

一种二肽基肽酶小分子抑制剂的药物组合物

技术领域

本发明涉及化药制剂技术领域，具体涉及一种治疗纤维化支气管扩张症相关疾病的二肽基肽酶小分子抑制剂化合物 A 的药物组合物及其制备方法。

背景技术

非囊性纤维化支气管扩张症，是由各种病因引起的反复发生的化脓性感染，导致中小支气管反复损伤和（或）阻塞，致使支气管壁结构破坏，引起支气管异常和持久性扩张，临床表现为慢性咳嗽、大量咳痰和（或）间断咯血、伴或不伴气促和呼吸衰竭等轻重不等的症状。所有导致支气管壁结构损伤的因素都有可能引起支气管扩张，包括：感染，免疫缺陷，风湿病，支气管哮喘，慢阻肺等。最常见和最典型的症状是与粘液脓性分泌物有关的慢性咳嗽咳痰，随着疾病的进展和/或肺功能恶化，亦可出现呼吸困难、疲劳及咯血。近年来国际上报道的支气管扩张症发病率和患病率有所升高。据统计，截至 2013 年英国人群的支气管扩张症发病率增长到 31.1/10 万，患病率增长到 525.8/10 万。西班牙人 2012 年支气管扩张症发病率约为 48.1/10 万，美国成人支气管扩张症患病率约为 139/10 万。

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征是在严重感染、休克、创伤及烧伤等非心源性疾病过程中，肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿，导致的急性低氧性呼吸功能不全或衰竭。以肺容积减少、肺顺应性降低、严重的通气 / 血流比例失调为病理生理特征，临床上表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫，肺部影像学上表现为非均一性的渗出性病变。由于存在不同的疾病定义以及疾病的异质性，很难准确评估 ARDS 的发生率及死亡率。2007 年 Rubenfeld 及 Herridge 的一篇综述报道，ARDS 的发生率范围为 13.5~58.7/100000 人/年，死亡率范围约为 34%~57.9%。

WO2022042591A1 公开的化合物 A 是一种强效、高选择性的二肽基肽酶（Dipeptidyl Peptidase 1, DPP1）小分子抑制剂，拟用于治疗支气管扩张症（包括非囊性纤维化支气管扩张症和囊性纤维化支气管扩张症）及急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征引起的下呼吸道疾病。临床前研究表明，化合物 A 能明显抑制大鼠骨髓 NE 酶活，

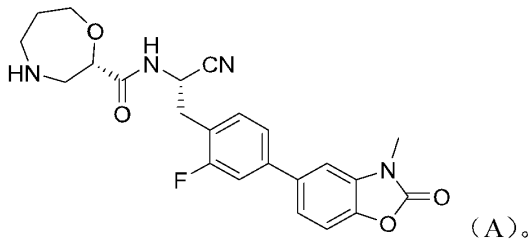
抑制 LPS 诱导的小鼠急性肺损伤，具有良好的药效作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种化合物 A 的药物组合物，该组合物包含化合物 A 和药学上可接受的辅料，本发明组合物质量稳定，稳定性好，生物利用度高，溶出迅速。

5 开发为速释片剂时，具有质量稳定，剂量准确，运输方便，生产成本低等优点。在服用后可迅速释放药物并被机体吸收。

本发明提供一种药物组合物，包括化合物 A 以及药学上可接受的赋形剂，所述的化合物 A 结构如下所示，



10 本发明提供一种药物组合物，其中药学上可接受的赋形剂包含一种或多种，例如填充剂、崩解剂、润滑剂、抗氧化剂、粘合剂、矫味剂、着色剂、包衣材料等。

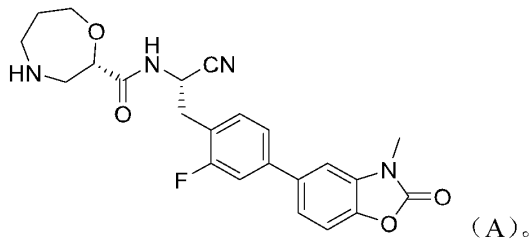
本发明提供一种药物组合物，包括化合物 A 以及填充剂。

本发明提供一种药物组合物，包括化合物 A 以及填充剂、崩解剂。

本发明提供一种药物组合物，包括化合物 A 以及填充剂、崩解剂、润滑剂。

15 本发明提供一种药物组合物，包括化合物 A 以及填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣材料。

本发明提供一种口药物组合物，包括化合物 A 以及药学上可接受的赋形剂，具体而言包括：(1)、化合物 A，(2)、填充剂，(3)、润滑剂，(4)、崩解剂，(5) 包衣材料，其中，所述的化合物 A 结构如下所示，



20

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中化合物 A 的含量为占组合物总质量

百分比为 1%~40%，在某些实施方案中，化合物 A 的含量为占组合物总质量百分比为 1%~20%，在某些实施方案中，化合物 A 的含量为占组合物总质量百分比为 2.5%~10%，在某些实施方案中，在某些实施方案中，化合物 A 的含量为占组合物总质量百分比为 5%~10%，化合物 A 的含量为占组合物总质量百分比为 5%。

