



(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 I635863 B

(45) 公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 21 日

(21) 申請案號：105117213

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/519 (2006.01)**A61K47/12 (2006.01)**A61K47/14 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)**A61K9/14 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/06/04 美國

62/171,177

2016/05/06 美國

62/332,973

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

美國

(72) 發明人：艾貝辛 法迪 IBRAHIM, FADY MAKRAM LOUIZ (EG)；穆拉尼 馬修

MULLARNEY, MATTHEW PATRICK (US)；山克 雷巍 SHANKER, RAVI

MYSORE (US)；史邦 巴巴拉 SPONG, BARBARA RODRIGUEZ (US)；王 堅

WANG, JIAN (US)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

WO 2015/022609A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：4 共 73 頁

(54) 名稱

帕博西里之固態劑型

SOLID DOSAGE FORMS OF PALBOCICLIB

(57) 摘要

本發明關於包含水溶性酸的帕博西里之固態劑型。本文所述之該劑型具有所欲藥物動力學特徵。

The present invention relates to solid dosage forms of palbociclib comprising a water-soluble acid. The dosage forms described herein have desirable pharmacokinetic characteristics.

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

帕博西里之固態劑型

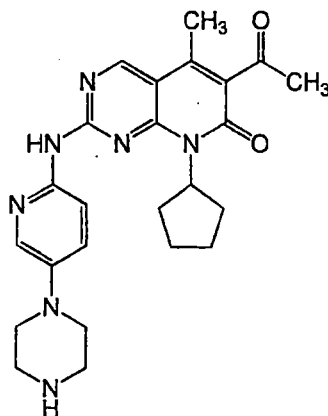
Solid dosage forms of palbociclib

## 【技術領域】

本發明關於 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-基胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮(下文的帕博西里)之固態劑型，其具有展現有利的貯存穩定性及溶解性質之所欲藥物動力學特徵。

## 【先前技術】

帕博西里為 CDK4 及 CDK6 之有效力及選擇性抑制劑，其具有以下結構：



帕博西里說明於 WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, page 172 (2013) 中。帕博西里及其醫藥上可接受之鹽揭示於國際公開案號 WO 2003/062236 及美國專利案號

6,936,612、7,208,489 和 7,456,168；國際公開案號 WO 2005/005426 及美國專利案號 7,345,171 和 7,863,278；國際公開案號 WO 2008/032157 及美國專利案號 7,781,583；及國際公開案號 WO 2014/128588 中。將每一前述參考文獻的揭示內容以彼之全文併入本文以供參考全文。

帕博西里在美國經核准與來曲唑（letrozole）組合作為初始內分泌療法或在以內分泌療法的疾病進展之後與氟維司群（fulvestrant）組合用於治療激素受體（HR）-陽性、人表皮生長因子 2（HER2）-陰性晚期或轉移性乳癌。藥物係由 Pfizer 以商品名 IBRANCE®銷售，其呈包含帕博西里作為游離鹼之經口投予的即時釋放型（IR）膠囊形式。

帕博西里為二鹼性化合物且具有兩個約 7.3（第二哌啶氮）和 4.1（吡啶氮）之 pKa 的鹼性基團。帕博西里游離鹼之溶解度具有 pH 依賴性。帕博西里在低 pH（2.1-4.5）下為水溶性，且溶解度在 pH 上升大於 4.5 時戲劇性地下降。帕博西里在 pH 7.9 下具有差的水溶解度（9 微克/毫升）。伴隨投予之增加胃 pH 的劑可改變帕博西里游離鹼調配物的溶解度及吸收。

當經口給藥時，治療劑之吸收及生物利用率可受許多因素影響，包括受試者是否在進食或空腹狀態及使用某些藥品，諸如質子泵抑制劑（PPI）或 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑，以及某些醫學症狀。具有 pH 依賴性溶解度之化合物（特別為鹼性化合物）可展現非所欲藥物動力學性質，諸如差的吸

收及/或降低的生物利用率，其可導致顯著的患者間和患者本身變異性。

對發現具有利的溶解及藥物動力學輪廓的改進之帕博西里劑型仍有需求，該改進之劑型亦展示良好的貯存穩定性。吾等驚訝地發現根據本發明的固態劑型展示極佳的貯存穩定性且提供實質上無 pH 依賴性之帕博西里遞輸，沒有顯著的食物效應或與 PPI 不利的交互作用。

### 【發明內容】

#### 本發明概述

在第一態樣中，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型。

在第二態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中當劑型添加至具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 10 mM pH 5.5 之乙酸鹽緩衝液的試驗介質中時，其溶解：(a) 在 15 分鐘內不少於 35% 之帕博西里；(b) 在 30 分鐘內不少於 45% 之帕博西里；(c) 在 60 分鐘內不少於 55% 之帕博西里；或 (d) (a)、(b) 及 (c) 中之二或更多者。

在第三態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中當劑型添加至具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 50 mM pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl 的試驗介

質中時，其溶解：（a）在 15 分鐘內不少於 15%之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 20%之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 25%之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多者。

在一些實施態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中當劑型添加至具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 50 mM pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl 的試驗介質中時，其溶解：（a）在 15 分鐘內不少於 20%之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 30%之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 25%之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多者。

在其他的實施態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中當劑型添加至具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 50 mM pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl 的試驗介質中時，其溶解（a）在 15 分鐘內不少於 40%之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 35%之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 25%之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多者。

在第四態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型：（a）在投予受試者單一經口劑量之後在血漿濃度相對時間曲線下面積（AUC）具有從約 0.8 至約 1.25 的平均進食/空腹比；（b）在投予受試

者單一經口劑量之後具有從約 0.8 至約 1.25 之最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 的平均進食/空腹比；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

在第五態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹 AUC 的範圍內之平均空腹 AUC；或 (b) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹  $C_{max}$  的範圍內之平均空腹  $C_{max}$ ；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

在第六態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後提供在質子泵抑制劑 (PPI) 存在下的平均 AUC 係在沒有 PPI 存在下的平均 AUC 之 80% 至 125% 的範圍內；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後提供在質子泵抑制劑 (PPI) 存在下的平均  $C_{max}$  係在沒有 PPI 存在下的平均  $C_{max}$  之 80% 至 125% 的範圍內；或 (c) (a) 與 (b) 二者。在一些此等實施態樣中，PPI 為瑞貝拉唑 (rabeprazole)。

在第七態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型在 30°C 及 75% 相對濕度 (RH) 下貯存 96 天之後展現少於 0.3 重量% 之酸加成物。

在第八態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型在 30°C 及 75% RH 下貯存 2 年之後展現少於 1.0 重量%之酸加成物。

在第九態樣中，本發明提供本文所述之實施態樣中任一者之固態劑型，其中劑型在 25°C /60% RH 下貯存 1 年之後展現少於 0.05 重量%之酸加成物。在一些此等實施態樣中，劑型係與乾燥劑盒使用熱感應密封包裝在瓶內。

在本發明的態樣中之各者的一些實施態樣中，活性醫藥成分（API）帕博西里構成劑型的從約 10%重量%至約 35 重量%。在特定的實施態樣中，帕博西里構成劑型的約 20 重量%。

在本發明的態樣中之各者的一些實施態樣中，水溶性酸構成劑型的從約 5 重量%至約 40 重量%。在特別的實施態樣中，水溶性酸構成劑型的從約 5 重量%至約 25 重量%。在其他的實施態樣中，水溶性酸構成劑型的從約 5 重量%至約 15 重量%。在更特別的實施態樣中，水溶性酸構成劑型的約 10 重量%。

在一些此等實施態樣中，水溶性酸係選自由琥珀酸、蘋果酸和酒石酸所組成之群組。在特定的實施態樣中，水溶性酸為琥珀酸。在其他的實施態樣中，水溶性酸為蘋果酸。在另外的實施態樣中，水溶性酸為酒石酸。

在本文所述態樣中之各者的較佳實施態樣中，固態劑型包含從約 10 重量%至約 35 重量%之帕博西里、從約 5 重量%至約 25 重量%之選自由琥珀酸、蘋果酸和酒石酸所

組成之群組的水溶性酸及醫藥上可接受之載劑。在特別的實施態樣中，水溶性酸為琥珀酸。在一些此等實施態樣中，固態劑型包含約 20 重量%之帕博西里、約 10 重量%之琥珀酸及醫藥上可接受之載劑。

在本文所述態樣中之各者的一些實施態樣中，醫藥上可接受之載劑包含下列醫藥上可接受之賦形劑中之一或多者：稀釋劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、助滑劑及表面活性劑。此等賦形劑可以顆粒內或顆粒外方式併入錠劑型式，且錠劑可包含相同或不同的賦形劑作為顆粒內或顆粒外組份。例如，錠劑調配物可包含可相同或不同的顆粒內潤滑劑、顆粒外潤滑劑或顆粒內和顆粒外潤滑劑二者。

在本文所述態樣中之各者的一些實施態樣中，醫藥上可接受之載劑包含至少一種稀釋劑，其中稀釋劑構成固態劑型的約 50 重量%至約 75 重量%。在特定的實施態樣中，載劑包含至少一種選自由下列所組成之群組的稀釋劑：微晶纖維素、乳糖單水合物、甘露醇、山梨醇、木糖醇、碳酸鎂、磷酸氫鈣 (dibasic calcium phosphate) 和磷酸鈣 (tribasic calcium phosphate)。在特定的實施態樣中，稀釋劑為微晶纖維素。在一些此等實施態樣中，稀釋劑為微晶纖維素。

在本文所述態樣中之各者的其他實施態樣中，醫藥上可接受之載劑包含潤滑劑，其中潤滑劑構成固態劑型的從約 0.5 重量%至約 10 重量%。在特定的實施態樣中，載劑包含至少一種選自由下列所組成之群組的潤滑劑：硬脂酸

鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅和硬脂基富馬酸鈉。在特定的實施態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂，其可包括於顆粒內、顆粒外或二者。在其他的實施態樣中，潤滑劑為硬脂基富馬酸鈉。其他的實施態樣包含硬脂酸鎂及硬脂基富馬酸鈉二者作為潤滑劑，其可包括於顆粒內、顆粒外或二者。

在本文所述態樣中之各者的另外實施態樣中，醫藥上可接受之載劑包含至少一種崩解劑，其中崩解劑構成固態劑型的從約 5 重量%至約 10 重量%。在特定的實施態樣中，載劑包含至少一種選自由下列所組成之群組的崩解劑：交聯聚維酮（crospovidone）、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）和乙醇酸澱粉鈉（sodium starch glycolate）。在特定的實施態樣中，崩解劑為交聯聚維酮。

在本文所述態樣中之各者常見的實施態樣中，本發明的固態劑型係呈錠劑形式。在一些實施態樣中，錠劑經包膜。在一些實施態樣中，錠劑為單層錠劑。在其他的實施態樣中，錠劑為雙層錠劑。在特別的實施態樣中，本發明的錠劑包含 25 毫克、75 毫克、100 毫克或 125 毫克量之帕博西里。在特定的實施態樣中，本發明的錠劑包含 125 毫克量之帕博西里。

在本發明態樣中之各者常見的實施態樣中，固態劑型係呈錠劑形式。在一些實施態樣中，錠劑為單層錠劑。在其他的實施態樣中，錠劑為雙層錠劑。

在本文所述態及實施態樣的一些實施態樣中，在劑型

中的帕博西里之量為 25 毫克、75 毫克、100 毫克或 125 毫克。在特定的實施態樣中，在劑型中的帕博西里之量為 125 毫克。

本文所述之本發明的實施態樣中之各者可與本文所述之本發明的一或多個實施態樣組合，其與所組合之實施態樣不一致。

### 【圖式簡單說明】

圖 1. 包含八種試驗水溶性酸（蘋果酸、順丁烯二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲苯磺酸、苯甲酸及苯磺酸）之原型調配物在具有於 50 rpm 自旋之葉片的 USP 2 裝置中在 37°C 下於 pH 5.5 之 10 mM 乙酸鈉緩衝溶液中的試管內溶解數據。

圖 2. 包含琥珀酸、蘋果酸和酒石酸之原型調配物在具有於 50 rpm 自旋之葉片的 USP 2 裝置中在 37°C 下於 pH 5.5 之 10 mM 乙酸鈉緩衝溶液中的試管內溶解數據。

圖 3. 包含琥珀酸之原型調配物在具有於 50 rpm 自旋之葉片的 USP 2 裝置中在 37°C 下於含有 + 0.1 M NaCl 的 pH 6.5 之 50 mM 磷酸鹽緩衝溶液中的非漏槽（non-sink）試管內溶解數據。

圖 4. 調配物 A1、A2 及 B 在具有於 50 rpm 自旋之葉片的 USP 2 裝置中在 37°C 下於含有 + 0.1 M NaCl 的 pH 6.5 之 50 mM 磷酸鹽緩衝液中的非漏槽試管內溶解數據。

**【實施方式】**

本發明可藉由參考下列詳細說明的本發明較佳的實施態樣及其中所包括的實施例而更輕易地瞭解。應瞭解本文所使用的術語僅以說明特定的實施態樣為目的，並不意欲為限制。應進一步瞭解本文所使用的術語係以相關技術中已知的其傳統意義而給出，除非本文經具體的定義。

如本文所使用的單數形式“一 ( a ) ”、“一 ( an ) ”及“該 ( the ) ”包括複數個指示物，除非另有其他指示。例如，“一”賦形劑包括一或多個賦形劑。

術語“約”意指有一值落在由一般熟習本技術領域者認為可接受的平均誤差標準內。術語“約”時常係指其述及之值或範圍的 $\pm 15\%$ ，較佳為 $\pm 10\%$ ，及更佳為 $\pm 5\%$ 。例如，“約 10 重量%”意指 10 重量%  $\pm 1.5$  重量%，較佳為 10 重量%  $\pm 1$  重量%，及更佳為 10 重量%  $\pm 0.5$  重量%。

除非另有其他指示，帕博西里係指 6-乙醯基-8-環戊基-5-甲基-2-(5-哌啶-1-基-吡啶-2-胺基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之游離鹼，其可以晶形或非晶形，或非晶形與晶形之混合存在。

