



(21)申請案號：108133290

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 16 日

(51)Int. Cl. : *A61K31/517 (2006.01)**C07D401/12 (2006.01)*

(30)優先權：2018/09/14 美國

62/731,500

(71)申請人：美商光譜製藥公司 (美國) SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：雷迪 古魯 REDDY, GURU (US)

(74)代理人：張耀暉；王奕軒；莊志強

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：4 共 71 頁

(54)名稱

治療癌症之套組及其方法

(57)摘要

本發明提供包含喹唑啉(quinazoline)化合物結晶型之套組。尤其係衍生自 1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one)之結晶型。本發明亦揭露使用該結晶型或套組治療癌症之方法。

A kit containing a crystalline form of a quinazoline compound. More particularly, the crystalline form is derived from the compound of 1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one . Also disclosed is a method of treating cancers with the crystalline form or a kit thereof.

指定代表圖：

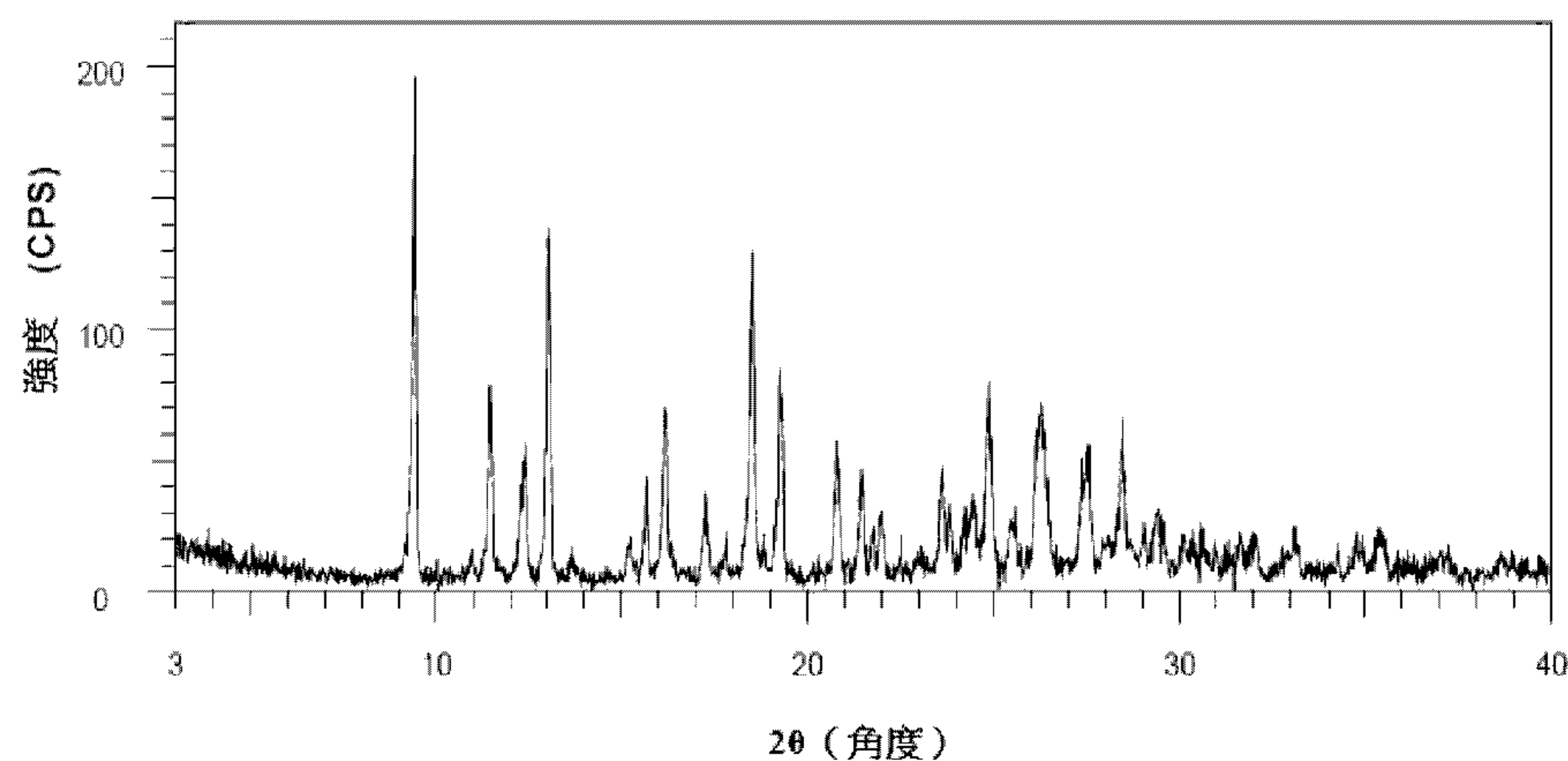
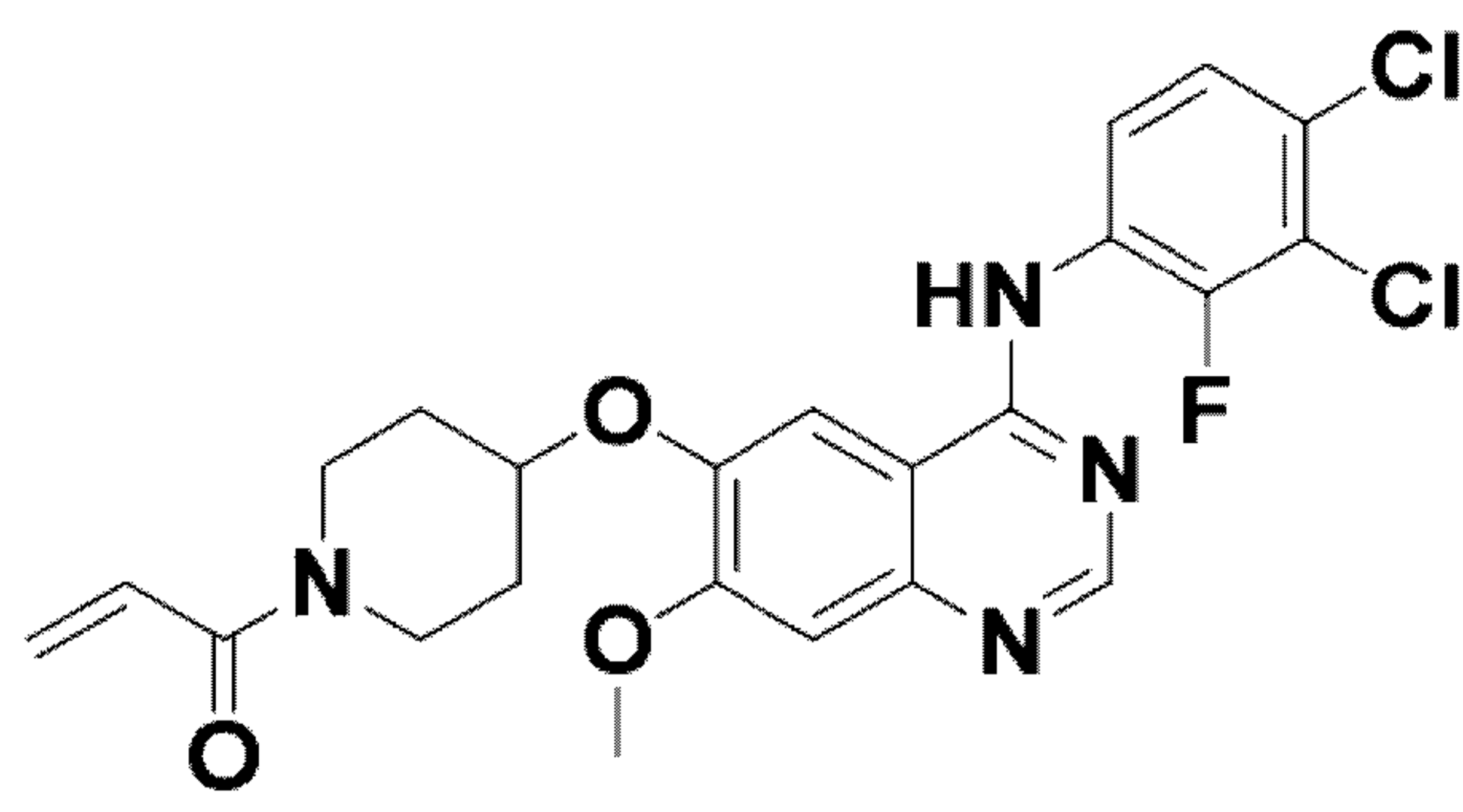


圖 1A

特徵化學式：

[化學式(1)]





202027750

【發明摘要】

【中文發明名稱】治療癌症之套組及其方法

【英文發明名稱】KITS AND METHODS FOR TREATING CANCERS

【中文】

本發明提供包含喹唑啉(quinazoline)化合物結晶型之套組。尤其係衍生自1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one) 之結晶型。本發明亦揭露使用該結晶型或套組治療癌症之方法。

【英文】

A kit containing a crystalline form of a quinazoline compound. More particularly, the crystalline form is derived from the compound of 1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one . Also disclosed is a method of treating cancers with the crystalline form or a kit thereof.

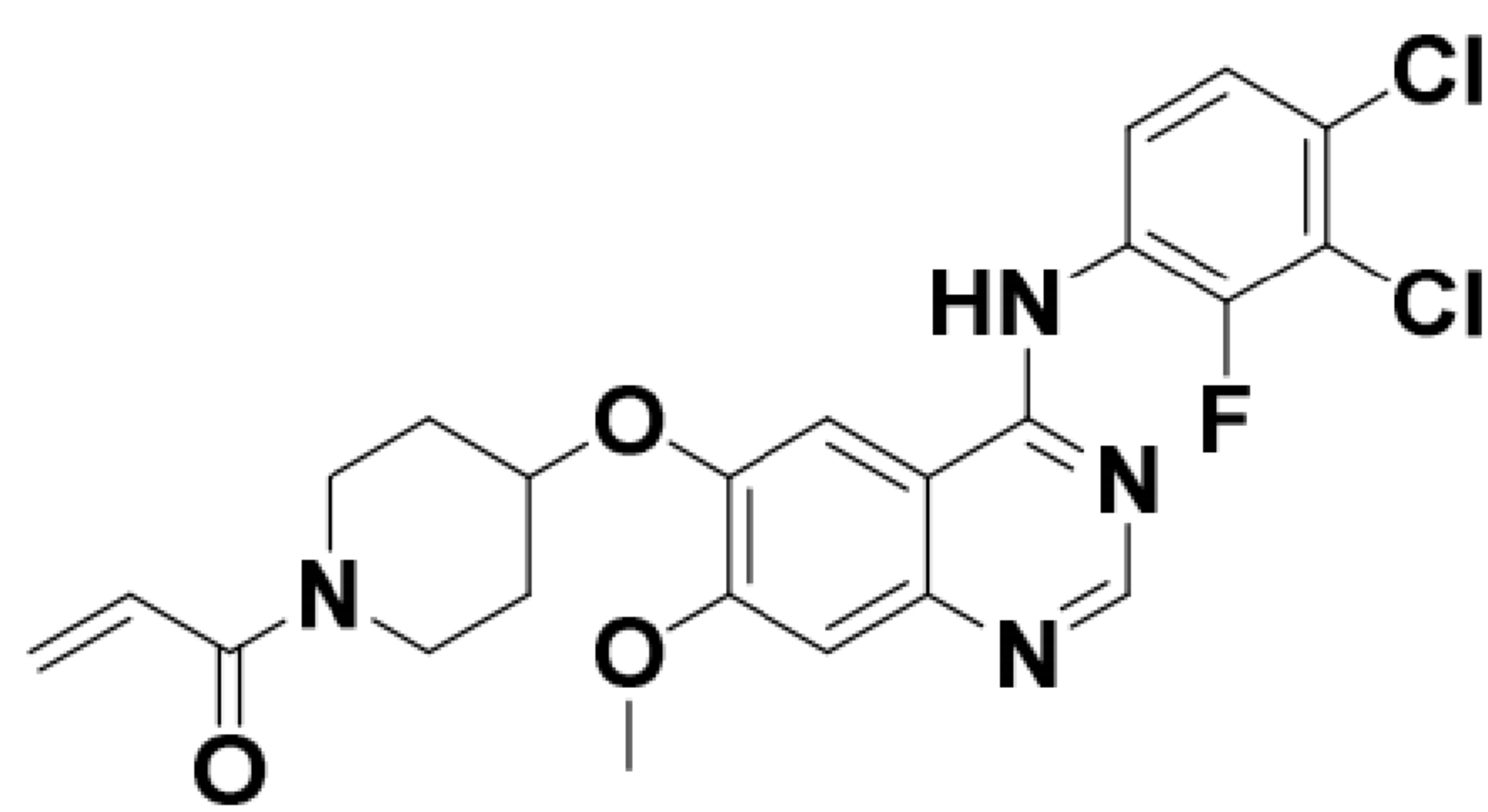
【指定代表圖】 圖1A。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

[化學式(1)]



【發明說明書】

【中文發明名稱】治療癌症之套組及其方法

【英文發明名稱】KITS AND METHODS FOR TREATING CANCERS

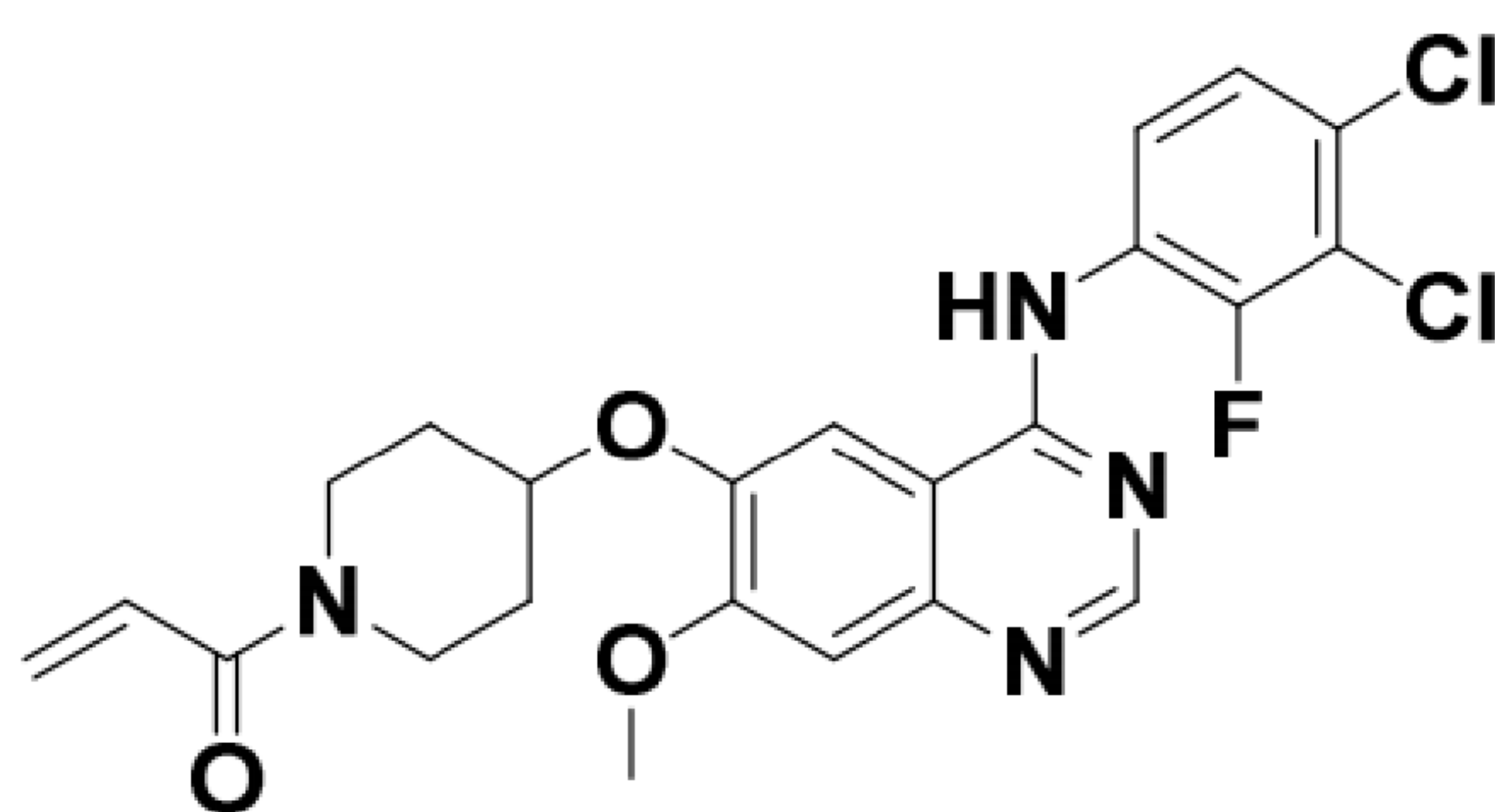
【技術領域】

【0001】本發明係關於包含喹唑啉(quinazoline)化合物結晶型及其鹽酸鹽形式之套組。特別關於衍生自1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one)之結晶型。

【先前技術】

【0002】下列化學式(1)化合物之化學名稱係1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮，其經揭露於韓國專利第1,013,319號及美國專利第8,003,658號，該等專利揭露上述化合物具有抗增殖活性如抗癌活性，並選擇性且有效地處理由酪胺酸激酶突變(tyrosine kinase mutation)引起之抗藥性。

[化學式(1)]



【0003】然而，該等專利之化學式(1)化合物普遍以非晶型固體或不完全結晶之形式製備，較不適用於大規模之製藥流程，並且未提及特殊結晶型之製備。

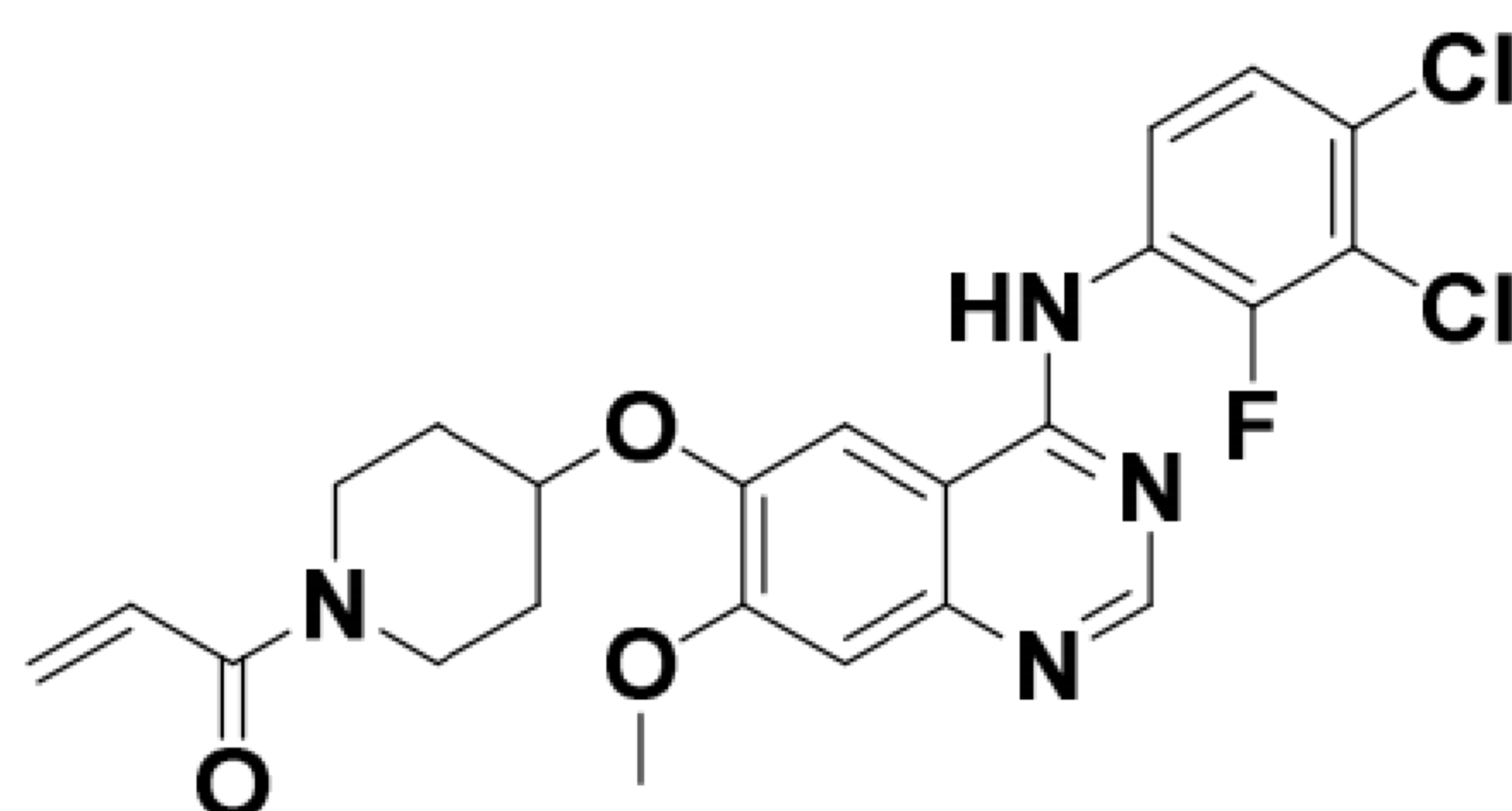
【0004】經該等專利製備之化學式(1)化合物之缺點係其溶解度極低。此外，經該等專利製備之式(1)化合物無法取得均勻晶體形式，因此難以符

合醫藥化合物之物化穩定性標準。

【0005】於本文先前技術揭露之上述問題僅用於加強對本發明研究背景之理解，不意欲將本文提及之先前技術視為相關領域普遍技藝者所習知之技術。

【發明內容】

【0006】本發明之其一樣態提供用於治療癌症之套組，其包含衍生自化學式(1)化合物之結晶型化合物：



化學式(1)

其中，結晶型化合物之化學純度係大於80%，且

其中，結晶型化合物係選自下列構成群組：

(a) 化學式(1)化合物之二水合物(2H₂O)，該結晶型化合物之X光粉末繞射(XRPD)圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值9.4° $\pm$ 0.2°、13.0° $\pm$ 0.2°及18.5° $\pm$ 0.2°(同質異形體a)；

(b) 化學式(1)化合物之無水形式I，該結晶型化合物之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值6.0° $\pm$ 0.2°、18.3° $\pm$ 0.2°及22.7° $\pm$ 0.2°(同質異形體b)；

(c) 化學式(1)化合物之無水形式II，該結晶型化合物之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值4.9° $\pm$ 0.2°、5.9° $\pm$ 0.2°及11.8° $\pm$ 0.2°(同質異形體c)；

(d) 化學式(1)化合物之單鹽酸鹽單水合物(1HCl·1H₂O)，該結晶型化合物之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值8.9° $\pm$ 0.2°、13.4° $\pm$

0.2° 、 $21.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (同質異形體d)；及

(e) 化學式(1)化合物之無水單鹽酸鹽，該結晶型化合物之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ (同質異形體e)。

【0007】 於某些實施例，結晶型化合物之化學純度係大於85%、90%、95%或99%。

【0008】 於某些實施例，如(a)論述之結晶型化合物，該結晶型化合物之 ^{13}C 固態核磁共振(ssNMR)光譜包含位於下列化學位移之峰值： 147.7 ± 0.5 、 156.2 ± 0.5 及 165.4 ± 0.5 ppm。

【0009】 於某些實施例，如(b)論述之結晶型化合物，該結晶型化合物之 ^{13}C ssNMR光譜包含位於下列化學位移之峰值： 54.3 ± 0.5 、 127.3 ± 0.5 、 146.9 ± 0.5 及 156.7 ± 0.5 ppm。

【0010】 於某些實施例，如(c)論述之結晶型化合物，該結晶型化合物之 ^{13}C ssNMR光譜包含位於下列化學位移之峰值： 129.2 ± 0.5 、 153.1 ± 0.5 、 156.7 ± 0.5 及 165.2 ± 0.5 ppm。

【0011】 於某些實施例，如(d)論述之結晶型化合物，該結晶型化合物之 ^{13}C ssNMR光譜包含位於下列化學位移之峰值： 145.8 ± 0.5 、 157.8 ± 0.5 及 164.5 ± 0.5 ppm。

【0012】 於某些實施例，如(e)論述之結晶型化合物，該結晶型化合物之 ^{13}C ssNMR光譜包含位於下列化學位移之峰值： 146.9 ± 0.5 、 158.7 ± 0.5 及 163.0 ± 0.5 ppm。

【0013】 於某些實施例，套組亦包括至少一細胞毒性劑及/或至少一分子標靶劑以作為活性成分，其中，至少一細胞毒性劑係選自下列由紫杉烷(taxane)、鹼基類似物(base analog)、基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)及長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)所構成之群組，及其中，至少一分子標靶

劑係選自由至少一表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑所構成之群組。

【0014】 於某些實施例，套組包括之EGFR家族抑制劑係抗EGFR家族抗體。於某些實施例，抗EGFR家族抗體係選自由曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1、馬格土希單抗(margetuximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、奈昔木單抗(necitumumab)及帕妥珠單抗(pertuzumab)所構成之群組。

【0015】 於某些實施例，套組包括紫杉烷(taxane)。於某些實施例，紫杉烷係選自由太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)及卡巴他賽(cabazitaxel)所構成之群組。

【0016】 於某些實施例，套組包括鹼基類似物(base analog)。於某些實施例，鹼基類似物係選自下列構成群組：5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)及德卡巴津(decarbazine)。

【0017】 於某些實施例，套組包括基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)。於某些實施例，基於鉑之抗腫瘤藥物係選自由順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、雙環鉑(dicycloplatin)、依他鉑(eptaplatin)、樂鉑(lobaplatin)、米利鉑(miriaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、吡鉑(picoplatin)及沙鉑(satraplatin)所構成之群組。

【0018】 於某些實施例，套組包括長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)。於某些實施例，長春花屬生物鹼係選自下列由長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春蔓胺醇(vincaminol)、長春布寧(vinburnine)、長春內日定(vineridine)及長春地辛(vindesine)所構成之群組。

【0019】 於某些實施例，套組包括表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑。於某些實施例，mTOR抑制劑係選自由唑他莫司(zotarolimus)、烏米莫司(umiroliumus)、坦羅莫司(temsirolimus)、西羅莫司(sirolimus)、西羅莫司奈米晶體(sirolimus NanoCrystal)、經皮西羅莫司(sirolimus TransDerm)、西羅莫司-PNP(sirolimus-PNP)、依維莫司(everolimus)、拜爾利莫司 A9(biolimus A9)、瑞達莫司(ridaforolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、TCD-10023、DE-109、MS-R001、MS-R002、MS-R003、Perceiva、XL-765、奎納克林(quinacrine)、PKI-587、PF-04691502、GDC-0980、達托里斯(dactolisib)、CC-223、PWT-33597、P-7170、LY-3023414、NK-128、GDC-0084、DS-7423、DS-3078、CC-115、CBLC-137、AZD-2014、X-480、X-414、EC-0371、VS-5584、PQR-401、PQR-316、PQR-311、PQR-309、PF-06465603、NV-128、nPT-MTOR、BC-210、WAY-600、WYE-354、WYE-687、LOR-220、HMPL-518、GNE-317、EC-0565、CC-214、ABTL-0812，及其醫藥可接受之鹽類或其等之組合所構成之群組。

【0020】 於某些實施例，套組包括細胞毒性劑。於某些實施例，細胞毒性劑係選自由太平洋紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、長春瑞賓(vinorelbine)，及其等之任意組合所構成之群組。

【0021】 於某些實施例，套組包括分子標靶劑。於某些實施例，分子標靶劑係選自由西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1，及其等之任意組合所構成之群組。

【0022】 本發明之另一樣態提供用於在個體(subject)中治療贅瘤之方法，其包含給予個體所需之本文論述之結晶型化合物。

【0023】 於某些實施例，該方法包括給予個體至少一細胞毒性劑及/或至少一分子標靶劑作為活性成分，其中，至少一細胞毒性劑係選自由紫杉烷(taxane)、鹼基類似物(base analog)、基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)及長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)所構成之群組，及其中，至少一分子標靶

劑係選自由至少一表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑所構成之群組。

【圖式簡單說明】

【0024】 式(1)化合物之結晶型化合物，其等之上述特徵與其他特徵及其套組，將透過圖式所示之某些例示實施例詳細論述，參考圖式僅作為說明例示用途，並非用以限制本發明。

【0025】 圖1A、1B、1C、1D、1E描繪化學式(1)化合物之X光粉末繞射(XRPD)圖樣，及其根據下列例示之鹽酸鹽結晶化合物：圖1A描繪例示1製備之結晶型化合物之XRPD圖樣；圖1B描繪例示2製備之結晶型化合物之XRPD圖樣；圖1C描繪例示3製備之結晶型化合物之XRPD圖樣；圖1D描繪例示4製備之結晶型化合物之XRPD圖樣；圖1E描繪例示5製備之結晶型化合物之XRPD圖樣。

