



(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 I875727 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：108147117

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D249/18 (2006.01)
A61P35/00 (2006.01)

A61K31/4192(2006.01)

(30)優先權：2018/12/21 美國 62/784,083
2019/01/11 美國 62/791,571
2019/08/05 美國 62/882,712(71)申請人：法商施維雅藥廠(法國) LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
法國(72)發明人：阿爾塔夫 沙迪 ALTAF, SYED (US)；拉馬克里希南 阿比拉 RAMAKRISHNAN,
ABIRA (US)；賽斯摩爾 賈寇柏 SIZEMORE, JACOB (US)；章 世杰 ZHANG,
SHIJIE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 103476770A

WO 2014/128669A2

WO 2018/197997A1

審查人員：官速貞

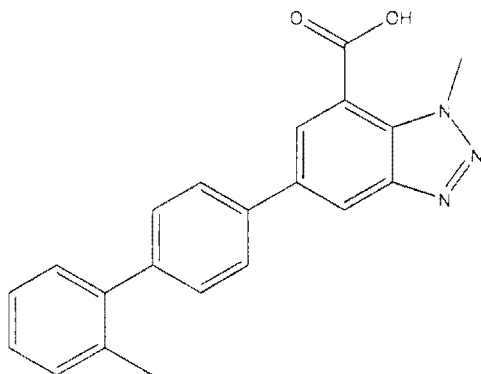
申請專利範圍項數：27 項 圖式數：10 共 115 頁

(54)名稱

有機化合物之結晶形及鹽型及其醫藥組合物

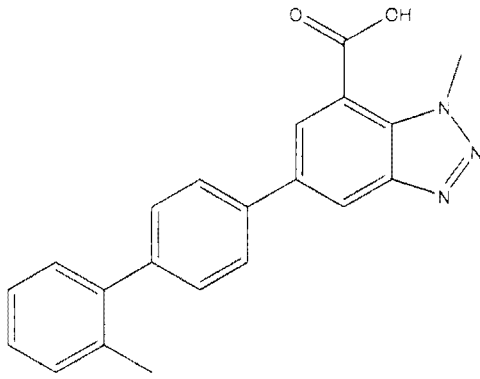
(57)摘要

本文提供由以下結構式表示之化合物之各種鹽，包括參(羥甲基)胺基甲烷鹽及鈉鹽，以及各種結晶形：



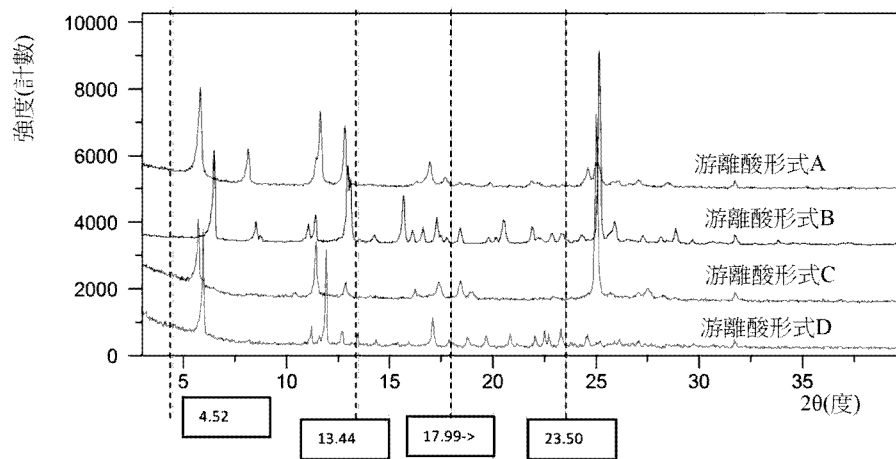
亦提供包含此等鹽型及結晶形之醫藥組合物、其製造方法及其用於治療病狀之用途，該等病狀包括但不限於可因抑制二氫乳清酸去氫酶(DHODH)而受益之病狀。

Provided herein are various salts, including tris(hydroxymethyl)aminomethane salts and sodium salts, as well as various crystalline forms of the compound represented by the structural formula:



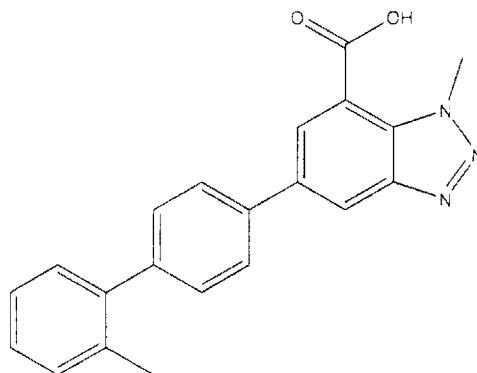
Also provided are pharmaceutical compositions comprising these salts and crystalline forms, methods for their manufacture, and uses thereof for treating conditions, including but not limited to conditions that would benefit from inhibition of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH).

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：





I875727

【發明摘要】

【中文發明名稱】

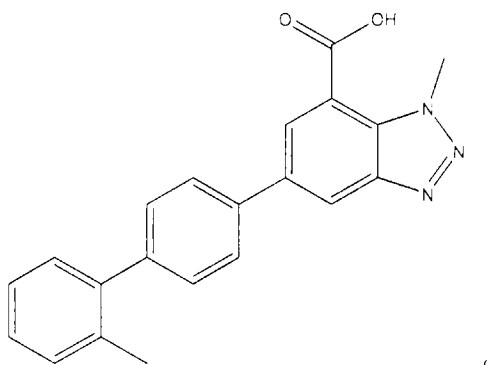
有機化合物之結晶形及鹽型及其醫藥組合物

【英文發明名稱】

CRYSTALLINE AND SALT FORMS OF AN ORGANIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

【中文】

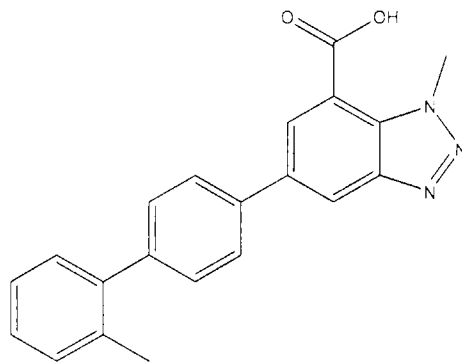
本文提供由以下結構式表示之化合物之各種鹽，包括參(羥甲基)胺基甲烷鹽及鈉鹽，以及各種結晶形：



亦提供包含此等鹽型及結晶形之醫藥組合物、其製造方法及其用於治療病狀之用途，該等病狀包括但不限於可因抑制二氫乳清酸去氫酶(DHODH)而受益之病狀。

【英文】

Provided herein are various salts, including tris(hydroxymethyl)aminomethane salts and sodium salts, as well as various crystalline forms of the compound represented by the structural formula:



Also provided are pharmaceutical compositions comprising these salts and crystalline forms, methods for their manufacture, and uses thereof for treating conditions, including but not limited to conditions that would benefit from inhibition of dihydroorotate dehydrogenase (DHODH).

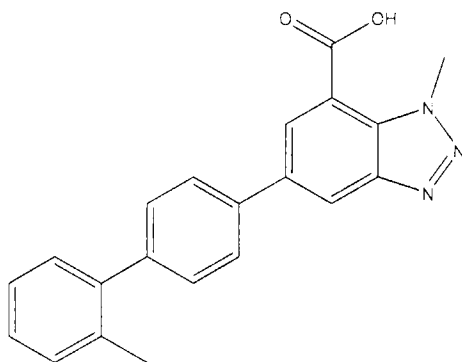
【指定代表圖】

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】

有機化合物之結晶形及鹽型及其醫藥組合物

【英文發明名稱】

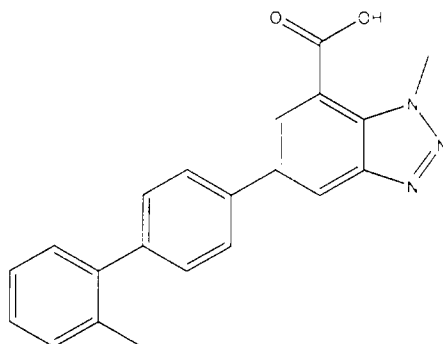
CRYSTALLINE AND SALT FORMS OF AN ORGANIC COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】二氫乳清酸去氫酶(DHODH)為催化重新嘧啶核苷酸生物合成路徑中之步驟之一的酶。其催化該路徑中之唯一的氧化/還原反應，該反應為借助於黃素輔因子及電子受體將DHO(二氫乳清酸)轉化成乳清酸之步驟。已發現二氫乳清酸去氫酶抑制劑具有作為化學治療劑之更廣泛應用。

【0002】1-甲基-5-(2'-甲基-[1,1'-聯苯-基])-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸，下文亦稱為「化合物1」(以下展示之結構式)，已表徵為DHODH抑制劑。參見例如國際專利申請公開案第WO 2014/128669號及美國專利第9,630,932號，其內容以引用之方式併入本文中。



【0003】研發化合物1以治療可因抑制DHODH而受益之病狀及病症，諸如但不限於實體癌症、血液癌、病毒介導之疾病、移植排斥、類風

濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病及發炎性病症。鑒於其治療益處及治療過多不同疾病之巨大前景，需要研發化合物1之替代形式以致力於促進分離、製造及調配研發用於各種投與途徑以及增強儲存穩定性。

【發明內容】

【0004】如以下段落中更詳細地描述，現已發現，相對於化合物之游離酸及其他鹽型，化合物1之Tris鹽具有優良特性。亦已發現，Tris鹽型C優於其他Tris鹽型。

【0005】在本文所述之鹽篩選研究期間，評價超過50種不同的化合物1之鹽命中物，包括10個相對離子及五種不同的溶劑。鑑別12種不同結晶形(參見表8)。在此等結晶鹽型中，發現Tris鹽型為優良的。特定言之，化合物1之Tris鹽型A及Tris鹽型C突出為具有急劇XRPD峰之主要結晶鹽型(參見實例3、表8及圖6)。原料藥之良好結晶度典型地轉換成較好物理及化學穩定性，且因此為活性醫藥學成分(API)之合乎需要的特徵。此外，熱解重量分析(TGA)資料反映化合物1之Tris鹽型A及Tris鹽型C之可忽略的重量損失(參見表9)，因此指示微小殘餘溶劑及無水多晶型物，其通常優於用於口服固體劑型研發之溶劑化/水合形式。化合物1之Tris鹽型A及Tris鹽型C之差示掃描熱量測定(DSC)資料(參見表9)進一步指示在分解之前的一個急劇熔融吸熱，指示自API之物理穩定性之觀點出發，多晶型變化之可能性較低且通常不期望之相轉化之可能性較低。

【0006】比較化合物1之Tris鹽型A及Tris鹽型C，使用漿液競爭實驗之熱力學穩定性研究指示Tris鹽型C在熱力學上更穩定(參見實例5)。此外，亦發現化合物1之Tris鹽型C的吸濕性低於其Tris鹽型A對應物，使得其在調配物研發期間更容易在溶劑中分解。

【0007】比較游離酸及化合物1之Tris鹽之藥物動力學特性，就在更短時間段(亦即，更低 T_{max})內達到更高最大濃度(亦即，更高 C_{max})而言，Tris鹽型明顯優良(參見實例8及表13)。儘管具有較低結晶度及純度之游離酸之初始形式顯示與如AUC值所指示之Tris鹽類似的暴露(參見表13及圖10A)，此類較高AUC值無法以具有改良之結晶度及純度及不管粒徑減小之游離酸之幾乎最終形式再現(參見表13及圖10B)。

【0008】PK資料指示相比於游離酸形式，化合物1之Tris鹽顯示極佳暴露以及更快及更高吸收。自口服固體劑型研發之物理穩定性及適合性之觀點出發，具有用於化合物1之Tris鹽型C之急劇熔融吸熱、伴隨極佳的熱力學特性及較低吸濕性的相對清潔DSC曲線為此特定鹽型之可靠固態特性的指示。

【0009】本文提供參(羥甲基)胺基甲烷鹽、鈉鹽及本文中稱為化合物1之化合物之結晶形。

【0010】本文亦提供醫藥組合物，其包含參(羥甲基)胺基甲烷(Tris)鹽、鈉鹽及化合物1之其他醫藥學上可接受之鹽及結晶形、其製造方法、及其用於治療病狀之用途，該等病狀包括但不限於可因抑制二氫乳清酸去氫酶(DHODH)而受益之病狀。

【0011】本文亦提供包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、化合物1之Tris鹽或化合物1之鈉鹽及一或多種聚合物之固態分散體。本文亦提供包含此等固態分散體之醫藥組合物、其製造方法及其用於治療病狀之用途，該等病狀包括但不限於可因抑制DHODH而受益之病狀。

【圖式簡單說明】

【0012】圖1描繪化合物1之形式A、B、C及D之XRPD。

【0013】圖2A描繪化合物1之結晶形A之XRPD圖案。

【0014】圖2B為化合物1之結晶形A之XRPD峰清單。

【0015】圖2C描繪化合物1之結晶形A的組合DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0016】圖3A描繪化合物1之結晶形B之XRPD圖案。

【0017】圖3B為化合物1之結晶形B之XRPD峰清單。

【0018】圖3C描繪化合物1之結晶形B之組合DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0019】圖4A描繪化合物1之結晶形C之XRPD圖案。

【0020】圖4B為化合物1之結晶形C之XRPD峰清單。

【0021】圖4C描繪化合物1之結晶形C之DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0022】圖5A描繪化合物1之結晶形D之XRPD圖案。

【0023】圖5B為化合物1之結晶形D之XRPD峰清單。

【0024】圖5C描繪化合物1之結晶形D之組合DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0025】圖6描繪化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷(Tris)鹽之3種結晶形之X射線粉末繞射(XRPD)圖案的重疊圖。

【0026】圖7A描繪化合物1之Tris鹽之結晶形A的XRPD圖案。

【0027】圖7B為化合物1之Tris鹽之結晶形A的XRPD峰清單。

【0028】圖7C描繪化合物1之Tris鹽之結晶形A的組合差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖及熱解重量分析(TGA)熱分析圖。

【0029】圖7D描繪化合物1之Tris鹽之結晶形A的¹H NMR圖案。

【0030】圖8A描繪化合物1之Tris鹽之結晶形B的XRPD圖案。

【0031】圖8B為化合物1之Tris鹽之結晶形B的XRPD峰清單。

【0032】圖8C描繪化合物1之Tris鹽之結晶形B的組合DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0033】圖8D描繪化合物1之Tris鹽之結晶形B的¹H NMR圖案。

【0034】圖9A描繪化合物1之Tris鹽之結晶形C的XRPD圖案。

【0035】圖9B為化合物1之Tris鹽之結晶形C的XRPD峰清單。

【0036】圖9C描繪化合物1之Tris鹽之結晶形C的組合DSC熱分析圖及TGA熱分析圖。

【0037】圖10A描繪游離酸樣品化合物1(批次A及批次B)及化合物1之Tris鹽樣品(批次F)之藥物動力學(PK)曲線。

【0038】圖10B描繪游離酸樣品化合物1(批次C、批次D、批次E)及化合物1之Tris鹽樣品(批次F)之藥物動力學(PK)曲線。

【實施方式】

相關申請案

【0039】本申請案主張2018年12月21日申請之美國臨時申請案第62/784,083號、2019年1月11日申請之美國臨時申請案第62/791,571號及2019年8月5日申請之美國臨時申請案第62/882,712號的權益，該等申請案中之一者的揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

定義

【0040】當單獨使用時，當描述化合物1時，術語「形式A」、「形式B」、「形式C」及「形式D」分別係指化合物1之結晶形A、B、C及D。另外，當描述化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷(Tris)鹽時，術語「形式A」、

「形式B」、「形式C」分別係指化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽之結晶形A、B及C。指代化合物1之結晶形A或化合物1之Tris鹽的術語「形式A」、「結晶形A」可互換使用。類似地，分別指代化合物1之結晶形B或結晶形C、或化合物1之Tris鹽的「形式B」及「結晶形B」與「形式C」及「結晶形B」以及指代化合物1之結晶形D之「形式D」及「結晶形D」可互換使用。

【0041】術語「非晶形」意謂以非結晶狀態或形式存在之固體。非晶形固體為分子之無序排列且因此不具有可辨別晶格或單位晶胞且因此不具有可定義長程次序。固體之固態次序可藉由此項技術中已知之標準技術測定，例如藉由X射線粉末繞射(XRPD)或差示掃描熱量測定(DSC)。非晶形固體亦可例如藉由使用偏光顯微術之雙折射與結晶固體區分。

【0042】一般而言，化合物1可含有呈任何量之一或多種雜質。在一些實施例中，術語「雜質」係指化學雜質，諸如反應副產物。在本申請案中，此亦可稱為化學純度。在其他實施例中，術語「雜質」係指化合物1或其鹽之其他固態形式。在此類實施例中，化合物1或其鹽之其他固態形式可包括非晶型或其他結晶形。如本文所使用，術語「實質上非晶形」係指按特定重量百分比不含雜質及/或不含化合物1之結晶形(包括化合物1之結晶鹽)的非晶化合物1之形式及組合物。特定重量百分比為60%、65%、70%、75%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%或60%與100%之間的任何百分比不含雜質及/或化合物1之結晶形。在一些實施例中，實質上非晶型係指至少90%純之化合物1之游離形式或鹽型。在其他實施例中，實質上非晶型係指至少80%純之化合物1之游離形式或鹽型。在其他實施例中，術語實質上非晶係指至少70%純

之游離形式或鹽型。在其他實施例中，實質上非晶形係指包含具有小於約30%、具有小於約20%、小於約15%、小於約10%、小於約5%或小於約1%結晶化合物1之化合物1的組合物。

【0043】如本文所使用，「結晶」係指化合物1之固體型式或化合物1之Tris鹽，其中在原子之位置中存在長程原子次序。固體之結晶性質可例如藉由檢查X射線粉末繞射圖來確認。若XRPD顯示XRPD中之急劇強度峰，則化合物為結晶的。為「結晶」之化合物1之固體形式或化合物1之Tris鹽為完全結晶或部分結晶之固體，且涵蓋為至少80重量%結晶、85重量%結晶、90重量%結晶、95重量%結晶及99重量%結晶之固體。與上文已定義之非晶形固體相反，結晶固體為具有可辨別晶格或單位晶胞之分子的有序排列，且因此具有可定義長程次序。在一些實施例中，實質上結晶係指為至少80%結晶之化合物1之固體形式或化合物1之Tris鹽。在其他實施例中，實質上結晶係指為至少90%結晶之固體形式。

【0044】如本文所用，化學純度係指所揭示之形式不含具有不同化學結構之材料的程度。所揭示晶形之化合物的化學純度意謂化合物之重量除以化合物之重量加上具有不同化學結構之材料/雜質的總和乘以100%，亦即重量%。在一個實施例中，所揭示結晶形之化合物的化學純度為至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%、至少95重量%或至少99重量%。

【0045】術語「溶劑合物」係指結晶化合物1或化合物1之結晶Tris鹽，其中化學計量或非化學計量之溶劑或溶劑混合物併入晶體結構中。

【0046】術語「水合物」係指結晶化合物1或化合物1之結晶Tris鹽，其中化學計量或非化學計量之量之水併入晶體結構中。水合物為其中

併入至晶體結構中之溶劑為水的溶劑合物。術語「無水」當用於化合物時實質上不意謂併入晶體結構中之溶劑，例如如藉由卡爾費雪分析(Karl Fisher analysis)所測定之小於0.1重量%。無水之化合物在本文中稱為「無水物」。

【0047】如本文中所使用，術語「主要峰」係指XRPD資料圖案之三最強峰，或係指具有最強峰之100%相對強度之至少50%的峰。

【0048】化合物1之單一結晶形或化合物1之Tris鹽意謂1-甲基-5-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸或1-甲基-5-(2'-甲基-[1,1'-聯苯]-基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-7-羧酸Tris鹽作為單晶體或複數個結晶存在，其中每個晶體具有相同晶形(亦即游離酸之形式A、B、C或D或Tris鹽之形式A、B或C)。當晶形定義為化合物之一種特定單晶形式之指定百分比時，剩餘部分由除指定之一或多種特定形式以外的非晶形及/或結晶形構成。在一個實施例中，結晶形為至少60重量%單一結晶形、至少70重量%單一結晶形、至少80重量%單一結晶形、至少90重量%單一結晶形、至少95重量%單一結晶形或至少99重量%單一結晶形。特定晶形之重量百分比係藉由特定晶形之重量除以特定晶體之總重量加上存在之其他晶形之重量加上存在之非晶形之重量乘以100%測定。

【0049】本文所述之結晶形之X射線粉末繞射圖的2 θ 值可在儀器之間略微變化且亦取決於樣品製備之變化及批料間變化。因此，除非另外定義，否則本文中所列舉之XRPD圖案及/或2 θ 峰值不應理解為絕對的且可改變 ± 0.2 度。本文提供之2 θ 值係使用Cu K $\alpha 1$ 輻射獲得。

【0050】例如本文中之DSC峰值溫度及DSC起始溫度之溫度值可在儀器之間略微不同且亦取決於樣品製備之變化、實驗過程中溫度升高之速

率、材料之批料間變化及其他環境因素。因此，除非另外定義，否則本文中所述之溫度值不應理解為絕對的且可變化 ± 5 度。

【0051】與界定圖「實質上相同之XRPD圖案」或「基本上類似之X射線粉末繞射圖」意謂出於比較目的，存在至少90%所顯示之峰。應進一步理解，出於比較目的，允許來自所示峰位置之 2θ 峰位置中之一些變化性，諸如 ± 0.2 度。應理解，當表達「特徵為在 $2\theta(\pm 0.2^\circ)$ 下之X射線粉末繞射峰」時，隨後為 ± 0.2 度應用於所列出之峰位置中之每一者的 2θ 峰位置。

【0052】如本文所描述之化合物1之結晶形或化合物1之結晶Tris鹽型或化合物1之鹽(例如化合物1之非結晶或非晶形或部分結晶Tris鹽或Na鹽)的「治療有效量」為足以在病狀治療中提供治療益處或延遲或最小化與病狀相關之一或多種症狀的的量。術語「治療有效量」及「有效量」可互換地使用。在一個態樣中，化合物之治療有效量意謂單獨或與其他療法組合的治療劑或活性劑之量，其在治療病狀中提供治療益處。術語「治療劑」及「活性劑」可互換使用。術語「治療有效量」可涵蓋改善整體療法，減少或避免病狀之症狀、病徵或病因，及/或增強另一種治療劑之治療功效的的量。在某些實施例中，治療有效量為足以在治療癌症(包括實體腫瘤及如本文進一步描述之血液癌)、病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎病症中引發治療作用的量。在某些實施例中，治療有效量為足以在治療癌症(包括實體腫瘤及如本文進一步描述之血液癌)、病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎病症治療中引發治療作用的量，其中病狀對二氫乳清酸去氫酶(DHODH)之抑制有反應。在某些實施例中，治療有效量為足以調節DHODH水準之量，使得其改良整體治療、減少或避免病狀之

症狀、病徵或病因及/或增強另一治療劑之治療功效。化合物之治療有效量一般在每天每公斤接受者(哺乳動物)體重0.1至100 mg範圍內，且尤其通常在每天每公斤體重1至10 mg範圍內。因此，每天用於重量為70 kg之成人哺乳動物的實際量通常在70與700 mg之間，其中此量可每天以單獨劑量形式投與，或通常每天以一系列部分劑量(諸如兩次、三次、四次、五次或六次)投與，使得總日劑量相同。

【0053】如本文所描述，術語「治療(treatment/treat/treating)」係指逆轉、緩解疾病或病症或其一或多種症狀、降低罹患其之可能性或抑制其進展。在一些實施例中，治療可在已出現一或多種症狀之後投與，亦即治療性治療。在其他實施例中，治療可在不存在症狀之情況下投與。舉例而言，治療可在症狀發作之前向易感個體投與(例如，根據症狀病史及/或根據基因或其他易感性因素)，亦即預防性治療。治療亦可在症狀已消退之後繼續，例如以降低其復發可能性或延緩其復發。

【0054】如本文所使用，術語「個體」及「患者」可互換使用，且意謂需要治療之哺乳動物，例如伴侶動物(例如，狗、貓及其類似動物)、農畜(例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊及其類似動物)及實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似動物)。典型地，個體為需要治療之人類。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要藉由抑制DHODH進行治療之人類個體。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之18歲以上的人類成人。在某些實施例中，術語「個體」係指需要治療疾病之不超過18歲的人類兒童。

【0055】術語「醫藥學上可接受之載劑」係指不會有害地影響經調

配且對人類使用亦安全的化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑或媒劑。

【0056】術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指有助於藉由例如改善活性劑之穩定性或在投與後改善個體之吸收來向個體投與活性劑的一或多種物質。醫藥學上可接受之賦形劑對患者通常無顯著有害毒理學作用。

