

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95130020

※ 申請日期： 95.8.16

※IPC 分類：A61K 47/40(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

因子Xa抑制劑調配物及方法

FACTOR Xa INHIBITOR FORMULATION AND METHOD

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第206號州線路第4000號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 慕尼爾 N 納撒
NASSAR, MUNIR N.
2. 尤代 S 勾蓋特
GOGATE, UDAY S.
3. 提摩西 M 馬洛伊
MALLOY, TIMOTHY M.

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2005年08月17日；60/709,077

2. 美國；2006年08月15日；11/464,519

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

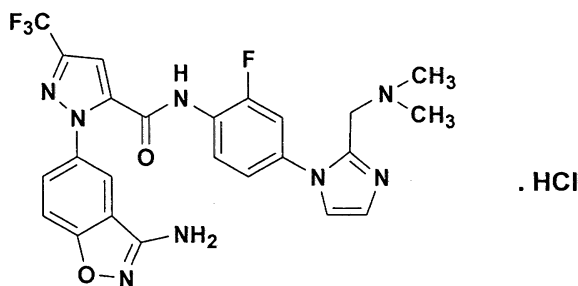
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種因子Xa抑制劑調配物，其包括因子Xa抑制劑及經取代β-環糊精增溶劑、具有經取代β-環糊精之因子Xa抑制劑包合錯合物、含有因子Xa抑制劑及經取代β-環糊精之可注射調配物，及使用以上調配物來抑制因子Xa且預防或治療靜脈血栓性栓塞症、深靜脈栓塞及急性冠狀動脈症候群之方法。

【先前技術】

美國專利第6,339,099號揭示胺基苯并異噁唑



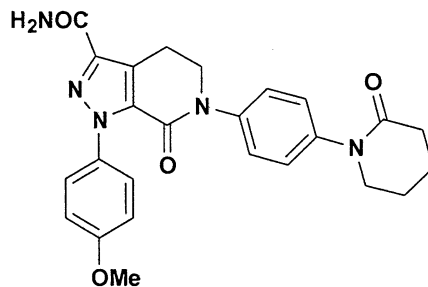
(在下文中稱為拉贊克般)，其抑制人類凝血酶因子Xa，且因此適用於預防或治療靜脈血栓性栓塞症及深靜脈栓塞。

拉贊克般係具有pH依賴溶解度之弱鹼，當pH增加時其顯示為溶解度減少。拉贊克般之中性形式或游離鹼具有極低溶解度，在室溫下於pH 6.8條件下估計為小於1微克/毫升。此外，呈氫氯酸鹽形式之拉贊克般在一般胃pH條件下(其中胃介質之pH約為1至2)具有約3毫克/毫升之溶解度。

拉贊克般之預期人體靜脈內單次注射劑量約為50毫克。為了達成有效注射體積(如小於20毫升)，需要具有高藥物濃度(如2.5毫克/毫升)之溶液。已發現藉由將pH調節至所

需 pH 範圍內 (pH 3 至 11) 無法將拉贊克般之溶解度增加至所需級別。需要該 pH 範圍以減少靜脈內非經腸注射之疼痛。

美國專利公開案第 2003/0191115 A1 號 (基於 2002 年 9 月 17 日申請之美國申請案第 10/245,122 號) 揭示一系列因子 Xa 抑制劑，其包括 1-(4-甲氧苯基)-7-酮基-6-[4-(2-酮基-1-六氫吡啶基)苯基]-4,5,6,7-四氫-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-羧醯胺 (在下文中稱為阿匹克般)，其具有以下結構



阿匹克般係弱鹼且微溶 (在室溫下於 pH 6.8 條件下小於約 1 微克/毫升)。

已知環糊精在增加藥物溶解度中之用途。其藉由疏水性分子藉由形成包合錯合物而發揮作用。不幸的是，如 J. Szejtli, *Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, Pharmaceutical Technology*, 24-38, 1991 年 8 月中所揭示，對於多種藥物，環糊精錯合物不可能使用或不能獲得明顯益處。

Stella 等人之美國專利案第 5,134,127 號及第 5,376,645 號揭示磺基烷基醚環糊精衍生物，及其作為增溶劑用於非水溶性藥物口腔、鼻內或非經腸給藥 (包括靜脈內及肌肉內) 之用途。Stella 等人揭示一種非水溶性藥物與磺基烷基醚

環糊精衍生物之包合錯合物及含有相同成分之醫藥組合物。所揭示磺基烷基醚環糊精衍生物之實例包括 β -環糊精之單磺基丁醚及 β -環糊精之單磺基丙醚。非水溶性藥物之實例在第7列中列出，開始於第25行。

Kim等人之美國專利案第6,232,304號揭示芳基雜環鹽之包合錯合物，例如環糊精(如 β -環糊精磺基丁醚(SBE-CD)及羥丙基- β -環糊精(HPBCD))中齊拉西酮(Ziprasidone)之酒石酸鹽，及該等包合錯合物在口服及非經腸調配物中之用途。

Uekama等人之美國專利第5,904,929號揭示經黏膜及經皮醫藥組合物，其含有一藥物及作為增溶劑之過醯化環糊精。藥物之實例包括抗凝劑(即殺鼠靈)及防中風化合物(如魯比吐唑(lubetuzole)或其氧化物、利魯唑(riluzole)、阿替加奈(aptiganel)、依利羅地(eliprodil)及立馬醋胺(remacemide))。

Muller等人之美國專利案第6,407,079號揭示由微溶於水及在水中不穩定之藥物及 β -環糊精衍生物所形成之包合化合物。Muller等人揭示使用藥物： β -環糊精衍生物之莫耳比為約1：6至4：1之，尤其為約1：2至1：1。

