



(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 I813597 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：107139598

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/443 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

A61P19/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/10 美國

62/584,589

2018/10/10 美國

62/743,864

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：卡斯塔諾利 卡羅 CASTAGNOLI, CARLO (IT)；菲雪 安德列亞斯 FISCH,

ANDREAS (DE)；洛斯奇德 瑪席爾德 LORSCHIEDER, MATHILDE (FR)；尼哈

卡 曼賈利 萊克斯曼 NEHARKAR, MANJALI LAXMAN (IN)；瑞貝席爾 貝德

烏里奇 RIEBESEHL, BERND ULRICH (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201302217A

TW 201623310A

期刊 D. Ramya Devi et al., "Poloxamer: A Novel Functional Molecule For Drug Delivery And Gene Therapy", J. Pharm. Sci. & Res. Vol.5

(8), 2013, 159-165

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 40 頁

(54)名稱

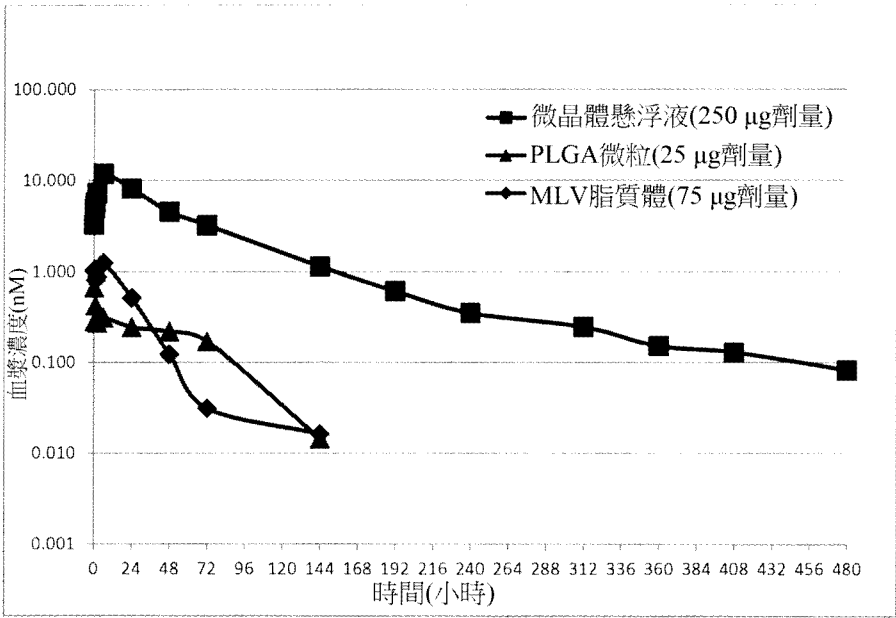
用於關節內施用之延長釋放調配物

(57)摘要

本發明係關於一種包含以下之水性懸浮液之醫藥組合物：(i)結晶 N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；及(ii)界面活性劑，其包含特徵在 25°C 下 > 5% 水溶性之水溶性共聚物。該等組合物提供 N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺之延長釋放，且適用於關節內注射至罹患關節炎、關節損傷或軟骨損傷之患者之關節。

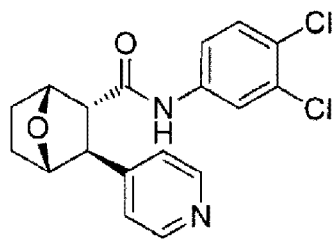
The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising an aqueous suspension of: (i) crystalline N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a surfactant comprising a water-soluble co-polymer characterized by > 5% solubility in water at 25°C. The compositions provide extended release of N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1] heptane-2-carboxamide, and are suitable for intra-articular injection to a joint of a patient suffering from arthritis, joint injury or cartilage injury.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



(化合物A)



I813597

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於關節內施用之延長釋放調配物

【英文發明名稱】

EXTENDED RELEASE FORMULATIONS FOR INTRA-ARTICULAR APPLICATIONS

【中文】

本發明係關於一種包含以下之水性懸浮液之醫藥組合物：(i)結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；及(ii)界面活性劑，其包含特徵在25℃下> 5%水溶性之水溶性共聚物。該等組合物提供N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺之延長釋放，且適用於關節內注射至罹患關節炎、關節損傷或軟骨損傷之患者之關節。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising an aqueous suspension of: (i) crystalline N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (ii) a surfactant comprising a water-soluble co-polymer characterized by > 5% solubility in water at 25 °C. The compositions provide extended release of N-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-4-yl)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide, and are suitable for intra-articular injection to a joint of a patient suffering from arthritis, joint injury or cartilage

injury.

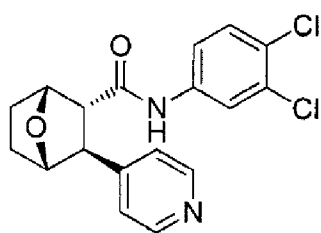
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(化合物A)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於關節內施用之延長釋放調配物

【英文發明名稱】

EXTENDED RELEASE FORMULATIONS FOR INTRA-ARTICULAR APPLICATIONS

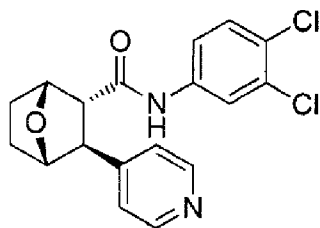
【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於治療或預防由關節炎、關節損傷或軟骨損傷造成之關節傷害的延長釋放調配物。

【先前技術】

【0002】 關節炎為一或多個關節之炎症且在全球影響大約3.5億人。骨關節炎(OA)為關節炎之最常見形式，且特徵在於包括關節軟骨及在關節軟骨之下的軟骨下骨兩者之關節的緩慢退化性破損。關節傷害(例如，急性關節損傷，諸如半月板或韌帶撕裂或關節內骨折)亦可能引起關節炎，例如創傷後關節炎。因為關節軟骨具有有限的修復能力，因此即使較小的不可偵測的傷害亦可能常常隨時間變得更糟且引起OA。

【0003】 以全文引用之方式併入本文中之PCT/US15/30303描述N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺(化合物A)及適用於預防、改善或治療關節炎及/或關節損傷的其他化合物。



(化合物A)

【0004】 化合物A呈弱鹼性，pKa為5.2，且難溶於中性pH及鹼性

pH水溶液中，但展現強pH依賴性溶解度。溶解度隨pH減小而增大。可將化合物A調配為用於關節內注射之立即釋放調配物。然而，歸因於滑液與血流之間的高流體交換，立即釋放調配物具有短滑液滯留半衰期且需要頻繁注射。

【0005】 因此，仍需要將有效含量之原料藥儘可能長時間地維持於滑液空間中以用於治療慢性適應症之調配物。

【發明內容】

【0006】 本發明提供包含N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之延長釋放調配物。

【0007】 在一個態樣中，本發明提供一種包含以下之水性懸浮液之醫藥組合物：(i)結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；及(ii)界面活性劑，其包含特徵在25°C下> 5%水溶性之水溶性共聚物。

【0008】 本文描述本發明之各種所列舉之實施例。各實施例中所指定之特徵可與其他指定特徵組合以提供本發明之其他實施例。如本文所使用，除非另外陳述，否則組合物中之成分之%濃度以w/v %為單位。

【0009】 實施例1.一種醫藥組合物，其如上文所描述。在一個實施例中，該組合物為可注射延長釋放調配物。

【0010】 實施例2.如實施例1之醫藥組合物，其中該界面活性劑為具有至少18之親水性親脂性平衡(HLB)之水溶性共聚物。

【0011】 實施例3.如實施例1或2之醫藥組合物，其中該界面活性劑為具有在7500道爾頓至15000道爾頓之間的平均分子量之水溶性共聚物。

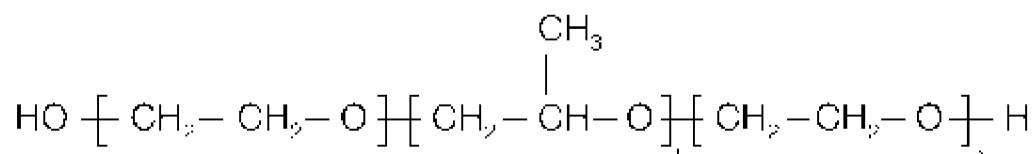
【0012】 實施例4.如實施例1或2之醫藥組合物，其中該界面活性劑為具有在8000道爾頓至13000道爾頓之間的平均分子量之水溶性共聚物。