經口投予之藥物的吸收可受到藥物通過胃腸 ( GI ) 道時的 pH 變化之影響。吸收可發生在沿著 GI 道的不同位置上，例如在臉頰內側或在胃、十二指腸、空腸、迴腸或結腸中。在各吸收位置上的 pH 不同，胃的 pH ( pH 1-3.5 ) 與小腸的 pH ( pH 4.5-8 ) 有顯著的差別。當藥物通

過 GI 道時，具有 pH 依賴性溶解度之藥物可自溶液沉澱，導致在劑量或患者之間的吸收程度及/或吸收率的患者間或患者本身變異性。

GI 道之 pH 亦可建基於患者或受試者是否為進食或空腹狀態而改變。藥物的胃滯留時間通常在食物的存在下比在空腹狀態更長。若藥物的生物利用率受到存在或不存在於 GI 道中的食物而有顯著的影響時，則稱藥物展現“食物效應”。胃排空率亦可影響在沿著 GI 道的不同位置上有效吸收之溶液中的藥物濃度。

共同投予之某些藥品以及醫學症狀（諸如無胃酸症）亦可影響 GI 道之 pH。使用降酸劑（諸如質子泵抑制劑（PPI）或 H<sub>2</sub> 受體拮抗劑）可導致相對高的胃 pH，其可導致具有 pH 依賴性溶解度之藥物僅部分溶解於胃中。未溶解之藥物的進一步溶解可由於上腸道較高的 pH 環境中的低溶解度而受到抑制。這可導致具有 pH 依賴性溶解度之藥物的不均勻溶解，增加藥物-藥物交互作用的風險且可能造成降低吸收及降低治療效益。

在健康的志願者中的研究顯示暴露於帕博西里治療（以游離鹼膠囊每天投予一次 125 毫克）以進食受試者（AUC<sub>inf</sub>，23%–27%；C<sub>max</sub>，21%–24%）相對空腹受試者（AUC<sub>inf</sub>，39%；C<sub>max</sub>；73%）而略微增加且大大降低在進食狀態下的 PK 變異性。Ruiz-Garcia 等人之 *Annals of Oncology*（2014）25（suppl\_4）：iv146-iv164. 10.1093/annonc/mdu331。因為在進食狀態中觀察到降低的

患者間變異性，所以在美國包裝插頁上建議市售帕博西里游離鹼膠囊與食物一起服用。

當化合物調配成錠劑或其他固態劑型時，希望發展在高於那些典型遇到的溫度及相對濕度水平下具有貯存穩定性的調配物。亦可尋求其他希望的調配物性質，諸如快速溶解，使得錠劑迅速溶解且使藥物有效吸收。因此，良好的貯存穩定性及快速溶解尤其是作為本發明的所欲特徵而尋求的特性。

藥物溶解代表影響全身性吸收率的關鍵因素。已發展出各種試管內方法以評定醫藥調配物之溶解性質，且溶解測試有時被用作為直接評估藥物生物利用率的替代法。參見例如 Emmanuel 等人之 *Pharmaceutics* (2010), 2:351-363 且引入本文以供參考。溶解測試測量在控制的測試條件下經限定的時期自藥物產品（亦即錠劑或膠囊）釋出且溶解在溶解介質中的 API 百分比。為了維持漏槽狀態（sink condition），在溶解介質中的藥物飽溶解度應為至少三倍藥物濃度。低溶解度化合物的溶解有時可在非漏槽狀態下測定。溶解受到 API 性質（例如粒徑、晶形、裝填密度）、藥物產品組成（例如載藥量、賦形劑）、製造方法（例如壓縮力）及在貯存條件下的穩定性（例如溫度、濕度）的影響。

在加速老化條件下評定固態劑型的化學貯存穩定性之方法已說明於文獻中。參見例如 S. T. Colgan, T. J. Watson, R. D. Whipple, R. Nosal, J. V. Beaman, D. De

Antonis 之 “The Application of Science and Risk Based Concepts to Drug Substance Stability Strategies” J. Pharm. Innov. 7:205-2013 (2012) ; Waterman KC, Carella AJ, Gumkowski MJ 等人之 Improved protocol and data analysis for accelerated shelf-life estimation of solid dosage forms. Pharm Res 2007; 24 (4) :780-90 ; 及 S. T. Colgan, R. J. Timpano, D. Diaz, M. Roberts, R. Weaver, K. Ryan, K. Fields, G. Scrivens 之 “Opportunities for Lean Stability Strategies” J. Pharm. Innov. 9:259-271 (2014) 。

本發明的固態劑型之帕博西里的哌吡基部分及水溶性酸的酸加成物形成為經監控以評定貯存穩定性之重要降解物。

如本文進一步說明，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型及彼之製造和使用方法。

固態劑型包括但不限於即時釋放型錠劑及膠囊、控制釋放型 (CR) 錠劑及膠囊、速溶劑型、可咀嚼劑型、囊袋等等。本發明的劑型較佳地呈錠劑形式，包括單層或雙層錠劑。

本發明的 “固態劑型” 為安全用於經口投予人類的醫藥上可接受之固態劑型，其中在劑型中的所有賦形劑為醫藥上可接受於經口調配物中使用，換言之，其安全用於人類攝取。在常見的實施態樣中，固態劑型為錠劑。

如本文所使用的術語 “單位劑量 (unit dose 或 unit

dosage) ”係指含有經計算以產生所欲治療效應之預定量的活性成分之物理分立單位。單位劑量可呈錠劑、膠囊、囊袋等等形式，在本文稱為“單位劑型”。

如本文所使用的術語“空腹”經定義如下：限定在至少 10 小時（亦即 $\geq 10$  小時）隔夜空腹之後（其中發生 0 卡路里攝入）的給藥狀態。受試者可以 240 毫升水投予劑型。應在給藥後至少 4 小時不容許進食。除了在藥物投予之前及之後 1 小時以外，可容許依需要飲水。

如本文所使用的術語“進食”經定義如下：限定在至少 10 小時隔夜空腹之後（其中發生 0 卡路里攝入），接著受試者開始建議之膳食的給藥狀態。受試者應在 30 分鐘或之內進餐；然而藥物產品應在開始進餐之後 30 分鐘投予。藥物產品可以 240 毫升水投予。應在給藥後至少 4 小時不容許進食。除了在藥物投予之前及之後 1 小時以外，可容許依需要飲水。

為了評定進食/空腹比，可投予單一經口劑量之帕博西里：在高脂肪、高卡路里膳食（~800-1000 卡路里，具有分別來自蛋白質、碳水化合物和脂肪的 150、250 及 500-600 卡路里）之後 30 分鐘；在低脂肪、低卡路里膳食（~400-500 卡路里，具有分別來自蛋白質、碳水化合物和脂肪的 120、250 及 28-35 卡路里）之後 30 分鐘；或介於適當的脂肪及卡路里含量膳食（由 15%蛋白質、50%碳水化合物及 35%脂肪所組成的~500-700 卡路里）的膳食之間（在之後 1 小時/在之前 2 小時）。

高脂肪及高卡路里膳食可用作為進食狀態下的試驗膳食。高脂肪試驗膳食的實例會有兩個以奶油煎的雞蛋、兩條培根、兩片有奶油的土司、四盎司炸薯餅及八盎司全乳。

在平均血清濃度相對時間曲線下面積 (AUC) 之計算為醫藥技術中熟知的程序且說明於例如 Welling, "Pharmacokinetics Processes and Mathematics," ACS Monograph 185 (1986) 中。如本文所使用的 AUC 包括在單一劑量之後自時間 0 外推至無限時間之濃度-時間曲線下的面積或在穩定態/多重劑量之後自時間 0 至給藥間隔結束時間之濃度-時間曲線下的面積。

另外， $C_{max}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 $T_{max}$  及清除半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 之計算亦為一般熟習本技術領域者已知且說明於例如 Shargel, Wu-Pong, and Yu 之 Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (2005) 中。

為了測定平均進食/空腹比，先計算帕博西里在進食狀態下的血漿濃度相對時間曲線下的平均面積 (例如  $AUC_{0-inf}$ ) 對帕博西里在空腹狀態下的血漿濃度相對時間曲線下的平均面積 (例如  $AUC_{0-inf}$ ) 之個別比，且接著將對應的個別比一起平均。在此方式中，其為經測定之各個對應的個別比之平均。

質子泵抑制劑 (PPI) 為降低胃酸產生之熟知的藥物類別，藉此修改胃 pH。代表性 PPI 包括例如瑞貝拉唑、奧美拉唑 (omeprazole) (包括 S-和 B-形式，Na 和 Mg

鹽 ) 、 蘭 索 拉 唑 ( lansoprazole ) 、 泮 托 拉 唑 ( pantoprazole ) 、 埃 索 美 拉 唑 ( eseprazole ) 及 類 似 者 。

如 本 文 所 使 用 的 術 語 “ 對 照 用 即 時 釋 放 型 ( IR ) 經 口 膠 囊 ” 係 指 如 實 施 例 11 中 所 述 之 市 售 帕 博 西 里 IR 膠 囊 調 配 物 。 缺 少 水 溶 性 酸 ， 但 實 質 上 在 其 他 方 面 與 實 施 例 1 之 調 配 物 相 同 的 此 調 配 物 與 經 乙 磺 酸 鹽 調 配 物 ( ISE ) 及 游 離 鹼 錠 劑 劑 型 可 一 起 於 本 文 稱 為 對 照 物 。

“ 溶 解 試 驗 1 ” 係 指 帕 博 西 里 劑 型 的 下 列 試 驗 。 溶 解 試 驗 係 在 如 美 國 藥 典 ( USP ) 溶 解 試 驗 章 節 ( Dissolution Test Chapter ) 711 ， 裝 置 2 中 所 揭 示 之 標 準 的 USP 2 旋 轉 葉 片 裝 置 中 進 行 。 葉 片 係 以 50 rpm 旋 轉 且 將 劑 型 添 加 至 37°C 下 500 毫 升 10 mM pH 5.5 之 乙 酸 鹽 緩 衝 液 中 。 在 試 驗 開 始 ( 例 如 劑 型 插 入 裝 置 中 ) 之 後 於 適 當 的 時 間 以 高 性 能 液 相 層 析 術 ( HPLC ) 分 析 來 自 試 驗 介 質 的 過 濾 等 分 液 ( 通 常 為 1.5 毫 升 ) 之 帕 博 西 里 。 溶 解 結 果 係 以 測 試 之 帕 博 西 里 總 劑 量 相 對 於 時 間 的 溶 解 百 分 比 記 述 。

“ 溶 解 試 驗 2 ” 係 指 帕 博 西 里 劑 型 的 下 列 試 驗 。 溶 解 試 驗 係 在 美 國 藥 典 ( USP ) 溶 解 試 驗 章 節 711 ， 裝 置 2 中 所 揭 示 之 標 準 的 USP 2 旋 轉 葉 片 裝 置 中 進 行 。 葉 片 係 以 50 rpm 旋 轉 且 將 劑 型 添 加 至 37°C 下 500 毫 升 50 mM pH 6.5 之 磷 酸 鹽 緩 衝 液 及 0.1 M NaCl 中 。 在 試 驗 開 始 ( 例 如 劑 型 插 入 裝 置 中 ) 之 後 於 適 當 的 時 間 以 高 性 能 液 相 層 析 術 ( HPLC ) 分 析 來 自 試 驗 介 質 的 過 濾 等 分 液 ( 通 常 為 1.5 毫 升 ) 之 帕 博 西 里 。 溶 解 結 果 係 以 測 試 之 帕 博 西 里 總 劑 量

相對於時間的溶解百分比記述。

術語“乾式粒化”意指將主體活性產物與至少一種賦形劑摻合之方法。接著將摻合物壓縮或壓實，以形成壓縮材料或“壓製物”。此材料可藉由壓碎、研磨或切割而分裂成無水粒狀粒子，以形成顆粒。粒子可隨意地進一步加工。壓碎、研磨或切割方法包含縮減壓縮材料尺寸的操作，諸如藉由磨碎或那些熟習本技術領域者已知的其他操作而完成。

在本文所使用與組成物中存在的酸有關的術語“水溶性”係指在 25°C 下於水中具有至少 0.2 重量%之溶解度的酸。水溶性酸可為有機或無機酸，且較佳為具有至少一個 pKa 值之有機酸，該值為至少一個（較佳為至少兩個）比在藥物中存在的鹼性基團之最高 pKa 更小的 pK 單元。在帕博西里的例子中，水溶性酸具有約 4.1 及 7.3 之 pKa 值，酸較佳地具有小於 6.3 之 pKa，且更佳為小於 5.3 之 pKa。水溶性有機酸包括例如 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 或 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 脂族單或多羧酸，且較佳為 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 脂族單或多羧酸。特別佳為 C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> 二羧酸，其可為飽和或不飽和。

本發明的固態劑型可包含單一水溶性酸，或可包括二或更多個此等酸之組合。在本發明的選擇性實施態樣中，水溶性酸係選自由琥珀酸、蘋果酸和酒石酸所組成之群組。在本發明特定的較佳實施態樣中，水溶性酸為琥珀酸。

可將水溶性酸在粒化前與藥物組合或可與顆粒外賦形

劑一起併入劑型中。在雙層錠劑中，水溶性酸可存在於含有帕博西里之活性層中，併入單獨的酸層中，或水溶性酸類（彼等可相同或不同）可併入活性層及酸層二者中。

不想受到理論的束縛，一般認為存在於固態劑型中與藥物緊密接觸之酸係以帕博西里與酸之間的交互作用方式增加溶解。在經口投予受試者之後，本發明的固態劑型由此提供與投予缺少水溶性酸的帕博西里調配物相比而增加溶液中的藥物局部濃度。

在一些實施態樣中，本文所述之實施態樣中之任一者的固態劑型在溶解試驗 1 的條件下（pH 5.5 之乙酸鹽緩衝液，37°C）溶解：（a）在 15 分鐘內不少於 35% 之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 45% 之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 55% 之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多者。

在另外的實施態樣中，本發明的固態劑型在溶解試驗 1 的條件下溶解：（a）不少於 25%、30%、35%、40%、45% 或 50% 或超過 50% 之帕博西里於 15 分鐘內溶解；（b）不少於 35%、40%、45%、50%、55% 或 60% 或超過 60% 之帕博西里於 30 分鐘內溶解；及/或（c）不少於 45%、50%、55%、60%、65% 或 70% 或超過 70% 之帕博西里於 60 分鐘內溶解。

