202317120

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202317120 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：111123289 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/506 (2006.01)* *A61K47/38 (2006.01)*
A61K47/32 (2006.01) *A61K47/10 (2006.01)*
A61K47/20 (2006.01) *A61K9/20 (2006.01)*
A61K9/48 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/06/23 美國 63/214,099

(71)申請人：美商纜圖藥品公司 (美國) BLUEPRINT MEDICINES CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：金凱瑪 凱特琳 N KINKEMA, CAITLIN N. (US)；馬賽克 黛布拉 L MAZAIK, DEBRA L. (US)；孟登道 克萊爾 奧布里 MEDENDORP, CLARE AUBREY (US)；瓦澤 萬卡爾 賽培德 VAZE, ONKAR SHRIPAD (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：73 項 圖式數：4 共 85 頁

(54)名稱

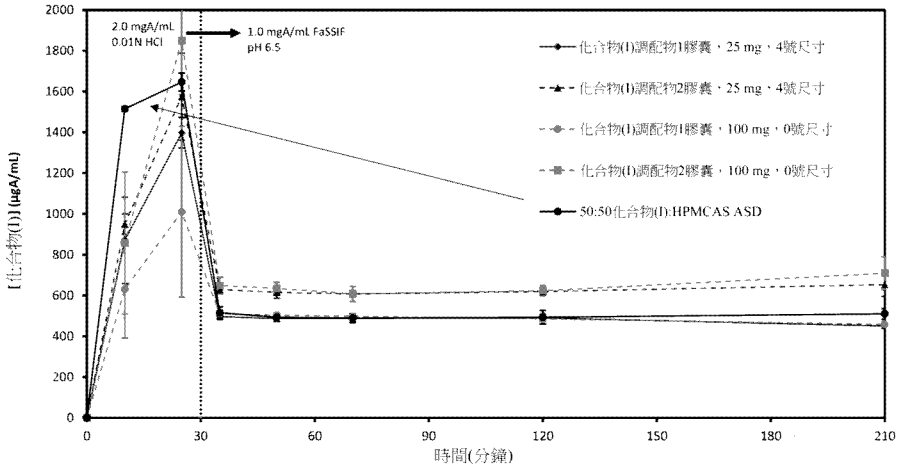
表皮生長因子受體抑制劑之醫藥組合物

(57)摘要

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含顆粒內相，其中該顆粒內相包含：(i)非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之聚合物，及(ii)界面活性劑；及顆粒外相，其中該顆粒外相包含界面活性劑。本發明亦關於使用該等組合物治療各種病症之方法。

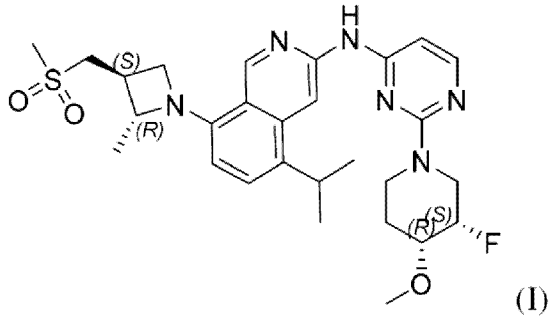
The present disclosure relates to pharmaceutical compositions comprising an intragranular phase, wherein the intragranular phase comprises: (i) an amorphous solid dispersion comprising Compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable polymer, and (ii) a surfactant; and an extragranular phase, wherein the extragranular phase comprises a surfactant. The present disclosure also relates to methods of using said compositions in the treatment of various disorders.

指定代表圖：


2.0 mgA/mL
0.01N HCl
1.0 mgA/mL FaSSIF
pH 6.5
化合物(I)調配物1膠囊，25 mg，4號尺寸
化合物(I)調配物2膠囊，25 mg，4號尺寸
化合物(I)調配物1膠囊，100 mg，0號尺寸
化合物(I)調配物2膠囊，100 mg，0號尺寸
50:50化合物(I):HPMCAS ASD
[化合物(I)] (μgA/mL)
時間(分鐘)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
0
30
60
90
120
150
180
210

【圖1】

特徵化學式：


H
N
N
N
N
N
(S)
(R)
(S)
(R)
O
O
S
F
O

(I)

20231120
專利案號：111123289

【發明摘要】

【中文發明名稱】

表皮生長因子受體抑制劑之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF AN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITOR

【中文】

本發明係關於一種醫藥組合物，其包含顆粒內相，其中該顆粒內相包含：(i)非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之聚合物，及(ii)界面活性劑；及顆粒外相，其中該顆粒外相包含界面活性劑。本發明亦關於使用該等組合物治療各種病症之方法。

【英文】

The present disclosure relates to pharmaceutical compositions comprising an intragranular phase, wherein the intragranular phase comprises: (i) an amorphous solid dispersion comprising Compound (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable polymer, and (ii) a surfactant; and an extragranular phase, wherein the extragranular phase comprises a surfactant. The present disclosure also relates to methods of using said compositions in the treatment of various disorders.

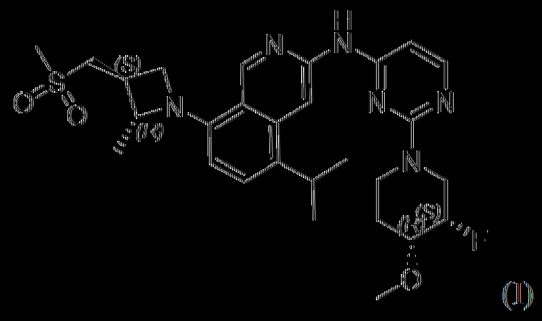
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

表皮生長因子受體抑制劑之醫藥組合物

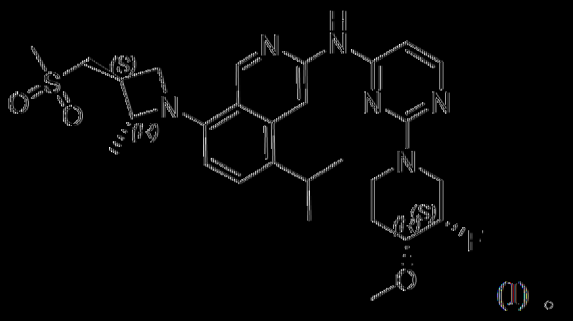
【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF AN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR INHIBITOR

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 專利申請案第PCT/US2020/066629號中揭示作為多種EGFR抑制劑化合物中之一者的化合物(I)，其結構展示於下文中。化合物(I)為以口服劑型提供之強效及選擇性EGFR抑制劑，其選擇性地靶向某些癌症患者中之致癌性EGFR突變，該等患者包括攜帶具有一或多種變化(包括L858R及/或外顯子19缺失突變、T790M突變及/或C797S突變)的EGFR之癌症之患者。化合物(I)亦可稱作：N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-異丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺醯基)甲基)氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-胺，且具有以下化學結構：



(I)。

【0002】 需要開發適用於醫療用途之化合物(I)的醫藥組合物。

【發明內容】

【0003】 本發明提供一種醫藥組合物，其包含顆粒內相，其中該顆

粒內相包含：(i)非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之聚合物，及(ii)界面活性劑；及

顆粒外相，其中該顆粒外相包含以下中之至少一者：界面活性劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑及填充劑。

【圖式簡單說明】

【0004】 圖1為調配物1及調配物2與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。

【0005】 圖2為調配物3與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。

【0006】 圖3為調配物4及調配物5與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。

【0007】 圖4為單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即單獨的ASD)、錠劑調配物T1及T2及T3之間的犬PK血漿濃度曲線之比較。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0008】 本申請案主張2021年6月23日申請之美國臨時申請案第63/214,099號的優先權。前述申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

【0009】 發現化合物(I)為強效激酶抑制劑，但其水溶性較低。為了增強生物可用性，將化合物(I)分子分散至聚合物基質系統中，形成固態

分散體，從而改良溶解速率。雖然將水溶性較差的活性醫藥成分(API)溶解在聚合物中可改良整體溶解度，但視聚合物基質而定，其可延遲API溶解之起始，因為需要自基質釋放API。賦形劑之特性進一步影響固態分散體的溶解性質。然而，意外發現向顆粒內相中添加界面活性劑，且包含界面活性劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑中之至少一者及醫藥組合物之填充劑的顆粒外相允許以適用於立即釋放固體劑型之速率濕潤、分散及溶解化合物(I)。

醫藥組合物

【0010】「顆粒外」為或係關於在造粒之後併入調配物中之額外賦形劑，亦即位於顆粒結構外部的成分。

【0011】「顆粒內」為或係關於在造粒之前併入調配物中之額外賦形劑，亦即位於顆粒結構內部的成分。

【0012】「醫藥學上可接受之聚合物」可為非離子型聚合物或離子聚合物。一般而言，在選擇時，應根據聚合物之化學性質以及API之特性及調配物之製造態樣來選擇聚合物。適合用於本發明之非晶形固態分散體的聚合物包括(但不限於)N-乙烯基內醯胺之均聚物或共聚物，諸如N-乙烯基吡咯啶酮之均聚物或共聚物(例如，聚乙烯吡咯啶酮(PVP)，或N-乙烯基吡咯啶酮與乙酸乙烯酯(PVPVA)或丙酸乙烯酯之共聚物)；纖維素酯或纖維素醚，諸如烷基纖維素(例如，甲基纖維素或乙基纖維素)、羥烷基纖維素(例如，羥丙基纖維素)、羥烷基烷基纖維素(例如，羥丙基甲基纖維素)，及鄰苯二甲酸纖維素或琥珀酸纖維素(例如，鄰苯二甲酸乙酸纖維素及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、琥珀酸羥丙基甲基纖維素或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素)；高分子聚氧化烯，諸如聚氧化乙烯、聚氧化丙烯，

