(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115996723 A
(43)申请公布日 2023.04.21

(21)申请号 202180043571.1

(22)申请日 2021.06.18

(66)本国优先权数据
PCT/CN2020/097036 2020.06.19 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/100806 2021.06.18

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/254471 EN 2021.12.23

(71)申请人 益方生物科技(上海)股份有限公司
地址 201203 上海市浦东新区张衡路1000弄63号楼

(72)发明人 代星 王晓梅 刘艳琴 江岳恒 王耀林

(74)专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225
专利代理师 张皓 李维盈

(51)Int.Cl.
A61K 31/4745(2006.01)

权利要求书6页 说明书41页 附图13页

(54)发明名称

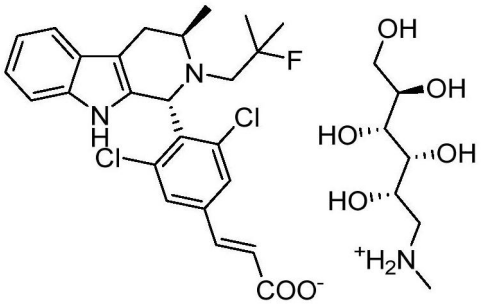
口服制剂及其用途

(57)摘要

本文提供的是与选择性雌激素受体降解物有关的化合物、盐、结晶形式和药物组合物及其制备方法。本文还提供了使用所述化合物、盐、结晶形式和药物组合物来治疗疾病或病症(例如乳腺癌)的方法。

CN 115996723 A

1.一种药物组合物,其包含由以下结构表示的化合物FA的葡甲胺盐:



其中,化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约5mg至约1.2g,例如约10mg至约800mg的化合物FA。

2.根据权利要求1所述的药物组合物,其中化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约10mg至约500mg,例如约10mg至约300mg的化合物FA。

3.根据权利要求1所述的药物组合物,其中化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg或约500mg的化合物FA。

4.根据权利要求1-3中任意一项所述的药物组合物,其包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐,晶型I的特征在于(1)具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7或8个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°;(2)具有一个或多个(例如8个或更多,12个或更多,16个或更多,或20个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、11.3、13.0、13.3、13.5、15.1、16.4、17.6、18.2、18.8、19.0、20.0、20.4、21.5、22.4、23.7、23.9、24.9和25.3°2θ,±0.2°;(3)与图1A所示基本相同的XRPD谱图;(4)与图1B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)谱图;或其任何组合(例如,(1)和(4),(2)和(4),或(3)和(4))。

5.根据权利要求1-4中任意一项所述的药物组合物,其不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。

6.根据权利要求1-5中任意一项所述的药物组合物,其不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。

7.根据权利要求1-6中任意一项所述的药物组合物,其不含或基本上不含除晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。

8.根据权利要求1-6中任意一项所述的药物组合物,其包含晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

9.根据权利要求1-8中任意一项所述的药物组合物,其为单位剂量形式。

10.根据权利要求1-9中任意一项所述的药物组合物,其为速释剂型。

11.根据权利要求1-10中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠。

12.根据权利要求1-11中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含稀释剂,例如微晶纤维素。

13.根据权利要求1-12中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含甘露醇。

14.根据权利要求1-13中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含粘合剂,例如聚维

酮,例如聚维酮K30。

15.根据权利要求1-14中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含崩解剂,例如,交聚维酮,例如交聚维酮XL-10。

16.根据权利要求1-15中任意一项所述的药物组合物,其进一步包含润滑剂。

17.根据权利要求1-16中任意一项所述的药物组合物,其是片剂或胶囊。

18.根据权利要求1-17中任意一项所述的药物组合物,其是包衣片剂。

19.一种片剂,其包含:

a)化合物FA的葡甲胺盐,含量为约10重量%至约80重量%;

b)表面活性剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,

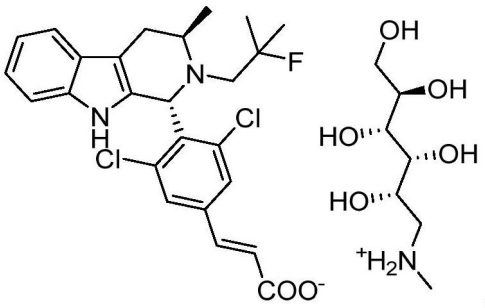
c)稀释剂,含量为约15重量%至约70重量%,

d)粘合剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,

e)崩解剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,和

f)润滑剂,含量为约0.1重量%至约5重量%,

其中化合物FA的葡甲胺盐由以下结构表示:



。

20.根据权利要求19所述的片剂,其包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐,晶型I的特征在于(1)具有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7或8个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°;(2)具有一个或多个(例如8个或更多,12个或更多,16个或更多,或20个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、11.3、13.0、13.3、13.5、15.1、16.4、17.6、18.2、18.8、19.0、20.0、20.4、21.5、22.4、23.7、23.9、24.9和25.3°2θ,±0.2°;(3)与图1A所示基本相同的XRPD谱图;(4)与图1B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)谱图;或其任何组合(例如,(1)和(4),(2)和(4),或(3)和(4))。

21.根据权利要求19或20所述的片剂,其不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。

22.根据权利要求19-21中任意一项所述的片剂,其不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。

23.根据权利要求19-22中任意一项所述的片剂,其不含或基本上不含除晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。

24.根据权利要求19-23中任意一项所述的片剂,其包含晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

25.根据权利要求19-24中任意一项所述的片剂,其为单位剂量形式。

26.根据权利要求19-25中任意一项所述的片剂,其包含化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于5mg至约1.2g,例如约10mg至约800mg的化合物FA。

27.根据权利要求19-26中任意一项所述的片剂,其包含化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约10mg至约500mg,例如约10mg至约300mg的化合物FA。

28.根据权利要求19-27中任意一项所述的片剂,其包含化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg或约500mg的化合物FA。

29.根据权利要求19-28中任意一项所述的片剂,其中所述表面活性剂包括十二烷基硫酸钠。

30.根据权利要求19-29中任意一项所述的片剂,其中所述稀释剂包括微晶纤维素。

31.根据权利要求19-30中任意一项所述的片剂,其中所述稀释剂包括甘露醇。

32.根据权利要求19-31中任意一项所述的片剂,其中所述粘合剂包括聚维酮,例如聚维酮K30。

33.根据权利要求19-32中任意一项所述的片剂,其中所述崩解剂包括交聚维酮,例如交聚维酮XL-10。

34.根据权利要求19-33中任意一项所述的片剂,其是通过包括挤压颗粒的方法制备的,其中所述颗粒包含化合物FA的葡甲胺盐、表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂。

35.根据权利要求19-33中任意一项所述的片剂,其是通过包括挤压颗粒的方法制备的,其中所述颗粒包含化合物FA的葡甲胺盐、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮和/或交聚维酮。

36.根据权利要求19-35中任意一项所述的片剂,其进一步包含包衣。

37.根据权利要求36所述的片剂,其中所述包衣包含聚乙烯醇。

38.根据权利要求36或37所述的片剂,其中所述包衣包含颜料。

39.根据权利要求36-38中任意一项所述的片剂,其中所述包衣增重为约1%至约5%。

40.一种颗粒,其包含:

a)化合物FA的葡甲胺盐,含量为约10重量%至约80重量%;

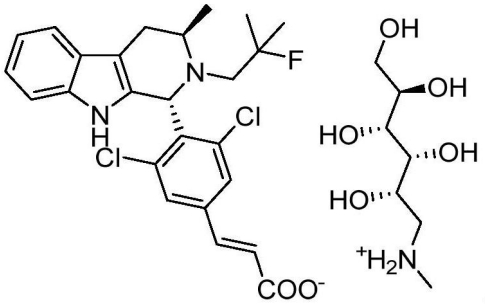
b)表面活性剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,

c)稀释剂,含量为约15重量%至约70重量%,

d)粘合剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,

e)崩解剂,含量为约0.1重量%至约10重量%,

其中化合物FA的葡甲胺盐由以下结构表示:



。

41.根据权利要求40所述的颗粒,其包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐,晶型I的特征在于(1)具有一个或多个(例如1,2,2,3,4、5、6、7或8个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°;(2)具有一个或多个(例如8

个或更多,12个或更多,16个或更多,或20个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、11.3、13.0、13.3、13.5、15.1、16.4、17.6、18.2、18.8、19.0、20.0、20.4、21.5、22.4、23.7、23.9、24.9和25.3°2θ,±0.2°;(3)与图1A所示基本相同的XRPD谱图;(4)与图1B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)谱图;或其任何组合(例如,(1)和(4),(2)和(4),或(3)和(4))。

42.根据权利要求40或41所述的颗粒,其不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。

43.根据权利要求40-42中任意一项所述的颗粒,其不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。

44.根据权利要求40-43中任意一项所述的颗粒,其不含或基本上不含除晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。

45.根据权利要求40-43中任意一项所述的颗粒,其包含晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

46.根据权利要求40-45中任意一项所述的颗粒,其中所述表面活性剂包括十二烷基硫酸钠。

47.根据权利要求40-46中任意一项所述的颗粒,其中所述稀释剂包括微晶纤维素。

48.根据权利要求40-47中任意一项所述的颗粒,其中所述稀释剂包括甘露醇。

49.根据权利要求40-48中任意一项所述的颗粒,其中所述粘合剂包括聚维酮,例如聚维酮K30。

50.根据权利要求40-49中任意一项所述的颗粒,其中所述崩解剂包括交聚维酮,例如交聚维酮XL-10。

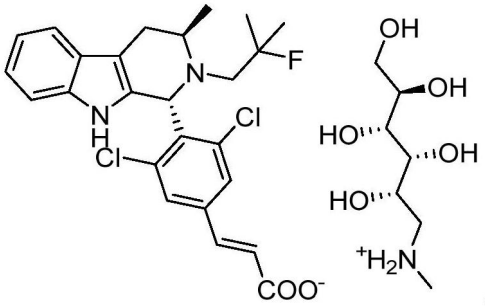
51.一种方法,其包括:

a)将化合物FA的葡甲胺盐、表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂的混合物进行湿法制粒形成湿颗粒;

b)任选地将湿颗粒干燥以形成干颗粒,例如,用流体床干燥至不超过3%的水含量;和

c)任选地干磨所述干颗粒以形成干燥的研磨颗粒,

其中化合物FA的葡甲胺盐由以下结构表示:



。

52.根据权利要求51所述的方法,其进一步包括将干燥的研磨颗粒与粒外崩解剂和润滑剂共混以形成润滑颗粒。

53.根据权利要求52所述的方法,其进一步包括将所述润滑颗粒压制成片芯。

54.根据权利要求53所述的方法,其进一步包括对片芯进行薄膜包衣,形成包衣片剂。

55.根据权利要求51-54中任意一项所述的方法,其中所述混合物包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐,晶型I的特征在于(1)具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7或8个)以

下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°;(2)具有一个或多个(例如8个或更多,12个或更多,16个或更多,或20个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、11.3、13.0、13.3、13.5、15.1、16.4、17.6、18.2、18.8、19.0、20.0、20.4、21.5、22.4、23.7、23.9、24.9和25.3°2θ,±0.2°;(3)与图1A所示基本相同的XRPD谱图;(4)与图1B所示基本相同的差示扫描量热法(DSC)谱图;或其任何组合(例如,(1)和(4),(2)和(4),或(3)和(4))。

56.根据权利要求55所述的方法,其中所述混合物中的化合物FA的葡甲胺盐被微粉化,并且具有小于500μm,例如小于200μm或小于20μm的D90。

57.根据权利要求51-56中任意一项所述的方法,其中所述混合物不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。

58.根据权利要求51-57中任意一项所述的方法,其中所述混合物不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。

59.根据权利要求51-58中任意一项所述的方法,其中所述混合物不含或基本上不含除晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。

60.根据权利要求51-58中任意一项所述的方法,其中所述混合物包含晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

61.根据权利要求51-60中任意一项所述的方法,其中所述表面活性剂包括十二烷基硫酸钠。

62.根据权利要求51-61中任意一项所述的方法,其中所述稀释剂包括微晶纤维素。

63.根据权利要求51-62中任意一项所述的方法,其中所述稀释剂包括甘露醇。

64.根据权利要求51-63中任意一项所述的方法,其中所述粘合剂包括聚维酮,例如聚维酮K30。

65.根据权利要求51-64中任意一项所述的方法,其中所述崩解剂包括交聚维酮,例如交聚维酮XL-10。

66.根据权利要求51-65中任意一项所述的方法,其中所述混合物包含含量为约10重量%至约80重量%的化合物FA的葡甲胺盐;含量为约0.1重量%至约10重量%的表面活性剂;含量为约15重量%至约70重量%的稀释剂;含量为约0.1重量%至约10重量%的粘合剂;和含量为约0.1重量%至约10重量%的崩解剂。

67.由根据权利要求51-66中任意一项所述的方法制备的产品。

68.一种产品,该产品通过包括将根据权利要求40-50中任意一项所述的颗粒装入胶囊的方法制备得到。

69.一种产品,该产品通过包括将根据权利要求40-50中任意一项所述的颗粒进行挤压的方法制备得到。

70.一种治疗增生性疾病的方法,所述方法包括对需要该治疗的受试者施用有效量的根据权利要求1-18中任意一项所述的药物组合物,根据权利要求19-39中任意一项所述的片剂,根据权利要求40-50中任意一项所述的颗粒,或根据权利要求67-69中任意一项所述的产品。

71.根据权利要求70所述的方法,其中所述增生性疾病是癌症。

72.一种治疗乳腺癌和/或妇科疾病或癌症的方法,该方法包括对需要该治疗的受试者

施用有效量的根据权利要求1-18中任意一项所述的药物组合物，根据权利要求19-39中任意一项所述的片剂，根据权利要求40-50中任意一项所述的颗粒，或根据权利要求67-69中任意一项所述的产品。

73.一种治疗ER+乳腺癌和/或与ER相关的妇科疾病或癌症的方法，该方法包括对需要该治疗的受试者施用有效量的根据权利要求1-18中任意一项所述的药物组合物，根据权利要求19-39中任意一项所述的片剂，根据权利要求40-50中任意一项所述的颗粒，或根据权利要求67-69中任意一项所述的产品。

74.根据权利要求70-73中任意一项所述的方法，其进一步包括对受试者施用有效量的额外的抗增殖剂。

75.根据权利要求73或74所述的方法，其中所述方法用于治疗ER+乳腺癌。

口服制剂及其用途

技术领域

[0001] 在各种实施方案中，本公开总体上涉及选择性雌激素受体降解物(SERD)的新型盐、包含其的药物组合物、及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 乳腺癌是全世界女性最常见的死亡原因。大多数乳腺癌(～80％)依赖于雌激素受体(ER)介导的信号通路而生长。因此，靶向ER或其信号通路仍然是开发治疗乳腺癌药物的关键。雌激素受体(包括ERα和ERβ)是一组被荷尔蒙雌激素(17β-雌二醇)激活的受体。目前针对ER阳性(ER+)乳腺癌的疗法包括：通过直接结合受体的配体结合结构域(例如，他莫昔芬(tamoxifen))；阻断雌激素的合成(例如，芳香酶抑制剂，例如阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole))；或诱导ER降解(例如氟维司群(fulvestrant))来抑制ER活性的药物。

[0003] 抑制雌激素受体或阻断雌激素产生的药物常用于治疗和管理ER+乳腺癌和其他荷尔蒙依赖性癌症。然而，耐药性仍然是乳腺癌治疗中的一个挑战，特别是晚期癌症的治疗。

发明内容

[0004] 选择性雌激素受体降解物(SERD)是一类与雌激素受体结合而导致雌激素受体降解的小分子。研究表明，SERD特别适用于治疗对他莫昔芬和/或芳香酶抑制剂等其他药物有抗药性的癌症(McDonnell et al.，J.Med.Chem.2015，58，4883-4887)。氟维司群是一种已被批准用于治疗ER+乳腺癌的SERD。然而，氟维司群代谢迅速且每月通过肌肉注射给药，与体外研究中观察到的完全ER降解相比，这限制了ER的有效降解(临床样品中约50％ER降解)。最近，在对芳香化酶抑制剂治疗产生耐药性的乳腺癌患者的活检样本中检测到ER突变。这些突变大多经常发生在ER配体结合域内的氨基酸537和538上。有趣的是，这些突变的ER在一定程度上仍然与他莫昔芬和氟维司群结合并受到抑制(Li et al.，2013Cell Reports 4，1116-1130；Toy et al.，2013，45，1439-1445；Robinson et al.，Nature Genetics 2013，45，1446-1451)。还表明，氟维司群仍然可以有效降解突变的Try537Ser ER蛋白。与氟维司群类似的靶向ER降解的化合物也可以有效降解突变的ER蛋白，并可用于治疗对芳香酶抑制剂产生耐药性的乳腺癌患者。

[0005] WO2017/136688描述了各种SERD，可用于治疗各种疾病或病症，例如乳腺癌，特别是ER+乳腺癌，和/或其他ER相关疾病。在各种实施方案中，本公开涉及SERD的某些盐，例如，呈结晶形式和/或基本上纯的分离盐、包含它们的药物组合物、其制备方法及其使用方法。

[0006] 本公开的某些具体实施方案涉及(E)-3-(3，5-二氯-4-((1R，3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2，3，4，9-四氢-1H-吡啶并[3，4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(“化合物FA”)。在一些实施方案中，胺盐是葡甲胺盐、三烷基胺盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、氨丁三醇盐、胆碱盐或铵盐。在一些实施方案中，本公开提供了化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，化合物FA的葡甲胺盐可以是如本文定义的晶型I、II或III的形式。在一些实施方案中，本公开提供了化合物FA的赖氨酸盐。在一些实施方案中，化合物FA的赖氨酸盐是L-赖氨酸盐(1:1

摩尔比)。在一些实施方案中,L-赖氨酸盐可以是如本文定义的晶型A的形式。在一些实施方案中,本公开提供化合物FA的三烷基胺盐,例如二异丙基乙胺盐。在一些实施方案中,三烷基胺盐是结晶形式。在一些实施方案中,本公开还提供了制备化合物FA的胺盐的方法。通常,该方法包括将化合物FA溶解在合适的溶剂中以形成化合物FA溶液,然后将合适的胺加入溶液中。

[0007] 本公开的盐,例如本文的胺盐(例如,本文所述的任何结晶形式)可以包含在药物组合物中,例如,用于治疗增生性疾病或病症,例如乳腺癌,特别是ER+乳腺癌,和/或与ER相关的疾病或病症。在一些实施方案中,所述药物组合物可包含治疗有效量的任何一种或多种本公开的盐。例如,在一些具体实施方案中,所述药物组合物中的活性成分可包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐,基本上由其组成或由其组成。在一些具体实施方案中,所述药物组合物中的活性成分可包含晶型II形式的化合物FA的葡甲胺盐,基本上由其组成或由其组成。在一些具体实施方案中,药物组合物中的活性成分可以包含晶型III形式的化合物FA的葡甲胺盐,基本上由其组成或由其组成。在一些具体实施方案中,药物组合物中的活性成分可以包含晶型I、无定形形式或其混合物形式的化合物FA的葡甲胺盐,基本上由其组成或由其组成。本文的盐,例如本文的胺盐(例如,本文所述的任何结晶形式)可以单独使用,彼此组合使用,或与例如本文所述的另外的药剂一起使用。

[0008] 化合物FA几乎不溶于水。这导致化合物FA在水性介质(包括胃肠液)中的低溶出速率,这导致口服摄入后的生物利用度不足。在一些实施方案中,本文的胺盐可以具有比化合物FA更好的水溶性。此外,在一些实施方案中,本文的药物组合物包含微粉化的化合物FA的胺盐以及表面活性剂,这导致更快的溶出和更好的整体口服药代动力学曲线。

[0009] 本文所述的药物组合物可以配制用于任何合适的给药途径。在一些实施方案中,药物组合物可以配制用于口服给药。例如,在一些实施方案中,药物组合物可以是片剂或胶囊。

[0010] 本公开的一些具体实施方案涉及包含化合物FA的葡甲胺盐的药物组合物,其中化合物FA的葡甲胺盐的含量相当于约5mg至约1.2g,例如约10mg至约800mg的化合物FA。在一些实施方案中,药物组合物包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,药物组合物进一步包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,药物组合物还包含表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中,药物组合物还包含稀释剂,例如微晶纤维素和/或甘露醇。在一些实施方案中,药物组合物还包含粘合剂,例如聚维酮,例如聚维酮K30。在一些实施方案中,药物组合物还包含崩解剂,例如交聚维酮,例如交聚维酮XL-10。在一些实施方案中,药物组合物还包含润滑剂。在一些实施方案中,药物组合物为单位剂量形式。在一些实施方案中,药物组合物是速释制剂。在一些实施方案中,药物组合物是片剂或胶囊剂,例如包衣片剂。

[0011] 本公开的一些具体实施方案涉及包含化合物FA的葡甲胺盐的片剂。在一些实施方案中,所述片剂包含a)含量为约10重量%至约80重量%的化合物FA的葡甲胺盐;b)含量为约0.1重量%至约10重量%的表面活性剂;c)含量为约15重量%至约70重量%的稀释剂;d)含量为约0.1重量%至约10重量%的粘合剂;e)含量为约0.1重量%至约10重量%的崩解剂;和f)含量为约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含无定形形

式的化合物FA的葡甲胺盐。用于本文片剂的化合物FA的葡甲胺盐的适合量，表面活性剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂的类型和含量以任何组合包括本文所述的任何一种。在一些实施方案中，片剂是单位剂量形式。在一些实施方案中，片剂是速释制剂。在一些实施方案中，片剂还包含包衣，例如，包衣增重约1重量％至约5重量％。

[0012] 本公开的一些具体实施方案涉及包含化合物FA的葡甲胺盐的颗粒。在一些实施方案中，所述颗粒包含a)含量为约10重量％至约80重量％的化合物FA的葡甲胺盐；b)含量为约0.1重量％至约10重量％的表面活性剂；c)含量为约15重量％至约70重量％的稀释剂；d)含量为约0.1重量％至约10重量％的粘合剂；和e)含量为约0.1重量％至约10重量％的崩解剂。在一些实施方案中，颗粒包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，颗粒进一步包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。对于本文的颗粒剂，化合物FA的葡甲胺盐的适合量，表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂的类型和含量以任何组合包括本文所述的任何一种。在一些实施方案中，颗粒可用于制备本文的片剂。在一些实施方案中，颗粒可用于制备胶囊剂。

[0013] 一些具体的实施方案还涉及制备本文的药物组合物的方法。在一些实施方案中，该方法包括将化合物FA的葡甲胺盐、表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂的混合物湿法制粒以形成湿颗粒。在一些实施方案中，所述药物组合物还可通过在包封或压制之前将化合物FA的葡甲胺盐与一种或多种赋形剂通过干法制粒或直接共混来制备。在一些实施方案中，该方法还包括干燥湿颗粒以形成干燥颗粒，例如用流化床干燥至不超过3％的水含量。在一些实施方案中，该方法进一步包括干磨干燥颗粒以形成干磨颗粒。在一些实施方案中，该方法进一步包括将干磨颗粒与颗粒外粘合剂和润滑剂共混以形成润滑颗粒。在一些实施方案中，该方法还包括将润滑的颗粒压制成片芯。在一些实施方案中，该方法进一步包括对片芯进行薄膜包衣以形成包衣片剂。在一些实施方案中，用于湿法制粒的混合物包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，用于湿法制粒的混合物进一步包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。用于本文方法的化合物FA的葡甲胺盐的适合量，表面活性剂、稀释剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂的类型和含量以任何组合包括本文描述的任何一种。

[0014] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含微粉化的化合物FA的葡甲胺盐(例如，本文所述)，其例如可以具有小于500μm的D_{90}。其他合适的成分以任何组合包括本文所述的任何适合的成分。在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含化合物FA的葡甲胺盐(例如，本文所述)和表面活性剂(例如，本文所述)，例如十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，所述药物组合物包含微粉化的化合物FA的葡甲胺盐(例如本文所述)和表面活性剂(例如本文所述)，例如十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，所述微粉化的化合物FA的葡甲胺盐可以具有小于500μm的D_{90}。其他合适的成分以任何组合包括本文所述的任何适合的成分。

