I870511

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I870511 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：109142344 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/53 (2006.01)* *A61K47/32 (2006.01)*
A61K47/10 (2006.01) *A61K47/20 (2006.01)*
A61K9/16 (2006.01) *A61K9/20 (2006.01)*
A61K9/48 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/02 美國 62/942,417

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)
瑞典

(72)發明人：范 科爾斯萬特 克里斯汀娜 VON CORSWANT, CHRISTIAN (SE)；斯肯茲 厄本 SKANTZE, URBAN (SE)；霍格倫 安德斯 HOLMGREN, ANDERS (SE)；凱莎 安妮卡 KYSSA, ANNIKA (FI)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011/095625A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：6 共 30 頁

(54)名稱

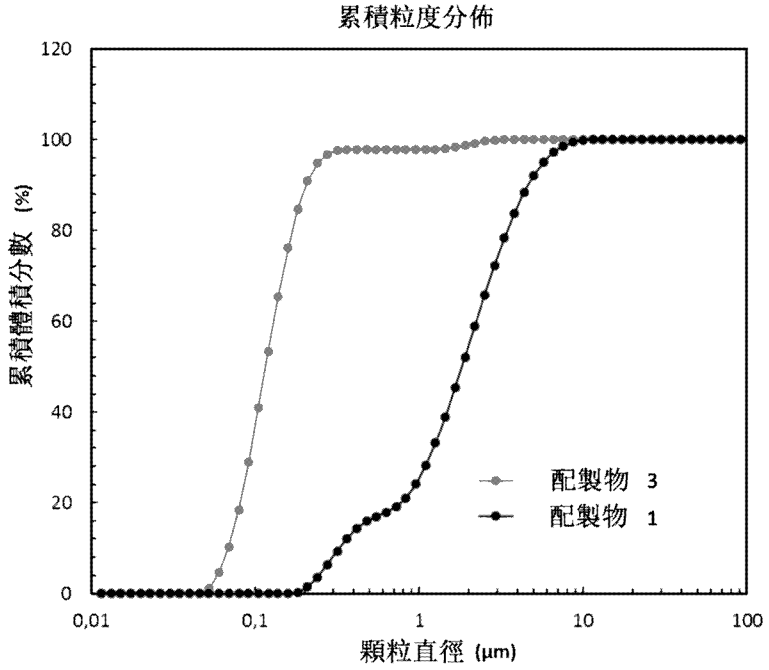
6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三𠯿-3-胺之固體藥物配製物

(57)摘要

描述了包括 AZD4635 之固體藥物配製物。該固體配製物可以包括聚合物穩定劑（如聚乙烯吡咯啶酮）、離子表面活性劑（如多庫酯鈉）和非離子表面活性劑（如泊洛沙姆）。

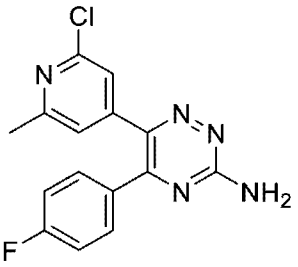
Solid pharmaceutical formulations including AZD4635 are described. The solid formulations can include a polymeric stabilizer (e.g., a polyvinylpyrollidone), an ionic surfactant (e.g., sodium docusate), and a non-ionic surfactant (e.g., a poloxamer).

指定代表圖：


累積粒度分佈
累積體積分數 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
100
顆粒直徑 (μm)
配製物 3
配製物 1

【圖2】

特徵化學式：


Cl
N
N
N
NH2
F

公告本

I870511

【發明摘要】

【中文發明名稱】 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三啡-3-胺之固體藥物配製物

【英文發明名稱】 SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF 6-(2-CHLORO-6-METHYLPYRIDIN-4-YL)-5-(4-FLUOROPHENYL)-1,2,4-TRIAZIN-3-AMINE

【中文】

描述了包括AZD4635之固體藥物配製物。該固體配製物可以包括聚合物穩定劑（如聚乙烯吡咯啶酮）、離子表面活性劑（如多庫酯鈉）和非離子表面活性劑（如泊洛沙姆）。

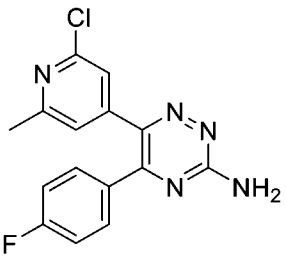
【英文】

Solid pharmaceutical formulations including AZD4635 are described. The solid formulations can include a polymeric stabilizer (e.g., a polyvinylpyrollidone), an ionic surfactant (e.g., sodium docusate), and a non-ionic surfactant (e.g., a poloxamer).

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三吩-3-胺之固體藥物配製物

【英文發明名稱】 SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF 6-(2-CHLORO-6-METHYLPYRIDIN-4-YL)-5-(4-FLUOROPHENYL)-1,2,4-TRIAZIN-3-AMINE

【技術領域】

【0001】 多種生理功能的腺苷調節。細胞內，腺苷關於能量代謝、核酸代謝和甲硫胺酸循環；細胞外腺苷參與細胞間傳訊。例如，細胞外腺苷係強效的免疫抑制劑，能防止炎症和感染期間出現過度免疫反應。腺苷也作用於其它系統，包括心血管系統和中樞神經系統。

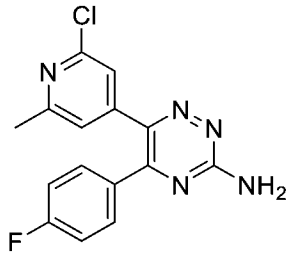
【先前技術】

【0002】 腺苷的作用藉由G蛋白偶合受體家族介導。已經鑒定出至少四種腺苷受體亞型：A1R、A2aR、A2bR和A3R。A1R和A3亞型抑制腺苷酸環化酶的活性，而A2a和A2b亞型則刺激腺苷酸環化酶的活性，從而調節細胞中環AMP之水平。

【0003】 在免疫系統中，A2a和A2b腺苷受體的接合係保護組織免於過度免疫反應的重要調節機制。在腫瘤中，這一通路被劫持，並阻礙抗腫瘤免疫，從而促進癌症發展。另外，在許多情況下，腫瘤微環境包含高水平的細胞外腺苷。因此，腺苷受體（尤其是A2aR和A2bR）已經被確定為癌症治療的靶標。

【發明內容】

【0004】 化合物1（6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺）具有以下結構：



且揭露於WO 2011/095625中。化合物1係用於治療癌症的臨床試驗中的有效A2aR拮抗劑。化合物1亦稱為AZD4635或HTL-1071。

【0005】 化合物1為弱鹼性，其中三咔部分顯示pKa值為1.78。其logP值為2.8。在水性介質中，化合物1的溶解性差，溶解度範圍從中性pH下小於5 μg/mL至pH 1.2下29.8 μg/mL；在模擬禁食腸液中，溶解度為5.8 μg/mL。

【0006】 由於其溶解性差，化合物1的生物可用度有限。其可以製成粉末用於以混合飲料形式給藥。然而，混合飲料配製物給藥方式相對複雜，給患者造成不愉快的使用體驗。因此，仍需然要化合物1的固體藥物配製物，其能在維持合適的藥物動力學特性的同時方便給藥。

