



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I505828 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：100146692

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl. : A61K31/519 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K9/30 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2010/12/20 美國

61/424,967

(71)申請人：葛蘭素史克智慧財產（第二）有限公司（英國）GLAXOSMITHKLINE

INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：狄馬林 道格拉斯 DEMARINI, DOUGLAS J. (US)；李 諾迪普 LE, NGOCDIEP
T. (US)；軒歷基斯 法蘭斯科 HENRIQUEZ, FRANCISCO (US)；王立弘 WANG,
LIHONG (CA)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希

(56)參考文獻：

US 2008/0254131A1

US 2010/0240613A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：2 共 76 頁

(54)名稱

新穎醫藥組成物

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

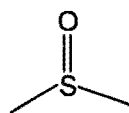
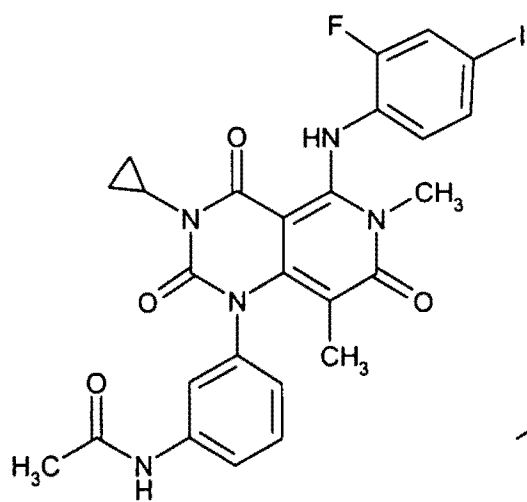
(57)摘要

本發明係揭示包含 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砜溶劑化物之新穎的醫藥組成物、使用此組成物用於治療之方法及製備此組成物之方法。

Disclosed are novel pharmaceutical compositions containing N-{3-[3-cyclopropyl-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl} acetamide dimethyl sulfoxide solvate, methods of using the compositions in therapy and processes for preparing the same.

I505828

TW I505828 B



(化合物 A)

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：100146692

A61K31/519 (2006.01)

※ 申請日：100.12.16

※IPC 分類：C07D471/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K9/30 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

新穎醫藥組成物

NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

二、中文發明摘要：

本發明係揭示包含 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砜溶劑化物之新穎的醫藥組成物、使用此組成物用於治療之方法及製備此組成物之方法。

三、英文發明摘要：

Disclosed are novel pharmaceutical compositions containing

N-{3-[3-cyclopropyl-5-(2-fluoro-4-iodo-phenylamino)-6,8-dimethyl-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahydro-2H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]phenyl}acetamide dimethyl sulfoxide solvate, methods of using the compositions in therapy and processes for preparing the same.

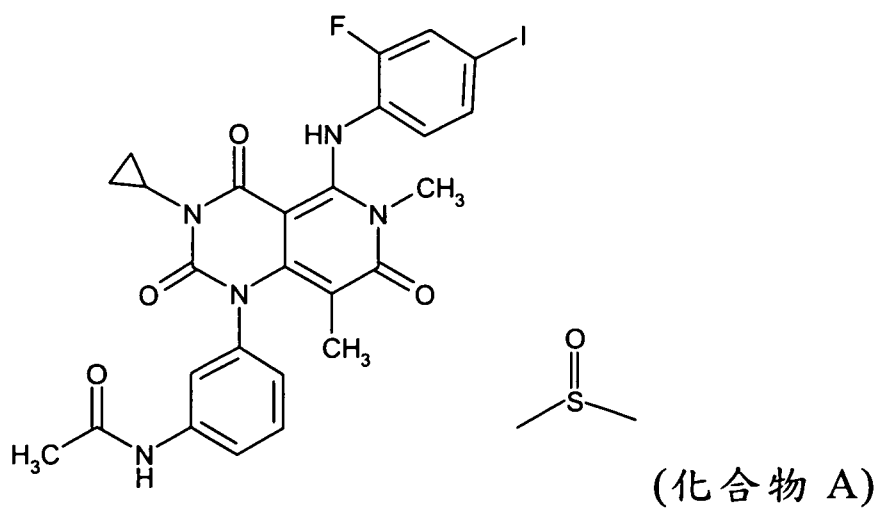
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

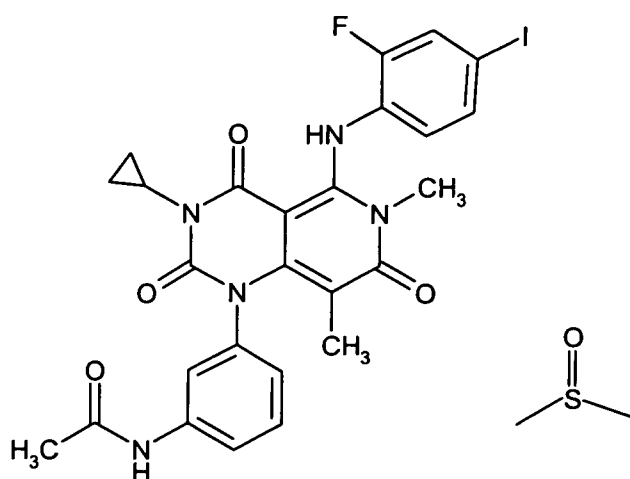
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於包括以下式(I)表示及下文稱為化合物 A 之 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘓啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砜溶劑化物的固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊：



(化合物 A).

【先前技術】

N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘓啶-1-基]苯基}乙醯胺為非溶劑化之化合物(以下稱為化合物 B)，與其醫藥上可接受鹽類和溶劑化物，係於申請日期 2005 年 6 月 10 日之國際申請案第 PCT/JP2005/011082 號；國際公開案號 WO 2005/121142 和國際公開日 2005 年 12 月 22 日中(該揭示文全文係以引用的方式併入)揭示及聲請可有效作為 MEK 活性之

抑制劑，特別是用於治療癌症。化合物 B 為實例 4-1 之化合物。化合物 B 可如國際申請案第 PCT/JP2005/011082 號中所述來製備。化合物 B 可如 2006 年 1 月 19 日公開的美國專利公開案第 US 2006/0014768 號中所述來製備(該揭示文全文係以引用的方式併入)。化合物 B 為實例 4-1 之化合物。

適合地，化合物 B 為二甲基亞碲溶劑化之形式或如文中所定義之化合物 A。適合地，化合物 B 為由下列選出之溶劑化物形式：水合物、乙酸、乙醇、硝基甲醇、氯苯、1-戊醇、異丙醇、乙二醇及 3-甲基-1-丁醇。溶劑化物和鹽形式可藉由本項技藝之一技術，例如國際申請案第 PCT/JP2005/011082 號或美國專利公開案第 US 2006/0014768 號之說明來製備。化合物 A 係在美國專利公開案第 US 2006/0014768 號之實例 4-149 中製備。

固體口服醫藥劑型為分散的醫藥活性化合物之普遍及有用的藥物形式。已知有各種的此等形式，包括錠劑、膠囊、丸劑、口含錠和散劑。

然而，大規模之可接受的固體口服醫藥劑型之調配並不簡單。當於活體內給藥時，各醫藥化合物單獨僅就治療藥物層級作用。再者，醫藥活性化合物，特別是抗惡性腫瘤化合物，通常係與不欲的副作用，例如毒性(例如基因毒性、致畸性)及不欲的生理或心理表徵有關。除了以該等賦形劑平衡藥物的獨特化學性質外，藥物必須以足夠提供所欲的治療藥物量但低於出現不可接受

的副作用之量的特定量，或於特定藥物之治療窗期內給藥。再者，調配物和製造方法必須得以提供整體的固體劑型，保持其完整性直到使用。固體劑型在使用上亦必須提供所欲的特徵。低溶解性之醫藥活性化合物及/或溶劑化物劑型在製備高品質固體劑型中出現特別的挑戰。這些挑戰包括因活體內給藥不足和不連續暴露及去溶劑化，釋放出藥效性可能很差的未溶劑化之化合物。

希望能提供商業規模之具有所欲藥效性的固體口服醫藥劑型化合物 A。

【發明內容】

本發明係關於包括治療上有效量化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊。本發明亦關於製造包括化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊之方法。

本發明另一方面係關於包括化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，其係使用賦形劑，適合地實質上無水之稀釋劑組份，如本文和申請專利範圍中所用，包括非無水賦形劑之無水型。此等固體口服醫藥劑型具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。本發明另一方面係關於包括治療上有效量化合物 A 之醫藥錠劑，其中該錠劑係由壓縮乾燥的混合物，適合地直接壓縮或乾式造粒來製備。此等醫藥錠劑具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效

的治療。本發明亦關於製造直接壓縮和乾燥造粒之包括化合物 A 的醫藥錠劑之方法。

本發明另一方面係關於包括化合物 A 之塗覆膜衣的口服醫藥錠劑，適合地此膜衣為包括成膜聚合物和水做為媒劑之水性膜衣組成物，適合地含有顏料或色素，適合地含氧化鐵之顏料或色素。此等錠劑具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。

本發明另一方面係關於固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，其包括選自：以化合物 B 的重量計 0.5、1 和 2 毫克之量的化合物 A。此等固體口服醫藥劑型具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。

本發明另一方面係關於包含化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，其中化合物 A 為微米化形式。此等固體口服醫藥劑型具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。

本發明另一方面係關於包含化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，其中至少 50% 的化合物 A 粒子具有 30 微米或更小之粒徑，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子具有 10 微米或更小之粒徑，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子具有 5 微米或更小之粒徑。此等固體口服醫藥劑型具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。

本發明另一方面係關於包含化合物 A 之固體口服

醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，其中未溶劑化化合物(或如文中所用之化合物 B)之量不超過約 20%，適合地未溶劑化化合物之量不超過約 15%，適合地未溶劑化化合物之量不超過約 10%，適合地未溶劑化化合物之量不超過約 5%，適合地未溶劑化化合物之量不超過約 2%。此等固體口服醫藥劑型具有改良的性質。此改良的性質幫助確保安全和有效的治療。

本發明另一方面係關於在哺乳動物，包括人類中治療癌症之方法，該方法包括將本發明之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊投予有此需要之對象，其中該固體口服醫藥劑型係含有選自：以化合物 B 的重量計 0.5、1 和 2 毫克之量的化合物 A。

本發明另一方面係關於在人類中抑制 MEK 之方法，該方法包括將本發明之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊投予有此需要之對象，其中該固體口服醫藥劑型係含有選自：以化合物 B 的重量計 0.5、1 和 2 毫克之量的化合物 A。

本發明亦包括本發明之固體口服醫藥劑型與另外的活性成份共投予之方法，適合地另外的活性成份為抗惡性腫瘤劑。

【實施方式】

當試圖在化合物 A 之治療窗帶內，將化合物 A 調配成適合的固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠

囊時，該化合物讓藥劑調製者特別擔心，特別是在商業規模上。這些擔心包括(但不限於)：在調配處理期間，當暴露於濕氣下，化合物有恢復為不可溶之去溶劑化形式的傾向、化合物從固體劑型中緩慢溶解及化合物 A 可能遭受光不穩定性。

對於這些擔心的明顯認知為對活體內投予化合物 A 將有不利的效應。

以商業規模提供錠劑型式之化合物 A 應為所希望的，因為錠劑往往提供更精確的劑量、方便給藥、增加儲存期間的效期和安定性、製造時間較短且在儲存、包裝和運輸上較經濟和有效率。不幸地，化合物 A 的光不穩定性成為錠劑形式之潛在問題。

在一實施例中，本發明係關於含有化合物 A 之固體口服醫藥劑型，適合地該固體劑型為錠劑，適合地該固體劑型為膠囊，適合地這些固體劑型係以商業規模生產。

已發現，化合物 A 可能遭受光不穩定性。不可接受程度的光降解之可能性特別重要，因為光催化降解產物可能具潛在毒性。

目前已發現，塗覆水性有色的膜衣，適合地含氧化鐵之有色膜衣例如 Opadry®黃色或粉紅色之化合物 A 錠劑具有改良的光穩定性。此改良的穩定性使得因光暴露所形成的光催化降解產物之量減少。此改良的安定性幫助確保安全和有效的治療。

在一實施例中，本發明係關於塗覆水性有色的膜衣、含化合物 A 之錠劑。適合地，這些錠劑形式係以商業規模生產。這些錠劑形式幫助提供安全和有效的治療。

已發現當化合物 A 以高劑量給藥時，可能引起有毒效應。已發現，化合物 A，當以化合物 B 的量為基準以選自 0.5 毫克、1 毫克和 2 毫克之量給藥時，係足以提供所欲的治療藥量但低於出現不可接受的副作用特徵之量，或在化合物 A 之治療窗帶內。

在一實施例中，本發明係關於含有選自：以化合物 B 的量為基準約 0.5 毫克、1 毫克和 2 毫克之量的化合物 A 之錠劑。這些錠劑的濃度幫助提供安全和有效的治療。

已發現化合物 A 可能在處理和調配期間歷經去溶劑化，造成未溶劑化的化合物 B 形成。化合物 B 之溶解性遠低於化合物 A，當從醫藥組成物釋放時，此對其藥效具負面影響。已發現醫藥調配物，適合地錠劑，適合地膠囊，其中去溶劑化化合物 B 之量不超過 20%，適合地不超過 15%，適合地不超過 10%，適合地不超過 5%，適合地不超過 2%，當與化合物 A 相比較時，提供可接受的釋放/藥效特徵。

在一實施例中，本發明係關於含有化合物 B 的量不超過化合物 A 的約 20%，適合地約 15%，適合地約 10%，適合地約 5%，適合地約 2%之錠劑。此錠劑幫助

提供安全和有效的治療。

已發現，化合物 A 在活體內給藥具有拙劣的暴露量和吸收性。已發現，醫藥調配物，適合地錠劑，適合地膠囊，其中化合物 A 經微米化，適合地其中至少 50% 的化合物 A 粒子為 30 微米或更小，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子為 10 微米或更小，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子為 5 微米或更小，提供可接受的暴露量/吸收性特徵。

在一實施例中，本發明係關於含有微米化形式的化合物 A 之錠劑，適合地其中至少 50% 的化合物 A 粒子為 30 微米或更小，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子為 10 微米或更小，適合地至少 50% 的化合物 A 粒子為 5 微米或更小。此等錠劑幫助提供安全和有效的治療。

如文中所用，術語「改良的性質」及其衍生詞，係涵蓋數個在活體內從調配物，適合地固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，釋放化合物之藥物動力學特徵優點，其係利用本發明之一樣態，當與並非使用本發明樣態之調配物相比較時，適合地此調配物係以商業規模生產。改良性質之實例包括：增加口服生物可利用性、改善物理和化學穩定性、改善光穩定性、一致的藥物動力學特徵及改善藥物動力學特徵和一致的溶解速率。

如文中所用，術語「藥物」或「活性成份」及其衍生詞，除非另有定義，否則係指化合物 A 或 N-{3-[3-

環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砷。

如文中所用，術語「化合物 B」及其衍生詞，係指 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺，為游離或未鹽化和未溶劑化的化合物。化合物 B 亦指化合物 A 之量中，游離或未鹽化和未溶劑化的化合物之量。

