



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I785074 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：107125013

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 19 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/496 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/26 (2006.01)**A61K47/34 (2017.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)*

(30)優先權：2017/07/19 美國

62/534,585

(71)申請人：美商醫科泰生技(美國) IGNYTA, INC. (US)

美國

(72)發明人：柯達洛斯 丹尼爾 二世 CODALLOS, DANIEL JR. (US)；歐爾 羅伯特 ORR,

ROBERT (US)；李 靜媛 LI, CHING-YUAN (US)；史達特 薇樂莉 丹尼斯

START, VALERIE DENISE (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2017/106492A1

審查人員：周浩宇

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：4 共 278 頁

(54)名稱

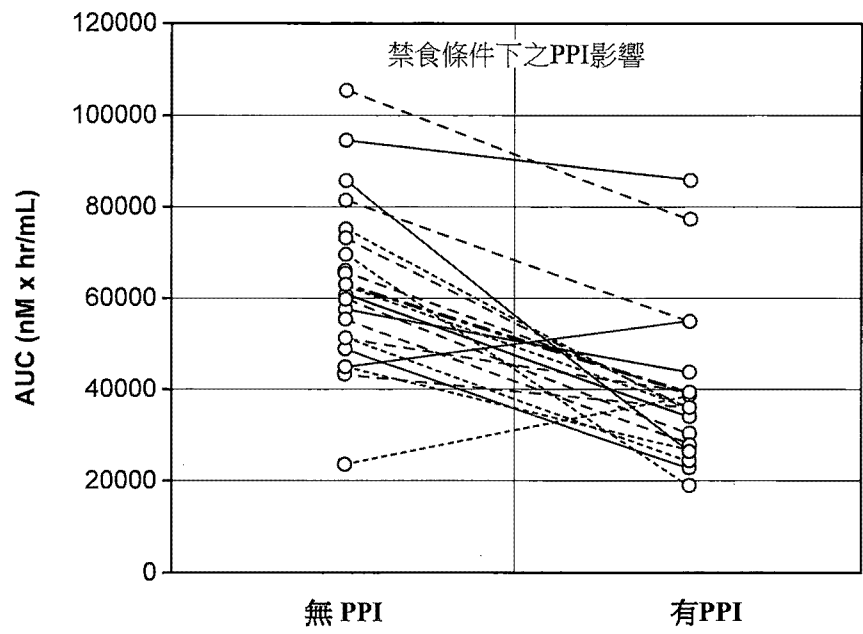
醫藥組合物及劑型

(57)摘要

本文揭示包含 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吲唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基氨基)苯甲醯胺之醫藥組合物及劑型，其適用於治療患有癌症之個體。本案揭示內容亦提供用於製備此等醫藥組合物及劑型之方法，及利用本文所提供之醫藥組合物及劑型來治療患有癌症之個體的方法。

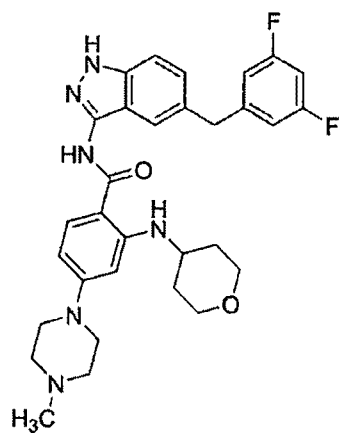
Disclosed herein are pharmaceutical compositions and dosage forms including N-[5-(3,5-difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino) benzamide that are useful in the treatment of subjects having cancer. The present disclosure also provides methods for preparing these pharmaceutical compositions and dosage forms, and methods of treating subjects having cancer utilizing the pharmaceutical compositions and dosage forms provided herein.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】**【中文發明名稱】** 醫藥組合物及劑型**【英文發明名稱】** PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE

FORMS

【中文】

本文揭示包含 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-吡喃-4-基胺基)苯甲醯胺之醫藥組合物及劑型，其適用於治療患有癌症之個體。本案揭示內容亦提供用於製備此等醫藥組合物及劑型之方法，及利用本文所提供之醫藥組合物及劑型來治療患有癌症之個體的方法。

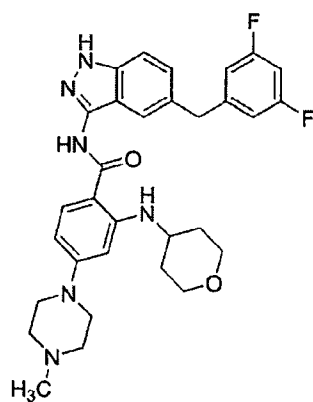
【英文】

Disclosed herein are pharmaceutical compositions and dosage forms including N-[5-(3,5-difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino) benzamide that are useful in the treatment of subjects having cancer. The present disclosure also provides methods for preparing these pharmaceutical compositions and dosage forms, and methods of treating subjects having cancer utilizing the pharmaceutical compositions and dosage forms provided herein.

【指定代表圖】 圖1**【代表圖之符號簡單說明】**

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】醫藥組合物及劑型

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE
FORMS

【技術領域】

相關申請案之交叉參考

【0001】 本申請案主張 2017 年 7 月 19 日提交之美國臨時專利申請案第 62/534,585 號的權益及優先權，其內容特此以全文引用之方式併入本文中。

【0002】 本案揭示內容係關於適用於治療患有癌症之個體的醫藥組合物及劑型。本案揭示內容亦提供用於製備此等醫藥組合物及劑型之方法，及利用本文所提供之醫藥組合物及劑型來治療患有癌症之個體的方法。

【先前技術】

【0003】 化合物 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及其製備已揭示於美國專利第 8,299,057 號中，其內容特此以全文引用之方式併入。N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺為酪胺酸激酶、NTRK1/2/3-轉型酪胺酸激酶蛋白質（TrkA、TrkB、TrkC）、原癌基因酪胺酸-蛋白激酶 1（ROS1）及多形性淋巴瘤激酶（ALK）之強效抑制劑。在各種活體外研究中，N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺抑制 CRC 細胞株 KM12 之增殖，其取決於 TrkA 激酶對增殖及存活之活性。其亦在抑制 ALK 依賴性多形性大細胞淋巴瘤細胞株

的細胞增殖中強效。

【0004】 在 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺於犬中之單次給藥食物影響研究中，在不包括至少一種酸化劑之調配物中，在攝食條件下的 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺於犬中之暴露水準比在禁食條件下觀測到之彼等暴露水準高出大致 2 倍。此類食物影響可能在人類藥物測試期間引起困難，此係由於患者之攝食或禁食條件可能引起藥物之暴露量或生物可用性廣泛變化。

【0005】 在人類中之早期臨床研究中，已展示 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在患有於 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者中具有至少一種分子改變的各種形式之癌症的患者中具有抗腫瘤作用。在使用不包括至少一種酸化劑之 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之調配物的研究中，當與食物共同給予時，N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之全身性暴露量增加。特定言之，在使用 200 mg/m²/天及 400 mg/m²/天之 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺劑量的情況下，當與食物一起服用時，N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺 AUC 值分別高出大致 200%及 50%。對於兩種劑量，C_{max} 值在與食物一起的情況下均高出大致 150%。另外，此等研究中之一些患者接受 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及同時質子泵抑制藥（PPI），諸如蘭索拉唑，且展現可變之 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺暴露量。此外，在

第2頁，共 268 頁(發明說明書)

高於 800 mg/m²/天之劑量下喪失劑量比例性。由此，本案揭示內容之目標為提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物及劑型，其當與食物或不與食物一起及在存在或不存在 PPI 的情況下給予時不受個體（諸如人類）中之吸收可變性影響。

【發明內容】

【0006】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括弱鹼性有機化合物及至少一種酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0007】 在本文所描述之任一實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0008】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽

酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0009】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 0.5 至約 2。

【0010】 在一些實施例中，提供呈錠劑或膠囊形式之醫藥組合物。在一些實施例中，提供呈錠劑形式之醫藥組合物。在一些實施例中，提供呈膠囊形式之醫藥組合物。

【0011】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 10 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。

【0012】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0013】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少酸化劑之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，超過約 98%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺存在於所述醫藥組合物中。

【0014】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 60°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0015】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述組合物為非吸濕性的。

【0016】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 30%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。在一些實施例中，提供此類藥物調配物，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 40%或約 50%或約 60%或約 70%或約 80%或約 90%或約 95%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0017】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在

500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 45 分鐘時，至少約 20% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0018】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 30 分鐘時，至少約 15% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0019】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與 6 小時之間。

【0020】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 2080 nM 與約 2110 nM 之間。

【0021】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2560 nM 的 80% 至 125% 之間。

【0022】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24) 在約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間。

【0023】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2080 nM 與約 2100 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0024】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

(b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)介於約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0025】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 2 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0026】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於向個體遞送所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之構件，所述醫藥組合物不展現食物影響。

【0027】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於向個體遞送所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之構件，所述醫藥組合物不展現顯著食物影響。

【0028】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物當向個體給予時不展現食物影響。

【0029】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物當向個體給予時不展現食物影響，且亦向所述個體給予一或多種質子泵抑制劑化合物。

【0030】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與約 5 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0031】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與約 8 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實

施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0032】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 4 小時與約 8 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0033】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪

-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 4 小時與約 8 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0034】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0035】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述

醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0036】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0037】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0038】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0039】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體狀態給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0040】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一

些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0041】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0042】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、

順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0043】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0044】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中

的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0045】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0046】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1200 nM 與約 3500 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其

中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0047】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1200 nM 與約 3500 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0048】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1500 nM 與約 3500 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0049】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1500 nM 與約 3500 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0050】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯

甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0051】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0052】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0053】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

(b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0054】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0055】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0056】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲

醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0057】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0058】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 2 小時與約 5 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0059】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 2 小時與約 5 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0060】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯

甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 4 小時與約 8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0061】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 4 小時與約 8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【圖式簡單說明】

【0062】

圖 1 為在於禁食條件下與及不與 PPI 一起給予 F2A 調配物之後，以 $\text{nM} \times \text{hr/mL}$ 為單位量測的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之生物可用性（曲線下面積，area under the curve，AUC）的圖解說明。

圖 2 為以 $\text{nM} \times \text{hr/mL}$ 為單位量測的食物對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之生物可用性（曲線下面積，AUC）的影響的圖解說明。F2A 調配物在攝食或禁食條件下不與 PPI

一起進行給予。

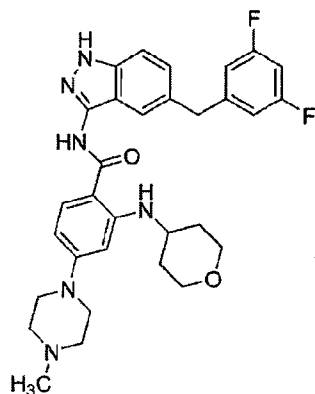
圖 3 為以 $\text{nM} \times \text{hr/mL}$ 為單位量測的食物對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之生物可用性（曲線下面積，AUC）的影響的圖解說明。F2A 調配物在攝食或禁食條件下與 PPI 一起進行給予。

圖 4 為在用 F2A 治療之後，N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之平均血漿含量（以奈莫耳為單位）隨時間變化的圖解說明。菱形（◆）指示在禁食條件下不與 PPI 一起給予 F2A。方形（■）指示在禁食條件下與 PPI 一起給予 F2A。三角形（▲）指示在攝食條件下不與 PPI 一起給予 F2A。環形（○）指示在攝食條件下與 PPI 一起給予 F2A。

【實施方式】

【0063】 除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一（a/an）」及「所述（the）」包含複數個提及物。舉例而言，術語「cell」包含一或多種細胞，包含其混合物。「A 及/或 B」在本文中用以包含全部以下替代方案：「A」、「B」、「A 或 B」以及「A 及 B」。

【0064】 如本文所用，術語「N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺」意謂具有化學文摘社登記號 1108743-60-7 且具有以下化學結構之化合物：



【0065】 在下文中，本文對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之所有提及均包含提及其溶劑合物、複合物、多晶型形式、立體異構體及經同位素標記之型式。包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之溶劑合物、複合物、多晶型形式、立體異構體及經同位素標記之型式的醫藥組合物亦包含於本文所提供之範疇內。

【0066】 如本文所用，術語「約」意謂在所提供之值的加或減 10%內，或捨入至最接近之有效數字，在所有情況下均包含所提供之值。在提供範圍的情況下，其包含邊界值。

【0067】 如本文所用，術語「酸化劑」意謂天然為酸性之化合物。如本文所用，術語「有機酸化劑」意謂化學組成中含有碳之酸化劑。如本文所用，術語「無機酸化劑」意謂組成中不含碳之酸化劑。

【0068】 如本文所用，術語「給予 (administration/administering)」意謂藉由包含（但不限於）以下之給藥途徑向個體遞送生物活性組合物或調配物：經口、靜脈內、動脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、肌肉內、局部或其組合。在一些實施例中，向個體給予為經口給予。

【0069】 如本文所用，術語「混雜物」意謂一或多種化合物在組合物中之混合物。本領域中一般熟習此項技術者應理解，本文所揭示之醫藥組合物包括

N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與至少一種酸化劑之混雜物。

【0070】 如本文所用，術語「ALK」意謂多形性淋巴瘤激酶受體或分化簇246（cluster of differentiation 246，CD246），其為在人類中由 ALK 基因編碼之酶且亦具有 UniProt 標識 ALK_人類（ALK_HUMAN）。

【0071】 如本文所用，術語「抗體」意謂特異性結合於另一個分子之特定空間及極性結構且藉此定義為與所述結構互補的免疫球蛋白。抗體可為單株或多株抗體且可藉由此項技術中熟知之技術製備，諸如宿主免疫及血清採集（多株），或藉由製備連續雜交細胞株且採集所分泌之蛋白質（單株），或藉由選殖及表現至少編碼天然抗體特異性結合所需之胺基酸序列的核苷酸序列或其突變誘發型式。抗體可包含完全免疫球蛋白或其片段，所述免疫球蛋白包含各種類別及同型，諸如 IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2b 及 IgG3、IgM 等。其片段可包含 Fab、Fv 及 F(ab')₂、Fab' 以及其類似物。另外，適當時可使用免疫球蛋白或其片段之聚集物、聚合物及綴合物，只要維持對特定目標之結合親和力即可。

【0072】 如本文所用，術語「AUC」意謂化合物在個體血漿中之濃度對比時間之曲線圖的曲線下面積。

【0073】 如本文所用，術語「鹽酸甜菜鹼」意謂具有化學文摘社登記號 590-46-5 及通用名稱氯化 1-羧基-n,n,n-三甲基甲銨及(羧甲基)三甲基銨鹽酸鹽的化合物。

【0074】 如本文所用，術語「生物樣品」意謂可用於診斷或監測分析中的自生物體獲得之樣品。樣品可為健康組織、患病組織或疑似患病組織之組織的樣品。樣品可為例如在手術程序期間取得之活體組織切片。樣品可經由細針頭抽吸、刮擦或洗滌空腔以自其採集細胞或組織的手段來加以採集。樣品可為腫

瘤，諸如實體及造血腫瘤之樣品以及鄰近健康組織之樣品。樣品可為個體細胞或組織部分之塗片。所述術語涵蓋血液及生物來源之其他液體樣品；實體組織樣品，諸如活組織檢查樣本或組織培養物或源自其之細胞，及其後代。所述術語涵蓋已在樣品採購之後以任何方式操控的樣品，諸如藉由用試劑進行處理、溶解或對某些組分增濃來加以操控。所述術語涵蓋臨床樣品，且亦包含細胞培養物中之細胞、細胞上清液、細胞溶解物、細胞提取物、細胞勻漿以及亞細胞組分，包含合成蛋白質、血清、血漿、身體及其他生物流體及組織樣品。生物樣品可含有自然界中不與細胞或組織天然互混之化合物，諸如防腐劑、抗凝劑、緩衝劑、固定劑、營養物、抗生素或其類似物。在一些實施例中，樣品以冷凍樣品形式或以甲醛或多聚甲醛固定之石蠟包埋（FFPE）組織製劑形式加以保存。舉例而言，樣品可包埋於基質中，例如 FFPE 塊或冷凍樣品。

【0075】 如本文所用，術語「生物標記物」意謂核酸或蛋白質產物之含量關於個體生物學狀態之態樣具有定量濃度或含量差異的一或多種化合物。術語「生物標記物」可在本文中與術語「標記物」互換地使用。生物標記物之含量可以核酸含量以及多肽含量進行量測。在核酸含量時，可量測自個體染色體及染色體外基因組（包含例如粒線體基因組）之任何部分轉錄的核酸基因或其轉錄物。較佳地，量測 RNA 轉錄物，更佳地，包含原代轉錄物、剪接轉錄物、替代性剪接轉錄物或生物標記物 mRNA 之 RNA 轉錄物。在多肽含量時，可量測生物標記物之前原肽、原肽、成熟肽或分泌肽。生物標記物可單獨或與一或多種其他已鑑別之生物標記物結合使用，以便允許與如本文所定義之所關注生物學狀態相關。由本案揭示內容涵蓋之生物標記物的具體實例包含與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 相關聯之彼等生物標記物。

【0076】 如本文所用，術語「 C_{max} 」意謂在已向個體給予化合物或包括所述化合物之醫藥組合物之後，所述化合物在所述個體之血漿中達成的峰值濃

度。在一些實施例中，經口向個體給予化合物或包括所述化合物之醫藥組合物以獲得特定 C_{max} 。

【0077】 如本文所用，術語「癌症」或「腫瘤」可互換地使用。此等術語意謂存在具有引起癌症之細胞的典型特徵，諸如不受控之增殖、不滅性、轉移潛力、快速生長及增殖速率以及某些特徵性形態特徵）的細胞。癌細胞常常呈腫瘤形式，但此類細胞可單獨存在於動物內，或可為非致瘤性癌細胞，諸如白血病細胞。此等術語包含實體腫瘤、軟組織腫瘤或轉移性病灶。如本文所用，術語「癌症」包含癌前期以及惡性癌症。在某些實施例中，癌症為實體腫瘤、軟組織腫瘤或轉移性病灶。所述術語亦係指根據形成腫瘤之細胞類型命名的實體腫瘤，血液、骨髓或淋巴系統之癌症。實體腫瘤之實例包含（但不限於）肉瘤及癌瘤。血液癌症之實例包含（但不限於）白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。所述術語包含（但不限於）源自身體內特定位點之原發性癌症、自開始之位置擴散至身體其他部分之轉移性癌症、初始原發性癌症在緩解後復發及作為個人之新原發性癌症的第二原發性癌症，該個人之先前癌症病史與後一癌症之類型不同。如本文所用，「癌症」係指由異常細胞生長引起之任何惡性及/或侵襲性生長或腫瘤。

【0078】 如本文所用，術語「化學治療劑」意謂用於治療病狀，尤其癌症之化學物質，諸如細胞毒性劑或細胞生長抑制劑。

【0079】 如本文所用，術語「組合」及「與……組合」意謂依序或同時與至少一種額外藥品或藥劑（例如抗癌劑）一起給予 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。其包含同時、或在彼此間隔數分鐘或數小時內、或在同一天、或隔天給藥，或每日、或每週多天或每週給予本文所提供之醫藥組合物，同時例如在與本文所提供之醫藥組合物同時或與其並行之時間或在給予本文所揭示之醫藥組合物之時間的至

少一部分期間，在同一天或隔天或隔週或定期給予另一種化合物（諸如化學治療劑）。舉例而言，可每天或每週數天進行給予如本文所提供的包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，同時隔天或隔週或以其他時間段，諸如每 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或更多天給予化學治療劑。

【0080】 如本文所用，當關於特異性或特異性結合使用時，術語「接觸」意謂兩個分子足夠接近以使得短程非共價化學相互作用，諸如凡德瓦力（Van der Waal force）、氫鍵結、疏水相互作用及其類似相互作用在分子之相互作用中占主導。

【0081】 如本文所用，術語「細胞株」意謂來源於純系細胞之一或多代細胞。術語「純系」或「純系細胞」意謂經擴增以產生經分離的表型類似之細胞之群體（亦即「純系細胞群體」）的單一細胞。

【0082】 如本文所用，參數 Dv10、Dv50、Dv90 及 Dv99 表示在累積體積篩下物粒度分佈之 10%、50%、90% 及 99% 點處的粒度。因此，材料之「Dv10」表示其中所述材料體積之 10% 由粒度等於或小於所述 Dv10 值之粒子組成的粒度。材料之「Dv50」表示其中所述材料體積之 50% 由粒度等於或小於所述 Dv50 值之粒子組成的粒度。材料之「Dv90」表示其中所述材料體積之 90% 由粒度等於或小於所述 Dv90 值之粒子組成的粒度。材料之「Dv99」表示其中所述材料體積之 99% 由粒度等於或小於所述 Dv99 值之粒子組成的粒度。

【0083】 如本文所用，術語「食物影響」意謂當向用餐之後不久（攝食條件）之個體給予化合物時所述化合物在所述個體中之吸收速率及/或吸收程度與當向處於禁食條件下之所述個體給予所述化合物時所述化合物之吸收速率及/或吸收程度相比的變化。如本文所用，術語「無食物影響」意謂當向處於攝食條件之個體給予化合物時，與處於禁食條件之個體相比，在所述化合物之吸收速

率及/或吸收程度中不存在顯著差異。

【0084】 如本文所用，術語「免疫組織化學」意謂採用抗體與抗原特異性結合之原理對生物樣品、細胞及/或組織切片之細胞中的抗原（例如蛋白質）進行定位的過程。免疫組織化學染色廣泛用於診斷異常細胞，諸如在癌性腫瘤中發現之彼等細胞。具體分子標記物為特定細胞事件（諸如細胞增殖或細胞死亡）所特有的。使抗體-抗原相互作用可視化可以多種方式加以實現。在最常見之例子中，使抗體與可催化顯色反應之酶（諸如過氧化酶）綴合。替代性地，抗體亦可加有螢光團標籤，由此採用免疫螢光原理。免疫組織化學亦可用於評估進行 qPCR 之樣品中的腫瘤含量，以便考慮 qPCR 結果將受所存在腫瘤組織之量影響的情況。

【0085】 如本文所用，術語「微米化」係指降低固體材料之平均粒度的過程，通常用以提供粒度為數微米之粒子。

【0086】 如本文所用，術語「微米尺寸化」意謂已對材料進行微米化。

【0087】 如本文所用，術語「單株抗體」、「mAb」及「MAB」意謂本身為由僅識別抗原上單個抗原決定基之單一淋巴球純系產生之免疫球蛋白的抗體。舉例而言，適用於本文所提供之方法的單株抗體顯示對一或多種酪胺酸激酶之特定抗原決定基的單一結合特異性及親和力。

【0088】 如本文所用，術語「多重分析」意謂其中在單個反應腔室中進行多個分析反應（例如對多種目標生物標記物之同時分析）及/或在單個分離及偵測形式中分析多個分析反應的分析。

【0089】 如本文所用，術語「多重鑑別」意謂在單個混合物中同時鑑別一或多種目標生物標記物。舉例而言，雙重分析意謂在單個反應混合物中同時鑑別兩種不同目標生物標記物。

【0090】 如本文所用，術語「一或多種分子改變」意謂個體之一或多個細

胞中之基因或蛋白質序列與對應野生型基因或蛋白質相比的任何變化。一或多種分子改變包含（但不限於）基因突變、基因擴增、剪接變異體、缺失、插入/缺失、基因重排、單核苷酸變化（SNV）、插入及異常 RNA/蛋白質表現。

【0091】 如本文所用，術語「粒度分佈」意謂具有給定粒度之化合物粒子的相對比例。雖然球形對象之粒度可由其直徑明確且定量地界定，但包括活性醫藥成分或賦形劑之粒子的形狀可為非球形及不規則的。存在數種本領域中一般熟習此項技術者用以量測及表述非球形及不規則粒子之大小的方法，諸如使用雷射繞射測定法量測此類粒子之大小及基於用具有給定粒子之多種特性中之一者的假想球體替代所述粒子來表述此類粒子之大小。此類特性可選自例如（但不限於）體積與所量測之粒子相同之假想球體的直徑（基於體積之粒度）、重量與所量測之粒子相同之假想球體的直徑（基於重量之粒度）及表面積與所量測之粒子相同之假想球體的直徑（基於面積之粒度）。本領域中一般熟習此項技術者熟悉此類方法及表述此類方法之結果的方式，且此類方法可在無不當實驗的情況下應用於本文所揭示之實施例。粒度分佈可例如以圖形方式表示為曲線圖。常見類型之曲線圖為累積篩下物曲線圖，其表示小於所陳述粒度之粒子的分率（例如數目分率、體積分率或質量分率）。

【0092】 如本文所用，術語「多株抗體」意謂能夠與相同或不同抗原上之若干不同特異性抗原決定子結合或反應之不同抗體分子的組合物。多株抗體之抗原特異性中的可變性位於構成所述多株抗體之標的抗體的可變區，尤其互補決定區（CDR）中。較佳地，多株抗體藉由用目標酪胺酸激酶或其部分對動物進行免疫來加以製備。替代性地，多株抗體可藉由混合對目標酪胺酸激酶具有所要特異性之多個單株抗體來加以製備。

【0093】 如本文所用，術語「質子泵抑制劑」或「PPI」係指減少胃酸產生之藥物。可用於本文所包含之一些實施例中的 PPI 為（但不限於）右蘭索拉唑

(dexlansoprazole)、埃索美拉唑 (esomeprazole)、艾普拉唑 (ilaprazole)、蘭索拉唑 (lansoprazole)、奧美拉唑 (omeprazole)、泮托拉唑 (pantoprazol)、吡考拉唑 (picoprazole)、雷貝拉唑 (rabeprazole)、泰妥拉唑 (yenatoprazole) 及替莫拉唑 (timoprazole)。

【0094】 如本文所用「ROS1」意謂具有 UniProt 命名 ROS1_人類 (ROS1_HUMAN) 之 ROS1 受體酪胺酸蛋白激酶。

【0095】 如本文所用，術語「選擇性結合」意謂以下情況，其中特異性物種內或物種間結合對之一個成員將不展示與除其特異性物種內或物種間結合搭配物以外之分子的任何顯著（例如親和力小約 100 倍）結合，此意謂僅發生最小交叉反應。

【0096】 如本文所用，關於兩個分子或一或多種化合物與分子之複合物的結合，術語「特異性」意謂一者特異性識別另一者且形成穩定複合物，此係與在此類其他分子的情況下對其他分子識別明顯較少且穩定複合物形成缺乏相比。較佳地，關於結合，「特異性」意謂在一或多種化合物與其他分子或複合物形成複合物的限度內，所述化合物與其具有特異性之分子或複合物形成至少 50%複合物。一般而言，分子或複合物在其表面上或空腔中具有在兩個結合部分之間引起特異性識別的區域。例示性特異性結合為抗體-抗原相互作用、酶-受質相互作用、多核苷酸雜交及/或形成雙螺旋、細胞受體-配位體相互作用等等。

【0097】 如本文所用，術語「個體」意謂哺乳動物，包含（但不限於）人類、狗或貓。在一些實施例中，個體為人類。在一些實施例中，個體為狗。在一些實施例中，個體為貓。

【0098】 如本文所用，術語「 T_{max} 」意謂在向個體給予化合物或包括所述化合物之醫藥組合物之後，達到所述化合物在所述個體之血漿中的峰值濃度時的時間。

【0099】 如本文所用，術語「治療有效量」意謂向個體給予的將在一定程度上減輕所治療病症之一或多種症狀的一或多種化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量。關於癌症治療，治療有效量意謂具有如下之作用的量：(1) 減小癌症腫瘤之大小，(2) 抑制（亦即在一定程度上減緩，較佳終止）癌症腫瘤轉移，(3) 在一定程度上抑制（亦即在一定程度上減緩，較佳終止）癌症腫瘤生長，及/或(4) 在一定程度上減輕（或較佳消除）一或多種與癌症相關聯之症狀。

【0100】 如本文所用，術語「肌旋蛋白受體激酶」、「Trks」及「Trk」意謂由神經營養蛋白家族之肽激素活化的肌旋蛋白受體激酶（Trk）之家族，且包含（但不限於）TrkA、TrkB 及 TrkC。如本文所用，術語「TrkA」意謂具有 UniProt 標識符 NTRK1_人類（NTRK1_HUMAN）之野生型肌旋蛋白受體激酶 A。如本文所用術語「TrkB」意謂具有 UniProt 標識符 NTRK2_人類（NTRK2_HUMAN）之野生型肌旋蛋白受體激酶 B。如本文所用，術語「TrkC」意謂具有 UniProt 標識符 NTRK3_人類（NTRK3_HUMAN）之野生型肌旋蛋白受體激酶 C。TrkA、TrkB 及 TrkC 亦由本領域中一般熟習此項技術者分別稱為 Trk1、Trk2 及 Trk3。提及 TrkA 為提及 Trk1。提及 TrkB 為提及 Trk2。提及 TrkC 為提及 Trk3。

【0101】 如本文所用，術語「I 型 USP 設備」意謂美國藥典（United States Pharmacopeia，USP）通則<711>中所描述的設備 1（篩設備或篩法）及使用所述設備之程序。

【0102】 如本文所用，術語「II 型 USP 設備」意謂美國藥典（USP）通則<711>中所描述的設備 2（漿設備或漿法）及使用所述設備之程序。

【0103】 在一個態樣中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0104】 在一個態樣中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的混雜物。

【0105】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在可用於本文所揭示之醫藥組合物中的酸化劑當中為有機及無機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑為無機酸化劑。在一些實施例中，至少一種有機酸化劑係選自有機羧酸、銨及亞銨鹽。

【0106】 在一些實施例中，酸化劑係選自乙酸、抗壞血酸、苯甲酸、苯磺酸、鹽酸甜菜鹼、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、乙磺酸、乙二胺四乙酸、十二烷基磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、乳酸、乳糖酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、甲磺酸、黏液酸、萘磺酸、丙酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、(D)或(L)酒石酸或其混合物、戊酸及其類似物。