及氧化乙烯與氧化丙烯之共聚物；聚丙烯酸酯或聚甲基丙烯酸酯，諸如甲基丙烯酸/丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸丁酯/甲基丙烯酸2-二甲胺基乙酯共聚物、聚(丙烯酸羥烷基酯)及聚(甲基丙烯酸羥烷基酯)；聚丙烯醯胺；乙酸乙烯酯聚合物，諸如乙酸乙烯酯與丁烯酸之共聚物，及部分水解的聚乙酸乙烯酯(也稱作部分皂化的「聚乙烯醇」)；聚乙烯醇；寡醣或多醣，諸如角叉菜膠(carrageenan)、半乳甘露聚糖及三仙膠(xanthan gum)；聚羥烷基丙烯酸酯；聚羥烷基甲基丙烯酸酯；甲基丙烯酸甲酯與丙烯酸之共聚物；聚乙二醇(PEG)，包括聚乙烯基接枝共聚物；或其任何混合物。在一個態樣中，聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC或羥丙甲纖維素)、琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMC-AS，包括HPMCAS-M、HPMCAS-L及HPMCAS-H)、羥丙基甲基纖維素E5 (HPMC-E5)、羥丙基甲基纖維素E3 (HPMC-E3)、HPMCAS-M、HPMC E3LV、HPMCP-HP55、乙烯吡咯啶酮-乙酸乙烯酯共聚物(KOLLIDON VA64或KOLLIDON K30)、甲基丙烯酸二甲胺基乙酯-共聚物(EUDRAGIT EPO)、Eudragrit 100、Eudragrit L、聚(乙烯)氧化物(POLYOX)，或聚乙烯基己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物(SOLUPLUS)。在特定態樣中，聚合物為N-乙烯基吡咯啶酮與乙酸乙烯酯之6:4線性無規共聚物(例如，PVVPA-64)、HPMCAS-M、Eudragit L100-55、Eudragit L100及HPMC E3LV。在特定態樣中，聚合物為PVPVA-64，及HPMCAS。在特定態樣中，聚合物為HPMCAS。在特定態樣中，聚合物為PVPVA-64，及HPMCAS-M。在特定態樣中，聚合物為HPMCAS-M。在特定態樣中，聚合物為HPMCAS-MG。

【0013】 HPMC E3係指具有約2.4-3.6 mPa·s (2%於水中)之黏度的

羥丙基甲基纖維素。HPMC E5係指具有約4-6 mPa·s (2%於水中)之黏度的羥丙基甲基纖維素。HPMCAS-M、HPMCAS-L及HPMCAS-H係指琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，其中M、L及H為不同等級之聚合物且在乙醯基及丁二醯基含量方面不同。HPMC E3LV係指低黏度羥丙基甲基纖維素，且E3為藉由甲氧基及羥丙基之平均含量確定的等級。在特定態樣中，聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素。在特定態樣中，親水性聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMC-AS)。

【0014】 在一個態樣中，本發明提供非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之聚合物。在一些實施例中，聚合物為羥丙基甲基纖維素(HPMC) (例如，HPMCAS-M)或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)或N-乙烯吡咯啶酮與乙酸乙烯酯之6:4線性無規共聚物(例如，PVPVA-64)。

【0015】 在一個態樣中，用於製備非晶形固態分散體之溶劑為二氯甲烷(DCM)、甲醇(MeOH)或其組合。在一些實施例中，二氯甲烷與甲醇之比為100:0 (例如，僅DCM)；90:10 DCM:MeOH；80:20 DCM:MeOH；70:30 DCM:MeOH；或60:40 DCM:MeOH。

【0016】 在一個態樣中，用於製備非晶形固態分散體之溶劑為丙酮或水，或其組合。在一些實施例中，丙酮與水之比為100:0 丙酮:水(例如，100%丙酮)、95:5 丙酮:水，或90:10 丙酮:水。

【0017】 在一個態樣中，用於製備非晶形固態分散體之噴霧溶液的固體含量(亦即，化合物(I)及聚合物在用於製備非晶形固態分散體之溶劑中的總濃度w/w)為4% w/w至15% w/w，舉例而言，4% w/w、4.5% w/w、5% w/w、5.5% w/w、6% w/w、6.5% w/w、7.0% w/w、7.5%

w/w、8.0% w/w、8.5% w/w、9% w/w、9.5% w/w、10% w/w、10.5% w/w、11% w/w、11.5% w/w、12% w/w、12.5% w/w、13% w/w、13.5% w/w、14% w/w、14.5% w/w，或15% w/w。

【0018】在一個態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:1，舉例而言，所揭示之組合物可包括約100 mg化合物(I)游離鹼及約100 mg聚合物(或50 mg化合物(I)及約50 mg聚合物或25 mg化合物(I)及約25 mg聚合物)，諸如本文所揭示。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:5至約5:1。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:3至約3:1。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:2至約2:1。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:1.5至約1.5:1。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約1:1.1至約1.1:1。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約2:3。在另一態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約3:7。

【0019】在一個態樣中，化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物之重量百分比為約10%:90%、20%:80%、約30%:70%、40%:60%、50%:50%、約60%:40%、約70%:30%、約80%:20%，或約90%:10%。在特定態樣中，聚合物為PVP-VA、Eudragit 100、HPMCAS-M、HPMCAS-MG或HPMC E3LV且占約70%、約60%及

約50%，且化合物(I)游離鹼占約30%、約40%及約50%藥物負載。

【0020】 在一個態樣中，本文揭示之組合物係以口服劑型製備。

【0021】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約20重量%至約80重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約25重量%至約75重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約35重量%至約65重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約45重量%至約55重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約40重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的非晶形固態分散體占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約25%重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%，或約75重量%。在一個態樣中，非晶形固態分散體在顆粒內相中。

【0022】 在一個態樣中，非晶形固態分散體係藉由熱熔擠出、凍乾、共沈澱、噴霧乾燥、熱熔凝結、溶劑澆注或熔融淬滅來製備。因此，基於由分散聚合物形成之基質，根據此等不同方法製備的固態分散體之特性可有所不同，諸如孔隙率、表面積、密度、穩定性、吸濕性、溶解度，

且因此生物可用性可有所不同。在特定態樣中，非晶形固態分散體係藉由噴霧乾燥來製備。

【0023】 在一個態樣中，組合物或固體劑型包含界面活性劑。適合的界面活性劑之非限制性實例包括陽離子型、陰離子型、兩性離子型或非離子型及其混合物。可使用的界面活性劑之非限制性實例包括四級銨化合物，例如磺琥珀酸鈉二辛酯；聚氧乙烯烷苯基醚，例如壬苯醇醚9、壬苯醇醚10及辛苯聚醇9；泊洛沙姆(Poloxamer) (聚氧乙烯及聚丙烯嵌段共聚物，諸如泊洛沙姆407)；聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及油，例如聚氧化乙烯(8)、辛酸/癸酸甘油單酯及甘油二酯、聚氧乙烯(35)蓖麻油及聚氧乙烯(40)氫化蓖麻油；聚乙烯烷基醚，例如聚氧乙烯(20)十六基十八基醚；聚氧乙烯脂肪酸酯，例如聚氧乙烯(40)硬脂酸酯；聚氧乙烯脫水山梨醇酯，例如聚山梨醇酯20及聚山梨醇酯80 (例如吐溫80 (Tween 80))；丙二醇脂肪酸酯，例如丙二醇月桂酸酯、十二烷基硫酸鈉；脂肪酸及其鹽，例如油酸、油酸鈉及油酸三乙醇胺；甘油脂肪酸酯，例如脫水山梨醇單月桂酸酯、脫水山梨醇單油酸酯、脫水山梨醇單棕櫚酸酯及脫水山梨醇單硬脂酸酯；泰洛沙泊(tyloxapol)；及其混合物。在特定態樣中，界面活性劑為泊洛沙姆，諸如泊洛沙姆407。在更特定態樣中，界面活性劑為具有約50 μm之平均粒徑之微型泊洛沙姆407。

【0024】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約15重量%。在一個態樣中，如本文所描述

之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%，或約20重量%。

【0025】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約20重量%，且在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約20重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約20重量%。

【0026】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的

總重量計之約0.1重量%至約15重量%，且在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約15重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約15重量%。

【0027】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約10重量%，且在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約10重量%。

【0028】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%，且在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約5重量%。

【0029】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%，且在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%

至約2重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約5重量%。

【0030】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約15重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%，或約3重量%。

【0031】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒

外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約15重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的界面活性劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%、約0.1重量%、約0.25重量%、約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%、約2重量%、約2.25重量%、約2.5重量%、約2.75重量%，或約3重量%。

【0032】 在一個態樣中，組合物或固體劑型進一步包含崩解劑。適合的崩解劑之非限制性實例包括(但不限於)呈單獨或組合形式之澱粉，包括羥基乙酸澱粉鈉及預膠凝化玉米澱粉；黏土；纖維素，諸如純化纖維素、微晶纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素及羧甲基纖維素鈉、交聯羧甲基纖維素鈉；海藻酸鹽；交聯普維酮；及膠狀物，諸如瓊脂、瓜爾膠(guar)、刺槐豆、加拉亞膠(karaya)、果膠及黃蓍膠。在特定態樣中，崩解劑為交聯普維酮。在一些實施例中，可在製備組合物期間，尤其在粒化

之前或在壓縮之前的潤滑步驟期間之任何適合的步驟中添加崩解劑。

【0033】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約7重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%、約5重量%、約5.5重量%、約6重量%、約6.5重量%、約7重量%、約7.5重量%、約8重量%、約8.5重量%、約9重量%、約9.5重量%，或約10重量%。

【0034】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%，其中該

組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.2重量%至約30重量%。

【0035】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.2重量%至約20重量%。

【0036】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.2重量%至約10重量%。

【0037】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重

量%。

【0038】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約7重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約7重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約7重量%。

【0039】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約10重量%。

【0040】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5.1重量%至約10重量%。

【0041】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒

內相中所包含的崩解劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約2重量%至約5重量%，且在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約2重量%至約5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約4重量%至約10重量%。

【0042】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.2重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩

解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%、約5重量%、約5.5重量%、約6重量%、約6.5重量%、約7重量%、約7.5重量%、約8重量%、約8.5重量%、約9重量%、約9.5重量%，或約10重量%。

【0043】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.2重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。在

一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的崩解劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%、約5重量%、約5.5重量%、約6重量%、約6.5重量%、約7重量%、約7.5重量%、約8重量%、約8.5重量%、約9重量%、約9.5重量%，或約10重量%。

