



(21)申請案號：109112257

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D471/18 (2006.01)

A61K31/513 (2006.01)

A61P7/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/11 美國

62/832,606

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：加爾麥斯 羅伯特 J GARMISE, ROBERT J. (US)；李凡斯 傑奎恩 卡拉尼 LEVONS, JAQUAN KALANI (US)；雷迪 傑 普爾納 REDDY, JAY POORNA (IN)；史迪方斯基 凱文 J STEFANSKI, KEVIN J. (US)；瓦克尼斯 威魯夏里 M WAKNIS, VRUSHALI M. (US)；杰姆巴 特瑞莎 M ZIEMBA, THERESA M. (US)；薩克森納 阿杰 SAXENA, AJAY (IN)；斯里達爾 斯里坎特 克拉瓦第 SRIDHAR, SRIKANTH KORAVADY (IN)；查望 加金德拉 辛格 CHOWAN, GAJENDRA SINGH (IN)；帕勒 沙密斯達 PAL, SHARMISTHA (IN)；怕達瑟里 沙必拉里 PATTASSERI, SHABEERALI (IN)；那拉辛哈姆帝 璐帕 NARASIMHAMURTHY, ROOPA (IN)；潘度蘭卡 娜拉言 史瓦米 PANDURANGA, NARAYAN SWAMY (IN)

(74)代理人：陳長文

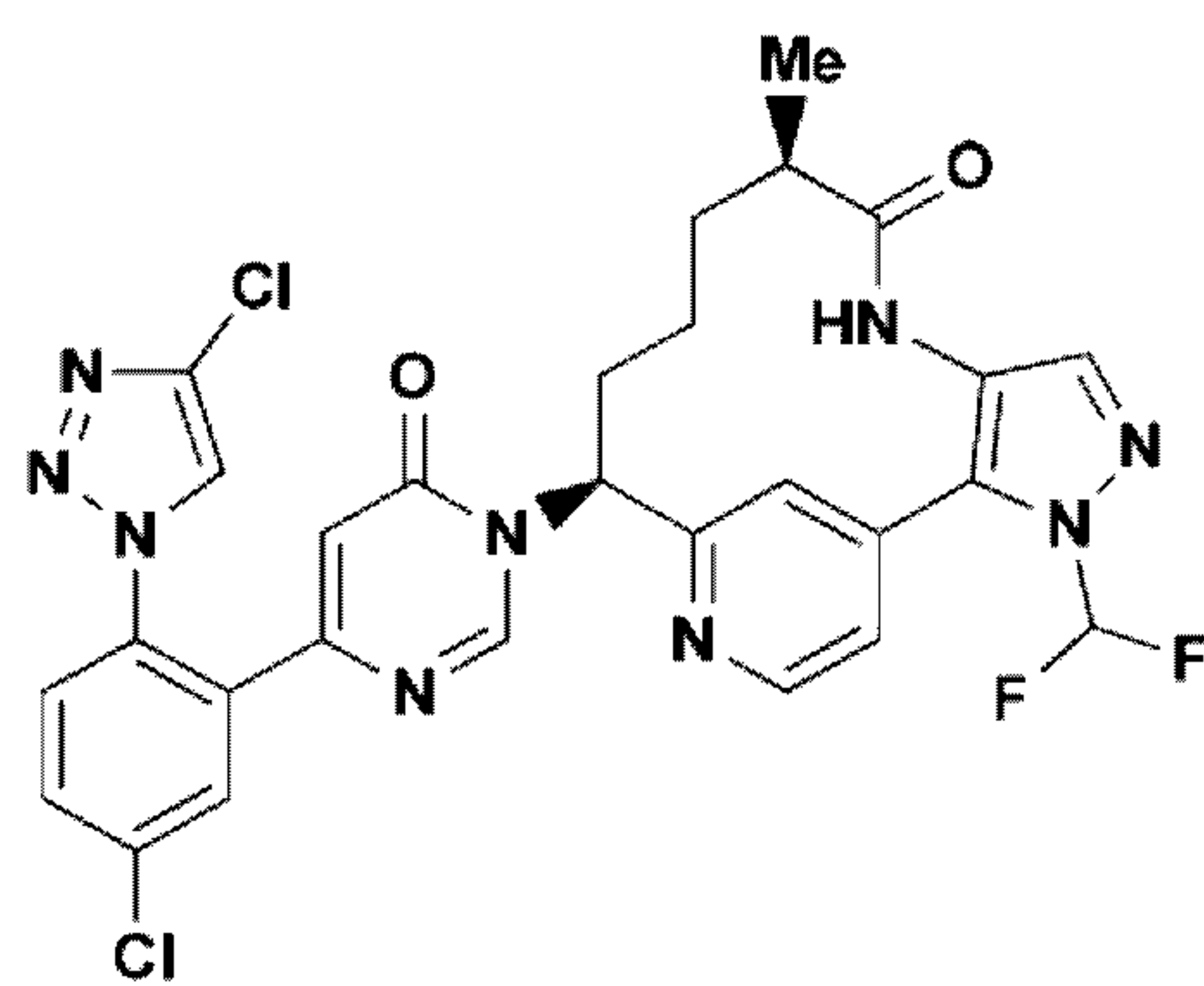
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 42 頁

(54)名稱

用於達到治療血漿濃度之增加效能的非晶形固體及經溶解調配物

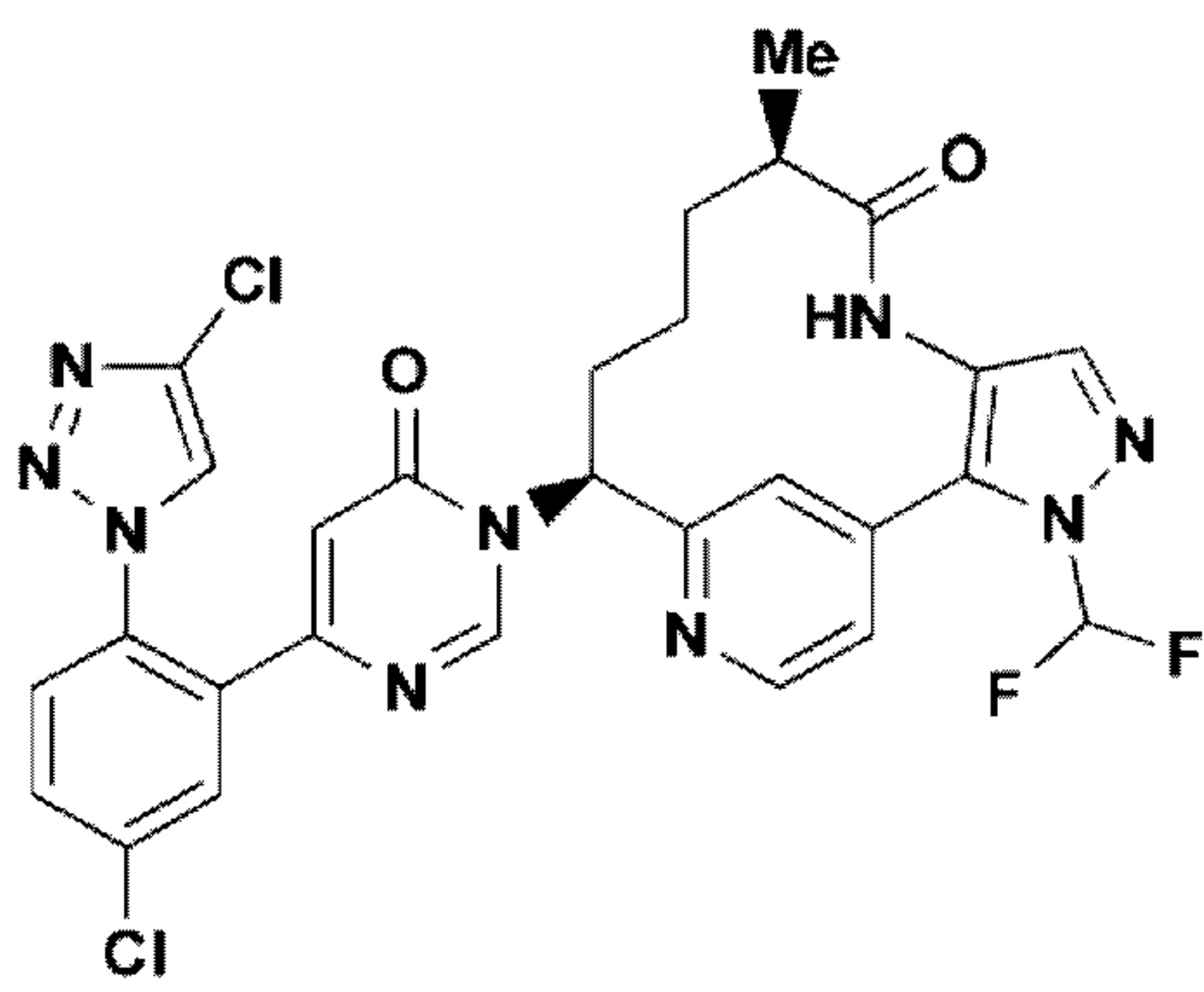
(57)摘要

本發明係關於包含具有下式之化合物(I)



及一或多種聚合物的固體非晶形分散體或關於包含化合物(I)及一或多種共溶劑及界面活性劑的溶液調配物。該等調配物展現增加的穩定性及生物可用性。

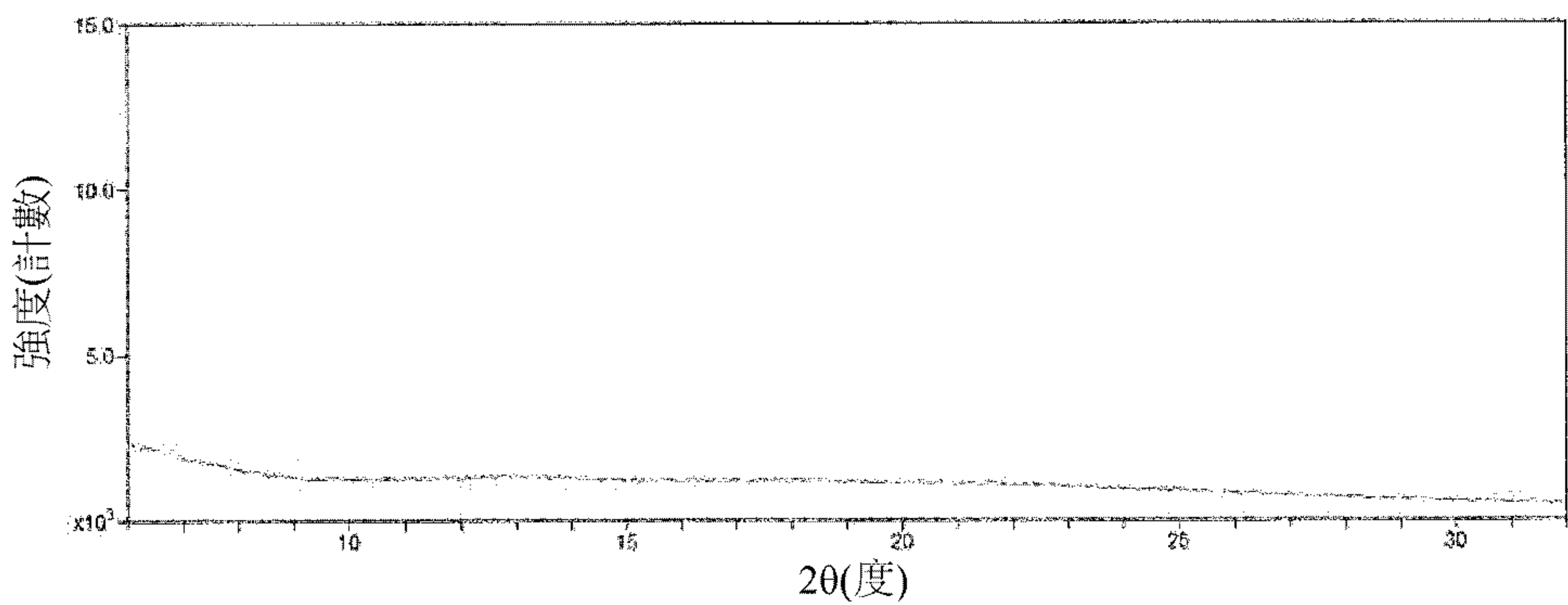
This invention relates to solid amorphous dispersions comprising Compound (I) having the formula



(I)

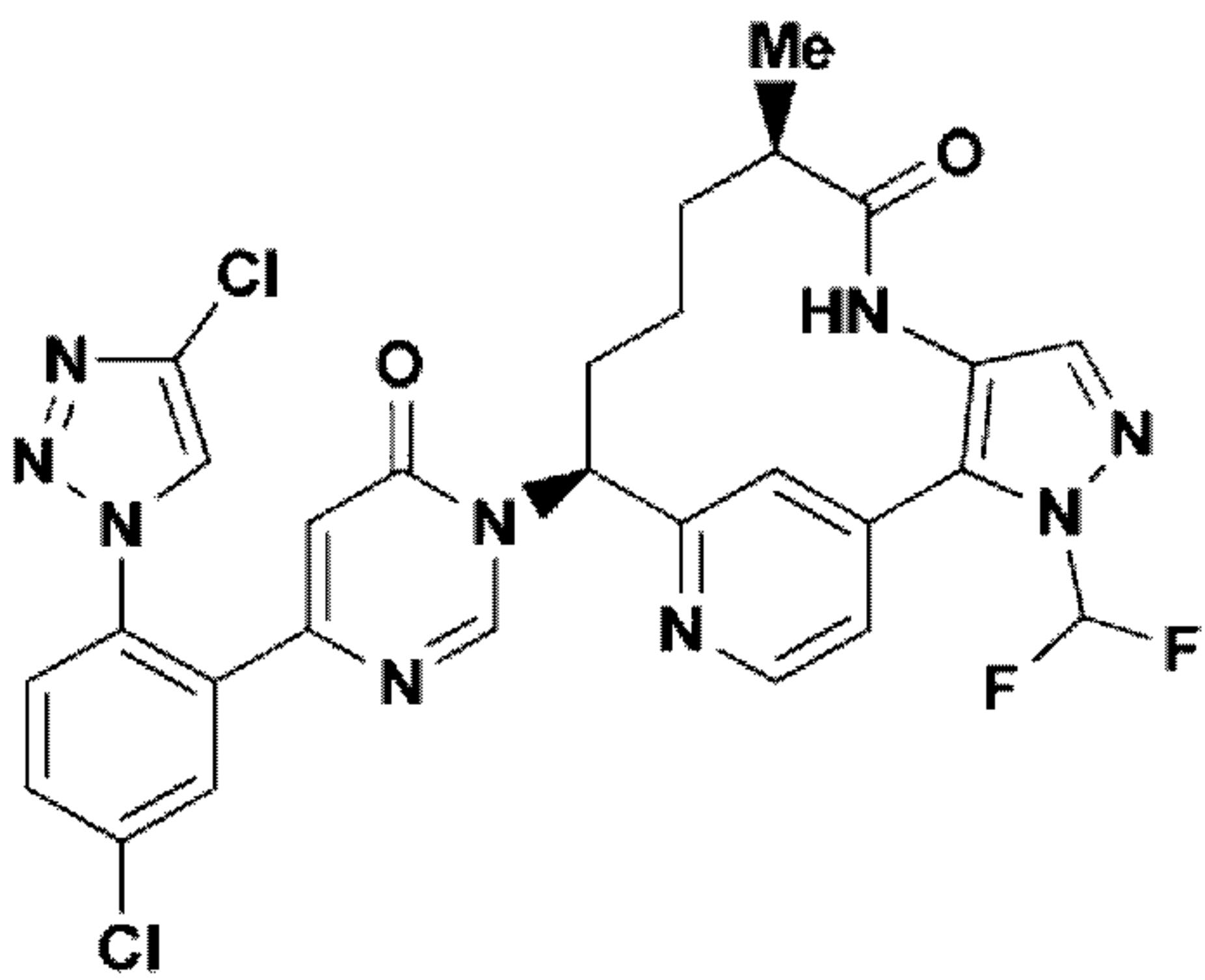
and one or more polymers or to solution formulations comprising Compound (I) and one or more co-solvents and surfactants. The formulations exhibit enhanced stability and bioavailability.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)