【0026】 圖1F及圖1G描繪化學式(1)化合物之X光粉末繞射(XRPD)圖樣，及其根據下列比較例示之非晶型鹽酸鹽化合物：圖1F描繪例示6製備之非晶型化合物之XRPD圖樣；圖1G描繪參考例示製備之化學式(1)化合物之XRPD圖樣。

【0027】 圖2A、2B、2C、2D、2E描繪化學式(1)化合物之固態核磁共振(ssNMR)光譜，及其根據下列例示之鹽酸鹽結晶化合物：圖2A描繪例示1製備之結晶型化合物之ssNMR光譜；圖2B描繪例示2製備之結晶型化合物之ssNMR光譜；圖2C描繪例示3製備之結晶型化合物之ssNMR光譜；圖2D描繪例示4製備之結晶型化合物之ssNMR光譜；圖2E描繪例示5製備之結晶型化合物之ssNMR光譜。

【0028】 圖2F及圖2G描繪化學式(1)化合物之ssNMR光譜，及其根據下列比較例示之非晶型鹽酸鹽化合物：圖2F描繪例示6製備之非晶型化合物之DVS；圖2G描繪參考例示製備之化學式(1)化合物之ssNMR光譜。

【0029】 圖3A、3B、3C、3D、3E描繪化學式(1)化合物之差示掃描量熱法(DSC)圖，及其根據下列例示之鹽酸鹽結晶化合物：圖3A描繪例示1製備之結晶型化合物之DSC圖；圖3B描繪例示2製備之結晶型化合物之DSC圖；圖3C描繪例

示3製備之結晶型化合物之DSC圖；圖3D描繪例示4製備之結晶型化合物之DSC圖；圖3E描繪例示5製備之結晶型化合物之DSC圖。

【0030】 圖4A、4B、4C、4D、4E描繪化學式(1)化合物之動態蒸氣吸附(DVS)圖，及其根據下列例示之鹽酸鹽結晶化合物：圖4A描繪例示1製備之結晶型化合物之DVS圖；圖4B描繪例示2製備之結晶型化合物之DVS圖；圖4C描繪例示3製備之結晶型化合物之DVS圖；圖4D描繪例示4製備之結晶型化合物之DVS圖；圖4E描繪例示5製備之結晶型化合物之DVS圖。

【0031】 圖4F及圖4G描繪化學式(1)化合物之DVS圖，及其根據下列比較例示之非晶型鹽酸鹽化合物：圖4F描繪例示6製備之非晶型化合物之ssNMR；圖4G描繪參考例示製備之化學式(1)化合物之DVS圖。

【實施方式】

【0032】 本發明以參考之較佳實施例作詳細之論述。然而相關領域中具有通常知識者可經由不偏離本發明精神及原則之方式改變該等實施例，該範圍係由申請專利範圍及其均等範圍界定。

[定義]

【0033】 此處所用的科學術語之含義與本發明相關領域中具有通常知識者所理解與慣用的意義相同。然而，除非另有定義，本說明書之下列術語具有下列之意義。

【0034】 本文中使用的術語「大約」用於指稱一給定數值或範圍之5%內，更佳地，界於1%至2%內。舉例而言，「大約10%」之表示係指9.5%至10.5%，更佳地，係指9.8%至10.2%。於其他例示，「大約100°C」之表示係指95°C至105°C，更佳地，係指98°C至102°C。

【0035】 本文中使用的術語「化學純度」用於指稱包括特定同質異形體之特定化學實體之重量百分比。舉例而言，若式(1)化合物之結晶型二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)之特徵係為具有大於95%之化學純度，其係指該物質95%以上之重量為式(1)化合

物之結晶型二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)，且5%以下之重量為任意其他化合物包括其他無水形式及/或同質異形體。同樣地，若式(1)化合物之結晶型單鹽酸鹽單水合物($1\text{HCl}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$)之特徵係為具有大於95%之化學純度，其係指於該相同組成或套組內之式(1)化合物所有形式(舉例而言，包括結晶型或非結晶型、鹽類形式或非鹽類形式、水合物或無水形式)中，該特定結晶型占有大於95%之重量。

【0036】本文中使用的術語「衍生」用於指稱於不改變化合物之化學結構之情況下，式(1)化合物之所需結晶型(舉例而言，含水形式、水合形式，或醫藥可接受之鹽類)。本文中使用的術語「泊西替尼(poziotinib)」用於指稱式(1)化合物之任一結晶型。

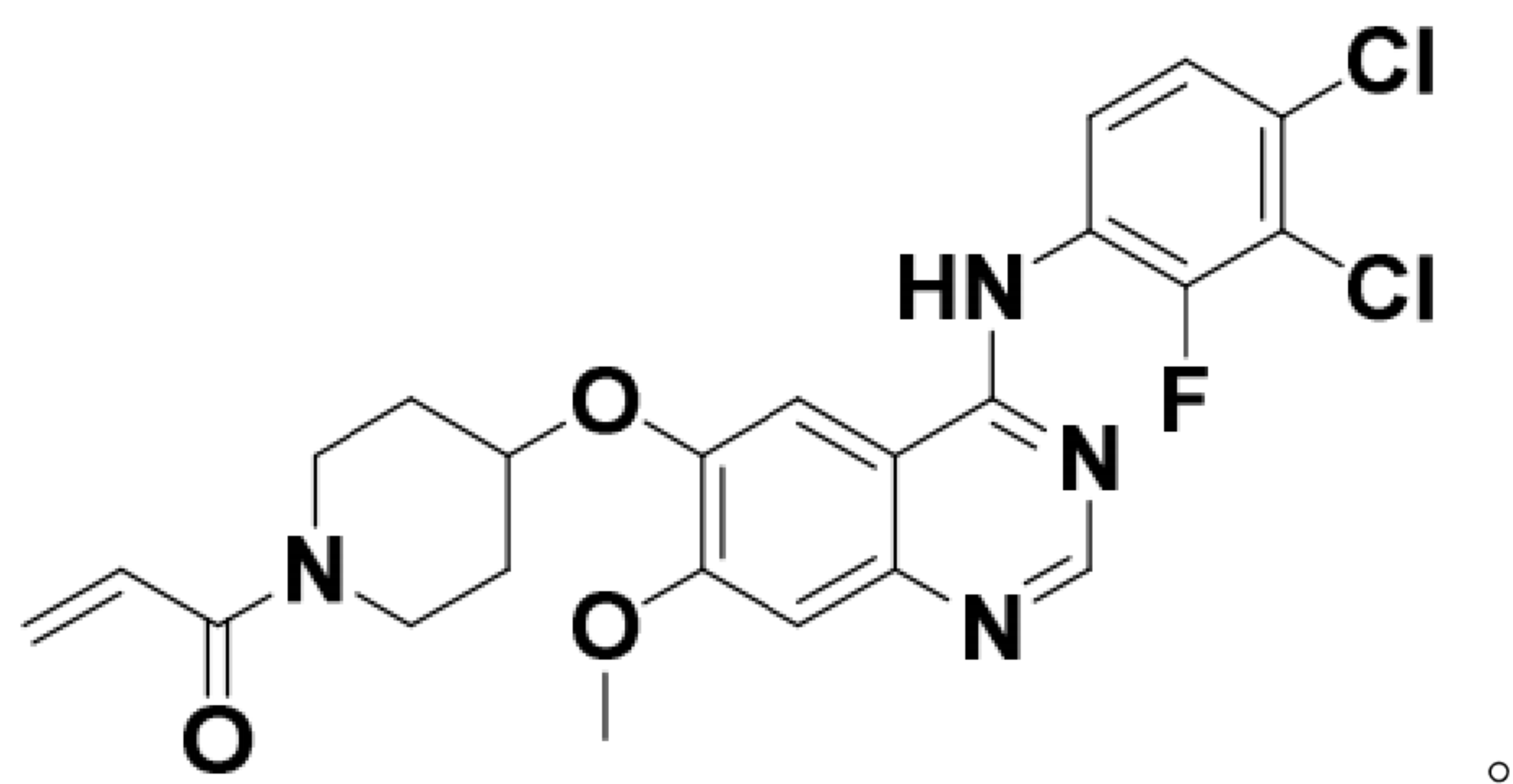
【0037】本文中X光粉末繞射(XRPD)圖樣之繞射角 2θ 峰值，其較佳之實驗誤差係 $\pm 0.5\%$ ，通常於相關領域中更佳地可觀察至 $\pm 0.2\%$ 。

【0038】本文中固態核磁共振光譜之化學位移，較佳地解讀係於 ± 0.5 ppm內，更佳地係於 $\pm 0.2\%$ 內。

[化學式(1)化合物之喹唑啉(quinazoline)化合物之結晶型及其鹽酸鹽結晶型]

【0039】本發明提供下列化學式(1)化合物，即1-(4-(4-(3,4-二氯-2-氟苯基胺基)-7-甲氧基喹唑啉-6-氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(1-(4-(4-(3,4-dichloro-2-fluorophenylamino)-7-methoxyquinazolin-6-yloxy)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one)及其鹽酸鹽結晶型：

[化學式(1)]



【0040】上述化學式(1)化合物可其經韓國專利第1,013,319號及美國專利第8,003,658號揭露之普遍程序製備，其等於此以參考文獻方式全部合併入本文中。

【0041】 上述該等文件中揭露之化學式(1)化合物為差水溶性化合物，其係非晶型且具有低於1.0 µg/mL之水中溶解度。

【0042】 普遍而言，應理解將水難溶性藥物由游離鹼基形式轉為鹽類形式有助於增加其溶解度。然而，該等鹽類必須具備藥理學所需之不同之物化特性，如特定結晶型之製備再現性、高結晶度、結晶型穩定性、化學穩定性及非吸水性等。

【0043】 為了選出化學式(1)化合物之合適鹽類形式，利用不同酸及溶劑並根據不同條件及程序製備化學式(1)化合物之不同鹽類，且評估其等之物化特性。於經製備之該等鹽類，化學式(1)化合物各種鹽酸鹽之結晶型係於不同藥理學所需之不同之物化特性如特定結晶型之製備再現性、高結晶度、結晶型穩定性、化學穩定性及非吸水性等具有最優異之表現。

[化學式(1)化合物之喹唑啉(quinazoline)化合物之結晶型及其鹽酸鹽結晶型]

【0044】 化學式(1)化合物之鹽類可經製備為結晶型、非結晶型，或其等之混合，但其較佳地為結晶型。化學式(1)化合物之鹽酸鹽結晶型係較佳，因其具有易於配製之優異穩定性及物化特性。

【0045】 根據本發明，化學式(1)化合物可為不同之結晶型，舉例而言，其二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)結晶型及無水結晶型。

【0046】 根據本發明，化學式(1)化合物亦可為不同之鹽酸鹽結晶型，舉例而言，單鹽酸鹽單水合物($1\text{HCl}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$)結晶型及無水單鹽酸(1HCl)結晶型。

【0047】 於該等鹽酸鹽結晶型中，如後述測試例示1之結果，無水單鹽酸鹽結晶型具有最優異之水中溶解度，且如後述測試例示2之結果，其於非吸水性及穩定性係為有利，因此可為醫藥組合物中之有用活性物質。

【0048】 以下將詳述根據本發明之各結晶型。

【0049】 作為其一例示，本發明提供化學式(1)化合物之二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)結晶型。

【0050】化學式(1)化合物之二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)結晶型之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之峰值9.4、11.4、13.0、16.1、18.5、19.3、24.9及26.3°。該等峰值係可為相對強度大約或大於10%至20%之峰值。

【0051】上述結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS固態核磁共振(交差極化/魔角旋轉邊帶全抑制固態核磁共振, ssNMR)光譜具有化學位移147.7、156.2及165.4 ppm(ppm ± 0.5 ppm)。

【0052】上述結晶型具有大約7.5%之含水量(理論含水量6.83%)、大約117至122°C之凝結溫度, 及大約190至195°C之熔點。

【0053】上述結晶型經DSC於大約79°C之起始點開始測量(10 °C/分)時, 可於大約111°C具有最低點之吸熱峰值。

【0054】上述結晶型經DVS測量時, 於相對濕度範圍0至90%之吸水度大約2%至5%。

【0055】作為另一例示, 本發明提供化學式(1)化合物之無水結晶型I。

【0056】化學式(1)化合物之無水結晶型I之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之峰值6.0、10.6、10.9、12.1、16.0、17.5、18.3、19.2、20.3、22.7、23.7及26.3°。該等峰值係可為相對強度大約或大於10%至20%之峰值。

【0057】上述結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS固態核磁共振(ssNMR)光譜具有化學位移54.3、127.3、146.9及156.7 ppm(ppm ± 0.5 ppm)。

【0058】上述結晶型具有大約0.1%之含水量、及大約190至195°C之熔點。

【0059】上述結晶型經DSC於大約186°C之起始點開始測量(10 °C/分)時, 可於大約191°C具有最低點之吸熱峰值。

【0060】上述結晶型經DVS測量時, 於相對濕度範圍10至50%之吸水度大約0.5%, 且於相對濕度範圍50至90%之吸水度大約3%。

【0061】作為另一例示, 本發明提供化學式(1)化合物之無水結晶型II。

【0062】化學式(1)化合物之無水結晶型II之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之峰值4.9、5.9、11.8、18.8及19.9 $^\circ$ 。該等峰值係可為相對強度大約或大於10%至20%之峰值。

【0063】上述結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS固態核磁共振(ssNMR)光譜具有化學位移129.2、153.1、156.7及165.2 ppm(ppm ± 0.5 ppm)。

【0064】上述結晶型具有大約0.3%之含水量、及大約183至185 $^\circ\text{C}$ 之熔點。

【0065】上述結晶型經DSC於大約181 $^\circ\text{C}$ 之起始點開始測量(10 $^\circ\text{C}/\text{分}$)時，可於大約185 $^\circ\text{C}$ 具有最低點之吸熱峰值。

【0066】上述結晶型經DVS測量時，於相對濕度範圍0至90%之吸水度極低。

【0067】作為另一例示，本發明提供化學式(1)化合物之單鹽酸鹽單水合($1\text{HCl}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$)結晶型。

【0068】化學式(1)化合物之單鹽酸鹽單水合($1\text{HCl}\cdot 1\text{H}_2\text{O}$)結晶型之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之峰值8.9、13.4、14.1、16.0、19.8、21.1、21.7、23.5、25.7及32.7 $^\circ$ 。該等峰值係可為相對強度大約或大於10%至20%之峰值。

【0069】上述結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS固態核磁共振(ssNMR)光譜具有化學位移145.8、157.8及164.5(± 0.5 ppm)。

【0070】上述結晶型經DSC於大約127 $^\circ\text{C}$ 之起始點開始測量(10 $^\circ\text{C}/\text{分}$)時，可於大約178 $^\circ\text{C}$ 具有最低點之吸熱峰值。

【0071】上述結晶型具有大約3.2%之含水量(理論含水量3.30%)及大約187至193 $^\circ\text{C}$ 之熔點。

【0072】上述結晶型經DVS測量時，於相對濕度範圍10至90%之極低吸水度。

【0073】作為另一例示，本發明提供化學式(1)化合物之無水單鹽酸鹽(1HCl)結晶型。

【0074】化學式(1)化合物之無水單鹽酸鹽(1HCl)結晶型之XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角($2\theta \pm 0.2^\circ$)之峰值9.5、12.3、13.0、13.5、14.2、21.4、23.0、23.2、23.5、27.2及27.5°。該等峰值係可為相對強度大約或大於10%至20%之峰值。

【0075】上述結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS固態核磁共振(ssNMR)光譜具有化學位移146.9、158.7及163.0(ppm ± 0.5 ppm)。

【0076】上述結晶型經DSC於大約201°C之起始點開始測量(10 °C/分)時，可於大約203°C具有最低點之吸熱峰值。

【0077】上述結晶型具有大約0.1%之含水量及大約238至243°C之熔點。

【0078】上述結晶型經DVS測量時，於相對濕度範圍10至90%之吸水度極低。

【0079】根據本發明，提供製備化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)之普遍程序。該程序包含：

(a) 於溶劑系統(質子性、非質子性，或其混合)提供化學式(1)化合物之溶液；

(b) 冷卻該溶液以形成化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)；及

(c) 分離化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)。

【0080】根據本發明，提供製備化學式(1)化合物之鹽酸鹽結晶型(水合或無水)之普遍程序。該程序包含：

(a) 於溶劑系統(質子性、非質子性，或其混合)提供化學式(1)化合物之溶液；

(b) 將鹽酸加入該溶液；

(c) 冷卻該溶液以形成化學式(1)化合物之鹽酸鹽結晶型(水合或無水)；
及

(d) 分離化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)。

【0081】 溶劑系統之非限制性例示係為：丙酮、乙腈、丙酮/水、乙腈/水、乙醇、乙醇/水、二甲基亞砜(DMSO)、二甲基亞砜(DMSO)/水、二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基甲醯胺(DMF)/水。

【0082】 此程序係為高度再現性，且生產之結晶型產物具有良好之過濾性。

【0083】 根據本發明，化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)及其鹽酸鹽結晶型(水合或無水)不需特定儲存條件，且可於長時間內維持安定。其等可符合藥品所需之物化特性，包括優異之水中溶解度，因此，已用於生產包含其等之醫藥組合物以作為活性成分。

【0084】 根據本發明，化學式(1)化合物之結晶型(水合或無水)具有高化學純度。於某些實施例，其化學純度係大於75%、大於80%、大於85%、大於90%、大於95%或大於99%。

[醫藥組合物]

【0085】 如韓國專利第1,013,319號及美國專利第8,003,658號揭露且全部合併入本文之內容，化學式(1)化合物經證實具有抗增殖活性如抗癌活性，並選擇性且有效地抑制由酪胺酸激酶(tyrosine kinase)或其變異型引起之癌細胞之生長及抗藥性。

【0086】 於此樣態，化學式(1)化合物之結晶型及其鹽酸鹽可用於生產醫藥組合物，該醫藥組合物係用於治療或預防不同固態癌症(solid cancer)，如癌腫、腫瘤，尤其係酪胺酸激酶或其變異型引起之肺癌、乳癌。

【0087】 化學式(1)化合物之結晶型及其鹽酸鹽之劑量係可根據欲治療之個體、疾病或狀況之嚴重程度、施藥比例及處方醫師之判斷而改變，但其作為活性成分經施藥予個體之數量通常係以體重70公斤而言每公斤1 mg至2,000 mg之游離鹼基化學式(1)化合物，較佳地，5 mg至1,000 mg之化學式(1)化合物，其通常透過口服或腸外途徑，依照計畫每天四次或依照斷續之計畫(on/off schedule)

施藥。於某些案例，小於上述範圍之劑量可為更佳合適，大於上述範圍之劑量亦可於不造成副作用之情況下經使用，且於較高劑量之情況，其劑量應分為每日數次給予。

【0088】根據本發明之醫藥組合物，可根據慣行方法配製，並以不同口服形式製備，如錠劑(tablet)、丸劑(pill)、藥粉(powder)、膠囊(capsule)、糖漿(syrup)、乳劑(emulsion)或微乳劑(micro-emulsion)等，或以腸外劑型(parenteral dosage form)製備如肌肉內(intramuscular)、靜脈內(intravenous)或皮下(subcutaneous)施藥。

【0089】當根據本發明之醫藥組合物於口服配製形式製備時，其載體之例示包括纖維素、矽酸鈣、玉米澱粉、乳糖、蔗糖、右旋糖(dextrose)、磷酸鈣、硬酯酸(stearic acid)、硬酯酸鎂(magnesium stearate)、硬酯酸鈣(calcium stearate)、明膠(gelatin)、滑石(talc)、介面活性劑、懸浮劑、乳化劑、稀釋劑等。當根據本發明之醫藥組合物於針劑形式製備時，其載體之例示包括水、鹽溶液、葡萄糖水溶液、假糖(pseudosugar)水溶液、乙醇、乙二醇、醚(例如，聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、介面活性劑、懸浮劑、乳化劑等。

【0090】於某些實施例，醫藥組合物進一步包括非金屬鹽潤滑劑，其係選自下列構成群組：山嶮酸甘油酯(glyceryl behenate)、硬脂酸棕櫚酸甘油酯(glyceryl palmitostearate)、單硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)、三肉豆蔻酸甘油酯(glyceryl trimyristate)、三硬脂酸甘油酯(glyceryl tristearate)、脂肪酸蔗糖酯(sucrose fatty acid ester)、棕櫚酸、棕櫚醯醇(palmitoyl alcohol)、硬酯酸、硬酯醇、延胡索酸(fumaric acid)、聚乙二醇4000(polyethyleneglycol 4000)、聚乙二醇6000、聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene)、澱粉、滑石(talc)、氫化蓖麻油(hydrogenated castor oil)、礦物油、氫化植物油、二氧化矽、及其任意組合。

【0091】於某些實施例，醫藥組合物進一步包括金屬鹽潤滑劑。其非限制性之例示包括硬酯酸鎂、矽酸鎂、硬酯酸、及硬酯酸鈣。

【0092】 本發明之相關樣態包括治療癌症之套組，套組包括本文論述之結晶型或其醫藥組合物。套組或醫藥組合物可包含其他之細胞毒性劑或分子標靶劑。於某些實施例，於套組或醫藥組合物中，式(1)化合物大於50%、大於60%、大於70%、大於80%、大於90%、大於95%或大於99%之重量係為本文論述之結晶型(同質異形體a、同質異形體b、同質異形體c、同質異形體d或同質異形體e)。於某些實施例，於套組或醫藥組合物中，式(1)化合物大於50%、大於60%、大於70%、大於80%、大於90%、大於95%或大於99%之重量係為選自由下列至少二者之組合：同質異形體a、同質異形體b、同質異形體c、同質異形體d及同質異形體e所構成之群組。

【0093】 本文論述之結晶型或其醫藥組合物及其他之細胞毒性劑係可依照個體之特定情況依序或同時施藥。當組成分之藥劑/化合物非經同時施藥時，套組將於獨立之醫藥組合物包含泊西替尼(poziotinib)及其他組成分或其醫藥可接受之鹽或溶劑合物(solvate)。組合套組可於單一包裝內之獨立醫藥組合物或獨立包裝內之獨立醫藥組合物中包含泊西替尼(poziotinib)及其他組成分藥物或其醫藥可接受之鹽或溶劑合物。

【0094】 細胞毒性劑係指對細胞具有細胞毒性效果之藥劑。細胞毒性效果係指對目標細胞(例如，腫瘤細胞)之耗盡、去除及/或胞殺。細胞毒性劑係選自由下列至少一者：抗代謝物(antimetabolite)、核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)、烷化劑(alkylating agent)、基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)、mTOR抑制劑、VEGF抑制劑、芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)，及CDK4/6抑制劑所構成之群組。套組或組合之藥劑可包括至少二之細胞毒性劑。舉例而言，該組合可包括選自由下列至少二、至少三或至少四者：抗代謝物(antimetabolite)、核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)、烷化劑(alkylating agent)、基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)、mTOR抑制劑、VEGF抑制劑、芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)、CDK4/6抑制劑，及該等全部所構成之群組。

【0095】 抗代謝物(antimetabolite)可為於細胞內透過抑制嘌呤(purine)或嘧啶(pyrimidine)即核苷酸之鹼基之形成以抑制DNA合成之藥物。抗代謝物係可選自由：卡培他濱(capecitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、德卡巴津(decarbazine)、羥基尿素(hydroxyurea)及天冬醯胺酶(asparaginase)所構成之群組。

【0096】 核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)係可為微管去安定劑(microtubule-destabilizing agent)、微管安定劑(microtubule-stabilizing agents)，或其等之組合。核分裂抑制劑係可為紫杉烷(taxane)、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)、埃博黴素(epothilone)，或其等之組合。

【0097】 核分裂抑制劑係可選自由：BT-062、HMN-214、艾日布林甲磺酸鹽(eribulin mesylate)、長春地辛(vindesine)、EC-1069、EC-1456、EC-531、維他利德(vintafolide)、2-甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol)、GTx-230、曲妥珠單抗依坦辛(trastuzumab emtansine)、克羅布林(crolibulin)、D1302A-類美登素共軛物(D1302A-maytansinoid conjugates)IMGN-529、羅佛單抗-美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR-3419、SAR-566658、IMP-03138、托泊替康/長春新鹼組合物(topotecan/vincristine combinations)、BPH-8、福瑞布林緩血酸胺(fosbretabulin tromethamine)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、長春新鹼(vincristine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、RX-21101、卡巴他賽(cabazitaxel)、STA-9584、長春鹼(vinblastine)、埃博黴素A(epothilone A)、帕土匹龍(patupilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)、埃博黴素D(epothilone D)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、DJ-927、迪柯德摩萊(discodermolide)、伊流席羅賓(eleutherobin)，及其等醫藥可接受之鹽類或任意組合所構成之群組。

【0098】 如本文使用之「烷化劑(alkylating agent)」係為添加至少一烷基(alkyl

group)(C_nH_m，其中n及m為整數)至核酸之物質。於本發明，烷化劑係可選自由：氮芥子氣(nitrogen mustard)、亞硝脲類(nitrosoureas)、烷基磺酸類(alkyl sulfonates)、三唑類(triazines)、甲亞胺類(ethylenimines)及其任意組合所構成之群組。氮芥子氣之非限制性例示包括雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、苯達莫司汀(bendamustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、美法崙(melphalan)、美法崙氟滅醯胺(melphalan flufenamide)及其醫藥可接受之鹽類。亞硝脲類之非限制性例示包括鏈佐星(streptozocin)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)及其醫藥可接受之鹽類。烷基磺酸類之非限制性例示包括二甲磺酸丁酯(busulfan)及其醫藥可接受之鹽類。三唑類之非限制性例示包括達卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)及其醫藥可接受之鹽類。甲亞胺類之非限制性例示包括塞替派(thiotepa)、六甲密胺(altretamine)及其醫藥可接受之鹽類。其他烷化劑包括普林達克(ProLindac)、Ac-225 BC-8、ALF-2111、(trofosfamide)、MDX-1203、硫脲基丁腈(thioureidobutyronitrile)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、HuMax-TAC及PBD ADC組合物(HuMax-TAC and PBD ADC combinations)、BP-C1、曲奧舒凡(treosulfan)、硝呋莫司(nifurtimox)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosilate)、雷莫司汀(ranimustine)、ND-01、HH-1、22P1G細胞及異環磷醯胺組合物(22P1G cells and ifosfamide combinations)、雌莫司汀磷酸鈉鹽(estramustine phosphate)、松龍苯芥(prednimustine)、魯比奈特丁(lurbinectedin)、曲貝替定(trabectedin)、六甲密胺(altretamine)、SGN-CD33A、福莫司汀(fotemustine)、奈達鉑(nedaplatin)、庚鉑(heptaplatin)、阿普淨醌(apaziquone)、SG-2000、TLK-58747、拉羅司汀(laromustine)、甲基苄肼(procarbazine)、及其醫藥可接受之鹽類。

【0099】舉例而言，基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)可包括順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、雙環鉑(dicycloplatin)、依他鉑

(eptaplatin)、樂鉑(lobaplatin)、米利鉑(miriplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、吡鉑(picoplatin)或沙鉑(satraplatin)。

【0100】如本文使用之「mTOR抑制劑」係一材料，其用於抑制慣用抗癌劑或免疫抑制劑之mTOR訊息途徑」。mTOR抑制劑係可為雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、瑞達莫司(ridaforolimus)、MLN4924、XL388、GDC-0349、AZD2014、AZD8055、GSK105965、MLN0128瑞達莫司(ridaforolimus)等。

【0101】如本文使用之「VEGF抑制劑」係為降低VEGF-VEGFR途徑訊號之任意物質。VEGF抑制劑係可為，舉例而言，小分子物質、胜肽、多肽、蛋白質，包括更專一之抗體，包括抗VEGF抗體、抗VEGFR抗體、細胞內抗體(ntrabody)、大型抗體(maxibody)、迷你抗體(minibody)、雙價抗體(diabody)、Fc融合蛋白如肽體(peptibody)、受體抗體(receptibody)、水溶性VEGF受體蛋白及片段(soluble VEGF receptor proteins and fragments)、及其等之變體。許多VEGF抑制劑透過結合VEGF或VEGF受體而作用。其他VEGF抑制劑透過結合與VEGF或VEGF受體結合之因子或VEGF訊息途徑之其他成分而間接作用。仍有其他VEGF抑制劑透過改變調節VEGF途徑訊號之後轉譯修飾而作用。根據本發明之VEGF抑制劑可透過更間接之機制而作用。無論牽涉之機制，如本文所使用之VEGF抑制劑，相較於不具該抑制劑之情況，於相同情況下其可降低VEGF訊號途徑之有效活性。

