评估健康相关的生活质量:(1)症状(由呼吸道症状引起的窘迫)、(2)活动(失调对移动性和身体活动的影响)、以及(3)冲击(疾病对诸如就业、个人健康的个人控制和药物治疗需求等因素的影响)。已显示它与患有哮喘和COPD的受试者中3个领域的既定测量很好地相关。它也已经过验证可用于NCFBE。综合总分被推导为症状、活动和冲击的领域得分的总和,0表示最佳可能得分且100表示最差可能得分。通常将4个单位的得分降低视为临床意义的QOL改善。

[0221] 在本文提供的用于治疗支气管扩张的方法的另一个实施方案中,向有此需要的患者给予本文提供的组合物之一,其中该方法包括使活性嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)痰浓度与治疗前患者的NE痰浓度相比降低。在一个实施方案中,经由口服给予来给予包含式(I)的化合物的组合物。在另外的实施方案中,给予是每天1次、每隔一天一次、每周2次、每周3次或每周4次。在进一步的实施方案中,在所述组合物中,化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0222] 在一个实施方案中,降低活性NE痰浓度包括降低了约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%。在另一个实施方案中,降低活性NE痰浓度包括降低了至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0223] 在本文提供的用于治疗支气管扩张的方法的甚至另一个实施方案中,向有需要的患者给予本文提供的组合物之一,且该方法包括使患者的痰颜色与治疗前患者的痰颜色相比变淡,如通过Murray 2009的痰颜色图表测量的(Murray等人(2009).*Eur Respir J.*2009;34:361-364,出于所有目的通过引用以其整体并入本文)。在一个实施方案中,经由口服给药来给药包含式(I)的化合物的组合物。在进一步的实施方案中,给予是每天1次、每隔一天一次、每周2次、每周3次或每周4次。在一个实施方案中,所述组合物中的化合物为有效量的化合物A或其药学上可接受的盐。

[0224] 在一个实施方案中,颜色的变淡是变淡了单个等级。例如,在一个实施方案中,变淡是从脓性(深黄色和/或深绿色)到黏脓性(淡黄色和/或淡绿色)。在另一个实施方案中,变淡是从黏脓性(淡黄色和/或淡绿色)到黏液状(透明的)。

[0225] 在另一个实施方案中,颜色的变化是变淡了两个等级,即,变淡是从脓性(深黄色和/或深绿色)到黏液状(透明的)。

[0226] 若患者不能靠他或她自己产生痰,则进行痰诱导。在一个实施方案中,经由患者进行盐水溶液雾化来引发痰诱导。盐水的百分比(例如,3%或7%或10%或13%)是根据使用者的方法偏好决定的。将选定的盐水置于雾化器中,并使受试者坐起或处于半坐卧位(semi-fowler position)。在一个实施方案中,受试者在雾化期间佩戴鼻夹。受试者通过雾化器吹嘴缓慢而深入地呼吸,吸入盐水雾气。提醒受试者不要快速呼吸,而进行缓慢的深呼吸,在峰值吸气处暂停以允许颗粒的沉积。在一个实施方案中,雾化时间是10分钟。

[0227] 在雾化结束时,指示受试者进行几次深呼吸,在他/她的嘴中吞下额外的唾液并试图咳出痰样品。鼓励受试者使用深度咳嗽(deep coughing)方法和/或“哈气(huffing)”咳嗽方法用力咳嗽。将所有痰存放在样本容器中。若收集的痰量不足(例如,小于1mL、小于2mL、或小于3mL),则可以重复该过程。

[0228] 在一个实施方案中,本文提供的组合物可向需要ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的治疗的患者口服给药。使用式(I)的化合物治疗ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的方法描述于美国申请号16/269,191中,出于所有目的通过引用其全部内容并入本文。

[0229] GPA是一种罕见的全身性自身免疫性坏死性肉芽肿性炎症和小血管性全身血管炎(Pagnoux(2016).*Eur J Rheumatol*.3(3),pp.122-33;Schönermarck等人(2015).*Nephrol Dial Transplant*.2015;30(Suppl1):i46-52,出于所有目的,其各自通过引用其全部内容并入本文)。它最常见地影响上呼吸道和/或下呼吸道、肾脏、皮肤和外周神经。GPA的发病机制涉及嗜中性粒细胞和ANCA。在大多数患有GPA的患者中,ANCA与膜结合的PR3(mPR3)结合,通过释放ROS和蛋白酶(包括活性NSP(PR3、NE和Cat G))来触发嗜中性粒细胞活化。这种细胞外蛋白水解活性促进了在GPA患者中观察到的内皮细胞的血管坏死(Jerke等人(2015).*Kidney Int*.88(4):764-775;Kettritz(2016).*Immunol Rev*.273(1):232-248,出于所有目的,其各自通过引用其全部内容并入本文)。

[0230] 若不治疗,GPA是一种严重的进行性疾病,会因多系统器官衰竭导致死亡(Millet等人(2013).*Ann Rheum Dis*.72(8):1273-9;Yates and Watts(2017).*Clin Med(Lond)*.17(1):60-64,出于所有目的,其各自通过引用其全部内容并入本文)。标准疗法包括细胞毒性免疫抑制剂,例如环磷酰胺,以及最近使用的与高剂量糖皮质激素结合的利妥昔单抗。尽管经过治疗,疾病复发还是很常见的(Guillevin等人(2014).*N Engl J Med*.371(19):1771-80;Jayne等人(2003).*N Engl J Med*.2003;349(1):36-44;Pagnoux等人(2008).*NEngl J Med*.359(26):2790-2803,出于所有目的,其各自通过引用其全部内容并入本文),死亡率仍然很高(Heijl等人(2017).*RMD开放*;Volume 3,Issue 1,p:e000435;Pearce等人(2017).*Rheumatology(Oxford)*.56(4):589-96,出于所有目的,其各自通过引用其全部内容并入本文)。此外,由于全身毒性,当前疗法的安全边际较窄。综上所述,对GPA的充分治疗(尤其是维持缓解)的需求仍未得到满足。剩余的未满足需求强调了开发新颖治疗策略的必要性,例如可通过本发明的方法实现的治疗策略。

[0231] 在一些实施方案中,本文提供的方法在治疗ANCA相关性血管炎(例如但不限于GPA和/或MPA)的方法中使用了式(I)的溶酶体半胱氨酸蛋白酶二肽基肽酶1(DPP1)的可逆抑制剂。不希望受理论的束缚,认为通过本文提供的方法给药的式(I)的化合物通过上游抑制DPP1而抑制PR3活化,从而具有有益作用。不希望受理论的束缚,抑制DPP1会减少嗜中性粒细胞脱粒期间可释放的活化NSP的数量。此外,PR3活化的抑制反过来导致缺乏PR3相互作用和嗜中性粒细胞膜表面(mPR3)上的表达。降低的mPR3反过来可限制PR3特异性ANCA可以结合的靶标,进而减弱嗜中性粒细胞活化。此外,不希望受理论的束缚,由于MPA患者的自身抗体会与表面PR3结合和/或以刺激NSP释放和随后的组织损伤,所以化合物A对嗜中性粒细胞的药理作用可通过减少NSP的活性以减少嗜中性粒细胞脱粒后的组织损伤来治疗MPA和其它髓过氧化物酶(MPO)-ANCA相关的病症。

[0232] 在炎症性位点上,在嗜中性粒细胞活化时大量分泌到细胞外环境中的三种NSP被认为与活性氧类组合起作用以帮助降解在吞噬溶酶体内部被吞没的微生物。一部分释放的蛋白酶仍然以活性形式结合到质膜的外表面上,因此可溶性和膜结合的NSP两者均可以调节各种生物分子(如趋化因子、细胞因子、生长因子和细胞表面受体)的活性。调节被认为通过将相应的生物分子转化为活性形式或通过蛋白水解切割降解生物分子而发生。分泌的蛋

白酶可以刺激黏液分泌并抑制黏膜纤毛清除,而且还激活淋巴细胞并切割凋亡和粘附分子 (Bank and Ansorge (2001). *J Leukoc Biol.* 69, pp.197-206; Pham (2006). *Nat Rev Immunol.* 6, pp.541-550; Meyer-Hoffert (2009). *Front Biosci.* 14, pp.3409-3418; Voynow 等人 (2004). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 287, pp.L1293-302; 出于所有目的将其各自公开内容通过引用其整体并入本文)。

[0233] 在一些实施方案中,本文提供的治疗方法包括向有需要治疗ANCA相关的血管炎的患者给药包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在一个实施方案中,口服给药包含有效量的式(I)的化合物的组合物。在一个实施方案中,化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为口服每天一次。

[0234] 在本文提供的治疗方法的一个实施方案中,治疗患者的ANCA相关的血管炎包括降低患者的BVAS评分,与在治疗之前的伯明翰 (Birmingham) 血管炎活动评分 (BVAS) 相比 (Suppiah 等人 (2011). *Rheumatology* 50, pp.899-905; Mukhtyar 等人 (2009). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (版本 3) *ARD* 2009 68:1827, 其出于所有目的通过引用其整体并入本文)。在一个实施方案中,此类降低可降低至0,即,其中所述治疗实现ANCA相关的血管炎的缓解。

[0235] 在另一个实施方案中,对患者的治疗包括使BVAS评分保持为0,即,保持缓解。BVAS评分衡量具有各种全身性血管炎患者的疾病活动性并对由于活动性血管炎的存在而引起的异常性进行评分。Selga 等人 (2006). *Rheumatology* 45, pp.1276-1281, 出于所有目的通过引用其整体并入本文。

[0236] BVAS评估表包括:分为9组的56个疾病项目和一个“其它”部分。只要BVAS评估表中的项目归因于活动性血管炎,则计数该项目。最大可能评分为63。评分0表示疾病缓解,而评分 ≥ 1 表示活动性疾病状态 (Suppiah 等人 (2011). *Rheumatology* 50, pp.899-905, 出于所有目的通过引用其整体并入本文)。

[0237] 在一个实施方案中,ANCA相关的血管炎为显微镜下多血管炎 (MPA),且提供方法用于治疗MPA缓解的患者并在所述患者中保持缓解。所述方法包括向所述患者给药包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在一个实施方案中,缓解被测量为在所述治疗之前的BVAS评分为0,且在治疗过程中或在治疗以后BVAS评分为0。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在一个实施方案中,给药为每天一次口服。

[0238] 在一个实施方案中,ANCA相关的血管炎为显微镜下多血管炎 (MPA),以及用于治疗MPA患者的方法包括将所述患者的BVAS评分从BVAS评分 ≥ 1 降低至0。所述方法包括向所述患者给药包含有效量的式(I)的化合物的组合物。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步

的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0239] 在一种实施方案中,ANCA相关的血管炎为肉芽肿性多血管炎(GPA),并提供了一种在有此需要的患者中治疗GPA的方法。如通过对韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)特有的伯明翰血管炎活动评分(BVAS/WG)所测量的,患者可能处于活动性疾病状态或处于缓解状态。Stone等人(2001).A disease-specific activity index for Wegener's Granulomatosis.Arthritis&Rheumatism 44(4),pp.912-920,出于所有目的通过引用其整体并入本文。

[0240] BVAS/WG评估表包括:(1)34个独立的疾病项目,分为9组;(2)“其它”部分;(3)15个主要项目中的星号(即对患者生命或重要器官的功能构成直接威胁的项目)(4)指示新的/更坏或持续性疾病的勾选框;(5)对评分进行合计的区域;(6)指定疾病状态的部分;(7)医师对疾病活动量表的总体评估(PGA);以及(8)用于给药用途的框,其包含有关患者识别码和临床中心的信息。仅当BVAS/WG评估表中的项目由活动的WG造成的,而不是由先前活动的WG或其它医疗状况造成的损坏造成时,才将项目计入。BVAS/WG包括将主要和次要项目纳入疾病状态定义的分类等级。Stone等人(2001).Arthritis&Rheumatism 44(4),pp.912-920,出于所有目的通过引用其整体并入本文。四种疾病状态如下:

[0241] (1)严重疾病/爆发(发生任何重大的新的/更坏的项目),

[0242] (2)有限的疾病/爆发(发生任何较小的新的/更坏的项目),

[0243] (3)持续性疾病(存在 ≥ 1 项,代表自患者上次评估以来的活动性疾病),以及(4)缓解(无活动性疾病;即,没有新的/更坏的和没有持续性的项目存在)。

[0244] BVAS/WG评分的计算方法是,将主要项目(新的/较坏的或持续的)数量乘以3,然后将此数量加到次要项目的总数中。因此,假设存在不超过1个主要和1个次要“其它”项目,最高BVAS/WG分数为68。Stone等人(2001).Arthritis&Rheumatism 44(4),pp.912-920,出于所有目的通过引用其整体并入本文。

[0245] 对于处于活动疾病状态的患者,在一个实施方案中,所述方法包括降低患者的特定于韦格纳氏肉芽肿的伯明翰血管炎活动评分(BVAS/WG),与在所述治疗之前的BVAS/WG评分相比。在进一步的实施方案中,口服给药包含有效量的式(I)的化合物的组合物。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0246] 在本文提供的治疗方法的一个实施方案中,在有此需要的患者中治疗GPA包括抑制GPA爆发。在一个实施方案中,如本文所用的GPA爆发定义为所述BVAS/WG评分增加1分或更多。在进一步的实施方案中,口服给药包含有效量的式(I)的化合物的组合物,以抑制GPA爆发。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0247] 在另一个实施方案中,ANCA相关的血管炎为肉芽肿性多血管炎(GPA),且患者处于GPA缓解,其被指示为例如BVAS/WG为0。在一个实施方案中,所述方法包括在所述患者中维

持GPA的缓解。在治疗之前,患者可至少缓解30、60、90或120天。在一个实施方案中,患者在治疗期间和/或治疗后应保持缓解。在一个实施方案中,可在治疗后的1天、7天、14天、30天、60天、90天或120天进行缓解的测量。在一个实施方案中,经本文提供的方法之一治疗的患者已经经历或正在经历GPA疗法,所述GPA疗法使用抗-CD20抗体(例如,利妥昔单抗)、环磷酰胺或类固醇(例如,皮质类固醇,例如糖皮质激素)。在一个实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。在一个实施方案中,每天一次以约10mg至约50mg或约20mg至约45mg,例如,10mg、25mg、30mg或40mg口服给药化合物A或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,每天一次以40mg口服给药化合物A。

[0248] 本公开的治疗方法可用于治疗GPA缓解中的患者以保持缓解。或者,可采用本公开的方法治疗具有活动性GPA的患者,以影响该患者中的缓解。

[0249] 在一些实施方案中,与未通过本文提供的方法之一进行治疗的患者相比,治疗功效被定义为缺乏复发或减慢了复发。复发可能是严重复发或轻度复发。严重复发被定义为疾病的复发或恶化,其具有(1) BVAS/WG>0且涉及至少一个主要器官,(2) 威胁生命的表现,或(3) (1)和(2)。轻度复发被定义为疾病的复发或恶化,其具有不对应于严重复发的BVAS/WG>0,但需要轻度的治疗强化。

[0250] 其它功效指标包括爆发发生率、复发时间、血管炎损伤指数(VDI)相对于基线的变化、基于口服皮质类固醇总剂量和口服皮质类固醇使用持续时间的全身性皮质类固醇使用情况,以及生活质量相对于基线的变化,例如由该基线由简明健康调查问卷(SF-36)评分(如下所述)所测量的生活质量相对于基线的变化。

[0251] VDI是全身性血管炎损伤的标准化临床指标。参见Exley等人(1997),*Arthritis Rheum.* 40 (2) :371-80,通过引用其整体并入本文。VDI记录了64项损伤的存在与否,这些损伤分为11个组,其中包括10个基于器官的系统和1个通用类别,如下所示:

[0252] (1) 骨骼肌;(2) 皮肤;(3) 耳鼻喉;(4) 肺;(5) 心血管;(6) 肾脏;(7) 胃肠道;(8) 外周血管;(9) 眼;(10) 神经精神系统;以及(11) 其它损伤。

[0253] VDI评分是损伤项目的简单加和,累积的,即所有先前评分项目都会结转到每个后续评估中,因此只能保持稳定或增加。

[0254] 在本文提供的治疗方法的另一个实施方案中,治疗有此需要的患者包括,改善患者的简明健康调查问卷(SF-36)评分,与在治疗之前所述患者的SF-36评分相比。SF-36测量八个等级:身体功能性活动(PF)、身体角色(RP)、身体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社交功能性活动(SF)、角色情绪(RE)和精神健康(MH)。参见,例如,Lins and Carvalho (2016).*SAGE Open Medicine* 4,pp.1-12,出于所有目的通过引用其整体并入本文。在进一步的实施方案中,口服给药包含有效量的式(I)的化合物的组合物。在进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0255] 在本文提供的治疗ANCA相关的血管炎的方法的另一个实施方案中,向有此需要的患者给药包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。所述方法包括降低白细胞内PR3活性,与治疗之前的患者的白细胞内蛋白酶3(PR3)活性相比。在进一步的实施方案中,式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,向有此需要的患者口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0256] 在一个实施方案中,PR3活性是在从患者全血中获得的白细胞(例如嗜中性粒细胞)中测量的。在另一实施方案中,PR3活性是在从患者的痰液中获得白细胞(例如嗜中性粒细胞)中测量的。在一个实施方案中,所述降低为降低约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在另一个实施方案中,降低PR3活性包括降低至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。