如文中所用，術語「商業規模」及其衍生詞係指製備的批件規模大於約 20 kg 的直接壓片混合物，適合地大於 50 kg，適合地大於 75 kg 或適合製備至少約 50,000 個固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，適合地至少 75,000 個固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，適合地至少 100,000 個固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊之批件大小。

術語「有效量」及其衍生詞係指將引出例如研究人員或臨床醫師所尋求的組織、系統、動物或人類之生物或醫療反應的藥物或活性成份之量。再者，術語「治療上有效量」係指與沒有接受此量的對應對象相比較時，產生改善治療、痊癒、預防或減輕疾病、病症或副作用，或降低疾病或病症進展速度之任何量。此術語亦包括在其有效增進正常生理功能之範圍量內。

如文中所用，術語「調配物」及其衍生詞，除非另

有定義否則係指含有化合物 A 之本發明固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊。

如文中所用，術語「共投予」係指同時給予或以任何方式分開先後給予含有化合物 A 之固體口服醫藥劑型及另外一或多種已知可用於治療癌症的活性劑(包括化療和放射線治療)。如文中所用，術語另外的一或多種活性劑包括任何已知的化合物或治療劑或當投予需要癌症治療的病患時展現有利性質之藥劑。如文中所用，術語「另外的一或多種活性劑」與另外的一或多種抗惡性腫瘤劑可交換使用。較佳地，若並非同時給藥時，化合物係以相互極接近的時間給藥。再者，化合物是否以相同的劑型給藥則無所謂，例如一化合物可以注射給藥，而另一化合物可以口服給藥。適合地，「共投予」基本上係由含化合物 A 之固體口服醫藥劑型和含另外活性劑之第二醫藥劑型以及含另外活性劑之第三醫藥劑型所組成。

典型地，任何具有活性及對所欲治療的腫瘤具敏感性之抗惡性腫瘤劑皆可於本發明之癌症治療中共投予。此等藥劑之實例可參見 V.T. Devita 和 S. Hellman (編輯者)之 Cancer Principles and Practice of Oncology 第 6 版(2001 年 1 月 15 日), Lippincott Williams & Wilkins 出版商。本項技術之一般技術者應能以藥物的特定性質和所涉及的癌症為基準，辨別哪一種藥劑的組合為有效的。可用於本發明之典型的抗腫瘤藥包括(但不限於)抗

微管劑例如二萜類和長春鹼類；鉑配位複合物；烷化劑例如氮芥、氧氮磷類(oxazaphosphorine)、烷基磺酸酯、亞硝基尿素及三氮烯(triazene)；抗生素例如蒽環類(anthracyclin)、放線菌素(actinomycin)及博來黴素(bleomycin)；拓撲異構酶 II 抑制劑例如表鬼白毒素(epipodophyllotoxin)；抗代謝物例如嘌呤和嘧啶類似物及抗葉酸化合物；拓撲異構酶 I 抑制劑例如喜樹鹼(camptothecin)；激素和激素類似物；訊號轉導路徑抑制劑；非受體酪胺酸激酶血管新生抑制劑；免疫治療劑；促凋亡劑；細胞週期訊號傳遞抑制劑；蛋白酶體抑制劑；及癌症代謝之抑制劑。

可用於與本發明醫藥劑型組合使用或共投予之另外的一或多種活性劑(抗惡性腫瘤劑)之實例為化療劑。

抗微管劑或抗有絲分裂劑為於細胞週期之 M 期或絲分裂期期間抗腫瘤細胞微管之時期專一性藥劑。抗微管劑之實例包括(但不限於)二萜類和長春鹼。

衍生自天然來源之二萜類為作用於細胞週期 G_2/M 期之時期專一性抗癌劑。咸信，二萜類係藉由與 β -微管蛋白次單元結合利用微管之此蛋白。因有絲分裂受阻似乎可抑制此蛋白分離及隨後細胞死亡。二萜類之實例包括(但不限於)太平洋紫杉醇(paclitaxel)及其類似物多西紫杉醇(docetaxel)。

太平洋紫杉醇 $5\beta,20$ -環氧- $1,2\alpha,4,7\beta,10\beta,13\alpha$ -六-羥基紫杉- 11 -烯- 9 -酮 $4,10$ -二乙酸 2-苯甲酸 13-酯帶有

(2R,3S)-N-苯甲醯基-3-苯基異絲胺酸；為從太平洋紫杉(*Taxus brevifolia*)所分離出的天然二萜產物且市售的為注射溶液 TAXOL®。其為松烯之紫杉烷家族之一成員。其首先係由 Wani 等人 J. Am. Chem. Soc., 93:2325.1971) 於 1971 年分離出，Wani 等人係以化學和 X-光結晶學法定出其結構特性。其活性之一機制係與太平洋紫杉醇和微管結合之能力有關，藉此抑制癌細胞生長。Schiff 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980)；Schiff 等人, Nature, 277:665-667 (1979)；Kumar, J. Biol. Chem, 256:10435-10441 (1981)。就某些太平洋紫杉醇衍生物之合成和抗癌活性之論述請參見：D. G. I. Kingston 等人, Studies in Organic Chemistry vol. 26, 標題為“New trends in Natural Products Chemistry 1986”, Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235。

太平洋紫杉醇已核准供臨床上用於美國治療難治性卵巢癌(Markman 等人, Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991；McGuire 等人, Ann. Intern. Med., 111:273, 1989)及用於治療乳癌(Holmes 等人, J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991.)。其為治療皮膚腫瘤(Einzig 等人, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46)及頭頸癌(Forastire 等人, Sem. Oncol., 20:56, 1990)之潛在候選藥。此化合物亦顯現治療多囊性腎疾病(Woo 等人, Nature, 368:750. 1994)、肺癌和瘧疾之潛在性。以太平

洋紫杉醇治療病患導致骨髓抑制(多細胞譜系, Ignoff, R.J.等人, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)係與給劑極限濃度以上之效期有關(50nM)(Kearns, C.M.等人, Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)。

多西紫杉醇, (2R,3S)-N-羧基-3-苯基異絲胺酸,N-第三丁酯,13-酯帶有 5 β -20-環氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羥基紫杉-11-烯-9-酮 4-乙酸 2-苯甲酸 三水合物;市售為 TAXOTERE®可注射溶液。多西紫杉醇適於治療乳癌。多西紫杉醇為太平洋紫杉醇之合成的衍生物 *q.v.*, 係使用由歐洲紫杉針葉中所萃取的天然前驅物 10-去乙酰基-巴卡丁(baccatin)III 所製備。多西紫杉醇之給劑限制毒性為噬中性白血球減少症。

長春鹼(Vinca alkaloid)為從長春花衍生之時期專一性抗惡性腫瘤劑。長春鹼係藉由專一性與微管蛋白結合,作用於細胞週期之 M 時期(有絲分裂)。因此,此結合微管的蛋白分子無法聚合成微管。咸信有絲分裂在中期受阻,及隨後細胞死亡。長春鹼之實例包括(但不限於)長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)及長春瑞濱(vinorelbine)。

長春鹼 (vinblastine) , 長春鹼硫酸鹽 (vincal leukoblastine sulfate)市售為 VELBAN™可注射溶液。雖然其可能適用於各種實體腫瘤之第二線治療,但是其主要係適用治療睪丸癌和各種淋巴瘤包括何杰金氏症;及淋巴細胞性和組織細胞性淋巴瘤。骨髓抑制為

長春鹼之劑量限制的副作用。

長春新鹼 (vincristine) ，長春鹼 (vincalukoblastine) ，22-側氧基-，硫酸鹽，市售為 ONCOVIN™ 之可注射溶液。長春新鹼係適用於治療白血病及亦發現可用於治療何杰金氏和非何杰金氏惡性淋巴瘤。脫髮和神經性效應為長春新鹼最常見的副作用以及有較小程度的骨髓抑制和胃腸黏膜炎效應發生。

長春瑞濱，3',4'-二去氫-4'-去氧-C'-長春鹼 [R-(R*,R*)-2,3-二羥基丁二酸鹽(1:2)(鹽)]，市售為長春瑞濱酒石酸鹽(NAVELBINE®)可注射溶液，為半合成的長春鹼。長春瑞濱適合作為單一藥劑或與其他化療劑，例如順鉑組合，用於治療各種實體腫瘤，特別是非小細胞肺癌、晚期乳癌和激素抗拒性前列腺癌。骨髓抑制為長春瑞濱最常見的劑量限制副作用。

鉑配位複合物為非時期專一性抗癌劑，其係具有與 DNA 相互作用之活性。鉑複合物進入腫瘤細胞，經歷水合作用並與 DNA 形成股內和股間交鏈，產生對腫瘤有害的生物效應。鉑配位複合物之實例包括(但不限於)順鉑和卡鉑。

順鉑，順-二胺二氯鉑，市售為 PLATINOL® 之注射溶液。順鉑主要係適用治療轉移性睪丸癌和卵巢癌及晚期膀胱癌。順鉑主要的劑量限制副作用為腎毒性(其可由水合作用和利尿來控制)及耳毒性。

卡鉑，鉑二胺[1,1-環丁烷-二羧酸(2-)-O,O']，市售

為 PARAPLATIN® 之可注射溶液。卡鉑主要係適用於晚期卵巢癌之第一和第二線治療。骨髓抑制為卡鉑之劑量限制毒性。

烷化劑為非時期專一性抗癌劑及強力的親電子劑。典型地，烷化劑係藉由烷化作用，經由 DNA 分子之親電子基團，例如磷酸、胺基、巰基、羥基、羧基和咪唑基形成共價，與 DNA 連接。此烷化作用會擾亂核酸功能導致細胞死亡。烷化劑之實例包括(但不限於)氮芥例如環磷醯胺、氮芥苯丙胺酸(melphalan)及氮芥苯丁酸(chlorambucil)；烷基磺酸酯例如白消安(busulfan)；亞硝基尿素例如卡莫司汀(carmustine)；和三氮烯例如氮烯唑胺(dacarbazine)。

環磷醯胺，2-[雙(2-氯乙基)胺基]四氫-2H-1,3,2-氧氮磷 2-氧化物單水合物，市售為 CYTOXAN® 可注射溶液或錠劑。環磷醯胺係適合作為單一藥劑或與其他的化療劑組合，用於治療惡性淋巴瘤、多發性淋巴瘤和白血病。脫髮、噁心、嘔吐和白血球減少為環磷醯胺最常見的劑量限制副作用。

氮芥苯丙胺酸，4-[雙(2-氯乙基)胺基]-L-苯丙胺酸，市售為 ALKERAN® 可注射溶液或錠劑。氮芥苯丙胺酸係適用於多發性骨髓瘤和無切除上皮細胞卵巢癌之舒緩治療。骨髓抑制為氮芥苯丙胺酸最常見的劑量限制副作用。

氮芥苯丁酸，4-[雙(2-氯乙基)胺基]苯丁酸，市售為

LEUKERAN® 錠劑。氮芥苯丁酸係適用於慢性淋巴性白血病和惡性淋巴瘤，例如淋巴肉瘤、巨濾泡性淋巴瘤和何杰金氏症之舒緩治療。骨髓抑制為氮芥苯丁酸最常見的劑量限制副作用。

白消安，1,4-丁二醇二甲基磺酸酯，市售為MYLERAN® 錠劑。白消安係適用於慢性骨髓性白血病之舒緩治療。骨髓抑制為白消安最常見的劑量限制副作用。

卡莫司汀，1,3-[雙(2-氯乙基)-1-亞硝基]尿素，市售為BiCNU® 單安瓶之凍乾物。卡莫司汀係適用於舒緩治療之單一藥劑或與其他用於腦腫瘤、多發性骨髓瘤、何杰金氏症和非何杰金氏淋巴瘤之藥劑組合。延遲性骨髓抑制為卡莫司汀最常見的劑量限制副作用。

氮烯唑胺，5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲醯胺，市售為DTIC-Dome® 單安瓶物。氮烯唑胺係適用於治療轉移的惡性腫瘤及與其他用於何杰金氏症第二線治療之藥物組合。噁心、嘔吐和厭食為氮烯唑胺最常見的劑量限制副作用。

抗生素抗惡性腫瘤藥為非時期專一性藥物，其係與DNA結合或插入DNA。典型地，此作用產生安定的DNA複合物或股斷裂，擾亂核酸正常功能而導致細胞死亡。抗生素抗惡性腫瘤藥之實例包括(但不限於)放線菌素(actinomycin)例如更生黴素(dactinomycin)、蒽環類 anthrocylin)例如柔紅黴素(daunorubicin)和阿黴素

(doxorubicin)；及博來黴素。

更生黴素，又稱為放線菌素 D，市售為 COSMEGEN® 可注射形式。更生黴素係適用於治療威爾姆氏腫瘤和橫紋肌肉瘤。噁心、嘔吐和厭食為更生黴素最常見的劑量限制副作用。

柔紅黴素，(8S-順-)-8-乙醯基-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧- α -L-來蘇-己吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘并萘二酮鹽酸鹽，市售為 DAUNOXOM® 微脂體可注射形式或為可注射 CERUBIDINE®。柔紅黴素係適用於治療急性非淋巴性白血病和晚期 HIV 有關的卡波西氏肉瘤。骨髓抑制為柔紅黴素最常見的劑量限制副作用。

阿黴素，(8S, 10S)-10-[(3-胺基-2,3,6-三去氧- α -L-來蘇-己吡喃糖基)氧基]-8-乙醇醯基,7,8,9,10-四氫-6,8,11-三羥基-1-甲氧基-5,12 萘并萘二酮鹽酸鹽，市售為 RUBEX® 或 ADRIAMYCIN RDF® 可注射形式。阿黴素主要係適用於治療急性淋巴母細胞白血病和急性骨髓母細胞白血病，但亦可作為治療某些實體腫瘤和淋巴瘤之有效組份。骨髓抑制為阿黴素最常見的劑量限制副作用。

博來黴素，一種由輪絲鏈黴菌株 (*Streptomyces verticillus*) 分離出的細胞毒性糖肽抗生素，市售為 BLENOXANE®。博來黴素係適用於舒緩治療、單一藥劑或與其他鱗狀細胞癌、淋巴瘤和睪丸癌之藥劑組合。

肺和皮膚毒性為博來黴素最常見的劑量限制副作用。

樸異構酶 II 抑制劑包括(但不限於)表鬼臼毒素。

表鬼臼毒素為衍生自曼陀羅植株之時期專一性抗惡性腫瘤劑。表鬼臼毒素典型地係藉由與拓樸異構酶 II 和 DNA 形成三元複合物，造成 DNA 股斷裂，影響細胞之細胞週期的 S 和 G₂ 期。股斷裂蓄積及隨後細胞死亡。表鬼臼毒素之實例包括(但不限於)依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。

依托泊苷，4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-O-(R)-亞乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，市售為 VePESID®可注射溶液或膠囊，一般稱為 VP-16。依托泊苷係適用作單一藥劑或與其他治療睪丸癌和非小細胞肺癌之化療劑組合。骨髓抑制為依托泊苷最常見的副作用。白血球減少之發生比血小板低下會更嚴重。

