



(21) 申請案號：113121509

(22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 11 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/496 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/04 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2023/06/12 美國

63/472,523

(71) 申請人：美商亞文納營運公司 (美國) ARVINAS OPERATIONS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：哈斯克三世 洛伊 HASKELL, III, ROYAL J. (US)；里歐 約瑟夫 REO, JOSEPH P.

(US)

(74) 代理人：林志剛

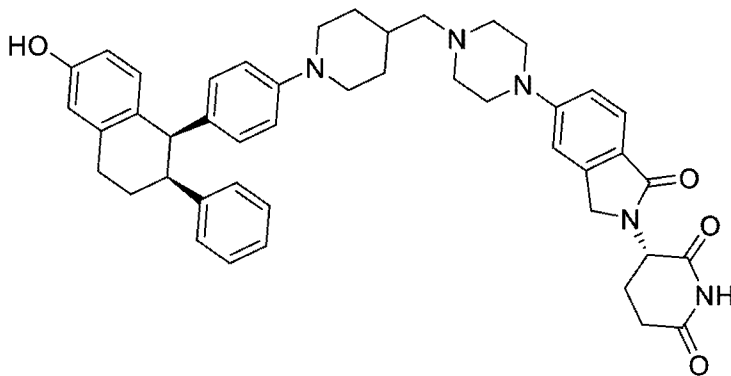
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：3 共 96 頁

(54) 名稱

雌激素受體降解劑之固體口服劑型

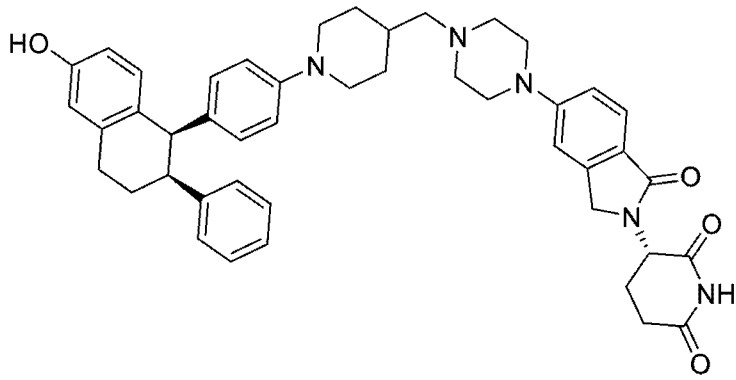
(57) 摘要

本文揭示固體口服劑型，其包含化合物 A：



或其醫藥學上可接受之鹽。

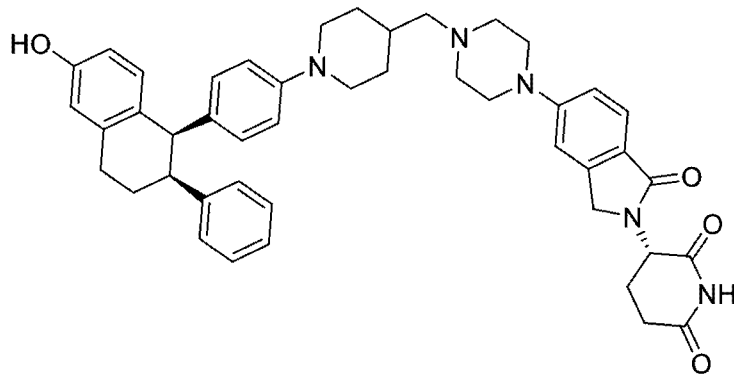
Disclosed herein are solid oral dosage forms comprising Compound A:



,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

特徵化學式：

化合物 A



【發明摘要】

【中文發明名稱】

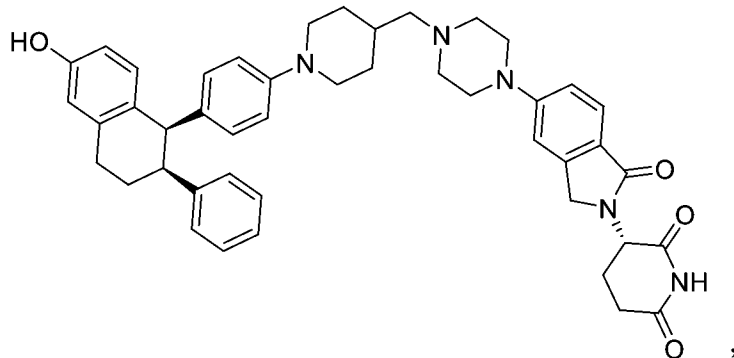
雌激素受體降解劑之固體口服劑型

【英文發明名稱】

SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF ESTROGEN RECEPTOR
DEGRADERS

【中文】

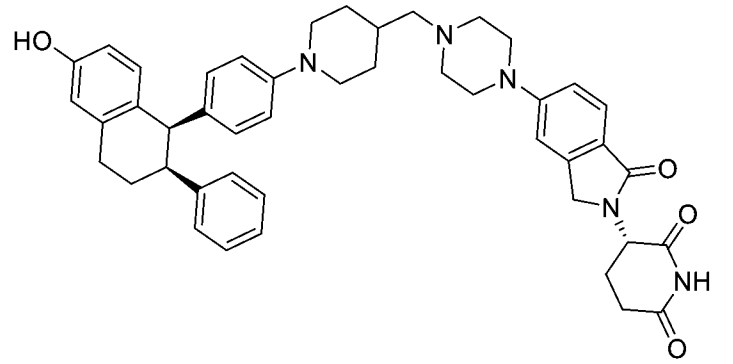
本文揭示固體口服劑型，其包含化合物 A：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

Disclosed herein are solid oral dosage forms comprising Compound A:

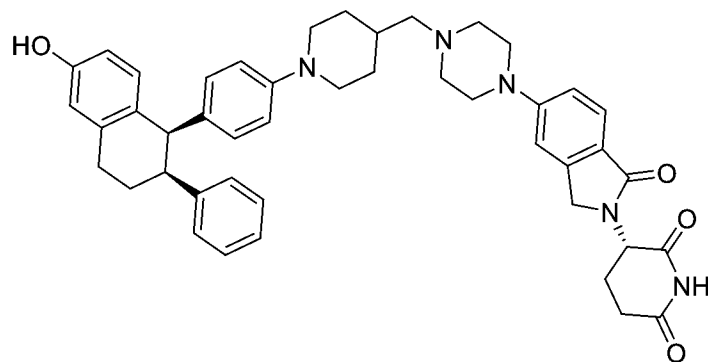


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】化合物 A



【發明說明書】

【中文發明名稱】

雌激素受體降解劑之固體口服劑型

【英文發明名稱】

SOLID ORAL DOSAGE FORMS OF ESTROGEN RECEPTOR
DEGRADERS

【技術領域】

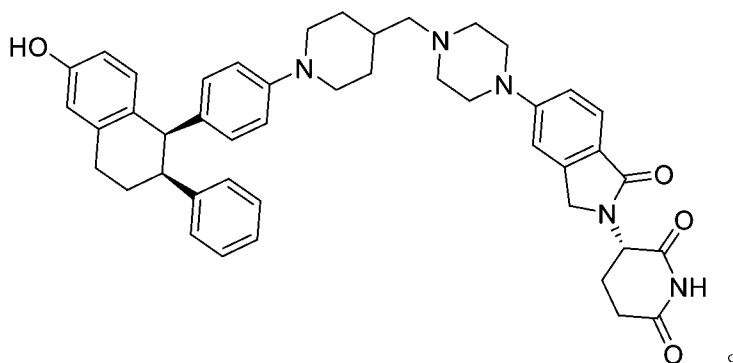
相關申請案

【0001】本申請案主張2023年6月12日申請之美國臨時申請案第63/472,523號之優先權及權益，其內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【先前技術】

【0002】某些雙官能化合物靶向經由泛素-蛋白酶體系統降解之特定細胞蛋白。靶向雌激素受體(ER)以進行泛素化及後續降解之此等蛋白水解靶向嵌合化合物(亦即，「PROTAC®蛋白質降解劑」)之實例揭示於國際公開案第WO 2018/102725號中，該公開案以全文引用之方式併入本文中。此等雙官能分子展現一系列符合ER降解之藥理學活性，包括但不限於治療或改善疾病病狀，諸如癌症(例如，乳癌、子宮癌、卵巢癌、前列腺癌、子宮內膜癌)或子宮內膜異位。

【0003】特別值得關注之雙官能分子為(*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-羥基-2-苯基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3*S*)-3-[1,3-二氫-1-側氧基-5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-四氫-6-羥基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]-2*H*-異吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中稱為「化合物A」或「Cpd A」))，其具有分子式C₄₅H₄₉N₅O₄及以下結構：



化合物A作為靶向ER以潛在治療乳癌之PROTAC®蛋白質降解劑處於開發中，且已證明為經由泛素-蛋白酶體路徑進行靶向蛋白質泛素化及降解之有用調節劑。

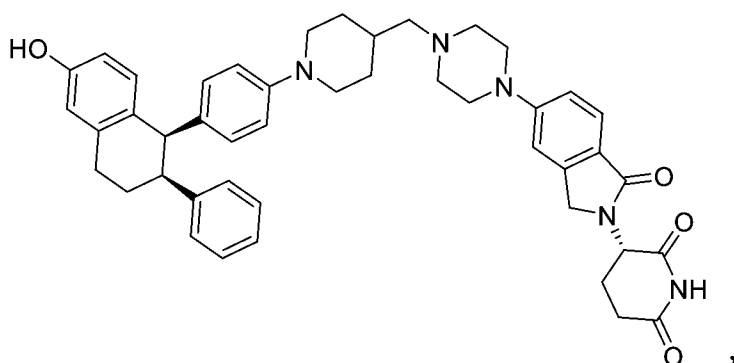
【0004】需要研發化合物A之劑型，包括適合於經口投與之彼等劑型。此等劑型可具有某些優勢(例如口服生物可用性增加)且可用於將化合物A安全、有效及/或方便地向患者投與，以例如治療癌症(例如乳癌)。

【發明內容】

【0005】提供本發明內容以按簡化形式引入一系列概念，該等概念在下文的實施方式中將進一步描述。此發明

內容並不意欲鑑別所主張之標的物之關鍵特徵或基本特徵，亦不意欲在判定所主張之標的物之範疇中單獨用作輔助。

【0006】本文部分地揭示固體口服劑型(例如錠劑)，其包含化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽。特定言之，本文揭示固體口服劑型，其包含：化合物A或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑。在實施例中，固體口服劑型中化合物A之量為約5 mg至約500 mg。在實施例中，固體口服劑型為錠劑、藥囊或膠囊。

【0007】在實施例中，固體口服劑型進一步包含一或多種選自填充劑、崩解劑、滑動劑及潤滑劑之賦形劑。例示性填充劑包括但不限於微晶纖維素、矽化微晶纖維素、單水合乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚三葡萄糖、快速溶解碳水化合物及其組合。例示性崩解劑包括但不限於羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、聚葡萄糖胺糖、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈣、甲基纖維素、微晶纖維素、粉末纖維

素、經低級烷基取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、經低級取代之羥丙基纖維素、波拉克林鉀 (polacrillin potassium)、澱粉、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、波拉克林鉀、普維酮及其組合。例示性滑動劑包括但不限於二氧化矽、膠態二氧化矽、矽酸鈣、矽酸鎂、三矽酸鎂、滑石、澱粉及其組合。例示性潤滑劑包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、六方氮化硼、氫化植物油、輕質礦物油、礦物油、聚乙二醇、泊洛沙姆 (poloxamer)、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石、硬脂酸鋅及其組合。

【0008】在實施例中，固體口服劑型為錠劑。在實施例中，錠劑經膜衣包覆。

【0009】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約 15% w/w 至約 50% w/w 之化合物 A；

約 10% w/w 至約 40% w/w 之羥丙基甲基纖維素；

約 0.5% w/w 至約 5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 10% w/w 至約 40% w/w 之微晶纖維素；

約 5% w/w 至約 15% w/w 之單水合乳糖；

約 5% w/w 至約 15% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 0% w/w 至約 5% w/w 之二氧化矽；及

約 0% w/w 至約 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0010】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

- 15%至50% w/w之化合物A；
- 10%至40% w/w之羥丙基甲基纖維素；
- 0.5%至5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
- 10%至40% w/w之微晶纖維素；
- 5%至15% w/w之單水合乳糖；
- 5%至15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；
- 0%至5% w/w之二氧化矽；及
- 0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0011】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

- 約42% w/w之化合物A；
- 約15% w/w之羥丙基甲基纖維素；
- 約3% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
- 約17% w/w之微晶纖維素；
- 約8.8% w/w之單水合乳糖；
- 約12% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；
- 約1% w/w之二氧化矽；及
- 約1.5% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0012】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

- 約20% w/w之化合物A；
- 約28% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約 2.5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 27% w/w 之微晶纖維素；

約 9% w/w 之單水合乳糖；

約 12% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 1% w/w 之二氧化矽；及

約 1.5% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0013】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約 15% 至約 50% w/w 之化合物 A；

約 10% 至約 40% w/w 之羥丙基甲基纖維素；

約 0.5% 至約 5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 5% 至約 10% w/w 之微晶纖維素；

約 5% 至約 10% w/w 之單水合乳糖；

約 1% 至約 10% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 0% 至約 5% w/w 之二氧化矽；及

約 0% 至約 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約 5 至約 25% w/w 之微晶纖維素；

約 0% 至約 10% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約 0% 至約 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0014】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含

顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約42% w/w之化合物A；

約14% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約3% w/w d- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約9% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

且其中該顆粒外部分包含：

約8% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0015】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約20% w/w之化合物A；

約28% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約2.5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約8% w/w之微晶纖維素；

約9% w/w之單水合乳糖；

約6% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w之二氧化矽；及

約0.75% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約18% w/w之微晶纖維素；

約6% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0016】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約5 mg、約10 mg、約15 mg、約10 mg、約25 mg、約30 mg、約50 mg、約75 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg或約300 mg之化合物A。在實施例中，固體口服劑型包含約200 mg之化合物A。在實施例中，固體口服劑型包含約100 mg之化合物A。在實施例中，固體口服劑型包含約250 mg之化合物A。在實施例中，固體口服劑型包含約50 mg之化合物A。

【0017】 本文亦揭示混合物，其包含：化合物A或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑。

【0018】 本文進一步揭示噴霧乾燥分散體，其包含：化合物A或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑。

【0019】 亦提供製造本文中所揭示之噴霧乾燥分散體的方法。此等方法包含：

將化合物A、該聚合物及該界面活性劑溶解於溶劑中，以獲得包含化合物A之溶液；

將包含化合物 A 之該溶液引入噴霧乾燥器中；

自該噴霧乾燥器噴出包含化合物 A 之該溶液，以形成化合物 A 之分散體；及

視情況，自化合物 A 之該分散體移除殘餘溶劑。

【0020】 在該方法之實施例中，溶劑為二氯甲烷與甲醇之混合物。在實施例中，溶劑為約 90:10 (w/w) 至約 70:30 (w/w) 二氯甲烷:甲醇之混合物。在實施例中，溶劑為約 80:20 (w/w) 二氯甲烷:甲醇之混合物。在實施例中，溶劑為約 85:15 (w/w) 二氯甲烷:甲醇之混合物。

【0021】 在該方法之實施例中，移除殘餘溶劑包含乾燥(例如攪動式錐形乾燥)。

【圖式簡單說明】

【0022】

[圖 1] 展示實例 2 中所描述之在禁食雌性犬中經口投與化合物 A 之水性懸浮液的藥物動力學 (PK) 研究的結果。對於配方 B 至配方 F，指示相對於配方 A 生物可用性提高。

[圖 2A] 至 [圖 2D] 展示實例 3 中所描述之在禁食雌性犬中經口投與化合物 A 錠劑之 PK 研究的結果。

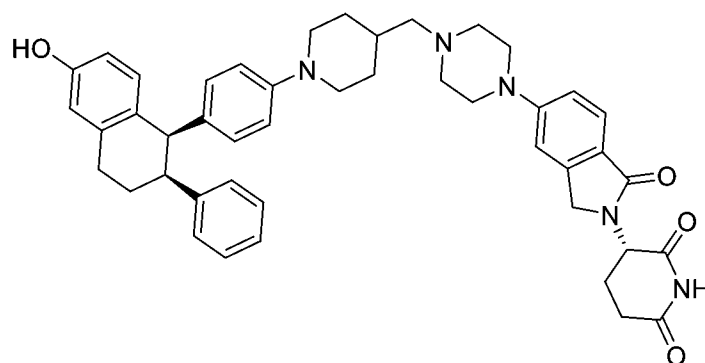
[圖 3A] 至 [圖 3D] 展示實例 3 中所描述之在進食雌性犬中經口投與化合物 A 錠劑之 PK 研究的結果。