【0107】 在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自乙酸、苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0108】 在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、(D)或(L)順丁烯二酸或其混合物及(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0109】 在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0110】 在一些實施例中，至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0111】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為(D)-酒石酸。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為(L)-酒石酸。

【0112】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物使用濕式造粒來加以製備。

【0113】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物使用乾式造粒來加以製備。在一些實施例中，在藥品製造之乾式造粒步驟中之包含至少一種酸化劑產生低 pH 微環境，所述低 pH 微環境提高 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之溶解度。

【0114】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物使用濕式造粒來加以製備，且所述至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化

劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)酒石酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(L)酒石酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)與(L)酒石酸之混合物。

【0115】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物使用乾式造粒來加以製備，且所述至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)酒石酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(L)酒石酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)與(L)酒石酸之混合物。

【0116】 在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 15°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 20°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 25°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 30°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 40°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 50°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 75°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 100°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之

熔點大於或等於約 150°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 200°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 250°C。在一些實施例中，至少一種酸化劑之熔點大於或等於約 300°C。

【0117】 在一些實施例中，至少一種酸化劑之 pKa 小於約 9，或小於約 8，或小於約 7，或小於約 6，或小於約 5，或小於約 4，或小於約 3，或小於約 2。

【0118】 在一些實施例中，至少一種酸化劑之 pKa 為約 1 至約 9，或約 1 至約 8，或約 1 至約 7，或約 1 至約 6，或約 1 至約 5，或約 1 至約 4，或約 1 至約 3.5，或約 1 至約 3.25，或約 1 至約 3，或約 1 至約 2.75，或約 1 至約 2.5，或約 1 至約 2.25，或約 1 至約 2，或約 1 至約 1.9，或約 1.5 至約 5，或約 1.5 至約 4.5，或約 1.5 至約 4，或約 1.5 至約 3.5，或約 1.5 至約 3.25，或約 1.8 至約 3.5。

【0119】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 0.5 至約 2，或約 0.75 至約 1.75，或約 1 至約 1.75，或約 1 至約 1.5，或約 1.25 至約 1.75，或約 1 至約 1.5。

【0120】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 2 或約 1.75 或約 1.5 或約 1.25 或約 1 或約 0.75 或約 0.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與

所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 1.5。

【0121】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為(D)酒石酸、(L)酒石酸或(D)與(L)酒石酸之混合物，且進一步其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 2 或約 1.75 或約 1.5 或約 1.25 或約 1 或約 0.75 或約 0.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為(D)酒石酸、(L)酒石酸或(D)與(L)酒石酸之混合物，且進一步其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 1.5。

【0122】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 0.5 至約 5，或約 0.5 至約 4.5，或約 0.5 至約 4，或約 0.5 至約 3.5，或約 0.5 至約 3，或約 0.5 至約 2.75，或約 0.5 至約 2.5，或約 0.5 至約 2.25。

【0123】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 0.5 至約 5，或約 0.5 至約 4.5，或約 0.5 至約 4，或約 0.5 至約 3.5，或約 0.5 至約 3，或約 0.5 至約 2.75，或約 0.5 至約 2.5，或約 0.5 至約 2.25。

【0124】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 0.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 1。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 1.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 2。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 2.25。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 2.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫

-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 2.75。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 3。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 3.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 4。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 4.5。在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述鹽酸甜菜鹼之間的莫耳比為約 5。

【0125】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至

少一種酸化劑。在一些實施例中，調配物包括約 10 mg 至約 1000 mg，或約 25 mg 至約 1000 mg，或約 50 mg 至約 1000 mg，或約 100 mg 至約 1000 mg，或約 100 mg 至約 800 mg，或約 100 mg 至約 750 mg，或約 100 mg 至約 500 mg，或約 100 mg 至約 300 mg，或約 100 mg 至約 250 mg，或約 100 mg 至約 200 mg，或約 100 mg 至 150 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 或約 325 mg 或約 350 mg 或約 375 mg 或約 400 mg 或約 475 mg 或約 500 mg 或約 525 mg 或約 550 mg 或約 575 mg 或約 600 mg 或約 625 mg 或約 650 mg 或約 700 mg 或約 750 mg 或約 800 mg 或約 850 mg 或約 900 mg 或約 950 mg 或約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約

100 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 150 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 350 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 400 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 450 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0126】 本文所提供之醫藥組合物的實施例呈適合於口服給藥之形式，諸如錠劑、膠囊、粉末、顆粒、持續釋放調配物、溶液懸浮液、懸浮液或乳液。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。在一些實施例中，錠劑為多層錠劑。在一些實施例中，錠劑為多層錠劑，其中一或多個包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之層與一或多個包括至少一種酸化劑之層分開。在一些實施例中，錠劑為雙層錠劑，其中包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之層

與包括至少一種酸化劑之層分開。在一些實施例中，本文所描述之任一多層錠劑進一步包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0127】 在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式，其中所述錠劑包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式，其中所述錠劑包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與至少一種酸化劑之混雜物。在一些實施例中，本文所描述之任一錠劑進一步包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0128】 在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式，其中所述錠劑包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種填充劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種崩解劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種助滑劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種潤滑劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種造孔劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種黏合劑。在另一實施例中，錠劑進一步包括至少一種凝膠形成劑。

【0129】 在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式，其中所述錠劑包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自乙酸、苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、(D)或(L)順丁烯二酸或其混合物及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一

些實施例中，至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0130】 在一些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式，其中所述錠劑包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及硬脂酸鎂。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自乙酸、苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、葡萄糖醛酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、(D)或(L)順丁烯二酸或其混合物及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0131】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，膠囊為多層膠囊。在一些實施例中，膠囊為多層膠囊，其中一或多個包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之層與一或多個包括至少一種酸化劑之層分開。在一些實施例中，膠囊為雙層膠囊，其中包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之層與包括至少一種酸化劑之層分開。在一些實施例中，本文所描述之任一多層膠囊進一步包括至少一種醫藥學上可接

受之賦形劑。

【0132】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括以下、由以下組成或基本上由以下組成：膠囊內之顆粒內組分及顆粒外組分。在一些實施例中，顆粒內組分包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，顆粒內組分進一步包括填充劑、黏合劑、崩解劑或潤滑劑或其兩種或更多種之任何組合。在一些實施例中，顆粒內組分進一步包括乳糖、羥丙甲纖維素、交聯聚維酮或硬脂酸鎂或其兩種或更多種之任何組合。在一些實施例中，顆粒外組分包括填充劑、崩解劑、助滑劑或潤滑劑或其兩種或更多種之任何組合。在一些實施例中，顆粒外組分包括微晶纖維素、交聯聚維酮、膠態二氧化矽或硬脂酸鎂或其兩種或更多種之任何組合。

【0133】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與至少一種酸化劑之混雜物。在一些實施例中，本文所描述之任一膠囊進一步包括至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0134】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種填充劑。在另一實施例中，膠囊進一步包括至少一種崩解劑。在另一實施例中，膠囊進一步包括至少一種助滑劑。在另一實施例中，膠囊進一步包括至少一種潤滑劑。

【0135】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自乙酸、苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、葡糖醛酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、(D)或(L)順丁烯二酸或其混合物及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0136】 在一些實施例中，醫藥組合物呈膠囊形式，其中所述膠囊包括N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及硬脂酸鎂。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自乙酸、苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、葡糖醛酸、乳酸、(D)或(L)蘋果酸或其混合物、順丁烯二酸、杏仁酸、丙二酸、柳酸、硬脂酸、丁二酸、對甲苯磺酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自苯甲酸、鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、(D)或(L)順丁烯二酸或其混合物及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自鹽酸甜菜鹼、檸檬酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸及(D)或(L)酒石酸或其混合物。在一些實施例中，至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為(D)或(L)酒石酸或其混合物。

【0137】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，以約 10 mg 至約 2000 mg，或約 10 mg 至約 1500 mg，或約 10 mg 至約 1000 mg，或約 10 mg 至約 750 mg，或約 10 mg 至約 500 mg，或約 25 mg 至約 500 mg，或約 50 至約 500 mg，或約 100 mg 至約 500 mg 之量包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。此外，本文所提供之醫藥組合物可以約 50 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 350 mg、約 400 mg、約 450 mg 或約 500 mg 之量含有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物以約 100 mg 至約 200 mg 之量含有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物以約 25 mg 至約 800 mg 之量含有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0138】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，以約 0.5 w/w% 至約 95 w/w%，或約 1 w/w% 至約 95 w/w%，或約 1 w/w% 至約 75 w/w%，或約 5 w/w% 至約 75 w/w%，或約 10 w/w% 至約 75 w/w%，或約 10 w/w% 至約 50 w/w% 之量包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0139】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括乳糖。在一些實施例中，乳糖以約 15% w/w 至約 35% w/w 之量存在於組合物中。此包含約 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 及 35% w/v，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，乳糖以約 25% w/w 至約 30% w/w 之量存在於組合物中。在一些實施例中，乳糖為無水乳糖。

【0140】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）。在一些實施例中，羥丙甲纖維素以約 1% w/w 至約 10 % w/w 之量存在於組合物中。此包含約 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10% w/w，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，羥丙甲纖維素以約 3% w/w 至約 5% w/w 之量存在於組合物中。

【0141】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括微晶纖維素。在一些實施例中，微晶纖維素以約 1% w/w 至約 5% w/w 之量存在於組合物中。此包含約 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 或 5% w/w，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，微晶纖維素以約 2% w/w 至約 4% w/w 之量存在於組合物中。

【0142】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括交聯聚維酮。在一些實施例中，交聯聚維酮以約 1% w/w 至約 10% w/w 之量存在於組合物中。此包含約 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 或 10% w/w，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，交聯聚維酮以約 4% w/w 至約 7% w/w 之量存在於組合物中。

【0143】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括膠態二氧化矽。在一些實施例中，膠態二氧化矽以約 0.5% w/w 至約 5% w/w 之量存在於組合物中。此包含約 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 或 5% w/w，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，膠態二氧化矽以約 0.1% w/w 至約 1% w/w 之量存在於組合物中。在一些實施例中，膠態二氧化矽以約 0.1% w/w 至約 0.5% w/w 之量存在於組合物中。

【0144】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括硬脂酸鎂。在一些實施例中，硬脂酸鎂以約 0.1% w/w 至約 5% w/w 之量存在於組合物中。此包含約 0.10,

0.15, 0.20, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 或 5% w/w，包含其中之增量及在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。在一些實施例中，硬脂酸鎂以約 0.5% w/w 至約 2% w/w 之量存在於組合物中。

【0145】 在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括乳糖、羥丙甲纖維素、交聯聚維酮、微晶纖維素、膠態二氧化矽或硬脂酸鎂或其兩種或更多種之任何組合。在一些實施例中，乳糖為無水乳糖。

【0146】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、酒石酸、乳糖、羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）、交聯聚維酮及硬脂酸鎂。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 50 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 750 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，

組合物包括約 100 mg 至約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在某些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 或約 325 mg 或約 350 mg 或約 375 mg 或約 400 mg 或約 475 mg 或約 500 mg 或約 525 mg 或約 550 mg 或約 575 mg 或約 600 mg 或約 625 mg 或約 650 mg 或約 700 mg 或約 750 mg 或約 800 mg 或約 850 mg 或約 900 mg 或約 950 mg 或約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 100 mg 酒石酸。此包含約 10 mg 至約 90 mg，約 10 mg 至約 80 mg，約 10 mg 至約 70 mg，約 10 mg 至約 60 mg，約 20 mg 至約 100 mg，約 20 mg 至約 90 mg，約 20 mg 至約 80 mg，約 20 mg 至約 70 mg，約 20 mg 至約 60 mg，約 30 mg 至約 100 mg，約 30 mg 至約 90 mg，約 30 mg 至約 80 mg，約 30 mg 至約 70 mg 及約 30 mg 至約 60 mg。在一些實施例中，酒石酸以 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 或 100 mg 之量存在於組合物中，包含其中之增量或在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。

【0147】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括以下、由以下組成或基

第49頁，共 268 頁(發明說明書)

本上由以下組成：N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、酒石酸、乳糖、羥丙甲纖維素（羥丙基纖維素）、微晶纖維素、交聯聚維酮、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 50 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 750 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在某些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg

或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 或約 325 mg 或約 350 mg 或約 375 mg 或約 400 mg 或約 475 mg 或約 500 mg 或約 525 mg 或約 550 mg 或約 575 mg 或約 600 mg 或約 625 mg 或約 650 mg 或約 700 mg 或約 750 mg 或約 800 mg 或約 850 mg 或約 900 mg 或約 950 mg 或約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 100 mg 酒石酸。此包含約 10 mg 至約 90 mg，約 10 mg 至約 80 mg，約 10 mg 至約 70 mg，約 10 mg 至約 60 mg，約 20 mg 至約 100 mg，約 20 mg 至約 90 mg，約 20 mg 至約 80 mg，約 20 mg 至約 70 mg，約 20 mg 至約 60 mg，約 30 mg 至約 100 mg，約 30 mg 至約 90 mg，約 30 mg 至約 80 mg，約 30 mg 至約 70 mg 及約 30 mg 至約 60 mg。在一些實施例中，酒石酸以 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 或 100 mg 之量存在於組合物中，包含其中之增量或在此等值中之兩者之間的範圍（包含端點）。

【0148】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括以下、基本上由以下組成或由以下組成：約 20% w/w 至約 60% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 5% w/w 至約 20% w/w 酒石酸、約 15% w/w 至約 35% w/w 乳糖、約 1% w/w 至約 10% w/w 羥丙甲纖維素、約 1% w/w 至約 5% w/w 微晶纖維素、約 1% w/w 至約 10% w/w 交聯聚維酮、約 0.05% w/w 至約 5% w/w 膠態二氧化矽及約 0.1% w/w 至約 5% w/w 硬脂酸鎂。在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括以下、基本上由以下組成或由以下組成：約 40% w/w 至約 50% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 10% w/w 至約 15% w/w 酒石酸、約 25% w/w 至約 30% w/w 乳糖、約 3% w/w 至約 5% w/w 羥丙甲纖維素、約 2% w/w 至約 4% w/w 微晶纖維素、約 4% w/w 至約 7% w/w 交聯聚維酮、約 0.1% w/w 至約 1% w/w 膠態二氧化矽及約 0.5% w/w 至約 2% w/w 硬脂酸鎂。

【0149】 在一些實施例中，醫藥組合物包括、基本上由以下組成或由以下組成：N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、酒石酸、無水乳糖、羥丙甲纖維素、微晶纖維素、交聯聚維酮、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂，其中組合物在包括以下、基本上由以下組成或由以下組成之方法中製備：

將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；無水乳糖；羥丙甲纖維素；交聯聚維酮之顆粒內部分；及酒石酸添加在一起且摻合以形成第一混雜物；

篩分所述第一混雜物以形成經篩分第一混雜物；

摻合所述經篩分第一混雜物以形成第二混雜物；

篩分所述第二混雜物以形成經篩分第二混雜物；

摻合所述經篩分第二混雜物以形成第三混雜物；

將硬脂酸鎂之顆粒內部分添加至所述第三混雜物中且摻合以形成第四混雜物；

壓縮且碾磨所述第四混雜物以形成第五混雜物；

將微晶纖維素、交聯聚維酮之顆粒外部分及膠態二氧化矽添加至所述第五混雜物中且摻合以形成第六混雜物；及

將硬脂酸鎂之顆粒外部分添加至所述第六混雜物中且摻合以形成醫藥組合物。

【0150】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、反丁烯二酸、甘露糖醇、預膠凝化澱粉、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 50 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 750 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在某些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg

或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 或約 325 mg 或約 350 mg 或約 375 mg 或約 400 mg 或約 475 mg 或約 500 mg 或約 525 mg 或約 550 mg 或約 575 mg 或約 600 mg 或約 625 mg 或約 650 mg 或約 700 mg 或約 750 mg 或約 800 mg 或約 850 mg 或約 900 mg 或約 950 mg 或約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0151】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、鹽酸甜菜鹼、異麥芽糖、預膠凝化澱粉、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂。在一些實施例中，組合物包括約 10 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 25 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 50 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 750 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 250 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在一些實施例中，組合物包括約 100 mg 至約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在某些實施例中，組合物包括約 25 mg 或約 50 mg 或約 75 mg 或約 100 mg 或約 125 mg 或約 150 mg 或約 175 mg 或約 200 mg 或約 225 mg 或約 250 mg 或約 275 mg 或約 300 mg 或約 325 mg 或約 350 mg 或約 375 mg 或約 400 mg 或約 475 mg 或約 500 mg 或約 525 mg 或約 550 mg 或約 575 mg 或約 600 mg 或約 625 mg 或約 650 mg 或約 700 mg 或約 750 mg 或約 800 mg 或約 850 mg 或約 900 mg 或約 950 mg 或約 1000 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0152】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0153】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，超過約 98%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺存在於所述醫藥組合物中。

【0154】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 60°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0155】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 60°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，超過約 98%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺存在於所述醫藥組合物中。

【0156】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 30%或至少約 40%或至少約 50%或至少約 60%或至少約 70%或至少約 75%或至少約 80%或至少約 85%或至少約 90%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括至少一種酸化劑。

【0157】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 45 分鐘時，至少約 20%或至少約 30%或至少約 40%或至少約 50%或至少約 60%或至少約 70%或至少約 75%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-

基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括至少一種酸化劑。

【0158】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 30 分鐘時，至少約 15%或至少約 20%或至少約 30%或至少約 40%或至少約 50%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括至少一種酸化劑。

【0159】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 15 分鐘時，至少約 10%或至少約 15%或至少約 20%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括至少一種酸化劑。

【0160】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及甘露糖醇或異麥芽糖。在一些實施例中，提供包括甘露糖醇之醫藥組合物。在一些實施例中，提供包括異麥芽糖之醫藥組合物。

【0161】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲

基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑、甘露糖醇或異麥芽糖及澱粉。在一些實施例中，所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1 比 1 至約 10 比 1，或約 1 比 1 至約 7 比 1，或約 1 比 1 至約 6 比 1，或約 1 比 1 至約 5 比 1，或約 1.5 比 1 至約 3 比 1，或約 1.75 比 1 至約 3 比 1，或約 1 比 1 至約 2.5 比 1，或約 1 比 1 至約 2 比 1。

【0162】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑、甘露糖醇或異麥芽糖及澱粉。在一些實施例中，所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 10 比 1 或約 7 比 1 或約 6 比 1 或約 5 比 1 或約 4 比 1 或約 3 比 1 或約 2 比 1 或約 1.8 比 1 或約 1.5 比 1 或約 1 比 1。

【0163】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、至少一種酸化劑及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，提供醫藥組合物，其中所述至少一種醫藥學上可接受之賦形劑係選自稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、崩解劑、發泡混合物、染料、甜味劑及潤濕劑。

【0164】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與 6 小時之間。在一些實施例中，在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二

氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 為約 5 小時。

【0165】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 5 小時與 12 小時之間。在一些實施例中，在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 為約 8 小時。

【0166】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 2080 nM 與約 2110 nM 之間。

【0167】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在

所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 2080 nM 與約 2560 nM 之間。

【0168】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2080 nM 的 80% 至 125% 之間。

【0169】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2560 nM 的 80% 至 125% 之間。

【0170】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在

所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)在約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間。

【0171】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)為約 40,400 nM×hr。

【0172】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)在 30,800 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0173】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在

第61頁，共 268 頁(發明說明書)

所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24) 在 40,400 nM×hr 之約 80% 至約 125% 內。

【0174】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2080 nM 與約 2100 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0175】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 為約 2560 nM 的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0176】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24) 介於約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲

醯胺。

【0177】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24) 為約 40,400 nM×hr 的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0178】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 2 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0179】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 5 小時與約 12 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0180】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2080 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-

二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0181】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2560 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0182】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 24)$ 介於 30,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0183】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 24)$ 介於 40,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之

述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0184】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於向個體遞送所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之構件，所述醫藥組合物不展現食物影響。

【0185】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物當向個體給予時不展現食物影響。

【0186】 本領域中一般熟習此項技術者應理解，提及「本文所提供之醫藥組合物」及其類似物意謂描述為本文實施例之彼等醫藥組合物。僅藉助於實例，一種治療患有癌症之個體的方法，包括向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物，意謂，一種治療患有癌症之個體的方法，包括向所述個體給予本文所描述的包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之任一組合物。

【0187】 在一些實施例中，提供本文所提供之醫藥組合物以用作藥劑。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療異常細胞生長。在一些實施例中，異常細胞生長為癌症。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者中之至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 ALK 中之至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 ROS1 中之至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 TrkA 中之至少一

種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 TrkB 中之至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些實施例中，藥劑用於在哺乳動物中治療由 TrkC 中之至少一種分子改變介導的異常細胞生長。在一些此類實施例中，分子改變為 EML4-ALK 融合蛋白質。在一些實施例中，分子改變為具有至少一種突變之 EML4-ALK 融合蛋白質。在一些實施例中，突變為 L1196M。在一些實施例中，突變為 C1156Y。

【0188】 在一些實施例中，提供用於在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，包括向哺乳動物給予治療有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 中之一或多者中的至少一種分子改變介導。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中之 ALK 中的至少一種分子改變介導。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中之 ROS1 中的至少一種分子改變介導。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中之 TrkA 中的至少一種分子改變介導。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中之 TrkB 中的至少一種分子改變介導。在一些實施例中，異常細胞生長由哺乳動物中之 TrkC 中的至少一種分子改變介導。在一些此類實施例中，分子改變為 EML4-ALK 融合蛋白質。在一些實施例中，分子改變為具有至少一種突變之 EML4-ALK 融合蛋白質。在一些實施例中，突變為 L1196M。在一些實施例中，突變為 C1156Y。

【0189】 在一些實施例中，提供用於在哺乳動物中治療異常細胞生長之方法，包括向哺乳動物給予一定量的一或多種本文所提供之醫藥組合物與一定量的抗腫瘤劑組合，所述量在一起有效治療所述異常細胞生長。在一些實施例中，抗腫瘤劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、輻射、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗體、細胞毒劑、抗激素及抗雄激素。

【0190】 在一些實施例中，提供一或多種本文所提供之醫藥組合物用於在哺乳動物中治療異常細胞生長。在另一態樣中，揭示一或多種本文所描述之醫藥組合物用於在哺乳動物中治療異常細胞生長的用途。

【0191】 在又另一態樣中，揭示一或多種本文所描述之醫藥組合物用於製備用於治療異常細胞生長之藥劑的用途。

【0192】 在本文所描述之方法及用途的常見實施例中，異常細胞生長為癌症。在一些實施例中，所述癌症係選自肺癌、骨癌、胰臟癌、皮膚癌、頭部或頸部之癌症、皮膚或眼內黑素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區癌、胃癌、結腸癌、乳癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金氏病（Hodgkin's Disease）、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴球性淋巴瘤、膀胱癌、腎臟或尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、脊椎軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤及其組合。

【0193】 在一些實施例中，所述癌症係選自由以下組成之群：非小細胞肺癌（NSCLC）、鱗狀細胞癌、激素難治性前列腺癌、乳頭狀腎細胞癌、結腸直腸腺癌、神經母細胞瘤、多形性大細胞淋巴瘤（ALCL）及胃癌。

【0194】 在一些實施例中，本文所描述之方法進一步包括向哺乳動物給予一定量的抗癌治療劑或姑息性藥劑，所述量在一起有效治療所述異常細胞生長。在一些此類實施例中，一或多種抗癌治療劑係選自抗腫瘤劑、抗血管生成劑、信號轉導抑制劑及抗增殖劑，所述量在一起有效治療所述異常細胞生長。

【0195】 在其他實施例中，本文所描述之使用包括使用一或多種本文所提供之醫藥組合物與一或多種選自抗腫瘤劑、抗血管生成劑、信號轉導抑制劑及抗增殖劑之物質組合。

【0196】 在一些實施例中，本文所描述之醫藥組合物適宜於與一或多種選自抗腫瘤劑、抗血管生成劑、信號轉導抑制劑及抗增殖劑之物質組合使用。

【0197】 本文所提供之醫藥組合物的每一實施例均可與本文所描述之醫藥組合物的符合其所組合之實施例的一或多個其他實施例組合。

【0198】 另外，本文所提供之每一實施例在其範疇內設想，所描述之醫藥組合物可包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺或 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥學上可接受之鹽。

【0199】 在一些實施例中，提供用於治療由蛋白激酶活性失調引起及/或與其相關聯之疾病的方法，所述蛋白激酶活性特定言之為 PLK 家族、呈不同同功異型物形式之蛋白激酶 C、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、FLT3、JAK2、IGF-R、ALK、PI3K、weel 激酶、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk/週期素激酶家族，更特定言之為 Aurora 2、IGF-1R 及 ALK 活性及 ROS1 活性，且進一步更特定言之為 ALK 活性及/或 ROS1 活性，其包括向有需要之哺乳動物給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0200】 在一些實施例中，提供治療由蛋白激酶活性調節異常引起及/或與其相關聯之疾病的方法，所述疾病選自由癌症及細胞增殖性病變組成之群。

【0201】 在一些實施例中，提供治療特定類型之癌症的方法，所述癌症包括癌瘤、鱗狀細胞癌、骨髓或淋巴譜系之造血腫瘤、間葉細胞起源之腫瘤、中樞及周邊神經系統之腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、血管肉瘤、神經膠母細胞瘤、膽管癌、發炎性肌纖維母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、血管肉瘤、上皮樣血管皮瘤 (epitheloid

hemangiothelioma)、角膜贅疣(keratocanthomas)、甲狀腺濾泡癌、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及胰臟癌。

【0202】 在一些實施例中，提供治療特定類型之癌症的方法，所述癌症諸如(但不限於)乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、腎透明細胞癌、侵襲性乳腺管癌(乳房)、葡萄膜黑素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、卡堡氏肉瘤、胰臟癌、神經母細胞瘤及神經管母細胞瘤。

【0203】 在一些實施例中，提供治療 ALK+多形性大細胞淋巴瘤(ALCL)及 ALK 活性可能在其中起作用之其他可能適應症的方法，所述適應症如神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、神經膠母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤及幾種黑素瘤、乳房癌瘤、尤文氏肉瘤、視網膜母細胞瘤及非小細胞肺癌(NSCLC)。

【0204】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0205】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0206】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0207】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0208】 在一些實施例中，治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0209】 在一些實施例中，提供治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）及向所述個體給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0210】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ROS1 活性。

【0211】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥

學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0212】 在一些實施例中，提供在個體中治療胰臟癌及在此類個體中治療 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由向所述個體給予本文所提供之一或多種醫藥組合物來進行。

【0213】 在一些實施例中，提供在個體中治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）及向所述個體給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0214】 在一些實施例中，提供在個體中治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由向所述個體給予本文所提供之一或多種醫藥組合物來進行。

【0215】 在一些實施例中，提供在個體中治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由向所述個體給予本文所提供之一或多種醫藥組合物來進行。

【0216】 在一些實施例中，提供在個體中治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予一或多種本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0217】 在一些實施例中，提供在個體中治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）及向所述個體給予本文所提供之一或多種醫藥組合物來進行。

【0218】 在一些實施例中，提供治療細胞增殖性病徵之方法，所述病徵諸如（但不限於）良性前列腺增生、家族性腺瘤病多發性息肉、神經纖維瘤病、牛皮癬、動脈粥樣硬化及涉及血管平滑肌增生或新生血管內膜形成之病狀（諸

如血管成形術或手術後再狹窄）、肺纖維化、關節炎、絲球體腎炎、視網膜病變（包括糖尿病性及新生性視網膜病變及年齡相關性黃斑變性）、移植物血管疾病（諸如可在血管或器官移植後發生）、肢端肥大症及繼發於肢端肥大症之病症以及其他牽涉 IGF/IGF-1R 信號傳導之肥大性病狀（諸如纖維化肺病）、與慢性或急性氧化應激相關之病變或氧過多誘發之組織損傷，及牽涉 IGF 含量或 IGF-1R 活性升高之代謝障礙（諸如肥胖症）。

【0219】 在一些實施例中，提供影響腫瘤血管生成及癌轉移抑制之方法。

【0220】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括對有需要之哺乳動物進行放射療法或化學療法方案與至少一種細胞生長抑制劑或細胞毒性劑組合。在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括抑制 ALK 蛋白質活性，其包括使所述蛋白質與有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物接觸。

【0221】 在一些實施例中，本文所提供之方法用於在細胞中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者或其組合，包括使所述細胞與有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物接觸。

【0222】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括一或多種本文所提供之醫藥組合物及醫藥學上可接受之賦形劑、載劑或稀釋劑。

【0223】 一些實施例提供在個體中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之方法，包括向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0224】 一些實施例提供在有需要之個體中治療癌症的方法，所述方法包括藉由向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物來在所述個體中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性或其組合。

【0225】 一些實施例提供在個體中治療非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌或結腸直腸癌之方法，包括向所述個體給予有效量的一

或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0226】 一些實施例提供在個體中治療腫瘤之方法，所述方法包括向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0227】 一些實施例提供以下方法，其中腫瘤由個體中存在非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌或結腸直腸癌引起。一些實施例提供以下方法，其中一或多種構成個體中之腫瘤的細胞針對表現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者之基因的存在測試呈陽性，或一或多種構成所述個體中之腫瘤的細胞展現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者。

【0228】 一些實施例提供以下方法，其中一或多種構成個體中之腫瘤的細胞針對至少一種基因重排測試呈陽性，所述基因重排包括表現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者的基因或其片段。一些實施例提供此類方法，其中細胞針對 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 ROS1 激酶測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkA 激酶測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkB 激酶測試呈陽性。一些實施例提供此類方法，其中細胞針對 TrkC 激酶測試呈陽性。

【0229】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，所述方法包括：（1）針對 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者的存在測試一或多種構成所述個體中之腫瘤的細胞；及（2）向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0230】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，所述方法包括：（1）針對 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一種分子改變的存在測試

一或多種構成所述個體中之腫瘤的細胞；及（2）向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0231】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，其中所述個體中之一或多種癌細胞表現 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者，所述方法包括向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0232】 一些實施例提供一種用於治療患有癌症之個體的方法，其中來自所述個體之腫瘤為 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性、其組合，所述方法包括向所述個體給予有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物。