【0013】 實施例5.如實施例1至4中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為特徵在1 atm下在25°C下>5%水溶性之水溶性共聚物。

【0014】 實施例6.如實施例1至4中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為特徵在1 atm下在25°C下>10%水溶性之水溶性共聚物。

【0015】 實施例7.如實施例1至6中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為水溶性嵌段共聚物，且視情況為水溶性三嵌段共聚物。

【0016】 實施例8.如實施例1至7中任一項之醫藥組合物，其中該界面活性劑為下式之水溶性嵌段共聚物：



其中：

a為75至101；且

b為25至60。

【0017】 實施例9.如實施例8之醫藥組合物，其中該水溶性嵌段共聚物為泊洛沙姆188。

【0018】 實施例10.如實施例8之醫藥組合物，其中該水溶性嵌段共聚物為泊洛沙姆407。

【0019】 實施例11.如實施例8至10中任一項之醫藥組合物，其中該水溶性嵌段共聚物之濃度為至少0.025% w/v；例如，在0.025% w/v至2% w/v之間、在0.025% w/v至1% w/v之間或較佳在0.05% w/v至1% w/v之

間。

【0020】 實施例12.如實施例1之醫藥組合物，其中該界面活性劑進一步包含月桂基硫酸鈉。在一個實施例中，該月桂基硫酸鈉之濃度為至少0.05% w/v；更特定言之，在0.05% w/v至0.5% w/v之間。

【0021】 實施例13.如實施例1至12中任一項之醫藥組合物，其進一步包含懸浮液穩定劑。在一個實施例中，該懸浮液穩定劑之濃度在0.1% w/v至10% w/v之間。

【0022】 實施例14.如實施例13之醫藥組合物，其中該懸浮液穩定劑係選自：(i)具有在1 kDa至10 kDa之間，且視情況在2 kDa至5 kDa之間的平均分子量之聚乙烯吡咯啉酮；(ii)具有在25 kDa至2500 kDa之間，且視情況在75 kDa至125 kDa之間的平均分子量之羧甲基纖維素；及(iii)其組合。

【0023】 實施例15.如實施例14之醫藥組合物，其中該聚乙烯吡咯啉酮之濃度在1% w/v至5% w/v之間，且視情況在約2% w/v至4% w/v之間；且該羧甲基纖維素之濃度為0.5% w/v至2% w/v且視情況在0.75% w/v至1.5% w/v之間。

【0024】 實施例16.如實施例15之醫藥組合物，其中該聚乙烯吡咯啉酮為PVP-12。

【0025】 實施例17.如實施例1之醫藥組合物，其中該水性懸浮液包含：(i)每1 mL該水性懸浮液在1 mg至400 mg之間的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；(ii)在0.05% w/v至1% w/v之間的水溶性嵌段共聚物，視情況其中該水溶性嵌段共聚物為泊洛沙姆188或泊洛沙姆407；及(iii)在1% w/v至5% w/v之間的聚乙烯吡咯

啉酮，視情況其中該聚乙烯吡咯啉酮為PVP-K12。

【0026】 實施例18.如實施例17之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液在10 mg至30 mg之間或約25 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0027】 實施例19.如實施例18之醫藥組合物，其包含在0.05% w/v至0.15% w/v、0.08% w/v至0.12% w/v之間或約0.1% w/v之泊洛沙姆407。

【0028】 實施例20.如實施例17之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液高達75 mg、視情況在40 mg至60 mg之間或約50 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0029】 實施例21.如實施例17之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液在80 mg至120 mg之間或約100 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0030】 實施例22.如實施例20至21中任一項之醫藥組合物，其包含在0.1% w/v至0.3% w/v之間或約0.2% w/v泊洛沙姆407。

【0031】 實施例23.如實施例17之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液在150 mg至250 mg之間或約200 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0032】 實施例24.如實施例23之醫藥組合物，其包含在0.1% w/v至0.5% w/v或約0.2% w/v至0.4% w/v之間的泊洛沙姆407。

【0033】 實施例25.如實施例17之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液在350 mg至450 mg之間或約400 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0034】 實施例26.如實施例25之醫藥組合物，其包含在0.6% w/v至1% w/v、0.7% w/v至0.9% w/v之間或約0.8% w/v泊洛沙姆407。

【0035】 實施例27.如實施例18或19之醫藥組合物，其包含在1.5% w/v至2.5% w/v之間或約2% w/v PVP-K12。

【0036】 實施例28.如實施例20至26中任一項之醫藥組合物，其包含在1% w/v至5% w/v或約2% w/v至4% w/v之間的PVP-K12。

【0037】 實施例29.如實施例1之醫藥組合物，其中該水性懸浮液包含：(i)每1 mL該水性懸浮液在1 mg至100 mg之間的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；(ii)每1 mL該水性懸浮液在0.5 mg至1.5 mg之間或約1 mg泊洛沙姆407；及(iii)每1 mL該水性懸浮液在15 mg至25 mg之間或約20 mg PVP-K12。

【0038】 實施例30.如實施例29之醫藥組合物，其包含每1 mL該水性懸浮液在20 mg至30 mg之間或約25 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0039】 實施例31.如實施例1至30中任一項之醫藥組合物，其中該結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺為微晶或微粉化。

【0040】 實施例32.如實施例1至30中任一項之醫藥組合物，其中藉由在610 nm至650 nm之間且更特定言之在約630 nm至635 nm的波長下在懸浮液中進行雷射光繞射，該結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺具有50微米或小於50微米之粒徑分佈D90。

【0041】 實施例33.如實施例1至30中任一項之醫藥組合物，其中藉

由在610 nm至650 nm之間且更特定言之在約630 nm至635 nm的波長下在懸浮液中進行雷射光繞射，該結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺具有25微米或小於25微米之粒徑分佈分佈D90。

【0042】 實施例34.如實施例1至33中任一項之醫藥組合物，其中該N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺係進一步定義為(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【0043】 實施例35.如實施例1至34中任一項之醫藥組合物，其進一步包含能夠將該懸浮液之pH維持在6與8之間的緩衝液。

【0044】 實施例36.如實施例1至35中任一項之醫藥組合物，其中該組合物適用於關節內注射。

【0045】 實施例37.如實施例36之醫藥組合物，其中該組合物適用於關節內注射至特定言之罹患關節炎、關節損傷或軟骨損傷之患者的膝關節之滑液腔中。在一個實施例中，該組合物適用於關節內注射至罹患骨關節炎之患者之滑液腔中。在另一實施例中，該組合物適用於關節內注射至罹患創傷關節炎之患者之滑液腔中。在另一實施例中，該組合物適用於關節內注射至罹患自身免疫關節炎之患者之滑液腔中。

【0046】 實施例38.如實施例37之醫藥組合物，其中該組合物將N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺之延長釋放提供至該滑液腔中持續多於一小時、24小時、7天、14天或30天。

【0047】 實施例39.如實施例1至35中任一項之醫藥組合物，其中該組合物適用於用22至31量規針、29至31量規針或較佳30量規針投與。

【0048】 實施例40.一種組合，其包含如實施例1至35中任一項之醫藥組合物，及第二治療劑。

【0049】 實施例41.一種套組，其包含如實施例1至35中任一項之醫藥組合物，及至少使用說明書或針。

【0050】 實施例42.如實施例1至35中任一項且視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物，其用於治療、改善或預防關節傷害或損傷，諸如關節炎(骨關節炎、創傷關節炎或自身免疫關節炎，諸如全身性類風濕性關節炎)；退化性椎間盤疾病；急性關節損傷或軟骨損傷。

【0051】 實施例43.如實施例1至35中任一項且視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物，其用於誘發透明軟骨產生或用於誘發軟骨細胞分化。

