

(21)申請案號：108104332

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 01 日

(51)Int. Cl. :

A61K31/4045 (2006.01)

A61K31/4439 (2006.01)

A61K31/47 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/05 美國

62/626,567

2018/04/13 美國

62/657,522

(71)申請人：美商維泰克斯製藥公司(美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(US)

美國

(72)發明人：朱 凱西 CHU, CATHY (US)；督古 艾勒尼 DOKOU, ELENI (GR)；達曼卡 瓦夏 DHAMANKAR, VARSHA (IN)；海瑟汀 艾瑞克 L HASELTINE, ERIC L. (US)；莫斯科威茲 山謬 MOSKOWITZ, SAMUEL (US)；羅伯森 莎拉 ROBERTSON, SARAH (US)；沃茲 大衛 WALTZ, DAVID (US)；陳 偉朝 CHEN, WEICHAO GEORGE (US)

(74)代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW 201713617A

WO 2015160787A1

審查人員：陳琬瑜

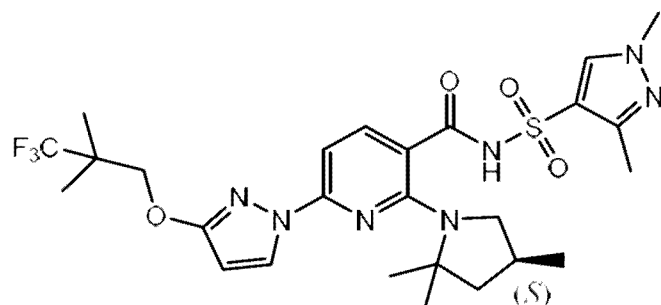
申請專利範圍項數：60 項 圖式數：6 共 250 頁

(54)名稱

用於治療囊腫纖維化症之醫藥組合物

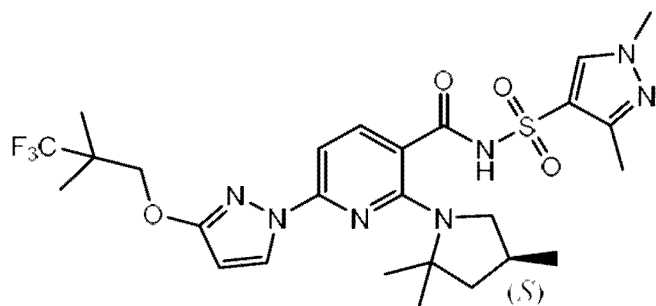
(57)摘要

本發明係關於醫藥組合物，其包含化合物 I：



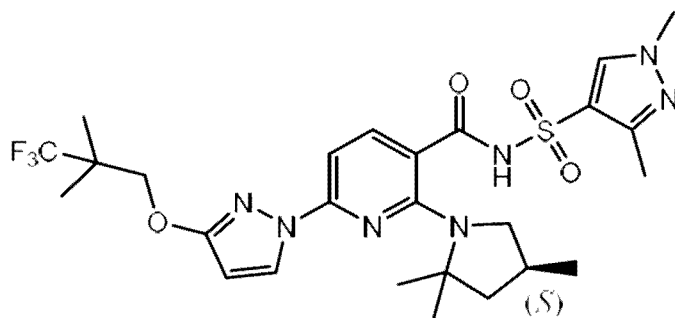
。治療囊腫纖維化症之方法，其包含向患者投與此等醫藥組合物中之一或多者。

A pharmaceutical composition comprising Compound I:



. Methods of treating cystic fibrosis comprising administering one or more of such pharmaceutical compositions to a patient.

特徵化學式：





I810243

【發明摘要】

【中文發明名稱】

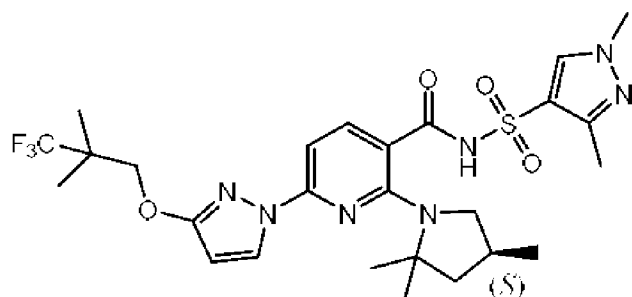
用於治療囊腫纖維化症之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING CYSTIC FIBROSIS

【中文】

本發明係關於醫藥組合物，其包含化合物I：

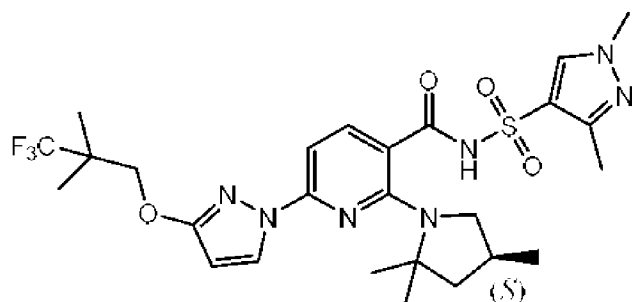


。治療囊腫纖維化症之方法，其

包含向患者投與此等醫藥組合物中之一或多者。

【英文】

A pharmaceutical composition comprising Compound I:



. Methods of treating cystic

fibrosis comprising administering one or more of such pharmaceutical compositions to a patient.

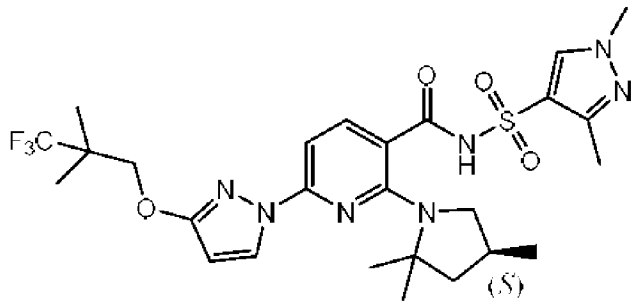
【指定代表圖】

無

【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】

用於治療囊腫纖維化症之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR TREATING CYSTIC FIBROSIS

【技術領域】

【0001】 本發明之一個態樣提供醫藥組合物，其包含囊腫纖維化症跨膜傳導調節蛋白(CFTR)之調節劑。囊腫纖維化症(CF)係隱性遺傳病，其影響全世界大約70,000名兒童及成人。儘管在CF之治療中取得進展，但仍無法治癒。

【先前技術】

【0002】 在患有CF之患者中，呼吸上皮中內源性表現之CFTR中之突變導致頂端陰離子分泌減少，從而引起離子及流體轉運之不平衡。由此所致之陰離子轉運減少促成肺中之黏液累積增強且伴隨微生物感染，此最終會引起CF患者死亡。除呼吸疾病以外，CF患者通常亦遭受胃腸問題及胰功能不全，若不予以治療，則會導致死亡。另外，患有囊腫纖維化症之大部分男性係不育的，且患有囊腫纖維化症之女性生育力降低。

【0003】 CFTR基因之序列分析已揭示多個致病性突變(Cutting, G. R.等 人(1990) Nature 346:366-369；Dean, M.等 人(1990) Cell 61:863:870；及Kerem, B-S.等人(1989) Science 245:1073-1080；Kerem, B-S等人(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451)。迄今為止，在CF基因中已鑑別出大於2000個突變；目前，CFTR2資料庫僅含有關於

該等所鑑別突變中之322者之資訊，其中有足夠證據將281個突變界定為致病性。最普遍之致病性突變係CFTR胺基酸序列之位置508處苯丙胺酸之缺失，且通常稱為F508del突變。此突變在大約70%之囊腫纖維化症病例中發生，且與嚴重疾病相關。

【0004】 CFTR中殘基508之缺失阻止初生蛋白正確摺疊。此導致突變蛋白質不能離開內質網(ER)且不能輸送至質膜。因此，膜中所存在之用於陰離子轉運之CFTR通道數量遠低於在表現野生型CFTR (即，不具有突變之CFTR)之細胞中所觀察到之數量。除輸送受損以外，突變亦導致有缺陷之通道門控。總之，膜中通道數量之降低及有缺陷之門控導致跨上皮之陰離子及流體轉運降低。(Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727)。由於F508del突變而具有缺陷之通道仍然具有功能，但功能不如野生型CFTR通道。(Dalemans等人(1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk及Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50)。除F508del以外，亦可上調或下調CFTR中導致缺陷性輸送、合成及/或通道門控之其他致病性突變以改變陰離子分泌並調節疾病進展及/或嚴重程度。

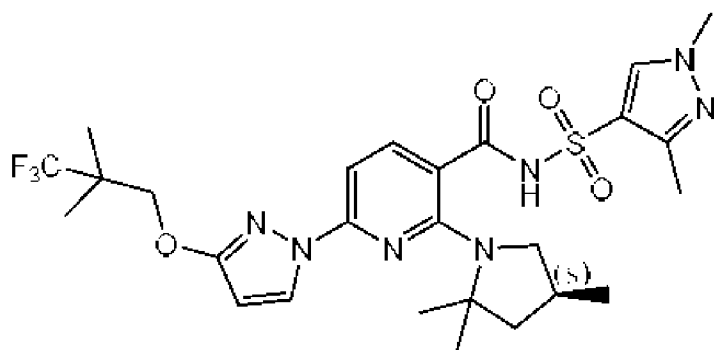
【0005】 CFTR係cAMP/ATP調介之陰離子通道，其表現於多種細胞類型(包括吸收性及分泌性上皮細胞)中，在此其調控陰離子跨膜通量以及其他離子通道及蛋白之活性。在上皮細胞中，CFTR之正常運作對於維持全身(包括呼吸及消化組織)之電解質轉運至關重要。CFTR係由大約1480個胺基酸構成，該等胺基酸編碼由串聯重複之跨膜結構域(每一結構域含有六個跨膜螺旋)及一個核苷酸結合結構域構成之蛋白質。該兩個跨膜結構域由較大之極性調控性(R)-結構域連接，該結構域具有多個調控通道活性及細胞輸送之磷酸化位點。

【0006】藉由在頂端膜上存在之ENaC及CFTR以及在細胞基底側表面上表現之 Na^+ - K^+ -ATP酶幫浦及 Cl^- -通道之協調活動發生氯離子轉運。氯離子自管腔側之繼發性主動轉運導致細胞內氯離子累積，該氯離子然後可經由 Cl^- 通道被動離開細胞，從而導致向量轉運。基底側表面上 $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ 共轉運蛋白、 Na^+ - K^+ -ATP酶幫浦及基底側膜 K^+ 通道以及管腔側上CFTR之排列協調氯離子經由管腔側上之CFTR之分泌。由於水可能從不主動自身轉運，故其跨越上皮之流動取決於由鈉及氯離子之整體流動所產生之微小跨上皮滲透梯度。

【0007】因此，業內需要對CFTR介導之疾病之新穎治療。

【發明內容】

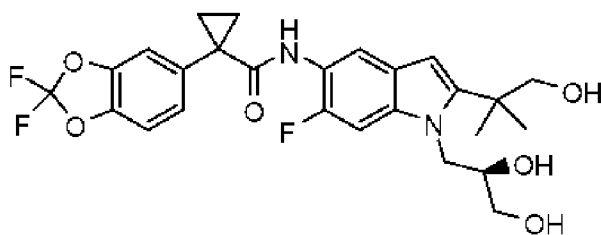
【0008】本文揭示醫藥組合物，其包含化合物I及/或其醫藥上可接受之鹽、化合物II及/或其醫藥上可接受之鹽以及化合物III-d或化合物III及/或其醫藥上可接受之鹽。化合物I可繪示為具有以下結構：



化合物I之化學名稱係N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]-2-[(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺。以引用方式併入本文中之PCT申請案第PCT/US2017/065425號揭示化合物I、製備化合物I之方法、製備化合物I之形式A之方法及化合物I係 EC_{50} 為 $0.07 \mu\text{M}$ 之CFTR調節劑。在一些實施例中，化合物I係非晶形的。

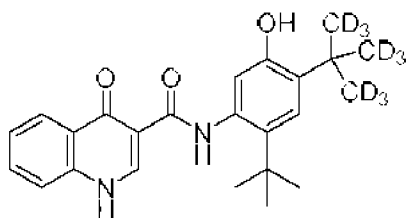
【0009】 在一些實施例中，化合物I為形式A。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少一個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 之三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 之六個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖。在一些實施例中，結晶形式A之特徵在於與圖4中之X射線粉末繞射圖實質上類似之X射線粉末繞射圖。

【0010】 化合物II可繪示為具有以下結構：



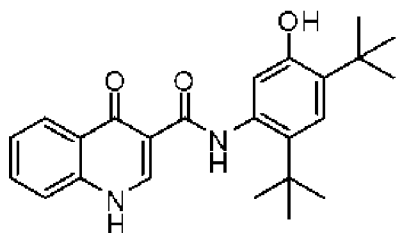
化合物II之化學名稱係(*R*)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-*N*-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺；

【0011】 化合物III-d可繪示為具有以下結構：



化合物III-d之化學名稱係N-(2-(第三丁基)-5-羥基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺；

【0012】 化合物III可繪示為具有以下結構：



化合物III之化學名稱係N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖1係CFTR遺傳突變之代表性列表。

【0014】 圖2A係化合物I之溶解數據。

【0015】 圖2B係化合物II之溶解數據。

【0016】 圖2C係化合物III-d之溶解數據。

【0017】 圖3A顯示錠劑1、錠劑2及錠劑3之化合物I在狗中之生物利用度。

【0018】 圖3B顯示錠劑1、錠劑2及錠劑3之化合物II在狗中之生物利用度。

【0019】 圖3C顯示錠劑1、錠劑2及錠劑3之化合物III-d在狗中之生物利用度。

【0020】 圖4A係化合物1之形式A之XRPD。

【0021】 圖4B係包含化合物I之形式A的錠劑4之XRPD。

【0022】 圖5A係錠劑4中化合物I之溶解數據。

【0023】 圖5B係錠劑4中化合物II之溶解數據。

【0024】 圖5C係錠劑4中化合物III之溶解數據。

【0025】 圖6A係錠劑14中化合物I之溶解數據。

【0026】 圖6B係錠劑14中化合物II之溶解數據。

【0027】 圖6C係錠劑14中化合物III之溶解數據。

【實施方式】

【0028】 本申請案主張2018年2月5日提出申請之美國臨時申請案62/626,567及2018年4月13日提出申請之美國臨時申請案62/657,522之優先權。該兩個臨時申請案之揭示內容均係以全文引用的方式併入本文中。

定義

【0029】 如本文所使用，「CFTR」意指囊腫纖維化症跨膜傳導調節蛋白。

【0030】 如本文所使用，「突變」可係指CFTR基因或CFTR蛋白中之突變。「CFTR基因突變」係指CFTR基因中之突變，且「CFTR蛋白突變」係指CFTR蛋白中之突變。遺傳缺陷或突變、或基因中核苷酸之變化通常導致自該基因轉譯之CFTR蛋白中之突變或框移。

【0031】 術語「F508del」係指突變CFTR蛋白，其在位置508處缺少胺基酸苯丙胺酸。

【0032】 如本文所使用，對於特定基因突變為「同型接合」之患者在每一等位基因上具有相同突變。

【0033】 如本文所使用，對於特定基因突變為「異型接合」之患者

在一個等位基因上具有此突變，且在另一等位基因上具有不同突變。

【0034】如本文所使用，術語「調節劑」係指增加生物學化合物(例如蛋白質)之活性之化合物。舉例而言，CFTR調節劑係增加CFTR之活性之化合物。由CFTR調節劑引起之活性增加包括(但不限於)校正、加強、穩定及/或放大CFTR之化合物。

【0035】如本文所使用，術語「CFTR校正劑」係指促進CFTR之處理及輸送以增加細胞表面處CFTR之量的化合物。本文所揭示之化合物I、化合物II及其醫藥上可接受之鹽係CFTR校正劑。

【0036】如本文所使用，術語「CFTR加強劑」係指增加位於細胞表面之CFTR蛋白之通道活性、從而使離子轉運增強之化合物。本文所揭示之化合物III-d及化合物III係CFTR加強劑。

【0037】如本文所使用，術語「活性醫藥成分」(「API」)係指生物活性化合物。

【0038】如本文所使用，術語「醫藥上可接受之鹽」係指本揭示內容之化合物之鹽形式，其中該鹽無毒。本揭示內容之化合物之醫藥上可接受之鹽包括衍生自適宜無機及有機酸及鹼之彼等。醫藥上可接受之鹽為業內所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中詳細地闡述醫藥上可接受之鹽。

【0039】適宜醫藥上可接受之鹽係(例如) S. M. Berge等人，*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19中所揭示之彼等。舉例而言，該文章之表1提供以下醫藥上可接受之鹽：

表1：

乙酸鹽	碘化物	苋星青黴素(Benzathine)
苯磺酸鹽	羥乙基磺酸鹽	氯普魯卡因(Chloroprocaine)
苯甲酸鹽	乳酸鹽	膽鹼
碳酸氫鹽	乳糖醛酸鹽	二乙醇胺
酒石酸氫鹽	蘋果酸鹽	乙二胺
溴化物	馬來酸鹽	葡甲胺
依地酸鈣(Calcium edetate)	扁桃酸鹽	普魯卡因
右旋樟腦磺酸鹽(Camsylate)	甲磺酸鹽	鋁
碳酸鹽	甲基溴	鈣
氯化物	甲基硝酸鹽	鋰
檸檬酸鹽	甲基硫酸鹽	鎂
二鹽酸鹽	黏酸鹽	鉀
依地酸鹽	萘磺酸鹽	鈉
乙二磺酸鹽	硝酸鹽	鋅
依託酸鹽(Estolate)	雙羥萘酸鹽(Pamoate、Embonate)	
乙磺酸鹽	泛酸鹽	
富馬酸鹽	磷酸鹽/二磷酸鹽	
葡庚糖酸鹽	聚半乳糖醛酸鹽	
葡糖酸鹽	柳酸鹽	
麩胺酸鹽	硬脂酸鹽	
乙醇醯基胺基苯砷酸鹽(Glycollylarsanilate)	次乙酸鹽	
己基間苯二酸鹽	琥珀酸鹽	
哈胺(Hydrabamine)	硫酸鹽	
氫溴酸鹽	鞣酸鹽	
鹽酸鹽	酒石酸鹽	
羥基萘甲酸鹽	茶氯酸鹽(Teoclata)	
	三乙基碘化物	

【0040】 醫藥上可接受之酸加成鹽之非限制性實例包括：與無機酸(例如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸)形成之鹽；與有機酸(例如乙

酸、草酸、馬來酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成之鹽；及藉由使用業內所用之其他方法(例如，離子交換)形成之鹽。醫藥上可接受之鹽之非限制性實例包括己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、丙二酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酯酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、對甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及戊酸鹽。衍生自適當鹼之醫藥上可接受之鹽包括鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、銨鹽及 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 鹽。本揭示內容亦預期本文所揭示化合物之任一鹼性含氮基團之四級銨化。鹼金屬鹽及鹼土金屬鹽之適宜非限制性實例包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂。醫藥上可接受之鹽之其他非限制性實例包括銨、四級銨及胺陽離子，其係使用諸如鹵離子、氫氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳數烷基磺酸根及芳基磺酸根等相對離子來形成。醫藥上可接受之鹽之其他適宜非限制性實例包括苯磺酸鹽及葡糖胺鹽。

【0041】 如本文所使用，術語「XRPD」係指X射線粉末繞射之分析表徵方法。可使用繞射儀在環境條件下以透射或反射幾何學記錄XRPD圖案。

【0042】 如本文所使用，術語「X射線粉末繞射圖」、「X射線粉末

繞射圖案」、「XRPD圖案」可互換地指實驗獲得之圖案，其繪製信號位置(橫坐標上)對信號強度(縱坐標上)。對於非晶形材料，X射線粉末繞射圖可包括一或多個寬信號；且對於結晶材料，X射線粉末繞射圖可包括一或多個信號，每一信號由其以度 2θ ($^{\circ} 2\theta$)量測之角度值鑑別，繪示於X射線粉末繞射圖之橫坐標上，其可表示為「在.....度 2θ 處之信號」、「在.....之 2θ 值處之信號」及/或「在至少.....個選自.....之 2θ 值處之信號」。

【0043】如本文所使用之「信號」或「峰」係指XRPD圖案中以計數量測之強度處於局部之點。熟習此項技術者應認識到，XRPD圖案中之一或多個信號(或峰)可重疊，且可(例如)對肉眼不明顯。實際上，熟習此項技術者應認識到，一些業內認可之方法能夠且適於測定信號是否存在於圖案中，例如Rietveld精修。

【0044】如本文所使用，「在.....度 2θ 處之信號」、「在.....之 2θ 值[]處之信號」及/或「在至少.....個選自.....之 2θ 值處之信號」係指如在X射線粉末繞射實驗中所量測並觀察到之X射線反射位置($^{\circ} 2\theta$)。

【0045】角度值之可重複性係在 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 範圍內，即角度值可在所列舉之角度值+ $0.2^{\circ} 2\theta$ 處、角度值- $0.2^{\circ} 2\theta$ 處或在彼等兩個終點(角度值+ $0.2^{\circ} 2\theta$ 及角度值- $0.2^{\circ} 2\theta$)之間的任一值處。

【0046】術語「信號強度」及「峰強度」可互換地指在給定X射線粉末繞射圖內之相對信號強度。可影響相對信號或峰強度之因素包括樣品厚度及較佳定向(例如結晶粒子不隨機分佈)。

【0047】如本文所使用之術語「在..... 2θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖」係指含有如在X射線粉末繞射實驗中所量測並觀察到之X射線反射位置($^{\circ} 2\theta$)之XRPD圖案。

【0048】如本文所使用，當兩個繞射圖中至少90% (例如至少95%、至少98%或至少99%)之信號重疊時，X射線粉末繞射圖「實質上類似於[特定]圖中之X射線粉末繞射圖」。在測定「實質類似性」中，熟習此項技術者將理解，即使對於相同結晶形式，XRPD繞射圖中之強度及/或信號位置亦可存在變化。因此，熟習此項技術者將理解，XRPD繞射圖中之信號最大值(以本文所提及之度 2θ ($^{\circ}2\theta$)計)通常意指該報告值 $\pm$ 該報告值之0.2度 2θ ，此為業內公認之方差。

【0049】如本文所使用，如藉由根據此項技術之方法(例如定量XRPD)所測定，當結晶形式佔樣品中所有固體形式總和重量之等於或大於90%之量時，其為「實質上純的」。在一些實施例中，當固體形式佔樣品中所有固體形式總和重量之等於或大於95%之量時，其為「實質上純的」。在一些實施例中，當固體形式佔樣品中所有固體形式總和重量之等於或大於99%之量時，其為「實質上純的」。

【0050】如本文所使用，術語「非晶形」係指在其分子之位置中不具有長程有序性之固體材料。非晶形固體通常係其中分子以隨機方式排列，使得不存在明確界定排列(例如，分子堆積及無長程有序性)之過冷液體。舉例而言，非晶形材料係在其X射線粉末繞射(XRPD)圖案中不具有尖銳特徵結晶峰之固體材料(即，如藉由XRPD所測定不係結晶的)。相反，在其XRPD圖案中出現一或多個寬峰(例如暈圈)。寬峰為非晶形固體之特徵。關於非晶形材料及結晶材料之XRPD之比較，參見(例如) US 2004/0006237。

【0051】如本文所使用，術語「實質上非晶形」係指在其分子之位置中具有極少或不具有長程有序性之固體材料。舉例而言，實質上非晶形

之材料具有少於15%之結晶度(例如少於10%之結晶度或少於5%之結晶度)。亦應注意，術語「實質上非晶形」包括描述詞「非晶形」，其係指不具有(0%)結晶度之材料。

【0052】 如本文所使用，術語「分散體」係指其中一種物質(即分散相)以離散單元分佈在整個第二物質(連續相或媒劑)中之分散系統。分散相之大小可顯著變化(例如奈米尺寸之膠體粒子至大小為數微米)。一般而言，分散相可係固體、液體或氣體。在固體分散體之情形下，分散相及連續相二者均為固體。在醫藥應用中，固體分散體可包括於非晶形聚合物(連續相)中之結晶藥物(分散相)；或替代地，於非晶形聚合物(連續相)中之非晶形藥物(分散相)。在一些實施例中，固體分散體包括構成分散相之聚合物及構成連續相之藥物。或者，固體分散體包括構成分散相之藥物及構成連續相之聚合物。

【0053】 術語「患者」及「個體」可互換使用，且係指動物，包括人類。

【0054】 術語「有效劑量」及「有效量」在本文中可互換使用，且係指投與其會產生期望效應(例如改良CF或CF之症狀，或減輕CF或CF之症狀之嚴重程度)之化合物之量。有效劑量之確切量將取決於治療目的，且將可由熟習此項技術者使用已知技術來確定(例如，參見Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*)。

【0055】 如本文所使用，術語「治療(treatment、treating)」及諸如此類通常意指改良個體之CF或其症狀或減輕CF或其症狀之嚴重程度。如本文所使用，「治療」包括(但不限於)以下：個體之生長增加、增重增加、肺中黏液減少、胰臟及/或肝功能改良、胸部感染減少及/或咳嗽或呼

吸短促減少。該等症狀中任一者之嚴重程度之改良或減輕可根據業內已知之標準方法及技術容易地評價。

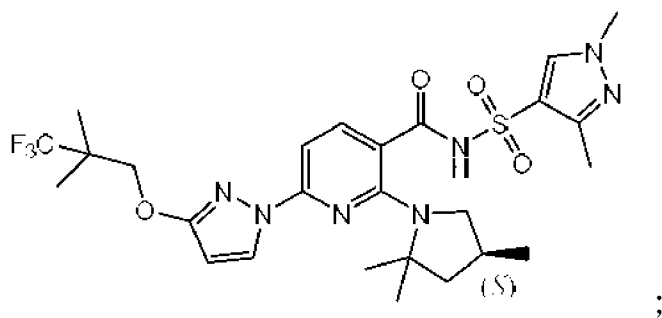
【0056】 如本文所使用，術語「與.....組合」在提及兩種或更多種化合物、藥劑或其他活性醫藥成分時，意指在彼此之前、同時或之後向患者投與兩種或更多種化合物、藥劑或活性醫藥成分。

【0057】 術語「大約」在結合組合物或劑型之成分之劑量、量或重量百分比使用時，包括指定劑量、量或重量百分比之值或為熟悉此項技術者所認可之提供等效於自該指定劑量、量或重量百分比獲得之藥理學效應之劑量、量或重量百分比之範圍。

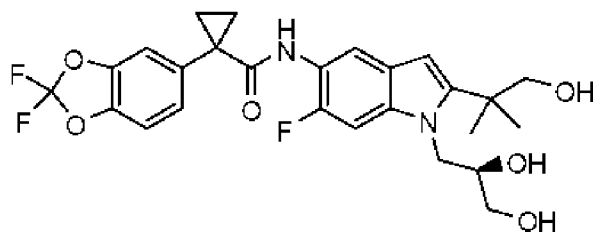
醫藥組合物

【0058】 本文揭示包含第一固體分散體及第二固體分散體之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含

(a) 25 mg至250 mg之化合物I：

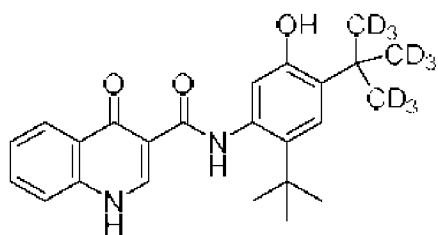


(b) 第一固體分散體，其包含20 mg至150 mg之化合物II：



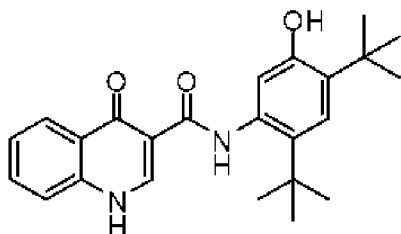
及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III-d：



或

化合物III：



及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。在一些實施例中，該醫藥組合物係單一錠劑。

【0059】 在一些實施例中，化合物II及化合物III-d中之每一者獨立地為實質上非晶形。在一些實施例中，化合物II及化合物III-d中之每一者獨立地為結晶。在一些實施例中，化合物II及化合物III-d或化合物III中之每一者獨立地係(結晶及/或非晶形)形式之混合物。

固體分散體

【0060】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物(例如錠劑)包含含有化合物II之第一固體分散體及含有化合物III-d或化合物III之第二固體分散體。

【0061】 在一些實施例中，第一及第二固體分散體中之每一者獨立地包含複數個平均粒子直徑為5微米至100微米之粒子。在一些實施例中，第一及第二固體分散體中之每一者獨立地包含複數個平均粒子直徑為15微米至40微米之粒子。在一些實施例中，第一及第二固體分散體中之每一者獨立地包含複數個平均粒子直徑為15微米之粒子。

【0062】 在一些實施例中，本揭示內容之第一固體分散體及第一噴

霧乾燥之分散體獨立地包含實質上非晶形之化合物II。在一些實施例中，本揭示內容之第二固體分散體及第二噴霧乾燥之分散體獨立地包含實質上非晶形之化合物III-d或化合物III。

【0063】 在一些實施例中，本揭示內容之固體分散體及噴霧乾燥之分散體可包含其他賦形劑，例如聚合物及/或表面活性劑。本揭示內容中可使用業內已知之任何適宜聚合物及表面活性劑。某些例示性聚合物及表面活性劑係如下文所闡述。

【0064】 化合物II、III-d或III中任一者之固體分散體可藉由業內已知之任一適宜方法來製備，例如噴霧乾燥、凍乾、熱熔融或冷凍研磨/冷凍碾磨技術。舉例而言，參見WO2015/160787。通常此等噴霧乾燥、凍乾、熱熔融或冷凍研磨/冷凍碾磨技術產生API (例如化合物II、III-d或III) 之非晶型。

【0065】 噴霧乾燥係將液體進料轉化成乾燥微粒形式之製程。視情況，可使用二次乾燥製程(例如流化床乾燥或真空乾燥)將殘餘溶劑降低至醫藥上可接受之含量。通常，噴霧乾燥涉及使高度分散之液體懸浮液或溶液與足夠體積之熱氣接觸以產生液體液滴之蒸發及乾燥。欲噴霧乾燥之製劑可係可使用所選噴霧乾燥裝置霧化之任何溶液、粗懸浮液、漿液、膠體分散體或膏糊。在一個程序中，將製劑噴霧至溫熱之過濾氣體流中，該過濾氣體流將溶劑蒸發且將乾燥產物傳送至收集器(例如旋風器)。然後將廢氣與溶劑一起排出，或替代地將廢氣送至冷凝器以捕獲溶劑並可能地使其再循環。可使用市售類型之裝置來進行噴霧乾燥。舉例而言，市售噴霧乾燥器由Buchi Ltd.及Niro製造(例如由Niro製造之PSD系列噴霧乾燥器)(參見，US 2004/0105820；US 2003/0144257)。

【0066】噴霧乾燥之技術及方法可參見Perry's Chemical Engineering Handbook，第6版，R. H. Perry、D. W. Green及J. O. Maloney編輯), McGraw-Hill book co. (1984)；及Marshall「Atomization and Spray-Drying」50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)。

【0067】去除溶劑可需要後續乾燥步驟，例如盤式乾燥、流化床乾燥、真空乾燥、微波乾燥、旋轉鼓式乾燥或雙錐式真空乾燥。

【0068】在一個實施例中，本揭示內容之固體分散體及噴霧乾燥之分散體經流化床乾燥。

【0069】在一個製程中，溶劑包括揮發性溶劑，例如沸點低於100℃之溶劑。在一些實施例中，溶劑包括溶劑混合物，例如揮發性溶劑之混合物或揮發性及非揮發性溶劑之混合物。在使用溶劑混合物之情形下，混合物可包括一或多種非揮發性溶劑，例如其中非揮發性溶劑係以少於15% (例如、少於12%、少於10%、少於8%、少於5%、少於3%或少於2%)存在於混合物中。

【0070】在一些製程中，溶劑係其中一或多種API (例如化合物II及/或化合物III-d及/或化合物III)之溶解度為至少10 mg/ml (例如至少15 mg/ml、20 mg/ml、25 mg/ml、30 mg/ml、35 mg/ml、40 mg/ml、45 mg/ml、50 mg/ml或更大)之彼等溶劑。在其他製程中，溶劑包括其中一或多種API (例如化合物II及/或化合物III-d及/或化合物III)之溶解度為至少20 mg/ml之彼等溶劑。