【0007】 在一方面，固體藥物配製物包含多個微晶纖維素丸劑，每個丸劑各自用包含以下的組成物塗覆：6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；聚合物穩定劑；離子表面活性劑；和非離子表面活性劑。

【0008】 聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮。

【0009】 離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉（sodium docusate）。

【0010】 非離子表面活性劑可以包括泊洛沙姆（poloxamer）或聚乙二醇化的磷脂。

【0011】 在一些實施方式中，聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮，離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉，非離子表面活性劑包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。

【0012】 聚合物穩定劑可為聚乙烯吡咯啶酮K-30。

【0013】 離子表面活性劑可為多庫酯鈉。

【0014】 非離子表面活性劑可為泊洛沙姆407。

【0015】 在一些實施方式中，聚合物穩定劑可為聚乙烯吡咯啶酮K-30，離子表面活性劑可為多庫酯鈉，且非離子表面活性劑可為泊洛沙姆407。

【0016】 組成物可以進一步包含海藻糖。

【0017】 基於w/w%，組成物可以包含：20%至75%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

【0018】 基於w/w%，組成物可以包含：1%至20%的聚乙烯吡咯啶酮K-30。

【0019】 基於w/w%，組成物可以包含：0.01%至1.00%的多庫酯鈉。

【0020】 基於w/w%，組成物可以包含：20%至60%的泊洛沙姆407。

【0021】 在一些實施方式中，基於w/w%，組成物可以包含：20%至75%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；1%至20%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；0.01%至1.00%的多庫酯鈉；和20%至60%的泊洛沙姆407。

【0022】 基於w/w%，配製物可以包括：10%至50%的微晶纖維素。

【0023】 基於w/w%，配製物可以包括：20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

【0024】 基於w/w%，配製物可以包括：0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30。

【0025】 基於w/w%，配製物可以包括：0.01%至1.00%的多庫酯鈉。

【0026】 基於w/w%，配製物可以包括：10%至40%的泊洛沙姆407。

【0027】 在一些實施方式中，基於w/w%，配製物包括：10%至50%的微晶纖維素；20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；0.01%至1.00%的多庫酯鈉；和10%至40%的泊洛沙姆407。

【0028】 配製物可以進一步包含潤滑劑。潤滑劑可以包括硬脂醯富馬酸鈉。

【0029】 基於w/w%，配製物可以包括：25%至40%的微晶纖維素。

【0030】 基於w/w%，配製物可以包括：25%至45%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

【0031】 基於w/w%，配製物可以包括：3%至7%的PVP K30。

【0032】 基於w/w%，配製物可以包括：0.05%至0.50%的多庫酯鈉。

【0033】 基於w/w%，配製物可以包括：15%至35%的泊洛沙姆407。

【0034】 基於w/w%，配製物可以包括：0.01%至0.5%的硬脂醯富馬酸鈉。

【0035】 在一些實施方式中，基於w/w%，配製物可以包括：25%至40%的微晶纖維素；25%至45%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；3%至7%的PVP K30；0.05%至0.50%的多庫酯鈉；15%至35%的泊洛沙姆407；和0.01%至0.5%的硬脂醯富馬酸鈉。

【0036】 基於w/w%，配製物可以包括：30%至35%的微晶纖維素。

【0037】 基於w/w%，配製物可以包括：33%至39%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

【0038】 基於w/w%，配製物可以包括：4.2%至5.2%的PVP K30。

【0039】 基於w/w%，配製物可以包括：0.2%至0.3%的多庫酯鈉。

【0040】 基於w/w%，配製物可以包括：22%至28%的泊洛沙姆407。

【0041】 基於w/w%，配製物可以包括：0.15%至0.25%的硬脂醯富馬酸鈉。

【0042】在一些實施方式中，基於w/w%，配製物可以包括：30%至35%的微晶纖維素；33%至39%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺；4.2%至5.2%的PVP K30；0.2%至0.3%的多庫酯鈉；22%至28%的泊洛沙姆407；和0.15%至0.25%的硬脂醯富馬酸鈉。

【0043】在另一方面，固體藥物配製物包含多個微晶纖維素丸劑，每個丸劑各自用組成物塗覆，其中基於w/w%，該組成物基本上由以下組成：54.44%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺；7.08%的PVP K30；0.38%的多庫酯鈉；和38.1%的泊洛沙姆407。

【0044】在另一方面，固體藥物配製物包含6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺的口服劑量提供了1850 ng·h/mL ± 30%的AUC_{0-48}。該固體藥物配製物可包含多個微晶纖維素丸劑，每個丸劑各自用包含以下的組成物塗覆：6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺；聚合物穩定劑；離子表面活性劑；和非離子表面活性劑。聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮。離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉。非離子表面活性劑可以包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮，離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉，非離子表面活性劑包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，基於w/w%，配製物包括：10%至50%的微晶纖維素；20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺；0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；0.01%至1.00%的多庫酯鈉；和10%至40%的泊洛沙姆407。

【0045】在另一方面，固體藥物配製物包含6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺的口服劑量提供了352 ng/mL ± 30%的C_{max}。該固體

藥物配製物可包含多個微晶纖維素丸劑，每個丸劑各自用包含以下的組成物塗覆：6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；聚合物穩定劑；離子表面活性劑；和非離子表面活性劑。聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮。離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉。非離子表面活性劑可以包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮，離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉，非離子表面活性劑包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，基於w/w%，配製物包括：10%至50%的微晶纖維素；20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；0.01%至1.00%的多庫酯鈉；和10%至40%的泊洛沙姆407。

【0046】 在另一方面，固體藥物配製物包含6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的口服劑量提供了1850 ng·h/mL ± 30%的AUC_{0-48}和352 ng/mL ± 30%的C_{max}。該固體藥物配製物可包含多個微晶纖維素丸劑，每個丸劑各自用包含以下的組成物塗覆：6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；聚合物穩定劑；離子表面活性劑；和非離子表面活性劑。聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮。離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉。非離子表面活性劑可以包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，聚合物穩定劑可以包括聚乙烯吡咯啶酮，離子表面活性劑可以包括多庫酯鈉，非離子表面活性劑包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。在一些實施方式中，基於w/w%，配製物包括：10%至50%的微晶纖維素；20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；0.01%至1.00%的多庫酯鈉；和10%至40%的泊洛沙姆407。

【0047】 在另一方面，6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺的固體單位劑型包括以明膠膠囊之1至200 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺。6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺的固體單位劑型可以包括50、75或100 mg的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三唑-3-胺。

