



(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 I827745 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：108143799

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 29 日

(51)Int. Cl. : A61K31/445 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61K47/34 (2017.01)

(30)優先權：2018/11/30 美國

62/773,848

(71)申請人：美商卡默森屈有限公司 (美國) CHEMOCENTRYX, INC. (US)

美國

(72)發明人：賴勒提 曼摩漢 瑞迪 LELETI, MANMOHAN REDDY (US) ; 包爾斯 傑 P POWERS, JAY P. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1633307A

CN 103068385A

審查人員：陳世芹

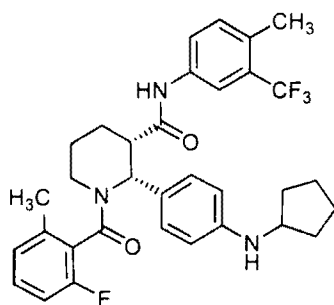
申請專利範圍項數：46 項 圖式數：11 共 62 頁

(54)名稱

膠囊調配物

(57)摘要

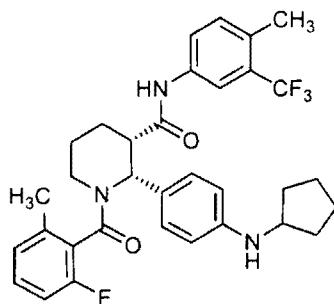
本發明提供化合物 1 之固溶體膠囊調配物



(化合物1)

以及其製造方法。本文亦提供藉由投與有效量之一或多種包含化合物 1 之固溶體膠囊來治療罹患或易患涉及 C5a 受體之病理性活化之疾病或病症之個體的方法。本文進一步提供包含一定量之化合物 1 的單一單位劑量膠囊，及包含含化合物 1 之固溶體膠囊之套組。

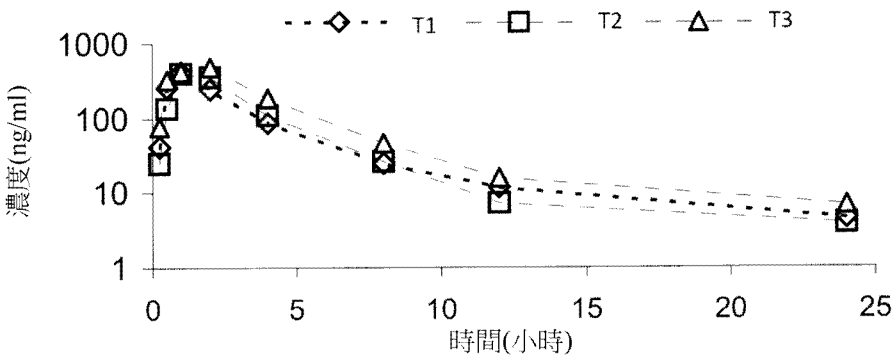
The present disclosure provides solid solution capsule formulations of Compound 1



(Compound 1)

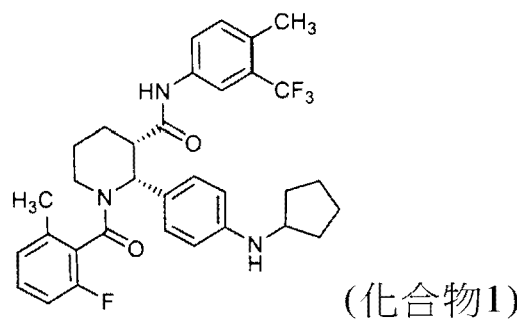
and methods of making the same. Also provided herein are methods of treating individuals suffering from or susceptible to a disease or disorder involving pathologic activation of C5a receptors by administering an effective amount of one or more solid solution capsules comprising Compound 1. Further provided herein are single unit dosage capsules comprising certain amounts of Compound 1, and kits comprising a solid solution capsule comprising Compound 1.

指定代表圖：



【圖8】

特徵化學式：





I827745

【發明摘要】

【中文發明名稱】

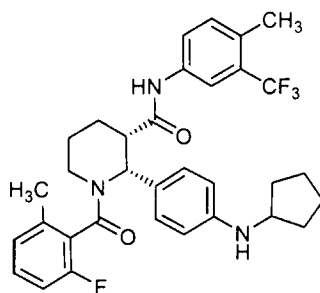
膠囊調配物

【英文發明名稱】

CAPSULE FORMULATIONS

【中文】

本發明提供化合物1之固溶體膠囊調配物

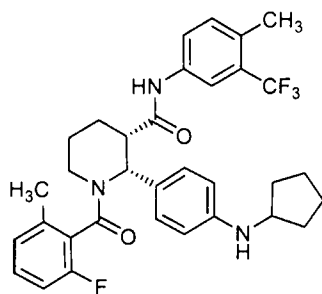


(化合物1)

以及其製造方法。本文亦提供藉由投與有效量之一或多種包含化合物1之固溶體膠囊來治療罹患或易患涉及C5a受體之病理性活化之疾病或病症之個體的方法。本文進一步提供包含一定量之化合物1的單一單位劑量膠囊，及包含含化合物1之固溶體膠囊之套組。

【英文】

The present disclosure provides solid solution capsule formulations of Compound 1



(Compound 1)

and methods of making the same. Also provided herein are methods

of treating individuals suffering from or susceptible to a disease or disorder involving pathologic activation of C5a receptors by administering an effective amount of one or more solid solution capsules comprising Compound 1. Further provided herein are single unit dosage capsules comprising certain amounts of Compound 1, and kits comprising a solid solution capsule comprising Compound 1.

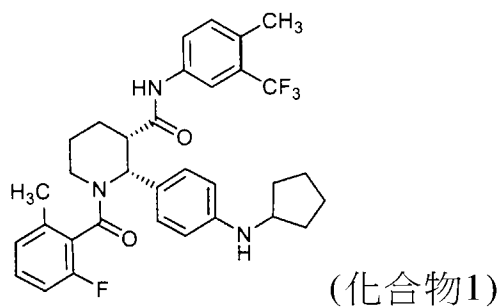
【指定代表圖】

圖8

【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】

膠囊調配物

【英文發明名稱】

CAPSULE FORMULATIONS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 補體系統在免疫複合體清除及對感染物、外來抗原、病毒感染細胞及腫瘤細胞之免疫反應中起主要作用。歸因於嚴重發炎及所造成的組織破壞，不當或過度活化補體系統可導致有害及甚至可能危及生命的後果。此等後果在各種病症中有臨床表現，該等病症包括敗血性休克；心肌以及腸道局部缺血/再灌注損傷；移植排斥反應；器官衰竭；腎炎；病理性發炎；及自身免疫疾病。

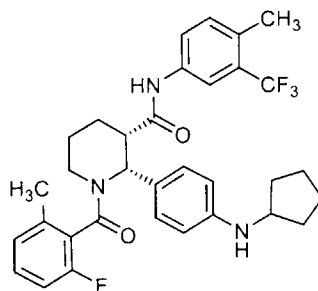
【0002】 補體系統由一群通常以非活性狀態存在於血漿中之蛋白質構成。補體系統之活化主要涵蓋三種不同路徑，亦即經典路徑、替代路徑及凝集素路徑(V. M. Holers, *In Clinical Immunology: Principles and Practice*, R. R. Rich編, Mosby Press; 1996, 363-391)：1)經典路徑為鈣/鎂依賴性級聯，其通常藉由形成抗原-抗體複合體活化。其亦可以抗體非依賴性方式，藉由結合C反應蛋白，與配體錯合，且藉由許多包括革蘭氏陰性菌之病原體來活化。2)替代路徑為鎂依賴性級聯，其藉由在某些敏感表面(例如酵母及細菌之單元壁多醣及某些生物聚合物材料)上沈積及活化C3來活化。3)凝集素路徑涉及甘露糖結合凝集素之初始結合及隨後C2及C4之活化，其為經典路徑共有的(Matsushita, M. 等人, *J. Exp. Med.* 176:

1497-1502 (1992); Suankratay, C. 等人, *J. Immunol.* 160: 3006-3013 (1998))。

【0003】 補體路徑之活化生成補體蛋白之生物活性片段，例如 C3a、C4a及C5a過敏毒素及C5b-9攻膜複合體(MAC)，其全部均藉由以下介導發炎反應：影響白血球趨化性；活化巨噬細胞、嗜中性白血球、血小板、肥大細胞及內皮細胞；及增加血管滲透性、細胞溶解及組織損傷。

【0004】 補體C5a為補體系統之最強力促發炎介體之一。(在引發發炎反應時，以莫耳計，過敏性C5a肽比C3a強效100倍。) C5a為C5之經活化形式(190 kD，分子量)。C5a以約80 µg/ml存在於人類血清中(Kohler, P. F. 等人, *J. Immunol.* 99: 1211-1216 (1967))。其由兩個分別具有115 kD及75 kD之近似分子量之多肽鏈 α 及 β 構成(Tack, B. F. 等人, *Biochemistry* 18: 1490-1497 (1979))。在生物合成為單鏈預分子的情況下，C5在處理及分泌期間經酶裂解為雙鏈結構。在裂解後，兩個鏈藉由至少一個二硫鍵以及非共價相互作用保持在一起(Ooi, Y. M. 等人, *J. Immunol.* 124: 2494-2498(1980))。

【0005】 新近研究已識別出化合物1



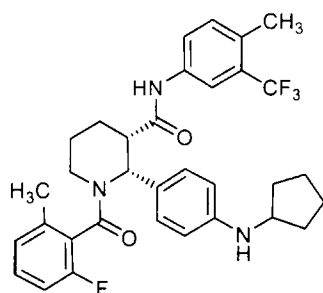
適用於治療C5a介導之疾病。化合物1歸類係屬於生物藥學分類系統(BCS)之II類的化合物，其在胃腸(GI)道之水性環境中具有不良溶解度但在膜中具有高滲透性。因此，其再吸收受其在腸胃道中之溶解度及溶解速

率來控制。儘管揭示此化合物，但尚未開發出提供可製造性、一致穩定性、生物可用性及藥物動力學之醫藥調配物。

【0006】 因此，需要產生符合所需可製造性、穩定性、生物可用性及藥物動力學要求之醫藥調配物以使其適用於向人類或其他動物經口投與。本發明解決此等需求且亦提供相關優勢。

【發明內容】

【0007】 在一個態樣中，本文提供一種固溶體膠囊，其包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1



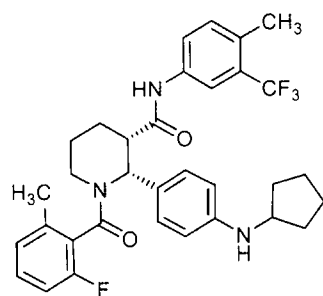
(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。

【0008】 在一個態樣中，本文提供一種製備固溶體膠囊之方法，該固溶體膠囊包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1



(化合物1)

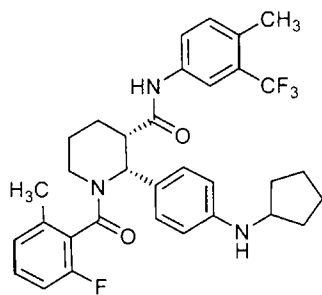
及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑；該方法包含

- (a) 熔融該媒劑；
- (b) 將步驟(a)中獲得之熔融媒劑與化合物1組合以形成藥物溶液；
- (c) 囊封該藥物溶液；及
- (d) 冷卻囊封藥物溶液以形成包含化合物1之固溶體膠囊。

【0009】 在一個態樣中，本文提供一種固溶體膠囊，其包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

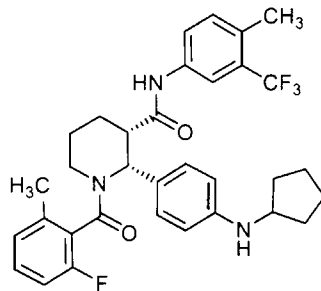
熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑，

該固溶體膠囊根據本文所描述之方法製備。

【0010】 在一個態樣中，本文提供治療罹患或易患涉及C5a受體之病理性活化之疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量的一或多種包含如本文所描述之化合物1的固溶體膠囊。

【0011】 在一個態樣中，本文提供一種單一單位劑量膠囊，其包含

約2.6 mg至25.2 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。

【0012】 在一個態樣中，本文提供包含固溶體膠囊之套組，該固溶體膠囊包含如本文所描述之化合物1。

【0013】 自以下具體實施方式及圖式，本發明之其他目標、特徵及優點對熟習此項技術者將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1繪製在各種pH值下作為游離鹼之化合物1之溶解度概況。

【0015】 圖2說明製得包含化合物1之固溶體膠囊調配物之流程圖。

【0016】 圖3為包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之差示掃描熱量測定(DSC)曲線。

【0017】 圖4為包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之30:70混合物中之DSC曲線圖。

【0018】 圖5為在聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之90:10混合物中包含化合物1之固溶體膠囊之DSC曲線圖。

【0019】 圖6繪製各種聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000摻合物之溶解概況。

【0020】 圖7繪製包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之批次A、B、C及D之溶解概況。

