



(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 I722189 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：106116008

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 15 日

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

A61K9/20 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/10/14 美國

61/547,620

2012/03/02 美國

61/606,207

(71)申請人：美商亞雷生物製藥股份有限公司(美國) ARRAY BIOPHARMA INC. (US)
美國(72)發明人：佛萊大衛 珊克 FRY,DAVID SHANK (US)；琳德曼克里斯多福 M
LINDEMANN,CHRISTOPHER M. (US)；普萊麥克 PREIGH,MICHAEL (US)；布
魯可瑞 傑 BLOOM,COREY JAY (US)；克萊格克里斯多福 多諾維
CRAIG,CHRISTOPHER DONOVAN (US)；高斯琪傑夫 GAUTSCHI,JEFF (US)；
史密西丹 SMITHEY,DAN (US)；都伯斯狄翁 布瑞亞德 DUBOSE,DEVON
BREVARD (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2004/0058956A1

WO 2007/059257A2

WO 2010/023187A1

WO 2010/133611A1

審查人員：林奕萍

申請專利範圍項數：24 項 圖式數：13 共 61 頁

(54)名稱

固體分散體

(57)摘要

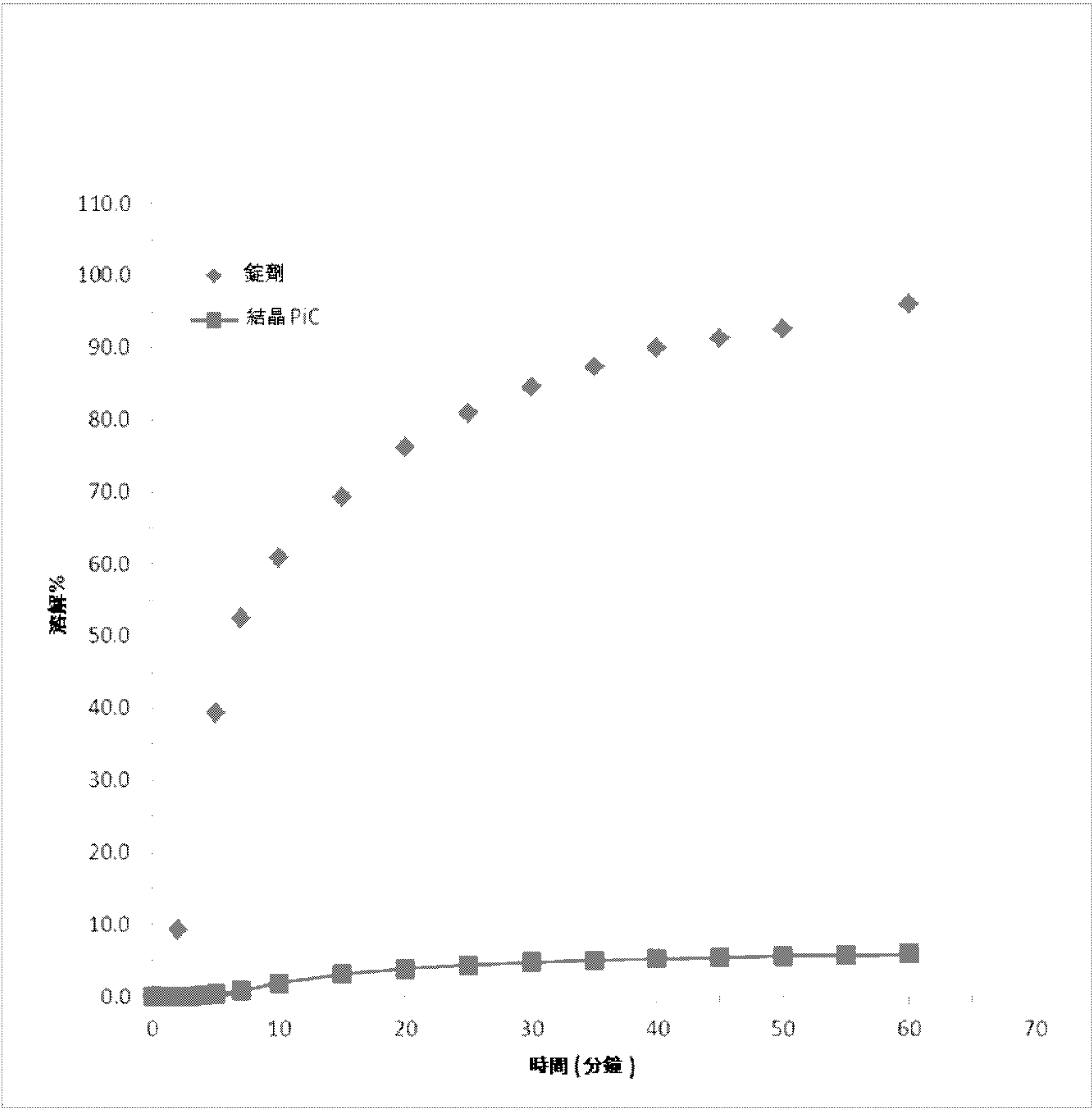
本文提供一種 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體及用於製備該固體分散體之方法。此外，本文提供一種包含 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體之醫藥組合物及其用途。

A solid dispersion of N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)quinazoline-4,6-diamine and processes for preparing the solid dispersion are provided herein. Also, a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion of N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)quinazoline-4,6-diamine and uses thereof are provided herein.

指定代表圖：

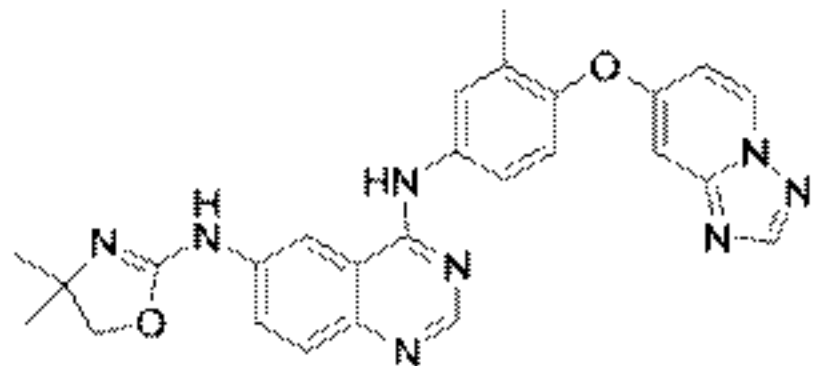
I722189

TW I722189 B



【圖13】

特徵化學式：





I722189

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

固體分散體

【英文發明名稱】

SOLID DISPERSION

【中文】

本文提供一種N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體及用於製備該固體分散體之方法。此外，本文提供一種包含N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體之醫藥組合物及其用途。

【英文】

A solid dispersion of N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)quinazoline-4,6-diamine and processes for preparing the solid dispersion are provided herein. Also, a pharmaceutical composition comprising a solid dispersion of N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)quinazoline-4,6-diamine and uses thereof are provided herein.

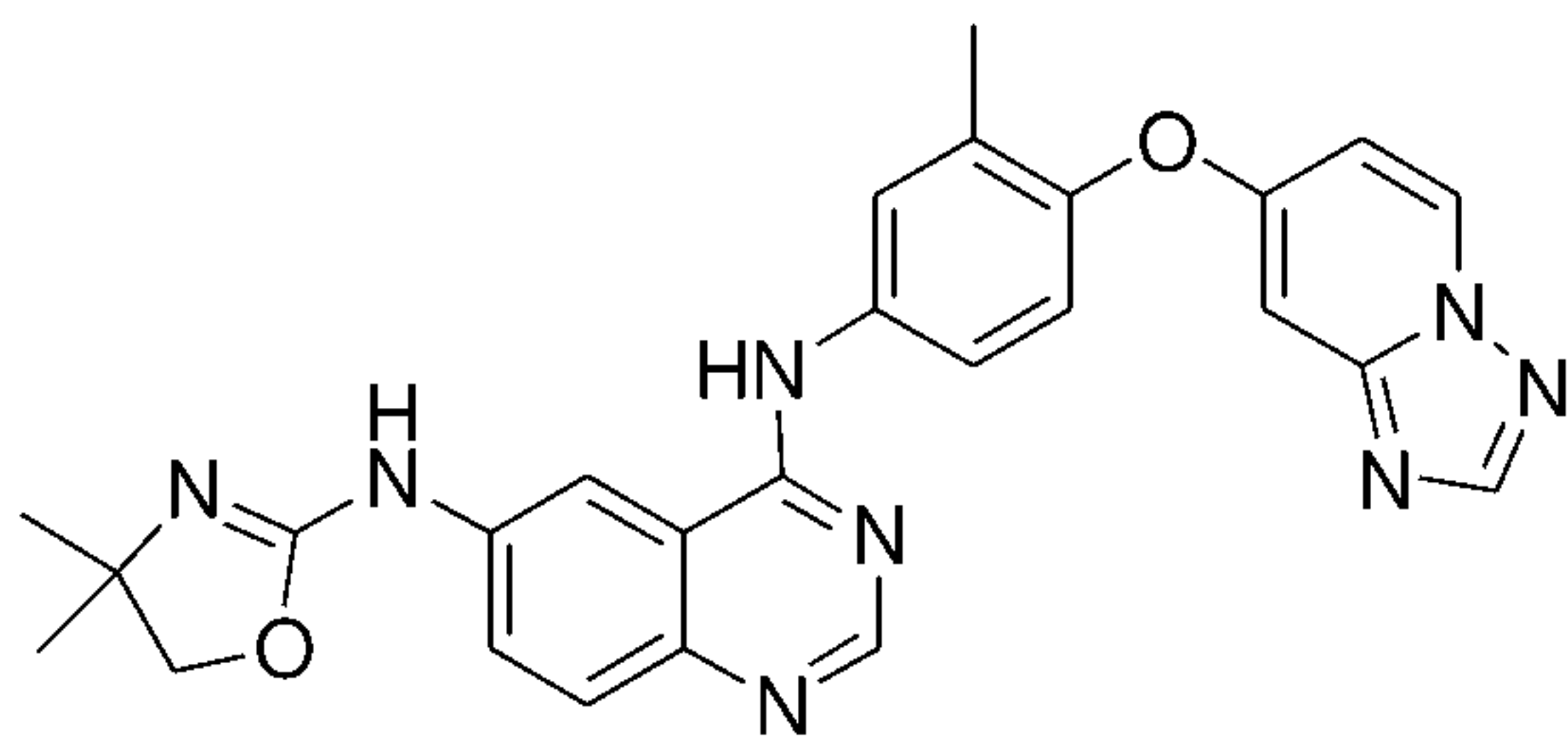
【指定代表圖】

圖13

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

固體分散體

【英文發明名稱】

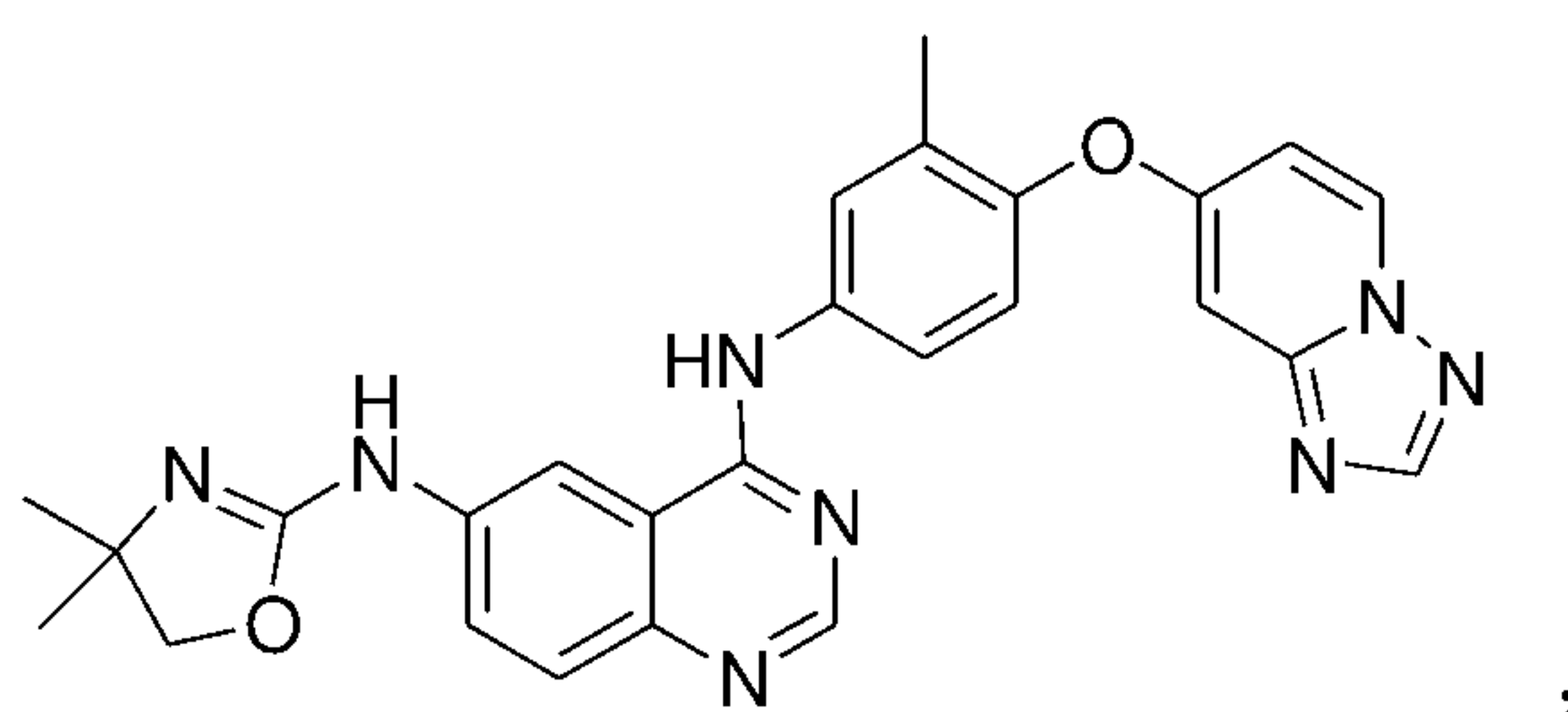
SOLID DISPERSION

【技術領域】

本文提供 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體。此外，本文提供一種包含 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體之醫藥組合物。

