



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201919635 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107129306

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 22 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/5377(2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61K9/19 (2006.01)

A61K47/26 (2006.01)

A61K47/40 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/25 美國

62/550,007

2018/06/07 美國

62/681,720

2018/07/25 美國

62/703,022

(71)申請人：美商輝瑞股份有限公司 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：胡希 詹姆士 HUSSEY, JAMES JOSEPH (GB)；布萊特 安德魯 BRIGHT,

ANDREW GILBERT (GB)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：3 共 67 頁

(54)名稱

調配物

FORMULATION

(57)摘要

本發明關於一種藥學水性調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三-2-基)苯基]脲、或其藥學上可接受之烷磺酸鹽，該藥學水性調配物為澄清溶液。此調配物特別適於靜脈內或非經腸投予病患。

The present invention relates to a pharmaceutical aqueous formulation comprising 1-(4-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-3-[4-(4,6-dimorpholin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]urea, or a pharmaceutically acceptable alkanesulphonate salt thereof, that is a clear solution. Such a formulation is particularly suitable for intravenous or parenteral administration to a patient.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

調配物

【英文發明名稱】

FORMULATION

【技術領域】

【0001】本發明關於一種藥學調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其藥學上可接受之烷磺酸鹽。更具體而言，本發明關於一種藥學水性調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其藥學上可接受之烷磺酸鹽，該藥學水性調配物為澄清溶液。此調配物特別適於靜脈內或非經腸投予病患。

【先前技術】

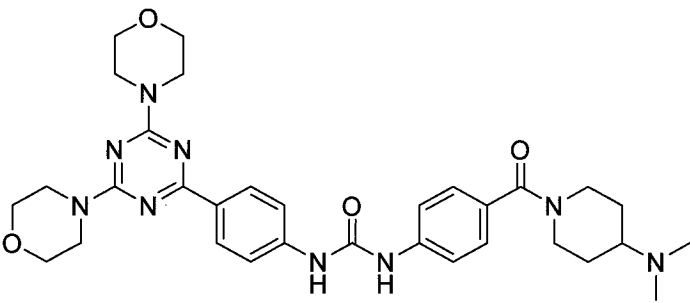
【0002】1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲及其製劑係揭示於WO2009/143313。該化合物為PI3激酶及mTOR之抑制劑，其可用於治療癌症。

【0003】1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲之結晶形

式及其製備方法係揭示於 WO2010/096619。

【0004】 WO2016/097949描述適於靜脈內投予之藥學水溶液調配物，其包含(i) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其乳酸鹽、乳酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於6mg/ml之溶液濃度存在，且存在充足乳酸以提供澄清溶液；或(ii) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其磷酸鹽、磷酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於4mg/ml之溶液濃度存在，且存在充足磷酸以提供澄清溶液。本發明亦描述此等調配物之冷凍乾燥。許多受測的酸(例如，檸檬酸、丁二酸、乙酸、甘氨酸、酒石酸、順丁烯二酸、蘋果酸、氫氯酸、乳酸及磷酸)當中，發現只有乳酸及磷酸能獲致具有3mg/ml或更高濃度之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲的澄清溶液。

【0005】亦已知為吉達利塞(gedatolisib)之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲具有以下化學結構：



1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲

【0006】 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲可製備成結晶形式且在25℃及60%相對濕度(RH)下以此形式化學及物理安定高達3年。然而，該游離鹼的水溶性不足以製備適於靜脈內或非經腸投予所需之治療劑量水準的水溶液調配物。

【0007】 需要發展 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之藥學上可接受之水溶液調配物，其(a)於儲存(例如在25℃及60% RH下)時具有化學安定性，(b)將促進該藥物有效靜脈內(或非經腸)投予至哺乳類，包括人類，以及(c)較佳的，獲致至少6mg/ml之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲的溶液濃度。

【0008】 需要至少6mg/ml之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲的溶液濃度以容許使用商業藥物產品之單一小瓶

劑量投予對象。含有少於 6 mg/ml 之藥物產品溶液的冷凍乾燥藥物產品(復水用)將需要多個小瓶以遞輸所希望之治療劑量。有鑑於對於該等產品類型的當前規範預期，用以劑量遞輸之多個小瓶途徑不合乎理想。

【0009】較佳地，有鑑於該 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲之特別藥物動力及生物利用率特徵，該調配物適於該藥物的靜脈內或非經腸投予。

【0010】重要的是，任何藥物之靜脈內調配物均為溶液以促進安全及有效投予病患。其必須無粒子，且不形成凝膠或懸浮物。以澄清水溶液為佳。

【0011】本文中之「澄清溶液」係定義為視覺上澄清溶液，其可帶有溶液乳白色，其在目視檢查時可觀察到基本上無任何可見微粒子。通常，若觀察到任何微粒子物質，由於會發生血管阻塞，該調配物不適於靜脈內投予且不應使用。因此，有鑑於目視測試之品質性質，用語「基本上無任何可見微粒子」通常應用於未觀察到可見微粒子時。

【0012】微粒子物質可界定如下：

- 斑—在無放大情況下無法判定其形狀的離散粒子
- 煙霧或漩渦—看起來像煙霧或龍捲風之細微粒子，且經常源自樣本瓶底部並隨該瓶轉動而向上盤繞
- 絮凝材料—鬆散聚集之粒子或柔軟片狀物
- 具有可描述為玻璃狀、金屬樣貌等之確定形狀或特

徵的微粒子。

【0013】該目視檢查可根據歐洲藥典方法2.9.20標題為「微粒子污染：可見粒子(Particulate contamination：visible particles)」中所界定的方法進行。該方法藉由可能存在溶液中之氣泡以外的外來可移動之未溶解粒子來判定注射液及輸液的微粒子污染。該測試意在提供非經腸溶液關於可見粒子方面之品質的目視評估之簡單過程。

【0014】在歐洲藥典方法2.9.20中，設備(見圖3中所示之「圖2.9.20.-1」)包括檢視站，其包含：

- 以垂直位置固持之適當大小的無光黑色板
- 在該黑色板旁以垂直位置固持之適當大小的不眩光白色板
- 與適用具陰影之白光源配接且具有適用光漫射器的可調整燈座(含有兩個長度各為525 mm的13瓦螢光燈管之觀看照明器可適用)。在觀看點之照明強度維持在2000勒克斯與3750勒克斯之間，惟就彩色玻璃及塑膠容器而言，較高值係較佳。

