



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416093 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102123484

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

C07D257/04 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/29 美國

61/666,258

(71)申請人：微劑量醫療公司(美國) MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (US)

美國

(72)發明人：庫克 羅伯特 O COOK, ROBERT O. (GB) ; 雷諾 尤金 R REYNOLDS, EUGENE

R. (US) ; 雪庫諾夫 柏瑞斯 SHEKUNOV, BORIS (GB) ; 瑟格 謝德 I ZEGAR,

SIEAD I. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：29 共 84 頁

(54)名稱

用於治療或預防肺病毒感染與相關疾病之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING PNEUMOVIRUS  
INFECTION AND ASSOCIATED DISEASES

(57)摘要

本發明提供 MDT-637 之新穎結晶多晶形，尤其具有特別適用於藥物製造之物理化學特性的結晶多晶形、非晶結構、複合物形式，及其製備方法。本文所述之新穎多晶形物適用於治療呼吸道疾病，諸如由呼吸道融合性病毒引起之疾病。

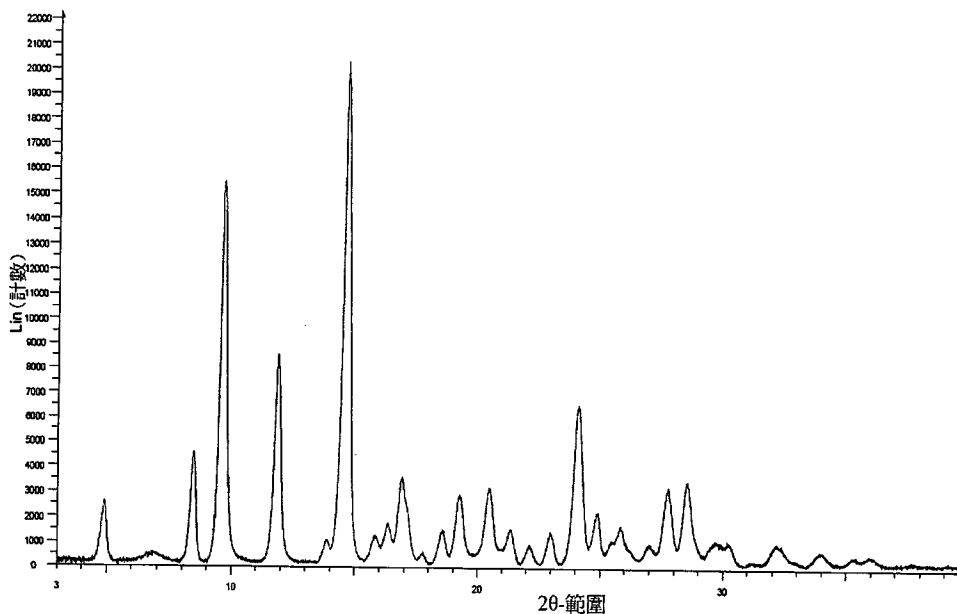


圖 1



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201416093 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：102123484

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

C07D257/04 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/06/29 美國

61/666,258

(71)申請人：微劑量醫療公司(美國) MICRODOSE THERAPEUTX, INC. (US)

美國

(72)發明人：庫克 羅伯特 O COOK, ROBERT O. (GB) ; 雷諾 尤金 R REYNOLDS, EUGENE

R. (US) ; 雪庫諾夫 柏瑞斯 SHEKUNOV, BORIS (GB) ; 瑟格 謝德 I ZEGAR,

SIEAD I. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：29 共 84 頁

(54)名稱

用於治療或預防肺病毒感染與相關疾病之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING PNEUMOVIRUS  
INFECTION AND ASSOCIATED DISEASES

(57)摘要

本發明提供 MDT-637 之新穎結晶多晶形，尤其具有特別適用於藥物製造之物理化學特性的結晶多晶形、非晶結構、複合物形式，及其製備方法。本文所述之新穎多晶形物適用於治療呼吸道疾病，諸如由呼吸道融合性病毒引起之疾病。

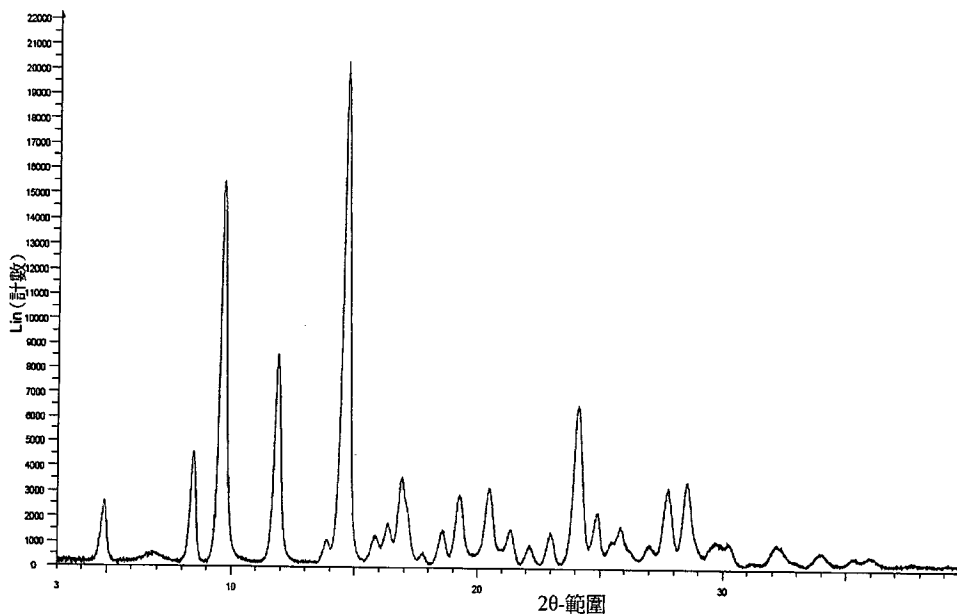


圖 1

# 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)

用於治療或預防肺病毒感染與相關疾病之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING  
PNEUMOVIRUS INFECTION AND ASSOCIATED DISEASES

## 【發明說明】

### 【相關申請案】

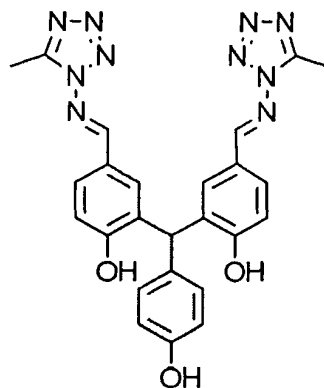
【0001】 本申請案主張於 2012 年 6 月 29 日提出的美國臨時申請案第 61/666,258 號的優先權，該案以引用之方式全文併入本文中。

### 【技術領域】

【0002】 本發明係關於用於預防及治療病毒感染及與此相關疾病之化合物、組合物及方法，尤其因副黏液病毒科 (Paramyxovirinae) 之病毒引起的病毒感染及疾病，副黏液病毒科包括副黏液病毒亞科(Paramyxovirinae)及肺病毒亞科(Pneumovirinae)。更具體而言，本發明係關於 MDT-637 之新穎結晶多晶形，尤其具有有利於藥品之物理化學特性之結晶多晶形、非晶形、複合物形式，及其製備方法。

### 【先前技術】

【0003】 MDT-637 係活性藥物成分(API) (化學名稱：2,2'-[(4-羥苯基)亞甲基]雙[4-[(5-甲基-1H-四氮唑-1-基)亞胺基]甲基]苯酚；別名：5,5'-雙[1-((5-甲基-1-H-四唑基)亞胺基)甲基]-2,2',4''-次甲基三苯酚；分子式為  $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$ )，其結構如下圖所示：



【0004】 如美國專利案第 6,495,580 號所述，MDT-637 呈現抗病毒治療活性，該案以引用方式併入本文中。此外，美國專利申請案第 10/524,162 號及美國專利申請案第 10/524,313 號描述相關化合物及組合物，且兩案皆以引用方式併入本文中。MDT-637 與預防及治療病毒感染及與此相關之疾病，尤其因副黏液病毒科之病毒引起的病毒感染及疾病有關聯，副黏液病毒科包括副黏液病毒亞科及肺病毒亞科。

【0005】 人類許多重大疾病皆由副黏液病毒所致，包括腮腺炎、麻疹，以及呼吸道融合性病毒(RSV)，此係引起美國乃至全球的嬰幼兒及兒童出現細支氣管炎與肺炎之主要原因。MDT-637 之作用機制已作出詳細闡明，儘管並不希望受限於以下理論，但仍認為 MDT-637 藉由靶向且阻礙病毒融合蛋白起作用，此係 RSV 治療之靶標。除高療效外（療效較利巴韋林高 40,000 倍），MDT-637 亦顯示能有效減少感染前與感染後 RSV 病毒之計數。

【0006】 副黏液病毒科由不同病毒群組成，且分為兩亞科：副黏液病毒亞科與肺病毒亞科。

【0007】 人易感染的副黏液病毒科之主要病毒為：麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒（1、2、3、4a 及 4b 型）以及呼吸道融合性病毒(RSV)。副黏液病毒科之全部病毒均經呼吸路徑傳播且極具傳染性。人類許多重大疾病均由副黏液病毒所致。該等疾病包括腮腺炎、麻疹以及呼吸道融合性病毒(RSV)，2001 年，腮腺炎、麻疹導致 745,000 人死亡，呼吸道融合性病毒則是引起美國乃至全球的嬰幼兒與兒童出現細支氣管炎與肺炎之主要原因。

【0008】 副黏液病毒同樣與其他動物物種出現的多種疾病有關，諸如犬瘟熱病毒（狗）、海豹瘟熱病毒（海豹）、鯨類麻疹病毒（海豚與鼠海豚）、新城疫病毒（鳥）以及牛瘟病毒（牛）。某些副黏液病毒，諸如亨尼帕病毒(henipavirus)為動物源性病原體，其天生出現在動物寄主體內，但同樣能傳染人。亦包括某些“未指定”之病毒，諸如大西洋鮭副黏液病毒、Beilong 病毒、J 病毒、太平洋大馬哈魚副黏液病毒以及 Tailam 病毒。

【0009】 副流行性感冒病毒係引起嬰幼兒及兒童出現呼吸道疾病之第二常見原因。其可引起兒童及老年人出現肺炎、支氣管炎及哮喘。感染副流行性感冒病毒通常產生輕微上呼吸道感染，其特徵表現為鼻炎、咽炎、低燒及支氣

管炎。副流行性感冒病毒同樣為引起 6 個月至 5 歲大的兒童出現哮喘或喉氣管支氣管炎的最常見原因。

【0010】 肺病毒類的原型成員——人呼吸道融合性病毒，係引起幼兒及少兒出現肺炎及細支氣管炎之主要小兒病毒呼吸道病原體。根據美國國立衛生研究院所述，人呼吸道融合性病毒感染為導致發達國家的嬰幼兒與少兒住院之最常見原因，其係導致嬰幼兒及少兒出現嚴重呼吸疾病之惟一最重要原因且為引起嬰兒細支氣管炎之主要原因。僅在美國，每年就有 85,000 至 144,000 名嬰幼兒因感染 RSV 住院，導致醫院的肺炎病例占 20%-25%，且細支氣管炎病例高達 70%。據估計，RSV 疾病造成全球每年有 6400 萬起病例，且有 160,000 人死亡。

【0011】 在生命早期感染 RSV 之兒童隨後復發哮喘與哮喘之風險極高，尤其早產兒及支氣管肺發育不良的嬰幼兒，對其極力推薦使用抗 RSV 單克隆抗體，諸如帕利珠單抗 (Palivizumab)，進行預防性被動免疫。RSV 亦為老年人、心肺疾病患者以及免疫系統受損者值得注意之問題。在美國，療養院之 RSV 攻擊率每年為約 5%-10%，致死率為 2%-8%，此意味每年年齡超過 64 歲的人中約 10,000 人死亡。

【0012】 一直在嘗試開發 RSV 之疫苗，但仍無疫苗經證實為安全且有效。20 世紀 60 年代末最初採用之福馬林滅活 RSV 疫苗所呈現之不良反應始終給疫苗開發蒙上了一層陰影。免疫接種之兒童出現 RSV 下呼吸道疾病的發生率增加且發展成異常嚴重之疾病，包括死亡。僅對某些 RSV 患者（諸如，有嚴重併發症之高風險患者或受此感染嚴重之患者）考慮採用抗病毒核苷利巴韋林[1-β-D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺]進行化療，此係美國食品與藥物管理局(FDA)唯一批准之治療 RSV 疾病之藥物。但其療效價值存在爭議。根據最近研究報導，採用利巴韋林治療之患者未能證實實現臨床或經濟之效益。此外，利巴韋林具有某些毒性副作用，且為使其毒性最小化，必須遵循在封閉環境中嚴格之投與程序。

【0013】 對某些易患 RSV 疾病之高風險患者，為預防起見，許可使用人靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)製劑。對具有因先前強化治療而導致之有限靜脈通路以及受損心肺功能之兒童投與此藥物，需要經 2 至 4 小時時段靜脈輸入大體

積量。而且，靜脈輸液需要兒童在 RSV 高發季節每月去醫院門診，此又將兒童置於醫院感染之風險中。

**【0014】** 上述治療方法均不能滿足針對 RSV 感染之有效疫苗或治療之需要。假定在易感染人群（小兒、免疫系統受損者、老年人）中出現高危，同時伴有高致死率，則顯然需要能減輕且消除與肺病毒感染有關之併發症之新穎且有效之治療方法。

**【0015】** 如上所述，存在廣泛的與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科病原體相關聯之感染，且因此很明顯需要能減輕且消除與感染相關聯之併發症之改良的治療方法。目前，仍無此等有效之治療方法。特定言之，需要能解決現有藥物製劑之缺陷的針對 RSV 感染之新穎抗病毒劑及治療。

**【0016】** MDT-637 公認為有效之抗病毒化合物，但依舊需要具有理想治療特性之改良組合物，諸如允許有效且安全給藥的遞送模式及最佳化分佈。除此之外，組合物需要具有有益的物理及化學特性、穩定性及操作特性。此外，需要新穎且一致性可預測之製造方法，從而減少異質組合物存在的可能性。

### **【發明內容】**

**【0017】** 本發明藉由提供治療及預防由副黏液病毒亞科與肺病毒亞科感染引起或與其相關聯之感染之新穎組合物，提供對先前技術疫苗及治療法之改良。具體而言，本發明之新穎組合物及方法十分適用於介入治療由副黏液病毒科屬之主要病毒引起的感染，該等病毒包括（但不限於）麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒（1、2、3、4a 及 4b 型）以及呼吸道融合性病毒 (RSV)。本發明之改良的組合物及方法滿足針對介入治療之此項技術中先前未滿足的需要，其能夠減輕諸如鼻炎、中耳炎、肺炎及細支氣管炎之症狀。此外，本發明之新穎組合物及方法特別理想還在於其改良之穩定性、增加之溶解度、低給藥水平、操作、給藥及投與之便利性，以及副作用及毒性之顯著減少和消除。令人驚奇的是，在治療功效方面，本文所述之組合物出現意想不到之結果。

**【0018】** 本文所述之方法及組合物尤其適用於治療副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染。然而，其亦可用於其他適應症，此對熟習此項技術者係顯而易見的。

【0019】 本發明提供具有獨特結構、水合及溶劑合水準之 MDT-637 之新穎晶形，及其製造之新穎方法。

【0020】 本發明提供稱為 MDT-637 P-3 型二水合物形式（或僅稱作 P-3 二水合物）的新穎晶形，此發現尤其有利於 MDT-637 之投藥。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供 P-3 乙醇合物之新穎晶形，其在純化及生產 P-3 二水合物中扮演重要角色。

【0022】 在另一態樣中，本發明提供 P-3 一水合物之新穎晶形。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供 P-3 無水物之新穎晶形。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供稱為 P-2 型水合物形式（或僅稱作 P-2 水合物）之另一新穎 MDT-637 P-2 晶形，其顯示為在環境條件下熱力學最穩定形態。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供新穎晶形——P-2 無水物。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供針對 P-2 及 P-3 形態之純化再結晶方法，從而產生 API 含量較佳高於 98% w/w 之高純度產物。

【0027】 在另一態樣中，本發明提供其他新穎晶形，其呈現指示為 P-4、P-6、P-7 及 P-8（或者 MDT-637 P4、MDT-637 P6、MDT-637 P7 及 MDT-637 P8）之 PXRD 圖譜。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供新穎非晶形。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供分散在適合藥物賦形劑中之 API 的新穎固體複合物形式。

【0030】 此外，本發明之某些新穎晶形尤其理想，此歸因於其改良之可溶性及/或固態穩定性、產生低給藥水準、便於操作及處理，諸如微粉化、調配混合及泡罩填充，允許增強之給藥方案及投與、更低給藥劑量以及副作用及毒性之顯著減少及消除。本文所述之新穎晶形在其物理化學及治療特性方面呈現意想不到之結果。

【0031】 本發明包括醫藥組合物，其包含治療有效量之 P-3 二水合物、或 P-3 乙醇合物、或 P-3 一水合物、或 P-3 無水物或 P-2 無水物、P-4、P-6、P-7、P-8 之晶形、或非晶形、或其組合，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0032】 此外，本文所述之晶形及合成方法係對先前技術組合物及方法

之改良，其中包含能夠產生具有增強治療價值之改良藥物配方及劑型之新穎多晶形。

【0033】 因此，本發明之目標係提供新穎 MDT-637 晶形及其製備方法之公開，其產生與治療及預防各種病毒感染相關聯、尤其與使用呼吸道投藥治療及預防病毒感染相關聯之藥物，其中，該等形态及組合物已經最佳化以便於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性。

【0034】 因此，本發明之目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法。

【0035】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒及呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀之新穎組合物及方法。

【0036】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等症狀包括鼻炎、中耳炎、肺炎、細支氣管炎以及死亡。

【0037】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物可以低劑量遞送。

【0038】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物經最佳化以便於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性。

【0039】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物經最佳化以便於遞送給能力有限的受治療者，諸如嬰幼兒、老年人、免疫系統受損者以及吸入氣流受限之受治療者。

【0040】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等方法促進且助長治療順應性。

【0041】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與 RSV 相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等組合物經最佳化以便於遞送給吸入氣流受限之

受治療者。

【0042】 本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與呼吸道融合性病毒 (RSV) 相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等症狀包括鼻炎、中耳炎、肺炎、細支氣管炎以及死亡，且其中該等組合物經最佳化以便於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性，且其中該等組合物包括包含獨特多晶形的組合物及方法。

【0043】 本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形以及相關化合物之新穎組合物及方法。

【0044】 本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形以及相關化合物之新穎組合物及方法，其中該等組合物所包含之多晶形物呈現指示為 P-2, P-3, P-4, P-6, P-7 及 P-8 的 PXRD 圖譜。

【0045】 本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形及相關化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑之新穎組合物及方法。

【0046】 本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形之新穎組合物及方法，其中該等多晶形經最佳化以便經由吸入方式遞送至受治療者。

【0047】 閱讀以下對所揭示之具體實施例之詳細說明及所附申請專利範圍將明白本發明之該等及其他目標、特徵及優點。

#### 【圖式簡單說明】

【0048】 圖 1 提供 P-2 水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

【0049】 圖 2 提供 P-2 無水晶形之 PXRD 特徵圖。

【0050】 圖 3 提供 P-2 水合物晶形之 FTIR 特徵圖。

【0051】 圖 4 提供 P-2 水合物晶形之 DSC 特徵跡線圖。

【0052】 圖 5 提供 P-2 水合物晶形之 TGA 特徵跡線圖。

【0053】 圖 6 提供在型樣 P-2 之無水與水合物晶形之間轉化的 DVS 吸附/解吸附特徵曲線圖。

【0054】 圖 7 提供顯示結晶化、過濾、乾燥及水合過程以產生高純度 P-2 水合物晶形之實例的流程圖。

【0055】 圖 8 提供 P-3 二水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

【0056】 圖 9 提供 P-3 一水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

【0057】 圖 10 提供 P-3 無水晶形之 PXRD 特徵圖。

【0058】 圖 11 提供 P-3 乙醇合物晶形之 PXRD 特徵圖。

【0059】 圖 12 提供 P-3 二水合物晶形之 FTIR 特徵圖。

【0060】 圖 13 提供 P-3 二水合物晶形之 DSC 特徵跡線圖。

【0061】 圖 14 提供 P-3 二水合物晶形之 TGA 特徵跡線圖。

【0062】 圖 15 提供在 20°C 溫度下，在型樣 P-3 之無水、一水合物與二水合物晶形之間轉化的 DVS 吸附/解吸附特徵曲線圖。

【0063】 圖 16 提供顯示再結晶、過濾、乾燥及水合過程以產生高純度 P-3 二水合物晶形之實例的流程圖。

【0064】 圖 17 解說 P-2 與 P-3 之晶形族的熱力學關係（層次體系）。

【0065】 圖 18a 及 18b 提供說明在模擬肺液(SLF)中，以下不同晶形之溶解度之曲線圖：P-2、P-3 以及 P-3（約 75% w/w）與 P-2（約 25% w/w）之混合物。所示資料係針對(a)未氫化之 DPPC(Sigma-Aldrich, USA)及(b)經氫化之 DPPC (Lipoid LLC, USA)表面活性劑，兩者濃度均為 0.02% w/v。每一資料點代表在 37°C 溫度下獲得的一式三份之樣本。

【0066】 圖 19 提供 P-4 晶形之 PXRD 特徵圖。

【0067】 圖 20 提供 P-6 晶形之 PXRD 特徵圖。

【0068】 圖 21 提供 P-7 晶形之 PXRD 特徵圖。

【0069】 圖 22 提供 P-8 晶形之 PXRD 特徵圖。

【0070】 圖 23 給出於 50/50 v/v 之乙腈-水溶液中之 P-2、P-3 型及其物理混合物在 25°C 攪拌懸浮液中之藥物濃度隨時間變化的溶解度研究結果。

【0071】 圖 24 提供適用於本發明且在諸如實例 27 中所述之吸入器的示意圖。

【0072】 圖 25 提供顯示針對吸入之對肺功能顯示無影響之高劑量水準之 MDT-637 P-3 多晶形與安慰劑的連續肺量測定的曲線圖。

【0073】 圖 26 提供顯示對 3 種劑量水準之 MDT-637 P-3 多晶形之每一者，在第 2 天與第 10 天期間，以最小累積量給藥 10 天后的有限血漿曝露量曲線圖。

【0074】 圖 27 提供說明挑選研究 1 之患者所用的人選及排除標準之表

17。

【0075】 圖 28 提供說明挑選研究 1 之患者所用的人選及排除標準之表

18。

【0076】 圖 29 提供說明挑選研究 1 之患者所用的人選及排除標準之表

19。

### 【實施方式】

【0077】 藉由參考本文中所包含的以下特定具體實施例之詳細說明可以更容易理解本發明。參考附圖，其構成本文之一部分且其中係以舉例的方式說明本揭示案之各種具體實施例。儘管已參考其中特定具體實施例之詳細細節描述本發明，但不希望將此等細節視為對本發明之範疇之限制。

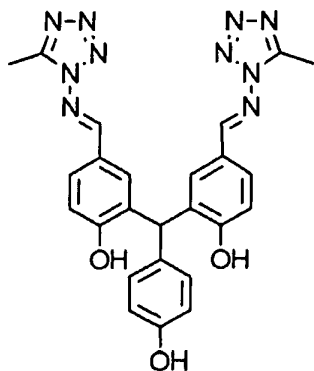
【0078】 本文中提及之參考案之全文以全文引用的方式併入本文中，包括於 2012 年 6 月 29 日提交的美國臨時申請案第 61/666,258 號、於 1999 年 1 月 29 日提交的美國專利案第 6,495,580 號、於 2003 年 8 月 11 日提交的美國專利申請案第 10/524,162 號，以及於 2003 年 8 月 11 日提交的美國專利申請案第 10/524,313 號。

【0079】 本發明提供美國專利案第 6,495,580 號中所述的化合物 MDT-637 之新穎多晶形，且其結構如下文所示。本文所述之多晶形新穎且不常見，表現在其獨特之晶形並不遵循或源自任何先前技術及/或理論計算/預測。本文所述之多晶形在特定的不常見結晶條件下產生，其不遵循任何先前技術的化學合成產生步驟或程式：沒有本文所揭示之適當之控制，自最後合成步驟結晶可導致不同形態或不同形態混合物。另一新奇點在於所發現之晶形具有意想不到且獨特的物理化學特性，諸如溶解度、溶解速率、穩定性、化學反應性、吸濕性以及粉體操作特性，其提供能產生具有增強治療價值之改良藥物調配物及劑型的有利特性。

【0080】 儘管並不希望受限於以下理論，但仍認為 MDT-637 及其異構體及多晶形物係用作融合抑制劑。諸如，在為 RSV 之情形下，認為 MDT-637 及其異構體及多晶形物係用作融合抑制劑，其防止 RSV 經由 F 融合以及 G 附著糖蛋白附著至人體細胞。

【0081】 如本文中所用，短語及術語“活性藥物成分”、“API”、“藥品物<sub>5</sub>

質”或“藥品”係指具如下結構之 MDT-637 化合物，其化學名稱為：2,2'-[(4-羥苯基)亞甲基]雙[4-[[[(5-甲基-1H-四氮唑-1-基)亞胺基]甲基]苯酚]；別稱：5,5'-雙[1-(((5-甲基-1-H-四唑基)亞胺基)甲基)]-2,2',4"-次甲基三苯酚；分子式為  $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$ ：



【0082】 如本文中所用，術語“型樣 P-2、或 P-3、或 P-4、或 P-6、或 P-7、或 P-8 之晶形”或“形態 P-2、或 P-3、或 P-4、或 P-6、或 P-7、或 P-8”或 MDT-637 P2、MDT-637 P3、MDT-637 P4、MDT-637 P6、MDT-637 P7、MDT-637 P8，全部皆指根據其 PXRD 圖譜命名之 API 之各種多晶形物及溶劑合物，其根據所發現時間按順序編號。某些晶形，諸如同型溶劑合物，可呈現相似之 PXRD 圖譜。

【0083】 如本文中所用，術語“PXRD 特徵圖譜”或“FTIR 特徵圖譜”意味在藉由分析方法及儀器界定之有限範圍內呈現相同峰位置及序列的該等圖譜。由於不同樣本、儀器之間之差異以及測量之自然變異，峰位置可能會偏離所報導之位置。在為 PXRD 之情形下，此偏差以  $2\theta$  值計達到差不多  $0.2^\circ$ 。由於儀器及樣本的變異性、粒度、結晶度，以及先前技術中已知之優先結晶取向現象，PXRD 之峰強度亦可能出現巨大差異。

【0084】 如本文中所用，術語“DSC 特徵跡線”或“TGA 特徵跡線”或“DVS 特徵曲線”係指對應的相依性之形狀，諸如隨溫度及相對濕度(%RH)變化所測量之參數的變化幅度，以及在該等相依性中之主要拐點。應明白，在先前技術中，該等相依性可呈現顯著偏差，此係由於不同樣本及測量技術之間的差異，尤其初始樣本水合之水準、所用儀器類型及掃描速度之差異。

【0085】 如本文中所用，術語“結晶度”一般描述通常能與加寬 PXRD 峰

相關聯之晶格的缺陷（大量晶體缺陷）。

【0086】 如本文中所用，術語“固態組合物”一般係指無論以分子分散、非晶分散或以奈米粒之形式分佈在適合之藥物賦形劑之固體基質中的 API。

【0087】 如本文中所用，術語“水可混溶性溶劑”一般包括可與藥品溶液以任何比率混合而不會發生相分離之溶劑。

【0088】 如本文中所用，術語“水不可混溶性溶劑”一般包括可與藥品溶液僅部分混合而不會發生相分離之溶劑。

【0089】 如本文中所用，術語“反溶劑”一般包括可用於使藥品化合物結晶之溶劑，其可與藥品溶液混溶，但藥品在其中實際並不可溶。

【0090】 如本文中所用，術語“環境條件”通常係指溫度一般在 15-37°C 範圍之間且相對濕度在 40-100% 之間。

【0091】 如本文中所用，術語“醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學可接受之載劑介質”包含適用於所需特定劑型之任何固態或液態物質、稀釋劑、分散或懸浮劑、表面活性劑、等張劑、增厚或乳化劑、防腐劑、固態粘合劑、潤滑劑及類似物。Remington 之 *Pharmaceutical Sciences*，第五版，E. W. Martin (Mack 出版公司, Easton, Pa., 1975) 揭示用於調配醫藥組合物之各種載劑及其已知的製備技術。除非任何習知載劑介質與本發明之 API 不相容，諸如產生任何不期望之生物效應或以有害方式與醫藥組合物之任何其他成分相互作用，其用途係涵蓋在本發明之範疇內。

【0092】 同一藥品物質的晶體（多晶形）形態可定義為“相同純物質之不同晶形，其中相同分子具有不同排列及/或不同構型” (Grant, D.J.W., *Theory and Origin of Polymorphism, in Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H.G. Brittain, Editor 1999, Marcel Dekker : New York)。然而，在不同國家，控制或監管藥品的管理機構以及醫藥企業通常對固態多晶形現象予以廣泛定義。此定義包括含有藥品物質之所有晶形，包括具有不同化學計量及非化學計量關係之溶劑合物，以及鹽及非晶物質 (U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), ANDAs : *Pharmaceutical Solid Polymorphism, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, in Guidance for Industry 2007*)。如本文所用，“形態”或“多晶形物”或“晶體多晶形”應理解為其

中相同分子具有不同排列及/或不同構象之不同晶形，包括純物質之形態及含有藥品物質之所有晶形，包括具有不同化學計量及非化學計量關係之溶劑合物，以及鹽及非晶物質。

【0093】 目前醫藥開發中之合成及半合成原料之大多數分子具有高的分子量及明顯的構象易變性。該等分子可具有多種多晶形及大量溶劑合物。晶體多晶形對藥品物質（活性藥物成分，API）與固體藥品兩者的一些特性具有直接影響。諸如，多晶形現象會影響 API 的物理化學特性，諸如熔點、固有密度、硬度、吸濕性；粉體特性，諸如堆密度、流動性、黏著性，且在分析特性方面會有所不同，諸如使用傅立葉轉換紅外光譜儀(FTIR)或核磁共振(NMR)光譜儀測量的 X-射線粉末繞射(PXRD)圖譜及/或光譜圖譜，以及使用差示掃描量熱法(DSC)及熱重分析法(TGA)測量的熱行為，以及使用動態濕氣吸附(DVS)法測量的水吸附/解吸附分佈。重要的是，多晶形現象影響在不同溶劑（包括體液）中的平衡溶解度及溶解率，因此相同藥物分子可產生不同藥代動力學分佈及治療濃度。在儲存或加工期間，不穩定或亞穩定多晶形物可轉化成熱力學上更穩定之多晶形物。相同藥物分子的多晶形物在加工後及保存時亦會出現不同化學雜質及降解產物。因此，不同多晶形物對藥物可具有有利及不利特性。MDT-637 之新多晶形物的結構、特性及其製備方法為本發明之目標。

【0094】 X-射線粉末繞射(PXRD)分析係用作晶形識別之主要技術且使用配有 Bragg-Brentano 光學器件之 Bruker D8 高級繞射儀，以此項技術中已知之方法實施。在整個分析期間，設定電壓和電流分別為 40 kV 及 40 mA，產生習知  $\text{CuK}_\alpha$  的輻射波長為  $1.5418 \text{ \AA}$ 。將樣本置於矽低背架上且用蠟紙及載玻片將其弄平，以形成平薄均勻的樣本表面。在  $2\theta$  值自 3 至  $40^\circ$  範圍內，以  $2\theta 0.01^\circ$  之步階，且以 0.3 秒/步階之速率收集資料。用 Eva 13 軟體（Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany）處理繞射圖譜。

【0095】 如下文所述，發現 API 之若干新多晶形及溶劑合物。型樣 P-2 及 P-3 之物質在穩定性、溶解度及用於開發新穎藥物劑型的適用性方面尤其有用。該等特定多晶形物與最終 API 產生步驟高度相關且極其影響產品可製造性，諸如，純度、微粉化、粉末摻合、劑量填充及調配物性能，其包括但不限於粉末效力、含量均勻度及煙霧化效率（投藥劑量及空氣動力學粒徑分佈藉由

多級採樣器 (Cascade Impactor, CI) 測量，諸如熟習此項技術者已知的安得生多級採樣器 (Andersen Cascade Impactor, ACI) 及新一代採樣器 (New Generation Impactor, NGI) 技術。

【0096】 圖 1 及表 1 給出型樣 P-2 之水合物晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $4.83^\circ$ ； $8.42^\circ$ ； $9.61^\circ$ ； $11.83^\circ$ ； $14.60^\circ$ ； $16.94^\circ$ ； $19.25^\circ$ ； $20.46^\circ$ ； $24.09^\circ$ ； $24.85^\circ$ ； $27.76^\circ$ ； $28.56^\circ$  處觀察到 P-2 水合物之最具特徵峰。

表 1

P-2 (水合物晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值， $\text{\AA}$	相對強度 %
4.83	18.30	12.50
6.83	12.92	2.00
8.42	10.50	22.60
9.61	9.19	78.70
11.83	7.47	43.30
13.84	6.39	5.00
14.60	6.06	100.00
15.86	5.58	5.50
16.35	5.42	8.40
16.94	5.23	16.80
17.76	4.99	2.40
18.53	4.78	6.60
19.25	4.61	14.30
20.46	4.34	15.50
21.31	4.17	7.10
22.13	4.01	4.00
22.98	3.87	6.80
24.09	3.69	33.00
24.85	3.58	10.60
25.50	3.49	5.10
25.80	3.45	7.80
27.00	3.30	4.30
27.76	3.21	15.60
28.56	3.12	17.00
29.71	3.00	5.20
30.24	2.95	4.80
31.25	2.86	0.60
32.24	2.77	4.30

33.99	2.64	2.50
35.36	2.54	1.70
36.01	2.49	1.90

【0097】 圖 2 及表 2 中給出型樣 P-2 之無水晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $8.58^\circ$ ； $10.64^\circ$ ； $12.58^\circ$ ； $14.51^\circ$ ； $15.89^\circ$ ； $17.20^\circ$ ； $21.06^\circ$ ； $21.41^\circ$ ； $22.37^\circ$ ； $25.43^\circ$ ； $27.62^\circ$ 處觀察到 P-2 無水形態之最具特徵峰。

表 2

P-2 (無水晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
5.35	16.52	2.20
6.81	12.97	2.70
8.58	10.30	9.50
10.64	8.31	100.00
12.58	7.03	11.90
13.52	6.54	3.00
14.51	6.10	79.30
15.89	5.57	20.30
17.20	5.15	55.50
18.85	4.70	6.20
20.18	4.40	4.70
21.06	4.22	16.50
21.41	4.15	19.20
22.37	3.97	25.50
23.26	3.82	5.60
24.68	3.60	10.00
25.43	3.50	31.00
26.22	3.40	10.60
27.62	3.23	15.40
28.92	3.08	3.80
29.82	2.99	8.10
31.95	2.80	7.50
33.30	2.69	2.10

【0098】 在受控溫度及濕度下獲得的 P-2 形態之 PXRD 資料表明，P-2 之水合及無水形態的繞射圖譜之間存在明顯差異，此歸因於晶格膨脹以及水併入。因此，儘管晶格未經歷動態結構變化，但仍有可能根據 PXRD 之峰移位識

別 P-2 之水合與無水形態。

【0099】 圖 3 表示 P-2 水合物之 FTIR 特徵圖譜。其範圍內的最具特徵性之吸收波段在  $800\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$  之間，對應於 P-2 晶形者為： $836.5\text{ cm}^{-1}$ ； $980.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1080.0$  及  $1091.9\text{ cm}^{-1}$ （該兩處為雙峰）； $1208.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1238.6\text{ cm}^{-1}$  及  $1287.67\text{ cm}^{-1}$ 。

【00100】 P-2 水合物之 DSC 跡線（圖 4）指示在大約  $263^\circ\text{C}$  處有一尖銳熔融峰，以及在  $40^\circ\text{C}$  至  $60^\circ\text{C}$  之間有小的熱事件，根據 TGA 資料（圖 5），其可能為在此溫度間隔內藉由重量損失證實之脫水。雖然不希望受限於任何特定理論，但應相信，P-2 在約  $60^\circ\text{C}$  溫度下相對容易失去水分，但其熔融時未發生晶格轉變，且其可與穩定的脫水產物（不會發生進一步相變之穩定的晶格）構成通道水合物。

【00101】 以 DVS 測量吸附與解吸附等溫線（圖 6），採用小的平衡步階（1%RH）對臨界水分活度的評估表明，對於在 P-2 水合物與無水形態之間的轉化，此活度通常在 30-40% RH 之間。水之特徵重量損失在 1-4.5% w/w 之間。

【00102】 經由理解本文中之特定形態的熱動力學關係（相圖）以及結晶過程的動力學，可控制本文中之特定形態之生產。如圖 7 中所示，使用水作反溶劑，自溶解于丙酮/水之混合物中的 P-3 乙醇合物形態再結晶型樣 P-2 水合物之高純度物質，同時伴以冷卻結晶。在受控條件下，過濾、清洗且乾燥該產物。藉由  $^1\text{H NMR}$  分析確定不存在乙醇。使用 HPLC 法測定所產生物質之化學純度，且其較佳大於 99.0%。

【00103】 藉由將 P-2 水合物物質脫水至 30% RH 以下及/或將其加熱至  $60^\circ\text{C}$  以上，可獲得 P-2 無水形態。

【00104】 圖 8 及表 3 中給出型樣 P-3 之二水合物晶形之特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $7.03^\circ$ ； $8.16^\circ$ ；在  $9.47^\circ$  及  $9.75^\circ$ （此兩處為雙峰）； $11.60^\circ$ ； $14.24^\circ$ ； $17.95^\circ$ ； $19.64^\circ$ ； $20.26^\circ$ ； $24.52^\circ$ ； $26.24^\circ$ ； $27.25^\circ$  處觀察到 P-3 二水合物之最具特徵峰。型樣 P-3 之所有晶形皆為同型的，因此對於 P-3 二水合物（圖 8；表 3）、一水合物（圖 9；表 4）、無水物（圖 10；表 5）以及乙醇合物（圖 11；表 6）晶形，其 PXRD 圖譜相似且對應的峰值彼此非常接近。如先前所討論，峰位置受 PXRD 儀器精確度、樣本製備及分峰程序影響。因此，預期所測量之峰