【0233】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，包括（a）獲取關於至少一種基因改變在所述癌症個體中至少一種靶基因中之存在的知識，其中所述至少一種靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3；（b）基於一或多種本文所提供之醫藥組合物有效治療在所述至少一種靶基因中具有所述至少一種基因改變的癌症個體的認知，選擇所述醫藥組合物作為用於所述癌症個體之治療；及（c）向所述癌症個體給予治療有效量之一或多種所述醫藥組合物。

【0234】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，包括向所述癌症個體給予治療有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物，其中在所述給予所述一或多種醫藥組合物之前，已知所述癌症個體在至少一種選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3 之靶基因中具有至少一種基因改變。

【0235】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，其中在所述治療之前，已知所述個體在至少一種靶基因中具有至少一種基因改變，所述方法包括向所述癌症個體給予治療有效量的一或多種本文所提供之醫藥組合物，且其中所述至少一種靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、

SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3。

【0236】 一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患癌症，且所述癌症係選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌中之至少一者。

【0237】 在一個態樣中，本文提供用於在個體中治療癌症之方法，包括(a)獲取關於一或多種分子改變在來自所述癌症個體之生物樣品中之存在的知識，其中所述一或多種分子改變藉由包括結合於 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之一或多者之一或多種抗體的分析來加以偵測；(b)選擇化學治療劑作為用於所述癌症個體之治療，其中所述分析偵測一或多種分子改變之存在，且其中所選化學治療劑為本文所提供之一或多種醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽；及(c)向所述癌症個體給予治療有效量之一或多種所選化學治療劑。

【0238】 在另一態樣中，本文提供用於選擇預測對給予治療方案有反應之癌症個體的方法，包括(a)獲取關於一或多種分子改變在來自所述癌症個體之生物樣品中之存在的知識，其中所述一或多種分子改變藉由包括結合於 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之一或多者之一或多種抗體的分析來加以偵測；(b)若在所述生物標記物中之一或多者中偵測到所述一或多種分子改變，則將所述個體選擇為預測對給予所述治療方案有反應，或若在所述生物標記物中未偵測到所述一或多種分子改變，則將所述個體選擇為預測對給予所述治療方案無反應。在根據本揭示內容之此態樣的方法中，治療方案包含向所選個體給予治療有效量的本文所提供之一或多種醫藥組合物。

【0239】 應瞭解，N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺實際劑量將根據所調配之特定組合物、給藥模式及特定位點、個體差異以及所治療之疾病而變化。鑒於 N-[5-(3,5-二氟苯

甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之實驗資料，本領域中熟習此項技術者可使用習知劑量確定測試來確定給定條件組之最佳劑量。對於口服給藥，一般採用之例示性每日劑量將為每公斤體重約 0.001 至約 1000 mg、約 0.1 mg 至約 1000 mg，且治療時程以適當時間間隔重複。

【0240】 此量將視多種因素而變化，包括（但不限於）本文所提供之醫藥組合物及調配物的特徵（包括其活性、藥物動力學、藥效學及生物可用性）、所治療個體之生理學條件（包括年齡、性別、疾病類型及階段、一般身體條件、對給定劑量之反應性及藥物治療類型）或細胞之生理學條件、醫藥學上可接受之載劑 mg/kg 或調配物中之載劑的性質以及給藥途徑。此外，有效量或治療有效量可視一或多種本文所提供之醫藥組合物是單獨還是與其他藥物、其他療法或其他治療方法或模式組合給予而變化。臨床及藥理學領域中熟習技術者將能夠經由常規實驗確定有效量或治療有效量，即藉由監測細胞或個體對給予一或多種本文所提供之醫藥組合物及調配物的反應且相應地調整劑量來確定。

【0241】 在一些實施例中，視上文所提及之因素而定，N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之劑量可在約 0.1 mg/kg 至約 100 mg/kg 或更大之範圍內。在其他替代方案中，劑量可在約 0.1 mg/kg 至約 100 mg/kg；或約 1 mg/kg 至約 100 mg/kg；或約 5 mg/kg 直至約 100 mg/kg 範圍內。對於局部施用，諸如治療各種頭髮病狀，根據本文所提供之一些替代方案，適合之劑量可在約 1 mg/kg 至約 10 g/kg；或約 10 mg/kg 至約 1 g/kg；或約 50 mg/kg 直至約 10 g/kg 範圍內。關於此態樣之額外指導可見於例如《雷明頓：製藥科學與實踐（Remington: The Science and Practice of Pharmacy）》，第 21 版，費城科學大學（Univ. of Sciences in Philadelphia，USIP），Lippincott Williams & Wilkins，賓夕法尼亞州費城（Philadelphia，PA），2005 中。

【0242】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中本文所提供的任一

第77頁，共 268 頁(發明說明書)

包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物向個體給予之量使得所述個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量在約 200 mg/m² 至約 1600 mg/m²，或約 200 mg/m² 至約 1200 mg/m²，或約 200 mg/m² 至約 1000 mg/m²，或約 400 mg/m² 至約 1200 mg/m²，或約 400 mg/m² 至約 1000 mg/m²，或約 800 mg/m² 至約 1000 mg/m²，或約 800 mg/m² 至約 1200 mg/m²，或約 800 mg/m² 至約 1200 mg/m²，或約 800 mg/m² 至約 1600 mg/m² 範圍內。

【0243】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中本文所提供的任一包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物向個體給予之量使得所述個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg/m²、約 300 mg/m²、約 400 mg/m²、約 500 mg/m²、約 600 mg/m²、約 700 mg/m²、約 800 mg/m²、約 900 mg/m²、約 1000 mg/m²、約 1100 mg/m²、約 1200 mg/m²、約 1300 mg/m²、約 1400 mg/m²、約 1500 mg/m²、約 1600 mg/m²、約 1700 mg/m²、約 1800 mg/m²、約 1900 mg/m² 或約 2000 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg/m²、約 300 mg/m²、約 400 mg/m²、約 500 mg/m²、約 600 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 300 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯

甲醯胺之量為約 400 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 500 mg/m²。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 600 mg/m²。

【0244】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中本文所提供的任一包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物向個體給予之量使得所述個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg 或約 2000 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg 或約 1000 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 300 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 400 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 500 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫

-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 600 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 700 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 800 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 900 mg。在一些實施例中，個體接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 1000 mg。

【0245】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中本文所提供的任一包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物每天一次向個體給予之量使得所述個體每天接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1100 mg、約 1200 mg、約 1300 mg、約 1400 mg、約 1500 mg、約 1600 mg、約 1700 mg、約 1800 mg、約 1900 mg 或約 2000 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 200 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 300 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 400 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 500 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 600 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 700 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 800 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 900 mg。在一些實施例中，個體每天一次接受的 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量為約 1000 mg。

【0246】 本領域中一般熟習此項技術者應理解，關於本文所提供的包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，特定醫藥組合物、劑量及每天向需要此類治療之哺乳動物給予的劑量之數目均為本領域中一般熟習此項技術者所知的選項，且可在無不當實驗的情況下加以確定。

【0247】 因此，雖然本文例示某些劑量及給藥方案，但此等實例決不限制在實踐本發明所揭示之方法時可向個體提供之劑量及給藥方案。

【0248】 應注意，劑量值可隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化，且可包含單次或多次給藥。應進一步理解，對任何特定個體而言，具體劑量方案應根據個體需要及給予組合物或監督組合物之給予的人員的專業判斷而隨時間調整，且本文所闡述之劑量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。舉例而言，可基於藥物動力學或藥效學參數來調整劑量，所述參數可包含臨床效果，諸如毒性效果及/或實驗值。本文所提供之實施例意欲涵蓋如由熟習此項技術者所測定之個體內劑量遞增。確定用於給予化學治療劑之

適當劑量及方案為相關技術中所熟知，且一旦提供本文所提供之教示，則熟習此項技術者應理解所述確定劑量及方案涵蓋於此教示中。

【0249】 本案揭示內容之方法的實施方案可包含以下特徵中之一或多者。在一些實施例中，所選化學治療劑為本文所提供之一或多種醫藥組合物。在一些實施例中，分析包含結合於 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之至少兩者之一或多種抗體。在一些實施例中，在生物樣品中偵測之一或多種分子改變涉及所述生物標記物中之至少兩者、至少三者或至少四者。在一些實施例中，關於一或多種分子改變在生物樣品中之存在的知識由包含使所述生物樣品與對生物標記物具有特異性之一或多種抗體或其片段接觸的分析獲取。在一些實施例中，特異性抗體為單株抗體。在一些實施例中，特異性抗體包含 D5F3®、D4D5®、C17F1®中之至少一者及其組合。在一些實施例中，使生物樣品與一或多種特異性抗體同時接觸。在一些實施例中，使生物樣品與特異性抗體依序接觸。在一些實施例中，一或多種分子改變引起 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之一或多者的表現升高。在一些實施例中，關於一或多種分子改變之知識由以下分析獲取，其中確定一或多種生物標記物之表現是否升高包含：(a) 測定所述一或多種生物標記在所述生物樣品中之表現量；及 (b) 將所測定之表現量與參考表現量相比較。在一些實施例中，關於一或多種分子改變之知識由基於抗體之分析獲取。在一些實施例中，基於抗體之分析係選自由以下組成之群：ELISA、免疫組織化學、西方墨點法 (western blotting)、質譜、流式細胞量測術、蛋白質微陣列、免疫螢光及多重偵測分析。在一些實施例中，基於抗體之分析包含免疫組織化學分析。

【0250】 在一些實施例中，本文所提供之方法的實施方案進一步包含在給藥步驟之前由第二分析型分析獲取關於個體癌症中之基因改變的知識，其中所述第二分析型分析係選自由以下組成之群：毛細電泳法、核酸定序、多肽定序、

限制性消化、基於核酸擴增之分析、核酸雜交分析、比較性基因組雜交、即時 PCR、定量反轉錄 PCR (qRT-PCR)、PCR-RFLP 分析、HPLC、質譜基因分型、原位螢光雜交 (FISH)、下一代定序 (NGS) 及激酶活性分析。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：多形性大細胞淋巴瘤 (ALCL)、結腸直腸癌 (CRC)、膽管癌、胃癌、神經膠母細胞瘤 (GBM)、平滑肌肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺癌 (NSCLC)、鱗狀細胞肺癌、神經母細胞瘤 (NB)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、髓樣甲狀腺癌、乳癌及乳頭狀甲狀腺癌。在一些實施例中，關於一或多種分子改變之知識由同時對多個生物樣品執行之分析獲得。在一些實施例中，所述多個生物樣品包含至少 6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1500 或 3000 個樣品。在一些實施例中，一或多種分子改變係選自基因突變、基因擴增、基因重排、單核苷酸變化 (SNV)、缺失、插入、插入缺失突變、單核苷酸點突變 (SNP)、表觀遺傳改變、剪接變異體、RNA/蛋白質過度表現、異常 RNA/蛋白質表現及其任何組合。在一些實施例中，一或多種分子改變包含將異源核酸序列插入在生物標記物基因之編碼序列內。在一些實施例中，插入形成編碼融合肽之嵌合核酸序列。在一些實施例中，獲取關於一或多種分子改變之知識進一步包含測定包括一或多種分子改變之核酸序列及/或胺基酸序列。

【0251】 一些實施例提供一種包括一或多種本文所提供之醫藥組合物的醫藥組合物與一或多種化學治療劑或放射線療法組合，諸如通常給予以治療癌症、改善其症狀或預防或延遲其發病的放射線療法。此類藥劑可包含（但不限於）抗激素藥劑（諸如抗雌激素、抗雄激素及芳香酶抑制劑）、拓撲異構酶 I 抑制劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、靶向微管之藥劑、基於鉑之藥劑、烷基化劑、DNA 破壞或嵌入劑、抗贅生性抗代謝物、其他激酶抑制劑、其他抗血管生成劑、驅動蛋白抑制劑、治療性單株抗體、mTOR 抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、

法呢基轉移酶抑制劑及低氧反應抑制劑。

【0252】 一些實施例提供一種產品或套組，包括一或多種本文所提供之醫藥組合物及一或多種化學治療劑作為用於在抗癌療法中同時、單獨或依序使用的組合製劑。

【0253】 一些實施例提供一或多種如本文所提供之醫藥組合物以用作藥劑。

【0254】 一些實施例提供一或多種如本文所提供之醫藥組合物在製造具有抗腫瘤活性之藥劑中的用途。

【0255】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症係選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌。一些實施例為本文所描述之任一方法，其中所述癌症為非小細胞肺癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為乳頭狀甲狀腺癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為神經母細胞瘤。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為胰臟癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為結腸直腸癌。

【0256】 醫藥學上可接受之載劑可包括習知醫藥載劑或賦形劑。適合之醫藥載劑包含惰性稀釋劑或填充劑、助滑劑、潤滑劑、水及各種有機溶劑（諸如水合物及溶劑合物）。若需要，醫藥組合物可含有額外成分，諸如調味劑、黏合劑、賦形劑及其類似物。因此，對於口服給藥，含有各種賦形劑（諸如檸檬酸）之錠劑可與各種崩解劑（諸如澱粉、海藻酸及某些複雜矽酸鹽）以及黏合劑（諸如蔗糖、明膠及阿拉伯膠）一起採用。在一些實施例中，賦形劑包括預膠凝化澱粉。在一些實施例中，醫藥組合物包括助滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物包括膠態二氧化矽。另外，潤滑劑（諸如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石）常適用於製錠之目的。類似類型之固體組合物亦可以軟及硬之填充明膠

膠囊形式採用。因此，材料之非限制性實例包含乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇。

【0257】 為了治療或預防由 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 或其組合介導之疾病或病狀，藉由組合治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑來給予本文所提供之醫藥組合物。視情況，此類醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上適合之載劑，其可例如選自促進將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺加工為最終藥品製劑的稀釋劑、賦形劑及助劑。

【0258】 所採用之醫藥載劑可為固體或液體。例示性固體載劑為乳糖、蔗糖、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯膠、硬脂酸鎂、硬脂酸及其類似物。例示性液體載劑為糖漿、花生油、橄欖油、水及其類似物。類似地，本發明組合物可包含此項技術中已知的時間延遲（time-delay）或限時釋放（time-release）材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯單獨或與蠟、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯或其類似物一起。可添加其他添加劑或賦形劑以達成所要調配物特性。舉例而言，可添加生物可用性強化子，諸如 Labrasol、Gelucire 或其類似物，或調配物，諸如 CMC（羧甲基纖維素）、PG（丙二醇）或 PEG（聚乙二醇）。例如當製備膠囊調配物時可添加 Gelucire®，其為保護活性成分免受光、濕氣及氧化影響之半固體媒劑。

【0259】 若使用固體載劑，則製劑可製錠、以粉末或顆粒形式置於硬明膠膠囊中或形成為糖衣錠或口含錠。固體載劑之量可變化，但一般將為約 25 mg 至約 1 g。若使用液體載劑，則製劑可呈安瓿或小瓶中之糖漿、乳液、軟明膠膠囊、無菌可注射溶液或懸浮液形式或呈非水性液體懸浮液形式。若使用半固體載劑，則製劑可呈硬及軟明膠膠囊調配物形式。本發明組合物製備為適於例如

非經腸或口服給藥之給藥模式的單位劑型。

【0260】 為了獲得穩定水溶性劑型，可將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺溶解於有機或無機酸之水溶液中，諸如 0.3 M 丁二酸或檸檬酸溶液。若可溶性鹽形式不可用，則可將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺溶解於適合之共溶劑或共溶劑組合中。適合之共溶劑的實例包含濃度介於總體積之 0%至 60%範圍內的醇、丙二醇、聚乙二醇 300、聚山梨醇酯 80、甘油及其類似物。在一個例示性實施例中，將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺溶解於 DMSO 中且用水稀釋。醫藥組合物亦可呈 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之鹽形式於適當水性媒劑（諸如水或等張鹽水或右旋糖溶液）中之溶液的形式。

【0261】 適當調配物視所選給藥途徑而定。對於注射，可將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配為水溶液，較佳在生理學上相容之緩衝液中，諸如漢克氏溶液（Hanks solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）或生理鹽水緩衝液。對於經黏膜給藥，在調配物中使用適於待滲透之障壁的滲透劑。此類滲透劑一般為此項技術中已知的。

【0262】 對於口服給藥，N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺可藉由將其與此項技術中已知的醫藥學上可接受之載劑組合來加以調配。此類載劑使得 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺能夠調配為用於由待治療之個體口服攝取的錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、粉末、細粒、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及其類似物。用於口服使用之藥品製劑可如下

獲得：使用固體賦形劑與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺混雜，視情況研磨所得混合物，及在視需要添加適合之助劑之後加工細粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸芯。適合之賦形劑包含：填充劑，諸如糖，包括異麥芽糖、乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；及纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、土豆澱粉、明膠、膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、微晶纖維素或聚乙烯吡咯啉酮（PVP）。在一些實施例中，填充劑為甘露糖醇、異麥芽糖、羥丙基纖維素（羥丙基甲基纖維素）或微晶纖維素。在一些實施例中，填充劑為甘露糖醇。在一些實施例中，填充劑為異麥芽糖。在一些實施例中，填充劑為微晶纖維素。在一些實施例中，填充劑為乳糖。在一些實施例中，填充劑為無水乳糖。若需要，則可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0263】 糖衣藥丸芯具有適合之包衣。出於此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、卡波莫凝膠（carbopol gel）、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適合之有機溶劑或溶劑混合物。可向錠劑或糖衣藥丸包衣中添加染料或顏料。

【0264】 可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及塑化劑（諸如甘油或山梨糖醇）製成之密封軟膠囊。配合插入膠囊可含有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與諸如乳糖之填充劑、諸如澱粉之黏合劑及/或諸如滑石或硬脂酸鎂之潤滑劑且視情況與穩定劑混雜。在軟膠囊中，可將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺溶解或懸浮於適合之液體，諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇中。另外，可添加穩定劑。用於口服給藥之所有調配物均應呈適於此類給藥之劑量。對於經頻

給藥，組合物可呈以習知方式調配之錠劑或口含錠的形式。

【0265】 本文所提供之醫藥組合物適用於治療癌症，包括（但不限於）以下癌症：循環系統之癌症，例如心臟之癌症（肉瘤[血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤]、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤）、縱隔及胸膜及其他胸內器官之癌症、血管腫瘤及腫瘤相關血管組織；呼吸道之癌症，例如鼻腔及中耳、鼻竇附件、喉、氣管、支氣管及肺之癌症，諸如小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、支氣管癌（鱗狀細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細支氣管）癌、支氣管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、軟骨瘤錯構瘤、間皮瘤；胃腸系統之癌症，例如食道癌（鱗狀細胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃癌（stomach cancer）（癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胃癌（gastric cancer）、胰臟癌（乳腺管腺癌、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、血管活性腸肽瘤）、小腸癌（腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡堡氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤），大腸癌（腺癌、管狀腺瘤、絨毛狀腺瘤、錯構瘤、平滑肌瘤）；泌尿生殖道之癌症，例如腎癌（腺癌、威爾姆氏腫瘤（Wilm's tumor）[腎母細胞瘤]、淋巴瘤、白血病）、膀胱癌及/或尿道癌（鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前列腺癌（腺癌、肉瘤）、睪丸癌（精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性瘤、畸胎上皮癌、絨膜癌、肉瘤、間質細胞癌瘤、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤）；肝臟之癌症，例如肝癌（肝細胞癌）、膽管癌、肝母細胞瘤、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、胰臟內分泌腫瘤（諸如嗜鉻細胞瘤、胰島素瘤、血管活性腸肽瘤、胰島細胞腫瘤及升糖素瘤）；骨骼之癌症，例如骨原性肉瘤（骨肉瘤）、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、尤文氏肉瘤、惡性淋巴瘤（網狀細胞肉瘤）、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤、脊索瘤、骨軟骨瘤（骨軟骨外生骨疣）、良性軟骨瘤、軟骨母細胞瘤、軟骨黏液性纖維瘤、骨樣骨瘤及巨細胞瘤；神經系統之癌症，例

如中樞神經系統（CNS）贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、顱骨癌（骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎）、腦膜癌（腦膜瘤、脊膜肉瘤、神經膠質瘤病）、腦癌（星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤[松果體瘤]、多形性神經膠母細胞瘤、寡樹突神經膠質瘤、神經鞘瘤、視網膜母細胞瘤、先天性腫瘤）脊髓神經纖維瘤、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤）；生殖系統之癌症，例如婦科癌症、子宮癌（子宮內膜癌）、子宮頸癌症（子宮頸癌、腫瘤前子宮頸發育不良）、卵巢癌症（卵巢癌[漿液性囊腺癌、黏液性囊腺癌、類別不明癌瘤]、粒層-膜細胞腫瘤、塞特利-雷迪格細胞腫瘤（Sertoli-Leydig cell tumor）、無性細胞瘤、惡性畸胎瘤）、外陰癌（鱗狀細胞癌、上皮內癌瘤、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤）、陰道癌（透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄樣肉瘤（胚胎性橫紋肌肉瘤）、輸卵管（癌瘤）及與女性生殖器官相關聯之其他位點的癌症；胎盤、陰莖、前列腺、睪丸及與男性生殖器官相關聯之其他位點的癌症；血液系統之癌症，例如血癌（骨髓白血病[急性及慢性]、急性淋巴母細胞性白血病、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓發育不良綜合征）、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）[惡性淋巴瘤]；口腔癌，例如嘴唇、舌頭、牙齦、口底、齶及口腔其他部分、腮腺及唾液腺其他部分、扁桃體、口咽、鼻咽、梨狀窩、下嚥及嘴唇其他位點、口腔及咽之癌症；皮膚癌，例如惡性黑素瘤、皮膚黑素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡堡氏肉瘤、發育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤及瘢痕瘤；腎上腺癌：神經母細胞瘤；及包括結締組織及軟組織之其他組織的癌症、腹膜後腔及腹膜癌、眼癌、眼內黑素瘤及附件癌、乳癌、頭部或/及頸部癌症、肛門區癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺及其他內分泌腺體及相關結構之癌症、淋巴結之繼發性及未確定惡性贅瘤、呼吸道及消化系統之繼發性惡性贅瘤以及其他位點之繼發性惡性贅瘤。

【0266】 更具體言之，當在本文中與本文所提供之醫藥組合物結合使用時，癌症之實例包含選自之癌症：肺癌（NSCLC 及 SCLC）、頭部或頸部之癌症、卵巢癌、結腸癌、直腸癌、前列腺癌、肛門區癌、胃癌、乳癌、腎臟或尿管之癌症、腎細胞癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）贅瘤、原發性 CNS 淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、脊椎軸腫瘤或前述癌症中之一或多者的組合。

【0267】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物適用於治療癌症，包括斯皮茨黑素瘤（Spitz melanoma）、嗜神經侵襲（perineural invasion）、肺大細胞神經內分泌癌、子宮癌、幼年性乳癌、鼻咽癌、腺樣囊性癌、髓樣甲狀腺癌、唾液癌、先天性嬰兒纖維肉瘤、中胚層腎瘤、食道癌（鱗狀）、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、乳頭狀甲狀腺癌及乳腺樣分泌型癌。

【0268】 在一些實施例中，提供用於治療由蛋白激酶活性失調引起及/或與其相關聯之疾病的方法，所述蛋白激酶活性特定言之為 PLK 家族、呈不同同功異型物形式之蛋白激酶 C、Met、PAK-4、PAK-5、ZC-1、STLK-2、DDR-2、Aurora 1、Aurora 2、Bub-1、Chk1、Chk2、HER2、raf1、MEK1、MAPK、EGF-R、PDGF-R、FGF-R、FLT3、JAK2、IGF-R、ALK、PI3K、weel 激酶、Src、Abl、Akt、MAPK、ILK、MK-2、IKK-2、Cdc7、Nek、Cdk/週期素激酶家族，更特定言之為 Aurora 2、IGF-1R 及 ALK 活性及 ROS1 活性，且進一步更特定言之為 ALK 活性及/或 ROS1 活性，其包括向有需要之哺乳動物給予有效量的本文所提供之醫藥組合物。

【0269】 在本文所揭示之一些實施例中，針對治療由蛋白激酶活性調節異常引起及/或與其相關聯之疾病，所述疾病選自由癌症及細胞增殖性病變組成之群。

【0270】 在一些實施例中，提供治療特定類型之癌症的方法，所述癌症包括癌瘤、鱗狀細胞癌、骨髓或淋巴譜系之造血腫瘤、間葉細胞起源之腫瘤、中

樞及周邊神經系統之腫瘤、黑素瘤、精原細胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、著色性乾皮病、血管肉瘤、神經膠母細胞瘤、膽管癌、發炎性肌纖維母細胞瘤、上皮樣血管內皮瘤、星形細胞瘤、腦膜瘤、血管肉瘤、上皮樣血管皮瘤、角膜胨疣、甲狀腺濾泡癌、卡堡氏肉瘤及胰臟癌。

【0271】 本文所揭示之一些實施例係針對治療特定類型之癌症，所述癌症諸如（但不限於）乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前列腺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胃癌、腎透明細胞癌、侵襲性乳腺管癌(乳房)、葡萄膜黑素瘤、多發性骨髓瘤、橫紋肌肉瘤、尤文氏肉瘤、卡堡氏肉瘤、胰臟癌及神經管母細胞瘤。

【0272】 在一些實施例中，提供治療 ALK+多形性大細胞淋巴瘤（ALCL）及 ALK 活性可能在其中起作用之其他可能適應症的方法，所述適應症如神經母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、神經膠母細胞瘤、發炎性肌纖維母細胞瘤及幾種黑素瘤、乳房癌瘤、尤文氏肉瘤、視網膜母細胞瘤及非小細胞肺癌（NSCLC）。

【0273】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0274】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0275】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0276】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1 活性調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0277】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥

學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0278】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0279】 在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0280】 在一些實施例中，提供治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0281】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ROS1 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ROS1 轉錄物積聚。在一些實施

例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0282】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 轉錄物積聚。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0283】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥

學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0284】 在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0285】 在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0286】 在一些實施例中，提供治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）相關聯之胰臟癌、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷（例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0287】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ROS1 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ROS1 轉錄物積聚。在一些實施

例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0288】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 轉錄物積聚。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0289】 在一些實施例中，提供治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ALK、ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之

其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療胰臟癌及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0290】 在一些實施例中，提供治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀及 ROS1、TrkA、TrkB、或 TrkC 活性或其組合之調節缺陷、活性或其上調、誤調控或缺失可能在其中起作用之其他可能適應症、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0291】 在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷（例如剔除式突

第99頁，共 268 頁(發明說明書)

變，諸如 ROS1 缺失) 相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失) 及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失) 相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失) 及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。在一些實施例中，提供治療與 ROS1 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失) 相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失) 及向所述個體給予如本文所提供之醫藥組合物來進行。

【0292】 在一些實施例中，提供治療與 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失) 相關聯之選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌之病狀、減輕其症狀、改善其症狀、延遲其發病或以其他方式在醫藥學上對其進行處置的方法，所述治療、減輕、改善、延遲或處置藉由在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 下調缺陷(例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失) 及向所述個體給予如本文

所提供之醫藥組合物來進行。

【0293】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ROS1 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括分析來自癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ROS1 轉錄物積聚。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ROS1 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ROS1 缺失）或編碼組成性活性 ROS1 激酶之 ROS1 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0294】 在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 轉錄物積聚。在一些實施例中，在個體之癌症或癌變前細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或

下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括測定來自癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0295】 在一些實施例中，提供用於在細胞中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者或其組合的方法，包括使所述細胞與有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺接觸。一些實施例提供在細胞中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者或其組合的方法，所述抑制藉由使所述細胞與有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺接觸來進行。一些實施例提供在細胞中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者或其組合的方法，包括使所述細胞與有效量的本身為 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之化合物接觸。在一些實施例中，將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺以如本文所提供之醫藥組合物的形式遞送至細胞中。

【0296】 一些實施例提供在個體中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性或其組合之方法，包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0297】 一些實施例提供在有需要之個體中治療癌症之方法，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物來在所述個體中抑制 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性或其組合。

【0298】 一些實施例提供在個體中治療非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌或結腸直腸癌之方法，包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0299】 一些實施例提供在個體中治療腫瘤之方法，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0300】 一些實施例提供以下方法，其中腫瘤由個體中存在非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌或結腸直腸癌引起。一些實施例提供以下方法，其中一或多種構成個體中之腫瘤的細胞針對表現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者之基因的存在測試呈陽性，或一或多種構成所述個體中之腫瘤的細胞展現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶活性中之至少一者。

【0301】 一些實施例提供以下方法，其中一或多種構成個體中之腫瘤的細胞針對至少一種基因重排測試呈陽性，所述基因重排包括表現 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者的基因或其片段。一些實施例提供此類方法，其中細胞針對 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 ROS1 激酶測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkA、TrkB 及 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkA 激酶測試呈陽性。一些實施例提供以下方法，其中細胞針對 TrkB 激酶測試呈陽性。一些實施例提供此類方法，其中細胞針對 TrkC 激酶測試呈陽性。

【0302】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，所述方法包括：(1) 針對 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者的存在測試一或多種

構成所述個體中之腫瘤的細胞；及（2）若所述一或多種細胞針對 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性，則向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0303】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，所述方法包括：（1）針對 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者的存在測試一或多種構成所述個體中之腫瘤的細胞；及（2）若所述一或多種細胞針對 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者測試呈陽性，則向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的藥品調配物。

【0304】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，其中所述個體中之一或多種癌細胞表現 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0305】 一些實施例提供在個體中治療癌症之方法，其中所述個體中之一或多種癌細胞表現 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶中之至少一者，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0306】 一些實施例提供一種用於治療患有癌症之個體的方法，其中來自所述個體之腫瘤為 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性或其組合，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組

合物。

【0307】 一些實施例提供一種用於治療患有 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予如本文所提供的包括有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的藥品調配物。