【0057】在本說明書中，「醫藥學上可接受之鹽」為本文所述之化合物之醫藥學上可接受的、有機或無機酸或鹼鹽。代表性醫藥學上可接受之鹽包括例如鹼金屬鹽，鹼土鹽，銨鹽，水溶性及非水溶性鹽，諸如乙酸鹽、胺芪磺酸鹽(amsonate) (4,4-二胺基芪-2,2-二磺酸鹽)、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、碳酸氫鹽、硫酸氫鹽、酒石酸氫鹽、硼酸鹽、溴化物、丁酸鹽、鈣鹽、乙二胺四乙酸鈣、樟腦磺酸鹽、碳酸鹽、氯化物、檸檬酸鹽、克拉維酸鹽(clavulanate)、二鹽酸鹽、乙二胺四乙酸鹽、乙二磺酸鹽、依託酸鹽(estolate)、乙磺酸鹽、富馬酸鹽(fumarate)、葡庚糖酸鹽、葡糖酸鹽、麩胺酸鹽、乙內醯胺苯胂酸鹽、六氟磷酸鹽、己基間苯二酚酸鹽(hexylresorcinate)、海卓胺(hydrabamine)鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、羥基萘甲酸鹽、碘化物、羥乙磺酸鹽(isothionate)、乳酸鹽、乳糖酸鹽、月桂酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、杏仁酸鹽、甲磺酸鹽、甲基溴化物、甲基硝酸鹽、甲基硫酸鹽、黏液酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、N-甲基葡糖胺銨鹽、3-羥基-2-萘甲酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽(1,1-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽，恩波酸鹽(embonate))、泛酸鹽、磷酸鹽/二磷酸鹽、苦味酸鹽、聚半乳糖醛酸鹽、丙酸鹽、對甲苯磺酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽、次乙酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、磺基水楊酸鹽(sulfosalicylate)、蘇拉酸鹽(suramate)、丹寧酸鹽、酒石酸鹽、茶氨酸鹽、甲苯磺酸鹽、三乙基碘化物及戊酸鹽。醫藥學上可接受之鹽在其結構

中可具有多於一個帶電原子。在此實例中，醫藥學上可接受之鹽可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

【0058】如本文所用，當與用於表徵化合物之特定晶形、非晶形或其混合物之數值或數值範圍組合使用時，晶形非晶形術語「約」及「大致」意謂數值或數值範圍可在描述特定晶形、非晶形或其混合物時在一般熟習此項技術者認為合理的程度上偏離。

【0059】如本文所用，「w/w%」用於以重量計意為用作計算個別組分之重量百分比之基礎的總重量之百分比。舉例而言，對於散裝組合物，個別組分之w/w%可按散裝組合物之所有組分之總重量的百分比計算。藉助於另一實例，對於單一口服劑型，個別組分之w/w%可按單一口服劑型之所有組分之總重量的百分比計算。舉例而言，當單一口服劑型為膠囊時，總重量可為膠囊之所有組分之總重量。

【0060】術語「顆粒內賦形劑」係指在粒化之前併入調配物中之成分，亦即位於顆粒結構內部之成分。

【0061】術語「顆粒外賦形劑」係指在粒化之後併入之成分，亦即位於顆粒結構外部之成分。

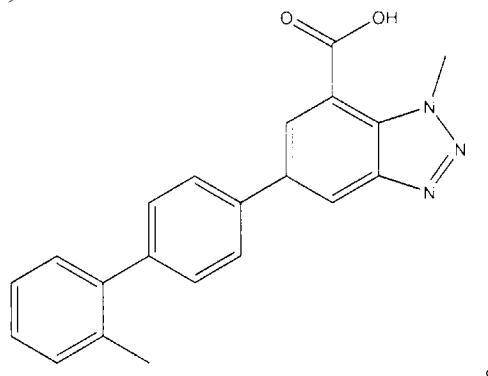
【0062】除非上下文另外明確規定，否則如本文所用之單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個參考物。舉例而言，術語「顆粒內賦形劑」包括一或多種顆粒內賦形劑。

化合物

化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽

【0063】在第一實施例中，本發明係關於由下式表示之化合物之參

(羥甲基)胺基甲烷(Tris)鹽：



【0064】在第二實施例中，根據第一實施例之至少80重量%之Tris鹽為結晶的。在其他實施例中，根據第一實施例之至少85重量%、至少90重量%、至少95重量%或至少99重量%之Tris鹽為結晶的。

【0065】在第三實施例中，根據第二實施例之Tris鹽為至少60重量%單一結晶形、至少70重量%單一結晶形、至少80重量%單一結晶形、至少90重量%單一結晶形、至少95重量%單一結晶形或至少99重量%單一結晶形。

【0066】在第四實施例中，根據第一、第二及第三實施例中之任一者之Tris鹽具有至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%、至少95重量%或至少99重量%之化學純度。

【0067】在第五實施例中，根據第一、第二、第三及第四實施例中之任一者之Tris鹽為無水物。

【0068】在第六實施例中，根據第一、第二、第三、第四及第五實施例中之任一者之Tris鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.4° 、 15.6° 及 18.9° 下之X射線粉末繞射峰的結晶形A。

【0069】在第七實施例中，根據第一、第二、第三、第四及第五實施例中之任一者之Tris鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.4° 、 15.6° 及 18.9° 下

之主要X射線粉末繞射峰的結晶形A。

【0070】在第八實施例中，根據第六及第七實施例中之任一者之結晶形A的特徵進一步在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 11.5° 、 16.4° 、 19.6° 及 25.5° 下之X射線粉末繞射峰。

【0071】在第九實施例中，根據第六、第七及第八實施例中任一者之結晶形A的特徵進一步在於在選自 8.7° 、 15.2° 、 18.6° 、 21.4° 及 25.1° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0072】在第十實施例中，根據第六、第七、第八及第九實施例中任一者之結晶形A的特徵在於實質上類似於圖7A之X射線粉末繞射及如圖7B中列舉之XRPD峰。

【0073】在第十一實施例中，根據第六、第七、第八及第九實施例中任一者之結晶形A的特徵在於包含在約 $202.0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下之吸熱峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖7C)。

【0074】在第十二實施例中，根據第六、第七、第八及第九實施例中任一者之結晶形A的特徵在於包含在高達約 150°C 下約2.8%失重之熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖7C)。

【0075】在第十三實施例中，根據第一、第二、第三、第四及第五實施例中之任一者之Tris鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 6.0° 、 7.0° 及 7.2° 下之X射線粉末繞射峰的結晶形B。在一個實施例中，在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 6.0° 、 7.0° 及 7.2° 下之X射線粉末繞射峰為主峰。

【0076】在第十四實施例中，根據第十三實施例之結晶形B之特徵進一步在於在選自 9.3° 及 12.5° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0077】在第十五實施例中，根據第十三及第十四實施例中任一者之結晶形B之特徵進一步在於在選自 15.6° 及 19.0° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0078】在第十六實施例中，根據第十三、第十四及第十五實施例中之任一者之結晶形B的特徵在於實質上類似於圖8A之X射線粉末繞射圖及如圖8B中列舉之XRPD峰。

【0079】在第十七實施例中，根據第十三、第十四、第十五及第十六實施例中之任一者之結晶形B的特徵在於一種差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖，其包含在約 $129.9^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 處之重疊吸熱峰/放熱峰溫度及在約 $205.8^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 處之吸熱峰溫度(參見圖8C)。

【0080】在第十八實施例中，根據第十三、第十四、第十五、第十六及第十七實施例中任一者之結晶形B的特徵在於包含在高達約 190°C 下之約10.8%失重的熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖8C)。

【0081】在第十九實施例中，根據第一、第二、第三、第四及第五實施例中之任一者的Tris鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.5° 、 13.5° 及 18.0° 下之X射線粉末繞射峰的結晶形C。

【0082】在第二十實施例中，根據第一、第二、第三、第四及第五實施例中任一者之Tris酸鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.5° 、 13.5° 及 18.0° 下之主要X射線粉末繞射峰的結晶形C。

【0083】在第二十一實施例中，根據第十九及第二十實施例中之任一者之結晶形C的特徵進一步在於在選自 14.3° 、 18.3° 及 23.5° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0084】在第二十二實施例中，根據第十九、第二十及第二十一實

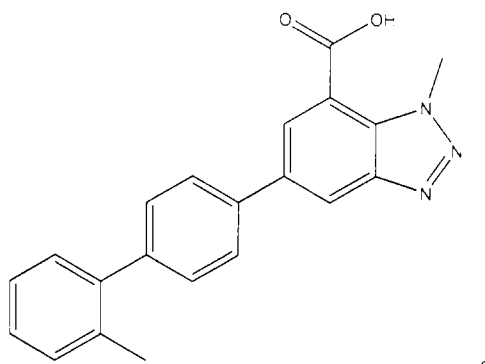
施例中任一者之結晶形C的特徵進一步在於在選自 16.3° 、 19.0° 、 21.2° 、 21.4° 、 22.5° 及 22.8° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0085】在第二十三實施例中，根據第十九、第二十、第二十一及第二十二實施例中任一者之結晶形C的特徵在於實質上類似於圖9A之X射線粉末繞射圖及如圖9B中列舉之XRPD峰。

【0086】在第二十四實施例中，根據第十九、第二十、第二十一、第二十二及第二十三實施例中任一者之結晶形C之特徵在於包含在約 $196.9^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ 下之吸熱峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖9C)。

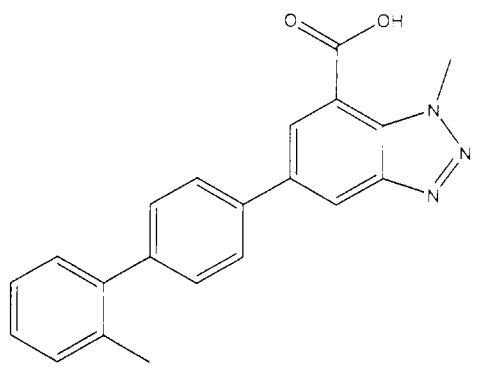
【0087】在第二十五實施例中，根據第十九、第二十、第二十一、第二十二、第二十三及第二十四實施例中任一者之結晶形C的特徵在於包含在高達約 150°C 下約1.2%之重量損失的熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖9C)。

【0088】在第二十六實施例中，本發明係關於由下式表示之化合物之鈉鹽：



化合物1之鈉鹽較佳呈固體或固體結晶形。

【0089】在第二十七實施例中，本發明係關於由下式表示之化合物之結晶形：



【0090】在第二十八實施例中，根據第二十七實施例之結晶形為無水物。

【0091】在第二十九實施例中，根據第二十七實施例之結晶形為溶劑合物。

【0092】在第三十實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 5.8° 、 11.6° 及 12.8° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形A。

【0093】在第三十一實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 5.8° 、 11.6° 及 12.8° 下之主要X射線粉末繞射峰之結晶形A。

【0094】在第三十二實施例中，根據第三十及第三十一實施例中任一者之結晶形A的特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 8.1° 及 16.9° 下之X射線粉末繞射峰。

【0095】在第三十三實施例中，根據第三十、第三十一及第三十二實施例中之任一者之結晶形A的特徵進一步在於在選自 11.4° 、 18.4° 、 21.9° 、 24.6° 、 24.9° 及 25.1° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0096】在第三十四實施例中，根據第三十、第三十一、第三十二

及第三十三實施例中之任一者之結晶形A的特徵在於實質上類似於圖2A之X射線粉末繞射圖及如圖2B中列舉之XRPD峰。

【0097】在第三十五實施例中，根據第三十、第三十一、第三十二、第三十三及第三十四實施例中之任一者之結晶形A的特徵在於包含在約 $212.1^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (放熱)及 $328.9^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (吸熱)下之峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖2C)。

【0098】在第三十六實施例中，根據第三十、第三十一、第三十二、第三十三、第三十四及第三十五實施例中之任一者的結晶形A的特徵在於包含在高達約 200°C 下之約1.0%之重量損失的熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖2C)。

【0099】在第三十七實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 6.5° 、 12.9° 及 25.1° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形B。

【0100】在第三十八實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 6.5° 、 12.9° 及 25.1° 下之主要X射線粉末繞射峰之結晶形B。

【0101】在第三十九實施例中，根據第三十七及第三十八實施例中任一者之結晶形B的特徵進一步在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 13.1° 及 15.7° 下之X射線粉末繞射峰。

【0102】在第四十實施例中，根據第三十七、第三十八及第三十九實施例中之任一者之結晶形B的特徵進一步在於在選自 8.5° 、 11.1° 、 11.4° 、 17.3° 、 20.5° 、 21.9° 及 25.9° 之 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0103】在第四十一實施例中，根據第三十七、第三十八、第三十九及第四十實施例中之任一者的結晶形B的特徵在於實質上類似於圖3A之X射線粉末繞射圖表徵及如圖3B中列舉之XRPD峰。

【0104】在第四十二實施例中，根據第三十七、第三十八、第三十九、第四十及第四十一實施例中之任一者的結晶形B的特徵在於包含在約 $325.6^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下之吸熱峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖3C)。

【0105】在第四十三實施例中，根據第三十七、第三十八、第三十九、第四十、第四十一及第四十二實施例中之任一者之結晶形B的特徵在於包含在高達約 200°C 下之約2.9%重量損失之熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖3C)。

【0106】在第四十四實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 5.7° 、 11.4° 及 25.0° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形C。

【0107】在第四十五實施例中，根據第二十七、第二十八及第二十九實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 5.7° 、 11.4° 及 25.0° 下之主要X射線粉末繞射峰之結晶形C。

【0108】在第四十六實施例中，根據第四十四及第四十五實施例中任一者之結晶形C的特徵進一步在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 3.2° 、 17.4° 及 18.4° 下之X射線粉末繞射峰。

【0109】在第四十七實施例中，根據第四十四、第四十五及第四十六實施例中之任一者之結晶形C的特徵進一步在於在選自 12.8° 、 16.2° 、 19.0° 、 27.5° 及 31.7° 之 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【0110】在第四十八實施例中，根據第四十四、第四十五、第四十六及第四十七實施例中任一者之結晶形C的特徵在於實質上類似於圖4A之X射線粉末繞射圖及如圖4B中列舉之XRPD峰。

【0111】在第四十九實施例中，根據第四十四、第四十五、第四十六、第四十七及第四十八實施例中任一者之結晶形C的特徵在於包含在約 $326.1^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下之吸熱峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖4C)。

【0112】在第五十實施例中，根據第四十四、第四十五、第四十六、第四十七、第四十八及第四十三實施例中任一者之結晶形C的特徵在於包含在高達約 200°C 下之約3.6%之重量損失的熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖4C)。

【0113】在第五十一實施例中，根據第二十七及第二十八實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 5.9° 、 11.9° 及 17.1° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形D。

【0114】在第五十二實施例中，根據第二十七、第二十八及第二十九實施例中之任一者之結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 5.9° 、 11.9° 及 17.1° 下之主要X射線粉末繞射峰之結晶形D。

【0115】在第五十三實施例中，根據第五十一及第五十二實施例中任一者之結晶形D的特徵進一步在於在 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$) 11.2° 及 23.3° 下之X射線粉末繞射峰。

【0116】在第五十四實施例中，根據第五十一、第五十二及第五十三實施例中之任一者之結晶形D的特徵進一步在於在選自 12.7° 、 13.4° 、 18.8° 、 19.7° 、 20.8° 、 22.0° 、 22.5° 、 22.7° 及 24.6° 之 2θ 角($\pm 0.2^{\circ}$)下之至

少一個X射線粉末繞射峰。

【0117】在第五十五實施例中，根據第五十一、第五十二、第五十三及第五十四實施例中之任一者之結晶形D的特徵在於實質上類似於圖5A之X射線粉末繞射圖及如圖5B中列舉之XRPD峰。

【0118】在第五十六實施例中，根據第五十一、第五十二、第五十三、第五十四及第五十五實施例中之任一者之結晶形D的特徵在於包含在約 $329.4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下之吸熱峰值溫度的差示掃描熱量測定(DSC)熱分析圖(參見圖5C)。

【0119】在第五十七實施例中，根據第五十一、第五十二、第五十三、第五十四、第五十五及第五十六實施例中之任一者的結晶形D的特徵在於包含在高達約 200°C 下之約1.0%之重量損失的熱解重量分析(TGA)熱分析圖(參見圖5C)。

【0120】在第五十八實施例中，根據第二十七至第五十七實施例中之任一者之結晶形為至少60重量%單一結晶形、至少70重量%單一結晶形、至少80重量%單一結晶形、至少90重量%單一結晶形、至少95重量%單一結晶形或至少99重量%單一結晶形。

【0121】在第五十九實施例中，根據第二十七至第五十八實施例中之任一者之結晶形具有至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%、至少95重量%或至少99重量%之化學純度。

【0122】本發明之另一實施例為化合物1或呈非晶形之化合物1之Tris鹽。

組合物及投與

【0123】本文提供醫藥組合物，其包含：i)化合物1之Tris鹽，例如

呈非晶形或呈Tris鹽之所揭示結晶形中之一者；或ii)化合物1之所揭示結晶形中之一者；或iii)化合物1之非晶形；或iv)化合物1之鈉鹽；或v)化合物1之醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。亦提供醫藥組合物，其包含：i)化合物1之Tris鹽，例如呈非晶形或呈Tris鹽之所揭示結晶形中之一者；或ii)化合物1之所揭示結晶形中之一者；或iii)化合物1之非晶形；或iv)化合物1之鈉鹽；或v)作為活性劑之化合物1之醫藥學上可接受之鹽，及一或多種顆粒內賦形劑。亦提供醫藥組合物，其包含：i)化合物1之Tris鹽，例如呈非晶形或呈Tris鹽之所揭示結晶形中之一者；或ii)化合物1之所揭示結晶形中之一者；或iii)化合物1之非晶形；或iv)化合物1之鈉鹽；或v)作為活性劑之化合物1之醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。亦提供組合物，其包含：i)化合物1之Tris鹽，例如呈非晶形或呈Tris鹽之所揭示結晶形中之一者；或ii)化合物1之所揭示結晶形中之一者；或iii)化合物1之非晶形；或iv)化合物1之鈉鹽；或v)作為固態分散體之部分的化合物1之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，此類組合物包含非晶形固態分散體。在其他實施例中，此類組合物包含實質上非晶形固態分散體。在另其他實施例中，此類組合物包含部分結晶固態分散體。在另其他實施例中，此類組合物包含實質上結晶固態分散體。亦提供醫藥組合物，其包含：i)化合物1之Tris鹽，例如呈非晶形或呈Tris鹽之所揭示結晶形中之一者；或ii)化合物1之所揭示結晶形中之一者；或iii)化合物1之非晶形；或iv)化合物1或v)之鈉鹽或v)作為固態分散體之部分的醫藥學上可接受之鹽，及一或多種醫藥學上可接受之載劑。適合之醫藥組合物描述於美國專利第9,360,932號及下文中。

【0124】 本文中所描述之組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、

局部、經直腸、經鼻、頰內、經黏膜或以眼用製劑投與。如本文中所使用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。在一個態樣中，特此提供之醫藥組合物係以包括但不限於膠囊、錠劑、乳液及水性懸浮液、分散液及溶液之口服可接受劑型經口投與。

【0125】可與載劑材料組合以產生單一劑型組合物之所提供結晶形或非晶形的量將視待治療之個體及特定投與模式而變化。舉例而言，任何特定個體之特定劑量及治療方案將取決於多種因素，包括年齡、體重、一般健康、性別、飲食、投與時間、排泄率、藥物組合、治療醫師之判斷及所治療之特定疾病的嚴重度。組合物中所提供之結晶形之量亦將視組合物中之特定形式(例如化合物1之結晶形之形式A、B、C、D或化合物1之Tris鹽之結晶形之形式A、B、C)而定。在一個態樣中，所提供之組合物可經調配以使得劑量等效於每天每公斤體重約0.001至約100 mg化合物1。

【0126】在一個實施例中，醫藥組合物包含：i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、ii)稀釋劑、iii)崩解劑及iv)潤滑劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含：i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、ii)稀釋劑、iii)崩解劑、iv)黏合劑、v)界面活性劑、vi)滑動劑及vii)潤滑劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含：i)化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、ii)稀釋劑、iii)崩解劑、iv)黏合劑及v)潤滑劑。在此類組合物中，化合物1可作為以下提供，例如：i)化合物1之所揭示之結晶形中之一者、或ii)化合物1之非晶形或iii)作為其混合物。在此類組合物之其他實施例中，化合物1可作為化合物1之Tris鹽提供，例如：i)呈非晶形、或ii)呈Tris鹽之所揭示結晶形中

之一者或iii)作為其混合物。在此類醫藥組合物之另其他實施例中，化合物1可以非鹽型或以Tris鹽型或作為其混合物提供。在一個態樣中，醫藥組合物呈膠囊形式。在另一態樣中，醫藥組合物呈錠劑形式。

【0127】 在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之結晶形及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式A及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式B及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式C及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式D及一或多種顆粒內賦形劑。

【0128】 在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之結晶形、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式A、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式B、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式C、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之化合物1之形式D、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0129】 在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之Tris鹽及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，用於膠囊組合物中之活性劑為化合物1之Tris鹽之所揭示結晶形中之一者。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型A及一或多

種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型B及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型C及一或多種顆粒內賦形劑。

【0130】 在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之Tris鹽、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，用於膠囊組合物中之活性劑為化合物1之Tris鹽之所揭示結晶形中之一者。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型A、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型B、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，膠囊組合物包含作為活性劑之Tris鹽型C、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0131】 在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之鈉鹽及一或多種顆粒內賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物為膠囊組合物，其包含作為活性劑之化合物1之鈉鹽、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0132】 在某些實施例中，醫藥組合物為錠劑組合物，其包含作為活性劑之化合物1之結晶形、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之化合物1之形式A、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之化合物1之形式B、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之化合物1之形式C、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之化合物1之形式D、一或

多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0133】 在某些實施例中，醫藥組合物為錠劑組合物，其包含作為活性劑之化合物1之Tris鹽及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物中使用之活性劑為化合物1之Tris鹽之所揭示結晶形中之一者。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型A及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型B及一或多種顆粒內賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型C及一或多種顆粒內賦形劑。

【0134】 在某些實施例中，醫藥組合物為錠劑組合物，其包含作為活性劑之化合物1之Tris鹽、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物中使用之活性劑為化合物1之Tris鹽之所揭示結晶形中之一者。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型A、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型B、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在一個實施例中，錠劑組合物包含作為活性劑之Tris鹽型C、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0135】 在某些實施例中，醫藥組合物為錠劑組合物，其包含作為活性劑之化合物1之鈉鹽及一或多種顆粒內賦形劑。在某些實施例中，醫藥組合物為錠劑組合物，其包含作為活性劑之化合物1之鈉鹽、一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。

【0136】 在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約10重量%至約90重量% (例如約20重量%與約80重量%之間、約30重量%與約70重量%之間、約40重量%與約60重量%之間、或

約10重量%與20重量%之間)之量的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。

【0137】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約15重量%至約65重量%、約45重量%至約65重量%、或約15重量%至約17重量%之量的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約16重量%、約45重量%、約54重量%或約60重量%之量的化合物1或化合物1之Tris鹽。在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約45重量%、約46重量%、約47重量%、約48重量%、約49重量%、約50重量%、約51重量%、約52重量%、約53重量%、約54重量%、約55重量%、約56重量%、約57重量%、約58重量%、約59重量%、約60重量%、約61重量%、約62重量%、約63重量%、約64重量%或約65重量%之量的化合物1或化合物1之Tris鹽。在某些實施例中，化合物1之Tris鹽為Tris鹽型C。

【0138】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物可包含一或多種顆粒內賦形劑及一或多種顆粒外賦形劑。在某些實施例中，顆粒內賦形劑包含稀釋劑、崩解劑、黏合劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒內賦形劑包含稀釋劑、崩解劑、黏合劑、界面活性劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒內賦形劑包含稀釋劑、崩解劑、黏合劑、滑動劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒內賦形劑包含稀釋劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒內賦形劑包含稀釋劑、崩解劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒外賦形劑包含滑動劑及潤滑劑。在某些實施例中，顆粒外賦形劑包含滑動劑。在某些實施例中，顆粒外賦形劑包含潤滑劑。在某些實施例中，不使用顆粒外賦形劑。在其他實施例中，不使用

顆粒內或粒外賦形劑。

1. 顆粒內賦形劑

【0139】在一個實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含一或多種選自稀釋劑、崩解劑、黏合劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑之顆粒內賦形劑。

【0140】稀釋劑為以各種量用於醫藥調配物中以幫助增加重量且有助於流動性、溶解度、含量均一性、封裝、可壓縮性、減小黏性且賦予穩定性之賦形劑。應理解，除非明確相反地陳述，否則如本文所用，術語一或多種稀釋劑、一或多種填充劑或一或多種增積劑可互換使用。例示性稀釋劑包括碳酸鈣、碳酸鈉、磷酸鈣、磷酸二鈣、硫酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈉、乳糖、蔗糖、纖維素、微晶纖維素、高嶺土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化鈉、澱粉、預糊化澱粉、玉米澱粉、部分預糊化澱粉、粉末狀糖、乙基纖維素、異麥芽酮糖醇等及/或其組合。在一些實施例中，稀釋劑為澱粉、部分預糊化澱粉、微晶纖維素及甘露糖醇及其混合物。在一些實施例中，稀釋劑為磷酸二鈣、澱粉、乳糖、異麥芽酮糖醇及其混合物。在一些實施例中，稀釋劑為微晶纖維素及甘露糖醇及其混合物。在一些實施例中，稀釋劑為微晶纖維素。在一些實施例中，稀釋劑為甘露糖醇。在一些實施例中，稀釋劑為澱粉。在一些實施例中，稀釋劑為部分預糊化澱粉。

【0141】在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，醫藥組合物以約5至約80重量%之量包含稀釋劑(例如，在約10% w/w與約75% w/w之間、在約15% w/w與約70% w/w之間、在約25% w/w與約65% w/w之間、在約30% w/w與約60% w/w之間、在約35% w/w與約55% w/w之間、在約

