



(21)申請案號：108109195

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 18 日

(51)Int. Cl. : *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

C07C305/04 (2006.01)
A61K47/20 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/19 日本

2018-051620

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.
 (JP)

日本

(72)發明人：楠本憲司 KUSUMOTO, KENJI (JP)；宮村定弘 MIYAMURA, SADAHIRO (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 56 頁

(54)名稱

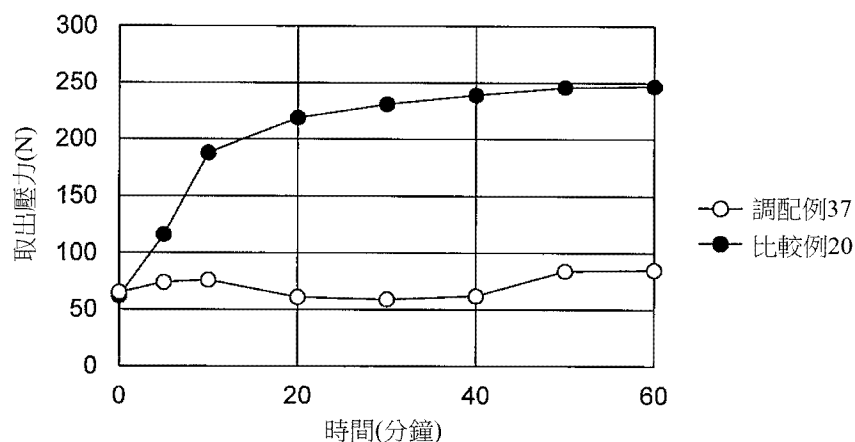
包含烷基硫酸鈉之醫藥組合物

(57)摘要

本發明之課題在於改善作為抗腫瘤劑有效之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮自製劑之溶出性及吸收性。

本發明提供一種醫藥組合物，其以組合形式含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘓啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮與具有碳數 10 ~ 18 之烷基之烷基硫酸鈉、尤其是月桂基硫酸鈉。

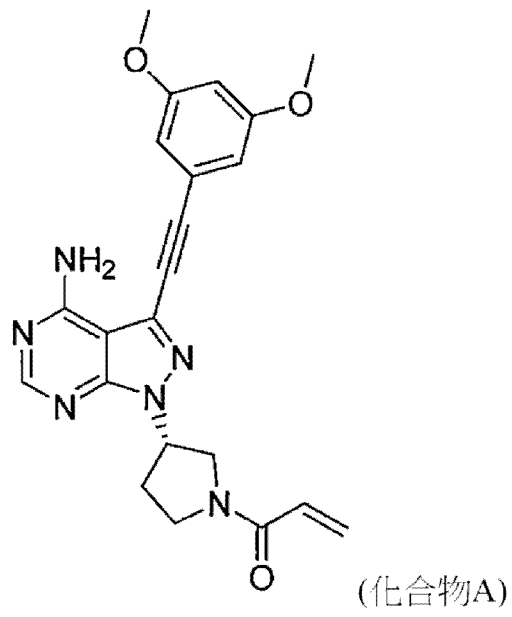
指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：

[化1]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含烷基硫酸鈉之醫藥組合物

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物，尤其是經口投予用之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 生體可用率係表示所投予之藥物有多少到達全身循環血中發揮作用之指標，為臨床上與藥效或毒性密切相關之重要參數。一般而言，生體可用率較低之藥物由於無法獲得所期待之藥效，或者個體內或個體間變動較大，故而難以預測、控制藥效或毒性。因此，取得適宜之生體可用率於醫藥品開發中至關重要。經口投予之藥物會受到經消化道之吸收效率、於肝臟、消化道中之代謝之影響，尤其於難溶性藥劑之情形時，為了取得適宜之生體可用率，改善藥物自製劑之溶出性或藥物向水中之溶解性變得重要。

【0003】 作為用以改善藥物之溶出性或吸收性之方法，廣泛知曉的有原料藥之微細化或可溶化、調配界面活性劑等可溶化劑之方法。然而，可較佳地使用之界面活性劑根據有效成分之結構及性質、製劑之種類而不同，因此，找到對難溶性藥劑而言最佳之製劑配方並不容易。

【0004】 已知作為陰離子性界面活性劑之一種的月桂基硫酸鈉可作為穩定化劑、界面活性劑、潤滑劑、可溶化劑、基劑、黏合劑、光澤化

劑、賦形劑、崩解劑、乳化劑、發泡劑、分散劑等調配於製劑中。例如報告有於含有特定化合物之顆粒中添加月桂基硫酸鈉作為溶解輔助劑而製備製劑之例(專利文獻1)。

【0005】 另一方面，作為具有優異之FGFR(Fibroblast Growth Factor Receptors，成纖維細胞生長因子受體)抑制作用、顯示抗腫瘤活性之化合物，報告有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮(以下，於本說明書中亦稱為「化合物A」)(專利文獻2～6)。

關於化合物A，無論是針對溶出性改善或基於其他目的，均無與烷基硫酸鈉併用之相關報告。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】 專利文獻1：日本專利特開2016-104762號公報

專利文獻2：國際公開WO2013/108809說明書

專利文獻3：國際公開WO2015/008844說明書

專利文獻4：國際公開WO2015/008839說明書

專利文獻5：國際公開WO2016/159327說明書

專利文獻6：國際公開WO2017/150725說明書

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0007】 化合物A具有優異之FGFR抑制作用及抗腫瘤活性，但另一方面，於製劑化之情形時確保適宜之生體可用率之方面存在改善餘地。例如，於中性pH區域之溶出性、及吸收性有待改善。因此，本發明之課題

二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮1質量份為0.05~15質量份之範圍之月桂基硫酸鈉。

[3]如上述[1]或[2]記載之組合物，其包含相對於(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮1質量份為0.2~5質量份之範圍之月桂基硫酸鈉。

[4]如上述[1]至[3]中任一項記載之組合物，其進而包含選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉及羧甲基纖維素鈣所組成之群中之至少一種化合物。

[5]如上述[4]記載之組合物，其包含交聯聚維酮。

[6]如上述[1]至[5]中任一項記載之組合物，其包含相對於(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮1質量份為0.2~5質量份之範圍之月桂基硫酸鈉，進而包含0.2~5質量份之範圍之交聯聚維酮。

[7]如上述[1]至[6]中任一項記載之組合物，其進而包含選自由D-甘露糖醇及乳糖所組成之群中之至少一種。

[8]如上述[1]至[7]中任一項記載之組合物，其為糖漿劑、散劑、顆粒劑、錠劑或膠囊劑之形態。

[9]一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮自醫藥組合物之溶出性改善方法，其特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

[10]一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并

[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮之吸收性改善方法，其特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

[11]一種醫藥品之製造適性改善方法，該醫藥品為含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物，該方法之特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

[12]一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之溶出性。

[13]一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之吸收性。

[14]一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物之製造適性。

[15]一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於製造含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啉基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物。

本說明書包含作為本申請案之優先權之基礎的日本專利申請編號

鹽」之範疇。作為化合物A於藥學上容許之鹽，並無特別限定，例如可列舉：與鹽酸、硫酸等無機酸、乙酸、檸檬酸、酒石酸、順丁烯二酸等有機酸之加成鹽，與鉀、鈉等鹼金屬之鹽，與鈣、鎂等鹼土金屬之鹽，與銨鹽、乙基胺鹽、精胺酸鹽等有機鹼之鹽等。化合物A或其藥學上容許之鹽可藉由例如專利文獻2或5中記載之方法製造。於本說明書中，「化合物A」之表述可理解為包含化合物A於藥學上容許之「鹽」及上述「溶劑化合物」。

【0015】就溶出性、穩定性、吸收性及製造適性等方面而言，本發明中使用之化合物A或其藥學上容許之鹽較佳為醫藥組合物整體之1～50質量%，更佳為2～30質量%，進而較佳為3～18質量%。