[0015] 本公开的某些实施方案涉及使用本公开的盐(例如本文中的胺盐(例如本文所述的任何结晶形式))和/或本文中的药物组合物(例如，任何本文所述的片剂或颗粒剂)用于治疗与ER相关的疾病或病症(例如ER阳性乳腺癌或与ER相关的妇科疾病)的方法。本文所述的方法不限于任何特定的给药途径。例如，在一些实施方案中，给药可以是口服给药。在一些实施方案中，本文的方法可以进一步包括向有需要的受试者施用另外的药剂(例如，本文所述)。在一些实施方案中，所述另外的药剂可以同时或以任何顺序依次施用。

附图说明

[0016] 图1A显示了化合物FA的葡甲胺盐的晶型I的代表性X射线粉末衍射(XRPD)谱图。图1B显示了化合物FA的葡甲胺盐的晶型I的代表性热重分析(TGA)和差示扫描量热法(DSC)分析。图1C显示的XRPD谱图表明在25℃/92.5％RH的条件下储存10天后晶型I保持不变。

[0017] 图2A显示了化合物FA的葡甲胺盐的晶型II的代表性XRPD谱图。图2B显示了化合物FA的葡甲胺盐的晶型II的代表性TGA和DSC分析。

[0018] 图3A显示化合物FA的葡甲胺盐的晶型III(二水合物)的代表性XRPD谱图。图3B显示了化合物FA的葡甲胺盐的晶型III的代表性TGA和DSC分析。

[0019] 图4A显示化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)的晶型A的代表性XRPD谱图。图4B显示了晶型A的代表性DSC分析。

[0020] 图5A显示了在动态水分吸附分析(DVS)研究之前(下部迹线)和之后(上部迹线)游离酸化合物FA的固体形式的代表性XRPD谱图。图5A显示游离酸的固体形式在DVS研究之前和之后没有改变,这可以由它们的XRPD谱图证明。图5B显示了固体形式的游离酸化合物FA的代表性DSC谱图。

[0021] 图6A显示了实施例2中制备的化合物FA的二异丙基乙胺盐(1:1摩尔比)的结晶形式的代表性XRPD谱图。图6B显示了该结晶形式的代表性DSC分析。

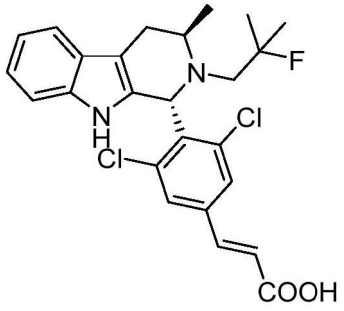
具体实施方式

[0022] 在各种实施方案中,本公开涉及SERD的新型盐和包含所述盐的药物组合物。2018年12月24日提交的PCT/CN2018/123031和2020年2月20日提交的美国申请第16/796,448号,其各自的内容通过引用整体并入本文,描述了化合物FA,(E)-3-(3,5-二氯-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸可与某些碱(如碱金属或碱土金属碱和胺碱)形成盐,但不能与经测试的多种酸(如HCl)形成盐。一些盐,例如胺盐,也可以以固体形式存在,其可以是结晶、溶剂化物、水合物或无定形形式。这些盐提供了制备、配制和使用化合物FA的替代方法。如实施例部分所举例说明的,化合物FA与L-赖氨酸和葡甲胺形成的一些代表性的盐形式可以以各种结晶形式存在,这些结晶形式与化合物FA本身(即游离酸形式)相比在pH 1.2和6.8下都可以在水中具有增强的溶解度,并且可以具有增强的稳定性。在一些实施方案中,与游离酸形式相比,本文的盐形式可以更适合各种药物用途。

[0023] 本公开进一步提供了各种药物组合物,特别是包含化合物FA及其盐(例如本文所述的胺盐)的口服制剂(例如,片剂或胶囊剂)。在一些具体的实施方案中,本公开提供了包含化合物FA的葡甲胺盐的药物组合物,更具体地,包含化合物FA的葡甲胺盐的片剂、包含化合物FA的葡甲胺盐的颗粒,以及它们的制备方法和使用方法。

[0024] 胺盐

[0025] 在各种实施方案中,本公开涉及(E)-3-(3,5-二氯-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸(“化合物FA”)的胺盐(例如药学上可接受的胺盐):

[0026] 

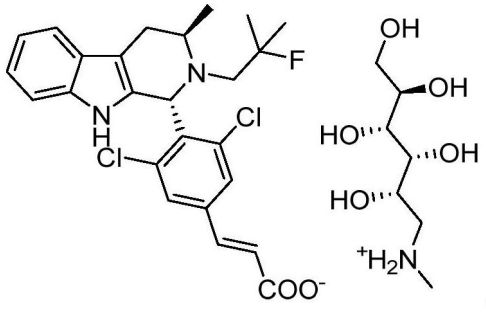
化合物FA。

[0027] 化合物FA在本文中可以指其游离酸的形式，以将其与外部酸或碱形成的盐区分开，尽管化合物FA中的羧酸官能团的内部电离在理论上是可能的。

[0028] 各种胺盐可用于本公开。在一些实施方案中，胺盐可以是葡甲胺盐、三烷基胺盐、赖氨酸盐、精氨酸盐、氨丁三醇盐、胆碱盐或铵盐。通常，本文中的胺盐可以以固体形式存在，例如以结晶形式或无定形形式，或它们的混合物存在。

[0029] 在一些实施方案中，胺盐可以是基本上纯的。例如，在一些实施方案中，化合物FA的胺盐(例如，L-赖氨酸盐或葡甲胺盐)的特征在于按重量计和/或HPLC面积计的纯度为至少70％(例如，至少75％，至少80％、至少85％、至少90％、至少95％、至少97％或至少99％)。在一些实施方案中，化合物FA的胺盐(例如，L-赖氨酸盐或葡甲胺盐)的特征在于按重量计和/或HPLC面积计的纯度为约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约97％、约99％或这些指定值之间的任何范围。除非从上下文中另外明显看出，为了计算盐在基本上纯的盐中的重量百分比，除盐或其溶剂化物或水合物形式之外的任何物质都被视为杂质，其包括例如残留溶剂，含的水分等。为避免疑义，包含本文中基本纯的盐和一种或多种其他成分的组合物应理解为本文中基本纯的盐和一种或多种其他成分的混合物，例如，此类组合物可直接获得或通过将本文中的基本上纯的盐与一种或多种其他成分(例如水、药学上可接受的赋形剂等)混合而间接地获得。

[0030] 在一些实施方案中，本公开提供了化合物FA的葡甲胺盐。除非另有相反说明，本文中的葡甲胺盐是指化合物FA与葡甲胺的摩尔比为1:1的盐。在本文的任一实施方案中，化合物FA的葡甲胺盐可由下式表示：

[0031] 

。

[0032] 化合物FA的葡甲胺盐可以以多种结晶形式存在。在一些实施方案中，葡甲胺盐可以以晶型I存在。在一些实施方案中，葡甲胺盐可以以晶型II存在。在一些实施方案中，葡甲胺盐可以以晶型III存在，其被确定为二水合物形式。如本文所用，当盐被称为以一种特定的结晶形式存在或为一种特定的结晶形式时，应理解在一些实施方案中，盐可以基本上以该特定形式存在。然而，在一些实施方案中，盐也可以以特定形式存在于与一种或多种其他

固体形式(包括无定形形式)的混合物中。例如,在一些实施方案中,葡甲胺盐可以基本上以晶型I存在,例如超过80重量%、超过90重量%或超过95重量%,并且在一些实施方案中,没有例如可以通过XRPD来鉴定的其他固体形式。在一些实施方案中,葡甲胺盐可以以晶型I存在于与一种或多种选自晶型II、III和无定形形式的固体形式的混合物中。

[0033] 本公开的一些实施方案涉及化合物FA的葡甲胺盐的晶型I。如实施例部分详述,虽然化合物FA可以以固体形式存在,但该固体形式的特征在于具有低结晶度。与化合物FA本身相比,葡甲胺盐的晶型I表现出更理想的稳定性、溶解度和其他物理化学特征,其中一些在实施例部分中举例说明。例如,与化合物FA相比,葡甲胺盐的晶型I在pH 1.2和6.8下具有更高的水溶性。此外,发现晶型I具有良好的储存稳定性。例如晶型I在25℃/92.5%RH条件下储存10天后保持不变。此外,如实施例部分中详细显示的,晶型I已成功放大,因此可以大规模生产。参见例如实施例2。因此,葡甲胺盐的晶型I可以更适合于各种药物应用。

[0034] 如本文所用,晶型I是指化合物FA的葡甲胺盐的一种结晶形式,其特征在于:(1)与图1A基本相同的XRPD谱图;(2)具有图1A的主要峰(例如,相对强度为20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上,或90%或以上的峰)°2θ,±0.2°的XRPD谱图;(3)具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7个或所有)以下峰的XRPD谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°;(4)具有一个或多个(例如,8个或更多、12个或更多、16个或更多、或20个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.7、9.1、10.0、11.3、13.0、13.3、13.5、15.1、16.4、17.6、18.2、18.8、19.0、20.0、20.4、21.5、22.4、23.7、23.9、24.9和25.3°2θ,±0.2°;(5)具有起始温度为约224.8℃和/或峰值温度为约226.5℃的吸热峰的DSC谱图;(6)与图1B所示基本相同的DSC曲线;或其任何组合(例如,(1)和(5),(1)和(6),(2)和(5),(2)和(6),(3)和(5),(3)和(6)、(4)和(5),或(4)和(6))。如本文所用,XRPD谱图的主要峰是指具有在4-30°(2θ)之间的衍射角和10%或以上的相对强度的峰。在一些实施方案中,XRPD谱图的主要峰可以指相对强度为20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上,或90%或以上的峰。在一些实施方案中,晶型I的特征可以在于:具有四个或更多个(例如,4、5、6、7或所有)以下峰的XRPD谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°。在一些实施方案中,晶型I的特征可以在于:具有以下所有峰的XRPD谱图:4.7、9.1、10.0、17.6、18.2、19.0、21.5和23.7°2θ,±0.2°。

[0035] 本文描述了制备葡甲胺盐的晶型I的示例性方法。通常,该方法可以包括将化合物FA溶解在溶剂(例如甲醇或异丙醇)中以形成溶液;向溶液中加入约1当量的葡甲胺(例如,在甲醇溶液中)以形成可以沉淀出来的葡甲胺盐。在一些实施方案中,化合物FA也可以悬浮或部分溶解在溶剂(例如甲醇或异丙醇)中以形成悬浮液或部分溶液;并且该方法可以包括添加约1当量的葡甲胺(例如,在甲醇溶液中)至悬浮液或部分溶液中形成可以沉淀出来的葡甲胺盐。本文提供了晶型I的制备实施例。在一些实施方案中,晶型I也可以由葡甲胺盐的其他结晶形式制备。如实施例3D所示,当在室温下在异丙醇中搅拌时,具有晶型I、晶型II和二水合物(晶型III)的固体混合物可以转化为作为最终主要固体形式的晶型I。类似地,晶型I和二水合物晶型III的混合物,当在60℃在水中加热时,也可以转化为作为最终主要固体形式的晶型I。

[0036] 在一些实施方案中,晶型I可以在合适的条件下用各种溶剂或混合溶剂重结晶。用

于重结晶的合适溶剂包括但不限于THF、甲苯、MeOH、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、甲基叔丁基醚、乙醚、异戊醇、乙酸丁酯、甲酸乙酯、1,4-二噁烷、正丁醇、叔丁醇、正庚烷、环己烷、甲基异丁基酮、二甲苯、乙酸异丁酯、2-丁酮、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯和水。溶剂可以单独使用或以各种组合使用。重结晶技术在本领域中通常是已知的。例如,化合物FA的葡甲胺盐可以在室温或加热下在一种或多种溶剂中打浆;化合物FA的葡甲胺盐可以在一种或多种溶剂中加热,然后冷却;可以将化合物FA的葡甲胺盐溶解在溶剂中,然后加入反溶剂;也可以使用其他技术,例如固/液扩散或液/液扩散。

[0037] 本公开的一些实施方案涉及化合物FA的葡甲胺盐的晶型II。晶型II可以例如通过干燥化合物FA的葡甲胺盐的二水合物形式(晶型III)来制备。如本文所用,晶型II是指化合物FA的葡甲胺盐的一种结晶形式,其特征在于:(1)与图2A基本相同的XRPD谱图;(2)具有图2A的主要峰(例如,相对强度为20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上,或90%或以上的峰)°2θ,±0.2°的XRPD谱图;(3)具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:8.0、12.0、12.4、16.1、17.2、19.7、22.1、22.5和23.9°2θ,±0.2°;(4)具有一个或多个(例如,8个或更多、12个或更多、或16个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:4.0、8.0、10.3、12.0、12.4、14.7,14.9、15.5、16.1、17.2、19.7、20.8、22.1、22.5、23.9、24.5、24.8和26.3°2θ,±0.2°;(5)具有起始温度为约174.1℃和/或峰值温度为约178.0℃的吸热峰的DSC谱图;(6)与图2B所示基本相同的DSC曲线;或其组合(例如,(1)和(5),(1)和(6),(2)和(5),(2)和(6),(3)和(5),(3)和(6)、(4)和(5),或(4)和(6))。例如,在一些实施方案中,晶型II的特征在于具有四个或更多个以下峰的XRPD谱图:8.0、12.0、12.4、16.1、17.2、19.7、22.1、22.5和23.9°2θ,±0.2°。在一些实施方案中,晶型II的特征在于具有以下所有峰的XRPD谱图:8.0、12.0、12.4、16.1、17.2、19.7、22.1、22.5和23.9°2θ,±0.2°。

[0038] 葡甲胺盐的晶型III被确定为水合物形式,更具体为二水合物形式。二水合物晶型III可以是稳定的固体形式。例如,如互变实验中所示,在室温下搅拌晶型I、II和III在水中的混合物可产生作为最终主要固体形式的二水合物晶型III。用于制备二水合物形式的示例性方法在实施例部分中进行了描述。如本文所用,晶型III是指化合物FA的葡甲胺盐的一种结晶形式,其特征在于:(1)与图3A基本相同的XRPD谱图;(2)具有图3A的主要峰(例如,相对强度为20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上、或90%或以上的峰)°2θ,±0.2°的XRPD谱图;(3)具有一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:7.5、10.2、12.0、14.5、15.6、17.0、17.4、19.2、19.7、20.6、21.5、22.0、22.5、23.8、24.6、24.9和28.1°2θ,±0.2°;(4)具有一个或多个(例如,8个或更多、12个或更多、16个或更多、20个或更多、或24个或更多)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图:3.7、6.4、7.5、10.2、11.2、12.0、14.5、15.6、17.0、17.4、17.8、19.2、19.7、20.3、20.6、21.5、22.0、22.5、22.8、23.8、24.6、24.9、25.5、25.9、26.5、28.1、30.9和31.4°2θ,±0.2°;(5)具有起始温度为约63.4℃和176.4℃和/或各自的峰温度为约92.5℃和178.7℃的两个吸热峰的DSC谱图;(6)与图3B所示基本相同的DSC曲线;或其组合(例如,(1)和(5),(1)和(6),(2)和(5),(2)和(6),(3)和(5),(3)和(6)、(4)和(5),或(4)和(6))。例如,在一些实施方案中,晶型III的特征在于:具有四个或更多以下峰的XRPD谱图:7.5、10.2、12.0、14.5、15.6、17.0、17.4、19.2、19.7、

20.6、21.5、22.0、22.5、23.8、24.6、24.9和28.1°2θ，±0.2°。在一些实施方案中，晶型III的特征在于具有八个或更多个以下峰的XRPD谱图：7.5、10.2、12.0、15.6、17.0、17.4、19.2、19.7、20.6、21.5、22.0、22.5、23.8、24.9、和28.1°2θ，±0.2°。在一些实施方案中，晶型III的特征在于具有十二个或更多个以下峰的XRPD谱图：7.5、10.2、12.0、14.5、15.6、17.0、17.4、19.2、19.7、20.6、21.5、22.0、22.5、23.8、24.6、24.9和28.1°2θ，±0.2°。在一些实施方案中，晶型III的特征在于具有以下所有峰的XRPD谱图：7.5、10.2、12.0、14.5、15.6、17.0、17.4、19.2、19.7、20.6、21.5、22.0、22.5、23.8、24.6、24.9和28.1°2θ，±0.2°。

[0039] 在一些实施方案中，本公开还提供由以下方法1-4中的任一项制备的葡甲胺盐。

[0040] 方法1：将23.45mg化合物FA溶解在500μL的0.1M葡甲胺/(甲醇-水)溶液中。将澄清溶液持续搅拌一小时。进行浓缩和沉淀。加入200μL乙酸异丙酯，溶液变得清澈。搅拌约10分钟，出现固体。再加入600μL乙酸异丙酯，继续搅拌20分钟。通过过滤收集固体样品。将样品在40℃真空干燥过夜。

[0041] 方法2：将24.02mg化合物FA溶解在1mL 0.05M葡甲胺/水溶液中。将澄清溶液在室温下搅拌一小时。浓缩至约50μL，加入400μL乙酸异丙酯。搅拌约10分钟，出现固体。再加入200μL乙酸异丙酯，继续搅拌一小时。通过过滤收集固体样品。

[0042] 方法3：将24.01mg化合物FA溶解在500μL 0.1M葡甲胺/(甲醇-水)溶液中。将澄清溶液在室温下搅拌一小时。浓缩出现固体样品，加入400μL水。搅拌30分钟，过滤得到产物。在40℃真空干燥过夜，表征样品。

[0043] 方法4：将23.13mg化合物FA溶解在500μL IPA(异丙醇)中，在室温下搅拌。添加1mL的0.05M葡甲胺/甲醇溶液。将澄清溶液在室温下搅拌一小时。浓缩出现固体样品，加入200μL IPA。室温搅拌30分钟，过滤得到产物。

[0044] 在一些实施方案中，本公开还提供了化合物FA的赖氨酸盐。在一些实施方案中，赖氨酸盐是L-赖氨酸盐，其中赖氨酸与化合物FA的摩尔比为约1:1。在一些实施方案中，化合物FA的L-赖氨酸盐为结晶形式或无定形形式，或其混合物。在一些实施方案中，L-赖氨酸盐为晶型A。如本文所用，晶型A是指化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)的一种结晶形式，其特征在于：(1)与图4A基本相同的XRPD图；(2)具有图4A的主要峰(例如，相对强度为20％或以上、30％或以上、40％或以上、50％或以上、60％或以上、70％或以上、80％或以上、或90％或以上的峰)°2θ，±0.2°的XRPD谱图；(3)具有一个或多个(例如，1、2、3、4、5、6或7个)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)图：10.2、13.0、19.4、20.9、22.2、22.4和22.9°2θ，±0.2°；(4)具有一个或多个(例如，4个或更多、8个或更多、10个或更多或全部)以下峰的X射线粉末衍射(XRPD)谱图：4.2、10.2、11.1、13.0、13.3、19.4、20.9、22.2、22.4、22.9、24.6和31.7°2θ，±0.2°；(5)具有起始温度为约244.1℃和/或峰值温度为约249.1℃的吸热峰的DSC谱图；(6)与图4B所示基本相同的DSC曲线；或其组合(例如，(1)和(5)，(1)和(6)，(2)和(5)，(2)和(6)，(3)和(5)，(3)和(6)、(4)和(5)，或(4)和(6))。在一些实施方案中，晶型A的特征在于具有四个或更多个以下峰的XRPD谱图：10.2、13.0、19.4、20.9、22.2、22.4和22.9°2θ，±0.2°。在一些实施方案中，晶型A的特征在于具有以下所有峰的XRPD谱图：10.2、13.0、19.4、20.9、22.2、22.4和22.9°2θ，±0.2°。

[0045] 在一些实施方案中，本公开还提供由以下方法A至C中的任一种制备的赖氨酸盐。

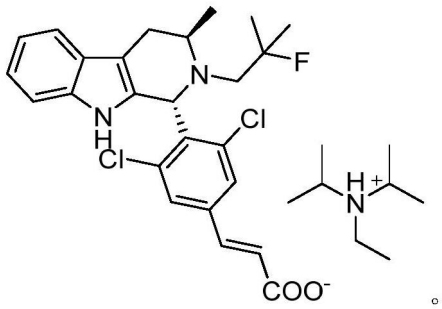
[0046] 方法A：在50℃搅拌下将23.93mg化合物FA溶解在400μL异丁醇中。添加25μL 1M L-

赖氨酸/水溶液(0.5eq.),并在50℃下反应。约5分钟内出现沉淀。再反应20分钟,将反应溶液缓慢冷却至室温。通过过滤收集样品。

[0047] 方法B:在50℃搅拌下将24.00mg化合物FA溶解在400μL异丁醇中。添加50μL 1M L-赖氨酸/水溶液(1eq.),并在50℃下反应。约13分钟后出现沉淀。再反应15分钟,将反应液缓慢冷却至室温。通过过滤收集样品。

[0048] 方法C:在478μL甲醇中加入14.82mg赖氨酸。在室温下搅拌30分钟后,固体样品不能溶解。加入43.88mg化合物FA,溶液仍混浊。室温搅拌过夜,过滤得到固体样品。

[0049] 本公开的一些实施方案还涉及其他胺盐。例如,在一些实施方案中,提供了化合物FA的三烷基胺盐。此类三烷基胺盐可直接用于药物组合物或可用于促进化合物FA或其盐的制备。参见例如实施例2。在一些实施方案中,三烷基胺盐是二异丙基乙胺盐。在一些实施方案中,三烷基胺盐是由以下结构表示的化合物FA的二异丙基乙胺盐:

[0050] 

。

[0051] 在一些实施方案中,二异丙基乙胺盐是结晶形式。在一些实施方案中,二异丙基乙胺盐可以是固体形式,其特征在于:(1)与图6A所示基本相同的XRPD谱图;(2)具有图6A的主要峰(例如,相对强度为20%或以上、30%或以上、40%或以上、50%或以上、60%或以上、70%或以上、80%或以上,或90%或以上的峰)°2θ,±0.2°的XRPD谱图;(3)与图6B所示基本相同的DSC曲线;或其组合。

[0052] 药物组合物

[0053] 在各种实施方案中,本公开还提供了药物组合物,其包含本公开的盐,例如本文所述的胺盐,和任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本文所述的药物组合物包含本公开的盐,例如本文所述的胺盐,和药学上可接受的赋形剂。本文所述的药物组合物可用于治疗和/或预防增殖性疾病(例如,ER+乳腺癌)或与ER相关的疾病。

[0054] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含一种或多种本公开的盐(例如,化合物FA的胺盐,例如化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)。通常,药物组合物包含治疗有效量的一种或多种本公开的盐(例如,化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)和任选地药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中,药物组合物包含约1mg至约2,000mg(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约500mg、约800mg、约1000mg、约1500mg、约2000mg,或所述值之间的任何范围,例如约10-1000mg、约50-500mg等)的一种或多种本公开的盐(例如,化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)和任选的药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中,药物组合物以例如本文所述的量包含一种或多种如本文所述的基本上纯的胺盐。在一些实施方案中,药物组合物包含一种或多种晶型,所述晶型选自化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II、III和化合物FA的赖氨酸盐的晶型A。

[0055] 在一些具体实施方案中，药物组合物包含化合物FA的葡甲胺盐的晶型I。在一些具体实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐、基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA基本上以晶型I存在于药物组合物中，例如至少80％(例如，按化合物FA的总重量计，至少85％、至少90％、至少95％)的化合物FA以晶型I存在于药物组合物中。在一些实施方案中，药物组合物是基本上不含任何其他固体形式的化合物FA，例如其他盐或其他结晶形式。例如，在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含呈其游离酸形式的化合物FA，例如，药物组合物在一些实施方案中按化合物FA的总重量计可包含小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中，药物组合物按化合物FA的总重量计可以包含小于10％，小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的除了化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)的晶型I以外的结晶形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中药物组合物按化合物FA的总重量计可以包含小于10％，小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的除了晶型I以外的结晶形式的化合物FA。如本文所用，药物组合物中化合物FA的总重量是指综合所有形式的化合物FA的重量，包括例如游离酸形式、盐、结晶形式、无定形形式、水合物、溶剂化物等，以化合物FA的游离酸形式的当量重量表示。对于给定药物组合物中每种不同形式的重量百分比的计算，本领域技术人员应该清楚每种不同形式的重量将首先转化为其各自的游离酸形式的化合物FA的当量重量，然后除以本文定义的化合物FA的总重量。