【0071】可測試之例示性溶劑包括丙酮、環己烷、二氯甲烷(dichloromethane或methylene chloride) (DCM)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮(DMI)、二甲

亞砒(DMSO)、二噁烷、乙酸乙酯、乙醚、冰乙酸(HAc)、甲基乙基酮(MEK)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、甲基第三丁基醚(MTBE)、四氫呋喃(THF)、戊烷、乙腈、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸異丙酯及甲苯。例示性共溶劑包括DCM/甲醇、丙酮/DMSO、丙酮/DMF、丙酮/水、MEK/水、THF/水、二噁烷/水。在兩溶劑系統中，溶劑可以0.1% w/w至99.9% w/w存在。在一些較佳實施例中，水係與丙酮之共溶劑，其中水以0.1%至15%存在，例如9%至11%，例如10%。在一些較佳實施例中，水係與MEK之共溶劑，其中水以0.1%至15%存在，例如9%至11%，例如10%。在一些實施例中，溶劑系統包括三種溶劑。某些例示性溶劑包括上文所闡述之彼等，例如MEK、DCM、水、甲醇、IPA及其混合物。

【0072】 可修改粒徑及溫度乾燥範圍以製備最佳固體分散體。如熟練從業者將瞭解，較小粒徑將使得溶劑去除得以改良。然而，申請人已發現，較小之粒子可導致低容積密度，此在一些情況下不會為下游處理(例如製錠)提供最佳固體分散體。

【0073】 本文所揭示之固體分散體(例如噴霧乾燥之分散體)可視情況包括表面活性劑。表面活性劑或表面活性劑混合物通常將降低固體分散體與水性介質之間的界面張力。適當表面活性劑或表面活性劑混合物亦可增強來自固體分散體之一或多種API (例如化合物II及/或化合物III-d及/或化合物III)之水溶性及生物利用度。結合本揭示內容使用之表面活性劑包括(但不限於)去水山梨醇脂肪酸酯(例如Spans®)、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯(例如Tweens®)、月桂基硫酸鈉(SLS)、十二烷基苯磺酸鈉(SDBS)、磺基琥珀酸二辛基酯鈉(多庫酯鈉(Docusate sodium))、二氧基膽酸鈉鹽(DOSS)、去水山梨醇單硬脂酸酯、去水山梨醇三硬脂酸酯、十

六烷基三甲基溴化銨(HTAB)、N-月桂醯基肌胺酸鈉、油酸鈉、肉豆蔻酸鈉、硬脂酸鈉、棕櫚酸鈉、Gelucire 44/14、乙二胺四乙酸(EDTA)、維生素E d- α 生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯(TPGS)、卵磷脂、麩胺酸一鈉一水合物、Labrasol、PEG 8辛酸/癸酸甘油酯、Transcutol、二乙二醇單乙醚、Solutol HS-15、聚乙二醇/羥基硬脂酸酯、牛磺膽酸、Pluronic F68、Pluronic F108及Pluronic F127 (或任何其他聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(Pluronics®)或飽和聚乙二醇化甘油酯(Gelucirs®))。可結合本揭示內容使用之此等表面活性劑之具體實例包括(但不限於) Span 65、Span 25、Tween 20、Capryol 90、Pluronic F108、月桂基硫酸鈉(SLS)、維生素E TPGS、pluronic及共聚物。

【0074】 在一些實施例中，SLS用作化合物III-d及/或III之固體分散體中之表面活性劑。

【0075】 表面活性劑(例如SLS)之量相對於固體分散體之總重量可介於0.1% w/w - 15% w/w之間。舉例而言，其為0.5%至10%，例如0.5%至5%，例如0.5%至4%、0.5%至3%、0.5%至2%、0.5%至1%、或0.5%。

【0076】 在某些實施例中，表面活性劑之量相對於固體分散體之總重量為至少0.1%或至少0.5%。在該等實施例中，表面活性劑將以不超過15%或不超過12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之量存在。在一些實施例中，表面活性劑之量為0.5重量%。

【0077】 可以與針對測試聚合物所闡述類似之方式測試候選表面活性劑(或其他組分)用於本揭示內容之適宜性。

【0078】 本揭示內容之一個態樣提供產生噴霧乾燥之分散體之方法，其包含(i)提供一或多種API及溶劑之混合物；及(ii) 迫使該混合物穿

過噴嘴且使該混合物經受噴霧乾燥條件以產生該噴霧乾燥之分散體。

【0079】 本揭示內容之另一態樣提供產生噴霧乾燥之分散體之方法，其包含：(i) 提供包含一或多種API及溶劑之混合物；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物自噴嘴擠出以產生噴霧乾燥之分散體。

【0080】 本揭示內容之另一態樣提供產生噴霧乾燥之分散體之方法，其包含(i) 經由噴嘴使混合物噴霧，其中該混合物包含一或多種API及溶劑；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物穿過噴嘴以產生包含該等API之粒子。

【0081】 本揭示內容之另一態樣提供包含一或多種API之噴霧乾燥之分散體，其中該分散體實質上不含聚合物，且其中該噴霧乾燥之分散體藉由以下產生：(i) 提供基本上由一或多種API及溶劑組成之混合物；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物穿過噴嘴以產生該噴霧乾燥之分散體。

【0082】 本揭示內容之另一態樣提供包含一或多種API之噴霧乾燥之分散體，其中該分散體藉由以下產生：(i) 提供包含一或多種API、聚合物及溶劑之混合物；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物穿過噴嘴以產生該噴霧乾燥之分散體。

【0083】 本揭示內容之另一態樣提供包含粒子之噴霧乾燥之分散體，其中該粒子包含一或多種API及聚合物，且其中該噴霧乾燥之分散體藉由以下產生：(i) 經由噴嘴使混合物噴霧，其中該混合物包含一或多種API及溶劑；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物穿過噴嘴以產生該噴霧乾燥之分散體。

【0084】 本揭示內容之另一態樣提供包含粒子之噴霧乾燥之分散

體，其中該粒子包含一或多種API，且該粒子實質上不含聚合物，且其中該噴霧乾燥之分散體藉由以下產生：(i) 經由噴嘴使混合物噴霧，其中該混合物包含一或多種API及溶劑；及(ii) 在噴霧乾燥條件下迫使該混合物穿過噴嘴以產生該噴霧乾燥之分散體。

【0085】 在一些實施例中，該一或多種API係選自化合物II、化合物III-d及化合物III。

【0086】 一些實施例進一步包含進一步乾燥噴霧乾燥之分散體。舉例而言，在減壓下乾燥噴霧乾燥之分散體。在其他實例中，在50°C至100°C之溫度下乾燥噴霧乾燥之分散體。

【0087】 在一些實施例中，溶劑包含極性有機溶劑。極性有機溶劑之實例包括甲基乙基酮、THF、DCM、甲醇或IPA或其任一組合，例如DCM/甲醇。在其他實例中，溶劑進一步包含水。舉例而言，溶劑可係甲基乙基酮/水、THF/水或甲基乙基酮/水/IPA。舉例而言，極性有機溶劑對水之比率為以體積計70:30至95:5。在其他情況中，極性有機溶劑對水之比率為以體積計90:10。

【0088】 一些實施例進一步包含將混合物過濾，之後迫使其穿過噴嘴。此過濾可使用具有適宜孔徑之任一適宜過濾介質來完成。

【0089】 一些實施例進一步包含在混合物進入噴嘴時向其施加熱。此加熱可使用任一適宜加熱元件來完成。

【0090】 在一些實施例中，噴嘴包含入口及出口，且將該入口加熱至低於溶劑沸點之溫度。

【0091】 在一些實施例中，藉由加壓氣體迫使混合物穿過噴嘴。適宜加壓氣體之實例包括對第一試劑、第二試劑及溶劑呈惰性之彼等加壓氣

體。在一個實例中，加壓氣體包含元素氮。

【0092】 在一些實施例中，加壓氣體具有90 psi至150 psi之正壓。

【0093】 在一些實施例中，包含一或多種實質上非晶形之API (例如化合物II、化合物III-d及化合物III)之本揭示內容之醫藥上可接受之組合物可藉由非噴霧乾燥技術(例如冷凍研磨/冷凍碾磨技術)來製備。包含一或多種實質上非晶形之API (例如化合物II、化合物III-d及化合物III)之組合物亦可藉由熱熔融擠出技術來製備。

【0094】 在一些實施例中，本揭示內容之固體分散體(例如噴霧乾燥之分散體)包含一或多種聚合物。業內已知之任一適宜聚合物均可用於本揭示內容中。例示性適宜聚合物包括選自以下之聚合物：基於纖維素之聚合物、基於聚氧乙烯之聚合物、聚乙烯-丙二醇共聚物、基於乙烯基之聚合物、基於PEO-聚乙烷基己內醯胺之聚合物及基於聚甲基丙烯酸酯之聚合物。

【0095】 基於纖維素之聚合物包括甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素(HPMC) (羥丙甲纖維素)、羥丙甲纖維素鄰苯二甲酸酯(HPMC-P)、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素及其共聚物。基於聚氧乙烯之聚合物包括聚乙烯-丙二醇、聚乙二醇、泊洛沙姆(poloxamer)及其共聚物。基於乙烯基之聚合物包括聚乙烷基吡咯啉(PVP)及PVP/VA。基於PEO-聚乙烷基己內醯胺之聚合物包括聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯及基於聚乙烷基己內醯胺之接枝共聚物(例如Soluplus®)。基於聚甲基丙烯酸酯之聚合物係呈不同比率之甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸酯之合成陽離子及陰離子聚合物。若干種類型可商業購得且可作為乾粉末、水性分散體或有機溶液獲得。此等基於聚甲基丙烯酸酯之聚合物之實例包括聚(甲基丙烯酸,丙

烯酸乙基酯) (1:1)、甲基丙烯酸二甲基胺基乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物及Eudragit®。

【0096】 在一些實施例中，基於纖維素之聚合物係乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素及羥丙甲纖維素，或乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素及羥丙甲纖維素之組合。

【0097】 在一些實施例中，基於纖維素之聚合物係羥丙甲纖維素E15、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素L或乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素H。

【0098】 在一些實施例中，基於聚氧乙烯之聚合物或聚乙烯-丙二醇共聚物係聚乙二醇或pluronic。

【0099】 在一些實施例中，基於聚氧乙烯之聚合物或聚乙烯-丙二醇共聚物係聚乙二醇3350或泊洛沙姆407。

【0100】 在一些實施例中，基於乙烯基之聚合物係基於乙烯基聚乙炔基吡咯啉之聚合物，例如聚乙炔基吡咯啉K30或聚乙炔基吡咯啉VA 64。

【0101】 在一些實施例中，聚甲基丙烯酸酯聚合物係Eudragit L100-55或Eudragit® E PO。

【0102】 在一些實施例中，該(等)聚合物係選自纖維素聚合物，例如HPMC及/或HPMCAS。

【0103】 在一個實施例中，聚合物能夠溶解於水性介質中。聚合物之溶解性可係pH不依賴或pH依賴的。pH依賴之聚合物包括一或多種腸溶性聚合物。術語「腸溶性聚合物」係指相對於酸性較大之胃環境，優先可溶於酸性較小之腸環境中之聚合物，例如不溶於酸性水性介質中但在pH高於5-6時可溶之聚合物。適當聚合物係在化學上及生物學上惰性的。為

改良固體分散體之物理穩定性，聚合物之玻璃轉換溫度(Tg)儘可能高。例如，玻璃轉換溫度至少等於或大於API之玻璃轉換溫度之聚合物。其他聚合物之玻璃轉換溫度在API之10°C至15°C內。

【0104】 另外，聚合物之吸濕性較低，例如低於10%。在本申請案中出於比較之目的，在60%相對濕度下表徵聚合物或組合物之吸濕性。在一些較佳實施例中，聚合物具有小於10%之吸水率，例如小於9%、小於8%、小於7%、小於6%、小於5%、小於4%、小於3%或小於2%之吸水率。吸濕性亦可影響固體分散體之物理穩定性。通常，聚合物中所吸收之水分可極大地降低聚合物以及所得固體分散體之Tg，此將進一步降低如上文所闡述之固體分散體之物理穩定性。

【0105】 在一個實施例中，聚合物係一或多種水溶性聚合物或部分水溶性聚合物。水溶性或部分水溶性聚合物包括(但不限於)纖維素衍生物(例如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥丙基纖維素(HPC))或乙基纖維素；聚乙基吡咯啉酮(PVP)；聚乙二醇(PEG)；聚乙醇醇(PVA)；丙烯酸酯，例如聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® E)；環糊精(例如β-環糊精)及共聚物及其衍生物，包括(例如) PVP-VA (聚乙基吡咯啉酮-乙酸乙烯酯)。

【0106】 在一些實施例中，聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC)，例如HPMC E50、HPMC E15或HPMC E3。

【0107】 如本文所論述，聚合物可係pH依賴性腸溶性聚合物。此等pH依賴性腸溶性聚合物包括(但不限於)纖維素衍生物(例如鄰苯二甲酸乙酸纖維素(CAP))、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素(HPMCP)、乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)、羧甲基纖維素(CMC)或其鹽(例如鈉鹽，例如(CMC-Na))；偏苯三酸乙酸纖維素(CAT)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基纖

維素(HPCAP)、鄰苯二甲酸乙酸羥丙基甲基-纖維素(HPMCAP)及鄰苯二甲酸乙酸甲基纖維素(MCAP)或聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit® S)。在一些實施例中，聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。在一些實施例中，聚合物係HG級乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS-HG)。

【0108】 在另一實施例中，聚合物係聚乙烷基吡咯啉酮共聚物，例如乙烷基吡咯啉酮/乙酸乙烯酯共聚物(PVP/VA)。

【0109】 在其中化合物II、化合物III-d或化合物III與聚合物(例如與HPMC、HPMCAS或PVP/VA聚合物)形成固體分散體之實施例中，聚合物之量相對於固體分散體之總重量係在0.1重量%至99重量%範圍內。除非另外規定，否則分散體內如所闡述之藥物、聚合物及其他賦形劑之百分比係以重量百分比給出。聚合物之量通常為至少20%，且較佳地為至少30%，例如至少35%、至少40%、至少45%或50% (例如49.5%)。該量通常為99%或更少，且較佳地為80%或更少，例如75%或更少、70%或更少、65%或更少、60%或更少或55%或更少。在一個實施例中，聚合物之量為分散體總重量之至多50% (且甚至更具體而言，介於40%與50%之間，例如49%、49.5%或50%)。

【0110】 在一些實施例中，API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)及聚合物在重量上係以大致相等之量存在，例如聚合物及藥物各自佔分散體重量百分比之一半。舉例而言，聚合物係以49.5 wt%存在，且化合物II、化合物III-d或化合物III係以50 wt%存在。在另一實施例中，化合物II、化合物III-d或化合物III係以大於分散體重量百分比之一半之量存在。舉例而言，聚合物係以20 wt%存在，且化合物II、化合物III-d或化合

物III係以80 wt%存在。在其他實施例中，聚合物係以19.5 wt%存在，且化合物II、化合物III-d或化合物III係以80 wt%存在。

【0111】 在一些實施例中，在噴霧乾燥之前，API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)與聚合物之組合佔噴霧乾燥溶液之總固體含量之1% w/w至20% w/w。在一些實施例中，在噴霧乾燥之前，化合物II、化合物III-d或化合物III與聚合物之組合佔噴霧乾燥溶液之總固體含量之5% w/w至15% w/w。在一些實施例中，在噴霧乾燥之前，化合物II、化合物III-d或化合物III與聚合物之組合物佔噴霧乾燥溶液之總固體含量之11% w/w。

【0112】 在一些實施例中，分散體進一步包括其他次要成分，例如表面活性劑(例如SLS)。在一些實施例中，表面活性劑係以少於分散體之10%存在，例如少於9%、少於8%、少於7%、少於6%、少於5%、少於4%、少於3%、少於2%、1%或0.5%。

【0113】 在包括聚合物之實施例中，該聚合物係以有效用於穩定化固體分散體之量存在。穩定化包括抑制或防止API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)之結晶。此穩定化將抑制API自非晶形至結晶形式之轉化。舉例而言，聚合物將防止至少一部分(例如5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多) API自非晶形轉化為結晶形式。可量測穩定化，例如藉由量測固體分散體之玻璃轉換溫度、量測結晶材料之量、量測非晶形材料之弛豫速率或藉由量測API之溶解度或生物利用度。

【0114】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物之玻璃轉換溫度較API之玻璃轉換溫度低10°C-15°C 以上。在一些情況下，聚合物之

玻璃轉換溫度大於API之玻璃轉換溫度，且通常較藥物產品之期望儲存溫度高至少50°C。舉例而言，至少100°C、至少105°C、至少105°C、至少110°C、至少120°C、至少130°C、至少140°C、至少150°C、至少160°C、至少160°C或更高。

【0115】 在一些實施例中，相對於API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)之溶解度，用於本揭示內容中之聚合物在適於噴霧乾燥製程之溶劑中具有類似或更佳之溶解度。在一些實施例中，聚合物將溶解於與API相同之溶劑或溶劑系統之一或多者中。

【0116】 在一些實施例中，相對於API在聚合物不存在下之溶解度或相對於API與參考聚合物組合時之溶解度，用於本揭示內容中之聚合物可增加API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)於水性及生理上相關介質中之溶解度。舉例而言，藉由自固體非晶形分散體或自液體懸浮液降低轉化成結晶形式之非晶形化合物II、化合物III-d或化合物III之量，聚合物可增加化合物II、化合物III-d或化合物III之溶解度。

【0117】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物可降低非晶形物質之弛豫速率。

【0118】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物可增加API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)之物理及/或化學穩定性。

【0119】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物可改良API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)之可製造性。

【0120】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物可改良API (例如化合物II、化合物III-d或化合物III)之處置、投與或儲存性質中之一或多者。

【0121】 在一些實施例中，用於本揭示內容中之聚合物與其他醫藥組分(例如賦形劑)具有極少或不具有不利之相互作用。

【0122】 可使用本文所闡述之噴霧乾燥方法(或其他方法)測試候選聚合物(或其他組分)形成非晶形組合物之適宜性。可在穩定性、抗晶體形成或其他性質方面比較候選組合物，且與參考製劑進行比較，例如純淨非晶形化合物I、化合物II、化合物III-d或化合物III之製劑。舉例而言，可測試候選組合物以及參考製劑以確定其是否將溶劑介導之結晶之開始時間或在受控條件下給定時間下之轉化百分比抑制至少50%、75%或100%，或可測試候選組合物以確定其相對於結晶化合物I、化合物II、化合物III-d或化合物III是否具有改良之生物利用度或溶解度。

【0123】 在一些實施例中，第一固體分散體包含纖維素聚合物。舉例而言，第一固體分散體包含羥丙基甲基纖維素(HPMC)。在一些實施例中，第一固體分散體包含在1:10至1:1範圍內之HPMC對化合物II之重量比。在一些情況下，HPMC對化合物II之重量比為1:3至1:5。

【0124】 在一些實施例中，第二固體分散體包含纖維素聚合物。舉例而言，第二固體分散體包含乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素(HPMCAS)。

【0125】 在一些實施例中，第一及第二固體分散體中之每一者包含複數個平均粒子直徑為5微米至100微米之粒子。在一些實施例中，粒子具有5微米至30微米之平均粒子直徑。在一些實施例中，微粒具有15微米之平均粒子直徑。

【0126】 在一些實施例中，第一固體分散體包含70 wt%至90 wt%(例如75 wt%至85 wt%)之化合物II。

【0127】 在一些實施例中，第二固體分散體包含70 wt%至90 wt%

(例如75 wt%至85 wt%)之化合物III-d或III。

【0128】 在一些實施例中，第一及第二固體分散體中之每一者係噴霧乾燥之分散體。

【0129】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，例如醫藥上可接受之媒劑、佐劑或載劑。

【0130】 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, 2005, 編輯D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia及*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 編輯J. Swarbrick及J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 其各自之內容係以引用的方式併入本文中，揭示用於調配醫藥上可接受之組合物之各種載劑及用於其製備之已知技術。除非任一習用載劑介質均因(例如)產生任何不期望之生物效應或以有害方式與醫藥上可接受之組合物中之任何其他組分相互作用而與本揭示內容之化合物不相容，否則其使用涵蓋於本揭示內容之範圍內。

【0131】 在一個實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑。

【0132】 適於本文所揭示醫藥組合物之填充劑與醫藥組合物之其他成分相容，即其不實質上降低醫藥組合物之溶解度、硬度、化學穩定性、物理穩定性或生物活性。例示性填充劑包括：纖維素、經改質之纖維素(例如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素)、乙酸纖維素、微晶纖維素、磷酸鈣、磷酸氫鈣、澱粉(例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉)、糖(例如甘露醇、乳糖、蔗糖或諸如此類)或其任一組合。在一個實施例中，填充劑係微晶纖維素。

【0133】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一或多種以醫藥組合物之重量計至少5 wt% (例如至少20 wt%、至少30 wt%或至少40 wt%)之量之填充劑。舉例而言，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計10 wt%至60 wt% (例如20 wt%至55 wt%、25 wt%至50 wt%或27 wt%至45 wt%)之填充劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計至少20 wt% (例如至少30 wt%或至少40 wt%)之微晶纖維素，例如MCC Avicel PH102或Avicel PH101。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計10 wt%至60 wt% (例如20 wt%至55 wt%或25 wt%至45 wt%)之微纖維素。

【0134】 適於本文所揭示之醫藥組合物之崩解劑可增強醫藥組合物之分散且與醫藥組合物之其他成分相容，即其不實質上降低醫藥組合物之化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。例示性崩解劑包括交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮或其組合。在一個實施例中，崩解劑係交聯羧甲基纖維素鈉。

【0135】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計10 wt%或更少(例如7 wt%或更少、6 wt%或更少或5 wt%或更少)之量的崩解劑。舉例而言，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計1 wt%至10 wt% (例如1.5 wt%至7.5 wt%或2.5 wt%至6 wt%)之崩解劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計10 wt%或更少(例如7 wt%或更少、6 wt%或更少或5 wt%或更少)之交聯羧甲基纖維素鈉。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計1 wt%至10 wt% (例如1.5 wt%至7.5 wt%或2.5 wt%至6 wt%)之交聯羧甲基纖維素鈉。在一些實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計0.1%至10 wt% (例如0.5

wt%至7.5 wt%或1.5 wt%至6 wt%)之崩解劑。在其他實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計0.5%至10 wt% (例如1.5 wt%至7.5 wt%或2.5 wt%至6 wt%)之崩解劑。

【0136】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含潤滑劑。潤滑劑可防止混合物組分黏附至表面(例如混合鉢、粒化輥、壓模及/或衝床之表面)。潤滑劑亦可降低顆粒內之粒子間摩擦並改良經壓製醫藥組合物自粒化器及/或模壓機之壓製及頂出。用於本文所揭示之醫藥組合物之適宜潤滑劑與醫藥組合物之其他成分相容，即其不實質上降低醫藥組合物之溶解度、硬度或生物活性。例示性潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鋁、白胺酸、山嶺酸甘油基酯、氫化植物油或其任一組合。在實施例中，潤滑劑係硬脂酸鎂。

【0137】 在一個實施例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計5 wt%或更少(例如4.75 wt%、4.0 wt%或更少、或3.00 wt%或更少、或2.0 wt%或更少)之量的潤滑劑。舉例而言，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計5 wt%至0.10 wt% (例如4.5 wt%至0.5 wt%或3 wt%至1 wt%)之潤滑劑。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計5 wt%或更少(例如4.0 wt%或更少、3.0 wt%或更少、或2.0 wt%或更少、或1.0 wt%或更少)之硬脂酸鎂。在另一實例中，醫藥組合物包含以醫藥組合物之重量計5 wt%至0.10 wt% (例如4.5 wt%至0.15 wt%或3.0 wt%至0.50 wt%)之硬脂酸鎂。

【0138】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物係錠劑。

【0139】 化合物II、化合物III-d及化合物III之任何適宜噴霧乾燥之

分散體可用於本文所揭示之醫藥組合物。化合物II及其醫藥上可接受之鹽之一些實例可參見WO 2011/119984及WO 2014/015841，所有該等均係以引用的方式併入本文中。化合物III及其醫藥上可接受之鹽之一些實例可參見WO 2007/134279、WO 2010/019239、WO 2011/019413、WO 2012/027731及WO 2013/130669，所有該等均係以引用的方式併入本文中。

【0140】 包含化合物II及化合物III之醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2015/160787號中，其係以引用的方式併入本文中。例示性實施例示於下表2中：

表2. 包含100 mg化合物II及150 mg化合物III之例示性錠劑。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物II SDD (噴霧乾燥之分散體) (80 wt%化合物II；20 wt% HPMC)	125
	化合物III SDD (80 wt%化合物III；19.5 wt% HPMCAS-HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5
	微晶纖維素	131.4
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.6
	總量	473.5
顆粒外	微晶纖維素	112.5
	硬脂酸鎂	5.9
	總量	118.4
總未包衣之錠劑		591.9
膜包衣	歐巴代(Opadry)	17.7
總包衣錠劑		609.6

【0141】 包含化合物III之醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2010/019239中，其係以引用的方式併入本文中。例示性實施例示於下表3中：

表3：化合物III之例示性錠劑之成分。

錠劑調配物	劑量百分比 Wt./Wt.%	劑量 (mg)	批料 (g)
化合物III SDD (80 wt%化合物III；19.5 wt% HPMCAS- HG；0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	34.1%	187.5	23.9
微晶纖維素	30.5%	167.8	21.4
乳糖	30.4%	167.2	21.3
交聯羧甲基纖維素鈉	3%	16.5	2.1
SLS	0.5%	2.8	0.4
膠體二氧化矽	0.5%	2.8	0.4
硬脂酸鎂	1%	5.5	0.7
總量	100%	550	70

【0142】 包含化合物III之其他醫藥組合物揭示於PCT公開案第WO 2013/130669號中，其係以引用的方式併入本文中。使用下表4中所列舉之成分之量調配例示性微型錠劑(約2 mm直徑，約2 mm厚度，每一微型錠劑重6.9 mg)以使每26個微型錠劑具有50 mg化合物III且每39個微型錠劑具有75 mg化合物III。

表4：50 mg及75 mg功效之微型錠劑之成分

錠劑調配物	劑量百分比 Wt./Wt.%	劑量(mg) 50 mg功效	劑量(mg) 75 mg功效	批料 (g)
化合物III SDD (80 wt%化合物III； 19.5 wt% HPMCAS- HG；0.5 wt%月桂基硫 酸鈉)	35	62.5	93.8	1753.4
甘露醇	13.5	24.1	36.2	675.2
乳糖	41	73.2	109.8	2050.2
蔗糖素	2.0	3.6	5.4	100.1
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0	10.7	16.1	300.1
膠體二氧化矽	1.0	1.8	2.7	50.0
硬脂酸鎂	1.5	2.7	4.0	74.2
總量	100	178.6	268	5003.2

【0143】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
微晶纖維素	75 mg至85 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	115 mg至120 mg
硬脂酸鎂	3 mg至7 mg

【0144】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	85 mg至95 mg
硬脂酸鎂	2 mg至6 mg

【0145】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	195 mg至200 mg
硬脂酸鎂	3 mg至7 mg

【0146】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	85 mg至95 mg
硬脂酸鎂	2 mg至6 mg

【0147】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至30 mg
微晶纖維素	135 mg至145 mg
硬脂酸鎂	2 mg至6 mg

【0148】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	35 mg至40 mg
乳糖一水合物	105 mg至115 mg
微晶纖維素	220 mg至230 mg
膠體二氧化矽	1 mg至5 mg
硬脂酸鎂	4 mg至7 mg

【0149】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至30 mg
乳糖一水合物	40 mg至50 mg
微晶纖維素	90 mg至100 mg
膠體二氧化矽	1 mg至5 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0150】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至30 mg
微晶纖維素	135 mg至145 mg
膠體二氧化矽	1 mg至5 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0151】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III-d、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至30 mg
微晶纖維素	135 mg至145 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0152】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
微晶纖維素	75 mg至85 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	115 mg至120 mg
硬脂酸鎂	3 mg至7 mg

【0153】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	85 mg至90 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	115 mg至120 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0154】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	85 mg至95 mg
硬脂酸鎂	2 mg至6 mg

【0155】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
顆粒外：	
微晶纖維素	270 mg至275 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0156】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體	60 mg至65 mg

分散體	
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	85 mg至90 mg
顆粒外：	
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	5 mg至10 mg
微晶纖維素	105 mg至115 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0157】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
微晶纖維素	105 mg至115 mg
顆粒外：	
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	85 mg至90 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0158】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲	90 mg至95 mg

組分	mg/醫藥組合物
纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	
微晶纖維素	195 mg至200 mg
顆粒外：	
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0159】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	12 mg至17 mg
微晶纖維素	60 mg至70 mg
顆粒外：	
化合物I	90 mg至110 mg
微晶纖維素	95 mg至105 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0160】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
顆粒內：	
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	10 mg至20 mg
微晶纖維素	60 mg至70 mg
顆粒外：	

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
微晶纖維素	195 mg至205 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0161】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	195 mg至205 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0162】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	200 mg至210 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0163】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg

組分	mg/醫藥組合物
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	85 mg至95 mg
硬脂酸鎂	2 mg至6 mg

【0164】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	20 mg至25 mg
微晶纖維素	270 mg至275 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0165】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	195 mg至205 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0166】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg

組分	mg/醫藥組合物
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	195 mg至205 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0167】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	25 mg至35 mg
微晶纖維素	195 mg至200 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0168】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	12 mg至17 mg
微晶纖維素	160 mg至170 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0169】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	mg/醫藥組合物
化合物I	90 mg至110 mg
含有80 wt%化合物II、20 wt%羥丙甲纖維素之固體分散體	60 mg至65 mg
含有80 wt%化合物III、19.5 wt%琥珀酸乙酸羥丙甲纖維素及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體	90 mg至95 mg
交聯羧甲基纖維素鈉(CCS)	10 mg至20 mg
微晶纖維素	260 mg至270 mg
硬脂酸鎂	2 mg至7 mg

【0170】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	12 wt%至30 wt%
化合物(II)	5 wt%至15 wt%
化合物III-d或化合物(III)	10 wt%至25 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 8 wt%
微晶纖維素	20 wt%至45 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至2 wt%

【0171】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	18 wt%至23 wt%
化合物(II)	8 wt%至12 wt%
化合物III-d或化合物(III)	13 wt%至18 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 7 wt%
微晶纖維素	35 wt%至45 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0172】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	15 wt%至25 wt%
化合物(II)	5 wt%至10 wt%
化合物III-d或化合物(III)	7 wt%至15 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 7 wt%
微晶纖維素	30 wt%至50 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0173】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20 wt%至25 wt%
化合物(II)	7 wt%至15 wt%
化合物III-d或化合物(III)	15 wt%至20 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 7 wt%
微晶纖維素	15 wt%至25 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0174】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20 wt%至25 wt%
化合物(II)	7 wt%至15 wt%
化合物III-d或化合物(III)	15 wt%至20 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 7 wt%
微晶纖維素	25 wt%至35 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0175】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	22 wt%至28 wt%
化合物(II)	10 wt%至15 wt%
化合物III-d或化合物(III)	15 wt%至25 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 7 wt%
微晶纖維素	15 wt%至25 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0176】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	15 wt%至20 wt%
化合物(II)	7 wt%至15 wt%
化合物III-d或化合物(III)	10 wt%至15 wt%
交聯羧甲基纖維素鈉	3 wt% - 5 wt%
微晶纖維素	45 wt%至55 wt%
硬脂酸鎂	0.5 wt%至1.5 wt%