【實施方式】

【0023】 藉由參考以下對本發明之實施例及其中所包

括之實例之詳細描述可更容易理解本發明。亦應理解，本文所用之術語僅出於描述特定實施例之目的且並不意欲為限制性的。

【0024】 (*S*)-3-(5-(4-((1-(4-((1*R*,2*S*)-6-羥基-2-苯基-1,2,3,4-四氫萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)-1-側氧基異吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮或(3*S*)-3-[1,3-二氫-1-側氧基-5-[4-[[1-[4-[(1*R*,2*S*)-1,2,3,4-四氫-6-羥基-2-苯基-1-萘基苯基]-4-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]-2*H*-異吲哚-2-基]-2,6-哌啶二酮(在本文中稱為「化合物A」或「Cpd A」)):



作為靶向ER以潛在治療乳癌之PROTAC[®]蛋白質降解劑處於開發中，且已證明為經由泛素-蛋白酶體路徑進行靶向蛋白質泛素化及降解之有用調節劑。

【0025】 化合物A及其醫藥學上可接受之鹽揭示於國際公開案第WO 2018/102725號及美國專利第10,647,698號、第10,899,742號及第11,104,666號；國際公開案第WO 2021/041348號；美國序列號17/472,847；美國序列號17/548,842；及美國序列號17/873,748中。前述參考文獻中之各者的內容均以全文引用的方式併入本文中。

定義

【0026】除非本文中另外定義，否則與本發明結合使用之科學及技術術語具有一般熟習此項技術者通常理解之含義。

【0027】本文所描述之發明可適當地在不存在本文中未特定揭示之任何要素的情況下實踐。

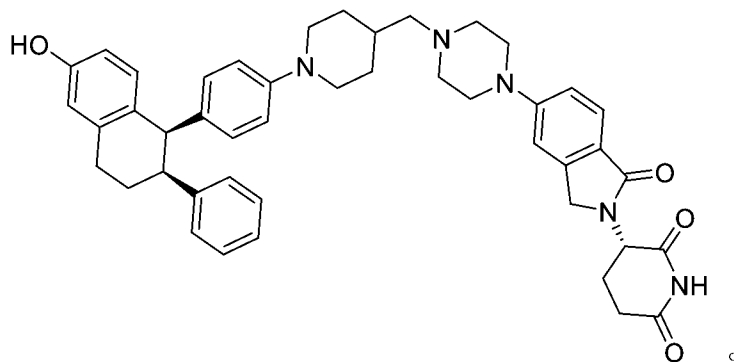
【0028】除非另外指示，否則依本文所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該(the)」包括複數個指示物。舉例而言，「一」賦形劑包括一或多種賦形劑。

【0029】依本文所使用，術語「約」當用於修飾數值定義之參數(例如，化合物A之劑量)時，意謂該參數可在低於或高於該參數之設定數值多達10%的情況下變化。舉例而言，約5 mg之劑量意謂 $5\text{ mg} \pm 10\%$ ，亦即，其可在4.5 mg至5.5 mg範圍內變化。

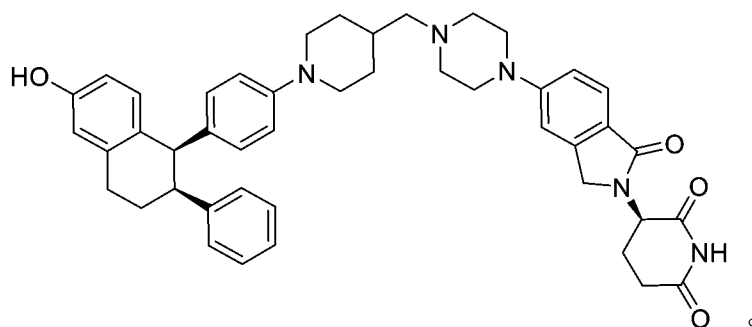
【0030】依本文所用，術語包括但不限於「藥劑」、「組合物」、「化合物」、「藥物」及「治療劑」可互換使用，以指包括於本揭露之方法及用途中的化合物。

【0031】術語「非晶形」形式係指分子無序排列且不具有可分辨的晶格之固體。

【0032】化合物A具有以下結構：



【0033】化合物A為生物藥劑學分類系統(Biopharmaceutics Classification System)IV類化合物(低溶解性/低滲透性)。化合物A可與其差向異構體化合物B相互轉化：



【0034】不希望受理論束縛，臨床前資料指示，相較於化合物A，化合物B之暴露量受到限制(<26%)。有證據表明，化合物B並不降解ER；然而，相較於化合物A，化合物B對ER依賴性轉錄展示出類似拮抗作用。

【0035】其他實施例係關於本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之鹽包括其酸加成鹽及鹼加成鹽。

【0036】其他實施例亦關於本文所描述之化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽。適合的酸加成鹽係由形成無毒鹽之酸形成。適合酸加成鹽(亦即，含有藥理學上可接受之陰離子的鹽)之非限制性實例包括但不限於乙酸鹽、酸

式檸檬酸鹽、己二酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、碳酸氫鹽/碳酸鹽、硫酸氫鹽/硫酸鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環己胺基磺酸鹽(cyclamate)、乙二磺酸鹽、乙磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、六氟磷酸鹽、海苯酸鹽(hibenzate)、鹽酸鹽/氯化物、氫溴酸鹽/溴化物、氫碘酸鹽/碘化物、羥乙磺酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、甲基硫酸鹽、萘二甲酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、乳清酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、磷酸鹽/磷酸氫鹽/磷酸二氫鹽、焦麩胺酸鹽、葡糖二酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、丹寧酸鹽(tannate)、酒石酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、三氟乙酸鹽及羥萘甲酸鹽(xinofate)。

【0037】額外實施例係關於本文所描述之化合物的鹼加成鹽。適合鹼加成鹽係由形成無毒鹽之鹼形成。適合鹼鹽之非限制性實例包括鋁、精胺酸、苯乍生(benzathine)、鈣、膽鹼、二乙胺、二乙醇胺、甘胺酸、離胺酸、鎂、葡甲胺、乙醇胺、鉀、鈉、緩血酸胺及鋅鹽。

【0038】本質上呈鹼性的本文所描述之化合物可與各種無機酸及有機酸形成多種鹽。可用於製備本文所描述之此類鹼性化合物的醫藥學上可接受之酸加成鹽的酸係形成無毒酸加成鹽之酸，該等無毒酸加成鹽為例如含有藥理學

上可接受之陰離子的鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽[亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]鹽。除以上所提及之酸之外，包括鹼性部分(諸如胺基)的本文所描述之化合物亦可與各種胺基酸形成醫藥學上可接受之鹽。

【0039】可作為試劑用於製備本文所描述之化合物的本質上呈酸性之化合物的醫藥學上可接受之鹼鹽的化學鹼係與該等化合物形成無毒鹼鹽的化學鹼。此類無毒鹼鹽包括但不限於衍生自此類藥理學上可接受之陽離子，諸如鹼金屬陽離子(例如鉀及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂)的鹼鹽、銨或水溶性胺加成鹽，諸如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)，及低碳烷醇銨，以及醫藥學上可接受之有機胺的其他鹼鹽。

【0040】亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽及半鈣鹽。

【0041】關於適合的鹽之綜述，參見 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002)。用於製備本文所描

述之化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法係熟習此項技術者已知的。

【0042】 依本文所用，術語「個體」及「患者」可互換使用，以指任何動物，包括哺乳動物。根據本揭露之哺乳動物包括犬、貓、牛、山羊、馬、綿羊、豬、嚙齒動物、兔類動物、靈長類動物、人類及類似動物，且涵蓋未出生之哺乳動物。在實施例中，人類為適合的個體。人類個體可為任何性別且處於任何發育階段。

【0043】 當將化合物調配成錠劑或其他固體口服劑型時，期望開發一種調配物，其在高於通常遇到之溫度及相對濕度水平的溫度及相對濕度水平下穩定地儲存。亦可尋求調配物之其他所需特性，諸如快速溶解以使得錠劑快速地溶解且藥物可供吸收。因此，良好儲存穩定性及快速溶解尤其為作為本發明所需特徵所尋求的特點。

【0044】 活性醫藥成分 (API) 係指含於任何藥物中之活性成分。為直接影響病痛或靶向疾病且意欲用於製造中之物質的任何活性成分被稱為 API。此等物質由於在診斷、治癒、治療、預防或影響身體結構方面提供藥理學活性或直接作用被認為係至關重要的。

【0045】 依本文所用，「口服劑型」係指醫藥藥物產品，其含有指定量(劑量)之本揭露化合物或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物作為 API，以及非活性組分(賦形劑)，調配成適合於經口投與之特定組態，諸如口服錠劑、液體或膠囊。在一些實施例中，口服劑型包含錠劑。

在一些實施例中，口服劑型包含可刻痕之錠劑。在一些實施例中，口服劑型包含舌下錠劑。

【0046】依本文所用，「經口投與」係指經腸、經頰、唇下或舌下藥品，其呈錠劑、膠囊、糖漿、散劑、顆粒劑、片劑、溶液、酞劑、酞劑、乳液、水凝膠、茶、膜、崩解錠劑、漱口劑及其他形式。

【0047】藥物溶解表示影響全身吸收速率之關鍵因素。已開發出多種活體外方法來評估醫藥調配物之溶解特性，且溶解測試有時用作直接評估藥物生物可用性之替代方法。參見例如 Emmanuel 等人，*Pharmaceutics* (2010), 2:351-63及其中所引用之參考文獻。溶解測試量測在受控測試條件下在限定時段內自藥物產品(例如錠劑)釋放且溶解於溶解介質中之API的百分比。為了維持漏槽條件(sink condition)，藥物於溶解介質中之飽和溶解度應為藥物濃度之至少三倍。對於低溶解度化合物，溶解有時可在非漏槽條件下測定。溶解受API之特性(例如粒度、晶體形式、容積密度)、藥物產品組成(例如藥物負載、賦形劑)、製造方法(例如壓縮力)及儲存條件下之穩定性(例如溫度、濕度)影響。

【0048】用於評估固體劑型在加速老化條件下之化學儲存穩定性的方法已描述於文獻中。參見例如 S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De Antonis, 「The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies」

J. Pharm. Innov. 7:205-213 (2012); Waterman K C, Carella A J, Gumkowski M J 等人，Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24(4):780-90；及 S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens, 「Opportunities for Lean Stability Strategies」 J. Pharm. Innov. 9:259-71 (2014)。

【0049】本發明之「固體口服劑型」為對於向個體經口投與而言安全的醫藥學上可接受之固體口服劑型，其中劑型中之所有賦形劑在醫藥學上可接受用於口服調配物中，換言之對於攝入安全。在實施例中，固體口服劑型為錠劑。

【0050】固體口服劑型包括但不限於立即釋放錠劑及膠囊、控制釋放(CR)錠劑及膠囊、快速溶解劑型、咀嚼劑型、藥囊等。較佳地，本發明之劑型呈錠劑形式，包括單層或雙層錠劑。

【0051】依本文所用，術語「單位用量(unit dose)」或「單位劑量(unit dosage)」係指含有經計算產生所需治療作用的預定數量之活性成分的物理離散單元。單位用量或單位劑量可呈錠劑、膠囊、藥囊等形式，在本文中被稱作「單位劑型」。

【0052】依本文所用，術語「禁食」如下定義：在隔夜禁食(其中發生0熱量攝入)至少10小時之後定義之給藥狀態。用10 mL水沖洗給藥管飼管。給藥後2小時提供食

物。可視需要允許飲水。

【0053】 依本文所用，術語「進食」如下定義：在隔夜禁食(其中發生0熱量攝入)至少10小時之後定義之給藥狀態。給藥之前0.5至1小時提供食物。用10 mL水沖洗管飼管。可視需要允許飲水。

【0054】 術語「乾式造粒」意謂將散裝活性產物與至少一種賦形劑摻合之方法。隨後壓縮或壓實摻合物以形成經壓縮材料或「壓塊」。此材料可藉由壓碎、碾磨或切割成乾燥顆粒狀粒子而分裂以形成顆粒。視情況，可進一步加工粒子。壓碎、碾磨或切割過程涉及減小經壓縮材料之尺寸的操作，其諸如藉由研磨或藉由熟習此項技術者已知之其他操作實現。

【0055】 依本文所用，表述「% w/w」意謂組分相對於組合物之總重量的重量百分比。應理解，當描述其中針對多個組分提供範圍之組合物時，所有所述組分之總量不超過100%。在所提供之範圍內調整量以達成此條件在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0056】 除非另外說明，否則依本文所用，術語「固體分散體」係指包含至少兩種成分之固態，其中一種成分實質上均勻遍及其他一或多種成分地均質分散。其包括固體或玻璃態溶液，亦即成分之分散體呈使得組成在本質上化學及物理均質之形式。在實施例中，第一成分為API，且第二成分為包含聚合物之基質，其中API顯著均勻地分散於基質(聚合物)內。API可以非晶形狀態或精細結晶分

散形式存在。此外，API可以非晶及結晶形式之混合物形式獲得。固體分散體可包含超過兩種成分。舉例而言，兩種或更多種API可分散於基質中，及/或基質可包含兩種或更多種聚合物。非限制性地，固體分散體可以物理方式分類為共熔混合物、固溶體、玻璃溶液或懸浮液、於玻璃態或結晶載劑中之非晶形沉澱物、不同系統之複合物、複合形式或組合。固體分散體可使用熟習此項技術者已知之各種技術製備，諸如藉由將API及聚合物共同溶解於溶劑中，隨後噴霧乾燥、噴霧凝結、蒸發、固化或微波、摻合及直接壓縮、在升高但非熔融溫度之溫度下機械混雜、濕式造粒、擠出球形化、熔融融合、熱熔擠出及其類似技術。

化合物A之混合物

【0057】化合物A可根據全文併入本文中之美國專利第10,647,698號中所揭示之方法製備。

【0058】本文揭示包含化合物A、聚合物及界面活性劑之混合物。在實施例中，混合物為分散體。在實施例中，混合物為噴霧乾燥分散體。

【0059】在實施例中，該聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC，亦稱為羥丙甲纖維素)、羥丙基甲基纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮共聚物、甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇或聚乙二醇衍生物。HPMC可進一步由指示聚合物之黏度及取代化學之字母(例如E、K)及數字(例如3、5、15)描

述。

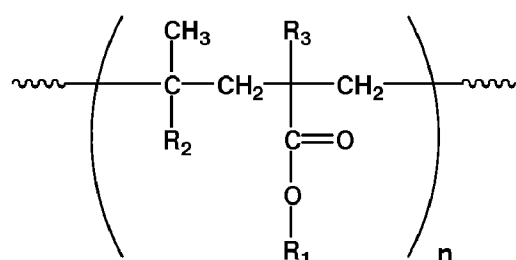
【0060】 羥丙基甲基纖維素衍生物包括例如 HPMC 之有機酸酯。羥丙基甲基纖維素衍生物可選自由以下組成之群：例如乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCAS)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCP)、丁二酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCS)、苯偏三酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCT)、乙酸鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCAP) 及乙酸順丁烯二酸羥丙基甲基纖維素 (HPMCAM)。

【0061】 「聚乙炔吡咯啉酮共聚物」、「乙炔吡咯啉酮之共聚物」或「PVP 共聚物」係指包含乙炔吡咯啉酮及一或多種其他單體，諸如丙烯酸單體、苯乙烯、乙酸乙炔酯及類似者之共聚物。聚乙炔吡咯啉酮乙酸乙炔酯共聚物及共聚普維酮(乙炔吡咯啉酮與其他乙炔基衍生物之共聚物)為例示性聚乙炔吡咯啉酮共聚物且可購自許多來源。在實施例中，聚乙炔吡咯啉酮共聚物具有約 1,000 道爾頓至約 1,000,000 道爾頓；或約 1,000 道爾頓至約 500,000 道爾頓；或約 1,000 道爾頓至約 200,000 道爾頓之平均分子量。在實施例中，聚乙炔吡咯啉酮共聚物具有約 1,000 道爾頓至約 150,000 道爾頓之平均分子量。在實施例中，聚乙炔吡咯啉酮共聚物具有約 10,000 道爾頓至約 150,000 道爾頓之平均分子量。在實施例中，聚乙炔吡咯啉酮共聚物具有約 50,000 道爾頓至約 150,000 道爾頓之平均分子量。在實施例中，PVP 共聚物為聚乙炔吡咯啉酮乙酸乙炔酯共聚物。

【0062】 「聚乙炔吡咯啉酮乙酸乙炔酯共聚物」、

「聚乙炔吡咯啉酮之共聚物」、「乙酸乙炔酯」及「PVPVA」係指乙炔吡咯啉酮與乙酸乙炔酯之具有不同wt.%比率之乙炔吡咯啉酮與乙酸乙炔酯的一類共聚物，wt.%比率諸如約30:70至約70:30，包括約30:70、約35:65、約50:50、約60:40及約70:30。乙炔吡咯啉酮相對於乙酸乙炔酯之wt.%比率可產生共聚物之不同特性，包括玻璃轉移溫度。聚乙炔吡咯啉酮乙酸乙炔酯共聚物為例示性的醫藥學上可接受之聚合物及熱塑性聚合物。聚乙炔吡咯啉酮乙酸乙炔酯共聚物可購自許多來源。