【發明內容】

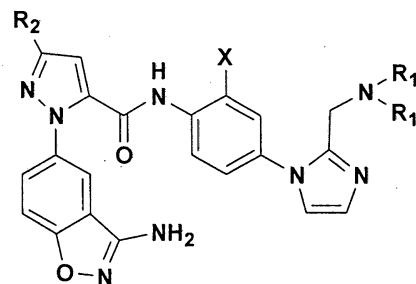
根據本發明提供一種調配物，其包括諸如拉贊克般或阿匹克般之因子Xa抑制劑，及增溶劑(其係經取代 β -環糊精)。已發現該經取代 β -環糊精充分增加因子Xa抑制劑之溶解度，以允許在小於20毫升之體積中含有2.5毫克/毫升

或更多因子Xa抑制劑之水性可注射調配物，從而在單次快速注射中傳送50毫克或更多因子Xa抑制劑。

令人驚訝及出乎意料的是，已發現可將該因子Xa抑制劑(如拉贊克般或阿匹克般)及經取代 β -環糊精(如磺基丁醚- β -環糊精)調配為可注射調配物，其按照可接受之注射體積將該因子Xa抑制劑傳送至肌肉部位。

於此所用因子Xa抑制劑由以下種類定義。

A類



及其醫藥學上可接受之鹽，

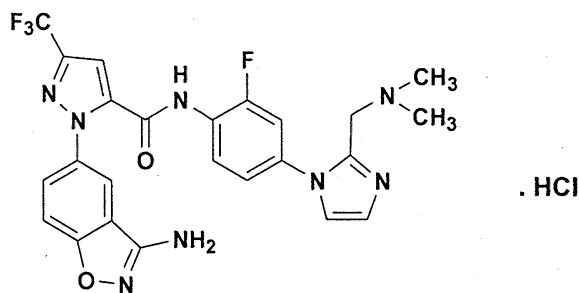
其中 R_2 為烷基或多鹵代烷基，較佳為 CF_3 ；

R_1 為烷基，較佳為 CH_3 ；且

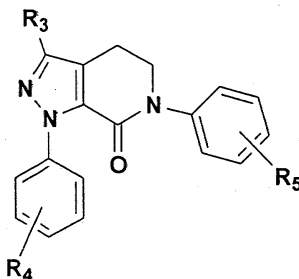
X為鹵素，較佳為F。

如上所述之A類包含在美國專利案第6,339,099號中所揭示之化合物種類中，其以引用的方式併入本文中，且包括由美國專利案第6,339,099號中所揭示及/或一般包含之因子Xa抑制劑。

A類中所使用之一較佳因子Xa抑制劑為拉贊克般，其具有以下結構



B類



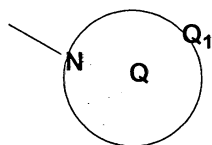
及其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R_3 係選自 $H_2NC(=O)-$ 、烷基 $-S(=O)_2-$ 、 $R_6NC(=O)-$ 或 $HO-$ (伸烷基)

$)_x$ ($x=$ 至 4)，(其中 R_6 及 R_7 相同或不同，且為烷基)

較佳為 $H_2NC(=O)-$ 、 $CH_3S(=O)_2-$ 、 $(CH_3)_2NC(=O)-$ 及 $HO-C(CH_3)_2-$ ；

R_4 係選自烷氧基及鹵素，較佳為甲氧基；且

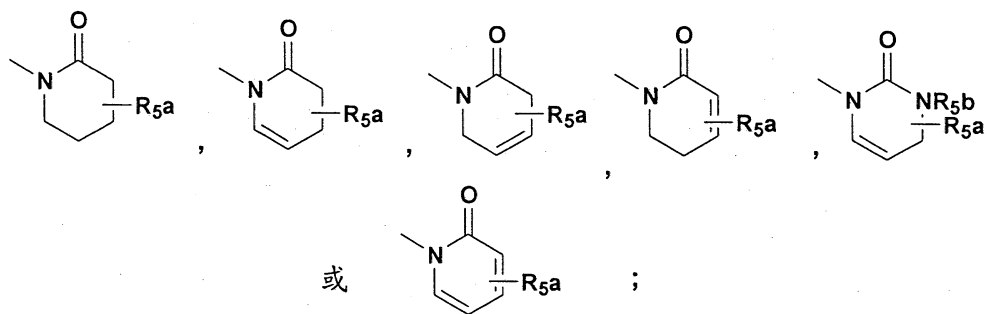


R_5 為

其中 Q 為 6 員單環，其中在該環內存在 0、1 或 2 個雙鍵，且該環經 0、1 或 2 個 R_{5a} 基團取代，其在各情況下係獨立地選自 H 、 $=O$ 或烷基，且

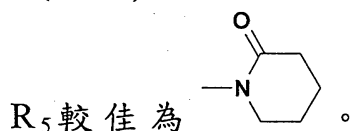
Q_1 為 $C=O$ 。

較佳 R_5 基團為



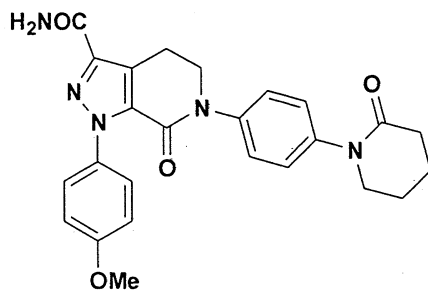
其中 R_{5a} 在各情況下係獨立地選自 H、=O、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 及 $C(CH_3)_3$ ；且

R_{5b} 為 H 或烷基，例如 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 及 $C(CH_3)_3$ 。



如上所述之 B 類包含在美國專利公開案第 2003/0191115 A1 號中所揭示之化合物種類中，其以引用的方式併入本文中，且包括由美國專利公開案第 2003/0191115 A1 號中所揭示及/或一般包含之因子 Xa 抑制劑。

