



(21)申請案號：103125871

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/5375(2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61K9/14 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2013/07/30 美國

61/860,198

(71)申請人：吉李德康乃狄克公司 (美國) GILEAD CONNENTICUT, INC. (US)

美國

(72)發明人：李 蓓 LI, BEI (US)；史柏葛 戴安娜 SPERGER, DIANA (US)；史蒂芬帝 迪米特里 STEFANIDIS, DIMITRIOS (CA)；梅利莎 卡斯提爾 CASTEEL, MELISSA JEAN (US)；帕克丹瑪 羅千納 PAKDAMAN, ROWCHANAK (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：14 共 232 頁

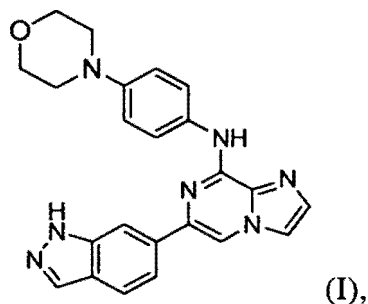
(54)名稱

脾酪胺酸激酶 (SyK) 抑制劑之調合物

FORMULATION OF SYK INHIBITORS

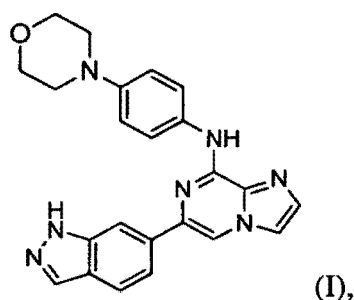
(57)摘要

本發明揭示了藥學組成物，其包含具有下式的化合物：



或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物，以及至少一種藥學上可接受的聚合物。式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物可為甲烷磺酸鹽，包括：例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或是彼等之水合物。本發明還揭示了該藥學組成物的使用方法。

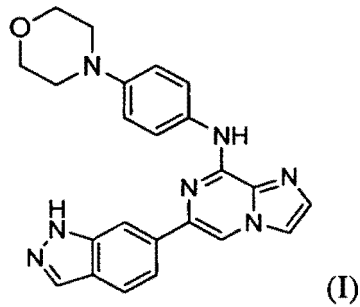
Disclosed are pharmaceutical compositions comprising a compound having the formula:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of thereof, and at least one pharmaceutically acceptable polymer. The pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I, or a hydrate thereof, can be a mesylate salt, including, for example, a mono-mesylate or a bis-mesylate salt, or a hydrate thereof. Also disclosed are methods of use for the pharmaceutical composition.

特徵化學式：

式(I)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

脾酪胺酸激酶 (SyK) 抑制劑之調合物

Formulation of SyK inhibitors

相關申請案之對照參考

本申請案請求美國暫時專利申請案號 61/860,198 (2013 年 7 月 30 日申請) 的優先權，其揭示內容因而以其整體併入本文為參考。

【技術領域】

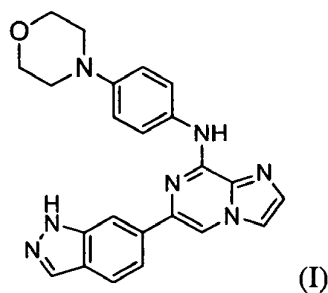
本揭示內容係關於抑制脾酪胺酸激酶 (Syk) 活性之化合物的藥學組成物。本揭示內容亦關於製備如是藥學組成物的方法，以及如是藥學組成物用於治療患有各種疾病 (包括癌症及發炎病況) 的用途。

【先前技術】

已有若干咪唑並吡嗪化合物受到針對抑制脾酪胺酸激酶 (Syk) 活性所進行的調查。Syk 係非受體的酪胺酸激酶，於各種細胞類型 (包括：B 細胞、巨噬細胞、單核球、肥胖細胞、嗜酸性球、嗜鹼性球、嗜中性球、樹狀細胞、T 細胞、自然殺手細胞、血小板、及破骨細胞) 內之免疫受體及整合素媒介的傳訊中，扮演了關鍵性的角色。

經報告，Syk 在透過 B 細胞受體的傳訊（已知為 B 細胞內的重要存活訊息）上扮演了重要的角色。因此，Syk 活性的抑制可用於治療某些種類的癌症（包括 B 細胞淋巴瘤及白血病）。此外，Syk 活性的抑制被認為可用於治療其他疾病及病況，包括：發炎疾病（例如，風濕性關節炎）、過敏性病況及自體免疫疾病。

經發現，可抑制 Syk 活性之一如是化合物係以式 I 表示：



或其藥學上可接受的鹽類。此化合物及其合成已揭示於美國專利案號 8,450,321 及 8,455,493，彼等特此以彼等之整體併入本文為參考，且在此尤其係參考實施例 1 及 2 併入為參考。

早期的臨床計畫係側重於式 I 化合物的經口投藥。想要的是個體間變異性低、劑量線性（dose linearity）延伸、且藥物間交互作用低之式 I 化合物的口服調合物。此外，想要的是式 I 化合物之調合物的商業上可行的製造方法。例如，想要的是當製造不同批次之活性藥學成份時變異性小或無，且容易操作並且可在商業規模上製造的方法。亦想要的是在製造過程及儲存時化學及物理上皆安定

的調合物。

【發明內容】

概要

本文所提供的係式 I 化合物之藥學組成物（包括，例如，供經口投藥的調合物），其解決了上述之一或多個未滿足的需求。所提供的藥學組成物（包括，例如，供經口投藥的調合物）可降低患者之生物藥學反應的個體間變異性。此外，所提供的藥學組成物（包括，例如，供經口投藥的調合物）可呈現出延伸的劑量線性，可導致產生較高的效能。所提供的藥學組成物（包括，例如，供經口投藥的調合物）可降低式 I 化合物與其他藥物（特別係指與制酸劑）之藥物間交互作用，而增加可能服用如是其他藥物（例如，制酸劑）之患者（例如，人類）的式 I 化合物生體可用率。

詳而言之，所提供的藥學組成物具有良好的生物藥學表現；可使用穩健、可擴縮且商業上可行的固體劑量調合物及方法來製造；且在製造過程期間及製造過程後（例如，儲存時）皆呈現出物理及化學上的安定性。

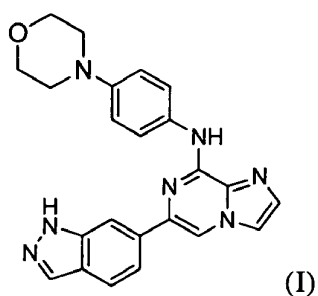
在某些態樣中，所提供的是一種組成物，其包含式 I 化合物、或其鹽類，或前者之水合物，以及載體。該組成物可為藥學組成物（諸如，調合供經口投藥的藥學組成物）、或是用於製造成片劑形式之藥學組成物的前驅組成物（諸如，用於噴霧乾燥的原料液或是由噴霧乾燥所形成

之經噴霧乾燥的粉末)。該組成物可呈液體形式(例如,當該組成物為用於噴霧乾燥的原料液)或呈固體形式(例如,當該組成物係片劑或呈噴霧乾燥粉末的形式)。

於某些態樣中,所提供的是一組成物,其包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物,以及藥學上可接受的載體。於某些體系中,該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

某些態樣中,所提供的係一組成物,其包含:

(i) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽:



或其水合物,

其中,該甲烷磺酸鹽包含式 I 化合物的陽離子以及甲烷磺酸鹽陰離子,且

其中,該甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係至少 1:1; 以及

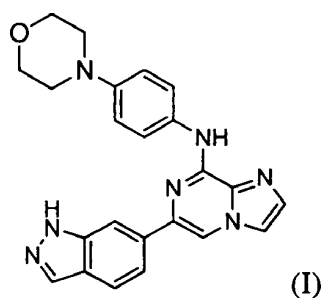
(ii) 藥學上可接受的載體。

於一變體中,甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係在 1:1 至 3.3:1 之間。於另一變體中,甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係在 1.9:1 至 3.3:1 之間。

於某些體系中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物乃式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。於某些體系中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。於其他體系中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物乃式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物。

於某些態樣中，所提供的係一組成物，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



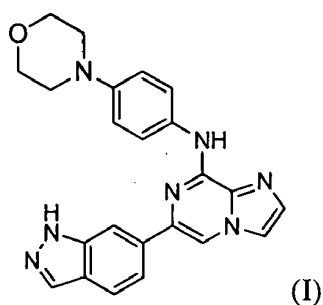
或其水合物，以及

(ii) 藥學上可接受的載體。

於某些體系中，該式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

於另外的態樣中，所提供的係一組成物，其包含：

(i) 式 I 化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸、或其陰離子；以及

(iii) 藥學上可接受的載體。

於某些態樣中，所提供的係一組成物，其包含式 I 化合物之水合物或其陽離子，以及甲烷磺酸或其陰離子。於一變體中，該水合物係單水合物。

於某些體系中，本文所敘述的組成物（包括本文所敘述的藥學組成物）乃片劑。於一體系中，式 I 化合物的雙甲烷磺酸鹽（諸如，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽）係調合為片劑。於一變體中，本文所提供之片劑係包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的水合物。於另一變體中，本文所提供的片劑係包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的單水合物。於又另一變體中，本文所提供的片劑包含多晶型形式 3，其乃式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽之單水合物的多晶型。

於另外的體系中，式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽（諸如，式 IIA 化合物之單甲烷磺酸鹽）係調合為片劑。於一變體中，本文所提供的片劑包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽。

於某些體系中，本文所敘述的組成物（包括，例如，本文所敘述的藥學組成物）係調合為片劑，其包含固體分散體。在本文中，如是片劑可稱作為「固體分散體片劑」。於某些體系中，本文所敘述的組成物（包括，例如，本文所敘述的藥學組成物）係調合為片劑，其包含噴霧乾燥的固體分散體。在本文中，如是片劑可稱作為「噴霧乾燥的固體分散體片劑」。於某些體系中，本文所敘述

之包含固體分散體的片劑（包括，例如，包含噴霧乾燥之固體分散體的片劑）進一步包含了聚合物基質（matrix）。於一變體中，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽（諸如，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽）係分散於聚合物基質中。於一變體中，該聚合物基質係由藥學上可接受之聚合物形成的或得到的。於另外的變體中，該聚合物基質係由羥丙基甲基纖維素形成的或得到的。

於一變體中，本文所提供的片劑包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽。於另外的變體中，本文所提供的片劑包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，其中，該甲烷磺酸鹽包含式 I 化合物之陽離子以及甲烷磺酸鹽陰離子，且其中，該甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比在 1.9：1 至 3.3：1 之間。

如於本文進一步詳細敘述者，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，式 I 化合物的雙甲烷磺酸鹽）或其水合物可與載體（其可為藥學上可接受的）併合形成原料液，其可經噴霧乾燥而製造出噴霧乾燥粉末（亦稱作為固體分散體或固體分散體粒子）。於一變體中，該原料液進一步包含水、以及任意的其他溶劑。因此，本文亦提供了一噴霧乾燥粉末，其包含式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類，諸如，包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的噴霧乾燥粉末。然後，該噴霧乾燥粉末可與至少一種其他藥學上可接受的載體併合（例如，藉由乾式造粒法），且所形成的粒化物可壓縮為片劑。於一變體中，用於噴霧乾

燥的至少一種藥學上可接受載體係藥學上可接受的聚合物。該藥學上可接受的聚合物可形成聚合物基質。因此，於一態樣中，所提供的係一組成物，其包含分散於聚合物基質內之式 I 化合物的藥學上可接受鹽類或其水合物（包括，例如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽）。於另外的態樣中，提供了一組成物，其包含分散於聚合物基質內的式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物（包括，例如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽）以及至少一種藥學上可接受的載體。於一特定態樣中，聚合物基質係由羥丙基甲基纖維素所形成或得到的。

於某些體系中，本文所提供的係一包含噴霧乾燥粉末的片劑，其中，該噴霧乾燥粉末包含式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類，諸如，包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的噴霧乾燥粉末，且如是片劑係以包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間的 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式為特徵。應可理解到， $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+或-0.2 度 2θ 」。

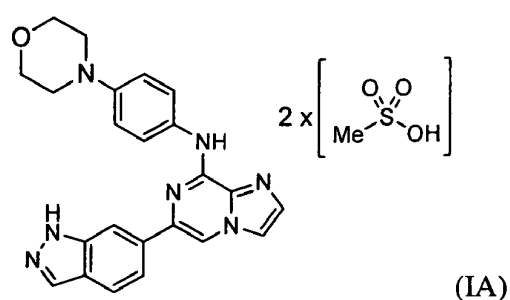
在其他體系中，該片劑係乾式造粒的片劑。在本文中，藉由乾式造粒法所形成的片劑係稱作為「乾式造粒片劑」。於一變體中，該固體分散體片劑，諸如，噴霧乾燥的固體分散體片劑，係乾式造粒片劑。

於另外的變體中，如本文進一步詳細敘述者，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽）、或其水合物可藉由將式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸

鹽) 或其水合物與藥學上可接受之載體併合，藉由乾式造粒法形成粒化物，且將該粒化物壓縮為片劑，而製造成片劑。

於某些體系中，該片劑包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（在本文中，其亦可稱作為「形式 3」、「形式 III」或「多晶型形式 3」，其具有包含在 13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。於片劑的其他體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型係多晶型形式 3，其具有包含在 7.7、12.9、17.7、及 18.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。於片劑之又另外的體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型係多晶型形式 3，其具有包含在 7.7、12.9、13.8、16.9、17.7、18.1、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。當敘述 X 射線繞射圖式內的 2θ -反射時，應理解到， $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+或- 0.2° 」。於片劑之某些體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型係多晶型形式 3，其具有實質上如第 1A 圖所示之 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。於片劑之其他體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型係多晶型形式 3，其具有實質上如第 1B 圖所示之 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。

於一態樣中，所提供的係一藥學組成物，其包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽：



以及至少一種藥學上可接受的聚合物。習於此藝之士可瞭解到，當雙甲烷磺酸鹽係以前述式 IA 描述時，意指離子形式（例如，式 I 化合物之陽離子形式及甲烷磺酸的陰離子形式）。於一變體中，該式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係水合物。

於某些體系中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係調合為片劑。因此，於一態樣中，本文所詳述的片劑包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物。

於某些體系中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物係調合為固體分散體片劑。於一變體中，該固體分散體片劑係噴霧乾燥的固體分散體片劑。於某些體系中，包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的固體分散體片劑（諸如，噴霧乾燥固體分散體片劑）還包含至少一種藥學上可接受的聚合物，其可呈聚合物基質的形式。於另外的變體中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係形成聚合物基質。於又另外的變體中，該式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係分散於聚合物基質內。

於其他的體系中，該片劑係乾式造粒的片劑。於一變體中，該式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物係形式 3 多晶

型，具有包含在 13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。

在本文所敘述之組成物（包括，例如，本文所敘述之藥學組成物、片劑、原料液、及噴霧乾燥粉末）的某些體系中（其中該組成物包含藥學上可接受的聚合物），該藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。於一變體中，該組成物包含藥學上可接受的聚合物，其中，該藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素（HPMC）。於另外的變體中，該組成物包含藥學上可接受的聚合物，其中，該藥學上可接受的聚合物係共聚維酮（copovidone）。於其他的體系中，該藥學組成物還包含至少一種稀釋劑。因此提供了包含藥學上可接受之聚合物（諸如，HPMC 及 / 或共聚維酮）及稀釋劑的組成物。於一變體中，該組成物包含一稀釋劑，其中，該稀釋劑係甘露醇。於又另外的體系中，該組成物包含交聯聚維酮（crospovidone）、泊洛沙姆（poloxamer）、膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素中之任一者或多者。

亦提供了單位劑量形式，其包含了如前文所敘述的藥學組成物。於某些體系中，該單位劑量形式係片劑。亦提供了包含如前文所述藥學組成物、或如前文所述單位劑量形式之製品。

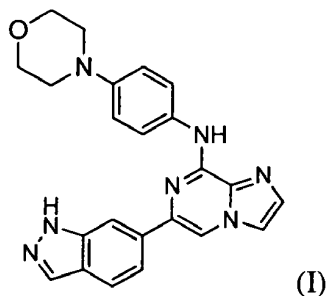
於又另外的態樣中，所提供的係治療有所需患者之病況的方法，其包含將治療有效量之如前文所述藥學組成物、或治療有效量之如前文所述單位劑量形式，投藥給該

患者，其中，該病況係選自：癌症及自體免疫疾病。於某些體系中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、瀰漫型大型B細胞淋巴瘤（DLBCL）、淋巴漿細胞淋巴瘤（LPL）、以及邊緣區淋巴瘤（MZL）。於某些體系中，該病況係非霍奇金氏淋巴瘤。於一變體中，該NHL係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。於另外的變體中，該iNHL係難治性（refractory）iNHL。於又另外的變體中，該iNHL係非FL iNHL。於其他的體系中，該病況係選自：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化症、以及狼瘡。於某些前述體系中，該患者係人類。

詳細說明

下文的實施例係包羅來例示揭示內容的體系，無意限制揭示內容的範圍。習於此藝之士應可理解到，本文所揭示的技術代表施用於實施揭示內容的技術。習於此藝之士可瞭解到，根據本揭示內容，可在不偏離揭示內容之精神及範圍的情況下，對本文之實施例進行改變。

本文所提供的係組成物，其包含式 I 之化合物的藥學上可接受鹽類：



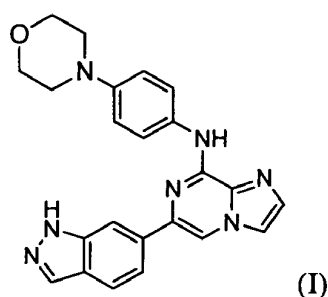
或其水合物，以及至少一種藥學上可接受的載體。

有各種類型的組成物提供於本文。於某些變體中，該組成物係藥學組成物，諸如，調合供經口投藥的藥學組成物。於某些變體中，該組成物係藉由乾式造粒及壓縮所製備得的片劑。於某些變體中，該組成物係藉由將式 I 化合物、或其藥學上可接受的鹽類、或其水和物調合為粒化物而製備得的片劑。於其他變體中，該組成物係片劑，其係藉由將式 I 化合物、或其藥學上可接受的鹽類、或其水和物調合為固體分散體，並且以乾式粒化物的形式將該固體分散體調合於片劑內，而製備得的。於其他變體中，該組成物係供噴霧乾燥的原料液。於又其他的變體中，該組成物係由噴霧乾燥法所形成噴霧乾燥粉末，其可用於製造呈片劑形式的藥學組成物。

「藥學上可接受」一詞係指物質所具有的性質不會造成合理審慎的醫生在考慮受治療之疾病或病況及個別的投藥路徑時，避免將該物質投藥給患者（例如，人類）。

於一態樣中，所提供的係藥學組成物，其包含式 I 化

合物之藥學上可接受的鹽類：



或其水合物，以及至少一種藥學上可接受的載體。

如是藥學組成物包含式 I 化合物之更加可溶的鹽形式（其係出乎意料地被鑑定出的），且於一態樣中，包含了選擇用來將式 I 化合物之鹽形式、或其水合物一旦溶解後之沉澱最小化的特定賦形劑。因此，就個體間藥物動力學變異性低、劑量線性延伸、且藥物間交互作用低來看，如是組成物（包括，例如，藥學組成物）可解決前述的需求。

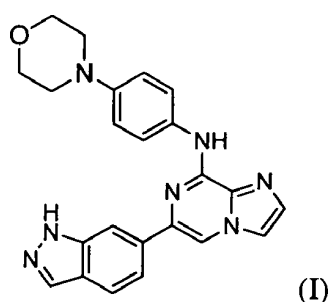
此外，本文所提供的藥學組成物經過觀察，在製造過程及隨著時間推移，在化學上及物理上係安定的，且維持保有供治療各種涉及 Syk 活性抑制之疾病（包括，例如，癌症及發炎病況）的有效治療法的優點。

亦提供了製造及使用如是組成物（呈包含式 I 化合物之藥學上可接受之鹽類、或水合物的套組、單位劑量形式、及製品的形式）的方法。

式 I 化合物、及其鹽類、水合物及多晶型

本文所提供之組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受

的鹽類：



(I)

或其水合物。式 I 化合物可以自由鹼存在或呈各種鹽形式、或以其水合物形式存在，且本文提供包含任何此等形式的組合物。於某些體系中，本文所提供之組成物、製造及使用如是組成物、套組、單位劑量形式及製品的方法包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物。於某些變體中，該甲烷磺酸鹽係單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、或彼等之水合物。

於一變體中，本文所提供的該組成物、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品包括式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽、或其水合物。於另外的變體中，本文所提供的該組成物、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品包括式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物。於又另外的變體中，本文所提供的該組成物、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品包括式 I 化合物之自由鹼、單甲烷磺酸鹽、雙甲烷磺酸鹽、或其水合物、或前者之任何組合。理應瞭解到，在本文中「單甲烷磺酸鹽」亦可稱作為「單-MSA 鹽」，且「雙甲烷磺酸鹽」在本文中亦可稱作為「雙-

MSA 鹽」。

式 I 化合物、或其鹽類或水合物出現於組成物的形式可視組成物的類型、以及製備如是組成物之方法而變化。例如，組成物可為藉由式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（例如，多晶型形式 3）的乾式造粒及壓縮所製得的片劑。因此，於一變體中，提供了包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽之多晶型（例如，多晶型形式 3）的組成物（例如，片劑）。於另外的實施例中，該組成物可為片劑，其係藉由將包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽及甲烷磺酸的原料液噴霧乾燥形成噴霧乾燥粉末（亦稱為固體分散體），並且將該噴霧乾燥粉末進行乾式造粒及壓縮形成片劑，而製得的。因此，於其他變體中，所提供的是包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽的組成物（例如，原料液、噴霧乾燥粉末或固體分散體、或片劑）。

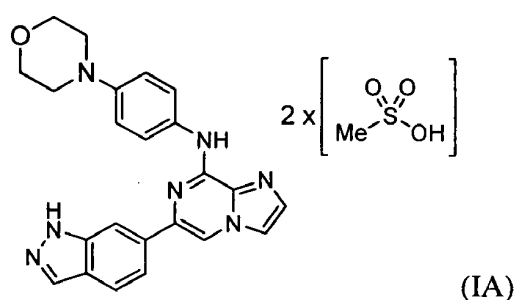
其甲烷磺酸鹽類

於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物乃式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物。該甲烷磺酸鹽包含式 I 化合物之陽離子及甲烷磺酸鹽陰離子。於一變體中，該甲烷磺酸鹽陰離子及式 I 化合物之陽離子係以下列之甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物陽離子的莫耳比存在：至少 1：1，或 1：1 至 3.3：1 之間，1.9：1 至 3.3：1 之間，1.9：1 至 2.5：1 之間，1.9：1 至 2.4：1 之間，2：1 至 3.3：1 之間，2：1 至 3：1 之間，

或 2 : 1 至 2.7 : 1 之間，或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間，或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間，或約 2.3 : 1，或約 2.4 : 1。於另外的變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大於 1 : 1 且小於 2 : 1。於又另外的變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大於 2 : 1。

於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物。在本文中，該雙甲烷磺酸鹽可以各種方式描寫。

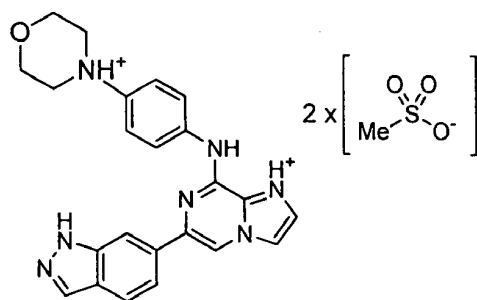
於一變體中，雙甲烷磺酸鹽係以式 IA 表示：



(IA)

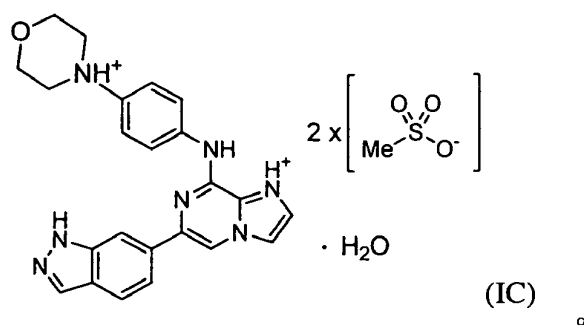
習於此藝之士可理解到，當該雙甲烷磺酸鹽係以前述式 IA 描寫時，意指離子形式（例如，式 I 化合物之陽離子形式及甲烷磺酸的陰離子形式）。

在不希望受到任何理論束縛的情況下，於另一變體中，雙甲烷磺酸鹽可以式 IB 表示：

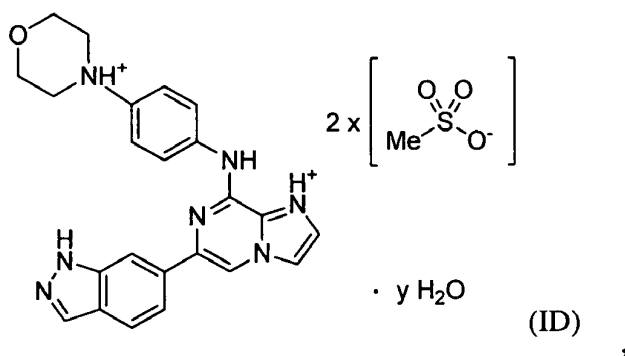


(IB)

在不希望受到任何理論束縛的情況下，於另一變體中，該雙甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，其可以式 IC 表示：

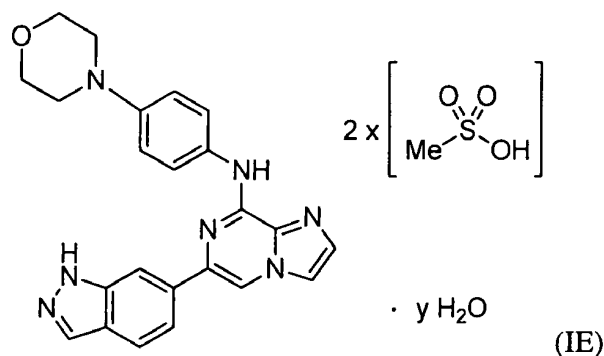


於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物乃式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。於某些變體中，該水合物、雙甲烷磺酸鹽包含至少二個分子的水。在不希望受到任何理論束縛的情況下，於另一變體中，該水合物、雙甲烷磺酸鹽可以式 ID 表示：



其中，y 係至少 0.5。於某些變體中，y 係至少 1，至少 1.5，至少 2，至少 2.5，至少 3，或是至少 4，或 0.5 至 5 之間，0.5 至 4 之間，0.5 至 2 之間，0.5 至 1.5 之間，或約 0.5，約 1，約 1.5，約 2，約 3，或約 4。於某些變體中，y 係整數。例如，當 y 示 2 時，式 ID 化合物係雙水合物、雙甲烷磺酸鹽。於其他的變體中，y 係非整數。

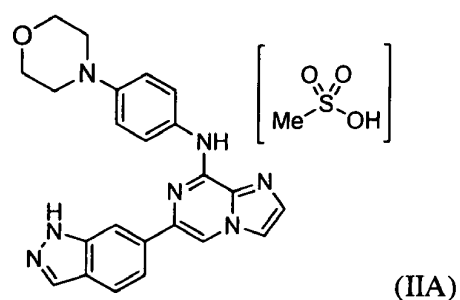
在不希望受到任何理論束縛的情況下，於另一變體中，該水合物、雙甲烷磺酸鹽可以式 IE 表示：



其中， y 係至少 0.5。於某些變體中， y 係至少 1，至少 1.5，至少 2，至少 2.5，至少 3，或是至少 4，或 0.5 至 5 之間，0.5 至 4 之間，0.5 至 2 之間，0.5 至 1.5 之間，或約 0.5，約 1，約 1.5，約 2，約 3，或約 4。於某些變體中， y 係整數。例如，當 y 示 2 時，式 IE 化合物係雙水合物、雙甲烷磺酸鹽。於其他的變體中， y 係非整數。

經觀察，包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物之藥學組成物出乎意料地具有改良的溶解度，且因此與包含式 I 化合物之其他鹽類的藥學組成物及調合物相較之下，具有改良的生體可用率。

如前文所討論地，式 I 化合物之其他鹽類包括單甲烷磺酸鹽類。因此，於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物乃式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽、或其水合物。於一變體中，該單甲烷磺酸鹽係以式 IIA 表示：



習於此藝之士可理解到，當該式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽係以前述式 IIA 描寫時，意指離子形式（例如，式 I 化合物之陽離子形式及甲烷磺酸的陰離子形式）。

其水合物

於一些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物係式 I 化合物之水合物、甲烷磺酸鹽。於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受之鹽類、或其水合物係式 I 化合物之單水合物、甲烷磺酸鹽。於其他體系中，式 I 化合物之藥學上可接受之鹽類、或其水合物係式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。於一體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

其多晶型

於一些體系中，該組成物（包括，例如，藥學組成物）包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類的多晶型形式、或其水合物。於某些體系中，該多晶型形式係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的多晶型、或其水合物，或是式 I 化合物

之雙甲烷磺酸鹽的多晶型、或其水合物的任何物混合物。於任何前述體系中，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽可以式 IA 及 IB 表示；且式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽之水合物可以式 IC 及 ID 表示。

於某些體系中，適用於本文所提供之組成物（包括（非侷限）：藥學組成物）、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品的式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的多晶型形式、或其水合物包括：（i）多晶型形式 3，其係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型，（ii）多晶型形式 7，其係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽水合物的多晶型，以及（iii）彼等之任何組合。多晶型形式 3 及多晶型形式 7 進一步詳述於下文。

形式 3

於某些態樣中，本文所提供之組成物（包括（非侷限）：藥學組成物）、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品包含多晶型形式 3，其乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型。

在整個本揭示內容中，可瞭解到，提及「多晶型形式 3」、「形式 3」、「形式 III」、「多晶型形式 3 之雙 MSA 鹽」、或「雙-MSA 鹽形式 3」時，係指多晶型形式 3，其乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型。如前文所論及地，雙甲烷磺酸鹽可以各種方式描寫，包括描寫為式 IA 或 IB 之化合物。此外，單水合物、雙甲

烷磺酸鹽可以式 IC 或 ID（其中 y 示 1）或 IE（其中 y 示 1）描寫。

於某些變體中，多晶型形式 3 具有實質上如第 1A 或 1B 圖所示之 X 射線粉末繞射（XRPD）圖式或以該圖式為特徵。然而，應可理解到，圖中所示多晶型形式之峰的相對強度及指派可視多種因素而改變，包括：樣品製備、裝架（mounting）、以及用於得到光譜的儀器及分析程序。因此，圖中所觀察到的峰及本文中所列出的指派（包括在多晶型形式 3 之第 1A 及 1B 圖中）擬涵蓋 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 的變體。

於其他變體中，多晶型形式 3 亦具有包含 2θ -反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）：13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 X 射線繞射（XRPD）圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 3 具有包含至少一或多個；至少二或多個；或至少三個或多個 2θ -反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）：13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 X 射線繞射（XRPD）圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 3 具有包含 2θ -反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）：7.7、12.9、17.7、及 18.1 之 X 射線繞射或以其為特徵。於某些體系中，多晶型形式 3 具有包含在 7.7、12.9、13.8、16.9、17.7、18.1、22.9、及 26.1 之 2θ -反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）的 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 3 具有包含至少三個或多個；至少四個或多個；或是至少五個或多個 2θ -反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）：7.7、12.9、13.8、16.9、17.7、18.1、22.9、及 26.1 之 X 射線繞射

(XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。當記述 X 射線繞射圖式 (例如, 形式 3 者) 之 2θ -反射時, 應可瞭解到, $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+或- $0.2^\circ 2\theta$ 」。

於某些變體中, 多晶型形式 3 亦可具有一或多個、二或多個、三或多個、四或多個、五或多個、或是所有下列性質 (i) - (vi) :

(i) 具有下列由晶體 X 射線晶體學所測定之尺寸的單位晶胞 : $a=8.7831 (6) \text{ \AA}$; $b=11.8484 (8) \text{ \AA}$; $c=14.2485 (10) \text{ \AA}$; $\alpha=98.108 (6)^\circ$; $\beta=100.955 (6)^\circ$; 及 $\gamma=98.861 (6)^\circ$;

(ii) 三斜晶系 ;

(iii) $P-1$ 空間基團 ;

(iv) 體積 $1416.05 (17) \text{ \AA}^3$;

(v) Z-值為 2 ; 且

(vi) 密度 1.458 mg / m^3 。

形式 7

於某些態樣中, 本文所提供之組成物 (包括 (非侷限) 藥學組成物) 、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品包含多晶型形式 7, 其乃式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型。

可瞭解到, 在整個申請案中, 提及「多晶型形式 7」、「形式 7」、「形式 VII」、「多晶型形式 7 之雙 MSA 鹽」、或「雙 MSA 鹽形式 7」時, 係指多晶型形式

7，其乃式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型。如前文所論及地，雙甲烷磺酸鹽可以各種方式描寫，包括描寫為式 IA 或 IB 之化合物。此外，具有各種水含量之雙甲烷磺酸鹽可以式 ID 描寫。

於一些變體中，多晶型形式 7 具有包含 4.9 及 9.8 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.4^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些變體中，多晶型形式 7 具有包含 4.9 及 9.8 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.3^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些變體中，多晶型形式 7 具有包含 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) : 4.9、9.8、及 26.7 之 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。

於某些變體中，多晶型形式 7 具有包含至少一或多個；或是至少二或多個在 4.9 ($\pm 0.2^\circ$)、9.8 ($\pm 0.2^\circ$)、及 26.7 ($\pm 0.4^\circ$) 之 2θ -反射的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些變體中，多晶型形式 7 具有包含至少一或多個；或是二或多個在 4.9 ($\pm 0.2^\circ$)、9.8 ($\pm 0.2^\circ$)、及 26.7 ($\pm 0.3^\circ$) 之 2θ -反射的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些變體中，多晶型形式 7 具有包含至少一或多個；或是至少二或多個 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) : 4.9、9.8、及 26.7 之 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。