【先前技術】

N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺(亦稱為「ARRY-380」)具有以下結構：



且為 WO 2007/059257 中所述之一種選擇性 ErbB2(HER2)抑制劑，該專利以全文引用的方式併入本文中。N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺已在針對過度增生性疾病，尤其癌症之人類臨床試驗中加以測試(參見 Koch, Kevin. 「ARRY-380: A Selective, Oral HER2 Inhibitor

for the Treatment of Solid Tumors.」 American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting, 2011 年 4 月 3 日；其亦可見於：
http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment462.pdf)。

製備 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之含粉末膠囊(「PIC」)組合物且向癌症患者投與，且血漿濃度-時間曲線下面積(「AUC」)及最大濃度(「Cmax」)之總體患者間可變性為中度至高度。

仍然需要製備含有 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之使藥物動力學之患者間可變性降至最低的醫藥組合物。

【發明內容】

本文描述一種包含 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體。

本文描述一種包含 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之醫藥組合物。

本文描述一種包含 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體之醫藥組合物。

本文描述一種包含噴霧乾燥之 N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-

基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體之醫藥組合物。

本文亦描述製備固體分散體及醫藥組合物之方法及使用醫藥組合物之方法。

【圖式簡單說明】

第1圖圖示非晶形30%固體分散體與結晶N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之XRPD掃描的比較，以及非晶形固體分散體之特寫圖。

第2圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之30%固體分散體之溶解曲線。

第3圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之30%固體分散體之溶解曲線。

第4圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之30%固體分散體之溶解曲線。

第5圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之30%固體分散體之溶解曲線。

第6圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之30%固體分

散體之溶解曲線。

第7圖圖示非晶形60%固體分散體與結晶N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之XRPD掃描的比較，以及非晶形固體分散體之特寫圖。

第8圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之60%固體分散體之溶解曲線。

第9圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之60%固體分散體之溶解曲線。

第10圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之60%固體分散體之溶解曲線。

第11圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之60%固體分散體之溶解曲線。

第12圖圖示N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之60%固體分散體之溶解曲線。

第13圖圖示固體分散體錠劑與結晶PIC組合物之溶解比較。

【實施方式】

現將詳細提及某些實施例，在本文中說明該等實施例之實例。

儘管將描述所列舉實施例，但應瞭解其不意欲將本發明限於彼等實施例。相反，本發明意欲涵蓋可包括在如由申請專利範圍所限定之本發明範疇內的所有替代物、修改及等效物。熟習此項技術者將認識到與本文所述之方法及材料類似或等效之許多方法及材料可用於實施本發明。本發明不以任何方式受限於所述方法及材料。若一或多個併入之文獻及類似材料與本申請案(包括(但不限於)所定義之術語、術語使用、所述技術或其類似物)不同或矛盾，則以本申請案為準。

定義

術語「約」在本文中用於意謂近似、大約、大致或約。當術語「約」連同數值範圍使用時，其藉由使邊界延伸高於及低於所述數值來修飾彼範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於以高於及低於所述值20%變化來修飾數值。

如本文所用，敘述變數之數值範圍意欲表達本發明可在該變數等於彼範圍內之任何值的情況下實施。因此，對於固有離散之變數，該變數可等於數值範圍之任何整數值，包括範圍之終點。同樣，對於固有連續之變數，該變數可等於數值範圍之任何實值，包括範圍之終點。舉例而言，描述為具有0與2之間之值之變數對於固有離散之變數而言可為0、1或2，且對於固有連續之變數而言可為0.0、0.1、0.01、0.001或任何其他實值。

術語「非晶形」意謂固體呈作為非晶態之固態。非晶形固體通常具有晶體樣短程分子排列，但不具有如見於結晶固體中之長程有序之分子堆積。固體之固態形式可藉由偏光顯微術、X射線粉末繞射(「XRPD」)、差示掃描熱量測定(「DSC」)或熟習此項技術者已知之

其他標準技術來測定。

片語「非晶形固體分散體」意謂包含藥物物質及分散聚合物之固體。本文論述之非晶形固體分散體包含非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物，其中非晶形固體分散體含有呈實質上非晶形固態形式之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。在某些實施例中，實質上非晶形固態形式意謂非晶形固體分散體中之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺組分為至少80%非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。在某些實施例中，實質上非晶形固態形式意謂非晶形固體分散體中之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺組分為至少85%非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。在某些實施例中，實質上非晶形固態形式意謂非晶形固體分散體中之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺組分為至少90%非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-

4,6-二胺組分為至少95%非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物的特徵通常在於細胞生長異常或失調之生理學病狀。「腫瘤」包含一或多個癌細胞。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病。此等癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌(例如上皮鱗狀細胞癌)；肺癌，包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(「NSCLC」)、肺腺癌及肺鱗狀癌；腹膜癌；肝細胞癌；胃癌，包括胃腸癌；胰臟癌；膠質母細胞瘤；子宮頸癌；卵巢癌；肝癌(liver cancer)；膀胱癌；肝細胞瘤(hepatoma)；乳癌；結腸癌；直腸癌；結腸直腸癌；腦癌；子宮內膜癌或子宮癌；唾液腺癌；腎癌；前列腺癌；陰門癌；甲狀腺癌；肝癌(hepatic carcinoma)；肛門癌；陰莖癌；皮膚癌，包括黑素瘤(melanoma)；以及頭頸部癌。

片語「分散聚合物」意謂使N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺整個分散以使固體分散體可形成之聚合物。分散聚合物較佳為中性或鹼性。分散聚合物可含有兩種或超過兩種聚合物之混合物。分散聚合物之實例包括(但不限於)乙烯基聚合物及共聚物、乙烯基吡咯啉乙酸乙烯酯共聚物(「PVP-VA」)、聚乙烯醇、聚乙烯醇聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯吡咯啉(「PVP」)、丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物(諸如Eudragit[®])、聚乙烯聚乙醇共聚物、聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物(亦稱為泊洛沙姆

(poloxamer))、包含聚乙二醇、聚乙烯己內醯胺及聚乙酸乙烯酯之接枝共聚物(諸如Soluplus[®])、纖維素聚合物，諸如乙酸羥丙基甲基纖維素(「HPMCA」)、羥丙基甲基纖維素(「HPMC」)、羥丙基纖維素(「HPC」)、甲基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、乙酸羥乙基纖維素及羥乙基乙基纖維素、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」)、羧甲基乙基纖維素(「CMEC」)、乙酸鄰苯二甲酸纖維素(「CAP」)、乙酸丁二酸纖維素(「CAS」)、乙酸鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(「HPMCAP」)、乙酸苯偏三酸纖維素(「CAT」)、乙酸苯偏三酸羥丙基甲基纖維素(「HPMCAT」)及乙酸丁酸羧甲基纖維素(「CMCAB」)及其類似物。

術語「哺乳動物」意謂患有本文所述之疾病或有產生本文所述之疾病之風險的溫血動物且包括(但不限於)天竺鼠、狗、貓、大鼠、小鼠、倉鼠及靈長類動物，包括人類。

片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物在化學上及/或在毒理學上可與構成組合物之其他成分及/或其所治療之哺乳動物相容。

如本文所用之片語「醫藥學上可接受之鹽」係指本文所述之化合物之醫藥學上可接受之有機或無機鹽。

片語「固體分散體」意謂包含至少兩種組分之固態系統，其中一種組分散於整個另一組分中。本文論述之固體分散體包含一種組分N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺，其分散於整個另一組分(尤其為分散聚合物)中。

片語「噴霧乾燥」意謂涉及在噴霧乾燥裝置中將液體混合物分解成小液滴(霧化)且自混合物快速移除溶劑之方法，在噴霧乾燥裝置中，存在用於自液滴蒸發溶劑之強烈驅動力。常規且廣泛地使用片語噴霧乾燥。噴霧乾燥方法及噴霧乾燥設備一般性地描述於Perry, Robert H.及Don W. Green (編). **Perry's Chemical Engineers' Handbook**. New York: McGraw-Hill, 2007 (第8版)中。

片語「治療有效量」或「有效量」意謂本文所述之化合物之如下量：當向需要此治療之哺乳動物投與時，其足以(i)治療或預防特定疾病、病狀或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀，或(iii)防止或延遲本文所述之特定疾病、病狀或病症之一或多種症狀發作。化合物之將對應於該種量之量將視諸如特定化合物、疾病狀況及其嚴重性、需要治療之哺乳動物之特性(例如體重)的因素而變化，但仍然可由熟習此項技術者按常規確定。

術語「治療(treat)」或「治療(treatment)」係指治療性、防治性、緩解性或預防性措施。有益或所需臨床結果包括(但不限於)減輕症狀、減小疾病程度、使疾病病況穩定(亦即不惡化)、延遲或減緩疾病進展、改善或緩和疾病病況，及緩解(部分或完全)，無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意謂相較於在未接受治療之情況下的預期存活期，使存活期延長。需要治療者包括已患有病狀或病症者，以及傾向於患有病狀或病症者或欲預防病狀或病症者。

固體分散體及醫藥組合物

本文提供一種包含N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體

分散體。

固體分散體係通常藉由將藥物物質及分散聚合物溶解於適合溶劑中以形成饋料溶液，且接著可將該饋料溶液噴霧乾燥以形成固體分散體(且移除溶劑)來製備。噴霧乾燥為一種已知方法。通常藉由將N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物溶解於適合溶劑中以製備饋料溶液來進行噴霧乾燥。可經由霧化器將饋料溶液泵入乾燥室中。可藉由此項技術中已知之習知構件將饋料溶液霧化，該等構件諸如雙流體音波處理噴嘴、壓力噴嘴、旋轉噴嘴及雙流體非音波處理噴嘴。接著，在乾燥室中移除溶劑以形成固體分散體。典型乾燥室使用熱氣體，諸如增壓空氣、氮氣、富含氮氣之空氣，或氫氣來乾燥粒子。乾燥室之尺寸可加以調整以達成粒子特性或通量。

儘管固體分散體較佳藉由習知噴霧乾燥技術製備，但可使用此項技術中已知之其他技術，諸如熔體擠出、冷凍乾燥、旋轉蒸發、轉鼓乾燥或其他溶劑移除方法。

在一個實施例中，提供一種製備固體分散體之方法，其包括：

(a)將N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物溶解於適合溶劑中；及

(b)蒸發該溶劑以形成該固體分散體。

在另一實施例中，在步驟(b)中藉由噴霧乾燥、熔體擠出、冷凍乾燥、旋轉蒸發、轉鼓乾燥或其他溶劑移除方法進行溶劑蒸發。

在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基

丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP、HPMCAS及HPMC及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP、HPMCAS及HPMC。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP、M級HPMCAS、HPMC及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP、M級HPMCAS及HPMC。

在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP及HPMCAS及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP及HPMCAS。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP及M級HPMCAS及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP及M級HPMCAS。

在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP及HPMC及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP、CAP及HPMC。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP及HPMC及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55、CAP及HPMC。

在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP及CAP及其混合物。在某些實施例中，

分散聚合物係選自PVP-VA、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、HPMCP及CAP。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55及CAP及其混合物。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA、Eudragit[®] L100、HPMCP H-55及CAP。

在某些實施例中，分散聚合物為PVP-VA。

在某些實施例中，分散聚合物為甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物。在某些實施例中，分散聚合物為Eudragit[®]。在某些實施例中，分散聚合物為Eudragit[®] L100。

在某些實施例中，分散聚合物為HPMCP。在某些實施例中，分散聚合物為HPMCP H-55。

在某些實施例中，分散聚合物為CAP。

在某些實施例中，分散聚合物為HPMCAS。在某些實施例中，分散聚合物為M級HPMCAS。

在某些實施例中，分散聚合物較佳為中性或鹼性。在某些實施例中，分散聚合物係選自PVP-VA及HPMC。在某些實施例中，分散聚合物為HPMC。

適合溶劑為N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺與分散聚合物兩者於當中均具有足夠溶解度(溶解度大於1 mg/mL)之溶劑或溶劑混合物。若固體分散體之各組分(亦即N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物)需要不同溶劑以獲得所需溶解度，則可使用溶劑混合物。溶劑可為沸點為150°C或低於150°C之揮發物。此外，溶劑

應具有相對較低毒性且在可為國際協調委員會(The International Committee on Harmonization,「ICH」)指導方針接受之程度上自分散體移除。在此程度上移除溶劑可能需要後續處理步驟，諸如塔盤乾燥。適合溶劑之實例包括(但不限於)醇，諸如甲醇(「MeOH」)、乙醇(「EtOH」)、正丙醇、異丙醇(「IPA」)及丁醇；酮，諸如丙酮、甲基乙基酮(「MEK」)及甲基異丁基酮；酯，諸如乙酸乙酯(「EA」)及乙酸丙酯；及各種其他溶劑，諸如四氫呋喃(「THF」)、乙腈(「ACN」)、二氯甲烷、甲苯及1,1,1-三氯乙烷。可使用較低揮發性溶劑，諸如乙酸二甲酯或二甲亞砜(「DMSO」)。亦可使用溶劑與水之混合物，只要聚合物及N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之可溶性足以使得可實施噴霧乾燥方法即可。通常，歸因於低溶解度藥物之疏水性質，可使用非水性溶劑，意謂溶劑包含少於約10重量%之水。

在某些實施例中，適合溶劑係選自MeOH及THF及其混合物。在某些實施例中，適合溶劑為約1:3之MeOH:THF溶劑系統。在某些實施例中，適合溶劑為1:3 MeOH:THF溶劑系統。

在某些實施例中，適合溶劑係選自MeOH、THF及水及其混合物。在某些實施例中，適合溶劑係選自MeOH、THF及水。在某些實施例中，適合溶劑為約80:10:10之THF:MeOH:水溶劑系統。在某些實施例中，適合溶劑為80:10:10 THF:MeOH:水溶劑系統。在某些實施例中，適合溶劑為約82:8:10之THF:MeOH:水溶劑系統。在某些實施例中，適合溶劑為82:8:10 THF:MeOH:水溶劑系統。在某些實施例中，

適合溶劑為約82.2:8.2:9.6之THF:MeOH:水溶劑系統。在某些實施例中，適合溶劑為82.2:8.2:9.6 THF:MeOH:水溶劑系統。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約0.1重量%至約70重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在0.1重量%至70重量%之範圍內。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約1重量%至約60重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在1重量%至60重量%之範圍內。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約5重量%至約60重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在5重量%至60重量%之範圍內。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約55重量%至約65重量%之範圍內。

內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在55重量%至65重量%之範圍內。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為約60重量%。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為60重量%。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約25重量%至約35重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在25重量%至35重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為約30重量%。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為30重量%。