【0063】術語「甲基丙烯酸共聚物」係指藉由下式描述之類別的聚合化合物：



其中R₁為烷基，R₂為羧酸，且R₃為H。在實施例中，甲基丙烯酸共聚物為Eudragit®甲基丙烯酸共聚物。

【0064】術語「Eudragit®甲基丙烯酸共聚物」以其習知意義使用，用以指衍生自丙烯酸及甲基丙烯酸之酯之共聚物。在實施例中，Eudragit®聚合物可為甲基丙烯酸共聚物(例如官能基為羧酸)。在實施例中，Eudragit®聚合物為甲基丙烯酸Eudragit®聚合物，諸如Eudragit® L100或Eudragit® L100-55。Eudragit®聚合物為可商購的。

【0065】在實施例中，界面活性劑係選自聚乙二醇、

聚乙二醇酯、甘油酯及其混合物。在實施例中，界面活性劑為聚乙二醇之維生素E酯。在實施例中，界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯(亦即維生素E TPGS)。在實施例中，界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯。

【0066】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含化合物A、羥丙基甲基纖維素及D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0067】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約20% (w/w)至約60% (w/w)化合物A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約30% (w/w)至約50% (w/w)化合物A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約35% (w/w)至約45% (w/w)化合物A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含20% (w/w)至60% (w/w)化合物A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含30% (w/w)至50% (w/w)化合物A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含35% (w/w)至45% (w/w)化合物A。

【0068】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約20% (w/w)、約25% (w/w)、約30% (w/w)、約35% (w/w)、約36% (w/w)、約37% (w/w)、約38% (w/w)、約39% (w/w)、約40% (w/w)、約41% (w/w)、約42% (w/w)、約43% (w/w)、約44% (w/w)、約

45% (w/w)、約 50% (w/w)、約 55% (w/w) 或約 60% (w/w) 化合物 A。

【0069】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 50% (w/w) 至約 90% (w/w) 化合物 A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 60% (w/w) 至約 80% (w/w) 化合物 A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 65% (w/w) 至約 75% (w/w) 化合物 A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含 50% (w/w) 及 90% (w/w) 化合物 A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含 60% (w/w) 及 80% (w/w) 化合物 A。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含 65% (w/w) 及 75% (w/w) 化合物 A。

【0070】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 50% (w/w)、約 55% (w/w)、約 60% (w/w)、約 65% (w/w)、約 66% (w/w)、約 67% (w/w)、約 68% (w/w)、約 69% (w/w)、約 70% (w/w)、約 71% (w/w)、約 72% (w/w)、約 73% (w/w)、約 74% (w/w)、約 75% (w/w)、約 80% (w/w)、約 85% (w/w) 或約 90% (w/w) 化合物 A。

【0071】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 35% (w/w) 至約 75% (w/w) 之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約 45% (w/w) 至約 65% (w/w) 之聚合物。在實施例中，

混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約40% (w/w)至約50% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含35% (w/w)至75% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含45% (w/w)至65% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含40% (w/w)至50% (w/w)之聚合物。

【0072】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約35% (w/w)、約40% (w/w)、約45% (w/w)、約50% (w/w)、約51% (w/w)、約52% (w/w)、約53% (w/w)、約54% (w/w)、約55% (w/w)、約56% (w/w)、約57% (w/w)、約58% (w/w)、約59% (w/w)、約60% (w/w)、約65% (w/w)、約70% (w/w)或約75% (w/w)之聚合物。

【0073】 在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約10% (w/w)至約40% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約15% (w/w)至約35% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約20% (w/w)至約30% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含10% (w/w)至40% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含15% (w/w)至35% (w/w)之聚合物。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含

20% (w/w)至30% (w/w)之聚合物。

【0074】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約10% (w/w)、約15% (w/w)、約20% (w/w)、約21% (w/w)、約22% (w/w)、約23% (w/w)、約24% (w/w)、約25% (w/w)、約26% (w/w)、約27% (w/w)、約28% (w/w)、約29% (w/w)、約30% (w/w)、約35% (w/w)或約40% (w/w)之聚合物。

【0075】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約35% (w/w)至約75% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約45% (w/w)至約65% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約40% (w/w)至約50% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含35% (w/w)至75% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含45% (w/w)至65% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含40% (w/w)至50% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。

【0076】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約35% (w/w)、約40% (w/w)、約45% (w/w)、約50% (w/w)、約51% (w/w)、約52% (w/w)、約53% (w/w)、約54% (w/w)、約55% (w/w)、約56% (w/w)、約57% (w/w)、約58% (w/w)、約59% (w/w)、約60%

(w/w)、約65% (w/w)、約70% (w/w)或約75% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。

【0077】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約10% (w/w)至約40% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約15% (w/w)至約35% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約20% (w/w)至約30% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含10% (w/w)至40% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含15% (w/w)至35% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含20% (w/w)至30% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。

【0078】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約10% (w/w)、約15% (w/w)、約20% (w/w)、約21% (w/w)、約22% (w/w)、約23% (w/w)、約24% (w/w)、約25% (w/w)、約26% (w/w)、約27% (w/w)、約28% (w/w)、約29% (w/w)、約30% (w/w)、約35% (w/w)或約40% (w/w)之羥丙基甲基纖維素。

【0079】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約1% (w/w)至約10% (w/w)之界面活性劑。在實施例中，混合物包含約3% (w/w)至約8% (w/w)之界面活性劑。在實施例中，混合物包含約4% (w/w)至約6%

(w/w)之界面活性劑。在實施例中，混合物包含1% (w/w)至10% (w/w)之界面活性劑。在實施例中，混合物包含3% (w/w)至8% (w/w)之界面活性劑。在實施例中，混合物包含4% (w/w)至6% (w/w)之界面活性劑。

【0080】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約1% (w/w)、約2% (w/w)、約3% (w/w)、約4% (w/w)、約5% (w/w)、約6% (w/w)、約7% (w/w)、約8% (w/w)、約9% (w/w)或約10% (w/w)之界面活性劑。

【0081】在實施例中，混合物包含約1% (w/w)至約10% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。在實施例中，混合物包含約3% (w/w)至約8% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。在實施例中，混合物包含約4% (w/w)至約6% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。在實施例中，混合物包含1% (w/w)至10% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。在實施例中，混合物包含3% (w/w)至8% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。在實施例中，混合物包含4% (w/w)至6% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0082】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含約1% (w/w)、約2% (w/w)、約3% (w/w)、約4% (w/w)、約5% (w/w)、約6% (w/w)、約7% (w/w)、約8% (w/w)、約9% (w/w)或約10% (w/w)之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0083】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約20% (w/w)至約60% (w/w)之化合物A，
約35% (w/w)至約75% (w/w)之聚合物，及
約1% (w/w)至約10% (w/w)之界面活性劑。

【0084】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約40% (w/w)之化合物A，
約55% (w/w)之聚合物，及
約5% (w/w)之界面活性劑。

【0085】在一些實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約50%至約90% (w/w)之化合物A，
約10%至約40% (w/w)之聚合物，及
約1%至約10% (w/w)之界面活性劑。

【0086】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約70% (w/w)化合物A，
約25% (w/w)之聚合物，及
約5% (w/w)之界面活性劑。

【0087】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約20% (w/w)至約60% (w/w)之化合物A，
約35% (w/w)至約75% (w/w)之羥丙基甲基纖維素，及

約 1% (w/w) 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0088】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約 40% (w/w) 之化合物 A，

約 55% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及

約 5% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0089】在一些實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約 50% 至約 90% (w/w) 之化合物 A，

約 10% 至約 40% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及

約 1% 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0090】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含：

約 70% (w/w) 化合物 A，

約 25% (w/w) 羥丙基甲基纖維素，及

約 5% (w/w) D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【0091】在實施例中，混合物(例如分散體(例如噴霧乾燥分散體))包含化合物 A 之非晶形式。在實施例中，混合物(例如噴霧乾燥分散體)包含非晶形化合物 A、羥丙基甲基纖維素及 d- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯之分散體。

製備化合物 A 之分散體之方法

【0092】在實施例中，化合物A之混合物呈分散體形式。在實施例中，分散體為固體分散體。

【0093】在實施例中，分散體係藉由噴霧乾燥、凍乾、熱熔擠出、研磨、溶劑蒸發、超臨界流體加工或高剪切混合產生。較佳地，分散體係藉由噴霧乾燥產生。

【0094】在實施例中，分散體(例如噴霧乾燥分散體)包含化合物A、聚合物及界面活性劑。在實施例中，分散體(例如噴霧乾燥分散體)包含化合物A、D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯及羥丙基甲基纖維素。

【0095】在實施例中，本文揭示一種製造包含本文所揭示之化合物A之分散體(例如噴霧乾燥分散體)的方法。在實施例中，該方法包含：

將化合物A、聚合物及界面活性劑溶解於溶劑中，以獲得包含化合物A之溶液；

將包含化合物A之該溶液引入噴霧乾燥器中；

自噴霧乾燥器噴出包含化合物之溶液，以形成化合物A之分散體(例如噴霧乾燥分散體)；及

視情況，自化合物A之分散體(例如噴霧乾燥分散體)移除殘餘溶劑。

【0096】溶劑可為單一有機溶劑或有機溶劑之混合物。舉例而言，在實施例中，溶劑為二氯甲烷、甲醇或其組合。在實施例中，溶劑為二氯甲烷。可替代地，溶劑為甲醇。在實施例中，溶劑為二氯甲烷與甲醇之混合物。舉例而言，二氯甲烷與甲醇之比率為約90:10 (w/w)至約

10:90 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為約 90:10 (w/w)至約 50:50 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為約 90:10 (w/w)至約 70:30 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為約 85:15 (w/w)至約 75:25 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為 90:10 (w/w)至 70:30 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為 85:15 (w/w)至 75:25 (w/w)。在實施例中，二氯甲烷與甲醇之比率為 70:30 (w/w)、約 75:25 (w/w)、約 80:20 (w/w)、約 85:15 (w/w)或約 90:10 (w/w)。

【0097】在實施例中，移除殘餘溶劑之步驟係藉由乾燥實現。在實施例中，乾燥係藉由對流乾燥、塔盤乾燥、過濾乾燥、翻轉乾燥、攪動式錐形乾燥或流化床乾燥來實現。在實施例中，乾燥係藉由攪動式錐形乾燥實現。

化合物A之劑型

【0098】在實施例中，化合物A之劑型為固體口服劑型。在實施例中，固體口服劑型為錠劑、藥囊或膠囊。在實施例中，固體口服劑型為錠劑。

【0099】適用於經口投與之形式可包括一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，包括例如載劑、填充劑、界面活性劑、稀釋劑、甜味劑、崩解劑、黏合劑、潤滑劑、滑動劑、著色劑、調味劑、穩定劑、包衣或其任何混合物。

【0100】載劑包括但不限於醫藥學上可接受之賦形劑及稀釋劑，且意謂涉及將醫藥劑自個體之身體之一個器官

或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分的材料、組合物或媒劑，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。實例包括但不限於碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠，及諸如聚乙二醇的聚合物。

【0101】 填充劑包括但不限於甘露糖醇、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、微晶纖維素、乳糖、矽酸、矽化微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、澱粉、聚三葡萄糖及快速溶解碳水化合物(諸如 Pharmaburst™ 快速崩解錠劑)、其混合物及其類似物。關於快速溶解碳水化合物之實例，參見例如美國專利第 8,617,588 號，其以全文引用之方式併入本文中。

【0102】 界面活性劑包括但不限於非離子、陰離子、陽離子、兩性或兩性離子界面活性劑。適合非離子界面活性劑之實例包括乙氧基化三酸甘油酯；脂肪醇乙氧化物；烷基酚乙氧化物；脂肪酸乙氧化物；脂肪醯胺乙氧化物；脂肪胺乙氧化物；脫水山梨糖醇烷酸酯 (sorbitan alkanolate)；乙基化脫水山梨糖醇烷酸酯；烷基乙氧化物；Pluronic™；烷基多葡萄糖苷；硬脂醇乙氧化物 (stearol ethoxylate)；烷基多糖苷。適合陰離子界面活性劑之實例包括烷基醚硫酸酯；烷基醚羧酸酯；烷基苯磺酸酯；烷基醚磷酸酯；磺基丁二酸二烷酯；肌胺酸酯；磺酸烷酯；皂；硫酸烷酯；羧酸烷酯；磷酸烷酯；石蠟磺酸酯；二級正烷烴磺酸酯； α -烯烴磺酸酯；羥乙磺酸酯磺酸

酯(isethionate sulfonate)。適合陽離子界面活性劑之實例包括脂肪胺鹽；脂肪二胺鹽；四級銨化合物；磷界面活性劑；銻界面活性劑；銻氧(sulfoxonium)界面活性劑。適合兩性離子界面活性劑之實例包括胺基酸之N-烷基衍生物(諸如甘胺酸、甜菜鹼、胺基丙酸)；咪唑啉界面活性劑；氧化胺；醯胺基甜菜鹼。舉例而言，可用於奧培米芬(ospemifene)固體分散體中之界面活性劑之非限制性實例包括Tween 20、Tween 80、Span 20、Span 80、多庫酯鈉(例如AOT)、月桂基硫酸鈉及泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407、Kolliphor® EL、Pluronic F68)。泊洛沙姆亦以商標名Synperonics®、Pluronic®及Kolliphor®/Cremophor®為人所知。

【0103】稀釋劑包括但不限於碳水化合物，諸如單醣，如葡萄糖；寡醣，如蔗糖及乳糖(包括無水乳糖及單水合乳糖)；澱粉，諸如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、稻米澱粉及小麥澱粉、預膠凝化澱粉；磷酸氫鈣；及糖醇，如山梨糖醇、甘露糖醇、赤藻糖醇及木糖醇。

【0104】甜味劑包括但不限於蔗糖、高果糖玉米糖漿、果糖、葡萄糖、阿斯巴甜(aspartame)、安賽蜜K(acesulfame K)、蔗糖素、賽克拉美(cyclamate)、糖精鈉、紐甜(neotame)、萊鮑迪苷A(rebaudioside A)及其他基於甜菊之甜味劑。

【0105】崩解劑包括但不限於羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交

聯普維酮、聚葡萄糖、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈣、甲基纖維素、微晶纖維素、粉末纖維素、經低級烷基取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、經低級取代之羥丙基纖維素、波拉克林鉀、澱粉、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、矽酸鎂鋁、波拉克林鉀、普維酮、羥基乙酸澱粉鈉、其混合物及其類似物。

【0106】黏合劑包括但不限於羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、普維酮、共聚普維酮、甲基纖維素、粉末狀阿拉伯膠(acacia)、明膠、阿拉伯膠(gum arabicum)、瓜爾膠、卡波姆(carbomer)(諸如卡波莫(carbopol))及聚甲基丙烯酸酯。

【0107】潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、六方氮化硼、氫化植物油、輕質礦物油、硬脂酸鎂、礦物油、聚乙二醇、泊洛沙姆、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石、硬脂酸鋅、其混合物及其類似物。

【0108】滑動劑包括但不限於二氧化矽、膠態二氧化矽、矽酸鈣、矽酸鎂、三矽酸鎂、滑石、澱粉、其混合物及其類似物。

【0109】調味劑包括但不限於薄荷醇、薄荷油、薄荷精、香草精及杏仁油。

【0110】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約5 mg至約1000 mg。在實施例中，固體口服

劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約5 mg至約500 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約5 mg至約250 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約25 mg至約250 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約25 mg至約200 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約25 mg至約150 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約50 mg至約150 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約75 mg至約125 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約5 mg至約50 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約30 mg至約40 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約65 mg至約70 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約100 mg至約110 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約135 mg至約145 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約75 mg至約300 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約100 mg至約300 mg。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約100 mg至約250 mg。

【0111】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)中化合物A之量為約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、

約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 105 mg、約 110 mg、約 115 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、約 140 mg、約 145 mg、約 150 mg、約 155 mg、約 160 mg、約 165 mg、約 170、約 175 mg、約 180 mg、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 205 mg、約 210 mg、約 215 mg、約 220 mg、約 225 mg、約 230 mg、約 235 mg、約 240 mg、約 245 mg、約 250 mg、約 255 mg、約 260 mg、約 265 mg、約 270 mg、約 275 mg、約 280 mg、約 285 mg、約 290 mg、約 295 mg、約 300 mg、約 305 mg、約 310 mg、約 315 mg、約 320 mg、約 325 mg、約 330 mg、約 335 mg、約 340 mg、約 345 mg、約 350 mg、約 355 mg、約 360 mg、約 365 mg、約 370 mg、約 375 mg、約 380 mg、約 385 mg、約 390 mg、約 395 mg、約 400 mg、約 405 mg、約 410 mg、約 415 mg、約 420 mg、約 425 mg、約 430 mg、約 435 mg、約 440 mg、約 445 mg、約 450 mg、約 455 mg、約 460 mg、約 465 mg、約 470 mg、約 475 mg、約 480 mg、約 485 mg、約 490 mg、約 495 mg、約 500 mg、約 750 mg 或約 1000 mg。