- 5 本发明提供一种药物组合物，其中化合物 A 的粒度分布 $d(0.9)$ 小于等于 $150\mu\text{m}$ ，优选小于等于 $100\mu\text{m}$ ，更优选小于等于 $85\mu\text{m}$ 。

本发明的药物组合物中，化合物 A 的处理方式为过筛、机械粉碎、气流粉碎中的一种或几种。

- 10 本发明的药物组合物中，填充剂可以选自乳糖、微晶纤维素、蔗糖、葡萄糖、粉状纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、硅酸铝、糊精、淀粉（包括玉米淀粉、马铃薯淀粉或支链淀粉）、预胶化淀粉、氯化钠、氯化钾、甘露醇或山梨醇中的一种或几种。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中填充剂选自乳糖、微晶纤维素或甘露醇中的一种或几种。

- 15 在某些实施方案中，本发明的药物组合物中填充剂的含量为占组合物总质量百分比为 67%~99%，在某些实施方案中，填充剂的含量为占组合物总质量百分比为 70%~99%，在某些实施方案中，填充剂的含量为占组合物总质量百分比为 80%~90%，在某些实施方案中，填充剂的含量为占组合物总质量百分比为 89%。

- 20 在某些实施方案中，本发明的药物组合物中填充剂为甘露醇和微晶纤维素，甘露醇和微晶纤维素的质量百分比为 5:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，甘露醇和微晶纤维素的质量百分比为 4:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，甘露醇和微晶纤维素的质量百分比为 3:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，甘露醇和微晶纤维素的质量百分比为 2:1~1:1，在某些实施方案中，甘露醇和微晶纤维素的质量百分比为 1:1。

- 25 在某些实施方案中，本发明的药物组合物中填充剂为乳糖和微晶纤维素，乳糖和微晶纤维素的质量百分比为 5:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，乳糖和微晶纤维素的质量百分比为 4:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，乳糖和微晶纤维素的质量百分比为 3:1 ~ 1:1，在某些实施方案中，乳糖和微晶纤维素的质量百分比为 2:1~1:1，在某些实施方案中，乳糖和微晶纤维素的质量百分比为 3:1。

本发明的药物组合物中，崩解剂可以选自淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、交

联聚维酮或交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中的崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 0.5%~10%，在某些实施方案中崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 1%~10%，在某些实施方案中崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 2%~9%，在某些实施方案中崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 3%~8%，在某些实施方案中崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 3%~7%，在某些实施方案中崩解剂的含量为占组合物总质量百分比 5%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中的崩解剂为交联聚维酮。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 0.5%~10%，在某些实施方案中，交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 1%~7%，在某些实施方案中，交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 3%~7%，在某些实施方案中，交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 3%~5%，在某些实施方案中，本发明的药物组合物中交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 5%。

本发明的药物组合物中，润滑剂可以选自硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝、棕榈酸、山嵛酸甘油酯、不同分子量的聚乙二醇、氢化蓖麻油或硬脂富马酸钠中的一种或几种。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中润滑剂的含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%，在某些实施方案中，润滑剂的含量为占组合物总质量百分比为 0.5%~1.5%，在某些实施方案中，润滑剂的含量为占组合物总质量百分比为 1%~1.5%，在某些实施方案中，润滑剂的含量为占组合物总质量百分比为 1%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中润滑剂为硬脂酸镁。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中硬脂酸镁的含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%，在某些实施方案中，硬脂酸镁的含量为占组合物总质量百分比为 0.5%~1.5%，在某些实施方案中，硬脂酸镁的含量为占组合物总质量百分比为 1%~1.5%，在某些实施方案中，硬脂酸镁的含量为占组合物总质量百分比为 1%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物还包含粘合剂。粘合剂可以选自淀粉浆、聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、阿拉伯胶、明胶、瓜尔胶或卡波姆中的一种或几种。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中粘合剂含量为占组合物总质量百分比

0.1%~10%，在某些实施方案中，粘合剂含量为占组合物总质量百分比为 3%~10%，在某些实施方案中，粘合剂含量为占组合物总质量百分比为 3%~7%，在某些实施方案中，粘合剂含量为占组合物总质量百分比为 7%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中粘合剂选自聚维酮。

5 在某些实施方案中，本发明的药物组合物中粘合剂选自聚维酮，其含量为占组合物总质量百分比 0.1%~10%，在某些实施方案中，聚维酮含量为占组合物总质量百分比 3%~10%，在某些实施方案中，聚维酮含量为占组合物总质量百分比 3%~7%，在某些实施方案中，聚维酮含量为占组合物总质量百分比为 7%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物还包含包衣材料。包衣材料可以选自薄膜包衣预混剂（胃溶型）或以下包衣材料中的一种或几种的混合物：聚乙烯醇、羟丙甲纤维素、滑石粉、聚乙二醇、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、二氧化钛、单双辛酸癸酸甘油酯、色淀。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中目标包衣增重为片芯重量的 0.5%~10%。在某些实施方案中，目标包衣增重为片芯重量的 1%~6%，在某些实施方案中，目标包衣增重为片芯重量的 2%~4%。

在某些实施方案中，本发明的药物组合物中包衣材料选自薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

在某些实验方案中，本发明的药物组合物中包衣材料选自薄膜包衣预混剂（胃溶型），其目标包衣增重为片芯重量的 0.5%~10%。在某些实施方案中，目标包衣增重为片芯重量的 1%~6%，在某些实施方案中，目标包衣增重为片芯重量的 2%~4%。