在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹

唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在約45重量%至約55重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量在45重量%至55重量%之範圍內。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為約50重量%。在某些實施例中，相對於分散聚合物，N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺在固體分散體中之量為50重量%。

在某些實施例中，固體分散體為非晶形固體分散體。

另一實施例提供一種醫藥組合物，其包含N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物之固體分散體以及載劑或賦形劑。

適合載劑及賦形劑為熟習此項技術者所熟知且詳述於例如 Ansel, Howard C.等人, **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004；Gennaro, Alfonso R. 等人, **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000；及Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。

醫藥組合物亦可包括一或多種其他組分，諸如緩衝劑、分散劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧

化劑、乳濁劑(opaquing agent)、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他已知添加劑以提供藥物(亦即本文所述之化合物或其醫藥組合物)優良之呈遞形式或有助於製造醫藥產品，亦即藥劑(參見上述Ansel；Gennaro；及Rowe)。醫藥組合物之組分應為醫藥學上可接受的。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約0.1重量%至約20重量%之崩解劑；

(c)約0.1重量%至約25重量%之滲透劑(osmogen)；

(d)約0.1重量%至約10重量%之助流劑；

(e)約0.1重量%至約10重量%之潤滑劑；及

(f)約0.1重量%至約25重量%之黏合劑/稀釋劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)1重量%至70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)0.1重量%至20重量%之崩解劑；

(c)0.1重量%至25重量%之滲透劑；

(d)0.1重量%至10重量%之助流劑；

(e)0.1重量%至10重量%之潤滑劑；及

(f)0.1重量%至25重量%之黏合劑/稀釋劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約25重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約5重量%至約15重量%之崩解劑；

(c)約15重量%至約25重量%之滲透劑；

(d)約0.1重量%至約3重量%之助流劑；

(e)約0.1重量%至約3重量%之潤滑劑；及

(f)約10重量%至約25重量%之黏合劑/稀釋劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)25重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)5重量%至15重量%之崩解劑；

(c)15重量%至25重量%之滲透劑；

(d)0.1重量%至3重量%之助流劑；

(e)0.1重量%至3重量%之潤滑劑；及

(f)10重量%至25重量%之黏合劑/稀釋劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約40重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約5重量%至約15重量%之崩解劑；

- (c)約15重量%至約25重量%之滲透劑；
- (d)約0.1重量%至約3重量%之助流劑；
- (e)約0.1重量%至約3重量%之潤滑劑；及
- (f)約10重量%至約25重量%之黏合劑/稀釋劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)40重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

- (b)5重量%至15重量%之崩解劑；
- (c)15重量%至25重量%之滲透劑；
- (d)0.1重量%至3重量%之助流劑；
- (e)0.1重量%至3重量%之潤滑劑；及
- (f)10重量%至25重量%之黏合劑/稀釋劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

- (b)約0.1重量%至約20重量%之崩解劑；
- (c)約0.1重量%至約25重量%之滲透劑；
- (d)約0.1重量%至約10重量%之助流劑；
- (e)約0.1重量%至約10重量%之潤滑劑；及
- (f)約0.1重量%至約25重量%之填充劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 1重量%至70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b) 0.1重量%至20重量%之崩解劑；

(c) 0.1重量%至25重量%之滲透劑；

(d) 0.1重量%至10重量%之助流劑；

(e) 0.1重量%至10重量%之潤滑劑；及

(f) 0.1重量%至25重量%之填充劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) 約25重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b) 約1重量%至約10重量%之崩解劑；

(c) 約15重量%至約25重量%之滲透劑；

(d) 約0.1重量%至約3重量%之助流劑；

(e) 約0.1重量%至約3重量%之潤滑劑；及

(f) 約10重量%至約25重量%之填充劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a) 25重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b) 1重量%至10重量%之崩解劑；

(c) 15重量%至25重量%之滲透劑；

(d)0.1重量%至3重量%之助流劑；

(e)0.1重量%至3重量%之潤滑劑；及

(f)10重量%至25重量%之填充劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約40重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約1重量%至約10重量%之崩解劑；

(c)約15重量%至約25重量%之滲透劑；

(d)約0.1重量%至約3重量%之助流劑；

(e)約0.1重量%至約3重量%之潤滑劑；及

(f)約10重量%至約25重量%之填充劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)40重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)1重量%至10重量%之崩解劑；

(c)15重量%至25重量%之滲透劑；

(d)0.1重量%至3重量%之助流劑；

(e)0.1重量%至3重量%之潤滑劑；及

(f)10重量%至25重量%之填充劑。

在某些實施例中，滲透劑係選自NaCl及KCl及其混合物。

在某些實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。

在某些實施例中，助流劑為膠狀二氧化矽。

在某些實施例中，黏合劑/稀釋劑為微晶纖維素。在某些實施例中，黏合劑/稀釋劑同時充當黏合劑與稀釋劑。

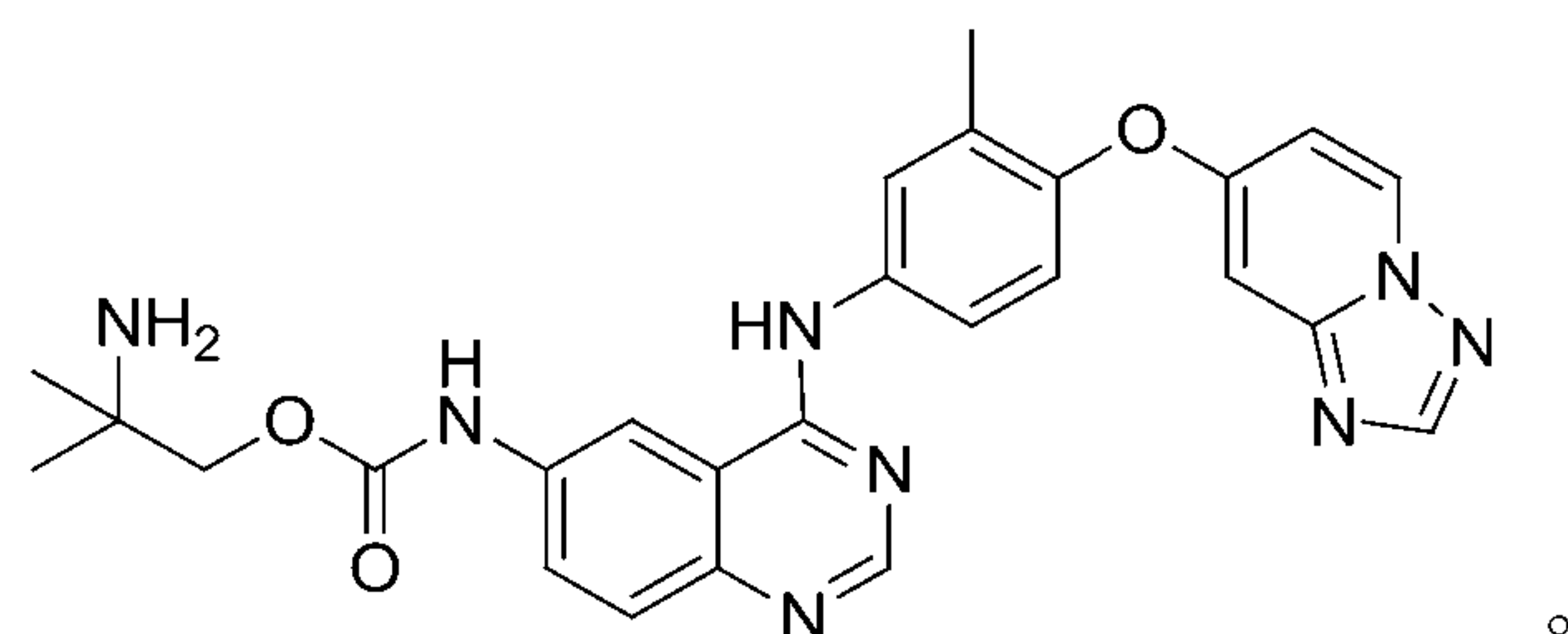
在某些實施例中，黏合劑為微晶纖維素。

在某些實施例中，稀釋劑為微晶纖維素。

在某些實施例中，填充劑為乳糖。

在某些實施例中，崩解劑係選自交聯聚維酮(crospovidone)及碳酸氫鈉(NaHCO_3)及其混合物。在某些實施例中，崩解劑係選自交聯聚維酮及碳酸氫鈉。在某些實施例中，崩解劑為碳酸氫鈉。在某些實施例中，崩解劑為交聯聚維酮。

在某些實施例中，組合物含有碳酸氫鈉。N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺可經由水解或其他方式緩慢降解成胺基甲酸酯雜質：



碳酸氫鈉有助於減緩向胺基甲酸酯雜質之降解。碳酸氫鈉亦有助於在錠劑暴露於不同濕度時提供一致之錠劑崩解作用。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a) N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺；及

(b) 碳酸氫鈉。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)約0.1重量%至約30重量%碳酸氫鈉。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)1重量%至70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)0.1重量%至30重量%碳酸氫鈉。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約0.1重量%至約30重量%碳酸氫鈉；及

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)1重量%至70重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)0.1重量%至30重量%碳酸氫鈉；及

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約25重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)約1重量%至約15重量%之碳酸氫鈉。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)25重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)1重量%至15重量%之碳酸氫鈉。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約25重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約1重量%至約15重量%之碳酸氫鈉；及

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)25重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)1重量%至15重量%之碳酸氫鈉；及

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約40重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-

基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)約1重量%至約15重量%之碳酸氫鈉。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)40重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；及

(b)1重量%至15重量%之碳酸氫鈉。

某些實施例提供一種醫藥組合物，其包含：

(a)約40重量%至約60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)約1重量%至約15重量%之碳酸氫鈉；

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含：

(a)40重量%至60重量%的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之固體分散體；

(b)1重量%至15重量%之碳酸氫鈉；

(c)其餘重量為其他醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。

醫藥組合物較佳含有治療有效量之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。然而，在一些實施例中，各個別劑量含有一部分治療有效

量之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺，從而可能需要多次劑量之組合物(例如需要兩個或超過兩個錠劑來達成治療有效量)。因此，在本申請案中，當其陳述醫藥組合物含有治療有效量時，其意謂組合物可為單次劑量(例如一個錠劑)或多次劑量(例如兩個錠劑)。在某些實施例中，醫藥組合物含有1 mg與500 mg之間的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。

在某些實施例中，醫藥組合物含有25 mg與400 mg之間的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。

在某些實施例中，醫藥組合物含有100 mg與300 mg之間的N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺。

本文所述之醫藥組合物可藉由適於欲治療病狀之任何適宜途徑投與。適合途徑包括經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內、動脈內、皮內、鞘內及硬膜外)、經皮、經直腸、經鼻、表面(包括經頰及舌下)、經眼、經陰道、腹膜內、肺內及鼻內。若需要非經腸投藥，則組合物將為無菌的且呈適於注射或輸注之溶液或懸浮液形式。

化合物可以任何適當投藥形式投與，例如錠劑、散劑、膠囊、分散液、懸浮液、糖漿、噴霧劑、栓劑、凝膠劑、乳液、貼片等。

本文所述之醫藥組合物係通常經口投與。本文所述之醫藥組合物係通常以錠劑、囊片、硬質或軟質明膠膠囊、丸劑、顆粒劑或懸浮

液形式投與。

用本發明化合物之治療方法

亦提供藉由投與本文所述之醫藥組合物來治療或預防疾病或病狀之方法。在一個實施例中，用本文所述之醫藥組合物以抑制ErbB2活性之量治療人類患者。在一個實施例中，用本文所述之醫藥組合物以可偵測地抑制ErbB2活性之量治療人類患者。

在另一實施例中，提供一種治療哺乳動物之過度增生性疾病之方法，其包括向該哺乳動物投與本文所述之醫藥組合物。

在某些實施例中，過度增生性疾病為癌症。

在另一實施例中，一種治療或預防需要此治療之哺乳動物之癌症的方法，其中該方法包括向該哺乳動物投與本文所述之醫藥組合物。癌症係選自乳癌、卵巢癌、子宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、膠質母細胞瘤、神經母細胞瘤、胃癌、皮膚癌、角化棘皮瘤(keratoacanthoma)、肺癌、表皮樣癌、大細胞癌、NSCLC、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺瘤、胰臟癌、腺癌、甲狀腺癌、濾泡癌、未分化癌、乳頭狀癌、精原細胞瘤(seminoma)、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌及膽道癌、腎癌、骨髓病症、淋巴病症、毛細胞癌、頰腔及咽(口)癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、腦癌及中樞神經系統癌、霍奇金氏病(Hodgkin's)及白血病。另一實施例提供本文所述之醫藥組合物用於製造用於治療癌症之藥劑的用途。

在另一實施例中，癌症呈ErbB2陽性。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、胃癌、膽囊癌、結腸直腸

癌、肺癌、NSCLC、胰臟癌、頭頸部癌、卵巢癌、子宮癌及腦癌。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、胃癌、膽囊癌、結腸直腸癌、肺癌、NSCLC、胰臟癌、頭頸部癌、卵巢癌及子宮癌。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌及卵巢癌。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、卵巢癌、胃癌及子宮癌。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、胃癌、結腸直腸癌、NSCLC及卵巢癌。

在另一實施例中，癌症係選自乳癌、肺癌、胰臟癌、結腸直腸癌及頭頸部癌。

在另一實施例中，癌症為乳癌。

在另一實施例中，癌症為胃癌。

在另一實施例中，癌症為膽囊癌。

在另一實施例中，癌症為結腸直腸癌。

在另一實施例中，癌症為肺癌。

在另一實施例中，癌症為NSCLC。

在另一實施例中，癌症為胰臟癌。

在另一實施例中，癌症為頭頸部癌。

在另一實施例中，癌症為卵巢癌。

在另一實施例中，癌症為子宮癌。

在另一實施例中，癌症為腦癌。

在另一實施例中，一種治療或預防由ErbB2調節之疾病或病症之方法，其包括向需要此治療之哺乳動物投與有效量之本文所述之醫藥

組合物。此等疾病及病症之實例包括(但不限於)癌症。

另一實施例提供本文所述之醫藥組合物用於製造用於治療癌症之藥劑的用途。

另一實施例提供用於治療疾病之本文所述之固體分散體。在另一實施例中，該疾病為過度增生性疾病。在另一實施例中，該過度增生性疾病為癌症。

另一實施例提供用於治療疾病之本文所述之醫藥組合物。在另一實施例中，該疾病為過度增生性疾病。在另一實施例中，該過度增生性疾病為癌症。

實例

出於說明目的，包括以下實例。然而，應瞭解此等實例不限制本發明且僅意欲表明實施本發明之方法。熟習此項技術者將認識到所述化學反應可容易地加以改適以製備本文所述之化合物，且製備化合物之替代性方法係被視為在本發明之範疇內。舉例而言，可藉由為熟習此項技術者所顯而易見之修改來成功地合成本文所述之化合物，例如藉由適當保護干擾基團、藉由利用此項技術中已知之除所述試劑以外之其他適合試劑、及/或藉由對反應條件進行常規修改。或者，本文揭示或此項技術中已知之其他反應將被視為適用於製備本文所述之化合物。熟習此項技術者亦將認識到所述固體分散體及組合物可容易地加以改適以製備其他分散體及組合物，且製備該等分散體及組合物之替代性方法以及替代性組合物係被視為在本發明之範疇內。