【0016】為了改善化合物A於投予後之生體可用率，尤其要求提高於生體內之化合物A自製劑之溶出性、及向體內之吸收性。

如上所述，一般而言，具有難溶性有效成分之醫藥組合物中會使用可溶化劑。作為可溶化劑，可列舉：界面活性劑、聚醚化合物、泊洛沙姆(poloxamer)等。作為該界面活性劑，可列舉：烷基硫酸鹽、蔗糖脂肪酸酯(DK ESTER等)、聚山梨醇酯(Tween20、Tween60、Tween80等)、聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor、Cremophor EL等)。作為該聚醚化合物，可列舉：聚乙二醇(PEG400、PEG4000、PEG6000、Macrogol等)等。作為該泊洛沙姆，可列舉：Lutrol(Lutrol F68等)。

【0017】於化合物A之情形時，使用烷基硫酸鈉作為可溶化劑，結果與其他可溶化劑相比可顯著提高溶解度。進而，不僅可維持化合物A之化學穩定性、醫藥組合物之劑形本身之物理穩定性，且提高經口投予時之吸收性。

【0018】 作為烷基硫酸鈉，可列舉具有碳數10～18之烷基之硫酸鈉，具體而言，可列舉：癸基硫酸鈉、月桂基硫酸鈉(亦稱為SLS或十二烷基硫酸鈉(SLS))、十四烷基硫酸鈉、鯨蠟基硫酸鈉(十六烷基硫酸鈉)、硬脂基硫酸鈉(十八烷基硫酸鈉)等。就溶出性、穩定性、吸收性及製造適性等方面而言，本發明中使用之烷基硫酸鈉較佳為月桂基硫酸鈉。月桂基硫酸鈉可較佳地購買NIKKOL SLS(Nikko Chemicals股份有限公司製造)、Emal OS(花王股份有限公司)、Kolliphor SLS(BASF Corporation)等名稱之產品使用。

【0019】 又，就相同觀點而言，可使用相對於化合物A 1質量份為0.01～25質量份之範圍之烷基硫酸鈉，較佳為0.05～15質量份之烷基硫酸鈉，較佳為0.1～10質量份之烷基硫酸鈉，更佳為0.2～5質量份之烷基硫酸鈉，進而較佳為0.25～3質量份，進而較佳為0.75～1.5質量份，尤佳為1質量份。又，烷基硫酸鈉較佳為醫藥組合物整體之1～50質量%，更佳為2～30質量%，更佳為3～18質量%，更佳為4～12質量%，尤佳為4～5質量%、6～7質量%或9～10質量%。

【0020】 本說明書中之「溶出性」意指化合物A自包含化合物A之組合物(製劑)之溶出性。溶出性可藉由日本藥典第十六修訂版之溶出試驗法(漿(puddle)法)等確認。關於溶出性之改善，可根據崩解時間之縮短或達到平衡時之溶出率來判斷。藉由改善自製劑之溶出性，能夠更適宜地發揮作為有效成分之化合物A之藥效。

本說明書中之「穩定性」包括作為包含醫藥組合物之製劑之穩定性、及化合物A之化學穩定性兩者。關於穩定性之改善，可藉由比較於同一條件下保存前後之製劑之狀態、及利用高效液相層析法等比較化合物A

之化學純度來判斷。考慮到醫藥品之保存及流通，穩定性之提高對於醫藥組合物而言經常為非常重要之課題。

【0021】 本說明書中之「吸收性」意指化合物A於投予有化合物A之受驗者體內之吸收性。關於吸收性，如上所述溶出之化合物A被受驗者體內吸收，可藉由血中濃度-時間曲線下面積(AUC)或最高血中濃度(C_{max})等進行確認。關於吸收性之改善，可根據AUC或C_{max}之值變大來判斷。又，可根據最高血中濃度達到時間(T_{max})來評價製劑投予後之化合物A之吸收速度。基於該等參數進行評價之吸收性之改善可使化合物A之目標效果得到更適宜之發揮，且關係到投予排程之最佳化。

【0022】 進而，於本說明書中，「製造適性」係指能夠容易地製造包含有效成分與烷基硫酸鈉之醫藥組合物之性質，包括醫藥組合物之潤滑性或流動性優異。本發明中，判明溶出性、吸收性及製造適性全部得到滿足者為上述烷基硫酸鈉。

【0023】 本說明書中之「潤滑性」意指用於製造錠劑之造粒品或顆粒等粉體不會附著於打錠機等之性質。潤滑性可藉由未觀察到製劑附著於打錠機之杵上(沾黏(sticking))、或未觀察到製劑附著於臼上(黏結(binding))來確認。又，潤滑性亦可藉由取出錠劑時之壓力即取出壓力未上升來確認。藉由改善製造製劑時之潤滑性，可對所製造之錠劑及打錠機等製造機械無損傷地製造錠劑。

【0024】 本說明書中之「流動性」係指造粒前之醫藥組合物之易流動性，可根據安息角或壓縮度進行評價。於流動層造粒步驟中，流動性明顯較低之粉體難以流動化，無法造粒。藉由改善粉體之流動性，可促進粉體之造粒，可獲得均質之造粒品。

【0025】 作為本發明之醫藥組合物中之添加劑，除上述以外，只要為醫藥領域中製劑一般所使用者則並無特別限制，可使用例如流動化劑、賦形劑、黏合劑、潤滑劑、著色劑、崩解劑等。

【0026】 作為流動化劑，可列舉：二氧化矽、矽酸鈉、滑石、硬脂酸鎂等。

作為賦形劑，可列舉：乳糖(包括乳糖水合物)、玉米澱粉(corn starch)、結晶纖維素、D-甘露糖醇等。

【0027】 作為黏合劑，可列舉：羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素及聚乙烯醇等。

作為潤滑劑，可列舉：氫化油、蔗糖脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸鎂及硬脂酸。

作為著色劑，可列舉：食用黃色5號色素、食用藍色2號色素、食用色澱色素、三氧化二鐵、黃色三氧化二鐵及氧化鈦等。

【0028】 作為包衣劑，可列舉：羥丙基甲基纖維素(羥丙甲纖維素、TC-5、METOLOSE等)及聚乙二醇(PEG400、PEG1500、PEG4000、PEG6000、Macrogol 400、Macrogol 1500、Macrogol 4000、Macrogol 6000等)。

【0029】 作為崩解劑，可列舉：低取代度羥丙基纖維素、玉米澱粉(corn starch)、部分 α 化澱粉、結晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、D-甘露糖醇、交聯聚維酮等，較佳為結晶纖維素、D-甘露糖醇或交聯聚維酮。

【0030】 於本發明中，含有化合物A或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物可進而含有崩解劑。

作為崩解劑之交聯聚維酮(cross-linked PVP)為市售之醫藥品之添加劑，於本發明中占醫藥組合物整體之1~20質量%，較佳為2~15質量%。

【0031】 又，相對於化合物A 1質量份，交聯聚維酮為0.1~20質量份，較佳為0.2~5質量份，更佳為0.2~3質量份，尤佳為0.9~1.1質量份、1.4~1.6質量份或1.9~2.1質量份。

又，相對於烷基硫酸鈉1質量份，交聯聚維酮為0.1~20質量份，更佳為0.2~5質量份，更佳為0.2~3質量份，尤佳為0.9~1.1質量份、1.4~1.6質量份或1.9~2.1質量份。

【0032】 於本發明中，含有化合物A或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物可進而含有羧甲基纖維素鈉作為崩解劑。

該羧甲基纖維素鈉為醫藥品之添加劑，於本發明中占醫藥組合物整體之1~10質量%。

【0033】 又，相對於化合物A 1質量份，羧甲基纖維素鈉為0.1~5質量份，較佳為0.2~2質量份，尤佳為0.2~0.4質量份或0.9~1.2質量份。

又，相對於烷基硫酸鈉1質量份，羧甲基纖維素鈉為0.1~5質量份，更佳為0.2~2質量份，尤佳為0.2~0.4質量份或0.9~1.2質量份。

【0034】 於本發明中，含有化合物A或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物可進而含有羧甲基纖維素鈣作為崩解劑，於本發明中占醫藥組合物整體之1~10質量%。