替尼泊苷，4'-去甲基-表鬼臼毒素 9[4,6-O-(R)-噻吩亞甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，市售為 VUMON® 可注射溶液且一般稱為 VM-26。替尼泊苷係適用作單一藥劑或與其他治療兒童急性白血病之化療劑組合。骨髓抑制為替尼泊苷最常見的劑量限制副作用。替尼泊苷可能引起白血球減少和血小板低下。

抗代謝物腫瘤藥劑為時期專一性之抗惡性腫瘤藥劑，其係藉由抑制 DNA 合成或抑制嘌呤和嘧啶鹼基合成並因而限制 DNA 合成，作用在細胞週期之 S 期(DNA 合成)。因此，S 期無法進行及隨後細胞死亡。抗代謝物

抗腫瘤藥劑之實例包括(但不限於)氟尿嘧啶(fluorouracil)、甲胺蝶呤(methotrexate)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯嘌呤(mecaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)和吉西他濱(gemcitabine)。

5-氟尿嘧啶，5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮，市售為氟尿嘧啶。給予 5-氟尿嘧啶會抑制胸苷酸合成並亦併入 RNA 和 DNA。典型的結果為細胞死亡。5-氟尿嘧啶係適用作單一藥劑或與其他治療乳癌、大腸癌、直腸癌、胃癌和胰臟癌之化療劑組合。骨髓抑制和黏膜炎為 5-氟尿嘧啶之劑量限制副作用。其他的氟嘧啶類似物包括 5-氟去氧尿苷(氟尿苷)及 5-氟去氧尿苷單磷酸鹽。

阿糖胞苷，4-氨基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶酮，市售為 CYTOSAR-U®且一般係稱為 Ara-C。咸信，阿糖胞苷具有 S-期之細胞時期專一性，其係藉由將阿糖胞苷於末端併入成長的 DNA 鏈中，抑制 DNA 鏈延長。阿糖胞苷係適用作單一藥劑或與其他治療急性白血病之化療劑組合。其他的胞苷類似物包括 5-氮胞苷和 2',2'-二氟去氧胞苷(吉西他濱)。阿糖胞苷會引起白血球減少、血小板低下和黏膜炎。

巯嘌呤，1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮單水合物，市售為 PURINETHOL®。巯嘌呤具有 S-期之細胞時期專一性，其係藉由尚未指明的機制，抑制 DNA 合成。巯嘌呤係適用作單一藥劑或與其他治療急性白血病之化療劑組合。骨髓抑制和腸胃黏膜炎為高劑量巯嘌呤可能的

副作用。有用的巯嘌呤類似物有硫唑嘌呤 (azathioprine)。

硫鳥嘌呤，2-氨基-1,7-二氫-6H-嘌呤-6-硫酮，市售為 TABLOID®。硫鳥嘌呤具有 S-期之細胞時期專一性，其係藉由尚未指明的機制，抑制 DNA 合成。硫鳥嘌呤係適用作單一藥劑或與其他治療急性白血病之化療劑組合。骨髓抑制，包括白血球減少、血小板低下和貧血為硫鳥嘌呤給藥最常見的劑量限制副作用。然而，會有腸胃副作用發生且可能為劑量限制性。其他嘌呤類似物包括噴司他丁 (pentostatin)、紅羥基壬基腺嘌呤 (erythrohydroxynonyladenine)、氟達拉濱磷酸鹽 (fludarabine phosphate) 和克拉曲濱 (cladribine)。

吉西他濱 2'-去氧-2',2'-二氟胞苷單鹽酸鹽 (β -異構物)，市售為 GEMZAR®。吉西他濱具有 S-期之細胞時期專一性並經由 G1/S 交界阻斷細胞進程。吉西他濱係適合與順鉑組合用於局部晚期非小細胞肺癌及單獨用於治療局部晚期胰臟癌。骨髓抑制，包括白血球減少、血小板低下和貧血為吉西他濱給藥最常見的劑量限制副作用。

甲胺蝶呤，N-[4-[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]氨基]苯甲醯基]-L-麩胺酸，市售為甲胺蝶呤鈉。甲胺蝶呤具有 S-期之細胞時期專一性，其係經由抑制嘌呤核苷酸和胸苷酸合成所需的二氫葉酸還原酶，抑制 DNA 合成、修復及/或複製。甲胺蝶呤係適用作單一藥劑或與

其他治療絨毛膜癌、腦膜白血病、非何杰金氏淋巴瘤及乳癌、頭癌、頸癌、卵巢癌和膀胱癌之化療劑組合。骨髓抑制(白血球減少、血小板低下和貧血)及黏膜炎為甲胺蝶呤給藥可能的副作用。

喜樹鹼，包括喜樹鹼和喜樹鹼衍生物，為可取得或開發中的拓撲異構酶 I 抑制劑。喜樹鹼細胞毒殺活性咸信係與其拓撲異構酶 I 抑制劑活性有關。喜樹鹼之實例包括(但不限於)伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)和下述之各種光學形式的 7-(4-甲基哌啶基-亞甲基)-10,11-伸乙基二氧-20-喜樹鹼。

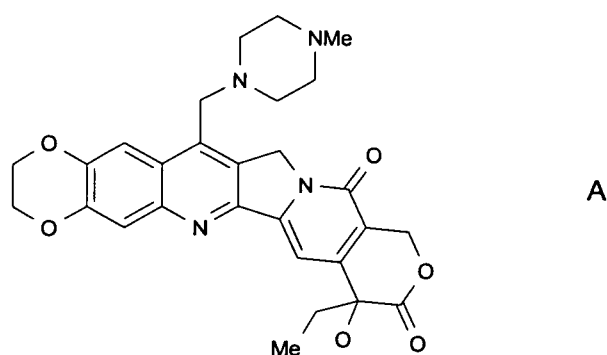
伊立替康 HCl, (4S)-4,11-二乙基-4-羥基-9-[(4-哌啶并哌啶基)羰基氧基]-1H-哌喃并[3',4',6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮鹽酸鹽，市售為 CAMPTOSAR® 可注射溶液。

伊立替康為喜樹鹼之衍生物，其隨同其活性代謝物 SN-38，與拓撲異構酶 I-DAN 複合物結合。咸信，係因拓撲異構酶 I：DNA：伊立替康或 SN-38 三元複合物與複製酵素之交互作用，導致不能恢復的雙股斷裂，而產生細胞毒性。伊立替康係適用於治療轉移性大腸或直腸癌。伊立替康 HCl 之劑量限制副作用為骨髓抑制(包括白血球減少)，和 GI 效應(包括腹瀉)。

拓撲替康 HCl, (S)-10-[(二甲基胺基)甲基]-4-乙基-4,9-二羥基-1H-哌喃并[3',4',6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮單鹽酸鹽，市售為 HYCAMTIN®

可注射溶液。拓撲替康為喜樹鹼衍生物，其係與拓撲異構酶 I-DNA 複合物結合及防止由拓撲異構酶 I 回應 DNA 分子之扭變股造成的斷裂單股再連接。拓撲替康係適用於卵巢癌和小細胞肺癌之轉移性癌症第二線治療。拓撲替康 HCl 之劑量限制副作用為骨髓抑制，主要為白血球減少。

下式 A 亦為有利的喜樹鹼衍生物，包括外消旋混合物(R,S)形式及 R 和 S 鏡像異構物：



已知的化學名稱為“7-(4-甲基哌啶基-亞甲基)-10,11-亞乙基二氧-20(R,S)-喜樹鹼(外消旋混合物)或“7-(4-甲基哌啶基-亞甲基)-10,11-亞乙基二氧-20(R)-喜樹鹼(R 鏡像異構物)或“7-(4-甲基哌啶基-亞甲基)-10,11-亞乙基二氧-20(S)-喜樹鹼(S 鏡像異構物)。此化合物以及相關的化合物，包括製造方法係描述於美國專利第 6,063,923 號；第 5,342,947 號；第 5,559,235 號；第 5,491,237 號中及 1977 年 11 月 24 日申請的審查中美國專利申請案第 08/977,217 號。

激素和激素類似物為治療其中激素與癌症之生成及/或無生成間有相關之癌症的有效化合物。可用於癌

症治療之激素和激素類似物之實例包括(但不限於)腎上腺皮質類固醇例如潑尼松(prednisone)和潑尼松龍(prednisolone)，其可用於治療惡性淋巴瘤和兒童急性白血病；胺魯米特(aminoglutethimide)和其他芳香酶抑制劑例如阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、伏氣唑(vorazole)和依西美坦(exemestane)可用於治療腎上腺皮質癌和包含雌激素受體之激素依賴乳癌；黃體激素例如甲地孕酮乙酸鹽(megestrol acetate)可用於治療激素依賴乳癌和子宮內膜癌；雌激素、雄激素和抗雄激素例如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、環丙孕酮乙酸鹽(cyproterone acetate)，和 5 α -還原酶例如非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride)可用於治療前列腺癌和良性攝護腺肥大；抗雌激素例如塔莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、艾多昔芬(idoxifyfene)以及選擇性雌激素受體調節劑(SERMS)，例如該等描述於美國專利第 5,681,835 號、第 5,877,219 號和第 6,207,716 號者，可用於治療激素依賴乳癌和其他易感性癌症；和刺激黃體形成激素(LH)及/或濾泡促進激素(FSH)釋放之促性腺激素釋放激素(GnRH)及其類似物，係用於治療前列腺癌，例如 LHRH 促進劑和拮抗劑例如戈舍瑞林乙酸鹽(goserelin acetate)和亮丙瑞林(luprolide)。

訊號傳導路徑抑制劑為該等阻斷或抑制引起胞內

變化之化學過程的抑制劑。如文中所用，此變化為細胞增生或分化。可用於本發明之訊號傳導抑制劑包括受體酪胺酸激酶、非受體酪胺酸激酶、SH2/SH3 阻斷劑、絲胺酸/蘇胺酸激酶、磷脂酰肌醇-3 激酶、肌醇訊號傳遞和 Ras 致癌基因之抑制劑。

數種蛋白質酪胺酸激酶在各種涉及細胞生長調節之蛋白中催化特定酪氨酸殘基之磷酸化。此等蛋白質酪胺酸激酶可廣泛地分類為受體和非受體激酶。

受體酪胺酸激酶為具有胞外配體結合區，一種跨膜區，和酪胺酸激酶區之跨膜蛋白。受體酪胺酸激酶係涉及細胞生長調控且一般稱為生長因子受體。許多此等激酶之不適當或不受控制活化，亦即異常激酶生長因子受體活性，例如過度表現或突變，以顯示會導致細胞生長不受控制。因此，此等激酶異常的活性係與惡性組織生長相關聯。因此，此等激酶之抑制劑可提供癌症治療方法。生長因子受體包括，例如表皮生長因子受體(EGFr)、血小板衍生生長因子受體(PDGFr)、erbB2、erbB4、血管內皮生長因子受體(VEGFr)、帶有類免疫球蛋白和表皮生長因子同源區之酪胺酸激酶(TIE-2)、胰島素生長因子-I(IGFI)受體、巨噬細胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、纖維母細胞生長因子(FGF)受體、Trk 受體(TrkA、TrkB 和 TrkC)、蝶素(ephra)(eph)受體及 RET 原致癌基因。數種生長受體之抑制劑正在開發中且包括配體拮抗劑、抗體、酪胺酸激酶抑制劑及

反義寡核苷酸。生長因子受體和抑制生長因子受體功能之藥劑係描述於，例如 Kath, John C.、Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818; Shawver 等人 DDT Vol 2, No. 2 February 1997; 及 Lofts, F. J.等人“Growth factor receptors as targets”, New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David、CRC press 1994, London 中。

非生長因子受體激酶之酪胺酸激酶係稱為非受體酪胺酸激酶。用於本發明之非受體酪胺酸激酶，可為抗癌藥物之目標或潛在目標，係包括 cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(局部黏著斑激酶)、布魯頓氏酪胺酸激酶和 Bcr-Abl。此等非受體激酶和抑制非受體酪胺酸激酶功能之藥劑係描述於 Sinh, S.和 Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; 及 Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404。

SH2/SH3 區阻斷劑為於各種酵素或銜接蛋白，包括 PI3-K p85 次單元、Src 家族激酶、連接體分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和 Ras-GAP 中擾亂 SH2 或 SH3 區結合之藥劑。SH2/SH3 區作為抗癌藥劑目標係論述於 Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32 中。

絲胺酸/蘇胺酸激酶之抑制劑(包括 MAP 激酶聯集阻斷劑)，其包括 Raf 激酶(rafk)、促細胞分裂原或胞外

調節激酶(MEK)，和胞外調節激酶(ERK)；及蛋白激酶 C 家族成員阻斷劑，包括 PKC 之阻斷劑(α 、 β 、 γ 、 ε 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ)。I κ B 激酶家族(IKK α 、IKK β)、PKB 家族激酶、akt 激酶家族成員和 TGF β 受體激酶。此等絲胺酸/蘇胺酸激酶和其抑制劑係描述於 Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803；Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107；Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27: 41-64；Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. 等人 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226；美國專利第 6,268,391 號；及 Martinez-Iacaci, L., 等人, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52。

適合地，本發明之醫藥活性化合物係與 B-Raf 抑制劑組合使用。適合地，*N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-三唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺或其醫藥上可接受鹽，其係揭示及聲請於申請日期 2009 年 5 月 4 日的國際申請案第 PCT/US2009/042682 號中，其揭示文全文係以引用的方式併入。*N*-{3-[5-(2-胺基-4-嘧啶基)-2-(1,1-二甲基乙基)-1,3-三唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺醯胺可如國際申請案第 PCT/US2009/042682 號中所述來製備。

適合地，本發明之醫藥活性化合物係與 Akt 抑制劑

組合使用。適合地，*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，其係揭示及聲請於申請日期 2008 年 2 月 7 日的國際申請案第 PCT/US2008/053269 號中；申請日期 2008 年 8 月 14 日的國際公開案號 WO 2008/098104，其揭示文全文係以引用的方式併入本文中。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-呋喃甲醯胺為實例 224 之化合物並可如國際申請案第 PCT/US2008/053269 號中所述來製備。

適合地，本發明之醫藥活性化合物係與 Akt 抑制劑組合使用。適合地，*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-硫基苯甲醯胺或其醫藥上可接受鹽，其係揭示及聲請於申請日期 2008 年 2 月 7 日的國際申請案第 PCT/US2008/053269 號；申請日期 2008 年 8 月 14 日的國際公開案號 WO 2008/098104，其揭示文全文係以引用的方式併入。*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-硫基苯甲醯胺為實例 96 之化合物且可如國際申請案第 PCT/US2008/053269 中所述來製備。適合地，*N*-{(1*S*)-2-胺基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基}-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-2-硫基苯甲醯胺為鹽酸鹽形式。鹽形式可由熟習本項技術者從國際申請日期 2010 年 1 月 28 日的國際申請案第