在一些實施態樣中，本文所述之實施態樣中之任一者的固態劑型在溶解試驗 2 的非漏槽狀態下（pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl，37°C）溶解：（a）在 15 分鐘內

不少於 40%之帕博西里；(b) 在 30 分鐘內不少於 35%之帕博西里；(c) 在 60 分鐘內不少於 25%之帕博西里；或 (d) (a)、(b) 及 (c) 中之二或更多者。

在其他的實施態樣中，本文所述之實施態樣中之任一者的固態劑型在溶解試驗 2 的非漏槽狀態下 (pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl, 37°C) 溶解：(a) 在 15 分鐘內不少於 15%之帕博西里；(b) 在 30 分鐘內不少於 20%之帕博西里；(c) 在 60 分鐘內不少於 25%之帕博西里；或 (d) (a)、(b) 及 (c) 中之二或更多者。

在其他的實施態樣中，在溶解試驗 2 下：(a) 不少於 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 或 50%或超過 50%之帕博西里於 15 分鐘內溶解；(b) 不少於 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或 50%或超過 50%之帕博西里於 30 分鐘內溶解；及/或 (c) 不少於 15%、20%、25%、30%、35%或 40%或超過 40%之帕博西里於 60 分鐘內溶解。

在另外的實施態樣中，在溶解試驗 2 下：(a) 不少於 30%、35%、40%、45%或 50%或超過 50%之帕博西里於 15 分鐘內溶解；(b) 不少於 25%、30%、35%、40%、45%或 50%或超過 50%之帕博西里於 30 分鐘內溶解；及/或 (c) 不少於 15%、20%、25%、30%、35%或 40%或超過 40%之帕博西里於 60 分鐘內溶解。

在一些實施態樣中，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型，其中劑型提供：

(a) 在投予受試者單一經口劑量之後在血漿濃度相對時間曲線下面積 (AUC) 從約 0.8 至約 1.25 的平均進食/空腹比；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後從約 0.8 至約 1.25 之最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 的平均進食/空腹比；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

在一些實施態樣中，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型，其中劑型：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹 AUC 的範圍內之平均空腹 AUC；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹  $C_{max}$  的範圍內之平均空腹  $C_{max}$ ；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

在另外的實施態樣中，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型，其中劑型提供：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後在質子泵抑制劑 (PPI) (較佳為瑞貝拉唑) 存在下的平均 AUC 係在沒有 PPI 存在下的平均 AUC 之 80% 至 125% 的範圍內；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後在質子泵抑制劑 (PPI) (較佳為瑞貝拉唑) 存在下的平均  $C_{max}$  係在沒有 PPI 存在下的平均  $C_{max}$  之 80% 至 125% 的範圍內；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

在其他的實施態樣中，本發明提供包含帕博西里、水

溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型，其中劑型在 30°C 及 75% 相對濕度 (RH) 下貯存 96 天之後展現少於 0.4%、0.35%、0.3%、0.25%、0.2%、0.15% 或 0.1 重量% 之酸加成物。

在又其他的實施態樣中，本發明提供包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的固態劑型，其中劑型在 30°C 及 75% RH 下貯存 2 年之後展現少於 1.5%、1.4%、1.3%、1.2%、1.1%、1.0%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4% 或 0.3 重量% 之酸加成物。

在本發明的態樣及實施態樣中之各者的一些實施態樣中，水溶性酸係選自由琥珀酸、蘋果酸和酒石酸所組成之群組。在本文的態樣及實施態樣中之各者的特定實施態樣中，水溶性酸為琥珀酸。在其他的實施態樣中，水溶性酸為蘋果酸。在另外的實施態樣中，水溶性酸為酒石酸。

在本發明的態樣中之各者的一些實施態樣中，水溶性酸構成固態劑型的從約 5 重量% 至約 40 重量%。在特別的實施態樣中，水溶性酸構成固態劑型的從約 5 重量% 至約 25 重量%。在一些實施態樣中，水溶性酸構成固態劑型的約 5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%、35 重量% 或 40 重量%。

在本發明的態樣中之各者的一些實施態樣中，帕博西里構成固態劑型的從約 10 重量% 至約 35 重量%。在特定的實施態樣中，帕博西里構成固態劑型的約 20 重量%。在一些實施態樣中，帕博西里構成固態劑型的約 5 重量

%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%或 50 重量%。

在本文的態樣及實施態樣中之各者的常見實施態樣中，固態劑型為錠劑，較佳為以乾式粒化所形成之錠劑。在一些此等實施態樣中，錠劑為雙層錠劑。在特別的實施態樣中，雙層錠劑包含：(a) 包含帕博西里及醫藥上可接受之載劑的活性層；及 (b) 包含水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的酸層。在一些實施態樣中，雙層錠劑包含：(a) 包含帕博西里、水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的活性層；及 (b) 包含水溶性酸及醫藥上可接受之載劑的酸層，其中在活性層中的水溶性酸可與在酸層中的水溶性酸相同或不同。在特定的實施態樣中，在活性層中的水溶性酸為琥珀酸及在酸層中的水溶性酸為酒石酸。

在另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，其包含將治療有效量的本文所述態樣及實施態樣中之任一者的固態劑型投予需要其之受試者。在特別的實施態樣中，癌症為乳癌。在一些此等實施態樣中，乳癌為激素受體陽性 (HR+) 乳癌。在一些此等實施態樣中，乳癌為雌激素受體陽性 (ER+) 乳癌。在一些此等實施態樣中，乳癌為人表皮生長因子受體 2 陰性 (HER-) 乳癌。在其他的此等實施態樣中，乳癌為人表皮生長因子受體 2 陽性 (HER+) 乳癌。在另外的實施態樣中，乳癌為可以 HR+、HER2- 或 ER+、HER2- 特徵化之晚期或轉移性乳癌。

帕博西里可單獨或與其他的藥物組合投予，特別為芳香酶抑制劑，例如來曲唑、氟維司群或依西美坦（*exemestane*），且通常以與一或多種醫藥上可接受之賦形劑締合之調配物投予。術語“賦形劑”說明除了帕博西里或其鹽以外的任何成分。

帕博西里可經口投予。經口投予可包含吞嚥，使得化合物進入胃腸道，或可使用頰內或舌下投予，藉此使化合物自嘴直接進入血流中。

可將本發明的劑型以治療有效量投予需要此治療之受試者。如本文所使用的術語“治療有效量”係指欲投予之化合物量，其緩和欲治療之病症的症狀中之一或多者至某種程度。關於癌症治療的治療有效量係指具有下列效應之量：（1）縮減腫瘤尺寸，（2）抑制（亦即減慢至某種程度，較佳為停止）腫瘤轉移，（3）抑制（亦即減慢至某種程度，較佳為停止）腫瘤生長或腫瘤侵襲至某種程度，及/或（4）減緩與癌相關聯的一或多體徵或症狀至某種程度（或較佳為消除）。

如本文所使用的“受試者”係指人或動物受試者。在特定的較佳實施態樣中，受試者為人。在一些實施態樣中，受試者為受疾病狀態所苦之患者。在其他的實施態樣中，受試者可為健康的自願者。

如本文所使用的術語“治療（*treating*）”意指反轉、緩解、抑制此術語適用之病症或病況或此等病症或病況的一或多個症狀的進展，或預防上述病症或病況，除非

另有其他指示。如本文所使用的術語“治療 (treatment)”係指剛如上文所定義之治療的行為，除非另有其他指示。術語“治療”亦包括受試者的輔助及新輔助治療。帕博西里可單獨或與芳香酶抑制劑組合投予，諸如來曲唑、氟維司群或依西美坦。

如本文所使用的“癌”係指由異常細胞所引起之任何惡性及/或侵入的生長或腫瘤。如本文所使用的“癌”係指以形成癌（例如乳癌）之細胞類型命名的實體腫瘤，及血液癌、骨髓癌或淋巴系統癌。實體腫瘤的實例包括但不限於肉瘤或癌。血液癌的實例包括但不限於白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。術語“癌”包括但不限於源自體內的特定位置之原發性癌、自開始的地方擴散至身體其他部位的轉移性癌、自原始的原發性癌緩解後復發及第二種原發性癌（其為在與後來的癌不同類型之先前癌病史的病人之新生原發性癌）。

更特定言之，與本發明（較佳地與芳香酶抑制劑組合）有關的癌之實例尤其包括乳癌。例如，癌可為激素受體陽性（HR+）乳癌，且特別為雌激素受體陽性（ER+）乳癌。在一些實施態樣中，該 ER+乳癌為人表皮生長因子 2（HER2）-陰性。在另外的實施態樣中，癌為 ER+、HER2-晚期轉移性乳癌，其中藥物係與治療轉移性疾病之芳香酶抑制劑組合投予。

適合於經口投予之調配物包括固態調配物，諸如錠劑、膠囊、粉劑、菱形錠（包括以液體填充）、囊袋及類

似者。在本發明較佳的態樣中，本文所提供的固態劑型為錠劑。在一些此等實施態樣中，錠劑經包膜。在其他的此等實施態樣中，錠劑為雙層錠劑。

用於錠劑劑型的帕博西里可取決於劑量而構成劑型的從 1 重量%至 80 重量%，典型地構成劑型的從 5 重量%至 60 重量%，更典型地構成劑型的從約 10 重量%至約 35 重量%，或甚至更典型地構成劑型的從約 15 重量%至約 25 重量%。在特定的實施態樣中，帕博西里構成劑型的約 20 重量%。

在本發明的固態劑型中，載劑可包含各種醫藥上可接受之賦形劑，包括例如稀釋劑、崩解劑、結合劑、潤滑劑、助滑劑及表面活性劑。調配物亦可包括賦形劑，諸如保存劑、抗氧化劑、香料及著色劑，以及本技術中已知的其他賦形劑。

固態劑型（諸如錠劑）典型地含有稀釋劑，例如乳糖（單一水化物、噴霧乾燥之單一水化物、無水物及類似者）、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、可壓縮糖、微晶纖維素、粉狀纖維素、澱粉、預糊化澱粉、聚葡萄糖酸鹽、聚葡萄糖、糊精、葡萄糖、麥芽糊精、鈣酸鈣、磷酸氫鈣、磷酸鈣、硫酸鈣、碳酸鎂、氧化鎂、泊洛沙姆（poloxamer）、聚環氧乙烷、羥丙基甲基纖維素及其混合物。不同類型的微晶纖維素可適用於本文所述之調配物。微晶纖維素的實例包括 Avicel® 類型：PH101、PH102、PH103、PH105、PH 112、PH113、PH200、

PH301，及其他類型的微晶纖維素，諸如矽化微晶纖維素（SMCC）。在一些實施態樣中，稀釋劑係選自由下列所組成之群組：微晶纖維素、乳糖單水合物、甘露醇、山梨醇、木糖醇、碳酸鎂、磷酸氫鈣、磷酸鈣或其混合物。在特定的實施態樣中，稀釋劑包含微晶纖維素。在一些實施態樣中，稀釋劑包含一或多種類型的微晶纖維素，例如 Avicel® PH105、Avicel® PH200 或其混合物。在一些此等實施態樣中，稀釋劑不包括乳糖單水合物。在其他的此等實施態樣中，稀釋劑包含微晶纖維素且另外包含乳糖單水合物。稀釋劑經常構成固態劑型的從約 25 重量%至約 75 重量%，且較佳地構成劑型的從約 50 重量%至約 75 重量%。

固態劑型經常含有崩解劑。崩解劑的實例包括乙醇酸澱粉鈉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮、聚乙烯基吡咯啶酮、甲基纖維素、微晶纖維素、低碳烷基取代之羥丙基纖維素、澱粉、預糊化澱粉和藻酸鈉。在一些實施態樣中，崩解劑為交聯聚維酮。可使用任何等級的交聯聚維酮；例如 CL、CL-SF 和 XL 等級的交聯聚維酮適用於本文所述之調配物。特定的實例包括 Kollidon、Kollidon CL®、Kollidon CL-M®、Polyplasdone XL®、Polyplasdone XL-10®和 Polyplasdone INF-10®。在一些實施態樣中，載劑包含至少一種選自由下列所組成之群組的崩解劑：交聯聚維酮、交聯羧甲基纖維素鈉和乙醇酸澱粉鈉。在特定的實施態樣中，崩解劑為

交聯聚維酮。崩解劑經常構成劑型的從約 1 重量%至約 25 重量%，較佳為從約 5 重量%至約 20 重量%，更佳為從約 5 重量%至約 10 重量%。

可使用結合劑給予錠劑調配物黏結性。適合的結合劑包括微晶纖維素、明膠、糖、聚乙二醇、天然和合成膠、聚乙烯基吡咯啉酮、預糊化澱粉、羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素。在一些實施態樣中，結合劑係選自由微晶纖維素、羥丙基纖維素和羥丙基甲基纖維素所組成之群組。在特定的實施態樣中，結合劑為微晶纖維素，例如 Avicel® PH105。當有結合劑的存在時，其可構成劑型的從約 0 重量%至約 15 重量%，或從約 0.2 重量%至約 10 重量%。在一些實施態樣中，結合劑構成劑型的約 5 重量%至約 10 重量%。在特別的實施態樣中，結合劑構成劑型的約 10 重量%。

固態劑型時常含有一或多種潤滑劑。潤滑劑的實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂基富馬酸鈉、硬脂酸鎂與月桂基硫酸鈉的混合物或該等中之二或更多者的混合物。在一些實施態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂及/或硬脂基富馬酸鈉。在一些實施態樣中，潤滑劑為硬脂酸鎂。在一些此等實施態樣中，固態劑型為包含顆粒內及顆粒外硬脂酸鎂之錠劑。在其他的實施態樣中，固態劑型為包含顆粒內硬脂酸鎂及顆粒外硬脂基富馬酸鈉之錠劑。當有潤滑劑的存在時，其時常構成劑型的從約 0.25 重量%至約 10 重量%，較佳為從約 0.5 重量%至約 6 重量%。

錠劑亦可包含助滑劑，例如二氧化矽、膠態二氧化矽、矽酸鎂、三矽酸鎂、滑石和其他形式的二氧化矽，諸如聚集矽酸鹽和水化氧化矽。在一些實施態樣中，助滑劑為二氧化矽。當有助滑劑存在時，其可構成錠劑的從約 0 重量%至約 10 重量%，較佳為從約 0.2 重量%至約 5 重量%，或從約 0.5 重量%至約 2 重量%。