【0035】 又，相對於化合物A 1質量份，羧甲基纖維素鈣為0.1~5質量份，較佳為0.2~2質量份，尤佳為0.2~0.4質量份或0.9~1.2質量份。

又，羧甲基纖維素鈣為烷基硫酸鈉之0.1～5質量份，更佳為0.2～2質量份，尤佳為0.2～0.4質量份或0.9～1.2質量份。

【0036】 於本發明中，含有化合物A或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物可進而含有D-甘露糖醇作為崩解劑。

已知作為崩解劑之D-甘露糖醇屬於一種口腔內速崩解劑，本發明中可使用之量為醫藥組合物整體之10～80質量%，較佳為15～70質量%，更佳為20～60質量%。

【0037】 又，關於D-甘露糖醇，相對於化合物A 1質量份，本發明中可使用之量為1～20質量份，較佳為2～15質量份，更佳為2～12質量份，尤佳為2～4質量份、6～8質量份或9～11質量份。

【0038】 於本發明中，含有化合物A或其藥學上容許之鹽與烷基硫酸鈉之醫藥組合物可進而含有乳糖作為賦形劑。

關於該乳糖，本發明中可使用之量為醫藥組合物整體之1～80質量%，較佳為2～70質量%，更佳為3～60質量%。

【0039】 又，關於乳糖，相對於化合物A 1質量份，本發明中可使用之量為1～30質量份，較佳為1～10質量份，更佳為1～5質量份，尤佳為1～2質量份或4～5質量份。

【0040】 作為本發明之醫藥組合物，可列舉包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有烷基硫酸鈉之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

【0041】 作為本發明之醫藥組合物，更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為0.05～15質

量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為0.1~10質量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

【0042】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為0.2~5質量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為0.25~3質量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

【0043】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為0.75~1.5質量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為1質量份之月桂基硫酸鈉之醫藥組合物。

【0044】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分、且含有相對於化合物A 1質量份為1質量份之月桂基硫酸鈉，進而含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種添加劑之醫藥組合物。

【0045】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，並含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.1~20質量份之選自由交

聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種添加劑之醫藥組合物。

【0046】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.2～5質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，並含有相對於化合物A 1質量份為0.2～3質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0047】尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，並含有相對於化合物A 1質量份為0.9～1.1質量份、1.4～1.6質量份或1.9～2.1質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0048】於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0049】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.1～10質量份之月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.1～20質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0050】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.25～3質量份之月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.2～5質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0051】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.2～3質量份之交聯聚維酮之醫藥組合

物。

【0052】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為1質量份之月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為0.9～1.1質量份、1.4～1.6質量份或1.9～2.1質量份之交聯聚維酮之醫藥組合物。

【0053】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，並含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，進而含有D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0054】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，進而含有相對於化合物A 1質量份為1～20質量份之D-甘露糖醇之醫藥組合物。

進而較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，進而含有相對於化合物A 1質量份為2～12質量份之D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0055】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，進而含有相對於化合物A 1

質量份為2~4質量份、6~8質量份或9~11質量份之D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0056】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，進而含有選自由D-甘露糖醇及乳糖所組成之群中之一種以上之添加劑之醫藥組合物。

【0057】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，含有D-甘露糖醇，進而包含相對於化合物A 1質量份為1~30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0058】 進而較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，含有D-甘露糖醇，進而含有相對於化合物A 1質量份為1~10質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0059】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑，含有相對於化合物A 1質量份為2~12質量份之D-甘露糖醇，進而含有相對於化合物A 1質量份為1~5質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0060】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0061】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為1～20質量份之D-甘露糖醇之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為2～15質量份之D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0062】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有相對於化合物A 1質量份為2～12質量份之D-甘露糖醇，進而含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑之醫藥組合物。

【0063】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有乳糖之醫藥組合物。

【0064】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，進而含有相對於化合物A 1質量份為1～10質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0065】 尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉，含有相對於化合物A 1質量份為1～5質量份之乳糖，進而含有選自由交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣所組成之群中之一種以上之添加劑之醫藥組合物。

【0066】 於另一實施形態中，作為本發明之醫藥組合物，較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有月桂基硫酸鈉、交聯聚維酮、乳糖及D-甘露糖醇之醫藥組合物。

【0067】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.01～25質量份之月桂基硫酸鈉、0.1～20質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0068】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.1～10質量份之月桂基硫酸鈉、0.1～20質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0069】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.2～5質量份之月桂基硫酸鈉、0.1～20質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0070】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.25～3質量份之月桂基硫酸鈉、0.1～20質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0071】 更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉、0.1～20質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0072】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉、0.2～5質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0073】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉、0.2～3質量份之交聯聚維酮、0.1～20質量份之D-甘露糖醇及0.1～30質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0074】更佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉、0.2～3質量份之交聯聚維酮、2～15質量份之D-甘露糖醇及1～10質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0075】進而較佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為0.75～1.5質量份之月桂基硫酸鈉、0.2～3質量份之交聯聚維酮、2～12質量份之D-甘露糖醇及1～5質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0076】尤佳為包含化合物A或其藥學上容許之鹽作為有效成分，且含有相對於化合物A 1質量份為1質量份之月桂基硫酸鈉、0.9～1.1質量份、1.4～1.6質量份或1.9～2.1質量份之交聯聚維酮、2～4質量份、6～8質量份或9～11質量份之D-甘露糖醇、及1～2質量份或4～5質量份之乳糖之醫藥組合物。

【0077】本發明之醫藥組合物可採用經口投予、經皮投予、腹腔內投予、靜脈投予等投予時常用之路徑，較佳為經口投予。因此，於較佳實

施形態中，本發明之醫藥組合物係含有化合物A及烷基硫酸鈉之用於經口投予之醫藥組合物。

【0078】 作為用於經口投予之醫藥組合物，並無限定，例如可列舉：糖漿劑、散劑、顆粒劑、錠劑、膠囊劑等。

本發明之醫藥組合物可藉由公知之製劑之製造方法製造，例如，可採用流動層造粒法、攪拌造粒法、滾動流動造粒法、擠出造粒法、噴霧造粒法及破碎造粒法等作為造粒方法製作造粒物。

【0079】 於將本發明之醫藥組合物製作成為錠劑形態之製劑之情形時，可於錠劑之表面實施包衣而製成穩定且易於服用之經口投予醫藥組合物。此處，包衣包括膜衣及糖衣。作為包衣基劑，可列舉：羥丙甲纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯醇、白糖等。

又，為了使本發明之醫藥組合物成為易於服用之經口投予醫藥組合物，可使用橙味及檸檬味各種香料等作為著香劑，可使用1-薄荷腦、樟腦及薄荷等作為矯味劑。

【0080】 本發明之醫藥組合物由於化合物A具有優異之FGFR抑制活性，故而作為抗腫瘤劑有用。對象之癌並無特別限制，例如可列舉：頭頸癌、消化系統癌[例如：食道癌、胃癌、胃腸道間質腫瘤、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(例如：膽囊、膽管癌等)、胰腺癌、小腸癌、大腸癌(例如：結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)等]、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌(例如：子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、骨・軟組織肉瘤、血液癌(例如：B細胞淋巴瘤、慢性淋巴性白血病、末梢性T細胞性淋巴瘤、骨髓化生不良症候群、急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病等)、多發性骨髓瘤、皮膚癌、間皮瘤等。

【0081】 因此，本發明提供一種用於治療或預防選自頭頸癌、消化系統癌[例如：食道癌、胃癌、胃腸道間質腫瘤、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(例如：膽囊・膽管癌等)、胰腺癌、小腸癌、大腸癌(例如：結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌等)等]、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌(例如：子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、骨・軟組織肉瘤、血液癌(例如：B細胞淋巴瘤、慢性淋巴性白血病、末梢性T細胞性淋巴瘤、骨髓化生不良症候群、急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病等)、多發性骨髓瘤、皮膚癌及間皮瘤中之腫瘤之醫藥組合物。

