



(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 I808077 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：107111175

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01)

A61K47/32 (2006.01)

A61K47/38 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/30 歐洲專利局

17163830.7

(71)申請人：德商馬克專利公司(德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：蓋斯勒 賽門 GEISLER, SIMON (DE)；傑斯可 馬汀娜 JESCHKE, MARTINA (DE)；邦妮佛 派崔希雅 BONIFORTE, PATRIZIA (IT)；瑋根德 馬可仕 WEIGANDT, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2016/083401A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：22 項 圖式數：3 共 45 頁

(54)名稱

醫藥調配物

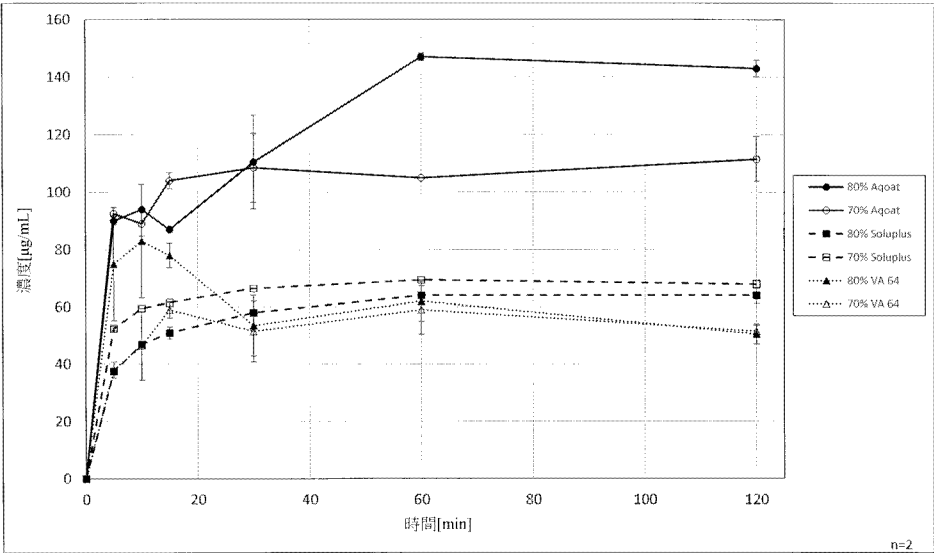
(57)摘要

本發明係關於(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒
吡

-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物，以及製造其之方法，以及其醫學用途。

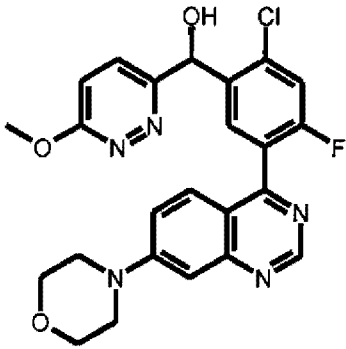
The present invention relates to a pharmaceutical formulation of (S)-[2-chloro-4-fluoro-5-(7-morpholin-4-ylquinazolin-4-yl)phenyl]-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)methanol or pharmaceutically acceptable salt thereof, as well as a method of making same, as well as medical uses thereof.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I808077

【發明摘要】

【中文發明名稱】

醫藥調配物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL FORMULATION

【中文】

本發明係關於(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒咩-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥調配物，以及製造其之方法，以及其醫學用途。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical formulation of (S)-[2-chloro-4-fluoro-5-(7-morpholin-4-ylquinazolin-4-yl)phenyl]-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)methanol or pharmaceutically acceptable salt thereof, as well as a method of making same, as well as medical uses thereof.

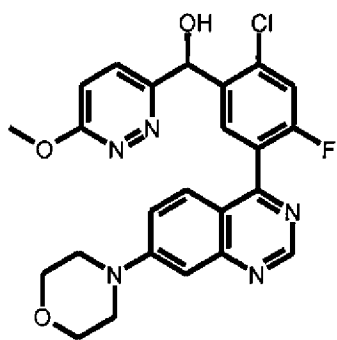
【指定代表圖】

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】

醫藥調配物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL FORMULATION

【技術領域】

本發明係關於(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之醫藥調配物，以及製造其之方法，以及其醫學用途。

【先前技術】

(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇在WO 2014/183850中揭示為實例136，作為芳基喹啉家族之一成員，已發現其具有有價值的藥理學特性。其為DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)活性之強效及選擇性抑制劑，從而轉譯成對癌細胞株中之DNA-PK自體磷酸化的強效抑制，已藉由活體外以及活體內資料兩者證明。因此，其尤其可用於癌細胞對抗癌劑之敏化及/或電離輻射。

呈DNA形式之人類遺傳物質不斷地經受反應性氧物種(ROS)侵襲，該反應性氧物種主要形成為氧化代謝之副產物。ROS能夠導致DNA呈單股斷裂形式之損壞。若先前的單股斷裂發生在鄰近處，則可引起雙股斷裂(DSB)。此外，若DNA複製又遇到損壞的基礎模式，則可導致單股及雙股斷裂。另外，諸如電離輻射(例如 γ 或粒子輻射)之外源性影響及一定地抗癌藥劑(例如博萊黴素(bleomycin))能夠導致DNA雙股斷裂。DSB可另外作為體細胞重組(一種對所有脊椎動物之功能性免疫系統之形成而言至關

重要的方法)之中間物出現。

若DNA雙股斷裂未修補或經不正確地修補，則可發生突變及/或染色體畸變，從而可引起細胞死亡。為對抗由DNA雙股斷裂造成之嚴重危險，真核細胞已產生多個機制以修復該等斷裂。高等真核生物主要使用所謂的非同源末端連接，其中DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)採用關鍵作用。DNA依賴性蛋白激酶(DNA-PK)為結合DNA活化之絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶。生物化學研究已展示DNA-PK係藉由DNA-DSB之發生來最有效地活化。已經證實細胞株之已突變且非功能性的DNA-PK組分為輻射敏感的(Smith及Jackson，1999)。若保持未修復，則認為DSB為最致死性類型之DNA損壞。

(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇在水及模擬胃液中具有較差的溶解度。另外，在非晶型式中，化合物為大體積的且帶靜電且因此不容易使自身進一步加工成固體調配物。此外，製造對映異構體醫藥活性成分之固體調配物始終具有將優對映體不合需要的轉化成劣對映體的風險。

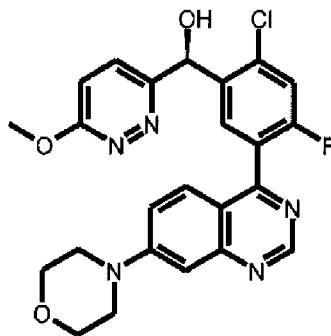
因此，本發明之目標為提供(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基-喹啉-4-基)-苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之醫藥劑型及用於其製造之合適方法，該醫藥劑型將提供足夠的生物可用性及對映異構體穩定性。

【發明內容】

本發明係關於包含(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基-喹啉-4-基)-苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽於聚合基質中之固態分散體的複合物。

(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)-苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-

3-基)甲醇繪示於以下：



雖然在本文中通篇參考化合物之(S)-對映異構體，但應理解，本上下文中之術語(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)-苯基]-(6-甲氧基-嗒咩-3-基)甲醇應視為允許一定百分比之劣對映體雜質，較佳地涵蓋至多 10 wt%更佳至多 5 wt%、甚至更佳至多 2 wt%，且最佳地至多 1 wt%或更小之劣對映體雜質。因此，諸如本文中給定之分散體或醫藥調配物中之任何量或重量或重量百分比之(S)-對映異構體包括(S)-對映異構體及任何不可避免的(R)-對映異構體雜質兩者。呈任何型式之(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)-苯基]-(6-甲氧基-嗒咩-3-基)甲醇可在下文中簡稱為「原料藥」。

對映異構體雜質含量可使用定量對掌性HPLC，例如實例11中所描述來評估。

本發明進一步係關於包含該複合物之醫藥組合物，製備該複合物之方法及製備該醫藥組合物之方法，以及該複合物相對應地醫藥組合物單獨或與放射線療法及/或化學療法組合用於治療癌症中之用途。

如上文所述，在第一態樣中，本發明提供一種包含(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒咩-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽於聚合基質中之固態分散體的複合物。在一些實施例中，複合

物可包含固態分散體以及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，例如選自填充劑(例如多醣、雙醣多元醇)、崩解劑(例如聚乙烯聚吡咯烷酮)、非離子及離子界面活性劑(例如泊洛沙姆(poloxamer)、硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉)、塑化劑(例如聚亞烷基二醇)及無機吸收劑(例如二氧化矽)。

如本文中所使用之固態分散體係指分散或分佈於分散介質中之原料藥，該分散介質為根據本發明之聚合基質。根據原料藥之可能組合及聚合物物理狀態，原料藥可為結晶狀或非晶形且聚合基質亦可為結晶狀及非晶形，從而得到四種可能組合：結晶狀原料藥-結晶狀聚合物(固態懸浮體)；非晶形原料藥-非晶形聚合物；結晶狀藥物-非晶形聚合物；及非晶形藥物-結晶狀聚合物。本文中之例示性實施例係關於聚合基質中之非晶形原料藥。非晶形原料藥可分散於非晶形(微)粒子於非晶形聚合基質中之型式中，因而稱作非晶形懸浮體，或其可以分子形式分散於(結晶狀或非晶形)聚合物或聚合基質中以形成固溶體。「固溶體」在本發明之意義上仍應涵蓋彼等實施例，其中小部分原料藥可已離開溶液或仍未溶解，其條件為例如至少約80%、更佳地至少約90%且最佳地至少約95%或至少約99%之原料藥(按體積計)應呈以分子形式分散的狀態。在此類固溶體中，原料藥之個別物理特性不再可辨識。

在一較佳實施例中，根據本發明之複合物由(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽於聚合基質中之固態分散體組成。當然，其隨後可簡稱為固態分散體。