【0021】 圖8展示投與至米格魯犬之包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之PK概況。投與20 mg/犬；T1為試驗1；T2為試驗2；且T3為試驗3。

【0022】 圖9展示投與至米格魯犬之包含化合物1之固溶體膠囊於100%聚乙二醇-40-甘油羥硬脂酸酯中之PK概況。投與20 mg/犬；T1為試驗1；T2為試驗2；且T3為試驗3。

【0023】 圖10展示在具有或不具有高脂、高卡路里膳食之30 mg單一經口劑量化合物1之後的化合物1的藥物動力學概況。

【0024】 圖11展示來自包含化合物1之膠囊之於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之藥物物質(Ref)及膠囊填充劑(9 kHz)之¹⁹F固態NMR譜。化合物1參考樣品包括多個峰值，而膠囊填充物(標記為「化合物1膠囊」)展示顯著較少的峰值。

【實施方式】

相關申請之交叉引用

【0025】 此為在2018年11月30日申請之美國臨時申請案第62/773,848號之35 U.S.C. § 119(e)下主張優先權的申請案，該申請案出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 概要

【0026】 已發現化合物1在廣泛pH範圍內具有極其不良之溶解度。

另外，化合物1缺乏多種所測試之賦形劑中之溶解度。化合物1已成功調配為液體；然而，此類調配物包括乙醇。乙醇在劑量製備及儲存期間容易蒸發，由此引入給藥不準確度且時常致使化合物1自溶液中流出。為了克服調配化合物1用於醫藥用途之困難，本發明提供化合物1之固溶體膠囊調配物及其製造方法。

【0027】 本文所描述之固溶體膠囊提供完全且以分子形式溶解於基質中、分散於基質中之化合物1或其混合物。亦即，藥品為藥物物質於非晶形膠囊填充基質中之固溶體。在一些實施例中，化合物1於基質中之溶解度可經由目視檢查膠囊填充基質來測定。因此，完全且以分子形式溶解之化合物1可包括固溶體膠囊填充基質，其不具有可觀察到的成簇之未溶解化合物1，且以肉眼呈現均勻固溶體。

【0028】 有利地，本文所描述之固溶體膠囊調配物避免或減少藥物物質在分子溶解或分散基質中之結晶且提供極佳穩定性、生物可用性及藥物動力學特性。本文所描述之調配物之關鍵特徵為HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑與熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑的比率，該等調配物提供適用之醫藥組合物。

II. 定義

【0029】 術語「治療(treating)」或「治療(treatment)」涵蓋疾病改變治療及對症治療兩者，其中之任一者可為預防性的(亦即，在症狀發作之前，以便預防、延遲或降低症狀嚴重程度)或治療性的(亦即，在症狀發作之後，以便降低症狀之嚴重程度及/或持續時間)。

【0030】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂包括用相對無毒之酸或鹼製備之活性化合物之鹽，來源於醫藥學上可接受之無機鹼之鹽的實例包

括鋁鹽、鉍鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼的鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代之胺、環狀胺、天然產生之胺及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因 (procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等酸加成鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似物；以及衍生自相對無毒性有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、杏仁酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯基磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似物。亦包括胺基酸之鹽，諸如精胺酸鹽及其類似鹽；以及有機酸之鹽，該等有機酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似有機酸(參見例如，Berge, S.M., 等人，「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 或 P.Heinrich, Stahl, Camille G. Wemouth, *Handbook of Pharmaceutical Salts*, 2002. Wiley-VCH)。

【0031】化合物1之中性形式可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物來再生。化合物1之母體形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，例如在極性溶劑中之溶解性，但出於本發明之目的，在其他方面，該等鹽等同於化合物1之母體形式。

【0032】「固溶體膠囊」係指包含溶解或分散於經囊封之賦形劑基質中之藥物物質的調配物。藥物物質完全且以分子形式溶解或分散於賦形劑基質或其混合物中。在本發明中，藥物物質(亦即作為游離鹼、呈其中性形式或醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1)溶解或分散於賦形劑基質中，該賦形劑基質為包含親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑的媒劑。

【0033】「非離子型界面活性劑」係指界面活性劑之親水性部分不帶電之界面活性劑。適用於本發明之兩種非限制性類別之非離子型界面活性劑為(a)聚氧化乙烯蓖麻油衍生物及(b)含有約8至約22個碳原子之脂肪酸的聚氧化乙烯衍生物。脂肪酸之碳原子可包括一或多個不飽和點或一或多個取代點(例如蓖麻油酸)。

【0034】術語「親水性親脂性平衡」(「HLB」)為存在於界面活性劑中之極性基團與非極性基團之比率的相對量度。在一些實施例中，HLB值藉由Griffin方法使用下式計算：

$$HLB=20*Mh/M$$

其中Mh為分子之親水性部分之分子量，且M為整個分子之分子量，得到按照0至20之等級之結果。HLB值為0對應於完全親脂性/疏水性分子，且值為20對應於完全親水性/疏油性分子。Griffin氏方法之其他細節可見於Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1949 1: 311-326)及Griffin (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 1954 5: 249-256)出於所有目的，其以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，HLB值藉由Davies方法，當描述於Davies J. T., 「A Quantitative Kinetic

Theory of Emulsion Type, I. Physical Chemistry of the Emulsifying Agent,」 Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. *Proceedings the International Congress of Surface Activity* 426-438 (1957)出於所有目的，其以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，當測定親水性部分僅由環氧乙烷組成之組合物之HLB值時，HLB值使用下式計算

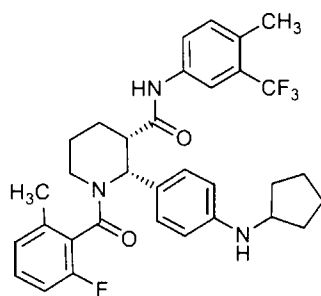
$$\text{HLB} = E/5$$

其中E為氧化乙烯含量之重量百分比。用於此計算之其他資訊描述於「The HLB system: a time-saving guide to emulsifier selection. Wilmington. ICI Americas, Inc. 1984. Print，出於所有目的將其內容併入本文中。

【0035】「水溶性增溶劑」係指在中性pH及環境溫度下容易以分子形式可溶於水之組合物。舉例而言，水溶性增溶劑在25℃下之溶解度為至少15、20、35、30、35、40、45或50 g/L。在一些實施例中，水溶性增溶劑在25℃下之溶解度為至少40 g/L。熔點等於或高於37℃之典型水溶性增溶劑係平均分子量為1000至6000之聚乙二醇。熔點等於或高於37℃之其他水溶性增溶劑亦包括泊洛沙姆，諸如泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407。

【0036】「總填充重量」係指如本文所述囊封於膠囊殼內之材料的量。「總填充重量」不包括膠囊自身之重量，亦不包括用於密封膠囊之任何其他添加劑。

【0037】「化合物1」為具有(2R,3S)-2-(4-(環戊胺基)苯基)-1-(2-氟-6-甲基苯甲醯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)哌啶-3-甲醯胺之IUPAC名稱的化合物，且結構展示為以下：



(化合物1)。

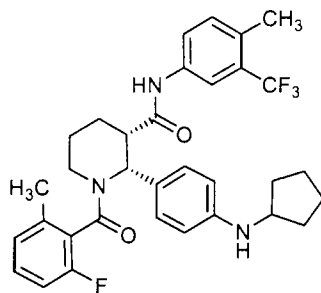
【0038】 如本文所使用，若調節C5a受體活性使得C5a受體之不當活性降低，則認為病況「對C5a受體調節起反應」。

【0039】 術語「個體」係指哺乳動物，其包括靈長類動物(尤其人類)、家養伴侶動物(諸如犬、貓、馬及其類似動物)及家畜(諸如牛、豬、羊及其類似動物)，使用本文所描述之劑量。在一些實施例中，術語「個體」係指人類。

III. 實施例之詳細描述

A. 固溶體膠囊

【0040】 在一些態樣中，本文提供包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1的固溶體膠囊調配物。



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。

【0041】 通常，HLB值為至少10之適合的非離子型界面活性劑包括

(a)聚氧化乙烯蓖麻油衍生物及(b)多元醇酯之聚氧化乙烯衍生物，其中多元醇酯之聚氧化乙烯衍生物衍生自含有約8至約22個碳原子之脂肪酸。脂肪酸之碳原子可包括一或多個不飽和點或一或多個取代點(例如蓖麻油酸)。

【0042】 在一些實施例中，HLB值為至少10之適合的非離子型界面活性劑係聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯聚合物，諸如聚氧化乙烯40蓖麻油、聚氧化乙烯40氫化蓖麻油(亦稱為聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯，其先前商品名Cremophor® RH40及其當前商品名Kolliphor® RH40)、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯(亦稱為聚乙氧乙烯35蓖麻油，以其先前商品名Cremophor® EL及以其當前商品名Kolliphor® EL)、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯(亦由其先前商品名Solutol® HS 15及其當前商品名Kolliphor HS15已知)、聚氧化乙烯60蓖麻油、聚氧化乙烯60氫化蓖麻油、聚氧化乙烯100氫化蓖麻油、聚氧化乙烯200蓖麻油、聚氧化乙烯200氫化蓖麻油。

【0043】 熔點等於或高於37°C之適合的水溶性增溶劑可為最小平均分子量為1000且最大平均分子量為20,000之聚乙二醇(PEG)。用作本發明之增溶劑之典型聚乙二醇為PEG-1000、PEG-1500、PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、PEG-10000及PEG-20000。在一些實施例中，至少一種水溶性增溶劑為PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000。在一些實施例中，至少一種水溶性增溶劑為PEG-4000。

【0044】 熔點等於或高於37°C之亦適用作之水溶性增溶劑位為固體泊洛沙姆，亦稱為平均分子量在6000與18000之間的泊洛沙姆多元醇或以

其商品名Pluronic®，其具有式 $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ 。適合之泊洛沙姆之實例為泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407。

【0045】 在某些實施例中，具有親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑為單一組分。此類組分包括附接至親脂性脂肪酸或脂肪醇組分(例如聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯)之親水性聚乙二醇(PEG)鏈。PEG鏈長愈長，亦即HLB值愈高，其愈可能發生PEG鏈與親脂性組分之間的解離。此類單一組分媒劑提供HLB值為至少10之非離子型界面活性劑及充當水溶性增溶劑之自由PEG聚合物鏈。

【0046】 不希望受任何特定理論束縛，認為包含HLB值為至少10之非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之水溶性增溶劑之膠囊調配物提供一種所謂的自乳化型或自溶解系統。經口投與時，膠囊殼溶解於胃腸道中，隨後溶解在胃液中的增溶劑，同時形成包含以分子方式溶解的化合物1的微胞。因此，形成微乳液或奈米乳液，其准許化合物1保留在溶液中，儘管由pH值等於或高於3之胃液包圍，但以其pH值，化合物1通常不可溶。

【0047】 在一些實施例中，固溶體膠囊調配物包含作為游離鹼、呈其中性形式或醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1及媒劑，該媒劑包含聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯及PEG-4000。

【0048】 在一些實施例中，媒劑以該固溶體膠囊之總填充重量計約97至99重量%。在一些實施例中，媒劑以該固溶體膠囊之總填充重量計約98重量%。

【0049】 在一些實施例中，固溶體膠囊包含以該固溶體膠囊之總填充重量計約1至3重量%化合物1。在一些實施例中，固溶體膠囊包含以該固溶體膠囊之總填充重量計約1至2.8重量%的化合物1。在一些實施例中，固溶體膠囊包含以該固溶體膠囊之總填充重量計約2重量%的化合物1。

【0050】 在一些實施例中，媒劑之總重量包含30:70至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為30:70至65:35。在一些實施例中，媒劑之總重量包含35:65至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為35:65至65:35。在一些實施例中，媒劑之總重量包含45:55至55:45比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為45:55至55:45。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約50:50比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為50:50。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約40:60比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為40:60。在一

些實施例中，媒劑之總重量包含約30:70比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為30:70。

【0051】 在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量為約100 mg至約1,000 mg。在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量為約130 mg至約900 mg。在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量為約250 mg至約750 mg。在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量為約500 mg。

【0052】 在一些實施例中，固溶體膠囊不包括乙醇。

【0053】 在一些實施例中，固溶體膠囊呈膠囊尺寸#00、#0、#1、#2、#3、#4或#5。在一些實施例中，固溶體膠囊呈膠囊尺寸#00。在一些實施例中，固溶體膠囊呈膠囊尺寸#0。在一些實施例中，固溶體膠囊呈膠囊尺寸#1。

【0054】 在一些實施例中，膠囊為硬膠囊。在一些實施例中，膠囊為軟膠囊。

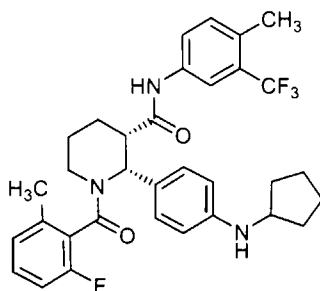
【0055】 本發明之膠囊可使用此項技術中已知之技術密封。舉例而言，包含諸如聚山梨醇酯80之塑化劑的明膠密封條帶可用於密封本文揭示之膠囊。