【0112】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約 0.1% w/w、約 0.2% w/w、約 0.3% w/w、約 0.4% w/w、約 0.5% w/w、約 0.6% w/w、約 0.7% w/w、約 0.8% w/w、約 0.9% w/w、約 1.0% w/w、約 1.1% w/w、約 1.2% w/w、約 1.3% w/w、約 1.4% w/w、約 1.5% w/w、約 1.6% w/w、約

1.7% w/w、1.8% w/w、約 1.9% w/w、約 2.0% w/w、約 2.1% w/w、約 2.2% w/w、約 2.3% w/w、約 2.4% w/w、約 2.5% w/w、約 2.6% w/w、約 2.7% w/w、約 2.8 % w/w、約 2.9% w/w、約 3.0% w/w、約 3.1% w/w、約 3.2% w/w、約 3.3% w/w、約 3.4% w/w、約 3.5% w/w、約 3.6% w/w、約 3.7% w/w、約 3.8% w/w、約 3.9% w/w、約 4.0% w/w、約 4.1% w/w、約 4.2% w/w、約 4.3% w/w、約 4.4% w/w、約 4.5% w/w、約 4.6% w/w、約 4.7% w/w、約 4.8% w/w、約 4.9% w/w、約 5.0% w/w、約 5.5% w/w、約 6.0% w/w、約 6.5% w/w、約 7.0% w/w、約 7.5% w/w、約 8.0% w/w、約 8.5% w/w、約 9.0% w/w、約 9.5% w/w、約 10.0% w/w、約 10.5% w/w、約 11.0% w/w、約 11.5% w/w、約 12.0% w/w、約 12.5% w/w、約 13.0% w/w、約 13.5% w/w、約 14.0% w/w、約 14.5% w/w、約 15.0% w/w、約 15.5% w/w、約 16.0% w/w、約 16.5% w/w、約 17.0% w/w、約 17.5% w/w、約 18.0% w/w、約 18.5% w/w、約 19.0% w/w、約 19.5% w/w、約 20.0% w/w、約 20.5% w/w、約 21.0% w/w、約 21.5% w/w、約 22.0% w/w、約 22.5% w/w、約 23.0 % w/w、約 23.5% w/w、約 24.0% w/w、約 24.5% w/w、約 25.0% w/w、約 25.5% w/w、約 26.0% w/w、約 26.5% w/w、約 27.0% w/w、約 27.5% w/w、約 28.0% w/w、約 28.5% w/w、約 29.0% w/w、約 29.5% w/w、約 30.0% w/w、約 30.5% w/w、約 31.0% w/w、約 31.5% w/w、約 32.0% w/w、約 32.5% w/w、約 33.0% w/w、約 33.5% w/w、約 34.0% w/w、約

34.5% w/w、約 35.0% w/w、約 35.5% w/w、約 36.0% w/w、約 36.5% w/w、約 37.0% w/w、約 37.5% w/w、約 38.0% w/w、約 38.5% w/w、約 39.0% w/w、約 39.5% w/w、約 40.0% w/w、約 40.5% w/w、約 41.0% w/w、約 41.5% w/w、約 42.0% w/w、約 42.5% w/w、約 43.0% w/w、約 43.5% w/w、約 44.0% w/w、約 44.5% w/w、約 45.0% w/w、約 45.5% w/w、約 46.0% w/w、約 46.5% w/w、約 47.0% w/w、約 47.5% w/w、約 48.0% w/w、約 48.5% w/w、約 49.0% w/w、約 49.5% w/w或約 50.0% w/w之化合物 A。

【0113】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約 1% w/w至約 5% w/w之化合物 A、約 2.5% w/w至約 7.5% w/w之化合物 A、約 10% w/w至約 15% w/w之化合物 A、約 12.5% w/w至約 17.5% w/w之化合物 A、約 15% w/w至約 20% w/w之化合物 A、約 17.5% w/w至約 22.5% w/w之化合物 A、約 20% w/w至約 25% w/w之化合物 A、約 22.5% w/w至約 27.5% w/w之化合物 A、約 25% w/w至約 30% w/w之化合物 A、約 27.5% w/w至約 32.5% w/w之化合物 A、約 30% w/w至約 35% w/w之化合物 A、約 32.5% w/w至約 37.5% w/w之化合物 A、約 35% w/w至約 40% w/w之化合物 A、約 37.5% w/w至約 42.5% w/w之化合物 A、約 40% w/w至約 45% w/w之化合物 A、約 42.5% w/w至約 47.5% w/w之化合物 A、約 45% 至約 50% w/w之化合物 A、約 47.5% w/w至約 52.5% w/w之化合物 A或約 50% w/w至約 55% w/w之化合物 A。

【0114】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含

1% w/w至5% w/w之化合物 A、2.5% w/w至7.5% w/w之化合物 A、10% 至15% w/w之化合物 A、12.5% w/w至17.5% w/w之化合物 A、15% w/w至20% w/w之化合物 A、17.5% w/w至22.5% w/w之化合物 A、20% w/w至25% w/w之化合物 A、22.5% w/w至27.5% w/w之化合物 A、25% w/w至30% w/w之化合物 A、27.5% w/w至32.5% w/w之化合物 A、30% w/w至35% w/w之化合物 A、32.5% w/w至37.5% w/w之化合物 A、35% w/w至40% w/w之化合物 A、37.5% w/w至42.5% w/w之化合物 A、40% w/w至45% w/w之化合物 A、42.5% w/w至47.5% w/w之化合物 A、45% w/w至50% w/w之化合物 A、47.5% w/w至52.5% w/w之化合物 A、50% w/w至55% w/w之化合物 A。

【0115】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約40% w/w至約70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約40% w/w至約60% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約45% w/w至約55% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含約55% w/w至約65% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。

【0116】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含40% w/w至70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含40% w/w

至 60% w/w 之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含 45% w/w 至 55% w/w 之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含 55% w/w 至 65% w/w 之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。

【0117】 在一些實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約 40% 至約 60% w/w 之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)；

約 10% 至約 40% w/w 之微晶纖維素；

約 5% 至約 15% w/w 之單水合乳糖；

約 5% 至約 15% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 0% 至約 5% w/w 之二氧化矽；及

約 0% 至約 2 % w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0118】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

40% 至 60% w/w 之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)；

10% 至 40% w/w 之微晶纖維素；

5% 至 15% w/w 之單水合乳糖；

5% 至 15% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

0% 至 5 % w/w 之二氧化矽；及

0% 至 2 % w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0119】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包

含：

約40%至約70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)

約10%至約40% w/w之微晶纖維素；

約5%至約15% w/w之單水合乳糖；

約5%至約15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0120】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

40%至70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)；

10%至40% w/w之微晶纖維素；

5%至15% w/w之單水合乳糖；

5%至15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

0%至5% w/w之二氧化矽；及

0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0121】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約45%至約55% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含比率為約40:55:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約10%至約40% w/w之微晶纖維素；

約5%至約15% w/w之單水合乳糖；

約5%至約15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0122】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

45%至55% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含比率為約40:55:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

10%至40% w/w之微晶纖維素；

5%至15% w/w之單水合乳糖；

5%至15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

0%至5% w/w之二氧化矽；及

0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0123】在一些實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約55%至約65% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含比率為約70:25:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約10%至約40% w/w之微晶纖維素；

約5%至約15% w/w之單水合乳糖；

約5%至約15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0124】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包

含：

55%至65% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含約70重量%化合物A之混合物或分散體，較佳包含比率為約70:25:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

10%至40% w/w之微晶纖維素；

5%至15% w/w之單水合乳糖；

5%至15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

0%至5% w/w之二氧化矽；及

0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0125】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約50% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含約70重量%化合物A之混合物(例如固體分散體))，較佳包含比率為約40:55:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約27% w/w之微晶纖維素；

約9% w/w之單水合乳糖；

約12% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w之二氧化矽；及

約1.5% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0126】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約60% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散

體)(例如包含約70重量%化合物A之混合物(例如固體分散體)，較佳包含比率為約70:25:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約17% w/w之微晶纖維素；

約8.8% w/w之單水合乳糖；

約12% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w之二氧化矽；及

約1.5% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0127】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

約42% w/w之化合物A；

約14% w/w羥丙基甲基纖維素；

約3% w/wD- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約9% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約8% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0128】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含

顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

約40%至約70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。

約5%至約10% w/w之微晶纖維素；

約5%至約10% w/w之單水合乳糖；

約1%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約5%至約25% w/w之微晶纖維素；

約0%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0129】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

40%至70% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)。

5%至10% w/w之微晶纖維素；

5%至10% w/w之單水合乳糖；

1%至10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

0%至5% w/w之二氧化矽；及

0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

5%至25% w/w之微晶纖維素；

0%至10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0130】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

約40%至約60% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)；

約5%至約10% w/w之微晶纖維素；

約5%至約10% w/w之單水合乳糖；

約1%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約5%至約25% w/w之微晶纖維素；

約0%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0131】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

40%至60% w/w之本文所揭示之混合物及/或固體分散體。

5%至10% w/w微晶纖維素；

5%至10% w/w單水合乳糖；

1%至10% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

0%至5% w/w二氧化矽；及

0%至2% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

5%至25% w/w微晶纖維素；

0%至10% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

0%至2% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0132】 在一些實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

約50% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含約70重量%化合物A之混合物(例如固體分散體)，較佳包含比率為約40:55:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約8% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約18% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0133】 在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含

顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，其中該顆粒內部分包含：

約60% w/w之本文所揭示之混合物(例如固體分散體)(例如包含約70重量%化合物A之混合物(例如固體分散體)，較佳包含比率為約70:25:5 (w/w)之化合物A/HPMC/TPGS的混合物(例如固體分散體))；

約9% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約8% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0134】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約15% w/w至約50% w/w之化合物A；

約10% w/w至約40% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約0.5% w/w至約5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約10% w/w至約40% w/w之微晶纖維素；

約5% w/w至約15% w/w之單水合乳糖；

約5% w/w至約15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0% w/w至約5% w/w之二氧化矽；及
約0% w/w至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0135】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

15%至50% w/w之化合物A；
10%至40% w/w之羥丙基甲基纖維素；
0.5%至5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
10%至40% w/w之微晶纖維素；
5%至15% w/w之單水合乳糖；
5%至15% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；
0%至5% w/w之二氧化矽；及
0%至2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0136】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約20% w/w之化合物A；
約28% w/w之羥丙基甲基纖維素；
約2.5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
約27% w/w之微晶纖維素；
約9% w/w之單水合乳糖；
約12% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；
約1% w/w之二氧化矽；及
約1.5% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0137】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含：

約42% w/w之化合物A；

約15% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約3% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約17% w/w之微晶纖維素；

約8.8% w/w之單水合乳糖；

約12% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w之二氧化矽；及

約1.5% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0138】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約15%至約50% w/w之化合物A；

約10%至約40% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約0.5%至約5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約5%至約10% w/w之微晶纖維素；

約5%至約10% w/w之單水合乳糖；

約1%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約0%至約5% w/w之二氧化矽；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約5%至約25% w/w之微晶纖維素；

約0%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0139】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約20% w/w之化合物A；

約28% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約2.5% w/w之D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約8% w/w之微晶纖維素；

約9% w/w之單水合乳糖；

約6% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w之二氧化矽；及

約0.75% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約18% w/w之微晶纖維素；

約6% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0140】在實施例中，固體口服劑型(例如錠劑)包含顆粒內部分及顆粒外部分及視情況存在之膜包衣，

其中該顆粒內部分包含：

約42% w/w之化合物A；

約14% w/w羥丙基甲基纖維素；

約3% w/wD- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約9% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

且其中該顆粒外部分包含：

約8% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

製備化合物A之劑型之方法

【0141】用於經口投與之固體調配物可調配為立即釋放及/或調節釋放。調節釋放調配物包括延遲、持續、脈衝、受控、靶向及程式化釋放。關於調節釋放調配物之一般描述，參見美國專利第6,106,864號。

【0142】呈固體狀錠劑形式之醫藥品通常藉由將構成最終產物之材料壓縮成所需錠劑形式來製造。此等材料可包括活性醫藥成分以及在製造過程期間及之後賦予產物必要或有用特性的醫藥學上非活性賦形劑。錠劑硬度或拉伸強度可用作錠劑之成分之黏結性的量度。若錠劑不具有足夠的黏結特性，則錠劑可隨操作而碎裂。最終調配物可包含一或多個層且可包覆包衣或未包覆包衣。

【0143】依照此項技術中已知，造粒為例如藉由增加粒度以改良流動性而用於改良調配物之處置及製造特性的

方法。造粒不實質上改變藥物之物理形式，諸如其結晶或非晶特徵。熟習此項技術者使用各種方法來製備錠劑劑型。此等方法之實例包括乾式造粒、濕式造粒、流化床造粒及直接壓縮。所用方法之類型可視諸如調配物中活性醫藥成分之物理特徵、所用賦形劑之類型及最終產物之所需物理特徵的因素而定。此等方法中之各者包括涉及混合劑型之成分的步驟。

【0144】 通常需要將劑型的成分進行一定量的混合以獲得均質且一致的最終產物。然而，在藉由濕式及乾式造粒製備醫藥錠劑中，已發現，在壓縮之前混合成分之程度及強度與調配物之可壓縮性及黏結性之損失相關，該損失導致錠劑硬度降低。

【0145】 當使用輥壓時，例如在乾式造粒方法中，可觀測到類似結果。輥壓可用作形成顆粒之方法，該等顆粒隨後壓縮成錠劑。輥壓可降低劑型之後續可壓縮性及黏結性。

【0146】 乾式造粒為如下方法，其中藉由壓實步驟形成顆粒，隨後將壓塊尺寸調整成可以容易地加工的粒子。其通常用於改良流動特性及/或使調配物緻密化，其可有助於進一步的製造過程，諸如製錠、囊封及粉末填充。壓塊直接由通常含有活性成分及包括潤滑劑之其他賦形劑之粉末摻合物製成。

【0147】 由於加工時間更短且具有成本優勢，乾式造粒技術之使用相對於濕式造粒方法可為較佳的。然而，乾

式造粒一般限於其中藥物或活性成分具有適於形成醫藥學上可接受之顆粒及劑型(諸如錠劑)的物理特徵之彼等情形。

【0148】 通常需要將至少一種賦形劑添加至調配物中，且該添加將使得最終產物之錠劑尺寸增加。由於錠劑尺寸必須在某些參數範圍內以充當適合的劑型，因此存在一個極限，超過該極限後，增加錠劑尺寸以容納增加量之賦形劑從而增強相容性並不實際。因此，製造商通常受限於對於每壓縮錠劑含有低劑量之活性成分的調配物才使用乾式造粒方法，使得調配物可容納充足含量之賦形劑以使乾式造粒變得可行。

【0149】 在醫藥劑型之開發中，平衡若干不同目標係重要的。儘可能經濟地製備醫藥劑型至關重要。希望具有包含較少加工步驟之簡單生產方法。劑型亦應使其中含有的活性化合物可最佳地供患者使用。此外，劑型應易於吞咽。較小的劑型可以更佳地被患者接受並且可以提高患者順應性。

【0150】 將最終醫藥組合物加工成單位劑型(例如錠劑或膠囊)，且隨後包裝以供分配。加工步驟將視特定單位劑型而變化。舉例而言，錠劑一般係在壓力下壓縮成所需形狀且膠囊係採用簡單填充操作。熟習此項技術者瞭解用於製造各種單位劑型之程序。

【0151】 錠劑通常係藉由在壓錠機上對待壓錠的材料施加壓力來形成。調配物必須具有良好流動特性以將材料

以精確的體積進料至模腔中，且具有適合可壓縮性、相容性及排錠特性以形成錠劑。

【0152】存在若干種壓錠機，其各自在生產率方面不同但在基本功能及操作方面類似。全部壓錠機均係藉由在兩個鋼衝頭，亦即下衝頭及上衝頭之間施加壓力，在模腔內壓縮錠劑調配物。壓錠機通常經設計以具有用於容納及進料調配物之料斗、用於將調配物進料至模腔之進料機構、用於置放衝頭及模具之佈建，且在旋轉式壓錠機中具有用於導引衝頭之移動的凸輪軌道。兩種類型之壓錠機為單站或單衝頭壓錠機及多站旋轉式壓錠機。一些壓錠機提供比其他壓錠機更長的停留時間，允許黏結增加。其他壓錠機可提供預壓縮。