於其他體系中，多晶型形式 7 具有包含 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) : 15.0 及 18.0 之 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或

以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 7 具有包含在 4.9 、 9.8 、 15.0 及 18.0 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.4^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 7 具有包含在 4.9 、 9.8 、 15.0 及 18.0 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.3^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 7 具有包含在 4.9 、 9.8 、 15.0 、 18.0 及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。

於其他體系中，多晶型形式 7 具有包含至少三或多個；至少四或多個；或各個在 4.9 ($\pm 0.2^\circ$)、 9.8 ($\pm 0.2^\circ$)、 15.0 ($\pm 0.2^\circ$)、 18.0 ($\pm 0.2^\circ$)、及 26.7 ($\pm 0.4^\circ$) 之 2θ -反射的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 7 具有包含至少三或多個；至少四或多個；或各個在 4.9 ($\pm 0.2^\circ$)、 9.8 ($\pm 0.2^\circ$)、 15.0 ($\pm 0.2^\circ$)、 18.0 ($\pm 0.2^\circ$)、及 26.7 ($\pm 0.3^\circ$) 之 2θ -反射的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。於某些體系中，多晶型形式 7 具有包含至少三或多個；至少四或多個；或各個在 4.9 、 9.8 、 15.0 、 18.0 、及 26.7 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射 (XRPD) 圖式或以該圖式為特徵。

當記述 X 射線繞射圖式 (例如，形式 7 者) 之 2θ -反射時，應可瞭解到， $\pm 0.2^\circ$ 、 $\pm 0.3^\circ$ 、及 $\pm 0.4^\circ$ 亦可分別表示為「+或- $0.2^\circ 2\theta$ 」、「+或- $0.3^\circ 2\theta$ 」、及「+或- $0.4^\circ 2\theta$ 」。

於其他體系中，多晶型形式 7 係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的可變水合物。可變水合物可具有各種水含量。例如，於一體系中，多晶型形式 7 乃具有 1.8%至 10%水的雙甲烷磺酸鹽。有各種因素可影響多晶型形式 7 的水含量，包括，例如，相對濕度病況，此乃多晶型形式 7 之特徵。

於某些變體中，多晶型形式 7 亦具有實質上如第 1C 或 1D 圖所示的 XRPD 圖式或以該圖式為特徵。然而，應可理解到，圖中所示多晶型形式之峰的相對強度及指派可視多種因素而改變，包括：樣品製備、裝架、以及用於得到光譜的儀器及分析程序。因此，圖中所觀察到的峰及本文中所列出的指派（包括在多晶型形式 7 之第 1C 及 1D 圖中）擬涵蓋+或-0.2° 2θ 的變體。此外，在某些例子中，多晶型形式 7 的 XRPD 圖式可為水分依賴性的或是隨著相對濕度（形式 7 的特徵）而改變。例如，第 1D 圖內的 XRPD 係在 25°C、53%相對濕度（RH）下得到的。

於某些體系中，當「實質上如...所示地」用於指稱 X 射線粉末繞射圖式時，意指涵蓋了並不一定與在此所描述者一致，但落在習於此藝之士所認知的實驗誤差或偏差限度內的圖式。

某些體系中，至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%的組成物（例如，藥學組成物）係如前文所述的形式 3、如前文所述的形式 7、或彼

等的混合物。於某些體系中，至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、至少約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、或約 99%之藥學組成物係如前文所述的形式 3。

於其他體系中，出現於式 I 化合物之藥學組成物內的式 I 化合物有小於約 50%、小於約 40%、小於約 30%、小於約 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、或約 1%並非前文所述的多晶型形式 3、前文所述的多晶型形式 7、或彼等之混合物。於某些體系中，出現於該藥學組成物內的式 I 化合物有小於約 50%、小於約 40%、小於約 30%、小於 20%、約 15%、約 10%、約 5%、約 4%、約 3%、約 2%、或約 1%並非前文所述的多晶型形式 3。

於某些態樣中，所提供的是安定的藥學組成物，其包含至少一個式 I 化合物之藥學上可接受鹽類的多晶型、或其水合物，以及至少一種藥學上可接受的載體。於某些體系中，所提供的是安定的藥學組成物，其包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類之多晶型、以及至少一種藥學上可接受的載體。於一變體中，所提供的係安定的藥學上組成物，其包含形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、以及至少一種藥學上可接受的載體。

「安定」一詞係指藥學組成物在製造的病況下以及特定條件下歷經一段時間的儲存，維持實質上不變或實質上未改變。於一態樣中，當藥學組成物保持在約 65℃ 或更

低、約 60℃ 或更低、約 50℃、約 40℃、約 30℃ 或更低、約 25℃ 或更低、約 15℃ 或更低、約 5℃ 或更低的溫度下，至少一星期、至少二星期、至少三星期或至少四星期時，維持實質上不變或實質上未改變。例如，於一變體中，當在 75% 或 60% 相對濕度值下，保持於 40℃、25℃、或 5℃ 的溫度下至少一或二或三或四星期時，安定的藥學組成物維持實質上不變或未改變（化學及 / 或物理上）。

式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物可為晶狀的或非晶狀的，或是可呈現如在半晶狀固體內的短程序。組成物（例如，藥學組成物及調合物）內之鹽類、或其水合物的結晶度係取決於調合及加工的方法（例如，藉由噴霧乾燥法及 / 或乾式造粒法併入鹽、或其水合物）。

晶狀鹽

於本文所提供之該組成物（包括（非侷限）藥學組成物）、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品的某些體系中，該式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物係晶狀的。於前述體系的一變體中，該式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物可為：

（i）式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物；或是（ii）式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物；（iii）式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是（iv）式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，其中，於各變體中，該藥學上

可接受的鹽類、或其水合物係晶狀的。例如，於前述體系中所敘述的晶狀鹽類可存在於藉由將多晶型形式 3 調合為粒化物而製備得的片劑中。

於一變體中，「晶狀」一詞係指一固相，其中的物質在分子層次下，具有規則有序的內部結構且產生具有明確峰（defined peaks）的獨特 X 射線繞射圖式。於另一變體中，「晶狀」一詞亦指物質在分子層次下呈現出長程有序且產生具有明確峰之獨特 X 射線繞射圖式的狀態。當充分加熱時，如是物質亦呈現出液體的性質，但是由固體至液體的變化係以相變化為特徵，通常為一級（熔點）。

於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物係實質上晶狀的。於前述體系之一變體中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物可為：（i）式 I 化合物的甲烷磺酸鹽、或其水合物；或（ii）式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物；（iii）式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或（iv）式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，其中，在組成物之各變體中，該藥學上可接受鹽類、或其水合物實質上係晶狀的。

於某些體系中，該實質上為晶狀的化合物（例如，藥學上可接受的鹽類或其水合物）具有大於 50%；或大於 55%；或大於 60%；或大於 65%；或大於 70%；或大於 75%；或大於 80%；或大於 85%；或大於 90%；或大於 95%；或大於 99%之出現於呈晶狀形式之組成物的化合物（例如，藥學上可接受的鹽類或其水合物）。於其他體系

中，該實質上晶狀的化合物（例如，藥學上可接受的鹽類或其水合物）具有不超過約 20%、或不超過約 10%、或不超過約 5%、或不超過約 2%之呈非晶狀形式的化合物。於其他體系中，該實質上晶狀的化合物（例如，藥學上可接受的鹽類或其水合物）具有不超過約 20%、或不超過約 10%、或不超過約 5%、或不超過約 2%之無定形的化合物。

非晶狀

於本文所提中之組成物（包括（非侷限）藥學組成物）、製造及使用如是組成物的方法、套組、單位劑量形式及製品的其他體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類係非晶狀的。於前述體系的變體中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類可為：（i）式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或（ii）式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽，其中，在各變體中，該藥學上可接受的鹽類係晶狀的。例如，如前述體系中所敘述的非晶狀鹽類可存在於由式 I 化合物、或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物製得的噴霧乾燥粉末中。

「非晶狀」一詞係指物質在分子層次下缺乏長程有序的狀態。習於此藝之士可瞭解到，如是物質通常在彼等的 X 射線繞射圖式中不會呈現出尖峰。

於某些體系中，調合為固體分散體調合物（如進一步詳述於下文者）之式 I 化合物的藥學上可接受鹽類或其水合物（包括，例如，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽）實質上係非

晶狀的。於某些體系中，實質上為非晶狀之化合物、其藥學上可接受的鹽類、或其鹽類具有大於 50%；或大於 55%；或大於 60%；或大於 65%；或大於 70%；或大於 75%；或大於 80%；或大於 85%；或大於 90%；或大於 95%；或大於 99%之存在於非晶狀形式之組成物內的化合物、或其藥學上可接受的鹽類。於其他體系中，實質上為非晶狀之化合物、或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物具有不超過約 20%結晶度、或不超過約 10%結晶度、或不超過約 5%結晶度、或不超過約 2%結晶度。

無定形的

於藥學組成物之某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物可為無定形的。於某些體系中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽可為無定形的。

「無定形」一詞係指物質在分子層次下，缺乏秩序（例如，長程有序）且視溫度而定，可呈現出固體或液體的物理性質。通常，如是物質不會產生獨特的 X 射線繞射圖式且雖然呈現出固體的性質，形式上卻描述為液體。在加熱時，有固體至液體性質的變化發生，其係以狀態的變化為特徵，通常為二級（例如，玻璃轉移）。

例如，於一體系中，調合為固體分散體調合物（如進一步詳述於下文者）之式 I 化合物的藥學上可接受鹽類或其水合物（包括，例如，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽）實質上

係無定形的。於某些體系中，實質上無定形的化合物具有大於 50%；或大於 55%；或大於 60%；或大於 65%；或大於 70%；或大於 75%；或大於 80%；或大於 85%；或大於 90%；或大於 95%；或大於 99%之出現於呈無定形式之組成物內的化合物。於其他體系中，實質上無定形的化合物具有不超過約 20%結晶度、或不超過約 10%結晶度、或不超過約 5%結晶度、或不超過約 2%結晶度。

氘化化合物

記載於本文之任何通式或結構，包括式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽及雙甲烷磺酸鹽鹽類）、或其水合物，亦涵蓋化合物之經同位素標記的形式、或其鹽類、或水合物。因此，雖然提供了未標記形式的化合物，但應可理解到，本揭示內容亦設想到經同位素標記的化合物，即使如是同位素未明確地描述。經同位素標記的化合物、或其鹽類或水合物具有本文所給定之通式所描述的結構，但有一或多個原子經具有選定之原子質量或質量數的原子所取代。可併入本揭示內容之化合物的同位素例子包括：氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如（但不侷限於）： ^2H （氘，D）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。例如，氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如（但不侷限於）： ^2H （氘，D）、 ^3H （氚）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及 ^{35}S 可併入式 I 化合物，包括式 I 化合

物之鹽類（例如，甲烷磺酸鹽）、或其水合物。本揭示內容之各種經同位素標記的化合物、或其鹽類或水合物可為，例如，其中併有放射性同位素（諸如， ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C ）者。如是經同位素標記的化合物或其鹽類可用於代謝研究、反應動力研究、偵測或成像技術（諸如，正電子發射斷層攝影術（PET）或單光子發射斷層掃描攝影術（SPECT），包括藥物或受質組織分佈分析）或適用於患者的放射性治療。

本揭示內容亦包括式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）、或其水合物，其中有 1 至 n 個附接於碳原子上的氫被氘所取代，其中，n 係分子內氫的數目。如是化合物呈現出增加的代謝抗性且因此可用於增加式 I 化合物、或其藥學上可接受之鹽類、或其水合物（包括，式 IA 或 IB 之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物，或是式 IC 或 ID 之水合物、雙甲烷磺酸鹽）在投藥給哺乳動物時的半衰期。參見，例如，Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5 (12) :524-527 (1984)。如是化合物係藉由技藝上已知的方式合成得的，例如，採用其中有一或多個氫已被氘所取代的起始物。

經氘標記或取代之本揭示內容的治療化合物（包括其鹽類或水合物）具有改良的 DMPK（藥物代謝及藥物動力學）性質，與吸收、分佈、代謝及排泄（ADME）有關。

使用較重之同位素（諸如，氘）的取代可提供某些因較大的代謝安定性所產生之治療上的優點，例如，體內半衰期增加、劑量需要減少及 / 或治療指數獲得改善。經 ^{18}F 標記的化合物可用於 PET 或 SPECT 研究。本揭示內容之經同位素標記的化合物及其前藥通常可藉由實施下文之流程所揭示的程序及下文所敘述之實施例及製備例，用易於取得之經同位素標記的試劑取代未經同位素取代的試劑，而製備得。應瞭解到，本文中的氘係被視為式 I 化合物及其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽及雙甲烷磺酸鹽類）或其水合物的取代基。

如是較重之同位素（尤指氘）的濃度可藉由同位素濃化因素（isotopic enrichment factor）加以定義。在本揭示內容之化合物中，任何未特別指定為特定同位素的原子意圖代表該原子之任何安定的同位素。除非另有說明，當一位置特別指定為「H」或「氫」時，該位置係被理解為具有呈其天然豐度同位素組成的氫。因此，在本揭示內容之化合物或鹽類中，任何特別指定為氘（D）的原子意圖代表氘。

藥學上可接受的載體

「載體」一詞係指與化合物一起投藥的稀釋劑、崩散劑、沉澱抑制劑、界面活性劑、滑動劑，黏結劑、潤滑劑、以及其他的賦形劑及媒介物。載體係一般性地記述於本文，還有 “Remington's Pharmaceutical Sciences” by

E.W. Martin 之中。載體的例子包括（但不侷限於）：單硬脂酸鋁、硬脂酸鋁、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、異硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、

羥基硬脂酸羥基二十八烷酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、乳糖單水合物、硬脂酸鎂、甘露糖醇、微晶纖維素、泊洛沙姆 124（poloxamer 124）、泊洛沙姆 181（poloxamer 181）、泊洛沙姆 182（poloxamer 182）、泊洛沙姆 188（poloxamer 188）、泊洛沙姆 237（poloxamer 237）、泊洛沙姆 407（poloxamer 407）、普維酮（povidone）、二氧化矽、膠體二氧化矽、聚矽氧、聚矽氧黏合劑 4102、及聚矽氧乳液。於某些體系中，本文所提供的組成物（例如，藥學組成物）包含選自下列的載體：單硬脂酸鋁、硬脂酸鋁、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、異硬脂酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、羥乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥基硬脂酸羥基二十八烷酯、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、乳糖單水合物、硬脂酸鎂、甘露糖醇、微晶纖維素、泊洛沙姆 124、泊洛沙姆 181、泊洛沙姆 182、泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 237、泊洛沙姆 407、普維酮、二氧化矽、及膠體二氧化矽。然而，應瞭解到，為本揭示內容所提供之藥學組成物所選擇的載體、以及如是載體在組成物中的量可視調合及加工方法（例如，藉由噴霧乾燥法及 / 或乾式造粒法併入）而改變。

「稀釋劑」一詞通常係指用於稀釋遞送前之感興趣化合物的物質。稀釋劑亦可用來安定化合物。稀釋劑的例子可包括：澱粉、醣類、雙醣類、蔗糖、乳糖、多醣類、纖維素、纖維素醚類、羥丙基纖維素、糖醇類、木糖醇、山梨糖醇、麥芽糖醇、微晶纖維素、碳酸鈣或鈉、乳糖、乳糖單水合物、磷酸二鈣、纖維素、可壓縮糖類（compressible sugars）、磷酸氫鈣脫水物、甘露糖醇、微晶纖維素、以及磷酸三鈣。

「崩散劑」一詞通常係指一物質，其在添加至固體製劑時，可使該固體在投藥後加速拆散或崩解且讓活性成分盡可能有效地釋離而使其快速溶離。崩散劑的例子可包括：玉米澱粉、羧甲澱粉鈉、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、微晶纖維素、修飾玉米澱粉、羧甲基澱粉鈉、普維酮、預糊化澱粉、以及藻酸。

「沉澱抑制劑」一詞通常係指預防或抑制活性劑由過飽和溶液沉澱的物質。沉澱抑制劑之一例為羥丙基甲基纖維素（HPMC）。

「界面活性劑」一詞係指一物質，其可降低液體及固體之間的表面張力，且能夠改善活性劑的潤濕或改善活性劑的溶解度。界面活性劑的例子包括：泊洛沙姆及月桂基硫酸鈉。

「滑動劑」一詞通常係指一物質，其係用於片劑及囊劑調合物，供改善片劑壓縮期間的流動性質且產生抗結塊效果。滑動劑的例子可包括：膠體二氧化矽、滑石、燒結

二氧化矽（fumed silica）、澱粉、澱粉衍生物、及膨土。

「黏結劑」一詞通常係指任何藥學上可接受的物質（諸如，任何藥學上可接受的薄膜），其可用於將載體之活性及惰性成分黏結在一起，以維持黏著及離散部分。黏結劑的例子可包括：羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、普維酮、共聚維酮、以及乙基纖維素。

「潤滑劑」一詞通常係指一物質，其係添加至粉末混合物，防止壓實的粉末塊體在壓片或膠囊化過程期間黏附於裝置上。潤滑劑可幫助片劑自模具射出，且可改善粉末的流動。潤滑劑的例子可包括：硬脂酸鎂、硬脂酸、二氧化矽、脂質類、硬脂酸鈣、聚乙二醇、硬脂酸基反丁烯二酸鈉、或滑石；以及助溶劑，諸如，脂肪酸類（包括：月桂酸、油酸、及 C_8 / C_{10} 脂肪酸）。

於某些體系中，所提供的組成物包含至少一個活性劑（包括，例如，式 I 化合物、或其藥學上可接受的鹽、或其水合物）、以及一或多個下列的（a）-（g）：

- a) 至少一種稀釋劑；
- b) 至少一個崩散劑；
- c) 至少一個沉澱抑制劑；
- d) 至少一個界面活性劑；
- e) 至少一個滑動劑；
- f) 至少一個潤滑劑；以及
- g) 至少一個黏結劑。

理應瞭解到，藥學上可接受之載體可以二或多個列於

(a) - (g) 中的類別為特徵。例如，羥丙基甲基纖維素可表徵為沉澱抑制劑及黏結劑。

於一變體中，所提供的藥學組成物包含至少一個活性劑（包括，例如，式 I 化合物、或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物）、以及一或多個下列的 (a) - (f)：

- a) 至少一種稀釋劑；
- b) 至少一個崩散劑；
- c) 至少一個沉澱抑制劑；
- d) 至少一個界面活性劑；
- e) 至少一個滑動劑；及
- f) 至少一個潤滑劑。

於某些體系中，該藥學組成物包含前述 (a) - (f) 中之二者，前述 (a) - (f) 中之三者、或前述 (a) - (f) 中之四者、或前述 (a) - (f) 中之五者、或前述 (a) - (f) 中之全部。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個或至少二個稀釋劑。於一變體中，該藥學組成物包含至少一種稀釋劑。於某些體系中，該藥學組成物包含一或兩個稀釋劑。於某些體系中，該稀釋劑係選自：甘露糖醇、微晶纖維素、乳糖、葡萄糖、蔗糖、露迪夫斯 (Ludiflash)、F-melt、阿達凡糖 (Advantose)、GalenIQ、以及彼等之任何混合物。於一體系中，該稀釋劑係甘露糖醇、微晶纖維素、或彼等之混合物。於一變體中，該藥學組成物包含一或多個稀釋劑、以及前述 (b) - (f) 中之任何一或多

者。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個崩散劑。於某些體系中，該藥學組成物包含僅僅一個崩散劑。於一體系中，該崩散劑係交聯羧甲基纖維素鈉。於另外的體系中，該崩散劑係交聯聚維酮。於一變體中，該藥學組成物包含一或多個崩散劑，以及一或多個前述（a）、（c）-（f）。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個沉澱抑制劑。於某些體系中，該藥學組成物包含一個沉澱抑制劑。於一體系中，該沉澱抑制劑係羥丙基甲基纖維素。於一變體中，該藥學組成物包含至少一個沉澱抑制劑、以及至少一種稀釋劑；例如，羥丙基甲基纖維素及甘露糖醇。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個界面活性劑。於某些體系中，該藥學組成物包含僅僅一個界面活性劑。於一體系中，該界面活性劑係泊洛沙姆。於另外的體系中，該界面活性劑係月桂基硫酸鈉。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個滑動劑。於某些體系中，該藥學組成物包含僅僅一個滑動劑。於一體系中，該滑動劑係膠體二氧化矽。

於某些體系中，該藥學組成物包含至少一個潤滑劑。於某些體系中，該藥學組成物包含僅僅一個潤滑劑。於一體系中，該滑動劑係硬脂酸鎂。

應瞭解到，該組成物（例如，藥學組成物）包含藥學上可接受的載體，彼等係以與藥學上可接受載體之各個及

每個組合猶如特定且個別列出的方式，具體說明於本文中。

例如，於某些變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類、或其水合物、及至少一個沉澱抑制劑。於一變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物、以及至少一個沉澱抑制劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一種稀釋劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個崩散劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個界面活性劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個滑動劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個潤滑劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽、或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，至少一種稀釋劑，以及至少一個界面活性劑。

於任何前述變體中，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物可為式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物；或是式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單水合物、雙

甲烷磺酸鹽；或是多晶型形式 3、多晶型形式 7、或是彼等之組合。

於某些體系中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個附加的載體。於一變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一種稀釋劑。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個崩散劑。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個界面活性劑。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個滑動劑。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個潤滑劑。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物，羥丙基甲基纖維素，至少一種稀釋劑，以及至少一個界面活性劑。在其中的組成物包含羥丙基甲基纖維素的任何體系中，於一變體中，該組成物包含由羥丙基甲基纖維素所形成的聚合物基質（例如，一組成物，其中之式 I 化合物的藥學上可接受鹽類〔諸如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物、或多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合〕係分散於可由羥丙基甲基纖維素形成的聚合物基質中）。

於任何前述變體中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物可為式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物；或是式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是多晶型形式 3、多晶型形式 7、或是彼等之組合。

於其他變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物，羥丙基甲基纖維素，及至少一個附加的載體。於一變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲纖維素、以及至少一種稀釋劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲基纖維素、以及至少一個崩散劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲基纖維素、以及至少一個界面活性劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲基纖維素、以及至少一個滑動劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲基纖維素、以及至少一個潤滑劑。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物、羥丙基甲基纖維素、至少一種稀釋劑、以及至少一個界面活性劑。於任何前述變體中，該式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物乃多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合。

於其他的體系中，該組成物包含式 I 化合物之單水合

物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素、及甘露糖醇。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，以及交聯聚維酮。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，以及泊洛沙姆。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，以及膠體二氧化矽。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，以及微晶纖維素。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，以及硬脂酸鎂。於又另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，以及交聯聚維酮。於又另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，以及膠體二氧化矽。於又另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，膠體二氧化矽，以及微晶纖維素。於又另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，膠體二氧化矽，微晶纖維素，以及硬脂酸鎂。於其中之組成物包含羥丙基纖維素之任何體系中，在一變體中，該組成物包含由羥丙基甲基纖維素所形成的聚合物基質（例如，一組成物，其中之式 I 化合物的藥學

上可接受鹽類〔諸如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽、或其水合物以及任何其他藥學上可接受的載體〕係分散於可由羥丙基甲基纖維素形成的聚合物基質中）。

於又另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、以及甘露糖醇。於另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、以及交聯聚維酮。於另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、以及泊洛沙姆。於另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、以及膠體二氧化矽。於另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、及微晶纖維素。於另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、以及硬脂酸鎂。於又另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、及交聯聚維酮。於又另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、交聯聚維酮、以及膠體二氧化矽。於又另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、交聯聚維酮、膠體二氧化矽、以及微晶纖維素。於又另外的變體中，該藥學組成物包含形式 3、羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、交聯聚維酮、膠體二氧化矽、微晶纖維素、及硬脂酸鎂。應瞭解到，形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽之多晶型，其亦可被敘述為式 IA、IB、IC、ID（其中 y 示 1）、或 IE（其中 y 示 1）之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型。

於某些變體中，該組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物，以及至少一個選自下列之藥學上可接受的載體：羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、微晶纖維素、硬脂酸鎂、以及彼等之任何混合物。於另外的變體中，該組成物包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個選自下列之附加的藥學上可接受的載體：甘露糖醇、交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、微晶纖維素、硬脂酸鎂、以及彼等之任何混合物。

於任何前述變體中，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物可為式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物；式 I 化合物之雙甲烷磺酸或其水合物；或式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

於某些變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽（包括，例如，形式 3）、以及至少一個選自下列之藥學上可接受的載體：羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、微晶纖維素、硬脂酸鎂、以及彼等之任何混合物。於另外的變體中，該藥學組成物包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽（包括，例如，形式 3）、羥丙基甲基纖維素、以及至少一個選自下列之附加的藥學上可接受的載體：甘露糖醇、交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、微晶纖維素、硬脂酸鎂、以及彼等之任何混合物。

亦應瞭解到，前文所述之藥學上可接受的載體於一給定的調合物中，可執行一或多個不同的功能且可屬於一或多個功能類別的載體（例如，崩散劑、潤滑劑、稀釋劑）。

應進一步應瞭解到，於其他體系中，該藥學組成物可包含一或多個附加載體，以改善流動、壓製、硬度、口味及片劑性能。

藥學上可接受的聚合物

雖然用於藥學組成物之藥學上可接受載體可以功能加以描述，但是藥學上可接受的載體亦可以結構加以描述。因此，於一態樣中，該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

所提供之組成物（例如，藥學組成物）係包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽類、或其水合物，以及至少一個、至少二個、或至少三個藥學上可接受的聚合物。於前述體系中，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物可為式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物；或式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

「聚合物」一詞係指由重複的結構單元所構成之化學化合物或化合物的混合物，其可透過聚合過程產生。可用於本發明之適當聚合物敘述遍及本文。「藥學上可接受之聚合物」一詞係指聚合物物質所具有的性質不會造成合理

審慎的醫生在考慮受治療之疾病或病況及個別的投藥路徑時，避免將該物質投藥給患者（例如，人類）。

於某些變體中，該組成物（例如，藥學組成物）包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽），以及一、二、三或四個藥學上可接受的聚合物。於一變體中，該組成物（例如，藥學組成物）包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽），至少一種藥學上可接受的聚合物，以及至少一個、至少二個、或至少三個其他藥學上可接受的載體。於其他變體中，該組成物（例如，藥學組成物）包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽），一、二、三或四個藥學上可接受的聚合物，以及至少一個、至少二個、或至少三個附加的藥學上可接受的載體。

於組成物（例如，藥學組成物）之某些體系中，藥學上可接受聚合物中至少有一個為羥丙基甲基纖維素（在技藝上亦稱作為 HPMC 或其他的通用名稱，諸如，海普美羅（hypromellose））。在技藝上，HPMC 常用於緩釋調合物作為藥學上可接受的載體，且亦可用於本文所敘述的立即釋離調合物。

熟練的技士應可瞭解到，活性劑可調合供緩釋或立即釋離。「緩釋調合物」係設計用來在一段延長的時間期間，將活性劑緩慢地釋離於患者體內的調合物，而「立即釋離調合物」乃設計用來在縮短的時間期間，將活性劑快

速釋離於患者體內的調合物。在某些情況下，該立即釋離的調合物可加以包衣，而使得活性劑僅在其到達患者體內之所期望標的（例如，胃內）才釋離。

於藥學組成物之另外的體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物係調合供立即釋離之用。在前述體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物可為式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物；或式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

經觀察，與未使用羥丙基甲基纖維素之式 I 化合物的調合物相較之下，將羥丙基甲基纖維素使用於如是立即釋離調合物，可增加投藥給患者（例如，人類）之式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的生體可用率。因此，於某些態樣中，所提供的係增加式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的生體可用率的方法，其包含將包含下者的組成物投藥給有所需的人類，以增加式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的生體可用率：（i）式 I 化合物之藥學上可接受的鹽或其水合物，以及（ii）羥丙基甲基纖維素。於一變體中，與將包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物（其中無羥丙基甲基纖維素）投藥給人類相較之下，人類體內的生體可用率增加。於某些體系中，該組成物係片劑。

於前述增加生體可用率之方法的某些變體中，式 I 化

合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物係式 I 化合物的雙甲烷磺酸鹽；且於一變體中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

於某些情況下，羥丙基甲基纖維素被觀察到可延長式 I 化合物之藥學上可接受鹽類（包括，例如，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽）或其水合物的過飽和。因此，於某些態樣中，所提供的係延長式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物於組成物內之過飽和的方法，其包含：將羥丙基甲基纖維素添加至包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物中，以延長過飽和。於一變體中，與其中無羥丙基甲基纖維素之包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物相較之下，式 I 化合物或其水合物於組成物內的過飽和延長了。

於前述延長過度飽和之方法的某些變體中，式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物係式 I 化合物的雙甲烷磺酸鹽；且於一變體中，式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。於某些體系中，過度飽和係延長了一個小時以上，而讓式 I 化合物有較長的間隔可在活體內觀察。於某些體系中，該組成物係供噴霧乾燥的原料液。

於其他情況下，當羥丙基甲基纖維素與式 I 化合物之藥學上可接受鹽類（包括，例如，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽）或其水合物併合於固體分散體中時，其被觀察到可將

式 I 化合物之藥學上可接受鹽類（包括，例如，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽）或其水合物的結晶化減至最小。因此，於其他態樣中，所提供的係將式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物於組成物內的結晶化減至最小的方法，其包含：將羥丙基甲基纖維素添加至包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物中，使得結晶化減至最小（與未含羥丙基甲基纖維素之包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物相較）。於一變體中，與其中未含羥丙基甲基纖維素之包含式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物的組成物相較之下，組成物內之式 I 化合物或其水合物的結晶化減至最小。

於前述使結晶化減至最小之方法的某些變體中，式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽；且於一變體中，式 I 化合物之藥學上可接受鹽類或其水合物係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。於某些體系中，在 40°C / 75%RT 開放條件下，可避免結晶化長達 9 個月以上。於某些體系中，該組成物係供噴霧乾燥的原料液。

於藥學組成物之一變體中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係調合供立即釋離之用。雖然在技藝上，羥丙基甲基纖維素通常係用於緩釋調合物，然而，經觀察，將羥丙基甲基纖維素用於式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的立即釋離調合物中，可增加投藥至患者之式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的生體可用率（與未使用羥丙基甲基纖維素的調合物相較之下）。於某

些情況下，經觀察，羥丙基甲基纖維素可延長式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）的過度飽和。於其他情況下，經觀察，羥丙基甲基纖維素可使式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）自式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類（包括，例如，其單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）之溶液的結晶化減至最小。

於一變體中，至少一種藥學上可接受的聚合物係任何下列之藥學上可接受的聚合物：（a）能夠延長式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）之過度飽和者；（b）能夠使式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）自式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類（包括，例如，其單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）之溶液的結晶化減至最小者；或是上述（a）及（b）。

於某些體系中，除了式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，雙甲烷磺酸鹽）或其水合物、以及羥丙基甲基纖維素之外，藥學組成物還可包含一或多個附加的藥學上可接受聚合物。如是之另外的聚合物可包括，例如，嵌段聚合物及天然產生的聚合物。適當之附加的聚合物可，例如，選自：交聯聚維酮、普維酮、泊洛沙姆、微晶纖維素、以及彼等之任何組合。

於其他體系中，除了式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，雙甲烷磺酸鹽）或其水合物、羥丙基甲基纖維

素及一或多個附加聚合物之外，藥學組成物還可包含一或多個其他藥學上可接受的載體。如是之其他的載體可選自：乳糖單水合物、甘露糖醇、月桂基硫酸鈉、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及彼等之任何組合。

應瞭解到，藥學組成物之各個組成份（例如，活性劑及藥學上可接受的載體）的量可視數種因素，包括單位劑量形式（例如，藉由噴霧乾燥及 / 或乾式造粒法併入活性劑的片劑），而變化。

用於本文之「重量%」係指基於組成物（包含組成份）之總重的組成物重量。例如，若組成份 A 存在於 100 mg 組成物內的量為 50 重量%，則組成份 A 係以 50 mg 之量存在。

在本文中所用的「一」意指一或多個，除非另有指定。

「約」一詞的使用係包括且描述數值或參數本身。例如，「約 x」包括且描述「x」本身。於某些體系中，當「約」一詞係與測量值結合使用或用來修飾數值、單位、常數、或數值的範圍時，係指 $\pm 10\%$ 的差異。例如，於某些體系中，「約 2 : 8」包括 1.8-2.2 : 7.2-8.8。

下面的表 A 提供了用於調合物之某些組成份（例如，活性劑及載體）的範例重量百分比。

表 A. 式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類之調合物內的組成份範例重量百分比

組成物內的組成份	組成物內之組成份的重量百分比
式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類（例如，式 I 化合物之自由鹼、或式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽、或式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽），或其水合物；或是多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合	由約 1 重量%至約 70 重量%，或約 1 重量%至約 60 重量%，或約 1 重量%至約 50 重量%，或由約 1 重量%至約 45 重量%，或由約 5 重量%至約 40 重量%，或是由約 5 重量%至約 35 重量%，或由約 5 重量%至約 25 重量%，或由約 10 重量%至約 20 重量%，或由約 30 重量%及約 40 重量%，或是由約 35 重量%及 40 重量%；或是約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，約 25 重量%，約 30 重量%，約 31 重量%，約 32 重量%，約 33 重量%，約 34 重量%，約 35 重量%，約 36 重量%，約 37 重量%，約 38 重量%，約 39 重量%，約 40 重量%，約 45 重量%，約 50 重量%，約 60 重量%，或是約 70 重量%
沉澱抑制劑（例如，HPMC）	由約 1 重量%至約 50 重量%，或由約 1 重量%至約 45 重量%，或由約 5 重量%至約 40 重量%，或由約 5 重量%至約 35 重量%，或由約 5 重量%至約 25 重量%，或由約 10 重量%至約 20 重量%；或約 1 重量%，約 2 重量%，約 3 重量%，約 4 重量%，約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，約 25 重量%，約 26 重量%，約 27 重量%，約 28 重量%，約 29 重量%，約 30 重量%，約 35 重量%，約 40 重量%，約 45 重量%，或約 50 重量%
稀釋劑（例如，甘露糖醇、或微晶纖維素）	由約 1 重量%至約 50 重量%，或由約 1 重量%至約 45 重量%，或由約 5 重量%至約 40 重量%，或由約 5 重量%至約 35 重量%，或由約 5 重量%至約 25 重量%，或由約 10 重量%至約 20 重量%，或由約 20 重量%至約 30 重量%，或約 25 重量%至約 30 重量%，或由約 25 重量%及 35 重量%，或由約 25 重量%及 40 重量%；或約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，約 21 重量%，約 22 重量%，約 23 重量%，約 24 重量%，約 25 重量%，約 28 重量%，約 30 重量%，約 35 重量%，約 40 重量%，約 45 重量%，或約 50 重量%
崩散劑（例如，交聯聚維酮）	約 1 重量%至約 25 重量%，或由約 1 至約 10 重量%，或約 1 重量%至約 5 重量%；或約 1 重量%，約 2 重量%，約 3 重量%，約 4 重量%，約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，或約 25 重量%