B. 製得固溶體膠囊之方法

【0056】 本文亦提供製得包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1之固溶體膠囊的方法。本文所描述之固溶體膠囊調配物藉由用經升溫之藥物溶液填充硬殼膠囊來製造。在將經升溫

之藥物溶液填充至膠囊中之後，溶液固化且形成非晶基質。

【0057】 在一些態樣中，本文提供製備固溶體膠囊之方法，該固溶體膠囊包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑；

該方法包含

- (a) 熔融該媒劑；
- (b) 將步驟(a)中獲得之熔融媒劑與化合物1組合以形成藥物溶液；
- (c) 將該藥物溶液囊封於膠囊殼中；及
- (d) 冷卻囊封藥物溶液以形成包含化合物1之固溶體膠囊。

【0058】 使用此項技術中之標準技術使媒劑熔融達成。用於熔融之溫度將取決於媒劑之標識。典型熔融技術包括直接加熱烘箱及加套混合槽。在一些實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90°C或更高。在一些實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約50°C至85°C。在一些實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約50°C。在一些實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約60°C。在一些

實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約70°C。在一些實施例中，將步驟(a)中之媒劑加熱至約80°C。

【0059】 在一些實施例中，步驟(a)包含

(i) 加熱HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑以形成熔融界面活性劑；

(ii) 加熱至少一種水溶性增溶劑以形成熔融增溶劑；及

(iii) 將熔融增溶劑與熔融界面活性劑組合以形成熔融媒劑。

【0060】 如上文所描述，步驟(a)之熔融可使用此項技術中之標準加熱技術進行。此亦適用於步驟(i)及(ii)。在一些實施例中，步驟(i)及(ii)之加熱溫度相同。在一些實施例中，步驟(i)及(ii)之加熱溫度不同。

【0061】 在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90°C或更高。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約50°C至85°C。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約50°C至70°C。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約50°C。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約60°C。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約70°C。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約80°C。

【0062】 在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90°C或更高。在一

些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約50℃至90℃。在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約80℃至85℃。在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約50℃。在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約60℃。在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約70℃。在一些實施例中，將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約80℃。

【0063】 在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約50℃至70℃，且將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約80℃至85℃。在一些實施例中，將步驟(i)中之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑加熱至約60℃，且將步驟(ii)中之至少一種水溶性增溶劑加熱至約80℃。

【0064】 在進行步驟(i)及(ii)之後，熔融增溶劑之溫度可調節至在膠囊殼之耐受性範圍內之溫度。舉例而言，明膠膠囊殼之溫度耐受性為約65℃。微囊殼可容許不同溫度，熟習此項技術者基於所使用之膠囊殼將易於識別合適溫度。

【0065】 當接觸熔融增溶劑與熔融界面活性劑時，一般應用攪拌以確保混合熔融界面活性劑與熔融增溶劑。通常，採用攪拌。攪動/攪拌之時間將視熔融界面活性劑及熔融增溶劑之組分、製備物尺寸及所用加熱溫度而變化。在一些實施例中，攪拌進行0.25、0.5、0.75、1、2或更多小時。可在此步驟期間在真空下進行攪動以使溶液脫氣。

【0066】 返回至步驟(b)，當在步驟(b)中使熔融媒劑與化合物1接觸時，將藥物溶解於加熱媒劑中。溶解化合物1可藉由多種技術實現，包括

等待適當時間量或攪動溶液以提高溶解速率。在一些實施例中，藉由攪拌攪動步驟(b)中之具有化合物1之加熱媒劑。攪拌時間可在一至六個或更多個小時之間。在一些實施例中，攪拌時間為1、2、3、4、5、6或更多小時。在一些實施例中，攪拌時間為約3.5小時。

【0067】 使用此項技術中已知之技術進行藥物溶液之囊封。適用於囊封之一種此類機器為Shionogi F40填充器。熟習此項技術者將瞭解其他等效機器。

【0068】 存在此項技術中已知用於冷卻所需物質之多種手段。所述步驟(d)中之冷卻可包括被動活動，諸如使囊封之藥物溶液平衡至室溫或更多個活性步驟，諸如將囊封之藥物溶液置放於冷凍區域中以增加冷卻速率。

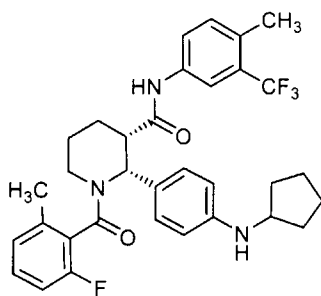
【0069】 熟習此項技術者將認識到，以上步驟中之每一者並不需要以所述次序進行以製備包含化合物1之固溶體膠囊。舉例而言，在將化合物1溶解於加熱媒劑(步驟(b))中以形成藥物混合物之後，可冷卻藥物混合物以形成固溶體。如上文所論述，冷卻可包括被動活動，諸如使囊封之藥物溶液平衡至室溫或更多個活性步驟，諸如將囊封之藥物溶液置放於冷凍區域中以增加冷卻速率。

【0070】 在一些實施例中，媒劑之總重量包含30:70至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為30:70至65:35。在一些實施例中，其中媒劑之總重量包含35:65至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶

劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為35:65至65:35。在一些實施例中，媒劑之總重量包含45:55至55:45比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為45:55至55:45。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約50:50比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為50:50。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約40:60比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為40:60。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約30:70比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為30:70。

【0071】 如前述段落中所述，此等方法用於製備固溶體膠囊。因此，在一些態樣中，本文亦提供包含根據本文所描述之方法製備之化合物1的固溶體膠囊。

【0072】 在一些實施例中，本文提供一種包含作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式之化合物1的固溶體膠囊。



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑；可藉由包含以下之方法獲得：

- (a) 熔融該媒劑；
- (b) 將步驟(a)中獲得之熔融媒劑與化合物1組合以形成藥物溶液；
- (c) 將該藥物溶液囊封於膠囊殼中；及
- (d) 冷卻囊封藥物溶液以形成包含化合物1之固溶體膠囊。

C. 治療方法

【0073】 本文亦提供治療罹患對C5a受體調節起反應之病況之個體的方法。

【0074】 在一些態樣中，本發明提供治療罹患或易患涉及C5a受體之病理性活化之疾病或病症之個體的方法，其包含向該個體投與有效量之包含如本文所描述之化合物1的固溶體膠囊。

【0075】 在一些實施例中，包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊用於治療罹患對C5a受體調節有反應之病況的患者。

可藉由C5a調節治療的病況：

【0076】 自身免疫病症--例如，類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼

瘡症、格-巴二氏症候群、胰臟炎、C3腎絲球病變(C3G)、化膿性汗腺炎(HS)、狼瘡性腎炎、狼瘡性絲球體腎炎、免疫球蛋白A (IgA)腎病、牛皮癬、克羅恩氏病(Crohn's disease)、血管炎、大腸急躁症、皮肌炎、多發性硬化、支氣管哮喘、天疱瘡、類天疱瘡、硬皮病、重症肌無力、自身免疫溶血性及血小板減少性病狀、古巴斯德氏症候群(Goodpasture's syndrome) (以及相關絲球體腎炎及肺出血)、免疫性血管炎、組織移植排斥反應、移植器官之超急性排斥反應；以及其類似病症。

【0077】發炎病症及相關病況--例如，嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、多發性硬化、中風、發炎性腸病(IBD)、年齡相關黃斑變性(AMD，濕型及乾型兩者)、與重度燒傷相關之發炎、肺損傷及局部缺血-再灌注損傷、骨關節炎以及急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性肺部阻塞性病症(COPD)、全身性發炎反應症候群(SIRS)、異位性皮炎、牛皮癬、慢性蕁麻疹及多器官功能障礙症候群(MODS)。亦包括與胰島素依賴性糖尿病(包括糖尿病性視網膜病變)相關的病理性後遺症、狼瘡性腎病、海曼腎炎、膜性腎炎及其他形式之絲球體腎炎、接觸敏感性反應及由血液與可使得補體活化之人造表面接觸(如例如在血液之體外循環期間所進行(例如在血液透析期間或經由心臟-肺臟機器，例如與諸如冠狀動脈繞通移植或心臟瓣膜置換之血管手術結合))引起或與其他人造血管或容器表面(例如心室輔助裝置、人造心臟機器、輸血導管、儲血袋、血漿清除術、血小板清除術及其類似物)接觸相關的發炎。亦包括與局部缺血/再灌注損傷相關的疾病，諸如由移植(包括實體器官移植)引起的彼等疾病；及症候群，諸如局部缺血性再灌注損傷、局部缺血性結腸炎及心臟局部缺血。包含本文所描述之化合物1的固

溶體膠囊亦可適用於治療年齡相關黃斑變性(Hageman等人, *P.N.A.S.* **102**: 7227-7232, 2005)。

【0078】 心血管及腦血管病症--例如，心肌梗塞、冠狀動脈血栓、血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷及局部缺血性心臟病。在一個實施例中，可向處於心肌梗塞或血栓風險下之患者(亦即，具有一或多個心肌梗塞或血栓之所識別之風險因素，諸如但不限於肥胖、抽煙、高血壓、高膽固醇血症、心肌梗塞或血栓之前述或基因病史的患者)投與有效量之包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊以降低心肌梗塞或血栓之風險。

【0079】 血管炎疾病-血管炎疾病之表徵為血管發炎。白血球浸潤導致血管壁受損，且咸信補體路徑在引發白細胞遷移以及發炎部位處顯現之所得損害方面起主要作用(*Vasculitis*，第二版，由Ball and Bridges編，牛津大學出版社，第47-53頁，2008)。包含本文所描述之化合物1的固溶體快速膠囊可用於治療血管炎，包括抗嗜中性白血球細胞質抗體相關血管炎(或ANCA相關血管炎，其包括顯微多血管炎、嗜酸性肉芽腫伴隨多血管炎，以及肉芽腫伴隨多血管炎，其亦稱為華格納氏疾病(*Wegener's disease*))、徹奇-斯全司症候群(*Churg-Strauss syndrome*)、亨諾-絲奇恩賴紫斑病(*Henoch-Schonlein purpura*)、結節性多動脈炎、快速進展性絲球體腎炎(*RPGN*)、冷球蛋白血症、巨大細胞動脈炎(*GCA*)、白塞氏病(*Behcet's disease*)及高安氏動脈炎(*Takayasu's arteritis*) (*TAK*)。

【0080】 HIV感染及AIDS--包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊可用於抑制HIV感染、延緩AIDS進展或降低症狀或HIV感染及AIDS之嚴重程度。

【0081】 **神經退化病症及相關疾病**--在其他實施例內，包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊可用於治療阿茲海默氏症、多發性硬化及與心肺繞通手術及相關程序相關之認知功能減退。

【0082】 **癌症**-包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊亦適用於治療受試者之癌症及癌變前病況。可治療之特定癌症包括但不限於肉瘤、癌瘤及混合腫瘤。可根據本發明治療之例示性病況包括纖維肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、腦膜瘤、白血病、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、鱗狀細胞癌、底細胞癌、腺癌、乳突瘤、囊腺癌、支氣管癌、黑色素瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、移行細胞癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌瘤、威姆氏瘤(wilm's tumor)、多形性腺瘤、肝細胞乳頭狀瘤、腎小管腺瘤、囊腺瘤、乳頭狀瘤、腺瘤、平滑肌瘤、橫紋肌瘤、血管瘤、淋巴管瘤、骨瘤、軟骨瘤、脂瘤及纖維瘤。

【0083】 在一些實施例中，包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊可用於治療選自由以下組成之群的疾病：敗血症(及相關病症)、COPD、類風濕性關節炎、狼瘡性腎炎及多發性硬化。

【0084】 在一些實施例中，包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊可用於治療選自由以下組成之群的疾病：抗嗜中性白血球細胞質抗體相關(ANCA)血管炎、C3腎絲球病變、化膿性汗腺炎及狼瘡性腎炎。

【0085】 本文所提供之治療方法一般包括向患者投與有效量之一或多種包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊。適合的患者包括罹患或易患(亦即，預防治療)本文中所鑑別之病症或疾病的彼等患者。對於如本文所描述之治療，典型的患者包括哺乳動物，詳言之，靈長類動物，尤其人