錠劑可隨意地包括表面活性劑，諸如月桂基硫酸鈉和聚山梨酸酯 80。當有表面活性劑存在時，其可構成錠劑的從 0 重量%至 10 重量%，或較佳為 0.2 重量%至 5 重量%。

本發明的固態劑型通常根據醫藥化學中常見的方法製備。將選擇之賦形劑可與 API 一起併入顆粒外室或顆粒內室中任一者或二者中。

範例的錠劑調配物含有從約 10 重量%至約 35 重量%之帕博西里，典型為從約 15 重量%至約 25 重量%之帕博西里；從約 5 重量%至約 15 重量%之水溶性酸；從約 25 重量%至約 75 重量%之稀釋劑；從約 5 重量%至約 10 重量%之崩解劑；從約 0.5 重量%至約 6 重量%之潤滑劑；及隨意地從約 0 重量%至約 5 重量%之助滑劑；及從約 0 重量%至約 15 重量%之結合劑。

另外範例的錠劑調配物含有約 20 重量%之帕博西里；約 10 重量%之水溶性酸（較佳為琥珀酸）；從約 50 重量%至約 75 重量%之稀釋劑（較佳為微晶纖維素）；從約 5 重量%至約 10 重量%之崩解劑（較佳為交聯聚維

酮)；從約 0.5 重量%至約 6 重量%之潤滑劑(較佳為硬脂酸鎂或硬脂基富馬酸鈉或二者)；隨意地從約 0 重量%至約 5 重量%之助滑劑；及隨意地從約 0 重量%至約 15 重量%結合劑。當有助滑劑存在時，其較佳為二氧化矽，且當有結合劑存在時，其較佳為成為無水結合劑的適當類型之微晶纖維素(例如 Avicel® PH105)。

經口投予之固態調配物可經調配成即時及/或改良釋放型。改良釋放型調配物包括延遲、持續、脈衝、控制、靶定及程式化釋放型。改良釋放型調配物的概括說明參見美國專利案號 6,106,864。

呈固態形狀錠劑形式的醫藥品典型地藉由壓縮組成最終產物之材料成為所欲錠劑形式來製造。此等材料可包括活性醫藥成分以及在製造過程期間或之後賦予產物必要或有用的性質之醫藥非活性賦形劑。錠劑硬度或抗張強度可用作為錠劑成分之黏結性的量度。若錠劑不具有充分的黏結性質，則錠劑在處理時可能分裂。最終調配物可包含一或多層且可包膜或不包膜。

如本技術所知，粒化為用於改進調配物的處理及製造性質之方法，例如藉由增加粒徑來改進流動。粒化實質上不改變藥物的物理形式，諸如其結晶或非晶形特徵。由那些熟習本技術領域者使用各種方法來製造錠劑劑型。此等方法的實例包括乾式粒化、濕式粒化、流體床粒化和直接壓縮。所使用之方法類型可取決於下列因素而定：諸如在調配物中的活性醫藥成分之物理特徵、所使用的賦形劑類

型及最終產物的所欲物理特徵。該等方法中之各者包括涉入將劑型之成分混合的步驟。在本發明特定的實施態樣中，以乾式粒化較佳。

混合一定量的劑型成分通常為必要的，以便具有均勻且一致的最終產物。然而，在以濕式及乾式粒化製備醫藥錠劑時，頃發現在壓縮前的成分混合程度及強度與調配物的可壓縮性及黏結性損失有關，導致錠劑硬度降低。

當使用輥壓實時，可觀察到類似的結果，例如在乾式粒化方法中。可使用輥壓實作為形成於後續壓縮成錠劑的顆粒之方法。輥壓實可降低後續的劑型可壓縮性及黏結性。

乾式粒化為以壓實步驟形成顆粒之方法，接著將壓製物以分級成可容易加工的粒子。常使用此方法改進調配物的流動性質及/或密度，其可加速進一步的製造過程，諸如製錠、膠囊化及粉末填充。壓製物係自通常含有活性成分及其他賦形劑（包括潤滑劑）的粉末摻合物直接製成。

使用乾式粒化技術可優於濕式粒化方法，因為較短的加工時間及成本優勢。然而，乾式粒化通常受限於其中藥物或活性成分具有適合於形成醫藥上可接受之粒化物及劑型（諸如錠劑）之物理特徵的那些情況。

通常需要添加至少一種賦形劑至調配物中，且此添加促成最終產物的錠劑尺寸增加。當錠劑尺寸必須在以適合的劑型起作用的特定參數範圍內時，為了容納提高可壓實性所增加的賦形劑量而使增加的錠劑尺寸超出限度是不可

行的。因此，時常限制製造者以乾式粒化法用於每一壓縮錠劑含有低劑量活性成分之調配物，使得調配物可容納足以使乾式粒化可行的賦形劑量。

在醫藥劑型的開發中，重要的是平衡許多不同的目標。重要的是儘可能以合乎經濟的方式製備醫藥劑型。可能希望具有包含幾個加工步驟的簡單製法。劑型亦應該使其中所含有的活性化合物對患者達到最優化的可用性。再者，劑型應該容易吞嚥。越小的劑型越容易被患者接受且可提高患者適應性。

將最終的醫藥組成物加工成單位劑型（例如錠劑或膠囊）且接著包裝銷售。加工步驟係取決於特別的單位劑型而改變。例如，錠劑通常在壓力下壓縮成所欲形狀及膠囊係使用簡單的填充操作。那些熟習本技術領域者非常熟悉用於製造各種單位劑型的程序。

錠劑通常係藉由施加壓力至壓錠機上欲製錠之材料上而形成。調配物必須具有使材料以準確的體積進料至模槽中的良好流動性質，且具有適合於形成錠劑的可壓縮性、可壓實性及彈出性質。

有許多各具有不同的生產力之壓錠機，但基本功能及操作皆類似。所有的壓錠機係藉由在兩個不銹鋼衝頭（上衝頭與下衝頭）之間施加的壓力壓緊在模槽內的錠劑調配物。壓錠機通常經設計而具有盛裝且進料調配物之加料斗，進料調配物至模槽中且調整衝頭與模頭定位之進料機制，及在旋轉壓錠機中用於引導衝頭移動的凸輪軌。兩種

類型的壓錠機為單工位或單衝頭壓錠機及多工位旋轉壓錠機。有些壓錠機提供比其他更長的滯留時間，能發生使鍵結增加。其他壓錠機可提供預壓縮。

濕式粒化方法亦可用於製備醫藥組成物的顆粒。濕式粒化方法說明於 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition 1995 中。該等及其他方法通常為那些熟習本技術領域者已知。若使用濕式粒化，則可將揮發劑在成分混合之前、期間或之後，但是在形成顆粒之前併入混合物中。例如，可將固態揮發劑在添加結合劑溶液之前、期間或之後與粉末混合物摻合。其他的固態劑型可使用包括旋轉床粒化或噴霧乾燥分散液（SDD）之技術製備。

本發明將於下列的非限制性實施例中例證。

## 實施例

### 實施例 1

#### 游離鹼加上琥珀酸

包含與琥珀酸乾式粒化之游離鹼形式的 API（帕博西里）之錠劑係使用下列程序製備。錠劑具有表 1 中的組成。

表 1.

組份	量 (毫克/錠劑)
顆粒內組份	
帕博西里 (API)	125.000
琥珀酸	62.500
微晶纖維素 (Avicel PH105)	62.500
微晶纖維素 (Avicel PH102)	196.875
乳糖單水合物 (Fast Flo 316)	96.875
交聯聚維酮 (Kollidon CL)	31.250
膠態二氧化矽 (Aerosil 200 Pharma)	6.250
硬脂酸鎂	6.250
顆粒外組份	
交聯聚維酮	31.250
硬脂酸鎂	6.25
總量	625.000

將微晶纖維素 (Avicel PH105) 添加至摻合機 (箱型摻合機或同等物) 中且在低速度下經約 25 轉 (以 12 rpm 經 2 分鐘) 混合。將 API 添加至摻合機中, 以一部分的乳糖單水合物沖洗 API 容器且折疊混合。將批組量的琥珀酸、乳糖單水合物、交聯聚維酮及膠態二氧化矽添加至摻合機中, 其在低速度下經約 180 轉 (以 12 rpm 經 15 分鐘) 混合。

將磨碎機及袋以 50% 之批組量的微晶纖維素 (Avicel PH102) 預塗佈。將來自上述之摻合物通過磨碎機。將磨碎機以剩餘部分的微晶纖維素 (Avicel PH102) 沖洗且將磨碎之材料自袋轉移至摻合機 (箱型摻合機或同等物) 中且在低速度下經約 180 轉 (以 12 rpm 經 15 分鐘) 混合。顆粒內硬脂酸鎂通過適當的分級篩子篩分且添加至先前步

驟的摻合機中。將混合物在低速度下經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。將摻合物經輥壓實（Gerteis Minipactor 或同等物），不分離或回收細料。若不使用線內磨碎，則將輥壓實之摻合物通過分別配備有 1601 葉輪、050G 之篩目及 1000 或 700 rpm 之速度的 Comil U5 或 U10。

將顆粒外交聯聚維酮添加至先前步驟的摻合機中。將混合物在低速度下經約 180 轉（以 12 rpm 經 15 分鐘）混合。將顆粒外硬脂酸鎂通過適當的分級篩子篩分。將其添加至先前步驟的摻合機中且經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。

使用單工位（Korsch XP 1 或同等物）或旋轉壓錠機形成錠劑。

## 實施例 2

### 雙層錠劑調配物

製備含有活性層及酸層之雙層錠劑。活性層係由來自實施例 1 之粒化摻合物所組成。

活性層及雙層具有表 2 中的組成。

表 2.

組份	量 (毫克/錠劑)
活性層粒化物	
根據實施例 1 之總量	625.000
酸層摻合物	
粒狀酒石酸	180.00
微晶纖維素	143.100
交聯聚維酮	36.00
硬脂酸鎂	0.900
總酸層量	360.000

酸層摻合物係藉由將微晶纖維素、酒石酸及交聯聚維酮組合至適當的分級容器中而形成。將組合物經約 120 轉摻合且接著通過分別配備有 1601 葉輪、018R 之篩目及 1000 或 700 rpm 之速度的 Comil U5 或 U10。

將磨碎之材料轉移至摻合機中且接著將組份經約 120 轉摻合。將硬脂酸鎂通過適當的分級篩子（1 毫米篩子，US Sieve #20）篩分，接著添加至摻合機中且經約 50 轉摻合。

雙層錠劑係使用下列程序使用適合的旋轉雙層壓錠機（諸如 Korsch XP1）形成。將活性層粒化物（根據實施例 1 中概述之程序形成）壓縮成 625 毫克標的活性層重量及經建議之 6.66 毫米活性層厚度。添加酸層摻合物且將酸層與活性層壓縮成 985 毫克所欲填充重量。

### 實施例 3

#### 流體床粒化

流體床塗佈機（Niro MP-2 Fluid Bed Coater，配備有

MP-1 球、頂部噴霧粒化安裝) 使用下列條件預加熱，直到入口空氣露點 (12°C) 及產物碗溫度 (大於或等於 45°C) 穩定至標的值為止。噴嘴為具有 0.8 毫米液體尖端的 Schlick 970 及噴嘴至碗底距離 33 公分。

為了形成流體床粒化物，先將琥珀酸使用研鉢和杵以手動磨碎。將磨碎之粉末定期地放在 #60 號網篩上，使用手動搖晃，使材料通過至收集容器中。將保留在篩子上的材料送回研鉢且添加更多未經磨碎之材料。持續磨碎，直到所需的量通過篩子為止。

除了琥珀酸以外，將下列的無水床組份之各者以所需的量個別通過 #30 號網篩選至彼等單獨的收集容器中。

表 3.

組份	量 (重量%)
微晶纖維素 (Avicel PH102)	37.9
甘露醇	23.3
琥珀酸	30.0
交聯聚維酮 (Polyplasdone XL)	8.8
總量	100

結合劑懸浮液係藉由將水添加至適當的分級容器中而形成。接著將甘露醇及羥丙基纖維素添加至容器中。將溶液經最少 2 小時混合且看不到聚集物。

接著將 API 緩慢地添加至溶液中以形成結合劑懸浮液。將結合劑懸浮液在加工期間攪拌，直到使用為止。結合劑懸浮液含有表 4 中的下列組份：

表 4.

組份	量 (重量%)
帕博西里 (API)	14.24
甘露醇	2.73
羥丙基纖維素 (Klucel LF)	2.73
水	80.3
總量	100.0

在流體床產物碗溫度穩定之後，接著將無水床材料以下列順序裝填至流體床中：甘露醇、微晶纖維素、琥珀酸及交聯聚維酮。

在 29–31°C 之床溫度，12–30 克/分鐘之噴霧速率，70–115 CMH (立方公尺/小時) 之氣流及 1.1 巴之霧化壓力下開始流體床粒化，以提供流體床粒化物。

#### 實施例 4

##### 流體床粒化物錠劑

錠劑係使用下列程序自實施例 3 的流體床粒化物 (FBG) 形成。首先藉由將顆粒通過配備有 1601 葉輪、018R 之篩目及 1500 rpm 之速度的 Comil U5，使粒化物乾式分級。將顆粒以視覺評定儘可能均勻地進料至 Comil 中 (2 公斤粒化物以 20 至 25 分鐘)。將磨碎之顆粒通過 #60 號網篩且將通過篩子的材料收集在袋中及放在旁邊。將保留在 #60 號網篩上的材料在 Comil 中第二次磨碎。將磨碎之顆粒通過 #60 號網篩且將材料收集在袋中。將第二

次之後保留在#60 號網篩上的材料使用刮勺/刮刀溫和地推壓通過篩子，直到全部通過為止。將材料添加至袋中。

在表 5 中給出 FBG 錠劑之最終錠劑摻合物：

表 5.