【0153】濕式造粒方法亦可用於製備醫藥組合物之顆粒。濕式造粒方法描述於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第19版，1995中。此等及其他方法一般為熟習此項技術者已知的。若採用濕式造粒，則可在混合成分之前、期間或之後但在形成顆粒之前將可揮發劑併入混合物中。舉例而言，固體可揮發劑可在添加結合劑溶液之前、期間或之後與混合物之粉末摻合。其他固體劑型可使用包括旋轉床造粒或噴霧乾燥分散(SDD)之技術製備。

【0154】在實施例中，使用標準包衣程序，諸如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*，第20版(2000)中所描述之彼等程序，在化合物A之固體口服劑型(例如錠劑)

周圍提供膜包衣。在實施例中，包覆化合物 A 之固體口服劑型(例如錠劑)中之一些或全部粒子。在化合物 A 之固體口服劑型(例如錠劑)周圍提供膜包衣之實施例中，所有重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【0155】可替代地，微囊封化合物 A 之固體口服劑型(例如錠劑)中之一些或全部粒子。在實施例中，化合物 A 之固體口服劑型(例如錠劑)之粒子未經微囊封且未經包覆。

治療方法

【0156】在實施例中，本文提供治療個體之癌症的方法，其包含向個體投與包含有效量之本文所描述之化合物 A 的固體口服劑型。

【0157】包含化合物 A 之固體口服劑型可單獨或與其他藥物組合投與，該等其他藥物尤其 CDK4/6 抑制劑(例如達匹西利(dalpiciclib)、曲拉西利(trilaciclib)、來羅西利(lerociclib)、AT7519M、迪納西利(dinaciclib)、利波西利(ribociclib)、阿貝西利(abemaciclib)或哌柏西利(palbociclib)或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0158】除非另外指示，否則依本文所使用，術語「組合」係指使用化合物 A 及一或多種治療劑，其中化合物 A 及該一或多種治療劑係根據相同或不同投與途徑及根據相同或不同給藥時程，間歇地、同時或依序投與。

【0159】依本文所使用，關於癌症的術語「局部晚

期」可或可不以治癒意圖進行治療。舉例而言，局部晚期乳癌 (LABC) 係由美國國家綜合癌症網 (U.S. National Comprehensive Cancer Network) 定義為具有以下特徵的一小組乳癌：最晚期乳房腫瘤且無遠端轉移，其中腫瘤超過 5 cm 大小，伴有局部淋巴結腫大；直接延伸至胸壁或皮膚或兩者的任何大小之腫瘤 (包括潰瘍或衛星結節)，不管是否有局部淋巴結腫大；局部淋巴結腫大之存在 (臨床上固定或纏結的腋窩淋巴結，或者鎖骨下、鎖骨上或乳房內淋巴結腫大中之任一者)，不管腫瘤分期如何。(Garg 等人 *Curr Oncol.* 2015 年 10 月；22(5)：e409-e410；National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology：Breast Cancer. Fort Washington，PA: NCCN; 2015. Ver. 2.2015。)

【0160】 依本文所用，關於癌症的術語「轉移性」無法以治癒意圖進行治療。舉例而言，轉移性乳癌係指擴散越過乳房及鄰近淋巴結到達身體其他部分，例如骨、肝、肺、腦的乳癌。(www.cancer.org/cancer/breast-cancer。)

【0161】 熟習此項技術者將能夠識別並診斷患者或個體之局部晚期癌症及轉移性癌症。

【0162】 為方便起見，本文中可以使用某些熟知縮寫，包括：去勢抵抗性前列腺癌 (CRPC)、雌激素受體陽性 (ER+)、人類表皮生長因子受體 2 陰性 (HER2-)、激素受體 (HR)、人類表皮生長因子受體 2 陽性 (HER2+)、非小細胞肺癌 (NSCLC) 及孕酮受體 (PR)。

【0163】在實施例中，癌症係選自肺癌、間皮瘤、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭或頸部之癌症、皮膚或眼內黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、肝癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病 (Hodgkin's disease)、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、血液系統惡性疾病、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或輸尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統(CNS)贅瘤、原發性CNS淋巴瘤、脊軸腫瘤、神經膠母細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤，頭頸癌及前述癌症中之兩者或多於兩者的組合。

【0164】本文亦揭示治療個體之癌症的方法。在實施例中，方法包含治療個體之癌症，其包含向個體投與固體口服劑型，該固體口服劑型包含可有效治療癌症之量之本文所描述之化合物A。

【0165】在實施例中，癌症為乳房、肺、結腸、大腦、頭頸、前列腺、胃、胰臟、卵巢、黑色素瘤、內分泌、子宮、睪丸或膀胱。

【0166】在實施例中，癌症為乳房、肺、前列腺、胰臟或卵巢。

【0167】在實施例中，癌症為乳房、肺或前列腺。

【0168】在實施例中，該癌症為乳癌。

【0169】在實施例中，該乳癌為轉移性乳癌。

【0170】在實施例中，該乳癌為局部晚期乳癌。

【0171】在實施例中，該乳癌為HR+乳癌。

【0172】在實施例中，該HR+乳癌為PR+及/或ER+乳癌。

【0173】在一些實施例中，該乳癌為PR+乳癌。

【0174】在實施例中，該乳癌為ER+乳癌。

【0175】在實施例中，該乳癌為ER+ HER2-乳癌。

【0176】在實施例中，該乳癌為ER+ HER2+乳癌。

【0177】在實施例中，該乳癌為局部晚期或轉移性ER+乳癌。

【0178】在實施例中，該乳癌為局部晚期或轉移性ER+ HER2-乳癌。

【0179】在實施例中，該乳癌為局部晚期或轉移性ER+ HER2+乳癌。

【0180】在實施例中，該乳癌為轉移性ER+、HER2-乳癌。

【0181】在實施例中，該乳癌為轉移性、ER+、HER2-乳癌，其亦為局部晚期的。

【0182】在實施例中，該肺癌為非小細胞肺癌。

【0183】在實施例中，該肺癌為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

【0184】在實施例中，該前列腺癌為CRPC。

【0185】在實施例中，該前列腺癌為局部晚期或轉移性CRPC。

【0186】本文亦揭示治療個體之實體腫瘤的方法。在實施例中，本文揭示治療個體之實體腫瘤的方法，其包含向個體投與固體口服劑型，該固體口服劑型包含可有效治療實體腫瘤之量之本文所描述之化合物A。

【0187】在實施例中，實體腫瘤為乳房、肺、結腸、大腦、頭頸、前列腺、胃、胰臟、卵巢、黑色素瘤、內分泌、子宮、睪丸或膀胱。

【0188】在實施例中，實體腫瘤為乳房、肺、前列腺、胰臟或卵巢。

【0189】在實施例中，實體腫瘤為乳房、肺或前列腺。

【0190】在實施例中，該實體腫瘤為乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌為HR+乳癌。在其他實施例中，該HR+乳癌為PR+及/或ER+乳癌ER+乳癌。

【0191】在實施例中，該實體腫瘤為乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌為ER+ HER2-乳癌。

【0192】在實施例中，該實體腫瘤為乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌為ER+ HER2+乳癌。

【0193】在實施例中，該實體腫瘤為乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌為局部晚期或轉移性ER+ HER2-乳癌。

【0194】在實施例中，該實體腫瘤為乳癌。舉例而言，在某些實施例中，該乳癌為局部晚期或轉移性ER+ HER2+乳癌。

【0195】在實施例中，該實體腫瘤為肺癌。舉例而言，在某些實施例中，該肺癌為非小細胞肺癌。

【0196】在實施例中，該實體腫瘤為肺癌。舉例而言，在某些實施例中，該肺癌為局部晚期或轉移性非小細胞肺癌。

【0197】在實施例中，該實體腫瘤為前列腺癌。舉例而言，在某些實施例中，該前列腺癌為CRPC。

【0198】在實施例中，該實體腫瘤為前列腺癌。舉例而言，在某些實施例中，該前列腺癌為局部晚期或轉移性去勢抵抗性前列腺癌。

【0199】本文亦揭示治療個體之血液腫瘤的方法。在某些實施例中，方法包含治療個體之血液腫瘤，其包含向個體投與固體口服劑型，該固體口服劑型包含可有效治療血液腫瘤之量之本文所描述之化合物A。

【0200】在實施例中，血液腫瘤係白血病、淋巴瘤或多發性骨髓瘤。

【0201】在實施例中，該血液腫瘤為白血病或淋巴瘤。

【0202】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌、CRPC或NSCLC之個體之癌症的方法，該個體之疾病針對標準治療有進展或不耐受。

【0203】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性ER+HER2-乳癌、CRPC或NSCLC之個體之癌症的方法，該個體之疾病針對標準治療有進展或不耐受。

【0204】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性2L+ER+HER2乳癌之個體之癌症的方法，該個體在局部晚期/轉移性情況下已接受先前激素/內分泌療法及化學療法。

【0205】本文亦揭示治療患有局部晚期或轉移性2L+ER+HER2乳癌之個體之癌症的方法，該個體已接受用CDK4/6抑制劑進行之先前治療。

實例

【0206】為了可以更好地理解本發明，闡述以下實例。此等實例僅為達成說明之目的且不應解釋為以任何方式限制本發明之範疇。

實例 1. 製備化合物 A 之 50 mg、100 mg、200 mg 及 250 mg 錠劑

【0207】使用產生 20% 及 42% 化合物 A 藥物負載之兩種不同配方產生 50 mg、100 mg、200 mg 及 250 mg 化合物 A 錠劑。化合物 A 係以由呈 70:25:5% w/w 或 40:55:5% w/w 比率之化合物 A/HPMC E3/維生素 E TPGS 構成的噴霧乾燥固體分散體 (SDD) 形式製備。

【0208】作為由化合物 A/HPMC E3/維生素 E TPGS 構成的 SDD 的 50 mg、100 mg、200 mg 及 250 mg 化合物 A 錠劑之組成，及作為由 40:55:5% w/w 比率構成的 SDD 的 100 mg 化合物 A 錠劑之組成展示於下表 2 中。用於製備噴霧乾燥分散體 (SDD) 的材料展示於下文表 4 中。

【0209】一般熟習醫藥製造技術者應理解，表1至表4中所提供之值為單一單元之理論配方(QQ配方(Qua Que))。當醫藥產物按比例擴大至多個單元時，各組分之數量乘以所需單元之數目。歸因於平衡精準度及容許變化之差異，在根據用於製造一個批次的重量反演計算時，QQ值可能存在輕微差異。另外，在製造期間，對於所提供之重量允許應用某些限值；然而，作為量測之重量的百分比，此等值應與QQ配方相同。此在業界及監管機構當中得到公認。

表 1：50 mg 錠劑之錠劑組成

	50 mg 錠劑
錠劑重量(mg-無包衣)	120.0 mg
顆粒內摻合物	
組分	重量百分比 (% w/w)
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 70/25/5)	59.52 % w/w
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 40/55/5)	-
Avicel Ph 105	8.76 % w/w
乳糖 Fast Flo 316	8.76 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w
Cab-o-sil M5P	1.00 % w/w
PRUV 硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w
顆粒外摻合物	
顆粒(上述顆粒內摻合物)	84.80 % w/w
Avicel Ph 200	8.45 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w
PRUV 硬脂醯反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w
視情況存在之包衣	
Opadry QX 321A105082-CN 藍色*	4.00 % w/w

*4 % w/w 重量增加(以核心重量計)

表 2：100 mg 錠劑之錠劑組成。

錠劑重量(mg-無包衣)	100 mg 錠劑	
	500.0 mg	240.0 mg
顆粒外摻合物		
組分	重量百分比 (% w/w)	重量百分比 (% w/w)
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 70/25/5)	-	59.52 % w/w
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 40/55/5)	50.00 % w/w	-
Avicel Ph 105	8.18 % w/w	8.76 % w/w
乳糖 Fast Flo 316	8.87 % w/w	8.76 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w	6.00 % w/w
Cab-o-sil M5P	1.00 % w/w	1.00 % w/w
PRUV 硬脂鹽反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w	0.75 % w/w
顆粒內摻合物		
顆粒(上述顆粒內摻合物)	74.80 % w/w	84.80 % w/w
Avicel Ph 200	18.45 % w/w	8.45 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w	6.00 % w/w
PRUV 硬脂鹽反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w	0.75 % w/w
視情況存在之包衣		
Opadry QX 321A105082-CN 藍色*	4.00 % w/w	4.00 % w/w

*4 % w/w 重量增加(以核心重量計)

表 3：200 mg 及 250 mg 錠劑之錠劑組成。

錠劑重量(mg-無包衣)	200 mg 錠劑	250 mg 錠劑
	480.0 mg	600.0 mg
顆粒外摻合物		
組分	重量百分比 (% w/w)	重量百分比 (% w/w)
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 70/25/5)	59.52 % w/w	59.52 % w/w
SDD(化合物 A:HPMC:TPGS 40/55/5)	-	-
Avicel Ph 105	8.76 % w/w	8.76 % w/w
乳糖 Fast Flo 316	8.7631 % w/w	8.76 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w	6.00 % w/w
Cab-o-sil M5P	1.00 % w/w	1.00 % w/w
PRUV 硬脂鹽反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w	0.75 % w/w
顆粒內摻合物		
顆粒(上述顆粒內摻合物)	84.80 % w/w	84.80 % w/w
Avicel Ph 200	8.45 % w/w	8.45 % w/w
Ac-Di-Sol	6.00 % w/w	6.00 % w/w
PRUV 硬脂鹽反丁烯二酸鈉	0.75 % w/w	0.75 % w/w
視情況存在之包衣		
Opadry QX 321A105082-CN 藍色*	4.00 % w/w	4.00 % w/w

*4 % w/w 重量增加(以核心重量計)

兩種噴霧乾燥分散體之製備

【0210】用於製備噴霧乾燥分散體(SDD)的材料展示於下文表4中。

表4：用於噴霧乾燥分散體之材料

材料	70/25/5 分散體			40/55/5 分散體		
	相對量 ^a	容許變化率		相對量	容許變化率	
化合物 A	1 kg ^b	±	1%	1 kg ^b	±	1%
二氯甲烷(初始饋料)	5.786 kg	±	5%	14.95 kg	±	5%
甲醇(初始饋料)	1.571 kg	±	5%	5.75 kg	±	5%
維生素 E TPGS	0.071 kg	±	1%	0.12 kg	±	1%
Methocel E3 高級 LV	0.357 kg	±	1%	1.37 kg	±	1%
二氯甲烷(第二次饋料)	3.115 kg	±	5%	8.05 kg	±	5%

^a 所有值相對於 1 kg 化合物 A 計算，針對純度進行調整。相應調整實際量
^b 精確值，針對純度進行調整

【0211】在氮氣氛圍下向不鏽鋼反應器中饋入二氯甲烷及甲醇。在低渦旋(25與100 rpm之間)下攪拌混合物，且將溫度維持在2°C至8°C(對於70/25/5分散體)或15°C至25°C(對於40/55/5分散體)下。添加維生素E TPGS且攪拌溶液直至懸浮液中不存在固體為止。添加Methocel(亦即HPMC)且攪拌溶液直至懸浮液中不存在固體為止。將溫度調節至15°C至25°C之間(對於70/25/5分散體)且攪拌溶液至少30分鐘直至獲得澄清溶液。添加化合物A，隨後第二次饋入二氯甲烷。對於70/25/5分散體，將反應器溫度調節至2°C至8°C之間。攪拌溶液至少1小時直至獲得實質上澄清溶液，且隨後根據下表5中所示之參數噴霧乾燥。

表 5：噴霧乾燥參數-化合物 A 溶液

參數	70/25/5 分散體		40/55/5 分散體	
	設定點	範圍	設定點	範圍
壓力(進料) ^a (巴)	(93)	(73 - 113)	(96)	(76-116)
流速(進料) (kg/h)	120	115-125	120	115-125
流速(乾燥) (kg/h)	1400	1250-1550	1400	1250-1550
溫度(進) ^b (°C)	(85)	(75-95)	(90)	(80-100)
溫度(出) (°C)	45	42- 48	45	42-48
溫度(冷凝器) (°C)	-7	-10 至-4	-7	-10 至-4
^a 參考值；流速(進料)的結果				
^b 參考值；溫度(出)的結果				

【0212】收集所得固體並將其轉移至不鏽鋼雙錐乾燥器中，並在真空下乾燥直至二氯甲烷含量 ≤ 480 ppm且甲醇含量 ≤ 2400 ppm為止。乾燥參數展示於下表6中：

表 6：後乾燥參數

參數	設定點	範圍
夾套溫度(°C)	40	≤ 45
攪拌速度(rpm)	2	不適用
流速-掃描(Nm ³ /H)	5	不適用

【0213】一旦獲得所需溶劑含量，即可將夾套溫度降至20°C且使產物冷卻至40°C。

錠劑製造

【0214】將顆粒內材料摻合且壓實，與顆粒外賦形劑混合，且進一步摻合。將所得顆粒壓縮成120 mg、240 mg、480 mg、500 mg或600 mg錠劑。可用膜衣包覆所得錠