類。其他適合之患者包括家養伴侶動物，諸如犬、貓、馬及其類似動物；或家畜動物，諸如牛、豬、羊及其類似動物。

【0086】 一般而言，本文所提供之治療方法包含向患者投與有效量之一或多種包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊。在一較佳實施例中，向患者(例如人類)經口投與包含本文所描述之化合物1的固溶體膠囊。有效量可為足以調節C5a受體活性之量及/或足以降低或緩解患者所呈現之症狀之量。較佳地，投與量足以產生足夠高以可偵測地抑制活體外白血球(例如嗜中性白血球)趨化性之化合物(或其活性代謝物，若化合物為前藥)的血漿濃度。治療方案可視所使用之化合物及欲治療之特定病況而變化；對於大多數病症之治療，每天4次或更少次之投與頻率為較佳的。在一些實施例中，使用每日2次之給藥方案。在一些實施例中，使用每日一次投與。患者可投與在進食或禁食狀態下之包含化合物1之固溶體膠囊。在一些實施例中，患者服用包含化合物1之固溶體膠囊與食物。在一些實施例中，患者服用包含化合物1之固溶體膠囊而無食物。然而，應理解，任何特定患者之特定劑量含量及治療方案將視多種因素而定，包括年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時間、投與途徑、分泌速率、藥物組合(亦即，向患者投與之其他藥物)及經歷療法之特定疾病之嚴重程度以及開處方行醫者之判斷。一般而言，使用足以提供有效療法之最小劑量較佳。一般可針對治療有效性，使用適用於所治療或預防之病況之醫學或獸醫學準則，來監測患者。

【0087】 約為每天約0.1 mg至約140 mg/公斤體重之劑量含量適用於治療或預防涉及病原性C5a活性之病況(每天約0.5 mg至約7 g/人類患者)。單位劑型一般將含有在約1 mg至約500 mg之間的化合物1。在一些

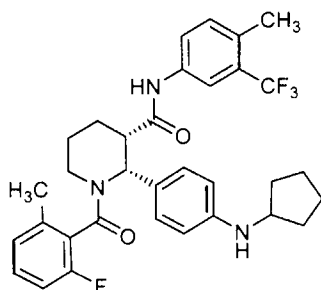
實施例中，單位劑型包含10 mg化合物1。較佳地，應投與足夠量之化合物1以實現5 ng (奈克)/mL-10 µg (微克)/mL血清之血清濃度，更佳足夠化合物1以實現20 ng-1 µg/ml血清之血清濃度，最佳應投與足夠化合物1以實現50 ng/ml-200 ng/ml血清之血清濃度。

D. 醫藥劑型

【0088】 本發明包括作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1之醫藥劑型。本文所描述之劑型為用於向受試者經口投與之固溶體膠囊。

【0089】 如上所述，固溶體膠囊可包含以該溶液膠囊之總填充重量計約1至2.8重量%化合物1。在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量為約130 mg至約900 mg。因此，在一些實施例中，單一單位劑量膠囊可包括1.3 mg至25.2 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1。

【0090】 在一些態樣中，本發明提供一種單一單位劑量膠囊，其包含約2.6 mg至25.2 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1。



(化合物1)

及媒劑，其包含

親水性親脂性平衡(HLB)值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑，及

熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。

【0091】 在一些實施例中，固溶體膠囊包含以該溶液膠囊之總填充重量計約2重量%化合物1。在一些實施例中，該固溶體膠囊之總填充重量

為約130 mg至約900 mg。在此類實施例中，單一單位劑量膠囊可包括2.6 mg至18 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊可包括10 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物1。

【0092】 單一單位劑量膠囊之總填充重量為約100 mg至約1,000 mg。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊之總填充重量為約130 mg至約900 mg。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊之總填充重量為約250 mg至約750 mg。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊之總填充重量為約500 mg。

【0093】 在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#00、#1、#2、#3、#4或#5。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#0。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#00。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#1。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#2。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#3。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#4。在一些實施例中，單一單位劑量膠囊為尺寸#5。

【0094】 在一些實施例中，膠囊劑型為硬膠囊。在一些實施例中，膠囊劑型為軟膠囊。

【0095】 在一些實施例中，媒劑之總重量包含30:70至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率在30:70及65:35之間。在一些實施例中，其中媒劑之總重量包含35:65至65:35比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇

4000 (PEG-4000)之比率為35:65至65:35。在一些實施例中，媒劑之總重量包含45:55至55:45比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為45:55至55:45。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約50:50比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為50:50。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約40:60比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為40:60。在一些實施例中，媒劑之總重量包含約30:70比率之HLB值為至少10之至少一種非離子型界面活性劑及熔點等於或高於37°C之至少一種水溶性增溶劑。在一較佳實施例中，聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯與聚乙二醇4000 (PEG-4000)之比率為30:70。

E. 套組

【0096】 本發明亦涵蓋包含固溶體膠囊的套組，該固溶體膠囊包含如本文所描述之化合物1。

【0097】 在一些態樣中，本文提供包含固溶體膠囊的套組，該固溶體膠囊包含如本文所描述之化合物1。在一些實施例中，本文提供一或多個本文所描述之單位劑量膠囊。

【0098】 本文所描述之某些套組包括描述投與包含化合物1之固溶體膠囊之方法的標籤。本文所描述之某些套組包括描述治療涉及C5a受體

之病理性活化之疾病或病症之方法的標籤。在一些實施例中，本文所描述之套組包括描述治療ANCA相關性血管炎之方法的標籤。

【0099】 包含本發明化合物1之固溶體膠囊可封裝於瓶、缸、小瓶、安瓿、管、泡殼封裝或食品與藥物管理局(FDA)或其他監管機構審批通過之其他容器密封系統中，該等可提供含有包含化合物1或其醫藥學上可接受之鹽之固溶體膠囊的一或多個單位劑量。在一些實施例中，將包含化合物1之固溶體膠囊封裝於瓶中。封裝體或施配器亦可附有與容器相關聯的注意事項，該容器呈由調控藥物之製造、使用或出售之政府機構規定之形式，該注意事項指示機構之批准。在某些態樣中，套組可包括包含如本文所描述之化合物1之固溶體膠囊、包括調配物或一或多個單位劑型(包括調配物)之容器封閉系統及描述如本文所描述之使用方法之注意事項或說明書。

IV. 實例

實例1：游離鹼化合物1展現不良溶解度

【0100】 評估化合物1於pH經調節緩衝溶液(pH 2至12)、於水中、於0.1 M HCl中及於模擬胃液(SGF)中、於進食及禁食狀態模擬腸液(FeSSIF、FaSSIF)中之溶解度，資料展示於下表1及圖1中。.

表1: 化合物1之pH溶解度概況

溶劑	實際pH	µg/mL
pH 2緩衝液	1.99	0.863
pH 3緩衝液	3.01	0.101
pH 4緩衝液	4.01	0.013
pH 5緩衝液	5.00	0.021
pH 6緩衝液	6.00	0.021
pH 7緩衝液	7.03	0.053
pH 8緩衝液	8.00	0.068

溶劑	實際pH	µg/mL
pH 9緩衝液	9.00	0.101
pH 10緩衝液	9.95	0.030
水	5.92	0.008
0.1 N HCl	1.05	8.050
SGF , pH 1.6	1.39	2.645
FeSSIF , pH 5	4.98	2.092
FeSSIF , pH 6.5	6.47	1.961
FaSSIF , pH 6.5	6.47	0.656

【0101】 化合物1游離鹼在pH範圍之整個範圍內，包括生物相關介質及水(無鹽效果)具有極其不良的水溶解度。

實例2：製備PEG400/EtOH及化合物1之液體調配物

【0102】 PEG400/EtOH及化合物1之液體調配物可使用此項技術中已知之用於製得液體調配物之通用方法來製備。舉例而言，在攪動及環境溫度下將化合物1溶解於EtOH中，隨後添加所需量之PEG400以達成所需比率。

【0103】 儲存在冷凍穩定性(5°C/環境)、室溫(25°C/60% RH)、正常實驗室光條件及加速穩定性(40°C/75% RH)下之PEG-400/乙醇中之所有三種濃度調配物在1週後呈現穩定，化合物1分析值在標示值之98.1-103.1%範圍內。1週後所有調配物中所發現之總雜質在總峰值之0.28-0.34% a/a範圍內；最高個別雜質以0.17% a/a報導，相對滯留時間為0.90-0.94。

【0104】 不管此等結果如何，具有乙醇之調配物可由於在劑量製備及儲存期間蒸發乙醇而引入劑量不準確性及未溶解之藥物。因此，具有乙醇之調配物不提供所需屬性。

實例3：探究具有化合物1之液體調配物之替代賦形劑

【0105】 如實例2中所描述製備本發明實例之液體調配物。當包括

額外賦形劑時，其在化合物1溶解於乙醇中之後添加。

【0106】 來自此測試之資料概述於下表2中。

表2： 所測試之替代賦形劑/溶劑

調配物	溶解度 (mg/mL)	額外觀察結果
PEG400/ 丙 二 醇 (50/50 v/v)	10.87	-然而，稍微有些溶解隔夜，伴隨添加越橘汁沈澱。
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/45/5 v/v)	約 30 (目測)	基於具有 30 mg/mL 之 PEG400/EtOH (50/50% v/v)之對照溶液之溶解度的目測評定，化合物1並不充分可溶於對照媒劑中。若干API粒子保持隔夜，不嘗試越橘汁。
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (50/40/10 v/v)	約 30 (目測)	基於具有 30 mg/mL 之 PEG400/EtOH (50/50% v/v)之對照溶液之溶解度的目測評定，化合物1並不充分可溶於對照媒劑中。若干API粒子保持隔夜，不嘗試越橘汁。
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	約 30 (目測)	基於具有 30 mg/mL 之 PEG400/EtOH (50/50% v/v)之對照溶液之溶解度的目測評定，化合物1並不充分可溶於對照媒劑中。若干API粒子保持隔夜，不嘗試越橘汁。
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	約 30 (目測)	基於具有 30 mg/mL 之 PEG400/EtOH (50/50% v/v)之對照溶液之溶解度的目測評定，化合物1並不充分可溶於對照媒劑中。若干API粒子保持隔夜，不嘗試越橘汁。
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/25/5 v/v)	20.0	越橘汁中之沈澱形式。
PEG400/EtOH/Solutol HS 15 (70/20/10 v/v)	20.4	添加至越橘汁中緩慢沈澱。混合物為光滑懸浮液。不使用Solutol進行其他工作，自供應商向ChemoCentryx之反饋的未知口服毒性。
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/45/5 v/v)	19.9	越橘汁中形成精細沈澱以得到小粒子之分散混合物，與在Solutol中相比粒子不易於可辨，產生持續數幾個小時之平滑溶液。
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	20.2	越橘汁中形成精細沈澱以得到小粒子之分散混合物，與在Solutol中相比粒子不易於可辨，產生持續數幾個小時之平滑溶液。

Captisol於水中(40% w/v)	0.01	即使在升溫至60℃下，API未溶解隔夜。
Cavitron W7 HP5於水中(40% w/v)	0.05	即使在升溫至60℃下，API未溶解隔夜。
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/45/5 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	具有浮動細粒之半透明溶液。
PEG400/EtOH/Cremophor EL (50/40/10 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	含有Cremophor EL之初始溶液為半透明的；在添加越橘汁後溶液變得澄清。在顯微鏡下觀測展示未溶解之API粒子，外觀與安慰劑媒劑類似。
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/25/5 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	半透明溶液。
PEG400/EtOH/Cremophor EL (70/20/10 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	含有Cremophor EL之初始溶液為半透明的；在添加越橘汁後溶液變得澄清。在顯微鏡下觀測展示未溶解之API粒子，外觀與安慰劑媒劑類似。
PEG400/EtOH/Transcutol P (50/40/10 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	含有Cremophor EL之初始溶液為半透明的；在添加越橘汁後溶液變得澄清。在顯微鏡下觀測展示未溶解之API粒子，外觀與安慰劑媒劑類似。
PEG400/EtOH/Transcutol P (70/20/10 v/v)	經製備之 20 mg/mL調配物	含有Cremophor EL之初始溶液為半透明的；在添加越橘汁後溶液變得澄清。在顯微鏡下觀測展示未溶解之API粒子，外觀與安慰劑媒劑類似。
Miglyol 810	未經測試	在PEG400存在下以30-70%之比率不可混溶，即使在添加乙醇時亦如此。

【0107】 本文中所測試之特定調配物提供完全溶解之化合物1。儘管存在此前景，但大部分陽性調配物各包括乙醇，其如實例2中所描述，可在劑量製備及儲存期間由於乙醇蒸發而引入劑量不準確性及未溶解之藥物。

實例 4：製備包含化合物1於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之固溶體膠囊

【0108】 製造化合物1固溶體膠囊利用適合於填充硬明膠膠囊之傳統醫藥口服劑型設備。膠囊填充塊為具有攪動器/均質器之標準加熱不鏽鋼容器。

【0109】 製造方法所需之典型設備之列表見於表3中。僅出於資訊目的列出設備實例。

表3： 製造中所使用之設備

製造步驟	設備	
	設備類型	實例
熔融聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯	加熱烘箱	Despatch乾燥烘箱或等效物
化合物1解聚	篩磨機	Quadro Comill或等效物
混配	加套不鏽鋼混合容器	Olsa混合器均勻器150公升或等效物
囊封	具有體積位移之囊封器	Shionogi F40填充器或等效物
膠囊封口	膠囊封口機	Shionogi S40膠囊封口器或等效物
檢驗稱重	重量選別機	Qualicaps CWI-90重量選別機或等效物
金屬偵測	金屬偵測器	Lock Insight PH金屬偵測器或等效物
初級封裝	自動商業封裝生產線	Deckert膠囊計數及罐填充生產線或等效物