【0015】該方法陳述：「從該容器移除任何黏附標籤並清洗且乾燥外部。輕柔轉動或倒轉該容器，確使不引入氣泡，並在白色板前方觀察約5秒。在黑色板前方重複該過程。記錄任何粒子之存在。」

【0016】已用於本發明之根據歐洲藥典方法2.9.20的適用方法係描述於實施例1(i)。

【0017】其他經驗證方法亦可用於判定是否存在任何

可見微粒子。此等方法包括光學偏光顯微術 (Optical Polarised Microscopy)(OPM)。已用於本發明之適用的OPM方法係描述於實施例1(ii)。

【發明內容】

【0018】本發明係關於包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其甲磺酸鹽或其乙磺酸鹽、甲磺酸或乙磺酸、及隨意的藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精之藥學水性調配物，其為澄清溶液(下文稱為「本發明之調配物」)。

【0019】較佳的，甲磺酸(及甲磺酸鹽)係用於本發明之調配物中。

【0020】本發明之一實施態樣中提供一種藥學水溶液調配物，其包含(a) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其甲磺酸鹽、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液；或(b) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其乙磺酸鹽、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提

供澄清溶液。

【0021】本發明之一實施態樣中提供一種藥學水溶液調配物，其包含(a) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其甲磺酸鹽、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液；或(b) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、或其乙磺酸鹽、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0022】本文之「溶液濃度」值係指1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之游離鹼於本發明調配物中的濃度。

【0023】已發現，使用甲磺酸及乙磺酸使藥學水溶液調配物能獲致高達30mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲的溶液濃度，其適於靜脈內或非經腸投予病患，即，為澄清、基本上無粒子之溶液。此等調配物可具有乳白色調，但仍基本上無粒子。

【0024】不受到理論束縛，乳白色調可由有色液晶形成所造成。有色液晶係藉由形成分子之二聚物、三聚物及

低分子量寡聚物的分子形成柱狀堆疊之 π - π 堆疊芳族部分所形成。形成之堆疊可經由 OPM 顯示為與有色液晶相關之非晶微結構。該非晶微結構展現非永久性之相互作用以及存在使該系統維持自由能平衡的移動。溶液之乳白色來自因該等堆疊形成所造成的該溶液之折射率變化。溶液之 OPM 顯微圖將顯示不存在結晶材料，而是存在有色液晶相。存在液晶相導致溶液因所形成之溶液內的折射率差而具有不透明度及 / 或乳白色。液晶形成之討論見「**Optical Properties of Condensed Matter and Applications**」，Jai Singh (編)，ISBN：978-0-470-02193-4，Wiley，2006年10月。

【0025】此種調配物可以靜脈內或非經腸方式直接投予病患(以避免降解發生)，較佳係添加張力調節劑。或者，為了在日後再投予病患，此種隨意地含有增積劑及 / 或張力調節劑的調配物可先冷凍乾燥以製備於儲存時化學安定較佳至少2年的冷凍乾燥固體組成物，然後可在藉由靜脈內(或非經腸)途徑投予病患之前才構成或復水該冷凍乾燥固體組成物，以提供澄清水溶液，較佳係視需要添加張力調節劑。該復水或構成之溶液可於投予至病患之前添加至輸液袋。

【0026】關於包含甲磺酸之調配物，已發現在 35mg/ml 或更高之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之溶液濃度下，未獲得或未一致地獲得供靜脈內投予病患所需之

pH的必要澄清溶液。

【0027】關於包含乙磺酸之調配物，已發現在35mg/ml或更高之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲之溶液濃度下，未獲得或未一致地獲得供靜脈內投予病患所需之pH的必要澄清溶液。

【0028】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0029】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0030】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0031】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0032】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0033】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0034】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0035】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【0036】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0037】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學

水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 35mg/ml 或高達 30mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0038】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以 6mg/ml 至 30mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0039】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以 6mg/ml 至 30mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0040】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以 6mg/ml 至 30mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0041】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6mg/ml至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0042】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0043】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至

22mg/ml、15至22mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【0044】本發明調配物之另外的實施態樣可隨意地額外包含藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精。此種藥學上可接受之 β -環糊精的實例為2-羥丙基- β -環糊精及磺丁基醚- β -環糊精(SBED)。此種藥學上可接受之 γ -環糊精的實例為 γ -環糊精及2-羥丙基- γ -環糊精。較佳的，於本發明之調配物中使用羥丙基- β -環糊精。藉由使用藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精，已發現可獲致無乳白色或含有較高濃度之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲的澄清溶液。

【0045】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於55mg/ml或高達50mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0046】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-

1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於55mg/ml或高達50mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0047】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達45mg/ml、高達40mg/ml、高達35mg/ml、高達30mg/ml、6至50mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至35mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0048】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達45mg/ml、高達40mg/ml、高達35mg/ml、高達30mg/ml、6至50mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至35mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至

20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0049】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0050】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0051】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-

1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0052】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0053】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0054】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-

基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0055】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0056】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0057】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學

水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 40mg/ml 或高達 35mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0058】 本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 40mg/ml 或高達 35mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0059】 本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達 30mg/ml、6 至 30mg/ml、8 至 30mg/ml、10 至 35mg/ml、10 至 30mg/ml、8 至 22mg/ml、10 至 22mg/ml、15 至 22mg/ml、10 至 20mg/ml、6 至 25mg/ml 或 10 至 25mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的

乙磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0060】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至35mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0061】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【0062】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-

1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚-β-環糊精以提供澄清溶液。

【0063】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚-β-環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚-β-環糊精以提供澄清溶液。

【0064】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚-β-環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚-β-環糊精以提供澄清溶液。

【0065】本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學

水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 25mg/ml 或高達 20mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0066】 本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 25mg/ml 或高達 20mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0067】 本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以 6 至 20mg/ml、8 至 20mg/ml、10 至 20mg/ml、8 至 15mg/ml、或 15 至 20mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0068】 本發明調配物之一個實施態樣提供一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以 6 至 20mg/ml、8 至 20mg/ml、10 至 20mg/ml、8 至 15mg/ml、或 15 至 20mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至20mg/ml、8至20mg/ml、10至20mg/ml、8至15mg/ml、或15至20mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【0069】用於本發明調配物之甲磺酸或乙磺酸的較佳濃度為10至200mM、20至200mM、30至200mM或50至200mM，較佳為約50mM、約100mM或約150mM。較佳的，甲磺酸或乙磺酸之濃度為約100mM。較佳的，使用約100mM甲磺酸之濃度。