最佳地，固態分散體為固溶體，亦即最佳地，原料藥以分子形式分散於聚合基質中。

自本文中所描述之例示性實施例顯而易見，所得固態分散體為非晶形。

雖然(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇可以任何適合之鹽型式存在，但最佳地以其游離型式，而非鹽型式存在。

醫藥學上可接受之鹽包括WO 2014/183850之揭示內容中所提及之彼等，其以全文引用的方式併入本文中。

除非本文中另外規定，否則對(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽之量或重量或重量百分比的任何參考應採取指代(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之無水游離型式(包括劣對映體，若適用，如上文所陳述)。

為形成固態分散體，形成聚合基質之一或多種聚合物通常為能夠尤其在高於熔點下加熱時，具體地以熔融粒化或熔融擠製方法或在溶解於溶劑中時並且諸如以噴霧乾燥方法霧化來包埋原料藥的聚合物。因此，形成聚合基質之聚合物較佳地呈現熱塑性行為。因此能夠最佳以分子水準包埋原料藥且增強其溶解之任何聚合物可用於本發明之上下文中。因此，親水性聚合物為較佳的。

在一較佳實施例中，聚合基質包含聚乙烯吡咯啉酮之均聚物或共聚物或由其組成。更佳地，聚合基質包含聚乙烯吡咯啉酮之共聚物，且最佳地聚乙烯吡咯啉酮及聚乙酸乙烯酯之共聚物或由其組成。最佳地，固態分散體由含最佳呈其游離型式之(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇的聚乙烯吡咯啉酮及聚乙酸乙烯酯之共聚

物之聚合基質構成。如關於例示性實施例所示，此實施例尤其有利，此係因為其可在(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-噻吡-3-基)甲醇至劣對映體((R)-對映異構體)之僅最小轉化下製備。甚至在延長儲存之後，優對映體:劣對映體比率高度令人滿意。考慮到基於當前的臨床上有效劑量估計，患者將服用且因此併入至醫藥劑型中之量為相當大的，此為需要考慮的非常重要的因素。較佳地，固態分散體可藉由熱熔融擠製獲得。

聚乙烯吡咯啉酮及聚乙酸乙烯酯之共聚物亦可指代/涵蓋乙烯吡咯啉酮-乙酸乙烯酯共聚物、共聚維酮(copovidone) (USP)、共聚維酮(copolyvidone) (JPE)、PVP-VAc-共聚物，或乙酸乙烯基酯、具有1-乙烯基-2-吡咯啉酮(IUPAC)之聚合物。此等術語中之任一者可用於下文中，為簡單起見優先考慮共聚維酮。共聚物之CAS號為25086-89-9。合適之可商購共聚維酮之實例為Kollidon®VA 64 (BASF)。根據製造商之資訊，Kollidon®VA 64級別根據cGMP法規藉由6份N-乙烯吡咯啉酮及4份乙酸乙烯酯於2-丙醇中之自由基聚合來製造，其產生具有鏈結構之水可溶聚合物。進一步報導(BASF)具有在25.2-30.8(標稱地28)範圍內之K值，該K值根據European pharmacopoeia，亦即由在25℃下之1%水溶液之相關黏度(動態)計算而確定。Kollidon®VA 64之玻璃轉化溫度取決於水分含量且在103℃下乾燥Kollidon®VA 64。

在一替代性較佳實施例中，聚合基質包含聚乙烯己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或由其組成。合適之可商購聚合物命名為Soluplus® (BASF)。根據製造商之資訊，如藉由凝膠滲透層析法所量測之彼產物之平均分子量典型地在90.000至140.000 g/mol範圍內。共聚物

之CAS號為402932-23-4。

在一替代實施例中，聚合基質包含羥丙甲纖維素乙酸酯琥珀酸酯或由其組成。聚合物亦可稱作羥丙基甲基纖維素乙酸酯琥珀酸酯，或纖維素、2-羥丙基甲醚、乙酸酯、氫丁二酸酯(IUPAC)，或縮寫為HPMCAS。CAS註冊號為71138-97-1。羥丙甲纖維素乙酸酯琥珀酸酯的可商購之合適實例之實例為Aqoat® (Shin-Etsu)。本文中尤其較佳用於熔融處理，尤其熱熔融擠製中的為微粉化變體，例如Aqoat® AS-LF，其根據製造商之資訊包含8%乙醯基及15%丁二醯基，具有18,000之重量平均分子量(用SEC-MALS量測)及5 μm 之平均粒度。本文中較佳用於其他製造方法，尤其噴霧乾燥中的係另一種微粉化變體，例如Aqoat® AS-HF，其根據製造商之資訊包含12%乙醯基及6%丁二醯基且5 μm 之平均粒度。

特定言之，如將自藉由噴霧乾燥得到的固態分散體顯而易見，其中聚合基質包含羥丙甲纖維素乙酸酯琥珀酸酯或由其組成之實施例同樣非常有利且因此在本文中較佳。

在另一替代實施例中，聚合基質包含鹼性丁基化甲基丙烯酸脂共聚物(USP:胺基甲基丙烯酸脂聚合物)或由其組成。此聚合物之合適實例為Eudragit®，例如(CAS號24938-16-7)，注入Eudragit® E100或E PO。根據製造商之說明書，Eudragit® E100為基於甲基丙烯酸二甲胺基乙脂、甲基丙烯酸丁酯及甲基丙烯酸甲酯比率為2:1:1的陽離子聚合物。單體沿共聚物鏈無規分佈。基於SEC方法，Eudragit® E100或E PO之重量平均分子量為大約47,000 g/mol。Eudragit® E PO具有藉由根據Ph. Eur. 2.9.31之雷射光繞射/光繞射量測USP<429>測定之粒度為Dv50 < 50 μm 。

在另一例示性實施例中，聚合基質可包含HPMCP或由其組成。

HPMCP為羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯之簡稱，其為羥基丙基甲基纖維素之單鄰苯二甲酸酯。其含有甲氧基、羥丙氧基及苯二甲醯基。HPMCP具有CAS註冊號9050-31-1。合適之實例為購自Shin-Etsu之HPMCP級別。

此項技術中已知之其他聚合物，諸如聚乙二醇、PEO均聚物或共聚物、聚丙烯酸酯均聚物或共聚物、纖維素醚及多醣為可形成聚合基質之其他可設想聚合物。

根據本發明之固態分散體中之聚合基質可包含超過一種形成該基質的聚合物。然而，在較佳實施例中，聚合基質僅包含一種聚合物。此外，聚合基質可或可不包含一或多種添加劑，諸如一或多種塑化劑。此項技術中已知之例示性塑化劑包括聚亞烷基二醇、聚氧化乙烯-聚環氧丙烷嵌段共聚物（例如Kolliphor®P188、P338、P407）、聚山梨醇酯（例如Tween®）、檸檬酸三丁酯、檸檬酸乙醯基三乙酯、檸檬酸乙醯基三丁酯、單水合檸檬酸、三乙酸甘油酯、鄰苯二甲酸二辛酯、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、蓖麻油及其衍生物，例如PEG-40氫化蓖麻油。

在一些例示性實施例中，額外醫藥學上可接受之賦形劑已與用於形成聚合基質之聚合物摻合提供。然而，如本文所使用之「聚合物」不應理解為聚合物與添加劑之摻合物，其應指代聚合物本身。

在較佳實施例中，固態分散體，更佳地固溶體僅由含原料藥之聚合基質組成，其藉由一種聚合物而無任何其他添加劑形成(2-組分系統)。

根據本發明之固態分散體可例如藉由熱熔融擠製或熔融粒化獲得。熱熔融擠製為尤其較佳的，由於已發現其提供分散體，相對應複合物之最有利特性。因此，較佳地，固態分散體為熱熔融擠製物。

在替代例示性實施例中，根據本發明之固態分散體可藉由基於溶劑

之方法，最佳地且有利地噴霧乾燥獲得。

共沈澱、凍乾或溶劑澆鑄為通常可用於產生根據本發明之固態分散體的其他方法。

較佳地，在本發明之複合物中，尤其在固態分散體自身中，可以游離型式或以醫藥學上可接受之鹽型式存在於聚合基質中之(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之濃度按固態分散體之總重量計在4與60重量%之間，諸如在4與50重量%之間，較佳地在10至40重量%之間，例如在15至30 wt%，或17.5至25 wt%之間的範圍內。

為清楚起見，應重申，重量百分比係指無水游離型式，無關於是否包含呈游離型式或呈其醫藥學上可接受之鹽中的一種型式的原料藥。

換言之，固態分散體可例如包含至少4 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇、至少10 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇、至少15 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或至少17.5 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇。另外，如上文，原料藥可以游離型式或鹽型式存在，且假定無水游離型式來計算重量百分比。

在例示性實施例中，固態分散體由15至35 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及65至85 wt%較佳藉由僅一種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。在其他例示性實施例中，固態分散體由15至30 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及70至85 wt%較佳藉由僅一

種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。

在其他例示性實施例中，固態分散體由15至25 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及75至85 wt%較佳藉由僅一種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。

在一個例示性實施例中，固態分散體由20 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及80 wt%較佳藉由僅一種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。

在另一例示性實施例中，固態分散體由25 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及75 wt%較佳藉由僅一種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。

在另一例示性實施例中，固態分散體由30 wt% (S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及70 wt%較佳藉由僅一種聚合物而無任何其他添加劑製造之聚合基質構成。總之，且如將自實例顯而易見，根據本發明之固態分散體提供良好的生物可用性。雖然固態分散體已知可能有益於增強不良溶解度活性成分之生物可用性，但此技術之基礎科學尚未完全理解且小規模篩選方法不一定提供與大規模生產方法良好的相關性。又，本發明之發明者已成功提供原料藥之固態分散體，尤其非晶形固態分散體，該等固態分散體提供比迄今已知之鹽及多晶型式中之任一者更好的生物可用性。