[0257] 在本文提供的治疗方法的另一个实施方案中,治疗有此需要的患者包括向所述患者给药包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以及降低患者的蛋白酶3的嗜中性粒细胞细胞表面表达,与在治疗之前的蛋白酶3的嗜中性粒细胞细胞表面表达相比。在一个实施方案中,降低包括降低PR3嗜中性粒细胞细胞表面表达约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在另一个实施方案中,降低蛋白酶3细胞表面表达包括降低至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在进一步的实施方案中,口服给药所述组合物。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在更进一步的实施方案中,给药为每天一次。如此,在一个实施方案中,口服且每天一次给药所述组合物。

[0258] 在治疗ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的方法的另一个实施方案中,将包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物向需要治疗的患者给药,其中所述方法包括降低患者血液中的嗜中性粒细胞丝氨酸蛋白酶(NSP)活性,与在治疗之前患者的NSP活性相比。在一个实施方案中,式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,口服给药所述组合物。在一个实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在进一步的实施方案中,给药为每天一次。在进一步的实施方案中,给药为每天一次口服。在更进一步的实施方案中,所述式(I)的化合物为化合物A。NSP可为嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、蛋白酶3(PR3)和/或组织蛋白酶G(CatG)。在一个实施方案中,降低NSP活性为降低约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在另一个实施方案中,降低NSP活性降低包括将NSP活性降低至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约

30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0259] 在本文提供的治疗ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的方法的又一个实施方案中,向有此需要的患者给药本文提供的包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,其中所述方法包括降低所述患者的ANCA血液浓度,与在治疗之前所述患者的ANCA血液浓度相比。在一个实施方案中,所述组合物通过口服给药来给药。在一个实施方案中,式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,ANCA血液浓度在所述患者的血浆或血清中测量。在进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在一个实施方案中,给药为每天一次口服。

[0260] 在一个实施方案中,所述方法包括将患者的ANCA血液浓度降低约10%、约20%、约25%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在另一个实施方案中,降低ANCA血液浓度包括降低至少约1%、至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方案中,ANCA血液浓度在所述患者的血浆或血清中测量。

[0261] 在一个实施方案中,降低ANCA抗体浓度包括降低在所述患者中的PR3ANCA抗体浓度,与治疗之前的PR3 ANCA抗体浓度相比。在另一个实施方案中,降低ANCA抗体浓度包括降低在所述患者中的MPO ANCA抗体浓度,与治疗之前的MPO ANCA抗体浓度相比。

[0262] 在本文提供的治疗ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的方法的又一个实施方案中,向有此需要的患者给药包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物,其中所述方法包括降低所述患者中CD19+B细胞的数量,与在治疗之前患者中的CD19+B-细胞的数量相比。在一个实施方案中,式(I)的化合物为化合物A或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,所述组合物通过口服给药来给药。在进一步的实施方案中,给药为每天一次、每天两次、每隔一天一次、每三天一次、每四天一次、每周两次、每周三次或每周四次。在一个实施方案中,每天一次给药。在另一个实施方案中,给药为每天一次口服。

[0263] 也可通过本文描述的方法之一联合给药包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物和用于治疗ANCA相关的血管炎(例如,GPA或MPA)的其它化合物。

[0264] 所述其它化合物与包含式(I)的化合物的组合物同时、依次或掺和给药,用于治疗ANCA相关的血管炎。

[0265] 在一个实施方案中,所述其它化合物为抗-TNF- α 抗体,例如,英夫利昔单抗、阿达木单抗(adalimumab)、培塞利珠单抗(certolizumab pegol)和戈利木(golimumab)。在进一步的实施方案中,抗-TNF- α 抗体为英夫利昔单抗。

[0266] 在另一个实施方案中,所述其它化合物为抗-CD20抗体,例如,利妥昔单抗、奥美珠单抗(ocrelizumab)、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、tiuxetan、托西莫单抗(tositumomab)和lublituximab。在进一步的实施方案中,抗-CD20抗体为利妥昔单抗。

[0267] 在其它的实施方案中,所述其它化合物为类固醇。在进一步的实施方案中,类固醇为皮质类固醇。在更进一步的实施方案中,所述其它化合物为糖皮质激素。

[0268] 在另一个实施方案中,所述其它化合物为单独的环磷酰胺(CYC),或环磷酰胺与一种或多种糖皮质激素的组合。

[0269] 在一个组合疗法的实施方案中,本公开的组合物与选自以上提供的那些的一种或多种其它活性成分的一种或多种同时或依次给药。例如,包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物可与其它药物组合物同时或依次给药,以用作治疗ANCA相关的血管炎的药物。其它药物组合物可以是可能已开处方给患者的药物(例如,现有的护理药物标准),以及可以其本身包含一种或多种选自以上定义的那些的活性成分的组合物。

[0270] 实施例

[0271] 参照以下实施例进一步说明本发明。然而,应注意,这些实施例,与上述实施方案一样,是说明性的,不应以任何方式解释为限制本发明的范围。

[0272] 实施例1-包含化合物A的膜包衣片剂的制造

[0273] 膜包衣片剂使用干法制粒工艺制造,然后压片。然后将片剂用基于羟丙基甲基纤维素的膜包衣进行包衣,其中将包衣赋形剂悬浮在纯净水中。在生产中不使用有机溶剂。

[0274] 下面是芯片剂制造工艺的简要总结,以及包衣工艺的总结。化合物A与微晶纤维素、磷酸氢钙二水合物、羟基乙酸淀粉钠和二氧化硅进行干燥共混。必要时,可在分配之前对化合物A进行解块。按纯度校正化合物A的量,并通过微晶纤维素相应地调整制剂。

[0275] 将共混物共研磨,然后与颗粒内(intra-granular)山嵛酸甘油酯干燥共混。可将润滑剂与第一干燥共混步骤中排除的相似体积的微晶纤维素一起装料。

[0276] 带是通过经润滑的干燥共混物进行辊压制而制成的。随后将带研磨成颗粒。将该颗粒与颗粒外(extra-granular)山嵛酸甘油酯共混,然后压缩成片剂芯。

[0277] 最后,用非功能性美学膜包衣对片剂芯进行包衣。膜包衣混合物是通过在适当大小的容器中在混合的同时将包衣赋形剂添加至纯净水中而制得的。可在整个工艺中调整喷雾加工参数,以实现每片剂的目标增重。完成后,将片剂干燥并置于适当的散装容器中。

[0278] 下表1总结了片剂芯中的赋形剂和相应的标准。

表 1. 片剂芯中赋形剂的规格	
组分 ^a	标准
纤维素, 微晶/微晶纤维素	Ph, Eur 或 NF
磷酸氢钙二水合物(Calcium hydrogen phosphate dihydrate)/磷酸氢钙二水合物(dibasic calcium phosphate dihydrate)	Ph, Eur 或 USP
羟基乙酸淀粉钠	Ph, Eur 或 NF
水合胶体二氧化硅/二氧化硅	Ph, Eur 或 NF
二山嵛酸甘油酯/山嵛酸甘油酯	Ph, Eur 或 NF
^a 药品中不含动物源材料。	

[0280] 表2总结了片剂包衣中所含的赋形剂及其相应的标准。这些可以作为专门的复合物(例如Aquarius Prime BAP312542)添加。

	组分 ^a	标准
	羟丙基甲基纤维素	Ph, Eur 或 USP
	聚乙二醇(Macrogols)/聚乙二醇	Ph, Eur 或 NF
[0281]	二氧化钛	Ph, Eur 或 USP
	氧化铁红	E172 或 NF
	氧化铁黄	E172 或 NF
	氧化铁黑	E172 或 NF
^a 药品中不含动物源材料。		

[0282] 实施例2-化合物A的赋形剂相容性

[0283] 赋形剂相容性实验被设计为具有两个或更多个水平的定性因子的线性D最优设计。这些实验中使用的制剂可以直接压缩成片剂。对于干法工艺,评估了三个因素,即二元填料组合,崩解剂的选择和润滑剂的选择。在下面显示的实验设计(参见表3)中,使用重复角(repeat corners)评估了基于HPMC的膜包衣以及添加胶体二氧化硅的影响。

[0284] 为了赋形剂相容性,选择了两种不同的填料组合,即微晶纤维素(MCC)与磷酸氢钙二水合物(DCPD)组合,和甘露醇(MAN)与MCC组合。

[0285] 在本研究中评估了三种崩解剂:(i)交联羧甲基纤维素钠(一种内部交联的羧基甲基纤维素钠或NaCMC),(ii)低取代的羟基丙基纤维素(L-HPC)和(iii)羟基乙酸淀粉钠(NaSG)。改变崩解剂的量以获得类似的崩解力。

[0286] 将润滑剂硬脂酸镁(MgSt)和硬脂基富马酸钠(NaSF)与山嵛酸甘油酯进行了比较。改变润滑剂的量以获得相似的润滑效果。

[0287] 由于化合物A的内聚性,因此对高载药量药品的助流剂进行了评估。因此,这项研究包括了胶体二氧化硅(SiO₂)。两个实验中的片剂用包含三种全球公认的氧化铁的膜包衣进行包衣。

	名称	缩写	供应商	等级	量[%]*
[0288]	化合物 A	API	AstraZeneca	C2b-I	1.25%

表 3. 实施例 1 使用的材料

名称	缩写	供应商	等级	量[%]*
微晶纤维素	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~60%或 25%
甘露醇	MAN	Roquette	Pearlitol 100SD	~68%
磷酸氢钙二水合物	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	25%
交联羧甲基纤维素	NaCMC	FMS BioPolymer	Ac-Di-Sol	3%
羟基乙酸淀粉钠	NaSG	JRS Pharma	Explotab	4%
低取代的羟基丙基纤维素	L-HPC	Shin Etsu	LH-B1	5%
硬脂酸镁	MgSt	Peter Greven	Ligamed MF-2-V	1%
硬脂基富马酸钠	NaSF	Moehs	PRUV	2%
山嵛酸甘油酯	GlyBeh	Gattefossé	Compritrol 888 ATO	3%
胶体二氧化硅	SiO ₂	Cabot	Cab-O-Sil	0.25%
膜包衣的预混物	Coat	Colorcon	Opadry Beige 03B27164	4%

[0289]

表 4. 化合物 A 赋形剂相容性研究的实验设计

实验名称	运行顺序	填料组合	崩解剂	润滑剂	注释
N1	1	MCC/DCPD	NaCMC	MgSt	
N2	9	MAN/MCC	L-HPC	MgSt	
N3	4	MAN/MCC	NaSG	MgSt	
N4	6	MAN/MCC	NaCMC	GlyBeh	
N5	8	MAN/MCC	L-HPC	GlyBeh	
N6	5	MCC/DCPD	NaSG	GlyBeh	
N7	7	MAN/MCC	NaCMC	NaSF	
N8	2	MCC/DCPD	L-HPC	NaSF	
N9	3	MAN/MCC	NaSG	NaSF	
N10	10	MCC/DCPD	NaCMC	MgSt	包衣的 N1
N11	11	MAN/MCC	L-HPC	GlyBeh	SiO ₂ 包衣的 N5
N12	12	MCC/DCPD	NaCMC	MgSt	SiO ₂ 90 mg RC 包衣的 N1

[0290]

[0291] N1 (表4) 最初被认为是首选,因此它被用作一个重复角,并且该重复实验是膜包衣的。N5与N1相反,用作另一个重复角。胶体二氧化硅被添加至该重复实验中。最后,将具有高载药量的改良N1制剂辊压制(RC),以确保使用该制造路线不会产生任何影响。

[0292] 下表5显示了使用的加速的稳定性程序。在所有条件下均将纯原料药作为参考。

表 5. 化合物 A 加速的稳定性评估程序

条件 [°C/% RH]	第一时间点 [天]	第二时间点 [天]	第三时间点 [天]
-----------------	--------------	--------------	--------------

[0293]

条件 [°C/% RH]	第一时间点 [天]	第二时间点 [天]	第三时间点 [天]
50/XX	21 ²	45	65 ¹
50/75	21	45 ¹	65 ¹
60/40	21 ²	45 ¹	65 ¹
70/XX	21 ²	45 ³	65 ²
70/75	2 ¹	6	21 ³
RH: 相对湿度; XX: 环境相对湿度(假设约 5%) ¹ 未评估; ² 未测试; ³ 未用于保质期预测模型			

[0294] 结果

[0296] 在所有测试条件下,测试片剂中的药品的降解速度均比纯原料药(即化合物A)快得多。因此,所有赋形剂之间都存在不相容性,但是某些赋形剂比其它赋形剂更能加速降解。如图2所示,将在50/75下储存45天的片剂与在相同条件下储存的纯原料药以及由同一批次原料药新鲜制备的标准溶液进行比较。色谱图按降解顺序堆叠(为清楚起见略有偏移)。

[0297] 包含NaSF作为润滑剂的批次N7的降解最为明显。大多数降解峰都比其它批次大得多,且其它批次中不存在一个峰。该峰可能与NaSF和化合物A之间的特定不相容性有关。N1的降解程度也比N4稍高,但是原料药的稳定性和新鲜制备的标准品之间几乎没有区别。

[0298] 在70/75下储存21天的批次的数据显示出极高的降解水平,包括二次降解,因此该数据未用于得出有关赋形剂相对稳定性的任何结论。然而,仍然可以看到其它条件下的总体趋势。在70/XX下,降解曲线看起来与其它条件明显不同。不希望受任何特定理论的束缚,据信,这与化合物A的物理形式变化有关。50/XX和70/75下的降解曲线与50/75和60/40下的降解曲线相匹配,因此认为该原料药至少在所研究的时间段内、在那些条件下是物理稳定的。基于此,保质期预测模型中省略了70/XX下的数据。

[0299] 在远低于150MPa的压制压力(CP)下,获得了超过2兆帕(MPa)的片剂拉伸强度(TS)(表6)。所有批次的归一化压制压力(CP_{norm})都低于100MPa,这是优异的。最后,质量变化性均低于1.5%,大多数均低于1%RSD。然而,对于最佳制剂和也包括辊压制的工艺,这些值将发生显著变化。

表 6. 片剂表现数据				
实验	CP [MPa]	TS [MPa]	CP _{norm} [MPa]	m _{var} [% RSD]
N1	85	2.3	75	1.0
N2	113	2.5	88	0.9
N3	122	2.8	87	0.4
N4	117	2.7	85	0.3
N5	114	2.6	88	0.7
[0300] N6	83	2.3	71	0.7
N7	125	2.7	94	0.4
N8	94	2.2	85	1.3
N9	132	2.9	92	0.3
N10*	—	—	—	—
N11	118	2.6	91	0.6
N12*	—	—	—	—
RSD: 相对标准偏差				
*未测定片剂表现数据				

[0301] 在五个不同条件下监测了五个不同的峰。然而,如上所述,基于可能转化为形式B而排除了70/XX条件。总的来说,含有山嵛酸甘油酯的片剂中的化合物A的降解程度似乎比硬脂酸镁的降解程度略低。

[0302] 虽然MCC/DCPD在潮湿条件下可稍占优势,但MAN/MCC在干燥条件下具有优势。然而,差异很小,因此压片性能决定了填料的最终选择。

[0303] 在某些情况下,L-HPC似乎不太稳定,而在另一些情况下,NaCMC不稳定。因此,就化学相容性而言,NaSG似乎是最佳的。

[0304] 可将N10与N1直接进行比较,以评估基于HPMC的膜包衣对药品稳定性的影响。N11可以与N5直接比较以评估胶体二氧化硅的影响。N12是基于N1,但被辊压制并且包含25%的药物负载而不是1.25%。因此,该批次的主要目的是确保所建议的生产路线对于高载药量的药品是可行的。

[0305] 多元线性回归 (MLR) 降解监测

[0306] 以实验设计的方式选择稳定性条件,以确定基于温度、湿度以及所选择的赋形剂的降解。因此,使用多元线性回归 (MLR) 评估了数据。由于在70/XX下存储45天时可能会发生形式变化,因此将该数据排除在外。由于上述评估表明来自N1和N5的变化无关紧要,来自N10、N11和N12的数据也一样。

[0307] 图3显示了来自五种降解产物的MLR模型的缩放系数和集中系数。简而言之，GlyBeh看起来比MgSt更好，但是最重要的选择是远离NaSF。湿度不是主要问题，而温度升高确实会导致更多的降解。

[0308] 保质期预测

[0309] 使用公式1中所示的修订的Arrhenius表达式评估了赋形剂与化合物A之间的化学不相容性。该方法使用在不同储存条件下达到规格极限的时间来预测在其它条件下的保存期限(参见表7)。

[0310] 公式1: $k = k_0 e^{-\frac{E_a}{RT}} e^{bHr}$

[0311] 其中k是降解产物的降解速率常数, k_0 是指数前因子, T是绝对温度(以开尔文为单位), E_a 是降解的活化能, R是通用气体常数, b是湿度灵敏度因子, 以及Hr是相对湿度。

[0312] 通过从计算中排除在70/XX下的数据来生成表7中所示的结果。此外, 从显示的结果中忽略了发现不可靠的任何模型。例如, 无法为RRT 0.91峰建立可靠的模型。然而, 该降解产物在任何实验中从来都不是最大的产物, 因此不太可能会限制保质期。用MLR进一步评估了表7中的信息, 以了解每种赋形剂对药品保质期的影响。该模型的 R^2 为0.96, Q^2 为0.52。图4示出了系数图。该模型支持上面讨论的结果, 其中, 就化合物A的化学稳定性而言, GlyBeh是比MgSt更安全的选择。

[0313]

