一种 TLR7 激动剂的固体药物组合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2019 年 4 月 23 日向中国国家知识产权局提交的第 201910326899.9 号中国专利申请的优先权和权益，该申请的内容整体援引加入本文。

技术领域

本申请属于药物化学领域，具体而言，本申请涉及一种 TLR7 激动剂(2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5*H*-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺)的固体药物组合物、其制备方法及其医药用途。

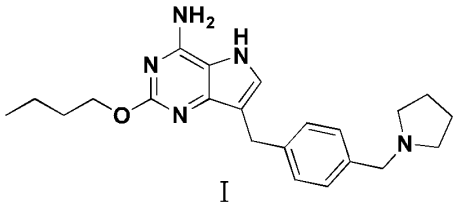
背景技术

Toll 样受体表达于多种免疫细胞。Toll 样受体识别高度保守结构基序：由微生物病原体表达的病原体相关的微生物模式(PAMP)或由坏死细胞释放的损伤相关分子模式(DAMP)。通过相应的 PAMP 或 DAMP 刺激 Toll 样受体引发信号级联导致转录因子如 AP-1、NF-κB 和干扰素调节因子(脉冲响应函数)的激活。这导致多种细胞反应，包括生产干扰素、促炎性细胞因子和效应细胞因子，从而产生免疫应答。迄今为在止哺乳动物中已发现 13 种 Toll 样受体。Toll 样受体 1、2、4、5 和 6 主要表达在细胞表面上，而 Toll 样受体 3、7、8 和 9 表达在内体中。不同的 Toll 样受体可以识别不同病原体衍生的配体。Toll 样受体 7 (TLR7)主要由浆细胞样树突细胞(pDC)表达，并通过配体识别而诱导干扰素 α (IFN-α)的分泌。Toll 样受体 7(TLR7)和 Toll 样受体 8 (TLR8)高度同源，因此 TLR7 配体在很多情况下也是 TLR8 配体。TLR8 刺激主要诱导产生细胞因子，如肿瘤坏死因子 α (TNF-α)和趋化因子。干扰素 α 是治疗慢性乙型肝炎或丙型肝炎的主要药物之一，而 TNF-α 则是一种促炎细胞因子，其过多的分泌可能导致严重的副作用。

WO2016/023511 公开了一些用作 TLR7 激动剂的化合物。本领域仍然需要开发合适的 TLR7 激动剂化合物的药物组合物。

发明内容

在一方面，本申请涉及一种固体药物组合物，其包括式 **I** 化合物、稀释剂、黏合剂、崩解剂、和润滑剂，



I 。

在一实施方案中，稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精、或其混合物；优选微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；更优选微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物。

在一实施方案中，黏合剂选自羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、部分水解的淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、聚乙二醇、聚乙烯醇或其混合物；优选羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物；更优选羟丙甲纤维素。

在一实施方案中，崩解剂选自羧甲淀粉钠、干淀粉、微晶纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙甲基纤维素或交联聚维酮、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁或其混合物；优选羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或其混合物；更优选羧甲基淀粉钠。

在一实施方案中，润滑剂选自硬脂酸镁、胶体二氧化硅(又称为胶态二氧化硅)、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、硬脂酸、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠、或其混合物；优选硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物；更优选硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

在另一方面，本申请还涉及一种用于制备本申请的固体药物组合物的方法，其包括直接压片法。

在又一方面，本申请还涉及本申请的固体药物组合物在制备治疗或预防 TLR7 相关的疾病的药物中的用途。在一实施方案中，TLR7 相关的疾病选自病毒感染疾病。在优选的实施方案中，所述病毒感染疾病选自乙型肝炎或丙型肝炎。

具体实施方式

定义与说明

除非另有说明，本文所用的术语和短语具有下文所列的含义。特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域技术人员通常理解的含义进行解释。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

除非另外专门定义或与通常的使用不同，本文中使用的比例(包括百分比)或份数均

按重量计，例如%wt 或重量%等。

表述“包含”或与其同义的类似表述“包括”、“含有”和“具有”等是开放性的，不排除额外的未列举的元素、步骤或成分。表述“由...组成”排除未指明的任何元素、步骤或成分。表述“基本上由...组成”指范围限制在指定的元素、步骤或成分，加上任选存在的不会实质上影响所要求保护的主题的基本和新的特征的元素、步骤或成分。应当理解，表述“包含”涵盖表述“基本上由...组成”和“由...组成”。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。

本申请中，“一种(个)或多种(个)”或“至少一种(个)”可以表示 1、2、3、4、5、6、7、8、9 种或更多种(个)。相应地，两种(个)或更多种(个)可以表示 2、3、4、5、6、7、8、9 种或更多种(个)。

本申请中，式 **I** 化合物包括其游离碱形式，和其药学上可接受的盐形式。所述“药学上可接受的盐”包括但不限于三氟乙酸盐或马来酸盐。

本申请中，所述药物组合物中的式 **I** 化合物的含量以其游离碱(free base)形式计算。

本申请所述某种成分(包括活性物质或辅料)的量“%wt”指该成分的重量占固体药物组合物总重量(其中式 I 化合物的重量以其游离碱形式计)的百分比。所述固体药物组合物的总重量不包括包衣剂的重量。

本申请所述的固体药组合物的制备方法可依据本领域公知的方法进行。具体制备方法可包括粉碎、混合、筛分、制粒、填充、压片等步骤，根据实际情况选择所需步骤，以及实施具体步骤的方法或设备。例如，粉碎步骤可采用研钵、球磨机、滚压机、冲击式粉碎机、锤击式粉碎机和/或气流粉碎机进行；混合步骤可采用搅拌混合、研磨混合和/或过筛混合；过筛步骤可采用摇动筛和/或振荡筛。或可参见崔福德等主编的《药剂学》(第 6 版或第 7 版，人民卫生出版社)。

如本申请所用，固体药物组合物的制备过程中，所述“制成混合物”可以通过一个或多个操作步骤实现。示例性地，例如“将式 **I** 化合物、稀释剂、崩解剂、黏合剂、和润滑剂制成混合物”可以通过将所有组分通过一个步骤进行混合；或者，采用多步骤混合方法，即先将其中部分组分混合，然后再与剩余组分混合。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或药物组合物进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：(i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；(ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或药物组合物进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状的发生，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“或其混合物”意指“或两种以上的混合物”，例如“所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精或其混合物”即“所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精中的一种或，两种以上的混合物”。

本申请所用辅料可以是本领域常用的具体型号。例如，可以使用的微晶纤维素包括但不限于 PH101、PH102、PH103、或 PH105。例如，可以使用的预胶化淀粉包括但不限于 Starch1500、Spress B820 或 Unipure WG220。例如，可以使用的羧甲淀粉钠包括但不限于 A 型、或 B 型。例如，可以使用的羟丙甲纤维素包括但不限于 E3、E5 或 E6。例如，可以使用的胶态二氧化硅(又称为胶体二氧化硅)包括但不限于 Pharma 200、AEROSIL 200、或 AEROSIL 300。本领域技术人员可以根据需要选择具体型号，亦可参见 Raymond C Rowe 等人的《Handbook of Pharmaceutical Excipients》第 6 版或罗明生等人的《药剂辅料大全》第 2 版等现有技术进行选择。