【0048】 根據說明書並且根據申請專利範圍，其他特徵、目標和優點將是清楚的。

【圖式簡單說明】

【0049】 [圖1]係顯示研磨的（右欄）和再分散的（左欄）API的粒度分佈之圖表。

【0050】 [圖2]係顯示兩種不同的奈米懸浮液配製物的粒度分佈之圖表。

【0051】 [圖3]係顯示四種不同的片劑配製物的API的%釋放之圖表。

【0052】 [圖4A-4C]係顯示配製物1（圖4A）、配製物3（圖4b）和配製物4C（圖4C）在狗中的API血漿濃度的時間進程之圖表。

【0053】 [圖5]係用於製備膠囊（如配製物8a）之流程圖。

【0054】 [圖6A-6D]係顯示配製物1（圖6A）、配製物8b（圖6B）、配製物8a（圖6C）和配製物7b（圖6D）在狗中的API血漿濃度的時間進程之圖表。

【實施方式】

【0055】 本文描述了化合物1的固體藥物配製物。該固體藥物配製物適用於口服給藥且能提供合適的品質，如溶解度和吸收度，以便在受試者中提供所需的藥物動力學行為。

【0056】 諸位發明人研究了多種策略來製備有效的固體配製物，包括：

【0057】 -常規速釋片 。化合物1的低溶解度限制了整體藥物暴露；認為不可行。

【0058】 -鹽形式/共晶體；鹽篩選僅顯示有強酸鹽形成，然後其與水接觸時快速離解。共晶體成形分子篩選未能成功識別合適的共晶體形式。

【0059】 -脂質配製物：化合物1為中性分子，並且不是親脂性。脂類篩選未顯示出在製備真正脂質配製物的合適賦形劑中的顯著溶解性。

【0060】 -介孔二氧化矽配製物：這類配製物需要API在合適的溶劑中有足夠的溶解度和無定形穩定性。化合物1之溶解度不足。

【0061】 -噴霧乾燥的無定形固體分散體：化合物1在適合噴霧乾燥的溶劑中溶解度有限。

【0062】 -熱熔擠出的無定形固體分散體:篩選顯示該固體分散體在低載藥水平時具有穩定性。微溶解和溶解顯示，與結晶化合物1相比，化合物1的釋放增強且持久。

【0063】 -結晶奈米顆粒：奈米晶體化合物1塗覆在不溶性核上。顯示增大表面積，溶解速率增強。

【0064】 熱熔擠出無定形固體分散體配製物和結晶奈米顆粒配製物如下所述進一步發展。

實例1：階段1a配製物

【0065】 對於階段1a研究，開發了混合飲料配製物（配製物1）。將化合物1濕珠研磨得到亞微米粒度。評估聚合、非離子和離子表面活性劑/奈米懸浮液穩定系統之範圍。選擇噴霧乾燥作為將奈米懸浮液轉化為固體產品之方法。噴霧乾燥前將蔗糖添加至奈米懸浮液配製物中作為基質形成劑，以防止API奈米懸浮液結塊，並維持懸浮液重構時顆粒的快速溶解特性。開發1.0% w/w懸液用於噴霧乾

燥過程，以產生5.5% w/w的用於口服懸浮液的化合物1粉末。給藥前，在含有2 mg/mL二甲基矽油的水中重建乾燥粉末。

[表1]：配製物1（奈米懸浮液）

組分	%w/w	功能
化合物1	5.5	藥物物質
HPMC	27.6	聚合物穩定劑
蔗糖	38.7	基質形成劑
多庫酯鈉	0.6	表面活性劑
泊洛沙姆188	27.6	表面活性劑

實例2：配製物2奈米懸浮液

實例2A：可行性研究

【0066】 藉由首先添加多庫酯鈉、接著溶解PVP K30、然後添加化合物1、緊接著在行星式陶瓷容器研磨機（planetary ceramic vessel mill）中研磨至奈米尺寸懸浮液製作漿料。參見圖1。此實驗顯示用該配製能將化合物1研磨至奈米尺寸顆粒。

[表2]：配製物2（奈米懸浮液）

磨碎的懸浮液組成物（乾基的）	%w/w	塗覆組成物的丸劑（乾基的）	%w/w
化合物1	87.2	化合物1	46.6
PVP K30	12.2	PVP K30	6.5
多庫酯鈉	0.6	多庫酯鈉	0.3
		固體基質形成劑（海藻糖或PVP K17）	46.6

【0067】 同時證明使用海藻糖作為基質形成劑在MCC核上噴塗懸浮液是有可能的（但過程具有難度）。噴塗丸劑的再分散顯示與研磨後懸浮液粒度分佈相同。

實例2B：粒度分佈

【0068】 比較配製物3和配製物1的奈米懸浮液的粒度分佈。參見圖2。相比配製物1，配製物3平均尺寸更小，並且單分散性更優。

[表3]：配製物3（奈米懸浮液）

組分	%w/w	功能
化合物1	78.8	藥物物質
PVP	5.1	聚合物穩定劑
多庫酯鈉	0.3	表面活性劑
DSPE-PEG2000	15.8	表面活性劑

【0069】 發現配製物3在USP2條件下快速（10 min內，> 90%）、完全（98%）溶解（pH 1.2、2% SDS、50 rpm，使用100 mg化合物1）。

實例2C：擠出物

【0070】 根據表4A-4D製備了一系列擠出片劑配製物。圖3顯示相應的表1-4的禁食狀態模擬腸液（FaSSIF V2）的溶解曲線。

[表4A]：配製物4A（片劑1）

組分	%w/w	功能
擠出物（15 : 85的化合物1 : Soluplus）	50	藥物物質聚合物載體
乳糖	38	可溶性填料
交聚維酮（crospovidone）	10	崩解劑

CSD	1	助滑劑
SSF	1	滑潤劑

[表4B]：配製物4B（片劑2）

組分	%w/w	功能
擠出物（15 : 85的化合物1 : Soluplus）	50	藥物物質聚合物載體
甘露醇	30.4	可溶性填料
DCPA	7.6	可溶性填料
交聚維酮	10	崩解劑
CSD	1	助滑劑
SSF	1	滑潤劑

[表4C]：配製物4C（片劑3）

組分	%w/w	功能
擠出物（15 : 85的化合物1 : Soluplus）	50	藥物物質聚合物載體
甘露醇	19	可溶性填料
MCC	19	不可溶性填料
交聚維酮	10	崩解劑
CSD	1	助滑劑
SSF	1	滑潤劑

擠出物粒度（μm）：$D_{0.5}$ = 47.6; $D_{0.9}$ = 194

片劑崩解時間 < 1 min

[表4D]：配製物4D（片劑4）

組分	%w/w	功能
擠出物（15 : 85的化合物1 : Soluplus）	70	藥物物質聚合物載體
甘露醇	14.4	可溶性填料
DCPA	3.6	可溶性填料
交聚維酮	10	崩解劑
CSD	1	助滑劑
SSF	1	滑潤劑

【0071】片劑1-4在30 min內達到小於70%釋放，並且在90 min內達到約80%最大釋放。參見圖3。

實例3：狗研究1

【0072】比較了狗中配製物1（圖4A）和配製物3（圖4B）和配製物4C（圖4C）的藥物動力學參數。配製物4C顯示較差且不一致的藥物動力學。表4總結了配製物1和3的結果，表示為配製物3 : 配製物1的相對比率。

[表4]：狗研究1

動物	Rel Cmax*	Rel AUC 0-t*	Rel AUC 0-inf*
1	0.74	0.61	1.04
2	0.52	0.78	0.81
3	0.54	0.91	0.98
4	0.44	0.54	0.68
平均值		**0.71**	**0.89**