[0056] 在一些具体的实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型I、无定形形式或其混合物形式的化合物FA的葡甲胺盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA可以作为化合物FA的葡甲胺盐的晶型I和无定形形式的混合物存在于药物组合物中，例如，至少80％(例如，按化合物FA的总重量计，至少85％、至少90％、至少95％)的化合物FA可以以晶型I或无定形形式存在于药物组合物中。

[0057] 在一些具体实施方案中，药物组合物包含化合物FA的葡甲胺盐的晶型II。在一些具体的实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型II形式的化合物FA的葡甲胺盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA基本上以晶型II存在于药物组合物中，例如，至少80％(例如，按化合物FA的总重量计，至少85％、至少90％、至少95％)的化合物FA以晶型II存在于药物组合物中。在一些实施方案中，药物组合物基本上不含任何其他固体形式的化合物FA，例如其他盐或其他结晶形式。例如，在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含呈游离酸形式的化合物FA，例如，药物组合物在一些实施方案中，按化合物FA的总重量计，可包含小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中，药物组合物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的除了化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)的晶型II以外的结晶形式的化合物FA，例如，药物组合物在一些实施方案中可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10％、小于5％、

小于2%、小于1%或不可检测量的除了晶型II以外的结晶形式的化合物FA。在一些具体实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型II、无定形形式或其混合物形式的化合物FA的葡甲胺盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA可以作为化合物FA的葡甲胺盐的晶型II和无定形形式的混合物存在于药物组合物中，例如，至少80%(例如，按化合物FA的总重量计，至少85%、至少90%、至少95%)的化合物FA可以以晶型II或无定形形式存在于药物组合物中。

[0058] 在一些具体实施方案中，药物组合物包含化合物FA的葡甲胺盐的晶型III。在一些具体实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型III形式的化合物FA的葡甲胺盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA基本上以晶型III存在于药物组合物中，例如，至少80%(例如，按化合物FA的总重量计，至少85%、至少90%、至少95%)的化合物FA以晶型III存在于药物组合物中。在一些实施方案中，药物组合物基本上不含任何其他固体形式的化合物FA，例如其他盐或其他结晶形式。例如，在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含呈游离酸形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中药物组合物可包含，按化合物FA的总重量计，小于10%、小于5%、小于2%、小于1%或不可检测量的游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中，药物组合物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10%、小于5%、小于2%、小于1%或不可检测量的除了化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含除了化合物FA的葡甲胺盐(1:1摩尔比)的晶型III以外的结晶形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中药物组合物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10%、小于5%、小于2%、小于1%或不可检测量的除了晶型III以外的结晶形式的化合物FA。在一些具体实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型III、无定形形式或其混合物形式的化合物FA的葡甲胺盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA可以作为化合物FA的葡甲胺盐的晶型III和无定形形式的混合物存在于药物组合物中，例如，至少80%(例如，按化合物FA的总重量计，至少85%、至少90%、至少95%)的化合物FA可以以晶型III或无定形形式存在于药物组合物中。

[0059] 通常，包含化合物FA的葡甲胺盐(例如，晶型I、II、III和/或无定形形式)的药物组合物不包含显著量的游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，本文上述药物组合物还可以包含葡甲胺盐和游离酸形式的混合物(除了可能通过平衡存在的任何量之外)。

[0060] 其他盐，例如本文所述的化合物FA的任何一种或多种其他胺盐，例如化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)，可以类似于本文对于化合物FA的葡甲胺盐，例如晶型I，所描述的那些内容进行配制。

[0061] 例如，在一些实施方案中，药物组合物可以包含化合物FA的L-赖氨酸盐的晶型A。在一些具体实施方案中，药物组合物中的活性成分可以包含晶型A形式的化合物FA的L-赖氨酸盐，基本上由其组成或由其组成。在一些实施方案中，化合物FA基本上以晶型A存在于药物组合物中，例如，至少80%(例如，按化合物FA的总重量计，至少85%、至少90%、至少95%)的化合物FA以晶型A存在于药物组合物中。在一些实施方案中，药物组合物基本上不含任何其他固体形式的化合物FA，例如其他盐或其他结晶形式。例如，在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中药物组合

物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中药物组合物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)的晶型A以外的结晶形式的化合物FA，例如，在一些实施方案中，药物组合物可以包含，按化合物FA的总重量计，小于10％、小于5％、小于2％、小于1％或不可检测量的除了晶型A以外的结晶形式的化合物FA。然而，在一些在实施方案中，药物组合物还可以包含无定形形式的化合物FA的L-赖氨酸盐(1:1摩尔比)。

[0062] 其他盐如氨丁三醇盐、胆碱盐等可以类似地配制。

[0063] 通常，本公开的盐(例如，化合物FA的胺盐，例如化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)以有效量加入药物组合物中。在某些实施方案中，有效量是治疗有效量(例如，有效治疗有需要的受试者的增殖性疾病的量)。在某些实施方案中，增殖性疾病是癌症，例如ER+乳腺癌。在某些实施方案中，有效量是预防有效量(例如，有效预防有需要的对象的增殖性疾病和/或使有需要的对象保持增殖性疾病缓解的有效量)。

[0064] 本文所述的药物组合物可以通过药理学领域已知的任何方法制备。一般而言，此类制备方法包括使活性成分，例如本公开的盐，与载体或赋形剂，和/或一种或多种其他辅助成分结合，然后，如果需要和/或希望，将产品成型和/或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0065] 药物组合物可以作为单一单位剂量和/或作为多个单位剂量批量制备、包装和/或出售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的离散量的药物组合物。活性成分的量通常等于将给药受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的方便分数，例如该剂量的二分之一或三分之一。

[0066] 本文所述的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何其他成分的相对量取决于所治疗受试者的身份、大小和/或状况以及进一步取决于施用组合物的途径而变化。该组合物可包含0.1％至100％(w/w)的活性成分。

[0067] 可用于制备本文药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂、分散剂和/或制粒剂、表面活化剂(surface active agents)如表面活性剂(surfactants)和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。在组合物中也可以存在如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂的赋形剂。

[0068] 药物组合物可以配制为用于任何给药途径，例如口服给药。通常，药物组合物是固体剂型。然而，在一些实施方案中，也可以使用其他剂型，例如液体、悬浮液、糖浆或半固体剂型。

[0069] 用于口服给药的固体剂型包括例如胶囊剂、片剂、分散片剂、小球剂(pellet)、珠剂(beads)、丸剂(pills)、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合：(a)填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、碳酸钙、磷酸氢钙、磷酸三钙、硫酸钙、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、葡聚糖、糊精、右旋糖、山梨糖醇、预胶化淀粉或其混合物，(b)粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙

烯吡咯烷酮、蔗糖、预胶化淀粉，羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、阿拉伯胶粉及其组合，(c)保湿剂，例如甘油，(d)崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮、羟基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、马铃薯或木薯淀粉，以及它们的组合，(f)吸收促进剂，例如季铵化合物，(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(h)吸收剂，例如高岭土和膨润土，和(i)润滑剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸、氢化蓖麻油、硬脂富马酸钠、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可以包含缓冲剂。

[0070] 类似类型的固体组合物可以用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂在硬填充明胶胶囊中用作填料。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和壳，例如肠溶包衣和药物科学领域公知的其他包衣。它们可以任选地包含遮光剂并且可以是如下的组合物：它们仅或优先在肠道的某个部分，任选地以延迟方式释放活性成分。可以使用的包封成分的例子包括聚合物和蜡。类似类型的固体组合物可以用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂在硬填充明胶胶囊中用作填料。

[0071] 活性成分(例如，本公开的盐)可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以制备有包衣和壳，例如肠溶包衣、控释包衣和药物制剂领域公知的其他包衣。在这样的固体剂型中，活性成分可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这种剂型可以按照正常实践包含除惰性稀释剂以外的其他物质，例如，压片润滑剂和其他压片助剂，例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含遮光剂并且可以是如下的组合物：它们仅或优选地在肠道的某个部分中，任选地以延迟方式释放活性成分。可以使用的包封剂的例子包括聚合物质和蜡。

[0072] 虽然本文提供的药物组合物的描述主要针对适合施用于人的药物组合物，但此类组合物通常适合施用于各种动物。对适合施用于人的药物组合物进行修改以使该组合物适合施用于各种动物是众所周知的，并且普通的兽医药理学家可以通过普通实验设计和/或进行这种修改。

[0073] 本公开的盐通常配制成剂量单位形式以便于给药和剂量的均匀性。然而，应当理解，本文所述组合物的总每日使用量将由医生在合理的医学判断范围内决定。任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素，包括所治疗的疾病和疾病的严重程度；使用的特定活性成分的活性；采用的具体成分；受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间、给药途径和所用特定活性成分的排泄速率；治疗的持续时间；与所使用的特定活性成分联合或同时使用的药物；以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0074] 本公开还包括试剂盒(例如，药物包)。所提供的试剂盒可包含本文所述的药物组合物或盐和容器(例如，小瓶(vial)、安瓿、瓶子(bottle)、注射器和/或分配器包装，或其他合适的容器)。在一些实施方案中，所提供的试剂盒可任选地进一步包括第二容器，该第二容器包含用于稀释或悬浮本文的药物组合物或本公开的盐的药物赋形剂。在一些实施方案中，将第一容器和第二容器中提供的本公开的药物组合物或盐组合以形成一个单位剂量形式。

[0075] 在某些实施方案中，本文所述的试剂盒包括第一容器，所述第一容器包含本公开的盐或本文所述的药物组合物。在某些实施方案中，本文所述的试剂盒可用于治疗有需要

的受试者的增殖性疾病(例如,ER+乳腺癌),和/或预防有需要的受试者的增殖性疾病。在一些实施方案中,本文所述的SERD可用于治疗与类固醇激素如雌激素相关的疾病和/或病症。

[0076] 在某些实施方案中,本文所述的试剂盒还包括使用包含在试剂盒中的化合物或药物组合物的说明。本文所述的试剂盒还可包括监管机构如美国食品和药物管理局(FDA)要求的信息。在某些实施方案中,试剂盒中包含的信息是处方信息。在某些实施方案中,试剂盒和说明提供用于治疗有需要的受试者的增殖性疾病,和/或预防有需要的受试者的增殖性疾病。本文所述的试剂盒可包括一种或多种本文所述的另外的药剂作为单独的组合物。在一些实施方案中,所述一种或多种另外的药剂可以是一种或多种另外的抗增殖剂,其可以与本文的盐一起包含在相同或单独的组合物中。在一些实施方案中,抗增殖剂可以是CDK4/CDK6抑制剂,例如塞利西利(seliciclib)、UCN-01、P1446A-05、帕博西尼(palbociclib)(PD-0332991)、阿贝西利(abemaciclib)、迪纳西利布(dinaciclib)、P27-00、AT-7519、RGB286638和SCH727965等。在一些实施方案中,抗增殖剂可以是选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物(anti-metabolites)、嵌入抗生素(intercalating antibiotics)、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素的化学治疗剂。在一些实施方案中,抗增殖剂可以是选自EGFR抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、TOR抑制剂、Mcl-1抑制剂、BCL-2抑制剂、SHP2抑制剂、蛋白酶体抑制剂和免疫疗法,包括单克隆抗体、免疫调节酰亚胺(IMiD)、抗PD-1、抗PDL-1、抗CTLA4、抗LA G1和抗OX40药物、GITR激动剂、CAR-T细胞和BiTE的一种或多种药剂。如果需要,本文中的盐和药物组合物也可以与常用的抗癌药物组合使用,例如Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、勒橼碱(AVICINE)、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吖啶甲酰胺(Acridine carboxamide)、阿德木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-N-Allylamino-17-demethoxy geldanamycin)、阿尔法拉丁(Alpharadin)、阿沃西迪(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛硫代半卡巴腙(3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone)、氨萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素(Anti-CD22 immunotoxins)、抗肿瘤药(Antineoplastic)、抗肿瘤发生草药(Antitumorigenic herbs)、阿哌喹酮(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤(Azathioprine)、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(Biricodar)、溴他立星(Brostallicin)、苔藓抑素(Bryostatin)、丁硫氨酸亚砜亚胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化疗)、花萼海绵诱癌素(Calyculin)、细胞周期非特异性抗肿瘤药(cell-cycle nonspecific antineoplastic agents)、二氯乙酸(Dichloroacetic acid)、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、舒林酸砜(Exisulind)、铁锈醇(Ferruginol)、呋咯地辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化疗方案(chemotherapy regimen)、IT-101、伊美克松(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚咔唑(Indolocarbazole)、伊罗氟芬(Irofulven)、拉尼奎达(Laniquidar)、拉罗他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、卢托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、奥他赛(Ortataxel)、PAC-1、

Pawpaw、皮克桑酮(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂(Proteasome inhibitor)、瑞贝卡霉素(Rebeccamycin)、雷西莫德(Resiquimod)、鲁比替康(Rubitecan)、SN-38、盐孢菌胺(Salinosporamide)A、沙帕他滨(Sapacitabine)、Stanford V、苦马豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔里基达(Tariquidar)、替加氟尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫达(Temodar)、替司他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺(Tris(2-chloroethyl)amine)、曲沙他滨(Troxacitabine)、乌拉莫司汀(Uramustine)、瓦迪梅赞(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或佐苏基达(Zosuquidar)。

[0077] 示例性药物组合物和制备方法

[0078] 在一些实施方案中,本公开提供了某些药物组合物,其包含化合物FA或其药学上可接受的盐(例如,本文所述的那些)。例如,在一些实施方案中,药物组合物可以包含化合物FA或化合物FA的胺盐(例如,本文所述)。在一些实施方案中,药物组合物中的总化合物FA,以游离酸化合物FA的当量重量表示,可以在约5mg至约1.2g(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约500mg、约750mg、约800mg、约1000mg、约1200mg,或所述值之间的任何范围,例如约10-1000mg、约10-800mg、约10-500mg、约10-300mg、约50-800mg、约50-500mg等)的化合物FA。药物组合物通常为口服剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂等。

[0079] 在一些具体实施方案中,本公开提供了包含化合物FA的葡甲胺盐的药物组合物。药物组合物通常是口服剂型,例如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂等。在一些实施方案中,药物组合物是片剂或胶囊剂。在一些实施方案中,药物组合物是包衣片剂,例如非肠溶包衣片剂。在一些实施方案中,药物组合物为单位剂量形式。例如,在一些实施方案中,单个片剂或胶囊可以以本文所述的量(例如相当于约5mg至约1.2g的化合物FA)包含化合物FA或化合物FA的胺盐(例如,如本文所述的葡甲胺盐)。

[0080] 药物组合物通常包含的化合物FA的葡甲胺盐的量相当于约5mg至约1.2g(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约500mg、约750mg、约800mg、约1000mg、约1200mg,或所述值之间的任何范围,例如约10-1000mg、约10-800mg、约10-500mg、约10-300mg、约50-800mg、约50-500mg等)的化合物FA。本领域技术人员可以理解,化合物FA的葡甲胺盐与化合物FA的重量换算比约为1.4107:1,即,100mg游离酸(化合物FA)等于约141.07mg葡甲胺盐。例如,在一些实施方案中,药物组合物包含的化合物FA的葡甲胺盐的量相当于约10mg至约800mg(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg或所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,药物组合物包含的化合物FA的葡甲胺盐的量相当于约10mg至约500mg(例如,约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约150mg、200mg、约300mg、约400mg、约500mg或在所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,药物组合物包含的化合物FA的葡甲胺盐的量相当于约10mg至约300mg(例如,约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约120mg、约140mg、约160mg、约180mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、约300mg或所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,药物组合物包含相当于约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg或约500mg或所述值之间的任何范围的化合物FA的量的化合物FA的葡甲胺盐。

[0081] 药物组合物通常包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,药物

组合物不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。然而，在一些实施方案中，药物组合物还可以包含游离酸形式的化合物FA(除了可能通过平衡存在的任何量之外)。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含除葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，药物组合物不含或基本上不含除晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，药物组合物包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，药物组合物包含呈晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，药物组合物还可包含呈晶型I、II、III、无定形形式或任何组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在本文所述的任何实施方案中，除非与上下文相反，药物组合物可包含微粉化的化合物FA的葡甲胺盐(例如本文所述)或由其制备，其例如可具有小于500μm，例如小于200μm或小于20μm的D_{90}。

[0082] 药物组合物通常还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂，例如表面活性剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂等。例如，在一些实施方案中，药物组合物包含表面活性剂，例如十二烷基硫酸钠。在本文所述的任何实施方案中，除非与上下文相反，药物组合物可包含化合物FA的葡甲胺盐(例如，本文所述)和表面活性剂(例如，本文所述)，例如十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，药物组合物包含(或由其制备)微粉化的化合物FA的葡甲胺盐(例如，本文所述)和表面活性剂(例如，本文所述)，例如十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，微粉化的化合物FA的葡甲胺盐的D_{90}可小于500μm，例如小于200μm或小于20μm。在一些实施方案中，药物组合物包含稀释剂，例如微晶纤维素和/或甘露醇。在一些实施方案中，所述药物组合物包含微晶纤维素和甘露醇，例如，微晶纤维素与甘露醇的重量比为约1:5至约5:1，优选地，甘露醇的量更大，例如，微晶纤维素与甘露醇的重量比例为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5或所述值之间的任何范围。在一些实施方案中，药物组合物包含崩解剂，例如交聚维酮，例如交聚维酮XL-10，或交联羧甲基纤维素钠等。在一些实施方案中，药物组合物包含粘合剂，例如聚维酮，例如聚维酮K30。在一些实施方案中，药物组合物包含润滑剂，例如硬脂富马酸钠或硬脂酸镁。赋形剂的合适量没有特别限制。例如，在一些实施方案中，药物组合物可以包含a)化合物FA的葡甲胺盐，按重量计，含量为约10％至约80％(例如，约10％、约20％、约30％、约40％，约50％、约60％、约70％、约80％或所述值之间的任何范围，例如约10-70％、约10-60％、约20-50％等)；b)表面活性剂(例如，本文所述)，按重量计，含量为约0.1％至约10％(例如约0.5％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约10％或所述值之间的任何范围，例如约1-8％、约2-7％等)；c)稀释剂(例如，本文所述)，按重量计，含量为约15％至约70％(例如，约15％、约20％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％或所述值之间的任何范围，例如约20-50％、约30-70％等)；d)粘合剂，按重量计，含量为约0.1％至约10％(例如，约0.5％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约10％或所述值之间的任何范围，例如约1-8％、约2-6％等)；e)崩解剂(例如，本文所述)，按重量计，含量为约0.1％至约10％(例如，约0.5％、约1％、约2％、约3％、约4％、约5％、约6％、约7％、约8％、约10％或所述值之间的任何范围，例如约1-8％、约3-8％等)，以及f)润滑剂(例如，本文所述)，按重量计，含量为约0.1％至约5％(例如，约0.1％、约0.3％、约0.5％、约0.7％、约1％、约1.5％、约2％、约2.5％、约3％、约3.5％、约4％、约4.5％、约5％或所述值之间的任何范围，例如约0.5-1.5％、约0.5-2.5％等)。

[0083] 药物组合物通常被配制成速释制剂。例如，在一个典型的实施方案中，当在采用桨

法(中国药典<0931>,方法2,桨法)在50rpm下900mL介质(0.5%十二烷基硫酸钠(或月桂基硫酸钠,SDS)的水溶液)的溶出试验中测试时,药物组合物可以在约60分钟内释放基本上所有的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,当在采用桨法(中国药典<0931>,方法2,桨法)在50rpm下900mL介质(0.5%SDS水溶液)的溶出试验中测试时,药物组合物可在约45分钟内释放80%或更多的化合物FA的葡甲胺盐。

[0084] 片剂

[0085] 本公开的一些实施方案涉及包含化合物FA或其药学上可接受的盐的片剂。在一些实施方案中,所述片剂包含化合物FA的胺盐。

[0086] 在一些具体实施方案中,片剂包含化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,片剂可以被包衣。例如,在一些实施方案中,片剂可以用包含聚乙烯醇的包衣进行包衣。在一些实施方案中,包衣可进一步包含颜料,例如氧化铁(黄色)。在一些实施方案中,包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉和黄色氧化铁。包衣增重通常为片剂(芯)的约1%至约5%,例如约1%、约2%、约3%、约3.5%、约4%或约5%。由于包衣可能影响片剂的溶出曲线,通常优选不包含包衣增重超过5%的包衣,尽管在一些实施方案中,包衣增重也可以高于5%。

[0087] 通常,本文的片剂包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如表面活性剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂等。在一些实施方案中,片剂包含a)化合物FA的葡甲胺盐,按重量计,含量为约10%至约80%(例如,约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或所述值之间的任何范围,例如约10-70%、约10-60%、约20-50%等);b)表面活性剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约2-7%等);c)稀释剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约15%至约70%(例如,约15%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或所述值之间的任何范围,例如约20-50%、约30-70%等);d)粘合剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约2-6%等);e)崩解剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约3-8%等),以及f)润滑剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约5%(例如,约0.1%、约0.3%、约0.5%、约0.7%、约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、约5%或所述值之间的任何范围,例如约0.5-1.5%、约0.5-2.5%等)。

[0088] 片剂通常包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,片剂不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。然而,在一些实施方案中,片剂还可以包含游离酸形式的化合物FA(除了可能通过平衡存在的任何量之外)。在一些实施方案中,片剂不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中,片剂不含或基本上不含除了晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,片剂包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,所述片剂包含呈晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,片剂还可包含呈晶型I、II、III、无定形形式或任何组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

[0089] 片剂通常包含的化合物FA的葡甲胺盐的量相当于约5mg至约1.2g(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约500mg、约750mg、约800mg、约1000mg、约1200mg或所述值之间的任何范围,例如约10-1000mg、约10-800mg、约10-500mg、约10-300mg、约50-800mg、约50-500mg等)的化合物FA。片剂通常以单位剂量形式制备。每个片剂通常被配制成具有一定的剂量规格,即含有一定量的活性成分。例如,在一些实施方案中,单个片剂包含的化合物FA的葡甲胺盐的量可以相当于约5mg至约1.2g,例如本文中举例说明的,例如约10mg至约500mg的化合物FA。在一些实施方案中,单个片剂包含的化合物FA的葡甲胺盐的量可以相当于约10mg至约800mg(例如,约10mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg或所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,单个片剂包含的化合物FA的葡甲胺盐的量可以相当于约10mg至约500mg(例如,约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约150mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg或所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,单个片剂包含的化合物FA的葡甲胺盐的量可以相当于约10mg至约300mg(例如,约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约120mg、约140mg、约160mg、约180mg、约200mg、约220mg、约240mg、约260mg、约280mg、约300mg或所述值之间的任何范围)的化合物FA。在一些实施方案中,单个片剂包含的化合物FA的葡甲胺盐的量可以相当于约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约300mg、约400mg或约500mg或所述值之间的任何范围的化合物FA。通常,为了达到所需的治疗有效量,可以使用一个或多个药片。

[0090] 多种表面活性剂适合包含在本文的片剂中。在一些实施方案中,表面活性剂可以包括非离子表面活性剂,例如环氧乙烷/环氧丙烷共聚物或泊洛沙姆,例如泊洛沙姆124、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338或泊洛沙姆407,聚乙氧基化蓖麻油,例如以商标名Cremophor® RH40销售的那些,乙氧基化聚山梨醇酯,例如分别以商品名Tween® 20、Tween® 40、Tween® 60和Tween® 80销售的聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60和聚山梨醇酯80,或者聚乙二醇羟基硬脂酸酯,例如以商品名Solutol® H515出售的聚乙二醇羟基硬脂酸酯660。在一些实施方案中,表面活性剂可包括离子表面活性剂,例如阳离子表面活性剂或阴离子表面活性剂,例如十二烷基硫酸钠。其他合适的表面活性剂包括本文所述那些中的任何一种。在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相矛盾,否则表面活性剂可包含十二烷基硫酸钠,基本上由其组成或由其组成。