位置會出現偏差。儘管如此，熟習此項技術者藉由考慮峰位置連同峰強度，且將一 PXRD 圖譜與參考圖譜聯繫起來，可以很容易識別具體的 PXRD 圖譜。

表 3

P-3 (二水合物晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, $\text{\AA}$	相對強度 %
4.77	18.52	3.20
7.03	12.57	4.80
8.16	10.83	100.00
9.47	9.33	24.20
9.75	9.07	10.80
11.60	7.63	30.90
13.38	6.61	5.20
13.64	6.49	4.90
14.24	6.22	40.30
15.96	5.55	8.60
16.37	5.41	7.20
16.94	5.23	1.30
17.95	4.94	24.70
18.47	4.80	7.20
19.08	4.65	3.00
19.64	4.52	19.50
20.26	4.38	13.50
20.96	4.24	3.60
21.48	4.13	3.40
22.12	4.01	5.40
22.64	3.92	2.40
23.19	3.83	9.30
23.93	3.71	3.50
24.17	3.68	6.20
24.52	3.63	15.20
25.26	3.52	9.50
26.24	3.39	15.40
27.25	3.27	6.80
27.54	3.24	6.40
28.52	3.13	2.80
29.12	3.06	1.90
29.46	3.03	2.40
29.96	2.98	1.80

31.22	2.86	1.50
-------	------	------

表 4

P-3 (一水合物晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
4.80	18.38	3.10
7.06	12.51	3.10
8.25	10.71	87.10
9.55	9.26	64.50
9.84	8.98	12.80
11.66	7.58	53.50
13.58	6.51	5.10
14.30	6.19	100.00
16.02	5.53	8.60
16.47	5.38	8.60
17.05	5.20	3.20
18.03	4.92	41.50
18.54	4.78	7.30
19.13	4.64	8.90
19.70	4.50	35.60
20.29	4.37	37.80
21.00	4.23	5.30
21.54	4.12	7.70
22.24	3.99	5.90
22.66	3.92	3.80
23.25	3.82	7.80
24.02	3.70	8.20
24.55	3.62	16.90
25.29	3.52	16.10
26.31	3.39	14.80
27.26	3.27	30.30
27.63	3.23	7.40
28.56	3.12	7.30
29.17	3.06	3.30
29.53	3.02	4.40
31.25	2.86	3.50

表 5

P-3 (無水晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
4.77	18.52	3.20
7.08	12.48	2.80
8.27	10.68	88.70
9.54	9.27	71.40
9.86	8.96	13.40
11.68	7.57	58.30
13.73	6.44	8.00
14.29	6.19	100.00
15.96	5.55	7.30
16.38	5.41	5.80
16.62	5.33	7.30
18.07	4.90	34.70
18.51	4.79	6.90
19.09	4.65	8.00
19.79	4.48	32.30
20.30	4.37	34.20
20.97	4.23	5.20
21.58	4.11	7.80
22.23	4.00	6.30
22.63	3.93	5.20
23.25	3.82	8.00
23.98	3.71	8.50
24.54	3.62	15.90
25.27	3.52	15.30
26.36	3.38	15.60
27.25	3.27	28.30
27.67	3.22	7.50
28.51	3.13	5.60
29.13	3.06	3.50
29.57	3.02	3.70
30.10	2.97	3.30
31.20	2.86	3.50

表 6

P-3 (乙醇合物形態) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, $\text{\AA}$	相對強度 %
7.16	12.34	5.80
8.25	10.71	100.00
9.54	9.26	27.40
9.85	8.98	10.80
11.69	7.57	27.80
13.47	6.57	6.20
13.74	6.44	6.20
14.32	6.18	44.80
15.99	5.54	11.30
16.45	5.39	10.50
18.06	4.91	22.20
18.51	4.79	9.40
19.16	4.63	4.30
19.73	4.50	15.60
20.33	4.36	11.10
20.97	4.23	3.10
21.56	4.12	4.60
22.17	4.01	8.00
22.67	3.92	3.50
23.27	3.82	8.20
24.19	3.68	6.20
24.54	3.62	10.70
25.29	3.52	8.60
26.27	3.39	15.50
27.32	3.26	6.70
27.67	3.22	5.60
28.57	3.12	2.00
29.19	3.06	1.90
29.46	3.03	2.10
30.06	2.97	1.20
31.26	2.86	1.50

【00105】圖 12 表示 P-3 水合物之 FTIR 特徵圖譜。在其範圍內最具特徵性的吸收波段在  $800\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$  之間，對應於 P-3 晶形者為： $831.5\text{ cm}^{-1}$ ； $994.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1092.0\text{ cm}^{-1}$ ； $1211.0\text{ cm}^{-1}$ ； $1237.7\text{ cm}^{-1}$  及  $1290.5\text{ cm}^{-1}$ 。

【00106】P-3 二水合物之 DSC 跡線（圖 13）在  $220^\circ\text{C}$  至  $280^\circ\text{C}$  之間出現較寬的吸熱事件，其中之  $\delta$  形特徵峰表明在此區間出現若干熱事件，諸如再結

晶/不同形態間之轉變。TGA 資料顯示在 30°C 至 100°C 之間，此物質重量損失 5-7% (圖 14)。因此，P-3 二水合物相較於 P-2 水合物在更高溫度下失去水分，但其在此事件後還經歷某些額外變化，且熔融峰可對應於不同形態。

【00107】以 DVS 測量 P-3 形態的吸附與解吸附等溫線 (圖 15)，採用小平衡步階(1%RH)對臨界水分活度之評估表明，一水合物與二水合物的兩個轉捩點分別為約 3 及 13% RH。P-3 二水合物之水的特徵重量損失在 5.5-8.5% w/w 之間。P-2 與 P-3 形態之間的 DVS 曲線之巨大差異可用作定量相分析該等形態之第二技術。

【00108】藉由自含有某臨界濃度以上之足量之乙醇的溶液結晶化獲得 P-3 乙醇合物。既用於 API 純化，亦用於產生 P-3 乙醇合物形態之丙酮/水/乙醇系統中之臨界濃度發現為大約 33% v/v。在此界限以上之乙醇濃度下實現可重複之結晶化過程。圖 16 解說產生高純度 P-3 二水合物之方法，其經由使用乙醇作反溶劑，使溶解在丙酮/水混合物中之 P-3 乙醇合物再結晶，與此同時伴以冷卻結晶、接著在受控條件下進行過濾、清洗、水合及乾燥步驟來獲得。藉由  $^1\text{H}$  NMR 分析確定乙醇不存在。使用 HPLC 法測定所產生物質的化學純度且其較佳大於 99.0%。

【00109】可自 P-3 二水合物獲得 P-3 一水合物及 P-3 無水形態，藉由乾燥該 P-3 二水合物物質使其相對濕度在大約 13% RH 以下獲得一水合物，且使該物質相對濕度在大約 3% RH 以下獲得無水形態，及/或藉由在較高溫度下，較佳在 60°C 以上延長對該物質之加熱以獲得上述形態。

【00110】據發現，P-2 二水合物為環境條件下 (即，溫度較佳在 15-37°C 之間，相對濕度較佳在 40-100% 之間) 最穩定之晶形。同樣還發現，P-3 乙醇合物為具有足夠乙醇活度 (在溶液中具有足夠高的乙醇濃度) 之最穩定之晶形，乙醇活度較佳大於 0.3。圖 17 顯示在不同 P-2 與 P-3 形態之間的熱力學關係圖。

【00111】在含有表面活性劑二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)之模擬肺液(SLF)中進行時變溶解度研究。DPPC 係人肺中主要存在的表面活性劑。由於 MDT-637 經調配以透過鼻道遞送至肺中，因此評估在用 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之 API 溶解度極為重要，因該資訊有助於理解藥物在肺中之功能性。圖 18 顯

示在 37°C 下，用濃度為 0.02% w/v 之兩種不同的 DPPC 表面活性劑，對 P-2 水合物、P-3 二水合物及 P-3/P-2 混合物質進行 5 天的溶解研究之結果。資料指示，P-3 二水合物對 P-2 水合物之溶解度為大約 550 ng/mL (1077 nM) 和 100 ng/mL (196 nM)，在該等研究期間，還評估了 P-2 及 P-3 兩形態在純水中的溶解度，其明顯較低：低於 HPLC 偵測極限，近似等於 6 nM。該等結果表明，首先，P-2 形態比 P-3 二水合物之溶解度低約 5 至 6 倍。

【00112】此外，如實例中所示，在 40°C/75% RH 下持續 4 周進行的穩定性研究中，P-3 二水合物物質對敞開平皿中的固態變化及化學降解係穩定的。

【00113】如實例中所示，將 P-3 二水合物物質與乳糖的調配物儲存在密封玻璃瓶中，於 40°C/75%RH 下保持 39 周，其對調配物中之固態轉化亦很穩定。

【00114】此外，如實例中所示，微粉化不會影響結晶性、相純度或引起 P-3 二水合物之任何化學降解。

【00115】在上述實驗之後因此發現，儘管相比於 P-2 水合物，P-3 二水合物為熱力學上較不穩定之形式，但其在動力學上對固態轉化、脫水及化學降解很穩定，且具有比 P-2 水合物形態明顯高之溶解度之優點。因此，P-3 二水合物足夠穩固且為適用於藥物開發的晶形。表 7 給出 P-3 二水合物與 P-2 水合物的一些主要物理化學特性之比較。

表 7

特性	方法	特徵	
		P-2 水合物	P-3 二水合物
外觀	N/A	白色固體	白色固體
晶形	顯微鏡	針狀	針狀
熔點	DSC	263°C	範圍： 220-280°C
脫水之特徵 相對濕度 (20°C)	DVS	30-40%	3-17%
水含量	化學計量	3.3 wt% (一水 合物)	6.6 wt%

晶體（骨架）密度	氮測比重法	$\text{g/cm}^3$	$1.61 \text{ g/cm}^3$
中級體積特徵粒徑（微粉化）	Sympatec HELOS & RODOS	$1.1 \mu\text{m}$	$1.5 \mu\text{m}$
比表面積	BET	$22.6 \text{ m}^2/\text{g}$	$11.0 \text{ m}^2/\text{g}$
松堆粉末密度	容量法	$0.16 \text{ g/cm}^3$	$0.22 \text{ g/cm}^3$
緊堆粉末密度	容量法	$0.19 \text{ g/cm}^3$	$0.30 \text{ g/cm}^3$
Hausner 比率	容量法	1.20	1.38
Carr 指數	容量法	16.7%	27.5%

【00116】如熟習此項技術者所公認，所選定的多晶形通常為熱力學上最穩定之形態，因為某些亞穩形態之較高溶解度或較優粉末特徵通常不能為在加工及/或儲存任一期間內，與最終藥品中之此等形態之不可控轉化相關聯的調控風險開脫。然而，與預期相比，本文的發明者在一較佳實施例中選擇為熱力學上較不穩定之形態的 P-3 二水合物，正是考慮其代表可用于如上所述及該等實施例中之產品開發的更可行選擇。儘管開發較不穩定的固體形態並不可取，但溶解度成倍減少之風險，以及潛在的對抗 RSV 之臨床菌株的藥物濃度非常重要。

【00117】除 P-2 及 P-3 型樣之晶形外，亦發現其他新穎晶形，其包括但不限於 P-4、P-6、P-7 及 P-8。

【00118】圖 19 及表 8 中給出型樣 P-4 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $4.31^\circ$ 、 $7.99^\circ$ 、 $9.37^\circ$ 、 $11.02^\circ$ 、 $13.04^\circ$ 、 $13.43^\circ$ 、 $14.18^\circ$ 、 $16.13^\circ$ 、 $16.70^\circ$ 、 $17.08^\circ$ 、 $17.42^\circ$ 、 $17.92^\circ$ 處觀察到 P-4 形態之最具特徵峰。使用冷卻、蒸發或反溶劑結晶程序自飽和 DMF 溶液獲得此形態。儘管並不希望受限於任何特定理論，但應相信 P-4 晶形很可能為 DMF 溶劑合物。

表 8

P-4（晶形）特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度
-------------------	--------	------

		%
4.31	20.49	22.00
7.03	12.57	5.40
7.99	11.06	100.00
8.92	9.90	3.00
9.37	9.43	16.60
11.02	8.02	8.90
13.04	6.78	9.40
13.43	6.59	11.60
13.69	6.46	6.70
14.18	6.24	12.60
14.76	6.00	3.80
16.13	5.49	15.10
16.70	5.30	21.00
17.08	5.19	17.50
17.42	5.09	51.60
17.92	4.95	8.90
18.84	4.71	7.00
19.18	4.62	7.00
20.50	4.33	11.30
22.39	3.97	1.50
22.99	3.87	2.50
24.09	3.69	2.70
25.07	3.55	4.70
25.61	3.48	5.20
27.40	3.25	5.00
28.30	3.15	10.40
29.49	3.03	1.40

【00119】圖 20 及表 9 中給出型樣 P-6 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $3.43^\circ$  及  $3.89^\circ$ （該兩處為雙峰）、 $6.89^\circ$ 、 $7.87^\circ$  及  $8.25^\circ$ （該兩處為雙峰）、 $10.88^\circ$ 、 $13.06^\circ$  及  $13.81^\circ$ 、 $16.12^\circ$ 、 $17.38^\circ$  及  $18.51^\circ$  處觀察到 P-6 形態之最具特徵峰。用 MTBE 採用反溶劑結晶化自飽和 DMF 溶液獲得此形態。

表 9

P-6（晶形）特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
3.43	25.71	100.00
3.89	22.69	53.20

6.89	12.83	4.70
7.87	11.23	18.10
8.25	10.72	8.20
9.31	9.49	1.90
9.92	8.91	1.60
10.88	8.13	3.20
13.06	6.78	2.80
13.81	6.41	4.00
16.12	5.49	11.10
17.38	5.10	37.50
18.51	4.79	9.20
20.25	4.38	2.30
22.02	4.03	1.50
22.83	3.89	2.20
25.23	3.53	5.90
27.52	3.24	4.80
28.18	3.16	3.60

【00120】圖 21 及表 10 中給出型樣 P-7 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $5.18^\circ$ 、 $6.59^\circ$ 、 $7.70^\circ$ 、 $10.02^\circ$  及  $10.62^\circ$ （該兩處為雙峰）、 $12.18^\circ$  及  $12.50^\circ$ （該兩處為雙峰）、 $15.16^\circ$ 、 $15.88^\circ$  及  $16.4^\circ$ （該兩處為雙峰）、 $17.20^\circ$  及  $17.42^\circ$ （該兩處為雙峰）、在  $18.07^\circ$  及  $18.25^\circ$ （該兩處為雙峰）處觀察到 P-7 形態之最具特徵峰。藉由在兩相三元系統 NMP-環己烷-水中進行反溶劑沈澱自飽和 NMP 溶液獲得此形態。

表 10

P-7（晶形）特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度%
5.18	17.03	37.60
6.59	13.40	100.00
7.70	11.47	7.50
10.02	8.82	46.00
10.62	8.33	30.20
12.18	7.26	28.00
12.50	7.07	17.40
13.40	6.60	6.50

15.16	5.84	59.50
15.88	5.58	73.40
16.40	5.40	13.00
17.20	5.16	32.00
17.42	5.09	90.70
18.07	4.91	27.30
18.25	4.86	20.00
19.57	4.53	4.80
20.26	4.38	13.70
21.35	4.16	15.40
21.94	4.05	30.70
22.76	3.90	10.00
23.34	3.81	24.80
24.02	3.70	8.90
24.46	3.64	9.90
25.25	3.52	18.00
26.11	3.41	9.30
26.70	3.34	6.90
28.11	3.17	13.30
28.87	3.09	4.40
29.35	3.04	1.90
29.86	2.99	1.80
30.69	2.91	3.20
31.90	2.80	2.20
33.07	2.71	1.00
35.46	2.53	2.20

【00121】圖 22 及表 11 給出型樣 P-8 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $4.15^\circ$ 、 $7.85^\circ$ 、 $9.33^\circ$ 、 $14.29^\circ$ 、在  $15.84$ 、 $16.68$  及  $17.14^\circ$ （該三處為三重峰）、 $18.53^\circ$ 、 $20.27^\circ$ 、 $23.90^\circ$ 、 $24.80^\circ$  及  $27.39^\circ$  處觀察到 P-8 形態之最具特徵峰。自兩種不同結晶系統獲得此形態：第一種，藉由自添加水的飽和 DMSO 溶液反溶劑沈澱獲得，及第二種，藉由使用丙酮/水混合物作反溶劑自飽和 DMF 溶液反溶劑沈澱獲得。

表 11

P-8（晶形）特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度%
4.15	21.30	18.40

6.89	12.81	3.30
7.85	11.25	65.30
9.33	9.47	30.90
11.67	7.58	15.20
12.86	6.88	4.30
14.29	6.20	100.00
15.84	5.59	22.80
16.68	5.31	50.00
17.14	5.17	69.10
18.53	4.78	12.10
20.27	4.38	21.50
21.06	4.21	8.90
22.00	4.04	6.50
22.72	3.91	8.90
23.90	3.72	29.80
24.80	3.59	16.10
27.39	3.25	21.50
28.32	3.15	9.80
30.03	2.97	3.20
31.83	2.81	3.50
35.22	2.55	2.70

【00122】非晶形之 PXRD 圖譜未呈現特徵繞射峰，但顯示具有典型的一或多個最大值之“暈狀物”。該等極大值之位置可隨非晶物質所使用之製備技術而變化。可藉由以下若干技術實現非晶形，其包括但不限於：(a)快速冷卻飽和 API 溶液；(b)快速蒸發 API 溶液；(c)快速反溶劑沈澱；(d)噴霧乾燥以及(b)冷凍乾燥。下文提供實例。

【00123】“固態組合物”係 API 之另一具體實施例。與非晶形類似，固態組合物可能不會產生可識別出特定結晶 API 繞射峰之 PXRD 特徵圖譜。本發明之一重要態樣為 API 之製備方法：在某些具體實施例中，使用以固態組合物微粒狀形式之賦形劑基質，其中，將藥物與選定賦形劑摻合成均勻固相。選擇賦形劑以最佳化各種參數，包括但不限於：藥物溶解速率，在遞送微粒至生物體內後具有黏附特性，協同合併賦形劑之抗病毒性能（以提供遠大於僅藉由 API 所實現之更重要及/或延長的治療抗病毒效應）。

【00124】產生固態組合物之方法包括但不限於以下若干技術：(a)在混合飽和 API 溶液與飽和賦形劑溶液期間，快速共同沈澱冷卻；(b)快速蒸發適合之

API-賦形劑溶液；(c)噴霧乾燥適合之 API-賦形劑溶液，(d)冷凍乾燥適合之 API-賦形劑溶液。下文提供實例。

【00125】 API 與所選賦形劑之固態組合物或調配物，形成複合固態微粒或薄層或複合基質，其中，藥物與賦形劑在複合相內彼此物理或化學附著，其中，賦形劑可為小分子或大分子物質，其包括但不限於：不同形態及化學改性之乳糖、海藻糖、糖、甘露醇、胺基酸；聚合物，其包括但不限於各種化學改性之羥丙基甲基纖維素(HPMC)以及羧甲基纖維素鈉之微晶纖維素（諸如，可自 FMC Inc. Philadelphia, PA 購得之 Avicel CL-611、RC-581、RC-591）；自 FMC 公司提供之紅色海藻（卡拉膠）提取之天然多糖，如 GELCARIN™、VISCARIN™及 SEASPEN PF™卡拉膠；以及各種分散及潤濕劑（諸如聚山梨醇酯 80）；抗氧化劑（諸如抗壞血酸、抗壞血酸鈉、硫酸氫鈉、乙烯二胺四醋酸二鈉(EDTA)）以及滲透壓調節劑（諸如葡萄糖）。

【00126】 與目前可用之治療法相比，本文所述之 MDT-637 化合物顯示顯著增強之功效。與該等化合物唯一相關聯之關鍵功效特徵包括：減少住院逗留及發展成特別護理/人工呼吸之趨勢，減少症狀持續時間且減少呼吸窘迫指數。此外，本發明之化合物及組合物亦對 RSV 之耐藥菌株有效，即抵抗 SYNAGIS® (帕利珠單抗)之菌株。

【00127】 如實例中所述，且尤其在實例 27 中，已成功完成評估 MDT-637 化合物之安全性的實驗及階段 1 之臨床程序。MDT-637 多晶形物，諸如 MDT-637 P3，在以每日三次給藥(TID) 132mcg 持續 10 天的情形下，經測定為安全且能很好耐受。在第一輪隨機、雙盲、安慰劑對照研究（研究 1）中，其中以單次劑量漸升方式給健康志願者投與 MDT-637，經觀察，肺功能、ECG、實驗室值、重要器官或身體檢查未出現顯著臨床變化。

【00128】 在同樣設計以評估安全性及耐受性的第二項研究（研究 2）中，給健康志願者投與 MDT-637 持續十天。在大約四十名志願者中，自每日兩次 66 mcg 至每日三次 132 mcg 持續 10 天進行劑量漸升之試驗。研究結果證實，在以每日三次給藥 132 mcg 持續十天的情形下，MDT-637 安全且能很好耐受；此外，未觀察到肺功能出現顯著變化或有肺有害事件報告。

【00129】 在進一步設計以評估安全性及耐藥性的第三項研究（研究 3）

中，以 MDT-637 之漸升劑量劑量投與患有間歇性或輕微至中度哮喘的個體。在大約十名志願者中，自每日兩次 66 mcg 至每日三次 132 mcg 持續十天，進行漸升劑量劑量之試驗。研究結果證實，肺功能未出現顯著臨床變化或有肺不良事件報告。

**【00130】** 可將具有所發現之晶形的 API 調配物或組合物製備成便於投藥之各種形式，包括粉末、小丸、片劑、囊片、丸劑或糖衣丸，或可填入適合之包裝物中，諸如膠囊、泡罩，或在為懸浮液的情形下，裝入瓶或藥水瓶中。投與該等調配物之方法對此項技術者係熟知的，其包括但不限於經由面罩霧化器、面罩吸入器、吸入器、霧化器及其各種變化形式遞送。

**【00131】** 適用於腸或腸胃外投藥之藥物的有機或無機固態或液態載劑介質可用於製造該組合物。明膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、植物及動物之脂肪及油、樹膠、聚亞烷基乙二醇、或其他已知的用於醫藥之載劑或賦形劑均可適用作載劑介質。

**【00132】** 較佳可製備 API 晶形，以使用其與醫藥學上可接受之賦形劑的各種呼吸調配物從肺或鼻腔投藥，該等賦形劑諸如乳糖，其為非晶形及晶形及/或以納米粒形態分散在適當賦形劑介質基質中，以便更有效投藥。

**【00133】** 在本發明之醫藥組合物中，可存在任何有效治療量之活性劑，基於組合物之總重量，其通常為至少 0.1% 且一般不超過 90% (以重量計)，包括載劑介質及/或補充活性劑 (若存在)。活性劑之比率較佳在 1-50% 之間變動 (以組合物重量計)。視投與模式而定，醫藥組合物將包含 0.05 至 99% (以重量計)、較佳 0.7 至 70% (以重量計)、更佳 0.1 至 50% (以重量計) 的活性劑，以及 1 至 99.95% (以重量計)、較佳 30 至 99.9% (以重量計)、更佳 50 至 99.9% (以重量計) 的醫藥學上可接受之載劑，所有百分比均基於組合物之總重量。

**【00134】** 適當之劑量水準一般為每天每公斤患者體重約 0.001 至 1000 mg，且可以單次或多次劑量投與。在各種態樣中，劑量水準為每日約 0.01 至約 500 mg/kg，每日約 0.1 至 250 mg/kg，或每日約 0.05 至 100 mg/kg。適合之劑量水準可為每日約 0.001 至 1000 mg/kg，每日約 0.01 至 500 mg/kg，每日約 0.01 至 250 mg/kg，每日約 0.05 至 100 mg/kg，或每日約 0.1 至 50 mg/kg。在此

範圍內，劑量可為每日 0.05 至 0.5，0.5 至 5.0 或 5.0 至 50 mg/kg。對於吸入方式之投藥，所提供之組合物為微粉化或吸入組合物，其含有 0.01 至 1000 毫克的活性成分，具體而言為 0.01、0.1、1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 及 1000 毫克之活性成分，以便於根據症狀調整受治療患者之劑量。可安排每日一至四次，諸如每日一或兩次投與該多晶形物。可調整此給藥方法以提供最佳治療反應。

**【00135】** 可一天多次投與單位劑量，諸如每日 2、3、4、5 或 6 次。在不同態樣中，可每日 1 或 2 次投與該等單位劑量，使得向 70 kg 重之成人每次投藥的總劑量為每公斤重個體 0.001 至約 15 mg。在另一態樣中，每次投藥之劑量為每公斤重個體 0.01 至約 1.5 mg，且此類治療可延長數星期或數月，且在某些情形中可延長數年。然而，熟習此項技術者應瞭解，對任何特定個體之具體劑量將視各種因素而定，包括所採用之具體多晶形物之活性；受治療個體之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投藥時間及路徑；排泄速率；先前已投與的其他藥物；以及接受治療之具體疾病之嚴重度。

**【00136】** 熟習此項技術者將顯而易見，在某些情形下，可能需要使用該等範圍外之劑量。此外，應注意，臨床或主治醫生應知道結合個別患者反應，如何及何時開始、中斷、調整或終止治療。

**【00137】** 本發明進一步針對用於治療與動物（包括人）感染副黏液病毒相關之疾病之藥物的製造方法，其包括將一種或多種所揭示之多晶形物、產物或組合物與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合。因此，在一態樣中，本發明係關於製造藥劑之方法，其包括將至少一種所揭示之多晶形物或至少一種所揭示之產物與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合。

**【00138】** 所揭示之醫藥組合物可進一步包括其他有治療活性之多晶形物，其一般用於治療上述病理狀況。

**【00139】** 在一態樣中，本發明係關於包括所揭示之多晶形物的醫藥組合物。亦即，所提供之醫藥組合物可包含治療有效量之至少一種所揭示之多晶形物或所揭示方法之至少一種產物及醫藥學上可接受之載劑。

**【00140】** 在某些態樣中，所揭示之醫藥組合物包含作為活性成分之所揭示之多晶形物、醫藥學上可接受之載劑，以及（視需要）其他治療成分或佐

劑。本組合物包含適用於口服、吸入、直腸、局部及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內）投藥之組合物，儘管如此，在任何給定情形下之最適合之路徑視所投與活性成分之具體寄主，以及其症狀類型及嚴重度而定。該等醫藥組合物可以單位劑量形式方便地存在，且可藉由製藥技術中眾所周知之方法製備。

**【00141】** 在各種態樣中，本發明亦係關於醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑，以及作為活性成分的治療有效量的所揭示之多晶形物、以用所揭示之方法製造之產物、溶劑合物或其水合物。在另一態樣中，出於投藥目的，可將所揭示之多晶形物、用所揭示之方法製造之產物、溶劑合物或其水合物調配成各種藥物形式。

**【00142】** 在實踐中，可根據習知藥物複合技術將本發明之多晶形物作為活性成分與藥物載劑組合成親密外加劑。載劑可採用各種形式，其視投藥所需之製劑形式，諸如口服、吸入或腸胃外（包括靜脈內）而定。因此，本發明之醫藥組合物可以適用於口服之分隔單位形式存在，諸如膠囊、扁囊或片劑，每一者均含有預定量之活性成分。此外，該等組合物可以粉末、顆粒、微粒、溶液、水溶液中之懸浮液、無水液體、水包油乳液或油包水乳液之形式存在。可將組合物調配以經由吸入方法及裝置投藥。除上述常見劑型外，本發明之多晶形物可以受控釋放之方式及/或投藥裝置投藥。可以任何製藥方法製備該等組合物。一般而言，該等方法包括使活性成分與構成一種或多種必需成分之載劑締合之步驟。一般而言，藉由將活性成分與液體載劑或精細分離之固體載劑或與該兩者均勻且親密地混合來製備組合物。接著可將產物方便地成型為所需外形。

**【00143】** 為便於投藥及劑量的均勻性，調配下述以單位劑量形式之醫藥組合物尤其有利。本文所用之單位劑量形式係指適用作單一劑量之實體分隔之單位，每一單位包含預定量之活性成分，其經計算以連同所需藥物載劑產生所需治療效果。該等單位劑型之範例為片劑（包括刻痕片或包衣片劑）、膠囊、藥丸、粉劑包、薄片、栓劑、可注射溶液、定量吸入劑或懸浮液等，及其分隔倍數。

**【00144】** 因此，本發明之醫藥組合物可包含醫藥學上可接受之載劑及本文中所揭示之多晶形物。本發明之多晶形物亦可與一或多個其他治療活性化合

物組合包含在醫藥組合物中。

【00145】 所採用之藥物載劑可為（諸如）固體、液體或氣體。固體載劑之範例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯樹膠、硬脂酸鎂及硬脂酸。液體載劑之範例為糖漿、花生油、橄欖油及水。氣態載劑之範例包括二氧化碳及氮氣。應強調，上述本發明之裝置及方法的具體實施例，尤其“較佳”具體實施例，僅為實施的可能之範例且僅為清楚理解本揭示案之原理而闡述。所有該等及其他此等修改及變化應認為包括在本揭示案之範疇內且受以下申請專利範圍保護。因此，除所附申請專利範圍指示外，不應認為限制本揭示案之範疇。

【00146】 將以下具體實例運用於使用吸入器之治療方法中來解說本發明。應明白，其他實例，包括步驟中之最小變化，對於熟習此項技術者顯而易見，且本發明並不限於該等具體解說之實例。

### 實例

#### *P-2 及 P-3 晶形之結晶過程開發*

#### 總論

【00147】 進行實驗以確定結晶空間（具體而言，溶劑成分及冷卻速率），且證明能以可控方式產生最重要之過程相關性之晶形：P-2 水合物、P-3 乙醇合物及 P-3 二水合物。

#### 實例 1

【00148】 P-3 再結晶/純化（中試批次之實例）：將 540 mg MDT-637（初始為 P-3 乙醇合物物質，純度為大約 96.5%）懸浮在 13.5 mL、 $55\pm 5^\circ\text{C}$  的熱丙酮溶液中。用  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下的水(4.4 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。在連續攪拌的同時，將溶液緩慢添加至 18 mL 純乙醇中。將澄清溶液給與攪拌，同時使其自然冷卻至室溫，且攪拌大約 3 小時。在室溫攪拌期間，成核緩慢，但有重沈澱物形成。藉由過濾收集固體並用純乙醇(3×1mL)在漏斗上對其沖洗。將收集之產物在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下真空乾燥得到 400 mg (74%)，HPLC：(99.3 A%)，DSC：(初始值  $256.58^\circ\text{C}$ /峰值  $262.70^\circ\text{C}$ )， $^1\text{H}$  NMR：與殘餘乙醇結構一致，PXRD：獲得形態為 P-3 乙醇合物。用水清洗產物，且根據卡爾-費休(KF)分析顯示產物轉化成 P-3 二水合物(6.8%)，且根據  $^1\text{H}$  NMR 不含乙醇。

### 實例 2

【00149】 P-2 水合物（再結晶化/純化，演示批次）：將 70.5 g MDT-637（初始為 P-3 乙醇合物物質，純度為大約 96.5%）懸浮在 1,763 mL、 $55\pm 5^\circ\text{C}$  丙酮中。用水(571 mL)稀釋混合物，同時在添加過程中保持溫度在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下。將所得混合物在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下給與攪拌大約 15 分鐘。移除加熱器使混合物自然冷卻至室溫且攪拌隔夜。藉由過濾搜集沈澱之固體且用 1:1 之丙酮/水混合物 ( $3\times 150$  mL)在漏斗上對其沖洗。將收集之固體在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下真空乾燥，得到 55.7 克(79%)產物。 $^1\text{H NMR}$ ：與 P-2 結構一致，無殘餘乙醇或丙酮之跡象，HPLC：(99.4 A%)，KF：(1.2%)。

### 實例 3

【00150】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(a)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至  $0-5^\circ\text{C}$  保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

### 實例 4

【00151】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間 ce (b)：自含水丙酮/乙醇（相比於實例 3，乙醇量多 20%）(1.15v 乙醇:1v 含水丙酮)再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至  $0-5^\circ\text{C}$  保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

### 實例 5

【00152】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(c)：自含水丙酮/乙醇（相比於實例 3，乙醇少 20%）(0.5v 乙醇:1v 含水丙酮)再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至  $0-5^\circ\text{C}$  保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

### 實例 6

【00153】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(d)：自含水丙酮/乙醇/水（1v 含水丙酮：1.7V (1:1 乙醇/水)再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至  $0-5^\circ\text{C}$  保持至少 8 小時。獲得型樣 P-2 無水形态之物質。

### 實例 7

【00154】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(e)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。將熱含水丙酮溶液添加至冷乙醇（0-5℃）中且將所得混合物進一步冷卻至 0-5℃，且在 0-5℃下平衡大約 8 小時。獲得型樣 P-3 之部分非晶物質（低結晶度）。

### 實例 8

【00155】 確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(f)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。將熱含水丙酮溶液添加至熱乙醇（55±5℃）中且將所得混合物以大約 0.2℃/min 之速率緩慢冷卻至 0-5℃，且在 0-5℃下平衡大約 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。因此，實例 1-8 說明可以足量之乙醇反溶劑（乙醇量最低至 33% v/v）控制 P-3 型樣乙醇合物之產生。然而，過量水（實例 6）導致 P-2 物質結晶化。同樣快速冷卻結晶化亦會導致低結晶度產物（實例 7）。

### 實例 9

【00156】 含水乙醇中之不同 API 形態之平衡溶解度：使用以 HPLC 進行之漿料平衡及溶液濃度測量來確定 P-2 及 P-3 晶形之溶解度。在室溫下於 75/25%v/v 乙醇/水中觀察到如下溶解度：P-3 乙醇合物：239.9 μg/mL；P-2 水合物：416.5 μg/mL。該等資料表明 P-3 乙醇合物(P-3 乙醇合物)至少可溶，且因而在乙醇/水混合物中較 P-2 更穩定。因此，可使用熱力學上可控制之結晶過程實現 P-3 乙醇合物之可重複結晶過程。

### 實例 10

【00157】 自 NMP 溶液沈澱 P-2 二水合物：藉由攪拌將 594.7 mg API 溶解在 20 mL NMP 溶劑中且緩慢加熱至 60℃。將所得儲液添加至 300 mL 純水中且靜置 14 小時。用水清洗沈澱物且在 40℃下乾燥。獲得 418 mg 產物，其經 PXRD 分析顯示為部分非晶之 P-2 二水合物。

### 實例 11

【00158】 自 DMF 溶液沈澱 P-2 無水物：藉由攪拌製備 DMF 溶液中之 8% w/v 之 API，且緩慢加熱至 60℃。將 5 mL 此儲液添加至 170 mL 甲醇反溶

劑中。觀察到緩慢沈澱持續 2 小時。用甲醇清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 260 mg 產物，其經 PXRD 分析呈現與 P-2 無水形態一致之結構。

#### 其他形態及組合物之沈澱

##### 實例 12

【00159】自 DMF 溶液沈澱 P-4 物質：藉由攪拌將 300 mg API 溶解在 5 mL DMF 溶劑中，且緩慢加熱至 60°C。將所得儲液放置於 50 mL 開口燒杯中且在室溫下緩慢蒸發 4 天。收集沈澱物(166 mg)且對其使用 PXRD 分析。該產物經識別為 P-4 型樣且據推測符合 DMF 溶劑合物形態，因為此圖譜僅在蒸發、冷卻或與 DMF 反溶劑沈澱期間重複。

##### 實例 13

【00160】自 DMF 溶液沈澱 P-6 物質：將 5 mL DMF 中之 8% w/v API 儲液添加至 75 mL MTBE 反溶劑中。觀察到快速沈澱。用 MTBE 清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 264 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-6 型樣一致之結構。

##### 實例 14

【00161】P-7 物質之沈澱：將 10 mL NMP 中之 4% w/v API 儲液添加至 75 mL 環己烷中。數小時內未觀察到沈澱且出現溶劑相分離。因此，添加 100 mL 水且將該三元混合物攪拌 20 分鐘，隨後讓其平衡 14 小時。用水清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 380 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-7 型樣一致之結構。

##### 實例 15

【00162】P-8 物質之沈澱：將 5 mL DMSO 中之 8% w/v API 儲液添加至 100 mL 水中。觀察到快速沈澱。用水清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 308 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-8 型樣一致之結構。

##### 實例 16

【00163】非晶物質之沈澱：將 100 mg API 懸浮在 3 mL、55±5°C 下的熱丙酮中。用 55±5°C 的水(0.7 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。將該溶液澆于 60°C 下加熱之玻璃板上。得到 60 mg 產物，其用 PXRD 分析時未呈現明顯的繞射峰且經識別為非晶結構。

### 實例 17

【00164】 API 與賦形劑之共同沈澱：將 100 mg API 懸浮在 13.5 mL、 $55\pm 5^\circ\text{C}$  下的熱丙酮中。用  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下的水(4.4 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。將 500 mg 醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(HPMCAS)溶於相同溶液中。將該溶液澆于  $60^\circ\text{C}$  下加熱之玻璃板上。獲得 420 mg 產物，其用 PXRD 分析時未呈現明顯的 API 繞射峰且經識別為在 HPMCAS 聚合物基質中非晶分散之 API。

### *P-2 及 P-3 晶形之平衡溶解度及熱力學穩定性*

### 實例 18

【00165】 圖 23 顯示，針對在  $25^\circ\text{C}$  下，於 50/50 v/v 之乙腈/水溶液中的 P-2、P-3 形式及其混合物，在攪拌懸浮液中之藥物濃度隨時間變化的溶解度研究之結果。結果表明，在  $25^\circ\text{C}$  下，P-2 比 P-3 之溶解度低大約 40%。P-3 (約 75% w/w) 與 P-2 (約 25% w/w) 的混合物形式顯示具有間歇溶解度。對於 P-3 與 P-3 + P-2 物質兩者，其溶解度均隨時間顯著降低。該等資料表明，P-2 具有較低溶解度、較高熱力學穩定性，且在給定溫度下，P-3 形態轉化成較低可溶性之 P-2 形態。