B 類中所使用之一較佳因子 Xa 抑制劑為阿匹克般，其具有以下結構



在 A 類及 B 類範疇內之化合物在此統稱為 "該(等)因子 Xa 抑制劑"。

另外，根據本發明提供一種醫藥調配物，其由因子Xa抑制劑及經取代 β -環糊精及為此之醫藥學上可接受載體所形成。

在一較佳實施例中，本發明之醫藥調配物將呈水溶性非經腸或可注射調配物之形式。然而，本發明之醫藥調配物可呈其他劑型，如凍乾可注射、口服(例如錠劑、膠囊、酒劑及其類似物)、經皮或經黏膜或吸入劑形式。

本發明之可注射調配物較佳將為澄清無色至淺黃色之溶液，經目視檢查大體上無微粒物質。

此外，根據本發明提供一種方法，其用於投與可注射之因子Xa抑制劑而不引起注射部位不可接受之刺激，其中將上文中所描述之可注射調配物(較佳經肌肉內)投與需要治療之患者。

另外根據本發明提供一種方法，其用於抑制人類凝血酶因子Xa且用於預防或治療靜脈血栓性栓塞症、深靜脈栓塞及急性冠狀動脈症候群，其包括以下步驟：在不引起注射部位不當刺激之情況下(無論在肌肉部位或其他部位)，較佳以可注射形式將上述調配物投與需要治療之患者。

根據本發明之可注射調配物中所需因子Xa抑制劑之濃度係對於20毫升單次輸注體積(若最大劑量為50毫克)進行限制之結果。在確定因子Xa抑制劑之最大所需溶解度時，本發明可注射調配物之pH係一重要考慮因素，且根據用於最小化注射疼痛之特定因子Xa抑制劑，其應為約3至約11。

考慮到上述所有因素，根據本發明，已發現經取代 β -環

糊精(如磺基丁醚 β -環糊精(SBE-CD)及羥丙基- β -環糊精(HPB-CD))係用於因子Xa抑制劑之較佳增溶劑。

該因子Xa抑制劑拉贊克般在pH 4.5及更高pH(例如上至11)下於經取代 β -環糊精中具有相同溶解度。實際上，已發現藉由將經拉贊克般取代 β -環糊精溶液之pH降低至約3與約4之間，可達成拉贊克般溶解度之提高，並可獲得所需可注射藥物之濃度及體積而不引起注射部位不當之刺激或疼痛。

藉由使用酸緩衝劑及鹼，可獲得含有A類化合物(如拉贊克般)之本發明可注射調配物所需之pH。pH下限約為3。由於生理限制(如注射部位之刺激)，低於3之pH係不理想。pH上限約為11，以提供關於藥物溶解度之安全邊界。然而，處於約3至約5範圍內之pH較佳可達成所需可注射藥物之濃度及體積。

藉由使用緩衝劑在約6至約8範圍內(較佳約7)調節水性注射劑之pH，可獲得含有B類化合物(如阿匹克般)之本發明可注射調配物之所需pH。

【實施方式】

如上所列出之A類及B類因子Xa抑制劑(如拉贊克般及阿匹克般)具有不佳水溶解度，且因此難以作為水性可注射而調配。根據本發明，已發現藉由將經取代 β -環糊精增溶劑與該因子Xa抑制劑一同使用，可充分增加該因子Xa抑制劑之水溶解度，以允許其作為水性可注射而調配。其確實令人驚訝及出乎意料，因為已發現與水互溶之共溶劑系

統及非與水互溶之共溶劑系統之主體不可作為諸如拉贊克般之可注射因子Xa抑制劑的載劑，因為其並不能充分增加該因子Xa抑制劑之水溶解度，以提供可接受注射體積中至少2.5毫克/毫升之藥物濃度。另一方面，本發明之水性可注射調配物以20毫升或更少體積中至少2.5毫克/毫升之濃度傳送諸如拉贊克般或阿匹克般之因子Xa抑制劑，從而在單次快速注射中提供可接受劑量(例如對於拉贊克般為50毫克或更多及對於阿匹克般為5毫克或更多)。

如下文中所見，水性可注射形式之本發明因子Xa抑制劑調配物將包括緩衝劑，以將pH調節為所需級別。

於此適用之經取代 β -環糊精指磺基丁醚 β -環糊精(SBE-CD)及羥丙基- β -環糊精(HPB-CD)，其中SBE-CD為較佳。

於此使用之該術語"快速(bolus)"指含有完全劑量藥物之單次注射，其經由相對短之時段投藥，如一分鐘或更短。

注射部位或肌肉部位之該術語"不當刺激"或"不可接受刺激"指患者不可接受、且由此對患者之依從產生不良影響之中度至劇烈刺激。

注射部位或肌肉部位之該術語"減少刺激"通常指患者可接受、且不會對患者之依從產生不良影響之微小至輕度刺激。

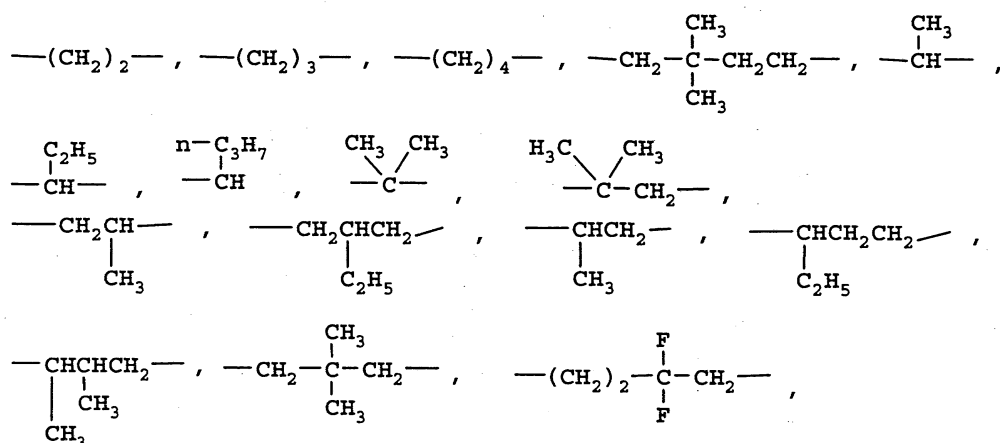
於此使用之該術語"急性冠狀動脈症候群"指可能由於不穩定心絞痛發作或心臟病發作而使患者感到胸部疼痛。