40% w/w與約50% w/w之間)。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約15重量%、約5重量%至約45重量%、約25重量%至約45重量%、或約25重量%至約80重量%之量的稀釋劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計約5重量%、約6重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約15重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約27重量%、約28重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約37重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約78重量%、約79重量%或約80重量%之量的稀釋劑。

【0142】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約80重量%，諸如以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約15重量%、約20重量%至約40重量%或約20重量%至約80重量%之量的微晶纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約27重量%、約28重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約37重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約78重量%、約79重量%或約80重量%之量的微晶纖維素。

【0143】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5至80重量%，諸如以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約15重量%、約20重量%至約40重量%或約20重量%至約80重量%之量的甘露糖醇。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約27重量%、約28重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約37重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約78重量%、約79重量%或約80重量%之量的甘露糖醇。

【0144】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5至約80重量%，諸如以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約15重量%、約20重量%至約40重量%或約20重量%至約80重量%之量的澱粉。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約27重量%、約28重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約37重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約78重量%、約79重量%或約80重量%之

量的澱粉。

【0145】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約80重量%，諸如以醫藥組合物之總重量計約5重量%至約15重量%、約20重量%至約40重量%或約20重量%至約80重量%之量的部分預糊化澱粉。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約20重量%、約21重量%、約22重量%、約23重量%、約24重量%、約25重量%、約27重量%、約28重量%、約30重量%、約31重量%、約32重量%、約33重量%、約34重量%、約35重量%、約37重量%、約40重量%、約41重量%、約42重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、約75重量%、約78重量%、約79重量%或約80重量%之量的部分預糊化澱粉。

【0146】崩解劑為用於改良醫藥製劑之崩解之賦形劑，更特定言之，其為待藉由在投與、膨脹之後吸收體內之流體來添加以崩解膠囊或錠劑且從而促進活性成分之釋放的賦形劑。在某些實施例中，本文提供之膠囊及錠劑中崩解劑之量經選擇以使得膠囊或錠劑之崩解速率及/或溶解速率在所需範圍內。在某些實施例中，以膠囊或錠劑之總重量計，膠囊或錠劑中之崩解劑之量為約10重量%或更低。

【0147】例示性崩解劑包括馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、木薯澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、黏土、褐藻酸、瓜爾膠、柑桔渣、瓊脂、膨潤土、纖維素及木製品、天然海綿、陽離子交換樹脂、碳酸鈣、矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚(乙烷基吡咯啉酮)(交聯普維酮(crospovidone))、羧甲基澱粉鈉(羥基乙

酸澱粉鈉)、羧甲基纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、甲基纖維素、預糊化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水不溶性澱粉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)、月桂基硫酸鈉、四級銨化合物及其混合物。在一個實施例中，崩解劑包含交聯普維酮、羥基乙酸澱粉鈉、交聯羧甲纖維素鈉及其混合物。在一個實施例中，崩解劑為交聯普維酮。在一個實施例中，崩解劑為羥基乙酸澱粉鈉。在一個實施例中，崩解劑為交聯羧甲纖維素鈉。

【0148】 在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，醫藥組合物中崩解劑之量為約0.5重量%至約8重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%或約2重量%至約5重量%。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，醫藥組合物中崩解劑之量為約2重量%至約4重量%。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，崩解劑以約3重量%之量存在於醫藥組合物中。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，崩解劑以約4重量%之量存在於醫藥組合物中。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，崩解劑以約5重量%之量存在於醫藥組合物中。

【0149】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約8重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%或約2重量%至約5重量%之量的交聯普維酮。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約2重量%至約4重量%之量的交聯普維酮。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約3重量%之量的交聯普維酮。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約4重量%之量的交聯普維酮。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%之量的交聯普維酮。

【0150】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約8重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%或約2重量%至約5重量%之量的羥基乙酸澱粉鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約2重量%至約4重量%之量的羥基乙酸澱粉鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約3重量%之量的羥基乙酸澱粉鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約4重量%之量的羥基乙酸澱粉鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%之量的羥基乙酸澱粉鈉。

【0151】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約8重量%，諸如約0.5重量%至約5重量%或約2重量%至約5重量%之量的交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約2重量%至約4重量%之量的交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約3重量%之量的交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約4重量%之量的交聯羧甲纖維素鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約5重量%之量的交聯羧甲纖維素鈉。

【0152】將黏合劑歸類為賦予固體口服劑型之可製造性所需之內聚性的賦形劑。本文所提供之錠劑或膠囊中之黏合劑之量基於例如黏合劑之類型(諸如分子量、溶解度及黏度之特性)、其他賦形劑之類型及量、複合物之類型及量及其劑型以及調配物(粒化方法及製錠方法)而變化。

【0153】例示性黏合劑包括羥丙基纖維素、羥丙甲纖維素、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥乙基甲基纖維素、羥

丙基澱粉、普維酮、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、大米澱粉及明膠及其混合物。在一個實施例中，黏合劑包含羥丙甲纖維素、普維酮、甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)及其混合物。在一個實施例中，黏合劑包含羥丙甲纖維素。在一個實施例中，黏合劑包含普維酮(PVPK-30)。在一個實施例中，黏合劑包含甲基纖維素。在一個實施例中，黏合劑包含羥丙基纖維素。在一個實施例中，黏合劑包含聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯(PVPVA)。在一個實施例中，黏合劑包含丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。

【0154】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的黏合劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的黏合劑。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的黏合劑。

【0155】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的羥丙甲纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的羥丙甲纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的羥丙甲纖維素。

【0156】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的普維酮(povidone)。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的普維酮。在某些實施例中，醫藥組成物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的普維酮。

【0157】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的甲基纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的甲基纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的甲基纖維素。

【0158】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的羥丙基纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的羥丙基纖維素。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的羥丙基纖維素。

【0159】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的聚乙烯吡咯啉酮/乙酸乙烯酯

(PVPVA)。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的PVPVA。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的PVPVA。

【0160】 在某些實施例中，醫藥組合物包括以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約10重量%之量的丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約5重量%、約2重量%至約8重量%或約2重量%至約5重量%之量的HPMCAS。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約1重量%、約2重量%、約3重量%、約4重量%、約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%或約10重量%之量的HPMCAS。

【0161】 在一些實施例中，醫藥組合物亦包括滑動劑，其為用於固體口服劑型以提高粉末流動性之賦形劑。例示性滑動劑包括二氧化矽、膠態二氧化矽、磷酸三鈣、硬脂酸鎂、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、滑石、澱粉及其混合物。在一些實施例中，滑動劑為膠態二氧化矽、澱粉及滑石。在一個實施例中，滑動劑為膠態二氧化矽。在一個實施例中，滑動劑為澱粉。在一個實施例中，滑動劑為滑石。

【0162】 在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，滑動劑以約0.1重量%至約2重量%之量存在。在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，滑動劑之量為約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%或約0.5重量%至約1.0重量%。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重

量計，滑動劑之量為約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%或約1.5重量%。

【0163】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的膠態二氧化矽。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%或約1.5重量%之量的膠態二氧化矽。

【0164】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的澱粉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%或約1.5重量%之量的澱粉。

【0165】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的滑石。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%或約1.5重量%之量的顆粒內賦形劑中之滑石。

【0166】在一些實施例中，醫藥組合物亦包括潤滑劑，其為減少錠劑沖孔及模具之粒子間摩擦及黏著/黏附的賦形劑。例示性潤滑劑包括硬脂酸鎂(植物級別)、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸蔗糖、硬脂酸、二氧化矽、滑石、麥芽、二十二烷酸甘油酯、氫化植物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉、白胺酸、月桂基硫酸鎂、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、聚乙烯醇、月桂基硫酸鎂及其混合物。在某些實施例中，潤

滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽、硬脂酸或二十二烷酸甘油酯。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一個實施例中，潤滑劑為滑石。在一個實施例中，潤滑劑為二氧化矽。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸。在一個實施例中，潤滑劑為二十二烷酸甘油酯。

【0167】在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，潤滑劑以約0.25重量%至約3重量%之量存在。在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，潤滑劑之量為約0.5重量%至約2重量%或約0.75重量%至約1.5重量%。在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，潤滑劑之量為約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%。

【0168】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的硬脂醯反丁烯二酸鈉。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0169】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的硬脂酸鎂。

【0170】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量

計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的滑石。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的滑石。

【0171】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的二氧化矽。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的二氧化矽。

【0172】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的硬脂酸。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的硬脂酸。

【0173】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約3重量%、約0.5重量%至約2重量%、或約0.75重量%至約1.5重量%之量的二十二烷酸甘油酯。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的二十二烷酸甘油酯。

【0174】 界面活性劑或濕潤劑為改良濕潤特性且幫助活性劑溶解之賦形劑。例示性界面活性劑及濕潤劑包括月桂基硫酸鈉(SLS)、維生素E或其衍生物(例如，維生素E TPGS)、多庫酯鈉(docusate sodium)、十二

烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、泊洛沙姆(poloxamer) (諸如泊洛沙姆335及泊洛沙姆407)、單油酸甘油酯、Span 65、Span 25、Capryol 90、普洛尼克(pluronic)共聚物(例如，普洛尼克F108、普洛尼克P-123)及其混合物。在一些實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉、泊洛沙姆、普洛尼克共聚物或聚山梨醇酯。在一個實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。在一個實施例中，界面活性劑為泊洛沙姆。在一個實施例中，界面活性劑為普洛尼克共聚物。在一個實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯。

【0175】 在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，界面活性劑以約0.1重量%至約3重量%之量存在。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，界面活性劑之量為約0.5重量%及約1.5重量%或約1重量%至約2重量%。在一些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，界面活性劑以約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%或約2重量%之量存在。

【0176】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約3重量%之量的月桂基硫酸鈉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約1.5重量%或約1重量%至約2重量%之量的月桂基硫酸鈉。在一些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%或約2重量%之量的月桂基硫酸鈉。

【0177】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約3重量%之量的泊洛沙姆。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約1.5重量%或約1重量%至約2重量%之量的泊洛沙姆。在一些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組

合物之總重量計約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%或約2重量%之量的泊洛沙姆。

【0178】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約3重量%之量的普洛尼克共聚物。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約1.5重量%或約1重量%至約2重量%之量的普洛尼克共聚物。在一些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%或約2重量%之量的普洛尼克共聚物。

【0179】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.1重量%至約3重量%之量的聚山梨醇酯。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%至約1.5重量%或約1重量%至約2重量%之量的聚山梨醇酯。在一些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約1重量%、約1.5重量%或約2重量%之量的聚山梨醇酯。

【0180】本文中提供之醫藥組合物亦可含有除上文所提及之賦形劑以外的一或多種額外醫藥學上可接受之顆粒內賦形劑。此類額外賦形劑之實例包括但不限於溶解度增強劑、穩定劑、pH調節劑、塗佈劑及顏料。

【0181】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物呈錠劑形式且可包含諸如聚乙烯醇之塗佈劑。

【0182】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物呈錠劑形式且可包含顏料，諸如二氧化鈦。

2. 顆粒外賦形劑

【0183】在某些實施例中，本文所提供之醫藥組合物包含一或多種

選自滑動劑及潤滑劑之顆粒外賦形劑。

【0184】在某些實施例中，用於顆粒外賦形劑中之滑動劑為膠態二氧化矽、澱粉及滑石。在一個實施例中，滑動劑為膠態二氧化矽。在一個實施例中，滑動劑為澱粉。在一個實施例中，滑動劑為滑石。

【0185】在一些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，滑動劑以約0.1重量%至約2重量%之量存在於顆粒外賦形劑中。在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，顆粒外賦形劑中滑動劑之量為約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%或約0.5重量%至約1.0重量%。在一個實施例中，以醫藥組合物之總重量計，顆粒外賦形劑中滑動劑之量為約0.5重量%、約0.75重量%或約1重量%。

【0186】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.10重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的顆粒外賦形劑中之膠態二氧化矽。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%或約1重量%之量的顆粒外賦形劑中之膠態二氧化矽。

【0187】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.10重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的顆粒外賦形劑中之澱粉。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%或約1重量%之量的顆粒外賦形劑中之澱粉。

【0188】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.10重量%至約2重量%、約0.1重量%至約1重量%、約0.25重量%至

約1.5重量%、或約0.5重量%至約1.0重量%之量的顆粒外賦形劑中之滑石。在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%或約1重量%之量的顆粒外賦形劑中之滑石。

【0189】 在某些實施例中，用於顆粒外賦形劑之潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸鎂、滑石、二氧化矽、硬脂酸或二十二烷酸甘油酯。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂醯反丁烯二酸鈉。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一個實施例中，潤滑劑為滑石。在一個實施例中，潤滑劑為二氧化矽。在一個實施例中，潤滑劑為硬脂酸。在一個實施例中，潤滑劑為二十二烷酸甘油酯。

【0190】 在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，潤滑劑以約0.25重量%至約1.5重量%之量存在於顆粒外賦形劑中。在某些實施例中，以醫藥組合物之總重量計，顆粒外賦形劑中之潤滑劑之量為約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%或約1.5重量%。

【0191】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之硬脂醯反丁烯二酸鈉。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%或約1.5重量%之量的顆粒內賦形劑中之硬脂醯反丁烯二酸鈉。

【0192】 在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之硬脂酸鎂。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的顆粒外賦形劑中之硬脂酸鎂。

【0193】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之滑石。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的顆粒外賦形劑中之滑石。

【0194】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之二氧化矽。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的顆粒外賦形劑中之二氧化矽。

【0195】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之硬脂酸。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的顆粒外賦形劑中之硬脂酸。

【0196】在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.25重量%至約1.5重量%之量的顆粒外賦形劑中之二十二烷酸甘油酯。在某些實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之總重量計約0.5重量%、約0.75重量%、約1重量%、約1.25重量%、約1.5重量%、約1.75重量%或約2重量%之量的顆粒外賦形劑中之二十二烷酸甘油酯。

【0197】本文中提供之醫藥組合物可含有醫藥學上可接受且用作賦形劑之除上述賦形劑以外的各種顆粒外賦形劑。其他賦形劑之實例包括但不限於稀釋劑、崩解劑、著色劑、塗佈劑及調味劑。

3. 醫藥組合物

【0198】在某些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽構成在約10% w/w至約20% w/w之間的醫藥組合物，稀釋劑構成在約76.5% w/w至約83% w/w之間的醫藥組合物，崩解劑構成在約3% w/w至約5% w/w之間的醫藥組合物，且潤滑劑構成在約0.5% w/w至約2.0% w/w之間的醫藥組合物，由此總計組合物之100重量%。在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為Tris鹽。

【0199】在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽構成在約48% w/w至約60% w/w之間的醫藥組合物，稀釋劑構成在約37.5% w/w至約44% w/w之間的醫藥組合物，崩解劑構成在約2% w/w至約6% w/w之間的醫藥組合物，且潤滑劑構成約0.5% w/w至約2.0% w/w之間的醫藥組合物，由此總計組合物之100重量%。在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為Tris鹽。

【0200】在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽構成在約36% w/w至約54% w/w之間的醫藥組合物，稀釋劑構成在約40.5% w/w至約45% w/w之間的醫藥組合物，崩解劑構成在約2% w/w至約4% w/w之間的醫藥組合物，黏合劑構成在約2% w/w至約8% w/w之間的醫藥組合物，界面活性劑構成在約0.5% w/w至約3% w/w之間的醫藥組合物，滑動劑構成在約0.5% w/w至約2.0% w/w之間的醫藥組合物，且潤滑劑構成在約0.5% w/w至約2.0% w/w之間的醫藥組合物，由此總計組合物之100重量%。在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為Tris鹽。

【0201】在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽構成在約42% w/w至約63% w/w之間的醫藥組合物，稀釋劑構成在約32.5% w/w

至約38% w/w之間的醫藥組合物，崩解劑構成在約2% w/w至約4% w/w之間的醫藥組合物，黏合劑構成在約2% w/w至約8% w/w之間的醫藥組合物，界面活性劑構成在約0% w/w至約2% w/w之間的醫藥組合物，滑動劑構成在約0% w/w至約3% w/w之間的醫藥組合物，且潤滑劑構成在約0.5% w/w至約3.0% w/w之間的醫藥組合物，由此總計組合物之100重量%。在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為Tris鹽。

【0202】在一些實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽構成在約47% w/w至約70% w/w之間的醫藥組合物，稀釋劑構成在約26.5% w/w至約32% w/w之間的醫藥組合物，崩解劑構成在約2% w/w至約4% w/w之間的醫藥組合物，黏合劑構成在約1% w/w至約9% w/w之間的醫藥組合物，界面活性劑構成在約0% w/w至約2% w/w之間的醫藥組合物，滑動劑構成在約0% w/w至約3% w/w之間的醫藥組合物，潤滑劑構成在約0.5% w/w至約3.0% w/w之間的醫藥組合物，由此總計組合物之100重量%。在一些實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽為Tris鹽。

【0203】在某些實施例中，醫藥組合物包含顆粒內部分及顆粒外部分。在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物的顆粒內部分包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、稀釋劑、崩解劑、黏合劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑。在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物之顆粒外部分包含額外量之滑動劑及潤滑劑。

【0204】在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物的顆粒內部分包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、稀釋劑、崩解劑、黏合劑及潤滑劑。在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物之顆粒外部分包含額外量之潤滑劑。

【0205】在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物的顆粒內部分包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽、稀釋劑、崩解劑及潤滑劑。在一些實施例中，不存在醫藥組合物之顆粒外部分。

【0206】在一些實施例中，本申請案之醫藥組合物之顆粒內部分包含：呈醫藥組合物之約37% w/w至約50% w/w之量的化合物1或化合物1之Tris鹽、呈醫藥組合物之約41% w/w至約45% w/w之量的稀釋劑、呈醫藥組合物之約2% w/w至約4% w/w之量的崩解劑、呈醫藥組合物之約2% w/w至約8% w/w之量的黏合劑、呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約3% w/w之量的界面活性劑、呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1.5% w/w之量的滑動劑及呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1.5% w/w之量的潤滑劑。

【0207】在一些實施例中，醫藥組合物之顆粒內部分包含：呈醫藥組合物之約42% w/w至約63% w/w之量的化合物1或化合物1之Tris鹽、呈醫藥組合物之約32% w/w至約38% w/w之量的稀釋劑、呈醫藥組合物之約2% w/w至約4% w/w之量的崩解劑、呈醫藥組合物之約2% w/w至約8% w/w之量的黏合劑、呈醫藥組合物之約0% w/w至約2% w/w之量的界面活性劑、呈醫藥組合物之約0% w/w至約1.5% w/w之量的滑動劑及呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1.5% w/w之量的潤滑劑。

【0208】在一些實施例中，醫藥組合物之顆粒內部分包含：呈醫藥組合物之約51% w/w至約68% w/w之量的化合物1或化合物1之Tris鹽、呈醫藥組合物之約26% w/w至約32% w/w之量的稀釋劑、呈醫藥組合物之約2% w/w至約4% w/w之量的崩解劑、呈醫藥組合物之約1% w/w至約9% w/w之量的黏合劑、呈醫藥組合物之約0% w/w至約2% w/w之量的界面活性劑、呈醫藥組合物之約0% w/w至約1.5% w/w之量的滑動劑、呈醫藥組

合物之約0.5% w/w至約2.0% w/w之量的潤滑劑。

【0209】在一些實施例中，醫藥組合物之顆粒外部分包含：呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1% w/w之量的額外量之滑動劑，及呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1.5% w/w之量的額外量之潤滑劑。在一些實施例中，醫藥組合物之顆粒外部分包含呈醫藥組合物之約0.5% w/w至約1.5% w/w之量的額外量之潤滑劑。

4. 固態分散體

【0210】包含基質中之治療活性化合物之固態分散體之醫藥組合物可提供改良之化學及物理特性，且可藉由形成治療活性化合物及基質材料之均質溶液或熔融物，隨後藉由冷卻或移除溶劑固化混合物來製備。當相對於包含未分散化合物之口服組合物經口投與時，治療活性化合物之此類固態分散體通常顯示增強之生物可用性。

【0211】如本文所用，術語「分散體」係指一種分散系統，其中一種物質(分散相)以離散單元分佈在整個第二種物質(連續相或媒劑)中。一般而言，分散相可為固體、液體或氣體。在固態分散體之情況下，分散相及連續相皆為固體。

【0212】如本文所用，術語「非晶形固態分散體」一般係指兩種或更多種通常為治療活性化合物及聚合物(或複數個聚合物)之組分，但可能含有諸如界面活性劑或其他藥物賦形劑之其他組分的固態分散體，其中治療活性化合物呈非晶相。在一些實施例中，非晶形固態分散體包括組成分散相之聚合物(及視情況選用之界面活性劑)及組成連續相之治療活性化合物。在一些實施例中，非晶形固態分散體包括組成連續相之聚合物(及視情況選用之界面活性劑)及組成分散相之治療活性化合物。在一些實施例

中，治療活性化合物為實質上非晶形。在其他實施例中，治療活性化合物為實質上結晶的。

【0213】 在一些實施例中，固態分散體包含化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及一或多種聚合物。在一些實施例中，固態分散體包含化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽、一或多種聚合物及一或多種界面活性劑。在一些實施例中，固態分散體包含化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及一種聚合物。在一些實施例中，固態分散體包含化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽、一種聚合物及界面活性劑。在某些實施例中，將化合物1之游離形式用於固態分散體中。在其他實施例中，將化合物1之醫藥學上可接受之鹽用於固態分散體中。在某些實施例中，用於固態分散體中之化合物1之醫藥學上可接受之鹽為化合物1之Tris鹽。在其他實施例中，用於固態分散體中之化合物1之醫藥學上可接受之鹽為化合物1之鈉鹽。

【0214】 在一些實施例中，聚合物選自：羥丙基甲基纖維素(HPMC)、丁二酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、羥丙基纖維素(HPC)、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、及聚乙烯吡咯啉酮(PVP)及其混合物。在一些實施例中，聚合物為基於纖維素之聚合物，諸如HPMC、HPMCAS、HPC及乙基纖維素。在其他實施例中，聚合物為HPMCAS。

【0215】 在一些實施例中，聚合物以約10% w/w與90% w/w之間(例如，約20% w/w與約80% w/w之間、約30% w/w與約70% w/w之間、約

40% w/w與約60% w/w之間、或約15% w/w與約35% w/w之間)之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，聚合物(或一或多種聚合物)以約10% w/w至約80% w/w，例如約30% w/w至約75% w/w、或約40% w/w至約65% w/w、或約45% w/w至約55% w/w，例如約46% w/w、約47% w/w、約48% w/w、約49% w/w、約50% w/w、約51% w/w、約52% w/w、約53% w/w或約54% w/w之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，聚合物(或一或多種聚合物)以約48% w/w、約48.5% w/w、約49% w/w、約49.5% w/w、約50% w/w、約50.5% w/w、約51% w/w、約51.5% w/w、約52% w/w或約52.5% w/w之量存在於固態分散體中。

【0216】 在一些實施例中，化合物1或化合物1之醫藥學上可接受之鹽或化合物1之Tris鹽或化合物1之鈉鹽以約10% w/w與90% w/w之間(例如，約20% w/w與約80% w/w之間、約30% w/w與約70% w/w之間、約40% w/w與約60% w/w之間、或約15% w/w與約35% w/w之間)之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，化合物1或化合物1之醫藥學上可接受之鹽或化合物1之Tris鹽或化合物1之鈉鹽以約10% w/w至約80% w/w，例如，約30% w/w至約75% w/w、約40% w/w至約65% w/w、或約45% w/w至約55% w/w、或約46% w/w、約47% w/w、約48% w/w、約49% w/w、約50% w/w、約51% w/w、約52% w/w、約53% w/w、約54% w/w、或約60% w/w之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，化合物1或化合物1之醫藥學上可接受之鹽或化合物1之Tris鹽或化合物1之鈉鹽以約48% w/w、約48.5% w/w、約49% w/w、約49.5% w/w、約50% w/w、約50.5% w/w、約51% w/w、約51.5% w/w、約52% w/w、或約52.5% w/w之量存在於非晶形固態分散體中。

【0217】 在一些實施例中，固態分散體進一步包含界面活性劑。在一些實施例中，界面活性劑選自月桂基硫酸鈉(SLS)、維生素E或其衍生物(例如，維生素E TPGS)、多庫酯鈉(docusate Sodium)、十二烷基硫酸鈉、聚山梨醇酯(諸如Tween 20及Tween 80)、泊洛沙姆(poloxamer) (諸如泊洛沙姆335及泊洛沙姆407)、單油酸甘油酯、Span 65、Span 25、Capryol 90、普洛尼克(pluronic)共聚物(例如，普洛尼克F108、普洛尼克P-123)及其混合物。在一些實施例中，界面活性劑為SLS。在其他實施例中，界面活性劑為維生素E或其衍生物(例如維生素E TPGS)。

【0218】 在一些實施例中，界面活性劑以約0.1% w/w至約10% w/w，例如約0.5% w/w至約2% w/w，或約1% w/w至約3% w/w，約1% w/w至約4% w/w，或約1% w/w至約5% w/w之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，界面活性劑以約0.1% w/w、約0.2% w/w、約0.3% w/w、約0.4% w/w、約0.5% w/w、約0.6% w/w、約0.7% w/w、約0.8% w/w、約0.9% w/w或約1% w/w之量存在於固態分散體中。在一些實施例中，界面活性劑以約0.5% w/w、約1% w/w、約1.5% w/w、約2% w/w、約2.5% w/w、約3% w/w、約3.5% w/w、約4% w/w、約4.5% w/w或約5% w/w之量存在於固態分散體中。