【0308】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，包括（a）獲取關於至少一種基因改變在所述癌症個體中至少一種靶基因中之存在的知識，其中所述至少一種靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3；及（b）向所述癌症個體給予如本文所提供之醫藥組合物，所述醫藥組合物包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0309】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，包括向所述癌症個體給予如本文所提供的包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物，其中在所述給予所述醫藥組合物之前，已知所述癌症個體在至少一種選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3 之靶基因中具有至少一種基因改變。

【0310】 一些實施例提供一種在個體中治療癌症之方法，包括向已知在至少一種選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3 之靶基因中靶基因中具有至少一種基因改變的所述癌症個體給予如本文所提供的包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0311】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，其中已知所述癌症個體在至少一種靶基因中具有至少一種基因改變，所述方法包括向所述癌症個體

給予包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物，且其中所述靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3。

【0312】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，其中在所述治療之前，已知所述個體在至少一種靶基因中具有至少一種基因改變，所述方法包括向所述癌症個體給予如本文所提供的包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物，且其中所述靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3。

【0313】 一些實施例提供一種治療癌症個體之方法，包括向所述癌症個體給予如本文所提供的包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物，且其中在向所述個體給予所述醫藥組合物之前，已知所述癌症個體在至少一種選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3 之靶基因中具有至少一種基因改變。

【0314】 一些實施例提供一種用於治療癌症個體之方法，包括 (a) 獲取關於至少一種基因改變在至少一種選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3 之靶基因中之存在的知識；及 (b) 向所述個體給予如本文所提供的包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物。

【0315】 一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患癌症，且所述癌症係選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、

胰臟癌及結腸直腸癌中之至少一者。一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患非小細胞肺癌。一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患乳頭狀甲狀腺癌。一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患神經母細胞瘤。一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患胰臟癌。一些實施例提供本文所描述之任一方法，其中所述個體或個體罹患結腸直腸癌。

【0316】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可與下文所描述之一或多種額外抗癌劑組合使用。當使用組合療法時，一或多種額外抗癌劑可與本文所提供之醫藥組合物依序或同時進行給予。在一些實施例中，額外抗癌劑在給予本文所提供之醫藥組合物之前向哺乳動物（例如人類）進行給予。在一些實施例中，額外抗癌劑在給予本文所提供之醫藥組合物之後向哺乳動物進行給予。在一些實施例中，額外抗癌劑與給予本文所提供之醫藥組合物同時向哺乳動物（例如人類）進行給予。

【0317】 一些實施例亦係關於用於在哺乳動物（包括人類）中治療異常細胞生長之醫藥組合物，其包括一定量的一或多種本文所提供的包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之水合物、溶劑合物及多晶型物的醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）選自由抗血管生成劑及信號轉導抑制劑組成之群的抗癌劑及醫藥學上可接受之載劑組合，其中 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及組合抗癌劑在整體服用時之量在治療學上對治療所述異常細胞生長有效。

【0318】 在一些實施例中，與本文所描述之醫藥組合物結合使用的抗癌劑為抗血管生成劑（例如阻止腫瘤發展出新血管之藥劑）。抗血管生成劑之實例包含例如 VEGF 抑制劑、VEGFR 抑制劑、TIE-2 抑制劑、PDGFR 抑制劑、血管

生成素抑制劑、PKC- β 抑制劑、COX-2 (環加氧酶 II) 抑制劑、整合素(α -v/ β -3)、MMP-2 (基質-金屬蛋白酶 2) 抑制劑及 MMP-9 (基質-金屬蛋白酶 9) 抑制劑。較佳抗血管生成劑包含舒尼替尼 (sunitinib) (紓癌特 (Sutent)®)、貝伐單抗 (bevacizumab) (癌思停 (Avastin)®)、阿西替尼 (axitinib) (AG 13736)、SU 14813 (輝瑞公司 (Pfizer)) 及 AG 13958 (輝瑞公司)。

【0319】 額外抗血管生成劑包含凡塔藍尼 (vatalanib) (CGP 79787)、索拉非尼 (Sorafenib) (蕾莎瓦 (Nexavar)®)、派加替尼八鈉 (pegaptanib octasodium) (Macugen®)、凡德他尼 (vandetanib) (Zactima®)、PF-0337210 (輝瑞公司)、SU 14843 (輝瑞公司)、AZD 2171 (阿斯特捷利康公司 (AstraZeneca))、蘭比珠單抗 (ranibizumab) (Lucentis®)、Neovastat® (AE 941)、四硫莫里德塔(tetrathiomolybdata) (Coprex®)、AMG 706 (安進公司 (Amgen))、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (賽諾菲-安萬特公司 (Sanofi-Aventis))、XL 880 (Exelixis)、特拉替尼 (telatinib) (BAY 57-9352) 及 CP-868,596 (輝瑞公司)。

【0320】 其他抗血管生成劑包含恩紫妥林 (enzastaurin) (LY 317615)、米哌妥林 (midostaurin) (CGP 41251)、哌立福新 (perifosine) (KRX 0401)、替普瑞酮 (teprenone) (Selbex®) 及 UCN 01 (協和醱酵工業株式會社 (Kyowa Hakko))。

【0321】 可與一或多種本文所描述之醫藥組合物結合使用之抗血管生成劑的其他實例包含塞內昔布 (celecoxib) (希樂葆 (Celebrex)®)、帕瑞考昔 (parecoxib) (得術泰 (Dynastat)®)、德拉昔布 (deracoxib) (SC 59046)、魯米昔布 (lumiracoxib) (Preige®)、伐地考昔 (valdecoxib) (Bextra®)、羅非考昔 (rofecoxib) (Vioxx®)、艾拉莫德 (iguratimod) (Careram®)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia) 及依他昔布 (etoricoxib) (Arcoxia®)。

【0322】 其他抗血管生成劑包含依昔舒林 (exisulind) (Aptosyn®)、雙柳酸酯 (salsalate) (Amigesic®)、二氟尼柳 (diflunisal) (Dolobid®)、布洛芬 (ibuprofen) (Motrin®)、酮洛芬 (ketoprofen) (Orudis®)、萘丁美酮 (nabumetone) (Relafen®)、吡羅昔康 (piroxicam) (Feldene®)、萘普生 (naproxen) (Aleve®、Naprosyn®)、雙氯芬酸 (diclofenac) (Voltaren®)、吲哚美辛 (indomethacin) (Indocin®)、舒林酸 (sulindac) (Clinoril®)、托美丁 (tolmetin) (Tolectin®)、依託度酸 (etodolac) (Lodine®)、酮洛酸 (ketorolac) (Toradol®) 及噁丙嗪 (oxaprozin) (Daypro®)。

【0323】 其他抗血管生成劑包含 ABT 510 (雅培公司 (Abbott))、阿雷司他 (apratat) (TMI 005)、AZD 8955 (阿斯特捷利康公司)、英賽林德 (incyclinide) (Metastat®) 及 PCK 3145 (Procyon)。

【0324】 其他抗血管生成劑包含阿曲汀 (acitretin) (Neotigason®)、普替德新 (plitidepsin) (Aplidine®)、希倫泰德 (cilengtide) (EMD 121974)、考布他汀 (combretastatin) A4 (CA4P)、非瑞替尼 (fenretinide) (4 HPR)、鹵夫酮 (halofuginone) (Temptatin®)、Panzem® (2-甲氧雌二醇)、PF-03446962 (輝瑞公司)、瑞馬司他 (rebimastat) (BMS 275291)、卡托莫西單抗 (catumaxomab) (Removab®)、來那度胺 (lenalidomide) (Revlimid®)、角鯊胺 (squalamine) (EVIZON®)、沙立度胺 (thalidomide) (Thalomid®)、Ukrain® (NSC 631570)、Vitaxin® (MEDI 522) 及唑來膦酸 (zoledronic acid) (卓骨祉 (Zometa)®)。

【0325】 在一些實施例中，抗癌劑為所謂的信號轉導抑制劑 (例如抑制調節分子藉以控制細胞生長、分化及細胞內存活率傳達之基本過程的方式)。信號轉導抑制劑包含小分子、抗體及反義分子。信號轉導抑制劑包含例如激酶抑制劑 (例如酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑) 及細胞週期抑制劑。更具體言之，信號轉導抑制劑包含例如 ALK 抑制劑、ROS1 抑制劑、TrkA 抑制

劑、TrkB 抑制劑、TrkC 抑制劑、法呢基蛋白質轉移酶抑制劑、EGF 抑制劑、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R 抑制劑、MEK、c-Kit 抑制劑、FLT-3 抑制劑、K-Ras 抑制劑、PI3 激酶抑制劑、JAK 抑制劑、STAT 抑制劑、Raf 激酶抑制劑、Akt 抑制劑、mTOR 抑制劑、P70S6 激酶抑制劑、WNT 路徑抑制劑，且因此稱為多靶向激酶抑制劑。

【0326】 較佳信號轉導抑制劑包含吉非替尼 (gefitinib) (艾瑞莎 (Iressa)®)、西妥昔單抗 (cetuximab) (爾必得 (Erbix)®)、厄洛替尼 (erlotinib) (得舒 (Tarceva)®)、曲妥珠單抗 (trastuzumab) (賀癌平 (Herceptin)®)、舒尼替尼 (舒癌特 (Sutent)®)、伊馬替尼 (imatinib) (基利克 (Gleevec)®) 及 PD325901 (輝瑞公司)。

【0327】 可與一或多種本文所提供之醫藥組合物結合使用之信號轉導抑制劑的額外實例包含 BMS 214662 (百時美施貴寶公司 (Bristol-Myers Squibb))、洛那法尼 (lonafarnib) (Sarasar®)、培利曲索 (pelitrexol) (AG 2037)、馬妥珠單抗 (matuzumab) (EMD 7200)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab) (TheraCIM h-R3®)、帕尼單抗 (panitumumab) (維必施 (Vectibix)®)、凡德他尼 (Zactima®)、帕佐泮尼 (pazopanib) (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (勃林格殷格翰公司 (Boehringer Ingelheim)) 及 Cervene® (TP 38)。

【0328】 信號轉導抑制劑之其他實例包含 PF-2341066 (輝瑞公司)、PF-299804 (輝瑞公司)、卡奈替尼 (canertinib) (CI 1033)、帕妥珠單抗 (pertuzumab) (Omnitarg®)、拉帕替尼 (Lapatinib) (Tycerb®)、培利替尼 (pelitinib) (EKB 569)、米替福新 (miltefosine) (Miltefosin®)、BMS 599626 (百時美施貴寶公司)、Lapuleucel-T (Neuvenge®)、NeuVax® (E75 癌症疫苗)、Osidem® (IDM 1)、木利替尼 (mubritinib) (TAK-165)、CP-724,714 (輝瑞公司)、帕尼單抗 (Vectibix®)、拉帕替尼 (Tycerb®)、PF-299804 (輝瑞公司)、培

利替尼 (EKB 569) 及帕妥珠單抗 (Omnitarg®)。

【0329】 信號轉導抑制劑之其他實例包含 ARRY 142886 (Array Biopharm)、依維莫司 (everolimus) (Certican®)、佐他莫司 (zotarolimus) (Endeavor®)、坦羅莫司 (temsirolimus) (Torisel®)、AP 23573 (ARIAD) 及 VX 680 (Vertex)。

【0330】 另外，其他信號轉導抑制劑包含 XL 647 (Exelixis)、索拉非尼 (蕾莎瓦 (Nexavar)®)、LE-AON (喬治敦大學 (Georgetown University)) 及 GI-4000 (GlobeImmune)。

【0331】 其他信號轉導抑制劑包含 ABT 751 (雅培公司)、阿昔迪布 (alvocidib) (夫拉平度 (flavopiridol))、BMS 387032 (百時美施貴寶公司)、EM 1421 (Erimos)、依地蘇蘭 (indisulam) (E 7070)、塞利希布 (seliciclib) (CYC 200)、BIO 112 (One Bio)、BMS 387032 (百時美施貴寶公司)、PD 0332991 (輝瑞公司)、AG 024322 (輝瑞公司)、LOXO-101 (Loxo Oncology)、克唑替尼 (crizotinib) 及色瑞替尼 (ceritinib)。

【0332】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物與傳統抗腫瘤劑一起使用。傳統抗腫瘤劑包含 (但不限於) 激素調節劑，諸如激素、抗激素、雄激素促效劑、雄激素拮抗劑及抗雌激素治療劑；組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑、基因靜默劑或基因活化劑、核糖核酸酶、蛋白質組 (proteosomics)、拓模異構酶 I 抑制劑、喜樹鹼衍生物、拓模異構酶 II 抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1) 抑制劑、微管蛋白抑制劑、抗生素、植物源紡錘體抑制劑、鉑配位化合物、基因治療劑、反義寡核苷酸、血管靶向試劑 (VTA) 及士他汀 (statin)。

【0333】 與一或多種本文所提供之醫藥組合物，視情況與一或多種其他藥劑組合使用之傳統抗腫瘤劑的實例包含 (但不限於) 糖皮質激素，諸如地塞米

松 (dexamethasone)、潑尼松 (prednisone)、潑尼龍 (prednisolone)、甲潑尼龍 (methylprednisolone)、氫皮質酮 (hydrocortisone)；及孕激素，諸如甲羥孕酮 (medroxyprogesterone)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate) (Megace)、米非司酮 (mifepristone) (RU-486)；選擇性雌激素受體調節劑 (SERM；諸如他莫昔芬 (tamoxifen)、雷洛昔芬 (raloxifene)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、阿非昔芬 (afimoxifene)、阿佐昔芬 (arzoxifene)、巴多昔芬 (bazedoxifene)、非培米芬 (fispemifene)、奧美昔芬 (ormeloxifene)、奧培米芬 (ospemifene)、替米利芬 (tesmilifene)、托瑞米芬 (toremifene)、曲洛司坦 (trilostane) 及 CHF 4227 (Cheisi))；選擇性雌激素受體下調劑 (SERD；諸如氟維司群 (fulvestrant))、依西美坦 (exemestane) (諾曼癌素 (Aromasin))、阿那曲唑 (anastrozole) (安美達 (Arimidex))、阿他美坦 (atamestane)、法屈唑 (fadrozole)、來曲唑 (letrozole) (弗隆 (Femara))；促性腺激素釋放激素 (GnRH；通常亦稱為促黃體激素釋放激素 [LHRH]) 促效劑，諸如布舍瑞林 (buserelin) (Suprefact)、戈舍瑞林 (goserelin) (諾雷德 (Zoladex))、亮丙瑞林 (leuprorelin) (Lupron) 及曲普瑞林 (triptorelin) (Trelstar)、阿巴瑞克 (abarelix) (Plenaxis)、比卡魯胺 (bicalutamide) (可蘇多 (Casodex))、環丙孕酮 (cyproterone)、氟他胺 (flutamide) (Eulexin)、甲地孕酮 (megestrol)、尼魯米特 (nilutamide) (Nilandron) 及奧沙特隆 (osaterone)、度他雄胺 (dutasteride)、愛普列特 (epristeride)、非那雄安 (finasteride)、鋸葉棕櫚 (Serenoa repens)、PHL 00801、阿巴瑞克 (abarelix)、戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin)、曲普瑞林 (triptorelin)、比卡魯胺 (bicalutamide)、他莫昔芬 (tamoxifen)、依西美坦 (exemestane)、阿那曲唑 (anastrozole)、法屈唑 (fadrozole)、福美司坦 (formestane)、來曲唑 (letrozole) 及其組合。

【0334】 與本文所提供之醫藥組合物組合使用之傳統抗腫瘤劑的其他實

第112頁，共 268 頁(發明說明書)

例包含(但不限於)環庚醇苯胺異脛脲酸(SAHA, 默克公司(Merck Inc.)/Aton Pharmaceuticals)、酯肽(FR901228 或 FK228)、G2M-777、MS-275、丁酸特戊醯氧基甲酯及 PXD-101; Onconase(豹蛙酶(ranpirnase))、PS-341(MLN-341)、萬科(Velcade)(硼替佐米(bortezomib))、9-胺基喜樹鹼、貝洛替康(belotecan)、BN-80915(羅氏公司(Roche))、喜樹鹼、二氟替康(diflomotecan)、艾特呋林(edotecarin)、依喜替康(exatecan)(第一製藥株式會社(Daiichi))、吉馬替康(gimatecan)、10-羥基喜樹鹼、伊立替康鹽酸鹽(irinotecan HCl)(坎普士沙(Camptosar))、勒托替康(lurtotecan)、Orathecin(盧比替康(rubitecan)、Supergen)、SN-38、拓朴替康(topotecan)、喜樹鹼、10-羥基喜樹鹼、9-胺基喜樹鹼、伊立替康(irinotecan)、SN-38、艾特呋林(edotecarin)、拓朴替康(topotecan)、阿柔比星(aclarubicin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、胺萘非特(amonafide)、胺柔比星(amrubicin)、安納黴素(annamycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、依託泊苷(etoposide)、伊達比星(idarubicin)、加柔比星(galarubicin)、羥基脲(hydroxycarbamide)、奈莫柔比星(nemorubicin)、諾安托(novantrone)(米托蒽醌(mitoxantrone))、吡柔比星(pirarubicin)、匹蒽醌(pixantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、索布佐生(sobuzoxane)、塔呋泊苷(tafluposide)、伐柔比星(valrubicin)、Zinecard(右雷佐生(dexrazoxane))、氮芥 N-氧化物、環磷醯胺、AMD-473、六甲蜜胺、AP-5280、阿帕茲酮(apaziquone)、布洛利辛(brostallicin)、苯達莫司汀(bendamustine)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estrामustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)、馬磷醯胺

(mafosfamide)、二氯甲二乙胺、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素 C(mitomycin C)、米托蒽醌(mitoxatrone)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)及鉑配位烷化化合物，諸如順鉑、佳鉑帝(Paraplatin)(卡鉑(carboplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、益樂鉑定(Eloxatin)(奧沙利鉑(oxaliplatin)，賽諾菲公司(Sanofi))、鏈脲菌素(streptozocin)、薩特鉑(satrplatin)及其組合。

【0335】 在一些實施例中，本文所提供之醫藥組合物與以下一起使用：二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺喋呤及 NeuTrexin(三甲曲沙(trimetrexate)))、嘌呤拮抗劑(諸如 6-巰基嘌呤核糖苷、巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、克拉屈濱(cladribine)、氯法拉濱(clofarabine)(Clolar))、氟達拉濱(fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)及雷替曲塞(raltitrexed)、嘧啶拮抗劑(諸如 5-氟尿嘧啶(5-FU)、愛甯達(Alimta)(培美曲塞二鈉、LY231514、MTA))、卡培他濱(capecitabine)(截瘤達(Xeloda)®)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、健擇(Gemzar)®(吉西他濱(gemcitabine)、禮來公司(Eli Lilly))、替加氟(Tegafur)(UFT Orzel 或 Uforal 及包含替加氟(tegafur)、吉美斯塔(gimestat)及歐特斯塔(otostat)之 TS-1 組合)、脫氧氟尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(包含十八烷基磷酸鹽(ocfosfate)、磷酸鹽硬脂酸鹽，持續釋放及脂質體形式)、依諾他濱(enocitabine)、5-阿紮胞苷(Vidaza)、地西他濱(decitabine)及乙炔基胞嘧啶核苷)及其他抗代謝物，諸如依氟鳥胺酸(eflornithine)、羥基脲、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、諾拉曲特(nolatrexed)(Thymitaq)、三安平(triapine)、曲美沙特(trimetrexate)、N-5-[N-(3,4-二氫-2-甲基-4-側氧基喹啉-6-基甲基)-N-甲基胺基]-2-噻吩甲醯基)-L-麩胺酸、AG-014699(輝瑞公司)、ABT-472(雅培公司實驗室)、INO-1001(Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687(KuDOS

Pharmaceuticals) 及 GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) 及其組合。

【0336】 與一或多種本文所提供之醫藥組合物，視情況與一或多種其他藥劑一起用於組合療法中之傳統抗贅生性細胞毒性劑的其他實例包含（但不限於）凱素（Abraxane）（Abraxis BioScience, Inc.）、巴他布林（Batabulin）（安進公司）、EPO 906（諾華公司（Novartis））、長春氟寧（Vinflunine）（百時美施貴寶公司）、放線菌素 D（actinomycin D）、博萊黴素（bleomycin）、絲裂黴素 C（mitomycin C）、新制癌菌素（neocarzinostatin）（淨司他丁（Zinostatin））、長春鹼（vinblastine）、長春新鹼（vincristine）、長春地辛（vindesine）、長春瑞濱（vinorelbine）（溫諾平（Navelbine））、多烯紫杉醇（docetaxel）（克癌易（Taxotere））、奧他賽（Ortaxel）、太平洋紫杉醇（paclitaxel）（包含 Taxoprexin，DHA/太平洋紫杉醇綴合物）、順鉑、卡鉑、奈達鉑、奧沙利鉑（益樂鉑定）、賽特鉑（Satraplatin）、坎普士沙（Camptosar）、卡培他濱（截瘤達）、奧沙利鉑（益樂鉑定）、克癌易亞利崔托寧（Taxotere alitretinoin）、堪佛司非米德（Canfosfamide）（Telcyta®）、DMXAA（Antisoma）、伊班膦酸、L-天冬醯胺酶、培門冬酶（Oncaspar®）、乙丙昔羅（Efaproxyn®--放射療法）、貝瑟羅汀（bexarotene）（Targretin®）、替米利芬（Tesmiflifen）（DPPE--提高細胞毒劑功效）、Theratope®（Biomira）、維甲酸（Tretinoin）（凡善能（Vesanoid）®）、替拉紫明（tirapazamine）（Trizaone®）、莫特沙芬釐（motexafin gadolinium）（Xcytrin®）、Cotara®（mAb）及 NBI-3001（Protox Therapeutics）、聚麩胺酸鹽-太平洋紫杉醇（Xyotax®）以及其組合。

【0337】 與一或多種本文所提供之醫藥組合物，視情況與一或多種其他藥劑一起用於組合療法中之傳統抗腫瘤劑的其他實例包含（但不限於）Advexin（ING 201）、TNFerade（GeneVec，響應於放射線療法而表現 TNF α 之化合物）、RB94（貝勒醫學院（Baylor College of Medicine））、Genasense（奧利默森

(Oblimersen), Genta)、考布他汀 A4P (Combretastatin A4P) (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、阿托伐他汀 (Atorvastatin) (立普妥 (Lipitor), 輝瑞公司)、普伐他汀 (Provastatin) (Pravachol, 百時美施貴寶公司)、洛伐他汀 (Lovastatin) (Mevacor, 默克公司)、辛伐他汀 (Simvastatin) (Zocor, 默克公司)、氟伐他汀 (Fluvastatin) (益脂可 (Lescol), 諾華公司)、西立伐他汀 (Cerivastatin) (Baycol, 拜耳公司 (Bayer))、羅素他汀 (Rosuvastatin) (冠脂妥 (Crestor), 阿斯特捷利康公司)、洛伐他汀 (Lovostatin)、菸酸 (Advicor, 科斯製藥公司 (Kos Pharmaceuticals))、脂脈優 (Caduet)、立普妥 (Lipitor)、托徹普 (torcetrapib) 及其組合。

【0338】 一些實施例係關於一種用於在需要此類治療之人類中治療乳癌的方法。在一些實施例中，所述方法包含例如向所述人類給予一定量的一或多種本文所提供之醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）選自由以下組成之群的抗癌劑組合：曲妥珠單抗、他莫昔芬、多烯紫杉醇、太平洋紫杉醇、卡培他濱、吉西他濱、長春瑞濱、依西美坦、來曲唑及阿那曲唑。

【0339】 一些實施例提供一種在需要此類治療之哺乳動物（諸如人類）中治療結腸直腸癌的方法，所述治療藉由給予一定量的一或多種本文所提供之醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）抗癌劑組合來進行。特定抗癌劑之實例包含通常用於輔助化學療法之彼等抗癌劑，諸如 FOLFOX、5-氟尿嘧啶 (5-FU) 或卡培他濱（截瘤達）、甲醯四氫葉酸及奧沙利鉑（益樂鉑定）之組合。特定抗癌劑之其他實例包含通常用於針對轉移性疾病之化學療法中的彼等抗癌劑，諸如 FOLFOX 或 FOLFOX 與貝伐單抗（癌思停）之組合；以及 FOLFIRI，5-FU 或卡培他濱、甲醯四氫葉酸及伊立替康（坎普士沙）之組合。其他實例包含 17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、阿匹立定 (aplidine) (普利肽新 (plitidepsin)、Aplidin)、阿羅鉑 (Aroplatin)、

阿西替尼 (axitinib) (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、卡介苗 (bacillus Calmette-Guerin) (BCG)、貝伐單抗 (癌思停)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、硼替佐米 (bortezomib) (萬科)、C-1311 (Symadex)、坎妥珠單抗美坦辛 (cantuzumab mertansine)、卡培他濱 (截瘤達)、西妥昔單抗 (爾必得)、氯法拉濱 (clofarabine) (Clofarex)、CMD-193、考布他汀 (combretastatin)、Cotara、CT-2106、CV-247、地西他濱 (decitabine) (Dacogen)、E-7070、E-7820、艾特忒林 (edotecarin)、EMD-273066、恩紮妥林 (enzastaurin) (LY-317615)、埃坡黴素 B (epothilone B) (EPO-906)、埃羅替尼 (erlotinib) (得舒)、弗拉派多 (flavopyridol)、GCAN-101、吉非替尼 (gefitinib) (艾瑞莎)、huA33、huC242-DM4、伊馬替尼 (imatinib) (及 (Gleevec))、依地蘇蘭 (indisulam)、ING-1、伊立替康 (irinotecan) (CPT-11, 坎普士沙) ISIS 2503、伊沙匹隆 (ixabepilone)、拉帕替尼 (lapatinib) (泰嘉 (Tykerb))、馬帕木單抗 (mapatumumab) (HGS-ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregirin)、絲裂黴素 (Mitomycin)、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、奧利默森 (oblimersen) (Genasense, G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、奧沙利鉑 (益樂鉑定)、帕尼單抗 (ABX-EGF、維克替比)、培利替尼 (EKB-569)、培美曲塞 (愛甯達)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (癌伏妥 (Everolimus))、RAV-12、白藜蘆醇、Rexin-G、S-1 (TS-1)、塞利希布、SN-38 脂質體、葡萄糖酸銻鈉 (SSG)、索拉非尼 (蕾莎瓦)、SU-14813、舒尼替尼 (舒癌特)、坦羅莫司 (CCI 779)、四硫鉬酸鹽、賽羅密德 (thalomide)、TLK-286 (Telcyta)、拓朴替康 (癌康定 (Hycamtin))、曲貝替定 (trabectedin) (Yondelis)、凡塔藍尼 (PTK-787)、伏立諾他 (SAHA、Zolinza)、WX-UK1 及 ZYC300, 其中活性劑之量與組合抗癌劑之量有效治療結腸直腸癌。

【0340】 一些實施例提供用於在需要此類治療之人類中治療腎細胞癌的

第117頁，共 268 頁(發明說明書)

方法，包括向所述人類給予一定量的本文所提供之醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）選自由以下組成之群的抗癌劑組合：卡培他濱（截瘤達）、干擾素 α 、介白素-2、貝伐單抗（癌思停）、吉西他濱（健擇）、沙立度胺、西妥昔單抗（爾必得）、凡塔藍尼（PTK-787）、紓癌特、AG-13736、SU-11248、得舒、艾瑞莎、拉帕替尼及基利克，其中活性劑之量與組合抗癌劑之量一起有效治療腎細胞癌。

【0341】 一些實施例提供用於在需要此類治療之人類中治療黑素瘤的方法，包括向所述人類給予一定量的本文所提供之醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）選自由以下組成之群的抗癌劑組合：干擾素 α 、介白素-2、替莫唑胺（Temodar）、多烯紫杉醇（克癌易）、太平洋紫杉醇、達卡巴嗪（DTIC）、卡莫司汀（亦稱為 BCNU）、順鉑、長春鹼、他莫昔芬、PD-325,901、阿西替尼、貝伐單抗（癌思停）、沙立度胺、索拉非尼、凡塔藍尼（PTK-787）、紓癌特、CpG-7909、AG-13736、艾瑞莎、拉帕替尼及基利克，其中本文所提供之醫藥組合物的量與組合抗癌劑之量一起有效治療黑素瘤。

【0342】 一些實施例提供用於在需要此類治療之人類中治療肺癌的方法，包括向所述人類給予一定量的一或多種本文所提供之醫藥組合物與一或多種（較佳一至三種）選自由以下組成之群的抗癌劑組合：卡培他濱（截瘤達）、貝伐單抗（癌思停）、吉西他濱（健擇）、多烯紫杉醇（克癌易）、太平洋紫杉醇、培美曲塞二鈉（愛甯達）、得舒、艾瑞莎、長春瑞濱、伊立替康、依託泊苷、長春鹼及佳鉑帝（卡鉑），其中活性劑之量與組合抗癌劑之量一起有效治療肺癌。

【0343】 至少一種基因改變在所述癌症個體中至少一種靶基因中之存在可藉由使用包含結合於 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之至少兩者、三者、四者或全部之一或多種抗體的分析來加以偵測，其中所述至少一

種靶基因係選自 ALK1、BDNF、NGF、NGFR、NTF3、NTF4、ROS1、SORT1、NTRK1、NTRK2 及 NTRK3。在生物樣品中偵測到之一或多種分子改變可涉及生物標記物中之至少兩者、至少三者或至少四者。關於一或多種分子改變在生物樣品中之存在的知識可由包含使所述生物樣品與對生物標記物具有特異性之一或多種抗體或其片段接觸的分析獲取。在一些情況下，特異性抗體為單株抗體。在一些情況下，特異性抗體包含 D5F3[®]、D4D5[®]、C17F1[®]中之至少一者及其組合。在一些情況下，使生物樣品與一或多種特異性抗體同時接觸。在一些情況下，使生物樣品與特異性抗體依序接觸。在一些情況下，一或多種分子改變引起 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 生物標記物中之一或多者的表現升高。在一些情況下，關於一或多種分子改變之知識由以下分析獲取，其中確定一或多種生物標記物之表現是否升高包含：(a) 測定所述一或多種生物標記在所述生物樣品中之表現量；及 (b) 將所測定之表現量與參考表現量相比較。