术语“松密度”：指粉体自由充满标准容器后所测得的堆积密度，即粉末松散填装时单位体积的质量，以质量/体积计算得出，以 g/mL 表示。可以本领域常用的方法或设备检测，例如粉末流动性测定仪 BEP2。

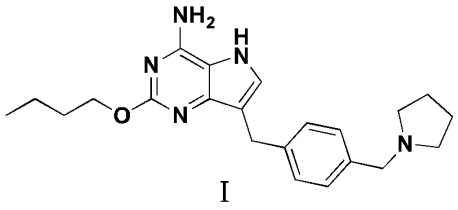
术语“振实密度”：指粉体经振实后所测得的单位容积的质量，以质量/体积计算得出，以 g/mL 表示。可以本领域常用的方法或设备检测，例如堆密度测定仪 SOTAX TD1。

术语“Hausner 比”：振实密度/松密度计算得出。

术语“粒度分布”指粉体中不同粒径颗粒占颗粒总量的百分数(计重分布)。粒度分布的相关参数可以用本领域常用的方法或设备检测，例如振动筛分仪 AS200，机械筛分法。

本申请的药物组合物

本申请提供一种固体药物组合物，其包括式 I 化合物、稀释剂、黏合剂、崩解剂、和润滑剂，



I 。

式 I 的化合物(2-丁氧基-7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-5*H*-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-胺为 TLR7 激动剂)是一种 TLR7 激动剂，可以用于治疗或预防病毒感染。

在一些实施方案中，所述固体药物组合物的剂型可选自散剂、颗粒剂、片剂、胶囊、丸剂、微丸剂、分散体或可吸入粉末剂，优选片剂。

在一些实施方案中，所述固体药物组合物可以通过直接压片法制备得到。

在一些实施方案中，在所述固体药物组合物的制备过程中，对包括式 I 化合物和稀释剂的混合物不进行研磨操作。在一些实施方案中，在所述固体药物组合物的制备过程中，对包括式 I 化合物和微晶纤维素或预胶化淀粉稀释剂的混合物不进行研磨操作。在一些实施方案中，在所述固体药物组合物的制备过程中，对包括式 I 化合物和预胶化淀粉稀释剂的混合物不进行研磨操作。通过不进行这样的研磨操作，使得本申请的固体药物组合物能够具有优良的均匀性、稳定性和溶出性质。

在一些实施方案中，所述固体药物组合物为单位剂量药物组合物。在一实施方案中，每个单位剂量的组合物中式 **I** 化合物的质量为 0.01mg~10mg。在一些实施方案中，每个单位剂量的组合物中式 **I** 化合物的质量为 0.01mg、0.02mg、0.03mg、0.04mg、0.05mg、0.06mg、0.07mg、0.08mg、0.09mg、0.10mg、0.20mg、0.30mg、0.40mg、0.50mg、0.60mg、0.70mg、0.80mg、0.90mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、7.0mg、8.0mg、9.0mg、或 10.0mg；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，每个单位剂量的组合物中式 **I** 化合物的质量为 0.02~8.0mg、0.03~6.0mg、0.04~4.0mg、或 0.05~2.0mg。

在一些实施方案中，所述固体药物组合物的式 **I** 化合物的量选自 0.01~10%wt。一些实施方案中，式 **I** 化合物的量选自 0.01%wt、0.02%wt、0.03%wt、0.04%wt、0.05%wt、0.06%wt、0.07%wt、0.08%wt、0.09%wt、0.10%wt、0.15%wt、0.20%wt、0.235%wt、0.25%wt、0.30%wt、0.35%wt、0.40%wt、0.45%wt、0.50%wt、0.55%wt、0.59%wt、0.60%wt、0.65%wt、0.70%wt、0.75%wt、0.80%wt、0.85%wt、0.90%wt、0.95%wt、1.00%wt、1.20%wt、1.40%wt、1.60%wt、1.80%wt、2.00%wt、2.00%wt、2.20%wt、2.35%wt、2.40%wt、2.60%wt、2.80%wt、3.00%wt、3.50%wt、4.00%wt、4.50%wt、5.00%wt、6.00%wt、7.00%wt、8.00%wt、9.00%wt、或 10%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述式 **I** 化合物的量优选自 0.02~8.0%wt、0.03~6.0%wt、0.04~4.0%wt、0.05~3.0%wt、0.05~2.6%wt、0.06~3.0%wt、0.06~2.6%wt、或 0.06~2.4%wt。在一些实施方案中，所述式 **I** 化合物的量

选自 0.06~2.4%wt。

在一些实施方案中，所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精、或其混合物；在一些实施方案中，所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；在一些实施方案中，所述稀释剂选自微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物。

在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 50%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 55%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 60%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 65%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 70%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 75%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 80%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 85%wt 以上。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 50%wt、55%wt、60%wt、65%wt、70%wt、75%wt、80%wt、81%wt、82%wt、83%wt、84%wt、85%wt、86%wt、87%wt、88%wt、89%wt、90%wt、91%wt、92%wt、93%wt、94%wt、95%wt、96%wt、97%wt、或 98%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 80~98%wt、81~98%wt、82~98%wt、83~97%wt、84~97%wt、85~97%wt、86~96%wt、87~96%wt、或 88~96%wt。在一些实施方案中，所述稀释剂的量选自 88~96%wt。

在一些实施方案中，所述稀释剂包含微晶纤维素，所述微晶纤维素的量选自 30~90%wt。一些实施方案中，微晶纤维素的量选自 30%wt、35%wt、40%wt、42%wt、44%wt、46%wt、48%wt、50%wt、52%wt、54%wt、56%wt、58%wt、60%wt、62%wt、64%wt、66%wt、68%wt、70%wt、71%wt、72%wt、73%wt、74%wt、76%wt、78%wt、80%wt、85%wt 或 90%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述微晶纤维素的量选自 40~90%wt、46~90%wt、50~85%wt、56~85%wt、60~80%wt、62~78%wt、64~76%wt、或 66~74%wt。在一些实施方案中，所述微晶纤维素的量选自 66~74%wt。

在一些实施方案中，所述稀释剂包含预胶化淀粉，所述预胶化淀粉的量选自 5~35% wt。一些实施方案中，预胶化淀粉的量选自 5% wt、8% wt、10% wt、11% wt、12% wt、13% wt、14% wt、15% wt、16% wt、17% wt、18% wt、19% wt、20% wt、21% wt、22% wt、23% wt、24% wt、25% wt、26% wt、27% wt、28% wt、29% wt、30% wt、32% wt、或 35% wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述预胶化淀粉的量选自 8~32% wt、10~30% wt、11~29% wt、12~28% wt、13~27% wt、14~26% wt、15~25% wt、16~24% wt、17~23% wt、或 18~23% wt。在一些实施方案中，所述预胶化淀粉的量选自 18~23% wt。

在一些实施方案中，所述稀释剂是微晶纤维素和预胶化淀粉。所述微晶纤维素和预胶化淀粉的总量如前稀释剂的量所述，例如 50%wt 以上以及其他范围或点值数据。所述微晶纤维素、预胶化淀粉各自的量分别如前所述，例如 30~90%wt 的微晶纤维素、5~35% wt 的预胶化淀粉以及其他范围或点值数据。

在一些实施方案中，所述崩解剂选自羧甲淀粉钠、干淀粉、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙甲基纤维素、交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、或其混合物。在一些实施方案中，所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物。在一些实施方案中，所述崩解剂为羧甲基淀粉钠。