【0052】 實施例44.一種如實施例1至35中任一項且視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療關節傷害或損傷，諸如關節炎(骨關節炎、創傷關節炎或自身免疫關節炎，諸如全身性類風濕性關節炎)；退化性椎間盤疾病；急性關節損傷或軟骨損傷之藥劑。

【0053】 實施例45.一種如實施例1至35中任一項且及視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物之用途，其用於製造用於誘發透明軟骨產生或用於誘發軟骨細胞分化之藥劑。

【0054】 實施例46.一種用於治療、改善或預防有需要個體之急性關節傷害或損傷的方法，其包含向有需要個體投與如實施例1至35中任一項且視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物；藉此治療、改善或預防該個體之急性關節傷害或損傷。

【0055】 實施例47.如實施例46之方法，其中向該個體投與該醫藥組合物在高達25 mg、高達75 mg、高達100 mg、高達200 mg或高達400 mg之劑量範圍內之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺之劑量範圍。

【0056】 實施例48.如實施例46或實施例47之方法，其包含將該醫藥組合物注射至具有骨關節炎之個體之滑液腔中。

【0057】 實施例49.一種誘發透明軟骨產生或軟骨細胞分化之方法，其包含使軟骨祖細胞與治療有效量之如實施例1至35中任一項且視情況與第二治療劑組合之醫藥組合物接觸；藉此誘發產生透明軟骨細胞外基質。

【0058】 實施例50.如實施例49之方法，其中該接觸步驟係在哺乳動物活體外或活體內執行；且當在活體內時，幹細胞存在於該哺乳動物中。

【0059】 實施例51.如實施例49或50之方法，其中該接觸步驟發生於基質或生物相容的架構中。

【0060】 實施例52.如實施例42或43之化合物，如實施例44或45之用途或如實施例46至51中任一項之方法，其中該第二治療劑係選自類血管生成素3蛋白(ANGPTL3)、胰島素成長因子(IGF1)、SM04690、Janus激酶抑制劑、口服鮭魚降鈣素、SD-6010、維生素D3、膠原蛋白水解產物、骨形態生成蛋白7 (BMP7)、醋酸盧沙拉肽(ruslatide acetate)、鱷梨大豆非皂化物(avocado soy unsaponifiables, ASU)、甾類、非類固醇消炎劑(NSAID)、玻尿酸、卡托寧(kartogenin)及TPX-100。

【圖式簡單說明】

【0061】 圖1為在40℃下三個月之後化合物A之電子顯微鏡影像。

【0062】 圖2比較在關節內投與化合物A之以下三種延長釋放調配物之後化合物A之大鼠血漿濃度：微晶體懸浮液、PLGA微粒懸浮液及MLV脂質體懸浮液。

【0063】 圖3比較化合物A (250 µg)之微晶體延長釋放懸浮液與立即釋放溶液調配物(91 ng)之活體內分佈。

【實施方式】

【0064】

相關申請案之交叉參考

本申請案主張2017年11月10日提交之美國臨時申請案第62/584,589號及2018年10月10日提交之美國臨時申請案第62/743,864號的權益；其中各者以全文引用之方式併入本文中。

【0065】 本發明提供包含N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之微晶體懸浮液及包含水溶性共聚物之界面活性劑的延長釋放調配物。

【0066】 本發明克服製備化合物A之微晶體懸浮液之多個挑戰，包括識別使該藥物懸浮液穩定之賦形劑，且在製造(調配(compounding)/填充)及投與(給藥精確度、可注射性)高濃縮晶體懸浮液(高達100 mg/mL)期間提供可接受的特徵，包括(但不限於)以下：

- 調配之態樣：

- 原料藥(DS)之快速可懸浮性(DS之良好可濕性)

- 初始懸浮液之緩慢沈降(對DS微晶體之聚集的預防)以在藥品優良製造規範(GMP)製造期間確保給藥精確度

- 高壓蒸氣處理或儲存之後的態樣：
 - 原料藥之化學穩定性；
 - 微晶體之快速再懸浮性
 - 經由30量規針之可注射性以允許無痛注射於膝內
 - 緩慢沈降以允許給藥精確度
 - 不存在大晶體(奧斯瓦爾德熟化(Oswald ripening))或聚集體

【0067】

定義

如本文所使用，「延長釋放」係指與立即釋放劑型所觀測到之釋放速率相比，經刻意修改以延長原料藥之釋放速率的劑型。延長釋放劑量之釋放型式可以模仿立即釋放之突發效應開始，隨後為劑型中之剩餘原料藥之較慢釋放。

【0068】 如本文中所使用，術語「約」意謂在一值之具統計學意義之範圍內，通常在10%內。此範圍可於實驗誤差內，係用於既定值或範圍之量測及/或測定之典型標準方法。在一個實施例中，該範圍係在指示值之5%內。在另一實施例中，該範圍係在指示值之1%內。在又另一實施例中，該範圍係在指示值之0.5%內。

【0069】 如本文中所使用，術語「個體」係指靈長類(例如人類，男性或女性)、狗、兔、天竺鼠、豬、大鼠、小鼠及馬。在某些實施例中，個體為靈長類。在又其他實施例中，個體為人類。

【0070】 如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」任何疾病或病症係指緩解或改善疾病或病症(亦即減緩或遏制疾病或其臨床症狀中之至少一者之發展)；或緩解或改善與疾病或病症相關之至少一種

物理參數或生物標記，包括患者不可辨別者。

【0071】如本文中所使用，術語「預防(prevent/preventing/prevention)」任何疾病或病症係指對疾病或病症之預防性治療；或延遲疾病或病症之發作或進展。

【0072】如本文中所用，若個體將在生物學、醫學或生活品質上受益於治療，則此類個體「需要」此類治療。

【0073】如本文所使用，術語「治療有效量」之醫藥組合物係指將引起個體之生物學或醫學反應之組合物的量，該等反應例如還原或抑制酶或蛋白活性，或改善症狀、緩解病狀、減緩或延遲疾病進展；或預防疾病等。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當向個體投與時，有效地(1)至少部分地緩解、抑制、預防及/或改善由關節損傷及關節炎造成之關節傷害之化合物A延長釋放調配物的量。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當向細胞或組織或非細胞生物材料或基質投與時，有效地促進軟骨生成之化合物A延長釋放調配物的量。

【0074】如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」加「改善(ameliorate/ameliorating)」係指損傷、病理學、病狀或症狀(例如，疼痛)之治療或改善之成效的任何標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕；消退；症狀減少或使患者對症狀、損傷、病理學或病況更耐受；減少症狀或病況之頻率或持續時間；或在一些情形中，預防症狀或病況之發作。症狀之治療或改善可基於任何客觀或主觀參數；包括例如身體檢查之結果。

【0075】如本文中所使用，「投與」係指向特定關節投與。

【0076】如本文中所使用，術語「醫藥組合物」係指化合物或其醫

藥學上可接受之鹽以及至少一種醫藥學上可接受之載劑，其呈適合於口服或非經腸投與之形式。

【0077】如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指適用於製備或使用醫藥組合物之物質且包括例如如熟習此項技術者已知之適合稀釋劑、溶劑、分散介質、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑、等張劑、緩衝劑、乳化劑、吸收延遲劑、鹽、藥物穩定劑、結合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、濕潤劑、甜味劑、調味劑、染料及其組合(參見例如Remington The Science and Practice of Pharmacy，第22版，Pharmaceutical Press，2013，第1049-1070頁)。

【0078】如本文中所使用，除非本文中另外指示或與上下文明顯矛盾，否則本發明之上下文中(尤其在申請專利範圍之上下文中)所用的術語「一(a/an)」、「該」及類似術語應解釋為涵蓋單數及複數兩者。

【0079】本發明提供包含N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽之延長釋放調配物，特定言之適用於關節內注射至罹患關節炎、關節損傷或軟骨損傷之患者之關節的可注射延長釋放調配物。

【0080】在一個態樣中，本發明提供一種包含以下之水性懸浮液之醫藥組合物：(i)結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽；及(ii)界面活性劑，其包含特徵在25℃下> 5%水溶性之水溶性共聚物。