【0082】 又，於另一態樣中，本發明提供一種化合物A自醫藥組合物之溶出性改善方法，其特徵在於：於含有化合物A或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【0083】 又，於另一態樣中，本發明提供一種化合物A之吸收性改善方法，其特徵在於：於含有化合物A或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【0084】 又，於另一態樣中，本發明提供一種製造適性改善方法，其特徵在於：於含有化合物A或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【0085】 又，於另一態樣中，本發明提供一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善化合物A或其藥學上容許之鹽之溶出性。

【0086】 又，於另一態樣中，本發明提供一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善化合物A或其藥學上容許之鹽之吸收性。

【0087】 又，於另一態樣中，本發明提供一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善含有化合物A或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物之製造適

性。

【0088】 又，於另一態樣中，本發明提供一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於製造含有化合物A或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物。

[實施例]

【0089】 以下，列舉實施例而更具體地說明本發明，但本發明並不受該等例之任何限定。應理解為，藉由實施例充分地說明本發明，但可由業者進行各種變更或修飾。因此，此種變更或修飾只要不脫離本發明之範圍，則其等包含於本發明中。

實施例中所用之各種試劑只要無特別記載則使用市售品。

【0090】

[試驗例1]溶解度試驗

如調配例1及2、以及比較例1～15所示，藉由以下方式製備將(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮(化合物A)與各種界面活性劑加以組合而得之試驗液，按照下文之記述進行溶解度試驗。

【0091】

<調配例1>

將0.05 g之月桂基硫酸鈉(SERVA公司製造，研究等級(Research grade))溶解於pH值6.8之50 mM磷酸緩衝液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0092】

<調配例2>

將0.5 g之月桂基硫酸鈉溶解於pH值6.8之50 mM磷酸緩衝液(50 mL)

後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0093】

<比較例1>

使25 mg之化合物A懸浮於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0094】

<比較例2>

將0.05 g之蔗糖脂肪酸單酯(DK ESTER SS，第一工業製藥股份有限公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0095】

<比較例3>

將0.5 g之蔗糖脂肪酸單酯(DK ESTER SS)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0096】

<比較例4>

將0.05 g之PEG6000(Macrogol 6000，日本油脂股份有限公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0097】

<比較例5>

將0.5 g之PEG6000溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0098】

<比較例6>

將0.05 g之泊洛沙姆(Lutrol F68，BASF Corporation製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0099】

<比較例7>

將0.5 g之泊洛沙姆(Lutrol F68)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0100】

<比較例8>

將0.05 g之聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯(Tween20，東京化成工業股份有限公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0101】

<比較例9>

將0.5 g之聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯(Tween20)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於

37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0102】

<比較例10>

將0.05 g之聚氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯(Tween60，東京化成工業股份有限公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0103】

<比較例11>

將0.5 g之聚氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯(Tween60)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0104】

<比較例12>

將0.05 g之聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(Tween80，東京化成工業股份有限公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0105】

<比較例13>

將0.5 g之聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯(Tween80)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0106】

<比較例14>

將0.05 g之聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL，Sigma-Aldrich公司製造)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0107】

<比較例15>

將0.5 g之聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)溶解於pH值6.8之日本藥典溶出試驗第2液(50 mL)後，使25 mg之化合物A懸浮於其中，於37℃下加溫60分鐘，藉此獲得試驗液。

【0108】 對於上述調配例1、2、及比較例1～15，藉由高效液相層析法測定溶解度。

裝置：LC-2010C(島津製作所股份有限公司)

測定波長：300 nm

包括資料處理在內之裝置之操作係按照各裝置之指示方法及程序進行。將調配例1、2、比較例1～15之組成與本試驗之結果示於表1、表2。

【0109】 [表1]

(單位：質量份)	調配例		比較例						
	1	2	1	2	3	4	5	6	7
化合物A	25	25	25	25	25	25	25	25	25
月桂基硫酸鈉	50	500	-	-	-	-	-	-	-
蔗糖脂肪酸單酯	-	-	-	50	500	-	-	-	-
聚乙二醇	-	-	-	-	-	50	500		
泊洛沙姆	-	-	-	-	-	-	-	50	500
聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯	-	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	-	-	-	-	-
溶解度 日本藥典溶出試驗第2液μg/mL	64	1439	3	33.9	250.3	3.5	4.8	3.7	6.6

【0110】 [表2]

(單位：質量份)	比較例							
	8	9	10	11	12	13	14	15
化合物A	25	25	25	25	25	25	25	25
月桂基硫酸鈉	-	-	-	-	-	-	-	-
蔗糖脂肪酸單酯	-	-	-	-	-	-	-	-
聚乙二醇	-	-	-	-	-	-	-	-
泊洛沙姆	-	-	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨醇酐單月桂酸酯	50	500	-	-	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨醇酐單硬脂酸酯	-	-	50	500	-	-	-	-
聚氧乙烯山梨醇酐單油酸酯	-	-	-	-	50	500	-	-
聚氧乙烯蓖麻油	-	-	-	-	-	-	50	500
溶解度 日本藥典溶出試驗第2液μg/mL	8.7	57.4	10.7	61.6	10.3	62.9	9.8	62.7

【0111】 如表1、表2所示，與未使用界面活性劑之比較例1相比，亦存在界面活性劑之添加並未使化合物A之溶解度發生多大變化之情況，但另一方面，藉由添加包含月桂基硫酸鈉之一部分之界面活性劑而觀察到溶解度之改善效果。其中，月桂基硫酸鈉及蔗糖脂肪酸單酯帶來較高之溶解度改善效果。可知，尤其是月桂基硫酸鈉於0.1%溶液(調配例1)時即顯示出較高之溶解度，於1.0%溶液(調配例2)時溶解度可增加至無添加時(比較例1)之約500倍。

【0112】

[試驗例2]吸收性試驗

使用於試驗例1中為化合物A帶來良好之溶解度改善效果之月桂基硫酸鈉及蔗糖脂肪酸單酯，藉由如下方式進行吸收性試驗。

【0113】

<調配例3>

將2.4 g之月桂基硫酸鈉(和光股份有限公司，生物化學用)溶解於水(40 mL)後，使0.8 g之化合物A懸浮於其中，而獲得化合物A之懸浮液。

【0114】

<比較例16>

使0.8 g之化合物A懸浮於醫藥品之吸收性試驗通用之0.5%羥丙甲纖維素水溶液(40 mL)中，而獲得化合物A之懸浮液。

【0115】

<比較例17>

將2.4 g之蔗糖脂肪酸單酯(DK ESTER SS)溶解於水(40 mL)後，使0.8 g之化合物A懸浮於其中，而獲得化合物A之懸浮液。

【0116】 對於上述調配例3、比較例16及17，實施如下所述之吸收性試驗。

<吸收試驗條件>

使用動物：比格(Beagle)犬(KITAYAMA LABES，雄性、3頭)

餵食條件：自前一天起絕食20小時

投予量：100 mg/body

投予樣本：調配例3及比較例16、17分別各0.82 g

投予方法：與水50 mL一起，使用喂管經口投予

【0117】 預處置：於投予樣本之投藥30分鐘前，肌內投予硫酸阿托品靜脈注射液10 µg/0.1 mL/kg及五肽胃泌素肌內注射液10 µg/0.1 mL/kg，其後，肌內投予2次(每次間隔45分鐘)五肽胃泌素肌內注射液10 µg/0.1 mL/kg。

調配例及比較例之經口投予後、30分鐘後、1小時後、1.5小時後、2小時後、4小時後及8小時後自各動物採血，(藉由液相層析質譜法)測定化合物A之血中濃度，算出AUC及C_{max}值。將結果示於表3。

【0118】 [表3]