界面活性劑（例如，泊洛沙姆）	由約 1 重量%至約 25 重量%，或由約 1 至約 10 重量%，或由約 1 重量%至約 5 重量%；約 1 重量%，約 2 重量%，約 3 重量%，約 4 重量%，約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，或約 25 重量%
滑動劑（例如，膠體二氧化矽）	由約 0.1 重量%至約 10 重量%，或由約 0.1 重量%至約 5 重量%，或由約 0.5 重量%至約 1 重量%，或由約 0.5 重量%至約 10 重量%，或由 1 重量%至約 25 重量%，或由約 1 至約 10 重量%，或由約 1 重量%至約 5 重量%；或是約 1 重量%，約 1.25 重量%，約 1.5 重量%，約 2 重量%，約 3 重量%，約 4 重量%，約 5 重量%，約 10 重量%，約 15 重量%，約 20 重量%，或約 25 重量%
潤滑劑（例如，硬脂酸鎂）	由約 0.1 重量%至約 10 重量%，或由約 0.1 重量%至約 5 重量%，或由約 0.5 重量%至約 1 重量%；或是約 0.1 重量%，約 0.5 重量%，約 0.75 重量%，約 1 重量%，約 1.25 重量%，約 1.5 重量%，約 2 重量%，約 3 重量%，約 4 重量%，或約 5 重量%

可理解到，所提供之藥學組成物內的組成份可以導致產生本揭示內容所述之一或多個有利性質的量存在。於一變體中，該量係記載於表 A。因此，所敘述之藥學組成物可包含成本文所詳述之重量百分比的調合物組成份，正如同組成份及重量百分比之各個及每個組合所特定及個別列出者。

例如，於某些變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之式 I 化合物之藥學上可接受鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 8 重量%至約 13 重量%之一或多個崩散劑、約 3 重量%之一或多個界面活性劑、以及約 19 重量%至 28 重量%之一或多個稀釋劑。於其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之式 I 化合物的甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸

鹽或雙甲烷磺酸鹽）、約 8 重量%至約 13 重量%之一或多個崩散劑、約 3 重量%之一或多個界面活性劑、以及約 19 重量%至約 28 重量%之一或多個稀釋劑。

於某些變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%之羥丙基甲基纖維素、以及約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇。於其他變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%多晶型形式 3（其乃式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇。

於其他變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮。於另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮。

於其他變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 1 重量%至約 5 重量%泊洛沙

姆。於另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 1 重量%至約 5 重量%泊洛沙姆。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽。於另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素。於另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量

%羥丙基甲基纖維素、以及約 0.5 重量%至約 2 重量%硬脂酸鎂。於另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、以及約 0.5 重量%至約 2 重量%硬脂酸鎂。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇、以及約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮。於又另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%之形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇、以及約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、以及約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽。於又另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重

量%甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、以及約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽、以及約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素。於又另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、約 20 重量%至約 30 重量%甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽、以及約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素。

於又其他的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，甲烷磺酸鹽）或其水合物、約 10 重量%至約 30 重量%羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽、約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素、以及約 0.5 重量%至約 2 重量%硬脂酸鎂。於又另外的變體中，藥學組成物包含約 30 重量%至約 45 重量%形式 3（其係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）、約 10 重量%至約 30 重量

%羥丙基甲基纖維素、甘露糖醇、約 5 重量%至約 15 重量%交聯聚維酮、約 0.1 重量%至約 2 重量%膠體二氧化矽、約 1 重量%至約 5 重量%微晶纖維素、以及約 0.5 重量%至約 2 重量%硬脂酸鎂。

於任何前述藥學組成物之某些變體中，該甲烷磺酸鹽或其水合物包含式 I 化合物之陽離子以及甲烷磺酸鹽陰離子，其中該甲烷磺酸鹽陰離子及式 I 化合物之陽離子係以下列之甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比例存在：

(i) 至少 1 : 1，或是 1 : 1 至 3.3 : 1 之間，1.9 : 1 至 3.3 : 1 之間，1.9 : 1 至 2.5 : 1 之間，1.9 : 1 至 2.4 : 1 之間，2 : 1 至 3.3 : 1 之間，2 : 1 至 3 : 1 之間，或是 2 : 1 至 2.7 : 1 之間，或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間，或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間，或是約 2.3 : 1，或約 2.4 : 1；或是

(ii) 大於 1 : 1 且小於 2 : 1；或是

(iii) 大於 2 : 1。

於任何前述藥學組成物之其他變體中，該甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物。於一變體中，該甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。亦應理解到，於任何前述藥學組成物中，該雙甲烷磺酸鹽可以前述之式 IA、IB、IC、ID 或 IE 表示。

片劑

本揭示內容所提供的藥學組成物通常係經口投藥。投

藥可經由囊劑、片劑或類似劑型來進行。於某些體系中，本文所提供的組成物係片劑。

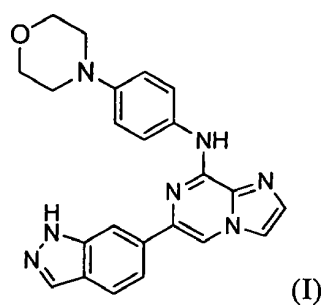
乾式造粒

於某些體系中，該組成物係藉由乾式造粒調合物所製備得的片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑）。本文所用之「乾式造粒調合物」係指透過乾燥造粒過程所製備得的調合物。乾式造粒（亦可稱作為乾式製粒）通常係指在未使用液體溶液的情況下形成顆粒的過程。「粒化物」係指藉由乾式造粒所得到的產物。於一變體中，所提供的係乾式造粒片劑。藉由乾式造粒及壓縮所形成的片劑在本文中係稱做為「乾式造粒片劑」。

於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物乾式造粒而形成粒化物；且將該粒化物壓縮而製備得的。於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽乾式造粒而形成粒化物；且將該粒化物壓縮而製備得的。於一變體中，片劑係藉由將多晶型形式 3（其係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型）乾式造粒而形成粒化物；且將該粒化物壓縮而製備得的。

於某些態樣中，本文所提供的係片劑，其包含：

（i）式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



或其水合物，以及

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於某些態樣中，本文所提供的係片劑，其包含：
(i) 形式 3，其為式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型；以及 (ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於一變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（例如，形式 3）具有包含在 13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以其該圖式為特徵。於另外的變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型具有包含在 7.7、12.9、17.7、及 18.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以其該圖式為特徵。於其他變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型具有包含在 7.7、12.9、13.8、16.9、17.7、18.1、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式或以其該圖式為特徵。於又其他的變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型具有包含至少三個或多個；至少四個或多個；或是至少五個或多個 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$)：7.7、12.9、13.8、16.9、17.7、18.1、22.9、及 26.1 之 X 射線繞射圖式或以該圖式為特徵。當

描述 X 射線繞射圖式（例如，多晶型形式 3（在本文中亦稱為「形式 3」或「形式 III」）的圖式）內之 2θ -反射時，應瞭解到， $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+或 $-0.2^\circ 2\theta$ 」。

於一變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（例如，形式 3）具有實質上如第 1A 圖所示的 X 射線繞射圖式或是以該圖式為特徵。於另外的變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（例如，形式 3）具有實質上如第 1B 圖所示的 X 射線繞射圖式或是以該圖式為特徵。於又另外的變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽之多晶型（例如，形式 3）的特徵為具有下列由晶體 X 射線晶體學所測定之尺寸的單位晶胞： $a=8.7831(6) \text{ \AA}$ ； $b=11.8484(8) \text{ \AA}$ ； $c=14.2485(10) \text{ \AA}$ ； $\alpha=98.108(6)^\circ$ ； $\beta=100.955(6)^\circ$ ；及 $\gamma=98.861(6)^\circ$ 。

於片劑之某些體系中，有少一種藥學上可接受的載體為沉澱抑制劑。於一變體中，該沉澱抑制劑為羥丙基甲基纖維素（HPMC）。於另外的變體中，該沉澱抑制劑為共聚維酮。

於其他體系中，片劑還包含至少一種稀釋劑、黏結劑、崩散劑、界面活性劑、滑動劑、或潤滑劑，或是彼等之任何組合。例如，本文所記述之任何適當的稀釋劑、黏結劑、崩散劑、界面活性劑、滑動劑、或潤滑劑皆可出現於片劑中。於某些變體中，片劑包含至少一種稀釋劑。於一變體中，該稀釋劑係甘露糖醇。於其他的變體中，片劑還包含交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸

鎂、以及微晶纖維素中之任一者或多者。

因此，於某些變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物，以及(ii) 羥丙基甲基纖維素。於某些變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，以及(ii) 羥丙基甲基纖維素。於一變體中，片劑包含：(i) 多晶型形式 3，其係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型，以及(ii) 羥丙基甲基纖維素。

於其他變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物，(ii) 羥丙基甲基纖維素；以及(iii) 甘露糖醇。於某些變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，(ii) 羥丙基甲基纖維素；以及(iii) 甘露糖醇。於一變體中，片劑包含：(i) 多晶型形式 3，其乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，(ii) 羥丙基甲基纖維素；以及(iii) 甘露糖醇。

於其他變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物，(ii) 羥丙基甲基纖維素；(iii) 甘露糖醇，以及(iv) 一或多個、二或多個、三或多個、四或多個、或是全部五個下者：交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。於某些變體中，片劑包含：(i) 式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，(ii) 羥丙基甲基纖維素；(iii) 甘露糖醇，以及(iv) 一或多個、二或多個、三或多個、四或多個、或是

全部五個下者：交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。於一變體中，片劑包含：（i）形式 3，其係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型，（ii）羥丙基甲基纖維素；（iii）甘露糖醇，以及（iv）一或多個、二或多個、三或多個、四或多個、或是全部五個下者：交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素。

習於此藝之士可進一步認識到，用於調合物之組成份的量可隨著所採用之方法及技術而改變。

於某些變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，以及至少一個沉澱抑制劑。於一變體中，該沉澱抑制劑係羥丙基甲基纖維素。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一種稀釋劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個崩散劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個界面活性劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個滑動劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，以及至少一個潤滑劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物，至少一個沉澱抑制劑，至少一種稀釋劑，以及至少一個界面活性劑。

於藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽類或水合物調合成粒化物而製備得之片劑的任何前述體系中，該式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物乃式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。於一變體中，該式 I 化合物之雙甲烷

磺酸鹽或其水合物係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

於其他變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，至少一個沉澱抑制劑，至少一種稀釋劑，以及至少一個界面活性劑。

於其他的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及甘露糖醇。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及交聯聚維酮。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及泊洛沙姆。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及膠體二氧化矽。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物

所製備得的片劑)，其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及微晶纖維素。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及硬脂酸鎂。

於又另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及交聯聚維酮。

於又另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，以及膠體二氧化矽。

於又另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，膠體二氧化矽，以及微晶纖維素。

於又另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，膠體二氧化矽，微晶纖維素，以及硬脂酸鎂。

於某些變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，以及至少一個選自下列的藥學上可接受載體：羥丙基甲基纖維素，甘露糖醇，交聯聚維酮，泊洛沙姆，膠體二氧化矽，微晶纖維素，硬脂酸鎂，以及彼等之任何混合物。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），其包含形式 3，羥丙基甲基纖維素，以及至少一個選自下列之附加的藥學上可接受載體：甘露糖醇，交聯聚維酮，泊洛沙姆，膠體二氧化矽，微晶纖維素，硬脂酸鎂，以及彼等之任何混合物。

於任何前述變體中，應理解到，形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（或式 IA 或 IB 之雙甲烷磺酸鹽之單水合物的多晶型）。

應瞭解到，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑之組成份的重量百分比可如提供於前述表 A 中者，正如同藥學上可接受之載體之各個及每個組合係特定且個別列出的。

提供於本揭示內容之藉由乾式造粒法所製備得的藥學組成物（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受鹽類或水合物調合為粒化物所製備得的片劑），於某些體系中，可包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於某些體系中，可包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽；或是

於某些體系中，可包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於某些體系中，可包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其水合物（包括：晶狀、非晶狀、或無定形鹽類）；或是於一體系中，包含多晶型形式 3、形式 7、或彼等之混合物，彼等乃式 IA 之雙甲烷磺酸鹽之多晶型。

於某些態樣中，本文所提供的係製造片劑的方法，其包含：

a) 將 (i) 式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（例如，雙甲烷磺酸鹽）或其水合物，以及 (ii) 至少一種藥學上可接受的載體乾式粒化，形成一粒化物；以及

b) 將該粒化物壓縮形成片劑。

習於此藝之士可認知藉由乾式造粒製備片劑的適當方法及技術。製備粉末供壓縮為片劑的範例方法及技術包括乾式造粒或濕式造粒法。濕式造粒法通常係指將液體溶液添加至粉末而造粒的過程。

於某些體系中，本文所提供的片劑係藉由乾式造粒法製備得的。例如，於某些體系中，式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類（包括，例如，雙甲烷磺酸鹽）或其水合物、以及藥學上可接受的載體係摻合、研磨及壓縮形成片劑，其可加以塗衣及包裝。於某些體系中，式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）及藥學上可接受的載以係摻合、研磨及壓縮成片劑，其可加以塗衣及包裝。供藉由乾式造粒法來製備式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的片劑的範例製造方法敘述於下文的實施例

B1 中。於某些變體中，乾式造粒法係採用碾壓。

於某些體系中，本文所提供的片劑（例如，包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的片劑）係由平均粒徑在 $200\ \mu\text{m}$ 至 $400\ \mu\text{m}$ 之間或 $250\ \mu\text{m}$ 至 $350\ \mu\text{m}$ 之間（對於片劑的製造有利）的粒化物製備得的。於某些體系中，本文所提供的片劑係以粉體流動性指數（Flodex）在 10 至 20 nm 之間、或 10 至 15 nm 之間（對於片劑的製造有利）的粒化物調合得的。於某些體系中，本文所提供之片劑係以體密度在 $0.4\ \text{g/mL}$ 至 $0.7\ \text{g/mL}$ 之間、或 $0.5\ \text{g/mL}$ 至約 $0.6\ \text{g/mL}$ 之間（對於片劑的製造有利）的粒化物調合得的。於某些體系中，本文所提供的片劑係以具有在 $0.5\ \text{g/mL}$ 至 $0.9\ \text{g/mL}$ 之間的敲緊密度、或 $0.6\ \text{g/mL}$ 至 $0.8\ \text{g/mL}$ 之間的敲緊密度（對於片劑的製造有利）的粒化物調合得的。

本文所提供的還有根據前述任何方法所製造出的片劑（例如，乾式造粒片劑）。

噴霧乾燥法

於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或其水合物噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物及甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物

以及任意的甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於某些變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其水合物以及甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於一變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物以及任意的甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於另外的變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽以及任意的甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於又另外的變體中，片劑係藉由將式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽以及任意的甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。於又另外的變體中，片劑係藉由將多晶型形式 3（其係式 I 化合物之單水合物、甲烷磺酸鹽的多晶型）、以及任意的甲烷磺酸噴霧乾燥形成固體分散體；並且將該固體分散體乾式粒化而製備得的。

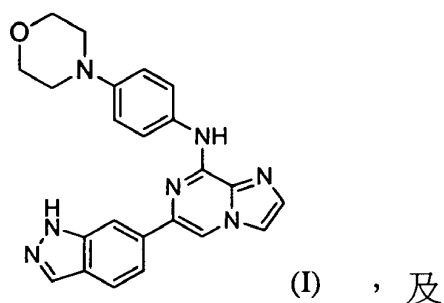
於各個前述變體中，固體分散體的乾式粒化形成一粒化物；且該方法進一步包含將該粒化物壓縮形成片劑。於任何前述變體中，該固體分散體係噴霧乾燥的固體分散體，其在本文中亦稱作為噴霧乾燥粉末。

因此，本文所提供之組成物（包括，例如，藥學組成物），於某些體系中，係包含噴霧乾燥固體分散體的片劑。如是片劑在本文中亦稱作為「噴霧乾燥固體分散體片

劑」。

於某些態樣中，本文所提供的係片劑，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：

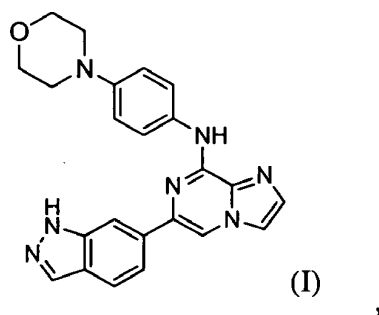


(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於某些體系中，該片劑還包含另外的甲烷磺酸或其陰離子。

於其他態樣中，本文所提供的係片劑，其包含：

(i) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽：



其中，該甲烷磺酸鹽包含式 I 化合物之陽離子及甲烷磺酸鹽陰離子；以及

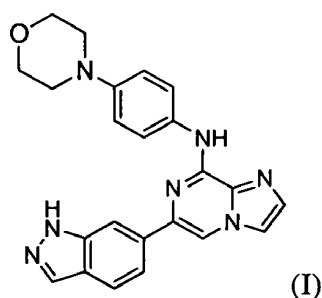
(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於片劑之一變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比為至少 1 : 1、或 1 : 1 至 3.3 : 1 之間、1.9 : 1 至 3.3 : 1 之間、1.9 : 1 至 2.5 : 1 之間、1.9 : 1 至 2.4 : 1 之間、2 : 1 至 3.3 : 1 之間、2 : 1 至 3 : 1 之

間、或 2 : 1 至 2.7 : 1 之間、或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間、或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間、或 2.3 : 1、或約 2.4 : 1。於另外的變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大 1 : 1 且小於 2 : 1。於又另外的變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大於 2 : 1。

於又其它的態樣中，本文所提供的係片劑，其包含：

(i) 式 I 之化合物：



或其陽離子

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於片劑的某些體系中，甲烷磺酸或其陰離子以及式 I 化合物或其陽離子係以下列之甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比存在於片劑中：至少 1 : 1、或 1 : 1 至 3.3 : 1 之間、1.9 : 1 至 3.3 : 1 之間、1.9 : 1 至 2.5 : 1 之間、1.9 : 1 至 2.4 : 1 之間、2 : 1 至 3.3 : 1 之間、2 : 1 至 3 : 1 之間、或 2 : 1 至 2.7 : 1 之間、或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間、或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間、或約

2.3 : 1、或是約 2.4 : 1。於另外的變體中，甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比係大於 1 : 1 且小於 2 : 1。於又另外的變體中，甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比係大於 2 : 1。

於片劑之某些體系中，至少有一種藥學上可接受的載體係沉澱抑制劑。於噴霧乾燥固體分散體片劑內的沉澱抑制劑可包括前文所述的任何沉澱抑制劑。於一變體中，該沉澱分散劑係羥丙基甲基纖維素（HPMC）。於另外的變體中，該沉澱抑制劑係共聚維酮。

於片劑的其他變體中，至少一種藥學上可接受的載體係非離子性聚合物。適當的非離子性聚合物可包括，例如，羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、普維酮、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

於片劑的其他變體中，至少一種藥學上可接受的載體係離子性聚合物。適當的離子性聚合物可包括，例如，羥丙基甲基纖維素乙酸酯-琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、以及甲基丙烯酸共聚物。

於某些體系中，片劑包含由至少一種藥學上可接受之聚合物（例如，羥丙基甲基纖維素）所得到的聚合物基質。於一變體中，噴霧乾燥的固體分散體片劑包含由羥丙基甲基纖維素及一界面活性所得到的聚合物基質。於某些體系中，式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離

子係分散於聚合物基質中。

習於此藝之士可進一步認知到，用於調合物之組成份的量可視所採用之方法及技術而改變。

於某些變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、以及至少一個沉澱抑制劑。於一變體中，該沉澱抑制劑係羥丙基甲基纖維素。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、以及至少一種稀釋劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、以及至少一個崩散劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、以及至少一個界面活性劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、以及至少一個滑動劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、以及至少一個潤滑劑。

於另外的變體中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、至少一個沉澱抑制劑、至少一種稀釋劑、以及至少一個界面活性劑。

於其他的體系中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、以及（i）非離子性聚合物、（ii）離子性聚合物、或（i）及（ii）的組合。於一變體中，該非離子性聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、普維酮、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉

膠、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。於一變體中，該離子性聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素乙酸酯-琥珀酸酯、羥丙基甲基纖維素肽酸酯、纖維素乙酸酯酞酸酯、以及甲基丙烯酸共聚物。

於一體系中，藥學組成物係片劑（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），其包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、羥丙基甲基纖維素、以及一界面活性劑。

先後藉由噴霧乾燥及乾式粒化與壓縮所製備得之本揭示內容所提供的藥學組成物（例如，藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物噴霧乾燥並且將所生成之固體分散體乾式粒化且壓縮，而製備得的片劑），在部分體系中，可包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或是在某些體系中，包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，可包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，可包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽。

於其他體系中，片劑（例如，噴霧乾燥固體分散體片劑）係以包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式為特徵。於一變體中，噴霧乾燥固體分散體片劑係以包含在 6.3 ($\pm 0.2^\circ$) 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射的 X 射線繞射圖式為特徵。理應瞭解到， $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+ 或 -0.2° 」。

於某些態樣中，本文所提供的係製造片劑的方法，其包含：將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或水合物調合為固體分散體；並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於片劑中。於一變體中，片劑係藉由將固體分散體噴霧乾燥而製備得的（例如，該固體分散體係藉由噴霧乾燥製備得的）。因此，於某些態樣中，本文所提供的係製造片劑的方法，其包含：a) 由原料液形成噴霧乾燥粉末；b) 將該噴霧乾燥粉末及至少一種藥學上可接受的載體乾式粒化形成粒化物；並且 c) 將該粒化物壓縮形成片劑。

「固體分散體」係指一或多個活性劑於固體狀態之聚合物基質內的分散體。本揭示內容所提供之藥學組成物係調合為固體分散體，其於部分體系中，包含式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類；或是於某些體系中，包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽。因此，於某些體系中，藥學組成物係包含固體分散體的片劑；或是於某些體系中，藥學組成物係包含噴霧乾燥固體分散體的片劑。

於此藝之士可認知到供製備固體分散體及包含如是固體分散體之片劑的適當方法及技術。製備如是固體分散體之範例方法及技術包括：熔融擠壓、噴霧乾燥、冷凍乾燥、及溶液蒸發。於某些體系中，該固體分散體係藉由噴霧乾燥製備得的。例如，式 I 化合物之之甲烷磺酸鹽（包

括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）以及至少一種藥學上可接受的聚合物（包括，例如，HPMC）係溶於、或至少部分溶於水且噴霧乾燥形成固體分散體。然後，固體分散體可與其他藥學上可接受的載體摻合，然後，乾式粒化，接著進行壓縮及塗衣。供製備式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的固體分散體及片劑之範例製造方法係敘述於下文的實施例 C1 中。

於一態樣中，本文所提供的是製造片劑的方法，其包含：

a) 由原料液形成噴霧乾燥粉末，其中該原料液包含：(i) 式 I 化合物或其陽離子；(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；(iii) 至少一種藥學上可接受的載體；以及 (iv) 水；

b) 將該噴霧乾燥粉末及至少一種藥學上可接受的載體乾式粒化形成粒化物；以及

c) 將該粒化物壓縮形成片劑。

應瞭解到，各種形式之式 I 化合物或是其鹽類或水合物可用於形成原料液，進行噴霧乾燥而製造出固體分散體粒子。於某些體系中，式 I 化合物（例如，自由鹼形式）、或是式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其鹽類、或是彼等之任何組合可用於製備原料液。例如，用於製備原料液（例如，供形成固體分散體者）的起始物可包括一或多種形式之式 I 化合物的甲烷磺酸鹽，或是於某些體系中，可包括式 IA 之雙甲烷磺酸鹽。

本文亦提供了根據任何前述方法所製造得的片劑（例如，噴霧乾燥固體分散體片劑）。

原料液

本文亦提供了供製備噴霧乾燥用之原料液的方法，其包含將

(i)

(A) 式 I 化合物及甲烷磺酸；或

(B) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物；

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體；以及

(iii) 水併合形成原料液。

於甲烷磺酸鹽或其水合物與至少一種藥學上可接受的載體及水併合形成原料液的體系中，該方法還包含將甲烷磺酸與原料液併合。

於一變體中，原料液可藉由將式 I 化合物與甲烷磺酸併合而製備得。於另外的變體中，原料液可藉由將式 I 化合物之甲烷磺酸鹽以及附加的甲烷磺酸併合而製備得。於一變體中，該甲烷磺酸鹽可為單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、或是彼等的組合。於另外的變體中，該甲烷磺酸鹽可為式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。於另外的變體中，該甲烷磺酸鹽係多晶型 3，其乃式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

某些體系中，甲烷磺酸鹽或其陰離子及式 I 化合物或其陽離子係以下列莫耳比出現於原料液中：2：1 至 3：1

之間、或是 2 : 1 至 2.7 : 1 之間、或是 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間、或是 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間、或是約 2.3 : 1、或約 2.4 : 1。於另外的變體中，甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比係大於 1 : 1 且小於 2 : 1。於又另外的變體中，甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比係大於 2 : 1。

於其他體系中，原料液係以至少 1 重量%、或 1 重量%至 10 重量%、或是約 5 重量%之式 I 化合物或其陽離子製備得的。

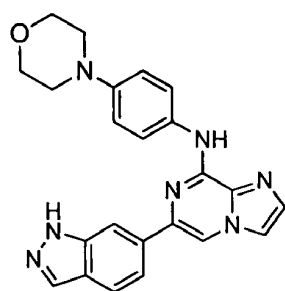
於其他體系中，式 I 化合物或其陽離子以及水係以 1 : 1 至 1 : 2 之間、或約 1 : 1.5 的莫耳比出現於原料液中。

噴霧乾燥粉末

本文所記述的原料液可進行噴霧乾燥而形成噴霧乾燥粉末，其亦稱做為噴霧乾燥固體分散體。

本文亦提供了噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



(I) ， 及

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

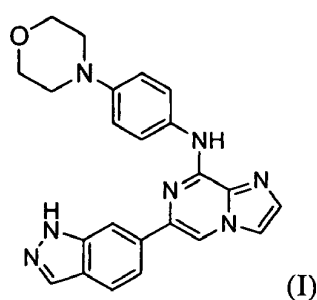
於噴霧乾燥粉末的某些體系中，該雙甲烷磺酸鹽係式 I 化

合物之雙甲烷磺酸鹽。

於其他體系中，該噴霧乾燥粉末還包含了附加的甲烷磺酸鹽或其陰離子。

於其他態樣中，本文亦提供了噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽：



其中，該甲烷磺酸鹽包含式 I 化合物的陽離子及甲烷磺酸鹽陰離子；以及

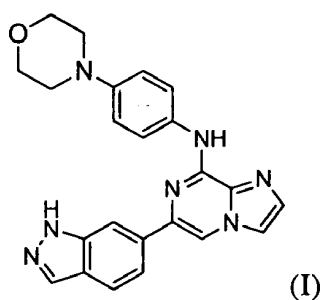
(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於前述噴霧乾燥粉末之態樣的一變體中，甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係：至少 1：1、或 1：1 至 3.3：1 之間、1.9：1 至 3.3：1 之間、1.9：1 至 2.5：1 之間、1.9：1 至 2.4：1 之間、2：1 至 3.3：1 之間、2：1 至 3：1 之間、或是 2：1 至 2.7：1 之間、或 2.1：1 至 2.5：1 之間、或 2.2：1 至 2.4：1 之間、或約 2.3：1、或約 2.4：1。於另外的體系中，該甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大於 1：1 且小於 2：1。於又另外的變體中，該甲烷磺酸鹽陰離子相對於式 I 化合物之陽離子的莫耳比係大於 2：1。

當噴霧乾燥粉末內之如是莫耳比大於 2 : 1 時，該噴霧乾燥粉末出乎意料地被觀察到呈現出改良的安定性。例如，改良的安定性可能導致該噴霧乾燥粉末的結晶化減至最小（例如，使其他多晶型形式（諸如，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的形式 7）之結晶化減至最小）。例如，當如是莫耳比係 2.3 : 1 或更大（例如，2.3 : 1 至 2.5 : 1 之間）時，噴霧乾燥固體分散體在室溫及 75% 相對濕度下，可保持安定至少二個月。

於又另外的態樣中，本文所提供的是噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 之化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體。

於前述噴霧乾燥粉末之態樣的某些體系中，甲烷磺酸或其陰離子、及式 I 化合物或其陽離子係以下列莫耳比出現於噴霧乾燥粉末中：2 : 1 至 3 : 1 之間、或 2 : 1 至 2.7 : 1 之間、或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間、或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間、或是約 2.3 : 1、或約 2.4 : 1。於另外的變體中，甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的

莫耳比係大於 1 : 1 且小於 2 : 1。於又另外的變體中，甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比係大於 2 : 1。

於某些體系中，該噴霧乾燥粉末係以包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間的 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式為特徵。理應瞭解到， $\pm 0.2^\circ$ 亦可表示為「+或- $0.2^\circ 2\theta$ 」。

於噴霧乾燥粉末之某些體系中，至少有一種藥學上可接受的載體為沉澱抑制劑。於一變體中，該沉澱抑制劑為經丙基甲基纖維素 (HPMC)。於另外的變體中，該沉澱抑制劑為共聚維酮。

噴霧乾燥固體分散體片劑係由噴霧乾燥粉末藉由本文所記述之乾式造粒法及壓縮而形成的。例如，於某些體系中，噴霧乾燥粉末及藥學上可接受的載體係經過摻合、乾式粒化、研磨、及壓縮而形成片劑，其可加以塗衣及包裝。

於某些體系中，當調合為固體分散體時，結果所造成的活性劑可為無定形的。因此，於一變體中，本揭示內容所記述的藥學組成物係包含無定形活性劑，其中，「無定形活性劑」一詞係指無定形的固體分散體，其含有呈實質上無定形固態形式的非活性劑。於另外的變體中，活性劑係分散於聚合物基質內，且所得到的固體分散體可為無定形固體分散體。在本文中所用到的「無定形固體分散體」一詞係指安定的固體分散體，其包含無定形的活性劑及聚合物。

於某些體系中，當調合為固體分散體時，結果所造成的活性劑可為無非晶狀的。因此，於某些變體中，本揭示內容所記述的藥學組成物係包含非晶狀活性劑，其中，「非晶狀活性劑」一詞係指非晶狀的固體分散體，其含有呈實質上非晶狀固態形式的非活性劑。於一變體中，本揭示內容所敘述的藥學組成物包含非晶狀的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類。於另外的變體中，「非晶狀活性劑」一詞係指非晶狀的固體分散體，其含有呈實質上非晶狀固態形式的式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類。

於其他的變體中，活性劑係分散於聚合物基質內，且所得到的固體分散體可為非晶狀的固體分散體。本文所用之「非晶狀固體分散體」一詞係指安定的固體分散體，其包含非晶狀的活性劑及聚合物。於一變體中，式 I 化合物或其藥學可接受的鹽類係分散於聚合物基質內。於另外的變體中，「非晶狀固體分散體」一詞可指安定的固體分散體，其包含式 I 之非晶狀化合物或其藥學上可接受的鹽類及聚合物。於某些變體中，式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類及聚合物皆可為實質上非晶狀的。

本文亦提供根據前文所述之如是方法所產生的片劑。於某些變體中，本文所提供的片劑係調合為具有下列平均固體分散體粒徑： $1\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 之間、或是 $1\ \mu\text{m}$ 至 $75\ \mu\text{m}$ 之間、或是 $5\ \mu\text{m}$ 至 $50\ \mu\text{m}$ 之間，這對於乾式粒化物及片劑的製造係有利的。於某些體系中，本文所提供的片劑係調合為具有下列體密度： $0.1\ \text{g/mL}$ 至 $0.7\ \text{g/mL}$ 之

間、或 0.15 g / mL 至 0.4 g / mL 之間、或 0.2 g / mL 至 0.35 g / mL 之間，這對於乾式粒化物及片劑的製造係有利的。於某些體系中，本文所提供的片劑係調合為具有下列敲緊密度：0.1 g / mL 至 0.7 g / mL 之間、或 0.15 g / mL 至 0.4 g/mL 之間、或 0.2 g / mL 至 0.35 g/mL 之間，這對於乾式粒化物及片劑的製造係有利的。於某些體系中，本文所提供的片劑係調合為具有下列 T_g ：120°C 至 175°C 之間、或 130°C 至 150°C 之間、或 135°C 至 140°C 之間，這對於乾式粒化物及片劑的製造係有利的。

單位劑量形式

於某些體系中，本文所敘述的組成物係調合為單位劑量形式的藥學組成物。於某些體系中，該單位劑量形式係片劑。「單位劑量形式」一詞係指適合作為用於患者（例如，人類患者及其他哺乳動物）之物理上分離的單元，各單元含有經計算可產生所要之治療效果的預定量活性物質，連同適當的藥學載體。式 I 化合物之藥學上可接受之鹽類（諸如，甲烷磺酸鹽）或其水合物（包括式 IA 之雙甲烷磺酸鹽或其鹽類）可以藥學有效量投藥。於某些體系中，各單位劑量含有 1 mg 至 2 g 之式 I 化合物的甲烷磺酸鹽或其水合物，或是（於某些體系中）式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物。