### 實例 19

【00166】 在  $25^\circ\text{C}$  之 50/50 乙腈/水混合物中，P-2 與 P-3 晶形之間持續 10 天的競爭漿料穩定性研究顯示，如使用 PXRD 定量相分析所測定 (基於多個峰比率之評估)，P-3 轉化成 P-2。漿料中之 P-2 水合物成分自 50% (0 天) 至 77% (4 天) 至 85% (10 天) 變化。此溶劑系統中之對應的溶解度經發現為  $190\ \mu\text{g/mL}$  (P-2) 與  $310\ \mu\text{g/mL}$  (P-3)。因此，在給定溫度下，P-2 水合物在熱力學上更穩定。

### 實例 20

【00167】 在  $25^\circ\text{C}$  下，將每種皆為 50 mg 之六種已知相(P-2、P-3、P-4、P-6、P-7 及 P-8)的等量粉末混合物經 12 天攪拌入 75/25 丙酮-水溶劑(50 mL) 中。PXRD 分析顯示，所有轉化之形態均轉化成 P-2 水合物，其顯示為在該等條件下熱力學上最穩定之形態。

## 實例 21

【00168】根據 Moss 等人(Health Physics 1979, v36, 447-448)所述之方法製備模擬肺液。表 12 中給出模擬肺液之組分(pH 7.4)。

表 12

化學品		濃度(μL)
氯化鎂	MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.2033
氯化鈉	NaCl	6.0193
氯化鉀	KCl	0.2982
磷酸氫鈉	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	0.3582
硫酸鈉	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.0710
氯化鈣	CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.3676
醋酸鈉	CH <sub>3</sub> COONa·3H <sub>2</sub> O	0.9526
碳酸氫鈉	NaHCO <sub>3</sub>	2.6043
檸檬酸鈉	Na <sub>3</sub> H <sub>3</sub> C <sub>6</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.0970

【00169】根據 Marques 等人(Dissolution Technologies, 2011 年 8 月)公佈之方法製備 0.1%水溶液中之 DPPC。藉由以 SLF 稀釋 0.1% DPPC 溶液製備以 0.02% DPPC 改性之 SLF 溶液。參考 NB1181P59-60 關於製備 SLF 及以 0.02% DPPC 改性之 SLF 之方法的細節。在該研究中使用兩種類型之 DPPC。經氫化之 DPPC 由 Lipoid LLC (USA)提供，而未氫化之 DPPC 由 Sigma-Aldrich (目錄號 P0763-1G)提供。以 0.02% DPPC 改性之 SLF 顯現為渾濁/牛奶狀之懸浮液，其表明由膠團及/或乳狀液之構成。為自渾濁溶液中分離出固態藥物，使用滲析管(Sigma-Aldrich catalogue # D9277-100FT)。製備在以 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之藥物的飽和溶液，且將其小心轉移至滲析管(體積為約 10 mL)中。接著將該管置於裝有約 100 mL 用 0.02%氫化 DPPC 或 0.02% DPPC 改性之 SLF 的容器中。在對以 0.02%氫化 DPPC 改性之 SLF 的研究中，使用工作瓶作容器。然而，之後確定，滲析管因具有較少彎曲/扭結從而在結晶皿中具有更佳佈局。因此，結晶皿係用作對以 0.02% DPPC 改性之 SLF 研究中的容器。針對每批次藥物，準備三份樣本且將其置於保持在 37°C 下的手套箱(Coy Labs 提供)中。將樣本置於旋轉器上，之後以相對低之速度開啟旋轉器。在不同時間點取樣本進行 HPLC 分析。針對以 0.02%氫化 DPPC 或 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之樣本，開發用以 HPLC 分析的樣本製備法。以與乙醇 1:3 之比率稀釋樣本溶液。在稀釋後大約一小時，將其過濾以用於 HPLC 分析。使用玻璃定量移液管，此問題得以解決。結果顯示於圖 18 中。

## 化學品及調配物穩定性

## 實例 22

【00170】 強制降解實驗包括將 P-2 水合物與 P-3 二水合物物質之固態樣本置於密封玻璃瓶中在 120°C 下放置 7 天。得到以下結果：(a) P-3 樣本：API 自 98.7% 降解至 93.3%；對照物 6 個峰，受壓樣本 16 個峰。(b) P-2 樣本：MDT-637 自 99.2% 降解至 99.1%；對照物 4 個峰，受壓樣本 5 個峰。資料顯示於表 13 中。批次 P224-135-2 對應於 P-2 水合物且 224-163-1 對應於 P-3 二水合物。因此，P-2 形態較 P-3 二水合物顯示為對加快的固態化學降解更穩定的形態。

## 表

13

雜質/降解 產物 →	MDT-637																總共 雜質/降解	總計		
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P			Q	
RT (分鐘) →	1.18	2.08	2.79	3.16	9.29	10.51	12.23	13.79	16.05	17.44	18.71	19.11	20.07	20.93	21.35	22.84	23.68	26.02	NA	NA
相對反應時間 →	0.07	0.13	0.17	0.20	0.58	0.66	0.76	0.86	NA	1.09	1.17	1.19	1.25	1.30	1.33	1.42	1.48	1.62	NA	NA
樣本名稱	面積%																			
P224-163-1 CTRL	0.09	-	-	-	-	-	-	0.54	98.70	0.24	0.05	0.16	0.08	-	-	-	-	-	1.16	99.9
P224-163-1 120C/7D	0.12	3.60	0.17	0.48	0.25	0.08	0.05	0.43	93.32	0.17	-	0.13	0.06	0.09	0.07	0.37	0.36	0.05	6.49	99.8
P224-135-2 CTRL	0.06	-	-	-	-	-	-	0.36	99.22	0.09	-	0.16	-	-	-	-	-	-	0.67	99.9
P224-135-2 120C/7D	0.07	-	-	-	-	-	-	0.40	99.07	0.07	-	0.16	-	-	-	0.06	-	-	0.76	99.8

## 實例 23

【00171】 將微粉化之 P-3 二水合物物質儲存在 1.85mL 配有特氟龍內襯蓋之琥珀瓶中。分別置於 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 之模擬儲存及最壞情形之儲存條件下。透過對儲存在玻璃瓶中之 API 12 個月的 DSC 與 PXRD 兩者分析之資料表明，未出現形態變化。

## 實例 24

【00172】 將 P-3 二水合物及 P-2 水合物物質置於廣口瓶中，在 40°C/75% RH 下放置 4 星期。結果表明經 DSC 及 PXRD 兩者分析均無形態變化。如表 14 中所示，觀察到兩種形態均具有可接受之化學穩定性。

表 14

屬性	P-2	P-3

化驗分析	98.8%	96.7%
相關物質	0.68%	0.67%
水	3.5%	5.9%

## 實例 25

【00173】將 API 之 P-3 二水合形態與乳糖(6.3%w/w)之調配物置於密封玻璃瓶中，在 40°C/75%RH 下（很穩定）放置 39 周。在移除樣本後，藉由溶解于純水中移除乳糖。亦使參考調配物經受相同的乳糖萃取步驟以排除水中出現形態轉化的可能性。穩定性樣本未顯示晶形有變化。

## 微粉化及調配物

## 實例 26

【00174】使用 2-英寸螺旋氣流粉碎機將四批次 MDT-637 API 微粉化。表 15 中列出自該等實驗之每一次可獲得之物質的近似量，以及未研磨之物質的初始粒度分佈(PSD)。

表 15

批次	量 (g)	X <sub>10</sub> (μm)*	X <sub>50</sub> (μm)*	X <sub>90</sub> (μm)*	XRPD 圖譜
P218-75-4	50	0.81	2.77	16.37	P-3/P-2 (主要為 P-3)
P224-135-2	50	1.28	10.35	77.40	P-2
P224-131-2	50	1.36	10.61	78.99	P-2
P224-177-1	6	0.92	3.67	19.89	P-3

【00175】表 16 中給出微粉化之 P-2 水合物、P-3 二水合物及物理混合物物質之粒度分佈(PSD)百分比結果。

表 16

批次	X <sub>10</sub> (μm)	X <sub>50</sub> (μm)	X <sub>90</sub> (μm)	樣本 編號	研磨壓 力 (psi)



P218-75-4	一通, 50 g	0.49	1.16	2.45	I-1	120
	二通, 25 g	0.47	1.10	2.20	I-2	120
P224-135-2	25 g (初始)	0.59	1.67	4.62	I-3	80
	25 g (最終)	0.60	1.73	5.29	I-4	80
P224-131-2	25 g (初始), 一通	0.65	1.96	5.58	I-5	80
	25 g (初始), 二通	0.62	1.77	5.16	I-7, re-pass	20
	25 g (最終)	0.62	1.80	5.08	I-6	110
P224-177-1	一通	0.53	1.19	2.49	I-8	80

【00176】應注意，在更高研磨壓力下，P-2 水合物物質相較於 P-3 二水合物物質產生較大之顆粒，此歸因於在兩種物質具有相似針狀顆粒形狀時，P-2 水合化合物具有更高硬度。可完全控制兩種形態的微粉化，以產生在所需呼吸細微性範圍內之 PSD（諸如  $D_{50}$  在 1-2  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_{90} < 5 \mu\text{m}$ ）。此外，微粉化不會影響 P-3 二水合物與 P-2 水合物形態兩者的結晶度、相純度。

#### 實例 27

##### *MDT-637 P3 之安全性及耐受性*

【00177】以下研究之目的係評估在健康志願者及哮喘患者中單次及多次劑量 MDT-637 P3 之安全性、耐受性、局部及系統藥代動力學。

【00178】針對第 1 階段研究，開發諸如 MicroDose 吸入器（主動電子 DPI）之吸入器以使藥物煙霧化與成人潮式呼吸同步，且其經調適以能適合有閥霧化面罩（圖 24）。總而言之，該 MicroDose 吸入器操作包括將藥品粉末包含在防護泡罩中直至遞送。刺破泡罩外表面，接著將其與 MicroDose 吸入器中之壓電振動器接觸放置。當患者吸氣時，氣流感測器自動打開壓電，其提供能量以使粉末顆粒解聚並使其煙霧化至吸入氣流中，從而提供同步遞送。藉由壓

降觸發 MicroDose 吸入器且對其程式設計以在 0.1 至 2.0 秒範圍的持續時間，較佳 0.1 秒內產生預定的一連串短暫噴霧，在早期每一吸入週期期間且對於 16 次不間斷呼吸。如下實行該等研究：

【00179】研究 1：進行隨機化、雙盲、安慰劑對照之單次劑量漸升(SAD)研究，以評估健康志願者中吸入的 MDT-637 之安全性、耐受性以及藥代動力學 (SAD 試驗)。

【00180】研究目標：研究 1 之目標係決定 MDT-637 P3 之安全且良好耐受的吸入劑量範圍，包括對“第 1 秒用力呼氣量(FEV<sub>1</sub>)”之影響。另一目標係決定 MDT-637 P3 之系統吸收速率及程度且在鼻腔吸入后通過鼻腔沖洗 MDT-637 P3 的藥物濃度。

【00181】研究設計：單中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、序貫組。

【00182】每一個體接受（單日每天一次或每日三次（TID））經鼻腔吸入劑量的 MDT-637 P3（或安慰劑），在下文中列出。研究由 3 次門診組成：門診 1（篩查），門診 2（給藥）及門診 3（隨訪）；個體准許在門診 2 與 3 期間自診所休假。在門診 1 時滿足所有人選標準且不滿足任何排除標準之個體（表 17，圖 27）有資格在篩查后 14 天內返回進行門診 2。個體允許在給藥前一天進入研究中心，在給藥後留在研究中心觀察至少 24 小時，且在給藥 7 天后返回進行門診 3。

【00183】將 8 名個體為一組編入以下各定群，其（給藥）隨機化比率為 3：1（活性成分：安慰劑）。

治療定群	療程（以離開面罩的目標噴射劑量表示）
1	MDT-637, 8 mcg, 每日一次, 或安慰劑
2	MDT-637, 33 mcg, 每日一次, 或安慰劑
3	MDT-637, 33 mcg, TID, 或安慰劑
4	MDT-637, 66 mcg, 每日一次, 或安慰劑
5	MDT-637, 66 mcg, TID, 或安慰劑

6	MDT-637, 132 mcg, 每日三次, 或安慰劑
---	------------------------------

【00184】 研究藥物及調配物

【00185】 安慰劑：吸入級乳糖混合物（100% RESPITOSE® ML003 (Princeton, NJ, USA)）

【00186】 活性物：以吸入級乳糖(ML003)調配 <sup>w/w</sup> 成幹粉狀之微粉化 MDT-637 P3

【00187】 低強度調配物：RESPITOSE® ML003 中之 0.63% <sup>w/w</sup> MDT-637；高強度調配物：RESPITOSE® ML003 中之 6.3% <sup>w/w</sup> MDT-637

#### 投藥劑量及路徑

【00188】 基於對兩種物質的 GLP 毒理學研究中的無有害作用值 (NOAEL)，同樣基於使用先前吸入溶液調配物的先前臨床經驗（參考 VP14637 藥品），決定 MDT-637 P3 之劑量。自專門遞送系統（MicroDose 吸入器）經由面罩吸入施與活性物及匹配之安慰劑兩者。

【00189】 在每一劑量水準，6 位個體接受 MDT-637 P3，2 位個體接受匹配之安慰劑。根據來自每一定群之安全性及耐受性結果，主要研究者、醫療監測者及 MDT 基於方案-詳細的劑量增加規則共同決定是否進行下一劑量水準。使相繼給藥之定群（在隨後的給藥群組中，門診 2 給藥日之間）相隔至少 7 天。若需要，可研究在任何劑量水準下的第二定群，以確認在該劑量下初始定群之研究結果。

【00190】 單次給藥在早晨投與。TID 劑量每隔 6 小時投與一次，該 3 次劑量中之第 1 次在早晨投與。

#### 評估

【00191】 主要終點

【00192】 根據以下評估安全性及耐受性：

【00193】 在門診 1、2 及 3 時之生命體征

【00194】 在門診 1、2 及 3 時之身體檢查

【00195】 在門診 1（篩查）、門診 2 及門診 3（出院）時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

【00196】 在門診 1、2 及 3 時之 ECG

【00197】 在門診 1（篩查）及門診 2 時評估之肺量測定（FEV1）

即，比較給藥前與給藥後

【00198】 自投與研究藥物直至個體准許離開研究期間有害事件之評估

【00199】 次要終點

【00200】 基於來自門診 2 之有限數量的血漿樣本評估藥代動力學終點（Cmax, Tmax, AUC, T1/2）及劑量均衡性。

### 分析

【00201】 藉由治療順序且針對整組提交人口統計及基礎資訊且加以總結。進入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可替換（根據發起者意見）。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非能決定 AE 與治療不相關。

【00202】 在投與研究藥物後，根據身體檢查、心電圖（ECG）（以 QTc 間期）、實驗室化驗（尿分析、血液學、生化）、肺量測定及有害事件評估之結果評價安全性及耐受性。

【00203】 基於在門診 2 時抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量（Cmax, Tmax, AUC, T1/2）。

【00204】 研究 2：進行隨機化、雙盲、安慰劑對照之研究，以評估持續 10 天給健康志願者施與吸入性 MDT-637 (P3)的安全性、耐受性及藥代動力學（多次漸升劑量劑量：MAD 試驗）

【00205】 研究目標：發明 2 之目標係評估已開發用於感染 RSV 患者之 MDT-637 P3 的重複吸入劑量範圍的耐受性及安全性。研究 2 之第二目標係決定 MDT-637 P3 之系統吸收速率及程度，以及在 10 天給藥期間鼻腔黏膜之 MDT-637 P3 藥物濃度。

研究設計：單中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、序貫群組。

【00206】 將個體編入由 12 名個體組成之定群中。在每一定群中，9 名個體接受經鼻腔吸入給藥之 MDT-637 P3，3 名個體接受匹配之安慰劑。該研究由 3 次門診組成：門診 1（篩查）、門診 2（給藥）、門診 3（隨訪），且個體留在研究場所以進行藥代動力學(PK)採樣、肺量測定及安全性評估。滿足所有入選

標準且不滿足所有排除標準（表 18，圖 28）之個體有資格進行此研究。第 1 日為給藥的第一天，且第 10 日為最後給藥日，隨後個體在研究場停留 24 小時，接著進行最後一次給藥以進行 PK 採樣及肺量測定。門診 3 為在最後給藥後的 7 至 10 天內進行的隨訪門診。定群以如下方式給藥：

治療定群	療程（以離開面罩之目標噴射量表示）
1	MDT-637 P3, 66 mcg，每日兩次(BID)，或安慰劑
2	MDT-637 P3, 66 mcg，每日三次(TID)，或安慰劑
3	MDT-637 P3, 132 mcg，TID，或安慰劑

#### 研究藥物及調配物

【00207】 安慰劑：以與活性臨床混合物同一之方式處理的吸入級乳糖 (100% RESPITOSE® ML003)

【00208】 活性物：以吸入級乳糖(RESPITOSE® ML003)調配成 6.3% w/w 幹粉狀之微粉化 MDT-637 P3

#### 投藥劑量及路徑

【00209】 基於 GLP 毒理學研究中之 NOAEL，以及在研究 1（上文）中的先前臨床經驗基礎上決定 MDT-637 之劑量。活性物與匹配之安慰劑兩者均使用 MicroDose 吸入器裝置經由面罩投與。

【00210】 在每一劑量水準下，9 名個體接受 MDT-637 P3 且 3 名個體接受匹配之安慰劑。根據來自每一定群之安全性及耐受性結果，主要研究者、醫療監測者及發起者（MDT）基於方案詳細的劑量增加規則共同決定是否進行下一劑量水準。為啟動此研究中之定群 1，需要自研究 1 中的定群 5(66 mcg TID)至定群 6 增加劑量。指定定群的最後一次給藥（即第 10 天）與隨後給藥之定群的首次給藥相隔至少 7 天，接著檢閱所有安全性資料且做出劑量漸升之決定。若需要，可研究在任何劑量水準下的第二定群，以確認在該劑量下初始定群之

研究結果。

【00211】 每日兩次(BID)及每日三次(TID)之首次給藥在早晨投與，每一給藥日自早晨大約 0700 小時開始，每一給藥日間隔 12 小時投與 BID 劑量，且間隔 6 小時投與 TID 劑量。

### 評估

【00212】 主要終點

【00213】 藉由以下評估安全性及耐受性：

【00214】 在門診 2 及 3 時之生命體征（血壓、心率、體溫及呼吸速

【00215】 率）及脈搏血氧飽和度分析

【00216】 在門診 2 及 3 時之身體檢查

【00217】 在門診 2 及 3 時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

【00218】 在門診 2 及 3 時之 ECG

【00219】 在門診 2 及 3 時之肺量測定

【00220】 自投與研究藥物直至個體准許離開研究期間的有害事件之評估  
次要終點

【00221】 基於第 1 天首次給藥及第 10 天最後一次給藥後獲得之有限數量之血漿樣本，評估藥代動力學終點(Cmax, Tmax, AUC, T1/2)及劑量均衡性。

【00222】 透過血漿樣本獲得在第 2 天、第 5 天及第 10 天每日首次給藥前 30 分鐘內 MDT-637 P3 之濃度。

【00223】 自第 6 天給藥前及給藥後 15 分鐘以及最後一次給藥 24 小時後（第 11 天）的鼻腔沖洗樣本決定 MDT-637 之濃度

### 分析

【00224】 藉由治療順序且針對整組提交且總結人口統計與基礎資訊。

【00225】 編入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可替換（根據提案者意見）。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非經決定 AE 與治療不相關。

【00226】 根據在投與研究藥物後，身體檢查、心電圖（ECG）、實驗室化驗（尿分析、血液學、生化）、肺量測定及有害事件評估之結果評價安全性及

耐受性。

【00227】基於在第一次給藥（1-2 天）及最後一次給藥（10-11 天）後抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量（Cmax, Tmax, AUC, T1/2）。

【00228】研究 3：進行雙盲、隨機、三階段交叉單次漸升劑量研究，以評估患有間歇性或輕微至中度持續哮喘個體吸入的 MDT-637 P3 之安全性及耐受性（哮喘試驗）。

【00229】研究目標：研究 3 之主要目標係評估患有間歇性或輕微至中度持續性哮喘的個體吸入 MDT-637 P3 之安全性及耐受性。研究 3 之第二目標係決定 MDT-637 的系統吸收速率及程度，以及在以乾粉吸入給藥後通過鼻腔沖洗的 MDT-637 之藥物濃度。

【00230】研究設計：單中心、雙盲、隨機化、三階段交叉、劑量漸升劑量。

【00231】在該研究期間，在 3 個隔開日給每一個體投藥。每一個體接受初始劑量之安慰劑（第 1 階段），隨後經由隨機分配在第 2 期接受單次劑量之經鼻腔吸入之 MDT-637 P3 或雙盲安慰劑。在經過一段觀察及休假期後，個體返回進入第 3 期以在單日內接受三次劑量之研究藥物（MDT-637 P3 或安慰劑），如下文所列。該研究由 5 次門診組成：門診 1（篩查），門診 2、3 及 4（給藥），以及門診 5（隨訪）；個體准許在門診 3 與 4 期間的 6 至 14 天內，以及門診 4 與 5 期間的 7 至 8 天內從診所休假。在門診 1 時滿足所有入選標準且不滿足所有排除標準（表 19，圖 29）之個體有資格在篩查之 42 天內返回進行門診 2。個體准許進入研究中心兩次，一次進行門診 2，再次進行門診 4。門診 5 為安全性隨訪（門診病人）門診。

【00232】將大約 10 名個體之單一群組編入該研究。

門診	療程（以離開面罩的目標噴射劑量表示）
1	篩查
2	安慰劑
3	雙盲、隨機 MDT-637, 66 mcg 或安慰劑，每

	日一次
4	雙盲、隨機 MDT-637, 132 mcg 或安慰劑， TID
5	隨訪門診

### 研究藥物及調配物

【00233】 安慰劑：以與活性臨床混合物同一之方式處理的吸入級乳糖 (100% RESPITOSE® ML003)

【00234】 活性物：與吸入級乳糖(ML003)調配 w/w 成乾粉的微粉化 MDT-637 P3

### 投藥劑量及路徑

【00235】 基於研究 1 中之先前臨床經驗決定 MDT-637 P3 之劑量。安慰劑與活性物兩者均以幹粉狀投與，以便使用 MicroDose 吸入器裝置經由面罩自鼻腔吸入。在門診 2 時，對全部 10 名患者每日一次給藥安慰劑。在門診 3 時，隨機分配個體，以使 8 名個體每日一次給藥 MDT-637 P3 66 mcg，且 2 名個體接受雙盲安慰劑。在門診 4 時，再次隨機分配個體，以使 8 名個體 TID 給藥 MDT-637 132 mcg，且 2 名個體接受雙盲安慰劑。

【00236】 基於自研究 3 的每一次門診的安全性及耐受性結果以及自研究 1 及研究 2 之安全性資料，主要研究者、醫療監測者及發起者(MicroDose Therapeutx, MDTx)可基於方案詳細的給藥增加規則共同決定是否進行下一劑量投與。相繼給藥的定群相隔至少 7 天（在門診 3 與門診 4 期間）。若需要，可研究在任何給藥水平下之第二定群，以確認在該劑量下之研究結果。在早晨投與單次劑量，在大約 0700 小時開始。間隔 6 小時投與 TID 劑量，3 次劑量之首劑在早晨與投與每日一次劑量大約相同的時間投與。

### 評估

【00237】 主要終點

【00238】 藉由以下評估安全性及耐受性：

【00239】 自投與研究藥物直至准許

【00240】 離開研究期間的有害事件之評估

【00241】 在門診 2、3、4 及 5 時之生命體征

【00242】 在門診 2、4 及 5 時之身體檢查

【00243】 在門診 2、3、4 及 5 時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

【00244】 在門診 2、3、4 及 5 時之 ECG

【00245】 在門診 3 及門診 4 時之肺量測定(FEV<sub>1</sub>)

【00246】 次要終點

【00247】 基於自門診 4 之有限數量之血漿樣本評估藥代動力學終點 (C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>)

【00248】 自鼻腔沖洗決定通過的 MDT-637 P3 之濃度。

### 分析

【00249】 藉由療程且針對整組提交且總結人口統計與基礎資訊。

【00250】 選入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可根據發起者意見替換。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非能決定 AE 與治療不相關。

【00251】 根據在投與研究藥物後，身體檢查、心電圖 (ECG) (以 QTc 間期)、實驗室化驗 (尿分析、血液學、生化)、肺量測定及有害事件評估之結果評價安全性及耐受性。

【00252】 基於在門診 4 時抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量(C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>)。列出在門診 4 時經鼻腔透過之濃度。

### 結果及分析

#### 研究 1：單次漸升劑量研究

【00253】 •對 35 名志願者，自每日一次 2 mcg 至每日 3 次 132 mcg 測試漸升劑量

【00254】 •在劑量達到 132 mcg TID 之情形下，MDT-637 P3 安全且有良好耐受性。

【00255】 •總體上，4 名個體(11.4%)在研究期間報告發現 4 例 TEAE (肺功能未出現顯著變化或有肺 AE 報告)。

【00256】 •輕微頭暈為僅有的治療緊急有害事件，考慮其可能與 PI 有關

【00257】•在實驗室、生命體征、ECG、身體檢查中未出現顯著的臨床變化

【00258】•在給藥後 24 小時時之鼻腔沖洗水準 > MDT-637 P3 對 RSV 之 IC<sub>50</sub>。

【00259】•一致且低的峰值曝露（平均 C<sub>max</sub> 為 33.7±4.6 皮克/毫升）（定群，132 mcg，TID）

### 研究 2 多次漸升劑量研究

【00260】•在 38 名志願者中測試漸升劑量，劑量達 132 mcg，每日三次，持續 10 天。

【00261】•在劑量達 132 mcg TID，持續 10 天的情況下，MDT-637 P3 安全且具良好耐受性。

【00262】•肺功能未出現顯著變化或有肺 AE 報告（圖 25）

【00263】•25 名個體報告無治療緊急現有害事件(TEAE)。

【00264】•剩餘 13 名個體報告全體總共出現 20 例 TEAE，皆認為是輕微的

【00265】•5 例 TEAE 認為與研究治療有關：眼皮跳（有可能）、喉嚨幹（相關）、頭痛（有可能，安慰劑）、喉嚨痛（有可能）及昏睡（有可能）。對該等任何事件均未採取措施且所有均報告“已恢復”

【00266】•在實驗室、生命體征、ECG 及身體檢查中未出現顯著臨床變化

【00267】•在給藥前/後及在給藥後 24 小時之鼻腔沖洗水準大於 MDT-637 P3 對 RSV 之 IC<sub>50</sub>

【00268】•具有最小累積量之一致且低的峰值曝露（圖 26）

【00269】•以 132 mcg TID 給藥，第 10 天平均 C<sub>max</sub> 為約 50 pg/mL。

【00270】•AUC<sub>0-24</sub> 為 1.16 ng•h/mL

【00271】•CVs 在 15-30%範圍內(極佳一致性)

### 研究 3：在哮喘時單次漸升劑量

【00272】•在 n=10 名個體中自每日一次 66 mcg 至 132 mcg TID 測試漸升劑量，以使具有更敏感氣道之患者避免重複給藥之刺激。

【00273】•MDT-637 P3 在哮喘患者中安全且具有良好耐受性。

【00274】•肺功能未出現顯著臨床變化或有肺 AE 報告

【00275】•在實驗室、生命體征、ECG、身體檢查中未出現顯著臨床變化。

【00276】•8/10 個體報告無有害事件

【00277】•剩餘 2/10 之個體報告(1)在安慰劑階段期間不相關之月經性偏頭痛症狀及(2)認為可能相關之中度頭痛及輕微噁心。

【00278】•在健康者與哮喘者之間的藥代動力學相當。

### 結論

【00279】 上述研究證實 MDT-637 P3 在以劑量達 132 mcg TID、持續 10 天的三項研究中安全且具有良好耐受性。

【00280】 MDT-637 P3 呈現高度一致性及低的系統曝露，此係認為對於小兒給藥是理想的。重要的是，未觀察到嚴重的有害事件。在給藥後 15 分鐘、6 小時及 24 小時量化之 MDT-637 P3 之鼻腔水準 $>$ RSV IC<sub>50</sub>。

【00281】 最終，未觀察到肺有害事件或肺功能出現變化，且在 ECG、實驗室值、生命體征或身體檢查中亦未觀察到顯著的臨床變化。

【00282】 熟習此項技術者應明白，本發明可體現為其他具體形式而不脫離其精神及基本特徵。因此，目前揭示之實施例在所有態樣中僅視為說明性而非限制性。本發明之範圍係由隨附申請專利範圍表明，且在其等效物之含義及範圍內之所有改變意欲涵蓋於其中。

### 【符號說明】

無

## 發明摘要

※ 申請案號：102(23)FAK

A61K 9/14 (2006.01)

※ 申請日：102. 7. 1

※IPC 分類：C07D 257/04(2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於治療或預防肺病毒感染與相關疾病之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING  
PNEUMOVIRUS INFECTION AND ASSOCIATED DISEASES

## 【中文】

本發明提供 MDT-637 之新穎結晶多晶形，尤其具有特別適用於藥物製造之物理化學特性的結晶多晶形、非晶結構、複合物形式，及其製備方法。本文所述之新穎多晶形物適用於治療呼吸道疾病，諸如由呼吸道融合性病毒引起之疾病。

## 【英文】

The present invention provides novel crystalline polymorphic forms of MDT-637, in particular, crystalline polymorphic forms with physicochemical properties specifically suited for drug production, amorphous formation, composite form, and methods of preparation thereof. The novel polymorphs described herein are useful for the treatment of respiratory disease, such as disease caused by respiratory syncytial virus.

## 申請專利範圍

1. 一種組合物，其包含 MDT-637 之多晶形物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其中該 MDT-637 多晶形物包括 P-3 二水合物、P-3 乙醇合物、P-3 一水合物、P-3 無水物、P-2 無水物、P-4、P-6、P-7 或 P-8 之晶形。
3. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其包含 P-3 二水合物、P-3 乙醇合物、P-3 一水合物、P-3 無水物、P-2 無水物、P-4、P-6、P-7 或 P-8 之非晶形。
4. 如申請專利範圍第 1 項之組合物，其視情況包含一種或多種醫藥學上可接受之載劑。
5. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中型樣 P-2 之水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 1 中。
6. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中型樣 P-3 之一水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 9 中。
7. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中型樣 P-3 之二水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 8 中。
8. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中型樣 P-2 之無水晶形之特徵繞射峰顯示於圖 2 中。
9. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中型樣 P-3 之無水晶形之特徵繞射峰顯示於圖 10 中。
10. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中 P-3 乙醇合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 11 中。
11. 如申請專利範圍第 2 項之組合物，其中 P-4 晶形之特徵繞射峰顯示於圖 19 中，其中 P-6 晶形之特徵繞射峰顯示於圖 20 中，其中 P-7 晶形之特徵繞射峰顯示於圖 21 中，或其中 P-8 晶形之特徵繞射峰顯示於圖 22 中。
12. 一種治療由副黏液病毒亞科 (Paramyxovirinae) 或肺病毒亞科 (Pneumovirinae) 感染引起之疾病之方法，其包括投與有效量之化合物以治療個體，其中該化合物包含 MDT-637 之多晶形物。

13. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該 MDT-637 之多晶形物包括 P-3 二水合物、P-3 乙醇合物、P-3 一水合物、P-3 無水物、P-2 無水物、P-4、P-6、P-7 或 P-8 之晶形。
14. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該 MDT-637 之多晶形物包括 P-3 二水合物、P-3 乙醇合物、P-3 一水合物、P-3 無水物、P-2 無水物、P-4、P-6、P-7 或 P-8 之非晶形。
15. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中型樣 P-2 之水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 1 中，其中型樣 P-3 之一水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 9 中，或其中型樣 P-3 之二水合物晶形之特徵繞射峰顯示於圖 8 中。
16. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中治療該疾病之該方法包括減輕及預防與呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀。
17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該症狀包括鼻炎、中耳炎、肺炎、細支氣管炎及死亡。
18. 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該化合物經最佳化以便於遞送給能力有限之個體，諸如嬰幼兒、老人、免疫力受損者及吸入氣流受限之個體。
19. 一種治療與呼吸道融合性病毒有關聯之感染之方法，其包括投與有效量之化合物以治療個體，其中該化合物包含 MDT-637 之多晶形物。
20. 如申請專利範圍第 19 項之方法，其中該 MDT-637 之多晶形物包括 P-3 二水合物、P-3 乙醇合物、P-3 一水合物、P-3 無水物、P-2 無水物、P-4、P-6、P-7 或 P-8 之晶形。

圖式

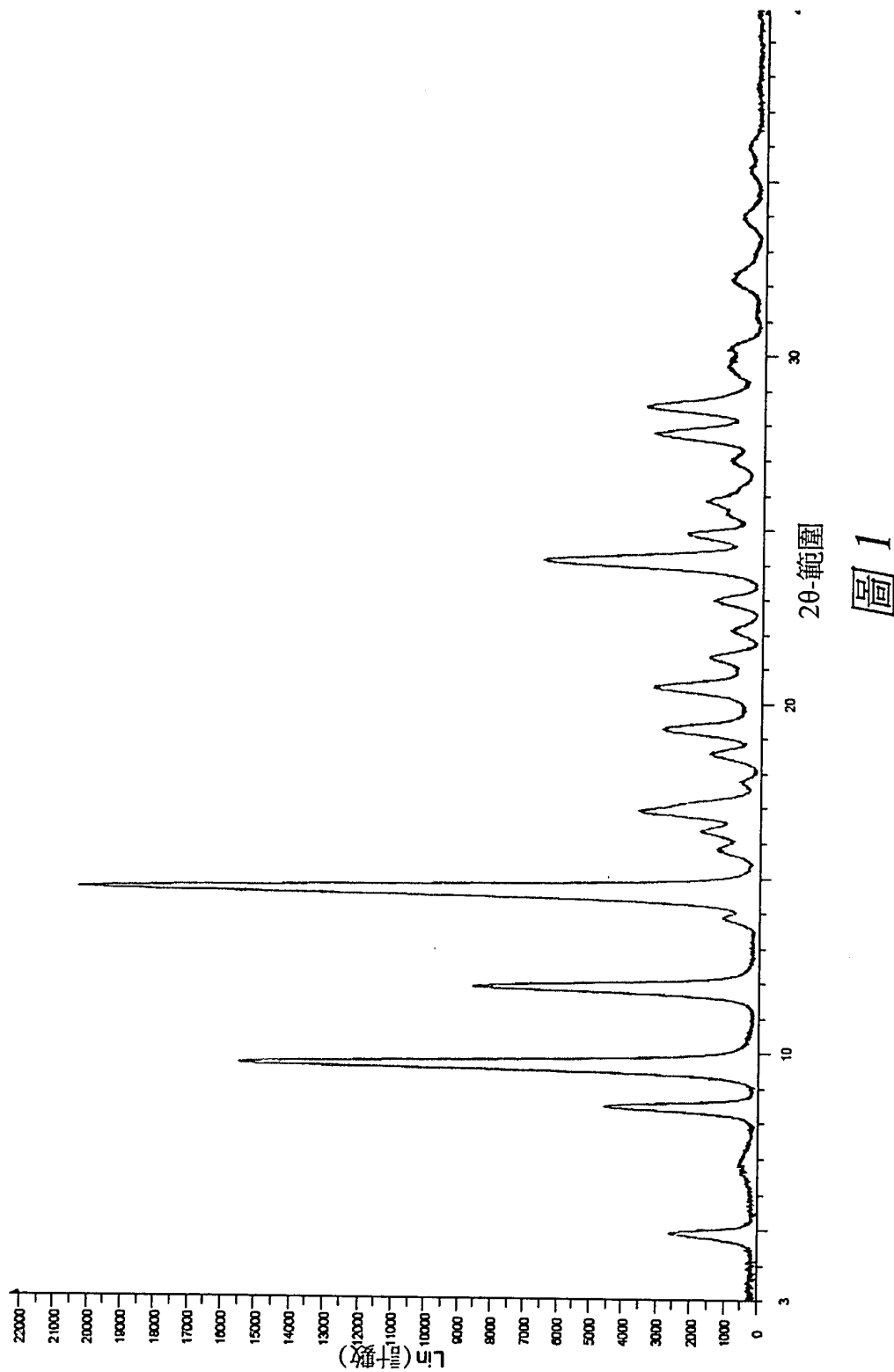
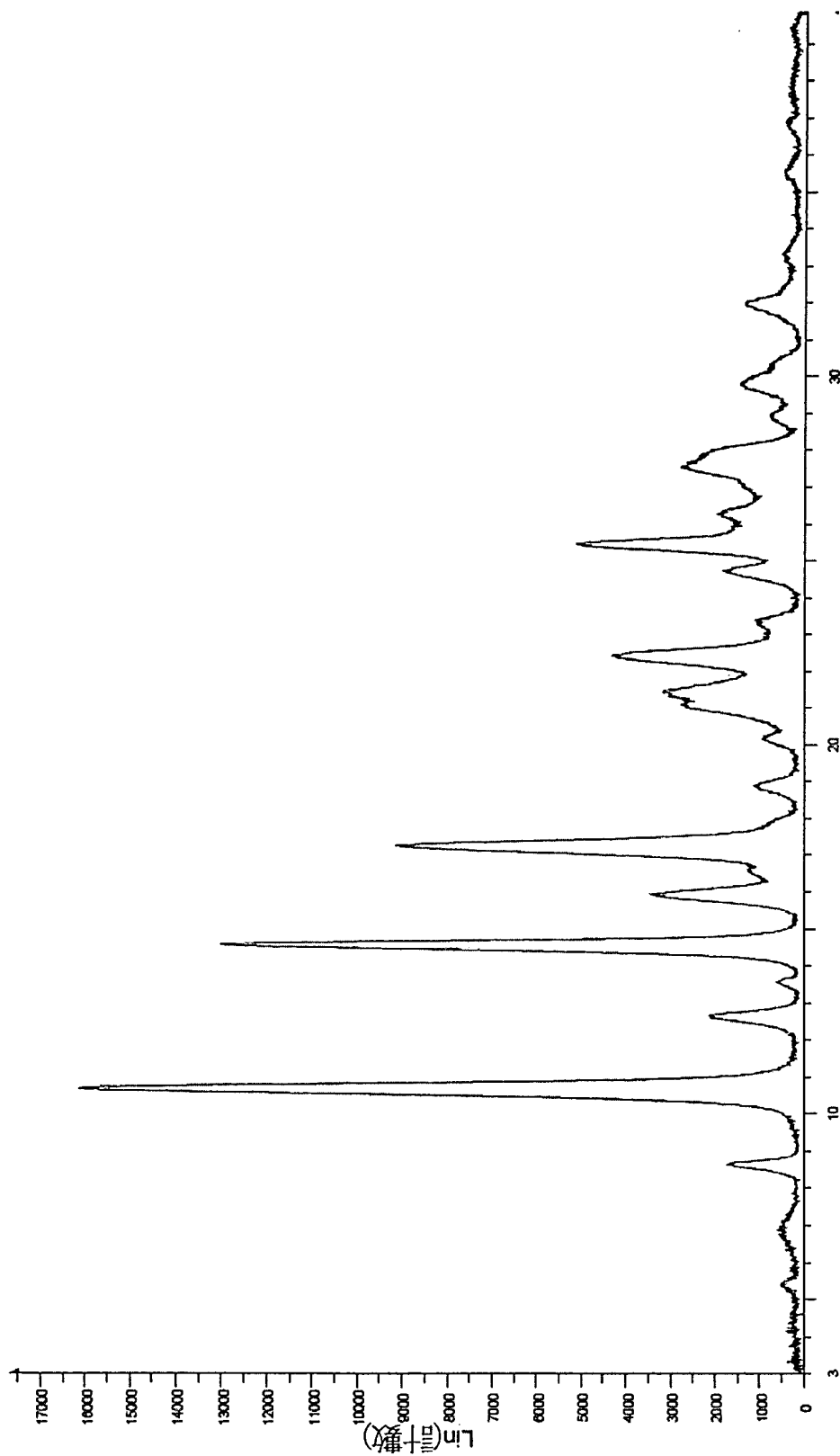