【0219】 在一些實施例中，固態分散體包含化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及HPMCAS。在一些實施例中，固態分散體基本上由化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及HPMCAS組成。在一些實施例中，固態分散體由化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及HPMCAS

組成。在一些實施例中，化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及HPMCAS以約3:1與約1:3之間、或約2:1與約1:2之間、或約1.5:1與約1:1.5之間的重量比存在。在一些實施例中，化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽及HPMCAS以約1:1之重量比存在。

【0220】 在另一態樣中，本發明係關於一種製備化合物1之固態分散體、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽之方法。

【0221】 在一些實施例中，方法包含噴霧乾燥包含化合物1、化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽、聚合物及適當溶劑或溶劑混合物之混合物。

【0222】 在一些實施例中，溶劑為揮發性溶劑(例如，二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、氯仿、四氫呋喃(THF)或其混合物)。在一些實施例中，溶劑為丙酮。

【0223】 在一些實施例中，化合物1、或化合物1之醫藥學上可接受之鹽、或化合物1之Tris鹽、或化合物1之鈉鹽可在噴霧乾燥製程中用作起始物質以製備固態分散體。在一些實施例中，本文所描述之結晶形中之一者可在噴霧乾燥製程中用作起始物質。

【0224】 噴霧乾燥涉及霧化含有例如固體及溶劑或溶劑混合物之液體溶液，且移除溶劑或溶劑混合物。霧化可例如經過雙流體或壓力或電音波噴嘴或在旋轉碟片上進行。移除溶劑或溶劑混合物可能需要後續乾燥步驟，諸如塔盤乾燥、流化床乾燥(例如，約室溫至約100°C)、真空乾燥、微波乾燥、轉鼓乾燥或雙錐形真空乾燥(例如，約室溫至約200°C)。用於

噴霧乾燥之技術及方法可發現於Perry's Chemical Engineering Handbook, 第6版, R. H. Perry, D. W. Green及J. O. Maloney,編, McGraw-Hill Book Co. (1984); 及Marshall 「Atomization and Spray-Drying」 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. 系列2 (1954)中。

5. 例示性膠囊調配物

【0225】用於經口使用之調配物亦可以硬明膠或羥丙基甲基纖維素(HPMC)膠囊形式呈現，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(諸如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土及其混合物)混合；或以軟明膠膠囊形式呈現，其中活性成分與水或油介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0226】在一些實施例中，本文所提供之膠囊組合物包含以膠囊之總重量計約10% w/w至約20% w/w之化合物1之Tris鹽，及包含以下之賦形劑：均以膠囊之總重量計，呈膠囊之約76.5% w/w至約83% w/w之量的稀釋劑、呈膠囊之約3% w/w至約5% w/w之量的崩解劑、及呈膠囊之約0.5% w/w至約2.0% w/w之量的潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0227】在一些實施例中，本文所提供之膠囊組合物包含以膠囊之總重量計約48% w/w至約60% w/w之量的化合物1之Tris鹽，及包含以下之賦形劑：呈膠囊之約37.5% w/w至約44% w/w之量的稀釋劑、呈膠囊之約2% w/w至約6% w/w之量的崩解劑、及呈膠囊之約0.5% w/w至約2.0% w/w之量的潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0228】在一些實施例中，本文所提供之膠囊組合物包含以膠囊之總重量計約37% w/w至約50% w/w之化合物1之Tris鹽；均以膠囊之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約41% w/w至約45% w/w之稀釋劑、約

2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約2% w/w至約8% w/w之黏合劑、約0.5% w/w至約3% w/w之界面活性劑、約0.5% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0.5% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0229】在一些實施例中，本文所提供之膠囊組合物包含以膠囊之總重量計約42% w/w至約63% w/w之化合物1之Tris鹽；均以膠囊之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約32% w/w至約38% w/w之稀釋劑、約2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約2% w/w至約8% w/w之黏合劑、約0% w/w至約2% w/w之界面活性劑、約0% w/w至約3.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約3.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0230】在一些實施例中，本文所提供之膠囊組合物包含以膠囊之總重量計約51% w/w至約68% w/w之化合物1之Tris鹽、均以膠囊之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約26% w/w至約32% w/w之稀釋劑、約2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約1% w/w至約9% w/w之黏合劑、約0% w/w至約2% w/w之界面活性劑、約0% w/w至約3.0% w/w之滑動劑、約0.5% w/w至約3.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

6. 例示性錠劑調配物

【0231】對於錠劑組合物，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽與一或

多種用於製造錠劑之醫藥學上可接受之賦形劑摻合。此類賦形劑之實例包括但不限於稀釋劑，諸如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣、磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不包覆包衣或其可藉由已知包衣技術包覆包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且藉此提供所需時間段之持續治療作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

【0232】 在某些實施例中，錠劑為包衣錠劑。在某些實施例中，包衣為薄膜衣。在某些實施例中，包衣劑為Opadry II。在某些實施例中，包衣劑包含聚乙烯醇。

【0233】 可使用任何用於獲得錠劑之習知方法，例如可使用藥典(諸如美國藥典及歐洲藥典)中所描述之方法。

【0234】 在一些實施例中，本文所提供之錠劑組合物包含以錠劑之總重量計約10% w/w至約20% w/w之化合物1之Tris鹽，及包含以下之賦形劑：均以錠劑之總重量計，呈錠劑之約76.5% w/w至約83% w/w之量的稀釋劑、呈錠劑之約3% w/w至約5% w/w之量的崩解劑及呈錠劑之約0.5% w/w至約2.0 w/w之量的潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0235】 在一些實施例中，本文所提供之錠劑組合物包含以錠劑之總重量計約48% w/w至約60% w/w之量的化合物1之Tris鹽，及包含以下之賦形劑：呈錠劑之約37.5% w/w至約44% w/w之量的稀釋劑、呈錠劑之約2% w/w至約6% w/w之量的崩解劑及呈錠劑之約0.5% w/w至約2.0 w/w之量的潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0236】 在一些實施例中，本文所提供之錠劑組合物包含以錠劑之總重量計約37% w/w至約50% w/w之化合物1之Tris鹽；均以錠劑之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約41% w/w至約45% w/w之稀釋劑、約2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約2% w/w至約8% w/w之黏合劑、約0.5% w/w至約3% w/w之界面活性劑、約0.5% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0.5% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0237】 在一些實施例中，本文所提供之錠劑組合物包含以錠劑之總重量計約42% w/w至約63% w/w之化合物1之Tris鹽；均以錠劑之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約32% w/w至約38% w/w之稀釋劑、約2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約2% w/w至約8% w/w之黏合劑、約0% w/w至約2% w/w之界面活性劑、約0% w/w至約3.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約3.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

【0238】 在一些實施例中，本文所提供之錠劑組合物包含以錠劑之總重量計約51% w/w至約68% w/w之化合物1之Tris鹽；均以錠劑之總重量計，包含以下之顆粒內賦形劑：約26% w/w至約32% w/w之稀釋劑、約2% w/w至約4% w/w之崩解劑、約1% w/w至約9% w/w之黏合劑、約0% w/w至約2% w/w之界面活性劑、約0% w/w至約3.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約3.0% w/w之潤滑劑；及包含以下之顆粒外賦形劑：約0% w/w至約2.0% w/w之滑動劑、及約0.5% w/w至約2.0% w/w之潤滑劑。在

一個實施例中，Tris鹽包含Tris鹽型C。

7. 其他調配物

【0239】針對水性懸浮液，本發明之化合物與適用於維持穩定懸浮液之賦形劑混合。此類賦形劑之實例包括但不限於羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠。

【0240】口服懸浮液亦可含有分散劑或濕潤劑，諸如天然存在之磷脂，例如卵磷脂；或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯；或環氧乙烷與長鏈脂族醇的縮合產物，例如十七伸乙基氧基十六醇；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯；或環氧乙烷與衍生自脂肪酸及己醣醇酸酐之偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯、一或多種著色劑、一或多種調味劑、及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0241】可藉由使本發明之化合物懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。

【0242】可添加甜味劑(諸如上述之彼等甜味劑)及調味劑，以提供適口之口服製劑。此等組合物可藉由添加諸如抗壞血酸之抗氧化劑來保存。

【0243】適用於藉由添加水製備水性懸浮液的可分散劑及顆粒可藉由提供與分散劑或濕潤劑、懸浮劑及一或多種防腐劑摻合的本發明之化合物來調配。適合之分散劑或濕潤劑及懸浮劑由上文已提及之彼等例示。

亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑以及著色劑。

【0244】本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花油；或礦物油，例如液體石蠟及其混合物。適合之乳化劑可為天然存在之膠狀物，例如阿拉伯膠或黃蓍膠；天然存在之磷脂，例如大豆、卵磷脂；及衍生自脂肪酸及己醣醇、酸酐的酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與環氧乙烷之縮合產物，例如聚氧乙稀脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

【0245】可利用例如丙三醇、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑來調配糖漿劑及醃劑。此類調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及著色劑。醫藥組合物可呈無菌可注射液、水性懸浮液或油性懸浮液形式。此懸浮液可根據此項技術中已知之技術使用上文已提及之更適合的分散劑或濕潤劑及懸浮劑中之一者來調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液的形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用之為甘露糖醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。此外，無菌非揮發性油常規地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和不揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。此外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0246】化合物1或其醫藥學上可接受之鹽亦可以用於藥物之直腸投與之栓劑形式投與。此等組合物可藉由將藥物與適合的無刺激性賦形劑混合來製備，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體，且因此在直腸中將熔融以釋放藥物。此類材料為可可脂、蜂蠟及聚乙二醇。

【0247】用於非經腸投與之組合物於無菌介質中投與。取決於所使

用之媒劑及濃度，調配物中藥物之濃度，非經腸調配物可為懸浮液或含有經溶解藥物的溶液。諸如局部麻醉劑、防腐劑及緩衝劑之佐劑亦可添加至非經腸組合物中。

【0248】本發明之另一實施例為包含化合物1之鈉鹽之液體調配物，其適用於經口或非經腸投與。通常，液體調配物為水性的。對於經口投與，可添加某些甜味劑及/或調味劑及/或著色劑。

【0249】可與一或多種藥物賦形劑組合以產生單一劑型之活性成分之量將視經治療患者及特定投與模式而變化。在某些實施例中，醫藥組合物包含在約10 mg至約1500 mg之間的化合物1或其醫藥學上可接受之鹽(以化合物1之游離形式之重量計，除了任何構象異構體、鹽形成劑、水合水、溶劑化溶劑及其類似物之重量)。在一些實施例中，醫藥組合物包含在約90 mg與約240 mg之間、在約100 mg與約240 mg之間、在約10 mg與約500 mg之間、或在約10 mg與約1000 mg之間的化合物1或醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含約10 mg、約25 mg、約50 mg、約75 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約290 mg或約300 mg化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，醫藥組合物包含約350 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約550 mg、約600 mg、約650 mg、約700 mg、約750 mg、約800 mg、約850 mg、約900 mg、約950 mg、約1000 mg、約1050 mg、約1100 mg、約1150 mg、約1200 mg、約1250 mg、約1300 mg、約

1350 mg、約1400 mg或約1450 mg或約1500 mg。在某些實施例中，醫藥組合物呈可經口接受劑型形式，諸如膠囊，並且包含約50 mg、約75 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約125 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約175 mg、約180 mg、約190 mg、約200 mg、約210 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約240 mg、約250 mg、約260 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約290 mg或約300 mg化合物1之Tris鹽。

治療方法、用於製造藥劑之用途、用於疾病治療之鹽型或結晶形

【0250】 在一個態樣中，本文所述之結晶及非晶形及其醫藥組合物為DHODH之抑制劑(但不限於此)，且一般適用於治療DHODH之潛在病狀。以下段落中所述之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽包括根據上文所述之第一至第二十五實施例之Tris鹽中之任一者。以下段落中所描述之化合物1之結晶形包括根據上文所描述之第二十七至第五十九實施例中之任一者之結晶形中之任一者。

【0251】 在一個態樣中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物之用途，其用於製造供治療癌症用之藥劑。在又一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0252】 在一些實施例中，癌症包含實體腫瘤。在一些實施例中，癌症係選自肺癌、乳癌、三陰性乳癌、黑素瘤、神經膠母細胞瘤、前列腺

癌、結腸癌、胰臟癌、骨癌、頭或頸部之癌症、皮膚癌、皮膚或眼內惡性子宮內膜、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、兒童實體腫瘤、腎臟或尿管之癌症、腎盂之癌瘤、中樞神經系統(CNS)之腫瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、環境誘發癌症及PTEN突變癌症。在一些實施例中，癌症係選自膽道癌或法特氏壺腹癌(cancer of the ampulla of Vater)、非小細胞肺癌、支氣管肺泡癌、肝癌、卵巢癌及上呼吸消化道之癌症。在另一實施例中，癌症為血液癌。在一個實施例中，血液癌係選自骨髓瘤、淋巴瘤及白血病。在一個實施例中，血液癌係選自急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、B-前淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、膀胱之淋巴球性淋巴瘤癌、原發性CNS淋巴瘤及T細胞淋巴瘤；在一個實施例中，血液癌係選自化療耐受性急性骨髓白血病、阿糖胞苷耐受性急性骨髓白血病、急性單核細胞性白血病、急性淋巴母細胞白血病、B細胞淋巴瘤、彌漫性混合細胞淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生贅瘤、原發性滲出性淋巴瘤、紅血球性白血病、慢性骨髓白血病、慢性單核細胞性白血病、雙擊性彌漫性大B細胞淋巴瘤及三擊性彌漫性大B細胞淋巴瘤。在一個實施例中，血液癌係選自血管免疫母細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、伯基特樣淋巴瘤(Burkitt-like lymphoma)、母細胞性NK細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴

瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維化及真性紅血球增多症。

【0253】在另一態樣中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其中該癌症對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應，該方法包含向個體投與有效量之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽(或所揭示之晶體形中之一者)、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物之用途，其用於製造供治療癌症之藥劑，其中該癌症對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應。在又一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物，其用於治療癌症，其中該癌症對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應。在一個實施例中，癌症可選自上文所描述之癌症清單。

【0254】在另一態樣中，本發明係關於治療個體之選自以下之病狀或疾病之方法：病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎性病徵，其包含向該個體投與有效量之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽(或所揭示之晶體形中之一者)、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物。在另一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物之用途，其用於製造供治療選自以下之病狀或疾病之藥劑：病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎性病徵。在又一態樣中，本發明係關於化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽、化合物1之

鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物，其用於治療選自以下之病狀或疾病：病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎病症。

【0255】 在另一態樣中，本發明係關於抑制個體之腫瘤細胞之生長及/或轉移的方法，其中該等腫瘤細胞對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應，該方法包含向該個體投與有效量之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽(或所揭示之晶形中之一者)、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物。

【0256】 在另一態樣中，本發明係關於一種抑制個體中之二氫乳清酸去氫酶之方法，其中腫瘤細胞對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應，該方法包含向該個體投與有效量之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽(或所揭示之晶形中之一者)、化合物1之鈉鹽、化合物1之結晶形或其醫藥組合物。

【0257】 本發明之另一實施例為一種使用化合物1或其醫藥學上可接受之鹽治療患有癌症之個體的方法。化合物1或其醫藥學上可接受之鹽較佳呈以下形式提供：i) Tris鹽(例如，呈非晶形或呈所揭示之結晶形中之一者)、ii)化合物1之鈉鹽、iii)化合物1之所揭示之結晶形中之一者；或iv)化合物1之非晶形。所治療之癌症為血液癌，其選自骨髓瘤、淋巴瘤、白血病(諸如急性骨髓白血病(AML))、慢性骨髓增生性疾病、不確定意義之單株球蛋白病、骨髓發育不良症候群、澱粉樣變性及骨髓發育不良/骨髓增生贅瘤；所治療之骨髓瘤係選自多發性骨髓瘤、澱粉樣變性、漿細胞瘤、不確定意義之單株球蛋白病、無症狀骨髓瘤、症狀性骨髓瘤及卡勒氏病(Kahler's disease)；所治療之淋巴瘤係選自退行性大細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、伯基特樣淋巴瘤(Burkitt-like

lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；所治療之該慢性骨髓增生性疾病係選自原發性血小板貧血、慢性特發性骨髓纖維化及聚血小板增多症；且所治療之白血病係選自急性骨髓白血病(AML)、毛細胞白血病、急性淋巴母細胞白血病及慢性淋巴母細胞白血病。

【0258】在又一態樣中，本發明係關於一種治療個體之癌症之方法，其包含向該個體投與有效量之化合物1或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，化合物1或其醫藥學上可接受之鹽為如本文所描述之化合物1之參(羥甲基)胺基甲烷(Tris)鹽(包括本文所揭示之化合物1之所有部分結晶或結晶Tris鹽型)、如本文所描述之化合物1之鈉鹽或游離酸化合物1(包括本文所揭示之游離酸化合物1之所有部分結晶或結晶形)，其中實施以下段落中描述之給藥方案中之一者。在一個實施例中，藉由向個體投與有效量之化合物1之結晶Tris鹽治療個體。在一個特定實施例中，結晶Tris鹽為如本文所描述之結晶Tris鹽型C。在另一實施例中，藉由向個體投與有效量之游離酸化合物1之結晶形來治療個體。

【0259】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在一或更多個28天或4週週期一週一次投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。

【0260】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含每週2至5天之週期投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中將療法之1個循環定義為治療之4個連續週。

【0261】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在2至4個連續日，隨後每週暫停3至5天，以一或更多個28天或4週週期期間投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。

【0262】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在2個連續日，隨後每週暫停5天，以一或更多個28天或4週週期投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。

【0263】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在3個連續日，隨後每週暫停4天，以一或更多個28天或4週週期投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化

合物1之鈉鹽)。

【0264】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在4個連續日，隨後每週暫停3天，以一或更多個28天或4週循環投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。

【0265】在一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在2至4個連續日，隨後每週暫停3至5天，以一或更多個28天或4週週期投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在增加。在另一個實施例中，前述段落中所描述之癌症治療方法之給藥方案包含在2至4個連續日，隨後每週暫停3至5天，以一或更多個28天或4週週期投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在減少。

【0266】在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在2個連續日，隨後暫停5天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽

(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在增加。在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在2個連續日，隨後暫停5天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在減少。

【0267】 在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在3個連續日，隨後暫停4天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在增加。在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在3個連續日，隨後暫停4天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在減少。

【0268】 在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在4個連續日，隨後暫停3天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分

結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在增加。在另一個實施例中，在28天或4週週期之第一週在4個連續日，隨後暫停3天，向個體投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)，其中在28天或4週週期的至少一週內，連續治療天數的數量在減少。

【0269】 在一個實施例中，用於前述段落中描述之癌症治療方法之給藥方案包含經口投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。在一個實施例中，有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及所有部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如，化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及所有部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)作為口服膠囊投與。在另一實施例中，有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及所有部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如，化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及所有部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)作為口服錠劑投與。

【0270】 在一個實施例中，用於前述段落中描述之癌症治療方法之給藥方案包含每天一次(QD)投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分

結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。在另一實施例中，前述段落中描述之癌症治療方法之給藥方案包含每天兩次(BID)投與有效量之化合物1(包括本文所描述之游離酸化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶形)或其醫藥學上可接受之鹽(例如化合物1之Tris鹽，包括本文所揭示之化合物1之非晶形及全部部分結晶或結晶Tris鹽型，或化合物1之鈉鹽)。

【0271】在一個實施例中，前述兩個段落中所述之方法中所治療之癌症係選自本文所提供之實體腫瘤及血液癌之清單。在一個實施例中，癌症為非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)。在一個特定實施例中，經治療之個體屬於非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤患者之亞群，其中不管先前治療，非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤已進展，且對於其而言，不可用其他有效(治癒性或延長型)標準療法。換言之，經治療之個體屬於耐受性或難治性非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤之亞群。在一個實施例中，標準治癒性療法為高劑量化學療法及自體幹細胞移植(HD-ASCT)。在一個實施例中，個體之非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤在HD-ASCT之後復發。換言之，經治療個體屬於復發非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤之亞群(例如HD-ASCT復發)。在另一實施例中，個體不符合HD-ASCT之條件。在另一實施例中，個體已拒絕HD-ASCT。

【0272】在一個實施例中，根據本發明之淋巴瘤為：

- a) 成熟B細胞腫瘤
- b) 成熟T細胞及NK細胞腫瘤
- c) 霍奇金淋巴瘤
- d) 免疫缺乏相關淋巴增生病症

【0273】本發明藉由以下實例說明，該等實例不意欲為限制性的。

例證

【0274】如以下實例中所描繪，結晶形及非晶形係根據以下通用程序製備。

實例1-化合物1之縮寫、溶液、儀器、合成

【0275】使用之典型縮寫概述於下文。

表1.縮寫

溶劑	
名稱	縮寫
異丙醇	IPA
乙腈	ACN
二氯甲烷	DCM
二甲亞砜	DMSO
乙醇	EtOH
乙酸乙酯	EtOAc
乙酸異丙酯	IPAc
甲醇	MeOH
甲基異丁基酮	MIBK
甲基第三丁基醚	MTBE
2-甲基四氫呋喃	2-MeTHF
N-甲基吡咯啉酮	NMP
N,N-二甲基甲醯胺	DMF
第三丁基甲基醚	MtBE
四氫呋喃	THF
三氯甲烷	CHCl ₃
三氟乙酸	TFA

單位

名稱	縮寫
攝氏度	C
度	°
當量	eq.
公克	g
小時	hr

克耳文	K
公升	L
毫克	mg
毫升	mL
分鐘	min
秒	sec
體積	vol.
瓦特	W
重量	wt.