【0081】在一個實施例中，該醫藥組合物包含界面活性劑，該界面活性劑為具有至少18之親水性親脂性平衡(HLB)之水溶性嵌段共聚物。界面活性劑之親水性親脂性平衡(HLB)為其親水性或親脂性程度之量

度，且係藉由使用熟習此項技術者已知之方法來計算分子之不同區域之值而測定(例如，BASF® PLURACARE® L/F Grades Poloxamer Technical Information，04_070801e-01 2009年7月；BASF® Kolliphor® P Grades Technical Information，03_111136e-03)。

【0082】可適合於與本文所揭示之醫藥組合物一起使用之水溶性嵌段共聚物的實例包括但不限於泊洛沙姆188 (LUTROL® F-68)、泊洛沙姆237 (PLURONIC® F-87)、泊洛沙姆338 (PLURONIC® F-108)及泊洛沙姆407 (PLURONIC® F-127或LUTROL® F-127)或其混合物。泊洛沙姆之濃度大體約 $\geq 0.025\%$ ；例如，在 $0.025\% \text{ w/v}$ 至 $2\% \text{ w/v}$ 之間。

【0083】在另一實施例中，醫藥組合物可進一步包含懸浮液穩定劑，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP)、羧甲基纖維素或其組合。在特定實施例中，額外懸浮液穩定劑為單獨或與羧甲基纖維素組合之PVP-K12。

【0084】在又另一實施例中，醫藥組合物進一步包含能夠將水性懸浮液之pH維持在6至8或約7.2至7.4之間的生理學上可接受pH。在一個實施例中，醫藥組合物包含磷酸鹽緩衝液。可考慮與本文中所揭示之醫藥組合物一起使用其他已知緩衝劑，包括但不限於有機酸鹽、TRIS或緩血酸胺鹽酸鹽。在另一實施例中，醫藥組合物包含注射用NaCl。

【0085】本發明之醫藥組合物可與一種或多種其他治療劑同時投與、在一種或多種其他治療劑之前或之後投與。本發明之醫藥組合物可分開或藉由相同或不同投與途徑與一或多種治療劑一起投與。當與化合物A或其藥學上可接受之鹽之延長釋放調配物組合地向患者投與時，治療劑為具治療活性或增強治療活性之例如化合物、肽、抗體、抗體片段或核酸。

【0086】 在一個實施例中，本發明提供作為用於在療法中同時、獨立或依序使用之組合製劑的包含化合物A或其醫藥學上可接受之鹽之延長釋放調配物及至少一種其他治療劑的產物。在一個實施例中，該療法治療由關節損傷或關節炎造成之關節傷害。作為組合製劑提供之產物包括一種組合物，其包含：化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的延長釋放調配物及共同在同一醫藥組合物中之其他治療劑；或化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的延長釋放調配物及呈獨立形式，例如呈套組形式之其他治療劑。

【0087】 在一個實施例中，本發明提供與第二治療劑組合之化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的延長釋放調配物。第二藥劑可為一或多種額外軟骨細胞分化劑。軟骨細胞分化劑之實例包括但不限於類血管生成素3蛋白(ANGPTL3)、胰島素成長因子(IGF1)、SM04690 (Wnt抑制劑)、Janus激酶抑制劑(諸如，蘆可替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib))、口服鮭魚降鈣素、SD-6010 (iNOS抑制劑)、維生素D3 (膽鈣化醇、膠原蛋白水解產物、骨形態生成蛋白7 (BMP7)、醋酸蘆沙拉肽、鱷梨大豆非皂化物(ASU)、甾類、非類固醇消炎劑(NSAID)、玻尿酸、卡托寧及TPX-100。

【0088】 針對約50 kg至70 kg之個體，本發明之醫藥組合物或組合可呈0.5 mg至1000 mg之活性成分的單位劑量；例如，在0.5 mg至500 mg、0.5 mg至250 mg、0.5 mg至150 mg、0.5 mg至100 mg或0.5 mg至50 mg之活性成分之單位劑量範圍內。化合物、醫藥組合物或其組合之治療上有效劑量視個體之物種、體重、年齡及所治療之個別病狀、病症或疾病或其嚴重度而定。一般熟練之醫師、臨床醫生或獸醫可容易地測定

預防、治療或抑制病症或疾病之進展所需要的各活性成分之有效量。

【0089】 上文所引用之劑量性質可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、犬、猴)或其分離之器官、組織及標本在活體外及活體內測試證明。本發明之組合物可在活體外以溶液形式(例如水溶液)施用，及在活體內經腸、非經腸、有利地經靜脈內(例如以懸浮液或水溶液)施用。活體外劑量可在約 10^{-3} 莫耳濃度與 10^{-9} 莫耳濃度之間的範圍內。

【0090】 在一個實施例中，本發明醫藥組合物係以高達25 mg之活性成分(例如化合物A)之劑量範圍內，例如約0.5 mg、2.5 mg、7.5 mg、15 mg或25 mg之活性成分，關節內投與。在另一實施例中，本發明醫藥組合物係以高達75 mg之活性成分之劑量範圍內，例如約40 mg、50 mg、60 mg或75 mg之活性成分，關節內投與。在又另一實施例中，本發明醫藥組合物係以高達100 mg之活性成分之劑量範圍內，例如在50 mg至100 mg之間的活性成分，關節內投與。在又另一實施例中，本發明醫藥組合物係以高達200 mg或400 mg之活性成分之劑量範圍內關節內投與。

【0091】 在另一態樣中，本發明提供一種包含兩種或多於兩種各別醫藥組合物之套組，其中至少一種含有化合物A或其醫藥學上可接受之鹽的延長釋放調配物。在一個實施例中，該套組包含用於分開保存該等組合物之構件，諸如容器、分隔瓶或分隔式箔封包。此套組之一個實例為如通常用於封裝錠劑、膠囊及其類似物之泡殼包裝。

【0092】 本發明之套組可用於投與不同劑型(例如經口及非經腸)，用於不同給藥間隔投與各別組合物，或用於相互滴定各別組合物。為輔助順應性，本發明之套組通常包含投與之指導。

【0093】 在本發明之組合療法中，本發明之組合物及其他治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，本發明化合物及其他治療劑可一起形成組合療法：(i)在將組合產物釋出給醫師之前(例如在套組包含本發明化合物及其他治療劑的情況下)；(ii)由醫師本人(或在醫師指導下)在投與之前不久；(iii)由患者本人，例如在依序投與本發明化合物及其他治療劑期間。

【0094】
實例

以下實例例示本發明，且不限制本發明。熟習此項技術者將理解本發明之醫藥組合物中之w/v %進一步包括具統計學意義範圍內及可接受實驗誤差範圍內的可接受變化，例如在指示值之10%內，且更佳在指示值之5%、1%或0.5%內。

【0095】
縮寫

使用以下縮寫。

PVP-K12	聚乙烯吡咯啉酮(聚維酮K12)；M.W.3500 (CAS 9003-39-8)
CMC	羧甲基纖維素鈉鹽
F68	LUTROL® F-68 (BASF)
F127	LUTROL® F-127 (BASF)
SDS	十二烷基硫酸鈉(月桂基硫酸鈉)
Egg PC	L- α -磷脂酰膽鹼(天然脂質)；MW 770.123 (平均)； (CAS 9281-44-2；Avanti Polar Lipids)
磷酸鹽緩衝液	50 nM，pH 7.0 (1L中2.88 g之KH ₂ PO ₄ 及4.099 g之Na ₂ HPO ₄)
WFI	注射用水

【0096】
檢驗

設計若干檢驗以測試調配物是否符合關節內投與之準則。

【0097】 可懸浮性. 此檢驗量測調配物濕潤化合物A微晶體且將粒

子維持於懸浮液中之能力。連續攪拌化合物A之微晶體懸浮液5分鐘、15分鐘、30分鐘及60分鐘。在攪拌時段結束時，根據以下準則評估每種溶液：(i)是否已達成均質懸浮液；(ii)藥物粒子是否黏著至小瓶玻璃表面；(iii)是否已達成均質懸浮液，但其中殘餘餅狀物黏著至底部；或(iv)原料藥是否形成大聚結物。