【0073】與配製物1相比，配製物3的暴露更低。據推測，可能的原因係：

- 配製物3在胃和小腸中聚合導致溶解速率下降，這限制吸收。

- 配製物1的賦形劑提供化合物1的額外的溶解，這增加了向細胞壁的轉運（Ullevi效應）。
- 配製物1的賦形劑增強了化合物1的吸收。

實例4：丸劑的工藝流程

【0074】 圖5描述了用於生產塗覆的微晶丸劑的工藝流程以及如果適用，隨後將丸劑裝入膠囊。最初，API（化合物1）可在視需要的PIN研磨工藝中進行乾磨。然後將研磨後的化合物1與水、離子表面活性劑和聚合物穩定劑混合以形成漿料。濕磨漿料，得到奈米懸浮液。然後將奈米懸浮液與額外的水和非離子表面活性劑混合。然後將所得懸浮液在流體床塗覆過程中塗覆在微晶纖維素上。然後可以將丸劑按原樣使用，或者如果適用，進一步加工裝入膠囊中。對於膠囊裝載，在填充膠囊前將丸劑與潤滑劑（如硬脂醯富馬酸鈉或硬脂酸鎂）共混。

實例5：配製物5丸劑

【0075】 丸劑配製物（配製物5）係基於配製物3，將DSPE-PEG2000改變為泊洛沙姆407並且調整各組分的比率開發的。接著藉由塗覆微晶纖維素將配製物5製成丸劑。

[表5]：配製物5

塗覆懸浮液組成物的丸劑（乾基的）	%w/w
化合物1	31.9
PVP K30	4.1
多庫酯鈉	0.2
泊洛沙姆407	31.9
海藻糖	31.9

實例6：微晶纖維素奈米丸劑

【0076】 按照實例4的方法製備塗覆懸浮液（配製物6）並在流體床塗覆過程塗覆於微晶纖維素上（Vivapur 350，粒度約450 μm），原樣使用（配製物7a）或與海藻糖一起（配製物7b）。研磨後的API合適的粒度為顆粒D_{90} < 5 μm及D_{50} < 2 μm和更小。

[表6]：配製物6

組分	%w/w	功能
化合物1	54.44	藥物物質
PVPK30	7.08	聚合物穩定劑
多庫酯鈉	0.38	離子表面活性劑
泊洛沙姆407	38.1	非離子表面活性劑

[表7]：配製物7a和7b

組分	7a，%w/w	7b，%w/w	功能
API，%	36.29	25.28	藥物物質
PVPK30，%	4.72	3.29	聚合物穩定劑
多庫酯鈉	0.25	0.177	離子表面活性劑
泊洛沙姆407	25.40	25.28	非離子表面活性劑
海藻糖	0.00	12.641	基質形成劑
mcc丸劑	33.33	33.33	丸劑核

【0077】 根據配製物8a和8b，將配製物7a和7b的丸劑與潤滑劑（硬脂醯富馬酸鈉）共混，並以每膠囊50 mg化合物1的劑量封裝進明膠膠囊中。

[表8]：配製物8a和8b

組分	8a，%w/w	8b，%w/w	功能

化合物1	36.220	25.232	藥物物質
PVPK30	4.709	3.28	聚合物穩定劑
多庫酯鈉	0.254	0.177	離子表面活性劑
泊洛沙姆407	25.354	25.232	非離子表面活性劑
海藻糖	0.000	12.616	基質形成劑
mcc丸劑	33.263	33.263	丸劑核
硬脂醯富馬酸鈉	0.200	0.200	滑潤劑

實例7：狗研究2

【0078】 測量了狗中配製物1、配製物8a的膠囊、配製物8b的膠囊及作為奈米懸浮液的配製物7b的藥物動力學特性（口服給藥，狗經奧美拉唑預處理）。結果總結在表9（AUC，與配製物1相比，以F_{rel}%表示）和表10（C_{max}，與配製物1相比，以%表示）中。時間進程顯示在圖6A（配製物1）、圖6B（配製物8b）、圖6C（配製物8a）和圖6D（配製物7b）中。

[表9]：狗研究2，AUC F_{rel}，%

	狗1	**狗2**	**狗3**	**狗4**	**平均值**
8b	0.76	0.78	0.78	0.77	0.77
8a	0.91	0.98	0.76	0.91	0.89
7b	1.22	1.32	0.93	1.14	1.15

[表10]：狗研究2，C_{max}，%

	狗1	**狗2**	**狗3**	**狗4**	**平均值**
8b	0.82	0.56	0.85	0.82	0.76
8a	1.02	0.77	0.51	0.89	0.80
7b	1.43	1.38	0.87	1.13	1.21

【0079】 與配製物1相比，兩種膠囊配製物8a和8b的相對AUC > 0.7，並且與配製物1相比相對C_{max} > 0.7。配製物8a顯示比8b更高的AUC。另外，配製物8b在50°C的溫度下存儲時會發生降解。配製物8a的丸劑比配製物8b的丸劑能重新分散至更小的顆粒。對配製物8a進行了人類相對生物可用度研究。

實例8：人類相對生物可用度研究

【0080】 在禁食狀態下向人類受試者投與AZD4635奈米懸浮液（配製物1）後，從所有受試者給藥後0.25小時的第一個採樣時間點對血漿AZD4635濃度進行量化。之後，濃度保持可量化直到給藥後24至48小時。給藥後0.5小時和2小時之間出現最大血漿濃度（中位數t_{max}為1小時）。C_{max}、AUC_{0-t}和AUC的幾何平均數（CV%）值分別為276 ng/mL（16.7）、1670 ng·h/mL（29.4）和1760 ng·h/mL（29.8）（參見表11）。

【0081】 在禁食狀態下向人類受試者投與AZD4635固體口服膠囊配製物（配製物8a膠囊）後，在給藥後0.25小時和0.5小時之間對血漿AZD4635濃度進行量化。之後，濃度保持可量化直到給藥後48小時的最後一次取樣。給藥後1小時和2小時之間出現最大血漿濃度（中位數t_{max}為1.5小時）。C_{max}、AUC_{0-t}和AUC的幾何平均數（CV%）值分別為352 ng/mL（31.0）、1850 ng·h/mL（28.3）和1940 ng·h/mL（29.0）（參見表11）。

【0082】 基於C_{max}和AUC_{0-48}的AZD4635的相對生物可用度分別為128%和110%。C_{max}和AUC_{0-48}的幾何平均比率（GMR）的統計比較分別為126.71%（90%信賴間隔[CI]：111.12%至144.48%）和110.21%（104.33%至116.42%），表明該固體口服膠囊配製物（配製物8a）的峰和整體暴露水平平均為27%和10%，比奈米懸浮液（配製物1）高。固體配製物的吸收率較高，並導致較高的峰濃度。

[表11]：人類相對生物可用度研究的概括

	奈米懸浮液（配製物1）	膠囊（配製物8a）
t_{max}[a]（h）	1.00（0.50-2.00）	1.50（1.00-2.00）
C_{max}（ng/mL）	276（16.7）	352（31.0）
AUC_{0-t}（ng·h/mL）	1670（29.4）	1850（28.3）
AUC_{0-48}（ng·h/mL）	1690（28.4）	1860（27.7）
AUC（ng·h/mL）	1760（29.8）	1940（29.0）
$t_{1/2\lambda Z}$（h）	11.3（24.9）	11.4（20.7）
F_{rel} C_{max}（%）	-	128（33.6）
F_{rel} AUC_{0-t}（%）	-	110（12.5）
F_{rel} AUC_{0-48}（%）	-	111（12.9）
F_{rel} AUC（%）	-	110（12.9）