【0177】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20.5±0.5
化合物(II)	10.2±0.5
化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	40.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0178】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG (顆粒內)	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.2±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
	微晶纖維素	16.5±0.5
EG (顆粒外)	微晶纖維素	24.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0179】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	26.9±0.5
化合物(II)	16.8±0.5
化合物III-d或化合物(III)	25.3±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	24.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0180】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	26.9±0.5
	化合物(II)	16.8±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	25.3±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
EG	微晶纖維素	24.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0181】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	23.4±0.5
化合物(II)	11.7±0.5
化合物III-d或化合物(III)	17.6±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	33.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0182】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	23.42±0.5
	化合物(II)	11.7±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	17.6±0.5
	微晶纖維素	33.0±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
EG	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0183】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20.5±0.5
化合物(II)	10.3±0.5
化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	40.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0184】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
	微晶纖維素	16.5±0.5
EG	微晶纖維素	24.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0185】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20.5±0.5
化合物(II)	12.8±0.5
化合物III-d或化合物(III)	19.2±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	4.5±0.5
微晶纖維素	40.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0186】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	12.8±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	19.2±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.5±0.5
	微晶纖維素	18.0±0.5
EG	微晶纖維素	24.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0187】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	26.9±0.5
化合物(II)	13.5±0.5
化合物III-d或化合物(III)	20.2±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	24.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0188】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	26.9±0.5
	化合物(II)	13.5±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	20.2±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	6.00±0.5
EG	微晶纖維素	24.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0189】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	18.0±0.5
化合物(II)	9.0±0.5
化合物III-d或化合物(III)	13.5±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	4.0±0.5
微晶纖維素	49.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0190】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	18.0±0.5
	化合物(II)	9.0±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	13.5±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.0±0.5
EG	微晶纖維素	49.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0191】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	20.5±0.5
化合物(II)	10.3±0.5
化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	40.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0192】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.5±0.5
	微晶纖維素	18.0±0.5
EG	交聯羧甲基纖維素鈉	1.5±0.5
	微晶纖維素	22.5±0.5
	硬脂酸鎂	1.00±0.5

【0193】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	12.8±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	19.2±0.5
	微晶纖維素	22.5±0.5
EG	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
	微晶纖維素	18.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0194】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.5±0.5
	微晶纖維素	18±0.5
EG	交聯羧甲基纖維素鈉	1.5±0.5
	微晶纖維素	22.5±0.5
	硬脂酸鎂	1±0.5

【0195】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組 成 (w/w%) (基於錠劑之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.3±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	4.5±0.5
	微晶纖維素	18.0±0.5

EG	交聯羧甲基纖維素鈉	1.5±0.5
	微晶纖維素	22.5±0.5
	硬脂酸鎂	1.00±0.5

【0196】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(I)	20.5±0.5
	化合物(II)	10.2±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	15.4±0.5
	微晶纖維素	40.5±0.5
EG	交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0197】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	22.7±0.5
化合物(II)	11.3±0.5
化合物III-d或化合物(III)	17.0±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	3.4±0.5
微晶纖維素	37.6±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0198】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(II)	11.3±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	17.0±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	3.4±0.5
	微晶纖維素	14.9±0.5
EG	化合物(I)	22.7±0.5

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
	微晶纖維素	22.7±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0199】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	18.4±0.5
化合物(II)	9.2±0.5
化合物III-d或化合物(III)	13.8±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	2.7±0.5
微晶纖維素	49.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0200】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
IG	化合物(II)	9.2±0.5
	化合物III-d或化合物(III)	13.8±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	2.7±0.5
	微晶纖維素	12.1±0.5
EG	化合物(I)	18.4±0.5
	微晶纖維素	36.9±0.5
	硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0201】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	15.6±0.5
化合物(II)	9.8±0.5
化合物III-d或化合物(III)	14.6±0.5

交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
乳糖一水合物	17.5±0.5
微晶纖維素	35.0±0.5
膠體二氧化矽	0.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0202】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	23.4±0.5
化合物(II)	11.7±0.5
化合物III-d或化合物(III)	17.6±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
乳糖一水合物	10.8±0.5
微晶纖維素	21.7±0.5
膠體二氧化矽	0.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0203】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	23.4±0.5
化合物(II)	11.7±0.5
化合物III-d或化合物(III)	17.6±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	32.5±0.5
膠體二氧化矽	0.5±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0204】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

組分	組成(w/w%) (基於醫藥組合物之總重量)
化合物(I)	23.4±0.5
化合物(II)	11.7±0.5
化合物III-d或化合物(III)	17.6±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0±0.5
微晶纖維素	33.0±0.5
硬脂酸鎂	1.0±0.5

【0205】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

(A) 顆粒內部分，其包含：

(a) 10 mg至110 mg之化合物I；

(b) 25 mg至70 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；及

(c) 85 mg至195 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(e) 40 mg至115 mg之微晶纖維素；及

(B) 顆粒外部分，其包含：

(f) 55 mg至165 mg之微晶纖維素；及

(g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0206】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

(A) 顆粒內部分，其包含：

(a) 95 mg至105 mg之化合物I；

(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

(c) 185 mg至190 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 35 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 105 mg至115 mg之微晶纖維素；及

(B) 顆粒外部分，其包含：

(f) 155 mg至165 mg之該微晶纖維素；及

(g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0207】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

(A) 顆粒內部分，其包含：

(a) 45 mg至55 mg之化合物I；

(b) 25 mg至55 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

(c) 90 mg至100 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 15 mg至25 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 50 mg至60 mg之微晶纖維素；及
- (B) 顆粒外部分，其包含：
- (f) 75 mg至85 mg之微晶纖維素；及
- (g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0208】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

- (A) 顆粒內部分，其包含：
- (a) 45 mg至55 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；
- (c) 185 mg至190 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 30 mg至40 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 90 mg至100 mg之微晶纖維素；及
- (B) 顆粒外部分，其包含：
- (f) 130 mg至145 mg之微晶纖維素；及
- (g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0209】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

- (A) 顆粒內部分，其包含：
- (a) 20 mg至30 mg之化合物I；

(b) 30 mg至35 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

(c) 90 mg至100 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 15 mg至25 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 45 mg至50 mg之微晶纖維素；及

(B) 顆粒外部分，其包含：

(f) 65 mg至70 mg之微晶纖維素；及

(g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0210】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

(A) 顆粒內部分，其包含：

(a) 20 mg至30 mg之化合物I；

(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

(c) 185 mg至190 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 35 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 80 mg至90 mg之微晶纖維素；及

(B) 顆粒外部分，其包含：

(f) 120 mg至130 mg之微晶纖維素；及

(g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0211】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

(A) 顆粒內部分，其包含：

(a) 10 mg至15 mg之化合物I；

(b) 25 mg至35 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

(c) 90 mg至100 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 10 mg至20 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 40 mg至50 mg之微晶纖維素；及

(B) 顆粒外部分，其包含：

(f) 60 mg至65 mg之微晶纖維素；及

(g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【0212】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	材料名稱	mg/錠劑
顆粒內	化合物I	100.0±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5±0.5

	材料名稱	mg/錠劑
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt%HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.3±0.5
	微晶纖維素	80.5±0.5
顆粒外	微晶纖維素	117.1±0.5
	硬脂酸鎂	4.9±0.5
	包衣	14.6±0.5

【0213】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt%HPMC)	62.5±0.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt%HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.6±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.3±0.5
	微晶纖維素	80.5±0.5
顆粒外	微晶纖維素	117.1±0.5
	硬脂酸鎂	4.9±0.5

【0214】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt%	62.4±0.5

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	HPMC)	
	化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月 桂基硫酸鈉)	187.6±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	22.3±0.5
顆粒外	微晶纖維素	89.1±0.5
	硬脂酸鎂	3.7±0.5

【0215】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

成分	每粒錠劑之量(mg)
化合物I	100±0.5
化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5±0.5
化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月 桂基硫酸鈉)	187.6±0.5
微晶纖維素	140.9±0.5
交聯羧甲基纖維素鈉	25.6±0.5
硬脂酸鎂	4.3±0.5

【0216】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100±0.5
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5±0.5
	化合物III SDD (80 wt%	187.5±0.5

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	
	交聯羧甲基纖維素鈉	40±0.5
	微晶纖維素	110±0.5
顆粒外	微晶纖維素	160±0.5
	硬脂酸鎂	6.7±0.5
	膜包衣	20±0.5

【0217】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	50±0.5
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	31.2±0.5
	化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.7±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	20±0.5
	微晶纖維素	55±0.5
顆粒外	微晶纖維素	80±0.5
	硬脂酸鎂	3.3±0.5
	膜包衣	10±0.5

【0218】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	50±0.5

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5±0.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	34.3±0.5
	微晶纖維素	94.3±0.5
顆粒外	微晶纖維素	137.1±0.5
	硬脂酸鎂	5.7±0.5
	膜包衣	17.1±0.5

【0219】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	25±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	31.2±0.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.7±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	17.1±0.5
	微晶纖維素	47.1±0.5
顆粒外	微晶纖維素	68.6±0.5
	硬脂酸鎂	2.9±0.5
	膜包衣	8.6±0.5

【0220】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	25±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5±0.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	31.4±0.5
	微晶纖維素	86.4±0.5
顆粒外	微晶纖維素	125.7±0.5
	硬脂酸鎂	5.2±0.5
	膜包衣	15.7±0.5

【0221】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物包含：

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	12.5±0.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	31.2±0.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.7±0.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	15.7±0.5
	微晶纖維素	43.2±0.5
顆粒外	微晶纖維素	62.9±0.5
	硬脂酸鎂	2.6±0.5
	膜包衣	7.9±0.5

【0222】 在一些實施例中，本文所揭示之醫藥組合物係錠劑。

製備錠劑之製程

【0223】 可藉由在壓力下壓實或壓製混合物或組合物(例如粉末或顆粒)以形成穩定三維形狀(例如錠劑)來產生本揭示內容之錠劑。如本文所使用，「錠劑」包括所有形狀及大小之經壓製醫藥劑量單位形式，無論包衣與否。在一些實施例中，製備本文所揭示錠劑之方法包含(a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；及(b) 將包含該第一混合物之錠劑混合物壓製成錠劑。如本文所使用，術語「混合」包括混合、摻和及組合。在一些實施例中，錠劑混合物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，且該方法進一步包含將該第一混合物與該一或多種賦形劑混合以形成錠劑混合物。將該第一混合物與一或多種賦形劑混合可以一或多個步驟來實施。在一個實施例中，將該一或多種賦形劑混合以形成第二混合物；且在壓製步驟之前將該第一及第二混合物混合在一起以形成錠劑混合物。在一個實施例中，該一或多種賦形劑可以一份以上與第一混合物混合，例如首先將一些賦形劑與第一混合物混合且稍後混合其他賦形劑。在一些實施例中，本文所揭示之錠劑具有如上文所闡述之顆粒內部分及顆粒外部分，且將包括在該顆粒內部分中之一或多種賦形劑混合以形成第二混合物，且將包括在該顆粒外部分中之一或多種賦形劑混合以形成第三混合物，且將第一混合物與第二混合物合併，且將合併之第一及第二混合物與第三混合物合併以形成錠劑混合物。

【0224】 在一些實施例中，製備本文所揭示錠劑之方法包含：(a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；(b) 將該第一混合物與微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一或多者混合以形成錠劑混合物；及(c) 將該錠劑混合物壓製成錠劑。

【0225】 在一些實施例中，製備本文所揭示錠劑之方法包含：

(a) 將化合物I與上文所闡述之第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；(b) 將顆粒內部分中微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一或多者混合以形成第二混合物；(c) 將顆粒外部分中微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂中之一或多者混合以形成第三混合物；(d) 將該第一、第二及第三混合物混合以形成錠劑混合物；及(e) 將包含該第一、第二及第三混合物之該錠劑混合物壓製成錠劑。應注意，步驟(a)、(b)及(c)可以任何順序發生。

【0226】 在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包含將錠劑包衣。

【0227】 在一些實施例中，本文所揭示之方法進一步包含在壓製錠劑混合物之前將第一、第二及/或第三混合物粒化。可使用業內已知之用於粒化及壓製醫藥組合物之任何適宜方法。應注意，步驟(a)可在步驟(b)之前發生或步驟(b)可在步驟(a)之前發生。

粒化及壓製

【0228】 在一些實施例中，可使包含一或多種API (例如化合物I、化合物II、化合物III-d及/或化合物III)及所包括之醫藥上可接受之賦形劑(例如填充劑、稀釋劑、崩解劑、表面活性劑、助流劑、黏合劑、潤滑劑或其任一組合)之固體形式(包括粉末)經受乾法粒化製程。乾法粒化製程使粉末聚結成大小適於進一步處理之較大粒子。乾法粒化可改良混合物之流動性以產生符合對質量變化或含量均勻性之要求的錠劑。

【0229】 在一些實施例中，可使用一或多個混合及乾法粒化步驟來產生調配物。藉由粒化進行混合之順序及數量。可使該等賦形劑中之至少一者及該(等) API經受乾法粒化或濕法高剪切粒化或雙螺桿濕法粒化，之

後壓製成錠劑。可藉由機械製程來實施乾法粒化，與本文亦涵蓋之濕法粒化製程相反，乾法粒化將能量轉移至混合物，而不使用任何液體物質(不呈水溶液、基於有機溶質之溶液或其混合物之形式)。通常，機械製程需要壓實，例如藉由碾壓所提供之壓實。用於乾法粒化之替代方法之實例係擊壓。在一些實施例中，可使用濕法粒化代替乾法粒化。

【0230】 在一些實施例中，碾壓係包含對一或多種物質進行機械壓實之粒化製程。在一些實施例中，在兩個旋轉輥之間對包含粉末混合物之醫藥組合物進行壓製，亦即碾壓，以產生固體片，隨後將其在篩中粉碎以形成微粒物質。在此微粒物質中，可獲得成分之間的緊密機械接觸。碾壓設備之實例係Minipactor®，即來自Gerteis Maschinen+Processengineering AG之Gerteis 3W-Polygran。

【0231】 在一些實施例中，可不使用任何液體物質(不呈水溶液、基於有機溶質之溶液或其混合物之形式)來實施本揭示內容之錠劑壓製，即乾法粒化製程。在典型實施例中，所得核心或錠劑之抗拉強度係在0.5 MPa至3.0 MPa範圍內；例如1.0 MPa至2.5 MPa，例如在1.5 MPa至2.0 MPa範圍內。

【0232】 在一些實施例中，根據本文所述配方稱重各成分。接下來，對所有顆粒內成分進行篩分且將其充分混合。可利用適宜潤滑劑(例如，硬脂酸鎂)對成分進行潤滑。下一步驟可包含壓實/擊壓粉末混合物及施膠成分(sized ingredient)。接下來，將經壓實或擊壓之摻合物碾磨成顆粒且可視情況篩分以獲得期望大小。接下來，可利用(例如)硬脂酸鎂進一步摻和或潤滑顆粒。接下來，可在適宜衝壓器上將本揭示內容之顆粒組合物壓製成本揭示內容之各種醫藥調配物。視情況錠劑可經膜包衣包覆。

【0233】 本揭示內容之另一態樣提供用於產生醫藥組合物及將該組合物壓製成錠劑之方法，該醫藥組合物包含含有一或多種API (例如化合物I、化合物II、化合物III-d及/或化合物III)之組合物混合物；及一或多種選自以下之賦形劑：一或多種填充劑、稀釋劑、黏合劑、助流劑、表面活性劑、潤滑劑、崩解劑。

包衣

【0234】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑可經膜包衣包覆，且視情況使用適宜墨水用標誌、其他影像及/或文字標記。在其他實施例中，本文所揭示之錠劑可經膜包衣包覆、上蠟且視情況使用適宜墨水用標誌、其他影像及/或文字標記。適宜膜包衣及墨水與錠劑之其他成分相容，例如其不實質上降低錠劑之溶解度、化學穩定性、物理穩定性、硬度或生物活性。適宜著色劑及墨水可係任一色彩且係基於水或基於溶劑的。在一個實施例中，本文所揭示之錠劑經著色劑包覆，且然後使用適宜墨水用標誌、其他影像及/或文字標記。

【0235】 在一些實施例中，本文所揭示之錠劑經以重量計佔未包衣錠劑2 wt%-6 wt%之膜包覆。在一些實施例中，該膜包含一或多種著色劑及/或顏料。在一些實施例中，本文所揭示之錠劑經包含一或多種著色劑及/或顏料之膜包覆，且其中該膜以重量計佔未包衣錠劑之2 wt% - 5 wt%。在一些實施例中，本文所揭示之錠劑經包含一或多種著色劑及/或顏料之膜包覆，且其中該膜以重量計佔未包衣錠劑之2 wt% - 4 wt%。著色錠劑可使用適宜墨水用指示錠劑中活性成分之強度之標誌及文字標記。

治療方法

【0236】 本文所揭示之錠劑可一天一次、一天兩次或一天三次投

與。在一些實施例中，每次投藥投與一或多個錠劑。在一些實施例中，每次投藥投與兩個錠劑。在一些實施例中，一天一次每次投藥投與兩個錠劑。在一些實施例中，一天兩次每次投藥投與兩個錠劑。利用或使用一或多個本文所揭示之錠劑將有效量之API (例如化合物(I))投與患者。

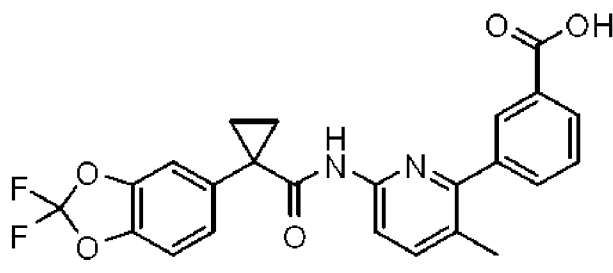
【0237】 本文所揭示之錠劑可用於治療囊腫纖維化症。

【0238】 在一些態樣中，本文所揭示之錠劑可用於組合療法中。在一些實施例中，本文所揭示之錠劑可與至少一種活性醫藥成分或醫療程序同時、在其之前或在其之後投與。

【0239】 在一些實施例中，醫藥組合物係錠劑。在一些實施例中，錠劑適於經口投與。

【0240】 本文所揭示之錠劑視情況以及其他活性醫藥成分或醫療程序可用於治療患者之囊腫纖維化症。

【0241】 化合物I、II、III-d及III係如上文所繪示。化合物IV繪示為具有以下結構：



【0242】 化合物IV之化學名稱係3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲醯胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸。

【0243】 CFTR突變可影響CFTR數量，即細胞表面處CFTR通道之數量，或其可影響CFTR功能，即每一通道打開及轉運離子之功能能力。影響CFTR數量之突變包括引起缺陷性合成(I類缺陷)之突變、引起缺

陷性處理及輸送(II類缺陷)之突變、引起CFTR之合成降低(V類缺陷)之突變及降低CFTR之表面穩定性(VI類缺陷)之突變。影響CFTR功能之突變包括引起缺陷性門控(III類缺陷)之突變及引起缺陷性傳導性(IV類缺陷)之突變。一些CFTR突變展現多個類別之特性。

【0244】 在一些實施例中，本文揭示治療患者之囊腫纖維化症、減輕其嚴重程度或根據症狀治療囊腫纖維化症之方法，其包含向患者(例如人類)投與有效量之本揭示內容之化合物、其醫藥上可接受之鹽或前述中任一者之氘化類似物；或醫藥組合物，其中該患者患有囊腫纖維化症。在一些實施例中，患者具有F508del/最低功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(F508del突變為同型接合)、F508del/門控基因型或F508del/殘餘功能(RF)基因型。在一些實施例中，患者為異型接合的，且具有一個F508del突變。

【0245】 如本文所使用，「最低功能(MF)突變」係指與最小CFTR功能(極少至無功能性CFTR蛋白)相關之CFTR基因突變，且包括(例如)與CFTR通道打開及關閉能力之嚴重缺陷(稱為缺陷性通道門控或「門控突變」)相關之突變；與CFTR之細胞處理及其至細胞表面之遞送嚴重缺陷相關之突變；與無(或最少) CFTR合成相關之突變；及與通道傳導性嚴重缺陷相關之突變。在一些實施例中，患者為異型接合的，且在一個等位基因上具有F508del突變且在另一等位基因上具有選自表5之突變：

表5：CFTR突變

突變				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X

突變				
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G (G970R)		3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA

突變				
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1	CFTRdele16-17b		1461ins4	
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b		1924del7	
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18		2055del9→A	
CFTRdele2-4	CFTRdele19		2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21		2372del8	
CFTRdele4-7	CFTRdele21		2721del11	
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24		2991del32	
CFTR50kdel	CFTRdele22,23		3667ins4	
CFTRdup6b-10	124del23bp		4010del4	
CFTRdele11	602del14		4209TGTT→AA	
CFTRdele13,14a	852del22			
CFTRdele14b-17b	991del5			
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

【0246】 所需API及包含此 API之錠劑之確切量將隨個體變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、疾病之嚴重程度、特定藥劑、其投與模式及諸如此類而定。可以劑量單位形式調配本揭示之化合物以便於投與及劑量一致性。如本文所使用，表述「劑量單位形式」係指適於欲治療患者之藥劑之物理離散單位。然而，應理解，本揭示之API及包含此 API之錠劑之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷範圍內決定。任一特定患者或生物體之特定有效劑量將取決於各種因素，包括所治療病症及病症之嚴重

程度；所採用特定API之活性；所採用之特定組合物；患者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用特定化合物之投與時間、投與途徑及排泄速率；治療持續時間；與所採用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫療技術中眾所周知之類似因素。如本文所使用，術語「患者」意指動物，例如哺乳動物，且甚至進一步例如人類。

【0247】 在一些實施例中，本揭示亦關於使用上文所提及化合物之經同位素標記化合物之治療方法，該等同位素標記化合物具有與本文所揭示者相同之結構，惟其中一或多個原子已經一或多個原子質量或質量數與通常天然存在之原子之原子質量或質量數不同之原子替代(經同位素標記)。可商業購得且適用於本揭示之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，例如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。

【0248】 可以多種有益方式使用經同位素標記之化合物及鹽。其可適用於藥劑及/或各種類型之分析，例如受質組織分佈分析。舉例而言，由於製備相對簡單及極佳可檢測性，因此經氚(^3H)及/或碳-14 (^{14}C)標記之化合物尤其可用於各種類型之分析，例如受質組織分佈分析。舉例而言，經氘(^2H)標記者在治療上 useful，具有優於未經 ^2H 標記之化合物之潛在治療優點。一般而言，與未經同位素標記者相比，經氘(^2H)標記之化合物及鹽由於下文所述之動力學同位素效應可具有較高之代謝穩定性。較高之代謝穩定性直接轉化為增加之活體內半衰期或較低之劑量，其可係期望的。經同位素標記之化合物及鹽通常可藉由實施本文中之合成方案及相關說明、實例部分及製備部分中所揭示之程序，藉由易於獲得之經同位素標記之反應物替代未經同位素標記之反應物來製備。

【0249】 在一些實施例中，經同位素標記之化合物及鹽係經氘(^2H)標記者。在一些具體實施例中，經同位素標記之化合物及鹽係經氘(^2H)標記的，其中之一或多個氫原子由氘替代。在化學結構中，氘表示為「 ^2H 」或「D」。

【0250】 經氘(^2H)標記之化合物及鹽可藉助一級動力學同位素效應操縱化合物之氧化代謝。一級動力學同位素效應係由於同位素核之交換所致化學反應速率之變化，而同位素核之交換係由此同位素交換之後共價鍵形成所需基態能量之變化所引起。較重同位素之交換通常導致化學鍵之基態能量降低且由此引起限制速率之鍵斷裂速率降低。若在鞍點區域中或在其附近沿多產物反應之坐標發生鍵斷裂，則可實質上改變產物分佈比。關於解釋：若氘在不可交換之位置處鍵結至碳原子，則 $k_M/k_D = 2-7$ 之速率差係典型的。關於進一步論述，參見S. L. Harbeson及R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417；及T.G. Gant 「Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug」 J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611，其相關部分係獨立地以引用的方式併入本文中。

【0251】 併入至本揭示內容之經同位素標記之化合物及鹽中之一或多種同位素(例如氘)之濃度可藉由同位素富集因子來定義。如本文所使用，術語「同位素富集因子」意指指定同位素之同位素豐度與天然豐度之間的比率。在一些實施例中，若本揭示內容化合物中之取代基表示為氘，則此化合物每一指定氘原子之同位素富集因子為至少3500 (在每一指定氘原子處併入52.5%氘)、至少4000 (併入60%氘)、至少4500 (併入67.5%氘)、至少5000 (併入75%氘)、至少5500 (併入82.5%氘)、至少6000 (併

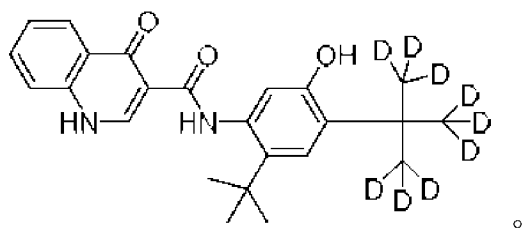
入90%氘)、至少6333.3 (併入95%氘)、至少6466.7 (併入97%氘)、至少6600 (併入99%氘)或至少6633.3 (併入99.5%氘)。

【0252】 在發現並開發治療劑時，熟習此項技術者試圖在保留合意之活體外性質的同時最佳化藥物動力學參數。合理地假定，許多藥物動力學特徵較差之化合物易於氧化代謝。

【0253】 熟習此項技術者將理解，與相應氫類似物相比，在化合物或活性代謝物上之一或多個代謝不穩定位置處氘化可在維持生物活性的同時使得一或多種優異DMPK性質改良。該一或多種優異DMPK性質可對暴露、半衰期、清除率、代謝及/或甚至食物需求具有影響，以最佳藥物產品之吸收。氘化亦可改變氘化化合物之其他非氘化位置處之代謝。

【0254】 如本文所使用之化合物III-d包括美國專利第8,865,902號(其係以引用的方式併入本文中)中所揭示之氘化化合物，及CTP-656。

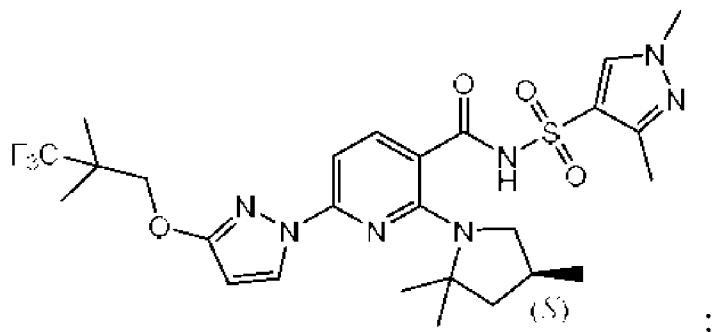
【0255】 如上文所提及，化合物III-d係：



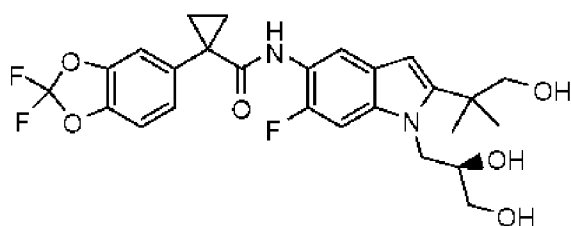
【0256】 本揭示內容之例示性實施例包括：

1. 一種單一錠劑，其包含

(a) 25 mg至150 mg之化合物I：

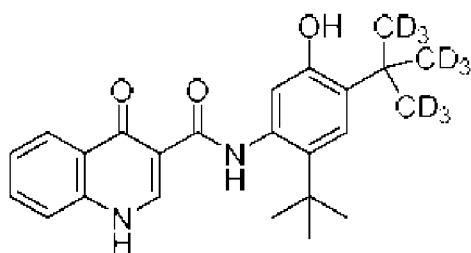


(b) 第一固體分散體，其包含20 mg至150 mg之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III-d：



及相對於該第二固體分散體之總重量10

wt%至30 wt%之聚合物。

2.如實施例1之單一錠劑，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

3.如實施例1之單一錠劑，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

4.如實施例1之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

5.如實施例1之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

6.如實施例1之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基

纖維素HG。

6a. 如實施例1之單一錠劑，其中化合物I係結晶形式A。

6b. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A係呈實質上純之形式。

6c. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 。

6d. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖： 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 及 16.4 ± 0.2 。

6e. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於在 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 之三個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖。

6f. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於在 6.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 及 16.4 ± 0.2 之六個2- θ 值處具有信號之X射線粉末繞射圖。

6g. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於與圖4A中之X射線粉末繞射圖實質上類似之X射線粉末繞射圖。

6h. 如實施例6a之單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於與圖4B中之X射線粉末繞射圖實質上類似之X射線粉末繞射圖。

7. 如實施例1至6g中任一實施例之單一錠劑，其包含80 mg至120 mg之化合物I。

8. 如實施例1至6g中任一實施例之單一錠劑，其包含80 mg至120 mg、85 mg至115 mg、90 mg至110 mg或95mg至105 mg之化合物I。

9. 如實施例1至6g中任一實施例之單一錠劑，其包含100 mg之化合物I。

10. 如實施例1至6g中任一實施例之單一錠劑，其包含75 mg至125 mg之化合物I。

11. 如實施例1至10中任一實施例之單一錠劑，其中該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II。

12. 如實施例1至10中任一實施例之單一錠劑，其中該第一固體分散體包含50 mg之化合物II。

13. 如實施例1至12中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體包含25 mg至50 mg、25 mg至75 mg、50 mg至100 mg或75 mg至125 mg之化合物III-d。

14. 如實施例1至12中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體包含75 mg之化合物III-d。

15. 如實施例1至6中任一實施例之單一錠劑，其包含50 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II；且
該第二固體分散體包含75 mg至125 mg之化合物III-d。

16. 如實施例1至6中任一實施例之單一錠劑，其包含75 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且
該第二固體分散體包含75 mg之化合物III-d。

17. 如實施例1至6中任一實施例之單一錠劑，其包含
100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III-d。

18. 如實施例1至17中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體進一步包含相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉。

19. 如實施例1至18中任一實施例之單一錠劑，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

20. 如實施例19之單一錠劑，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮(copovidone)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠(guar gum)。

21. 如實施例19之單一錠劑，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

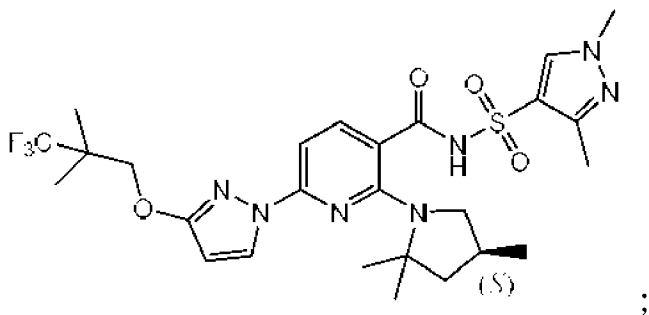
22. 如實施例19之單一錠劑，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

23. 如實施例19之單一錠劑，其中助流劑係膠體二氧化矽。

24. 如實施例1至23中任一實施例之單一錠劑，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

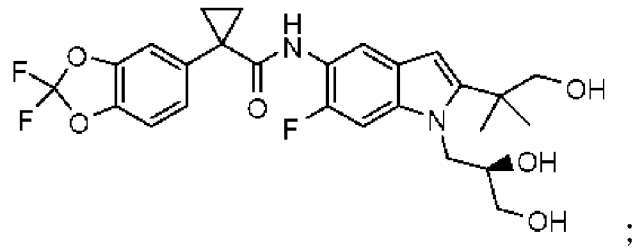
25. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之第一固體分散體，

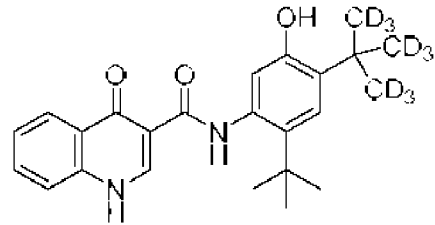
其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III-d：



；及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。

26. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

27. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

28. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

29. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

30. 如實施例25之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III-d、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

31. 如實施例25至30中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

32. 如實施例25至31中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

33. 如實施例25至32中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體

分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III-d。

34. 如實施例25至33中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

35. 如實施例25至34中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

36. 如實施例35之醫藥組合物，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠。

37. 如實施例35之醫藥組合物，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

38. 如實施例35之醫藥組合物，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

39. 如實施例35之醫藥組合物，其中助流劑係膠體二氧化矽。

40. 如實施例25至39中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

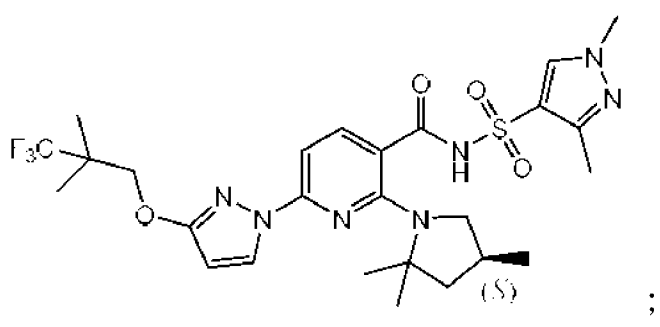
41. 如實施例25至40中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合