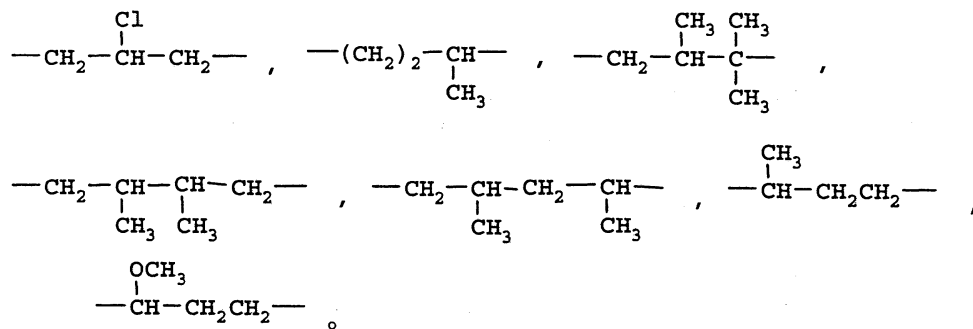
除非另外說明，否則在此單獨使用或作為另一基團之一部分而使用之術語"低碳烷基"、"烷基"或"烷"包括直鏈及

支鏈烴，其在正鏈中含有1至10個、較佳1至8個碳原子，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一基、十二烷基、其多種支鏈異構體及其類似物，以及該等包括1至4個諸如鹵素之取代基之基團，例如F、Br、Cl或I或CF₃、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷氧基、烯基、環烷基、環烷基烷基、環烷基烷氧基、羥基、羥基烷基、醯基、芳基烷氧羰基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基醯胺基、烷醯基胺基、芳羰基胺基、硝基、氰基、硫醇、鹵代烷基、三鹵代烷基及/或烷硫基。

(伸烷基)_x包括正鏈中1至4個碳原子之伸烷基，其可視情況包括1、2或3個取代基，其包括烷基、烯基、鹵素、氰基、羥基、烷氧基、胺基、烷硫基、酮基、C₃-C₆環烷基、烷羰基胺基或烷基羰氧基；該烷基取代基可為1至4個碳原子之烷基半族，其可連接至(CH₂)_x中一個碳原子。

(伸烷基)_x之實例包括





在此單獨使用或作為另一基團之一部分而使用之術語"鹵素"或"鹵"指氯、溴、氟及碘，以及 CF_3 ，其中氯或氟為較佳。

於此所用之該術語"多鹵代烷基"指如上所定義之"烷基"基團，其包括2至9、較佳2至5個鹵素取代基，如F或Cl，較佳為F，如 CF_3CH_2 、 CF_3 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ 。

咸信該因子Xa抑制劑將形成具有經取代 β -環糊精之錯合物，可將該錯合物溶解在水中以形成可注射調配物。然而，該因子Xa抑制劑與經取代 β -環糊精之物理混合物及直接所形成之水溶液(沒有將該因子Xa抑制劑與經取代 β -環糊精之固體調配物重新溶解)也處於本發明之範疇內。

亦可將該錯合物或物理混合物壓縮至錠劑內或填充至膠囊內。

本發明之因子Xa抑制劑調配物可作為水溶液、或作為該因子Xa抑制劑與經取代 β -環糊精之乾燥物理混合物、或其乾燥包合錯合物而直接形成，該乾燥包合錯合物經由添加水可復原形成水性可注射調配物。另外，可將該水性可注射調配物冷凍乾燥並隨後復水。因此，可預形成根據本發明之因子Xa抑制劑調配物，其可在原位形成或在活體內形

成(在胃腸道內或口腔內)。本發明預期上述所有內容。

若在本發明調配物中所使用水溶性可注射形式之因子Xa抑制劑為弱鹼(如拉贊克般)，則該調配物將包括酸緩衝劑以在約3至約9、較佳為約3至約5之範圍內調節該水性注射劑之pH。在此適用之酸緩衝劑實例包括酸，如氫氯酸、硫酸、磷酸、氫溴酸及其類似物，及有機酸，如草酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、乙磺酸及其類似物。亦可使用上述酸之酸性鹽。較佳酸為酒石酸、檸檬酸、磷酸及氫氯酸。最佳酸為檸檬酸。

含有因子Xa抑制劑拉贊克般之本發明可注射調配物將具有處於約3至約9範圍內之pH，較佳為約3至約5，更佳為約3至約3.4，且最佳為約3.2。在調配可注射物時，若需要可使用鹼金屬檸檬酸鹽(如檸檬酸鈉或檸檬酸鉀)、鹼金屬氫氧化物(如NaOH、KOH或LiOH，較佳為NaOH)或鹼土金屬氫氧化物(如Mg(OH)₂或Ca(OH)₂)調節pH，其中檸檬酸鈉為較佳。

若該因子Xa抑制劑為游離鹼形式，如因子Xa抑制劑阿匹克般，則該調配物將包括緩衝劑以在約6至約8、較佳約7之範圍內調節該水性注射劑之pH。

適合在此使用之緩衝劑實例包括磷酸鹽緩衝劑(即磷酸二氫鹽及氫氧化鈉，或磷酸氫二鈉與磷酸二氫鈉之混合物)及tris緩衝劑(即羥甲基胺基乙烷)，該等緩衝劑將按上文所述調節pH，以提供最大穩定性。