實例1

使用PVP-VA之30%固體分散體

使用 Buchi B-290 小型噴霧乾燥器製備含有 30 重量 % N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及 PVP-VA 之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：100℃；流速：22 毫升/分鐘；乾燥氣體流速：35 立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66 立方公尺/小時；及 1.5 mm 噴嘴類型。在 40℃ 下在真空下對分散體進行二次乾燥約 16 小時。噴霧乾燥產生 19.6 g (87.7% 產率) 固體分散體。物理化學分析結果在表 1 中。XRPD 掃描圖示於第 1 圖中。殘餘溶劑分析顯示分散體具有少於 0.5% 之 THF 且不具有可偵測之 MeOH。

在 pH 6.5 下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於 H₂O 中且在 37℃ 下直接添加至緩衝溶液中。收集約 240 分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第 2 圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之 C_{max} 及 AUC 分別為 63.46 μg/mL 及 245.05 μg/mL*h。游離藥物物質之 C_{max} 及 AUC 分別為 52.50 μg/mL 及 204.12 μg/mL*h。

實例 2

使用 Eudragit 之 30% 固體分散體

使用 Buchi B-290 小型噴霧乾燥器製備含有 30 重量 % N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及 Eudragit L100 之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：100℃；流速：22 毫升/分鐘；乾燥氣體流速：35 立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66 立方

公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40°C下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生18.6 g(82.7%產率)固體分散體。物理化學分析結果在表1中。XRPD掃描圖示於第1圖中。殘餘溶劑分析顯示分散體具有約4.5% THF且不具有可偵測之MeOH。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第3圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為22.70 μg/mL及71.06 μg/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為9.26 μg/mL及35.49 μg/mL*h。

實例3

使用HPMCP之30%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有30重量% N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及HPMCP H-55之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：100°C；流速：22毫升/分鐘；乾燥氣體流速：35立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40°C下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生20.3 g(90.3%產率)固體分散體。物理化學分析結果在表1中。XRPD掃描圖示於第1圖中。殘餘溶劑分析顯示分散體具有少於0.5%之THF且不具有可偵測之MeOH。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段

內之溶解曲線。結果在第4圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為25.00 μ g/mL及96.66 μ g/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為16.15 μ g/mL及56.81 μ g/mL*h。

實例4

使用CAP之30%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有30重量% N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹啉-4,6-二胺及CAP之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：100°C；流速：22毫升/分鐘；乾燥氣體流速：35立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40°C下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生20.0 g(90.4%產率)固體分散體。物理化學分析結果在表1中。XRPD掃描圖示於第1圖中。殘餘溶劑分析顯示分散體具有少於0.5%之THF且不具有可偵測之MeOH。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第5圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為11.62 μ g/mL及36.69 μ g/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為5.64 μ g/mL及20.58 μ g/mL*h。

實例5

使用HPMCAS之30%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有30重量% N4-(4-

([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及M級HPMCAS之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80℃；流速：35毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40℃下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生163.19 mg(48.3%產率)固體分散體。物理化學分析結果在表1中。XRPD掃描圖示於第1圖中。殘餘溶劑分析顯示分散體具有少於0.5%之THF且不具有可偵測之MeOH。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H2O中且在37℃下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第6圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之Cmax及AUC分別為19.04 μg/mL及68.09 μg/mL*h。游離藥物物質之Cmax及AUC分別為13.50 μg/mL及51.74 μg/mL*h。

表1

實例	聚合物	API: 聚合物	HPLC (面積%)	T _g (°C)	TGA 重量損失 (%)	THF % (w/w)	吸濕度 (在80% RH下 之重量變化%)
參照			99.39		4.9		<1%
1	PVP-VA	3:7	99.45	117	2.3	0.5	14.4
2	Eudragit L100	3:7	98.63	116	5.9	4.5	7.5
3	HPMCP H- 55	3:7	97.30	149	1.7	0.3	7.5
4	CAP	3:7	95.45	179	1.9	0.5	7.8
5	HPMCAS	3:7		113	NA	NA	NA

實例6

使用PVP-VA之60%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有60重量% N4-(4-

([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及PVP-VA之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80℃；流速：35毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40℃下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生135.0 mg(88.2%產率)固體分散體。XRPD掃描圖示於第7圖中。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37℃下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第8圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為34.80 μg/mL及133.76 μg/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為21.88 μg/mL及84.43 μg/mL*h。

實例7

使用Eudragit之60%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有60重量% N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及Eudragit L100之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80℃；流速：35毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40℃下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生88.1 mg(52.4%產率)固體分散體。

XRPD掃描圖示於第7圖中。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第9圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為26.82 μ g/mL及84.49 μ g/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為9.85 μ g/mL及34.89 μ g/mL*h。

實例8

使用HPMCP之60%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有60重量% N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及HPMCP H-55之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80°C；流速：35毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在40°C下在真空下對分散體進行二次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生98.0 mg(58.0%產率)固體分散體。XRPD掃描圖示於第7圖中。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第10圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為32.21 μ g/mL及38.28 μ g/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為9.96 μ g/mL及38.28 μ g/mL*h。

實例9

使用CAP之60%固體分散體

使用 Buchi B-290 小型噴霧乾燥器製備含有 60 重量 % N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及 CAP 之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80℃；流速：35 毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40 立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66 立方公尺/小時；及 1.5 mm 噴嘴類型。在 40℃ 下在真空下對分散體進行二次乾燥約 16 小時。噴霧乾燥產生 74.9 mg(44.6%產率)固體分散體。XRPD 掃描圖示於第 7 圖中。

在 pH 6.5 下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於 H₂O 中且在 37℃ 下直接添加至緩衝溶液中。收集約 240 分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第 11 圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之 C_{max} 及 AUC 分別為 51.98 μg/mL 及 144.91 μg/mL*h。游離藥物物質之 C_{max} 及 AUC 分別為 15.07 μg/mL 及 59.69 μg/mL*h。

實例 10

使用 HPMCAS 之 60% 固體分散體

使用 Buchi B-290 小型噴霧乾燥器製備含有 60 重量 % N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及 M 級 HPMCAS 之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：5%；入口溫度：80℃；流速：35 毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40 立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66 立方公尺/小時；及 1.5 mm 噴嘴類型。在 40℃ 下在真空下對分散體進行二

次乾燥約16小時。噴霧乾燥產生113.3 mg(67.2%產率)固體分散體。
XRPD掃描圖示於第7圖中。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將固體分散體懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。結果在第12圖中。總藥物物質(膠狀+游離)之C_{max}及AUC分別為26.45 μg/mL及96.21 μg/mL*h。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為10.96 μg/mL及42.83 μg/mL*h。

實例11

使用PVP-PA之50%固體分散體

使用Buchi B-290小型噴霧乾燥器製備含有50重量% N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及PVP-VA之固體分散體。在以下條件下將固體分散體噴霧乾燥：MeOH:THF(1:3)溶劑系統；噴霧溶液濃度：3.9%；入口溫度：100°C；流速：30毫升/分鐘；乾燥氣體流速：40立方公尺/小時；噴嘴壓力：80 psig；噴嘴氣體流速：0.66立方公尺/小時；及1.5 mm噴嘴類型。在50°C下在真空下對分散體進行二次乾燥約72小時。噴霧乾燥產生28.7 g(72.7%產率)固體分散體。

實例12

N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺游離鹼半乙醇合物

步驟1：在45°C下，使(E)-N'-(2-氰基-4-(3-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)硫脲基)苯基)-N,N-二甲基甲脒與4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺在乙酸異丙酯:乙酸(65:35 v/v)中偶合，得到1-(4-((4-

([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)硫脲(91%)。

步驟2：在鹼性條件(2.5 N NaOH)下於四氫呋喃中攪動1-(4-((4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)硫脲，隨後添加對甲苯磺醯氯。饋入水，得到呈多晶型物之混合物(通常為含有形式C、形式G半THF、形式G單THF、形式M或形式P中之一或多者之混合物)形式之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺(96%)。

步驟3：在高於65°C下於乙醇中濕磨來自步驟2之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺，得到N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺形式B乙醇(89%)。

結晶半乙醇合物(形式B乙醇)XRPD掃描圖示於第1圖及第7圖中。

在pH 6.5下於磷酸鹽緩衝液中進行溶解測試。將晶體(粒子)懸浮於H₂O中且在37°C下直接添加至緩衝溶液中。收集約240分鐘之時段內之溶解曲線。游離藥物物質之C_{max}及AUC分別為0.44 μg/mL及5.49 μg/mL*h。

實例13

醫藥組合物1

可以習知方式製備含有實例1至11中任一者之固體分散體的錠劑，其包含：

功能	成分	佔摻合物之百分比(%)
API	如實例11中製備之固體分散體	50
崩解劑	交聯聚維酮-Polyplasdone [®]	6
滲透劑	NaCl	5
滲透劑	KCl	5
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25
顆粒外		
黏合劑/稀釋劑	微晶纖維素-Avicel [®]	19.25
滲透劑	NaCl	4.625
滲透劑	KCl	4.625
崩解劑	Polyplasdone	4
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25

在一種製備中，使用3重量%之OPADRY II 85F92727作為錠劑包衣製備錠劑。錠劑含有150 mg API。

實例14

醫藥組合物2

可以習知方式製備含有實例1至11中任一者之固體分散體的錠劑，其包含：

功能	成分	佔摻合物之百分比(%)
API	如實例11中製備之固體分散體	50
崩解劑	交聯聚維酮-Polyplasdone [®]	6
崩解劑	NaHCO ₃	3
滲透劑	NaCl	5
滲透劑	KCl	5
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25
顆粒外		
黏合劑/稀釋劑	微晶纖維素-Avicel [®]	16.25
滲透劑	NaCl	4.625
滲透劑	KCl	4.625
崩解劑	Polyplasdone	4
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25

在一種製備中，使用3重量%之OPADRY II 85F92727作為錠劑包

衣製備錠劑。錠劑含有150 mg API。

實例15

醫藥組合物3

可以習知方式製備含有實例1至11中任一者之固體分散體的錠劑，其包含：

功能	成分	佔摻合物之百分比(%)
API	如實例11中製備之固體分散體	50
崩解劑	交聯聚維酮-Polyplasdone [®]	6
滲透劑	NaCl	10.625
滲透劑	KCl	10.625
填充劑	乳糖	21.25
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25
顆粒外		
助流劑	膠狀二氧化矽	0.5
潤滑劑	硬脂酸鎂	0.25

在一種製備中，使用3重量%之OPADRY II 85F92727作為錠劑包衣製備錠劑。錠劑含有150 mg API。

實例16

參照醫藥組合物-含粉末膠囊

製備含有25 mg或100 mg如實例12中所製備之N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺之PIC組合物。在00號白色不透明硬質明膠膠囊中製備PIC組合物。

使用USP裝置II在75 rpm下，在37℃及pH 4.5下於900 mL 10 mM檸檬酸鹽緩衝液中進行將實例16之結晶半乙醇合物PIC組合物與實例13之50% PVP-VA固體分散體(實例11)錠劑相比較的溶解測試比較。結果圖示於第13圖中。

實例17

穩定性篩檢

在40℃、75%相對濕度下在開放條件下於玻璃小瓶中歷經8天之時段完成對噴霧乾燥之分散體之穩定性篩檢。結果展示於表2中。

表2

時間	HPLC面積%			
	實例1	實例2	實例3	實例4
標準物	99.39	99.39	99.39	99.39
接收時	99.45	98.63	97.30	95.45
4天	99.21	96.10	93.03	90.89
8天	99.35	93.16	86.63	87.15

所觀測到之主要降解物為胺基甲酸酯雜質，這可能歸因於此等聚合物中的一些聚合物具有酸性性質。在研究過程中進行之XRPD分析顯示實例1-4之任何固體分散體皆無結晶跡象。

實例18

米格魯犬活體內藥物動力學

在正常禁食條件下以及在使用五肽胃泌素(pentagastrin)或法莫替丁(famotidine)進行預處理下，相對於實例12之結晶微粉化懸浮液調配物($d(v, 0.9)=3.0\ \mu m$)來測試實例1之固體分散體。將實例1之固體分散體製備成於水中之懸浮液且經口投與。使用以水復原之SyrSpend® SF Dry將實例12之微粉化懸浮液製備成懸浮液且經口投與。為了降低可變性，在5天清除期之後，使米格魯犬自服用五肽胃泌素轉換成服用法莫替丁。五肽胃泌素為一種用以將胃pH值調節至約2至3之pH值調節劑，且法莫替丁為一種用以將胃pH值調節至約5至7.5之pH值調節劑 (Zhou, Rong 等人，「pH-Dependent Dissolution in Vitro and Absorption in Vivo of Weakly Basic Drugs: Development of a Canine

Model.」 **Pharm. Res.** 第 22 卷，第 2 期（2005 年 2 月）：第 188-192 頁)。每組有四隻米格魯犬。組 A 接受五肽胃泌素預處理，之後接受實例 12 之微粉化懸浮液，隨後 5 天清除期，接著接受法莫替丁預處理，且最終接受實例 12 之微粉化懸浮液。組 B 接受五肽胃泌素預處理，之後接受實例 1 之固體分散體，隨後 5 天清除期，接著接受法莫替丁預處理，且最終接受實例 1 之固體分散體。組 C 接受實例 12 之微粉化懸浮液，隨後 5 天清除期，且最終接受實例 1 之固體分散體。結果展示於表 3 中。