組份	量 (毫克/錠劑)
顆粒內流體床顆粒	
根據實施例 3 的 FBG	400.0
顆粒外組份	
微晶纖維素 (Avicel PH102)	252.0
琥珀酸	80.0
交聯聚維酮 (Polyplasdone XL)	64.0
硬脂酸鎂	4.0
總量	800.0

若必要時，以來自先前步驟的磨碎之顆粒的總重量為基準計算顆粒外組份的調整重量。

將琥珀酸以小等分量手動磨碎（以研鉢和杵）。使用足夠的量以確保足夠量的磨碎材料。將磨碎之材料通過#60 號網篩且收集在新袋中。將保留在篩子上的任何材料送回具有下一等分量的研鉢中。將所需量的磨碎之琥珀酸細分。

接下來，將微晶纖維素及交聯聚維酮通過#30 號網篩且添加至摻合機中。將磨碎之琥珀酸及乾式分級之流體床顆粒添加至適當分級的摻合機中。裝填密度為 0.39 克/毫升。將混合物以 16 rpm（180 轉）混合 11.25 分鐘。

接下來，將硬脂酸鎂與 3 至 10 倍（體積，以視覺評估）來自先前步驟的摻合物在適當分級的瓶中組合。將混

合物以溫和的手動搖晃約 30 秒而混合且接著通過 30 號網篩。將內容物添加至摻合機中且以 16 rpm (60 轉) 混合 3.75 分鐘。

將批組使用適合的壓錠機 (諸如 Korsch XM12) 壓縮成標的規格。

## 實施例 5

### 噴霧乾燥分散液

羥丙基甲基纖維素 (HPMC E3 Prem) 溶液之製備如下：將 3.25 重量%之 HPMC E3 溶解在 90/10 之甲醇/水 (w/w) 的溶劑摻合物中，以形成 3.2 重量%之 HPMC 溶液。將足夠量的帕博西里 (API) 添加至此溶液中，以形成下列組成之噴霧懸浮液：1.75 重量%之 API、3.25 重量%之羥丙基甲基纖維素、85.5 重量%之甲醇及 9.5 重量%之水。接著連續攪拌懸浮液，以阻止 API 沉降在懸浮液槽中。

將噴霧乾燥器在 1850 克/分鐘之流速及 130°C 之入口乾燥氣體溫度下使用加熱之乾燥氣體 (氮) 預加熱。在預加熱之後噴霧 90/10 (w/w) 之甲醇/水摻合物，直到達成穩定態熱力學條件為止。一旦噴霧乾燥器達成穩定態時，接著將噴霧懸浮液在 130 克/分鐘之進料速率、130°C 之溶液溫度及 250 psi 之壓力下經由急驟霧化而引入噴霧乾燥器中。在噴嘴周圍利用在 60 psi 之壓力下的第二個氮氣流，以防止噴嘴積垢。在溫度 45°C 之噴霧乾燥器出口收

集粒子。

在收集之後，將粒子放入在 40°C /15%相對濕度下操作的對流盤乾燥器中最少 6 小時。這使得粒子中的殘餘溶劑減少至不超過 0.3 重量%之殘餘甲醇。

第二乾燥粒子的粒徑係以取自 Malvern Instruments Ltd. of Framingham, Massachusetts 的 Malvern Particle Size Analyzer 使用 0.5 至 1.0 巴之低分散壓力測量，其中  $D(4,3)$  為體積平均直徑； $DV_{10}$  為組成含有粒子之總體積的 10%之直徑； $DV_{50}$  為組成含有粒子之總體積的 50%之直徑；及  $DV_{90}$  為組成含有粒子之總體積的 90%之直徑。在表 6 中給出粒徑：

表 6.

粒徑	直徑 (微米)
$D(4,3)$	11
$DV_{10}$	3
$DV_{50}$	10
$DV_{90}$	22

粒子之間距 (span)  $(DV_{90}-DV_{10})/DV_{50}$  為 1.96。粒子之鬆比容積為 5.6 毫升/克，而抽頭比容積 (tapped specific volume) 為 3.0 毫升/克。

如以微差掃描量熱法 (DSC) 在低於 5%相對濕度下所測量之粒子的玻璃轉換溫度 ( $T_g$ ) 為 117.5°C。粉末 X 射線繞射 (PXRD) 顯示 API 為非晶形，沒有可檢測的結晶度。如以掃描電子顯微法 (SEM) 所測量之粒子形態顯

示具有完整及塌陷球體之粒子。

## 實施例 6

### 比較用噴霧乾燥分散液錠劑

缺少水溶性酸之錠劑係使用下列程序自實施例 5 之噴霧乾燥分散液 (SDD) 形成。將半量的微晶纖維素添加至摻合機 (箱型摻合機或同等物) 中且在低速度下經約 25 轉 (以 12 rpm 經 2 分鐘) 混合。將 SDD 添加至摻合機中。將摻合機以一部分的氯化鈉沖洗且混合。

添加批組量的氯化鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及膠態二氧化矽且在低速度下經約 180 轉 (以 12 rpm 經 15 分鐘) 混合。在表 7 中給出最終摻合物：

表 7.

組份	量 (毫克/錠劑)
顆粒內組份	
SDD (實施例 5)	357.143
微晶纖維素 (Avicel PH-101)	191.657
氯化鈉	191.200
交聯羧甲基纖維素鈉 (AC-DI-SOL)	48.00
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil MP5)	4.00
硬脂酸鎂	2.00
顆粒外組份	
交聯羧甲基纖維素鈉 (AC-DI-SOL)	32.00
膠態二氧化矽 (未經處理之 Cab-O-Sil MSP)	4.00
硬脂酸鎂	2.00
總量	800.00

將磨碎機及袋以 25 重量%之量的微晶纖維素預塗

佈。將來自上述步驟之摻合物通過使用配備有 1601 葉輪、032R 之篩目及 1000 之速度的 Comil U5 之磨碎機。將磨碎機以剩餘批組部分的微晶纖維素沖洗且將磨碎之材料自袋轉移至摻合機（箱型摻合機或同等物）中且在低速度下經約 180 轉（以 12 rpm 經 15 分鐘）混合。

顆粒內硬脂酸鎂通過適當的分級篩子篩分且添加至先前步驟的摻合機中，接著在低速度下經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。

將摻合物使用 Korsch XP 1 或同等物壓實。

將壓實之摻合物通過使用配備有 1601 葉輪、050G 之篩目及 1000 之速度的 Comil U5 之磨碎機。

將粒化物自袋轉移至摻合機（箱型摻合機或同等物）中。計算顆粒外膠態二氧化矽的量且添加至先前步驟的摻合機中，接著經約 180 轉（以 12 rpm 經 15 分鐘）混合。計算所需之顆粒外硬脂酸鎂量，通過適當的分級篩子篩分且添加至先前步驟的摻合機中，接著經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。

將錠劑使用單工位壓縮機（Korsch XP 1 或同等物）壓實。

## 實施例 7

### 噴霧乾燥分散液錠劑

錠劑係使用下列程序自實施例 5 之 SDD 形成。將半量的微晶纖維素添加至摻合機（箱型摻合機或同等物）中

且在低速度下經約 25 轉（以 12 rpm 經 2 分鐘）混合。將 SDD 添加至摻合機中，將摻合機以一部分的氯化鈉沖洗且混合。添加批組量的琥珀酸、氯化鈉、交聯羧甲基纖維素鈉及膠態二氧化矽且在低速度下經約 180 轉（以 12 rpm 經 15 分鐘）混合。在表 8 中給出摻合物的最終組成。

表 8.

組份	量 (毫克/錠劑)
顆粒內組份	
SDD (實施例 5)	357.143
微晶纖維素 (Avicel PH-101)	76.457
琥珀酸	143.20
氯化鈉	127.20
交聯羧甲基纖維素鈉 (AC-DI-SOL)	48.00
膠態二氧化矽 (Cab-O-Sil MP5)	8.00
硬脂酸鎂	2.00
顆粒外組份	
交聯羧甲基纖維素鈉 (AC-DI-SOL)	32.00
膠態二氧化矽 (未經處理之 Cab-O-Sil M5P)	4.00
硬脂酸鎂	2.00
總量	800.00

將磨碎機及袋以 25 重量%之量的微晶纖維素預塗佈。將來自上述步驟之摻合物通過使用配備有 1601 葉輪、018R 之篩目及 1000 之速度的 Comil U5 之磨碎機。將磨碎機以剩餘批組部分的微晶纖維素沖洗，將磨碎之材料自袋轉移至摻合機（箱型摻合機或同等物）中且在低速度下經約 180 轉（以 12 rpm 經 15 分鐘）混合。

顆粒內硬脂酸鎂通過適當的分級篩子篩分且添加至先

前步驟的摻合機中，接著在低速度下經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。

將摻合物使用 Korsch XP 1 或同等物壓實。

將壓實之摻合物通過使用配備有 1601 葉輪、050G 之篩目及 1000 之速度的 Comil U5 之磨碎機。計算所需之顆粒外硬脂酸鎂量，通過適當的分級篩子篩分且添加至先前步驟的摻合機中。接著將混合物經約 60 轉（以 12 rpm 經 5 分鐘）混合。

將錠劑使用單工位壓縮機（Korsch XP 1 或同等物）壓實。

## 實施例 8

### 在 pH 5.5 下的溶解試驗 1

製備用於溶解測試之試驗錠劑調配物，其包含游離鹼形式之帕博西里（API）、水溶性酸、微晶纖維素（Avicel PH102）、乳糖單水合物（Fast Flo 316）、交聯聚維酮（Kollidon CL）及硬脂酸鎂。使用實施例 1 中所述之乾式粒化（DG）方法以下列的酸製備試驗錠劑：蘋果酸、順丁烯二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、酒石酸、甲苯磺酸、苯甲酸及苯磺酸。經由直接壓縮（DC）製備（不以乾式粒化）蘋果酸及檸檬酸之試驗錠劑。

錠劑係在具有於 50 rpm 自旋之葉片的 USP 2 旋轉裝置中於 500 毫升 10 mM pH 5.5 之乙酸鈉緩衝液中及在 37 °C 之溫度下進行溶解測試。在各拉點收集 6 毫升樣品且通

過 10 微米全流式過濾器。在 367 奈米之 UV 波長下進行離線分析。

比較用溶解數據係使用實施例 1 之乾式粒化方法使用缺少水溶性酸之摻合物所製備的帕博西里羥乙磺酸鹽 (ISE) 膠囊及游離鹼 API 錠劑而產生。將包含琥珀酸、順丁烯二酸、蘋果酸、反丁烯二酸及酒石酸之錠劑的溶解試驗之結果顯示於圖 1 中。包含琥珀酸、蘋果酸和酒石酸之錠劑展現優越的溶解性能，在 30 分鐘具有大於 50% 之藥物溶解，如圖 2 中所示。

## 實施例 9

### 調配物之化學穩定性

將實施例 8 中所製備之試驗錠劑在 70°C / 75% RH 下貯存 8 天。將錠劑壓碎且使用如下的高性能液相層析術 (HPLC) 方法分析雜質：Waters CSH C18，2.1 x 100 毫米，1.7 微米管柱；移動相 (梯度溶析液) A：0.03% 三氟乙酸，及 B：在乙腈中的 0.03% 三氟乙酸；45°C 之管柱溫度；0.5 毫升/分鐘之流速；在 234 奈米下的 UV 檢測；2 微升注射體積；及 10.72 分鐘之操作時間。將結果總結於表 9 中。

表 9.

調配物 API 游離鹼 加上酸	在 70°C/75%RH 下貯存 8 天	
	API (面積%)	總雜質 (面積%)
蘋果酸	99.35	0.645
順丁烯二酸	93.71	6.288
琥珀酸	98.81	1.190
苯甲酸	99.94	0.06
甲苯磺酸	99.46	0.54
酒石酸	99.18	0.82
檸檬酸	97.18	2.82
苯磺酸	99.55	0.45
反丁烯二酸	91.94	8.06

包含蘋果酸、琥珀酸、苯甲酸、甲苯磺酸、酒石酸及苯磺酸之錠劑在 70°C /75% RH 下貯存 8 天之後具有可接受的總雜質。以優越的溶解及穩定性實驗為基準選擇包含琥珀酸、蘋果酸和酒石酸之調配物進一步發展。

### 實施例 10

#### 非漏槽 (non-sink) 溶解試驗 2

發展用於篩選調配物之非漏槽試管內溶解方法。在此方法中，將錠劑放入以 50 rpm 攪拌之 USP 2 (葉片) 裝置及在 37°C 之溫度下 500 毫升 50 mM 磷酸鹽緩衝液 + 0.1 M NaCl (pH 6.5) 中。定期收集樣品且經由 10 微米過濾器過濾。在 367 奈米之 UV 下離線測量 API 濃度。以實施例 1 (FB + 琥珀酸，錠劑)、實施例 2 (FB + 琥珀酸，雙層錠劑)、實施例 4 (FB + 琥珀酸，FBG 錠劑)、實施例 6 (SDD，錠劑) 及實施例 7 (SDD + 琥珀

酸，錠劑）所製備之錠劑產生溶劑數據。溶解輪廓顯示於圖 3 中。亦顯示具有表 10 之調配物的市售帕博西里游離鹼膠囊（游離鹼膠囊）的溶解數據：

表 10.

組份	125 毫克游離鹼膠囊 量 (毫克/膠囊)
帕博西里 (毫克)	125.000
微晶纖維素 (毫克)	185.917
乳糖單水合物	92.958
乙醇酸澱粉鈉	27.000
膠態二氧化矽	10.125
硬脂酸鎂	9.000
總填充重量	450.000
總膠囊重量	546.000

如圖 3 中所市，施予非漏槽溶解條件的實施例 1、2 和 4 之劑型溶解 (a) 在 15 分鐘內不少於 40% 之帕博西里；(b) 在 30 分鐘內不少於 35% 之帕博西里；(c) 在 60 分鐘內不少於 25% 之帕博西里；或 (d) (a)、(b) 及 (c) 中之二或更多者。

#### 實施例 11

##### 市售游離鹼膠囊之藥物暴露程度

隨機、單劑量、開放標籤、4 順序、4 期交叉研究係在健康的志願者中操作。二十八 (28) 位受試者在 4 個不同條件或治療下 (隔夜空腹 [A]、給藥前高脂肪膳食 [B]、給藥前低脂肪膳食 [C] 及在給藥前 1 小時與給藥後 2 小時

中脂肪膳食[D]) 各接受 125 毫克單一劑量帕博西里。

將第 1 期至第 4 期所使用之治療順序呈示於表 11 中。在研究期之間有至少 10 天的洗除期。在治療投予之後，使受試者進行 144 小時之 PK 取樣。在表 12 中給出藥物動力學參數值。

表 11. 研究設計

順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
1 (n=7)	A	D	B	C
2 (n=7)	B	A	C	D
3 (n=7)	C	B	D	A
4 (n=7)	D	C	A	B

表 12.