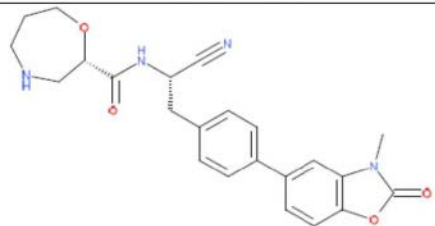
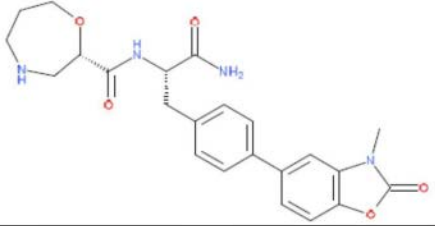
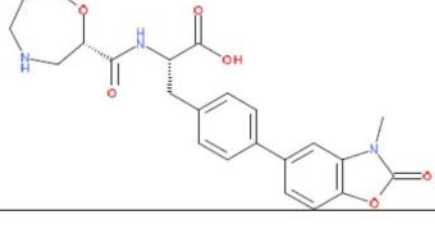
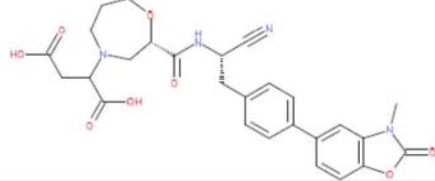
表 7. 于 25/60 下的保质期预测		
实验	预测的保质期	降低 95%百分数位
N1	2.2	2.0
N2	3.0	2.7
N3	4.0	3.5
N4	4.5	3.9
N5	4.0	3.5
N6	6.4	5.2

[0314]

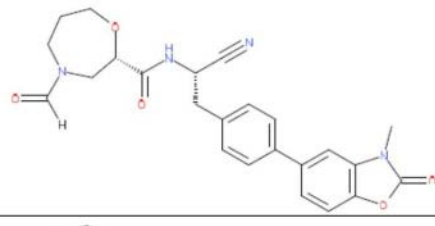
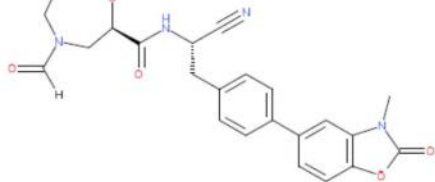
表 7. 于 25/60 下的保质期预测		
实验	预测的保质期	降低 95%百分数位
N7	0.08*	N/A
N8	0.21*	N/A
N9	0.21*	N/A
*根据特定于 NaSF 降解的 RRT 1.03 峰手动确定		

[0315] 本文所述的降解峰极有可能根据下表8分配。非对映异构体AZ13703978和二聚体AZ13785489在赋形剂相容性研究中没有显著变化, 因此此处不作讨论。

[0316]

表 8. 化合物 A 降解峰分配		
相对保留时间(RRT)	可探测的降解产物	分子结构
1.00	化合物 A	
0.77	AZ1370214	
0.87	未命名	
0.91	尚未确定	N/A
1.03	未命名 (仅与硬脂基富马酸钠组合存在)	

[0317]

表 8. 化合物 A 降解峰分配		
相对保留时间(RRT)	可探测的降解产物	分子结构
1.31	AZ13785488*	
1.32	AZ13910537*	
*当前无法分配非对映异构体 AZ13785488 和 AZ13910537。		

[0318] 收集压片性能数据。所得的模型非常好,回归系数(R^2)为0.98,交叉相关系数(Q2)为0.90。结果表明,MCC/DCPD优于MAN/MCC,且对于崩解剂和润滑剂,L-HPC和NaSF分别表现

最差。

[0319] 实施例3-定量制剂开发

[0320] 为了评估赋形剂范围和一个关键工艺参数对化合物A性能的影响,建立了部分因素分解III实验设计(表9)。表10中提供了这些实验中使用的材料。

[0321]

表 9. 实验设计.								
实验名称	运行顺序	化合物 A	MCC	DCPD	NaSG	SiO ₂	GlyBeh	辊压(RP)
N1 ^{D,I}	3	1.25	76.25	15	2	0.5	5	8
N2 ^{D,I}	6	16.25	63.25	15	2	0.5	3	4
N3 ^I	11	1.25	66.75	25	2	0	5	4
N4	4	16.25	53.75	25	2	0	3	8
N5 ^{D,I}	1	1.25	74.75	15	6	0	3	8
N6 ^D	7	16.25	57.75	15	6	0	4	4
N7 ^I	9	1.25	64.25	25	6	0.5	3	4
N8 ^{D,I}	2	16.25	47.25	25	6	0.5	5	8

[0322]

表 9. 实验设计.								
实验名称	运行顺序	化合物 A	MCC	DCPD	NaSG	SiO ₂	GlyBeh	辊压(RP)
N9	8	8.75	63	20	4	0.25	4	6
N10 ^{D,I}	5	8.75	63	20	4	0.25	4	6
N11	10	8.75	63	20	4	0.25	4	6
D: 关于稳定性的溶出度试验(研究了化合物 A、NaSG 和 GlyBeh)								
I: 关于稳定性的降解试验(研究了 DCPD、SiO ₂ 和 GlyBeh)								

表 10. 实施例 3 所用的材料

名称	缩写	供应商	级别	量[%]*
化合物 A	API	AstraZeneca	C2b-I	1.25%
微晶纤维素	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102	~68%或 25%
磷酸氢钙二水合物	DCPD	JRS Pharma	Emcompress	15-25%
[0323] 羟基乙酸淀粉钠	NaSG	JRS Pharma	Explotab	2-6%
山嵛酸甘油酯	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO	3-5%
二氧化硅	SiO ₂	Grace	Syloid 244FP	0-0.5%
膜包衣预混物	Coat	Colorcon	Opadry Beige 03B27164	4%

[0324] 载药量

[0325] 化合物A的可能剂量范围是5mg至65mg,因此选择了适合该范围的载药量,转化为1.25%至16.25%。除1:1(摩尔/摩尔)的水含量外,未对药物的含量进行纯度校正。选择了8.75%的中心点水平。

[0326] 二元填料水平

[0327] 允许该主要填料微晶纤维素自由变化,以说明在所述组合物中的所有其它变化。辅助填料磷酸氢钙二水合物的含量在15%至25%之间变化。选择这些水平以确保每种制剂的屈服压力和应变率敏感性分别为110-160MPa和2%-25%。微晶纤维素的最大量和最小量分别为76%和47%。

[0328] 崩解剂的量

[0329] 崩解剂的量基于Pharmaceutical Excipients中的用法说明,即制剂中使用的常见浓度在2%至8%之间。在许多情况下,使用的浓度为约4%,尽管在许多情况下,2%已足够。因此,选择2%作为低水平,选择4%作为中心点。基于对称性,使用6%作为高水平。

[0330] 助流剂的量

[0331] 从实施例2中还不清楚助流剂对降解的影响,但是注意到化合物A和胶体二氧化硅之间不相容的迹象。因此,将低水平设置为0%。在实施例2的相容性研究中,使用0.25%的SiO₂,因此选择该水平作为中心点。在实施例2中,使用胶体二氧化硅,Cab-0-Sil (Cabot Corp., Boston, MA, USA),但是对于该实验,选择二氧化硅Syloid 244FP以改善处理。出于对称原因选择了0.5%的上限。

[0332] 润滑剂的量

[0333] 在实施例2中,注意到2%的山嵛酸甘油酯不足以使含有1.25%载药量的直接压缩制剂润滑。进行了另一项使用3%山嵛酸甘油酯的实验,以确保当使用足够量的润滑剂时,使用山嵛酸甘油酯看到的稳定性益处不会降低,选择3%作为较低的润滑剂水平。因为原料药具有很强的粘合性,所以较高的载药量将需要更多的润滑,因此选择5%作为上限水平,并将4%用作中心点。

[0334] 膜包衣的量

[0335] 对于实施例3的包衣实验,选择总量为3%的包衣固体,其相当于 $4.8\text{mg}/\text{cm}^2$ 。

[0336] 工艺参数变化

[0337] 改变压制力以了解制剂工艺如何相互作用。Vector TFC-Labo辊压制机的适合范围为4MPa至8MPa。

[0338] 实验设计的评价

[0339] 针对以下讨论的响应使用多元线性回归(MLR)评估了实验设计。主要仅评估线性系数,但是如上所述,部分因素实验设计也将允许评估相互作用系数。使用简化的实验设计评估稳定性数据。

[0340] 扫描电子显微镜

[0341] 从一个中心点批次(即N11)中收集所有步骤的扫描电子显微镜(SEM)图像。用Cressington 108Auto镀金溅射机在材料上镀金。然后使用配备有Everhart Thornley(SE)检测器的FEIQuanta 200扫描电子显微镜捕获图像。

[0342] 辊压制表征

[0343] 带表征

[0344] 使用AccuPyc 1330,一式两份确定代表性二次共混物的真实密度。使用GeoPyc 1360包封密度分析仪测量带的包封密度。使用以下设置一式两份进行分析:

- [0345] • 样品量:约2g
- [0346] • 样品室直径:25.4mm
- [0347] • 循环数:7
- [0348] • 固结力:51N
- [0349] • 转化因子: $0.5153\text{cm}^3/\text{mm}$

[0350] 带的相对密度是材料的剩余相容性的良好度量,是通过将带包封密度除以代表性二次共混物的真实密度来计算的。

[0351] 细末的量

[0352] 通过将来自辊压制机的带收集到2mm的筛网上来确定基本的细末度。带在筛上被除尘,且所有通过筛网的物体都被称重并称为细末。将其与离开辊压制机的材料的总量进行比较。

[0353] 颗粒表征

[0354] 将二次共混物的堆积密度与最终共混物的堆积密度进行比较,以衡量辊压制工艺产生的密度增加。堆积密度根据USP确定。

[0355] 颗粒大小分布

[0356] 使用Malvern Mastersizer 2000(Malvern Instruments Ltd,Malvern,UK)激光衍射分析仪进行粒度分布(PSD)测量。在将样品置于分散单元中之前,通过在测量盘上轻轻

添加1g样品来进行样品制备。对每个样品进行三次测量,并在Malvern软件中计算出平均d[0.1]、d[0.2]、d[0.5]、d[0.8]和d[0.9]。此外,跨度被计算为粒度分布的宽度的度量。

[0357] 流动性确定

[0358] 渗透性

[0359] 使用Freeman Technology FT4粉末流变仪(Freeman Technology, Tewkesbury, UK)来测量整个粉末床的压降。在1-30kPa之间增加的法向应力,以2mm/s的恒定气流速率进行测量。在每个法向应力下,在气流速率在2mm/s达到平衡后,在粉末床中测量压降。构建了绘制整个粉末床的压降作为所施加的法向应力的函数的散点图。数据分析在FT4数据分析软件中进行。

[0360] 壁摩擦角

[0361] 壁摩擦试验是通过使用FT4粉末流变仪以减小的模式在样品上施加壁法向应力来进行的。开始测量之前,使用刀片调节样品,去除局部应力和过量空气。然后,用排气的金属活塞从上方施加压力以压制粉末床。最后,带有不锈钢板的金属活塞(凹槽深度为1.2 μm)在旋转以测量摩擦阻力的同时压缩粉末样品。负载从1kPa到15kPa不等。壁摩擦盘的粗糙度为Ra 1.2 μm 。30°或更大的角度被认为是粘合性的。显著低于15°的角度可能在辊压制时会导致抓力不足,压片时压制性能差以及可能与显著的过度润滑相关的溶出度问题。

[0362] 质量流速

[0363] 质量流速是用Erweka GTB流量测试仪测量的。流量测试仪测量一定时间段从料斗排出的预定数量的粉末(g)(Erweka GmbH, Heusenstamm, 德国)。使用10mm的孔口。在搅拌机设置为2的情况下,测试时间设置为10s。通常需要5g/s或更高的值,以在压片过程中充分填充模具。

[0364] 药品表征

[0365] 压制性能

[0366] 压制性能使用Erweka MultiCheck Turbo 3确定。

[0367] 溶出度

[0368] 最初确定了所有批次的溶出度,但在稳定度存储过程中根据表9进行。

[0369] 降解

[0370] 最初确定了所有批次的测定方法和有机杂质,但在稳定性存储期间,根据表9确定降解。

[0371] 结果

[0372] 最初,辊压制机设置有带有锯齿形表面的冲头型辊,而模型辊则具有光滑的表面。光滑辊上的抓力不足,因此辊压制不起作用。然后将光滑的冲头型辊换成带有锯齿形表面的辊,并通过该设置完成了整个实验设计。重新进行前两个实验,但在此称为N5和N8。

[0373] 辊压制表征

[0374] 通过确定每个批次的包封密度(ED),然后计算带的相对密度(RD),研究了辊压制工艺。

[0375] 确定粉末和颗粒的堆积密度(分别为PDB和GBD),以便在按比例放大工艺时了解填充体积。然而,还计算出了密度增加值(DI),其作为辊压制单元操作过程中材料致密化的量度。批次N1以致密化极低而突出,而批次N6的堆积密度提高了75%。与其它两个中心点相

比,N11是一个明显的异常值。

[0376] 最后,确定了辊压制单元操作后残留的细末的量。据信,批次之间的细末差异是一个相关度量,但是由于侧面密封件的磨损,本研究中使用的小型设备的细末总体水平较高。

[0377] 流动性确定

[0378] 使用三种不同的方法对最终共混物的流动性进行了分析(表11)。渗透性是最终共混物的内聚性的量度,而壁摩擦角决定了共混物的粘合性。最后,质量流速是共混物流动性的直接量度。

表 11. 最终共混物的流动性			
实验名称	质量流速 [g/s]	壁摩擦角 [°]	渗透性@ 50 kPa x10 ⁹ [cm ²]
N1	14.8	25.1	90
N2	9.5	ND	14
N3	9.8	ND	115
N4	4.0	30.2	17
N5	10.4	ND	84
N6	4.0	29.7	14

表 11. 最终共混物的流动性			
实验名称	质量流速 [g/s]	壁摩擦角 [°]	渗透性@ 50 kPa x10 ⁹ [cm ²]
N7	14.6	23.8	78
N8	9.5	ND	10
N9	11.9	ND	39
N10	12.5	28.7	40
N11	5.5	ND	35
ND: 未测定			

[0381] 药品表征

[0382] 表12显示了最相关的物理片剂特性。CPnorm是生产拉伸强度为2.0MPa的片剂所需的压制压力的近似值。质量变化性是10个片剂的重量的相对标准偏差。从表12中的数据可以明显看出,所有批次的质量变化性均小于或等于1.0%。

[0383]

表 12. 所有批次的物理片剂特征		
实验名称	CPnorm [MPa]	质量变化性 [% RSD]
N1	126	0.54
N2	136	1.03
N3	295	0.77
N4	N/A	N/A
N5	172	0.41
N6	202	0.86
N7	121	0.49
N8	188	0.79
N9	163	0.71
N10	161	0.33
N11	150	0.90
批次 N4 不能被压缩为片剂。		

[0384] 表13列出了所有批次的溶出度数据。所有批次在15分钟内的溶出度均达到85%，且对于除N1以外的所有批次，所有化合物A在10分钟或更短的时间内释放。

[0385]

时间 [min.]	N1	N2	N3	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11
5	69	89	89	106	92	99	90	119	130	134
10	85	94	99	109	96	101	96	129	136	139
15	93	95	101	109	97	102	97	132	136	139
20	97	95	101	109	97	102	97	133	136	139
25	99	95	101	109	97	102	97	134	136	139
30	101	95	101	109	97	102	97	134	136	139
45	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
60	103	96	101	109	98	102	98	135	137	139
75	103	96	102	109	98	102	98	136	137	140
90	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
105	104	97	102	110	98	102	98	136	137	140
120	104	97	102	110	99	102	98	137	138	140
135	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140
150	104	98	102	110	99	102	99	138	138	140

[0386] 将六批选定的批次放入稳定性存储器中,并对溶出度进行分析。1个月后,只有N1受各种存储条件的影响,参见表14、表15和表16。

[0387]

实验名称	起始	25/60 开放	40/75 封闭	40/75 开放	50/XX 开放
N1	85	66	71	75	67
N2	94	96	95	94	97
N5	109	108	110	110	108
N6	96	97	96	97	97
N8	96	96	96	96	97

[0388]

实验名称	起始	25/60 开放	40/75 封闭	40/75 开放	50/XX 开放
N10	97	93	94	96	98

表 15. 在 30 分钟的溶出稳定性结果。1 个月后的时间点。

实验名称	起始	25/60 开放	40/75 封闭	40/75 开放	50/XX 开放
N1	101	94	96	97	92
N2	95	97	96	95	97
N5	109	109	110	110	109
N6	97	98	97	97	98
N8	97	97	97	96	98
N10	97	96	97	96	98

[0389]

表 16. 在 150 分钟的溶出稳定性结果。1 个月后的时间点。

实验名称	起始	25/60 开放	40/75 封闭	40/75 开放	50/XX 开放
N1	104	103	102	103	104
N2	98	98	98	98	99
N5	110	109	110	111	109
N6	99	100	100	100	99
N8	99	99	100	99	99
N10	99	98	99	98	99

[0390]

[0391] 还在各种条件下收集了来自1个月稳定性存储的有机杂质数据。在5/XX和25/60下的储存之间没有发现显著差异,总体上较低的载药量导致降解增加。40/75和50/XX下的降解均显著。