表 3

預處理	給藥調配物	AUC _{inf} (µg*h/mL)	C _{max} (µg/mL)
無	實例 12 之微粉化懸浮液	7.43 ± 1.77	1.88 ± 0.35
	實例 1 之固體分散體	10.0 ± 2.7	2.29 ± 0.54
6 µg/kg 五肽胃泌素	實例 12 之微粉化懸浮液	17.2 ± 2.7	3.29 ± 0.13
	實例 1 之固體分散體	13.0 ± 3.6	3.12 ± 0.62
40 mg/kg 法莫替丁	實例 12 之微粉化懸浮液	1.74 ± 0.39	0.514 ± 0.092
	實例 1 之固體分散體	6.32 ± 2.88	1.45 ± 0.54

應瞭解，所列舉之實施例不意欲將本發明限於彼等實施例。相反，本發明意欲涵蓋可包括於如由申請專利範圍所限定之本發明範疇內的所有替代物、修改及等效物。因此，上文描述被視為僅說明本發明之原理。

用詞「包含(comprise)」、「包含(comprising)」、「包括(include)」、「包括(including)」及「包括(includes)」在用於本說明書及以下申請專利範圍中時意欲指定存在所述特徵、整數、組分或步驟，但其不排除存在或添加一或多個其他特徵、整數、組分、步驟或其群組。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種固體分散體，其包含非晶形N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺及分散聚合物，其中該分散聚合物為甲基丙烯酸酯共聚物或纖維素聚合物。

【第2項】

如請求項1之固體分散體，其中相對於該分散聚合物，該N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺係以約0.1重量%至約60重量%之量存在。

【第3項】

如請求項2之固體分散體，其中相對於該分散聚合物，該N4-(4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氧基)-3-甲基苯基)-N6-(4,4-二甲基-4,5-二氫噁唑-2-基)喹唑啉-4,6-二胺係以約25重量%至約35重量%之量存在。

【第4項】

如請求項1至3直中任一項之固體分散體，其中該分散聚合物為Eudragit L100。

【第5項】

如請求項1至3直中任一項之固體分散體，其中該分散聚合物為中性或鹼性。

【第6項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之固體分散體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑。

【第7項】

如請求項6之醫藥組合物，其中該組合物為錠劑。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%之如請求項1至5中任一項之固體分散體；

(b)約0.1重量%至20重量%之崩解劑；

(c)約0.1重量%至25重量%之滲透劑；

(d)約0.1重量%至10重量%之助流劑；

(e)約0.1重量%至10重量%之潤滑劑；及

(f)約0.1重量%至25重量%之黏合劑。

【第9項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%之如請求項1至5中任一項之固體分散體；

(b)約0.1重量%至20重量%之崩解劑；

(c)約0.1重量%至25重量%之滲透劑；

(d)約0.1重量%至10重量%之助流劑；

(e)約0.1重量%至10重量%之潤滑劑；及

(f)約0.1重量%至25重量%之填充劑。

【第10項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該黏合劑為約10重量%至25重量%。

【第11項】

如請求項8或10之醫藥組合物，其中該崩解劑為約5重量%至15重量%。

【第12項】

如請求項9之醫藥組合物，其中該填充劑為約10重量%至25重量%。

【第13項】

如請求項8或10之醫藥組合物，其中該崩解劑為約1重量%至10重量%。

【第14項】

如請求項8或10之醫藥組合物，其中該滲透劑為約15重量%至25重量%。

【第15項】

如請求項8或10之醫藥組合物，其中該助流劑為約0.1重量%至3重量%。

【第16項】

如請求項8或10之醫藥組合物，其中該潤滑劑為約0.1重量%至3重量%。

【第17項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a)如請求項1至5中任一項之固體分散體；及

(b)碳酸氫鈉。

【第18項】

如請求項17之醫藥組合物，其包含：

(a)約1重量%至約70重量%之如請求項1至3中任一項之固體分散體；及

(b)約0.1重量%至約30重量%碳酸氫鈉。

【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其中該固體分散體為約40重量%至約60重量%。

【第20項】

如請求項19之醫藥組合物，其中該組合物為錠劑。

【第21項】

一種如請求項1至5中任一項之固體分散體之用途，其係用於製造用於治療癌症之藥劑。

【第22項】

一種如請求項6至20中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療癌症之藥劑。

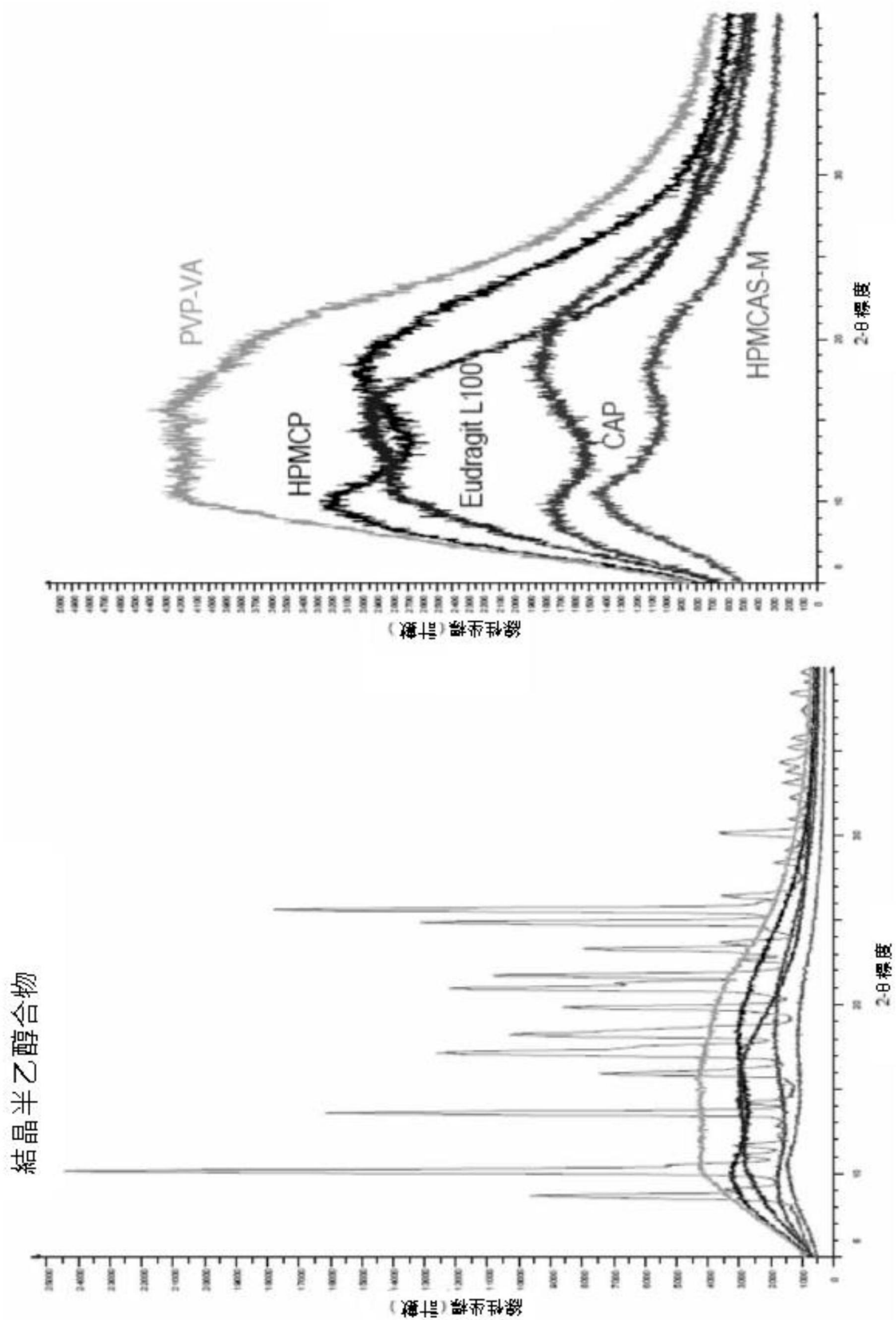
【第23項】

如請求項21或22之用途，其中該癌症係選自乳癌、胃癌、膽囊癌、結腸直腸癌、肺癌、NSCLC、胰臟癌、頭頸部癌、卵巢癌、子宮癌及腦癌。

【第24項】

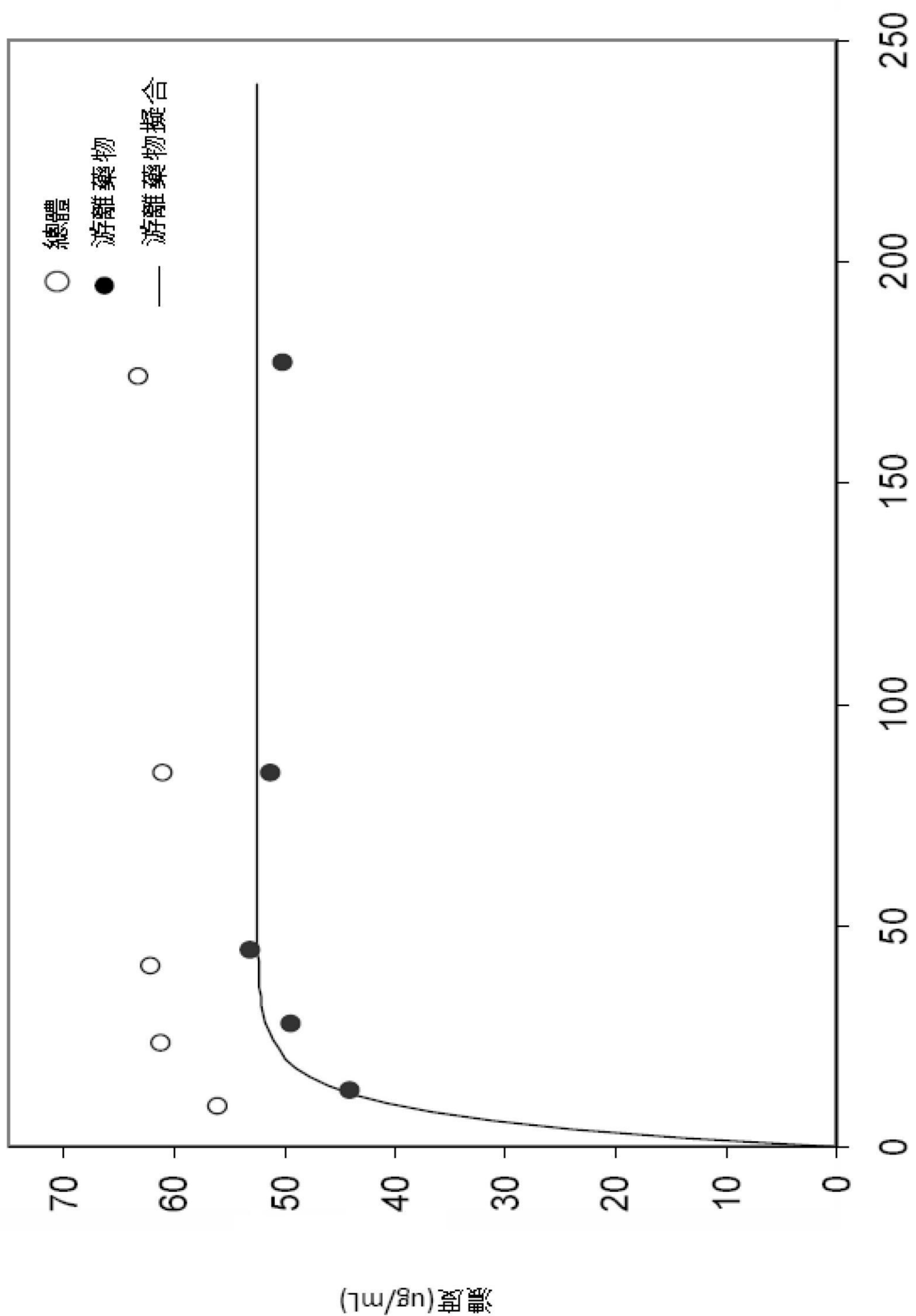
如請求項21或22之用途，其中該癌症呈ErbB2陽性。

【發明圖式】



【圖1】

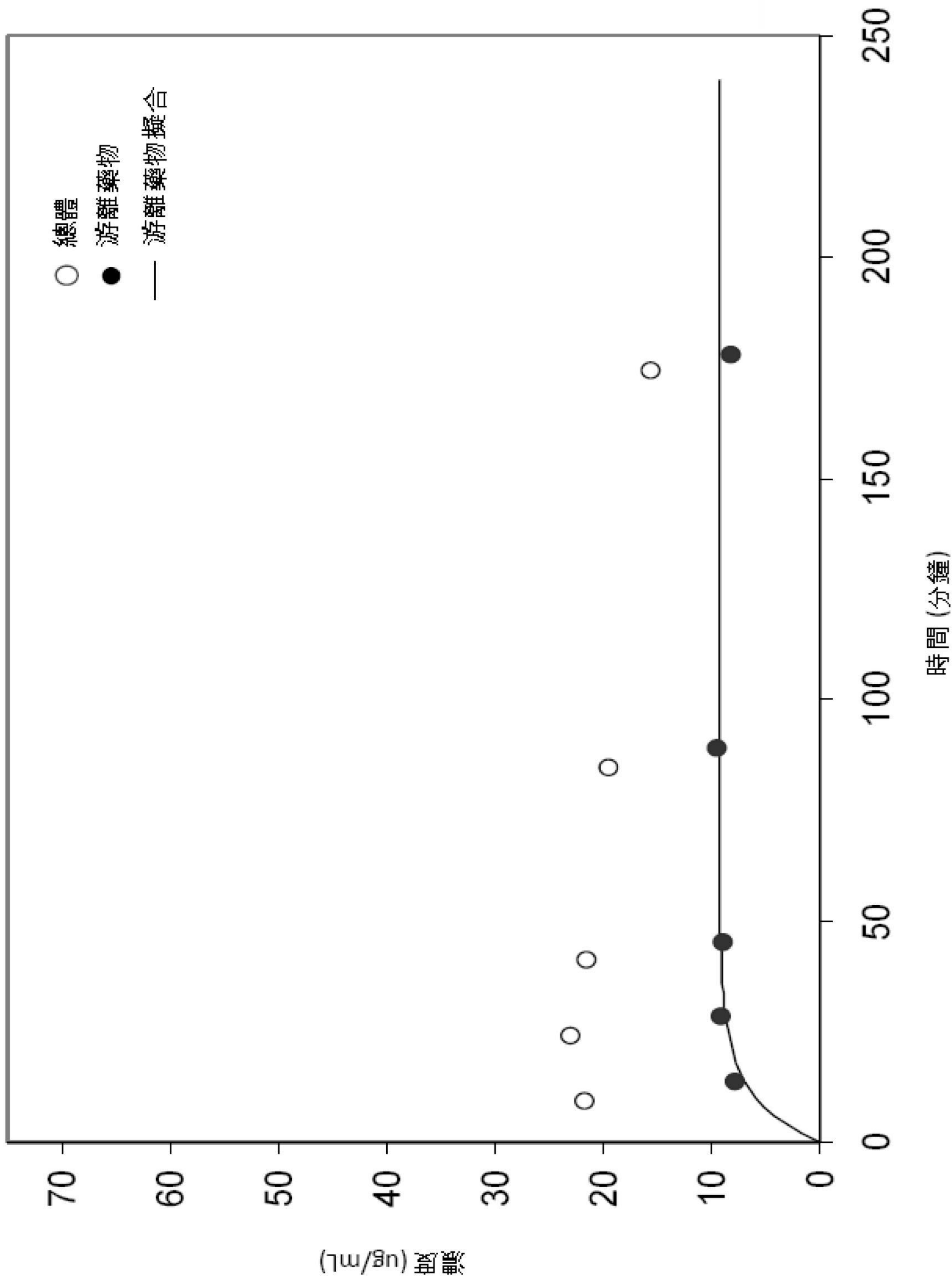
30% ARRY-380:PVP-VA



時間(分鐘)

