(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115867261 B
(45)授权公告日 2025.05.23

(21)申请号 202180048076.X
(22)申请日 2021.07.06
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115867261 A
(43)申请公布日 2023.03.28
(30)优先权数据
63/048,998 2020.07.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/040452 2021.07.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/010854 EN 2022.01.13
(73)专利权人 新基公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 A·阿格拉瓦尔 B·K·米特拉 P·G·托奥尔 S·希金斯-格鲁伯 J·A·罗德里格斯 D·刘
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 陈润杰 黄革生
(51)Int.Cl.
A61K 9/16(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 9/48(2006.01)
(56)对比文件
US 2019008852 A1,2019.01.10
US 2019361005 A1,2019.11.28
审查员 刘应梅

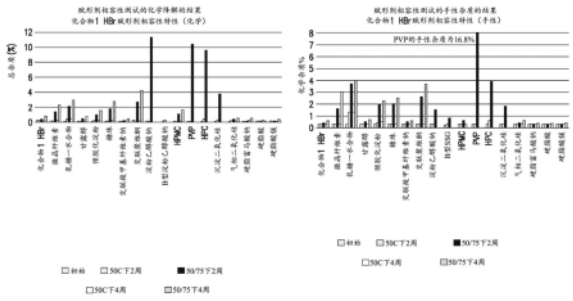
权利要求书4页 说明书68页 附图22页

(54)发明名称

包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈的药物组合物及其使用方法

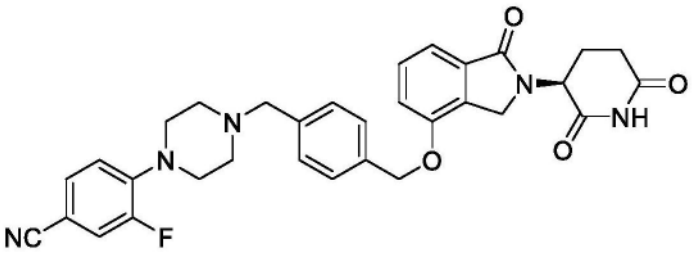
(57)摘要

本文提供了药物组合物(例如,口服剂量配制品),这些药物组合物包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体、或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。本文还提供了制备这些药物组合物的方法和使用这些药物组合物的方法。



CN 115867261 B

1.一种药物组合物,该药物组合物包含1)化合物1的氢溴酸盐:



1、

2)甘露醇和微晶纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物、3)羟丙基甲基纤维素(HPMC)、4)淀粉乙醇酸钠(SSG)、以及5)硬脂酸。

2.如权利要求1所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.05至约3%w/w的化合物1的氢溴酸盐;2)量为约70至约98%w/w的载体或稀释剂;3)量为约0.5至约10%w/w的HPMC;4)量为约0.5至约10%w/w的SSG;以及5)量为约0.5至约8%w/w的硬脂酸;并且其中该载体或稀释剂是甘露醇和微晶纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物。

3.如权利要求2所述的药物组合物,其中该化合物1的氢溴酸盐是化合物1的结晶氢溴酸盐。

4.如权利要求2所述的药物组合物,其中该化合物1的氢溴酸盐的特征在于XRPD图包含在大约10.3、19.3、和24.0°2θ处的峰。

5.如权利要求2所述的药物组合物,其中该化合物1的氢溴酸盐的量为约0.1至约1.5%w/w。

6.如权利要求5所述的药物组合物,其中该化合物1的氢溴酸盐的量为约0.16至约0.65%w/w。

7.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该组分2)是甘露醇和微晶纤维素的混合物。

8.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该组分2)是甘露醇和淀粉的混合物。

9.如权利要求8所述的药物组合物,其中该淀粉是部分预胶化淀粉。

10.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该甘露醇和微晶纤维素的混合物或该甘露醇和淀粉的混合物的量为约80至约90%w/w。

11.如权利要求10所述的药物组合物,其中该甘露醇和微晶纤维素的混合物或该甘露醇和淀粉的混合物的量为约85至约86%w/w。

12.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该甘露醇的量为约35至约93%w/w,并且该微晶纤维素或淀粉的量为约5至约35%w/w。

13.如权利要求12所述的药物组合物,其中该甘露醇的量为约50至约80%w/w,并且该微晶纤维素或淀粉的量为约10至约30%w/w。

14.如权利要求13所述的药物组合物,其中该甘露醇的量为约65至约66%w/w,并且该微晶纤维素或淀粉的量为约20%w/w。

15.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该微晶纤维素或淀粉与该甘露醇的重量比为约1:1至约1:20。

16.如权利要求15所述的药物组合物,其中该微晶纤维素或淀粉与该甘露醇的重量比为约1:1.7至约1:8。

17.如权利要求16所述的药物组合物,其中该微晶纤维素或淀粉与该甘露醇的重量比为约1:3.3。

18.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该HPMC是HPMC E5。

19.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该HPMC的量为约3至约7%w/w。

20.如权利要求19所述的药物组合物,其中该HPMC的量为约5%w/w。

21.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该SSG是低pH SSG。

22.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该SSG的量为约3至约7%w/w。

23.如权利要求22所述的药物组合物,其中该SSG的量为约5%w/w。

24.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中该硬脂酸的量为约2至约6%w/w。

25.如权利要求24所述的药物组合物,其中该硬脂酸的量为约4%w/w。

26.如权利要求1所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.16%w/w的化合物1的氢溴酸盐;2)量为约65.84%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的微晶纤维素;3)量为约5%w/w的HPMC E5;4)量为约5%w/w的低pH SSG;以及5)量为约4%w/w的硬脂酸。

27.如权利要求26所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约70mg。

28.如权利要求27所述的药物组合物,该药物组合物包含在4号胶囊中。

29.如权利要求26所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约140mg。

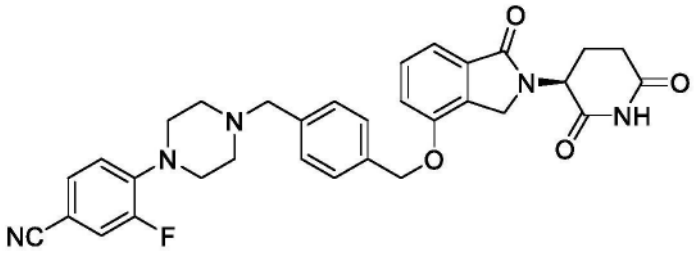
30.如权利要求29所述的药物组合物,该药物组合物包含在2号胶囊中。

31.如权利要求1所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.65%w/w的化合物1的氢溴酸盐;2)量为约65.35%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的微晶纤维素;3)量为约5%w/w的HPMC E5;4)量为约5%w/w的低pH SSG;以及5)量为约4%w/w的硬脂酸。

32.如权利要求31所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约70mg。

33.如权利要求32所述的药物组合物,该药物组合物包含在3号胶囊中。

34.一种药物组合物,该药物组合物包含1)化合物1:



1、

2)甘露醇和淀粉的混合物、3)硬脂富马酸钠、以及4)任选地富马酸。

35.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.05至约4%w/w的化合物1;2)量为约90至约99.5%w/w的甘露醇和淀粉的混合物;3)量为约0.1至约5%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约0至约10%w/w的富马酸。

36.如权利要求35所述的药物组合物,其中化合物1是结晶化合物1。

37.如权利要求36所述的药物组合物,其中化合物1的特征在于XRPD图包含在大约

14.6、18.2、和18.3°2θ处的峰。

38.如权利要求35所述的药物组合物,其中化合物1的量为约0.1至约2%w/w。

39.如权利要求38所述的药物组合物,其中化合物1的量为约0.13至约1.33%w/w。

40.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中该淀粉是部分预胶化淀粉。

41.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中该甘露醇和淀粉的混合物的量为约95至约99%w/w。

42.如权利要求41所述的药物组合物,其中该甘露醇和淀粉的混合物的量为约97至约99%w/w。

43.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中该甘露醇的量为约60至约89%w/w,并且该淀粉的量为约10至约30%w/w。

44.如权利要求43所述的药物组合物,其中该甘露醇的量为约77至约79%w/w,并且该淀粉的量为约20%w/w。

45.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中该淀粉与该甘露醇的重量比为约1:2至约1:9。

46.如权利要求45所述的药物组合物,其中该淀粉与该甘露醇的重量比为约1:3.9。

47.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中硬脂富马酸钠的量为约0.5至约2%w/w。

48.如权利要求47所述的药物组合物,其中硬脂富马酸钠的量为约1%w/w。

49.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,该药物组合物不含富马酸。

50.如权利要求34至39中任一项所述的药物组合物,其中富马酸的量为约0.1至约10%w/w。

51.如权利要求50所述的药物组合物,其中富马酸的量为约1至约3%w/w。

52.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.13%w/w的化合物1;2)量为约78.87%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。

53.如权利要求52所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约75mg。

54.如权利要求53所述的药物组合物,该药物组合物包含在4号胶囊中。

55.如权利要求52所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约300mg。

56.如权利要求55所述的药物组合物,该药物组合物包含在1号胶囊中。

57.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.27%w/w的化合物1;2)量为约78.73%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。

58.如权利要求57所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约75mg。

59.如权利要求58所述的药物组合物,该药物组合物包含在4号胶囊中。

60.如权利要求57所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约300mg。

61.如权利要求60所述的药物组合物,该药物组合物包含在1号胶囊中。

62.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.5%w/w的化合物1;2)量为约78.5%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。

63.如权利要求62所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约80mg。

64.如权利要求63所述的药物组合物,该药物组合物包含在4号胶囊中。

65.如权利要求62所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约300mg。

66.如权利要求65所述的药物组合物,该药物组合物包含在1号胶囊中。

67.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1;2)量为约77.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。

68.如权利要求67所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约75mg。

69.如权利要求68所述的药物组合物,该药物组合物包含在4号胶囊中。

70.如权利要求67所述的药物组合物,该药物组合物的总重量为约300mg。

71.如权利要求70所述的药物组合物,该药物组合物包含在1号胶囊中。

72.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.5%w/w的化合物1;2)量为约75.5%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约3%w/w的富马酸。

73.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1;2)量为约76.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约1%w/w的富马酸。

74.如权利要求34所述的药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1;2)量为约74.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约3%w/w的富马酸。

75.治疗有效量的如权利要求1至74中任一项所述的药物组合物在制备用于在有需要的患者中治疗多发性骨髓瘤的药物中的用途。

包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈的药物组合物及其使用方法

[0001] 1.相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年7月7日提交的美国临时申请号63/048,998的优先权,将其全部内容通过引用并入本文。

[0003] 2.技术领域

[0004] 本文提供了药物组合物,这些药物组合物包含(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体、或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。本文还提供了使用这样的药物组合物治疗、预防和管理各种障碍的方法。

[0005] 3.背景技术

[0006] 多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中浆细胞的癌症。正常情况下,浆细胞产生抗体并在免疫功能中发挥关键作用。然而,这些细胞不受控制的生长会导致骨痛和骨折、贫血、感染和其他并发症。多发性骨髓瘤是第二常见的血液学恶性肿瘤,但多发性骨髓瘤的确切病因仍然未知。多发性骨髓瘤导致血液、尿液和器官中高水平的蛋白质,这些蛋白质包括但不限于M蛋白和其他免疫球蛋白(抗体)、白蛋白和β-2-微球蛋白,但一些患者(估计为1%至5%)除外,这些患者的骨髓瘤细胞不分泌这些蛋白质(称为非分泌型骨髓瘤)。M蛋白(单克隆蛋白的缩写,也称为副蛋白)是一种由骨髓瘤浆细胞产生的特别异常的蛋白质,并且可见于几乎所有多发性骨髓瘤患者(除了患有非分泌型骨髓瘤或骨髓瘤细胞产生免疫球蛋白轻链与重链的患者)的血液或尿液中。

[0007] 骨骼症状(包括骨痛)是多发性骨髓瘤临床上最显著的症状之一。恶性浆细胞释放破骨细胞刺激因子(包括IL-1、IL-6和TNF),这些因子导致钙从骨骼中流失,导致溶解性病变;高钙血症是另一种症状。破骨细胞刺激因子也称为细胞因子,其可以防止骨髓瘤细胞凋亡或死亡。百分之五十的患者在诊断时具有放射学上可检测的骨髓瘤相关的骨骼病变。多发性骨髓瘤的其他常见临床症状包括多神经病、贫血、高黏滞(hyperviscosity)、感染和肾功能不全。

[0008] 目前的多发性骨髓瘤疗法可能涉及手术、干细胞移植、化疗、免疫疗法和/或放射治疗中的一种或多种以消除患者的多发性骨髓瘤细胞。目前的所有疗法方法对患者而言都有明显的缺点。

[0009] 在过去十年中,新型治疗剂(特别是免疫调节药物,如来那度胺和泊马度胺)显著提高了多发性骨髓瘤患者的应答率并延长了多发性骨髓瘤患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。然而,在许多多发性骨髓瘤患者中,即使在这些患者已经获得完全应答(CR)之后,仍会存在低于骨髓(BM)形态学、免疫固定蛋白质电泳和轻链定量的灵敏度的持续水平的残留病,并最终导致疾病复发。骨髓瘤的微量残留病(MRD)是无进展生存期(PFS)的独立预测因子,并正在考虑作为替代试验终点来改善有效治疗(特别是一线试验)的鉴定,这些有效治疗目前需要5至10年的随访来鉴定生存差异。因此,监测多发性骨髓瘤患者的微量残

留病(MRD)提供了预测PFS和OS以及做出治疗决定的预后值。可以使用治疗后0.01％的阈值(10^{-4})检测骨髓瘤中微量残留病(MRD),即,认为多发性骨髓瘤细胞占总骨髓单核细胞的比例为10^{-4}个细胞或更少是MRD阴性,并且具有10^{-4}个细胞或更高的情况是MRD阳性。10^{-4}MRD阈值最初是基于技术能力,但现在通过流式细胞术在10^{-5}以及通过高通量测序在10^{-6}下进行定量MRD检测是可能的。(Rawstron等人,Blood[血液]2015;125(12):1932-1935)。测量MRD的方法包括VDJ的DNA测序、聚合酶链反应(PCR)(包括等位基因特异性PCR、ASO PCR)和多参数流式细胞术(MPF)。Faham等人的美国专利号8,628,927中也描述了例如基于克隆型特性测量的MRD测定,将其通过引用并入本文。

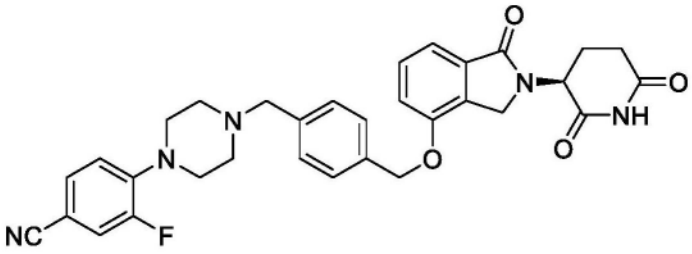
[0010] 非常需要用于治疗、预防和管理多发性骨髓瘤(包括用于新诊断多发性骨髓瘤或对标准治疗难治的患者),同时减少或避免与常规疗法相关的毒性和/或副作用的安全且有效的化合物和方法。

[0011] 各种可能的药物组合物(例如,包含不同赋形剂的口服剂量配制品)为给定的药物化合物创造了物理和化学性质的潜在差异。药物组合物的发现和选择对于开发有效、稳定和可销售的药物产品非常重要。

[0012] 4.发明内容

[0013] 某些包含化合物1的药物组合物先前描述于美国申请号16/737,721中,将其全部内容通过引用并入本文。

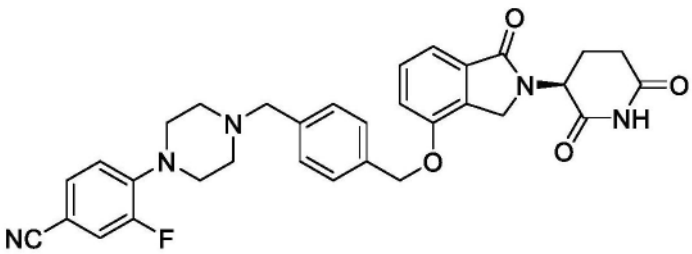
[0014] 本文提供了药物组合物(例如,口服剂量配制品),这些药物组合物包含:1)化合物1的氢溴酸盐:

[0015] 

1、

[0016] 2)甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物、3)羟丙基甲基纤维素(HPMC)、4)淀粉乙醇酸钠(SSG)、以及5)硬脂酸。

[0017] 本文还提供了药物组合物(例如,口服剂量配制品),这些药物组合物包含:1)化合物1:

[0018] 

1、

[0019] 2)甘露醇和淀粉的混合物、3)硬脂富马酸钠、以及4)任选地富马酸。

[0020] 化合物1的化学名称为(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲

哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈。本文还提供了制备药物组合物的方法。

[0021] 本文提供的药物组合物是用于在动物或人中使用的有用配制品。因此,本文的实施例涵盖这些药物组合物作为最终药物产品的用途。某些实施例提供了用于制备具有改善性质的最终剂型的药物组合物,这些改善性质例如,制造、加工、配制和/或储存最终药物产品所需的粉末流动性、压实性、压片性、稳定性和赋形剂相容性等。

[0022] 还提供了药物组合物,这些药物组合物经配制用于通过适当的途径和方式施用,含有有效浓度的本文提供的化合物1。在一个实施例中,药物组合物是口服剂量配制品。在一个实施例中,药物组合物是立即释放(IR)口服剂量配制品。

[0023] 在一个实施例中,药物组合物递送有效治疗多发性骨髓瘤的量。在一个实施例中,药物组合物递送有效预防多发性骨髓瘤的量。在一个实施例中,药物组合物递送有效缓解多发性骨髓瘤的量。

[0024] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括施用本文提供的药物组合物。本文还提供了组合疗法,这些组合疗法使用本文提供的药物组合物与疗法(例如具有针对多发性骨髓瘤或其症状的活性的另一药剂)的组合。这些方法范围内的疗法的实例包括但不限于手术、化疗、放射疗法、生物疗法、干细胞移植、细胞疗法、及其组合。

[0025] 进一步提供了一种药物包或试剂盒,其包含装有药物组合物的一种或多种成分的一个或多个容器。任选地,与这样一个或多个容器相关联的可以是由管理药物或生物制品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的公告,该公告反映该机构针对人施用,对制造、使用或销售的许可。该包或试剂盒可以标有关于施用方式、药物施用顺序(例如,分开、依序或并行)等的信息。

[0026] 当参考以下详细说明时,本文所述的主题的这些和其他方面将变得显而易见。

[0027] 5.附图说明

[0028] 图1A和图1B分别显示了赋形剂相容性测试的总化学杂质和手性杂质水平。

[0029] 图2A和图2B分别显示了通过RC工艺制备的原型配制品的总化学杂质和手性杂质水平。

[0030] 图3A、图3B和图3C分别显示了通过RC工艺制备的原型配制品的1号水解降解物、2号水解降解物、和手性杂质水平。

[0031] 图4A和图4B分别显示了通过HSWG工艺制备的原型配制品的总化学杂质和手性杂质水平。

[0032] 图5A、图5B和图5C分别显示了通过HSWG工艺制备的原型配制品的1号水解降解物、2号水解降解物、和手性杂质水平。

[0033] 图6A和图6B分别显示了基于敞口并在储存条件下,硬脂酸对化学纯度和手性纯度的影响。

[0034] 图7显示了通过HSWG工艺制备的原型配制品的溶出曲线。

[0035] 图8显示了在T=0时在pH 4.5下的赋形剂范围DoE批次的溶出释放曲线。

[0036] 图9显示了使用原型配制品进行的SSG对溶出性能的影响。

[0037] 图10A显示了使用各种制造工艺(DB相比于RC相比于HSWG)制造的DP的稳定性(手

性/化学)特性比较;图10B显示了溶出曲线的比较。

[0038] 图11显示了在pH 2.0下的赋形剂范围DoE批次的溶出释放曲线(T＝0)。

[0039] 图12A和图12B分别显示了赋形剂范围DoE批次的相关水解杂质和手性杂质水平。

[0040] 图13显示了使用2mg剂量强度在pH 1.2、2.0、4.5和6.8下具有3％FA的DB游离碱配制品和HSWG游离碱配制品多介质溶出曲线的比较。

[0041] 图14显示了在0.5mg剂量强度下使用具有3％ FA的DB游离碱配制品和HSWG游离碱配制品的两阶段溶出测试,以评估对药物沉淀风险的影响。

[0042] 图15显示了使用2mg剂量强度在pH 4.5下具有3％ FA的DB游离碱配制品和HSWG游离碱配制品(不具有富马酸、具有1％和3％ FA)的溶出性能比较。

[0043] 图16显示了使用2.0mg具有3％ FA的DB游离碱配制品和HSWG游离碱配制品的平均猴子PK数据。

[0044] 图17显示了在pH 4.5下具有3％ FA的DB游离碱配制品、具有和不具有富马酸的HSWG游离碱配制品、以及具有HBr盐的配制品的体外溶出性能。

[0045] 图18显示了使用0.5mg具有3％ FA的DB游离碱配制品和HSWG游离碱配制品的平均猴子PK数据。

[0046] 图19提供了化合物1的游离碱的形式K的代表性X射线粉末衍射(XRPD)图。

[0047] 图20提供了化合物1的游离碱的形式K'的代表性XRPD图。

[0048] 图21提供了化合物1的氢溴酸盐的形式A的代表性XRPD图。

[0049] 6.具体实施方式

[0050] 6.1定义

[0051] 如本文所用以及在说明书和所附权利要求书中,除非上下文另外明确指明,不定冠词“一个/一种(a和an)”以及定冠词“该(the)”包括复数和单指代对象。

[0052] 如本文所用,术语“包含(comprising)”和“包括(including)”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指定所提及的所声明的特征或组分的存在,但不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”涵盖的实例。因此,可以使用术语“由……组成”来替代术语“包括”和“包括”,以提供本发明的更特定的实施例。

[0053] 术语“由……组成”意指主题具有其所声明的组成的特征或组分的至少90％、95％、97％、98％或99％。在另一实施例中,术语“由……组成”从任何后接阐述的范围中排除任何其他特征或组分,但对所要达到的技术效果非必要的那些除外。

[0054] 如本文所用,术语“或”应被解释为包含性的“或”,意指任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指以下中的任一个:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。只有当元素、功能、步骤或行为的组合以一些方式内在地相互排斥时,才会出现此定义的例外。

[0055] 如本文所用且除非另外说明,当与组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比结合使用时,术语“约”和“大约”意指本领域普通技术人员公认的提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等同的药理作用的剂量、量或重量百分比。在某些实施例中,当在此上下文中使用时,术语“约”和“大约”考虑在指定剂量、量或重量百分比的30％内、20％内、15％内、10％内或5％内的剂量、量或重量百分比。

[0056] 如本文所用且除非另外说明,当与提供用于表征特定固体形式的数值或值的范围

(例如,如例如描述熔融、脱水、脱溶剂或玻璃化转变温度的特定温度或温度范围;质量变化,如例如作为温度或湿度的函数的质量变化;以例如质量或百分比表示的溶剂或水含量;或如例如通过IR或拉曼光谱或XRPD进行的分析中的峰位置)结合使用时,术语"约"和"大约"指示该值或值的范围可以偏离到本领域普通技术人员认为合理、同时仍然描述特定的固体形式的程度。例如,在特定的实施例中,当在此上下文中使用时,术语"约"和"大约"指示数值或数值范围可以在所叙述的值或值的范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%、或0.25%内变化。例如,在一些实施例中,XRPD峰位置的值可以变化多达±0.2度2θ,同时仍然描述特定的XRPD峰值。如本文所用,数值或值的范围前的波浪号(即"~")指示"约"或"大约"。

[0057] 除非另外说明,术语"X射线粉末衍射"、"粉末X射线衍射"、"PXRD"和"XRPD"在本申请中可互换使用。

[0058] 如本文所用且除非另外说明,术语"固体形式"和相关术语是指不主要处于液态或气态的物理形式。如本文所用,术语"固体形式(solid form和solid forms)"涵盖半固体。固体形式可以是结晶、无定形、部分结晶、部分无定形或多种形式的混合物。

[0059] 如本文所用且除非另外说明,当用于描述物质、组分、产品或形式时,本文使用的术语"结晶"和相关术语意指该物质、组分、产品或形式基本上是结晶的,例如,如通过X射线衍射确定的。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学的科学与实践],第21版,Lippincott,Williams and Wilkins[利平科特、威廉姆斯和威尔金斯出版社],马里兰州巴尔的摩市(Baltimore,MD)(2005);The United States Pharmacopeia[美国药典],第23版,1843-1844(1995)。

[0060] 如本文所用且除非另外说明,本文使用的术语"无定形"、"无定形形式"以及相关术语意指所讨论的物质、组分或产品基本上不是如通过X射线衍射确定的结晶。特别地,术语"无定形形式"描述无序的固体形式,即缺乏长程结晶有序的固体形式。在某些实施例中,物质的无定形形式可以基本上无其他无定形形式和/或结晶形式。在其他实施例中,物质的无定形形式可含有基于重量小于约1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种其他无定形形式和/或结晶形式。在某些实施例中,物质的无定形形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施例中,物质的无定形形式可以是约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。在某些实施例中,物质的无定形形式可包含另外的组分或成分(例如,可用于进一步稳定无定形形式的添加剂、聚合物或赋形剂)。在某些实施例中,无定形形式可以是固溶体。

[0061] 如本文所用且除非另外说明,术语"药学上可接受的盐"是指由药学上可接受的、相对无毒的酸(包括无机酸和有机酸)制备的盐。在某些实施例中,合适的酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、柠檬酸、二氢磷酸、乙烯磺酸、富马酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、异丁酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、一氢碳酸、一氢磷酸、一氢硫酸、粘酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、磷酸、邻苯二甲酸、丙酸、辛二酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸等(参见例如,S.M.Berge等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志],66:1-19(1977);以及Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use[药用盐手册:特性、选择和使用],P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,(2002),Wiley[威利出版社],魏恩海姆市(Weinheim))。在某些实施例

中,合适的酸是强酸(例如pKa小于约1),包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、吡啶磺酸或其他取代的磺酸。还包括具有酸性特征的其他相对无毒化合物(包括氨基酸(如天冬氨酸等)以及其他化合物(如阿司匹林、布洛芬、糖精等))的盐。可通过使化合物的中性形式与足量的所需酸(纯酸或在合适的溶剂中)接触获得酸加成盐。作为固体,盐可以以结晶或无定形形式、或其混合物存在。盐也可以以多晶形式存在。

[0062] 如本文所用,“多发性骨髓瘤”是指以恶性浆细胞为特征的血液学病症,并且包括以下障碍:意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS);低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险的新诊断的多发性骨髓瘤);符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;郁积型(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险郁积型多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;髓外浆细胞瘤;浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌型骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤;以及以遗传异常,如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20);)、MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32))、MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11))、或其他染色体因子(例如,缺失17p13或13号染色体;del(17/17p)、非超二倍体和增加(1q))为特征的多发性骨髓瘤。

[0063] 如本文所用且除非另有指明,术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指缓和或减轻与正在治疗的疾病或病症(例如,多发性骨髓瘤)相关的症状的严重程度。

[0064] 术语“预防(prevention)”包括抑制特定疾病或障碍(例如,多发性骨髓瘤)的症状。在一些实施例中,具有多发性骨髓瘤家族史的患者是预防方案的候选者。总体上,术语“预防(preventing)”是指在症状发生之前施用药物,特别是对有患多发性骨髓瘤风险的患者。

[0065] 如本文所用且除非另有指明,术语“管理”涵盖预防曾患有特定疾病或障碍(如多发性骨髓瘤)的患者复发该疾病或障碍、延长患有该疾病或障碍的患者保持缓解的时间、降低患者的死亡率、和/或维持与正在管理的疾病或病症相关的症状的严重程度的降低或避免发生。

[0066] 如本文所用,“受试者”或“患者”是动物,典型地是哺乳动物,包括人,如人患者。

[0067] 术语“复发性”是指疗法后多发性骨髓瘤已经缓解的患者骨髓中骨髓瘤细胞再出现和/或正常血细胞减少的情况。

[0068] 术语“难治性或耐药”是指患者即使经过强化治疗,骨髓中仍残留骨髓瘤细胞和/或正常细胞减少的情况。

[0069] 如本文所用,“诱导疗法”是指针对疾病给予的第一治疗,或旨在诱导疾病(如癌症)的完全缓解而给予的第一治疗。当单独使用时,诱导疗法是一种公认的最佳可用治疗。如果检测到残留癌症,则患者用另一种疗法(称为再诱导)治疗。如果患者在诱导疗法后完全缓解,则给予另外的巩固和/或维持疗法,以延长缓解期或潜在地治愈患者。

[0070] 如本文所用,“巩固疗法”是指首次实现缓解后针对疾病给予的治疗。例如,针对癌症的巩固疗法是在初始疗法后癌症消失后给予的治疗。巩固疗法可包括放射疗法、干细胞移植或用癌症药物疗法治疗。巩固疗法也称为强化疗法和缓解后疗法。

[0071] 如本文所用,“维持疗法”是指在达到缓解或最佳应答后为了预防或延迟复发而针对疾病给予的治疗。维持疗法可包括化疗、激素疗法或靶向疗法。

[0072] 如本文所用,“缓解”是癌症(例如多发性骨髓瘤)的体征和症状的减少或消失。在部分缓解中,癌症的部分但并非全部体征和症状消失。在完全缓解中,尽管癌症可能仍在体内,但癌症的所有体征和症状都消失了。

[0073] 如本文所用,“移植”是指伴随干细胞挽救的高剂量疗法。造血(血液)或骨髓干细胞不用于治疗,而是用于在高剂量疗法(例如高剂量化疗和/或放疗)后挽救患者。移植包括“自体”干细胞移植(ASCT),这是指对患者自己的干细胞进行收获并将其用作替代细胞。在一些实施例中,移植还包括串联移植或多次移植。

[0074] 如本文所用且除非另外说明,术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”是指足以提供治疗、预防和/或管理疾病(例如多发性骨髓瘤)的治疗性益处或使与待治疗的疾病或障碍相关的一个或多个症状延缓或最小化的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可以涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或障碍的症状或病因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。

[0075] 术语“共同施用”和“与……组合”包括同时、并行或依序(无特别的时间限制)施用一种或多种治疗剂(例如,本文提供的化合物和另一种抗多发性骨髓瘤剂、抗癌剂或支持性护理剂)。在一个实施例中,这些药剂同时存在于细胞中或患者体内,或同时发挥其生物学或治疗作用。在一个实施例中,这些治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在另一实施例中,这些治疗剂在分开的组合物或单位剂型中。

[0076] 术语“支持性护理剂”是指治疗、预防或管理来自用化合物1或其对映异构体或对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体或药学上可接受的盐治疗的不良反应的任何物质。

[0077] 术语“生物疗法”是指施用生物治疗剂,如脐带血、干细胞、生长因子等。

[0078] 在癌症(如多发性骨髓瘤)的上下文中,可通过以下情况来评估抑制:抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延缓原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病继发效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间(TTP)、增加无进展生存期(PFS)、增加总生存期(OS)等。如本文所用,OS意指从治疗开始到因任何病因死亡的时间。如本文所用,TTP意指从治疗开始到肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。在一个实施例中,PFS意指从治疗开始到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施例中,PFS意指从第一剂化合物到第一次发生疾病进展或因任何病因死亡的时间。在一个实施例中,将使用卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)估计来计算PFS率。无事件生存期(EFS)意指从治疗开始到任何治疗失败(包括疾病进展、因任何原因中止治疗或死亡)的时间。在一个实施例中,总体应答率(ORR)意指实现应答的患者的百分比。在一个实施例中,ORR意指实现完全应答和部分应答的患者的百分比之和。在一个实施例中,根据IMWG统一应答标准,ORR意指最佳应答≥部分应答(PR)的患者的百分比。在一个实施例中,应答持续时间(DoR)是从实现应答到复发或疾病进展的时间。在一个实施例中,DoR是从实现应答≥部分应答(PR)到复发或疾病进展的时间。在一个实施例中,DoR是从第一次记录应答到第一次记录疾病进展或死亡的时间。在一个实施例中,DoR是从第一次记录应答≥部分应答(PR)到第一次记录疾病进展或死亡的时间。在一个实施例中,应答时间(TTR)意指从第一剂化合物到第一次记录应答的时间。在一

个实施例中,TTR意指从第一剂化合物到第一次记录应答≥部分应答(PR)的时间。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在此上下文中,术语“预防”包括完全预防临床上明显的癌症的发作,或预防癌症临床前明显阶段的发作。该定义还旨在涵盖预防转化为恶性细胞或阻止或逆转癌前细胞向恶性细胞的进展。这包括对那些有发展癌症风险的人进行预防性治疗。

[0079] 在某些实施例中,多发性骨髓瘤的治疗可以通过多发性骨髓瘤的国际统一应答标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma[多发性骨髓瘤的国际统一应答标准].Leukemia[白血病],2006;(10)10:1-7),使用以下所示的应答和终点定义来评估:

[0080]

应答子类别	应答标准[a]
sCR	如以下定义的 CR 加上 正常 FLC 比率，以及 通过免疫组织化学或免疫荧光[c]检测到骨髓中不存在克隆细胞[b]
CR	血清和尿液上的负性免疫固定，以及 任何软组织浆细胞瘤的消失和 骨髓中 ＜5%浆细胞[b]
VGPR	血清和尿液 M 蛋白通过免疫固定可检测，但通过电泳不可检测，或血清 M 蛋白减少 90%或更多，加上尿液 M 蛋白水平 ＜100 mg/24 h
PR	血清 M 蛋白减少 ≥50%，且 24-h 尿液 M 蛋白减少 ≥90%或减少至 ＜200 mg/24 h 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量[d]，则需要受累和未受累 FLC 水平之间的差异降低 ≥50%来代替 M 蛋白标准 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量，且血清游离轻链测定（serum free light assay）也不可测量，则需要

应答子类别	应答标准[a]
	浆细胞减少 ≥50%来代替 M 蛋白，条件是基线骨髓浆细胞百分比 ≥30% 除以上列出的标准外，如果基线时存在，则还需要软组织浆细胞瘤的大小减小 ≥50%
SD(不建议用作应答指标；最好通过提供进展时间估计值来描述疾病的稳定性)	不满足 CR、VGPR、PR 或疾病进展的标准

[0081]