[0392] 捕获制造工艺中每个步骤的SEM图像,以更好地了解工艺路线对最终药品的影响。图5显示了使用SEM图像捕获的制造工艺的步骤。图6显示了从制造工艺的每个步骤中选择的SEM图像。根据本文提供的结果和来自不同步骤的材料的图像,得出的结论是,研磨共混物步骤和助流剂共混物步骤对药品的质量几乎没有好处,但在考虑商业药品实施方案时,将它们从制造路线中排除会改善该药品的可制造性方面。

[0393] 图7显示了所有批次的最终共混物的粒度分布(PSD)。所有分布都是三峰的。在10 μ m以下有一个峰,这很可能与未压制的API有关。最突出的峰刚好超过100 μ m,这与未压制的材料有关。最后一个峰涉及最终共混物中颗粒的数量。

[0394] 除N1外(其仍显示快速溶出),所有测试批次的溶出均立即进行。除批次N1在储存1个月后溶出度显著下降外,药物释放在储存过程中基本不受影响。但是,在每种情况下,在20分钟内达到约85%的溶出。

[0395] 统计评估

[0396] 使用多元线性回归评估所有结果,以建立与实验设计的因素相关的每个响应的模型。如前所述,与其它两个中心点N9和N10相比,批次N11是一个异常值。为了构建任何相关模型,必须从所有模型中排除N11的结果。由于N1是大多数因素水平较低的极端角,所以必

须从PSD模型以及与之相关的模型(例如颗粒密度)中排除N1。最后,必须从所有最终药品的模型中排除批次N4,因为无法从该批次生产片剂。

[0397] 表17中总结了最相关的模型。相关系数 R^2 为数据拟合模型的程度的描述。交叉联系系数 Q^2 是模型预测能力的描述。正列和负列按重要性顺序列出了对模型重要或近乎重要的因素。例如,对于粉末密度,DCPD是增加粉末密度的最有影响力的因素。化合物A的量对模型有负面影响,这意味着制剂中化合物A的量的增加将导致粉末堆积密度的降低。

[0398]

响应	R2	Q2	正	负	排除
粉末密度	0.991	0.915	DCPD, SiO2, NaSG	API	N11
相对密度	0.681	0.418	API, GlyBeh		N1, N11
颗粒密度	0.779	0.598	GlyBeh, SiO2		N1, N11
密度增加	0.987	0.953	API, GlyBeh	DCPD	N1, N11
D[0.5]	0.923	0.311	GlyBeh, SiO2, RP	DCPD	N1, N11
跨度	0.958	0.510	GlyBeh, RP	APIP, DCPD, NaSG	N1, N11
质量流速	0.891	0.795	SiO2	API	N11
渗透性	0.905	0.826		API	N11
CPnorm	0.820	0.268	DCPD, GlyBeh	SiO2	N4, N11
溶出1个月 40/75	0.996	0.959	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4,

[0399]

响应	R2	Q2	正	负	排除
开放					N7, N11
溶出1个月 40/75 开放	0.996	0.969	API, NaSG	GlyBeh	N3, N4, N7, N11
RRT 0.68 1个月	0.848	0.405	SiO2	API	N4, N6, N9, N11
RRT 1.38 1个月	0.827	0.718		API	N4, N6, N9, N11
总降解 (degr)	0.878	0.535	SiO2	API	N4, N6, N9, N11
降解@ 25/60	0.860	0.698		API	N4, N6, N9, N11
降解@ 40/75	0.945	0.591	SiO2	API, NaSG	N4, N6, N9, N11

[0400] 崩解剂量的增加改善了溶出。因为唯一显示出稍微较低的药物释放曲线的批次是最低崩解剂水平的一批,所以高于该水平的崩解剂的量就足够了。API的量的增加对整体溶出也有好处,而润滑剂的增加对溶出有不利影响。载药量也降低了流动性,但对溶出有积极作用。

[0401] 至于药品的降解, SiO2导致某些峰的降解增加,而如预期的那样,载药量的降低也增加了整体降解(见图8)。

[0402] 赋形剂水平的选择

[0403] DCPD对某些响应具有较小的负面影响,但是需要控制制剂的应变速率敏感性,因

此得出结论,将DCPD保持在20%的中心点水平。NaSG有利于药物释放,但中心水平足以确保15分钟内完全溶出。润滑剂山嵛酸甘油酯对压制性能和溶出度有负面影响,但对辊压制有积极影响。

[0404] 最具影响力的赋形剂是二氧化硅。在这项研究中,使用了水合二氧化硅(Syloid 244FP)。基于本文的结果,SiO₂对降解具有负面影响。然而,SiO₂改善了制剂的流动性和压制性能。在最低载药量时,建议在制剂中不包含SiO₂,但是随着载药量的增加,SiO₂的水平也增加。

[0405] 实施例4-润滑剂筛选

[0406] 研究了不同的润滑剂和量。检验了三种润滑剂,其分别是山嵛酸甘油酯(GlyBeh)、硬脂酸镁(MgSt)和硬脂酸(StAc)。通过直接压缩或使用干法制粒工艺生产片剂。在分析了直接压缩的低剂量片剂的有机杂质后,StAc被排除在研究之外,因为该制剂显示出比其它两种制剂稍差的降解曲线。

[0407] 研究了三种不同的润滑剂(GlyBeh、MgSt和StAc),并以三种不同的剂量强度(5、25和65mg)生产了片剂。低剂量片剂在三种不同的条件下储存,即在40°C/75RH(封闭)、50°C(开放)和50°C/75RH(开放)下储存。然后选择了两种润滑剂(GlyBeh和MgSt),生产了两种不同的剂量强度(5和45mg)。最终,以三种不同的剂量强度(4.8、24和43毫克)生产了具有最终润滑剂GlyBeh的片剂。最终制剂的载药量为1.3%至11.4%,考虑到纯度,其相当于1.2%至10.7%。研究了片剂的稳定性,并将其储存在五个不同的条件下,该五个不同的条件分别为-20°C、25°C/60RH、30°C/75RH、40°C/75RH和50°C。

[0408] 表19中提供了该研究所用的材料。

表 19. 实施例 4 中使用的材料			
名称	缩写	供应商	级别
化合物 A	API	AstraZeneca	C628/1 ^a , C628/2 ^b , C610/2 ^c
微晶纤维素	MCC	FMC BioPolymer	Avicel PH-102
磷酸氢钙二水合物	DCPD	JRS Pharma	Emcompress
[0409] 羟基乙酸淀粉钠	NaSG	JRS Pharma	Explotab
二氧化硅	SiO ₂	Grace	Siloid 944 FP
山嵛酸甘油酯	GlyBeh	Gattefossé	Compritol 888 ATO
硬脂酸	StAc	Peter Greven	Ligamed SA-1-V
包衣预混物 ^d	Coat	Ashland	Aquarius Prime Brown BAP 312542

表 19. 实施例 4 中使用的材料			
名称	缩写	供应商	级别
[0410]	^a 第一润滑试验; ^b 第二润滑试验; ^c 第三润滑试验; ^d 预混物包含羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛和氧化铁红、氧化铁黄和氧化铁黑		

[0411] 设备和设置

[0412] 片剂是使用辊压制 (RC) 制造的。然而,在第一润滑试验中,除5mg1% IG GlyBeh制剂外,将制剂直接压缩。所有其它批次均使用RC生产。用于由RC制造的制剂的制药单元操作是共混、共研磨、共混、辊压制、研磨、最终共混和压制,对于直接压缩制得的片剂,制造步骤是共混、共研磨、最终共混和压制。在支持性稳定性试验中的片剂也被膜包衣。表20中列出了所有设备和设置。

加工	设备	设置
共混	Turbula T2C	2L 容器尺寸, 30 rpm, 10 + 5 ^a 或 10 ^b 分钟
共研磨	Quadro Comil U5	带有圆形开口的 813 μm 筛, 1500 rpm
辊压制	Vector TFC-Labo	有效辊宽度 14 mm, 锯齿形凹凸辊, 辊速度 3 rpm, 进给螺杆速度 21-24 rpm, 辊压力 5-6 MPa
研磨	Vector TFC-Labo	研磨速度 143 rpm, 筛尺寸 1.29 mm
最终共混	Turbula T2C	2L 容器尺寸, 30 rpm, 10 min
压制	Korsch EK0 ^a Korsch XL 100 ^b	模具 10 mm 圆形, 目标片剂重量 400 mg B 型模具, 重力进给器, 10 毫米圆形模具, 2 或 5 个冲头, 压制速度 20 rpm, 填充凸轮 4-10 或 8-14, 目标片剂重量 400 mg
包衣	Vector LDCS	盘转速 25 rpm, 盘尺寸 0.5 L, 空气流速 60 m ³ /h, 出风温度 40°C, 目标增重百分比 3%

^a 第一润滑试验; ^b 第二润滑试验

[0414] 共混I

[0415] 在第一共混步骤中, 将 API、MCC、DCPD、NaSG 和 SiO₂ (若存在) 在 2L 容器中以 30rpm 的速度混合 10 分钟。

[0416] 共研磨

[0417] 将粉末共混物研磨以更好地将二氧化硅分散在共混物中, 确保后续单元操作有足够的流动。使用 813 μm 的筛以确保初级颗粒保持完整, 并使用 1500rpm 的速度使施加在材料上的能量保持较低。在共研磨步骤之后, 没有发现成分的物理变化。

[0418] 共混II

[0419] 在第二共混步骤中, 添加了润滑剂总量的 50% (对于第一润滑试验, 添加了润滑剂总量的 60%)。通过 0.5 毫米筛将润滑剂添加至较少量的共混物 I 中来制备预共混物。将预共混物手动混合并添加至共混物 I 中, 然后在 30rpm 下共混 5 分钟 (第一润滑试验) 或 10 分钟 (第二润滑试验和支持性稳定性)。取出样品 (RC 共混物) 进行分析。

[0420] 辊压制和研磨

[0421] 然后根据表 20 中的设置对共混物进行辊压制。在此工艺期间收集带样品。带和细末经过称重和研磨。

[0422] 最终共混

[0423] 在最后共混时, 添加了润滑剂总量的剩余 50% (第一润滑试验为 40%)。通过 0.5 毫米的筛将润滑剂加入到较少量的颗粒中来制备预共混物。将预共混物手动混合并添加到剩余的颗粒中, 然后以 30rpm 的速度共混 10 分钟。取出最终共混物的样品进行分析。

[0424] 压制

[0425] 所有批次的片剂重量均为400mg。第一润滑试验使用Korsch EK0进行压制,其它两个试验使用Korsch XL-100进行压制。通过在第二润滑试验中以不同的压制力(低、中和高)将片剂压制,来研究压制曲线。在每个压制力下,测量片剂的厚度和断裂力,以建立那些IPC和压制力之间的关系。剩余的材料被压制成拉伸强度为2MPa的片剂,对于第一润滑试验和支持性稳定性中的所有材料都是如此。

[0426] 膜包衣

[0427] 根据表20中的设置,使用Vector LDCS将来自支撑稳定性试验的片剂包衣Ashland预混物。将预混物以在纯净水中的10-15%固体悬浮液形式施用。添加的量相当于每片约4.8mg/cm²增重。

[0428] 分析和响应

[0429] 流动函数系数和壁摩擦角

[0430] 使用舒尔茨(Schulze)环形剪切测试仪分析混合II后取出的粉末共混物的流动函数系数(ffc)和壁摩擦角。表21列出了使用的设置,对于支持性稳定性试验的共混物,该测试进行了一次,而对于其它试验,该测试进行了两次。流动函数系数根据Jenike分类。固体的储存和流动,如表22所示。

[0431]

表21.舒尔茨环形剪切测试仪的设置		
	流动函数系数	壁摩擦角
池	池体积: 31.37 cm ³	壁摩擦池
控制文件	4000 Pa PreShear.ctf	4000 Pa PreShear wall test.ctw
剪切之前的负荷(Pa)	4000	4000
剪切时的负荷(Pa)	1000	4000
	1400	3200
	2000	2400
	2600	1200
	1000	800
		400
壁摩擦样品	0.02或0.85 Ra ^a	
支持盘	10	
^a Ra 0.85用于支持性稳定性试验, Ra 0.2用于其它制剂。		

Ffc	分类
< 1	不流动
1-2	非常粘合
2-4	粘合
4-10	容易流动
> 10	自由流动

[0432]

[0433] 粉末密度

[0434] 使用AccuPyc 1330按以下设置分析了支持性稳定性试验中共混物II的真实密度：10ml样品池,10次吹扫填充压力为19.5psi的吹扫,10次运行填充压力为19.5psi的运行,平衡速率0.02psi/min,但对于4.8mg制剂例外,其使用20次吹扫和20次运行。运行两次重复。

[0435] 带密度

[0436] 使用GeoPyc 1360包封密度分析仪测量带的包封密度。使用以下设置一式两份进行分析:样品室直径25.4mm,循环数5,固结力51N和转换系数0.5153cm³/mm。

[0437] 片剂性质

[0438] 使用Erweka Multichck Turbo 3片剂测试仪分析来自第二润滑试验和支持性稳定性试验的片剂的重量、厚度和断裂力(第二润滑试验的片剂n=10,支持性稳定性的片剂n=20)。生成的数据用于计算重量变化(%RSD)和片剂抗张强度。

[0439] 有机杂质

[0440] 通过对每个样品在由水:乙腈50/50(v/v)组成的、添加了0.03%TFA的稀释剂中溶解的5个片剂进行UPLC梯度洗脱分析,来研究来自第一润滑试验的5mg片剂(EB15-329701、EB15-329706和EB15-329704)的降解产物。样品浓度为0.1-0.5mg/mL。色谱柱长50mm或100mm,内径为2.1mm,并装有Waters Acquity BEH C18颗粒1.7μm。两种流动相组分分别为:0.03%在水中的TFA和0.03%在乙腈中的TFA。应用线性梯度洗脱和等度洗脱的组合,总分析时间为18分钟。样品杂质曲线后,在227nm处进行UV检测。

[0441] 溶出

[0442] 分析来自第一润滑试验(EB15-329701、EB15-329706、EB15-329704、EB15-329703和EB15-329707)的剂量强度为5和65mg的片剂的溶出。使用USP装置2在50rpm的转速在37°C、0.1M的HCl中使用三个片剂进行溶出试验。在第5、10、15、20、25、30、45、60、75、90、105和120分钟取出样品。在测试结束时,转速增加至200rpm并一直进行下去,并在135和150分钟进行了额外的测量。表23中显示了所用设置的更多信息。

参数	设置
仪器	自动化的溶出工作站, 多剂量 G3

[0443]

参数	设置
中位数体积(mL)	1000
光程长度(mm)	10
[0444] 量化波长(nm)	226 nm (5 mg), 277 nm (65 mg)
背景修正波长(nm)	350 nm
取样过滤器	Millipore 自动化兼容的 25 mm 针筒式过滤器, APFB 0.1 μm 过滤器(玻璃纤维预过滤器)
取样体积(mL)	20 (再循环回容器中)

[0445] 来自第一润滑试验 (EB15-329701、EB15-329706和EB15-329704) 的5mg制剂的辊压制不起作用,因为粉末没有粘附在辊上,无法形成坚固的带。这表明制剂的过度润滑,其中壁摩擦角也同样表明。由于辊压制的问题,将所有5mg制剂直接压缩,并分析所得片剂的稳定性降解。有机杂质的结果表明,就降解产物而言,StAc是最差的选择,而GlyBeh的性能最好,紧随其后的是MgSt。

[0446] 在分析了低剂量制剂的有机杂质后,将StAc排除在研究范围之外,并用GlyBeh和MgSt生产了高载药量的制剂(65mg)。这些批次的辊压制进行的相当好。含MgSt的制剂进行辊压制没有困难,但对于含GlyBeh的制剂,存在粉末覆盖辊的问题,这表示处于润滑状态(WFA=28°)。在工艺期间,必须停止RC工艺,且必须清洁辊。

[0447] 所有批次的溶出曲线表明,GlyBeh具有最快的溶出曲线,其次是MgSt和StAc。

[0448] 由于最初的5mg制剂过度润滑,因此生产了不含润滑剂和助流剂的新的5mg制剂。该制剂的辊压制也不起作用,辊吱吱作响,表明处于润滑状态。添加1%的颗粒内GlyBeh,辊压制进展顺利(EB16-257401)。然而,带太细(相对密度<0.5),并需进一步研究辊压制机的润滑剂的量和不同加工参数的实验。

[0449] 在第二润滑试验中,使用GlyBeh和MgSt作为润滑剂,生产了剂量强度为5和45mg的制剂。除45mg GlyBeh制剂外,这些批次的辊压制进展顺利。粉末在辊的孔口中形成堵塞,必须停止RC工艺,且必须清洁漏斗和辊。当进料器螺杆速度从24rpm降低到21rpm且仅添加一小部分材料时,RC工艺以令人满意的方式进行。片剂表征的数据表明,含MgSt的片剂的拉伸强度低于含GlyBeh的片剂。因此,根据制造过程中的经验以及与MgSt相比GlyBeh具有更好的溶出曲线和片剂拉伸强度的事实,选择GlyBeh作为最终的润滑剂。