在一些实施方案中，所述崩解剂的量选自 1.0~7.0%wt。一些实施方案中，崩解剂的量选自 1.0%wt、1.2%wt、1.4%wt、1.6%wt、1.8%wt、2.0%wt、2.2%wt、2.4%wt、2.6%wt、2.8%wt、3.0%wt、3.2%wt、3.4%wt、3.6%wt、3.8%wt、4.0%wt、4.2%wt、4.4%wt、4.6%wt、4.8%wt、5.0%wt、5.2%wt、5.4%wt、5.6%wt、5.8%wt、6.0%wt、6.2%wt、6.4%wt、6.6%wt、6.8%wt、或 7.0%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述崩解剂的量选自 1.2~6.8%wt、1.4~6.6%wt、1.6~6.4%wt、1.8~6.2%wt、2.0~6.0%wt、2.2~5.8%wt、2.4~5.6%wt、2.6~5.4%wt、2.8~5.2%wt、3.0~5.0%wt、3.2~4.8%wt、3.4~4.6%wt、3.6~4.4%wt、或 3.8~4.2%wt。在一些实施方案中，所述崩解剂的量为 3.8~4.2%wt。

在一些实施方案中，所述黏合剂选自羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)、羟丙基纤维素(HPC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、部分水解的淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯醇、或其混合物；在一些实施方案中，所述黏合剂选自羟丙甲纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)、羟丙基纤维素(HPC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；在一些实施方案中，所述黏合剂为羟丙甲纤维素。

在一些实施方案中，所述黏合剂的量选自 0.1%~5%wt。一些实施方案中，黏合剂的量选自 0.1%wt、0.2%wt、0.3%wt、0.4%wt、0.5%wt、0.6%wt、0.7%wt、0.8%wt、0.9%wt、1.0%wt、1.1%wt、1.2%wt、1.3%wt、1.4%wt、1.5%wt、1.6%wt、1.7%wt、1.8%wt、1.9%wt、2.0%wt、2.1%wt、2.2%wt、2.3%wt、2.4%wt、2.5%wt、2.6%wt、2.7%wt、2.8%wt、2.9%wt、3.0%wt、3.2%wt、3.4%wt、3.6%wt、3.8%wt、4.0%wt、4.2%wt、4.4%wt、4.6%wt、4.8%wt、或 5.0%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述黏合剂的量选自 0.1~3.0%wt、0.1~2.8%wt、0.1~2.6%wt、0.1~2.4%wt、0.1~2.2%wt、0.1~2.0%wt、0.2~3.0%wt、0.2~2.8%wt、0.2~2.6%wt、0.2~2.4%wt、0.2~2.2%wt、0.2~2.0%wt、0.2~1.9%wt、0.3~1.8%wt、0.4~1.7%wt、0.5~1.6%wt、0.6~1.5%wt、0.7~1.4%wt、或 0.8~1.2%wt。在

一些实施方案中，所述黏合剂的量为 0.8~1.2%wt。

在一些实施方案中，所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶体二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、硬脂酸、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠、或其混合物。在一些实施方案中，所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。在一些实施方案中，所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

在一些实施方案中，所述润滑剂的量选自 0.1%~5%wt。一些实施方案中，润滑剂的量选自 0.1%wt、0.2%wt、0.3%wt、0.4%wt、0.5%wt、0.6%wt、0.7%wt、0.8%wt、0.9%wt、1.0%wt、1.1%wt、1.2%wt、1.3%wt、1.4%wt、1.5%wt、1.6%wt、1.7%wt、1.8%wt、1.9%wt、2.0%wt、2.1%wt、2.2%wt、2.3%wt、2.4%wt、2.5%wt、2.6%wt、2.7%wt、2.8%wt、2.9%wt、3.0%wt、3.2%wt、3.4%wt、3.6%wt、3.8%wt、4.0%wt、4.2%wt、4.4%wt、4.6%wt、4.8%wt、或 5.0%wt；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述润滑剂的量选自 0.1~3.0%wt、0.1~2.8%wt、0.1~2.6%wt、0.1~2.4%wt、0.1~2.2%wt、0.1~2.0%wt、0.2~3.0%wt、0.2~2.8%wt、0.2~2.6%wt、0.2~2.4%wt、0.2~2.2%wt、0.2~2.0%wt、0.2~1.9%wt、0.3~1.8%wt、0.4~1.7%wt、0.5~1.6%wt、0.6~1.5%wt、0.7~1.4%wt、0.8~1.2%wt、或 0.9~1.1%wt。在一些实施方案中，所述润滑剂的量为 0.8~1.2%wt。

在一些实施方案中，所述润滑剂包含胶态二氧化硅，所述胶态二氧化硅的量选自 0.05~3.0%wt。一些实施方案中，胶态二氧化硅的量选自 0.05%wt、0.06%wt、0.07%wt、0.08%wt、0.09%wt、0.10%wt、0.15%wt、0.20%wt、0.25%wt、0.30%wt、0.35%wt、0.40%wt、0.45%wt、0.50%wt、0.55%wt、0.60%wt、0.65%wt、0.70%wt、0.75%wt、0.80%wt、0.85%wt、0.90%wt、0.95%wt、1.0%wt、1.1%wt、1.2%wt、1.3%wt、1.4%wt、1.5%wt、1.6%wt、1.7%wt、1.8%wt、1.9%wt、2.0%wt、2.2%wt、2.4%wt、2.6%wt、2.8%wt、或 3.0%wt，或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述胶态二氧化硅的量选自 0.05~2.6%wt、0.05~2.2%wt、0.05~1.9%wt、0.05~1.8%wt、0.06~1.7%wt、0.06~1.6%wt、0.07~1.5%wt、0.07~1.4%wt、0.08~1.3%wt、0.08~1.2%wt、0.09~1.1%wt、0.09~1.0%wt、0.10~0.90%wt、0.15~0.85%wt、0.20~0.80%wt、0.25~0.75%wt、0.30~0.70%wt、0.35~0.65%wt、0.40~0.60%wt、0.45~0.55%wt。在一些实施方案中，所述胶态二氧化硅的量为 0.45~0.55%wt。

在一些实施方案中，所述润滑剂包含硬脂酸镁，所述硬脂酸镁的量选自 0.05~3.0%wt。一些实施方案中，硬脂酸镁的量选自 0.05%wt、0.06%wt、0.07%wt、0.08%wt、0.09%wt、0.10%wt、0.15%wt、0.20%wt、0.25%wt、0.30%wt、0.35%wt、0.40%wt、0.45%wt、0.50%wt、0.55%wt、0.60%wt、0.65%wt、0.70%wt、0.75%wt、0.80%wt、0.85%wt、0.90%wt、0.95%wt、1.0%wt、1.1%wt、1.2%wt、1.3%wt、1.4%wt、1.5%wt、1.6%wt、1.7%wt、1.8%wt、1.9%wt、2.0%wt、2.2%wt、2.4%wt、2.6%wt、2.8%wt、或 3.0%wt，