已證實共聚維酮特別適用作/適用於含聚合基質之固態分散體，此係因為其可藉由噴霧乾燥或熱熔融擠製製得，其中所得非晶形固態分散體之特徵在於良好的穩定性、將產生極低量之劣對映體及降解產物及極佳的長期穩定性。原料藥於聚合基質中之分子分散體提供彼等優勢。此等優勢全

部出人意料，此係因為小規模篩選成果確實不提供此等結果之任何指示，但反而因其他考慮而將去除此聚合物。

藉由噴霧乾燥製備之尤其用於固態分散體之另一較佳聚合物為經丙甲纖維素乙酸酯琥珀酸酯。

根據本發明之複合物尤其在藉由熔融處理(諸如熱熔融擠製)獲得時可具有由1000 μm 或更小，較佳地500 μm 或更小，更佳地400 μm 或更小、300 μm 或更小，例如在200 μm 與300 μm 之間的 d_{50} 值表徵之粒度。一般而言，較小粒度與較高表面積相關，其在溶解方面可為有益的，但典型地需要機械減小初始粒子，其通常與產熱相關且因此可對粒子之其他物理參數，諸如密度，以及基質內之原料藥分散體及甚至雜質水準具有負面影響。本文中所提及之 d_{50} 值藉由馬爾文粒度分析儀2000上之雷射繞射來量測(乾式方法；微型容積托盤；200 mg樣本量；0.1 bar之分散性氣壓；50%之進料速率；4 s測量時間；1-5%遮蔽；使用66個2 mm分散鋼球；用MIE理論評估量測值)。本文中所提及之 d_{50} 值為將此直徑分成上一半及下一半分佈的以微米為單位的尺寸。 d_{50} 為體積分佈之中位值且通常亦命名為 Dv_{50} (或 $Dv_{0.5}$)。

在複合物，更特定言之分散體藉由噴霧乾燥獲得之彼等實施例中，粒度通常在由1 μm 至300 μm ，較佳地20 μm 至200 μm 且更佳地30至100 μm 之 d_{50} 值表徵的範圍內。因此，本發明之一個實施例亦關於複合物，其中該複合物具有由小於200 μm ，例如小於100 μm ，例如在1 μm 至300 μm ，較佳地20 μm 至200 μm 且更佳地30 μm 至100 μm 範圍內之 d_{50} 值表徵的平均粒度。

若粒度小於所需要的，例如因為小粒度在後續加工成最終組合物之

步驟的流動性或密度方面可不為理想的，則可使用合適之技術，諸如粒化或輥壓來增加粒度。此類技術用於製備可具有由1000 μm 或更小，較佳地500 μm 或更小，更佳地400 μm 或更小，300 μm 或更小，例如在200 μm 與300 μm 之間的d50值表徵之粒度的顆粒。

因此，本發明亦關於呈顆粒型式之複合物，其中此類顆粒具有由1000 μm 或更小，較佳地500 μm 或更小，更佳地400 μm 或更小，300 μm 或更小，例如在200 μm 與300 μm 之間的d50值表徵之粒度。

本發明亦提供包含根據本發明之複合物的醫藥組合物。最佳地，醫藥組合物用於經口投與。

又更佳地，醫藥組合物為立即釋放組合物。在例示性實施例中，醫藥組合物，最佳地錠劑之特徵在於30分鐘或更少，諸如20分鐘或更少，較佳地15分鐘或更少，且更佳地10分鐘或更少的崩解時間。上文提及之崩解時間係在37°C下在根據USP-NF <701> (USP39-NF34 第537頁；*Pharmacopeial Forum*:第34(1) 卷第155頁)崩解之崩解設備中在0.01 N HCl中量測：該設備由籃筐支架組件、用於浸沒流體之1000 mL低型燒杯、用於加熱之恆溫配置及用於使籃筐在浸沒流體中升高及下降的裝置構成。籃筐支架組件沿其軸豎直地移動且由六個開端式透明導管構成；該等導管藉由兩個板固持於豎直位置中。附接至下部板之底面的係織造不鏽鋼線編織物。各導管裝備有圓柱形圓盤。圓盤由合適之透明塑膠材料製成。將1劑量單位置放於籃筐之六個導管中之每一者中並且添加一圓盤。操作設備，使用指定介質作為浸沒流體，維持在37°C $\pm$ 2°C下。在時間限制末端或在預設時間間隔處，在流體中提昇籃筐，並且觀測錠劑是否已完全崩解。

在一個實施例中，根據本發明之醫藥組合物為含有填充物之膠囊，該填充物包含複合物及視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。膠囊本身可為任何醫藥學上可接受之膠囊，諸如硬質明膠膠囊，但較佳應可易於溶解。

在一例示性實施例中，醫藥組合物為含有填充物之膠囊，該填充物由以下組成：按該填充物之總重量計，40至100 wt%，例如至少50 wt%，更佳至少70、80、90、95或99 wt%的根據本發明之複合物；及0至60 wt% (亦即填充物之剩餘部分(與100 wt%之差值))的至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，該賦形劑較佳地選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、造孔劑及無機鹼金屬鹽。換言之，膠囊不以如本文所給定之重量百分比的計算值計數。

如將藉助於實例展示，膠囊調配物可包含例如100、99.5、99、90、80、75、70、60或50 wt%之複合物對應地固態分散體，在彼等實施例中，複合物由固態分散體組成，或在由彼等值之任何組合所封閉之任何範圍：50至100 wt%、50至99.5 wt%、50至99 wt%、50至90 wt%、50至80 wt%、50至75 wt%、50至70 wt%、50至60 wt%、60至100 wt%、60至99.5 wt%、60至99 wt%、60至90 wt%、60至80 wt%、60至75 wt%、60至70 wt%、70至100 wt%、70至99.5 wt%、70至99 wt%、70至90 wt%、70至80 wt%、75至100 wt%、75至99.5 wt%、75至99 wt%、75至90 wt%、75至80 wt%、80至100 wt%、80至99.5 wt%、80至99 wt%、80至90 wt%、90至100 wt%、90至99.5 wt%，或90至99 wt%，如上文所述，填充物之剩餘部分(與100 wt%之差值)由至少一種醫藥學上可接受之賦形劑組成。

在一例示性實施例中，醫藥組合物為含有填充物之膠囊，該填充物包含：

50至100 wt%之根據本發明之複合物；

2.5至75 wt%之崩解劑；

0至60 wt%之填充劑；

0至5 wt%之潤滑劑；

0至30 wt%之造孔劑；

0至20 wt%之無機鹼金屬鹽；及

總共0至20 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑，按填充物之總重量計。當然，總重量為100 wt%。

在以上例示性實施例中之崩解劑重量百分比可在5至60 wt%範圍內，例如或7.5至55 wt%範圍內，例如或在7.5至25 wt%範圍內。

在以上例示性實施例中之潤滑劑重量範圍可在例如0.25 wt%至5 wt%，或0.5 wt%至4 wt%，或0.5 wt%至2.5 wt%範圍內。

造孔劑若存在於以上例示性實施例中，可包含例如2.5至50 wt%，或5至25 wt%，或7.5至20 wt%之量。

填充劑(若存在)可以例如至多60 wt%，諸如5至60 wt%之範圍，或7.5至55 wt%之範圍，或至多50 wt%，或例如以10至50 wt%之範圍存在於以上例示性實施例中。不具有填充劑之膠囊實施例亦已發現係可行的。

無機鹼金屬鹽較佳存在於以上例示性實施例中，且可包含2.5至20 wt%，或5至17.5 wt%，例如或至少7.5wt%，例如約10或15 wt%之量。

以上類別之合適的醫藥學上可接受之賦形劑之實例包括：

填充劑通常用以在製備錠劑及膠囊填充物中形成所需體積、流速特

性及壓縮壓縮特徵。合適之填充劑包括：纖維素，包括經改質纖維素(諸如微晶纖維素)、纖維素醚(諸如HPMC (羥丙基甲基纖維素))；乳糖及葡萄糖，僅舉幾個。微晶纖維素尤其較佳。

崩解劑用以崩解錠劑或顆粒劑等且因此增強固體劑型在與液體溶解介質接觸時之溶解度。合適之崩解劑包括交聯聚維酮(交聯聚乙烯N-吡咯啉酮)、羧基甲基纖維素及其鹽及衍生，諸如交聯衍生物，例如交聯羧甲基纖維素鈉(羧基甲基纖維素鈉之交聯聚合物)，羧基甲基羥乙酸鈉，羥乙酸澱粉鈉，角叉菜膠(carrageenan)、瓊脂及果膠。交聯聚維酮及交聯羧甲基纖維素鈉尤其較佳。

潤滑劑用以防止膠囊填充物或錠劑壓縮機中之成分彼此黏附。儘管與滑動劑不嚴格地相同，該滑動劑用以在製造錠劑或膠囊中降低粒子間摩擦且因此增強粒子混合物之流動性，但滑動劑及潤滑劑在本文中統稱為潤滑劑。可在本發明之上下文中使用之潤滑劑選自以下中之一或多者：硬脂酸鎂、硬脂酸、滑石、硬脂、二氧化矽(諸如親水性的煙霧狀二氧化矽或膠態二氧化矽)、三矽酸鎂、澱粉、碳酸鎂、氧化鎂、磷酸鈣($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、硬脂酸鈣及硬脂酸鋁。硬脂酸鎂尤其較佳。

在造孔劑或成孔劑中，甘露醇、蔗糖及其酯、海藻糖或環糊精可適用於本發明，其中甘露醇尤其較佳。

近年來已相對地發現無機鹼金屬鹽(亦即由鹼金屬離子及無機酸陰離子製成之鹽)適用於增強溶解度且包括氯化鈉、硫酸鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、磷酸鈉、磷酸二氫鈉、氯化鉀、碳酸鉀及碳酸氫鉀。氯化鈉尤其較佳。