在製備本發明之水性可注射調配物時，經取代 β -環糊精之使用量相對於因子Xa抑制劑(如拉贊克般或阿匹克般)之莫耳比為約5:1至400:1、較佳約10:1至約100:1之範圍內。所使用之各種類型環糊精需要不同比率，以提供可接受之藥物濃度。

在本發明水性可注射之較佳實施例中，經取代 β -環糊精將為SBE-CD，其將以對於因子Xa抑制劑(如拉贊克般或阿匹克般)處於約5:1至約400:1、較佳約10:1至約80:1、更佳12:1(基於2.5毫克/毫升之拉贊克般濃度及12%重量/體積之SBE-CD(120毫克/毫升))範圍內之莫耳比而使用。該環糊精可具有大於錯合因子Xa抑制劑所需之量，因為額外環糊精可有助於藥物溶解。

在本發明之另一較佳實施例中，將以對於阿匹克般處於約50:1至約100:1、較佳約70:1至約90:1、更佳約75:1(基於1毫克/毫升之藥物濃度及35%重量/體積之SBE-CD(350毫克/毫升))範圍內之莫耳比而使用SBE-CD。

在本發明之又一較佳實施例中，將以對於阿匹克般處於約30:1至約100:1、較佳約40:1至約70:1、更佳約45:1(基於2.5毫克/毫升之藥物濃度及35%重量/體積之HPB-CD(350毫克/毫升))範圍內之莫耳比而使用羥丙基- β -環糊精(HPB-CD)。

在該水性可注射調配物中將存在基於可注射調配物總重量約0.1至約2重量%、較佳0.2至約1重量%之因子Xa抑制劑。

在較佳實施例中，因子Xa抑制劑將存在於該水性可注射調配物中，以提供約1至約20毫克/毫升之調配物、較佳約2至約10毫克/毫升之調配物，及更佳至少約2.5毫克/毫升至多約8毫克/毫升之調配物。

在更佳實施例中，本發明調配物將提供2.5毫克/毫升之拉贊克般，或2.5毫克/毫升、5毫克/毫升及7.5毫克/毫升之阿匹克般。填充體積對於拉贊克般較佳將為10毫升及20毫升，對於阿匹克般為2毫升、4毫升及10毫升。

較佳可注射調配物如下所示：

(1)拉贊克般-具有一定量以提供約2.5至約8毫克/毫升之溶液。

(2)SBE-CD-具有約50至約200毫克/毫升之溶液量。

(3)酸緩衝劑(較佳為檸檬酸)-具有約0.5至約5毫克/毫升之溶液量以將pH調節為約3至約5。

(4)用於調節pH之鹼，較佳為檸檬酸鹼金屬鹽(較佳為檸檬酸鈉)，其用量可將pH調節為約3至5。

(5)用量可使調配物之總量達1毫升之水。

可按如下方法製備本發明之拉贊克般可注射調配物：將檸檬酸或其他於此所述之酸及諸如檸檬酸鈉之鹼或其他於此所述之鹼溶解在水中，用於注射。將經取代 β -環糊精(較佳為SBE-CD)溶解於經緩衝之水溶液中。隨後將拉贊克般溶解於該溶液中。添加用於注射之額外水，以獲得所需批量體積。

舉例而言，將所得溶液經由0.22微米膜濾器無菌過濾，

並裝入小瓶中。將該等小瓶塞緊並密封，且可在最後滅菌。

在水中5至20%重量/體積之環糊精濃度下量測由錯合物所提供拉贊克般之含量時，本發明之水性可注射調配物將提供至少2毫克拉贊克般/毫升、較佳至少2.5毫克拉贊克般/毫升之拉贊克般之量。

另一較佳可注射調配物如下所示：

(1)阿匹克般-具有一定量以提供約2.5至約8毫克/毫升之溶液。

(2)HPB-CD-具有約50至約500毫克/毫升之溶液量。

(3)磷酸鹽緩衝劑(磷酸二氫鹽及氫氧化鈉，或磷酸氫二鈉及磷酸二氫鈉)-具有約0.5至約5毫克/毫升之溶液量以將pH調節為約6至約8。

(4)用量可使調配物之總量可達1毫升之水。

可按如下方法製備本發明之因子Xa抑制劑阿匹克般可注射調配物：將磷酸鹽緩衝劑或tris緩衝劑溶解於水中，用於注射。將經取代 β -環糊精(較佳為HPB-CD或SBE-CD)溶解於經緩衝水溶液中。隨後將阿匹克般溶解於該溶液中。添加用於注射之額外水，以獲得所需批量體積。

舉例而言，將所得溶液經由0.22微米膜濾器無菌過濾，並裝入小瓶中。將該等小瓶塞緊並密封，且可在最後滅菌。

35%重量/體積之環糊精在水中之濃度下量測由錯合物所提供阿匹克般之含量時，本發明之水性可注射調配物將提

供至少2毫克阿匹克般/毫升、較佳至少2.5毫克阿匹克般/毫升。

本發明之調配物用於抑制因子Xa且預防或治療與因子Xa相關之疾病，其包括人類患者之靜脈栓塞、深靜脈栓塞及急性冠狀動脈症候群。用於本發明之可注射調配物之較佳劑量將為2至20毫升注射劑，其含有2.5毫克拉贊克般/毫升，或2.5毫克阿匹克般/毫升，或每日給與一次25至50毫克劑量之拉贊克般，或每日給與一次2.5至10毫克劑量之阿匹克般。較佳經肌肉內投與該可注射調配物，儘管皮下注射及靜脈內注射亦有效。