(單位：質量份)	調配例	比較例	
	3	16	17
化合物A	1	1	1
月桂基硫酸鈉	3	-	-
蔗糖脂肪酸單酯	-	-	3
AUC ng・hr/mL	6412±2470	2126±1264	3197±1441
Cmax ng/mL	1877±716	764±411	740±451

【0119】 如表3所示，同時包含化合物A與蔗糖脂肪酸單酯之比較例17表現出和作為僅化合物A之懸浮液之比較例16同程度之吸收性。另一方面，同時包含化合物A與月桂基硫酸鈉之調配例3表現出之化合物A之吸收性顯著高於包含同量之蔗糖脂肪酸單酯之比較例17，據此可知，月桂基硫酸鈉對於化合物A之吸收改善有用。

【0120】

[試驗例3]吸收性試驗

藉由以下方式製備含有化合物A與月桂基硫酸鈉之顆粒，進行與試驗例2相同之吸收性試驗。

【0121】

<調配例4>

將化合物A 2 g、月桂基硫酸鈉0.5 g、乳糖9.5 g及玉米澱粉4 g於玻璃瓶中混合1分鐘。經網眼500 μm之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合1分鐘。一面使用乳棒及乳鉢進行混合，一面添加10%低黏度羥丙基纖維素(HPC-SL)3400 μL，經網眼850 μm之篩全量過篩後，使用水分測定器(AND，MX-50)於70℃下乾燥。進而，經網眼1000 μm之篩全量過篩，而獲得化合物A之顆粒。

【0122】

<調配例5>

將化合物A 2 g、月桂基硫酸鈉2 g、乳糖8.4 g及玉米澱粉3.6 g於玻璃瓶中混合1分鐘。經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合1分鐘。一面使用乳棒及乳鉢進行混合，一面添加10%低黏度羥丙基纖維素(HPC-SL)3200 μL ，經網眼850 μm 之篩全量過篩後，使用水分測定器(AND，MX-50)於70℃下乾燥。進而，經網眼1000 μm 之篩全量過篩，而獲得化合物A之顆粒。

【0123】

<調配例6>

將化合物A 1.4 g、月桂基硫酸鈉4.2 g、乳糖3.9 g及玉米澱粉1.9 g於玻璃瓶中混合1分鐘。經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合1分鐘。一面使用乳棒及乳鉢將所獲得之混合品6.4 g進行混合，一面添加10%低黏度羥丙基纖維素(HPC-SL)1330 μL ，經網眼850 μm 之篩全量過篩後，使用水分測定器(AND，MX-50)於70℃下乾燥。進而，經網眼1000 μm 之篩全量過篩，而獲得化合物A之顆粒。

【0124】對於上述調配例4～6及試驗例2中使用之比較例16，實施如下所述之吸收性試驗。

<吸收實驗條件>

使用動物：比格犬(KITAYAMA LABES，雄性、3頭)

餵食條件：自前一天起絕食20小時

投予量：100 mg/body

投予樣本：調配例4～6及比較例16分別各0.82 g

投予方法：與水50 mL一起經口投予

【0125】預處置：於投予樣本之投藥30分鐘前，肌內投予硫酸阿托

品靜脈注射液10 μg/0.1 mL/kg及五肽胃泌素肌內注射液10 μg/0.1 mL/kg，其後，肌內投予2次(每次間隔45分鐘)五肽胃泌素肌內注射液10 μg/0.1 mL/kg。

與試驗例2同樣地，於調配例及比較例之經口投予後、30分鐘後、1小時後、1.5小時後、2小時後、4小時後及8小時後自各動物採血，(藉由液相層析質譜法)測定化合物A之血中濃度，算出AUC及Cmax值。將結果示於表4。

【0126】 [表4]

(單位：質量份)	調配例			比較例
	4	5	6	16
化合物A	1	1	1	1
月桂基硫酸鈉	0.25	1	3	-
乳糖	4.75	4.2	2.7	-
玉米澱粉	2.0	1.8	1.3	-
低黏度羥丙基纖維素	0.17	0.16	0.09	-
AUC ng・hr/mL	4444±2666	6373±467	588512034	2126±1264
Cmax ng/mL	936±471	1360+142	1700±731	764±411

【0127】 如表4所示，可知較化合物A分別以0.25倍、等量、3倍添加月桂基硫酸鈉之顆粒(調配例4、5、6)均表現出高於僅懸浮有化合物A之比較例16之吸收性。調配例6顯示出最高之Cmax，但AUC與調配例5為同程度，據此認為，若月桂基硫酸鈉之添加量為化合物A之等量以上，則可獲得更高之吸收性。

【0128】

[試驗例4]錠劑之成形性及崩解性試驗

基於改善含有化合物A之錠劑之崩解性之目的，進行選定崩解劑之研究。分別以相對於含有化合物A之錠劑之總質量為3%或10%之量添加5種候補添加劑：低取代度羥丙基纖維素(LH-21，信越化學工業製造)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF，BASF Corporation)、羧甲基纖維素鈉

(KICCOLATE，旭化成股份有限公司)、羧甲基纖維素鈣(E.C. G-505，五德藥品股份有限公司)或羧甲基澱粉鈉(Gurikorisu，ROQUETTE公司製造)，使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)，製作以下之表5所示之組成之錠劑。此時，藉由評價可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓與錠劑之崩解性，而實施崩解劑之篩選。崩解性係藉由使用水作為試驗液之日本藥典第十六修訂版之崩解試驗進行評價。

【0129】

<調配例7>

將化合物A 120 g、月桂基硫酸鈉120 g、乳糖516 g及玉米澱粉276 g於聚乙烯袋(poly bag)中混合1分鐘，經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於塑膠袋(plastic bag)中混合5分鐘。將所獲得之混合粉末中之340 g投入至流動層造粒機(富侖工業股份有限公司(Freund Corporation))內，一面噴灑7.5%低黏度羥丙基纖維素161 g一面造粒，而獲得造粒物。

對所獲得之造粒物添加結晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0130】

<調配例8>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、交聯聚維酮及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A

之錠劑。

【0131】

<調配例9>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0132】

<調配例10>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0133】

<調配例11>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0134】

<調配例12>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、羧甲基纖維素鈣及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0135】

<調配例13>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、羧甲基澱粉鈉及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0136】

<調配例14>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm 之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

【0137】

<調配例15>

對藉由與調配例7相同之方式獲得之造粒物添加結晶纖維素及硬脂酸

鎂，於玻璃瓶中進行混合。經網眼850 μm之篩全量過篩後，再次於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)於可獲得目標硬度(65 N)之打錠壓下製作化合物A之錠劑。

將調配例7~15之有關崩解性試驗之結果示於表5。

【0138】 [表5]

(單位：質量份)	調配例								
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
化合物A	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	17.8	20
月桂基硫酸鈉	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	19.3	17.8	17.8	20
乳糖水合物	76.3	83.1	76.3	83.1	76.3	83.1	76.3	76.3	86
玉米澱粉	40.8	44.4	40.8	44.4	40.8	44.4	40.8	40.8	46
低黏度羥丙基纖維素	5.3	5.8	5.3	5.8	5.3	5.8	5.3	5.3	6
交聯聚維酮	20	6	-	-	-	-	-	-	-
羧甲基纖維素鈉	-	-	20	6	-	-	-	-	-
羧甲基纖維素鈣	-	-	-	-	20	6	-	-	-
羧甲基澱粉鈉	-	-	-	-	-	-	20	-	-
低取代度羥丙基纖維素	-	-	-	-	-	-	-	20	-
結晶纖維素CEOLUS KG-802	20	20	20	20	20	20	20	20	20
硬脂酸鎂	2	2	2	2	2	2	2	2	2
合計	200	200	200	200	200	200	200	200	200
打錠壓(kN)	5.42	6.95	10.07	7.76	9.95	7.73	12.18	9.50	7.19
崩解時間(min:sec)	5:19	6:53	6:54	7:14	7:55	8:03	8:43	9:38	9:09