[0082] 缩写:CR,完全应答;FLC,游离轻链;PR,部分应答;SD,疾病稳定;sCR,严格的完全应答;VGPR,非常好的部分应答。

[0083] [a]所有应答类别都需要在建立任何新疗法之前任何时候进行两次连续评估;如果进行射线照相研究,则所有类别也不需要已知的进行性或新的骨病变的证据。射线照相研究不需要满足这些应答要求。

[0084] [b]不需要用重复骨髓活检来证实。

[0085] [c]克隆细胞的存在/不存在基于κ/λ比率。通过免疫组织化学和/或免疫荧光得到的异常κ/λ比率需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆存在的异常比率为κ/λ>4:1或<1:2。

[0086] [d]由以下测量结果中的至少一种定义的可测量的疾病:骨髓浆细胞≥30％;血清M蛋白≥1g/dl(≥10gm/l)[10g/l];尿液M蛋白≥200mg/24h;血清FLC测定:受累的FLC水平≥10mg/dl(≥100mg/l);条件是血清FLC比率异常。

[0087] 如本文所用,ECOG状态是指东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group,ECOG)体能状态(Oken M,等人Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[东部肿瘤协作组的毒性和应答标准].Am J Clin Oncol[美国临床肿瘤学杂志]1982;5(6):649-655),如下所示:

[0088]

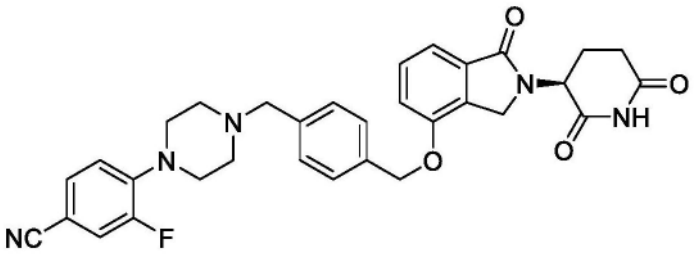
评分	描述
0	完全活跃，能够在没有限制的情况下进行所有疾病前行为
1	耗费体力的活动受限，但可以走动并能够进行轻度或久坐性质的工作（例如，轻巧的家务、办公室工作）。
2	可走动且能够进行所有自我护理，但无法进行任何工作活动。超过50%的清醒时间可起床走动。
3	仅能进行有限的自我护理，超过50%的清醒时间只能被限制在床上或椅子上。
4	完全残疾。不能进行任何自我护理。完全被限制在床上或椅子上
5	死亡

[0089] 除非另外说明,在所描绘的本文提供的化合物的化学结构与本文提供的化合物的化学名称之间存在差异的情况下,应以化学结构为准。

[0090] 6.2包含化合物1的药物组合物

[0091] 在某些实施例中,本文提供了药物组合物(例如,口服剂量配制品),这些药物组合物包含化合物1:

[0092]



1,

[0093] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体、或药学上可接受的盐,以及载体或稀释剂。

[0094] 在一些实施例中,本文提供的药物组合物适用于向患者口服施用。在一个实施例中,本文提供的药物组合物展现出有利的物理和/或药理学性质。这样的性质包括但不限于测定的容易性、含量均匀性、用于制造的流动性、溶出度和生物利用性以及稳定性。在一个实施例中,本文提供的药物组合物在不冷藏的情况下具有至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约30个月、或至少约36个月的保质期。在某些实施例中,“不冷藏”是指20℃或以上的温度。在一个实施例中,本文提供的药物组合物在冷藏条件下储存。在一个实施例中,本文提供的药物组合物在冷藏条件下储存时具有至少约6个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约24个月、至少约30个月、或至少约36个月的保质期。在一个实施例中,本文提供的药物组合物的性质使其适用于立即释放(IR)。

[0095] 可以将本文提供的药物组合物配制成合适的药物配制品,如溶液、悬浮液、片剂、

分散片、丸剂、胶囊、粉末、持续释放配制品或酏剂(用于口服施用)或用于眼科或肠胃外施用的无菌溶液或悬浮液、以及透皮贴剂制剂和干粉吸入物。典型地,使用本领域熟知的技术和程序(参见例如Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[安塞尔药物剂型介绍],第七版1999)将上述化合物配制成药物组合物。在一个实施例中,本文提供的药物组合物是口服剂型。在一个实施例中,口服剂量单元形式是片剂。在一个实施例中,口服剂量单元形式是囊片。在一个实施例中,口服剂量单元形式是胶囊。在一个实施例中,本文提供的药物组合物是立即释放胶囊。在一个实施例中,本文提供的药物组合物是立即释放(IR)胶囊内共混物(BIC)(blend in capsule)。

[0096] 片剂、囊片和胶囊典型地含有约50mg至约500mg的药物组合物(即,活性成分以及一种或多种赋形剂)。胶囊可以是任何尺寸。标准尺寸的实例包括000号、00号、0号、1号、2号、3号、4号和5号。参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第1658-1659页(Alfonso Gennaro编辑,Mack Publishing Company[马克出版公司],宾夕法尼亚州伊斯顿市(Easton Pennsylvania),第18版,1990_),将其通过引用并入。在一些实施例中,本文提供的胶囊的尺寸为1号或更大、2号或更大、3号或更大、或4号或更大。

[0097] 在组合物中,将有效浓度的一种或多种化合物或药学上可接受的盐与合适的药物载体或媒介物混合。在某些实施例中,组合物中化合物的浓度对于在施用后递送治疗、预防或缓解多发性骨髓瘤的一种或多种症状和/或进展的量是有效的。

[0098] (a)化合物1的形式

[0099] 化合物1的化学名称为(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈。制备化合物1的方法已描述于美国专利号10,357,489中,将其通过引用以其全文并入本文。

[0100] 在一个实施例中,将化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体、或药学上可接受的盐以固体形式提供在药物组合物中。化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素异构体、或药学上可接受的盐的固体形式已描述于美国申请号16/737,739中,将其通过引用以其全文并入本文。

[0101] 在一个实施例中,固体形式是无定形的。在一个实施例中,固体形式是结晶的。在一个实施例中,固体形式是水合物。在一个实施例中,固体形式是无水合物。在一个实施例中,固体形式是溶剂化物。在一个实施例中,固体形式是非溶剂化的。

[0102] 固体形式可以使用本领域技术人员已知的多种方法表征,这些方法包括但不限于单晶X射线衍射、X射线粉末衍射(PXRD)、显微镜(例如光学显微镜、扫描电子显微镜(SEM))、热分析(例如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)和热台显微镜)、动态蒸气吸附(DVS)、光谱学(例如红外、拉曼和核磁共振)、高效液相色谱法(HPLC)。本文提供的固体形式的粒径和尺寸分布可以通过常规方法(如激光散射技术)确定。

[0103] 在一个实施例中,药物组合物包含化合物1(即,作为游离碱)。如本文所用且除非另外说明,"化合物1"和"化合物1的游离碱"可互换使用。在一个实施例中,化合物1的游离碱是无定形的。在一个实施例中,化合物1的游离碱是结晶的。在一个实施例中,化合物1的游离碱是一种或多种无定形形式和结晶形式的混合物。

[0104] 在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的盐。在一个实施例中,该盐是盐酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸盐、苯磺酸盐、乙醇酸盐、L-苹果酸盐、萘二磺酸盐、硫酸盐、甲苯磺酸盐、

草酸盐、羟乙基磺酸盐、马来酸盐、磷酸盐、丙二酸盐、龙胆酸盐、L-酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、R-扁桃酸盐、L-抗坏血酸盐、琥珀酸盐、硝酸盐、水杨酸盐、乙二磺酸盐、环磺酸盐、乙磺酸盐、D-葡萄糖醛酸盐、4-氨基水杨酸盐、己酸盐、肉桂酸盐、辛酸盐、樟脑酸盐、D-天冬氨酸盐或D-谷氨酸盐。在一个实施例中,化合物1的盐是无定形的。在一个实施例中,化合物1的盐是结晶的。在一个实施例中,化合物1的盐是一种或多种无定形形式和结晶形式的混合物。

[0105] 在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的盐酸盐。在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的甲磺酸盐。在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐。在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的苯磺酸盐。在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的乙醇酸盐。在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的L-苹果酸盐。

[0106] 在一个实施例中,药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K、化合物1的游离碱的形式K'、或形式K与形式K'之间的中间形式、或其混合物。

[0107] 在一个实施例中,形式K是化合物1的游离碱的通道水合物(channel hydrate)。在一个实施例中,形式K是化合物1的游离碱的一水合物。在一个实施例中,形式K'是形式K的脱水水合物。在一个实施例中,不受特定理论的限制,形式K'随着湿度增加转化为形式K,并且形式K随着湿度降低转化为形式K'。因此,根据湿度的不同,而存在形式K与形式K'之间的中间形式。在一个实施例中,当水活度不高于约0.11时,形式K转化为形式K'。在一个实施例中,当水活度不低于约0.17时,形式K'转化为形式K'。

[0108] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K、形式K'、或形式K与形式K'之间的中间形式、或其混合物,其的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2和18.3°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约22.3和23.1°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、和23.1°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K,该形式K的特征在于XRPD图进一步包含在大约14.2、18.6或20.3°2θ处的至少一个峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱的形式K',该形式K'的特征在于XRPD图进一步包含在约18.0或18.8°2θ处的至少一个峰。

[0109] 图19中提供了形式K的代表性XRPD图。

[0110] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24个或所有峰的固体形式:8.6、10.8、14.2、14.3、14.6、16.6、17.3、17.5、18.2、18.3、18.6、20.3、20.5、20.9、21.8、22.3、22.5、23.1、24.5、25.1、25.7、26.0、27.4、27.9、和31.4°2θ。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24个或所有峰的固体形式:8.59、10.78、14.21、14.32、14.60、16.55、17.26、17.45、18.21、18.34、18.62、20.25、20.47、20.87、21.79、22.28、22.45、23.05、24.54、25.05、25.67、26.01、27.43、27.89、和31.44°2θ。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的3个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的5个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的7个峰。在一个实施例

中,固体形式的特征在于这些峰中的9个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的11个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的所有。

[0111] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在大约14.2、14.6、18.2、和18.3°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.8°2θ处的峰。

[0112] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2、和18.3°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21、和18.34°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0113] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2、和18.3°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21、和18.34°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0114] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.2、14.6、18.2、和18.3°2θ处的峰的固体形式。在一个实施

例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.2、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.21、14.60、18.21、和18.34°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.21、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ处的峰。

[0115] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2、18.3、和18.6°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.8°2θ处的峰。

[0116] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和18.6°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、和18.62°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0117] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和18.6°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、

和18.62°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0118] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和18.6°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、18.6、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、和18.62°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、18.62、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ处的峰。

[0119] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2、18.3、和20.3°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.8°2θ处的峰。

[0120] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和20.3°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、和20.25°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0121] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和20.3°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5和26.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、和20.25°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0122] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.2、18.3、和20.3°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.3、23.1、和24.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.5和20.9°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.6、14.3、14.6、16.6、18.2、18.3、20.3、20.5、20.9、22.3、23.1、24.5、和26.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.0°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.8°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.60、18.21、18.34、和20.25°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在22.28、23.05、和24.54°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.47和20.87°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.59、14.32、14.60、16.55、18.21、18.34、20.25、20.47、20.87、22.28、23.05、24.54、和26.01°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.75°2θ处的峰。

[0123] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图与图19中呈现的XRPD图匹配的固体形式。

[0124] 图20中提供了形式K'的代表性XRPD图。

[0125] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈由位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或所有峰表征的固体形式:8.7、10.8、14.4、14.6、16.6、17.4、17.5、18.0、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、21.8、22.4、22.6、23.2、24.7、25.2、25.8、26.2、26.4、27.5、28.1、31.7、和38.4°2θ。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈由位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或所有峰表征的固体形式:8.65、10.79、14.36、14.63、16.55、17.35、17.53、18.02、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、21.81、22.36、22.64、23.19、24.68、25.20、25.82、26.17、26.39、27.54、28.08、31.69、和38.41°2θ。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的3个峰。在一个实施例中,固体

形式的特征在于这些峰中的5个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的7个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的9个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的11个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的所有。

[0126] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.0、18.3、和18.4°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.9、22.4、和23.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约14.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.6°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约20.3°2θ处的峰。

[0127] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3、和18.4°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25、和18.40°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.25°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0128] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3、和18.4°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25、和18.40°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,

XRPD图不含有在20.25°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0129] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.0、18.3、和18.4°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.0、18.3、18.4、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.02、18.25、和18.40°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.02、18.25、18.40、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.25°2θ处的峰。

[0130] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.3、18.4、和18.8°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约20.9、22.4、和23.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约14.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约18.6°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在大约20.3°2θ处的峰。

[0131] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4、和18.8°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40、和18.75°2θ±0.04°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ±0.04°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.25°2θ±0.04°2θ处的峰。

[0132] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4、和18.8°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实

施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40、和18.75°2θ±0.02°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ±0.02°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.25°2θ±0.02°2θ处的峰。

[0133] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.6、18.3、18.4、和18.8°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.9、22.4、和23.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.6和20.5°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.7、14.4、14.6、16.6、18.3、18.4、18.8、20.5、20.9、22.4、23.2、和24.7°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.2°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.6°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.3°2θ处的峰。在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图包含在14.63、18.25、18.40、和18.75°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在20.92、22.36、和23.19°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在16.55和20.52°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在8.65、14.36、14.63、16.55、18.25、18.40、18.75、20.52、20.92、22.36、23.19、和24.68°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在14.21°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在18.62°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图不含有在20.25°2θ处的峰。

[0134] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的游离碱,该化合物1的游离碱呈特征在于XRPD图与图20中呈现的XRPD图匹配的固体形式。

[0135] 在一个实施例中,不受任何特定理论的限制,与形式K相比,形式K'的XRPD峰略向更高的°2θ值移动,这表明形式K'具有略收缩的晶格。

[0136] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐的形式A。

[0137] 在一个实施例中,形式A中化合物1与氢溴酸的摩尔比为约1:1。在一个实施例中,形式A是化合物1的一氢溴酸盐。在一个实施例中,形式A是化合物1的氢溴酸盐的非溶剂化形式。在一个实施例中,形式A是化合物1的氢溴酸盐的无水合物。

[0138] 图21中提供了化合物1的氢溴酸盐的形式A的代表性XRPD图。

[0139] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐,该化合物1的氢溴酸盐呈特征在于位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、或所有峰的固体形式:4.3、10.3、11.9、12.8、14.4、15.6、15.9、17.1、17.6、18.8、19.3、20.2、20.7、22.4、22.8、23.3、24.0、26.0、26.4、26.9、27.7、28.5、29.6、和31.1°2θ。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的3个峰。在一个实

施例中,固体形式的特征在于这些峰中的5个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的7个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的9个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的11个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的所有。

[0140] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐,该化合物1的氢溴酸盐呈特征在于位于大约以下位置处的峰中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25个或所有峰的固体形式:4.3、10.3、11.9、12.8、15.7、15.9、17.1、17.2、17.7、18.8、19.3、19.5、19.6、20.2、20.3、20.7、22.5、22.8、23.3、23.9、24.1、26.0、26.3、26.8、27.7、和31.2°2θ。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的3个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的5个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的7个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的9个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的11个峰。在一个实施例中,固体形式的特征在于这些峰中的所有。

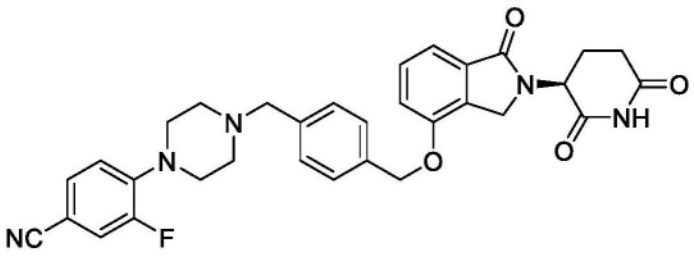
[0141] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐,该化合物1的氢溴酸盐呈特征在于XRPD图包含在大约10.3、19.3、和24.0°2θ处的峰的固体形式。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约17.1和20.7°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图进一步包含在大约12.8和15.6°2θ处的峰。在一个实施例中,XRPD图包含在大约10.3、12.8、15.6、15.9、17.1、17.6、19.3、20.7、24.0、和26.0°2θ处的峰。

[0142] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物包含化合物1的氢溴酸盐,该化合物1的氢溴酸盐呈特征在于XRPD图与图21中呈现的XRPD图匹配的固体形式。

[0143] 在一个实施例中,使用Cu Kα辐射获得XRPD图。

[0144] (b)化合物1氢溴酸盐药物组合物

[0145] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含1)化合物1的氢溴酸盐:

[0146] 

1、

[0147] 2)甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物、3)羟丙基甲基纤维素(HPMC)、4)淀粉乙醇酸钠(SSG)、以及5)硬脂酸。

[0148] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.05至约3%w/w的化合物1的氢溴酸盐;2)量为约70至约98%w/w的载体或稀释剂;3)量为约0.5至约10%w/w的HPMC;4)量为约0.5至约10%w/w的SSG;以及5)量为约0.5至约8%w/w的硬脂酸;并且其中该载体或稀释剂是甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物。

[0149] 在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐是化合物1的结晶氢溴酸盐。在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐的特征在于XRPD图包含在大约10.3、19.3、和24.0°2θ处的峰。

[0150] 在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐的量为(药物组合物总重量的)约0.05至约3%w/w。在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐的量为约0.1至约1.5%w/w。在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐的量为约0.16至约0.65%w/w。

[0151] 在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐的量为约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.2、约0.25、约0.3、约0.35、约0.4、约0.45、约0.5、约0.55、约0.6、约0.65、约0.7、约0.75、约0.8、约0.85、约0.9、约0.95、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、或约3%w/w。在一个实施例中,量为约0.16%w/w。在一个实施例中,量为约0.65%w/w。

[0152] 在一个实施例中,组分2)是甘露醇和纤维素的混合物。在一个实施例中,纤维素是微晶纤维素(MCC)。

[0153] 在一个实施例中,组分2)是甘露醇和淀粉的混合物。在一个实施例中,淀粉是部分预胶化淀粉。

[0154] 在一个实施例中,甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物的量为(药物组合物总重量的)约70至约98%w/w。在一个实施例中,甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物的量为约80至约90%w/w。在一个实施例中,甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物的量为约85至约86%w/w。

[0155] 在一个实施例中,甘露醇和纤维素的混合物或甘露醇和淀粉的混合物的量为约70、约71、约72、约73、约74、约75、约76、约77、约78、约79、约80、约80.5、约81、约81.5、约82、约82.5、约83、约83.5、约84、约84.5、约85、约85.5、约86、约86.5、约87、约87.5、约88、约88.5、约89、约89.5、约90、约91、约92、约93、约94、约95、约96、约97、或约98%w/w。在一个实施例中,量为约85%w/w。在一个实施例中,量为约86%w/w。在一个实施例中,量为约85.35%w/w。在一个实施例中,量为约85.84%w/w。

[0156] 在一个实施例中,甘露醇的量为约35至约93%w/w,并且纤维素或淀粉的量为约5至约35%w/w。在一个实施例中,甘露醇的量为约50至约80%w/w,并且纤维素或淀粉的量为约10至约30%w/w。在一个实施例中,甘露醇的量为约65至约66%w/w,并且纤维素或淀粉的量为约20%w/w。

[0157] 在一个实施例中,甘露醇的量为约35、约40、约45、约50、约55、约60、约61、约62、约63、约64、约65、约66、约67、约68、约69、约70、约75、约80、约85、约90、或约93%w/w。在一个实施例中,量为约65.35%w/w。在一个实施例中,量为约65.84%w/w。

[0158] 在一个实施例中,纤维素的量为约5、约10、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约30、或约35%w/w。在一个实施例中,量为约20%w/w。

[0159] 在一个实施例中,淀粉的量为约5、约10、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、约30、或约35%w/w。在一个实施例中,量为约20%w/w。

[0160] 在一个实施例中,纤维素或淀粉与甘露醇的重量比为约1:1至约1:20。在一个实施例中,纤维素或淀粉与甘露醇的重量比为约1:1.3至约1:15。在一个实施例中,纤维素或淀粉与甘露醇的重量比为约1:1.7至约1:8。在一个实施例中,纤维素或淀粉与甘露醇的重量比为约1:2至约1:4。在一个实施例中,纤维素或淀粉与甘露醇的重量比为约1:3.3。

[0161] 在一个实施例中,HPMC是HPMC E5。

[0162] 在一个实施例中,HPMC的量为(药物组合物总重量的)约0.5至约10%w/w。在一个实施例中,HPMC的量为约1至约9%w/w。在一个实施例中,HPMC的量为约2至约8%w/w。在一个实施例中,HPMC的量为约3至约7%w/w。在一个实施例中,HPMC的量为约4至约6%w/w。

[0163] 在一个实施例中,HPMC的量为约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5、约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5、约8、约8.5、约9、约9.5、或约10%w/w。在一个实施例中,HPMC的量为约5%w/w。

[0164] 在一个实施例中,SSG是低pH SSG。

[0165] 在一个实施例中,SSG的量为(药物组合物总重量的)约0.5至约10%w/w。在一个实施例中,SSG的量为约1至约9%w/w。在一个实施例中,SSG的量为约2至约8%w/w。在一个实施例中,SSG的量为约3至约7%w/w。在一个实施例中,SSG的量为约4至约6%w/w。

[0166] 在一个实施例中,SSG的量为约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5、约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5、约8、约8.5、约9、约9.5、或约10%w/w。在一个实施例中,SSG的量为约5%w/w。

[0167] 在一个实施例中,药物组合物的pH(例如,浆料pH)为约4.2至约5.8。在一个实施例中,pH为约4.4至约4.8。在一个实施例中,pH为约4.5至约4.7。在一个实施例中,pH为约4.5。在一个实施例中,pH为约4.6。在一个实施例中,pH为约4.7。

[0168] 在一个实施例中,硬脂酸的量为(药物组合物总重量的)约0.5至约8%w/w。在一个实施例中,硬脂酸的量为约1至约7%w/w。在一个实施例中,硬脂酸的量为约2至约6%w/w。在一个实施例中,硬脂酸的量为约3至约5%w/w。

[0169] 在一个实施例中,硬脂酸的量为约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5、约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5、或约8%w/w。在一个实施例中,硬脂酸的量为约4%w/w。

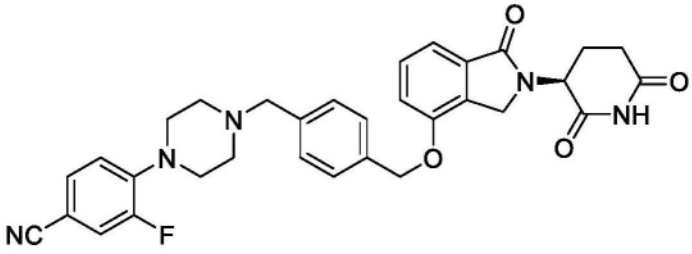
[0170] 在一个实施例中,药物组合物的平均粒径为约100至约250μM。在一个实施例中,药物组合物的D10为约15至约100μM。在一个实施例中,药物组合物的D10为约30至约100μM。在一个实施例中,药物组合物的D50为约80至约250μM。在一个实施例中,药物组合物的D50为约100至约250μM。在一个实施例中,药物组合物的D90为约180至约650μM。在一个实施例中,药物组合物的D90为约280至约650μM。

[0171] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.1至约0.2%w/w的化合物1的氢溴酸盐(例如,形式A);2)量为约64至约67%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的微晶纤维素;3)量为约4至约6%w/w的HPMC E5;4)量为约4至约6%w/w的低pH SSG;以及5)量为约3至约5%w/w的硬脂酸。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.16%w/w的化合物1的氢溴酸盐(例如,形式A);2)量为约65.84%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的微晶纤维素;3)量为约5%w/w的HPMC E5;4)量为约5%w/w的低pH SSG;以及5)量为约4%w/w的硬脂酸。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约70至约280mg,并且在一个实施例中,提供相当于约0.1至约0.4mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约70mg。在一个实施例中,药物组合物包含在4号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约140mg。在一个实施例中,药物组合物包含在2号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约210mg。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约280mg。

[0172] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.6至约0.7%w/w的化合物1的氢溴酸盐(例如,形式A);2)量为约64至约67%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的微晶纤维素;3)量为约4至约6%w/w的HPMC E5;4)量为约4至约6%w/w的低pH SSG;以及5)量为约3至约5%w/w的硬脂酸。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.65%w/w的化合物1的氢溴酸盐(例如,形式A);2)量为约65.35%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的微晶纤维素;3)量为约5%w/w的HPMC E5;4)量为约5%w/w的低pH SSG;以及5)量为约4%w/w的硬脂酸。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约70至约280mg,并且在一个实施例中,提供相当于约0.4至约1.6mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约70mg。在一个实施例中,药物组合物包含在3号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约140mg。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约210mg。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约280mg。

[0173] (c)化合物1游离碱药物组合物

[0174] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含1)化合物1:

[0175] 

1、

[0176] 2)甘露醇和淀粉的混合物、3)硬脂富马酸钠、以及4)任选地富马酸。

[0177] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.05至约4%w/w的化合物1;2)量为约90至约99.5%w/w的甘露醇和淀粉的混合物;3)量为约0.1至约5%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约0至约10%w/w的富马酸。

[0178] 在一个实施例中,化合物1是结晶化合物1。在一个实施例中,化合物1的特征在于XRPD图包含在大约14.6、18.2、和18.3°2θ处的峰。

[0179] 在一个实施例中,化合物1的量为(药物组合物总重量的)约0.05至约4%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.1至约2%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.13至约1.33%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.13至约0.27%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.27至约0.5%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.5至约0.67%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约0.67至约1.33%w/w。在一个实施例中,化合物1的量为约1.33至约2.67%w/w。

[0180] 在一个实施例中,化合物1的量为约0.05、约0.06、约0.07、约0.08、约0.09、约0.1、约0.11、约0.12、约0.13、约0.14、约0.15、约0.16、约0.17、约0.18、约0.19、约0.2、约0.25、约0.3、约0.35、约0.4、约0.45、约0.5、约0.55、约0.6、约0.65、约0.7、约0.75、约0.8、约0.85、约0.9、约0.95、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约3.6、约3.7、约3.8、约3.9、或约4%w/w。在一个实施例中,量为约0.13%w/w。在一个实施例中,量为约0.27%w/w。在一个实施例中,量为约0.5%w/w。在一个

实施例中,量为约0.67%w/w。在一个实施例中,量为约1.33%w/w。在一个实施例中,量为约2.67%w/w。

[0181] 在一个实施例中,淀粉是部分预胶化淀粉。

[0182] 在一个实施例中,甘露醇和淀粉的混合物的量为(药物组合物总重量的)约90至约99.5%w/w。在一个实施例中,甘露醇和淀粉的混合物的量为约95至约99%w/w。在一个实施例中,甘露醇和淀粉的混合物的量为约97至约99%w/w。

[0183] 在一个实施例中,甘露醇和淀粉的混合物的量为约90、约90.5、约91、约91.5、约92、约92.5、约93、约93.5、约94、约94.5、约95、约95.5、约96、约96.5、约97、约97.5、约97.6、约97.7、约97.8、约97.9、约98、约98.1、约98.2、约98.3、约98.4、约98.5、约98.6、约98.7、约98.8、约98.9、约99、或约99.5%w/w。在一个实施例中,量为约98%w/w。在一个实施例中,量为约99%w/w。在一个实施例中,量为约97.67%w/w。在一个实施例中,量为约98.5%w/w。在一个实施例中,量为约98.73%w/w。在一个实施例中,量为约98.87%w/w。

[0184] 在一个实施例中,甘露醇的量为约60至约89%w/w,并且淀粉的量为约10至约30%w/w。在一个实施例中,甘露醇的量为约77至约79%w/w,并且淀粉的量为约20%w/w。

[0185] 在一个实施例中,甘露醇的量为约60、约65、约70、约71、约72、约73、约74、约75、约76、约77、约78、约79、约80、约81、约82、约83、约84、约85、或约89%w/w。在一个实施例中,量为约78%w/w。在一个实施例中,量为约79%w/w。在一个实施例中,量为约77.67%w/w。在一个实施例中,量为约78.5%w/w。在一个实施例中,量为约78.73%w/w。在一个实施例中,量为约78.87%w/w。

[0186] 在一个实施例中,淀粉的量为约10、约15、约16、约17、约18、约19、约20、约21、约22、约23、约24、约25、或约30%w/w。在一个实施例中,量为约20%w/w。

[0187] 在一个实施例中,淀粉与甘露醇的重量比为约1:2至约1:9。在一个实施例中,淀粉与甘露醇的重量比为约1:2.5至约1:6。在一个实施例中,淀粉与甘露醇的重量比为约1:3至约1:4.5。在一个实施例中,淀粉与甘露醇的重量比为约1:3.9。

[0188] 在一个实施例中,硬脂富马酸钠的量为(药物组合物总重量的)约0.1至约5%w/w。在一个实施例中,硬脂富马酸钠的量为约0.1至约3%w/w。在一个实施例中,硬脂富马酸钠的量为约0.5至约2%w/w。

[0189] 在一个实施例中,硬脂富马酸钠的量为约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3、约3.5、约4、约4.5、或约5%w/w。在一个实施例中,硬脂富马酸钠的量为约1%w/w。

[0190] 在一个实施例中,药物组合物不含有富马酸。

[0191] 在一个实施例中,富马酸的量为(药物组合物总重量的)约0.1至约10%w/w。在一个实施例中,富马酸的量为约0.1至约6%w/w。在一个实施例中,富马酸的量为约0.5至约4%w/w。在一个实施例中,富马酸的量为约1至约3%w/w。

[0192] 在一个实施例中,富马酸的量为约0.1、约0.5、约1、约1.5、约2、约2.5、约3、约3.5、约4、约4.5、约5、约5.5、约6、约6.5、约7、约7.5、约8、约8.5、约9、约9.5、或约10%w/w。在一个实施例中,富马酸的量为约1%w/w。在一个实施例中,富马酸的量为约3%w/w。

[0193] 在一个实施例中,药物组合物的pH(例如,浆料pH)为约2.1至约8.7。在一个实施例

中,pH为约4.4至约4.8。在一个实施例中,pH为约4.5至约4.7。在一个实施例中,pH为约4.5。在一个实施例中,pH为约4.6。在一个实施例中,pH为约4.7。

[0194] 在一个实施例中,药物组合物的平均粒径为约70至约250μM。在一个实施例中,药物组合物的平均粒径为约120至约200μM。在一个实施例中,药物组合物的D10为约30至约100μM。在一个实施例中,药物组合物的D10为约60至约90μM。在一个实施例中,药物组合物的D50为约110至约280μM。在一个实施例中,药物组合物的D50为约130至约250μM。在一个实施例中,药物组合物的D90为约240至约580μM。在一个实施例中,药物组合物的D90为约350至约560μM。

[0195] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.1至约0.2%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78至约79%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.13%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78.87%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75至约300mg,并且在一个实施例中,提供约0.1至约0.4mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75mg。在一个实施例中,药物组合物包含在4号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约300mg。在一个实施例中,药物组合物包含在1号胶囊中。

[0196] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.2至约0.3%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78至约79%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.27%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78.73%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75至约300mg,并且在一个实施例中,提供约0.2至约0.8mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75mg。在一个实施例中,药物组合物包含在4号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约300mg。在一个实施例中,药物组合物包含在1号胶囊中。

[0197] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.4至约0.6%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78至约79%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.5%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约78.5%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约80至约300mg,并且在一个实施例中,提供约0.4至约1.5mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约80mg。在一个实施例中,药物组合物包含在4号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约300mg。在一个实施例中,药物组合物包含在1号胶囊中。

[0198] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.2至约1.4%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约77至约78%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1(例如,形式K);

2)量为约77.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;以及3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75至约300mg,并且在一个实施例中,提供约1至约4mg化合物1(游离碱)的剂量强度。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约75mg。在一个实施例中,药物组合物包含在4号胶囊中。在一个实施例中,药物组合物的总重量为约300mg。在一个实施例中,药物组合物包含在1号胶囊中。

[0199] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.4至约0.6%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约75至约76%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约2.5至约3.5%w/w的富马酸。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约0.5%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约75.5%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约3%w/w的富马酸。

[0200] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.2至约1.4%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约76至约77%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约0.5至约1.5%w/w的富马酸。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约76.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约1%w/w的富马酸。

[0201] 在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.2至约1.4%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约74至约75%w/w的甘露醇和量为约19至约21%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约0.5至约1.5%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约2.5至约3.5%w/w的富马酸。在一个实施例中,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含:1)量为约1.33%w/w的化合物1(例如,形式K);2)量为约74.67%w/w的甘露醇和量为约20%w/w的部分预胶化淀粉;3)量为约1%w/w的硬脂富马酸钠;以及4)量为约3%w/w的富马酸。

[0202] (d)药物组合物的其他实施例

[0203] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物可以任选地进一步包含一种或多种另外的赋形剂。另外的赋形剂包括但不限于润湿剂、增溶剂、结晶稳定剂、抗粘连剂和沉淀抑制剂。

[0204] 在一个实施例中,本文提供的药物组合物任选地进一步包含聚山梨醇酯(例如吐温80)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)、月桂基硫酸钠(SLS)、HPBCD、VitE-TPGS、HPMCAS(例如HPMCAS-LF)、HPMC(例如HPMC E3)、PVP(例如PVP VA64或PVP K30)、HPC(例如HPC EXF)和滑石中的一种或多种。

[0205] 在一个实施例中,将本文提供的药物组合物配制成胶囊。在一个实施例中,胶囊是HPMC胶囊。在一个实施例中,胶囊是明胶胶囊。

[0206] 典型地,将组合物配制用于单剂量施用。为了配制组合物,将一定重量分数的化合物以使得减轻或缓解治疗的病症的有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选择的媒介物中。适用于施用本文提供的化合物的药物载体或媒介物包括本领域技术人员已知适用于特定施用方式的任何这样的载体。

[0207] 此外,可以将化合物配制为组合物中的唯一药学活性成分,或可与其他活性成分组合。脂质体悬浮液(包括靶向组织的脂质体,如靶向肿瘤的脂质)也可以适合作为药学上

可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备。例如,可以如本领域已知的那样制备脂质体配制品。简言之,可以通过以下来形成脂质体(如多层囊泡(MLV)):在烧瓶内部干燥蛋黄磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)。添加缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的本文提供的化合物的溶液,并摇动烧瓶直到脂质膜分散。将所得的囊泡洗涤以去除未封装的化合物,离心造粒,然后重悬于PBS中。