【0070】用於本發明調配物之藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精的較佳量為2至30% w/v、3至20% w/v、5至20% w/v或15至30% w/v，以及較佳為約20% w/v或25% w/v。較佳的，用於本發明調配物之藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精的量為約20% w/v。

【0071】若本發明調配物待冷凍乾燥以提供冷凍乾燥固體組成物，可在該冷凍乾燥程序開始之前添加增積劑至該調配物。若本發明調配物含有藥學上可接受之 β -或 γ -環糊精，可不存在增積劑。該增積劑之主要功能係提供冷凍乾燥固體不崩潰之結構完整性，其使得能在投予之前構成該水性調配物時能快速復水，且其亦應促進有效率冷凍乾燥。增積劑通常於調配物中之溶質總質量少於2g/100ml時使用。亦可添加增積劑以獲致與血液的等滲性。該增積劑係選自醣、糖醇、胺基酸或聚合物，或為其任二或多者的

混合物。較佳地，該增積劑為糖或糖醇、或其混合物。較佳地，該糖為蔗糖。較佳地，該糖醇為甘露醇。

較佳的，若存在增積劑的話，使用5至10% w/v之增積劑。

【0072】冷凍乾燥固體組成物之復水可藉由添加於冷凍乾燥之前存在的必要量之水而獲致，以獲得澄清溶液。然後可在使用前添加張力調節劑。

【0073】冷凍乾燥固體組成物之構成可藉由使用適當量之水及/或適用張力調節劑之水溶液獲致，以確保獲得澄清溶液。

【0074】張力調節劑可在藉由注射將該調配物靜脈內或非經腸投予病患之前存在以避免紅血球皺縮或溶血，及減緩或避免病患疼痛及不舒服。此需要待投予至病患的調配物具有與該病患的血液大約相同的有效滲透壓。

【0075】適用之張力調節劑為非離子性張力調節劑，諸如甘油、山梨醇、甘露醇、蔗糖、丙二醇或右旋糖，或其任二或多者之混合物。較佳係該非離子性張力調節劑為右旋糖、蔗糖或甘露醇，或其任二或多者之混合物。

較佳的，使用1至5% w/v之張力調節劑。

【0076】適於靜脈內投予之本發明水性藥學調配物通常具有3至9之pH。然而，在特定設定中可耐受較低pH值。較佳的，pH為3至8或4至8。

【0077】本發明調配物可用於治療、緩和或預防治療哺乳類(包括人類)之癌症。待治療之癌症可選自由下列所

組成之群組：白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、攝護腺癌、肺癌、結腸癌、胰臟癌、腎臟癌、胃癌及腦癌。

【0078】使用本文所揭示之調配物待藉由靜脈內途徑投予以供治療癌症的1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲的每週劑量較佳係在每週100至400mg/ml之範圍。

【圖式簡單說明】

【0079】下列圖式說明所主張之發明：

圖1：於100mM ESA中含有22mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲的實施例5B之OPM顯微圖；

圖2：於100mM MSA中含有22mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲的實施例5A之OPM顯微圖；

圖3：關於歐洲藥典方法2.9.20：「圖2.9.20.-1.-用於可見粒子之設備」。

【實施方式】

以下實施例描述本發明調配物的製備。

實施例1

製備包含22mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基

基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲
及甲磺酸之藥學水溶液調配物

【0080】 將甲磺酸(99% w/w純度)(0.65 ml)溶解於水中以供灌洗(80ml)。將1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲(2200mg)添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致100ml之目標體積。

【0081】

(i)目視分析

根據歐洲藥典方法2.9.20所定義之目視方法(使用Verivide(商標)燈箱以及對著無光黑色板及白色板為3250勒克斯之測光計讀數)分析調配物之樣本以判定是否存在微晶體或粒子。樣本係藉由該方法於溶液剛構成時以及於24小時之後二者情況測試。

【0082】

(ii)OPM分析

將調配物之樣本置於乾淨顯微鏡載玻片上，並以蓋玻片覆蓋。然後藉由OPM在具有10倍放大倍率之透鏡及10倍放大倍率之接目鏡的Nikon LV 100POL(商標)顯微鏡下使用非偏光及交叉偏光二者分析，以判定是否存在微晶體或粒子。影像係使用DFK 23UP031 TIS USB 3.0 CMOS(商標)Colour Industrial Camera 5MP 1/2,5"及影像擷取軟體記錄。亦使用於玻璃毛細管中之調配物的樣本重複該過程。樣本係藉由該方法於溶液剛構成時、以及於4小時及24小

時之後測試。

實施例 2

製備包含 22mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲及乙磺酸之藥學水溶液調配物

【0083】乙磺酸 (70% w/v) (3144.7 μ L) 係經水稀釋以供灌洗 (80ml)。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲 (2200mg) 添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

調配物之樣本係根據實施例 1 的方法分析。

實施例 3

製備 (a) 包含 22mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸及甘露醇之藥學水溶液調配物；以及 (b) 其冷凍乾燥組成物。

【0084】(a) 將甲磺酸 (99% w/w 純度) (0.65 ml) 溶解於水中以供灌洗 (80ml)。藉由攪拌將甘露醇 (2.8g) 溶解於該緩衝溶液中以獲致完全溶解。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲 (2200mg) 添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

調配物之樣本係根據實施例1的方法分析。

【0085】(b)將來自(a)之調配物裝填至10 mL小瓶至目標體積3 ml。該等小瓶各係以20mm Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (商標)塞頭部分塞住(未密封)。然後將該等小瓶載入不鏽鋼托架並置入LSL1000(商標)冷凍乾燥機。架溫設於5℃。使用以下表列方法進行冷凍乾燥循環。