[0450] 支持性稳定性

[0451] 讨论了3个月储存后的崩解、溶出和有机杂质。使用Erweka ZT32(n=3,MilliQ水,37°C,无盘)进行崩解分析。

[0452] 结果

[0453] 带密度和粉末密度

[0454] 表24中显示了平均带密度和粉末密度的结果。

试验	样品	批次ID	粉末密度 [g/mL]	带密度 [g/mL]
第一润滑试验	5 mg w/o 润滑剂	NA	NT	1.14
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	0.82
	65 mg MgSt	EB15-329707	NT	1.09 ^a
第二润滑试验	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	0.92
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	NT	0.94
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	1.05 ^a
	45 mg MgSt	EB16-024904	NT	1.07 ^a
支持性稳定性	4.8 mg GlyBeh	EB16-029123	1.73	1.02
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	1.70	0.96
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	1.67	1.14
NT未测试; ^a 一次测量				

[0455]

[0456] 流动函数系数和壁摩擦角

[0457] 共混物II的流动函数系数和壁摩擦角的结果示于表25中。根据Jenike的分类系统,所有共混物II被分类为容易流动 (ffc 4-10) 或自由流动 (ffc>10)。

试验	样品	批次ID	流动函数系数	壁摩擦角 [°]
第一润滑试验	5 mg w/o 润滑剂	EB15-329701	15.5	13.9 ^a
	5 mg 1% GlyBeh	EB16-257401	NT	20.6 ^a
	5 mg 无润滑剂	NA	NT	18.6 ^a
	25 mg GlyBeh	EB15-329702	8.36	17.3 ^a
	65 mg GlyBeh	EB15-329703	6.83	27.9 ^a
	5 mg MgSt	EB15-329706	23.6	11.7 ^a
	65 MgSt	EB15-329707	7.25	19.1 ^a

[0458]

试验	样品	批次ID	流动函数系数	壁摩擦角 [°]
	5 mg StAc	EB15-329704	21.4	14.2 ^a
	65 mg StAc	EB15-329705	7.95	21.5 ^a
第二润滑试验	5 mg GlyBeh	EB16-024901	NT	11.2 ^a
	5 mg MgSt	EB16-024902	NT	10.9 ^a
支持性稳定性	4.8 mg GlyBeh	EB16-029123	16.0	27.7 ^b
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	14.1	28.1 ^b
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	10.6	31.1 ^b
NT未测试; ^a Ra 0.2; ^b Ra 0.85				

[0459]

[0460] 片剂表征

[0461] 片剂性质的结果在表26中总结为平均值。在图9中,绘制了来自第二润滑试验的片剂的压制压力和拉伸强度的图。

[0462] 来自第二润滑试验的片剂的平均片剂重量较高。支持性稳定性试验的平均片剂重量接近标称值,并且对于24和43mg片剂,片剂重量变化率(%RSD)较低(0.6-1.1%),而低剂量的片剂重量变化率较高(3.6%)。关于来自支持性稳定性试验的片剂的压制,所有批次都

具有相当好的流动性,但对冲头分离和填充深度(fill depth)的调节很敏感。

[0463]

试验	样品	批次ID	压制力 [kN]	归一化的压制压力 [MPa]	拉伸强度 [MPa]	片剂重量 [mg]	%RSD 片剂重量	片剂高度 [mm]
第二润滑试验	5 mg GlyBeh	EB16-024901	8.7	133	1.71	397.2	3.14	4.56
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	12.9	127	2.66	417.7	1.43	4.60
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	24.9	179	3.66	416.2	1.38	4.45
	5 mg GlyBeh	EB16-024901	30.4	190	4.21	418.2	1.34	4.36
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	8.7	106	2.15	415.7	1.23	4.72
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	20.7	278	1.95	420.3	1.84	5.01
	45 mg GlyBeh	EB16-024903	38.5	245	4.13	416.5	1.27	4.35
	5 mg MgSt	EB16-024902	9.1	169	1.41	420.0	1.36	4.85
	5 mg MgSt	EB16-024902	12.1	188	1.69	420.7	1.83	4.81
	5 mg MgSt	EB16-024902	12.5	164	2.00	416.3	1.41	4.63
	5 mg MgSt	EB16-024902	14.2	161	2.31	413.5	1.60	4.44
	5 mg	EB16-024902	14.7	176	2.19	422.3	1.71	4.69

[0464]

试验	样品	批次ID	压制力 [kN]	归一化的压制压力 [MPa]	拉伸强度 [MPa]	片剂重量 [mg]	%RSD 片剂重量	片剂高度 [mm]
	MgSt							
	45 mg MgSt	EB16-024904	17.5	227	2.02	424.7	4.70	4.50
	45 mg MgSt	EB16-024904	29.8	302	2.59	425.4	3.41	4.36
支持性稳定性	4.8 mg GlyBeh	EB16-029123	10.0	111	2.37	396.2	3.61	4.39
	24 mg GlyBeh	EB16-029130	12.0	128	2.45	398.5	0.63	4.42
	43 mg GlyBeh	EB16-029134	12.0	137	2.29	403.5	1.06	4.42

[0465] 有机杂质

[0466] 对来自储存在40°C/75(封闭)、50°C(开放)和50°C/75(开放)1个月的第一润滑试验(EB15-329701、EB15-329706和EB15-329704)中的具有三种不同的润滑剂GlyBeh、StAc和MgSt的5mg片剂的降解产物曲线进行分析。在上述环境中存放3个月后,还对含有GlyBeh作为润滑剂的片剂进行了有机杂质的分析。

[0467] 在所有三种5mg片剂类型中,与API中的杂质曲线相对应,零时间的有机杂质为0.7%。因此,药品制造过程不会增加降解产物。

[0468] 在40°C/75% RH(封闭)储存1个月,得到有机杂质总量为0.9%(GlyBeh)、1.0%(StAc)和1.1%(MgSt)。若减去API的贡献,有机杂质水平的增加为0.2%(GlyBeh)、0.3%

(StAc)和0.4% (MgSt)。

[0469] 在50°C (开放) 储存1个月,得到有机杂质总量为2.8% (GlyBeh)、6.7% (StAc)和3.0% (MgSt)。若减去API的贡献,有机杂质水平的增加为2.1% (GlyBeh)、6.0% (StAc)和2.3% (MgSt)。杂质的增加主要由接近化合物A峰的峰组成。在所有三种片剂中,杂质AZ13701214增加约0.1%,而在StAc片剂中,在7.7分钟洗脱的两种非对映异构体均显著增加。

[0470] 在50°C/75%RH (开放) 储存1个月,得到总有机杂质水平为4.8% (GlyBeh)、5.0% (StAc)和4.5% (MgSt)。若减去该物质的贡献,有机杂质水平的增加为4.1% (GlyBeh)、4.3% (StAc)和3.8% (MgSt)。合成杂质AZ13701214以及靠近化合物A峰的峰以及在12分钟时较晚洗脱出的杂质均增加。

[0471] 在三种不同条件下储存1个月,有机杂质的结果表明,与其它两种制剂相比,以StAc作为润滑剂的制剂降解性能略差。

[0472] 还分析了在40°C/75% (封闭)、50°C (开放)和50°C/75%RH (封闭)中存放3个月,以GlyBeh作为润滑剂(EB15-329701)的5mg片剂的降解产物。在40°C/75%RH (封闭)存放3个月,杂质总量从零时间的0.7面积%增加至1.4面积% (0.7面积% (零时间) -0.9面积% (1个月) -1.4面积% (3个月))。3个月后,RRT 0.79处的AZ13701214从0.3面积%增加至0.5面积%。在相同条件下,RRT 1.31处的一种甲酰胺/非对映异构体AZ13785488已从0.2面积%略微增加至0.3面积%。

[0473] 在50°C (开放)中存储3个月,总杂质从零时间的0.7面积%增加至4.4面积% (0.7的面积% (零时间) -2.8的面积% (1个月) -4.4的面积% (3个月))。其主要为化合物A主峰增加之后洗脱的杂质。RRT 1.05处的杂质从零时间的<0.05面积%增加至3个月后的1.0面积%。RRT 1.30和RRT 1.31的甲酰胺非对映异构体AZ13785488和AZ13910537分别从0.2面积%增加至0.7面积%和0.8面积%。

[0474] 在50°C/75%RH (开放) 储存3个月,总杂质从零时间的0.7面积%增加至9.9面积% (0.7面积% (零时间) -4.8面积% (1个月) -9.9面积% (3个月))。在这些条件下,可看到在化合物A主峰之前和之后洗脱的杂质增加。RRT为0.79处的杂质AZ13701214,例如,从零时间的0.3面积%增加至3个月后的2.5面积%。储存3个月后,在RRT 0.9和1.1处洗脱的其它杂质从零时间的<0.05面积%增加至约1.4面积%。

[0475] 合成副产物AZ13905472仅在AZ13701214前面的RRT 0.76处洗脱,在227nm处具有低UV吸收率,显示不受不同片剂组成和储存条件的影响。

[0476] 在40°C/75%RH封闭储存3个月,有机杂质的总量增加了0.5面积%。在50°C开放储存3个月杂质总量增加了3.7面积%,在50°C/75%RH储存增加了9.2面积%。

[0477] 溶出

[0478] 第一润滑试验

[0479] 图10和图11显示了来自第一润滑试验的片剂的溶出曲线。在图10中,显示了5mg片剂(EB15-329701、EB15-329706和EB15-329704)在起始条件下以及在40°C/75%RH储存1个月后的结果。在图11中,显示了起始状态下的65mg片剂(EB15-329703和EB15-329707)的结果。对于两种剂量强度,溶出迅速,在10分钟内溶出达80%。

[0480] 支持性稳定性-有机杂质

[0481] 对于4.8、24和43mg,表27、表28和表29分别列出了在-20°C、25°C/60、40°C/75和50°C储存1个月和3个月的片剂中有机杂质的分析结果。所有可检测的峰均在规格范围内。

[0482]

4.8 mg		-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C	-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C
			RH	RH			RH	RH	
	起 始	1个月	1个月	1个月	1个月	3个月	3个月	3个月	3个月
AZ13701214	< 0.05	NT	< 0.05			< 0.05	< 0.05		< 0.05
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.08	ND	ND	ND	ND
AZ13785488	0.14	NT	0.15	0.20	0.36	0.13	0.13	0.24	0.14
AZ13910537	0.13	NT	0.14	0.18	0.27	0.13	0.13	0.21	0.32
总计	0.95	NT	0.95	1.11	1.74	0.87	0.85	1.46	2.33

[0483]

		25°C/60%	40°C/75%	25°C/60%	40°C/75%
		RH	RH	RH	RH
	起 始	1	1	3个月	3个月
AZ13701214	< 0.05	NT	0.05	< 0.05	0.13
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.05
AZ13785488	0.12	NT	0.14	0.14	0.17
AZ13910537	0.11	NT	0.13	0.12	0.15
总计	0.89	NT	0.96	0.81	1.16

[0484]

		-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C	-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C
			RH	RH			RH	RH	
	起 始	1个月	1个月	1个月	1个月	3个月	3个月	3个月	3个月
AZ13701214	< 0.05	NT	< 0.05	0.05	0.16	< 0.05	< 0.05	0.13	0.22
AZ14102478	ND	NT	ND	ND	0.07	ND	ND	0.06	0.11
AZ13785488	0.11	NT	0.13	0.14	0.16	0.114	0.12	0.15	0.17
AZ13910537	0.11	NT	0.11	0.13	0.15	0.10	0.11	0.13	0.16

[0485]

		-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C	-20°C	25°C/60%	40°C/75%	50°C
			RH	RH			RH	RH	
总计	0.82	NT	0.94	0.93	1.22	0.77	0.79	1.08	1.31

[0486] 溶出

[0487] 在表30中,给出了所有剂量强度在起始状态和在-20°C、25°C/60、40°C/75和50°C储存三个月后的溶出结果。结果表示为3次测量的平均值(起始状态为6次),报告的值为15分钟时的读数。对于所有剂量强度,溶出在所有条件下是迅速的,在15分钟时,所有批次的溶出接近100%。

表30. 在3个月的储存后的溶出(%标签声明)

剂量[mg]	起始	-20°C	25°C/60% RH	40°C/75% RH	50°C
4.8	103	98	98	98	99
24	94 ^a	98	100	98	99
43	96 ^b	99	99	100	100

^a该测试使用未包衣的片剂和改良方法, 900 mL介质和50 rpm代替1000 mL介质和75 rpm进行。

^b 2次测量

[0488]

[0489] 崩解

[0490] 在表31中, 将包衣片剂在五个不同条件下保存3个月的崩解时间的结果表示为三个片剂的最大值。所有批次的崩解时间都很快(在4分10秒内), 时间随着载药量的增加和温度/湿度的增加而增加。

表31. 在起始阶段和3个月的储存后的崩解时间

剂量[mg]	起始	-20°C	25°C/60% RH	30°C/75% RH	40°C/75% RH	50°C
4.8	19 ^a	64	70	70	94	115
24	20 ^a	70	62	76	100	144
43	33 ^a	90	95	121	145	247

^a 未包衣的片剂

[0491]

[0492] 将基于无功能的、美学的羟丙基甲基纤维素的膜包衣用作包衣剂。为了确保良好的包衣覆盖率, 无论片剂大小如何, 膜包衣的量均根据片剂表面积而变化。约4.8mg/cm²的膜包衣被施加在药品上, 相当于400mg的片剂芯(本文使用的10mm普通凹面圆)的3%和300mg的片剂芯(9mm的普通凹面圆)的3.3%。

[0493] 表32中示出了三种制造的支持性稳定性批次的组成。

表32. 化合物A支持性稳定性批次的组分

组分	4.8 mg制剂中的 量[%]	24 mg制剂中的量[%]	43 mg制剂中的量[%]
化合物A	1.2 ^a (1.3) ^b	6.0 ^a	10.7 ^a (11.4) ^b
微晶纤维素	72.7	65.8	59.3
磷酸氢钙二水合物	20.0	19.8	19.7
羟基乙酸淀粉钠	4.0	4.0	3.9
胶体二氧化硅	0.0	0.15	0.30
山嵛酸甘油酯	2.2	4.3	6.1

^a考虑到AZD7896游离碱的纯度, 调整原料药的量

^b不考虑纯度的原料药的量

[0494]

[0495] 实施例5-示例性组合物

[0496] 对于400mg片剂,剂型包含45mg化合物A(对于400mg片剂将具有11.25%的载药量)和5mg化合物A(对于400mg片剂将具有1.25%的载药量)。由于最低的可能剂量是5mg,因此对于相同的400mg芯重量,载药量需要为1.25%。该药品包含作为原料药的化合物A,作为稀释剂的微晶纤维素,磷酸氢钙二水合物,作为崩解剂的羟基乙酸淀粉钠,作为助流剂的二氧化硅和作为润滑剂的山嵛酸甘油酯。将在颗粒内和颗粒外都添加山嵛酸甘油酯。为了提供尺寸匹配的药物用于临床研究,二氧化硅和山嵛酸甘油酯会随载药量的变化而变化,以在保持良好的药品稳定性的同时平衡制剂的内聚性和粘附性。而且,改变微晶纤维素的量以获得药品的目标重量以及校正原料药的纯度。根据表33计算各组分的量。片剂芯的组成如表34所示。

组分	量[%]
化合物A	剂量[mg]/芯重量[mg] × 100
微晶纤维素	100 - 其它组分的加和[%]
磷酸氢钙二水合物	20.0
羟基乙酸淀粉钠	4.0

组分	量[%]
二氧化硅	$0.03 \times \text{化合物A} [\%] - 0.05$ (0.00, 若化合物A $\leq 1.67\%$)
山嵛酸甘油酯	$0.36 \times \text{化合物A} [\%] + 1.5$
包衣	4.8 [mg/cm ²]

组分	按最低载药量片剂芯的量	按最高载药量片剂芯的量
	[%]	[%]
化合物A	1.2 ^a	11.4 ^a
微晶纤维素	72.9 ^a	58.7 ^a
磷酸氢钙二水合物	20.0	20.0
羟基乙酸淀粉钠	4.0	4.0
二氧化硅	0.0	0.3
山嵛酸甘油酯	1.9	5.6

^a 为了考虑纯度而调整的

[0500] 图12和下表35、36、37和38中提供了化合物A的示例性组合物,例如10mg、25mg和40mg组合物。

[0501]

表 35. 示例性的 10 mg 制剂		
组分	每单元的量(mg)	每批次的量(g)
片剂芯		
化合物 A	10.0 ^a	500
微晶纤维素/纤维素, 微晶	210 ^a	10488
磷酸氢钙二水合物/磷酸氢钙二水合物	60.0	3000
羟基乙酸淀粉钠, 型 A	12.0	600
二氧化硅	0.15	7.5
山嵛酸甘油酯/二山嵛酸甘油酯	8.1	405
片剂芯重量	300	15000
片剂包衣		
羟丙基甲基纤维素	6.25 ^b	313 ^b
聚乙二醇/聚乙二醇	1.25 ^b	62.5 ^b
二氧化钛	1.45 ^b	72.5 ^b
氧化铁红/红色氧化铁	0.30 ^b	15.0 ^b
氧化铁黄/黄色氧化铁	0.55 ^b	27.5 ^b
氧化铁黑/黑色氧化铁	0.20 ^b	10.0 ^b
纯净水/水, 纯化的	73.3 ^c	3667 ^c
包衣的片剂重量	310	15500
<p>a 为了考虑化合物 A 游离碱的纯度, 将调整原料药的量。微晶纤维素的量随后将被相应地调整以保持相同的片剂重量。</p> <p>b 可作为专门的包衣预混物, 例如, Aquarius Prime BAP312542 以 10%至 15%于纯净水中的固体悬浮物形式添加。</p> <p>c 纯净水在膜包衣期间用作溶剂/载液, 并在加工过程中被除去。水的量对应于 12% 固体悬浮物的量。</p>		