圖 1





2θ-範圍  
圖 2

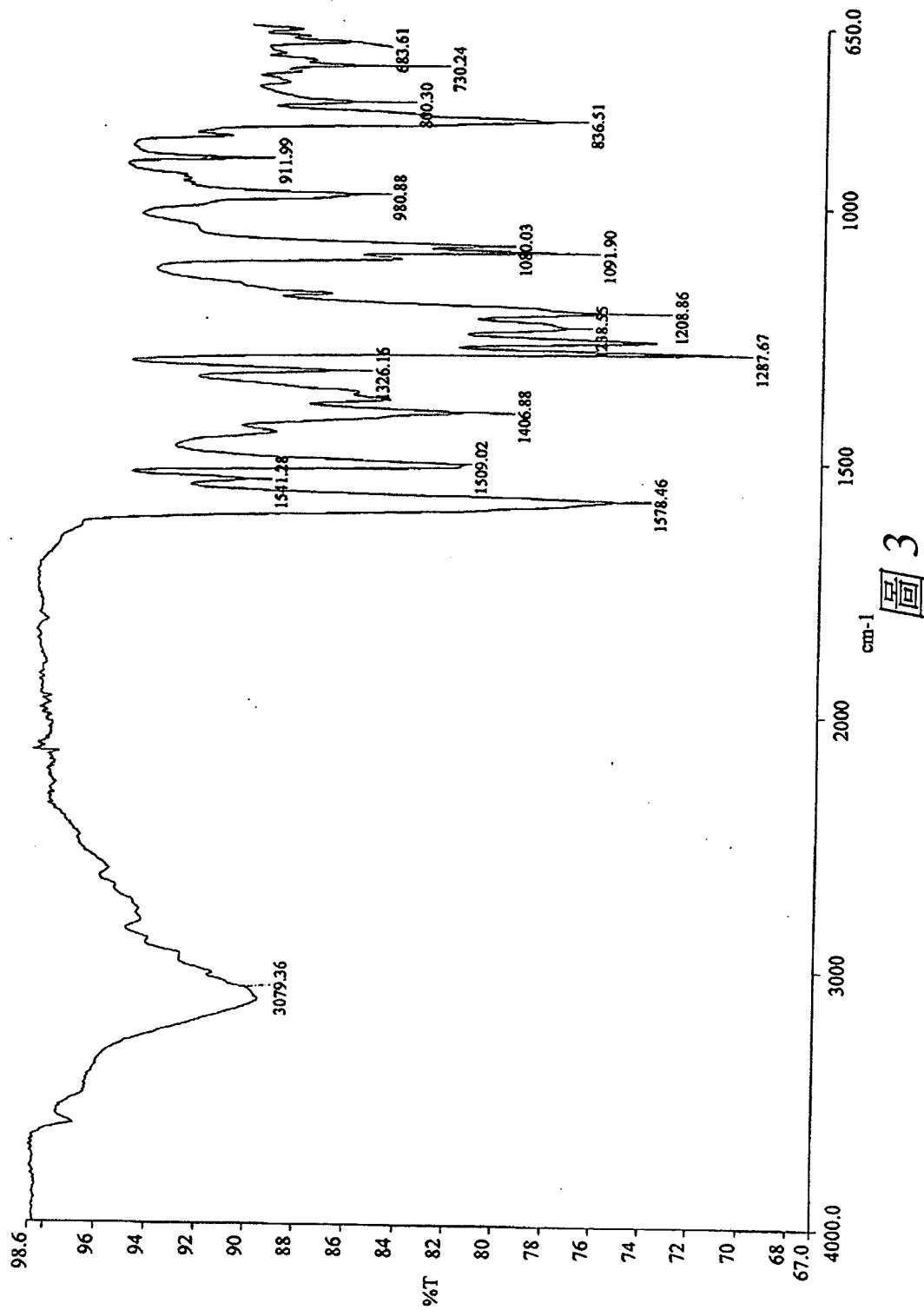


圖 3



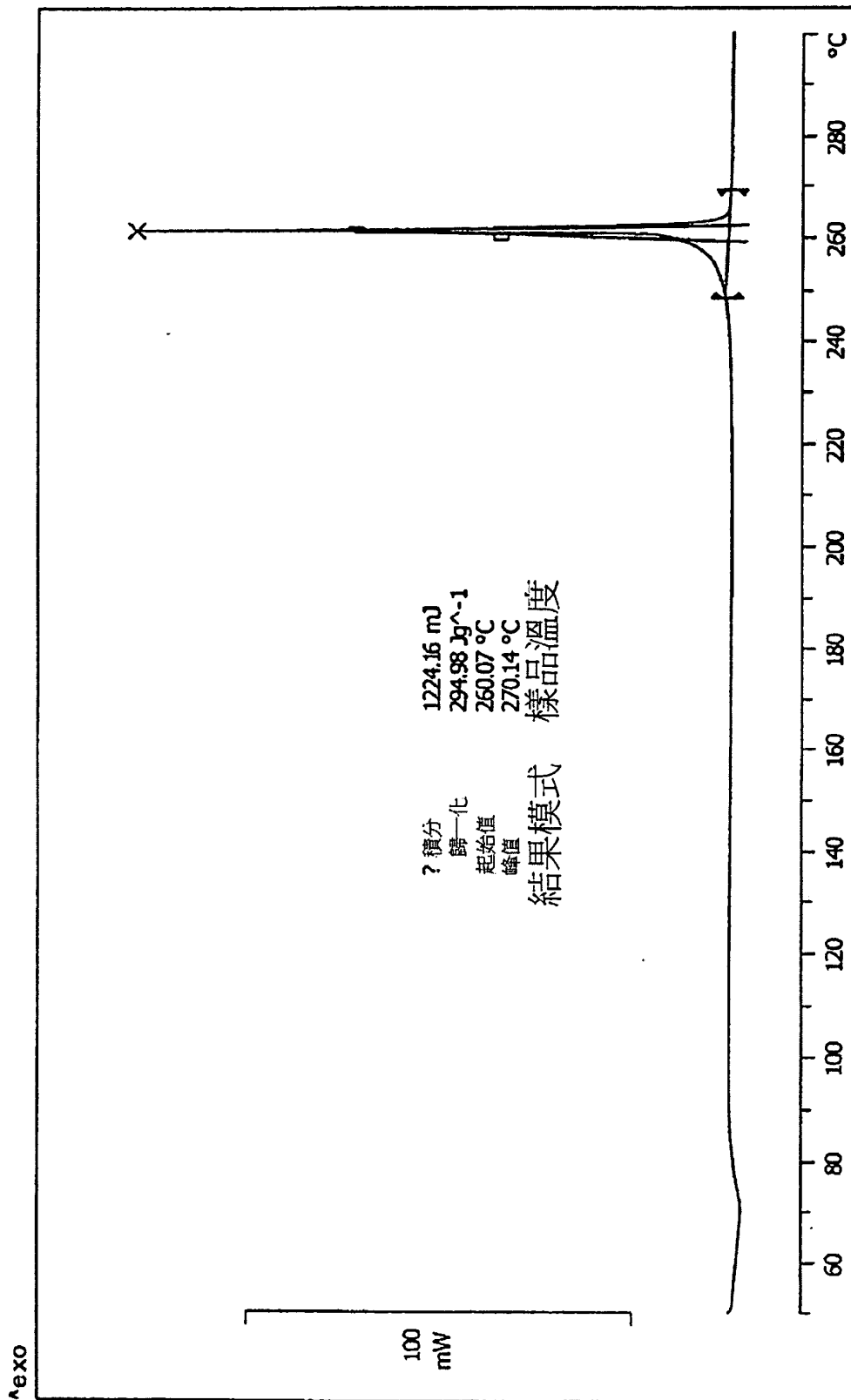
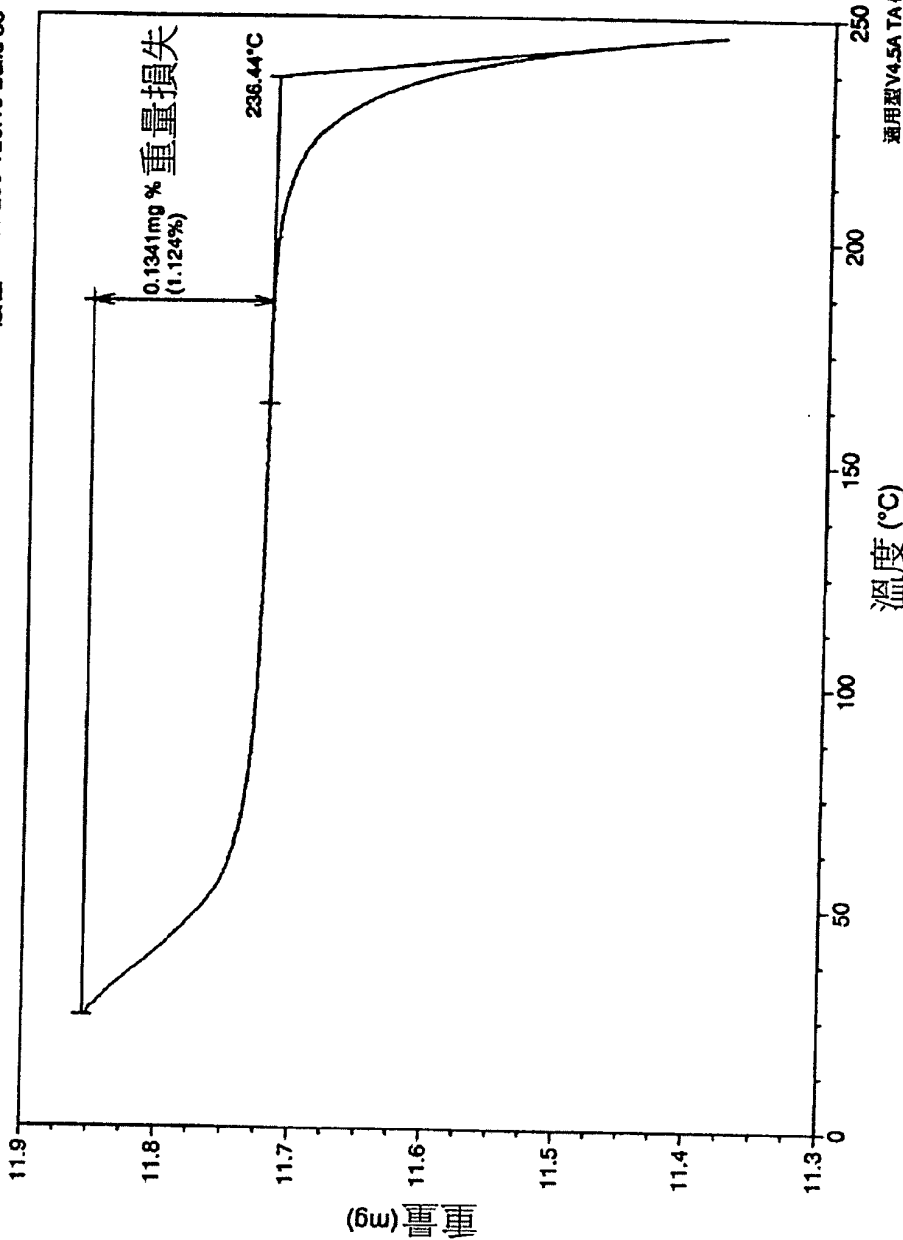


圖 4

樣品: 037833-01-04-0002  
尺寸: 11.9250 mg  
方法: 普通  
注釋: TGA-04

### TGA

文件: TADATA 13179 23368  
操作者: berglc  
運行日期: 2011年10月6日 13:02  
儀器: TGA Q50 V20.10 Build 36



溫度 (°C)

圖 5

通用型TA/SA TA 儀器



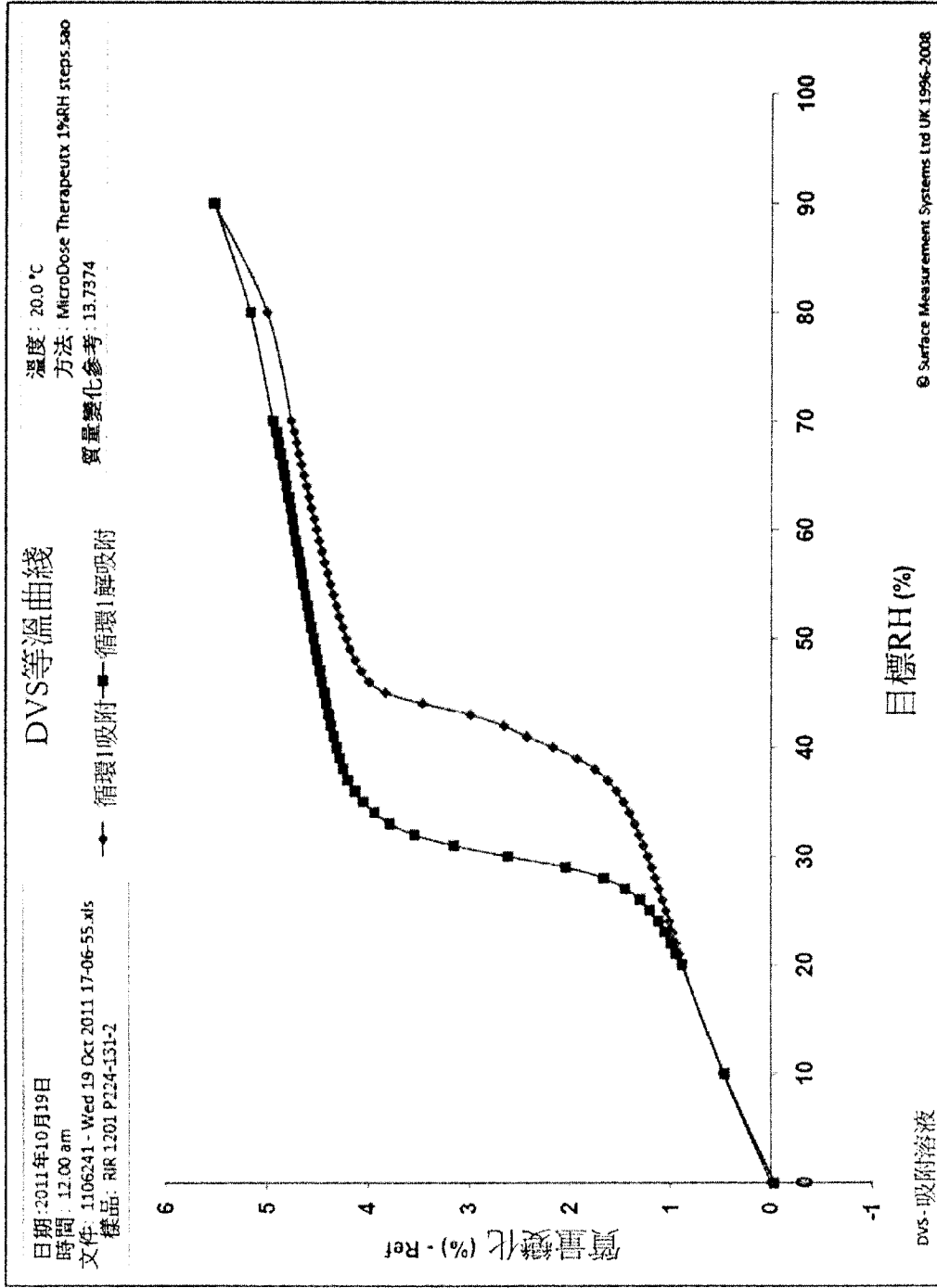


圖 6

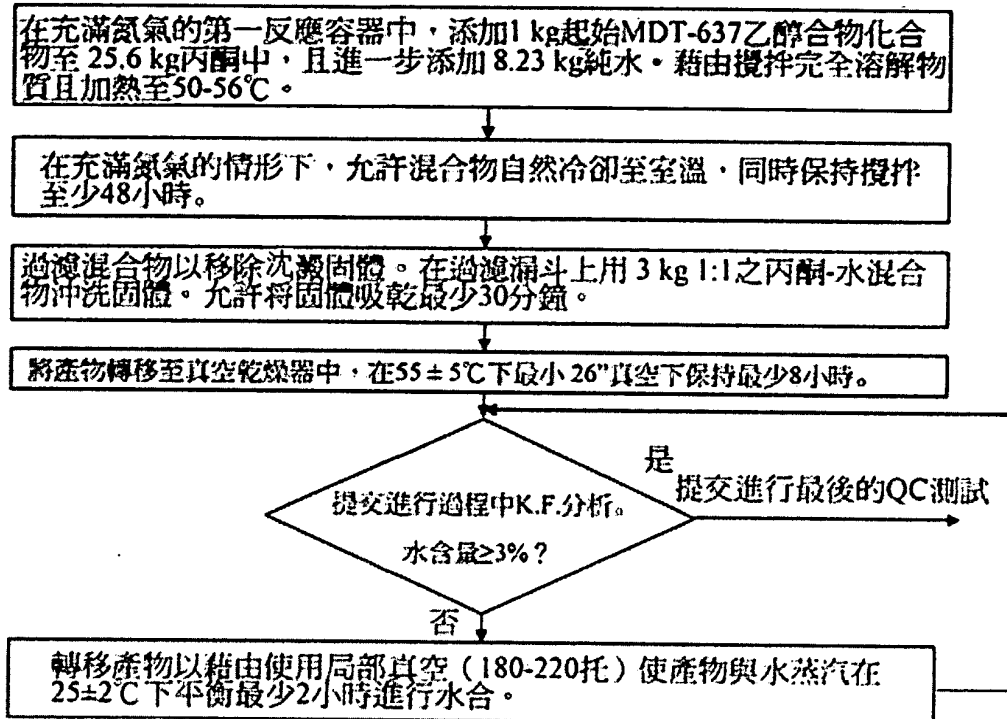
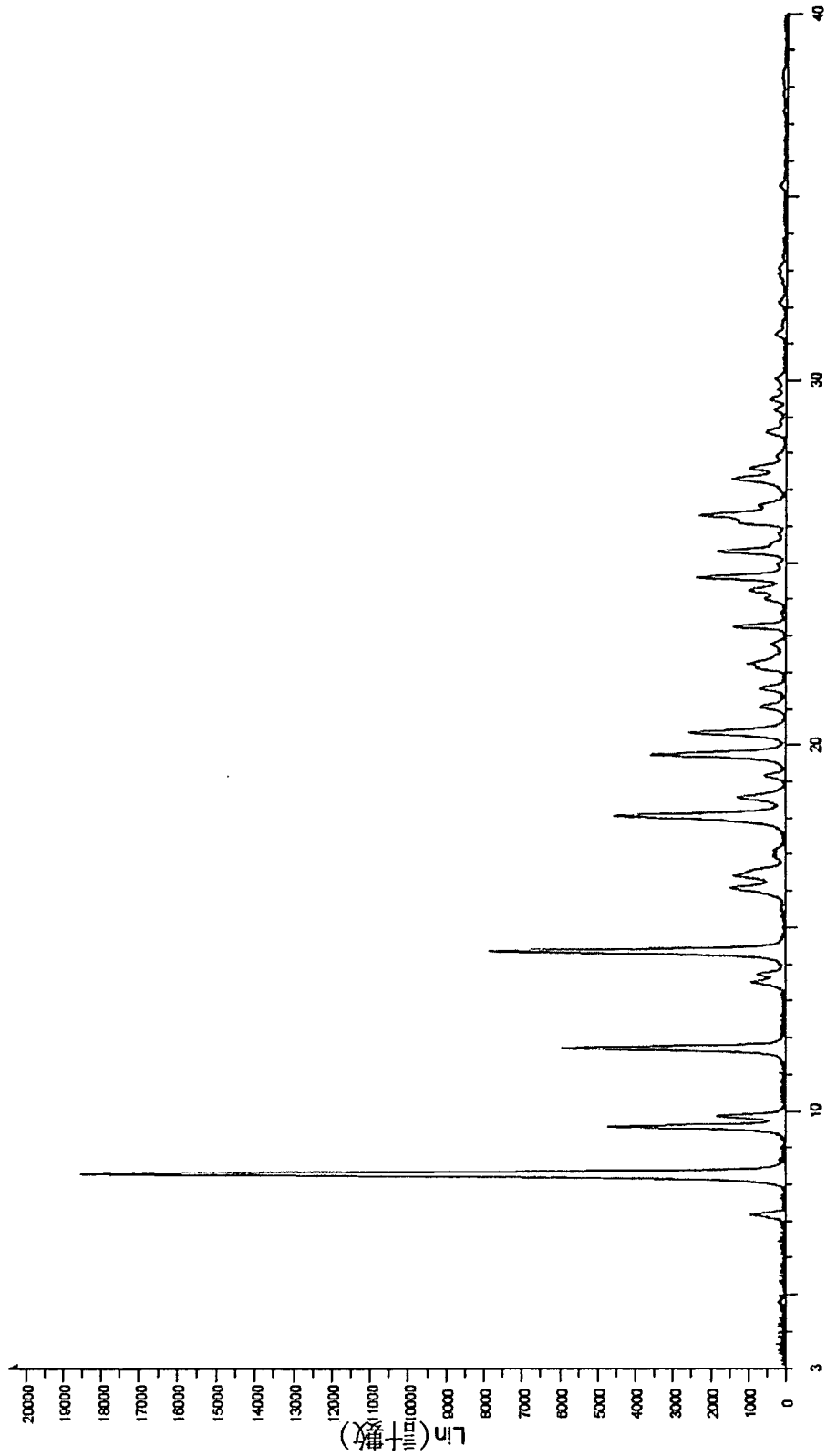
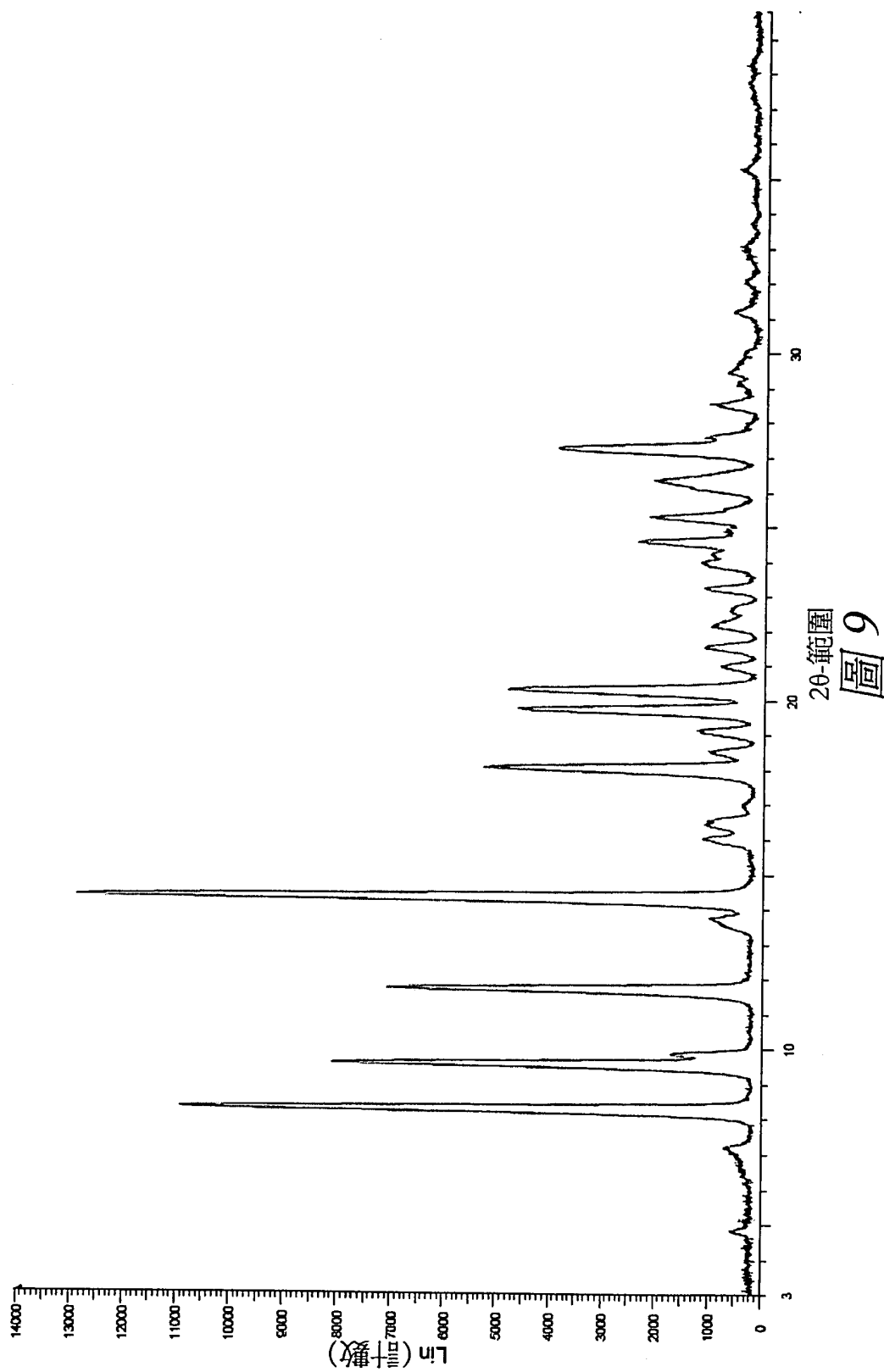
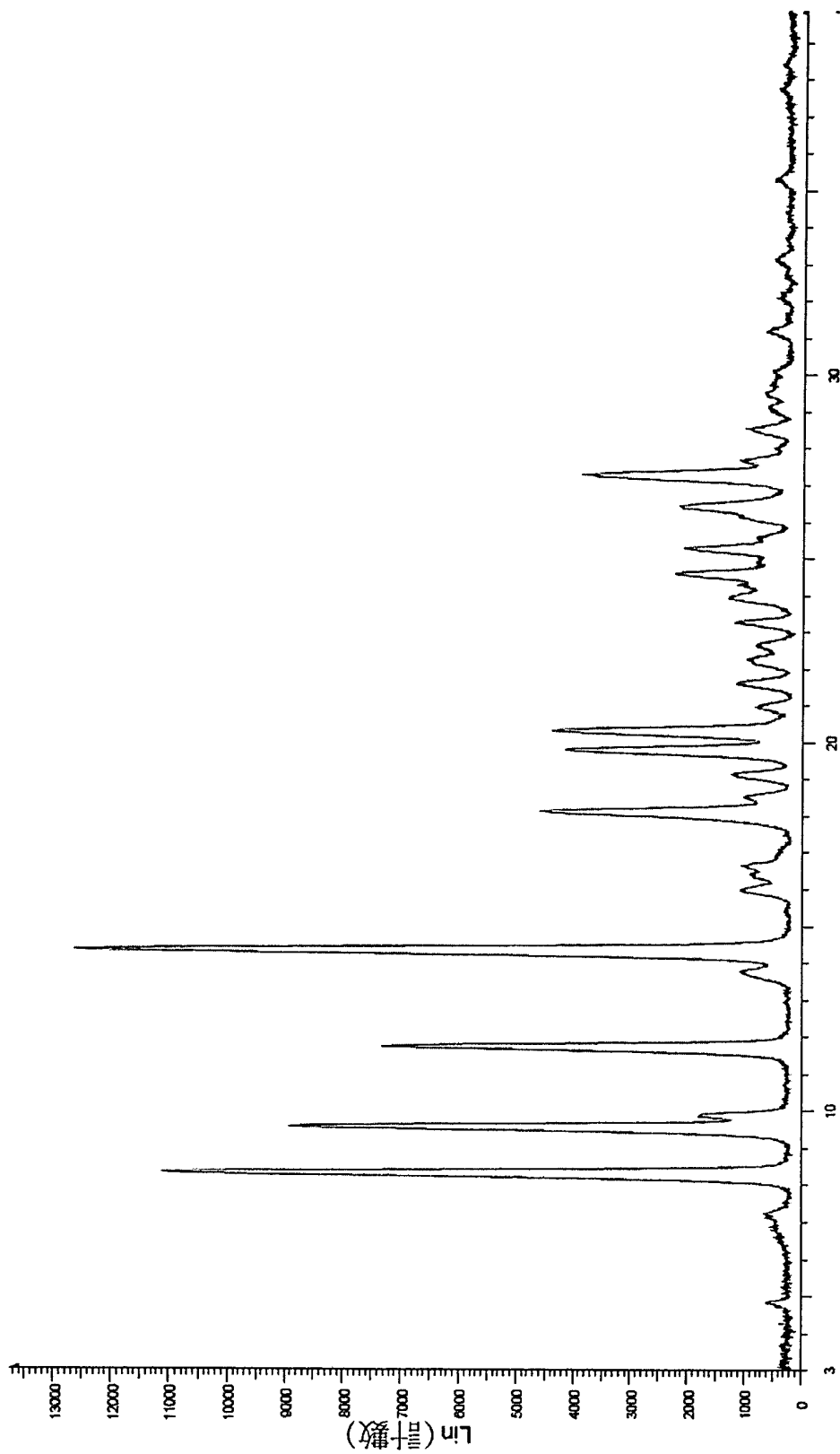


圖 7

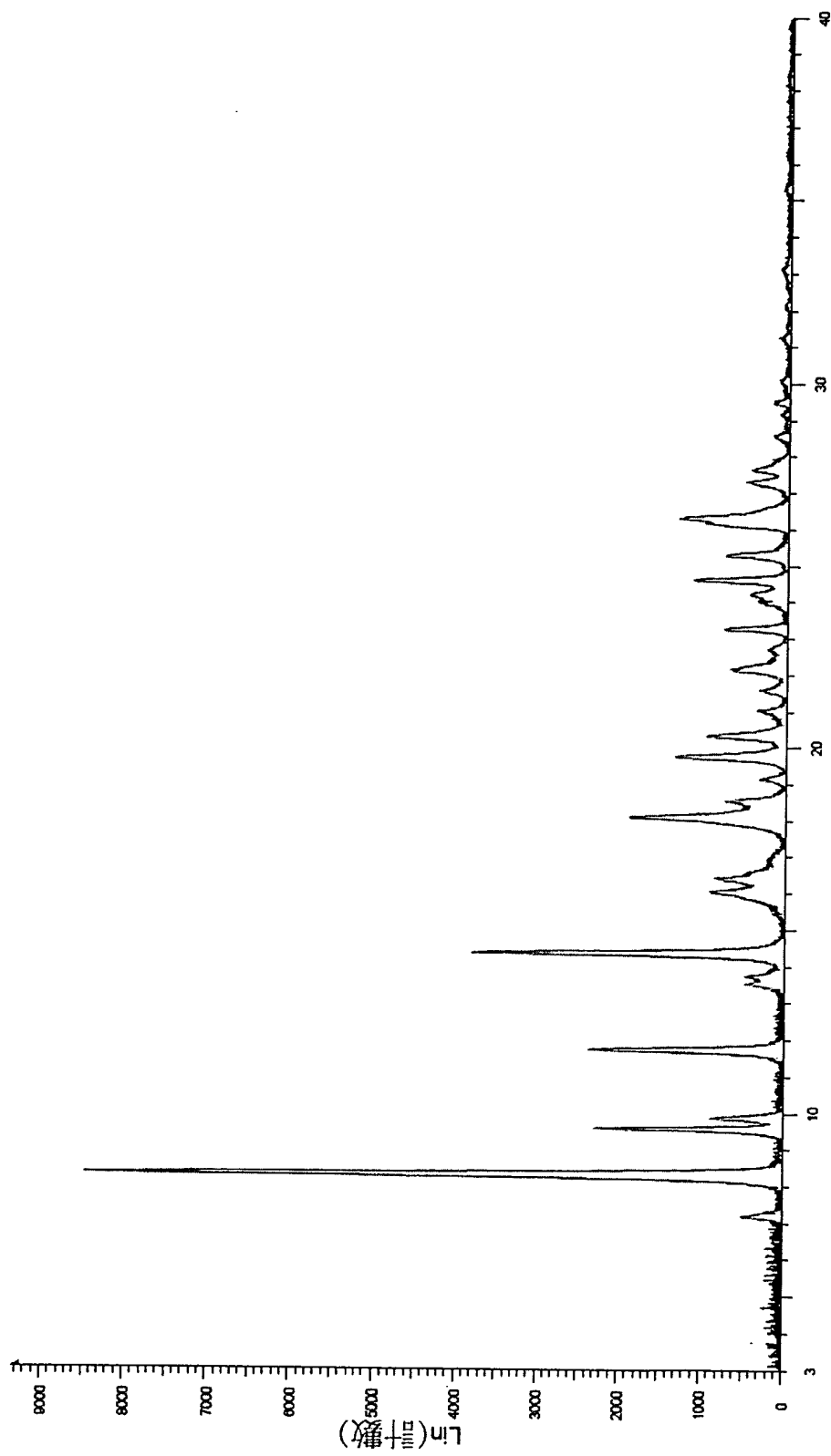


2θ-範圍  
圖 8





2θ-範圍  
圖 10



2θ-範圍  
圖 11



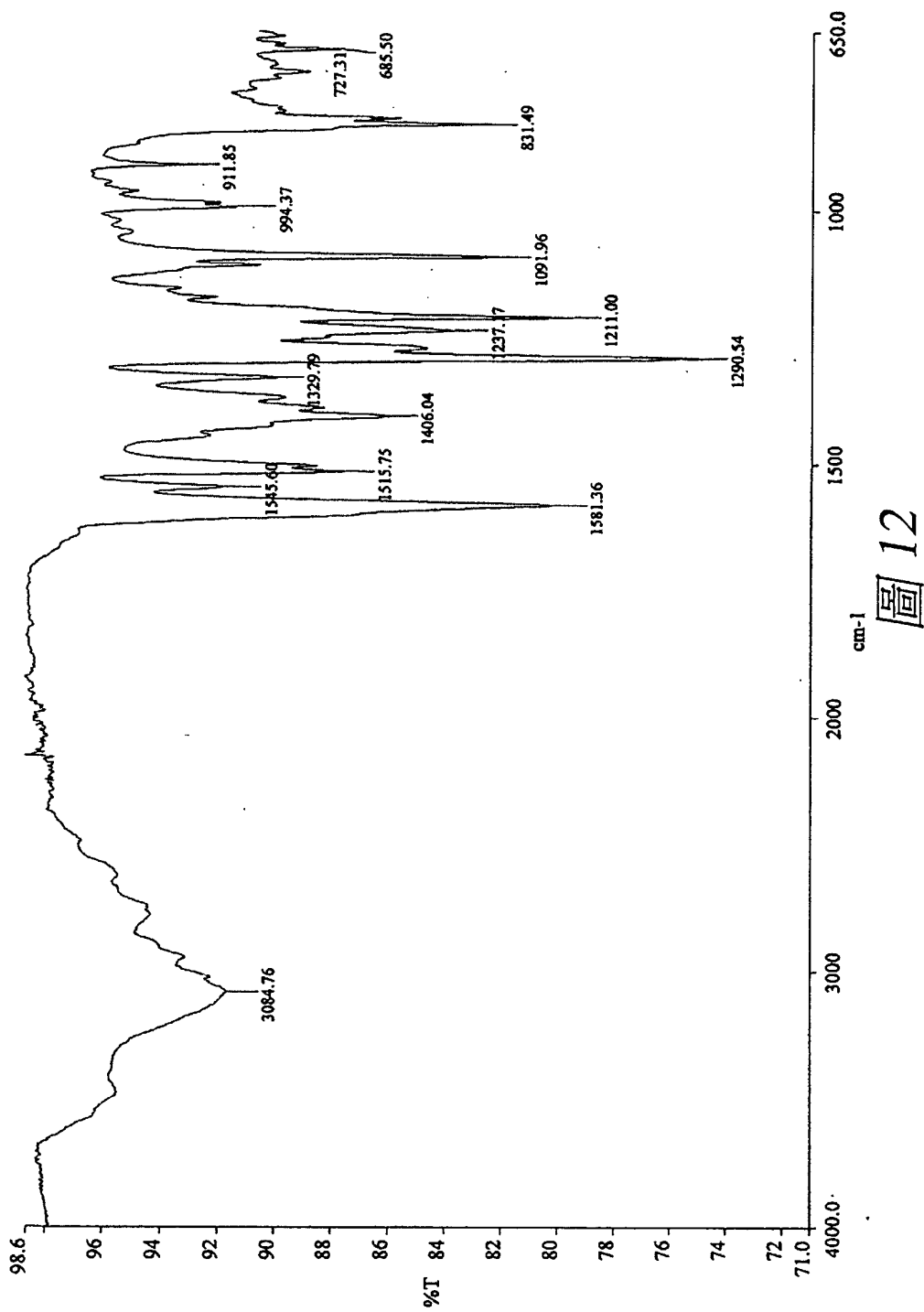


圖 12

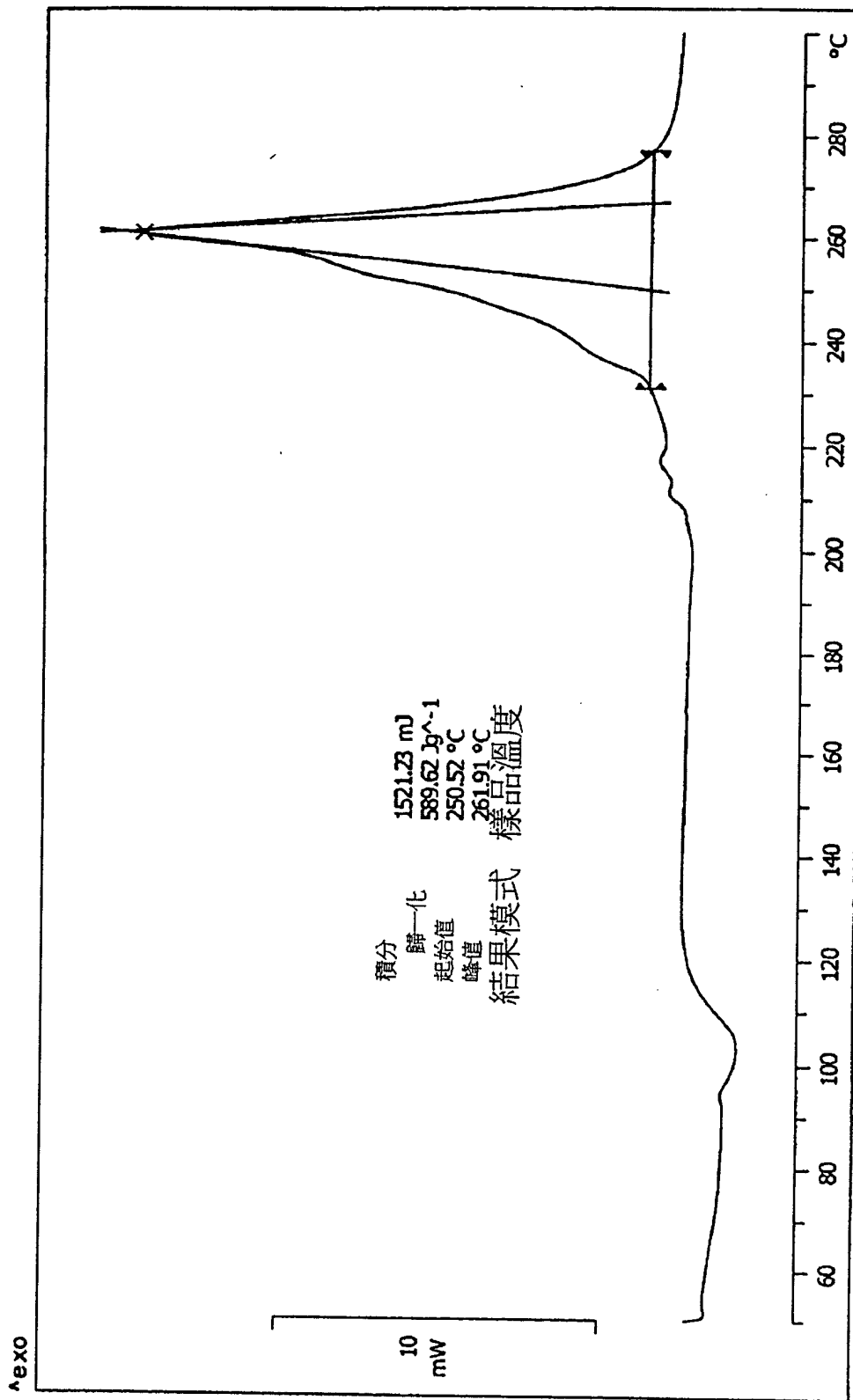


圖 13



樣品: 037833-01-04-0003  
尺寸: 11.4290 mg  
方法: 普通  
注釋: TGA-02

TGA

文件: TADATA 13179 26771  
操作者: bergic  
運行日期: 2011年10月06日 13:52  
儀器: TGA Q5000 V3.10 Build 258