條件	速率/保持	溫度(℃)	時間(分鐘)	每分鐘之溫度變化(℃)	壓力
裝載	保持	5	n/a	n/a	760托 (1大氣壓)
安定化	保持	5	120	n/a	760托 (1大氣壓)
冷凍	速率	-40	480	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
	保持	-40	180	n/a	760托 (1大氣壓)
退火	速率	-12	280	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
	保持	-12	180	n/a	760托 (1大氣壓)
冷卻	速率	-40	280	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
抽空	保持	-40	100	n/a	90 毫托
一次乾燥	保持	-40	30	n/a	90 毫托
	速率	-30	100	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	-30	5450	n/a	90 毫托
二次乾燥	速率	20	500	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	20	500	n/a	90 毫托
	速率	40	200	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	40	500	n/a	90 毫托

【0086】以經滅菌過濾之氮回填該冷凍乾燥機至500托(約666毫巴或66,600帕)之設定點，並使用塞頭完全封閉該等小瓶。然後使用經滅菌過濾之空氣將該冷凍乾燥機通風至大氣壓力，並從該冷凍乾燥機卸下該等小瓶。

【0087】每一小瓶含有呈灰白色固體的冷凍乾燥(凍乾)調配物。

實施例 4

製備 (a) 包含 22mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及甘露醇之藥學水溶液調配物；以及 (b) 其冷凍乾燥組成物。

【0088】(a) 乙磺酸 (70% w/v) (3144.7 μ L) 係經水稀釋以供灌洗 (80ml)。將甘露醇 (2.8g) 溶解於該緩衝溶液中並攪拌以獲致完全溶解。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲 (2200mg) 添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

調配物之樣本係根據實施例 1 的方法分析。

【0089】(b) 將來自 (a) 之調配物裝填至 10 mL 小瓶至目標體積 3 ml。該等小瓶各係以 20mm Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised (商標) 塞頭部分塞住 (未密封)。然後將該等小瓶載入不鏽鋼托架並置入 LSL1000 (商標) 冷凍乾燥機。架溫設於 5°C。使用以下表列方法進行冷凍乾燥循環。

條件	速率/保持	溫度(℃)	時間 (分鐘)	每分鐘之溫度變化(℃)	壓力
裝載	保持	5	n/a	n/a	760托 (1大氣壓)
安定化	保持	5	120	n/a	760托 (1大氣壓)
冷凍	速率	-40	480	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
	保持	-40	180	n/a	760托 (1大氣壓)
退火	速率	-12	280	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
	保持	-12	180	n/a	760托 (1大氣壓)
冷卻	速率	-40	280	0.1 ℃ / 分	760托 (1大氣壓)
抽空	保持	-40	100	n/a	90 毫托
一次乾燥	保持	-40	30	n/a	90 毫托
	速率	-30	100	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	-30	5450	n/a	90 毫托
二次乾燥	速率	20	500	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	20	500	n/a	90 毫托
	速率	40	200	0.5 ℃ / 分	90 毫托
	保持	40	500	n/a	90 毫托

【0090】以經滅菌過濾之氮回填該冷凍乾燥機至500托(約666毫巴或66,600帕)之設定點，並使用塞頭完全封閉該等小瓶。然後使用經滅菌過濾之空氣將該冷凍乾燥機通風至大氣壓力，並從該冷凍乾燥機卸下該等小瓶。

【0091】每一小瓶含有呈灰白色固體的冷凍乾燥(凍乾)調配物。

實施例 5A

從冷凍乾燥固體組成物復水包含 22mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及甘露醇之藥學水溶液

調配物

【0092】於實施例3(b)中製備之冷凍乾燥固體組成物的小瓶係如下復水。

使用注射器將供灌洗之水(3ml)注入含有實施例3(b)中所製備之冷凍乾燥組成物的小瓶中。轉動該混合物直到獲得無粒子溶液。

該復水之調配物係根據實施例1之方法分析。

圖2顯示於復水之後立刻以100倍放大倍率拍攝之OPM顯微圖。樣本內沒有任何微粒子或結晶材料的跡象。

實施例5B

從冷凍乾燥固體組成物復水包含22mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及甘露醇之藥學水溶液調配物

【0093】於實施例4(b)中製備之冷凍乾燥固體組成物的小瓶係如下復水。

使用注射器將供灌洗之水(3ml)注入含有實施例4(b)中所製備之冷凍乾燥組成物的小瓶中。轉動該混合物直到獲得無粒子溶液。

該復水之調配物係根據實施例1之方法分析。

圖1顯示於復水之後立刻以100倍放大倍率拍攝之OPM顯微圖。樣本內沒有任何微粒子或結晶材料的跡象。觀察到該溶液的乳白色可能是存在有色液晶相所致。

實施例 6 至 18

【0094】 實施例 6 至 18 係根據相關實施例 1、2、3(a) 或 4(a) 之方法，使用以下表列之成分規格製備。

酸	實施例	API (mg/ml)	API (mg)	酸 (mM)	酸 (ml)	甘露醇 (mg)	目標體積 (ml)
MSA	1	22	2200	100	0.65	0	100
	3(a)	22	2200	100	0.65	2800	100
	6	8	800	100	0.65	4200	100
	7	10	1000	100	0.65	4000	100
	8	13	1300	100	0.65	3700	100
	9	15	1500	100	0.65	3500	100
	10	15	1500	100	0.65	0	100
	11	30	3000	100	0.65	2000	100
	12	30	3000	100	0.65	0	100
	13	40	4000	100	0.65	1000	100
	14	40	4000	100	0.65	0	100
	15	20	2000	50	0.325	3000	100
ESA	2	22	2200	100	0.93	0	100
	4(a)	22	2200	100	0.93	2800	100
	16	30	3000	100	0.93	2000	100
	17	20	2000	50	0.46	3000	100
	18	10	1000	100	0.93	4000	100

MSA = 甲磺酸
ESA = 乙磺酸
API = 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲

實施例 19

製備包含 35mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]

脲、20% w/v之2-羥丙基- β -環糊精及甲磺酸之藥學水溶液調配物

【0095】將甲磺酸(99% w/w純度)(0.65 ml, 100mM)溶解於水中以供灌洗(80ml)。添加2-羥丙基- β -環糊精(93% w/w經調整效價)(21.57g, 147.2mM)，並攪拌該溶液直到獲致無粒子溶液。將1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲(3500mg, 56.9mM)添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致100ml之目標體積。

【0096】調配物之樣本係根據實施例1的方法分析。

實施例20

製備包含35mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸及20% w/v之2-羥丙基- β -環糊精之藥學水溶液調配物