[0208] 活性化合物以足以在对治疗的患者没有不希望的副作用的情况下发挥治疗上有用的作用的量包括在药学上可接受的载体中。治疗有效浓度可以通过在本文所述的体外和体内系统中测试化合物来根据经验确定,然后从中推断用于人的剂量。

[0209] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、组织分布、失活、代谢和排泄率,化合物的物理化学特征,剂量方案和施用量以及本领域技术人员已知的其他因素。例如,递送的量足以缓解癌症(包括实体瘤和血源性肿瘤)的一种或多种症状。

[0210] 用于肠胃外、真皮内、皮下或外用应用的溶液或悬浮液可包括以下组分中的任一种:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或其他合成溶剂;抗微生物剂,如苄醇和对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸和亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲液,如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐;以及用于调节张力的药剂,如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃、塑料或其他合适的材料制成的安瓿、笔、一次性注射器或单剂量或多剂量小瓶中。

[0211] 在化合物展现出不充分溶解性的情况下,可以使用用于使化合物增溶的方法。这样的方法是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于使用共溶剂(如二甲基亚砜(DMSO))、使用表面活性剂(如TWEEN®)、或溶解在水性碳酸氢钠中。

[0212] 在混合或添加一种或多种化合物后,所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和化合物在选择的载体或媒介物中的溶解度。有效浓度足以缓解治疗的疾病、障碍或病症的症状,并且可以根据经验确定。

[0213] 提供药物组合物以用于以含有适量的化合物或其药学上可接受的盐的单位剂型向人和动物施用,这些单位剂型如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、无菌肠胃外溶液或悬浮液、和口服溶液或悬浮液、以及油水乳液。药学治疗活性化合物及其盐以单位剂型或多剂型配制和施用。如本文所用,单位剂量形式是指适用于人和动物受试者并且如本领域已知的那样单独包装的物理离散单位。每个单位剂量含有与所需的药物载体、媒介物或稀释剂缔合的足以产生希望的治疗性效果的预定量的治疗活性化合物。单位剂量形式的实例包括安瓿和注射器以及独立包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以按其分数或倍数施用。多剂量形式是包装在单个容器中以分开的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂型。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊瓶、或品脱或加仑瓶。因此,多剂量形式是不分开包装的单位剂量的倍数。

[0214] 可以制备含有0.005%至100%范围内的活性成分的剂型或组合物(余量由无毒载体补足)。对于口服施用,通过掺入任何通常使用的赋形剂来形成药学上可接受的无毒组合物,这些赋形剂如例如药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠。这样的组合物包括溶液、悬浮液、片剂、胶囊、粉末和持续释放配制品,如但不限于植入物和微囊化递送系统、以及生物可降解的生物相容性聚合物,如胶原、乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸等。制备这些组

合物的方法是本领域技术人员已知的。

[0215] 活性化合物或药学上可接受的盐可以与保护化合物免于从体内快速消除的载体(如时间释放配制品或包衣)制备。

[0216] 这些组合物可以包括其他活性化合物以获得希望的性质的组合。本文提供的化合物或如本文所述的其药学上可接受的盐也可有利地出于治疗或预防目的与另一药理学药剂一起施用,本领域已知该药理学药剂在治疗一种或多种上文提到的疾病或医学病症(如与氧化应激相关的疾病)中具有价值。应当理解,这样的组合疗法构成本文提供的组合物和治疗方法的另外的方面。

[0217] (e)制备剂型的工艺

[0218] 本文提供的药物组合物(剂型)可以通过任何药学方法制备,但所有方法都包括使活性成分与构成一种或多种必需成分的赋形剂缔合的步骤。通常,通过以下制备组合物:将活性成分与液体赋形剂或细碎的固体赋形剂或两者均匀混合(例如,直接共混),然后(若必要)将产品成形为希望呈现的形式(例如,通过采用碾压(RC)、HSWG、压实、和/或封装工艺)。如果希望,可以通过标准水性或非水性技术来包衣片剂。

[0219] 可以通过压缩或模制(任选地与一种或多种辅助成分)制备本文提供的剂型。可以通过在合适的机器中压实呈自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备压缩片剂,该活性成分任选地与如上的赋形剂和/或表面活性剂或分散剂混合。可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备模制片剂。本文提供的剂型的封装可以使用羟丙基甲基纤维素、海藻酸钙或明胶的胶囊来进行。

[0220] 在一些实施例中,将活性成分和赋形剂直接共混并加载到例如胶囊中,或直接压制成片剂。在某些情况下,直接共混的剂型可能比压实(例如碾压)剂型更有利。在一些实施例中,直接共混剂型可能比压实(例如碾压)剂型更有利,因为直接共混工艺可能导致在机械应力(例如压实)下对降解敏感的分子稳定性更好。在一些实施例中,直接共混也有助于使活性成分的降解最小化。

[0221] 在一些实施例中,碾压工艺涉及在共混机中混合颗粒内成分,使用整粒机(comil)去团聚,并通过碾压机和磨机以生产颗粒。在碾压工艺中,压实的材料通常被研磨成更小的颗粒以便进一步加工。制造中此步骤的目的是减小材料的粒径。然后将研磨的材料与其他成分共混,然后制造最终的剂型。

[0222] 在一些实施例中,高剪切湿法制粒(HSWG)工艺涉及将颗粒内成分预共混、添加水混合、湿块化(wet massing)、流化床干燥、共研磨、最终润滑、和封装。

[0223] 对于某些活性成分,特别是对于溶解度低的化合物,将活性成分的粒径减小为细粉末以帮助提高该活性成分的溶解速率。溶解速率的增加通常是活性成分在胃肠道中被有效吸收所必需的。然而,对于直接共混并加载到胶囊上的细粉末,赋形剂应优选提供使成分适用于直接共混工艺的某些特征。这样的特征的实例包括但不限于可接受的流动特征。因此,在一个实施例中,本文提供了赋形剂的用途和包含赋形剂的组合物,这些赋形剂可以提供使所得混合物适用于直接共混工艺的特征,例如良好的流动特征。

[0224] 6.3使用方法

[0225] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,本文提供了用于在治疗多发性骨髓瘤的方法中

使用的本文提供的药物组合物,其中该方法包括向患者施用所述药物组合物。

[0226] 在一个实施例中,本文提供了预防多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,本文提供了用于在预防多发性骨髓瘤的方法中使用的本文提供的药物组合物,其中该方法包括向患者施用所述化合物。

[0227] 在一个实施例中,本文提供了管理多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,本文提供了用于在管理多发性骨髓瘤的方法中使用的本文提供的药物组合物,其中该方法包括向患者施用所述化合物。

[0228] 在一个实施例中,本文还提供了用于诱导患者的治疗性应答的方法,该治疗性应答用多发性骨髓瘤国际统一应答标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS等人International uniform response criteria for multiple myeloma[多发性骨髓瘤国际统一应答标准].Leukemia[白血病],2006;(10)10:1-7)评估,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现严格的完全应答、完全应答、或非常好的部分应答(如通过多发性骨髓瘤国际统一应答标准(IURC)确定的)的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现总生存期、无进展生存期、无事件生存期、进展时间、或无疾病生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现总生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无进展生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无事件生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现进展时间增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无疾病生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的药物组合物。

[0229] 本文还提供了治疗先前接受过多发性骨髓瘤治疗但对标准疗法无应答的患者以及先前未接受治疗的患者的方法。还涵盖治疗为治疗多发性骨髓瘤而接受过手术的患者以及未接受手术的那些患者的方法。本文还提供了治疗先前接受过移植疗法的患者以及未接受移植疗法的那些患者的方法。

[0230] 本文提供的方法包括治疗复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括预防复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括管理复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,骨髓瘤是初次、二次、三次、四次或五次复发性多发性骨髓瘤。在一个实施例中,本文提供的方法减少、维持或消除微量残留病(MRD)。在一个实施例中,本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文提供的药物组合物来治疗、预防或管理各种类型的多发性骨髓瘤,如意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(MGUS),低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤,新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险的新诊断的多发性骨髓瘤),符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤,郁积型(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险郁积型多发性骨髓瘤),活动性多发性骨髓瘤,孤立性

浆细胞瘤,髓外浆细胞瘤,浆细胞白血病,中枢神经系统多发性骨髓瘤,轻链骨髓瘤,非分泌型骨髓瘤,免疫球蛋白D骨髓瘤,和免疫球蛋白E骨髓瘤。在另一个实施例中,本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文所述的化合物来治疗、预防或管理特征在于遗传异常,如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20);)、MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32))、MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11))、或其他染色体因子(例如,缺失17p13或13号染色体;del(17/17p)、非超二倍体和增加(1q))的多发性骨髓瘤。

[0231] 在一些实施例中,这些方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为诱导疗法。在一些实施例中,这些方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为巩固疗法。在一些实施例中,这些方法包括施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为维持疗法。

[0232] 在本文所述方法的一个特定的实施例中,多发性骨髓瘤是浆细胞白血病。

[0233] 在本文所述方法的一个实施例中,多发性骨髓瘤是高风险多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,高风险多发性骨髓瘤是复发性的或难治性的。在一个实施例中,高风险多发性骨髓瘤是在首次治疗后12个月内复发的多发性骨髓瘤。在又另一实施例中,高风险多发性骨髓瘤是特征在于遗传异常(例如,del(17/17p)和t(14;16)(q32;q32)中的一种或多种)的多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,高风险多发性骨髓瘤是复发性的或对一种、两种或三种先前治疗难治。

[0234] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53突变。在一个实施例中,p53突变为Q331突变。在一个实施例中,p53突变为R273H突变。在一个实施例中,p53突变为K132突变。在一个实施例中,p53突变为K132N突变。在一个实施例中,p53突变为R337突变。在一个实施例中,p53突变为R337L突变。在一个实施例中,p53突变为W146突变。在一个实施例中,p53突变为S261突变。在一个实施例中,p53突变为S261T突变。在一个实施例中,p53突变为E286突变。在一个实施例中,p53突变为E286K突变。在一个实施例中,p53突变为R175突变。在一个实施例中,p53突变为R175H突变。在一个实施例中,p53突变为E258突变。在一个实施例中,p53突变为E258K突变。在一个实施例中,p53突变为A161突变。在一个实施例中,p53突变为A161T突变。

[0235] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53的纯合性缺失。

[0236] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53。

[0237] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种致癌驱动因子的激活。在一个实施例中,该一种或多种致癌驱动因子选自由以下组成的组:C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于FGFR3和MMset的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF、FGFR3和MMset的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB和细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D的激活。

[0238] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种染色体易位。在一个实施

例中,染色体易位是t(14;16)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;20)。在一个实施例中,染色体易位是t(4;14)。在一个实施例中,染色体易位是t(4;14)和t(14;16)。在一个实施例中,染色体易位是t(11;14)。在一个实施例中,染色体易位是t(6;20)。在一个实施例中,染色体易位是t(20;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(6;20)和t(20;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(16;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;16)和t(16;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;20)和t(11;14)。

[0239] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于Q331 p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于K132N p53突变、MAFB的激活以及t(14;20)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失,FGFR3、MMset和C-MAF的激活以及t(4;14)和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失、细胞周期蛋白D1的激活以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于R337L p53突变、细胞周期蛋白D1的激活以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于W146 p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于S261T p53突变、MAFB的激活以及t(6;20)和t(20;22)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于E286K p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于R175H p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于E258K p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)和t(16;22)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、MAFB和细胞周期蛋白D1的激活以及t(14;20)和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于A161T p53突变、细胞周期蛋白D的激活以及t(11;14)处的染色体易位。

[0240] 在本文所述方法的一些实施例中,多发性骨髓瘤是符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。在另一实施例中,多发性骨髓瘤是不符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。

[0241] 在又其他实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于初始治疗后的早期进展(例如少于12个月)。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于自体干细胞移植后的早期进展(例如少于12个月)。在另一实施例中,多发性骨髓瘤对来那度胺难治。在另一实施例中,多发性骨髓瘤对泊马度胺难治。在一些这样的实施例中,预测多发性骨髓瘤对泊马度胺难治(例如,通过分子表征)。在另一实施例中,多发性骨髓瘤是复发性的,或者对3种或更多种治疗难治,并且暴露于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥泼佐米(oprozomib)或马里佐米(marizomib))和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺(iberdomide)或阿伐度胺(avadomide)),或者对蛋白酶体抑制剂和免疫调节化合物双重难治。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤是复发性的,或者对3种或更多种既往疗法(包括例如CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如,达雷木单抗(daratumumab)或伊沙妥昔单抗(isatuximab))、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、或马里佐米)

和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺或阿伐度胺))难治,或者对蛋白酶体抑制剂或免疫调节化合物和CD38 mAb双重难治。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤是三重难治的,例如,多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥泼佐米或马里佐米)、免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺、或阿伐度胺)和一种如本文所述的其他活性剂难治。

[0242] 在某些实施例中,本文提供了在肾功能受损的患者中治疗、预防和/或管理多发性骨髓瘤(复发性/难治性多发性骨髓瘤)或其症状的方法,这些方法包括向肾功能受损的患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0243] 在某些实施例中,本文提供了在虚弱患者中治疗、预防和/或管理多发性骨髓瘤(包括复发性或难治性多发性骨髓瘤)或其症状的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的虚弱患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一些这样的实施例中,虚弱患者的特征在于不符合诱导疗法条件、或者对地塞米松治疗不耐受。在一些这样的实施例中,虚弱患者是老年人,例如,年龄超过65岁。

[0244] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中该多发性骨髓瘤为四线复发性/难治性多发性骨髓瘤。

[0245] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为诱导疗法,其中该多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0246] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括在其他疗法或移植后向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为维持疗法,其中在该其他疗法或移植之前,该多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0247] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括在其他疗法或移植后向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物作为维持疗法。在一些实施例中,在其他疗法和/或移植之前,多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。在一些实施例中,移植前的其他疗法是用化疗或化合物1进行的治疗。

[0248] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中该多发性骨髓瘤为复发性的或对一种、两种或三种先前治疗难治的高风险多发性骨髓瘤。

[0249] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,其中该多发性骨髓瘤是新诊断的不符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0250] 在某些实施例中,化合物的治疗或预防有效量为约0.01至约25mg/天、约0.01至约10mg/天、约0.01至约5mg/天、约0.01至约2mg/天、约0.01至约1mg/天、约0.01至约0.5mg/天、约0.01至约0.25mg/天、约0.1至约25mg/天、约0.1至约10mg/天、约0.1至约5mg/天、约0.1至约2mg/天、约0.1至约1mg/天、约0.1至约0.5mg/天、约0.1至约0.25mg/天、约0.5至约25mg/天、约0.5至约10mg/天、约0.5至约5mg/天、约0.5至约2mg/天、约0.5至约1mg/天、约1至约25mg/天、约1至约10mg/天、约1至约5mg/天、约1至约2.5mg/天、或约1至约2mg/天。在一个实施例中,化合物1的治疗或预防有效量为约0.1mg/天至约0.4mg/天。

[0251] 在某些实施例中,治疗或预防有效量为约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8、约9、约10、约15、约20、或约25mg/天。在一些这样的实施例中,治疗或预防有效量为约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6或约0.7mg/天。

[0252] 在一个实施例中,对于本文所述的病症,化合物1的推荐每日剂量范围在约0.1mg至约25mg/天的范围内,优选地以每天一次的单剂量或全天分剂量给予。在其他实施例中,剂量范围为约0.1至约10mg/天。每天的特定剂量包括0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、或25mg/天。每天的更特定剂量包括0.1、0.2、0.3、0.4或0.5mg/天。

[0253] 在特别的实施例中,推荐起始剂量可以为0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、或25mg/天。在另一实施例中,推荐起始剂量可以为0.1、0.2、0.3、0.4或0.5mg/天。剂量可以增加至1、2、3、4或5mg/天。

[0254] 在某些实施例中,治疗或预防有效量为约0.001至约5mg/kg/天、约0.001至约4mg/kg/天、约0.001至约3mg/kg/天、约0.001至约2mg/kg/天、约0.001至约1mg/kg/天、约0.001至约0.05mg/kg/天、约0.001至约0.04mg/kg/天、约0.001至约0.03mg/kg/天、约0.001至约0.02mg/kg/天、约0.001至约0.01mg/kg/天、或约0.001至约0.005mg/kg/天。

[0255] 施用的剂量也可以用mg/kg/天以外的单位表示。例如,肠胃外施用的剂量可以表示为mg/m^2/天。鉴于受试者的身高或体重或两者,本领域普通技术人员很容易知道如何将剂量从mg/kg/天转换为mg/m^2/天(参见www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm)。例如,65kg人的1mg/kg/天的剂量大约等于$38mg/m^2$/天。

[0256] 在某些实施例中,要用本文提供的方法中的一种治疗的患者在施用本文提供的药物组合物之前未接受过多发性骨髓瘤疗法治疗。在某些实施例中,要用本文提供的方法中的一种治疗的患者在施用本文提供的药物组合物之前接受过多发性骨髓瘤疗法治疗。在某些实施例中,要用本文提供的方法中的一种治疗的患者已经对抗多发性骨髓瘤疗法产生耐药性。在一些这样的实施例中,患者已经对一种、两种或三种抗多发性骨髓瘤疗法产生抗性,其中这些疗法选自CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如,达雷木单抗或伊沙妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、或马里佐米)和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺、或阿伐度胺)。

[0257] 本文提供的方法涵盖治疗患者,不考虑患者的年龄。在一些实施例中,受试者为18岁或更大。在其他实施例中,受试者超过18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其他实施例中,受试者小于65岁。在其他实施例中,受试者超过65岁。在一个实施例中,受试者是老年多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于65岁的受试者。在一个实施例中,受试者是老年多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于75岁的受试者。

[0258] 根据待治疗疾病的状态和受试者的状况,本文提供的药物组合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射、或植入)、吸入、经鼻、阴道、直肠、舌下、或外用(例如经皮或局部)施用途径施用。本文提供的药物组合物可以单独或与适合用于每种施用途径的药学上可接受的赋形剂、载体、辅助剂和媒介物一起配制成合适的剂量单位。

[0259] 在一个实施例中,口服施用本文提供的药物组合物。在另一实施例中,肠胃外施用

本文提供的药物组合物。在又另一实施例中,静脉内施用本文提供的药物组合物。

[0260] 本文提供的药物组合物可以以单剂量(如,例如单次推注)、或口服片剂或丸剂递送;或随时间递送,例如随时间连续输注或随时间分次推注剂量。如果需要,可以重复施用如本文所述的化合物,例如直到患者经历疾病稳定或消退,或直到患者经历疾病进展或不可接受的毒性。通过本领域已知的方法确定疾病稳定或其缺乏,这些方法如评估患者的症状,体格检查,使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的肿瘤的可视化以及其他普遍接受的评估模式。

[0261] 本文提供的药物组合物可以每天一次(QD或qd)施用,或分为多个每日剂量,如每天两次(BID或bid)、每天三次(TID或tid)和每天四次(QID或qid)施用。此外,施用可以是连续的(即,连续几天每天或每天)、间歇性的,例如,周期施用(即,包括几天、几周或几个月的无药休息)。如本文所用,术语"每天"旨在意指例如在一段时间内每天施用一次或多于一次治疗性化合物。术语"连续"旨在意指每天施用治疗性化合物,持续至少7天到52周的不间断的时间段。如本文所用,术语"间歇"或"间歇地"旨在意指以规律或不规律的间隔停止和开始。例如,本文提供的药物组合物的间歇施用是每周施用一至六天、周期施用(例如,连续两至八周每日施用,然后长达一周的休息期不施用)、或隔天施用。如本文所用,术语"循环"旨在意指每天或连续施用治疗性化合物,但有休息期。在一些这样的实施例中,每天施用一次,持续两到六天,然后休息期不施用,持续五到七天。

[0262] 在一些实施例中,施用频率在约每日剂量到约每月剂量的范围内。在某些实施例中,施用是每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每隔一天一次、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次。在一个实施例中,每天一次施用本文提供的药物组合物。在另一实施例中,每天两次施用本文提供的药物组合物。在又另一实施例中,每天三次施用本文提供的药物组合物。在仍另一实施例中,每天四次施用本文提供的药物组合物。

[0263] 在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达20天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达15天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达10天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达7天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达5天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达4天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,在治疗周期中施用治疗有效量的本文提供的药物组合物,该治疗周期包括长达3天的施用期,随后是休息期。

[0264] 在一个实施例中,治疗周期包括长达14天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达7天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达5天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达4天的施用期,随后是休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达3天的施用期,随后是休息期。

[0265] 在一个实施例中,休息期为约2天至长达约11天。在一个实施例中,休息期为约2天至长达约10天。在一个实施例中,休息期为约2天。在一个实施例中,休息期为约3天。在一个

实施例中,休息期为约4天。在一个实施例中,休息期为约5天。在一个实施例中,休息期为约6天。在另一实施例中,休息期为约7天。在另一实施例中,休息期为约8天。在另一实施例中,休息期为约9天。在另一实施例中,休息期为约10天。在另一实施例中,休息期为约11天。

[0266] 在一个实施例中,治疗周期包括长达15天的施用期,随后是约2天至长达约10天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是约2天至长达约10天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达7天的施用期,随后是约2天至长达约10天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达5天的施用期,随后是约2天至长达约10天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达3天的施用期,随后是约10天至长达约15天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达3天的施用期,随后是约3天至长达约15天的休息期。

[0267] 在一个实施例中,治疗周期包括长达15天的施用期,随后是7天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是5天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是4天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是3天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达10天的施用期,随后是2天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达7天的施用期,随后是7天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达5天的施用期,随后是5天的休息期。在一个实施例中,治疗周期包括长达3天的施用期,随后是11天的休息期。在另一实施例中,治疗周期包括长达5天的施用期,随后是9天的休息期。在另一实施例中,治疗周期包括长达5天的施用期,随后是2天的休息期。在另一实施例中,治疗周期包括长达3天的施用期,随后是4天的休息期。

[0268] 在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至5天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至21天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在7天周期的第1至5天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在7天周期的第1至7天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天和第15至24天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物(本文称为20/28给药周期)。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天和第15至18天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至7天和第15至21天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物(本文称为14/28给药周期)。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至5天和第15至19天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物(本文称为10/28给药周期)。在一个实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天和第15至17天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物(本文称为6/28给药周期)。

[0269] 在一个实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至14天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至4和8至11天施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至5和8至12天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至5和11至15天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至5、8至12和15至19天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至4、8至11和15至18天施用治疗有效量的本文提供

的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至4、8至10和15至17天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至3和8至11天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。在另一实施例中,治疗周期包括在21天周期的第1至3和11至13天施用治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0270] 本文所述的任何治疗周期可重复至少2、3、4、5、6、7、8或更多个周期。在某些情况下,本文所述的治疗周期包括1至约24个周期、约2至约16个周期或约2至约4个周期。在某些情况下,本文所述的治疗周期包括1至约4个周期。在某些实施例中,第1至4周期都是28天周期。在一些实施例中,治疗有效量的本文提供的药物组合物施用1至13个28天周期(例如约1年)。在某些情况下,循环疗法并不限于周期数,并且疗法一直持续到疾病进展。在某些情况下,周期可以包括改变本文所述的施用期和/或休息期的持续时间。

[0271] 在一个实施例中,治疗周期包括以约0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天、0.4mg/天、0.5mg/天、0.6mg/天、0.7mg/天、0.8mg/天、0.9mg/天、1.0mg/天、5.0mg/天、或10mg/天的剂量每天一次施用本文提供的药物组合物。在一个实施例中,治疗周期包括以约0.1mg/天、0.2mg/天、0.3mg/天、0.4mg/天、0.5mg/天、0.6mg/天、0.7mg/天、或0.8mg/天的剂量每天一次施用本文提供的药物组合物。在一些这样的实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至10天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、或0.5mg的剂量每天一次施用本文提供的药物组合物。在一些这样的实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至10和15至24天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、或0.5mg的剂量每天一次施用本文提供的药物组合物。在一些这样的实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至10和15至24天以约0.1mg的剂量每天一次施用本文提供的药物组合物。在其他实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、或0.5mg的剂量每天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至19天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、或0.5mg的剂量每天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至17天以约0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、或0.5mg的剂量每天两次施用本文提供的药物组合物。在其他实施例中,治疗周期包括在28天周期的第1至3和15至17天以约0.2mg的剂量每天两次施用本文提供的药物组合物。在一个这样的实施例中,在28天周期(例如在第1周期中)的第1至3天(早晨和晚上)、第14天(晚上)、第15和16天(早晨和晚上)、以及第17天(仅早晨)施用药物组合物。

[0272] 出于清楚的原因,应注意,除非另外说明,本文提到的化合物1的剂量是指呈游离碱形式的化合物1的量。在使用例如化合物1的药学上可接受的盐的情况下,需要相应地调整上面给出的量。

[0273] 6.4与第二活性剂的组合疗法

[0274] 还可以将本文提供的药物组合物与常规疗法组合或结合使用(例如,在常规疗法之前、期间或之后),该常规疗法包括但不限于手术,生物疗法(包括免疫疗法,例如使用检查点抑制剂),放射疗法,化疗,干细胞移植,细胞疗法,或目前用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的其他基于非药物的疗法。本文提供的化合物与常规疗法的组合使用可提供在某些患者中出人意料地有效的独特治疗方案。不受理论的限制,认为当与常规疗法并行给予时,本文提供的药物组合物可提供累加或协同效果。

[0275] 如本文别处所讨论的,本文涵盖降低、治疗和/或预防与常规疗法(包括但不限于

手术、化疗、放射疗法、生物疗法和免疫疗法)相关的不良或不希望的影响的方法。可以在与常规疗法相关的不良反应出现之前、期间或之后向患者施用本文提供的药物组合物和其他活性成分。

[0276] 也可以将本文提供的药物组合物与用于治疗和/或预防本文所述的多发性骨髓瘤的其他治疗剂组合或组合使用。

[0277] 在一个实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,该方法包括向患者施用本文提供的药物组合物与一种或多种第二活性剂的组合以及任选地与放射疗法、血液输注或手术的组合。

[0278] 如本文所用,术语"组合"包括多于一种疗法(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)的使用。然而,术语"组合"的使用不限制将疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)施用于患有疾病或障碍的患者的顺序。可以在向受试者施用第二疗法(例如,预防剂或治疗剂)之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周前)、与其伴随地、或继其之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周后)施用第一疗法(例如,预防剂或治疗剂,如本文提供的药物组合物)。本文还考虑了三联疗法,以及四联疗法。在一个实施例中,第二疗法是地塞米松。

[0279] 可通过相同或不同的施用途径同时或依次向患者施用本文提供的药物组合物以及一种或多种第二活性剂。用于特定活性剂的特定施用途径的适用性将取决于活性剂本身(例如,其是否可以口服施用,且在进入血流之前不分解)。

[0280] 本文提供的药物组合物的施用途径独立于第二疗法的施用途径。在一个实施例中,口服施用本文提供的药物组合物。在另一实施例中,静脉内施用本文提供的药物组合物。因此,根据这些实施例,口服或静脉内施用本文提供的药物组合物,并且可以口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、经口含化、鼻内、经脂质体、经由吸入、阴道、眼内、通过导管或支架经由局部输送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内施用或以缓慢释放剂型施用第二疗法。在一个实施例中,通过相同的施用方式(口服或通过IV)施用本文提供的药物组合物和第二疗法。在另一实施例中,通过一种施用方式(例如通过IV)施用本文提供的药物组合物,而通过另一施用方式(例如口服)施用第二药剂(抗多发性骨髓瘤药剂)。

[0281] 在一个实施例中,以约1至约1000mg、约5至约500mg、约10至约350mg、或约50至约200mg的量每天一次或两次静脉内或皮下施用第二活性剂。第二活性剂的特定量将取决于使用的特定药剂、正在治疗或管理的多发性骨髓瘤的类型、疾病的严重程度和阶段、以及并行向患者施用的本文提供的药物组合物和任何任选的另外的活性剂的量。

[0282] 一种或多种第二活性成分或药剂可以与本文提供的药物组合物一起用于本文提供的方法和组合物中。第二活性剂可以是大分子(例如蛋白质)、小分子(例如合成无机分子、有机金属分子、或有机分子)或细胞疗法(例如CAR细胞)。

[0283] 可在本文所述的方法和组合物中使用的第二活性剂的实例包括以下中的一个或多个:美法仑、长春新碱、环磷酰胺、依托泊苷、多柔比星、苯达莫司汀、奥比妥珠单抗(obinutuzmab)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥泼佐米或马里佐米)、组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如,帕比司他(panobinostat)、ACY241)、BET抑制剂(例如,

GSK525762A、OTX015、BMS-986158、TEN-010、CPI-0610、INCB54329、BAY1238097、FT-1101、ABBV-075、BI 894999、GS-5829、GSK1210151A(I-BET-151)、CPI-203、RVX-208、XD46、MS436、PFI-1、RVX2135、ZEN3365、XD14、ARV-771、MZ-1、PLX5117、4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮、EP11313和EP11336)、BCL2抑制剂(例如,维奈托克或那维托克莱克斯(navitoclax))、MCL-1抑制剂(例如,AZD5991、AMG176、MIK665、S64315或S63845)、LSD-1抑制剂(例如,ORY-1001、ORY-2001、INCB-59872、IMG-7289、TAK-418、GSK-2879552、4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟-苄腈或其盐)、皮质类固醇(例如,泼尼松)、地塞米松;抗体(例如,CS1抗体,如埃洛妥珠单抗(elotuzumab);CD38抗体,如达雷木单抗或伊沙妥昔单抗;或BCMA抗体或抗体-缀合物,如GSK2857916或BI836909)、检查点抑制剂(如本文所述)或CAR细胞(如本文所述)。

[0284] 在一个实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是地塞米松。

[0285] 在一些实施例中,在21天周期的第1和8天以4mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在21天周期的第1、4、8和11天以4mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8和15天以4mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以4mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8、15和22天以4mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、10、15和22天以4mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、3、15和17天以4mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、3、14和17天以4mg的剂量施用地塞米松。

[0286] 在一些其他实施例中,在21天周期的第1和8天以8mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在21天周期的第1、4、8和11天以8mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8和15天以8mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以8mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8、15和22天以8mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、10、15和22天以8mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、3、15和17天以8mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、3、14和17天以8mg的剂量施用地塞米松。

[0287] 在一些实施例中,在21天周期的第1和8天以10mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在21天周期的第1、4、8和11天以10mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8和15天以10mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以10mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8、15和22天以10mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、10、15和22天以10mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、3、15和17天以10mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、3、14和17天以10mg的剂量施用地塞米松。

[0288] 在一些实施例中,在21天周期的第1和8天以20mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在21天周期的第1、4、8和11天以20mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,

在28天周期的第1、8和15天以20mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以20mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8、15和22天以20mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、10、15和22天以20mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、3、15和17天以20mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、3、14和17天以20mg的剂量施用地塞米松。

[0289] 在一些实施例中,在21天周期的第1和8天以40mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在21天周期的第1、4、8和11天以40mg的剂量施用地塞米松。在一些实施例中,在28天周期的第1、8和15天以40mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、10、15和22天以40mg的剂量施用地塞米松。在一些其他实施例中,在28天周期的第1、4、8、11、15和18天以40mg的剂量施用地塞米松。在其他这样的实施例中,在28天周期的第1、8、15和22天以40mg的剂量施用地塞米松。在其他这样的实施例中,在28天周期的第1、3、15和17天以40mg的剂量施用地塞米松。在一个这样的实施例中,在第1周期的第1、3、14和17天以40mg的剂量施用地塞米松。

[0290] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是硼替佐米。在又另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是达雷木单抗。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。在一些实施例中,这些方法包括施用本文提供的药物组合物与如本文所述的蛋白酶体抑制剂、如本文所述的CD38抑制剂和如本文所述的皮质类固醇。

[0291] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是帕比司他。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0292] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是ACY241。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0293] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是长春新碱。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0294] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是环磷酰胺。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0295] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是依托泊苷。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0296] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是多柔比星。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0297] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是维奈托克。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0298] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是AMG176。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0299] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是MIK665。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0300] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是GSK525762A。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0301] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是OTX015。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0302] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是4-[2-(环丙基甲氧基)-5-(甲磺酰基)苯基]-2-甲基异喹啉-1(2H)-酮。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0303] 在另一实施例中,在本文所述的方法和组合物中与本文提供的药物组合物一起使用的第二活性剂是4-[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基]-2-氟-苄腈或其盐(例如苯磺酸盐)。在一些这样的实施例中,这些方法另外包括施用地塞米松。

[0304] 在某些实施例中,将本文提供的药物组合物与检查点抑制剂组合施用。在一个实施例中,结合本文提供的方法,将一种检查点抑制剂和本文提供的药物组合物组合使用。在另一实施例中,结合本文提供的方法,将两种检查点抑制剂和本文提供的药物组合物组合使用。在又另一实施例中,结合本文提供的方法,将三种或更多种检查点抑制剂和本文提供的药物组合物组合使用。

[0305] 如本文所用,术语“免疫检查点抑制剂”或“检查点抑制剂”是指完全或部分地减少、抑制、干扰或调节一种或多种检查点蛋白的分子。不受特定理论的限制,检查点蛋白调节T细胞的激活或功能。许多检查点蛋白是已知的,如CTLA-4及其配体CD80和CD86;以及PD-1及其配体PD-L1和PD-L2(Pardoll,Nature Reviews Cancer[自然癌症综述]2012,12,252-264)。这些蛋白质似乎负责T细胞应答的共刺激或抑制相互作用。免疫检查点蛋白似乎调节并维持自身耐受性以及生理免疫应答的持续时间和幅度。免疫检查点抑制剂包括抗体或衍生自抗体。

[0306] 在一个实施例中,检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施例中,CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于在美国专利号5,811,097、5,811,097、5,855,887、6,051,227、6,207,157、6,682,736、6,984,720、和7,605,238中描述的那些,将所有这些美国专利以其全文并入本文。在一个实施例中,抗CTLA-4抗体是曲美木单抗(也称为替西木单抗或CP-675,206)。在另一实施例中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗(也称为MDX-010或MDX-101)。伊匹单抗是与CTLA-4结合的全人单克隆IgG抗体。伊匹单抗以商品名Yervoy™出售。