於某些體系中，單位劑量形式包含：約 10 mg 至約 1800 mg、或約 10 mg 至約 1500 mg、或約 10 mg 至約

1300 mg、或約 10 mg 至約 1000 mg、或約 10 mg 至約 800 mg、或約 10 mg 至約 600 mg、或約 10 mg 至約 300 mg、或約 10 mg 至約 200 mg、或約 10 mg 至約 100 mg 或約 100 mg 至約 800 mg、或約 100 mg 至約 600 mg、或約 100 mg 至約 300 mg、或約 100 mg 至約 200 mg、或約 200 mg 至約 350 mg、或約 250 mg 至約 300 mg、或約 200 mg 至約 400 mg、或約 400 mg 至約 600 mg、或約 400 mg 至約 800 mg、或約 600 mg 至約 800 mg、或約 800 mg 至約 1200 mg、或約 1200 mg 至約 1600 mg 之式 I 化合物的甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於某些體系中，式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於一體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是於另外的體系中，多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合。於某些體系中，單位劑量形式包含：約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、或約 1300 mg 之式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於某些體系中，式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於一體系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是於另外的體系中，多晶型形式 3、多晶型形式 7、或是彼等之組合。

於一變體中，單位劑量形式係噴霧乾燥固體分散體片

劑，其包含：約 10 mg 至約 1800 mg、或約 10 mg 至約 1500 mg、或約 10 mg 至約 1300 mg、或約 10 mg 至約 1000 mg、或約 10 mg 至約 800 mg、或約 10 mg 至約 600 mg、或約 10 mg 至約 300 mg、或約 10 mg 至約 200 mg、或約 10 mg 至約 100 mg、或約 100 mg 至約 800 mg、或約 100 mg 至約 600 mg、或約 100 mg 至約 300 mg、或約 100 mg 至約 200 mg、或約 200 mg 至約 350 mg、或約 250 mg 至約 300 mg、或約 200 mg 至約 400 mg、或約 400 mg 至約 600 mg、或約 400 mg 至約 800 mg、或約 600 mg 至約 800 mg、或約 800 mg 至約 1200 mg、或約 1200 mg 至約 1600 mg 之式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽。於某些體系中，單位劑量形式係噴霧乾燥固體分散體片劑，其包含：約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 550 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、或約 1300 mg 之式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；或是於某些體系中，式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽。

於某些前述體系中，單位劑量形式還包含至少一種藥學上可接受的載體。

前述之經口投藥的劑量可每天投藥一次（QD）或每天投藥二次（BID）。於部分體系中，式 I 化合物之甲烷

磺酸鹽或其水合物；或於某些體系中，式 I 化合物之單甲
 烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或於一體系中，式
 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或於另外的體系
 中，多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合；或任
 何前者之藥學組成物係以下列的單位劑量經口投藥：約 1
 mg QD、約 2 mg QD、約 5 mg QD、約 10 mg QD、約 15
 mg QD、約 20 mg QD、約 25 mg QD、約 30 mg QD、約
 35 mg QD、約 40 mg QD、約 45 mg QD、約 50 mg QD、
 約 75 mg QD、約 100 mg QD、約 125 mg QD、約 150 mg
 QD、約 175 mg QD、約 200 mg QD、約 225 mg QD、約
 250 mg QD、約 300 mg QD、約 350 mg QD、約 400 mg
 QD、約 450 mg QD、約 500 mg QD、約 550 mg QD、約
 600 mg QD、約 650 mg QD、約 700 mg QD、約 750 mg
 QD、約 800 mg QD、約 850 mg QD、約 900 mg QD、約
 950 mg QD、或約 1000 mg QD。於部分體系中，式 I 化
 合物之甲烷磺酸鹽或其水合物；或於某些體系中，式 I 化
 合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或於一體
 系中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或於另外
 的體系中，多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組
 合；或任何前者之藥學組成物係以下列的單位劑量經口投
 藥：約 1 mg BID、約 2 mg BID、約 5 mg BID、約 10 mg
 BID、約 15 mg BID、約 20 mg BID、約 25 mg BID、約 30
 mg BID、約 35 mg BID、約 40 mg BID、約 45 mg BID、
 約 50 mg BID、約 75 mg BID、約 100 mg BID、約 125 mg

BID、約 150 mg BID、約 175 mg BID、約 200 mg BID、約 225 mg BID、約 250 mg BID、約 300 mg BID、約 350 mg BID、約 400 mg BID、約 450 mg BID、約 500 mg BID、約 550 mg BID、約 600 mg BID、約 650 mg BID、約 700 mg BID、約 750 mg BID、約 800 mg BID、約 850 mg BID、約 900 mg BID、約 950 mg BID、或約 1000 mg BID。

於某些變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為粒化物而製備得的。於某些變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為粒化物而製備得的。於某些體系中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為粒化物而製備得的。於一變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類調合為粒化物而製備得的。於其他的變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類調合為粒化物而製備得的。於又另外的變體中，單位劑量形式係藉由將多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合調合為粒化物而製備得的。於其他的變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為粒化物而製備得的。

例如，於某些變體中，本文所提供的片劑包含式 I 化

合物或其水合物；或是於某些體系中，包含式 I 化合物的單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或其水合物；或是於一體系中，包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；或是於另外的體系中，包含多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合物（例如，調合為粒化物），其中該片劑係以下列單位劑量經口投藥給有所需要的人類：約 1 mg BID、約 2 mg BID、約 5 mg BID、約 10 mg BID、約 15 mg BID、約 20 mg BID、約 25 mg BID、約 30 mg BID、約 35 mg BID、約 40 mg BID、約 45 mg BID、約 50 mg BID、約 75 mg BID、約 100 mg BID、約 125 mg BID、約 150 mg BID、約 175 mg BID、約 200 mg BID、約 225 mg BID、約 250 mg BID、約 300 mg BID、約 350 mg BID、約 400 mg BID、約 450 mg BID、約 500 mg BID、約 550 mg BID、約 600 mg BID、約 650 mg BID、約 700 mg BID、約 750 mg BID、約 800 mg BID、約 850 mg BID、約 900 mg BID、約 950 mg BID、或約 1000 mg BID。於前者之一變體中，該人類患有選自下列的病況：淋巴漿細胞淋巴瘤 / 瓦登斯特隆巨球蛋白血症（LPL / WM）、小淋巴球性白血病（SLL）、邊緣區淋巴瘤（MZL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、以及慢性淋巴球性白血病（CLL）、或彼等之任何組合。

於另外的實施例中，其他的變體中，所提供的係片劑（例如，噴霧乾燥固體分散體片劑），其包含式 I 化合物

之甲烷磺酸鹽類、以及任意的附加甲烷磺酸；或是於某些體系中，包含式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽、以及任意的附加甲烷磺酸，其中該片劑係以下列單位劑量經口投藥給人類：約 1 mg BID、約 2 mg BID、約 5 mg BID、約 10 mg BID、約 15 mg BID、約 20 mg BID、約 25 mg BID、約 30 mg BID、約 35 mg BID、約 40 mg BID、約 45 mg BID、約 50 mg BID、約 75 mg BID、約 100 mg BID、約 125 mg BID、約 150 mg BID、約 175 mg BID、約 200 mg BID、約 225 mg BID、約 250 mg BID、約 300 mg BID、約 350 mg BID、約 400 mg BID、約 450 mg BID、約 500 mg BID、約 550 mg BID、約 600 mg BID、約 650 mg BID、約 700 mg BID、約 750 mg BID、約 800 mg BID、約 850 mg BID、約 900 mg BID、約 950 mg BID、或約 1000 mg BID。於前者之一變體中，該人類患有選自下列的病況：淋巴漿細胞淋巴瘤 / 瓦登斯特隆巨球蛋白血症（LPL / WM）、小淋巴球性白血病（SLL）、邊緣區淋巴瘤（MZL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、以及慢性淋巴球性白血病（CLL）、或彼等之任何組合。於任何前者之另外的變體中，該人類在以至少一種非 FL 緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤的治療法治療後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。於某些體系中，該非 FL 緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤係淋巴漿細胞淋巴瘤 / 瓦登斯特隆巨球蛋白血症（LPL / WM）、小淋巴球性白血病（SLL）、或

邊緣區淋巴瘤（MZL）。於另外的變體中，該人類在以至少一種濾泡淋巴瘤（FL）的治療法治療後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。於另外的變體中，該人類在以至少一種瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）的治療法治療後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。於另外的變體中，該人類在以至少一種外膜細胞淋巴瘤（MCL）的治療法治療後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。於又另外的變體中，該人類在以至少一種慢性淋巴球性白血病（CLL）的治療法治療後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。於又另外的變體中，該人類在以磷脂酸肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶（BTK）抑制劑、或 B 細胞受體（BCR）治療慢性淋巴球性白血病（CLL）後係（i）不反應的，及 / 或（ii）復發。

於任何前述變體中，單位劑量形式包含：約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 50 mg 至約 100 mg 交聯聚維酮；約 10 mg 至 25 mg 羥丙基甲基纖維素；約 1 mg 至約 5 mg 泊洛沙姆；約 0.5 mg 至約 1.5 mg 膠體二氧化矽；約 1 mg 至約 10 mg 微晶纖維素；以及約 1 mg 至 2 mg 硬脂酸鎂。於一變體中，式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物係晶狀的。

於其他的變體中，單位劑量形式包含約 250 mg 至約 350 mg 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 50 mg 至約 100 mg 交聯聚維酮；約 10 mg 至

25 mg 羥丙基甲基纖維素；約 1 mg 至約 5 mg 泊洛沙姆；約 0.5 mg 至約 1.5 mg 膠體二氧化矽；約 1 mg 至約 10 mg 微晶纖維素；以及約 1 mg 至 2 mg 硬脂酸鎂。於一變體中，該雙甲烷磺酸鹽係晶狀的。

於其他的變體中，單位劑量形式包含：約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 50 mg 至約 100 mg 交聯聚維酮；約 10 mg 至 25 mg 羥丙基甲基纖維素；約 1 mg 至約 5 mg 泊洛沙姆；約 0.5 mg 至約 1.5 mg 膠體二氧化矽；約 1 mg 至約 10 mg 微晶纖維素；以及約 1 mg 至 2 mg 硬脂酸鎂。於一變體中，式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽係晶狀的。

於其他的變體中，單位劑量形式包含：約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽或其水合物；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 50 mg 至約 100 mg 交聯聚維酮；約 10 mg 至 25 mg 羥丙基甲基纖維素；約 1 mg 至約 5 mg 泊洛沙姆；約 0.5 mg 至約 1.5 mg 膠體二氧化矽；約 1 mg 至約 10 mg 微晶纖維素；以及約 1 mg 至 2 mg 硬脂酸鎂。於一變體中，該雙甲烷磺酸鹽係晶狀的。於前者之某些變體中，多晶型係多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之混合物。

於其他的變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量

形式內，而製備得的。於某些變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於某些變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於一變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於另外的變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於又另外的變體中，單位劑量形式係藉由將多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於其他變體中，單位劑量形式係藉由將式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽或其藥學上可接受的鹽類或其水合物調合為固體分散體，並且將該固體分散體以乾式粒化物的形式調合於單位劑量形式內，而製備得的。於任何前述變體中，該固體分散體係噴霧乾燥固體分散體。

於某些變體中，當單位劑量形式併入噴霧乾燥固體分

散體時，該單位劑量包含約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 75 mg 至約 150 mg 交聯聚維酮；約 20 mg 至 40 mg 羥丙基甲基纖維素；約 25 mg 至約 35 mg 泊洛沙姆；約 5 mg 至約 15 mg 膠體二氧化矽；約 25 mg 至約 35 mg 微晶纖維素；以及約 10 mg 至 15 mg 硬脂酸鎂。

於其他變體中，當單位劑量形式併入噴霧乾燥固體分散體時，該單位劑量包含約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 75 mg 至約 150 mg 交聯聚維酮；約 20 mg 至 40 mg 羥丙基甲基纖維素；約 25 mg 至約 35 mg 泊洛沙姆；約 5 mg 至約 15 mg 膠體二氧化矽；約 25 mg 至約 35 mg 微晶纖維素；以及約 10 mg 至 15 mg 硬脂酸鎂。

於某些變體中，當單位劑量形式併入噴霧乾燥固體分散體時，該單位劑量包含約 250 mg 至約 350 mg 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 75 mg 至約 150 mg 交聯聚維酮；約 20 mg 至 40 mg 羥丙基甲基纖維素；約 25 mg 至約 35 mg 泊洛沙姆；約 5 mg 至約 15 mg 膠體二氧化矽；約 25 mg 至約 35 mg 微晶纖維素；以及約 10 mg 至 15 mg 硬脂酸鎂。

於又另外的變體中，當單位劑量形式併入噴霧乾燥固體分散體時，該單位劑量包含約 250 mg 至約 350 mg 式 IA 化合物之雙甲烷磺酸鹽（包括無定形的鹽形式）；約 200 mg 至約 250 mg 甘露糖醇；約 75 mg 至約 150 mg 交

聯聚維酮；約 20 mg 至 40 mg 羥丙基甲基纖維素；約 25 mg 至約 35 mg 泊洛沙姆；約 5 mg 至約 15 mg 膠體二氧化矽；約 25 mg 至約 35 mg 微晶纖維素；以及約 10 mg 至 15 mg 硬脂酸鎂。

於任何前述變體中，當單位劑量形式併入噴霧乾燥固體分散體時，該化合物或其鹽類係非晶狀的。

理應瞭解到，實際投藥給患者（例如，人類）的單位劑量通常係由醫師依據相關的情況，包括：受治療之病況；所選擇的投藥路徑；實際上投藥的化合物及其相對活性；個別患者的年齡、體重及反應；患者症狀的嚴重性等等，來決定的。

使用方法

本文還提供了將本揭示內容所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）用於治療或預防地選擇性或特異性地抑制 Syk 活性的用途。該方法包含：將足以抑制 Syk 活性之量的藥學組成物投藥給有該需要的個體。該方法亦可用來治療患有或遭受到其症狀或病理係由 Syk 表現或活性所媒介之病況的患者（例如，人類）。

於一態樣中，所提供的係治療有所需之人類的方法，其包含將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑或單位劑量形式）投藥給人類。

「治療法」或「治療」乃獲得有利或所要之結果（包括臨床結果）的提案。有利或所要的臨床結果可包括一或

多個下者：

a) 抑制疾病或病況（例如，減少一或多個由疾病或病況所造成的症狀，及 / 或逐漸降低疾病或病況的程度）；

b) 減緩或阻止與疾病或病況有關之一或多個臨床症狀的發展（例如，安定疾病或病況、預防或延緩疾病或病況的惡化或進展；及 / 或預防或延緩疾病或病況的擴散（例如，轉移））；及 / 或

c) 緩解疾病，亦即，使臨床症狀消退（例如，舒緩疾病狀態、提供疾病或病況的部分或全部減輕、增強另外之用藥的效果、延緩疾病的進展、增加生活品質、及 / 或延長存活期）。

「預防法」或「預防」係指使疾病或病況之臨床症狀不發展之對於疾病或病況的任何處理。於某些體系中，化合物可投藥給有罹患疾病或病況之危險性或家族病史的患者（包括人類）。

「患者」係指已為或將為治療、觀察或實驗之對象的動物，諸如，哺乳動物（包括人類）。本文所敘述的方法可用於人類治療及 / 或獸醫上的應用。於某些體系中，該患者係哺乳動物。於一體系中，該患者係人類。

藥學組成物之「治療有效量」一詞意指當投藥給患者時，足以提供治療益處（諸如，症狀的緩和或延緩疾病的進展）的量。例如，治療有效量可為足以回應於 Syk 活性的抑制而減少疾病或病況之症狀的量。治療有效量可根據

患者、以及受治療之疾病或病況、患者的體重及年齡、疾病或病況的嚴重性、以及投藥的方式而改變，其可容易地由習於此藝之士來決定。

「抑制」一詞係指生物活性或程序之基線活性的降低。「Syk 活性之活性抑制」係指直接或間接回應藥學組成物之存在的 Syk 活性降低（相對於無如是藥學組成物存在時 Syk 的活性）。於某些體系中，Syk 活性的抑制可在治療前的相同患者內、或是未接受治療之其他患者內作比較。

於某些態樣中，本文所記述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）可用於治療患有癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎性疾病、及 / 或急性發炎反應的患者。

於一態樣中，本文所記述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）可用於治療癌症。於某些體系中，本文所敘述的多晶型及其組成物可用於抑制造血系統來源之癌細胞（諸如，癌細胞）之生長或增生的方法。於某些體系中，該癌細胞乃淋巴系統來源的，且於特定的體系中，該癌細胞係衍生自 B 淋巴細胞或 B 淋巴原始細胞或與彼等有關者。

適合使用本揭示內容所揭示的方法來進行治療的癌症包括（非侷限於）：淋巴瘤（例如，淋巴及網狀內皮組織的惡性腫瘤，諸如，伯基特式淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴球性淋巴瘤）；多發性骨髓瘤；

白血病（例如，淋巴球性白血病、慢性骨髓性（骨髓球）白血病）。造血系統來源或表現脾酪胺酸激酶（Syk）之其他癌細胞亦可藉由投藥本文所敘述之多晶型及其組成物加以治療。

於本文所提供之方法的特定體系中，該癌症係白血病或淋巴瘤。於某些體系中，該癌症係急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、淋巴漿細胞淋巴瘤（LPL）、以及邊緣區淋巴瘤（MZL）。於某些變體中，該癌症係急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、以及瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤

(DLBCL)。於一體系中，該癌症係 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (T-ALL)、或 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病 (B-ALL)。該非霍奇金氏淋巴瘤涵蓋緩慢型 B 細胞疾病，包括：例如，濾泡淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、以及邊緣區淋巴瘤；還有侵襲性淋巴瘤，包括：例如，伯基特式淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、以及外膜細胞淋巴瘤 (MCL)。於一體系中，該癌症係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤 (iNHL)。於又另外的體系中，該癌症係非-FL iNHL。

於本文所提供之方法的特定體系中，該癌症係血液腫瘤。於某些體系中，該血液腫瘤係白血病（例如，慢性淋巴球性白血病）或淋巴瘤（例如，非霍奇金氏淋巴瘤）。於某些變體中，該癌症係 MCL、DLBCL、iNHL、FL、MZL、LPL、SLL、或 WM。於其他變體中，該癌症係 CLL、MCL、DLBCL、iNHL（包括，例如，非-FL iNHL）、或 FL。

於其他體系中，該癌症係實性腫瘤癌（或是實性癌腫瘤）。於某些體系中，該癌症係實性腫瘤且表現出脾酪氨酸激酶 (Syk) 活性。於其他體系中，該實性腫瘤癌細選自：胰臟癌、肺癌、結腸癌、結腸-直腸癌、乳癌、食道癌、腺癌、肝細胞癌。於一體系中，該實性腫瘤癌係選自：胰臟癌、肺癌、結腸直腸癌、卵巢癌、以及肝細胞癌。

本文所提供之任何治療方法可用於治療晚期的癌症。

本文所提供之任何治療方法可用於治療局部晚期的癌症。
本文所提供之任何治療方法可用於治療早期的癌症。本文
所提供之任何治療方法可用於治療緩解期的癌症。於本文
所提供之任何治療方法的某些體系中，該癌症係於緩解後
復發的。於本文所提供之任何治療方法的某些體系中，該
癌症係進行性癌症。

於某些體系中，可受到使用本文所敘述之化合物及組成物影響的病況及疾病包括（但不侷限於）：過敏性疾患，包括（但不侷限於）：濕疹、過敏性鼻炎或急性鼻炎、乾草熱、支氣管性氣喘、蕁麻疹（hives）及食物過敏、以及其他異位性病況；自體免疫及／或發炎疾病，包括（但不侷限於）：牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、大腸激躁症、修格連氏病（Sjogren's disease）、組織移植排斥、以及移植器官的超急性排斥、氣喘、全身性紅斑性狼瘡（及相關的腎絲球腎炎）、皮肌炎、多發性硬化症、硬皮症、血管炎（與 ANCA 有關的以及其他的血管炎）、自體免疫溶血性及血小板減少狀態、古巴士德氏症候群（以及相關的腎絲球腎炎及肺出血）、動脈硬化、風濕性關節炎、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、成人呼吸窘迫症候群（ARDS）、慢性特發性血小板減少紫癩（ITP）、艾迪生氏病、帕金森氏病、阿茲海默氏症、糖尿病、敗血性休克、以及重症肌無力；急性發炎反應，包括（但不侷限於）：皮膚曬傷、發炎性骨盆腔病、發炎性腸疾、尿道炎、葡萄膜炎、鼻竇炎、肺炎、腦炎、腦膜

炎、心肌炎、腎炎、骨髓炎、肌炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、牙齦炎、闌尾炎、胰臟炎、以及膽囊炎；多囊性腎病。

於某些體系中，還提供了記述於本文之化合物及組成物用於治療自體免疫疾病的用途。自體免疫疾病的某些體系包括了氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

於又另外的態樣中，提供了供治療患有 Syk 所媒介疾患之個體的方法，其係藉由將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥給該個體。還提供了調制個體之 Syk 的方法，其係藉由將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥給該個體。

於某些前述方法中，提供於本揭示內容之藥學組成物可以單位劑量，例如，片劑的形式，投藥給該個體。

患者

本文所提供之任何治療方法可用於治療已被診斷出或疑患有癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的患者。

於本文所提供之任何方法的某些體系中，該患者係人類，其有發展出癌症的風險（例如，基因上或是傾向於發展出癌症的人類）且已或未曾被診斷出患有癌症。本文所用之「有風險的」患者係指有發展出癌症（例如，血液腫瘤）之風險的患者。該患者在接受本文所敘述的治療方法

之前，可患有或未患有可檢測到的疾病，且可或未患有顯示的可檢測到之疾病。有風險的患者可具有一或多個所謂的危險因子，彼等係與諸如本文所敘述之癌症相關聯的可測定參數。具有一或多個此等危險因子的患者與未有此等危險因子的個體相較之下，具有較高之發展出癌症的可能性。

此等危險因子可包括，例如，年齡、性別、人種、飲食、過去的病史、前驅疾病的有無、基因（例如，遺傳）上的考量、以及環境曝露。於某些體系中，有癌症風險之患者包括，例如，其親戚經歷過該疾病的患者、以及其風險已藉由基因或生化標記的分析確定的患者。就癌症復發的情況而言，過去的病史亦可為危險因子。

本文亦提供了呈現出一或多個與癌症（例如，血液腫瘤）有關之症狀之患者（例如，人類）的治療方法。於某些體系中，該患者係於癌症的早期。於其他體系中，該患者係於癌症的晚期。

於某些體系中，患者（例如，人類）患有回應 Syk 活性的癌症。於另外的體系中，該人類有表現 Syk 的實性癌腫瘤。於某些體系中，該人類具有 17p 缺損、TP53 突變、NOTCH1、SF3B1 突變、11q 缺損、或彼等之任何組合。於一體系中，該人類具有 17p 缺損、TP53 突變、或彼等之任何組合。於另外的體系中，該人類具有 NOTCH1、SF3B1 突變、11q 缺損、或彼等之任何組合。

本文還提供了正在進行一或多個治療癌症（例如，血

液腫瘤)之標準療法(諸如,化學療法、放射療法、免疫療法、及/或外科手術)之患者(例如,人類)的治療方法。因此,於某些前述體系中,本文所敘述的藥學組成物(包括,例如,片劑及單位劑量形式)可在化學療法、放射療法、免疫療法、及/或外科手術的施用之前、期間、或之後投藥。

於另外的態樣中,本文提供了治療對於癌症治療「不反應」或是在癌症(例如,血液腫瘤)治療後「復發」之患者(例如,人類)的方法。對於抗癌治療「不反應」的患者係指彼等對於特定的治療無回應,亦稱作為有抵抗性。癌症可能在治療的開始就對於治療有抵抗性,或是可能在療程期間變成有抵抗性,例如,在治療對於該癌症顯現出某些效果但不足被認為係緩解或部分緩解之後。「復發」的患者係指在改善了一段時間之後(例如,治療已對癌症呈現出有效的減小,諸如,患者已緩解或部分緩解之後),癌症返回或癌症的徵象及症狀返回。

於某些體系中,患者可為人類,其(i)對於至少一個抗癌症療法不反應,或是(ii)在以至少一個抗癌症療法治療之後復發,或是(i)及(ii)二者。於某些體系中,患者對於至少二個、至少三個、或是至少四個抗癌症療法(包括,例如,標準或實驗性化學療法)係不反應的。於其他體系中,患者可為先前已暴露於至少一個抗癌症療法的人類。

於某些體系中,該患者係對於至少一種下列疾病之療

法 (i) 不反應，及 / 或 (ii) 在用至少一種下列疾病之療法治療後復發，及 / 或 (iii) 先前已暴露於至少一種下列疾病之療法：慢性淋巴球性白血病 (CLL)、外膜細胞淋巴瘤 (MCL)、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、濾泡淋巴瘤 (FL)、或是非 FL 緩慢型非霍金奇氏淋巴瘤 (包括，例如，淋巴漿細胞淋巴瘤 / 瓦登斯特隆巨球蛋白血症 (LPL / WM)、小淋巴球性白血病 (SLL)、以及邊緣區淋巴瘤 (MZL))。

於某些變體中，該患者係人類，其 (i) 對於至少一種非 FL 緩慢型非霍金奇氏淋巴瘤的療法不反應，及 / 或 (ii) 在以至少一種非 FL 緩慢型非霍金奇氏淋巴瘤的療法治療後復發，及 / 或 (iii) 先前已暴露於至少一種非 FL 緩慢型非霍金奇氏淋巴瘤的療法。於某些體系中，非 FL 緩慢型非霍金奇氏淋巴瘤係淋巴漿細胞淋巴瘤 / 瓦登斯特隆巨球蛋白血症 (LPL / WM)、小淋巴球性白血病 (SLL)、或邊緣區淋巴瘤 (MZL)。於另外的變體中，該患者係人類，其 (i) 對於至少一種濾泡淋巴瘤 (FL) 的療法不反應，及 / 或 (ii) 在以至少一種濾泡淋巴瘤 (FL) 的療法治療後復發，及 / 或 (iii) 先前已暴露於至少一種濾泡淋巴瘤 (FL) 的療法。於另外的變體中，該患者係人類，其 (i) 對於至少一種瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的療法不反應，及 / 或 (ii) 在以至少一種瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) 的療法治療後復發，及 / 或 (iii) 先前已暴露於至少一種瀰漫型大型 B 細

胞淋巴瘤（DLBCL）的療法。於另外的變體中，該患者係人類，其（i）對於至少一種外膜細胞淋巴瘤（MCL）的療法不反應，及／或（ii）在以至少一種外膜細胞淋巴瘤（MCL）的療法治療後復發，及／或（iii）先前已暴露於至少一種外膜細胞淋巴瘤（MCL）的療法。於又另外的變體中，該患者係人類，其（i）對於至少一種慢性淋巴球性白血病（CLL）的療法不反應，及／或（ii）在以至少一種慢性淋巴球性白血病（CLL）的療法治療後復發，及／或（iii）先前已暴露於至少一種慢性淋巴球性白血病（CLL）的療法。於又另外的變體中，該患者係人類，其（i）對於以磷脂酸肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶（BTK）抑制劑、或 B 細胞受體（BCR）治療慢性淋巴球性白血病（CLL）的療法不反應，及／或（ii）在以前述療法治療後復發，及／或（iii）先前已暴露於前述療法。

於某些體系中，該患者係對於至少一個、至少二個、至少三個、或至少四個選自下列的抗癌療法（包括，例如，標準或實驗性化學療法）不反應：氟達拉賓（fludarabine）、利妥昔單抗（rituximab）、歐必努單抗（obinutuzumab）、烷化劑（alkylating agents）、阿來組單抗（alemtuzumab）以及其他化學療法治療，諸如，CHOP（環磷醯胺，阿黴素〔doxorubicin〕，長春新鹼，強體松）；R-CHOP（利妥昔單抗-CHOP）；hyperCVAD（多次環磷醯胺，長春新鹼，阿黴素，地塞米松〔

dexamethasone〕、胺甲喋呤〔methotrexate〕、阿拉伯糖基胞嘧啶〔cytarabine〕〕；R-hyperCVAD（利妥昔單抗-hyperCVAD）；FCM（氟達拉賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌〔mitoxantrone〕）；R-FCM（利妥昔單抗，氟達拉賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌）；硼替佐米（bortezomib）及利妥昔單抗；西羅莫司（temsirolimus）及利妥昔單抗；西羅莫司及萬科（Velcade[®]）；碘-131 托西莫單抗（tositumomab）（Bexxar[®]）及 CHOP；CVP（環磷醯胺，長春新鹼，強體松）；R-CVP（利妥昔單抗-CVP）；ICE（異環磷醯胺〔iphosphamide〕，卡鉑定（carboplatin），依妥普賽〔etoposide〕）；R-ICE（利妥昔單抗-ICE）；FCR（氟達拉賓，環磷醯胺，利妥昔單抗）；FR（氟達拉賓，利妥昔單抗）；以及 D.T.PACE（地塞米松，沙利竇邁〔thalidomide〕，順鉑，阿德力黴素〔Adriamycin[®]〕，環磷醯胺，依妥普賽）。

化學療法之治療（包括標準或實驗性的化學療法）的其他例子記述於下文。此外，某些淋巴瘤的治療係回顧於：Cheson, B.D., Leonard, J.P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin’s Lymphoma” *The New England Journal of Medicine* 2008, 359（6），p. 613-626; and Wierda, W.G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” *Hematology* 2006, p. 285-294。美國境內淋巴瘤發病模式描述於 Morton, L.M., *et al.* “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the

United States, 1992-2001” *Blood* 2006, 107 (1) , p. 265-276。

例如，非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）（尤指 B 細胞來源者）的治療包括使用單株抗體、標準化學療法提案（例如，CHOP、CVP、FCM、MCP 等等）、放射免疫治療、以及彼等之組合，尤指抗體療法與化學療法的整合。用於非霍奇金氏淋巴瘤 / B 細胞癌症的未接合（unconjugated）單株抗體的例子包括：利妥昔單抗、阿來組單抗、人類或人類化的抗 CD-20 抗體、魯昔單抗（lumiliximab）、抗 TRAIL、貝伐單抗（bevacizumab）、加利昔單抗（galiximab）、依帕珠單抗（epratuzumab）、SGN-40、及抗 CD74。用於治療非霍奇金氏淋巴瘤 / B 細胞癌症之實驗抗體藥劑的例子包括：奧法木單抗（ofatumumab）、ha20、PRO131921、阿來組單抗、加利昔單抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠單抗、魯昔單抗、阿泊珠（apolizumab）、米拉珠（milatuzumab）、及貝伐單抗。非霍奇金氏淋巴瘤 / B 細胞癌症之化學療法的標準方案的例子包括：CHOP（環磷醯胺，阿黴素，長春新鹼，強體松）、FCM（氟達賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌）、CVP（環磷醯胺，長春新鹼及去氫皮質醇（prednisone））、MCP（雙羥蔥醌，氯芥苯丁酸，及強體松）、R-CHOP（利妥昔單抗加上 CHOP）、R-FCM（利妥昔單抗加上 FCM）、R-CVP（利妥昔單抗加上 CVP）、以及 R-MCP（R-MCP）。非霍奇金氏淋巴瘤 / B

細胞癌之放射免疫療法的例子包括：經釷-90 標記的替伊莫單抗（ibritumomab tiuxetan）、以及經碘-131 標記的托西莫單抗（tositumomab）。

於另外的例子中，供外膜細胞淋巴瘤（MCL）所用之治療性治療包括化學療法的組合，諸如，CHOP（環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、強體松）、hyperCVAD（多次環磷醯胺，長春新鹼，阿黴素，地塞米松、胺甲喋呤、阿拉伯糖基胞嘧啶）、以及 FCM（氟達賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌）。此外，此等方案可補充單株抗體利妥昔單抗（Rituxan），而形成組合療法 R-CHOP、hyperCVAD-R、及 R-FCM。其他提案包括任何前述療法與幹細胞移植或使用 ICE（異環磷醯胺，卡鉑定，依妥普賽）之治療的併合。治療外膜細胞淋巴瘤之其他提案包括免疫療法，諸如，使用單株抗體，如利妥昔單抗（Rituxan）。利妥昔單抗可用於治療緩慢型 B 細胞癌症，包括：邊緣區淋巴瘤、WM、CLL 及小淋巴球性白血病。經改良的提案有放射免疫療法，其中，單株抗體係與放射性同位素粒子併合，諸如，碘-131 托西莫單抗（Bexxar[®]）及釷-90 替伊莫單抗（Zevalin[®]）。於另外的例子中，Bexxar[®]係用於與 CHOP 進行的接續性治療。另外的免疫療法例子包括使用癌症疫苗，其係基於個體患者腫瘤之遺傳結構（genetic makeup）。淋巴瘤疫苗例子為 GTOP-99（MyVax[®]）。治療外膜細胞淋巴瘤之又其他的提案包括搭配高劑量化學療法之自體幹細胞移植，或是供治療外膜細胞淋巴瘤之又其

他提案包括投藥蛋白酶體抑制劑，諸如，Velcade®（硼替佐米或 PS-341）、或是抗血管新生藥劑，諸如，沙利竇邁，尤指與 Rituxan 的組合。另外的治療提案係投藥會造成 Bcl-2 蛋白質降解且增加癌症細胞對於化學療法之敏感性的藥物，諸如，奧利美生（oblimersen）（Genasense）連同其他化學治療劑的組合。另外的治療提案包括 mTOR 抑制劑的投藥，其可造成生長細胞的抑制且甚至造成細胞死亡；非受限的例子為西羅莫司（Temsirolimus）（CCI-779），以及西羅莫司與 Rituxan®、Velcade®或其他化學治療劑的組合。