【0102】VEGF抑制劑之非限制性例示包括(a)如美國專利2003/0125339或6,995,162號揭露之4TBPPAPC或其類緣化合物，其以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露4TBPPAPC及類緣VEGF抑制劑之部分(b)如美國專利2003/0125339或2003/0225106或6,995,162或6,878,714號揭露之AMG 706或類緣化合物，其各以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露AMG 706及類緣VEGF抑制劑之部分(c)Avastin™或與VEGF結合之類緣非天然人造單株抗體，其係為VEGF抑制劑，且與Avastin™之序列至少90%相同(d)如國際專利00/42012、

00/41698號及美國專利2005/0038080A1、2003/0125359A1、2002/0165394A1、2001/003447A1、2001/0016659A1及2002/013774A1號揭露之Nexavar[®]或類緣之 ω -羧基芳基二苯基脲(omega-carboxyaryl diphenyl urea)取代或其衍生物，其各以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露該等VEGF抑制劑之部分(e)PTK/ZK或類緣苯胺基酞嗪(anilinophthalazine)或其衍生物，其結合並抑制複數受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinases)，包括結合至蛋白質激酶域(protein kinase domain)且抑制VEGFR1及VEGFR2(f)Sutent[®]或類緣衍生物(5-[5-氟-2-氧-1,2-二氫吲哚-(3Z)-亞甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(2-二乙胺乙基)醯胺)(5-[5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-(3Z)-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid 2-Diethylaminoethyl]amide)，其係VEGF抑制劑(g)拉莫單抗(ramucirumab)(h)如美國專利2006/0241115號揭露之VEGF抑制劑，包括其中揭露之式IV化合物。

【0103】 VEGF抑制劑進一步之例示係為：(a)如美國專利2003/0125339或6,995,162號揭露之4TBPPAPC，其以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露4TBPPAPC之部分(b)如美國專利2003/0125339 6,995,162或6,878,714號揭露之AMG 706，其以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露AMG 706之部分(c)Avastin[™](d)如國際專利00/42012、00/41698號及美國專利2005/0038080A1、2003/0125359A1、2002/0165394A1、2001/003447A1、2001/0016659A1及2002/013774A1號揭露之Nexavar[®]，其以參考文獻方式全部合併入本文中，尤其係揭露Nexavar[®]之部分(e)PTK/ZK(f)Sutent[®](g)如美國專利2006/0241115號揭露之VEGF抑制劑，包括其中揭露之式IV化合物。

【0104】 於本文揭露之套組或組合物之某些實施例，VEGF抑制劑係為哌加他尼(pegaptanib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為貝伐單抗(bevacizumab)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為蘭尼單抗(ranibizumab)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為拉帕替尼(lapatinib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為索拉非尼

(sorafenib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為舒尼替尼(sunitinib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為阿西替尼(axitinib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為帕唑帕尼(pazopanib)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為阿柏西普(aflibercept)。於其一實施例，VEGF抑制劑係為拉莫單抗(ramucirumab)。

【0105】「芳香酶抑制劑(aromatase inhibitor)」係指非類固醇(non-steroidal)及類固醇(steroidal)化合物，其抑制芳香酶以避免雄性激素(androgen)轉變為雌性激素(estrogen)，較佳地，其等及其醫藥可接受之鹽類在體外(*in vitro*)抑制芳香酶活性之IC₅₀值係小於5至10 M。於本文論述方法中使用之芳香酶抑制劑之例示包括但不限於阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏氯唑(vorozole)、福美坦(formestane)、法曲唑(fadrozole)、胺魯米特(aminoglutethimide)、睪內酯(testolactone)、4-羥雄固烯二酮(4-hydroxyandrostenedione)、1,4,6-雄甾烷三烯-3,17-二酮(1,4,6-androstatrien-3,17-dione)及4-雄固烯-3,6,17-三酮(4-androstene-3,6,17-trione)。

【0106】本文使用之術語「週期蛋白依賴性激酶4/6抑制劑(cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor)」及「CDK4/6抑制劑」係指一化合物，其選擇性瞄準、降低或抑制CDK4及/或CDK6之至少一活性。CDK4/6抑制劑之非限制性例示包括博馬昔布(abemaciclib)(LY2835219)、帕泊昔布(palbociclib)(PD0332991)、利泊昔布(ribociclib)(LEE-011)、博馬昔布(abemaciclib)(LY2835219)、G1T28-1、SHR6390、或P276-00、或下列任一者之衍生物帕泊昔布(palbociclib)、LEE-011、G1T28-1、SHR6390、或P276-00。於特定實施例，CDK4/6抑制劑係可衍生自吡啶并嘧啶(pyridopyrimidine)、吡咯嘧啶(pyrrolopyrimidine)或吲哚并喹啉(indolocarbazole)化合物。

【0107】本文使用之術語「分子標靶劑」係指干擾單一或一群分子功能之物質，較佳地，當施藥予個體時該分子係為參與腫瘤生長及進程之分子。本發明

中分子標靶劑之非限制性例示包括訊息傳導抑制劑、基因表現或其他細胞功能之調節物質(modulator)、免疫系統調節物質、抗體藥物共軛物(antibody-drug conjugate, ADC)，及其等之組合。

【0108】 分子標靶劑係可選自由：表皮生長因子受體家族抑制劑(epidermal growth factor receptor family inhibitor, EGFRi)、哺乳類雷帕黴素標靶(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制劑、免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)、淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)抑制劑、B細胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, BCL-2)抑制劑、B-Raf抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑(cyclin-dependent kinase inhibitor, CDKi)、ERK抑制劑、組蛋白去乙酰化酶抑制劑(histone deacetylase inhibitor, HDACi)、熱休克蛋白-90抑制劑(heat shock protein-90 inhibitor, HSP-90i)、杰那斯激酶抑制劑(Janus kinase inhibitor)、有絲分裂活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)抑制劑、MEK抑制劑、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制劑、肌醇磷脂3-激酶抑制劑(phosphoinositide 3-kinase, PI3Ki)、Ras抑制劑，及其等之組合所構成之群組。

【0109】 分子標靶劑係可選自由：阿多曲妥珠單抗恩他新(ado-trastuzumab emtansine)、阿侖單抗(alemtuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、伊匹單抗(ipilimumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab)、¹³¹I-托西莫單抗(¹³¹I-tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)、地尼介白素(denileukin diftitox)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、阿西替尼(axitinib)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、卡博替尼(cabozantinib)、克卓替尼(crizotinib)、卡非佐米(carfilzomib)、達沙替尼(dasatinib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)、拉帕替尼(lapatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普納

替尼(ponatinib)、(regorafenib)、盧佐替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、托法替尼(tofacitinib)、範德替尼(vandetanib)、威羅菲尼(vemurafenib)、亞利崔托寧(alitretinoin)、貝瑟羅汀(bexarotene)、依維莫司(everolimus)、羅米地辛(romidepsin)、坦羅莫司(temsirolimus)、視網酸(tretinoin)、伏立諾他(vorinostat)，及其醫藥可接受之鹽類或其等之組合所構成之群組。分子標靶劑係可包括抗體或抗體部分(antibody moiety)。

【0110】 EGFRi係可選自由：埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、拉帕替尼(lapatinib)、卡尼替尼(canetinib)、佩利替尼(pelitinib)、尼拉替尼(neratinib)、(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)氮雜環庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基異煙醯胺((R,E)-N-(7-chloro-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-methylisonicotinamide)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1、馬格土希單抗(margetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、奈昔木單抗(necitumumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、(nimotuzumab)、珠拉楚單抗(zalutumumab)、奈昔木單抗(necitumumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、依可替尼(icotinib)、阿法替尼(afatinib)，及其醫藥可接受之鹽類所構成之群組。分子標靶劑係可為抗EGFR家族抗體或包含抗EGFR家族抗體之複合物。抗EGFR家族抗體係可為抗HER1抗體、抗HER2抗體或抗HER4抗體。

[治療癌症之方法]

【0111】 本發明之另一樣態提供治療個體體內贅瘤之方法，其包含給予個體所需之於本文論述之新穎結晶型、其醫藥組合物、其與至少一藥劑之結合物，或包含該新穎結晶型之套組。

【0112】 可經本發明治療之贅瘤之非限制性例示係包括肺癌(lung cancer)包括非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、乳癌(breast cancer)、胃癌(stomach cancer)、結腸癌(colon cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、攝護腺癌(prostate

cancer)、骨髓瘤(myeloma)、頭頸癌(head and neck cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、食道癌(esophageal cancer)或轉移性細胞癌(metastatic cell carcinoma)。於某些實施例，贅瘤係關於HER1、HER2、HER4及其突變型中至少一者之過度表現(overexpression)或擴增(amplification)，其係可為組織之不正常生長，若其形成為腫塊，通常稱為腫瘤，該腫瘤具有HER1、HER2、HER4及其突變型中至少一者之過度表現、或HER1、HER2、HER4及其突變型至少一者之擴增。突變型係可為HER1具有外顯子19之缺失(exon 19 deletion)、T790M取代(T790M substitution)、L828R取代(L828R substitution)或其組合。如本文所使用之術語「過度表現」，其係指與正常細胞相比蛋白質經表現於較高之水平。表現水平可經免疫組織化學法(immunohistochemistry)、螢光原位雜合(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)或顯色原位雜合(chromogenic *in situ* hybridization, CISH)測量。

【0113】本文使用之術語「野生型(wild type)」係為相關領域習知，其指自然族群中產生之多肽或多核苷酸序列，且未經基因改造。同樣地，「突變型(mutant)」係為相關領域習知，其指分別與野生型多肽或多核苷酸中對應之胺基酸或核酸相比，該多肽或多核苷酸具有至少一之胺基酸或核酸之改造。「突變型」之術語係包括「單一核苷酸多型性(Single Nucleotide Polymorphism, SNP)」，其中，與最普遍存在(野生型)之核酸股(nucleic acid strand)相比，其一核酸股之序列具有單一鹼基對之差異。

【0114】贅瘤包括透過已知方式鑑定之癌症，該癌症係為HER1、HER2或HER4之野生型或突變型、或HER1、HER2或HER4基因之擴增、或HER1、HER2或HER4蛋白質之過度表現。

【0115】舉例而言，野生型或HER1、HER2及HER4突變型之腫瘤細胞可經DNA擴增或定序技術、DNA及RNA偵測技術分別包括但不限於北方墨點法(Northern blot)及南方墨點法(Southern blot)，及/或不同生物晶片(biochip)及陣列

技術(array technology)或原位雜合鑑定。野生型及突變型之多肽可經不同技術偵測，其包括但不限於免疫診斷技術(immunodiagnostic technique)如ELISA、西方墨點法(Western blot)或免疫細胞化學法(immunocytochemistry)。

【0116】可經治療之癌症係可關於EGFR及/或HER2外顯子20突變型，如外顯子20插入突變型(exon 20 insertion mutation)。舉例而言，本發明化合物之新穎結晶型或其與至少一藥劑之結合物可經用於治療EGFR外顯子20突變型非小細胞肺癌(NSCLC)之患者。

【0117】於某些樣態，本發明化合物之新穎結晶型或其與至少一藥劑之結合物可用於治療之癌症係為口腔癌(oral cancer)、口咽癌(oropharyngeal cancer)、鼻咽癌(nasopharyngeal cancer)、呼吸道癌(respiratory cancer)、生殖泌尿道癌(urogenital cancer)、腸胃道癌(gastrointestinal cancer)、中樞或周圍神經系統組織癌(central or peripheral nervous system tissue cancer)、內分泌或神經內分泌癌或血癌(endocrine or neuroendocrine cancer or hematopoietic cancer)、神經膠質瘤(glioma)、肉瘤(sarcoma)、上皮癌(carcinoma)、淋巴瘤(lymphoma)、黑色素瘤(melanoma)、纖維瘤(fibroma)、腦脊髓膜瘤(meningioma)、腦癌(brain cancer)、口咽癌(oropharyngeal cancer)、鼻咽癌(nasopharyngeal cancer)、腎癌(renal cancer)、膽道癌(biliary cancer)、嗜鉻細胞瘤(pheochromocytoma)、胰島細胞癌(pancreatic islet cell cancer)、李-佛美尼腫瘤(Li-Fraumeni tumors)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、副甲狀腺癌(parathyroid cancer)、腦下垂體瘤(pituitary cancer)、腎上腺癌(adrenal gland tumors)、骨原性肉瘤(osteogenic sarcoma tumors)、多發性神經內分泌腫瘤I型及II型(multiple neuroendocrine type I and type II tumors)、乳癌(breast cancer)、肺癌(lung cancer)、頭頸癌(head and neck cancer)、攝護腺癌(prostate cancer)、食道癌(esophageal cancer)、氣管癌(tracheal cancer)、肝癌(liver cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、胃癌(stomach cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、子宮癌(uterine cancer)、子宮頸癌(cervical cancer)、睪丸癌(testicular

cancer)、結腸癌(colon cancer)、直腸癌(rectal cancer)或皮膚癌(skin cancer)。於特定樣態，該癌症係非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)。

【0118】 本文使用之術語「治療(treating)」及其衍生物係指有療效之療法。針對特定之參考情況，治療係指：(1)改善或避免該情況之至少一生物表現(biological manifestations)、(2)干擾(a)於生物級聯(biological cascade)中造成或掌管該情況之至少一點(b)該情況之至少一生物表現、(3)減輕關於該情況或其治療之至少一症狀、效用或副作用、或(4)減緩該情況之進展或該情況之至少一生物表現。因此亦考量預防療法(prophylactic therapy)。相關領域之技術人員應理解「避免(prevention)」並非絕對之術語。於醫藥領域應理解，「避免」係指預防性施予一藥物以實質地降低一情況或其生物表現之可能性或嚴重性、或延遲該情況或其生物表現之發作(onset)。舉例而言，當個體具有罹患癌症之高危險性如該個體具有嚴重之家族病史或該個體曾暴露於致癌物(carcinogen)時，預防療法係為合適。

【0119】 於套組內，相較於許多其他習知療法，式(1)化合物或其與其他藥劑之組合物之治療有效數量係優於包括：(i)比最具活性之單一藥劑具有更佳之抗癌效果、(ii)協同(synergistic)或高度協同之抗癌活性、(iii)劑量方案(dosing protocol)提供經增強之抗癌活性及經降低之副作用特性(side effect profile)、(iv)降低毒性效果特性(toxic effect profile)、(v)增加治療範圍(therapeutic window)、(vi)增加其一或其二成分化合物之生物有效性(bioavailability)、或(vii)相較其他獨立成分化合物具有更佳之細胞凋亡(apoptosis)能力。套組可包含藥品仿單(package insert)。舉例而言，仿單可包含治療與某些基因或突變型，舉例而言包括個體內之HER1、HER2、或HER4、或其突變型，之過度表現或擴增有關之贅癌。

【0120】 於某些實施例，本發明之套組或式(1)化合物新穎結晶型之組合物包括泊西替尼(poziotinib)及抗EGFR家族抗體。抗EGFR家族抗體係可為曲妥珠單抗(trastuzumab)、西妥昔單抗(cetuximab)、馬格土希單抗(margetuximab)、馬妥珠

單抗(matuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、奈昔木單抗(necitumumab)或帕妥珠單抗(pertuzumab)。組合物之例示係可為泊西替尼(poziotinib)與曲妥珠單抗(trastuzumab)、或泊西替尼(poziotinib)與西妥昔單抗(cetuximab)。泊西替尼(poziotinib)係可為鹽酸鹽。組合物係可進一步包括細胞毒性劑。細胞毒性劑係可為核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)。核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)係可為紫杉烷(taxane)、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)、埃博黴素(epothilone),或其等之組合。長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)係可為選自由下列至少一藥物:長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春蔓胺醇(vincaminol)、長春布寧(vinburnine)、長春內日定(vineridine)及長春瑞賓(vinorelbine)。組合物之例示可包括泊西替尼(poziotinib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)及長春瑞賓(vinorelbine)所構成之群組。長春瑞賓(vinorelbine)係可於針劑形式。紫杉烷(taxane)係可為太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽(docetaxel)。組合物之例示可包括泊西替尼(poziotinib)、西妥昔單抗(cetuximab)及太平洋紫杉醇(paclitaxel)。太平洋紫杉醇(paclitaxel)係可於針劑形式。

【0121】本發明式(1)化合物之新穎結晶型可經0.1 mg至50 mg之數量施藥。曲妥珠單抗(trastuzumab)可經每公斤體重0.5 mg至10 mg之數量施藥。西妥昔單抗(cetuximab)可經體表面積100 mg/m²至500 mg/m²之數量施藥。

【0122】長春瑞賓(vinorelbine)可經體表面積0.5 mg/m²至50 mg/m²之數量施藥。太平洋紫杉醇(paclitaxel)可經體表面積100 mg/m²至300 mg/m²之數量施藥。

【0123】曲妥珠單抗(trastuzumab)係以HerceptinTM等名稱銷售,且為用於治療乳癌之單株抗體(monoclonal antibody)。其尤其使用於治療HER2受體陽性(HER2 receptor positive)之乳癌。曲妥珠單抗(trastuzumab)之施藥經靜脈慢速注射或皮下注射。

【0124】西妥昔單抗(cetuximab)係為治療轉移性大腸直腸癌(metastatic colorectal cancer)、轉移性非小細胞肺癌(metastatic non-small cell lung cancer)及頭

頸癌(head and neck cancer)之表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑。西妥昔單抗(cetuximab)為經靜脈內注射之小鼠/人類嵌合單株抗體(chimeric (mouse/human) monoclonal antibody)，其以Erbix之名稱，於美國及加拿大係由藥品公司Bristol-Myers Squibb銷售，於美國及加拿大以外係由藥品公司Merck KGaA銷售。於日本係由Merck KGaA、Bristol-Myers Squibb及Eli Lilly共同銷售。

【0125】太平洋紫杉醇(paclitaxel, PTX)係以Taxol等名稱銷售，其為治療數種癌症之化學治療藥物(chemotherapy medication)。該數種癌症包括卵巢癌(ovarian cancer)、乳癌(breast cancer)、肺癌(lung cancer)、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、子宮頸癌(cervical cancer)及胰臟癌(pancreatic cancer)。其可經注射至靜脈內給藥。

【0126】於其一實施例，套組/組合物包括本發明式(1)化合物之新穎結晶型及核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)。核分裂抑制劑(mitotic inhibitor)係可選自由BT-062、HMN-214、艾日布林甲磺酸鹽(eribulin mesylate)、長春地辛(vindesine)、EC-1069、EC-1456、EC-531、維他利德(vintafolide)、2-甲氧雌二醇(2-methoxyestradiol)、GTx-230、曲妥珠單抗依坦辛(trastuzumab emtansine)、克羅布林(crolibulin)、D1302A-類美登素共軛物(D1302A-maytansinoid conjugates)、IMGN-529、羅佛單抗-美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR-3419、SAR-566658、IMP-03138、托泊替康/長春新鹼組合物(topotecan/vincristine combinations)、BPH-8、福瑞布林緩血酸胺(fosbretabulin tromethamine)、雌莫司汀磷酸鈉(estramustine phosphate sodium)、長春新鹼(vincristine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、RX-21101、卡巴他賽(cabazitaxel)、STA-9584、長春鹼(vinblastine)、埃博黴素A(epothilone A)、帕土匹龍(patupilone)、伊沙匹隆(ixabepilone)、埃博黴素D(epothilone D)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、DJ-927、迪柯德摩萊(discodermolide)、伊流席羅賓(eleutherobin)，及其等醫藥可接受之鹽類或任意組合所構成之群組。組合物之例

示係可為泊西替尼(poziotinib)、紫杉烷(taxane)、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)、或其組合物。長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)係可為選自由下列至少一藥物：長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、及長春瑞賓(vinorelbine)。紫杉烷(taxane)係可為太平洋紫杉醇(paclitaxel)或多西他賽(docetaxel)。組合物之例示可包括泊西替尼(poziotinib)及太平洋紫杉醇(paclitaxel)、或泊西替尼(poziotinib)及長春瑞賓(vinorelbine)所構成之群組。贅瘤係可為Her2過度表現之乳癌。

【0127】 泊西替尼(poziotinib)可經0.1 mg至50 mg之數量施藥。長春瑞賓(vinorelbine)可經體表面積0.5 mg/m²至50 mg/m²之數量施藥。太平洋紫杉醇(paclitaxel)可經體表面積100 mg/m²至300 mg/m²之數量施藥。

【0128】 長春瑞賓(vinorelbine, NVB)係以Navelbine等名稱銷售，其為治療數種癌症之化學治療藥物(chemotherapy medication)。該數種癌症包括乳癌(breast cancer)及非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)。其可經注射至靜脈內或口服給藥。長春瑞賓(vinorelbine)係長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)家族之藥物。據信其作用係透過破壞微管(microtubules)之正常功能，藉此停止細胞分裂。

【0129】 於其一實施例，組合物包括本發明式(1)化合物之新穎結晶型及mTOR抑制劑。mTOR抑制劑係可選自由唑他莫司(zotarolimus)、烏米莫司(umirolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、西羅莫司(sirolimus)、西羅莫司奈米晶體(sirolimus NanoCrystal)、經皮西羅莫司(sirolimus TransDerm)、西羅莫司-PNP(sirolimus-PNP)、依維莫司(everolimus)、拜爾利莫司 A9(biolimus A9)、瑞達莫司(ridaforolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、TCD-10023、DE-109、MS-R001、MS-R002、MS-R003、Perceiva、XL-765、奎納克林(quinacrine)、PKI-587、PF-04691502、GDC-0980、達托里斯(dactolisib)、CC-223、PWT-33597、P-7170、LY-3023414、INK-128、GDC-0084、DS-7423、DS-3078、CC-115、CBLC-137、AZD-2014、X-480、X-414、EC-0371、VS-5584、PQR-401、PQR-316、PQR-311、

PQR-309、PF-06465603、NV-128、nPT-MTOR、BC-210、WAY-600、WYE-354、WYE-687、LOR-220、HMPL-518、GNE-317、EC-0565、CC-214、ABTL-0812，及其醫藥可接受之鹽類或其等之組合所構成之群組。組合物之例示包括泊西替尼(poziotinib)及雷帕黴素(rapamycin)。雷帕黴素(rapamycin)係可於針劑形式。雷帕黴素(rapamycin)亦稱為西羅莫司(sirolimus)，其係產自細菌 *Streptomyces hygroscopicus* 之化合物。

【0130】 本發明式(1)化合物之新穎結晶型可經0.1 mg至50 mg之數量施藥。雷帕黴素(rapamycin)可經體表面積0.5 mg/m²至10 mg/m²之數量施藥。

【0131】 於其一實施例，套組/組合物包括本發明式(1)化合物之新穎結晶型及抗代謝物(antimetabolite)。抗代謝物係可選自由卡培他濱(capecitabine)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巰基嘌呤(6-mercaptopurine)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)、羥基脲(hydroxycarbamide)、德卡巴津(decarbazine)、羥基尿素(hydroxyurea)及天冬醯胺酶(asparaginase)所構成之群組。組合物之例示包括泊西替尼(poziotinib)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)係可於針劑形式。

【0132】 本發明式(1)化合物之新穎結晶型可經0.1 mg至50 mg之數量施藥。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)可經體表面積100 mg/m²至3000 mg/m²之數量施藥。

【0133】 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)係以Adrucil等名稱銷售，其為治療癌症之藥物。透過注射進入靜脈以用於治療結腸癌(colon cancer)、食道癌(esophageal cancer)、胃癌(stomach cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、乳癌(breast cancer)及子宮頸癌(cervical cancer)。作為乳劑(cream)以用於治療基底細胞癌(basal cell carcinoma)。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)係抗代謝物(antimetabolite)及嘧啶類似物(pyrimidine analog)家族之藥物。其作用尚未完全明瞭，但據信其參與阻

擋胸腺嘧啶合成酶(thymidylate synthase)之作用，藉此停止DNA之生產。

【0134】 於其一實施例，套組/組合物包括本發明式(1)化合物之新穎結晶型及基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)。基於鉑之抗腫瘤藥物係選自由順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、雙環鉑(dicycloplatin)、依他鉑(eptaplatin)、樂鉑(lobaplatin)、米利鉑(miriaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、吡鉑(picoplatin)及沙鉑(satraplatin)所構成之群組。組合物之例示包括泊西替尼(poziotinib)及順鉑(cisplatin)。順鉑(cisplatin)係可於針劑形式。

【0135】 本發明式(1)化合物之新穎結晶型可經0.1 mg至50 mg之數量施藥。順鉑(cisplatin)可經體表面積1 mg/m²至100 mg/m²之數量施藥。

【0136】 順鉑(cisplatin)為治療數種癌症之化學治療藥物(chemotherapy medication)。該數種癌症包括睪丸癌(testicular cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、子宮頸癌(cervical cancer)、乳癌(breast cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、頭頸癌(head and neck cancer)、食道癌(esophageal cancer)、肺癌(lung cancer)、間皮瘤(mesothelioma)、腦瘤(brain tumor)、神經母細胞瘤(neuroblastoma)。其透過注射進靜脈內以做治療使用。順鉑(cisplatin)係基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)家族之藥物。其作用係透過部分結合DNA以抑制DNA複製(replication)。

【0137】 於某些實施例，為了治療個體體內與HER1、HER2、HER4之過度表現(overexpression)或擴增(amplification)，或HER1、HER2、HER4之突變型相關之贅瘤之需求，於施予本文論述之合適組合物療法之前，個體EGFR如HER1、HER2、HER4之基因型(genotypic)及/或表現型(phenotypic)狀態係經鑑定。於某些實施例，個體HER1、HER2、HER4之該等狀態可經合適之免疫組織化學法(immunohistochemistry)或原位再雜合(*in situ* rehybridization)鑑定。於某些實施例，本發明提供治療人類患者體內與HER1、HER2、HER4之過度表現(overexpression)或擴增(amplification)，或HER1、HER2、HER4之突變型相關之

情況之方法，其首先透過鑑定該人類患者個體HER1、HER2、HER4突變型之傾向(predisposition)，接著施予本文論述之藥劑之治療有效組合物(therapeutically effective combination)之套組。

【0138】於某些實施例，可經本文論述之套組治療之贅瘤係選自由非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、乳癌(breast cancer)、胃癌(gastric cancer)、結腸癌(colon cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、攝護腺癌(prostate cancer)、骨髓瘤(myeloma)、頭頸癌(head and neck cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、食道癌(esophageal cancer)及轉移性細胞癌(metastatic cell carcinoma)所構成之群組。贅瘤係選自由(i)非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)，其帶有至少一EGFR突變型選自下列構成群組：L858R取代(L858R substitution)、T790M取代(T790M substitution)及/或外顯子19刪除(deletion in exon 19)、及/或至少一EGFR突變型選自下列構成群組：A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、及H773(取代H773 substitution)及/或外顯子20刪除(deletion in exon 20)、(ii)HER1及/或HER2過度表現之雌激素受體陰性型(estrogen receptor-negative)乳癌、(iii)HER2表現但未過度表現之雌激素受體及黃體酮受體雙重陽性型(estrogen receptor- and progesterone receptor- double positive)乳癌、(iv)HER2過度表現之曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌、(v)HER1過度表現且具HER2、黃體酮受體及雌激素受體三重陰性之乳癌、(vi)HER2過度表現之食道癌(esophageal cancer)、及(vii)HER2過度表現之胃癌(gastric cancer)所構成之群組。

【0139】於某些實施例，套組包括泊西替尼(pozitotinib)及至少一細胞毒性劑選自由太平洋紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、長春瑞賓(vinorelbine)，及其等之任意組合所構成之群組。於某些實施例，套組包括泊西替尼(pozitotinib)及至少一分子標靶劑選自由西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1，及其等之任意組合所構成之群組。

【0140】於某些實施例，套組包括下列藥劑組合物中之其一者：(A)泊西替

尼(poziotinib)及太平洋紫杉醇(paclitaxel)、(B)泊西替尼(poziotinib)及順鉑(cisplatin)、(C)泊西替尼(poziotinib)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、(D)泊西替尼(poziotinib)及西妥昔單抗(cetuximab)、(E)泊西替尼(poziotinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab)、(F)泊西替尼(poziotinib)及T-DM1、(G)泊西替尼(poziotinib)及長春瑞寶(vinorelbine)。

【0141】於某些實施例，套組中之組成藥劑及其可治療之贅瘤係選自由(1)泊西替尼(poziotinib)及太平洋紫杉醇(paclitaxel)，用於治療(a)非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)，其帶有L858R取代(L858R substitution)、T790M取代(T790M substitution)及/或外顯子19刪除(deletion in exon 19)之EGFR突變型、及/或至少一EGFR突變型選自由A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、及H773(取代H773 substitution)及/或外顯子20刪除(deletion in exon 20)所構成之群組、(b)HER2過度表現之雌激素受體陰性型(estrogen receptor-negative)乳癌、或(c)HER2過度表現之曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌、(2)泊西替尼(poziotinib)及順鉑(cisplatin)，用於治療(a)非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)，其帶有L858R取代(L858R substitution)、T790M取代(T790M substitution)及/或外顯子19刪除(deletion in exon 19)之EGFR突變型、及/或至少一EGFR突變型選自由A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、及H773(取代H773 substitution)及/或外顯子20刪除(deletion in exon 20)所構成之群組、(b)HER2過度表現之雌激素受體陰性型(estrogen receptor-negative)乳癌、或(c)HER2過度表現之曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌、(3)泊西替尼(poziotinib)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)，用於治療(a)HER2過度表現之雌激素受體陰性型(estrogen receptor-negative)乳癌、(b)HER2過度表現之曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌、或(c)HER2過度表現之食道癌(esophageal cancer)、(4)泊西替尼(poziotinib)及西妥昔單抗(cetuximab)，用於治療非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)，其帶有L858R及T790M取代(L858R and T790M substitution)之