【0110】 藥品製造方法之處理中對照物概述於表4中。

表4： 化合物1 10 mg硬膠囊之處理中對照物

步驟	處理中測試	分析程序	處理中限制
混合	DS溶解	離心測試	不存在未溶解的藥物物質
混合	DS溶解驗證	目視	澄清溶液
囊封	個別重量	稱重	T1±3%；T2±5%
	外觀	目視	在膠囊表面上無缺陷
重量檢驗/檢測	外觀	目視	每位點AQL
	個別重量	稱重	目標±5%
封裝	蓋轉矩	轉矩測試儀	足以接合CR部件
	密封完整性	目視	密封完好

【0111】 除了用於驗證藥物物質溶解之目視測試之外，進行離心測試。自容器取出樣品，離心且控制不存在未溶解之藥物物質。若藥物物質未完全溶解，則在離心管之頂端可見白色粒子。

【0112】 化合物1之固溶體 10 mg膠囊用表5中概述之組分製備。

表5: 化合物1 10 mg硬膠囊之組成

組分	功能	10 mg膠囊	
		(mg)	% (w/w)
化合物1	藥物物質	10.0	2.0
聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯 (e.g. Cremophor RH40)	媒劑/增溶劑	245.0	49.0
聚乙二醇4000 (PEG-4000)	媒劑/增溶劑	245.0	49.0
每膠囊總填充		500.0	100 %
硬明膠膠囊，淺橙色不透明/黃色不透明，尺寸0	膠囊殼	96 Approx.	NA
明膠密封條帶	膠囊密封劑	5 Approx.	NA
總計		601 Approx.	NA

【0113】 表5之固溶體調配物根據圖2中所示之製造方法製備。下文進一步詳述所用步驟：

1. 在60±10℃下在直接加熱烘箱中熔融聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯
2. 在約 80-85℃ 下在加套混合槽中熔融聚乙二醇 -4000 (PEG-4000)。在PEG-4000大部分溶解後開始攪拌。
3. 將具有經熔融之PEG-4000的加套混合槽冷卻至60±10℃。將經熔融之聚乙二醇-甘油羥基硬脂酸酯添加至貯槽中且在真空下混合以使溶液脫氣。
4. 將化合物1添加至混合槽中且在攪拌下在60±5℃下完全溶解至少3.5小時。
5. 使用裝配有正排量泵之自動囊封器將尺寸0膠囊填充至目標500 mg填充重量。在膠囊填充操作期間將加套囊封器料斗中之填充溶液維持在約60-65℃下。
6. 經填充之膠囊用維持在約50-55℃下之明膠條帶密封。

7. 在室溫下在托盤上乾燥成品膠囊。

【0114】 明膠膠囊殼及明膠密封溶液之組成分別描述於表6及表7中。

表6: 尺寸0硬明膠膠囊殼之組成

組分	功能	每膠囊之數量	
		(mg)	% (w/w)
蓋：淺橙光不透明			
紅色氧化鐵	著色劑	0.24	0.25
黃色氧化鐵	著色劑	0.24	0.25
二氧化鈦	著色劑	1.92	2
明膠	結構	93.60	97.5 (q.s.)
主體：黃色不透明			
黃色氧化鐵	著色劑	0.24	0.25
二氧化鈦	著色劑	1.92	2
明膠	結構	93.84	97.75 (q.s.)
膠囊重量(0尺寸)		96 ± 6	NA

q.s.= 足量

表7: 明膠密封溶液之組成

組分	功能	10 mg膠囊	
		(mg)	% (w/w)
明膠	密封劑	4.8	21.7
聚山梨醇酯80	塑化劑	0.2	0.9
水，經純化 ^a	溶劑	17.0	77.4
每膠囊總計		ca. 5 mg	100%

^a 在處理期間移除

實例5：測試替代聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯：PEG-4000調配物

【0115】 使用實例4中所概述之通用程序，製備聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之調配物(50:50、70:30、30:70及90:10 (w/w)聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000)。

【0116】 使用差示掃描熱量測定(DSC)表徵所製備之調配物中之每一者。包含呈50:50&30:70之聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之調配物呈現具有在DSC熱分析圖中之一個較寬廣吸熱峰，其意指一個可

互溶的固相(分別參見圖3及圖4)。對比地，包含90:10 & 70:30之聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000調配物之調配物展示在DSC熱分析圖中之兩個獨立吸熱峰，其表明可能的相分離(參見圖5且資料未展示)。

實例6：包含化合物1之固溶體膠囊之溶解概況

【0117】 如實例4中所描述製備化合物1之固溶體膠囊，該化合物包含30:70及50:50 (w/w)聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000。

【0118】 選擇在 $37.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下具有900 mL培養基體積之USP裝備II(槳葉)用於溶解開發研究。容器為1000 mL，透明玻璃，圓底。培養基表示生理條件。經由籃狀物選擇具有沈降片之槳葉以確保在溶解測試期間充分攪動且在崩解期間將膠囊維持在槳葉攪動區中。

【0119】 圖6繪製所測試之各樣品之溶解。50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000樣品展現快速溶解，而30:70聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000樣品展現較慢初始溶解特徵。

【0120】 為證實50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000摻合物之再現性，測試來自製備50:50調配物之多個批次的樣品。實際上，圖7展現實現化合物1之快速、可再現釋放。

實例7：包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中的強制降解

【0121】 使用HPLC使用光電二極體陣列偵測進行鑑別化合物1固溶體膠囊中之強制降解產物。使膠囊暴露於應力條件(酸、鹼、過氧化物、熱、光、熱及潮濕)且接著比較來自受應力樣品之層析圖及資料與未受應力對照樣品。僅報導在受應力樣品中但未在未受應力對照樣品中發現之彼等降解產物。針對膠囊之受應力條件下之結果概述於表9中及針對受應力

膠囊所發現之降解產物於表10中。所測試之各條件之細節展示於表8中。在所有所研究之應力條件下，基於二極體陣列偵測之峰值純度結果，化合物1峰值展示無共溶或來自可能的降解產物之干擾。

表8： 強制降解暴露條件(每條件5個膠囊)

應力條件	試劑溶液之體積(mL)	溫度 (°C)	持續時間	體積中和劑(mL)
酸	10 mL 10 N HCl	環境	24小時	10 mL 10 N NaOH
鹼	10 mL 10 N NaOH	環境	24小時	10 mL 10 N HCl
氧化	10 mL 30% H ₂ O ₂	環境	24小時	10 mL 30% Na ₂ SO ₃
熱 ^a	NA	80°C	3天	NA
熱及潮濕 ^a	NA	40°C /75% RH	3天	NA
光穩定性 ^a	NA	環境	每ICH Q1B	NA

^a 每膠囊分析方法製備之樣品；NA-不適用

表9： 針對化合物1 10 mg硬膠囊強制降解研究之分析及峰值純度之概述

應力條件	樣品	化合物1回收率 %	峰值純度角	峰值純度臨限值	峰為純的? ¹
對照物	全部膠囊	97.8	0.113	0.663	是
酸性水解		96.4	0.099	0.571	是
鹼性水解		105.4	0.294	2.311	是
氧化		73.3	0.101	0.349	是
熱(80°C)		100.9	0.117	0.723	是
熱及潮濕 (40°C /75% RH)		97.5	0.131	0.660	是

¹ - 若峰值純度角<峰值純度臨限值，則峰值為光譜上均質的

表10： 在硬膠囊之強制降解條件下所發現之降解產物的概述

受應力條件	相對滯留時間 (RRT)	所發現之%	總相關物質%	質量平衡%
對照物	0.780*	0.06	0.06	97.8
酸性水解	0.394	0.06	0.22	96.6
	0.716	0.09		
	0.780*	0.07		
鹼性水解	0.837	0.07	0.17	105.6
	0.856	0.09		
氧化	0.707	0.51	25.50	98.8
	0.781*	0.11		
	0.798	4.70		

受應力條件	相對滯留時間 (RRT)	所發現之%	總相關物質%	質量平衡%
	0.806	3.29		
	0.867	0.29		
	0.892	0.18		
	0.931	8.10		
	1.112	0.07		
	1.179	0.43		
	1.208	5.47		
	1.233	0.15		
	1.313	1.97		
	1.443	0.09		
	1.488	0.06		
	1.547	0.08		
熱(80°C)	0.780*	0.12	0.12	101.0
熱及潮濕(40 °C /75% RH)	0.779*	0.07	0.07	97.6

* 苯胺(C0332414)，RRT 約0.78

【0122】 在所評價之應力條件下，未觀測到安慰劑膠囊之降解。

【0123】 發現化合物1膠囊在氧化應力下降解最多，其中觀測到總共十五(15)種降解物。酸性水解產生三(3)種降解物，鹼性水解產生二(2)種降解物，且熱及熱/潮濕產生單一降解物(RRT 0.78)。RRT為0.78之雜質僅在熱(80°C)及氧化應力下略微增加，但在酸性或鹼性條件下不改變。

【0124】 總體而言，此研究展示化合物1固溶體膠囊在暴露於所有應力條件(除氧化應力之外)下時相當穩定。

實例8：固溶體膠囊在犬中之藥物動力學資料

【0125】 使用實例4中描述之通用程序製備包含50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000或100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯之化合物1之固溶體膠囊。針對100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物，省略PEG加熱步驟。此等調配物以每犬20 mg在米格魯犬(雄性)中給藥以評估藥物動力學概況。結果概述於表11中(下文，且展示於圖8 (50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000及圖9 (100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯)中。

表11： 在投與20 mg/犬之化合物1時犬藥物動力學資料之概述

時間[hr]	PO：含20 mg/犬之100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯					PO：於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之20 mg/犬				
	血漿濃度[ng/mL]					血漿濃度[ng/mL]				
	T1	T2	T3	SD	平均值	T1	T2	T3	SD	平均值
C _{max} [ng/mL]	590	604	628	19.2	607	411	396	481	45.4	429
AUC _{inf} [ng • h/mL]	2658	3015	1662	701	2445	1306	1443	2153	455	1634
AUC _{0-t} [ng • h/mL]	2470	2996	1647	680	2371	1260	1394	2083	442	1579
MRT [hr]	7.1	4.2	3.2	2.0	4.8	4.8	4.5	4.8	0.2	4.7
t _{1/2} [h]										
T _{max} [hr]	2.0	4.0	1.0	1.5	2.3	1.0	1.0	2.0	0.6	1.3

【0126】 儘管100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物提供高生物可用性(如藉由AUC比較所測定)，但100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物不穩定。在穩定性之並列比較中，將在犬中給藥之兩種調配物儲存在50℃下3個月。100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物展示雜質增加(RRT 0.78)，而50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物:PEG-4000調配物保持不變。此表明100%聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯調配物不適用於醫藥用途，而50:50調配物適用於醫藥用途。

實例9：在患有ANCA相關血管炎之人類中之固溶體膠囊之藥物動力學資料

【0127】 使用實例4中描述之通用程序製備包含50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之化合物1之固溶體膠囊。

【0128】 在以逐步方式進行之安慰劑對照臨床試驗中隨機分組及雙盲測試患有AAV之患者，以評估與照護標準全劑量潑尼松相比，在具有降

低或不具有潑尼松之情況下在如上文所描述之固溶體中調配之化合物1之功效及安全性。所有患者靜脈內接受環磷醯胺 (CYC) 或利妥昔單抗 (RTX)。22名受試者接受30 mg如上文所描述之化合物1每天兩次持續84天且無潑尼松(潑尼松-匹配安慰劑)，22名受試者接受30 mg如上文所描述之化合物1每天兩次持續84天加降低之起始劑量(亦即20 mg/天)之潑尼松，且23名受試者接受如上文所描述之化合物1-匹配安慰劑每天兩次持續84天加完全起始劑量之潑尼松(亦即60 mg/天)。所有受試者IV接受環磷醯胺或利妥昔單抗。

【0129】 化合物1之PK參數及其平均最低濃度展示於表12中。在第1天第一次給藥30 mg化合物1之後，化合物1快速吸收。化合物1之AUC_{0-6hr}及C_{max}分別為580±219 ng·hr/mL及188±69 ng/mL (此等PK暴露係使用來自在具有及不具有潑尼松情況下給藥之患者的資料計算)。此等AAV患者中之化合物1之第1天C_{max} (不具有潑尼松共投與：C_{max}=166±55.2 ng/mL)類似於用相同劑型給藥之健康受試者，表明在單一經口給藥之後，AAV患者與健康受試者之間在化合物1之暴露方面不存在有意義的差異。

表12: 在每日兩次經口投與30 mg化合物1之後，包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中之平均藥物動力學參數的概述