劑。

實例 2：利用非晶形及結晶懸浮液之犬研究

【0215】向禁食雌性犬經口投與 2 mL/kg 之含有 0.5% Methocel A4M 的水性懸浮液中之呈噴霧乾燥分散體 (SDD) 之化合物 A (7.5 mg/kg)、純非晶形 API 或結晶 API。在投與化合物 A 之前 1 小時，用 0.5 mg/kg 啡莫替定 (famotidine) IV 預處理動物以提高胃 pH。在投與結晶化合物 A 之前 1 小時，用五肽胃泌素 (pentagastrin) (6 µg/kg) 肌肉內預處理一組研究動物，作為低胃 pH 比較組。

表 7：犬藥物動力學研究中測試之懸浮液配方。

配方參考編號	胃條件	類型	組成(% wt/wt)
S-A	中性	API	100 結晶化合物 A
S-B	酸性	API	100 結晶化合物 A
S-C	中性	API	100 非晶形化合物 A
S-D	中性	SDD	40:60 化合物 A:HPMCAS-L
S-E	中性	SDD	40:60 化合物 A:HPMC E3LV
S-F	中性	SDD	40:55:5 化合物 A:HPMC E3LV:VitE TPGS

API=活性醫藥成分；HPMC E3LV=低黏度 E3 級經丙基甲基纖維素；HPMCAS-L = L 級乙酸丁二酸經丙基甲基纖維素；SDD=噴霧乾燥分散體；VitE TPGS = D-α-生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯；wt=重量。

【0216】來自 PK 研究之資料描述於表 7 中，呈現於圖 1 及下表 8 中。

表 7:

類型	配方	未正規化 AUC _{0-24h} (ng×h/mL)						%Fabs	
		犬 1	犬 2	犬 3	平均	SD	P/F 比率	平均	SD
懸浮液	S-C	1,115	693	2,349	1,386	861	2.9	6	4
	S-D	8,207	6,291	4,866	6,455	1,677	13	28	7
	S-E	2,779	8,291	11,772	7,614	4,535	16	33	19
	S-F	8,044	6,197	13,316	9,186	3,694	19	39	16
	S-B	5,158	4,039	1,539	3,578	1,853	7.4	15	8
	S-A	573	383	485	481	95	-	2.1	0.4

【0217】觀測到與在更加有利的酸性胃 pH 條件下獲得的暴露相比，具有中性胃 pH 之動物中之結晶材料之暴露大幅減少。然而，非晶形聚合物分散體能夠補償此結晶溶解度損失，依由在藉由此等配方遞送化合物 A 時所觀測到的高暴露證明。實際上，即使在經五肽胃泌素預處理之犬中，所有聚合物分散體獲得之暴露仍超過結晶游離鹼獲得之暴露。不希望受理論束縛，此表明結晶形式之暴露受溶解度或溶解速率限制。純非晶形化合物 A 之效能比聚合物分散體差。在聚合物分散體當中，乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素 (HPMC)/維生素 E TPGS 達成最高暴露。

實例 3. 利用非晶形及結晶錠劑之犬研究

【0218】為確認上文在表 7 中所描述之懸浮液配方之犬 PK 結果，使用化合物 A: 低黏度 E3 級羥丙基甲基纖維素 (HPMC E3LV): 維生素 E TPGS (40:55:5) 分散體及結晶原料藥 (含或不含酸化劑反丁烯二酸) 以實驗室規模製得具有表 8 中所展示之組成之原型 50 mg 強度化合物 A 錠劑。將酸化劑 (反丁烯二酸) 添加至錠劑組合物中以測試降低結晶藥物

粒子周圍之微環境中之 pH 時，生物可用性是否將與無酸化劑之結晶藥物相比提高的假設。

表 8：50 mg 化合物 A 錠劑原型之組成

配方參考編號		T-A	T-B	T-C	T-D
錠劑強度/壓錠重量(mg/mg)		50/750	50/600	50/600	50/600
功能	成分	摻合物中之%			
活性成分	40:55:5 化合物 A:HPMC E3LV:VitE TPGS SDD	50	-	-	-
活性成分	結晶化合物 A 游離鹼(D50=33 μm)	-	25	25	-
活性成分	結晶化合物 A 游離鹼(D50=6 μm)	-	-	-	25
酸化劑	反丁烯二酸	-	-	25	25
填充劑	微晶纖維素	21	35	22.5	22.5
填充劑	單水合乳糖	21	35	22.5	22.5
崩解劑	交聯羧甲基纖維素鈉	6	3	3	3
滑動劑	二氧化矽	1	1	1	1
潤滑劑	硬脂醯反丁烯二酸鈉	1	1	1	1
總計：		100	100	100	100

D₅₀=所存在材料體積中的 50%低於之尺寸；HPMC E3LV =低黏度 E3 級羥丙基甲基纖維素；SDD =噴霧乾燥分散體；VitE TPGS = D-α-生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯。

【0219】在投與單一 50 mg 化合物 A 錠劑之前 1 小時，用 0.5 mg/kg 啡莫替定 IV 預處理雌性犬。研究動物禁食(隨後在化合物 A 投與之後 4 小時進食)或進食(給藥之前 0.5 小時)。

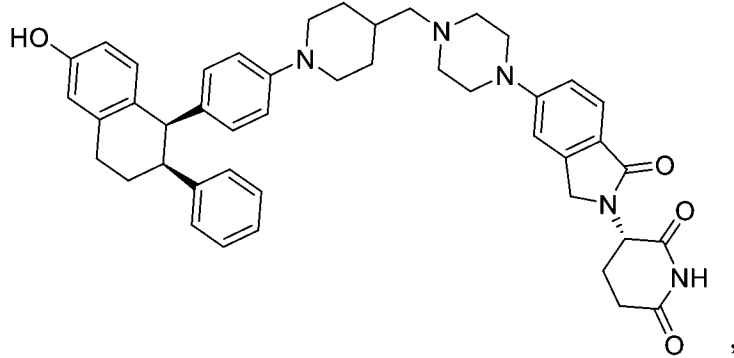
【0220】禁食研究動物之結果展示於圖 2A 至圖 2D 中，展示微環境酸化(使用反丁烯二酸)稍微提高了尺寸減小之 API 的暴露：參見圖 2B 相對於圖 2D 之比較。亦應注意，粒度增大不影響在酸存在下之暴露：參見圖 2C 相對於圖 2D 之比較。總體而言，HPMC 及 TPGS 中之噴霧乾燥分散體提供最佳暴露。

【0221】進食研究動物中之結果展示於圖 3A 至圖 3D 中，展示相比於禁食個體，所有配方之暴露增加大約三

倍。如同禁食個體，HPMC及TPGS中之噴霧乾燥分散體提供最佳暴露。

【發明申請專利範圍】

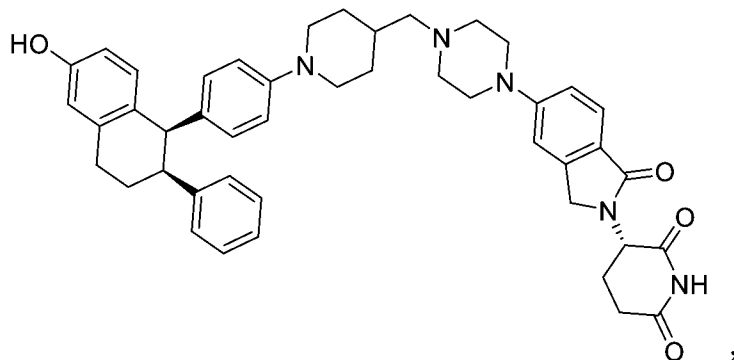
【請求項1】一種固體口服劑型，其包含化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑，其中該固體口服劑型中化合物A之量為約5 mg至約500 mg，且該固體口服劑型為錠劑、藥囊或膠囊。

【請求項2】如請求項1之固體口服劑型，其中該固體口服劑型為錠劑。

【請求項3】一種錠劑，其包含化合物A：



或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑，其中該固體口服劑型中化合物A之量為約5 mg至約500 mg。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基甲基纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啶酮共聚物、甲基丙

烯酸共聚物、聚乙二醇或聚乙二醇衍生物。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該界面活性劑係選自聚乙二醇、聚乙二醇酯、甘油酯及其混合物。

【請求項7】如請求項1至6中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該界面活性劑為聚乙二醇之維生素E酯。

【請求項8】如請求項1至7中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項9】如請求項1至8中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯。

【請求項10】如請求項1之固體口服劑型或錠劑，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素，且該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項11】如請求項1至10中任一項之固體口服劑型或錠劑，其進一步包含一或多種選自填充劑、崩解劑、滑動劑及潤滑劑之賦形劑。

【請求項12】如請求項11之固體口服劑型或錠劑，其中該填充劑為微晶纖維素、矽化微晶纖維素、單水合乳糖、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚三葡萄糖、快速溶解碳水化合物或其組

合。

【請求項 13】如請求項 11 之固體口服劑型或錠劑，其中該崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯普維酮(crospovidone)、聚葡萄胺糖、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈣、甲基纖維素、微晶纖維素、粉末纖維素、經低級烷基取代之羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、經低級取代之羥丙基纖維素、波拉克林鉀(polacrillin potassium)、澱粉、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、波拉克林鉀、普維酮或其組合。

【請求項 14】如請求項 11 之固體口服劑型或錠劑，其中該滑動劑為二氧化矽、膠態二氧化矽、矽酸鈣、矽酸鎂、三矽酸鎂、滑石、澱粉或其組合。

【請求項 15】如請求項 11 之固體口服劑型或錠劑，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、二十二酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、六方氮化硼、氫化植物油、輕質礦物油、礦物油、聚乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石、硬脂酸鋅或其任何組合。

【請求項 16】如請求項 1 至 3 及 10 至 15 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其包含：

約 15% w/w 至約 50% w/w 之化合物 A；

約 10% w/w 至約 40% w/w 之羥丙基甲基纖維素；

約 0.5% w/w 至約 5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 10% w/w 至約 40% w/w 之微晶纖維素；
約 5% w/w 至約 15% w/w 之單水合乳糖；
約 5% w/w 至約 15% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；
約 0% w/w 至約 5% w/w 之二氧化矽；及
約 0% w/w 至約 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 17】如請求項 1 至 3 及 10 至 15 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其包含：

15% 至 50% w/w 之化合物 A；
10% 至 40% w/w 之羥丙基甲基纖維素；
0.5% 至 5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
10% 至 40% w/w 之微晶纖維素；
5% 至 15% w/w 之單水合乳糖；
5% 至 15% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；
0% 至 5% w/w 之二氧化矽；及
0% 至 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 18】如請求項 1 至 3 及 10 至 15 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其包含：

約 42% w/w 之化合物 A；
約 15% w/w 之羥丙基甲基纖維素；
約 3% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；
約 17% w/w 之微晶纖維素；
約 8.8% w/w 之單水合乳糖；
約 12% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；
約 1% w/w 之二氧化矽；及

約 1.5% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 19】如請求項 1 至 3 及 10 至 15 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其包含：

約 20% w/w 之化合物 A；

約 28% w/w 之羥丙基甲基纖維素；

約 2.5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 27% w/w 之微晶纖維素；

約 9% w/w 之單水合乳糖；

約 12% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 1% w/w 之二氧化矽；及

約 1.5% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【請求項 20】如請求項 1 至 3 及 10 至 15 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其包含顆粒內部分及顆粒外部分。

【請求項 21】如請求項 20 之固體口服劑型或錠劑，其中該顆粒內部分包含：

約 15% 至約 50% w/w 之化合物 A；

約 10% 至約 40% w/w 之羥丙基甲基纖維素；

約 0.5% 至約 5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 5% 至約 10% w/w 之微晶纖維素；

約 5% 至約 10% w/w 之單水合乳糖；

約 1% 至約 10% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 0% 至約 5% w/w 之二氧化矽；及

約 0% 至約 2% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約5%至約25% w/w之微晶纖維素；

約0%至約10% w/w之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0%至約2% w/w之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【請求項22】如請求項20之固體口服劑型或錠劑，其中該顆粒內部分包含：

約42% w/w之化合物A；

約14% w/w羥丙基甲基纖維素；

約3% w/w d- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約9% w/w微晶纖維素；

約9% w/w單水合乳糖；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；

約1% w/w二氧化矽；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

且其中該顆粒外部分包含：

約8% w/w微晶纖維素；

約6% w/w交聯羧甲基纖維素鈉；及

約0.75% w/w硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【請求項23】如請求項20之固體口服劑型或錠劑，其中該顆粒內部分包含：

約20% w/w之化合物A；

約28% w/w之羥丙基甲基纖維素；

約 2.5% w/w 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯；

約 8% w/w 之微晶纖維素；

約 9% w/w 之單水合乳糖；

約 6% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；

約 1% w/w 之二氧化矽；及

約 0.75% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉，

且其中該顆粒外部分包含：

約 18% w/w 之微晶纖維素；

約 6% w/w 之交聯羧甲基纖維素鈉；及

約 0.75% w/w 之硬脂醯反丁烯二酸鈉；

其中重量百分比係相對於總無包衣錠劑重量。

【請求項 24】如請求項 1 至 23 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該錠劑經膜衣包覆。

【請求項 25】如請求項 1 至 24 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該固體口服劑型中化合物 A 之量為約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg 或約 300 mg。

【請求項 26】如請求項 1 至 25 中任一項之固體口服劑型或錠劑，固體口服劑型中化合物 A 之量為約 200 mg。

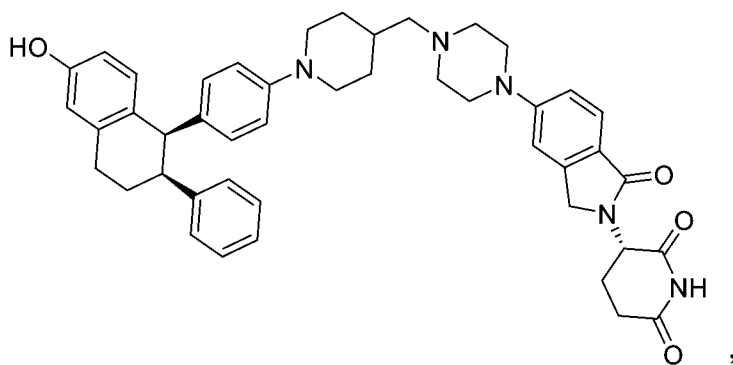
【請求項 27】如請求項 1 至 25 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中固體口服劑型中化合物 A 之量為約 100 mg。

【請求項 28】如請求項 1 至 25 中任一項之固體口服劑

型或錠劑，其中該固體口服劑型中化合物 A 之量為約 250 mg。

【請求項 29】如請求項 1 至 25 中任一項之固體口服劑型或錠劑，其中該固體口服劑型中化合物 A 之量為約 50 mg。

【請求項 30】一種混合物，其包含化合物 A：



或其醫藥學上可接受之鹽；聚合物及界面活性劑。

【請求項 31】如請求項 30 之混合物，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素 (HPMC)、羥丙基甲基纖維素衍生物、聚乙烯吡咯啉酮共聚物、甲基丙烯酸共聚物、聚乙二醇或聚乙二醇衍生物。

【請求項 32】如請求項 30 或 31 之混合物形式，其中該聚合物為羥丙基甲基纖維素。

【請求項 33】如請求項 30 至 32 中任一項之混合物形式，其中該界面活性劑係選自聚乙二醇、聚乙二醇酯、甘油酯及其混合物。

【請求項 34】如請求項 30 至 33 中任一項之混合物，其中該界面活性劑為聚乙二醇之維生素 E 酯。

【請求項 35】如請求項 30 至 34 中任一項之混合物，其

中該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項36】如請求項30至35中任一項之混合物，其中該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯。

【請求項37】如請求項30之混合物，該聚合物為羥丙基甲基纖維素，且該界面活性劑為D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項38】如請求項30至37中任一項之混合物，其包含：

約20% (w/w)至約60% (w/w)之化合物A，

約35% (w/w)至約75% (w/w)之該聚合物，及

約1% (w/w)至約10% (w/w)之界面活性劑。

【請求項39】如請求項30至37中任一項之混合物，其包含：

約40% (w/w)之化合物A，

約55% (w/w)之該聚合物，及

約5% (w/w)之該界面活性劑。

【請求項40】如請求項30至37中任一項之混合物，其包含：

約50%至約90% (w/w)之化合物A，

約10%至約40% (w/w)之該聚合物，及

約1%至約10% (w/w)之該界面活性劑。

【請求項41】如請求項30至37中任一項之混合物，其包含：

約70% (w/w)化合物A，

約 25% (w/w) 之該聚合物，及
約 5% (w/w) 之該界面活性劑。

【請求項 42】如請求項 38 之混合物，其包含：
約 20% (w/w) 至約 60% (w/w) 之化合物 A，
約 35% (w/w) 至約 75% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 1% (w/w) 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 43】如請求項 39 之混合物，其包含：
約 40% (w/w) 之化合物 A，
約 55% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 5% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 44】如請求項 40 之混合物，其包含：
約 50% 至約 90% (w/w) 之化合物 A，
約 10% 至約 40% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 1% 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 45】如請求項 41 之混合物，其包含：
約 70% (w/w) 化合物 A，
約 25% (w/w) 羥丙基甲基纖維素，及
約 5% (w/w) D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 46】如請求項 30 至 45 中任一項之混合物，其中該混合物為分散體。