HER1過度表現EGFR突變型、及/或至少一EGFR突變型選自由A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、及H773(取代H773 substitution)及/或外顯子20刪除(deletion in exon 20)所構成之群組、(5)泊西替尼(pozotinib)及曲妥珠單抗(trastuzumab)，用於治療(a)HER2過度表現之曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌、或(b)HER2過度表現之胃癌、及(6)泊西替尼(pozotinib)及長春瑞賓(vinorelbine)，用於治療(a)HER2過度表現之雌激素受體陰性型(estrogen receptor-negative)乳癌、(b)HER2過度表現之雌激素受體及黃體酮受體雙重陽性型(estrogen receptor- and progesterone receptor- double positive)且曲妥珠單抗抗性(trastuzumab-resistant)乳癌(c)HER1及HER2過度表現雙重陰性且雌激素受體及黃體酮受體雙重陽性型(estrogen receptor- and progesterone receptor- double positive)之乳癌、或(d)HER1過度表現且具HER2、黃體酮受體及雌激素受體三重陰性之乳癌所構成之群組。於某些實施例，於其所需之時或具有高度罹患HER1、HER2過度表現癌症風險時，套組用於治療個體體內之贅瘤。

【0142】套組內之醫藥製劑或藥劑係可以單位劑量(unit dose)形式表示，其包含每單位劑量預定數量之活性成分。應理解於相關技術領域，每單位劑量之活性成分量係取決於欲治療之情況、施藥方式、與患者之年齡、體重及情況。較佳之製劑單位劑量係包含活性成分之每日劑量或次劑量(sub-dose)、或其合適之分量(fraction)。此外，該醫藥製劑係可經藥學領域之任意習知方式製備。

【0143】本發明之新穎結晶型或組合物可經結合至慣行劑型如膠囊、錠劑或針劑之製備。可使用固態或液態之藥物載體(pharmaceutical carrier)。固態載體包括澱粉、乳糖、二水合硫酸鈣(calcium sulfate dihydrate)、石膏粉(terra alba)、蔗糖、滑石(talc)、明膠(gelatin)、洋菜膠(agar)、果膠(pectin)、阿拉伯膠(acacia)、硬酯酸鎂(magnesium stearate)及硬酯酸(stearic acid)。液態載體包括糖漿(syrup)、花生油、橄欖油、鹽水及水。同樣地，載體可包括延緩釋出(prolonged release)材料，如單硬脂酸甘油酯(glyceryl monostearate)或二硬脂酸甘油酯(glyceryl

monostearate)，其單獨使用或與蠟(wax)一同使用。固態載體之數量範圍差距極大，但其較合適地係可為每單位劑量大約25 mg至1 g。當使用液態載體時，其較合適地於糖漿(syrup)、酏劑(elixir)、乳劑(emulsion)、軟明膠膠囊(soft gelatin capsule)、無菌注射液(sterile injectable liquid)如針劑(ampoule)或水相(aqueous)或非水相(nonaqueous)液態懸浮液(liquid suspension)之形式製備。

【0144】舉例而言，於用於口服施藥之錠劑或膠囊形式，藥物活性成分係可與口服且非毒性之醫藥可接受惰性載體(inert carrier)如乙醇、甘油、水等結合。藥粉之製備係將該化合物磨碎至合適之細小尺寸，並與同樣磨碎之藥物載體如可食用之碳水化合物(carbohydrate)如澱粉或甘露醇(mannitol)混合。亦可添加調味劑、防腐劑、分散劑(dispersing agent)及著色劑。

【0145】應理解除了上述成分，可考量製劑之類型於製劑中包括相關領域之其他慣行藥劑，舉例而言，適用於口服施藥之製劑可包括調味劑。

【0146】以下將以特定參考例示論述本發明。然而，下列之實施例僅用於論述本發明，並不意欲限制本發明之範圍。

[分析儀器及測量方法]

1. X 光粉末繞射(XRPD)

【0147】X光粉末繞射(XRPD)光譜係於D8 Advance分析儀(德國Bruker ASX)以3°至40°之繞射角 2θ 測定樣品。當樣品數量小於100 mg時，將大約5-10 mg之樣品輕壓於配適樣品架之載玻片上。當樣品數量大於100 mg時，將大約100 mg之樣品輕壓於樣品架上以於高於樣品架水平呈現平滑之樣品表面。

【0148】測量係由下列方法進行：

陽極材料($K\alpha$)：Cu $K\alpha$ (1.54056 Å)

掃瞄範圍：3 至 40 度

發電機設定：100 mA、40.0 kV

掃描速度：1 秒/步幅

發散狹縫尺寸：0.3 度

防散射狹縫：0.3 度

溫度：20 °C

步幅：0.02 度 2 θ

旋轉：使用

測角儀半徑：435 mm

2. 差示掃描量熱法(DSC)

【0149】 差示掃描量熱法(DSC)分析係於STA-1000分析儀(韓國Scinco)以30至350°C測定樣品。秤取5至10 mg之樣品放入鋁製DSC盤中，並以有孔鋁蓋非密閉地封閉，隨後以10°C/min之掃描速度於30至350°C下加熱樣本，以產生熱流反應(DSC)。

3. 動態蒸氣吸附(DVS)

【0150】 動態蒸氣吸附(DVS)分析係於DVS advantage分析儀(英國Surface measurement system)以25°C且相對濕度0至90%測定樣品。

【0151】 將10 mg之樣本置放於金屬絲網蒸氣吸附天平盤，其後附接至DVS advantage分析儀之動態蒸汽吸附天平。自10%至90%相對濕度(relative humidity, RH)且以10%增量之漸升型態(ramping profile)中，於各步驟維持樣本直到達穩定重量(99.5%步驟完成)。吸附循環結束後，使用相同程序乾燥樣本，同時保持低於0%之相對濕度。記錄吸附/脫附循環(重複3次)期間樣本之重量變化，且量測樣本之吸濕性。

4. 固態核磁共振(ssNMR)

【0152】 使用核磁共振光譜儀比較固態之同素異形體結晶，固態核磁共振(ssNMR)分析係於Bruker Avance II 500 MHz Solid NMR系統分析儀(德國Bruker)以室溫且取100 mg之樣品放入4 mm之取樣管以進行測定。¹³C ssNMR光譜(¹³C CP/MASS TOSS ssNMR)之分析條件如下。

頻率：125.76 MHz

光譜寬度：20 kHz

魔角取樣旋轉速度：5 kHz

脈衝序列：去耦之交叉極化(Cross Polarization, CP)SPINAL 64(去耦動力 80 kHz)

重複延遲：5 s

接觸時間：2 ms

掃描數：4096

外部標準：金剛烷(adamantane)

5. 高效液相層析法(HPLC)

【0153】 高效液相層析法(HPLC)係於Agilent 1100/1200 series HPLC系統分析儀(美國Agilent)執行，以進行純度及內容分析，其包括穩定性測試等。HPLC之分析條件如下。

【0154】 純度及內容分析之條件：化學式(1)化合物之噻吩嘧啶(thienopyrimidine)

管柱：Hydrosphere C18(YMC)，5 μm (150 mm x 4.6 mm)

管柱溫度：30 $^{\circ}\text{C}$

偵測器：紫外線吸收計

偵測波長：254 nm

流速：1.0 mL/min

分析時間：35 min

溶析液：NaClO₄-NaH₂PO₄-磷酸鹽緩衝液(pH 2.5 $\pm$ 0.1)/ CH₃CN = 40/60 (v/v%)

6. 離子層析法(IC)

【0155】 離子層析法(IC)係於Thermo Fisher Scientific ICS-2500 series IC系統

分析儀(美國Thermo Fisher Scientific)執行，以進行鹽酸鹽中鹽酸之純度及內容分析。IC之分析條件如下。

【0156】 純度及內容分析之條件：式(1)化合物之噻吩嘧啶(thienopyrimidine)

管柱：IonPac AS19(Dionex)(250 mm x 4 mm)，Guard(50 mm x 4 mm)

管柱溫度：30 °C

偵測器：電導偵測器(Electrical Conductivity Detector, CD)

抑制器：ASRS 4mm，電流 40 mA

流速：1.0 mL/min

分析時間：30 min

溶析液：10 mM 氫氧化鉀溶液

7. 含水量測定

【0157】 含水量測定係於795KFT Titrino卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀(瑞士Metrohm)執行。

8. 熔點測定

【0158】 熔點測定係於IA9200熔點儀(英國Electrothermal)執行。

[參考例示：製備式(1)化合物]

【0159】 將根據本文說明書中引用之韓國專利第1,013,319號及美國專利第8,003,658號或相似方法製備之100 g式(1)化合物溶於300 ml二氯甲烷(dichloromethane)及300 ml甲醇(methanol)之混合溶液中，於40 °C攪拌30分鐘，接著以濾紙過濾不溶性固體。於降壓蒸餾獲得93 g(產率93%)之標的化合物(title compound)。

含水量：2.1%

特性分析

【0160】 於參考例示製備之式(1)化合物之XRPD、ssNMR、DSC及DVS分析結果分別描繪於圖1G、圖2G及圖4G。

【0161】 於參考例示製備之式(1)化合物於XRPD光譜並未表現任何特定繞射值，其為非晶型物質之典型型態。

【0162】 同樣地，參考例示之化合物於ssNMR光譜表現寬峰值，其為非晶型結構之典型峰值型態。

【0163】 同樣地，參考例示之化合物經DSC測定(10 °C /min)並未顯示任何特定吸熱放熱曲線。

【0164】 同樣地，參考例示之化合物經DVS測定，於相對溼度範圍10至90%內顯示1至3%之連續吸收含水量。

【0165】 同樣地，經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，非晶型之含水量係2.1%，且未觀察到特徵熔點。

[例示：製備式(1)化合物之結晶型及其鹽酸鹽]

例示 1. 製備式(1)化合物之二水合物(2H₂O)結晶型

【0166】 取10 g參考例示製備之式(1)化合物，加入80 mL丙酮(acetone)及20 mL水，透過回流加熱完全溶解該化合物，接著降溫至20至25 °C並攪拌4小時。固體產物經過濾並以20 mL之4：1丙酮：水混合溶劑沖洗。經過濾之固體以50 °C乾燥，獲得10 g(產率93%)之標的化合物。

含水量：7.5%(二水合物理論含水量值 6.83%)

特性分析

【0167】 於例示1製備之結晶型之XRPD、ssNMR、DSC及DVS分析結果分別描繪於圖1A、圖2A、圖3A及圖4A。

【0168】 下列表1顯示結晶型於XRPD光譜中，相對強度(I/I₀)至少15%之峰值。於I/I₀至少30%之情況，繞射角(2θ ± 0.2°)之峰值係於9.4、11.4、13.0、16.1、18.5、19.3、24.9及26.3°出現。

表1：

2θ (± 0.2)	d	I/I ₀ (%)	2θ ±(± 0.2)	d	I/I ₀ (%)
------------	---	----------------------	-------------	---	----------------------

9.4	9.4	100	20.8	4.3	28.9
11.4	7.7	40.1	21.4	4.1	23.4
12.3	7.2	25.4	22.0	4.0	15.2
13.0	6.8	70.6	23.6	3.8	23.9
15.6	5.7	21.8	24.4	3.6	18.8
16.1	5.5	35.5	24.9	3.6	40.6
17.2	5.1	18.8	26.3	3.4	36.5
18.5	4.8	66.0	27.5	3.2	27.4
19.3	4.6	43.1	28.5	3.1	33.5

2θ：繞射角；d：晶面距離，

I/I₀ (%)：相對強度(I：各峰值強度，I₀：最大峰值強度)

【0169】 下列表2顯示結晶型於¹³C CP/MASS TOSS ssNMR光譜之化學位移
(chemical shift)(ppm ± 0.5 ppm)

表2：

峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)
1	29.4	8	95.5	15	131.0
2	32.1	9	101.0	16	144.9
3	33.2	10	105.7	17	147.7
4	40.5	11	109.2	18	150.7
5	45.5	12	124.4	19	151.9
6	55.6	13	126.6	20	156.2
7	73.8	14	128.7	21	165.4

化學位移(ppm ± 0.5 ppm)

【0170】 該化合物於大約79 °C之起始點經DSC測量(10 °C/分)時，可於大約

100.7 °C具有最低點之吸熱峰值，於大約186.5 °C之起始點測量時，可於大約190.8 °C具有最低點之吸熱峰值。經DSC測量之100.7 °C吸熱峰值即為式(1)化合物之水合形式I之脫水點，且190.8 °C之吸熱峰值即為熔點。

【0171】 經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，結晶型之含水量係7.5%(理論含水量6.83%)，凝結溫度大約117 至 122 °C，熔點大約190 至 195 °C。

【0172】 經DVS測定，於相對溼度10% 至 90%時，結晶型之吸濕程度大約2 至5%。

例示 2. 製備式(1)化合物之無水形式 I 結晶型

【0173】 取5.0 g例示1方法獲得之式(1)化合物，加入50 mL丙酮(acetone)，於20至25 °C攪拌6小時。固體產物經過濾並以7.5 mL丙酮沖洗。經過濾之固體以50 °C乾燥，獲得3.7g(產率80%)之標的化合物。

含水量：0.1%

特性分析

【0174】 於例示2製備之結晶型之XRPD、ssNMR、DSC及DVS分析結果分別描繪於圖1B、圖2B、圖3B及圖4B。

【0175】 下列表3顯示結晶型於XRPD光譜中，相對強度(I/I₀)至少15%之峰值。於I/I₀至少30%之情況，繞射角(2θ ± 0.2°)之峰值係於6.0、10.6、10.9、12.1、16.0、17.5、18.3、19.2、20.3、22.7、23.7及26.3°出現。

表3：

2θ (± 0.2)	d	I/I ₀ (%)	2θ (± 0.2)	d	I/I ₀ (%)
6.0	14.6	75.6	20.3	4.4	58.1
10.6	8.3	47.1	20.8	4.3	18.6
10.9	8.1	48.8	22.1	4.0	26.7
12.1	7.3	62.2	22.7	3.9	100
13.0	6.8	25.0	23.7	3.8	55.2

16.0	5.5	57.6	24.2	3.7	15.1
17.5	5.1	32.0	26.3	3.4	62.2
18.3	4.9	85.5	28.1	3.2	18.0
18.7	4.7	23.3	32.1	2.8	17.4
19.2	4.6	36.0			

2θ：繞射角；d：晶面距離，

I/I₀ (%)：相對強度(I：各峰值強度，I₀：最大峰值強度)

【0176】 下列表4顯示結晶型於¹³C CP/MASS TOSS 固態核磁共振(ssNMR)光譜之化學位移(chemical shift)(ppm ± 0.5 ppm)

表4：

峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)
1	26.5	6	67.5	11	127.3
2	32.6	7	102.5	12	146.9
3	36.9	8	108.0	13	152.0
4	40.2	9	109.5	14	156.7
5	54.3	10	122.8	15	164.7

化學位移(ppm ± 0.5 ppm)

【0177】 該化合物於大約185.8 °C之起始點經DSC測量(10 °C/分)時，可於大約190.8 °C具有最低點之吸熱峰值，且190.8 °C之吸熱峰值即為熔點。

【0178】 經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，結晶型之含水量係0.1%，熔點大約190至195 °C。

【0179】 經DVS測定，於相對溼度10%至50%時，結晶型之吸濕程度大約0.3至0.5%，其係極低，且於相對溼度50%至90%時，結晶型之吸濕程度大約3%。

例示 3. 製備化學式(1)化合物之無水形式 II 結晶型

【0180】 取 2.0 g 例示 2 方法獲得之式 (1) 化合物，加入 20 mL 乙腈 (acetonitrile)，於 70 至 80 °C 攪拌 2 小時，接著於 20 至 25 °C 攪拌 12 小時。固體產物經過濾並以 5 mL 乙腈沖洗。經過濾之固體以 50 °C 乾燥，獲得 1.7g (產率 85%) 之標的化合物。

含水量：0.3%

特性分析

【0181】 於例示 3 製備之結晶型之 XRPD、ssNMR、DSC 及 DVS 分析結果分別描繪於圖 1C、圖 2C、圖 3C 及圖 4C。

【0182】 下列表 5 顯示結晶型於 XRPD 光譜中，相對強度 (I/I_o) 至少 15% 之峰值。於 I/I_o 至少 30% 之情況，繞射角 ($2\theta \pm 0.2^\circ$) 之峰值係於 4.9、5.9、11.8、18.8 及 19.9° 出現。

表 5：

$2\theta (\pm 0.2)$	d	$I/I_o (\%)$	$2\theta (\pm 0.2)$	d	$I/I_o (\%)$
4.9	18.2	50.3	19.5	4.6	25.7
5.9	15.1	35.6	19.9	4.5	32.6
11.8	7.5	100	22.0	4.0	17.3
13.9	6.4	24.5	25.2	3.5	26.1
14.7	6.0	24.3	25.5	3.5	23.3
16.1	5.5	24.3	27.0	3.3	18.5
18.8	4.7	38.6			

2θ ：繞射角；d：晶面距離，

$I/I_o (\%)$ ：相對強度 (I：各峰值強度， I_o ：最大峰值強度)

【0183】 下列表 6 顯示結晶型於 ^{13}C CP/MASS TOSS 固態核磁共振 (ssNMR) 光譜之化學位移 (chemical shift) ($\text{ppm} \pm 0.5 \text{ ppm}$)

表 6：

峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)
1	25.1	13	98.9	25	129.2
2	26.9	14	101.0	26	144.0
3	30.5	15	102.8	27	144.9
4	32.5	16	104.5	28	145.7
5	35.3	17	105.2	29	147.1
6	36.8	18	106.2	30	151.1
7	41.0	19	107.0	31	153.1
8	54.3	20	110.2	32	155.1
9	55.1	21	122.0	33	156.7
10	57.5	22	124.6	34	163.2
11	68.3	23	126.4	35	165.2
12	70.0	24	127.5	36	-

化學位移(ppm ± 0.5 ppm)

【0184】 該化合物於大約181.3° C之起始點經DSC測量(10 °C/分)時，可於大約184.8 °C具有最低點之吸熱峰值，且184.8 °C之吸熱峰值即為熔點。

【0185】 經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，結晶型之含水量係0.3%，熔點大約183至185 °C。

【0186】 經DVS測定，於相對溼度10%至90%時，結晶型之吸濕程度大約0.7%，其係極低。結晶型於長時間儲存(如，25 °C且相對濕度60%)、加速情況(accelerated condition)(如，40 °C 且 相 對 濕 度 75%) 及 嚴 苛 情 況 (harsh condition)(如，60 °C)下係實質安定。

例示 4. 製備化學式(1)化合物之單鹽酸鹽單水合物(1HCl·1H₂O)結晶型

【0187】 取10 g參考例示或例示1至3製備之式(1)化合物，加入100 mL之乙

醇：水(9：1)混和溶劑。加入4.9 mL之35%濃縮鹽酸，於室溫攪拌6小時。固體產物經過濾並以30 mL乙醇沖洗。經過濾之固體以50 °C乾燥，獲得9.1 g(產率82%)之標的化合物。

含水量：3.2%(單水合物理論含水量值 3.3%)
離子層析法(Ion chromatography)：6.5%(鹽酸鹽單水合物理論值 6.92%)
特性分析

【0188】 於例示4製備之結晶型之XRPD、ssNMR、DSC及DVS分析結果分別描繪於圖1D、圖2D、圖3D及圖4D。

【0189】 下列表7顯示結晶型於XRPD光譜中，相對強度(I/I₀)至少15%之峰值。於I/I₀至少30%之情況，繞射角(2θ±0.2°)之峰值係於8.9、13.4、14.1、16.0、19.8、21.1、21.7、23.5、25.7及32.7°出現。

表7：

2θ (± 0.2)	d	I/I ₀ (%)	2θ ±(± 0.2)	d	I/I ₀ (%)
8.9	10.0	61.5	21.7	4.1	42.0
10.5	8.4	18.3	22.0	4.0	18.3
12.3	7.4	28.4	22.4	4.0	15.4
12.6	7.0	17.8	23.5	3.8	100
13.4	6.6	94.7	24.2	3.7	21.3
14.1	6.3	35.5	25.7	3.5	52.1
16.0	5.5	36.1	27.5	3.2	20.7
16.4	5.4	17.8	28.0	3.2	17.2
17.3	5.1	21.3	28.7	3.1	20.1
18.1	4.9	27.2	29.9	3.0	25.4
19.3	4.6	18.3	30.6	2.9	21.9
19.8	4.5	32.0	32.3	2.7	20.1

21.1	4.2	92.3	32.7	2.7	30.2
------	-----	------	------	-----	------

2θ：繞射角；d：晶面距離,

I/I₀ (%)：相對強度(I：各峰值強度，I₀：最大峰值強度)

【0190】 下列表8顯示結晶型於¹³C CP/MASS TOSS ssNMR光譜之化學位移
(chemical shift)(ppm ± 0.5 ppm)

表8：

峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)
1	27.0	10	96.3	19	126.0
2	33.5	11	98.2	20	133.2
3	39.0	12	99.6	21	134.7
4	40.3	13	104.1	22	145.8
5	41.6	14	104.9	23	148.7
6	42.0	15	105.9	24	149.2
7	56.4	16	123.3	25	152.9
8	72.2	17	124.3	26	157.8
9	73.0	18	124.6	27	164.5

化學位移(ppm ± 0.5 ppm)

【0191】 該化合物於大約126.7 °C之起始點經DSC測量(10 °C/分)時，可於大約151.0 °C具有最低點之吸熱峰值，及於大約177.7 °C之吸熱峰值。經DSC測量之151.0 °C吸熱峰值即為單鹽酸鹽單水合形式結晶型之脫水點，且177.7 °C之吸熱峰值表示熔點。

【0192】 經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，結晶型之含水量係3.2%，熔點大約187至193 °C。

【0193】 經DVS測定，於相對溼度10% 至90%時，結晶型之吸濕程度大約

0.4%，其係極低。可預期結晶型於長時間儲存(如，25 °C且相對濕度60%)及加速情況(accelerated condition)(如，40 °C且相對濕度75%)下吸收濕度以維持單水合物之結晶型。

例示 5. 製備化學式(1)化合物之無水單鹽酸鹽(1HCl)結晶型

【0194】 取20 g近似於例示2製備之式(1)無水化合物，加入60 mL二甲亞砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)。加入5.1 mL之35%濃縮鹽酸，於室溫攪拌混合液6小時。固體產物經過濾並以40 mL DMSO沖洗。經過濾之固體以50 °C乾燥，獲得18.3 g(產率85%)之標的化合物。

含水量：0.1%

離子層析法(Ion chromatography)：6.2%(單鹽酸鹽理論值6.92%)

【0195】 此外，取20 g近似於例示2製備之式(1)無水化合物，加入60 mL二甲基甲醯胺(dimethyl formamide, DMF)。加入5.1 mL之35%濃縮鹽酸，於室溫攪拌混合液6小時。固體產物經過濾並以40 mL DMF沖洗。經過濾之固體以50 °C乾燥，獲得16.6 g(產率77%)之標的化合物。

特性分析

【0196】 於例示5製備之結晶型之XRPD、ssNMR、DSC及DVS分析結果分別描繪於圖1E、圖2E、圖3E及圖4E。

【0197】 下列表9顯示結晶型於XRPD光譜中，相對強度(I/I₀)至少15%之峰值。於I/I₀至少30%之情況，繞射角(2θ±0.2°)之峰值係於9.5、12.3、13.0、13.5、14.2、21.4、23.0、23.2、23.5、27.2及27.5 °出現。

表9：

2θ (± 0.2)	d	I/I ₀ (%)	2θ ±(± 0.2)	d	I/I ₀ (%)
9.5	9.3	100.0	23.0	3.9	59.3
10.7	8.3	17.5	23.2	3.8	57.5
12.3	7.2	34.4	23.5	3.8	52.1

13.0	6.8	39.2	24.7	3.6	17.8
13.5	6.5	32.7	25.2	3.5	20.9
14.2	6.2	33.6	27.2	3.3	36.9
16.1	5.5	20.2	27.5	3.2	40.7
17.5	5.1	20.0	28.9	3.1	15.4
18.9	4.7	26.0	29.1	3.1	16.4
20.0	4.4	15.2	30.1	3.0	20.3
20.3	4.4	16.4	30.4	2.9	17.8
21.4	4.1	42.2	34.8	2.6	16.5
22.2	4.0	15.3			

2θ：繞射角；d：晶面距離，

I/I_o (%)：相對強度(I：各峰值強度，I_o：最大峰值強度)。

【0198】 下列表10顯示結晶型於¹³C CP/MASS TOSS ssNMR光譜之化學位移
(chemical shift)(ppm ± 0.5 ppm)

表10：

峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)	峰值#	化學位移 (ppm)
1	27.9	8	99.8	15	134.8
2	31.7	9	106.4	16	146.9
3	37.0	10	109.0	17	151.3
4	41.2	11	122.5	18	156.9
5	56.2	12	125.3	19	158.7
6	71.4	13	129.0	20	163.0
7	96.1	14	130.6		

化學位移(ppm ± 0.5 ppm)

【0199】該化合物於大約200.7 °C之起始點經DSC測量(10 °C/分)時，可於大約230.1 °C具有最低點之吸熱峰值。經DSC測量之230.1 °C吸熱峰值即為熔點。

【0200】經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，結晶型之含水量係0.1%，熔點大約238 - 243 °C。

【0201】經DVS測定，於相對溼度10% - 90%時，結晶型之吸濕程度大約0.35%，其係極低。可預期結晶型於長時間儲存(如，25 °C且相對濕度60%)及加速情況(accelerated condition)(如，40 °C且相對濕度75%)下不吸收濕度以維持無水結晶型。

例示6. 製備化學式(1)化合物之非晶型單鹽酸鹽(1HCl)

【0202】取5 g例示5製備之式(1)無水結晶型，並溶於150 mL之甲醇。溶液經濾網過濾並去除雜質，濾液接著經降壓濃縮以獲得4.9 g(產率98%)之標的化合物。

含水量：1.2%

特性分析

【0203】於例示6製備之非晶型化合物之XRPD、DVS及ssNMR分析結果分別描繪於圖1F、圖2F及圖4F。

【0204】非晶型化合物於XRPD光譜並未表現任何繞射角之數值。

【0205】此外，經DVS測定，非晶型化合物於相對溼度10%至90%時表現極高之吸濕程度。因此，可預期結晶型於長時間儲存(如，25 °C且相對濕度60%)及加速情況(accelerated condition)(如，40 °C且相對濕度75%)下吸收濕氣，係為不安定。

【0206】此外，經卡耳-費雪(Karl-Fischer)含水量分析儀測定，非結晶型化合物之含水量係1.2%，且並未觀察到特徵熔點。

測試例示1：非晶型鹽酸鹽與結晶型同素異形體之溶解度比較測試

【0207】為比較非晶型鹽酸鹽形式及結晶型鹽酸鹽同素異形體之溶解度，使

用經例示4至6製備之各鹽酸鹽同素異形體與非晶型鹽酸鹽形式之化學式(1)化合物，並以根據下列條件之去離子水及酸鹼度(pH)製備。根據化學式(1)化合物之含量測定條件，各溶液經高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)分析，以測定基於化學式(1)化合物之溶解度(LOD：0.1 µg/mL)。測定之數值經計算，其結果顯示於下列表11。

【0208】 詳言之，取5 mg各同素異形體加入5 mL水中，使用Voltamixer於20至25 °C攪拌。接著，透過GH Polypro membrane Acrodisc(PALL)(孔徑0.2 µm)過濾後取得之濾液經稀釋劑稀釋100倍以作為用於高效液相層析法(HPLC)之樣品。

表11：

	於 25 °C 添加 1.0 mg/mL 之溶解度(µg/mL)			
	水	pH 1.2	pH 2.0	pH 4.0
非晶型鹽酸鹽	53	274	213	34
鹽酸鹽水合物結晶型	<LOD	5	7	48
無水形式鹽酸鹽結晶型	20	92	140	74

【0209】 如表11所示，化學式(1)化合物鹽酸鹽之溶解度係明顯高於化學式(1)化合物(少於1.0 µg/mL)，且結晶型同素異形體中，無水形式鹽酸鹽結晶型表現最高之水中溶解度。