【0044】 在一個態樣中，組合物或固體劑型進一步包含助滑劑。助滑劑可用於促進固體調配物之粉體流動。適合的助滑劑包括膠態二氧化矽、澱粉、滑石、磷酸三鈣、粉末狀纖維素及三矽酸鎂，及其混合物。在特定態樣中，助滑劑為膠態二氧化矽。

【0045】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述

之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%，或約5重量%。

【0046】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。

【0047】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約4重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約4重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約4重量%。

【0048】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0

重量%至約3重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。

【0049】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。

【0050】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約2重量%。

【0051】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%，其中該組

合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。

【0052】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%，且在顆粒外相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約1重量%。

【0053】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型

的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%，或約5重量%。

【0054】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑

型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.5重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.25重量%至約0.75重量

%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中包含助滑劑以組合物或口服劑型的總重量計為組合物或口服劑型之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%，或約5重量%。

【0055】 在一個態樣中，組合物或固體劑型進一步包含潤滑劑。適合的潤滑劑包括呈單獨或組合形式之苯甲酸甘油酯；硬脂酸及其鹽，包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣及硬脂酸鈉；氫化植物油；膠態二氧化矽；滑石；蠟；硼酸；苯甲酸鈉；乙酸鈉；反丁烯二酸鈉；氯化鈉；DL-白胺酸；聚乙二醇；油酸鈉；月桂基硫酸鈉；二山嵛酸甘油酯(Compritol 888 ATO)；及十二烷基硫酸鎂。其他適合的潤滑劑之非限制性實例包括滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉及其混合物。在特定態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂。硬脂酸鎂在壓縮錠劑調配物期間減少設備與粒狀混合物之間的摩擦。

【0056】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型

的總重量計之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%，或約3重量%。

【0057】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約5重量%。

【0058】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%，其中該組

合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。

【0059】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2.5重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2.5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2.5重量%。

【0060】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。

【0061】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的助滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約2

重量%。

【0062】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1.5重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1.5重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1.5重量%。

【0063】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。

【0064】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%，且在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約1.5重量%。

【0065】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒

內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑

型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%，或約5重量%。

【0066】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服

劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約3重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約2重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1.5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約1重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.25重量%至約0.75重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的潤滑劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.1重量%、約0.2重量%、約0.3重量%、約0.4重量%、約0.5重量%、約0.6重量%、約0.7重量%、約0.8重量%、約0.9重量%、約1重量%、約1.5重量%、約2重量%、約2.5重量%、約3重量%、約3.5重量%、約4重量%、約4.5重量%，或約5重量%。

【0067】 在一個態樣中，組合物進一步包含一或多種填充劑(亦稱作稀釋劑)。呈單獨或組合形式之適合的填充劑可選自乳糖，包括無水乳糖或單水合乳糖；澱粉，包括可直接壓縮及水解的澱粉；甘露醇，包括可直接壓縮、噴霧乾燥及結晶甘露醇；山梨醇；木糖醇；右旋糖及右旋糖單水合物；基於蔗糖之稀釋劑，包括糖粉；基於鈣之稀釋劑，包括單水合硫酸二氫鈣、無水磷酸氫鈣、二水合磷酸氫鈣；二水合硫酸鈣，或顆粒狀三水合乳酸鈣；聚葡萄糖；肌醇；水解穀物固體；直鏈澱粉；纖維素，包括食品級非晶形纖維素及粉末纖維素來源；微晶纖維素、修飾或共加工的微晶纖維素、顆粒外微晶纖維素或矽化微晶纖維素；碳酸鈣；甘胺酸；膨潤土；聚乙烯吡咯啶酮；及類似物。適合的填充劑之其他實例為澱粉(例如，纖維素、馬鈴薯或玉米澱粉)、鹽(例如，磷酸氫鈣、氧化鎂)、糖類乳糖(例如單水合乳糖)、矽酸鹽(例如二氧化矽)、滑石、異麥芽酮糖醇或聚乙烯醇。在特定態樣中，組合物包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑(例如，Avicel® PH 101、Avicel® PH 102)。

【0068】 所選擇之一或多種填充劑較佳呈現適合的流動特性且改良可壓縮性(在需要錠劑之情況下)。填充劑之混合物可用於將所需特性最佳化。舉例而言，通常藉由塑性變形或脆性斷裂來壓縮材料。甘露醇為脆性斷裂填充劑，其與諸如微晶纖維素之塑性變形填充劑之組合產生在壓實後保持其形狀且具有極小的鬆弛/脆度之最佳壓實調配物。選擇微晶纖維素(例如Avicel® PH 102)作為塑性變形填充劑。

【0069】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約90重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或

口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約90重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約80重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約20重量%至約70重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約60重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約40重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約15重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約25重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約20重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約25重量%至約35重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之

以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約40重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約35重量%至約45重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約45重量%至約55重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約55重量%至約65重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約65重量%至約75重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約75重量%至約85重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約50重量%至約60重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約60重量%至約70重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約70重量%至約80重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約80重量%至約90重量

%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%，或約90重量%。

【0070】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約90重量% (例如，約20重量%至約60重量%)，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約90重量% (例如，約0重量%至約20重量%)，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約90重量% (例如，約20重量%至約60重量%)。

【0071】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約80重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約80重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約80重量%。

【0072】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量

計之約0重量%至約70重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約70重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約70重量%。

【0073】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約60重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約60重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約60重量%。

【0074】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約50重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約50重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約50重量%。

【0075】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約50重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約

10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約60重量%。

【0076】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約45重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約31重量%至約50重量%。

【0077】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約40重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約40重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約40重量%。

【0078】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重

量計之約5重量%至約30重量%。

【0079】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約20重量%。

【0080】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，且在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%，其中該組合物或口服劑型中之組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量為該組合物或口服劑型之以該組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約10重量%。

【0081】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約90重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約80重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約70重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑

型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約60重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約20重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約35重量%至約45重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約40重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約30重量%至約40重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重

量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒內相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%，或約90重量%。

【0082】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約90重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約80重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約70重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約60重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約50重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約40重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物

或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型在顆粒外相中所包含的一或多種填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約80重量%、約85重量%，或約90重量%。

【0083】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含一種填充劑。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩種填充劑。在一個態樣中，一種填充劑在顆粒內相中，且第二種填充劑在顆粒外相中。在一個態樣中，一種填充劑在顆粒內相及顆粒外相兩者中，且第

二種填充劑僅在顆粒外相中。在一個態樣中，一種填充劑在顆粒內相及顆粒外相兩者中，且第二種填充劑僅在顆粒內相中。在一個態樣中，兩種填充劑皆在顆粒內相及顆粒外相中。

【0084】 在一個態樣中，在如本文所描述之組合物或口服劑型中，顆粒內相包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑；且顆粒外相包含選自甘露醇之填充劑。

【0085】 在一個態樣中，在如本文所描述之組合物或口服劑型中，顆粒內相及顆粒外相兩者皆包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑。

【0086】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩種填充劑，其中第一填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約30重量%，且第二填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約30重量%。

【0087】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩種填充劑，其中第一填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約30重量%，且第二填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約25重量%。

【0088】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型進一步包含非功能性聚合物包衣。「非功能性薄膜衣」係用於改變錠劑外觀、可吞咽性、掩蔽活性醫藥成分(API)之味道及保護錠劑免受諸如潮濕、氧化及光照之不良環境影響，且可能改良藥品穩定性。然而，其不會改變(延長或延遲)藥物分子自錠劑之釋放速率。適合的呈單獨或組合形式之非功能性聚合物包衣可選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮-

聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、丙烯酸聚合物及聚乙二醇。在一些實施例中，非功能性聚合物包衣係選自聚乙二醇(PEG) PVA接枝共聚物及聚乙烯醇。在特定實施例中，非功能性聚合物包衣為聚乙烯醇。

【0089】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所進一步包含的非功能性聚合物包衣占組合物之以組合物的總重量計之約0重量%至約10重量% (例如，約0.5重量%至約6重量%，或約2重量%至約5重量%)。

【0090】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型進一步包含非功能性聚合物包衣，其中該非功能性聚合物包衣包括顏料。在一些實施例中，顏料為基於氧化鐵之顏料。

【0091】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型進一步包含非功能性聚合物包衣，其中該非功能性聚合物包衣不包括顏料。

【0092】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩種填充劑，其中第一填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約25重量%，且第二填充劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約25重量%。

【0093】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩種填充劑，其中第一填充劑在顆粒內相中占組合物或口服劑型之約10重量%至約20重量%，且在顆粒外相中占以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%，且第二填充劑在顆粒內相中占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約30重量%。

【0094】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含兩

種填充劑，其中第一填充劑在顆粒內相中占組合物或口服劑型之約10重量%至約30重量%，且在顆粒外相中占以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%，且第二填充劑在顆粒內相中占組合物或口服劑型之約10重量%至約30重量%，且在顆粒外相中占以組合物或口服劑型的總重量計之約1重量%至約10重量%。

【0095】 在一個態樣中，組合物進一步包含濕氣清除劑。適合的濕氣清除劑之非限制性實例包括澱粉、纖維素、纖維素衍生物、二氧化矽及二氧化矽衍生物。特定實例為玉米澱粉、米澱粉、纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、介孔二氧化矽、矽酸鎂鋁，或包括煙霧狀二氧化矽之二氧化矽。尤其地，微晶纖維素可為Avicel™及/或煙霧狀二氧化矽可為Cabosil™。在一個態樣中，濕氣清除劑為澱粉。在特定態樣中，澱粉為預糊化澱粉。

【0096】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%至約5重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約10重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約15重量%。

在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約15重量%至約20重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約20重量%至約25重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約25重量%至約30重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約15重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約2重量%至約4重量%。在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型中所包含的濕氣清除劑占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約0.5重量%、約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約26重量%、約27重量%、約28重量%、約29重量%，或約30重量%。在替代性態樣中，組合物不包括濕氣清除劑。