PCT/US2010/022323 號之說明來製備。

磷脂醯肌醇-3 激酶家族成員之抑制劑，包括 PI3-激酶、ATM、DNA-PK 和 Ku 之阻斷劑，亦可用於本發明。此等激酶係論述於 Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8 ; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308 ; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7) : 935-8 ; 及 Zhong, H.等人, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545 中。

又本發明中有利的為肌醇訊號傳遞抑制劑例如磷脂酶 C 阻斷劑和肌醇類似物。此等訊號抑制劑係描述於 Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London 中。

另一群訊號傳導路徑抑制劑為 Ras 致癌基因之抑制劑。此等抑制劑，包括法呢醯基轉移酶、異戊二烯基轉移酶和 CAAX 蛋白酶之抑制劑，以及反義寡核苷酸、核糖酶和免疫治療。此等抑制劑於含野生型 Ras 突變物之細胞中已顯現阻斷 ras 活化，據此用作為抗增生劑。抑制 Ras 致癌基因係論述於 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8 ; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102 ; 和 *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3) : 19-30 中。

如上所提，受體激酶配體結合之抗體拮抗劑亦可用作訊號傳導抑制劑。此群的訊號傳導路徑抑制劑包括使用受體酪胺酸激酶之胞外配體結合區的人源化抗體。例如 Imclone C225 EGFR 專一性抗體(參見 Green, M.C. 等人, Monoclonal Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286)；Herceptin™ erbB2 抗體(參見 Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer : erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183)；及 2CB VEGFR2 專一性抗體(參見 Brekken, R.A. 等人, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a Monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124)。

非受體激酶血管新生抑制劑亦可用於本發明。與 VEGFR 和 TIE2 有關的血管新生抑制劑係論述於上文有關訊號傳導抑制劑中(二種受體皆為受體酪胺酸激酶)。血管新生一般而言係與 erbB2/EGFR 訊號傳遞有關，因為 erbB2 和 EGFR 之抑制劑已顯現抑制血管新生，主要為 VEGF 表現。因此，非受體酪胺酸激酶抑制劑可與本發明之化合物組合使用。例如，抗-VEGF 抗體，其無法辨識 VEGFR(受體酪胺酸激酶)，但可與配體結合；整合素($\alpha_v\beta_3$)之小分子抑制劑將可抑制血管新生；內皮抑素(endostatin)和血管抑素(angiostatin)(非-RTK)亦可證實可用於與本揭示文之化合物組合。(參見 Bruns CJ 等人

(2000), *Cancer Res.*, 60 : 2926-2935 ; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232 : 1250-1253 ; Yen L 等人 (2000), *Oncogene* 19 : 3460-3469)。

用於免疫治療療法中之藥劑亦可用於與式(I)化合物組合。有許多產生免疫反應之免疫學方法。這些方法一般係在接種腫瘤疫苗領域。可使用小分子抑制劑經由組合抑制訊號傳遞路徑，大大增進免疫法之功效。抗 erbB2/EGFR 免疫/腫瘤疫苗法之論述係參見 Reilly RT 等人 (2000), *Cancer Res.* 60 : 3569-3576 ; 及 Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58 : 1965-1971。

用於促凋亡療法(例如 bcl-2 反義寡核苷酸)之藥劑亦可用於與本發明組合。蛋白 Bcl-2 家族之成員阻斷凋亡作用。因此 bcl-2 之上調係與藥物抗性有關。研究顯示，表皮生長因子(EGF)刺激抗凋亡 bcl-2 家族成員(亦即 mcl-1)。因此設計用於下調腫瘤中 bcl-2 表現之方法已證明臨床利益且目前已進行 II/III 階段的試驗，亦即 Genta's G3139 bcl-2 反義寡核苷酸。此等對 bcl-2 使用反義寡核苷酸法之促凋亡法係論述於 Water JS 等人(2000), *J. Clin. Oncol.* 18 : 1812-1823 ; 及 Kitada S 等人(1994), *Antisense Res. Dev.* 4 : 71-79 中。

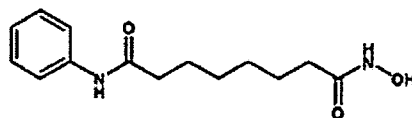
細胞訊號傳遞抑制劑抑制了涉及控制細胞週期之分子。稱為週期素依賴激酶(CDK)之蛋白質激酶家族及

其與稱為週期素之蛋白質家族的交互作用，控制了真核細胞週期進程。不同週期素/CDK 複合物之配位活化和去活化為正常細胞週期進程所需。數種細胞週期訊號傳遞之抑制劑正在開發中。例如，週期素依賴激酶，包括 CDK2、CDK4 和 CDK6 及其抑制劑係描述於，例如 Rosania 等人, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2) : 215-230 中。另外，p21WAF1/CIP1 係被描述為一強力及通用的週期素依賴激酶(Cdk)抑制劑(Ball 等人, *Progress in Cell Cycle Res.*, 3 : 125 (1997))。已知引起 p21WAF1/CIP1 表現之化合物係與抑制細胞增生有關且具有腫瘤抑制活性(Richon 等人, *Proc. Nat Acad. Sci. U.S.A.* 97(18) : 10014-10019 (2000))，及可包括作為細胞週期訊號傳遞之抑制劑。組蛋白去乙醯酶(HDAC)抑制劑係與 p21WAF1/CIP 之轉錄活化有關(Vigushin 等人, *Anticancer Drugs*, 13(1) : 1-13 (Jan 2002))且適合用作本文之細胞週期訊號傳遞抑制劑。

此等 HDAC 抑制劑之實例包括：

1. 伏立諾他(Vorinostat)，包括其醫藥上可接受鹽類。Marks 等人, *Nature Biotechnology* 25, 84 to 90 (2007) ; Stenger, *Community Oncology* 4, 384-386 (2007) 。

伏立諾他具有下列化學結構和名稱：

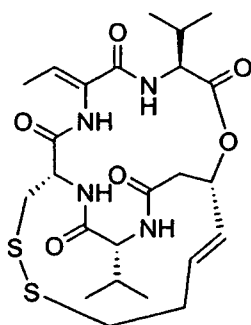


N-羥基-*N'*-苯基-辛二醯胺。

2. 羅米地辛(Romidepsin)，包括其醫藥上可接受鹽類。

Vinodhkumar 等人, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62 (2008) 85-93。

羅米地辛，具有下列化學結構和名稱：

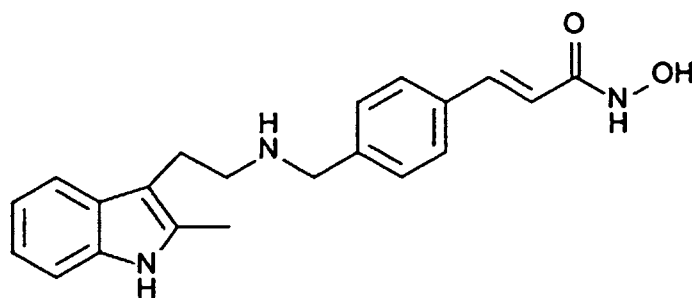


(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-亞乙基-4,21-二(丙-2-基)-2-氧雜-12,13-二硫-5,8,20,23-四氮雜雙環[8.7.6]二十三-16-烯-3,6,9,19,22-戊酮。

3. 帕比司他(Panobinostat)，包括其醫藥上可接受鹽類。

Drugs of the Future 32(4)：315-322 (2007)。

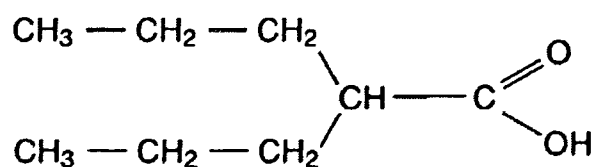
帕比司他，具有下列化學結構和名稱：



(2E)-N-羥基-3-[4-({[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]胺基}甲基)苯基]丙烯醯胺。

4. 丙戊酸，包括其醫藥上可接受鹽類。Gottlicher, 等人, *EMBO J.* 20(24)：6969-6978 (2001)。

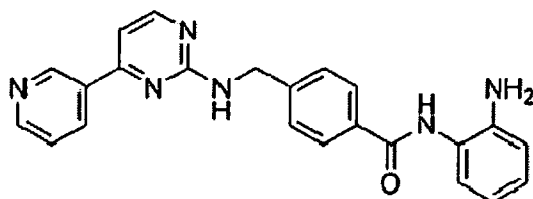
丙戊酸，具有下列化學結構和名稱：



2-丙基戊酸

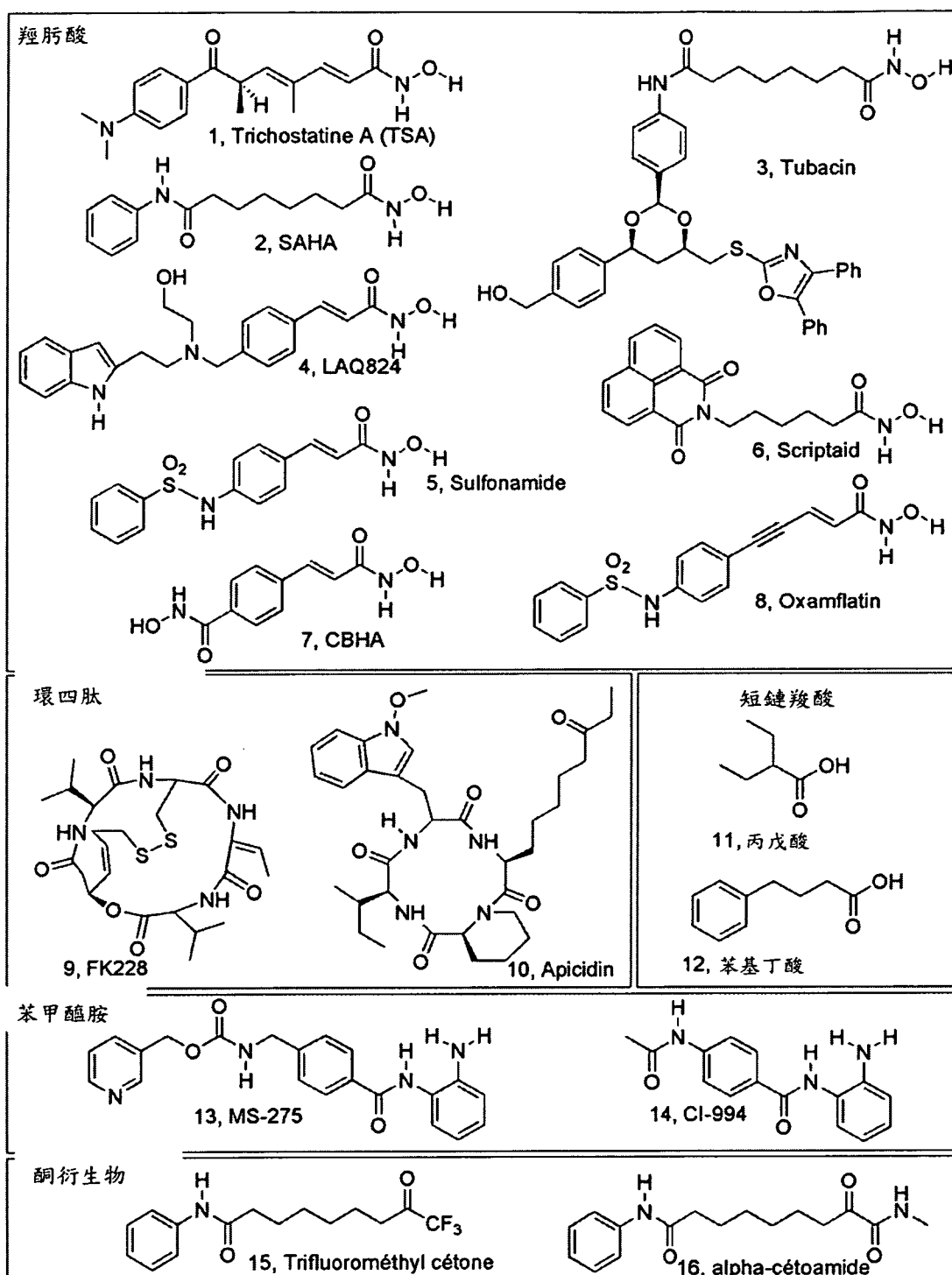
5. 莫西司他 (Mocetinostat) (MGCD0103)，包括其醫藥上可接受鹽類。Balasubramanian 等人，Cancer Letters 280：211-221 (2009)。

莫西司他，具有下列化學結構和名稱：



N-(2-氨基苯基)-4-[[[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]甲基]苯甲醯胺。

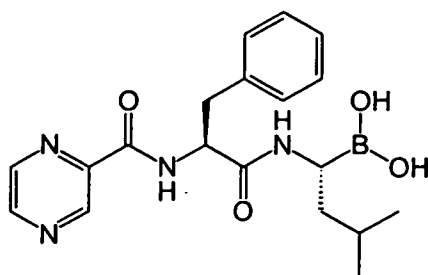
此等 HDAC 抑制劑之另外的實例係包括在 Bertrand European Journal of Medicinal Chemistry 45, (2010) 2095-2116 中，特別是如下所示本文表 3 之化合物。



蛋白媒體抑制劑為阻斷蛋白媒體作用之藥劑、破壞蛋白之矽破壞蛋白，如 p53 蛋白之細胞複合物。市面上已有數種蛋白酶體抑制劑或正進行癌症治療的研究。適合用於本文之蛋白酶體抑制劑包括：

1. 硼替佐米 (Bortezomib) (Velcade®), 包括其醫藥上可接受鹽類。Adams J, Kauffman M (2004), *Cancer Invest* 22 (2): 304–11。

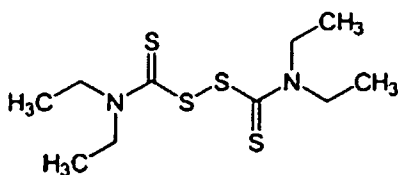
硼替佐米具有下列化學結構和名稱。



[(1*R*)-3-甲基-1-({(2*S*)-3-苯基-2-[(吡啶-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)丁基]硼酸

2. 雙硫崙 (Disulfiram), 包括其醫藥上可接受鹽類。Bouma 等人 (1998). *J. Antimicrob. Chemother.* 42 (6): 817–20。

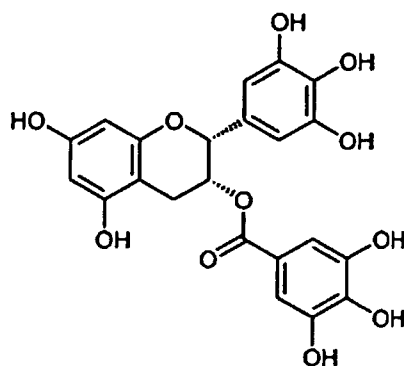
雙硫崙具有下列化學結構和名稱。



1,1',1'',1'''-[二硫烷二基雙(碳亞硫醯基次氮基)]四乙烷

3. 表沒食子兒茶素沒食子酸酯 (Epigallocatechin gallate) (EGCG), 包括其醫藥上可接受鹽類。Williamson 等人, (December 2006), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 118 (6): 1369–74。