溶液

FaSSGF/SGF(禁食狀態模擬胃液)

【0276】將100 mg氯化鈉稱重至50 mL量瓶中。添加適當體積之純化水且音波處理直至所有固體完全溶解。將足夠的純化水仔細添加至目標體積且調節至pH 1.6。將3 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末稱重至容量瓶中且音波處理直至粉末完全溶解。用純化水稀釋至目標體積且充分混合。

FaSSIF(禁食狀態模擬腸液)

【0277】將0.170 g磷酸二氫鈉、0.021 g氫氧化鈉及0.31 g氯化鈉稱重至50 mL量瓶中。添加適當體積之純化水且音波處理直至所有固體完全溶解。將足夠的純化水仔細添加至目標體積且調節至pH 6.5。將110 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末稱重至量瓶中且音波處理直至粉末完全溶解。用純化水稀釋至目標體積且充分混合。

FeSSIF(進食狀態模擬腸液)

【0278】將0.41 mL冰乙酸、0.202 g氫氧化鈉及0.594 g氯化鈉稱重至50 mL量瓶中。添加適當體積之純化水且音波處理直至所有固體完全溶解。將足夠的純化水仔細添加至目標體積且調節至pH 5.0。將560 mg FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF粉末稱重至量瓶中且音波處理直至粉末完全溶解。用純化水稀釋至目標體積且充分混合。

XRPD

【0279】使用PANalytical X'Pert³ X射線粉末繞射儀來收集XRPD資料。樣品分佈在零背景Si固持器之中部。XRPD參數列於表2中。

表2. XRPD參數

參數	反射模式	反射模式
模型	X' Pert3	X' Pert3
X射線波長	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å) : 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å) : 1.544426 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 密度比 : 0.50	Cu, $\text{K}\alpha$, $\text{K}\alpha 1$ (Å) : 1.540598, $\text{K}\alpha 2$ (Å) : 1.544426 $\text{K}\alpha 2/\text{K}\alpha 1$ 密度比 : 0.50
X射線管設定	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
發散狹縫	1/8°	1/8°
掃描模式	連續型	連續型
掃描範圍(°2 θ)	3°-40°	3°-40°
掃描步驟時間(s)	45.390	46.665
步驟尺寸(°2 θ)	0.0263	0.0263
測試時間(s)	約5 min	約5 min

TGA及DSC

【0280】使用來自TA儀器公司之TA Q500/Q5000 TGA收集TGA資料且使用來自TA儀器公司之TA Q200/Q2000 DSC進行DSC。詳細參數列於表3中。

表3. TGA及DSC參數

參數	TGA	DSC
方法	斜坡	斜坡
樣品盤	鋁，開口	鋁，旋緊
溫度	室溫-所需溫度	25°C-所需溫度
加熱速率	10 °C/min	10 °C/min
沖洗氣體	N ₂	N ₂

DVS

【0281】DVS經由SMS(表面量測系統)DVS Intrinsic量測。在25°C下之相對濕度係針對LiCl、Mg(NO₃)₂及KCl之潮解點校準。DVS測試之

參數列於表4中。

表4. DVS之參數

參數	DVS
溫度	25 °C
樣品尺寸	10 ~ 20 mg
氣體及流動速率	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
最小dm/失衡持續時間	10 min
最大平衡時間	180 min
RH範圍	0% RH至95% RH
RH步驟尺寸	10% RH自0% RH至90% RH 5% RH自90% RH至95% RH

HPLC

【0282】利用具有DAD偵測器之Agilent 1260 HPLC且用於溶解度分析之詳細層析條件列於表5中。

表5.用於溶解度分析之層析條件

分析類型	溶解度	
HPLC	具有DAD偵測器之Agilent 1260	
管柱	Kinetex 5 µm EVO C18, 150×4.6 mm, 5 µm	
移動相	A：含0.05% H ₃ PO ₄ 之H ₂ O	
	B：含0.05% H ₃ PO ₄ 之ACN	
梯度表	時間(min)	B%
	0.0	50
	1.0	50
	10.0	80
	12.0	80
	12.1	50
	16.0	50
運行時間	16.0 min	
後期時間	0.0 min	
流動速率	1.0 mL/min	
注入體積	5 µL	
偵測器波長	254 nm下之UV	
管柱溫度	40 °C	

分析類型	溶解度
取樣器溫度	37 °C
稀釋劑	ACN : H ₂ O (v/v, 1:1)

溶液¹H NMR

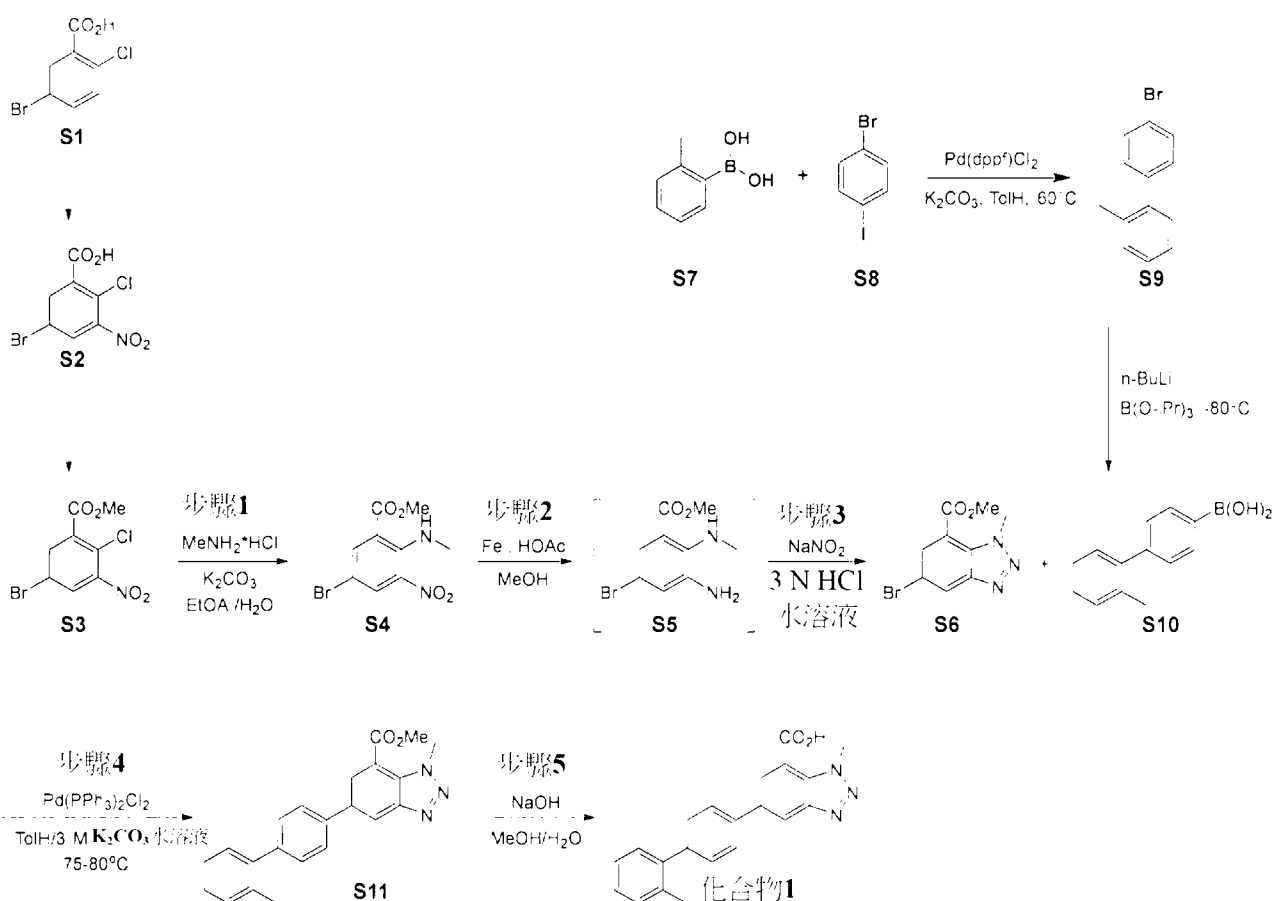
【0283】在Bruker 400M NMR分光儀上使用DMSO-d₆收集溶液¹H NMR。

化合物1之合成

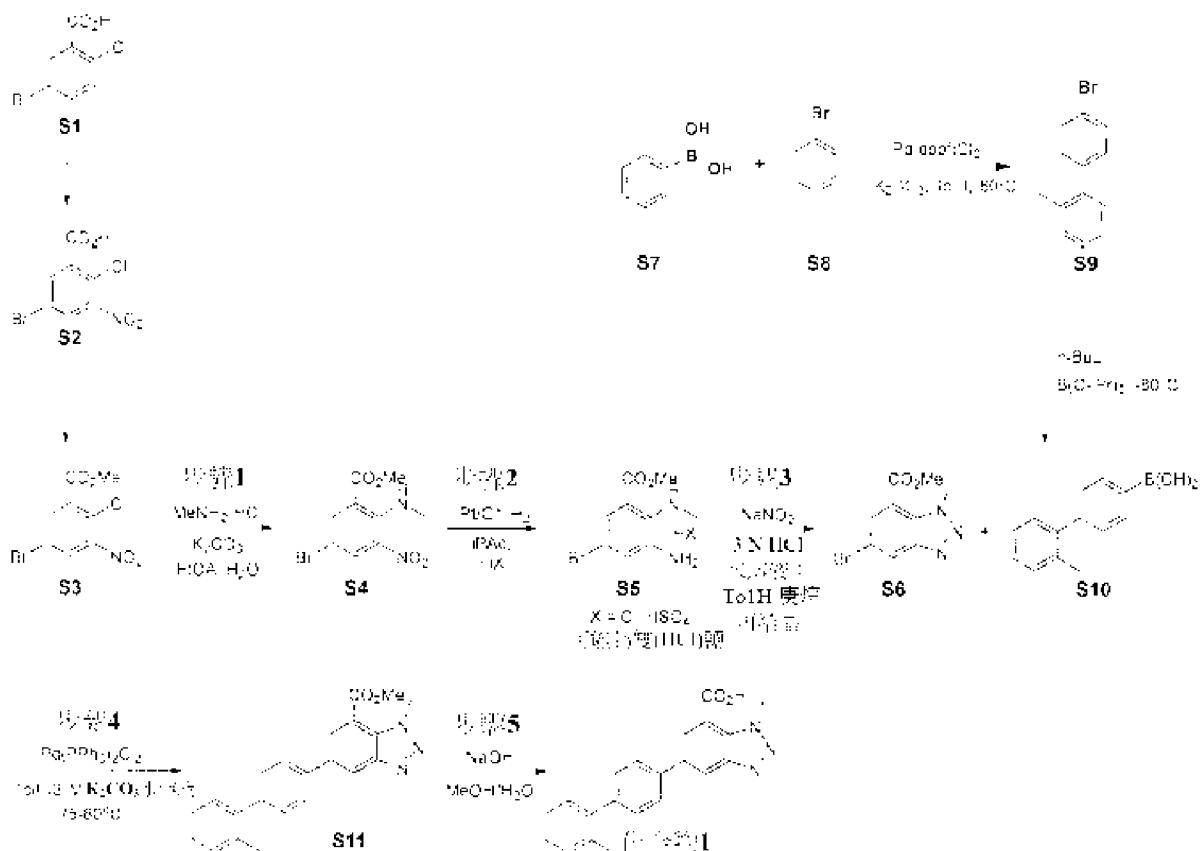
【0284】非結晶化合物1之合成(亦即非結晶游離酸)先前描述於國際專利申請公開案第WO 2014/128669及美國專利第9,630,932號中。

【0285】用於合成非結晶化合物1之額外方法描述於流程1及2中。

流程1



流程2



【0286】 遵循早先先例開始用S1合成經四取代之芳族化合物S3。參見國際專利申請公開案第WO2012/142513號及Chi-Linh等人, J. Agricultural & Food Chem. 2016, 64(18) 3533, 補充資訊, 第S7頁。在鹼水溶液及乙酸乙酯存在下, S3藉由氯化物組與甲胺進行親核芳族取代來胺化, 得到S4。S4中之硝基官能基在酸(諸如乙酸)存在下由鐵還原、在碳上由鉑還原(存在或不存鈦)或在碳上由鈹還原。在一些情況下, 使用碳上之鈹引起去溴。中間產物二胺(S5)可如流程1中所示直接用於下一步驟中或如流程2中所示分離為鹽(HCl或H₂SO₄)。藉由與氯化氫水溶液中之亞硝酸鈉反應, 將呈游離鹼或呈鹽型之S5轉化成溴-三唑S6。

【0287】 同時, 在鈴木偶合(Suzuki coupling)條件下將2-甲基西朋酸(S7)偶合至4-碘-溴苯(S8), 得到聯苯S9。藉由低溫鋰鹵素交換及與硼

酸三異丙基錫之反應(S10)用硼酸官能基置換S9中之溴化物。

【0288】溴三唑(S6)及硼酸(S10)於甲苯中之溶液在Pd催化之條件下在碳酸鉀水溶液(鈴木偶合)存在下偶合，得到S11。S11中之甲酯藉由含氫氧化鈉水溶液之甲醇水解為羧酸，得到游離酸形式之化合物1。

實例2-化合物1之非晶形固態分散體

【0289】化合物1及乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素-MG(乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素，MG級，Shin-Etsu Chemical Co.) (HPMCAS) (50%/50%，w/w)經稱重且溶解於甲醇中且於Büchi B-290上噴霧乾燥以產生非晶形化合物1及乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素(HPMCAS)固態分散體。噴霧乾燥處理參數包括作為乾燥氣體之氮氣、約80°C至95°C之入口溫度、約37°C至45°C之出口溫度、約15% w/w之噴霧溶液濃度，進一步在真空烘箱中在40°C下乾燥非晶形固態分散體12至18小時且隨後進行篩選。非晶形固態分散體可封裝於具有耐綸連接部之雙倍聚乙烯袋中且置放於含有乾燥劑之高密度聚乙烯(HDPE)容器中且儲存在2°C-8°C下，直至下一處理步驟。

實例3-化合物1之多晶型物及鹽篩選

多晶型物篩選

【0290】如表6中所列舉，用不同溶液結晶及固體轉移方法進行總計74個多晶型物篩選實驗。使用XRPD、TGA及DSC表徵經分離之固體(參見表7)且圖2中之圖案比較結果顯示獲得四種不同晶體形。

表6.游離酸化合物1之多晶型物篩選實驗之概述

方法	實驗之數量	經鑑別之固體形式
反溶劑添加	10	游離酸形式C
緩慢蒸發	3	游離酸形式C
緩慢冷卻	5	游離酸形式C

在室溫下漿化	20	游離酸形式A/B/C/D
在50°C下之漿化	10	游離酸形式B/C/D
固體蒸氣擴散	10	游離酸形式A/C
液體蒸氣擴散	7	游離酸形式A/C
聚合物誘導之結晶	6	游離酸形式C
手動研磨	3	游離酸形式A
總計	74	游離酸形式A/B/C/D

表7.游離酸形式A/B/C/D之固態表徵的概述

晶形	TGA重量損失 (重量%)	DSC中之熱事件(起始溫度, °C)	識別
游離形式A型	1.0	212.1**, 326.8	無水形式
游離形式B型	2.9	321.9	無水形式
游離形式C型	3.6*	322.5	無水形式
游離形式D型	1.0	286.7, 327.4	無水形式

*：藉由針對游離形式C型將處理加熱至150°C，在減少2.3%之重量損失下未觀測到固體形式變化。**：放熱峰值，峰值溫度。

游離酸化合物1之鑑別結晶形之表徵

【0291】各鑑別形式(形式A/B/C/D)之代表性樣品使用TGA及DSC表徵。亦進行加熱實驗以研究不同形式之間的關係。

游離酸形式A

【0292】游離酸形式A之XRPD圖案展示於圖2A中，其中峰值列舉展示於圖2B中。圖3C中之TGA/DSC曲線指示在326.8°C（起始溫度）下之急劇吸熱前，高達200°C之1.0%重量損失及在212.1°C（峰值溫度）下之較弱放熱。加熱處理展示在加熱至150°C且隨後冷卻至環境條件之後，游離酸形式A無形式改變。在加熱至220°C之後，形式A轉化成形式B。基於低TGA重量損失及加熱實驗結果，假定游離A型為無水形式。

游離酸形式B

第 77 頁(發明說明書)

【0293】游離酸形式B可藉由加熱實驗及在室溫/50°C下漿化獲得。藉由將游離酸形式A起始物質加熱至220°C且接著冷卻至環境條件來獲得游離酸形式B，且XRPD圖案展示於圖3A，其中圖3B中所示之峰值清單及圖3C中之TGA/DSC曲線指示高達200°C下2.9%之重量損失及在321.9°C(起始溫度)下之單一急劇吸熱。組合製備之方法(自無水游離酸形式A轉換)與純淨TGA/DSC曲線，假定游離酸形式B為吸濕性無水形式。

游離酸形式C

【0294】游離酸形式C可藉由反溶劑添加、蒸發、緩慢冷卻及漿化等獲得。藉由在室溫下使起始物質化合物1於1,4-二噁烷中漿化約2天來獲得游離酸形式C，且XRPD圖案展示於圖4A中，且在圖4B中提供對應的峰清單。圖4C中之TGA/DSC曲線指示在高達200°C下3.6%之重量損失及在322.5°C(起始溫度)下之單一急劇吸熱。加熱處理顯示，加熱至150°C後，游離酸形式C無形式變化，且其在加熱至300°C後轉化成形式B。進一步對經加熱之游離酸形式C進行TGA表徵且觀測到TGA重量損失降低(高達200°C，3.6%至2.3%)。基於TGA/DSC及加熱實驗結果，假定游離酸形式C為無水吸濕性形式。

游離酸形式D

【0295】游離酸形式D可藉由在多個溶劑系統中漿化來獲得。藉由在室溫下將起始物質化合物1於EtOAc中漿化約7天獲得游離酸形式D，且XRPD圖案展示於圖5A中，其中對應峰清單清單顯示於圖5B中。圖5C中之TGA/DSC曲線指示在327.4°C(起始溫度)下之急劇吸熱之前，在高達200°C下1.0%之重量損失及在286.7°C(起始溫度)下之較弱吸熱。加熱處理顯示游離酸形式D在加熱至305°C之後轉化成形式B。基於低TGA重量損

失及加熱實驗結果，假定游離酸形式D為無水形式。

熱力學穩定性研究

【0296】為研究及比較所鑑別之四種化合物1之結晶形(游離酸形式A/B/C/D)中的熱力學穩定性，進行漿料競爭實驗之兩個階段，其中第一個為研究無水溶劑系統且第二階段為具有不同水活性(a_w)之溶劑系統。

【0297】在第一階段中，首先物理混合約2 mg之各固體形式(游離酸形式A/B/C/D)，隨後添加0.5 mL溶劑以形成懸浮液。在各種漿化條件下，在約7天之後分離少量固體用於XRPD測試。藉由XRPD表徵，在室溫、50°C及70°C下在漿化之後，將游離酸形式A/B/C轉化成形式D，指示在室溫與70°C之間形式D比形式A/B/C熱力學上更穩定。

【0298】為進一步探究水含量對轉化率關係之任何影響，施加具有不同水活性及溫度之六個條件。混合約2 mg各固體形式(游離酸形式A/B/C/D)且懸浮於1.0 mL對應溶劑系統中。在研磨漿料約1個月之後，分離固體以用於XRPD測試。藉由XRPD表徵，在室溫、50°C及70°C下在漿化後，游離酸形式A/B/C轉化為形式D，指示在具有不同水活性之溶劑混合物中形式D比形式A/B/C更穩定(a_w ：0至1)。

鹽篩選

【0299】將溶劑介導之反應結晶應用於鹽篩選。進行總共55個鹽篩選實驗，包括10個相對離子及五種不同溶劑，以及五個空白實驗。如下描述特定實驗程序：

1. 稱重約15 mg游離形式A型及相對離子之莫耳當量至各HPLC小瓶中；
2. 添加0.5至1.0 mL對應溶劑以形成懸浮液或溶液；

3. 在室溫(25±3°C)下以磁性方式(約1000 rpm)攪拌混合物約2天；
4. 藉由離心(10000 rpm，2 min)分離剩餘固體；
5. 在50°C下乾燥約2小時之後藉由XRPD表徵固體。

【0300】如表8中所概述，鑑別12個潛在的鹽命中物(hit)，包括五種Na鹽命中物(A型至E型)、三種Ca鹽命中物(A型至C型)、一種Mg鹽命中物(A型)、兩種Tris鹽命中物(A型及B型)及一種甜菜鹼鹽命中物(A型) (在表8中以粗體印刷突出顯示)。經鑑別之鹽命中物的固態表徵描述於表9中。

表8. 化合物1之鹽篩選結果之概述

編號	相對離子	A EtOH	B丙酮	C THF	D 1,4-二噁烷	E ACN/水 (9/1, v/v)
1	NaOH	Na鹽型B* (澄清的)	Na鹽型C* (澄清的)	Na鹽型D* (澄清的)	游離型類型 A+D* (澄清的)	Na鹽類型E* (澄清的)
2	Ca(OH) ₂	Ca鹽類型A	Ca鹽類型A	Ca鹽類型A	Ca鹽類型B	Ca鹽類型C
3	Mg(OH) ₂	游離型類型 C +Mg(OH) ₂	游離型類型 C +Mg(OH) ₂	Mg鹽類型A	Mg鹽類型B +Mg(OH) ₂	Mg鹽類型A
4	NH ₄ OH	游離型類型 B+C	游離型類型 B	游離型類型 C*	游離型類型 B	游離酸形式 B
5	tris	tris鹽型 B	tris鹽型 A	tris鹽型 A	tris鹽型 A	游離酸形式 C
6	精胺酸	非晶形*	低結晶度 (非晶形)	非晶形*	低結晶度 (非晶形)	非晶形*
7	離胺酸	游離型類型 A	游離型類型 A	游離型類型 C	游離型類型 A	游離酸形式 C
8	膽鹼	游離型類型 B+C	游離型類型 C	游離型類型 C	游離型類型 C	游離酸形式 B
9	甜菜鹼	游離型類型 B+C	游離型類型 B+C	甜菜鹼鹽類型A	甜菜鹼鹽類型A	游離酸形式 B
10	葡甲胺	非晶形*	游離型類型 C	非晶形*	游離型類型 C	非晶形*
11	空白	游離型類型 B+C	游離型類型 B+C	游離型類型 B+C	游離型類型 C	游離酸形式 B+C

*：在室溫或5°C下漿化後獲得澄清溶液，接著在室溫下轉移以蒸發從而分離任何固體。

表9. 不同潛在鹽命中物之表徵的概述

鹽命中物	TGA重量損失(重量%)	DSC中之熱事件(峰值溫度, °C)
Na鹽類型A**	10.2%, 高達150 °C	113.9
Na鹽類型B	10.3%, 高達150 °C	84.6, 110.8, 143.5
Na鹽類型C	N/A	N/A
Na鹽類型D	N/A	N/A
Na鹽類型E	22.1%, 高達200 °C	113.7
Ca鹽類型A	10.2, 高達200 °C	94.5, 153.8, 199.4, 231.5
Ca鹽類型B	N/A	N/A
Ca鹽類型C	N/A	N/A
Mg鹽類型A	8.7, 高達200 °C	120.8, 214.0
Tris鹽型 A ¹	1.0, 高達150 °C	196.3*
Tris鹽型 A ²	2.8, 高達150 °C	202.0 (參見圖7C)
Tris鹽型 B	10.8, 高達190 °C	129.9, 205.8 (參見圖8C)
Tris鹽型 C	1.2, 高達150 °C	196.9 (參見圖9C)
甜菜鹼鹽類型A	9.1, 高達100 °C	124.2

¹此Tris鹽型A在鹽篩選期間使用上文所描述之程序製備為約15 mg批料。²將此Tris鹽型A再製備為約200.7 mg批料。

*：起始溫度。**：對於非晶形Na鹽，藉由濕度誘發之轉化獲得A型Na鹽。N/A：由於觀測到分離固體之弱結晶度，因此不再進行表徵。

實例4-化合物1之Tris鹽型A、Tris鹽型B及Tris鹽型C之多晶型物篩選及表徵 多晶型物篩選

【0301】使用11種溶液結晶或固體轉變方法及使用化合物1之Tris鹽型及化合物1之游離酸形式進行總計107種多晶型物篩選實驗，如表10中所列舉。總共105個實驗分離固體用於XRPD表徵。除已在實例3中鑑別之結晶游離酸形式A/B/C/D以外，未獲得游離酸之新形式。除已在實例3中鑑別之結晶Tris鹽型A/B以外，獲得Tris鹽之新結晶形C。使用XRPD、TGA及DSC表徵經分離之固體(參見表9)且圖6中之圖案比較結果顯示獲得

三種不同晶體形。

表10.游離酸化合物1及化合物1之Tris鹽之多晶型物篩選實驗之概述

方法	起始材料	實驗編號	獲得之固體形式
反溶劑添加	Tris鹽	18	Tris鹽型A/C、 Tris鹽型A+C、 Tris鹽型C+ 游離酸形式C/D、 游離酸形式C
反向反溶劑添加	Tris鹽	10	Tris鹽型C、 Tris鹽型C+ 游離酸形式C、 游離酸形式C
固態氣相擴散	Tris鹽	9	Tris鹽型C
液態氣相擴散	Tris鹽	12	Tris鹽型B/C、 Tris鹽型A+C、 Tris鹽型C+ 游離酸形式C、 游離酸形式B+C、
緩慢蒸發	Tris鹽	8	Tris鹽型A/B/C 游離酸形式B/C
緩慢冷卻	Tris鹽	8	Tris鹽型A Tris鹽型A/C+ 游離酸形式C、 Tris鹽型A+C+ 游離酸形式C 游離酸形式C
在室溫(25±3 °C)下漿化	Tris鹽	20	Tris鹽型C、 Tris鹽型C+ 游離酸形式B/D、
在50°C下之漿化	Tris鹽	12	Tris鹽型C、 Tris鹽型C+ 游離酸形式B/D、
聚合物誘導之 結晶	Tris鹽	4	Tris鹽型A、 Tris鹽型B+C、 游離型形式C、 游離型形式B+C

反應性結晶	游離酸、 Tris鹽	4	Tris鹽型C、 Tris鹽型C + 游離酸形式D
溶劑熱	游離酸、 Tris鹽	2	Tris鹽型C Tris鹽型C+ 游離酸形式B/D
總計	/	107	Tris鹽型A/B/C 游離酸形式B/C/D

Tris 鹽化合物1 之鑑別結晶形之表徵

【0302】各鑑別形式(形式A/B/C)之代表性樣品使用XRPD、TGA及DSC表徵。亦進行加熱實驗以研究不同形式之間的關係。

Tris 鹽型A

【0303】藉由在室溫下用含Tris之丙酮漿化游離酸形式A約2天來獲得Tris鹽型A。XRPD圖案展示於圖7A中，其中相對應的峰值列舉在圖7B中示出。圖7C中之TGA/DSC曲線指示在高達150°C下2.8%之重量損失及在198.6°C(起始溫度)下之急劇吸熱。基於圖7D中之¹H NMR結果，Tris鹽型A之化學計量測定為1.0:1.1(游離酸/Tris)。

Tris 鹽型B

【0304】藉由在室溫下用含Tris之EtOH使游離酸形式A漿化約2天來獲得Tris鹽型B。XRPD圖案展示於圖8A中，其中相對應的峰值列舉在圖8B中示出。圖8C中之TGA/DSC曲線展示在201.4°C(起始溫度)下之急劇吸熱前，在高達190°C下之10.8%之兩步重量損失及125.3°C(起始溫度)下之重疊吸熱/放熱。在加熱至150°C後，將Tris鹽型B轉化成Tris鹽型A，隨後冷卻至環境條件。基於圖8D中之¹H NMR結果，tris鹽型B之化學計量測定為1.0:1.0(游離酸/Tris)。

Tris 鹽型C

【0305】藉由在室溫下用含Tris之DMSO漿化游離酸形式之化合物1

第 83 頁(發明說明書)