[0091] 多种稀释剂适合包含在本文的片剂中。非限制性的有用稀释剂包括例如各种糖类,例如蔗糖、乳糖,多糖例如淀粉,例如预凝胶化的淀粉、纤维素(例如微晶纤维素)、纤维素醚,糖醇例如木糖醇、山梨糖醇或甘露糖醇,蛋白质,例如明胶,滑石等。在一些具体实施方案中,所述片剂包含微晶纤维素和/或甘露醇。在一些实施方案中,所述片剂包含微晶纤维素和甘露醇,例如,微晶纤维素与甘露醇的重量比为约1:5至约5:1,优选地,甘露醇的量更大,例如,微晶纤维素与甘露醇的重量比例为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5或所述值之间的任何范围。其他合适的稀释剂包括本文所述那些中的任何一种。在本文所述的任何实施方案中,除非另有说明或与上下文相矛盾,否则稀释剂可以例如以本文所述的比例包含微晶纤维素和/或甘露醇、基本上由其组成或由其组成。

[0092] 适用于本文片剂的粘合剂没有特别限制。非限制性的有用粘合剂包括各种糖类如

蔗糖、乳糖，多糖如藻酸/藻酸盐、蜡、淀粉(如玉米淀粉、马铃薯淀粉等)、纤维素、纤维素醚，糖醇如木糖醇、山梨糖醇或甘露醇，蛋白质，例如明胶，和其他聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、共聚维酮、聚乙二醇等。例如，在一些实施方案中，粘合剂可以包括聚维酮，例如聚维酮K30。其他合适的粘合剂包括本文所述的任何粘合剂。在本文所述的任何实施方案中，除非另有说明或与上下文相矛盾，否则粘合剂可包含聚维酮，例如聚维酮K30，基本上由其组成或由其组成。

[0093] 适用于本文片剂的崩解剂也没有特别限制。在一些实施方案中，所述片剂包含交联聚维酮，例如交联聚维酮XL-10。在一些实施方案中，所述片剂包含交联羧甲基纤维素钠。其他合适的崩解剂(碎裂剂)包括本文所述那些中的任何一种。在本文所述的任何实施方案中，除非另有说明或与上下文相矛盾，否则崩解剂可包含交联聚维酮，例如交联聚维酮XL-10或交联羧甲基纤维素钠，基本上由其组成或由其组成。

[0094] 多种润滑剂也适用于本文的片剂。在一些实施方案中，润滑剂可以是硬脂酸或其盐。在一些实施方案中，所述片剂包含硬脂酸镁。在一些实施方案中，所述片剂包含硬脂富马酸钠。其他合适的润滑剂包括本文所述的任何润滑剂。在本文所述的任何实施方案中，除非另有说明或与上下文相矛盾，否则润滑剂可包含硬脂酸镁或硬脂富马酸钠，基本上由其组成或由其组成。

[0095] 需要明确的是，一些赋形剂可能具有不止一种功能。为了清楚地计算重量百分比，如本文所用，当双重(或多重)功能剂包含在本文的药物组合物，如片剂或颗粒剂中时，只要该试剂根据其功能之一可以适合一种指定的重量限制，那么该试剂的量就是适当的，除非从上下文中明显不是这样。

[0096] 片剂还可以包含其他常用的赋形剂，例如调味剂、着色剂、防腐剂、甜味剂、抗氧化剂等。这些赋形剂在本领域技术人员的知识范围内，并且可以例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients(药用辅料手册)(2012年第7版)中找到。

[0097] 在本文描述的任何实施方案中，除非另有说明或以其他方式与上下文相反，否则药物组合物/片剂可以是以基本上相同的量或基本上相同的百分比(，例如，在其中显示的相应值的20％或10％内)具有本文表8A、8C或8D中所示那些成分的那些中的任何一种，或通过实施例部分中描述的方法产生的那些中的任何一种。

[0098] 本文的片剂可以通过任何合适的方法制备，例如直接压片、干法制粒或湿法制粒，其通常可以包括称重、研磨、混合、制粒、干燥、压实、任选地包衣和包装。在一些实施方案中，片剂通过包括湿法制粒的方法制备。在一些实施方案中，片剂通过包括挤压颗粒从而形成片剂的方法制备。颗粒通常包含化合物FA的葡甲胺盐、表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂，例如，如本文所述。例如，在一些实施方案中，片剂通过包括挤压用于形成片剂的颗粒的方法制备，其中颗粒包含化合物FA的葡甲胺盐、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、甘露醇、聚维酮和/或交联聚维酮，它们的量可以是任何组合的本文所述那些中的任何一种。在一些实施方案中，颗粒可以在被压制成片剂之前进一步与润滑剂混合。

[0099] 本文制备的片剂通常具有可接受的物理性质和溶出曲线。例如，本文的片剂通常具有约30-200N，例如约80N至约140N的硬度。本文的片剂通常还具有小于1％，例如小于0.5％的脆碎度(4分钟，100转)。片剂的厚度可以调节为例如约3-10mm，例如约5-6mm。

[0100] 本文中的片剂通常具有速释曲线。例如，在一些实施方案中，在50rpm，900mL介质

(0.5%十二烷基硫酸钠(或月桂基硫酸钠,SDS)的水溶液),使用桨法(中国药典<0931>,方法2,桨法)的溶出试验中测试时,片剂可以在约60分钟内释放基本上所有的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,在50rpm,900mL介质(0.5%SDS水溶液),使用桨法(中国药典<0931>,方法2,桨法)的溶出试验中测试时,药物组合物可以在约45分钟内释放80%或更多的化合物FA的葡甲胺盐。

[0101] 本文的片剂通常可稳定储存至少1个月,例如1、3、6、12个月或更长时间。例如,当在(1)60℃;(2)25℃/92.5%RH;(3)40℃/75%RH;或(4)光照(1.2×10^6Lux·hr/200w·hr/m^2)条件下储存时,本文中的片剂(直接暴露或在包装容器,如本文所述的带PP盖的HDPE瓶中)可稳定至少1月,例如,与最初相比,外观、药物含量和相关物质没有显著变化。

[0102] 颗粒

[0103] 在一些实施方案中,本公开还提供颗粒,其可用于例如制备本文的片剂或胶囊制剂。颗粒可以是湿的或干的(例如,水分含量小于5重量%,例如小于3%)。颗粒通常包含化合物FA或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,颗粒包含化合物FA的胺盐。

[0104] 在一些具体实施方案中,颗粒包含化合物FA的葡甲胺盐。通常,颗粒还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如表面活性剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂等。在一些实施方案中,颗粒包含a)化合物FA的葡甲胺盐,按重量计,含量为约10%至约80%(例如,约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%,或所述值之间的任何范围,例如约10-70%、约10-60%、约20-50%等);b)表面活性剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%,或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约2-7%等);c)稀释剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约15%至约70%(例如,约15%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%,或所述值之间的任何范围,例如约20-50%、约30-70%等);d)粘合剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%,或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约2-6%等);以及e)崩解剂(例如,本文所述),按重量计,含量为约0.1%至约10%(例如,约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约10%或所述值之间的任何范围,例如约1-8%、约3-8%等)。

[0105] 颗粒通常包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,颗粒不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中,颗粒不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中,颗粒不含或基本上不含除了晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,颗粒包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,颗粒包含呈晶型I、无定形形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中,颗粒还可以包含呈晶型I、II、III、无定形形式或任何组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。

[0106] 多种表面活性剂适合包含在本文的颗粒中。在一些实施方案中,颗粒可以包含十二烷基硫酸钠。

[0107] 多种稀释剂适合包含在本文的颗粒中。在一些具体实施方案中,颗粒包含微晶纤维素和/或甘露醇。在一些实施方案中,所述颗粒剂包含微晶纤维素和甘露醇,例如,微晶纤维素与甘露醇的重量比为约1:5至约5:1,优选地,甘露醇的量更大,例如,微晶纤维素与甘

露醇的重量比为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5或所述值之间的任何范围。

[0108] 适用于本文颗粒的粘合剂没有特别限制。例如，在一些实施方案中，粘合剂可包含聚维酮，例如聚维酮K30。

[0109] 适用于本文颗粒的崩解剂也没有特别限制。在一些实施方案中，颗粒包含交联聚维酮，例如交联聚维酮XL-10。在一些实施方案中，颗粒包含交联羧甲基纤维素钠。虽然本文的颗粒通常包含崩解剂，但在一些实施方案中，颗粒也可以不包含崩解剂。例如，可以在无颗粒内崩解剂的情况下制备颗粒，而与颗粒外崩解剂混合，该颗粒外崩解剂也可以包含交联聚维酮，例如交联聚维酮XL-10，或交联羧甲基纤维素钠。

[0110] 在一些实施方案中，本文的颗粒还可以与润滑剂，例如硬脂酸镁或硬脂富马酸钠混合。

[0111] 颗粒可以具有各种尺寸，这似乎对由这种颗粒制成的片剂的溶出没有显著影响。通常，颗粒可以具有小于1mm的尺寸。

[0112] 制备方法

[0113] 在一些实施方案中，本公开还提供了制备本文中的片剂的方法。在一些实施方案中，该方法可以包括直接压制、干法制粒或湿法制粒。在一些具体实施方案中，片剂通过包括湿法制粒的方法制备。

[0114] 在一些实施方案中，该方法包括将化合物FA的葡甲胺盐、表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂的混合物湿法制粒以形成湿颗粒。在一些实施方案中，该方法还包括干燥湿颗粒以形成干燥颗粒。在一些实施方案中，干燥是用流化床干燥进行的。可以将干燥颗粒的水分含量控制为例如不超过5%或不超过3%的水分含量(通过LOD)。在一些实施方案中，该方法可以进一步包括干磨干燥颗粒以形成干磨颗粒。在一些实施方案中，该方法不包括湿磨步骤。

[0115] 干磨颗粒通常与颗粒外崩解剂(例如交聚维酮，例如交聚维酮XL-10)和润滑剂(例如，本文所述)混合以形成润滑颗粒。在一些实施方案中，润滑颗粒被压制成片芯。在一些实施方案中，该方法可以进一步包括对片芯进行薄膜包衣以形成包衣片剂。在一些实施方案中，包衣增重为片剂(芯)的约1%至约5%，例如约1%、约2%、约3%、约3.5%、约4%或约5%。在一些实施方案中，包衣包含聚乙烯醇。在一些实施方案中，包衣可以进一步包含颜料，例如氧化铁(黄色)。在一些实施方案中，包衣包含聚乙烯醇、二氧化钛、聚乙二醇、滑石粉和黄色氧化铁。

[0116] 化合物FA的葡甲胺盐的量，以及表面活性剂、稀释剂、粘合剂和崩解剂的类型和量可以以任何组合包括本文所述那些中的任何一种。例如，在一些实施方案中，用于湿法制粒的混合物包含的化合物FA的葡甲胺盐的量为约10重量%至约80重量%的；表面活性剂的量为约0.1重量%至约10重量%；稀释剂的量为约15重量%至约70重量%；粘合剂的量为约0.1重量%至约10重量%；和崩解剂的量为约0.1重量%至约10重量%。

[0117] 用于湿法制粒的混合物通常包含晶型I形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，混合物不含或基本上不含游离酸形式的化合物FA。在一些实施方案中，混合物不含或基本上不含除了葡甲胺盐以外的盐形式的化合物FA。在一些实施方案中，混合物不含或基本上不含除了晶型I以外的结晶形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，混合物包含无定形形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，混合物包含呈晶型I、无定形

形式或其组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，混合物还可包含呈晶型I、II、III、无定形形式或任何组合形式的化合物FA的葡甲胺盐。在一些实施方案中，混合物包含化合物FA的葡甲胺盐，其被微粉化并且具有小于500μm，例如小于200μm或小于20μm的D_{90}。在一些实施方案中，混合物包含未微粉化的化合物FA的葡甲胺。在一些实施方案中，混合物包含十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中，混合物包含微晶纤维素和甘露醇。在一些实施方案中，混合物包含聚维酮，例如聚维酮K30。在一些实施方案中，混合物包含交联聚维酮，例如交联聚维酮XL-10。

[0118] 通过本文所述的任何方法(包括实施例部分中所示的那些)生产的颗粒、干燥颗粒、干磨颗粒、润滑颗粒、片芯和包衣片也是本公开的新型组合物。

[0119] 治疗方法

[0120] 本公开的盐和本文所述的药物组合物可用于治疗和/或预防增殖性疾病和/或与类固醇激素如雌激素相关的疾病。如WO2017/136688(其内容通过引用整体并入本文)中所讨论的，SERD如化合物FA诱导ER降解并抑制ER+乳腺癌细胞的生长并且表现出比同类药物，如氟维司群以及如GDC-0810和AZD9496等的临床试验中的那些药物更好的人肝细胞清除率。

[0121] 因此，在一些实施方案中，本公开还提供了在有需要的受试者中治疗增殖性疾病和/或与类固醇激素如雌激素相关的疾病的方法，该方法包括向受试者施用有效量(例如治疗有效量)的本公开的盐(例如化合物FA的胺盐，例如化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)，或本文所述的药物组合物(例如本文所述的片剂)。

[0122] 在一些实施方案中，本公开还提供了一种在有需要的受试者中预防增殖性疾病和/或与类固醇激素如雌激素相关的疾病的方法，该方法包括向受试者施用有效量的(例如，预防有效量)的本公开的盐(例如，化合物FA的胺盐，例如化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)，或本文所述的药物组合物。

[0123] 在某些实施方案中，该方法用于治疗和/或预防癌症。在某些实施方案中，癌症是乳腺癌。在某些实施方案中，该方法用于治疗和/或预防妇科疾病或与ER相关的癌症，例如卵巢癌、宫颈癌或子宫内膜癌和乳腺癌，特别是ER+乳腺癌。在一些实施方案中，癌症(例如，乳腺癌，例如ER+乳腺癌)对雌激素调节剂例如他莫昔芬和/或芳香酶抑制剂具有抗性。

[0124] 在某些实施方案中，本文所述的方法还包括向受试者施用另外的药剂，例如另外的抗增殖剂。在一些实施方案中，抗增殖剂可以是CDK4/CDK6抑制剂，例如帕博西尼(palbociclib)。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括使生物样品与另外的药剂接触。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括使组织与另外的药剂接触。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括使细胞与另外的药剂接触。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括放射疗法、免疫疗法和/或移植(例如，骨髓移植)。

[0125] 本公开的盐和/或组合物可以通过任何途径给药，包括肠内(例如，口服)、肠胃外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)。特别考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如全身静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供应的局部给药和/或直接给药至受影响的部位。一般来说，最合适的给药途径取决于多种因素，包括药物的性质(例如，其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如，受试者是否能够耐受口服给药)。

[0126] 有效量，例如治疗有效量的本公开的盐或本文的药物组合物通常可以通过施用一个或多个本文的单位剂量形式，例如不同规格(例如，每片含有10-800mg，例如10-500mg或10-300mg当量重量的化合物FA)的一片或多片片剂，来递送至有需要的受试者。在一些实施方案中，可以通过向受试者施用单一单位剂量形式，例如具有所需量的活性成分的片剂来递送有效量。在一些实施方案中，有效量可以通过向受试者施用多于一个单位剂量形式来递送，例如1、2、3或4片片剂，每片具有所需量的活性成分，例如10-800mg，10-500mg或10-300mg当量重量的化合物FA。本文方法的给药量和给药方案没有特别限制。例如，在一些实施方案中，每天将化合物FA或其药学上可接受的盐施用于受试者。在一些实施方案中，化合物FA或其药学上可接受的盐的日剂量可以在一天内通过单一剂量或2或3个相等的较小剂量递送至受试者，其中每个剂量可以通过本文的一个或多个单位剂量形式来满足(例如本文的一片或多片片剂)。

[0127] 本公开的盐和/或组合物可以与一种或多种用于治疗和/或预防增殖性疾病的另外的药剂(例如，治疗和/或预防性活性剂)组合施用。盐或组合物可以与另外的药剂组合施用，所述另外的药剂提高它们的活性(例如，治疗有需要的受试者的增殖性疾病和/或对预防有需要的受试者的增殖性疾病的活性(例如，效力和/或功效)，提高生物利用度，提高安全性，降低耐药性，减少和/或改变代谢，抑制排泄和/或改变在受试者、生物样品、组织或细胞中的分布。还应当理解，所采用的疗法可以实现对相同病症的期望效果，和/或它可以实现不同效果。在某些实施方案中，本文描述的包含本公开的盐和另外的药剂的药物组合物显示出在包含化合物和另外的药剂之一但不是两者的药物组合物中不存在的协同作用。

[0128] 本公开的盐或组合物可以与一种或多种另外的药剂同时、在其之前或之后施用，其可用作例如治疗和/或预防增殖性疾病的联合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防性活性剂。药剂包括小的有机分子，例如药物化合物(例如，在联邦法规(CFR)中规定的经美国食品和药物管理局批准的供人类或兽医使用的化合物)，肽，蛋白质，碳水化合物，单糖，寡糖，多糖，核蛋白，粘蛋白，脂蛋白，合成多肽或蛋白质，抗体，与蛋白质连接的小分子，例如抗体，糖蛋白，类固醇，核酸，DNA，RNA，核苷酸，核苷，寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在某些实施方案中，另外的药剂是可用于治疗增殖性疾病的药剂。在某些实施方案中，另外的药剂是可用于预防增殖性疾病的药剂。在某些实施方案中，另外的药剂是监管机构(例如，美国FDA)批准用于治疗和/或预防增殖性疾病的药剂，。每种另外的药剂可以以针对该药剂确定的剂量和/或时间表施用。另外的药剂也可以彼此一起和/或与本公开的盐或组合物一起以单一剂量施用或以不同剂量分开施用。在方案中采用的特定组合将考虑本公开的盐与另外的药剂的相容性和/或要实现的所需治疗和/或预防效果。一般而言，预期组合使用的另外的药剂的水平不超过它们单独使用的水平。在一些实施方案中，组合使用的水平将低于单独使用的水平。

[0129] 在某些实施方案中，另外的药剂是抗增殖剂(例如，抗癌剂，例如，免疫肿瘤剂(例如，抗PD-1抗体)或细胞(例如，CAR-T细胞))。在某些实施方案中，另外的药剂是抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管药、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、镇痛剂，或其组合。在某些实施方案中，本公开的盐或药物组合物可以与抗癌疗法组合施用，所述抗癌疗法包括但不限于靶向疗法(例如，mTOR信号通路抑制剂)、细胞疗法、手术、放射疗法、免疫疗法和化学疗法(例如多西他赛、多柔比星)。

[0130] 定义

[0131] 除非从上下文中明显不是这样，否则在本文所述的任何实施方案中，在适用时，本文的化合物/盐可以主要(例如，至少85％、至少90％、至少95％、至少99％等)以所画出的立体异构体存在。例如，在一些实施方案中，本文的化合物FA可以具有大于85％对映体过量(例如大于90％ee、大于95％ee或大于99％ee)的对映体纯度；在一些实施方案中，本文的化合物FA还可具有大于85％非对映异构体过量(例如，大于90％de、大于95％de或大于99％de)的非对映异构体纯度；并且在一些实施方案中，本文的化合物FA还可以基本上具有相对于丙烯酸双键的E构型，例如具有小于1％或不可检测的Z构型。

[0132] 如本文所用，“本公开的盐”是指本文所述的化合物FA的任何盐，优选本文所述的化合物FA的胺盐，其可以是固体形式，例如一种或多种本文所述的结晶形式(例如，化合物FA的葡甲胺盐的晶型I、II或III或化合物FA的赖氨酸盐的晶型A)、无定形形式或其任何混合物，其可以是无水的、水合物或溶剂化物。

[0133] 如本文所用，单数形式“a”、“an”和“the”包括复数引用，除非明确说明或从上下文中明确地表明其并非如此。

[0134] 如本文中的“A和/或B”等短语中使用的术语“和/或”旨在包括A和B两者；A或B；A(单独)；和B(单独)。同样，在诸如“A、B和/或C”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施方案中的每一个：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独)；B(单独)；和C(单独)。

[0135] 标题和副标题仅用于方便和/或形式合规，不限制主题技术，并且不与主题技术描述的解释相关联。在各种实施方案中，在本公开的一个标题或一个副标题下描述的特征可以与在其他标题或副标题下描述的特征组合。此外，单个标题或单个子标题下的所有特征不一定在实施方案中一起使用。

[0136] 如本文所用，修饰与本公开相关的量的术语“约”是指可能发生的数值量的变化，例如中通过常规测试和处理；通过此类测试和处理中的疏忽错误；通过本公开中使用的成分的制造、来源或纯度的差异；等等。如本文所用，“约”特定值还包括该特定值，例如，约10％包括10％。无论是否由术语“约”修饰，权利要求均包括所述数量的等同物。在一个实施方案中，术语“约”是指在报告数值的20％以内。

[0137] 如本文所用，术语“治疗”(“treat”、“treating”、“treatment”等)是指消除、减轻或缓解疾病或病症，和/或与之相关的症状。尽管不排除，但治疗疾病或病症并不需要完全消除疾病、病症或与之相关的症状。如本文所用，术语“治疗”(“treat”、“treatin g”、“treatment”等)可以包括“预防性治疗”，其是指在没有但有风险或易于再发展疾病或病症或疾病或病症复发的受试者中降低疾病或病症再发展的可能性，或先前控制的疾病或病症复发的可能性。术语“治疗”和同义词考虑向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本公开的盐。

[0138] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指足以导致疾病或病症(例如，乳腺癌，例如ER+乳腺癌)的一种或多种症状的缓解，或阻止疾病或病症的出现或进展，或导致疾病或病症的消退或治愈的治疗剂(例如，本公开的任何一种或多种盐)的量。

[0139] 如本文所用，术语“受试者”(在本文中也称为“患者”)是指作为治疗、观察或实验对象的动物，优选哺乳动物，最优选人类。在本文所述的任何实施方案中，受试者可以是人。

[0140] 实施例

[0141] 实施例1.通用方法

[0142] 材料:起始材料、试剂、溶剂等通常可通过商业来源获得。

[0143] ^{1}H NMR使用配备有自动进样器(B-ACS 120)的Bruker Advance 300进行。

[0144] 粉末X射线衍射(XRPD):使用X-射线衍射仪(Bruker D8 Advance)检查固体样品。该系统配备了LynxEye检测器。X射线波长为1.5406 Å。样品从3到40°2θ扫描,步长为0.02°2θ。管电压和电流分别为40KV和40mA。

[0145] 偏光显微镜分析(PLM):PLM分析用Nikon Instruments Eclipse 80i进行。图像由DS相机捕获并传输到计算机。照片采用NIS-Elements D3.0软件处理。

[0146] TGA分析:用TA Instruments TGA Q500进行TGA分析。样品被放置在一个敞口的配衡铝盘中,自动称重,然后插入TGA炉中。以10℃/min的速率将样品加热至最终温度。

[0147] DSC分析:DSC分析在TA Instruments Q200上进行。校准标准是铟。将重量样品放入TA DSC盘中,并精确记录重量。将样品在氮气(50mL/min)下以10℃/min的速率加热至最终温度。