或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，所述硬脂酸镁的量选自0.05~2.6%wt、0.05~2.2%wt、0.05~1.9%wt、0.05~1.8%wt、0.06~1.7%wt、0.06~1.6%wt、0.07~1.5%wt、0.07~1.4%wt、0.08~1.3%wt、0.08~1.2%wt、0.09~1.1%wt、0.09~1.0%wt、0.10~0.90%wt 、 0.15~0.85%wt 、 0.20~0.80%wt 、 0.25~0.75%wt 、 0.30~0.70%wt 、0.35~0.65%wt、0.40~0.60%wt、0.45~0.55%wt。在一些实施方案中，所述硬脂酸镁的量为 0.45~0.55%wt。

在一些实施方案中，所述润滑剂是胶态二氧化硅和硬脂酸镁。所述胶态二氧化硅和硬脂酸镁的总量如前润滑剂的量所述，例如 0.1%~5%wt 以及其他范围或点值数据。所述胶态二氧化硅、硬脂酸镁各自的量分别如前所述，例如 0.05~3.0%wt 的胶态二氧化硅、0.05~3.0%wt 的硬脂酸镁以及其他范围或点值数据。

粉体学参数

在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的松密度为≤0.50g/mL、≤0.49g/mL、≤0.48g/mL、≤0.47g/mL、≤0.46g/mL、≤0.45g/mL 或≤0.44g/mL。在一些具体的实施方案中，本申请固体药物组合物的松密度为 0.30-0.50g/mL。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的松密度为 0.30g/mL、0.31g/mL、0.32g/mL、0.33g/mL、0.34g/mL、0.35g/mL、0.36g/mL、0.37g/mL、0.38g/mL、0.39g/mL、0.40g/mL、0.41g/mL、0.42g/mL、0.43g/mL、0.44g/mL、0.45g/mL、0.46g/mL、0.47g/mL、0.48g/mL、0.49g/mL 或 0.50g/mL；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的松密度为 0.40-0.50g/mL、0.41-0.49g/mL、0.42-0.48g/mL、0.43-0.47g/mL、或 0.44-0.46g/mL。

在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的振实密度为≤0.65g/mL、≤0.64g/mL、≤0.63g/mL、≤0.62g/mL、≤0.61g/mL、≤0.60g/mL 或≤0.59g/mL。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的振实密度为 0.50-0.65g/mL。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的振实密度为 0.50g/mL、0.51g/mL、0.52g/mL、0.53g/mL、0.54g/mL、0.55g/mL、0.56g/mL、0.57g/mL、0.58g/mL、0.59g/mL、0.60g/mL、0.61g/mL、0.62g/mL、0.63g/mL、0.64g/mL、或 0.65g/mL；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的振实密度为 0.52-0.64g/mL、0.54-0.63g/mL、0.56-0.62g/mL、或 0.58-0.61g/mL。

在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的 Hausner 比为 1.31-1.40。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的 Hausner 比为 1.31、1.32、1.33、1.34、1.35、1.36、1.37、1.38、1.39 或 1.40；或者任意前述值作为端点构成的范围。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物的 Hausner 比为 1.31-1.38、1.32-1.37、1.32-1.36、1.33-1.36 或 1.33-1.35。

粒度分布

本申请固体药物组合物具有粒度分布特征。本申请固体药物组合物中主要的颗粒分布在<75μm 的范围内。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中≥50%、≥51%、≥52%、≥53%、≥55%、≥55%、≥56%、≥57%、≥58%、≥59%、≥60%、≥61%、≥62%、≥63%、≥66%、≥65%、≥66%、≥67%、或≥68%的颗粒是<75μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 50-80%的颗粒是<75μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 50%、51%、52%、53%、55%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、66%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、77%、75%、77%、77%、78%、79%、或 80%的颗粒<75μm；或者任意前述值作为端点构成的范围的颗粒是<75μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 56-80%、58-78%、60-76%、62-74%、64-72%、或 66-70%的颗粒是<75μm。上述比例为计重分布(即按重量计)。

在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 24-40%的颗粒是 75μm-150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、或 40% 的颗粒是 75μm-150μm；或者任意前述值作为端点构成的范围的颗粒是 75μm-150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 24-40%、25-38%、26-36%、27-34%、或 28-32%的颗粒是 75μm-150μm。上述比例为计重分布(即按重量计)。

本申请的药物组合物仅少量颗粒分布在>150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中≤10%、≤9%、≤8%、≤7%、≤6%、≤5%、≤4%、≤3%、≤2%、或≤1%的颗粒是>150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 0.1-10%的颗粒是>150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.2%、3.4%、3.6%、3.8%、4.0%、4.2%、4.4%、4.6%、4.8%、5.0%、5.2%、5.4%、5.6%、5.8%、6.0%、6.5%、7.0%、7.5%、8.0%、8.5%、9.0%、9.5%、或 10%的颗粒是>150μm，或者任意前述值作为端点构成的范围的颗粒是>150μm。在一些实施方案中，本申请固体药物组合物中 0.1-5.0%、0.1-4.8%、0.2-4.6%、0.2-4.4%、0.3-4.2%、0.3-4.0%、0.4-3.8%、0.4-3.6%、0.5-3.4%、0.5-3.2%、0.6-3.0%、0.7-2.8%、0.8-2.6%、0.9-2.4%、1.0-2.2%、1.2-2.0%、或 1.4-1.8%的颗粒是>150μm。上述比例为计重分布(即按重量计)。

本领域技术人员还应当理解，除了上文所述的活性成分式 I 化合物以及稀释剂、黏合剂、崩解剂和润滑剂之外，本申请的药物组合物中还可以视需要包括其他药学上可接受的辅料或助剂，例如但不限于抗氧化剂、防腐剂、着色剂、矫味剂等，其选择和量可以由本领域技术人员可以根据实际需要调整。

本申请的药物组合物具有高纯度(即低杂质含量)。在一实施方案中，本申请的药物

组合物的总杂质含量为0.5%以下，优选0.45%以下，更优选0.4%以下，特别优选0.3%以下。

本申请的药物组合物具有优异的稳定性。在一实施方案中，本申请的药物组合物，在加速6月(40±2℃，RH75±5%)的条件下，总杂质含量为1.2%以下，优选1.1%以下，更优选 1%以下，例如 0.9%以下、0.8%以下、0.7%以下、0.6%以下、0.5%以下、0.4%以下。

本申请的药物组合物具有优异的溶出性质。在一实施方案中，本申请的药物组合物在20min后的溶出可以达到90%或更高。

本申请的药物组合物具有优异的混合均匀性，其均匀性能满足限度要求(A+2.2S≤15.0，见实施例)，且远低于要求的上限。

制备方法

另一方面，本申请提供制备本申请的式I化合物的固体药物组合物的方法，所述方法包括直接压片法。

在一实施方案中，本申请的制备式I化合物的固体药物组合物的方法包括，

1) 将式I化合物与部分或全部稀释剂以及任选存在的黏合剂、崩解剂和润滑剂中的至少一种混合；

2) 将步骤 1)中获得的混合物与剩余的稀释剂以及剩余的黏合剂、崩解剂和润滑剂中的至少一种混合；

任选地，3) 将步骤2)中获得的混合物与所有剩余的辅料混合；

4) 将步骤2)或步骤3)中获得的混合物进行压片。

所述方法中所用的式I化合物以及辅料如稀释剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂的选择和用量如上文所述。