202104228

【發明摘要】

【中文發明名稱】

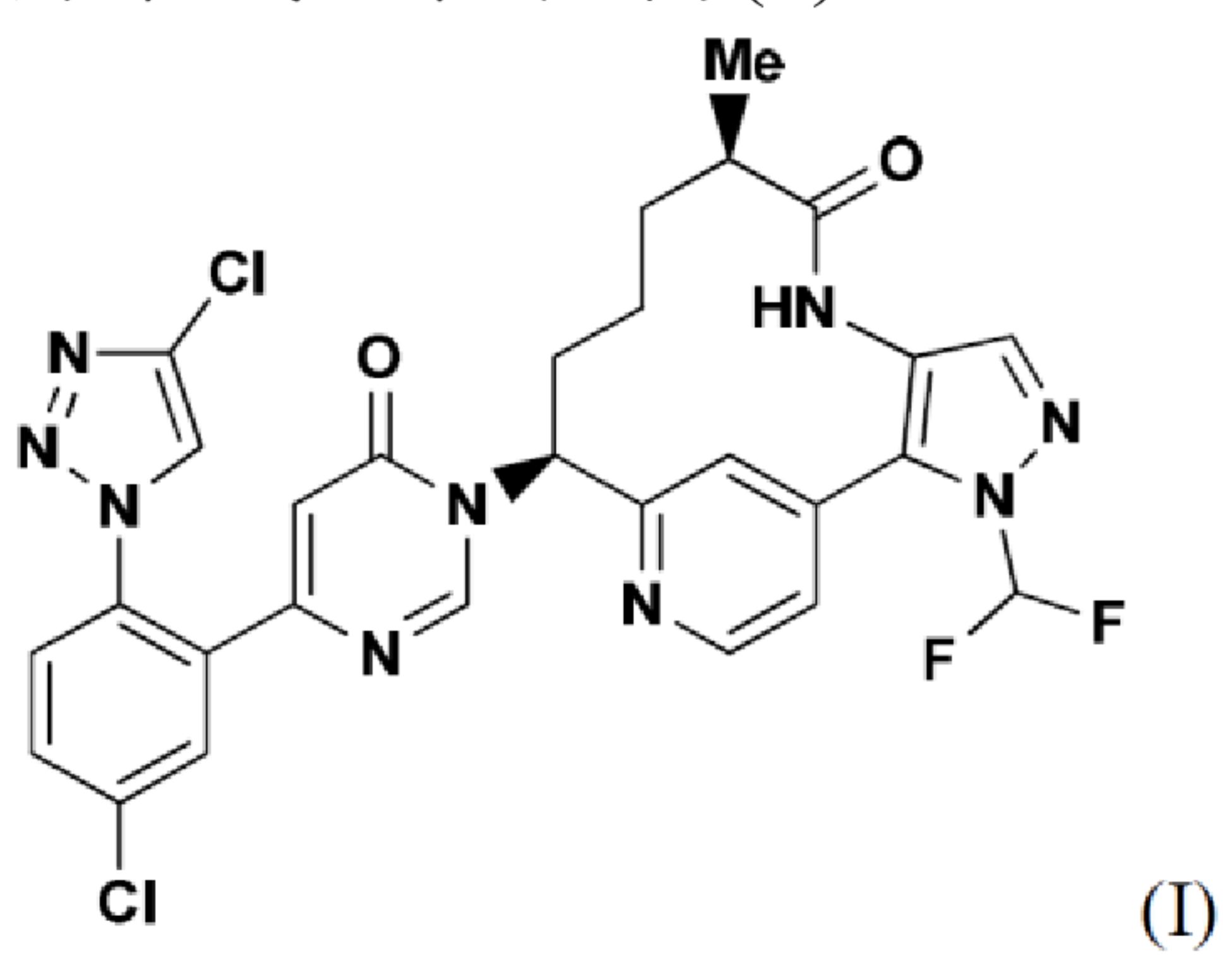
用於達到治療血漿濃度之增加效能的非晶形固體及經溶解調配物

【英文發明名稱】

ENHANCED PERFORMANCE OF AMORPHOUS SOLID AND SOLUBILIZED FORMULATIONS FOR ACHIEVING THERAPEUTIC PLASMA CONCENTRATIONS

【中文】

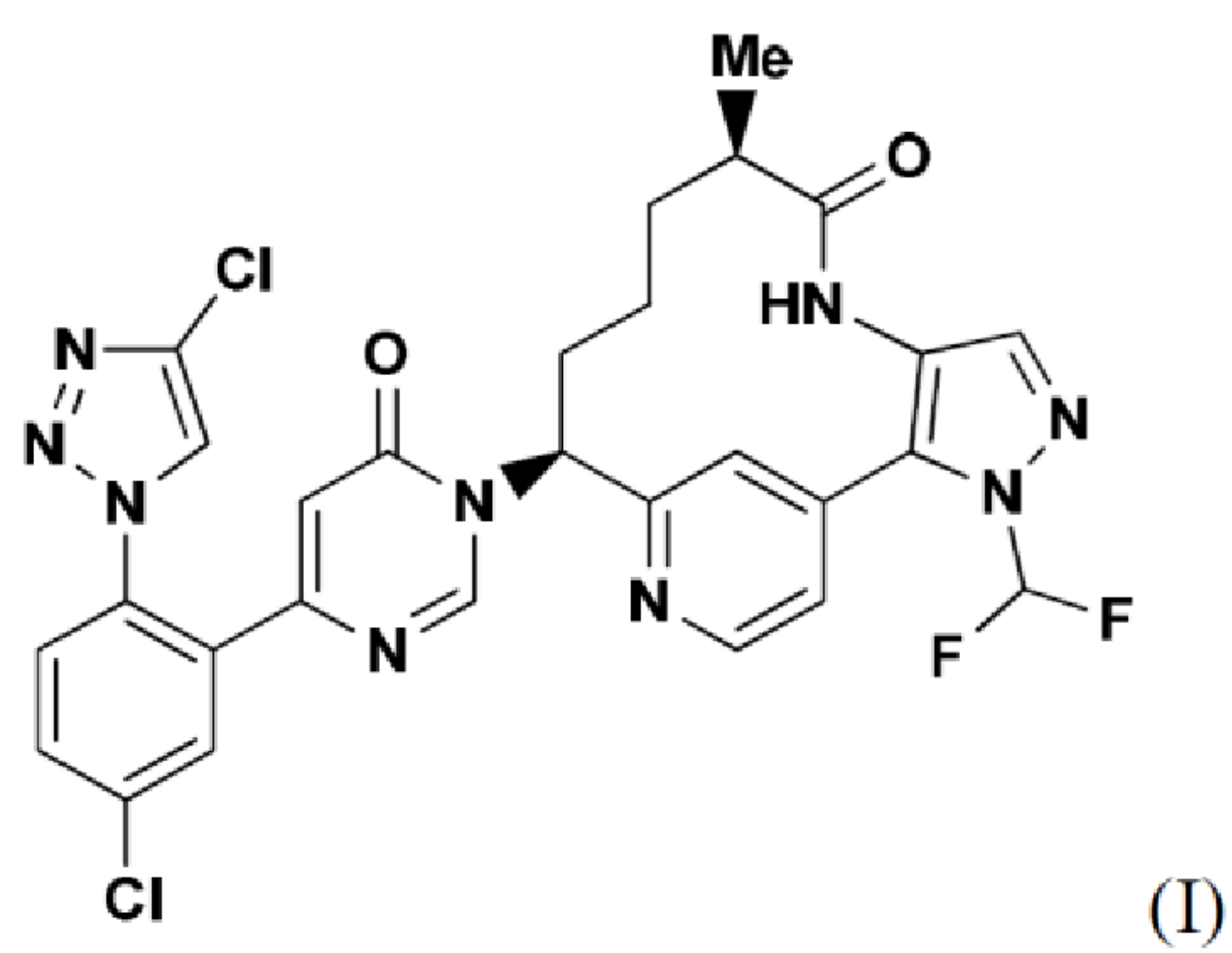
本發明係關於包含具有下式之化合物(I)



及一或多種聚合物的固體非晶形分散體或關於包含化合物(I)及一或多種共溶劑及界面活性劑的溶液調配物。該等調配物展現增加的穩定性及生物可用性。

【英文】

This invention relates to solid amorphous dispersions comprising Compound (I) having the formula



and one or more polymers or to solution formulations comprising Compound (I) and one or more co-solvents and surfactants. The formulations exhibit enhanced stability and bioavailability.

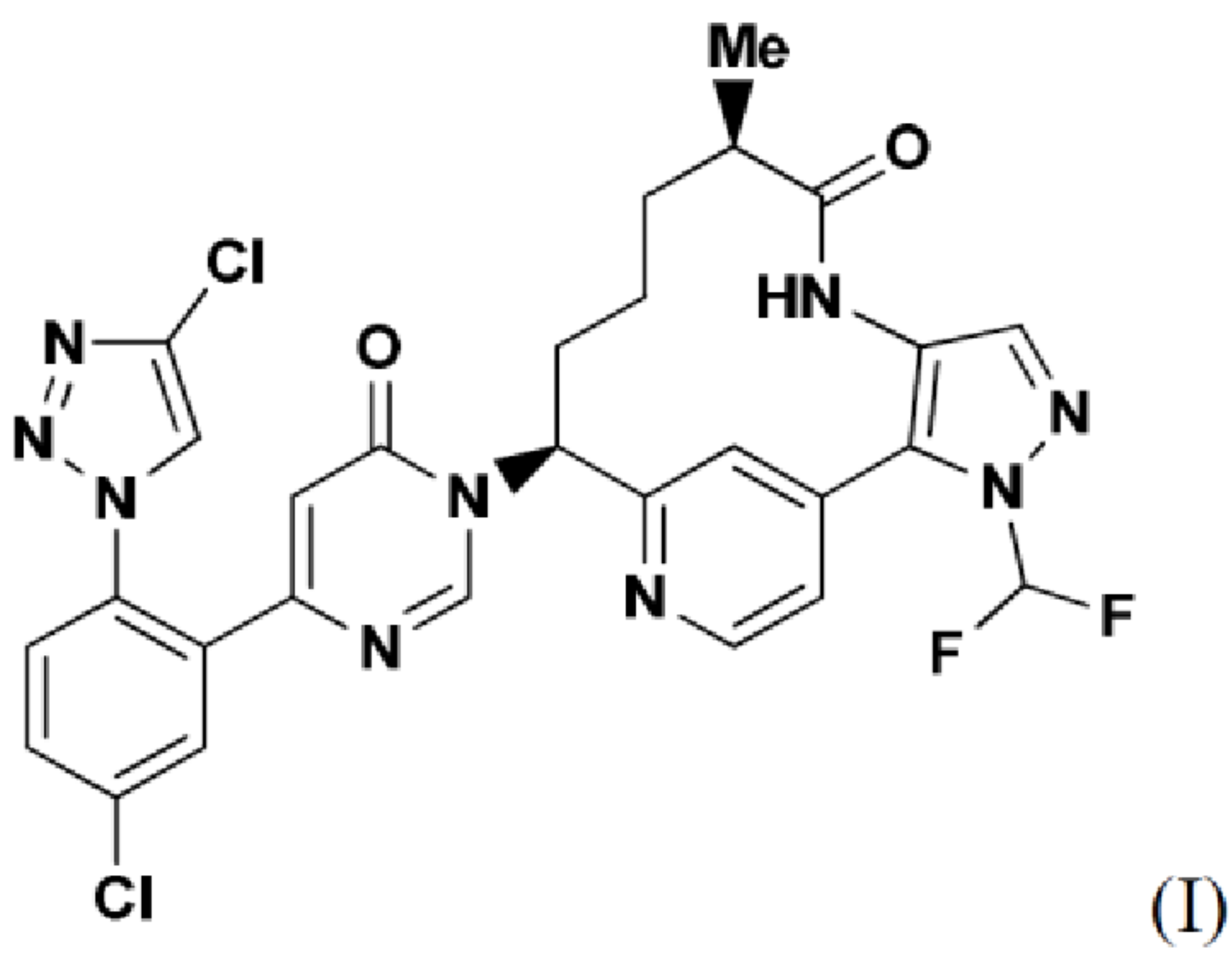
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於達到治療血漿濃度之增加效能的非晶形固體及經溶解調配物

【英文發明名稱】

ENHANCED PERFORMANCE OF AMORPHOUS SOLID AND SOLUBILIZED FORMULATIONS FOR ACHIEVING THERAPEUTIC PLASMA CONCENTRATIONS

【技術領域】

【0001】本發明係關於醫藥調配物，其含有呈固體分散體形式之因子XIa(FXIa)之抑制劑及視情況存在之一或多種聚合物或呈液體分散體形式之一或多種共溶劑、複合劑及界面活性劑。更特定言之，本發明係關於在固態或液態下長時間穩定之FXIa之抑制劑之生物可用非晶形固體分散體或經溶解溶液劑型(例如，液體填充之膠囊)。