【0098】 沈降. 此檢驗量測初始懸浮液之沈降速率。緩慢沈降指示藥物粒子之較少聚集，從而確保較好給藥精確度。在以上攪拌步驟之後，使樣本調配物靜置5分鐘、15分鐘、30分鐘及60分鐘。在結束每一時段時，遵循可懸浮性之相同準則評估每一樣本。

【0099】 可注射性. 此檢驗量測是否可將調配物快速遞送至關節，而不對患者造成疼痛。使用30量規注射器向上拉動均質懸浮液，且回注至同一小瓶中。基於自針推出懸浮液之容易性而主觀地判定可注射性。

【0100】

實例1.化合物A之微晶體之製備

在電子顯微鏡下觀測到化合物A之生產批次(圖1)。粒子不規律且呈柱狀，且長度範圍為約100 nm至最大140 μm ，但大部分粒子小於50 μm 。此等粒子具有聚結之趨勢。

【0101】 可使用熟習此項技術者已知之任何方法使化合物A微粉化。使未經研磨之化合物A經受尺寸減小過程以獲得粒徑。可使用任何已知方法，諸如藉由噴射研磨技術，且更特定言之藉由螺旋噴射研磨技術、流體化床對置噴射研磨技術或環流噴射研磨技術來進行化合物A之尺寸減小。

【0102】 在一個實施例中，化合物A具有 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 之粒徑分

佈。在另一實施例中，化合物A具有 $D_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ 、 $\leq 25 \mu\text{m}$ 、 $\leq 20 \mu\text{m}$ 或 $\leq 15 \mu\text{m}$ 之粒徑分佈。

【0103】 在又其他實施例中，化合物A經微粉化以形成具有表徵於表1中之最大粒徑之微晶體。

表1

參數	結果
表面積	$3 \text{ m}^2/\text{g}$
粒徑：D10	$\leq 1.4 \mu\text{m}$
粒徑：D50	$\leq 6.1 \mu\text{m}$
粒徑：D90	$\leq 29.7 \mu\text{m}$

【0104】

實例2.用PVP-K12或CMC進行調配物篩檢

用含有PVP-K12或羧甲基纖維素(CMC)鈉鹽之溶液製備實例1中所製備之化合物A的微晶體懸浮液。藉由重複離心及藉由搖晃之再懸浮測試調配物之再懸浮性。含有CMC之調配物在離心之後不再懸浮。進一步研究含有PVP-K12之調配物。

【0105】

實例3.調配物P1至P8 (具有F68、F127、SDS或卵PC之PVP-K12)

根據表2中所列出之組成(w/v %)製備安慰劑溶液P1至P8。

表2

調配物	PVP-K12 (%)	額外賦形劑	額外賦形劑(%)
P1	2%	F68	0.2%
P2	2%	F68	0.5%
P3	2%	F127	0.2%
P4	2%	F127	0.5%
P5	2%	SDS	0.05%
P6	2%	SDS	0.01%
P7	2%	Egg PC	0.2%
P8	2%	Egg PC	0.5%

【0106】 在具有約5 mg之化合物A微晶體之R2小瓶中製備調配

物，且用安慰劑溶液P1至P8填充以達至5 mg/mL的原料藥濃度。根據表3第1欄中所列出之依序步驟測試調配物之再懸浮性及沈降。在每一步驟之後，觀測到樣本混濁且藉由相片記錄，且概述於表3中。

表3

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
步驟								
攪拌 隔夜	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁
沈降 1 h	部 分 澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	混濁	混濁	混濁	混濁
沈降 4 h	澄清	澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	混濁	混濁	混濁	混濁
15 min攪拌 之後的30量 規可注射性	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
離 心 1 h (2000 g)	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	部 分 澄清	部 分 澄清
用手動搖晃 再懸浮	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能
熱滅菌	澄清	澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	混濁	混濁	混濁	混濁
攪拌 隔夜	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁
沈降 1 h	部 分 澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	混濁	混濁	混濁	混濁
沈降 4 h	澄清	澄清	部 分 澄清	部 分 澄清	混濁	混濁	混濁	混濁
30 G 可注射 性	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
離 心 1h (2000 g)	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	澄清	部 分 澄清	部 分 澄清
用手動搖晃 再懸浮	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 30 秒 內 可能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能	在 1 min 內 可 能
15 min攪拌 之後的光顯 微法	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體	無 >50 µm之 大 晶 體

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8
4000 rpm離心4 h之後的再懸浮(2000 g)	在 1 min 內 可能	在 1 min 內 可能	在 1 min 內 可能	在 1 min 內 可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能
4000 rpm離心8 h之後的再懸浮(2000 g)	在 3 min 內 可能	在 3 min 內 可能	在 5 min 內 可能	在 5 min 內 可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能	在 3 min 內 不可能

【0107】 可注射性測試提供是否可將調配物順利地注射至關節中之粗略指示。針對每一小瓶，經由30量規針將懸浮液抽取至注射器中且回注至同一小瓶中。將噴射內含物之容易或困難分類為「OK」或有困難。

【0108】 在122.5℃下執行熱滅菌且持續20分鐘。觀測到預熱滅菌及後熱滅菌樣本之可懸浮性及沈降為相同的。因此，熱滅菌似乎對微晶體之降解及聚結沒有影響。自每一經再懸浮之取得調配物光學顯微圖且篩檢平均粒徑≥50 μm之粒子；且在所有調配物中均未發現平均粒徑≥50 μm之粒子。微粉化晶體之分佈在所有情況下均為均質的(顯微圖未未展示)。

【0109】 包含SDS及卵PC之調配物(P5至P8)在4小時之離心之後展現不佳的再懸浮性。另一方面，包含F68及F127之調配物(P1至P4)展現較好再懸浮性，且經進一步研究。

【0110】

實例4.調配物P9至P16 (具有F68或F127之PVP-K12)

根據表4中所列出之組成(w/v %)製備安慰劑溶液P9至P16。

表4

調配物	PVP-K12 (%)	額外賦形劑	額外賦形劑(%)
P9	2%	F68	0.1%
P10	2%	F68	0.05%
P11	4%	F68	0.1%
P12	4%	F68	0.05%
P13	2%	F127	0.1%

P14	2%	F127	0.05%
P15	4%	F127	0.1%
P16	4%	F127	0.05%

【0111】 在具有約5 mg經添加之化合物A微晶體之R2小瓶中製備調配物，且用安慰劑溶液P9至P16填充以達至5 mg/mL的原料藥濃度。根據表5第1欄中所列出之依序步驟測試調配物之再懸浮性及沈降。在每一步驟之後，觀測到樣本渾濁且概述於表5中。

表5

	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16
步驟								
攪拌1 h	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁
30 G可注射性測試	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK	OK
4000 rpm離心4 h之後的再懸浮(2000 g)	在 1 min內可能	在 1 min內可能	在 3 min內可能	在 3 min內可能	在 30 秒內可能	在 30 秒內可能	在 30 秒內可能	在 30 秒內可能
1 h攪拌	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁	混濁
30 min沈降	部分澄清	部分澄清	部分澄清	部分澄清	混濁	部分混濁	部分混濁	部分混濁
1 h沈降	幾乎澄清	幾乎澄清	幾乎澄清	幾乎澄清	混濁	部分澄清	部分澄清	部分澄清
2 h沈降	澄清	澄清	澄清	澄清	混濁	幾乎澄清	幾乎澄清	幾乎澄清
4 h沈降	澄清	澄清	澄清	澄清	混濁	澄清	澄清	澄清
19 h沈降	澄清	澄清	澄清	澄清	部分澄清	澄清	澄清	澄清

【0112】 表5展示含有F68及F127之所有調配物均在四小時離心之後展現良好再懸浮性。然而，含有F127之調配物(P13至P16)能夠在較短時間內再懸浮微晶體，且當與含有F68之調配物相比時，將微晶體維持於懸浮液中較長時間。