本领域技术人员应当理解，当步骤1)中使用全部稀释剂时，则步骤2)中无需使用剩余的稀释剂。

在一实施方案中，稀释剂、黏合剂、崩解剂和润滑剂也可以各自独立地分批或一次性加入进行混合。当辅料如稀释剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂分批加入时，本领域技术人员可以根据需要确定分批加入的比例。

本申请的制备方法可以通过直接压片进行，而不使用(干法)制粒。

通过本申请的制备方法获得的固体药物组合物能够具有优良的均匀性、稳定性和溶出性质。

在示例性的实施方案中，本申请的制备方法或所述直接压片法可以包括如下过程：1)将式I化合物、稀释剂、崩解剂、黏合剂、和润滑剂制成混合物；2)压片。在一些实施方案中，所述直接压片法包括如下过程：1)将式I化合物、稀释剂、崩解剂、和黏合

剂制成混合物；2)将过程 1 所得混合物、和润滑剂制成混合物；3)压片。在另一实施方案中，所述直接压片法包括如下过程：1)将式 I 化合物、和部分稀释剂制成混合物；2)将过程 1 所得混合物、剩余稀释剂、崩解剂、和黏合剂制成混合物；3)将过程 2 所得混合物、和润滑剂制成混合物；4)压片。在可选的实施方案中，所述直接压片法包括如下过程：1)将式 I 化合物、和部分稀释剂制成混合物；2)将过程 1 所得混合物、剩余稀释剂、崩解剂、和黏合剂制成混合物；3)将过程 2 所得混合物、和部分润滑剂制成混合物；4)将过程 3 所得混合物、和剩余润滑剂制成混合物；5)压片。在另一些实施方案中，所述直接压片法包括如下过程：1)将式 I 化合物、和稀释剂制成混合物；2)将过程 1 所得混合物、崩解剂、和黏合剂制成混合物；3)将过程 2 所得混合物、和润滑剂制成混合物；4)压片。在又一些实施方案中，所述直接压片法包括如下过程：1)将式 I 化合物、和稀释剂制成混合物；2)将过程 1 所得混合物、崩解剂、和黏合剂制成混合物；3)将过程 2 所得混合物、和部分润滑剂制成混合物；4)将过程 3 所得混合物、和剩余润滑剂制成混合物；5)压片。活性成分和辅料的加入根据药物组合物所需的比例进行。当辅料分批加入时，本领域技术人员可以根据需要确定分批加入的比例。

在一些实施方案中，在所述制备式 I 化合物的固体药物组合物的方法中，对包括式 I 化合物和稀释剂的混合物不进行研磨操作。在一些实施方案中，在所述制备式 I 化合物的固体药物组合物的方法中，对包括式 I 化合物和微晶纤维素或预胶化淀粉稀释剂的混合物不进行研磨操作。在一些实施方案中，在所述制备式 I 化合物的固体药物组合物的方法中，对包括式 I 化合物和预胶化淀粉稀释剂的混合物不进行研磨操作。通过不进行这样的研磨操作，使得本申请的固体药物组合物能够具有优良的均匀性、稳定性和溶出性质。

进行压片的参数可以由本领域技术人员根据实际需要加以选择。在示例性的实施方案中，所用的参数为 6mm 圆形浅凹冲，硬度为 6~9Kp。

本申请的实施方案

在本申请的部分实施方案中，本申请所述固体药物组合物包括：

A)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.02~8.0%wt 的式 I 化合物；

50%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

1.0~7.0%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.1%~5%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.1%~5%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

B)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.03~7.0%wt 的式 I 化合物；

50%wt 以上的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

1.0~7.0%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.1%~5%wt 的羟丙甲纤维素；

0.1%~5%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

C)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.03~6.0%wt 的式 I 化合物；

60%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

1.6~6.4%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.1~2.2%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.1~2.2%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

D)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.04~5.0%wt 的式 I 化合物；

60%wt 以上的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

1.6~6.4%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.1~2.2%wt 的羟丙甲纤维素；

0.1~2.2%wt、的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

E)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~3.5%wt 的式 I 化合物；

70%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

2.4~5.6%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.2~2.4%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.2~2.4%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

F)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~3.5%wt 的式 I 化合物；

70%wt 以上的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

2.4~5.6%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.2~2.4%wt 的羟丙甲纤维素；

0.2~2.4%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

G)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~2.8%wt 的式 I 化合物；

80%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

3.0~5.0%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.2~1.9%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.2~1.9%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

H)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~2.8%wt 的式 I 化合物；

80%wt 以上的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

3.0~5.0%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.2~1.9%wt 的羟丙甲纤维素；

0.2~1.9%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

I)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~2.6%wt 的式 I 化合物；

82~98%wt 的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

3.4~4.6%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.5~1.6%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.5~1.6%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

J)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~2.6%wt 的式 I 化合物；

82~98%wt 的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

3.4~4.6%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.5~1.6%wt 的羟丙甲纤维素；

0.5~1.6%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

K)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.05~2.6%wt 的式 I 化合物；

82~98%wt 的微晶纤维素和预胶化淀粉，其中 56~85%wt 的微晶纤维素、和 12~28%wt 的预胶化淀粉；

3.4~4.6%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.5~1.6%wt 的羟丙甲纤维素；

0.5~1.6%wt 的硬脂酸镁和胶体二氧化硅，其中 0.09~1.0%wt 的硬脂酸镁、和 0.09~1.0%wt 胶态二氧化硅。

L)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.6%wt 的式 I 化合物；

85~97%wt 的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

3.6~4.4%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.7~1.4%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.7~1.4%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

M)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.6%wt 的式 I 化合物；

85~97%wt 的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

3.6~4.4%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.7~1.4%wt 的羟丙甲纤维素；

0.7~1.4%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

N)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.6%wt 的式 I 化合物；

85~97%wt 的微晶纤维素和预胶化淀粉，其中 62~78%wt 的微晶纤维素、或 15~25%wt 的预胶化淀粉；

3.6~4.4%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.7~1.4%wt 的羟丙甲纤维素；

0.7~1.4%wt 的硬脂酸镁和胶体二氧化硅，其中 0.20~0.80%wt 的硬脂酸镁、和 0.20~0.80%wt 胶态二氧化硅。

O)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.4%wt 的式 I 化合物；

88~96%wt 的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

3.8~4.2%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.8~1.2%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.8~1.2%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

P)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.4%wt 的式 I 化合物；

88~96%wt 的微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物；

3.8~4.2%wt 的羧甲基淀粉钠；

0.8~1.2%wt 的羟丙甲纤维素；

0.8~1.2%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

Q)部分方案中，所述固体药物组合物包括：

0.06~2.4%wt 的式 I 化合物；

88~96%wt的微晶纤维素和预胶化淀粉，其中 66~74%wt 的微晶纤维素、或 18~23%wt 的预胶化淀粉；

3.8~4.2%wt 的羧甲基淀粉钠；

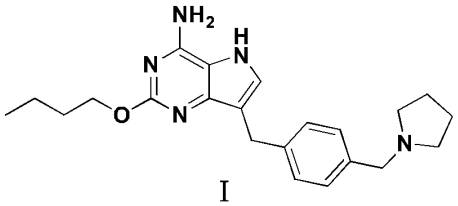
0.8~1.2%wt 的羟丙甲纤维素；

0.8~1.2%wt 的硬脂酸镁和胶体二氧化硅，其中 0.35~0.65%wt 的硬脂酸镁、和 0.35~0.65%wt 胶态二氧化硅。

在一些实施方案中，所述固体药物组合物可以进一步包括包衣剂。在部分实施方案中，从水性膜包衣组合物形成包衣剂，其中水性膜包衣组合物包含成膜聚合物、作为载体的水和/或醇以及可选的一种或多种助剂，如膜包衣领域已知的助剂。在部分实施方案中，所述包衣剂选自由羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素硫酸钠、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、玉米蛋白和丙烯酸聚合物(例如，甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物，如甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物等)，以及聚乙烯醇组成的组。