本发明的药物组合物可以制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂或散剂。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含(1)、化合物 A，(2)、填充剂，(3)、润滑剂，(4)、崩解剂，(5) 包衣材料。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含：

- 25 (1)、化合物 A，含量为占组合物总质量百分比 1%~20%，优选为 2.5%~10%，更优选为 5%；
- (2)、填充剂，含量为占组合物总质量百分比 70%~99%，优选为 80%~90%，更优选 89%；
- (3)、润滑剂，含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%，优选为 0.5%~1.5%，更

优选为 1%;

(4)、崩解剂, 含量为占组合物总质量百分比 0.5%~10%, 优选为 3%~7%, 更优选为 5%。

(5)、包衣材料, 目标包衣增重为片芯重量的 0.5%~10%, 优选为 1%~6%, 更
5 优选为 2%~4%。

本发明还涉及一种药物组合物, 其包含:

(1)、化合物 A, 含量为占组合物总质量百分比 1%~20%, 优选为 2.5%~10%,
更优选为 5%;

(2)、填充剂, 其中填充剂为甘露醇和微晶纤维素, 二者的质量比为 3:1~1:1, 优
10 选为 1:1, 该填充剂含量为占组合物总质量百分比 70%~99%, 优选为 80%~90%, 更
优选 89%;

(3)、润滑剂, 其中润滑剂为硬脂酸镁, 含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%,
优选为 0.5%~1.5%, 更优选为 1%;

(4)、崩解剂, 其中崩解剂为交联聚维酮, 含量为占组合物总质量百分比
15 0.5%~10%, 优选为 3%~7%, 更优选为 5%。

(5)、包衣材料, 其中包衣粉为薄膜包衣预混剂(胃溶型), 目标包衣增重为片芯
重量的 0.5%~10%, 优选为 1%~6%, 更优选为 2%~4%。

在某些实施方案中, 以活性化合物 A 计算, 本发明的药物组合物制剂的单位剂
量选自 1mg~100mg, 优选 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、
20 50mg、60mg、75mg、100mg。

在某些实施方案中, 本发明的药物组合物为片剂。

在某些实施方案中, 本发明的药物组合物, 以活性化合物 A 计算, 片剂的每单
位制剂剂量选自 1mg~100mg, 优选 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、
40mg、50mg、60mg、75mg、100mg。

25 本发明的药物组合物, 活性物质化合物 A 以 1~100mg 的量存在, 在一些实施方
案中, 以 2~80mg 的量存在; 在一些实施方案中, 以 2~60mg 的量存在; 在一些实施
方案中, 以 2~50mg 的量存在; 在一些实施方案中, 以 5~50mg 的量存在; 在一些实
施方案中, 以 5~40mg 的量存在; 在一些实施方案中, 以 5~30mg 的量存在; 在一
些实施方案中, 以 5~20mg 的量存在; 在一些实施方案中, 以 5~10mg 的量存在; 在一

些实施方案中，以 10~80mg 的量存在；在一些实施方案中，以 10~60mg 的量存在；在一些实施方案中，以 10~50mg 的量存在；在一些实施方案中，以 20~80mg 的量存在；在一些实施方案中，以 20~60mg 的量存在；在一些实施方案中，以 20~50mg 的量存在；在一些实施方案中，以 30~50mg 的量存在。

5 本发明的药物组合物，是片剂或胶囊制剂，活性物质计算以 5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg 或 50mg 的量存在；在某些实施方案中，以 5mg、10mg 或 20mg 的量存在；在某些实施方案中，以 5mg 或 20mg 的量存在。

本发明还提供该药物组合物的制剂的制备工艺，包括干法制粒工艺、湿法制粒工艺、粉末直接压片工艺中的一种或多种。

10 在某些实施方案中，本发明药物组合物的单位制剂含化合物 A 5mg，甘露醇 44.5mg，微晶纤维素 44.5mg，包衣粉 3mg，交联聚维酮 5mg，硬脂酸镁 1mg，或者所述药物组合物的单位制剂含化合物 A 20mg，甘露醇 178mg，微晶纤维素 178mg，交联聚维酮 20mg，硬脂酸镁 4mg，包衣粉 12mg。

本发明还提供制备该药物组合物的制剂的方法，包括如下步骤：

- 15 (1)将化合物 A 粉碎；
 (2)将化合物 A、填充剂和崩解剂加入混合机中预混；
 (3) 将润滑剂加入混合机中，与预混粉充分混合；进行压片后包薄膜衣，包装。

所述混合机设备包括但不限于通过驱动搅拌桨、切刀高速转动使物料混合，如湿法混合制粒机、高能混合机，或者物料在容器内通过设备容器旋转混合，如三维混合机、料斗混合机中的一种或多种。

20 本发明在药物制备过程中采用湿法混合制粒机进行原辅料预混，优化了混合工艺，减少了传统混合中等量递加、多步混合等混合步骤，混合时间短，混合效率高，物料混合均匀度优于传统的混合方式。