物係錠劑。

42. 如實施例25至40中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈顆粒形式。

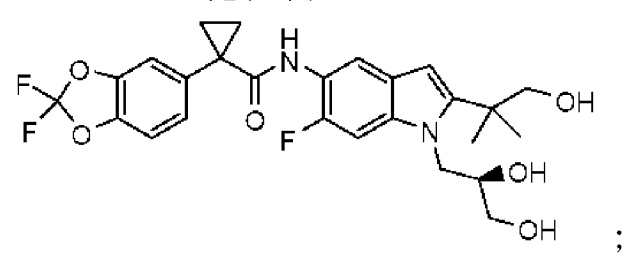
43. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 化合物I：



(b) 第一固體分散體，

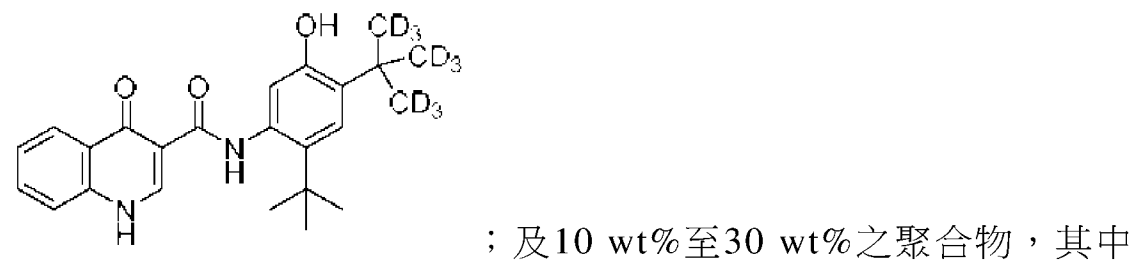
其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III-d：



(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係在

1-4:2:3範圍內。

43a. 如實施例43之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係2:2:3。

43b. 如實施例43之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係1:2:3。

43c. 如實施例43之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係4:2:3。

44. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

45. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

46. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

47. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

48. 如實施例43之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III-d、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基

硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

49. 如實施例43至48中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

50. 如實施例43至49中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

51. 如實施例43至50中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III-d。

52. 如實施例43至51中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

53. 如實施例43至52中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

54. 如實施例53之醫藥組合物，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠。

55. 如實施例53之醫藥組合物，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖維

素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

56. 如實施例53之醫藥組合物，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸及滑石。

57. 如實施例53之醫藥組合物，其中助流劑係膠體二氧化矽。

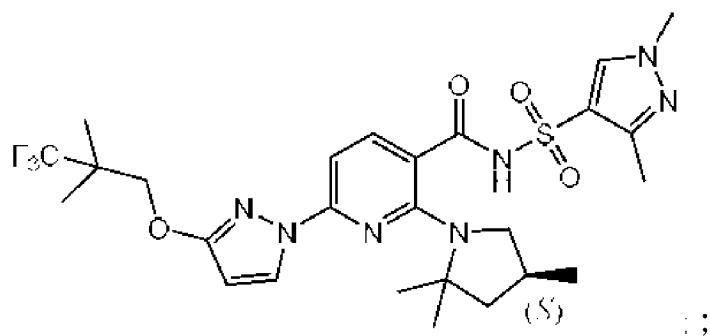
58. 如實施例43至57中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

59. 如實施例43至58中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

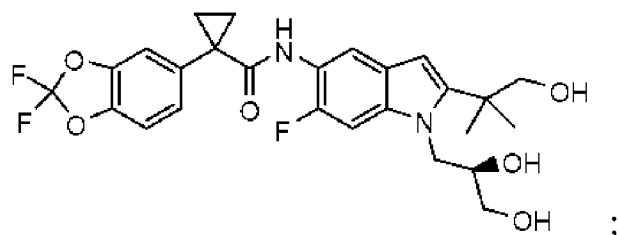
60. 如實施例43至58中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈顆粒形式。

61. 一種單一錠劑，其包含：

(a) 25 mg至125 mg之化合物I：

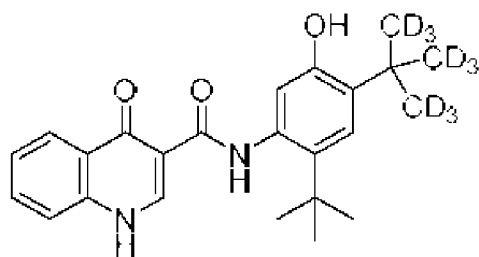


(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；
及

(c) 90 mg至95 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d：



；

相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 75 mg至230 mg之微晶纖維素；
- (e) 20 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

62. 如實施例61之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 75 mg至85 mg之該微晶纖維素；
- (e) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 115 mg至120 mg之該微晶纖維素；及
- (b) 3 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

63. 如實施例61之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
- (b) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

64. 如實施例61之單一錠劑，其包含

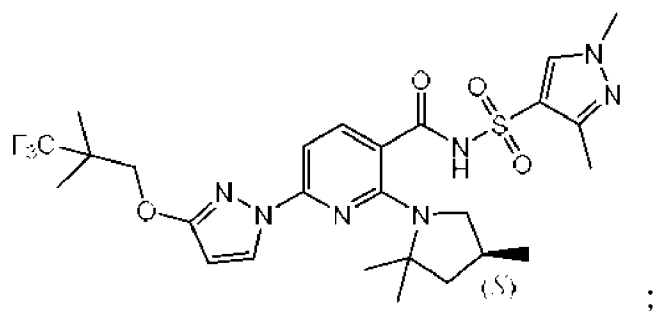
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 3 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

65. 如實施例61之單一錠劑，其包含

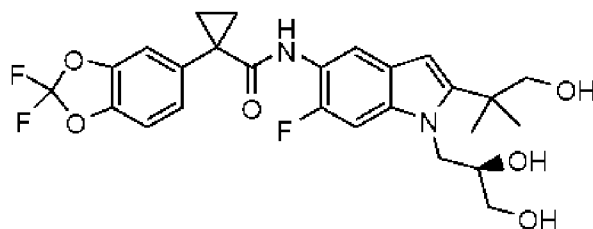
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及

- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。
- 66. 如實施例61之單一錠劑，其包含
 - (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；及
 - (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。
- 67. 如實施例61之單一錠劑，其包含
 - (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 35 mg至40 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 105 mg至115 mg之乳糖一水合物；
 - (f) 220 mg至230 mg之該微晶纖維素；
 - (g) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
 - (h) 4 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
- 68. 如實施例61之單一錠劑，其包含
 - (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 40 mg至50 mg之乳糖一水合物；

- (f) 90 mg至100 mg之該微晶纖維素；
 - (g) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
 - (h) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
69. 如實施例61之單一錠劑，其包含
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；
 - (f) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
 - (g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
70. 如實施例61之單一錠劑，其包含
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；及
 - (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
71. 一種單一錠劑，其包含
- (a) 25 mg至150 mg之化合物I；

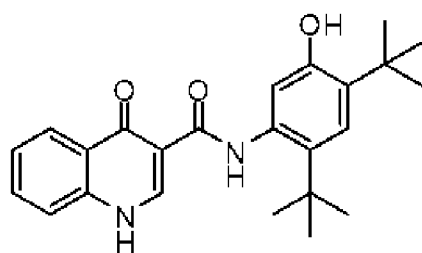


(b) 第一固體分散體，其包含20 mg至150 mg之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III：



及相對於該第二固體分散體之總重量10

wt%至30 wt%之聚合物。

72. 如實施例71之單一錠劑，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

73. 如實施例71之單一錠劑，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

74. 如實施例71之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係經丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲基纖維素。

75. 如實施例71之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲

基纖維素H。

76. 如實施例71之單一錠劑，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸酐丙基甲基纖維素HG。

77. 如實施例71至76中任一實施例之單一錠劑，其包含80 mg至120 mg之化合物I。

78. 如實施例71至76中任一實施例之單一錠劑，其包含80 mg至120 mg、85 mg至115 mg、90 mg至110 mg或95 mg至105 mg之化合物I。

79. 如實施例71至76中任一實施例之單一錠劑，其包含100 mg之化合物I。

80. 如實施例71至76中任一實施例之單一錠劑，其包含75 mg至125 mg之化合物I。

81. 如實施例71至80中任一實施例之單一錠劑，其中該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II。

82. 如實施例71至80中任一實施例之單一錠劑，其中該第一固體分散體包含50 mg之化合物II。

83. 如實施例71至82中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體包含25 mg至50 mg、25 mg至75 mg、50 mg至100 mg或75 mg至125 mg之化合物III。

84. 如實施例71至82中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體包含75 mg之化合物III。

85. 如實施例71至76中任一實施例之單一錠劑，其包含

50 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg至125 mg之化合物III。

86. 如實施例71至82中任一實施例之單一錠劑，其包含

75 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III。

87. 如實施例71至82中任一實施例之單一錠劑，其包含

100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III。

88. 如實施例71至87中任一實施例之單一錠劑，其中該第二固體分散體進一步包含相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉。

89. 如實施例71至88中任一實施例之單一錠劑，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

90. 如實施例89之單一錠劑，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠。

91. 如實施例89之單一錠劑，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、

羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

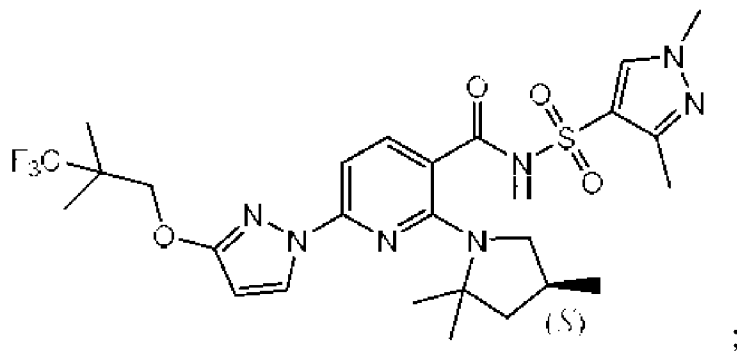
92. 如實施例89之單一錠劑，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂酸基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

93. 如實施例89之單一錠劑，其中助流劑係膠體二氧化矽。

94. 如實施例71至93中任一實施例之單一錠劑，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

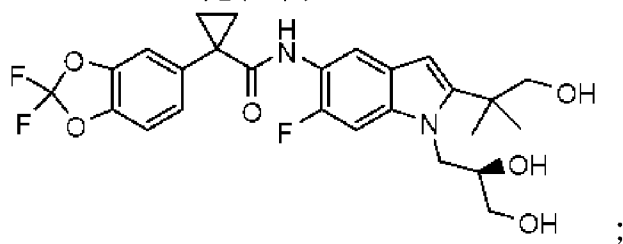
95. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量8 wt%至30 wt%之第一固體分散體，

其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：

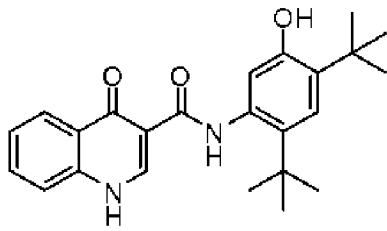


及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70

wt%至90 wt%之化合物III：



；及相對於該第二固體分散體之總重量10

wt%至30 wt%之聚合物。

96. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

97. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

98. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

99. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

100. 如實施例95之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

101. 如實施例95至100中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

102. 如實施例95至100中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

103. 如實施例95至102中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III。

104. 如實施例95至103中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

105. 如實施例95至104中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑之醫藥上可接受之賦形劑。

106. 如實施例105之醫藥組合物，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠。

107. 如實施例105之醫藥組合物，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

108. 如實施例105之醫藥組合物，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

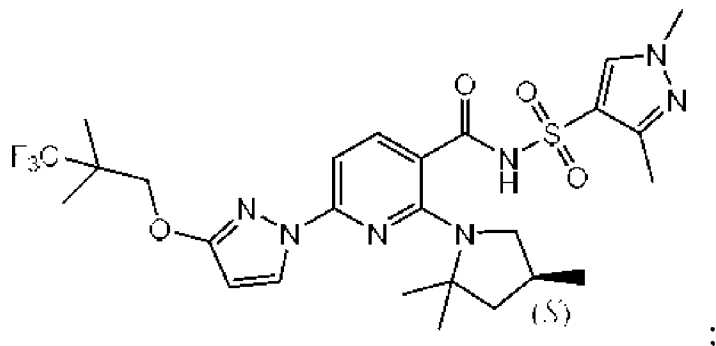
109. 如實施例95至108中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

110. 如實施例95至109中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

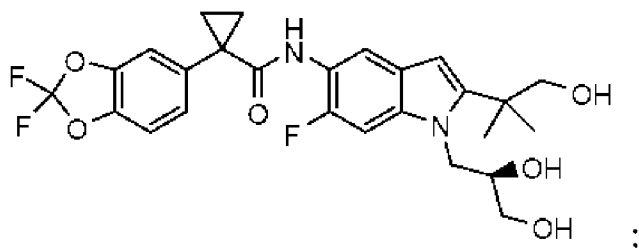
111. 如實施例95至109中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈顆粒形式。

112. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 化合物I：



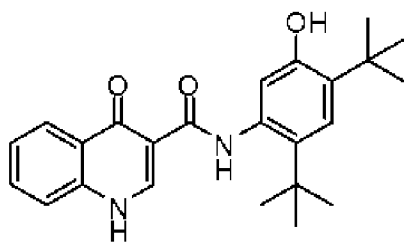
(b) 第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量70

wt%至90 wt%之化合物III：



；及相對於該第二固體分散體之總重量10

wt%至30 wt%之聚合物，其中

(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係在2:4:5至6:1:1範圍內。

113. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

114. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

115. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

116. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

117. 如實施例112之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫

酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

118. 如實施例112至117中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

119. 如實施例112至117中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

120. 如實施例112至119中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III。

121. 如實施例112至120中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

122. 如實施例112至121中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑之醫藥上可接受之賦形劑。

123. 如實施例122之醫藥組合物，其中填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠。

124. 如實施例122之醫藥組合物，其中崩解劑係選自交聯羧甲基纖

維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素。

125. 如實施例122之醫藥組合物，其中潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

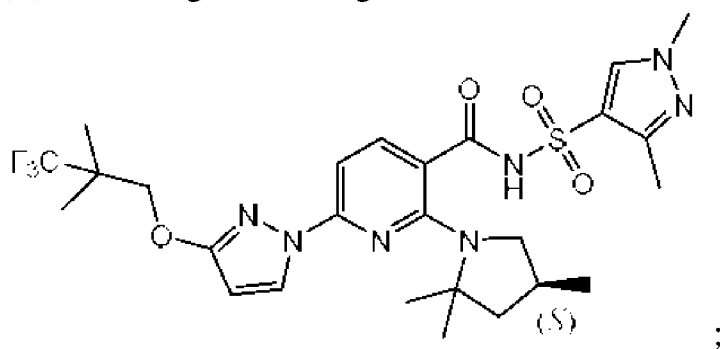
126. 如實施例112至125中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

127. 如實施例112至126中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

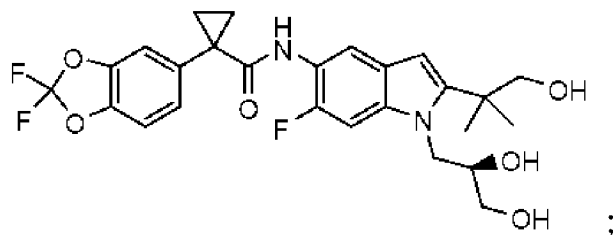
128. 如實施例112至126中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係呈顆粒形式。

129. 一種單一錠劑，其包含：

(a) 25 mg至125 mg之化合物I：



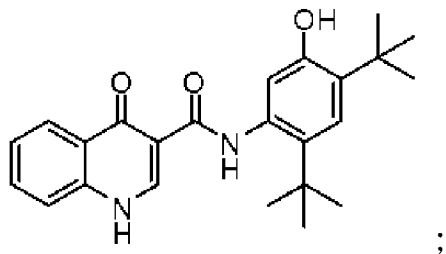
(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

及

(c) 90 mg至95 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III：



相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 85 mg至275 mg之微晶纖維素；
- (e) 10 mg至35 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

130. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

- (A) 其中該顆粒內部分包含：
 - (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 75 mg至85 mg之該微晶纖維素；及
- (B) 其中該顆粒外部分包含：
 - (a) 115 mg至120 mg之該微晶纖維素；及
 - (b) 3 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

131. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒

外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至90 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 115 mg至120 mg之微晶纖維素；及
- (b) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

132. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 85 mg至95 mg之微晶纖維素；及
- (b) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

133. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 270 mg至275 mg之微晶纖維素；及
- (b) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

134. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至90 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 5 mg至10 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (b) 105 mg至115 mg之微晶纖維素；及
- (c) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

135. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；

- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 105 mg至115 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (b) 85 mg至90 mg之微晶纖維素；及
- (c) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

136. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

- (a) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且
- (b) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

137. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

- (a) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (b) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (c) 12 mg至17 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 60 mg至70 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

(a) 90 mg至110 mg之化合物I；

(b) 95 mg至105 mg之微晶纖維素；及

(c) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

138. 如實施例129之單一錠劑，其中該錠劑包含顆粒內部分及顆粒外部分，且

(A) 其中該顆粒內部分包含：

(a) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；

(b) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；

(c) 10 mg至20 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；

(d) 60 mg至70 mg之該微晶纖維素；及

(B) 其中該顆粒外部分包含：

(a) 90 mg至110 mg之化合物I；

(b) 195 mg至205 mg之微晶纖維素；及

(c) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

139. 如實施例129之單一錠劑，其包含

(a) 90 mg至110 mg之化合物I；

(b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；

(c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；

(d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；

(e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及

(f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

140. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 200 mg至210 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

141. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

142. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 270 mg至275 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

143. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；

- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

144. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

145. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

146. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；

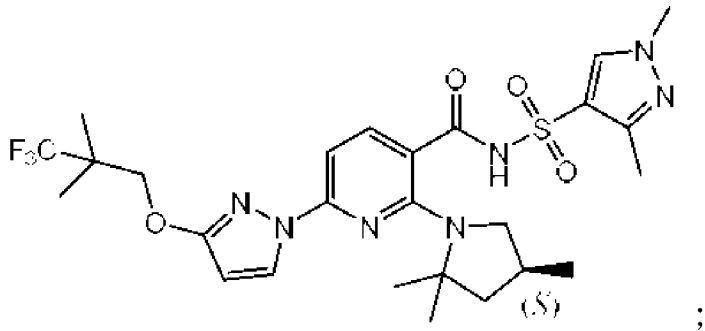
- (d) 12 mg至17 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 160 mg至170 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

147. 如實施例129之單一錠劑，其包含

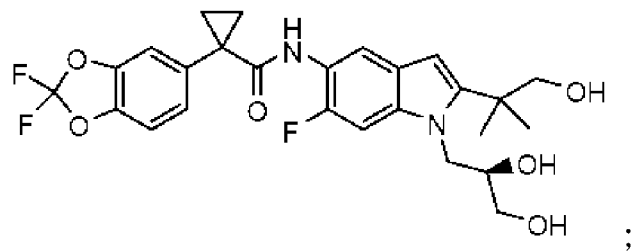
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 10 mg至20 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 260 mg至270 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

148. 一種醫藥組合物，其包含

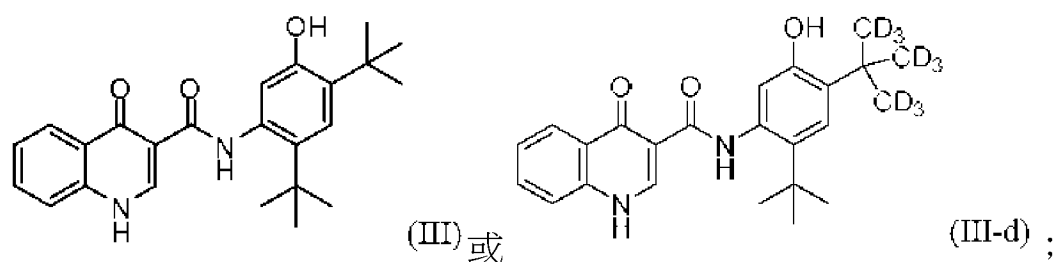
- (a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



- (b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至15 wt%之化合物II：



- (c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至25 wt%之化合物III或
化合物III-d：



(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 8 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至2 wt%之硬脂酸鎂。

149. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量18 wt%至23 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量8 wt%至12 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量13 wt%至18 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量35 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

150. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至10 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量30 wt%至50 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

151. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

152. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量25 wt%至35 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維

維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

153. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量22 wt%至28 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

154. 如實施例148之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量45 wt%至55 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 5 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

155. 如實施例148至154中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組

合物係錠劑。

156. 一種治療患者之囊腫纖維化症之方法，其包含向該患者經口投與如實施例1至155中任一實施例之單一錠劑或醫藥組合物中之一或多者。

157. 如實施例156之方法，其中每天一次投與該等單一錠劑或醫藥組合物中之一或多者。

158. 如實施例156之方法，其中每天兩次投與該等單一錠劑或醫藥組合物中之一或多者。

159. 如實施例156之方法，其中每天一次投與兩個錠劑。

160. 如實施例156至159中任一實施例之方法，其中患有囊腫纖維化症之該患者係選自具有F508del/最低功能基因型之患者、具有F508del/F508del基因型之患者、具有F508del/門控基因型之患者及具有F508del/殘餘功能基因型之患者。

161. 如實施例160之方法，其中具有F508del/最低功能基因型之該患者具有選自以下之最低功能突變：

突變				
S4X	C276X	G542X	R792X	E1104X
G27X	Q290X	G550X	ES22X	R1158X
Q39X	G330X	Q552X	WS46X	R1162X
W37X	W401X	R553X	Y349X	S1196X
E60X	Q414X	E555X	R551X	W1204X
R75X	S434X	G673X	Q590X	L1254X
E92X	S466X	Q685X	S912X	S1255X
Q98X	S489X	R709X	Y913X	W1282X
Y122X	Q493X	K710X	W1089X	Q1313X
E193X	W496X	L732X	Y1092X	E1371X
L218X	C524X	R764X	W1098X	Q1382X
Q220X	Q525X	R785X	R1102X	Q1411X
185-1G→T	711-5G→A	1717-8G→A	2622-1G→A	3121-1G→A
296-1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
405-1G→A	1248-1G→A	1811-1G→C	3040G→C	3600-2mut
405-3A→C	1249-1G→A	1811-1.6kbA→G	3097G→R	3880-1G→A
406-1G→A	1341-1G→A	1812-1G→A	3120G→A	4005-1G→A
621-1G→T	1525-2A→G	1898-1G→A	3120-1G→A	4374-1G→T
711-1G→T	1525-1G→A	1898-1G→C	3121-2A→G	
182delT	1119delA	1782delA	2732mutA	3876delA
306mutA	1138mutG	1824delA	2869mutG	3878delG
365-366mutT	1154mutTC	2043delG	2896mutAG	3905mutT
394delTT	1161delC	2143delT	2942mutT	4016mutT
442delA	1213delT	2183AA→G	2957delT	4021dupT
444delA	1259mutA	2184delA	3007delG	4040delA
457TAT→G	1288mutTA	2184mutA	3028delA	4279mutA
541delC	1471delA	2307mutA	3171delC	4326delTC
574delA	1497delGG	2347delG	3659delC	
663delT	1548delG	2585delT	3737delA	
935delA	1609delCA	2594delGT	3791delC	
1078delT	1677delTA	2711delT	3821delT	
CFTRdele2.3	1461mut4		2991del32	
CFTRdele22.23	1924del7		3199del6	
124del123bp	2055del9→A		3667mut4	
S52del22	2105-2117del13mutAGAAA		4010del4	
991del5	2721del11		4209TGTT→AA	
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		
A46D	V520F	Y569D	N1303K	
G85E	A559T	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		
L467P	R560S	L1077P		
I507del	A561E	M1101K		

162. 如實施例160之方法，其中具有F508del/門控基因型之該患者

具有選自以下之門控突變：G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P及G1349D。

163. 如實施例160之方法，其中具有F508del/殘餘功能基因型之該患者具有選自以下之殘餘功能突變：2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→G、711+3A→G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K、K1060T、R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K及K1060T。

164. 一種製備如實施例1、41、59、61、71、110、127、129或155中任一實施例之單一錠劑之方法，其包含

- (a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；及
- (b) 將包含該第一混合物之錠劑混合物壓製成錠劑。

165. 如實施例164之方法，其中該錠劑混合物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，且該方法進一步包含將該第一混合物與該一或多種賦形劑混合以形成該錠劑混合物。

166. 如實施例164或165之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

167. 一種製備如實施例61或129之單一錠劑之方法，其包含

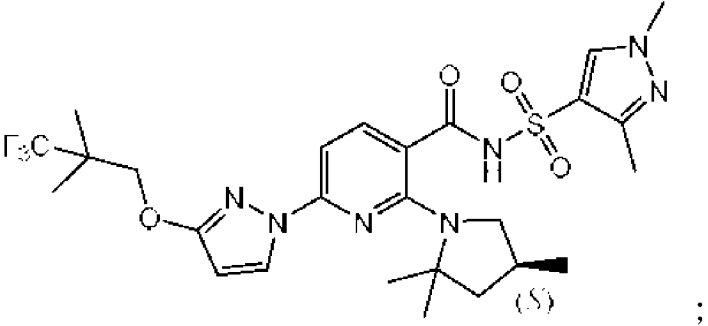
- (a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；
- (b) 將該第一混合物與該微晶纖維素、該交聯羧甲基纖維素鈉及該硬脂酸鎂混合以形成錠劑混合物；及(c) 將該錠劑混合物壓製成錠劑。

168. 如實施例167之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

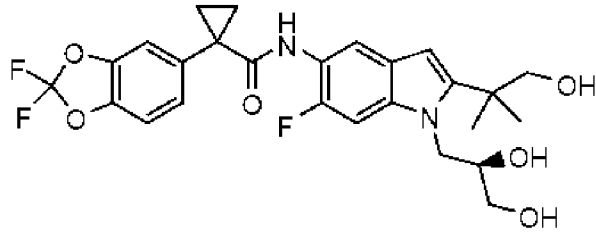
【0257】 本揭示內容之其他例示性實施例包括：

1.一種醫藥組合物，其包含

(a) 25 mg至250 mg之化合物I：

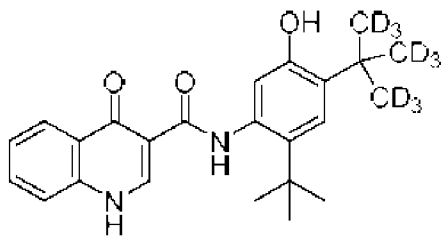


(b) 第一固體分散體，其包含20 mg至150 mg之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III-d：



及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。

2.如實施例1之醫藥組合物，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

3.如實施例1之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

4.如實施例1之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係

經丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲基纖維素。

5.如實施例1之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲基纖維素H。

6.如實施例1之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲基纖維素HG。

7.如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含25 mg至75 mg或80 mg至120 mg之化合物I。

8.如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含80 mg至120 mg、85 mg至115 mg、90 mg至110 mg或95mg至105 mg之化合物I。

9.如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含25 mg、50 mg或100 mg之化合物I。

10. 如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含75 mg至125 mg之化合物I。

11. 如實施例1至10中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II。

12. 如實施例1至10中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含50 mg之化合物II。

13. 如實施例1至12中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含25 mg至50 mg、25 mg至75 mg、50 mg至100 mg、75 mg至125 mg或125 mg至175 mg之化合物III-d。

14. 如實施例1至12中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含75 mg或150 mg之化合物III-d。

15. 如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含50 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg至125 mg之化合物III-d。

16. 如實施例1至6中任一實施例之醫藥組合物，其包含

(a) 75 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III-d；或(b) 100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III-d。

17. 如實施例1至17中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體進一步包含相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉。

18. 如實施例1至18中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

19. 如實施例19之醫藥組合物，其中：

填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；

潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石；且

助流劑係膠體二氧化矽。

20. 如實施例1至19中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

21. 如實施例1至20中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

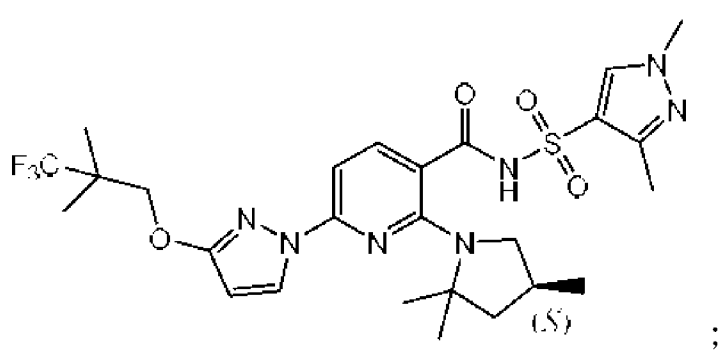
22. 如實施例1之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況硬脂酸鎂。

23. 如實施例22之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含50 mg至250 mg之微晶纖維素；10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況1 mg至10 mg之硬脂酸鎂。

24. 如實施例1至23中任一實施例之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係4:2:3、2:2:3或1:2:3。

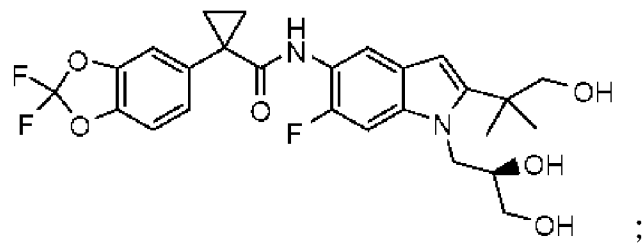
25. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之第一固體分散體，

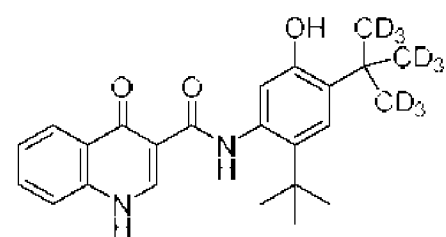
其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III-d：



；及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。

26. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

27. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

28. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

29. 如實施例25之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

30. 如實施例25之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III-d、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

31. 如實施例25至30中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

32. 如實施例25至31中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

33. 如實施例25至32中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體

分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III-d。

34. 如實施例25至33中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

35. 如實施例25至34中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

36. 如實施例35之醫藥組合物，其中：

填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；

潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石；且

助流劑係膠體二氧化矽。

37. 如實施例25至36中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

38. 如實施例25至37中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

39. 如實施例35之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及硬脂酸鎂。

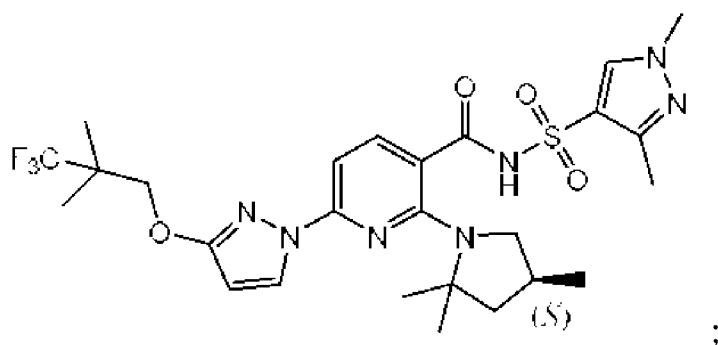
40. 如實施例39之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含50 mg至250 mg之微晶纖維素；10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況1 mg至10 mg之硬脂酸鎂。

41. 如實施例39之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況0.5 wt%至3 wt% mg之硬脂酸鎂。

42. 如實施例25至41中任一實施例之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係4:2:3、2:2:3或1:2:3。