【0097】乙磺酸(70% w/v) (3144.7 μ L, 100mM)係經水稀釋以供灌洗(80ml)。添加2-羥丙基- β -環糊精(93% w/w經調整效價)(21.57g, 147.2mM)，並攪拌該溶液直到獲致無粒子溶液。將1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲(3500mg, 56.9mM)添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致100ml之目標體

積。

【0098】調配物之樣本係根據實施例1的方法分析。

實施例21

製備包含20mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及20% w/v之 γ -環糊精之藥學水溶液調配物

【0099】乙磺酸(70% w/v)(3144.7 μ L, 100mM)係經水稀釋以供灌洗(80ml)。添加 γ -環糊精(假定為100%效價)(20g, 154mM)，並攪拌該溶液直到獲致無粒子溶液。將1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲(2000mg, 32.5mM)添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致100ml之目標體積。

【0100】調配物之樣本係根據實施例1的方法分析。

實施例22

製備包含30mg/ml之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及20% w/v之磺丁基醚- β -環糊精(SBED)之藥學水溶液調配物

【0101】將甲磺酸(99% w/w純度)(0.65 ml, 100mM)溶解於水中以供灌洗(80ml)。添加磺丁基醚- β -環糊精(SBED)(93% w/w經調整效價)(21.57g, 140mM)，並攪拌

該溶液直到獲致無粒子溶液。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲 (3000mg, 48.7mM) 添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

【0102】調配物之樣本係根據實施例 1 的方法分析。

實施例 23

製備包含 30mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及 20% w/v 之 γ -環糊精之藥學水溶液調配物

【0103】甲磺酸 (99% w/w 純度) (0.65 ml, 100mM) 係經水稀釋以供灌洗 (80ml)。添加 γ -環糊精 (假定為 100% 效價) (20g, 154mM)，並攪拌該溶液直到獲致無粒子溶液。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲 (3000mg, 48.7mM) 添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

【0104】調配物之樣本係根據實施例 1 的方法分析。

製備包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、 β -或 γ -環糊精及甲磺酸或乙磺酸之藥學水溶液調配物的其他實例

【0105】以下表列之實例 (於表中以打勾「✓」或叉叉「x」) (目標體積 = 100ml) 係根據相關實施例 19、20、21、

22、23之方法，使用下表列之成分規格製備。

【0106】該等實施例係藉由歐洲藥典方法2.9.20中所界定之目視法以及如實施例1中所述之OPM法分析。結果亦表列如下。

【0107】該表中，「無粒子」意指調配物為視覺澄清且無可見微晶體或微粒子，以及「乳白色」意指調配物具有被視為因有色液晶相形成所造成的乳白色。

API mg/ml / API mM		10/16.2	15/24.4	20/32.5	25/40.6	30/48.7	35/56.9	40/65.0	45/73.1	50/81.2	55/89.3	60/97.5	65/105.6
MSA	100 mM HPBCD (20%w/v)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (EXAM PLE 19)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)		
MSA	100 mM AlphaCD (20%w/v)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	x (3)	
MSA	100 mM GammaCD (20%w/v)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (EXAM PLE 23)	x (2)						
MSA	100 mM SBED (20%w/v)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1) (EXAM PLE 22)	x (2)	x (2)					
MSA	150 mM HPBCD (20%w/v)					✓ (1)	x (2)	x (2)			x (3)	x (3)	
MSA	100 mM HPBCD (25%w/v)					✓ (1)	✓ (1)	x (2)			x (3)	x (3)	
ESA	100 mM SBED (20%w/v)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	✓ (1)	x (2)					
ESA	100 mM HPBCD (20%w/v)						✓ (1) (EXAM PLE 20)	x (2)					
ESA	100 mM Gamma CD (20%w/v)			✓ (1) (EXAM PLE 21)	x (2)	x (2)	x (2)						

關鍵字

MSA = 甲磺酸

ESA = 乙磺酸

API = 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲

HPBCD = 2-羥丙基- β -環糊精

AlphaCD = α -環糊精

SBECD = 磺丁基醚- β -環糊精

GammaCD = γ -環糊精

(1) = 無粒子(及非乳白色)。該等研究之實施例均無可見微晶體或微粒子物質，以及符合先前所述之所需的「澄清溶液」定義(附註：其於表中表示不為深色調)。

(2) = 微粒子，乳白色

(3) = 微粒子懸浮液

實施例 24

製備(a)包含 20mg/ml 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及 20% w/v 之 2-羥丙基- β -環糊精之藥學水溶液調配物；以及(b)其冷凍乾燥組成物。

【0108】(a)將甲磺酸(99% w/w 純度)(0.336 ml)(35mM)溶解於水中以供灌洗(80ml)。藉由攪拌將 2-羥丙基- β -環糊精(21.57g, 147.2mM)溶解於該緩衝溶液以獲致完全溶解。將 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲(2000mg, 32.5mM)添加至該溶液並攪拌直到獲致無粒子溶液。在攪拌下添加供灌洗之水以獲致 100ml 之目標體積。

【0109】(b)將來自(a)之調配物裝填至 10 mL 小瓶至目

標體積 3 ml。該等小瓶各係以 20mm Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised(商標)塞頭部分塞住(未密封)。然後將該等小瓶載入不鏽鋼托架並置入 LSL1000(商標)冷凍乾燥機。架溫設於 25℃。使用以下表列方法進行冷凍乾燥循環。

條件	速率/保持	溫度(℃)	時間(分鐘)	每分鐘之溫度變化(℃/分)	壓力(毫巴)
裝載	保持	25	n/a	n/a	1 大氣壓 *
安定化	保持	25	120	n/a	1 大氣壓 *
冷凍	速率	-25	500	0.1	1 大氣壓 *
	保持	-25	180	n/a	1 大氣壓 *
	速率	-40	150	0.1	1 大氣壓 *
	保持	-40	150	n/a	1 大氣壓 *
抽空	保持	-40	n/a	n/a	75 毫托
一次乾燥	速率	-15	112	0.5	75 毫托
	保持	-15	5810	n/a	75 毫托
二次乾燥	速率	0	150	0.1	75 毫托
	保持	0	480	n/a	75 毫托
	速率	40	400	0.1	75 毫托
	保持	40	480	n/a	75 毫托
	速率	25	150	0.1	75 毫托
塞住	保持	25	n/a	n/a	500 托
貯存	保持	25	n/a	n/a	