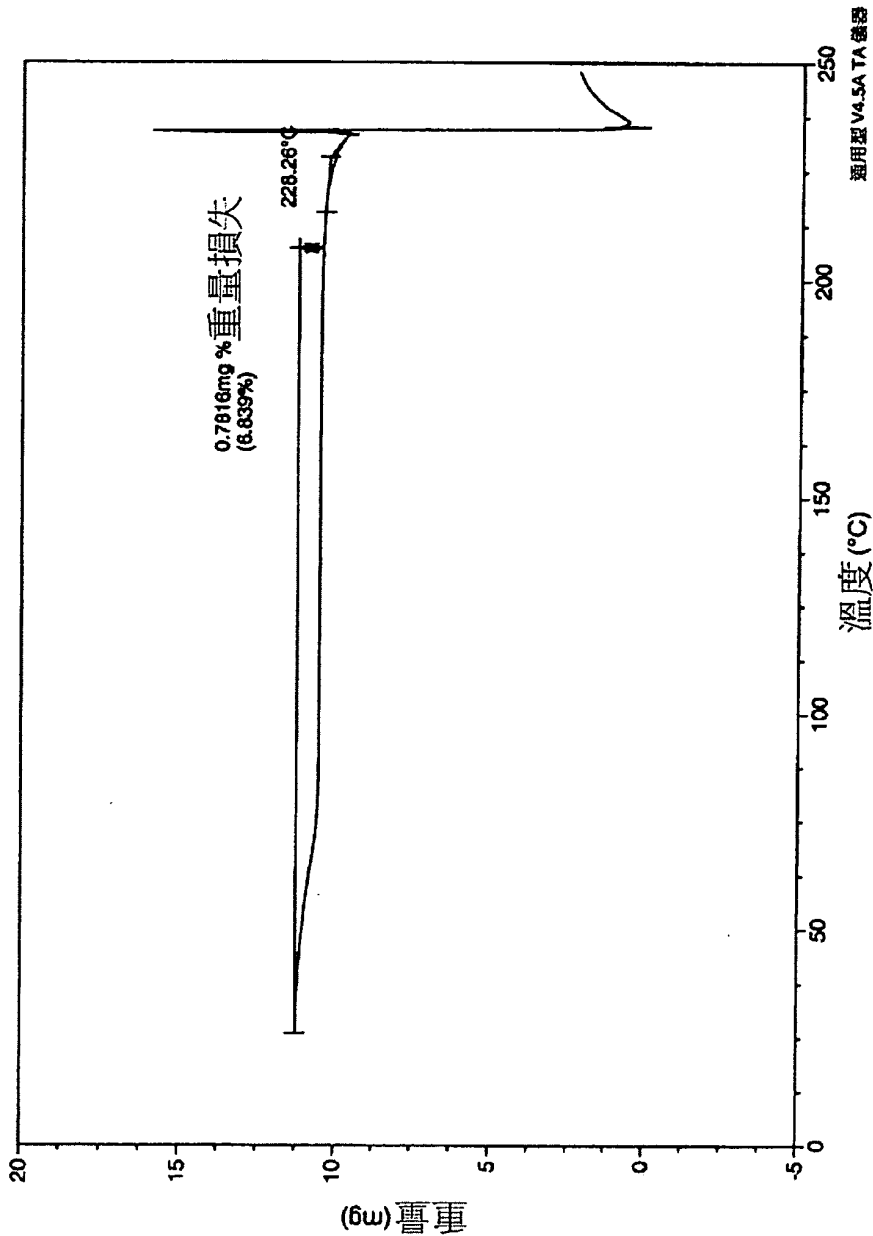


圖 14

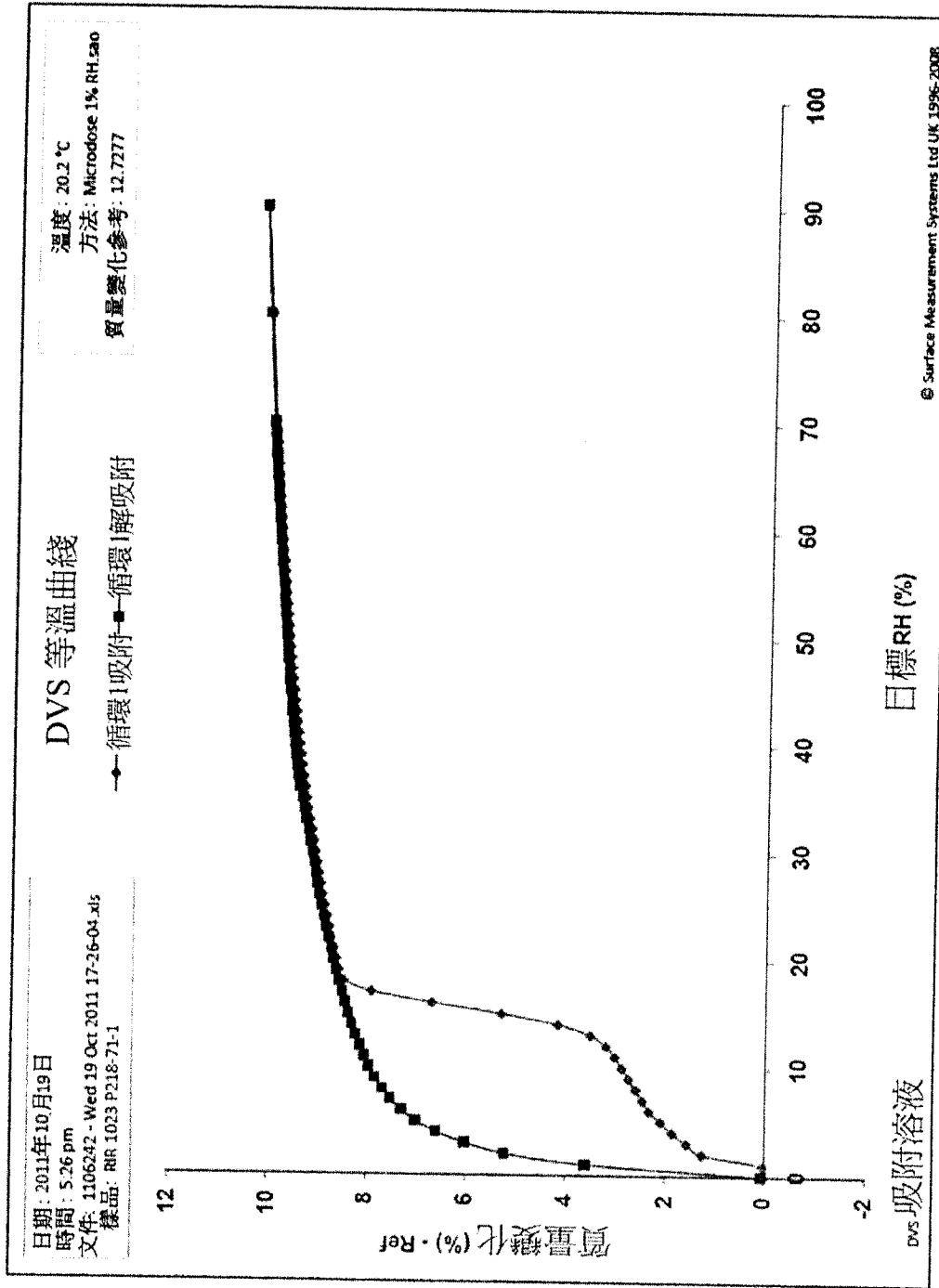


圖 15

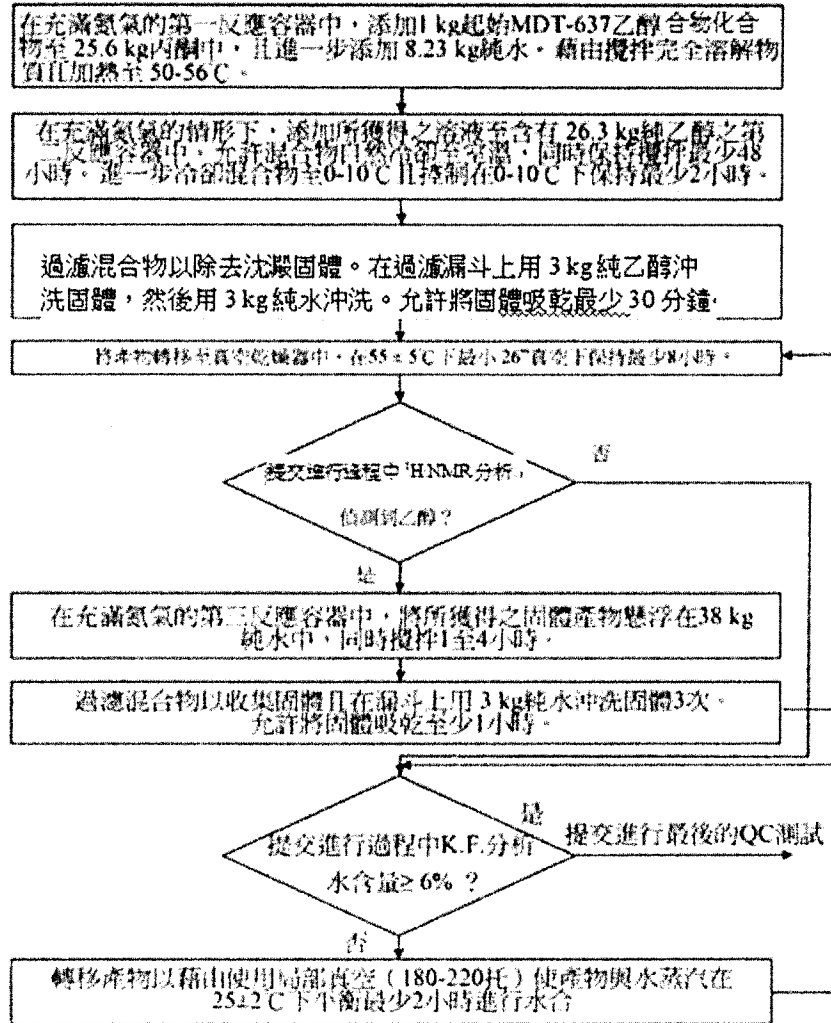


圖 16

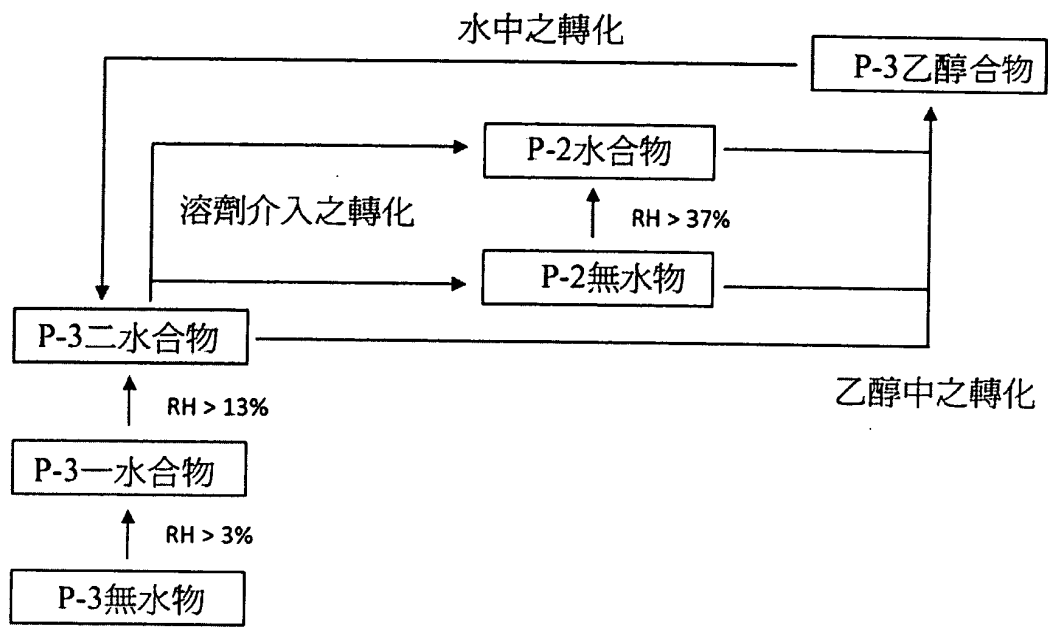


圖 17

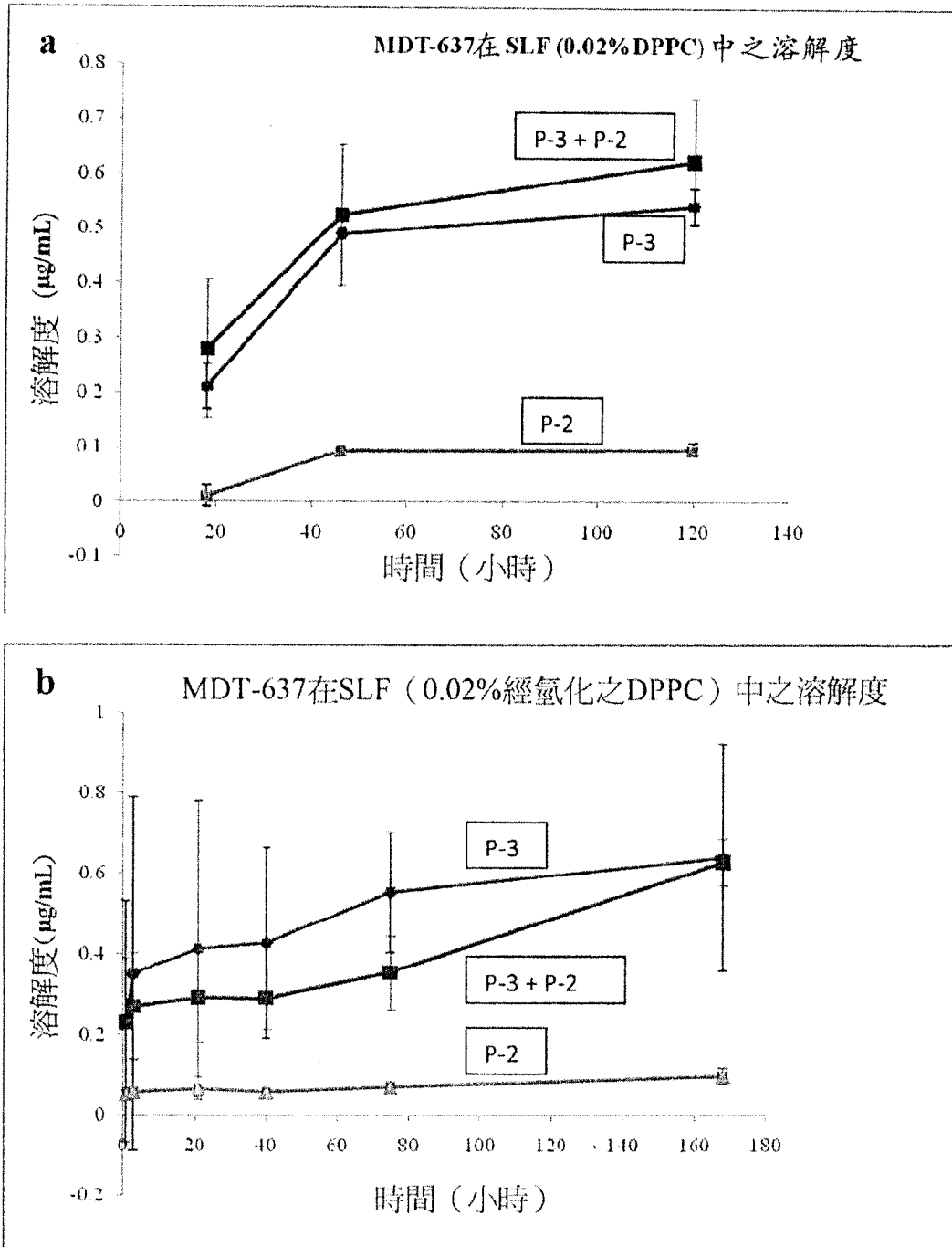
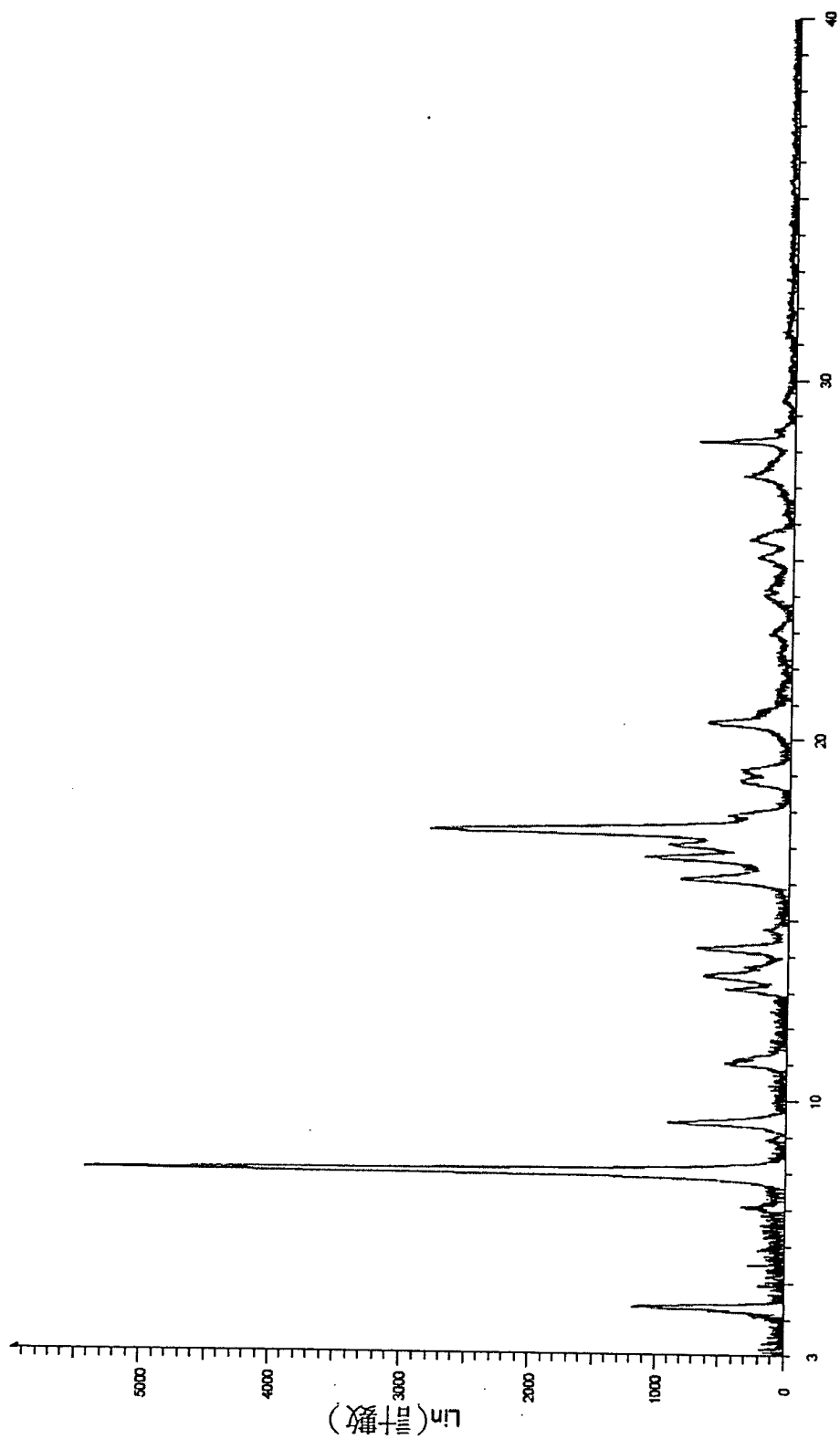
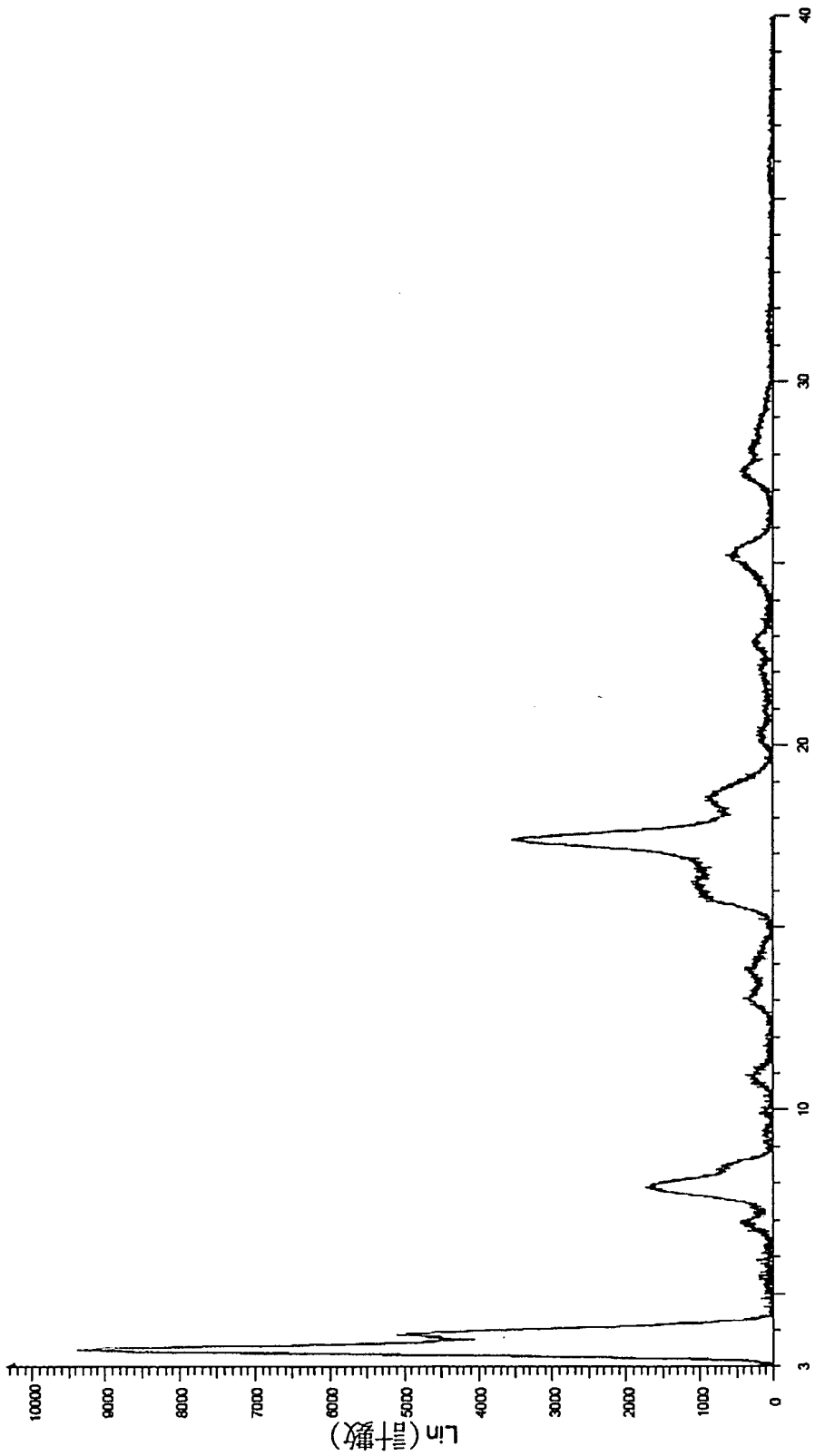