【0113】

實例5.調配物P17至P36 (PVP-K12及F127)

如表6中所描述，用列出為w/v %形式之組分設計含或不含F127之調

配物P17至P36。如本文所使用，「Cpd A」係指化合物A。

表6

編號	PVP-K12 2%	F127 0.05%	SDS 0.01%	SDS 0.003%	SDS 0.001%	NaCl 0.875%	甘露醇 5.45%	磷酸鹽 5 mM pH 7.0	Cpd A 5 mg/mL
P17	x	x				x		x	x
P18	x		x			x		x	x
P18A	x	x	x			x		x	x
P19	x			x		x		x	x
P20	x				x	x		x	x
P21	x					x		x	x
P22	x	x					x	x	x
P23	x		x				x	x	x
P23A	x	x	x				x	x	x
P24	x			x			x	x	x
P25	x				x		x	x	x
P26	x						x	x	x
P27		x				x		x	x
P28			x			x		x	x
P28A		x	x			x		x	x
P29				x		x		x	x
P30					x	x		x	x
P31						x		x	x
P32		x					x	x	x
P33			x				x	x	x
P33A		x	x				x	x	x
P34				x			x	x	x
P35					x		x	x	x
P36							x	x	x

【0114】藉由以微晶體之目標量添加來自其個別安慰劑溶液製備以上調配物P17至P36。自每種組分之儲備溶液製備安慰劑溶液(媒劑)。製備用於調配物中之每一者之50 mL安慰劑溶液所需的組分溶液之組分(以w/v %為單位)及體積(以mL為單位)及安慰劑溶液之pH列出於表7中。

表7

編號	PVP-K12 8.0%	F127 1.0%	SDS 0.1%	NaCl 17.5 mg/mL	甘露醇 109 mg/mL	磷酸鹽 5 mM pH 7.0	WFI (mL)	pH 塊狀 安慰劑
P17	12.5	2.5		25		5	5	6.8
P18	12.5		5	25		5	2.5	6.79

編號	PVP-K12 8.0%	F127 1.0%	SDS 0.1%	NaCl 17.5 mg/mL	甘露醇 109 mg/mL	磷酸鹽 5 mM pH 7.0	WFI (mL)	pH 塊狀 安慰 劑
P18A	12.5	2.5	5	25		5	0	6.79
P19	12.5		1.5	25		5	6	6.84
P20	12.5		0.5	25		5	7	6.85
P21	12.5			25		5	7.5	6.87
P22	12.5	2.5			25	5	5	7.14
P23	12.5		5		25	5	2.5	7.07
P23A	12.5	2.5	5		25	5	0	7.06
P24	12.5		1.5		25	5	6	7.03
P25	12.5		0.5		25	5	7	7.05
P26	12.5				25	5	7.5	7.15
P27		2.5		25		5	17.5	6.95
P28			5	25		5	15	6.98
P28A		2.5	5	25		5	12.5	6.97
P29			1.5	25		5	18.5	6.94
P30			0.5	25		5	19.5	6.89
P31				25		5	20	6.85
P32		2.5			25	5	17.5	7.06
P33			5		25	5	15	7.2
P33A		2.5	5		25	5	12.5	7.21
P34			1.5		25	5	18.5	7.21
P35			0.5		25	5	19.5	7.22
P36					25	5	20	7.13

【0115】 表8描述用於每種賦形劑之儲備溶液之製備。

表8

PVP-K12 8%	針對200 mL：將16 g之PVP-K12稱量於200 mL量瓶中且用水填滿。
F127 1%	針對50 mL：將0.5 g之F127稱量於50 mL量瓶中且用水填滿。
SDS 0.1% (5/50)	針對50 mL：將0.05 g之SDS稱量於50 mL量瓶中且用水填滿。
SDS 0.1% (1.5/50)	針對10 mL：將0.01 g之SDS稱量於10 mL量瓶中且用水填滿。
SDS 0.1% (0.5/50)	針對5 mL：將0.005 g之SDS稱量於5 mL量瓶中且用水填滿。
NaCl (17.5 mg/mL)	針對500 mL：將8.75 g之NaCl稱量於500 mL量瓶中且用水填滿。
甘露醇 (109 mg/mL)	針對500 mL：將54.5 g之甘露醇稱量於500 mL量瓶中且用水填滿。
磷酸鹽緩衝液 50 mM pH 7.0	針對1 L：將2.88 g之KH ₂ PO ₄ 及4.1 g之Na ₂ HPO ₄ 稱量於1 L量瓶中且用水填滿。

【0116】 針對50 ml每種安慰劑溶液，添加原料藥(5 mg/mL)且用對應體積之安慰劑填滿。製備兩小瓶之至少1 mL每種調配物以用於後續檢驗。針對其可懸浮性及沈降特徵檢驗第一組小瓶。連續攪拌調配物5分鐘、15分鐘、30分鐘及60分鐘。在60分鐘之持續攪拌之後，小瓶17、18、18A、19、22、23A、27、28為均質的。將在完成攪拌週期時所量測之pH值與初始安慰劑溶液之pH值充分比較。

【0117】 在各種檢驗下測試調配物以測定可注射性、沈降速率及可懸浮性。針對可注射性，經由30量規針將每種樣本調配物抽取至注射器中且回注至同一小瓶中。儘管樣本抽取緩慢，但所有調配物均具有可接受之可注射性。隨後，使樣本調配物沈降60分鐘。在60分鐘之後，小瓶17、18、18A、22、23、23A、24、27、28A、32及33A仍懸浮；小瓶19、20、21、25、26及28開始靜置；且其餘小瓶完全沈降。將小瓶捲曲關閉(crimp shut)且在122.5℃下高壓蒸氣處理20分鐘。所有樣本均為澄清的，此指示微晶體已沈降。在手動搖晃小瓶若干次之後，僅小瓶P17、P18、23A、P27及P28再懸浮至均質懸浮液。使第二組小瓶經受五個熱循環週期，每一熱循環週期為在2℃至8℃及50℃下約12小時，且如上文所述地評估。手動搖晃樣本以再懸浮粒子，僅小瓶P17、18、19、27及28再懸浮。然而，大部分調配物(並非所有)在較劇烈搖晃之後再懸浮。除P20及P22以外，所有小瓶之可注射性均為可接受的。

【0118】 進行另一沈降分析。在60分鐘之後，小瓶P17、P18A、P22、P23、P23A、P24、P27、P28A、P32及P33A仍懸浮。將樣本轉移至Eppendorf試管且以4000 rpm離心4小時。隨後，搖晃樣本以再懸浮。雖然超過一般在一定劇烈搖晃(渦流)之後再懸浮，但僅小瓶P17、P22、

P27、P32及P33A在60分鐘及離心之後持續再懸浮。

【0119】

實例6.例示性延長釋放調配物

實例6提供例示性組合物以說明但不限制本發明。本發明之醫藥組合物進一步包括為一般熟習此項技術者已知之可接受變化。

組分	[mg/mL]
化合物A微晶體	高達100
PVP-K12	20
泊洛沙姆407 (LUTROL® F127)	1
NaCl	8.75
磷酸鹽pH7	0.71

【0120】 出人意料地，所選擇之微晶體懸浮液可最後藉由濕熱滅菌且在滅菌期間及儲存過程中並未展示晶體成長(奧斯瓦爾德熟化)或聚集之任何徵象，從而允許經由薄針(30G)準確給藥。未觀測到局部組織刺激。在一個實施例中，組合物包含25 mg/mL 化合物A微晶體作為於以上經緩衝媒劑中之均勻懸浮液。

【0121】

實例7.延長釋放調配物比較資料

製備且測試具有延長釋放特徵之若干調配物。將最高可能原料藥負載用於每種調配物中以最大化治療效果。

【0122】

微晶體懸浮液

將化合物A (250 µg)懸浮於25 µL之來自實例6之經緩衝媒劑中。

【0123】

PLGA微粒懸浮液

將化合物A (2% w/v)及於二氯甲烷中之PLGA (12 kDa；1:1 L：G

比率)乳化於含有1% w/v聚乙烯醇(PVA)之水溶液中以使初始乳液穩定。藉由熱進行之二氯甲烷蒸發導致化合物A以分子形式分散於PLGA微粒中，將該等微粒隨後於水中洗滌且乾燥。獲得具有D50=40 μm 及D90=57 μm 之粒徑分佈之PLGA微粒。