本申请还涵盖这样的实施方案：

1. 一种固体药物组合物，其包括式 I 化合物、稀释剂、黏合剂、崩解剂、和润滑剂，



I 。

2. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述固体药物组合物为单位剂量药物组合物，并且每个单位剂量的组合物中式 I 化合物的质量为 0.01mg~10mg。

3. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述式 I 化合物的量选自 0.01~10%wt。

4. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精、或其混合物；优选微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；更优选微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物。

5. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述稀释剂的量选自 50%wt 以上。

6. 如 4 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述稀释剂包含微晶纤维素，所述微晶纤维素的量选自 30~90%wt。

7. 如 4 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述稀释剂包含预胶化淀粉，所述

预胶化淀粉的量选自 5~35% wt。

8. 如 4 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述稀释剂是微晶纤维素和预胶化淀粉；优选 30~90%wt 的微晶纤维素和 5~35% wt 的预胶化淀粉，所述稀释剂的量为 50%wt 以上。

9. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述崩解剂选自羧甲淀粉钠、干淀粉、微晶纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙甲基纤维素或交联聚维酮、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁或其混合物；优选羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或其混合物；更优选羧甲基淀粉钠。

10. 如 9 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述崩解剂的量选自 1.0~7.0%wt。

11. 如 9 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述崩解剂选自羧甲淀粉钠，所述羧甲淀粉钠的量选自 1.0~7.0%wt。

12. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述黏合剂选自羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、部分水解的淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、聚乙二醇、聚乙烯醇或其混合物；优选羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素（L-HPC)、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物；更优选羟丙甲纤维素。

13. 如 12 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述黏合剂的量选自 0.1%~5%wt。

14. 如 12 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述黏合剂选自羟丙甲纤维素，所述羟丙甲纤维素的量选自 0.1%~5%wt。

15. 如 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶体二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、硬脂酸、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠、或其混合物；优选硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物；更优选硬脂酸镁、胶体二氧化硅、或其混合物。

16. 如 15 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述润滑剂的量选自 0.1%~5%wt。

17. 如 15 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述润滑剂包含胶态二氧化硅，所述胶态二氧化硅的量选自 0.05~3.0%wt。

18. 如 15 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述润滑剂包含硬脂酸镁，所述硬脂酸镁的量选自 0.05~3.0%wt。

19. 如 15 所述的固体药物组合物，其特征在于，所述润滑剂选自胶态二氧化硅和硬脂酸镁；优选 0.05~3.0%wt 的胶态二氧化硅和 0.05~3.0%wt 的硬脂酸镁，所述润滑剂的量选自 0.1%~5%wt。

20. 如 1-19 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，包括：

0.02~8.0%wt 的式 I 化合物；

50%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

1.0~7.0%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.1%~5%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.1%~5%wt 的硬脂酸镁、胶体二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

21. 如 1-20 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，进一步包括包衣剂。

22. 如 1-20 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，所述固体药物组合物的剂型可选自散剂、颗粒剂、片剂、胶囊、丸剂、微丸剂、分散体或可吸入粉末剂，优选片剂。

23. 如 1-22 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，所述固体药物组合物是通过直接压片法制备得到的。

24. 如 23 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，所述直接压片法包括：如下过程：1)将式 I 化合物、稀释剂、崩解剂、黏合剂、和润滑剂制成混合物；2)压片。

25. 制备如 1-22 任一项所述的式 I 化合物的固体药物组合物的方法，所述方法选自直接压片法。

26. 如 25 所述的方法，其特征在于，所述直接压片法包括如下过程：1)将式 I 化合物、稀释剂、崩解剂、黏合剂、和润滑剂制成混合物；2)压片。

27. 如 1-22 任一项所述的式 I 化合物的固体药物组合物在制备治疗 TLR7 相关的疾病的药物中的用途。

28. 如 27 所述的用途，其特征在于，所述受益于 TLR7 激动的疾病选自病毒感染疾病；优选地，所述病毒感染疾病选自乙型肝炎或丙型肝炎。

治疗或预防方法和用途

在又一方面，本申请提供所述式 **I** 化合物的固体药物组合物在制备治疗或预防 TLR7 相关的疾病的药物中的用途。在还一方面，本申请提供用于治疗或预防 TLR7 相关疾病的式 **I** 化合物的固体药物组合物。在进一步的方面，本申请还提供一种治疗或预防 TLR7 相关的疾病的方法，其包括向有此需要的个体给药本申请的式 **I** 化合物的固体药物组合物。所述个体例如哺乳动物，优选人。

在一些实施方案中，所述 TLR7 相关的疾病选自病毒感染疾病；优选地，所述病毒感染疾病选自乙型肝炎或丙型肝炎。

有益效果

在式 I 化合物固体药物组合物的开发过程中，粉粒的粘着力可以引起粉粒之间的排斥造成混合不均匀，在长时间的混合过程中，随着摩擦引起电荷的积累，这种现象会愈加明显，并伴随有团块的形成。这会导致单位制剂中活性成分含量差异较大，影响药物效果。而且当制剂规格较小时，活性成分含量不均匀容易加重毒副作用。因此，在开发式 I 化合物的固体药物组合物的过程中，需解决上述问题，以得到具有良好均匀性、溶解性、稳定性的药物组合物供临床使用。

本申请的发明人发现，本申请的固体药物组合物具有特定的粉体学参数、粒度分布特征，表现出优良的均匀性、稳定性和溶出性质，并且具有良好的药代动力学性质，适合临床使用。采用粉末直压制得的本申请所述的固体药物组合物具有优良的均匀性、稳定性和溶出性质，并且具有良好的药代动力学性质，适合临床使用。另外，在制备过程中，当式 **I** 化合物与稀释剂不共同研磨时，所制得的本申请所述的固体药物组合物具有优良的均匀性、稳定性和溶出性质，并且具有良好的药代动力学性质，适合临床使用。

实施例

下面结合具体的实施例对本申请的内容做示例性说明，但具体的实施例并不是对本申请的范围做任何限制。所采用的辅料、试剂均为市售产品。例如，所用辅料可以获得自卡乐康(Colorcon)，陶氏化学(Dow Chemical)，FMC 集团(FMC Corporation)等。式 I 化合物为可商购的，或者可以参考 WO2016/023511 中描述的方法合成。在说明书实施例中，除非另外指明，所用的式 I 化合物为其游离碱形式。所用仪器设备可以是本领域常用的制剂设备，例如干湿整粒机 U5，料斗混合机 HBD-5。

实施例 1-粉末直压

采用(粉末)直压法制备药物组合物。所用的成分和比例见下表。

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 **I** 化合物	活性成分	0.05	0.06
微晶纤维素	稀释剂	61.85	72.76
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预处理：取式 I 化合物，另取式 I 化合物重量比值为 20:1 的预胶化淀粉(式 I 化合物：预胶化淀粉，w/w=1:20)，手工混合、过 60 目筛，作为预处理物料，待用。