25 本发明还提供该药物组合物在制备用于治疗与纤维化支气管扩张症相关的疾病的药物中的用途，其中纤维化支气管扩张症相关的疾病选自支气管扩张症（包括非囊性纤维化支气管扩张症和囊性纤维化支气管扩张症）及急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征引起的下呼吸道疾病。

无特殊说明时，本发明各成分表述的“含量”是指物质占组合物总质量的质量百分比，制剂比如片剂、胶囊剂各组分的重量百分比为其中该组分占片剂或胶囊剂填充

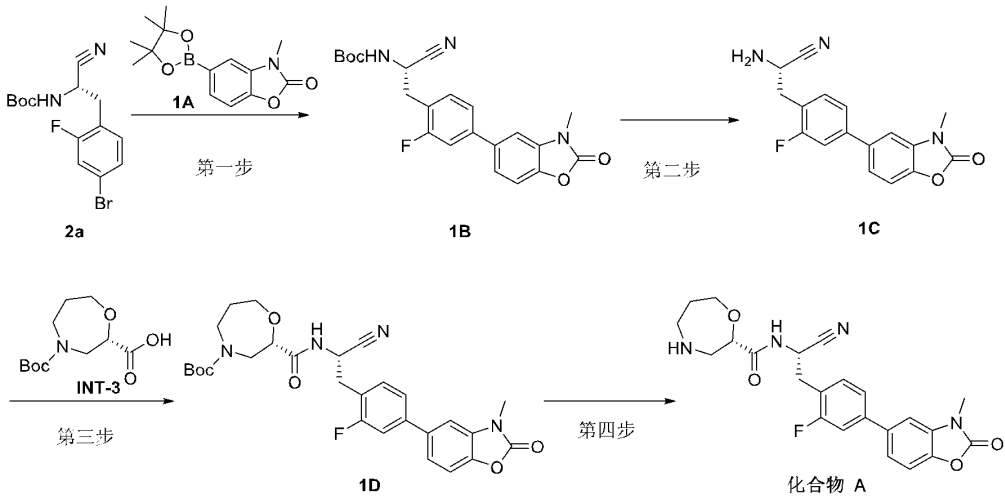
物（包括活性剂、各辅料）的质量百分比。
本发明提供的制剂药物组合物，具有良好的稳定性和生物利用度。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，
5 按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，
但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容
对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。
本发明实施例中所使用的材料，如无特殊说明，均为可从商业途径得到的材料。

化合物 A 制备：

10 (S)-N-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 A)
(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound A)



15 第一步：(S)-1-((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁基酯(1B)
(S)-tert-butyl
(1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamate(1B)
20 将 1A (0.29 g, 0.85 mmol, 合成方法参考 WO 2016016242 A1) 溶于 1,4-二氧六环

(10 mL), 水(0.4 mL)中, 加入中间体 2a (0.35 g, 1.27 mmol, 制备方法参考 WO2016016242), 碳酸钾 (0.24 g, 1.70 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(70 mg, 0.09 mmol), 加完后 90℃反应 3h。冷却至室温, 加入饱和氯化钠水溶液(20 mL), 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 5 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE: EA (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 1B(白色固体, 0.34 g, 99.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 412.1 [M+H]^+$ 。

第二步: (S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)丙腈 (1C)

10 (S)-2-amino-3-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)propanenitrile (1C)

将 1B (0.34 g, 0.83mmol) 溶于甲酸 (5 mL)中, 加完后室温反应过夜。浓缩至干, 加入乙酸乙酯(25 mL), 滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 值为 8 左右, 分出有机层, 用乙酸乙酯(25 mL×3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗产
15 物标题化合物 1C(淡黄色固体, 0.21 g,69.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 312.1 [M+H]^+$ 。

第三步: (S)-2-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)氨基甲酰基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-羧酸叔丁基酯 (1D)

(S)-tert-butyl

20 2-(((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)carbamoyl)-1,4-oxazepane-4-carboxylate (1D)

将 1C (0.21 g, 0.60 mmol) 溶于 DMF (10 mL)中, 加入 DIPEA(0.23 g, 1.80 mmol), HATU (0.34 g, 0.90 mmol), INT-3 (0.22 g, 0.90 mmol, 制备方法参考 WO2015110826), 加完后室温反应过夜。滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入(30 mL)饱和氯化钠水
25 溶液, 用乙酸乙酯(25 mL)萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液(25 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 1D(淡黄色固体, 0.32 g,99.0%), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 483.1 [M-57+H]^+$ 。

第四步: (S)-N-(((S)-1-氰基-2-(2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噁唑-5-基)苯基)乙基)-1,4-氧杂氮杂环庚烷-2-甲酰胺 (化合物 A)

30

(S)-N-((S)-1-cyano-2-(2-fluoro-4-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]oxazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1,4-oxazepane-2-carboxamide (compound A)

将 1D (0.32 g, 0.59mmol) 溶于甲酸 (2.5 mL)中，加完后 50℃反应 10min。浓缩至干，加入乙酸乙酯(20 mL)，滴加饱和碳酸氢钠水溶液调至 pH 约为 8,分出有机层，
5 用乙酸乙酯(25 mL× 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 A(0.15 g,58.0%)。

LC-MS (ESI): m/z =439.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.22 (m, 5H), 7.12 (d, 1H), 5.19 (dd, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.41 – 3.17 (m, 3H), 3.03
10 – 2.87 (m, 3H), 1.88 (m, 2H).