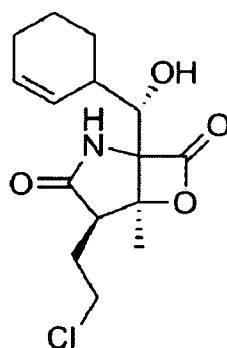
表沒食子兒茶素沒食子酸酯具有下列化學結構和名稱。



[(2*R*,3*R*)-5,7-二羥基-2-(3,4,5-三羥基苯基)口克-3-基]3,4,5-三羥基苯甲酸酯

4.Salinosporamide A，包括其醫藥上可接受鹽類。Feling 等人, (2003), *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42** (3): 355–7。

Salinosporamide A 具有下列化學結構和名稱。



(4*R*,5*S*)-4-(2-氯乙基)-1-((1*S*)-環己-2-烯基(羥基)甲基)-5-甲基-6-仲雜-2-氮雙環 3.2.0 庚-3,7-二酮

癌代謝之抑制劑-許多腫瘤的細胞顯現與正常組織顯著不同的代謝。例如，糖解速率，將糖轉變為丙酮酸之代謝過程增加，且產生的丙酮酸係還原成乳酸而非在

粒線體中經由三羧酸(TCA)循環進一步氧化。此效應即使在有氧的條件下亦常見並被稱為瓦博效應(Warburg Effect)。

乳酸去氫酶 A(LDH-A)，一種表現在肌肉細胞的乳酸去氫酶同等型，在腫瘤細胞代謝上藉由將丙酮酸還原成乳酸，然後乳酸可從細胞輸出，扮演著關鍵角色。在許多腫瘤類型中，此酵素已顯示被上調。瓦博效應中所述的葡萄糖代謝之改變對於腫瘤細胞的生長和增生很重要，且在異種移植模型中使用 RNA-i 減低 LDH-A，已顯示導致細胞增生和腫瘤生長降低。

D. A. Tennant 等人, *Nature Reviews*, 2010, 267.

P. Leder, 等人, *Cancer Cell*, 2006, 9, 425.

腫瘤代謝抑制劑，包括 LDH-A 之抑制劑，適合與本發明化合物組合使用。

如文中所用，術語「乾混物」及其衍生詞係指包括化合 A 及/或稀釋劑及/或結著劑及/或潤滑劑及/或崩解劑之調配粒子，而此等粒子係適合用於製備固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，並藉由乾混法或乾式造粒所產生。可直接將乾混物做為醫藥品投予有此需要的對象。然而，如上所示，預計乾混物最適合用於製備固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊。

除非另有定義，否則如文中所用，術語「固體口服醫藥劑型」和「固體劑型」及其衍生詞係指包含化合物 A 之最終的醫藥製備物，例如錠劑、膠囊、丸劑、口含

錠、袋劑或散劑(包括塗覆膜衣之任何此等製備物)，適合地錠劑，適合地膠囊，其係適合活體內給藥。

當指出用於本文之賦形劑為實質上無水時，預期此賦形劑可能含有少量的水，例如：約 5 重量%或更低，適合地約 2.5 重量%或更低，適合地約 1 重量%或更低。在本發明此方面，咸信在對固體劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，無不利的影響下，賦形劑組份中可含非常少量的水。

適合地，本發明之固體口服醫藥劑型係包括化合物 A、稀釋劑(又稱為填充劑或增量劑)，及亦適合地結著劑及/或潤滑劑及/或崩解劑。熟習本項技術者應了解，給予的物質在錠劑調配物中可提供一或多種功能，雖然該物質通常係包含用做主要的功能。本文和申請專利範圍中所提供的稀釋劑、結著劑、潤滑劑和崩解劑之百分比係以錠劑的重量計。

稀釋劑提供體積，例如使錠劑成為實際的大小而便於加工。稀釋劑亦可幫助加工，例如藉由提供改良的物理性質例如流動性、可壓縮性和錠劑硬度。因為在典型地醫藥調配物中稀釋劑及稀釋劑和活性化合物間直接接觸的量佔相當高的百分比，所以調劑者特別在意稀釋劑與活性化合物之交互作用。適合用於本發明之稀釋劑的實例包括下列或其無水形式：水溶性填充劑和水不可溶填充劑，例如磷酸鈣(例如二鹼基和三鹼基、水合或無水)、硫酸鈣、碳酸鈣、碳酸鎂、高嶺土、實質上無

水的乳糖，適合地噴霧乾燥或無水乳糖(本文統稱乳糖)、纖維素(例如微晶纖維素、纖維素粉末)、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖醇(lactitol)、甘露醇、山梨醇、麥芽糊精、糖粉、可壓縮糖、蔗糖、右旋糖和肌醇。實質上無水的稀釋劑適合用於本發明之錠劑。在本發明一實施例中，該稀釋劑係由甘露醇和微晶纖維素之一或二者所組成。

本發明之固體口服醫藥劑型典型地係包括從約25%至約89%的一或多種稀釋劑。

本發明一方面係包括固體口服醫藥劑型，其中該固體型係使用實質上無水之一或多種稀釋劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥錠劑，其中該錠劑係使用實質上無水的一或多種稀釋劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥膠囊，其中該膠囊係使用實質上無水的一或多種稀釋劑所調配。。

結著劑係賦予粉狀物質黏著性。適合用於本發明之結著劑的實例包括包括下列或其無水形式：羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC)、羥乙基纖維素(HEC)和乙基纖維素(EC)]、聚乙烯吡咯酮。實質上無水的結著劑適合用於本發明之錠劑。在本發明一實施例中，此結著劑為羥丙基甲基纖維素(HPMC)或羥丙基纖維素(Hypromellose)。

本發明之固體口服醫藥劑型典型地包括至高約2-8%的結著劑，例如約2%、約3%、約4%、約5%、

約 6%、約 7%和約 8%重量/重量(w/w)。調配物，適合地係包括至高約 5%的結著劑。

本發明一方面係包括固體口服醫藥劑型，其中該固體劑型係使用實質上無水的一或多種結著劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥錠劑，其中該錠劑係使用實質上無水的一或多種結著劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥膠囊，其中該膠囊係使用實質上無水的一或多種結著劑所調配。

潤滑劑一般係用來提高加工，例如防止調配物質黏附在生產設備、降低粒子間磨擦、改善調配物流動速率及/或幫助調配物從生產設備中脫出。適合用於本發明之潤滑劑的實例包括下列或其無水形式：滑石、硬脂酸鹽(例如硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、棕櫚酸硬脂酸酯)、硬脂酸、氫化蔬菜油、山嶺酸甘油酯、聚乙二醇、環氧乙烷聚合物(例如 CARBOWAX)、液態石蠟、月桂基硫酸鈉、月桂基硫酸鎂、油酸鈉、硬脂基延胡索酸鈉、DL-白胺酸和矽氧衍生物(例如膠體二氧化矽、膠體矽氧、煅燒矽氧和鋁矽酸鈉)。實質上無水的潤滑劑適合用於本發明之錠劑。在本發明一實施例中，此潤滑劑為硬脂酸鎂。

本發明之固體口服醫藥劑型典型地包括至高約 2%潤滑劑。調配物適合地係包括至高約 1%，適合地至高約 0.75%的潤滑劑。

本發明一方面係包括固體口服醫藥劑型，其中該固

體劑型係使用實質上無水的一或多種潤滑劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥錠劑，其中該錠劑係使用實質上無水的一或多種潤滑劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥膠囊，其中該膠囊係使用實質上無水的一或多種潤滑劑所調配。

崩解劑係在給藥後用來幫助破壞或崩解調配物。適合用於本發明之崩解劑的實例包括下列或其無水形式：澱粉、纖維素、膠、交鏈聚合物及發泡劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預凝膠化澱粉、修飾玉米澱粉、交鏈羧甲基纖維素鈉、聚維酮、澱粉甘醇酸鈉、Veegum HV、甲基纖維素、微晶纖維素、纖維素、膠體二氧化矽、修飾纖維素膠(例如 Ac-Di-Sol R)、瓊脂、澎潤土、蒙脫土、天然海綿、陽離子交換樹脂、離子交換樹脂(例如波拉克林鉀)、海藻酸和海藻酸鹽、瓜爾膠、柑橘泥、羧甲基纖維素和其鹽類例如月桂基硫酸鈉、矽酸鋁鎂、無水矽酸鋁、碳酸氫鈉與酸味劑例如酒石酸或檸檬酸之混合物。實質上無水的崩解劑適合用於本發明之錠劑。在本發明一實施例中，此崩解劑係由一或多種下列物質組成：微晶纖維素、月桂基硫酸鈉和膠體二氧化矽。

本發明之固體口服醫藥劑型典型地包括從 2%至約 5%的崩解劑，適合地約 2%、約 3%、約 4%和約 5% w/w。調配物適合地係包括約 3%的崩解劑。

本發明一方面係包括固體口服醫藥劑型，其中該固體劑型係使用實質上無水的一或多種崩解劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥錠劑，其中該錠劑係使用實質上無水的一或多種崩解劑所調配。

本發明一方面係包括醫藥膠囊，其中該膠囊係使用實質上無水的一或多種崩解劑所調配。

當活體內給藥時，各醫藥化合物係單獨就有關治療藥物層級作用。再者，醫藥活性化合物常係與不欲的副作用，例如毒性(例如基因毒性、致畸性)及不欲的生理或心理表徵有關。除了以該等賦形劑平衡藥物的化學性質外，藥物必須以足夠提供所欲的治療藥物量但低於出現不可接受的副作用之量的特定量，或於特定藥物之治療窗帶內給藥。本發明一實施例中係關於投予足以提供所欲的治療效用和可接受的副作用特徵之量的化合物A。

給劑效價

使用 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺在動物模型中進行許多研究，希望為人類研究建立一劑量選擇範圍。動物模型包括下列。

動物之藥物動力學和代謝

於一系列的體外調查及活體內口服(管餵)和 IV 研究中，以 Balb/c 小鼠、Sprague Dawley 大鼠(除非另有說明)、米格魯犬和食蟹獼猴，使用未標定和[14C]-標定的化合物調查 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺

基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺及其溶劑化物，包括二甲基亞砒溶劑化物(當針對動物模型或人類臨床試驗使用時，統稱為「化合物」)之藥物動力學、吸收性、分布性、代謝和消除。這些研究的列表及隨後得到的人類臨床結果係包括於下表 1 中。就口服給劑，係以溶液或懸浮液給藥。另外，某些藥物動力學和毒性研究係利用微米化化合物，包括大鼠和犬之 13 週的毒性研究。

表 1 「化合物」之藥物動力學和產品代謝研究列表

研究類型	路徑	劑量(mg/kg) [mg/m ²]	型式	物種	編號/組
單一劑量	IV 或口服	0.3 至 3	A/B/H ^S _{OL}	小鼠	3F
	IV 或口服	0.3 至 10	A/B/H ^S _{OL}	大鼠	3M
	IV 或口服	0.3	A/H ^{SOL}	犬	3M
劑量漸增	IV 或口服	0.3	B	猴	3M
	口服	3,10,30,100 [24,80,240,800]	H ^{SOL}	大鼠	3M
劑量漸增	口服	0.013 至 3[0.25 至 60]	B	犬	1M/1F
重複劑量毒 物動力學					
至高 13 週	口服	[0.125 至高 24]	B	大鼠	至高 18M/F
至高 13 週	口服	[0.1510]	B	犬	至高 6M/6F
分布 血漿蛋白結 合 血液細胞連 結	體外	5 µM 0.5, 5 µg/mL	A	非臨床物 種人類	NA
Pgp 基質和被 動滲透	體外	至高 5 µM	B/[¹⁴ C] B	人類	NA
Pgp/OATP1B 1/1B3 之抑制	體外	至高 50 (M	B	人類	NA
BCRP 基質; 被動滲透和 抑制	體外	至高 100 (M	[¹⁴ C]B/ B	人類	NA
MDCKII-MD R1 中滲透性	體外	0.115 至 11.5 (M	B	人類	NA
QWBA	口服	1 [8]	[¹⁴ C]B	大鼠	7M
血液、血漿 和肝濃度	口服	1 [8]	[¹⁴ C]B	大鼠	15M/15F
血液和血漿 濃度	口服	0.5 [10]	[¹⁴ C]B	犬	3M/3F
代謝					

人類血液胺 穩定性	體外	5 µg/mL	B	人類	NA
內在清除率	體外	至高 10 µM	A or B	非臨床物種	NA
代謝穩定性 和特質				人類	
氧化代謝	體外	5 µM	[¹⁴ C]B	人類	NA
氧化生物活 性	體外	10 (M	[14C]B	人類	NA
肝代謝	體外	12.5 (M	[14C]B	非臨床物種	NA
				人類	
肝代謝 (IPRL)	原位	30	[14C]B	大鼠	5
CYP 抑制(進 行 3 個研究)	體外	0.01 至 50 µM	A or B	人類	NA
PXR 活化	體外	0.0002 至 10 µM	B	大鼠和人 類	NA
CYP 感應	體外	0.01 至 10 µM	B	人類	3
CYP 感應	口服	0.1, 0.3, 1 [0.8, 2.4, 8]	B	大鼠	4M
排泄					
消除	口服	1 [8]	[¹⁴ C]B	大鼠	3M/3F 3M(BDC)
消除	口服	0.5 [10]	[¹⁴ C]B	犬	3M/3F

A=化合物(母化合物);B=化合物(二甲基亞砷溶劑化物);H=化合物(乙酸溶劑化物); [¹⁴C]=[¹⁴C]-標訂化合物(DMSO 溶劑化物); BCRP=乳癌阻抗蛋白; BDC=膽管導管; CYP=細胞色素 P450; HEK=人胚腎細胞; IV=靜脈內; M=雄性; F=雌性; NA=不適用; MDCKII-MDR1=第 II 型 Madin-Darby 犬腎細胞-多重抗藥性 1; OATP=有機陰離子運輸多肽; Pgp=P-糖蛋白; PXR=孕烷 X 受體; QWBA=定量全身自動放射顯像; SOL=溶液調配物。
注意：口服劑量係以管餵給藥(除非另有說明，否則係使用懸浮液調配物)

重複劑量藥物動力學和毒理學

表 2 為在大鼠及犬之比較性全身暴露(AUC_{0-t}及 C_{max})13週研究，在研究前，管理劑量範圍研究在大鼠為 14 天計量至多為 1 mg/kg/天，而在犬為 10 天計量至多為 0.5 mg/kg/天(或 10 mg/m²/天)。