以下實例表示本發明之較佳實施例。

實例 1

如下所示製備具有以下組合物、經目視檢查大體上無微粒物質之澄清無色拉贊克般可注射溶液(2.67毫克拉贊克般/毫升，10.5毫升/小瓶)。

表 1

拉贊克般注射劑之定量組合物，25毫克/小瓶(2.5毫克/毫升)作為游離鹼

成分	使用原理	每毫升含量	每小瓶含量
拉贊克般	活性成分	2.67 ^b	28.06毫克 ^{a,b}
Captisol™ (SBE-CD)	增溶劑	120毫克	1260毫克
檸檬酸USP/EP(單水合物)	增溶劑(緩衝劑)	1.831毫克	19.23毫克
檸檬酸鈉USP/EP(二水合物)	增溶劑(緩衝劑)	0.379毫克	3.98毫克
用於注射之水，USP/EP	溶劑	1.0毫升適量	10.5毫升 ^a 適量

^a 目標填充體積為10.5毫升。該體積包括針管注射器(VNS)

滯留量之0.5毫升過度填充。

^b 假設100%純度。28.06毫克拉贊克般(氫氨酸鹽, MW = 564.92)等於26.25毫克游離鹼(MW = 528.46)。2.67毫克拉贊克般(氫氨酸鹽)等於2.50毫克游離鹼。

用等於最終批量體積約85%之注射用水USP/EP(WFI)裝滿一不銹鋼配料容器。

使用連續混合, 將檸檬酸單水合物微粒USP及檸檬酸鈉USP/EP添加至配料容器並加以攪拌, 直至獲得完全溶液。

使用連續混合, 將磺基丁醚 β -環糊精(Captisol™)(約1.26公斤)添加至配料容器並加以攪拌, 直至獲得完全溶液。

將拉贊克般(約28克)添加至配料容器並持續攪拌, 直至拉贊克般溶解並獲得完全溶液。

將用於注射USP之額外水添加至以上溶液, 以藉由攪拌調節為最終批量大小10.5升。

將上述本體溶液經由一0.22微米多孔性無菌過濾器無菌過濾至一無菌接受容器中。將10.5毫升以上溶液無菌填充至15立方公分之燧石型1管狀玻璃小瓶中, 隨後用無菌塞子塞緊以密封該等小瓶。

如上所製備之拉贊克般可注射溶液具有在20至25°C下約3.1至約3.3範圍內之pH(其在20至25°C下具有3.2之目標pH), 23°C下本體溶液密度為1.047克/毫升, 且作為游離鹼溶液效能可在約2.42毫克/毫升至約2.58毫克/毫升範圍內, 而游離鹼具有約2.5毫克/毫升之目標效能。

實例2

如下所示，使用羥丙基- β -環糊精(HPB-CD)製備具有以下組合物、經目視檢查大體上無微粒物質之澄清無色與淺黃色之間之阿匹克般可注射溶液(2.5毫克阿匹克般/毫升，2毫升/小瓶)。

表 2

阿匹克般之定量組合物，5毫克/小瓶(2.5毫克/毫升)作為游離鹼

成分	使用原理	每毫升含量	每小瓶含量
阿匹克般	活性成分	2.5毫克	5.5毫克 ^a
HPB-CD	增溶劑	350毫克	770毫克
磷酸二氫鈉(單水合物)	增溶劑(緩衝劑)	0.83	1.826
磷酸氫二鈉(無水)	增溶劑(緩衝劑)	0.57毫克	1.254毫克
用於注射之水，USP/EP	溶劑	1.0毫升適量	2.2毫升 ^a 適量

^a目標填充體積為2.2毫升。該體積包括針管注射器(VNS)滯留量之0.2毫升過度填充。

阿匹克般可注射溶液

如下所示製備pH約為7之10 mM磷酸鹽緩衝劑：

將0.8001克磷酸二氫鈉溶解於400毫升水中，且體積為適量500毫升(pH 4.57)。

將0.7099克磷酸氫二鈉溶解於400毫升水中，且體積為適量500毫升(pH 9.2)。將400毫升10 mM磷酸氫二鈉置於1升燒杯中並添加400毫升磷酸二氫鈉溶液。最終pH為7.01。

將17.5克HPB-CD溶解於pH為7之30毫升10 mM磷酸鹽緩衝劑中。將0.125克阿匹克般添加至該溶液中並將該溶液

混合直至固體溶解。添加適量10 mM磷酸鹽緩衝劑溶液，以使最終體積達到50毫升。

將上述本體溶液經由一0.22微米多孔性無菌過濾器無菌過濾至一無菌接受容器中。將2.2毫升以上溶液無菌填充至5立方公分之玻璃小瓶中，隨後用無菌塞子塞緊以密封該等小瓶。

如上所製備之阿匹克般可注射溶液具有在20至25°C下約7之pH(其為目標pH)，在約23°C下本體溶液密度為1.102克/毫升，且作為游離鹼溶液效能可在約2.25毫克/毫升至約2.75毫克/毫升範圍內，而游離鹼具有約2.5毫克/毫升之目標效能。

實例3

如下所示，使用SBE-CD製備具有以下組合物、經目視檢查大體上無微粒物質之澄清無色與淺黃色之間之阿匹克般可注射溶液(1毫克阿匹克般/毫升，5.2毫升/小瓶)。

表3

阿匹克般注射劑之定量組合物，5毫克/小瓶(1毫克/毫升)
作為游離鹼

成分	使用原理	每毫升含量	每小瓶含量
阿匹克般	活性成分	1毫克	5.2毫克 ^a
Captisol™ (SBE-CD)	增溶劑	350毫克	1820毫克
磷酸二氫鈉(單水合物)	增溶劑(緩衝劑)	0.83毫克	4.32毫克
磷酸氫二鈉(無水)	增溶劑(緩衝劑)	0.57毫克	2.96毫克
用於注射之水， USP/EP	溶劑	1.0毫升適量	5.2毫升 ^a 適量