【0139】 根據表5所示之結果，無論使用何種崩解劑，均可於作為杵之耐壓性能範圍之13 kN以下之打錠壓下成形為一定硬度之錠劑，崩解時間為10分鐘以內。尤其於使用交聯聚維酮、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣時，於10 kN以下之打錠壓下可成形為一定硬度之錠劑，崩解時間為9分鐘以內。又，交聯聚維酮不僅與不含候補添加劑之調配例15相比崩解時間縮短，且成形壓較低而亦可見有成形性改善效果。另一方面，低取代度羥丙基纖維素及羧甲基澱粉鈉未觀察到崩解時間之縮短，且需要較高之打錠壓，可見有成形性降低之傾向。該結果提示，無論使用何種崩解劑均表現出作為錠劑所容許之有用性，但尤其是交聯聚維酮、羧甲基纖維素

鈉、羧甲基纖維素鈣之有用性非常高。

【0140】

[試驗例5]錠劑之成形性及崩解性試驗

使用於試驗例4中確認對含有化合物A及月桂基硫酸鈉之錠劑具有較高之成形性及崩解性改善效果之交聯聚維酮及羧甲基纖維素鈉，該等崩解劑以外之成分設為相同質量，採用此種組成，使用旋轉打錠機於可獲得目標硬度(60 N)之打錠壓下藉由以下方式製備錠劑，進行比較。將結果示於表6。

【0141】

<調配例16>

將化合物A 200 g、月桂基硫酸鈉(NIKKOL SLS，Nikko Chemicals 股份有限公司製造)200 g、乳糖860 g及玉米澱粉460 g於聚乙烯袋中混合1分鐘，經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於塑膠袋中混合1分鐘。將所獲得之混合粉末投入至流動層造粒機(富侖工業股份有限公司)內，一面噴灑7.5%低黏度羥丙基纖維素800 g一面造粒，而獲得造粒物。將所獲得之造粒物經網眼850 μm 之篩全量過篩。

對造粒物過篩品222.5 g添加結晶纖維素25 g、交聯聚維酮7.5 g及硬脂酸鎂2.5 g，於聚乙烯袋中混合後，使用打錠機(股份有限公司菊水製作所)進行打錠，而獲得錠劑。

【0142】

<調配例17>

對藉由與調配例16相同方式獲得之造粒物過篩品222.5 g添加結晶纖維素25 g、交聯聚維酮25 g及硬脂酸鎂2.5 g，於聚乙烯袋中混合後，使用

打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。

【0143】

<調配例18>

對藉由與調配例16相同方式獲得之造粒物過篩品222.5 g添加結晶纖維素25 g、羧甲基纖維素鈉7.5 g及硬脂酸鎂2.5 g，於聚乙烯袋中混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。

【0144】

<調配例19>

對藉由與調配例16相同方式獲得之造粒物過篩品445 g添加結晶纖維素50 g及硬脂酸鎂5 g，於聚乙烯袋中混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。

【0145】 [表6]

(單位：質量份)	調配例			
	16	17	18	19
化合物A	20	20	20	20
月桂基硫酸鈉	20	20	20	20
乳糖水合物	86	86	86	86
玉米澱粉	46	46	46	46
低黏度羥丙基纖維素	6	6	6	6
交聯聚維酮	6	20	-	-
羧甲基纖維素鈉	-	-	6	
結晶纖維素CEOLUS KG-802	20	20	20	20
硬脂酸鎂	2	2	2	2
合計	206	220	206	200
打錠壓kN	8.4-9.1	6.6-7.7	11.4-11.6	9.7-10.0
崩解時間min	6.34	5.33	7.08	8.01

【0146】 根據表6所示之結果，獲得與試驗例4相同之傾向，崩解時間係交聯聚維酮及羧甲基纖維素鈉均不含之調配例19最長，其次依序為調配例18(羧甲基纖維素鈉6質量份)>調配例16(交聯聚維酮6質量份)>調配例17(交聯聚維酮20質量份)，打錠壓依序為調配例18>調配例19>調配例

16 > 調配例 17。本研究表明，與添加同量之羧甲基纖維素鈉之情形相比，交聯聚維酮對於改善崩解性及成形性更有用。

【0147】

[試驗例6]吸收性試驗

製作含有化合物A及月桂基硫酸鈉、且化合物A之含量不同之以下之調配例20(包含20 mg化合物A)及調配例21(包含4 mg化合物A)之膜衣錠，進行與試驗例2相同之吸收性試驗。

【0148】

<調配例20>

利用包衣機(富侖工業股份有限公司)對調配例19中獲得之錠劑180 g噴塗包含包衣劑6.8 g及純化水81.2 g之膜衣液，而獲得調配例20之膜衣錠。包衣劑係使用包含低黏度羥丙基纖維素、聚乙二醇、氧化鈦及著色劑之一般組成者。

【0149】

<調配例21>

將化合物A 12 g、月桂基硫酸鈉(NIKKOL SLS，Nikko Chemicals股份有限公司製造)12 g、乳糖354 g及玉米澱粉138 g於聚乙烯袋中混合1分鐘，經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於塑膠袋中混合1分鐘。將所獲得之混合粉末投入至流動層造粒機(Powrex股份有限公司)內，一面噴灑7.5%低黏度羥丙基纖維素239 g一面造粒，而獲得造粒物。將所獲得之造粒物經網眼850 μm 之篩全量過篩。

對造粒物過篩品178 g添加結晶纖維素20 g及硬脂酸鎂2 g，於聚乙烯袋中進行混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲

得錠劑。利用包衣機(富侖工業股份有限公司)對所獲得之錠劑180 g噴塗包含包衣劑6.8 g及純化水81.2 g之膜衣液，而獲得調配例21之膜衣錠。

【0150】 對於該等調配例，實施如下所述之吸收性試驗。

<吸收實驗條件>

使用動物：比格犬(KITAYAMA LABES，雄性、6頭)

餵食條件：自前一天起絕食20小時

投予量：20 mg/body

投予樣本：調配例20、21

投予方法：與水50 mL一起經口投予

【0151】 預處置：於投予樣本之投藥30分鐘前，肌內投予硫酸阿托品靜脈注射液10 $\mu\text{g}/0.1\text{ mL/kg}$ 及五肽胃泌素肌內注射液10 $\mu\text{g}/0.1\text{ mL/kg}$ ，其後，肌內投予2次(每次間隔45分鐘)五肽胃泌素肌內注射液10 $\mu\text{g}/0.1\text{ mL/kg}$ 。

於調配例20及21之經口投予後、30分鐘後、1小時後、1.5小時後、2小時後、4小時後及8小時後自各動物採血，(藉由液相層析質譜法)測定化合物A之血中濃度，算出AUC、C_{max}及T_{max}值。將結果示於表7。

【0152】 [表7]

(單位：質量份)	調配例	
	20	21
化合物A	1	1
月桂基硫酸鈉	1	1
乳糖水合物	4.3	29.5
玉米澱粉	2.3	115
低黏度羥丙基纖維素	0.3	1.5
微結晶纖維素	1	5
硬脂酸鎂	0.1	0.5
低黏度羥丙基纖維素	0.3	1.5
聚乙二醇		
氧化鈦		
著色劑		
合計	10.3	51.5
AUC ng・hr/mL	1174±233	971±250
Cmax ng/mL	343±86	281±102
Tmax hr	3.7±0.8	2.3±1.4

【0153】 根據表7之結果，可知20 mg錠(調配例20)或4 mg錠(調配例21)均對無問題地於犬體內表現出吸收性。比較兩者性質可知，20 mg錠為Tmax較遲緩之製劑，另一方面，4 mg錠為Tmax參差不齊但吸收相對較快之製劑。

【0154】

[試驗例7]崩解性試驗

為了發現Tmax之差異較小、快速開始吸收之製劑配方，藉由以下方式製備表8所示組成之調配例22～32之配方，研究針對含有化合物A及月桂基硫酸鈉之造粒品之末尾添加劑之種類及其量。崩解性係藉由使用水作為試驗液之崩解試驗進行評價。將結果示於表8。