表 2 在經口投與化合物至大鼠、犬及人類後，平均全身性暴露之比較評估

物種 (持續時間)	劑量 (mg/m ² /天)	性別	C _{max} (ng/mL)		AUC (ng.h/mL)	
			研究終了	動物與人類比例 ^a	研究終了	動物與人類比例 ^a
大鼠 (3 週)	0.125	M	1.78	0.08	35.0	0.10
		F	3.33	0.14	60.2	0.17
	0.25	M	3.50	0.15	64.2	0.18
		F	6.28	0.27	126	0.35
	0.5 (MTD)	M	7.78	0.33	129	0.36
		F	13.0	0.56	211	0.59
大鼠 (13 週)	1 (MTD)	M	13.3	0.57	218	0.61
		F	29.4	1.26	460	1.28
	0.125	F	5.30	0.23	102	0.28
		M	5.34	0.23	95.4	0.27
	0.25 (MTD)	F	8.03	0.34	158	0.44
		M	15.4 ^b	0.66	277 ^b	0.77
犬 (3 週)	0.5	F	NC	NC	NC	NC
		M	NC	NC	NC	NC
	1.0	F	7.19	0.31	120	0.33
		M	11.6	0.50	211	0.59
	0.4 ^c	F	12.3	0.53	205	0.57
		M	9.37	0.40	159	0.44
犬 (3 週)	0.5 (MTD) ^c	M	19.0 ^d	0.82	282 ^d	0.78
		F	NC	NC	NC	NC
	1.5 ^{c,e}	M	NC	NC	NC	NC

犬 (13 週)	0.15	M	2.32	0.10	45.6	0.13
		F	2.71	0.12	51.8	0.14
	0.3	M	5.15	0.22	95.5	0.27
		F	7.24	0.31	107	0.30
	0.45 (NOAEL) ^f	M	8.42	0.36	128	0.36
		F	9.78	0.42	150	0.42
人類	2 mg	M&F	23.3	NA	360	NA

NA=不適用；NC=未計算。

注意：除非另有說明，否則數據為平均值(n=3)。粗黑體數值為最大耐受劑量(MTD)或如所示為未觀察到有害效應之量(NOAEL)。

給予的比率係有關每天給劑 2 mg，於第 15 天之平均人類暴露量。

- a.數據係得自 2 隻大鼠。
- b.數據係得自 5 隻犬。
- c.數據係得自 4 隻犬。
- d.就犬係給予 1.5 mg/m²/天，最後一天給劑為第 7 天。
- e.在前 11 天至 12 天犬接受 0.6 mg/m²/天，約 7 天的停止給藥期，及然後研究之其餘天數給予 0.45 mg/m²/天。

活體內毒理學研究係在 Sprague Dawley 大鼠和米格魯犬中以口服管餵來進行(表 3)。研究係使用化合物之 DMSO 溶劑化物調配成 1.5%羥丙基甲基、5%甘露醇和 0.2%月桂基硫酸鈉之懸浮液來進行。就所有的毒理學研究，劑量以體表面積為基準來表示(mg/m²)。一般而言，mg/m²轉換為 mg/kg，對大鼠而言係將劑量除以 8，對犬而言係除以 20。

表 3 化合物之毒理學研究

研究型態	路徑	劑量[mg/m ²]	形式	物種	編號/組
劑量					

劑量漸增	口服	24, 80, 240, 800	H	大鼠	3 M
劑量漸增	口服	3, 10, 60	B	犬	1 M/F
重複劑量					
3 天	口服	2.4, 24, 240	H	大鼠	5 M
14 天(進行 4 個研究)	口服	0.8 至 24	H	大鼠	至高 4 M/4F
3 週	口服	0.125, 0.25, 0.5, 1	B	大鼠	10 至 16 M/F
13 週 ^a	口服	M : 0.25, 0.5, 1.0 F : 0.125, 0.25, 0.5	B	大鼠	12 至 18 M/F
10 天	口服	2.5, 5, 10	B	犬	1 M/F
3 週	口服	M : 0.5, 0.75, 1.5 F : 0.3, 0.4, 0.5	B	犬	3 至 5 M/F
13 週 ^a	口服	0.15, 0.3, 0.6/0.45	B	犬	4 至 6M/F
基因毒性					
安姆氏試驗	體外	1.5 至 2500 µg/盤	B	NA	NA
小鼠淋巴瘤	體外	5 至 150 µg/mL	B	NA	NA
微核試驗	口服	7.3, 14.4	B	大鼠	7M

B = 化合物(二甲基亞碲溶劑化物); H = 化合物(乙酸溶劑化物); M = 雄性; F = 雌性; NA = 不適用。

13 週重複劑量毒性研究，接著 4 週的恢復期。

有鑑於動物模型中所觀察到的結果，進行單一劑量和多劑量的人類臨床試驗之劑量範圍研究。

人類之藥物動力學、產品代謝和藥效動力學

在單一和重複劑量口服投予化合物錠劑後，於患有實體腫瘤之受試者中得到初始的 PK 數據。人類首次研究(FTIH)之劑量漸增部分係包括投予 3 種主要的給劑療法之一：

- 以指定劑量 QD 給劑 21 天，接著 7 天不給藥；

- 在第 1 天和第 2 天，或僅第 1 天給予負荷劑量(LD)，接著以指定劑量持續 QD 給劑；或
- 無負荷劑量下持續 QD 給劑。

單一劑量藥物動力學

以持續的 FTIH 研究於禁食條件下在口服投予化合物錠劑後，評估化合物之單一劑量(第 1 天)藥物動力學，且結果係如表 4 所示。所有的受試者，特別是給予範圍從 0.125-0.50 mg 之低劑量的受試者，24 小時期間內化合物的血漿濃度皆未測量。一般而言，AUC(0-24)和 C_{max} 值為劑量比例，至高 6 mg，8 mg 後，低於劑量比例，及 10 mg 劑量後，大於劑量比例。大部分的受試者係在單一劑量後採樣，至高 24 小時，而半衰期和 AUC(0-inf)無法計算。中間值 T_{max} 範圍係從 1.0 至 3.0 小時。對於所有的給劑量法，暴露量的平均變異(CV%)範圍就 C_{max} 係從 13 至 68%，而 AUC(0-24)為 12 至 56%。

表 4 單一劑量投予化合物(第 1 天)後初始的藥物動力學參數

劑量 (mg)	N	AUC (0-24) (ng*hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	C ₂₄ (ng/mL)
0.125	2 ^a	NA	0.62, 0	0.50, NA	0, 0
0.25	1 ^a	NA	0.34	1.03	0
0.5	2	2.13, 9.69	0.85, 1.21	1.5, 1.5	0, 0.31
1.0	2	13.5, 12.2	1.71, 1.96	1.5, 1.5	0.38, 0.27
2.0	3	56.2 (33%)	6.83 (26%)	1.5	1.49 (27%)

		(44.2-77.4)	(5.40-8.81)	(1.5-2.0)	(1.15-1.93)
2.5	9	71.1 (25%) (47.3-95.9)	9.68 (32%) (6.70-16.2)	1.5 (1.0-2.0)	1.81 (34%) (1.25-3.10)
3.0	12	81.4 (54%) (27.6-188)	11.5 (62%) (2.82-22.9)	1.25 (0.5-3.0)	3.35 (101%) (0.75-13.4)
4.0	3	223 (24%) (167-275)	27.1 (35%) (16.3-34.2)	1.0 (1.0-1.0)	8.77 (60%) (5.53-14.9)
6.0 ^b	10	197 (46%) (96.7-320)	23.2 (50%) (6.91-37.2)	1.5 (1.05-8.08)	6.58 (41%) (3.4-11.1)
8.0 ^b	7	161 (56%) (62.9-308)	14.9 (68%) (4.28-32.0)	3.0 (1.0-24.0)	5.81 (50%) (2.98-12.1)
10.0 ^b	4	884 (12%) (773-979)	78.7 (13%) (65.1-87.8)	1.5 (1.0-2.0)	25.5 (15%) (21.0-29.0)

縮寫：BQL = 低於分析之定量極限；NA = 無資料

注意：若病患數≤2，則列出個體之藥物動力學參數；若病患數>2，則列出平均(CV%)和範圍；Tmax 係以中間數(範圍)提報；T_{1/2} 未顯示因無法確認端期

a. 在低劑量組的受試者有限制樣本(≤3 可計量樣本)而 AUC 並無提報；一受試者其所有的樣本皆具有 BQL

b. 第 1 天以負荷劑量給藥

多劑量藥物動力學

以持續的 FTIH 研究於禁食條件下在口服投予化合物錠劑後，評估化合物之重複劑量(第 15 天)藥物動力學。化合物係以 2 mg QD 建議劑量之 6.6 平均累積比率，重複每天給劑來累積。第 15 天的平均 AUC(0-tau) 和 Cmax 值一般係以與劑量成比例的方式增加(亦即劑量增加 2-倍，會使暴露量增加 2-倍)。因為消除期很長，係以累積比率為基準計算出有效半衰期(T_{1/2}, eff)約 5 天。對於所有的給劑量法，受試者間暴露量之變異(CV%)

範圍就 Cmax 係從 27 至 50%，而 AUC (0-24)為 20 至 41%。

表 5 重複劑量給予化合物後(第 15 天)，初始的藥物動力學參數

劑量 (mg)	N	AUC(0-24) (ng.h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	C24 (ng/mL)	AR	T1/2, eff (天數)
0.125	2	17.8, 14.6	1.21, 1.58	1.0, 1.5	0.66, 0.58	NA	NA
0.25	1	31.1	2.08	1.5	1.16	NA	NA
0.50	2	60.1, 98.9	3.91, 5.38	2.1, 1.0	2.21, 4.29	28.3, 10.2	19.2, 6.7
1	2	243, 95.2	15.8, 7.96	0.75, 1.5	8.44, 19.1	18.1, 7.8	12.2, 5.1
2 ^a	12	376 (20%) (255-500)	23.0 (27%) (14.1-32.9)	1.75 (1.0-3.0)	12.3 (19%) (8.26- 16.9)	6.57 (36%) 4.0-11.5)	4.20 (39%) (2.43, 7.61)
2.5 ^a	15	448 (41%) (215-865)	26.7 (50%) (12.4-63.2)	2.0 (1.0-24)	17.0 (53%) (6.86- 40.5)	8.14 (42%) (3.23-14.1)	5.29 (45%) (1.87-9.4 0)
3 ^a	14	575 (36%) (259-968)	35.8 (39%) (15.6-60.9)	2.10 (0.5-10.0)	19.5 (42%) (7.77- 35.5)	7.17 (64%) (1.50-17.8)	4.60 (72%) (0.63-12. 0)
4	2 ^b	549, 946	43.8, 62.8	1.5, 1.0	42.8, 8.01	2.42, 3.45	1.30, 2.02

縮寫：AR = 累積比率；NA = 不適用；T1/2, eff = 有效半衰期

注意：若病患數≤2，則列出個體之藥物動力學參數；若病患數>2，則列出平均(CV%)和(最小-最大)；Tmax 係以中間數(範圍)提報。

a. 包含負荷和持續給劑療法之受試者。

b. 因保留藥物，將 1210 受試者從分析中刪除。

在第 1 循環的第 15 天和第 2 部分和第三部分另一循環的第 1 天，採取給劑前另外的樣本，用以評估化合物的穩定期最低血中濃度。重複給劑至高 10 個循環後，每天 2.0 mg 的平均最低血中濃度範圍係從 10.0 至 18.9 ng/mL，每天 2.5 mg 的係從 7.8 至 17.3 ng/mL。重複給劑 2.5 mg 的化合物後，第 15 天的平均(CV%)最低血中濃度為 16.8 ng/mL (54%)及範圍係從 0.68 至 49.0 ng/mL。

在參閱所有取得的數據後，基於耐受性、與腫瘤活檢體中藥物動力學標誌之暴露量反應關係和臨床活性，選擇每天一次投予 2 mg。亦選擇 0.5 mg 劑量遷就較低濃度劑量，例如當與另外的抗惡性腫瘤化合物組合或因毒性須降低劑量時。

藥物產品之光穩定性

在化合物 A 的調配物開發期間，當直接暴露在 ICH Q1B 光條件下，發現在 RRT=0.81 和 RRT=0.87(以 HPLC 分析)觀察到的二種降解產物之量超過 0.5%不合格雜質之 ICH 限制。

光暴露之覆蓋效應

將 0.5、1 和 2 mg 之無膜衣錠劑暴露於 ICH 光穩定條件下並試驗，以提供比較用之基線雜質資料。表 6 之資料係顯示在 RRT=0.81 和 RRT=0.87 時，塗膜前錠心雜質大於 0.5%。

研究的膜衣組成物係如表 7 所示。在分析的 5 種膜衣調配物中，白色 Opadry®提供 1 mg 效價之最少保護量，因所觀察的雜質量顯示與未塗膜的錠劑類似。試驗二種不同的粉紅色 Opadry®和黃色 Opadry®之調配物，其皆提供充分的光保護。

1 mg 的數據顯示，粉紅色 Opadry®和黃色 Opadry®之調配物提供充分的光保護。當色素量從 4 降至 2% w/w 時，保護力沒有改變。以粉紅色或黃色 Opadry®保護，即使直接暴露在光照下，所有的膜衣錠皆展現良好的光穩定性(培養皿中之錠劑)。

表 6 培養皿中錠心(未塗膜)之光暴露

效價(mg)	雜質(%面積)		
	RRT=0.81	RRT=0.87	RRT=0.89
0.5	0.73	0.90	0.07
1	0.50	0.61	<0.05
2	0.80	0.58	0.07

表 7 膜衣之組成

組份	Opadry 調配物(% w/w)				
	白色 (OY-S-2887 6)	粉紅色 1 (YS-1-1476 2-A)	粉紅色 2 (03B14000 9)	黃色 1 (YS-1-1252 5-A)	黃色 2 (03B12000 6)
羥丙甲纖	--	29.50	--	32.58	--

維素 3cP					
經丙甲纖 維素 6cP	63.00	29.50	63.00	32.58	63.00
二氧化鈦	30.00	31.04	29.00	21.79	28.00
Macrogol/ PEG400	7.00	8.00	7.00	8.00	7.00
聚山梨醇 酯 80	--	1.00	--	1.00	--
氧化鐵 紅色	--	0.96	1.00	--	--
氧化鐵 黃色	--	--	--	4.05	2.00

表 8 培養皿中膜衣錠之光暴露

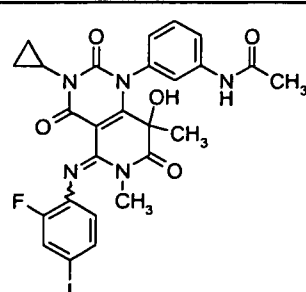
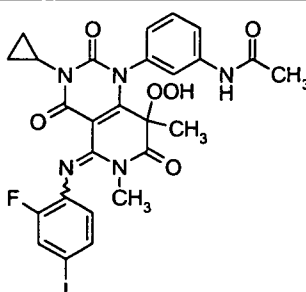
效價(mg)	膜衣	雜質(%面積)		
		RRT=0.81	RRT=0.87	RRT=0.89
0.5	白色	2.0	0.40	ND
	黃色-2	0.94	0.08	ND
	Pink-1	0.16	0.19	ND
	粉紅色-2	0.14	0.16	<0.05
1	白色	0.58	0.44	<0.05
	黃色-1	0.10	0.13	ND
	黃色-2	0.10	0.13	ND
	粉紅色-2	0.07	0.06	ND
2	粉紅色-1	0.09	<0.05	ND