^a目標填充體積為5.2毫升。該體積包括針管注射器(VNS)滯留量之0.2毫升過度填充。

將17.5克SBE-CD溶解於pH為7之30毫升10 mM磷酸鹽緩衝劑中(如實例2中所製備)。將0.05克阿匹克般添加至該溶液中並將該溶液混合直至固體溶解。添加適量pH為7之10 mM磷酸鹽緩衝劑溶液，以使最終體積達到50毫升。

將上述本體溶液經由一0.22微米多孔性無菌過濾器無菌過濾至一無菌接受容器中。將5.2毫升以上溶液無菌填充至10立方公分之玻璃小瓶中，隨後用無菌塞子塞緊以密封該等小瓶。

如上所製備之阿匹克般可注射溶液具有在20至25°C下一約7之pH(其為目標pH)，在約23°C下本體溶液密度為1.102克/毫升，且作為游離鹼溶液效能在約0.90毫克/毫升至約1.10毫克/毫升範圍內，而游離鹼具有約1毫克/毫升之目標效能。

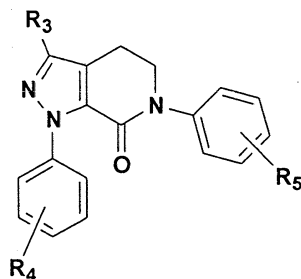
五、中文發明摘要：

本發明提供一種可注射之因子Xa抑制劑調配物，其包括因子Xa抑制劑拉贊克般(Razaxaban)或阿匹克般(Apixaban)、增溶劑(其為經取代 β -環糊精，較佳為磺基丁醚 β -環糊精(SBE-CD)或羥丙基- β -環糊精(HPB-CD))及水。本發明亦提供一種使用以上調配物來預防或治療靜脈栓塞、深靜脈栓塞及急性冠狀動脈症候群之方法。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥調配物，其包含因子Xa抑制劑及經取代β-環糊精。
2. 如請求項1之調配物，其呈可注射調配物形式。
3. 如請求項1之調配物，其進一步包括緩衝劑。
4. 如請求項1之調配物，其中該因子Xa抑制劑具有以下結構：

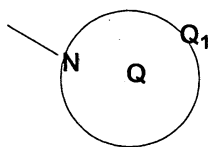


或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R₃ 係選自 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})-$ 、烷基 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $\text{R}_6-\text{NC}(=\text{O})-\text{R}_7$ 或 $\text{HO}(\text{伸烷基})_x-$ ，其中 R₆ 及 R₇ 相同或不同，且係烷基；及

x 為 1 至 4；

R₄ 係選自烷氧基及鹵素；且



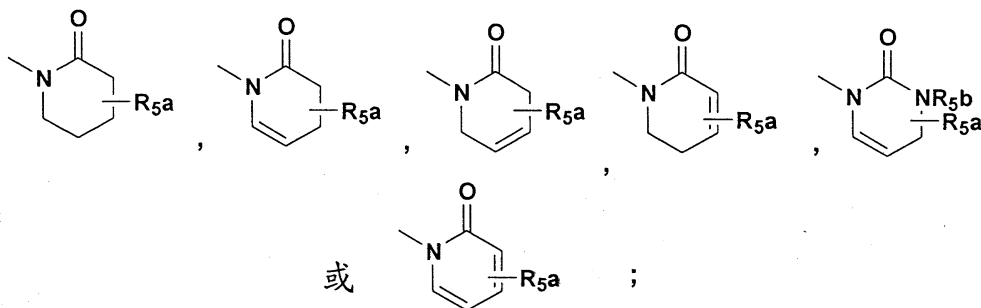
R₅ 為

其中 Q 為 6 員單環，其中在該環內存在 0、1 或 2 個雙鍵，且該環經 0、1 或 2 個 R_{5a} 基團取代，其在各情況下係獨立地選自 H、=O 或烷基，且

Q₁ 為 C=O。

5. 如請求項4之調配物，其中該因子Xa抑制劑R₅具有以下

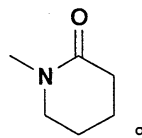
結構：



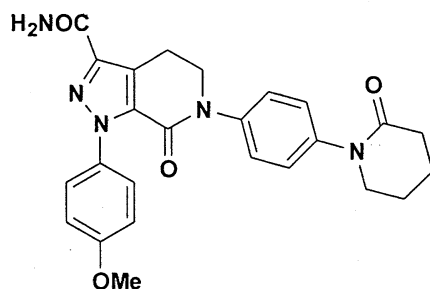
其中 R_{5a} 在各情況下係獨立地選自 H、=O、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 及 $C(CH_3)_3$ ；且

R_{5b} 為 H 或烷基，即 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 及 $C(CH_3)_3$ 。

6. 如請求項 5 之調配物，其中 R_5 為

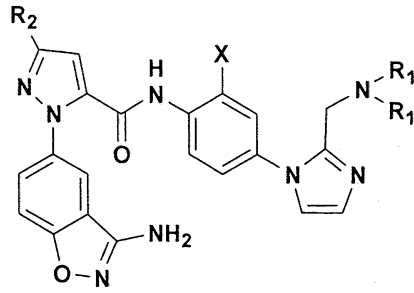


7. 如請求項 4 之調配物，其中該因子 Xa 抑制劑具有以下結構：



(亦稱為阿匹克般 (Apixaban))。

8. 如請求項 1 之調配物，其中該因子 Xa 抑制劑具有以下結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R_1 為烷基；