【0344】 如本文所用，術語「參考量」係指目標生物標記物在對照個人或個體中之已知表現量。在一些情況下，參考表現量為目標生物標記物在健康個人或個體中之表現量。在一些情況下，參考表現量為目標生物標記物在健康對照細胞之群體中的表現量。在一些情況下，參考表現量為目標生物標記物在先前已確定為具有一或多種分子改變之對照個人或個體中的表現量。在一些情況下，參考表現量為目標生物標記物在先前已確定為具有一或多種分子改變之對照細胞之群體中的表現量。

【0345】 在一些情況下，關於一或多種分子改變之知識由基於抗體之分析獲取。基於抗體之分析一般可為任何基於抗體之分析，且可例如為 ELISA、免疫組織化學、西方墨點法、質譜、流式細胞量測術、蛋白質微陣列、免疫螢光及多重偵測分析。在一些情況下，基於抗體之分析包含免疫組織化學分析。

【0346】 在一些情況下，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、

ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞提取物中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 活性。在一些情況下，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括分析來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之 RNA 群體中的 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 轉錄物積聚。在一些情況下，在個體之癌症或癌變前胰臟細胞中鑑別 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 調節缺陷（諸如上調缺陷或下調缺陷，例如剔除式突變，諸如 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 缺失）或編碼組成性活性 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 激酶之 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 嵌合基因座包括測定來自胰臟癌性或癌變前細胞群體之細胞或包括所述細胞之細胞群體中的核酸序列，諸如基因組脫氧核糖核酸序列。

【0347】 如本文所用，術語「微陣列」意謂安裝在能夠結合其他分子物種或抗體之固體載體上的陣列元件（例如，來自個體之生物樣品（諸如組織樣品）的小樣品）之有序佈置。陣列元件經佈置以使得較佳存在至少一或多種不同陣列元件。

【0348】 如本文所用，術語「固體載體」意謂各種組分（諸如蛋白質及核酸）以物理方式附接於其上，藉此固定所述組分的得到充分理解之固體材料。如本文所用，術語「固體載體」意謂非液體物質。固體載體可為（但不限於）膜、薄片、凝膠、玻璃、塑料或金屬。舉例而言，固定化組分可藉由共價鍵及/或經由非共價吸引力（諸如氫鍵相互作用、疏水性吸引力及離子力）與固體載

體締合。

【0349】 在一些情況下，適合於本文所提供之方法的微陣列的密度為至少 1、2、4、6、8、10 個樣點/平方公分，較佳地至少 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200，更佳地至少 210、220、230、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000 或 9000 個樣點/平方公分。

【0350】 在一些情況下，預期陣列上之樣點可各自表示不同生物標記物物種，或陣列上之多個樣點可表示相同生物標記物物種。在一些情況下，所述樣點各自表示具有不同屬性或特徵之陣列元件。

【0351】 在一些情況下，根據本發明之此態樣及其他態樣的方法的實施方案進一步包含在給藥步驟之前由第二分析型分析獲取關於個體癌症中之基因改變的知識。第二分析型分析一般可為本領域中一般熟習此項技術者已知之任何分析型分析，且可為例如基於抗體之分析、基於核苷酸之分析或酶活性分析。適合之第二分析型分析的非限制性實例包含毛細電泳法、核酸定序、多肽定序、限制性消化、基於核酸擴增之分析、核酸雜交分析、比較性基因組雜交、即時 PCR、定量反轉錄 PCR (qRT-PCR)、PCR-RFLP 分析、HPLC、質譜基因分型、原位螢光雜交 (FISH)、下一代定序 (NGS) 及激酶活性分析。適合之第二分析型分析的其他實例包含 ELISA、免疫組織化學、西方墨點法、質譜、流式細胞量測術、蛋白質微陣列、免疫螢光及多重偵測分析。

【0352】 在一些情況下，FISH 分析用於鑑別引起一或多種分子改變之染色體重排，諸如如本文所描述之融合基因或基因產物。舉例而言，為了執行 FISH，至少一種加有第一可偵測標記之標籤的第一探針可經設計以靶向融合基因之第一基因（諸如在所述基因之一或多種外顯子中），且至少一種加有第二

可偵測標記之標籤的第二探針可經設計以靶向融合基因之第二基因（諸如在所述基因之一或多種外顯子中），所述外顯子例如含有蛋白質中包含酪胺酸激酶域之部分的外顯子）。與不攜載融合基因或基因產物之個體相比，至少一種第一探針及至少一種第二探針在攜載融合物之個體中將較接近。在一些情況下，FISH 分析之變型，例如「斷裂 FISH」用於評估藉由本文所提供之方法選擇的個體。藉由此方法，利用至少一種靶向融合物接合處之探針及至少一種靶向融合物之標的基因的探針，例如在基因之一或多種外顯子及或內含子處。在正常細胞中，將觀測到兩種探針（或將由於基因融合物之兩種基因的接近而觀測到第二顏色），且當易位發生時將僅觀測到單個基因探針，或將分離出具有不同顏色之探針以使得觀察所述探針之本領域中一般熟習此項技術者可確定相關基因融合物或缺失存在於所述樣品中。一般而言，FISH 分析使用置放於載片上的福爾馬林固定石蠟之石蠟包埋組織切片來執行。使來自組織樣品切片之 DNA 變性為單股形式，且隨後使其與適當 DNA 探針雜交，所述 DNA 探針可使用本領域中一般熟習此項技術者已知之方法及技術來加以設計及製備。在雜交後，可藉由一系列洗滌來移除任何未結合之探針，且用發藍色螢光之 DNA 特異性染色劑 DAPI（4',6-二甲脒基-2-苯基吡啶）對細胞之原子核進行對比染色。一或多種探針之雜交使用配備有適當激發及發射濾光器之螢光顯微鏡進行查看，從而允許使螢光信號可視化。

【0353】 舉例而言，斷裂 FISH 分析可用於偵測涉及 ALK 基因座的多種類型之重排。在所述方法中，如使用包括綠色（FITC）、紅色（Texas red）及藍色（4',6-二甲脒基-2-苯基吡啶）之單個干涉濾光器組以及雙重（紅色/綠色）及三重（藍色、紅色、綠色）帶通濾光器所偵測，來自一些患有非小細胞肺癌（NSCLC）之個體的腫瘤細胞顯示 ALK 陽性 FISH 圖案。ALK 基因之融合物目測為分裂之橙色及綠色信號、單個橙色信號或單個橙色及單個綠色信號。

【0354】 使用與上文所描述相同之方法，但藉由修改分析中所用之試劑、探針及其他材料，以適於目標分子改變且可由本領域中一般熟習此項技術者容易確定的方式偵測來源於癌症個體之生物樣品中的關於 ROS1、TrkA、TrkB 及 TrkC 之相關分子改變。

【0355】 此項技術中已知之 FISH 方法的其他變型適合於評估根據本文所提供之方法選擇的個體。

【0356】 在本文所提供之方法的一些情況下，癌症係選自由以下組成之群：多形性大細胞淋巴瘤（ALCL）、結腸直腸癌（CRC）、膽管癌、胃癌、神經膠母細胞瘤（GBM）、平滑肌肉瘤、黑素瘤、非小細胞肺癌（NSCLC）、鱗狀細胞肺癌、神經母細胞瘤（NB）、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、髓樣甲狀腺癌、乳癌及乳頭狀甲狀腺癌。在一些情況下，提供此類方法，其中關於一或多種分子改變之存在的知識由同時對多個生物樣品執行之分析獲得。在一些情況下，多個生物樣品可在多重測試平台中進行分析。

【0357】 如本文所用，術語「多重測試平台」意欲涵蓋含有一或多種反應混合物、懸浮液或偵測反應的任何適合之構件。由此，可將多種篩選事件之結果組裝至一個表面上，產生具有同時進行超過一個實驗之多個元件或部件或由其組成的「多重測試平台」。術語「多重測試平台」意欲涵蓋蛋白質晶片、微量滴定盤、多孔盤、縮微卡、試管、皮氏培養皿、托盤、載片及其類似物。在一些情況下，多重化可進一步包含在多個單獨生物樣品中之每一者中同時進行多個篩選事件。舉例而言，生物樣品分析之數目可基於載玻片上樣點之數目及在各樣點中進行的測試之數目（如實例 2 中更詳細描述）。在另一實例中，生物樣品分析之數目可基於多孔盤中孔之數目及在各孔中進行的測試之數目。舉例而言，6 孔、12 孔、24 孔、48 孔、96 孔、384 孔、1536 孔或 3456 孔微量滴定盤可適用於本發明之方法中，但本領域中熟習此項技術者應瞭解，並非各微量

滴定孔均需要含有個體生物樣品。視微量滴定板之大小及各孔中個體生物樣品之數目而定，可同時運行極高數目之測試。儘管已在實例 2 中關於微觀載片例示多重化，但應理解，其他形式可用於多重化。

【0358】 在一些情況下，提供此類方法，其中多個生物樣品包含至少 6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1250、1500 或 3000 個樣品。

【0359】 在一些情況下，提供此類方法，其中一或多種分子改變係選自基因突變、基因擴增、基因重排、單核苷酸變化（SNV）、缺失、插入、插入缺失突變、單核苷酸點突變（SNP）、表觀遺傳改變、剪接變異體、RNA/蛋白質過度表現及異常 RNA/蛋白質表現。在一些情況下，提供此類方法，其中基因改變包含將異源核酸序列插入在生物標記物基因之編碼序列內。在一些情況下，提供此類方法，其中插入形成編碼融合肽之嵌合核酸序列。

【0360】 在一些情況下，提供此類方法，其中獲取關於一或多種分子改變之知識進一步包括測定包括一或多種分子改變之核酸序列及/或胺基酸序列。在一些情況下，對包括來自所選癌症個體腫瘤之一或多種分子改變的核酸序列進行定序。在一些情況下，藉由下一代定序方法測定序列。

【0361】 一些實施例提供一種包括治療有效量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的醫藥組合物與一或多種化學治療劑或放射線療法組合，諸如通常給予以治療癌症、改善其症狀或預防或延遲其發病的放射線療法。此類藥劑可包含（但不限於）抗激素藥劑（諸如抗雌激素、抗雄激素及芳香酶抑制劑）、拓撲異構酶 I 抑制劑、拓撲異構酶 II 抑制劑、靶向微管之藥劑、基於鉑之藥劑、烷基化劑、DNA 破壞或嵌入劑、抗贅生性抗代謝物、其他激酶抑制劑、其他抗血管生成劑、驅動蛋白抑制劑、治療性單株抗體、mTOR 抑制劑、組蛋白脫乙酰基酶抑制劑、法呢基轉移酶抑制劑及低氧反應抑制劑。

【0362】 一些實施例提供一種產品或套組，包括本文所提供的包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物及一或多種化學治療劑作為用於在抗癌療法中同時、單獨或依序使用的組合製劑。

【0363】 一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症係選自非小細胞肺癌、乳頭狀甲狀腺癌、神經母細胞瘤、胰臟癌及結腸直腸癌。一些實施例為本文所描述之任一方法，其中所述癌症為非小細胞肺癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為乳頭狀甲狀腺癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為神經母細胞瘤。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為胰臟癌。一些實施例包含本文所描述之任一方法，其中所述癌症為結腸直腸癌。

【0364】 一些實施例係關於本文所提供之任一醫藥組合物用作藥劑。一些實施例係關於本文所提供之任一醫藥組合物用於製造用於治療異常細胞生長之藥劑的用途。

【0365】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石

酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0366】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0367】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0368】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0369】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0370】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種

酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0371】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0372】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪

-1-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0373】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-吡喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0374】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0375】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有

機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0376】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0377】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之

個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0378】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順

丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0379】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0380】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約

35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0381】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間。

【0382】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲

基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間。

【0383】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間。

【0384】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間。

【0385】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間。

【0386】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間。

【0387】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述

N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間。

【0388】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間。

【0389】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 120)$ 在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間。

第138頁，共 268 頁(發明說明書)

【0390】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間。

【0391】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間。

【0392】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺

之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間。

【0393】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間。

【0394】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在

約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間。

【0395】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。

【0396】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中所述酸化劑為酒石酸，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。

【0397】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0398】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 2 小時與約 5 小時之間，或在約 2.5 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.4 小時與約 4.7 小時之間，或在約 2.6 小時與約 4.8 小時之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一

些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0399】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0400】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給

予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 在約 4 小時與約 8 小時之間，或在約 4.6 小時與約 5.4 小時之間，或在約 4.5 小時與約 7.2 小時之間，或在約 4.2 小時與約 6.7 小時之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0401】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實

施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0402】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1200 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間，或在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間，或在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0403】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，

或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0404】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間，或在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間，或在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間，或在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0405】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之

醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0406】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間，或在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，

至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0407】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0408】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-

甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間，或在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間，或在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0409】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實

施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0410】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間，或在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間，或在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間，或在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0411】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在

所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0412】 在一些實施例中，提供包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 600 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間，或在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，或在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間，或在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。在一些實施例中，至少一種酸化劑為有機酸化劑。在一些實施例中，至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。在一些實施例中，至少一種酸化劑為反丁烯二酸。在一些實施例中，至少一種酸化劑為酒石酸。在一些實

施例中，所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為檸檬酸。在一些實施例中，所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0413】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 2 小時與約 5 小時之間或介於約 2.5 小時與約 4.7 小時之間或介於約 2.4 小時與約 4.7 小時之間或介於約 2.6 小時與約 4.8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0414】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 2 小時與約 5 小時之間或介於約 2.5 小時與約 4.7 小時之間或介於約 2.4 小時與約 4.7 小時之間或介於約 2.6 小時與約 4.8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0415】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 4 小時與約 8 小時之間或介於約 4.6 小時與約 5.4 小時之間或介於約 4.5 小時與約 7.2 小時之間或介於約 4.2 小時與約 6.7 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0416】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯

甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 4 小時與約 8 小時之間或介於約 4.6 小時與約 5.4 小時之間或介於約 4.5 小時與約 7.2 小時之間或介於約 4.2 小時與約 6.7 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0417】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1200 nM 與約 3500 nM 之間或介於約 1500 nM 與約 2800 nM 之間或介於約 1490 nM 與約 3030 nM 之間或介於約 1670 nM 與約 2930 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0418】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1200 nM 與約 3500 nM 之間或介於約 1500 nM 與約 2800 nM 之間或介於約 1490 nM 與約 3030 nM 之間或介於約 1670 nM 與約 2930 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0419】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於約 1500 nM 與約 3500 nM 之間或介於約 1810 nM 與約 3070 nM

之間或介於約 2210 nM 與約 2990 nM 之間或介於約 1990 nM 與約 2810 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0420】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1500 nM 與約 3500 nM 之間或介於約 1810 nM 與約 3070 nM 之間或介於約 2210 nM 與約 2990 nM 之間或介於約 1990 nM 與約 2810 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0421】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間或介於約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間或介於約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間或介於約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0422】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間或介於約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間或介於約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間或介於約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡啶-3-

基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0423】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間或介於約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間或介於約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間或介於約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0424】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間或介於約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間或介於約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間或介於約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0425】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間或介於約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間或介於約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間或介於約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0426】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯

甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b)用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)
 介於約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間或介於約 34,700 nM×hr 與約 72,900
 nM×hr 之間或介於約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間或介於約 37,800
 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-
 甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0427】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯
 甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血
 漿中的 AUC(0 至 120)介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間或介於約
 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間或介於約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr
 之間或介於約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲
 基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構
 件。

【0428】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯
 甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至
 120)介於約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間或介於約 39,100 nM×hr 與約
 79,700 nM×hr 之間或介於約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間或介於約
 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-
 基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0429】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯
 甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及
 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血

漿中的 Tmax 介於約 2 小時與約 5 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0430】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 Tmax 介於約 2 小時與約 5 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0431】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 Tmax 介於約 4 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0432】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 Tmax 介於約 4 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0433】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 Tmax 介於約 4 小時與約 8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0434】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

(b)用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0435】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 7 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0436】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 7 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0437】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1500 nM 與約 2800 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0438】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1500 nM 與約 2800 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0439】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1490 nM 與約 3030 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0440】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1490 nM 與約 3030 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0441】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1670 nM 與約 2930 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0442】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1670 nM 與約 2930 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0443】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

(b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1810 nM 與約 3070 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0444】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1810 nM 與約 3070 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0445】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2210 nM 與約 2990 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0446】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2210 nM 與約 2990 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0447】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1990 nM 與約 2810 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲

基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0448】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1990 nM 與約 2810 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0449】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 120)$ 介於約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0450】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 120)$ 介於約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0451】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 120)$ 介於約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0452】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0453】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0454】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0455】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0456】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0457】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0458】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0459】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0460】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0461】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0462】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0463】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0464】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0465】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0466】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0467】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮) 介於約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0468】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

(b)用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的AUC(無窮)介於約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0469】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的AUC(無窮)介於約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0470】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b)用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的AUC(無窮)介於約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0471】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的AUC(無窮)介於約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0472】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b)用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的AUC(無窮)介於約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-

呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0473】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.6 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0474】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.6 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0475】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.5 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0476】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.5 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構

件。

【0477】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.7 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0478】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.7 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0479】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 5 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0480】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 5 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

件。

【0481】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 Tmax 介於 5.8 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0482】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 Tmax 介於 5.8 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0483】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 Tmax 介於 5.4 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0484】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 Tmax 介於 5.4 小時的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

件。

【0485】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2150 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0486】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2150 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0487】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2260 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0488】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2260 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的

構件。

【0489】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2300 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0490】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2300 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0491】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2440 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0492】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2440 nM 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的

構件。

【0493】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括（a）N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及（b）用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2600 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0494】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括（a）N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及（b）用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2600 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0495】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括（a）N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及（b）用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2400 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0496】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括（a）N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及（b）用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2400 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的

構件。

【0497】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 52,900 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0498】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 52,900 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0499】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 56,100 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0500】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 56,100 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0501】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於 57,200 nM×hr 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0502】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於 57,200 nM×hr 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0503】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於 58,800 nM×hr 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0504】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120) 介於 58,800 nM×hr 的 80% 至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0505】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 71,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0506】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 71,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0507】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 64,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0508】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 64,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0509】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 53,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0510】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 53,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0511】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 57,200 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0512】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 57,200 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0513】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 58,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0514】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 58,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0515】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 59,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0516】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 59,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

【0517】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 73,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0518】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 73,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0519】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 65,700 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0520】 在一些實施例中，提供醫藥組合物，包括 (a) N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及 (b) 用於遞送在向個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 65,700 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺

基)-苯甲醯胺的構件。

實例

【0521】 本說明書中用於表述成分之量、反應條件等等之所有數值均應理解為在所有情況下均由術語「約」修飾。因此，除非有相反指示，否則本文中所述之數值參數為可視設法得到之所要特性而變化的近似值。至少，且不試圖限制對主張本申請案優先權之任何申請案中之任何申請專利範圍項的範疇應用等同原則，各數值參數應根據有效數位之數目及一般捨入方法來理解。

【0522】 如本領域中熟習此項技術者應理解，出於任何及所有目的，諸如就提供書面描述而言，本文所提供之所有範圍亦涵蓋其任何及所有可能的子範圍及子範圍組合。任何所列範圍均可容易地識別為充分描述所述範圍且能夠將同一範圍分解為至少相同的兩份、三份、四份、五份、十份等。作為一個非限制性實例，本文所論述之各範圍均可容易地分解為下部三分之一、中間三分之一及上部三分之一等。如本領域中熟習此項技術者應理解，所有語言，諸如「至多」、「至少」、「大於」、「小於」及其類似語言均包含所列舉之數字且係指可隨後如上文所論述分解為子範圍之範圍。最終，如本領域中熟習此項技術者應理解，範圍包含各標的成員。因此，舉例而言具有 1-3 個對象之群係指具有 1、2 或 3 個對象之群。類似地，具有 1-5 個對象之群係指具有 1、2、3、4 或 5 個對象之群，以此類推。

實例 1：

【0523】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及反丁烯二酸之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目標重量 (g)	每批次之實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-	200.0	44.44	66.67	66.67

甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺				
反丁烯二酸	50.0	11.11	16.67	16.67
異麥芽糖	173.0	38.44	57.67	57.67
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.7542
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	450.00	100.00	150.00	150.01

【0524】 碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺且使所得材料穿過 60 目篩網。使用研鉢及研杵來研磨指定量之反丁烯二酸，且使所得材料穿過 60 目篩網。向 V 形摻合器中添加反丁烯二酸且摻合約 30 秒，其後向摻合器中添加 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且將所得混合物以 25 rpm 摻合約一分鐘。向摻合器中添加約一半異麥芽糖（目視估計）、預膠凝化澱粉及膠態二氧化矽，且將所得混合物摻合約 3 分鐘。將剩餘異麥芽糖以及硬脂酸鎂添加至較大稱量舟中，且攪拌混合物。隨後將所得異麥芽糖與硬脂酸鎂之混合物添加至摻合器中，且將混合物以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。自摻合器中移出混合物，通過 40 目篩網篩選，且置放於塑料袋中。等分之類卵形錠劑使用尺寸為 0.3200 × 0.5800 之加工工具來由混合物製備。在使用此加工工具的情況下觀測到一些黏附問題，所以將其切換成尺寸為 0.25 × 0.75 之囊片用加工工具，其得到更不易受黏附影響之錠劑。隨後藉由在各製錠輪次之後用硬脂酸鎂在拭子上擦拭加工工具來製備錠劑。一般而言，粉末在製錠之前的流動略微不良且其需要攪拌，但當每次用硬脂酸鎂擦拭加工工具時，錠劑之壓縮為可接受的。

實例 2：

【0525】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及甘胺酸鹽酸鹽之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目標重量 (g)	每批次之實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	44.44	66.67	66.67
甘胺酸鹽酸鹽	48.00	10.67	16.00	16.00
異麥芽糖	175.0	38.89	58.33	58.33
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.7542
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0526】 在研鉢及研杵中研磨甘胺酸鹽酸鹽。碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，但不進行篩選。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將其攪拌在一起。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽。將異麥芽糖與膠態二氧化矽之混合物以及剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉及甘胺酸鹽酸鹽添加至塑料袋中。將所得混合物在塑料袋中簡單混合，其後向塑料袋中添加 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且人工地將所得混合物在塑料袋中混合約一分鐘。通過 40 目篩網篩選塑料袋中之所得混合物，且將其添加至 V 形摻合器中。將來自稱量舟的硬脂酸鎂與異麥芽糖之混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物以約 25 rpm 摻合約 10 分鐘。

【0527】 錠劑使用尺寸量測為 0.2500 × 0.7500 之囊片用加工工具來由上文混合物製備。在前兩個錠劑上發生黏附及頂裂 (capping)。清潔製錠加工工

具且用硬脂酸鎂抹拭，但錠劑黏附仍顯著且所得錠劑重量顯著變化。進入製錠加工工具之粉末的流動對漏斗中之頂部空間敏感。

實例 3：

【0528】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之 目標量 (mg)	%w/w	每批次之 目標重量 (g)	每批次之 實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	44.44	66.67	66.67
鹽酸甜菜鹼	66.50	14.78	22.17	22.17
異麥芽糖	156.50	34.78	52.17	52.17
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0529】 在使用之前在研鉢及研杵中研磨鹽酸甜菜鹼。在使用之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將其攪拌在一起。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽，且在塑料袋中將其攪拌在一起。向塑料袋中添加剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉及鹽酸甜菜鹼，且將其簡單混合在一起。向塑料袋中添加所有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且人工地將所得混合物在塑料袋中混合約一分鐘。通過 40 目篩網篩選塑料袋中之所得混合物，且將其添加至 V 形摻合器中。將來自稱量舟的硬脂酸鎂與異麥芽糖之混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物以約 25 rpm 摻合約 3 分

鐘。

【0530】錠劑使用尺寸量測為 0.2500 × 0.750 之囊片用加工工具來由上文混合物製備。粉末在漏斗中之流動得到改善，且僅很少需要用硬脂酸鎂擦拭加工工具。

實例 4：

【0531】如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目標重量 (g)	每批次之實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	57.14	85.71	85.71
鹽酸甜菜鹼	66.50	19.00	28.50	28.50
異麥芽糖	37.50	10.71	16.07	16.07
微晶纖維素，NF (Avicel® PH-200 LM)	24.90	7.11	10.67	10.67
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	17.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	1.80	0.51	0.77	0.77
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	1.80	0.51	0.77	0.77
總計	350.00	100.00	150.00	150.00

【0532】在使用之前在研鉢及研杵中研磨鹽酸甜菜鹼。在使用之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將其攪拌在一起。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽，且在塑料袋中將其攪拌在一起。向塑料袋中添加剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉、微晶纖維素及鹽酸甜菜鹼，且將其簡單混合在一起。向塑料袋中添加所有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-

基胺基)-苯甲醯胺，且人工地將所得混合物在塑料袋中混合約兩分鐘。通過 40 目篩網篩選塑料袋中之所得混合物，且將其添加至 V 形摻合器中。將來自稱量舟的硬脂酸鎂與異麥芽糖之混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。

【0533】 錠劑使用尺寸量測為 0.2500×0.7500 之囊片用加工工具來由上文混合物製備。粉末在漏斗中之流動一般不良，且需要在漏斗中頻繁攪拌。

實例 5：

【0534】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目標重量 (g)	每批次之實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	44.44	66.67	66.67
鹽酸甜菜鹼	66.50	14.78	22.17	22.17
異麥芽糖	91.00	20.22	30.33	30.33
微晶纖維素，NF (Avicel® PH-200 LM)	61.00	13.56	20.33	20.33
交聯羧甲纖維素鈉 (Ac-Di-Sol® SD-711)	4.50	1.00	1.50	1.50
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0535】 在使用之前在研鉢及研杵中研磨鹽酸甜菜鹼。在使用之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將

其攪拌在一起。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽，且在塑料袋中將其攪拌在一起。向塑料袋中添加剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉、微晶纖維素、交聯羧甲纖維素鈉及鹽酸甜菜鹼，且將其在一起混合約一分鐘。向塑料袋中添加所有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且人工地在塑料袋中混合所得混合物。通過 40 目篩網篩選塑料袋中之所得混合物，且將其添加至 V 形摻合器中。將來自稱量舟的硬脂酸鎂與異麥芽糖之混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。

【0536】 錠劑使用尺寸量測為 0.2500 × 0.7500 之囊片用加工工具來由上文混合物製備。粉末與加工工具之黏附成問題，且對各壓縮均需要使用硬脂酸鎂且在壓縮期間必須在漏斗中攪拌粉末兩次（錠劑#3 及#29）。

實例 6：

【0537】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元 之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目 標重量 (g)	每批次之實 際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲 基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4- 甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫 -2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲 醯胺	200.0	44.44	66.67	66.67
鹽酸甜菜鹼	66.50	14.78	22.17	22.17
異麥芽糖	94.00	20.889	31.33	31.33
微晶纖維素，NF (Avicel® PH-200 LM)	62.50	13.89	20.83	20.83
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	22.50	5.00	7.50	7.50
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0538】 在使用之前在研鉢及研杵中研磨鹽酸甜菜鹼。在使用之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將其攪拌在一起。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽，且在塑料袋中將其攪拌在一起。向塑料袋中添加剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉、微晶纖維素及鹽酸甜菜鹼，且將其在一起混合約一分鐘。向塑料袋中添加所有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且人工地在塑料袋中混合所得混合物。通過 40 目篩網篩選塑料袋中之所得混合物，且將其添加至 V 形摻合器中。將來自稱量舟的硬脂酸鎂與異麥芽糖之混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。

【0539】 錠劑使用尺寸量測為 0.2500×0.7500 之囊片用加工工具來由上文混合物製備。粉末與加工工具之黏附成問題，且在每個錠劑壓縮時均需要用硬脂酸鎂抹拭加工工具。另外，所得錠劑之重量可變，且需要在漏斗中對粉末進行一定攪拌。

實例 7：

【0540】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元 之目標量 (mg)	%w/w	每批次之目 標重量 (g)	每批次之實 際重量 (g)
第一層				
N-[5-(3,5-二氟苯甲 基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4- 甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫 -2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲 醯胺	200.0	44.44	66.67	66.67
異麥芽糖	78.25	17.39	26.08	26.08
預膠凝化澱粉，NF	11.25	2.50	3.75	3.75

(Starch 1500)				
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil®)	2.25	0.50	0.75	0.75
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	2.25	0.50	0.75	0.75
總計	292.88	65.08	97.63	97.63
第二層				
鹽酸甜菜鹼	66.50	14.78	22.17	22.17
異麥芽糖	78.25	17.39	26.08	26.08
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	11.25	2.50	3.75	3.75
硬脂酸鎂，NF (HyQual® 5712 粉末)	1.13	0.25	0.38	0.38
第二層總計	157.12			
總體總計	450.00	100.00	150.00	150.00

【0541】 在使用之前在研鉢及研杵中研磨鹽酸甜菜鹼。在使用之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及硬脂酸鎂，且將其攪拌在一起用於層#1。向稱量舟中添加大致相同體積之異麥芽糖及膠態二氧化矽，且將其攪拌在一起用於層#1。

【0542】 對於層#2，向塑料袋中添加鹽酸甜菜鹼、異麥芽糖及預膠凝化澱粉，人工地混合，且隨後將其添加至 V 形摻合器中。藉由攪拌將約相同體積之異麥芽糖及鎂混合在一起，且將所得混合物亦添加至 V 形摻合器中，且將混合物以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。

【0543】 對於層#1，將膠態二氧化矽與異麥芽糖之混合物添加至塑料袋中，且藉由震盪混合。向袋中添加剩餘異麥芽糖、預膠凝化澱粉，且震盪混合物。向袋中添加全部 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且震盪所述袋且將所得混合物添加至 V 形摻合器中。向 V 形摻合器中添加預混之異麥芽糖及硬脂酸鎂。自摻合器中移出所得混合物，通過 40 目篩網篩選，添加回所述摻合器中，且以 25 rpm 摻合約 3 分鐘。