化合物1									
處理	化合物1+無潑尼松			化合物1+低劑量潑尼松			具有或不具有潑尼松之化合物1		
PK參數	平均值	SD	N	平均值	SD	N	Mean	SD	N
第1天C _{max} (ng/mL)	166	55.2	21	214	76.2	18	188	69.1	39
第1天T _{max} (hr)	2.85	1.19	21	2.35	1.02	18	2.62	1.13	39
第1天 AUC _{0-6hr} (ng·hr/mL)	526	174	21	643	253	18	580	219	39
第57-85天C _{min} (ng/mL)	177	44.8	5	219	96.8	9	204	82.6	14

【0130】 在此研究中和化合物1與伴隨藥劑潑尼松、環磷醯胺及利妥昔單抗之間未觀測到顯著藥物-藥物相互作用。

實例10：包含化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中的食物影響

【0131】 16名健康志願者中之開放標記研究以評估高脂(約50%總熱量含量之膳食)、高卡路里膳食對化合物1之固溶體膠囊於聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之50:50混合物中的藥物動力學作用。受試者接受單一經口劑量之30 mg化合物1，在進食或禁食狀態下給出。收集血液樣品用於量測化合物1血漿濃度。

【0132】 此研究之結果展示與在禁食條件下之投與相比，投與具有30 mg化合物1之高脂、高卡路里膳食使血漿化合物1 AUC增加約70%。 C_{max} 更具可比性，與禁食相比，在進食條件下僅8%增加；然而，在進食群體中 T_{max} 延遲約3小時(圖10及表13)。

表13：在具有或不具有高脂、高卡路里膳食之30 mg單一經口劑量化合物1之後的血漿化合物1藥物動力學參數之比較

參數	進食 (測試)		禁食 (參考)		GMR (%)	90%信賴區間	受試者內 CV%
	幾何 LSM	n	幾何 LSM	n			
AUC _{0-t} (ng · hr/mL)	1410.4	16	826.33	16	170.68	151.09 - 192.81	19.77
AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)	1646.0	16	959.23	14	171.60	147.12 - 200.15	23.23
C _{max} (ng/mL)	128.1	16	118.6	16	107.98	92.05 - 126.67	26.06
T _{max} (hr)	5.379	16	2.286	16	235.29	208.37 - 262.21	25.79
在分析之前，AUC _{0-t} 、AUC _{0-inf} 及C _{max} 參數經ln-轉化。T _{max} 未經轉化。 針對經ln-轉化之PK參數，藉由求冪來自ANOVA之LSM計算幾何最小方塊平均值(LSM)。 針對未經轉化之參數T _{max} ，LSM直接來自ANOVA。 T _{max} 呈現為未經轉化LSM。 藉由求冪來自ANOVA之LSM計算幾何最小方塊平均值(LSM)。 幾何平均值比率(GMR)=100×(測試/參考)。 針對經ln轉化之參數，受試者內CV (%CV)=100×(平方根(exp[MSE]-1))。 針對未經轉化之參數T _{max} ，受試者內CV(% CV)=100×(平方根[MSE])/(LSM之平均值)。 MSE=來自ANOVA之殘差偏差。							

實例11：固溶體膠囊調配物之穩定性

【0133】 在65% RH下且在25℃下儲存超過2年之膠囊中評定藥物物質在如實例4中所描述製備之包含50:50聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯:PEG-4000之化合物1之固溶體膠囊中之物理狀態。

【0134】 自膠囊殼移除選擇膠囊之膠囊填充且使用¹⁹F固態核磁共振(SS-NMR)分析。如圖11中所示，分別在第-62 ppm或第-122 ppm區域中未觀測到三氟甲基(-CF₃)及芳基氟化物(CF)基團之耦合現象，其為結晶化合物1藥物物質之特徵。因此，膠囊填充基質中之藥物物質以分子形式保持溶解於基質中而無任何流出跡象。

實例12：分批製備包含化合物1之固溶體膠囊

【0135】 使用實例4中所概述之通用程序，製備分批量製造300,000個單元之10 mg硬膠囊。用於製備之量展示於表14及表15中。

表14: 化合物1 10 mg硬膠囊(300,000個膠囊)之分批組合物

組分	每300,000個膠囊分批之理論數量
經篩分之化合物1	3.0 kg
聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯，USP-NF/Ph.Eur。	73.5 kg
聚乙二醇4000，USP-NF/Ph.Eur。	73.5 kg
總膠囊填充	150 kg
硬明膠膠囊，尺寸0，淺橙色不透明/黃色不透明	300,000個單元 (約28.5 kg)
明膠密封條帶 ^a	1.5 kg
每分批總計	180 kg

^a 在該方法期間移除純化水之後，每分批保持1.5 kg。

表15: 用於明膠密封封口溶液之分批組合物

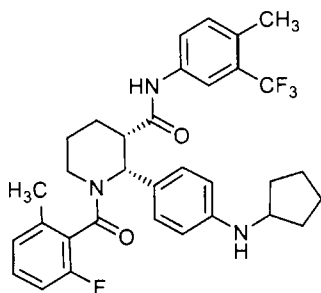
組分	每13 kg分批之理論數量
明膠，USP-NF/Ph.Eur.	2.8 kg
聚山梨醇酯80, USP-NF/Ph.Eur.	0.1 kg
純化水，USP，Ph.Eur	10.1 kg
總計	13.0 kg

【0136】 儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述了前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。此外，本文中所提供之各參考文獻係以全文引用之方式併入本文中，其併入程度如同各參考文獻單獨以引用的方式併入之程度相同。當本申請案與本文所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種固溶體膠囊調配物，其包含化合物1及媒劑，該化合物1作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式



(化合物1)，

該媒劑包含以下：

至少一種非離子型界面活性劑，該非離子型界面活性劑選自由聚氧化乙烯40蓖麻油、聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、聚氧化乙烯60蓖麻油、聚氧化乙烯60氫化蓖麻油、聚氧化乙烯100氫化蓖麻油、聚氧化乙烯200蓖麻油及聚氧化乙烯200氫化蓖麻油所組成之群，及

至少一種水溶性增溶劑，該水溶性增溶劑選自由PEG-1500、PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407所組成之群；

其中

化合物1以該固溶體膠囊調配物之總填充重量計包含約1至3重量%，
及

以該媒劑之總重量計包含比率為30:70至65:35之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項2】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該媒劑以該固溶體膠囊調配物之總填充重量計包含約97至99重量%。

【請求項3】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該媒劑以該固溶體膠囊調配物之總填充重量計包含約98重量%。

【請求項4】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該固溶體膠囊調配物包含以該固溶體膠囊調配物之總填充重量計約2重量%之化合物1。

【請求項5】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中以該媒劑之總重量計包含比率為35:65至65:35之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項6】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中以該媒劑之總重量計包含比率為40:60至60:40之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項7】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中以該媒劑之總重量計包含比率為45:55至55:45之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項8】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中以該媒劑之總重量計包含比率

為約50:50之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項9】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中：

該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯或聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯。

【請求項10】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯。

【請求項11】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該至少一種水溶性增溶劑選自由以下組成之群：PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000。

【請求項12】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該至少一種水溶性增溶劑為PEG-4000。

【請求項13】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯且該至少一種水溶性增溶劑係PEG-4000。

【請求項14】

如請求項8之固溶體膠囊調配物，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯且該至少一種水溶性增溶劑係PEG-

4000。

【請求項15】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該固溶體膠囊調配物之總填充重量為約130 mg至900 mg。

【請求項16】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中該固溶體膠囊調配物之總填充重量為約500 mg。

【請求項17】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中膠囊尺寸係選自由以下組成之群：#00、#0、#1、#2、#3、#4及#5。

【請求項18】

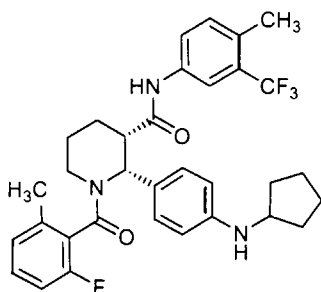
如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中膠囊尺寸為#0。

【請求項19】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中膠囊為硬膠囊。

【請求項20】

一種製備固溶體膠囊之方法，該固溶體膠囊包含化合物1及媒劑，該化合物1作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式



(化合物1)，

該媒劑包含以下：

至少一種非離子型界面活性劑，該非離子型界面活性劑選自由聚氧

化乙烯40蓖麻油、聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、聚氧化乙烯60蓖麻油、聚氧化乙烯60氫化蓖麻油、聚氧化乙烯100氫化蓖麻油、聚氧化乙烯200蓖麻油及聚氧化乙烯200氫化蓖麻油所組成之群，及

至少一種水溶性增溶劑，該水溶性增溶劑選自由PEG-1500、PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407所組成之群；

其中

化合物1以該固溶體膠囊之總填充重量計包含約1至3重量%，及

以該媒劑之總重量計包含比率為30:70至65:35之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑，

該方法包含

- (a) 熔融該媒劑；
- (b) 將步驟(a)中獲得之熔融媒劑與化合物1組合以形成藥物溶液；
- (c) 將該藥物溶液囊封於膠囊殼中；及
- (d) 冷卻囊封藥物溶液以形成包含化合物1之固溶體膠囊。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中：

1)步驟(a)包含將該媒劑加熱至約50°C至85°C之溫度；或

2)步驟(a)包含

(i) 加熱該至少一種非離子型界面活性劑以形成熔融界面活性劑；

- (ii) 加熱該至少一種水溶性增溶劑以形成熔融增溶劑；及
- (iii) 將該熔融增溶劑與該熔融界面活性劑組合以形成熔融媒劑。

【請求項22】

如請求項**21**之方法，其中步驟(i)包含該至少一種非離子型界面活性劑加熱至約50°C至70°C之溫度，及/或

步驟(ii)包含將該至少一種水溶性增溶劑加熱至約80至85°C之溫度。

【請求項23】

如請求項**20**之方法，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯或聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯。

【請求項24】

如請求項**20**之方法，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯。

【請求項25】

如請求項**20**之方法，其中該至少一種水溶性增溶劑選自由以下組成之群：PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000及PEG-6000。

【請求項26】

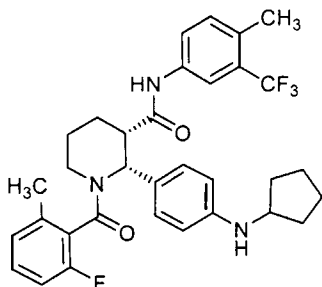
如請求項**20**之方法，其中該至少一種水溶性增溶劑係PEG-4000。

【請求項27】

如請求項**20**之方法，其中該至少一種非離子型界面活性劑係聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯及至少一種水溶性增溶劑係聚乙二醇4000 (PEG-4000)。

【請求項28】

一種固溶體膠囊，其包含化合物1及媒劑，該化合物1作為游離鹼、呈其中性形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式



(化合物1)，

該媒劑包含以下

至少一種非離子型界面活性劑，該非離子型界面活性劑選自由聚氧化乙烯40蓖麻油、聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、聚氧化乙烯60蓖麻油、聚氧化乙烯60氫化蓖麻油、聚氧化乙烯100氫化蓖麻油、聚氧化乙烯200蓖麻油及聚氧化乙烯200氫化蓖麻油所組成之群，及

至少一種水溶性增溶劑，該水溶性增溶劑選自由PEG-1500、PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407所組成之群；

其中

化合物1以該固溶體膠囊之總填充重量計包含約1至3重量%，及

以該媒劑之總重量計包含比率30:70至65:35為之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑，

該固溶體膠囊可根據如請求項20至27中任一項之方法獲得。

【請求項29】

如請求項1之固溶體膠囊調配物，其中化合物1作為游離鹼、呈其中

性形式。

【請求項30】

如請求項**8**之固溶體膠囊調配物，其中化合物**1**作為游離鹼、呈其中性形式。

【請求項31】

如請求項**13**之固溶體膠囊調配物，其中化合物**1**作為游離鹼、呈其中性形式。

【請求項32】

如請求項**28**之固溶體膠囊，其中化合物**1**作為游離鹼、呈其中性形式。

【請求項33】

一種如請求項**1**至**19**或**30**中任一項之固溶體膠囊調配物之用途，其用於製備用於治療罹患或易患涉及**C5a**受體之病理性活化之疾病或病症之個體的藥劑。

【請求項34】

如請求項**33**之用途，其中該疾病或病症為發炎性疾病或病症。

【請求項35】

如請求項**34**之用途，其中該疾病或病症選自由以下組成之群：嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、多發性硬化、中風、發炎性腸病、年齡相關黃斑變性、慢性阻塞性肺疾病、與燒傷相關之發炎、肺損傷、骨關節炎、異位性皮膚炎、慢性蕁麻疹、局部缺血-再灌注損傷、急性呼吸窘迫症候群、全身性發炎反應症候群、多器官功能障礙症候群、組織移植排斥反應、癌症及移植器官

之超急性排斥反應。

【請求項36】

如請求項**33**之用途，其中該疾病或病症為心血管或腦血管病症。

【請求項37】

如請求項**36**之用途，其中該疾病或病症選自由以下組成之群：心肌梗塞、冠狀動脈血栓、血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷及局部缺血性心臟病。