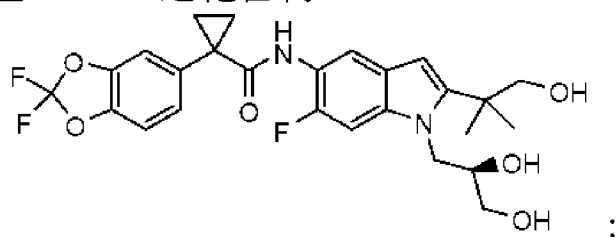
43. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 化合物I：



(b) 第一固體分散體，

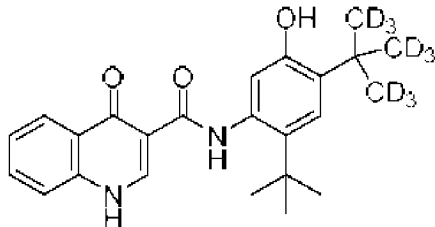
其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III-d：



；及10 wt%至30 wt%之聚合物，其中

(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係在1-4:2:3範圍內。

44. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

45. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

46. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

47. 如實施例43之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

48. 如實施例43之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III-d、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

49. 如實施例43至48中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

50. 如實施例43至49中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

51. 如實施例43至50中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III-d。

52. 如實施例43至51中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

53. 如實施例43至52中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

54. 如實施例53之醫藥組合物，其中：

填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維

素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；

潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石；且

助流劑係膠體二氧化矽。

55. 如實施例43至54中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III-d中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

56. 如實施例43至55中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

57. 如實施例43至56中任一實施例之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III-d之重量比係4:2:3、2:2:3或1:2:3。

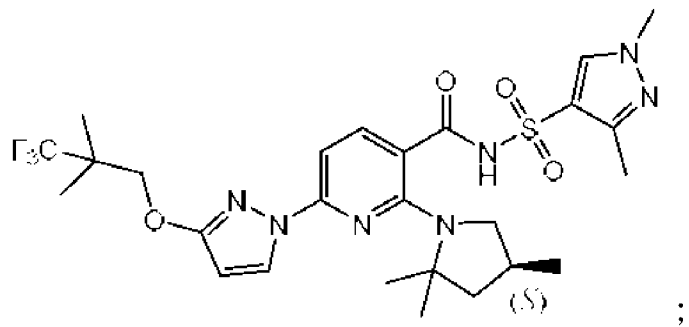
58. 如實施例43之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及硬脂酸鎂。

59. 如實施例58之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含50 mg至250 mg之微晶纖維素；10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況1 mg至10 mg之硬脂酸鎂。

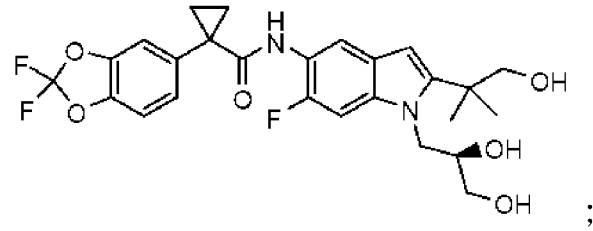
60. 如實施例58之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況0.5 wt%至3 wt% mg之硬脂酸鎂。

61. 一種單一錠劑，其包含：

(a) 25 mg至125 mg之化合物I：

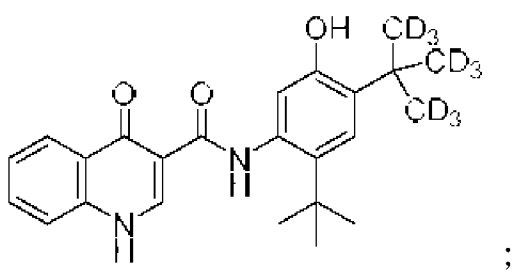


(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；
及

(c) 90 mg至95 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III-d：



相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 75 mg至230 mg之微晶纖維素；
- (e) 20 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

62. 如實施例61之單一錠劑，其包含：
- (a) 90 mg至110 mg或35 mg至75 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 190 mg至205 mg之該微晶纖維素；
 - (e) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；且
 - (f) 3 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
63. 如實施例61之單一錠劑，其包含：
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
 - (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。
64. 如實施例61之單一錠劑，其包含：
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
 - (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
 - (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
 - (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
 - (e) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；及
 - (f) 3 mg至7 mg之硬脂酸鎂。
65. 如實施例61之單一錠劑，其包含：
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；

- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

66. 如實施例61之單一錠劑，其包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

67. 如實施例61之單一錠劑，其包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 35 mg至40 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 105 mg至115 mg之乳糖一水合物；
- (f) 220 mg至230 mg之該微晶纖維素；
- (g) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
- (h) 4 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

68. 如實施例61之單一錠劑，其包含：

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；

- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 40 mg至50 mg之乳糖一水合物；
- (f) 90 mg至100 mg之該微晶纖維素；
- (g) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
- (h) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

69. 如實施例61之單一錠劑，其包含：

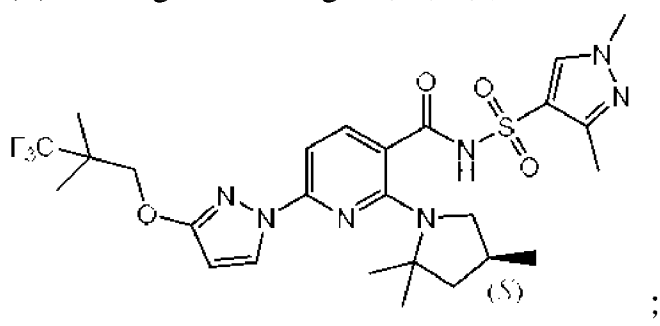
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；
- (f) 1 mg至5 mg之膠體二氧化矽；及
- (g) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

70. 如實施例61之單一錠劑，其包含：

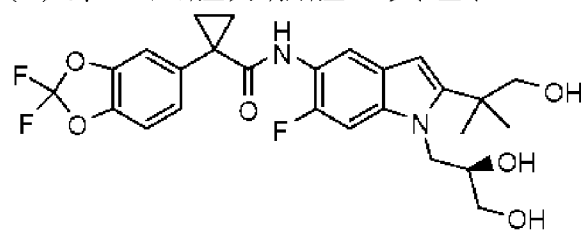
- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至30 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 135 mg至145 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

71. 一種醫藥組合物，其包含

(a) 15 mg至250 mg之化合物I：

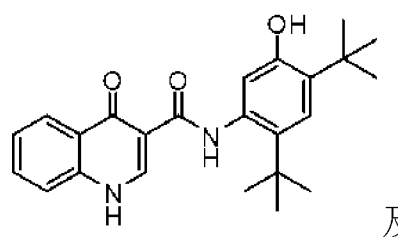


(b) 第一固體分散體，其包含10 mg至150 mg之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III：



及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至

30 wt%之聚合物。

72. 如實施例71之醫藥組合物，其中該第一或該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

73. 如實施例71之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

74. 如實施例71之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係經丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸經丙基甲基纖維素。

75. 如實施例71之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合

物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

76. 如實施例71之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係HPMC E15；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素HG。

77. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含25 mg至75 mg或80 mg至120 mg之化合物I。

78. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含80 mg至120 mg、85 mg至115 mg、90 mg至110 mg或95 mg至105 mg之化合物I。

79. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含25 mg、50 mg或100 mg之化合物I。

80. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含75 mg至125 mg之化合物I。

81. 如實施例71至80中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II。

82. 如實施例71至80中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含50 mg之化合物II。

83. 如實施例71至82中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含25 mg至50 mg、25 mg至75 mg、50 mg至100 mg、75 mg至125 mg或125 mg至175 mg之化合物III。

84. 如實施例71至82中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含75 mg之化合物III。

85. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含

(a) 50 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含50 mg至175 mg之化合物III；或

(b) 70 mg至240 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含30 mg至120 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含50 mg至170 mg之化合物III；或

(c) 30 mg至120 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含15 mg至60 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含20 mg至90 mg之化合物III；或

(d) 30 mg至120 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含15 mg至60 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含50 mg至170 mg之化合物III；或

(e) 15 mg至55 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含10 mg至50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含20 mg至90 mg之化合物III。

86. 如實施例71至76中任一實施例之醫藥組合物，其包含

(a) 75 mg至125 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III；或

(b) 100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III；或

(c) 200 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含100 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(d) 100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(e) 50 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III；或

(f) 100 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含100 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(g) 50 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III；或

(h) 50 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(i) 25 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(j) 25 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含50 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含150 mg之化合物III；或

(k) 12.5 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含25 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含75 mg之化合物III；或

(l) 30 mg至70 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含15 mg至40 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含20 mg至55 mg之化合物III；或

(m) 70 mg至130 mg之化合物I；且其中

該第一固體分散體包含30 mg至70 mg之化合物II；且

該第二固體分散體包含50 mg至100 mg之化合物III。

87. 如實施例71至86中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體進一步包含相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉。

88. 如實施例71至87中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

89. 如實施例88之醫藥組合物，其中：

該等填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

該等崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；

該等潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石；且

該等助流劑係選自膠體二氧化矽。

90. 如實施例71至89中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

91. 如實施例71之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況硬脂酸鎂。

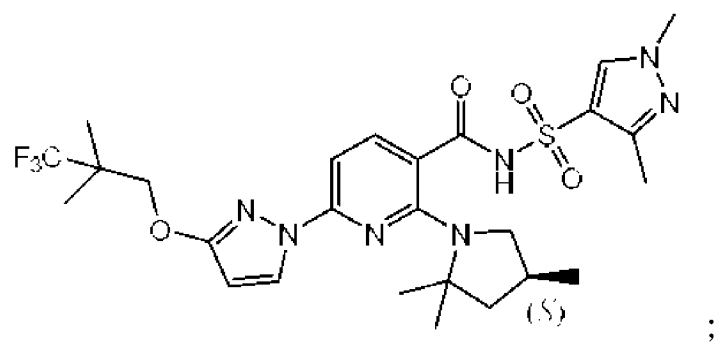
92. 如實施例91之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含50 mg至250 mg之微晶纖維素；10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況1 mg至10 mg之硬脂酸鎂。

93. 如實施例71至92中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在(a)中包含25 mg至250 mg之化合物I；在(b)中，該第一固體分散體包含20 mg至150 mg之化合物II；且該第二固體分散體包含25 mg至200 mg之化合物III。

94. 如實施例1至23中任一實施例之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

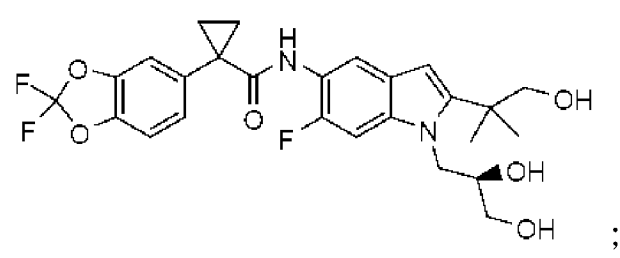
95. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量 8 wt% 至 30 wt% 之第一固體分散體，

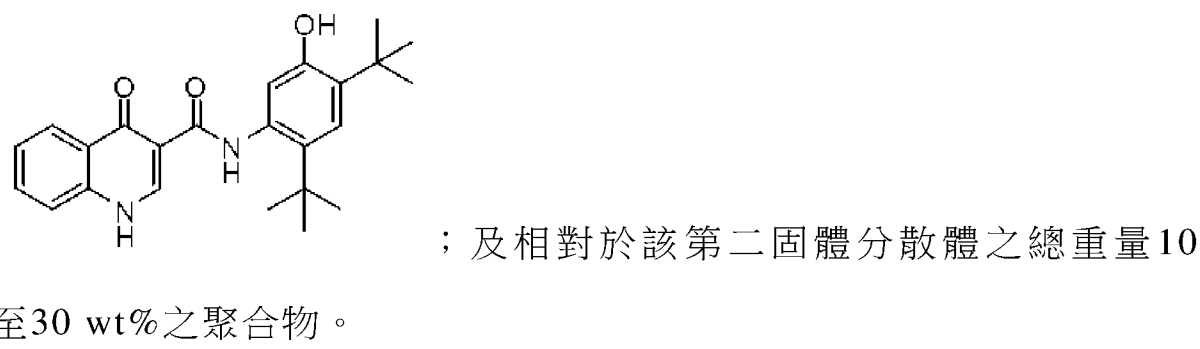
其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量 70 wt% 至 90 wt% 之化合物 II：



及相對於該第一固體分散體之總重量 10 wt% 至 30 wt% 之聚合物；及

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量 10 wt% 至 45 wt% 之第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量 70 wt% 至 90 wt% 之化合物 III：



96. 如實施例 95 之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

97. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

98. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

99. 如實施例95之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之該聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

100. 如實施例95之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

101. 如實施例95至100中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

102. 如實施例95至100中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

103. 如實施例95至102中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固

體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III。

104. 如實施例95至103中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

105. 如實施例95至104中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑之醫藥上可接受之賦形劑。

106. 如實施例105之醫藥組合物，其中：

該等填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

該等崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；且

該等潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

107. 如實施例95至107中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

108. 如實施例95之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況硬脂酸鎂。

109. 如實施例108之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含相對於該

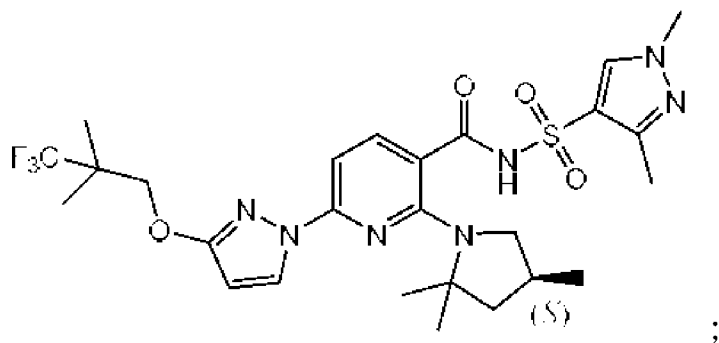
醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況0.5 wt%至3 wt% mg之硬脂酸鎂。

110. 如實施例95至109中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含在(a)中10 wt%至30 wt%之化合物I；在(b)中8 wt%至30 wt%之該第一固體分散體；及在(c)中10 wt%至30 wt%之該第二固體分散體。

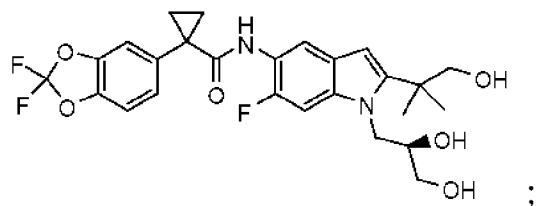
111. 如實施例95至110中任一實施例之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

112. 一種醫藥組合物，其包含：

(a) 化合物I：

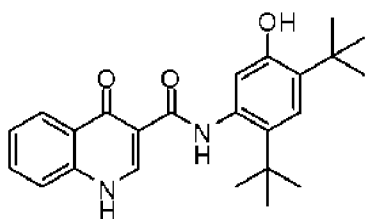


(b) 第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III：



；及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%

至30 wt%之聚合物，其中

(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係在4:2:3-6範圍內。

113. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第二或該第三固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

114. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

115. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

116. 如實施例112之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

117. 如實施例112之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III、相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固

體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

118. 如實施例112至117中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

119. 如實施例112至117中任一實施例之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

120. 如實施例112至119中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III。

121. 如實施例112至120中任一實施例之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

122. 如實施例112至121中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑之醫藥上可接受之賦形劑。

123. 如實施例122之醫藥組合物，其中：

該等填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

該等崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維

素；且

該等潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

124. 如實施例112至123中任一實施例之醫藥組合物，其中化合物I係實質上結晶的，且其中化合物II及III中之每一者獨立地係實質上非晶形的。

125. 如實施例112至124中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

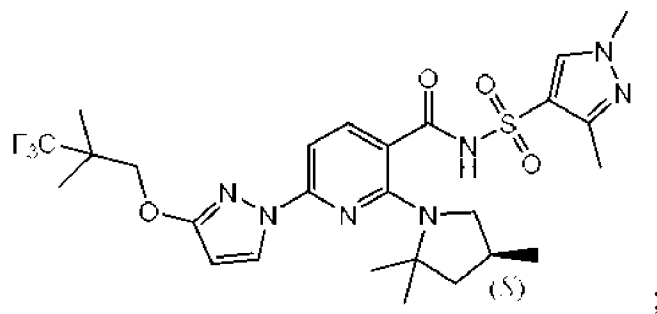
126. 如實施例112之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及硬脂酸鎂。

127. 如實施例58之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及0.5 wt%至3 wt% mg之硬脂酸鎂。

128. 如實施例58之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

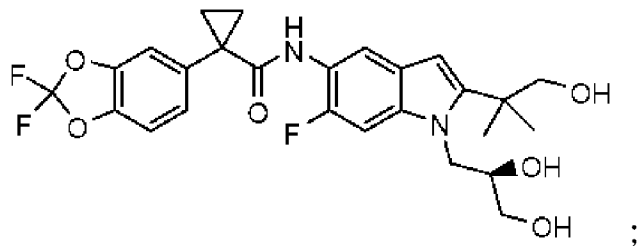
129. 一種單一錠劑，其包含：

(a) 25 mg至125 mg之化合物I：



(b) 60 mg至65 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體

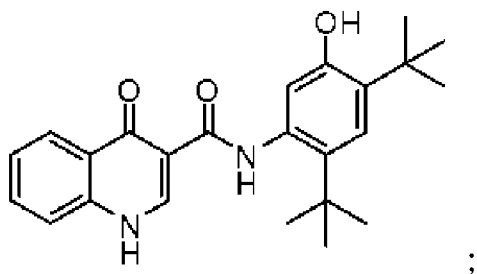
分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

及

(c) 90 mg至95 mg或180 mg至190 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III：



相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 85 mg至275 mg之微晶纖維素；
- (e) 10 mg至35 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

130. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及

(f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

131. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

132. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 200 mg至210 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

133. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

134. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 270 mg至275 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

135. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

136. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

137. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；

- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 12 mg至17 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 160 mg至170 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

138. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 180 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 10 mg至20 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 260 mg至270 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

139. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

140. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；

- (e) 200 mg至210 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

141. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 85 mg至95 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至6 mg之硬脂酸鎂。

142. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 20 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 270 mg至275 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

143. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

144. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至205 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

145. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

146. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 12 mg至17 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 160 mg至170 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

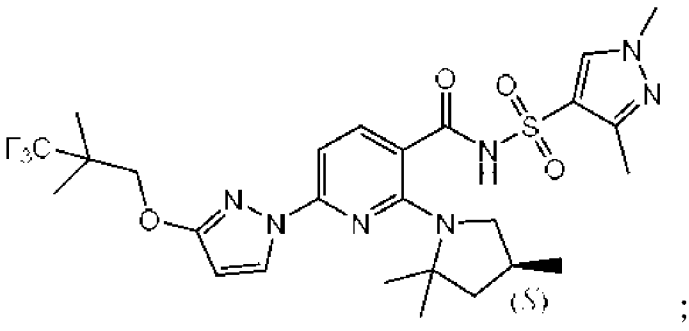
147. 如實施例129之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；

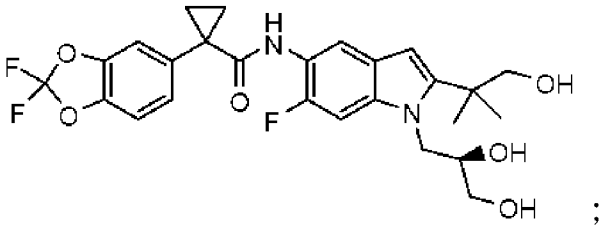
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 10 mg至20 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 260 mg至270 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

148. 一種單一錠劑，其包含：

- (a) 10 mg至110 mg之化合物I：

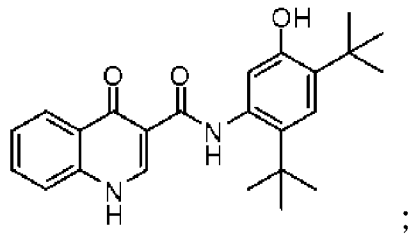


- (b) 25 mg至70 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羧丙基甲基纖維素；
及

- (c) 85 mg至195 mg之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III：



相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

- (d) 10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (e) 95 mg至280 mg之微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

149. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 95 mg至105 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 185 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 35 mg至45 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 260 mg至280 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

150. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 45 mg至55 mg之化合物I；
- (b) 25 mg至55 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至100 mg之該第二固體分散體；
- (d) 15 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 125 mg至145 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

151. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 45 mg至55 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 185 mg至190 mg之該第二固體分散體；

- (d) 30 mg至40 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 220 mg至245 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

152. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 20 mg至30 mg之化合物I；
- (b) 30 mg至35 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至100 mg之該第二固體分散體；
- (d) 15 mg至25 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 110 mg至120 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

153. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 20 mg至30 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 185 mg至190 mg之該第二固體分散體；
- (d) 35 mg至45 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 200 mg至220 mg之該微晶纖維素；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

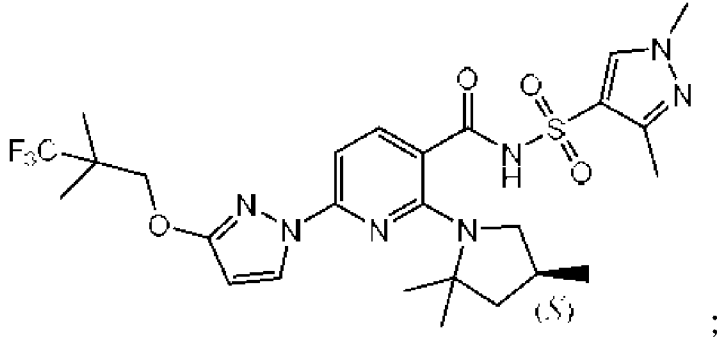
154. 如實施例148之單一錠劑，其包含

- (a) 10 mg至15 mg之化合物I；
- (b) 25 mg至35 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至100 mg之該第二固體分散體；
- (d) 10 mg至20 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；
- (e) 100 mg至115 mg之該微晶纖維素；及

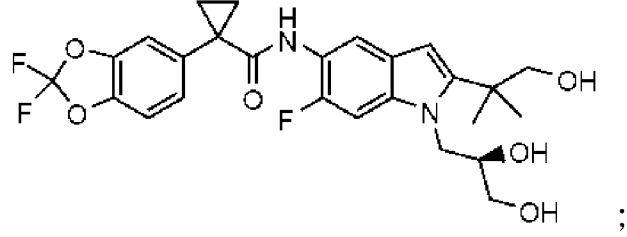
(f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

155. 一種醫藥組合物，其包含

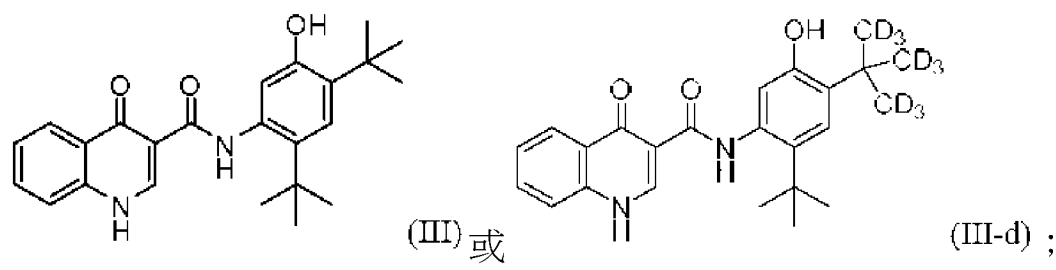
(a) 相對於該醫藥組合物之總重量12 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至15 wt%之化合物II：



(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至25 wt%之化合物III或
化合物III-d：



(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至45 wt%之微晶纖維
素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 8 wt%之交聯羧甲基纖
維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至2 wt%之硬脂酸鎂。

156. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

- (a) 相對於該醫藥組合物之總重量18 wt%至23 wt%之化合物I；
- (b) 相對於該醫藥組合物之總重量8 wt%至12 wt%之化合物II；
- (c) 相對於該醫藥組合物之總重量13 wt%至18 wt%之化合物III或化合物III-d；
- (d) 相對於該醫藥組合物之總重量35 wt%至45 wt%之微晶纖維素；
- (e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

157. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

- (a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物I；
- (b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至10 wt%之化合物II；
- (c) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物III或化合物III-d；
- (d) 相對於該醫藥組合物之總重量30 wt%至50 wt%之微晶纖維素；
- (e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

158. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

- (a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；
- (b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；
- (c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或

化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

159. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量25 wt%至35 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

160. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量22 wt%至28 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

161. 如實施例155之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物III或化合物III-d；

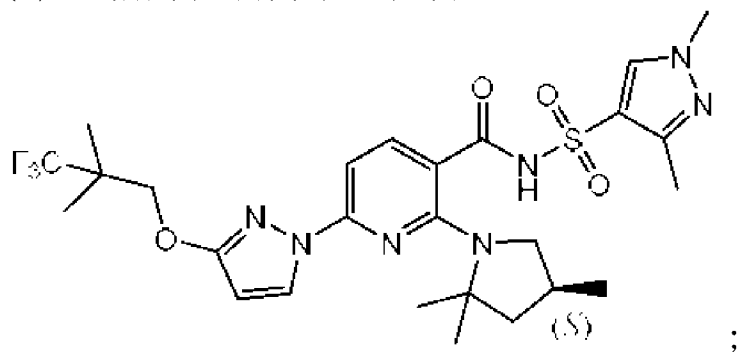
(d) 相對於該醫藥組合物之總重量45 wt%至55 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt% - 5 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

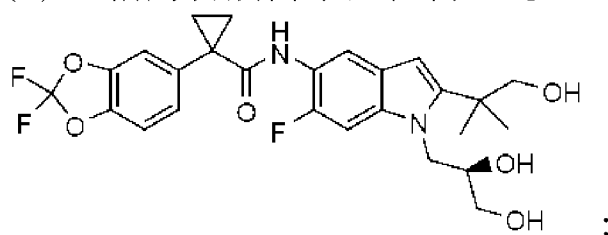
(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

162. 一種醫藥組合物，其包含

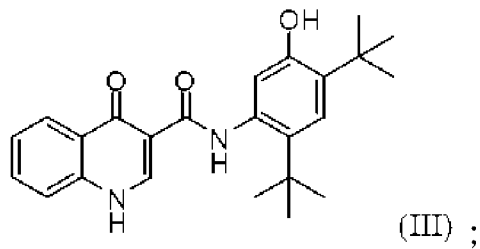
(a) 相對於該醫藥組合物之總重量12 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至15 wt%之化合物II：



(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至35 wt%之化合物III：



(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量1 wt% - 10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至3 wt%之硬脂酸鎂。

163. 如實施例155至162中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

164. 如實施例1至163中任一實施例之醫藥組合物或單一錠劑，其中化合物I係結晶形式A。

165. 如實施例164之醫藥組合物或單一錠劑，其中化合物I結晶形式A係呈實質上純之形式。

166. 如實施例164之醫藥組合物或單一錠劑，其中化合物I結晶形式A之特徵在於在選自以下之至少三個2-θ值處具有信號之X射線粉末繞射圖：6.6 ± 0.2、7.6 ± 0.2、9.6 ± 0.2、12.4 ± 0.2、13.1 ± 0.2、15.2 ± 0.2、16.4 ± 0.2、18.2 ± 0.2及18.6 ± 0.2。

167. 一種治療患者之囊腫纖維化症之方法，其包含向該患者經口投與如實施例1至163中任一實施例之單一錠劑或醫藥組合物中之一或多者。

168. 如實施例167之方法，其中每天一次或每天兩次投與該等單一錠劑或醫藥組合物中之一或多者。

169. 如實施例168之方法，其中每天一次投與兩個錠劑。

170. 如實施例167至168中任一實施例之方法，其中患有囊腫纖維化症之該患者係選自具有 F508del/ 最低功能基因型之患者、具有 F508del/F508del基因型之患者、具有F508del/門控基因型之患者及具有 F508del/殘餘功能基因型之患者。

171. 如實施例170之方法，其中具有F508del/最低功能基因型之該患者具有選自以下之最低功能突變：

突變				
Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G (G970R)		3850-1G→A
405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T

突變				
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T	1898+1G→C			
182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G ^a	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1	CFTRdele16-17b		1461ins4	
CFTRdele2	CFTRdele17a,17b		1924del7	
CFTRdele2,3	CFTRdele17a-18		2055del9→A	
CFTRdele2-4	CFTRdele19		2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16	CFTRdele19-21		2372del8	
CFTRdele4-7	CFTRdele21		2721del11	
CFTRdele4-11	CFTRdele22-24		2991del32	
CFTR50kbdel	CFTRdele22,23		3121-977_3499+248del2515	
CFTRdup6b-10	124del23bp		3667ins4	
CFTRdele11	602del14		4010del4	
CFTRdele13,14a	852del22		4209TGTT→AA	
CFTRdele14b-17b	991del5			
A46D ^b	V520F	Y569D ^b	N1303K	
G85E	A559T ^b	L1065P		
R347P	R560T	R1066C		

突變		
L467P ^b	R560S	L1077P ^b
I507del	A561E	M1101K

^a 亦稱為2183delAA→G。

172. 如實施例170之方法，其中具有F508del/門控基因型之該患者具有選自以下之門控突變：G178R、S549N、S549R、G551D、G551S、G1244E、S1251N、S1255P及G1349D。

173. 如實施例170之方法，其中具有F508del/殘餘功能基因型之該患者具有選自以下之殘餘功能突變：2789+5G→A、3849+10kbC→T、3272-26A→ G、711+3A→ G、E56K、P67L、R74W、D110E、D110H、R117C、L206W、R347H、R352Q、A455E、D579G、E831X、S945L、S977F、F1052V、R1070W、F1074L、D1152H、D1270N、E193K、K1060T、R117H、S1235R、I1027T、R668C、G576A、M470V、L997F、R75Q、R1070Q、R31C、D614G、G1069R、R1162L、E56K、A1067T、E193K及K1060T。

174. 一種製備如實施例1、41、59、61、71、110、127、129、148或163中任一實施例之單一錠劑之方法，其包含

- (a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；及
- (b) 將包含該第一混合物之錠劑混合物壓製成錠劑。

175. 如實施例174之方法，其中該錠劑混合物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，且該方法進一步包含將該第一混合物與該一或多種賦形劑混合以形成該錠劑混合物。

176. 如實施例173或174之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

177. 一種製備如實施例61或129之單一錠劑之方法，其包含

(a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；

(b) 將該第一混合物與該微晶纖維素、該交聯羧甲基纖維素鈉及該硬脂酸鎂混合以形成錠劑混合物；及(c) 將該錠劑混合物壓製成錠劑。

178. 如實施例177之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

179. 一種醫藥組合物，其具有以下調配物：

	組分	mg/錠劑
顆粒內	化合物I	50
	固體分散體，其包含： 80 wt%實質上非晶形之化合物II及 20 wt% HPMC	31
	固體分散體，其包含： 80 wt%實質上非晶形之化合物III、 19.5 wt% HPMCAS及 0.5 wt%月桂基硫酸鈉	47
	交聯羧甲基纖維素鈉	15
	微晶纖維素	40
顆粒外	微晶纖維素	59
	硬脂酸鎂	2
總核心錠劑		244
	膜包衣	7
總量		251

。

180. 如實施例1至60、71至128、155至168或179中任一實施例之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

製備化合物及錠劑之方法

一般實驗程序

【0258】 除非另有說明，否則試劑及起始材料係自市售來源獲得且不經純化即使用。在分別在400 MHz及100 MHz之 ^1H 及 ^{13}C 共振頻率下操作之Bruker Biospin DRX 400 MHz FTNMR光譜儀上或在300 MHz NMR光譜儀上獲取質子及碳NMR光譜。使用寬帶觀察(BBFO)探針以20 Hz樣品旋轉分別在0.1834 Hz/Pt及0.9083 Hz/Pt數位解析度下獲取一維質子及碳光譜。使用標準、先前公佈之脈衝序列及常規處理參數利用在30°C下之溫度控制獲取所有質子及碳光譜。