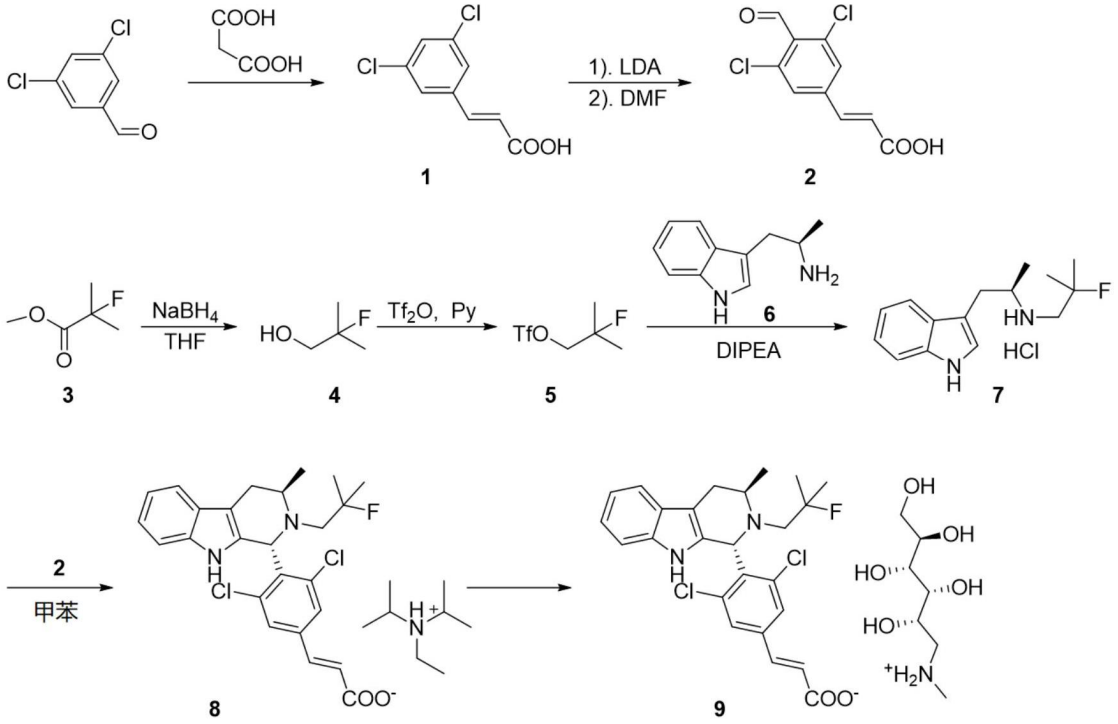
[0148] 动态水分吸附分析(DVS):使用IGAsorp(Hiden Ischema,UK)测定DVS。样品以10至90%全循环的目标相对湿度(RH)下以步进模式进行测试。以10%RH的增量进行分析。

[0149] HPLC分析:代表性的HPLC方法如下所示,其可用于例如分析本文盐的纯度、溶解度和稳定性。

[0150]

仪器	安捷伦 1260 系列
色谱柱	Sunfire C18，3.5 μm，4.6*150 mm
柱温	40℃
流动相	A：0.05%的 TFA 水溶液，B：0.05%的 TFA 乙腈溶液
梯度条件（B 的%）	0-15 min: 15-85%, 15-25 min: 85%
流速	1.0 mL/min
进样量	5 μL
紫外波长	220 nm
后运行时间	5 min

[0151] 实施例2.(E)-3-(3,5-二氯-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸葡甲胺盐的制备

[0152] 

[0153] 3,5-二氯苯甲醛(250.0g,1.43mol),丙二酸(223.0g,2.14mol)和吡啶(250mL)在DMF(500mL)中的混合物在30℃至75℃的温度下加热直到反应完成。然后将混合物冷却至10至20℃,并加入盐酸溶液(0.6N,5L)。将混合物在10至20℃搅拌6小时并过滤。滤饼用水洗涤,并在40至60℃真空干燥得到1(281g,90%产率)。

[0154] 在-80至-60℃和N_2下,向1(50.0g,0.23mol)在THF(1L)中的溶液中滴加LDA(2.0M THF中,290mL)。将混合物在该温度范围搅拌0.5小时,然后缓慢加入DMF(42.0g,0.58mol)。将所得混合物在-70至-50℃搅拌直至反应完成。依次加入水(10mL)和盐酸(2.0M,900mL)。分离有机层,用NaCl水溶液(5%,250mL)洗涤并浓缩至200mL。向残余物中加入DCM(50mL),将所得浆液在20至30℃搅拌6小时并过滤。滤饼在30至40℃真空干燥得到2(36.1g,64%产率)。

[0155] 向$NaBH_4$(16.5g,0.44mol)在THF(120mL)中的悬浮液中分批加入3(40.0g,0.33mol),在N_2下保持反应温度在35至45℃。将混合物在35至45℃搅拌直至反应完成。添加$KHCO_3$水溶液(20%,80L)和DCM(400mL),过滤所得混合物。分离有机层,用NaCl水溶液(20%,200mL)洗涤,经4Å分子筛(24g)干燥并过滤以产生粗品4在DCM中的溶液。向4的DCM溶液中加入吡啶(52.7g,0.67mol),然后缓慢加入Tf_2O(98.7g,0.35mol),将反应温度保持在-10至0℃。将混合物在0至10℃搅拌直至反应完成。加入水(400mL),分离有机层,依次用$NaHCO_3$水溶液(6.5%,400mL)和NaCl水溶液(20%,200mL)洗涤,浓缩得到5(57.7g,78%产率)。

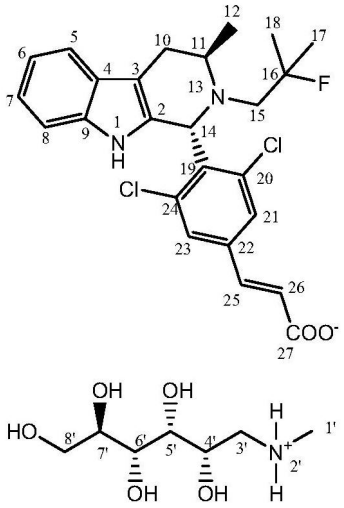
[0156] 向6(20.0g,0.115mol)和DIPEA(19.3g,0.149mol)在MeCN(200mL)中的溶液中加入5(40.0g,0.178mol),并在N_2下将混合物在65至75℃加热直至反应完成。将反应混合物在20至30℃真空浓缩,然后加入EtOAc(300mL)。所得混合物用$NaHCO_3$水溶液(6.5%,200L)、水(2×100L)洗涤并浓缩。在-5至5℃向粗残余物中加入MeCN(40mL)和EtOAc(20mL),然后加入盐酸溶液(4.0M在EtOAc中,40mL)。将混合物在-5至5℃搅拌8小时并过滤。滤饼用EtOAc(65L)

洗涤，并在50至65℃真空干燥得到7(23.9g，73％产率)。

[0157] 向7(12.8g，0.045mol)在甲苯(250mL)中的悬浮液中加入Na_2CO_3水溶液(13％，208g)，并将混合物搅拌0.5小时。分离有机层。向有机层中加入DIPEA(3.64g)和2(10g，0.041mol)，并将混合物在N_2下在100至120℃加热直至反应完成。将混合物冷却至45-55℃，然后加入8的晶种和EtOAc(200mL)。通过与额外量的EtOAc(2x 250mL)一起蒸馏成浆液来进行从甲苯到EtOAc的溶剂转换，然后加入DIPEA(5.2g)。将浆液在15至25℃搅拌12小时并过滤。滤饼用EtOAc(28mL)和甲苯(12mL)的混合溶剂洗涤，并在35至45℃真空干燥得到8(18.0g，73％产率)。

[0158] 向8(17.5g，0.029mol)在EtOAc(315mL)中的悬浮液中加入柠檬酸水溶液(1.5％，226mL)。混合物搅拌1小时，分层。有机层用柠檬酸水溶液(0.1％，262mL)、水(2×175mL)洗涤，浓缩至35mL的小体积。向浓缩物中加入甲醇(210mL)，接着加入葡甲胺水溶液(20％，26.2g)和9的晶种。将混合物在15至25℃搅拌2小时，然后再加入额外量的葡甲胺水溶液(20％，8.8g)。然后将混合物在15至25℃下搅拌16小时并过滤。滤饼用MeOH和水的混合溶液(6:1，70mL)洗涤，并在46至65℃真空干燥得到9(15.2g，78％产率)，其为晶型I。HRMS系统显示$[M+H]^+$离子峰为：m/z 475.1348。

[0159] 下表显示了9的质子NMR及其归属：

[0160] 

[0161]

化学位移（δ）ppm*	多重性†	质子的近似积分#	归属或共振#
10.38	s	1H	NH-1
7.79	d（J = 1.2 Hz）	1H	H-21/23
7.52	brs	1H	H-23/21
7.39	d（J = 7.2 Hz）	1H	H-5
7.24	d（J = 16.0 Hz）	1H	H-25
7.16	d（J = 8.0 Hz）	1H	H-8
6.97	td（J = 7.2，1.2 Hz）	1H	H-7
6.92	td（J = 7.2，1.2 Hz）	1H	H-6
6.59	d（J = 16.0 Hz）	1H	H-26
5.58	s	1H	H-14
3.86	m	1H	H-4'
3.72	t（J = 5.2 Hz）	1H	H-11
3.67	dd（J = 5.2，1.2 Hz）	1H	H-5'
3.59	dd（J = 10.8，3.2 Hz）	1H	H-8'a
3.50	m	1H	H-6'
3.43	重叠	1H	H-7'
3.40	t（J = 5.2 Hz）	1H	H-8'b
3.08	brd（J = 14.4 Hz）	1H	H-10a
2.96	重叠	1H	H-15a
2.95	重叠	1H	H-3'a
2.85	dd（J = 12.4，8.4 Hz）	1H	H-3'b
2.63	d（J = 14.4 Hz）	1H	H-10b
2.47	s	3H	H-1'
2.23	dd（J = 29.2，14.4 Hz）	1H	H-15b
1.13	d（J = 21.6 Hz）	3H	H-17/18
1.10	d（J = 21.6 Hz）	3H	H-18/17
1.05	d（J = 6.4 Hz）	3H	H-12

[0162] *参考在δ＝2.50ppm处的DMSO-d_6

[0163] †s:单重峰;d:双重峰;t:三重峰;m:多重峰;dd:双双重峰;td:三双重峰;brs:宽单重峰;

[0164] brd:宽双重峰

[0165] 制备8的晶种的方法:向7(128g,0.45mol)在甲苯(2.5L)中的悬浮液中加入Na_2CO_3水溶液(13％,2080g),并将混合物搅拌0.5小时。分离有机层。向有机层中加入DIPEA(36.4g)和2(100g,0.41mol),并将混合物在N_2下在100至120℃加热直至反应完成。将混合物冷却至45-55℃。与额外量的EtOAc(2×2.5L)一起进行甲苯的蒸馏成浆液,然后加入DIPEA(52g)。浆液在15至25℃搅拌不少于12小时并过滤。滤饼用EtOAc(280mL)和甲苯(120mL)的混合物洗涤,并在35至45℃和真空下干燥得到用作晶种的8(180.5g,73％产率)。晶型8的代表性XRPD和DSC谱图示于图6A和6B中。

[0166] 制备9的晶种的方法:向8(8.7g,0.014mol)在EtOAc(157mL)中的悬浮液中加入柠

檬酸水溶液(1.5％,112mL)。混合物搅拌1小时,分层。有机层用柠檬酸水溶液(0.1％,130mL)、水(2×87mL)洗涤,浓缩至约17mL的小体积。向浓缩物中加入甲醇(104mL),然后加入葡甲胺水溶液(20％,13.0g)。将混合物在15至25℃搅拌2小时,然后加入额外量的葡甲胺水溶液(20％,4.4g)。然后将混合物在15至25℃搅拌不少于16小时并过滤。滤饼用MeOH和水的混合物(6:1,35mL)洗涤,并在真空下于46至65℃下干燥得到用作晶种(晶型I)的9(7.6g,78％产率)。

[0167] 实施例3.化合物FA葡甲胺盐多晶型物的和相互转化

[0168] 制备化合物FA的葡甲胺盐并将其用作多晶型物筛选的初始材料(晶型I)。通过各种结晶方法,例如溶剂结晶法、沉淀法、浆液法、蒸发法和扩散法,使用单一和二元溶剂混合物进行筛选。还进行了热处理和机械处理以探索其他晶型。

[0169] 获得的固体样品通过X射线粉末衍射仪(XRPD)、差示扫描量热仪(DSC)、热重分析仪(TGA)和偏光显微镜(PLM)进行表征。

[0170] 筛选中鉴定并制备了两种晶型(晶型I、II)和二水合物。在室温和60℃的水中和IPA中进行了不同晶型和二水合物的相互转化研究。结果表明,二水合物在室温水中最稳定,而晶型I在IPA(室温和60℃)和60℃水中最稳定。此外,晶型I的结晶形式在92.5％RH保存10天后保持不变。

[0171] 实施例3A.葡甲胺盐的晶型I

[0172] 晶型I的制备:在室温搅拌下将1.08536g葡甲胺加入到50mL甲醇中。再加入30mL甲醇并搅拌20分钟后,固体样品几乎溶解。加入2.6g化合物FA,溶液变清。25分钟后出现沉淀。1小时后将悬浮液浓缩至干。加入20mL IPA并在室温下搅拌过夜。然后加入30mL IPA并搅拌2小时。通过过滤收集样品。表征后,样品用作多晶型筛选的初始材料。

[0173] 晶型I的物理处理:将葡甲胺盐的晶型I研磨2分钟和5分钟。研磨后结晶度下降,但晶型仍为晶型I。

[0174] 晶型I的表征:样品是棒状晶体。TGA和DSC曲线显示,在分解前有大约0.2％的重量损失,并且有起始温度为224.83℃的吸热峰。该样品被命名为晶型I。代表性的XRPD和DSC谱图示于图1A-1B中。XRPD峰的列表如下表1所示。

[0175] 表1.晶型I的XRPD峰的列表

[0176]

角度	强度%	d 值	强度	角度	强度%	d 值	强度
2θ°	%	埃	计数	2θ°	%	埃	计数
4.705	58.5	18.76671	1235	23.916	20.4	3.7177	431
9.054	45.8	9.7593	966	24.292	11.1	3.66101	235
9.95	85.4	8.88233	1802	24.886	23.6	3.57504	499
10.248	11.9	8.62498	252	25.312	22.8	3.51577	481
11.02	16.5	8.02203	349	26.296	18	3.38644	379
11.288	22	7.83245	464	26.592	8.2	3.34944	172
12.234	8.9	7.22857	187	26.91	10.1	3.31058	214
12.915	23.9	6.84911	505	27.226	12.8	3.27283	271
13.28	28.7	6.66177	605	27.755	9.4	3.21163	198
13.493	22.3	6.55701	471	28.466	15.3	3.13302	323
13.761	9.9	6.43003	209	28.786	9.5	3.09887	201
14.136	19.1	6.2604	402	29.319	14.6	3.04379	308
14.746	7.4	6.00253	157	29.64	11.3	3.01158	239
15.077	20.9	5.87157	441	30.037	13.8	2.9726	291
15.517	6.6	5.70587	140	30.86	6	2.8952	127
16.352	28.9	5.41663	609	31.481	11.8	2.83946	250
16.741	12.7	5.29152	268	31.828	8.9	2.80933	188
17.579	76.7	5.04099	1618	32.39	7.3	2.76183	155
18.22	38.7	4.86526	817	32.861	9	2.72333	189
18.776	27.5	4.72233	581	33.054	12.6	2.70787	265
18.967	53.4	4.67508	1127	33.805	10.6	2.64942	223
19.431	10.5	4.56456	222	34.238	10.4	2.61686	219
20.018	29.7	4.43201	627	34.839	8.6	2.57311	181
20.383	20.9	4.35348	440	35.157	8.4	2.55054	178

[0177]

20.981	18.9	4.23083	398	35.936	13.3	2.49704	280
21.52	100	4.1259	2110	36.318	12.4	2.47168	261
22.039	13.4	4.0299	283	36.924	14.6	2.43245	309
22.415	23.4	3.96315	494	37.393	18.6	2.40304	393
23.268	18.8	3.81976	397	37.683	11.8	2.38516	248
23.654	40.8	3.75832	860	38.563	7.7	2.33274	162

[0178] 实施例3B.葡甲胺盐的晶型III

[0179] 二水合物的制备:在60℃搅拌下,将约60mg葡甲胺盐(晶型I)溶解在3mL甲醇中。加入6mL水并在60℃下继续搅拌30分钟。将澄清溶液缓慢冷却至室温并在室温下搅拌过夜。没有发生沉淀。加入1mL水并再次搅拌过夜,出现固体样品并通过过滤收集。40℃干燥4小时,XRPD显示大部分样品成为无水合物(晶型II)。在水中搅拌30分钟并在室温下干燥,制备二水合物。

[0180] 或者,可以通过使用溶剂/反溶剂沉淀法制备二水合物形式。例如,在60℃搅拌下将约20mg葡甲胺盐溶解在1mL甲醇中。加入2mL水,在60℃保持搅拌20分钟。缓慢冷却至室

温。起初溶液清澈。在室温下搅拌过夜后出现沉淀。从该沉淀获得的结晶形式是二水合物。

[0181] 样品通过XRPD、TGA和DSC测试。在分解之前有大约6.824%的重量损失。在DSC曲线中，有两个吸热峰，起始温度分别为63.4℃和176.4℃。

[0182] 二水合物的表征：代表性的XRPD和DSC谱图显示在图3A-3B中。XRPD峰的列表如下表2所示。

[0183] 表2.葡甲胺盐二水合物的XRPD峰的列表

[0184]

角度	强度%	d值	强度	角度	强度%	d值	强度
2θ°	%	埃	计数	2θ°	%	埃	计数
3.682	46.2	23.9776	549	22.794	21.5	3.8982	255
6.401	23.4	13.79821	278	23.761	37	3.74163	439
7.46	46.4	11.84147	551	24.606	46.5	3.615	552
10.245	68.5	8.62762	814	24.946	32	3.56653	380
11.216	22.7	7.88285	270	25.503	20.7	3.48992	246
11.969	51.3	7.38831	609	25.876	22.3	3.44047	265
14.463	100	6.11939	1188	26.501	21.7	3.36075	258
14.975	14.6	5.91139	173	27.65	14.1	3.2236	168
15.552	37.5	5.69327	446	28.078	30.8	3.17543	366
16.691	16.7	5.3072	198	28.96	14.7	3.08069	175
16.968	31.3	5.22105	372	29.792	13	2.99655	155

[0185]

17.357	51.5	5.10515	612	30.134	15.2	2.96333	181
17.777	26.8	4.98523	318	30.851	22.4	2.89604	266
18.751	12.6	4.72849	150	31.433	21.4	2.84373	254
19.181	51.7	4.62345	614	32.22	14.1	2.776	168
19.714	39.4	4.49964	468	32.853	15.7	2.724	187
20.294	27.5	4.3723	327	33.07	18.9	2.70662	225
20.559	49.3	4.31661	586	35.162	15.1	2.55018	179
21.084	17.3	4.21037	205	35.587	19.4	2.52074	231
21.542	31.2	4.12184	371	37.364	12	2.40479	143
21.967	97.2	4.04296	1155	38.134	16.8	2.35803	200
22.501	50.3	3.94828	597	39.32	15.9	2.28955	189

[0186] 实施例3C.葡甲胺盐的晶型II

[0187] 晶型II的制备：将上面制备的二水合物在60℃干燥5小时并在40℃干燥过夜。样品立即通过XRPD、TGA和DSC测试。干燥样品的XRPD谱图不同于晶型I和二水合物(图2A)。由TGA和DSC确定，分解前没有重量损失，并且DSC曲线中有两个吸热峰(图2B)。样品的熔点为174.13℃。起始温度为43.41℃和焓为3.999J/g的小吸热峰应该是去溶剂化的峰。在DSC测试期间应吸附了少量水。熔点为174.13℃的样品命名为晶型II。该样本用于相互转化研究。

[0188] 晶型II的表征：代表性的XRPD和DSC谱图显示在图2A-2B中。XRPD峰的列表如下表3所示。

[0189] 表3：晶型II的XRPD峰

[0190]

角度 2θ°	强度% %	d 值 埃	强度 计数	角度 2θ°	强度% %	d 值 埃	强度 计数
3.997	34.8	22.08663	577	22.528	100	3.94362	1660
7.569	16.1	11.67003	267	23.235	13.9	3.82509	230
7.983	87.7	11.0666	1456	23.885	33.4	3.72254	554
10.257	24.2	8.61696	402	24.527	19.5	3.62652	324
11.247	13.8	7.86115	229	24.836	20.2	3.58213	336
11.956	83.5	7.39632	1386	25.695	12.5	3.4643	208
12.351	46.3	7.16088	769	26.285	22.3	3.38783	371
13.095	15.1	6.75554	250	27.049	10.8	3.29385	179
14.666	28.2	6.03523	468	28.003	16.3	3.18375	270
14.896	20.7	5.94248	344	29.16	12.7	3.06002	210
15.541	27.2	5.69708	451	29.549	10.7	3.02064	177
16.145	37.3	5.48558	619	30.185	9.9	2.9584	165
17.22	34	5.14533	564	30.707	19	2.90925	316

[0191]

17.791	9.2	4.98143	153	32.769	18.1	2.73077	301
18.544	12.8	4.78076	213	33.724	10.2	2.6556	170
18.944	15.2	4.68083	253	34.299	9.8	2.61235	163
19.327	17.5	4.58881	290	35.256	12	2.54361	200
19.653	43.4	4.51344	720	35.458	10.5	2.5296	174
19.938	19.4	4.44964	322	37.221	10.9	2.41372	181
20.515	17	4.32574	283	38.178	11.4	2.3554	190
20.831	26.1	4.26092	433	39.46	10.2	2.28177	170
22.072	40.2	4.02395	667				

[0192] 实施例3D.葡甲胺盐晶型的相互转化研究

[0193] 相互转化研究:相互转化研究是通过分别在IPA或水中混合相同数量的不同形式的固体来进行。将悬浮液在室温和60℃下保持搅拌数天,在此期间过滤悬浮液并通过XRPD分析。

[0194] 使用不同物质、温度和溶剂的八种条件进行相互转化研究。结果表明,二水合物是室温水中最稳定的晶型,晶型I是60℃水中和IPA中最稳定的晶型。

[0195] 所有条件和结果均列于表4中。

[0196] 表4.相互转化研究的结果

[0197]

物质	溶剂	温度	最终晶型
晶型I，二水合物	水	25℃	二水合物
		60℃	晶型I
	IPA	25℃	晶型I
		60℃	晶型I
晶型I，晶型II，二水合物	水	25℃	二水合物
	IPA	25℃	晶型I
晶型I	水	25℃	二水合物
晶型I	水	60℃	晶型I

[0198] 实施例3E.葡甲胺盐晶型的稳定性研究

[0199] 晶型I在92.5%RH下10天的固体稳定性测试:约20mg的葡甲胺盐晶型I置于25℃/92.5%RH条件下10天。在第10天,通过XRPD分析样品。

[0200] 结果显示,葡甲胺盐的晶型I在10天后保持不变。代表性的XRPD谱图显示在图1C中。

[0201] 结论制备了化合物FA固态的葡甲胺盐并用作多晶型物筛选的初始材料(晶型I)。筛选中鉴定并制备了两种晶型(晶型I、晶型II)和二水合物。在室温或60℃的水中和IPA中进行了不同形式和二水合物的相互转化研究。结果表明,二水合物在室温下在水中最稳定,而晶型I在IPA(室温和60℃)中和60℃水中最稳定。此外,葡甲胺盐的晶型I在92.5%RH保存10天后仍保持不变。

[0202] 实施例4.用于溶解度和稳定性测试的L-赖氨酸盐和葡甲胺盐的制备

[0203] 赖氨酸盐:将239.8mg化合物FA在50℃搅拌下溶解在4.5mL异丁醇中。添加0.52mL的1M L-赖氨酸/水溶液。大约15分钟后出现沉淀。将反应在50℃持续搅拌约1小时。冷却至室温,通过过滤收集固体样品并在60℃真空干燥过夜。获得的这种赖氨酸盐是晶型A。代表性的XRPD和DSC谱图示于图4A-4B中。XRPD峰的列表如下表5所示。

[0204] 表5.晶型A的L-赖氨酸盐的XRPD峰

[0205]