【0544】 對於使用量測為 0.2500×0.7500 之加工工具的各錠劑，對標的層稱出摻合物：第一層為約 292.88 mg，且第二層為約 157.12 mg。使用 Carver 壓機對第一層用約 400 磅之力且對成品錠劑用約 1400 磅之力來壓縮錠劑。在將粉末裝載至上部及下部沖孔中之前，將硬脂酸鎂撒佈至各沖孔上。

實例 8：

【0545】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及反丁烯二酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)苯甲醯胺	200.0
反丁烯二酸	50.0
預膠凝化澱粉	70.0
甘露糖醇	125.5
煙霧狀二氧化矽	2.25
硬脂酸鎂	2.25
總計	450

【0546】 通過 60 目篩網篩選 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，稱取指定量，且將其轉移至摻合容器中。碾磨反丁烯二酸以使得其流動通過 60 目篩網，稱取所要量，且將其轉移至摻合容器中。將兩種組分混合大致 1 分鐘。向摻合容器中添加預膠凝化澱粉、煙霧狀二氧化矽及一半甘露糖醇。將所得混合物摻合大致 1 分鐘，且通過 40 目篩網篩選。向單獨容器中添加硬脂酸鎂及剩餘甘露糖醇，摻合大致 1 分鐘，通過 40 目篩網篩選，將其添加至第一混合物中，且將組合混合物摻合約 5 分鐘。

【0547】 將所得混合物填充至#00 膠囊中。所有膠囊均在小型膠囊填充托盤設備中進行填充。膠囊填充係基於體積填充，且依賴於摻合材料之敲緊密度 (tap density)。將 200 mg 劑量膠囊填充至#00 號膠囊外殼中，且需要設備強力敲擊以達成最終填充重量。

【0548】 亦製備 50 mg 及 100 mg 之膠囊劑量強度。用於所有膠囊強度之摻合組合物與上文相同，但按比例調整膠囊填充重量以達成所需劑量強度。

【0549】 藉由將上文所描述之摻合物填充至#1 號膠囊中來製備 100 mg 劑量強度膠囊，且將 50 mg 劑量強度膠囊填充至#3 號膠囊中。200 mg 強度在#00 號膠囊中的填集密度最大，且相應地需要更多敲擊粉末以將膠囊填充至所要重量。50 mg 強度的填集密度最小。

強度	膠囊大小	填充重量 (mg)	膠囊體積 (cc)	填集密度 (g/cc)	填充所需之敲擊
200 mg	#00	450	0.95	474	強力
100 mg	#1	225	0.5	450	中等
50 mg	#3	112.5	0.3	375	輕微

【0550】 使用 I 型 USP 設備籃法在下文所描述之條件下測試使用上工程序製備之 200 mg 膠囊代表性樣品的藥物釋放。

溶解參數

介質	0.05M 乙酸鈉，調整至 pH 4.5
體積	500 mL
攪拌速度	50 rpm
浴液溫度	37°C
設備	籃
樣品體積	5 mL
樣品時間點	15、30、45、60、120 分鐘
偵測	300 nM 處 UV

【0551】 使用上文所描述之條件來測試 200 mg 膠囊代表性樣品，且提供以下表示平均藥物釋放百分比之溶解結果（基於介質中所含 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量測量與膠囊中所含 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總量相比。下文結果表示所測試兩個膠囊之平均溶解資料。

溶解（%，根據實例 8 製備之 2 個膠囊的平均值）

時間（分鐘）	0	15	30	45	60	120
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡]	0%	23%	54%	78%	90%	96%

唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基) 苯甲醯胺自根據實例 8 製備之 200 mg 膠囊的釋放%						
---	--	--	--	--	--	--

【0552】 在與上文相同之溶解條件下測試根據實例 11 製備之代表性 200 mg 膠囊，且提供以下表示平均藥物釋放百分比之溶解結果（基於介質中所含 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之量測量與膠囊中所含 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總量相比。下文結果表示所測試兩個膠囊之平均溶解資料。

溶解（%，根據實例 11 製備之 2 個膠囊的平均值）

時間（分鐘）	0	15	30	45	60	120
N-[5-(3,5-二氟苯甲 基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲 基-哌嗪-1-基)-2-(四氫 -2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲 醯胺自根據實例 11 製備 之 200 mg 膠囊的釋放%	0%	6%	9%	13%	16%	18%

【0553】 在與包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺但不包括至少一種酸化劑之醫藥組合物類似的條件下且在與其大約相同之量測時間點時，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物將更大量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺釋放至溶解介質中。

實例 9：

【0554】 探究順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及酒石酸與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺混雜之適合性。

【0555】 製備各酸以 1:1 重量比與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺混合之乾粉混合物。對各樣品重複製備混合物，且將其於（1）60°C/乾熱及（2）40°C 及 75%相對濕度（RH）下儲存在頂部敞口之 4 mL 玻璃瓶中。包含僅含有 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之對照樣品。

【0556】 在儲存 13 天之後，觀測到包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與酒石酸、檸檬酸及順丁烯二酸之混雜物在 40°C 及 75% RH 條件下已部分地或完全液化。相比之下，包括反丁烯二酸與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之混雜物及對照樣品在 40°C 及 75% RH 下保持乾燥。儲存於 60°C 及乾熱條件下之所有混雜樣品及對照樣品均保持為乾燥粉末。

【0557】 在於兩種條件下儲存三個月之後，藉由高效液相層析（HPLC）分析樣品及對照物之賦形劑相容性，以評估 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之純度及降解。在配備有安捷倫（Agilent）二極體陣列偵測器及 Chemstation 軟體之安捷倫 1100 LC 上使用下表中所見之條件來進行 HPLC 痕量分析。

管柱：	沃特世（Waters）SunFire™C18，3.5 μm， 150×4.6 mm， 產品號 186002554，或同等產品。
管柱溫度：	10°C
流動速率：	1 mL/min.
注射體積：	10 μL
偵測波長：	對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)苯甲醯胺及相關物質為 303 nm
樣品儲存溫度：	室溫

運行時間：	22 分鐘
移動相：	A：70%水:30%乙腈，0.1%三氟乙酸 (TFA) v/v B：30%水:70%乙腈，0.1% TFA v/v

【0558】 梯度方案

時間 (分鐘)	A (%)	B (%)
0	90	10
9	77	23
14	32	68
15	32	68
15.10	90	10

【0559】 如藉由 HPLC 所量測之結果見於下文。

樣品	條件	UV 純度%	最豐富雜質 (相對滯留)	最豐富雜質 (面積%)
酒石酸	40°C / 75% RH	99.1%	0.93	0.16%
	60°C 乾熱	99.4%	0.84	0.13%
檸檬酸	40°C / 75% RH	98.6%	0.78	0.14%
	60°C 乾熱	98.3%	0.89	0.45%
順丁烯二酸	40°C / 75% RH	44.6%	0.83	51.3%
	60°C 乾熱	80.4%	0.85	11.4%
反丁烯二酸	40°C / 75% RH	98.0%	0.85	1.3%
	60°C 乾熱	99.2%	0.84	0.18%
對照物	40°C / 75% RH	99.2%	0.84	0.13%
	60°C 乾熱	99.3%	0.84	0.13%

【0560】 由於在兩種儲存條件下均觀測到降解，故順丁烯二酸與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之混雜物展示不良化學穩定性。N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及檸檬酸之相容性展示在兩種儲存條件下雜質僅略微增加。對儲存於 40°C/75% RH 條件下之反丁烯二酸樣品發現 0.85 RRT 處之雜質增加（1.3%對比對照物 0.13%），而儲存於 60°C 下之樣品與對照物相比僅展示雜質略微增加。酒石酸與 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之混雜物展示極好化學穩定性，其中雜質含量無增加或極少增加。

【0561】 儘管 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-

基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與酒石酸之混雜物展示可接受之化學穩定性，但所述混雜物展現不可接受的因吸收濕氣所致之物理不穩定性。相比之下，N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與反丁烯二酸之混雜物不展現吸濕性且維持可接受之化學穩定性水準。

實例 10（在下文中稱為醫藥組合物「F2」）

【0562】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及反丁烯二酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)	每批次之 量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	128.00
反丁烯二酸，NF	50.0	32.00
預膠凝化澱粉	70.0	44.80
甘露糖醇	125.5	80.32
膠態二氧化矽，NF	2.25	1.44
硬脂酸鎂	2.25	1.44
總計	450	288.0

【0563】 通過 60 目篩網篩選 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且將其轉移至分批混合容器中。在球磨機中以每秒 30 轉碾磨反丁烯二酸持續約 2 分鐘，通過 60 目篩網篩選，且隨後將其轉移至分批混合容器中。人工地將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與反丁烯二酸之混合物混合約一分鐘，其後向分批容器中添加預膠凝化澱粉、膠態二氧化矽及一半量之所需甘露糖醇。人工地將所得混合物混合約一分鐘。通過 40 目篩網預摻合硬脂酸鎂及甘露糖醇，且隨後與分批混合容器中之材料組合。人工地將最終混合物摻合大致 5 分鐘。

【0564】 將所得混合物填充至#00 號不透明白色明膠膠囊外殼中。將膠囊

之囊體及囊蓋分開，將膠囊體置放於膠囊裝置中，藉由移動裝置隔片來確保膠囊體之頂部與填充裝置之表面齊平。將粉末摻合物傾倒至填充裝置之表面上，以體積方式填充膠囊體，且將過量粉末刮平，直至填充所有膠囊體為止。使用搗錘將粉末緊緊地壓實至外殼中一次。添加額外粉末摻合物以填充膠囊剩餘部分，且刮掉任何過量粉末。對各膠囊重複壓實、填充及刮擦程序，直至達成所要膠囊填充重量為止。在 10 目篩網中收集經填充之膠囊，且藉由對其輕輕攪動來除去粉塵。

【0565】 經填充之膠囊的重量範圍接受限設定為 93% 至 107%。空膠囊外殼之平均重量為 119.4 mg。膠囊重量下限設定為 $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ 。膠囊重量上限設定為 $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ 。在實例 12 中所描述之研究中僅使用符合重量限制之彼等膠囊。

實例 11（在下文中稱為醫藥組合物「F1」）

【0566】 如下製備包括 50 mg、100 mg 及 200 mg N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺但不包括至少一種酸化劑之硬明膠膠囊。

【0567】 將所需量之活性成分及賦形劑稱取至倉庫施配區域。根據劑型之活性所要效力調整 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之重量。（1）手動地將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及膠態二氧化矽預混至聚乙烯（PE）袋中。（2）使來自步驟 1 之所得混合物與一部分預膠凝化澱粉及甘露糖醇一起穿過 0.500 mm 篩號篩網，且將所得材料收集至摻合器中。（3）將來自步驟 2 之所得混合物以 20-25 rpm 進一步混合約 20 分鐘。（4）將預膠凝化澱粉及硬脂酸鎂預混在一起且使其穿過 0.500 mm 篩號篩網。（5）將來自步驟 4 之材料與來自步驟 3 之材料混合在一起且以 20-25 rpm

混合約 20 分鐘。(6) 使用自動膠囊填充機將自步驟 5 產生之摻合物填充至硬明膠膠囊中。下文展示包括 50 mg、100 mg 或 200 mg N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之膠囊的代表性調配物。

【0568】 50 mg 膠囊代表性分批調配物 (50 mg F1)

組分	功能	50 mg 分批配方 (6,000 個膠囊)	每膠囊之量 50 mg
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	活性成分	300 g	50 mg
甘露糖醇	填充劑	255.00 g	42.50 mg
預膠凝化澱粉	填充劑	102.75 g	17.125 mg
膠態二氧化矽	助滑劑	10.50 g	1.750 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	6.75 g	1.125 mg
總計		675.00 g	112.50 mg

【0569】 100 mg 膠囊代表性分批調配物 (100 mg F1)

組分	功能	分批配方 100 mg (3,600 個膠囊)	每膠囊之量 100 mg
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	活性成分	360.0 g	100.00 mg
甘露糖醇	填充劑	306.00 g	85.00 mg
預膠凝化澱粉	填充劑	123.30 g	34.25 mg
膠態二氧化矽	助滑劑	12.60 g	3.50 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	8.10 g	2.25 mg
總計		810.00 g	225.00 mg

【0570】 200 mg 膠囊代表性分批調配物 (200 mg F1)

組分	功能	分批配方 200 mg (4,100 個膠囊)	每膠囊之量 200 mg
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	活性成分	820.00 g	200.00 mg
甘露糖醇	填充劑	697.00 g	170.00 mg

預膠凝化澱粉	填充劑	280.85 g	68.50 mg
膠態二氧化矽	助滑劑	28.70 g	7.00 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	18.45 g	4.50 mg
總計		1845.00 g	450.00 mg

實例 12：F1 及 F2 調配物之比較性藥物動力學研究

【0571】 在健康人類個體中進行比較性藥物動力學研究，比較 200 mg 劑量強度之醫藥組合物 F1（如實例 11 中所描述）與 200 mg 劑量強度醫藥組合物 F2（如實例 10 中所描述）。

【0572】 根據隨機化方案，經口給予醫藥組合物 F1 及 F2 以及蘭索拉唑與大致 240 mL 水。以 30 mg 蘭索拉唑延遲釋放膠囊形式給予蘭索拉唑。

【0573】 將個體隨機分為兩組，A 及 B。在禁食條件下進行時段 1 及 2 作為交叉設計，其中所有個體均接受 F1 及 F2。在時段 3 中，個體接受與其在時段 2 中所接受相同之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配物，但在攝食條件下接受。時段 1、2 及 3 之代表性概述及組 A 及 B 中之個體在各時段中將接受之醫藥組合物見於下文。

個體組	時段 1（禁食）	時段 2（禁食）	時段 3（攝食）
A	F1	F2	F2
B	F2	F1	F1

【0574】 在各時段中，給予多個口服日劑量之蘭索拉唑持續 9 個連續日，同時伴隨在第 4 天在禁食（時段 1 及 2）或攝食（時段 3）條件下給予單個口服劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥後對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及其代謝物 M5 進行 PK 採樣持續 120 小時。

【0575】 在各劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌

嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之間的清除期為至少 8 天。

【0576】 為了確保個體小組完整（在各研究部分中至多 24 名個體），在於第 4 天給予 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之前，包含備用人員（在各給藥組中 3 名替代個體以考慮在第 3 天安全性評定後可能退出）之個體在第 1 至 3 天接受蘭索拉唑給藥。在第 1 至 9 天在上午進行蘭索拉唑給藥，在第 4 天在於第 0 小時給予 F1 或 F2 之前大致 1.5 小時時進行。

【0577】 將個體隨機分組，且以以下順序中之一者接受接受 4 種治療中之 3 者：ABD 或 BAC（亦即，在禁食條件下進行時段 1 及 2 作為交叉設計[治療 A 及 B]）。在時段 3 中，個體接受與其在時段 2 中所接受相同之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配物，但在攝食條件下接受[治療 C 或 D]）。各個體在一種情況下接受 3 種指定治療中之每一者。

【0578】 治療 A 及 C 利用 200 mg 強度 F1 膠囊。

【0579】 治療 B 及 D 利用 200 mg F2 膠囊。

【0580】 治療 A、B、C 及 D 如下：

【0581】 治療 A：30 mg 蘭索拉唑（1 × 30 mg 膠囊），持續 9 個連續日（在第 1 天給藥時間±1 小時內），同時在第 4 天在給予蘭索拉唑之後 1.5 小時時在禁食條件下給予 800 mg F1（4 × 200 mg 膠囊）。

【0582】 治療 B：30 mg 蘭索拉唑（1 × 30 mg 膠囊），持續 9 個連續日（在第 1 天給藥時間±1 小時內），同時在第 4 天在給予蘭索拉唑之後 1.5 小時時在禁食條件下給予 800 mg F2（4 × 200 mg 膠囊）。

【0583】 治療 C：30 mg 蘭索拉唑（1 × 30 mg 膠囊），持續 9 個連續日（在第 1 天給藥時間±1 小時內），同時在第 4 天在高脂早餐開始之後 30 分鐘時給予

第197頁，共 268 頁(發明說明書)

800 mg F1 (4 × 200 mg 膠囊)。在第 4 天，在高脂餐開始之前大致 1 小時時給予蘭索拉唑。

【0584】 治療 D：在禁食隔夜後 30 mg 蘭索拉唑 (1 × 30 mg 膠囊)，持續 9 個連續日 (在第 1 天給藥時間±1 小時內)，同時在第 4 天在高脂早餐開始之後 30 分鐘時給予 800 mg F2 (4 × 200 mg 膠囊)。在第 4 天，在高脂餐開始之前大致 1 小時時給予蘭索拉唑。

【0585】 對於預定 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺後給藥之所有程序，時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間 (亦即第 4 天第 0 小時)。

【0586】 對於所有個體，在預定時間點在含有肝素鈉之血液採集管中採集血液樣品。採樣時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間 (亦即第 4 天第 0 小時)。用於藥物動力學量測之血液採樣預定為以下時間 (以小時為單位) (所有時間點均如相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥，亦即研究第 4 天第 0 小時所量測)：0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96 及 120。

【0587】 使用本領域中一般熟習此項技術者已知之分析方法來分析個體血漿樣品中 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之代謝物的存在。

【0588】 接受至少一個劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺且具有可評估之 PK 資料的所有個體構成 PK 群體且用於所有 PK 分析。適當時對血漿中之 N-[5-(3,5-二氟

苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺計算以下 PK 參數：AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC%外推、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、CL/F 及 Vz/F。

【0589】 使用變異數分析 (ANOVA) 模型分析 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之 PK 參數 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及 C_{max} 以使用自然對數變換資料來計算幾何最小均方 (LSM) 比率。圍繞 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺三個 PK 參數之幾何平均值比率構築 90% 置信區間 (CI)。

【0590】 調配物 F1 用作所有相對生物可用性分析之參考。禁食給藥用作食物影響分析之參考。進行以下評定：(1) 藉由比較治療 B 對比治療 A 來評估兩種調配物中之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在禁食條件下的相對生物可用性；及 (2) 藉由 (a) 對於 F1，比較治療 C 對比治療 A (在相同治療順序內) 及 (b) 對於 F2，比較治療 D 對比治療 B (在相同治療順序內) 來評估食物對兩種 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配物 F1 及 F2 中之每一者的影響。

【0591】 研究結果展示於下表中。除了 T_{max} 之外的所有值均報導為平均值 (%CV)。T_{max} 值報導為中值及範圍。舉例而言，對於調配物 F1，處於禁食狀態之 23 名個體的中值 T_{max} 為約 5 小時，其中範圍為約 2 小時至約 8 小時。

時段	食物		調配物 F1						調配物 F2					
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)	(hr)		(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)	(hr)
1 & 2	禁食	平均值	23	5	623	9390	26700	29.7	24	5	2110	28900	59600	25.2
		CV%		(2-8)	107	118	108	67.9		(2-6)	24	24.3	31.3	29.8

時段	食物		調配物 F1						調配物 F2					
			N	T _{max} [*]	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} [*]	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)	(hr)		(hr)	(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)
2	禁食	平均值	11	5	637	8760	26600	33.1	12	5	2080	30800	68800	29.2
		CV%		(2-8)	84.8	89.2	84.6	86.4		(4-6)	21.4	21.7	27.9	17.9
3	攝食	平均值	11	8	2550	37300	88600	28.1	12	8	2560	40400	102000	27
		CV%		(5-12)	35.5	30	32.6	26.8		(5-12)	20.1	19.5	28.3	16.6

【0592】 進行額外分析以評估按體重固定給藥或基於身體表面積調整給藥。在 800 mg 固定劑量下，評估體重介於 55 至 106 kg（中值 74 kg）範圍內且 BSA 介於 1.57 至 2.28 mg/m²（中值 1.79 mg/m²）範圍內之總計 23 名健康個體。N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總暴露與體重或身體表面積不相關，表明固定給藥之可行性。

實例 13：（在本文中稱為「F2A」）

【0593】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及鹽酸甜菜鹼之醫藥組合物。

組分	每劑量單元之目標量 (mg)	每批次之目標重量 (g)	每批次之實際重量 (g)
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	222.22	222.23
鹽酸甜菜鹼	82.00	91.11	91.11
異麥芽糖	124.00	137.78	137.78
預膠凝化澱粉，NF (Starch 1500)	35.00	38.89	38.89
膠態二氧化矽	4.50	5.00	5.00
硬脂酸鎂，NF	4.50	5.00	5.00
總計	450.00	500.00	500.01

【0594】 通過 60 目篩網篩選 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-

甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且將其轉移至分批混合容器中。用研鉢及研杵研磨鹽酸甜菜鹼，通過 60 目篩網篩選，且隨後將其轉移至分批混合容器中。人工地將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與鹽酸甜菜鹼之混合物混合約一分鐘，其後向分批容器中添加預膠凝化澱粉、膠態二氧化矽及一半量之所需異麥芽糖。人工地將所得混合物混合約一分鐘。通過 40 目篩網預摻合硬脂酸鎂及剩餘異麥芽糖，且隨後與分批混合容器中之材料組合。人工地將最終混合物摻合大致 5 分鐘。

【0595】 將所得混合物填充至#00 號不透明白色明膠膠囊外殼中。將膠囊之囊體及囊蓋分開，將膠囊體置放於膠囊裝置中，藉由移動裝置隔片來確保膠囊體之頂部與填充裝置之表面齊平。將粉末摻合物傾倒至填充裝置之表面上，以體積方式填充膠囊體，且將過量粉末刮平，直至填充所有膠囊體為止。使用搗錘將粉末緊緊地壓實至外殼中一次。添加額外粉末摻合物以填充膠囊剩餘部分，且刮掉任何過量粉末。對各膠囊重複壓實、填充及刮擦程序，直至達成所要膠囊填充重量為止。在 10 目篩網中收集經填充之膠囊，且藉由對其輕輕攪動來除去粉塵。

【0596】 經填充之膠囊的重量範圍接受限設定為 93%至 107%。空膠囊外殼之平均重量為 119.4 mg。膠囊重量下限設定為 $(0.93 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 538 \text{ mg}$ 。膠囊重量上限設定為 $(1.07 \times 450 \text{ mg}) + 119.4 \text{ mg} = 601 \text{ mg}$ 。在後續研究中僅使用符合重量限制之彼等膠囊。

實例 14：F2A 之比較性藥物動力學研究

【0597】 在健康人類個體中進行比較性藥物動力學研究，比較與及不與 PPI 蘭索拉唑一起單次給予 F2A 以確定 PPI 之影響（若存在）。

【0598】 向處於禁食條件下之健康個體以 800 mg 之劑量（四個 200 mg

第201頁，共 268 頁(發明說明書)

F2A 膠囊) 經口給予醫藥組合物 F2A 與大致 240 mL 水。將個體隨機分為兩組，E 及 F。在禁食條件下進行時段 1 及 2 作為交叉設計，其中所有個體均在禁食條件下接受 F2A，但在時段 1 組 A 中給予蘭索拉唑而組 B 不給予蘭索拉唑。在時段 2 中，組 A 不給予蘭索拉唑而組 B 給予蘭索拉唑。在時段 3 中，個體繼續來自時段 2 之相同治療，但在攝食條件下繼續。時段 1、2 及 3 之代表性概述及組 A 及 B 中之個體在各時段中將接受之醫藥組合物見於下文。

【0599】 將個體隨機分組，且以以下順序中之一者接受接受 4 種治療中之 3 者：EFH 或 FEG (亦即，在禁食條件下進行時段 1 及 2 作為交叉設計[治療 E 及 F])。在時段 3 中，個體接受與其在時段 2 中所接受相同之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配物，但在攝食條件下接受[治療 G 或 H])。各個體在一種情況下接受 3 種指定治療中之每一者。

【0600】 治療 E：在第 4 天在禁食條件下 800 mg F2A (4 × 200 mg 膠囊)。

【0601】 治療 F：30 mg 蘭索拉唑 (1 × 30 mg 膠囊)，持續 8 個連續日 (在第 1 天給藥時間±1 小時內)，同時在第 4 天在給予蘭索拉唑之後 1.5 小時時在禁食條件下給予 800 mg F2A (4 × 200 mg 膠囊)。

【0602】 治療 G：第 4 天在高脂早餐開始之後 30 分鐘時給予 800 mg F2A (4 × 200 mg 膠囊)。

【0603】 治療 H：30 mg 蘭索拉唑 (1 × 30 mg 膠囊) 持續 9 個連續日 (在第 1 天給藥時間±1 小時內)，同時在第 4 天在高脂早餐開始之後 30 分鐘時給予 800 mg F2A (4 × 200 mg 膠囊) 在第 4 天，在高脂餐開始之前大致 1 小時時給予蘭索拉唑。

個體組	時段 1 (禁食)	時段 2 (禁食)	時段 3 (攝食)
E	F2A，無蘭索拉唑	F2A，存在蘭索拉唑	F2A，存在蘭索拉唑
F	F2A，存在蘭索拉唑	F2A，無蘭索拉唑	F2A，無蘭索拉唑

【0604】 在各時段中，24 名個體中之至多 12 人接受蘭索拉唑給藥，給予所述蘭索拉唑以基於其中的上文方案來確定 PPI 之影響，同時伴隨在各時段之第 4 天在禁食（時段 1 及 2）或攝食（時段 3）條件下給予單個口服劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。在 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥後對 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及其代謝物 M5 進行血漿藥物動力學採樣持續 120 小時。

【0605】 在各劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之間的清除期為至少 8 天。

【0606】 在各劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之間的清除期為至少 8 天。

【0607】 對於預定 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺後給藥之所有程序，時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間（亦即第 4 天第 0 小時）。

【0608】 對於所有個體，在各時段之第 4 天，在 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之前，在不與水一起的情況下給予 16 mg 昂丹司瓊（ondansetron）作為預防性止吐措施。

【0609】 對於所有個體，在預定時間點在含有肝素鈉之血液採集管中採集血液樣品。採樣時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間（亦即第 4 天第 0 小時）。用於藥物動力學量測之血液採樣預定為以下時間（以小時為單位）（所

有時間點均如相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥，亦即研究第 4 天第 0 小時所量測）：0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96 及 120。

【0610】 使用本領域中一般熟習此項技術者已知之分析方法來分析個體血漿樣品中 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之代謝物的存在。

【0611】 接受至少一個劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺且具有可評估之 PK 資料的所有個體構成 PK 群體且用於所有 PK 分析。適當時對血漿中之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺計算以下 PK 參數：AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、AUC%外推、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、CL/F 及 Vz/F。

【0612】 使用變異數分析 (ANOVA) 模型分析 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之 PK 參數 AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及 C_{max} 以使用自然對數變換資料來計算幾何最小均方 (LSM) 比率。圍繞 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺三個 PK 參數之幾何平均值比率構築 90% 置信區間 (CI)。調配物 2A 用作所有相對生物可用性分析之參考。

【0613】 研究結果展示於下表中。除了 T_{max} 之外的所有值均報導為平均值 (%CV)。T_{max} 值報導為中值及範圍。

劑量	N		T _{max}	C _{max}	AUC _∞
無 PPI	22	平均值	4.0	2670	66000
		%CV	(2-5)	24.0	28.8
存在 PPI	22	平均值	4.5	1500	39400
		%CV	(3-6)	30.7	35.2

【0614】 在向處於禁食條件下之健康個體以 800 mg (4 × 200 mg F2A 膠囊) 單次給予 F2A 後，F2A 易於吸收，其中在給藥後 0.5 小時時 F2A 在循環中可偵測，且在與蘭索拉唑一起的情況下達到中值 T_{max} 為 4.5 小時而在不與蘭索拉唑一起的情況下達到中值 T_{max} 為 5 小時。平均終末半衰期($t_{1/2}$)為大致 24 小時，支持每天一次給藥方案。圖 1 描繪比較蘭索拉唑之影響的圖解說明。如圖 1 中所見且如上表中所示，當在禁食條件下與蘭索拉唑一起使用 F2A 時，觀測到明確 PPI 影響，其中 AUC_{∞} 比在不與蘭索拉唑一起的情況下高大致 67%。

【0615】 除比較蘭索拉唑之影響以外，上文研究亦用於藉由比較各治療組之時段 2 與時段 3 來確定食物對 F2A 治療之影響。組 A 在時段 2 中在禁食條件下不接受蘭索拉唑，而在時段 3 中在攝食條件下不接受蘭索拉唑。下表展示在不與蘭索拉唑一起的情況下之食物影響。亦參見圖 2 及圖 3。

	%CV 比較		平均 AUC_{∞}	
	無 PPI	PPI	無 PPI	PPI
禁食	24	32	61600	44300
攝食	32	32	82800	95800

【0616】 資料指示，當不與蘭索拉唑一起給予 F2A 時， AUC_{∞} 在攝食條件下比在禁食條件下高大致 25%。另外， AUC_{∞} 之個體差異在攝食條件下比在禁食條件下大至多 2.5 倍（圖 2）。

【0617】 亦評估 PPI 共同給藥對 F2A 調配物之影響。F2A 之平均穩態暴露 在共同給予 PPI 之個體中比在給予單獨 F2A 之個體中低 碳大致 40%。下表概述 PPI 共同給藥在處於禁食條件下之健康個體中對 F2A 暴露的影響。

參數	N	幾何 LSM		幾何平均值比率 (%) (存在 PPI/無 PPI)	CI 90%	
		存在 PPI	無 PPI		下限	上限
C_{max} (nm)	22	1439	2609	55	49	62
AUC_{inf} (nM·hr)	22	37498	62972	60	52	68

【0618】 亦在進行及不進行 PPI 共同給藥的情況下評估對 F2A 調配物之

食物影響。在不與 PPI 一起的情況下，觀測到最小食物影響，其中攝食/禁食幾何平均值比率為 131%。在進行 PPI 共同給藥的情況下，觀測到更高的攝食/禁食幾何平均值比率 213%。然而，如在下表中所概述，與 F1 調配物之類似研究相比，食物影響之差異顯著減小（約 4×）。