2. 预混合：将预处理物料与剩余处方量的预胶化淀粉，处方量微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙甲纤维素混合，过干湿整粒机，获得预混物料。

3. 总混：将预混合物料加入胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后再加入硬脂酸镁进行总混。

4. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

实施例 2-粉末直压

采用(粉末)直压法制备药物组合物。所用的成分和比例见下表。

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	0.5	0.59
微晶纤维素	稀释剂	61.4	72.24
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预处理：取处方量原料式 I 化合物，另取式 I 化合物重量比值为 20:1 的预胶化淀粉(式 I 化合物：预胶化淀粉，w/w=1:20)，手工混合、过 60 目筛，作为预处理物料，待用。

2. 预混合：将预处理物料与剩余处方量的预胶化淀粉，处方量微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙甲纤维素混合，过干湿整粒机，获得预混物料。

3. 总混：将预混合物料加入胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后再加入硬脂酸镁进行总混。

4. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

实施例 3-粉末直压

采用(粉末)直压法制备药物组合物。所用的成分和比例见下表。

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	2	2.35
微晶纤维素	稀释剂	59.9	70.47
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预处理：取处方量的式 I 化合物和预胶化淀粉，手工混合、过 60 目筛，作为预处理物料，待用。

2. 预混合：将预处理物料与处方量微晶纤维素、羧甲淀粉钠、羟丙甲纤维素混合，过干湿整粒机，获得预混物料。

3. 总混：将预混合物料加入胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后再加入硬脂酸镁进行总混。

4. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

实施例 4-粉末直压

采用(粉末)直压法制备药物组合物。所用的成分和比例见下表。参考实施例 1 的方法，制备实施例 4：

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	0.2	0.235
微晶纤维素	稀释剂	61.7	72.59
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

对比例 1 干法制粒

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	0.05	0.06
微晶纤维素	稀释剂	61.85	72.76
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预处理：取处方量式 I 化合物，另取式 I 化合物重量比值为 20:1 的预胶化淀粉(式 I 化合物：预胶化淀粉，w/w=1:20)，手工混合、过 60 目筛后，进行气流粉碎，作为共粉物，待用。

2. 预混合：将共粉物与剩余处方量的预胶化淀粉，处方量微晶纤维素，羧甲淀粉钠(内加部分)，羟丙甲纤维素混合过 60 目筛网，并进行干湿整粒机混合得预混物料。

3. 干法制粒：对预混合物料进行干法制粒。

4. 总混：将干法制粒后物料加入羧甲淀粉钠(外加部分)和胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后加入硬脂酸镁进行总混。

5. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

对比例 2 干法制粒

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	0.5	0.59
微晶纤维素	稀释剂	61.4	72.24
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预混合：取处方量式 I 化合物和预胶化淀粉手工混合、过 60 目筛后，与处方量微晶纤维素，羧甲淀粉钠(内加部分)，羟丙甲纤维素置于料斗混合机混合，得预混物料。

2. 干法制粒：对预混合物料进行干法制粒。

3. 总混：将干法制粒后物料加入羧甲淀粉钠(外加部分)和胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后加入硬脂酸镁进行总混。

4. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

对比例 3 干法制粒

组分		mg/片	占比%(w/w)
式 I 化合物	活性成分	2	2.35
微晶纤维素	稀释剂	59.9	70.47
预胶化淀粉	稀释剂	18	21.18
羧甲基淀粉钠	崩解剂	3.4	4.00
羟丙甲纤维素	黏合剂	0.85	1.00
胶态二氧化硅	润滑剂	0.425	0.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.425	0.50
总量		85	100

制备方法：

1. 预混合：取处方量式 I 化合物和预胶化淀粉手工混合、过 60 目筛后，与处方量微晶纤维素，羧甲淀粉钠(内加部分)，羟丙甲纤维素置于料斗混合机混合，得预混物料。

2. 干法制粒：对预混合物料进行干法制粒。

3. 总混：将干法制粒后物料加入羧甲淀粉钠(外加部分)和胶态二氧化硅，置于料斗混合机中混合，混合后加入硬脂酸镁进行总混。

4. 压片：将总混后的中间体进行压片，选择 6mm 圆形浅凹冲，控制硬度为 6~9Kp。

试验例 1 溶出度试验

取实施例 4 的样品，按照溶出度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法)，以 900mL 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质进行溶出试验。采用浆法，转速 50rpm，依法操作，分别于 5、10、15、20、30、45 和 60 分钟时取样测定溶出度。结果如下表所示：

时间	累积溶出度(%)
	实施例 4
5min	73.5
10min	84.3
15min	87.3
20min	89.7
30min	94.6
45min	92.6
60min	95.4

从以上结果可知，本申请的药物组合物具有优异的溶出性质。20 min 后的溶出度可以达到 90%或更高。

试验例 2　稳定性试验

分别取对比例 1、对比例 2、对比例 3、实施例 1、实施例 2、实施例 3 的样品，进行 0 天以及加速 6 月(40±2℃，RH75±5%)的杂质测定，测定结果如下：

实施例	时间	总杂
实施例 1	0 天	0.49 %
	加速 6 月	0.63 %
实施例 2	0 天	0.44%
	加速 6 月	0.46%
实施例 3	0 天	0.46%
	加速 6 月	0.48%
对比例 1	0 天	1.34 %
	加速 6 月	1.95 %
对比例 2	0 天	0.54 %
	加速 6 月	2.79 %
对比例 3	0 天	0.68 %
	加速 6 月	1.44 %

从以上结果可知，本申请的药物组合物具有高纯度和优异的稳定性。特别地，在加速 6 月的测试条件下，总杂质的量几乎保持不变。相比之下，对比例的在加速 6 月的测

试条件下，总杂质的量则增加明显，最高可达 4 倍以上。从杂质变化上看，通过粉末直压工艺制备的药物组合物的杂质增加明显低于干法制粒工艺。本申请的药物组合物体现出明显的稳定性优势。

试验例 3 混合均匀性验证

分别取实施例 2、实施例 3、实施例 4 的样品，按照含量均匀度检测法(中国药典 2015 年版四部通则 0941)进行样品混合均匀性测定：

1. 按含量均匀度测定方法配制稀释剂，流动相溶液及对照品溶液；

2. 随机选取供试品 10 片，准确称取单个片重，分别转移至容量瓶中，加稀释剂超声 10 分钟使片剂崩解，冷却至室温，以稀释剂定容，加搅拌子搅拌 2 小时；

3. 取适量溶液于离心管中，在 8000rpm 离心 10min，取上清液移取到 HPLC 进样小瓶中，进样，测定供试品含量。

4. 检测方法：取供试品 10 个，分别测定每一个单剂以标示量为 100 的相对含量 x_i，求其平均值 $\bar{x}$ 和标准差 $S\left[S=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{X})^2}{n-1}}\right]$ 以及标示量与均值之差的绝对值 $A\ (A=|100-\bar{X}|)$。若 A+2.2S 越低说明供试品的均匀度越好。若 A+2.2S≤15.0 说明供试品的含量均匀度符合规定。