[a] 中位數（範圍）

t_{max} = 給藥間隔期採樣最大觀察到的濃度的時間

C_{max} = t_{max}時出現的最大濃度

AUC_{0-t} = 藥物濃度-從零到最後一個時間點的時間曲線下的面積

AUC_{0-48} = 藥物濃度-從零到48小時的時間曲線下的面積

AUC = 藥物濃度-時間曲線下的面積

$t_{1/2\lambda Z}$ = 與多指數方程z分量相關的半衰期

F_{rel} = 相對生物可用度

【0083】其他實施方式在以下請求項之範圍內。

【符號說明】

【0084】無

【生物材料寄存】

【0085】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種包含多個微晶纖維素丸劑的固體藥物配製物，每個丸劑各自用包含以下的組成物塗覆：

6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

聚合物穩定劑；

離子表面活性劑；以及

非離子表面活性劑。

【請求項2】 如請求項1之配製物，其中：

該聚合物穩定劑包括聚乙烯吡咯啶酮；

該離子表面活性劑包括多庫酯鈉；並且

該非離子表面活性劑包括泊洛沙姆或聚乙二醇化的磷脂。

【請求項3】 如請求項1或2之配製物，其中：

該聚合物穩定劑係聚乙烯吡咯啶酮K-30；

該離子表面活性劑係多庫酯鈉；並且

該非離子表面活性劑係泊洛沙姆407。

【請求項4】 如請求項1或2之配製物，其中該組成物進一步包含海藻糖。

【請求項5】 如請求項1或2之配製物，其中基於w/w%，該組成物包含：

20%至75%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

1%至20%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；

0.01%至1.00%的多庫酯鈉；以及

20%至60%的泊洛沙姆407。

【請求項6】 如請求項1或2之配製物，其中基於w/w%，該配製物包括：

10%至50%的微晶纖維素；

20%至50%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

0.1%至10%的聚乙烯吡咯啶酮K-30；

0.01%至1.00%的多庫酯鈉；並且

10%至40%的泊洛沙姆407。

【請求項7】 如請求項1或2之配製物，其中該配製物進一步包含潤滑劑。

【請求項8】 如請求項7所述之配製物，其中該潤滑劑包括硬脂醯富馬酸鈉。

【請求項9】 如請求項8之配製物，其中基於w/w%，該配製物包括：

25%至40%的微晶纖維素；

25%至45%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

3%至7%的PVP K30；

0.05%至0.50%的多庫酯鈉；

15%至35%的泊洛沙姆407；以及

0.01%至0.5%的硬脂醯富馬酸鈉。

【請求項10】 如請求項1之配製物，其中基於w/w%，該配製物包括：

30%至35%的微晶纖維素；

33%至39%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

4.2%至5.2%的PVP K30；

0.2%至0.3%的多庫酯鈉；

22%至28%的泊洛沙姆407；以及

0.15%至0.25%的硬脂醯富馬酸鈉。

【請求項11】一種包含多個微晶纖維素丸劑的固體藥物配製物，每個丸劑各自用組成物塗覆，其中基於w/w%，該組成物基本上由以下組成：

54.44%的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺；

7.08%的PVP K30；

0.38%的多庫酯鈉；以及

38.1%的泊洛沙姆407。

【請求項12】如請求項1、2、10及11中任一項之固體藥物配製物，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的口服劑量提供了1850 ng·h/mL ± 30%的AUC_{0-48}。

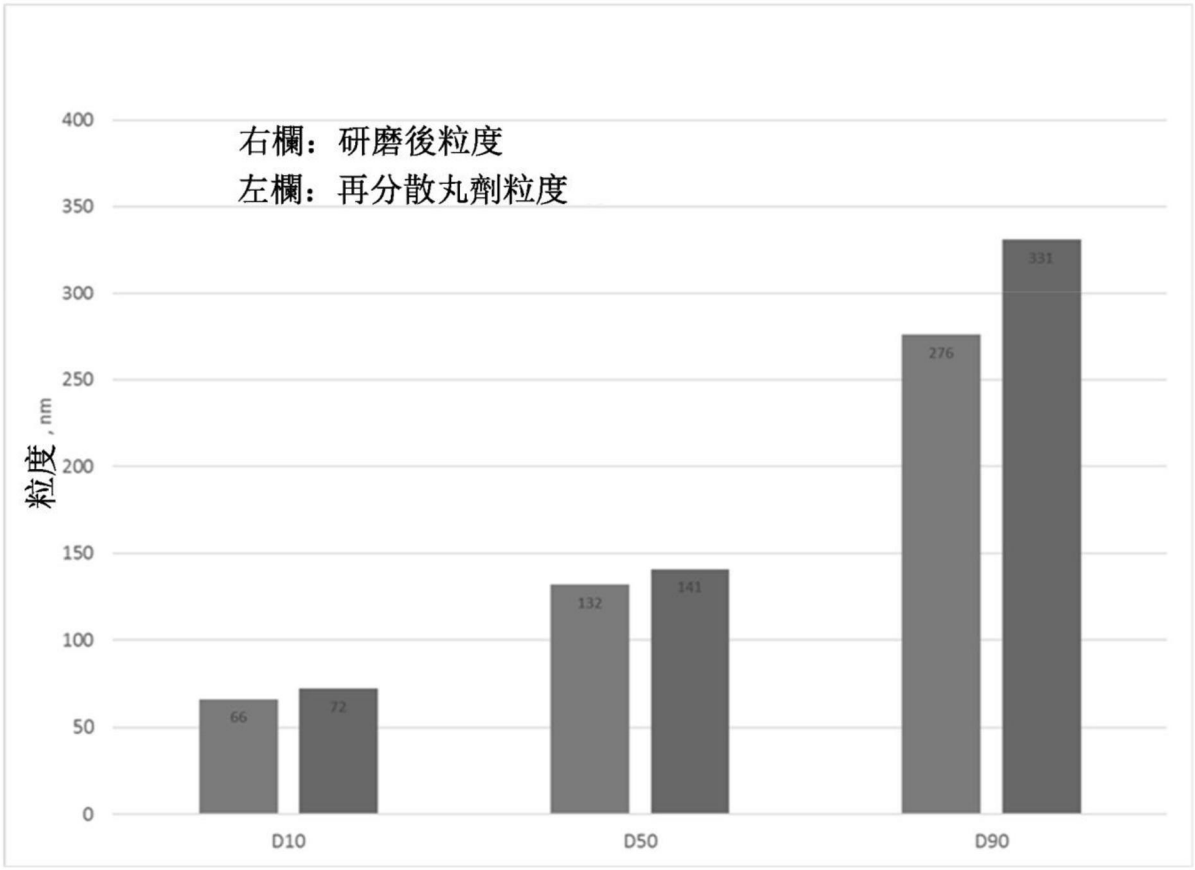
【請求項13】如請求項1、2、10及11中任一項之固體藥物配製物，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的口服劑量提供了352 ng/mL ± 30%的C_{max}。

【請求項14】如請求項1、2、10及11中任一項之固體藥物配製物，其中向人類受試者投與50 mg 6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的口服劑量提供了1850 ng·h/mL ± 30%的AUC_{0-48}和352 ng/mL ± 30%的C_{max}。