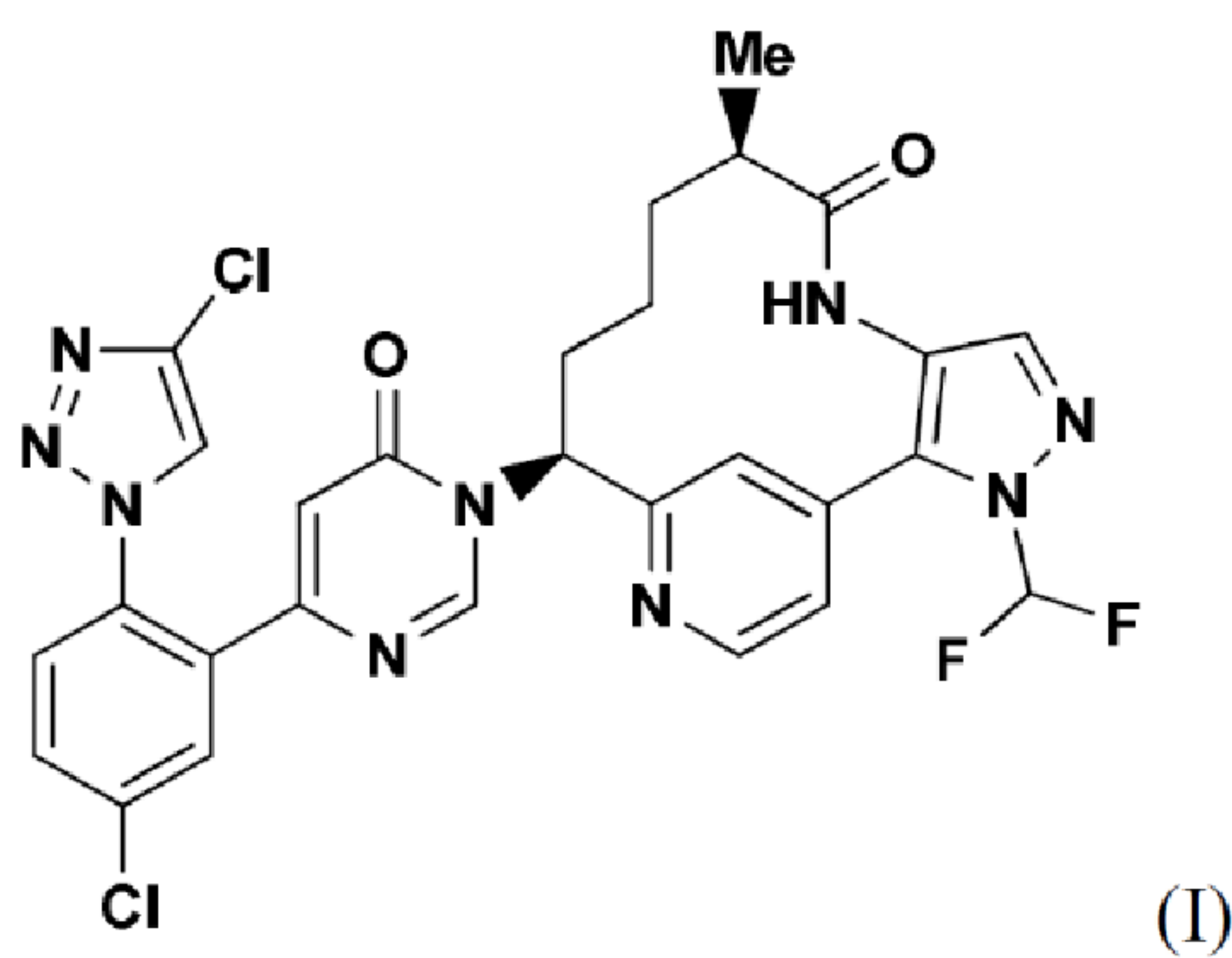
【先前技術】

【0002】儘管可利用抗凝血劑(諸如華法林(COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)及合成五醣)及抗血小板劑(諸如阿司匹林及克羅匹多(PLAVIX®))，但血栓栓塞疾病仍為發達國家中死亡之主要原因。口服抗凝血劑華法林抑制凝血因子VII、IX、X及凝血酶原之轉譯後成熟，且已證實在靜脈與動脈血栓中有效。然而，其使用由於其窄治療指數、治療效果發作緩慢、大量膳食及藥物相互作用及需要監測及劑量調節而受到限制。因此，發現且開發安全且有效的口服抗凝劑來預防及治療廣泛範圍之血栓栓塞病症已變得愈來愈重要。

【0003】一種方法為藉由靶向凝血FXIa之抑制來抑制凝血酶產生。

FXIa為參與調節血液凝固之血漿絲胺酸蛋白酶，其藉由組織因子(TF)至因子VII(FVII)之結合以產生因子VIIa (FVIIa)來活體內啟動。所得TF:FVIIa複合物活化因子IX(FIX)及因子X(FX)，從而導致產生因子Xa (FXa)。所產生之FXa催化凝血酶原轉化成少量凝血酶，隨後藉由組織因子路徑抑制劑(TFPI)中斷此路徑。凝血過程接著經由催化量凝血酶反饋活化因子V、VIII及XI進一步傳播。(Gailani, D. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) 所得大量凝血酶將血纖維蛋白原轉化成血纖維蛋白，其聚合形成血凝塊之結構框架，且活化血小板，血小板為凝血之關鍵細胞組分 (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。因此，FXIa在傳播此擴增迴路中起關鍵作用且因此為抗血栓劑療法之有吸引力的目標。

【0004】近來，已發現可適用於治療血栓栓塞病症之FXIa抑制劑。一種此類抑制劑，(9*R*,13*S*)-13-{4-[5-氯-2-(4-氯-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-1-基}-3-(二氟甲基)-9-甲基-3,4,7,15-四氮三環[12.3.1.0^{2,6}]十八-1(18),2(6),4,14,16-五烯-8-酮，具有式(I)結構：



且在本文中稱為「化合物(I)」。化合物(I)、製備化合物(I)之方法及採用化合物(I)之治療方法揭示於美國專利申請公開案第2016/0096839號中，該公開案轉讓給本發明受讓人且以全文引用之方式併入本文中。此化合物在生理學相關區域中為不可電離的且在室溫下具有低水溶性。化合物

(I)之此等特徵使得難以調配口服投藥以獲得治療有效之血液含量。

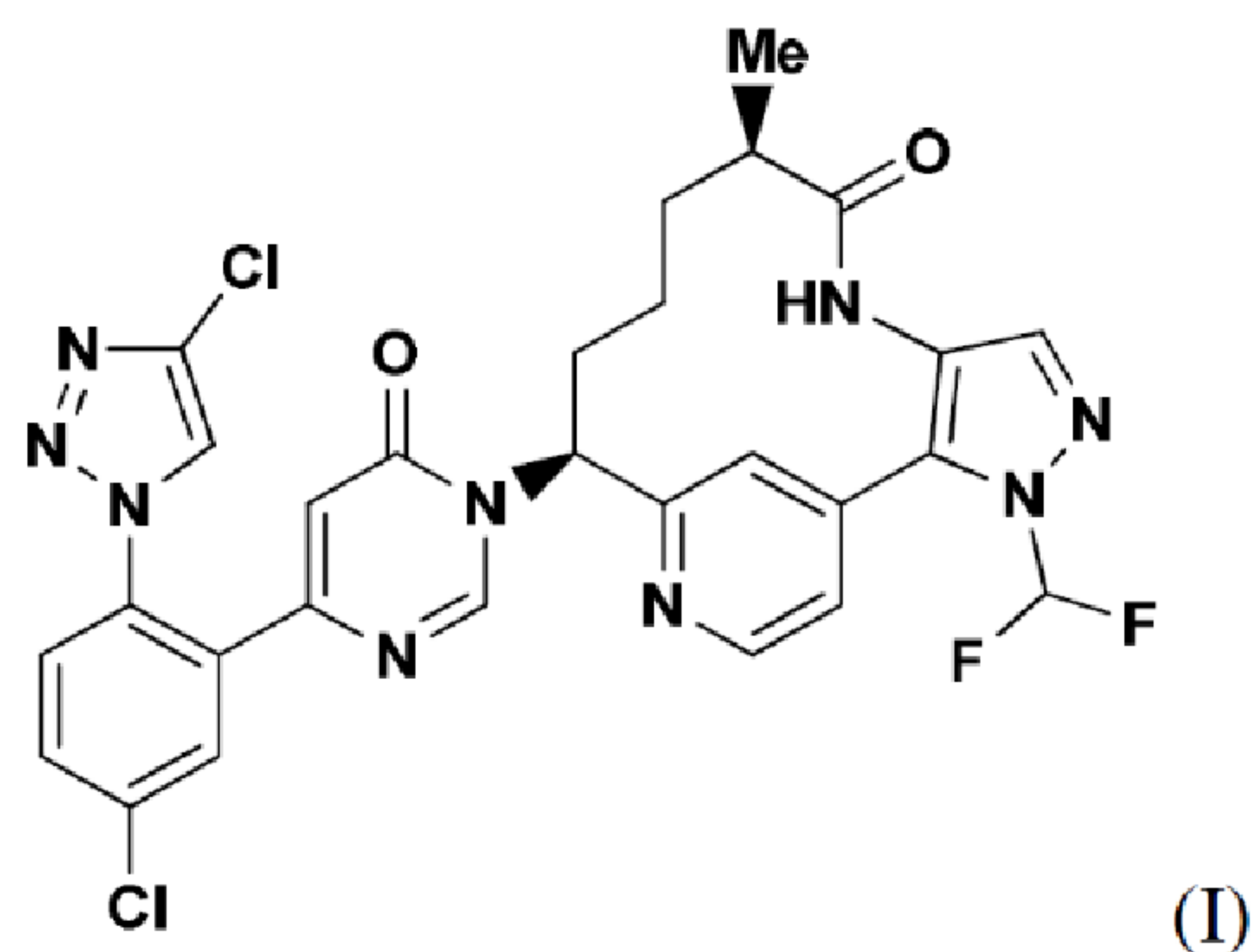
【0005】已研究非晶形藥物之固體分散體系統，其具有抑制晶體生長及增加水溶性藥物之溶解的目標。參見，例如，*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63:103-114 (2006)。一般而言，已發現有效的固體非晶形分散體需要併入至少20% w/w或更高之聚合物。(參見例如, WO 10/102245 及US 2003/0219489)。在一種情況下，據報導5% w/w之聚維酮(PVP)經由活性成分與PVP聚合物之氫鍵可抑制分子分散體中之吲哚美辛之晶體生長。參見 *Pharmaceutical Research*, 16:1722-1728 (1999)。此外，已揭示驅蟲之聚合物調配物展現提高之溶解性及驅蟲活性。參見EP 0 224 249。

【0006】因此，目前在此項技術中需要一或多種化合物(I)之生物可用調配物，其穩定、具有所需醫藥概況且能夠製造條件。

【0007】現已出人意料地發現，根據本發明，化合物(I)可藉由噴霧乾燥調配為醫藥學上相關之聚合物，諸如乙酸羥丙基甲基纖維素丁二酸酯(HPMCAS)中之非晶形固體分散體。所得噴霧乾燥固體分散體(SDD)在包括100%非晶形API之活性醫藥成分(API)的高載藥量下具有優越物理及化學穩定性。SDD在富含濕氣之條件下亦展現非預期良好穩定性。當調配物之樣品直接暴露於高RH(例如75%)時，持續三至六個月未觀測到結晶。調配物之溶解特性對於SDD之所有組合物為穩固的，且當暴露於應力時不改變。因此，藥品在所有典型儲存條件下維持效能屬性且其不需要封裝控制件，諸如乾燥劑及蒸氣屏障。亦已出人意料地發現，根據本發明，化合物(I)可溶解於具有與SDD調配物相當的治療有效性之溶液中。

【發明內容】

【0008】在一個態樣中，本發明提供呈非晶形式之如下式之化合物(I)。

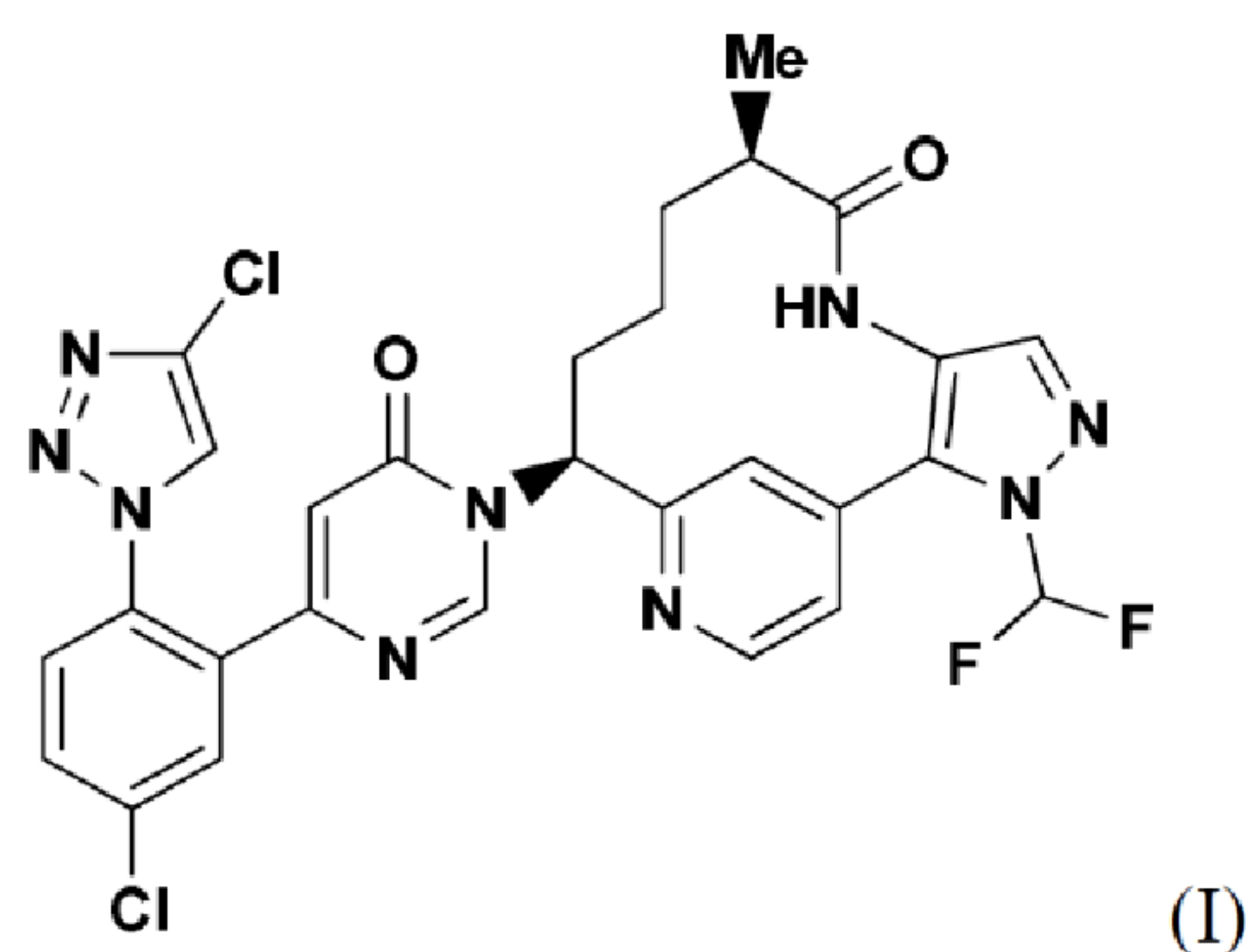


【0009】在另一態樣中，本發明提供非晶形化合物(I)，其展現實質上如圖1中所示之粉末X射線繞射圖(PXRD)。

【0010】在另一態樣中，本發明提供非晶形化合物(I)，其展現實質上如圖3中所示之粉末X射線繞射圖(PXRD)。

【0011】在另一態樣中，本發明提供藉由冷凍乾燥、噴霧乾燥、蒸發凍乾、熔融淬滅或擠壓或其任何組合製備化合物(I)之非晶形式之方法。例如，非晶形式可藉由凍乾製備。在另一實例中，非晶形式可藉由噴霧乾燥製備。

【0012】在另一態樣中，本發明提供一種包含下式之化合物(I)



及醫藥學上相關之聚合物的非晶形固體分散體，其中該聚合物選自由(但不限於)PVP、HPMCAS及HPMC組成之群。

【0013】在另一態樣中，本發明提供一種用於產生化合物(I)之非晶

形固體分散體之方法，該方法包含：

- (a) 製備包含化合物(I)、至少一種聚合物及溶劑之液體溶液；及
- (b) 噴霧乾燥該液體溶液，藉此產生該非晶形固體分散體。

該液體溶液可包含選自由以下組成之群的至少一種溶劑：乙酸、丙酮、二氯甲烷、四氫呋喃、醇類(例如，甲醇或乙醇)、乙酸乙酯、甲基醚酮、二氯甲烷及水。在一些實施例中，液體溶液可包含至少一種選自由以下組成之群的溶劑：丙酮、四氫呋喃、醇類、乙酸乙酯、甲基醚酮、二氯甲烷及水。在一些實施例中，溶劑為二氯甲烷及甲醇。在一些實施例中，溶劑為丙酮、二氯甲烷及甲醇。例如，溶劑可為丙酮。聚合物可選自由PVP、PVP-乙酸乙烯酯共聚物、HPMCAS及HPMC組成之群。例如，聚合物可為HPMCAS。