表 36. 示例性的 10 mg 制剂		
组分	每单元的量(mg)	每批次的量(g)
片剂芯		
化合物 A	10.0 ^a	500
微晶纤维素/纤维素, 微晶	204 ^a	10200
磷酸氢钙二水合物/磷酸氢钙二水合物	60.0	3000
羟基乙酸淀粉钠, 型 A	12.0	600
二氧化硅	0.60	7.5
山嵛酸甘油酯/二山嵛酸甘油酯	13.5	405
片剂芯重量	300	15000
片剂包衣		
羟丙基甲基纤维素	6.25 ^b	313 ^b
聚乙二醇/聚乙二醇	1.25 ^b	62.5 ^b
二氧化钛	1.45 ^b	72.5 ^b
氧化铁红/红色氧化铁	0.30 ^b	15.0 ^b
氧化铁黄/黄色氧化铁	0.55 ^b	27.5 ^b
氧化铁黑/黑色氧化铁	0.20 ^b	10.0 ^b
纯净水/水, 纯化的	73.3 ^c	3667 ^c
包衣的片剂重量	310	15500
<p>a 为了考虑化合物 A 游离碱的纯度, 将调整原料药的量。微晶纤维素的量随后将被相应地调整以保持相同的片剂重量。</p> <p>b 可作为专门的包衣预混物, 例如, Aquarius Prime BAP312542, 以 10%至 15%于纯净水中的固体悬浮物形式添加。</p> <p>c 纯净水在膜包衣期间用作溶剂/载液, 并在加工过程中被除去。水的量对应于 12% 固体悬浮物的量。</p>		

[0502]

表 37. 示例性的 25 mg 制剂		
组分	每单元的量(mg)	每批次的量(g)
片剂芯		
化合物 A	25.0 ^a	1250 ^a
微晶纤维素/纤维素, 微晶	189 ^a	9445 ^a
磷酸氢钙二水合物/磷酸氢钙二水合物	60.0	3000
羟基乙酸淀粉钠, 型 A	12.0	600
二氧化硅	0.60	30
山嵛酸甘油酯/二山嵛酸甘油酯	13.5	675
片剂芯重量	300	15000
片剂包衣		
羟丙基甲基纤维素	6.25 ^b	313 ^b
聚乙二醇/聚乙二醇	1.25 ^b	62.5 ^b
二氧化钛	1.45 ^b	72.5 ^b
氧化铁红/红色氧化铁	0.30 ^b	15.0 ^b
氧化铁黄/黄色氧化铁	0.55 ^b	27.5 ^b
氧化铁黑/黑色氧化铁	0.20 ^b	10.0 ^b
纯净水/水, 纯化的	73.3 ^c	3667 ^c
包衣的片剂重量	310	15500
<p>a 为了考虑化合物 A 游离碱的纯度, 将调整原料药的量。微晶纤维素的量随后将被相应地调整以保持相同的片剂重量。</p> <p>b 可作为专门的包衣预混物, 例如, Aquarius Prime BAP312542, 以 10%至 15%于纯净水中的固体悬浮物形式添加。</p> <p>c 纯净水在膜包衣期间用作溶剂/载液, 并在加工过程中被除去。水的量对应于 12% 固体悬浮物的量。</p>		

[0503]

表 38. 示例性的 40 mg 制剂		
组分	每单元的量(mg)	每批次的量(g)
片剂芯		
化合物 A	40.0 ^a	1250 ^a
微晶纤维素/纤维素, 微晶	174 ^a	8700 ^a
磷酸氢钙二水合物/ 磷酸氢钙二水合物	60.0	3000
羟基乙酸淀粉钠, 型 A	12.0	600
二氧化硅	0.60	30
山嵛酸甘油酯/二山嵛酸甘油酯	13.5	675
片剂芯重量	300	15000
片剂包衣		
羟丙基甲基纤维素	6.25 ^b	313 ^b
聚乙二醇/聚乙二醇	1.25 ^b	62.5 ^b
二氧化钛	1.45 ^b	72.5 ^b
氧化铁红/红色氧化铁	0.30 ^b	15.0 ^b
氧化铁黄/黄色氧化铁	0.55 ^b	27.5 ^b
氧化铁黑/黑色氧化铁	0.20 ^b	10.0 ^b
纯净水/水, 纯化的	73.3 ^c	3667 ^c
包衣的片剂重量	310	15500
<p>a 为了考虑化合物 A 游离碱的纯度, 将调整原料药的量。微晶纤维素的量随后将被相应地调整以保持相同的片剂重量。</p> <p>b 可作为专门的包衣预混物, 例如, Aquarius Prime BAP312542, 以 10%至 15%于纯净水中的固体悬浮物形式添加。</p> <p>c 纯净水在膜包衣期间用作溶剂/载液, 并在加工过程中被除去。水的量对应于 12% 固体悬浮物的量。</p>		

[0504]

[0505] *****

[0506] 贯穿本申请引用的所有文件、专利、专利申请、出版物、产品说明书和方案均出于所有目的通过引用以其整体并入本文。

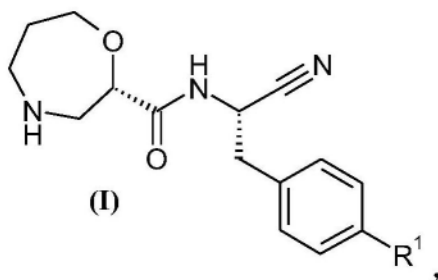
[0507] 在本说明书中说明和讨论的实施方案仅旨在向本领域技术人员传授诸位发明人已知的制造和使用本发明的最佳方式。在不偏离本发明的情况下, 本发明的上述实施方案的修改和变异是可能的, 如本领域技术人员根据上述传授内容所理解的。因此, 应当理解的是, 在权利要求书及其等同物的范围内, 可以按不同于具体描述的方式实施本发明。

[0508] 综上所述, 本发明包括但不限于以下项:

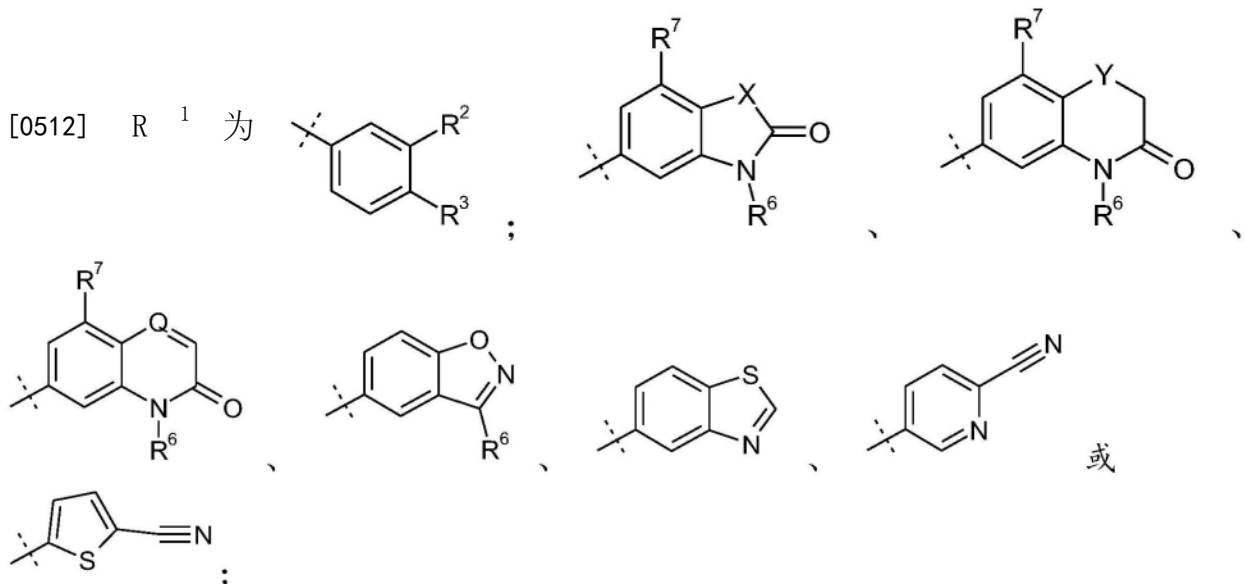
[0509] 1. 药物组合物, 其包含:

[0510] (a) 约1.0至约30重量%的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐;

[0511]



其中,



[0513] R²为氢、F、Cl、Br、OSO₂C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基；

[0514] R³为氢、F、Cl、Br、CN、CF₃、SO₂C₁₋₃烷基、CONH₂或SO₂NR⁴R⁵，其中R⁴和R⁵与其所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷、吡咯烷或哌啶环；或

[0515] R⁶为C₁₋₃烷基，其任选地被1、2或3个F取代和/或任选地被OH、OC₁₋₃烷基、N(C₁₋₃烷基)₂、环丙基或四氢吡喃取代；

[0516] R⁷为氢、F、Cl或CH₃；

[0517] X为O、S或CF₂；

[0518] Y为O或S；

[0519] Q为CH或N；

[0520] (b) 约55至约75重量%的药物稀释剂；

[0521] (c) 约15%至约25%的压缩助剂；

[0522] 约3.0%至约5.0重量%的药物崩解剂；

[0523] (d) 约0.00至约1.0重量%的药物助流剂；和

[0524] (e) 约2至约6重量%的药物润滑剂；

[0525] 其中所述组分重量合计为100。

[0526] 2. 根据项1所述的药物组合物，其中所述药物润滑剂为山嵛酸甘油酯。

[0527] 3. 根据项1或项2所述的药物组合物，其中所述药物稀释剂为微晶纤维素。

[0528] 4. 根据项1-3中任一项所述的药物组合物，其中所述压缩助剂为磷酸氢钙二水合物。

[0529] 5. 根据项1-4中任一项所述的药物组合物，其中所述药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。

[0530] 6. 根据项1-5中任一项所述的药物组合物，其中所述药物助流剂为二氧化硅。

[0531] 7. 根据项1-6中任一项所述的药物组合物，其为片剂形式。

[0532] 8. 根据项7所述的药物组合物，其进一步包含片剂包衣。

[0533] 9. 根据项1-8中任一项所述的药物组合物，其中所述式(I)的化合物为(2S)-N-((1S)-1-氰基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)苯基]乙基)-1,4-氧

杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺(化合物A)。

[0534] 10. 根据项9所述的药物组合物,其中化合物A以约3至约10重量%存在。

[0535] 11. 根据项10所述的药物组合物,其中所述药物润滑剂为山嵛酸甘油酯,且所述山嵛酸甘油酯以约2.5至约4.5重量%存在。

[0536] 12. 根据项10或项11所述的药物组合物,其中所述药物助流剂为二氧化硅,且所述二氧化硅以约0.05至约0.25重量%存在。

[0537] 13. 根据项10-12中任一项所述的药物组合物,其中所述药物崩解剂为羟基乙酸淀粉钠,且所述羟基乙酸淀粉钠以约3.5至约4.5重量%存在。

[0538] 14. 根据项10-13中任一项所述的药物组合物,其中所述压缩助剂为磷酸氢钙二水合物,且所述磷酸氢钙二水合物以约18至约22重量%存在。

[0539] 15. 根据项10-14中任一项所述的药物组合物,其中所述稀释剂为微晶纤维素,且所述微晶纤维素以约55至约70重量%存在。

[0540] 16. 根据项1-15中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物为化合物A的游离碱。

[0541] 17. 根据项1-15中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物为化合物A的药学上可接受的盐。

[0542] 18. 根据项1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物在所述组合物中以约5mg至约50mg存在。

[0543] 19. 根据项1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物在所述组合物中以约10mg至约40mg存在。

[0544] 20. 根据项1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物在所述组合物中以10mg存在。

[0545] 21. 根据项1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物在所述组合物中以25mg存在。

[0546] 22. 根据项1-17中任一项所述的药物组合物,其中所述式(I)的化合物在所述组合物中以40mg存在。

[0547] 23. 一种在有此需要的患者中治疗气道阻塞性疾病的方法,其包括向所述患者给药根据项1-22中任一项所述的药物组合物。

[0548] 24. 根据项23所述的方法,其中所述气道阻塞性疾病为支气管扩张。

[0549] 25. 根据项23所述的方法,其中所述气道阻塞性疾病为慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0550] 26. 根据项23所述的方法,其中所述气道阻塞性疾病为哮喘。

[0551] 27. 根据项26所述的方法,其中所述哮喘为支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘或粉尘哮喘。

[0552] 28. 一种在有此需要的患者中治疗囊性纤维化的方法,其包括向所述患者给药根据项1-22中任一项所述的药物组合物。

[0553] 29. 一种在有此需要的患者中治疗抗中性粒细胞胞浆自身抗体(ANCA)相关的血管炎的方法,其包括向所述患者给药根据项1-22中任一项所述的药物组合物。

[0554] 30. 根据项29所述的方法,其中所述治疗包括降低所述患者的抗中性粒细胞胞浆自身抗体(ANCA)血液浓度,与在治疗之前的所述患者的ANCA血液浓度相比。

- [0555] 31. 根据项30所述的方法,其中降低所述患者的ANCA血液浓度为降低至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。
- [0556] 32. 根据项30或31所述的方法,其中所述ANCA血液浓度在所述患者的血浆、血清或其组合中测量。
- [0557] 33. 根据项30-32中任一项所述的方法,其中所述ANCA浓度为PR3ANCA浓度。
- [0558] 34. 根据项30-32中任一项所述的方法,其中所述ANCA浓度为髓过氧化物酶(MPO) ANCA浓度。
- [0559] 35. 根据项29-34中任一项所述的方法,其中所述ANCA相关的血管炎为肉芽肿性多血管炎(GPA)。
- [0560] 36. 根据项29-34中任一项所述的方法,其中所述ANCA相关的血管炎为显微镜下多血管炎(MPA)。
- [0561] 37. 根据项35所述的方法,其中所述患者在所述治疗开始时具有特定于韦格纳氏肉芽肿的伯明翰血管炎活动评分(BVAS/WG) > 0,且所述治疗包括降低所述患者的BVAS/WG评分,与治疗之前的所述患者的BVAS/WG评分相比。
- [0562] 38. 根据项35所述的方法,其中在治疗开始时所述患者处于GPA缓解。
- [0563] 39. 根据项38所述的方法,其中缓解被定义为BVAS/WG评分为0。
- [0564] 40. 根据项38或39所述的方法,其中所述治疗包括在治疗过程中或在治疗之后在所述患者中保持所述GPA缓解。
- [0565] 41. 根据项37所述的方法,其中所述治疗包括将所述患者的所述BVAS/WG评分降低1分或更多。
- [0566] 42. 根据项37所述的方法,其中所述治疗包括将所述患者的所述BVAS/WG评分降低至0。
- [0567] 43. 根据项37所述的方法,其中所述治疗包括抑制GPA爆发,其中爆发被定义为所述BVAS/WG评分的增加为1分或更多。
- [0568] 44. 根据项38-43中任一项所述的方法,其中在给药所述药物组合物之前,用利妥昔单抗、环磷酰胺、类固醇或其组合治疗所述患者。
- [0569] 45. 根据项44所述的方法,其中在给药所述药物组合物之前,用类固醇治疗所述患者。
- [0570] 46. 根据项45所述的方法,其中所述类固醇为皮质类固醇。
- [0571] 47. 根据项46所述的方法,其中所述皮质类固醇为糖皮质激素。
- [0572] 48. 根据项44所述的方法,其中在给药所述药物组合物之前,用利妥昔单抗治疗所述患者。
- [0573] 49. 根据项29-48中任一项所述的方法,其中所述治疗包括改善所述患者的简明健康调查问卷(SF-36)评分,与所述患者在治疗之前的SF-36评分相比。
- [0574] 50. 根据项29-49中任一项所述的方法,其中所述治疗包括降低所述患者中的CD19+B-细胞的数量,与在所述治疗之前所述患者中的CD19+B-细胞的数量相比。
- [0575] 51. 根据项29-50中任一项所述的方法,其中所述方法包括改善所述患者的血管炎损伤指数(VDI),与在治疗之前的VDI相比。

- [0576] 52. 根据项29-51中任一项所述的方法,其进一步包括向需治疗的所述患者给药一种或多种其它活性药剂。
- [0577] 53. 根据项52所述的方法,其中所述一种或多种其它活性药剂包含抗-CD20单克隆抗体。
- [0578] 54. 根据项53所述的方法,其中所述抗-CD20单克隆抗体为利妥昔单抗。
- [0579] 55. 根据项52-54中任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它活性药剂包含抗-TNF- α 单克隆抗体。
- [0580] 56. 根据项55所述的方法,其中所述抗-TNF- α 单克隆抗体为英夫利昔单抗。
- [0581] 57. 根据项52-56中任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它活性药剂包含环磷酰胺(CYC)。
- [0582] 58. 根据项52-57中任一项所述的方法,其中所述一种或多种其它活性药剂包含类固醇。