其他近年來的 MCL 治療法已被揭示出來了（*Nature Reviews*; Jares, P. 2007）。如是例子包括有：夫拉平度（Flavopiridol）、PD0332991、R-羅可韋提尼（R-roscovitine）（Selicilib，CYC202）、苯乙烯基砒（Styryl sulphones）、奧巴克拉（Obatoclax）（GX15-070）、TRAIL、抗 TRAIL DR4 及 DR5 抗體、西羅莫司（CCI-779）、依維莫司（Everolimus）（RAD001）、BMS-345541、薑黃素（Curcumin）、伏立諾他（Vorinostat）（SAHA）、沙利竇邁、來那竇邁（lenalidomide）（Revlimid®, CC-5013）、以及格爾德黴素（Geldanamycin）（17-AAG）。

用於治療瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）之其他治療藥劑的例子包括：哌立福新（perifosine）、硼替佐米（Velcade®）、利妥昔單抗、檸檬酸昔那芬（sildenafil

citrate) (Viagra[®])、CC-5103、沙利竇邁、依帕珠單抗 (hLL2-抗 CD22 擬人化抗體)、辛伐他汀 (simvastatin)、英札陶林 (enzastaurin)、坎帕司-1H (campath-1H)、地塞米松、DT PACE、奧利美生、抗腫瘤物質 A10 (antineoplaston A10)、抗腫瘤物質 AS2-1 (antineoplaston AS2-1)、阿來組單抗 (alemtuzumab)、貝他阿來辛 (beta alethine)、環磷醯胺、鹽酸阿黴素 (doxorubicin hydrochloride)、強體松、硫酸長春新鹼、氟達拉賓、非格司亭 (filgrastim)、黴法蘭 (melphalan)、重組干擾素 α 、雙氯乙基亞硝脲 (carmustine)、順鉑、環磷醯胺、阿拉伯糖基胞嘧啶、依妥普賽、黴法蘭、尾海兔素 10 (dolastatin 10)、銦 In 111 單株抗體 MN-14、鉕 Y 90 人類化依帕珠單抗、抗胸腺細胞球蛋白、硫酸布他卡因 (busulfan)、環孢靈素、胺甲喋呤、山喜多 (mycophenolate mofetil)、治療性同種異體淋巴細胞、鉕 Y 90 替伊莫單抗、西羅莫司 (sirolimus)、他克莫司 (tacrolimus)、卡鉑定、沙奧特帕 (thiotepa)、汰癌勝 (paclitaxel)、阿地白血球殺菌素 (aldesleukin)、重組干擾素 α 、歐洲紫杉醇 (docetaxel)、依弗醯胺 (ifosfamide)、美斯那 (mesna)、重組介白素-12、重組介白素-11、Bcl-2 族蛋白質抑制劑 ABT-263、地尼介白素 (denileukin diftitox)、坦螺旋黴素 (tanespimycin)、依維莫司 (everolimus)、培非格司亭 (pegfilgrastim)、伏立諾他 (vorinostat)、阿伏昔地 (alvocidib)、重組

flt3 配體、重組人類血小板生成素、淋巴激素活化的殺手細胞、阿米福汀三水合物 (amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼 (aminocamptothecin)、鹽酸愛萊諾迪肯 (irinotecan hydrochloride)、乙酸卡泊芬淨 (caspofungin acetate)、氯伐拉賓 (clofarabine)、紅血球生成素 α (epoetin alfa)、奈拉賓 (nelarabine)、噴司他汀 (pentostatin)、沙格司亭 (sargramostim)、二酒石酸溫諾平 (vinorelbine ditartrate)、WT-1 類似物肽疫苗、WT1 126-134 肽疫苗、芬提尼得 (fenretinide)、易殺平 (ixabepilone)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、單株抗體 CD19、單株抗體 CD20、 Ω -3 脂肪酸、鹽酸雙羥蔥醌、乙酸奧曲汰 (octreotide acetate)、托西莫單抗及碘 I-131 托西莫單抗、莫特沙芬釷 (motexafin gadolinium)、三氧化二砷 (arsenic trioxide)、替吡法呢 (tipifarnib)、自體人類腫瘤衍生的 HSPPC-96、維妥珠單抗 (veltuzumab)、苔蘚蟲素 1、以及鹽酸聚乙二醇化微脂體阿黴素、以及彼等之任何組合。

用於治療 WM 之治療程序包括：末梢血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體療法、生物療法、酵素抑制劑療法、全身照射、幹細胞的灌注、以幹細胞支持的骨髓剝除、活體外治療的末梢血幹細胞移植、臍帶血移植、免疫效素技術、藥理學研究、低 LET 鈷-60 γ 射線療法、博來黴素 (bleomycin)、傳統外科手術、放射療法、以及非骨髓破壞式同種異體造血幹細胞移

植。

用於治療瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）之藥物療法（*Blood* 2005 Abramson, J.）的其他治療藥劑例子包括：環磷醯胺、阿黴素、長春新鹼、強體松、抗 CD-20 單株抗體、依妥普賽、博來黴素、多種列於供登斯特隆巨球蛋白血症所用的藥劑、以及彼等之任何組合，諸如，ICE 及 R-ICE。

用於治療慢性淋巴球性白血病（CLL）（*Spectrum*, 2006, Fernandes, D.）之其他治療藥劑的例子包括：氯芥苯丁酸（Leukeran）、環磷醯胺（Cyloxan, Endoxan, Endoxana, Cyclostin）、氟達拉賓（Fludara）、噴司他汀〔Pentstatin〕（Nipent）、克拉曲賓〔Cladribine〕（Leustarin）、阿黴素（Adriamycin[®], Adriblastine）、長春新鹼（Oncovin）、強體松、去氫皮質醇、阿來組單抗（Campath, MabCampath）、多種列於供登斯特隆巨球蛋白血症所用的藥劑、以及組合化學療法及化學免疫療法，包括常用的組合方案：CVP（環磷醯胺，長春新鹼，強體松）；R-CVP（利妥昔單抗-CVP）；ICE（異環磷醯胺，卡鉑定，依妥普賽）；R-ICE（利妥昔單抗-ICE）；FCR（氟達拉賓，環磷醯胺，利妥昔單抗）；及 FR（氟達拉賓，利妥昔單抗）。

於另外的態樣中，所提供的係使下列患者（例如，人類）敏化的方法：其（i）對於至少一個化學療法治療不反應，或是（ii）在以化學療法治療之後復發，或是（i）

及 (ii) 二者，其中，該方法包含：將本文所記述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥該患者。被敏化的患者係指對於包含投藥本文所記述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）的治療有反應者，或是對於如是之治療未發展出抗性者。

於另外的態樣中，本文所提供的係供治療患有癌症及合併症之患者（例如，人類）的方法，其中該治療亦可有效治療合併症。癌症之「合併症」係指與癌症同時發生的疾病。

於某些體系中，本文所提供的係供治療患有慢性淋巴球性白血病（CLL）及合併症之患者（例如，人類）的方法，其中該治療亦可有效治療合併症。許多患有 CLL 的患者有一或多種其他疾病，例如，影響下列系統的疾病：血壓系統；血管及心臟系統；內分泌及代謝系統；生殖泌尿道系統；肌肉骨骼系統；呼吸系統；神經系統；上及下胃腸道系統；精神系統；耳、鼻及喉嚨系統；腎臟系統；或肝臟系統。CLL 之特定病態包括（但不侷限於）：一或多種癌症（例如，乳癌、頭及頸部癌、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏 T 細胞淋巴瘤、攝護腺癌、結腸癌、小腸癌、婦科及尿道癌）、高血壓、高脂血症、冠狀動脈疾病、末梢血管疾病、心肌病、心臟瓣膜疾病、心房震顫、腦血管病（例如，暫時性腦缺血發作、中風）、慢性阻塞性肺疾病、關節疾病、消化性潰瘍、發炎性腸病、精神疾患、甲狀腺病、良性攝護腺肥大、糖尿病、及骨關節炎

(Satram-Hoang et al., *Journal of Cancer Therapy*, 2013; 4:1321-1329; Thurmes et al., *Leukemia & Lymphoma*, 2008; 49 (1) :49-56) 。

於某些體系中，所提供的是治療患者（例如，人類）之 CLL 的合併症的方法，其中，該方法包含將本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥給該患者。於某些體系中，該合併症係選自：一或多種癌症（例如，乳癌、頭及頸部癌、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏 T 細胞淋巴瘤、攝護腺癌、結腸癌、小腸癌、婦科及尿道癌）、高血壓、高脂血症、冠狀動脈疾病、末梢血管疾病、心肌病、心臟瓣膜疾病、心房震顫、腦血管病（例如，暫時性腦缺血發作、中風）、慢性阻塞性肺疾病、關節疾病、消化性潰瘍、發炎性腸病、精神疾患、甲狀腺病、良性攝護腺肥大、糖尿病、及骨關節炎。

單一藥物療法及合併療法

所提供的係治療的方法，其中，將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）係投藥給患者（例如，人類），讓式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，雙甲烷磺酸鹽）或其水合物乃投藥給該患者的唯一治療藥劑。亦提供了下列治療方法：本文所記述之投藥給患者（例如，人類）的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）係與一或多個其他治療藥劑或其他療法併合投予患者（例如，人類）。單一藥物療法及併合療法係

擬用於且經記述係用於本文所詳述的方法，諸如，供治療本文具體敘述之任何疾病或病況的方法，以及用於本文具體說明之任何患者。

單一藥物療法

於某些體系中，供治療癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的方法包含：將本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥給有所需的患者，其中該患者未進行使用另外的藥劑或程序之相同疾病的療法。

於本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）係作為單一藥物法投藥給經診斷出或被懷疑有癌症之患者的某些體系中，該患者可為人類，其（i）對於至少一個抗癌療法不反應，或是（ii）在以至少一個抗癌療法治療之後復發，或是（i）及（ii）二者。於某些體系中，該患者係對於至少二個、至少三個、或至少四個抗癌療法（包括，例如，標準或實驗性化學療法）不反應。例如，於某些體系中，患者可為人類，其（i）對於使用抗 CD20 抗體、烷化劑（例如，普癌汰〔bendamustine〕）、嘌呤類似物（例如，氟達拉賓）、蔥環抗生素、或是彼等之任何組合療法不反應；（ii）在用抗 CD20 抗體、烷化劑（例如，普癌汰〔bendamustine〕）、嘌呤類似物（例如，氟達拉賓）、蔥環抗生素、或是彼等之任何組合治療後復發，或是（i）

及 (ii) 二者。

如前文所述地對於至少一個抗癌療法不反應及 / 或在用至少一個抗癌療法治療後復發的人類患者可已進行一或多個先前治療。於某些體系中，在使用本文所敘述之方法進行治療之前（例如，在本文中敘述為單一藥物療法之使用藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投藥之前），如是患者已進行了一、二、三、或四、或是至少一個、至少二個、至少三個、至少四個、或是至少五個、或是一至十個、一至九個、一至八個、一至七個、一至六個、一至五個、或一至四個抗癌療法。

理應瞭解到，當患者（例如，人類）係以式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽類治療時（單一藥物療法），該患者以可進行一或多個非抗癌療法之其他療法。

於某些體系中，所提供的是治療已經診斷出患有癌症（例如，CLL）之患者（例如，人類）的癌症合併症（包含但不限於 CLL）的方法，其中，該方法包含：將治療合併症的療法連同本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）投用於患者。於某些體系中，該合併症係選自：一或多種其他癌症（例如，乳癌、頭及頸部癌、肺癌、黑色素瘤、非霍奇金氏 T 細胞淋巴瘤、攝護腺癌、結腸癌、小腸癌、婦科及尿道癌）、高血壓、高脂血症、冠狀動脈疾病、末梢血管疾病、心肌病、心臟瓣膜疾病、心房震顫、腦血管病（例如，暫時性腦缺血發作、中風）、慢性阻塞性肺疾病、關節疾病、消化性潰瘍、發炎

性腸病、精神疾患、甲狀腺病、良性攝護腺肥大、糖尿病、及骨關節炎。

合併療法

於某些體系中，治療癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的方法包含：將本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式），連同一或多個可用於治療癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的其他療法（例如，一或多個其他治療劑）投用給有所需的患者（例如，人類）。

於某些體系中，治療癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的方法包含：將本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式），連同一或多個可用於治療癌症、過敏性疾患及 / 或自體免疫及 / 或發炎疾病、及 / 或急性發炎反應的第二種活性劑投藥給有所需的患者。例如，該第二種藥劑可為抗發炎藥劑。使用第二種活性劑的治療可在使用本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）的治療之前、同時、或之後。於某些體系中，本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）係與呈單位劑量形式之另外的活性劑併合。

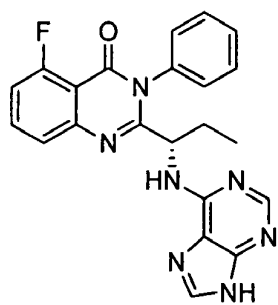
本文亦提供了下列治療方法：其中本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）係與一或多

個附加療法（包括一或多個前述抗癌療法）併合投用給已經診斷出或被懷疑有癌症的患者（例如，人類）。因此，於某些體系中，治療有所需之患者（例如，人類）之癌症的方法包含：將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）連同一或多個可用於治療癌症的其他療法，投用給患者。該一或多個其他療法可包含一或多個治療藥劑的投藥。

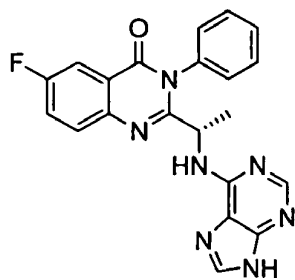
於一態樣中，所提供的係治療有所需之人類的癌症的方法，其包含將本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）、以及其他治療藥劑投藥給該人類。於任何前述體系中，癌症的治療可包括，例如，白血病、淋巴瘤及實性細胞瘤的治療。

該附加治療藥劑可為一或多個藥劑。於某些體系中，該一或多個附加治療藥劑可為磷脂酸肌醇 3-激酶（PI3K）抑制劑，包括，例如，化合物 A、B、C 及 D，彼等之結構提供於下文。

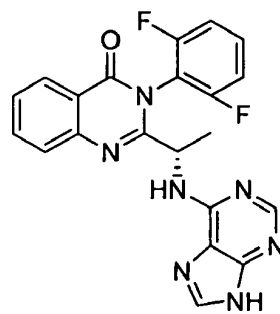
化合物 A



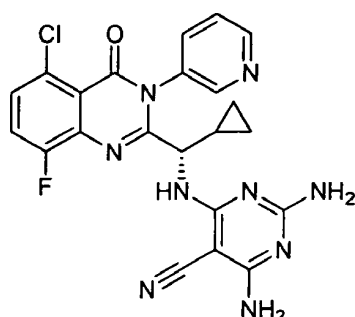
化合物 B



化合物 C



化合物 D



於其他的體系中，該一或個附加治療藥劑可為類離胺醯氧化酶 2 (LOXL2) 的抑制劑或結合至 LOXL2 的物質，包括，例如，帶有針對人類 LOXL2 之免疫球蛋白 IgG4 同型的人類化單株抗體 (mAb)。於又其他的體系中，該一或多個附加的治療藥劑可為細胞凋亡訊息調控激酶 (ASK-1) 或結合至 ASK-1 的物質。於又其他的體系中，該一或多個附加治療藥劑可為詹納斯氏激酶 (Janus kinase) (諸如 JAK1 或 JAK2) 的抑制劑，或結合至詹納斯氏激酶 (Janus kinase) (諸如 JAK1 或 JAK2) 的物質。於一體系中，該一或多個附加的治療藥劑係莫美替尼 (momelotinib)。於其他的體系中，該一或多個附加的治療藥劑可為布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK) 抑制劑。於又其他的體系中，該一或多個附加的治療藥劑可為 B 細胞淋巴瘤 (BCL) 抑制劑。於某些變體中，該 BCL 抑制劑係 BCL-2 抑制劑。於一變體中，該 BCL 抑制劑係 ABT-199。

於又其他的體系中，該一或多個附加的治療藥劑可為：氟達拉賓、利妥昔單抗、歐必努單抗、烷化劑、阿來

組單抗以及其他化學療法治療，諸如，CHOP（環磷醯胺，阿黴素，長春新鹼，強體松）；R-CHOP（利妥昔單抗-CHOP）；hyperCVAD（多次環磷醯胺，長春新鹼，阿黴素，地塞米松、胺甲喋呤、阿拉伯糖基胞嘧啶）；R-hyperCVAD（利妥昔單抗-hyperCVAD）；FCM（氟達拉賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌）；R-FCM（利妥昔單抗，氟達拉賓，環磷醯胺，雙羥蔥醌）；硼替佐米及利妥昔單抗；西羅莫司及利妥昔單抗；西羅莫司及萬科（Velcade[®]）；碘-131 托西莫單抗（Bexxar[®]）及 CHOP；CVP（環磷醯胺，長春新鹼，強體松）；R-CVP（利妥昔單抗-CVP）；ICE（異環磷醯胺，卡鉑定，依妥普賽）；R-ICE（利妥昔單抗-ICE）；FCR（氟達拉賓，環磷醯胺，利妥昔單抗）；FR（氟達拉賓，利妥昔單抗）；以及 D.T.PACE（地塞米松，沙利寶邁，順鉑，阿德力黴素〔Adriamycin[®]〕，環磷醯胺，依妥普賽）。

於其他的體系中，該一或多個附加的治療藥劑可為長春花生物鹼類。於一變體中，該長春花生物鹼係選自：長春新鹼、長春鹼、長春地辛（vindesine）、溫諾平、去氧長春胺醇（desoxyvincaminol）、長春胺醇（vincaminol）、長春布寧（vinburnine）、長春蔓晶（vincamajine）、及長春內日啖（vineridine）、以及彼等之藥學上可接受的鹽類。於某些變體中，至少一個長春花生物鹼係選自：長春新鹼、長春鹼、長春地辛、溫諾平、去氧長春胺醇、長春胺醇、長春布寧、長春蔓晶、及長春內日啖以及彼等之

藥學上可接受的鹽類。於某些變體中，該長春花生物鹼係選自：長春新鹼、長春鹼、長春地辛、及溫諾平、以及彼等之藥學上可接受的鹽類。於其他的變體中，該長春花生物鹼係選自：長春新鹼及長春鹼、以及彼等之藥學上可接受的鹽類。於一變體中，該長春花生物鹼係長春新鹼及其藥學上可接受的鹽類。於另外的變體中，該長春花生物鹼係長春鹼及其藥學上可接受的鹽類。因此，於一態樣中，所提供的係治療有所需之人類的癌症的方法，其包含將本文所敘述的藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）；以及長春花生物鹼或其藥學上可接受的鹽類投藥給人類。

於其他的體系中，該一或多個附加療法可為適於治療白血病（包括，例如，慢性淋巴球性白血病（CLL）、急性淋巴球性白血病（ALL）、及 / 或急性骨髓性白血病（AML）的任何單一藥物療法或併合療法。

於其他體系中，該一或多個附加治療藥劑可為抗發炎藥劑。使用該一或多個附加治療藥劑的治療可在使用本文所敘述之藥學組成物的治療之前、同時、或之後。於某些體系中，本文所敘述的藥學組成物係與另外的治療藥劑併合於單一劑量形式內。可用於與本文所敘述之至少一個化學實體併合的適當抗腫瘤治療劑包括（但不侷限於）：化學治療藥劑，例如，絲裂黴素 C、卡鉑定、紫杉醇、順鉑、汰癌勝、依妥普賽、阿黴素、或是包含至少一個前述化學治療藥劑的組合。放射治療抗腫瘤藥劑亦可單獨使用

或與化學治療藥劑併用。

本文所敘述的藥學組成物可用作為化學敏化劑，且因此可與其他化學治療藥物（尤指會誘發細胞凋亡的藥物）併用。

本文亦提供了增加癌細胞對於化學療法之敏感性的方法，其包含：將化學治療藥劑連同本文所敘述的藥學組成物，以足以增加癌細胞對於該化學治療藥劑之敏感性的量，投藥給正在進行化學療法的患者（例如，人類）。可與本文所敘述之化學實體併用之其他化學治療藥物的例子包括：拓樸異構酶 I 抑制劑〔喜樹鹼或癌康定（topotecan）〕、拓樸異構酶 II 抑制劑（例如，紅比黴素（daunomycin）及依妥普賽）、烷化劑（例如，環磷醯胺、黴法蘭及 BCNU）、微管蛋白導向藥劑（tubulin directed agents）（例如，紫杉醇及長春鹼）、以及生物藥劑（例如，抗體，諸如，抗 CD20 抗體、IDEC 8、免疫毒素、及細胞激素）。

於某些體系中，本文所敘述的藥學組成物係與 Rituxan[®]（利妥昔單抗）或是其他藉由選擇性耗盡 CD20+ B 細胞而作用之藥劑併用。

本文包括了本文所敘述之藥學組成物係與抗發炎劑併合投藥的治療方法。抗發炎劑包括（但不侷限於）：NSAIDs、非特異性及 COX-2 特異性的環氧合酶抑制劑、金化合物、皮質類固醇、胺甲喋呤、腫瘤壞死因子（TNF）受體拮抗劑、免疫抑制劑及胺甲喋呤。NSAIDs

的例子包括（但不侷限於）：伊布洛芬（ibuprofen）、氟白普洛芬（flurbiprofen）、那普洛辛及那普洛辛鈉（naproxen and naproxen sodium）、待克菲納（diclofenac）、待克菲納鈉與米索前列醇（misoprostol）的組合、舒林達酸（sulindac）、奧沙普秦（oxaprozin）、二氟尼索（diflunisal）、匹洛西卡（piroxicam）、引朵美沙辛（indomethacin）、艾特多雷（etodolac）、芬普洛芬鈣（fenoprofen calcium）、凱妥普洛芬（ketoprofen）、那別敏痛鈉（sodium nabumetone）、沙拉淨（sulfasalazine）、妥美丁鈉（tolmetin sodium）、及羥氯喹（hydroxychloroquine）。NSAIDs 的例子亦包括 COX-2 特異性抑制劑（亦即，抑制 COX-2 的 IC_{50} 較對於 COX-1 之 IC_{50} 至少低 50 倍的化合物），諸如，塞來可西伯（celecoxib）、伐地可西伯（valdecoxib）、羅美可西伯（lumiracoxib）、艾托可西伯（etoricoxib）及 / 或洛非可西伯（rofecoxib）。

於進一步的體系中，該抗發炎劑係水楊酸鹽。水楊酸鹽包括（但不侷限於）：乙醯基水楊酸或阿斯匹靈、水楊酸鈉、及水楊酸膽鹼及水楊酸鎂。該抗發炎劑亦可為皮質類固醇。例如，該皮質類固醇可選自：可體松、地塞米松、甲基去氫皮質醇、去氫皮質醇、去氫皮質醇磷酸鈉、以及強體松。於某些體系中，該抗發炎治療藥劑係金化合物，諸如，硫蘋果酸金鈉或金諾芬（auranofin）。於某些體系中，該抗發炎劑係代謝抑制劑，諸如，二氫葉酸環原酶抑制劑，諸如，胺甲喋呤；或是二氫乳清酸去氫酶抑制

劑，諸如，來氟米特（leflunomide）。

於某些體系中，所使用的組合係其中之至少一個抗發炎化合物為抗 C5 單株抗體（諸如，艾庫組單抗（eculizumab）或沛塞組單抗（pexelizumab））；TNF 拮抗劑（諸如，依那西普（etanercept））；或是英夫利昔單抗（infliximab）（其乃抗 TNF α 單株抗體）者。

於某些體系中，所採用的組合係其中之至少一個治療藥劑為免疫抑制化合物（諸如，胺甲喋呤、來氟米特、環孢靈素、他克莫司、硫唑嘌呤（azathioprine）、或是山喜多）者。

應瞭解到，可使用前文所述之附加治療藥劑的任何組合，正如各個及每個組合係個別列出的。例如，於某些體系中，該附加的治療藥劑包括 PI3K 抑制劑及 LOXL2 抑制劑。

套組

本文亦提供了包含本文所敘述之藥學組成物（包括，例如，片劑及單位劑量形式）的套組。

於一態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物，以及藥學載體。於某些態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽，以及藥學載體。於一態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽，以及藥學載體。於某些態

樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含式 IA 或 IB 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物，以及藥學載體。於其他態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含式 IA 或 IB 化合物之水合物、甲烷磺酸鹽，以及藥學載體。於一態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含多晶型形式 3，以及藥學載體。於另外的態樣中，提供了包含藥學組成物的套組，其包含多晶型形式 7，以及藥學載體。

於一變體中，該甲烷磺酸鹽係式 IA 之雙甲烷磺酸鹽。於一特定的變體中，該甲烷磺酸鹽係式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的形式 3、式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的形式 7、或彼等之混合物。如本文所敘述地，形式 3 及形式 7 係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的多晶型形式。例如，形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

於一態樣中，該組套包含用於治療癌症或發炎病況的指示說明。於一特定變體中，該指示說明係針對藥學組成用於治療癌症（包括，例如，白血併或淋巴瘤）的用途。於某些體系中，該癌症係：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴

瘤、B 細胞淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、淋巴漿細胞淋巴瘤（LPL）、以及邊緣區淋巴瘤（MZL）。於某些體系中，該癌症係：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、以及瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。於一體系中，該癌症係 T 細胞急性淋巴母細胞性白血病（T-ALL）、或 B 細胞急性淋巴母細胞性白血病（B-ALL）。於某些體系中，該癌症係 MCL、DLBCL、iNHL、FL、MZL、LPL、SLL、或 WM。於其他體系中，該癌症係 CLL、MCL、DLBCL、iNHL（包括，例如，非 FL iNHL）、或 FL。

該非霍奇金氏淋巴瘤涵蓋緩慢型 B 細胞疾病，包括：例如，濾泡淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症、以及邊緣區淋巴瘤；還有侵襲性淋巴瘤，包括：例如，伯基特式淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、以及外膜細胞淋巴瘤（MCL）。於一體系中，該癌症係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。於另外的體系中，該癌症係非 FL iNHL。

於特定的變體中，該說明指示係針對於藥學組成物用於治療自體免疫疾病的用途。自體免疫疾病之某些體系包括：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

本揭示內容所提供之任何藥學組成物皆可用於套組，正如同各個及每個組成物係特定且個別地列出用於套組。例如，於一體系中，套組可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於另外的體系中，套組可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於又另外的體系中，組套可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於又另外的體系中，組套可包含：a) 約 34 重量%多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。

製品

本文提供了包含容器的製品，該容器內含有藥學組成

物，其包含了式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽、雙甲烷磺酸鹽、或彼等之組合）以及至少一種藥學上可接受的聚合物。該製品可為瓶子、小玻璃瓶、安瓿、單次使用的拋棄式塗藥器等等，含有本揭示內容所提供之藥學組成物。該容器可由各種材質形成，諸如，玻璃或塑膠，且於一態樣中，在容器上或伴隨著容器有標籤指示說明用於治療癌症或發炎病況的用途。

於一態樣中，所提供的係包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物之製品。於某些態樣中，所提供的係包含式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽之製品。於一態樣中，所提供的係包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽之製品。於某些態樣中，所提供的係包含式 IA 或 IB 之甲烷磺酸鹽或其水合物之製品。於其他態樣中，所提供的係包含式 IA 或 IB 之水合物、甲烷磺酸鹽的製品。於一態樣中，所提供的係包含多晶型形式 3 之製品。於一態樣中，所提供的係包含多晶型形式 7 之製品。於任何前述體系中，該製品可進一步包含標籤，其含有該甲烷磺酸鹽之用途的指示說明。

亦提供了藥學組成物之單位劑量形式，其包含式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）以及至少一種藥學上可接受之聚合物。於一態樣中，所提供的係包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物的單位劑量。於某些態樣中，所提供的係包含式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽的單位劑量。於一態樣中，所

提供的係包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的單位劑量。於某些態樣中，所提供的係包含式 IA 或 IB 之甲烷磺酸鹽或其水合物的單位劑量。於其他態樣中，所提供的係包含式 IA 或 IB 之水合物、甲烷磺酸鹽或其水合物的單位劑量。於一態樣中，所提供的係包含多晶型形式 3 的單位劑量。於一態樣中，所提供的係包含多晶型形式 7 的單位劑量。於任何前述體系中，該單位劑量係片劑。

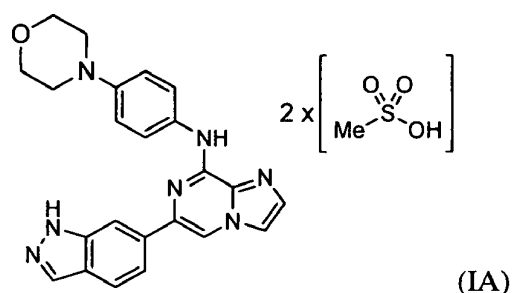
提供於本揭示內容之任何藥學組成物可用於製品，正如同各個及每個組成物係特定且個別地列出用於製品。例如，於一體系中，製品可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之甲烷磺酸鹽（包括，例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽）；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於另外的體系中，製品可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於又另外的體系中，製品可包含：a) 約 34 重量%式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。於又另外的體系中，製品可包含：a) 約 34 重量%多晶型形式 3、多晶型形式 7、或彼等之組合；b) 約 15 重量%HPMC；c) 約 22 重量%甘露糖醇；d) 約 10 重量%交聯

聚維酮；及 e) 約 1 重量%至約 3 重量%泊洛沙姆。

列舉體系

下文之列舉體系代表本發明之某些態樣。

- 1 一種藥學組成物，其包含式 IA 之雙甲烷磺酸鹽



以及至少一種藥學上可接受的聚合物。

2. 如體系 1 之藥學組成物，其中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係調合為片劑。
3. 如體系 2 之藥學組成物，其中，式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係調合固體分散體片劑。
4. 如體系 3 之藥學組成物，其中，該固體分散體片劑係噴霧乾燥固體分散體片劑。
5. 如體系 3 或 4 之藥學組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物形成聚合物基質。
6. 如體系 5 之藥學組成物，其中，該式 IA 之雙甲烷磺酸鹽係分散於聚合物基質內。
7. 如體系 2 之藥學組成物，其中，該片劑係乾式造粒片劑。
8. 如體系 7 之藥學組成物，其中，該式 IA 之雙甲烷磺

酸鹽係形式 3 多晶型，具有包含在 13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ$) 的 X 射線繞射圖式。

9. 如體系 1 至 8 中任一體系之藥學組成物，其中，該至少一種藥學上可接受聚合物中有一者為沉澱抑制劑。

10. 如體系 1 至 8 中任一體系之藥學組成物，其中，該至少一種藥學上可接受聚合物中有一者為羥丙基甲基纖維素。

11. 如體系 1 至 10 中任一體系之藥學組成物，其還包含了至少一種稀釋劑。

12. 如體系 11 之藥學組成物，其中，該至少一種稀釋劑中有一者為甘露糖醇。

13. 如體系 1 至 12 中任一體系之藥學組成物，其還包含了交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素中之任一者或多者。

14. 一種單位劑量形式，其包含體系 1 至 13 中任一體系的藥學組成物。

15. 如體系 14 之單位劑量形式，其中，該單位劑量形式係片劑。

16. 一種製品，其包含體系 1 至 13 中任一體系的藥學組成物、或是體系 14 或 15 之單位劑量形式。

17. 一種治療有所需之患者的病況的方法，其包含將治療有效量之體系 1 至 13 中任一體系之藥學組成物或治療有效量之體系 14 或 15 之單位劑量形式，投藥給該患者，其中該病況係選自癌症及自體免疫疾病。

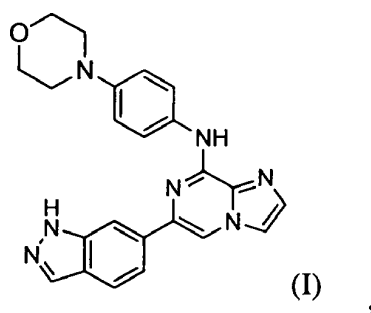
18. 如體系 17 之方法，其中，該患者係人類。

19. 如體系 17 或 18 之方法，其中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、以及瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

20. 如體系 17 或 18 之方法，其中，該病況係選自：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

21. 一種組成物，其包含：

（i）式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



或其水合物，以及

（ii）至少一種藥學上可接受的載體。

22. 如體系 21 之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

23. 如體系 21 或 22 之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係

多晶型，具有包含在 7.7、12.9、17.7、及 18.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

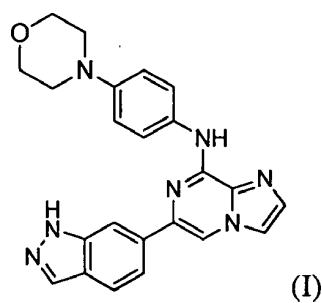
24. 如體系 23 之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係多晶型，具有包含在 13.8、16.9、22.9、及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

25. 如體系 21 之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係多晶型，其特徵為具有下列由晶體 X 射線晶體學所測定之尺寸的單位晶胞： $a=8.7831(6)\text{ \AA}$ ； $b=11.8484(8)\text{ \AA}$ ； $c=14.2485(10)\text{ \AA}$ ； $\alpha=98.108(6)^\circ$ ； $\beta=100.955(6)^\circ$ ；及 $\gamma=98.861(6)^\circ$ 。

26. 如體系 21 至 25 中任一體系之組成物，其還包含了甲烷磺酸。

27. 一種組成物，其包含：

(i) 式 I 化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸、或其陰離子；以及

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體。

28. 如體系 27 之組成物，其中，甲烷磺酸或其陰離子及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比出現於組成物中：2：1

至 3 : 1 之間、2 : 1 至 2.7 : 1 之間、或 2.1 : 1 至 2.5 : 1 之間、或 2.2 : 1 至 2.4 : 1 之間、或約 2.3 : 1、或約 2.4 : 1。

29. 如體系 21 至 28 中任一體系之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的載體係至少一種藥學上可接受的聚合物。

30. 如體系 29 之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

31. 如體系 29 之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的載體係非離子性的。

32. 如體系 29 之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、普維酮、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