【請求項 47】如請求項 46 之混合物，其中該分散體係固體分散體。

【請求項 55】如請求項 50 至 54 中任一項之噴霧乾燥分散體，其中該界面活性劑為 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 56】如請求項 50 至 55 中任一項之噴霧乾燥分散體，其中該界面活性劑為 D- α -生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯。

【請求項 57】如請求項 50 之噴霧乾燥分散體，該聚合物為羥丙基甲基纖維素，且該界面活性劑為 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 58】如請求項 50 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 20% (w/w) 至約 60% (w/w) 之化合物 A，
約 35% (w/w) 至約 75% (w/w) 之該聚合物，及
約 1% (w/w) 至約 10% (w/w) 之該界面活性劑。

【請求項 59】如請求項 50 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 40% (w/w) 之化合物 A，
約 55% (w/w) 之該聚合物，及
約 5% (w/w) 之該界面活性劑。

【請求項 60】如請求項 50 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 50% 至約 90% (w/w) 之化合物 A，
約 10% 至約 40% (w/w) 之該聚合物，及
約 1% 至約 10% (w/w) 之該界面活性劑。

【請求項 61】如請求項 50 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 70% (w/w) 化合物 A，
約 25% (w/w) 之該聚合物，及
約 5% (w/w) 之界面活性劑。

【請求項 62】如請求項 51 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 20% (w/w) 至約 60% (w/w) 之化合物 A，
約 35% (w/w) 至約 75 % (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 1% (w/w) 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 63】如請求項 59 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 40% (w/w) 之化合物 A，
約 55% (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 5% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 64】如請求項 60 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約 50% 至約 90% (w/w) 之化合物 A，
約 10% 至約 40 % (w/w) 之羥丙基甲基纖維素，及
約 1% 至約 10% (w/w) 之 D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項 65】如請求項 61 之噴霧乾燥分散體，其包含：

約70% (w/w)化合物A，

約25% (w/w)羥丙基甲基纖維素，及

約5% (w/w) D- α -生育酚聚乙二醇丁二酸酯。

【請求項66】一種製造如請求項50至65中任一項之噴霧乾燥分散體的方法，其包含：

將化合物A、該聚合物及該界面活性劑溶解於溶劑中，以獲得包含化合物A之溶液；

將包含化合物A之該溶液引入噴霧乾燥器中；

自該噴霧乾燥器噴出包含化合物A之該溶液，以形成化合物A之噴霧乾燥分散體；及

視情況，自化合物A之該噴霧乾燥分散體移除殘餘溶劑。

【請求項67】如請求項66之方法，其中該溶劑為二氯甲烷與甲醇之混合物。

【請求項68】如請求項66之方法，其中該溶劑為約90:10 (w/w)至約70:30 (w/w)二氯甲烷:甲醇之混合物。

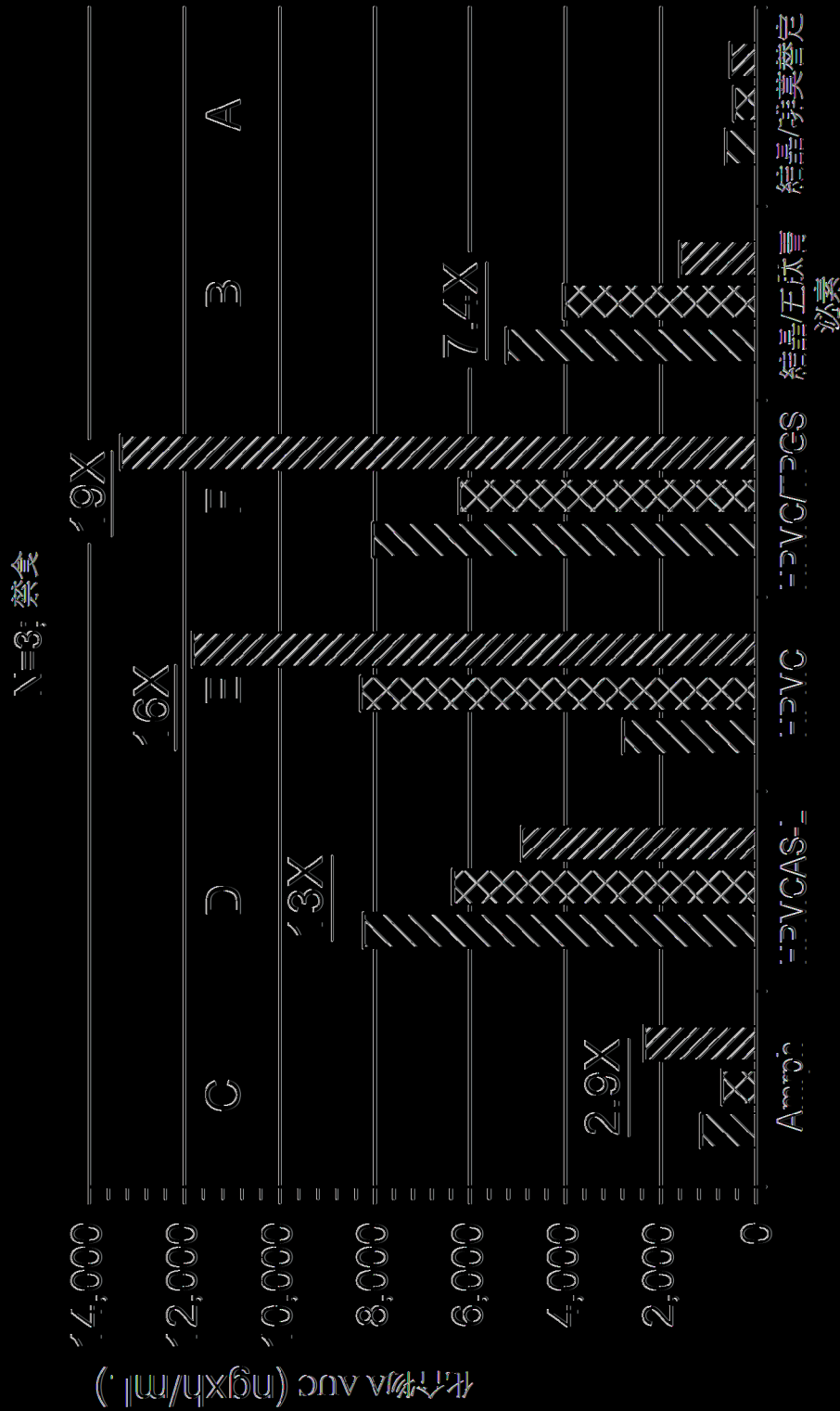
【請求項69】如請求項66之方法，其中該溶劑為約80:20 (w/w)二氯甲烷:甲醇之混合物。

【請求項70】如請求項66之方法，其中該溶劑為約85:15 (w/w)二氯甲烷:甲醇之混合物。

【請求項71】如請求項66至70中任一項之方法，其中移除殘餘溶劑包含乾燥。

【請求項72】如請求項71之方法，其中乾燥包含攪動式錐形乾燥。

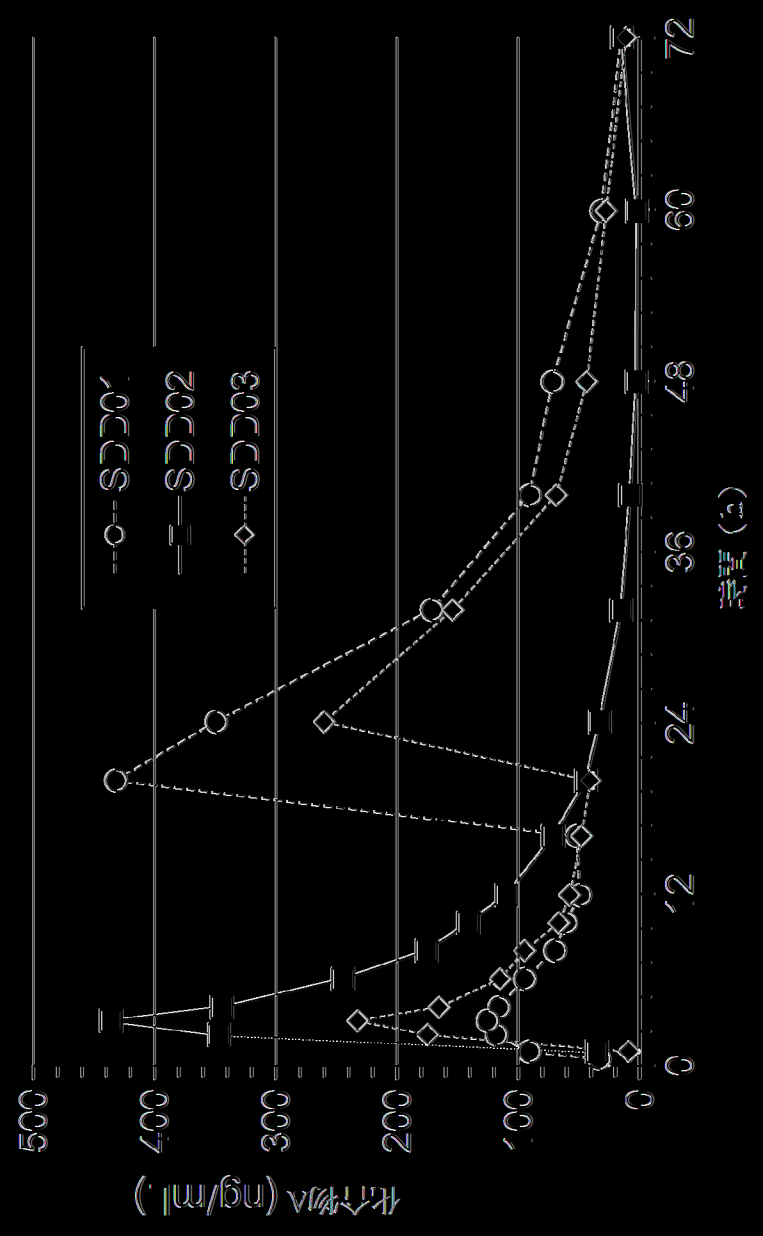
(發明圖式)



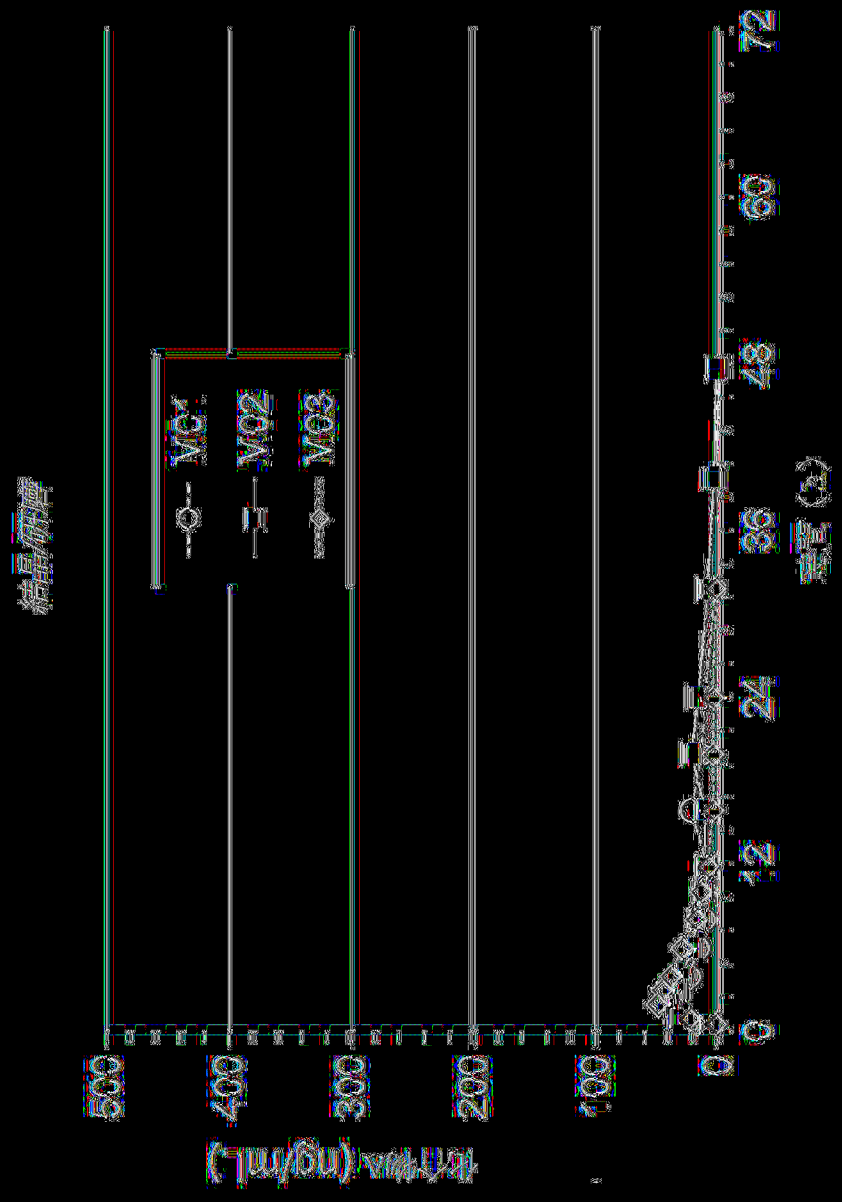
懸浮液型方

(圖 1)

HPMC/TPGS SDD

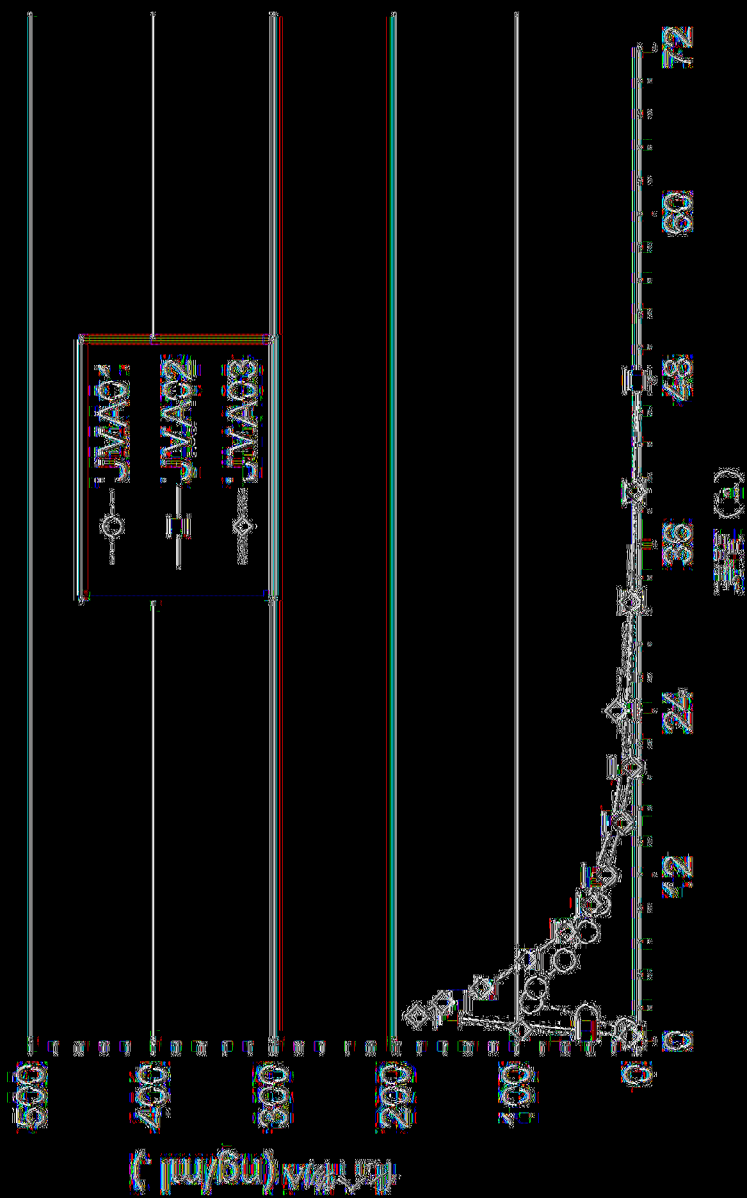


(圖 2A)