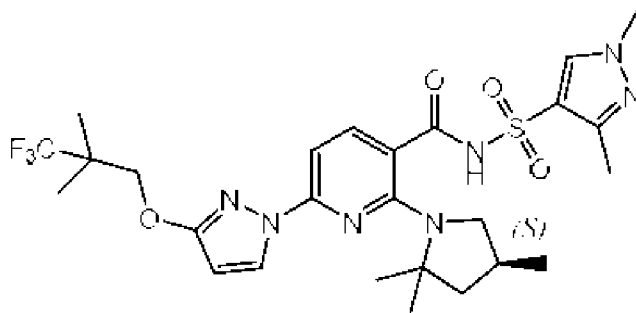
【0259】 化合物之最終純度係藉由反相UPLC使用Waters製造之Acquity UPLC BEH C_{18} 管柱(50 × 2.1 mm, 1.7 μm 粒子) (pn: 186002350)及經3.0分鐘自1-99%移動相B之雙梯度運行來測定。移動相A = H_2O (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。移動相B = CH_3CN (0.035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL 且管柱溫度= 60°C。藉由對兩條UV跡線(220 nm, 254 nm)之曲線下面積(AUC)取平均值來計算最終濃度。低解析度質譜報告為 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 物質，其係使用裝配有電噴霧離子化(ESI)源之能夠跨越檢測範圍達成0.1 Da之質量準確度及1000 (解析度無單位)之最小解析度的單四級桿質譜儀獲得。使用手性氣相層析(GC)分析，在Agilent 7890A/MSD 5975C儀器上，使用Restek Rt- βDEX cst (30m × 0.25mm × 0.25 μm _df)管柱，以2.0 mL/min流速(H_2 載氣)、在220°C之注射溫度及120°C之箱溫下15分鐘測定(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯之光學純度。

【0260】 固態 ^{13}C 及 ^{19}F NMR數據係使用裝配有Bruker-Biospin 4mm HFX探針之Bruker-Biospin 400 MHz寬口徑光譜儀獲得。將樣品裝填至4 mm轉子中且在魔角旋轉(MAS)條件下以12.5 kHz之典型旋轉速度

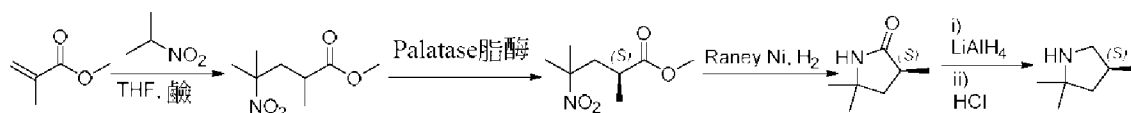
旋轉。質子弛豫時間係根據 ^1H MAS T_1 飽和恢復弛豫實驗來估計，且用於設定 ^{13}C 交叉極化(CP) MAS實驗之適當循環延遲。氟弛豫時間係根據 ^{19}F MAS T_1 飽和恢復弛豫實驗來估計，且用於設定 ^{19}F MAS實驗之適當循環延遲。將CPMAS實驗之CP接觸時間設置為2 ms。採用具有線性斜坡(50%至100%)之CP質子脈衝。所有光譜均藉由調整磁場以將金剛烷之碳共振設置為29.5 ppm來供外部參照。使用TPPM15質子去耦序列，其中對於 ^{13}C 及 ^{19}F 獲取二者場強為大約100 kHz。

【0261】 化合物之最終純度係藉由反相UPLC使用Waters製造之Acquity UPLC BEH C_{18} 管柱(50 × 2.1 mm, 1.7 μm 粒子) (pn: 186002350)及經3.0分鐘自1-99%移動相B之雙梯度運行來測定。移動相A = H_2O (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。移動相B = CH_3CN (0.035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)。流速= 1.2 mL/min，注射體積= 1.5 μL 且管柱溫度= 60°C。藉由對兩條UV跡線(220 nm, 254 nm)之曲線下面積(AUC)取平均值來計算最終濃度。低解析度質譜報告為 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 物質，其係使用裝配有電噴霧離子化(ESI)源之能夠跨越檢測範圍達成0.1 Da之質量準確度及1000 (解析度無單位)之最小解析度的單四級桿質譜儀獲得。使用手性氣相層析(GC)分析，在Agilent 7890A/MSD 5975C儀器上，使用Restek Rt- β DEXcst (30m × 0.25mm × 0.25 μm _df)管柱，以2.0 mL/min流速(H_2 載氣)、在220°C之注射溫度及120°C之箱溫下15分鐘測定(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯之光學純度。

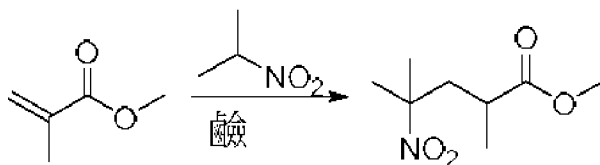
實例1. 化合物I：*N*-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物I)之合成：



部分A：(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啶鹽酸鹽之合成



步驟1：2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯



【0262】將四氫呋喃(THF, 4.5 L)添加至20 L玻璃反應器，並在N₂下在室溫下攪拌。然後向反應器中裝填2-硝基丙烷(1.5 kg, 16.83 mol)及1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(DBU) (1.282 kg, 8.42 mol)，且將夾套溫度增加至50℃。一旦反應器內容物接近50℃，則經100分鐘緩慢添加甲基丙烯酸甲酯(1.854 kg, 18.52 mol)。使反應溫度維持在50℃或接近50℃達21小時。將反應混合物在真空中濃縮，然後轉移回至反應器並用甲基第三丁基醚(MTBE) (14 L)稀釋。添加2 M HCl (7.5 L)，且將此混合物攪拌5分鐘，然後使其沉降。可見兩個澄清層，即下部黃色水相及上部綠色有機相。去除水層，且再次將有機層與2 M HCl (3 L)一起攪拌。分離後，將HCl洗液重新合併並與MTBE (3 L)一起攪拌5分鐘。去除水層，且將全部有機層合併於反應器中並與水(3 L)一起攪拌5分鐘。分離後，將有機層在真空中濃縮以得到渾濁綠色油狀物。將粗產物用MgSO₄處理並過濾，得到呈澄清綠色油狀物之2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(3.16 kg, 99%產

率)。

【0263】 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 3.68 (s, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

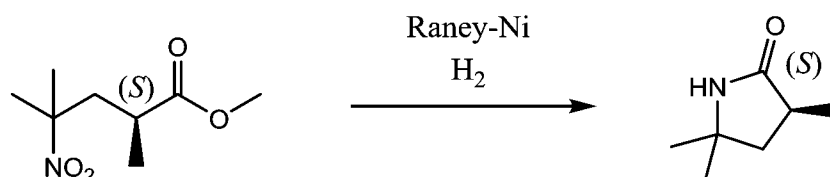
步驟2：(2*S*)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯之合成



【0264】 向反應器中裝填純化水(2090 L; 10 vol)，且然後裝填磷酸二氫鉀(27 kg, 198.4莫耳；對於裝填水13 g/L)。利用20% (w/v)碳酸鉀溶液將反應器內容物之pH調整至pH 6.5 ($\pm$ 0.2)。向反應器中裝填外消旋2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(209 kg；1104.6莫耳)及Palatase 20000L脂酶(13 L, 15.8 kg; 0.06 vol)。

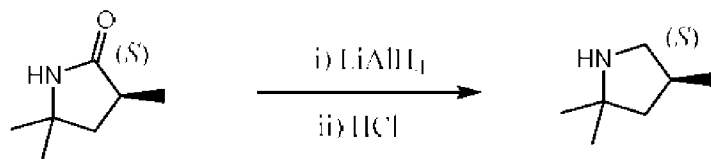
【0265】 將反應混合物調整至 $32 \pm 2^\circ\text{C}$ 並攪拌15-21小時，且使用自動添加20%碳酸鉀溶液之pH穩態維持pH 6.5。如藉由手性GC所測定，當外消旋起始材料轉化為>98% ee之*S*-鏡像異構物時，切斷外部加熱。然後向反應器中裝填MTBE (35 L; 5 vol)，且用MTBE萃取水層(3次，400-1000 L)。將合併之有機萃取物用 Na_2CO_3 水溶液(4次，522 L, 18% w/w 2.5 vol)、水(523 L; 2.5 vol)及10% NaCl水溶液(314 L, 1.5 vol)洗滌。將有機層在真空中濃縮，得到呈流動黃色油狀物之(2*S*)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(>98% ee, 94.4 kg；45%產率)。

步驟3：(3*S*)-3,5,5-三甲基吡咯啉-2-酮之合成



【0266】 用N₂吹掃20 L反應器。依序向容器中裝填DI水沖洗之潮濕的Raney® Ni (2800 grade, 250 g)、(2S)-2,4-二甲基-4-硝基-戊酸甲基酯(1741g, 9.2 mol)及乙醇(13.9 L, 8 vol)。將反應在900 rpm下攪拌，且將反應器用H₂吹掃並維持在約2.5巴下。然後使反應混合物升溫至60°C持續5小時。將反應混合物冷卻並過濾以去除Raney鎳，且用乙醇(3.5 L, 2 vol)沖洗固體濾餅。將產物之乙醇溶液與第二相等大小之批料合併且在真空中濃縮，以將乙醇體積降低至最小(約1.5體積)。添加庚烷(2.5 L)，且將懸浮液再次濃縮至約1.5體積。將此重複3次；使所得懸浮液冷卻至0°C-5°C，在抽吸下過濾，並用庚烷(2.5 L)洗滌。將產物在真空下乾燥20分鐘，然後轉移至乾燥盤並在真空烘箱中在40°C下乾燥過夜，得到呈白色結晶固體之(3S)-3,5,5-三甲基吡咯啉-2-酮(2.042 kg, 16.1 mol, 87%)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 6.39 (s, 1H), 2.62 (ddq, J = 9.9, 8.6, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 12.4, 8.6 Hz, 1H), 1.56 (dd, J = 12.5, 9.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

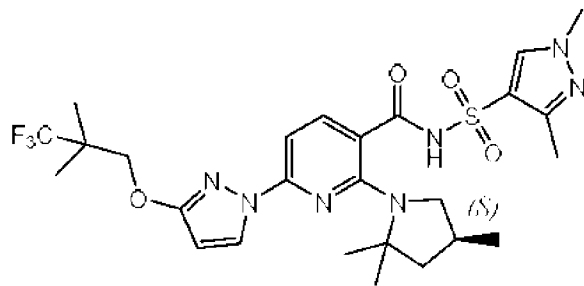
步驟4：(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啉鹽酸鹽之合成

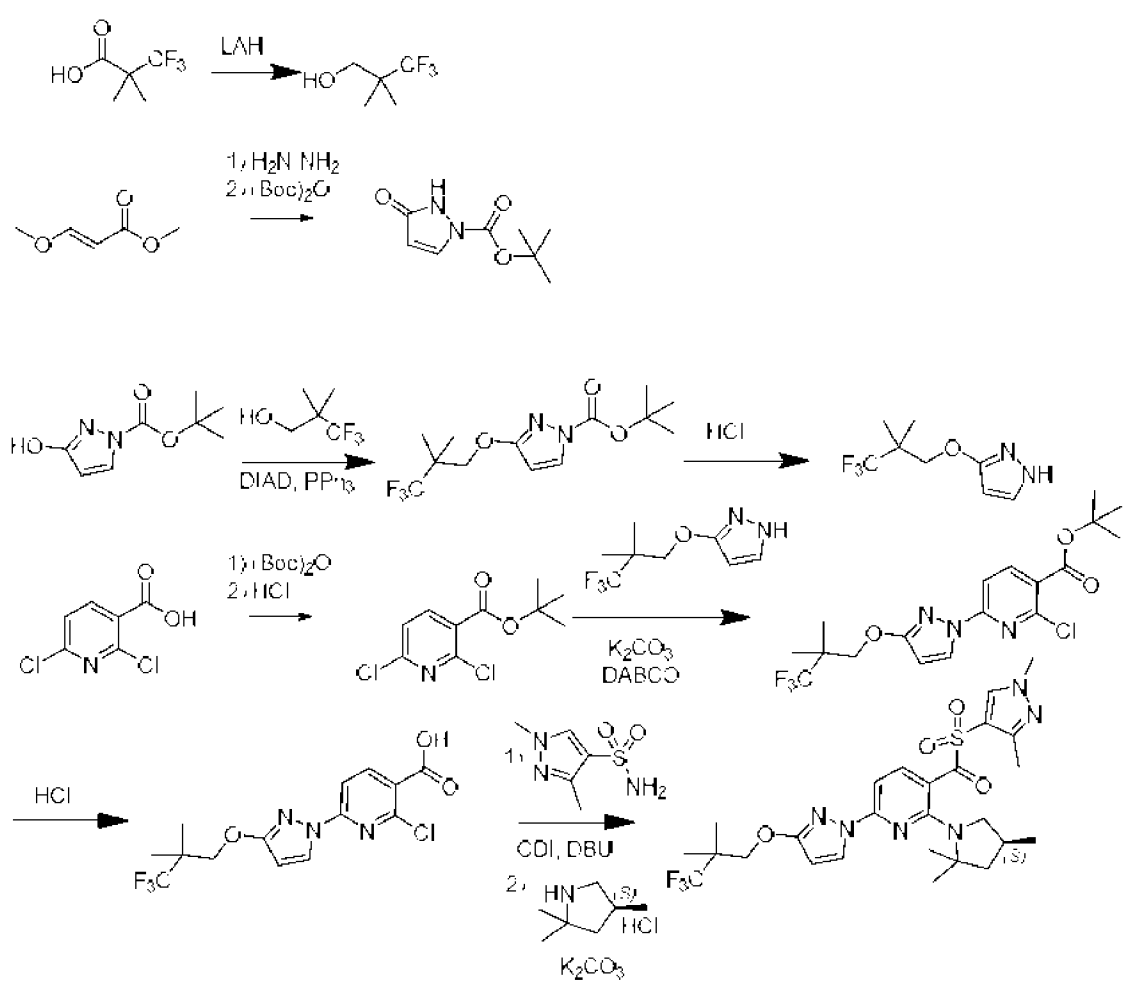


【0267】 向120 L玻璃襯反應器中裝填氫化鋁鋰顆粒(2.5 kg, 66 mol)及無水THF (60 L)且升溫至30°C。經2小時向所得懸浮液中裝填於THF (25 L)中之(S)-3,5,5-三甲基吡咯啉-2-酮(7.0 kg, 54 mol)，同時將反應溫度維持在30°C至40°C。在完成添加之後，使反應溫度增加至60°C - 63°C並維持過夜。將反應混合物冷卻至22°C，然後利用添加乙酸乙酯(EtOAc) (1.0 L, 10莫耳)、之後THF (3.4 L)及水(2.5 kg, 2.0 eq)之混合

物、且然後水(1.75 kg)與50%氫氧化鈉水溶液(750 g, 2當量水與相對於鋁1.4當量氫氧化鈉)之混合物、之後添加7.5 L水來小心地淬滅。在添加完成之後,將反應混合物冷卻至室溫,且藉由過濾去除固體並用THF (3 × 25 L)洗滌。將濾液及洗滌液合併,並用5.0 L (58莫耳)之37% HCl水溶液(1.05當量)處理,同時將溫度維持在30°C以下。藉由真空蒸餾將所得溶液濃縮至漿液。添加異丙醇(8 L),且藉由真空蒸餾將溶液濃縮至接近乾燥。添加異丙醇(4 L),且藉由升溫至約50°C使產物漿化。添加MTBE (6 L),且將漿液冷卻至2°C-5°C。藉由過濾收集產物並用12 L MTBE沖洗,且於真空烘箱中乾燥(55°C/300托/N₂排氣),得到呈白色結晶固體之(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉•HCl (6.21 kg, 75%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.34 (br d, 2H), 3.33 (dd, *J* = 11.4, 8.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 11.4, 8.6 Hz, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 1.97 (dd, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H)。

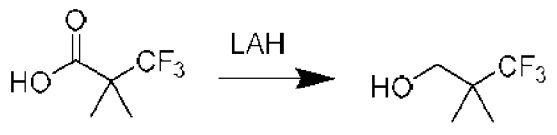
部分B：*N*-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺(化合物I)之製備：





起始材料之製備：

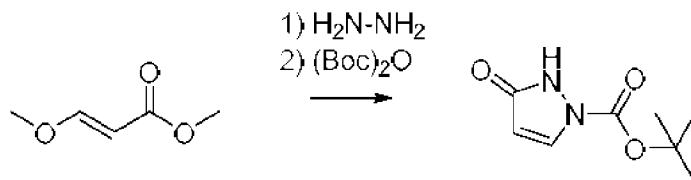
3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇



【0268】 將1 L 3頸圓底燒瓶安裝機械攪拌器、冷卻浴、加料漏斗及J-Kem溫度探針。在氮氣氛下向容器中裝填氫化鋁鋰(LAH)糰粒(6.3 g, 0.1665 mol)。然後在氮氣氛下向容器中裝填四氫呋喃(200 mL)。使混合物在室溫下攪拌0.5小時以使糰粒溶解。然後向冷卻浴中裝填於水中之碎冰，且使反應溫度降低至0℃。向加料漏斗中裝填3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙酸(20 g, 0.1281 mol)於四氫呋喃(60 mL)中之溶液，且經1小時逐滴添加該澄清之淺黃色溶液。在添加完成之後，使混合物緩慢升溫至室溫並繼

續攪拌24小時。利用冷卻浴中之碎冰-水使懸浮液冷卻至0℃，且然後藉由極慢且逐滴地添加水(6.3 mL)、之後添加氫氧化鈉溶液(15重量%；6.3 mL)且然後最終水(18.9 mL)來淬滅。所得白色懸浮液之反應溫度記錄為5℃。將懸浮液在約5℃下攪拌30分鐘，且然後經由20 mm矽藻土層過濾。用四氫呋喃(2 × 100 mL)洗滌濾餅。使濾液經硫酸鈉(150 g)乾燥，且然後過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供澄清無色油狀物(15 g)，其含有產物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇於THF中之混合物(73重量%之產物，約10.95 g，及27 wt.%THF，如藉由¹H-NMR所測定)。使用30 cm Vigreux管柱將來自旋轉蒸發之餾出物在大氣壓下蒸餾，提供8.75 g含有60重量% THF及40重量%產物(約3.5 g)之殘餘物。產物之估計總量係14.45 g (79%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 0.9 Hz, 6H)。

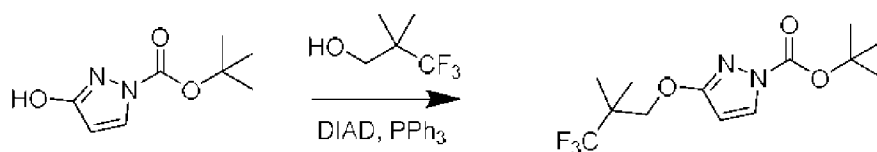
3-側氧基-2,3-二氫-1H-吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0269】 啟動50 L Syrris受控反應器且將夾套設置為20℃，在150 rpm下攪拌，回流冷凝器(10℃)及氮吹掃。添加MeOH (2.860 L)及(E)-3-甲氧基丙-2-烯酸甲基酯(2.643 kg, 22.76 mol)，且將反應器加蓋。將反應加熱至內部溫度為40℃且系統設定為將夾套溫度保持在40℃。經由加料漏斗經30 min逐份添加水合肼(1300 g of 55%w/w, 22.31 mol)。將反應加熱至60℃持續1 h。使反應混合物冷卻至20℃且逐份添加三乙胺(2.483 kg, 3.420 L, 24.54 mol)(放熱)，維持反應溫度<30℃。逐份添加Boc酸酐(二碳酸二-第三丁基酯) (4.967 kg, 5.228 L, 22.76 mol)於MeOH (2.860 L)中

之溶液，維持溫度 $<45^{\circ}\text{C}$ 。將反應混合物在 20°C 下攪拌 16 h。將反應溶液部分濃縮以去除 MeOH，從而得到澄清淺琥珀色油狀物。將所得油狀物轉移至 50 L 反應器，攪拌並添加水 (7.150 L) 及庚烷 (7.150 L)。添加引起少量產物沈澱。將水層排入至乾淨容器中且過濾界面及庚烷層以分離固體 (產物)。將水層轉移回至反應器，且將所收集之固體放回反應器中並與水層混合。將滴液漏斗加至反應器且裝載乙酸 (1.474 kg, 1.396 L, 24.54 mol)，然後開始逐滴添加酸。將夾套設置為 0°C 以吸收淬滅放熱。添加後 (pH=5)，將反應混合物攪拌 1 h。藉由過濾收集固體並用水 (7.150 L) 洗滌，且用水 (3.575 L) 洗滌第二次並抽乾。將結晶固體自過濾器中舀取出至 20 L 旋轉蒸發球中且添加庚烷 (7.150 L)。將混合物在 45°C 下漿化 30 min，且然後蒸餾出 1-2 體積之溶劑。將旋轉蒸發燒瓶中之漿液過濾，且用庚烷 (3.575 L) 洗滌固體並抽乾。將固體進一步在真空中 (50°C ，15 毫巴) 乾燥，得到呈粗結晶固體之 5-側氧基-1H-吡唑-2-甲酸第三丁基酯 (2921 g, 71%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H)。

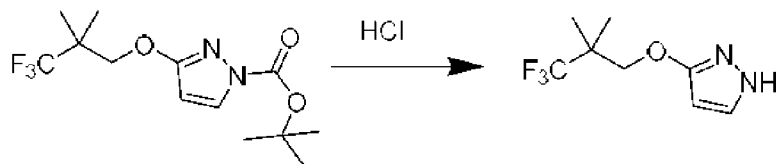
步驟A：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯



【0270】 將 3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇 (10 g, 70.36 mmol) 及 3-羟基吡唑-1-甲酸第三丁基酯 (12.96 g, 70.36 mmol) 於甲苯 (130 mL) 中之混合物用三苯基磷 (20.30 g, 77.40 mmol) 處理，之後用 N-異丙氧基羰基亞胺基胺基甲酸異丙基酯 (14.99 mL, 77.40 mmol) 處理，且將混合物在 110°C 下攪拌 16 小時。將黃色溶液在減壓下濃縮，用庚烷 (100 mL) 稀釋，且

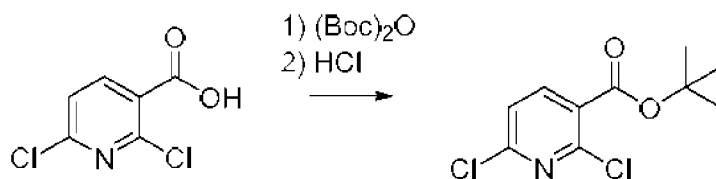
藉由過濾去除沈澱之氧化三苯膦並用庚烷/甲苯4:1 (100 mL)洗滌。將黃色濾液蒸發，且藉由矽膠層析利用乙酸乙酯於己烷中之線性梯度(0-40%)純化殘餘物，得到呈灰白色固體之3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(12.3 g, 57%)。ESI-MS m/z 計算值308.13477，實驗值309.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.84分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)。

步驟B：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑



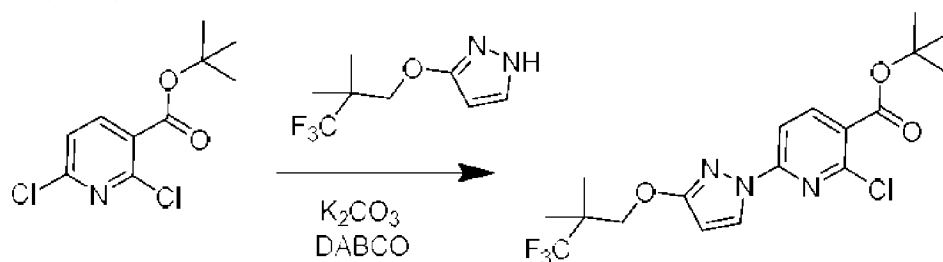
【0271】將3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-甲酸第三丁基酯(13.5 g, 43.79 mmol)用於二噁烷中之4 M鹽酸(54.75 mL, 219.0 mmol)處理，且將混合物在45℃下攪拌1小時。將反應混合物蒸發至乾燥，且用1 M NaOH水溶液(100 mL)及甲基第三丁基醚(100 mL)萃取殘餘物，用鹽水(50 mL)洗滌且用甲基第三丁基醚(50 mL)萃取。將合併之有機相乾燥，過濾並蒸發，得到呈灰白色蠟狀固體之3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(9.0 g, 96%)。ESI-MS m/z 計算值208.08235，實驗值209.0 (M+1)⁺；滯留時間：1.22分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.69 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)。

步驟C：2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0272】將2,6-二氯吡啶-3-甲酸(10 g, 52.08 mmol)於THF (210 mL)中之溶液用二碳酸二-第三丁基酯(17 g, 77.89 mmol)及4-(二甲基胺基)吡啶(3.2 g, 26.19 mmol)相繼處理，並在室溫下攪拌過夜。此時，添加1 N HCl (400 mL)，且將混合物劇烈攪拌約10分鐘。用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取產物並將合併之有機物層用水(300 mL)及鹽水(150 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥並在減壓下濃縮，得到12.94 g (96%產率)呈無色油狀物之2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯。ESI-MS m/z 計算值 247.01668，實驗值248.1 (M+1)⁺；滯留時間：2.27分鐘。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 1.60 (s, 9H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)。

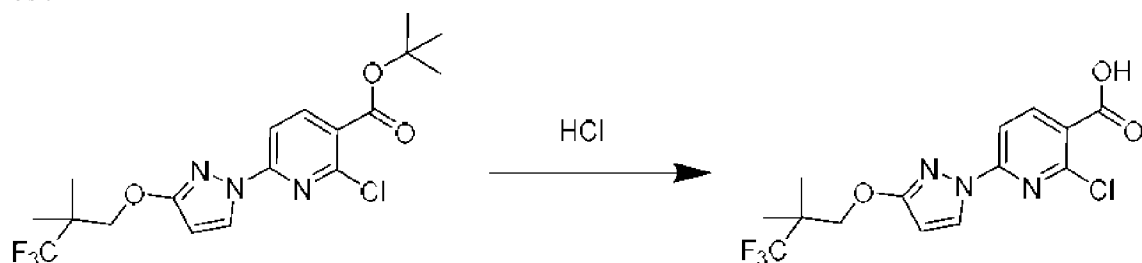
步驟D：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯



【0273】向2,6-二氯吡啶-3-甲酸第三丁基酯(10.4 g, 41.9 mmol)及3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡啶(9.0 g, 41.93 mmol)於DMF (110 mL)中之溶液添加碳酸鉀(7.53 g, 54.5 mmol)及1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷(706 mg, 6.29 mmol)，且將混合物在室溫下攪拌16小時。使乳油狀懸浮液於冷水浴中冷卻，且緩慢添加冷水(130 mL)。將濃稠懸浮液在室溫下攪拌1小時，過濾並用大量水洗滌，得到呈灰白色固體之2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(17.6 g, 99%)。ESI-MS m/z 計算值419.12234，實驗值420.0 (M+1)⁺；滯留時間：2.36分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, $J = 2.9$

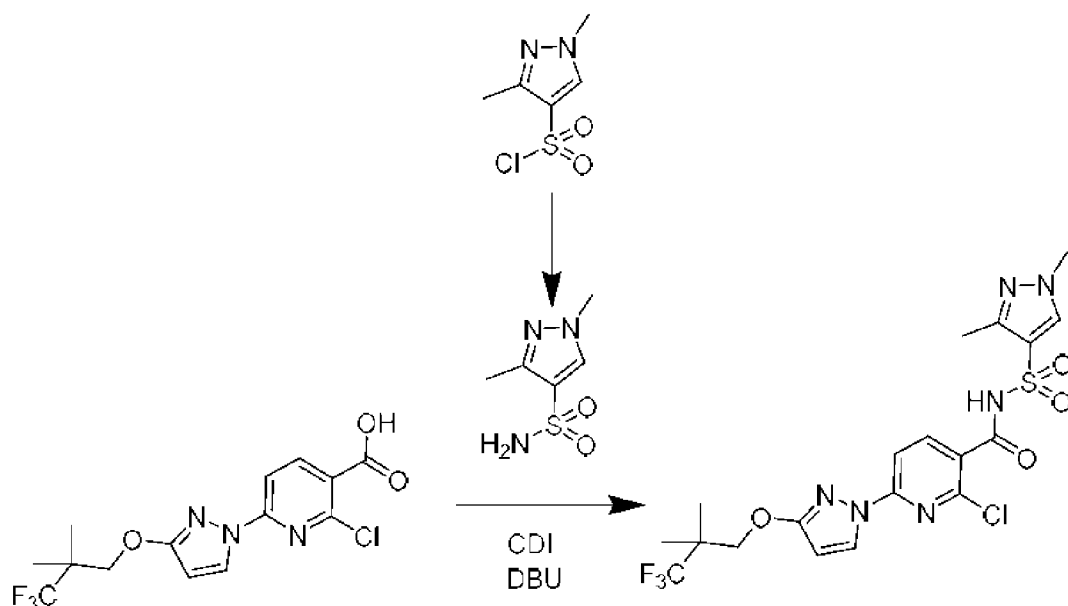
Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.24 (s, 6H)。

步驟E：2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸



【0274】 將2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸第三丁基酯(17.6 g, 40.25 mmol)懸浮於異丙醇(85 mL)中，經鹽酸(34 mL, 6 M, 201 mmol)處理且加熱至回流持續3小時(在回流下幾乎完全進入溶液中且開始再次沈澱)。將懸浮液在回流下用水(51 mL)稀釋且在攪拌2.5 h下冷卻至室溫。藉由過濾收集固體，用異丙醇/水1:1 (50 mL)、大量水洗滌且在乾燥箱中在真空下在45°C-50°C下利用氮排氣乾燥過夜，得到呈灰白色固體之2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(13.7 g, 91%)。ESI-MS m/z 計算值363.05975，實驗值364.0 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.79分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.61 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。

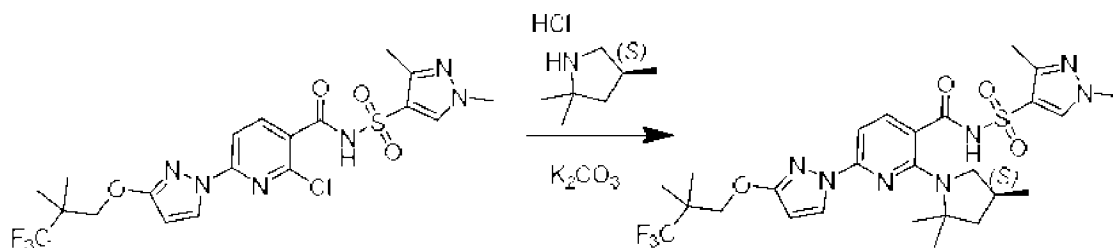
步驟F：2-氯-N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0275】 將2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(100 mg, 0.2667 mmol)及CDI (512 mg, 3.158 mmol)合併於THF (582.0 μ L)中，且將混合物在室溫下攪拌。同時，將1,3-二甲基吡啶-4-磺醯氯(62 mg, 0.3185 mmol)與氨(於甲醇中)合併於單獨小瓶中，立即形成白色固體。再攪拌20 min後，藉由蒸發去除揮發性物質，並將1 mL 二氯甲烷添加至固體殘餘物，且亦使其蒸發。然後添加DBU (100 μ L, 0.6687 mmol)，且將混合物在60 $^{\circ}$ C下攪拌5分鐘，之後添加THF (1 mL)，隨後使其蒸發。然後將含有於THF中之CDI活化羧酸之小瓶內容物添加至含有新近形成之磺醯胺及DBU之小瓶，且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。將反應混合物用10 mL乙酸乙酯稀釋，並用10 mL檸檬酸溶液(1 M)洗滌。用乙酸乙酯(2 $\times$ 10 mL)萃取水層，且將合併之有機層用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮，得到呈白色固體之產物(137 mg, 99%)，其不經進一步純化即用於下一步驟中。ESI-MS m/z 計算值520.09076，實驗值521.1 ($M+1$) $^{+}$ ；滯留時間：0.68分鐘。

步驟G：*N*-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲

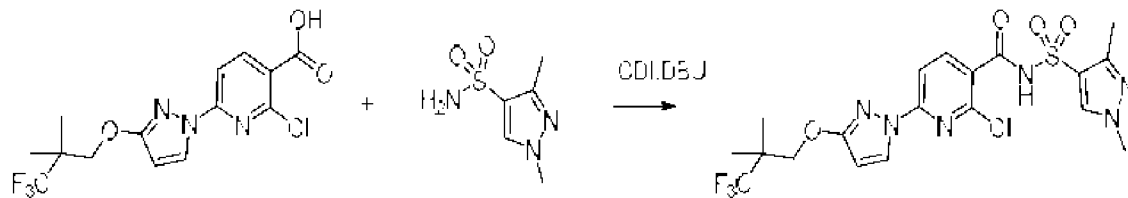
基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺