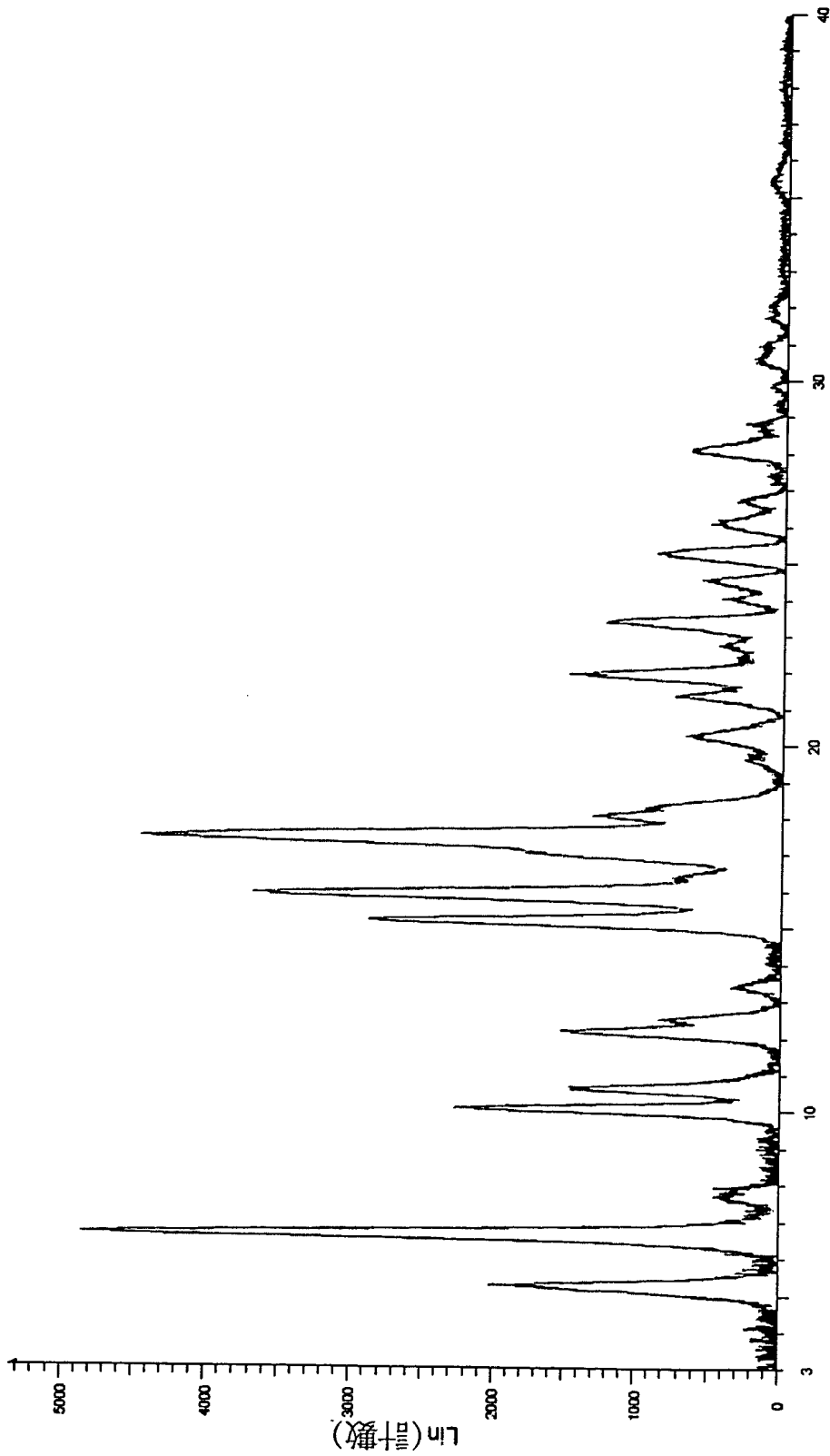
圖 18



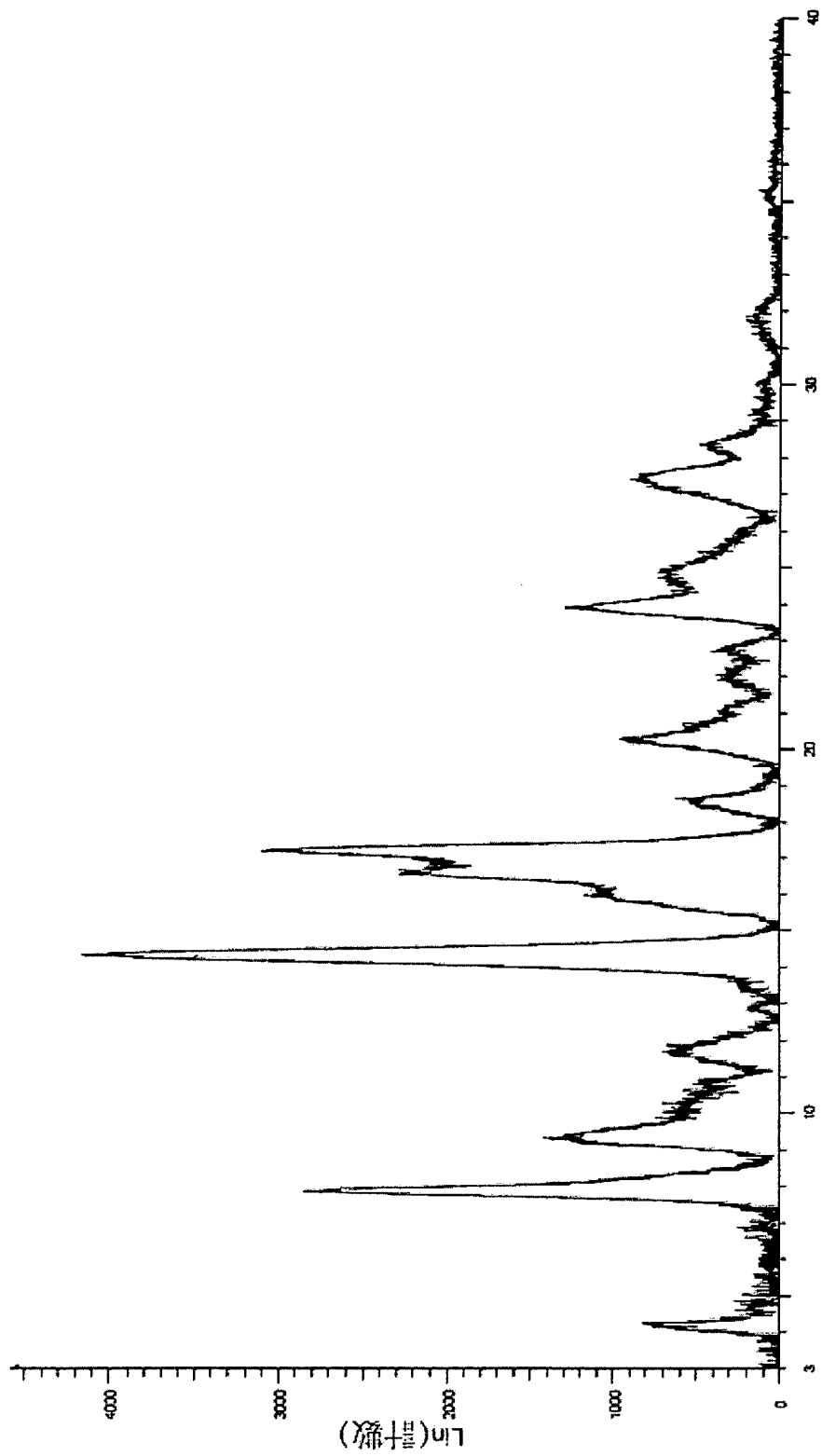
2θ-範圍  
圖 19



2θ-範圍  
圖 20



20-範圍  
圖 21



2θ-範圍  
圖 22

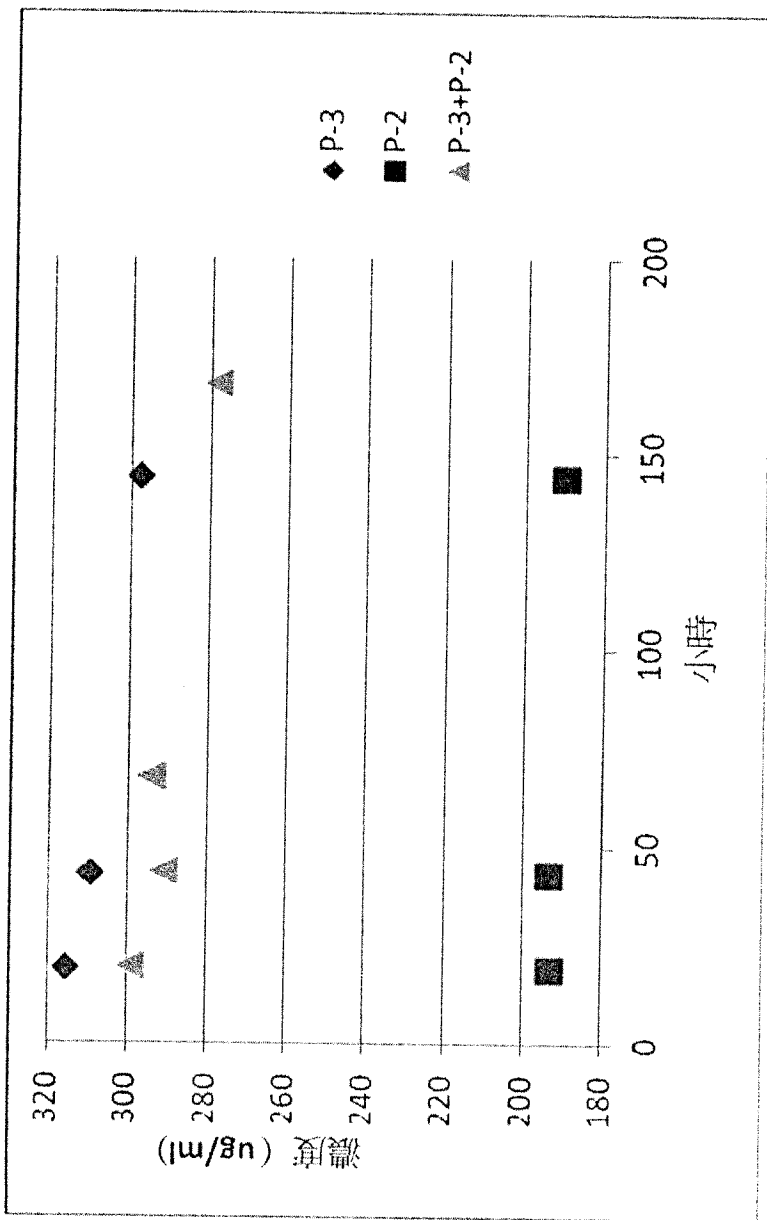


圖 23

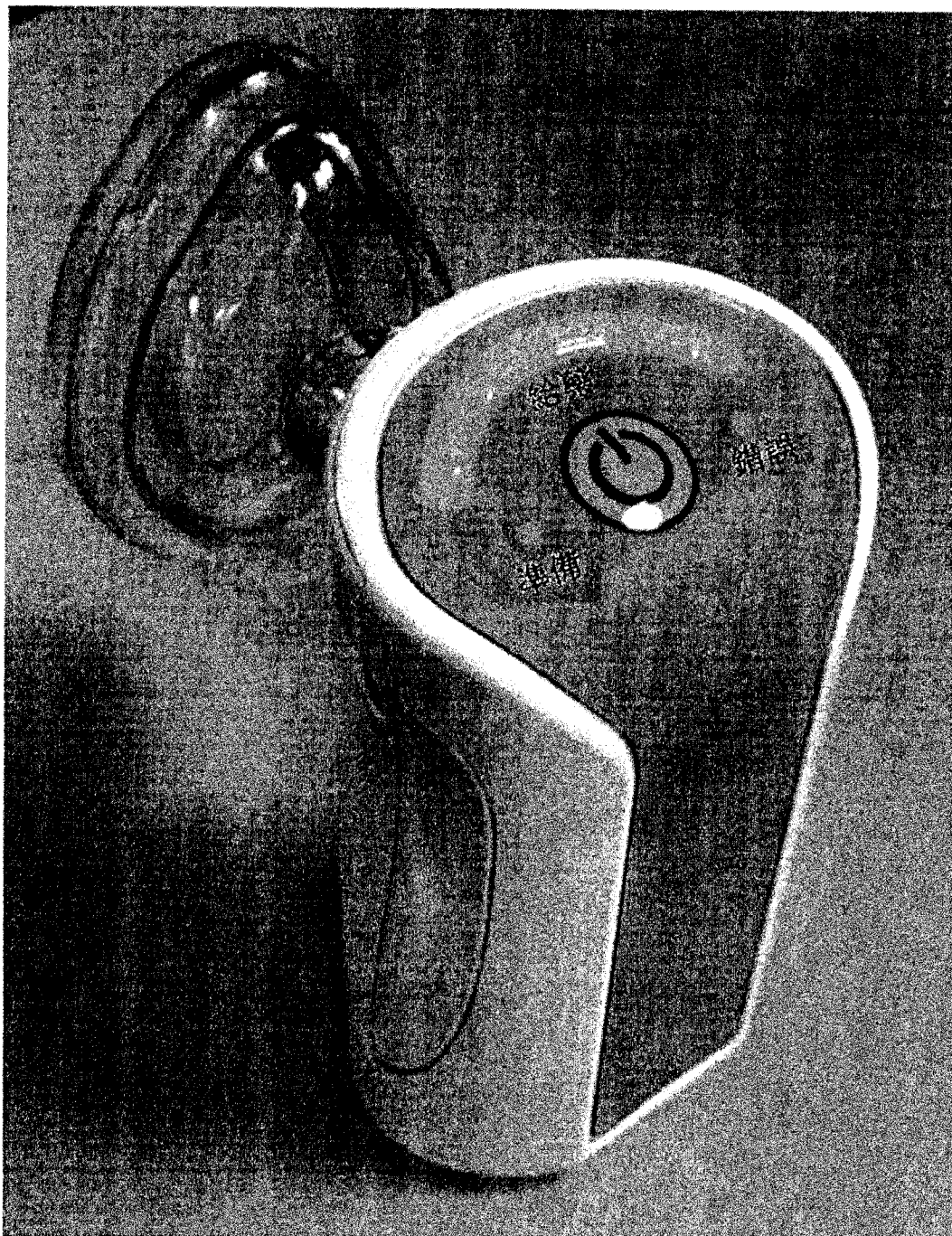


圖 24

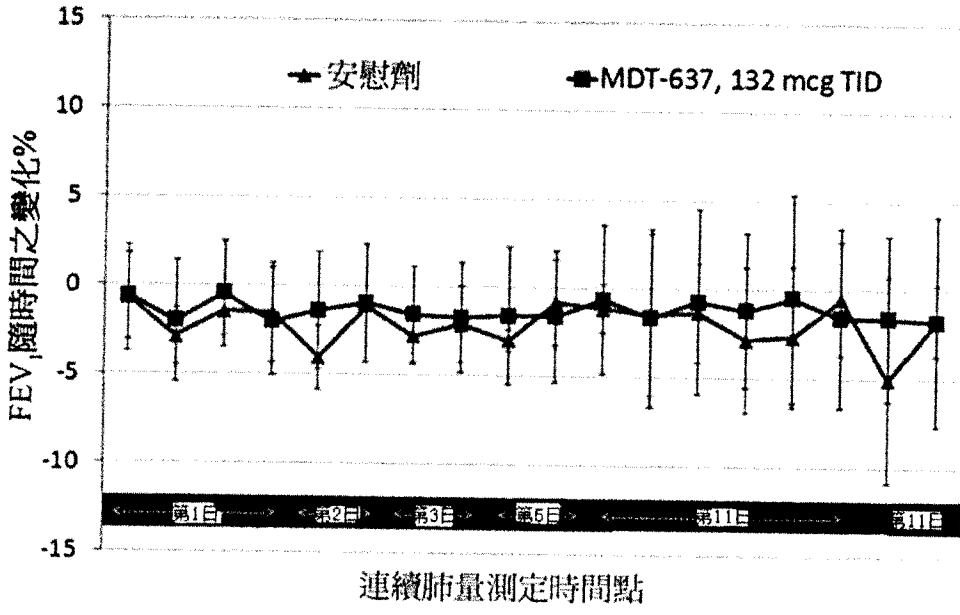


圖 25

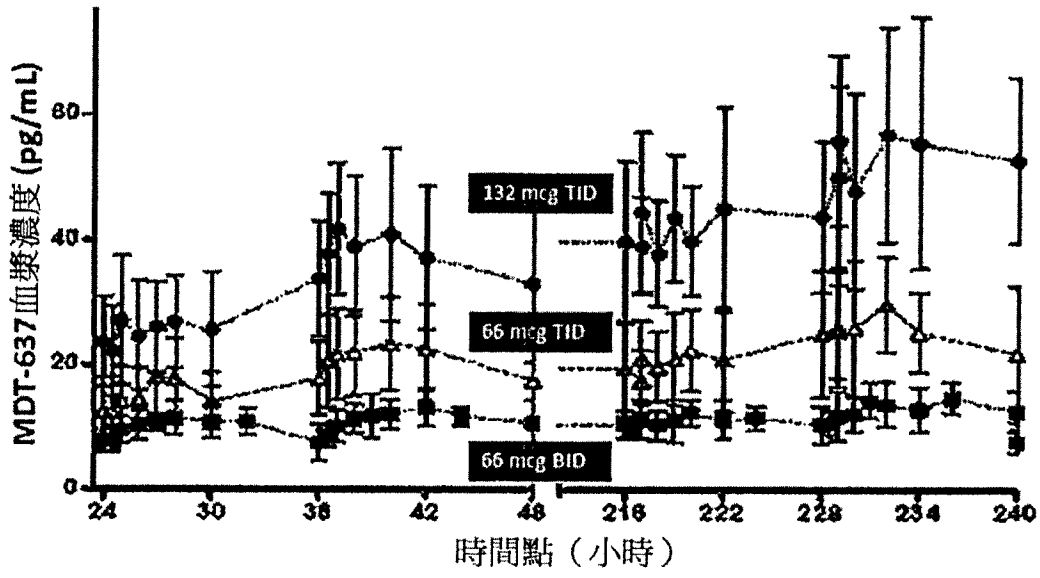


圖 26

主要入選標準
1. 男性及/或外科手術絕育或絕經後女性（由FSH測試驗證）； 男性必須同意實施屏障避孕直至其准許離開研究 2. 願意寫知情同意書 3. 年齡18至50歲 4. BMI為19-30 kg/m <sup>2</sup> 5. 不吸煙（至少在篩選前90天）且在研究期間同意戒煙 6. 經以往病史、身體檢查、ECG及臨床實驗室化驗確定總體健康良好 7. 願意在給藥前24小時及給藥後24小時戒酒、咖啡因及含黃嘌呤之飲料
主要排除標準
1. 以主要研究者及MDT之觀點，透過參與研究會使個體出於危險之中，或會混淆對MDT-637之安全性的評估的不受控之臨床顯著之疾病 2. 目前有明顯的呼吸道疾病或有呼吸道疾病史，包括哮喘、肺氣腫、慢性支氣管炎或囊性纖維化 3. 自鼻腔吸入藥劑有明顯的鼻刺激病史 4. 惡性腫瘤病史 5. 臨床上顯著的酒精或藥物濫用病史 6. 因藥物濫用藥物檢查呈陽性 7. 測試HIV、B型肝炎或C型肝炎呈陽性 8. 對乳糖過敏，或對乳糖不耐受 9. 在門診2的14天內使用處方藥或非處方製劑，包括在門診2的5天內進行飲食或草藥增補 10. 在門診1時的尿妊娠化驗呈陽性 11. 不能實行3種可接受、可重複的肺量測定操作法 12. 反常的FEV <sub>1</sub> 、FVC或FEV <sub>1</sub> /FVC (FEV <sub>1</sub> 或FVC < 預定的90% 及/或FEV <sub>1</sub> /FVC比率 < 0.75) 13. V1與V2期間的FEV <sub>1</sub> 變化性 > 5% 14. 在門診1時反常的QTc間期（男性 > 450 msec或女性 > 470 msec） 15. 在8個星期前大量捐血（或化驗） 16. 在3個月前使用任何調查產品或在12個月前使用任何生物技術產品（例如：疫苗、抗體等）

圖 27  
表 17

主要入選標準
1. 男性及/或外科手術絕育或絕經後女性（由FSH測試驗證）； 男性必須同意實施屏障避孕直至其准許離開研究 2. 願意寫知情同意書 3. 年齡18至50歲 4. BMI為19-30 kg/m <sup>2</sup> 5. 不吸煙（至少在篩查前90天）且在研究期間同意戒煙 6. 經以往病史、身體檢查、ECG及臨床實驗室化驗確定總體健康良好 7. 願意在給藥前24小時及給藥後24小時戒酒、咖啡因及含黃嘌呤之飲料。
主要排除標準
1. 以主要研究者及MDT之觀點，透過參與研究會使個體出於危險之中，或會混淆對MDT-637之安全性的評估的不受控之臨床顯著之疾病 2. 目前有明顯的呼吸道疾病或有呼吸道疾病史，包括哮喘、肺氣腫、慢性支氣管炎或囊性纖維化 3. 在門診1的6個星期內出現上呼吸道感染 4. 在門診1的兩個星期內有鼻炎徵狀（鼻塞、鼻液溢、打噴嚏、有鼻涕） 5. 由於呼吸道徵狀最近出現咳嗽、呼吸困難、哮喘或夜間覺醒之徵狀 6. 自鼻腔吸入藥劑有明顯鼻刺激病史 7. 惡性腫瘤病史 8. 臨床顯著酒精或藥物濫用史 9. 對藥物濫用檢查呈陽性 10. 測試HIV、B型肝炎或C型肝炎呈陽性 11. 對乳糖過敏，或對乳糖不耐受 12. 在門診2的14天內使用處方藥或非處方製劑，包括在門診2的5天內進行飲食或藥草進補 13. 在門診1時的尿妊娠化驗呈陽性 14. 根據美國胸科學會/歐洲胸科學會指導原則，不能實行可重複之肺量測定。 15. 反常的FEV <sub>1</sub> 、FVC或FEV <sub>1</sub> /FVC (FEV <sub>1</sub> < 90%及/或FVC < 預定的90%及/或FEV <sub>1</sub> /FVC比率 < 0.75) 16. 在門診1與門診2之間的FEV <sub>1</sub> 變化性> 5% 17. 在門診1時反常的QTc間期（男性>450 msec或女性> 470 msec） 18. 在8個星期前大量捐血（或化驗） 19. 在3個月前使用任何調查產品（小分子產品）或在12個月前使用（生物技術產品）

圖 28  
表 18

受入標準
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 在篩查前至少6個月有間歇性或輕微或中度持續時間之已備案的臨床病史及身體診斷，或個體在最近5年內有激動劑可逆性之歷史記錄</li> <li>2. 個體必須證實，在施與吸入型腎上腺素激動劑後，FEV1增加12%或更多，自基準水準之絕對變化為至少200 ml，確認對以小於或等於8mg/mL之PC20的乙醯甲膽鹼挑戰，具有可逆性或支氣管高反應性。</li> <li>3. 門診2的FEV1（在此期間無治療變化）必須在門診1結果的12%以內。</li> <li>4. 男性及/或女性（除非經外科手術絕育或確認為絕經後）必須同意實行2次異性避孕直至其允許離開該研究</li> <li>5. 願意寫知情同意書</li> <li>6. 年齡18至50歲</li> <li>7. BMI為19-30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>8. 不吸煙（至少在篩查前90天）且在研究期間同意戒煙</li> <li>9. 經以往病史，身體檢查，ECG及臨床實驗室化驗確定總體健康良好</li> <li>10. 願意在給藥前24小時及給藥後24小時戒酒、咖啡及含黃嘌呤之飲料。</li> </ol>
主要排除標準
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 以下研究、醫療監測者及發起者(MicroDose Therapeutic MDTx)之觀點，透過參與研究會使個體出於危險之中，或會混淆對MDT-637之安全性的評估的不受控之臨床顯著之疾病</li> <li>2. 根據美國科學會歐洲科學會指導原則，不能實行可接受及可重複之肺量測定</li> <li>3. 反常的FEV1、FVC或FEV1/FVC (FEV1及FVC &lt; 預定的75% 及/或 FEV1/FVC比率 &lt; 0.6)</li> <li>4. 在門診1與門診2之間的FEV1變化性&gt;12%</li> <li>5. 目前有明顯的呼吸道疾病或有呼吸道疾病史，包括哮喘、肺炎、慢性支氣管炎或囊性纖維化</li> <li>6. 在門診1後6個星期內出現上呼吸道感染</li> <li>7. 每星期超過5次使用急救舒喘靈或其他暫時起作用之支氣管擴張藥(SAB)</li> <li>8. 自鼻吸入藥劑有明顯鼻刺激病史</li> <li>9. 惡性腫瘤病史</li> <li>10. 臨床顯著酒精或藥物濫用史</li> <li>11. 對藥物濫用檢查呈陽性</li> <li>12. 測試HIV、B型肝炎或C型肝炎呈陽性</li> <li>13. 對乳糖過敏，或對乳糖不耐受</li> <li>14. 在門診2的14天內使用處方藥（其他口服避孕藥或SAB及/或低劑量吸入的皮質類固醇，例如丙酸氟替卡松，44 mcg BID，或在布地奈德，100 mcg BID或等效物）或非處方製劑，包括在門診2的5天內進行飲食或草藥進補</li> <li>15. 在門診1或門診2或門診4時的尿妊娠化驗呈陽性</li> <li>16. 在門診1時反常的QTc間期（男性&gt;450 msec或女性&gt;470 msec）</li> <li>17. 在8個星期前大量捐血（或化驗）</li> <li>18. 在6個星期前使用任何調查藥品（小分子藥品）或在3個月前使用（生物技術產品）</li> </ol>

圖 29  
表 19

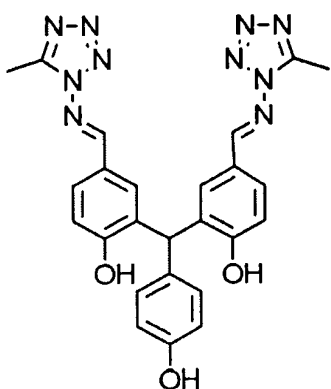
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【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】：



# 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)

用於治療或預防肺病毒感染與相關疾病之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING OR PREVENTING  
PNEUMOVIRUS INFECTION AND ASSOCIATED DISEASES

## 【發明說明】

### 【相關申請案】

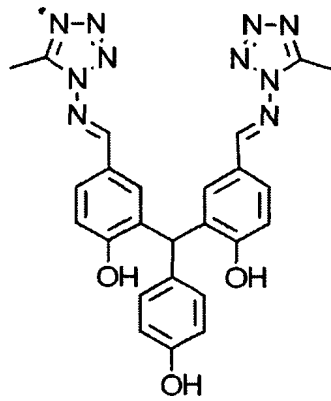
本申請案主張於 2012 年 6 月 29 日提出的美國臨時申請案第 61/666,258 號的優先權，該案以引用之方式全文併入本文中。

### 【技術領域】

本發明係關於用於預防及治療病毒感染及與此相關疾病之化合物、組合物及方法，尤其因副黏液病毒科 (Paramyxovirinae) 之病毒引起的病毒感染及疾病，副黏液病毒科包括副黏液病毒亞科(Paramyxovirinae)及肺病毒亞科(Pneumovirinae)。更具體而言，本發明係關於 MDT-637 之新穎結晶多晶形，尤其具有有利於藥品之物理化學特性之結晶多晶形、非晶形、複合物形式，及其製備方法。

### 【先前技術】

MDT-637 係活性藥物成分(API) (化學名稱：2,2'-[(4-羥苯基)亞甲基]雙[4-[[[(5-甲基-1H-四氮唑-1-基)亞胺基]甲基]苯酚；別名：5,5'-雙[1-(((5-甲基-1-H-四唑基)亞胺基)甲基)]-2,2',4''-次甲基三苯酚；分子式為  $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$ )，其結構如下圖所示：



如美國專利案第 6,495,580 號所述，MDT-637 呈現抗病毒治療活性，該案以引用方式併入本文中。此外，美國專利申請案第 10/524,162 號及美國專利申請案第 10/524,313 號描述相關化合物及組合物，且兩案皆以引用方式併入本文中。MDT-637 與預防及治療病毒感染及與此相關之疾病，尤其因副黏液病毒科之病毒引起的病毒感染及疾病有關聯，副黏液病毒科包括副黏液病毒亞科及肺病毒亞科。

人類許多重大疾病皆由副黏液病毒所致，包括腮腺炎、麻疹，以及呼吸道融合性病毒(RSV)，此係引起美國乃至全球的嬰幼兒及兒童出現細支氣管炎與肺炎之主要原因。MDT-637 之作用機制已作出詳細闡明，儘管並不希望受限於以下理論，但仍認為 MDT-637 藉由靶向且阻礙病毒融合蛋白起作用，此係 RSV 治療之靶標。除高療效外（療效較利巴韋林高 40,000 倍），MDT-637 亦顯示能有效減少感染前與感染後 RSV 病毒之計數。

副黏液病毒科由不同病毒群組成，且分為兩亞科：副黏液病毒亞科與肺病毒亞科。

人易感染的副黏液病毒科之主要病毒為：麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒（1、2、3、4a 及 4b 型）以及呼吸道融合性病毒(RSV)。副黏液病毒科之全部病毒均經呼吸路徑傳播且極具傳染性。人類許多重大疾病均由副黏液病毒所致。該等疾病包括腮腺炎、麻疹以及呼吸道融合性病毒(RSV)，2001 年，腮腺炎、麻疹導致 745,000 人死亡，呼吸道融合性病毒則是引起美國乃至全球的嬰幼兒與兒童出現細支氣管炎與肺炎之主要原因。

副黏液病毒同樣與其他動物物種出現的多種疾病有關，諸如犬瘟熱病毒

(狗)、海豹瘟熱病毒(海豹)、鯨類麻疹病毒(海豚與鼠海豚)、新城疫病毒(鳥)以及牛瘟病毒(牛)。某些副黏液病毒，諸如亨尼帕病毒(henipavirus)為動物源性病原體，其天生出現在動物寄主體內，但同樣能傳染人。亦包括某些“未指定”之病毒，諸如大西洋鮭副黏液病毒、Beilong 病毒、J 病毒、太平洋大馬哈魚副黏液病毒以及 Tailam 病毒。

副流行性感冒病毒係引起嬰幼兒及兒童出現呼吸道疾病之第二常見原因。其可引起兒童及老年人出現肺炎、支氣管炎及哮喘。感染副流行性感冒病毒通常產生輕微上呼吸道感染，其特徵表現為鼻炎、咽炎、低燒及支氣管炎。副流行性感冒病毒同樣為引起 6 個月至 5 歲大的兒童出現哮喘或喉氣管支氣管炎的最常見原因。

肺病毒類的原型成員——人呼吸道融合性病毒，係引起幼兒及少兒出現肺炎及細支氣管炎之主要小兒病毒呼吸道病原體。根據美國國立衛生研究院所述，人呼吸道融合性病毒感染為導致發達國家的嬰幼兒與少兒住院之最常見原因，其係導致嬰幼兒及少兒出現嚴重呼吸疾病之惟一最重要原因且為引起嬰兒細支氣管炎之主要原因。僅在美國，每年就有 85,000 至 144,000 名嬰幼兒因感染 RSV 住院，導致醫院的肺炎病例占 20%-25%，且細支氣管炎病例高達 70%。據估計，RSV 疾病造成全球每年有 6400 萬起病例，且有 160,000 人死亡。

在生命早期感染 RSV 之兒童隨後復發哮喘與哮喘之風險極高，尤其早產兒及支氣管肺發育不良的嬰幼兒，對其極力推薦使用抗 RSV 單克隆抗體，諸如帕利珠單抗(Palivizumab)，進行預防性被動免疫。RSV 亦為老年人、心肺疾病患者以及免疫系統受損者值得注意之問題。在美國，療養院之 RSV 攻擊率每年為約 5%-10%，致死率為 2%-8%，此意味每年年齡超過 64 歲的人中約 10,000 人死亡。

一直在嘗試開發 RSV 之疫苗，但仍無疫苗經證實為安全且有效。20 世紀 60 年代末最初採用之福馬林滅活 RSV 疫苗所呈現之不良反應始終給疫苗開發蒙上了一層陰影。免疫接種之兒童出現 RSV 下呼吸道疾病的發生率增加且發展成異常嚴重之疾病，包括死亡。僅對某些 RSV 患者(諸如，有嚴重併發症之高風險患者或受此感染嚴重之患者)考慮採用抗病毒

核苷利巴韋林[1-β-D-呋喃核糖基-1H-1,2,4-三唑-3-甲醯胺]進行化療，此係美國食品與藥物管理局(FDA)唯一批准之治療 RSV 疾病之藥物。但其療效價值存在爭議。根據最近研究報導，採用利巴韋林治療之患者未能證實實現臨床或經濟之效益。此外，利巴韋林具有某些毒性副作用，且為使其毒性最小化，必須遵循在封閉環境中嚴格之投與程序。

對某些易患 RSV 疾病之高風險患者，為預防起見，許可使用人靜脈注射免疫球蛋白(IVIG)製劑。對具有因先前強化治療而導致之有限靜脈通路以及受損心肺功能之兒童投與此藥物，需要經 2 至 4 小時時段靜脈輸入大體積量。而且，靜脈輸液需要兒童在 RSV 高發季節每月去醫院門診，此又將兒童置於醫院感染之風險中。

上述治療方法均不能滿足針對 RSV 感染之有效疫苗或治療之需要。假定在易感染人群（小兒、免疫系統受損者、老年人）中出現高危，同時伴有高致死率，則顯然需要能減輕且消除與肺病毒感染有關之併發症之新穎且有效之治療方法。

如上所述，存在廣泛的與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科病原體相關聯之感染，且因此很明顯需要能減輕且消除與感染相關聯之併發症之改良的治療方法。目前，仍無此等有效之治療方法。特定言之，需要能解決現有藥物製劑之缺陷的針對 RSV 感染之新穎抗病毒劑及治療。

MDT-637 公認為有效之抗病毒化合物，但依舊需要具有理想治療特性之改良組合物，諸如允許有效且安全給藥的遞送模式及最佳化分佈。除此之外，組合物需要具有有益的物理及化學特性、穩定性及操作特性。此外，需要新穎且一致性可預測之製造方法，從而減少異質組合物存在的可能性。

## 【發明內容】

本發明藉由提供治療及預防由副黏液病毒亞科與肺病毒亞科感染引起或與其相關聯之感染之新穎組合物，提供對先前技術疫苗及治療法之改良。具體而言，本發明之新穎組合物及方法十分適用於介入治療由副黏液病毒科屬之主要病毒引起的感染，該等病毒包括（但不限於）麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒（1、2、3、4a 及 4b 型）以及呼吸道融合性病

毒(RSV)。本發明之改良的組合物及方法滿足針對介入治療之此項技術中先前未滿足的需要，其能夠減輕諸如鼻炎、中耳炎、肺炎及細支氣管炎之症狀。此外，本發明之新穎組合物及方法特別理想還在於其改良之穩定性、增加之溶解度、低給藥水平、操作、給藥及投與之便利性，以及副作用及毒性之顯著減少和消除。令人驚奇的是，在治療功效方面，本文所述之組合物出現意想不到之結果。

本文所述之方法及組合物尤其適用於治療副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染。然而，其亦可用於其他適應症，此對熟習此項技術者係顯而易見的。

本發明提供具有獨特結構、水合及溶劑合水準之 MDT-637 之新穎晶形，及其製造之新穎方法。

本發明提供稱爲 MDT-637 P-3 型二水合物形式（或僅稱作 P-3 二水合物）的新穎晶形，此發現尤其有利於 MDT-637 之投藥。

在另一態樣中，本發明提供 P-3 乙醇合物之新穎晶形，其在純化及生產 P-3 二水合物中扮演重要角色。

在另一態樣中，本發明提供 P-3 一水合物之新穎晶形。

在另一態樣中，本發明提供 P-3 無水物之新穎晶形。

在另一態樣中，本發明提供稱爲 P-2 型水合物形式（或僅稱作 P-2 水合物）之另一新穎 MDT-637 P-2 晶形，其顯示爲在環境條件下熱力學最穩定形態。

在另一態樣中，本發明提供新穎晶形——P-2 無水物。

在另一態樣中，本發明提供針對 P-2 及 P-3 形態之純化再結晶方法，從而產生 API 含量較佳高於 98% w/w 之高純度產物。

在另一態樣中，本發明提供其他新穎晶形，其呈現指示爲 P-4、P-6、P-7 及 P-8（或者 MDT-637 P4、MDT-637 P6、MDT-637 P7 及 MDT-637 P8）之 PXRD 圖譜。

在另一態樣中，本發明提供新穎非晶形。

在另一態樣中，本發明提供分散在適合藥物賦形劑中之 API 的新穎固體複合物形式。

此外，本發明之某些新穎晶形尤其理想，此歸因於其改良之可溶性及/或固態穩定性、產生低給藥水準、便於操作及處理，諸如微粉化、調配混合及泡罩填充，允許增強之給藥方案及投與、更低給藥劑量以及副作用及毒性之顯著減少及消除。本文所述之新穎晶形在其物理化學及治療特性方面呈現意想不到之結果。

本發明包括醫藥組合物，其包含治療有效量之 P-3 二水合物、或 P-3 乙醇合物、或 P-3 一水合物、或 P-3 無水物或 P-2 無水物、P-4、P-6、P-7、P-8 之晶形、或非晶形、或其組合，以及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

此外，本文所述之晶形及合成方法係對先前技術組合物及方法之改良，其中包含能夠產生具有增強治療價值之改良藥物配方及劑型之新穎多晶形。

因此，本發明之目標係提供新穎 MDT-637 晶形及其製備方法之公開，其產生與治療及預防各種病毒感染相關聯、尤其與使用呼吸道投藥治療及預防病毒感染相關聯之藥物，其中，該等形态及組合物已經最佳化以便於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性。

因此，本發明之目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與麻疹病毒、腮腺炎病毒、副流行性感冒病毒及呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀之新穎組合物及方法。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等症狀包括鼻炎、中耳炎、肺炎、細支氣管炎以及死亡。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物可以低劑量遞送。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物經最佳化以便

於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中此等組合物經最佳化以便於遞送給能力有限的受治療者，諸如嬰幼兒、老年人、免疫系統受損者以及吸入氣流受限之受治療者。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與副黏液病毒亞科及肺病毒亞科感染相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等方法促進且助長治療順應性。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與 RSV 相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等組合物經最佳化以便於遞送給吸入氣流受限之受治療者。

本發明之另一目標係提供用於減輕及預防與呼吸道融合性病毒(RSV)相關聯之症狀的新穎組合物及方法，其中該等症狀包括鼻炎、中耳炎、肺炎、細支氣管炎以及死亡，且其中該等組合物經最佳化以便於遞送、給藥、提高穩定性且降低毒性，且其中該等組合物包括包含獨特多晶形的組合物及方法。

本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形以及相關化合物之新穎組合物及方法。

本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形以及相關化合物之新穎組合物及方法，其中該等組合物所包含之多晶形物呈現指示為 P-2, P-3, P-4, P-6, P-7 及 P-8 的 PXRD 圖譜。

本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形及相關化合物以及醫藥學上可接受之賦形劑之新穎組合物及方法。

本發明之另一目標係提供包含 MDT-637 之獨特多晶形之新穎組合物及方法，其中該等多晶形經最佳化以便經由吸入方式遞送至受治療者。

閱讀以下對所揭示之具體實施例之詳細說明及所附申請專利範圍將明白本發明之該等及其他目標、特徵及優點。

## 【圖式簡單說明】

圖 1 提供 P-2 水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 2 提供 P-2 無水晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 3 提供 P-2 水合物晶形之 FTIR 特徵圖。

圖 4 提供 P-2 水合物晶形之 DSC 特徵跡線圖。

圖 5 提供 P-2 水合物晶形之 TGA 特徵跡線圖。

圖 6 提供在型樣 P-2 之無水與水合物晶形之間轉化的 DVS 吸附/解吸附特徵曲線圖。

圖 7 提供顯示結晶化、過濾、乾燥及水合過程以產生高純度 P-2 水合物晶形之實例的流程圖。

圖 8 提供 P-3 二水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 9 提供 P-3 一水合物晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 10 提供 P-3 無水晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 11 提供 P-3 乙醇合物晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 12 提供 P-3 二水合物晶形之 FTIR 特徵圖。

圖 13 提供 P-3 二水合物晶形之 DSC 特徵跡線圖。

圖 14 提供 P-3 二水合物晶形之 TGA 特徵跡線圖。

圖 15 提供在 20°C 溫度下，在型樣 P-3 之無水、一水合物與二水合物晶形之間轉化的 DVS 吸附/解吸附特徵曲線圖。

圖 16 提供顯示再結晶、過濾、乾燥及水合過程以產生高純度 P-3 二水合物晶形之實例的流程圖。

圖 17 解說 P-2 與 P-3 之晶形族的熱力學關係（層次體系）。

圖 18a 及 18b 提供說明在模擬肺液(SLF)中，以下不同晶形之溶解度之曲線圖：P-2、P-3 以及 P-3（約 75% w/w）與 P-2（約 25% w/w）之混合物。所示資料係針對(a)未氫化之 DPPC(Sigma-Aldrich, USA)及(b)經氫化之 DPPC (Lipoid LLC, USA)表面活性劑，兩者濃度均為 0.02% w/v。每一資料點代表在 37°C 溫度下獲得的一式三份之樣本。

圖 19 提供 P-4 晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 20 提供 P-6 晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 21 提供 P-7 晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 22 提供 P-8 晶形之 PXRD 特徵圖。

圖 23 給出於 50/50 v/v 之乙腈-水溶液中之 P-2、P-3 型及其物理混合物在 25°C 攪拌懸浮液中之藥物濃度隨時間變化的溶解度研究結果。

圖 24 提供適用於本發明且在諸如實例 27 中所述之吸入器的示意圖。

圖 25 提供顯示針對吸入之對肺功能顯示無影響之高劑量水準之 MDT-637 P-3 多晶形與安慰劑的連續肺量測定的曲線圖。

圖 26 提供顯示對 3 種劑量水準之 MDT-637 P-3 多晶形之每一者，在第 2 天與第 10 天期間，以最小累積量給藥 10 天后的有限血漿曝露量曲線圖。

圖 27 提供說明挑選研究 1 之患者所用的入選及排除標準之表 17。

圖 28 提供說明挑選研究 1 之患者所用的入選及排除標準之表 18。

圖 29 提供說明挑選研究 1 之患者所用的入選及排除標準之表 19。

### 【實施方式】

藉由參考本文中所包含的以下特定具體實施例之詳細說明可以更容易理解本發明。參考附圖，其構成本文之一部分且其中係以舉例的方式說明本揭示案之各種具體實施例。儘管已參考其中特定具體實施例之詳細細節描述本發明，但不希望將此等細節視為對本發明之範疇之限制。

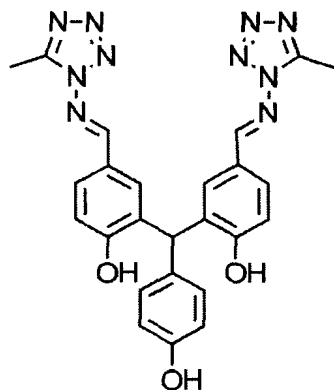
本文中提及之參考案之全文以全文引用的方式併入本文中，包括於 2012 年 6 月 29 日提交的美國臨時申請案第 61/666,258 號、於 1999 年 1 月 29 日提交的美國專利案第 6,495,580 號、於 2003 年 8 月 11 日提交的美國專利申請案第 10/524,162 號，以及於 2003 年 8 月 11 日提交的美國專利申請案第 10/524,313 號。

本發明提供美國專利案第 6,495,580 號中所述的化合物 MDT-637 之新穎多晶形，且其結構如下文所示。本文所述之多晶形新穎且不常見，表現在其獨特之晶形並不遵循或源自任何先前技術及/或理論計算/預測。本文所述之多晶形在特定的不常見結晶條件下產生，其不遵循任何先前技術的化學合成產生步驟或程式：沒有本文所揭示之適當之控制，自最後合成步驟結晶可導致不同形態或不同形態混合物。另一新奇點在於所發現之晶形具有意想不到且獨特的物理化學特性，諸如溶解度、溶解速率、穩定性、化學反應性、吸濕性以及粉體操作特性，其提供能產生具有增強治療價值之

改良藥物調配物及劑型的有利特性。

儘管並不希望受限於以下理論，但仍認為 MDT-637 及其異構體及多晶形物係用作融合抑制劑。諸如，在為 RSV 之情形下，認為 MDT-637 及其異構體及多晶形物係用作融合抑制劑，其防止 RSV 經由 F 融合以及 G 附著糖蛋白附著至人體細胞。

如本文中所用，短語及術語“活性藥物成分”、“API”、“藥品物質”或“藥品”係指具如下結構之 MDT-637 化合物，其化學名稱為：2,2'-[(4-羥苯基)亞甲基]雙[4-[[[(5-甲基-1H-四氮唑-1-基)亞胺基]甲基]苯酚]；別稱：5,5'-雙[1-(((5-甲基-1-H-四唑基)亞胺基)甲基)]-2,2',4"-次甲基三苯酚；分子式為  $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$ ：



如本文中所用，術語“型樣 P-2、或 P-3、或 P-4、或 P-6、或 P-7、或 P-8 之晶形”或“形態 P-2、或 P-3、或 P-4、或 P-6、或 P-7、或 P-8”或 MDT-637 P2、MDT-637 P3、MDT-637 P4、MDT-637 P6、MDT-637 P7、MDT-637 P8，全部皆指根據其 PXRD 圖譜命名之 API 之各種多晶形物及溶劑合物，其根據所發現時間按順序編號。某些晶形，諸如同型溶劑合物，可呈現相似之 PXRD 圖譜。

如本文中所用，術語“PXRD 特徵圖譜”或“FTIR 特徵圖譜”意味在藉由分析方法及儀器界定之有限範圍內呈現相同峰位置及序列的該等圖譜。由於不同樣本、儀器之間之差異以及測量之自然變異，峰位置可能會偏離所報導之位置。在為 PXRD 之情形下，此偏差以  $2\theta$  值計達到差不多  $0.2^\circ$ 。由於儀器及樣本的變異性、粒度、結晶度，以及先前技術中已知之優先結晶取向現象，PXRD 之峰強度亦可能出現巨大差異。

如本文中所用，術語“DSC 特徵跡線”或“TGA 特徵跡線”或“DVS 特徵曲線”係指對應的相依性之形狀，諸如隨溫度及相對濕度(%RH)變化所測量之參數的變化幅度，以及在該等相依性中之主要拐點。應明白，在先前技術中，該等相依性可呈現顯著偏差，此係由於不同樣本及測量技術之間的差異，尤其初始樣本水合之水準、所用儀器類型及掃描速度之差異。