【0155】

<調配例22>

將化合物A 60 g、月桂基硫酸鈉(NIKKOL SLS，Nikko Chemicals股

份有限公司製造)60 g、乳糖258 g及玉米澱粉138 g於聚乙烯袋中混合1分鐘，經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於塑膠袋中混合1分鐘。將所獲得之混合粉末投入至流動層造粒機(Powrex股份有限公司)內，一面噴灑7.5%低黏度羥丙基纖維素241 g一面造粒，而獲得造粒物。將所獲得之造粒物經網眼850 μm 之篩全量過篩。

對所獲得之造粒物添加乳糖水合物(Super Tab 11SD，DFE Pharma)、結晶纖維素(CEOLUS PH-102，旭化成股份有限公司)、交聯聚維酮(Kollidon CL，BASF Corporation)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中進行混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作500 mg之錠劑。

【0156】

<調配例23>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD，Roquette公司製造)、結晶纖維素(CEOLUS PH-102)、交聯聚維酮(Kollidon CL)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作500 mg之錠劑。

【0157】

<調配例24>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加結晶纖維素(CEOLUS PH-102)、交聯聚維酮(Kollidon CL)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作300 mg之錠劑。

【0158】

<調配例25>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802，旭化成股份有限公司製造)、交聯聚維酮(Kollidon CL)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作500 mg之錠劑。

【0159】

<調配例26>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作300 mg之錠劑。

【0160】

<調配例27>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作300 mg之錠劑。

【0161】

<調配例28>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作400 mg之錠劑。

【0162】

<調配例29>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作400 mg之錠劑。

【0163】

<調配例30>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)、交聯聚維酮(Kollidon CL-SF)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作500 mg之錠劑。

【0164】

<調配例31>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作500 mg之錠劑。

【0165】

<調配例32>

對藉由與調配例22相同方式獲得之造粒物添加甘露糖醇(Pearlitol 100SD)、結晶纖維素(CEOLUS PH-102)及硬脂酸鎂，於玻璃瓶中混合，而獲得打錠末。使用萬能拉伸壓縮試驗機(島津製作所股份有限公司)製作

500 mg之錠劑。

【0166】 [表8]

(單位：質量份)		調配例										
		22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
化合物A		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
月桂基硫酸鈉		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
乳糖水合物		86	86	86	86	86	86	86	86	86	86	86
玉米澱粉		46	46	46	46	46	46	46	46	46	46	46
低黏度羥丙基纖維素		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
乳糖一水合物		217	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D-甘露糖醇		-	217	-	217	74	59	158	138	242	267	267
結晶纖維素	CEOLUS PH-102	50	50	89	-	-	-	-	-	-	-	50
	CEOLUS KG-802	-	-	-	50	30	30	40	40	50	50	-
交聯聚維酮		50	50	30	50	15	30	20	40	25	-	-
硬脂酸鎂		5	5	3	5	3	3	4	4	5	5	5
合計		500	500	300	500	300	300	400	400	500	500	500
錠劑直徑mm		11	11	10	11	9	9	10	10	11	11	11
打錠壓kN		24	12	8	14	7.5	7.5	9	9	11	10	10
硬度N		80	96	71	105	89	90	107	105	120	98	97
崩解時間 水min:sec		2:51	1:34	3:28	1:34	4:30	4:19	3:29	4:27	3:12	9:17	7:36

【0167】 首先，對乳糖水合物及D-甘露糖醇添加之影響進行評價，結果如調配例22與23之結果等所示，藉由添加D-甘露糖醇而大幅改善於水中之崩解性。

其次，對結晶纖維素之等級及交聯聚維酮添加之影響進行評價，結果如調配例23與25、及調配例31與32之結果等所示，結晶纖維素之等級對於錠劑之崩解性幾乎無影響，但調配例25、30與31之結果等表明，添加交聯聚維酮較大地助益於改善崩解性。

【0168】 最後，對D-甘露糖醇、結晶纖維素及交聯聚維酮之添加量之影響進行綜合評價，結果為，調配例26～30之崩解時間均晚於調配例25。調配例27(末尾添加量：122 mg，交聯聚維酮：10%)、調配例29(末尾添加量：222 mg、交聯聚維酮：10%)及調配例30(末尾添加量：322

mg、交聯聚維酮：5%)之崩解性遜於調配例25(末尾添加量：322 mg、交聯聚維酮：10%)，據此提示，為了製備具有速崩解性之錠劑，作為末尾添加劑之總量需為造粒品之1.5倍左右，進而需添加錠劑質量之10%左右之崩解劑(交聯聚維酮)。

【0169】

[試驗例8]

藉由以下方式製備末尾添加劑量不同之包含20 mg化合物A之調配例33及34、包含4 mg化合物A之調配例35之錠劑，與試驗例2同樣地評價體內(in vivo)吸收性。將結果示於表9。

【0170】

<調配例33>

將化合物A 80 g、月桂基硫酸鈉(NIKKOL SLS，Nikko Chemicals股份有限公司製造)80 g、乳糖108 g及玉米澱粉120 g於聚乙烯袋中混合1分鐘，經網眼500 μm 之篩全量過篩後，再次於塑膠袋中混合1分鐘。將所獲得之混合粉末投入至流動層造粒機(Powrex股份有限公司)內，一面噴灑7.5%低黏度羥丙基纖維素241 g一面造粒，而獲得造粒物。將所獲得之造粒物經網眼850 μm 之篩全量過篩。

對造粒物過篩品100 g添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)137 g、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)30 g、交聯聚維酮(Kollidon CL)30 g及硬脂酸鎂3 g，於聚乙烯袋中進行混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。利用包衣機(富侖工業股份有限公司)對所獲得之錠劑180 g噴塗包含包衣劑7.7 g及純化水92.3 g之膜衣液，而獲得調配例33之膜衣錠。包衣劑係使用包含低黏度羥丙基纖維素、聚乙二醇、氧化鈦

及著色劑之一般組成者。

【0171】

<調配例34>

對藉由與調配例33相同方式獲得之造粒物過篩品125 g添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)72.5 g、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)25 g、交聯聚維酮(Kollidon CL)25 g及硬脂酸鎂2.5 g，於聚乙烯袋中進行混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。利用包衣機(富侖工業股份有限公司)對所獲得之錠劑180 g噴塗包含包衣劑7.2 g及純化水86.4 g之膜衣液，而獲得調配例34之膜衣錠。

【0172】

<調配例35>

對藉由與調配例33相同方式獲得之造粒物過篩品60 g添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)129.6 g、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)24 g、交聯聚維酮(Kollidon CL)24 g及硬脂酸鎂2.4 g，於聚乙烯袋中進行混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。利用包衣機(富侖工業股份有限公司)對所獲得之錠劑180 g噴塗包含包衣劑7.5 g及純化水90.4 g之膜衣液，而獲得調配例35之膜衣錠。

【0173】 對於該等調配例，實施如下所述之吸收性試驗。

<吸收實驗條件>

使用動物：比格犬(KITAYAMA LABES，雄性、6頭)

餵食條件：自前一天起絕食20小時

投予量：20 mg/body

投予樣本：調配例33、34、35

投予方法：與水50 mL一起經口投予

【0174】 預處置：於投予樣本之投藥30分鐘前，肌內投予硫酸阿托品靜脈注射液10 μg/0.1 mL/kg及五肽胃泌素肌內注射液10 μg/0.1 mL/kg，其後，肌內投予2次(每次間隔45分鐘)五肽胃泌素肌內注射液10 μg/0.1 mL/kg。

於調配例33、34及35之經口投予後、30分鐘後、1小時後、2小時後、3小時後、4小時後、6小時後及8小時後自各動物採血，(藉由液相層析質譜法)測定化合物A之血中濃度，算出AUC、Cmax及Tmax值。將結果示於表9。

【0175】 [表9]