[0307] 在一个实施例中,检查点抑制剂是PD-1/PD-L1抑制剂。PD-1/PD-L1抑制剂的实例包括但不限于在美国专利号7,488,802、7,943,743、8,008,449、8,168,757、8,217,149,和PCT专利申请公开号WO 2003042402、WO 2008156712、WO 2010089411、WO 2010036959、WO 2011066342、WO 2011159877、WO 2011082400和WO 2011161699中描述的那些,将所有文献以其全文并入本文。

[0308] 在一个实施例中,检查点抑制剂是PD-1抑制剂。在一个实施例中,PD-1抑制剂是抗PD-1抗体。在一个实施例中,抗PD-1抗体是BGB-A317、纳武单抗(也称为ONO-4538、BMS-936558或MDX1106)或派姆单抗(也称为MK-3475、SCH 900475或拉姆布罗力珠单抗)。在一个实施例中,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是人IgG4抗PD-1单克隆抗体,并且以商品名Opdivo™出售。在另一实施例中,抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗是人源化单克隆IgG4抗体并且以商品名Keytruda™出售。在又另一实施例中,抗PD-1抗体是人源化抗体CT-011。单

独施用CT-011在治疗急性髓系白血病(AML)复发时没有表现出应答。在又另一实施例中,抗PD-1抗体是融合蛋白AMP-224。在另一实施例中,PD-1抗体是BGB-A317。BGB-A317是单克隆抗体,其结合Fcγ受体I的能力是专门设计出来的,并且该单克隆抗体与PD-1具有独特的结合特征,具有高亲和力和优异的靶标特异性。

[0309] 在一个实施例中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体是MEDI4736(得瓦鲁单抗)。在另一实施例中,抗PD-L1抗体是BMS-936559(也称为MDX-1105-01)。在又另一实施例中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗(也称为MPDL3280A和Tecentriq®)。

[0310] 在一个实施例中,检查点抑制剂是PD-L2抑制剂。在一个实施例中,PD-L2抑制剂是抗PD-L2抗体。在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0311] 在一个实施例中,检查点抑制剂是淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抑制剂。在一个实施例中,LAG-3抑制剂是可溶性Ig融合蛋白IMP321(Brignone等人,J.Immunol.[免疫学杂志],2007,179,4202-4211)。在另一实施例中,LAG-3抑制剂是BMS-986016。

[0312] 在一个实施例中,检查点抑制剂是B7抑制剂。在一个实施例中,B7抑制剂是B7-H3抑制剂或B7-H4抑制剂。在一个实施例中,B7-H3抑制剂是抗B7-H3抗体MGA271(Loo等人,Clin.Cancer Res.[临床癌症研究],2012,3834)。

[0313] 在一个实施例中,检查点抑制剂是TIM3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)抑制剂(Fourcade等人,J.Exp.Med.[实验医学杂志],2010,207,2175-86;Sakuishi等人,J.Exp.Med.[实验医学杂志],2010,207,2187-94)。

[0314] 在一个实施例中,检查点抑制剂是OX40(CD134)激动剂。在一个实施例中,检查点抑制剂是抗OX40抗体。在一个实施例中,抗OX40抗体是抗OX-40。在另一实施例中,抗OX40抗体是MEDI6469。

[0315] 在一个实施例中,检查点抑制剂是GITR激动剂。在一个实施例中,检查点抑制剂是抗GITR抗体。在一个实施例中,抗GITR抗体是TRX518。

[0316] 在一个实施例中,检查点抑制剂是CD137激动剂。在一个实施例中,检查点抑制剂是抗CD137抗体。在一个实施例中,抗CD137抗体是乌瑞芦单抗。在另一实施例中,抗CD137抗体是PF-05082566。

[0317] 在一个实施例中,检查点抑制剂是CD40激动剂。在一个实施例中,检查点抑制剂是抗CD40抗体。在一个实施例中,抗CD40抗体是CF-870,893。

[0318] 在一个实施例中,检查点抑制剂是重组人白介素-15(rhIL-15)。

[0319] 在一个实施例中,检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一个实施例中,IDO抑制剂是INCB024360。在另一实施例中,IDO抑制剂是印朵目德(indoximod)。

[0320] 在某些实施例中,本文提供的组合疗法包括本文所述的检查点抑制剂中的两种或更多种(包括相同或不同类别的检查点抑制剂)。此外,本文所述的组合疗法可与本文所述的一种或多种第二活性剂组合使用,在适当的情况下用于治疗本文所述和本领域所理解的疾病。

[0321] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物可与在自身表面上表达一种或多种嵌合抗原受体(CAR)的一种或多种免疫细胞(例如,修饰的免疫细胞)组合使用。通常,CAR包含来自第一蛋白(例如抗原结合蛋白)的细胞外结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。

在某些实施例中,一旦细胞外结构域与靶蛋白(如肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA))结合,则经由激活免疫细胞的细胞内信号传导结构域生成信号例如以靶向并杀死表达靶蛋白的细胞。

[0322] 细胞外结构域:CAR的细胞外结构域与目的抗原结合。在某些实施例中,CAR的细胞外结构域包含与所述抗原结合的受体或受体的一部分。在某些实施例中,细胞外结构域包含或是抗体或其抗原结合部分。在特别的实施例中,细胞外结构域包含或是单链Fv(scFv)结构域。单链Fv结构域可包含例如通过柔性接头连接到V_H的V_L,其中所述V_L和V_H来自结合所述抗原的抗体。

[0323] 在某些实施例中,本文所述多肽的细胞外结构域识别的抗原是肿瘤相关抗原(TAA)或肿瘤特异性抗原(TSA)。在各种特别的实施例中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是但不限于Her2、前列腺干细胞抗原(PSCA)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、癌症抗原-125(CA-125)、CA19-9、钙网膜蛋白、MUC-1、B细胞成熟抗原(BCMA)、上皮膜蛋白(EMA)、上皮肿瘤抗原(ETA)、酪氨酸酶、黑色素瘤-24相关抗原(MAGE)、CD19、CD22、CD27、CD30、CD34、CD45、CD70、CD99、CD117、EGFRvIII(表皮生长因子变体III)、间皮素、PAP(前列腺酸性磷酸酶)、前列腺特异性蛋白(prostein)、TARP(T细胞受体γ可变阅读框架蛋白)、Trp-p8、STEAPI(前列腺六跨膜上皮抗原1)、嗜铬粒蛋白、细胞角蛋白、结蛋白、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、囊泡病液体蛋白(GCDFP-15)、HMB-45抗原、蛋白melan-A(T淋巴细胞识别的黑色素瘤抗原;MART-I)、myo-D1、肌肉特异性肌动蛋白(MSA)、神经丝、神经元特异性烯醇酶(NSE)、胎盘碱性磷酸酶、突触素(synaptophysis)、甲状腺球蛋白、甲状腺转录因子-1、丙酮酸激酶M2型同工酶(肿瘤M2-PK)的二聚体形式、异常ras蛋白或异常p53蛋白。在某些其他实施例中,CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是整合素αvβ3(CD61)、促乳素或Ral-B。

[0324] 在某些实施例中,CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是癌/睾丸(CT)抗原,例如,BAGE、CAGE、CTAGE、FATE、GAGE、HCA661、HOM-TES-85、MAGEA、MAGEB、MAGEC、NA88、NY-ESO-1、NY-SAR-35、OY-TES-1、SPANXBI、SPA17、SSX、SYCPI或TPTE。

[0325] 在某些其他实施例中,CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是碳水化合物或神经节苷脂,例如,fuc-GMI、GM2(癌胚抗原-免疫原性-1;OFA-I-1);GD2(OFA-I-2)、GM3、GD3等。

[0326] 在某些其他实施例中,CAR的细胞外结构域识别的TAA或TSA是α-辅肌动蛋白-4、Bage-1、BCR-ABL、Bcr-Abl融合蛋白、β-连环蛋白、CA 125、CA 15-3(CA 27.29\BCAA)、CA 195、CA 242、CA-50、CAM43、Casp-8、cdc27、cdk4、cdkn2a、CEA、coa-1、dek-can融合蛋白、EBNA、EF2、爱泼斯坦-巴尔二氏(Epstein Barr)病毒抗原、ETV6-AML1融合蛋白、HLA-A2、HLA-All、hsp70-2、KIAA0205、Mart2、Mum-1、Mum-2和Mum-3、新PAP、I类肌球蛋白、OS-9、pml-RARα融合蛋白、PTPRK、K-ras、N-ras、磷酸丙糖异构酶、Gage 3、Gage 4、Gage 5、Gage 6、Gage7、GnTV、Herv-K-mel、Lage-1、NA-88、NY-Eso-1/Lage-2、SP17、SSX-2、TRP2-Int2、gp100(Pmel17)、酪氨酸酶、TRP-1、TRP-2、MAGE-1、MAGE-3、RAGE、GAGE-1、GAGE-2、p15(58)、RAGE、SCP-1、Hom/Mel-40、PRAME、p53、HRas、HER-2/neu、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、人乳头瘤病毒(HPV)抗原E6和E7、TSP-180、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、nm-23H1、PSA、TAG-72-4、CA 19-9、CA 72-4、CAM 17.1、NuMa、K-ras、13-连环蛋白、Mum-1、p16、TAGE、PSMA、CT7、端粒酶、43-9F、5T4、791Tgp72、13HCG、BCA225、BTAA、CD68\KP1、CO-029、FGF-5、G250、Ga733(EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB\70K、NY-CO-1、

RCAS1、SDCCAG16、TA-90、TAAL6、TAG72、TLP或TPS。

[0327] 在各种特别的实施例中,肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原是AML相关肿瘤抗原,如S.Anguille等人,Leukemia[白血病](2012),26,2186-2196中所述。

[0328] 其他肿瘤相关和肿瘤特异性抗原对于本领域技术人员来说是已知的。

[0329] 与TSA和TAA结合的受体、抗体和scFv,以及编码它们的核苷酸序列在构建嵌合抗原受体中是有用的并且在本领域是已知的。

[0330] 在某些特别的实施例中,嵌合抗原受体的细胞外结构域识别的抗原是通常不被认为是TSA或TAA的抗原,但它仍然与肿瘤细胞或肿瘤引起的损伤相关。在某些实施例中,例如,抗原是例如生长因子、细胞因子或白介素,例如,与血管生成或血管发生相关的生长因子、细胞因子或白介素。这样的生长因子、细胞因子或白介素可包括例如,血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子(IGF)或白介素-8(IL-8)。肿瘤也会在肿瘤局部产生缺氧环境。因此,在其他特别的实施例中,抗原是缺氧相关因子,例如HIF-1α、HIF-1β、HIF-2α、HIF-2β、HIF-3α或HIF-3β。肿瘤还可以对正常组织造成局部损伤,导致释放称为损伤相关分子模式分子(DAMP,也称为警报素)的分子。因此,在某些其他特别的实施例中,抗原是DAMP,例如,热休克蛋白、染色质相关蛋白高迁移率族蛋白1(HMGB 1)、S100A8(MRP8,钙粒蛋白A)、S100A9(MRP14,钙粒蛋白B)、血清淀粉样蛋白A(SAA),或者可以是脱氧核糖核酸、三磷酸腺苷、尿酸或硫酸肝素。

[0331] 跨膜结构域:在某些实施例中,CAR的细胞外结构域通过接头、间隔子或铰链多肽序列(例如,来自CD28的序列或来自CTLA4的序列)连接到多肽的跨膜结构域。跨膜结构域可以获得自或衍生自任何跨膜蛋白的跨膜结构域,并且可以包括这样的跨膜结构域的全部或部分。在特别的实施例中,跨膜结构域可获得自或衍生自例如CD8、CD16、细胞因子受体、和白介素受体、或生长因子受体等。

[0332] 细胞内信号传导结构域:在某些实施例中,CAR的细胞内结构域是或包含在T细胞表面表达并触发所述T细胞的激活和/或增殖的蛋白质的细胞内结构域或基序。这样的结构域或基序能够传递主要抗原结合信号,该抗原结合信号是应答抗原与CAR的细胞外部分的结合的T淋巴细胞激活所必需的。典型地,此结构域或基序包含或是ITAM(基于免疫受体酪氨酸的激活基序)。适用于CAR的含ITAM的多肽包括例如,ζCD3链(CD3ζ)或其含ITAM的部分。在特别的实施例中,细胞内结构域是CD3ζ细胞内信号传导结构域。在其他特别的实施例中,细胞内结构域来自淋巴细胞受体链、TCR/CD3复合蛋白、Fe受体亚单位或IL-2受体亚单位。在某些实施例中,CAR另外包含一个或多个共刺激结构域或基序,例如,作为多肽的细胞内结构域的一部分。该一个或多个共刺激结构域或基序可以是,或可以包含共刺激CD27多肽序列、共刺激CD28多肽序列、共刺激OX40(CD134)多肽序列、共刺激4-1BB(CD137)多肽序列或共刺激诱导的T细胞共刺激(ICOS)多肽序列中的一个或多个,或其他共刺激结构域或基序,或其任何组合。

[0333] CAR还可以包含T细胞生存基序。T细胞生存基序可以是在抗原刺激后促进T淋巴细胞生存的任何多肽序列或基序。在某些实施例中,T细胞生存基序是或衍生自CD3、CD28、IL-7受体(IL-7R)的细胞内信号传导结构域、IL-12受体的细胞内信号传导结构域、IL-15受体的细胞内信号传导结构域、IL-21受体的细胞内信号传导结构域或转化生长因子β(TGFβ)受

体的细胞内信号传导结构域。

[0334] 表达CAR的修饰的免疫细胞可以是例如,T淋巴细胞(T细胞,例如CD4+T细胞或CD8+T细胞)、细胞毒性淋巴细胞(CTL)或自然杀伤(NK)细胞。在本文提供的组合物和方法中使用的T淋巴细胞可以是初始T淋巴细胞或MHC限制性T淋巴细胞。在某些实施例中,T淋巴细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)。在某些实施例中,T淋巴细胞已经从肿瘤活检中分离出来,或者已经从分离自肿瘤活检的T淋巴细胞中扩增出来。在某些其他实施例中,T细胞已经从外周血、脐带血或淋巴中分离出来,或从分离自外周血、脐带血或淋巴中的T淋巴细胞中扩增出来。用于生成表达CAR的修饰的免疫细胞的免疫细胞可以使用现有技术所接受的常规方法来分离,这些方法例如,采集血液,随后单采并任选地进行抗体介导的细胞分离或分选。

[0335] 修饰的免疫细胞优选地对将施用修饰的免疫细胞的个体是自体的。在某些其他实施例中,修饰的免疫细胞对将施用修饰的免疫细胞的个体是同种异体的。在使用同种异体的T淋巴细胞或NK细胞制备修饰的T淋巴细胞时,优选地选择将降低个体发生移植物抗宿主病(GVHD)可能性的T淋巴细胞或NK细胞。例如,在某些实施例中,选择病毒特异性T淋巴细胞来制备修饰的T淋巴细胞;预期这样的淋巴细胞与任何受体抗原结合的原生能力将大大降低,从而被任何受体抗原激活。在某些实施例中,通过向宿主共同施用一种或多种免疫抑制剂(例如环孢素、他克莫司、西罗莫司、环磷酰胺等),可减少受体介导的同种异体T淋巴细胞的排斥。

[0336] 可以使用抗CD3和CD28的抗体来扩增T淋巴细胞(例如未修饰的T淋巴细胞、或表达CD3和CD28的T淋巴细胞、或包含含有CD3ζ信号传导结构域和CD28共刺激结构域的多肽的T淋巴细胞),这些抗体例如附接至珠粒的抗体;参见例如,美国专利号5,948,893、6,534,055、6,352,694、6,692,964、6,887,466、和6,905,681。

[0337] 修饰的免疫细胞(例如修饰的T淋巴细胞)可任选地包含“自杀基因”或“安全开关”,当希望时,该“自杀基因”或“安全开关”能够杀死基本上所有的修饰的免疫细胞。例如,在某些实施例中,修饰的T淋巴细胞可包含HSV胸苷激酶基因(HSV-TK),该HSV胸苷激酶基因在与更昔洛韦(gancyclovir)接触时导致修饰的T淋巴细胞死亡。在另一实施例中,修饰的T淋巴细胞包含诱导型胱天蛋白酶,例如诱导型胱天蛋白酶9(i胱天蛋白酶9),例如胱天蛋白酶9与人FK506结合蛋白之间的融合蛋白,其允许使用特别的小分子药物进行二聚化。参见Straathof等人,Blood[血液]1 05(11):4247-4254(2005)。

[0338] 在某些实施例中,向患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者施用本文提供的药物组合物与嵌合抗原受体(CAR)T细胞的组合。在某些实施例中,组合中的CAR T细胞靶向B细胞成熟抗原(BCMA),并且在更特定的实施例中,该CAR T细胞是bb2121或bb21217。在一些实施例中,CAR-T细胞是JCARH125。

[0339] 7.实例

[0340] 通过以下非限制性实例来说明本发明的某些实施例。

[0341] 化合物1HBr配制品的开发

[0342] 7.1药物-赋形剂相容性研究

[0343] 进行二元药物-赋形剂相容性研究以鉴定用于胶囊配制品的合适赋形剂。下表列出了评估的各种功能类别的赋形剂列表。考虑稀释剂占组合物的大部分的低剂量配制品,API与稀释剂的比率为1:400;对于其他赋形剂,比率为1:50。

[0344] 表1:针对与原料药的相容性评估的样品列表

功能	赋形剂	级别	比率
API	化合物 1 HBr	NA	1
稀释剂	微晶纤维素	Avicel 102	1 : 400
	喷雾干燥的乳糖一水合物	Fast Flo 316	1 : 400
	甘露醇	Pearlitol SD100	1 : 400
	部分预胶化淀粉	Lycatab C（Starch 1500）	1 : 400
珠	糖珠（25/30）目	Suglets	1 : 400
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	Ac-di-Sol SD-711	1 : 50
	交联聚维酮/聚乙烯聚吡咯烷酮	Kollidon CL	1 : 50
	淀粉乙醇酸钠	Explotab A 型	1 : 50
	淀粉乙醇酸钠（低 pH 级）	Explotab B 型	1 : 50
粘合剂/结晶稳定剂	HPMC E5	羟丙甲纤维素 E5	1 : 50
	PVP K90	Plasdone K90	1 : 50
	HPC EXF	Klucel EXF	1 : 50
助流剂	沉淀二氧化硅	Syloid 244FP	1 : 50
	气相二氧化硅	Cabosil M5P	1 : 50
润滑剂	硬脂富马酸钠	PRUV	1 : 50
	硬脂酸	Kolliwax	1 : 50
	硬脂酸镁	Hyqual	1 : 50

[0345]

[0346] 将原料药和赋形剂以预定的比率分配,使用涡流混合器混合30秒,然后分配到所需数量的小瓶中,用于稳定性研究。将这些小瓶(敞口条件)分别暴露于50℃/0％ RH和50℃/75％ RH条件下2周和4周。将对照样品储存在5℃的冰箱中。2周后,测试选择性样品的化学降解物和手性纯度损失(S-异构体转化为R-异构体)。4周后,将显示出>3％化学降解的样品排除在测试之外。

[0347] 以下是可能限制保质期的主要降解途径:(1)水解、(2)氧化、以及(3)手性纯度损失。比较应激2周和4周后的样品与对照样品的总化学杂质和手性杂质水平,其分别如图1A和图1B中所示。

[0348] 化合物1HBr原料药:对照样品显示0.2％的化学杂质和0.3％的手性杂质。在50℃/75％ RH条件下暴露2周后,化学杂质水平增加至0.35％,并在暴露4周后增加至0.77％。在

此条件下4周后,手性杂质仅增加至0.4%。在干燥条件(50℃)下,未观察到化学杂质或手性杂质的显著变化。

[0349] 稀释剂:评估作为稀释剂或载体的微晶纤维素、甘露醇、部分预胶化淀粉和乳糖一水合物。基于化学和手性杂质水平,甘露醇是最相容的;降解曲线与原料药本身的相似。对于其余三种,淀粉比MCC更相容,其次是乳糖。在干燥条件下,淀粉显示比MCC略好的相容性,并且在50℃/75% RH下,淀粉比MCC更好。在四种稀释剂中,乳糖在化学和手性两个方面以及在50℃和50℃/75% RH两种条件下的降解均最多。总体而言,稀释剂从最相容到最不相容的顺序排列如下:甘露醇>淀粉>MCC>乳糖。

[0350] 崩解剂:交联羧甲基纤维素钠(2周和4周数据)和低pH淀粉乙醇酸钠(2周数据)表现出最佳的相容性;化学和手性杂质水平与原料药本身相似或者比原料药本身更好。在50℃/75% RH下2周后,A型淀粉乙醇酸钠展现出最低的化学相容性(6%杂质),并将其排除在进一步评估之外。交联聚维酮显示第二高水平的化学降解和最高的手性杂质。在干燥条件下,所有四种崩解剂均显示与纯原料药相似的稳定性。总体而言,崩解剂排名如下:交联羧甲基纤维素钠≈B型淀粉乙醇酸钠>交联聚维酮>>A型淀粉乙醇酸钠。

[0351] 粘合剂:在作为粘合剂和结晶稳定剂评估的聚合物中,PVP K90和HPC EXF导致手性纯度显著降低以及总相对杂质显著增加,只有HPMC E5被证明是相容的。

[0352] 助流剂/抗粘连剂:沉淀二氧化硅显示催化化学降解并且还导致手性纯度损失。然而,发现气相二氧化硅具有良好的相容性。

[0353] 润滑剂:评估的所有三种润滑剂均显示出优异的相容性,总相对杂质和手性杂质没有明显增加。特别地,与其他两种润滑剂相比,硬脂酸显示出最少的总相关杂质(化学降解物)量。

[0354] 在用于药物-赋形剂相容性研究的经评估赋形剂中,出于配制品和工艺设计考虑,基于对原料药的化学和手性降解风险的影响,9种赋形剂入围。总之,选择微晶纤维素、甘露醇、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸、HPMC E5、B型淀粉乙醇酸钠、气相二氧化硅和硬脂富马酸钠用于共混物中的进一步评估。

[0355] 7.2通过RC工艺的原型配制品开发

[0356] 使用RC工艺制造如下表中所列的原型批次。批次大小为500g。在预测的轧制力(4-4.5kN)下压实共混物,以实现约0.75的SF、1rpm的轧制速度和2mm的轧制间隙。使胶囊暴露于加速敞口条件(50℃/0%RH和50℃/75% RH)下,并在2周和4周后评估化学和手性稳定性。在此研究中,使用游离碱的HSWG配制品作为基线。

[0357] 表2:为评估化学和手性稳定性使用RC作为潜在制造平台制造的原型批次组合物

[0358]

成分	PD02-247A	PD02-247B	PD02-247C	PD02-247E	PD02-247F
	% w/w				
化合物 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
部分预胶化淀粉（Starch 1500）	0.0	20.0	20.0	20.0	0.0
微晶纤维素（Avicel PH 102）	0.0	0.0	0.0	0.0	33.0
甘露醇（Pearlitol SD100）	97.85	77.85	76.85	77.85	64.85
二氧化硅（Cab-O-Sil M5P）	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0
硬脂富马酸钠（PRUV）	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0
硬脂酸（Kolliwax）	0.0	0.0	0.0	2.0	0.0
总计（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0359] *基于0.8752的理论效力

[0360] 化学稳定性结果汇总在图2A中。配制品PD02-247B没有展现出最好的化学稳定性。然而,与配制品PD02-247A和含MCC的配制品PD02-247F相比,此配制品中淀粉的存在改善了稳定性。尽管在二元研究中胶体二氧化硅显示出优异的相容性,但含有二氧化硅的配制品PD02-247C展现了最差的化学稳定性。在所有评估的原型配制品中,使用硬脂酸作为润滑剂的配制品PD02-247E显示出显著更好的化学稳定性特性。如图2B中所示,配制品的手性稳定性特性遵循相似的趋势。选择具有甘露醇、淀粉和硬脂酸的配制品PD02-247E用于进一步评估。

[0361] 7.3针对RC工艺的先导原型配制品的选择

[0362] 评估了添加崩解剂和粘合剂对0.15％ DL的配制品(0.1mg胶囊)稳定性的影响,这可能对制粒的可靠性、稳定性和溶出度有影响。如下表所示,分别在不具有崩解剂、具有交联羧甲基纤维素钠(CCS)和具有低pH淀粉乙醇酸钠(低pH SSG)的条件下制造批次PD02-292A2、PD02-292B和PD02-292C。此外,为了评估粘合剂的影响,用HPMC E5和CCS制造配制品PD02-332。为了评估崩解剂对胶囊溶出度的影响,制备了1.5％ DL的不具有崩解剂的配制品、具有CCS的配制品以及具有CCS和HPMC E5的第三配制品(2mg胶囊)。所有这些批次均使用碾压工艺制造。将胶囊暴露于50℃/0％ RH和50℃/75％ RH敞口条件下,以进行稳定性和溶出度研究。

[0363] 表3:为评估稳定性而制造的原型批次

[0364]

批次	PD02-292A2	PD02-292B	PD02-292C	PD02-332
成分	w/w %			
化合物 1 HBr	0.15	0.15	0.15	0.15
Starch 1500	20	20	20	20
甘露醇（Pearlitol SD 100）	77.85	72.85	72.85	67.85
交联羧甲基纤维素钠（Ac-di-Sol SD-711）	0	5	0	5

[0365]

低 pH 淀粉乙醇酸钠（Explotab B 型）	0	0	5	0
HPMC E5	0	0	0	5
硬脂酸	1	1	1	1
小计	99	99	99	99
颗粒外硬脂酸	1	1	1	1
总计	100	100	100	100

[0366] 水解降解和手性降解汇总在图3A、图3B和图3C中。比较不具有任何崩解剂的配制品PD02-292A2和具有交联羧甲基纤维素钠的配制品PD02-292B,在四周的时间点时观察到相似的降解。比较具有交联羧甲基纤维素钠(CCS)的配制品PD02-292B和具有淀粉乙醇酸钠-B型(SSG)的配制品PD02-292C,具有SSG-B型的配制品展现出显著更好的稳定性特性。PD02-292C在50℃和50℃/75％ RH下的七周甚至与PD02-292B在50℃和50℃/75％ RH下的四周相当。最后,比较具有CCS的配制品PD02-292B和含有CCS和HPMC两者的配制品PD02-332,HPMC的存在在50℃和50℃/75％ RH下两周表现出相似化学和手性稳定性。

[0367] 测量选择的原型配制品的浆料pH以评估微环境pH并确认配制品中HBr盐的歧化倾向(pKa 6.62,pH_{max} 4.62)。如下表所示,配制品(PD02-292C)中的低pH SSG的存在导致最低浆料pH(4.65),其接近该盐的pH_{max}。然而,不具有崩解剂、具有CCS或CCS和HPMC E5的配制品的浆料pH为5.61或更高。

[0368] 表4:使用RC工艺的评估的原型配制品的浆料pH

[0369]

批次号	浆料pH
PD02-292A1-最终共混物(无崩解剂)	5.61
PD02-292B-最终共混物(CCS)	5.64
PD02-292C-最终共混物(SSG-B)	4.65
PD02-332-最终共混物(CCS和HPMC)	5.73

[0370] 基于水解和手性稳定性以及浆料pH,选择了含有甘露醇、淀粉、低pH SSG、HPMC E5和硬脂酸的配制品作为用于碾压工艺的先导原型配制品。

[0371] 7.4RC工艺的可制造性评估

[0372] 使用RC工艺制造如下表中所示的先导原型配制品PD02-366以评估配制品的可制

造性。理论批次大小为5kg。将所有颗粒内成分在共混机中混合,使用整粒机去团聚,并通过碾压机和磨机以生产颗粒。对于批次PD02-366,接着将大约一半经研磨的颗粒与颗粒外润滑剂混合以获得最终共混物,随后将该最终共混物封装到Vcaps Plus HPMC胶囊壳中。对于批次PD02-366A,将剩余的一半与颗粒外甘露醇和润滑剂混合以获得最终共混物,随后将该最终共混物封装到Vcaps Plus HPMC胶囊壳中。收集分层的胶囊样品用于CU测试。

[0373] 表5:为评估RC(作为潜在制造平台)而制造的原型批次

[0374]

批次号	PD02-366	PD02-366A
带状固体分数	0.67	
成分	% w/w	
化合物 1 HBr	0.163	0.138
甘露醇 (Pearlitol 100 SD)	65.84	55.77
部分预胶化淀粉 (Starch 1500)	20	16.94
B 型淀粉乙醇酸钠	5	4.24
HPMC E5	5	4.24
硬脂酸	2	1.69
颗粒外		
甘露醇 SD100	0	15.00
硬脂酸	2.00	2.00
总计	100.00	100.00

[0375] 测试具有15%颗粒外甘露醇SD100的PD02-366和PD02-366A的最终共混物的流动性。发现PD02-366和PD02-366A的FFc值分别为4.8和5.9,这表明额外的颗粒甘露醇改善了最终共混物的流动。PD02-366的浆料pH为4.54。与PD02-366(%RSD的范围为1.65%-2.84%)相比,PD02-366A的胶囊重量控制更为严格,%RSD的范围为1.17%-1.68%。

[0376] 额外颗粒配制品PD02-366A具有低AV和更严格的%RSD,这可能是由于额外颗粒(15%w/w)甘露醇100SD的掺入改善了流动性。下表指示了平均标示量(%LC)、%RSD和合格值(AV)。

[0377] 表6:原型RC批次的平均标示量(%LC)和合格值(AV)

[0378]

批次号	%标示量	重量校正的%LC	合格值	%RSD	重量校正的%RSD
PD02-366	100.7	100.4	10.8	4.5	2.2
PD02-366A	101.8	103.3	5.1	2.0	1.6

[0379] 综上所述,发现碾压工艺是一种满足药品关键质量属性的可行的制造工艺。选择PD02-366A作为碾压工艺的先导原型配制品。载药量(drug loading)可以从0.164%变化至0.653%以获得0.1-1.6mg强度的胶囊。将PD02-366A胶囊批次包装为7粒/100cc HDPE瓶和2g干燥剂,以用于ICH稳定性研究。

[0380] 7.5通过HSWG工艺的原型配制品开发

[0381] 使用高剪切湿法制粒(HSWG)工艺制造如下表所列的小规模原型批次。批次大小为500g。制造工艺由以下组成:在制粒机碗(granulator bowl)中将颗粒内成分预共混、添加水混合、湿块化、流化床干燥、共研磨、最终润滑、和封装。分别在以下储存条件下使用敞口稳定性评估这些胶囊批次的化学和手性稳定性:50℃/0% RH和50℃/75% RH,持续两周和四周。

[0382] 表7:为评估HSWG(作为潜在制造平台)而制造的小规模原型批次

[0383]

成分	PD02-248A	PD02-248B	PD02-248C	PD02-248F
	w/w %			
化合物 1 HBr*	0.15	0.15	0.15	0.15
MCC Avicel PH101	0.0	0.0	33.0	33.0
Starch 1500	20.0	20.0	0.0	0.0

[0384]

甘露醇 (Pearlitol 50C)	77.85	72.85	59.85	54.85
SSG, Explotab B 型	0.0	0.0	0.0	5.0
HPMC E5	0.0	5.0	5.0	5.0
颗粒外				
硬脂富马酸钠	2.0	2.0	2.0	2.0
总计	100	100	100	100

[0385] *基于0.8752的理论效力

[0386] 基于小规模原型稳定性研究(图4A和图4B),进行了以下观察并总结如下:比较PD02-248A和248B(具有HPMC),具有HPMC作为粘合剂的配制品大幅改善了稳定性。比较PD02-248B(具有淀粉)和PD02-248C(具有MCC),作为稀释剂的MCC提供了比具有淀粉的配制品略好的稳定性。比较PD02-248C和PD02-248F(具有SSG-B型),具有SSG-B型的配制品表现出最好的总体化学和手性稳定性特性。在初始的原型配制品筛选中,选择了甘露醇、淀粉、MCC、SSG-B型、HPMC和SSF用于进一步评估。

[0387] 7.6用于HSWG工艺的先导原型配制品的选择

[0388] 在此研究中,评估了选择的HSWG配制品中粘合剂和崩解剂的作用。制造如下表中指示的原型批次,并评估化学和手性稳定性、含量均匀性和溶出度。批次大小为3kg。制造步骤包括以下:将颗粒内赋形剂袋共混(bag blending)2分钟、在制粒机中预混合、制粒(添加水100g/min)、流化床干燥、共研磨、最终共混/润滑、并封装。

[0389] 表8:为评估稳定性而制造的原型批次

[0390]

批次号	PD02-316	PD02-315	PD02-314	PD02-324	PD02-323	PD02-328	PD02-329
	w/w %						
化合物 1 HBr	0.152	0.152	0.152	1.37	1.37	1.37	1.37
甘露醇 50C	67.848	67.848	54.85	58.63	53.63	53.63	53.63
Starch 1500	20	20	0	0	0	0	0

[0391]

MCC PH101	0	0	33	33	33	33	33
HPMC E5	5（干）	5（干）	5（干）	5（干）	5（干）	5（干）	5(溶液)
交联羧甲基纤维素钠	5	0	5	0	5	0	0
B 型 SSG	0	5	0	0	0	5	5
小计	98	98	98	98	98	98	98
颗粒外 SSF	2	2	2	2	2	2	2
总计	100	100	100	100	100	100	100

[0392] 水解降解和手性降解汇总在图5A、图5B和图5C中。如在PD02-248A中可见,不具有任何崩解剂的配制品显示更高的降解量。比较PD02-248F(SSG-B型)和PD02-314(CCS),SSG-B型再次表现出更好的稳定性。PD02-314在11天50℃/75％ RH下的降解高于PD02-248F在14天时的降解。对于PD02-315(SSG-B型)相比于PD02-316(CCS),看到了相似的观察结果,CCS导致PD02-316配制品的降解更高。再次,MCC作为稀释剂(PD02-314)提供了比具有淀粉的配制品(PD02-316)稍好的稳定性。

[0393] 为了评估硬脂酸相比于SSF作为润滑剂对选择的原型配制品稳定性的影响,制造了PD02-373和PD02-373A。批次大小为500g。制造工艺由以下组成:在制粒机碗中将颗粒内成分预共混、随后添加水混合以制粒、湿块化、流化床干燥、共研磨、润滑、并封装。下表中显示了组成。

[0394] 表9:为针对稳定性评估硬脂酸而制造的原型配制品

[0395]

批次号	PD02-373	PD02-373A
成分	量（w/w %）	
化合物 1 HBr	0.152	0.152
甘露醇 50C	55.85	55.85
MCC PH101	30	30
HPMC E5	5	5
低 pH SSG	5	5