角度	强度%	d值	强度	角度	强度%	d值	强度
2θ°	%	埃	计数	2θ°	%	埃	计数
4.172	46.4	21.16375	982	23.428	15.3	3.79408	324
8.357	14.4	10.57154	304	24.612	19.8	3.61413	419
10.151	100	8.70741	2117	26.451	11	3.36687	233
11.06	29	7.99305	613	26.757	7.2	3.32907	152
12.525	19.1	7.06178	405	27.422	5.5	3.24985	117
13.007	49.5	6.80083	1047	28.811	10.6	3.09629	225
13.301	20.2	6.65135	428	29.442	7	3.03135	148
14.6	15.8	6.06208	335	29.733	7.7	3.0023	162

15.128	7.7	5.85202	163	30.754	10	2.90496	211
15.963	10.1	5.54746	214	31.72	22.8	2.8186	483
16.33	11.9	5.42356	252	32.203	7.3	2.77742	154
16.688	7.8	5.30809	165	32.598	8.5	2.74471	179
16.964	10.6	5.22235	224	32.731	8.7	2.73387	185
19.111	12	4.64034	255	33.038	10.3	2.70915	219
19.404	48.1	4.57085	1018	33.799	7.7	2.64987	163
20.383	18.2	4.35342	386	35.15	5.4	2.55105	114
20.896	44.6	4.24784	944	35.545	5.4	2.52357	115
22.231	37	3.99555	783	36.475	8.1	2.46133	171
22.427	31.7	3.96111	671	37.212	5.7	2.41431	120
22.948	67.7	3.87243	1434	37.717	5.8	2.38309	123

[0206] 葡甲胺盐:237.92mg化合物FA在室温搅拌下溶解在5mL IPA中。然后加入10mL的0.05M葡甲胺/甲醇溶液。约25分钟后出现沉淀。将反应在室温下保持搅拌3小时。通过过滤获得固体样品并在60℃真空干燥过夜。分析表明,得到的葡甲胺盐为晶型I。

[0207] 溶解度测试:称取约20mg化合物FA、L-赖氨酸盐和葡甲胺盐(晶型I)装入小瓶中,加入3mL pH 1.2或pH 6.8缓冲液制成饱和溶液。所有悬浮液在室温下以200rpm的速度摇动达24小时。在30分钟和24小时,过滤样品溶液并通过HPLC分析以确定溶解度。在24小时,收集剩余的固体并通过XRPD测定。

[0208] 稳定性测试:称取约20mg的化合物FA、L-赖氨酸盐和葡甲胺盐(晶型I)装入小瓶中,并在40℃/75%RH的条件下放置8天。在第0天和第8天,用乙腈/水(1/1)溶解固体样品,制成浓度为0.2mg/mL的溶液。样品溶液通过HPLC分析,固体样品通过XRPD检查。

[0209] 溶解度测试结果

[0210] 化合物FA、L-赖氨酸盐和葡甲胺盐的溶解度在pH 1.2和pH 6.8的缓冲溶液中测试30分钟和24小时。通过XRPD分析24小时时的剩余固体样品。HPLC结果表明,所测试的三个样品在pH 1.2的缓冲溶液中不稳定。

[0211] 溶解度是用杂质和主要峰面积之和计算的。所有溶解度结果列于表6。测试的两种盐在30分钟和24小时时显示出比化合物FA高得多的溶解度。XRPD分析表明,L-赖氨酸盐变为无定形,而化合物FA和葡甲胺盐的结晶度降低。基于^{1}H NMR分析,在pH 1.2缓冲液中发生降解,在pH6.8缓冲液中出现解离。

[0212] 表6.赖氨酸盐、葡甲胺盐和化合物FA的溶解度

[0213]

样品	介质	30分钟溶解度（mg/mL）	24小时溶解度(mg/mL）	24小时XRPD谱图
化合物FA	pH 1.2	0.571	0.267	低结晶度
	pH 6.8	0.014	0.003	低结晶度
葡甲胺盐	pH 1.2	0.296	1.612	没变
	pH 6.8	0.020	0.017	低结晶度
L-赖氨酸盐	pH 1.2	0.387	1.343	无定形
	pH 6.8	0.017	0.019	无定形

[0214] 用杂质和主要峰面积之和计算在pH1.2中的溶解度。

[0215] 固体稳定性试验结果

[0216] 在40℃/75％RH储存8天后，用HPLC和XRPD测试化合物FA、L-赖氨酸盐和葡甲胺盐的固体稳定性。HPLC结果(表7)表明没有发生明显的降解，两种被测盐的纯度更高。在40℃/75％RH下储存8天后，XRPD谱图没有改变。化合物FA、L-赖氨酸盐和葡甲胺盐在40℃/75％RH下8天均物理化学稳定。

[0217] 表7.赖氨酸盐、葡甲胺盐和化合物FA的稳定性

[0218]

样品	0天时的纯度(面积％)	8天时的纯度(面积％)
化合物FA	98.02	96.31
葡甲胺盐	99.68	99.66
L-赖氨酸盐	99.77	99.66

[0219] 结论

[0220] 成功制备了结晶L-赖氨酸盐和葡甲胺盐(二水合物和无水物)，并通过^{1}H NMR、XRPD、DSC、TGA和DVS进行表征。通过比较每种盐的固态特性，选择L-赖氨酸盐(晶型A)和无水葡甲胺盐(晶型I)与游离酸一起通过溶解度/固体稳定性测试进行进一步评估。

[0221] 在溶解度测试中，两种盐在30分钟和24小时时显示出比化合物FA高得多的溶解度。化合物FA和盐都在pH 1.2的缓冲液中降解。在固体稳定性评价中，L-赖氨酸盐和葡甲胺盐在40℃/75％RH 8天均是物理和化学稳定的。它们的纯度高于化合物FA。

[0222] 实施例5A.10和50mg规格片剂的制备

[0223] 本实施例展示了两种不同规格片剂(10mg和50mg)的制备。其他规格的片剂可以类似地按照本实施例制备。两种片剂均配制用于速释，可装入常见的容器封闭系统中，例如带聚丙烯(PP)盖的高密度聚乙烯(HDPE)瓶。

[0224] 化合物FA的葡甲胺盐：将活性成分(根据实施例2制备，晶型I)微粉化。发现活性成分具有约0.238g/mL的堆积密度和约0.359g/mL的振实密度。使用马尔文(Malvern)激光粒度分析仪分析葡甲胺盐的粒度分布。检测方法：使用配备有SDC(注入、传输、控制)取样系统的Microtrac公司的S3500激光粒度分析仪来检测粒度分布。使用湿法测试，将样品分散在Isopar G异链烷烃溶剂中。超声处理30秒以减少潜在的结块。在一批测试中，发现这种材料的D_{90}小于20mm。见下文：

[0225]

超声时间	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)
0	2.57	5.35	10.98

30秒	2.52	5.37	11.08

[0226] 详细配方:表8A显示了50mg片剂的代表性成分。10mg规格的片剂具有相同的成分和重量百分比,只是它们基于10mg的活性成分。

[0227] 表8A.50mg规格片剂的成分

[0228]

成分	理论单位配方(mg)	含量(w/w%)	功能
化合物FA的葡甲胺盐*	70.532	17.633	原料药
十二烷基硫酸钠细粉	20.000	5.000	表面活性剂
微晶纤维素PH-101	80.000	20.000	稀释剂
甘露醇50C	189.468	47.367	稀释剂
聚维酮K30	12.000	3.000	粘合剂
交联羧甲基纤维素钠	24.000	6.000	崩解剂
硬脂富马酸钠	4.00	1.00	润滑剂
片芯重量	400.00	100.00	不适用
欧巴代II 85G68918	20.000	5.000**	包衣材料
总计	420.00	不适用	不适用

[0229] *产品剂量规格以游离酸计,换算系数为1.4107。50mg游离酸等于70.53mg葡甲胺盐。

[0230] **5.00%包衣增重为片芯重量的w/w%。

[0231] 配制过程:使用湿法制粒制备片剂以提供颗粒,然后将其压制成10mg或50mg规格的片剂。将原料药、微晶纤维素PH101、甘露醇50C、十二烷基硫酸钠、交联羧甲基纤维素钠(颗粒内添加)、聚维酮K30通过30目筛。将混合物在湿法制粒机中预共混至少3分钟。设置高效湿法制粒机的搅拌速度为450转,切断速度为1500转,3分钟内加入理论量的聚维酮溶液,根据颗粒状态加入适量水。加入聚维酮溶液后,造粒过程进行约1-3分钟以提供湿颗粒。研究了三种不同制粒时间(1分钟、2分钟和3分钟)对50mg片剂溶出度的影响。30分钟的溶出度数据表明,制粒时间对测试的50mg片剂的溶出度没有显著影响,所有测试的片剂在30分钟时的药物释放率均大于95%。

[0232] 然后将湿颗粒转移用于使用流化床在约40-50℃下干燥,直到水分含量(LOD)不超过3%。将干燥后的颗粒过30目筛,将30目筛以上的颗粒粉碎。然后将交联羧甲基纤维素钠通过30目筛进入混合桶中,并以20rpm的速度与干燥的颗粒混合10分钟。然后将硬脂富马酸钠通过30目筛进入混合桶并以20rpm与材料混合5分钟。发现由此形成的混合物是均匀的。

[0233] 然后将上述混合物压制成10mg片剂,每片重约80mg,直径约6mm,厚度约2.6mm,或50mg片剂,每片重约400mg,直径10mm,厚度约4.8mm。片剂的硬度对使用桨法在50rpm、900mL介质(可以是0.5%SDS水溶液)下的溶出度影响很小。对于10mg片剂,硬度在20-40N范围内的片剂具有相似的溶出度。对于50mg片剂,硬度在35-80N范围内的片剂具有相似的溶出度。

[0234] 然后将上述制备的10mg片剂或50mg片剂用欧巴代II 85G68918包衣。对于这些片剂,不同的包衣增重对使用桨法在50rpm、900mL介质(可以是0.5%SDS水溶液)中的溶出度没有显著影响(从0到3.5%)。

[0235] 将包衣片剂包装在带防潮盖的高密度聚乙烯瓶中,然后使用铝箔袋作为二次包装。

[0236] 溶出度测试:可以使用桨法(中国药典<0931>,方法2,桨法)在50rpm,900mL介质

(可以是0.5%SDS水溶液)下测试所制备的片剂的溶出度。发现在本实施例中制备的10mg和50mg规格片剂在约45分钟时释放了约80%或以上的药物,在60分钟时几乎为100%。

[0237] 比格犬PK研究:进行犬PK研究以比较在本实施例中制备的50mg规格片剂的PK曲线与化合物FA口服混悬液的PK曲线。如表8B所示,PK研究表明在片剂中添加约5%SDS在1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时时实现了与口服混悬剂制剂相似的化合物FA血浆水平。与不含5%SDS的片剂相比,含5%SDS的片剂在1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时的血浆浓度也高于不含5%SDS的片剂,其配方与表8A所示的50mg片剂配方相同,除了用5%甘露醇替代5%SDS以外。

[0238] 表8B.比格犬药代动力学研究结果

[0239]

配方	时间点	化合物 FA 的血浆浓度（n g/ mL）							
		10 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	24 hr
化合物 FA 口服混悬剂	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	3515	9343	12880	16683	18233	16183	14550	5670
	SD	1400	3430	3507	4778	3689	2759	2534	1188
	CV(%)	39.8	36.7	27.2	28.6	20.2	17.1	17.4	20.9
无 SDS 的 50 mg 规格片剂	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均	1347	4683	6823	9057	9972	9810	8758	4277
	SD	1104	1982 年	3541	4753	5403	5067	4744	2025
	CV(%)	82.0	42.3	51.9	52.5	54.2	51.6	54.2	47.4
含 5%	N	6	6	6	6	6	6	6	6

[0240]

SDS 的 50 mg 规格片剂	平均	57.4	2750	8157	13905	16883	16500	15467	8453
	SD	50.8	3094	6580	5318	4442	3114	3028	1614
	CV(%)	88.5	113	80.7	38.2	26.3	18.9	19.6	19.1

[0241] 实施例5B.100mg和200mg规格片剂的制备

[0242] 此实施例显示了两种不同规格(100mg和200mg)的片剂的制备。可以通过类似地遵循此实施例来制备其他规格的片剂。100mg片剂具有约400mg的芯重量,涂有黄色包衣层。200mg片剂具有约600mg的芯重量,也涂有黄色包衣层。两种片剂都配制用于速释,可可装入常见的容器封闭系统中,例如带有聚丙烯(PP)盖的高密度聚乙烯(HDPE)瓶。

[0243] 配方详细信息:表8C和8D显示100mg和200mg片剂的代表性成分。

[0244] 表8C. 100mg规格片剂的成分

[0245]

成分	理论单位配方（mg）	含量（w/w%）	功能
粒内			
化合物 FA 的葡甲胺盐*	141.07	35.27	原料药
十二烷基硫酸钠细粉	20.00	5.00	表面活性剂
微晶纤维素 PH-101	67.65	16.91	稀释剂
甘露醇 50C	135.28	33.82	稀释剂
聚维酮 K30	8.00	2.00	粘合剂
交聚维酮 XL-10	12.00	3.00	崩解剂
粒外			
交聚维酮 XL-10	12.00	3.00	崩解剂
硬脂酸镁 5712	4.00	1.00	润滑剂
片芯重量	400.00	100.00	不适用
纯净水（用于制粒）**	95.08	24.76	溶剂
欧巴代 II 85F620077-CN 黄色***	12.00	3.00	包衣材料
纯净水（包衣用）	不适用	不适用	溶剂
总计	412.00	不适用	不适用

[0246] *产品剂量规格以游离酸计，换算系数为1.4107。100mg游离酸等于141.07mg葡甲胺盐。

[0247] **24.76％是对颗粒内赋形剂的w/w％。干燥过程中除去纯化水，其含量不计入物料总量。

[0248] ***3.00％的包衣增重为对片芯重量的w/w％。欧巴代成分如下：聚乙烯醇，二氧化钛，聚乙烯乙二醇，滑石粉和黄色氧化铁。

[0249] 表8D.200mg规格片剂的成分

[0250]

成分	理论单位配方（mg）	含量（w/w%）	功能
粒内			
化合物FA的葡甲胺盐*	282.14	47.02	原料药
十二烷基硫酸钠细粉	30.00	5.00	表面活性剂
微晶纤维素PH-101	110.93	18.49	稀释剂
甘露醇50C	110.93	18.49	稀释剂
聚维酮K30	24.00	4.00	粘合剂
交聚维酮XL-10	18.00	3.00	崩解剂
粒外			
交聚维酮XL-10	18.00	3.00	崩解剂
硬脂酸镁5712	6.00	1.00	润滑剂
片芯重量	600.00	100.00	不适用
纯净水（用于制粒）**	134.61	23.37	溶剂
欧巴代II 85F620077-CN Yellow***	18.00	3.00	包衣材料
纯净水（包衣用）	N/A	N/A	溶剂
总计	618.00	N/A	不适用

[0251] *产品剂量规格以游离酸计，转化因子为1.4107。200mg游离酸等于282.14mg葡甲胺盐。

[0252] **23.37％为对粒内赋形剂的w/w％。在干燥过程中除去纯净水，其含量不计入物料总量。

[0253] ***3.00％的包衣增重为对片芯重量的w/w％。

[0254] 方法描述：使用30目筛将以下材料依次筛入制粒锅中：甘露醇50C、交聚维酮XL-10(粒内)、聚维酮K30、化合物FA的葡甲胺盐(晶型I，微粉化的)、十二烷基硫酸钠和微晶纤维素PH-101。然后将混合物用高剪切制粒机(TMG1/6，Glatt)湿法制粒，包括预共混、喷雾，然后制粒以提供湿颗粒。然后使用流化床干燥(GPCG2，Glatt)干燥湿颗粒，通常将干燥颗粒的水含量控制在不大于3％。然后使用具有991μm筛的Comil U5(Quadro)将干燥颗粒干磨。之后，将干磨颗粒与使用30目筛过筛的交聚维酮XL-10(粒外)和同样使用30目筛过筛的硬脂酸镁共混。然后使用旋转压片机法XL-100(Korsch)将该混合物压制成片剂，以提供所需的片剂。在生产100mg和200mg规格片剂的过程中使用的成分和含量分别在表8C和8D中详述。可以调整设置时的压片机参数以达到厚度约5.50(约5.30-5.70)mm；硬度约10.00(约8.00-14.00)KP；崩解时间≤10min。对于100mg规格的片剂，片芯的总重量约为400mg。对于200mg规格的片剂，片芯的总重量约为600mg。然后用欧巴代II 85F620077-CN Yellow对生产的片芯进行包衣，目标增重约3％(例如，约2.5-3.5％)。包衣片剂可以包装在带PP盖的HDPE瓶中。

[0255] 稳定性：在60℃、25℃/92.5％RH、40℃/75％RH和光照(1.2×10^6Lux·hr/200w·hr/m^2)下储存时，100mg规格片剂(裸露和瓶装片剂)显示出良好的化学和物理稳定性。30天后外观、含量及相关物质与初始相比无明显变化。从含水量结果观察到，在25℃/92.5％RH和40℃/75％RH的条件下储存10天和30天后，与瓶装药片相比，散装片剂吸收了更多的水

分。同样，对裸露和包装的片剂来说，在60℃、25℃/92.5％RH、40℃/75％RH和光照(1.2×10^6Lux·hr/200w·hr/m^2)条件下，200mg规格片剂(裸露和瓶装片剂)都显示出良好的化学和物理稳定性。当在25℃/92.5％RH保存时含水量有所增加。30天后外观、含量及相关物质与初始相比无明显变化。

[0256] 在100mg规格片剂的工艺开发过程中，发现微晶纤维素和甘露醇的比例会影响溶出度(参见实施例5A中的溶出测试细节)。具体来说，当使用交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂时，微晶纤维素与甘露醇重量比约为1:2的片剂与相应比例约为2:1的片剂相比在所有测试时间点(5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、60分钟、和75分钟)都具有更快的溶出。还发现在100mg规格片剂配方中使用交聚维酮是有益的。比较了三种不同崩解剂的片剂的溶出度，交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠和交聚维酮。已经发现，与具有羧甲基淀粉钠(12分钟)或交联羧甲基纤维素钠(10分钟)的片剂观察到的结果相比，具有交聚维酮的片剂的崩解速度(8分钟)更快。

[0257] 在工艺开发过程中，还发现在湿法制粒过程中的水量和造粒时间可能会对颗粒微结构产生影响，这可能会进一步影响片剂特性，例如其溶出度。对于1L的锅中的湿法制粒，25％的水量和1-3分钟的造粒时间被认为是合适的工艺参数。可以根据颗粒的形态和质地调整用于不同制造规模的水量和造粒终点的可接受值。

[0258] 在湿磨工艺中观察到大尺寸的颗粒。因此，为了避免过度制粒的潜在风险，在片剂制造过程中优选不包括湿磨。干燥失重(LOD)值对颗粒粒度分布(PSD)、片剂属性或粘附情况没有显著影响，然后将LOD设置为不超过3％。对于干磨，发现磨筛尺寸和速度对颗粒PSD没有显著影响。对于本文中使用的处理，选择了991μm的筛网尺寸和更快的磨机速度1750rpm。目标崩解时间设置为不超过10分钟。发现片剂的硬度与崩解时间和溶出无关。根据脆碎度要求和其他要求，本实施例中对100mg和200mg规格片剂描述的的硬度范围设定为约8-14KP或约80N至约140N。

[0259] 发现包衣对片剂溶出有负面影响。光稳定性测试中包衣增重3％和5％对相关物质影响的结果表明，200mg规格包衣片在光照条件下(1.2×10^6Lux·hr/200w·hr/m^2)是稳定的。对于两种包衣增重，杂质都没有大幅增加。此外，增重3％和5％的包衣片剂在杂质方面差异不大。平衡片剂溶出度和光稳定性测试结果，对于本实施例，选择了3％的包衣增重。

[0260] 应当理解，详细说明部分，而非简要说明和摘要部分，旨在用于解释权利要求。简要说明和摘要部分可以阐述如发明人所设想的本发明的一个或多个但不是所有示例性实施方案，因此不旨在以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0261] 本发明已在上面借助功能构建块进行了描述，说明了指定功能及其关系的实现。为了方便描述，这些功能构建块的界限已在本文中任意定义。只要指定功能及其关系可以适当地进行，就可以定义替代边界。

[0262] 关于描述为“属(genus)”的本发明的方面，所有单个种类均被单独视为本发明的单独方面。如果本发明的各个方面被描述为“包含”特征，则实施方案也认为“由”该特征组成或“基本上由”该特征组成。

[0263] 具体实施方案的上述描述将非常充分地揭示本公开的一般性质，使其他人可以通过应用本领域技术内的知识，在不偏离本发明的一般概念的情况下，容易地为了各种应用而修改和/或调整该具体实施方案，而无需过度实验。因此，基于本文所呈现的教导和指导，

旨在将此类调整和修改处于所公开实施方案的等同方案的含义和范围内。可以理解的是，本文的措辞或术语是出于描述而不是限制的目的，因此，本说明书中的术语或措辞将由本领域技术人员根据教导和指导进行解释。

[0264] 本发明的广度和范围不应受到任何上述示例性实施方案的限制。

[0265] 本文所述的所有各个方面、实施方案和选项都可以以任意和全部变化方式进行结合。

[0266] 本说明书中提到的所有出版物，专利和专利申请均通过引用并入本文，其程度就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指示通过引用并入一样。如果本文件中术语的任何含义或定义与通过引用并入的文件中相同术语的任何含义或定义相冲突，则应以本文件中赋予该术语的含义或定义为准。