【0097】 如本文所用，「口服劑型之總重量」意謂口服劑型內(例如膠囊內)之物質或無任何塗層(例如無錠劑塗層)之口服劑型。

【0098】 如本文所用，當與組合物或劑型中成分的量、重量百分比或比率連合使用時，術語「約」包括一般熟習此項技術者所識別可提供等

效於自所指示之量或重量百分比或比率獲得的藥理學效果之所指示之量、重量百分比或比率(或量、重量百分比或比率之範圍)的值。

【0099】口服劑型可製備成任何適合的劑型，諸如膠囊、糖衣錠(dragee)、顆粒、粉末或錠劑。在一個特定態樣中，口服劑型為膠囊。在一個實施例中，膠囊之尺寸為4號尺寸至0EL號尺寸。在一個實施例中，膠囊之尺寸為4號尺寸至00號尺寸。在另一實施例中，膠囊之尺寸為4號尺寸至0號尺寸。在某些實施例中，膠囊之尺寸為3號尺寸至0號尺寸。在一些實施例中，膠囊之尺寸為0號。在其他實施例中，膠囊之尺寸為0EL號。在其他實施例中，膠囊之尺寸為00號。在某些實施例中，膠囊之尺寸為1號。在一些實施例中，膠囊之尺寸為2號。在其他實施例中，膠囊之尺寸為3號。在某些實施例中，膠囊之尺寸為4號。在一個特定態樣中，口服劑型為錠劑。在一個實施例中，口服劑型為具有非功能性聚合物包衣之錠劑。在一個實施例中，錠劑之尺寸為6.1 mm雙凸面圓形，錠劑之尺寸為6.35 mm雙凸面圓形，錠劑之尺寸為9.0 mm雙凸面圓形，或錠劑之尺寸為9.5 mm雙凸面圓形。在一個實施例中，錠劑之尺寸為6.9×16.9 mm雙凸面橢圓形，錠劑之尺寸為8×16 mm雙凸面橢圓形，錠劑之尺寸為9×18 mm雙凸面橢圓形，錠劑之尺寸為9.5×18.4 mm雙凸面橢圓形，或錠劑之尺寸為10×19 mm雙凸面橢圓形。

【0100】在一個態樣中，如本文所描述之口服劑型或組合物包含約10 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg，或約200 mg之化合物(I)游離鹼，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，口服劑型(例如錠劑)包含約50

mg的化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0101】 在一些實施例中，非晶形固態分散體包含約10 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg，或約200 mg之化合物(I)游離鹼，或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0102】 在一些實施例中，非晶形固態分散體包含約100 mg至200 mg之化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【0103】 在一個態樣中，如本文所描述之組合物或口服劑型包含：

顆粒內相，其中該顆粒內相包含：(i)非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之聚合物，及(ii)界面活性劑；及

顆粒外相，其中該顆粒外相包含以下中之至少一者：界面活性劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑及填充劑；

其中顆粒內相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約80重量%至約95重量%，且顆粒外相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約20重量%。

【0104】 在一個實施例中，顆粒內相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約85重量%至約95重量%，且顆粒外相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約5重量%至約15重量%。在一個特定實施例中，口服劑型為膠囊。

【0105】 在一個實施例中，顆粒內相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約80重量%至約90重量%，且顆粒外相占組合物或口服劑型之以組合物或口服劑型的總重量計之約10重量%至約20重量

%。在一個特定實施例中，口服劑型為錠劑。

【0106】 在一個實施例中，本發明提供口服劑型，其包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽之非晶形固態分散體；及聚合物；(b)界面活性劑；(c)崩解劑；(d)助滑劑；(e)潤滑劑；及(f)一或多種填充劑。在一個態樣中，非晶形固態分散體之量係如上文所描述(例如，約40%至約60%)。在一個態樣中，界面活性劑之量係如上文關於界面活性劑所描述(例如，約0.25%至約5%)。在一個態樣中，崩解劑之量係如上文關於崩解劑所描述(例如，約5.1%至約10%)。在一個態樣中，助滑劑之量係如上文關於助滑劑所描述(例如，約0.5%至約2%)。在一個態樣中，潤滑劑之量係如上文關於潤滑劑所描述(例如，約0.5%至約2%)。在一個態樣中，填充劑之量係如上文關於填充劑所描述(例如，約31%至約50%)。

【0107】 在一個實施例中，本發明提供口服劑型，其包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇。在一個態樣中，非晶形固態分散體之量係如上文所描述(例如，約40%至約60%)。在一個態樣中，非泊洛沙姆407之量係如上文關於界面活性劑所描述(例如，約0.25%至約5%)。在一個態樣中，交聯普維酮之量係如上文關於崩解劑所描述(例如，約5.1%至約10%)。在一個態樣中，膠態二氧化矽之量係如上文關於助滑劑所描述(例如，約0.5%至約2%)。在一個態樣中，硬脂酸鎂之量係如上文關於潤滑劑所描述(例如，約0.5%至約2%)。在一個態樣中，微晶纖維素及甘露醇之量係如上文關於填充劑所描述(例如，約31%至約50%)。

【0108】 在一個態樣中，本發明提供口服劑型，其包含：

a) 非晶形固態分散體包含：化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽，及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，其中化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素之重量比為約1:1；

b) 界面活性劑，及視情況選用地，

c) 填充劑；崩解劑；助滑劑，及/或潤滑劑。

【0109】 在一個態樣中，本發明提供口服劑型，其包含：

a) 非晶形固態分散體，其包含：化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽，及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，其中化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素之重量比為約1:1；

b) 界面活性劑，其中組合物包含顆粒內相及顆粒外相，其中界面活性劑存在於顆粒內相及顆粒外相中；

c) 崩解劑；

d) 助滑劑；

e) 潤滑劑；及

f) 一或多種填充劑。

【0110】 在一個態樣中，在本文揭示之口服劑型中，顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇；且顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化

矽；(e)硬脂酸鎂；及(g)甘露醇。

【0111】 在一個態樣中，在本文揭示之口服劑型中，顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇；且顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇。

【0112】 在一個態樣中，在本文揭示之口服劑型中，顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；以及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；且顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；以及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；及包含聚乙烯醇之非功能性包衣。

【0113】 在某些實施例中，劑型為膠囊，其中使用USP <701>，膠囊在15分鐘(例如3分鐘，例如約5分鐘，約7分鐘，約10分鐘，約15分鐘)內崩解，其中使用用於無包衣或普通包衣錠劑之程序，其中將膠囊與圓盤一起放入籃(A型籃)之6個管中之每一者中且添加分析級水，且溫度保持為37℃±2℃。在特定實施例中，膠囊在15分鐘內崩解。

【0114】 在一些實施例中，劑型為膠囊或錠劑，其中使用USP II裝置及生物相關介質(0.01 N HCl；或含2.24 mg/mL FaSSIF之100 mM PBS緩衝液，pH 6.8)且在容器容積為100 mL且槳速為100 rpm±2 rpm且溫度為37.0±0.5℃之情況下，至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少

80%、至少85%、至少90%或至少95%之化合物(I)在約30分鐘內釋放。

【0115】在一些實施例中，劑型為膠囊，其中至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%之化合物(I)在約30分鐘內釋放，以下為在生物相關介質中之溶解方案：

參數	值
裝置	Distek 2100 C溶解裝置，II型USP
胃介質(SGF)	0.01N HCl
胃劑量	2000 μgA/mL
腸介質(FaSSIF)	含2.24 mg/mL FaSSIF之100 mM PBS緩衝液，pH 6.8
腸劑量	1000 μgA/mL
槳RPM	100
浴溫	37.0 ± 0.5℃
容器體積	100 mL
離心	在13k RPM下3 min
重複	n=3個容器

【0116】本發明之另一實施例提供用於製備本文所述之非晶形固態分散體的方法，其包含：將化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與聚合物以約1:1之比率混合；添加一或多種溶劑且藉由加熱來移除溶劑。

治療方法

【0117】本發明之另一實施例提供用於治療EGFR改變型癌症之方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的本文揭示之組合物及口服劑型。

【0118】本發明之另一實施例提供用於抑制有需要之個體中之表皮生長因子受體(EGFR)之某些突變形式的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量之本文揭示的組合物及口服劑型。EGFR之突變形式包括例如具有LRTMCS突變(外顯子19缺失(del19)或外顯子21 (L858R)取代突變、T790M突變及C797S突變)之EGFR。「需要抑制EGFR」之個體為患

有可藉由抑制至少一種突變型EGFR來獲得有益治療效果的疾病的個體，例如減緩疾病進展、緩解與疾病相關之一或多種症狀或鑒於疾病延長個體之壽命。

【0119】 在一些實施例中，本發明提供一種治療與突變型EGFR相關或由突變型EGFR調節之疾病/病況/或癌症的方法，其中突變型EGFR之抑制具有治療益處，包括(但不限於)治療有需要之個體中之癌症。方法包含向個體投與治療有效量之本文揭示之組合物及口服劑型。

【0120】 在另一實施例中，本發明提供治療患有癌症之個體的方法，其包含向有需要之患者投與治療有效量的本文揭示之組合物及口服劑型。根據所揭示之方法治療的癌症包括肺癌、結腸癌、尿道上皮癌、乳癌、前列腺癌、腦癌、卵巢癌、胃癌、胰臟癌、頭頸癌、膀胱癌及間皮瘤，包括所有所列癌症之轉移(尤其腦轉移)。典型地，癌症之特徵為本文所描述之一或多種EGFR突變。在特定實施例中，癌症在EGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)療法期間或之後進展。在特定實施例中，疾病在一線奧希替尼(osimertinib)期間或之後進展。

【0121】 在特定實施例中，所治療之癌症為肺癌。在更特定實施例中，癌症為非小細胞肺癌(NSCLC)。在一些實施例中，肺癌為局部晚期或轉移性NSCLC、NSCLC腺癌、具有鱗狀組織學之NSCLC及具有非鱗狀組織學之NSCLC。在另一實施例中，肺癌為NSCLC腺癌。在另一特定實施例中，肺癌(或非小細胞肺癌)已轉移至腦部。

【0122】 經投與以向個體提供「治療有效量」的化合物之精確量將視投與模式、癌症之類型及嚴重程度以及個體之特徵，諸如一般健康狀況、年齡、性別、體重及對藥物之耐受性而定。熟習此項技術者將能夠根