33. 如體系 32 之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的載體係羥丙基甲基纖維素。

34. 如體系 29 至 33 之體系中任一體系之組成物，其中，該組成物包含由至少一種藥學上可接受的聚合物可得到的聚合物基質。

35. 如體系 34 之組成物，其中，式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

36. 如體系 21 至 35 中任一體系之組成物，其還包含了水。

37. 如體系 21、22 及 26 至 36 中任一體系之組成物，其中，該組成物係供噴霧乾燥的原料液。

38. 如體系 21、22 及 26 至 35 中任一體系之組成物，其中，該組成物係噴霧乾燥粉末。

39. 如體系 38 之組成物，其中，該粉末係非晶狀的。

40. 如體系 38 或 39 之組成物，其中，該粒子的特徵在於：具有包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

41. 如體系 21 至 25 及 38 至 40 中任一體系之組成物，其中，該組成物係片劑。

42. 如體系 41 之組成物，其還包含了至少一種稀釋劑、黏結劑、崩散劑、界面活性劑、滑動劑、或潤滑劑、或是彼等之任何組合。

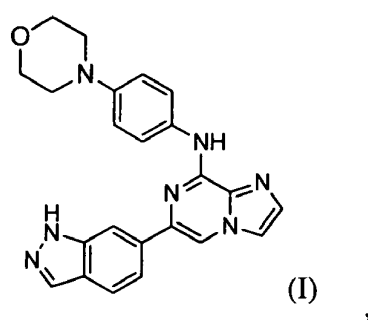
43. 如體系 42 之組成物，其中，該至少一種稀釋劑中有一者為甘露糖醇。

44. 如體系 41 至 43 中任一體系之組成物，其還包含了交聯聚維酮、泊洛沙姆、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及微晶纖維素中的任一者或多者。

45. 一種製造片劑的方法，其包含：

a) 由原料液形成噴霧乾燥粉末，其中，該原料液包含：

(i) 式 I 之化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸、或其陰離子；

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體；及

(iv) 水；以及

b) 將該噴霧乾燥粉末及至少一種其他的藥學上可接受載體乾式粒化形成粒化物；以及

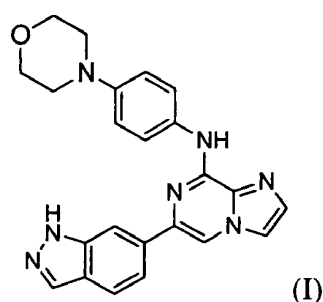
c) 將該粒化物壓縮形成片劑。

46. 如體系 45 之方法，其中，甲烷磺酸或其陰離子、以及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比出現於原料液中：2：1 至 3：1 之間、2：1 至 2.7：1 之間、或是 2.1：1 至 2.5：1 之間、或是 2.2：1 至 2.4：1 之間、或是約 2.3：1、或約 2.4：1。

47. 一種製造片劑的方法，其包含：

a) 乾式粒化下列：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



或其水合物，及

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體，

而形成粒化物；且

b) 將該粒化物壓縮形成片劑。

48. 一種根據體系 44 至 47 中任一體系之方法所製造的片劑。

49. 一種單位劑量形式，其包含體系 21 至 35 及 38 至 44 中任一體系之組成物、或體系 48 之片劑。

50. 一種製品，其包含體系 21 至 35 及 38 至 44 中任一體系之組成物、或是體系 48 之片劑、或是體系 49 之單位劑量形式。

51. 一種治療需要之人類的病況的方法，其包含將治療有效量之體系 21 至 35 及 38 至 44 中任一體系之藥學組成物、或治療有效量之體系 48 之片劑、或治療有效量之體系 49 之單位劑量形式，投藥給該人類，其中該病況係選自癌症及自體免疫疾病。

52. 如體系 51 之方法，其中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、

骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、以及瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

53. 如體系 52 之方法，其中，該病況係非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

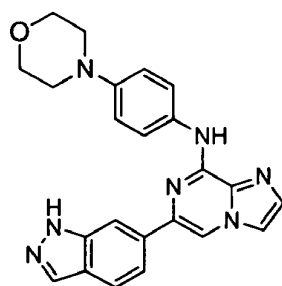
54. 如體系 53 之方法，其中，該 NHL 係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。

55. 如體系 54 之方法，其中，該 iNHL 係難治性 iNHL 或是非 FL iNHL。

56. 如體系 51 之方法，其中，該病況係選自：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

57. 一種製備供噴霧乾燥用之原料液的方法，其包含將
(i)

(A) 式 I 化合物：

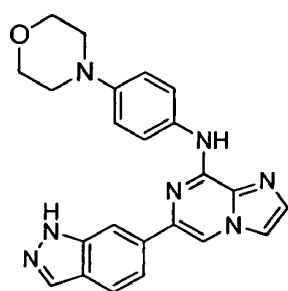


(I) ， 及

甲烷磺酸；

或是

(B) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽：



(I) , 或其水合物 ;

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體 ; 以及

(iii) 水

併合形成原料液。

58. 如體系 57 的方法，其中，該甲烷磺酸鹽或其水合物係與至少一種藥學上可接受的載體及水併合形成原料液，且其中，該方法還包含了將甲烷磺酸與原料液併合。

59. 如體系 57 或 58 之方法，其中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物。

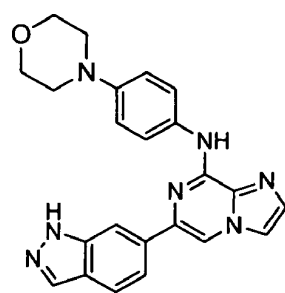
60. 如體系 59 之方法，其中，該式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或水合物係式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。

61. 如體系 60 之方法，其中，該式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

62. 一種根據體系 58 至 61 中任一體系之方法製備得的供噴霧乾燥用原料液。

63. 一種原料液，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



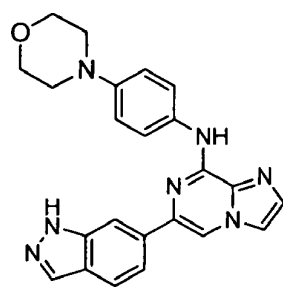
(I) , 及

(ii) 載體。

64. 如體系 63 之原料液，其還包含了甲烷磺酸。

65. 一種原料液，其包含：

(i) 式 I 化合物：



(I)

或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 載體。

66. 如體系 65 之原料液，其中，甲烷磺酸或其陰離子、以及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比出現於組成物中：2：1 至 3：1 之間、2：1 至 2.7：1 之間、或是 2.1：1 至 2.5：1 之間、或是 2.2：1 至 2.4：1 之間、或是約 2.3：1、或約 2.4：1。

67. 如體系 63 至 66 中任一體系之原料液，其中，該載體係藥學上可接受的載體。

68. 如體系 67 之原料液，其中，該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

69. 如體系 68 的原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

70. 如體系 68 的原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

71. 如體系 68 之原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、普維酮、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

72. 如體系 71 之原料液，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素。

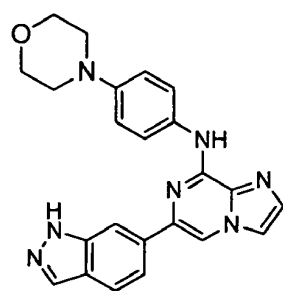
73. 如體系 68 至 72 中任一體系之原料液，其中，該組成物包含由藥學上可接受聚合物可得到的聚合物基質。

74. 如體系 73 之原料液，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

75. 如體系 63 至 74 中任一體系之原料液，其還包含了水。

76. 一種噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



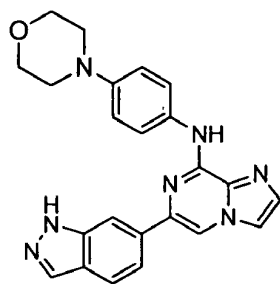
(I) , 及

(ii) 載體。

77. 如體系 76 之噴霧乾燥粉末，其還包含了甲烷磺酸。

78. 一種噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物：



(I)

或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 載體。

79. 如體系 78 之噴霧乾燥粉末，其中，甲烷磺酸或其陰離子、以及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比出現於組成物中：2：1 至 3：1 之間、2：1 至 2.7：1 之間、或是 2.1：1 至 2.5：1 之間、或是 2.2：1 至 2.4：1 之間、或是約 2.3：1、或約 2.4：1。

80. 如體系 76 至 79 中任一體系之噴霧乾燥粉末，其中，該載體係藥學上可接受的載體。

81. 如體系 80 之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

82. 如體系 80 之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

83. 如體系 80 之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

84. 如體系 80 之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮、普維酮、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

85. 如體系 84 之噴霧乾燥粉末，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素。

86. 如體系 81 至 85 中任一體系之噴霧乾燥粉末，其中，該組成物包含可由藥學上可接受聚合物可得到的聚合物基質。

87. 如體系 86 之噴霧乾燥粉末，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

88. 如體系 76 至 87 中任一體系之噴霧乾燥粉末，其中，該噴霧乾燥粉末係非晶狀的。

89. 如體系 76 至 88 中任一體系之噴霧乾燥粉末，其中，該粒子的特徵在於：具有包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

90. 一種片劑，其包含體系 76 至 89 中任一體系之噴霧乾燥粉末。

91. 一種套組，其包含體系 1 至 13、21 至 35、及 38 至 44 中任一體系之組成物；體系 48 或 90 之片劑；體系 14、15 及 49 中任一體系之單位劑量；或體系 76 至 89 中任一體系之噴霧乾燥粉末。

92. 如體系 91 之套組，其還包含了用於病況的指示說明，其中，該病況係癌症或自體免疫疾病。

93. 如體系 92 之套組，其中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、骨髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、以及瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）。

94. 如體系 92 之套組，其中，該病況係非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

95. 如體系 94 之套組，其中，該 NHL 係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。

96. 如體系 95 之套組，其中，該 iNHL 係難治性 iNHL 或非 FL iNHL。

97. 如體系 92 之套組，其中，該病況係選自：氣喘、風

濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

98. 一種製品，其包含容器，其中，該容器包含體系 1 至 13、21 至 35、及 38 至 44 中任一體系之組成物；體系 48 或 90 之片劑；體系 14、15 及 49 中任一體系之單位劑量；或體系 76 至 89 中任一體系之噴霧乾燥粉末。

99. 如體系 98 之製品，其中，該容器係瓶子、小玻璃瓶、安瓿、或塗藥器。

【圖式簡單說明】

第 1A 及 1B 圖係多晶型形式 3 的範例 X 射線粉末繞射圖式 (XRPD)。

第 1C 及 1D 圖係多晶型形式 7 的範例 XRPD 圖式。第 1D 圖的 XRPD 圖式係於 25°C 及 53%相對濕度 (RH) 下得到的。

第 2A 圖係就藉由各種加工參數所製得調合物之最終摻合物 (式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的乾式造粒片劑) 的篩選分析所得到的粒徑分佈進行比較的圖。

第 2B 圖乃描繪以各種加工參數所製備得之調合物 1 的各種摻合物的壓縮曲線的圖。

第 3 圖係描繪調合物 Fk、Fl、Fm、及 Fx 於 pH 4.5、50 mM 之含 1%CTAB 的乙酸鹽緩衝液內的溶離曲線。

第 4 圖係式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽以及使用相同之式 IA 的單水合物、雙甲烷磺酸鹽所製備得粒內摻合物、研磨顆粒、及最終調合物 1 摻合物的 XRPD 圖式。

第 5 圖係描繪式 I 之噴霧乾燥分散體、以及使用該噴霧乾燥分散體所製備得之調合物 2 的最終摻合物及片劑的 XRPD 圖式。

第 6 圖描繪式 I 化合物：HPMC 固體分散體於 40°C / 75%相對濕度（RH）下開放式儲存後的 XRPD 圖式。

第 7 圖係式 I 化合物：HPMC 固體分散體於 40°C / 75%RH 下開放式儲存後的 ^{13}C SSNMR 光譜。

第 8A 圖係比較使用各種碾壓加工參數所製備得之調合物 2 的最終摻合物（式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的固體分散體片劑）進行篩選分析所得到的粒徑分佈之圖。

第 8B 圖係描繪使用各種加工參數（包括，例如，碾壓加工參數）所製備得之各種調合物 2 摻合物的壓縮曲線的圖。

第 9 圖係比較固體分散體調合物 F1 及 F6 於 pH4.5、50 mM 乙酸鹽緩衝液（含有 1% CTAB）內之溶離曲線的圖。

第 10 圖係包含式 I 化合物併入作為固體分散體之片劑與乾燥劑一起於 40°C / 75%RH 下儲存後的 XRPD 圖式。

第 11 圖係描繪投藥調合物 Fx（包含式 IIA 之單甲烷磺酸鹽之片劑，藉由濕式造粒法併入）、調合物 1（包含式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的片劑，藉由乾式造粒法併入）、或調合物 2（包含式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的片劑，以固體分散體的形式併入）之經五肽胃泌素

及法莫替丁預治療之犬內之曝露量的圖。

第 12 圖係比較調合物 Fx、1 及 2 之間的藥物動力學變異的圖。

第 13 圖係由式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽所製得之固體分散體樣品（如實施例 C6 所製備得的）於室溫 / 75% 相對濕度（RH）下開放儲存後的 XRPD 圖式。

第 14A 圖顯示多晶型形式 3 之結晶結構的視圖，呈現出所採用之編號方案。

第 14B 圖示範多晶型形式 3 之氫鍵結相互作用。

第 14C 圖示範多晶型形式 3、甲烷磺酸鹽及水分子向下觀看結晶 α 軸的無線鏈。

第 14D 圖示範多晶型形式 3 之往結晶 b 軸之下的堆積。

【實施方式】

下面的實施例係用來例示本揭示內容的體系，且意圖不在於限制本揭示內容的範圍。習於此藝之士應可理解到，本文所揭示的技術代表施用於實施本揭示內容的技術。習於此藝之士可瞭解到，比照本揭示內容，可對於本文之實施例進行改變，而不至於背離本揭示內容的精神及範圍。

A. 通用合成法

本文所敘述之多晶型（例如，形式 3 及形式 7）可藉

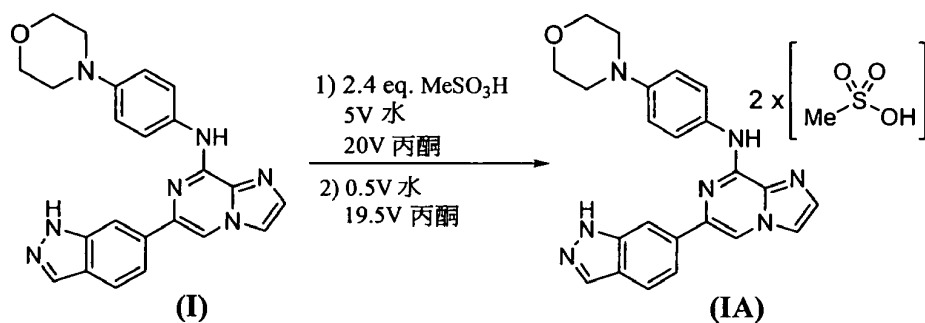
5

由技藝上已知的各種方法，諸如，X 射線粉末繞射圖式（XRPD），加以特性化。關於多晶型形式 3，範例的 XRPD 圖式係提供於第 1A 及 1B 圖中。關於多晶型形式 7，示範的 XRPD 圖式係提供於第 1C 及 1D 圖中。

在下面的實施例中，「X」一詞係指重量當量，且「V」係指體積當量。「RH」係指相對濕度。

實施例 A1：多晶型形式 3 的合成

供一般性製造式 I 化合物之各種形式的方法可見於美國專利案號 8,450,321 和 8,455,493。下面係製造多晶型形式 3 的方法，多晶型形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（且亦可記述為下列反應流程內所示之式 IA 化合物之單水合物的多晶型）。



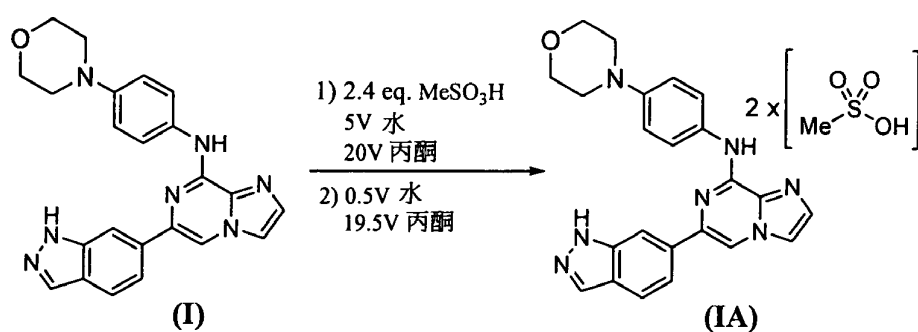
將式 I 化合物（1.0 X）添加至反應器 A 中。將甲烷磺酸（0.56 X，2.40 當量）、水（4X，4V）及丙酮（3.2X，4V）添加至反應器 B。在將反應器 A 內的溫度維持於 35°C 以下的同時，將反應器 B 的內容物添加至反應器 A。在固體溶解後，將反應器 A 的內容物轉移至反應器 B。用水（1X，1V）及丙酮（0.8X，1）淋洗反應器 A，

且轉移至反應 B。將反應器 B 的溫度調整至 19-25°C。在高速攪拌的條件下，將丙酮（11.9X，15V）添加至反應器 B。將反應器 B 的溫度調為 0-6°C 並且將反應器 B 的內容物混合 5 小時，然後進行過濾，並且用丙酮（4.0X，5V）淋洗，得到多晶型形式 7。於真空、60°C 下，將形式 7 乾燥到達到恆重為止。多晶型形式 7 之代表性 XRPD 圖式示於第 1C 及 1D 圖。

將單離出的多晶型形式 7 添加至在反應器 B 內之式 IA 化合物的多晶型形式 3 晶種（0.01X，1 莫耳%）。將丙酮（15.4X，19.5V）及水（0.5X，0.5V）添加至反應器 B 中並且於 19-25°C 下，予以混合直到多晶型 7 轉化為形式 3 為止。藉由 XRPD 或 DSC 來監測轉化反應。對反應器 B 的內容物進行過濾，用丙酮（2.4X，3V）淋洗並且於真空、60°C 下進行乾燥，直到達到恆重為止。多晶型形式 3 之代表性 XRPD 圖式示於第 1A 及 1B 圖。

實施例 A2：多晶型形式 3 之另類合成法

下面乃製造多晶型形式 3 的方法，多晶型形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型（且亦可記述為下列反應流程內所示之式 IA 化合物之單水合物的多晶型）。

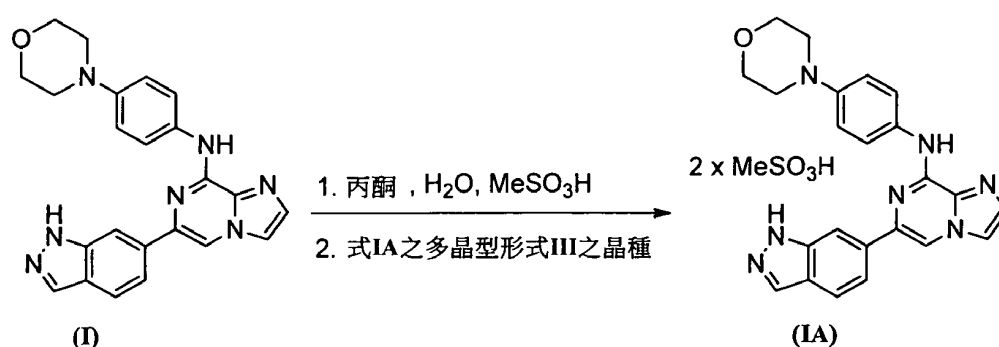


如實施例 A1 所敘述地得到多晶型形式 7。

將單離出的多晶型形式 7 添加至在反應器 B 內之式 IA 化合物的多晶型形式 3 晶種 (0.01X, 1 莫耳%)。將丙酮 (15.0X, 19.0V) 及水 (1.0X, 1.0V) 添加至反應器 B 中。將反應器 B 的內容物加熱回流 (約 55°C)，直到多晶型形式 7 轉化為形式 3 為止。藉由 XRPD 或 DSC 來監測轉化反應。反應器 B 的內容物係漿狀物，將其冷卻至 19-25°C，然後進行過濾，用丙酮 (2.4X, 3V) 淋洗並且於真空、60°C 下進行乾燥，直到達到恆重為止，而得到多晶型形式 3。多晶型形式 3 之代表性 XRPD 圖式示於第 1A 及 1B 圖。

實施例 A3：多晶型形式 3 之一鍋合成法

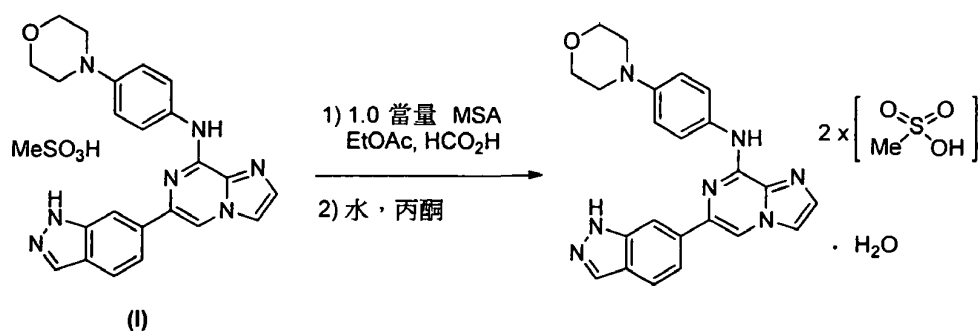
下者乃由式 I 化合物 (自由鹼) 製造多晶型形式 3 的方法，多晶型形式 3 係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型 (且亦可記述為下列反應流程內所示之式 IA 化合物之單水合物的多晶型)。所記述的方法使用單一反應器將式 I 化合物轉化為多晶型形式 3，且無需單離出化合物中間物。



將式 I 化合物 (1.0X) 添加至在反應器 A 中的丙酮 (14.2X, 18V)。先後將水 (0.8X, 0.8V) 及甲烷磺酸 (0.48X, 2.05 當量) 添加至反應器 A。泵送丙酮 (0.9X, 1.2V)，以便淋洗通往反應器 A 的管線。將反應器 A 的內容物加熱回流 (約 55°C) 約 2 小時。將多晶型形式 3 晶種 (0.015X, 1 莫耳%) 添加至反應器 A 並且在回流的條件下，將內容物混合，而將式 IA 化合物轉化為多晶型形式 3。藉由 XRPD 來監測轉化反應。將反應器的內容物冷卻至 19-25°C，進行過濾，用丙酮 (4.0X, 5V) 淋洗，並且於真空、60°C 下進行乾燥。多晶型形式 3 之代表性 XRPD 圖式示於第 1A 及 1B 圖。

實施例 A4：經由單甲烷磺酸鹽中間物之多晶型形式 3 的另類合成途徑

此實施例提供由式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽合成多晶型形式 3 (其係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的多晶型) 之合成法的說明。



將甲酸（3.7 X）裝填至反應容器並且與乙酸乙酯（9.7 X）併合。攪拌內容物並且調節至約 19-25℃。在將內容物溫度維持於約 19-25℃ 的同時，將式 I 化合物之單甲磺酸鹽（1.0X）逐份地加入。於約 19-25℃ 下，將內容物攪拌至所有固體溶解為止。

將於分開的反應容器內所製備得的乙酸乙酯（0.6X）及甲磺酸的溶液（0.169X，針對單甲磺酸鹽化合物內存在的 MSA 量及水進行校正），添加至前述內容物中。於約 19-25℃ 下，將所得到的混合物攪拌約 24 小時。採取反應混合物的樣品並且藉由離子層析法，測試甲磺酸鹽含量。持續攪拌，直到達到所要之甲磺酸鹽含量的範圍。反應完成後，將反應容器的內容物過濾，用乙酸乙酯（3.6X）淋洗並且於真空、約 60℃ 下，將該濕濾餅乾乾燥。將該乾燥的固體轉移回反應容器。

將丙酮（15.0X）添加至該乾燥的固體，並且令所得到的混合物處於最高速的攪拌狀態下。先後添加水（0.50X）及丙酮（0.70X）。於約 19-25℃ 下，攪拌該混合物，直到 XRPD 分析證實轉化為多晶型形式 3 的形式轉化反應完成為止。將固體過濾，用丙酮（2.4X）予以淋

洗，並且於真空、約 60°C 下，將濾餅乾燥。

整個本說明書中，參照了各種專利、專利申請案及其他類型的出版物（例如，期刊文章）。本文所引用之所有專利、專利申請案、及出版物在此皆以彼等之整體併入作為參考，以供所有目的之用。

實施例 A5：多晶型形式 3 及多晶型形式 7 的 XRPD 測量

此實施例係說明多晶型形式 3 及多晶型形式 7 之 XRPD 測量的實驗條件及數據。

多晶型形式 3

以 PANalytical X'Pert PRO MPD 繞射儀，使用銅輻射的人射光束（用 Optix 長、細焦來源產生的），進行 XRPD 圖式的收集。使用橢圓漸變的多層鏡，通過試樣，將 Cu K α X 射線對焦於偵測器上。在分析之前，對矽試樣（NIST SRM 640d）進行分析，以確認 Si 111 峰的觀察位置與 NIST 認證的位置一致。將樣品的試樣夾心於 3 μ m 厚的薄膜之間並且於穿透式幾何（transmission geometry）內進行分析。使用光束截捕器、短的防散射延伸、以及防散射刀刃，將空氣所產生的背景降到最低。使用供入射及繞射光束所用的索勒狹縫（Soller slits），將來自軸向發散的增寬現象減至最小。使用位於離試樣 240 mm 之位置上的掃描位置敏感偵檢器（X'Celerator）及 Data Collector 軟體版本 2.2b，收集繞射圖式。各圖式之

數據取得參數係顯示於此報告之數據部分的圖像上方，包括鏡子前的發散狹縫（DS）。藉由較佳地鑑別出未重疊、低角度、強度強的峰，由觀察到的峰選出主峰。

多晶型形式 3 的範例 XRPD 圖式示於第 1A 圖。參照第 1A 圖，形式 3 之特徵 XRPD 2θ - 反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）係 13.75，16.90，22.88，及 26.06。

多晶型形式 7

使用 PANalytical X'Pert MPD Pro Powder X-Ray 繞射儀（配置有反射台），採用旋轉；數據取得範圍：2-40° 2θ ；銅（Cu）陽極； $K\alpha 1 / K\alpha 2$ 放射；管電流 40 mA；管電壓 45 kV；自動發散及防散射狹縫，來收集 XRPD 圖式。將固體物質以薄層的形式散佈於矽支架上，製備分析用的樣品。將各支架安裝於反射 / 透射台並且於數據取得期間，加以旋轉。

多晶型形式 7 的範例 XRPD 圖式示於第 1C 圖。參照第 1C 圖，形式 7 之特徵 XRPD 2θ - 反射（ $\pm 0.2^\circ$ ）係 4.94，9.82，及 26.68。

實施例 A6：多晶型形式 3 及多晶型形式 7 的 XRPD 測量

此實施例係敘述多晶型形式 3 及多晶型形式 7 之 XRPD 測量的實驗條件及數據。

於 Bruker AXS C2 GADDS 繞射儀上，使用 Cu $K\alpha$ 放射（40 kV，40 mA）、自動化 XYZ 台、自動樣品定位用

之雷射視頻顯微鏡及 HiStar 平面區域偵檢器，收集 X 射線粉末繞射（XRPD）圖式。X 射線光學係由單一 Göbel 多層鏡配上 0.3 mm 的針孔式準直儀所組成。使用經過認證的標準 NIST 1976 剛玉（平板），進行每週一次的性能檢查。

光束發散，亦即，樣品上 X 射線光束的有效大小，係約 4 mm。以 20 公分的樣品-偵檢器距離，採用 $\theta - \theta$ 連續掃描模式，而產生 3.2° - 29.7° 之有效 2θ 範圍。一般而言，樣品係暴露於 X 射線光束下 120 秒。用於數據收集的軟體係 GADDS for XP/2000 4.1.43 並且使用 Diffrac Plus EVA v15.0.0.0 分析且呈現數據。

環境條件：於環境條件下運轉的樣品係使用收到當時的粉末（未加以研磨），製備成平板狀。將大約 1-2 mg 的樣品輕壓於載玻片上，得到平坦的表面。

非環境條件：於非環境條件下運轉的樣品係與導熱化合物一起安裝於矽晶圓上。然後，以 $20^\circ\text{C} / \text{分鐘}$ ，將該樣品加熱至適當溫度，接著保持等溫 1 分鐘，然後開始進行數據收集。

實施例 A7：多晶型形式 3 及多晶型形式 7 之 XRPD 測量

此實施例係敘述多晶型形式 3 及多晶型形式 7 之 XRPD 測量的實驗條件及數據。

於 Bruker D8 繞射儀上，使用 $\text{Cu K}\alpha$ 放射（40 kV，40 mA）、 $\theta - 2\theta$ 測角器、以及 V4 發散及接收狹縫、Ge ₅

單色器與 Lynxeye 偵檢器，收集 X 射線粉末繞射（XRPD）圖式。使用經過認證的剛玉標準物（NIST 1976），進行儀器的性能檢查。用於數據收集的軟體係 *DiffraC Plus* XRD Commander v2.6.1 並且使用 *DiffraC Plus* EVA v15.0.0.0 來分析及呈現數據。

樣品係以使用收到當時之粉末所製成的平板狀試樣，於環境條件下運轉。將樣品輕輕地裝入切割成磨光、零背景（510）矽晶圓的空腔內。在分析期間，樣品係於其本身的平面上旋轉。數據收集的詳細內容如下：

角度範圍：2 至 $42^{\circ} 2\theta$

步幅： $0.05^{\circ} 2\theta$

收集時間：0.5 秒 / 步

於非環境條件下運轉的樣品：於環境條件下，將大約 40mg 之樣品置於經鍍塗覆的樣品支架上。在 25°C 下，載入樣品。然後，將樣品加熱至適當的溫度。數據收集的詳細內容如下：

角度範圍：3 至 $30^{\circ} 2\theta$

步幅： $0.05^{\circ} 2\theta$

收集時間：0.5 秒 / 步

實施例 A8：多晶型形式 3 之單晶 X 射線結構

此實施例敘述式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽之多晶型形式 3 的單晶 X 射線結構。

於室溫下，在三斜晶系、空間基團 P-1 內，測定多晶

型形式 3 之單晶 X 射線結構。在該不對稱單元內有一個式 I 化合物的陽離子、二個甲烷磺酸鹽陰離子及一個水分子且最終 $R1 [I > 2\sigma(I)] = 4.53\%$ 。由晶體結構計算出 XRPD 圖式，充作此形式的參考（第 9 圖）。

結構特徵

藉由於乙酸異丙酯內、8 小時循環、50℃ 至室溫之間的熟成，得到可供單晶 X 射線繞射分析之具有足夠大小及品質的晶體。該晶體具有區塊形態（block morphology），大約的尺寸為 0.50×0.22×0.15 mm。

多晶型形式 3 的結構係如第 14A-14D 圖所示地測定得。下文的表 A1 歸納了多晶型形式 3 的樣品及晶體數據。

表 A1.