R_2 為烷基或多鹵烷基；且

X 為鹵素。

9. 如請求項 8 之調配物，其中該因子 Xa 抑制劑為拉贊克般 (Razaxaban)。
10. 如請求項 1 之調配物，其中該經取代 β -環糊精為磺基丁醚 β -環糊精 (SBE-CD) 或羥丙基- β -環糊精 (HPB-CD)。
11. 如請求項 9 之調配物，其包含具有約 3 至約 5 範圍內 pH 之水性可注射調配物。
12. 如請求項 11 之調配物，其包含酸緩衝劑。
13. 如請求項 12 之調配物，其中該酸緩衝劑為酒石酸或其鹽、檸檬酸或其鹽、氫氯酸或其鹽、乙酸或其鹽、順丁烯二酸或其鹽、蘋果酸或其鹽、硫酸或其鹽、甲苯磺酸或其鹽、苯磺酸或其鹽、萘磺酸或其鹽或乙磺酸或其鹽。
14. 如請求項 13 之調配物，其進一步包括鹼以將該水性調配物之 pH 調節為約 3 至約 5 之範圍內，其中該鹼為檸檬酸鹼金屬鹽、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物。
15. 如請求項 2 之調配物，其中該經取代 β -環糊精之使用量相

- 對於該因子Xa抑制劑之重量比為約10：1至約100：1範圍內。
16. 如請求項9之調配物，其中該酸緩衝劑之使用量相對於拉贊克之重量比係約2：1至約10：1之範圍內。
 17. 如請求項9之調配物，其中拉贊克般之存在量可提供約2至10毫克拉贊克般/毫升之劑量。
 18. 如請求項9之調配物，其中該經取代 β -環糊精為SBE-CD或HPB-CD，且相對於拉贊克之重量比為約20：1至約40：1範圍內。
 19. 如請求項2之調配物，其中該因子Xa抑制劑及該經取代 β -環糊精呈包合錯合物之形式。
 20. 如請求項7之調配物，其包含具有約6至約8範圍內pH之水性可注射調配物。
 21. 如請求項20之調配物，其包括緩衝劑，其為磷酸鹽緩衝劑或tris緩衝劑。
 22. 如請求項7之調配物，其中阿匹克之存在量可提供約2至8毫克藥物/毫升之劑量。
 23. 如請求項7之調配物，其中該經取代 β -環糊精為HPB-CD或SBE-CD，且相對於阿匹克之重量比為約20：1至約40：1之範圍內。
 24. 一種包合錯合物，其為內含於經取代 β -環糊精中之拉贊克般或內含於經取代 β -環糊精中之阿匹克般。
 25. 如請求項24之包合錯合物，其中該經取代 β -環糊精為磺基丁醚 β -環糊精(SBE-CD)或羥丙基- β -環糊精(HPB-

CD)。

26. 一種水性可注射之調配物，其包含因子Xa抑制劑、經取代 β -環糊精及水。
27. 如請求項26之調配物，其包含拉贊克般、SBE-CD、檸檬酸、檸檬酸鈉及水，該調配物具有約3至約5範圍內之pH。
28. 如請求項27之調配物，其包含用量為約2至約8毫克/毫升調配物之拉贊克般，用量為約100至約200毫克/毫升範圍之SBE-CD；用量為約7至約9毫克/毫升範圍內之檸檬酸；用量可調節pH在約3至約5範圍內之檸檬酸鈉；及用量可使調配物之總量達1毫升之水。
29. 如請求項27之調配物，其中當於12%重量/體積之經取代- β -環糊精於水中之濃度下量測，由該錯合物所提供拉贊克般之量時，該包含錯合物提供至少2毫克拉贊克般/毫升之拉贊克般的量。
30. 如請求項26之調配物，其包含阿匹克般、HPB-CD或SBE-CD、緩衝劑及水，該調配物具有約6至約8範圍內之pH。
31. 如請求項30之調配物，其包含用量為約2至約8毫克/毫升調配物之阿匹克般；用量為約100至約500毫克/毫升範圍之HPB-CD；用量為約0.5至約2毫克/毫升範圍內之磷酸二氫鈉單水合物；用量為約0.4至約1.5毫克/毫升範圍內之磷酸氫二鈉，以調節pH在約6至約8範圍內；及用量可使調配物之總量達2毫升之水。

32. 如請求項30之調配物，其中當於35%重量/體積之經取代- β -環糊精於水中之濃度下量測由該錯合物所提供阿匹克般之含量時，該包含錯合物提供至少2毫克阿匹克般/毫升之阿匹克般的量。
33. 一種水性可注射調配物，其包含：
- a) 25毫克拉贊克般(作為游離鹼)/小瓶
2.5毫克拉贊克般(作為游離鹼)/毫升
拉贊克般HCl鹽-約28毫克
SBE-CD-約1260毫克
檸檬酸-約19至20毫克
檸檬酸鈉-約4毫克
用於注射之水-約9.5至10.5毫升；或
- b) 約5毫克阿匹克般(作為游離鹼)/小瓶
約2.5毫克阿匹克般(作為游離鹼)/毫升
阿匹克般-約5毫克
HPB-CD約700毫克
磷酸二氫鈉(單水合物)-約1.66毫克
磷酸氫二鈉(無水)-約1.14毫克
用於注射之水-約2毫升。
34. 一種將如請求項26之調配物用於藥物製造之用途，該藥物係用於將可注射之因子Xa抑制劑投與需要治療之患者，而不會引起注射部位不可接受之刺激。
35. 如請求項34之用途，其中該因子Xa抑制劑為拉贊克般或阿匹克般。

36. 一種將如請求項26之調配物用於藥物製造之用途，該藥物係用於預防或治療靜脈栓塞、深靜脈栓塞或急性冠狀動脈症候群。
37. 如請求項36之用途，其中該所投與之調配物包括拉贊克般或阿匹克般。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