【0014】在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本發明之非晶形固體分散體。

【0015】在另一態樣中，本發明提供一種用於經口投與之醫藥組合物。

【0016】在另一態樣中，經調配用於經口投與之醫藥組合物呈膠囊、錠劑、丸劑、散劑、顆粒或懸浮液形式。

【0017】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含化合物(I)及共溶劑，諸如有機溶劑，及視情況存在之複合劑、聚合物、界面活性劑或水。

【0018】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及至多約85% (v/v)之共溶劑、視情況至多約20% (v/v)之聚合物、視情況至多約20% (v/v)之複合劑、至多約

60% (v/v)之界面活性劑及視情況至多約10% (v/v)之水。

【0019】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及至多約85% (v/v)之聚乙二醇(PEG)作為共溶劑，視情況至多約20% (v/v)之PVP K30作為聚合物，及至多約50% (v/v)之Tween 80或維生素E聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)作為界面活性劑。

【0020】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及約35至80% (v/v)之PEG、約0至20%之PVP K30及約2至50% (v/v)之Tween 80。

【0021】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物以及約50至85% (v/v)之PEG、約5至40% (v/v)之Tween 80。

【0022】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物以及約80% (v/v)之PEG及約20% (v/v)之Tween 80。

【0023】在另一態樣中，本發明提供一種含有溶液或半固體調配物之醫藥膠囊。此醫藥膠囊較佳為凝膠膠囊。

【0024】在另一態樣中，本發明提供一種製備醫藥組合物之方法，其包含將化合物(I)溶解於PEG、TPGS、PVP K30、Tween 80、乙醇或水或其任何組合中。在一些實施例中，該方法進一步包含向醫藥膠囊中添加組合物之步驟。

【0025】在另一態樣中，本發明提供一種治療及預防血栓栓塞病症(包括但不限於動脈心血管血栓栓塞病症、靜脈心血管血栓栓塞病症、動

脈腦血管血栓栓塞病症及靜脈腦血管血栓栓塞病症)之方法，其包含向患者投與治療有效量之根據本文所述實施例中之一或多者的醫藥膠囊組合物。

【0026】本發明係關於下文所描述之此等以及其他重要目標。

【圖式簡單說明】

【0027】圖1展示冷凍乾燥化合物(I)之非晶形式之粉末X射線繞射圖。

【0028】圖2為化合物(I)之非晶形式之調制差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖。

【0029】圖3展示噴霧乾燥化合物(I)之非晶形式之粉末X射線繞射圖。

【0030】圖4為噴霧乾燥化合物(I)之非晶形式之調制差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖。

【0031】圖5展示噴霧乾燥化合物(I)之非晶形式之固態核磁共振譜(ssNMR)。

【0032】圖6展示化合物(I)及HPMCAS之非晶形固體分散體組合物之粉末X射線繞射圖。

【實施方式】

定義

【0033】如本文所用，除非另外說明，否則「一(a/an)」意謂一或多個。

【0034】如本文所用，「非晶形」係指非結晶之分子及/或離子之固體形式。非晶形固體不顯示具有明顯最大值之決定性X射線繞射圖。

【0035】如本文所用，「曲線下面積」(「AUC」)係指在投與一定劑量之活性醫藥成分之後，活性醫藥成分或活性醫藥成分之代謝物之血液濃度隨時間之變化定義的曲線下面積。「 AUC_{0-inf} 」為投與劑量之後外推至無窮大之濃度-時間曲線下面積。「 AUC_{0-t} 」為投與劑量之後的零時至時間t之濃度-時間曲線下面積，其中t為具有可量測濃度之最後時間點。

【0036】如本文所用，「 C_{max} 」係指曲線上展示之最大血液濃度值，其表示活性醫藥成分或活性醫藥成分之代謝物之血液濃度隨時間之變化。

【0037】如本文所用，「 t_{max} 」係指其中活性醫藥成分或活性醫藥成分之代謝物之血液濃度處於其最大值之最早時間。

【0038】如本文所用，「生物可用性」係指活性成分或活性部分自藥品吸收且在作用部位變得可用之速率及程度。對於不意欲吸收至血流中之藥品而言，生物可用性可藉由意欲反映活性成分或活性部分在作用部位變得可用之速率及程度之量測來評估。例如，生物可用性可根據血液(血清或血漿)中活性成分之量隨時間變化量測。藥物動力學(PK)參數，諸如AUC、 C_{max} 或 t_{max} 可用於量測及評定生物可用性。

【0039】如本文所用，「劑量」或「劑」係指活性成分調配物之任何形式，其含有足以藉由單次投藥而產生治療效果之量。

【0040】如本文所用，「食品效果」意謂當藥物在空腹狀態下投與時相比於攝食狀態，患者之藥物生物可用性的顯著差異。「無食物效果」意謂當藥物在空腹狀態下投與時相比於攝食狀態，患者之藥物生物可用性無顯著差異。

【0041】如本文所用，可互換使用之「調配物」及「組合物」係指出於給定目的呈現在一起之要素之組合。此類術語為彼等一般技術者所熟

知。

【0042】如本文所用，「固體分散體」係指呈固態之系統，其包括至少兩種組分，其中一種組分分散遍佈另一種組分或其他組分中。如本文所用，術語「非晶形固體分散體」係指包含非晶形原料藥及載劑基質之穩定固體分散體。如本文所用，「非晶形原料藥」為含有呈實質上非晶型固態形式之原料藥的非晶形固體分散體。實質上非晶態可包括至少約80%、至少約90%或至少95%呈非晶形式之分散體中之原料藥。

【0043】如本文所用，「醫藥學上可接受」係指在合理醫學判斷範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理益處/風險比相稱的彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

【0044】如本文所用，「穩定化合物」及「穩定結構」係指充分穩固足以經受自反應混合物分離至適用純度且調配成有效治療劑之化合物。本發明意欲體現穩定化合物。

【0045】如本文所用，「治療(treating/treatment)」涵蓋治療哺乳動物、尤其人類之疾病病況，且包括：(a)預防哺乳動物之疾病病況發生，尤其當此類哺乳動物易患該疾病病況但尚未經診斷為患有該疾病病況時；(b)抑制疾病病況，亦即阻滯該疾病病況顯現；及/或(c)緩解疾病病況，亦即促使疾病病況消退。

【0046】如本文所用，「包括(include/including)」、「含有(contain/containing)」、「具有(has/having)」及其類似術語意謂「包含」。

【0047】放在措辭「約」之後表示成分之量、重量百分比、溫度等

的所有數字僅應理解為近似值，使得高於及低於所陳述之數字之微小變化可用於達成與所陳述之數字實質上相同之結果。因此，除非有相反指示，否則放在措辭「約」之後之數值參數為可視企圖獲得之所需特性而變化之近似值。至少，且不試圖將等效物原則之應用限於申請專利範圍之範疇，各數值參數至少應根據所報導之有效數位的數目且藉由應用一般捨入技術來解釋。

【0048】所有量測均受實驗誤差影響且在本發明之精神內。

【0049】如本文所用之縮寫定義如下：「1×」表示一次、「2×」表示兩次、「3×」表示三次、「℃」表示攝氏度、「eq」表示當量(equivalent/equivalents)、「g」表示公克(gram/grams)、「mg」表示毫克(milligram/milligrams)、「kg」表示公斤(kilogram/kilograms)、「L」表示公升(liter/liters)、「mL」表示毫升(milliliter/milliliters)、「μL」表示微升(microliter/microliters)、「N」表示當量濃度(normal)、「M」表示莫耳濃度(molar)、「mmol」表示毫莫耳(millimole/millimoles)、「min」表示分鐘(minute/minutes)、「h」表示小時(hour/hours)、「rt」表示室溫、「RT」表示滯留時間、「RBF」表示圓底燒瓶、「atm」表示大氣壓、「psi」表示磅/平方吋、「conc.」表示濃縮物、「sat」或「sat'd」表示飽和、「SFC」表示超臨界流體層析、「MW」表示分子量、「mp」表示熔點、「ee」表示對映異構過量、「MS」或「Mass Spec」表示質譜分析法、「ESI」表示電噴霧電離質譜分析法、「HR」表示高解析度、「HRMS」表示高解析度質譜分析法、「LCMS」表示液相層析質譜分析法、「HPLC」表示高壓液相層析法、「RP HPLC」表示逆相HPLC、「NMR」表示核磁共振光譜分析法、「Hz」表示赫茲及「α」、「β」、「R」、「S」、「E」及

「Z」為熟習此項技術者所熟悉之立體化學名稱。

非晶形固體分散體

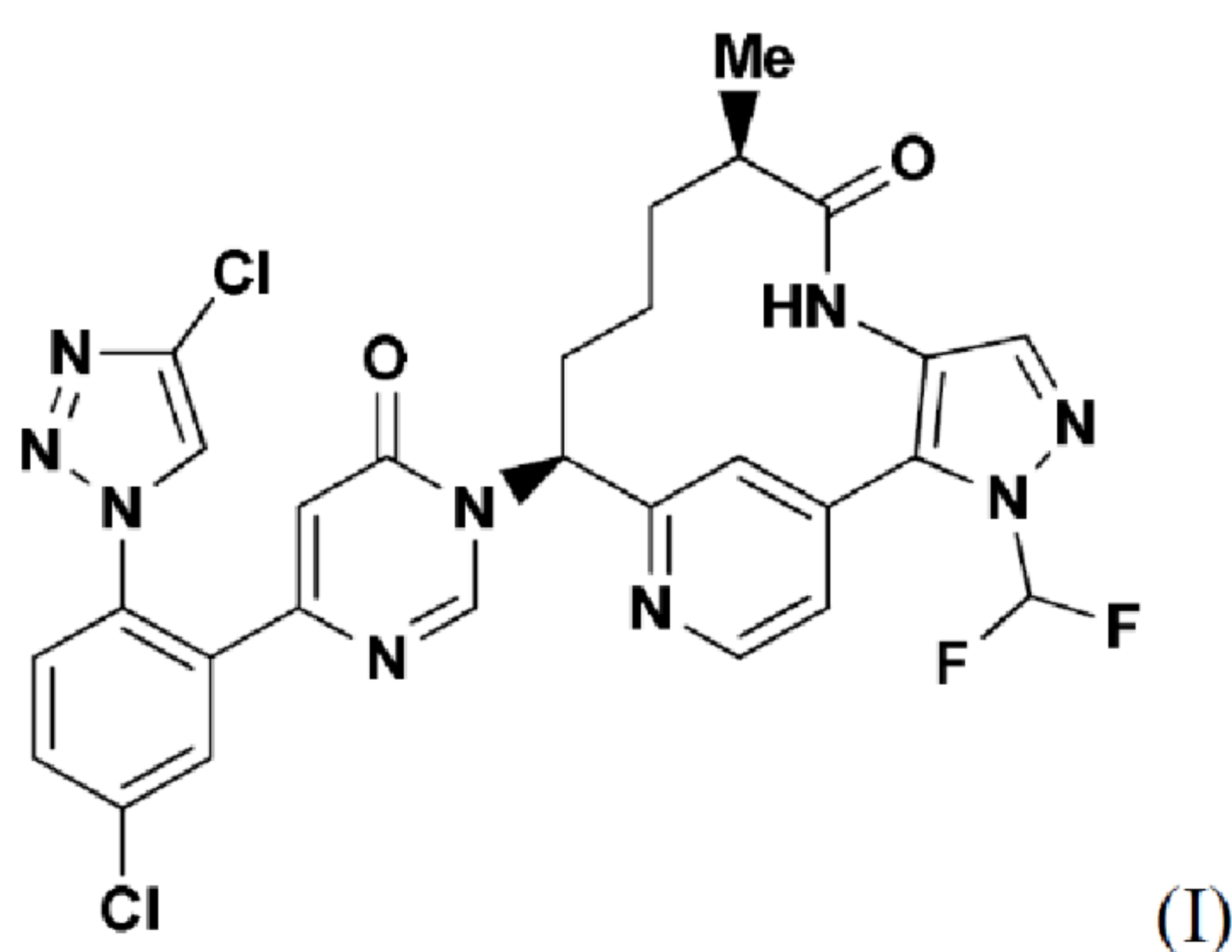
【0050】在一個態樣中，本發明提供一種化合物(I)之非晶形式。此新穎非晶形式可藉由例如粉末X射線繞射表徵。

【0051】例如，如圖1中所展示，非晶形式具有展示無結晶峰之粉末X射線繞射圖，指示非晶形固體。如上文所定義之藉由以下特徵中之至少一者進一步表徵的非晶形化合物：調制DSC特徵曲線，其特徵在於如圖2中所示在約163℃下之玻璃轉移。

【0052】在一個實施例中，本發明提供用於製備新穎非晶形化合物(I)之方法。在一個實施例中，藉由將化合物(I)溶解於乙腈-水之混合物中來製備非晶形化合物(I)。使用乾冰冷凍所得溶液且隨後在真空下凍乾。用於製備非晶形化合物(I)之起始物質較佳為結晶形式。

【0053】如上文所定義之非晶化合物(I)在化學及物理上穩定。此等特性允許製備含有根據本發明之化合物之固體形式。

【0054】在另一態樣中，本發明包含下式之化合物(I)之非晶形固體分散體組合物



及醫藥學上相關之聚合物，其中該聚合物係選自包含PVP、HPMCAS及HPMC等之群，尤其HPMCAS。本發明之化合物(I)之非晶形固體分散體具有出乎意料地有利之醫藥概況。分散體展現優良口服生物可

用性且呈固態時化學上及物理上均出人意料地穩定。

【0055】在一個實施例中，提供一種非晶形固體分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率在約99至約75% (w/w)化合物(I)與約1至約25% (w/w)聚合物之範圍內。除非另有說明，否則組分之百分比(%)係以重量/重量或「w/w」提供。

【0056】在另一實施例中，提供一種非晶形固體分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率在約74至約50% (w/w)化合物(I)比約26至約50% (w/w)聚合物之範圍內。

【0057】在另一實施例中，提供非晶形固體分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率在約49至約25% (w/w)化合物(I)比約51至約75% (w/w)聚合物之範圍內。

【0058】在另一實施例中，提供藉由凍乾或噴霧乾燥方法，尤其藉由噴霧乾燥製備之非晶形固體分散體。

【0059】在另一實施例中，提供在固態下穩定至少約12個月之非晶形固體分散體。

【0060】在另一實施例中，提供在固態下穩定至少約24個月之非晶形固體分散體。

【0061】在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之分散體。

【0062】在另一實施例中，提供包含分散體之口服生物可用組合物。

【0063】為了製備上文所描述之組合物，可利用可供熟習此項技術者使用之各種製備手段。本發明之非晶形分散體可藉由凍乾或噴霧乾燥製

備。在一些實施例中，藉由本文所描述之方法製備之分散體無結晶跡象。為了製備本文中所描述之組合物，較佳採用噴霧乾燥程序。噴霧乾燥反應條件可包含使用視情況包括水(0-40% (v/v))之乙酸、丙酮、二氯甲烷、甲醇、乙醇或其他有機溶劑溶液。較佳噴霧乾燥反應條件包含使用視情況包括水(0-40% (v/v))之丙酮、甲醇或乙醇溶液，其中噴霧乾燥裝置之入口溫度通常為約70-175°C。使用較高含水量溶劑，例如使用乙醇時，溫度亦有可能高於175°C。噴霧乾燥材料可具有其中90%粒子在100 μm 下的粒度。通常，噴霧乾燥材料具有其中90%粒子在50 μm 下的粒度。圖6確認本發明之非結晶、非晶形性質。如實例3中所說明，本發明之分散體出人意料地為化學上及物理上穩定的。例如，基於實例3中給出之資料，預期含有於分散體內之化合物(I)當在25°C /60% RH下儲存至少12個月時呈現小於10%降解。