[0396]

硬脂酸	0	4
硬脂富马酸钠	4	0
总计	100%	100%

[0397] 基于如图6A中所示的敞口稳定性数据,硬脂酸提供了可接受的化学和手性稳定性。也将PD02-373A包装为100mL HDPE瓶中7粒(具有和不具有2g干燥剂),以用于开发ICH稳定性研究。一个月和三个月的稳定性结果汇总在图6B中。该配制品在全部稳定性条件下均表现出优异的稳定性。水解降解物在40℃/75％ RH下比在25℃/60％ RH下略高。干燥剂的存在降低了25℃/60％ RH和40℃/75％ RH两种条件下的水解降解物水平。手性杂质仅在40℃/75％ RH下略微增加,并且杂质水平不受干燥剂影响。此外,已从RC工艺证明硬脂酸大幅提高配制品的稳定性。最后,硬脂酸还使盐歧化风险最小化。因此,选择硬脂酸作为润滑剂,以用于进一步评估。

[0398] 为了确定崩解剂和粘合剂对配制品溶出度的影响,使用pH 4.5的柠檬酸盐缓冲液作为介质,测试2mg胶囊(批次PD02-323、324、328和329)的体外溶出度。在T＝0时以及在经受50℃/0％ RH和50℃/75％ RH持续2周后进行溶出度测试。如图7中所示,配制品PD02-324(不具有崩解剂)显示最慢的释放,在45min时大致为80％。配制品PD02-323(CCS作为崩解剂)和PD02-328(具有SSG-B型)显示出非常相当的溶出曲线,这表明作为崩解剂,CCS与SSG-B型之间没有显著差异。作为粘合剂溶液添加的HPMC(PD02-329)改善了药物释放动力学,在45min的时间点时释放94％左右。对于所有批次,在T＝0时或在50℃/75％RH下储存2周后,均未发现溶出稳定性性能有显著差异。

[0399] 最后,测量选择的原型配制品的浆料pH以评估微环境pH并确认配制品中HBr盐的歧化倾向(pKa 6.62,pH_{max} 4.62)。如下表所示,配制品PD02-315和PD02-328中低pH SSG的存在导致浆料pH较低,分别为4.67和4.65。而不具有崩解剂或具有CCS的配制品的浆料pH高于5.4。

[0400] 表10:用HSWG工艺的评估的原型配制品的浆料pH

[0401]

批次号	浆料pH
PD02-314(MNT/ST/CCS)	5.61

PD02-315(MNT/ST/SSG-B)	4.67
PD02-316(MNT/ST/CCS)	5.58
PD02-323(MNT/ST/CCS)	5.66
PD02-324(MNT/MCC)	5.44
PD02-328(MNT/MCC/SSG-B)	4.65
PD02-373A(MNT/MCC/SSG-B)	4.52

[0402] 基于水解和手性稳定性、溶出性能、以及浆料pH,选择含有甘露醇、MCC、低pH SSG、HPMC和硬脂酸的配制品作为用于HSWG工艺的先导原型配制品。

[0403] 7.7HSWG工艺的可制造性评估

[0404] 除了评价稳定性和溶出度外,还对批次PD02-314、PD02-315、PD02-316、PD02-323、PD02-324、PD02-328和PD02-329的颗粒特性和胶囊重量可变性进行了表征。针对测定,评估了批次PD02-314、316、328和329的胶囊。

[0405] 下表中显示了最终共混物的物理属性,如粒径、体积和振实密度以及工艺中胶囊重量%RSD。所有批次均表现出良好的颗粒生长,最终共混物的D_{50}在120与250μm之间变化。所有颗粒均表现出良好的流动性(豪斯纳比将小于1.29),并且同样表现出良好的胶囊重量控制。总体而言,工艺中胶囊重量RSD小于1.5%。选择批次(PD02-314、316、328和329)的效力值是可接受的并且在96.9%-103.0%的范围内。

[0406] 表11:原型HSWG批次的最终共混物的粒度分布、密度和工艺中重量变异(%RSD)

[0407]

批次号	平均粒径(μm)	D10(μm)	D50(μm)	D90(μm)	BD(g/mL)	TD(g/mL)	工艺中重量%RSD
PD02-314	115.2	约 80	约 150	约 280	0.47	0.60	0.96-1.46
PD02-315	210.4	约 80	约 200	约 600	0.61	0.77	0.99-1.10
PD02-316	149.3	约 50	约 150	约 450	0.56	0.72	1.18-1.46
PD02-323	116.6	约 80	约 120	约 280	0.54	0.66	0.47-0.61
PD02-324	218.8	约 100	约 250	约 550	0.59	0.70	0.38-0.47
PD02-328	144.7	约 80	约 150	约 350	0.56	0.67	0.43-0.67
PD02-329	229.7	约 80	约 200	约 650	0.57	0.71	0.43-0.58

[0408]

[0409] 综上所述,基于可接受的敞口稳定性和快速溶出释放曲线、以及以上展示的可接受的测定数据,发现HSWG工艺是一种满足药品的关键质量属性的可行的制造工艺。

[0410] 7.8化合物1HBr配制品的赋形剂范围研究

[0411] 为了鉴定用于关键研究的化合物1HBr药品的定量组成,确定了选择的颗粒内赋形剂的水平对胶囊的可制造性和质量属性的影响。研究设计由2^3个全因子DoE和2个中心点批次构成,如下表所示。研究中的三个变量是MCC、HPMC和SSG水平。将API水平固定在0.653% w/w以通过改变填充重量获得胶囊强度(0.4-1.6mg)。在此研究中,还将颗粒外硬脂酸水平

固定在4%w/w。将甘露醇水平调节至加起来达到100%。

[0412] 表12:赋形剂范围研究的研究设计

[0413]

MCC PH101	HPMC E5	B 型 SSG	甘露醇 50C	硬脂酸	化合物 1 HBr	总计	批次号
w/w %							
10	3	3	79.347	4	0.653	100	PD02-401
30	7	7	51.347	4	0.653	100	PD02-402
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-403
30	3	3	59.347	4	0.653	100	PD02-404
10	7	3	75.347	4	0.653	100	PD02-405
30	7	3	55.347	4	0.653	100	PD02-406

[0414]

10	3	7	75.347	4	0.653	100	PD02-407
30	3	7	55.347	4	0.653	100	PD02-408
10	7	7	71.347	4	0.653	100	PD02-409
20	5	5	65.347	4	0.653	100	PD02-410

[0415] 下表中列出了经研磨的颗粒的粒度分布以及最终共混物的堆密度和振实密度。通常,含有较高比例的HPMC作为粘合剂的批次会导致颗粒的平均粒径较大;而含有最高水平的MCC和最低水平的HPMC的组合的批次分别具有最低的平均粒径(PD02-404和PD02-408)。趋势分析表明,所有评估的变量均对颗粒的物理特性产生了统计上显著的影响,其中MCC和HPMC的p值分别为0.00038和0.00302。对于单独的组分,MCC的水平与PSD和密度呈负相关,其中发现增加MCC水平产生了密度较低的较小颗粒。相反,随着HPMC水平增加,对密度和PSD建立了正相关。类似地,研究的SSG水平对PSD没有实质性影响,但对密度有,P值为0.026。

[0416] 表13:经研磨的颗粒的粒度分布和最终共混物的密度

[0417]

批次号	平均粒径（μm）	D10（μm）	D50（μm）	D90（μm）	BD（g/mL）	TD（g/mL）
PD02-401	178.5	约 50	约 200	约 480	0.63	0.82
PD02-402	157.1	约 75	约 190	约 380	0.50	0.61
PD02-403	160.9	约 50	约 200	约 400	0.56	0.68
PD02-404	109.4	约 50	约 120	约 280	0.53	0.67
PD02-405	213.6	约 80	约 250	约 550	0.59	0.75
PD02-406	168.6	约 100	约 220	约 380	0.54	0.66
PD02-407	109.3	约 30	约 100	约 320	0.57	0.71
PD02-408	109.9	约 50	约 140	约 280	0.50	0.64
PD02-409	234.4	约 90	约 250	约 650	0.59	0.80
PD02-410	159.4	约 80	约 180	约 400	0.54	0.67

[0418] 选择的最终共混物的粘附评估表明,在封装工艺中,最终共混物粘附到捣固销面上的倾向低。

[0419] 使用环剪切单元测试仪(ring shear cell tester)对所有批次的最终共混物进行流动评估。流动数据表明所有批次都符合自由流动方案(ffc>10)。预计粉末流动对胶囊重量可变性的影响非常小。

[0420] 为了确认配制品中盐歧化为游离碱的风险,测量了最终共混物的浆料pH。所有共混物的浆料pH的范围为4.43至4.72。理论上,在配制品的微环境pH范围为4.43-4.72时,歧化程度可为约1%(API pKa为6.62)。

[0421] 为了评估制粒的均质性,对所选择批次的经研磨颗粒进行了筛切测定(sieve cut assay)。测试批次的平均筛切测定值在约93%-98%之间变化,并且RSD小于15%。根据结果,测试的颗粒表现出可接受的均质性,并且CU风险被认为是低的。

[0422] 在封装工艺期间在规律的时间间隔取样胶囊,以用于分层含量均匀性测试。所有批次均展现出良好的胶囊重量控制;这些批次的平均胶囊重量在100%±1%的范围内,并且%RSD在0.95%与2.45%之间变化。所有批次均展现出可接受的含量均匀性;平均CU值在100%±2%的范围内变化,RSD为4.7%或更低,并且除批次PD02-405(AV 11.4,RSD4.7%)外,AV值小于7。所有批次的单独胶囊效力在93%-107%内变化。批次PD02-405的高CU可变性可归因于其相对较高的重量可变性(RSD2.45%)。重量校正后,CU RSD值从4.7%降低至3%。封装参数的优化将进一步改善胶囊重量的可变性,并从而改善CU的可变性。趋势分析表明,配制品变量(MCC、HPMC或SSG的水平)不显著影响重量校正的CU平均值和RSD。

[0423] 使用USP II型溶出设备在50rpm下在pH 4.5(介质体积500mL)下评估批次PD02-403、406、407的1.6mg胶囊的溶出性能。结果(图8)显示三个批次的溶出曲线相似,但当与其他两个批次相比时,具有最低MCC和HPMC水平以及最高的低pH SSG水平的极端批次PD02-407展现出总体更快的溶出。

[0424] 在50℃/0% RH和50℃/75% RH下进行了两周敞口加速稳定性研究以评估配制品

变量对化学和手性稳定性的影响。评估了三个批次:PD02-401、402、403。数据表明此研究中评估的赋形剂水平范围不影响配制品的化学或手性稳定性。

[0425] 赋形剂范围DoE研究表明此研究中评估的赋形剂水平对产品质量属性(如CU、溶出度、以及化学和手性稳定性)没有任何实际影响。中心点批次被可重复地制造,并展现出良好的稳定性和溶出曲线。基于这些观察,提出了将下表中列出的中心点配制品作为人生物利用度(BA)研究的药品。原料药水平可在0.164%与0.653%之间变化,并且将相应调节甘露醇水平。可以通过在70-280mg之间改变胶囊填充重量来实现0.1mg至1.6mg的可能的胶囊强度。

[0426] 表14:针对人BA研究基于赋形剂范围DoE研究选择通过HSWG工艺的优化的配制品组成的选择

[0427]

成分	量(w/w %)	
	0.164% DL	0.653% DL
化合物 1 HBr	0.164	0.653
甘露醇 50C	65.836	65.347
MCC PH101	20	20
HPMC E5	5	5
低 pH SSG	5	5
硬脂酸	4	4
总计	100%	100%
可能的剂量强度(mg)	0.1 至 0.4	0.4 至 1.6
填充重量(mg)	70 - 280	70 - 280

[0428] 7.9制造工艺的描述

[0429] 根据材料清单分配颗粒内成分API、甘露醇、MCC、低pH SSG和HPMC,并将其加载到制粒机碗中。将材料干燥混合并通过将预定量的水添加到制粒机碗中的粉末床上制粒。然后将湿颗粒输送至流化床干燥器,并在预设的入口空气温度下干燥。调节入口空气体积以维持可接受的流化床高度。使干燥的颗粒通过整粒机,并将经研磨的颗粒与预筛的硬脂酸在箱式共混机中进一步混合以获得最终共混物。然后将最终共混物以预定的填充重量填充到Vcaps Plus HPMC胶囊壳中。最后对胶囊进行除尘和重量分选。

[0430] 化合物1游离碱配制品的开发

[0431] 以下的化合物1游离碱配制品先前描述于美国申请号16/737,721中,将其全部内容通过引用并入本文。为了方便参考,这些配制品在下文中在一些实施例中被称为具有富马酸(FA)的直接共混(DB)游离碱(FB)配制品。

[0432] 表15:通过直接共混工艺得到的0.13%、0.5%和1% DL的游离碱配制品组成

[0433]

成分	0.1 mg % w/w	0.5 mg % w/w	2 mg % w/w
化合物 1	0.133	0.5	1.0
二甲基甲硅烷基化硅石（Aerosil R972）	0.5		
胶体二氧化硅（Aerosil 200 Pharma）		1.0	2.0
甘露醇（Pearlitol 200 SD）	92.37	91.5	90.0
药物级富马酸（粉末）	3.0	3.0	3.0
硬脂酸（Hystrene 5016 Veg）	4.0	4.0	4.0
总填充重量	100.00	100.00	100.00

[0434] ICH稳定性研究结合ASAP建模表明当包装在具有2g干燥剂的HDPE瓶中时,通过直接共混工艺制造的游离碱配制品的0.1和0.5mg胶囊均具有可接受的稳定性。令人惊讶的是,具有较高DL以及较高Aerosil 200水平(作为抗粘连剂(或助流剂))的2mg强度胶囊表现出最差的稳定性。此观察与直觉相反,并且似乎是由配制品中的Aerosil水平造成的。此外,0.1mg胶囊中使用的Aerosil级别不具有全球市场可接受性。

[0435] 进行了几项研究以评估赋形剂或它们的水平对产品质量(稳定性、溶出度等)或可制造性(例如粘附性)的影响,并鉴定潜在的替代性赋形剂。

[0436] 7.10评估胶体二氧化硅的影响

[0437] 为了评估从配制品中去除Aerosil的可行性,评估了不具有Aerosil的批次的可制造性。在配制品中不存在Aerosil的情况下,在封装工艺期间观察到粉末粘附在捣固销上,并且胶囊测定低。在加速敞口研究中,替代性抗粘连剂Cab-O-Sil M5P没有改善稳定性特性。

[0438] 7.11评估替代性润滑剂

[0439] 为了减轻不具有Aerosil的配制品的潜在粘附问题,评估了具有更高效的润滑剂(如SSF和硬脂酸镁)的配制品的可制造性。作为替代,使用压实模拟器进行具有4% SA、4% SSF或2％硬脂酸镁的最高(2.56％w/w)预计载药量的配制品的粘附评估。还评估了更高水平的SA(8％w/w)。下表中指示了组成。

[0440] 表16:通过直接共混工艺得到的具有富马酸的原型游离碱配制品-评估替代性润滑剂的粘附潜力

[0441]

批次号	PD01-408-A	PD01-408-B	PD01-408-C	PD01-408-D
成分	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
化合物 1	2.56	2.56	2.56	2.56
甘露醇（Pearlitol 200 SD）	90.44	86.44	90.44	92.44
药物级富马酸（粉末）	3.00	3.00	3.00	3.00
硬脂酸（Hystrene 5016 Veg 级）	4	8		
硬脂富马酸钠（PRUV）			4	
硬脂酸镁（Hyqual Veg 级）				2
总计	100.00	100.00	100.00	100.00

[0442] 为了评估粘附/成膜潜力,在每个压实力(100N、500N和2500N)下使用9mm平面工具连续制作10个压块。在放大镜下检查冲头表面(punch face),并基于以下标准针对成膜或粘附性进行等级排序:无雾感,看起来基本干净(等级0);轻尘(极轻微的雾感/粉末,强烈反射)(等级1);轻雾感(轻微漫反射)(等级2);中雾感(尤其是漫反射和减少反射)(等级3);重雾感(有效地无光反射)(等级4);轻度蜡质堆积(<1mm^2)(等级5);中度蜡质堆积(1-2mm^2)(等级6);多个凹陷区域的广泛蜡质堆积(等级7);堆积覆盖大部分凹陷(等级8);凹陷不可见(等级9);粘附影响片重(等级10)。粘附/成膜观察的排序汇总在下表中。结果表明4%的SSF似乎仅略好于其他三种组合物。

[0443] 表17:使用原型配制品在压实10个连续压块后的粘附/成膜趋势汇总

[0444]

力（牛顿）	PD01-408-A（4% SA）	PD01-408-B（8% SA）	PD01-408-C（4% SSF）	PD01-408-D（2%硬脂酸 Mg）
100	3 或 4	1 或 2	1	1 或 2
500	4	3	2 或 3	3 或 4
2500	6	6	5	5 或 6

[0445] 在敞口加速稳定性研究中,通过直接共混工艺制造的具有SSF(PD01-405A)或硬脂酸Mg(PD01-405B)的原型配制品的0.1mg强度胶囊表现出比具有Aerosil 972的0.1mg直接共混胶囊(Cap-16)更好的稳定性。然而,如前所述,后面的配制品和0.5mg具有Aerosil 200的直接共混胶囊在包装配置中具有良好的稳定性。稳定性结果表明,在使用适当的包装配置的情况下,这三种润滑剂中的任一种都可以用于直接共混配制品。

[0446] 表18:使用替代性润滑剂通过DB工艺得到的0.14% DL的原型游离碱配制品(PD01-405-A/B)

[0447]

批次号	PD01-405-A	PD01-405-B	Cap-16	
成分	% w/w	% w/w	% w/w	
化合物 1	0.14	0.14	0.13	
甘露醇（Pearlitol 200 SD）			91.87	
甘露醇（Pearlitol Flash）*		92.86	94.86	

[0448]

药物级富马酸（粉末）	3.00	3.00	3.00
二甲基甲硅烷基化硅石（Aerosil® R972）			2.00
硬脂酸（Hystrene 5016 Veg 级）			3.00
硬脂富马酸钠（PRUV）	4.000		
硬脂酸镁（Hyqual Veg 级）		2.00	
总计	100.00	100.00	100.00

[0449] *Pearlitol Flash是甘露醇和预胶化淀粉(约80%-20%w/w)的共加工混合物。

[0450] 7.12评估酸化剂的水平

[0451] 使用干共混工艺制造具有不同水平(0-4%w/w)的FA的原型游离碱配制品。下表中列出了配制品组成。这些配制品含有Pearlitol flash作为稀释剂并且不含Aerosil。配制品的浆料pH的范围为4.3(0% FA时)至2.2(4% FA时)。在加速敞口研究中,即使在高温和高湿度条件下,含有高达3% FA的配制品的总体稳定性也优于直接共混的游离碱配制品Cap-16。下表中显示了组成。

[0452] 表19:通过直接共混制造的原型游离碱配制品-评估FA水平

[0453]

批次号	PD01-403-A	PD01-403-B	PD01-403-C	PD01-403-D	PD01-403-E	PD01-403-F
成分	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
化合物 1	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133	0.133
甘露醇（Pearlitol Flash）*	95.867	95.367	94.867	93.867	92.867	91.867
药物级富马酸（粉末）		0.500	1.000	2.000	3.000	4.000
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0454] *Pearlitol Flash是甘露醇和预胶化淀粉(约80%-20%w/w)的共加工混合物。

[0455] 7.13评估替代性稀释剂

[0456] 在临床批次制造期间,由于CU的变化,发现DB工艺不稳健,尤其是对于低载药量(0.13%w/w)批次。考虑到直接共混工艺制造低剂量产品的固有CU风险,评估了一种或多种替代性制造平台(如HSWG、FBG、RC)以减轻潜在的CU风险。

[0457] 评估了有利于制造工艺的替代性稀释剂,如甘露醇、MCC、淀粉、共加工的甘露醇/淀粉组合(Pearlitol flash)。下表中列出了评估的配制品组成。使用直接压实工艺制造具有Pearlitol flash的批次PD01-403A,而通过HSWG工艺制造含有甘露醇50C、MCC PH101和预胶化淀粉的批次PD01-596。尽管制造工艺、稀释剂以及甚至润滑剂不同,但两种配制品均表现出良好的稳定性。

[0458] 表20:通过直接共混和HSWG工艺制造的原型游离碱组合物-评估替代性稀释剂

[0459]

批次号	PD01-403-A	PD01-596
成分	% w/w	% w/w
化合物 1	0.133	0.14
甘露醇（Pearlitol 50C）		56.86
甘露醇（Pearlitol Flash）*	95.867	
微晶纤维素（Avicel PH 101）		20.00
部分预胶化淀粉（淀粉-1500）		20.00
硬脂酸（Hystrene 5016 Veg）	4.000	
硬脂富马酸钠（PRUV）		3.00
总计	100.00	100.00

[0460] *Pearlitol Flash是甘露醇和预胶化淀粉(约80%-20%w/w)的共加工混合物。

[0461] 评估含有MCC的批次PD01-596的体外溶出度。在pH 2.0的介质中,药物释放不完全,对于初始胶囊样品以及在40℃/75% RH下储存三个月后,在60分钟时仅释放约85%至90%。含有MCC的配制品的不完全释放药物可能潜在地影响生物性能。

[0462] 7.14评估作为崩解剂的SSG

[0463] 为了减少含有MCC的配制品的不完全溶解,评估了SSG作为崩解剂对胶囊溶出度的影响,因为它与化合物1游离碱相容。下表显示了此研究中评估的四种配制品的组成。分别制造了不具有SSG、仅具有颗粒外SSG、具有颗粒内和颗粒外SSG两者、以及仅具有颗粒内SSG的批次PD01-597、597A、660和660A。载药量为2.72%以获得2mg强度的胶囊,以用于溶出研究。所有批次均通过HSWG工艺制造。

[0464] 表21:通过HSWG工艺制造的原型游离碱配制品-评估崩解剂的影响

[0465]

批次号	PD01-597	PD01-597-A	PD01-660	PD01-660-A
成分	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
颗粒内赋形剂				
化合物 1	2.72	2.72	2.77	2.77
甘露醇（Pearlitol 50C）	54.28	44.28	51.23	53.23
部分预胶化淀粉（Starch 1500）	20.00	20.00	20.00	20.00
微晶纤维素（Avicel MCC，PH-101）	20.00	20.00	20.00	20.00
淀粉乙醇酸钠（Explotab®）			3.00	3.00
颗粒外赋形剂				
淀粉乙醇酸钠（Explotab®）		10.00	2.00	
硬脂富马酸钠（PRUV）	3.00	3.00	1.00	1.00
总计	100.00	100.00	100.00	100.00

[0466] 图9中显示了所有四个批次在pH 2介质中的溶出曲线。不具有SSG的批次(PD0-597)的溶出不完全,60分钟时间点的总体释放仅为约80％。仅掺入颗粒外SSG并未改善溶出曲线(PD01-597A)。相比之下,仅添加颗粒内SSG(PD01-660A)以及添加颗粒内和颗粒外SSG两者(PD01-660)均显著改善了释放率;60分钟时的总体释放约为93％。结果表明如果要开发含有MCC的配制品,可以至少颗粒内添加SSG以改善溶出曲线。

[0467] 7.15制造工艺开发

[0468] 为了鉴定不仅可放大、而且还必须保留药品的所有关键质量属性的合适的制造工艺,评估了不同的制造平台,即直接共混、碾压和高剪切湿法制粒。如图10A中所示,当与RC工艺相比时,对于HSWG/FBD和DB工艺,发现每种工艺使用相同组成(见下表)的游离碱配制品的化学和手性稳定性显著更好。当与DB或RC工艺相比时,使用HSWG/FBD工艺可以实现可制造性(高测定回收和严格的CU控制)。如图10B中所示,当使用HSWG/FBD工艺制造时,载药量更高的配制品(见下表)的体外溶出更好且完全。制造平台的总体等级排序为HSWG/FBD>DB>RC。

[0469] 表22:用于DB/RC/HSWG工艺评估的游离碱配制品组成

[0470]

HSWG批次号	PD01-511	PD01-599
RC批次号	PD01-521A/B	PD01-522 A/B
DB批次号	PD01-521C	PD01-522 C
成分	量(%w/w)	量(%w/w)
化合物1	0.13	2.7
甘露醇	76.87	74.3
淀粉	20	20
SSF	3	3

总计	100	100

[0471] A＝低作用力,B＝高作用力

[0472] 7.16赋形剂范围发现研究

[0473] 如上所讨论,将高剪切湿法制粒(HSWG)和流化床干燥(FBD)的组合鉴定为化合物1胶囊的可行制造工艺。配制品中的载药量范围大约为0.13至2.7％w/w以实现0.1mg至10mg胶囊强度的预期剂量范围,其中胶囊尺寸不大于0号。

[0474] 为了优化用于HSWG/FBD工艺的配制品,进一步评估了批次大小为3kg的由MNT/淀粉/SSF构成的原型配制品和MNT/淀粉/MCC/SSF配制品。还评估了如制粒流体的类型(水或15％淀粉浆料)、制粒流体水平、喷雾速率和湿块化时间等因素。在最终共混期间,将所有评估的配制品的SSF(润滑剂)水平保持恒定在1％。获得的颗粒具有良好的质量和良好的流动性,这进而导致胶囊具有严格的重量可变性。在封装期间,未观察到粘附在捣固销表面。两种配制品(MNT/淀粉和MNT/淀粉/MCC)均产生良好的CU;然而,制造的批次的平均标示量值高约5％-8％。在T＝0时,MNT/淀粉配制品的溶出比含有MCC的配制品快。敞口稳定性研究表明两种评估的配制品都具有良好的化学和手性稳定性。喷洒水或淀粉浆料对获得的颗粒也没有影响。从初步结果发现MCC对制粒生长或控制制粒终点并不重要。此外,它对体外溶出性能具有负面影响。基于以上发现,选择基于MNT/淀粉/SSF的配制品作为HSWG/FBD工艺的先导原型配制品。

[0475] 为了鉴定通过HSWG工艺的基于MNT/淀粉/SSF的配制品的定量组成,评估了赋形剂水平对产品质量属性的影响。下表中列出了详细的赋形剂范围研究组成。使用HSWG/FBD工艺以3kg的规模制造批次,其中喷洒水作为制粒流体。

[0476] 表23:用于HSWG工艺的赋形剂范围研究的配制品组成

[0477]

批次号	PD01-692	PD01-693	PD01-696	PD01-697	PD01-701	PD01-702
成分	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
颗粒内赋形剂						
化合物 1	0.133	0.133	0.667	0.667	2.667	2.667
甘露醇（Pearlitol 50C）	88.867	68.867	78.333	78.333	66.333	86.333
部分预胶化淀粉（Starch 1500）	10.00	30.00	20.00	20.00	30.00	10.00
纯化水*	18.65	30.67	27.84	26.50	32.46	15.22
颗粒外赋形剂						

[0478]

硬脂富马酸钠（PRUV）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0479] *干燥后去除纯化水

[0480] 发现获得的颗粒具有良好的质量,其中流动特性在容易流动与自由流动之间的范围内。下表中列出了最终共混物的物理表征汇总。

[0481] 表24:使用最终共混物的赋形剂范围DoE配制品的物理表征汇总

[0482]

批次号	平均粒径(μm)	D10	D50	D90	BD (g/mL)	TD (g/mL)
PD01-692	144.6	约 NMT 75 μm	约 165 μm	约 NMT 375 μm	0.63	0.83
PD01-693	175.8	约 NMT 87 μm	约 212 μm	约 NMT 430 μm	0.65	0.87
PD01-697	173.7	约 NMT 60 μm	约 230 μm	约 NMT 430 μm	0.62	0.86
PD01-696	193.9	约 NMT 90 μm	约 245 μm	约 NMT 490 μm	0.63	0.88
PD01-701	197.4	约 NMT 88 μm	约 200 μm	约 NMT 560 μm	0.64	0.87
PD01-702	125.6	约 NMT 70 μm	约 135 μm	约 NMT 350 μm	0.63	0.83

[0483] 所有批次的封装均产生对胶囊重量严格控制的胶囊。如下表中所列,所有调查批次的CU平均值略高(101.6%-104.3%),尽管CU RSD是严格的,并且所有AV值都在可接受的范围内。

[0484] 表25:配制品范围DoE批次的含量均匀性汇总

[0485]

剂量(mg)	0.1		0.5		2	
批次号	PD01-692	PD01-693	PD01-697	PD01-696	PD01-701	PD01-702
平均值	101.6	103.1	104.3	104.2	103.0	101.8
%RSD	2.6	1.7	1.1	1.2	1.9	2.0

[0486]

标准偏差	2.6	1.7	1.2	1.2	1.9	2.1
AV	6.3	5.8	5.7	5.7	6.1	5.2

[0487] 如图11中所示,所有制造的批次在pH 2.0(T=0)下的溶出释放也展现出快速且完全的释放曲线。在70℃/0% RH和60℃/75% RH下的敞口化学(图12A)和手性(图12B)稳定性分别展示了储存3天和7天后的稳定药品。此外,药品的稳定性与载药量呈线性关系,其中DL更高的配制品表现出更好的化学和手性稳定性。然而,具有30%w/w淀粉的0.13% DL批

次展示出相对较高水平的RRT 0.41杂质特性。

[0488] 从赋形剂范围DoE研究可以推断,没有一个评估的参数对产品属性(CU、溶出度和RI/手性稳定性)表现出任何显著的影响;然而,当与具有20%w/w或30%w/w淀粉的批次相比时,具有10%淀粉的批次提供了窄的制粒终点窗口。基于这些观察,选择了具有20%淀粉的配制品用于进一步开发。

[0489] 7.17游离碱配制品组成

[0490] 基于原型配制品筛选和配制品范围发现研究,选择由甘露醇-淀粉-SSF构成的组合物用于进一步研究,其中0.13%、0.26%、0.5%和1.33%的DL可得到不同的剂量强度,例如如下表中所列。

[0491] 表26:载药量为0.13%、0.27%、0.5%和1.33%的化合物1的单位配方

[0492]

颗粒内成分	% w/w		% w/w		% w/w		% w/w	
化合物 1	0.13		0.27		0.5		1.33	
甘露醇 50C	78.87		78.73		78.50		77.67	
部分预胶化淀粉 (Starch 1500)	20.00		20.00		20.00		20.00	
纯化水	Q. S		Q. S		Q. S		Q. S	
颗粒外成分	% w/w		% w/w		% w/w		% w/w	
硬脂富马酸钠 (Pruv)	1.00		1.00		1.00		1.00	
总共 (% w/w)	100.00		100.00		100.00		100.00	
总胶囊填充重量 (mg)	75	300	75	300	80	300	75	300

[0493]

剂量强度 (mg)	0.1	0.4	0.2	0.8	0.4	1.5	1.0	4.0
HPMC Vcaps Plus 胶囊壳	4	1	4	1	4	1	4	1

[0494] *干燥后去除纯化水

[0495] 7.18多介质溶出研究

[0496] 研究的目标是开发一种体外预测工具,该工具可以通过配制品组分(为了方便参考,下文称为HSWG游离碱配制品)及其制造工艺相比于使用直接混合(DB)工艺制造的游离碱配制品的变化预测体内性能。在pH 2.0、4.5和6.8下进行体外多介质溶出研究。

[0497] 为了评估多介质溶出介质的影响,评估了2mg的剂量强度。图13中展示了此研究的结果。在pH 2.0下,发现DB和HSWG游离碱配制品两者具有可比性,而当pH移至4.5和6.8时,发现HSWG游离碱配制品的溶出曲线与DB配制品相比更慢。

[0498] 还进行了两阶段溶出测试以评估生理pH从胃中的1.2(0至30分钟)转变到肠中的6.8(30至90分钟)后的沉淀风险。评估了0.5mg剂量的DB和HSWG游离碱配制品两者的胶囊。基于如图14中所示的两阶段溶出测试的结果,可以推断出沉淀的风险预计较低。

[0499] 7.19具有富马酸的原型游离碱配制品

[0500] 如上所讨论,发现所提出的HSWG游离碱配制品在生物相关溶出介质中较慢。制造

2mg剂量强度的具有1％和3％富马酸的替代性配制品。下表中列出了组成。在配制品中添加富马酸的基本原理是将微环境pH维持在酸性范围内,因为原料药由于其pH依赖性溶解性质而在较低pH下可溶。在pH 4.5下评估体外溶出性能,因为发现其与其他溶出介质相比具有最大的辨别力。

[0501] 表27:用于猴子PK研究的2mg剂量强度的具有FA的HSWG游离碱配制品的组成

[0502]

产品描述	2 mg DB游离碱配制品（具有3% FA）	2 mg 具有1% FA 的 HSWG 游离碱配制品	2 mg 具有3% FA 的 HSWG 游离碱配制品	2 mg HSWG 游离碱配制品（不具有FA）
产品批次号	1354-8-2-4	PD01-874	PD01-873	PD01-870
API PSD $D_{50/90}$（SSA）	15/31 um（0.94 m^2/g）		22/49 um（1.04 m^2/g）	
成分	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）
化合物 1 API*	1.00	1.333	1.333	1.333
甘露醇(Pearlitol 50C)**	0.00	76.667	74.667	77.667
甘露醇（Pearlitol SD 200）**	90.00	0.00	0.00	0.00
Starch 1500(部分预胶化玉米淀粉)	0.00	20.00	20.00	20.00
富马酸（Penta 粉）	3.00	1.00	3.00	0.00
胶体二氧化硅（Aerosil 200）	2.00	0.00	0.00	0.00
硬脂酸(Hystrene 5016 Veg)	4.00	0.00	0.00	0.00
硬脂富马酸钠（PRUV）	0.00	1.00	1.00	1.00
总计	100.00	100.00	100.00	100.00
*基于 DS 的理论效力；将量针对原样效力（*as-is* potency）进行校正。				
**根据实际效力改变量以补偿 API 量的差异。				

[0503] 如图15中所示,当与具有FA的DB FB配制品或不具有FA的HSWG FB配制品相比时,

发现具有1％和3％ FA的HSWG FB配制品的溶出释放性能显著更快且更高。此研究证实了富马酸的掺入通过维持有利于较高药物溶解度的有利微环境pH而有助于较高的药物溶出度的假设。