【0276】 將2-氯-N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(137 mg, 0.2630 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉(鹽酸鹽) (118 mg, 0.7884 mmol)及碳酸鉀(219 mg, 1.585 mmol)合併於DMSO (685.0 μ L)中，且將混合物在130 $^{\circ}$ C下加熱16小時。將反應冷卻至室溫，且添加1 mL水。攪拌15分鐘後，使小瓶之內容物沉降，且經由吸量管移除液體部分，並利用20 mL乙酸乙酯將剩餘固體溶解且用1 M檸檬酸(15 mL)洗滌。分離各層，且用15 mL乙酸乙酯將水層再萃取兩次。將有機層合併，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。藉由矽膠層析利用甲醇於二氯甲烷中之梯度(0-10%)進行溶析來進一步純化所得固體，得到呈白色固體之N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺(72 mg, 41%)。ESI-MS m/z 計算值597.2345，實驗值598.3 ($M+1$)⁺；滯留時間：2.1分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.36 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.56 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 11.2 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 0.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。

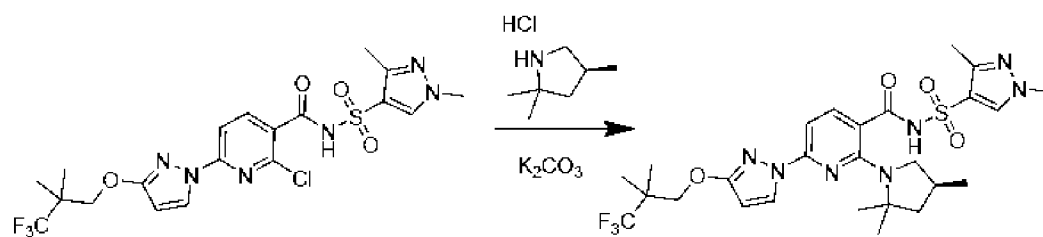
替代步驟F及G：

替代步驟F：2-氯-N-((1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基)菸鹼鹽胺



【0277】向2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸(20.0 g, 53.89 mmol)於THF (78.40 mL)中之懸浮液逐份添加固體羰基二咪唑(大約10.49 g, 64.67 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液(觀察到自18°C-21°C之輕微放熱)。1 h後，添加固體1,3-二甲基吡啶-4-磺醯胺(大約11.33 g, 64.67 mmol)，之後經1 min分兩等份添加DBU (大約9.845 g, 9.671 mL, 64.67 mmol) (自19°C至35°C放熱)。將反應混合物在室溫下攪拌16 h。用乙酸乙酯(118 mL)且然後HCl (大約107.8 mL, 2 M, 215.6 mmol)稀釋該反應混合物。分離各相並用乙酸乙酯(78 mL)萃取水相。將合併之有機相用水(39.2 mL)、然後鹽水(40 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥並濃縮。自1:1異丙醇:庚烷混合物(80 mL)使所得泡沫狀物結晶，得到呈白色固體之2-氯-N-((1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)磺醯基)-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1*H*-吡啶-1-基)菸鹼鹽胺(26.1 g, 93%)。ESI-MS m/z 計算值520.0，實驗值520.9 ($M+1$)⁺；滯留時間：1.83分鐘。

替代步驟G：N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺

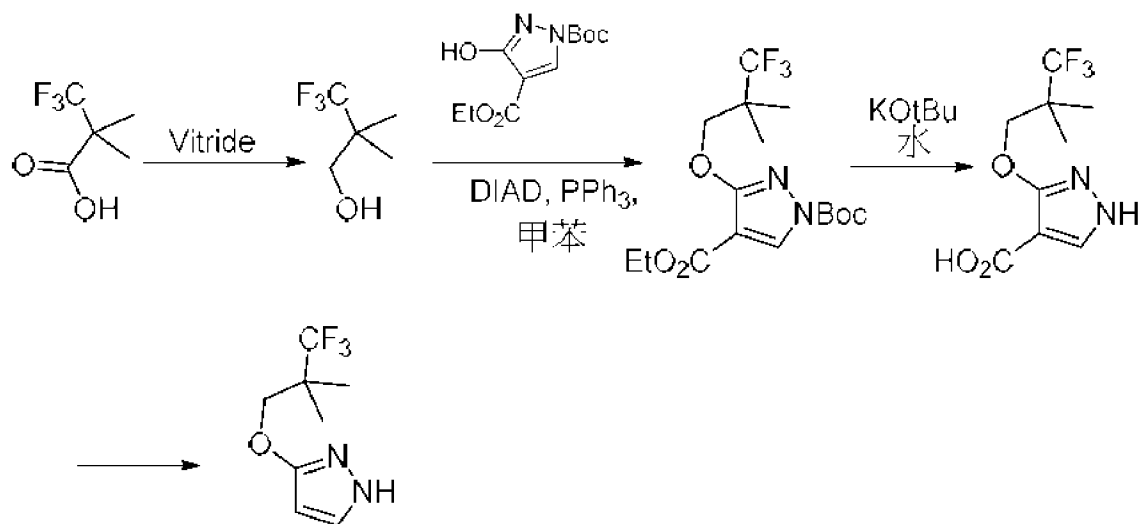


【0278】 於具有回流冷凝器之500-mL燒瓶中將2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡唑-1-基]吡啶-3-甲醯胺(20.0 g, 38.39 mmol)、(4S)-2,2,4-三甲基吡咯啉(鹽酸鹽) (大約14.36 g, 95.98 mmol)及K₂CO₃ (大約26.54 g, 192.0 mmol)合併於DMSO (80.00 mL)及1,2-二乙氧基乙烷(20.00 mL)中。將反應混合物在120℃下加熱16 h, 然後冷卻至室溫。將反應用DCM (200.0 mL)及水溶液pH約1之HCl (大約172.8 mL, 2 M, 345.5 mmol)稀釋。分離各相, 且用DCM (100.0 mL)萃取水相。將有機相合併, 用水(100.0 mL) (3 ×)洗滌並乾燥(Na₂SO₄), 得到琥珀溶液。經由填塞DCM之矽膠床(80 g; 4 g/g)過濾溶液並用20% EtOAc/DCM (5 × 200 mL)洗滌。將合併之濾液/洗滌液濃縮, 得到22.2 g灰白色粉末。使粉末於MTBE (140 mL)中漿化30 min。藉由過濾(紙/燒結玻璃)收集固體, 在空氣乾燥後得到24 g。將固體轉移至乾燥皿且真空乾燥(40℃/200托/N₂排氣)過夜, 得到20.70 g (90%)之白色粉末。ESI-MS m/z計算值597.2345, 實驗值598.0 (M+1)⁺; 滯留時間: 2.18分鐘。

【0279】 ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 13.85 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 10.3, 8.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 10.3, 7.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.4, 9.6 Hz,

1H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.20 (d, 3H)。

3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡啶之替代合成



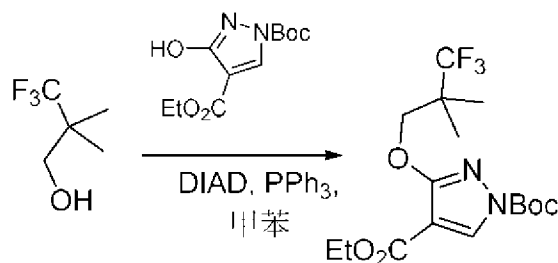
步驟1：3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙-1-醇之製備



【0280】向反應器中裝載甲苯(300 mL)及3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙酸(30 g, 192.2 mmol)，加蓋，在氮下吹掃。設定反應以將內部溫度控制至40℃。製備Vitride溶液(65%於甲苯中，大約119.6 g，65 w/w%，115.4 mL，65 w/w%，384.4 mmol)用於經由注射器添加，且在40℃下開始添加，其中目標添加溫度介於40℃與50℃之間。將反應在40℃下攪拌90 min。使反應冷卻至10℃，然後利用緩慢添加水(6 mL)使剩餘Vitride淬滅。分多次添加15% NaOH水溶液(30 mL)，且固體在鹼添加中途沈澱。添加水(60.00 mL)。將混合物升溫至30℃且保持至少15 min。然後將混合物冷卻至20℃。去除水層。用水(60 mL × 3)洗滌有機層，且然後用鹽水(60 mL)洗滌。將洗滌之有機層在Na₂SO₄下乾燥，之後經MgSO₄乾燥。經由矽藻土過濾混合物，且用甲苯(60.00 mL)洗滌濾餅並抽乾。獲得呈澄清

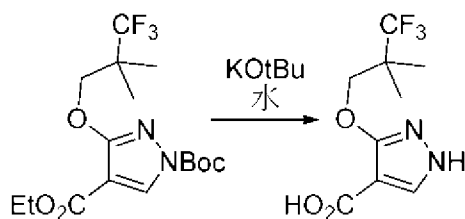
無色溶液之產物3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙-1-醇(22.5 g, 82%)。

步驟2：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-(第三丁基)酯4-乙基酯之製備



【0281】向反應器中裝填於甲苯(250 g)中之3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙-1-醇(17.48 g, 123.0 mmol)溶液、3-羥基-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-(第三丁基)酯4-乙基酯(30.0 g, 117.1 mmol)及PPh₃ (35.33 g, 134.7 mmol)。將反應加熱至40℃。稱重DIAD (26.09 mL, 134.7 mmol)，且將其置於注射器中並經10分鐘添加，同時維持在介於40℃與50℃之間範圍內之內部溫度。然後經30分鐘將反應加熱至100℃。在100℃下保持30分鐘後，反應完成，且經15分鐘使混合物冷卻至70℃。添加庚烷(180.0 mL)，且經1小時使夾套冷卻至15℃。(TPPO在約35℃下開始結晶)。將在15℃下攪拌之混合物過濾(快速)，用甲苯(60 mL)及庚烷(60 mL)之預混合溶液洗滌濾餅，且然後抽乾。將澄清溶液濃縮為蠟狀固體(45℃，真空，旋轉蒸發儀)。獲得呈蠟狀固體之粗製3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1,4-二甲酸1-(第三丁基)酯4-乙基酯(53.49 g)(回收約120%之理論質量)。

步驟3：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-4-甲酸之製備



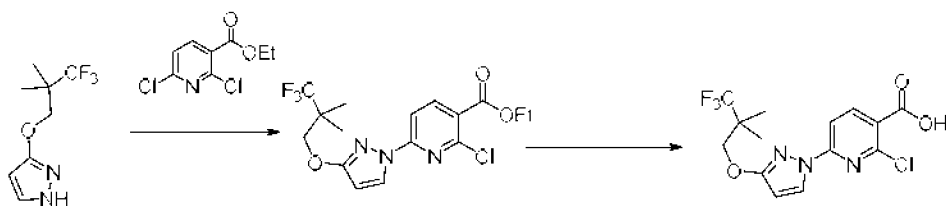
【0282】 於反應器中製備3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1,4-二甲酸1-(第三丁基)酯4-乙基酯(50.0 g, 131 mmol)於2-甲基四氫呋喃(500 mL)中之溶液，並在40℃攪拌。然後經30分鐘添加數份KOt-Bu(80.85 g, 720.5 mmol)。添加係放熱的。在20 53.49 g後，UPLC-MS顯示Boc基團完全去除，故經由注射器經20 min逐滴添加水(3.53 g, 3.53 mL, 196 mmol)以將反應溫度保持在介於40℃-50℃之間。然後將混合物攪拌17小時以完成反應。然後使混合物冷卻至20℃並添加水(400 mL)。停止攪拌且分離各層。使水層中之期望產物返回至反應器，且棄掉有機層。用2-Me-THF (200 mL)洗滌水層。添加異丙醇(50. mL)，之後逐滴添加HCl水溶液(131 mL, 6.0 M, 786.0 mmol)以將pH調整至<3，同時將溫度維持在30℃以下。然後藉由過濾分離所得固體，並用水(100 mL)洗滌濾餅，然後抽乾，直至獲得黏性濾餅為止。然後將固體在真空下在55℃下乾燥，得到呈灰白色微細固體之3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-4-甲酸(23.25 g)。

步驟4：3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡啶之製備

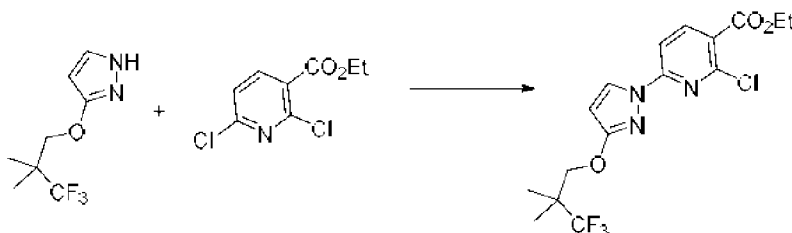
【0283】 將3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-4-甲酸(1.0 當量)添加至反應器，之後添加DMF (6.0 vol, 2.6 wt當量)。在18℃-22℃下攪拌混合物。將DBU (0.2當量)以大約45 mL/min之速率裝填至反應混合物。然後經45分鐘使反應溫度升至98℃-102℃。將反應混合物在98℃-102℃下攪拌不短於10 h。然後經大約1小時使反應混合物冷卻至-2℃至2℃，且不經分離即使用其製得2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡啶-1-基)菸鹼酸乙基酯。

2-氯-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲酸之

製備之替代程序

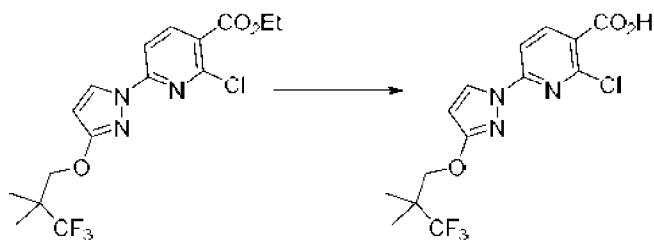


步驟1. 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙基酯



【0284】 利用碳酸鉀(209 g, 1.51 mol)及DABCO (19.6 g, 174 mmol)處理2,6-二氯菸鹼酸乙基酯(256 g, 1.16 mol)及3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)-1H-吡唑(242 g, 1.16 mol)於DMF (1.53 L)中之溶液。攪拌所得懸浮液使其自14℃放熱至25℃，且然後利用外部冷卻維持在20℃-25℃達3天。將懸浮液冷卻至10℃以下，此時以細流添加水(2.0 L)，同時將溫度維持在25℃以下。在添加完成之後，將懸浮液再攪拌1 h。藉由過濾(燒結玻璃/多層墊(polypad))收集固體，且用水(2 × 500-mL)洗滌濾餅並抽吸乾燥2 h，得到呈白色粉末之水濕性2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙基酯(512 g；113%產率)，其不經進一步步驟即用於後續反應中。

步驟2. 2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1h-吡唑-1-基)菸鹼酸



【0285】 在環境溫度(17°C)下攪拌於EtOH (1.14 L)及THF (455 mL)中之水濕性2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1H-吡唑-1-基)菸鹼酸乙基酯(455 g, 1.16 mol；假定來自先前步驟為100%產率)，此時添加1 M NaOH (1.16 L, 1.16 mol)。反應混合物放熱至30°C且進一步在40°C下升溫2 h。利用1 M HCl (1.39 L, 1.39 mol)使溶液淬滅，此導致立即沈澱，該沈澱隨著添加酸而變得更濃稠。使乳油狀懸浮液冷卻至室溫並攪拌過夜。藉由過濾(燒結玻璃/多層墊)收集固體。用水(2 × 500-mL)洗滌濾餅。藉由抽吸使濾餅乾燥1 h，但仍潮濕。將潮濕固體轉移至10-L Buchi 燒瓶進行進一步乾燥(50°C/20托)，但無效果。藉由追加(chasing with) i-PrOH進一步乾燥之努力亦無效果。在用i-PrOAc (3 L)回填潮濕固體、將懸浮液在60°C下加熱(均質化)並再濃縮至乾燥(50°C/20托)之後完成成功乾燥，得到呈精細白色粉末之乾燥2-氯-6-(3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基丙氧基)-1h-吡唑-1-基)菸鹼酸(408 g；兩步97%產率)。將產物在真空烘箱中(50°C/10托/N₂排氣)進一步乾燥2 h，但觀察到邊際重量損失。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.64 (s, 1H), 8.49 - 8.36 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)。19F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -75.2。KF分析：0.04%水。

化合物I之形式A之製備

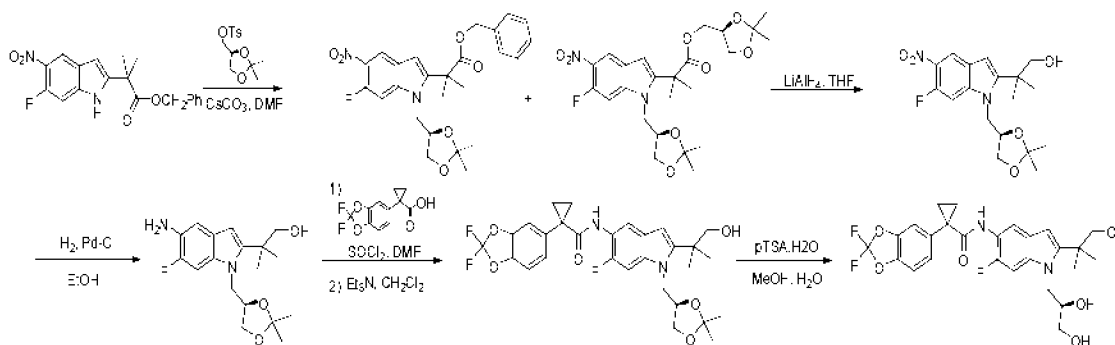
【0286】 由以下合成獲得化合物I之結晶形式A。於具有回流冷凝器之1-L RB燒瓶中將合併之2-氯-N-(1,3-二甲基吡唑-4-基)磺醯基-6-[3-

(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]吡啶-3-甲醯胺(108 g, 207.3 mmol)、(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉(鹽酸鹽) (77.55 g, 518.2 mmol)與K₂CO₃ (143.2 g, 1.036 mol)合併於DMSO (432.0 mL)及1,2-二乙氧基乙烷(108.0 mL)中。將所得懸浮液在120°C下加熱並在溫度下攪拌過夜。然後用DCM (1.080 L)稀釋反應物，且緩慢添加HCl (933.0 mL, 2 M, 1.866 mol)。分離液相，且用DCM (540.0 mL)萃取水相。將有機相合併，用水(540.0 mL) (3 ×)洗滌，然後經(Na₂SO₄)乾燥，得到琥珀色溶液。添加矽膠(25 g)，且然後將乾燥劑/矽膠過濾出。將濾床用DCM (3 × 50-mL)洗滌。將有機相合併並濃縮(40°C/40托)，得到呈灰白色固體之粗製N-(1,3-二甲基吡啶-4-基)磺醯基-6-[3-(3,3,3-三氟-2,2-二甲基-丙氧基)吡啶-1-基]-2-[(4*S*)-2,2,4-三甲基吡咯啉-1-基]吡啶-3-甲醯胺(198.6 g, 160%理論)。將固體用MTBE (750 mL)稀釋，在60°C下(外部溫度)升溫，且混合為均質懸浮液。在攪拌下將懸浮液冷卻至30°C且藉由過濾收集固體，空氣乾燥並真空乾燥，得到呈精細白色粉末之化合物I (111.1 g; 90%)。

【0287】亦經由以下程序獲得化合物I之結晶形式A。將化合物I (150.0 g, 228.1 mmol)於iPrOH (480 mL)及水(120 mL)中之懸浮液在82°C下加熱以獲得溶液。利用J-Kem控制器以10°C/h之冷卻速率將溶液冷卻。一旦溫度達到74°C，則利用呈結晶形式A之化合物I之樣品對溶液進行種晶。立即發生結晶。將樣品冷卻至約5°C，攪拌1 h，且然後藉由過濾(燒結玻璃/紙)收集固體。用i-PrOH (75 mL) (2 ×)洗滌濾餅，利用抽吸空氣乾燥，於乾燥皿中空氣乾燥(120.6 g大部分乾燥)，真空乾燥(55°C/300托/N₂排氣) 4 h，且然後室溫過夜。過夜乾燥得到118.3 g (87%產率)白色粉末。

【0288】將化合物I (116 g, 176.3 mmol)於iPrOH (371 mL)及水(93 mL)中之懸浮液在82°C下加熱以獲得溶液。利用J-Kem控制器以10°C/h之冷卻速率將溶液冷卻至20°C。一旦溫度達到74°C，則利用呈結晶形式A之化合物I之樣品對溶液進行種晶。立即發生結晶。在20°C下停止冷卻並將混合物攪拌過夜。藉由過濾收集固體，用i-PrOH (2 × 75 mL)洗滌，利用抽吸空氣乾燥並真空乾燥(55°C/300托/N₂排氣)，得到呈白色粉末之化合物I形式A (103.3 g)。

實例2：化合物II：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺之合成



步驟1：(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯及2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基酯

【0289】將碳酸鉀(8.23 g, 25.3 mmol)添加至2-(6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯(3.0 g, 8.4 mmol)及(S)-4-甲苯磺酸(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基酯(7.23 g, 25.3 mmol)於DMF (N,N-二甲基甲醯胺) (17 mL)中之混合物。將反應在氮氣氛下在80°C下攪拌46小時。然後將混合物分配在乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯萃取水層。將合併之乙

酸乙酯層用鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾並濃縮。粗產物(含有上文所示兩種產物之黏性棕色油狀物)不經進一步純化即直接用於下一步驟。

(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸苄基酯，ESI-MS m/z 計算值470.2，實驗值471.5 (M+1)⁺。滯留時間2.20分鐘。2-(1-(((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酸((S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基酯，ESI-MS m/z 計算值494.5，實驗值495.7 (M+1)⁺。滯留時間2.01分鐘。

步驟2：(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

【0290】將步驟(A)中所獲得之粗製反應混合物溶解於THF (四氫呋喃) (42 mL)中並於冰-水浴中冷卻。逐滴添加LiAlH₄ (16.8 mL, 1 M溶液, 16.8 mmol)。在添加完成之後，將混合物再攪拌5分鐘。藉由添加水(1 mL)、15% NaOH溶液(1 mL)且然後水(3 mL)使反應淬滅。經矽藻土過濾混合物，且用THF及乙酸乙酯洗滌固體。將濾液濃縮且藉由管柱層析(30%-60%乙酸乙酯-己烷)進行純化，獲得呈棕色油狀物(經2個步驟2.68g, 87%)之(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇。ESI-MS m/z 計算值366.4，實驗值367.3 (M+1)⁺。滯留時間1.68分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.94 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.16 - 4.14 (m, 1H), 3.76 - 3.74 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.36 (m, 6H)及1.19 (s, 3H) ppm。(DMSO係二甲亞砜)。

步驟3：(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇

【0291】 將(R)-2-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-5-硝基-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙-1-醇(2.5 g, 6.82 mmol)溶解於乙醇(70 mL)中，且用N₂吹掃反應。然後添加Pd-C (250 mg, 5% wt)。用氮再次吹掃反應，且然後在H₂ (atm)下攪拌。2.5小時後，藉由LCMS僅觀察到部分轉化為產物。經由矽藻土過濾反應並濃縮。使殘餘物再經受上文條件。2小時後，LCMS指示完全轉化為產物。經由矽藻土過濾反應混合物。將濾液濃縮以產生產物(1.82 g, 79%)。ESI-MS *m/z*計算值336.2，實驗值337.5 (M+1)⁺。滯留時間0.86分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.17 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.79 - 4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.37 - 4.31 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 6.1, 8.3 Hz, 1H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)及 1.21 (s, 3H) ppm。

步驟4：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺

【0292】 將DMF (3滴)添加至1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)環丙烷甲酸(1.87 g, 7.7 mmol)及亞硫醯氯(1.30 mL, 17.9 mmol)之攪拌中混合物。1小時後，形成澄清溶液。將溶液在真空下濃縮，且然後添加甲苯(3 mL)，並將混合物再次濃縮。再一次重複甲苯步驟，且將殘餘物置於高真空中10分鐘。然後將醯氯溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且添加至(R)-2-(5-胺基-1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-1H-吡啶-

2-基)-2-甲基丙-1-醇(1.8 g, 5.4 mmol)及三乙胺(2.24 mL, 16.1 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之混合物。將反應在室溫下攪拌1小時。將反應用1 N HCl溶液、飽和NaHCO₃溶液及鹽水洗滌，經MgSO₄乾燥並濃縮以產生產物(3 g, 100%)。ESI-MS m/z 計算值560.6，實驗值561.7 (M+1)⁺。滯留時間2.05分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.40 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 6.0, 8.3 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (m, 6H), 1.18 (s, 3H)及1.14 - 1.12 (m, 2H) ppm

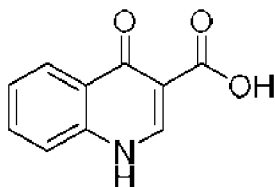
步驟5：(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺

【0293】 將(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-N-(1-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基)-6-氟-2-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-1H-吡啶-5-基)環丙烷甲醯胺(3.0 g, 5.4 mmol)溶解於甲醇(52 mL)中。添加水(5.2 mL)，之後添加p-TsOH.H₂O (對甲苯磺酸水合物) (204 mg, 1.1 mmol)。將反應在80℃下加熱45分鐘。將溶液濃縮，且然後分配在乙酸乙酯與飽和NaHCO₃溶液之間。使乙酸乙酯層經MgSO₄乾燥並濃縮。藉由管柱層析(50%-100%乙酸乙酯-己烷)純化殘餘物以產生產物。(藉由SFC，1.3 g，47%，ee >98%)。ESI-MS m/z 計算值520.5，實驗值521.7 (M+1)⁺。滯留時間1.69分鐘。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 2.6, 15.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.7, 15.1 Hz, 1H),

3.90 (s, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 2H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 1.48 - 1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)及1.14 - 1.11 (m, 2H) ppm。

實例3：化合物III：N-(2,4-二-第三丁基-5-羥基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之合成

部分A：4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸之合成



步驟1：2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙基酯

【0294】 將苯胺(25.6 g, 0.275 mol)及2-(乙氧基亞甲基)丙二酸二乙基酯(62.4 g, 0.288 mol)之混合物在140°C-150°C下加熱2 h。將混合物冷卻至室溫並在減壓下乾燥，得到呈固體之2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙基酯，其不經進一步純化即用於下一步驟中。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.00 (d, 1H), 8.54 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 4.17-4.33 (m, 4H), 1.18-1.40 (m, 6H)。

步驟2：4-羥基喹啉-3-甲酸乙基酯

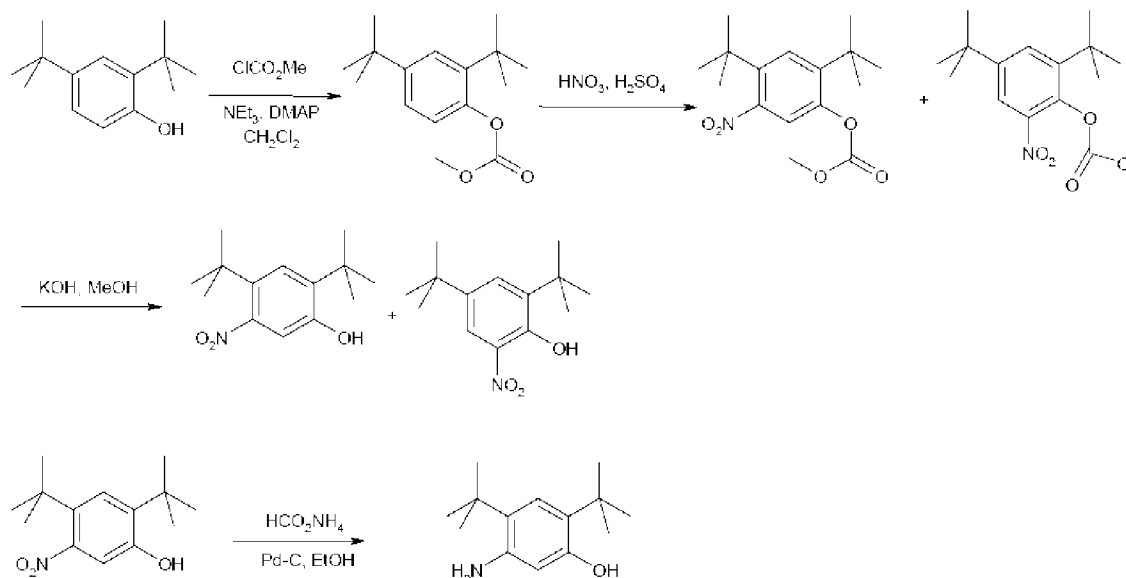
【0295】 向安裝有機械攪拌器之1 L三頸燒瓶中裝填2-苯基胺基亞甲基-丙二酸二乙基酯(26.3 g, 0.100 mol)、多磷酸(270 g)及磷醯氯(750 g)。將混合物加熱至70°C並攪拌4 h。使混合物冷卻至室溫並過濾。利用Na₂CO₃水溶液處理殘餘物，過濾，用水洗滌並乾燥。獲得呈淡棕色固體之4-羥基喹啉-3-甲酸乙基酯(15.2 g, 70%)。粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟3：4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸

【0296】 將4-羥基喹啉-3-甲酸乙基酯(15 g, 69 mmol)懸浮於氫氧化

鈉溶液(2 N, 150 mL)中，並在回流下攪拌2 h。冷卻後，將混合物過濾，且利用2N HCl使濾液酸化至pH 4。經由過濾收集所得沈澱物，用水洗滌並在真空下乾燥，得到呈淡白色固體之4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(10.5 g, 92%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 15.34 (s, 1 H), 13.42 (s, 1 H), 8.89 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H)。

部分B：N-(2,4-二-第三丁基-5-羥基苯基)-4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲醯胺之合成



步驟1：碳酸2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯

【0297】 將氯甲酸甲酯(58 mL, 750 mmol)逐滴添加至於冰-水浴中冷卻至0°C之2,4-二-第三丁基-苯酚(103.2 g, 500 mmol)、Et₃N (139 mL, 1000 mmol)及DMAP (3.05 g, 25 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之溶液。使混合物升溫至室溫同時攪拌過夜，然後使用10%乙酸乙酯-己烷(約4 L)作為溶析液經由矽膠(大約1 L)過濾。將合併之濾液濃縮以產生呈黃色油狀物之碳酸2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯(132 g，定量)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz,

1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

步驟2：碳酸2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯

【0298】 向於冰-水浴中冷卻之碳酸2,4-二-第三丁基-苯基酯甲基酯 (4.76 g, 180 mmol)於濃硫酸(2 mL)中之攪拌混合物添加硫酸(2 mL)及硝酸(2 mL)之冷卻混合物。緩慢進行添加，從而使得反應溫度不超過50℃。將反應攪拌2 h，同時升溫至室溫。然後將反應混合物添加至冰-水並萃取至二乙醚中。使醚層乾燥(MgSO₄)，濃縮並藉由管柱層析(0% - 10%乙酸乙酯-己烷)進行純化，產生呈淺黃色固體之碳酸2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯之混合物(4.28 g)，其直接用於下一步驟中。

步驟3：2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚及2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚

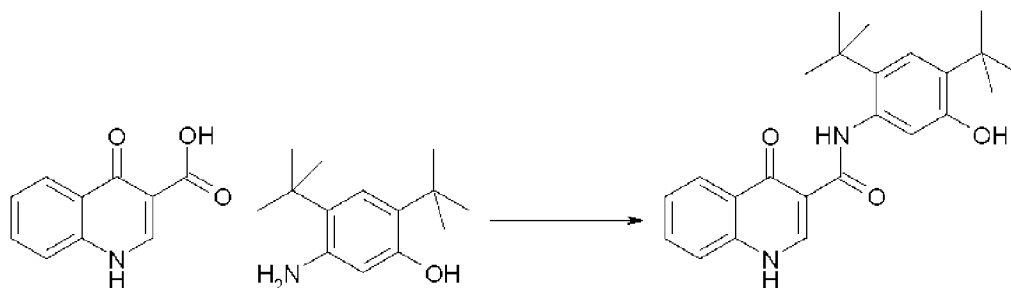
【0299】 將碳酸2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯基酯甲基酯及碳酸2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯基酯甲基酯之混合物(4.2 g, 14.0 mmol)溶解於MeOH (65 mL)中，之後添加KOH (2.0 g, 36 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2 h。然後藉由添加濃HCl使反應混合物為酸性(pH 2-3)，且在水與二乙醚之間分配。使醚層乾燥(MgSO₄)，濃縮並藉由管柱層析(0% - 5%乙酸乙酯-己烷)進行純化，以提供2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚(經2個步驟 1.31 g, 29%)及2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚。2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.14 (s, 1H, OH), 7.34 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。2,4-二-第三丁基-6-硝基-苯酚：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.48 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H),