參數 (單位)	A: 空腹	B: 進食 高脂肪	C: 進食 低脂肪	D: 進食 中脂肪
N	28	28	27	28
AUC <sub>inf</sub> (毫微克-小時/毫升)	1408	1672	1573	1580
AUC <sub>last</sub> (毫微克-小時/毫升)	1284	1627	1524	1533
T <sub>last</sub> (小時)	119	119	118	119
C <sub>last</sub> (毫微克/毫升)	39.22	53.67	50.20	48.64
T <sub>max</sub> (小時)	8.00	8.00	8.00	8.00
T <sub>1/2</sub> (小時)	23.9	22.1	22.0	22.9
CL/F (公升/小時)	88.77	74.74	79.45	79.10
V <sub>d</sub> /F (公升)	2993	2342	2475	2573

以 125 毫克帕博西里市售膠囊調配物在空腹條件下投予時展現比三個進食條件下的暴露程度低的 AUC 及 C<sub>max</sub>。因此，建議市售膠囊與食物一起投予。

## 實施例 12

## 制酸劑對帕博西里之生物利用率的效應

此研究的目的是調查以多重劑量的質子泵抑制劑（PPI，尤其為瑞貝拉唑）治療所達成的胃 pH 增加對在空腹條件下給予 125 毫克單一經口帕博西里市售膠囊之藥物動力學（PK）的可能效應。

將結果總結於以下表 13 中。125 毫克帕博西里市售膠囊調配物在瑞貝拉唑的存在下投予時展現比單獨投予的帕博西里顯著更低的 AUC 及 C<sub>max</sub>。

表 13.

參數（單位）	單獨的帕博西里	帕博西里 + 瑞貝拉唑
N,n	26, 26	25, 23
AUC <sub>inf</sub> （毫微克-小時/毫升）	1716（45）	754.4（38）
AUC <sub>last</sub> （毫微克-小時/毫升）	1656（47）	672.8（40）
T <sub>last</sub> （小時）	120（72.0-120）	96.0（72.0-120）
C <sub>max</sub> （毫微克/毫升）	49.31（72）	12.25（44）
T <sub>max</sub> （小時）	7.00（6.00-24.0）	24.0（6.00-48.0）
T <sub>1/2</sub> （小時）	21.97 ± 2.9721	22.45 ± 4.2139
CL/F（公升/小時）	72.85（45）	165.7（38）
V <sub>z</sub> /F（公升）	2290（49）	5289（31）

## 實施例 13

## 制酸劑對試驗調配物之生物利用率的效應

在健康的志願者中進行交叉、開放標籤、非隨機藥物動力學研究以評估在空腹條件下制酸劑處理對帕博西里的六個實驗調配物之 125 毫克錠劑（單一劑量）在瑞貝拉唑的存在下相對於單獨投予的帕博西里之生物利用率的效

應。表 14 (A) - (F) 分別顯示 1-6 組：實施例 1、實施例 6、實施例 7、實施例 2、實施例 4 及 125 毫克帕博西里經口溶液的結果。

表 14.

(A) 第 1 組的總結結果 (實施例 1 的錠劑)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之 平均比 (試驗/ 參考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUC <sub>inf</sub> [毫微克·小時/毫升]	1458	1449	100.61	(95.25 , 106.27)
C <sub>max</sub> [毫微克/毫升]	45.91	49.25	93.22	(81.71 , 106.35)

(B) 第 2 組的總結結果 (實施例 6 的錠劑)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之 平均比 (試驗/ 參考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUC <sub>inf</sub> [毫微克·小時/毫升]	1079	1120	96.31	(90.78 , 102.18)
C <sub>max</sub> [毫微克/毫升]	36.54	39.86	91.68	(80.91 , 103.88)

## (C) 第 3 組的總結結果 (實施例 7 的錠劑)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之 平均比 (試驗/ 參考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUCinf [毫微克·小時/毫升]	1548	1495	103.6	(94.39 , 113.70)
Cmax [毫微克/毫升]	46.83	48.21	97.13	(87.41 , 111.78)

## (D) 第 4 組的總結結果 (實施例 2 的錠劑)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之 平均比 (試驗/ 參考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUCinf [毫微克·小時/毫升]	1443	1418	101.78	(94.95 , 109.09)
Cmax [毫微克/毫升]	45.18	47.50	95.12	(87.03 , 103.96)

## (E) 第 5 組的總結結果 (實施例 4 的錠劑)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之 平均比 (試驗/ 參考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUCinf [毫微克·小時/毫升]	1962	1803	108.83	(103.64, 114.28)
Cmax [毫微克/毫升]	64.91	62.52	103.83	(94.55, 114.02)

## (F) 第 6 組的總結結果 (口服溶液)

血漿帕博西里 參數[單位]	經調整之幾何平均值		經調整之平 均值比 (試驗/參 考)	平均比之 90% CI
	帕博西里 + 瑞貝拉唑 (試驗)	單獨的 帕博西里 (參考)		
AUCinf [毫微克•小時/毫 升]	1478	1451	101.83	(93.67, 110.69)
Cmax [毫微克/毫升]	47.77	50.24	95.07	(85.18, 106.11)

## 實施例 14

## 加速之穩定性試驗

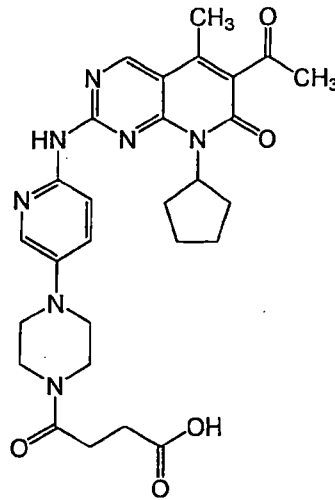
將實施例 1 之錠劑 (無水粒化物+琥珀酸) 使用下列條件加諸加速穩定性。將錠劑放入在以下列示之條件下的燒杯中。濕度控制係通過烘箱控制或飽和鹽溶液而達成。定期自下列表 15 中所示之條件移出樣品。將樣品 (包括未暴露之對照物) 貯存在冰箱中, 直到分析為止。

以下列的飽和鹽維持指定的相對濕度: 經由乙酸鉀控制 22% RH; 經由溴化鈉控制在 30°C 及 40°C 條件下的 50% RH; 及經由濕度控制烘箱控制 75% RH。

表 15.

溫度 (°C)	相對濕度 (%)	時間 (天)	降解物* (重量%)
0	0	0 (最初)	0 (最初)
30	22	96	0.05
30	50	96	0.07
30	75	96	0.12

降解物為具有以下結構的 API 之琥珀醯基加成物：



樣品的製備如下：將各錠劑添加至 100 毫升量瓶中，添加攪拌棒及 100 毫升溶解溶劑（1440 毫升水：400 毫升乙腈：160 毫升 1N HCl；80:20 之 0.1 N HCl:乙腈）。將燒瓶放在攪拌盤上且將樣品以最高的可用攪拌速度攪拌 1 小時。接著移出等分量且在聚丙烯管中以 3000 RPM 離心 5 分鐘。將上清液經溶解溶劑以 1:5 稀釋且取樣至用於分析的 HPLC 小瓶中。0.25 毫克/毫升之最終溶液濃度的各錠劑含 125 毫克 API。樣品係使用下列 HPLC 方法分析。將結果呈示於以下表 15 中且顯示極佳的長期穩定性。

溶解溶劑（稀釋劑）：

1440 毫升水：400 毫升乙腈：160 毫升 1N HCl ///  
（80:20 之 0.1 N HCl：乙腈）

移動相：

移動相 A：0.03%三氟乙酸（在 2000 毫升水中的 0.6 毫升三氟乙酸）

移動相 B：在乙腈中的 0.03%三氟乙酸（在 2000 毫升

乙腈中的 0.6 毫升三氟乙酸)

0.5 毫升/分鐘

梯度

最初                    88%A      12%B

0.22 分鐘            88%A      12%B

8.72 分鐘            15%A      85%B

8.82 分鐘            88%A      12%B

10.72 分鐘      總操作時間

234 奈米，面積%相對帕博西里（主峰）

2 微升樣品注射液（如下文指示方式製備）。樣品室維持在 5°C

樣品製備

樣品的製備如下：將各錠劑添加至 100 毫升量瓶中，添加攪拌棒及 100 毫升溶解溶劑。將燒瓶放在攪拌盤上且將樣品以最高的可用攪拌速度攪拌 1 小時。接著移出等分量且在聚丙烯管中以 3000 RPM 離心 5 分鐘。將上清液經溶解溶劑以 1:5 稀釋且取樣至用於分析的 HPLC 小瓶中。0.25 毫克/毫升之最終溶液濃度的各錠劑含有 125 毫克 API。

另外，實施例 4 的錠劑（流體床粒化物 + 琥珀酸）係以相同的方式分析。將結果呈示於以下表 16 中且顯示對長期穩定性不可接受的降解物濃度。

表 16.

溫度 (°C)	相對濕度 (%)	時間 (天)	降解物* (重量%)
0	0	0 (最初)	0 (最初)
30	22	96	0.211
30	50	96	0.263
30	75	96	0.444
*降解物為 API 之琥珀醯基加成物			

## 實施例 15

## 長期貯存穩定性

將實施例 1 的錠劑與乾燥劑盒使用熱感應密封包裝在瓶內。在 25°C /60% RH 下貯存 1 年之後，錠劑具有少於 0.05% 之琥珀醯基加成物量。將實施例 4 的錠劑與乾燥劑盒使用熱感應密封包裝在 HDPE 瓶內。在 25°C /60% RH 下貯存 6 個月之後，錠劑具有少於 0.23% 之琥珀醯基加成物量。

## 實施例 16

## 包膜錠劑調配物

表 17 說明最優化調配物 A1、A2 及 B，其顯示固態劑型商業化可接受之製造性能。錠劑係使用下列程序形成。將微晶纖維素 PH102、膠態二氧化矽、顆粒內交聯聚維酮 CL 及 API 摻合在一起且通過 Comil 而均勻化。將顆粒內硬脂酸鎂摻合至其中。使用輥壓實及顆粒磨碎使混合物經乾式粒化。

將篩分之琥珀酸、微晶纖維素 PH-200 及顆粒外交聯聚維酮（CL 或 CL-SF 級）摻合至顆粒中。將作為製錠潤滑劑的顆粒外硬脂酸鎂或硬脂基富馬酸鈉混合至最終摻合物中。使用具有預壓縮的旋轉壓錠機形成錠劑。調配物 A2 使用外部潤滑系統（ELS），以標稱量潤滑劑直接施加於錠劑衝頭。

將錠劑使用固態含量的 12% w/w 之 Opadry Pink（03K140024）及純化水包膜至 2 至 4% 增重。

表 17：最優化調配物

組份:	量/單元：（毫克/錠劑）		
	調配物 A2	調配物 A1	調配物 B
顆粒內組份			
帕博西里（API）	125.000		
微晶纖維素（Avicel PH102）	244.812		
膠態二氧化矽 （Aerosil 200 Pharma）	6.250		
交聯聚維酮（Kollidon CL）	18.750		
硬脂酸鎂	2.063		
顆粒外組份			
超純的琥珀酸（100 至 350 微米）	62.500		
微晶纖維素（Avicel PH-200）	143.750	134.375	115.625
交聯聚維酮 （Kollidon CL 或 CL-SF）	18.750（CL）	18.750（CL-SF）	
硬脂基富馬酸鈉（PRUV）		-	31.250
硬脂酸鎂（標準或細粒級）	3.125 （標準）	12.500 （細粒）	-
錠劑核心	625.000		
Opadry Pink（03K140024）	18.750		
純化水（在最終加工期間移除）	（137.500）		
最終包膜錠劑	643.750		

## 實施例 17

## 最優化潤滑劑含量

調配物係如實施例 16 中用於調配物 A2 所述方式以不同量的顆粒內及顆粒外硬脂酸鎂潤滑劑製備，如表 17 中所示。測量各調配物的硬度（錠劑破碎力，USP <1217>）、易脆性（USP <1216>經 100 轉）、延展易脆性（USP <1216>經 375 轉）及衝頭黏附性（Hutchins, MacDonald, Mullarney, Assessing Tablet-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volume 36, Issue 1, 2012），如表 18 中所記述。以縮減的樣品尺寸用於 USP 方法。

減少顆粒內及顆粒外潤滑劑含量顯著地增加錠劑硬度及降低易脆性。錠劑黏附性對顆粒外潤滑劑含量比對顆粒內潤滑劑含量更敏感。以增加顆粒外硬脂酸鎂含量使黏附性顯著降低。以不同的顆粒內硬脂酸鎂含量未觀察到差別的滾紋/平滑輥黏附性。如表 18 中所示，從 1 重量%/0 重量%減少至 0.33 重量%/0.5 重量%的顆粒內/顆粒外潤滑劑配給量供給良好的錠劑強度、降低的易脆性及降低對調配物 A2 之錠劑的黏附性。約 5 重量%之硬脂基富馬酸鈉或 2 重量%之細粒級硬脂酸鹽（CaSt 2249）的潤滑劑含量減少衝頭黏附性及錠劑缺陷。

表 18：最優化潤滑劑含量

顆粒內潤滑劑 含量 (%)	顆粒外潤滑劑 含量 (%)	硬度 (kP)	易脆性 (%)	延展 易脆性 (%)	黏附性 (微克)
0.33	0	22	0.08	0.23	2914
	0.5	19	0.09	0.28	766
	1	16	0.15	0.54	304
0.67	0	21	0.13	0.45	1977
	0.5	18	0.13	0.38	563
	1	16	0.11	0.49	142
1	0	18	0.00	0.36	1346
	0.5	18	0.09	0.43	428
	1	15	0.14	0.57	242