实施例 1~3

实施例 1-3 制剂配方如表 1 所示。

制备步骤如下：

- (1) 将化合物 A 机械粉碎。
- 15 (2) 将化合物 A，乳糖，微晶纤维素，聚维酮和交联聚维酮加入湿法混合制粒机中，开启搅拌（500rpm）和剪切桨（2000rpm）将物料充分混合。
- (3) 保持搅拌和剪切桨开启，向制粒机中加入适量纯化水制成适宜的软材，20 目筛制粒。湿颗粒于 60℃ 以下干燥。
- (4) 干颗粒用 20 目筛整粒后加入硬脂酸镁混合均匀，用 6.5mm 圆形冲模压片，
20 即得素片。
- (5) 将卡乐康薄膜包衣预混剂（胃溶型），加水搅拌配制成固含量 30%的包衣液，将素片置高效包衣机中，使用包衣液喷液包衣，目标包衣增重为片芯重量的 2%~4%，得薄膜包衣片。

表 1 实施例 1~3 组合物组成及溶出情况

项目		实施例 1	实施例 2	实施例 3
素片组分组成 (mg/片)	化合物 A	5	5	5
	乳糖	62	60	58
	微晶纤维素	22	22	22
	聚维酮	7	7	7

项目		实施例 1	实施例 2	实施例 3
	交联聚维酮	3	5	7
	硬脂酸镁	1	1	1
	纯化水	适量	适量	适量
pH6.8 缓冲 液溶出度 (%)	5min	73.8	72.7	84.3
	10min	85.5	87.7	95.7
	15min	88.7	90.6	98.4
	30min	90.3	92.7	99.5
	60min	94.1	97.5	103.1

结论：采用 3%-7%交联聚维酮作为崩解剂时，产品可以快速崩解，溶出均较为完全。

实施例 4、5

实施例 4-5 制剂配方如表 2 所示。

5 制备步骤同实施例 1~3。

表 2 实施例 4，5 组合物组成及溶出情况

项目		实施例 4	实施例 5
组分组成 (mg/片)	化合物 A	5	5
	乳糖	60.5	59.5
	微晶纤维素	22	22
	聚维酮	7	7
	交联聚维酮	5	5
	硬脂酸镁	0.5	1.5
	纯化水	适量	适量
pH6.8 缓冲 液溶出度 (%)	5min	81.1	69.2
	10min	94.2	77.0
	15min	97.8	79.8
	30min	98.8	83.1
	60min	101.0	86.7

结论：结合实施例 2 的溶出结果，当采用 0.5%~1.5%的硬脂酸镁时，产品均可以

快速崩解和溶出，并且在生产过程中具有足够的润滑特性。

实施例 6~8

实施例 6-8 制剂配方如表 3 所示。

制备步骤如下：

- 5
- (1) 将化合物 A 机械粉碎。

(2) 将化合物 A、甘露醇，微晶纤维素和交联聚维酮加入湿法混合制粒机中，开启搅拌和剪切桨将物料充分混合；

(3) 将上述混合物加入料斗式混合机中，加入硬脂酸镁充分混合。混合后的物料进行压片，即得。

10

表 3 实施例 6~8 组合物组成及片剂含量均匀度

项目		实施例 6	实施例 7	实施例 8
组分组成 (mg/片)	化合物 A	5	5	5
	甘露醇	/	65.5	44.5
	微晶纤维素	89	23.5	44.5
	交联聚维酮	5	5	5
	硬脂酸镁	1	1	1
片剂含量相对标准偏差 (%)		0.79	1.02	1.02

结论：填充剂单用微晶纤维素及甘露醇与微晶纤维素联合使用比例约为 3:1~1:1 时，片剂含量均匀，可压性良好，质量稳定。

实施例 9

- 15
- 将化合物 A 分别与乳糖、微晶纤维素和甘露醇按 1：5 混合均匀并置于适宜大小的广口玻璃容器中。

将上述混合物分别放置于 60℃闭口、92.5%RH（相对湿度）敞口、40℃/75%RH 闭口、40℃/75%RH 敞口条件下，测定放置 2 周后的杂质变化情况。

表 4 化合物 A 与不同填充剂混合后的稳定性情况

组分组成	留样条件	最大单个杂质量	杂质总量
化合物 A+甘露醇	0 天	0.036%	0.208%
	40℃/75%RH 闭口 2 周	0.041%	0.226%

组分组成	留样条件	最大单个杂质量	杂质总量
	40℃/75%RH 开口 2 周	0.042%	0.265%
	60℃ 闭口 2 周	0.040%	0.206%
	92.5%RH 开口 2 周	0.042%	0.263%
化合物 A+微晶纤维素	0 天	0.049%	0.236%
	40℃/75%RH 闭口 2 周	0.046%	0.183%
	40℃/75%RH 开口 2 周	0.045%	0.269%
	60℃ 闭口 2 周	0.046%	0.241%
	92.5%RH 开口 2 周	0.044%	0.229%
化合物 A+乳糖	0 天	0.051%	0.304%
	40℃/75%RH 闭口 2 周	0.067%	0.295%
	40℃/75%RH 开口 2 周	0.094%	0.385%
	60℃ 闭口 2 周	0.079%	0.328%
	92.5%RH 开口 2 周	0.102%	0.366%