[0504] 7.20动物PK研究-I

[0505] 在雄性猴子中进行了动物PK研究以找出pH 4.5溶出度与猴子中的PK曲线之间是否存在任何相关性。对每个群组给药2mg以下配制品的胶囊:DB FB配制品(3％ FA)、不具有FA的HSWG FB配制品、具有1％ FA的HSWG FB配制品、以及具有3％ FA的HSWG FB配制品。

[0506] 交叉研究设计包含4只雄性猴子/群组(至少1周清除期),接受不同的配制品。此外,将猴子禁食过夜并在施用后4小时禁食。给药后长达24小时收集PK样品。如图16中所示,不具有FA的HSWG FB配制品表现出最低的暴露量(AUC)和较高的可变性,随后是具有3％ FA的DB FB配制品,而具有1％和3％ FA的HSWG FB配制品则表现出相似且显著更高的暴露量。

[0507] 同样地,发现体外溶出度等级顺序与体内AUC等级顺序相似,这定性地指示了良好的体外-体内相关性。基于pH 4.5下的体外溶出度和体内猴子AUC数据,配制品的等级排序如下:具有3％ FA的HSWG FB配制品≥具有1％ FA的HSWG FB配制品>>>DB FB配制品(3％ FA)>HSWG FB配制品(不具有FA)。

[0508] 7.21评估作为替代性HSWG配制品的氢溴酸盐选项

[0509] 为了评估化合物1的HBr盐对体外性能的影响,制造了不具有富马酸的HBr盐水的替代性HSWG配制品。下表中列出了0.5mg剂量强度的HSWG HBr配制品的组成。

[0510] 表28:用于猴子PK研究-2的0.5mg胶囊的组成:DB FB配制品、HSWG FB配制品、和具有3％ FA的HSWG FB配制品、以及HSWG HBr配制品

[0511]

产品描述	DB FB 配制品（0.5 mg）	具有 3% FA 的 HSWG FB 配制品（0.5 mg）	HSWG HBr 配制品(0.5 mg)	HSWG FB 配制品（0.5 mg）
产品批次号	19B0011	PD02-016	PD02-029	PD01-869
API PSD $D_{50/90}$（SSA）	19/64 um（0.84 m^2/g）	22/49 um（1.04 m^2/g）	数据不可得	22/49 um（1.04 m^2/g）
成分	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）	mg/胶囊（或 wt%）
化合物 1 API*	0.5	0.5	0.57	0.5
甘露醇（Pearlitol 50C）**	0	75.5	78.43	78.5
甘露醇（Pearlitol SD 200）**	91.5	0	0	0
Starch 1500（部分预胶化玉米淀粉）	0	20	20	20
富马酸（Penta 粉）	3	3	0	0
胶体二氧化硅（Aerosil 200）	1	0	0	0
硬脂酸（Hystrene 5016 Veg）	4	0	0	0
硬脂富马酸钠（PRUV）	0	1	1	1
总计	100	100	100	100
*基于 DS 的理论效力；将量针对原样效力进行校正。				
**根据实际效力改变量以补偿 API 量的差异。				

[0512] 没有优化HSWG HBr的组成,而是对原料药形式(游离碱相比于HBr盐)进行直接比较(head-on comparison),组成和制造工艺保持不变。

[0513] 如图17中所示,在pH 4.5下,针对DB FB和HSWG FB配制品、以及具有3% FA的HSWG FB配制品,评估0.5mg剂量强度的HSWG HBr配制品的溶出性能。

[0514] 在pH 4.5介质中,当与DB FB配制品、或HSWG FB配制品或具有3%FA的HSWG FB配制品相比时,HSWG HBr配制品展现出更快且几乎完全的溶出。

[0515] 7.22动物PK研究-II

[0516] 另一项猴子PK研究设计用于0.5mg剂量强度,包含以下四个群组(四只猴子/群组):DB FB配制品、HSWG FB配制品、具有3% FA的HSWG FB配制品、以及HSWG HBr配制品。所有配制品的组成已在上一节中指定。

[0517] 在此研究中,HSWG HBr配制品和具有3% FA的HSWG FB配制品展现出比DB FB配制品和HSWG FB配制品高得多的吸收;其中在所有配制品中,HSWG HBr配制品展现出最高的AUC。如图18中所示,观察到DB FB配制品和HSWG FB配制品两者都展现出相当的生物性能。基于AUC的配制品等级顺序如下:HSWG HBr配制品>具有3% FA的HSWG FB配制品>>>具有3% FA的DB FB配制品=HSWG FB配制品。

[0518] 表29:口服施用0.5mg剂量强度后的猴子(雄性)PK数据汇总

[0519]

配制品	T_{max}(小时)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng*h/mL)	HSWG/DB 比率
DB FB 配制品 (3% FA)	2.8 (1-4)	1.5 (44)	6.0 (39)	--
HSWG FB 配制品 (w/o FA)	2.5 (2-4)	1.4 (62)	7.3 (38)	C_{max} 比 DB FB 低 7%并且 AUC_t 比 DB FB 高 20%

[0520]

具有 3% FA 的 HSWG FB 配制品	1.8 (1-2)	7.1 (41)	27.5 (42)	C_{max} 和 AUC_t 均比 DB FB 高约 4.5 倍
HSWG HBr 配制品	2.0 (2)	8.7 (43)	33.1 (37)	C_{max} 和 AUC_t 比 DB FB 高约 5.5 倍

[0521] 本文提供的实施例在范围上不受实例中提供的特定实施例的限制,这些特定实施例旨在作为提供的实施例的几个方面的说明,并且本披露涵盖任何功能上等同的实施例。事实上,除了本文示出和描述的那些之外,本文提供的实施例的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见并且旨在落入所附权利要求书的范围内。

[0522] 引用了大量参考文献,将其披露内容通过引用以其全文并入本文。

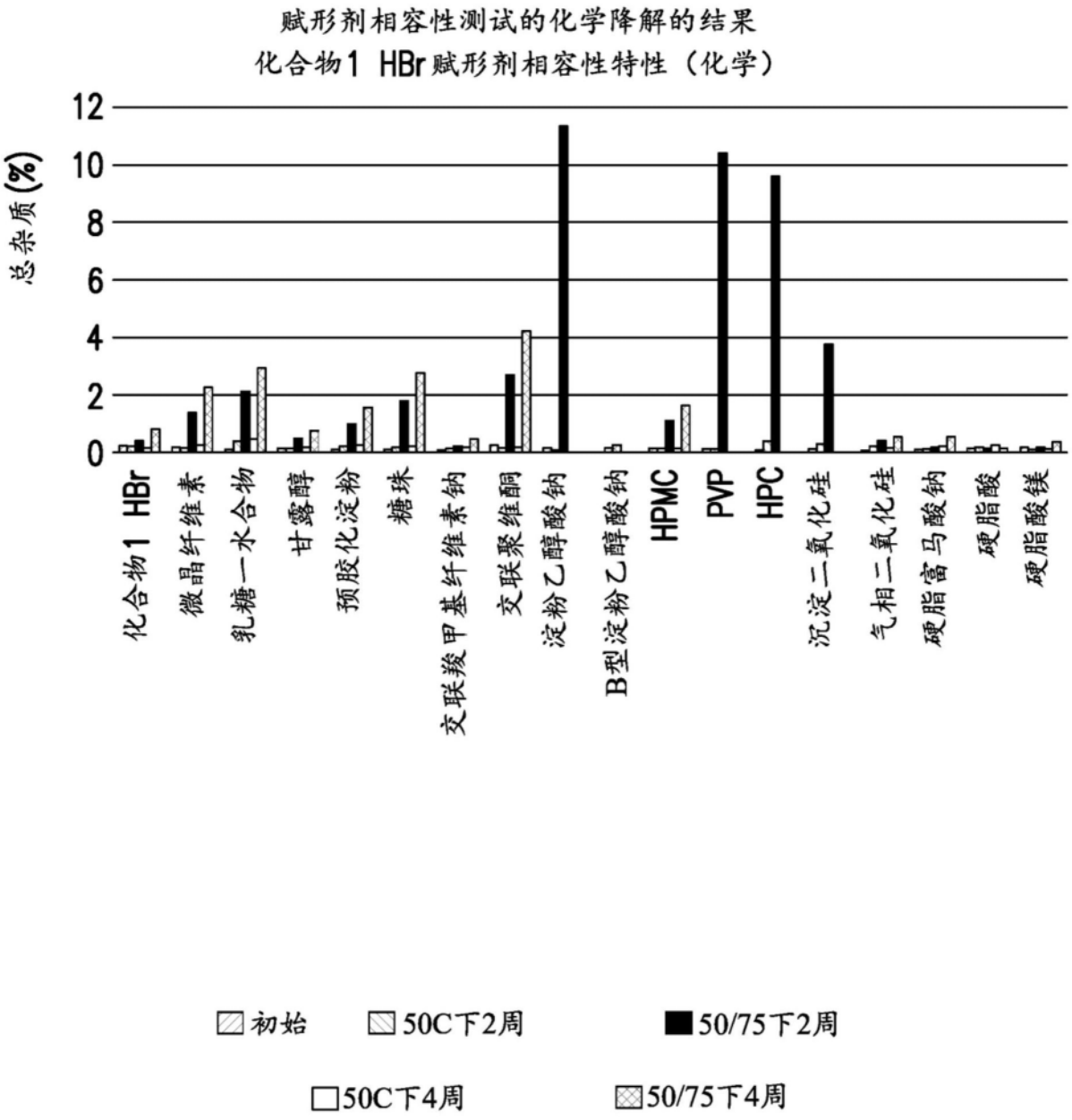

赋形剂相容性测试的化学降解的结果
化合物1 HBr赋形剂相容性特性（化学）
总杂质(%)
12
10
8
6
4
2
0
化合物1 HBr
微晶纤维素
乳糖一水合物
甘露醇
预胶化淀粉
糖珠
交联羧甲基纤维素钠
交联聚维酮
淀粉乙醇酸钠
B型淀粉乙醇酸钠
HPMC
PVP
HPC
沉淀二氧化硅
气相二氧化硅
硬脂富马酸钠
硬脂酸
硬脂酸镁
初始
50C下2周
50/75下2周
50C下4周
50/75下4周

图1A

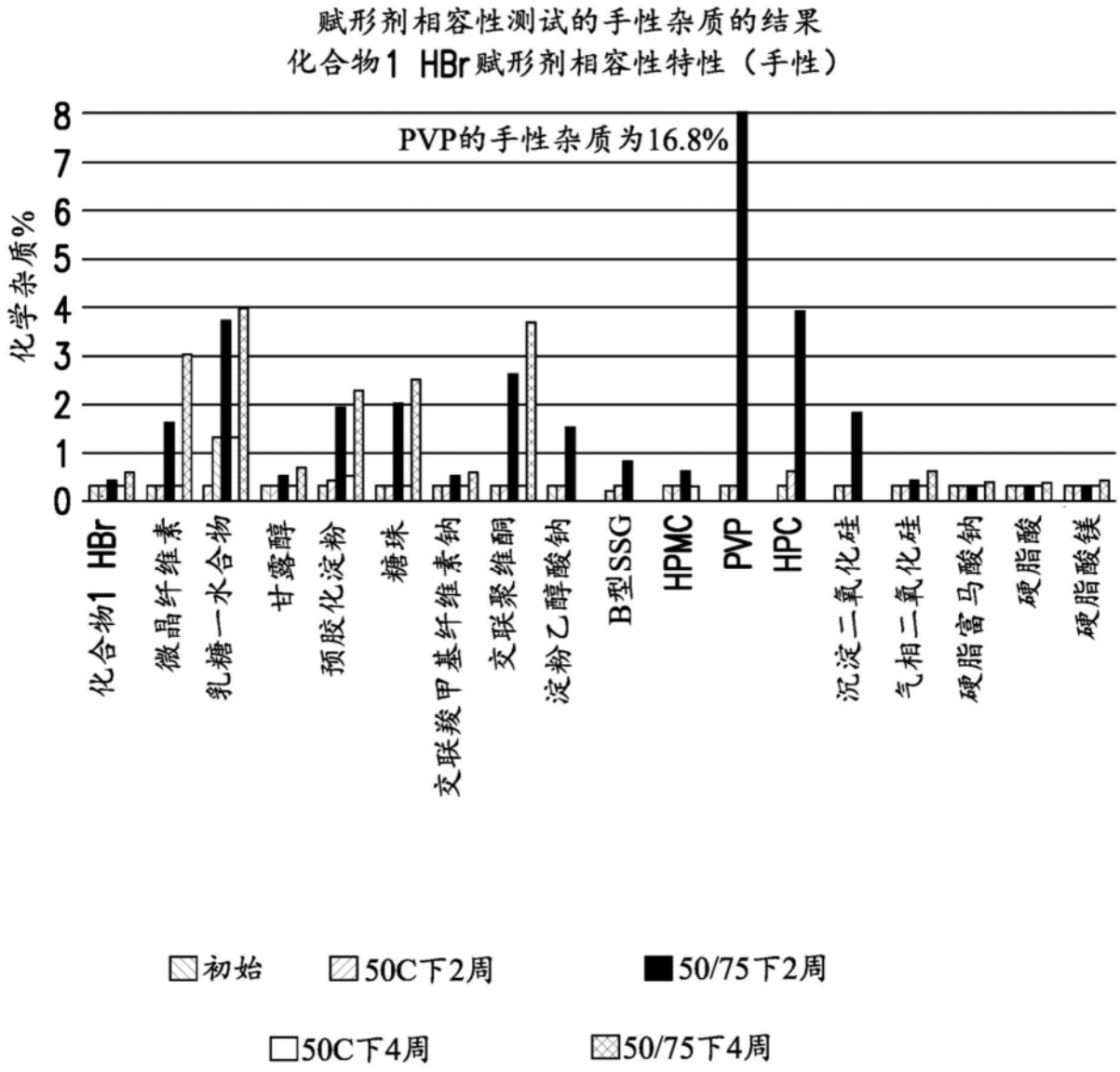

赋形剂相容性测试的手性杂质的结果
化合物1 HBr赋形剂相容性特性（手性）
PVP的手性杂质为16.8%
化学杂质%
0
1
2
3
4
5
6
7
8
化合物1 HBr
微晶纤维素
乳糖一水合物
甘露醇
预胶化淀粉
糖珠
交联羧甲基纤维素钠
交联聚维酮
淀粉乙醇酸钠
B型SSG
HPMC
PVP
HPC
沉淀二氧化硅
气相二氧化硅
硬脂富马酸钠
硬脂酸
硬脂酸镁
初始
50C下2周
50/75下2周
50C下4周
50/75下4周

图1B

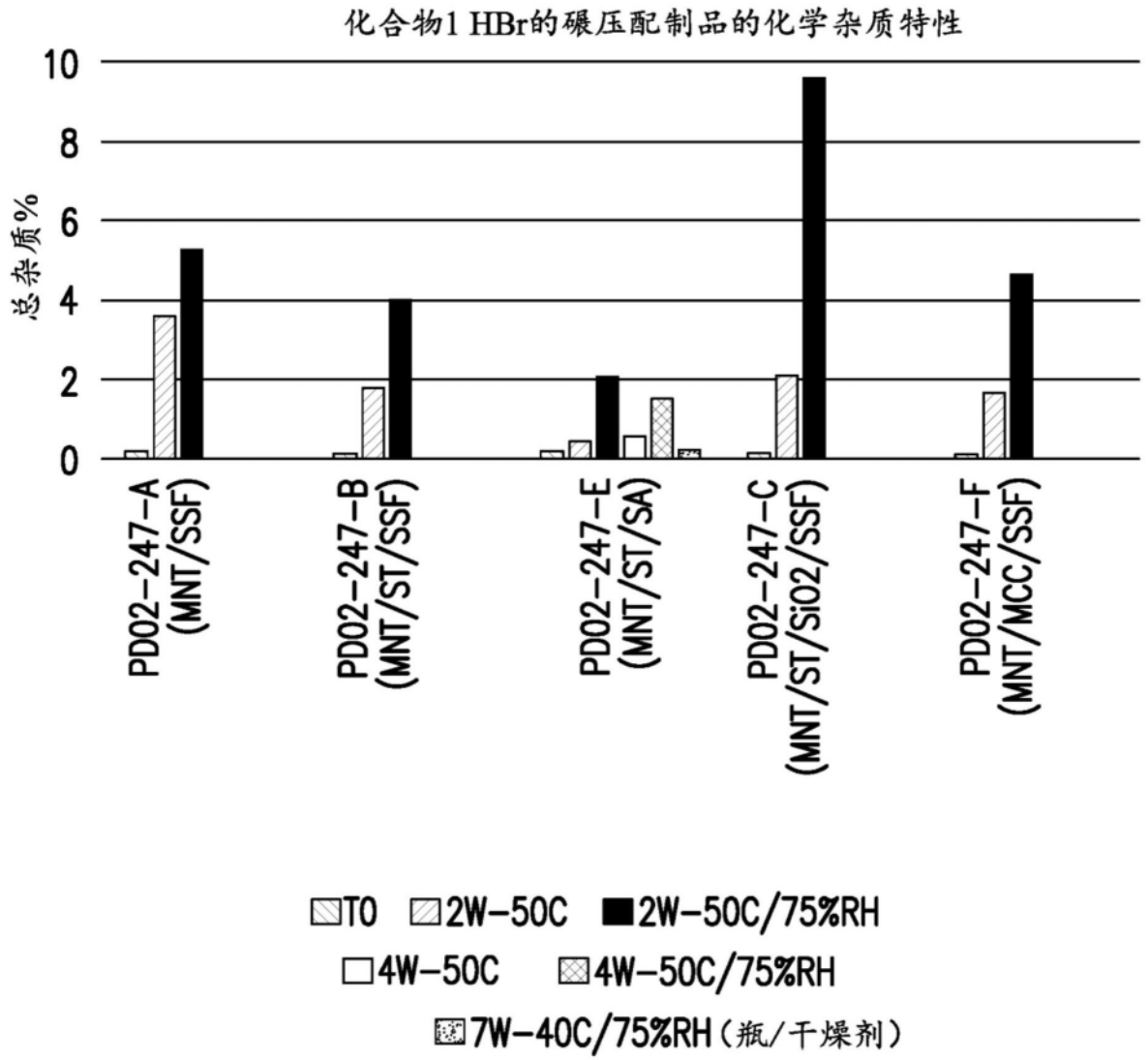

化合物1 HBr的碾压配制品的化学杂质特性
总杂质%
10
8
6
4
2
0
PD02-247-A (MNT/SSF)
PD02-247-B (MNT/ST/SSF)
PD02-247-E (MNT/ST/SA)
PD02-247-C (MNT/ST/SiO2/SSF)
PD02-247-F (MNT/MCC/SSF)
T0
2W-50C
2W-50C/75%RH
4W-50C
4W-50C/75%RH
7W-40C/75%RH（瓶/干燥剂）

图2A

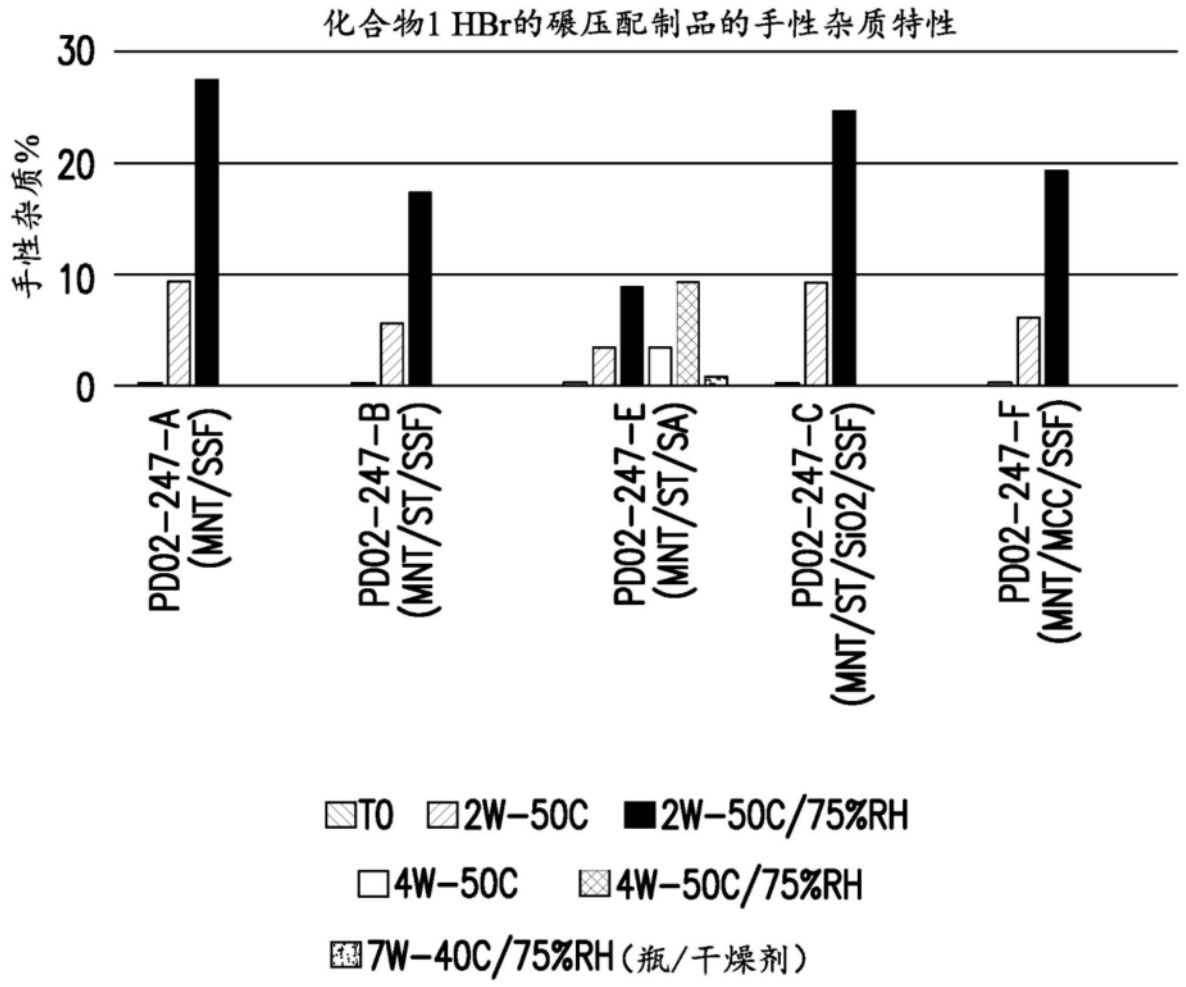

化合物1 HBr的碾压配制品的手性杂质特性
手性杂质%
30
20
10
0
PD02-247-A (MNT/SSF)
PD02-247-B (MNT/ST/SSF)
PD02-247-E (MNT/ST/SA)
PD02-247-C (MNT/ST/SiO2/SSF)
PD02-247-F (MNT/MCC/SSF)
T0
2W-50C
2W-50C/75%RH
4W-50C
4W-50C/75%RH
7W-40C/75%RH（瓶/干燥剂）

图2B

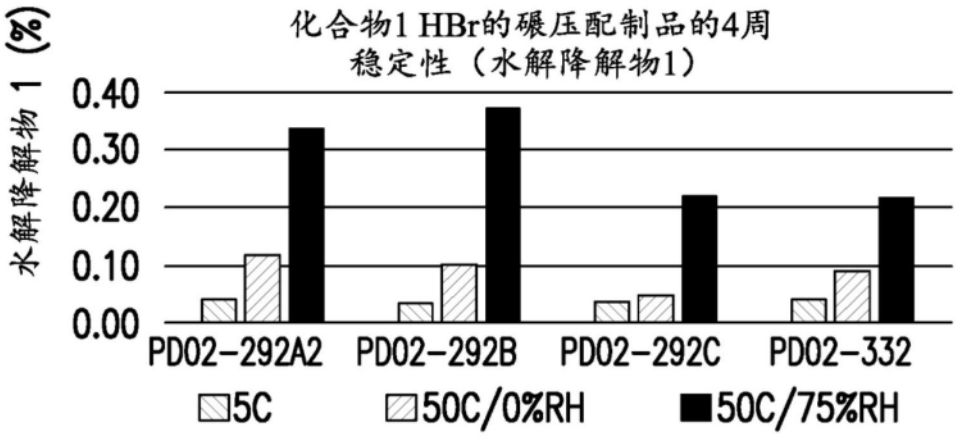

化合物1 HBr的碾压配制品的4周
稳定性（水解降解物1）
水解降解物 1 (%)
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
PD02-292A2
PD02-292B
PD02-292C
PD02-332
5C
50C/0%RH
50C/75%RH

图3A

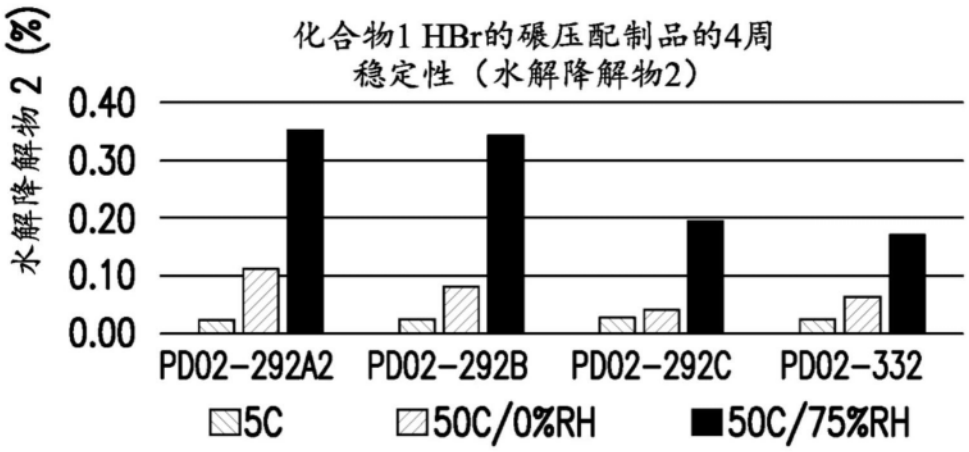

化合物1 HBr的碾压配制品的4周
稳定性（水解降解物2）
水解降解物 2 (%)
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
PD02-292A2
PD02-292B
PD02-292C
PD02-332
5C
50C/0%RH
50C/75%RH

图3B

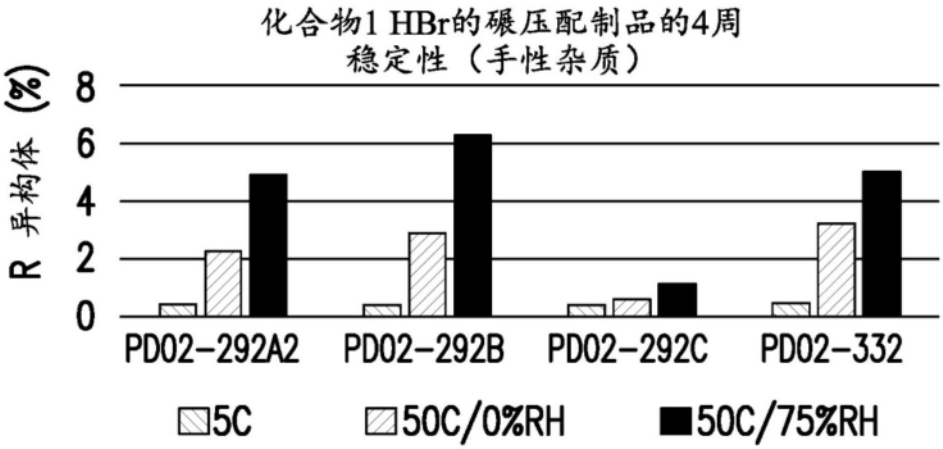

化合物1 HBr的碾压配制品的4周
稳定性（手性杂质）
R 异构体 (%)
8
6
4
2
0
PD02-292A2
PD02-292B
PD02-292C
PD02-332
5C
50C/0%RH
50C/75%RH

图3C

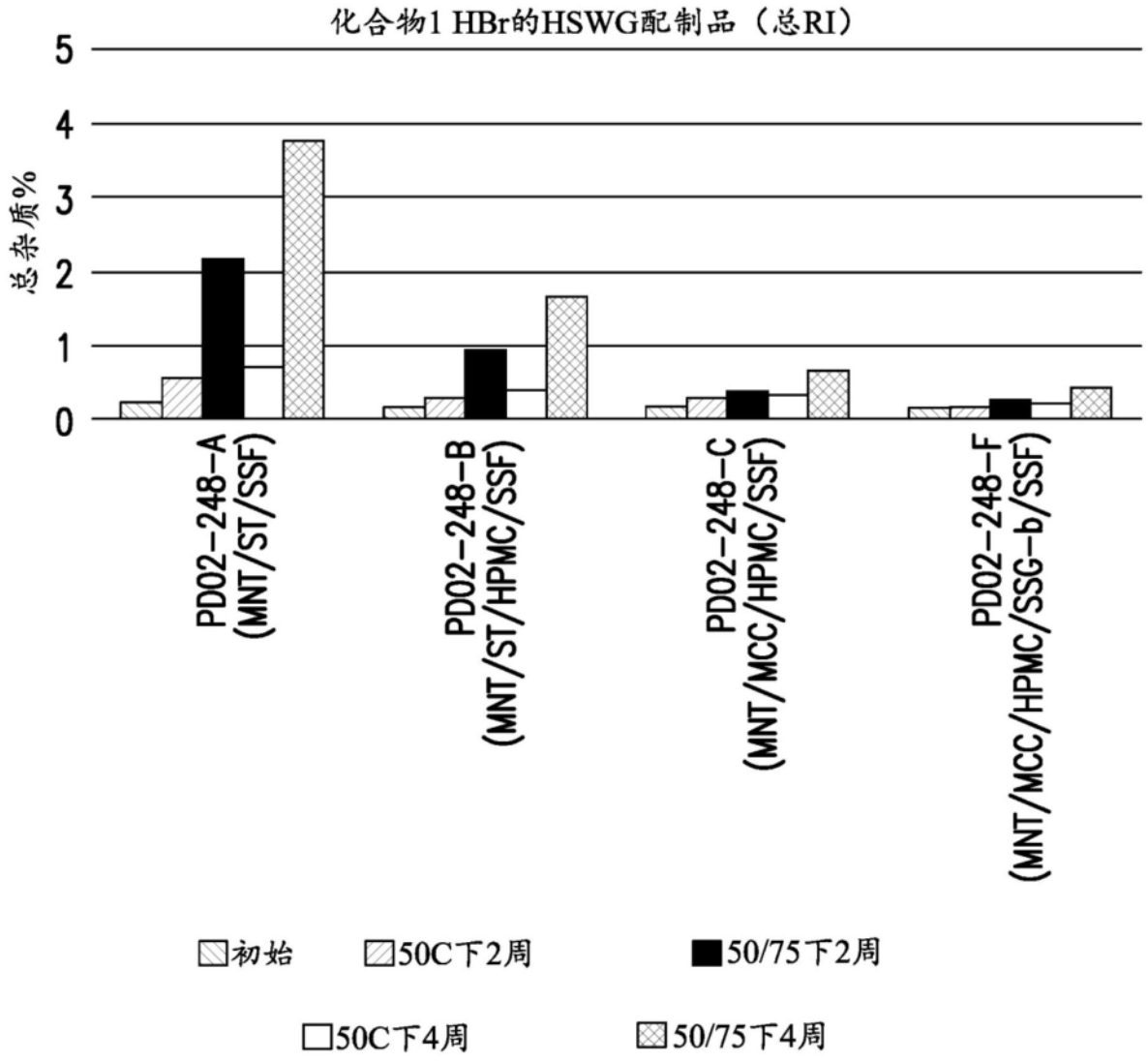

化合物1 HBr的HSWG配制品（总RI）
总杂质%
5
4
3
2
1
0
PD02-248-A (MNT/ST/SSF)
PD02-248-B (MNT/ST/HPMC/SSF)
PD02-248-C (MNT/MCC/HPMC/SSF)
PD02-248-F (MNT/MCC/HPMC/SSG-b/SSF)
初始
50C下2周
50/75下2周
50C下4周
50/75下4周

图4A

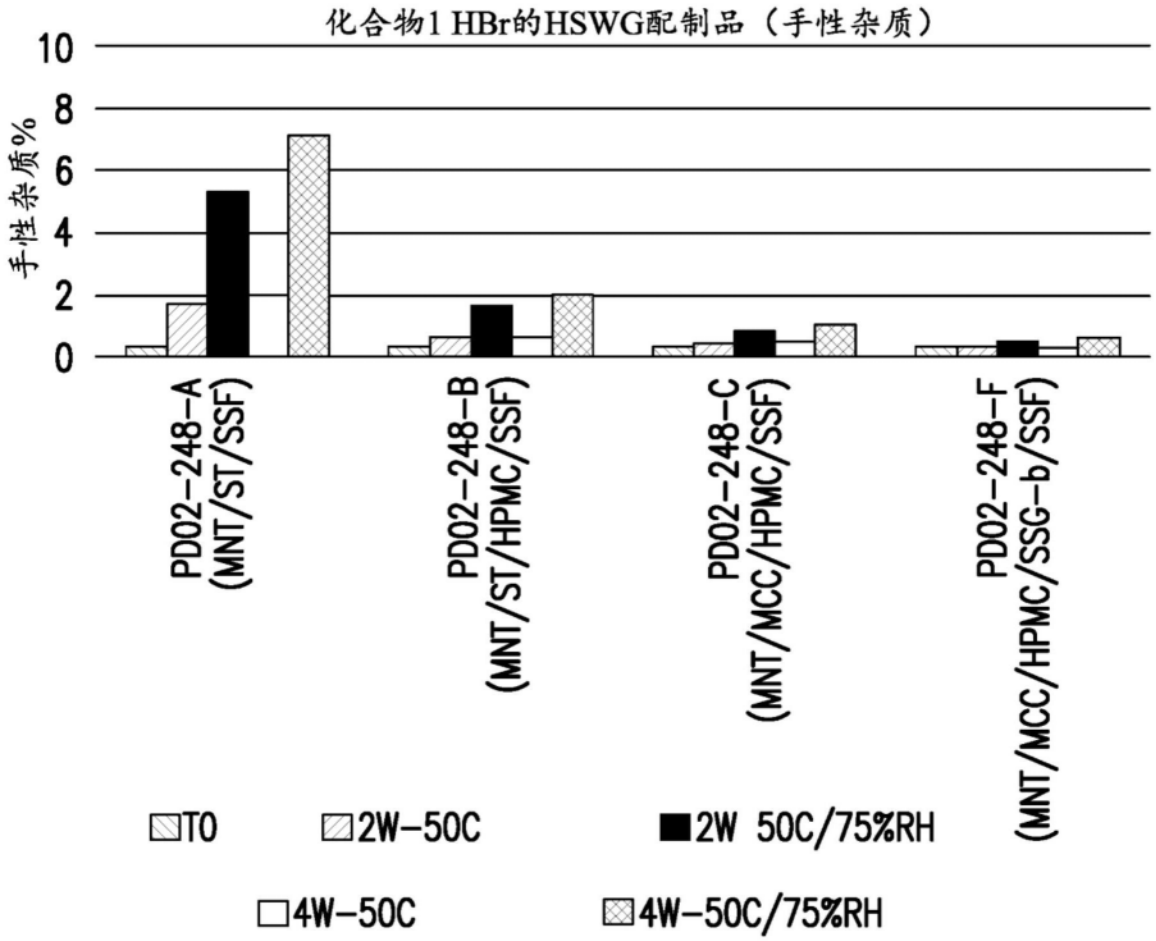

化合物1 HBr的HSWG配制品（手性杂质）
手性杂质%
10
8
6
4
2
0
PD02-248-A (MNT/ST/SSF)
PD02-248-B (MNT/ST/HPMC/SSF)
PD02-248-C (MNT/MCC/HPMC/SSF)
PD02-248-F (MNT/MCC/HPMC/SSG-b/SSF)
T0
2W-50C
2W 50C/75%RH
4W-50C
4W-50C/75%RH