【0210】 因此，當考慮溶析等樣態時，化學式(1)化合物之無水鹽酸鹽結晶型經預期於醫藥組合物中係最有利。

測試例示2：非晶型鹽酸鹽與結晶型同素異形體之安定性比較測試

【0211】 為比較非晶型鹽酸鹽及結晶型鹽酸鹽同素異形體之安定性，經例示4至6製備之各鹽酸鹽同素異形體與非晶型鹽酸鹽形式之化學式(1)化合物係以長期儲存情況(如，於25 ± 2 °C且相對濕度60 ± 5%)及加速情況(accelerated condition)(如，於40 °C且相對濕度75%)放置4周。根據化學式(1)化合物之純度測定條件，各樣品經高效液相層析法(high performance liquid chromatography, HPLC)分析。純度測定數值(%)顯示於下列表12。

表12：

	測定條件	純度(HPLC, %)				
		起始	3 天	1 周	2 周	4 周
非晶型鹽酸鹽	25 ± 2 °C, 60 ± 5% RH	98.0	98.0	98.0	97.9	97.9
	40 ± 2 °C, 75 ± 5% RH	98.0	97.9	97.9	97.8	97.6
鹽酸鹽水合物結晶型	25 ± 2 °C, 60 ± 5% RH	99.2	99.2	99.2	99.1	99.2
	40 ± 2 °C, 75 ± 5% RH	99.2	99.3	99.2	99.1	99.2
無水形式鹽酸鹽結晶型	25 ± 2 °C, 60 ± 5% RH	99.4	99.4	99.4	99.5	99.5
	40 ± 2 °C, 75 ± 5% RH	99.4	99.4	99.4	99.5	99.5

RH：相對濕度

【0212】 如表12所示，相對於化學式(1)化合物之非晶型鹽酸鹽，化學式(1)化合物之鹽酸鹽結晶型係為安定，尤其化學式(1)化合物之無水鹽酸鹽結晶型表現最佳結果。

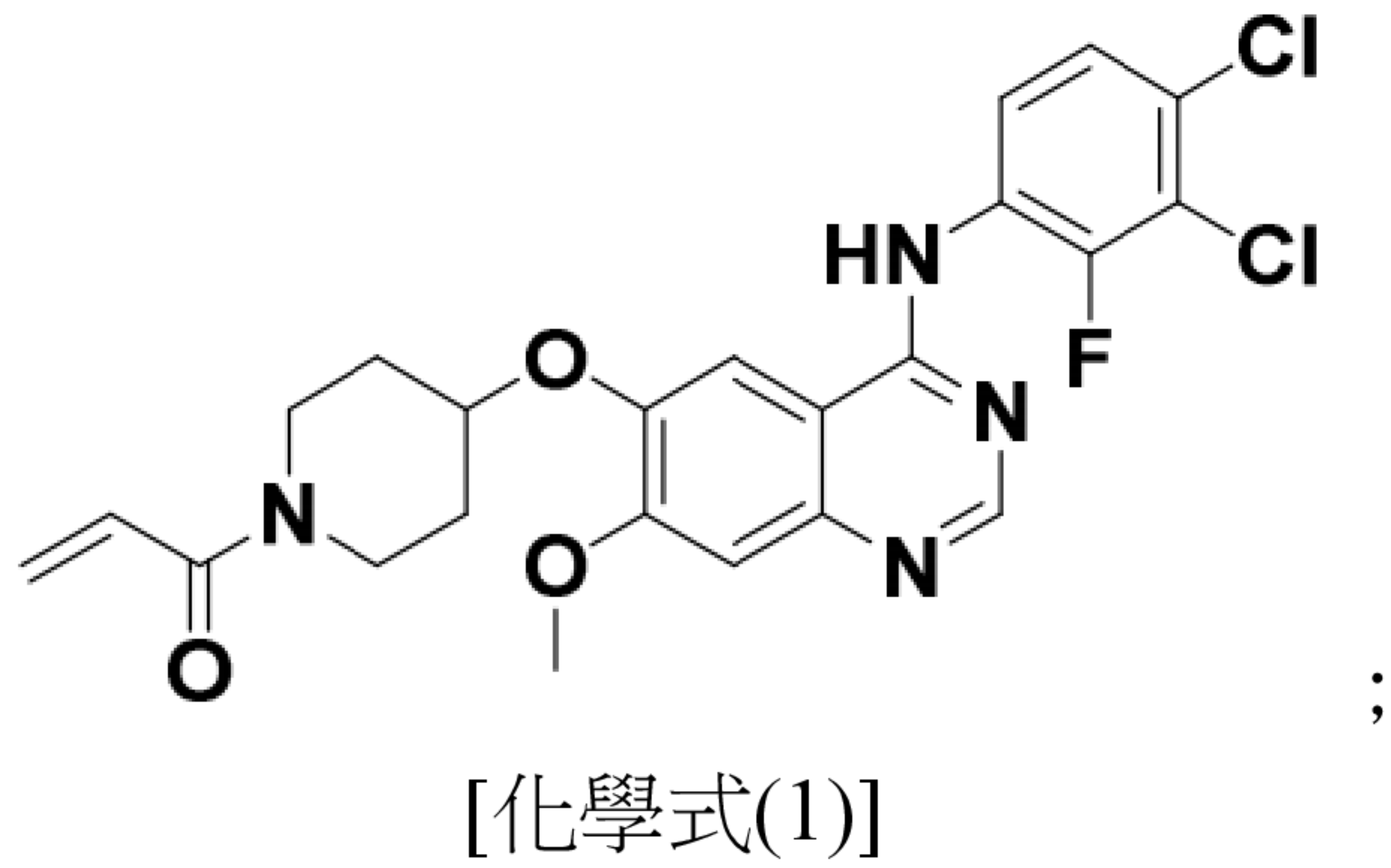
【0213】 因此，透過比較測試例示1及2，當考慮特定溶解度、純度、安定性、吸濕性及溶點等不同物化特性時，化學式(1)化合物之無水鹽酸鹽結晶型經預期於醫藥組合物中具有最優異之表現。

【符號說明】

無。

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種治療癌症之套組，其包含衍生自一化學式(1)化合物之一結晶型：



其中，該結晶型之化學純度係大於 80%，且該結晶型係選自下列構成群組：

- (a) 該化學式(1)化合物之一二水合物(2H₂O)結晶型，其X光粉末繞射(XRPD)圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值9.4° $\pm$ 0.2°、13.0° $\pm$ 0.2°及18.5° $\pm$ 0.2°；
- (b) 該化學式(1)化合物之一無水形式I，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值6.0° $\pm$ 0.2°、18.3° $\pm$ 0.2°及22.7° $\pm$ 0.2°；
- (c) 該化學式(1)化合物之一無水形式II，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值4.9° $\pm$ 0.2°、5.9° $\pm$ 0.2°及11.8° $\pm$ 0.2°；
- (d) 該化學式(1)化合物之一單鹽酸鹽單水合物(1HCl·1H₂O)結晶型，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值8.9° $\pm$ 0.2°、13.4° $\pm$ 0.2°、21.1° $\pm$ 0.2°及23.5° $\pm$ 0.2°；及
- (e) 該化學式(1)化合物之一無水單鹽酸鹽結晶型，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角2 θ 之峰值9.5° $\pm$ 0.2°、23.0° $\pm$

0.2° 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $23.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 。

- 【第2項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型之化學純度係大於 95%。
- 【第3項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(a)所述。
- 【第4項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(b)所述。
- 【第5項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(c)所述。
- 【第6項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(d)所述。
- 【第7項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(e)所述。
- 【第8項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(a)所述，且該結晶型之 ^{13}C 固態核磁共振(ssNMR)光譜包含位於下列化學位移之峰值：
 147.7 ± 0.5 、 156.2 ± 0.5 及 165.4 ± 0.5 ppm。
- 【第9項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(b)所述，且該結晶型之 ^{13}C ssNMR 光譜包含位於下列化學位移之峰值： 54.3 ± 0.5 、 127.3 ± 0.5 、 146.9 ± 0.5 及 156.7 ± 0.5 ppm。
- 【第10項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(c)所述，且該結晶型之 ^{13}C ssNMR 光譜包含位於下列化學位移之峰值： 129.2 ± 0.5 、 153.1 ± 0.5 、 156.7 ± 0.5 及 165.2 ± 0.5 ppm。
- 【第11項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(d)所述，且該結晶型之 ^{13}C ssNMR 光譜包含位於下列化學位移之峰值： 145.8 ± 0.5 、 157.8 ± 0.5 及 164.5 ± 0.5 ppm。
- 【第12項】如請求項 1 所述之套組，其中，該結晶型係如(e)所述，且該結晶型之 ^{13}C ssNMR 光譜包含位於下列化學位移之峰值： 146.9 ± 0.5 、 158.7 ± 0.5 及 163.0 ± 0.5 ppm。
- 【第13項】如請求項 1 所述之套組，其進一步包括至少一細胞毒性劑及/或至少一分子標靶劑以作為活性成分，其中，該至少一細胞毒性劑係選自由紫杉烷(taxane)、鹼基類似物(base analog)、VEGF 抑制劑、基於鉑

之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)及長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)所構成之群組；其中，該至少一分子標靶劑係選自至少一表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑所構成之群組。

【第14項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該 EGFR 家族抑制劑係為一抗 EGFR 家族抗體，其係選自由曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1、馬格土希單抗(margetuximab)、西妥昔單抗(cetuximab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、帕尼單抗(panitumumab)、奈昔木單抗(necitumumab)及帕妥珠單抗(pertuzumab)所構成之群組。

【第15項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該 VEGF 抑制劑係選自由哌加他尼(pegaptanib)、貝伐單抗(bevacizumab)、蘭尼單抗(ranibizumab)、拉帕替尼(lapatinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、阿西替尼(axitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)、阿柏西普(aflibercept)及拉莫單抗(ramucirumab)所構成之群組。

【第16項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該紫杉烷(taxane)係選自由太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)及卡巴他賽(cabazitaxel)所構成之群組。

【第17項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該鹼基類似物(base analog)係選自由 5- 氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、6- 巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、胺甲喋呤(methotrexate)、克拉屈濱(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿苷(floxuridine)、氟達拉賓(fludarabine)及德卡巴津(decarbazine)所構成之群組。

【第18項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)係選自由順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、雙環鉑(dicycloplatin)、依他鉑(eptaplatin)、樂鉑

(lobaplatin)、米利鉑(miriaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、吡鉑(picoplatin)及沙鉑(satraplatin)所構成之群組。

【第19項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)係選自由長春鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春蔓胺醇(vincaminol)、長春布寧(vinburnine)、長春內日定(vineridine)及長春地辛(vindesine)所構成之群組。

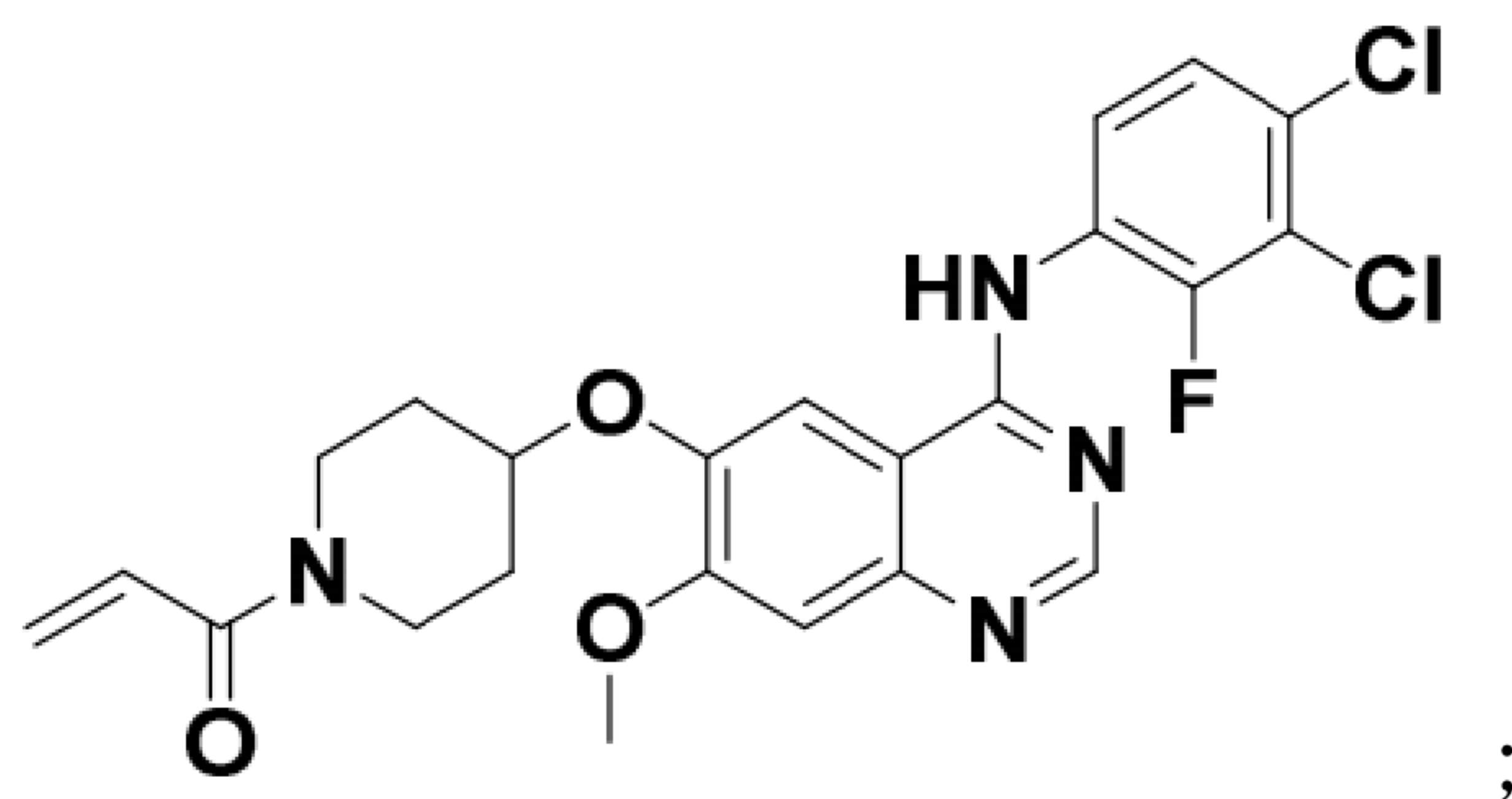
【第20項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑係為一 mTOR 抑制劑，其係選自由唑他莫司(zotarolimus)、烏米莫司(umirolium)、坦羅莫司(temsirolimus)、西羅莫司(sirolimus)、西羅莫司奈米晶體(sirolimus NanoCrystal)、經皮西羅莫司(sirolimus TransDerm)、西羅莫司-PNP(sirolimus-PNP)、依維莫司(everolimus)、拜爾利莫司 A9(biolimus A9)、瑞達莫司(ridaforolimus)、雷帕黴素(rapamycin)、TCD-10023、DE-109、MS-R001、MS-R002、MS-R003、Perceiva、XL-765、奎納克林(quinacrine)、PKI-587、PF-04691502、GDC-0980、達托里斯(dactolisib)、CC-223、PWT-33597、P-7170、LY-3023414、INK-128、GDC-0084、DS-7423、DS-3078、CC-115、CBLC-137、AZD-2014、X-480、X-414、EC-0371、VS-5584、PQR-401、PQR-316、PQR-311、PQR-309、PF-06465603、NV-128、nPT-MTOR、BC-210、WAY-600、WYE-354、WYE-687、LOR-220、HMPL-518、GNE-317、EC-0565、CC-214、ABTL-0812，及其醫藥可接受之鹽類或其等之組合所構成之群組。

【第21項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該細胞毒性劑係選自由太平洋紫杉醇(paclitaxel)、順鉑(cisplatin)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、長春瑞賓(vinorelbine)，及其等之任意組合所構成之

群組。

【第22項】如請求項 13 所述之套組，其中，該套組包括之該分子標靶劑係選自由西妥昔單抗(cetuximab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、T-DM1，及其等之任意組合所構成之群組。

【第23項】一種於個體中治療贅瘤之方法，其包含將衍生自一化學式(1)化合物之一結晶型施藥予所需之該個體：



化學式(1)

其中，該結晶型之化學純度係大於80%，且該結晶型係選自下列構成群組：

(a) 該化學式(1)化合物之一二水合物($2\text{H}_2\text{O}$)結晶型，其X光粉末繞射(XRPD)圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $9.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $18.5^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(b) 該化學式(1)化合物之一無水形式I，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $6.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(c) 該化學式(1)化合物之一無水形式II，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $4.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$ ；

(d) 該化學式(1)化合物之一單鹽酸鹽單水合物($1\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$)結晶型，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $8.9^\circ \pm$

0.2° 、 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ ；及

(e) 該化學式(1)化合物之一無水單鹽酸鹽結晶型，其XRPD圖樣包含經照射Cu-K α 光源時於繞射角 2θ 之峰值 $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 及 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 。

【第24項】如請求項 23 所述之方法，其中，該贅瘤係可為非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、乳癌(breast cancer)、胃癌(stomach cancer)、結腸癌(colon cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、攝護腺癌(prostate cancer)、骨髓瘤(myeloma)、頭頸癌(head and neck cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、食道癌(esophageal cancer)或轉移性細胞癌(metastatic cell carcinoma)。

【第25項】如請求項 23 所述之方法，其進一步包括施藥予該個體至少一細胞毒性劑及/或至少一分子標靶劑以作為活性成分，其中，該至少一細胞毒性劑係選自由紫杉烷(taxane)、鹼基類似物(base analog)、基於鉑之抗腫瘤藥物(platinum-based antineoplastic drug)及長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)所構成之群組；其中，該至少一分子標靶劑係選自由至少一表皮生長因子受體(EGFR)家族抑制劑所構成之群組。