約2天來獲得Tris鹽型C。將所得漿液加熱至100°C且攪拌30分鐘，其後反應物變成澄清溶液。接著使反應溶液冷卻至室溫，且在室溫下不形成固體。接著將320 mL EtOH緩慢添加至反應物溶液中，接著在室溫下攪拌30分鐘。重複此步驟。在第二次添加EtOH且攪拌之後，形成固體。含有所形成固體之反應混合物在20°C-25°C下攪拌隔夜，隨後過濾。用2×320 mL EtOH洗滌濾餅且在50°C下在真空中乾燥以獲得白色固體。隨後，將150 mL EtOH添加至白色固體中且在65°C下機械攪拌漿液4小時。使反應溶液冷卻至室溫後維持約一小時且在室溫下攪拌3小時，隨後過濾。用2×32 mL EtOH洗滌濾餅且在50°C下在真空中乾燥20小時，獲得29.8 g灰白色或白色粉末。隨後，將150 mL EtOH添加至白色固體中且在65°C下機械攪拌漿液4小時。作為另一及最終純化步驟，在100°C下將所獲得之灰白色/白色粉末再溶解於DMSO(45 mL)中超過15 min。接著將溶液冷卻至45°C，接著逐滴添加EtOH(500 mL)。在添加150 mL EtOH之後，反應混合物開始變混濁。在25至30°C下攪拌所得漿液20小時，接著過濾。用2×100 mL EtOH洗滌濾餅。在70°C下在20體積EtOH中濕磨所得Tris鹽5小時，隨後冷卻至25°C-30°C歷經2小時且在相同溫度下攪拌3小時。重複此程序三次，隨後獲得28 g呈灰白色固體狀之Tris鹽型C。Tris鹽型C之XRPD圖案展示於圖9A中，其中相對應的峰值列舉在圖9B中。圖9C中之TGA/DSC曲線指示在196.9°C下具有峰值之情況下在高達150°C下之1.2%之重量損失及在193.1°C(起始溫度)下之急劇吸熱。化學計量藉由¹H NMR證實為1.00:1.02(游離酸/Tris) (資料未顯示)。

【0306】 可用於獲得Tris鹽型C之額外程序描述於下文中。在室溫下用含1.5 g Tris之10 mL DMSO將四公克游離酸形式之化合物1製成漿液。

將反應溶液冷卻至約30°C且添加20 mL EtOH。饋入10 mg Tris鹽型A且攪拌5 min以形成混濁溶液。攪拌混合物2小時且用60 mL EtOH稀釋以形成漿液。在28°C-32°C下攪拌漿液隔夜。藉由過濾收集固體，用2×20 mL EtOH洗滌且乾燥，得到呈灰白色固體之Tris鹽型C。

【0307】將游離酸形式之化合物1及1.05當量之Tris在燒瓶中在2.5體積之DMSO中混合。將混合物加熱至約100°C且攪拌0.5至1小時以形成澄清溶液。將溶液冷卻至60°C至70°C且用額外體積之EtOH(可在5 vol至15 vol範圍內)緩慢稀釋。添加Tris鹽型C之晶種，隨後歷經2小時緩慢饋入額外體積之EtOH(可在5-15 vol範圍內)。在60°C-70°C下攪拌混合物16-24小時且冷卻至20°C-30°C。在20°C-30°C下攪拌混合物2-4小時。藉由過濾收集固體，用EtOH洗滌，且在真空下在40°C-50°C下乾燥8-12小時以產生呈灰白色固體之Tris鹽型C。

實例5-比較Tris鹽型A與Tris鹽型C之熱力學穩定性研究

【0308】經由漿料競爭實驗在2種方法相關之溶劑系統DMSO/EtOH(1:8, v/v)及EtOH中在4種溫度條件(5 °C/RT/50 °C/75 °C)下研究Tris鹽型A與C之間的熱力學穩定性關係。進行漿料競爭實驗之兩個階段，其中第一階段包括溫度作為變數且第二階段使用新打開之試劑以使所吸收水分之影響降至最低。下文描述典型實驗程序。

【0309】首先將約5-10 mg結晶Tris鹽型C溶解於約1.0 mL對應溶劑中且在對應溫度下形成幾乎飽和溶液(平衡方法：以磁性方式、約1000 rpm、約2小時攪拌)。隨後將約15 mg各形式(結晶Tris鹽型A及C)物理混合，隨後添加幾乎飽和溶液以形成懸浮液。隨後在對應溫度下攪拌(約1000 rpm)懸浮液7天(在第二階段實驗中在2天時取樣少量固體)。經由離

心(10000 rpm, 2 min)分離所獲得之固體且藉由XRPD測試以確認形式。

【0310】證實Tris鹽型A已轉化為Tris鹽型C，表明Tris鹽型C在5°C與50°C之間熱力學上更穩定。

實例6-比較游離酸形式D、Tris鹽型A及Tris鹽型C之動力學溶解度研究

【0311】在37°C下在三種生物相關介質(SGF、FaSSIF及FeSSIF)中量測Tris鹽型A及游離酸形式D之動力學溶解度。詳情而言，將約30 mg固體懸浮於4.0 ml各培養基中且在37°C下經由振盪(500 rpm)平衡。在15/30/60/120 min及24 hr之各時間點提取約0.8 mL懸浮液。藉由離心(10000 rpm, 約3分鐘)隨後濃縮(HPLC)及上清液之pH量測來分離上清液及沈澱物，且藉由XRPD表徵相應固體形式。

【0312】如表11中所概述之資料展示，在FaSSIF及FeSSIF中將游離酸形式D之溶解度量測為3至8 µg/mL，且在SGF中<1 µg/mL。相較於游離酸形式D，在平衡期間在所有SGF/FaSSIF/FeSSIF介質中觀測到Tris鹽型A之溶解度增強(在24小時點>100 µg/mL)。同時，在三種介質中觀測到pH變化，尤其在SGF(pH:1.8)中變化為7.4(在24小時時)，其可造成溶解度增強，此係因為此游離形式呈現水相中之酸度。

表11. 游離酸形式D及Tris鹽型A在SGF/FaSSIF/FeSSIF中之動力學溶解度

資料的概述

介質	固體 (樣品ID)	溶解度(µg/ml)					pH					
		15 mins	30 mins	60 mins	120 mins	24 hrs	空	15 mins	30 mins	60 mins	120 mins	24 hrs
SGF	游離酸形式D	0.13	0.11	0.14	0.13	0.18	1.8	2.0	2.1	2.1	2.1	2.2
	Tris鹽型A	60	94	100	N/A	110	1.8	6.6	7.2	7.3	7.4	7.4
FaSSIF	游離酸形式D	3.8	4.3	4.8	5.0	4.8	6.5	6.4	6.5	6.5	6.5	6.4
	Tris鹽型A	490	260	200	170	130	6.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
FeSSIF	游離酸形式D	5.6	7.3	5.9	7.7	6.4	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	Tris鹽型A	160	200	290	81	120	5.0	5.4	5.5	5.5	5.5	5.5

【0313】由於Tris鹽型C之熱力學穩定性，進行進一步評估，包括在37°C下在三種生物相關介質(FaSSGF/FaSSIF/FeSSIF)及H₂O中之動力學溶解度。亦發現Tris鹽型C之溶解度顯著高於游離酸形式之溶解度，且與反映禁食與進食條件(FaSSIF及FeSSIF)之模擬腸道介質中的Tris鹽型A相當，其中在FaSSIF/FeSSIF/H₂O(FaSSIF：0.39 mg/mL至0.17 mg/mL、FeSSIF：0.33 mg/mL至0.04 mg/mL；H₂O：0.81 mg/mL至0.40 mg/ml)中檢測到API濃度之逐漸減退。

表12. Tris鹽型C在SGF/FaSSIF/FeSSIF中之動力學溶解度資料的概述

介質	溶解度(µg/ml)**					pH				
	15 min	30 min	1 h	2 h	24 h	15 min	30 min	1 h	2 h	24 h
FaSSGF	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	3.0	3.1	4.0	4.1	3.1
FaSSIF	390	320	250	220	170	7.7	7.8	7.8	7.8	7.9
FeSSIF	330*	270*	50	40	40	5.5*	5.6*	5.6	5.6	5.6
H ₂ O	810	820	720	750	400	8.9	9.0	9.0	9.0	9.2

*：在HPLC/pH測試期間發生之沈澱(將HPLC測試樣品稀釋至澄清)。

實例7-比較游離酸形式D、Tris鹽型A及Tris鹽型C之吸濕性研究

【0314】為評定游離酸形式D、化合物1之Tris鹽型A及Tris鹽型C之吸濕性，在25°C下收集各樣品之動態蒸氣吸附(DVS)資料。當在25°C下濕度在0% RH至80% RH之間變化時，觀測到游離形式D型與Tris鹽型A之約5重量%水分吸收。Tris鹽型C較不具吸濕性，其中在相同濕度範圍下僅觀測到約0.04重量%水分吸收。如藉由XRPD所證實，在DVS測試之後，固體形式保持為Tris鹽型C(資料未示出)。

實例8-比較游離酸及Tris鹽之藥物動力學研究

【0315】藥物動力學(PK)研究之目標為在經口(PO)投與之後測定完整史泊格多利大鼠(Sprague Dawley rat)中不同形式之化合物1之藥物動力學。簡言之，用濃度為100 mg/mL之含0.5% (w/v) 甲基纖維素及0.2% (v/v) Tween 80之水調配來自不同製造批料(結晶度未測試)且具有不同粒度分佈及化合物1之Tris鹽(結晶度未測試)之若干批化合物1游離酸。食物及水可隨意用於所有動物且化合物1或化合物之Tris鹽以100 mg/kg(100 mL/kg)經口給藥。經由尾部靜脈取血及在給藥後0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12及24小時將大約110 μ L全血收集至含有抗凝血劑K₂EDTA之管中，處理以獲得血漿，且儲存在大約-70°C下直至分析。使用非認證液相層析法用串聯質譜(LC-MS/MS)方法量化血漿樣品中之活性醫藥成分濃度。個別血漿濃度資料之藥物動力學分析係使用WinNonlin[®](6.4版；Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA)進行。使用非隔室血管外模型方法估算藥物動力學參數。使用線性梯形規則計算濃度-時間曲線下面積(AUC)。為了計算PK參數，排除低於最終階段中之定量限值(BLQ)的AG-636濃度。將<80%之LLOQ之濃度指定為BLQ。

【0316】使用SD雄性大鼠之PK實驗的結果概述於下表13中，且化合物1之Tris鹽及游離酸之PK曲線展示於圖10A-10B中。在所評估之游離酸形式中，批次A及批次B實現一些最高暴露，如圖10A中可見。然而，批次A及批次B為僅部分結晶且特徵在於存在較大量殘餘有機溶劑且因此不適用於調配物研發之化合物1之游離酸之較早批料。此外，藉由不認為適合於大規模合成之方法產生批次A及批次B。

【0317】因此，為鑑別將提供與批次A及B類似之暴露的最終形式，藉由改良方法合成具有較好結晶度之新游離形式之化合物1及可接受含量之殘餘溶劑。亦如表13中所概述，以不同粒度分佈作為批次C、批次D及批次E來合成此新穎游離形式之化合物1，以便評估在PK研究中之游離形式暴露時粒度減小之有效。不幸的是，儘管結晶度及純度提高，但批次C、批次D及批次E中無一者展示先前觀測到之等效暴露(參見圖10B)。

【0318】總而言之且參考表13，分別指示進行最大API濃度及最大API濃度自身之時間的化合物1之Tris鹽之 T_{max} 及 C_{max} 明顯優於游離酸中觀測之對應參數。特定言之，相較於游離酸之所有批料，對於Tris鹽可觀測到較高最大API濃度之較快吸收，如 T_{max} 之較低值及 C_{max} 之更高值所指示。顯著地，即使比較Tris鹽與批次B之最佳游離酸批料， T_{max} 為約2倍以下，且 C_{max} 為約1.5倍以上。基於活體內PK資料，吾人預期，Tris鹽之活體外溶解度及/或溶解速率將顯著更高。

表13. 化合物1之游離酸及Tris鹽之PK參數

PK參數		T_{max}	C_{max}	AUC _{0至24h}	AUC _{0至∞}
單位		hr	ng/mL	hr*ng/mL	hr*ng/mL
批次A (游離酸，批料1)	平均值	1.00	17900	62100	62300
	SD	0.00	1610	8940	9030
	CV(%)	0.00	8.96	14.4	14.5
批次B (游離酸，批料2)	平均值	0.25	29400	63000	63500
	SD	0.00	5370	559	871
	CV(%)	0.00	18.3	0.89	1.37
批次C (游離酸，批料3, PSD： D90 ≤ 332.4 μm)	平均值	2.17	2720	12300	12300
	SD	1.76	542	3930	3930
	CV(%)	81.0	19.9	32.1	32.0
批次D (游離酸，批料4, PSD： D90 ≤ 50.9 μm)	平均值	3.00	1950	12100	12300
	SD	1.73	195	2410	2350
	CV(%)	57.7	10.0	20.0	19.1

批次E (游離酸，批料5，PSD： D90 ≤ 135.3 μm)	平均值	2.00	1110	3740	3810
	SD	0.00	363	691	698
	CV(%)	0.00	32.8	18.5	18.4
批次F (Tris鹽)	平均值	0.14	39100	63300	64100
	SD	0.10	5440	1460	1130
	CV(%)	69.5	13.9	2.31	1.76

實例9-膠囊組成

【0319】 10 mg劑量強度膠囊(游離形式等效物)可使用下文所描述之乾式造粒及直接囊封方法如表A中所描述來製備。

表B：分批調配物組成

組分	重量組成(w/w%)	
	膠囊A	膠囊B
化合物1之Tris鹽	15.9%	15.9%
稀釋劑	78.1%	79.6%
崩解劑	5%	3%
潤滑劑	1%	1.5%
總計(%)	100%	100%

【0320】 50、100及125 mg劑量強度膠囊(游離形式等效物)可使用下文所描述之乾式造粒及直接囊封方法如表B中所描述來製備。

表B：分批調配物組成

組分	重量組成(w/w%)	
	膠囊C	膠囊D
化合物1之Tris鹽	54%	54%
稀釋劑	40%	41.5%
崩解劑	5%	3%
潤滑劑	1%	1.5%
總計(%)	100%	100%

【0321】 100及125 mg劑量強度膠囊(游離形式等效物)可使用下文所描述之乾式造粒及直接囊封方法如表C及表D中所描述來製備。

表C：分批調配物組成

組分		重量組成(w/w%)			
		膠囊E	膠囊F	膠囊G	膠囊H
顆粒內	化合物1之Tris鹽	45%	54%	54%	54%
	稀釋劑	32%	34%	23.5%	28%
	稀釋劑	11%	N/A	10%	9%
	崩解劑	3%	3%	3%	3%
	黏合劑	5%	5%	8%	2%
	界面活性劑	1%	1%	0%	1%
	滑動劑	0.75%	0.75%	0%	0.75%
	潤滑劑	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
顆粒外	滑動劑	0.75%	0.75%	0%	0.75%
	潤滑劑	0.75%	0.75%	0.75%	0.75%
總計		100%	100%	100%	100%

表D：分批調配物組成

組分		重量組成(w/w%)					
		膠囊 I	膠囊 J	膠囊 K	膠囊 L	膠囊 M	膠囊 N
顆粒內	化合物1之Tris鹽	60%	60%	60%	60%	60%	60%
	稀釋劑	28%	27.5%	22%	21.6%	23%	22.6%
	稀釋劑	N/A	N/A	5.5%	5.4%	8%	7.9%
	崩解劑	3%	3%	3%	3%	3%	3%
	黏合劑	5%	5%	8%	8%	2%	2%
	界面活性劑	1%	1%	0%	0%	1%	1%
	滑動劑	0.75%	0.75%	0%	0%	0.75%	0.75%
	潤滑劑	0.75%	1.5%	0.75%	1.5%	0.75%	1.5%
顆粒外	滑動劑	0.75%	0.75%	0%	0%	0.75%	0.75%
	潤滑劑	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%	0.75%	0.5%
總計		100%	100%	100%	100%	100%	100%

【0322】稱重且篩分化合物1之Tris鹽及表C及表D中所列之賦形劑以用於摻合。將化合物1之Tris鹽與顆粒內成分(稀釋劑、崩解劑、黏合劑、界面活性劑、滑動劑及潤滑劑)在適合之摻合器中混合。將顆粒內摻合物輾壓(膠囊E、F、H、I、J、M及N)且使壓製材料尺寸化以產生顆粒。對於膠囊K及L，粒化顆粒內摻合物且使顆粒狀摻合物尺寸化。

【0323】稱量顆粒外成分(滑動劑及潤滑劑)且篩分以摻合。篩檢顆

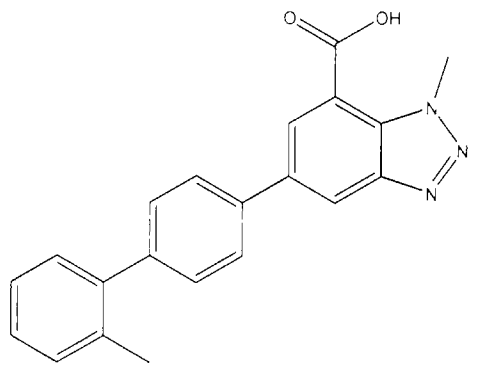
粒外成分及研磨顆粒，且隨後將其添加至適合摻合器且進行摻合。

【0324】隨後藉由人工填充膠囊將摻合材料囊封於1號膠囊中。膠囊儲存在環境條件(15-25°C)下。

【0325】儘管已描述多個實施例，但本發明之範疇應由所附申請專利範圍定義，且不由已藉助於實例表示之特定實施例定義。貫穿本申請案所引用之所有參考文獻(包括文獻參考、頒予之專利、公開之專利申請案及同在申請中之專利申請案)之全部內容在此以全文引用之方式明確地併入本文中。除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語與一般熟悉此項技術者通常已知之含義一致。

【發明申請專利範圍】**【請求項1】**

一種由下式化合物1代表之化合物之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，

**【請求項2】**

如請求項1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該鹽為無水物。

【請求項3】

如請求項2之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該鹽為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.4° 、 15.6° 及 18.9° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形A。

【請求項4】

如請求項3之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形A之特徵進一步在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 11.5° 、 16.4° 、 19.6° 及 25.5° 下之X射線粉末繞射峰。

【請求項5】

如請求項4之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形A之特徵進一步在於在選自 8.7° 、 15.2° 、 18.6° 、 21.4° 及 25.1° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【請求項6】

如請求項1之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 6.0° 、 7.0° 及 7.2° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形B。

【請求項7】

如請求項6之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形B之特徵進一步在於在選自 9.3° 及 12.5° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【請求項8】

如請求項7之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形B之特徵進一步在於在選自 15.6° 及 19.0° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【請求項9】

如請求項2之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形為特徵在於在 2θ 角($\pm 0.2^\circ$) 4.5° 、 13.5° 及 18.0° 下之X射線粉末繞射峰之結晶形C。

【請求項10】

如請求項9之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形C之特徵進一步在於在選自 14.3° 、 18.3° 及 23.5° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【請求項11】

如請求項10之參(羥甲基)胺基甲烷鹽，其中該結晶形C之特徵進一步在於在選自 16.3° 、 19.0° 、 21.2° 、 22.5° 及 22.8° 之 2θ 角($\pm 0.2^\circ$)下之至少一個X射線粉末繞射峰。

【請求項12】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項13】

一種醫藥組合物，其包含如請求項9至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽之結晶形C及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項14】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽及一或多種顆粒內賦形劑。

【請求項15】

一種醫藥組合物，其包含如請求項9至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽之結晶形C及一或多種顆粒內賦形劑。

【請求項16】

如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含一或多種顆粒外賦形劑。

【請求項17】

一種醫藥組合物，其包含呈固態分散體之如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項18】

一種如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造供治療癌症之藥劑；其中該藥劑視情況進一步包含額外治療劑或與額外治療劑併用。

【請求項19】

如請求項18之用途，其中該癌症係實體腫瘤。

【請求項20】

如請求項19之用途，其中該癌症係選自

肺癌、乳癌、三陰性乳癌、黑素瘤、神經膠母細胞瘤、前列腺癌、結腸癌、胰臟癌、骨癌、頭或頸部之癌症、皮膚癌、皮膚或眼內惡性子宮內膜、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、兒童實

體腫瘤、腎臟或尿管之癌症、腎盂之癌瘤、中樞神經系統(CNS)之腫瘤、腫瘤血管生成、脊軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、環境誘發癌症及PTEN突變癌症；及

膽道癌或法特氏壺腹癌、非小細胞肺癌、支氣管肺泡癌、肝癌、卵巢癌及上呼吸消化道之癌症。

【請求項21】

如請求項18之用途，其中該癌症為血液癌。

【請求項22】

如請求項21之用途，其中該血液癌係選自骨髓瘤、淋巴瘤及白血病。

【請求項23】

如請求項21之用途，其中該血液癌係選自

急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、B-前淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大B細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、膀胱之淋巴球性淋巴瘤癌、原發性CNS淋巴瘤及T細胞淋巴瘤；

化療耐受性急性骨髓白血病、阿糖胞苷耐受性急性骨髓白血病、急性單核細胞性白血病、B細胞淋巴瘤、彌漫性混合細胞淋巴瘤、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生贅瘤、原發性滲出性淋巴瘤、紅血球性白血病、慢性骨髓白血病、慢性單核細胞性白血病、雙擊性彌漫性大B細胞淋巴瘤及三擊性彌漫性大B細胞淋巴瘤；

血管免疫母細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、伯基特樣淋巴瘤、母細胞性NK細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴母細胞性淋巴瘤、MALT淋

巴瘤、縱隔大B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、甲狀腺淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、原發性血小板增多症、慢性特發性骨髓纖維化及真性紅血球增多症。

【請求項24】

一種如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造供治療癌症用之藥劑，其中該癌症對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應。

【請求項25】

一種如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造用以治療選自以下之病狀或疾病的藥劑：病毒介導之疾病、移植排斥、類風濕性關節炎、牛皮癬、自體免疫疾病或發炎病症。

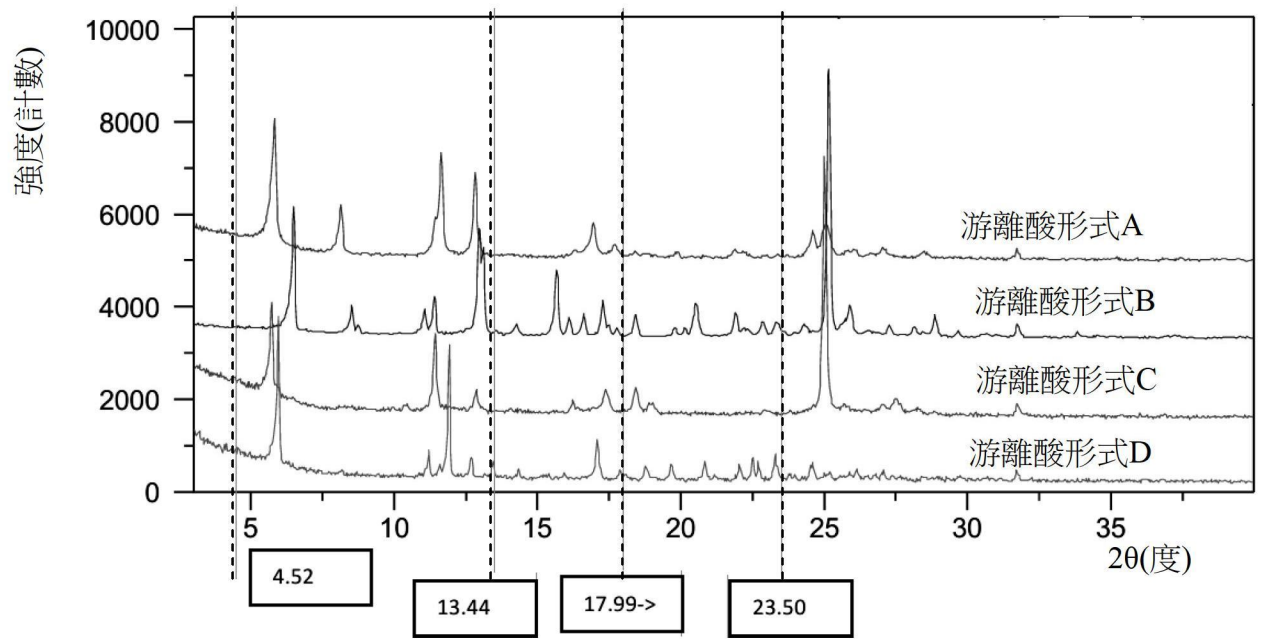
【請求項26】

一種如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造在一個體中抑制腫瘤細胞之生長及/或轉移的藥劑，其中該等腫瘤細胞對二氫乳清酸去氫酶之抑制有反應。