【0064】本文中根據各種實施例所描述的本發明之組合物可隨後使用此項技術中可用的設備及程序製錠。當需要或必要時，亦可將適合之額外黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入製錠混合物中。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠(acacia)、黃蓍(tragacanth)或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、硬脂酸鎂及類似物。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及類似物。

【0065】錠劑例如藉由製備粉末混合物、粒化或摻雜、添加潤滑劑及崩解劑及壓製成錠劑來調配。粉末混合物藉由將適當粉碎之化合物與上述稀釋劑或鹼，且視情況與黏合劑(諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠

或聚維酮)、溶液阻滯劑(諸如石蠟)、再吸收促進劑(諸如四級鹽)及/或吸收劑(諸如膨潤土、高嶺土或磷酸二鈣)混合而製備。錠劑可具有或不具有塗層。在一些實施例中，錠劑調配物經最佳化以便連續製造而不顯著改變品質特徵，例如溶解。

【0066】粉末混合物可藉由用黏合劑(諸如糖漿、澱粉糊、阿拉伯膠漿或纖維素或聚合材料溶液)潤濕且迫使通過篩子而粒化。作為粒化之替代方案，粉末混合物可穿過壓錠機，且結果使得不完美成形之塊破碎成顆粒。顆粒可藉助於添加硬脂酸、硬脂酸鹽、滑石或礦物油潤滑以防止黏著至錠成型模具。隨後將經潤滑之混合物壓縮成錠劑。

【0067】本發明化合物亦可與自由流動惰性載劑組合且在不經過粒化或摻雜步驟之情況下直接壓縮成錠劑。可提供由蟲膠之密封塗層、糖或聚合材料之塗層及蠟之拋光塗層組成的透明或不透明保護塗層。染料可添加至此等塗層中以區分不同單位劑量。

【0068】作為非限制性實例，含有約1至約1000 mg、較佳約10至約500 mg且較佳約25至約200 mg化合物(I)之錠劑可使用本文中所描述之組合物製得。其他劑量單位在此處本發明之範疇內。詳言之，含有含化合物(I)及諸如HPMCAS之聚合物之噴霧乾燥組合物的錠劑已展示改良之活體外溶解率、在犬及人類受試者中之良好活體內口服生物可用性及良好化學/物理穩定性。

【0069】本文中根據各種實施例所描述之本發明之組合物亦可使用此項技術中可用之設備及程序填充於膠囊中。膠囊隨後藉由填充成形之明膠鞘或殼製得。除明膠以外，膠囊鞘或殼之其他材料包括羥丙基甲基纖維素(HPMC)、纖維素、甲基纖維素、澱粉、其他材料及前述中之任一者之

組合。

【0070】亦可如上文所描述利用用於製備可供熟習此項技術者使用之膠囊(硬及軟兩者)的其他方法。視需要，亦可存在調味劑、防腐劑、分散劑及著色劑。滑動劑及潤滑劑(諸如膠態二氧化矽、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或固體聚乙二醇)可在填充操作之前添加至混合物中。亦可添加崩解劑或增溶劑(諸如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣或碳酸鈉)以在膠囊攝入時改良藥物之可用性。此外，當需要或必要時，亦可將適合之額外黏合劑、潤滑劑、崩解劑及著色劑併入混合物中。適合之黏合劑包括澱粉、明膠、天然糖(諸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味劑、天然及合成膠(諸如阿拉伯膠、黃蓍或海藻酸鈉)、羧甲基纖維素、聚乙二醇及類似物。用於此等劑型之潤滑劑包括油酸鈉、氯化鈉及類似物。崩解劑包括但不限於澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、三仙膠及類似物。

【0071】兩件式膠囊可以例如用於硬明膠膠囊之基於明膠之溶液或用於HPMC膠囊之基於HPMC之溶液捆紮。

【0072】作為非限制性實例，含有約1至約1000 mg、較佳約50至約600 mg且較佳約100至約500 mg化合物(I)之膠囊可使用本文中所描述之組合物製得。其他劑量單位在此處本發明之範疇內。

【0073】詳言之，含有化合物(I)之膠囊已在犬中展現良好的活體外溶解率及亦良好的口服生物可用性。甚至更重要地，當使用膠囊機制經口傳遞時，根據本發明之各種實施例之組合物已證實在人類中之一致及良好生物可用性。基於在活體外研究期間所觀測到之顯著藥物沈澱之存在及缺乏活體外/活體內相關性，此增加生物可用性為出人意料的。

【0074】含有化合物(I)之本發明之膠囊組合物為高度儲存穩定的，

表明良好的長期化學及物理穩定性。此意謂當在大約25°C/60%相對濕度下或亦在大約30°C/65%相對濕度下儲存於閉合容器中時，其呈現極少(小於約5%)降解至少約12個月，且較佳至少約24個月。

【0075】因此，本發明提供一種抑制患者中之FXIa活性之方法，其包含投與患者治療有效量之根據上文所述之一或多個實施例之醫藥錠劑或膠囊。

【0076】預期呈錠劑或膠囊形式之化合物(I)之醫藥組合物長時間儲存穩定。在一些實施例中，錠劑及膠囊儲存穩定至少約3個月。在一些實施例中，錠劑及膠囊儲存穩定至少約6個月。在一些實施例中，錠劑及膠囊儲存穩定至少約12個月。在一些實施例中，錠劑及膠囊儲存穩定至少約24個月。

【0077】化合物(I)之醫藥組合物可呈懸浮液形式。在一些實施例中，相對於包含等量未分散藥物之對照組合物，*活體內*之懸浮作用觀測到之最大血液藥物濃度($C_{\max}$)高至少70倍。在一些實施例中，相對於包含等量未分散藥物之對照組合物，*活體內*之懸浮作用觀測到之最大血液藥物濃度($C_{\max}$)高至少80倍。在一些實施例中，相對於包含等量未分散藥物之對照組合物，*活體內*之懸浮作用觀測到之最大血液藥物濃度($C_{\max}$)高至少110倍。在一些實施例中，相對於包含等量未分散藥物之對照組合物，*活體內*之懸浮作用AUC高至少85倍。在一些實施例中，相對於包含等量未分散藥物之對照組合物，*活體內*之懸浮作用AUC高至少140倍。未分散藥物可為結晶化合物(I)。

溶液調配物

【0078】在另一態樣中，本發明提供一種溶液調配物，其包含化合

物(I)及共溶劑，諸如有機溶劑，及視情況存在之複合劑、聚合物、界面活性劑或水。

【0079】共溶劑可包括但不限於含有一或多個羥基或其他極性基團之極性化合物。例如，其包括醇類，諸如乙醇，較佳無水乙醇，異丙醇；二醇，諸如丙二醇、聚乙二醇(PEG 400)、聚丙二醇或甘油；二醇醚；及聚氧仲烷基醇；生育酚化合物，尤其生育酚-聚乙二醇，更特定言之生育酚聚乙二醇二酸酯(諸如丁二酸酯、順丁烯二酸等酯)，尤其生育酚聚乙二醇丁二酸酯，最佳生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS 1000)。

【0080】複合劑包括但不限於水溶性未經取代或經取代之 α -環糊精(α CD)、 β -環糊精(β CD)及 γ -環糊精(γ CD)。可在本文中採用之經取代 β -環糊精之實例包括甲基 β -環糊精(M β CD)、羥丙基 β -環糊精(HP β CD)及磺基丁醚- β -環糊精(SBE β CD)。經取代之 γ -環糊精之實例包括羥丙基 γ -環糊精(HPGCD)。亦可採用環糊精之混合物。在一個較佳實施例中，環糊精為羥丙基- β -環糊精(HP β CD)。

【0081】調配物之聚合物組分為選自由以下組成之群的一個成員：聚乙烯醇、甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮(PVP)(尤其PVP K30)及共聚維酮(PVP-聚乙酸乙烯酯)、普洛尼克F108 (Pluronic F108)、普洛尼克F127 (Pluronic F127)、普洛尼克F68 (Pluronic F68)及其組合。

【0082】較佳地，Tween 80為活性化合物之較佳界面活性劑。可用於本發明中之其他界面活性劑包括但不限於十六醇聚氧乙烯醚EL、十六醇聚氧乙烯醚RH40、Etocas 40、Croduct 60及Solutol HS 15。

【0083】在另一實施例中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1

mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及至多約85% (v/v)之共溶劑、視情況至多約20% (v/v)之聚合物、視情況至多約20% (v/v)之複合劑、至多約60% (v/v)之界面活性劑且視情況至多約10% (v/v)水。例如，共溶劑可選自醇、PEG、PG及TPGS。在某些情況下，共溶劑為PEG 400。複合劑可為 α -環糊精、 β -環糊精及 γ -環糊精。例如，複合劑可為羥丙基 β -環糊精(HP β CD)及磺基丁醚- β -環糊精(SBE β CD)。界面活性劑可選自Tween 20、Tween 80、Solutol HS 15、十六醇聚氧乙烯醚EL、十六醇聚氧乙烯醚RH40、Etocas 40及Croduct 60。例如，界面活性劑可為Tween 80。聚合物可選自PVP K30、普洛尼克F108、普洛尼克F127及普洛尼克F68。

【0084】在另一實施例中，溶液調配物包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)、至多約85% (v/v)之PEG、視情況至多約20% (v/v)之PVP K30及至多約50% (v/v)之Tween 80或TPGS。例如，溶液調配物可包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)、約35至85% (v/v)之PEG、約0至20%之PVP K30及約2至50% (v/v)之Tween 80。在另一實施例中，溶液調配物包含約1 mg/ml至10 mg/ml之化合物(I)、約50至85% (v/v)之PEG、約5至40% (v/v)之Tween 80。例如，溶液調配物可包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)、約80% (v/v)之PEG 400及20% (v/v)之Tween 80。在此類情況下，活性化合物(I)可溶解於該PEG 400及該Tween 80中。

【0085】在另一實施例中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及至多約80% (v/v)之聚乙二醇(PEG)作為共溶劑，視情況至多約20% (v/v)之PVP K30作為聚合物，及至多約20% (v/v)之Tween 80或維生素E聚乙二醇丁二酸酯(TPGS)作為界面活性

劑。

【0086】在另一實施例中，本發明提供一種溶液調配物，其包含約1 mg/ml至10 mg/ml活性化合物(I)以及約35至80% (v/v)之PEG、約0至20%之PVP K30及約2至50% (v/v)之Tween 80。

【0087】較佳地，提供一種調配物，其含有約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物(I)以及約35至80% (v/v)之PEG、約0至20%之PVP K30及約2至60% (v/v)之Tween 80。更佳地，提供一種調配物，其含有約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物以及約50至85% (v/v)之PEG、約5至40%之Tween 80。甚至更佳地，提供一種調配物，其含有約1 mg/ml至10 mg/ml之活性化合物以及約80%之PEG、約20%之Tween 80。

【0088】其他賦形劑，諸如此項技術中可獲得之醫藥級填充劑及黏合劑亦可併入組合物中，但此為視情況存在的。調配物可視情況亦含有用於穩定劑型之醫藥學上可接受之抗氧化劑。實例包括抗壞血酸、BHA、BHT、沒食子酸丙酯、維生素E及類似物。

【0089】為了製備上文所描述之組合物，可利用可供熟習此項技術者使用之各種製備手段。較佳地，使用此項技術中可獲得之設備及程序將化合物(I)在高溫下溶解於聚乙二醇(PEG)及Tween 80之摻合溶液中。

【0090】本文中根據各種實施例所描述之本發明之液體調配物可接著進一步經調適用於以諸如膠囊之離散單位經口投與。此等膠囊可為硬的或軟的。例如，對於以膠囊形式經口投與，含有活性藥物組分之本文所述之組合物可按原樣使用，或可進一步與經口、無毒醫藥學上可接受之惰性載劑，諸如乙醇、甘油、丙三醇、水及類似物組合。本發明之組合物可以液體或半固體形式囊封。

【0091】本發明提供抑制患者中之FXIa活性之方法，其包含投與患者治療有效量之根據上述一或多個實施例之固體及液體調配物。術語「治療有效量」意謂該方法之活性組分之總量，其足以展示患者益處，亦即對症或疾病改善治療。當應用於單獨投與之個別活性成分時，該術語係指該單獨之成分。當應用於組合時，該術語係指無論連續或同時以組合方式投與時，產生治療效果之活性成分之組合量。

【0092】在另一態樣中，本發明係關於一種治療及/或預防血栓栓塞病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所述之化合物(I)之非晶形固體分散體。

【0093】在另一態樣中，本發明係關於一種治療及/或預防血栓栓塞病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之如本文所述之化合物(I)之溶液調配物。

【0094】在一些實施例中，血栓栓塞病症係選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維性顫動、心肌梗塞、短暫局部缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈栓塞、深層靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈栓塞、腦動脈栓塞、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由其中血液暴露於促進栓塞之人造表面的醫學植入物、器件或程序產生的栓塞。

【0095】在另一實施例中，本發明係關於 i)一種治療病症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之含有化合物(I)之非晶形固體分散體調配物； ii)化合物(I)之非晶形固體分散體用於治療病症之用途；或 iii)化合物(I)之非晶形固體分散體調配物用於製備供治療病症用之藥物之用途，或 iv)化合物(I)之經溶解溶液劑型在製備供治療病症用之藥物中之

用途，其中該病症係選自不穩定型心絞痛、急性冠狀動脈症候群、心房纖維性顫動、初發心肌梗塞、復發性心肌梗塞、局部缺血性猝死、短暫局部缺血發作、中風、動脈粥樣硬化、周邊閉塞性動脈疾病、靜脈栓塞、深層靜脈栓塞、血栓性靜脈炎、動脈栓塞、冠狀動脈栓塞、腦動脈栓塞、腦栓塞、腎臟栓塞、肺栓塞及由其中血液暴露於促進栓塞之人造表面的醫學植入物、器件或程序產生的栓塞。

【0096】 本發明亦涵蓋本文中所提及之本發明之替代態樣的所有組合。應理解，本發明之任何及所有實施例可結合任何其他實施例來描述本發明之額外實施例。此外，實施例之任何元素可與來自實施例中之任一者的任何及所有其他元素組合以描述額外實施例。

【0097】 前述描述僅為說明性的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇或基本原理。實際上，根據以下實例及以上描述，除本文所展示及描述之彼等修改以外，本發明之各種修改對彼等熟習此項技術者而言將變得顯而易見。此類修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。

通用程序

粉末X射線繞射(PXRD)

【0098】 使用Bruker D8 Advance粉末X射線繞射儀以 θ/θ 組態收集PXRD資料且配備有在PSD模式中具有 3° 偵測器開口之LynxEye™偵測器。輻射為Cu K α (40 kV, 40 mA)。X射線光學件包括 0.3° 之機動發散狹縫。將樣品置放於頂部裝載零背景固持器中且在資料收集期間以15 rpm旋轉。在 2 至 32° 之 2θ 範圍內在鎖定耦合掃描模式中以 0.03° 之步長及1秒/步之計數時間收集繞射資料。

【0099】 使用配備有在PSD模式中具有 3° 偵測器開口之LynxEye™

偵測器的Bruker D4 Endeavor粉末X射線繞射儀來收集PXRD資料。輻射為Cu K α (40 kV, 40 mA)。X射線光學件包括0.6°發散狹縫及Ni-K β 濾光片。在反射幾何形狀中，在樣品旋轉下，在4至32°之2 θ 範圍內在連續模式中以0.03°之步長及1秒/步之計數時間收集資料。

調制差示掃描熱量測定(mDSC)

【0100】使用TA INSTRUMENT®模型Q2000、Q1000或2920來產生mDSC資料。將約2至10 mg之樣品尺寸置放於捲曲鋁盤中以供量測。在2或2.5°C/min之加熱速率下在室溫至300°C之氮氣環境中每60秒施用0.32或1.5°C之調節幅度進行量測。製得具有指向下之吸熱峰之DSC曲線。