测定结果如下：

实施例	规格	限度要求	结果
实施例 4	0.2mg	A+2.2S≤15.0	3.6
实施例 2	0.5mg		6.6
实施例 3	2mg		2.4

从以上结果可知，本申请的药物组合物表现出优异的混合均匀性，均能满足限度要求，且实际测试结果远低于测试结果要求的上限。

试验例 4 粉体学参数和粒度分布检测

分别取对比例 2 和实施例 2 式 **I** 化合物是 0.5mg 的固体药物组合物中总混步骤完成后所得混合物作为样品，检测/计算松密度、振实密度、Hausner 比和粒度分布情况(计重分布)。

用粉末流动性测定仪 BEP2 检测/计算松密度。用堆密度测定仪 SOTAX TD1 检测/计算松密度。振动筛分仪 AS200，机械筛分法检测/计算粒度分布。结果如下所示：

粉体学性质	对比例 2	实施例 2
松密度 g/mL	0.556	0.446
振实密度 g/mL	0.721	0.596
Hausner 比	1.297	1.336

从以上结果可知，本申请的药物组合物具有特定的粉体学性质，表现出良好的流动性。

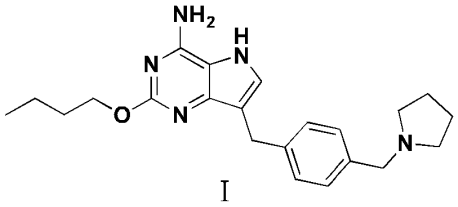
粒度分布%	对比例 2	实施例 2
<75μm	33.7	68.1
75μm-150μm	19.7	30.4
>150μm	46.6	1.6

从上述结果可知，本申请的药物组合物的粒度主要分布于<75μm，次要量的粒度分布在 75μm-150μm，而仅有少量的粒度分布在>150μm。

虽然本文已阐述并描述了典型的实施方案，但本发明并不限于所述细节。由于各种可能的修改和替换没有背离本发明的精神，本领域技术人员可使用常规试验能够想到的变型和等同物，因此所有这些变型和等同物都落入由所附权利要求书定义的精神和保护范围内。

权 利 要 求

1. 一种固体药物组合物，其包括式 I 化合物、稀释剂、黏合剂、崩解剂、和润滑剂，



I

其中

所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精或其混合物；

所述崩解剂选自羧甲淀粉钠、干淀粉、微晶纤维素、羟乙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙甲基纤维素或交联聚维酮、十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁或其混合物；

所述黏合剂选自羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、部分水解的淀粉、预胶化淀粉、葡萄糖、聚乙二醇、聚乙烯醇或其混合物；

所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶态二氧化硅、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、硬脂酸、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠或其混合物。

2. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述固体药物组合物为单位剂量药物组合物，并且每个单位剂量的组合物中式 I 化合物的质量为 0.01mg~10mg；或者

所述式 I 化合物的量选自 0.01~10%wt。

3. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述稀释剂选自微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；更优选微晶纤维素、预胶化淀粉、或其混合物。

4. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述稀释剂的量选自 50%wt 以上。

5. 如权利要求 4 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述稀释剂包含微晶纤维素，所述微晶纤维素的量选自 30~90%wt；或者

所述稀释剂包含预胶化淀粉，所述预胶化淀粉的量选自 5~35% wt；或者

所述稀释剂是微晶纤维素和预胶化淀粉；优选 30~90%wt 的微晶纤维素和 5~35% wt 的预胶化淀粉，所述稀释剂的量为 50%wt 以上。

6. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠或其混合物；更优选羧甲基淀粉钠。

7. 如权利要求 6 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述崩解剂的量选自 1.0~7.0%wt；或者

所述崩解剂选自羧甲淀粉钠，所述羧甲淀粉钠的量选自 1.0~7.0%wt。

8. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述黏合剂选自羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、聚乙烯吡咯烷酮或其混合物；更优选羟丙甲纤维素。

9. 如权利要求 8 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述黏合剂的量选自 0.1%~5%wt；或者

所述黏合剂选自羟丙甲纤维素，所述羟丙甲纤维素的量选自 0.1%~5%wt。

10. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述润滑剂选自硬脂酸镁、胶态二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物；更优选硬脂酸镁、胶态二氧化硅、或其混合物。

11. 如权利要求 10 所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述润滑剂的量选自 0.1%~5%wt；或者

所述润滑剂包含胶态二氧化硅，所述胶态二氧化硅的量选自 0.05~3.0%wt；或者

所述润滑剂包含硬脂酸镁，所述硬脂酸镁的量选自 0.05~3.0%wt；或者

所述润滑剂选自胶态二氧化硅和硬脂酸镁；优选 0.05~3.0%wt 的胶态二氧化硅和 0.05~3.0%wt 的硬脂酸镁，所述润滑剂的量选自 0.1%~5%wt。

12. 如权利要求 1-11 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，所述固体药物组合物包括：

0.02~8.0%wt 的式 I 化合物；

50%wt 以上的微晶纤维素、甘露醇、乳糖、预胶化淀粉、或其混合物；

1.0~7.0%wt 的羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、或其混合物；

0.1%~5%wt 的羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、或其混合物；

0.1%~5%wt 的硬脂酸镁、胶态二氧化硅、十二烷基硫酸钠、或其混合物。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，所述固体药物组合物具有以下至少之一：

松密度为≤0.50g/mL，优选 0.30-0.50g/mL；

振实密度为≤0.65g/mL，优选 0.50-0.65g/mL；

Hausner 比为 1.31-1.40；

≥50%的、优选 50-80%的颗粒是<75μm。

14. 如权利要求 1-13 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述固体药物组合物的剂型可选自散剂、颗粒剂、片剂、胶囊、丸剂、微丸剂、分散体或可吸入粉末剂，优选片剂。

15. 如权利要求 1-14 任一项所述的固体药物组合物，其特征在于，

所述固体药物组合物是通过直接压片法制备得到的。

16. 一种制备如权利要求 1-15 任一项权利要求所述的式 I 化合物的固体药物组合物的方法，所述方法包括直接压片法。

17. 一种制备如权利要求 1-15 任一项权利要求所述的式 I 化合物的固体药物组合物的方法，所述方法包括

1) 将式 I 化合物与部分或全部稀释剂以及任选存在的黏合剂、崩解剂和润滑剂中的至少一种混合；

2) 将步骤 1)中获得的混合物与剩余的稀释剂以及剩余的黏合剂、崩解剂和润滑剂中的至少一种混合；

任选地，3) 将步骤 2)中获得的混合物与所有剩余的辅料混合；

4) 将步骤 2)或步骤 3)中获得的混合物进行压片。

18. 如权利要求 16 或 17 所述的方法，其特征在于，

所述方法包括如下过程：1)将式 **I** 化合物、稀释剂、崩解剂、黏合剂、和润滑剂制成混合物；2)压片。

19. 如权利要求 16-18 中任一项权利要求所述的方法，其特征在于，

对包括式 I 化合物和稀释剂的混合物不进行研磨操作。

20. 如权利要求 1-15 任一项权利要求所述的式 **I** 化合物的固体药物组合物在制备治疗或预防 TLR7 相关的疾病的药物中的用途；

优选地，所述 TLR7 相关的疾病选自病毒感染疾病；更优选地，所述病毒感染疾病选自乙型肝炎或丙型肝炎。