【請求項38】

如請求項**33**之用途，其中該疾病或病症為自身免疫病症。

【請求項39】

如請求項**38**之用途，其中該疾病或病症選自由以下組成之群：類風濕性關節炎、C3腎絲球病變(C3G)、化膿性汗腺炎(HS)、全身性紅斑性狼瘡症、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、胰臟炎、狼瘡性腎炎、狼瘡性絲球體腎炎、牛皮癬、免疫球蛋白A (IgA)腎病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、血管炎、大腸急躁症、皮肌炎、多發性硬化、支氣管哮喘、天疱瘡、類天疱瘡、硬皮病、重症肌無力、自身免疫溶血性及血小板減少性病狀、古巴斯德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、免疫性血管炎、組織移植排斥反應及移植器官之超急性排斥反應。

【請求項40】

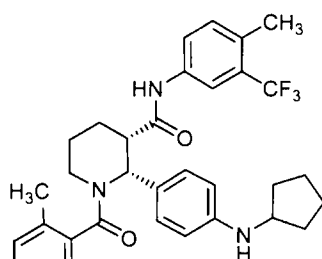
如請求項**33**之用途，其中該疾病或病症為與由以下組成之群相關的病理性後遺症：胰島素依賴性糖尿病、狼瘡性腎病、海曼腎炎(Heyman nephritis)、膜性腎炎、絲球體腎炎、接觸靈敏度反應及由血液與人造表面接觸而產生的發炎。

【請求項41】

如請求項**33**之用途，其中該疾病或病症係選自由以下組成之群：抗嗜中性白血球細胞質抗體相關(ANCA)血管炎、C3腎絲球病變、化膿性汗腺炎及狼瘡性腎炎。

【請求項42】

一種單一單位劑量膠囊，其包含約2.6 mg至25.2 mg之化合物1及媒劑，該化合物1作為游離鹼、呈其中性形式



(化合物1)，

該媒劑包含以下：

至少一種非離子型界面活性劑，該非離子型界面活性劑選自由聚氧化乙烯40蓖麻油、聚乙二醇-40-甘油羥基硬脂酸酯、聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯、聚乙二醇-15-羥基硬脂酸酯、聚氧化乙烯60蓖麻油、聚氧化乙烯60氫化蓖麻油、聚氧化乙烯100氫化蓖麻油、聚氧化乙烯200蓖麻油及聚氧化乙烯200氫化蓖麻油所組成之群，及

至少一種水溶性增溶劑，該水溶性增溶劑選自由PEG-1500、PEG-1540、PEG-2000、PEG-3000、PEG-3350、PEG-4000、PEG-6000、PEG-8000、泊洛沙姆188、泊洛沙姆237、泊洛沙姆338及泊洛沙姆407所組成之群；

其中

化合物1以該單一單位劑量膠囊之總填充重量計包含約1至3重量%，

及

以該媒劑之總重量計包含比率30:70至65:35為之該至少一種非離子型界面活性劑與該至少一種水溶性增溶劑。

【請求項43】

如請求項**42**之單一單位劑量膠囊，其中該單一單位劑量膠囊包含約2.6 mg至18 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物**1**。

【請求項44】

如請求項**42**之單一單位劑量膠囊，其中該單一單位劑量膠囊包含約10 mg作為游離鹼、呈其中性形式之化合物**1**。

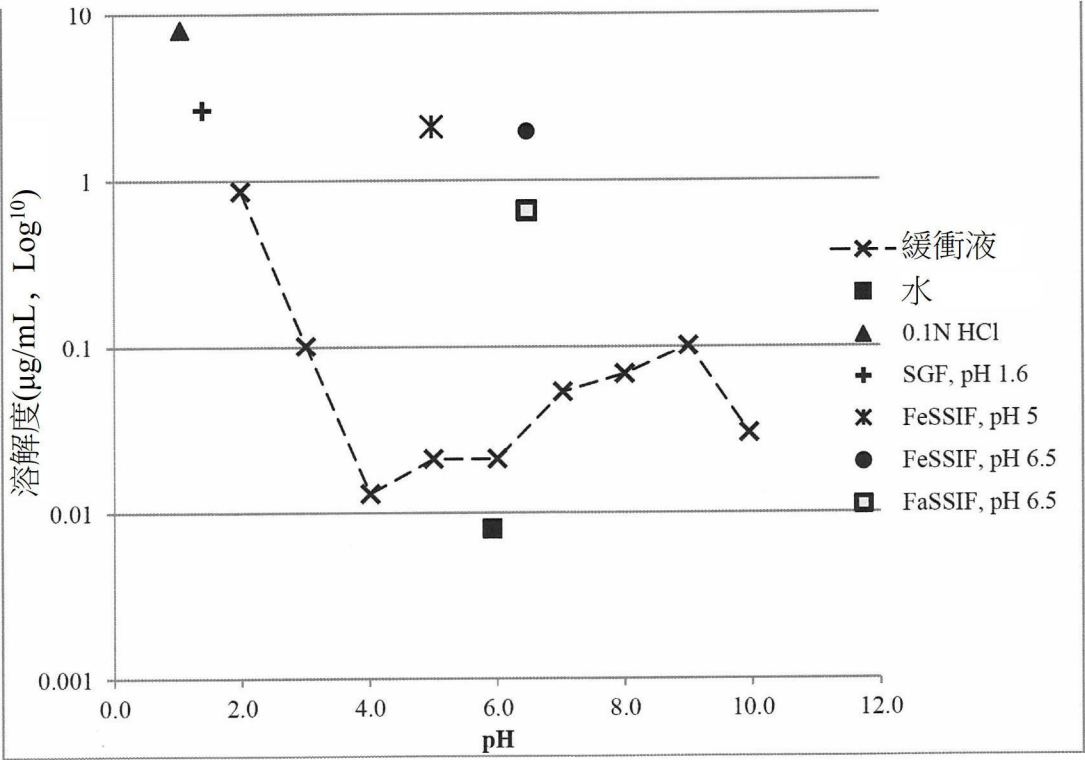
【請求項45】

如請求項**42**之單一單位劑量膠囊，其中該單一單位劑量膠囊之總填充重量為約130 mg至900 mg。

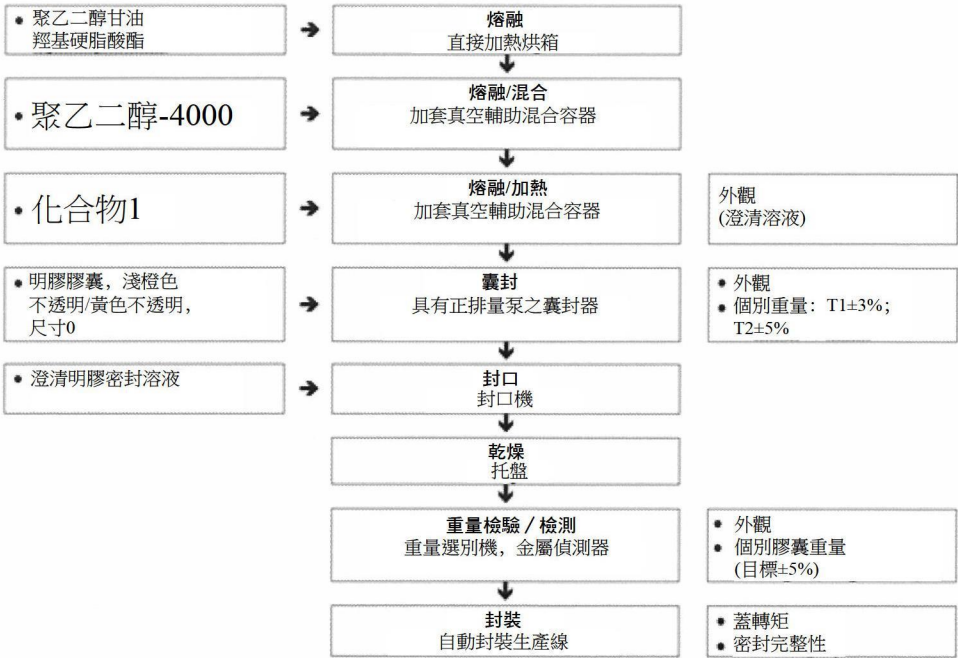
【請求項46】

一種套組，其包含一或多種如請求項**1**至**19**或**29**至**31**中任一項之固溶體膠囊調配物、一或多種如請求項**28**或**32**之固溶體膠囊或一或多種如請求項**42**至**45**中任一項之單一單位劑量膠囊。