【0124】

脂質體懸浮液

使用脂質體調配物以使化合物A增溶於脂質雙層中且獲得可能之持續釋放。另外，脂質體應作為潤滑劑在注射側有幫助。如以下程序中所描述來製備脂質體式：

第一程序

1. 將DMPC (100 mg)及未微粉化之化合物A (3 mg)溶解於10 mL EtOH:DCM 1:1中
2. 在40°C 及250 mbar (140 rpm)下在旋轉蒸發器上移除EtOH及DCM 30 min
3. 在40°C 及40 mbar (140 rpm)下移除EtOH及DCM之痕跡10 min
4. 用1 mL磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或糖於水中使脂質/化合物A膜復水
5. 經由1 μm 濾器擠壓樣本以獲得均一大小
6. 將樣本冷凍於-20°C 下
7. 將樣本冷凍乾燥隔夜
8. 將樣本用無菌水再懸浮

第二程序

1. 將化合物A及DMPC溶解於第三丁醇中
2. 將樣本冷凍於-20°C 下

3. 將樣本冷凍乾燥隔夜
4. 將樣本用PBS再懸浮

【0125】 可藉由使DMPC及化合物A增溶於第三丁醇中來無菌過濾原始材料。在冷凍乾燥之後，粉末可經復原以製造多層囊泡(MLV)。歸因於以製造形式(MLV)使用之脂質(DMPC)的大尺寸及消炎特性，其具有較好地保留在注射側處之潛在優勢。在小鼠模型中測試化合物A之滲漏，其中觀測到化合物A之快速釋放。

【0126】

比較資料

化合物A以不同延長釋放調配物之形式關節內(IA)給藥至公Lewis大鼠，每種調配物3隻動物。以接近最大可能劑量投與PLGA微粒及MLV脂質體懸浮液，該劑量可能受到藥物負載容量限制。在IA注射之後長達480小時(20天，每時間點n=3)連續收集血漿樣本。

【0127】 使用液相層析/質譜分析(LC/MS/MS)檢驗來定量化合物A之血漿濃度。將兩百皮克每毫升(pg/mL)之於乙腈/甲醇(以體積計3/1)中之維拉帕米鹽酸鹽(Sigma-Aldrich，V4629，CAS 152-11-4)用作內標準物及血漿沈澱溶劑。向20 μ L之每一血漿樣本中添加100 μ L之內標準物溶液以沈澱基質蛋白。使樣本渦旋，接著在10°C下以4,000 rpm之設定用Eppendorf Centrifuge 5810R (Eppendorf，Hamburg，Germany)離心5分鐘。將清液層(80 μ L)轉移至清潔96孔盤中，且與75 μ L之Milli-Q水混合。在700 μ L/min之流動速率下使用梯度法(參見下表)，將混合樣本注射(5 μ L)至ZORBAX® SB-C8分析柱(2.1 x 30 mm，3.5 μ m，Agilent Technologies Inc.，Palo Alto，CA，USA)上。使用由於水中之0.05%甲

酸(溶劑A)及於乙腈中之0.05%甲酸(溶劑B)組成的移動相。分別於滯留時間1.40分鐘及1.45分鐘時溶離化合物A及內標準物。

HPLC梯度

總時間(min)	A (%)	B (%)
0.00	92	8
2.00	10	90
2.01	92	8
2.50	92	8

【0128】 將由Agilent 1260系列二元泵(Agilent Technologies Inc.)、Agilent 1260系列微真空脫氣器(Agilent Technologies Inc.)、CTC PAL-HTC-xt分析自動進樣器(LEAP Technologies, Carborro, NC, USA)組成之HPLC系統接合至Applied Biosystems SCIEX 三段四極5500質譜儀(AB Sciex LLC, Foster City, CA, USA)。使用電噴霧電離(ESI)以陽離子模式進行質譜分析。使用Analyst™ 1.5軟體進行化合物A (363.03>156.00)及內標準物(455.40>165.10)峰積分。血漿中之定量下限(LLOQ)為5 pg/mL。將已知量之化合物A摻入至血漿中以產生已知濃度為20 pg/mL、80 pg/mL、800 pg/mL、4000 pg/mL及20000 pg/mL之品質控制樣本。

【0129】 在長達480小時之時間點，收集大鼠血漿樣本且針對藥物濃度進行檢驗。表9展示關節內投與之後的血漿pK參數。如圖2及表9中所示，微晶體懸浮液在實現最高藥物劑量、最高Cmax及隨時間之藥物曝露(AUC)方面優於其他調配物，直至觀測期結束。微懸浮液分佈(■)達至最高Cmax，此係由於藥物負載在所測試之系統中係最高的。歸因於化合物A之微晶體懸浮液之較長滯留時間，化合物A之微晶體懸浮液進一步分佈於活體內。

表9

調配物	劑量 [μg]	T _{1/2} [小時]	C _{最大} [nM]	T _{最大值} [hrs]	AUC _{0-無窮大} [小時 *nM/μ]	劑量(標準化) AUC _{0-無窮大} [小時 *nM/μg]	劑量(標準化) C _{最大} [nM/μg]
微晶體懸浮液	250	102.4	11.8	6.0	761.9	3.0	0.047
PLGA微粒懸浮液	25	43	0.74	0.69	26.4	1.1	0.029
MLV脂質體懸浮液	75	18.8	1.9	2.2	33.1	0.44	0.025

【0130】

實例8.立即及延長釋放調配物比較資料

一項活體內研究以用各別調配物類型在36週齡Lewis雄性中之大鼠半月板撕裂(RMT)模型中可達成之可遞送劑量將立即釋放(IR)及延長釋放(ER)調配物進行比較，跟蹤4週後之單關節內注射及12週(亦即，注射之後8週)後之取下。圖3將化合物A ER調配物(250 μg)與IR調配物(91 ng)之活體內分佈進行比較。如圖3中所示，延長釋放微晶體懸浮液對修復軟骨有效，且因此提供降低給藥頻率(亦即，較少注射)之優勢，而不傷害治療之有效性。

【0131】

實例9.包含化合物A (25 mg/mL)之延長釋放調配物

在作為pH調節劑以將pH設定為生理pH 7之無水磷酸二鈉(5 mM)、NaOH (1 N)、HCl 25% (1 N)及注射用水存在下，將化合物A (25 mg/mL)分散於含有以下賦形劑之水溶液緩衝媒劑中。

媒劑	w/v (%)
PVP-K12	2 %
泊洛沙姆407 (LUTROL® F127)	0.1 %
NaCl	.88 %

【0132】 為增加原料藥濃度，將50 mg之化合物A粉末添加至2 mL如上媒劑溶液中。用磁性攪拌以500 rpm將溶液攪拌隔夜，且獲得不含可見聚集體或聚結物之個別分散微晶體之均質懸浮液。

【0133】

實例10.包含化合物A (50 mg/mL至400 mg/mL)之延長釋放調配物

篩檢包含與實例10中基本上相同之媒劑組合物以及不同濃度之PVP-K12及泊洛沙姆407的組合物以評估賦形劑濃度對包含濃度為約50 mg/mL至約400 mg/mL之化合物A之組合物的沈降及再懸浮之影響。獲得以下組合物(1)至(4)作為容易在沈降之後(例如，在高壓蒸氣處理期間或在儲存若干天之後)再懸浮之解聚結懸浮液。

	(1)	(2)	(3)	(4)
化合物A	50 mg/mL	100 mg/mL	200 mg/mL	400 mg/mL
PVP-K12	2-4% (w/v)	2-4% (w/v)	2-4% (w/v)	2-4% (w/v)
泊洛沙姆407	0.2% (w/v)	0.2% (w/v)	0.2%-0.4% (w/v)	0.8% (w/v)