如本文中所用，術語“結晶度”一般描述通常能與加寬 PXRD 峰相關聯之晶格的缺陷（大量晶體缺陷）。

如本文中所用，術語“固態組合物”一般係指無論以分子分散、非晶分散或以奈米粒之形式分佈在適合之藥物賦形劑之固體基質中的 API。

如本文中所用，術語“水可混溶性溶劑”一般包括可與藥品溶液以任何比率混合而不會發生相分離之溶劑。

如本文中所用，術語“水不可混溶性溶劑”一般包括可與藥品溶液僅部分混合而不會發生相分離之溶劑。

如本文中所用，術語“反溶劑”一般包括可用於使藥品化合物結晶之溶劑，其可與藥品溶液混溶，但藥品在其中實際並不可溶。

如本文中所用，術語“環境條件”通常係指溫度一般在 15-37°C 範圍之間且相對濕度在 40-100%之間。

如本文中所用，術語“醫藥學上可接受之賦形劑或醫藥學可接受之載劑介質”包含適用於所需特定劑型之任何固態或液態物質、稀釋劑、分散或懸浮劑、表面活性劑、等張劑、增厚或乳化劑、防腐劑、固態粘合劑、潤滑劑及類似物。Remington 之 *Pharmaceutical Sciences*，第五版，E. W. Martin (Mack 出版公司, Easton, Pa., 1975)揭示用於調配醫藥組合物之各種載劑及其已知的製備技術。除非任何習知載劑介質與本發明之 API 不相容，諸如產生任何不期望之生物效應或以有害方式與醫藥組合物之任何其他成分相互作用，其用途係涵蓋在本發明之範疇內。

同一藥品物質的晶體（多晶形）形態可定義為“相同純物質之不同晶形，其中相同分子具有不同排列及/或不同構型” (Grant, D.J.W., *Theory and Origin of Polymorphism*, in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, H.G. Brittain, Editor 1999, Marcel Dekker : New York)。然而，在不同國家，控制

或監管藥品的管理機構以及醫藥企業通常對固態多晶形現象予以廣泛定義。此定義包括含有藥品物質之所有晶形，包括具有不同化學計量及非化學計量關係之溶劑合物，以及鹽及非晶物質（U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), ANDAs : Pharmaceutical Solid Polymorphism, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, in Guidance for Industry 2007）。如本文所用，“形態”或“多晶形物”或“晶體多晶形”應理解為其中相同分子具有不同排列及/或不同構象之不同晶形，包括純物質之形態及含有藥品物質之所有晶形，包括具有不同化學計量及非化學計量關係之溶劑合物，以及鹽及非晶物質。

目前醫藥開發中之合成及半合成原料之大多數分子具有高的分子量及明顯的構象易變性。該等分子可具有多種多晶形及大量溶劑合物。晶體多晶形對藥品物質（活性藥物成分，API）與固體藥品兩者的一些特性具有直接影響。諸如，多晶形現象會影響 API 的物理化學特性，諸如熔點、固有密度、硬度、吸濕性；粉體特性，諸如堆密度、流動性、黏著性，且在分析特性方面會有所不同，諸如使用傅立葉轉換紅外光譜儀(FTIR)或核磁共振(NMR)光譜儀測量的 X-射線粉末繞射(PXRD)圖譜及/或光譜圖譜，以及使用差示掃描量熱法(DSC)及熱重分析法(TGA)測量的熱行為，以及使用動態濕氣吸附(DVS)法測量的水吸附/解吸附分佈。重要的是，多晶形現象影響在不同溶劑（包括體液）中的平衡溶解度及溶解率，因此相同藥物分子可產生不同藥代動力學分佈及治療濃度。在儲存或加工期間，不穩定或亞穩定多晶形物可轉化成熱力學上更穩定之多晶形物。相同藥物分子的多晶形物在加工後及保存時亦會出現不同化學雜質及降解產物。因此，不同多晶形物對藥物可具有有利及不利特性。MDT-637 之新多晶形物的結構、特性及其製備方法為本發明之目標。

X-射線粉末繞射(PXRD)分析係用作晶形識別之主要技術且使用配有 Bragg-Brentano 光學器件之 Bruker D8 高級繞射儀，以此項技術中已知之方法實施。在整個分析期間，設定電壓和電流分別為 40 kV 及 40 mA，產生習知  $\text{CuK}_\alpha$  的輻射波長為 1.5418 Å。將樣本置於矽低背架上且用蠟紙及載玻片將其弄平，以形成平薄均勻的樣本表面。在  $2\theta$  值自 3 至 40°範圍

內，以  $2\theta$   $0.01^\circ$  之步階，且以 0.3 秒/步階之速率收集資料。用 Eva 13 軟體 (Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany) 處理繞射圖譜。

如下文所述，發現 API 之若干新多晶形及溶劑合物。型樣 P-2 及 P-3 之物質在穩定性、溶解度及用於開發新穎藥物劑型的適用性方面尤其有用。該等特定多晶形物與最終 API 產生步驟高度相關且極其影響產品可製造性，諸如，純度、微粉化、粉末摻合、劑量填充及調配物性能，其包括但不限於粉末效力、含量均勻度及煙霧化效率（投藥劑量及空氣動力學粒徑分佈藉由多級採樣器 (Cascade Impactor, CI) 測量，諸如熟習此項技術者已知的安得生多級採樣器 (Andersen Cascade Impactor, ACI) 及新一代採樣器 (New Generation Impactor, NGI) 技術。

圖 1 及表 1 給出型樣 P-2 之水合物晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $4.83^\circ$ ； $8.42^\circ$ ； $9.61^\circ$ ； $11.83^\circ$ ； $14.60^\circ$ ； $16.94^\circ$ ； $19.25^\circ$ ； $20.46^\circ$ ； $24.09^\circ$ ； $24.85^\circ$ ； $27.76^\circ$ ； $28.56^\circ$  處觀察到 P-2 水合物之最具特徵峰。

表 1

P-2 (水合物晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值， $\text{\AA}$	相對強度 %
4.83	18.30	12.50
6.83	12.92	2.00
8.42	10.50	22.60
9.61	9.19	78.70
11.83	7.47	43.30
13.84	6.39	5.00
14.60	6.06	100.00
15.86	5.58	5.50
16.35	5.42	8.40
16.94	5.23	16.80
17.76	4.99	2.40
18.53	4.78	6.60
19.25	4.61	14.30
20.46	4.34	15.50
21.31	4.17	7.10
22.13	4.01	4.00
22.98	3.87	6.80

24.09	3.69	33.00
24.85	3.58	10.60
25.50	3.49	5.10
25.80	3.45	7.80
27.00	3.30	4.30
27.76	3.21	15.60
28.56	3.12	17.00
29.71	3.00	5.20
30.24	2.95	4.80
31.25	2.86	0.60
32.24	2.77	4.30
33.99	2.64	2.50
35.36	2.54	1.70
36.01	2.49	1.90

圖 2 及表 2 中給出型樣 P-2 之無水晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為：  
 $8.58^\circ$ ； $10.64^\circ$ ； $12.58^\circ$ ； $14.51^\circ$ ； $15.89^\circ$ ； $17.20^\circ$ ； $21.06^\circ$ ； $21.41^\circ$ ； $22.37^\circ$ ；  
 $25.43^\circ$ ； $27.62^\circ$ 處觀察到 P-2 無水形態之最具特徵峰。

表 2

P-2 (無水晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值， $\text{\AA}$	相對強度 %
5.35	16.52	2.20
6.81	12.97	2.70
8.58	10.30	9.50
10.64	8.31	100.00
12.58	7.03	11.90
13.52	6.54	3.00
14.51	6.10	79.30
15.89	5.57	20.30
17.20	5.15	55.50
18.85	4.70	6.20
20.18	4.40	4.70
21.06	4.22	16.50
21.41	4.15	19.20
22.37	3.97	25.50
23.26	3.82	5.60
24.68	3.60	10.00
25.43	3.50	31.00

26.22	3.40	10.60
27.62	3.23	15.40
28.92	3.08	3.80
29.82	2.99	8.10
31.95	2.80	7.50
33.30	2.69	2.10

在受控溫度及濕度下獲得的 P-2 形態之 PXRD 資料表明，P-2 之水合及無水形態的繞射圖譜之間存在明顯差異，此歸因於晶格膨脹以及水併入。因此，儘管晶格未經歷動態結構變化，但仍有可能根據 PXRD 之峰移位識別 P-2 之水合與無水形態。

圖 3 表示 P-2 水合物之 FTIR 特徵圖譜。其範圍內的最具特徵性之吸收波段在  $800-1200\text{ cm}^{-1}$  之間，對應於 P-2 晶形者為： $836.5\text{ cm}^{-1}$ ； $980.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1080.0$  及  $1091.9\text{ cm}^{-1}$ （該兩處為雙峰）； $1208.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1238.6\text{ cm}^{-1}$  及  $1287.67\text{ cm}^{-1}$ 。

P-2 水合物之 DSC 跡線（圖 4）指示在大約  $263^{\circ}\text{C}$  處有一尖銳熔融峰，以及在  $40^{\circ}\text{C}$  至  $60^{\circ}\text{C}$  之間有小的熱事件，根據 TGA 資料（圖 5），其可能為在此溫度間隔內藉由重量損失證實之脫水。雖然不希望受限於任何特定理論，但應相信，P-2 在約  $60^{\circ}\text{C}$  溫度下相對容易失去水分，但其熔融時未發生晶格轉變，且其可與穩定的脫水產物（不會發生進一步相變之穩定的晶格）構成通道水合物。

以 DVS 測量吸附與解吸附等溫線（圖 6），採用小的平衡步階(1%RH)對臨界水分活度的評估表明，對於在 P-2 水合物與無水形態之間的轉化，此活度通常在 30-40% RH 之間。水之特徵重量損失在 1-4.5% w/w 之間。

經由理解本文中之特定形態的熱動力學關係（相圖）以及結晶過程的動力學，可控制本文中之特定形態之生產。如圖 7 中所示，使用水作反溶劑，自溶解于丙酮/水之混合物中的 P-3 乙醇合物形態再結晶型樣 P-2 水合物之高純度物質，同時伴以冷卻結晶。在受控條件下，過濾、清洗且乾燥該產物。藉由  $^1\text{H}$  NMR 分析確定不存在乙醇。使用 HPLC 法測定所產生物質之化學純度，且其較佳大於 99.0%。

藉由將 P-2 水合物物質脫水至 30% RH 以下及/或將其加熱至  $60^{\circ}\text{C}$  以上，可獲得 P-2 無水形態。

圖 8 及表 3 中給出型樣 P-3 之二水合物晶形之特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $7.03^\circ$ ； $8.16^\circ$ ；在  $9.47^\circ$ 及  $9.75^\circ$ （此兩處為雙峰）； $11.60^\circ$ ； $14.24^\circ$ ； $17.95^\circ$ ； $19.64^\circ$ ； $20.26^\circ$ ； $24.52^\circ$ ； $26.24^\circ$ ； $27.25^\circ$ 處觀察到 P-3 二水合物之最具特徵峰。型樣 P-3 之所有晶形皆為同型的，因此對於 P-3 二水合物（圖 8；表 3）、一水合物（圖 9；表 4）、無水物（圖 10；表 5）以及乙醇合物（圖 11；表 6）晶形，其 PXRD 圖譜相似且對應的峰值彼此非常接近。如先前所討論，峰位置受 PXRD 儀器精確度、樣本製備及分峰程序影響。因此，預期所測量之峰位置會出現偏差。儘管如此，熟習此項技術者藉由考慮峰位置連同峰強度，且將一 PXRD 圖譜與參考圖譜聯繫起來，可以很容易識別具體的 PXRD 圖譜。

表 3

P-3（二水合物晶形）特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
4.77	18.52	3.20
7.03	12.57	4.80
8.16	10.83	100.00
9.47	9.33	24.20
9.75	9.07	10.80
11.60	7.63	30.90
13.38	6.61	5.20
13.64	6.49	4.90
14.24	6.22	40.30
15.96	5.55	8.60
16.37	5.41	7.20
16.94	5.23	1.30
17.95	4.94	24.70
18.47	4.80	7.20
19.08	4.65	3.00
19.64	4.52	19.50
20.26	4.38	13.50
20.96	4.24	3.60
21.48	4.13	3.40
22.12	4.01	5.40
22.64	3.92	2.40
23.19	3.83	9.30

23.93	3.71	3.50
24.17	3.68	6.20
24.52	3.63	15.20
25.26	3.52	9.50
26.24	3.39	15.40
27.25	3.27	6.80
27.54	3.24	6.40
28.52	3.13	2.80
29.12	3.06	1.90
29.46	3.03	2.40
29.96	2.98	1.80
31.22	2.86	1.50

表 4

## P-3 (一水合物晶形) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
4.80	18.38	3.10
7.06	12.51	3.10
8.25	10.71	87.10
9.55	9.26	64.50
9.84	8.98	12.80
11.66	7.58	53.50
13.58	6.51	5.10
14.30	6.19	100.00
16.02	5.53	8.60
16.47	5.38	8.60
17.05	5.20	3.20
18.03	4.92	41.50
18.54	4.78	7.30
19.13	4.64	8.90
19.70	4.50	35.60
20.29	4.37	37.80
21.00	4.23	5.30
21.54	4.12	7.70
22.24	3.99	5.90
22.66	3.92	3.80
23.25	3.82	7.80
24.02	3.70	8.20
24.55	3.62	16.90
25.29	3.52	16.10

26.31	3.39	14.80
27.26	3.27	30.30
27.63	3.23	7.40
28.56	3.12	7.30
29.17	3.06	3.30
29.53	3.02	4.40
31.25	2.86	3.50

表 5

## P-3 (無水晶形) 特徴繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 値, Å	相對強度 %
4.77	18.52	3.20
7.08	12.48	2.80
8.27	10.68	88.70
9.54	9.27	71.40
9.86	8.96	13.40
11.68	7.57	58.30
13.73	6.44	8.00
14.29	6.19	100.00
15.96	5.55	7.30
16.38	5.41	5.80
16.62	5.33	7.30
18.07	4.90	34.70
18.51	4.79	6.90
19.09	4.65	8.00
19.79	4.48	32.30
20.30	4.37	34.20
20.97	4.23	5.20
21.58	4.11	7.80
22.23	4.00	6.30
22.63	3.93	5.20
23.25	3.82	8.00
23.98	3.71	8.50
24.54	3.62	15.90
25.27	3.52	15.30
26.36	3.38	15.60
27.25	3.27	28.30
27.67	3.22	7.50
28.51	3.13	5.60
29.13	3.06	3.50

29.57	3.02	3.70
30.10	2.97	3.30
31.20	2.86	3.50

表 6

## P-3 (乙醇合物形態) 特徵繞射峰

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
7.16	12.34	5.80
8.25	10.71	100.00
9.54	9.26	27.40
9.85	8.98	10.80
11.69	7.57	27.80
13.47	6.57	6.20
13.74	6.44	6.20
14.32	6.18	44.80
15.99	5.54	11.30
16.45	5.39	10.50
18.06	4.91	22.20
18.51	4.79	9.40
19.16	4.63	4.30
19.73	4.50	15.60
20.33	4.36	11.10
20.97	4.23	3.10
21.56	4.12	4.60
22.17	4.01	8.00
22.67	3.92	3.50
23.27	3.82	8.20
24.19	3.68	6.20
24.54	3.62	10.70
25.29	3.52	8.60
26.27	3.39	15.50
27.32	3.26	6.70
27.67	3.22	5.60
28.57	3.12	2.00
29.19	3.06	1.90
29.46	3.03	2.10
30.06	2.97	1.20
31.26	2.86	1.50

圖 12 表示 P-3 水合物之 FTIR 特徵圖譜。在其範圍內最具特徵性的吸收

波段在  $800\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$  之間，對應於 P-3 晶形者為： $831.5\text{ cm}^{-1}$ ； $994.9\text{ cm}^{-1}$ ； $1092.0\text{ cm}^{-1}$ ； $1211.0\text{ cm}^{-1}$ ； $1237.7\text{ cm}^{-1}$  及  $1290.5\text{ cm}^{-1}$ 。

P-3 二水合物之 DSC 跡線（圖 13）在  $220^{\circ}\text{C}$  至  $280^{\circ}\text{C}$  之間出現較寬的吸熱事件，其中之  $\delta$  形特徵峰表明在此區間出現若干熱事件，諸如再結晶/不同形態間之轉變。TGA 資料顯示在  $30^{\circ}\text{C}$  至  $100^{\circ}\text{C}$  之間，此物質重量損失 5-7%（圖 14）。因此，P-3 二水合物相較於 P-2 水合物在更高溫度下失去水分，但其在此事件後還經歷某些額外變化，且熔融峰可對應於不同形態。

以 DVS 測量 P-3 形態的吸附與解吸附等溫線（圖 15），採用小平衡步階 (1%RH) 對臨界水分活度之評估表明，一水合物與二水合物的兩個轉捩點分別為約 3 及 13% RH。P-3 二水合物之水的特徵重量損失在 5.5-8.5% w/w 之間。P-2 與 P-3 形態之間的 DVS 曲線之巨大差異可用作定量相分析該等形態之第二技術。

藉由自含有某臨界濃度以上之足量之乙醇的溶液結晶化獲得 P-3 乙醇合物。既用於 API 純化，亦用於產生 P-3 乙醇合物形態之丙酮/水/乙醇系統中之臨界濃度發現為大約 33% v/v。在此界限以上之乙醇濃度下實現可重複之結晶化過程。圖 16 解說產生高純度 P-3 二水合物之方法，其經由使用乙醇作反溶劑，使溶解在丙酮/水混合物中之 P-3 乙醇合物再結晶，與此同時伴以冷卻結晶、接著在受控條件下進行過濾、清洗、水合及乾燥步驟來獲得。藉由  $^1\text{H}$  NMR 分析確定乙醇不存在。使用 HPLC 法測定所產生物質的化學純度且其較佳大於 99.0%。

可自 P-3 二水合物獲得 P-3 一水合物及 P-3 無水形態，藉由乾燥該 P-3 二水合物物質使其相對濕度在大約 13% RH 以下獲得一水合物，且使該物質相對濕度在大約 3% RH 以下獲得無水形態，及/或藉由在較高溫度下，較佳在  $60^{\circ}\text{C}$  以上延長對該物質之加熱以獲得上述形態。

據發現，P-2 二水合物為環境條件下（即，溫度較佳在  $15\text{-}37^{\circ}\text{C}$  之間，相對濕度較佳在 40-100% 之間）最穩定之晶形。同樣還發現，P-3 乙醇合物為具有足夠乙醇活度（在溶液中具有足夠高的乙醇濃度）之最穩定之晶形，乙醇活度較佳大於 0.3。圖 17 顯示在不同 P-2 與 P-3 形態之間的熱力學關係圖。

在含有表面活性劑二棕櫚醯磷脂醯膽鹼(DPPC)之模擬肺液(SLF)中進行時變溶解度研究。DPPC 係人肺中主要存在的表面活性劑。由於 MDT-637 經調配以透過鼻道遞送至肺中，因此評估在用 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之 API 溶解度極為重要，因該資訊有助於理解藥物在肺中之功能性。圖 18 顯示在 37°C 下，用濃度為 0.02% w/v 之兩種不同的 DPPC 表面活性劑，對 P-2 水合物、P-3 二水合物及 P-3/P-2 混合物質進行 5 天的溶解研究之結果。資料指示，P-3 二水合物對 P-2 水合物之溶解度為大約 550 ng/mL (1077 nM)和 100 ng/mL (196 nM)，在該等研究期間，還評估了 P-2 及 P-3 兩形態在純水中的溶解度，其明顯較低：低於 HPLC 偵測極限，近似等於 6 nM。該等結果表明，首先，P-2 形態比 P-3 二水合物之溶解度低約 5 至 6 倍。

此外，如實例中所示，在 40°C/75% RH 下持續 4 周進行的穩定性研究中，P-3 二水合物物質對敞開平皿中的固態變化及化學降解係穩定的。

如實例中所示，將 P-3 二水合物物質與乳糖的調配物儲存在密封玻璃瓶中，於 40°C/75%RH 下保持 39 周，其對調配物中之固態轉化亦很穩定。

此外，如實例中所示，微粉化不會影響結晶性、相純度或引起 P-3 二水合物之任何化學降解。

在上述實驗之後因此發現，儘管相比於 P-2 水合物，P-3 二水合物為熱力學上較不穩定之形式，但其在動力學上對固態轉化、脫水及化學降解很穩定，且具有比 P-2 水合物形態明顯高之溶解度之優點。因此，P-3 二水合物足夠穩固且為適用於藥物開發的晶形。表 7 給出 P-3 二水合物與 P-2 水合物的一些主要物理化學特性之比較。

表 7

特性	方法	特徵	
		P-2 水合物	P-3 二水合物
外觀	N/A	白色固體	白色固體
晶形	顯微鏡	針狀	針狀
熔點	DSC	263°C	範圍： 220-280°C

脫水之特徵相對濕度 (20°C)	DVS	30-40%	3-17%
水含量	化學計量	3.3 wt% (一水合物)	6.6 wt%
晶體 (骨架) 密度	氮測比重法	g/cm <sup>3</sup>	1.61 g/cm <sup>3</sup>
中級體積特徵粒徑 (微粉化)	Sympatec HELOS & RODOS	1.1 μm	1.5 μm
比表面積	BET	22.6 m <sup>2</sup> /g	11.0 m <sup>2</sup> /g
松堆粉末密度	容量法	0.16 g/cm <sup>3</sup>	0.22 g/cm <sup>3</sup>
緊堆粉末密度	容量法	0.19 g/cm <sup>3</sup>	0.30 g/cm <sup>3</sup>
Hausner 比率	容量法	1.20	1.38
Carr 指數	容量法	16.7%	27.5%

如熟習此項技術者所公認，所選定的多晶形通常為熱力學上最穩定之形態，因為某些亞穩形態之較高溶解度或較優粉末特徵通常不能為在加工及/或儲存任一期間內，與最終藥品中之此等形態之不可控轉化相關聯的調控風險開脫。然而，與預期相比，本文的發明者在一較佳實施例中選擇為熱力學上較不穩定之形態的 P-3 二水合物，正是考慮其代表可用于如上所述及該等實例中之產品開發的更可行選擇。儘管開發較不穩定的固體形態並不可取，但溶解度成倍減少之風險，以及潛在的對抗 RSV 之臨床菌株的藥物濃度非常重要。

除 P-2 及 P-3 型樣之晶形外，亦發現其他新穎晶形，其包括但不限於 P-4、P-6、P-7 及 P-8。

圖 19 及表 8 中給出型樣 P-4 之晶形的特徵繞射峰。在 2θ 值為：4.31°、7.99°、9.37°、11.02°、13.04°、13.43°、14.18°、16.13°、16.70°、17.08°、17.42°、17.92°處觀察到 P-4 形態之最具特徵峰。使用冷卻、蒸發或反溶劑結晶程序自飽和 DMF 溶液獲得此形態。儘管並不希望受限於任何特定理

論，但應相信 P-4 晶形很可能為 DMF 溶劑合物。

表 8

P-4 (晶形) 特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
4.31	20.49	22.00
7.03	12.57	5.40
7.99	11.06	100.00
8.92	9.90	3.00
9.37	9.43	16.60
11.02	8.02	8.90
13.04	6.78	9.40
13.43	6.59	11.60
13.69	6.46	6.70
14.18	6.24	12.60
14.76	6.00	3.80
16.13	5.49	15.10
16.70	5.30	21.00
17.08	5.19	17.50
17.42	5.09	51.60
17.92	4.95	8.90
18.84	4.71	7.00
19.18	4.62	7.00
20.50	4.33	11.30
22.39	3.97	1.50
22.99	3.87	2.50
24.09	3.69	2.70
25.07	3.55	4.70
25.61	3.48	5.20
27.40	3.25	5.00
28.30	3.15	10.40
29.49	3.03	1.40

圖 20 及表 9 中給出型樣 P-6 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $3.43^\circ$  及  $3.89^\circ$  (該兩處為雙峰)、 $6.89^\circ$ 、 $7.87^\circ$  及  $8.25^\circ$  (該兩處為雙峰)、 $10.88^\circ$ 、 $13.06^\circ$  及  $13.81^\circ$ 、 $16.12^\circ$ 、 $17.38^\circ$  及  $18.51^\circ$  處觀察到 P-6 形態之最具特徵峰。用 MTBE 採用反溶劑結晶化自飽和 DMF 溶液獲得此形態。

表 9

P-6 (晶形) 特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度 %
3.43	25.71	100.00
3.89	22.69	53.20
6.89	12.83	4.70
7.87	11.23	18.10
8.25	10.72	8.20
9.31	9.49	1.90
9.92	8.91	1.60
10.88	8.13	3.20
13.06	6.78	2.80
13.81	6.41	4.00
16.12	5.49	11.10
17.38	5.10	37.50
18.51	4.79	9.20
20.25	4.38	2.30
22.02	4.03	1.50
22.83	3.89	2.20
25.23	3.53	5.90
27.52	3.24	4.80
28.18	3.16	3.60

圖 21 及表 10 中給出型樣 P-7 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為：  
 $5.18^\circ$ 、 $6.59^\circ$ 、 $7.70^\circ$ 、 $10.02^\circ$  及  $10.62^\circ$  (該兩處為雙峰)、 $12.18^\circ$  及  $12.50^\circ$   
(該兩處為雙峰)、 $15.16^\circ$ 、 $15.88^\circ$  及  $16.4^\circ$  (該兩處為雙峰)、 $17.20^\circ$  及  
 $17.42^\circ$  (該兩處為雙峰)、在  $18.07^\circ$  及  $18.25^\circ$  (該兩處為雙峰) 處觀察到 P-  
7 形態之最具特徵峰。藉由在兩相三元系統 NMP-環己烷-水中進行反溶劑  
沈澱自飽和 NMP 溶液獲得此形態。

表 10

P-7 (晶形) 特徵繞射峰圖譜

$2\theta, ^\circ$	d 值, Å	相對強度%
5.18	17.03	37.60
6.59	13.40	100.00
7.70	11.47	7.50
10.02	8.82	46.00
10.62	8.33	30.20
12.18	7.26	28.00
12.50	7.07	17.40
13.40	6.60	6.50
15.16	5.84	59.50
15.88	5.58	73.40
16.40	5.40	13.00
17.20	5.16	32.00
17.42	5.09	90.70
18.07	4.91	27.30
18.25	4.86	20.00
19.57	4.53	4.80
20.26	4.38	13.70
21.35	4.16	15.40
21.94	4.05	30.70
22.76	3.90	10.00
23.34	3.81	24.80
24.02	3.70	8.90
24.46	3.64	9.90
25.25	3.52	18.00
26.11	3.41	9.30
26.70	3.34	6.90
28.11	3.17	13.30
28.87	3.09	4.40
29.35	3.04	1.90
29.86	2.99	1.80
30.69	2.91	3.20
31.90	2.80	2.20
33.07	2.71	1.00
35.46	2.53	2.20

圖 22 及表 11 給出型樣 P-8 之晶形的特徵繞射峰。在  $2\theta$  值為： $4.15^\circ$ 、

7.85°、9.33°、14.29°、在 15.84、16.68 及 17.14°（該三處為三重峰）、18.53°、20.27°、23.90°、24.80°及 27.39°處觀察到 P-8 形態之最具特徵峰。自兩種不同結晶系統獲得此形態：第一種，藉由自添加水的飽和 DMSO 溶液反溶劑沈澱獲得，及第二種，藉由使用丙酮/水混合物作反溶劑自飽和 DMF 溶液反溶劑沈澱獲得。

表 11

P-8（晶形）特徵繞射峰圖譜

2 $\theta$ , °	d 值, Å	相對強度%
4.15	21.30	18.40
6.89	12.81	3.30
7.85	11.25	65.30
9.33	9.47	30.90
11.67	7.58	15.20
12.86	6.88	4.30
14.29	6.20	100.00
15.84	5.59	22.80
16.68	5.31	50.00
17.14	5.17	69.10
18.53	4.78	12.10
20.27	4.38	21.50
21.06	4.21	8.90
22.00	4.04	6.50
22.72	3.91	8.90
23.90	3.72	29.80
24.80	3.59	16.10
27.39	3.25	21.50
28.32	3.15	9.80
30.03	2.97	3.20
31.83	2.81	3.50
35.22	2.55	2.70

非晶形之 PXRD 圖譜未呈現特徵繞射峰，但顯示具有典型的一或多個最大值之“暈狀物”。該等極大值之位置可隨非晶物質所使用之製備技術而變化。可藉由以下若干技術實現非晶形，其包括但不限於：(a)快速冷卻飽和 API 溶液；(b)快速蒸發 API 溶液；(c)快速反溶劑沈澱；(d)噴霧乾燥以及(b)

冷凍乾燥。下文提供實例。

“固態組合物”係 API 之另一具體實施例。與非晶形類似，固態組合物可能不會產生可識別出特定結晶 API 繞射峰之 PXRD 特徵圖譜。本發明之一重要態樣為 API 之製備方法：在某些具體實施例中，使用以固態組合物微粒狀形式之賦形劑基質，其中，將藥物與選定賦形劑摻合成均勻固相。選擇賦形劑以最佳化各種參數，包括但不限於：藥物溶解速率，在遞送微粒至生物體內後具有黏附特性，協同合併賦形劑之抗病毒性能（以提供遠大於僅藉由 API 所實現之更重要及/或延長的治療抗病毒效應）。

產生固態組合物之方法包括但不限於以下若干技術：(a)在混合飽和 API 溶液與飽和賦形劑溶液期間，快速共同沈澱冷卻；(b)快速蒸發適合之 API-賦形劑溶液；(c)噴霧乾燥適合之 API-賦形劑溶液，(d)冷凍乾燥適合之 API-賦形劑溶液。下文提供實例。

API 與所選賦形劑之固態組合物或調配物，形成複合固態微粒或薄層或複合基質，其中，藥物與賦形劑在複合相內彼此物理或化學附著，其中，賦形劑可為小分子或大分子物質，其包括但不限於：不同形態及化學改性之乳糖、海藻糖、糖、甘露醇、胺基酸；聚合物，其包括但不限於各種化學改性之羥丙基甲基纖維素(HPMC)以及羧甲基纖維素鈉之微晶纖維素（諸如，可自 FMC Inc. Philadelphia, PA 購得之 Avicel CL-611、RC-581、RC-591）；自 FMC 公司提供之紅色海藻（卡拉膠）提取之天然多糖，如 GELCARIN™、VISCARIN™及 SEASPEN PF™卡拉膠；以及各種分散及潤濕劑（諸如聚山梨醇酯 80）；抗氧化劑（諸如抗壞血酸、抗壞血酸鈉、硫酸氫鈉、乙烯二胺四醋酸二鈉(EDTA)）以及滲透壓調節劑（諸如葡萄糖）。

與目前可用之治療法相比，本文所述之 MDT-637 化合物顯示顯著增強之功效。與該等化合物唯一相關聯之關鍵功效特徵包括：減少住院逗留及發展成特別護理/人工呼吸之趨勢，減少症狀持續時間且減少呼吸窘迫指數。此外，本發明之化合物及組合物亦對 RSV 之耐藥菌株有效，即抵抗 SYNAGIS® (帕利珠單抗)之菌株。

如實例中所述，且尤其在實例 27 中，已成功完成評估 MDT-637 化合物

之安全性的實驗及階段 1 之臨床程序。MDT-637 多晶形物，諸如 MDT-637 P3，在以每日三次給藥(TID) 132mcg 持續 10 天的情形下，經測定為安全且能很好耐受。在第一輪隨機、雙盲、安慰劑對照研究（研究 1）中，其中以單次劑量漸升方式給健康志願者投與 MDT-637，經觀察，肺功能、ECG、實驗室值、重要器官或身體檢查未出現顯著臨床變化。

在同樣設計以評估安全性及耐受性的第二項研究（研究 2）中，給健康志願者投與 MDT-637 持續十天。在大約四十名志願者中，自每日兩次 66 mcg 至每日三次 132 mcg 持續 10 天進行劑量漸升之試驗。研究結果證實，在以每日三次給藥 132 mcg 持續十天的情形下，MDT-637 安全且能很好耐受；此外，未觀察到肺功能出現顯著變化或有肺有害事件報告。

在進一步設計以評估安全性及耐藥性的第三項研究（研究 3）中，以 MDT-637 之漸升劑量劑量投與患有間歇性或輕微至中度哮喘的個體。在大約十名志願者中，自每日兩次 66 mcg 至每日三次 132 mcg 持續十天，進行漸升劑量劑量之試驗。研究結果證實，肺功能未出現顯著臨床變化或有肺不良事件報告。

可將具有所發現之晶形的 API 調配物或組合物製備成便於投藥之各種形式，包括粉末、小丸、片劑、囊片、丸劑或糖衣丸，或可填入適合之包裝物中，諸如膠囊、泡罩，或在為懸浮液的情形下，裝入瓶或藥水瓶中。投與該等調配物之方法對此項技術者係熟知的，其包括但不限於經由面罩霧化器、面罩吸入器、吸入器、霧化器及其各種變化形式遞送。

適用於腸或腸胃外投藥之藥物的有機或無機固態或液態載劑介質可用於製造該組合物。明膠、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、滑石、植物及動物之脂肪及油、樹膠、聚亞烷基乙二醇、或其他已知的用於醫藥之載劑或賦形劑均可適用作載劑介質。

較佳可製備 API 晶形，以使用其與醫藥學上可接受之賦形劑的各種呼吸調配物從肺或鼻腔投藥，該等賦形劑諸如乳糖，其為非晶形及晶形及/或以納米粒形態分散在適當賦形劑介質基質中，以便更有效投藥。

在本發明之醫藥組合物中，可存在任何有效治療量之活性劑，基於組合物之總重量，其通常為至少 0.1%且一般不超過 90%（以重量計），包括載

劑介質及/或補充活性劑（若存在）。活性劑之比率較佳在 1-50%之間變動（以組合物重量計）。視投與模式而定，醫藥組合物將包含 0.05 至 99%（以重量計）、較佳 0.7 至 70%（以重量計）、更佳 0.1 至 50%（以重量計）的活性劑，以及 1 至 99.95%（以重量計）、較佳 30 至 99.9%（以重量計）、更佳 50 至 99.9%（以重量計）的醫藥學上可接受之載劑，所有百分比均基於組合物之總重量。

適當之劑量水準一般為每天每公斤患者體重約 0.001 至 1000 mg，且可以單次或多次劑量投與。在各種態樣中，劑量水準為每日約 0.01 至約 500 mg/kg，每日約 0.1 至 250 mg/kg，或每日約 0.05 至 100 mg/kg。適合之劑量水準可為每日約 0.001 至 1000 mg/kg，每日約 0.01 至 500 mg/kg，每日約 0.01 至 250 mg/kg，每日約 0.05 至 100 mg/kg，或每日約 0.1 至 50 mg/kg。在此範圍內，劑量可為每日 0.05 至 0.5，0.5 至 5.0 或 5.0 至 50 mg/kg。對於吸入方式之投藥，所提供之組合物為微粉化或吸入組合物，其含有 0.01 至 1000 毫克的活性成分，具體而言為 0.01、0.1、1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900 及 1000 毫克之活性成分，以便於根據症狀調整受治療患者之劑量。可安排每日一至四次，諸如每日一或兩次投與該多晶形物。可調整此給藥方法以提供最佳治療反應。

可一天多次投與單位劑量，諸如每日 2、3、4、5 或 6 次。在不同態樣中，可每日 1 或 2 次投與該等單位劑量，使得向 70 kg 重之成人每次投藥的總劑量為每公斤重個體 0.001 至約 15 mg。在另一態樣中，每次投藥之劑量為每公斤重個體 0.01 至約 1.5 mg，且此類治療可延長數星期或數月，且在某些情形中可延長數年。然而，熟習此項技術者應瞭解，對任何特定個體之具體劑量將視各種因素而定，包括所採用之具體多晶形物之活性；受治療個體之年齡、體重、總體健康狀況、性別及飲食；投藥時間及路徑；排泄速率；先前已投與的其他藥物；以及接受治療之具體疾病之嚴重度。

熟習此項技術者將顯而易見，在某些情形下，可能需要使用該等範圍外之劑量。此外，應注意，臨床或主治醫生應知道結合個別患者反應，如何

及何時開始、中斷、調整或終止治療。

本發明進一步針對用於治療與動物（包括人）感染副黏液病毒相關之疾病之藥物的製造方法，其包括將一種或多種所揭示之多晶形物、產物或組合物與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合。因此，在一態樣中，本發明係關於製造藥劑之方法，其包括將至少一種所揭示之多晶形物或至少一種所揭示之產物與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑組合。

所揭示之醫藥組合物可進一步包括其他有治療活性之多晶形物，其一般用於治療上述病理狀況。

在一態樣中，本發明係關於包括所揭示之多晶形物的醫藥組合物。亦即，所提供之醫藥組合物可包含治療有效量之至少一種所揭示之多晶形物或所揭示方法之至少一種產物及醫藥學上可接受之載劑。

在某些態樣中，所揭示之醫藥組合物包含作為活性成分之所揭示之多晶形物、醫藥學上可接受之載劑，以及（視需要）其他治療成分或佐劑。本組合物包含適用於口服、吸入、直腸、局部及腸胃外（包括皮下、肌內、靜脈內）投藥之組合物，儘管如此，在任何給定情形下之最適合之路徑視所投與活性成分之具體寄主，以及其症狀類型及嚴重度而定。該等醫藥組合物可以單位劑量形式方便地存在，且可藉由製藥技術中眾所周知之方法製備。

在各種態樣中，本發明亦係關於醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑，以及作為活性成分的治療有效量的所揭示之多晶形物、以用所揭示之方法製造之產物、溶劑合物或其水合物。在另一態樣中，出於投藥目的，可將所揭示之多晶形物、用所揭示之方法製造之產物、溶劑合物或其水合物調配成各種藥物形式。

在實踐中，可根據習知藥物複合技術將本發明之多晶形物作為活性成分與藥物載劑組合成親密外加劑。載劑可採用各種形式，其視投藥所需之製劑形式，諸如口服、吸入或腸胃外（包括靜脈內）而定。因此，本發明之醫藥組合物可以適用於口服之分隔單位形式存在，諸如膠囊、扁囊或片劑，每一者均含有預定量之活性成分。此外，該等組合物可以粉末、顆粒、微粒、溶液、水溶液中之懸浮液、無水液體、水包油乳液或油包水乳

液之形式存在。可將組合物調配以經由吸入方法及裝置投藥。除上述常見劑型外，本發明之多晶形物可以受控釋放之方式及/或投藥裝置投藥。可以任何製藥方法製備該等組合物。一般而言，該等方法包括使活性成分與構成一種或多種必需成分之載劑締合之步驟。一般而言，藉由將活性成分與液體載劑或精細分離之固體載劑或與該兩者均勻且親密地混合來製備組合物。接著可將產物方便地成型為所需外形。