【發明圖式】

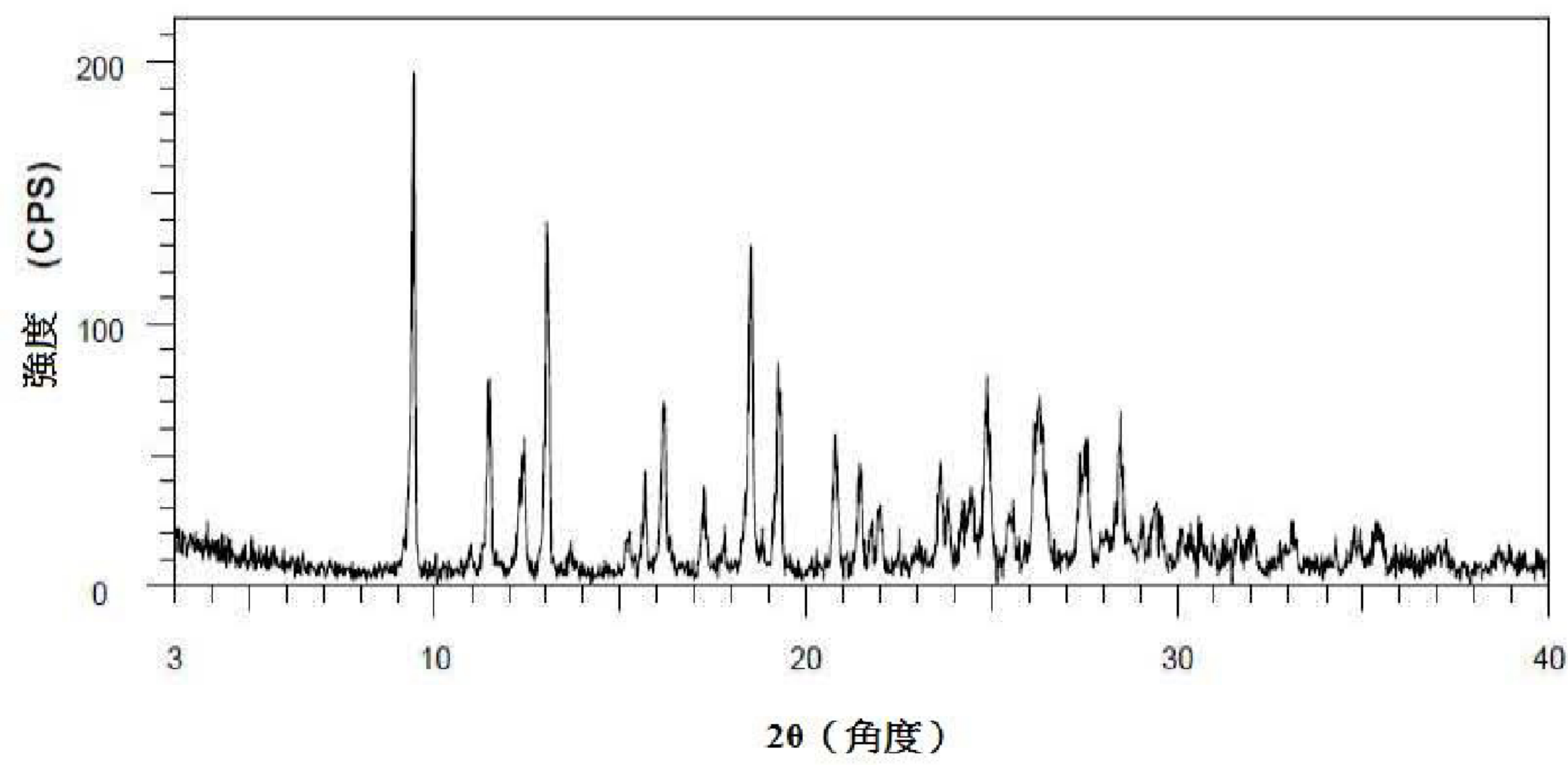


圖 1A

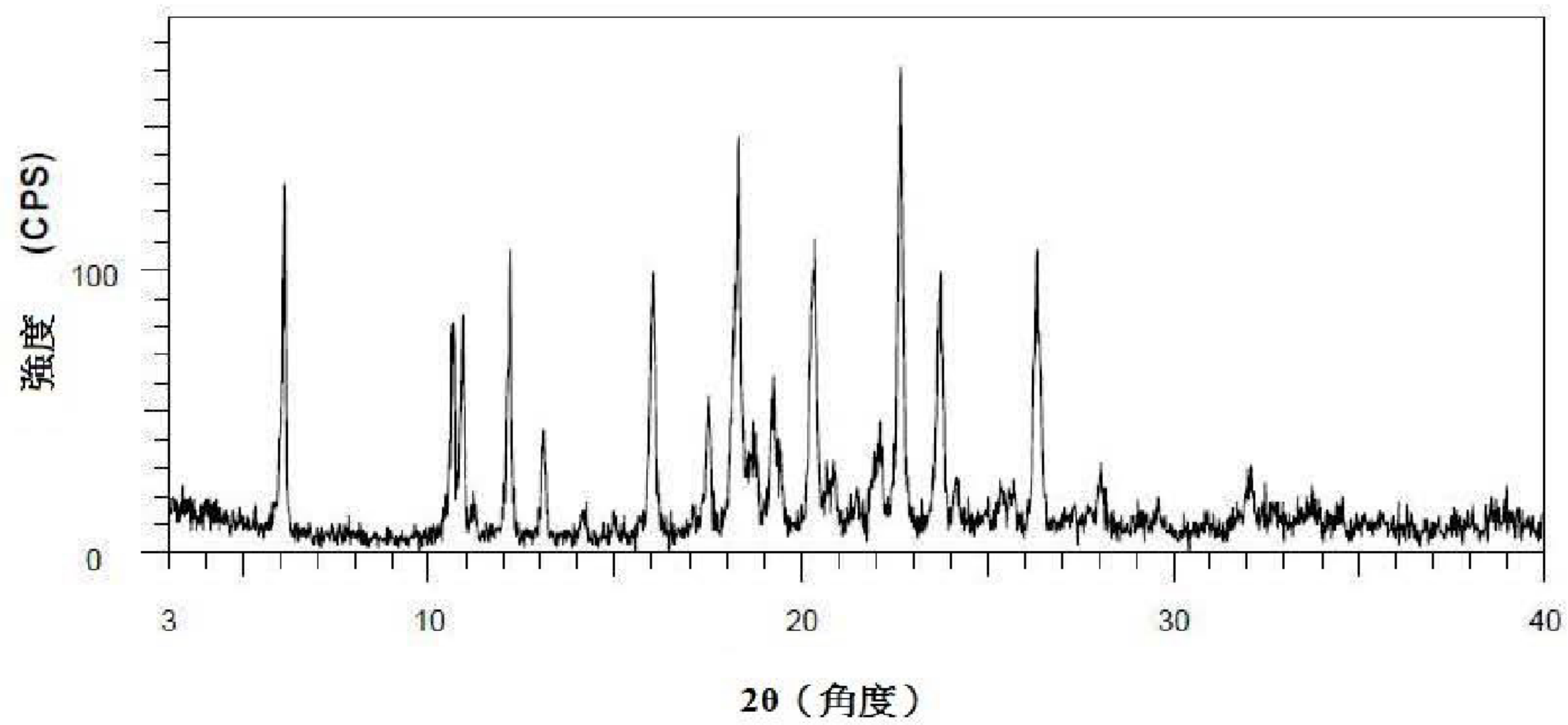


圖 1B

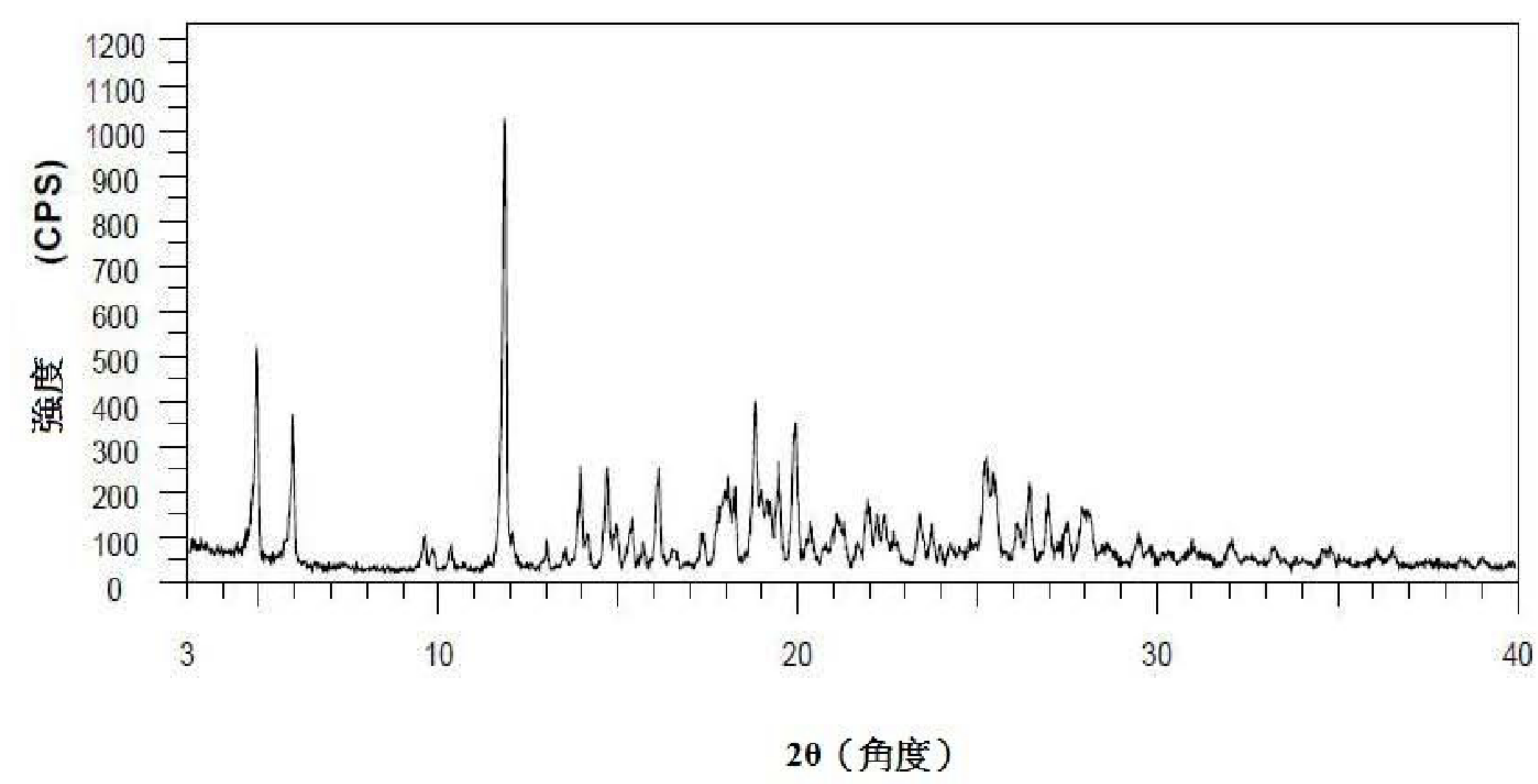


圖 1C

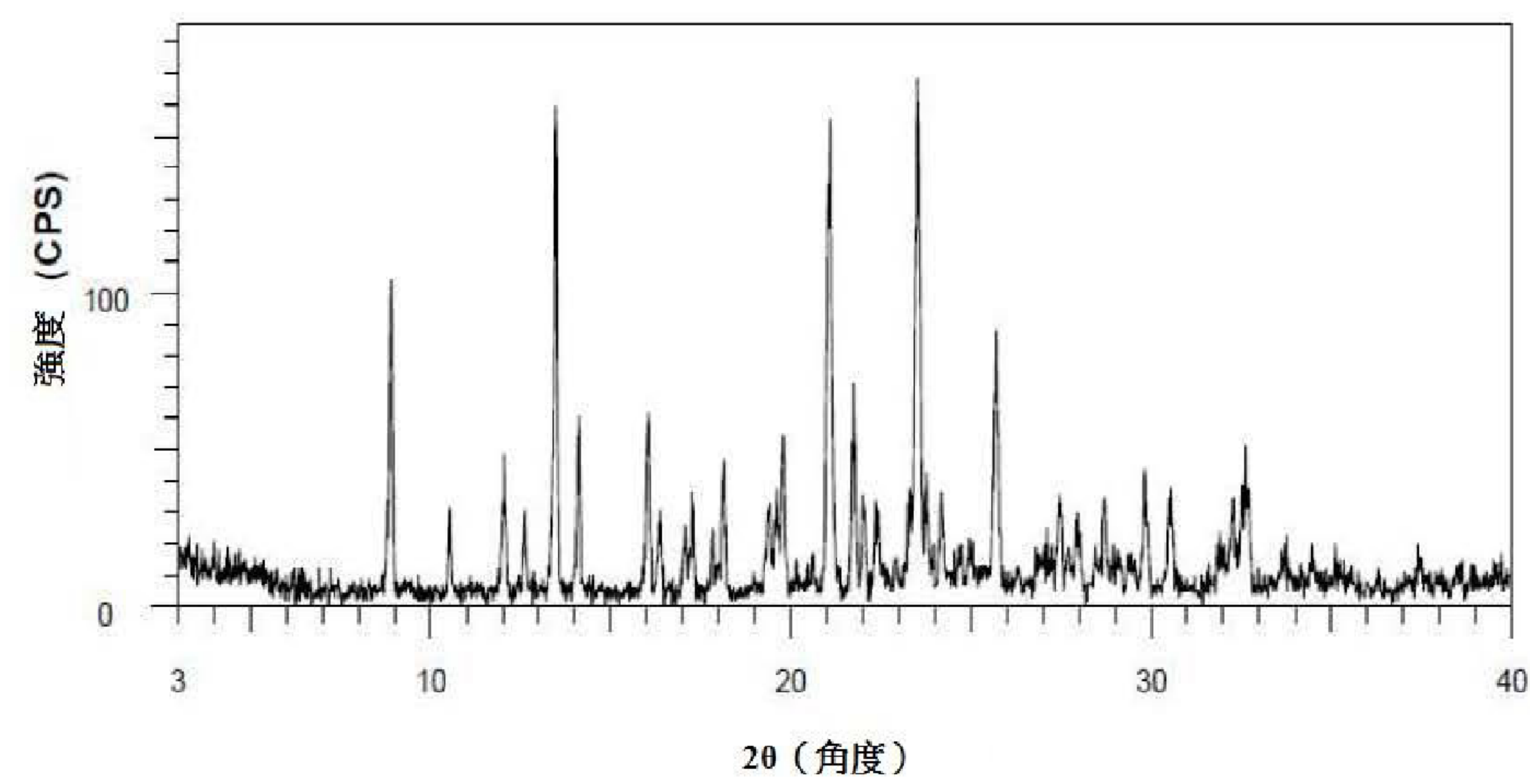


圖 1D

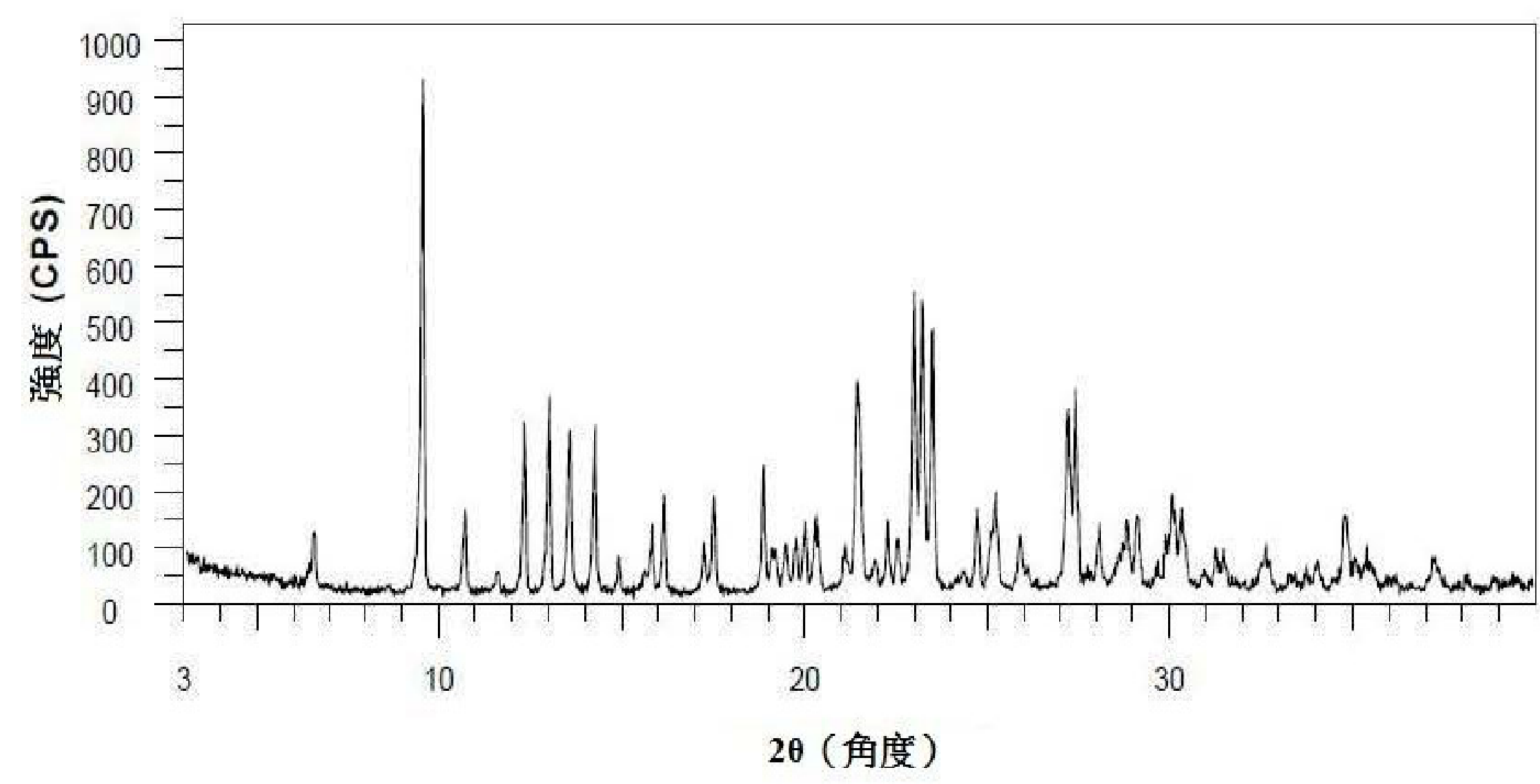


圖1E

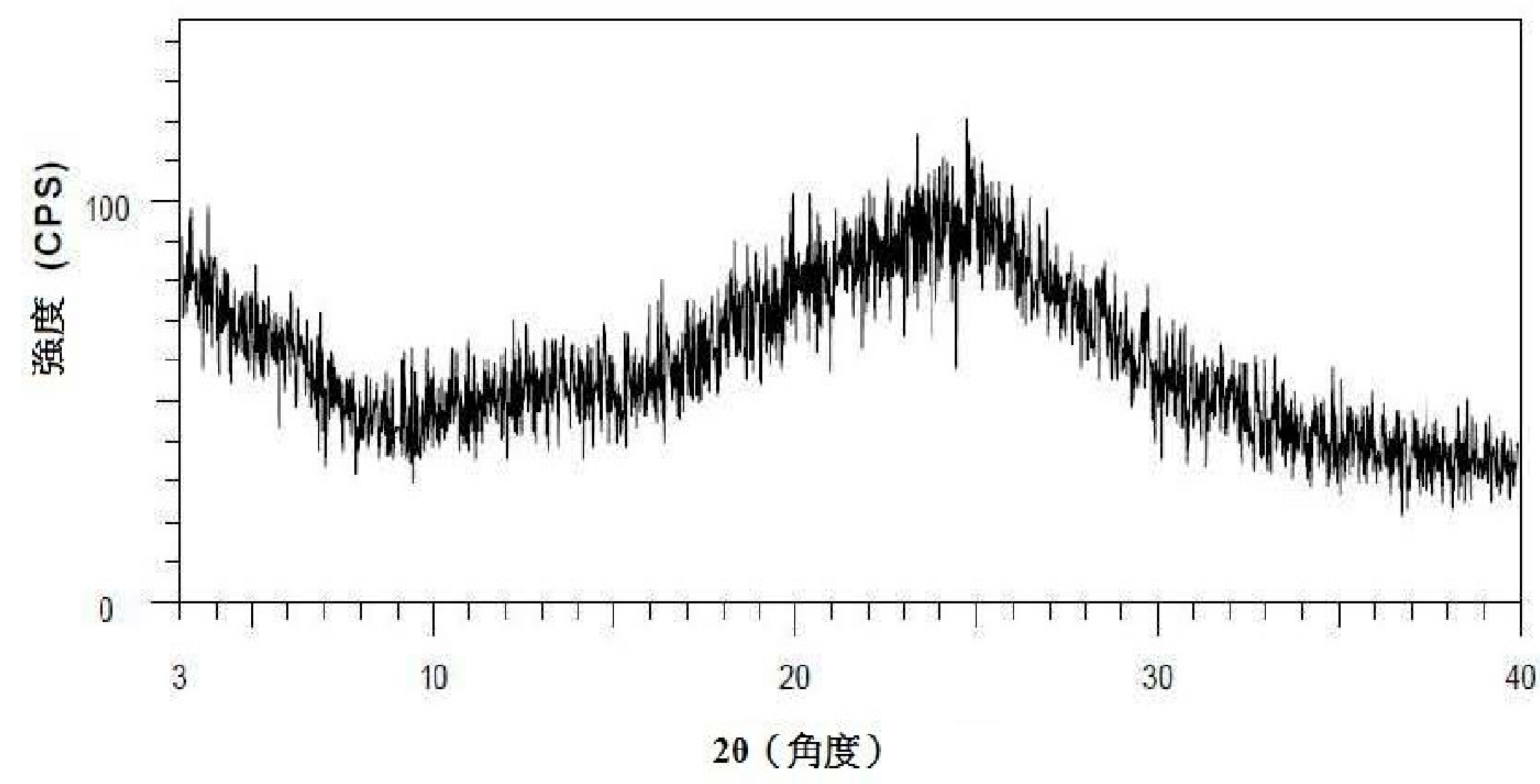


圖1F

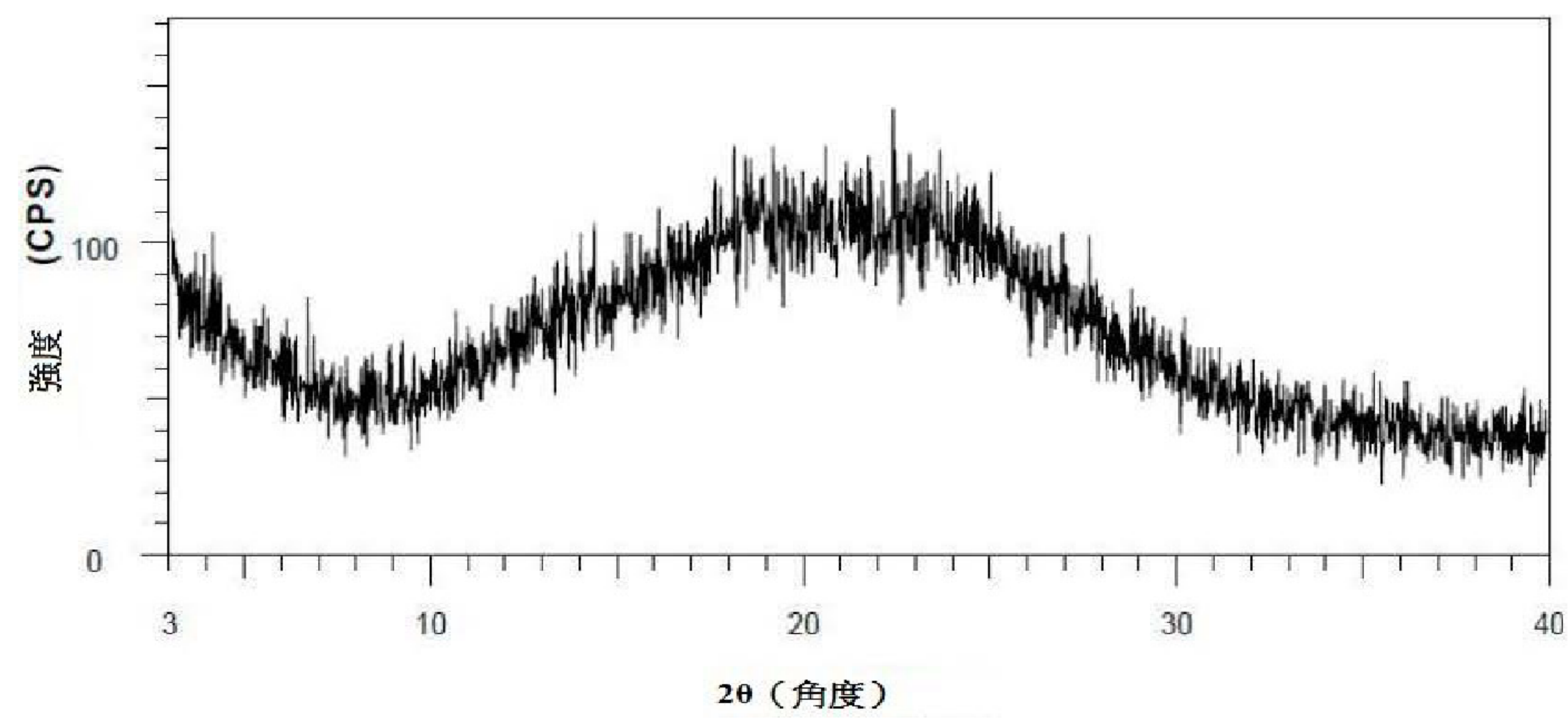


圖1G

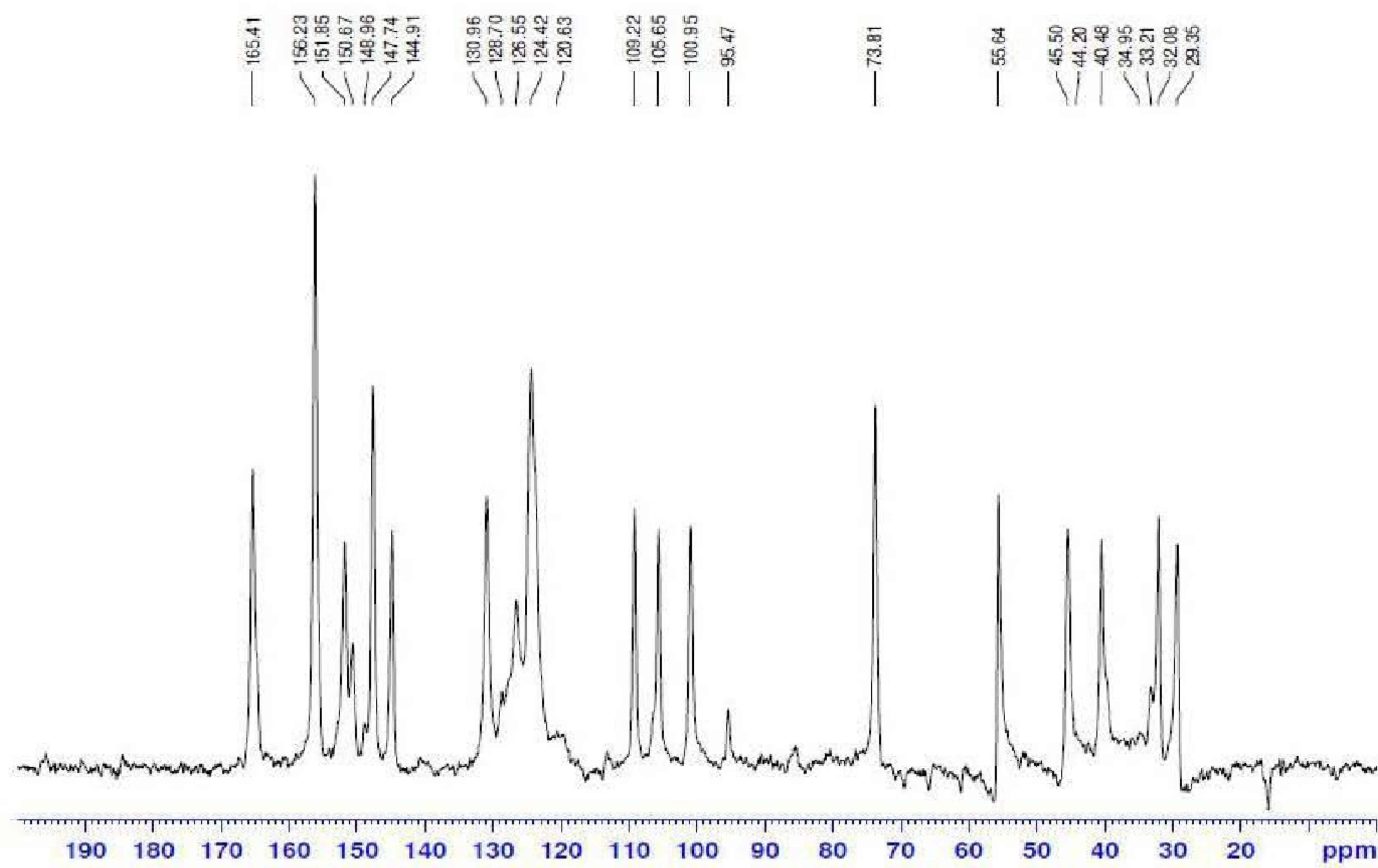


圖2A

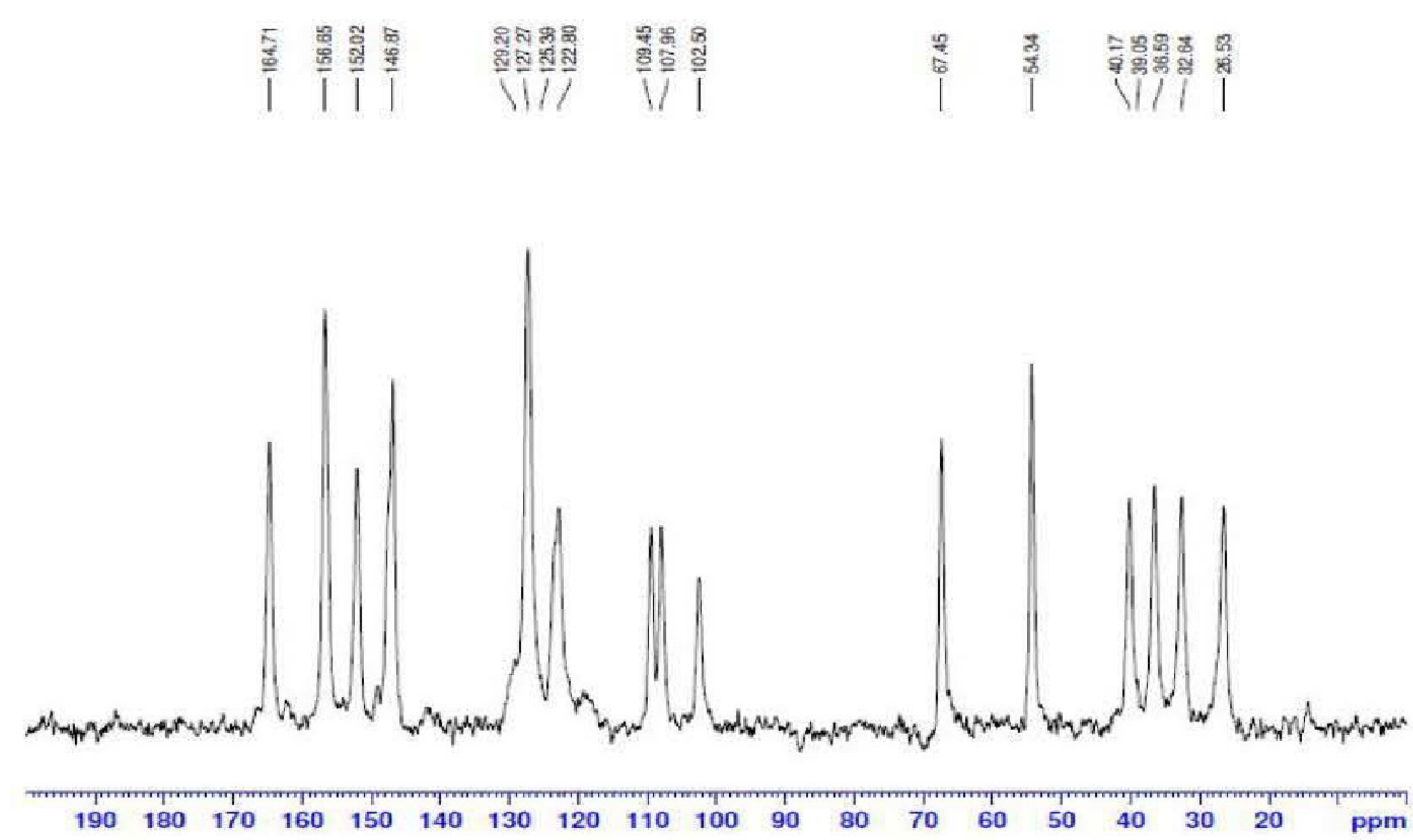