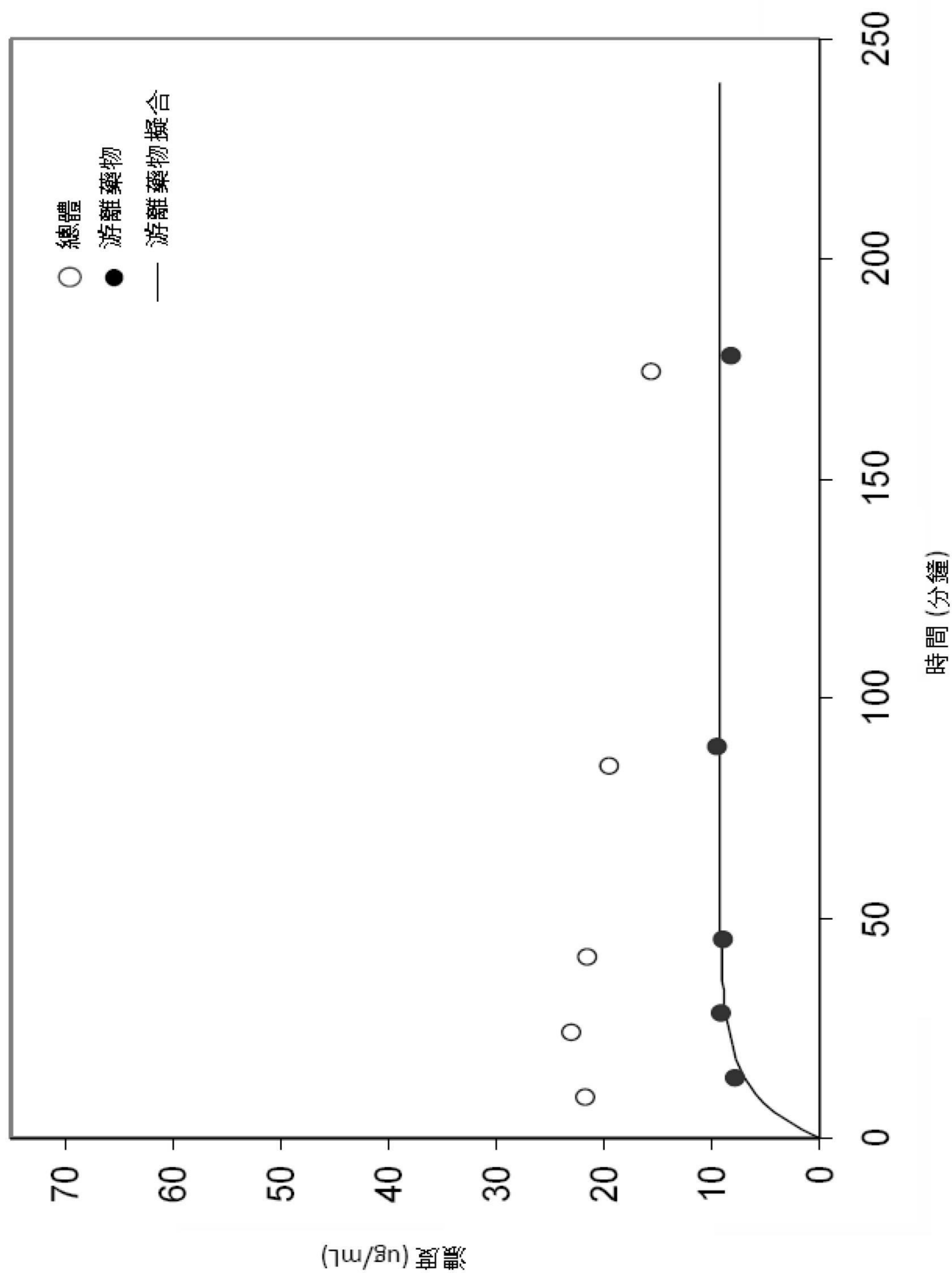
【圖2】

30% ARRY-380:Eudragit L100



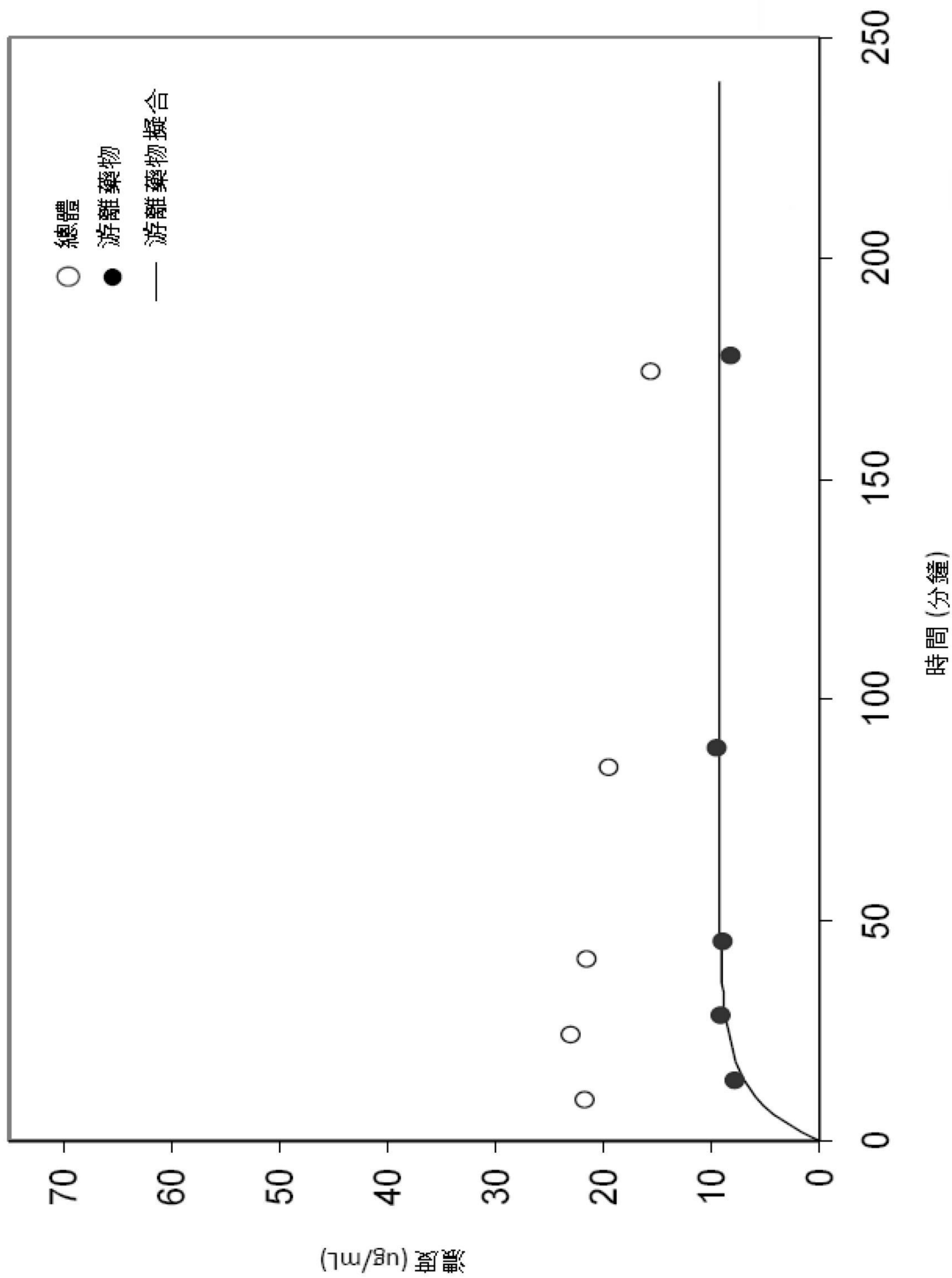
【圖3】

30% ARRY-380:HPMCP

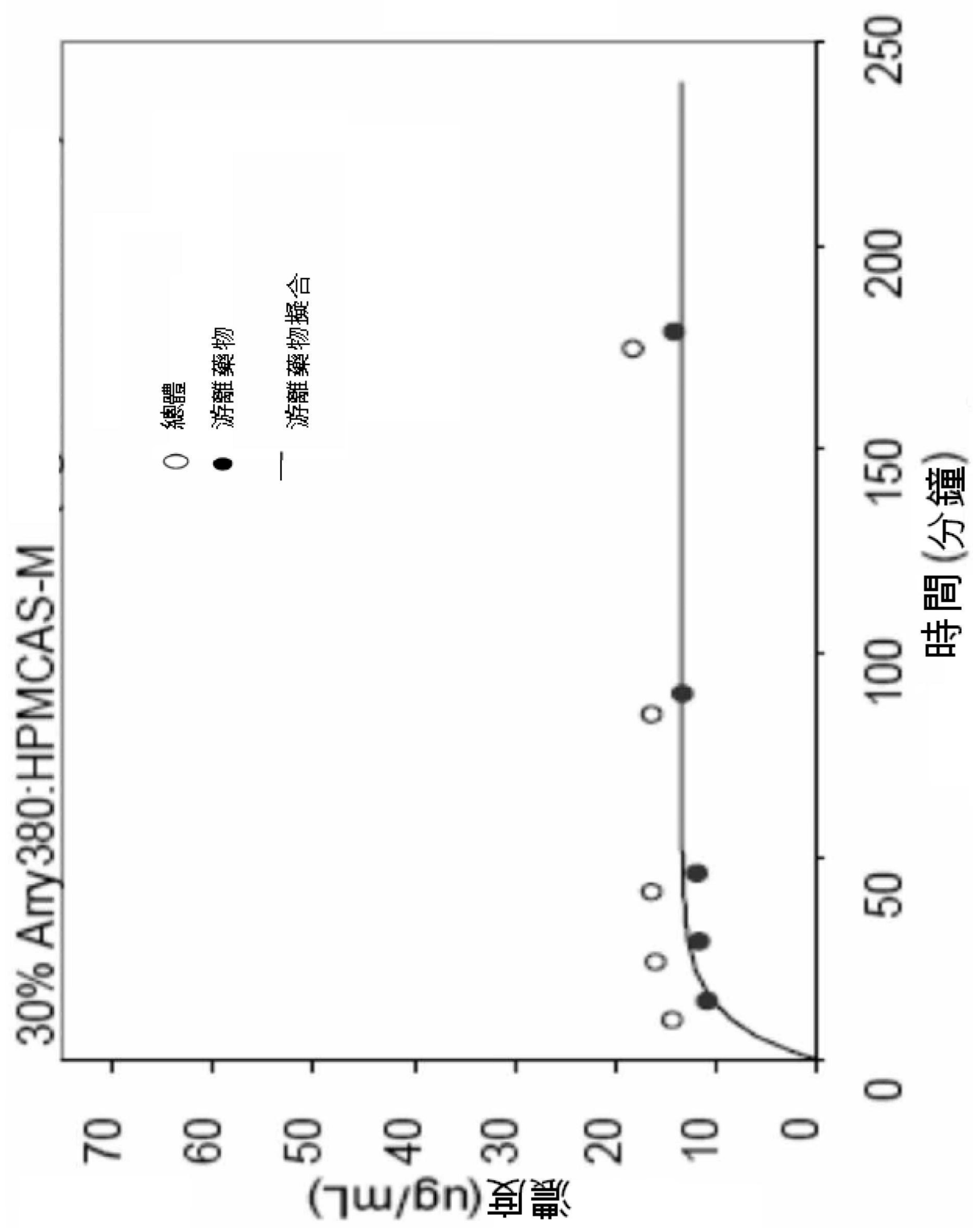


【圖4】

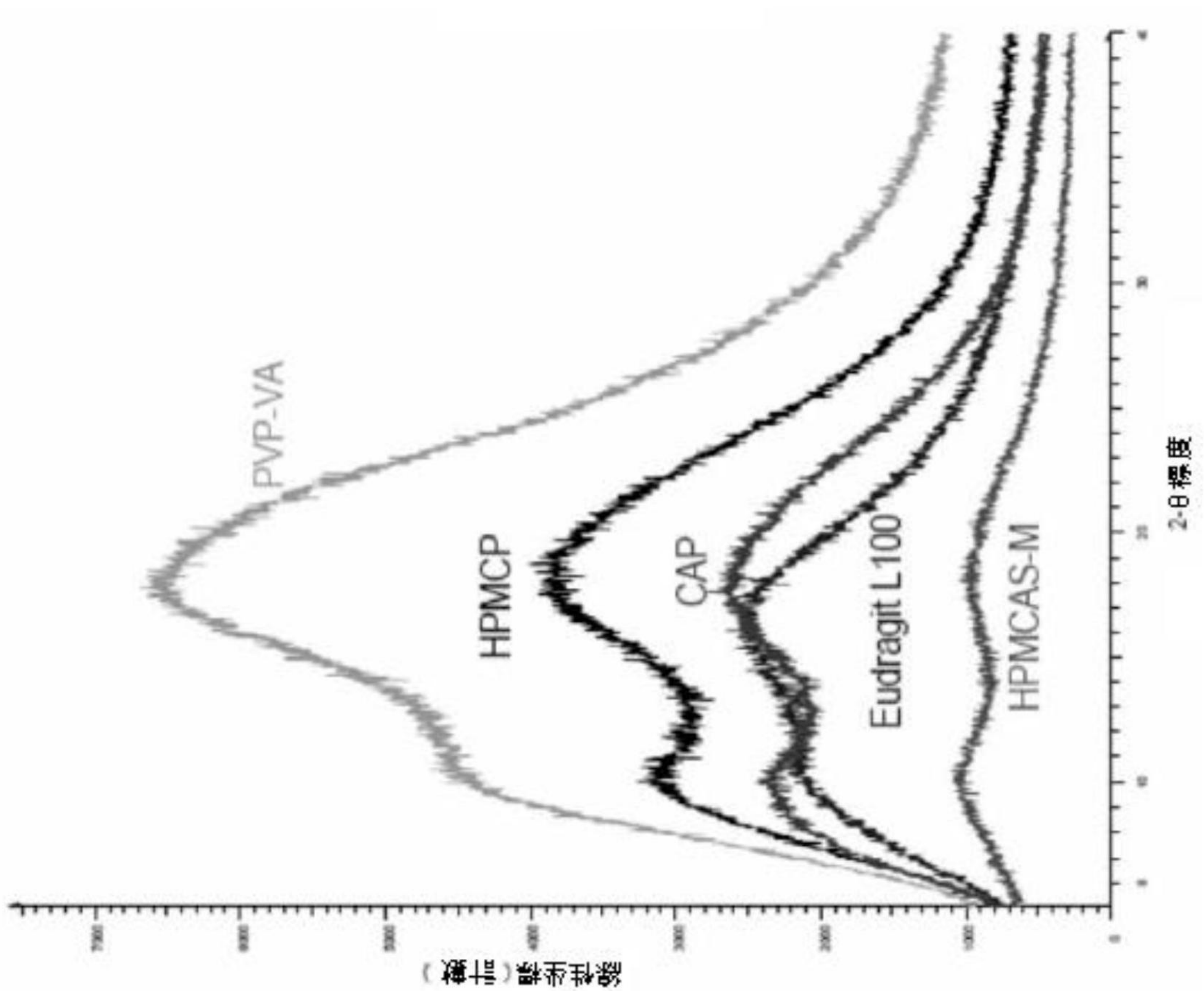