PPI	參數	N	幾何 LSM		幾何平均值比率 (%) (攝食/禁食)	CI 90%	
			攝食	禁食		下限	上限
無 PPI	C _{max} (nm)	12	2468	2477	100	88.1	114
	AUC _{inf} (nM·hr)	12	79019	60113	131	108	160
存在 PPI	C _{max} (nm)	9	2199	1480	149	122	180
	AUC _{inf} (nM·hr)	9	91392	42457	215	169	269

【0619】 總之，與調配物 F1 相比，調配物 F2A 極大地減小個體間可變性及食物影響。另外，PPI 與調配物 F2A 共同給藥引起 F2A 暴露減少 40%。

【0620】 資料亦展示，當與蘭索拉唑一起給予 F2A 時，AUC_∞在攝食條件下比在禁食條件下大大致 80%。如圖 3 中所示，AUC_∞之個體差異在攝食條件中比在禁食條件中大至多 3 倍。

【0621】 研究之完整結果展示於下表中。除了 T_{max} 之外的所有值均報導為平均值 (%CV)。T_{max} 值報導為中值及範圍。

時段	食物		調配物 F2A 與 PPI 一起						調配物 F2A 不與 PPI 一起					
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}	N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞	t _{1/2}
				(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)	(hr)		(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)	(hr)
1	禁食	平均值	10	3.5	2860	38300	71400	23.7	12	3.0	1490	19000	35200	23.1
		CV%		(2-5)	28.8	27.3	32.1	15.5		(3-5)	36.1	32.5	36.4	20.6
2	禁食	平均值	12	4.0	2510	34300	61600	23.2	10	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%		(3-5)	16.2	17.1	23.8	12.1		(3-6)	24.8	26.2	31.6	18.8
1 & 2	禁食	平均值	22	4.0	2670	36100	66000	23.4	22	4.5	1500	20400	39400	23.8
		CV%		(2-5)	24.0	23.0	28.8	13.5		(3-6)	30.7	29.8	35.2	19.5

時段	食物		調配物 F2A				
			N	T _{max} *	C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _∞
				(hr)	(nM)	(nM·hr)	(nM·hr)

2	禁食	平均值	10	5.0	1520	22200	44300	24.5
		CV%		(3-6)	24.8	26.2	31.6	18.8
3	攝食	平均值	11	12	2270	36600	95800	28.1
		CV%		(8-12)	26.6	30	31.8	26.8

【0622】 圖 4 概述在攝食條件下在與 PPI 一起的情況下的 F2A 之 PK 資料。

實例 15：調配物比較

【0623】 在下表中比較在禁食或攝食條件下與 PPI 一起給予調配物 F1(包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，不包括至少一種酸化劑之醫藥組合物)、F2(包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺，且具有反丁烯二酸作為酸化劑之醫藥組合物)及 F2A (包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺且具有甜菜鹼鹽酸作為酸化劑之醫藥組合物)的藥物動力學資料。

禁食				
	%CV 比較		暴露	
	C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
F1	107	108	623	26700
F2	24	31	2110	59600
F2A	31	35	1500	39400

攝食				
	%CV 比較		暴露	
	C _{max}	AUC _∞	C _{max}	AUC _∞
F1	36	30	2550	88600
F2	20	28	2560	102000
F2A	27	32	2270	95800

【0624】 一般而言，暴露在攝食條件下更高，且高脂比中脂條件更好。另外，暴露在不給予 PPI 的情況下更高。在禁食下在存在 PPI 的情況下給藥時，F2 及 F2A 兩者與 F1 相比均顯著地改善個體間可變性，且 F2A 之暴露傾向比 F1 更高，但未達到統計學上顯著之水準。在攝食條件下，當使用高脂餐時，全部三種調配物均提供類似個體間可變性及絕對暴露。

實例 16：劑量比較

【0625】 在以 100、200、400 及 800 mg/m²/天之劑量連續給予 F1 後，評估調配物 F1 與食物一起給藥的藥物動力學參數。如下表中所示，在 100 mg/m² 與 400 mg/m² 之間，F1 暴露（C_{max} 及 AUC）以與劑量成比例之方式隨劑量而增加。在各劑量水準下，暴露傾向於比第 1 天高大致兩倍。在 800 mg/m² 下，F1 暴露與 400 mg/m² 給藥類似，且在第 14 天展示類似積聚。與第 14 天相比，在第 28 天發現較低暴露，很可能係因研究變數之組合所致。

劑量	天數	N	個體	T _{max} ^a (h)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₂₄ (nM·h)
100 mg/m ²	1	5	平均值	6	549	7500
			CV%	4-8	37.5	28.6
	28	3	平均值	4	1140	20400
			CV%	2-8	19.6	24.4
200 mg/m ²	1	5	平均值	6	1450	21000
			CV%	4-8	50.4	40.5
	28	5	平均值	4	2120	33600
			CV%	2-6	39.6	45.7
400 mg/m ²	1	10	平均值	4	2730	41300 ^b
			CV%	2-8	43.3	52.5
	28	7	平均值	4	4400	89400 ^c
			CV%	2-6	44.6	37.7
800 mg/m ²	1	8	平均值	5	3770	53200
			CV%	4-8	51.5	55.1
	14	5	平均值	6	5770	101000
			CV%	2-24	63.5	70.7
	28	3 ^d	平均值	4	3840	62400
			CV%	2-8	33.5	44.1

【0626】 ^a 所報導 T_{max} 之中值及範圍；^b N = 9；^c N = 6；^d 全部均以 600 mg 給藥。

實例 17：

【0627】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)	每批次之量 (g)
用於步驟 (a) 之材料		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	132.0

無水乳糖，DT，NF	124.15	74.49
羥丙甲纖維素，USP (Methocel E5)	18.00	10.80
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L)酒石酸，USP/NF	80.85	53.36
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
用於步驟 (b) 之材料		
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
總計	450.0	270.0

a. 如表中對各批次膠囊所闡述，稱出上表中用於步驟 (a) 之每一組分。使 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺穿過 30 目手持篩網。使乳糖、羥丙甲纖維素及交聯羧甲纖維素中之每一者穿過 20 目手持篩網進入容器中。使酒石酸穿過具有 0.4 mm 開口篩網之 Frewitt 振盪器，且將其收集至單獨容器中。將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、乳糖、羥丙甲纖維素及交聯羧甲纖維素及酒石酸置放於 V 形摻合器中，且將混合物摻合 10 分鐘。使硬脂酸鎂穿過 20 目篩網，且將其添加至 V 形摻合器中，且將所得混合物摻合 5 分鐘。將所得摻合物置放於內襯有雙重聚乙烯袋的適合之容器中。使用 TFC Lab 微型輥壓機使用 2,500 rpm 之輥速度及 500 psi 之輥液壓來對混合物進行造粒，直至使細粒最小化為止。使用 20 目篩網篩選出細粒，隨後將其添加至造粒混合物中。隨後使混合物穿過配備有 0.80 mm 篩網之 Frewitt 振盪器。

b. 稱取上表中用於步驟 (b) 之交聯羧甲纖維素及硬脂酸鎂，且使其穿過 20 目篩網。將來自上文步驟 (a) 之混合物與顆粒外交聯羧甲纖維素一起添加至 V 形摻合器中，且摻合 10 分鐘。隨後向混合物中添加硬脂酸鎂，且將所得混合物在 V 形摻合器中摻合 5 分鐘。

c. 將大致 450 mg 來自步驟 (b) 之摻合物填充至明膠膠囊外殼或 HPMC 膠囊外殼中，且按需要手動地對所得膠囊除去粉塵。

實例 18：

【0628】除了將在步驟（a）中所用之 TFC Lab 微型輥壓機設定成速度為 2,500 rpm 且液壓為 750 psi，且在步驟（a）中所用之 Frewitt 振盪器配備有 0.80 mm 篩網之外，以列於下文之量利用各成分且根據與實例 17 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)	每批次之量 (g)
用於步驟（a）之材料		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	132.0
矽化微晶纖維素 (Prosolv SMCC 90)	124.15	74.49
羥丙甲纖維素, USP (Methocel E5)	18.00	10.80
交聯羧甲纖維素鈉, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L)酒石酸, USP/NF	80.85	48.51
硬脂酸鎂, 非牛 Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
用於步驟（b）之材料		
交聯羧甲纖維素鈉, NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
硬脂酸鎂, 非牛 Hyqual, NF, EP	2.250	1.350
總計	450.0	270.0

實例 19：

【0629】除了將在步驟（a）中所用之 TFC Lab 微型輥壓機設定成速度為 2,500 rpm 且液壓為 750 psi，且在步驟（a）中所用之 Frewitt 振盪器配備有 0.80 mm 篩網之外，以列於下文之量利用各成分且根據與實例 17 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)	每批次之量 (g)
用於步驟（a）之材料		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	132.0
甘露糖醇, USP (Pearlitol 100SD)	90.00	54.00
微晶纖維素 (Avicel PH 102)	34.15	20.49

經丙甲纖維素，USP (Methocel E5)	18.00	10.80
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L)酒石酸，USP/NF	80.85	48.51
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
用於步驟 (b) 之材料		
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
總計	450.0	270.0

實例 20：

【0630】 除了將在步驟 (a) 中所用之 TFC Lab 微型輥壓機設定成速度為 2,500 rpm 且液壓為 750 psi，且在步驟(a)中所用之 Frewitt 振盪器配備有 0.80 mm 篩網之外，以列於下文之量利用各成分且根據與實例 17 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	每膠囊之量 (mg)	每批次之量 (g)
用於步驟 (a) 之材料		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	200.0	132.0
無水磷酸二鈣 (A-Tab)	90.00	54.00
微晶纖維素 (Avicel PH 102)	34.15	20.49
經丙甲纖維素，USP (Methocel E5)	18.00	10.80
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
(L)酒石酸，USP/NF	80.85	48.51
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
用於步驟 (b) 之材料		
交聯羧甲纖維素鈉，NF/EP (Ac-Di-Sol)	11.25	6.750
硬脂酸鎂，非牛 Hyqual，NF，EP	2.250	1.350
總計	450.0	270.0

實例 21 (在下文中稱為醫藥組合物「F05」)

【0631】 如下製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	% w/w	每膠囊之量
----	-------	-------

		(mg)
顆粒內組分		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	44.44	200.00
無水乳糖	32.44	146.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	18.00
交聯聚維酮 (crospovidone)	2.78	12.50
酒石酸	9.56	43.00
硬脂酸鎂	0.56	2.50
顆粒外組分		
微晶纖維素	2.97	13.37
交聯聚維酮	2.50	11.25
膠態二氧化矽	0.25	1.13
硬脂酸鎂	0.50	2.25
總計	100.0	450.00

【0632】 通過 30 目篩網篩選酒石酸。向摻合器中裝入乳糖、N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、羥丙基甲基纖維素、顆粒內交聯聚維酮及經篩選之酒石酸，且預摻合 250 轉。通過 30 目篩網篩選所得混合物。向摻合器中裝入經篩選之預混合物，隨後摻合 250 回。隨後通過 20 目篩網篩選顆粒內硬脂酸鎂，且將其裝入摻合器中，且摻合至預混合物中持續 125 轉。隨後輥壓所得預摻合物，且將其碾磨通過 0.8 mm 篩網。隨後通過 20 目篩網篩選微晶纖維素、顆粒外交聯聚維酮及膠態二氧化矽。將經碾磨之經輥壓預摻合物及經篩選之微晶纖維素、顆粒外交聯聚維酮及膠態二氧化矽裝入摻合器中，且隨後摻合 250 轉。通過 20 目篩網篩選顆粒外硬脂酸鎂，且將其裝入摻合器中。最終將所有組分摻合 125 轉。

【0633】 將所得混合物填充至#0 號不透明白色 HPMC 膠囊外殼中。使用 H&K 400 囊封器將粉末摻合物填充至膠囊中以達成目標填充重量。使用膠囊除塵器拋光經填充之膠囊，使其穿過金屬偵測器且穿過重量分選器。

【0634】 填充重量範圍接受限設定為 95%至 105%。重量分選目標範圍可接受限設定為 95%至 105%。在實例 24 中所描述之研究中僅使用符合重量限制之彼等膠囊。

實例 22（在下文中稱為醫藥組合物「F06」）

【0635】 以列於下文之量利用各成分且根據與實例 21 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	% w/w	每膠囊之量 (mg)
顆粒內組分		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	44.44	200.00
無水乳糖	28.89	130.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	18.00
交聯聚維酮	2.78	12.50
酒石酸	13.11	59.00
硬脂酸鎂	0.56	2.50
顆粒外組分		
微晶纖維素	2.97	13.37
交聯聚維酮	2.50	11.25
膠態二氧化矽	0.25	1.13
硬脂酸鎂	0.50	2.25
總計	100.0	450.00

【0636】 在一些實施例中，用於 F06 之膠囊的組成如下：

組分	% w/w	每膠囊之量 (mg)
膠囊，HPMC，0號，橙色不透明主體及橙色不透明帽		每膠囊 1 個
二氧化鈦	1.5202	1.37 - 1.55
羥丙基纖維素	QSP 100	QSP 90 -102
FD&C黃色6號	0.5774	0.52 - 0.59

QSP=Quantité Suffisante Pour（對於……足夠之品質）

【0637】 替代性地，醫藥組合物 F06 之製程及其使用上文所描述之膠囊的囊封在實例 26 中所揭示。

實例 23（在下文中稱為醫藥組合物「F07」）

【0638】 以列於下文之量利用各成分且根據與實例 21 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	% w/w	每膠囊之量
----	-------	-------

		(mg)
顆粒內組分		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	44.44	200.00
無水乳糖	25.33	114.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	18.00
交聯聚維酮	2.78	12.50
酒石酸	16.67	75.00
硬脂酸鎂	0.56	2.50
顆粒外組分		
微晶纖維素	2.97	13.37
交聯聚維酮	2.50	11.25
膠態二氧化矽	0.25	1.13
硬脂酸鎂	0.50	2.25
總計	100.0	450.00

實例 24：F05、F06 及 F07 調配物之比較性藥物動力學研究

【0639】 在健康人類個體中進行比較性藥物動力學研究，比較 600 mg 劑量強度之醫藥組合物 F05（如實例 20 中所描述）與 600 mg 劑量強度之醫藥組合物 F06（如實例 21 中所描述）與 600 mg 劑量強度之醫藥組合物 F07（如實例 22 中所描述），且與 600 mg 劑量強度的除了在與賦形劑混合且囊封所得醫藥組合物之前碾磨 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之外與 F2A（如實例 13 中所描述）類似之醫藥組合物相比。

【0640】 根據隨機化方案，經口給予醫藥組合物 F05、F06、F07 及經碾磨之 F2A 與大致 240 mL 水。

【0641】 將個體隨機分為四種順序，ABCDE、BDACF、CADBG 及 DCBAH。在禁食條件下進行時段 1、2、3 及 4 作為交叉設計，其中所有個體均接受單個口服劑量的四種不同調配物中之一者（F05、F06、F07 或 F2A）。在時段 5 中，個體按照隨機化時程接受單個口服劑量的僅一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之調配物，在高脂高卡路里餐開始之後 30 分鐘時給予（下文描述為「攝食」或

「攝食條件」)。在於各時段第 1 天向各個體給予各相應劑量之調配物後，在給予後服用藥物動力學樣品持續 120 小時以便量測 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及其脫甲基代謝物之量。在各給藥時段之第 1 天，在給予相應調配物之前大致 30 至 45 分鐘時，在不與水一起的情況下給予單個劑量之 16 mg 昂丹司瓊作為預防性止吐劑。在給予相應給藥後大致 8 至 12 小時時，由研究者酌情給予額外劑量之昂丹司瓊。在各個體中，在相應調配物之劑量之間存在至少 9 天的清除期。

【0642】 時段 1、2、3、4 及 5 之代表性概述及各順序中之個體在各時段中將接受之醫藥組合物見於下文。

個體組	時段 1 (禁食)	時段 2 (禁食)	時段 3 (禁食)	時段 4 (禁食)	時段 5 (攝食)
ABCDE	F05	F06	F07	F2A	F2A
BDACF	F06	F2A	F05	F07	F07
CADBG	F07	F05	F2A	F06	F06
DCBAH	F2A	F07	F06	F05	F05

【0643】 治療 A 及 H 利用三個 200 mg 強度 F05 膠囊。

【0644】 治療 B 及 G 利用三個 200 mg 強度 F06 膠囊。

【0645】 治療 C 及 F 利用三個 200 mg 強度 F07 膠囊。

【0646】 治療 D 及 E 利用三個 200 mg 強度 F2A 膠囊。

【0647】 治療 A、B、C、D、E、F、G 及 H 如下：

【0648】 對於預定 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺後給藥之所有程序，時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間（亦即第 1 天第 0 小時）。

【0649】 對於所有個體，在預定時間點採集血液樣品。採樣時間點係相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥之時間（亦即第 1 天第 0 小時）。用於藥物動力學量測

之血液採樣預定為以下時間(以小時為單位)(所有時間點均如相對於 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺給藥,亦即研究第 4 天第 0 小時所量測): 0、0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、36、48、72、96 及 120。

【0650】 使用本領域中一般熟習此項技術者已知之分析方法來分析個體血漿樣品中 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之脫甲基代謝物的存在。

【0651】 接受至少一個劑量之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺且具有可評估之 PK 資料的所有個體構成 PK 群體且用於所有 PK 分析。即使個體未完成研究,仍分析來自所有個體之樣品。充分遵守方案且顯示可評估之 PK 概況(例如在治療中之暴露、量測結果可用性及不存在嚴重方案違規)的所有個體均包含於 PK 參數之統計學概述中。在分析時評估將在給予相應調配物之後 8 小時(亦即等於恩曲替尼平均 t_{max} 兩倍之時間段)內嘔吐之任何個體包含於統計分析中的情況。另外,在清除不充分的情況下,將給藥前濃度超出所測試治療之 C_{max} 之 5%的個體視為具有不可評估之 PK 且將其自用於所述治療之 PK 概述統計量及生物等效性評定中排除。平均生物等效性比較方法用於比較同一個體接受之治療。為了防止資料混雜,僅在兩個比較治療中具有可評估之 PK 的個體用於分析。

【0652】 適當時對血漿中之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺計算以下 PK 參數: AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、 C_{max} 、 T_{max} 。

【0653】 使用變異數分析(ANOVA)模型分析 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之 PK 參數

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及 C_{max} 以使用自然對數變換資料來計算幾何最小均方 (LSM) 比率。圍繞 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺三個 PK 參數之幾何平均值比率構築 90%置信區間 (CI)。

【0654】 調配物 F2A 用作所有相對生物可用性分析之參考。禁食給藥用作食物影響分析之參考。進行以下評定：(1) 藉由比較治療 A 對比治療 D、治療 B 對比治療 D 及治療 C 對比治療 D 來評估四種調配物中之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在禁食條件下的相對生物可用性；及(2) 藉由 (a) 對於 F05，比較治療 A 對比治療 H (在相同治療順序內)，(b) 對於 F06，比較治療 B 對比治療 G (在相同治療順序內)，(c) 對於 F07，比較治療 C 對比治療 F (在相同治療順序內) 及 (d) 對於 F2A，比較治療 D 對比治療 E (在相同治療順序內) 來評估食物對四種 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺調配物 F05、F06、F07 及 F2A 中之每一者的影響；及(3) 藉由比較治療 F 對比治療 E、治療 G 對比治療 E 及治療 H 對比治療 E 來評估四種調配物中之 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在攝食條件下的相對生物可用性。

【0655】 研究結果展示於下表中。所有值均報導為平均值 (%CV)。舉例而言，對於調配物 F05，48 名處於禁食狀態之個體的中值 T_{max} 為約 3.58 小時，其中 CV%為約 31.4%。

治療	調配物	食物		N	T _{max} (hr)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₁₂₀ (nM×hr)	AUC _∞ (nM×hr)
A	F05	禁食	平均值	48	3.58	2150	52900	53800
			CV%		31.4	30.2	34.8	35.5
B	F06	禁食	平均值	48	3.54	2260	56100	57200
			CV%		31.9	34.2	41.7	42
C	F07	禁食	平均值	48	3.67	2300	57200	58300

			CV%		29.9	27.4	34.2	35.1
D	經碾磨之 F2A	禁食	平均值	48	3.44	2340	57600	58800
			CV%		28.1	28.1	39	40.3

治療	調配物	食物		N	T _{max} (hr)	C _{max} (nM)	AUC ₀₋₁₂₀ (nM×hr)	AUC _∞ (nM×hr)
H	F05	攝食	平均值	11	5	2440	58800	59400
			CV%		8.94	25.7	33.9	34.2
G	F06	攝食	平均值	12	5.83	2600	71800	73300
			CV%		22.9	15	17.9	19
F	F07	攝食	平均值	12	5.42	2400	64400	65700
			CV%		22.9	17	20.4	21.3
E	經碾磨之 F2A	攝食	平均值	12	5.25	2350	63200	64200
			CV%		20.1	22.8	31.4	32.1

實例 25（在下文中稱為醫藥組合物「F06-100」）

【0656】 以列於下文之量利用各成分且根據與實例 21 中所揭示類似之程序來製備包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及酒石酸之醫藥組合物。

組分	% w/w	每膠囊之量 (mg)
顆粒內組分		
N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺	44.44	100.00
無水乳糖	28.89	65.00
羥丙基甲基纖維素	4.00	9.00
交聯聚維酮	2.78	6.25
酒石酸	13.11	29.50
硬脂酸鎂	0.56	1.25
顆粒外組分		
微晶纖維素	2.97	6.685
交聯聚維酮	2.50	5.625
膠態二氧化矽	0.25	0.565
硬脂酸鎂	0.50	1.125
總計	100.0	225.00

【0657】 在一些實施例中，用於 F06-100 之膠囊的組成如下：

組分	% w/w	每膠囊之量 (mg)
膠囊，HPMC，2號，橙色不透明主體及橙色不透明帽		每膠囊 1 個
二氧化鈦	1.4584	0.83 - 0.98
羥丙基纖維素	QSP 100	QSP 57 - 65

FDA/E172黃色氧化鐵	0.2307	0.13 - 0.15
---------------	--------	-------------

QSP=Quantité Suffisante Pour (對於……足夠之品質)

【0658】 替代性地，替代性地，醫藥組合物 F06-100 之製程及其使用上文所描述之膠囊的囊封在實例 26 中所揭示。

實例 26 含有 F06 及 F06-100 之膠囊的製程

【0659】 含有 F06 及 F06-100 之膠囊的製程分成四個部分：1)顆粒內摻合物之製造，2)顆粒外摻合物之製造，3)囊封，及 4)膠囊包裝。前兩個部分（顆粒內摻合物之製造及顆粒外摻合物之製造）形成 F06 及 F06-100 膠囊之乾式造粒摻合程序。乾式造粒摻合程序由以下步驟組成：預摻合、輥壓、研磨、摻合、最終摻合（潤滑）及囊封，如下詳述：

1) 顆粒內摻合物之製造：

1. 將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、無水乳糖、羥丙甲纖維素、酒石酸、交聯聚維酮（部分 1）裝入手提式摻合器（tote blender）且摻合約 125 轉。通過 30 目篩網篩選預摻合物。

2. 將經篩選之預摻合物裝入至摻合器中且摻合約 250 轉。通過 30 目篩網篩選預摻合物。

3. 將經篩選之預摻合物裝入至摻合器中且摻合約額外 250 轉。

4. 通過 20 目篩網篩選硬脂酸鎂（部分 1）且添加至摻合器中且摻合 125 轉。

5. 輥壓摻合物以獲得壓製材料。

6. 通過 0.80 mm 篩網傳送輥壓材料。

2) 顆粒外摻合物之製造：

1. 使用經碾磨材料之產量，對微晶纖維素、交聯聚維酮（部分 2）、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂（部分 2）之所需量進行調節及再稱重。

2. 通過 20 目篩網篩選微晶纖維素、交聯聚維酮（部分 2）、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂（部分 2），同時保持硬脂酸鎂分離。

3. 將經篩選之微晶纖維素、交聯聚維酮（部分 2）、膠態二氧化矽及經碾磨之材料裝入至摻合器中且摻合約 250 轉。

4. 將經篩選之硬脂酸鎂裝入至摻合器中且摻合約 125 轉以產生最終乾式造粒摻合物。

3) 囊封：

1. 在連續監測之情況下，使用囊封器將最終乾式造粒摻合物分別填充至 0 號或 2 號 HPMC 膠囊殼用於 200 mg 及 100 mg 濃度。

4) 包裝：

1. 100 mg 濃度（F06-100）：將三十個 100 mg 膠囊填充至具有 0.5 g 乾燥劑罐，經 33mm 白色防止兒童開啟蓋封閉且感應熱封之 40cc 白色 HDPE 瓶中。

2. 200 mg 濃度（F06）：將九十個 200 mg 膠囊填充至具有 2 g 乾燥劑罐，經 38mm 白色防止兒童開啟蓋封閉且感應熱封之 150cc 白色 HDPE 瓶中。

【0660】段 A.一種醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑。

【0661】段 B.如段 A 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為有機酸化劑。

【0662】段 C.如段 A 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑係選自酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、檸檬酸及鹽酸甜菜鹼。

【0663】段 D.如段 C 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為反丁烯二酸。

【0664】段 E.如段 C 之醫藥組合物，其中所述反丁烯二酸呈微米尺寸化形式。

【0665】段 F.如段 C 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為酒石酸。

【0666】段 G.如段 C 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為順丁烯二酸。

【0667】段 H.如段 C 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為反丁烯二酸。

【0668】段 I.如段 C 之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為鹽酸甜菜鹼。

【0669】段 J.如段 A 至段 I 中任一段之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的莫耳比為約 0.5 至約 2。

【0670】段 K.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.75 至約 1.75。

【0671】段 L.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1 至約 1.75。

【0672】段 M.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1 至約 1.5。

【0673】段 N.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1.25 至約 1.75。

【0674】段 O.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一

種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1 至約 1.5。

【0675】段 P.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1.5。

【0676】段 Q.如段 A 至段 P 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【0677】段 R.如段 Q 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑形式。

【0678】段 S.如段 Q 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。

【0679】段 T.如段 A 至段 S 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 25 mg 至約 500 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0680】段 U.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 50 mg 至約 450 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0681】段 V.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 50 mg 至約 450 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0682】段 W.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 50 mg 至約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0683】段 X.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 50 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0684】段 Y.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 100 mg

所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0685】段 Z.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 200 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0686】段 AA.如段 D 之醫藥組合物，其中所述反丁烯二酸之粒度為使得其穿過 60 目篩網。

【0687】段 AB.如段 A 之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0688】段 AC.如段 A 之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，超過約 98%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺存在於所述醫藥組合物中。

【0689】段 AD.如段 A 之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 60°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【0690】段 AE.如段 A 之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 60°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，超過約 98%之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺存在於所述醫藥組合物中。

【0691】段 AF.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 30% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0692】段 AG.如段 AF 之醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 45 分鐘時，至少約 20% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0693】段 AH.如段 AF 之醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 30 分鐘時，至少約 15% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0694】段 AI.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 50% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0695】段 AJ.如段 AI 之醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解

概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 45 分鐘時，至少約 40% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0696】段 AK.如段 AI 之固體醫藥組合物，其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中在 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 30 分鐘時，至少約 20% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【0697】段 AL.如段 A 至段 AK 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物進一步包括甘露糖醇或異麥芽糖。

【0698】段 AM.如段 AL 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物進一步包括澱粉。

【0699】段 AN.如段 AM 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1 比 1 至約 3 比 1。

【0700】段 AO.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1.5 比 1 至約 3 比 1。

【0701】段 AP.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1.75 比 1 至約 3 比 1。

【0702】段 AQ.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1 比 1 至約 2.5 比 1。

【0703】段 AR.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1 比 1 至約 2 比 1。

【0704】段 AS.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露

糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 2 比 1。

【0705】段 AT.如段 AN 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1.8。

【0706】段 AU.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與 6 小時之間。

【0707】段 AV.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 5 小時與 12 小時之間。

【0708】段 AW.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 2080 nM 與約 2110 nM 之間。

【0709】段 AX.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在約 2080 nM 與約 2560 nM 之間。

【0710】段 AY.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在 2080 nM 的 80% 至 125% 之間。

【0711】段 AZ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，基於 90% 置信區間，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 在 2560 nM 的 80% 至 125% 之間。

【0712】段 BA.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)在約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間。

【0713】段 BB.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食速率之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)為約 40,400 nM×hr。

【0714】段 BC.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)在 30,800 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0715】段 BD.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當以約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之總劑量向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24) 在 40,400 nM×hr 之約 80% 至約 125% 內。

【0716】段 BE. 如段 AA 至段 BD 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【0717】段 BF. 如段 BE 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。

【0718】段 BG. 一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2080 nM 與約 2100 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0719】段 BH. 一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 為約 2560 nM 的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總

劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0720】段 BI.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)介於約 28,900 nM×hr 與約 30,800 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0721】段 BJ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)為約 40,400 nM×hr 的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0722】段 BK.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 2 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶

-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0723】段 BL.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $T_{\max}$ 介於約 5 小時與約 12 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0724】段 BM.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於 2080 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0725】段 BN.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 $C_{\max}$ 介於 2560 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲

醯胺。

【0726】段 BO.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)介於 30,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0727】段 BP.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 24)介於 40,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件，且其中所述組合物包括總劑量約 800 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0728】段 BQ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於向個體遞送所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之構件，所述醫藥組合物不展現食物影

響。

【0729】段 BR.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物當向個體給予時不展現食物影響。

【0730】段 BS.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.5 至約 1.5。

【0731】段 BT.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.5 至約 1.25。

【0732】段 BU.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.5 至約 1。

【0733】段 BV.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 1.2。

【0734】段 BW.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.9。

【0735】段 BX.如段 J 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述至少一種酸化劑之間的所述莫耳比為約 0.7。