在一更佳實施例中，醫藥組合物選自錠劑及顆粒，且因此典型地包

至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。至少一種醫藥學上可接受之賦形劑較佳選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、造孔劑、無機鹼金屬鹽或其組合。

在一例示性實施例中，醫藥組合物為包含以下之錠劑：

25至95 wt%之根據本發明之複合物

15至72.5 wt%之填充劑；

2.5至40 wt%之崩解劑；

0至5 wt%之潤滑劑；

0至20 wt%之無機鹼金屬鹽；及

總共0至20 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑，按錠劑之總重量計。

一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑可包括選自以下之一或多者：造孔劑、防腐劑、抗氧化劑甜味劑、調味劑、染料、界面活性劑及燈芯作用劑。

多種賦形劑根據醫藥劑型之其他組分可發揮超過一種功能。為清楚起見，特定言之在計算重量百分比中，用於根據本發明之醫藥組合物中的各醫藥學上可接受之賦形劑較佳僅與一種功能相關聯，亦即視為崩解劑或潤滑劑。

在另一例示性實施例中，醫藥組合物為包含以下之錠劑：

40至60 wt%之根據本發明之複合物；

25至55 wt%之填充劑；

5至30 wt%之崩解劑；

0至5 wt%之潤滑劑；

0至15 wt%之無機鹼金屬鹽；及

總共0至10 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑，按錠劑之總重量計。

在另一例示性實施例中，醫藥組合物為包含以下之錠劑：

35至55 wt%之根據本發明之複合物；

30至55 wt%之填充劑；

5至20 wt%之崩解劑；

0.25至2.5 wt%之潤滑劑；

2.5至15 wt%之無機鹼金屬鹽；及

總共0至10 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑，按錠劑之總重量計。

較佳地，在彼等實施例中，填充劑為微晶纖維素及/或崩解劑選自交聯聚維酮、羧基甲基纖維素及其鹽及衍生物，諸如交聯羧甲纖維素鈉，及/或無機鹼金屬鹽為無機鈉鹽，諸如氯化鈉。

較佳地，一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑之總量為0至10wt%、0至7.5 wt%、0至5 wt%、0至2.5 wt%或0至1 wt%，例如0 wt%。

當然，錠劑可包覆包衣以改良味道及/或外觀及/或以保護錠劑以避免受外部，諸如水分的影響。任何包衣不應計入構成錠劑之總共100 wt%之醫藥活性成分及原料藥中，如上文所列舉。對於膜包衣，例如可使用包大分子物質，諸如經改質纖維素，包括羥丙基甲基纖維素(HPMC)、聚甲基丙烯酸酯及玉米蛋白(zein)。包衣厚度較佳小於100 μm 。

在替代實施例中，醫藥組合物可採用適用於併入根據本發明之固態分散體對應地複合物的任何其他型式。可提到提及口含錠、囊劑、片劑。

本發明亦提供一種用於製備複合物之第一方法，該複合物包含固態分散體(其較佳為固溶體)或由其組成，其中該方法包含熱熔融擠製或熔融粒化。已發現熱熔擠製提供固態分散體之最佳物理特性且因此在本文中尤其較佳。

在一例示性實施例中，該方法包含：

混合且熔融(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽，及代形成聚合基質之聚合物，及視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，

熱熔融擠製或熔融粒化該混合物以形成複合物，

且視情況研磨所形成之複合物。

當然，混合且熔融可包含混合聚合物及原料藥，接著必須涉及進一步混合之熔融步驟，或混合及熔融之單一步驟。混合及熔融如此項技術中已知應理解為混合(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽，及待形成之聚合基質的聚合物，及視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，同時熔融該聚合物。因此，(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽溶解或分散於熔融劑中，而非熔融本身。

合適之熱熔融擠製機為此項技術中已知的。合適之擠製機包括小規模擠製機，諸如HAAKE MiniLab II (Thermo Fisher Scientific)或大規模共轉雙螺桿擠製機，諸如PharmaLab 16 (Thermo Fisher Scientific，螺桿直徑16 mm)或ZSE 18 HP-PH (Leistritz，螺桿直徑18 mm)，僅舉幾個實例。

對製程參數(諸如熔融溫度、熔融壓力、扭力)及擠製輸入參數(諸如溫度曲線、輸送量、螺桿設計及螺桿速度)之合適調節可基於熟習此項技術者之公共常識，藉由常規實驗來容易地實現。

對於視情況選用之研磨步驟之合適研磨機亦為此項技術中已知的。適宜地，可使用錘碎機(諸如Fitzpatrick之FitzMill L1A)。

在一替代實施例中，本發明亦提供用於製備複合物之第二方法，該複合物包含固態分散體或由其組成，該固態分散體較佳為固溶體，其中該方法包含

a)將原料藥及將形成聚合基質之聚合物，及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑溶解於溶劑中以形成溶液，

b)將溶液噴霧乾燥以形成複合物，

c)視情況較佳在減壓下乾燥該複合物。

對於根據本發明使用之原料藥及聚合物，合適之溶劑包括：二氯甲烷、甲醇及最佳地其混合物。考慮到原料藥之溶解度，可自實例1獲得之指示，及形成聚合基質之聚合物的溶解度，根據製造商之資訊，其他適合之溶劑系統將呈現至技術人員。

當然，溶解可包含將原料藥及聚合物溶解於溶劑中，其可藉由首先溶解原料藥以形成原料藥之溶液及其次將聚合物添加並溶解至原料藥溶液中，或反之亦然，亦即藉由首先將聚合物溶解於溶劑中且接著添加原料藥來連續地進行。可替代地。原料藥及聚合物之溶液可單獨地製備且接著將兩種溶液聯合成一種溶液。

可用於製備粒子之合適噴霧乾燥技術為熟知的且例如由K.Masters描述於「Spray-drying Handbook」，John Wiley & Sons, New York, 1984

中。在一例示性實施例中，溶液之霧化藉由使用噴嘴來執行。合適噴霧乾燥器之實例包括實驗室規模之噴霧乾燥機，諸如微噴霧乾燥器290 (Büchi) 或4M8-TriX (ProCepT)；或MOBILE MINOR™，一種來自GEA Niro之製藥噴霧乾燥器PharmaSD®。

噴霧乾燥條件對產物特性、溶劑含量、粒度、原料藥及聚合物之形態學及降解程度具有較大影響。溫度為最重要的製程參數，此係因為原料藥及聚合物暴露於高溫可引起降解。對於噴霧乾燥器，必須控制兩個溫度：入口溫度及出口溫度。前者為非依賴性製程參數且其可由操作員來設置，後者依賴於例如液體進料速率、霧化氣體體積流量(若使用)、乾燥氣體體積流量及所選擇的入口溫度。製程參數可基於熟習此項技術者之公共常識藉由常規實驗來容易地實現。

可用於視情況選用之乾燥步驟的合適乾燥技術包括此項技術中已知之一般技術，諸轉鼓式乾燥、傳動式乾燥及塔盤乾燥。此類技術可在空氣或氮氣氛圍下在標準壓力或減壓下，例如，在真空下執行。在減壓下乾燥為較佳的。

用於評定原料藥之非晶形性質、整合性及優對映體-劣對映體比率的合適分析方法描述於實例11中。

較佳地，使用原料藥之結晶型作為熱熔融擠製或熔融粒化方法，或噴霧乾燥或共沈澱之起始物質。最佳地，使用游離原料藥之結晶型，其在下文中應稱為型式I，且其特徵在於X射線粉末繞射圖在選自以下之度 2θ ($^{\circ}2\theta$)處具有至少兩個峰：4.1、5.2、6.1、8.3、8.5、10.1、10.9、12.7、13.0、13.8、14.7、15.0、18.6、19.2、20.0、20.5、20.8、21.3、22.0、22.4、22.8、23.4、24.4，各自 ± 0.2 度 2θ ，其中該至少兩個峰中之至少一

者選自4.1、5.2、8.3、8.5、10.1、10.9、12.7、13.0及21.3度 $2\theta(^{\circ}2\theta)$ ，各峰 ± 0.2 度 2θ 。此結晶型可藉由經加熱溶劑或溶劑混合物(諸如甲醇、乙醇、1-丙醇、丙酮、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、乙腈及此等中之兩者或更多者之混合物)之緩慢結晶獲得。製備該結晶型之合適方法之實例描述於實例1中。

結晶型I結晶於具有晶格參數 $a = 4.8 \text{ \AA}$ 、 $b = 27.5 \text{ \AA}$ 、 $c = 33.3 \text{ \AA}$ 及 $\alpha=\beta=\gamma=90^{\circ}$ 之斜方晶空間群 $P2_12_12_1$ 中。型式之特徵可進一步在於每單位晶胞存在8個式子單位且單位晶胞體積為 $4436 \text{ \AA}^3$ 。結晶型可進一步由 1.44 g/cm^3 之計算密度來描述。此等資料係使用配備有CCD偵測器之Rigaku SuperNova繞射儀，在200 K下使用Cu-K α 輻射基於單晶X射線結構資料來產生的。型式I展示在高於 200°C 下熔融/分解之前無熱事件。

因此，本發明亦係關於型式I在用於製造根據本發明之複合物之方法中的用途。

本發明進一步提供一種用於製備包含根據本發明之複合物之醫藥組合物的方法，該方法包含

用以形成如上文所述之複合物的方法；

混合該複合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；

視情況粒化該複合物及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑之混合物，

及將該(視情況粒化)混合物填充至膠囊中或將該混合物製錠。

應理解混合複合物及賦形劑及使混合物粒化可為同一步驟之部分，亦即同時發生。

製錠對應地壓縮成錠劑可使用常用偏心按壓或旋轉按壓來執行。

如上文介紹性章節中所述，已發現(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇呈現作為可用於治療癌症之DNA-PK抑制劑的有價值特性。目前已在臨床試驗中進行研究。