ND = 未偵測。

雜質之特質

雖然在光穩定性研究中觀察到三種雜質，但 RRT=0.81 和 RRT=0.87 雜質出現明顯的量，而雜質 RRT0.89 之量係在 ICH 鑑定閾值以下。測定 RRT=0.81 和 RRT=0.87 之結構並提供於表 9 中。其特此分別稱為雜質 I 和雜質 II。

表 9 雜質之結構

代號	結構式
雜質 I (RRT 0.81)	
雜質 II (RRT 0.87)	
RRT 0.89	未測定結構

有鑑於表 6、7 和 8 之結果，錠劑膜衣之顏色在保護化合物免於光降解上似乎扮演著重要角色。有顏色的膜衣可藉由物理性阻斷有害的波長或提供化學保護(清除氧化基)，防止光引發雜質形成。

粉紅色和黃色 Opadry® 含有氧化鐵而白色 Opadry® 則沒有；預期帶有含氧化鐵顏色之膜衣，在含化合物 A

之錠劑中防止光引發的雜質。

另外，含色素(非白色)膜衣，無膜衣錠劑、塗蠟錠劑、白色膜衣錠及其類似物可置於保護性抗光氣泡包裝或抗光瓶內，讓藥物遠離光線。

粒徑

藥料微米化之利益及使用特定崩劑增進暴露量可用前臨床 DMPK 研究來確認。使用懸浮於 0.5% 甲基纖維素之未微米化藥料(下表 10 中「未微米化」)的前臨床暴露量數據變異被視為不可接受的(在研究中或介於各研究間)。為了試驗暴露量之變異性是否係因為劑量均勻性以及懸浮固體表面積之變異所致，於是進行一實驗測定以未微米化和微米化藥料所製造；及有或無崩解劑的懸浮液之物理穩定性。此實驗的結果顯示，為了確保懸浮液劑量之充分的再現性，必須使用微米化藥料。適當地，係使用含一或多種特定崩解劑之微米化藥料。由未微米化藥料所製造和無特定崩解劑的懸浮液顯現快速沉降及粒徑增加。

由懸浮於含 5% 甘露醇、1.5% 羥丙甲纖維素和 0.2% 月桂基硫酸鈉媒劑中之微米化藥料(下表 10 中「微米化」)，製備懸浮液調配物。製備二種濃度：26.9 mcg/mL 和 134.4 mcg/mL 並於當天給劑。在第三天再次給予 134.4 mcg/mL 懸浮液連同類似濃度的新鮮配製懸浮液。表 10 係概括暴露數據(AUC)及圖 1 係代表前臨床

研究之結果。

表 10 前臨床大鼠研究之暴露量

調配物	曲線下面積($\text{ng} \times \text{hr}/\text{ml}$)-平均(S.D.)或[範圍] (mg/m^2)						劑量
	1	3	5	10	20	30	
未微米化 ¹				102 [69-140]			
未微米化 ¹				311 [296-333]	1081 [576-1352]	505 [397-628]	
微米化 C ²	第 1 天	140 (14)		1712 (158)			
	第 3 天			1646 (403)			
	第 3 天 NB			1888 (340)			

NB=新的懸浮液批件

1.懸浮於 0.5%甲基纖維素之未微米化藥料

2.懸浮於 1.5%羥丙甲纖維素、0.2%月桂基硫酸鈉、5%甘露醇之微米化藥料

圖 1-前臨床研究中化合物 A 之暴露數據。

表 10 和圖 1 之數據顯示，使用由微米化藥料製造的微米化懸浮液平均暴露量和再現性顯著改善。適合地，微米化藥料係於含一或多種特定崩解劑之調配物中，適合地係選自一或多種：月桂基硫酸鈉、膠體二氧化矽和交鏈羧甲基纖維素鈉。

如文中所用，術語微米化係指本項技術標準用法，藥物粒子例如經碾碎、擊打及/或研磨之處理，以明顯降低粒徑超越化學合成中自然生產的粒子。適合地，就

用於本文，至少 50%所述的粒子為 30 微米或更小，至少 50%的粒子為 10 微米或更小，適合地至少 50%的粒子為 5 微米或更小。

本發明藥物粒子之適合的粒徑分布係如下。

X10：NLT 0.46μm

X50：1.0 - 4.2 μm

X90：NMT 10.6 μm

在本發明一實施例中，使用大量水濃度之濕式造粒和打錠技術不適合製備化合物 A 之錠劑，特別是在商業規模上，因為在調配過程中與水接觸，化合物 A 可能或轉變為溶解性明顯較低的化合物 B。進行實驗來測定醫藥劑型中去溶劑化的化合物 B 之可接受量及適當的調配技術。

去溶劑化

HPLC 測定之 DMSO 含量

使用梯度溶離 HPLC 法測定含化合物 A 之錠劑中 DMSO 含量。典型的層析條件係概括於表 11 中。

表 11-典型的 DMSO 含量 HPLC 儀器/層析條件

分析管柱詳述(類型、粒子大小和尺寸)	Atlantis T3, 250 x 4.6 mm, 5 μm (或認證過的替代品)
管柱溫度	40°C
移動相 A	100%水
移動相 B	100%乙腈
流速	1.0 mL/min
偵測器波長	195 nm 之 UV



含量和雜質分析			
梯度特徵	時間(分鐘)	%A	%B
	0.0	100	0
	6.0	100	0
	7.0	20	80
	10.0	20	80
	10.1	100	0
	30.0	100	0
注射體積		5 µL	
數據收集時間/提報時間		10 min	
進行時間		30 分鐘	

1 mg 含化合物 A 之錠劑的穩定性數據，一般根據實例 2，暴露在四種不同的儲存條件下所產生(於含乾燥劑的 HDPE 瓶中 30's 計數)，係如表 12 和圖 2 所示。

表 12

儲存條件	時間 (月數)	試驗			
		含量 (標籤上說明%)	DMSO 含量 (化合物 A%)	去溶劑化% (實測)*	溶解(釋出%) 平均(最小-最大)
說明		90.0–110.0%	9.0–13.5	NMT 20%	符合 USP Q=75%於 30 分鐘
起初	0	99.1	11.3	0	95 (92 – 98)
25(C/ 60%RH	3	98.8	11.0	2.65	97 (93 - 101)
	6	100.6	10.8	4.42	92 (90 – 95)
30(C/ 75% RH	3	98.5	10.9	3.54	91 (85 – 98)
	6	99.9	10.6	6.19	95 (91 – 100)
40°C/	1	98.7	10.8	4.42	94 (91 – 98)

儲存條件	時間 (月數)	試驗			
		含量 (標籤上說明%)	DMSO 含量 (化合物 A%)	去溶劑化% (實測)*	溶解(釋出%) 平均(最小-最大)
說明		90.0–110.0%	9.0–13.5	NMT 20%	符合 USP Q=75%於 30 分鐘
75% RH	3	99.3	10.2	9.73	94 (89 – 99)
	6	100.6	9.2	18.58	93 (90 – 96)
50°C (周圍)	1	99.3	10.3	8.85	94 (90 – 97)
	3	99.8	9.5	15.93	96 (93 – 100)

去溶劑化% = $\frac{\text{起初的 DMSO 含量} - \text{目前的 DMSO 含量}}{\text{起初的 DMSO 含量}} \times 100$

起初的 DMSO 含量

圖 2 - 1 mg 含化合物 A 之錠劑穩定性。

推算結果顯示，DMSO 含量下限相當約 20% 去溶劑化。最初的 DMSO 含量等於約 0%。適合地，最初的 DMSO 含量應低於約 2% 去溶劑化，適合地低於約 4% 去溶劑化、適合地低於約 8% 去溶劑化。適合地，在錠劑儲存期間 DMSO 含量不應低於相當約 5% 去溶劑化，適合地約 10% 去溶劑化，適合地約 15% 去溶劑化，適合地約 20% 去溶劑化。因此，發現乾式直接壓錠和乾式造粒為適當的調配技術。

本發明之固體口服醫藥劑型，適合地錠劑，適合地膠囊，典型地大小至高為 1 克，適合地從約 140 mg 至約 175 mg。這些固體劑型以化合物 B 的重量計應含有選自：0.5 mg、1 mg 和 2 mg 之量的化合物 A。本發明之錠劑調配物可具有各種形狀，包括：圓形、修改圓形、

鑽石形、修改膠囊、修改橢圓形和六角形，且可視需要具有斜度。

錠劑

所用的賦形劑之特定種類和量及製錠技術之選擇係依照化合物 A 和賦形劑之進一步的性質而定，例如可壓縮性、流動性、粒子大小、相容性和密度。錠劑可根據本項技術中已知的方法來製備，包括乾式直接壓錠和乾式造粒，及所用的賦形劑種類將依照所用確切的方法而變。已發現，乾式直接壓製特別適合用於以適合商業生產之規模提供包括相當低濃度化合物 A 之高效價、低破損錠劑(例如低於約 1.5%，適合地低於 1%)。適合的本發明之乾式直接壓錠包括含化合物 A 之乾混物及一或多種填充劑、結著劑和崩解劑，混合另外的填充劑、結著劑、崩解劑及/或潤滑劑形成壓製混合物，將其壓製形成錠劑。

包含在本發明中的為含化合物 A 之錠劑形式的醫藥組成物，適合地係以商業規模製備，其中該錠劑係使用實質上無水的一或多種稀釋劑以乾式直接壓製所製造。又包含在本發明中的為含膜衣之此等醫藥組成物，其中該膜衣係含有有色顏料。

又包含在本發明中的為含化合物 A 之醫藥組成物，其中該錠劑係以乾式直接壓製法，適合地以商業規

模，使用實質上無水的一或多種稀釋劑所製造，且該化合物 A 係經微米化。

微米化之化合物 A 藉由增加粒子特定的表面積以及提供低效價固體劑型充份均勻性來增進生物暴露。

此外，使用如文中所揭示的介面活性劑，藉由增加微米化化合物 A 之濕潤性，而進一步增進生物暴露。

在本發明一實施例中，本發明之錠劑包括：

- (i) 從約 0.3% 至 1.5% 化合物 A；
- (ii) 從約 25% 至約 89% 的稀釋劑；
- (iii) 至高約 8% 結著劑，適合地至高約 5%；
- (iv) 至高約 2% 潤滑劑，適合地至高約 0.75%；
- (v) 從 2% 至約 8% 崩解劑，適合地 3%；

在前述的實施例中，稀釋劑適合地為甘露醇和微晶纖維素之組合物，結著劑適合地為 HPMC，潤滑劑適合地為硬脂酸鹽，及崩解劑適合地為月桂基硫酸鈉、膠體二氧化矽和交鏈羧甲基纖維素之組合物。

在本發明一實施例中，錠劑係塗覆由水性膜衣組成物所形成的膜衣。適合用於本發明之水性膜衣組成物包括成膜聚合物、水做為媒劑及視需要一或多種例如成膜技術中已知的佐劑。適合地，膜衣應含有有色顏料。

適合地，該有色顏料係含有氧化鐵。

成膜聚合物係經選擇以形成具有力學性質(例如力學強度、柔軟度)，適當滿足效能需求之膜衣，例如該等所欲的使用環境(例如在腸胃液中的溶離特性)及/或

用途(例如溶液黏度)所需之膜衣。適合的成膜聚合物之實例包括纖維素聚合物(例如纖維素醚，如 HPMC、HPC、MC、EC、HEC、CAP、乙基纖維素硫酸鈉、羧甲基纖維素及其類似物)；聚乙烯吡咯酮；玉米蛋白(zein)；和丙烯酸聚合物(例如甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物如甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物及其類物)。在本發明中較佳的為纖維素聚合物，特別是纖維素醚，更特別是 HPMC 和 HPC。聚合物典型地係以水性或有機溶劑基底溶液或水性分散液來提供。然而，聚合物可單獨以乾燥形式或混合其他組份(例如增塑劑及/或色素)之散劑混合物來提供，由使用者藉由與水性媒劑混合將其製成溶液或分散液。

水性膜衣組成物進一步包括水做為其他組份之媒劑，以幫助其遞送至錠劑表面。媒劑可視需要進一步包括一或多種水可溶解溶劑，例如醇類(例如甘露醇、異丙醇、丙醇)和酮類(例如丙酮)。熟習技術者可選擇適合的媒劑組份以提供成膜聚合物和媒劑間良好的交互作用，而確保良好的膜衣特性。一般而言，聚合物媒劑交互作用係設計來產生最大的聚合物延伸鏈，以產生具有最佳黏結力之膜衣並因而產生最佳的力學特性。組份亦係經選擇以提供良好的成膜聚合物堆積在錠劑表面，而得到連貫和黏合的膜衣。

水性膜衣組成物可視需要包括一或多種本項技術中已知的佐劑，例如增塑劑、色素、防黏劑、第二成膜

聚合物、助流劑、介面活性劑(例如幫助擴散)、麥芽糊精和聚葡萄糖。

增塑劑係提供膜衣柔軟度，其降低膜衣碎裂並增進對錠劑的黏著性。適合地增塑劑一般應具有與成膜聚合物高度的相容性及足夠的滲透性，使膜衣性質一般而言為安定的。適合地增塑劑之實例包括甘油、丙二醇、聚乙二醇(例如分子量從 200 至 20,000，包括 Union Carbide 公司的 PEG 400、4000、6000、8000 和 20,000)、三乙酸甘油酯(又稱 triacetin)、乙醯化單甘油酯、檸檬酸酯(例如檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、乙醯檸檬酸三丁酯)、酞酸酯(例如酞酸二乙酯)、礦物油和氫化葡萄糖漿。在本發明一實施例中，增塑劑係選自聚乙二醇、檸檬酸三乙酯、丙二醇、甘油及其混合物。

已發現化合物 A 對光誘發的降解具敏感性。膜衣，適合地有色膜衣，對於改善安定性為有利的。

水性膜衣組成物典型地係包括從約 5%至約 25%，適合地約 5%至約 20%的媒劑中之膜衣固體。在適合的實施例中，固體典型地包括以重量計從約 25%至約 70%，適合地約 60%至約 70%成膜聚合物，約 5%至約 10%，適合地約 6%至約 8%增塑劑，及約 20%至約 35%顏料和色素。在適合的實施例中，色素包括從約 0.5 至 3 重量%。

許多適合的水性膜衣組成物可從市面上購得。水性膜衣組成物可以水溶液或分散液的形式提供。另外，組

成物可以乾燥的形式提供，其可在錠劑塗膜前，根據供應商的說明書與媒劑組份混合。適合地，水性膜衣組成物為該等 Colorcon, Inc. of West Point, PA 所販售，商品名稱 OPADRY 和 OPADRY II(非限定實例包括 Opadry Pink YS-1-14762-A 或 03B140009、Opadry Yellow YS-1-12525-A 或 03B120006)。這些可用的組成物為可在使用前即刻以水中稀釋之乾燥膜衣組成物。