【0134】

實例11.作為額外懸浮液穩定劑之羧甲基纖維素

將羧甲基纖維素添加至包含於實例6之緩衝媒劑中之化合物A微晶體(25 mg/mL)的懸浮液中。出人意料地，未經高壓蒸氣處理及經高壓蒸氣處理樣本之再懸浮在CMC存在下(1% w/v及1.5% w/v)得以改善。

【0135】 應理解，本文所述之實例及實施例僅為達成說明之目的。亦應理解，熟習此項技術者所提出之所描述之實例及實施例的各種修改或變化將包括於本申請案及本文中之申請專利範圍之精神及範圍內。本文所引用之所有公開案、專利及專利申請案以引用之方式併入本文中以用於所有目的。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種適用於關節內注射之醫藥組合物，其包含水性懸浮液，其中該水性懸浮液包含：(i)每1 mL該水性懸浮液中含有1 mg至400 mg之間的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；及(ii)0.05% w/v至1% w/v之間的水溶性嵌段共聚物，該共聚物係選自泊洛沙姆188及泊洛沙姆407。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含0.5 mg、2.5 mg、7.5 mg、15 mg或25 mg之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【第3項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含40 mg、50 mg、60 mg或75 mg之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【第4項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含50 mg至100 mg之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【第5項】

如請求項1之醫藥組合物，其每1 mL該水性懸浮液中，包含25 mg之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【第6項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：(i)每1 mL該水性懸浮液中，含

有10 mg至30 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；及(ii)0.05% w/v至0.15% w/v的泊洛沙姆407。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其進一步包含1% w/v至5% w/v之間的聚乙烯吡咯啉酮。

【第8項】

如請求項7之醫藥組合物，其中該聚乙烯吡咯啉酮係PVP-K12。

【第9項】

如請求項8之醫藥組合物，其包含1.5% w/v至2.5% w/v之PVP-K12。

【第10項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：(i)每1 mL該水性懸浮液中，含有150 mg至250 mg之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；(ii)0.1% w/v至0.5% w/v之泊洛沙姆407；及(iii)1% w/v至5% w/v之PVP-K12。

【第11項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含：(i)每1 mL該水性懸浮液中含有350 mg至400 mg的結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺；(ii)0.6% w/v至1% w/v之泊洛沙姆407；及(iii)1% w/v至5% w/v之PVP-K12。

【第12項】

如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含月桂基硫酸鈉，其中該月桂基硫酸鈉之濃度為至少0.05% w/v。

【第13項】

如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含懸浮液穩定劑，其濃度在0.1% w/v至10% w/v之間，且其係選自(i)具有在1 kDa至10 kDa之間的平均分子量之聚乙烯吡咯啉酮；(ii)具有在25 kDa至2500 kDa之間的平均分子量之羧甲基纖維素；及(iii)其組合。

【第14項】

如請求項1至6及10至13中任一項之醫藥組合物，其中該結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺為微晶或經微粉化。

【第15項】

如請求項1至6及10至13中任一項之醫藥組合物，其中藉由在610 nm至650 nm之間的波長下在懸浮液中進行雷射光繞射量測，該結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺具有 $D_{90} \leq 50$ 微米之粒徑分佈。

【第16項】

如請求項1至6及10至13中任一項之醫藥組合物，其中該N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺係進一步定義為(1R,2R,3S,4S)-N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

【第17項】

如請求項1至6及10至13中任一項之醫藥組合物，其進一步包含能夠將該懸浮液之pH維持在6與8之間的緩衝液。

【第18項】

一種如請求項1至17中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製造用於治療、改善或預防有需要個體之急性關節傷害或損傷之藥劑。

【第19項】

如請求項18之用途，其中向該個體投與該藥劑在至多400 mg之劑量範圍內之結晶N-(3,4-二氯苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧雜雙環[2.2.1]庚烷-2-甲醯胺。

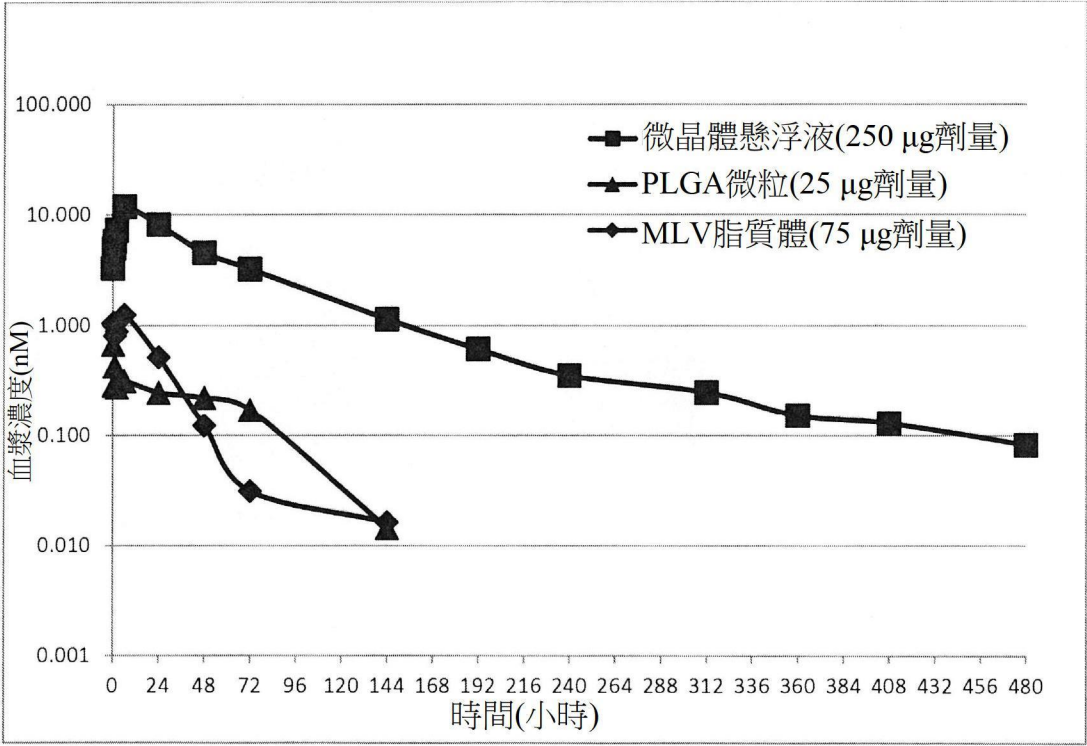
【第20項】

一種套組，其包含如請求項1至17中任一項之醫藥組合物及至少使用說明書或針。

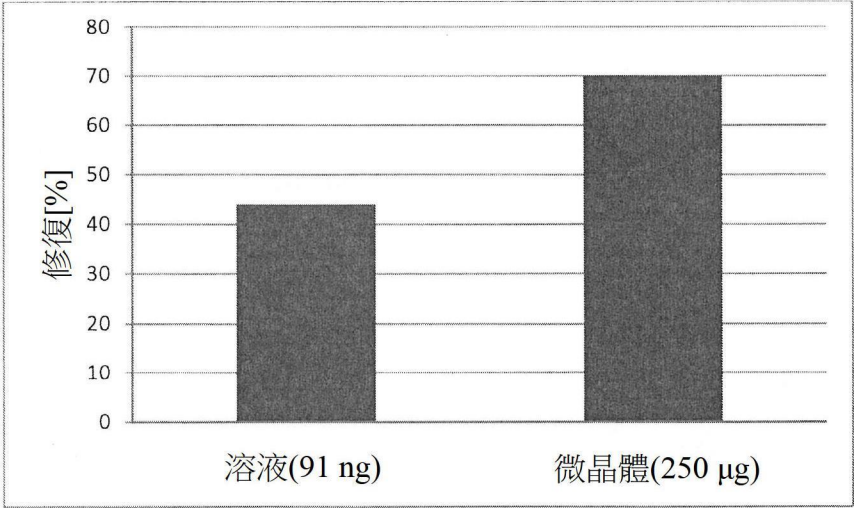
【發明圖式】



【圖1】



【圖2】



【圖3】