(*760 托)

【0110】以經滅菌過濾之氮回填該冷凍乾燥機至 500 托(約 666 毫巴或 66,600 帕)之設定點，並使用塞頭完全封閉該等小瓶。然後使用經滅菌過濾之空氣將該冷凍乾燥機通風至大氣壓力，並從該冷凍乾燥機卸下該等小瓶。

【0111】每一小瓶含有呈灰白色固體的冷凍乾燥(凍乾)調配物。

實施例 1 至 18 之分析

【0112】顯示於下表之實施例係藉由歐洲藥典方法2.9.20中所界定之目視法以及如實施例1中所述之OPM法分析。結果表列如下。

【0113】此外，實施例1、2及6至18之調配物各藉由與實施例3(b)及4(b)中所使用的相同方法冷凍乾燥，然後各藉由如實施例5A及5B所用之相同方法復水。

【0114】該表中，「無粒子」意指調配物為視覺澄清且無可見微晶體或微粒子，以及「乳白色、無粒子」意指調配物無可見微晶體或微粒子，但具有被視為因有色液晶相形成所造成的溶液乳白色。有些實施例顯示乳白色於冷凍乾燥之後調配物復水時消失。所有所研究的實施例均無可見微晶體及微粒子物質，且符合先前所述之所需「澄清溶液」定義。

酸	實施例	API (mg/ml)	API (mg)	酸 (mM)	甘露醇 (mg)	實施例中所 製備之調配 物的分析	於冷凍乾燥後復 水之後所獲得的 調配物之分析
MSA	1	22	2200	100	0	乳白色， 無粒子	無粒子
	3(a)	22	2200	100	2800	乳白色， 無粒子	-
	5A					-	無粒子
	6	8	800	100	4200	無粒子	無粒子
	7	10	1000	100	4000	無粒子	無粒子
	8	13	1300	100	3700	乳白色， 無粒子	無粒子
	9	15	1500	100	3500	乳白色， 無粒子	無粒子
	10	15	1500	100	0	乳白色， 無粒子	無粒子
	11	30	3000	100	2000	乳白色， 無粒子	無粒子
	12	30	3000	100	0	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
	13 ¹	40	4000	100	1000	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
	14 ¹	40	4000	100	0	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
	15	20	2000	50	3000	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
	2	22	2200	100	0	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
ESA	4(a)	22	2200	100	2800	乳白色， 無粒子	-
	5B					-	乳白色， 無粒子
	16	30	3000	100	2000	乳白色， 無粒子	乳白色， 無粒子
	17	20	2000	50	3000	乳白色， 無粒子	無粒子
	18	10	1000	100	4000	無粒子	無粒子

附註
1. 雖然該調配物符合「澄清溶液」標準，但因其為復水非常緩慢的黏性溶液，其不適用於預期目的

關鍵字
MSA = 甲磺酸
ESA = 乙磺酸
API = 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲

本發明之冷凍乾燥固體調配物的化學安定性

【0115】製備兩個本發明之冷凍乾燥調配物樣本。

- 樣本 A 係藉由與實施例 3 相似製程製備，但使用 2000mg 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲 (即，20mg/ml)、100mM 之甲磺酸 (0.65ml) 及 3000mg 之甘露醇製備該親液膠體。
- 樣本 B 係藉由與實施例 4 相似製程製備，但使用 2000mg 之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲 (即，20mg/ml)、100mM 之乙磺酸及 3000mg 之甘露醇製備該親液膠體。

【0116】將樣本 A 及 B 之分開部分各放置於 10 mL 透明小瓶中，且於 25℃ /60% 相對濕度 (RH)、40℃ /75% RH 或 5℃ 下貯存 6 週。

【0117】如上述貯存 6 週之後，使用超高效液相層析術 (UHPLC)，使用下列方法針對各樣本試驗化學純度，以測量試驗期間之任何化學降解。

UHPLC 法

【0118】溶液、樣本、標準及 UHPLC 法如下：

參考標準：具有已知效價值之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲。

稀釋劑：乙腈/水/三氟乙酸 (750：250：1 v/v/v)

流動相 A：乙腈/水/三氟乙酸 (97：3：1 v/v/v)

流動相 B：乙腈/三氟乙酸(1000：1 v/v)。

(注：使用適當組分比可製備較大或較小體積之溶液)

標準及檢查標準製劑：

- 精確地製備兩個約 0.2 mg/mL(+/-10%)之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲參考標準在稀釋劑中的溶液，並精確地記錄二者濃度。此等為標準及檢查標準製劑。

敏感性溶液：

- 使用該稀釋劑將該標準製劑精確地稀釋至大約 0.1 µg/ml之 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲的濃度。

樣本製劑：

- 藉由於 10ml 小瓶中各添加 3.0 ml 之水使貯存後的樣本 A 或 B 復水，搖動該小瓶以溶解固體，並等待氣泡消失。將 1.0ml 之該溶液轉移至 100ml 之量瓶。以稀釋劑稀釋至設定體積。

層析條件：

- 液相層析系統-Agilent 1290 Infinity II™，具有

380µl Jet Weaver™

- 管柱：Waters BEH C18™15 cm x 2.1 mm，1.7 µm或等量
- 管柱溫度：20℃
- 注射液體積：2 µL
- 流率：0.25 mL /min
- 流量槽：G4212-60008，10mm路徑長度，1.0µL
- 偵測：UV，240 nm / 4nm狹縫寬度
- 運作時間：77分鐘
- 流動相 A
- 流動相 B
- 針頭洗滌溶液：水/乙腈(95：5 v/v)，多次洗滌20s
- 密封件洗滌溶液：水/丙-2-醇(90：10 v/v)

線性梯度表：

時間(分鐘)	%流動相A	%流動相B
0	95	5
5.0	95	5
31.4	78	22
42.3	78	22
65.0	5	95
67.0	5	95
67.1	95	5
77.0	95	5