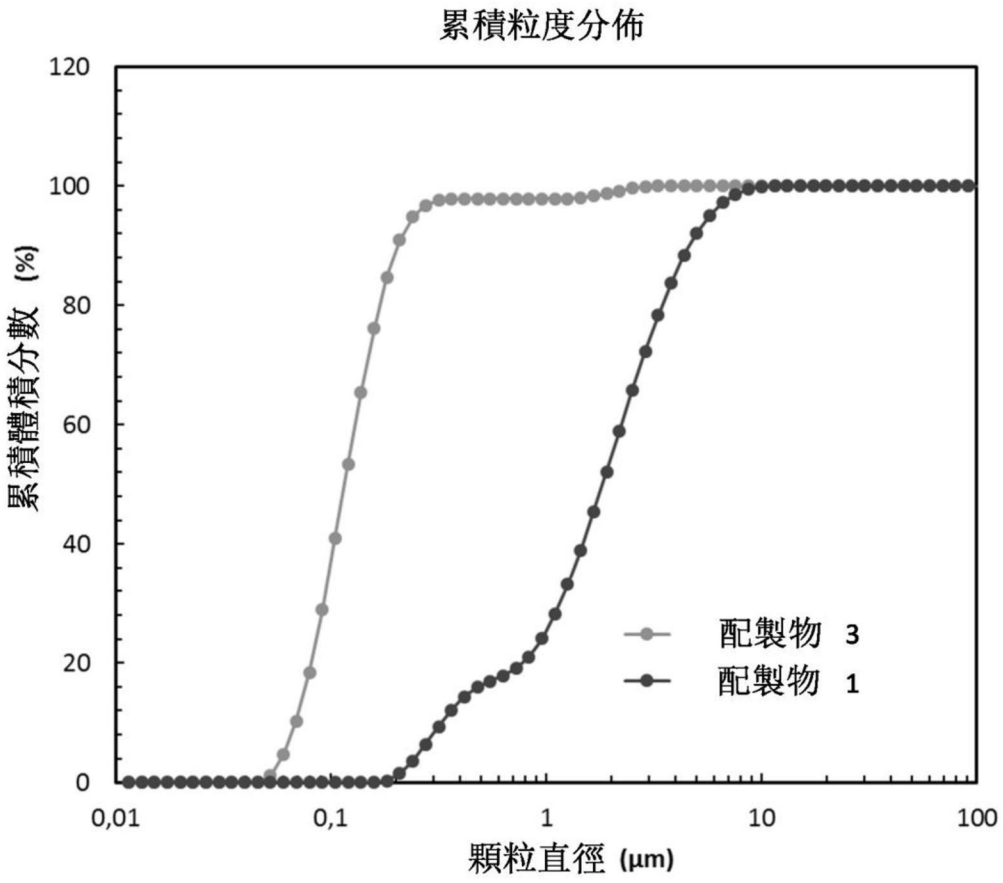
【請求項15】一種6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的固體單位劑型，其包含如請求項1至14中任一項之配製物，其中該固體單位劑型包括明膠膠囊中1至200 mg的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

【請求項16】一種6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺的固體單位劑型，其包含如請求項1至14中任一項之配製物，其中該固體單位劑型包括明膠膠囊中50 mg、75 mg或100 mg的6-(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)-5-(4-氟苯基)-1,2,4-三咔-3-胺。

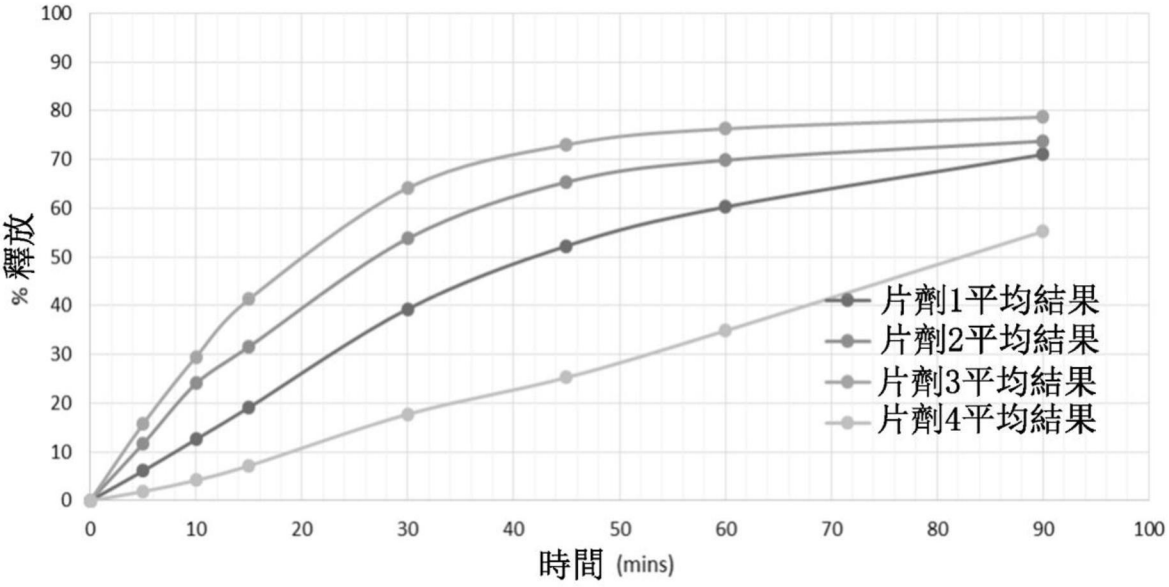
【發明圖式】


右欄：研磨後粒度
左欄：再分散丸劑粒度
粒度，nm
400
350
300
250
200
150
100
50
0
66
72
132
141
276
331
D10
D50
D90

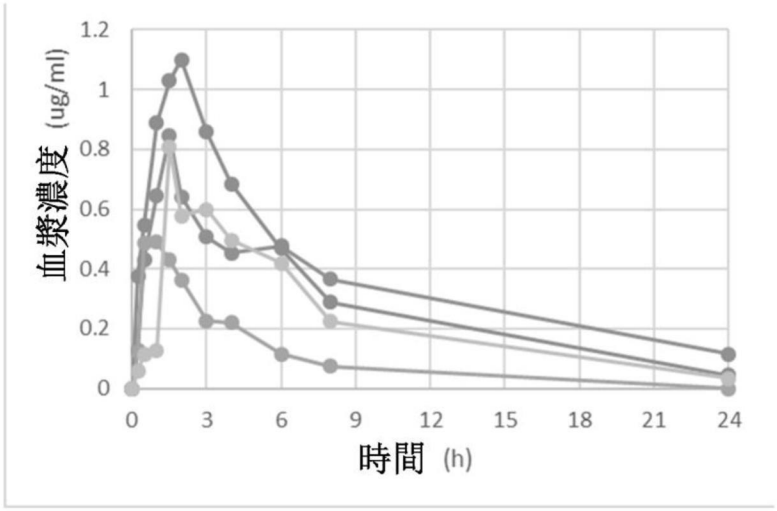
【圖1】


累積粒度分佈
累積體積分數 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
100
顆粒直徑 (µm)
配製物 3
配製物 1