## 實施例 18

## 最優化錠劑硬度及易脆性

調配物係如實施例 16 中用於調配物 12 之概述方式製備，改變添加酸、添加乳糖單水合物、添加無水結合劑（Kollidon SF, Avicel PH105, Klucel EXF）的順序及改變顆粒內微晶纖維素對顆粒外微晶纖維素之比。測量該等不同的調配物之性質：最初摻合物裝填密度（USP <616>）、經輥壓實之帶狀物抗張強度（Zinchuk AV, Mullarney MP, Hancock BC. Simulation of roller compaction using a laboratory scale compaction simulator. Int J Pharm. 2004 Jan 28;269 (2) :403-15.）、衝頭黏附性（Hutchins, MacDonald, Mullarney, Assessing Tablet-Sticking Propensity, Pharmaceutical Technology, Volume 36, Issue 1, 2012）、錠劑硬度（錠劑破碎力，USP <1217>）、易脆性（USP <1216>經 375 轉）及崩解時間

(USP <701>)。以縮減的樣品尺寸用於 USP 方法。

沒有乳糖的調配物顯示更高的錠劑硬度及更低的易脆性。另外，添加 SF（超細粒）級 Kollidon 有助於降低崩解時間，同時增加錠劑硬度。經發現於顆粒外添加酸為獲得較短的崩解時間之優選。

自調配物移除乳酸提供具有降低易脆性的錠劑，其仍維持快速崩解。內含無水結合劑不提供降低易脆性的額外好處，但是些微地降低黏附性。然而，內含結合劑可在一些情況中對崩解/膨脹有負面衝擊。

表 19. 最優化稀釋劑及結合劑組份

實施例	最初摻合物裝填密度 (克/毫升)	帶狀物抗張強度 (MPa)	黏附性 (微克)	硬度 (kp)	易脆性 (%)	崩解時間 (m:s)
對照物 (內含乳糖)	0.33	1.4	1074	16	0.44	1:51
移除乳糖	0.31	1.8	1029	20	0.27	2:41
酸自 EG 移到 IG(內含乳糖)	0.40	1.0	N/A	19	0.21	8:15
添加 Kollidon SF(無乳糖)	0.24	3.1	728	22	0.37	1:20
添加 Avicel PH105 (無乳糖)	0.31	2.1	975	19	0.47	2:26
添加 Klucel EXF(無乳糖)	0.31	1.5	842	18	0.25	50:41
EG Avicel 移至 IG(無乳糖)	0.33	2.8	1392	18	0.28	03:30

實施例 19

## 調配物 A1、A2 及 B 之試管內溶解

最優化調配物 A1、A2 及 B 之試管內溶解係使用溶解試驗 2 在實施例 10 中所述之非漏槽狀態（pH 6.5，50 mM 磷酸鹽緩衝液，0.1M NaCl）下測定。將該等調配物之溶解輪廓與根據實施例 1 至 7 中所製備的錠劑比較。實施例 1 的錠劑顯示在人類志願者的空腹狀態下與質子泵抑制劑沒有藥物-藥物交互作用且設定為最小的標的溶解輪廓。將比較的溶解數據呈示於圖 4 中。調配物 A1、A2 及 B 全部皆優於市售游離鹼膠囊（如實施例 10 中所述而製得）及在早期發展中所使用之具有表 20 中的調配物之帕博西里羥乙磺酸鹽（ISE）膠囊二者。在 10 分鐘之後，調配物 A1、A2 及 B 全部皆優於實施例 1 至 7 的錠劑，且因此符合固態劑型溶解標的。

表 20.

組份	25 毫克 ISE 膠囊 量（毫克/膠囊）	100 毫克 ISE 膠囊 量（毫克/膠囊）
帕博西里羥乙磺酸鹽（毫克）	32.048 （相當 25 毫克 FB）	128.200 （相當 100 毫克 FB）
微晶纖維素（毫克）	102.802	148.500
乙醇酸澱粉鈉	8.700	13.500
硬脂酸鎂	1.450	2.300
玉米澱粉	145.000	157.500
總填充重量	290.00	450.000

## 實施例 20

## 琥珀酸粒徑分布的衝擊

按收到的酸（至多 1 毫米直徑之寬粒徑分布）及酸的

三個篩出物 (sieve cut) 評定琥珀酸粒徑分布對琥珀醯基加成物形成率的衝擊。越小的酸粒徑導致越大的雜質形成率，因為其更大的比表面積能使酸與游離鹼 API 接觸的頻率更高。因此，以具有大於約 100 微米粒徑之酸在藥物產品調配中較佳，以改進化學穩定性。

表 21. 琥珀酸粒徑分布對加成物形成的衝擊

貯存條件 (°C /%RH)	酸降解率 (%/年)			
	按收到的酸， 未篩分	篩分至<106 微米之酸	篩分至 150 - 250 微米之酸	篩分至 425 - 600 微米之酸
25°C/22% RH	0.092	0.150	0.071	0.035
25°C/60% RH	0.253	0.346	0.167	0.082
30°C/22% RH	0.203	0.294	0.150	0.075
30°C/75% RH	0.837	0.942	0.494	0.249

## 實施例 21

### 物理穩定性分析

發展定量拉曼 (Raman) 光譜法來評估調配物的物理穩定性。拉曼方法係使用 Kaiser Optical Systems PhAT 探針且定量模式係利用自 API、API 琥珀酸鹽複合物及賦形劑所製備的一組校準標準物建立。調配物 A1 及 B 之相對穩定性係藉由測定錠劑在 30 至 50°C 及至多 75% RH 下貯存至多 1 個月之後在調配物中的 API 琥珀酸鹽複合物量來評定。

調配物 B 顯示相對於調配物 A1 而較低的琥珀酸鹽複合物轉換。轉換量係隨時間增加且以較高的溫度及濕度之貯存條件加速。

以調配物 A1 及 B 在各種溫度及濕度條件下所形成的 API 琥珀酸鹽複合物量係以時間為函數顯示於表 22 中，其中“LOD”係指檢測限度及“LOQ”係指定量限度。

表 22：游離鹼 API 轉換成 API 琥珀酸鹽複合物之轉換

貯存條件 (°C/% RH)	2 週 調配物 A1	2 週 調配物 B	1 個月 調配物 A1	1 個月 調配物 B
最初	< 2%(LOD)	< 2%(LOD)	< 2%(LOD)	< 2%(LOD)
50/75	56%	32%	--	--
50/低	< 5%(LOQ)	< 5%(LOQ)	--	--
40/75	--	--	56%	33%
30/75	--	--	13%	10%

評定未包膜的原型錠劑調配物 A1 在開放條件下的物理穩定性。施予錠劑上升的溫度及濕度。使用拉曼光譜法在受應力樣品中觀察到琥珀酸鹽複合物之轉換。

比較調配物 A1 及 B 在 40°C /75% RH 下貯存 1 個月之後的化學純度。如表 23 中所示，調配物 B 顯示相對於調配物 A1 而顯著較低的總雜質形成程度。

表 23：調配物 A1 及 B 在 40°C /75% RH 下 1 個月之後的降解

雜質	調配物 A1 雜質%	調配物 B 雜質%
氧化降解物 1	0.15%	NMT
氧化降解物 2	0.19%	0.05%
反丁烯二酸鹽加成酸	ND	0.15%
氧化降解物 3	0.35%	0.07%
未鑑定之降解物	0.13%	ND
氧化降解物 4	0.38%	0.08%
琥珀醯基加成物	0.18%	0.18%
氧化降解物 5	0.21%	NMT
甲醯基加成物	0.45%	0.15%
總雜質	2.1%	0.75%

以該等數據為基準測定濕度（%RH）對自游離鹼成為琥珀酸鹽複合物之 API 轉換率具有顯著的衝擊。增加溫度亦衝擊成為複合物的轉換，但是具有比濕度弱的影響。

在以金屬箔對金屬箔包裝（foil-foil packaging）之前在 60% RH 中預平衡的錠劑顯現快速的琥珀酸鹽複合物形成。第 9 週的穩定性數據表明需要控制在錠劑中的水活性，使藥物產品中的帕博西里琥珀酸鹽複合物形成減至最低。調配物 B（其含有顆粒外硬脂基富馬酸鈉作為潤滑劑）顯示在高濕度（75%RH）條件下比調配物 A1（其併入硬脂酸鎂作為顆粒外潤滑劑）低的琥珀酸鹽複合物轉換。

I635863

## 發明摘要

※申請案號：105117213

※申請日：105年06月01日

【發明名稱】(中文/英文)

帕博西里之固態劑型

Solid dosage forms of palbociclib

*A61K 31/519* (2006.01)

*A61K 47/12* (2006.01)

*A61K 47/14* (2006.01)

※IPC分類：*A61K 47/36* (2006.01)

*A61K 9/14* (2006.01)

*A61K 9/20* (2006.01)

*A61K 9/48* (2006.01)

【中文】

本發明關於包含水溶性酸的帕博西里之固態劑型。本文所述之該劑型具有所欲藥物動力學特徵。

【英文】

The present invention relates to solid dosage forms of palbociclib comprising a water-soluble acid. The dosage forms described herein have desirable pharmacokinetic characteristics.

## 申請專利範圍

1. 一種固態劑型，其包含從約 10 重量%至約 35 重量%之帕博西里、從約 5 重量%至約 25 重量%之選自由琥珀酸、蘋果酸和酒石酸所組成之群組的水溶性酸及醫藥上可接受之載劑。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之固態劑型，其中該水溶性酸為琥珀酸。

3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之固態劑型，其中該醫藥上可接受之載劑包含至少一種稀釋劑，且其中該稀釋劑構成該固態劑型的約 50 重量%至約 75 重量%。

4. 根據申請專利範圍第 3 項之固態劑型，其中該稀釋劑係選自由下列所組成之群組：微晶纖維素、乳糖單水合物、甘露醇、山梨醇、木糖醇、碳酸鎂、磷酸氫鈣 (dibasic calcium phosphate) 和磷酸鈣 (tribasic calcium phosphate)。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之固態劑型，其中該醫藥上可接受之載劑包含至少一種潤滑劑，且其中該潤滑劑構成該固態劑型的從約 0.5 重量%至約 10 重量%。

6. 根據申請專利範圍第 5 項之固態劑型，其中該潤滑劑係選自由下列所組成之群組：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅和硬脂基富馬酸鈉。

7. 根據申請專利範圍第 1 項之固態劑型，其中該醫藥上可接受之載劑包含至少一種崩解劑，且其中該崩解劑構成該固態劑型的從約 5 重量%至約 10 重量%。

8. 根據申請專利範圍第 7 項之固態劑型，其中該崩解劑係選自由下列所組成之群組：交聯聚維酮（crospovidone）、交聯羧甲基纖維素鈉（croscarmellose sodium）和乙醇酸澱粉鈉（sodium starch glycolate）。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之固態劑型，其係呈錠劑型式。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之固態劑型，其中該錠劑經包膜。

11. 根據申請專利範圍第 9 項之固態劑型，其中該錠劑為雙層錠劑。

12. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中當該劑型添加至在具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 10 mM pH 5.5 之乙酸鹽緩衝液的試驗介質中時，其溶解：（a）在 15 分鐘內不少於 35% 之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 45% 之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 55% 之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多者。

13. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中當該劑型添加至在具有於 50 rpm 自旋之葉片的標準 USP 2 旋轉葉片裝置中包含 37°C 下 500 毫升 50 mM pH 6.5 之磷酸鹽緩衝液及 0.1 M NaCl 的試驗介質中時，其溶解：（a）在 15 分鐘內不少於 40% 之帕博西里；（b）在 30 分鐘內不少於 35% 之帕博西里；（c）在 60 分鐘內不少於 25% 之帕博西里；或（d）（a）、（b）及（c）中之二或更多

者。

14. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中該劑型：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後在血漿濃度相對時間曲線下面積 (AUC) 具有從約 0.8 至約 1.25 之平均進食/空腹比；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後具有從約 0.8 至約 1.25 之最大血漿濃度 ( $C_{max}$ ) 的平均進食/空腹比；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

15. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中該劑型：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹 AUC 的範圍內之平均空腹 AUC；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後提供含有等效量的帕博西里之對照用即時釋放型 (IR) 經口膠囊的 80% 至 125% 之平均空腹  $C_{max}$  的範圍內之平均空腹  $C_{max}$ ；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

16. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中該劑型提供：(a) 在投予受試者單一經口劑量之後在質子泵抑制劑 (PPI) 存在下的平均 AUC 係在沒有 PPI 存在下的平均 AUC 之 80% 至 125% 的範圍內；(b) 在投予受試者單一經口劑量之後在質子泵抑制劑 (PPI) 存在下的平均  $C_{max}$  係在沒有 PPI 存在下的平均  $C_{max}$  之 80% 至 125% 的範圍內；或 (c) (a) 與 (b) 二者。

17. 根據申請專利範圍第 16 項之固態劑型，其中該 PPI 為瑞貝拉唑 (rabeprazole)。

18. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中該劑型在 25°C 及 60% RH 下貯存 1 年之後展現少於 0.05 重量% 之酸加成物。

19. 根據申請專利範圍第 2 項之固態劑型，其中在該劑型中的帕博西里之量為 25 毫克、75 毫克、100 毫克或 125 毫克。

20. 根據申請專利範圍第 19 項之固態劑型，其中在該劑型中的帕博西里之量為 125 毫克。

圖式

圖 1

- ◇— 琥珀酸 (DG)
  - ▲— 蘋果酸 (DC)
  - \*— 檸檬酸 (DC)
  - +— 反丁烯二酸 (DG)
  - 苯磺酸 (DG)
  - 游離鹼錠劑 (DG)
  - 蘋果酸 (DG)
  - x— 酒石酸 (DG)
  - 順丁烯二酸 (DG)
  - +— 苯甲酸 (DG)
  - ◆— 甲苯磺酸單水合物 (DG)
  - ISE膠囊
- DG = 乾式粒化  
DC = 直接壓縮