錠劑亦可適當塗膜以提供無斑點之均勻膜衣。這些錠劑典型地係經塗膜，提供重量從約 2 至約 5%，適合地約 2.5 至 4%之乾式錠劑。

未塗膜的錠心係以水性膜衣組成物，藉由本項技術熟知的方法，使用市售的設備(例如 Thomas Accela-Cota、Vector Hi-Coater、Compu-Lab 36)來塗膜。一般而言此方法通常係涉及於一盤中滾動或翻轉錠劑，或將錠劑懸浮在一氣墊(流化床)上，及間歇或連續地(較佳地連續)將膜衣組成物霧化液滴之細霧噴在錠劑上，此液滴濕化、擴散及凝聚在錠劑表面，形成黏合和連貫的膜衣。錠劑典型地例如係以具有溫度至高約 85°C，適合地約 65 至 80°C 之空氣加熱到約 40 至 50°C，適合地約 45 至 50°C。

本發明之固體口服醫藥劑型可以治療或預防疾病之治療上有效量來給藥，例如上文參照的國際申請案第 PCT/JP2005/011082 號及美國公開案號 US 2006/001476 中所述。

抑制人類 MEK 活性之本發明方法包括將一有效治療量之本發明固體口服醫藥劑型投予需要此活性之對象。

本發明亦提供化合物 A 於製造本發明固體口服醫藥劑型之用途。

本發明亦提供化合物 A 於製造本發明固體口服醫藥劑型，供用於治療癌症之用途。

本發明亦提供化合物 A 於製造本發明固體口服醫藥劑型，供用於抑制 MEK 之用途。

本發明亦提供包括化合物 A 及本發明醫藥上可接受載劑，供用作 MEK 抑制劑之固體口服醫藥劑型。

本發明亦提供包括化合物 A 及本發明醫藥上可接受載劑，供用於治療癌症之固體口服醫藥劑型。

本發明亦提供包括化合物 A 及本發明醫藥上可接受載劑，供用於抑制 MEK 之固體口服醫藥劑型。

無須進一步詳細說明，咸信熟習本項技術者，使用前述說明，可充分利用本發明。因此，下列實例僅視為說明之用而非本發明之範圍限制。

文中所用的所有賦形劑皆為可由許多本項技術中熟知的製造商購得之標準醫藥等級賦形劑。

實例

實例 1 至 3--錠劑製備

製備包括化合物 A 和表 13 中成份之乾式直接壓錠。

表 13

組份	效價(mg, 化合物 B)		
	0.5	1	2
化合物 A, 微米化 ¹	0.5635	1.127	2.254
月桂基硫酸鈉	0.017	0.034	0.068
膠體二氧化矽	0.010	0.020	0.040
甘露醇	95.47	101.509	106.95
微晶纖維素	36.25	38.75	41.25
羥丙甲纖維素	7.25	7.75	8.25
交鏈羧甲基纖維素鈉	4.35	4.65	4.95
硬脂酸鎂	1.09	1.16	1.24
粉紅色 Opadry YS-1-14762-A	NP	NP	4.95
黃色 Opadry YS-1-12525-A	4.35	NP	NP
白色 Opadry OY-S-28876	NP	4.65	NP
純水 ²	-	-	-
總錠劑重	149.35	159.65	169.95

注意:

1.達到標籤所聲稱的化合物 B(游離或未溶劑化化合物)所需之化合物 A 的量係利用化合物 B(未溶劑化)和化合物 A(溶劑化物)之分子轉換因子 0.8873 及依照分析所確定的純度值所計算。甘露醇之量係據此調整。

2.水係於製程中移除。

NP=不存在調配物中

混合

將微米化藥料、月桂基硫酸鈉、二氧化矽、微晶纖維素和羥丙甲纖維素過篩，若需要，轉置於適合的箱式攪拌器中並攪拌。將硬脂酸鎂過篩，若需要，轉置於箱式攪拌器中並另再攪拌一段時間。

壓製

將經潤滑的混料置於旋轉式壓片機上壓成各效價之目標重量(145 毫克、155 毫克和 165 毫克分別對應 0.5 毫克、1 毫克和 2 毫克)。採取壓製錠樣本供製程中監測個別的重量變化、外觀、硬度、厚度、鬆散度和崩解時間。

塗膜

將錠心噴上粉紅色 Opadry® YS-1-14762-A)(用於 2 毫克效價)，黃色 Opadry® YS-1-12525-A (用於 0.5 毫克效價)或白色 Opadry® OY-S-28876(用於 1 毫克效價)之懸浮液。持續塗膜直到達到大約增加 3%目標重量為止。然後將錠劑乾燥並散裝於具塑膠襯裡和乾燥劑之 HDPE 容器，及存放直到包裝。

當以上文說明本發明較佳的實施例時，應了解，本發明不限於文中所揭示的精確說明，及保留下列申請專利範圍之範圍內所有修改之權利。

【圖式簡單說明】

圖-1 圖 1 係描繪於大鼠模型的前臨床研究中，化合物 A 之暴露量(AUC)數據。

圖-2 圖 2 係描繪 1 毫克含化合物 A 之錠劑暴露在四個不同儲存條件下的安定性數據。

七、申請專利範圍：

104 年 5 月 8 日修(更)正本

1. 一種醫藥錠劑，包括：

0.3 重量%至 1.5 重量%之 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砷溶劑化物之藥物；

其中，至少 50% 的藥物粒子具有 30 微米或更小之粒徑，

及

25%至 89 重量%的一或多種稀釋劑，其中該稀釋劑實質上無水，及

一或多種醫藥可接受賦形劑。

2. 如申請專利範圍第1項之醫藥錠劑，其中

一或多種稀釋劑，係選自：微晶纖維素、纖維素粉、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、乳糖醇(lactitol)、甘露醇、山梨醇和麥芽糊精。

3. 如申請專利範圍第2項之醫藥錠劑，其中

該錠劑係經塗膜。

4. 如申請專利範圍第1項之醫藥錠劑，其中

該錠劑係以適合製備至少 50,000 顆錠劑之規模所製造；一或多種稀釋劑，係選自：微晶纖維素、纖維素粉、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、乳糖醇、甘露醇、山梨醇和麥芽糊精；且

該錠劑係經塗膜。

5. 如申請專利範圍第4項之醫藥錠劑，其中該膜衣係含有色素。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥錠劑，其中該膜衣係包括含有氧化鐵之色素；且未溶劑化的藥物之量不超過 20%。
7. 一種醫藥錠劑，包括：
0.3 重量%至 1.5 重量%之 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砷溶劑化物之藥物；
其中，該藥物粒子係經微米化，
及
25%至 89 重量%的一或多種稀釋劑，其中該稀釋劑實質上無水，及
一或多種醫藥可接受賦形劑。
8. 如申請專利範圍第7項之醫藥錠劑，其中一或多種稀釋劑，係選自：微晶纖維素、纖維素粉、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、乳糖醇、甘露醇、山梨醇和麥芽糊精。
9. 如申請專利範圍第8項之醫藥錠劑，其中該錠劑係經塗膜。
10. 如申請專利範圍第7項之醫藥錠劑，其中該錠劑係以適合製備至少 50,000 顆錠劑之規模所製造；

一或多種稀釋劑，係選自：微晶纖維素、纖維素粉、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、乳糖醇、甘露醇、山梨醇和麥芽糊精；且

該錠劑係經塗膜。

11. 如申請專利範圍第10項之醫藥錠劑；其中該膜衣係含有色素。
12. 如申請專利範圍第11項之醫藥錠劑，其中該膜衣係包括含有氧化鐵之色素；且未溶劑化的藥物之量不超過 20%。
13. 如申請專利範圍第7項之醫藥錠劑，其中該錠劑係含一或多種稀釋劑係選自：微晶纖維素及甘露醇。
14. 一種製備含N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞碲溶劑化物藥物之醫藥錠劑之方法，該方法包括下列步驟：
混合：
N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞碲溶劑化物、
一或多種賦形劑，其中該賦形劑實質上無水，及
另外的賦形劑，
形成混合物；及
壓製該混合物成為錠劑；

得到：

至少 50% 的藥物粒子具有 30 微米或更小之粒徑。

15. 一種醫藥錠劑，包括：

a) 選自從：0.5635 毫克、1.127 毫克及 2.254 毫克之量的藥物，其為 N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砷溶劑化物；

其中，

b) 該錠劑含有從 25% 至 89 重量% 的一或多種賦形劑，其中該賦形劑實質上無水；及

c) 未溶劑化的藥物之量不超過 20%。

16. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其中該未溶劑化的藥物之量不超過15%。

17. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其中該未溶劑化的藥物之量不超過10%。

18. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其中該未溶劑化的藥物之量不超過5%。

19. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其中該未溶劑化的藥物之量不超過2%。

20. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其中該藥物粒子係經微米化。
21. 如申請專利範圍第20項之醫藥錠劑，其中至少50%的藥物粒子具有30微米或更小之粒徑。
22. 如申請專利範圍第20項之醫藥錠劑，其中至少50%的藥物粒子具有5微米或更小之粒徑。
23. 如申請專利範圍第20項之醫藥錠劑，其中該錠劑係含有從25%至89重量%的一或多種賦形劑，係選自：微晶纖維素、纖維素粉、預明膠化澱粉、澱粉、乳糖、磷酸二鈣、乳糖醇(lactitol)、甘露醇、山梨醇和麥芽糊精，其中該賦形劑實質上無水。
24. 如申請專利範圍第23項之醫藥錠劑，其中該錠劑係以適合製備至少50,000顆錠劑之規模所製造。
25. 如申請專利範圍第24項之醫藥錠劑，其中該錠劑係經塗膜。
26. 如申請專利範圍第25項之醫藥錠劑，其中該錠劑係經塗膜且其中該膜衣係含有色素。

27. 如申請專利範圍第25項之醫藥錠劑，其中該錠劑係經塗膜且其中該膜衣係包括含有氧化鐵之色素。
28. 如申請專利範圍第15項之醫藥錠劑，其係用於治療癌症。
29. 一種製備醫藥錠劑之方法，該醫藥錠劑含有選自從：
0.5635毫克、1.127毫克及2.254毫克之藥物量，其中該藥物為N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砒溶劑化物，該方法包括下列步驟；
混合：
N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砒溶劑化物、
一或多種賦形劑，其中該賦形劑實質上無水，及
另外的賦形劑，
形成混合物；及
壓製該混合物成為錠劑；
得到：
各錠劑含有選自從：0.5635毫克、1.127毫克及2.254毫克之量的N-{3-[3-環丙基-5-(2-氟-4-碘-苯基胺

基)-6,8-二甲基-2,4,7-三側氧基-3,4,6,7-四氫-2H-吡啶并
[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基}乙醯胺二甲基亞砷溶劑化物；
各錠劑含有從 25%至 89 重量%的一或多種賦形劑，其
中該賦形劑實質上無水；且
未溶劑化的藥物之量不超 20%。

八、圖式：

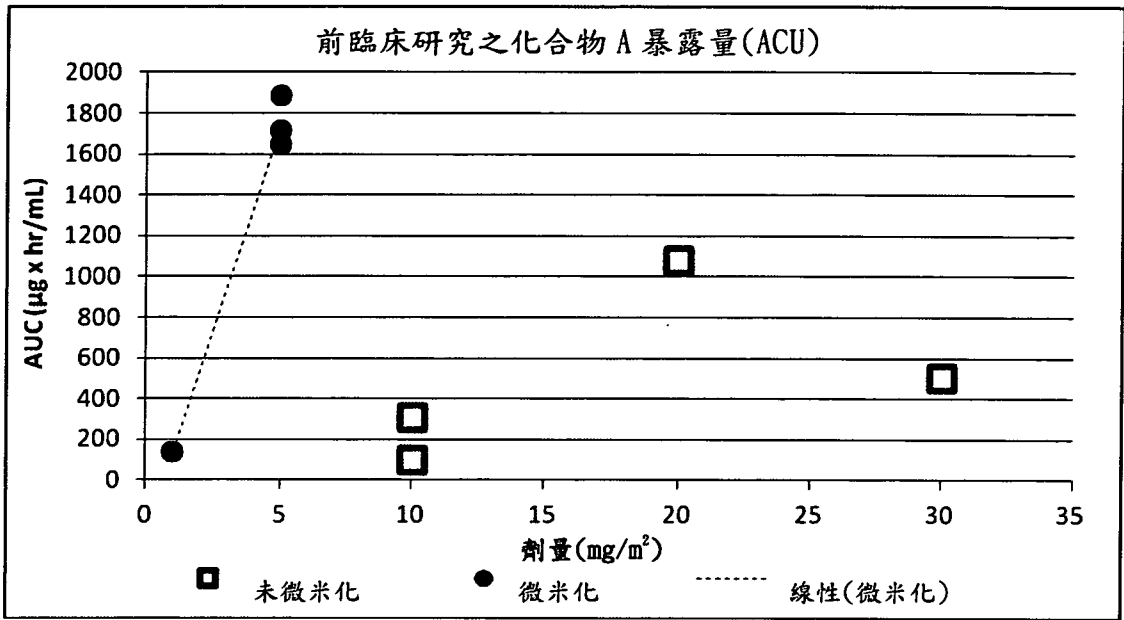


圖 1

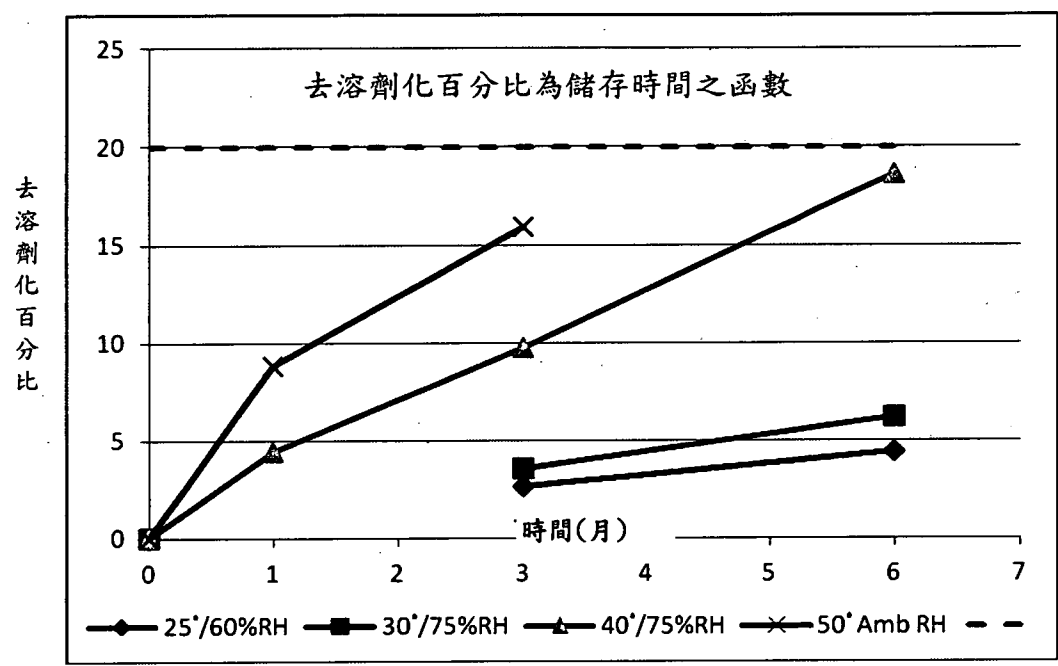


圖 2