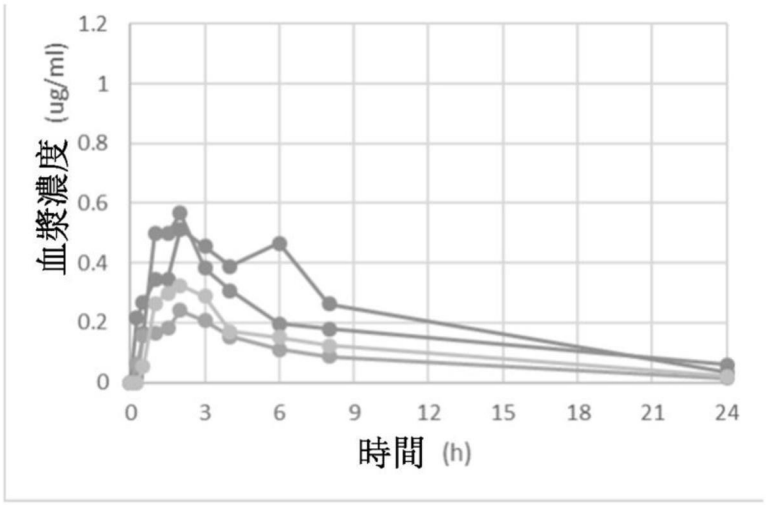
【圖2】


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
% 釋放
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
時間 (mins)
片劑1平均結果
片劑2平均結果
片劑3平均結果
片劑4平均結果

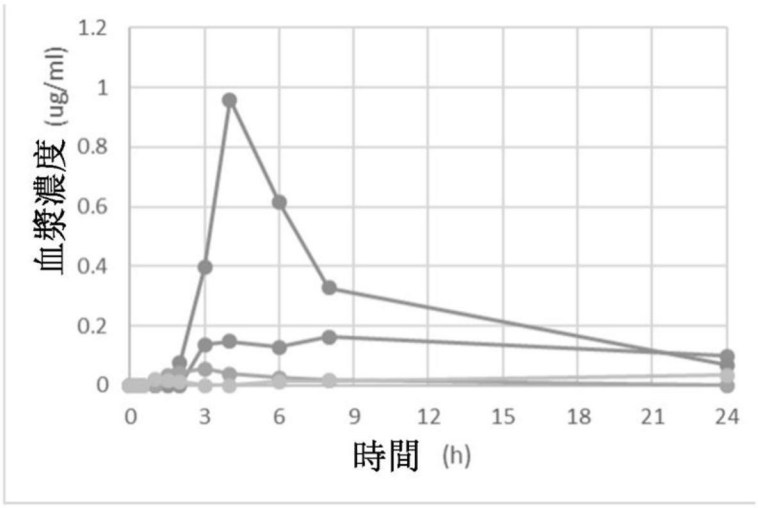
【圖3】


血漿濃度 (ug/ml)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
時間 (h)

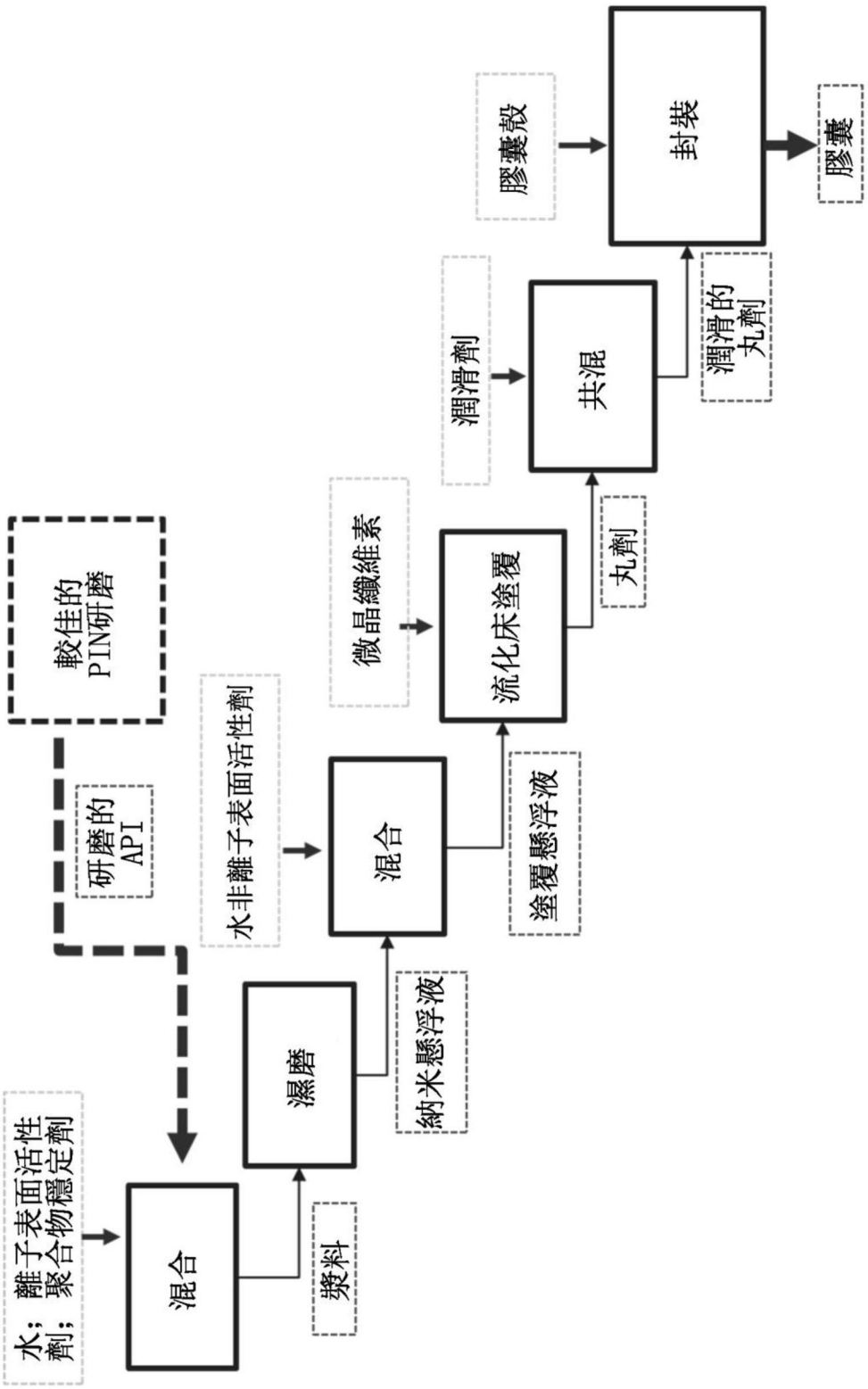
【圖4A】


血漿濃度 (ug/ml)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
0
3
6
9
12
15
18
21
24
時間 (h)