30% ARRY-380:CAP



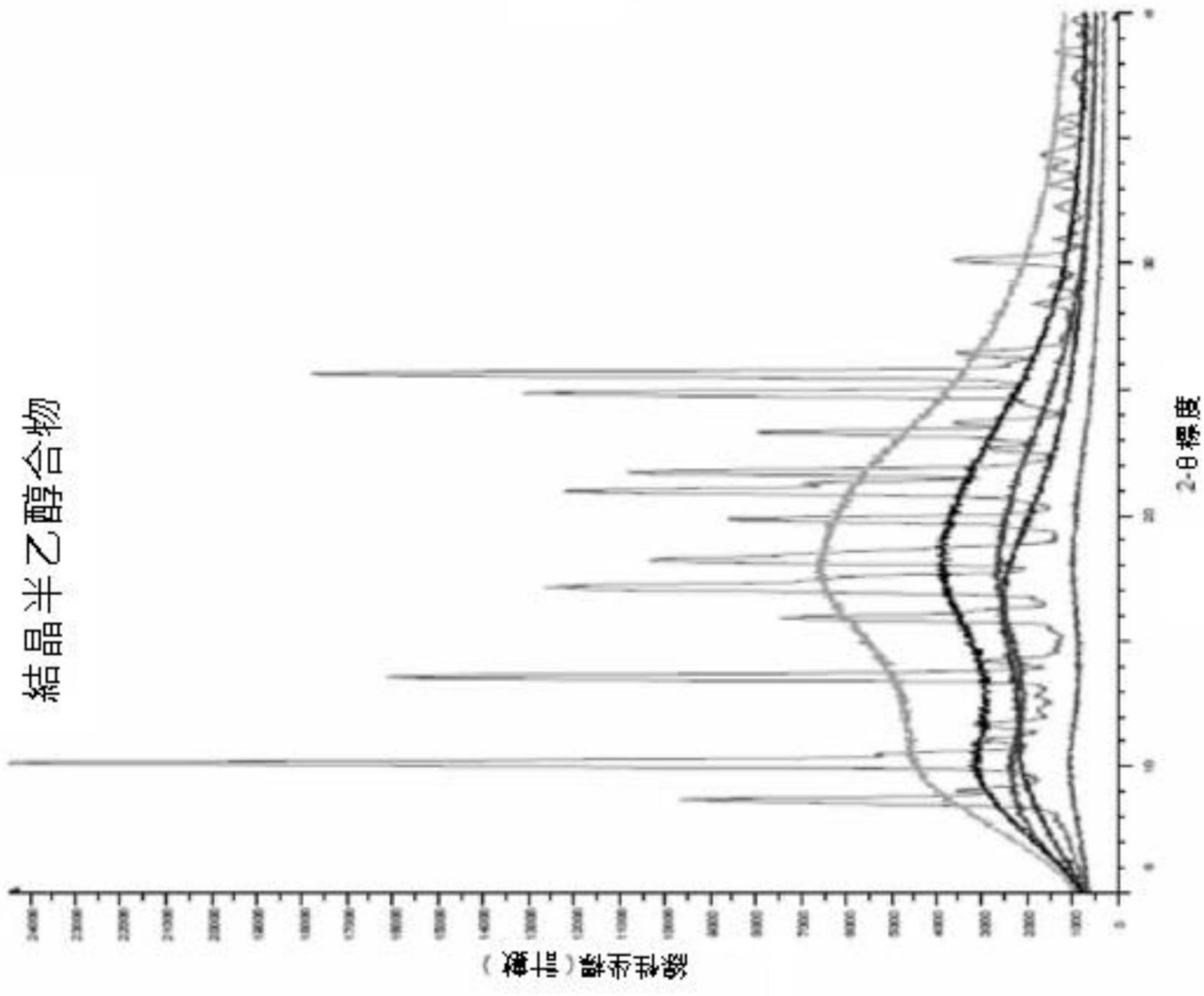
【圖5】

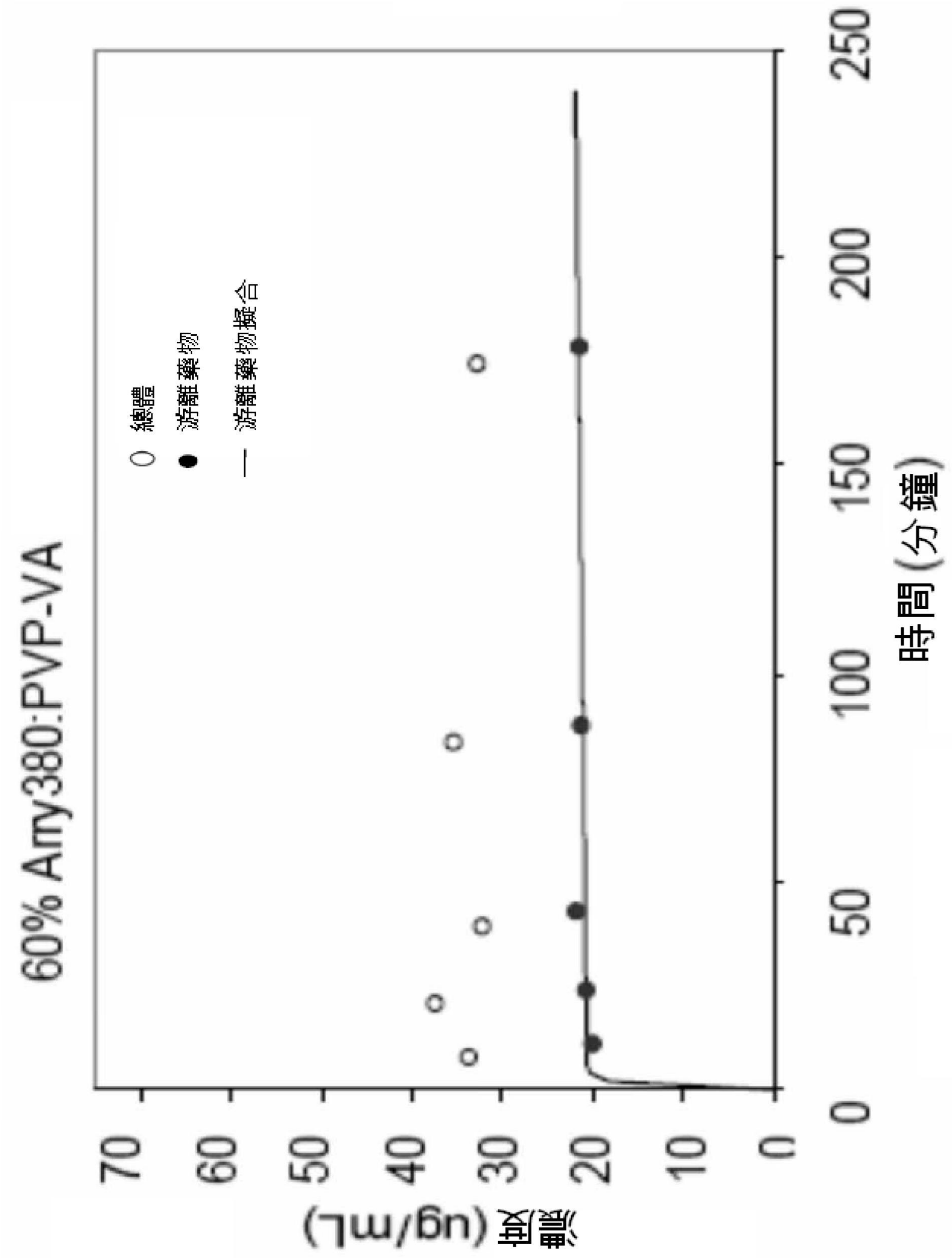


【圖6】



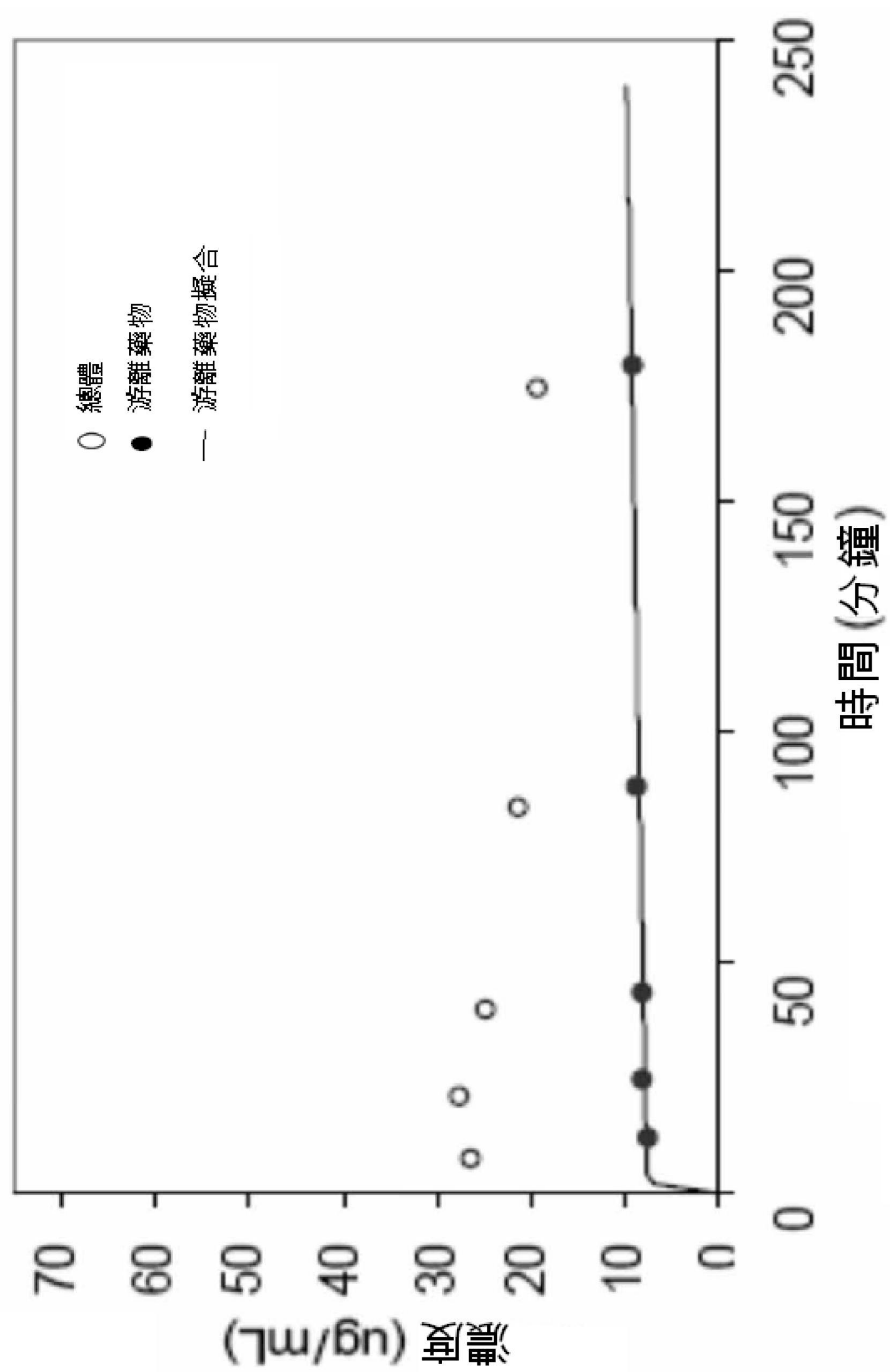
【圖7】



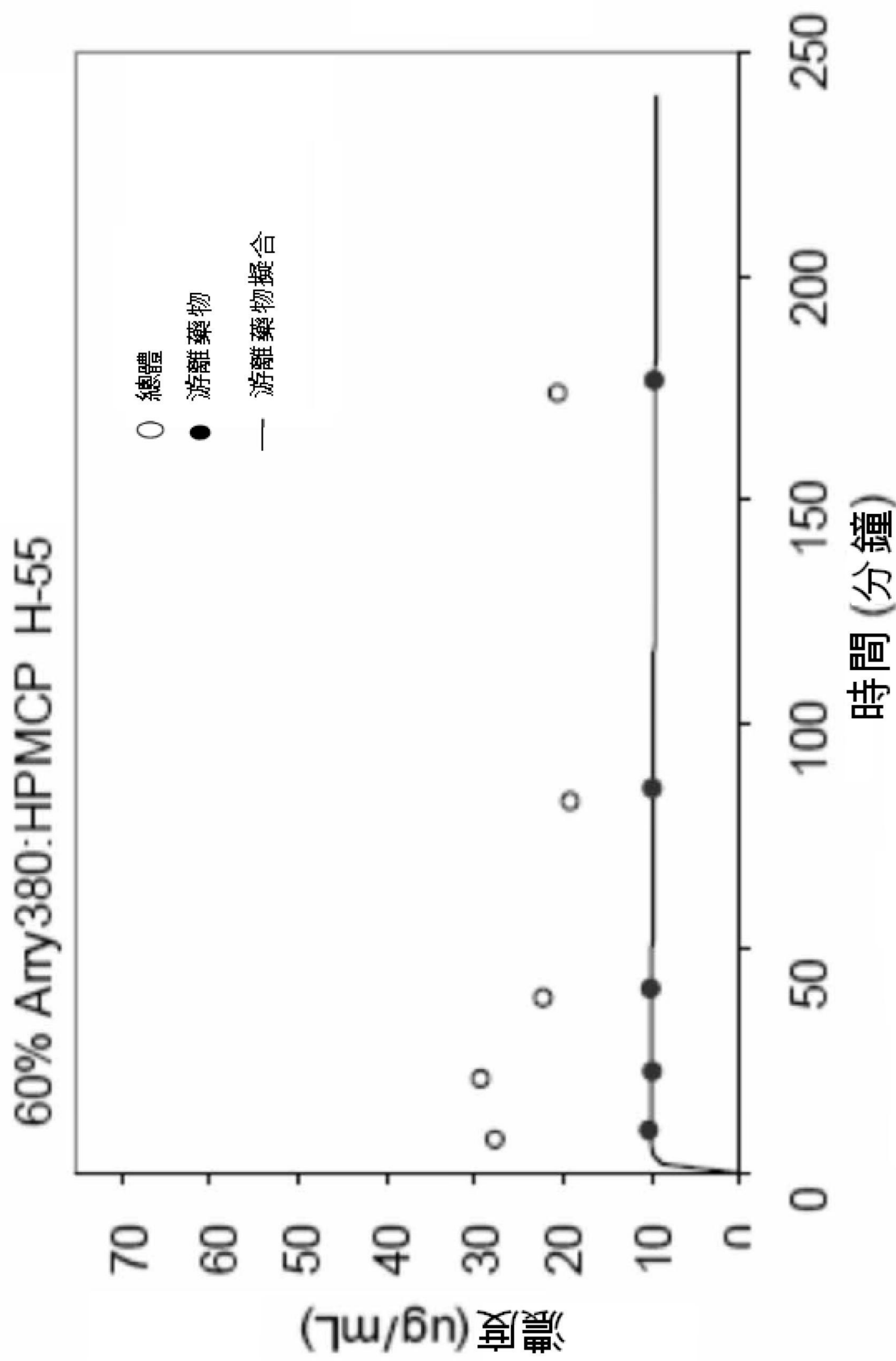