結晶化方法	在室溫至 50℃ 之間熟成		
實驗式	$C_{25}H_{31}N_7OS_2$		
式量	621.69		
溫度	298(2)K		
波長	1.54178 Å		
晶體大小	0.500×0.220×0.150 mm		
晶相	無色柱狀		
晶系	T 三斜晶		
空間基團	<i>P</i> -1		
單位晶胞尺寸	<i>a</i> =8.7831(6)Å	<i>α</i> =98.108(6)°	
	<i>b</i> =11.8484(8)Å	<i>β</i> =100.955(6)°	
	<i>c</i> =14.2485(10)Å	<i>γ</i> =98.861(6)°	
體積	1416.05(17)Å ³		
<i>Z</i>	2		
密度(計算值)	1.458 mg / m ³		
吸收係數	2.239 mm ⁻¹		
F(000)2	652		

B. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的乾式造粒調合物 (「調合物 1」)

下面的實施例係關於根據前述實施例 A 製備得之形式 3，式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的乾式造粒片劑。理應瞭解到，式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽的乾式造粒片劑在本文中通常亦可稱作為「調合物 1」。

實施例 B1：製造方法

此實施例係示範使用乾式造粒方法之呈片劑之式 IA 的單水合物、雙甲烷磺酸鹽的製備。

製備由式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽、甘露糖醇、HPMC、交聯聚維酮、泊洛沙姆 188、以及膠體二氧化矽所組成的粒內粉末摻合物，然後，將其分成四小批，供使用不同壓緊力或研磨機篩號於 Gertise Minipactor 上進行碾壓。使用下列參數：光面滾子在左，凹凸滾子在右；間隙 2 mm；滾子速度 3 rpm；且造粒機為 60 rpm。各小批與顆粒外的賦形劑（包括：硬脂酸鎂、微晶纖維素及交聯聚維酮）混合，且最終的摻合物在粒子大小、流動性（Flodex）、體密度、敲緊密度、及壓縮曲線（compression profile）上具特徵。結果歸納於下面的表 1，及第 2A 圖。

表 1. 調合物 1 之最終摻合物的加工參數及特性化

壓緊力 (kN/cm)	篩號(mm)	平均粒子 大小(μm)	流動性(Flodex) (mm)	體密度 (g / mL)	敲緊密度 (g / mL)
7	1.0	326	12	0.55	0.75
5		313	12	0.55	0.71
3		267	12	0.52	0.67
3	1.25	299	14	0.55	0.68

在相同的研磨機篩號，1 mm 下，經觀察，粒子大小係與壓緊力無關的。經觀察，較高的壓緊力會導致較大的平均粒子大小，還有較高的體密度及敲緊密度。然而，就全部三個受試的壓緊力而言，流動性在 12 mm 保持不變。當研磨機篩號變為 1.25 mm，而壓緊力維持在 3 KN 時，流動性增加到 14 mm 且平均粒子大小、體密度及敲

緊密度皆稍微增加了。如第 **2B** 圖所示地，經觀察，所有的摻合物皆具有優良的壓縮性，雖然具有較高壓緊力的小批次顯示出稍微較低的壓縮性。總而言之，在試驗的加工參數範圍內，調合物的製造過程看來係穩健的。此最終調合物的組成列於下面的表 2。

表 2. 式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽(形式 3)，200 mg (調合物 1)的代表性組成

組份	組成		藥典參考	功能
	重量%	mg / 單位		
羥丙基甲基纖維素	36.68	293.4 ^a	HSE	活性物
甘露糖醇	27.82	222.6	USP/Ph. Eur.	稀釋劑
交聯聚維酮	10.00	80.0	NF/Ph. Eur.	崩散劑
海普美羅(Hypromellose)	15.00	120.0	USP	沉澱抑制劑
泊洛沙姆 188	3.00	24.0	NF/Ph. Eur.	界面活性劑
膠體二氧化矽	1.00	8.0	HSE	滑動劑
微晶纖維素	5.00	40.0	NF/Ph. Eur.	稀釋劑
硬脂酸鎂	1.50	12.0	NF/Ph. Eur.	潤滑劑
片劑核重	100.00	800.0		
Opadry II，85F90616，藍色	3.00	24.0 ^c	HSE	膜衣
純水 ^b	--	--	USP/Ph. Eur.	溶劑
片劑總重		824.0		

- a 相當於 200 mg / 呈自由鹼之式 I 化合物的片劑
- b 純水係用於塗衣且在加工處理期間被移除
- c 表示加到片劑核重上之 3.0%理論重量增加

實施例 B2：崩散研究

此實施例示範用於根據前述實施例 B1 製備得之乾式造粒片劑之各種崩散劑及稀釋劑的效果。於此實施例中進

行篩選的崩散劑包括：交聯聚維酮（Polyplasdone XL）、交聯羧甲基纖維素鈉（Ac-Di-Sol）、羧甲澱粉鈉（Explotab）、發馬伯斯特（Pharmaburst）、F-melt、及安百來（Amberlite）。用於篩選崩散作用的調合物（亦即，調合物 Fa、Fb、Fc、Fd、Fe、及 Ff）歸納於下面的表 3。

表 3. 用於崩解劑篩選之調合物的組成以及崩散研究結果

	組份	組成(%)					
		Fa	Fb	Fc	Fd	Fe	Ff
粒內	式 IA 之單水合物、雙甲 烷磺酸鹽(形式 3)	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹
	乳糖單水合物(SuperTab 11 SD)	24.32	24.32	24.32	24.32	24.32	24.32
	微晶纖維素(Avecel PH 102)	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
	交聯聚維酮(Polyplasdone XL)	10.00	-	-	-	-	-
	交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol)	-	10.00	-	-	-	-
	羧甲澱粉鈉(Explotab)	-	-	10.00	-	-	-
	發馬伯斯特(Pharmaburst)	-	-	-	10.00	-	-
	F-melt	-	-	-	-	10.00	-
	安百來(Amberlite)	-	-	-	-	-	10.00
	硬脂酸鎂 (Hyqual Code 5712)	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
粒外	崩解劑	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	微晶纖維素(Avicel PH 102)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	硬脂酸鎂 (Hyqual Code 5712)	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
共計		100	100	100	100	100	100
於崩散試驗中 10 分鐘後剩餘% ²		40	50	45	40	45	100

1:相當於 25%之呈自由鹼的式 I 化合物。根據藥物含量因子 (DCF)，調整實際式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 的量，伴隨乳糖單水合物之量的調整。

2:崩散試驗係使用 USP 崩散裝置，於 0.01N HCl 中、37°C 下進行的。

使用標準 USP 崩解裝置，於 0.01N HCl 中、37°C 下，篩選崩散劑。以肉眼估計 10 分鐘後剩餘片劑的百分比。

僅將調合物之粒內賦形劑混合，並且將 350 mg 混合物壓縮為硬度 8-10 Kp 的片劑，供此崩散研究之用。

此崩散篩選的結果 歸納於前文的表 3 中。經觀察，交聯聚維酮及發馬伯斯特調合物（分別為 Fa 及 Fd）侵蝕最快。

於後續的研究中，在將交聯聚維酮維持為崩散劑的同時，將下列稀釋劑與 Fa 所用的稀釋劑進行比較：甘露糖醇、預糊化澱粉、磷酸鈣、及琥珀酸。調合物組成及崩散試驗的結果歸納於下面的表 4。如下表所示，甘露糖醇調合物（Fg）呈現出最快的侵蝕。

表 4. 用於稀釋劑篩選之調合物的組成及崩解研究結果

	組份	組成(%)				
		Fa	Fg	Fh	Fi	Fj
粒內	式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽(形式 3)	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹	36.68 ¹
	乳糖單水合物(SuperTab 11 SD)	24.32	-	-	-	-
	交聯聚維酮(Polyplasdone XL)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	微晶纖維素(Avecel PH 102)	15.00	-	-	-	-
	甘露糖醇	-	39.32	-	-	-
	預糊化澱粉	-	-	39.32	-	-
	磷酸鈣	-	-	-	39.32	-
	琥珀酸	-	-	-	-	39.32
	硬脂酸鎂(Hyqual Code 5712)	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
粒外	崩散劑	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
	微晶纖維素(Avicel PH 102)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
	硬脂酸鎂(Hyqual Code 5712)	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
共計		100	100	100	100	100
於崩散試驗中 10 分鐘後剩餘% ²		40	20	40	90	40

- 1:相當於 25%之呈自由鹼的式 I 化合物。根據藥物含量因子 (DCF)，調整實際式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 的量，伴隨乳糖單水合物 (就 Fa 而言)、甘露糖醇 (就 Fg 而言)、預糊化澱粉 (就 Fh 而言)、磷酸鈣 (就 Fh 而言)、以及琥珀酸 (就 Fj 而言) 之量的調整。
- 2:崩散試驗係使用 USP 崩散裝置，於 0.01N HCl 中、37℃ 下進行的。

實施例 B3：溶離研究

此實施例示範用於根據前述實施例 B1 製備得之乾式造粒片劑之各種沉澱抑制劑及界面活性劑的效果。對調合

物 Fk、F1、及 Fm 進行試驗，且彼等之組成示於下面的表 5。

表 5. 調合物 Fk、F1、及 Fm 的組成

	組份	組成 (%)		
		Fk	F1	Fm
粒內	式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3）	36.71 ¹	36.71 ¹	36.71 ¹
	甘露糖醇（Pearlitol SD 100）	42.79	27.79	27.79
	海普美羅（Hypromellose） （Methocel LV E3）	-	15.00	15.00
	交聯聚維酮（polyplasdone XL）	5.00	5.00	5.00
	泊洛沙姆 407（Lutrol micro 127）	3.00	3.00	-
	泊洛沙姆 188（Lutrol micro 68）	-	-	3.00
	膠體二氧化矽（Aerosil 200）	1.00	1.00	1.00
	硬脂酸鎂（Hyqual Code 5712）	0.75	0.75	0.75
粒外	交聯聚維酮（polyplasdone XL）	5.00	5.00	5.00
	微晶纖維素（Avicel PH 102）	5.00	5.00	5.00
	硬脂酸鎂（Hyqual Code 5712）	0.75	0.75	0.75
共計		100.00	100.00	100.00

1:相當於 25%之呈自由鹼的式 I 化合物。根據 DCF，調整實際式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3）的量，伴隨甘露糖醇之量的調整。

採用 75 rpm 的 USP 漿式裝置，使用含有 1%溴化十六基三甲基銨（CTAB）的 900 mL、pH 4.5 的 50 mM 乙酸鈉緩衝液作為介質（維持於 37℃），進行三個調合物的

試驗。藉由 HPLC 方法，監測式 I 化合物隨時間釋出的量。

使用相同的方法，亦對調合物 Fx 200 mg 片劑（其組成示於下面的表 6）進行溶離試驗。

表 6. 呈片劑之式 IIA 的單甲烷磺酸鹽（200 mg）（「調合物 Fx」）的代表性組成

組份	組成		藥典參考	功能
	重量%	mg / 單位		
式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽	37.01	246.86 ^a	HSE	活性物
乳糖單水合物	21.99	146.67	NF/Ph. Eur.	稀釋劑
微晶纖維素	25.00	166.75	NF/Ph. Eur.	稀釋劑
交聯聚維酮		33.35	NF/Ph. Eur.	崩散劑
普維酮	2.00	13.34	USP/Ph. Eur.	黏結劑
月桂基硫酸鈉	3.00	20.01	NF/Ph. Eur.	界面活性劑
膠體二氧化矽	5.00	33.35	HSE	抗黏著劑
硬脂酸鎂	1.00	6.67	NF/Ph. Eur.	潤滑劑
純水 ^b	--	--	USP/Ph. Eur.	粒化液
片劑核重	100	667		
Opadry II， 85F90616，藍色	3.00	20.00 ^c	HSE	膜衣
純水 ^b ，	--	--	USP/Ph. Eur.	溶劑
片劑總重		687		

a 相當於 200 mg / 呈自由鹼之式 I 化合物的片劑

b 純水係用於粒化及塗衣過程且在加工處理期間被移除

c 表示加到片劑核重上之 3.0%理論重量增加

所有四個調合物的溶離曲線示於第 3 圖。於調合物 Fx 中，在一小時內，有 20%式 I 化合物溶離。反之，在所

有調合物 Fk、Fl、及 Fm 中，一小時內的式 I 化合物的溶離係 80%。在調合物 Fk、Fl、及 Fm 中，Fk 溶離較快且在 30 分鐘時達到尖峰溶離。在 30 至 60 分鐘，調合物 Fk 內的式 I 化合物量快速減少。與調合物 Fk 相較之下，調合物 Fl 及 Fm 溶離較慢且在 45 分鐘時到達尖峰，但是溶液中的式 I 化合物在 60 分鐘之前並未減少。此等結果顯示，HPMC 在維持過飽和現象上具有關鍵性。

實施例 B4：甘露糖醇的效果

此實施例示範根據前述實施例 B1 所製備得之乾式造粒片劑內之甘露糖醇的效果。用於此實施例之調合物的組份、以及如是組份之量歸納於下面的表 7。

表 7. 所使用之調合物的組成

	組份	組成 (%)	
		MCC	甘露糖醇
粒內	式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽	39.48 ¹	39.48 ¹
	微晶纖維素 105	13.27	-
	甘露糖醇 SD 100	-	13.27
	交聯聚維酮 XL	10.00	10.00
	克勒陀思 (Kleptose)	20.00	20.00
	HPMC E3 LV	10.00	10.00
	Lutrol 68	3.00	3.00
	Aerosil 200	1.00	1.00
	硬脂酸鎂	0.50	0.50
粒外	MCC 102	2.00	-
	交聯聚維酮 XL	10.00	2.00
	硬脂酸鎂	0.75	0.75

¹ 相當於 25%自由鹼

採用標準 USP 崩散裝置，於 0.01N HCl 中、37℃ 下，對調合物進行試驗。在不同的時間點，以肉眼估計剩餘片劑的百分比。如表 8 所示地，與微晶纖維素相較之下，使用甘露糖醇時，在 30 分鐘期間，片劑剩餘的百分比較低（亦即，在 10 分鐘後，有較多百分比的片劑崩散）。因此，此實施例示範了甘露糖醇可增加片劑的侵蝕速率。

表 8. 崩散研究結果

時間 (分鐘)	剩餘%	
	微晶纖維素 5696-62	甘露糖醇 5696-63
0	100	100
5	90	80
10	80	50
15	45	25
20	25	10
25	10	5
30	5	0

實施例 B5：犬模式下進行的藥物動力學研究

此實施例示範將調合物 Fx（歸納於前文的實施例 B3）及調合物 Fm 及 F1 投藥給經五肽胃泌素或法莫替丁（famotidine）預治療之犬的藥物動力學效果。

於禁食犬所進行之五肽胃泌素預治療（於試驗調合物給藥前 30 分鐘肌內注射，6 μ g / kg）係用來模擬人類的禁食胃 pH。於禁食犬所進行之法莫替丁預治療（在試驗調合物給藥前 1 小時經口服用 20 mg）係用來模擬當酸抑制劑與試驗調合物一起給藥時的人類胃 pH。此研究的結果歸納於下面的表 9。

表 9. 內之式 I 化合物片劑調合物的 PK 數據

劑量 (mg)	犬預治療	調合物	F (%)	AUC0-24 (μM·hr)		Cmax (μM)		Tmax (hr)	
			平均 值	平均 值	標準 偏差	平均 值	標準 偏差	平均 值	標準 偏差
100	五肽胃泌素	Fx	34	11	1.8	1.6	0.2	2.7	1.2
100	法莫替丁		0.2	0.06	0.01	0.02	0.00 2	1.7	0.6
100	五肽胃泌素	Fm	13	4.1	1.4	0.8	0.2	1.8	0.4
100	法莫替丁		15	4.9	4.2	0.7	0.5	4.9	9.4
100	法莫替丁	Fl	2.2	0.66	0.25	0.13	0.06	2.0	2.0

如此表所示地，就調合物 Fx 而言，與經五肽胃泌素預治療的犬相較之下，經法莫替丁預治療犬內的曝露量降低 100 倍以上。反之，如第 11 圖所示地，經觀察，調合物 Fm 使經法莫替丁預治療之犬內的曝露量增加約 75 倍。此外，經觀察，經法莫替丁預治療之犬內的曝暴露量與五肽胃泌素預治療犬內的曝露量類似，這意味調合物 Fm 可將人類體內與酸抑制劑之藥物-藥物相互作用降至最低。

實施例 B6：安定性研究

此實施例示範於前述實施例 B2 中所敘述之調合物 Fd 的安定性。

藉由粉末 X 射線繞射（XRPD）來檢驗式 IA 之雙甲烷磺酸鹽在加工過程的物理安定性，且未觀察到形態的變化，如第 4 圖所示。

亦對於片劑在儲存期間的化學及物理安定性進行研

究。將 10 片劑封裝於各 100 ml 的高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶內，內含 0 或 3 g 矽膠乾燥劑。用聚丙烯螺旋蓋 (配有感應密封、鋁面襯裡)，蓋住瓶子。將瓶子保持於下列條件下：25°C / 60% RH、40°C / 75%RH、及 60°C。藉由 HPLC，分析片劑的化學安定性且藉由 XRPD 分析物理安定性。

如下面的表 10 所示地，片劑係化學上安定的。

表 10. 乾式造粒片劑的安定性數據

條件	時間點	強度%	式 I 之 化合物 AN%	總不純 度 %	RRT 0.55	RRT 0.70	RRT 0.74	RRT 0.93	RRT 1.29
	起始	100.2	99.6	0.3	-	微量	-	-	0.32
25/60, 3g 乾燥劑	1 個月	99.4	99.5	0.4	-	微量	-	-	0.37
	3 個月	100.0	99.7	0.3	-	-	-	-	0.33
40 / 75 , 3g 乾燥劑	2 星期	100.0	99.5	0.4	-	-	-	-	0.37
	1 個月	99.1	99.5	0.4	微量	微量	-	微量	0.36
	3 個月	99.4	99.5	0.4	微量	-	0.05	微量	0.37
40 / 75, 無乾燥劑	2 星期	99.2	99.4	0.5	微量	0.06	-	0.06	0.37
	1 個月	99.0	99.4	0.5	微量	0.06	-	0.08	0.35
	3 個月	98.4	99.5	0.5	0.08	-	0.05	0.06	0.32
60C, 無乾燥劑	2 星期	99.5	99.4	0.5	微量	0.06	-	0.08	0.35
	1 個月	98.8	99.4	0.5	微量	0.07	-	0.09	0.33
	3 個月	99.2	99.5	0.5	0.09	-	0.06	0.07	0.28

微量：< 0.05%

10 片劑係封裝於含有 3 或 0 g Tri-sorb 乾燥劑的 100 mL、白色高密度聚乙烯 HDPE 瓶內。使用白色、連續螺紋、防止兒童的聚丙烯螺旋蓋（有感應密封、鋁面襯裡），蓋住各個瓶子。

在 25°C / 60%RH 下，未觀察到有新的降解產物，然而僅有 RRT1.29 不純物稍微增加。於 40°C / 75%RH 下 3 個月後，在有乾燥劑存在下，觀察到總不純度增加僅僅 0.1%，而在無乾燥劑存在下，觀察到 0.2%的增加。於 60 °C、無乾燥劑存在下，安定性與 40°C / 75%者類似。在 3 個月時點進行 XRPD，且未觀察到有形態的變化（數據未顯示）。



C. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的固體分散體調合物（「調合物 2」）

下面的實施例係關於形式 3（式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（諸如，其單水合物），根據前文之實施例 A 製備得的）之固體分散體調合物。理應瞭解到，式 IA 之固體分散體片劑在本文中亦一般性地稱作為「調合物 2」。

實施例 C1：噴霧乾燥及壓片過程

此實施例示範了包含式 IA 之噴霧乾燥分散體之片劑的製備。

將式 IA 之雙甲烷磺酸鹽與海普美羅（Hypromellose）2910 及純水併合，並且予以噴霧乾燥，當需要時，接著進行第二次乾燥。原料液之定量組成及所生成的噴霧乾燥粉末示於下面的表 11 中。

表 11. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽原料液的代表性組成及噴霧乾燥粉末

組份	原料液 (重量%)	噴霧乾燥粉末 (重量%)
式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽(形式 3)	7.34 ^a	49.5 ^b
HPMC E3	7.5	50.5 ^c
水	足量	--
共計	100.0	100.0

^a 相當於 5.0%於原料液內呈自由鹼之式 I 化合物。
^b 相當於 33.7%於散裝粉末 (bulk powder) 內呈自由鹼之式 I 化合物。
^c 呈自由鹼之式 I 化合物相對於 HPMC E3 的比例係 1 : 1.5 (重量比)。

15%固體原料液呈現出可接受的黏度 (~10 cP) 且於玻璃及不銹鋼容器內、周溫條件下，顯示出可接受的安定性，如下面的表 12 所示。

表 12. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽含水噴霧乾燥原料液 (15%固體) 的化學安定性

時間 (天數)	玻璃燒杯		不銹鋼燒杯	
	式 I 化合物 (%AN)	總不純物 / 降 解物 (%AN)	式 I 化合物 (%AN)	總不純物 / 降 解物 (%AN)
0	99.66	0.34	99.66	0.34
1	99.77	0.23	99.74	0.26
8	99.79	0.21	99.82	0.18
14	99.69	0.31	99.75	0.25

在原料液安定性實驗期間，pH 維持恆定於~1.3 且未觀察到沉澱或膠化。使用 Anhydro MS35 噴霧乾燥器，評定噴霧乾燥過程。噴霧乾燥粉末的固體狀態性質示於下表

13。所有的可行批次皆具有類似的粒徑、水含量、以及在 135°C 至 140°C 範圍內的高 T_g 數值。

表 13. 噴霧乾燥可行批次之固態特性

特性	式 I 化合物：HPMC E3 噴霧乾燥粉末
粒徑範圍(PLM)	5-50 μm
水含量(KF)	3-5 %
體密度(g / mL) ^a	0.27
敲緊密度(g / mL) ^a	0.31
T_g (mDSC)	135 °C – 140 °C

將所生成的固體分散體（33.7 重量 % 之式 I 化合物）與甘露糖醇、泊洛沙姆 188、交聯聚維酮、及膠體二氧化矽摻合及研磨，然後與硬脂酸鎂、交聯聚維酮、及微晶纖維素摻合，並且壓縮形成片劑。

過程最適化係聚焦於碾壓過程上的二個關鍵參數（壓緊力及研磨機篩號）的效果。製備大約 1.8 kg 粒內粉末摻合物，然後予以分成三小批，供進行使用不同壓緊力（3 或 5 kN / cm）及研磨機篩號（1 或 1.25 mm）的碾壓。保持使用下列參數：光面滾子在左，凹凸滾子在右；間隙 2 mm；且滾子速度 3 rpm。製備各小批的最終摻合物且就粒徑、流動性（Flodex）、體及敲緊密度、以及壓縮曲線進行特性化。結果歸納於表 14 及第 8A 圖。

表 14. 調合物 2 之最終摻合物的加工參數及特性

壓緊力 (kN/cm)	篩號(mm)	平均粒徑 (μm)	流動性 (Flodex)(mm)	體密度 (g/mL)	敲緊密度 (g/mL)
3	1.25	379	14	0.50	0.61
3	1	311	14	0.46	0.67
5	1	421	12	0.52	0.67

當篩號保持在 1 mm 時，較大的壓緊力（5 kN / cm）導致較大的平均粒徑、較高的體及敲緊密度、以及較佳的流動。如第 8B 圖所示者，所有的摻合物皆為高度可壓縮的。

此最終調合物的組成係列於下面的表 15。

表 15. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽之固體分散體片劑（200 mg，調合物 2）之代表性組成

組份	組成		藥典參考	功能
	重量%	mg / 單位		
式 I 化合物之固體分散體，33.7 重量%，散裝粉末	59.35	593.50 ^a	HSE	活性物
甘露糖醇 (Pearlitol 100 SD)	22.40	224.0	USP/Ph. Eur.	稀釋劑
交聯聚維酮 (Polypasdone XL)	10.00	100.0	NF/Ph. Eur.	崩散劑
泊洛沙姆 188 (Lutrol Micro 68)	3.00	30.0	NF/Ph. Eur.	界面活性劑
膠體二氧化矽 (Aerosil 200)	1.00	10.0	HSE	滑動劑
微晶纖維素 (Avicel PH 102)	3.00	30.0	NF/Ph. Eur.	稀釋劑
硬脂酸鎂 (Hyqual Code 5712)	1.25	12.5	NF/Ph. Eur.	潤滑劑
片劑核重	100.00	1000.0		
Opadry II Blue 85F90616	3.00	30.0 ^c	HSE	膜衣
純水 ^b	--	--	USP/Ph. Eur.	溶劑
片劑總重		1030.0		

a 相當於 200 mg / 片劑之呈自由鹼的式 I 化合物

b 純水係用於塗衣且在過程中去除

c 表示加到片劑核重上之 3.0%理論重量增加

實施例 C2：聚合物篩選

此實施例示範用於根據前述實施例 C1 所提出之方案製備得噴霧乾燥調合物內之各種聚合物的效果。

由式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3），使用下列表 16 所列的聚合物，以呈自由鹼的式 I 化合物：聚合物的比例為 1：2（重量 / 重量）的比例，製備得噴霧乾燥粉末。

表 16. 聚合物與式 IA 之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3）之噴霧乾燥混合物的物理安定性

聚合物	式 I 化合物(自由鹼)：聚合物比例 (重量 / 重量)	開放式儲存於 40℃ / 75%RH 下 4 星期後的 XRPD
無聚合物	N/A	結晶化 ^a
PVP K29-32	1:2	結晶化
PVP VA-64	1:2	結晶化
HPMC E3	1:2	無變化
HPB-CD	1:2	結晶化 ^a
HPMC E3 及 HPB-CD	1:1:1	結晶化 ^a

^a 樣品在 2 星期後結晶化。

使用 X 射線粉末繞射（XRPD），於 40℃ / 75%RH 開放條件下儲存之後，評估噴霧乾燥粉末的物理安定性。如由前文之表可見及的，出人意料地，羥丙基甲基纖維素（HPMC）係經觀察發現到唯一之可預防結晶化的受試聚合物。

實施例 C3：崩散研究

本實施例係示範用於式 IA 之雙甲烷磺鹽之噴霧乾燥

固體分散體調合物之各種賦形劑的效果。篩選之賦形劑的種類及範圍概述於下面的表 17。

實施例 17. 用於固體分散體片劑調合物篩選的賦形劑清單

功能	重量%	賦形劑
崩散劑	8-13%	交聯羧甲基纖維素鈉 (Ac-Di-Sol) 交聯聚維酮 (Polyplasdone XL)
界面活性劑	3%	泊洛沙姆 188 泊洛沙姆 407
稀釋劑	19-28%	甘露糖醇 160C 甘露糖醇 SD100 MCC 101 MCC 102 Lactose FastFlo316 葡萄糖 蔗糖 Ludiflash F-Melt 阿達凡糖 (Advantose) GalenIQ

使用標準 USP 崩散裝置，同時於水及 0.01N HCl 中、37℃ 下，進行調合物的篩選。以肉眼估計隨著時間的變化剩餘片劑的百分比，結果歸納於下面的表 18。

表 18. 用於稀釋劑篩選之調合物的組成及崩散試驗結果

組份	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
	重量 %	重量 %	重量 %	重量 %	重量 %	重量 %	重量 %	重量 %
粒內								
式 I 化合物固體分散體，33.7 重量 %	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a	62.5 ^a
甘露糖醇	19.25							
Ludiflash		19.25						
F-Melt			19.25					
阿達凡糖（Advantose）				19.25				
GalenIQ					19.25			
葡萄糖						19.25		
蔗糖							19.25	
Lactose FastFlo 316								19.25
交聯聚維酮 XL	5	5	5	5	5	5	5	5
泊洛沙姆 407	3	3	3	3	3	3	3	3
Aerosil 200	1	1	1	1	1	1	1	1
硬脂酸鎂	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
粒外								
交聯聚維酮 XL	5	5	5	5	5	5	5	5
MCC 102	3	3	3	3	3	3	3	3
硬脂酸鎂	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
共計	100	100	100	100	100	100	100	100
於崩散試驗 10 分鐘後的剩餘%	90	100	100	60	60	80	90	100
於崩散試驗 30 分鐘後的剩餘%	60	90	90	30	30	30	40	60

^a 相當於 20% 之自由鹼的式 I 化合物。根據藥物含量因子（DCF），調整實際式 I 化合物固體分散體的量，伴隨稀釋劑之量的調整。

與用 Ac-di-sol 製造的片劑相較之下，用交聯聚維酮製造者在 0.01N HCl 內侵蝕較快且呈現出較快的溶離速率。此外，如前文之表所示地，經觀察，單糖類（諸如，

葡萄糖及蔗糖) 會增加侵蝕速率。使用溶離試驗，比較甘露糖醇調合物 (F1) 及葡萄糖調合物 (F6) 的溶離。第 9 圖顯示併入不同糖類時之溶離速率的比較結果。

實施例 C4：模式之藥物動力學研究

此實施例係比較將各種固體分散體調合物投藥給經法莫替丁預治療之犬的藥物動力學效果。於經法莫替丁預治療之犬內篩選的調合物概述於下面的表 19。

表 19. 以 100 mg 之劑量投藥給經法莫替丁預治療之犬的固體分散體片劑調合物的組成

	組份	組成(重量%)			
		調合物 A	調合物 B	調合物 C	調合物 D
粒內	式 IA 之雙甲烷磺酸鹽：HPMC 固體分散體	62.5 ¹	62.5 ¹	--	62.5 ¹
	式 I 化合物：HPMC：TPGS 固體分散體	--	--	62.5 ¹	--
	甘露糖醇 (Pearlitol 160C)	19.25	19.25	22.25	--
	甘露糖醇 (Pearlitol SD 100)	--	--	--	19.25
	交聯聚維酮 (Polyplasdone XL)	10.0	3.0	3.0	5.0
	泊洛沙姆 407 (Lutrol micro 127)	--	3.0	--	--
	泊洛沙姆 188 (Lutrol micro 68)	3.0	--	--	3.0
	膠體二氧化矽(Aerosil 200)	1.0	1.0	1.0	1.0
	硬脂酸鎂(Hyqual Code 5712)	0.5	0.5	0.5	0.5
粒外	交聯聚維酮 (Polyplasdone XL)	3.0	10.0	10.0	5.0
	微晶纖維素 (Avicel PH 102)	--	--	--	3.0
	硬脂酸鎂 (Hyqual Code 5712)	0.75	0.75	0.75	0.75
共計		100	100	100	100

1:相當於 20%之自由鹼的式 I 化合物。根據 DCF，調整實際式 IA 化合物固體分散體的量，伴隨甘露糖醇之量的調整。

此研究之 PK 數據歸納於下面的表 20。

表 20. 以 100 mg 投藥給經法莫替丁預治療之犬（n=6）之固體分散體片劑（亦即，包含固體分散體的片劑）的 PK 數據總結

劑量 (mg)	犬的預治療	調合物	F (%)	AUC ₀₋₂₄ (μM·hr)		Cmax (μM)		Tmax (hr)	
			平均值	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差	平均值	標準偏差
100	法莫替丁	調合物 A	6.5	2.1	1.1	0.4	0.2	1.8	0.4
100	法莫替丁	調合物 B	3.1	1.0	0.5	0.2	0.05	2.1	1.0
100	法莫替丁	調合物 C	7.1	2.3	1.0	0.3	0.1	3.2	0.7
100	法莫替丁	調合物 D	20	6.4	7.8	0.8	0.5	1.7	0.5

如前文之表可見及的，在起初的崩散篩選期間，觀察到含有泊洛沙姆 407 的調合物較含有泊洛沙姆 188 者稍微侵蝕較快。同樣地，粒外部分之交聯聚維酮的量改善了侵蝕速率。投藥調合物 C 以便試驗將界面活性（TPGS）併入噴霧原料液的效果。使用甘露糖醇 SD100 作為填料並且將 MCC102 用於粒外部分，製備得調合物 D，以改良加工性。前文之表所呈現的 PK 數據顯示，在受試的調合物中，調合物 D 在經法莫替丁預治療之犬中產生最高的生體可用率。此外，經觀察，調合物 D 不具有 pH 效果。

下文之表 21 所概述的結果顯示，調合物 D 於五肽胃泌素預治療之犬中的生體可用率被觀察到係與經法莫替丁預治療之犬者非常類似。此外，如於第 11 圖可見及者，經觀察，調合物 D 可使經法莫替丁預治療之犬內的曝露量

增加約 100 倍。

表 21. 與調合物 Fx 相較之下，調合物 D 於預治療犬（n=6）內的 PK 表現

劑量 (mg)	犬的預治 療	調合物	F (%)	AUC ₀₋₂₄ (μM·hr)		Cmax (μM)		Tmax (hr)	
			平均 值	平均 值	標準 偏差	平均 值	標準 偏差	平均 值	標準 偏差
100	五肽胃泌 素	調合物 Fx (式 I 化合物之單 甲烷磺酸鹽， 20%載藥量)	34	11	1.8	1.6	0.2	2.7	1.2
	法莫替丁		0.2	0.06	0.01	0.02	0.002	1.7	0.6
100	五肽胃泌 素	調合物 D(式 IA 之雙甲烷磺酸 鹽，20%載藥 量，自由鹼)	18	6.1	1.8	1.1	0.1	2.3	0.8
	法莫替丁		20	6.4	7.8	0.8	0.5	1.7	0.5

實施例 C5：安定性研究

此實施例係示範根據前文之實施例 C1 所製備得之固體分散體的安定性。

於 40℃ / 75% RH、開放式條件下儲存長達三個月後，對於根據實施例 C1 製得之式 I 化合物：HPMC 固體分散體的化學及物理安定性進行評估。同時使用 XRPD 及 ¹³C SSNMR，監測物理安定性。如第 6 圖所示地，XRPD 圖式不會隨著時間而變化。同樣地，第 7 圖所示的 ¹³C SSNMR 光譜並未顯示出任何在 40℃ / 75%RH 開放式條件下儲存 3 個月後結晶化的證據。表 22 內概述的化學安定性結果顯示，式 I 化合物：HPMC 固體分散體在各種條件

下儲存 1 個月後係化學上安定的。

表 22. 式 I 化合物：HPMC 固體分散體於各種條件下儲存 1 個月後的化學安定性

儲存條件	式 I 化合物 (%AN)	總不純物 / 降解物 (%AN)
t=0	100.0	微量
5 °C	100.0	微量
25 °C / 60% RH	99.9	微量
40 °C / 75% RH	99.9	微量
60 °C	99.8	0.12

就所有的樣品而言，5 g 粉末係儲存於熱密封之有 0.25 g 乾燥劑的鋁袋內。

N/D = 未偵測

微量 =< 0.05 %

使用 XRPD 分析，監測式 IA 雙甲烷磺酸鹽固體分散體在加工期間的物理安定性。如第 5 圖所示地，固體分散體的 XRPD 圖式在片劑製造過程中未有變化。

使用 HPLC 及 XRPD，對展開批次的片劑的化學及物理安定性進行評估。將 20 片劑封裝於有及無乾燥劑的 120 mL HDPE 瓶內。表 23 所呈現的結果顯示，固體分散體片劑調合物於各種條件下儲存 3 個月後係安定的。

表 23. 式 IA 之雙甲烷磺酸鹽固體分散體片劑，200 mg（調合物 2）的展開安定性（development stability）數據

條件	時間點	強度 (%)	式 I 化合物% AN	總降解物 / 不純物 (%)	RRT 0.55	RRT 0.64	RRT 0.71	RRT 0.73	RRT 0.93	RRT 1.30	RRT 1.32
起始	t=0	100.5	99.9	0.1	--	--	0.05	--	--	--	--
5°C, 3 g 乾燥劑	1 個月	99.1	99.7	0.3	微量	--	0.06	--	--	0.14	--
	3 個月	100.3	100.0	--	--	-	--	--	--	--	--
25 °C / 60%RH , 3 g 乾燥劑	1 個月	100.5	99.9	0.1	微量	--	0.07	--	--	0.16	--
	3 個月	99.6	100.0	0.1	微量	--	--	--	--	--	--
40 °C / 75%RH , 3 g 乾燥劑	1 個月	100.5	99.7	0.3	0.07	--	0.12	--	0.06	0.08	0.08
	3 個月	96.3	99.7	0.3	0.06	0.05	0.04	0.14	0.06	--	--
40 °C / 75%RH , 無乾燥劑	1 個月	100.5	99.5	0.5	0.07		0.20	0.05	0.08	0.13	--

微量：< 0.05%

20 片劑係封裝於含有 0 或 3 g 矽膠乾燥劑及聚酯線圈的 120 mL、白色高密度聚乙烯 HDPE 瓶內。使用白色、連續螺紋、防止兒童的聚丙烯螺旋蓋（有感應密封、鋁面襯裡），蓋住各個瓶子。