固態核磁共振(SSNMR)

【0101】碳交叉極化魔角旋轉(CPMAS)固態NMR實驗在400.13 MHz之質子頻率下操作之Bruker AV III儀器上進行。在4 mm ZrO₂轉子中以13 KHz旋轉固體樣品。接觸時間為1.5至3毫秒且在質子通道上自50斜升至100% (A.E. Bennett 等人, *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu及S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227)。鬆弛延遲維持在API之5×¹H T₁(通常30秒)下。使用具有2.8微秒脈衝(90 KHz標稱帶寬)之TPPM序列應用質子去耦。光譜掃描寬度為以100 ppm為中心之300 ppm。在用20 Hz線加寬變跡之前，獲得2972個資料點(得到20 Hz之數位解析度)且零填充至8192。通常共添加1024至4096自由感應衰變。使用3-甲基戊二酸將光譜間接引用至TMS。(D. Barich, E. Gorman, M. Zell及E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129)。各實驗使用大約70 mg樣品。該溫度經設定為280K。

實例

實例1

藉由冷凍乾燥製備非晶形化合物(I)

【0102】 將30 mg化合物(I)游離形式溶解於2 ml之乙腈-水(9:1 v/v)混合物中。使用乾冰冷凍所得溶液且隨後在-40℃ 下在2至6 mBar真空下使用來自Thermo Scientific之ModulyoD 5L冷凍乾燥器凍乾16小時。粉末X射線繞射圖(圖1)展示無可觀察到的結晶峰，因此指示非晶形固體。經冷凍乾燥之化合物(I)之非晶形式亦藉由調制差示掃描熱量測定(mDSC)表徵且展示於圖2中。

實例2

藉由噴霧乾燥製備非晶形化合物(I)

【0103】 使用Bend實驗室噴霧乾燥器(Bend Research Inc.)噴霧乾燥具有1.6% (w/w)固體負載量之化合物(I)游離形式之乙腈-水(9:1 w/w)溶液。應用以下操作參數及條件。

噴霧器	Schlick 2.0
噴霧器壓力(psi)	125
氣體流動速率 (g/min)	450
進料速率 (g/min)	28
入口溫度(℃)	91
出口溫度 (℃)	42
二級乾燥	40℃，15% RH，20 小時

【0104】 粉末X射線繞射圖(圖3)展示無可觀測到之結晶峰，因此指示非晶形固體。化合物(I)之噴霧乾燥非晶形式亦藉由調制差示掃描熱量測定(mDSC)表徵且展示於圖4中。另外，如圖5中所示，¹³C固態光譜對於噴霧乾燥之非晶形式，根據一般程序中所描述之程序收集。以下給出該形式之CPMAS化學位移值：

編號	ppm
1	175
2	160
3	156
4	151
5	135
6	123
7	114
8	54
9	39
10	29
11	19
12	13

實例3

製備具有HPMCAS (75:25% (w/w)比率)之非晶形化合物(I)噴霧乾燥分散體(SDD)

【0105】將約6% (w/w)化合物(I)及2% (w/w)HPMCAS溶解於約92% (w/w)之9:1丙酮:水 (w/w)混合物中。使溶液升溫至50℃，且隨後使用實驗室規模噴霧乾燥器噴霧乾燥，其中150-Kg/hr乾燥氣體流動速率容量設定為以下參數：氣體流動速率：1850 g/min；進料速率：170 g/min；進料壓力：400 psi；及入口溫度：115℃。產物為經HPLC純度為97%之白色粉末。PXRD繞射圖案顯示無結晶峰之鹵基圖案(圖6)，指示該產物為非晶形。

【0106】調配物在富含濕氣之條件下呈現良好穩定性。當噴霧乾燥分散體之樣品暴露於較高相對濕度時未觀測到結晶，例如在不同穩定性條件下應力長達12個月之75%載藥量SDD未展示經PXRD之結晶跡象(表1)。

表1：75%化合物(I)：HPMCAS SDD之穩定性樣品之PXRD結果

條件	時間點	PXRD結果
初始	初始	偵測到非晶形/無結晶峰
-20℃ 閉合	1個月	偵測到非晶形/無結晶峰
5℃ 閉合	12個月	偵測到非晶形/無結晶峰
25℃/60%RH閉合	12個月	偵測到非晶形/無結晶峰
40℃/75%RH閉合	6個月	偵測到非晶形/無結晶峰

【0107】 進行活體外溶解測試以證明實例3之固體非晶形分散體為化合物(I)之溶解性改良形式。微量離心機溶解測試在37℃ 溫控盒中進行。稱量1 mg樣品至兩個2.0 mL Sorenson微量離心機管中之每一者中。向每一管中添加含1.8 mL 0.5% SIF之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS) (pH 6.5)且啟動計時器。在Fisher Vortex Genie 2上設定8時，將樣品渦流1分鐘。使用IEC Micromax微量離心機以13,000 rpm離心樣品1分鐘。當計時器讀取4分鐘時，自各微量離心機管提取50 µL清液層至含有250 µL稀釋劑(HPLC級 95:5 THF:水)之HPLC小瓶中。使混合物渦流25秒。在以下時間點重複步驟：10、20、40及90分鐘，且再次在20小時。

【0108】 藉由HPLC使用以下方法分析樣品：

【0109】 稀釋劑95:5 THF:水

【0110】 樣品注射體積5 µL

【0111】 管柱Agilent Zorbax RX C18，3.5 µm，4.6×75 mm

【0112】 流動速率1 mL/min

【0113】 運行時間5 min

【0114】 移動相：55%含0.1% TFA之水、45%含0.1% TFA之乙腈

【0115】 溫度30℃

【0116】 波長/頻寬信號220 nm/4 nm

【0117】 作為對照，單獨的結晶化合物(I)使用相同程序評估。添加

足量物質以使得當所有藥物溶解時化合物(I)之濃度將為1000 µg/mL。

【0118】此等樣品中所獲得之化合物(I)濃度用於測定測試的前九十分鐘期間在溶液中之化合物(I)之最大溶解濃度(MDC₉₀)，初始九十分鐘時間期間在濃度與時間曲線下之面積(AUC₉₀)。結果展示於表2中。

表2：微量離心機溶解測試

調配物	條件	C _{max90} (µg/mL)	AUC ₉₀ (µg/mL)
75% SDD：HPMCAS (初始劑量為1000 µg/mg)	初始	128	10710
75% SDD：HPMCAS (劑量500 µg/mg)	3 mo/5°C/閉合	117	9830
75% SDD：HPMCAS (劑量500 µg/mg)	3 mo/25°C/60%RH 開放	113	9820
75% SDD：HPMCAS (劑量500 µg/mg)	3 mo/40°C/75%RH開放	114	9710
75% SDD：HPMCAS (劑量500 µg/mg)	3 mo/40°C/75%RH閉合	113	9790
結晶API		26	1810

【0119】SDD之溶解特性對於所有組成均為穩固的，且當暴露於應力條件時不改變，例如在不同穩定性條件下應力3個月之75%載藥量SDD在所量測之溶解中未展示顯著改變。

實例4

SDD調配物之生物可用性

【0120】在調配物比較研究中，製備三種類型之調配物：1) 75% SDD懸浮液，亦即化合物(I)：HPMCAS 75:25(w/w%)；2) 50% SDD懸浮液，亦即化合物(I)：HPMCAS 50:50(w/w%)；及3) 化合物(I)之結晶懸浮液。對四隻空腹或飼餵雄性犬(約10 kg)以100 mg/犬給藥。向犬飼餵50 mL水(空腹)或50 mL高脂膳食增補劑(Boost加Coffeemate)且在給藥後收

集八個血液樣品。

【0121】藥物動力學資料呈現在表3中。C_{max}為所觀測到之最大血漿化合物(I)濃度，對給藥各調配物之犬之數目取平均值。AUC₀₋₂₄為血漿化合物(I)濃度相對於時間曲線下之平均面積。

【0122】此等資料表明經噴霧乾燥之化合物(I)/HPMCAS分散體當經口給予至米格魯犬(beagle dogs)時相比於在給予結晶化合物(I)之水性懸浮液之後得到較高全身性化合物(I)暴露量。

表3：SDD調配物之生物可用性

調配物	劑量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)
75% SDD懸浮液(空腹)	100	4773.39	37855.00
50% SDD懸浮液(空腹)	100	5246.08	38194.65
75% SDD懸浮液(飼餵)	100	7350.13	62905.26
結晶懸浮液	100	64.41	441.35

實例5

錠劑製備

【0123】錠劑藉由用表4中所列之組分壓縮來製備。

表4：SDD錠劑製備

組分	量	
	% (w/w)	每錠劑之量(100 mg劑量)
顆粒內		
75% 化合物(I)：HPMCAS	26.66	133.3
微晶纖維素	33.54	167.7
無水乳糖DC	33.54	167.7
交聯羧甲纖維素鈉	2.5	12.5
膠態二氧化矽	0.50	2.50
硬脂酸鎂	0.25	1.25

總顆粒內	97	485
顆粒外		
交聯羧甲纖維素鈉	2.5	12.5
硬脂酸鎂	0.5	2.5
總共	100	500

【0124】噴霧乾燥75%化合物(I)：HPMCAS組分及所有顆粒內賦形劑穿過篩網，隨後在混合器中摻合。將此預摻合物壓縮成錠塊，研磨，且隨後穿過篩網。所有顆粒外賦形劑均穿過篩網，添加至經研磨顆粒，且隨後在混合器中摻合。隨後將最終摻合物壓縮成25 mg及100 mg強度錠劑。

實例6

化合物(I) SDD錠劑-100 mg劑量之穩定性結果

【0125】此外，錠劑調配物在不同儲存條件下物理上及化學上穩定。將樣品暴露於高濕度(40°C /75% RH)展示顯著水分增加(約3-4% w/w)。此藉由乾燥實驗之損失證實(表5)。水分增加主要係因為調配物中之賦形劑。

【0126】對於初始時間樣品，關於初始標示量，溶解資料(表6)指示約30分鐘時90%藥物釋放。另外，儲存條件對隨時間變化之錠劑調配物之溶解無影響。

【0127】在各種儲存條件下評估錠劑之物理穩定性。在100 mg劑量下之錠劑在至多4週之儲存條件下展示在99.6%至100.9%範圍內之效能，且因此在所有隨時間變化之所測試穩定性條件下穩定(表5)。

表5：SDD錠劑穩定性結果

條件	週	含量均一性 (%)	效能(%)	PXRD
	初始	100.8± 0.3	100.8	非晶形
5°C 閉合	2	-	100.0	非晶形
25°C/60% RH閉合			100.7	
40°C/75% RH閉合			100.4	
40°C/75% RH 開放			99.9	
50°C 閉合			100.0	
5°C 閉合	4	-	100.4	非晶形
25°C/60% RH閉合			100.6	
40°C/75% RH閉合			100.5	
40°C/75% RH開放			100.9	
50°C 閉合			100.7	

實例7

膠囊製備

【0128】膠囊藉由將表4中所列之組分填充在硬殼膠囊中來製備。噴霧乾燥75%化合物(I)：HPMCAS組分及所有顆粒內及顆粒外賦形劑穿過篩網，隨後在混合器中摻合。隨後使用膠囊填充機將最終摻合物填充在硬殼膠囊中。

實例8

化合物(I) SDD膠囊-100 mg劑量之初始表徵結果

【0129】對於初始時間樣品，在100 mg劑量下之膠囊展示98.9%效能且相對於初始標記請求項，溶解資料指示在約30分鐘時超過90%藥物釋放(表6)。藉由乾燥實驗之損失量測，初始含水量為2.6% w/w。

表6：SDD膠囊之溶解結果

劑量	含量均一性 (%)	效能 (%)	在30分鐘下之溶解度(%) (n=6)	含水量 (%)	PXRD
100 mg - 初始	97.5±2.6	98.9	95.3±2.2	2.6	非晶形

實例9

在犬中之經溶解調配物之生物可用性

【0130】已顯示適合於直接投與或以填充至膠囊中之溶液形式投與之溶液製劑提供與上文所描述之SDD調配物(例如呈懸浮液/錠劑/膠囊SDD劑型)緊密相關的所需暴露量。基於溶解性資料，完整的基於水之調配物將無法達成支持臨床給藥所需之靶向濃度。將API於有機媒劑(例如，聚乙二醇400或乙醇)中之基於共溶劑之調配物與複合劑(例如，環糊精)或聚合物(例如，PVP、PVP-乙酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆188)或界面活性劑(例如，TPGS、Tween 80)組合。將經溶解溶液調配物之特定實施例製備為於PEG400/TPGS/水之媒劑中5 mg/ml濃度之化合物(I)。在犬(n=4)中之臨床前交叉研究證實與SDD調配物相當且亦極大地超過自結晶調配物(實例4，表3)之暴露量的較高度之暴露量。此等溶液及SDD調配物(列於以下)之有利藥物動力學結果提供於表7及8中，其以25 mg(人類等效劑量為約75 mg)給藥。

【0131】處理調配物如下：

【0132】SDD懸浮液(25 mg劑量)-五肽胃泌素預處理之空腹犬(n=4)

【0133】SDD錠劑(25 mg劑量)-五肽胃泌素預處理之空腹犬(n=4)

【0134】經溶解溶液(25 mg劑量)以溶液或溶液於膠囊中之形式投予-五肽胃泌素預處理之空腹犬(n=4)

【0135】SDD膠囊(25 mg劑量)-五肽胃泌素預處理之空腹犬(n=4)

表7：治療調配物

調配物	劑量(mg)	組合物
SDD懸浮液	25	含1 mg/mL化合物(I) 75% SDD之水
SDD錠劑	25	20%載藥量SDD 25 mg(活性基礎)-粒化組合物包括MCC、乳糖、潤滑劑、滑動劑及崩解劑
經溶解溶液	25	含5 mg/ml化合物(I)之70/20/10 PEG400/TPGS/水
SDD膠囊	25	填充於膠囊中之相同SDD錠劑顆粒