圖2B

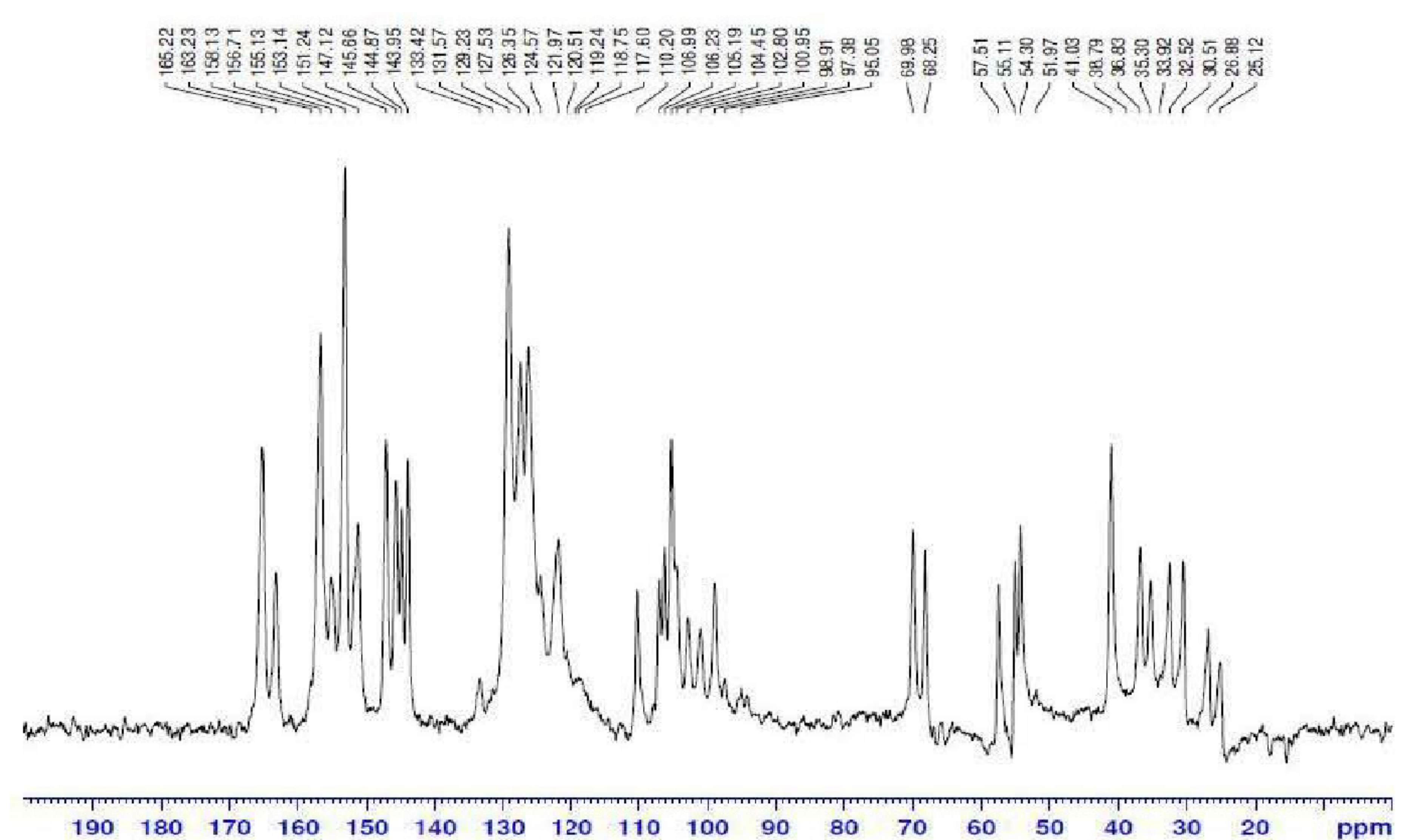


圖2C

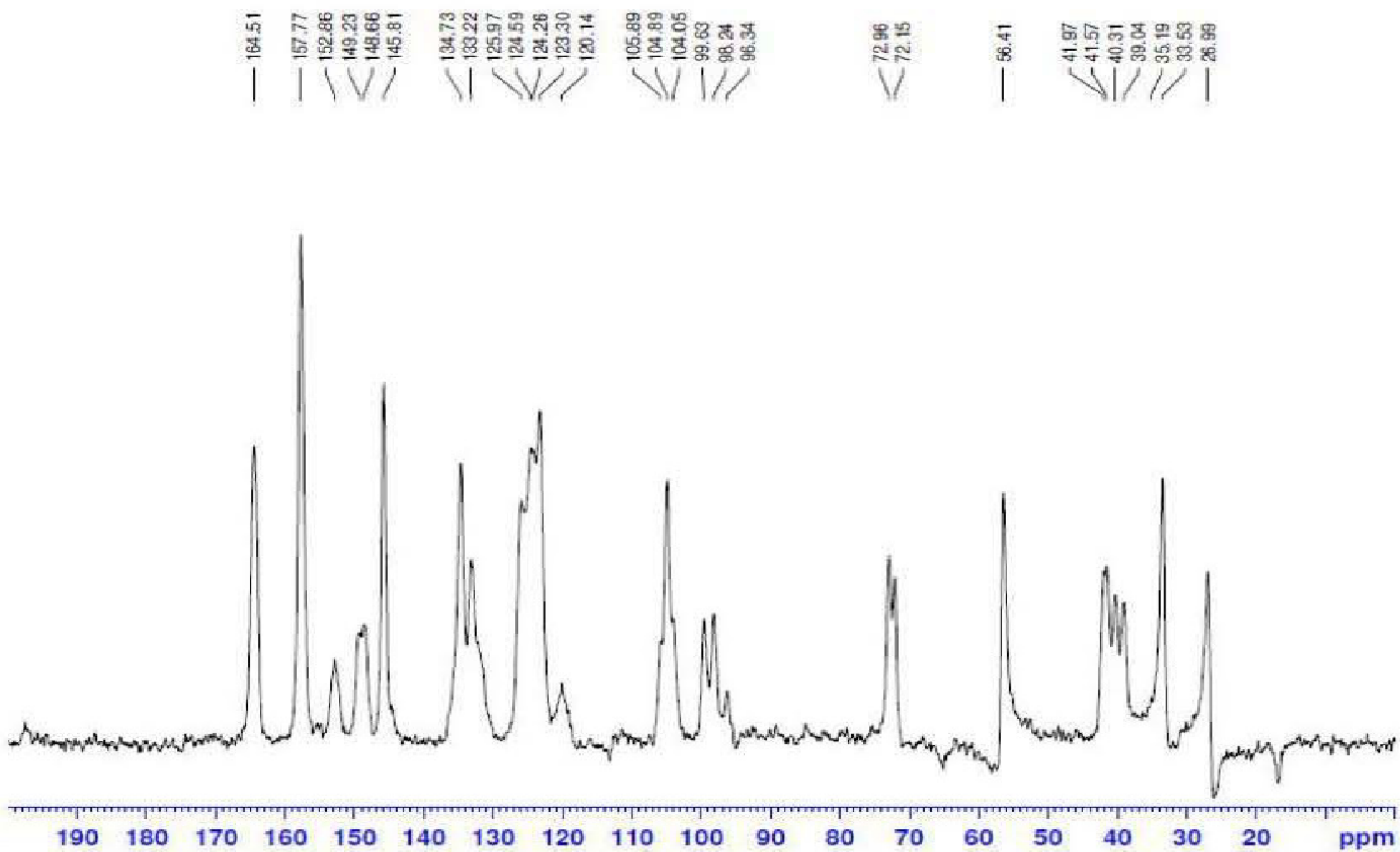


圖2D

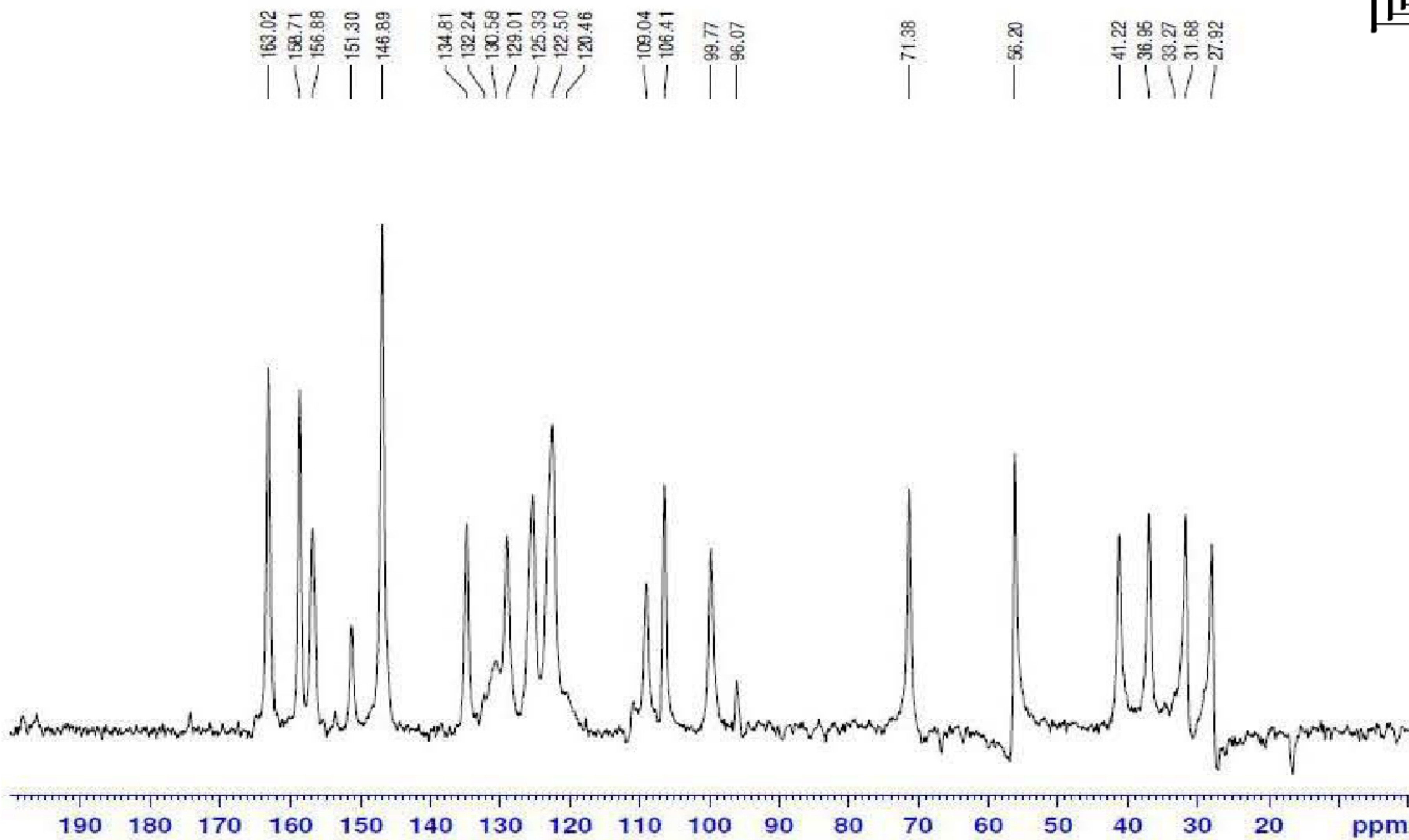


圖2E

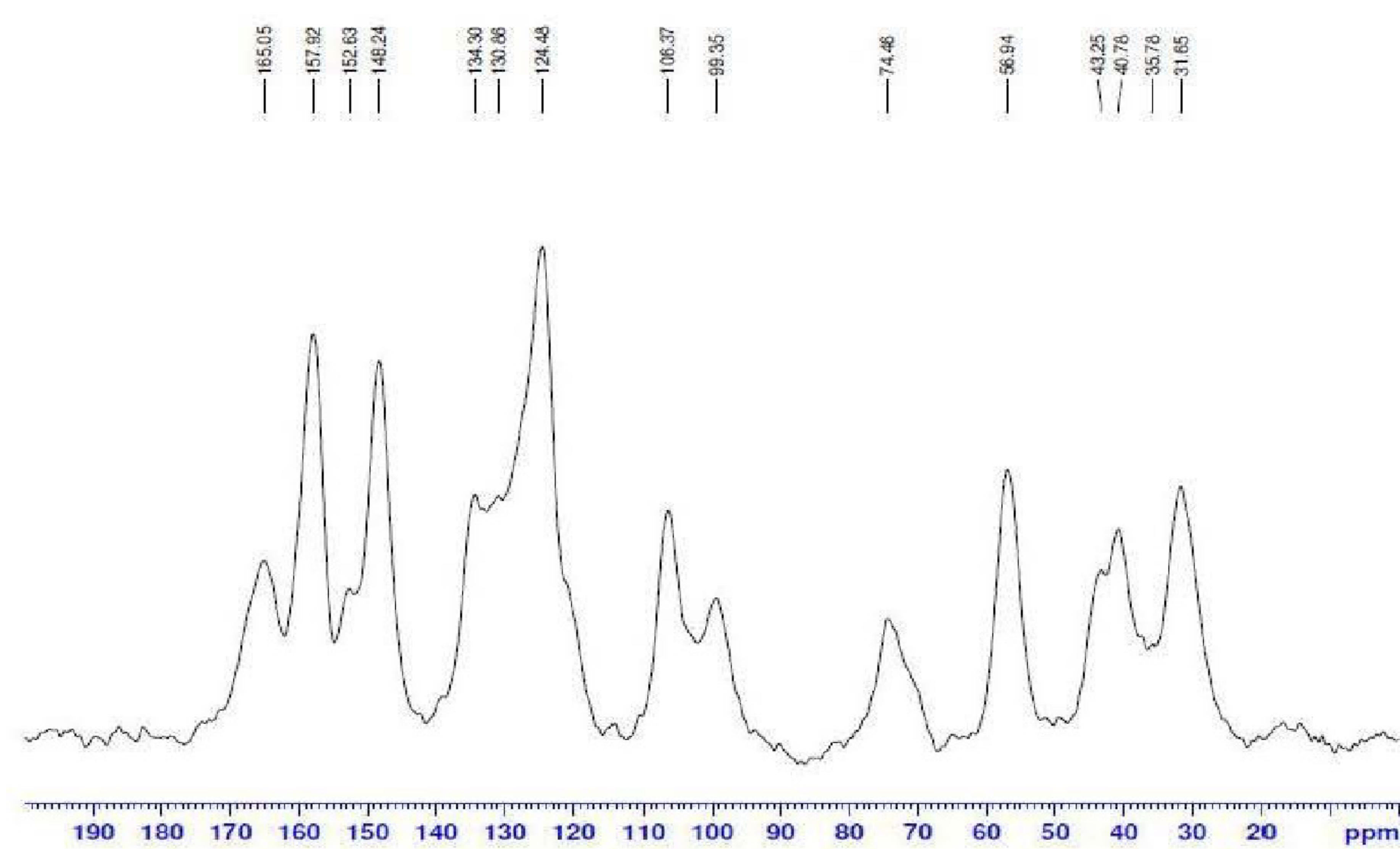


圖2F

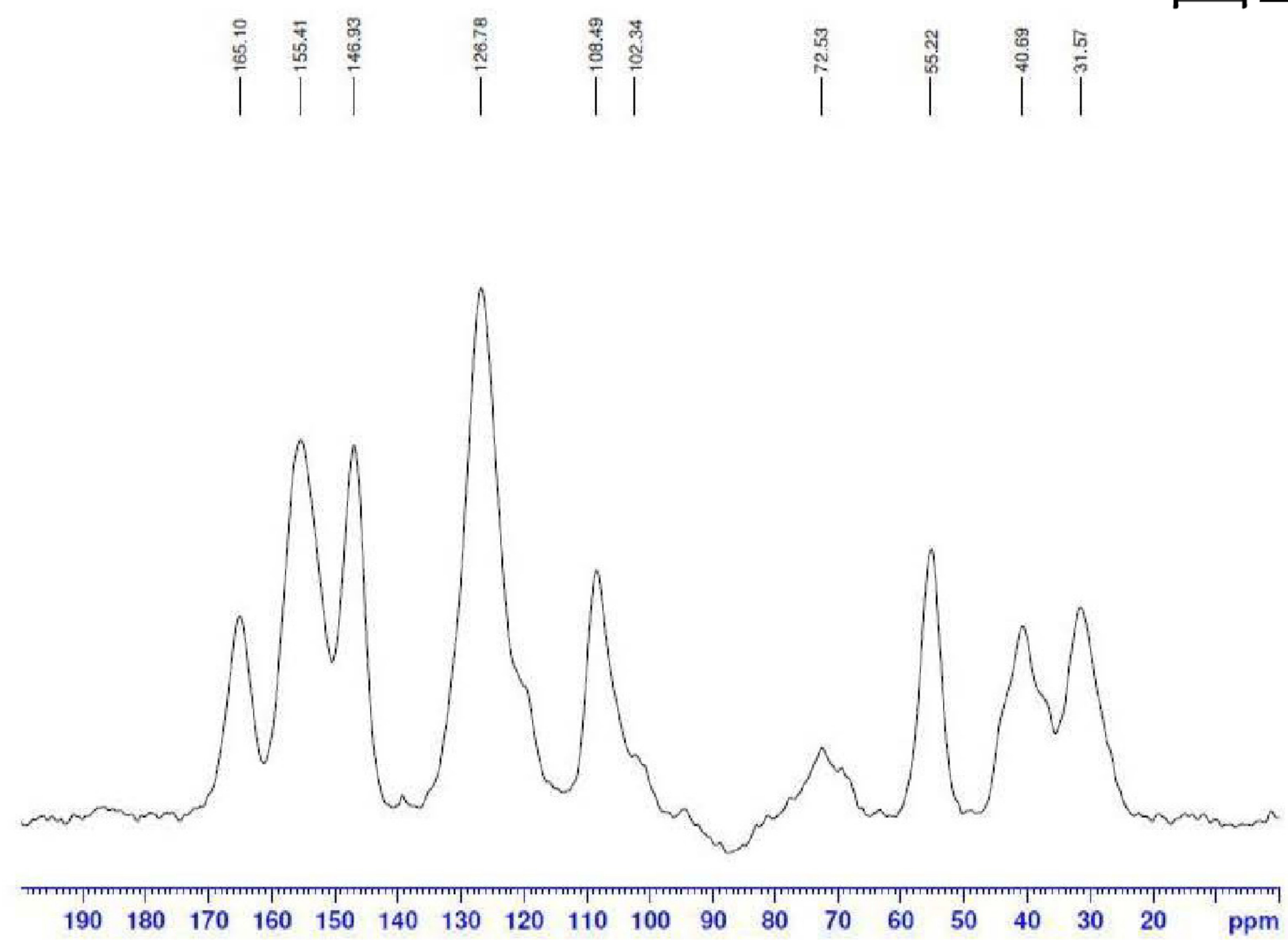


圖2G

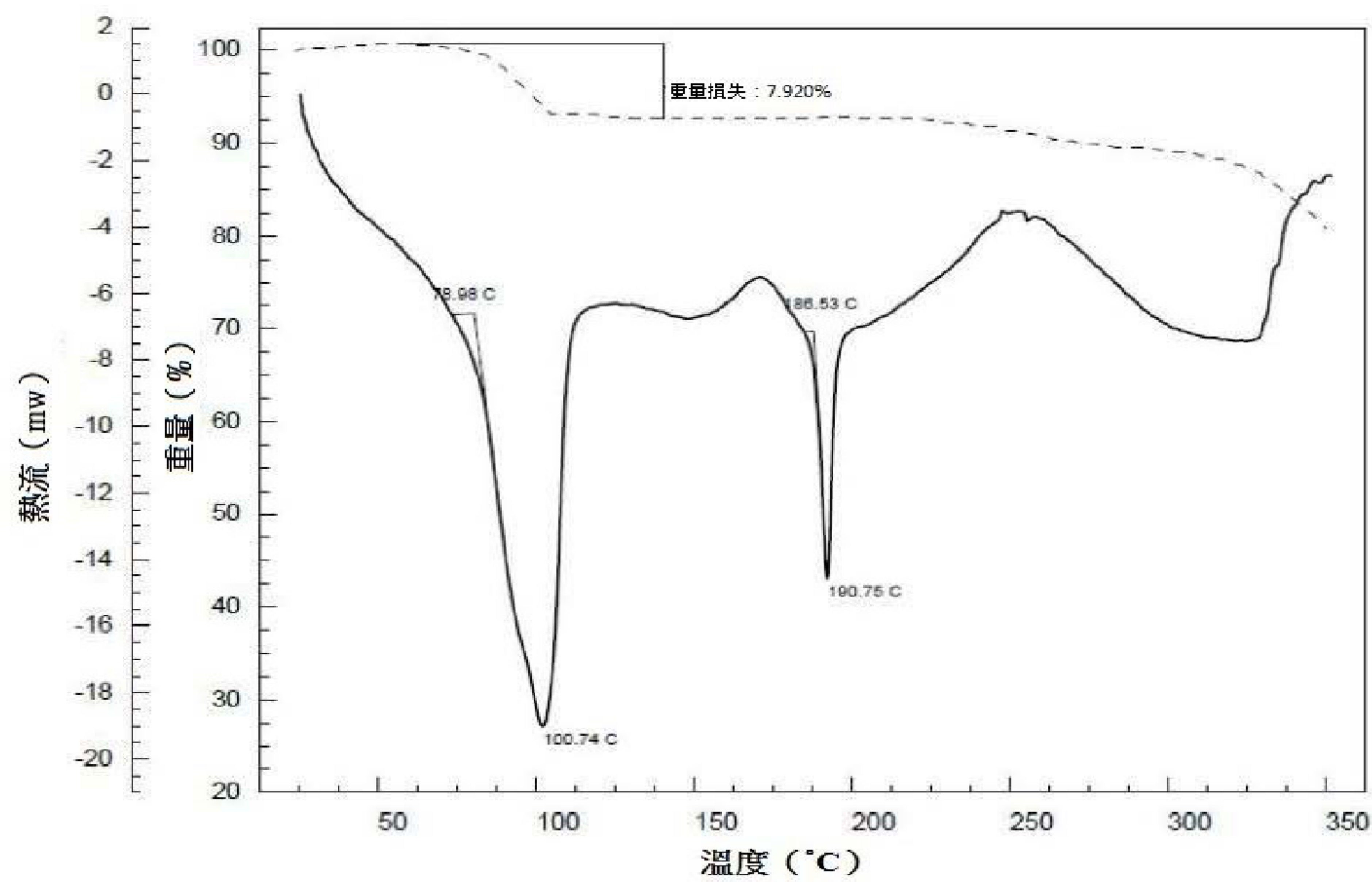


圖3A

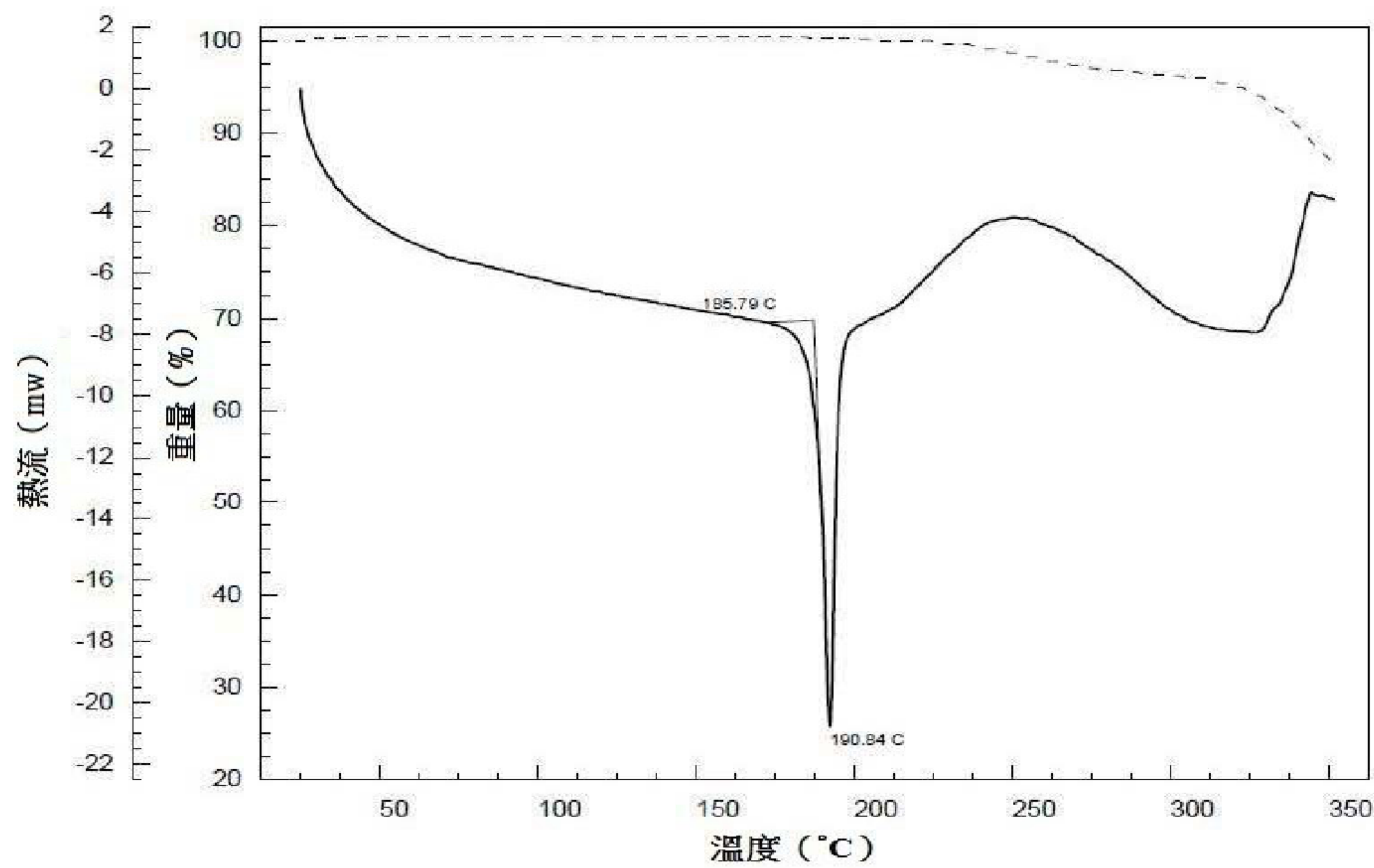


圖3B

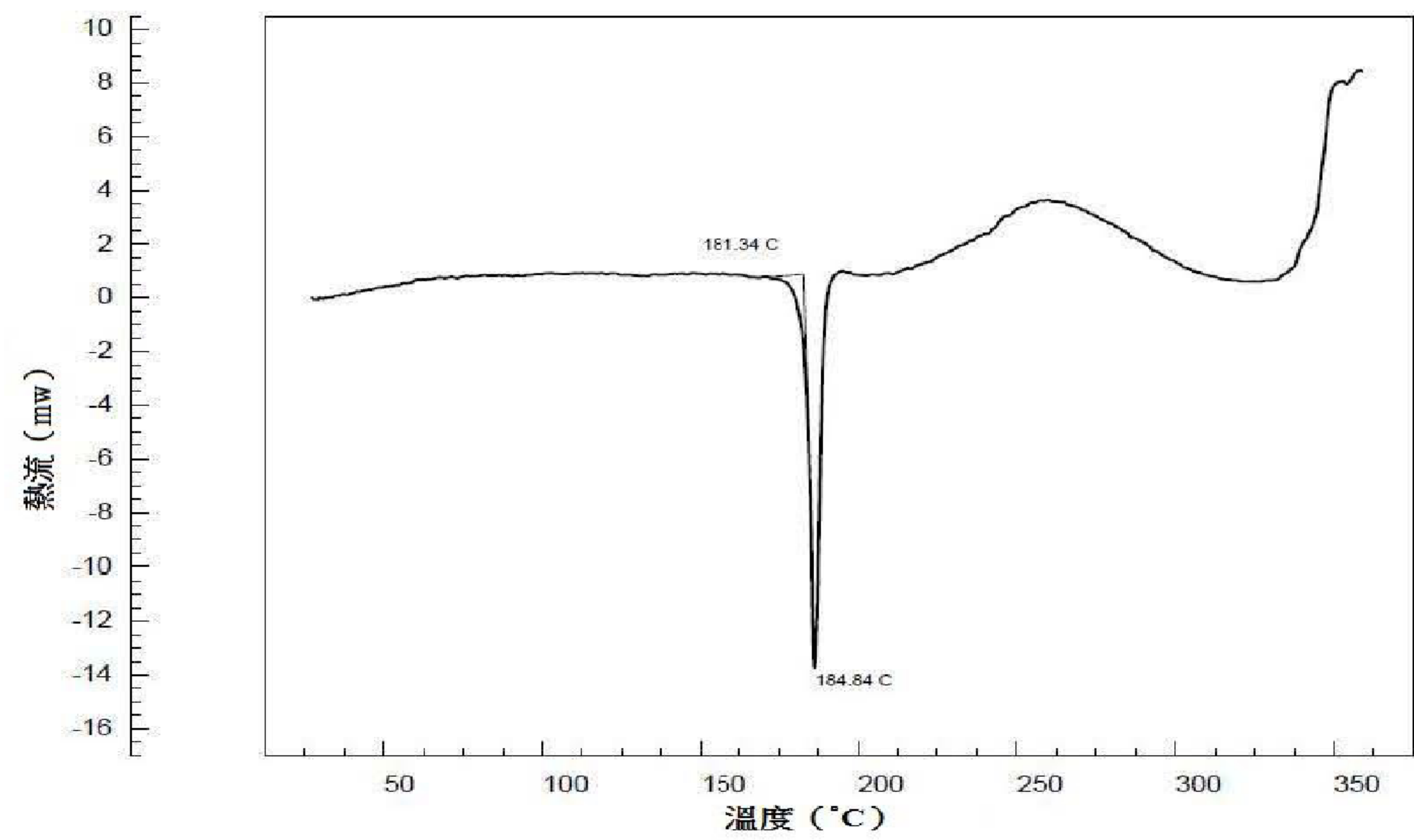


圖3C