於 25°C / 60%RH 下，未觀察到有新的降解產物或總不純物有成長。於 40°C / 75%RH 下 1 個月後，在有乾燥劑的情況下，觀察到總不純物僅有 0.1%的增加，然而，在無乾燥劑的情況下，則觀察到有 0.2%的增加。在有乾燥劑的情況下於 40°C / 75%RH 儲存 3 個月後，總不純物的位量並未改變。於此條件下觀察到的主要降解產物為 RRT 0.71 及 RRT 0.73。亦發現到固體分散體片劑（例

如，包含固體分散體的片劑）在儲存期間係物理上安定的，如第 10 圖所示。

實施例 C6：噴霧乾燥製造過程

此實施例係示範使用噴霧乾燥過程之噴霧乾燥分散體的製備。

藉由將多晶型形式 3（式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽）與海普美羅 2910 及純水併合，來製備式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽的固體分散體。將附加的甲烷磺酸（下面表 24 所指定的量）添加至該原料液中，而產生帶有 2 個莫耳單量以上之甲烷磺酸的固體分散體。將所生成的原料液噴霧乾燥。原料液的定量組成及所生成的噴霧乾燥粉末示於下面的表 24-25。

表 24. 噴霧乾燥原料液及噴霧乾燥粉末之代表性組成

組份	原料液 (重量%)	噴霧乾燥粉末 (重量%)
式 I（自由鹼，以單水合物、雙甲烷磺鹽的形式添加） ^a	5.0	32.4 – 34.0
甲烷磺酸 ^b	2.2 – 2.9	19.0 – 15.0
HPMC E3 ^c	7.5	48.6 – 51.0
水	足量	--
總計	100.0	100.0

^a 由式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3）製備得的噴霧乾燥溶液。所存在的自由鹼之當量示於前面的表中。

^b 所存在的總甲烷磺酸包括甲烷酸及式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽（形式 3）加上在原料液製備過程所添加的任何附加的甲烷磺酸。

^c 自由鹼之式 I 化合物相對於 HPMC E3 的比例係 1：1.5（重量 / 重量）。

表 25. 噴霧乾燥原料液的代表性組成

組份	原料液組成 (重量%)			
	1.9 莫耳當量 MSA	2.1 莫耳當量 MSA	2.3 莫耳當量 MSA	2.5 莫耳當量 MSA
式 I (自由鹼, 以單水合物、雙甲烷磺酸鹽的形式添加) ^a	5.0	5.0	5.0	5.0
甲烷磺酸 ^b	2.3	2.5	2.7	2.9
HPMC E3 ^c	7.5	7.5	7.5	7.5
水	足量	足量	足量	足量
共計	100.0			

^a 由式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 製備得的噴霧乾燥溶液。所存在的自由鹼之當量示於前面的表中。

^b 所存在的總甲烷磺酸包括甲烷酸及式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 加上在原料液製備過程所添加的任何另外的甲烷磺酸。

^c 自由鹼之式 I 化合物相對於 HPMC E3 的比例係 1 : 1.5 (重量 / 重量)。

表 26. 噴霧乾燥粉末之代表性組成

組份	噴霧乾燥粉末組成 (重量%)			
	1.9 莫耳當量 MSA	2.1 莫耳當量 MSA	2.3 莫耳當量 MSA	2.5 莫耳當量 MSA
式 I (自由鹼, 以單水合物、雙甲烷磺酸鹽的形式添加) ^a	33.9	33.4	32.9	32.4
甲烷磺酸 ^b	15.3	16.6	17.8	19.0
HPMC E3 ^c	50.8	50.0	49.3	48.6
共計	100.0			

^a 由式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 製備得的噴霧乾燥溶液。所存在的自由鹼之當量示於前面的表中。

^b 所存在的總甲烷磺酸包括甲烷酸及式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽 (形式 3) 加上在原料液製備過程所添加的任何另外的甲烷磺酸。

^c 自由鹼之式 I 化合物相對於 HPMC E3 的比例係 1 : 1.5 (重量 / 重量)。

使用 X 射線粉末繞射 (XRPD), 評估在室溫 / 75% RH 開放式條件下儲存後之噴霧乾燥粉末的物理安定性。

如下面的表 27 及第 13 圖可見及者，經觀察，增加所存在之甲烷磺酸的量出乎預料地可預防形態的變化。

表 27. 與甲烷磺酸量呈函數關係之式 I 化合物之雙
甲烷磺酸鹽固體分散體樣品的物理安定性

莫耳當量甲烷磺酸	於室溫 / 75%RH、開放條件下儲存 2 個月之樣品的 XRPD 圖式
1.9	觀察到變化
2.1	觀察到變化
2.3	未觀察到變化
2.5	未觀察到變化

D.比較研究

實施例 D1： 制酸劑的效果

此實施例係比較在前述調合物 Fx、1 及 2 中之與制酸劑、奧美拉唑（omeprazole）及法莫替丁的藥物-藥物相互作用。

各調合物係以下文之表 28 所指示的劑量投藥給經奧美拉唑或法莫替丁預治療的犬。測量藥物動力學參數。如由下文之表 28 所歸納之結果可見及者，與調合物 Fx 相較之下，調合物 1 及 2 之酸減少對於曝露量的影響較小。

表 28. GLS 平均值比例曝露量%，有或無酸的減少（90% CI）

參數	調合物 Fx 900 mg BID + 奧美拉唑 (N=8)	調合物 1 800 mg BID +奧美拉唑 (N=11)	調合物 2 800 mg BID +奧美拉唑 (N=11)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	9 (4, 20)	44 (37, 52)	36 (27, 49)
C _{max} (ng/mL)	7 (3, 16)	48 (39, 58)	40 (30, 54)
C _{tau} (ng/mL)	10 (4, 21)	39 (32, 47)	33 (23, 47)
參數	調合物 Fx 100 mg BID +法莫替丁 (N=11)	調合物 1 800 mg BID +法莫替丁 (N=11)	調合物 2 800 mg BID +法莫替丁 (N=13)
AUC _{tau} (ng·h/mL)	74 (47, 116)	58 (48, 70)	83 (75, 91)
C _{max} (ng/mL)	78 (53, 116)	59 (48, 73)	83 (75, 92)
C _{tau} (ng/mL)	70 (38, 128)	56 (46, 68)	81 (73, 90)

此外，測定 3 個調合物之曝露量的變異，並且將結果歸納於第 12 圖。如該圖所見及者，於其他的受試調化合物相較之下，調合物 2 之曝露量變異較小。

實施例 D2：人類研究

將 800 mg 之調合物 1（如實施例 B1 所敘述者）及調合物 2（如實施例 C1 所敘述者）投藥給健康的人類志願者 6 天（每天兩次）。在第 7-11 天，除了投用式 IA 之雙甲烷磺酸鹽的調合物之外，亦將 20 mg 奧美拉唑（每天）連同式 I 化合物的午前給藥，或是 40 mg 法莫替丁（每

天) 連同式 I 化合物之午前給藥，投藥各人類志願者。所有的給藥皆係在禁食的情況下進行。

整個本說明書中，參照了各種專利、專利申請案及其他類型的出版物（例如，期刊文章）。本文所引用之所有專利、專利申請案、及出版物在此皆以彼等之整體併入作為參考，以供所有目的之用。

E. 其他研究

實施例 E1: 固有溶離速率的比較

此實施例係比較下者的固有溶離速率 (intrinsic dissolution rates)：(i) 式 I 化合物（例如，自由鹼）（在本實施例中稱作為化合物 1），(ii) 式 I 化合物之單甲烷磺酸鹽（在此實施例中稱作為化合物 2），以及 (iii) 多晶型形式 3，其係式 I 化合物之單水合物雙甲烷磺酸鹽的多晶型（在此實施例中稱作為化合物 3）。

使用旋轉圓盤裝置，進行固有溶離測量。藉由使用水壓機 (Carver Press, Fred Carver, NJ, USA)，於模具中，以 2500 psi 的壓力，將 100 mg 之各化合物的粉末直接壓縮 2 分鐘，分別製備化合物 1、化合物 2 及化合物 3 的圓盤。所得到之圓盤的曝露表面積係 0.5 cm^2 。將維持在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 的 USP 溶離裝置用於溶離研究。各溶離容器內含有 500 mL 之 0.05N HCl 的含水溶離介質或是 pH 6.8 之 20 mM 磷酸鹽緩衝液（含 1% 溴化十六基三甲基銨 (CTAB)）。將圓盤支架（模具）半浸泡在該溶離介質

中並且於 100 rpm 下旋轉。於特定的時間間隔取出樣品，並且藉由 HPLC 測定溶離的化合物量。

將各時間點溶離化合物的量對時間作圖並且由該圖的斜率得到觀察到的溶離速率（mg / 分鐘）。用化合物圓盤的表面積（0.5 cm²）除以觀察到的溶離速率，而得到固有溶離速率。

） 此比較實驗的結果歸納於下面的表 29。

表 29.

物化性質	化合物 1	化合物 2	化合物 3
在含有 0.9%NaCl 之 pH 1.3 0.05N HCl 中的固有溶離速率 (mg / 分鐘 / cm ²)	0.00046	2.5	n.d.
在含有 1%CTAB 之 pH6.8 20 mM 磷酸鹽中的固有溶離速率 (mg / 分鐘 / cm ²)	n.d.	0.003	1.2

n.d. =未測定

發明摘要

※申請案號：103125871

※申請日：103 年 07 月 29 日

※IPC 分類： A61K 31/375 (2006.01)
 A61K 9/00, 9/08, 9/14 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

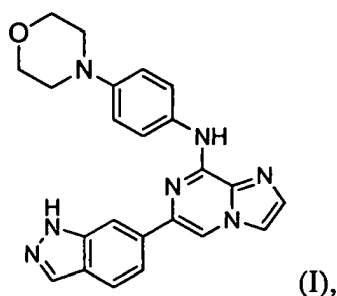
【發明名稱】(中文/英文)

脾酪胺酸激酶 (SyK) 抑制劑之調合物

Formulation of SyK inhibitors

【中文】

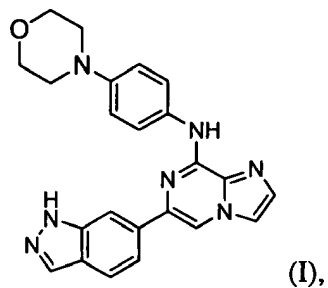
本發明揭示了藥學組成物，其包含具有下式的化合物：



或其藥學上可接受的鹽類、或其水合物，以及至少一種藥學上可接受的聚合物。式 I 化合物之藥學上可接受的鹽類或其水合物可為甲烷磺酸鹽，包括：例如，單甲烷磺酸鹽或雙甲烷磺酸鹽或是彼等之水合物。本發明還揭示了該藥學組成物的使用方法。

【 英文 】

Disclosed are pharmaceutical compositions comprising a compound having the formula:



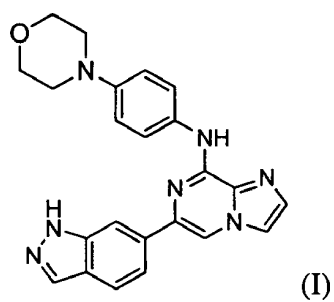
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of thereof, and at least one pharmaceutically acceptable polymer. The pharmaceutically acceptable salt of the compound of Formula I, or a hydrate thereof, can be a mesylate salt, including, for example, a mono-mesylate or a bis-mesylate salt, or a hydrate thereof. Also disclosed are methods of use for the pharmaceutical composition.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無

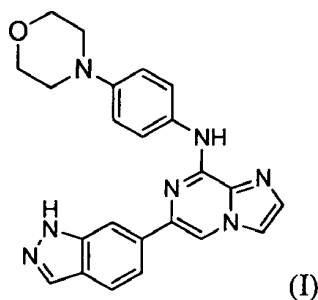
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(I)



申請專利範圍

1. 一種組成物，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽；



或其水合物，以及

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體。

2. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係多晶型，具有包含在 7.7、12.9、17.7、及 18.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

4. 如申請專利範圍第 3 項之組成物，其中，該雙甲烷磺酸鹽係多晶型，具有包含在 13.8、16.9、22.9 及 26.1 之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

5. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其還包含甲烷磺酸。

6. 如申請專利範圍第 1 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的載體是至少一種藥學上可接受的聚合物。

7. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物是沉澱抑制劑。

8. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

9. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物是選自由下列組成的群組：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮（copovidone）、普維酮（povidone）、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠（pyroxylin）、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烷基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

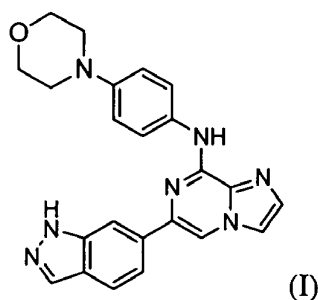
10. 如申請專利範圍第 9 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素。

11. 如申請專利範圍第 6 項之組成物，其中，該組成物包含可由至少一種藥學上可接受之聚合物得到的聚合物基質。

12. 如申請專利範圍第 11 項之組成物，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

13. 一種組成物，其包含：

(i) 式 I 之化合物：



(I)

或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸、或其陰離子；以及

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體。

14. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，其中，甲烷磺酸或其陰離子、及式 I 化合物或其陽離子係以在 2：1 至 3：1 之間的甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比存在於組成物中：。

15. 如申請專利範圍第 13 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的載體係至少一種藥學上可接受的聚合物。

16. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

17. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

18. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮（copovidone）、普維酮（povidone）、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠（pyroxylin）、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

19. 如申請專利範圍第 18 項之組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素。

20. 如申請專利範圍第 15 項之組成物，其中，該組成物包含可由至少一種藥學上可接受之聚合物得到的聚合物基質。

21. 如申請專利範圍第 20 項之組成物，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

22. 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其還包含水。

23. 如申請專利範圍第 22 項之組成物，其中，該組成物係供噴霧乾燥的原料液。

24. 如申請專利範圍第 1、2 及 5 至 21 項中任一項之組成物，其中，該組成物係噴霧乾燥粉末。

25. 如申請專利範圍第 24 項之組成物，其中，該粉末係非晶狀的。

26. 如申請專利範圍第 24 項之組成物，其中，該粉末的特徵在於：包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

27. 如申請專利範圍第 1 至 21 項中任一項之組成物，其中，該組成物係片劑。

28. 如申請專利範圍第 27 項之組成物，其還包含了至少一種稀釋劑、黏結劑、崩散劑、界面活性劑、滑動劑、或潤滑劑、或是彼等之任何組合。

29. 如申請專利範圍第 28 項之組成物，其中，該至少一種稀釋劑之一係甘露糖醇。

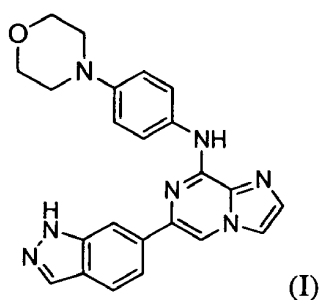
30. 如申請專利範圍第 28 項之組成物，其還包含下列中的任一者或多者：交聯聚維酮 (crospovidone)、泊洛沙姆 (poloxamer)、膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、以及

微晶纖維素。

31. 一種製造片劑的方法，其包含：

a) 由原料液形成噴霧乾燥粉末，其中，該原料液包含：

(i) 式 I 化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸、或其陰離子；

(iii) 至少一種藥學上可接受的載體；及

(iv) 水；以及

b) 將該噴霧乾燥粉末以及至少一種其他的藥學上可接受載體乾式粒化以形成粒化物；以及

c) 將該粒化物壓縮形成片劑。

32. 如申請專利範圍第 31 項之組成物，其中，甲烷磺酸或其陰離子、及式 I 化合物或其陽離子係以在 2：1 至 3：1 之間的甲烷磺酸或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比存在於原料液中。

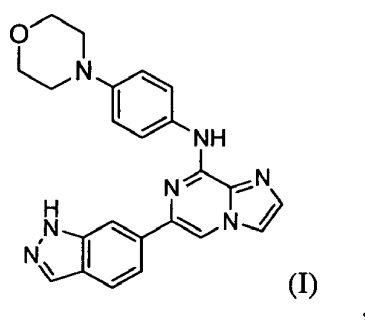
33. 如申請專利範圍第 31 或 32 項之方法，其中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物。

34. 如申請專利範圍第 33 項之方法，其中，該甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

35. 一種製造片劑的方法，其包含：

a) 乾式粒化下列：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



或其水合物，以及

(ii) 至少一種藥學上可接受的載體，

而形成粒化物；以及

b) 將該粒化物壓縮形成片劑。

36. 一種根據申請專利範圍第 31 至 35 項中任一項之方法所製造的片劑。

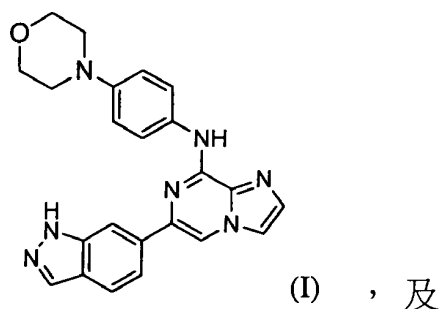
37. 一種單位劑量形式，其包含申請專利範圍第 1 至 21 及 24 至 30 項中任一項之組成物、或申請專利範圍第 36 項之片劑。

38. 一種製品，其包含申請專利範圍第 1 至 21 及 24 至 30 項中任一項之組成物、或申請專利範圍第 36 項之片劑、或申請專利範圍第 37 項之單位劑量形式。

39. 一種製備供噴霧乾燥用之原料液的方法，其包含將

(i)

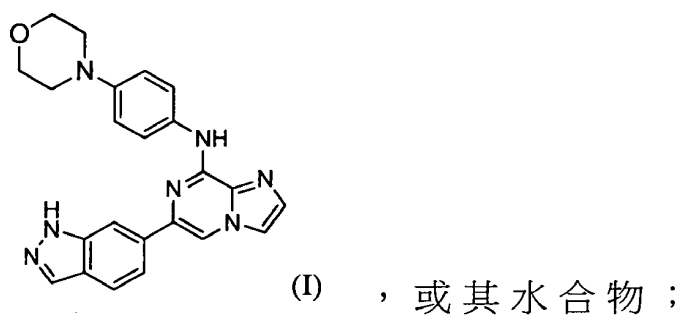
(A) 式 I 化合物：



甲烷磺酸；

或是

(B) 式 I 化合物之甲烷磺酸鹽：



(ii) 至少一種藥學上可接受的載體；以及

(iii) 水

併合形成原料液。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中，該甲烷磺酸鹽或其水合物係與至少一種藥學上可接受的載體及水併合形成原料液，且其中，該方法還包含了將甲烷磺酸與原料液併合。

41. 如申請專利範圍第 39 或 40 項之方法，其中，該式 I 化合物之甲烷磺酸鹽或其水合物係式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽或其水合物。

42. 如申請專利範圍第 41 項之方法，其中，該式 I

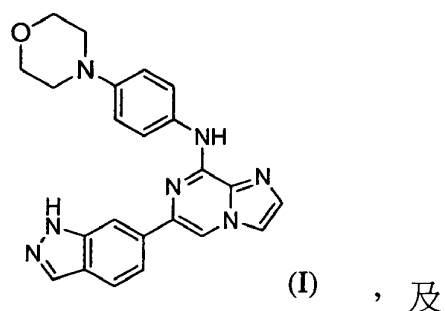
化合物之雙甲烷磺酸鹽或水合物係式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中，該式 I 化合物之水合物、雙甲烷磺酸鹽係式 I 化合物之單水合物、雙甲烷磺酸鹽。

44. 一種根據申請專利範圍第 39 至 43 項中任一項之方法製得的供噴霧乾燥用之原料液。

45. 一種原料液，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：

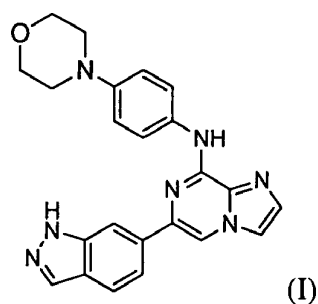


(ii) 載體。

46. 如申請專利範圍第 45 項之原料液，其還包含了甲烷磺酸。

47. 一種原料液，其包含：

(i) 式 I 化合物：



或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 載體。

48. 如申請專利範圍第 47 項之原料液，其中，甲烷磺酸或其陰離子、以及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比存在於組成物中：2：1 至 3：1 之間、2：1 至 2.7：1 之間、或是 2.1：1 至 2.5：1 之間、或是 2.2：1 至 2.4：1 之間、或是約 2.3：1、或約 2.4：1。

49. 如申請專利範圍第 45 至 48 項中任一項之原料液，其中，該載體係藥學上可接受的載體。

50. 如申請專利範圍第 49 項之原料液，其中，該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

51. 如申請專利範圍第 50 項之原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

52. 如申請專利範圍第 50 項之原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

53. 如申請專利範圍第 50 項之原料液，其中，該藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮（copovidone）、普維酮（povidone）、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠（pyroxylin）、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

54. 如申請專利範圍第 53 項之原料液，其中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係羥丙基甲基纖維素。

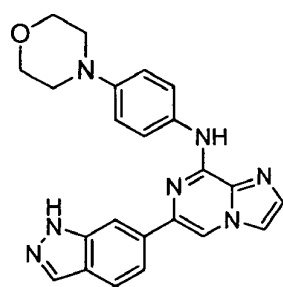
55. 如申請專利範圍第 47 至 54 項中任一項之原料液，其中，該組成物包含由藥學上可接受聚合物可得到的聚合物基質。

56. 如申請專利範圍第 55 項之原料液，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

57. 如申請專利範圍第 47 至 56 項中任一項之原料液，其還包含了水。

58. 一種噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物之雙甲烷磺酸鹽：



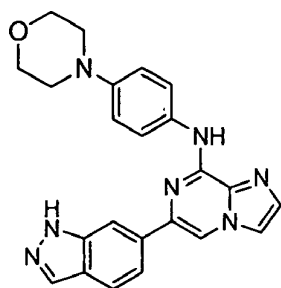
(I) ， 及

(ii) 載體。

59. 如申請專利範圍第 58 項之噴霧乾燥粉末，其還包含了甲烷磺酸。

60. 一種噴霧乾燥粉末，其包含：

(i) 式 I 化合物：



(I)

或其陽離子；

(ii) 甲烷磺酸或其陰離子；以及

(iii) 載體。

61. 如申請專利範圍第 60 項之噴霧乾燥粉末，其中，甲烷磺酸或其陰離子、以及式 I 化合物或其陽離子係以下列甲烷磺酸鹽或其陰離子相對於式 I 化合物或其陽離子的莫耳比存在於組成物中：2：1 至 3：1 之間、2：1 至 2.7：1 之間、或是 2.1：1 至 2.5：1 之間、或是 2.2：1 至 2.4：1 之間、或是約 2.3：1、或約 2.4：1。

62. 如申請專利範圍第 58 至 61 項中任一項之噴霧乾燥粉末，其中，該載體係藥學上可接受的載體。

63. 如申請專利範圍第 62 項之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的載體係藥學上可接受的聚合物。

64. 如申請專利範圍第 62 項之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係沉澱抑制劑。

65. 如申請專利範圍第 62 項之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係非離子性的。

66. 如申請專利範圍第 62 項之噴霧乾燥粉末，其中，該藥學上可接受的聚合物係選自：羥丙基甲基纖維素、共聚維酮 (copovidone)、普維酮 (povidone)、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、乙基纖維素、火棉膠 (pyroxylin)、聚乙烯氧、聚乙烯醇、聚乙二醇、以及聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇。

67. 如申請專利範圍第 66 項之噴霧乾燥粉末，其

5

中，該至少一種藥學上可接受的聚合物係經丙基甲基纖維素。

68. 如申請專利範圍第 63 至 67 項中任一項之噴霧乾燥粉末，其中，該組成物包含可由藥學上可接受聚合物可得到的聚合物基質。

69. 如申請專利範圍第 68 項之噴霧乾燥粉末，其中，該式 I 化合物或其陽離子、以及甲烷磺酸或其陰離子係分散於聚合物基質內。

70. 如申請專利範圍第 58 至 69 項中任一項之噴霧乾燥粉末，其中，該噴霧乾燥粉末係非晶狀的。

71. 如申請專利範圍第 58 至 70 項中任一項之噴霧乾燥粉末，其中，該粒子的特徵在於：具有包含在 6.3 及 26.1 至 26.6 之間之 2θ -反射 ($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 的 X 射線繞射圖式。

72. 一種片劑，其包含如申請專利範圍第 58 至 71 項中任一項之噴霧乾燥粉末。

73. 一種治療有需要之人類的病況的藥學組成物，其包含治療有效量之申請專利範圍第 1 至 21 及 24 至 30 項中任一項之組成物、或治療有效量之申請專利範圍第 36 或 72 項之片劑、或治療有效量之申請專利範圍第 37 項之單位劑量形式，其中，該病況係選自癌症及自體免疫疾病。

74. 如申請專利範圍第 73 項之藥學組成物，其中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病 (ALL)、急性骨髓

性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、淋巴漿細胞淋巴瘤（LPL）、以及邊緣區淋巴瘤（MZL）。

75. 如申請專利範圍第 74 項之藥學組成物，其中，該病況係非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

76. 如申請專利範圍第 75 項之藥學組成物，其中，該病況係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。

77. 如申請專利範圍第 76 項之藥學組成物，其中，該 iNHL 係難治性 iNHL。

78. 如申請專利範圍第 76 項之藥學組成物，其中，該 iNHL 係非 FL iNHL。

79. 如申請專利範圍第 73 項之藥學組成物，其中，該病況係選自：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

80. 一種申請專利範圍第 1 至 21 及 24 至 30 項中任一項之組成物、或申請專利範圍第 36 或 72 項之片劑、或申請專利範圍第 37 項之單位劑量形式之用途，其係用於製備供治療人類之選自癌症及自體免疫疾病之病況的藥物。

81. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中，該病況係選自：急性淋巴球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、慢性淋巴球性白血病（CLL）、小淋巴球性白血病（SLL）、骨髓化生不良症候群（MDS）、脊髓增生病（MPD）、慢性骨髓性白血病（CML）、多發性骨髓瘤（MM）、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、外膜細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡淋巴瘤（FL）、瓦登斯特隆巨球蛋白血症（WM）、T 細胞淋巴瘤、B 細胞淋巴瘤、瀰漫型大型 B 細胞淋巴瘤（DLBCL）、淋巴漿細胞淋巴瘤（LPL）、以及邊緣區淋巴瘤（MZL）。

82. 如申請專利範圍第 81 項之用途，其中，該病況係非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）。

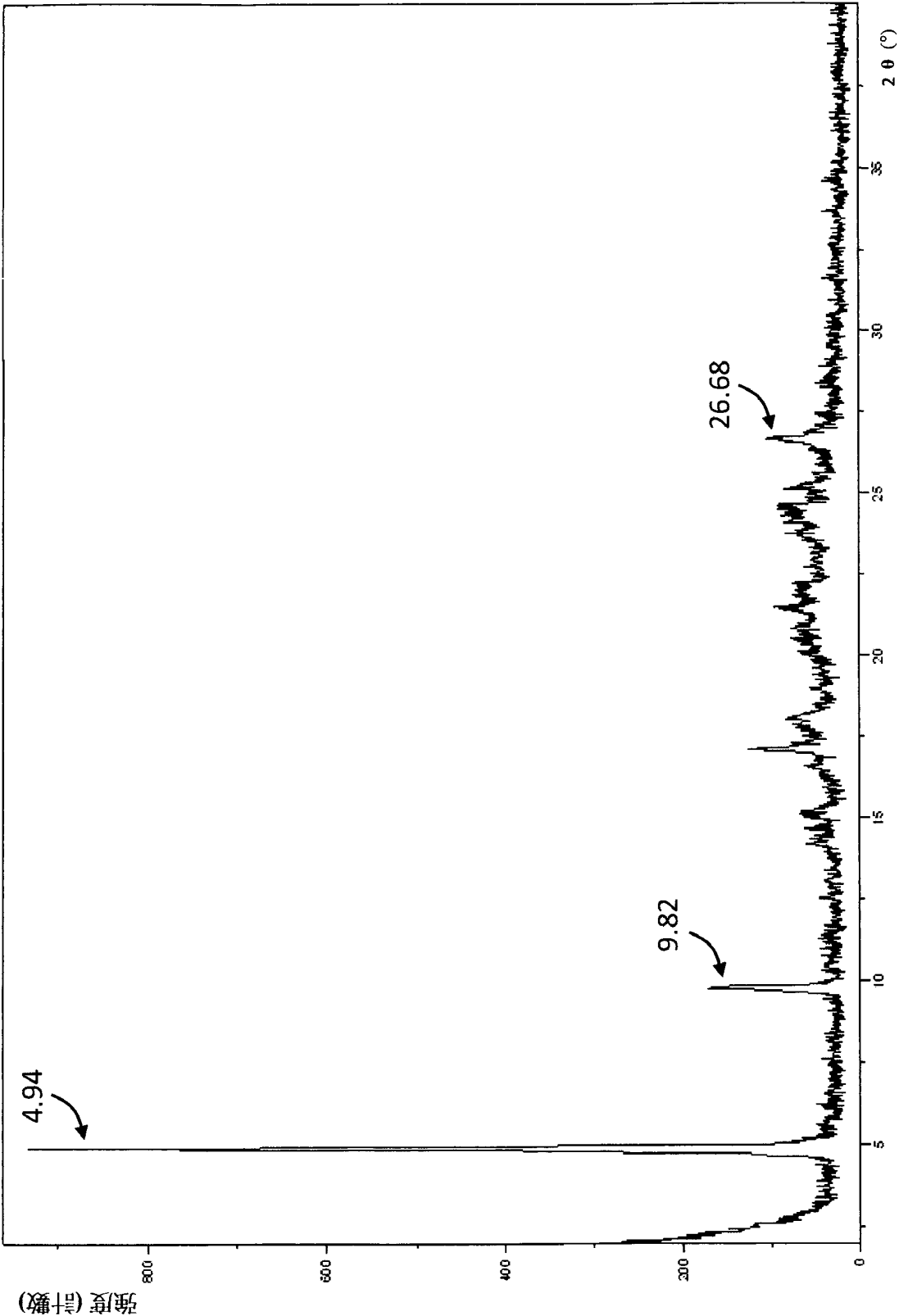
83. 如申請專利範圍第 82 項之用途，其中，該病況係緩慢型非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）。

84. 如申請專利範圍第 83 項之用途，其中，該 iNHL 係難治性 iNHL。

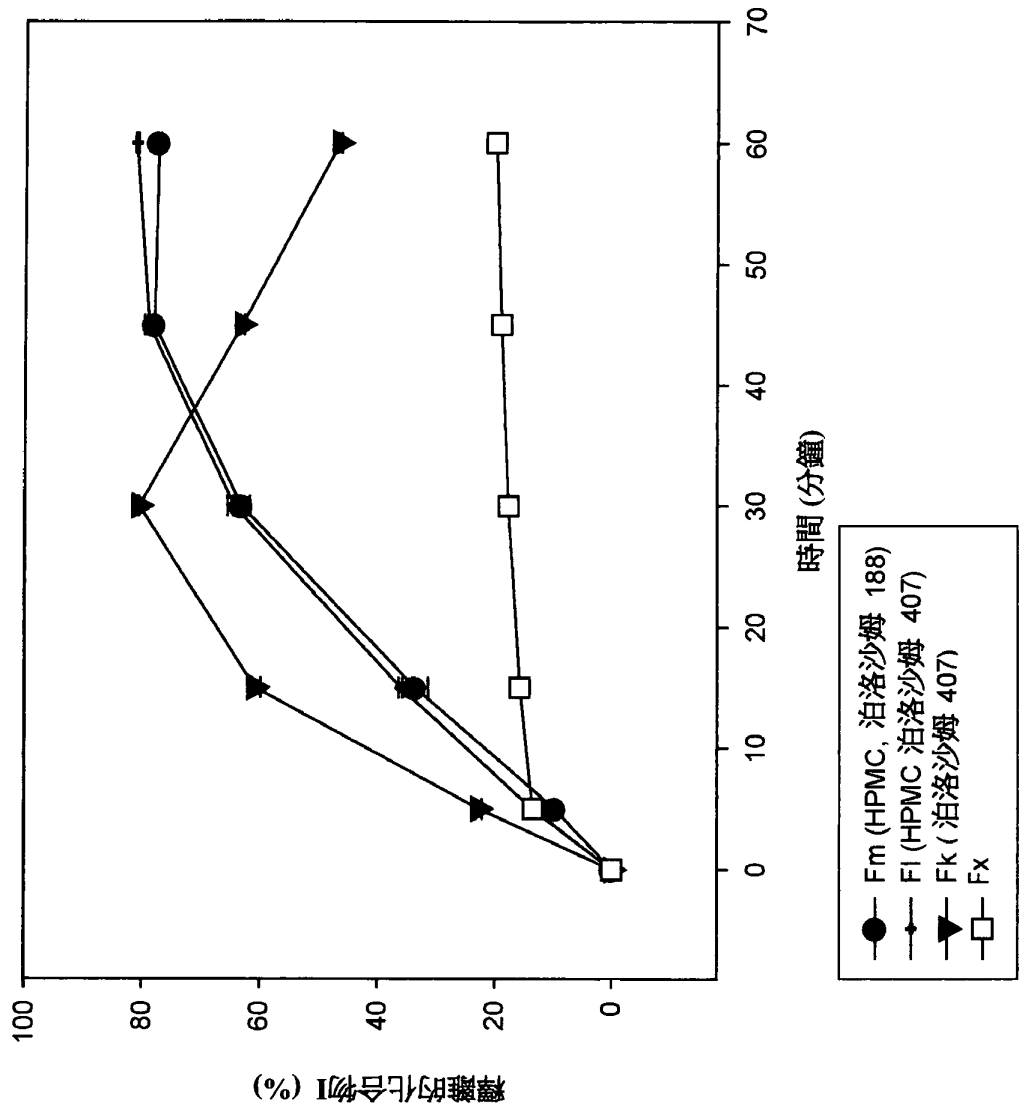
85. 如申請專利範圍第 83 項之用途，其中，該 iNHL 係非 FL iNHL。

86. 如申請專利範圍第 80 項之用途，其中，該病況係選自：氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化、及狼瘡。

第1C圖



第3圖



第7圖