图4B

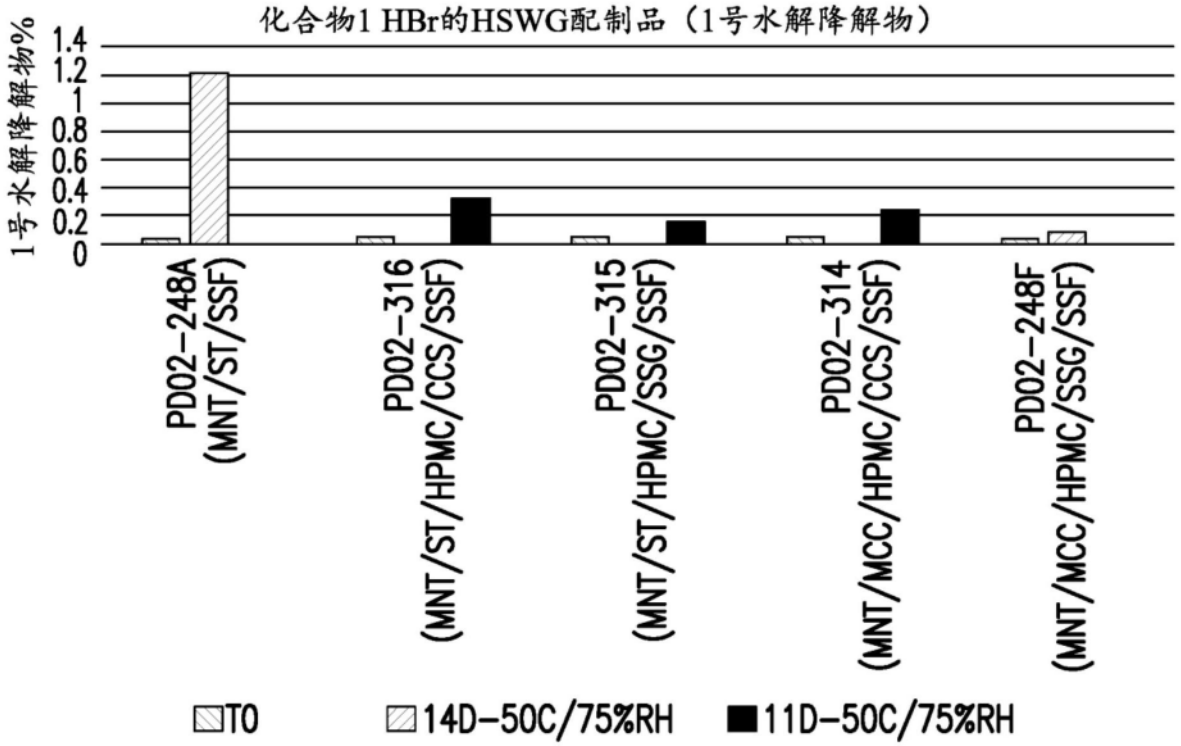

化合物1 HBr的HSWG配制品（1号水解降解物）
1号水解降解物%
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

图5A

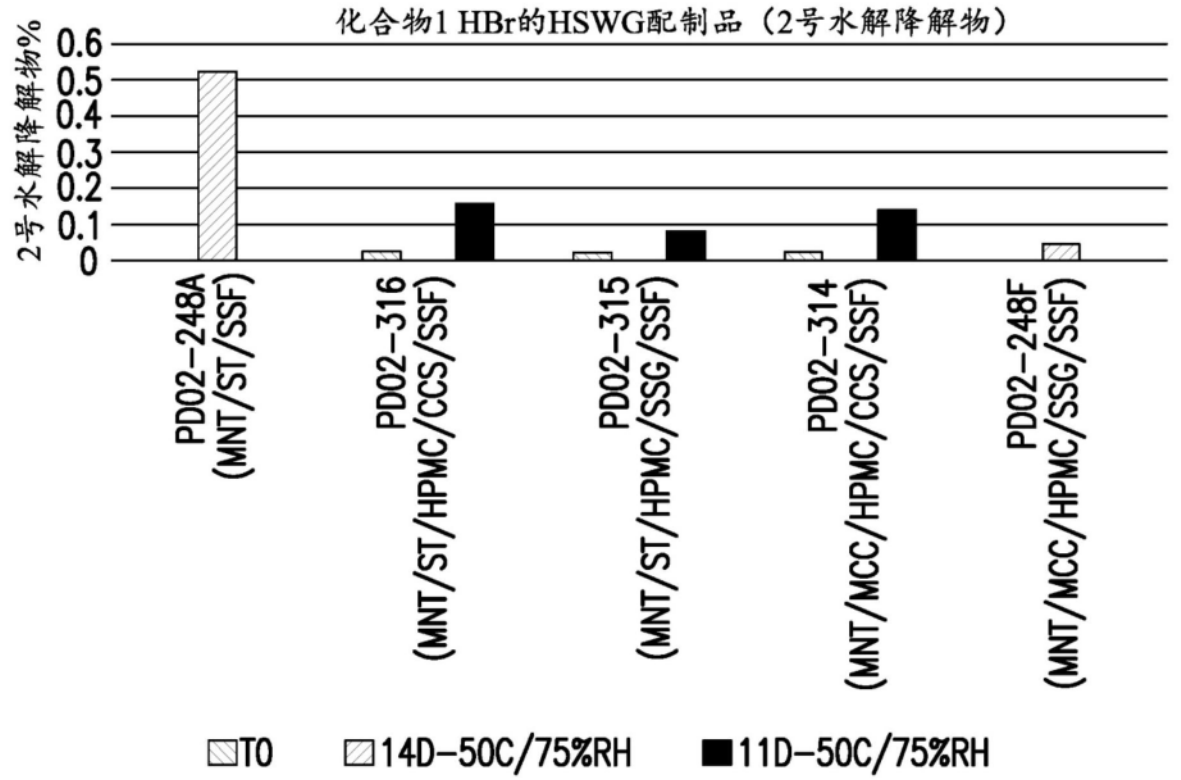

化合物1 HBr的HSWG配制品（2号水解降解物）
2号水解降解物%
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

图5B

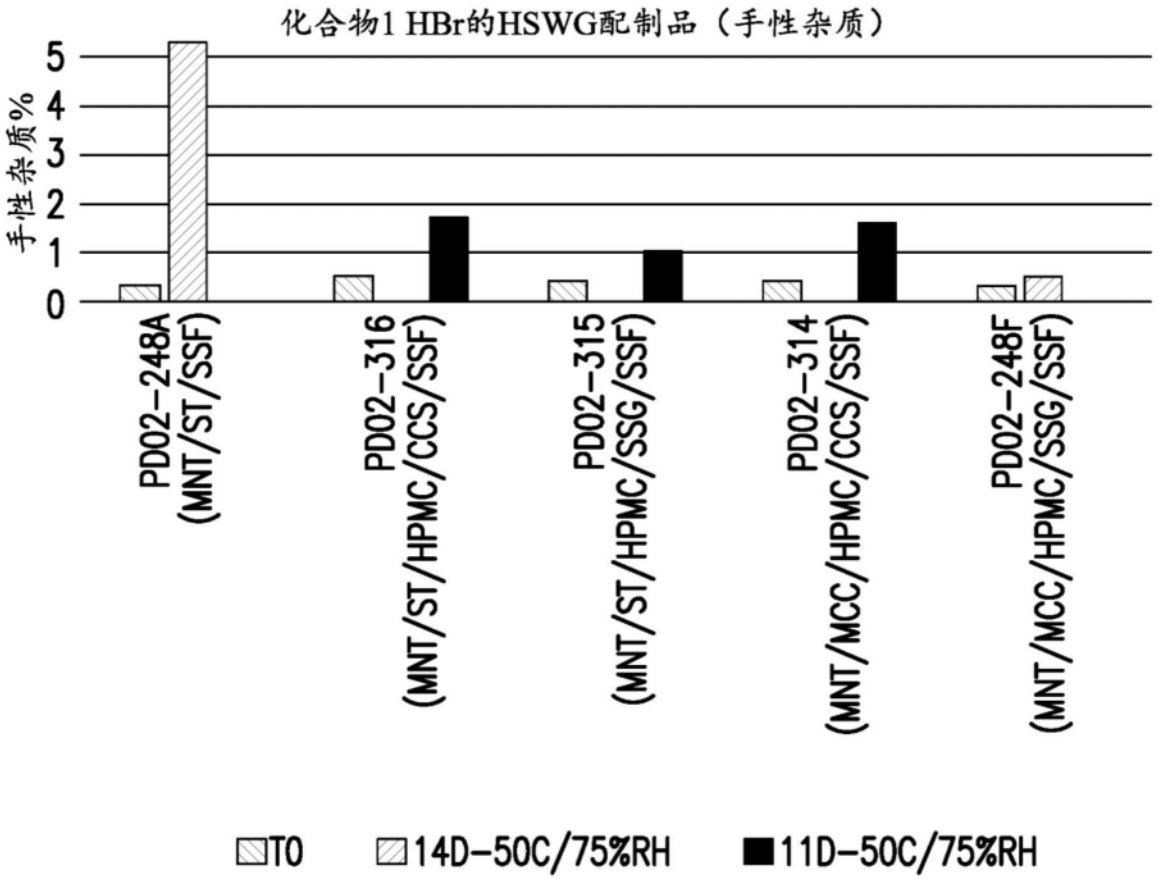

化合物1 HBr的HSWG配制品（手性杂质）
手性杂质%
5
4
3
2
1
0
PD02-248A (MNT/ST/SSF)
PD02-316 (MNT/ST/HPMC/CCS/SSF)
PD02-315 (MNT/ST/HPMC/SSG/SSF)
PD02-314 (MNT/MCC/HPMC/CCS/SSF)
PD02-248F (MNT/MCC/HPMC/SSG/SSF)
T0
14D-50C/75%RH
11D-50C/75%RH

图5C

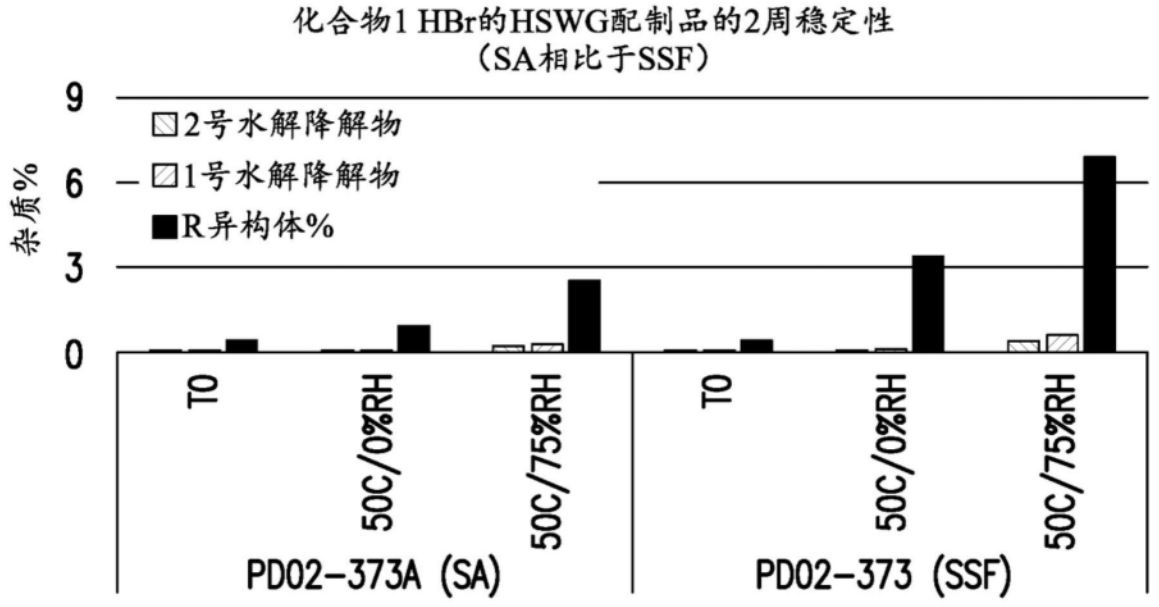

化合物1 HBr的HSWG配制品的2周稳定性
（SA相比于SSF）
杂质%
9
6
3
0
2号水解降解物
1号水解降解物
R异构体%
T0
50C/0%RH
50C/75%RH
PD02-373A (SA)
T0
50C/0%RH
50C/75%RH
PD02-373 (SSF)

图6A

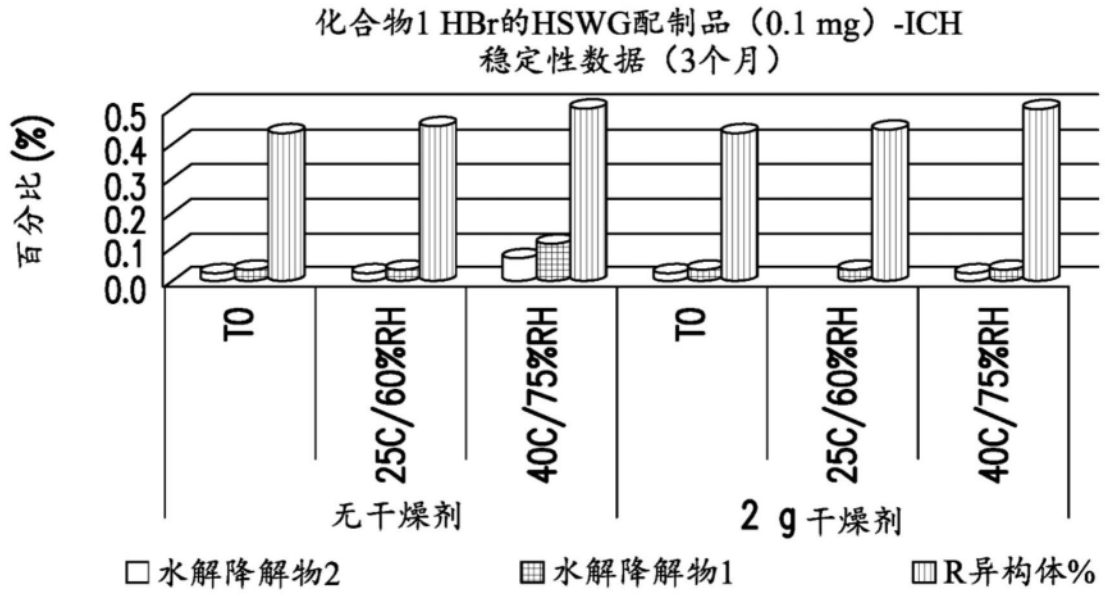

化合物1 HBr的HSWG配制品（0.1 mg）-ICH
稳定性数据（3个月）
百分比(%)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
T0
25C/60%RH
40C/75%RH
T0
25C/60%RH
40C/75%RH
无干燥剂
2 g 干燥剂
水解降解物2
水解降解物1
R异构体%

图6B

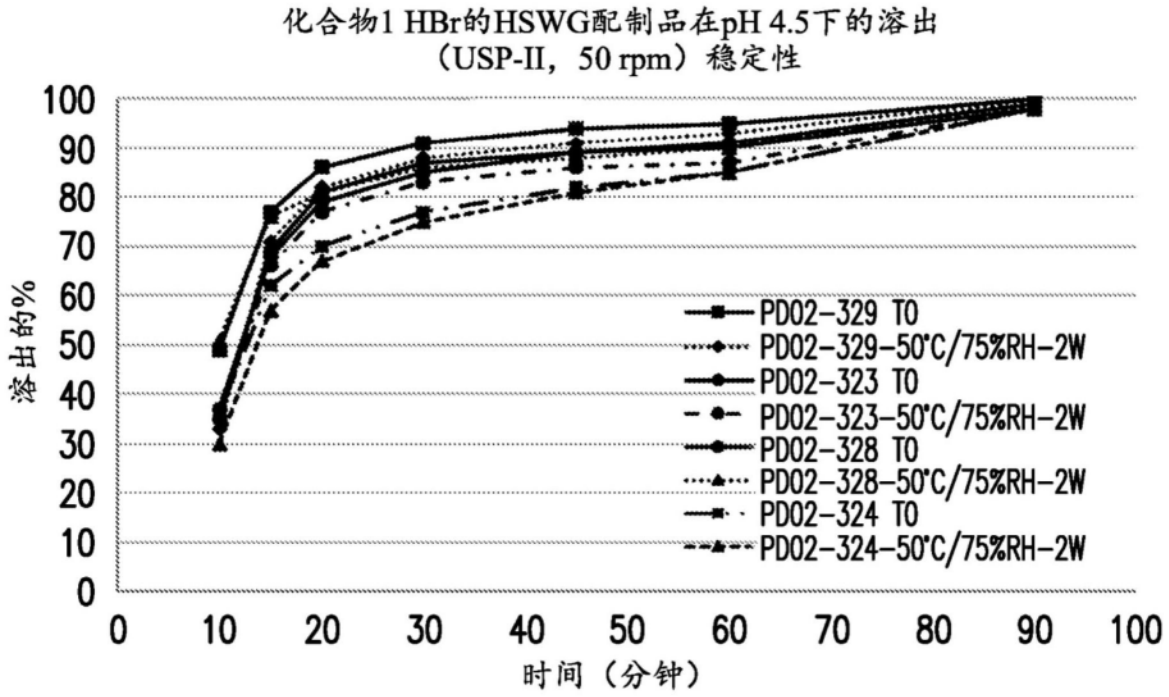

化合物1 HBr的HSWG配制品在pH 4.5下的溶出
（USP-II，50 rpm）稳定性
溶出的%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间（分钟）
PD02-329 T0
PD02-329-50°C/75%RH-2W
PD02-323 T0
PD02-323-50°C/75%RH-2W
PD02-328 T0
PD02-328-50°C/75%RH-2W
PD02-324 T0
PD02-324-50°C/75%RH-2W

图7

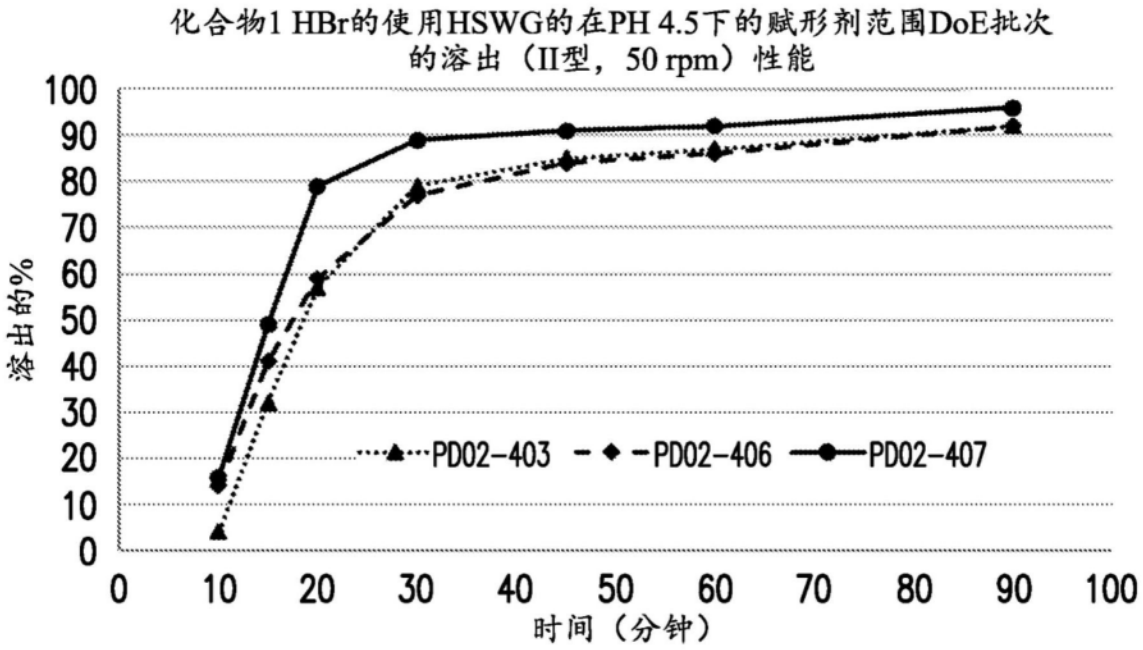

化合物1 HBr的使用HSWG的在PH 4.5下的赋形剂范围DoE批次的溶出（II型，50 rpm）性能
溶出的%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
时间（分钟）
PD02-403
PD02-406
PD02-407

图8

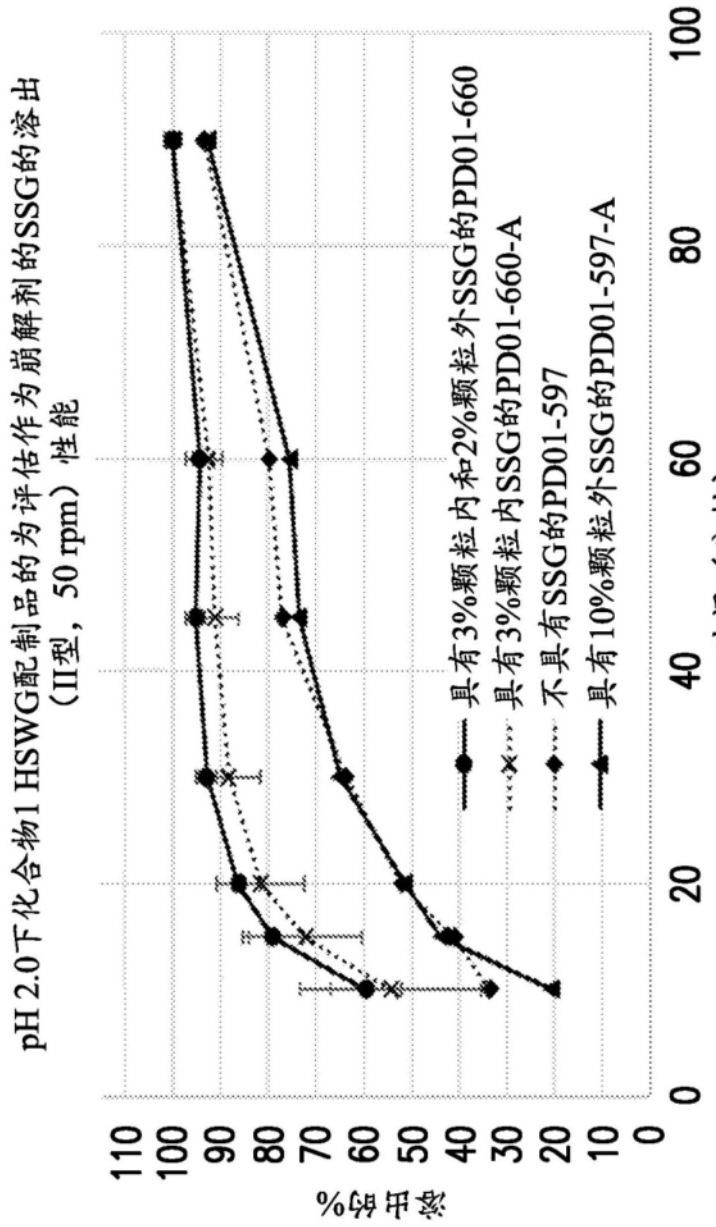

pH 2.0下化合物1 HSWG配制品的为评估作为崩解剂的SSG的溶出
（II型，50 rpm）性能
溶出的%
时间（分钟）
具有3%颗粒内和2%颗粒外SSG的PD01-660
具有3%颗粒内SSG的PD01-660-A
不具有SSG的PD01-597
具有10%颗粒外SSG的PD01-597-A

图9

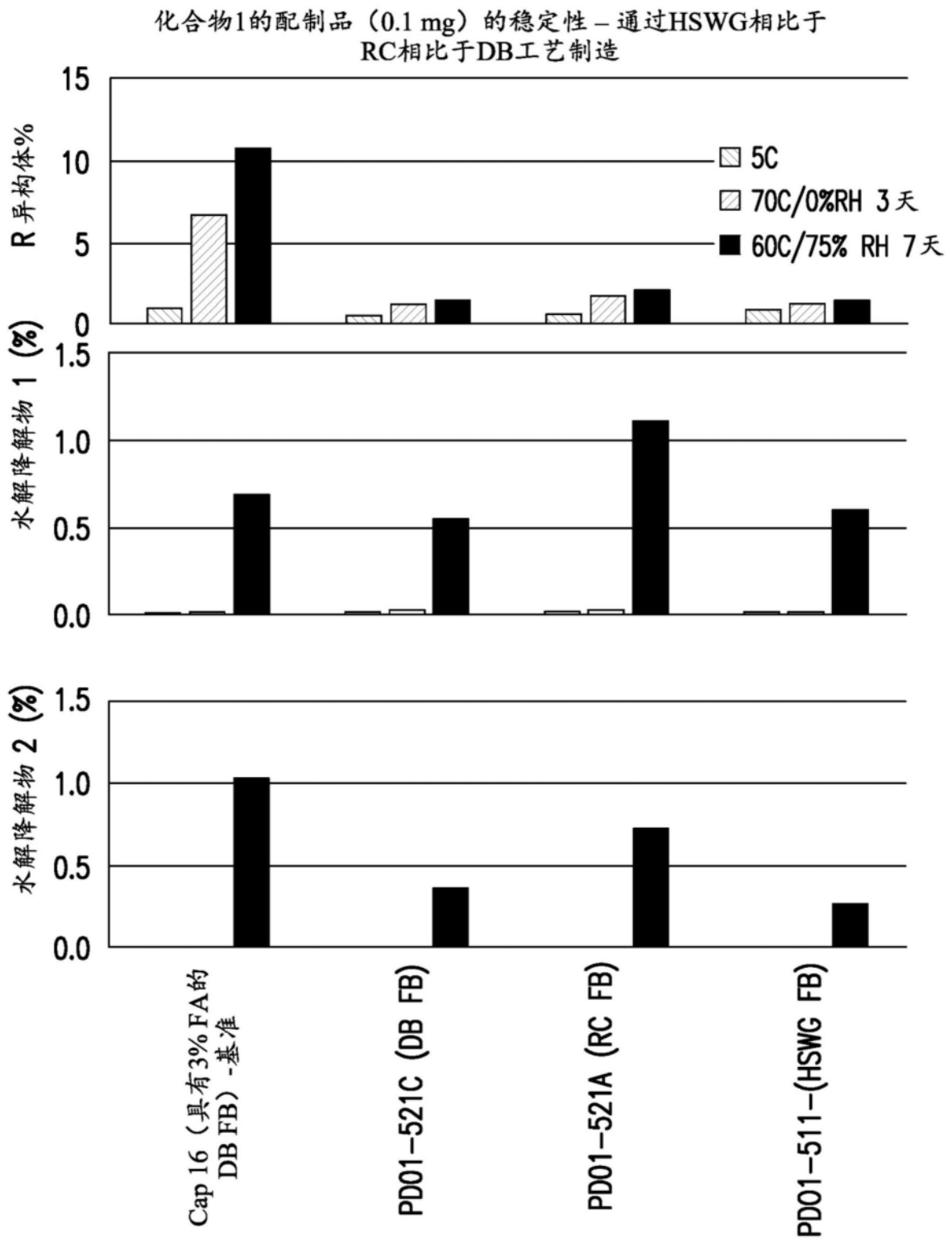

化合物1的配制品（0.1 mg）的稳定性－通过HSWG相比于
RC相比于DB工艺制造
R 异构体%
15
10
5
0
5C
70C/0%RH 3天
60C/75% RH 7天
水解降解物 1 (%)
1.5
1.0
0.5
0.0
水解降解物 2 (%)
1.5
1.0
0.5
0.0
Cap 16（具有3% FA的DB FB）-基准
PD01-521C (DB FB)
PD01-521A (RC FB)
PD01-511-(HSWG FB)

图10A

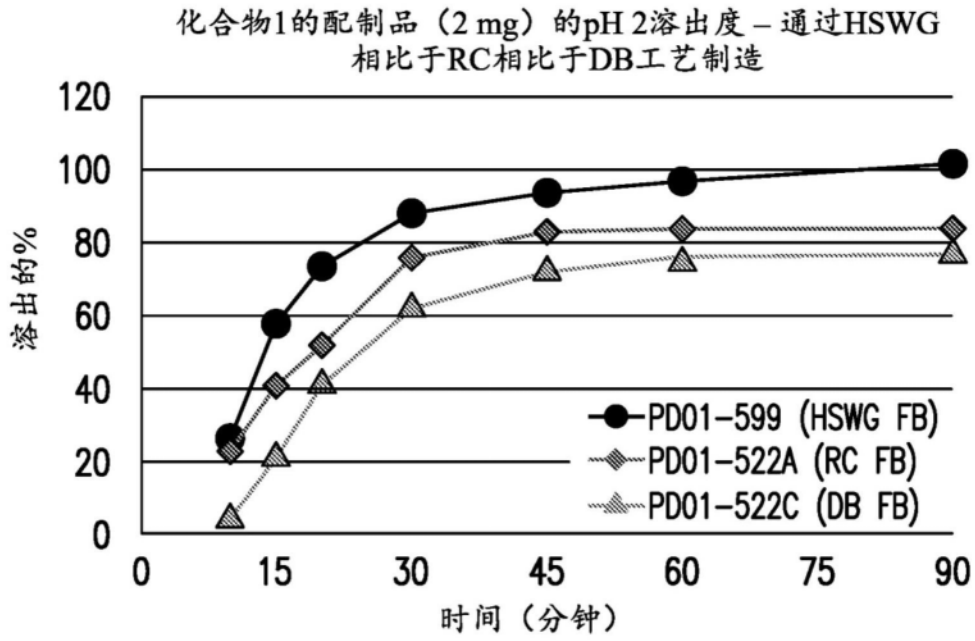

化合物1的配制品（2 mg）的pH 2溶出度 – 通过HSWG
相比于RC相比于DB工艺制造
溶出的%
120
100
80
60
40
20
0
0
15
30
45
60
75
90
时间（分钟）
PD01-599 (HSWG FB)
PD01-522A (RC FB)
PD01-522C (DB FB)

图10B

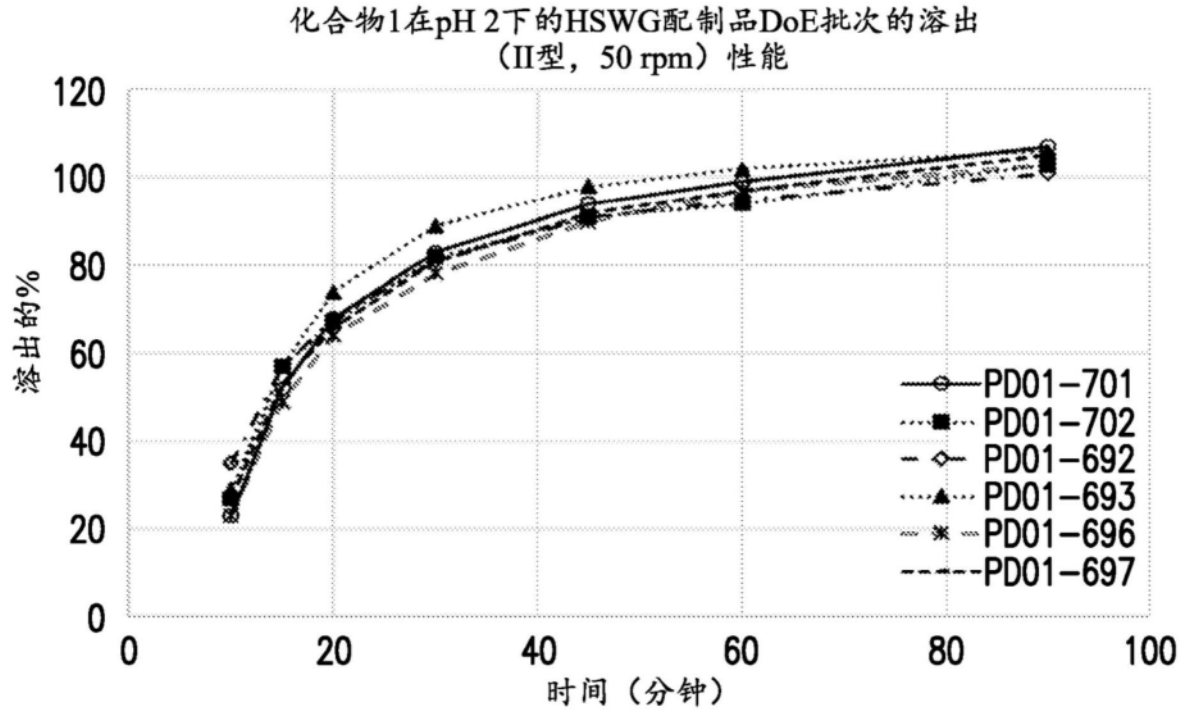

化合物1在pH 2下的HSWG配制品DoE批次的溶出
（II型，50 rpm）性能
溶出的%
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
时间（分钟）
PD01-701
PD01-702
PD01-692
PD01-693
PD01-696
PD01-697