【0736】段 BY.如段 T 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 50 mg 至約 300 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-

基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0737】段 BZ.如段 F 之醫藥組合物，其中所述酒石酸之粒度為使得其穿過 30 目篩網。

【0738】段 CA.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與 5 小時之間。

【0739】段 CB.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2.5 小時與 4.7 小時之間。

【0740】段 CC.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2.4 小時與 4.7 小時之間。

【0741】段 CD.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 Tmax 在約 2.6 小時與 4.8 小時之間。

【0742】段 CE.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 Tmax 在約 4 小時與 8 小時之間。

【0743】段 CF.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 Tmax 在約 4.6 小時與 5.4 小時之間。

【0744】段 CG.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 Tmax 在約 4.5 小時與 7.2 小時之間。

【0745】段 CH.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 4.2 小時與 6.7 小時之間。

【0746】段 CI.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1200 nM 與 3500 nM 之間。

【0747】段 CJ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 2800 nM 之間。

【0748】段 CK.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1490 nM 與約 3030 nM 之間。

【0749】段 CL.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1670 nM 與約 2930 nM 之間。

【0750】段 CM.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1500 nM 與約 3500 nM 之間。

【0751】段 CN.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1810 nM 與約 3070 nM 之間。

【0752】段 CO.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 2210 nM 與約 2990 nM 之間。

【0753】段 CP.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在約 1990 nM 與約 2810 nM 之間。

【0754】段 CQ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。

【0755】段 CR.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間。

【0756】段 CS.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。

【0757】段 CT.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 37,100 nMxhr 與約 77,300 nMxhr 之間。

【0758】段 CU.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 35,000 nMxhr 與約 90,000 nMxhr 之間。

【0759】段 CV.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 38,900 nMxhr 與約 78,700 nMxhr 之間。

【0760】段 CW.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間。

【0761】段 CX.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在約 51,300 nM×hr 與約 77,500 nM×hr 之間。

【0762】段 CY.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 30,000 nM×hr 與約 85,000 nM×hr 之間。

【0763】段 CZ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 34,700 nM×hr 與約 72,900 nM×hr 之

間。

【0764】段 DA.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 33,200 nM×hr 與約 81,200 nM×hr 之間。

【0765】段 DB.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 37,800 nM×hr 與約 78,800 nM×hr 之間。

【0766】段 DC.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 35,000 nM×hr 與約 90,000 nM×hr 之間。

【0767】段 DD.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，

其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 39,100 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。

【0768】段 DE.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 59,400 nM×hr 與約 87,200 nM×hr 之間。

【0769】段 DF.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在約 51,700 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間。

【0770】段 DG.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫

-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 3.6 小時之約 80% 至約 125% 內。

【0771】段 DH. 一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 3.5 小時之約 80% 至約 125% 內。

【0772】段 DI. 一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 3.7 小時之約 80% 至約 125% 內。

【0773】段 DJ. 一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌喃-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 5 小時之約 80% 至約 125% 內。

【0774】段 DK. 一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-

哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 5.8 小時之約 80%至約 125%內。

【0775】段 DL.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在 5.4 小時之約 80%至約 125%內。

【0776】段 DM.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2150 nM 之約 80%至約 125%內。

【0777】段 DN.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信

區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2260 nM 之約 80% 至約 125% 內。

【0778】段 DO.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2300 nM 之約 80% 至約 125% 內。

【0779】段 DP.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2440 nM 之約 80% 至約 125% 內。

【0780】段 DQ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90% 置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-呋唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2600 nM 之約 80% 至約 125% 內。

【0781】段 DR.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 C_{max} 在 2400 nM 之約 80%至約 125%內。

【0782】段 DS.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 52,900 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0783】段 DT.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 56,100 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0784】段 DU.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下

藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 57,200 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0785】段 DV.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 58,800 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0786】段 DW.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 71,800 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0787】段 DX.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)在 64,400 nM×hr

之約 80%至約 125%內。

【0788】段 DY.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 53,800 nMxhr 之約 80%至約 125%內。

【0789】段 DZ.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 57,200 nMxhr 之約 80%至約 125%內。

【0790】段 EA.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 58,300 nMxhr 之約 80%至約 125%內。

【0791】段 EB.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，

其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 59,400 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0792】段 EC.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 73,300 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0793】段 ED.一種包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及至少一種酸化劑之醫藥組合物，其中當向處於攝食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，在 90%置信區間處，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)在 65,700 nM×hr 之約 80%至約 125%內。

【0794】段 EE.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 Tmax 介於約 2 小時與約 5 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡

唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0795】段 EF.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 6 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0796】段 EG.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 8 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0797】段 EH.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於約 4 小時與約 7 小時之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0798】段 EI.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1500 nM 與約 2800 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲

基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0799】段 EJ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1490 nM 與約 3030 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0800】段 EK.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1670 nM 與約 2930 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0801】段 EL.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1810 nM 與約 3070 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0802】段 EM.一種醫藥組合物，包括：

第251頁，共 268 頁(發明說明書)

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 2210 nM 與約 2990 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0803】 段 EN.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於約 1990 nM 與約 2810 nM 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0804】 段 EO.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 $AUC(0 \text{ 至 } 120)$ 介於約 34,100 nM×hr 與約 71,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0805】 段 EP.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血

漿中的 AUC(0 至 120)介於約 32,500 nM×hr 與約 79,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0806】段 EQ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 37,100 nM×hr 與約 77,300 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0807】段 ER.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 38,900 nM×hr 與約 78,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0808】段 ES.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 58,900 nM×hr 與約 84,700 nM×hr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0809】段 ET.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於約 51,300 nMxhr 與約 77,500 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0810】段 EU.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 34,700 nMxhr 與約 72,900 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0811】段 EV.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 33,200 nMxhr 與約 81,200 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0812】段 EW.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 37,800 nMxhr 與約 78,800 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0813】段 EX.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 39,100 nMxhr 與約 79,700 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0814】段 EY.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 59,400 nMxhr 與約 87,200 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0815】段 EZ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於約 51,700 nMxhr 與約 79,700 nMxhr 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲

醯胺的構件。

【0816】段 FA.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.6 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0817】段 FB.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.5 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0818】段 FC.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 3.7 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0819】段 FD.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-

基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 5 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0820】段 FE.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 5.8 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0821】段 FF.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 T_{max} 介於 5.4 小時的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0822】段 FG.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2150 nM 的 80%至 125%之間的所述

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0823】段 FH.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2260 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0824】段 FI.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2300 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0825】段 FJ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2440 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0826】段 FK.一種醫藥組合物，包括：

第258頁，共 268 頁(發明說明書)

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2600 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0827】段 FL.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 C_{max} 介於 2400 nM 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0828】段 FM.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 52,900 nMxhr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0829】段 FN.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信

區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 56,100 nMxhr 的 80%至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0830】 段 FO.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 57,200 nMxhr 的 80%至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0831】 段 FP.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 58,800 nMxhr 的 80%至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0832】 段 FQ.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 71,800 nMxhr 的 80%至 125% 之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0833】段 FR.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(0 至 120)介於 64,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0834】段 FS.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 53,800 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0835】段 FT.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 57,200 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0836】段 FU.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於禁食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 58,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0837】 段 FV.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 59,400 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0838】 段 FW.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 73,300 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0839】 段 FX.一種醫藥組合物，包括：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；及

用於遞送在向處於攝食狀態之個體給予所述醫藥組合物後，基於 90%置信區間，在所述個體之血漿中的 AUC(無窮)介於 65,700 nM×hr 的 80%至 125%之間的所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃

-4-基胺基)-苯甲醯胺的構件。

【0840】段 FY.如段 CA 至段 ED 中任一段之醫藥組合物，其中所述至少一種酸化劑為酒石酸。

【0841】段 FZ.如段 CA 至段 FY 中任一段之醫藥組合物，其中所述組合物包括總劑量約 600 mg 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【0842】段 GA.如段 CA 至段 FZ 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【0843】段 GB.如段 CA 至段 GA 中任一段之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈膠囊形式。

【0844】段 GC.如段 A 至段 GB 中任一段之醫藥組合物，進一步包括乳糖、羥丙甲纖維素、交聯聚維酮、微晶纖維素、膠態二氧化矽或硬脂酸鎂或其兩種或更多種之任何組合。

【0845】段 GD.如段 GC 之醫藥組合物，包括約 20% w/w 至約 60% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 5% w/w 至約 20% w/w 酒石酸、約 15% w/w 至約 35% w/w 乳糖、約 1% w/w 至約 10% w/w 羥丙甲纖維素、約 1% w/w 至約 5% w/w 微晶纖維素、約 1% w/w 至約 10% w/w 交聯聚維酮、約 0.05% w/w 至約 5% w/w 膠態二氧化矽及約 0.1% w/w 至約 5% w/w 硬脂酸鎂。

【0846】段 GE.如段 GC 之醫藥組合物，約 40% w/w 至約 50% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 10% w/w 至約 15% w/w 酒石酸、約 25% w/w 至約 30% w/w 乳糖、約 3% w/w 至約 5% w/w 羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）、約 2% w/w 至約 4% w/w 微晶纖維素、約 4% w/w 至約 7% w/w 交聯聚維酮、約 0.1% w/w 至

約 1% w/w 膠態二氧化矽及約 0.5% w/w 至約 2% w/w 硬脂酸鎂。

【0847】 段 GF.如段 GC 至段 GE 中任一段之醫藥組合物，其中乳糖為無水乳糖。

【0848】 段 GG.如段 A 至段 GF 中任一段之醫藥組合物，其中 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺及所述至少一種酸化劑以混雜物形式存在於所述組合物中。換言之，N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺不以所述至少一種酸化劑之鹽形式存在於所述組合物中。

【0849】 段 GH.一種醫藥組合物，包括 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、酒石酸、無水乳糖、羥丙甲纖維素、微晶纖維素、交聯聚維酮、膠態二氧化矽及硬脂酸鎂，其中所述組合物在包括以下的方法中製備：

將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；無水乳糖；羥丙甲纖維素；交聯聚維酮之第一部分；及酒石酸添加在一起且摻合以形成第一混雜物；

篩分所述第一混雜物以形成經篩分第一混雜物；

摻合所述經篩分第一混雜物以形成第二混雜物；

篩分所述第二混雜物以形成經篩分第二混雜物；

摻合所述經篩分第二混雜物以形成第三混雜物；

將硬脂酸鎂之第一部分添加至所述第三混雜物中且摻合以形成第四混雜物；

壓縮且碾磨所述第四混雜物以形成第五混雜物；

將微晶纖維素、交聯聚維酮之第二部分及膠態二氧化矽添加至所述第五混雜物中且摻合以形成第六混雜物；及

將硬脂酸鎂之第二部分添加至所述第六混雜物中且摻合以形成所述醫藥組合物。

【0850】段 GI.一種治療患有癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0851】段 GJ.一種治療患有 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0852】段 GK.一種治療患有 ALK 陽性癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0853】段 GL.一種治療患有 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0854】段 GM.一種治療患有 ROS1 陽性癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0855】段 GN.一種治療患有 TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0856】段 GO.一種治療患有 TrkA 陽性癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0857】段 GP.一種治療患有 TrkB 陽性癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0858】段 GQ.一種治療患有 TrkC 陽性癌症之個體的方法，所述方法包括向所述個體給予段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物。

【0859】段 GR.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有癌症之個體的方法。

【0860】段 GS.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法。

【0861】段 GT.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 ALK 陽性癌症之個體的方法。

【0862】段 GU.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法。

【0863】段 GV.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 ROS1 陽性癌症之個體的方法。

【0864】段 GW.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之個體的方法。

【0865】段 GX.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 TrkA 陽性癌症之個體的方法。

【0866】段 GY.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 TrkB 陽性癌症之個體的方法。

【0867】段 GZ.一種段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物，其用於治療患有 TrkC 陽性癌症之個體的方法。

【0868】段 HA.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療癌症之藥物的用途。

【0869】段 HB.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 ALK、ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之藥物的用途。

【0870】段 HC.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 ALK 陽性癌症之藥物的用途。

【0871】段 HD.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之藥物的用途。

【0872】段 HE.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 ROS1 陽性癌症之藥物的用途。

【0873】段 HF.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 TrkA、TrkB 或 TrkC 陽性癌症或其組合之藥物的用途。

【0874】段 HG.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 TrkA 陽性癌症之藥物的用途。

【0875】段 HH.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 TrkB 陽性癌症之藥物的用途。

【0876】段 HI.段 A 至段 GH 中任一段之醫藥組合物用於製備治療 TrkC 陽性癌症之藥物的用途。

【0877】如本領域中熟習此項技術者應理解，出於任何及所有目的，諸如就提供書面描述而言，本文所提供之所有範圍亦涵蓋其任何及所有可能的子範圍及子範圍組合。任何所列範圍均可容易地識別為充分描述所述範圍且能夠將同一範圍分解為至少相同的兩份、三份、四份、五份、十份等。作為一個非限制性實例，本文所論述之各範圍均可容易地分解為下部三分之一、中間三分之一及上部三分之一等。如本領域中熟習此項技術者應理解，所有語言，諸如「至多」、「至少」、「大於」、「小於」及其類似語言均包含所列舉之數字且係指可隨後如上文所論述分解為子範圍之範圍。最終，如本領域中熟習此項技術者應理解，範圍包含各標的成員。因此，舉例而言具有 1-3 個對象之群係指具有 1、2 或 3 個對象之群。類似地，具有 1-5 個對象之群係指具有 1、2、3、4 或 5 個對象之群，以此類推。

【0878】呈現例如 (a)、(b)、(i) 等小標題僅為了便於閱讀說明書及申請專利範圍。在說明書或申請專利範圍中使用小標題不要求步驟或要素以字母次序或數值次序或呈現其之次序執行。

【0879】 上文之描述揭示本案揭示內容之若干方法及材料。本文所揭示之實施例易於在方法及材料中進行修改以及在製造方法及設備中進行改變。在考慮本揭示內容或實踐本文所提供之實施例的情況下，此類修改將對本領域中熟習此項技術者變得顯而易見。因此，並不意欲將本文所揭示之實施例限制於本文所提供之具體實施例，而是其涵蓋處於本揭示內容之真實範疇及精神內的所有修改及替代方案。

【0880】 本文所引用之所有參考文獻，包含（但不限於）已公開及未公開之申請案、專利及文獻參考，均以全文引用之方式併入本文中且在此成為本說明書之一部分。當以引用之方式併入的公開案及專利或專利申請案與說明書中所含揭示內容相矛盾時，說明書意欲替代及/或優先於任何此類相矛盾之材料。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種醫藥組合物，其包含固體混雜物，該混雜物包含：

N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；酒石酸；以及乳糖、羥丙甲纖維素、交聯聚維酮、微晶纖維素、膠態二氧化矽、硬脂酸鎂或其任二或多者之組合。

【請求項 2】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺與所述酒石酸之間的莫耳比為約 0.5 至約 2。

【請求項 3】 如請求項 1 或 2 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式。

【請求項 4】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物包括約 25 mg 至約 800 mg 所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺。

【請求項 5】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中在將所述醫藥組合物在敞口容器中於 40°C 及 75%相對濕度下儲存 3 個月之後，所述醫藥組合物中少於約 2% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺降解。

【請求項 6】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物呈錠劑或膠囊形式，且其中所述錠劑或膠囊具有以下溶解概況，其中當在 I 型 USP 設備籃法中以 50 rpm 在 500 mL 乙酸鈉緩衝液中以 pH 4.5 且在約 37°C 下測試時，在約 60 分鐘時，至少約 30% 之所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺已自所述錠劑或膠囊釋放。

【請求項 7】 如請求項 1、2 及 4 至 6 中任一項之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物進一步包括甘露糖醇或異麥芽糖。

【請求項 8】 如請求項 7 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物進一步包括澱粉。

【請求項 9】 如請求項 8 之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物中所述甘露糖醇或異麥芽糖與所述澱粉的重量與重量之比為約 1 比 1 至約 3 比 1。

【請求項 10】 如請求項 1 之醫藥組合物，其中當向處於禁食狀態之個體給予時，所述醫藥組合物在所述個體中提供以下藥物動力學概況，其中在所述向所述個體給予所述醫藥組合物後，所述 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺在所述個體之血漿中的 T_{max} 在約 2 小時與 6 小時之間。

【請求項 11】 如請求項 1、2、4 至 6 及 10 中任一項之醫藥組合物，其中所述醫藥組合物當向個體給予時不展現食物影響。

【請求項 12】 如請求項 1、2、4 至 6 及 10 中任一項之醫藥組合物，其包括約 20% w/w 至約 60% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 5% w/w 至約 20% w/w 酒石酸、約 15% w/w 至約 35% w/w 乳糖、約 1% w/w 至約 10% w/w 羥丙甲纖維素、約 1% w/w 至約 5% w/w 微晶纖維素、約 1% w/w 至約 10% w/w 交聯聚維酮、約 0.05% w/w 至約 5% w/w 膠態二氧化矽及約 0.1% w/w 至約 5% w/w 硬脂酸鎂。

【請求項 13】 如請求項 1、2、4 至 6 及 10 中任一項之醫藥組合物，其包括約 40% w/w 至約 50% w/w N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡啶-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺、約 10% w/w 至約 15% w/w 酒石酸、

約 25% w/w 至約 30% w/w 乳糖、約 3% w/w 至約 5% w/w 羥丙甲纖維素（羥丙基甲基纖維素）、約 2% w/w 至約 4% w/w 微晶纖維素、約 4% w/w 至約 7% w/w 交聯聚維酮、約 0.1% w/w 至約 1% w/w 膠態二氧化矽及約 0.5% w/w 至約 2% w/w 硬脂酸鎂。

【請求項 14】 如請求項 12 之醫藥組合物，其中乳糖為無水乳糖。

【請求項 15】 一種製備如請求項 14 之醫藥組合物之方法，其中該方法包含：

將 N-[5-(3,5-二氟苯甲基)-1H-吡唑-3-基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-(四氫-哌喃-4-基胺基)-苯甲醯胺；無水乳糖；羥丙甲纖維素；交聯聚維酮之第一部分；及酒石酸添加在一起且摻合以形成第一混雜物；

篩分所述第一混雜物以形成經篩分第一混雜物；

摻合所述經篩分第一混雜物以形成第二混雜物；

篩分所述第二混雜物以形成經篩分第二混雜物；

摻合所述經篩分第二混雜物以形成第三混雜物；

將硬脂酸鎂之第一部分添加至所述第三混雜物中且摻合以形成第四混雜物；

壓縮且碾磨所述第四混雜物以形成第五混雜物；

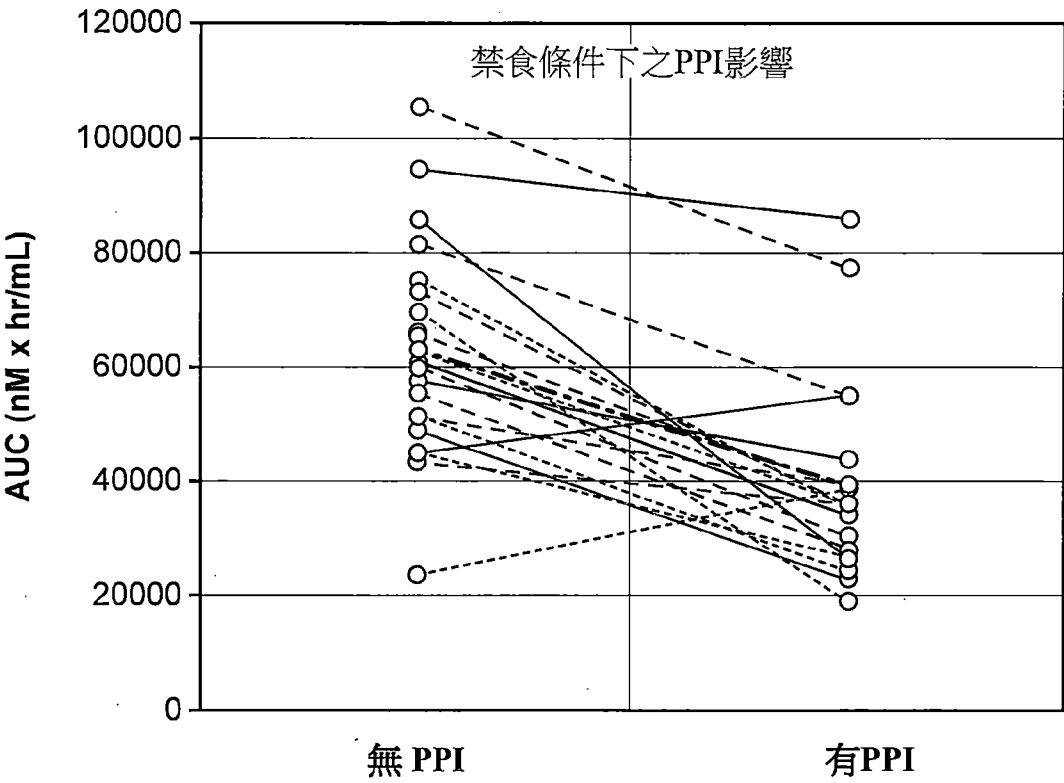
將微晶纖維素、交聯聚維酮之第二部分及膠態二氧化矽添加至所述第五混雜物中且摻合以形成第六混雜物；及

將硬脂酸鎂之第二部分添加至所述第六混雜物中且摻合以形成所述醫藥組合物。

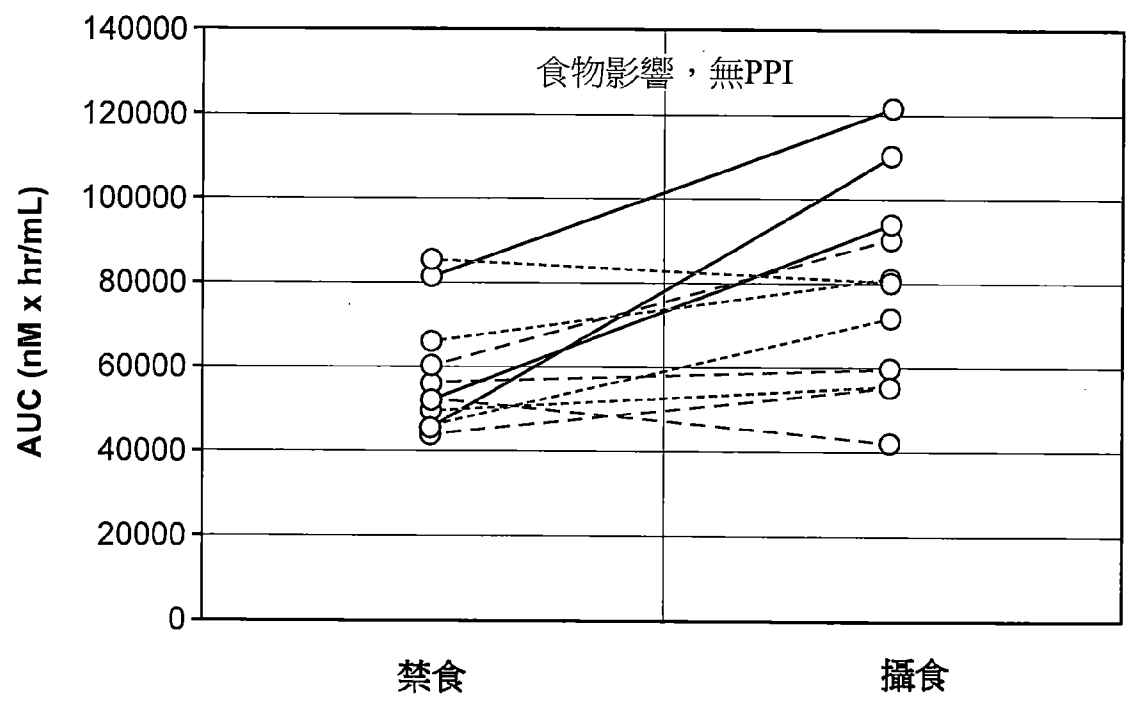
【請求項 16】 一種如請求項 1 至 14 中任一項之醫藥組合物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療癌症。

【請求項 17】 一種如請求項 1 至 14 中任一項之醫藥組合物用於製備醫藥品之用途，其中該醫藥品係用於治療癌症，且其中該癌症係對 ROS1、TrkA、TrkB 或 TrkC 呈陽性或對前述組合呈陽性之癌症。

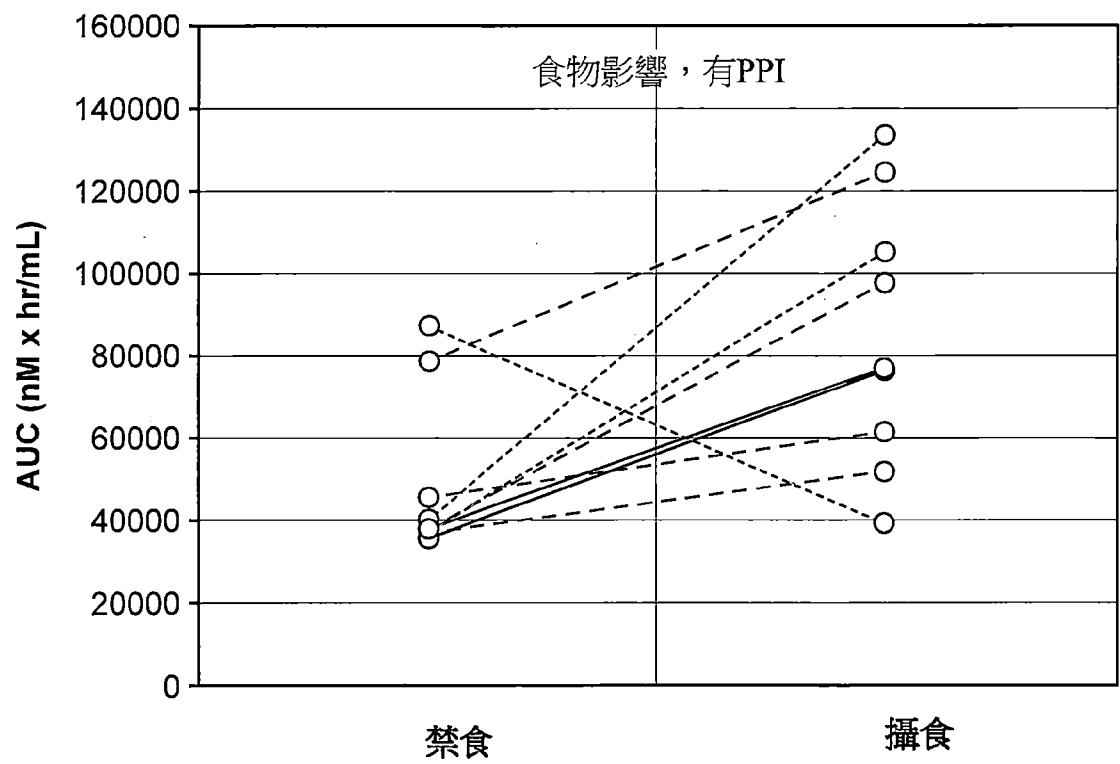
【發明圖式】



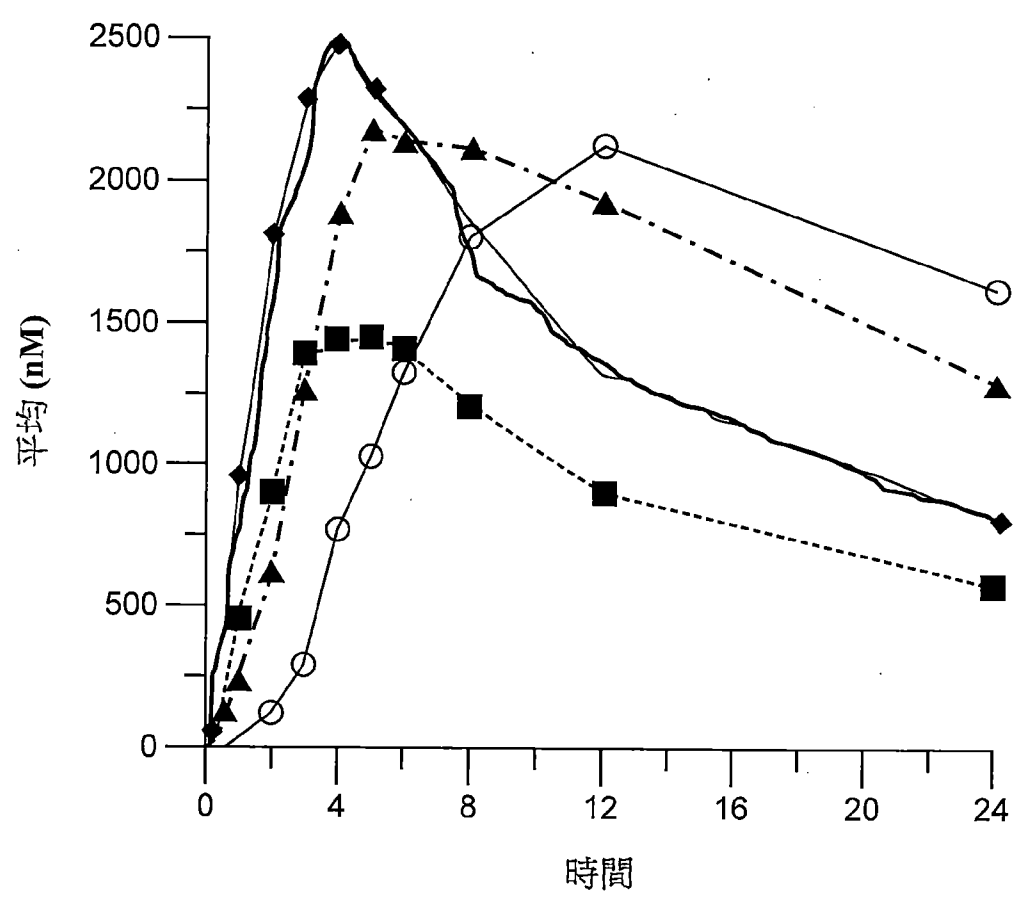
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】