因此，本發明提供如上文所描述之用於治療癌症的複合物對應地醫藥組合物。

視情況，癌症治療進一步包含放射線療法。合適之放射線療法治療描述於WO 2014/183850中且以引用之方式併入本文中。

視情況，在替代或除放射線療法外，癌症治療可包含化學療法。可與(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇組合用於化學療法中之合適醫藥活性成分包括順鉑及依託泊苷或其組合，僅舉一個實例。

因此，本發明亦提供一種治療有需要之患者之癌症的方法，該方法包含向患者投與根據本發明之醫藥組合物，視情況與放射線療法或化學療法或兩者組合。在一例示性實施例中，本發明提供一種治療有需要之患者之選自結腸、肺、頭頸部、胰臟及其組織學亞型癌症的方法，該方法包含向該患者投與與至少一種選自依託泊苷及鉑之額外治療劑組合的含(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽的根據本發明之複合物或醫藥組合物。在另一實施例中，小紅莓可單獨或與鉑組合用作組合搭配物。

在下文中，本發明將參照其例示性實施例描述，該等實施例不應視為限制本發明。

【圖式簡單說明】

圖1 展示藉由熱熔融擠製獲得之根據本發明之固態分散體的各種

實施例之溶解曲線。

圖2 展示較佳用作本發明中之起始物質的結晶型I之粉末X射線繞射圖。

圖3 展示藉由噴霧乾燥獲得之根據本發明之固態分散體的各種實施例之溶解曲線。

【實施方式】

實例1：以熱熔融擠製或熔融粒化或噴霧乾燥或共沈澱製備用作起始物質之結晶狀無水(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹唑啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇

在50℃下將大約20 mg原料藥溶解或懸浮於幾種溶劑(參見下表2)中。溶液/懸浮液經由0.2 μm針筒過濾器過濾。使得到的透明溶液以大約0.05 K/min之斜率冷卻至5℃。在使溶液冷卻的同時藉由電磁攪拌器用經PTFE包覆之攪拌棒來攪拌。得到之懸浮液的固體/液體分離藉由離心進行且在室溫下用乾燥氮氣流乾燥固體材料隔夜。此等實驗中使用之溶劑編輯於下表中。

溶劑/溶劑混合物	體積 [ml]
甲醇	4
乙醇	4
1-丙醇	4
丙酮	4
甲基乙基酮	4
甲基異丁基酮	4
乙酸乙酯	4
四氫呋喃	1
乙腈	4
H ₂ O/二噁烷，1:1 (v:v)	2
H ₂ O/吡啶，1 : 0.4 (v : v)	1.4

溶劑/溶劑混合物	體積 [ml]
甲醇/四氫呋喃，1 : 0.4 (v : v)	1.4
甲醇/氯仿，1 : 0.2 (v : v)	1.2
甲醇/N,N-二甲基甲醯胺，1 : 0.3 (v : v)	1.3
甲醇/吡啶，1 : 0.2 (v : v)	1.2
2-丙醇/四氫呋喃，1:0.7 (v:v)	1.7
2-丙醇/N,N-二甲基甲醯胺，1 : 0.5 (v : v)	1.5
2-丙醇/吡啶，1 : 0.4 (v : v)	1.4
丙酮/二噁烷，1:0.6 (v:v)	1.6
丙酮/四氫呋喃，1:0.7 (v:v)	1.7
丙酮/氯仿，1 : 1.2 (v : v)	2.2
丙酮/N,N-二甲基甲醯胺，1 : 0.2 (v : v)	1.2
丙酮/吡啶，1 : 0.2 (v : v)	1.2

X射線粉末繞射(XRPD)藉由如European Pharmacopeia 第7版第2.9.33章中所描述之標準技術得到(Cu-K_{α1}輻射，λ= 1.5406 Å，環境溫度)，且特定言之：量測在配備有Mythen1K Si帶偵測器(PSD)之Stoe StadiP 611繞射儀上用Cu-K_{α1}輻射以透射幾何結構執行。在非晶形膜之間製備大約10-100 mg樣本。量測藉由設定以下參數來進行：

- 角程：1 °2θ - 41 °2θ
- 角度解析：0.015 °2θ
- PSD階躍：0.49 °2θ
- 量測時間：15 s / PSD-階躍
- 生成器設置：40 mA，40 kV

繞射圖繪示於圖2中且呈現以下峰值：

峰值編號	°2θ (Cu-K _{α1} 輻射) ± 0.2°
1	4.1
2	5.2
3	6.1

峰值編號	°2θ (Cu-K _{α1} 輻射) ± 0.2°
4	8.3
5	8.5
6	10.1
7	10.9
8	12.7
9	13.0
10	13.8
11	14.7
12	15.0
13	18.6
14	19.2
15	20.0
16	20.5
17	20.8
18	21.3
19	22.0
20	22.4
21	22.8
22	23.4
23	24.4

實例2：藉由熱熔融擠製製備固態分散體

包含20或30 wt%原料藥(以上文所描述之無水結晶型I為起始物)及80或70 wt%聚合基質之固態分散體藉由熱熔融擠製以5或10 g材料為起始物使用實驗室規模的擠製機(HAAKE MiniLab II (Thermo Fisher Scientific))來製備。所使用之聚合物為：在以下條件下之Aqoat®、Soluplus®及Kollidon® VA 64，其已詳細地描述上文中，

70或80 wt% Kollidon® VA 64：起始溫度擠製：160℃，溫度提高5-10℃，擠製溫度200℃ (80% VA 64)或195℃ (70% VA 64)，擠製速度：

100 rpm(轉/分鐘)。

70或80 wt% Aqoat®：起始溫度擠製：160°C，溫度提高5°C (80 wt% Aqoat®)或5-10°C (70 wt% Aqoat®)，擠製溫度：175°C (80% Aqoat®)或178°C (70% Aqoat®)，擠製速度：100 rpm (轉/分鐘)。

70或80 wt% Soluplus®：起始溫度擠製：130°C (80 wt% Soluplus®)或188°C (70 wt% Soluplus®)，溫度提高5°C (80 wt% Soluplus®)或2-5°C (70 wt% Soluplus®)，擠製溫度：188°C (80% Soluplus®)或200°C (70% Soluplus®)，擠製速度：100 rpm (轉/分鐘)

擠製物使用Pulverisette 23 LabScale 研磨機(Fritsch)來研磨。同時，使用兩個10 mm氧化鋯研磨球以30次振盪/秒研磨一股擠製物2分鐘。

使用以下測試條件，針對所有以上樣本執行溶解測試：在37°C下藉由振盪將大約30 mg經研磨之擠製物分散於7 mL FaSSIF (參見實例4之組合物)中。在根據以下時間點時獲取1 mL樣本，離心並使用HPLC分析。取樣時間點5、10、15、30、60及120分鐘。

所得溶解曲線繪示於圖1中。如自圖式顯而易見，原料藥於Aqoat®基質中之固態分散體為20及30 wt%原料藥分散液提供最佳溶解。Kollidon® VA 64在80 wt%聚合基質處提供比基於Soluplus®之調配物更佳的溶解度，但在70 wt% Kollidon® VA 64處僅約等效溶解度。

然而，在評定固態分散體之質量時，固態分散體之溶解度僅為考慮的一個因素。在優對映體:劣對映體比率方面，基於Kollidon® VA 64之固態分散體出人意料地提供最佳的結果，且此等第一實驗調配物中之優對映體含量甚至在40°C及75%相對濕度下儲存26週之後大於95%。在優對映體:劣對映體比率方面，基於Soluplus®之固態分散體顯然不如基於

Kollidon® VA 64之分散體有益，但仍顯著地比基於Aqoat®之固態分散體更佳。

因此，Kollidon® VA 64聚合基質中之固態分散體，亦即共聚維酮為尤其較佳，尤其約20 wt%原料藥於約80 wt%共聚維酮中之固態分散體。

對樣本之X射線繞射圖分析僅揭露其中原料藥以分子形式分散之非晶形材料。

實例3：藉由熱熔融擠製製備之固態分散體之其他實例

使用大規模擠製機(PharmaLab 16；Thermo Fisher Scientific)對較佳的基於Kollidon® VA 64 (80 wt%)之固態分散體(亦即20 wt%原料藥，以上文所描述之無水結晶型I為起始物))進行其他擠製實驗。擠製機中之溫度分佈介於區2處之60°C至模頭區處之150°C之間。螺桿設計包含具有兩個捏合塊之傳輸元件。螺桿速度設定為300 rpm(轉/分鐘)且輸送量為1.6 kg/h。熔融溫度估算為約154°C且熔融壓力為約2 bar。所得固態分散體包含小於0.5 wt%之劣對映體。所得分散體具有約103°C之玻璃轉化溫度且良好地達到大於25 µg/mL之所需飽和溶解度。錘碎機產生具有合適粒度分佈之粒子，其中大部分粒子具有在100至355 µm範圍內之尺寸。

使用具有甚至更高載藥量：30 wt%原料藥(如上)及70 wt% Kollidon® VA 64之大規模擠製機對較佳的基於Kollidon® VA 64之固態分散體進行其他擠製實驗。擠製機中之溫度分佈介於區2處之60°C至模頭區處之160°C之間。螺桿設計包含具有兩個捏合塊之傳輸元件。螺桿速度設定為350 rpm (轉/分鐘)且輸送量為1.0 kg/h。熔融溫度估算為約160°C且熔融壓力低於1 bar。所得固態分散體包含小於1.5 wt%之劣對映體。所得分散體具有約81-83°C之玻璃轉化溫度。錘碎機產生具有合適粒度分佈