表8：在犬中觀測到之臨床前藥物動力學概述

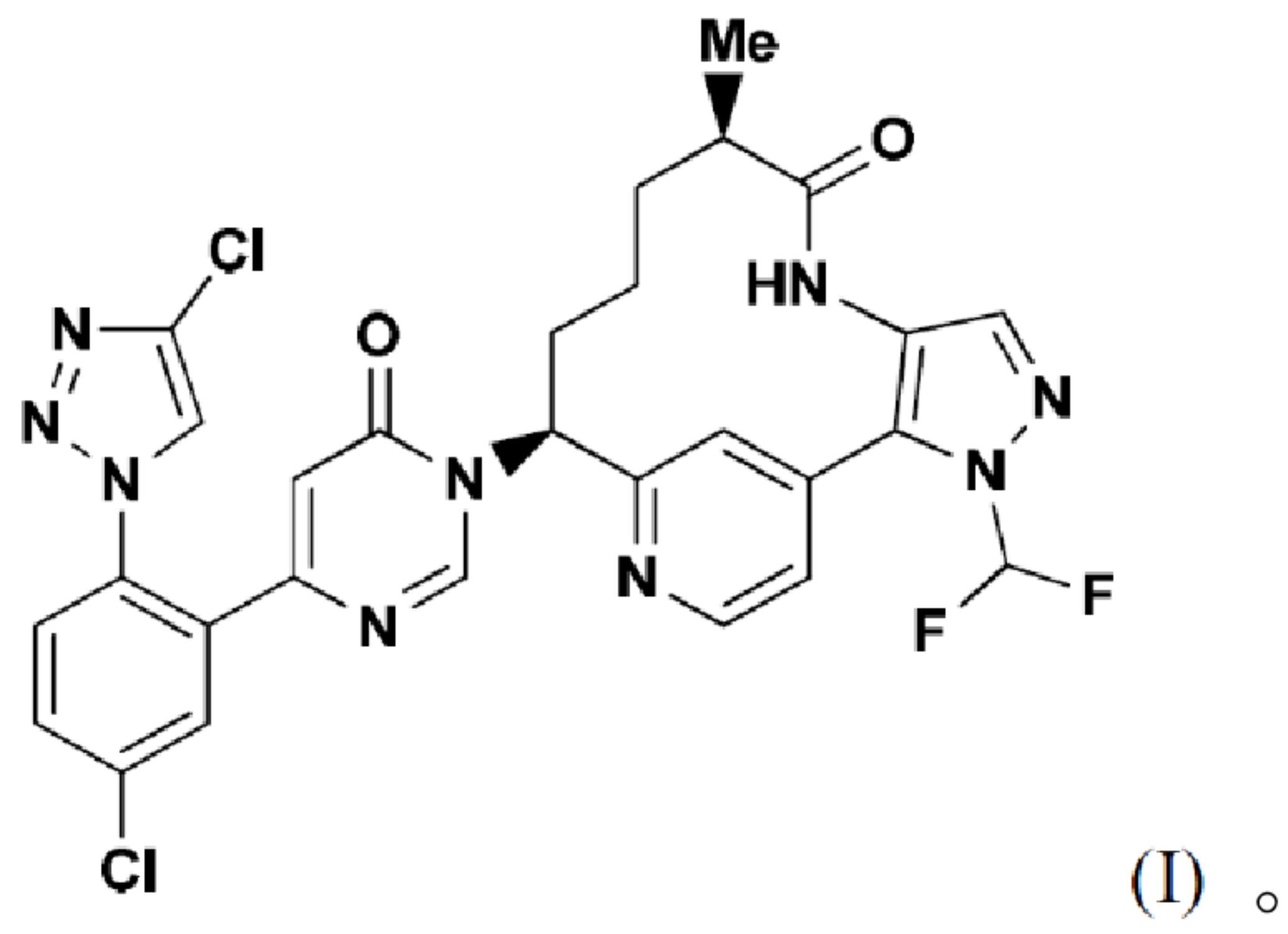
	C _{max}	AUC _{inf}
	(ng/mL)	(ng*h/L)
治療	平均(CV%)	平均(CV%)
SDD懸浮液(治療1)	1276 (10)	8300 (24)
SDD錠劑(治療2)	823 (23)	5505 (26)
經溶解溶液(治療3)	1226 (23)	7234 (40)
SDD膠囊(治療4)	1319 (32)	8708 (32)

【0136】雖然已參考本發明之特定實施例來詳細地描述本發明，但對於熟習此項技術者將顯而易見的是，可在不脫離本發明之精神及範疇的情況下在其中進行各種改變及修改。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有下式之化合物(I)之非晶形式



【請求項2】

如請求項1之非晶形式，其藉由冷凍乾燥、噴霧乾燥、蒸發、凍乾或其任何組合製備。

【請求項3】

如請求項2之非晶形式，其藉由如圖1中所描繪之PXRD表徵。

【請求項4】

如請求項2之非晶形式，其藉由如圖2中所描繪之調制DSC表徵。

【請求項5】

如請求項2之非晶形式，其藉由如圖3中所描繪之PXRD表徵。

【請求項6】

如請求項2之非晶形式，其藉由如圖4中所描繪之調制DSC表徵。

【請求項7】

如請求項2之非晶形式，其藉由如圖5中所描繪之固態NMR表徵。

【請求項8】

一種用於產生化合物(I)之非晶形固體分散體之方法，該方法包含：

(a) 製備包含化合物(I)、至少一種聚合物及溶劑之液體溶液；及

(b) 噴霧乾燥該液體溶液，藉此產生該非晶形固體分散體。

【請求項9】

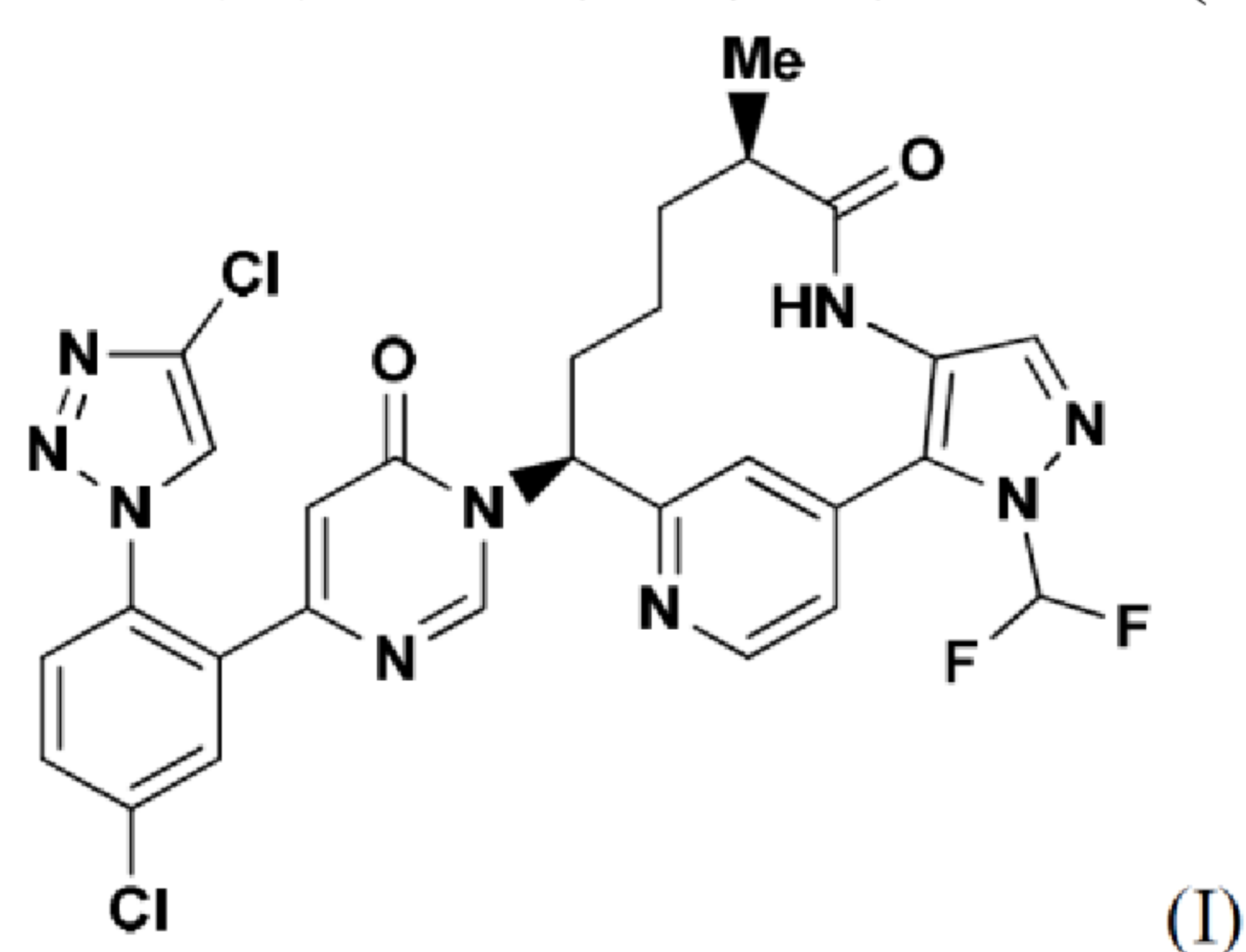
如請求項8之方法，其中該液體溶液包含至少一種選自由以下組成之群的溶劑：丙酮、四氫呋喃、醇類、乙酸乙酯、甲基醚酮、二氯甲烷及水。

【請求項10】

如請求項8之方法，其中該聚合物係選自由PVP、PVP-乙酸乙烯酯共聚物、HPMCAS及HPMC組成之群。

【請求項11】

一種非晶形固體分散體，其包含下式之化合物(I)



及聚合物，其中該聚合物係選自由PVP、HPMCAS及HPMC組成之群。

【請求項12】

如請求項11之分散體，其中該聚合物為HPMCAS。

【請求項13】

如請求項11之分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率係在約99至約75% (w/w)化合物(I)與約1至約25% (w/w)聚合物之範圍內。