结论：根据 2 周的考察结果，化合物 A 在与各填充剂混合后均可以保持较好的稳定性，其中甘露醇和微晶纤维素与化合物 A 混合后杂质增长更少，稳定性更优。

实施例 10

实施例 10 配方制剂组成如表 5 所示。

5 制备步骤同实施例 6~8。

表 5 实施例 10 组合物组成

项目		实施例 8	实施例 10
组分组成 (mg/片)	化合物 A	5	20
	甘露醇	44.5	178.0
	微晶纤维素	44.5	178.0
	交联聚维酮	5	20
	硬脂酸镁	1	4

制备不同硬度的片剂，其溶出均较为完全，详见下表 6。

表 6 实施例 8、10 不同硬度片剂溶出情况

项目		实施例 10		实施例 8	
片剂形状		15*7mm 椭圆形片		6.5mm 圆形片	
片剂平均硬度		140N	80N	55N	25N
0.1mol/L 盐 酸介质溶出 度（%）	5min	92.3	91.7	90.7	89.5
	10min	97.2	93.4	94.4	92.2
	15min	98.9	96.2	94.5	93.2
	30min	100.2	98.0	95.7	95.3
	60min	101.6	99.2	97.1	96.4

在考察范围内，片剂硬度对溶出曲线无影响，产品外形美观，具有良好的机械强度。

将实施例 8 和 10 的产品用双铝泡罩包装后放置于 40℃，RH75%的试验环境中放置 6 个月，其溶出度和含量测定结果与 0 月结果保持一致，杂质总量仅略有增长，显示 5 出良好的稳定性，具体结果如下表 7。

表 7 实施例 8，10 的稳定性情况

考察项目	实施例 8		实施例 10	
	0 月	6 月	0 月	6 月
性状	类白色片	类白色片	类白色片	类白色片
杂质总量	0.23%	0.55%	0.27%	0.57%
pH6.8 缓冲液中 30min 溶出度	97.7%	99%	93.0%	96%
含量	98.3%	97.3%	97.7%	100.1%

实施例 11-14

将化合物 A 用不同方式处理成不同粒径，配方组成同实施例 10，制备步骤同实施例 6~8，考察不同粒径化合物 A 对制剂混合均匀度及片剂溶出曲线的影响。

10 表 8 含量测定结果

实施例	化合物 A 处理 方式	化合物 A 粒径 d（0.9）(μm)	总混粉		片剂	
			含量均值 (%)	RSD(%)	含量均值 (%)	A+2.2S
实施例 11	气流粉碎	7.349	4.99	1.2	98.97	3.07

实施例 12	机械粉碎	19.792	4.94	0.9	99.3	5.7
实施例 13	过筛	82.334	4.98	1.3	97.57	4.77
实施例 14	未处理	125.523	5.10	3.9	103.2	1.4

表 9 片剂溶出曲线结果

溶出介质	时间 (min)	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14
		化合物 A 粒径 d(0.9):7.349μm	化合物 A 粒径 d(0.9):19.792μm	化合物 A 粒径 d(0.9):82.334μm	化合物 A 粒径 d(0.9):125.523μm
pH6.8 缓冲液	5	55.6	57	58	39
	10	62.8	70	72	58
	15	66.0	74	78	69
	30	70.3	79	84	81
	45	71.9	82	82	77
	60	73.3	57	84	80

结果显示原料粒径 d（0.9）在 7.349~82.334μm 范围内，制成的总混样品及片剂含量均匀度结果良好，制剂溶出曲线基本一致。

实施例 15-16

5 配方组成同实施例 10，制备步骤同实施例 6~8，制备素片，用薄膜包衣预混剂（胃溶型）进行薄膜包衣，取不同包衣增重样品进行溶出曲线检测。

表 10 不同包衣增重片剂溶出曲线

溶出介质	时间(min)	实施例 15	实施例 16
		包衣增重约 2%	包衣增重约 4%
pH6.8 缓冲液	5	47	48
	10	62	62
	15	70	68
	30	73	71
	45	77	77
	60	80	79

在研究范围内，不同包衣增重对片剂溶出曲线无明显影响。

实施例 17

10 将实施例 8 和实施例 15 样品分别用双铝泡罩包装（聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片、药用铝箔）和 PVDC 泡罩包装（聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯、药

用铝箔) 后置加速条件 (40℃/75%RH) 下留样 6 个月, 考察不同包装条件下样品的稳定性, 结果如下。留样 6 个月后, 用双铝泡罩包装的样品稳定性明显优于用 PVDC 包装的样品。

表 11 不同包装样品稳定性情况

样品	包装	0 天		加速 6 月	
		最大单杂 (%)	总杂质 (%)	最大单杂 (%)	总杂质 (%)
实施例 8 样品	双铝泡罩包装	0.05	0.23	0.14	0.55
实施例 15 样品	双铝泡罩包装	0.06	0.24	0.17	0.53
实施例 15 样品	PVDC 泡罩包装	0.06	0.24	0.38	1.1