據此等及其他因素確定適當的劑量。當與其他治療劑組合投與時，例如當與抗癌劑組合投與時，任何額外治療劑之「治療有效量」將取決於所用藥物的類型。經批准之治療劑的適合劑量為已知的，且可藉由熟習此項技術者根據個體之病況、所治療的病況之類型及所使用之式(I)化合物之量，遵循例如文獻中報導及*Physician's Desk Reference* (第57版，2003)中推薦之劑量來調整。

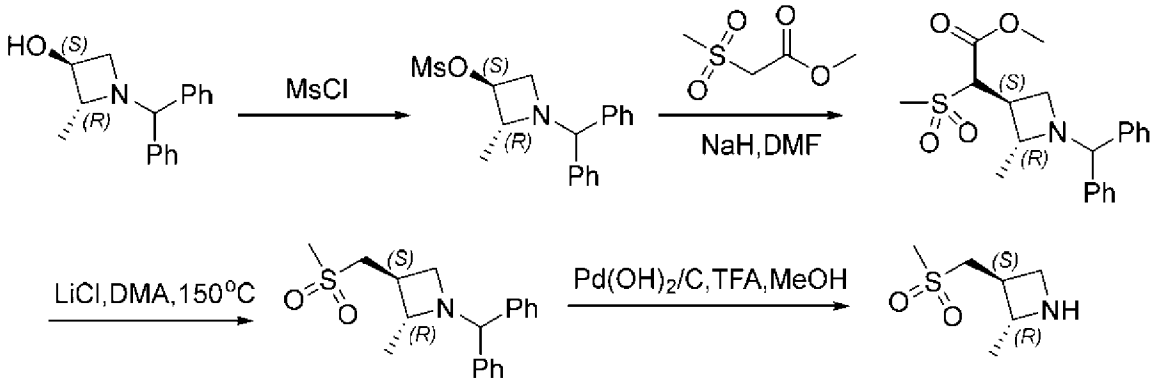
【0123】「治療(treating/treatment)」係指獲得所需的藥理學及/或生理學效果。該效果可為治療性的，其包括部分或實質上達成以下結果中之一或多者：部分或實質上降低疾病、病況或癌症之嚴重程度；緩解或改善與疾病、病況或癌症相關之臨床症狀或指標；延遲、抑制疾病、病況或癌症之進展或降低其可能性；或降低疾病、病況或癌症復發之可能性。

【0124】以下實例僅意欲為說明性的且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

實例

實例1： 合成N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-異丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺醯基)甲基)氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-胺[化合物(I)]

1.1 合成(2R,3S)-2-甲基-3-(甲磺醯基甲基)氮雜環丁烷：



【0125】 **步驟1**：合成甲烷磺酸(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮雜環丁-3-基酯：

【0126】 將(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮雜環丁-3-醇(Pharmablock，20 g，78.9 mmol)溶解於300 mL DCM中且添加TEA (9.55 g，94.6 mmol)，且在冰浴中冷卻反應混合物。逐滴添加甲磺醯氯(9.93 g，86.7 mmol)且進行攪拌，緩慢升溫至室溫且攪拌隔夜。混合物用DCM稀釋且用水洗滌，且有機相經硫酸鈉乾燥、過濾且蒸發，得到26 g (98%)呈黏稠的黃色油狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 332 [M+1]。

【0127】 **步驟2**：合成(S)-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮雜環丁-3-基)-2-(甲磺醯基)乙酸甲酯：

【0128】 將甲烷磺酸(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮雜環丁-3-基酯(26 g，78.4 mmol)及2-(甲磺醯基)乙酸甲酯(15.3 g，101 mmol)溶解於260 mL DMF中，且隨後添加NaH (3.75 g於礦物油中之60%分散體，6.63 mmol)且攪拌約15分鐘，直至停止析氫。將反應混合物加熱至80℃隔夜。將反應物冷卻，且隨後用約200 mL水稀釋且用EtOAc萃取，且合併之有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發以得到粗產物。藉由層析(0至7% MeOH/DCM)純化殘餘物。合併純餾分且蒸發，得到24 g (80%)呈淺黃色發泡體狀之標題化合物。

【0129】 **步驟3**：合成(2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基-3-(甲磺醯基甲基)氮雜環丁烷：

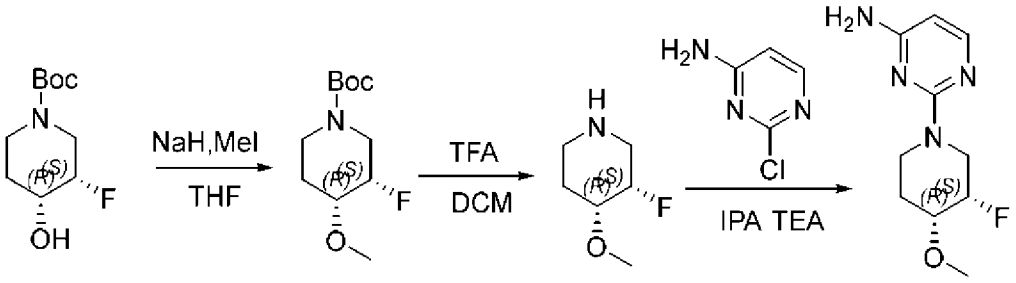
【0130】 將(S)-甲基-2-((2R,3S)-1-二苯甲基-2-甲基氮雜環丁-3-基)-2-(甲磺醯基)乙酸酯(24 g，61.9 mmol)溶解於240 mL DMA中且添加氯化

鋰(20.9 g，495 mmol)，且將燒瓶放入保持在150℃之預熱塊中。LC/MS表明起始物質在1.5 h之後耗盡。冷卻至室溫且用水稀釋，用EtOAc萃取，且合併之有機物用水、鹽水洗滌且經硫酸鈉乾燥。過濾且蒸發以得到粗產物且藉由層析(0至5% MeOH/DCM)來進一步純化。合併純餾分且蒸發，得到19 g (93%)呈淺黃色發泡體狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 330 [M+1]。

【0131】 **步驟4**：合成(2R,3S)-2-甲基-3-(甲磺醯基甲基)氮雜環丁烷：

【0132】 向(2R,3S)-1-(二苯甲基)-3-(甲烷磺醯基甲基)-2-甲基氮雜環丁烷(1 9g，57.3 mmol)在MeOH (270 mL)中之溶液中添加TFA (9 mL)及$Pd(OH)_2$ (5.7 g)，將反應物於室溫下在H_2氛圍下攪拌隔夜。將反應混合物過濾且蒸發，得到呈淺棕色油狀之粗標題化合物(17 g)。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 164 [M+1]。

1.2 合成2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-胺



【0133】 **步驟1**：(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯：

【0134】 在0℃下，將氫化鈉(218.90 mg，9.122 mmol，4當量)添加至含(3S,4R)-3-氟-4-羥基哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.280 mmol，1當量)之THF (10 mL)中。在攪拌20分鐘之後，添加碘代甲烷(1294.73 mg, 9.122 mmol, 4當量)。在0℃下再攪拌所得溶液1 h。接著藉由添加10 mL水來淬滅反應物。將固體過濾出。將所得溶液用EtOAc萃取且在真空

中濃縮。此產生500 mg (94.1%)呈淡黃色油狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 178 [M+1-56]。

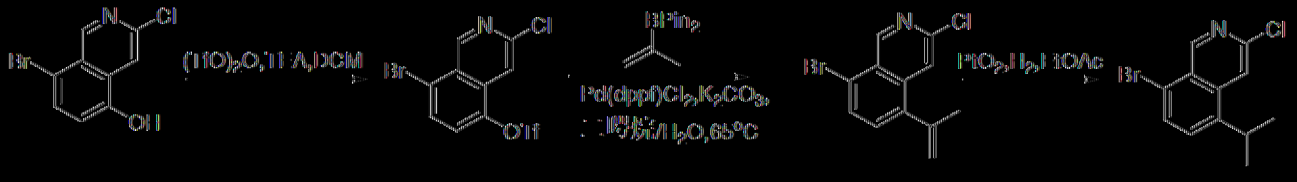
[0135] 步驟2：合成(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶：

[0136] 將(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-甲酸三級丁酯(500 mg，2.143 mmol，1當量)於TFA/DCM (3/10 mL)中之溶液於室溫下攪拌1 h。在真空中濃縮所得油合物，獲得500 mg呈固體狀之標題化合物(粗物質)。

[0137] 步驟3：合成2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-胺：

[0138] 將(3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶(3 g，22.528 mmol，1當量)、2-氯嘧啶-4-胺(2.33 g，0.018 mmol，0.8當量)及TEA (6.84 g，0.068 mmol，3當量)於IPA (3 mL)中之油合物於100℃下攪拌12 h。在真空中移除溶劑且藉由FLASH (含5% MeOH之DCM)來純化殘餘物，獲得3.3 g (66%)呈淡黃色固狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 227 [M+1]。^{1}H-NMR (400 MHz, 6d-DMSO) δ ppm 7.72 (d, 1H, J=5.6 Hz), 6.39 (s, 2H), 5.71 (d, 1H, J=5.6 Hz), 4.83 (d, 1H, J=49.3 Hz), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.29 (d, 1H, J=13.3 Hz), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 3.28 (d, 1H, J=13.3 Hz), 3.20 - 3.04 (m, 1H), 1.76 - 1.48 (m, 2H)

1.3 合成8-溴-3-氯-5-異內其其啉啉



[0139] 步驟1：合成三氟甲烷磺酸8-溴-3-氯異喹啉-5-其酯：

[0140] 在-60℃下將三氟甲烷磺三氟甲烷磺醯酯(45.7 g，162 mmol)逐滴添加至含8-溴-3-氯異喹啉-5-醇(14 g，54.1 mmol)及TEA (21.8

g，216 mmol)之DCM (400 mL)中。所得混合物自然升溫至室溫且在室溫下攪拌1 h。在真空中濃縮混合物。用PE:EA=5:1藉由矽膠管柱來純化殘餘物，獲得18 g (85%)呈白色固體狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, *m/z*) = 392 [M+1]; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.46 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 8.20 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 0.7 Hz)。