图11

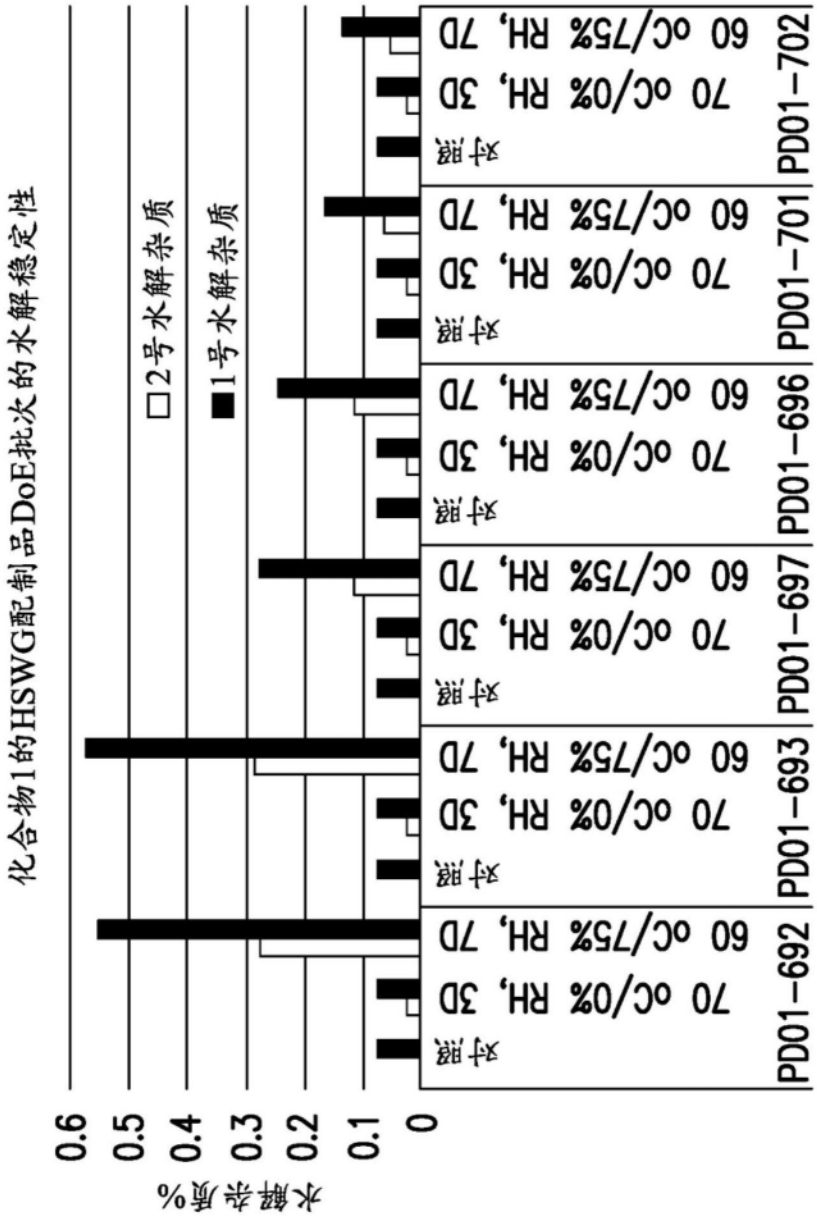

化合物1的HSWG配制品DoE批次的水解稳定性
□2号水解杂质
■1号水解杂质
水解杂质%
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
PD01-692
PD01-693
PD01-697
PD01-696
PD01-701
PD01-702
对照
70 oC/0% RH, 3D
60 oC/75% RH, 7D

图12A

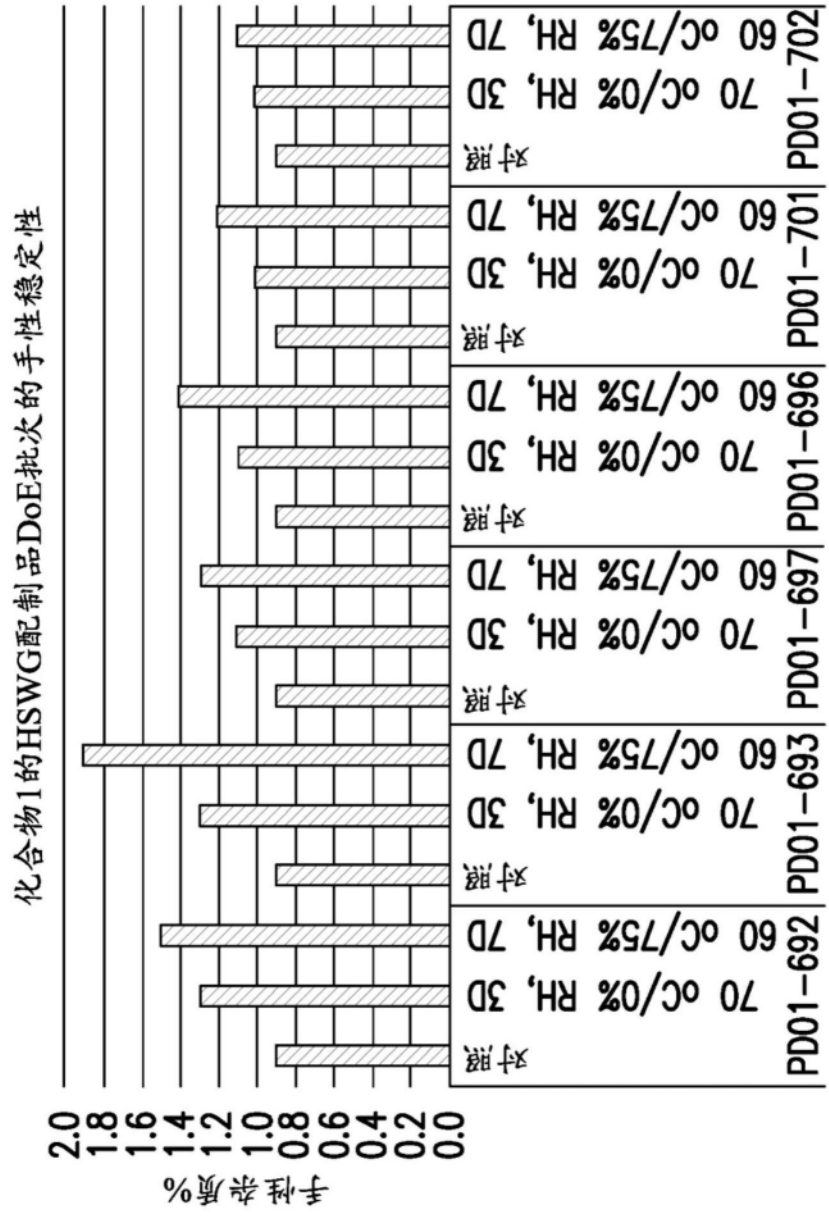

化合物1的HSWG配制品DoE批次的手性稳定性
手性杂质%
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
PD01-692
PD01-693
PD01-697
PD01-696
PD01-701
PD01-702
对照
70 oC/0% RH, 3D
60 oC/75% RH, 7D

图12B

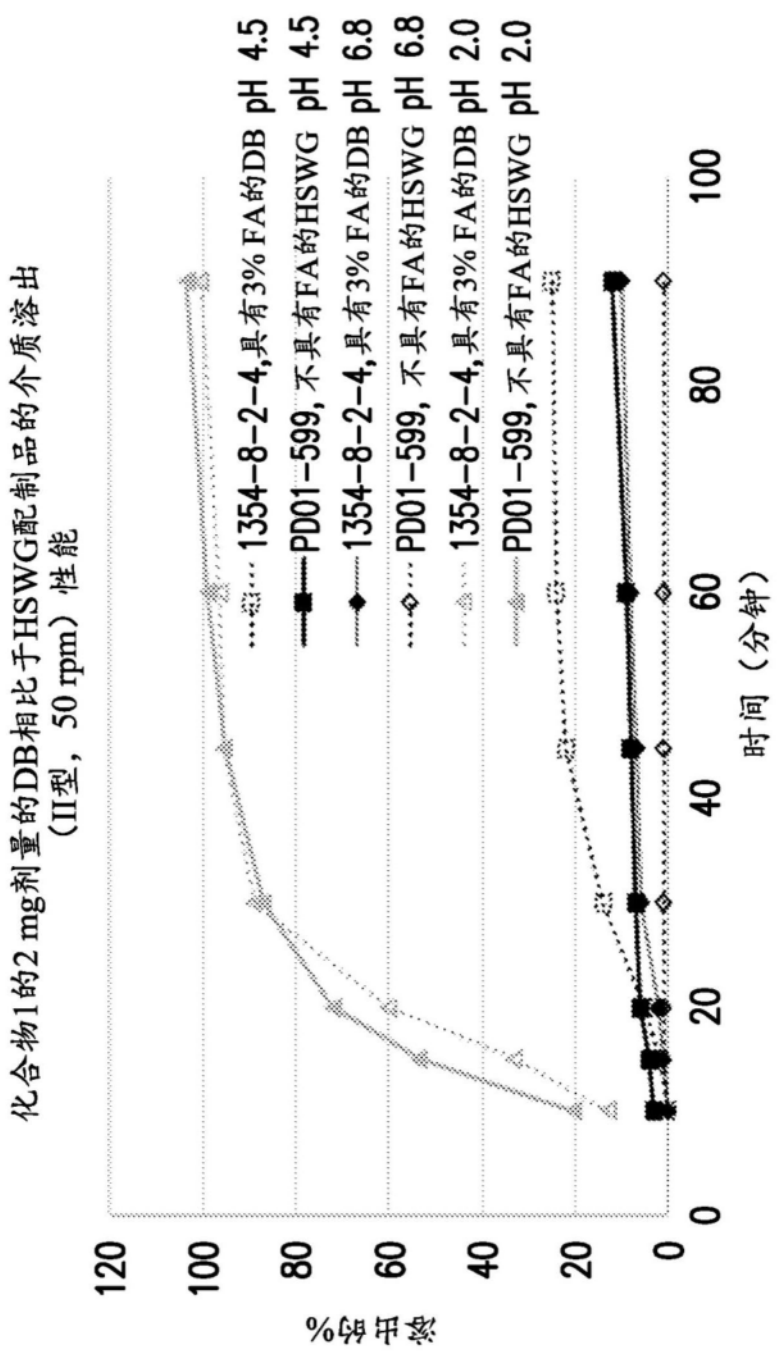

化合物1的2 mg剂量的DB相比于HSWG配制品的介质溶出
(II型，50 rpm)性能
溶出的%
时间（分钟）
0
20
40
60
80
100
120
0
20
40
60
80
100
1354-8-2-4,具有3% FA的DB pH 4.5
PD01-599, 不具有FA的HSWG pH 4.5
1354-8-2-4,具有3% FA的DB pH 6.8
PD01-599, 不具有FA的HSWG pH 6.8
1354-8-2-4,具有3% FA的DB pH 2.0
PD01-599, 不具有FA的HSWG pH 2.0

图13

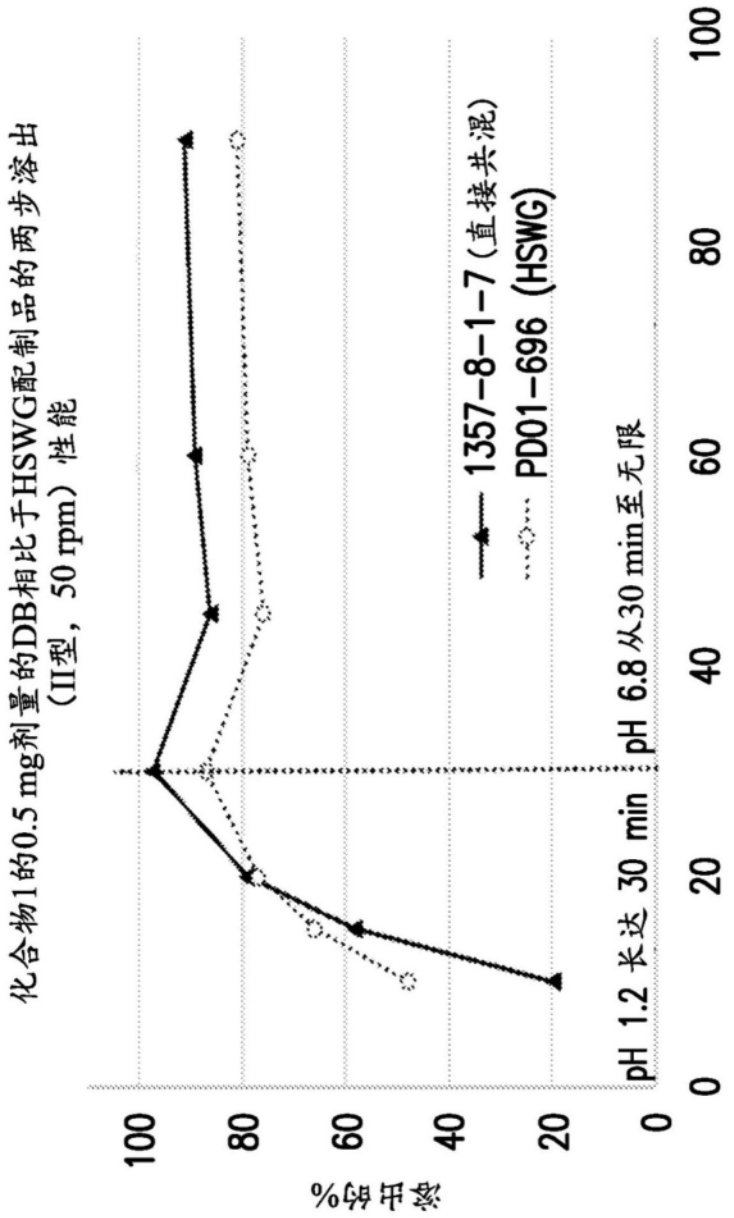

化合物1的0.5 mg剂量的DB相比于HSWG配制品的两步溶出
（II型，50 rpm）性能
溶出的%
时间（分钟）
1357-8-1-7（直接共混）
PD01-696 (HSWG)
pH 1.2 长达 30 min
pH 6.8 从30 min至无限
0
20
40
60
80
100

图14

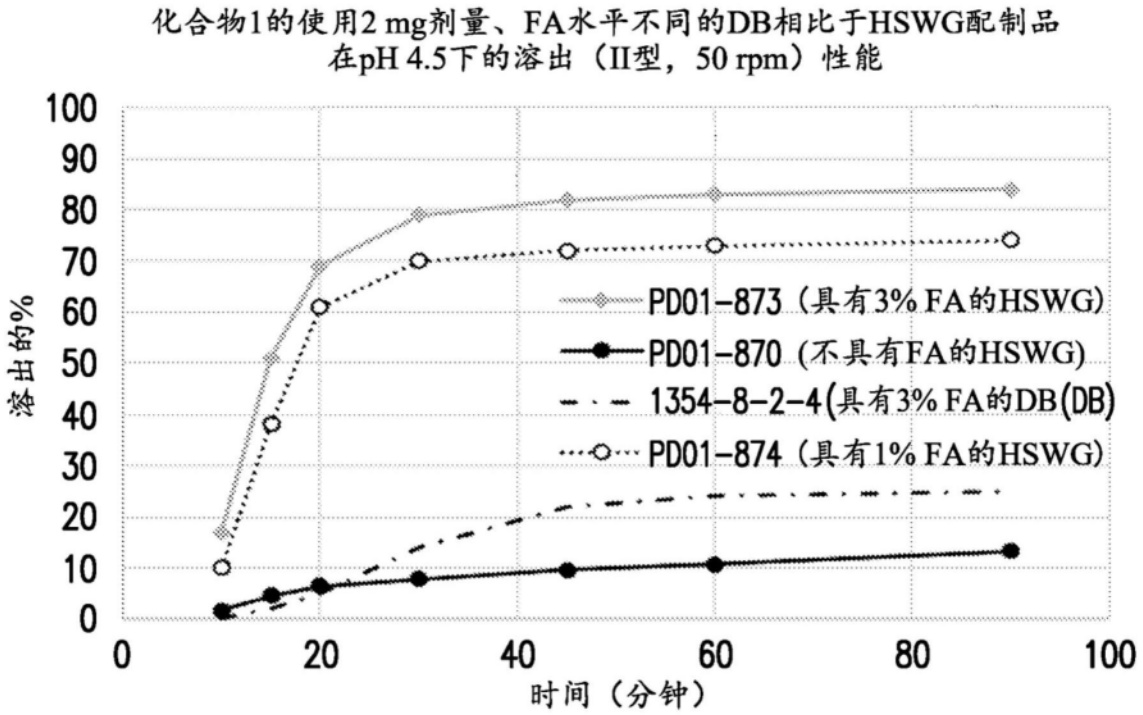

化合物1的使用2 mg剂量、FA水平不同的DB相比于HSWG配制品
在pH 4.5下的溶出（II型，50 rpm）性能
溶出的%
时间（分钟）
PD01-873（具有3% FA的HSWG）
PD01-870（不具有FA的HSWG）
1354-8-2-4(具有3% FA的DB(DB)
PD01-874（具有1% FA的HSWG）

图15

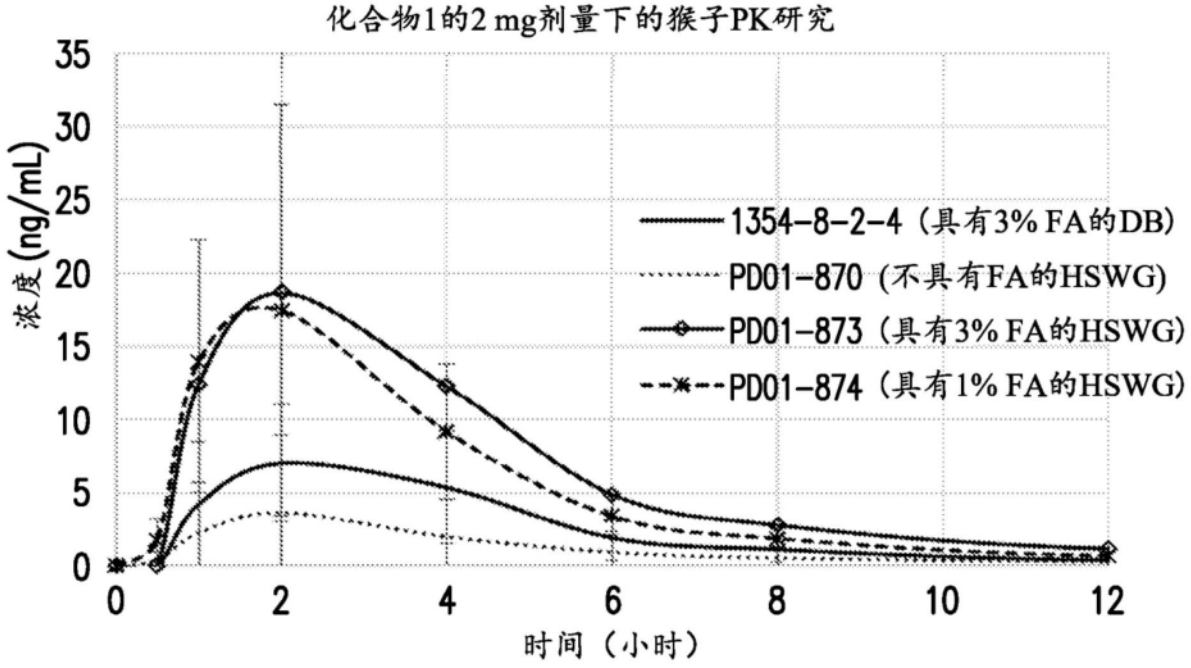

化合物1的2 mg剂量下的猴子PK研究
浓度(ng/mL)
时间（小时）
1354-8-2-4（具有3% FA的DB）
PD01-870（不具有FA的HSWG）
PD01-873（具有3% FA的HSWG）
PD01-874（具有1% FA的HSWG）

图16

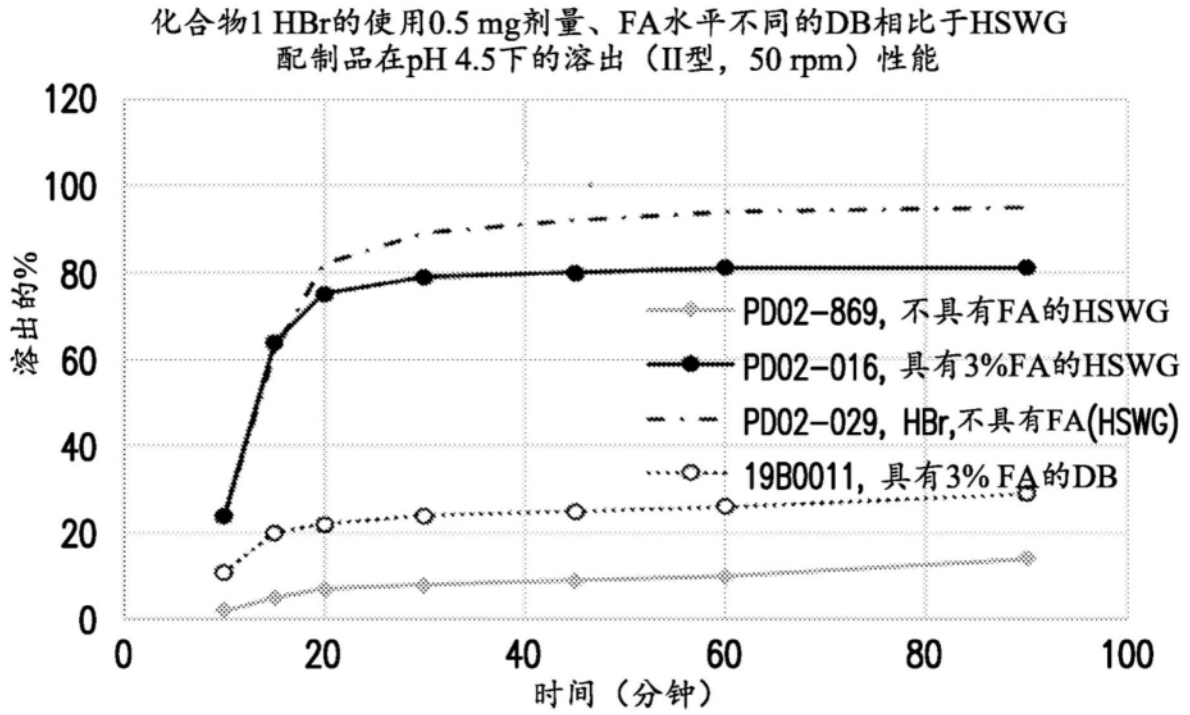

化合物1 HBr的使用0.5 mg剂量、FA水平不同的DB相比于HSWG
配制品在pH 4.5下的溶出（II型，50 rpm）性能
溶出的%
时间（分钟）
PD02-869, 不具有FA的HSWG
PD02-016, 具有3%FA的HSWG
PD02-029, HBr,不具有FA(HSWG)
19B0011, 具有3% FA的DB

图17

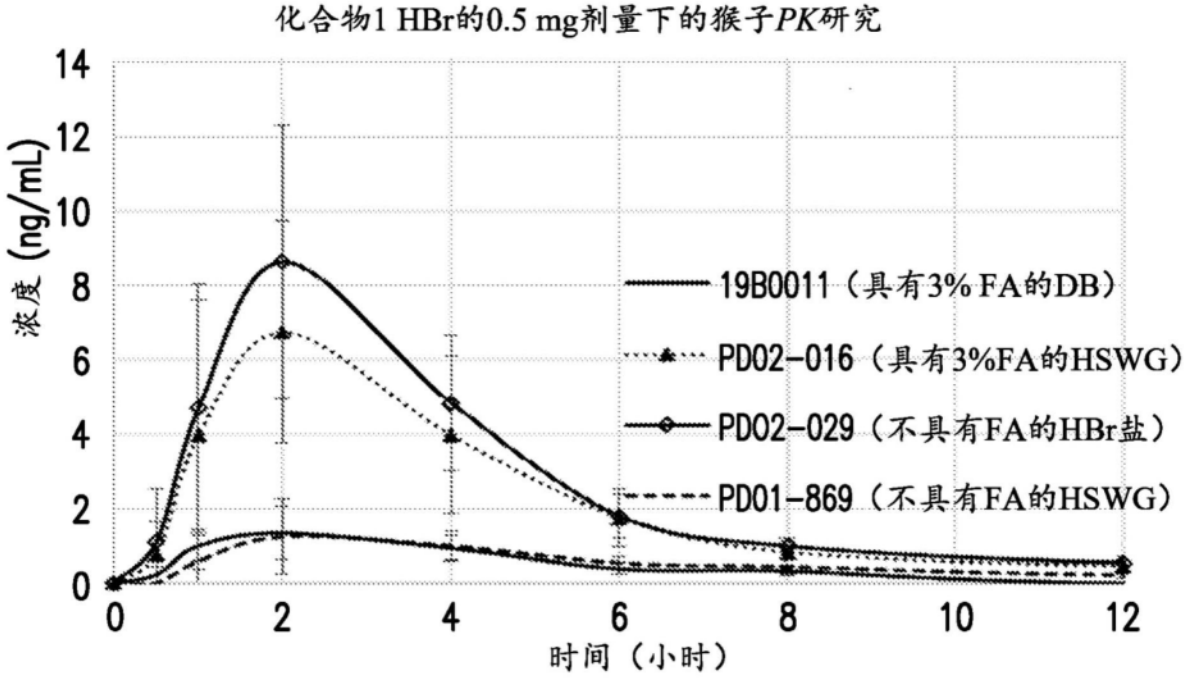

化合物1 HBr的0.5 mg剂量下的猴子PK研究
浓度 (ng/mL)
时间（小时）
19B0011（具有3% FA的DB）
PD02-016（具有3%FA的HSWG）
PD02-029（不具有FA的HBr盐）
PD01-869（不具有FA的HSWG）

图18

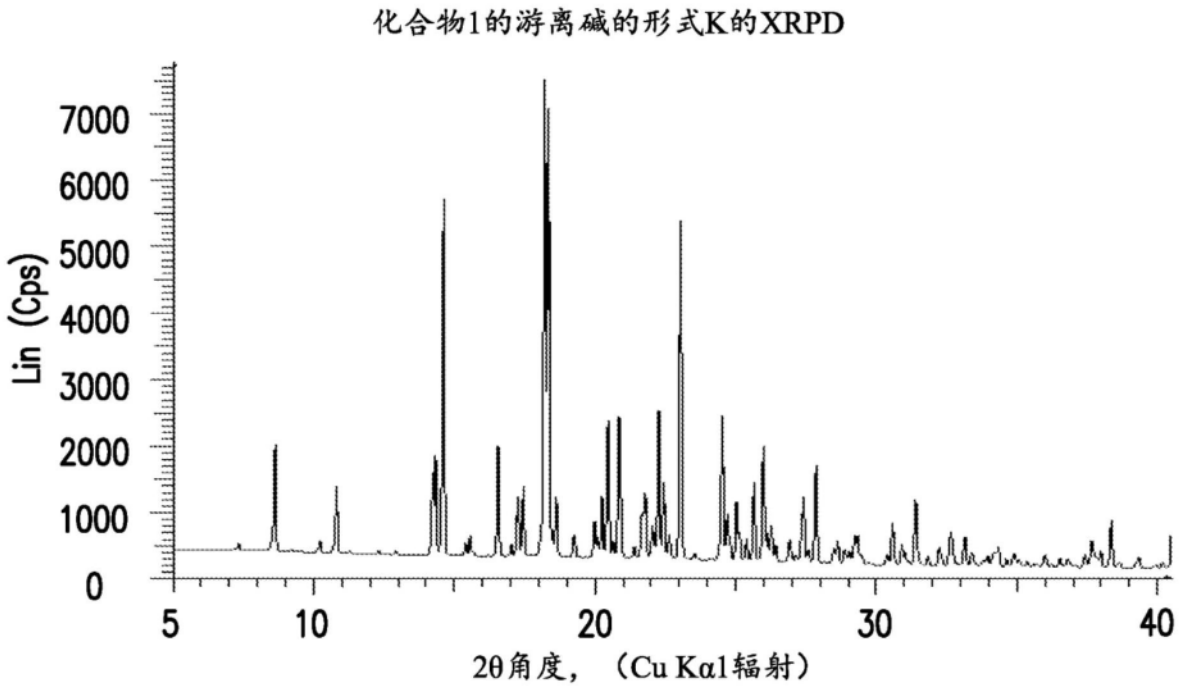

化合物1的游离碱的形式K的XRPD
Lin (Cps)
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
20
30
40
2θ角度，（Cu Kα1辐射）

图19

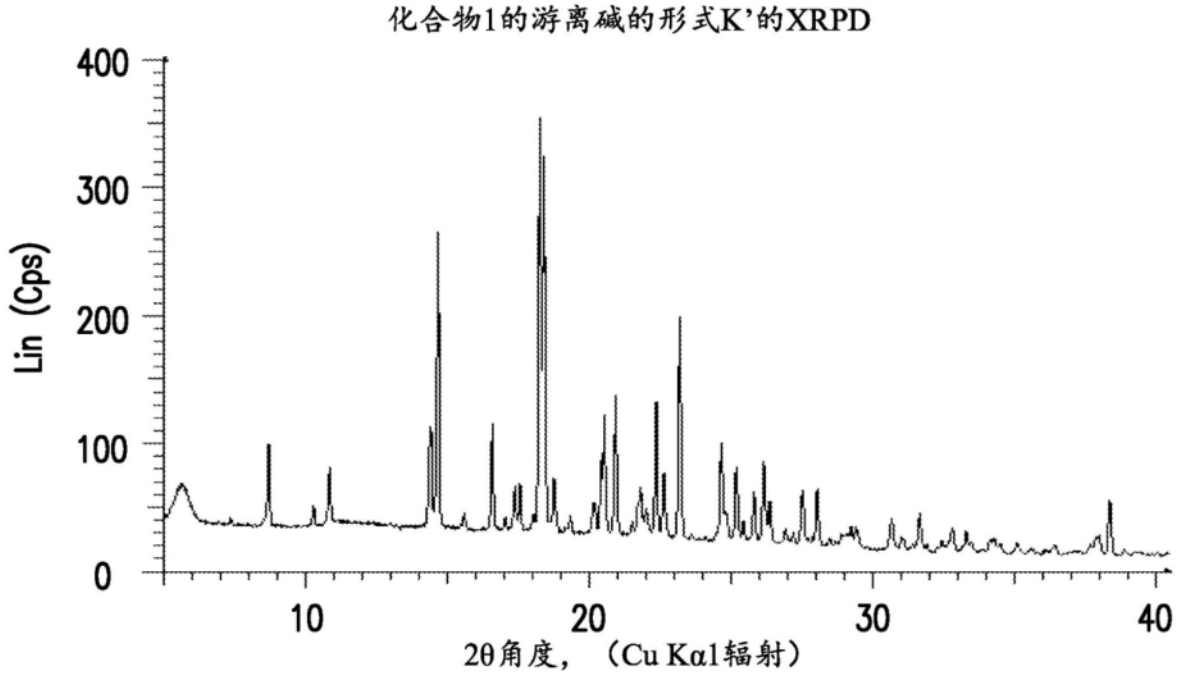

化合物1的游离碱的形式K'的XRPD
Lin (Cps)
400
300
200
100
0
10
20
30
40
2θ角度，（Cu Kα1辐射）

图20

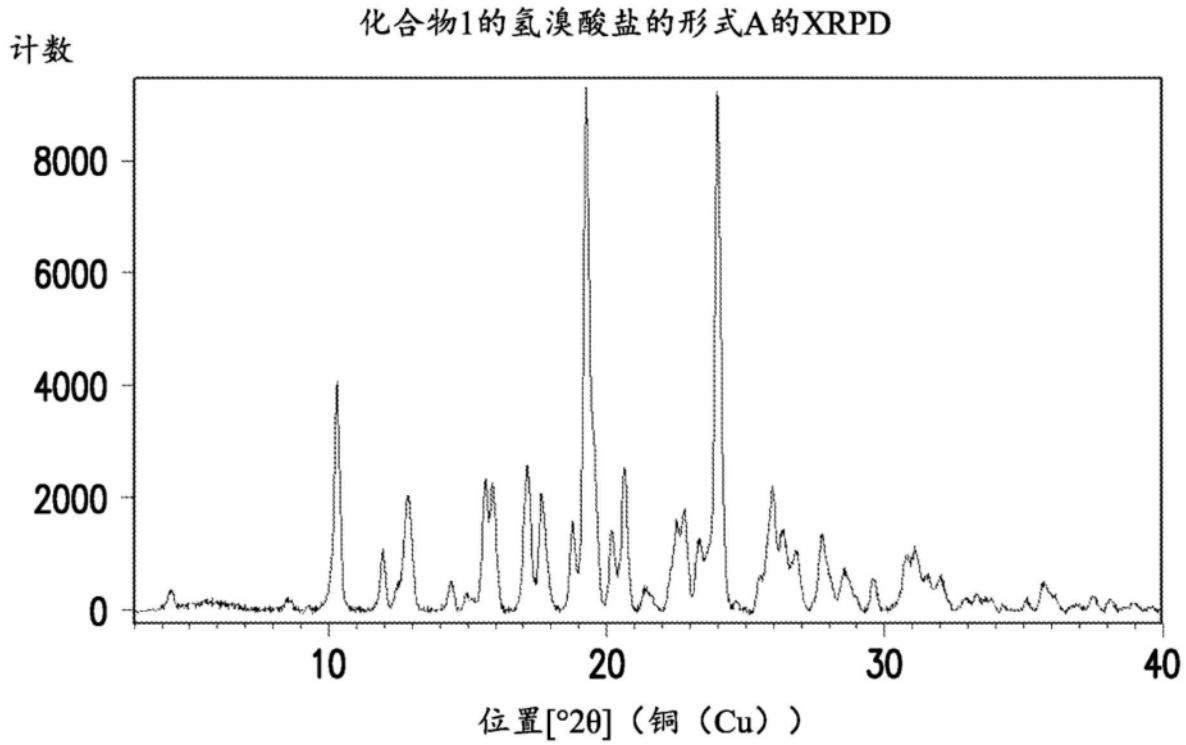

化合物1的氢溴酸盐的形式A的XRPD
计数
8000
6000
4000
2000
0
10
20
30
40
位置[°2θ]（铜（Cu））

图21