5 实施例 18-19

配方组成同实施例 10, 将化合物 A、甘露醇、微晶纤维素和交联聚维酮加入湿法混合制粒机中, 开启搅拌和剪切桨将物料混合, 混合不同时间后取样检测混合物含量均匀度。

表 11 不同混合时间样品含量均匀度

		实施例 18	实施例 19
混合时间 (S)		180	270
各取样点 含量 (%)	①	4.95	4.95
	②	4.98	4.94
	③	4.99	5.02
	④	4.99	4.88
	⑤	5.04	4.97
	⑥	4.95	4.88
	⑦	4.96	5.07
	⑧	4.93	4.92
	⑨	5.07	4.83
	⑩	4.96	4.94
平均值(%)		4.98	4.94
RSD(%)		0.9	1.5

采用湿法混合制粒机进行物料混合，在较短的时间内就能达到良好的混合效果，且在研究范围内不同混合时间，物料混合均匀度均良好。

化合物 A 生物测试

1、体外 DPP1 酶活检测实验

5 终浓度 100 μg/mL 的重组人 DPP1 酶(R&D Systems , Cat.No 1071-CY)与终浓度 20 μg/mL 重组人组织蛋白酶 L(R&D System, Cat.No 952-CY)混合后于室温孵育 1 小时，使 DPP1 酶活化。活化后的 DPP1 酶稀释 100 倍，于 384 孔板中加入 5 μL 不同浓度的化合物和 5 μL 稀释后的 DPP1 酶，室温孵育 30 分钟。加入 10 μL 浓度为 20 μM 的底物 Gly-Arg-AMC(bachem, Cat.No I-1215)后，继续室温孵育 60 分钟，酶标仪检测荧光强度，其中激发光为 380 nm，发射光为 460 nm。运用 Origin2019 软件 DosResp 函数计算 IC₅₀ 值。

10

测试结果：本发明化合物 DPP1 受体显示出抑制活性。实施例化合物对 DPP1 受体的 IC₅₀ 值小于 100nM 范围内。其中，部分实施例的测试结果如表 8 所示。

表 8 DPP1 抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ /nM
化合物 A	1.6

15 结论：本发明化合物 A 对于 DPP1 受体显示出很高的抑制活性。

2、大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计：试验当天，6 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水
20 12~14h，给药后 4h 给食。

表 9 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	INS1007	1	0.2	5	血浆	静脉

G2	3	化合物 A	1	0.2	5	血浆	灌胃
G3	3	INS1007	3	0.3	10	血浆	
G4	3	化合物 A	3	0.3	10	血浆	

静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；灌胃给药溶媒：0.5%MC；对照化合物 INS1007 即专利 WO2015110826A1 中的化合物 2，按照专利方法制备。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4℃ 离心 10min，收集血浆。静脉组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h；灌胃组采血时间点：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃。

表 10 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vdss(L/kg)	AUC0-t (hr*ng/mL)	F (%)
INS1007	静脉. (1 mg/kg)	2.08	0.738	8396	-
化合物 A		1.66	0.753	9503	-
INS1007	灌胃. (3 mg/kg)	-	-	22201	88.1
化合物 A		-	-	31159	>100

结论：本发明化合物具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

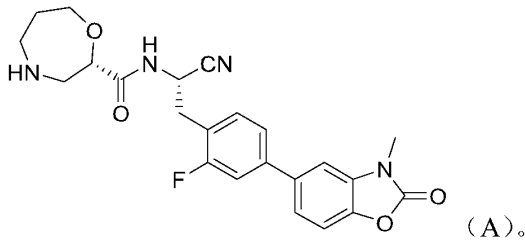
3. 大鼠 14 天口服重复给药毒性试验测试

10 将 SD 大鼠按体重随机分组，分别为溶媒对照组（0.5%MC）、INS1007（30、100、300mg/kg）组、化合物 A（30、100、300mg/kg）组，给药组每组 16 只，溶媒对照组 10 只，雌雄各半。每天经口灌胃给予相应浓度药物或溶媒，连续给药 14 天，恢复期 7 天。给药期间对各组进行一般症状观察，体重和摄食量的检测，给药期结束和恢复期结束，分别对各组进行血液学、血清生化和大体解剖检测。

15 结论：同等剂量下，本发明化合物 A 的毒性小于 INS1007，安全性更高。

权利要求书

1. 一种药物组合物，其中，其包括化合物 A 和赋形剂，所述化合物 A 结构如下所示，



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物中化合物 A 的含量为占组合物总质量百分比 1%~20%，优选为 2.5%~10%，更优选为 5%。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其中，所述化合物 A 的粒度分布为 d(0.9)小于等于 150μ m，优选小于等于 100μ m，更优选小于等于 85μ m。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其中，所述化合物 A 的处理方式为过筛、机械粉碎、气流粉碎中的一种或几种。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合物，其中，所述赋形剂包括填充剂，所述填充剂选自乳糖、微晶纤维素、蔗糖、葡萄糖、粉状纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙、硅酸铝、糊精、淀粉、预胶化淀粉、氯化钠、氯化钾、甘露醇或山梨醇中的一种或几种，优选乳糖、微晶纤维素或甘露醇中的一种或几种。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，所述填充剂为甘露醇和微晶纤维素，所述甘露醇和微晶纤维素的质量比为 3:1~1:1，优选为 1:1。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其中，所述填充剂为乳糖和微晶纤维素，所述乳糖和微晶纤维素的质量比为 3:1~1:1，优选为 3:1。