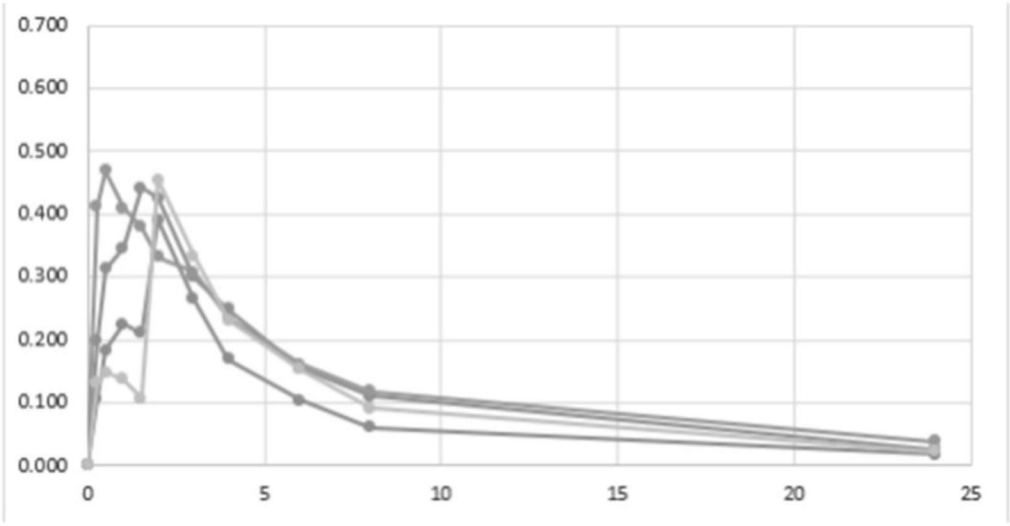
【圖4B】



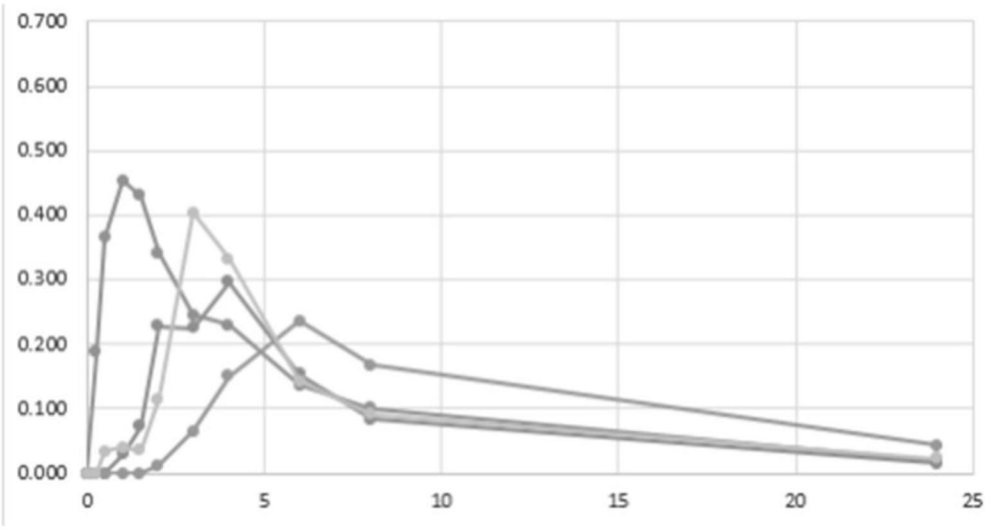
【圖4C】


水；離子表面活性劑；聚合物穩定劑
混合
較佳的PIN研磨
研磨的API
漿料
濕磨
水非離子表面活性劑
納米懸浮液
混合
微晶纖維素
塗覆懸浮液
流化床塗覆
丸劑
潤滑劑
共混
潤滑的丸劑
膠囊殼
封裝
膠囊

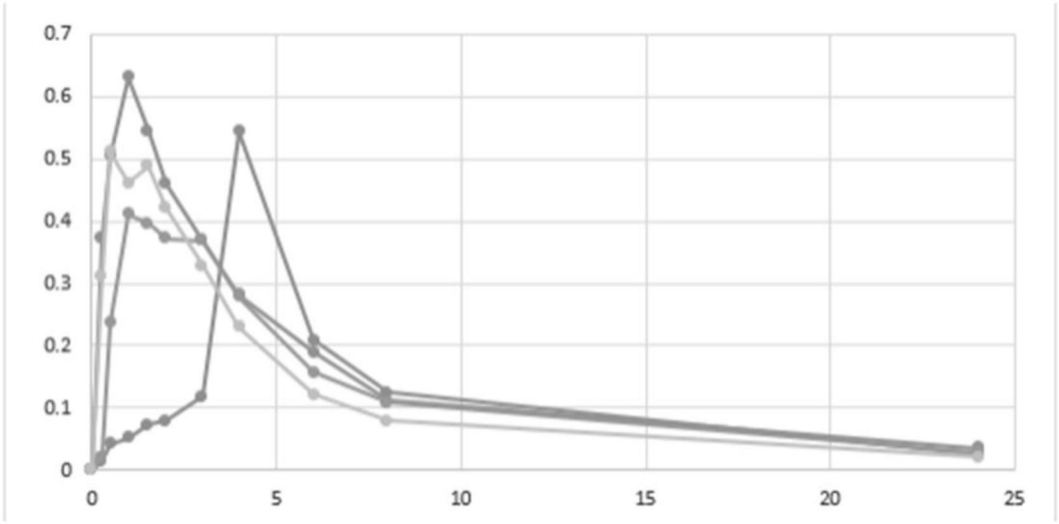
【圖5】


0.700
0.600
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
0
5
10
15
20
25

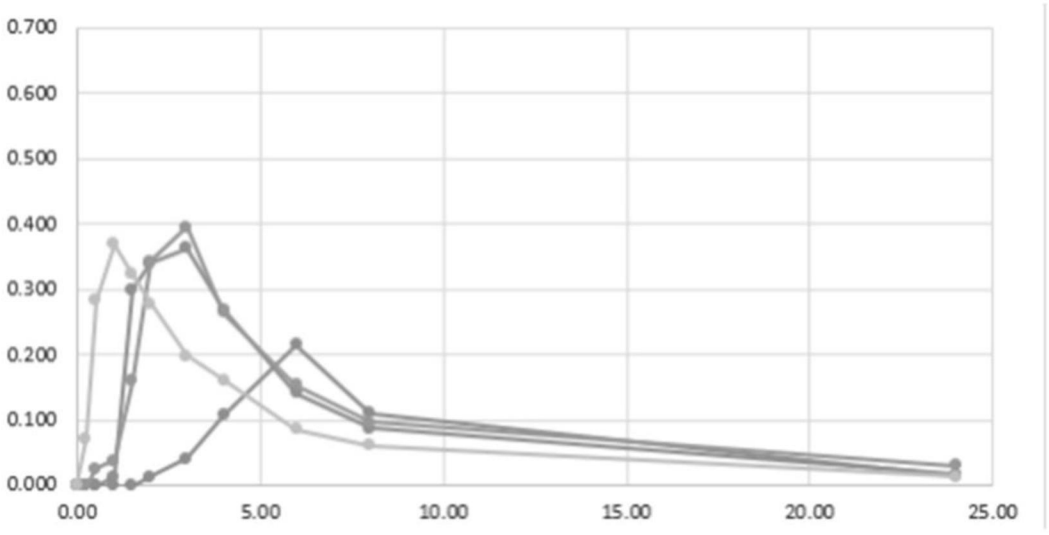
【圖6A】


0.700
0.600
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
0
5
10
15
20
25

【圖6B】


0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
5
10
15
20
25

【圖6C】


0.700
0.600
0.500
0.400
0.300
0.200
0.100
0.000
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00

【圖6D】