為便於投藥及劑量的均勻性，調配下述以單位劑量形式之醫藥組合物尤其有利。本文所用之單位劑量形式係指適用作單一劑量之實體分隔之單位，每一單位包含預定量之活性成分，其經計算以連同所需藥物載劑產生所需治療效果。該等單位劑型之範例為片劑（包括刻痕片或包衣片劑）、膠囊、藥丸、粉劑包、薄片、栓劑、可注射溶液、定量吸入劑或懸浮液等，及其分隔倍數。

因此，本發明之醫藥組合物可包含醫藥學上可接受之載劑及本文中所揭示之多晶形物。本發明之多晶形物亦可與一或多個其他治療活性化合物組合包含在醫藥組合物中。

所採用之藥物載劑可為（諸如）固體、液體或氣體。固體載劑之範例包括乳糖、白土、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯樹膠、硬脂酸鎂及硬脂酸。液體載劑之範例為糖漿、花生油、橄欖油及水。氣態載劑之範例包括二氧化碳及氮氣。應強調，上述本發明之裝置及方法的具體實施例，尤其“較佳”具體實施例，僅為實施的可能之範例且僅為清楚理解本揭示案之原理而闡述。所有該等及其他此等修改及變化應認為包括在本揭示案之範疇內且受以下申請專利範圍保護。因此，除所附申請專利範圍指示外，不應認為限制本揭示案之範疇。

將以下具體實例運用於使用吸入器之治療方法中來解說本發明。應明白，其他實例，包括步驟中之最小變化，對於熟習此項技術者顯而易見，且本發明並不限於該等具體解說之實例。

## 實例

### *P-2 及 P-3 晶形之結晶過程開發*

## 總論

進行實驗以確定結晶空間（具體而言，溶劑成分及冷卻速率），且證明能以可控方式產生最重要之過程相關性之晶形：P-2 水合物、P-3 乙醇合物及 P-3 二水合物。

### 實例 1

P-3 再結晶/純化（中試批次之實例）：將 540 mg MDT-637（初始為 P-3 乙醇合物物質，純度為大約 96.5%）懸浮在 13.5 mL、 $55\pm 5^\circ\text{C}$  的熱丙酮溶液中。用  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下的水(4.4 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。在連續攪拌的同時，將溶液緩慢添加至 18 mL 純乙醇中。將澄清溶液給與攪拌，同時使其自然冷卻至室溫，且攪拌大約 3 小時。在室溫攪拌期間，成核緩慢，但有重沈澱物形成。藉由過濾收集固體並用純乙醇(3×1mL)在漏斗上對其沖洗。將收集之產物在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下真空乾燥得到 400 mg (74%)，HPLC：(99.3 A%)，DSC：(初始值  $256.58^\circ\text{C}$ /峰值  $262.70^\circ\text{C}$ )， $^1\text{H NMR}$ ：與殘餘乙醇結構一致，PXRD：獲得形態為 P-3 乙醇合物。用水清洗產物，且根據卡爾-費休(KF)分析顯示產物轉化成 P-3 二水合物(6.8%)，且根據  $^1\text{H NMR}$  不含乙醇。

### 實例 2

P-2 水合物（再結晶化/純化，演示批次）：將 70.5 g MDT-637（初始為 P-3 乙醇合物物質，純度為大約 96.5%）懸浮在 1,763 mL、 $55\pm 5^\circ\text{C}$  丙酮中。用水(571 mL)稀釋混合物，同時在添加過程中保持溫度在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下。將所得混合物在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下給與攪拌大約 15 分鐘。移除加熱器使混合物自然冷卻至室溫且攪拌隔夜。藉由過濾搜集沈澱之固體且用 1:1 之丙酮/水混合物(3×150 mL)在漏斗上對其沖洗。將收集之固體在  $55\pm 5^\circ\text{C}$  下真空乾燥，得到 55.7 克(79%)產物。 $^1\text{H NMR}$ ：與 P-2 結構一致，無殘餘乙醇或丙酮之跡象，HPLC：(99.4 A%)，KF：(1.2%)。

### 實例 3

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(a)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至  $0-5^\circ\text{C}$  保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

#### 實例 4

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間 ce (b)：自含水丙酮/乙醇（相比於實例 3，乙醇量多 20%）(1.15v 乙醇:1v 含水丙酮) 再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至 0-5°C 保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

#### 實例 5

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(c)：自含水丙酮/乙醇（相比於實例 3，乙醇少 20%）(0.5v 乙醇:1v 含水丙酮) 再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至 0-5°C 保持至少 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。

#### 實例 6

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(d)：自含水丙酮/乙醇/水（1v 含水丙酮：1.7V (1:1 乙醇/水) 再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。在室溫下使其平衡 24 小時。冷卻至 0-5°C 保持至少 8 小時。獲得型樣 P-2 無水形态之物質。

#### 實例 7

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(e)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。將熱含水丙酮溶液添加至冷乙醇（0-5°C）中且將所得混合物進一步冷卻至 0-5°C，且在 0-5°C 下平衡大約 8 小時。獲得型樣 P-3 之部分非晶物質（低結晶度）。

#### 實例 8

確定 P-3 乙醇合物晶形之結晶空間(f)：自含水丙酮/乙醇（所用乙醇/含水丙酮之初始體積為：0.82v 乙醇:1v 含水丙酮）再結晶初始 P-3 型樣乙醇合物。將熱含水丙酮溶液添加至熱乙醇（55±5°C）中且將所得混合物以大約 0.2°C/min 之速率緩慢冷卻至 0-5°C，且在 0-5°C 下平衡大約 8 小時。獲得型樣 P-3 之物質。因此，實例 1-8 說明可以足量之乙醇反溶劑（乙醇量最低至 33% v/v）控制 P-3 型樣乙醇合物之產生。然而，過量水（實例 6）導致 P-2 物質結晶化。同樣快速冷卻結晶化亦會導致低結晶度產物（實例 7）。

### 實例 9

含水乙醇中之不同 API 形態之平衡溶解度：使用以 HPLC 進行之漿料平衡及溶液濃度測量來確定 P-2 及 P-3 晶形之溶解度。在室溫下於 75/25%v/v 乙醇/水中觀察到如下溶解度：P-3 乙醇合物：239.9  $\mu\text{g/mL}$ ；P-2 水合物：416.5  $\mu\text{g/mL}$ 。該等資料表明 P-3 乙醇合物(P-3 乙醇合物)至少可溶，且因而在乙醇/水混合物中較 P-2 更穩定。因此，可使用熱力學上可控制之結晶過程實現 P-3 乙醇合物之可重複結晶過程。

### 實例 10

自 NMP 溶液沈澱 P-2 二水合物：藉由攪拌將 594.7 mg API 溶解在 20 mL NMP 溶劑中且緩慢加熱至 60°C。將所得儲液添加至 300 mL 純水中且靜置 14 小時。用水清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 418 mg 產物，其經 PXRD 分析顯示為部分非晶之 P-2 二水合物。

### 實例 11

自 DMF 溶液沈澱 P-2 無水物：藉由攪拌製備 DMF 溶液中之 8% w/v 之 API，且緩慢加熱至 60°C。將 5 mL 此儲液添加至 170 mL 甲醇反溶劑中。觀察到緩慢沈澱持續 2 小時。用甲醇清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 260 mg 產物，其經 PXRD 分析呈現與 P-2 無水形態一致之結構。

### 其他形態及組合物之沈澱

### 實例 12

自 DMF 溶液沈澱 P-4 物質：藉由攪拌將 300 mg API 溶解在 5 mL DMF 溶劑中，且緩慢加熱至 60°C。將所得儲液放置於 50 mL 開口燒杯中以在室溫下緩慢蒸發 4 天。收集沈澱物(166 mg)且對其使用 PXRD 分析。該產物經識別為 P-4 型樣且據推測符合 DMF 溶劑合物形態，因為此圖譜僅在蒸發、冷卻或與 DMF 反溶劑沈澱期間重複。

### 實例 13

自 DMF 溶液沈澱 P-6 物質：將 5 mL DMF 中之 8% w/v API 儲液添加至 75 mL MTBE 反溶劑中。觀察到快速沈澱。用 MTBE 清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 264 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-6 型樣一致之結構。

#### 實例 14

P-7 物質之沈澱：將 10 mL NMP 中之 4% w/v API 儲液添加至 75 mL 環己烷中。數小時內未觀察到沈澱且出現溶劑相分離。因此，添加 100 mL 水且將該三元混合物攪拌 20 分鐘，隨後讓其平衡 14 小時。用水清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 380 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-7 型樣一致之結構。

#### 實例 15

P-8 物質之沈澱：將 5 mL DMSO 中之 8% w/v API 儲液添加至 100 mL 水中。觀察到快速沈澱。用水清洗沈澱物且在 40°C 下乾燥。獲得 308 mg 產物，其經 PXRD 分析，呈現與 P-8 型樣一致之結構。

#### 實例 16

非晶物質之沈澱：將 100 mg API 懸浮在 3 mL、55±5°C 下的熱丙酮中。用 55±5°C 的水(0.7 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。將該溶液澆于 60°C 下加熱之玻璃板上。得到 60 mg 產物，其用 PXRD 分析時未呈現明顯的繞射峰且經識別為非晶結構。

#### 實例 17

API 與賦形劑之共同沈澱：將 100 mg API 懸浮在 13.5 mL、55±5°C 下的熱丙酮中。用 55±5°C 下的水(4.4 mL)稀釋所得混合物，得到澄清溶液。將 500 mg 醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯(HPMCAS)溶於相同溶液中。將該溶液澆于 60°C 下加熱之玻璃板上。獲得 420 mg 產物，其用 PXRD 分析時未呈現明顯的 API 繞射峰且經識別為在 HPMCAS 聚合物基質中非晶分散之 API。

#### P-2 及 P-3 晶形之平衡溶解度及熱力學穩定性

#### 實例 18

圖 23 顯示，針對在 25°C 下，於 50/50 v/v 之乙腈/水溶液中的 P-2、P-3 形式及其混合物，在攪拌懸浮液中之藥物濃度隨時間變化的溶解度研究之結果。結果表明，在 25°C 下，P-2 比 P-3 之溶解度低大約 40%。P-3 (約 75% w/w) 與 P-2 (約 25% w/w) 的混合物形式顯示具有間歇溶解度。對

於 P-3 與 P-3 + P-2 物質兩者，其溶解度均隨時間顯著降低。該等資料表明，P-2 具有較低溶解度、較高熱力學穩定性，且在給定溫度下，P-3 形態轉化成較低可溶性之 P-2 形態。

#### 實例 19

在 25°C 之 50/50 乙腈/水混合物中，P-2 與 P-3 晶形之間持續 10 天的競爭漿料穩定性研究顯示，如使用 PXRD 定量相分析所測定（基於多個峰比率之評估），P-3 轉化成 P-2。漿料中之 P-2 水合物成分自 50% (0 天) 至 77% (4 天) 至 85% (10 天) 變化。此溶劑系統中之對應的溶解度經發現為 190 µg/mL (P-2) 與 310 µg/mL (P-3)。因此，在給定溫度下，P-2 水合物在熱力學上更穩定。

#### 實例 20

在 25°C 下，將每種皆為 50 mg 之六種已知相(P-2、P-3、P-4、P-6、P-7 及 P-8)的等量粉末混合物經 12 天攪拌入 75/25 丙酮-水溶劑(50 mL)中。PXRD 分析顯示，所有轉化之形態均轉化成 P-2 水合物，其顯示為在該等條件下熱力學上最穩定之形態。

#### 實例 21

根據 Moss 等人(Health Physics 1979, v36, 447-448)所述之方法製備模擬肺液。表 12 中給出模擬肺液之組分(pH 7.4)。

表 12

化學品		濃度 (g/L)
氯化鎂	MgCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	0.2033
氯化鈉	NaCl	6.0193
氯化鉀	KCl	0.2982
磷酸氫鈉	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	0.3582
硫酸鈉	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.0710
氯化鈣	CaCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.3676
醋酸钠	CH <sub>3</sub> COONa·3H <sub>2</sub> O	0.9526
碳酸氫鈉	NaHCO <sub>3</sub>	2.6043
檸檬酸鈉	Na <sub>3</sub> H <sub>2</sub> C <sub>6</sub> O <sub>7</sub> ·2H <sub>2</sub> O	0.0970

根據 Marques 等人(Dissolution Technologies, 2011 年 8 月)公佈之方法製備 0.1% 水溶液中之 DPPC。藉由以 SLF 稀釋 0.1% DPPC 溶液製備以 0.02% DPPC 改性之 SLF 溶液。參考 NB1181P59-60 關於製備 SLF 及以 0.02% DPPC 改性之 SLF 之方法的細節。在該研究中使用兩種類型之 DPPC。經氫化之 DPPC 由 Lipoid LLC (USA) 提供，而未氫化之 DPPC 由

Sigma-Aldrich (目錄號 P0763-1G)提供。以 0.02% DPPC 改性之 SLF 顯現為渾濁/牛奶狀之懸浮液，其表明由膠團及/或乳狀液之構成。為自渾濁溶液中分離出固態藥物，使用滲析管(Sigma-Aldrich catalogue # D9277-100FT)。製備在以 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之藥物的飽和溶液，且將其小心轉移至滲析管（體積為約 10 mL）中。接著將該管置於裝有約 100 mL 用 0.02% 氫化 DPPC 或 0.02% DPPC 改性之 SLF 的容器中。在對以 0.02% 氫化 DPPC 改性之 SLF 的研究中，使用工作瓶作容器。然而，之後確定，滲析管因具有較少彎曲/扭結從而在結晶皿中具有更佳佈局。因此，結晶皿係用作對以 0.02% DPPC 改性之 SLF 研究中的容器。針對每批次藥物，準備三份樣本且將其置於保持在 37°C 下的手套箱（Coy Labs 提供）中。將樣本置於旋轉器上，之後以相對低之速度開啓旋轉器。在不同時間點取樣本進行 HPLC 分析。針對以 0.02% 氫化 DPPC 或 0.02% DPPC 改性之 SLF 中之樣本，開發用以 HPLC 分析的樣本製備法。以與乙醇 1:3 之比率稀釋樣本溶液。在稀釋後大約一小時，將其過濾以用於 HPLC 分析。使用玻璃定量移液管，此問題得以解決。結果顯示於圖 18 中。

### 化學品及調配物穩定性

#### 實例 22

強制降解實驗包括將 P-2 水合物與 P-3 二水合物物質之固態樣本置於密封玻璃瓶中在 120°C 下放置 7 天。得到以下結果：(a) P-3 樣本：API 自 98.7% 降解至 93.3%；對照物 6 個峰，受壓樣本 16 個峰。(b) P-2 樣本：MDT-637 自 99.2% 降解至 99.1%；對照物 4 個峰，受壓樣本 5 個峰。資料顯示於表 13 中。批次 P224-135-2 對應於 P-2 水合物且 224-163-1 對應於 P-3 二水合物。因此，P-2 形態較 P-3 二水合物顯示為對加快的固態化學降解更穩定的形態。

表 13

雜質/降解 產物 →	MDT.																	總共 雜質/降解	總計	
	A	B	C	D	E	F	G	H	637	I	J	K	L	M	N	O	P			Q
RT (分鐘) →	1.18	2.08	2.79	3.16	9.29	10.51	12.23	13.79	16.05	17.44	18.71	19.11	20.07	20.93	21.35	22.84	23.68	26.02	NA	NA
相對反應時間 →	0.07	0.13	0.17	0.20	0.58	0.66	0.76	0.86	NA	1.09	1.17	1.19	1.25	1.30	1.33	1.42	1.48	1.62	NA	NA
樣本名稱	面積%																			
P224-163-1 CTRL	0.09	-	-	-	-	-	-	0.54	98.70	0.24	0.05	0.16	0.08	-	-	-	-	-	1.16	99.9
P224-163-1 120C/7D	0.12	3.60	0.17	0.48	0.25	0.08	0.05	0.43	93.32	0.17	-	0.13	0.06	0.09	0.07	0.37	0.36	0.05	6.49	99.8
P224-135-2 CTRL	0.06	-	-	-	-	-	-	0.36	99.22	0.09	-	0.16	-	-	-	-	-	-	0.67	99.9
P224-135-2 120C/7D	0.07	-	-	-	-	-	-	0.40	99.07	0.07	-	0.16	-	-	-	-	0.06	-	0.76	99.8

## 實例 23

將微粉化之 P-3 二水合物物質儲存在 1.85mL 配有特氟龍內襯蓋之琥珀瓶中。分別置於 25°C/60% RH 及 40°C/75% RH 之模擬儲存及最壞情形之儲存條件下。透過對儲存在玻璃瓶中之 API 12 個月的 DSC 與 PXRD 兩者分析之資料表明，未出現形態變化。

## 實例 24

將 P-3 二水合物及 P-2 水合物物質置於廣口瓶中，在 40°C/75% RH 下放置 4 星期。結果表明經 DSC 及 PXRD 兩者分析均無形態變化。如表 14 中所示，觀察到兩種形態均具有可接受之化學穩定性。

表 14

屬性	P-2	P-3
化驗分析	98.8%	96.7%
相關物質	0.68%	0.67%
水	3.5%	5.9%

## 實例 25

將 API 之 P-3 二水合形態與乳糖(6.3%w/w)之調配物置於密封玻璃瓶中，在 40°C/75%RH 下（很穩定）放置 39 周。在移除樣本後，藉由溶解于純水中移除乳糖。亦使參考調配物經受相同的乳糖萃取步驟以排除水中出現形態轉化的可能性。穩定性樣本未顯示晶形有變化。

## 微粉化及調配物

## 實例 26

使用 2-英寸螺旋氣流粉碎機將四批次 MDT-637 API 微粉化。表 15 中列出自該等實驗之每一次可獲得之物質的近似量，以及未研磨之物質的初始粒度分佈(PSD)。

表 15

批次	量 (g)	X <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )*	X <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )*	X <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )*	XRPD 圖譜
P218-75-4	50	0.81	2.77	16.37	P-3/P-2 (主要為 P-3)
P224-135-2	50	1.28	10.35	77.40	P-2
P224-131-2	50	1.36	10.61	78.99	P-2
P224-177-1	6	0.92	3.67	19.89	P-3

表 16 中給出微粉化之 P-2 水合物、P-3 二水合物及物理混合物物質之粒度分佈(PSD)百分比結果。

表 16

批次		X <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	X <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	X <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	樣本 編號	研磨壓 力 (psi)
P218-75-4	一通, 50 g	0.49	1.16	2.45	I-1	120
	二通, 25 g	0.47	1.10	2.20	I-2	120
P224-135-2	25 g (初始)	0.59	1.67	4.62	I-3	80
	25 g (最終)	0.60	1.73	5.29	I-4	80
P224-131-2	25 g (初始), 一通	0.65	1.96	5.58	I-5	80
	25 g (初始), 二通	0.62	1.77	5.16	I-7, re-pass	20
	25 g (最終)	0.62	1.80	5.08	I-6	110
P224-177-1	一通	0.53	1.19	2.49	I-8	80

應注意，在更高研磨壓力下，P-2 水合物物質相較於 P-3 二水合物物質產生較大之顆粒，此歸因於在兩種物質具有相似針狀顆粒形狀時，P-2 水合化合物具有更高硬度。可完全控制兩種形態的微粉化，以產生在所需呼吸細微性範圍內之 PSD（諸如  $D_{50}$  在 1-2  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_{90} < 5 \mu\text{m}$ ）。此外，微粉化不會影響 P-3 二水合物與 P-2 水合物形態兩者的結晶度、相純度。

### 實例 27

#### *MDT-637 P3 之安全性及耐受性*

以下研究之目的係評估在健康志願者及哮喘患者中單次及多次劑量 MDT-637 P3 之安全性、耐受性、局部及系統藥代動力學。

針對第 1 階段研究，開發諸如 MicroDose 吸入器（主動電子 DPI）之吸入器以使藥物煙霧化與成人潮式呼吸同步，且其經調適以能適合有閥霧化面罩（圖 24）。總而言之，該 MicroDose 吸入器操作包括將藥品粉末包含在防護泡罩中直至遞送。刺破泡罩外表面，接著將其與 MicroDose 吸入器中之壓電振動器接觸放置。當患者吸氣時，氣流感測器自動打開壓電，其提供能量以使粉末顆粒解聚並使其煙霧化至吸入氣流中，從而提供同步遞送。藉由壓降觸發 MicroDose 吸入器且對其程式設計以在 0.1 至 2.0 秒範圍的持續時間，較佳 0.1 秒內產生預定的一連串短暫噴霧，在早期每一吸入週期期間且對於 16 次不間斷呼吸。如下實行該等研究：

研究 1：進行隨機化、雙盲、安慰劑對照之單次劑量漸升(SAD)研究，以評估健康志願者中吸入的 MDT-637 之安全性、耐受性以及藥代動力學（SAD 試驗）。

*研究目標*：研究 1 之目標係決定 MDT-637 P3 之安全且良好耐受的吸入劑量範圍，包括對“第 1 秒用力呼氣量( $FEV_1$ )”之影響。另一目標係決定 MDT-637 P3 之系統吸收速率及程度且在鼻腔吸入后通過鼻腔沖洗 MDT-637 P3 的藥物濃度。

*研究設計*：單中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、序貫組。

每一個體接受（單日每天一次或每日三次（TID））經鼻腔吸入劑量的 MDT-637 P3（或安慰劑），在下文中列出。研究由 3 次門診組成：門診 1（篩查），門診 2（給藥）及門診 3（隨訪）；個體准許在門診 2 與 3 期間

自診所休假。在門診 1 時滿足所有入選標準且不滿足任何排除標準之個體（表 17，圖 27）有資格在篩查后 14 天內返回進行門診 2。個體允許在給藥前一天進入研究中心，在給藥後留在研究中心觀察至少 24 小時，且在給藥 7 天后返回進行門診 3。

將 8 名個體為一組編入以下各定群，其（給藥）隨機化比率為 3：1（活性成分：安慰劑）。

治療定群	療程（以離開面罩的目標噴射劑量表示）
1	MDT-637, 8 mcg, 每日一次, 或安慰劑
2	MDT-637, 33 mcg, 每日一次, 或安慰劑
3	MDT-637, 33 mcg, TID, 或安慰劑
4	MDT-637, 66 mcg, 每日一次, 或安慰劑
5	MDT-637, 66 mcg, TID, 或安慰劑
6	MDT-637, 132 mcg, 每日三次, 或安慰劑

#### 研究藥物及調配物

安慰劑：吸入級乳糖混合物（100% RESPITOSE® ML003 (Princeton, NJ, USA)）

活性物：以吸入級乳糖(ML003)調配  $w/w$  成幹粉狀之微粉化 MDT-637 P3

低強度調配物：RESPITOSE® ML003 中之 0.63%  $w/w$  MDT-637；高強度調配物：RESPITOSE® ML003 中之 6.3%  $w/w$  MDT-637

#### 投藥劑量及路徑

基於對兩種物質的 GLP 毒理學研究中的無有害作用值(NOAEI)，同樣基於使用先前吸入溶液調配物的先前臨床經驗（參考 VP14637 藥品），決定 MDT-637 P3 之劑量。自專門遞送系統（MicroDose 吸入器）經由面罩吸入施與活性物及匹配之安慰劑兩者。

在每一劑量水準，6 位個體接受 MDT-637 P3，2 位個體接受匹配之安慰

劑。根據來自每一定群之安全性及耐受性結果，主要研究者、醫療監測者及 MDT 基於方案-詳細的劑量增加規則共同決定是否進行下一劑量水準。使相繼給藥之定群（在隨後的給藥群組中，門診 2 給藥日之間）相隔至少 7 天。若需要，可研究在任何劑量水準下的第二定群，以確認在該劑量下初始定群之研究結果。

單次給藥在早晨投與。TID 劑量每隔 6 小時投與一次，該 3 次劑量中之第 1 次在早晨投與。

### 評估

#### 主要終點

根據以下評估安全性及耐受性：

在門診 1、2 及 3 時之生命體征

在門診 1、2 及 3 時之身體檢查

在門診 1（篩查）、門診 2 及門診 3（出院）時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

在門診 1、2 及 3 時之 ECG

在門診 1（篩查）及門診 2 時評估之肺量測定（FEV1）

即，比較給藥前與給藥後

自投與研究藥物直至個體准許離開研究期間有害事件之評估

#### 次要終點

基於來自門診 2 之有限數量的血漿樣本評估藥代動力學終點（C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>）及劑量均衡性。

### 分析

藉由治療順序且針對整組提交人口統計及基礎資訊且加以總結。進入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可替換（根據發起者意見）。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非能決定 AE 與治療不相關。

在投與研究藥物後，根據身體檢查、心電圖（ECG）（以 QTc 間期）、實驗室化驗（尿分析、血液學、生化）、肺量測定及有害事件評估之結果評價安全性及耐受性。

基於在門診 2 時抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量 (Cmax, Tmax, AUC, T1/2)。

研究 2：進行隨機化、雙盲、安慰劑對照之研究，以評估持續 10 天給健康志願者施與吸入性 MDT-637 (P3)的安全性、耐受性及藥代動力學（多次漸升劑量劑量：MAD 試驗）

**研究目標：**發明 2 之目標係評估已開發用於感染 RSV 患者之 MDT-637 P3 的重複吸入劑量範圍的耐受性及安全性。研究 2 之第二目標係決定 MDT-637 P3 之系統吸收速率及程度，以及在 10 天給藥期間鼻腔黏膜之 MDT-637 P3 藥物濃度。

**研究設計：**單中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、序貫群組。

將個體編入由 12 名個體組成之定群中。在每一定群中，9 名個體接受經鼻腔吸入給藥之 MDT-637 P3，3 名個體接受匹配之安慰劑。該研究由 3 次門診組成：門診 1（篩查）、門診 2（給藥）、門診 3（隨訪），且個體留在研究場所以進行藥代動力學(PK)採樣、肺量測定及安全性評估。滿足所有入選標準且不滿足所有排除標準（表 18，圖 28）之個體有資格進行此研究。第 1 日為給藥的第一天，且第 10 日為最後給藥日，隨後個體在研究場停留 24 小時，接著進行最後一次給藥以進行 PK 採樣及肺量測定。門診 3 為在最後給藥後的 7 至 10 天內進行的隨訪門診。定群以如下方式給藥：

<u>治療定群</u>	<u>療程（以離開面罩之目標噴射量表示）</u>
1	MDT-637 P3, 66 mcg，每日兩次(BID)，或安慰劑
2	MDT-637 P3, 66 mcg，每日三次(TID)，或安慰劑
3	MDT-637 P3, 132 mcg，TID，或安慰劑

研究藥物及調配物

安慰劑：以與活性臨床混合物同一之方式處理的吸入級乳糖(100% RESPITOSE® ML003)

活性物：以吸入級乳糖(RESPITOSE® ML003)調配成 6.3% w/w 幹粉狀之微粉化 MDT-637 P3

### 投藥劑量及路徑

基於 GLP 毒理學研究中之 NOAEL，以及在研究 1（上文）中的先前臨床經驗基礎上決定 MDT-637 之劑量。活性物與匹配之安慰劑兩者均使用 MicroDose 吸入器裝置經由面罩投與。

在每一劑量水準下，9 名個體接受 MDT-637 P3 且 3 名個體接受匹配之安慰劑。根據來自每一定群之安全性及耐受性結果，主要研究者、醫療監測者及發起者（MDT）基於方案詳細的劑量增加規則共同決定是否進行下一劑量水準。為啟動此研究中之定群 1，需要自研究 1 中的定群 5(66 mcg TID)至定群 6 增加劑量。指定定群的最後一次給藥（即第 10 天）與隨後給藥之定群的首次給藥相隔至少 7 天，接著檢閱所有安全性資料且做出劑量漸升之決定。若需要，可研究在任何劑量水準下的第二定群，以確認在該劑量下初始定群之研究結果。

每日兩次(BID)及每日三次(TID)之首次給藥在早晨投與，每一給藥日自早晨大約 0700 小時開始，每一給藥日間隔 12 小時投與 BID 劑量，且間隔 6 小時投與 TID 劑量。

### 評估

#### 主要終點

藉由以下評估安全性及耐受性：

在門診 2 及 3 時之生命體征（血壓、心率、體溫及呼吸速率）及脈搏血氧飽和度分析

在門診 2 及 3 時之身體檢查

在門診 2 及 3 時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

在門診 2 及 3 時之 ECG

在門診 2 及 3 時之肺量測定

自投與研究藥物直至個體准許離開研究期間的有害事件之評估

### 次要終點

基於第 1 天首次給藥及第 10 天最後一次給藥後獲得之有限數量之血漿樣本，評估藥代動力學終點(Cmax, Tmax, AUC, T1/2)及劑量均衡性。

透過血漿樣本獲得在第 2 天、第 5 天及第 10 天每日首次給藥前 30 分鐘內 MDT-637 P3 之濃度。

自第 6 天給藥前及給藥後 15 分鐘以及最後一次給藥 24 小時後（第 11 天）的鼻腔沖洗樣本決定 MDT-637 之濃度

### 分析

藉由治療順序且針對整組提交且總結人口統計與基礎資訊。

編入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可替換（根據提案者意見）。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非經決定 AE 與治療不相關。

根據在投與研究藥物後，身體檢查、心電圖（ECG）、實驗室化驗（尿分析、血液學、生化）、肺量測定及有害事件評估之結果評價安全性及耐受性。

基於在第一次給藥（1-2 天）及最後一次給藥（10-11 天）後抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量（Cmax, Tmax, AUC, T1/2）。

**研究 3：進行雙盲、隨機、三階段交叉單次漸升劑量研究，以評估患有間歇性或輕微至中度持續哮喘個體吸入的 MDT-637 P3 之安全性及耐受性（哮喘試驗）。**

研究目標：研究 3 之主要目標係評估患有間歇性或輕微至中度持續性哮喘的個體吸入 MDT-637 P3 之安全性及耐受性。研究 3 之第二目標係決定 MDT-637 的系統吸收速率及程度，以及在以乾粉吸入給藥後通過鼻腔沖洗的 MDT-637 之藥物濃度。

研究設計：單中心、雙盲、隨機化、三階段交叉、劑量漸升劑量。

在該研究期間，在 3 個隔開日給每一個體投藥。每一個體接受初始劑量之安慰劑（第 1 階段），隨後經由隨機分配在第 2 期接受單次劑量之經鼻腔吸入之 MDT-637 P3 或雙盲安慰劑。在經過一段觀察及休假期後，個體返回進入第 3 期以在單日內接受三次劑量之研究藥物（MDT-637 P3 或安

慰劑)，如下文所列。該研究由 5 次門診組成：門診 1（篩查），門診 2、3 及 4（給藥），以及門診 5（隨訪）；個體准許在門診 3 與 4 期間的 6 至 14 天內，以及門診 4 與 5 期間的 7 至 8 天內從診所休假。在門診 1 時滿足所有入選標準且不滿足所有排除標準（表 19，圖 29）之個體有資格在篩查之 42 天內返回進行門診 2。個體准許進入研究中心兩次，一次進行門診 2，再次進行門診 4。門診 5 為安全性隨訪（門診病人）門診。

將大約 10 名個體之單一群組編入該研究。

門診	療程（以離開面罩的目標噴射劑量表示）
1	篩查
2	安慰劑
3	雙盲、隨機 MDT-637, 66 mcg 或安慰劑，每日一次
4	雙盲、隨機 MDT-637, 132 mcg 或安慰劑，TID
5	隨訪門診

#### 研究藥物及調配物

安慰劑：以與活性臨床混合物同一之方式處理的吸入級乳糖(100% RESPITOSE® ML003)

活性物：與吸入級乳糖(ML003)調配 <sup>w/w</sup> 成乾粉的微粉化 MDT-637 P3

#### 投藥劑量及路徑

基於研究 1 中之先前臨床經驗決定 MDT-637 P3 之劑量。安慰劑與活性物兩者均以幹粉狀投與，以便使用 MicroDose 吸入器裝置經由面罩自鼻腔吸入。在門診 2 時，對全部 10 名患者每日一次給藥安慰劑。在門診 3 時，隨機分配個體，以使 8 名個體每日一次給藥 MDT-637 P3 66 mcg，且 2 名個體接受雙盲安慰劑。在門診 4 時，再次隨機分配個體，以使 8 名個體 TID 給藥 MDT-637 132 mcg，且 2 名個體接受雙盲安慰劑。

基於自研究 3 的每一次門診的安全性及耐受性結果以及自研究 1 及研究 2 之安全性資料，主要研究者、醫療監測者及發起者(MicroDose Therapeutx, MDTx)可基於方案詳細的給藥增加規則共同決定是否進行下一劑量投與。相繼給藥的定群相隔至少 7 天（在門診 3 與門診 4 期間）。若需要，可研究在任何給藥水平下之第二定群，以確認在該劑量下之研究結果。在早晨投與單次劑量，在大約 0700 小時開始。間隔 6 小時投與 TID 劑量，3 次劑量之首劑在早晨與投與每日一次劑量大約相同的時間投與。

### 評估

#### 主要終點

藉由以下評估安全性及耐受性：

自投與研究藥物直至准許

離開研究期間的有害事件之評估

在門診 2、3、4 及 5 時之生命體征

在門診 2、4 及 5 時之身體檢查

在門診 2、3、4 及 5 時之例行實驗室化驗（血液學、臨床生化、尿分析）

在門診 2、3、4 及 5 時之 ECG

在門診 3 及門診 4 時之肺量測定(FEV<sub>1</sub>)

#### 次要終點

基於自門診 4 之有限數量之血漿樣本評估藥代動力學終點(C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>)

自鼻腔沖洗決定通過的 MDT-637 P3 之濃度。

### 分析

藉由療程且針對整組提交且總結人口統計與基礎資訊。

選入該研究且接受研究治療的個體若在研究完成前中止，則其可根據發起者意見替換。對於以有害事件/有害體驗(AE)為主要目的之研究而言，若個體中止則不可替換，除非能決定 AE 與治療不相關。

根據在投與研究藥物後，身體檢查、心電圖 (ECG) (以 QTc 間期)、實驗室化驗 (尿分析、血液學、生化)、肺量測定及有害事件評估之結果

評價安全性及耐受性。

基於在門診 4 時抽取之血液樣本評估藥代動力學之變量(C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, AUC, T<sub>1/2</sub>)。列出在門診 4 時經鼻腔透過之濃度。

### 結果及分析

#### 研究 1：單次漸升劑量研究

- 對 35 名志願者，自每日一次 2 mcg 至每日 3 次 132 mcg 測試漸升劑量
- 在劑量達到 132 mcg TID 之情形下，MDT-637 P3 安全且有良好耐受性。
- 總體上，4 名個體(11.4%)在研究期間報告發現 4 例 TEAE (肺功能未出現顯著變化或有肺 AE 報告)。
- 輕微頭暈為僅有的治療緊急有害事件，考慮其可能與 PI 有關
- 在實驗室、生命體征、ECG、身體檢查中未出現顯著的臨床變化
- 在給藥後 24 小時時之鼻腔沖洗水準 > MDT-637 P3 對 RSV 之 IC<sub>50</sub>。
- 一致且低的峰值曝露 (平均 C<sub>max</sub> 為 33.7±4.6 皮克/毫升) (定群，132 mcg，TID)

#### 研究 2 多次漸升劑量研究

- 在 38 名志願者中測試漸升劑量，劑量達 132 mcg，每日三次，持續 10 天。
- 在劑量達 132 mcg TID，持續 10 天的情況下，MDT-637 P3 安全且具良好耐受性。
- 肺功能未出現顯著變化或有肺 AE 報告 (圖 25)
- 25 名個體報告無治療緊急現有有害事件(TEAE)。
- 剩餘 13 名個體報告全體總共出現 20 例 TEAE，皆認為是輕微的
- 5 例 TEAE 認為與研究治療有關：眼皮跳 (有可能)、喉嚨幹 (相關)、頭痛 (有可能，安慰劑)、喉嚨痛 (有可能) 及昏睡 (有可能)。對該等任何事件均未採取措施且所有均報告“已恢復”
- 在實驗室、生命體征、ECG 及身體檢查中未出現顯著臨床變化
- 在給藥前/後及在給藥後 24 小時之鼻腔沖洗水準大於 MDT-637 P3 對 RSV 之 IC<sub>50</sub>

- 具有最小累積量之一致且低的峰值曝露（圖 26）
- 以 132 mcg TID 給藥，第 10 天平均  $C_{max}$  為約 50 pg/mL。
- $AUC_{0-24}$  為 1.16 ng•h/mL
- CVs 在 15-30%範圍內(極佳一致性)

### 研究 3：在哮喘時單次漸升劑量

•在 n=10 名個體中自每日一次 66 mcg 至 132 mcg TID 測試漸升劑量，以使具有更敏感氣道之患者避免重複給藥之刺激。

- MDT-637 P3 在哮喘患者中安全且具有良好耐受性。
- 肺功能未出現顯著臨床變化或有肺 AE 報告
- 在實驗室、生命體征、ECG、身體檢查中未出現顯著臨床變化。
- 8/10 個體報告無有害事件
- 剩餘 2/10 之個體報告(1)在安慰劑階段期間不相關之月經性偏頭痛症狀及(2)認為可能相關之中度頭痛及輕微噁心。
- 在健康者與哮喘者之間的藥代動力學相當。

### 結論

上述研究證實 MDT-637 P3 在以劑量達 132 mcg TID、持續 10 天的三項研究中安全且具有良好耐受性。

MDT-637 P3 呈現高度一致性及低的系統曝露，此係認為對於小兒給藥是理想的。重要的是，未觀察到嚴重的有害事件。在給藥後 15 分鐘、6 小時及 24 小時量化之 MDT-637 P3 之鼻腔水準  $>RSV IC_{50}$ 。

最終，未觀察到肺有害事件或肺功能出現變化，且在 ECG、實驗室值、生命體征或身體檢查中亦未觀察到顯著的臨床變化。

熟習此項技術者應明白，本發明可體現為其他具體形式而不脫離其精神及基本特徵。因此，目前揭示之實施例在所有態樣中僅視為說明性而非限制性。本發明之範圍係由隨附申請專利範圍表明，且在其等效物之含義及範圍內之所有改變意欲涵蓋於其中。

### 【符號說明】

無