注解

【0119】於開始分析之前，用流動相調整UHPLC系統。

【0120】在運作樣本之前，確定該系統適於使用上述層析條件注射對照稀釋劑、敏感性溶液及標準製劑。

【0121】在初始UHPLC設定或在該系統有任何重大改變之後必須滿足以下標準。建議在測試系統適用性之前注射至少一種調理對照物。

測試	注射液 編號#	溶液	標準
對照物	1	稀釋劑	與圖3及4相似之層析圖
訊噪比	1	敏感性溶液	歐洲藥典(EP)/美國藥典 (USP)訊噪比 ≥ 10
重現性	5	標準製劑	相對標準差 ≤ 2.0%
停留時間	1*		38至44分鐘
效率 (板)**	1*		1-(4-([4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲峰之板數 ≥ 10,000
峰不對稱性 (T)**			1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲峰為0.9 ≤ T ≤ 2.0
解析度	1		介於1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲峰與((4-(4,6-二嗎啉-1,3,5-三吡-2-基)苯基)-I2-氮烷基(azaneyl))((4-(4-(甲基-I2-氮烷基)哌啶-1-羰基)苯基)-I2-氮烷基)甲酮之間的解析度 ≥ 1.0

*使用所有系統適用性(重現性)注射液的平均值。
**參考美國藥典(USP)之效率及峰不對稱性的計算方程式。

【0122】注射根據上述層析條件之檢查標準製劑。該檢查標準製劑之反應因數(從該標準的面積、標準重量、稀釋因數及純度因數計算)必須在該標準製劑的 $\pm 2\%$ 內。

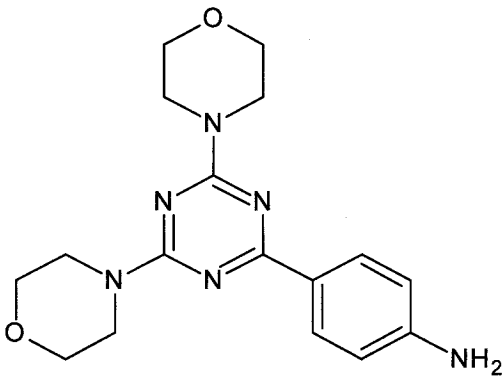
【0123】在證明系統適用性之後，根據上述層析條件，注射該對照溶液、標準製劑及所製備之測試樣本，然後注射該標準製劑。建議在標準製劑注射液之間注射不超過6測試樣本。對於每一注射液(標準及樣本)，測量停留時間及各層析圖中之1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲峰的面積。對於每一樣本注射液，亦測量停留時間及在樣本注射液中所存在的對照注射液中不會出現之任何峰的峰面積。若存在梯度假影則不予整合。比較該對照注射液層析圖與樣本層析圖來判定該樣本中之峰與該對照及梯度假影峰相關。計算降解物的% w/w並報告在或高於0.05% w/w之個別降解物峰。未知之降解物應以其相對停留時間個別報告。已知之降解物應以名稱個別報告。

【0124】結果彙總於下表。

關鍵字

- NMT=不超過
- RRT=相對停留時間
- NO=未觀察到

降解物1



降解物 2、3、4、5及6

【0125】此等各僅以其RRT表示特徵。

樣本A結果

	5°C	25°C / 60% RH	40°C / 75% RH
降解物 1	0.10	0.10	0.10
降解物 2 RRT~1.150	NMT 0.05	NO	NO
降解物 3 RRT-1.179	NMT 0.05	NMT 0.05	NMT 0.05
降解物 5 RRT~1.24	0.14	0.25	0.65
降解物 6 RRT~1.324	0.08	0.08	0.08
總降解物 (w/w)	0.32	0.43	0.83

樣本B結果

	5°C	25°C / 60% RH	40°C / 75% RH
降解物 1	0.09	0.12	0.11
降解物 2 RRT~1.150	NO	0.06	NO
降解物 3 RRT~1.179	0.06	0.07	NMT 0.05
降解物 4 RRT~1.185	NO	NO	NO
降解物 5 RRT~1.24	0.14	0.25	0.99
降解物 6 RRT~1.324	0.08	0.08	0.08
總降解物 (w/w)	0.37	0.58	1.18

結 論

【 0126】 結果顯示樣本 A及B於 25°C /60% RH下化學安定至少6週。



201919635

【發明摘要】

【中文發明名稱】

調配物

【英文發明名稱】

FORMULATION

【中文】

本發明關於一種藥學水性調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其藥學上可接受之烷磺酸鹽，該藥學水性調配物為澄清溶液。此調配物特別適於靜脈內或非經腸投予病患。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical aqueous formulation comprising 1-(4-{[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]carbonyl}phenyl)-3-[4-(4,6-dimorpholin-4-yl-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl]urea, or a pharmaceutically acceptable alkanesulphonate salt thereof, that is a clear solution. Such a formulation is particularly suitable for intravenous or parenteral administration to a patient.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種藥學水溶液調配物，其包含(a) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其甲磺酸鹽、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液；或(b) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其乙磺酸鹽、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之藥學水溶液調配物，其包含(a) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其甲磺酸鹽、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液；或(b) 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、或其乙磺酸鹽、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]

羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【第3項】

如申請專利範圍第1或2項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【第4項】

如申請專利範圍第1或2項之藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸以提供澄清溶液。

【第5項】

如申請專利範圍第1或2項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【第6項】

如申請專利範圍第1或2項之藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以6至22mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸以提供澄清溶液。

【第7項】

如申請專利範圍第1至6項中任一項之藥學水溶液調配物，其另外包含藥學上可接受之 β -環糊精或 γ -環糊精。

【第8項】

如申請專利範圍第7項之藥學水溶液調配物，其中該藥學上可接受之 β -環糊精為羥丙基- β -環糊精或磺丁基醚- β -環糊精(SBECD)，或為其混合物，而藥學上可接受之 γ -環糊精為 γ -環糊精。

【第9項】

一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於55mg/ml或高達50mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第10項】

一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於 55mg/ml 或高達 50mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第 11 項】

如申請專利範圍第 9 項之藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達 45mg/ml、高達 40mg/ml、高達 35mg/ml、高達 30mg/ml、6 至 50mg/ml、6 至 30mg/ml、8 至 30mg/ml、10 至 35mg/ml、10 至 30mg/ml、8 至 22mg/ml、10 至 22mg/ml、15 至 22mg/ml、10 至 20mg/ml、6 至 25mg/ml 或 10 至 25mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第 12 項】

如申請專利範圍第 10 項之藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]