之粒子，其中大部分粒子具有在100至355 μm範圍內之尺寸。

因此，熱熔融擠製提單相非晶形固態分散體，亦即在有利的高載藥量、良好生物可用性及有利的高優對映體含量下，具有原料藥之固溶體以分子形式分散於聚合基質中。

實例4：藉由熱熔融擠製製備之固態分散體之其他實例

使用共轉雙螺桿擠壓製機(ZSE 18 HP-PH；Leistritz)及錘碎機之其他方法優化允許其他方法優化在80 wt% Kollidon® VA 64及20 wt%原料藥之固態分散體中提供甚至更有利的優對映體:劣對映體比率(降至0.3 wt%劣對映體)、109℃之玻璃轉化溫度、非晶形外觀及有利的溶解特性。在稍微不同的製程條件(螺桿速度、製程溫度及進料速率)下各自得到的量測各種樣本之溶解度的結果展現於下表中。

樣本#	Cmax90 (μg/ml)	AUC90 (min* μg/ml)	C90 (μg/ml)
1	263	7720	53
2	257	8120	53
3	263	7460	51
4	241	5120	40
5	253	7340	50

AUC90：在90分鐘時(之後)的曲線下面積

C90：在90分鐘之後的濃度

Cmax90：在90分鐘內的最大濃度

如下進行溶解測試：將50 mg活性錠劑添加至100 mL溶解血管中。將溶解介質(FaSSIF pH 6.5)預熱至37℃。攪拌槳以250 rpm運行。起始計時器且將100 mL溶解介質添加至血管中。在1分鐘之後，攪拌槳速度減小至200 rpm。在獲取各樣本時間點之前3分鐘，用注射器及具有10 μm過濾

器之導管移除1 mL樣本，隨後用0.45 μm PTFE過濾器替換且將樣本過濾至HPLC小瓶中。用250 μL稀釋劑將50 μL濾過物轉移至新的小瓶中。在4、10、15、20、30、40及90分鐘處獲取樣本。

FaSSIF：3 mM牛磺膽酸鈉；0.75 mM卵磷脂；105.9 mM氯化鈉；28.4 mM磷酸二氫鈉及8.7 mM氫氧化鈉，pH 6.5

實例5：例示性膠囊調配物

硬質明膠膠囊具有包含以下成分之填充物，該等成分呈該填充物之指定重量百分比：

膠囊#	成分	wt%
1	含固態分散體之80 wt% VA 64	50
	無水硫酸鈉	15
	甘露醇	15
	交聯聚維酮	20
2	含固態分散體之80 wt% VA 64	50
	微晶纖維素	34.5
	交聯聚維酮	10
	氯化鈉	5
	硬脂酸鎂	0.5
3	含固態分散體之80 wt% VA 64	70
	無水硫酸鈉	15
	甘露醇	15

實例6：例示性錠劑調配物(w/o包衣)

用包含以下成分之組合物製造錠劑，該等成分呈錠劑重量之指定重量百分比。假定1.0至2.0 MPa之拉伸強度。

錠劑#	組合物	wt%	崩解時間[min]
1	含固態分散體之80 wt% VA 64	50.0	≤ 15
	微晶纖維素(Avicel® PH102)	39.5	
	交聯羧甲纖維素鈉	10.0	
	硬脂酸鎂	0.5	

錠劑#	組合物	wt%	崩解時間[min]
2	含固態分散體之80 wt% VA 64	50.0	≤ 10
	微晶纖維素(Avicel® PH102)	39.5	
	交聯聚維酮	10.0	
	硬脂酸鎂	0.5	
3	含固態分散體之80 wt% VA 64	50.0	≤ 25
	微晶纖維素(Avicel® PH102)	44.5	
	交聯聚維酮	5.0	
	硬脂酸鎂	0.5	
4	含固態分散體之80 wt% VA 64	50.0	≤ 10
	微晶纖維素(Avicel® PH102)	34.5	
	交聯羧甲纖維素鈉	10.0	
	硬脂酸鎂	0.5	
	氯化鈉	5.0	

實例7：治療效果

體內結合電離輻射(IR) (一種臨床上建立之DSB誘導治療)來研究原料藥本身對DNA-PK抑制之治療相關性。在具有人類癌症之六個異種移植小鼠模型中測試原料藥之活性。該等模型選自不同的癌症病症(結腸、肺、頭頸部、胰臟)及組織學亞型(腺細胞、鱗狀細胞、大細胞)。電離輻射使用連續五天每天施予2 Gy之分次時間表來施予(總輻射劑量= 10 Gy)。在每一分次輻射(ONC397-1-2AZ、ONC397-1-3AZ、ONC397-1-4AZ、ONC397-1-5AZ、ONC397-1-8AZ)之前10 min經口給藥。

在所有模型中，經口投與原料藥導致輻射效果極大提高。利用150 mg/kg研究組到達400%初始體積的時間，在整個測試模型中量化增強效果之放射線療法。所得Kaplan-Meier曲線圖藉由對數等級檢定來比較。發現此治療設置中之增強比率在1.5 (A549，HCT116)與2.6 (NCI-H460)之間。

實例8：藉由噴霧乾燥製備之固態分散體

包含10、25或50 wt%原料藥(以上文所描述之為起始物無水結晶型I)及50、75或90 wt%聚合基質之固態分散體使用實驗室規模噴霧乾燥器(4M8-TriX(ProCepT))以1.5 g材料為起始物藉由噴霧乾燥來製備。所使用之聚合物為：已在上文中詳細描述之Aquat®、Eudragit® E PO及Kollidon® VA 64，在以下條件：

50、75或90 wt% Aquat®：噴霧溶液：含1% (m/m)固體之90:10二氯甲烷:甲醇，入口溫度：80°C，氣流：0.3 m³/min，霧化空氣：10 L/min，噴嘴尺寸：1 mm，進料速率：2 mL/min。

50、75或90 wt% Kollidon® VA 64：噴霧溶液：含2% (m/m)固體之90:10二氯甲烷:甲醇，入口溫度：80°C，氣流：0.3 m³/min，霧化空氣：10 L/min，噴嘴尺寸：1 mm，進料速率：2 mL/min。

50、75或90 wt% Eudragit® E PO：噴霧溶液：含2% (m/m)固體之90:10二氯甲烷:甲醇，入口溫度：50°C，氣流：0.3 m³/min，霧化空氣：10 L/min，噴嘴尺寸：1 mm，進料速率：2 mL/min

對經噴霧乾燥之材料地第二次乾燥以200 mbar在乾燥器中進行。材料為完全地非晶形。

使用以下測試條件，對全部以上樣本執行溶解測試：將針對10wt%原料藥之大約6.5 mg固態分散體、針對25 wt%原料藥之2.6 mg固態分散體及針對50 wt%原料藥之1.3 mg固態分散體(全部測試樣本至650 µg原料藥量的標準化)稱量至1.5mL Eppendorf 蓋帽中。將溶解介質(FaSSIF pH 6.5)預熱至37°C。將1.3 mL經預熱溶解介質添加至Eppendorf蓋帽中。將樣本渦旋1分鐘且隨後儲存於37°C下。在獲取各樣本時間點之前2.5分鐘，

將樣本以10000 rpm離心1分鐘。用150 µL稀釋劑將50 µL上清液轉移至HPLC小瓶中並使用HPLC分析。剩餘樣本渦旋25秒並且儲存於37°C下直至下一個重複程序的時間點。取樣時間點：5、10、15、30、60、90及120分鐘。

所得溶解曲線繪示於圖3中。

- 原料藥於Eudragit® E PO基質中之固態分散體為10 wt%原料藥分散體提供最佳的溶解。然而，偵測到溶解行為與調配物內之原料藥量的明顯相關性。

- 原料藥於Aqoat®基質中之固態分散體在不沈澱之情況下提供明顯的過飽和。僅偵測到調配物內之原料藥量的輕微影響。

- 原料藥於Kollidon® VA64基質中之固態分散體在後續沈澱下提供明顯的過飽和。僅偵測到調配物內之原料藥量的輕微影響。10 wt%原料藥分散體展示最高過飽和而25 wt%及50 wt%原料藥分散體展示幾乎相同的過飽和及沈澱。

然而，在評定固態分散體之質量時，固態分散體之溶解度僅為考慮的一個因素。在穩定性方面：

- 原料藥於Aqoat®基質中之固態分散體僅展示溶解性能可忽略的損失。在40°C及75%相對濕度下儲存12週之後，對樣本之X射線繞射分析僅揭露非晶形材料。僅偵測到雜質可接受的增加。

- 原料藥於Kollidon® VA64基質中之固態分散體展示溶解性能不隨時間推移而改變。在25°C下及60%相對濕度下儲存12週之後，對樣本之X射線繞射分析僅揭露非晶形材料。僅偵測到雜質極小的增加(甚至比Aqoat基質中更小)。

- 雖然原料藥於Eudragit® E PO基質中之固態分散體展示最佳的溶解，但與Kollidon® VA64及Aqoat®基質分散體相比，在40°C及75%相對濕度下儲存12週之後的溶解性能及雜質含量顯著較差。

因此，藉由噴霧乾燥製造之HPMCAS聚合基質(在本文中Aqoat®)中之固態分散體為尤其較佳的實施例之一，尤其約25 wt%原料藥於約75 wt% HPMCAS中之固態分散體。

實例9：藉由噴霧乾燥製備固態分散體之其他實例

使用訂製實驗室規模噴霧乾燥器對基於Aqoat® (75 wt%)之固態分散體進行其他噴霧乾燥實驗。在以下條件下執行噴霧乾燥：

噴霧溶液：含6 wt%固體之90:10二氯甲烷:甲醇，溫度：96°C，氣流速率：450 g/min，霧化壓力：120 psi，霧化器：壓力式Swirl Schlick 2.0，進料速率27 g/min。