(單位：質量份)	調配例		
	33	34	35
化合物A	1	1	1
月桂基硫酸鈉	1	1	1
乳糖水合物	1.4	1.4	1.4
玉米澱粉	1.5	1.5	1.5
低黏度羥丙基纖維素	0.15	0.15	0.15
D-甘露糖醇	6.9	2.9	10.8
結晶纖維素	1.5	1	2
交聯聚維酮	1.5	1	2
硬脂酸鎂	0.15	0.1	0.2
低黏度羥丙基纖維素	0.45	0.3	0.6
聚乙二醇			
氧化鈦			
著色劑			
合計	15.5	10.3	20.6
AUC ng・hr/mL	887±121	856±241	767±194
Cmax ng/mL	263±34	266±84	234±54
Tmax hr	2.3±1.9	2.0±1.3	2.0±1.1

【0176】 根據表9之結果，發現各製劑均有Tmax變短之傾向，未確認到製劑間存在PK分佈之差異。據此表明，各調配例均為Tmax之差異較小、快速開始吸收之製劑配方。

【0177】**[試驗例9]**

藉由以下方式製備不含烷基硫酸鈉之造粒物，評價於造粒物之製造過程中之烷基硫酸鈉之影響。將結果示於表10。

【0178】**<調配例36>**

將經網眼1700 μm 之篩網過篩之化合物A 60 g、月桂基硫酸鈉60 g、乳糖81 g及玉米澱粉90 g投入至流動層造粒機(富侖工業股份有限公司)內，一面噴灑5%低黏度羥丙基纖維素180 g一面造粒，而獲得造粒物。

【0179】**<比較例18>**

將經網眼1700 μm 之篩網過篩之化合物A 60 g、乳糖141 g及玉米澱粉90 g投入至流動層造粒機(富侖工業股份有限公司)內，噴灑5%低黏度羥丙基纖維素而欲實施造粒步驟，但粉體不流動，因此無法造粒。

【0180】**<比較例19>**

將經網眼1700 μm 之篩網過篩之化合物A 30 g、乳糖70.5 g及玉米澱粉45 g投入至流動層造粒機(富侖工業股份有限公司)內。於噴灑黏合液前先噴灑水，藉此使之流動化後，一面噴灑5%低黏度羥丙基纖維素90 g一面造粒，而獲得造粒物。

【0181】**<粉體物性評價>**

對於調配例36及比較例19之造粒前混合粉末，使用粉末測試儀

(Powder Tester)(Hosokawa Micron股份有限公司)評價粉體物性(安息角、崩潰角、鬆密度、振實密度及壓縮度)。將其結果示於表10。

【0182】 [表10]

(單位：質量份)	調配例	比較例	
	36	18	19
化合物A	1	1	1
月桂基硫酸鈉	1	0	0
乳糖水合物	1.35	2.35	2.35
玉米澱粉	1.5	1.5	1.5
經丙甲纖維素	0.15	0.15	0.15
合計	5	5	5
噴灑黏合液前先噴灑水	無	無	有
造粒	可	不可	可
安息角(°)	48.6	54.8	
崩潰角(°)	46.8	53.8	
鬆密度(g/mL)	0.28	0.3	
振實密度(g/mL)	0.56	0.68	
壓縮度(%)	50	55.9	

【0183】 再者，關於粉體物性，於日本藥典第十七修訂版「26.粉體之流動性」中記載有依據國際調和之試驗，其中，壓縮度係如下式所示般藉由鬆密度(ρ_{bulk})、振實密度(ρ_{tapped})進行定義。

$$\text{壓縮度} = (\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}) / \rho_{\text{tapped}} \times 100$$

【0184】 又，於同一藥典中，參照「表1 與流動特性對應之安息角」，有「若安息角超過50°，則多不適於製造」之記載。基於此，將調配例36與比較例19進行比較，藉由存在月桂基硫酸鈉而使安息角小於50°，流動性得到改善。因此可知，於本發明中，藉由添加以月桂基硫酸鈉為代表之烷基硫酸鈉，而具有作為流動化劑之效果。

【0185】

[試驗例10]

將不含烷基硫酸鈉之造粒物進行打錠，藉由以下方式製備錠劑，評

價於錠劑之製造過程中之烷基硫酸鈉之影響。

【0186】

<調配例37>

將調配例36中獲得之造粒物經網眼600 μm 之篩全量過篩。對造粒物過篩品120 g添加D-甘露糖醇(Pearlitol 100SD)261.61 g、結晶纖維素(CEOLUS KG-802)48 g、交聯聚維酮(Kollidon CL)48 g及硬脂酸鎂2.4 g，於聚乙烯袋中混合後，使用打錠機(菊水製作所股份有限公司)進行打錠，而獲得錠劑。

【0187】

<比較例20>

使用比較例19中獲得之造粒物，藉由與調配例37相同之方法獲得錠劑。

【0188】

<打錠時之取出壓力評價>

對於調配性37及比較例20之錠劑，評價自打錠機取出錠劑之壓力。將其結果示於圖1。

【0189】 於60分鐘之打錠過程中，調配例37之取出壓力固定不變，但比較例20之取出壓力自打錠開始5分鐘後觀察到取出壓力之上升，直至30分鐘之前一直經時地增加，在此之後亦繼續為較高狀態。

【0190】 又，對打錠開始後30分鐘內臼杵之狀態進行比較。各錠劑均未觀察到粉體向杵之附著，未確認到沾黏，但於比較例20中觀察到粉體向臼之固著。因此，於所獲得之錠劑之側面看到多個縱條紋，不含月桂基硫酸鈉之比較例20發生了作為打錠故障之一之黏結。另一方面，於調配例

37中未觀察到黏結。

【0191】 根據該等結果可知，於本發明中，藉由添加以月桂基硫酸鈉為代表之烷基硫酸鈉，而具有作為打錠故障之一之黏結之改善效果。

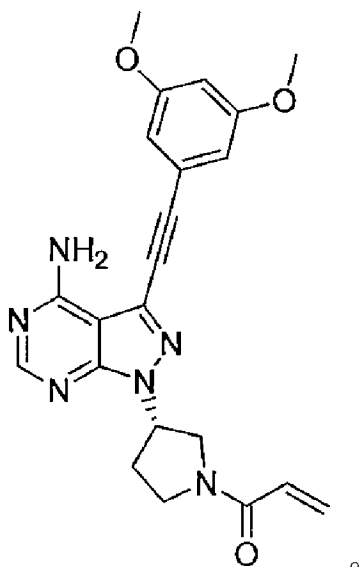
本說明書中所引用之刊行物、專利及專利申請全部直接以引用方式併入本說明書中。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種醫藥組合物，其含有具有以下結構之(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽、及月桂基硫酸鈉，

[化1]



【第2項】

如請求項1之組合物，其包含相對於(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮1質量份為0.05~15質量份之範圍之月桂基硫酸鈉。

【第3項】

如求項1或2之組合物，其包含相對於(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮1質量份為0.2~5質量份之範圍之月桂基硫酸鈉。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之組合物，其進而包含選自由交聯聚維酮、

羧甲基纖維素鈉及羧甲基纖維素鈣所組成之群中之至少一種化合物。

【第5項】

如請求項4之組合物，其包含交聯聚維酮。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之組合物，其進而包含選自由D-甘露糖醇及乳糖所組成之群中之至少一種。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之組合物，其為糖漿劑、散劑、顆粒劑、錠劑或膠囊劑之形態。

【第8項】

一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮自醫藥組合物之溶出性改善方法，其特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【第9項】

一種(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮之吸收性改善方法，其特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【第10項】

一種醫藥品之製造適性改善方法，該醫藥品為含有(S)-1-(3-(4-胺基-

3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物，該方法之特徵在於：於含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物中添加月桂基硫酸鈉。

【第11項】

一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之溶出性。

【第12項】

一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之吸收性。

【第13項】

一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於改善含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物之製造適性。

【第14項】

一種月桂基硫酸鈉之用途，其用於製造含有(S)-1-(3-(4-胺基-3-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基-1-吡咯啶基)-2-丙烯-1-酮或其藥學上容許之鹽之醫藥組合物。