【請求項14】

如請求項11之分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率係在約74至約

50% (w/w)化合物(I)與約26至約50% (w/w)聚合物之範圍內。

【請求項15】

如請求項11之分散體，其中化合物(I)與聚合物之比率係在約49至約25% (w/w)化合物(I)與約51至約75% (w/w)聚合物之範圍內。

【請求項16】

一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之如請求項11之分散體。

【請求項17】

如請求項16之醫藥組合物，其中該組合物係呈錠劑形式。

【請求項18】

如請求項16之醫藥組合物，其中該組合物係呈膠囊形式。

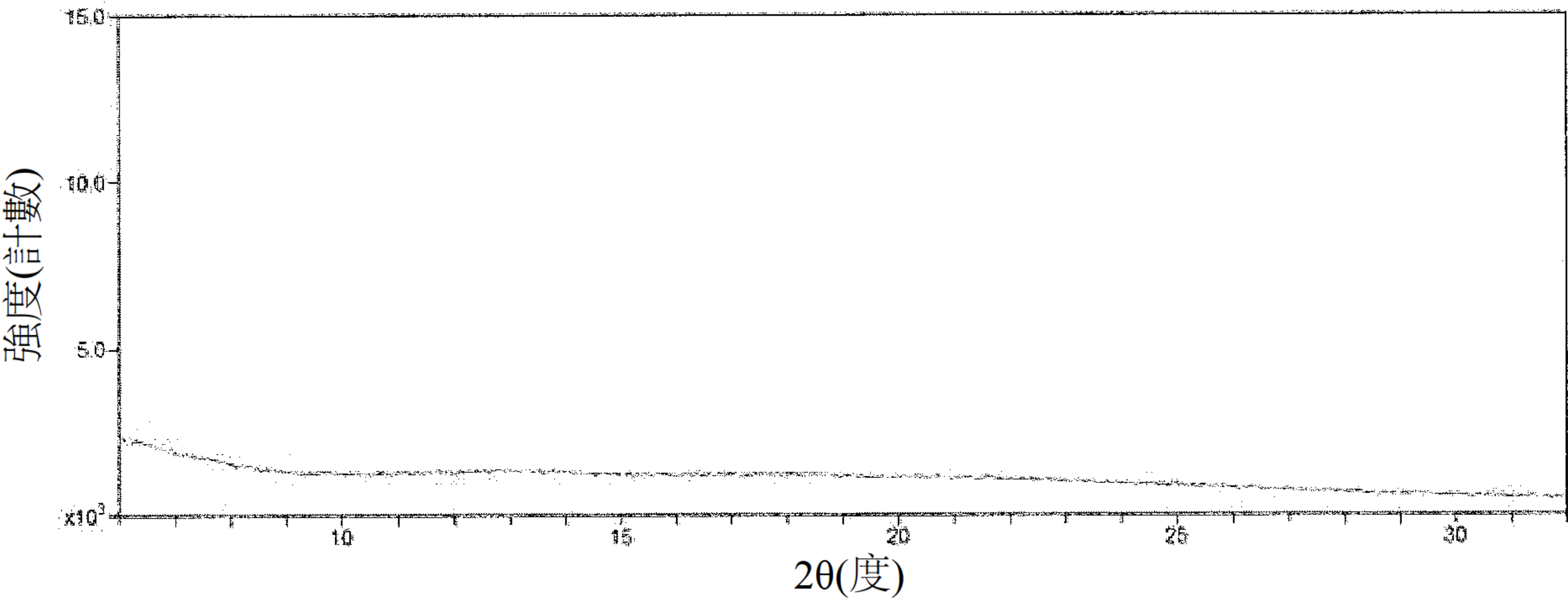
【請求項19】

如請求項16之醫藥組合物，其中該組合物係呈懸浮液形式。

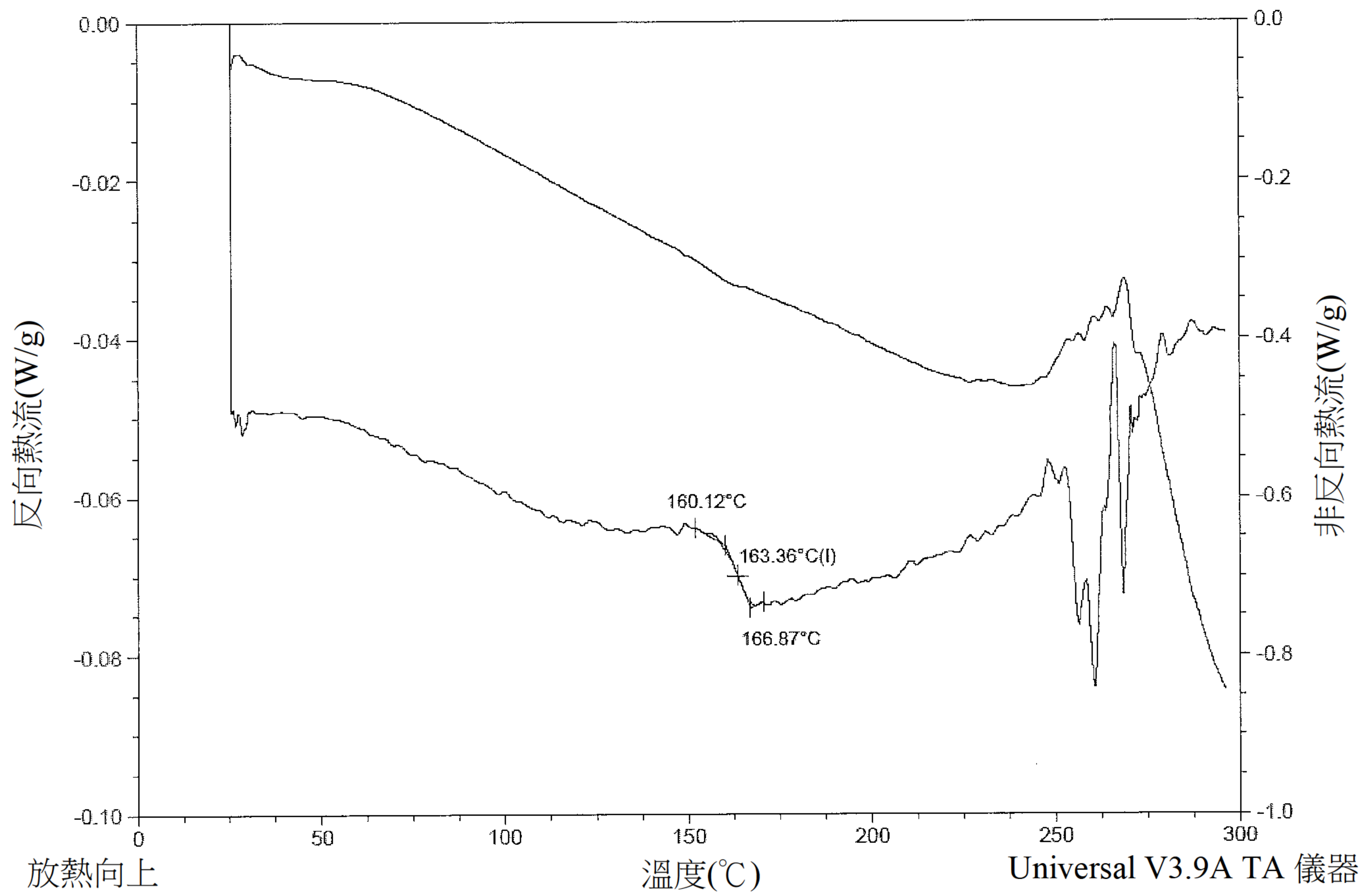
【請求項20】

如請求項17或18之醫藥組合物，其中該錠劑及膠囊儲存穩定至少約3個月。

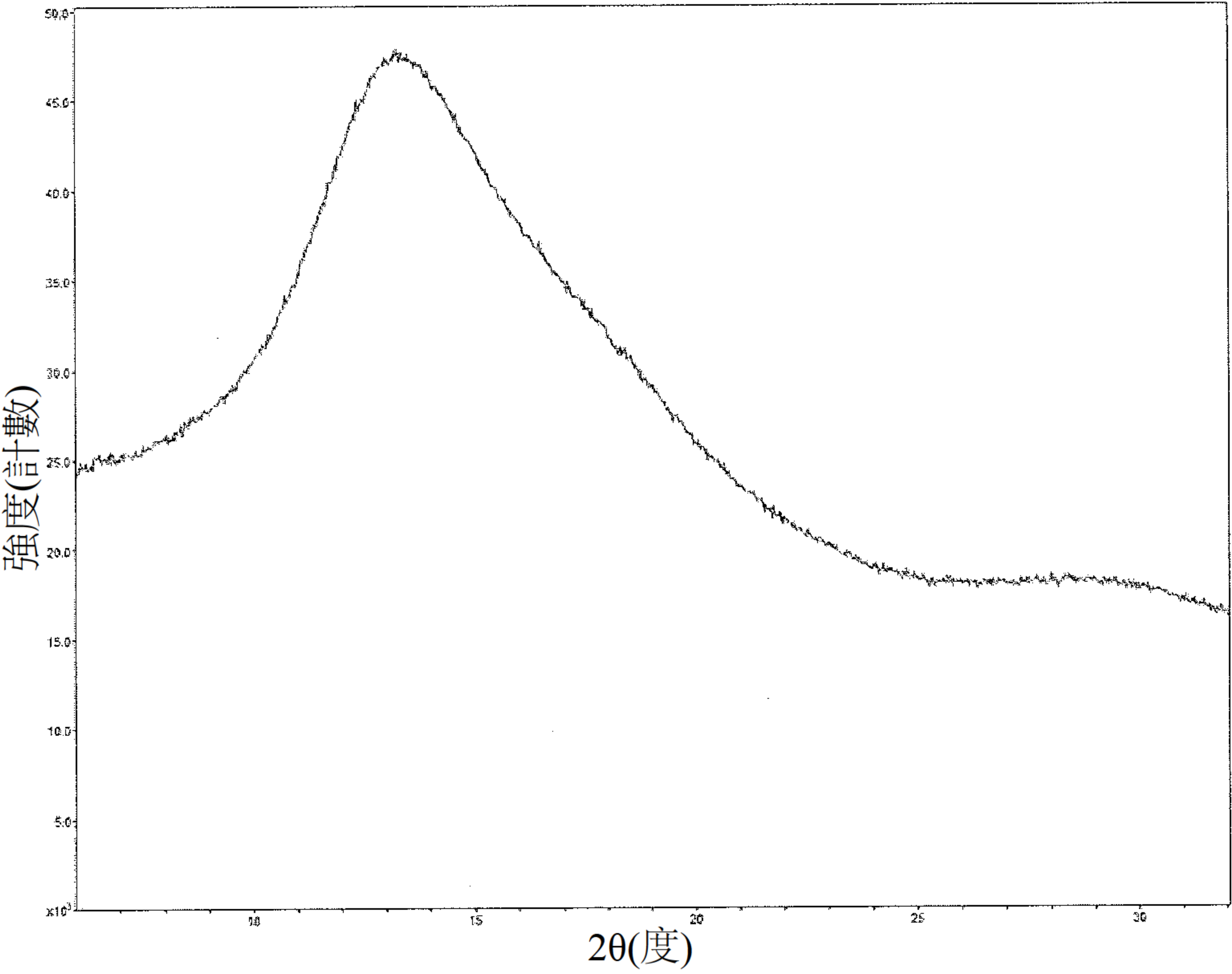
【發明圖式】



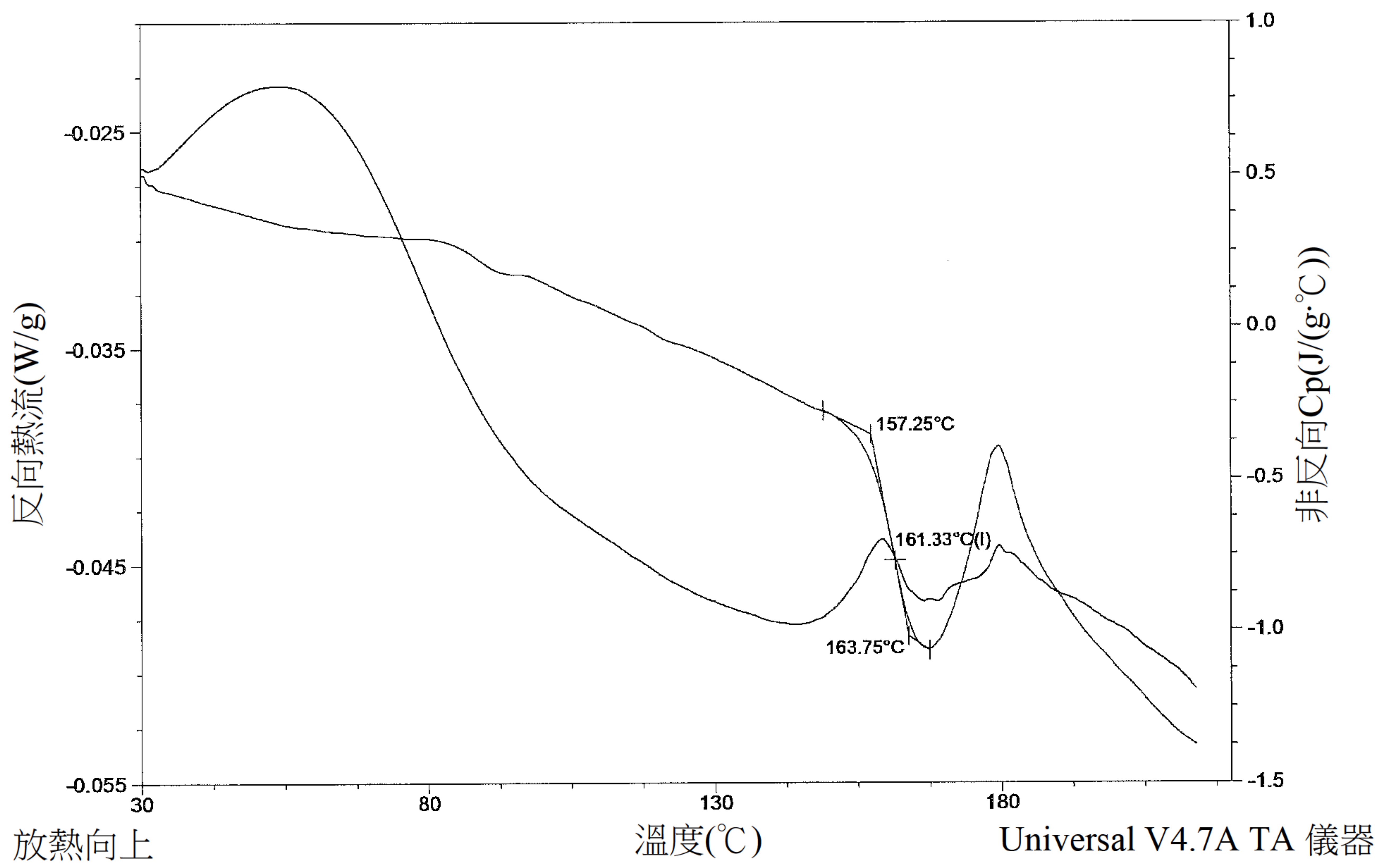
【圖1】



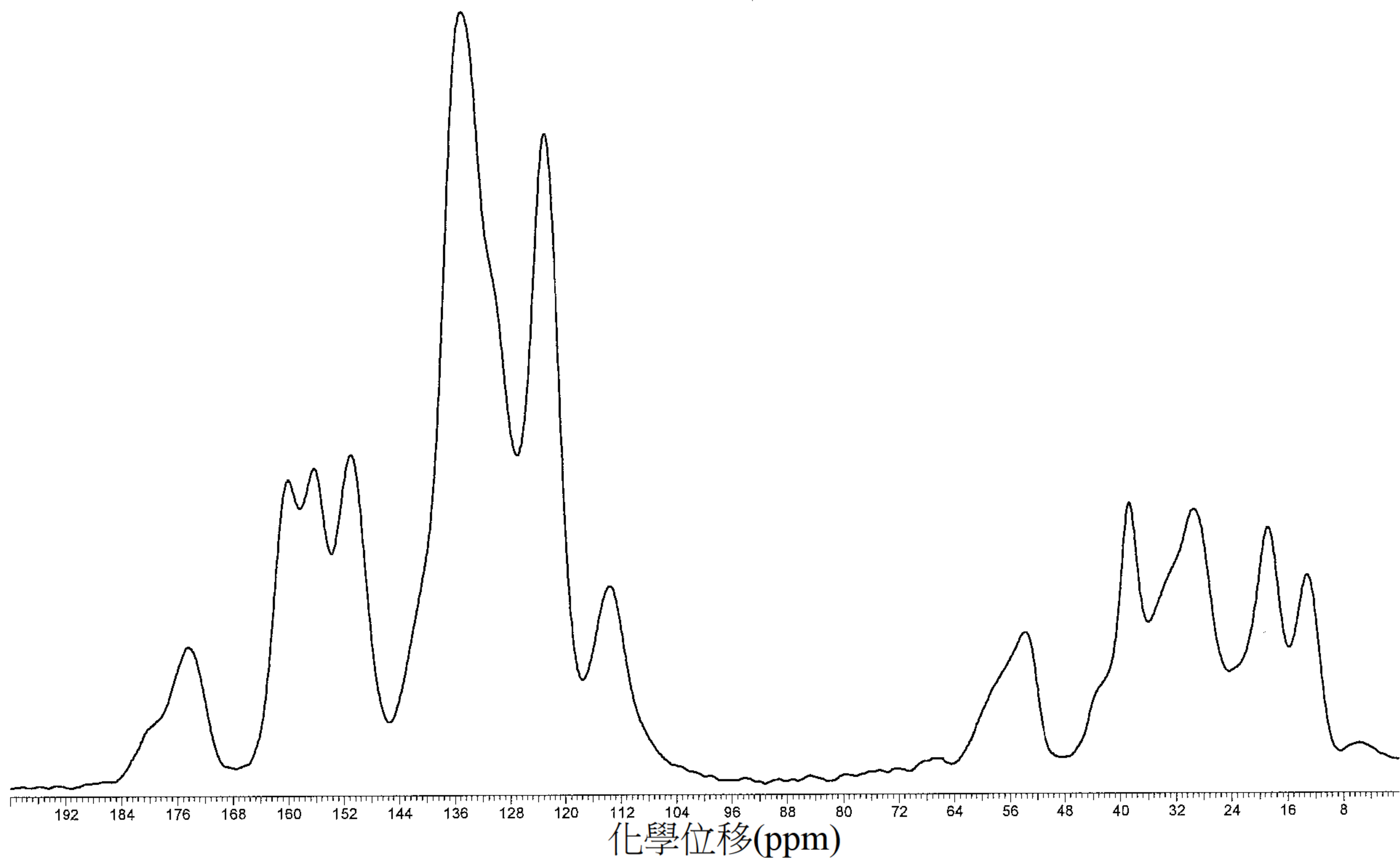
【圖2】



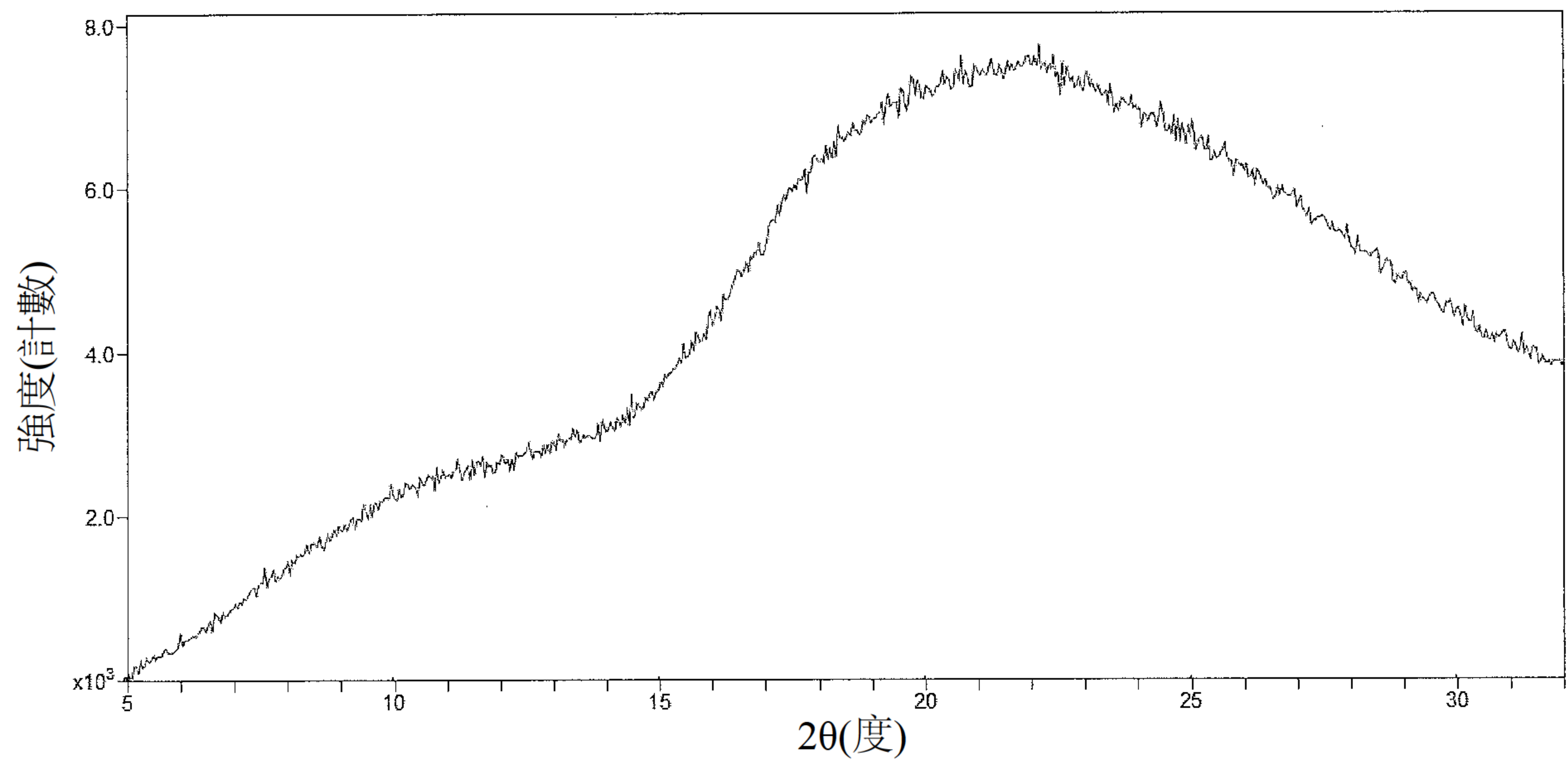
【圖3】



【圖4】



【圖5】



【圖6】