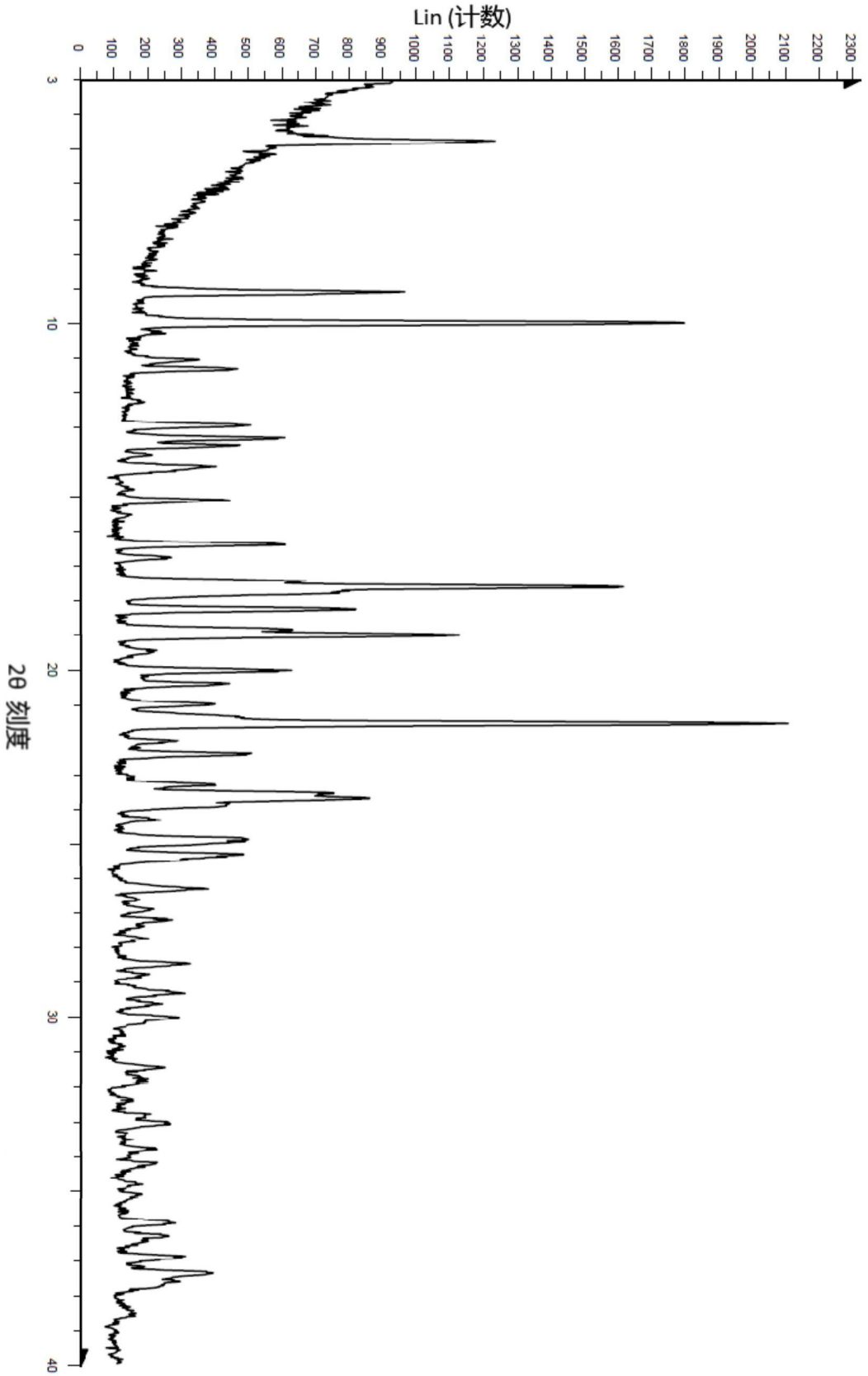

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
3
10
20
30
40
2θ 刻度

图1A

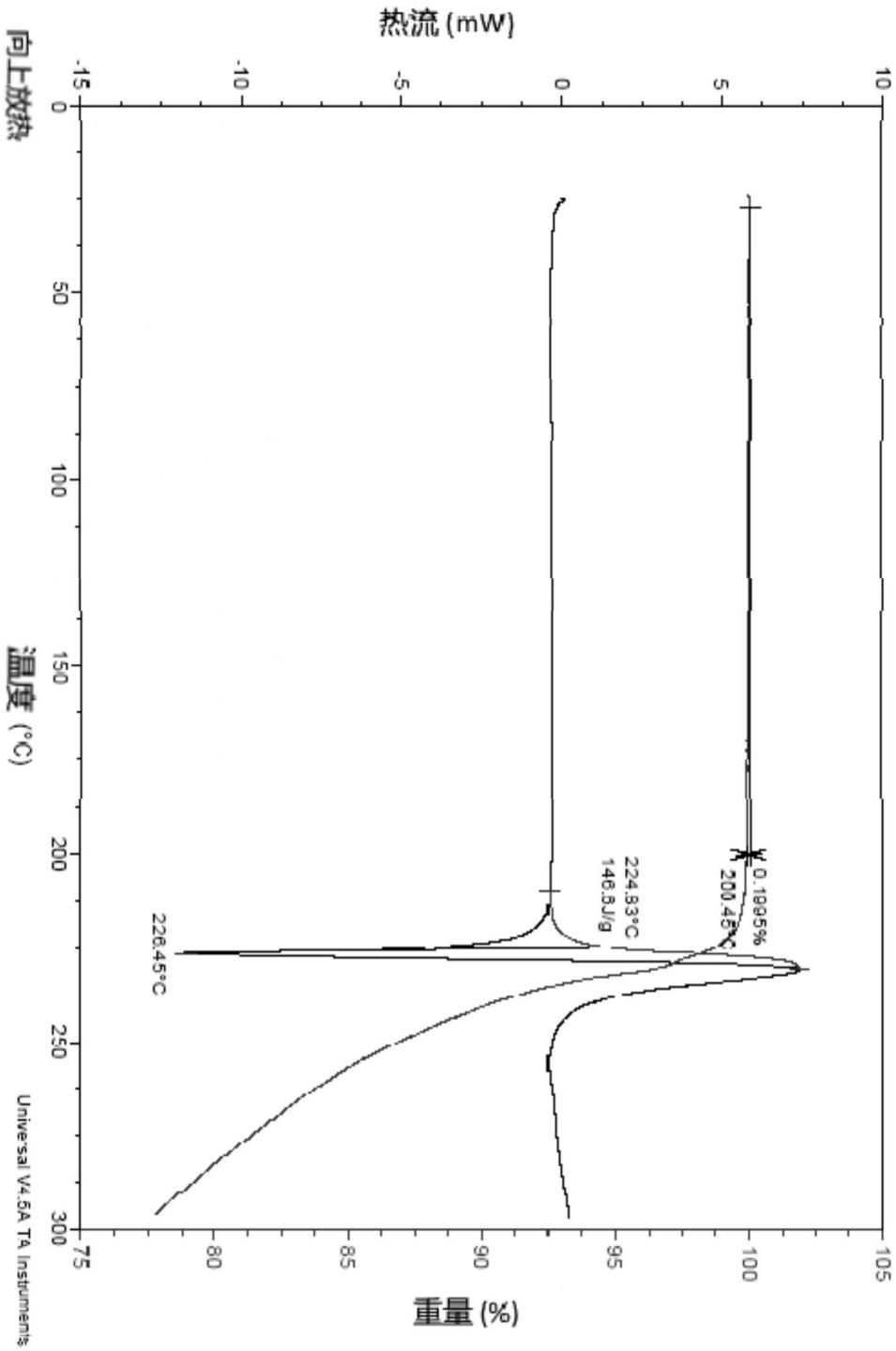

热流 (mW)
向上放热
温度 (°C)
重量 (%)
226.45°C
224.83°C
146.8J/g
200.45°C
0.1995%
Universal V4.5A TA Instruments

图1B

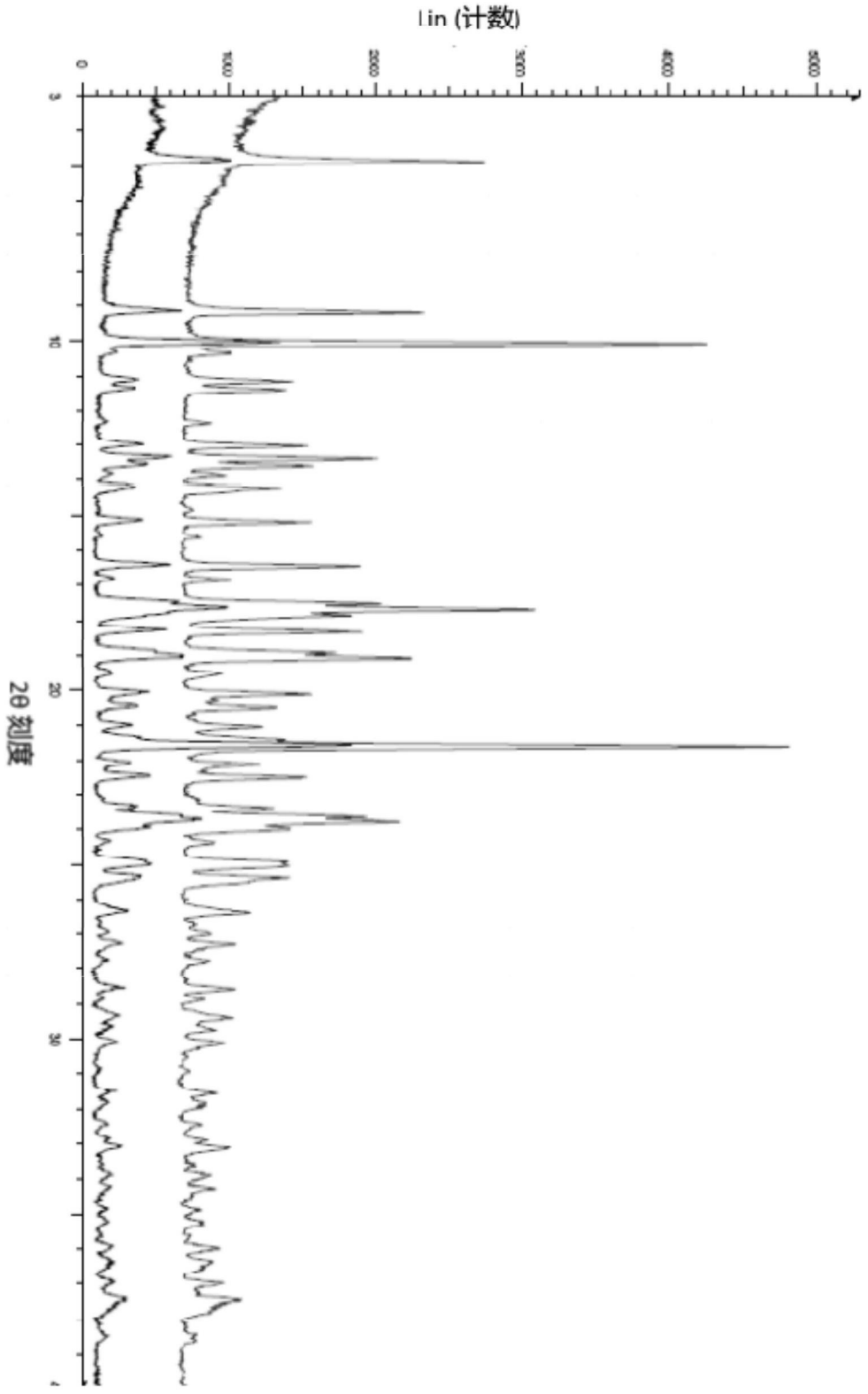


图1C

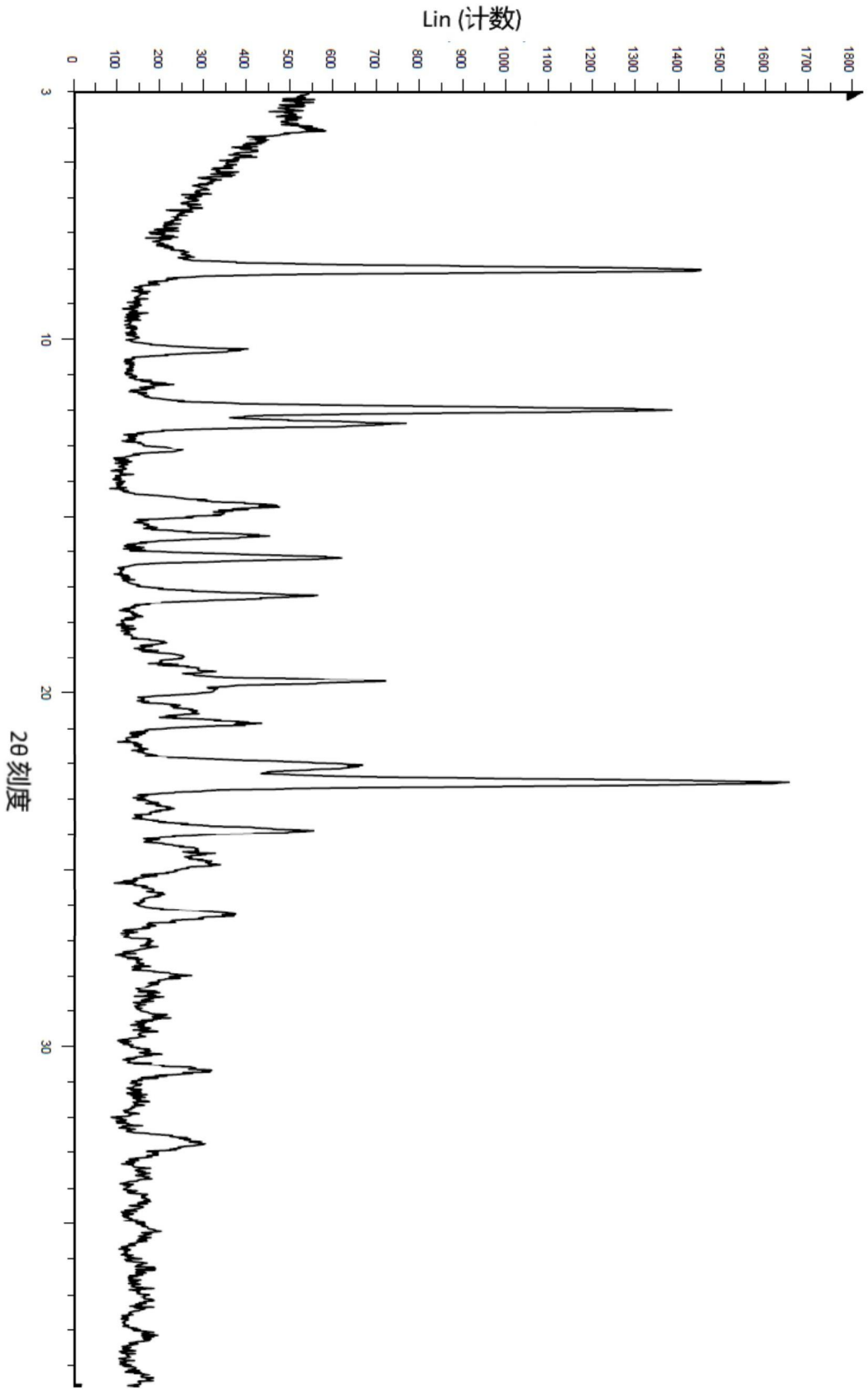

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
3
10
20
30
2θ 刻度

图2A

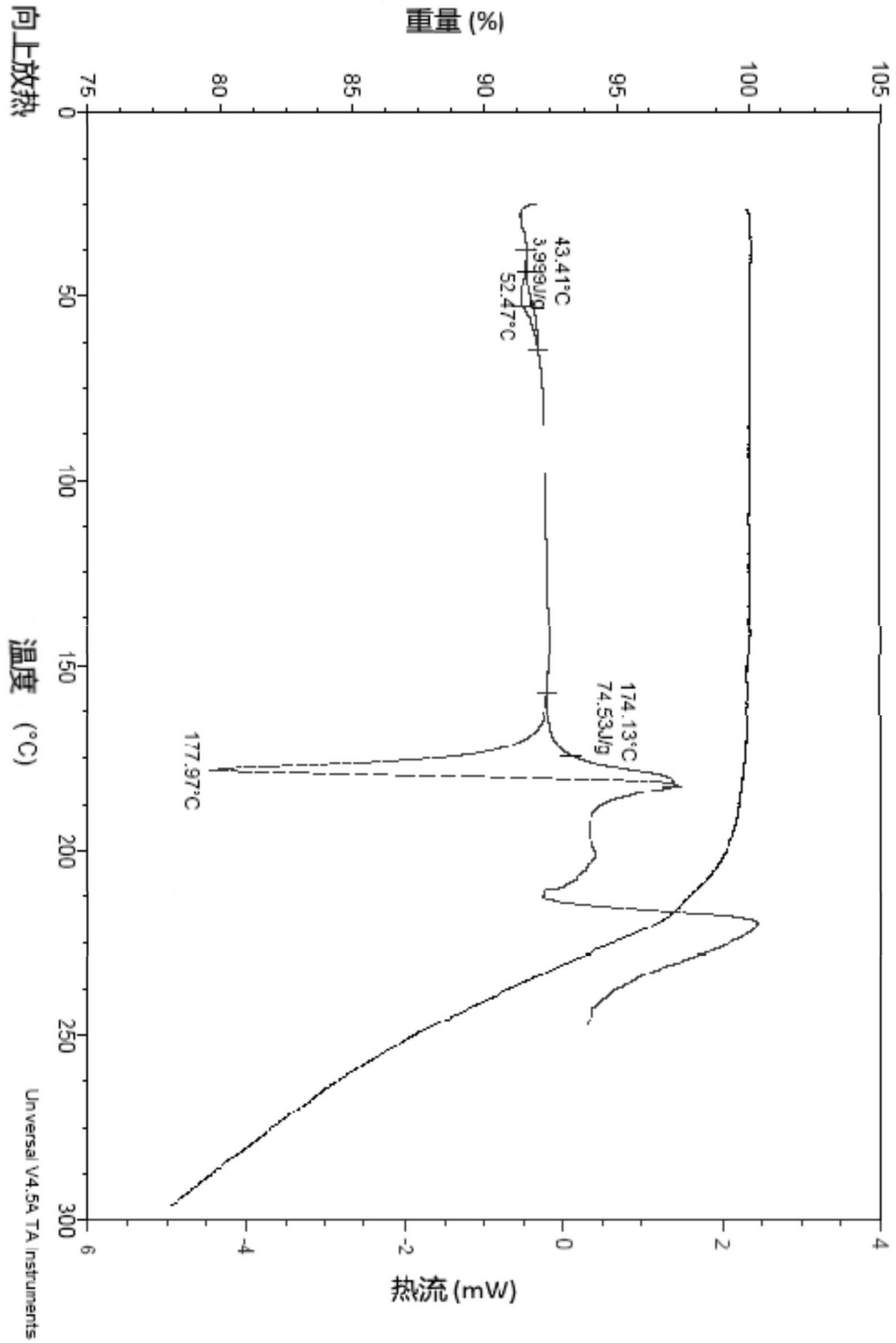

重量 (%)
向上放热
温度 (°C)
热流 (mW)
43.41°C
3.999J/g
52.47°C
174.13°C
74.53J/g
177.97°C
Universal V4.5A TA Instruments

图2B

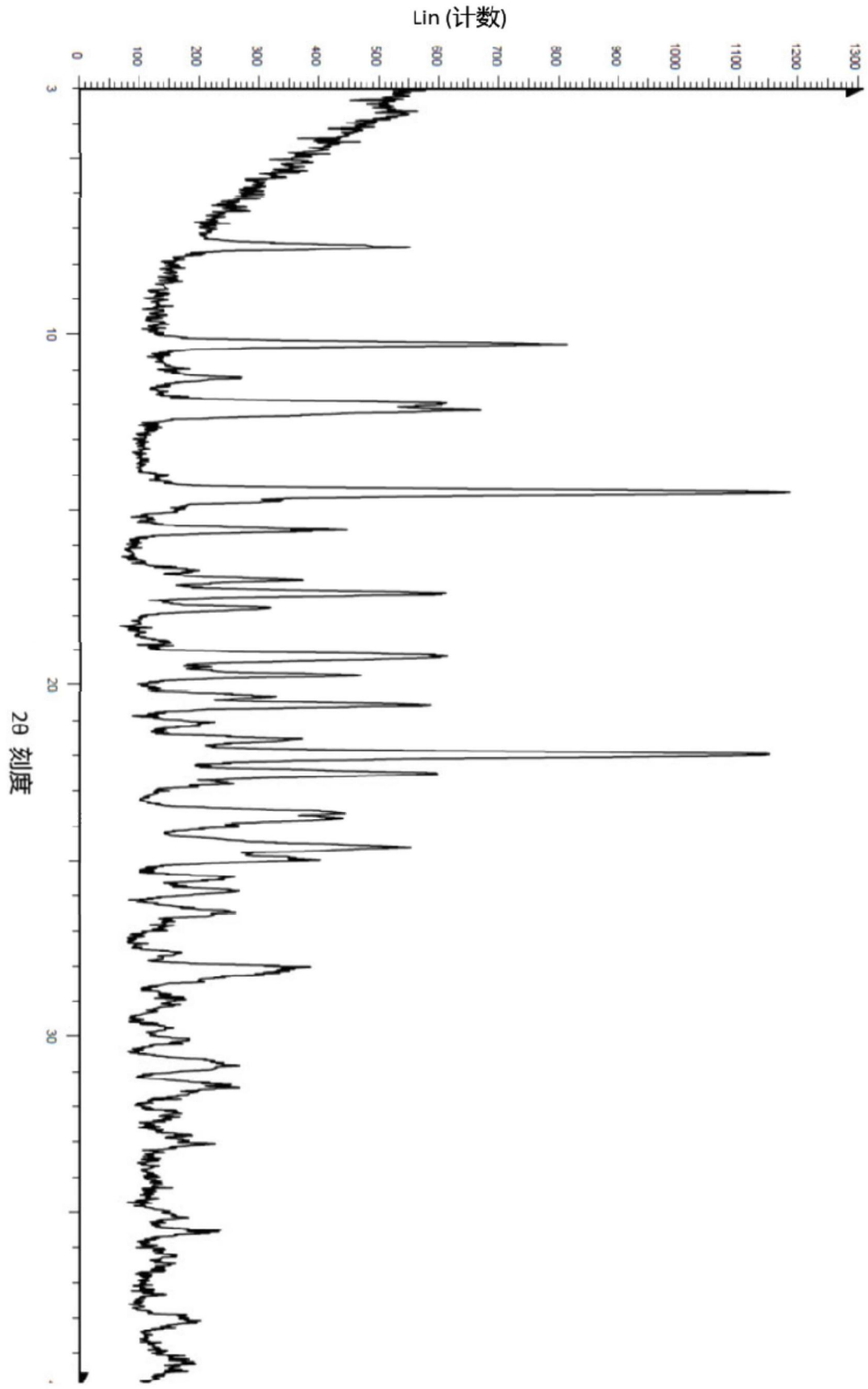

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
3
10
20
30
2θ 刻度

图3A

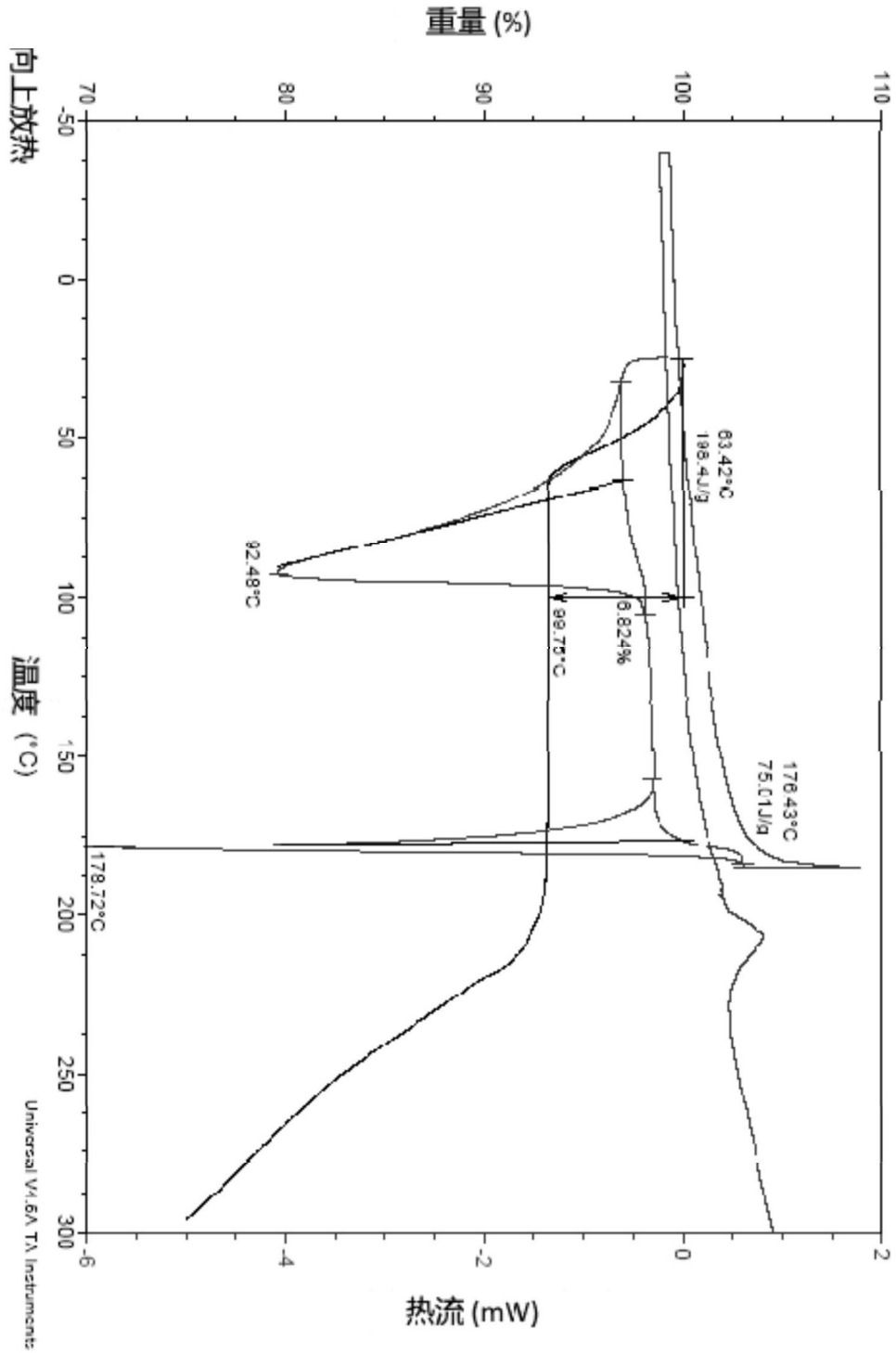

重量 (%)
向上放热
温度 (°C)
热流 (mW)
92.48°C
83.42°C
198.4J/g
6.824%
99.75°C
178.43°C
75.01J/g
178.72°C
Universal V4.6A TA Instruments