對經噴霧乾燥材料之第二次乾燥在40°C下在對流盤式乾燥器中進行22小時。

對樣本之X射線繞射分析僅揭露非晶形材料。

在優對映體:劣對映體比率方面，所得到之基於Aqoat®之固態分散體甚至在40°C及75%相對濕度下儲存26週之後提供大於95%的優對映體含量。有利地，總降解產物之總和小於2%。

實例10：藉由共沈澱製備之固態分散體

包含20或35 wt%原料藥(在製備中使用上文所描述之無水結晶型I)及80或65 wt%聚合基質之固態分散體藉由共沈澱篩選製備。所使用之聚合物為：已在上文詳細描述之HPMCAS及HPMCP。

製備化合物及聚合物(約20或35 wt%之化合物對聚合物)於DMA中之

澄清溶液。藉由多通道滴管將70 μL 澄清DMA溶液逐滴倒入含經冷藏及劇烈攪拌之反溶劑(700 μL HCl溶液，0.01 N，pH 2)的1-mL玻璃瓶中。過濾所得懸浮液且用水洗滌所得到的濾餅，且在真空下乾燥。

對固態分散體之X射線繞射分析展示對於HMPCAS及HPMCP中之原料藥濃度均無結晶狀材料之跡象。

實例11：分析方法

所得固態分散體之固態，及尤其非晶形性質可藉由X射線繞射量測及/或藉由DSC量測，用下文所描述之用於分析前述實例之合適方法來評估。技術人員將顯而易見，對於某些實施例，對分析方法之修改可為必需或有利的。技術人員可容易地鑑別此類修改，諸如對加熱斜率之調適。

XRD：

量測在配備有Mythen1K Si帶偵測器(PSD)之Stoe StadiP 611繞射儀上藉由設定以下參數用Cu-K α 1輻射以透射幾何結構執行：

- 在非晶形膜之間製備
- 角程： 1 $^{\circ}2\theta$ - 41 $^{\circ}2\theta$
- 角度解析： 0.03 $^{\circ}2\theta$
- PSD步長： 0.09 $^{\circ}2\theta$
- 量測時間： 60 s / PSD步長
- 生成器設置： 40 mA，40 kV

DSC：

在DSC 1 (Mettler Toledo，Switzerland)上進行DSC研究。將20 mg固態分散體(例如經研磨之擠製物)稱量至100 μL DSC鋁坩堝中且用封蓋密封，該封蓋在量測之前可人工地穿刺。進行三個加熱循環：以5 K/min

之斜率自25至180°C，接著在180°C下維持5分鐘，且接著以-5 K/min自180°C冷卻至25°C。在第四個加熱循環期間，以僅10 K/min之斜率實現自25至180°C之加熱。在第二次、第三次及第四次加熱循環中測定玻璃轉化溫度T_g。

單個玻璃轉化溫度指示單相非晶形系統。

HPLC：

原料藥尤其相對於可能降解產物之整合性，可藉由如下之HPLC評估：

系統： Agilent Technologies (USA) 1260 HPLC系統
方法： 藉由在298 nm下工作之二極體陣列檢測器注入並且定量10 µL樣本。所使用之溶離劑為95:5及5:95 (v/v)超純水與0.1%三氟酸及ACN之二元混合物。線性梯度在13 min內自90%相A運作至100%B。使用YMC Triart逆相管柱(3 µm填充之4.6 × 50 mm)，不斷地加熱直至35°C。

對映異構體雜質之含量可使用如下之定量對掌性HPLC評估：

系統： Agilent Technologies (USA) 1260 HPLC系統
方法： 藉由在273 nm下工作之二極體陣列檢測器注入並且定量5 µL樣本。所使用之溶離劑為正己烷與0.1%甲酸(相A)及異丙醇與0.1%甲酸(相B)。80%相A及20%相B之等濃度梯度在40 min內運作。使用Lux Cellulose-1管柱(具有5 µm填充之4.6 × 150 mm)，不斷地加熱直至20°C。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇或其醫藥學上可接受之鹽於聚合基質中之固態分散體，該聚合基質包含聚乙烯吡咯啉酮之均聚物或共聚物或由其組成。

【第2項】

如請求項1之固態分散體，其中該聚合基質包含聚乙烯吡咯啉酮及聚乙酸乙烯酯之共聚物或由其組成。

【第3項】

如請求項1之固態分散體，其中(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇以其游離型式存在。

【第4項】

如請求項1、2及3中任一項之固態分散體，其為固溶體。

【第5項】

如請求項1、2及3中任一項之固態分散體，其中該聚合基質中之(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之濃度按該固態分散體之總重量計在4與50重量%之範圍內。

【第6項】

如請求項1、2及3中任一項之固態分散體，其中該聚合基質中之(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇之濃度按該固態分散體之總重量計在10與30重量%之範圍內。

【第7項】

如請求項1、2及3中任一項之固態分散體，其中該固態分散體可藉由

熱熔融擠製獲得。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至7中任一項之固態分散體。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其為用於經口投與之醫藥組合物。

【第10項】

如請求項8或9之醫藥組合物，其為立即釋放組合物。

【第11項】

如請求項10之醫藥組合物，其由15分鐘或更少之崩解時間表徵。

【第12項】

如請求項10之醫藥組合物，其由10分鐘或更少之崩解時間表徵。

【第13項】

如請求項8之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，且係選自錠劑及顆粒。

【第14項】

如請求項13之醫藥組合物，其為包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑的錠劑，該賦形劑選自填充劑、崩解劑、潤滑劑、造孔劑及無機鹼金屬鹽。

【第15項】

如請求項8之醫藥組合物，其為包含以下組分之錠劑：

按該錠劑之總重量計，

- i. 25至95 wt%之固態分散體；
- ii. 15至72.5 wt%之填充劑；

- iii. 2.5至40 wt%之崩解劑；
- iv. 0至5 wt%之潤滑劑；
- v. 0至20 wt%之無機鹼金屬鹽；及
- vi. 總共0至20 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑。

【第16項】

如請求項9之醫藥組合物，其為包含以下組分之錠劑：

按該錠劑之總重量計，

- i. 40至60 wt%之固態分散體；
- ii. 25至55 wt%之填充劑；
- iii. 5至30 wt%之崩解劑；
- iv. 0至5 wt%之潤滑劑；
- v. 0至15 wt%之無機鹼金屬鹽；及
- vi. 總共0至10 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑。

【第17項】

如請求項8之醫藥組合物，其為包含以下組分之錠劑：

按該錠劑之總重量計，

- i. 35至55 wt%之固態分散體；
- ii. 30至55 wt%之填充劑；
- iii. 5至20 wt%之崩解劑；
- iv. 0.25至2.5 wt%之潤滑劑；
- v. 2.5至15 wt%之無機鹼金屬鹽；及
- vi. 總共0至10 wt%之一或多種額外醫藥學上可接受之賦形劑。

【第18項】

如請求項15、16或17之醫藥組合物，其中該填充劑為微晶纖維素及/或該崩解劑係選自交聯聚維酮、羧基甲基纖維素及其鹽及衍生物，及/或該無機鹼金屬鹽為無機鈉鹽。

【第19項】

一種用於製備如請求項1至6中任一項之固態分散體的方法，該方法包含熱熔融擠製或熔融粒化。

【第20項】

一種用於製備如請求項1至6中任一項之固態分散體的方法，該方法包含：

混合且熔融(S)-[2-氯-4-氟-5-(7-嗎啉-4-基喹啉-4-基)苯基]-(6-甲氧基-嗒吡-3-基)甲醇及待形成之該聚合基質之聚合物，以及視情況選用之至少一種醫藥學上可接受之賦形劑，

熱熔融擠製或熔融粒化該混合物以形成該固態分散體，

視情況研磨所形成之固態分散體。

【第21項】

一種用於製備包含如請求項1至6中任一項之固態分散體之醫藥組合物的方法，其包含

形成如請求項20之固態分散體；

混合該固態分散體及一或多種醫藥學上可接受之賦形劑；

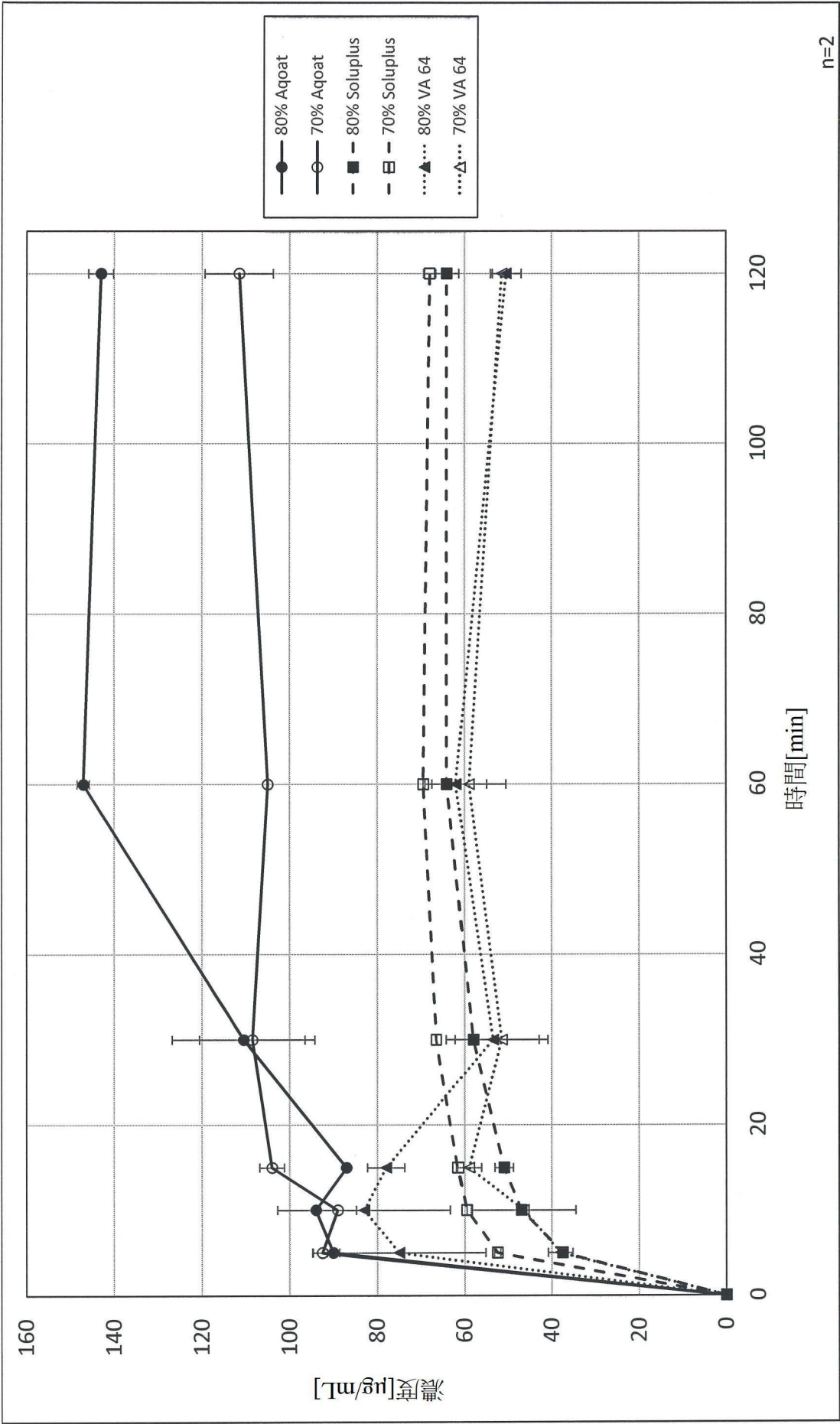
視情況粒化該固態分散體及該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的混合物，