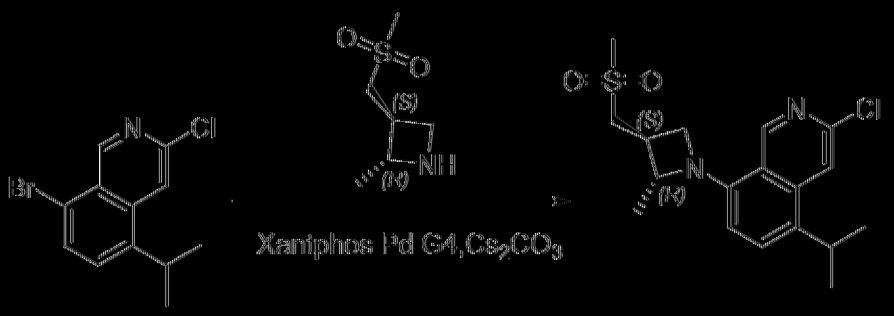
【0141】 步驟2：合成8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)異喹啉：

【0142】 將K_2CO_3 (6 g，43.5 mmol)、三氟甲烷磺酸8-溴-3-氯異喹啉-5-基酯(17 g，43.5 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼戊環(dioxaborolane)(7.30 g，43.5 mmol)及$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2.83 g，3.48 mmol)於二噁烷/H_2O (200/20 mL)中之混合物在45℃攪拌3 h。將混合物用500 mL EA稀釋且用鹽水(200 mL×2)洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥且在真空中濃縮。用PE:EtOAc=20:1藉由矽膠管柱來純化殘餘物，得到8.0 g (67%)呈灰白色固體狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, m/z) = 282 [M+1]。

【0143】 **步驟3**：合成8-溴-3-氯-5-異丙基異喹啉：

【0144】 將含PtO_2 (1.7 g，7.04 mmol)及8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)異喹啉(7.1 g, 25.1 mmol)之EA (300 mL)於室溫下在H_2氣球之氛圍下攪拌且攪拌1 h。濾出固體。在真空中濃縮母溶劑。用PE:EtOAc=10:1藉由矽膠管柱來純化粗產物，得到6.7 g (93%)呈棕色固體狀之標題化合物。分析資料：LC-MS: (ES, *m/z*) = 284 [M+1]。

1.4 合成3-氯-5-異丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺醯基)甲基)氮雜環丁-1-基)異喹啉



[0145] 在氮氣下向8-溴-3-氯-5-(丙-2-基)異喹啉(9 g，31.6 mmol)於1,4-二㗁烷(130 mL)中之溶液中添加(2R,3S)-3-(甲烷磺醯基甲基)-2-甲基氮雜環丁烷(5.15 g，31.6 mmol)、Cs_2CO_3 (20.6 g，63.2 mmol)及Xantphos Pd G4 (1.51 g，1.58 mmol)。在氮氣下於100℃下攪拌混合物3 h。將反應混合物冷卻至室溫且用300 mL水稀釋。將所得溶液用EtOAc萃取，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(含0-60% EtOAc之PE)來純化粗產物，得到7.2 g (62.6%)呈黃色固體狀之3-氯-8-[(2R,3S)-3-(甲烷磺醯基甲基)-2-甲基氮雜環丁-1-基]-5-(丙-2-基)異喹啉。

1.5 合成N-(2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-5-異丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲磺醯基)甲基)氮雜環丁-1-基)異喹啉-3-胺



[0146] 在N_2下向2-((3S,4R)-3-氟-4-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-胺(18.50 mg，0.082 mmol，1當量)、3-氯-5-異丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺醯基)甲基)氮雜環丁烷-1-基)異喹啉(30 mg，0.082 mmol，1當量)及Cs_2CO_3 (53.3 mg，0.164 mmol，2當量)於1,4-二㗁烷(0.82 ml)中之

溶液中添加BrettPhos預催化劑(Gen IV) (3.76 mg，4.09 μmol，0.05當量)，將混合物在90℃下攪拌16 h。將混合物過濾且真空濃縮。藉由逆相層析(0%至60%乙腈/水(含有0.1% FA))來純化粗混合物。合併純溶離份，且用飽和碳酸氫鈉溶液中和，且隨後用10% MeOH/DCM (5 mL×3)萃取。合併之有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發，得到17.4 mg呈黃色固體狀之標題化合物(38%)。所得產物之XRPD繞射圖表明，該固體為一種結晶材料，其表示為形式A。

實例2：化合物(I)游離鹼之結晶形式B的製備

【0147】 在室溫下，約25-35 mg非晶形化合物(I)大部分溶解於二甲基乙醯胺(溶劑)中。將兩倍量的水(反溶劑)放入單獨的小瓶中，在快速攪拌下將溶液一次性添加至其中。舉例而言，若固體溶解於0.5 mL溶劑中，則在劇烈攪拌下將溶液一次性添加至1.0 mL反溶劑中。一旦形成固體，則將濃稠的淺黃色漿液過濾，且用1×2.0體積的水洗滌且在濾紙上留置5分鐘，同時用抽吸器進行主動抽吸。隨後將樣本放入烘箱中，在50℃之主動真空下保持15分鐘，且隨後將其在實驗台上靜置隔夜以乾燥。所得產物之XRPD繞射圖表明，該固體為一種結晶材料，其表示為形式B。

實例3：製備化合物(I)之非晶形固態分散體(ASD)

【0148】 將二氯甲烷:甲醇(80:20)添加至進料器中。向此進料器中以1:1 w/w比率添加化合物(I)游離鹼(例如，以本文所述之任何結晶形式(例如，形式A及B)或以非晶形式)及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)，且攪拌混合物以得到溶液，且隨後噴霧乾燥以得到50:50之化合物(I):HPMCAS-M SDD (噴霧乾燥分散體)。

組分	% w/w
化合物(I)游離鹼	50
HPMCAS	50
固體總量	100
亞甲基氯(二氯甲烷)	80
甲醇	20
溶液總量	100.0

實例4.化合物(I)調配物1及2膠囊

賦形劑	1	2
50:50化合物(I):HPMCAS-M SDD	50.00	50.00
Prosolv SMCC HD90 (矽化微晶纖維素)	20.75	20.75
Pearlitol 50C (甘露醇)	16.25	15.25
Kollidon CL (交聯普維酮)	3.50	3.50
膠態二氧化矽	0.50	0.50
泊洛沙姆407	0.50	1.50
硬脂酸鎂	0.50	0.50
顆粒內		
Pearlitol 50C* (甘露醇)	3.00	3.00
Kollidon CL* (交聯聚維酮)	3.50	3.50
硬脂酸鎂*	0.50	0.50
膠態二氧化矽*	0.50	0.50
泊洛沙姆407*	0.50	0.50
顆粒外總量		
總量	100.00	100.00

*：以顆粒內產量計

【0149】 調配物1及調配物2之製造過程如下：

1) 使用Turbula摻合器在合適尺寸的容器中以23 rpm摻合顆粒內組分10分鐘

2) 使用裝配有0.875”工具之單工位壓力機，藉由緻密化將顆粒內摻合物乾法製粒

3) 使用裝配有040G篩網之Quadro Comil U5研磨所得材料

4) 測定顆粒容積密度且若不在0.45±0.02 g/mL內，則重複緻密化及研磨直至獲得所需容積密度

5) 在Turbula摻合器中以20 rpm將顆粒外組分與顆粒摻合5分鐘

6) 將最終摻合物手動填充至4號尺寸及0號尺寸之HPMC膠囊(Vcaps® Plus)中

崩解時間.使用USP <701>崩解，特定言之，使用用於無包衣或普通包衣錠劑之程序測定描述為調配物1及調配物2之膠囊的崩解時間。具體而言，將單一膠囊與圓盤一起放入籃(A型籃)之6個管中之每一者中。添加分析級水且保持溫度為37℃ ±2℃ 。調配物1及2膠囊之崩解時間小於15分鐘。

【0150】 溶解時間.調配物1及調配物2之溶解時間係在生物相關之介質中使用以下溶解方案確定：

參數	值
裝置	Distek 2100 C溶解裝置，II型USP
胃介質(SGF)	0.01 N HCl
胃劑量	2000 μgA/mL
腸介質(FaSSIF)	含2.24 mg/mL FaSSIF之100 mM PBS緩衝液，pH 6.8
腸劑量	1000 μgA/mL
槳RPM	100
浴溫	37.0 ± 0.5℃
容器體積	100 mL
離心	在13k RPM下3 min
重複	n=3個容器

【0151】 圖1為調配物1及調配物2與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。調配物2在兩種生物相關介質中皆具有略微更高的溶解度。調配物1之可溶性比調配物2低，但亦為可接受的。此溶解效能可預測活體內性質，因為當在犬PK研究中評估此等調配物時，與懸浮液中之ASD相比，25 mg強度之調配物1以及25 mg及100 mg之調配物2皆實現超過90%之相對生體可用率。

化合物(I)錠劑調配物T1 、T2及T3

賦形劑	T1	T2	T3
50:50化合物(I):HPMCAS-M SDD	46.51	46.51	44.44
微晶纖維素	19.30	19.01	20.00
Pearlitol 50C (甘露醇)	14.19	13.88	14.06
Kollidon CL (交聯普維酮)	3.26	3.26	3.50
膠態二氧化矽	0.47	0.47	0.50
泊洛沙姆407	1.40	2.00	2.00
硬脂酸鎂	0.47	0.47	0.50
顆粒內總量	**85.6**	**85.6**	**85.0**
微晶纖維素*	4.71	4.45	5.00
Pearlitol 50C* (甘露醇)	4.71	4.45	4.50
Kollidon CL* (交聯聚維酮)	3.50	3.50	3.50
硬脂酸鎂*	0.50	0.50	0.50
膠態二氧化矽*	0.50	0.50	0.50
泊洛沙姆407*	0.50	1.00	1.00
顆粒外總量	**14.4**	**14.4**	**15.0**
總量	**100.00**	**100.0**	**100.00**
白色Opandry II (非功能性薄膜衣)	N/A	N/A	4.00
所有包衣錠劑	**100.0**	**100.0**	**104.0**