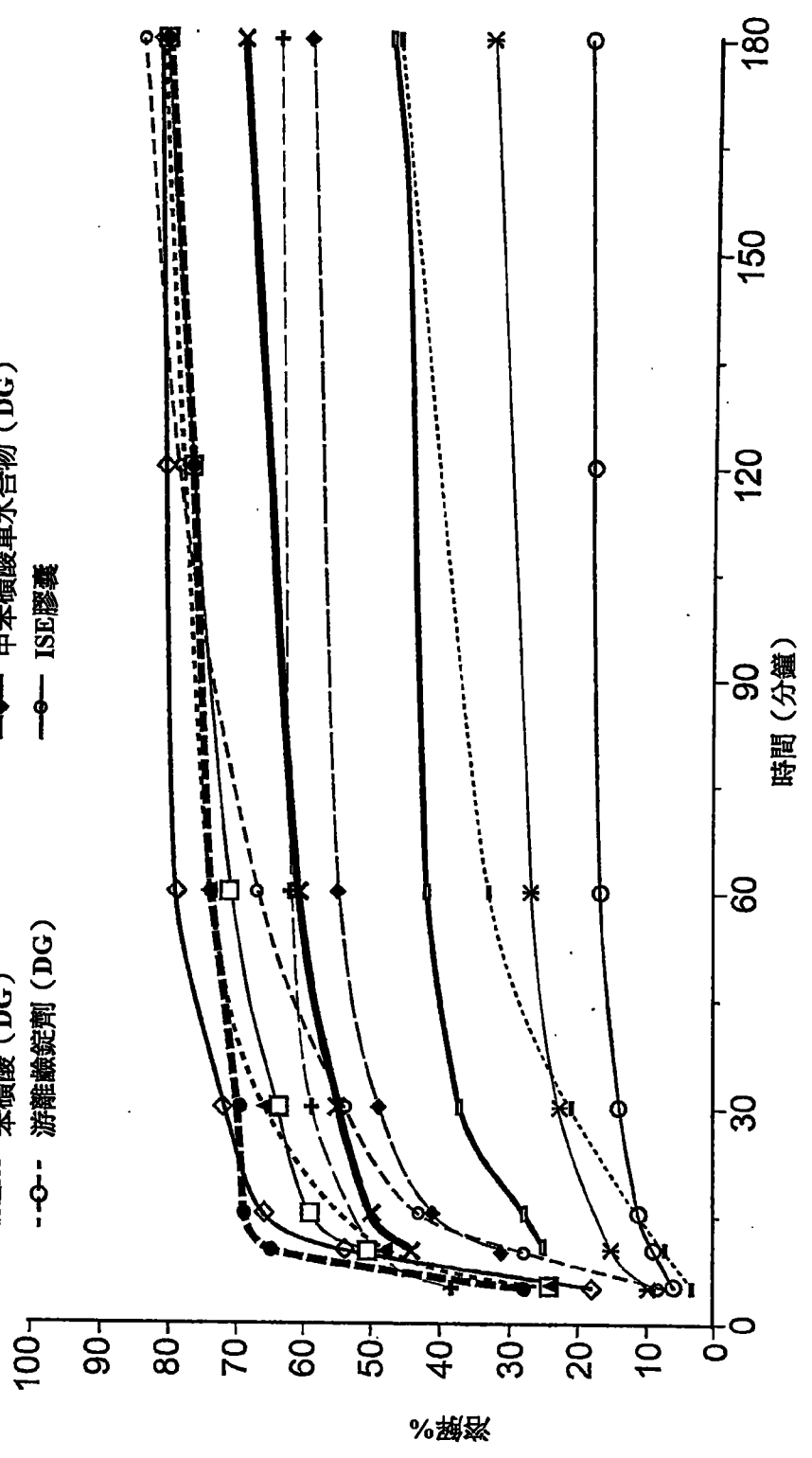


圖 2

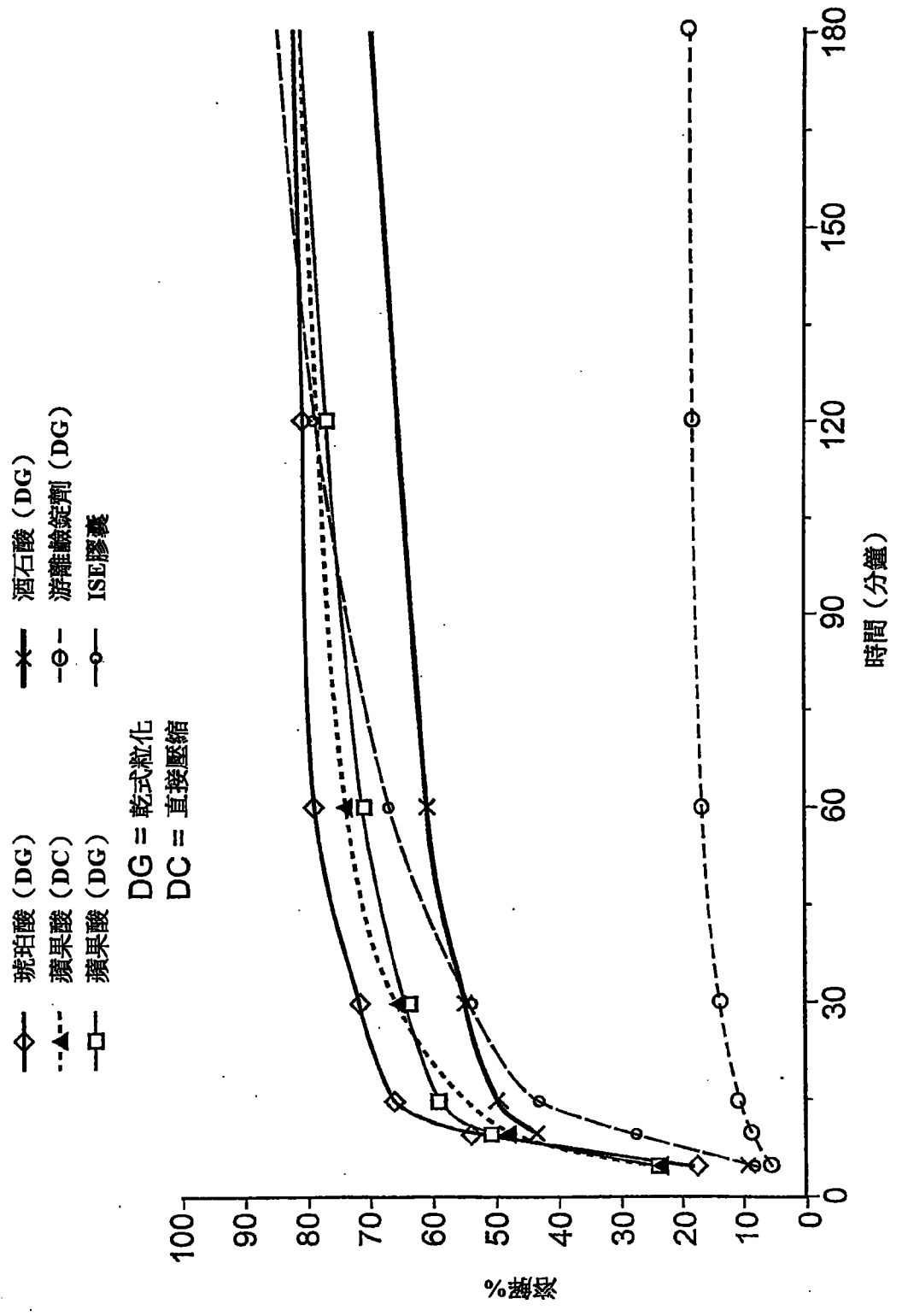


圖 3

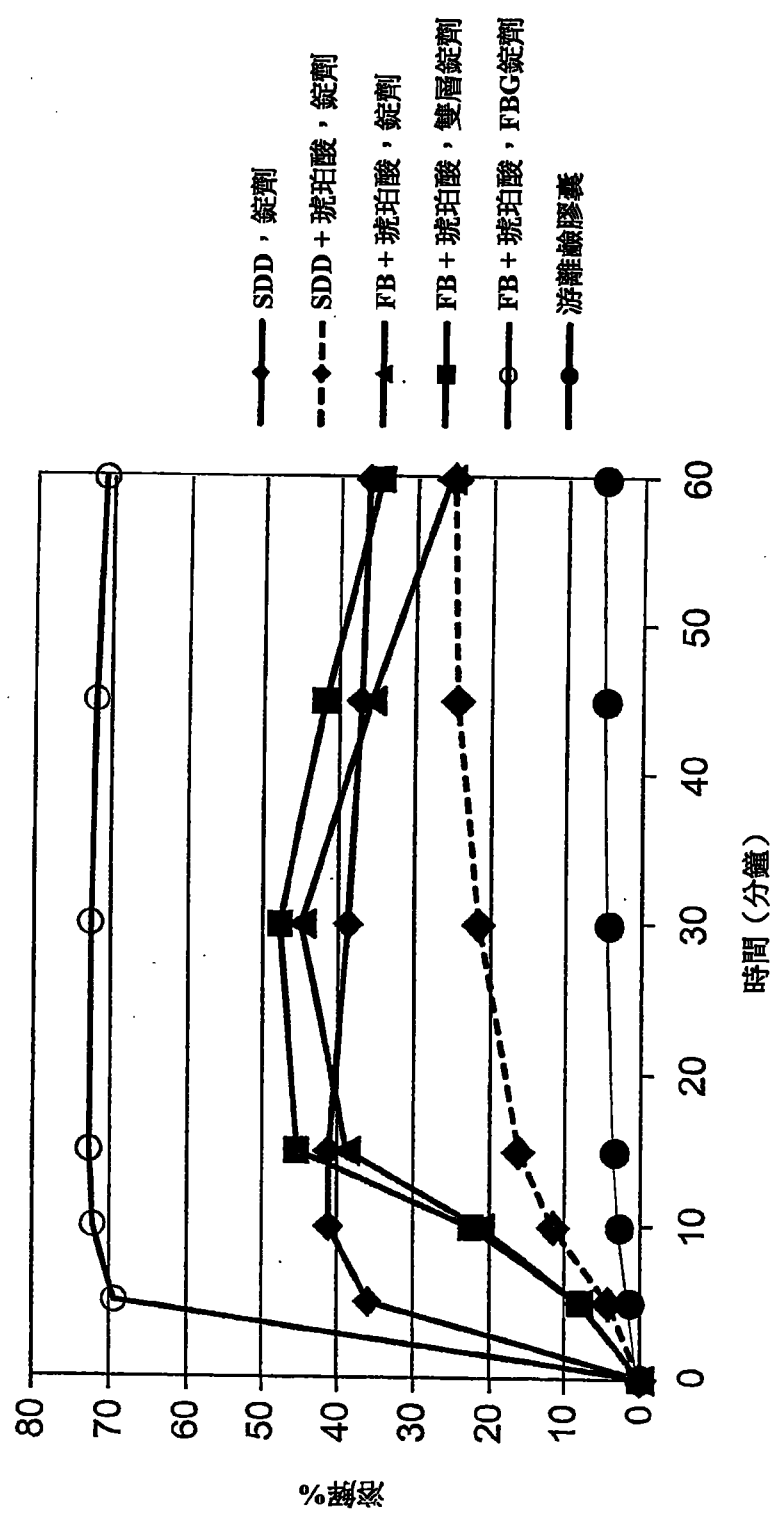
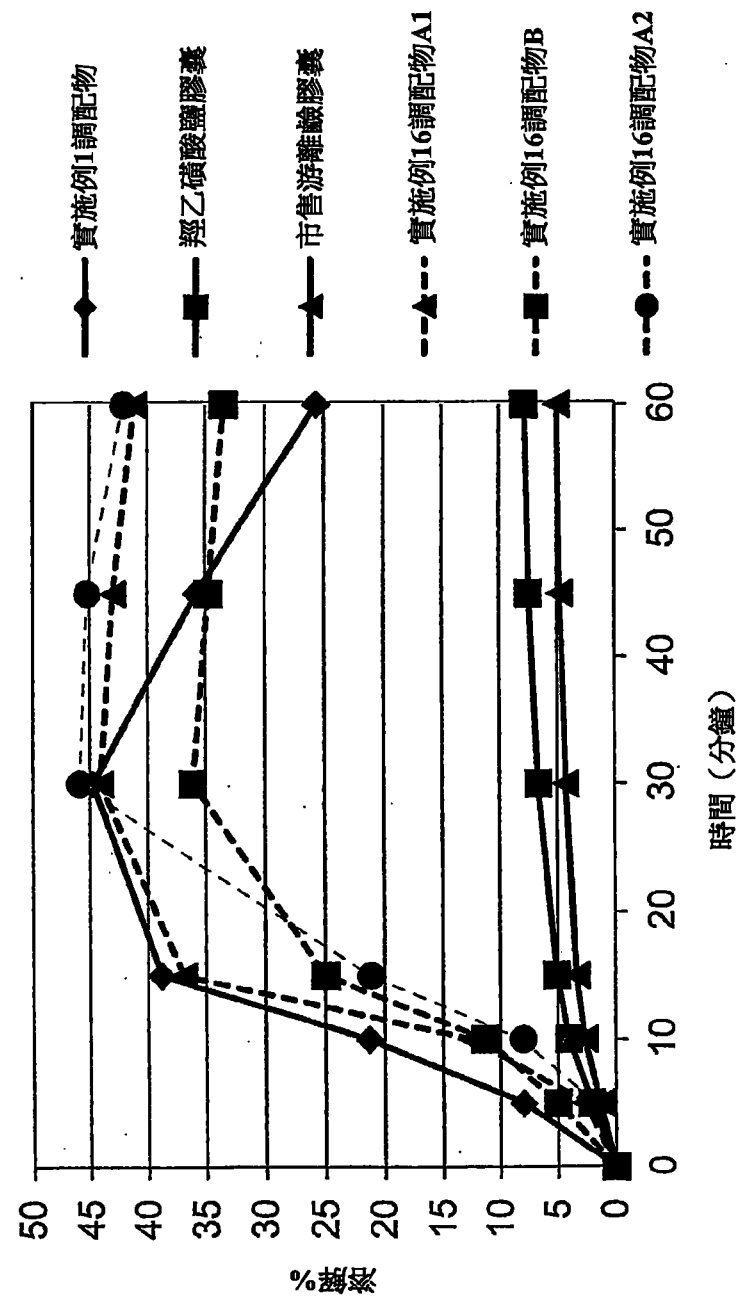


圖 4



【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無