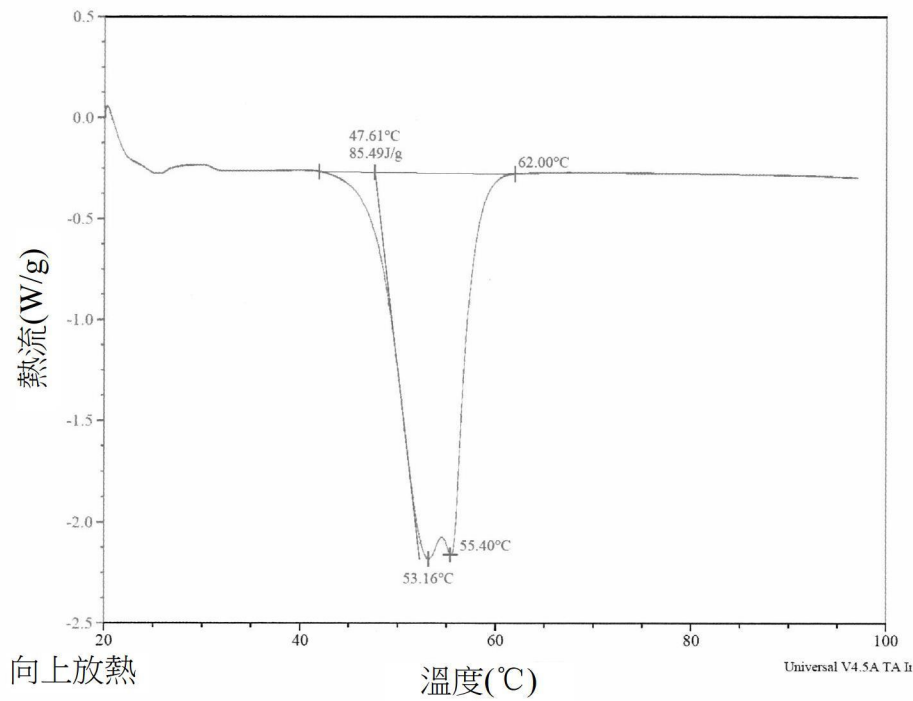
【發明圖式】



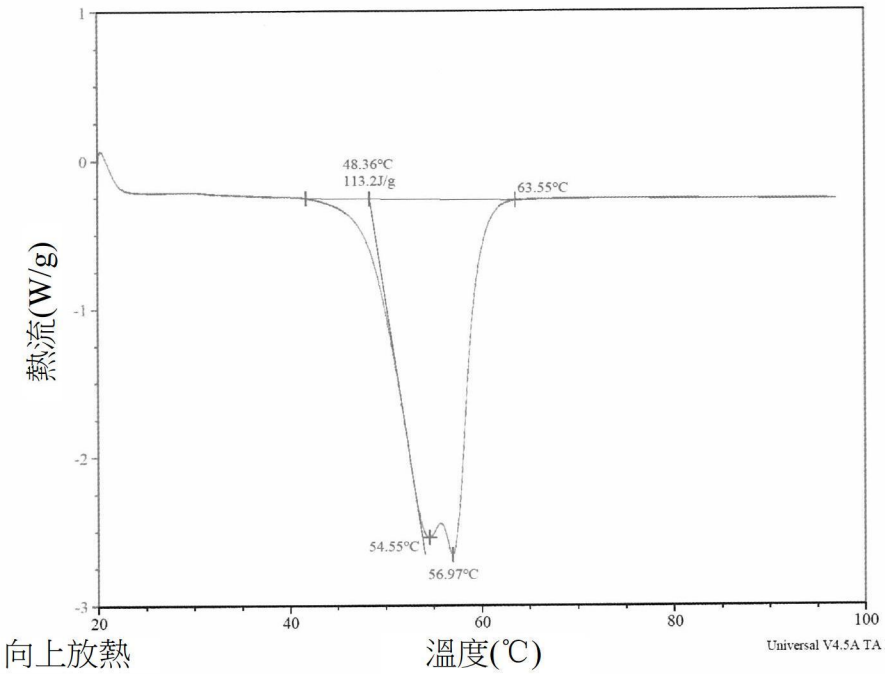
【圖1】



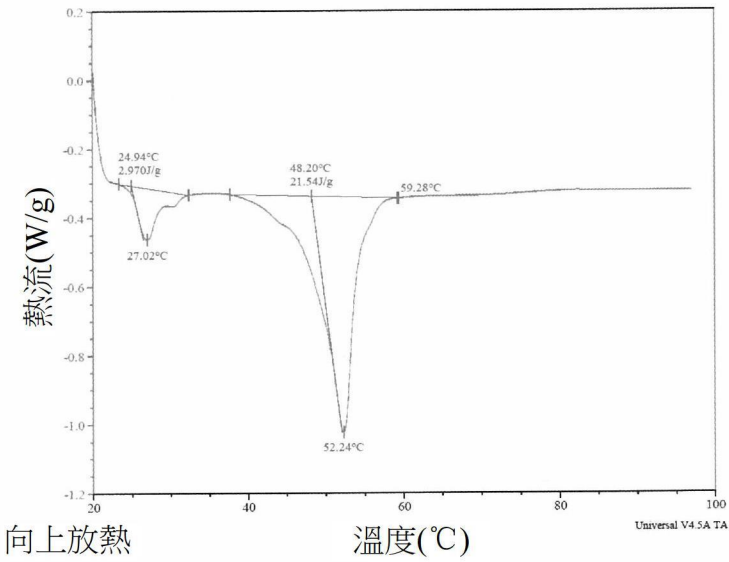
【圖2】



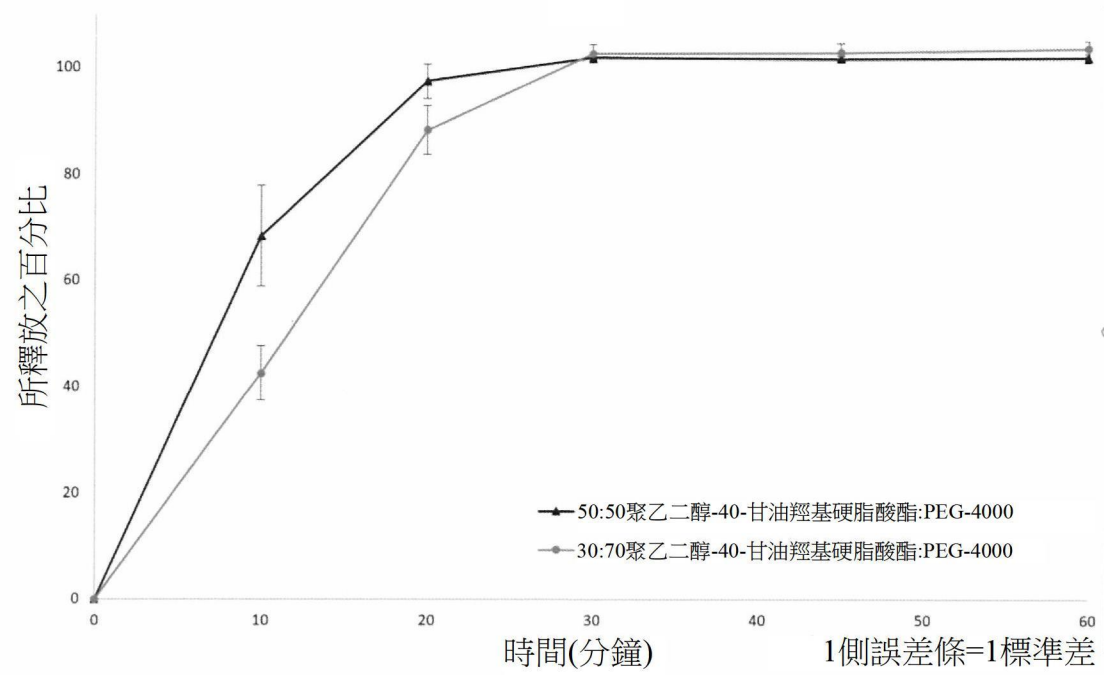
【圖3】



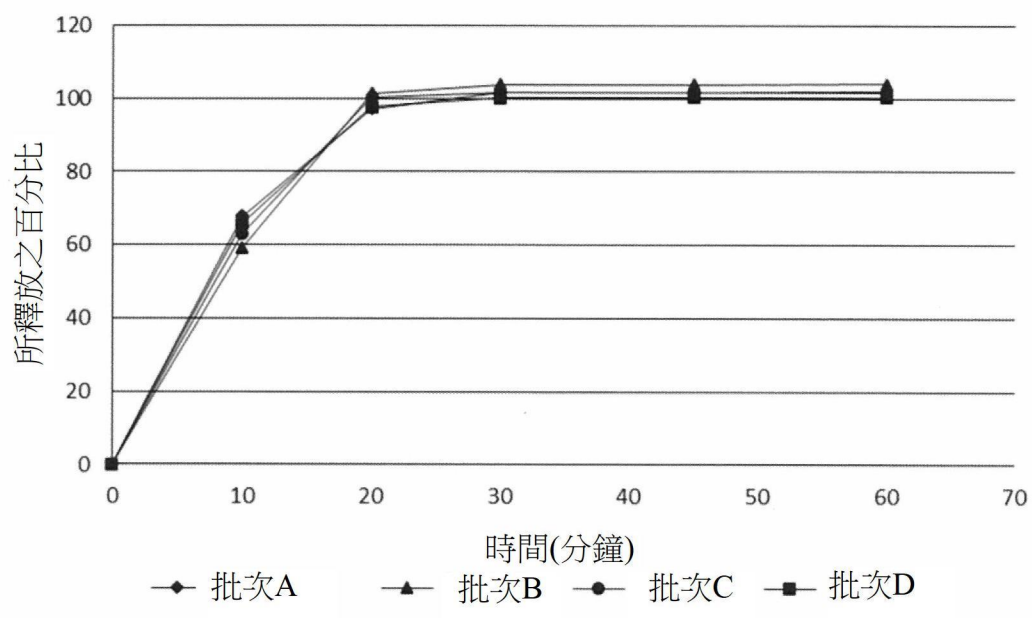
【圖4】



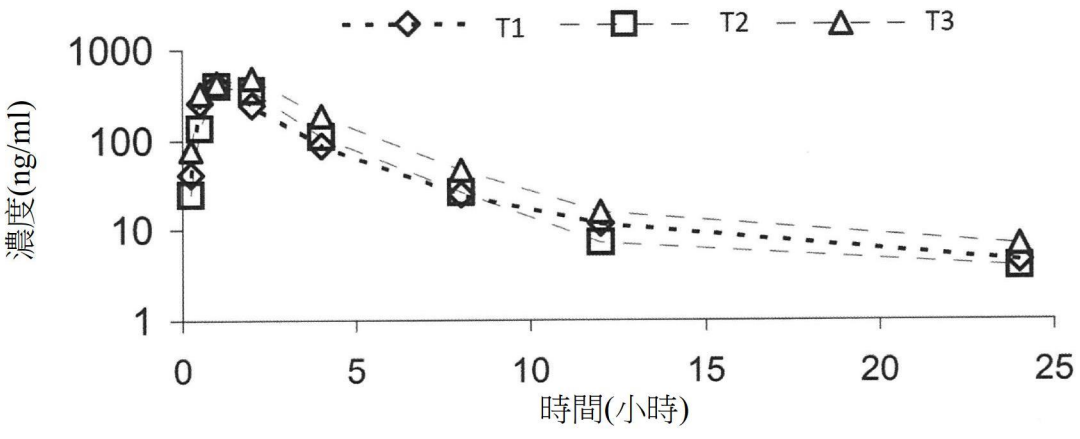
【圖5】



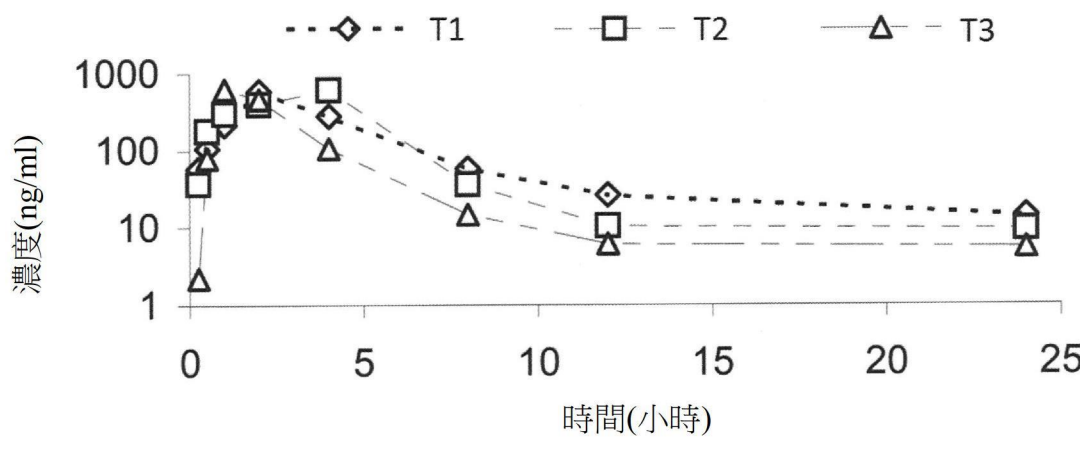
【圖6】



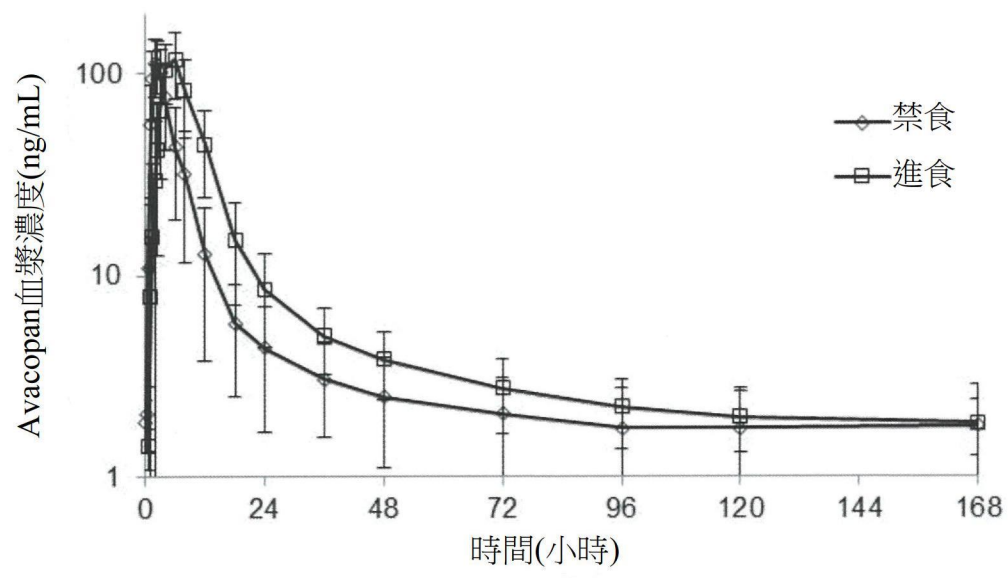
【圖7】



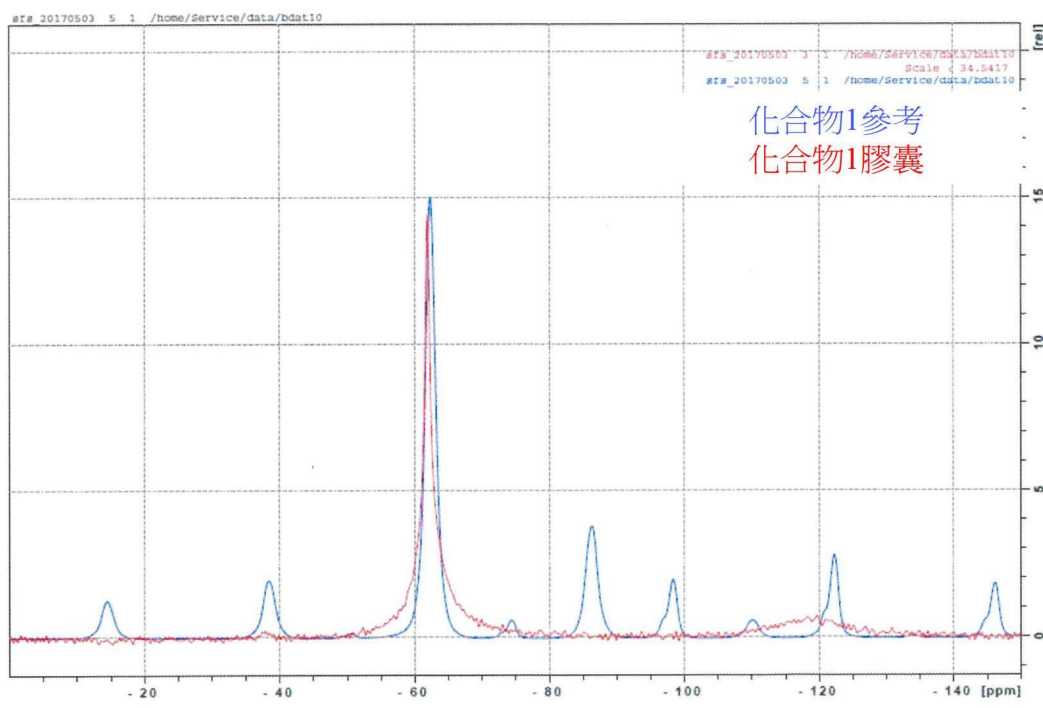
【圖8】



【圖9】



【圖10】



【圖11】