*：以顆粒內產量計

T1及T2之製造過程如下：

1) 使用Turbula摻合器在合適尺寸的容器中以25 rpm摻合顆粒內組分10.5分鐘。在添加潤滑劑後，使用Turbula摻合器以25 rpm將組分再摻合2.5分鐘。

2) 使用單工位壓力機藉由緻密化將顆粒內摻合物乾法製粒，以製備塊狀物(硬度：2-5 kp，且厚度約3-4 mm)。

3) 將所得塊狀物輕輕壓碎且通過35目篩以獲得顆粒。

4) 在不存在潤滑劑之情況下，在Turbula摻合器中以25 rpm將顆粒外組分與顆粒摻合10分鐘。在添加潤滑劑後，使用Turbula摻合器以25 rpm將組分再摻合2.5分鐘。

5) 使用Korsch製錠機，用最終摻合物產生錠劑。

T3之製造過程如下：

1) 將顆粒內組分在合適尺寸之摻合器中以15 rpm摻合250轉，且隨後藉由Comil粉碎且再摻合250轉。在添加潤滑劑後，將組分以15 rpm再摻合60轉。

2) 使用Gerteis輥壓機在輥力7.5 kN/cm、輥速1.5 rpm及輥縫1.5 mm下對顆粒內摻合物進行乾法製粒以形成顆粒內帶狀物。隨後使用0.8 mm之篩網尺寸研磨此等帶狀物以形成顆粒內顆粒。

3) 在不存在潤滑劑之情況下，將顆粒外組分與顆粒在摻合器中以15 rpm摻合200轉。在添加潤滑劑後，將組分以15 rpm再摻合60轉。

4) 使用Korsch製錠機，用最終混合物產生錠劑。

崩解時間. 使用USP<701>崩解，特定言之，使用用於無包衣或普通包衣錠劑之步驟確定描述為組合物T1、T2及T3之錠劑的崩解時間。具體而言，將單一錠劑與圓盤一起放入籃(A型籃)之3個管中之每一者中。添加分析級水且保持溫度為37℃±2℃。錠劑之崩解時間小於1分鐘30秒。

溶解. 使用以下方法測定調配物T1、T2及T3在生物相關介質中之溶解曲線。

用於T1、T2及T3之溶解方法

溶液	製備
緩衝液FaSSGF pH 1.6	**NaCl 1.999 g/L，pH 1.6** **2 L溶液** - 用濃HCl將pH值調節至1.6 - 添加3.998 g氯化鈉 - 攪拌直至全部溶解
緩衝過渡介質 pH 7.5	**NaCl 9.750 g/L / NaOH 1.975 g/L / NaH_2PO_4 6.371 g/L，pH 7.5** **2 L溶液** 向2 L玻璃瓶中 - 轉移1800 mL Milli-Q水 - 添加3.950 g氫氧化鈉 - 添加12.742 g無水磷酸二氫鈉 - 添加19.50 g氯化鈉 - 攪拌直至全部溶解 - 用濃HCl將pH值調節至7.5

調配物T1在FaSSIF生物相關介質中之過飽和時間略微更長。調配物T2無法維持比調配物T1更長的過飽和時間，但亦為可接受的。在犬PK研究中評估此等調配物。

【0152】 圖4為單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即，單獨的ASD)，錠劑調配物T1、T2及T3之間的犬PK血漿濃度曲線之比較。當與懸浮液中之ASD相比時，100 mg強度之調配物T1及調配物T2錠劑實現超過85%之相對生體可用率。此兩種調配物的PK結果表明其彼此之間不存在顯著差異($p<0.05$)。然而，與T2相比，在較早的時間點在調配物T1中觀測到更高的可變性，此可能係由於調配物中存在的總界面活性劑水準不同。調配物T2及T3之PK結果係類似的。

【0153】 *實例5. 化合物(I)調配物3、4及5膠囊(比較性調配物)*

亦製備包括實例1中所描述之化合物(I)非晶形固態分散體的膠囊組合物3、4及5。

賦形劑	**3**	**4**	**5**
	% w/w		
50:50化合物(I):HPMCAS-M SDD	50.00	50.00	50.00
Prosolv SMCC HD90 (矽化微晶纖維素)	20.75	20.75	20.75
Pearlitol 50C (甘露醇)	20.75	17.25	16.25
Ac-di-Sol(交聯羧甲基纖維素鈉)	7.00	3.50	3.50
膠態二氧化矽	0.50	0.50	0.50
泊洛沙姆407	0.00	0.00	0.00
硬脂酸鎂	1.00	0.50	0.50
顆粒內總量	100.00	92.50	91.50
Pearlitol 50C* (甘露醇)	0.00	3.00	3.00
Ac-di-sol* (交聯羧甲基纖維素鈉)	0.00	3.50	3.50
Kollidon CL*	0.00	0.00	0.00
硬脂酸鎂*	0.00	0.50	0.50
膠態二氧化矽*	0.00	0.50	0.50
泊洛沙姆407*	0.00	0.00	1.00
顆粒外總量	0.00	7.50	8.50
總量	100.00	100.00	100.00

*：以顆粒內產量計

【0154】 調配物3、4及5之製造過程如下：

1) 使用Turbula摻合器在合適尺寸的容器中以23 rpm摻合顆粒內組分(調配物3、4及5)10分鐘

2) 使用裝配有0.875”工具之單工位壓力機，藉由緻密化將顆粒內摻合物乾法製粒

3) 使用裝配有040G篩網之Quadro Comil U5研磨所得材料

4) 測定顆粒容積密度，且若不在0.45±0.02 g/mL內，則重複緻密化及研磨直至獲得所需容積密度

5) 將顆粒外組分(在4及5之情況下，不適用於3，因為其不含有顆粒外組分)與顆粒在Turbula摻合器中以20 rpm摻合5分鐘

6) 將最終摻合物手動填充至4號尺寸(25 mg強度)及0號尺寸(100 mg強度)之HPMC膠囊(Vcaps® Plus)中。

【0155】 崩解時間.如上文關於調配物1及2所描述來測定調配物3、4及5之崩解時間。膠囊之崩解時間小於15分鐘。

【0156】 溶解時間.使用與如上文關於調配物1及2所描述相同的方案，測定調配物3、4及5在生物相關介質中之溶解曲線。

【0157】 圖2為在不同的劑量強度下，調配物3與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即，單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。由調配物3與ASD相比溶解度降低可發現，與單獨的ASD相比，調配物3之效能較差。亦在猴PK研究中評估調配物3，且僅實現約42%之相對生體可用率。

【0158】 圖3為在不同的劑量強度下，調配物4及5與單獨的50:50化合物(I):HPMCAS-M (亦即，單獨的ASD)在生物相關介質中，亦即在胃

pH值及腸pH值下的溶解曲線之比較。由調配物4及5與ASD相比溶解度降低可發現，與單獨的ASD相比，調配物4及5之效能較差。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合物，其包含：

顆粒內相，其中該顆粒內相包含：

(i) 非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之聚合物，及

(ii) 界面活性劑；及

顆粒外相，其中該顆粒外相包含以下中之至少一者：界面活性劑、崩解劑、助滑劑、潤滑劑及填充劑。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中該顆粒外相包含界面活性劑。

【請求項3】

如請求項2之醫藥組合物，其中該顆粒內相及該顆粒外相中之界面活性劑係相同的。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之醫藥組合物，其中該聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)或聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP-VA)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之醫藥組合物，其中該聚合物為聚(1-乙烯吡咯啶酮-共-乙酸乙烯酯)或聚乙烯吡咯啶酮/乙酸乙烯酯-64(PVPVA-64)或琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素-M (HPMCAS-M)。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之醫藥組合物，其中該聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素-MG (HPMCAS-MG)。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之醫藥組合物，其中該化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與該聚合物的重量百分比為約1:1。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該組合物包含該組合物之約20重量%至約80重量% (例如約40重量%至約60重量%)之該非晶形固態分散體。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之醫藥組合物，其中該非晶形固態分散體係藉由熱熔擠出、凍乾、噴霧乾燥、溶劑澆注或熔融淬滅製備。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑係選自泊洛沙姆407 (poloxamer 407)、泊洛沙姆188 (poloxamer 188)及月桂基硫酸鈉。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為泊洛沙姆407。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑係平均粒徑約50 μm之微型泊洛沙姆407。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該界面活性劑為該組合物之約0.25重量%至約20重量% (例如約0.25重量%至約5重量%，或約0.25重量%至約3重量%)。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約20重量% (例如約0.1重量%至約5重量%)，且在顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約20重量% (例如約0重量%至約5重量%)，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.25重量%至約20重量% (例如約0.25重量%至約10重量%)。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約3重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約2重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之界面活性劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.25重量%至約5重量%。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含崩解劑。

【請求項18】

如請求項17之醫藥組合物，其中該崩解劑係選自交聯普維酮(crospovidone)、交聯羧甲基纖維素(croscarmellose)鈉，及羥基乙酸澱粉鈉。

【請求項19】

如請求項17之醫藥組合物，其中該崩解劑為交聯普維酮。

【請求項20】

如請求項17至19中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該崩解劑為該組合物之約0重量%至約30重量% (例如約1重量%至約7重量%，或約5重量%至約10重量%)。

【請求項21】

如請求項17至20中任一項之醫藥組合物，其中該崩解劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約30重量% (例如約0重量%至約10重量%)，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約30重量% (例如約0重量%至約10重量%)，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.2重量%至約30重量% (例如約0.2重量%至約20重量%)。

【請求項22】

如請求項17至20中任一項之醫藥組合物，其中該崩解劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約5重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約5重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之崩解劑的總量以該組合

物的總重量計為該組合物之約5.1重量%至約10重量%。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含助滑劑。

【請求項24】

如請求項23之醫藥組合物，其中該助滑劑係選自膠態二氧化矽、澱粉、滑石、磷酸三鈣、粉末纖維素，及三矽酸鎂，以及其混合物。

【請求項25】

如請求項23之醫藥組合物，其中該助滑劑為膠態二氧化矽。

【請求項26】

如請求項23至25中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該助滑劑為該組合物之約0重量%至約5重量% (例如約0重量%至約3重量%，或約0.5重量%至約2重量%)。