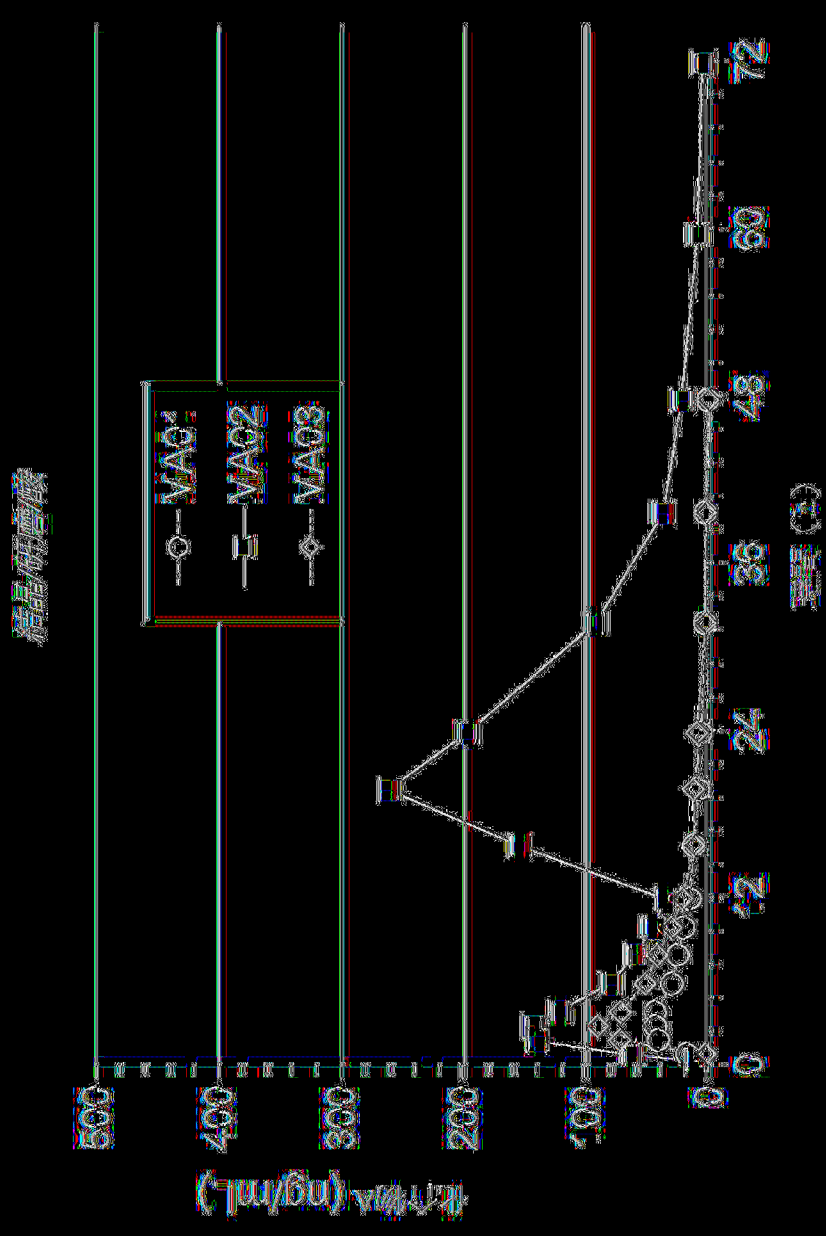


(圖 23)

結晶性研究圖

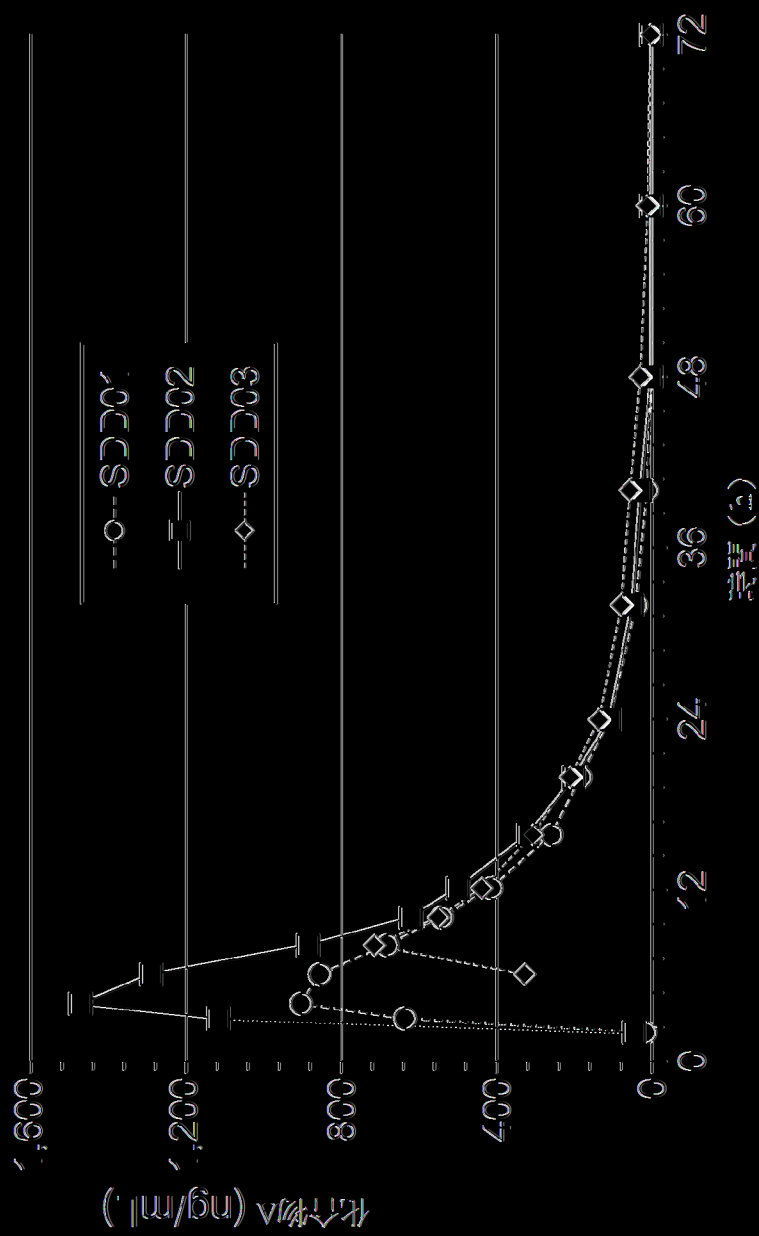


(圖 2C)

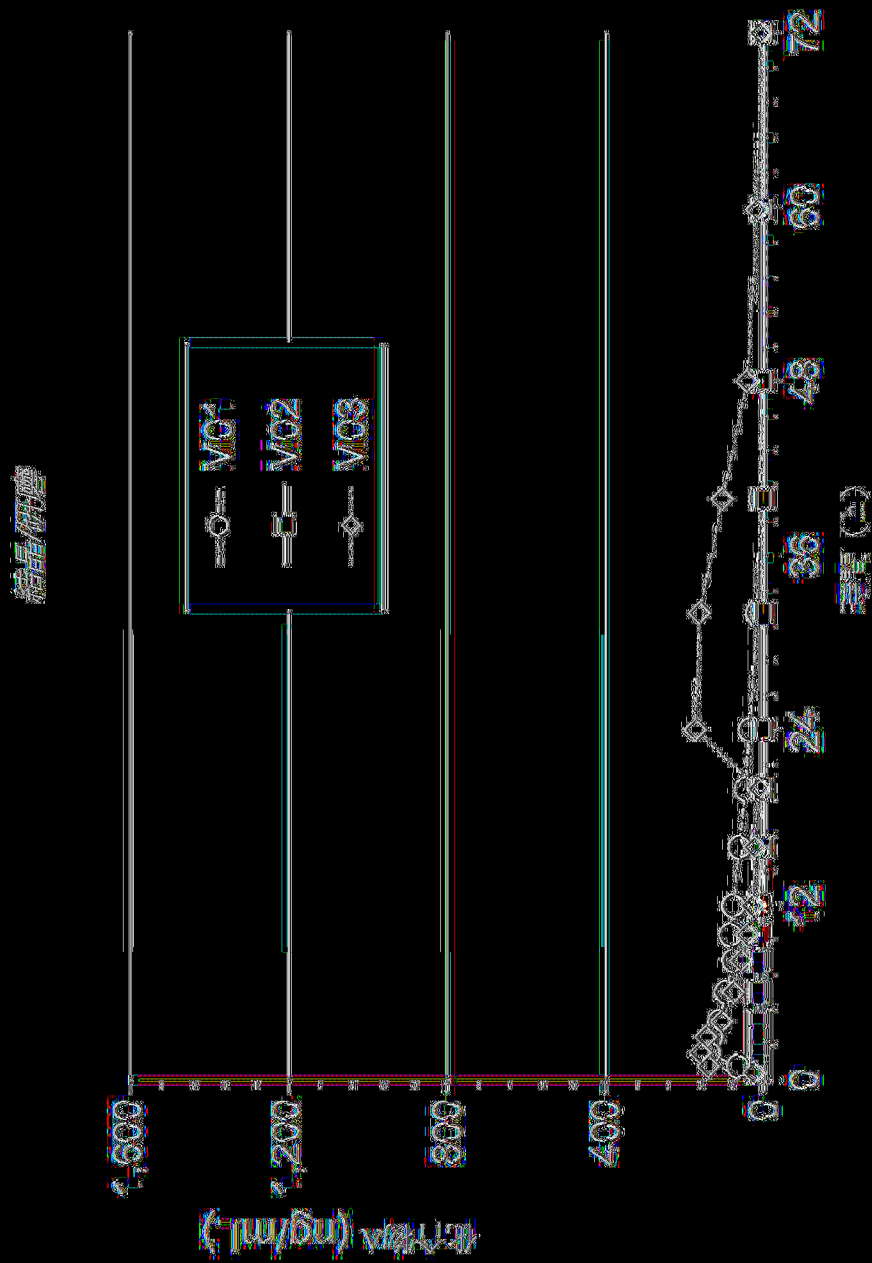


(圖 2D)

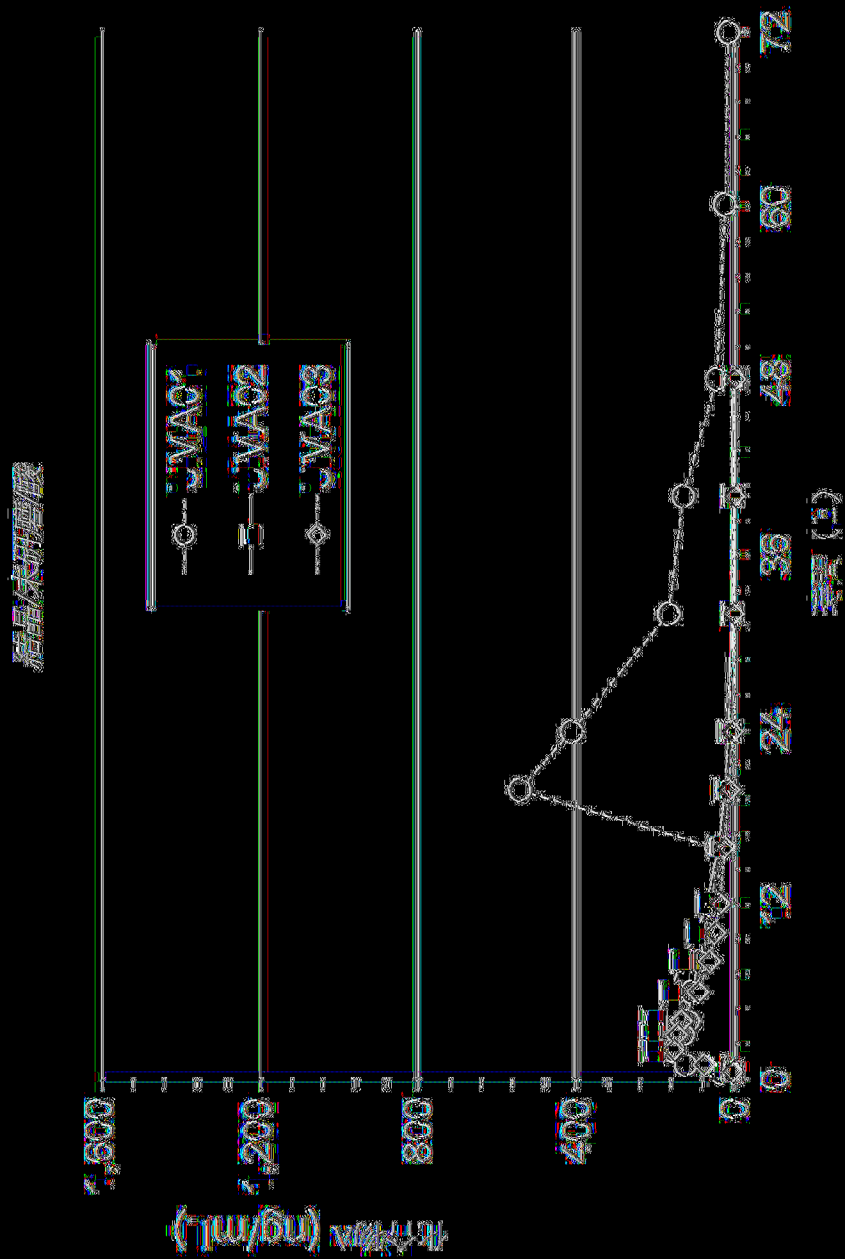
HPMC/TPGS SDD



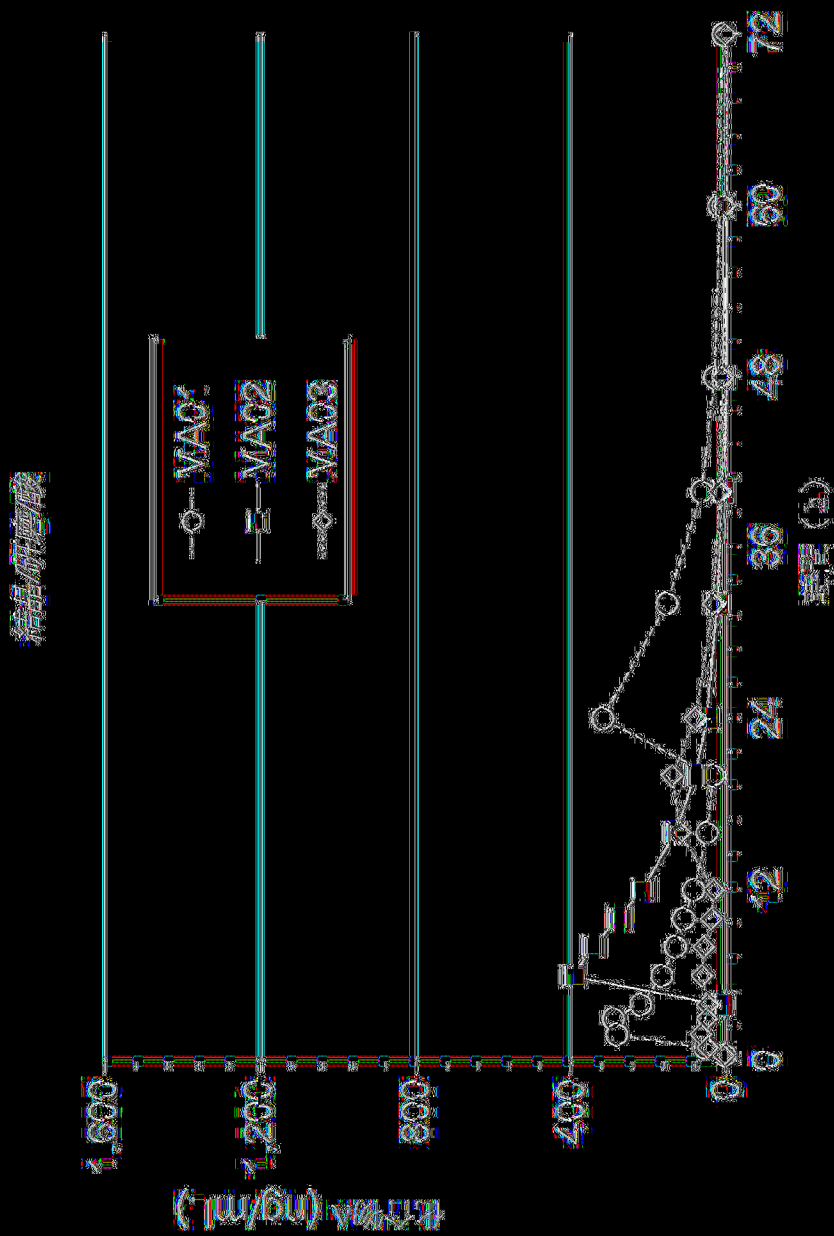
(圖 3A)



(圖 33)



(圖 3C)



(E3D)