且將該混合物填充至膠囊中或將該混合物製錠。

【第22項】

一種如請求項1至7中任一項之固態分散體之用途，其係用以製備用於治療癌症之藥物。

【發明圖式】



【圖1】

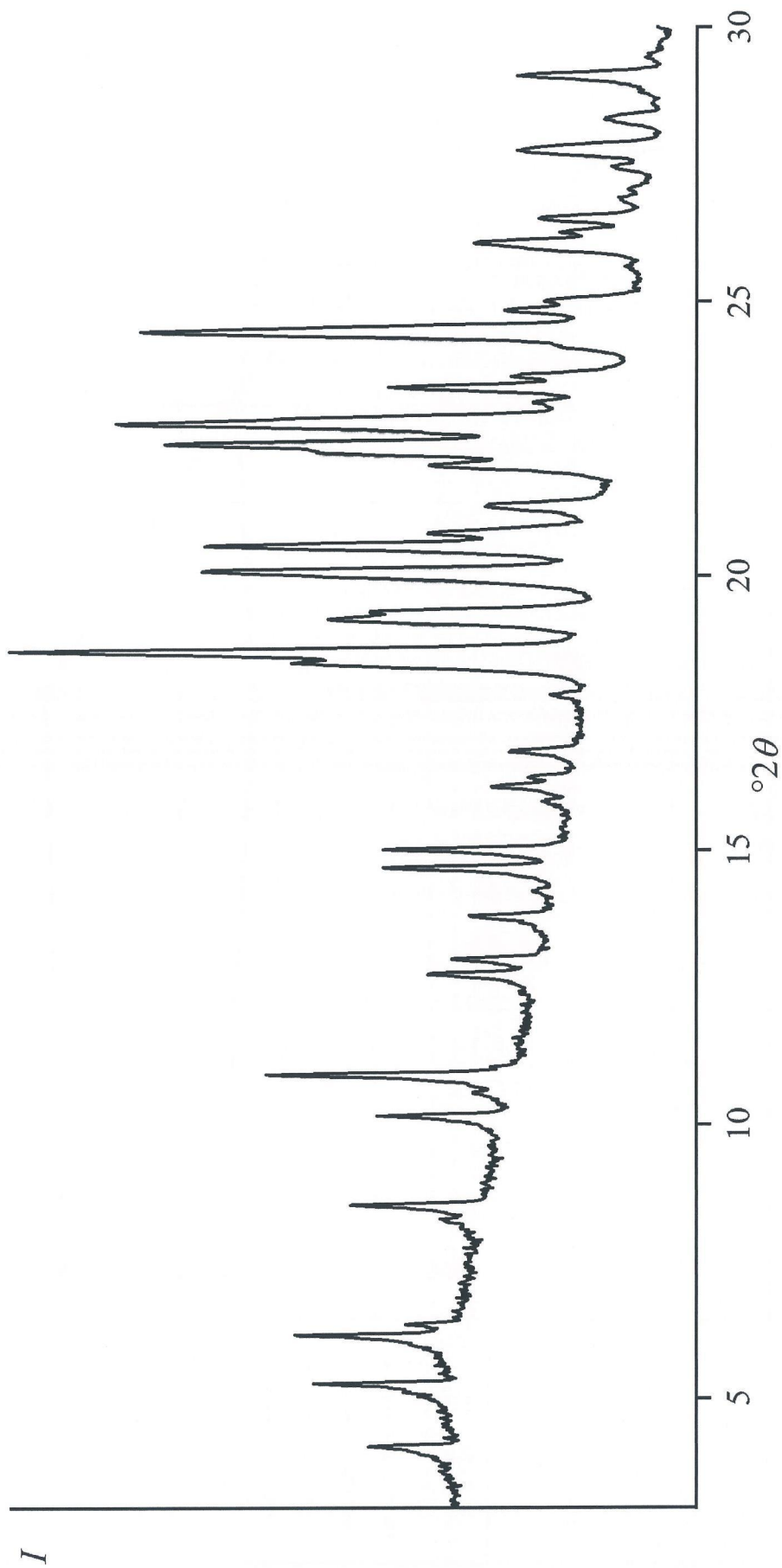
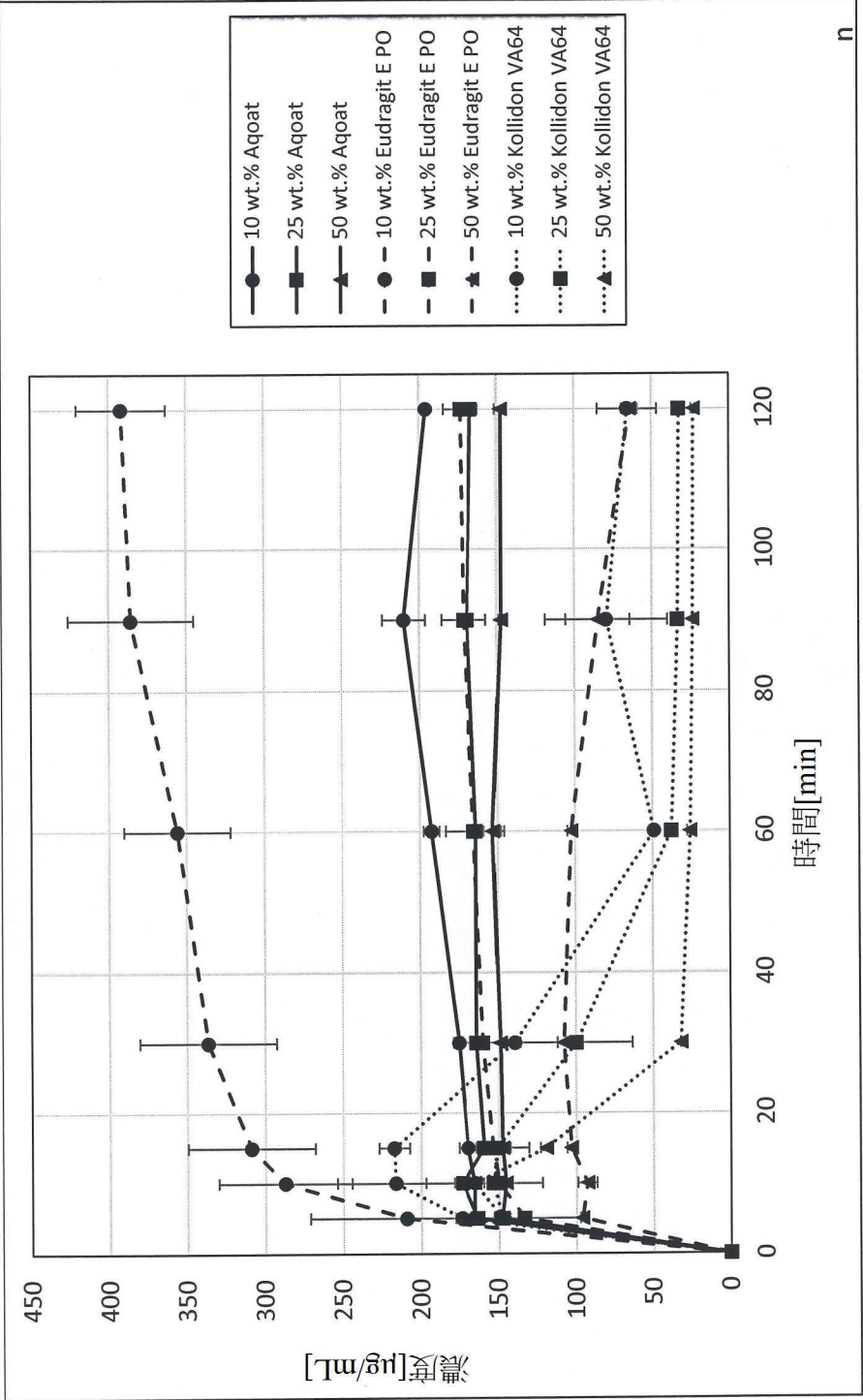


圖2：結晶「型式I」之粉末X射線繞射圖案

【圖2】



【圖3】