图3B

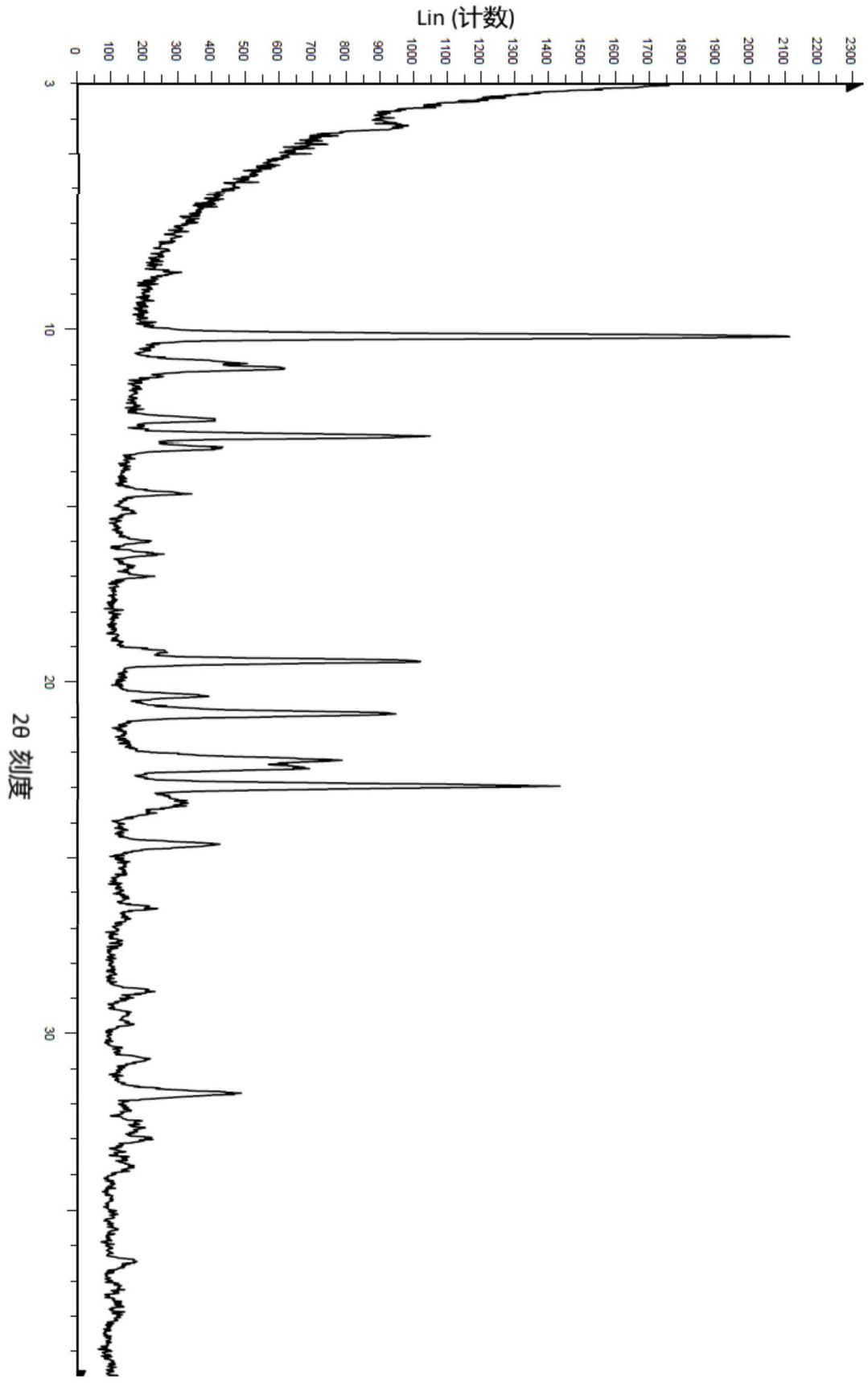

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
3
10
20
30
2θ 刻度

图4A

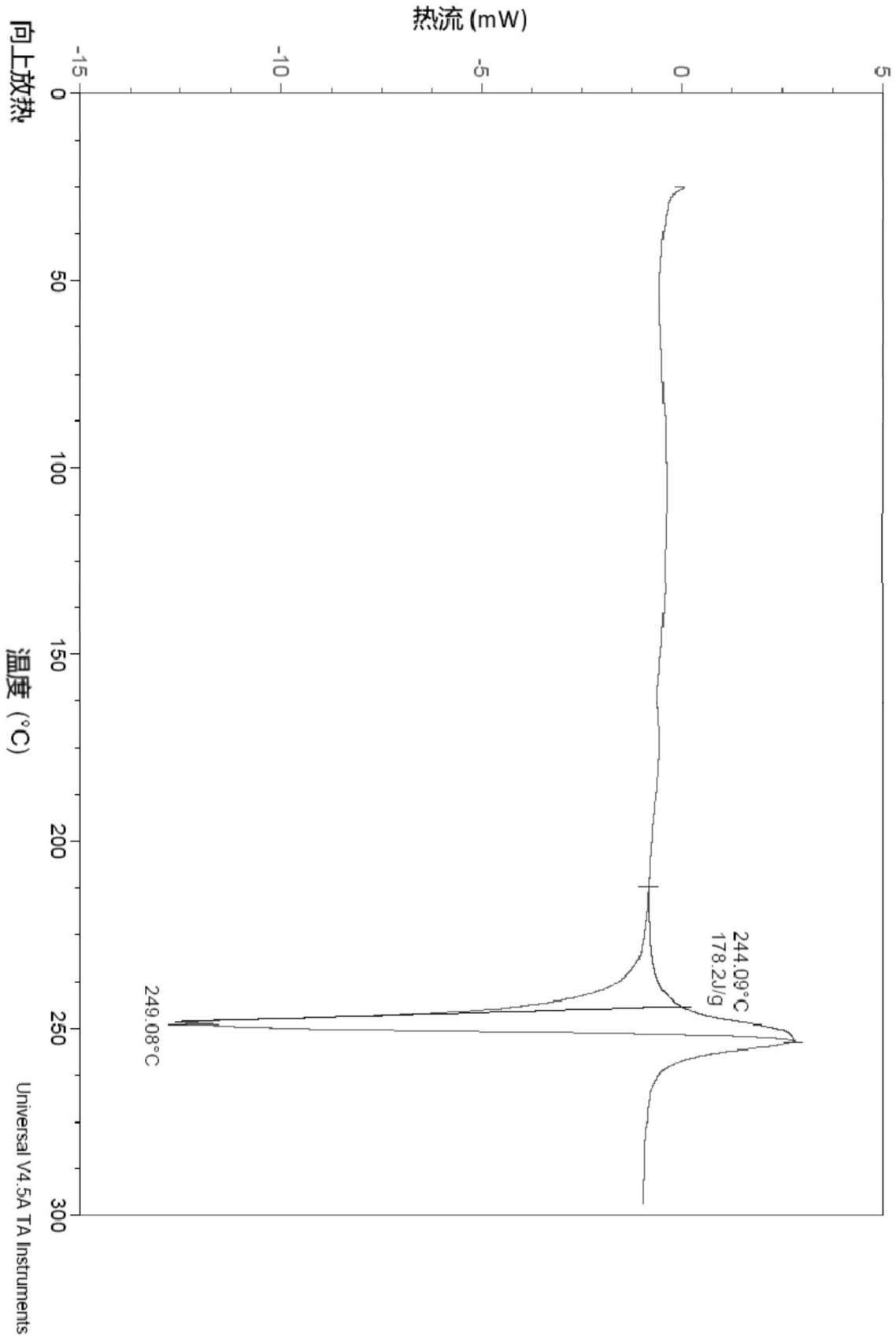

热流 (mW)
-15
-10
-5
0
5
向上放热
0
50
100
150
200
250
300
温度 (°C)
244.09°C
178.2J/g
249.08°C
Universal V4.5A TA Instruments

图4B

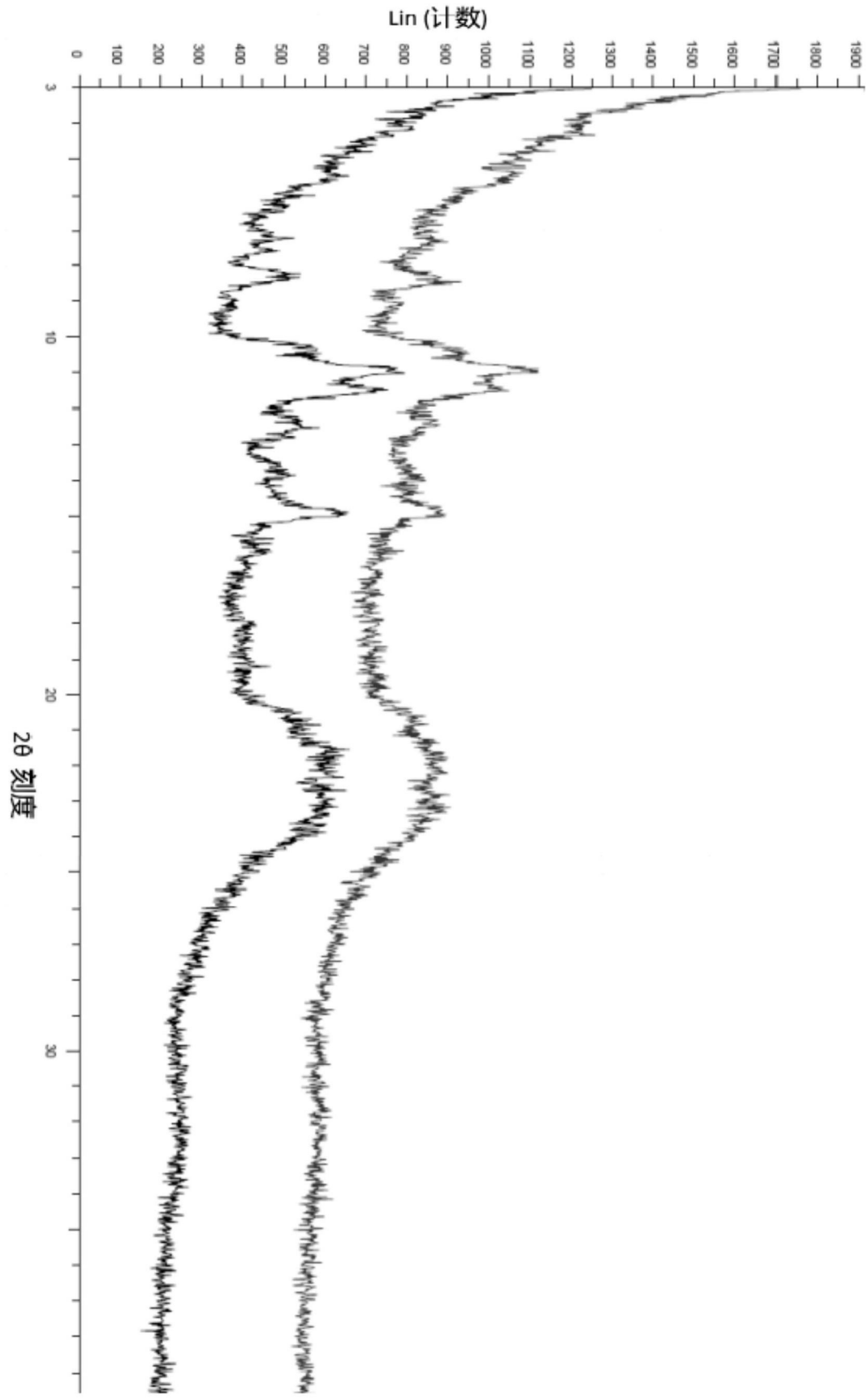

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
3
10
20
30
2θ 刻度

图5A

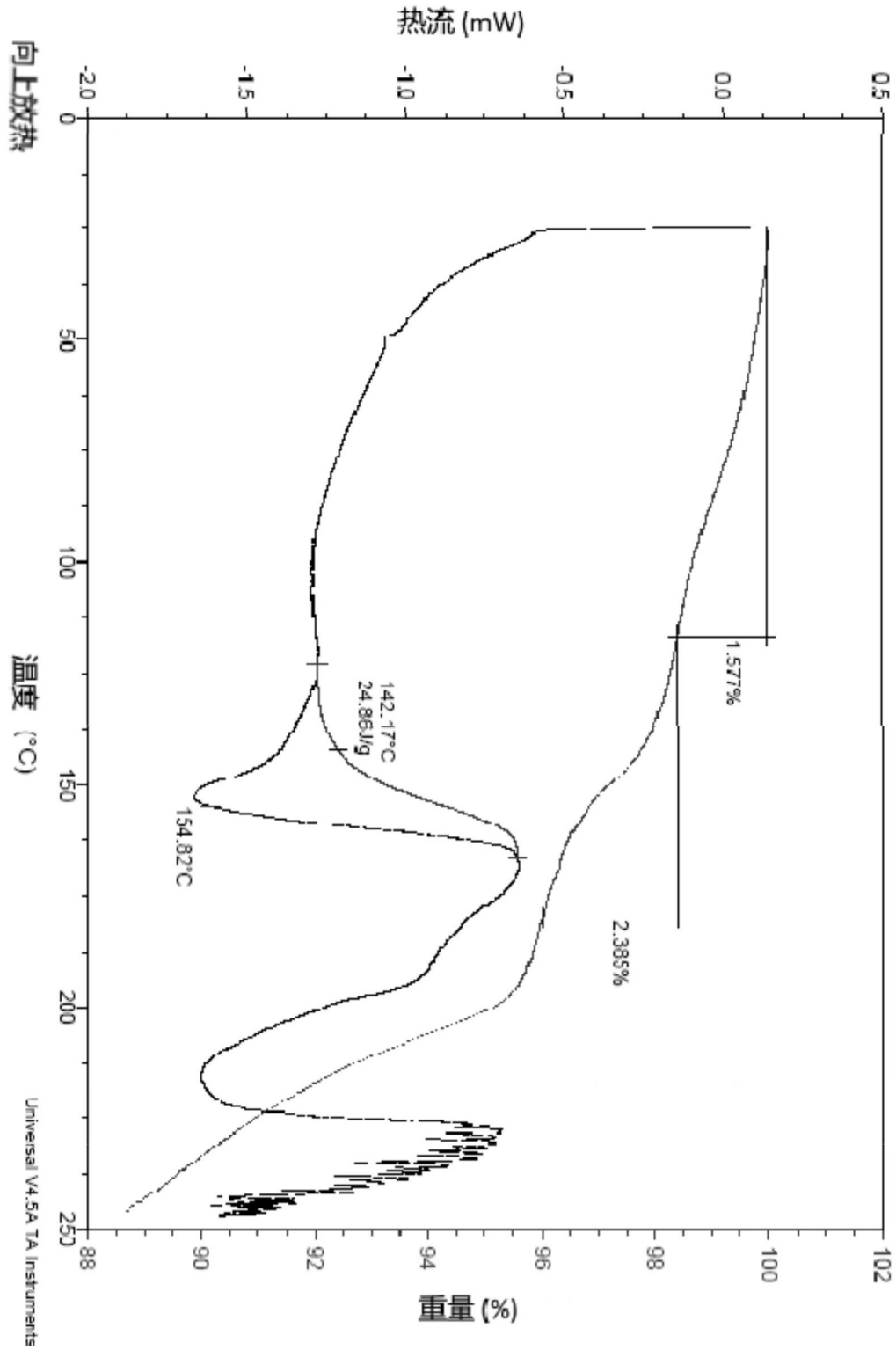

热流 (mW)
向上放热
温度 (°C)
重量 (%)
142.17°C
24.86J/g
154.82°C
1.577%
2.385%
Universal V4.5A TA Instruments

图5B

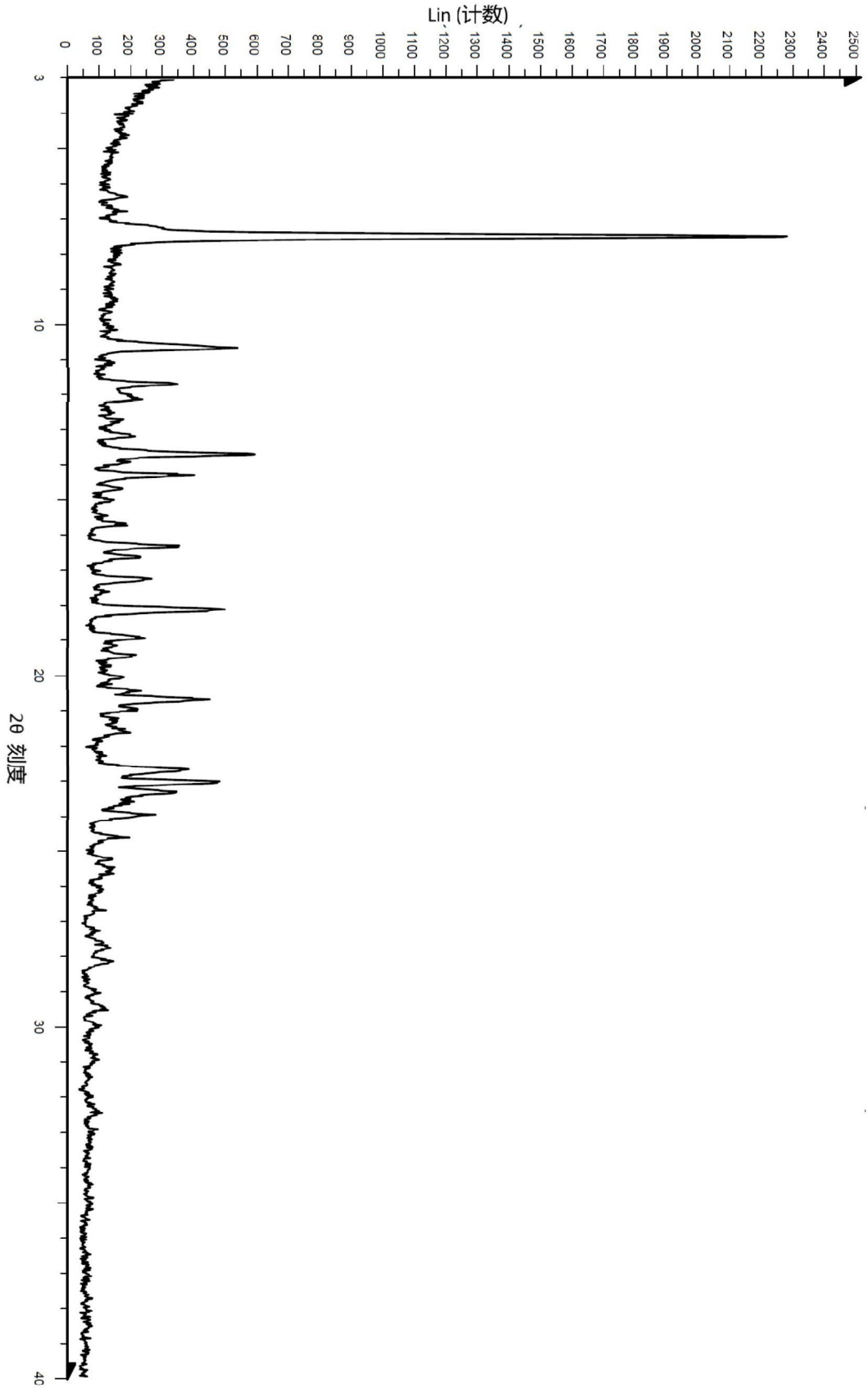

Lin (计数)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
2400
2500
3
10
20
30
40
2θ 刻度

图6A

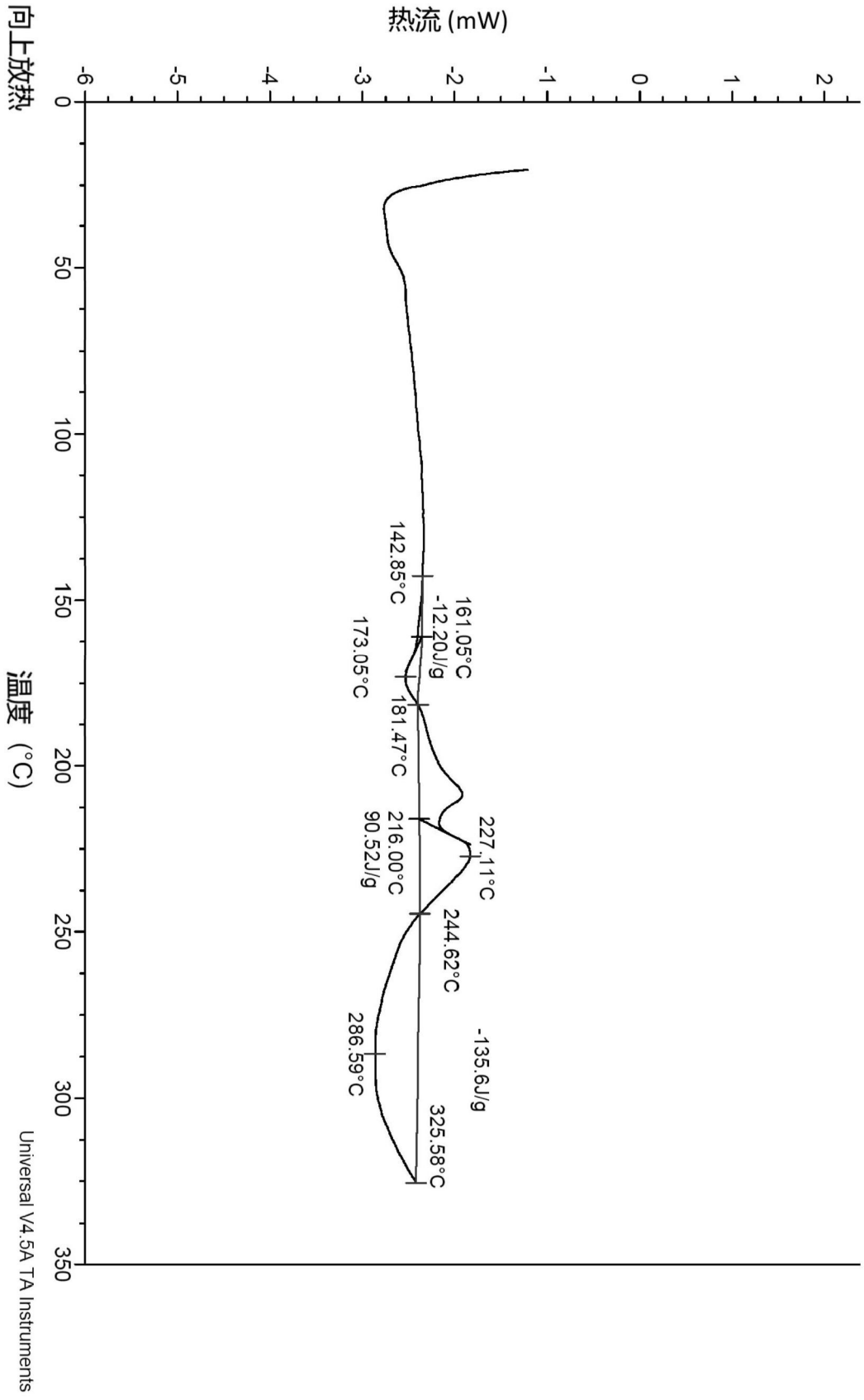

热流 (mW)
向上放热
温度 (°C)
142.85°C
161.05°C
-12.20J/g
173.05°C
181.47°C
216.00°C
90.52J/g
227.11°C
244.62°C
-135.6J/g
286.59°C
325.58°C
Universal V4.5A TA Instruments

图6B