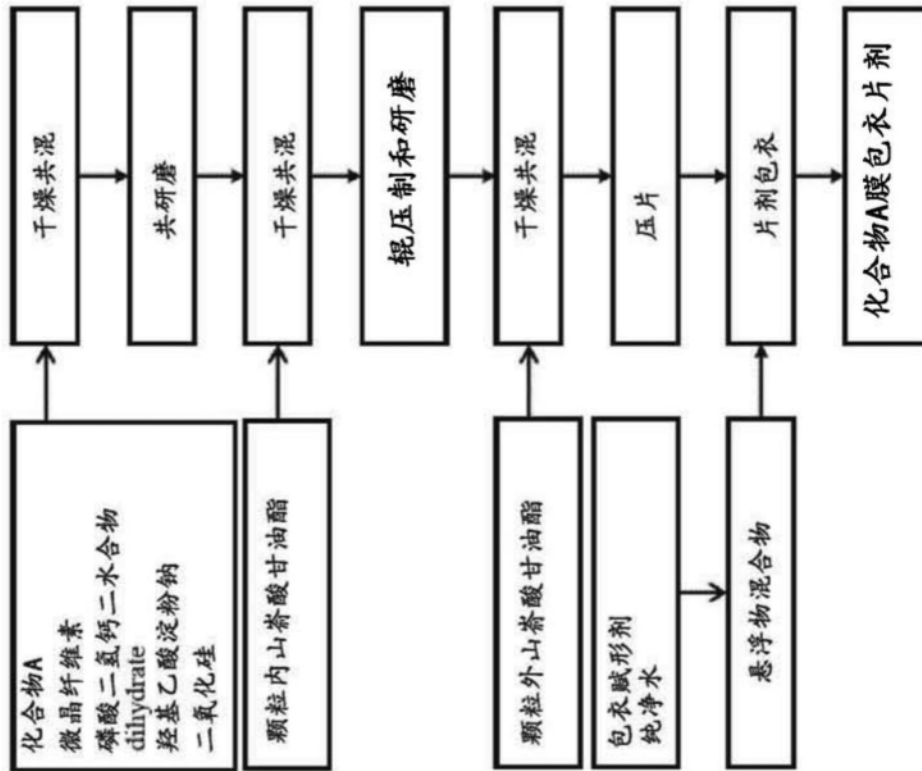


图1

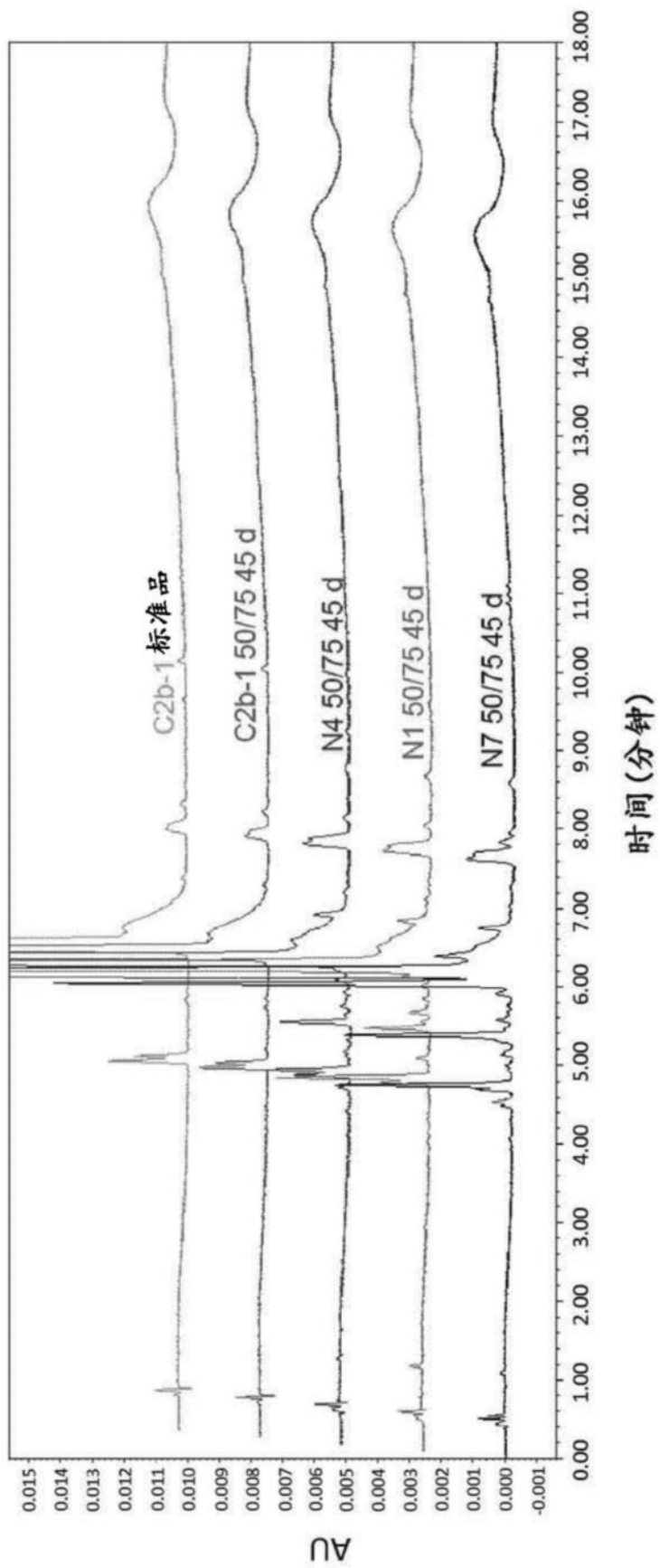


图2

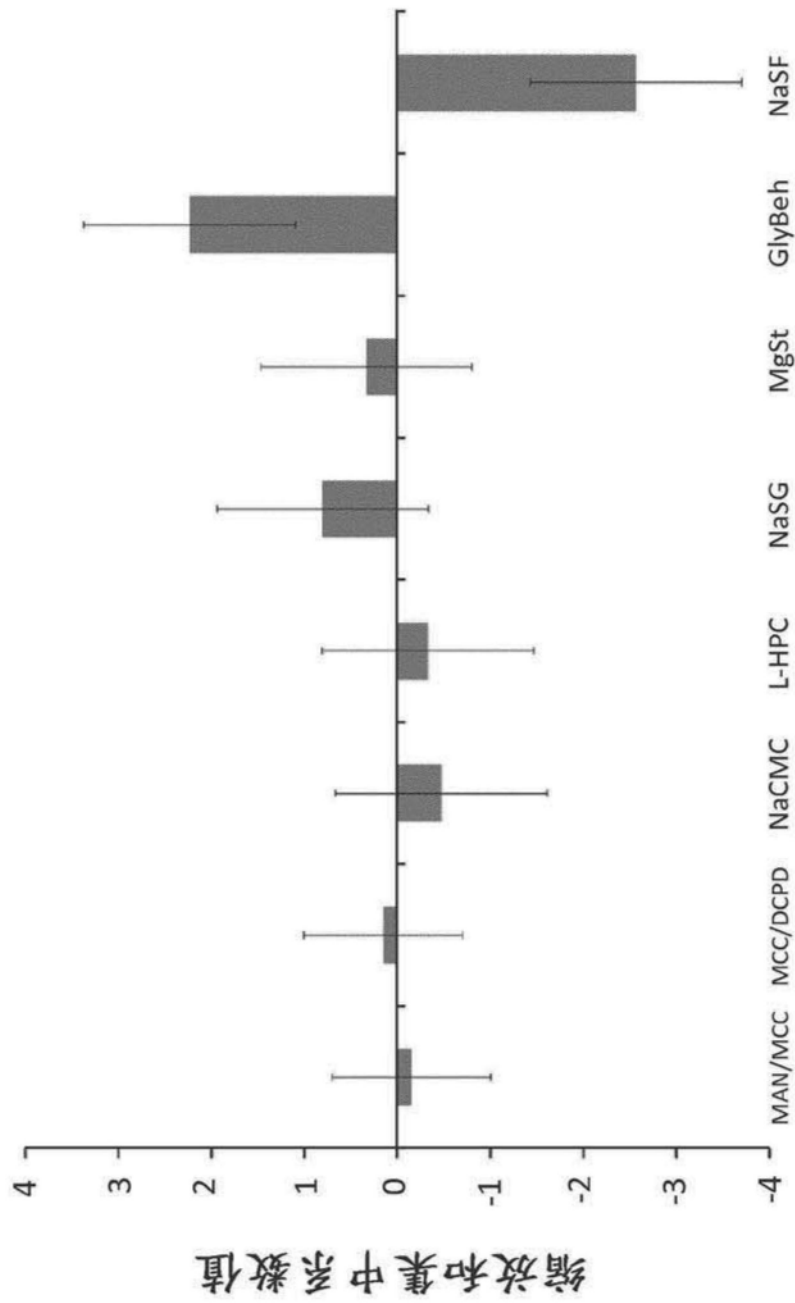


图4

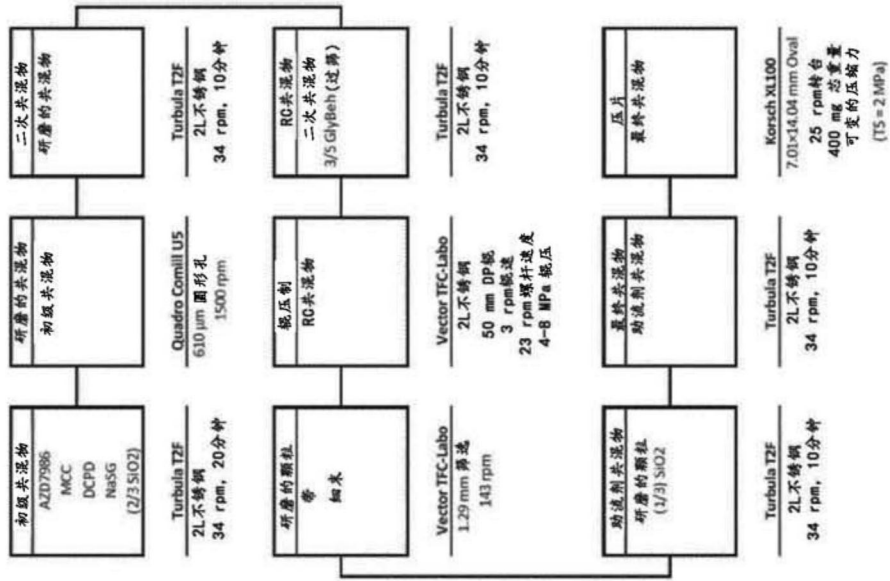


图5

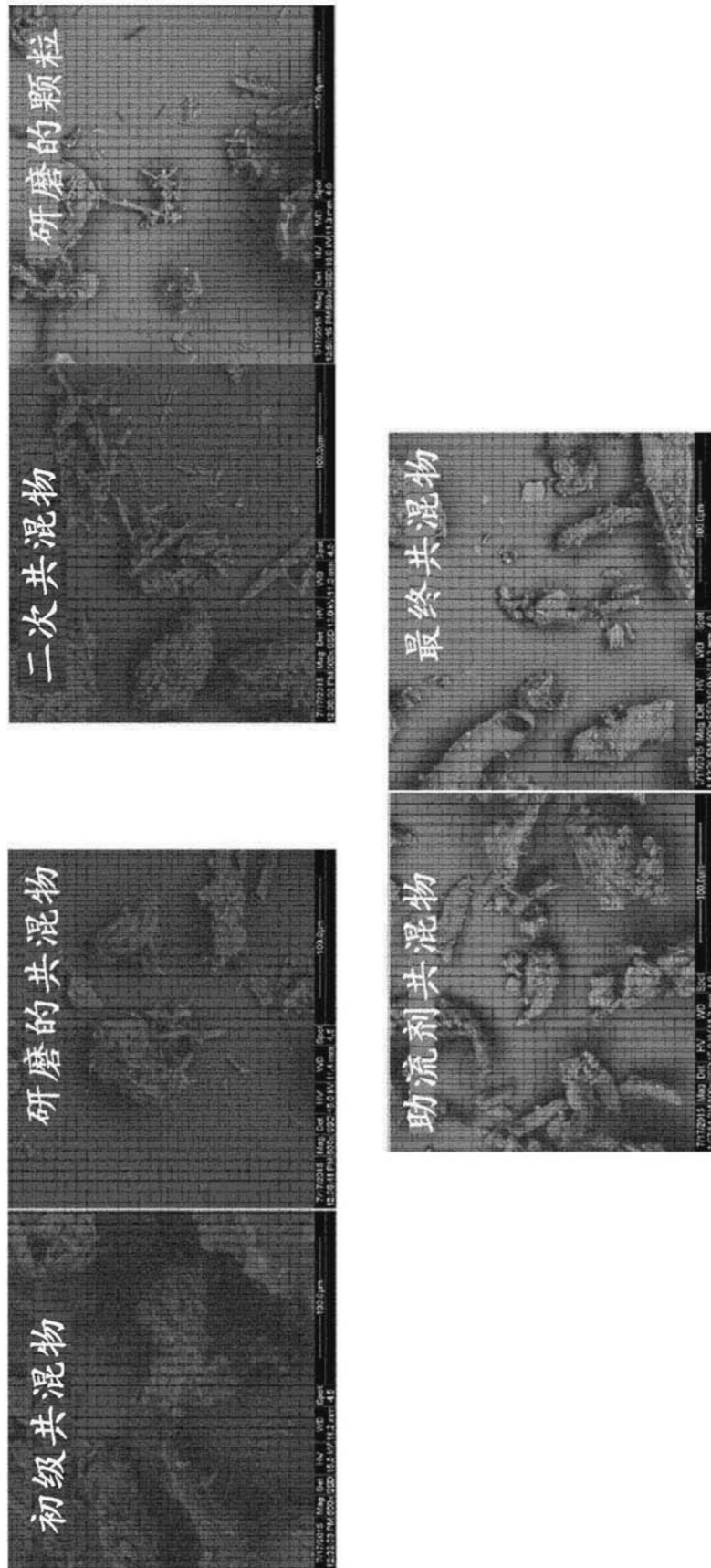


图6

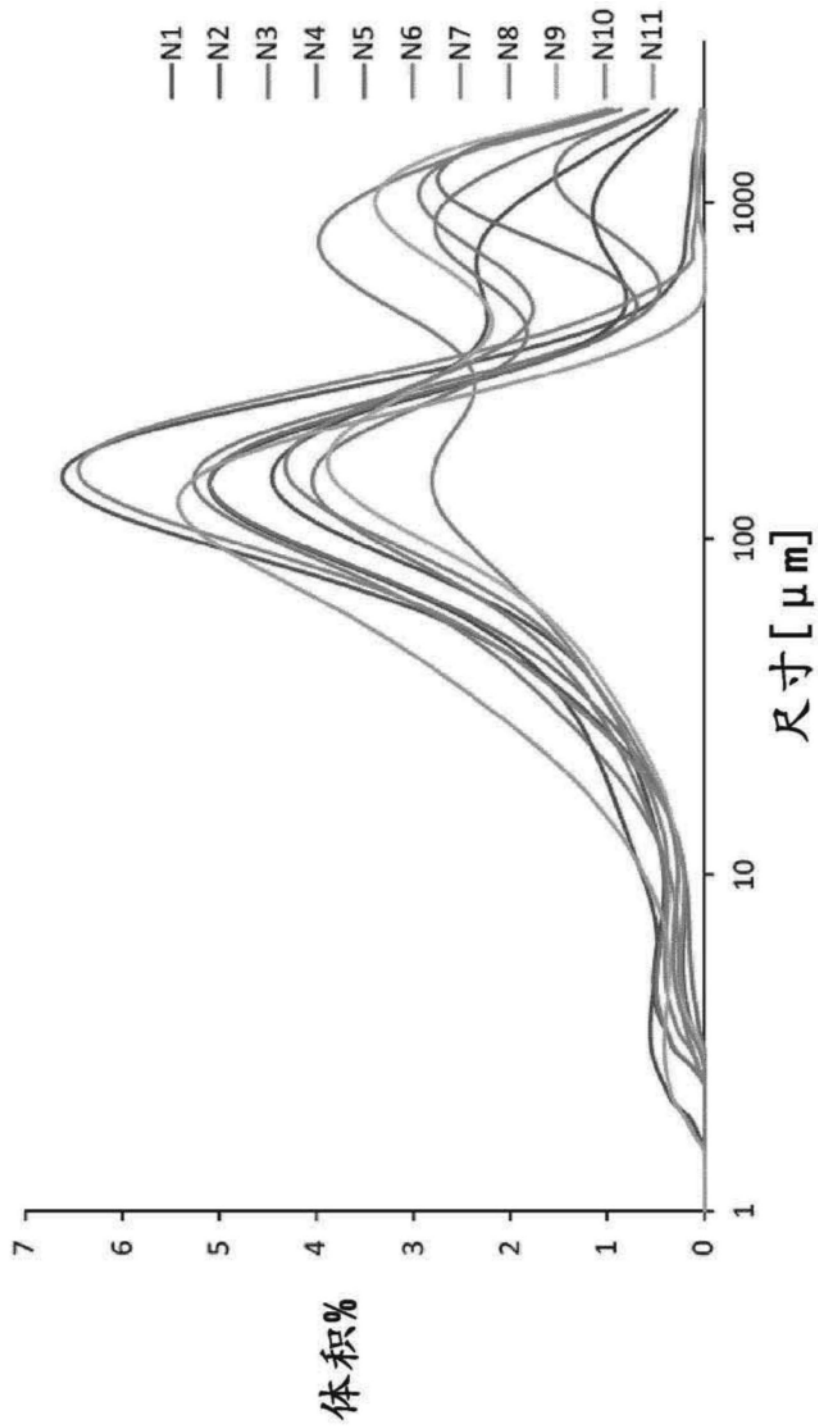