8. 根据权利要求 5-7 中任一项所述的药物组合物，其中，所述赋形剂还包含崩解剂。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物，其中，所述崩解剂为淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮或交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种，优选交联聚维酮。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中, 所述交联聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 0.5%~10%, 优选为 3%~7%, 更优选为 5%。

11. 根据权利要求 8-10 中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述赋形剂还包含润滑剂。

5 12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物, 其中, 所述的润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸铝、棕榈酸、山嵛酸甘油酯、不同分子量的聚乙二醇、氢化蓖麻油、硬脂富马酸钠中的一种或几种, 优选硬脂酸镁。

13. 根据权利要求 12 所述的药物组合物, 其中, 所述硬脂酸镁的含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%, 优选为 0.5%~1.5%, 更优选为 1%。

10 14. 根据权利要求 5-13 中任一项所述的药物组合物, 其中, 还包含粘合剂。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物, 其中, 所述粘合剂选自淀粉浆、聚维酮、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、黄原胶、阿拉伯胶、明胶、瓜尔胶或卡波姆中的一种或几种, 优选聚维酮, 所述聚维酮的含量为占组合物总质量百分比 0.1%~10%, 优选为 3%~7%, 更优选为 7%。

15 16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的药物组合物, 其中, 所述药物组合物的剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂或散剂。

17. 根据权利要求 16 所述的药物组合物, 其中, 所述药物组合物剂型为片剂。

18. 根据权利要求 17 所述的药物组合物, 其中, 所述片剂还包括薄膜包衣层, 采用胃溶型薄膜包衣预混剂或包衣材料进行包衣, 所述包衣材料选自聚乙烯醇、羟丙
20 甲纤维素、滑石粉、聚乙二醇、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、二氧化钛、单双辛酸癸酸甘油酯、色淀中的一种或几种; 优选采用胃溶型薄膜包衣预混剂进行包衣; 其中目标包衣增重为片芯重量的 0.5%~10%, 优选为 1%~6%, 更优选为 2%~4%。

19. 一种药物组合物, 其中, 所述药物组合物包含化合物 A、填充剂、润滑剂、崩解剂和包衣材料。

25 20. 根据权利要求 19 所述的药物组合物, 其中, 所述化合物 A 含量为占组合物总质量百分比 1%~20%, 优选为 2.5%~10%, 更优选为 5%;

所述填充剂含量为占组合物总质量百分比 70%~99%，优选为 80%~90%，更优选 89%；

所述润滑剂含量为占组合物总质量百分比 0.25%~2%，优选为 0.5%~1.5%，更优选为 1%；

5 所述崩解剂含量为占组合物总质量百分比 0.5%~10%，优选为 3%~7%，更优选为 5%；

所述包衣材料，目标包衣增重为片芯重量的 0.5%~10%，优选为 1%~6%，更优选为 2%~4%。

21. 根据权利要求 19 或 20 所述的药物组合物，其中，所述填充剂为甘露醇和微晶纤维素，所述甘露醇和微晶纤维素的质量比为 3:1 ~ 1:1，优选为 1:1；所述润滑剂为硬脂酸镁；所述崩解剂为交联聚维酮；所述包衣材料为胃溶型薄膜包衣预混剂。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的药物组合物，其中，以活性物质质量计算，所述制剂的单位剂量选自 1mg ~ 500mg，优选 1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、75mg、100mg、150mg 或 200mg。

15 23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的药物组合物，其中，所述药物组合物的单位制剂含化合物 A 5mg，甘露醇 44.5mg，微晶纤维素 44.5mg，交联聚维酮 5mg，硬脂酸镁 1mg，包衣粉 3mg；或者所述药物组合物的单位制剂含化合物 A 20mg，甘露醇 178mg，微晶纤维素 178mg，交联聚维酮 20mg，硬脂酸镁 4mg，包衣粉 12mg。

24. 一种制备权利要求 1-23 中任一项所述药物组合物的方法，其中，制备工艺为干法制粒工艺、湿法制粒工艺、粉末直接压片工艺中的一种或多种。

25. 权利要求 18-23 中任一项所述药物组合物的制备方法，其中包括如下步骤：
(1)将化合物 A 粉碎；
(2)将化合物 A、填充剂和崩解剂加入混合机中预混；
(3)将润滑剂加入混合机中，与预混粉充分混合；进行压片后包薄膜衣，包装即得。

26. 根据权利要求 25 所述的制备方法，其中，所述的混合机包括通过驱动搅拌桨、剪切刀高速转动使物料混合的混合机，优选选自湿法混合制粒机、高能混合机，

或者物料在容器内通过设备容器旋转混合的混合机，优选选自三维混合机、料斗混合机中的一种或多种。

27. 权利要求 1-23 中任一项所述的药物组合物在制备治疗与纤维化支气管扩张症相关疾病的药物中的用途。

- 5 28. 根据权利要求 27 所述的用途，其中，所述与纤维化支气管扩张症相关的疾病选自支气管扩张症、急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征引起的下呼吸道疾病。