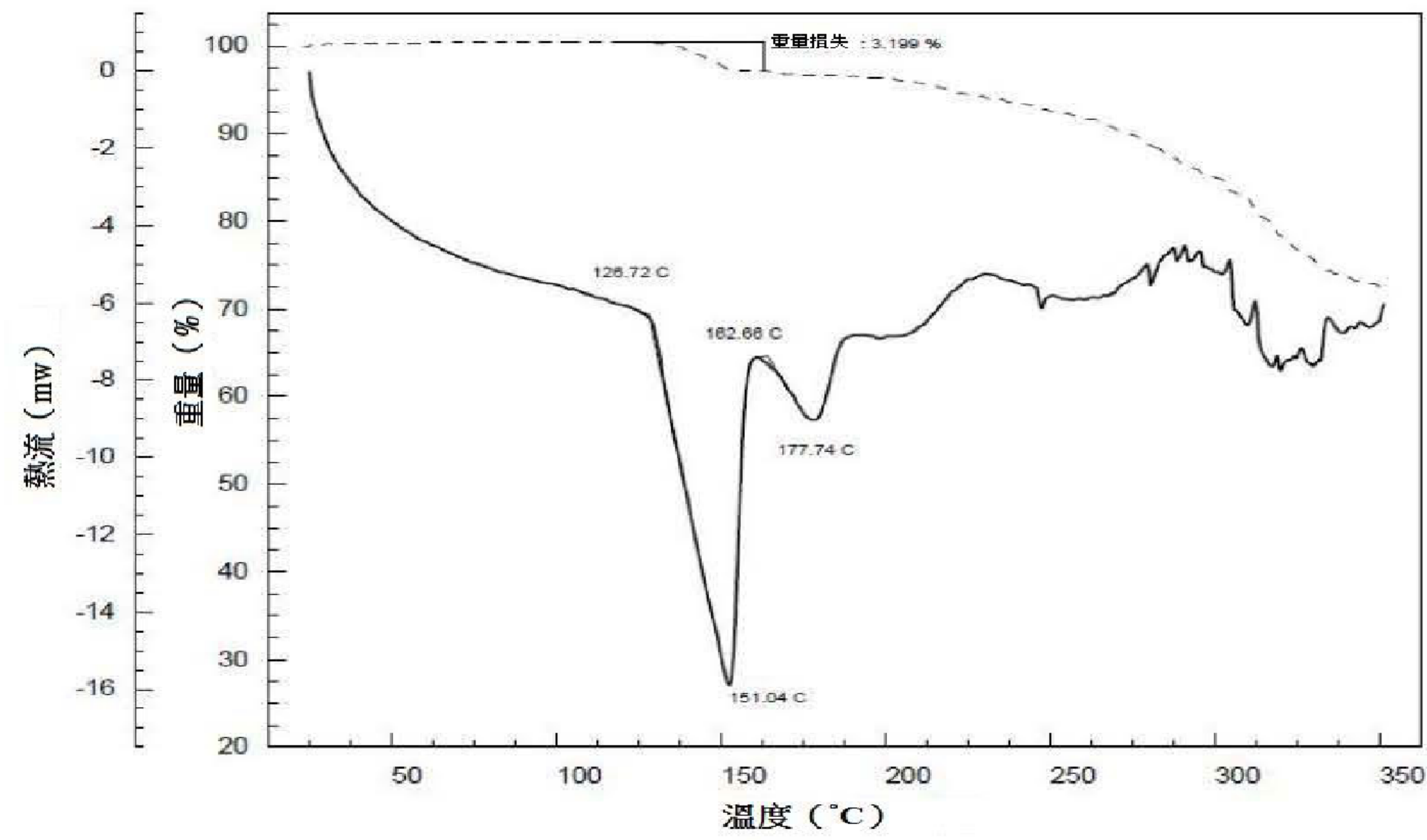


圖3D

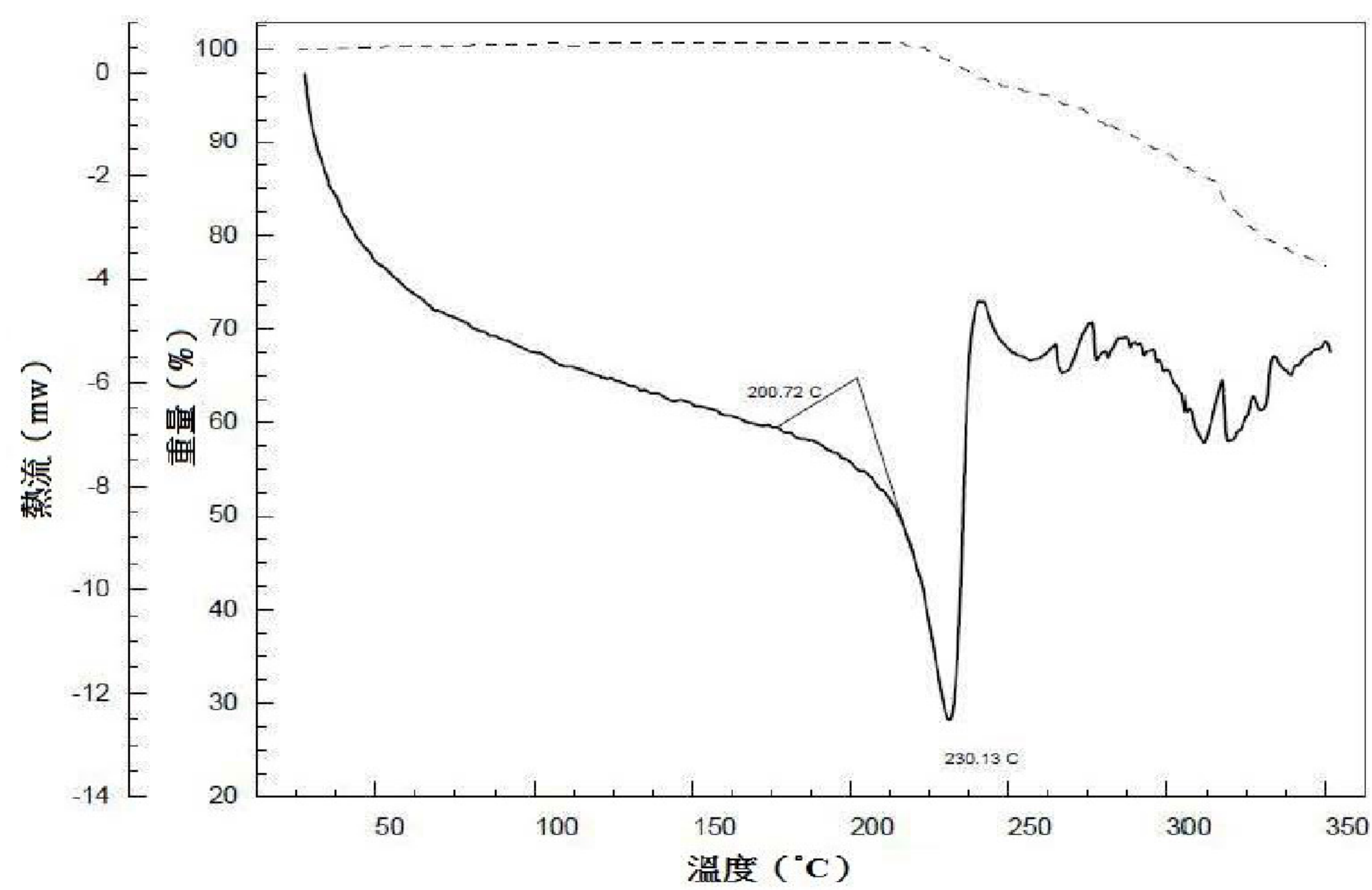


圖3E

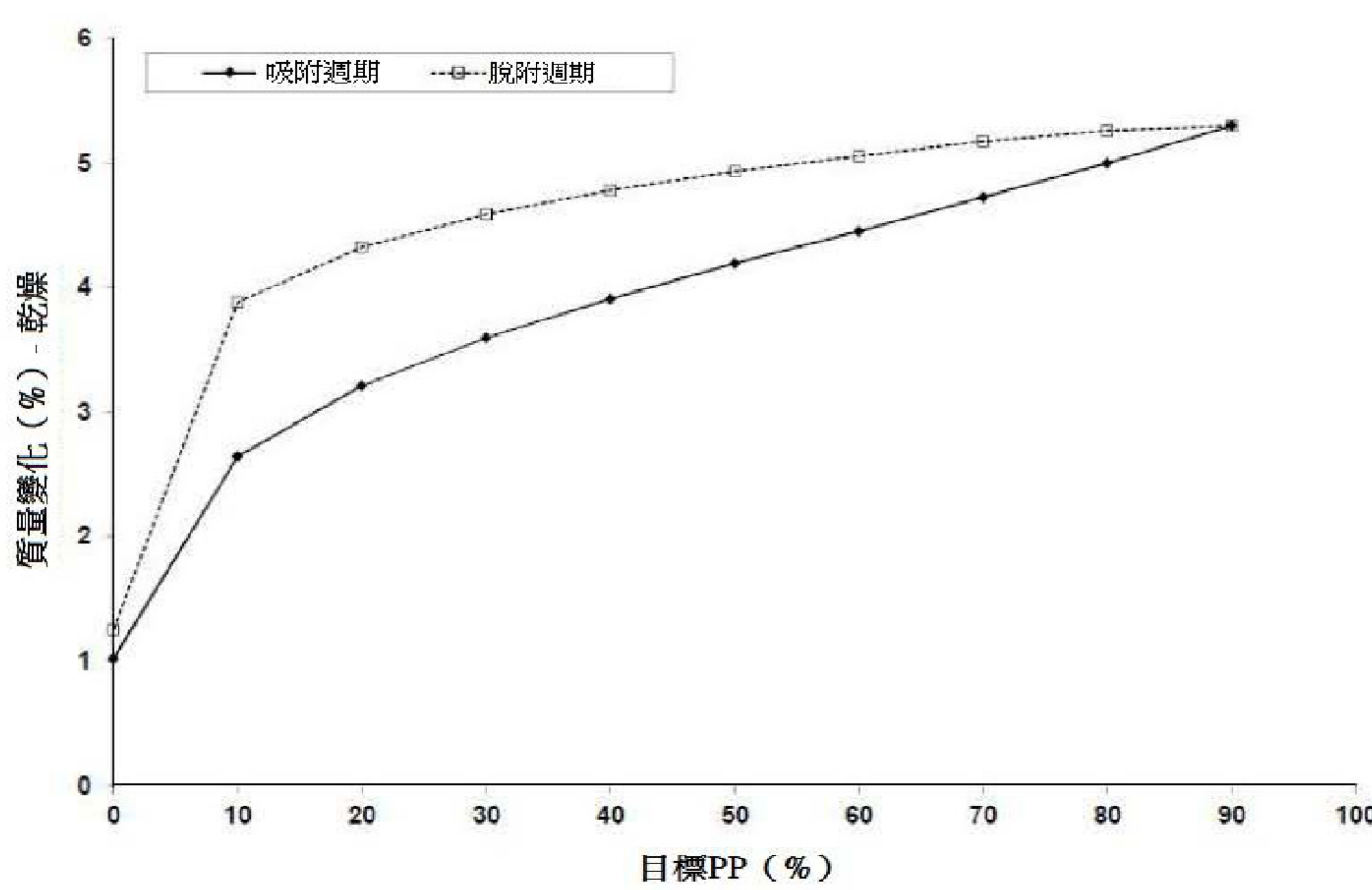


圖4A

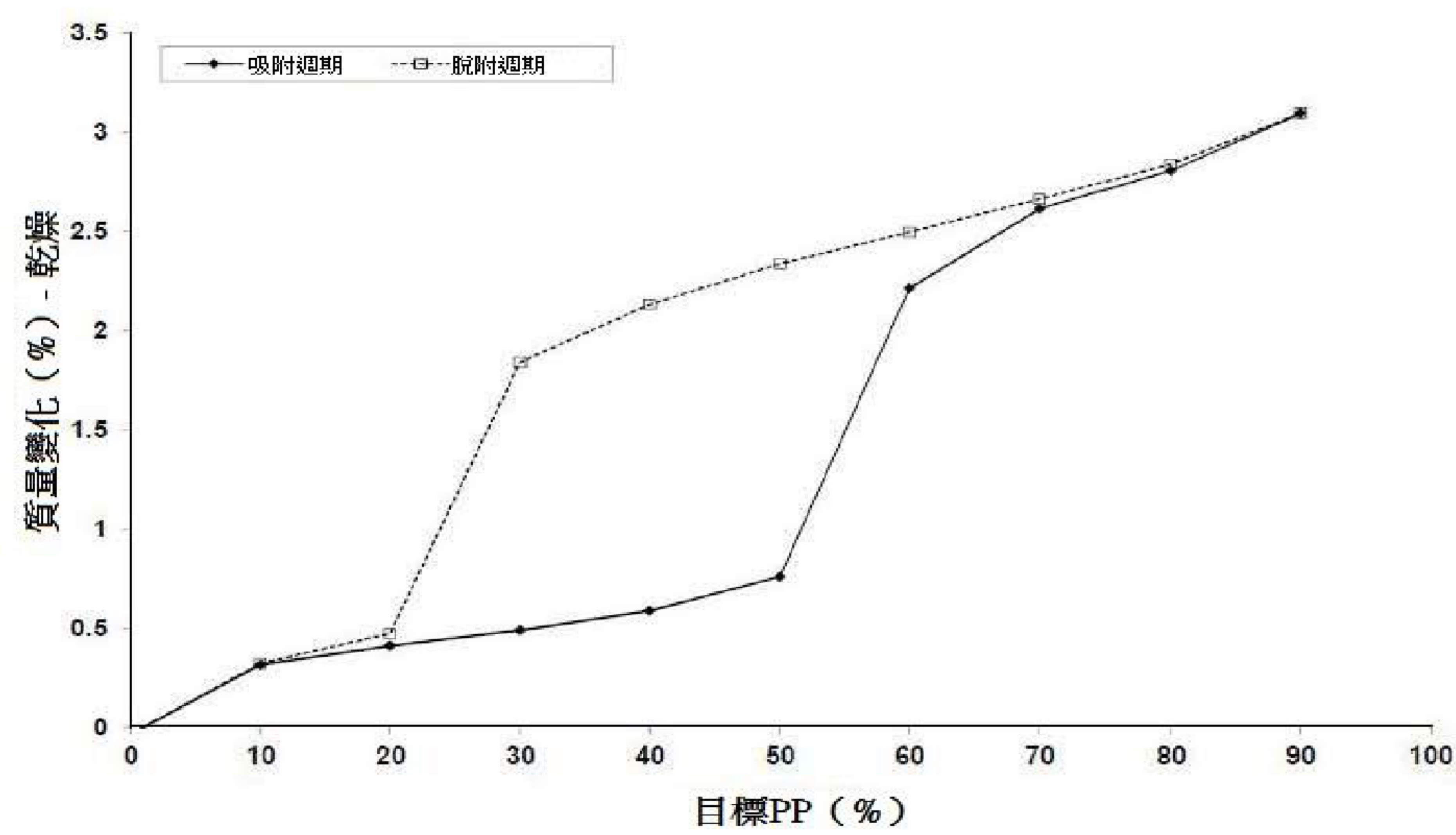


圖4B

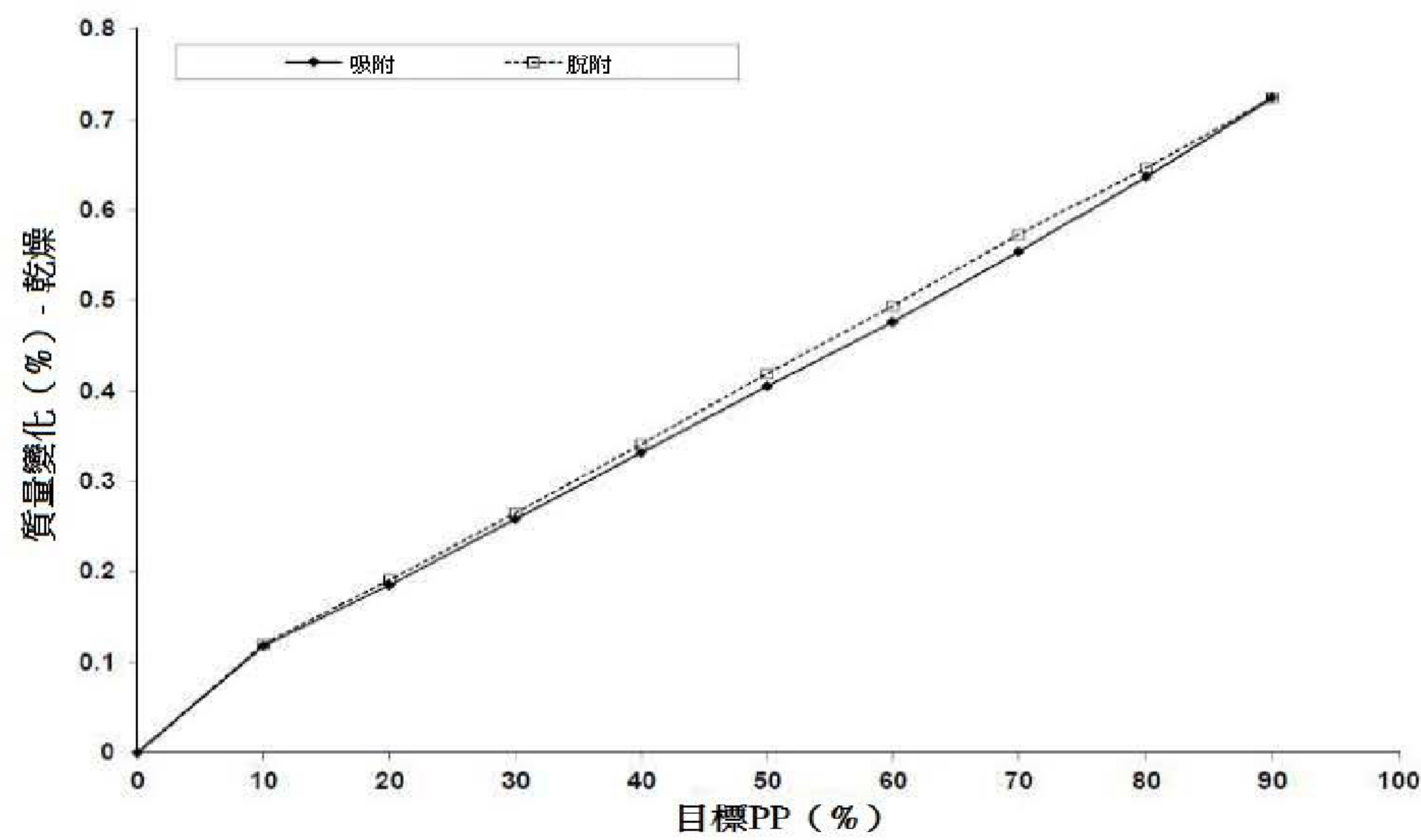


圖4C

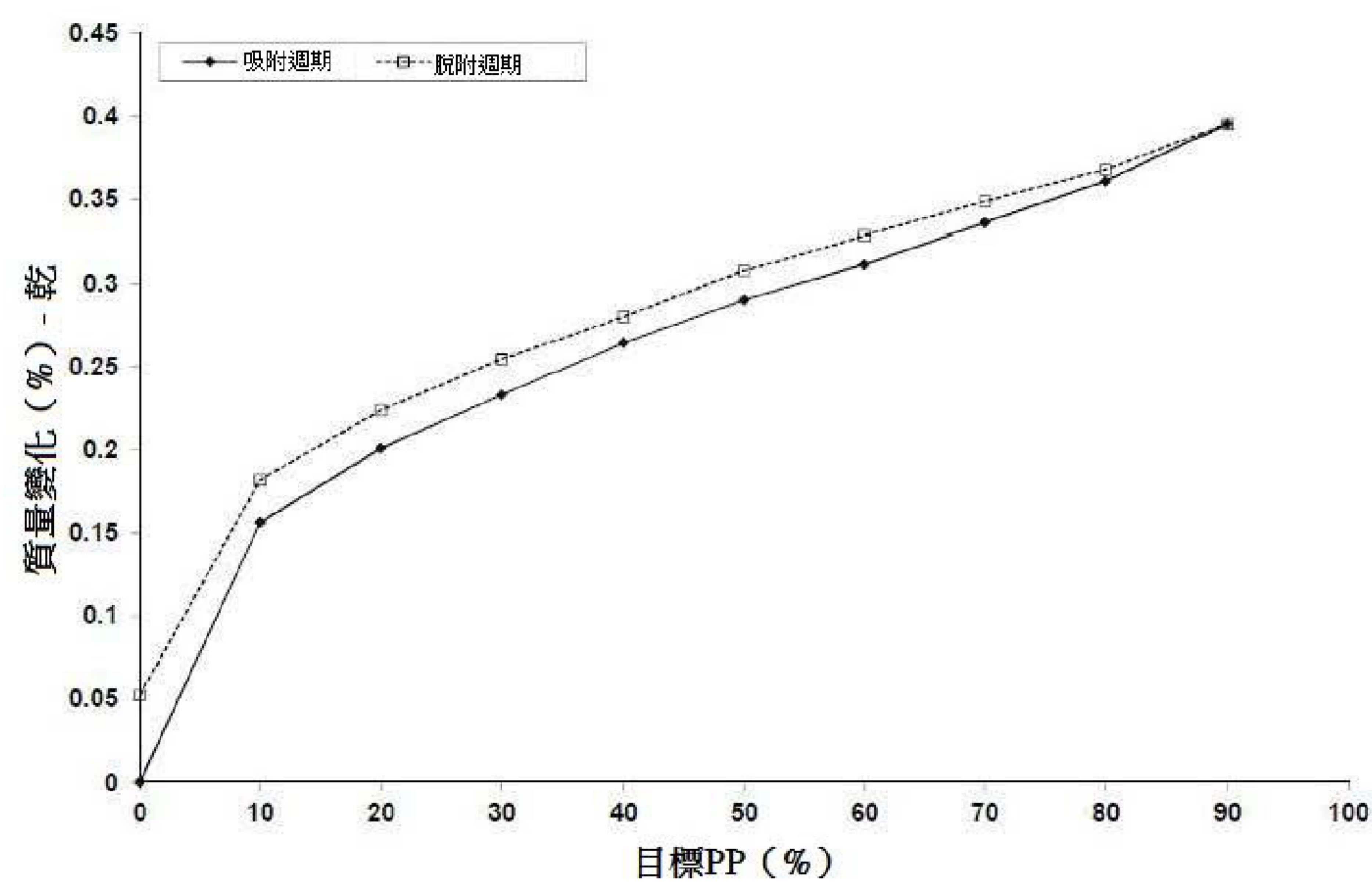


圖4D

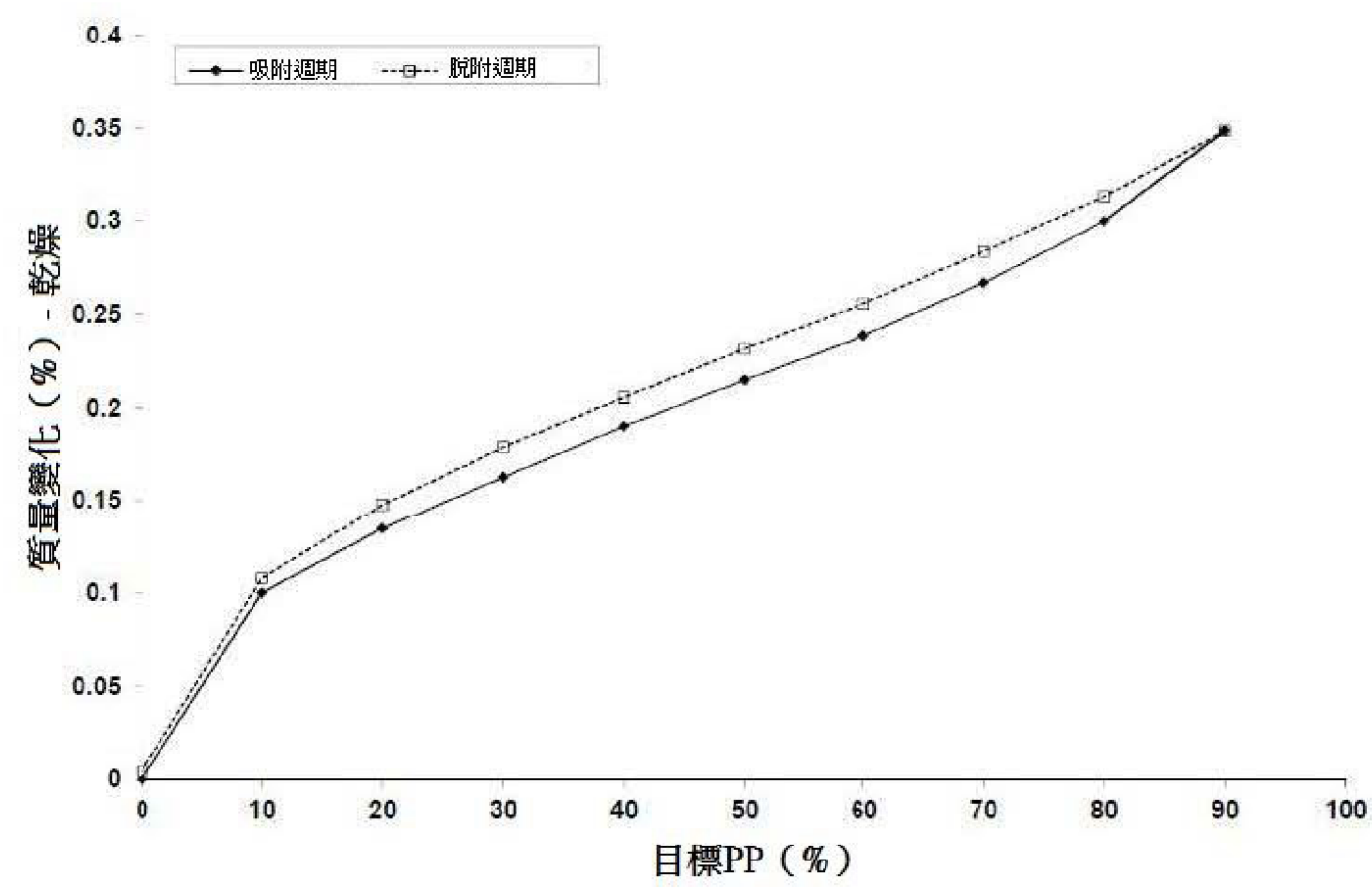


圖4E

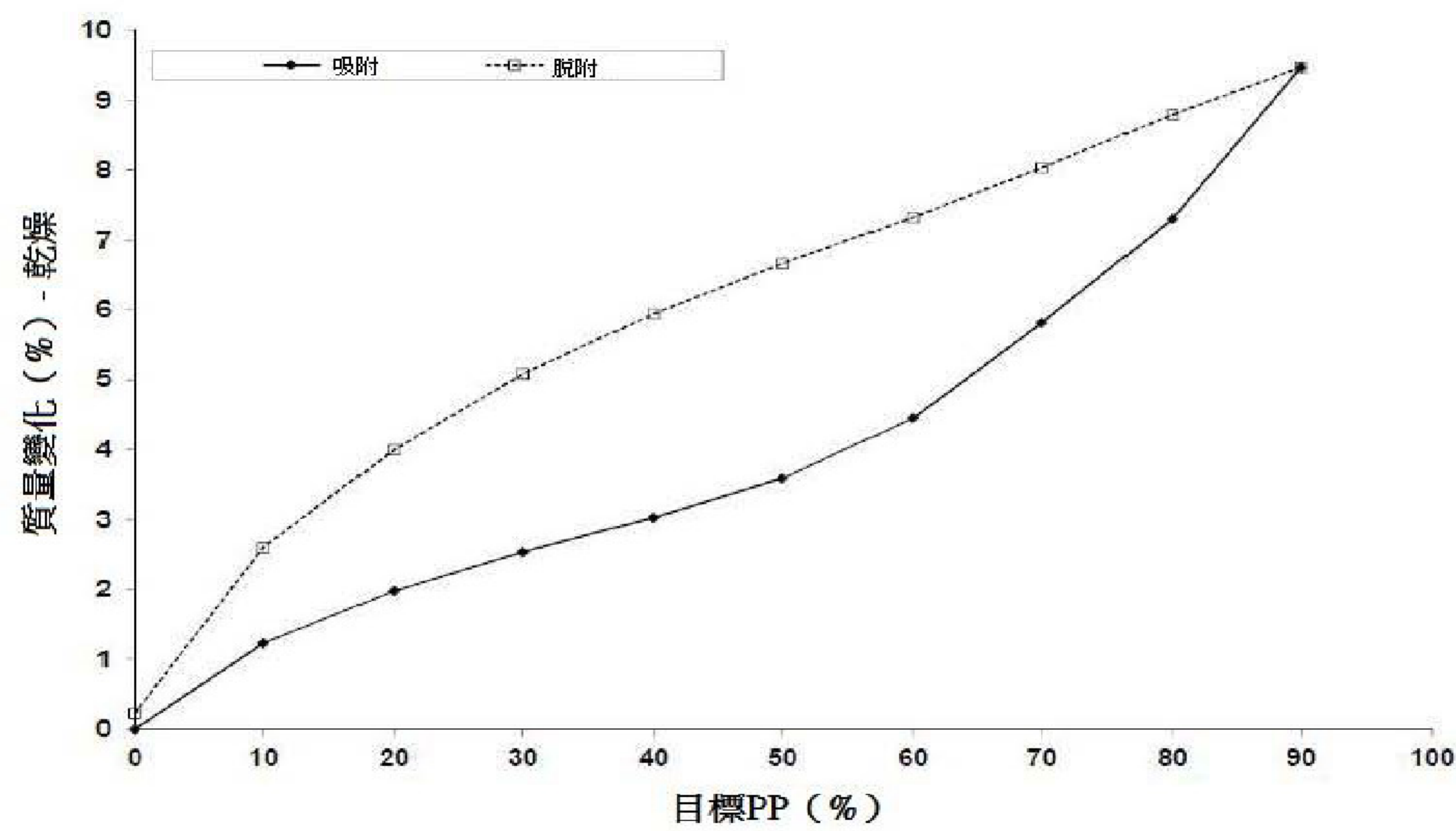


圖4F

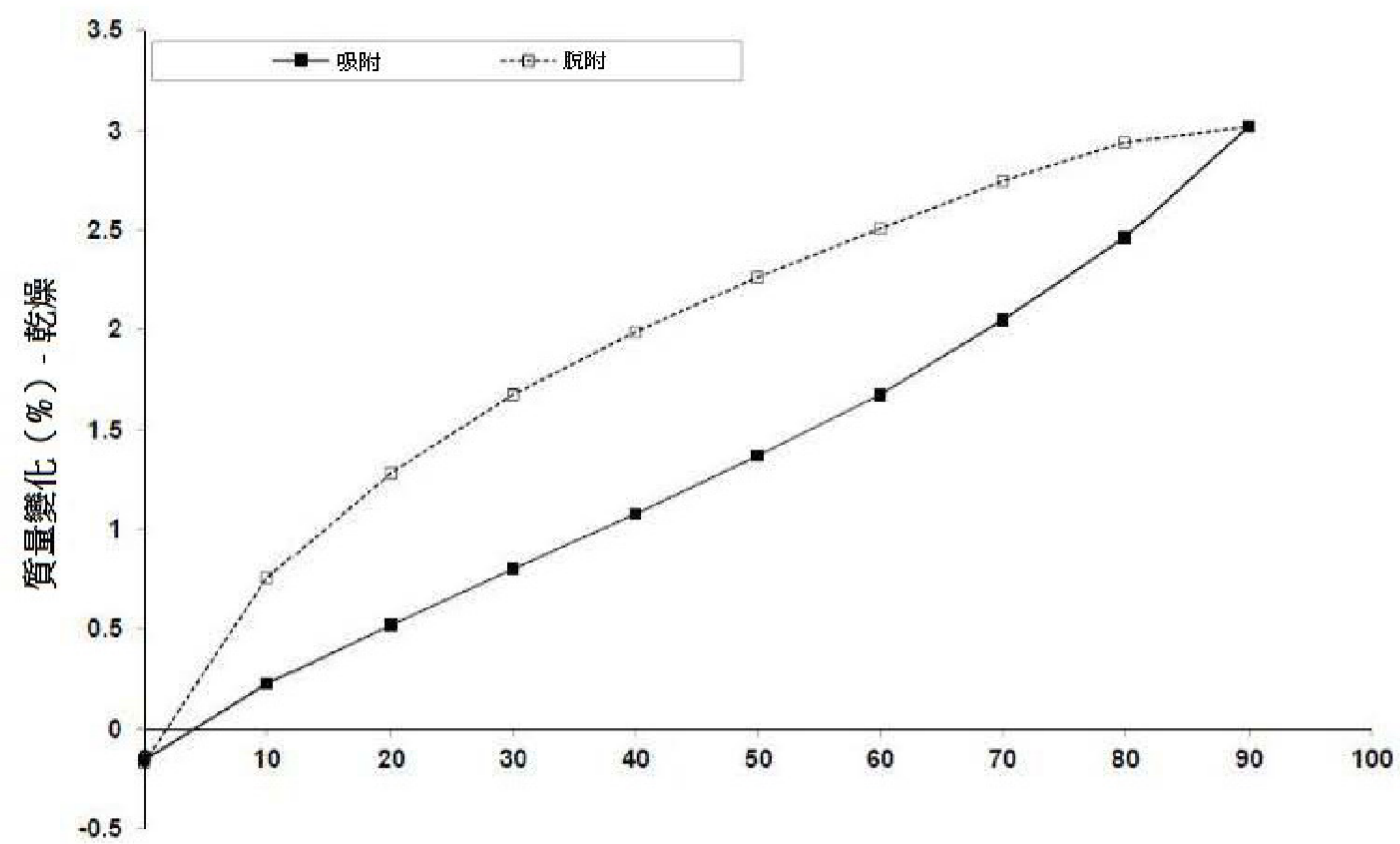


圖4G