羰基 } 苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉 -4-基 -1,3,5-三吡 -2-基) 苯基]
 脲係以高達 45mg/ml、高達 40mg/ml、高達 35mg/ml、高達
 30mg/ml、6至 50mg/ml、6至 30mg/ml、8至 30mg/ml、10至
 35mg/ml、10至 30mg/ml、8至 22mg/ml、10至 22mg/ml、15
 至 22mg/ml、10至 20mg/ml、6至 25mg/ml或 10至 25mg/ml之
 溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 2-羥丙基-β-環糊精
 以提供澄清溶液。

【第 13 項】

一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)
 哌啶 -1-基] 羰基 } 苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉 -4-基 -1,3,5-三吡 -
 2-基) 苯基] 脲、甲磺酸、磺丁基醚-β-環糊精及水，其中 1-
 (4-{[4-(二甲胺基)哌啶 -1-基] 羰基 } 苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉 -
 4-基 -1,3,5-三吡 -2-基) 苯基] 脲係以低於 35mg/ml或高達
 30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基
 醚-β-環糊精以提供澄清溶液。

【第 14 項】

一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸 1-(4-{[4-(二
 甲胺基) 哌啶 -1-基] 羰基 } 苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉 -4-基 -
 1,3,5-三吡 -2-基) 苯基] 脲、甲磺酸、磺丁基醚-β-環糊精及
 水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶 -1-基] 羰基 } 苯基)-3-[4-
 (4,6-二嗎啉 -4-基 -1,3,5-三吡 -2-基) 苯基] 脲係以低於
 35mg/ml或高達 30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲
 磺酸及磺丁基醚-β-環糊精以提供澄清溶液。

【第 15 項】

如申請專利範圍第13項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第16項】

如申請專利範圍第14項之藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第17項】

一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-

1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第18項】

一種藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於35mg/ml或高達30mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第19項】

如申請專利範圍第17項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第20項】

如申請專利範圍第18項之藥學水溶液調配物，其包含甲磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-

(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、甲磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的甲磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第21項】

一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第22項】

一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及2-羥丙基- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第23項】

如申請專利範圍第21項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基-β-環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至35mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及2-羥丙基-β-環糊精以提供澄清溶液。

【第24項】

如申請專利範圍第22項之藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、2-羥丙基-β-環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至35mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及2-羥丙基-β-環糊精以提供澄清溶液。

【第25項】

一種藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-

2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第26項】

一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於40mg/ml或高達35mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第27項】

如申請專利範圍第25項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以高達30mg/ml、6至30mg/ml、8至30mg/ml、10至30mg/ml、8至22mg/ml、10至22mg/ml、15至22mg/ml、10至20mg/ml、6至25mg/ml或10至25mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第28項】

如申請專利範圍第26項之藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、磺丁基醚- β -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以高達 30mg/ml、6 至 30mg/ml、8 至 30mg/ml、10 至 30mg/ml、8 至 22mg/ml、10 至 22mg/ml、15 至 22mg/ml、10 至 20mg/ml、6 至 25mg/ml 或 10 至 25mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及磺丁基醚- β -環糊精以提供澄清溶液。

【第29項】

一種藥學水溶液調配物，其包含 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲係以低於 25mg/ml 或高達 20mg/ml 之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第30項】

一種藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中 1-(4-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-

4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以低於25mg/ml或高達20mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第31項】

如申請專利範圍第29項之藥學水溶液調配物，其包含1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至20mg/ml、8至20mg/ml、10至20mg/ml、8至15mg/ml、或15至20mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第32項】

如申請專利範圍第30項之藥學水溶液調配物，其包含乙磺酸1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲、乙磺酸、 γ -環糊精及水，其中1-(4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二嗎啉-4-基-1,3,5-三吡啶-2-基)苯基]脲係以6至20mg/ml、8至20mg/ml、10至20mg/ml、8至15mg/ml、或15至20mg/ml之溶液濃度存在，且存在足夠的乙磺酸及 γ -環糊精以提供澄清溶液。

【第33項】

如申請專利範圍第1至32項中任一項之調配物，其中若情況適當，使用10至200mM、20至200mM、30至200mM

或 50 至 200mM 之甲磺酸或乙磺酸。

【第 34 項】

如申請專利範圍第 7 至 32 項中任一項或依附申請專利範圍第 7 至 32 項中任一項之申請專利範圍第 33 項的調配物，其中使用 2 至 30% w/v、3 至 20% w/v、5 至 20% w/v 或 15 至 30% w/v 之環糊精。

【第 35 項】

一種冷凍乾燥調配物，其可藉由將如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項之調配物冷凍乾燥而獲得。

【第 36 項】

如申請專利範圍第 35 項之冷凍乾燥調配物，其可藉由將隨意地含有增積劑的如申請專利範圍第 1 至 34 項中任一項之調配物冷凍乾燥而獲得。

【第 37 項】

如申請專利範圍第 36 項之冷凍乾燥調配物，其中該增積劑為甘露醇。

【第 38 項】

一種藥學水溶液調配物，其可藉由使用水或包含張力調整劑之水溶液將如申請專利範圍第 35 至 37 項中任一項之冷凍乾燥調配物重組或組成為澄清溶液而獲得。

【第 39 項】

如申請專利範圍第 38 項之藥學水溶液調配物，其中該張力調整劑為右旋糖、蔗糖或甘露醇，或為其任 2 或更多者之混合物。

【第40項】

如申請專利範圍第1至34、或38或39項中任一項之藥學水溶液調配物，其係視需要經調整以具有適於靜脈內或非經腸投予之pH。

【第41項】

如申請專利範圍第1至40項中任一項之調配物，其係用作藥物。

【第42項】

如申請專利範圍第1至40項中任一項之調配物，其係用於治療癌症。

【第43項】

如申請專利範圍第42項之調配物，其中待治療之癌症係選自由下列所組成之群組：白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、攝護腺癌、肺癌、結腸癌、胰臟癌、腎臟癌、胃癌及腦癌。

【第44項】

一種如申請專利範圍第1至40項中任一項之調配物的用途，其係用於製造供治療哺乳類之癌症的藥物。

【第45項】

如申請專利範圍第44項之用途，其中待治療之癌症係選自由下列所組成之群組：白血病、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巢癌、攝護腺癌、肺癌、結腸癌、胰臟癌、腎臟癌、胃癌及腦癌。