【圖8】

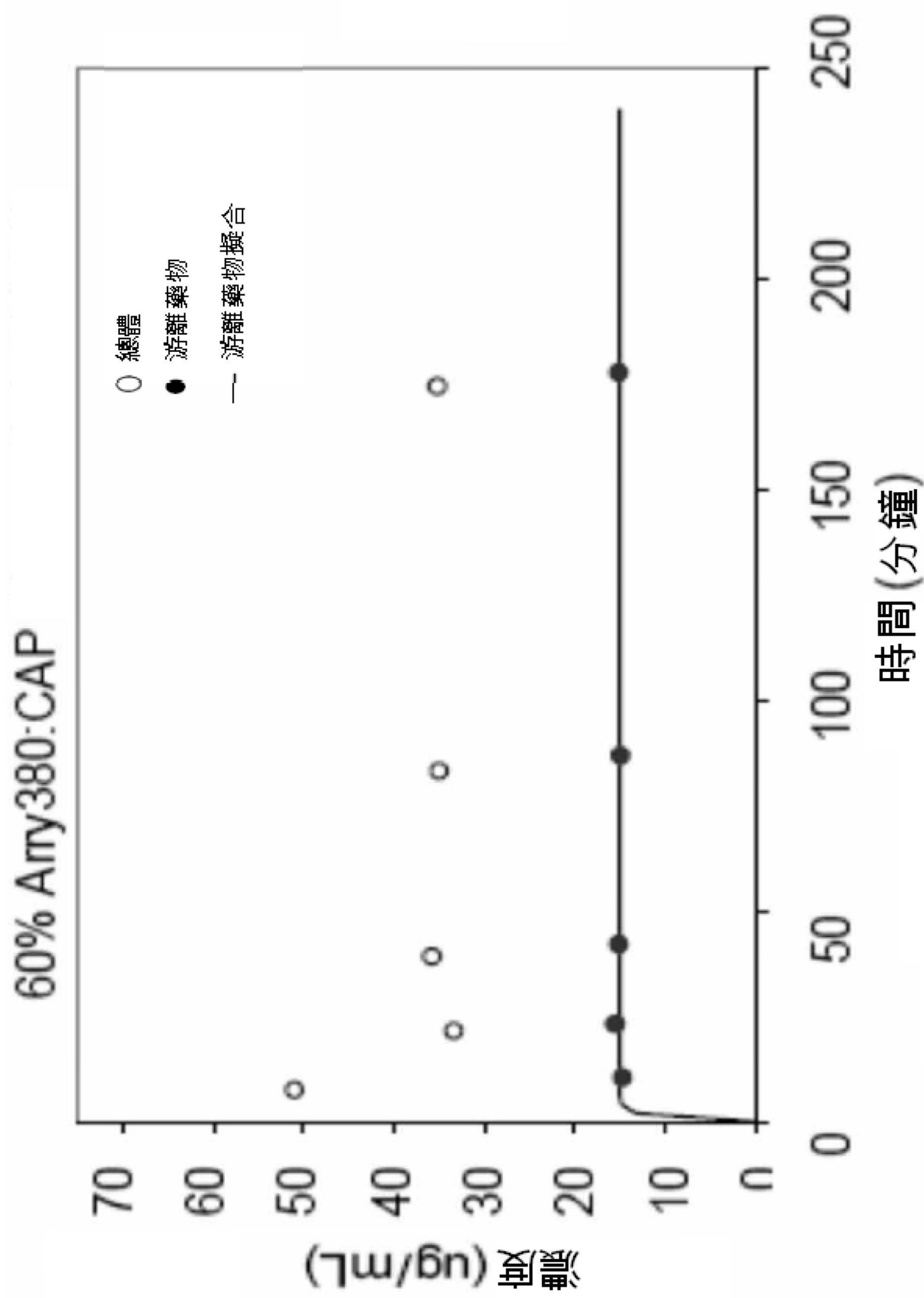
60% Arny380:Eudragit L100



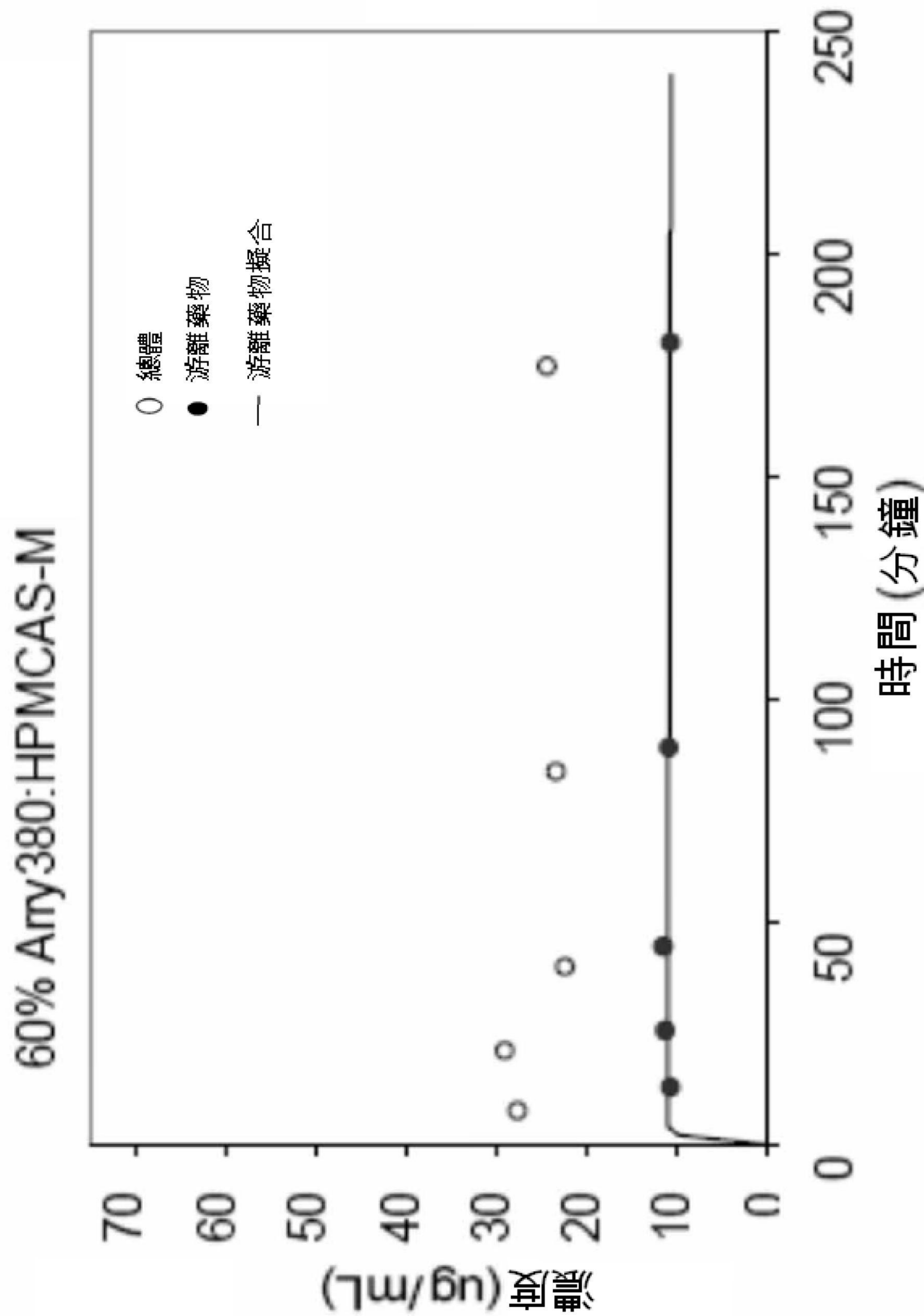
【圖9】



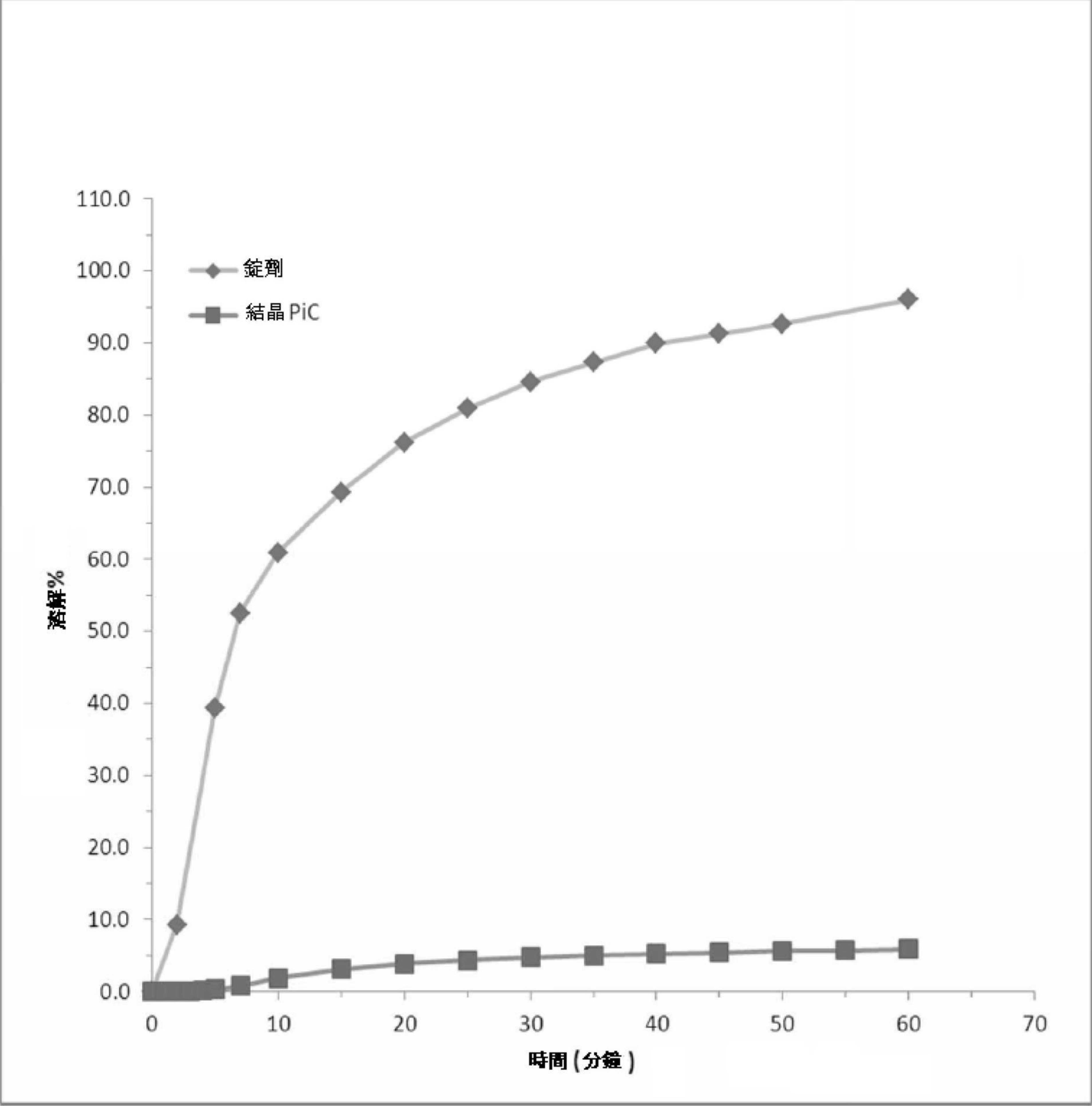
【圖10】



【圖11】



【圖12】



【圖13】