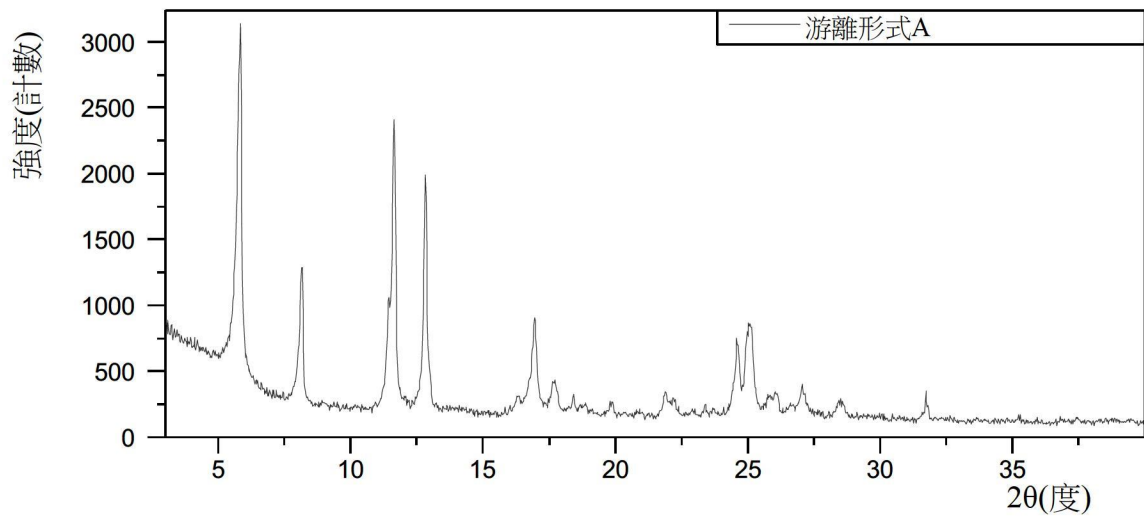
【請求項27】

一種如請求項1至11中任一項之參(羥甲基)胺基甲烷鹽或其醫藥組合物之用途，其用於製造在一個體中抑制二氫乳清酸去氫酶的藥劑。

【發明圖式】



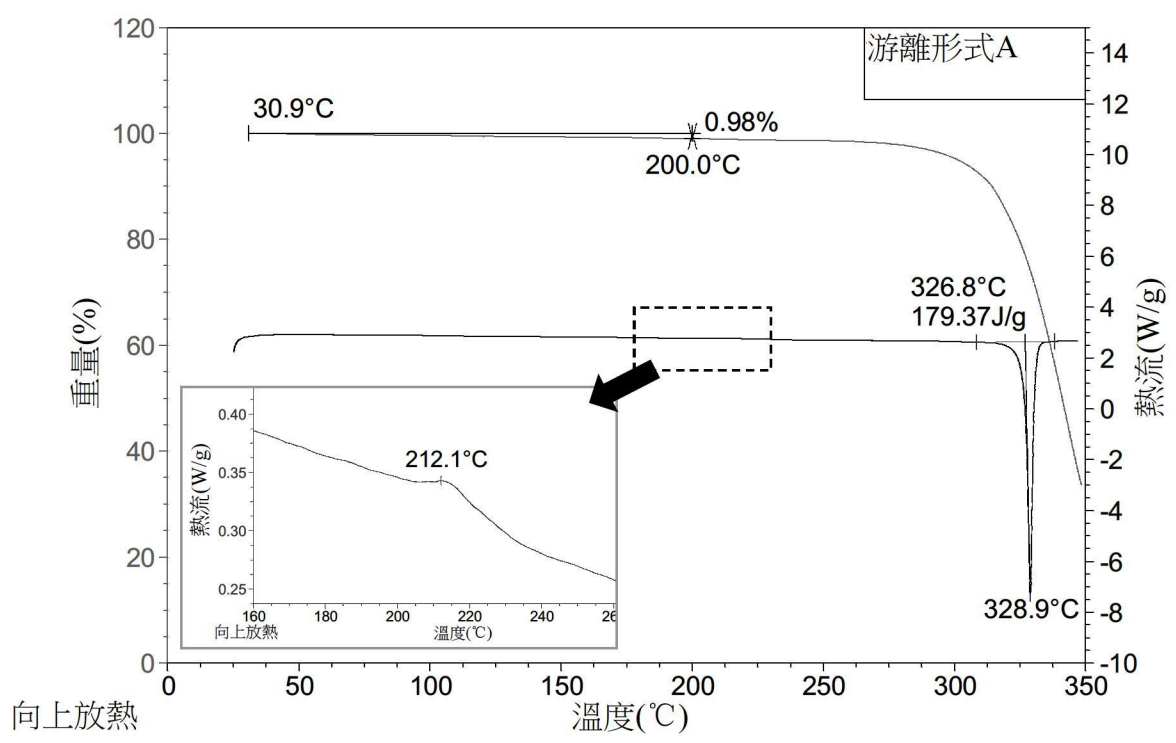
【圖1】



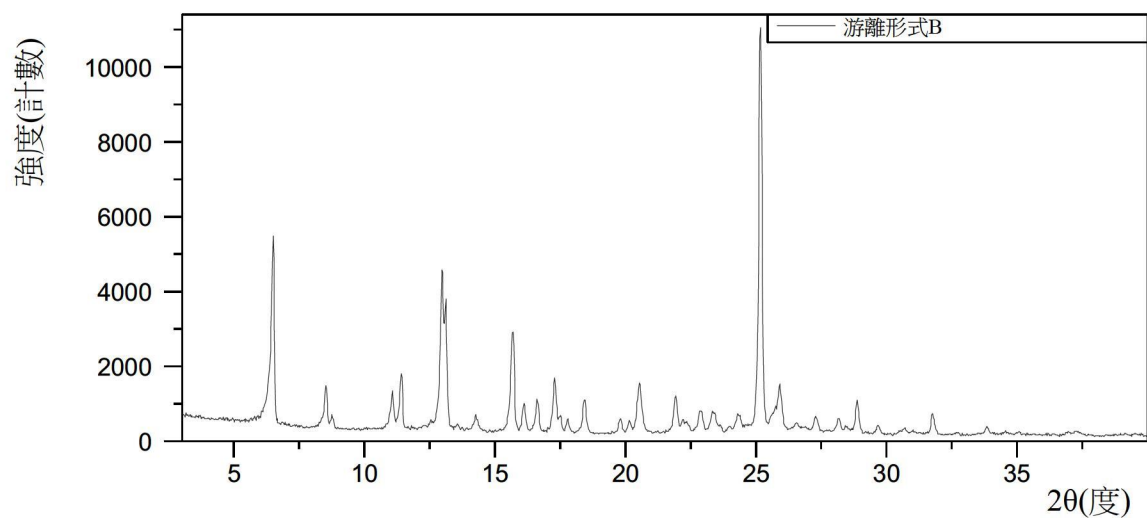
【圖2A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
5.82	2657.38	100.00	21.87	173.92	6.54
8.15	1044.09	39.29	23.36	72.07	2.71
11.41	776.92	29.24	24.60	552.58	20.79
11.63	2098.91	78.98	24.94	591.59	22.26
12.82	1727.30	65.00	25.14	606.90	22.84
16.28	128.22	4.82	26.06	184.80	6.95
16.95	713.22	26.84	27.03	244.08	9.18
17.65	244.24	9.19	28.48	113.53	4.27
18.40	148.38	5.58	31.72	211.47	7.96
19.89	101.14	3.81			

【圖2B】



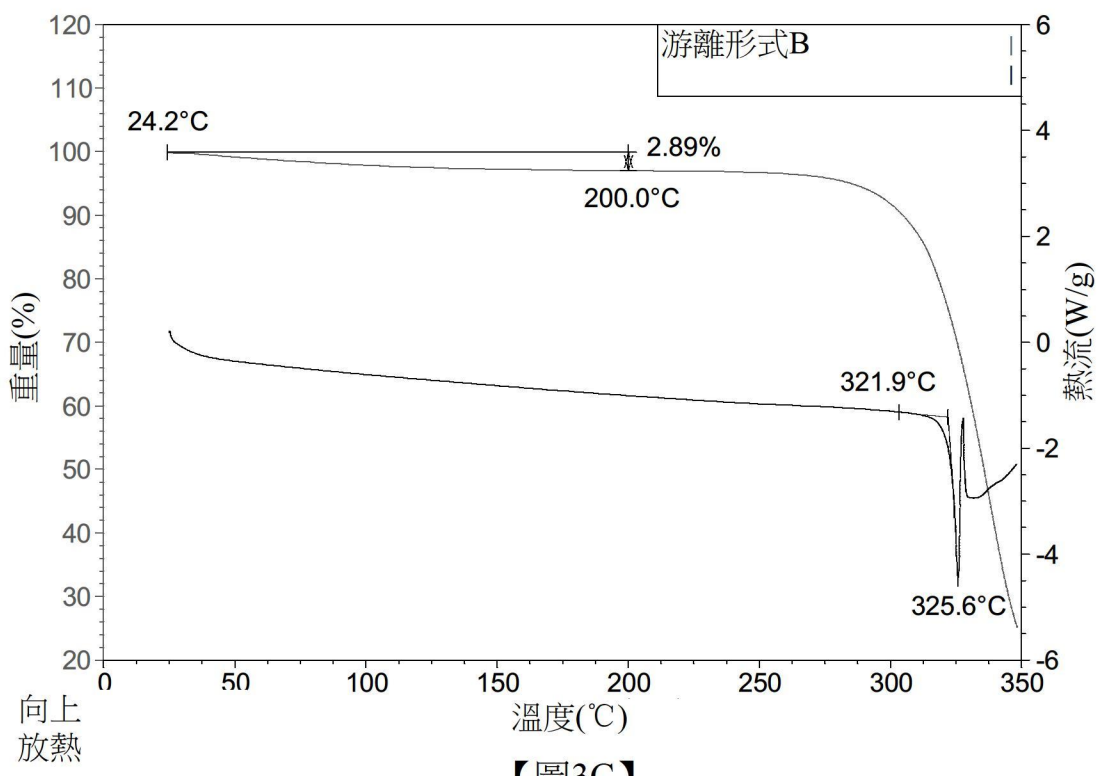
【圖2C】



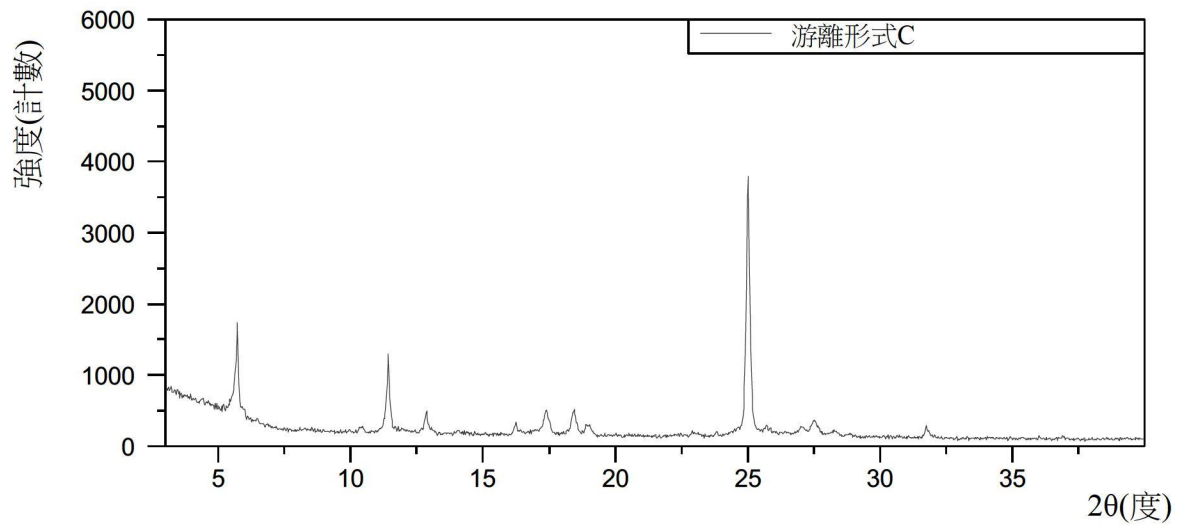
【圖3A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
6.49	4807.99	44.80	20.53	1306.06	12.17
8.51	1101.05	10.26	21.90	992.13	9.24
8.75	312.04	2.91	22.24	299.38	2.79
11.05	1029.62	9.59	22.88	589.68	5.49
11.40	1499.14	13.97	23.29	582.34	5.43
12.95	4275.39	39.83	24.31	496.63	4.63
13.11	3279.16	30.55	25.14	10732.88	100.00
13.55	186.33	1.74	25.90	1292.12	12.04
14.25	418.65	3.90	26.52	283.17	2.64
15.67	2641.11	24.61	27.26	470.11	4.38
16.09	746.95	6.96	28.14	407.36	3.80
16.61	797.39	7.43	28.85	884.16	8.24
17.26	1395.08	13.00	29.65	245.80	2.29
17.76	348.27	3.24	30.67	159.23	1.48
18.40	866.81	8.08	31.73	560.22	5.22
19.78	376.21	3.51	33.82	197.83	1.84
20.13	340.17	3.17	37.27	107.31	1.00

【圖3B】



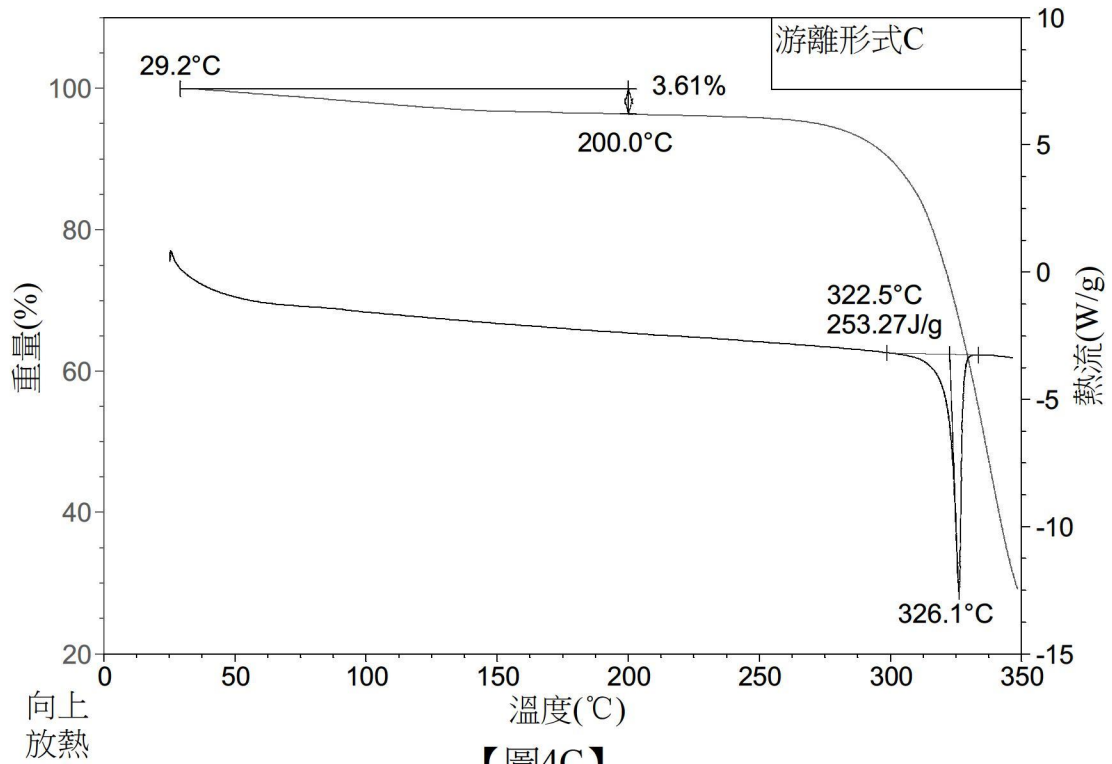
【圖3C】



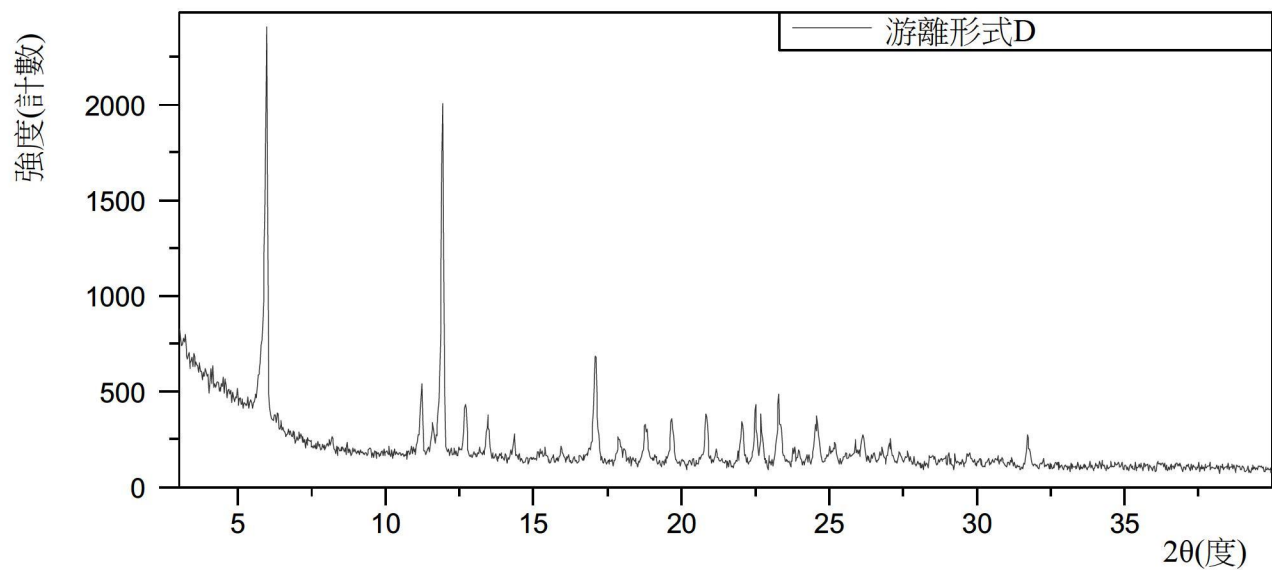
【圖4A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
3.24	512.84	14.34	18.42	358.14	10.02
5.71	1479.25	41.38	18.96	138.85	3.88
10.40	69.12	1.93	23.01	49.75	1.39
11.41	1073.57	30.03	25.00	3575.12	100.00
12.84	291.72	8.16	27.04	140.08	3.92
16.22	182.57	5.11	27.51	225.28	6.30
17.37	343.09	9.60	31.72	180.45	5.05

【圖4B】



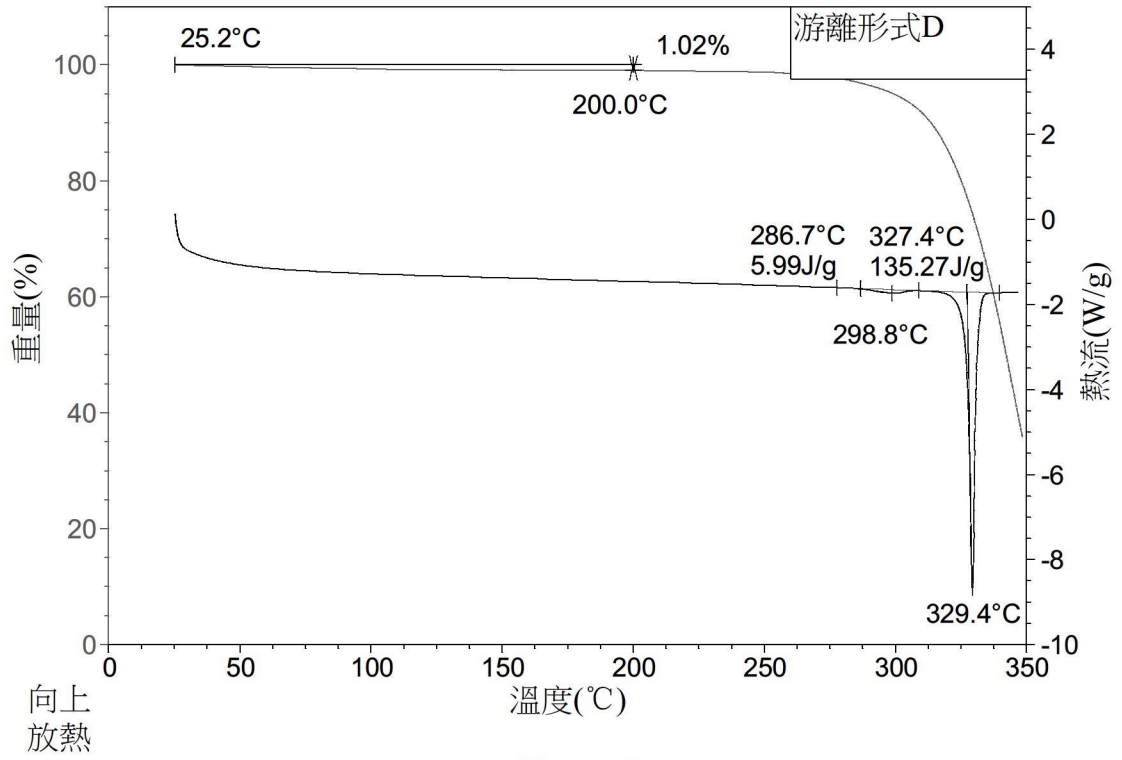
【圖4C】



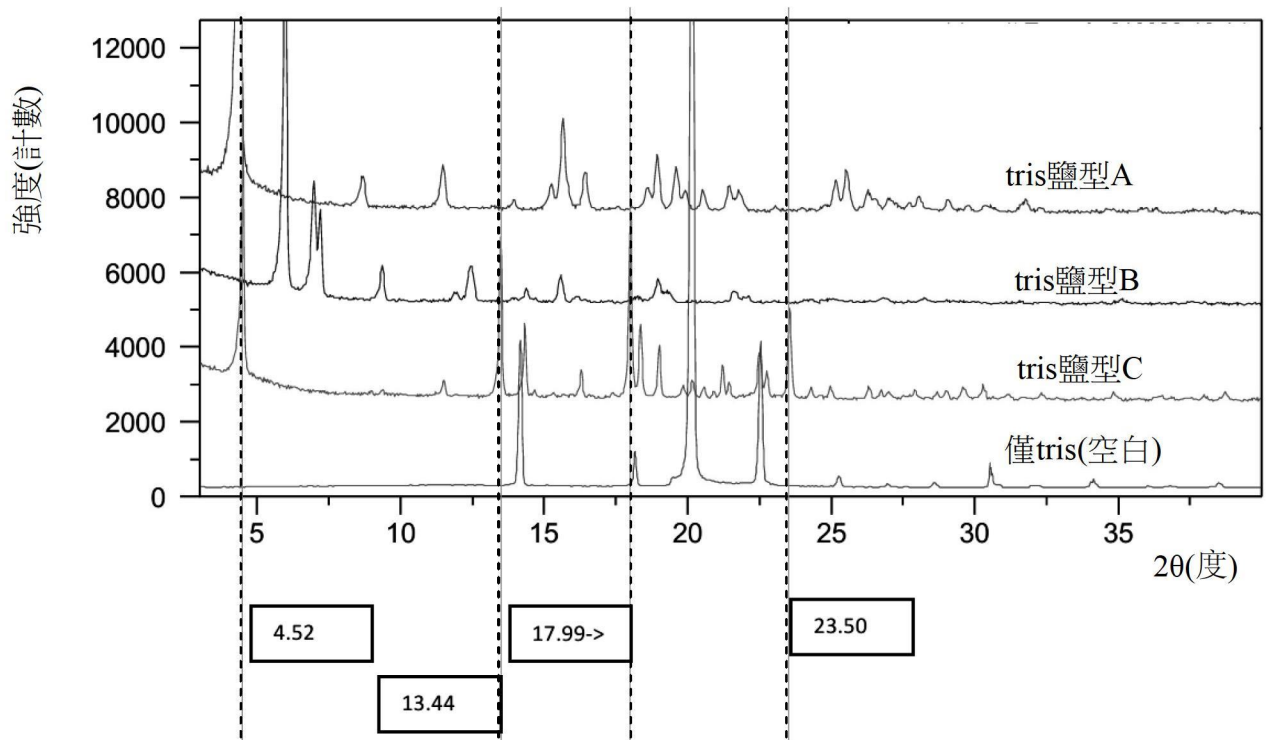
【圖5A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
5.94	1975.92	100.00	20.84	256.77	12.99
11.19	367.74	18.61	22.04	207.97	10.53
11.91	1732.79	87.70	22.50	289.63	14.66
12.68	269.42	13.64	22.70	208.76	10.57
13.44	219.79	11.12	23.28	335.86	17.00
14.33	120.63	6.10	24.56	220.11	11.14
15.25	38.87	1.97	25.16	92.77	4.70
17.07	548.61	27.76	26.11	137.27	6.95
17.88	117.30	5.94	27.04	78.96	4.00
18.77	198.29	10.04	31.70	163.25	8.26
19.66	224.20	11.35			