图7

于40/75降解1个月后的系数图

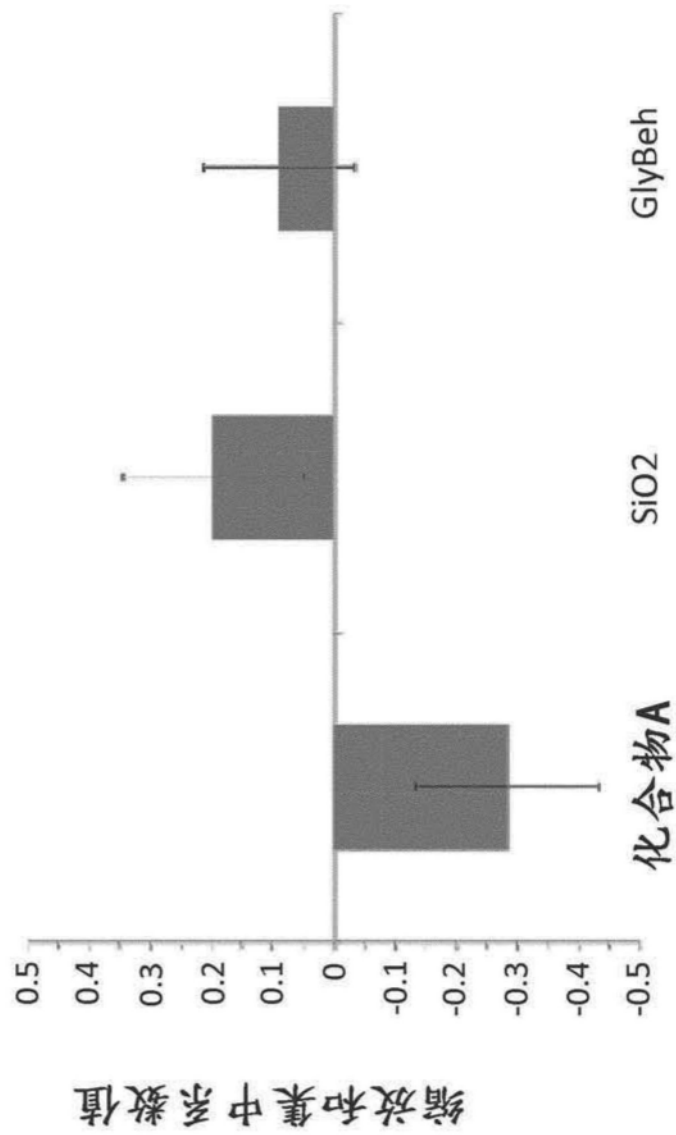


图8

第二润滑试验中片剂的可压片性图

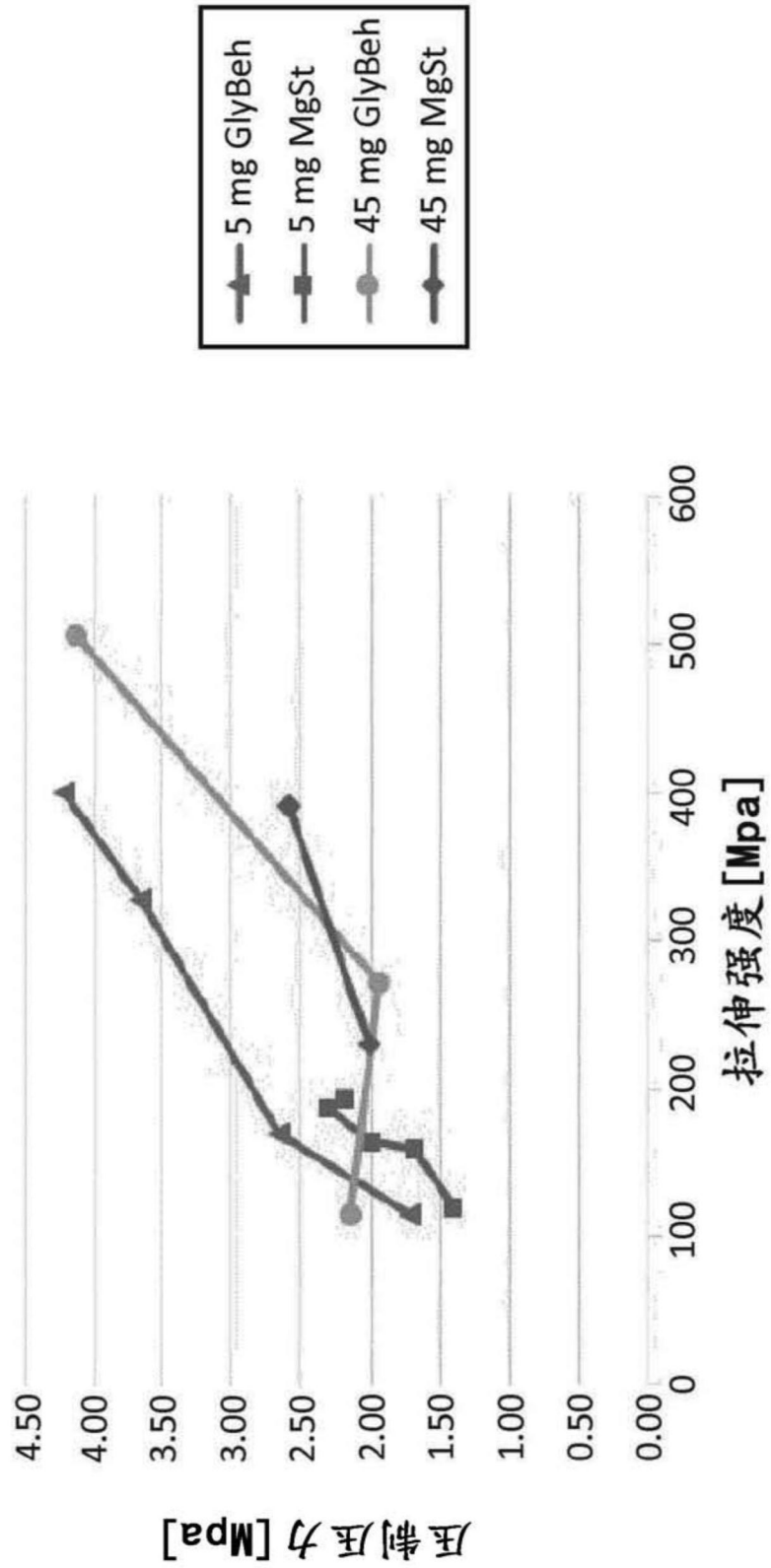


图9

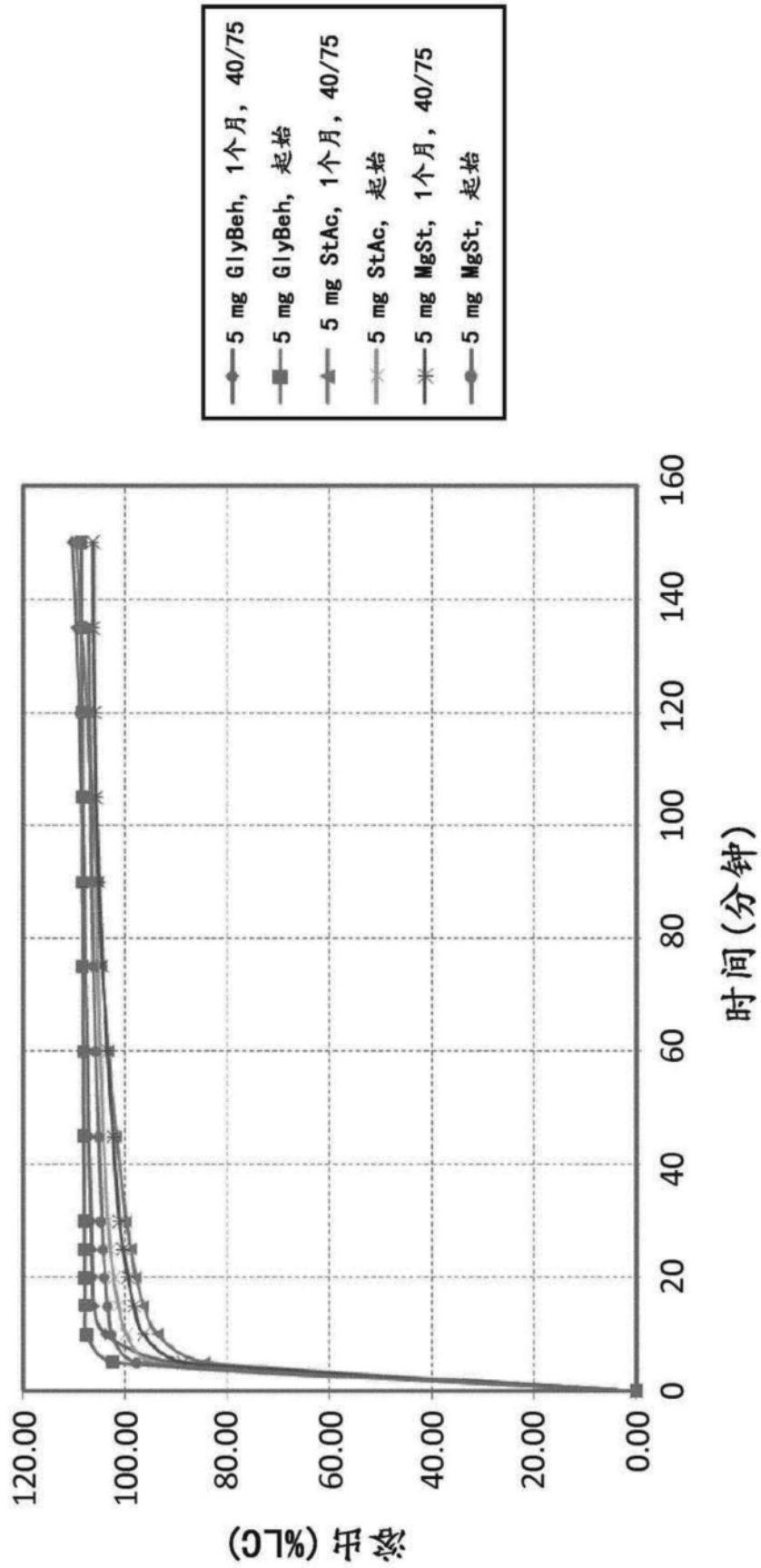


图10

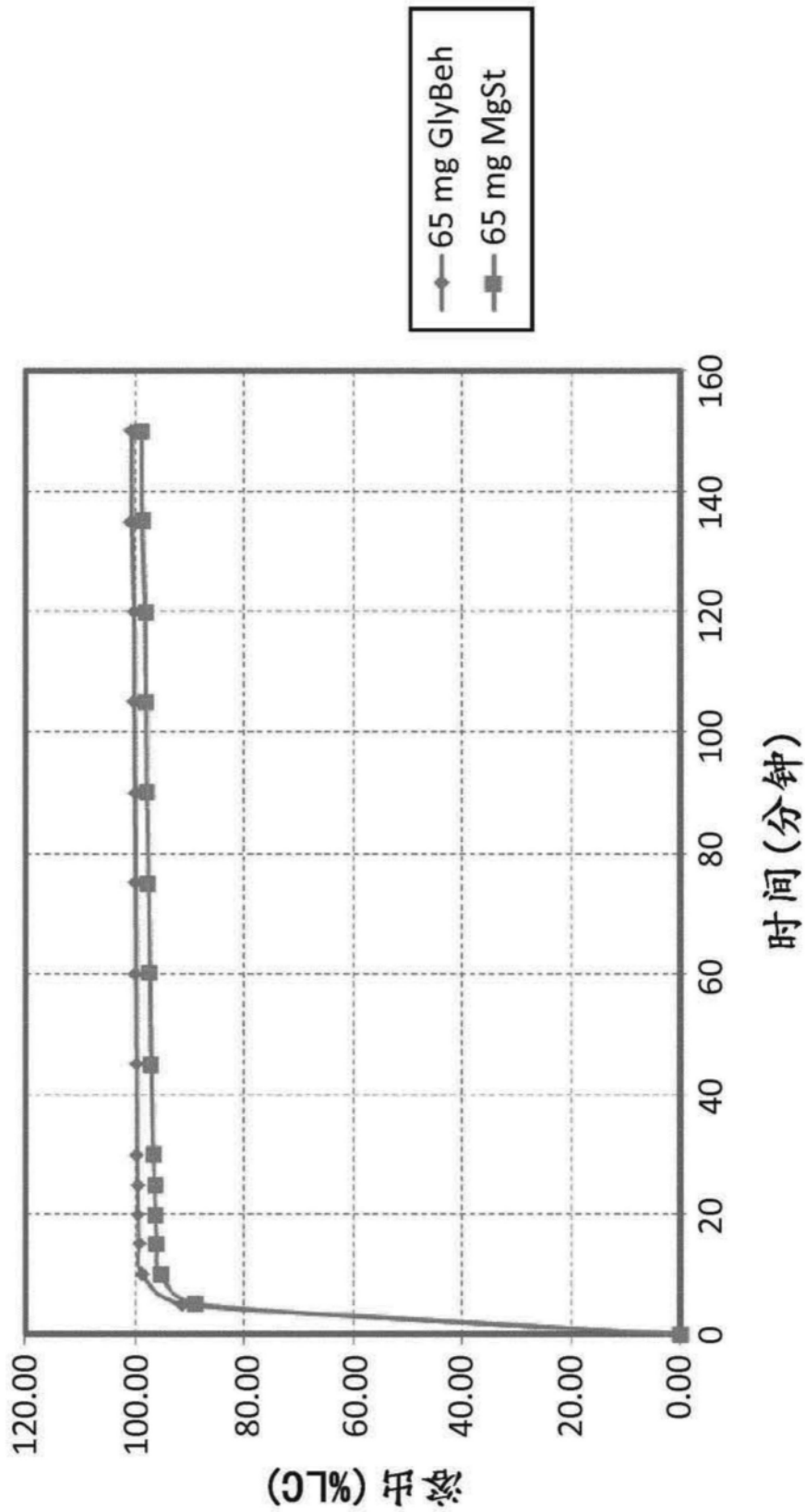


图11

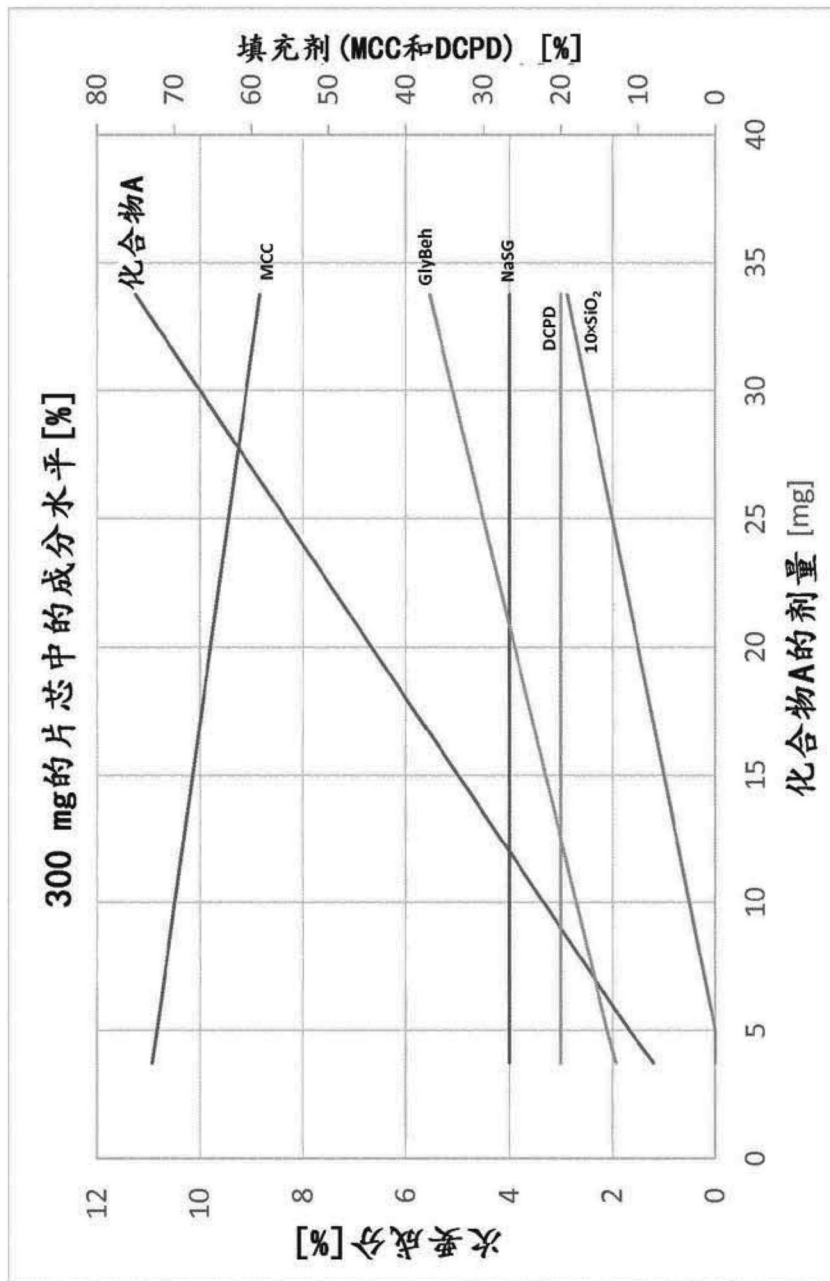


图12