【請求項27】

如請求項23至26中任一項之組合物，其中該助滑劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約5重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約5重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約5重量%。

【請求項28】

如請求項23至26中任一項之組合物，其中該助滑劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約2重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約2重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之助滑劑的總量以該組合物的

總重量計為該組合物之約0.5重量%至約2重量%。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含潤滑劑。

【請求項30】

如請求項29之醫藥組合物，其中該潤滑劑係選自滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉，及其混合物。

【請求項31】

如請求項29之醫藥組合物，其中該潤滑劑為硬脂酸鎂。

【請求項32】

如請求項29至31中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該潤滑劑為該組合物之約0重量%至約5重量% (例如約0重量%至約3重量%，或約0.5重量%至約2重量%)。

【請求項33】

如請求項29至32中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約5重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約5重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約5重量%。

【請求項34】

如請求項29至32中任一項之醫藥組合物，其中該潤滑劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約2重量%，且在

該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0.1重量%至約2重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之潤滑劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約0.5重量%至約2重量%。

【請求項35】

如請求項1至34中任一項之醫藥組合物，其中該組合物進一步包含一或多種填充劑。

【請求項36】

如請求項35之醫藥組合物，其中該一或多種填充劑係選自無水乳糖或單水合乳糖；澱粉，包括可直接壓縮及水解的澱粉；甘露醇，包括可直接壓縮、噴霧乾燥及結晶甘露醇；山梨醇；木糖醇；右旋糖及右旋糖單水合物；基於蔗糖之稀釋劑，包括糖粉；基於鈣之稀釋劑，包括單水合硫酸二氫鈣、二水合磷酸氫鈣；硫酸鈣脫水物；粒狀三水合乳酸鈣；聚葡萄糖；肌醇；水解穀物固體；直鏈澱粉；纖維素(包括食品級非晶形纖維素及粉末纖維素來源、微晶纖維素、修飾或共加工的微晶纖維素、顆粒外微晶纖維素及矽化微晶纖維素)；碳酸鈣；甘胺酸；膨潤土；聚乙烯吡咯啶酮；及其混合物。

【請求項37】

如請求項35之醫藥組合物，其中該一或多種填充劑為甘露醇及微晶纖維素。

【請求項38】

如請求項35至37中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該組合物包含該一或多種填充劑為該組合物之約0重量%至約80重量% (例如約30重量%至約50重量%，或約35重量%至約45重量%)。

【請求項39】

如請求項35至38中任一項之醫藥組合物，其中該一或多種填充劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約90重量%（例如約20重量%至約60重量%），且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約0重量%至約90重量%（例如約0重量%至約20重量%），其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約5重量%至約90重量%（例如約20重量%至約60重量%）。

【請求項40】

如請求項35至38中任一項之醫藥組合物，其中該一或多種填充劑在該顆粒內相中以該組合物的總重量計為該組合物之約30重量%至約45重量%，且在該顆粒外相中以該組合物的總重量計為該組合物之約1重量%至約10重量%，其中在該組合物中組合顆粒內及顆粒外相中之一或多種填充劑的總量以該組合物的總重量計為該組合物之約31重量%至約50重量%。

【請求項41】

如請求項35至40中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含兩種填充劑，其中第一填充劑以該組合物的總重量計為該組合物之約15重量%至約30重量%，且第二填充劑以該組合物的總重量計為該組合物之約15重量%至約25重量%。

【請求項42】

如請求項35至41中任一項之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑；且該顆粒外相包含選自甘露醇之填充劑。

【請求項43】

如請求項35至41中任一項之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑；且該顆粒外相包含選自甘露醇及微晶纖維素之兩種填充劑。

【請求項44】

如請求項1至43中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含非功能性聚合物包衣。

【請求項45】

如請求項44之醫藥組合物，其中該非功能性聚合物包衣係選自羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯吡咯啶酮、聚乙烯吡咯啶酮-聚乙酸乙烯酯共聚物、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物、丙烯酸聚合物，及聚乙二醇。

【請求項46】

如請求項44之醫藥組合物，其中該非功能性聚合物包衣係選自聚乙二醇(PEG) PVA接枝共聚物及聚乙烯醇。

【請求項47】

如請求項44之醫藥組合物，其中該非功能性聚合物包衣為聚乙烯醇。

【請求項48】

如請求項44至47中任一項之醫藥組合物，其中以該組合物的總重量計，該組合物包含該非功能性聚合物包衣為該組合物之約0%重量%至約10重量% (例如約0.5重量%至約6重量%，或約2重量%至約5重量%)。

【請求項49】

如請求項44至48中任一項之醫藥組合物，其中該非功能性聚合物包衣包括顏料。

【請求項50】

如請求項49之醫藥組合物，其中該顏料為基於氧化鐵之顏料。

【請求項51】

如請求項44至48中任一項之醫藥組合物，其中該非功能性聚合物包衣不包括顏料。

【請求項52】

如請求項1至51中任一項之醫藥組合物，其中該組合物係以口服劑型製備。

【請求項53】

如請求項52之醫藥組合物，其中該口服劑型包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及聚合物；(b)界面活性劑；(c)崩解劑；(d)助滑劑；(e)潤滑劑；及(f)一或多種填充劑。

【請求項54】

如請求項52或53之醫藥組合物，其中該口服劑型包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇。

【請求項55】

如請求項54之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化

矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；且該顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)甘露醇。

【請求項56】

如請求項54之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；以及(f)微晶纖維素(MCC)及(g)甘露醇；且該顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；(f)微晶纖維素(MCC)；及(g)甘露醇。

【請求項57】

如請求項52之醫藥組合物，其中該口服劑型包含：

a)非晶形固態分散體，其包含：化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽，及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，其中該化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與該琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素之重量比為約1:1；

b) 界面活性劑，及視情況，

c)填充劑；崩解劑；助滑劑，及/或潤滑劑。

【請求項58】

如請求項57之醫藥組合物，其中該口服劑型包含：

a) 非晶形固態分散體，其包含：化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽，及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素，其中該化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與該琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素

之重量比為約1:1；

b) 界面活性劑，其中該組合物包含顆粒內相及顆粒外相，其中該界面活性劑存在於該顆粒內相及該顆粒外相中；

c) 崩解劑；

d) 助滑劑；

e) 潤滑劑；及

f) 一或多種填充劑。

【請求項59】

如請求項58之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；且該顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)甘露醇。

【請求項60】

如請求項58之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；且該顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇。

【請求項61】

如請求項58之醫藥組合物，其中該顆粒內相包含(a)化合物(I)游離鹼

或其醫藥學上可接受之鹽的非晶形固態分散體；及琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)；(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；且該顆粒外相包含(b)泊洛沙姆407；(c)交聯普維酮；(d)膠態二氧化矽；(e)硬脂酸鎂；及(f)微晶纖維素(MCC)及甘露醇；及包含聚乙烯醇之非功能性包衣。

【請求項62】

如請求項52至61中任一項之醫藥組合物，其中該口服劑型為膠囊。

【請求項63】

如請求項62之醫藥組合物，其中該膠囊之尺寸為0號。

【請求項64】

如請求項62之醫藥組合物，其中該膠囊之尺寸為0EL號。

【請求項65】

如請求項52至61中任一項之醫藥組合物，其中該口服劑型為錠劑。

【請求項66】

如請求項52至61中任一項之醫藥組合物，其中該口服劑型為具有非功能性聚合物包衣之錠劑。

【請求項67】

如請求項65之醫藥組合物，其中該錠劑之尺寸為6.1 mm雙凸面圓形，該錠劑之尺寸為6.35 mm雙凸面圓形，該錠劑之尺寸為9.0 mm雙凸面圓形，或該錠劑之尺寸為9.5 mm雙凸面圓形。

【請求項68】

如請求項65之醫藥組合物，其中該錠劑之尺寸為6.9×16.9 mm雙凸面橢圓形，該錠劑之尺寸為8×16 mm雙凸面橢圓形，該錠劑之尺寸為9×18

mm雙凸面橢圓形，該錠劑之尺寸為9.5×18.4 mm雙凸面橢圓形，該錠劑之尺寸為10×19 mm雙凸面橢圓形。

【請求項69】

如請求項1至68中任一項之醫藥組合物，其中該組合物包含約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg，或約200 mg化合物(I)的游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項70】

一種用於製備如請求項1至69中任一項之非晶形固態分散體之方法，其包含：將化合物(I)游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽與該聚合物以約1:1的比率混合；添加一或多種溶劑，及藉由加熱來移除該一或多種溶劑。

【請求項71】

一種非晶形固態分散體，其包含化合物(I)或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之聚合物。

【請求項72】

如請求項71之非晶形固態分散體，其中該聚合物為琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS) (例如HPMCAS-M)或聚乙烯吡咯啶酮(PVP)，或N-聚乙烯吡咯啶酮與乙酸乙烯酯之6:4線性無規(random)共聚物(例如PVPVA-64)。

【請求項73】

如請求項71或72之非晶形固態分散體，其中該化合物(I)游離鹼或等效量的其醫藥學上可接受之鹽與該聚合物之重量百分比為約1:1。

2.0 mA/mi
0.01 -C
1.0 mA/mi
6.5
50:5
CAS ASD
0
30
60
120
150
180
210
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
時間(分鐘)
(mV/格) 電位(V)

圖(二)

2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30
60
90
120
150
180
210
2.0 mA/m²
0.0 V
2.0 mA/m² 到達
3.6 s
50:ポストアノード
パターン1 3秒 25 mg
パターン2 3秒 50 mg
パターン3 3秒 100 mg

第2図

化合物(○)，質量%溶液，25 mg
化合物(○)，質量%溶液，100 mg
化合物(○)質量%溶液，25 mg
化合物(○)，質量%溶液，100 mg
化合物(○)：ニンビスCAS 50:50 ASD
2.0 mA/m²
0.01 V/°C
2.0 mA/m² passed
5.1.6.8
化合物(○)濃度(μg/mL)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
30
60
90
120
150
180
210
経過(分間)

図35

圖式