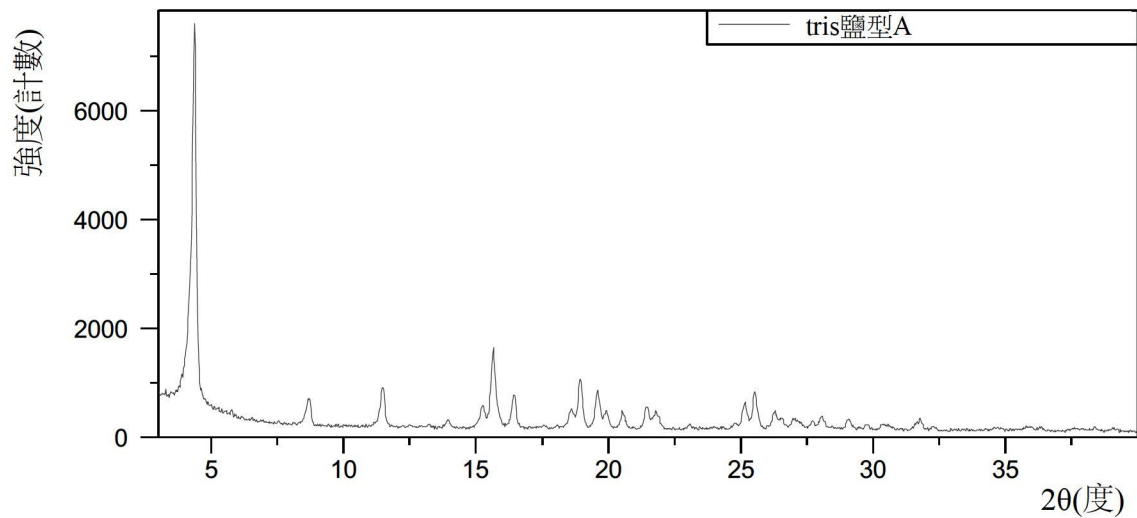
【圖5B】



【圖5C】



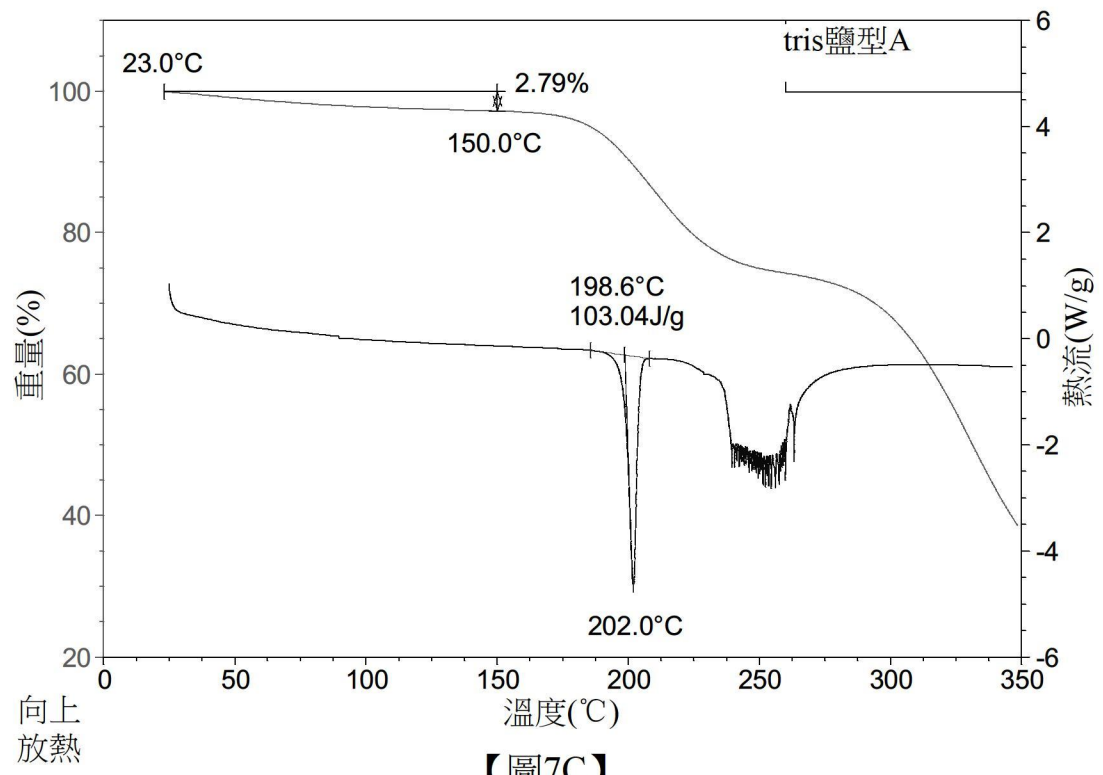
【圖6】



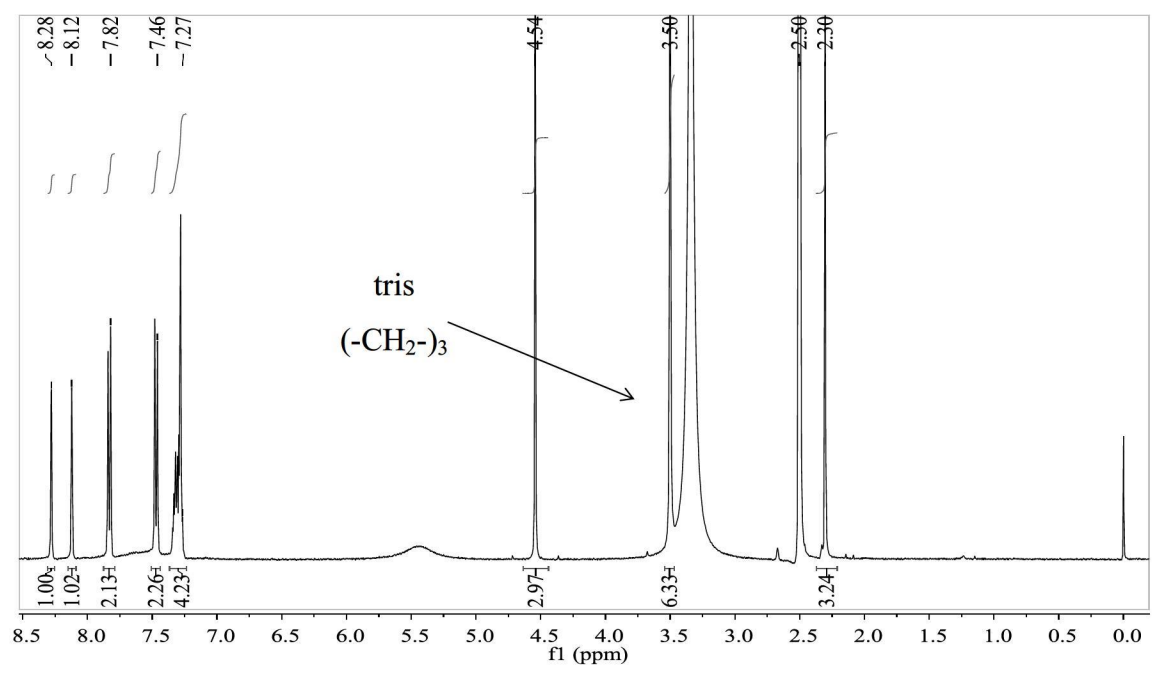
【圖7A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
4.37	6718.72	100.00	25.51	684.19	10.18
8.68	483.82	7.20	26.24	303.01	4.51
11.48	712.75	10.61	27.00	203.44	3.03
13.93	131.56	1.96	27.69	141.84	2.11
15.23	385.00	5.73	28.04	244.92	3.65
15.63	1432.41	21.32	29.02	193.37	2.88
16.43	604.65	9.00	29.75	95.65	1.42
18.56	344.76	5.13	30.34	104.19	1.55
18.92	899.58	13.39	31.77	222.09	3.31
19.57	699.01	10.40	32.28	62.67	0.93
19.93	301.57	4.49	34.70	51.07	0.76
20.52	322.32	4.80	35.83	73.11	1.09
21.43	399.96	5.95	36.32	74.54	1.11
21.82	274.14	4.08	37.72	46.52	0.69
23.05	77.93	1.16	39.07	54.85	0.82
25.14	496.48	7.39			

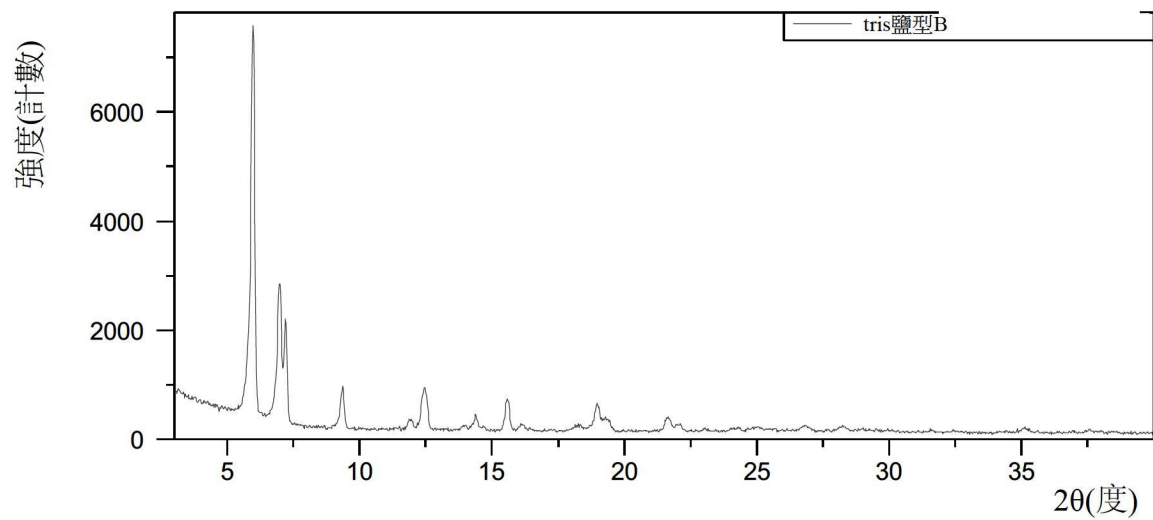
【圖7B】



【圖7C】



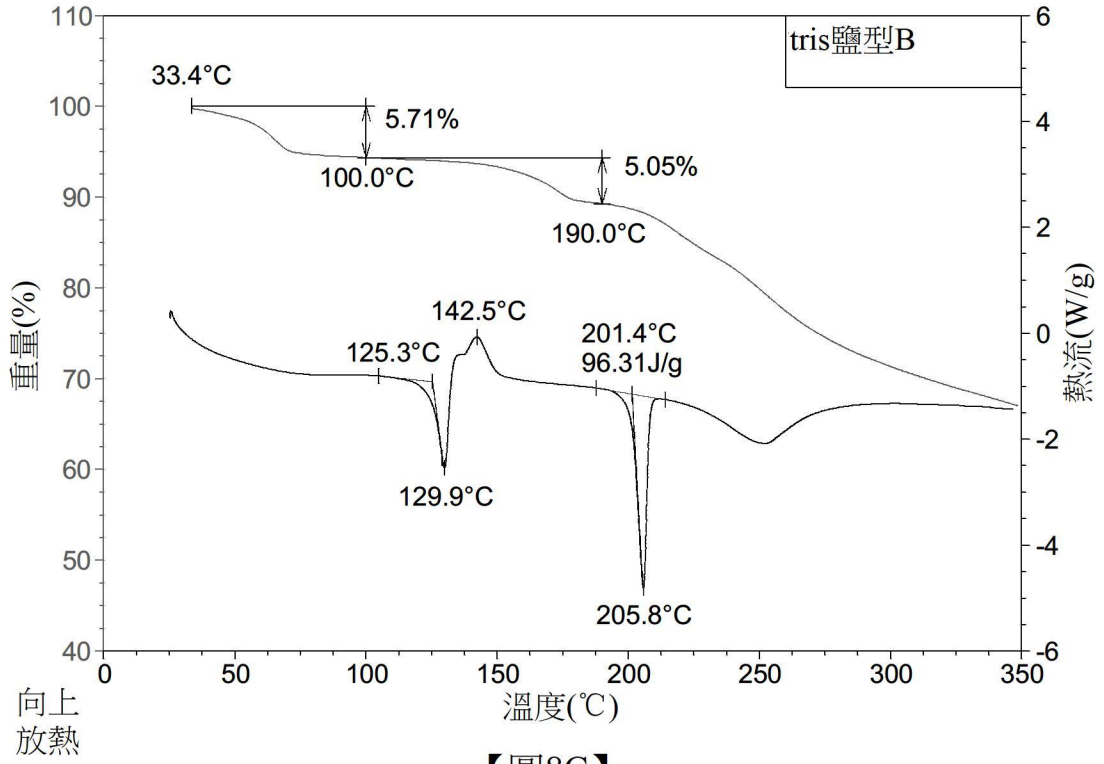
【圖7D】



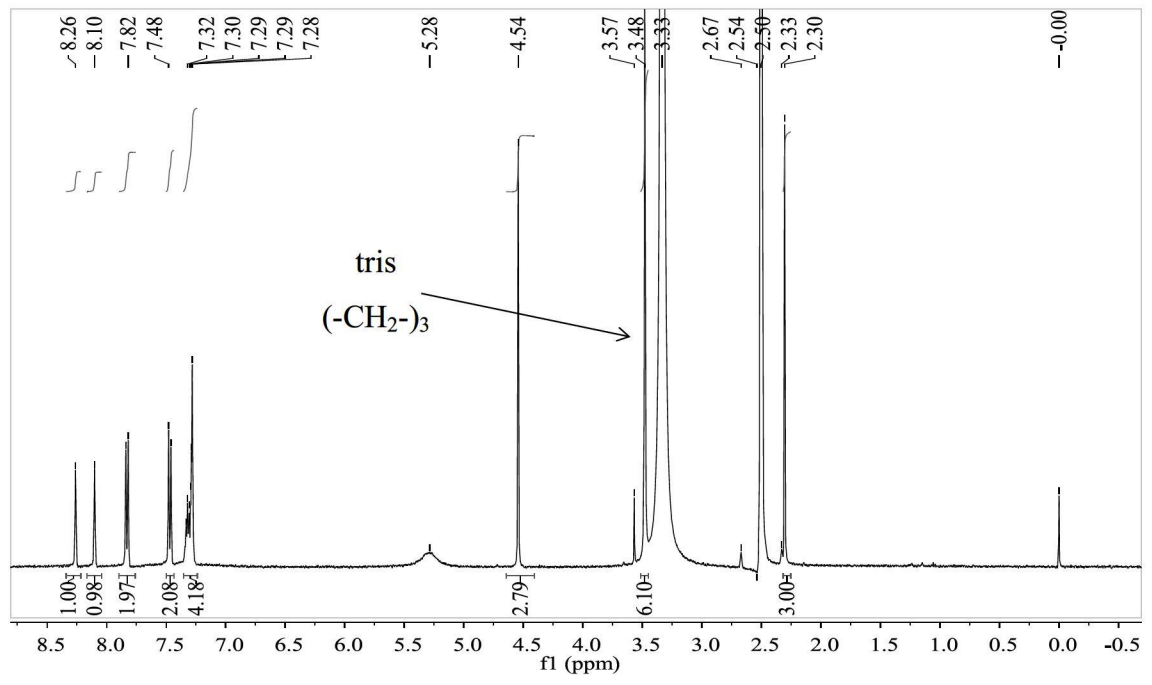
【圖8A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
5.97	7062.21	100.00	19.00	432.70	6.13
6.96	2499.84	35.40	19.35	198.30	2.81
7.20	1833.25	25.96	21.58	242.92	3.44
9.35	722.81	10.23	22.05	115.64	1.64
11.85	178.54	2.53	24.17	40.83	0.58
12.47	755.45	10.70	24.97	63.39	0.90
13.92	81.38	1.15	26.77	88.72	1.26
14.37	282.65	4.00	28.22	80.22	1.14
15.59	541.74	7.67	35.14	82.49	1.17
16.11	106.45	1.51	37.65	33.30	0.47
18.26	92.12	1.30			

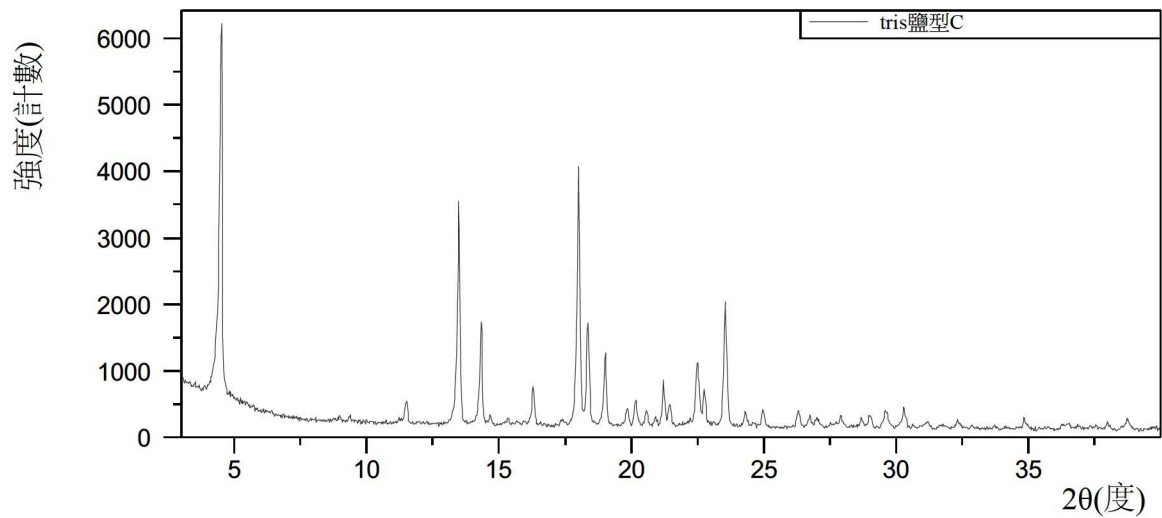
【圖8B】



【圖8C】



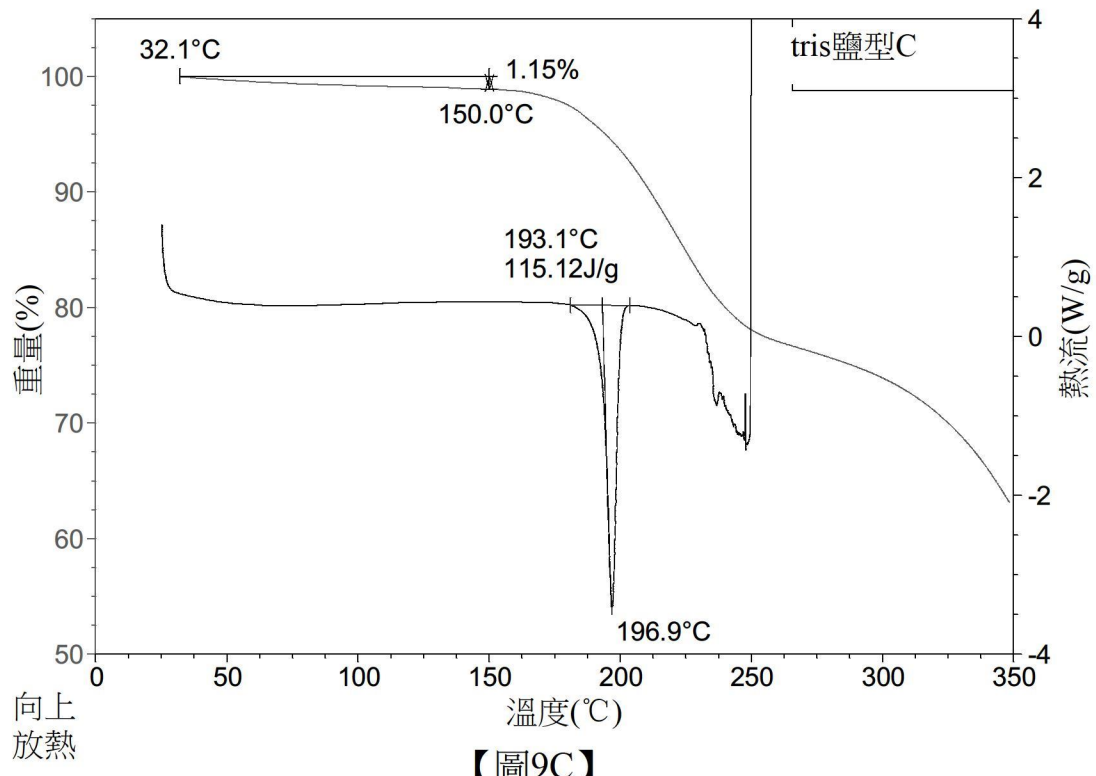
【圖8D】



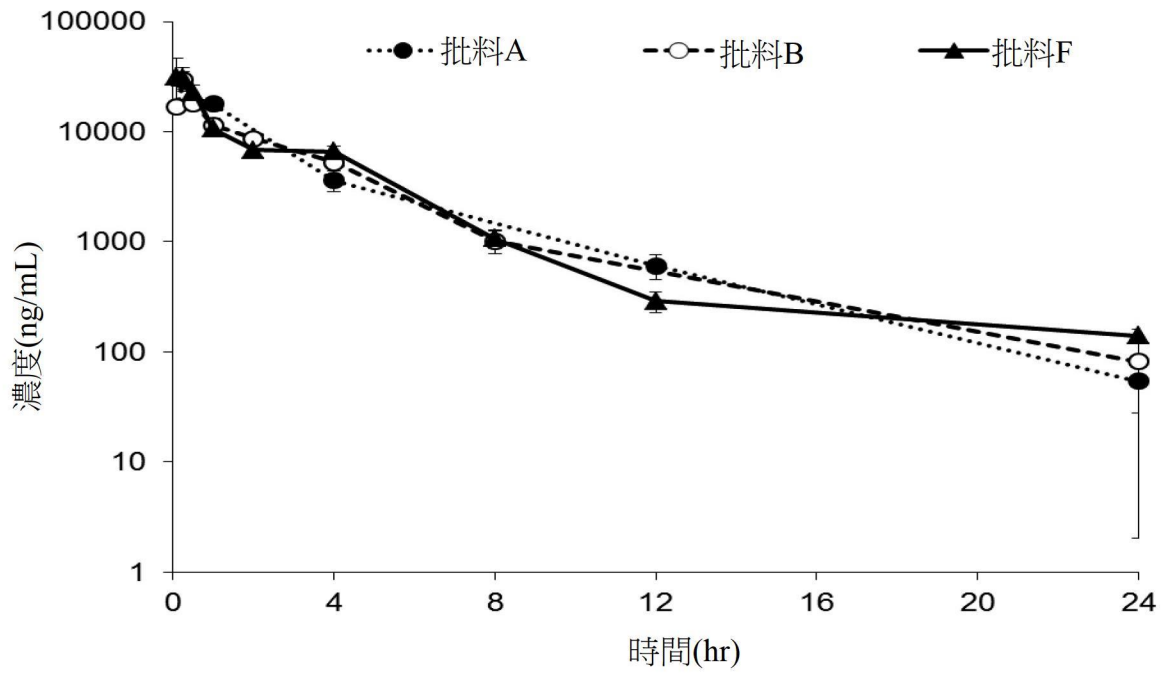
【圖9A】

位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
4.49	5484.92	100.00	22.48	951.86	17.35
11.49	318.78	5.81	22.75	507.64	9.26
13.47	3370.90	61.46	23.54	1828.56	33.34
14.32	1486.43	27.10	24.29	237.84	4.34
14.66	139.45	2.54	24.95	247.86	4.52
15.30	77.84	1.42	26.30	234.29	4.27
16.28	570.81	10.41	26.72	182.93	3.34
17.39	76.40	1.39	27.90	181.69	3.31
18.00	3835.74	69.93	28.68	151.53	2.76
18.34	1523.83	27.78	29.01	185.49	3.38
19.00	1092.44	19.92	29.60	229.64	4.19
19.82	250.53	4.57	30.27	306.05	5.58
20.15	381.35	6.95	31.16	86.36	1.57
20.56	223.06	4.07	32.30	127.32	2.32
20.92	139.32	2.54	34.82	155.42	2.83
21.21	669.67	12.21	38.00	62.71	1.14
21.43	324.23	5.91	38.72	148.96	2.72

【圖9B】

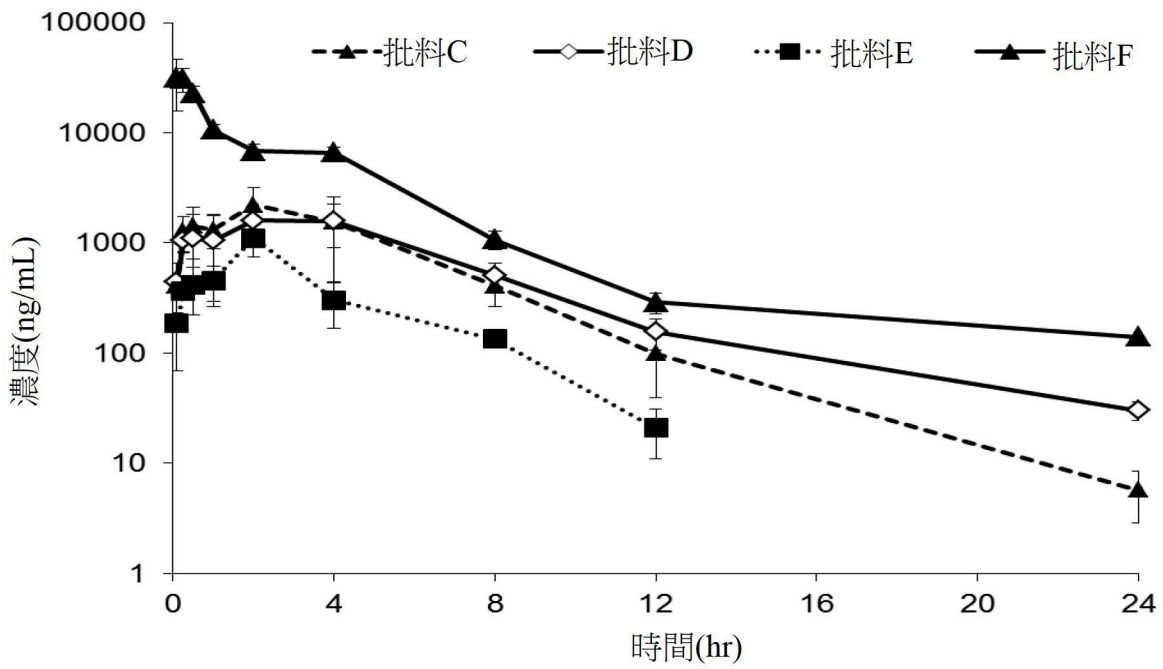


在雄性SD大鼠中經口給藥後之化合物1之平均血漿濃度-時間曲線



【圖10A】

在雄性SD大鼠中經口給藥後之化合物1之平均血漿濃度-時間曲線



【圖10B】