7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

步驟4：5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚

【0300】向2,4-二-第三丁基-5-硝基-苯酚(1.86 g, 7.40 mmol)及甲酸鉍(1.86 g)於乙醇(75 mL)中之回流溶液添加活性碳(900 mg)載Pd-5% wt.。將反應混合物在回流下攪拌2 h，冷卻至室溫並經由矽藻土過濾。將矽藻土用甲醇洗滌且將合併之濾液濃縮，產生呈灰色固體之5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚(1.66 g，定量)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.64 (s, 1H, OH), 6.84 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.39 (s, 2H, NH_2), 1.27 (m, 18H)；HPLC滯留時間2.72 min，10-99% CH_3CN ，5 min運行；ESI-MS 222.4 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟5：N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺



【0301】在環境溫度下向4-側氧基-1,4-二氫喹啉-3-甲酸(35.5 g, 188 mmol)及HBTU (85.7 g, 226 mmol)於DMF (280 mL)中之懸浮液添加 Et_3N (63.0 mL, 451 mmol)。混合物變得均質且將其攪拌10 min，之後以小份添加5-胺基-2,4-二-第三丁基-苯酚(50.0 g, 226 mmol)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜。混合物在反應過程中變得異質。在所有酸均耗盡之後(LC-MS分析， MH^+ 190，1.71 min)，將溶劑在真空中去除。將EtOH (乙醇)添加至橙色固體材料以產生漿液。將混合物在旋轉蒸發儀(浴溫65

°C)上攪拌15 min，而不將系統置於真空下。將混合物過濾，且用己烷洗滌捕獲之固體以提供白色固體，其為EtOH結晶物。將Et₂O (二乙醚)添加至以上所獲得之固體直至形成漿液為止。將混合物在旋轉蒸發儀(浴溫25 °C)上攪拌15 min，而不將系統置於真空下。將混合物過濾並捕獲固體。將此程序實施總計五次。將在第5次沈澱之後獲得之固體置於真空下過夜以提供N-(5-羥基-2,4-二-第三丁基-苯基)-4-側氧基-1H-喹啉-3-甲醯胺(38 g, 52%)。HPLC滯留時間3.45 min，10%-99% CH₃CN，5 min運行；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)；ESI-MS *m/z*計算值392.21；實驗值393.3 [M+H]⁺。

實例4：錠劑調配物1 (「錠劑1」)之製備

【0302】使表6中之顆粒內組分：化合物I、包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC之固體分散體(參見PCT公開案第WO 2015/160787號，全部內容係以引用的方式併入本文中)、包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體及賦形劑穿過篩並摻和。包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之SDD係以與針對如PCT公開案第WO 2015/160787號中所闡述之包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之SDD相同的方式製得。使用碾壓機將摻合物造粒，且然後碾磨。將碾磨材料連同經篩分顆粒外組分(微晶纖維素及硬脂酸鎂)一起添加至倉式摻合器並進一步摻和。將最終摻合物壓製成含有表6中之量的錠劑。

表6. 包含100 mg 化合物I、50 mg 化合物II及75 mg 化合物III-d 之「錠劑1」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III-d SDD (80 wt%化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.7
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.3
	微晶纖維素	80.5
顆粒外	微晶纖維素	117.1
	硬脂酸鎂	4.9
總量		488.0

實例5：錠劑調配物2 (「錠劑2」)之製備

【0303】 使表7中之顆粒內組分：化合物I、包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC (參見PCT公開案第WO 2015/160787號，全部內容係以引用的方式併入本文中)之固體分散體、包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體及交聯羧甲基纖維素鈉穿過篩並摻和。包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之SDD係以與針對如PCT公開案第WO 2015/160787號中所闡述之包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之SDD相同的方式製得。使用碾壓機將摻合物造粒，且然後碾磨。將碾磨材

料連同經篩分顆粒外組分(微晶纖維素及硬脂酸鎂)一起添加至倉式摻合器並進一步摻和。將最終摻合物壓製成含有表7中之量的錠劑。

表7. 包含100 mg 化合物I、50 mg 化合物II及75 mg 化合物III-d 之「錠劑2」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.4
	化合物III-d SDD (80 wt%化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8
	交聯羧甲基纖維素鈉	22.3
顆粒外	微晶纖維素	89.1
	硬脂酸鎂	3.7
總量		371.3

實例6：錠劑調配物3 (「錠劑3」)之製備

【0304】 使表8中之組分：化合物I、包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC (參見PCT公開案第WO 2015/160787號，全部內容係以引用的方式併入本文中)之固體分散體、包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體、微晶纖維素及交聯羧甲基纖維素鈉穿過篩並摻和。包含80 wt%實質上非晶形之化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之SDD係以與針對如PCT公開案第WO 2015/160787號中所闡述之包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫

酸鈉之SDD相同的方式製得。添加經篩分之硬脂酸鎂，且將混合物進一步摻和。將最終摻合物壓製成含有表8中之量的錠劑。

表8. 包含100 mg化合物I、50 mg化合物II及75 mg化合物III-d之錠劑「3」。

成分	每粒錠劑之量(mg)
化合物I	100
化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
化合物III-d SDD (80 wt%化合物III-d、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.7
微晶纖維素	140.9
交聯羧甲基纖維素鈉	25.6
硬脂酸鎂	4.3
總量	427.0

實例7. 溶解測試

【0305】 遵循USP <711>，使用USP裝置II (槳式)，於50 mM乙酸鹽緩衝液pH 4.5溶解介質中之0.5% CTAB中實施溶解測試。使用自動取樣器收集樣品，且經由10 µm PVDF過濾器過濾至HPLC小瓶中以進行反相HPLC分析。溶解結果顯示於圖2A、2B及2C中。

實例8. 狗中之活體內藥物動力學研究

【0306】 使雄性小獵犬禁食過夜至少8小時，且在投藥之前2小時提供食物。經口投與錠劑，且在投藥前以及在投藥後0.25小時、0.5小時、1小時、2小時、4小時、8小時、34小時、48小時、72小時及96小時收集血

液樣品。量化血漿中之化合物I、化合物II及化合物III-d。利用劑量正規化之AUC評價生物利用度。數據示於圖3A、3B及3C中。

實例9：錠劑調配物4 (「錠劑4」)之製備

【0307】 使表9中之顆粒內組分：化合物I、包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC (參見PCT公開案第WO 2015/160787號，全部內容係以引用的方式併入本文中)之固體分散體、包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體及賦形劑穿過篩並摻和(參見PCT公開案第WO 2015/160787號，全部內容係以引用的方式併入本文中)。使用碾壓機將摻合物造粒，且然後碾磨。將碾磨材料與經篩分之顆粒外組分(微晶纖維素及硬脂酸鎂)摻和。將最終摻合物壓製成錠劑且進行膜包衣以產生含有表9中之量的最終錠劑。

表9. 包含100 mg化合物I、50 mg化合物II及75 mg化合物III之「錠劑4」。

	材料名稱	mg/錠劑
顆粒內	化合物I	100
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.3
	微晶纖維素	80.5
顆粒外	微晶纖維素	117.1
	硬脂酸鎂	4.9

	材料名稱	mg/錠劑
總核心錠劑		488
	膜包衣	14.6
總包衣錠劑		502.6

實例10. 溶解測試

【0308】 遵循USP <711>，使用USP裝置II (槳式)，於50 mM乙酸鹽緩衝液pH 4.5溶解介質中之0.5% CTAB中實施溶解測試。使用自動取樣器收集樣品，且經由10 μm PVDF過濾器過濾至HPLC小瓶中以進行反相HPLC分析。錠劑4之溶解結果示於圖5A、5B及5C中。

實例11：錠劑調配物5至13 (「錠劑5、6、7、8、9、10、11、12及13」)之製備

【0309】 如 表10、11、12、13、14、15、16、17及18中 分別 所示，包含化合物I、II及III以及賦形劑之錠劑5、6、7、8、9、10、11、12及13可如上文針對錠劑1、2、3及4所示來製備。包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC之固體分散體以及包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體可如PCT公開案第WO 2015/160787號中所示來製備，該PCT公開案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

表10. 包含100 mg化合物I、50 mg化合物II及150 mg化合物III之「錠劑5」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月 桂基硫酸鈉)	187.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	29.3
	微晶纖維素	80.5
顆粒外	微晶纖維素	117.1
	硬脂酸鎂	4.9
總量		581.8

表11. 包含100 mg 化合物I、50 mg 化合物II及150 mg 化合物III之「錠劑6」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	100.0
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月 桂基硫酸鈉)	187.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	22.3
顆粒外	微晶纖維素	89.1
	硬脂酸鎂	3.7
總量		465.1

表12. 包含100 mg 化合物I、50 mg 化合物II及150 mg 化合物III之「錠劑7」。

成分	每粒錠劑之量(mg)
化合物I	100

化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月 桂基硫酸鈉)	187.5
微晶纖維素	140.9
交聯羧甲基纖維素鈉	25.6
硬脂酸鎂	4.3
總量	520.8

表13. 包含100 mg化合物I、50 mg化合物II及150 mg化合物III之「錠劑8」。

	成分	每粒錠劑之 量(mg)
顆粒內	化合物I	100
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	40
	微晶纖維素	110
顆粒外	微晶纖維素	160
	硬脂酸鎂	6.7
總核心錠劑		666.7
	膜包衣	20
總包衣錠劑		686.7

表14. 包含50 mg化合物I、25 mg化合物II及75 mg化合物III之「錠劑9」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	50
	化合物II SDD (80 wt% 化合物II及20 wt% HPMC)	31.3
	化合物III SDD (80 wt% 化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8
	交聯羧甲基纖維素鈉	20
	微晶纖維素	55
顆粒外	微晶纖維素	80
	硬脂酸鎂	3.3
總核心錠劑		333.3
	膜包衣	10
總包衣錠劑		343.3

表15. 包含50 mg化合物I、50 mg化合物II及150 mg化合物III之「錠劑10」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	50
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基	187.5

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	硫酸鈉)	
	交聯羧甲基纖維素鈉	34.3
	微晶纖維素	94.3
顆粒外	微晶纖維素	137.1
	硬脂酸鎂	5.7
總核心錠劑		571.4
	膜包衣	17.1
總包衣錠劑		588.6

表16. 包含25 mg化合物I、25 mg化合物II及75 mg化合物III之「錠劑11」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	25
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	31.3
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8
	交聯羧甲基纖維素鈉	17.1
	微晶纖維素	47.1
顆粒外	微晶纖維素	68.6
	硬脂酸鎂	2.9
總核心錠劑		285.7
	膜包衣	8.6
總包衣錠劑		294.3

表17. 包含25 mg化合物I、50 mg化合物II及150 mg化合物III之「錠劑12」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	25
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	62.5
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	187.5
	交聯羧甲基纖維素鈉	31.4
	微晶纖維素	86.4
顆粒外	微晶纖維素	125.7
	硬脂酸鎂	5.2
總核心錠劑		523.8
	膜包衣	15.7
總包衣錠劑		539.5

表18. 包含12.5 mg化合物I、25 mg化合物II及75 mg化合物III之「錠劑13」。

	成分	每粒錠劑之量(mg)
顆粒內	化合物I	12.5
	化合物II SDD (80 wt%化合物II及20 wt% HPMC)	31.3
	化合物III SDD (80 wt%化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉)	93.8
	交聯羧甲基纖維素鈉	15.7

	成分	每粒錠劑之量(mg)
	微晶纖維素	43.2
顆粒外	微晶纖維素	62.9
	硬脂酸鎂	2.6
總核心錠劑		261.9
	膜包衣	7.9
總包衣錠劑		269.8

實例12：錠劑調配物14 (「錠劑14」)之製備

【0310】 如表19中所示包含化合物I、II及III以及賦形劑之錠劑14係如上文針對錠劑4所示來製備。包含80 wt%實質上非晶形之化合物II及20 wt% HPMC之固體分散體以及包含80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉之固體分散體係如PCT公開案第WO 2015/160787號中所示來製備，該PCT公開案之全部內容係以引用的方式併入本文中)。

表19. 包含50 mg化合物I、25 mg化合物II及37.5 mg化合物III之「錠劑14」。

	組分	mg/錠劑
顆粒內	化合物I	50.0
	固體分散體，其包含： 80 wt%實質上非晶形之化合物II及 20 wt% HPMC	31.3
	固體分散體，其包含： 80 wt%實質上非晶形之化合物III、19.5 wt% HPMCAS及0.5 wt%月桂基硫酸鈉	46.9
	交聯羧甲基纖維素鈉	14.6
	微晶纖維素	40.2
顆粒外	微晶纖維素	58.6

	組分	mg/錠劑
	硬脂酸鎂	2.4
總核心錠劑		244.0
	膜包衣	7.3
總量		251.3

實例13.錠劑14之溶解測試

【0311】 使用USP裝置II，於50 mM磷酸鈉緩衝液中之1.8% Tween20中實施錠劑14中化合物I之溶解測試。收集樣品，且經由10 μm PVDF過濾器過濾以進行HPLC分析。

【0312】 使用USP裝置II，於50 mM磷酸鈉緩衝液中之0.2% SDS中實施錠劑14中化合物II之溶解測試。收集樣品，且經由10 μm PVDF過濾器過濾以進行HPLC分析。

【0313】 使用USP裝置II，於50 mM磷酸鈉緩衝液中之0.4% SLS中實施錠劑14中化合物III之溶解測試。收集樣品，且經由10 μm PVDF過濾器過濾以進行HPLC分析。

【0314】 錠劑14之溶解結果示於圖6A、6B及6C中。

實例14：用於檢測且量測化合物之F508del-CFTR調節劑性質之分析

用於分析F508del-CFTR調節劑之性質之膜電位光學方法

【0315】 採用光學分析來量測膜電位之變化以測定化合物之CFTR調節劑性質。該分析利用螢光電壓敏感染料使用螢光讀板儀(例如FLIPR III, Molecular Devices, Inc.)量測膜電位之變化作為NIH 3T3細胞中功能性F508del增加之讀出。反應之驅動力係氯離子梯度之產生連同通道活化以及同時在細胞預先裝載電壓敏感染料後藉由單一液體添加步驟進行化合

物處理。

分析程序

【0316】 使用穩定表現F508del之NIH3T3小鼠纖維母細胞進行膜電位之光學量測。於175 cm²培養瓶中，使細胞於補充有2 mM麩醯胺酸、10%胎牛血清、1 × NEAA、β-ME、1 × pen/strep及25 mM HEPES之達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)中維持在37°C、5% CO₂及90%濕度下。對於所有光學分析，將細胞以12,000個細胞/孔接種於384孔基質膠塗覆板中。對於校正分析，將細胞在37°C下培養18 - 24小時，且裝載電壓敏感染料。然後使細胞活化並用化合物I處理。18-24小時後，量測細胞中來自電壓敏感染料之螢光以評價膜電位之變化作為NIH3T3細胞中功能性F508del CFTR增加之讀出。

【0317】 使用此方法，相對於化合物II，化合物I之EC₅₀小於3 μM且效能% ≥ 100%。

尤斯室(Ussing Chamber)分析

【0318】 在表現F508del之極化氣道上皮細胞上實施尤斯室實驗以進一步表徵上文光學分析中所鑑別之F508del調節劑。自支氣管組織分離非CF及CF氣道上皮，使用業內眾所周知之方法來培養，且平鋪至經NIH3T3條件培養基預塗覆之Costar® Snapwell™過濾器上。四天後，去除頂端培養基且在使用之前使細胞在空氣液體界面處生長>14天。此產生單層具纖毛之完全分化之柱狀細胞，該等特徵係氣道上皮之特性。自未患任何已知肺病之非吸煙者分離非CF人類支氣管上皮(HBE)細胞。自F508del同型接合(F508del/F508del-HBE)或在另一等位基因上具有不同致病性突變之F508del異型接合患者分離CF-HBE細胞。

【0319】 將在Costar® Snapwell™細胞培養嵌套上生長之HBE細胞安裝在尤斯室(Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)中，且使用電壓箝系統(Department of Bioengineering, University of Iowa, IA)量測在基底側至頂端Cl⁻梯度(I_{sc})存在下之跨上皮電阻及短路電流。簡言之，在電壓箝記錄條件(V_{保持} = 0 mV)下在37°C下檢查HBE細胞。基底側溶液含有(以mM計) 145 NaCl、0.83 K₂HPO₄、3.3 KH₂PO₄、1.2 MgCl₂、1.2 CaCl₂、10葡萄糖、10 HEPES (利用NaOH將pH調整至7.35)，且頂端溶液含有(以mM計) 145葡萄糖酸Na、1.2 MgCl₂、1.2 CaCl₂、10葡萄糖、10 HEPES (利用NaOH將pH調整至7.35)。

尤斯室分析程序

【0320】 如下設定基底側至頂端膜Cl⁻濃度梯度。在基底側膜上使用正常林格氏溶液(Ringer’s solution)，而頂端NaCl替代為等莫耳葡萄糖酸鈉(利用NaOH滴定至pH 7.4)，以獲得跨上皮之較大Cl⁻濃度梯度。將化合物I在分析之前18 - 24小時添加至基底側或在分析期間添加至頂端側。將福司柯林(Forskolin)(10 μM)在分析期間添加至頂端側以刺激CFTR介導之Cl⁻轉運。量測氯離子電流以評價細胞膜中功能性CFTR之增加。

【0321】 在表20中，以下含義適用：EC₅₀：「+++」意指<2 uM；「++」意指介於2 uM至5 uM之間；「+」意指介於5 uM至25 uM之間。效能%：「+」意指<25%；「++」意指介於25%與100%之間；「+++」意指>100%。

表20

化合物	HBE EC ₅₀ (μM)	HBE最大效能(%)
化合物I	+++	+++

實例15

【0322】 化合物I係強效、有效且具選擇性之下一代CFTR校正劑，其藉由促進F508del-CFTR蛋白之處理及至細胞表面之輸送起作用，從而使得氯離子轉運增強。

【0323】 與單獨之任一CFTR校正劑相比，化合物I與化合物II之組合在CFTR處理及輸送方面產生大於加性之改良，此表明該兩種CFTR校正劑經由不同作用機制起作用，其協同地起作用以增加遞送至細胞表面之F508del-CFTR之量。

【0324】 另外，化合物I與化合物II之組合對CFTR之處理及輸送大於加性之效應表明，該兩種CFTR校正劑經由不同機制起作用，從而使得與任一CFTR校正劑相比，遞送至細胞表面之CFTR蛋白更多。

【0325】 在大多數化合物I濃度下，化合物I、化合物II及化合物III之三重組合較雙重組合使氯離子轉運增強更多。化合物1係以3.0 mg/kg單一標稱靜脈內(IV)劑量於10% NMP、15% EtOH、35% PEG400、10% Solutol及30% D5W中之溶液投與雄性Sprague Dawley大鼠。化合物1亦以3 mg/kg之單一標稱經口劑量(PO)於5% NMP、30% PEG400、10% TPGS、5% PVP-K30中之溶液以5 mL/kg劑量體積投與雄性Sprague Dawley大鼠。

【0326】 使用Watson LIMS軟體，7.4.2版(Thermo Scientific Inc, Waltham, MA)儲存研究設計、樣品追蹤、數據運行設計及個別血漿樣品濃度。使用Watson LIMS軟體，7.4.2版(Thermo Scientific Inc, Waltham, MA)內之PK功能，藉由非分室藥物動力學方法分析在排定的(標稱)取樣時間Sprague Dawley大鼠中化合物1之血漿濃度-時間特徵曲線。測定關鍵藥

物動力學參數，例如自藥物投與時(時間0)外推至無窮大之「曲線下面積」(AUC)、清除率(CL)及經口生物利用度百分比(F%)。使用線性梯形法則計算AUC值。

【0327】 在下表21中，顯示化合物I具有有利的大鼠經口暴露(AUC)及經口生物利用度。

表21

化合物	大鼠iv CL (mL/min/kg)	大鼠PO AUC (µg.小時/mL)	大鼠PO AUC/劑量(µg.小時/mL/mg/kg)	大鼠 F%
化合物I	1.6±0.4	23.5 ± 1.7	9.4 ± 0.7	84%

其他實施例

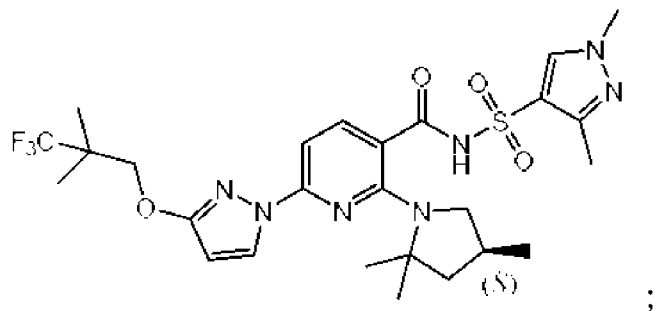
【0328】 上述論述僅揭示且闡述本揭示內容之例示性實施例。熟習此項技術者自此論述且自附圖及申請專利範圍將易於認識到，可在不背離如在以下申請專利範圍中所界定之本揭示內容之精神及範圍之情形下對其作出各種改變、修改及變化。

【發明申請專利範圍】

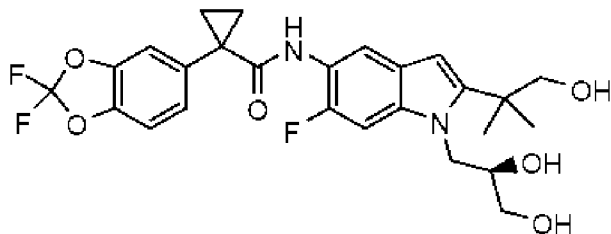
【第1項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a) 15 mg至250 mg之化合物I：

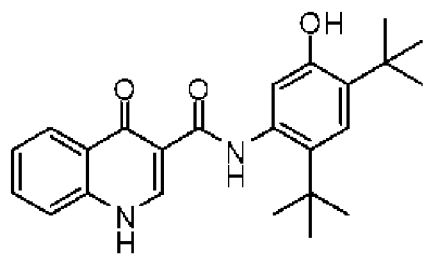


(b) 第一固體分散體，其包含10 mg至150 mg之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含25 mg至200 mg之化合物III：



及相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。

【第2項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含25 mg至75 mg，或80 mg至120 mg之化合物I。

【第3項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其包含80 mg至120 mg之化合物I。

【第4項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其包含25 mg、50 mg或100 mg之化合物I。

【第5項】

如請求項1之醫藥組合物，包含75 mg至125 mg之化合物I。

【第6項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含25 mg至75 mg之化合物II。

【第7項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含50 mg之化合物II。

【第8項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含25 mg至75 mg、75 mg至125 mg或125 mg至175 mg之化合物III。

【第9項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含75 mg之化合物III。

【第10項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含

- (a) 30 mg至120 mg之化合物I；且其中
- (b) 該第一固體分散體包含15 mg至60 mg之化合物II；且
- (c) 該第二固體分散體包含20 mg至90 mg之化合物III。

【第11項】

如請求項1之醫藥組合物，其包含

- (a) 70 mg至130 mg之化合物I；且其中
- (b) 該第一固體分散體包含30 mg至70 mg之化合物II；且
- (c) 該第二固體分散體包含50 mg至100 mg之化合物III。

【第12項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中該第二固體分散體進一步包含相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉。

【第13項】

如請求項1或2之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑、潤滑劑及助流劑之醫藥上可接受之賦形劑。

【第14項】

如請求項13之醫藥組合物，其中：

該等填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖一水合物、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮(copovidone)、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠(guar gum)；

該等崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化(pre-gelatinized)澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；

該等潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石；且

該等助流劑係選自膠體二氧化矽。

【第15項】

如請求項1之醫藥組合物，其進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況硬脂酸鎂。

【第16項】

如請求項15之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含50 mg至250 mg之微晶纖維素；10 mg至45 mg之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況1 mg至10 mg之硬脂酸鎂。

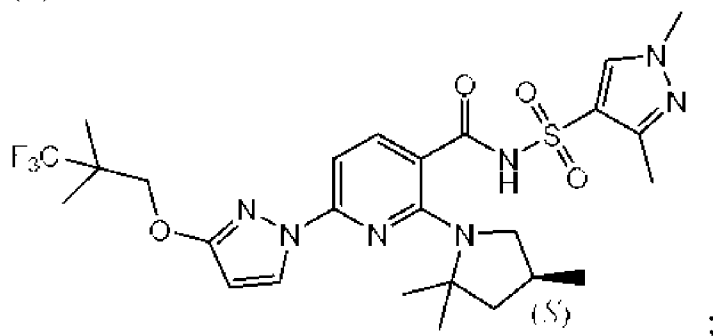
【第17項】

如請求項1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物在(a)中包含25 mg至250 mg之化合物I；在(b)中，該第一固體分散體包含20 mg至150 mg之化合物II；且該第二固體分散體包含25 mg至200 mg之化合物III。

【第18項】

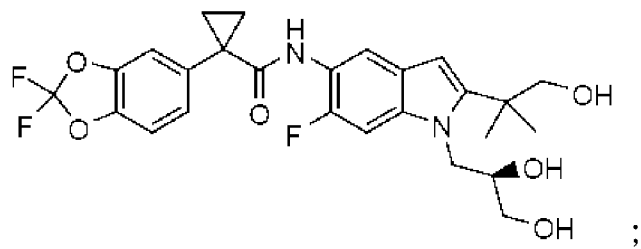
一種醫藥組合物，其包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至30 wt%之化合物I：



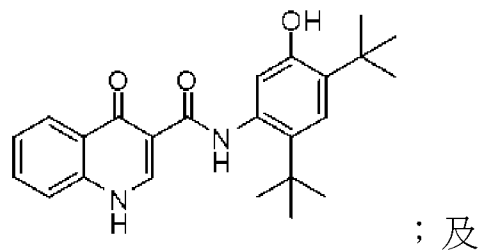
(b) 相對於該醫藥組合物之總重量8 wt%至30 wt%之第一固體分散體，

其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及
(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至45 wt%之第二固體分散體；

其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III：



相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物。

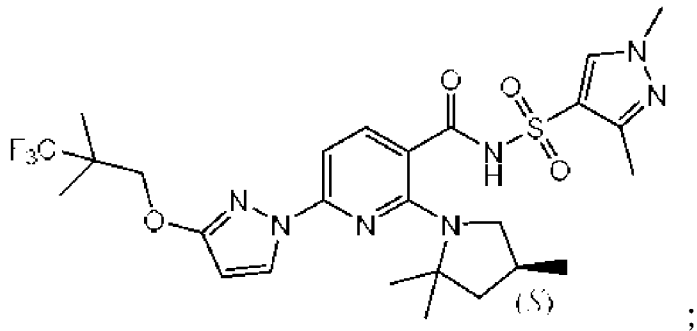
【第19項】

如請求項18之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含在(a)中10 wt%至30 wt%之化合物I；在(b)中8 wt%至30 wt%之該第一固體分散體；及在(c)中10 wt%至30 wt%之該第二固體分散體。

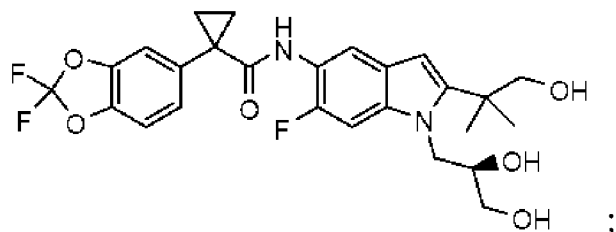
【第20項】

一種醫藥組合物，其包含：

(a) 化合物I：



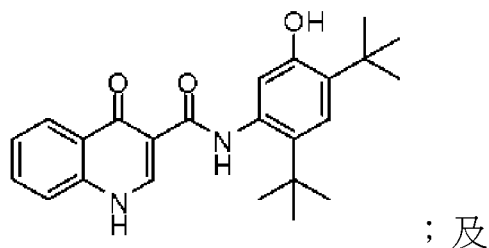
(b) 第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物II：



及

相對於該第一固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物；及

(c) 第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至90 wt%之化合物III：



；及

相對於該第二固體分散體之總重量10 wt%至30 wt%之聚合物，且其中

(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係在4:2:3-6範圍內。

【第21項】

如請求項1、18或20中任一項之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體中之至少一者係噴霧乾燥之分散體。

【第22項】

如請求項1、18或20中任一項之醫藥組合物，其中該第一及該第二固體分散體二者均係噴霧乾燥之分散體。

【第23項】

如請求項1、18或20中任一項之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之聚合物係羥丙基甲基纖維素；且該第二固體分散體中之聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

【第24項】

如請求項1、18或20中任一項之醫藥組合物，其中該第一固體分散體中之聚合物係羥丙基甲基纖維素(HPMC E15)；且該第二固體分散體中之聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素H。

【第25項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中：

該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物II，且該聚合物係羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第一固體分散體之總重量為15 wt%至30 wt%；且

該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量70 wt%至85 wt%之化合物III、相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉，且該聚合物係乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素，其量相對於該第二固體分散體之總重量為14.5 wt%至29.5 wt%。

【第26項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物II。

【第27項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該第一固體分散體包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II；及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素。

【第28項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量75 wt%至85 wt%之化合物III。

【第29項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該第二固體分散體包含相對於該第二固體分散體之總重量80 wt%之化合物III；相對於該第二固體分散體之總重量0.5 wt%之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量19.5 wt%之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素。

【第30項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其進一步包含一或多種選自一或多種填充劑、崩解劑及潤滑劑之醫藥上可接受之賦形劑。

【第31項】

如請求項30之醫藥組合物，其中：

該等填充劑係選自微晶纖維素、矽化微晶纖維素、乳糖、磷酸二鈣、甘露醇、共聚維酮、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、澱粉、麥芽糊精、瓊脂及瓜爾膠；

該等崩解劑係選自交聯羧甲基纖維素鈉、羥基乙酸澱粉鈉、交聚維酮、玉米或預糊化澱粉、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣及微晶纖維素；且

該等潤滑劑係選自硬脂酸鎂、硬脂醯基富馬酸鈉、硬脂酸鈣、硬脂酸鈉、硬脂酸及滑石。

【第32項】

如請求項1、18及20中任一項之醫藥組合物，其中化合物I係實質上

結晶，且其中化合物II及III各獨立地係實質上非晶形。

【第33項】

如請求項1、18及20中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑或呈顆粒形式。

【第34項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含微晶纖維素；交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況硬脂酸鎂。

【第35項】

如請求項18或20之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維素；相對於該醫藥組合物之總重量1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及視情況相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至3 wt%之硬脂酸鎂。

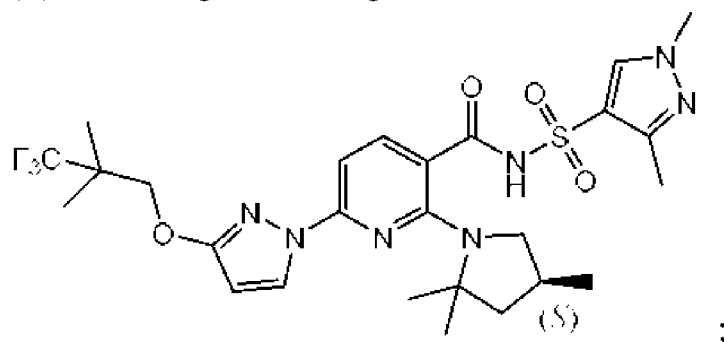
【第36項】

如請求項1或18之醫藥組合物，其中(a)中之化合物I: (b)中之化合物II: (c)中之化合物III之重量比係4:2:3、2:1:3、2:2:3、1:1:3、1:2:3或1:2:6。

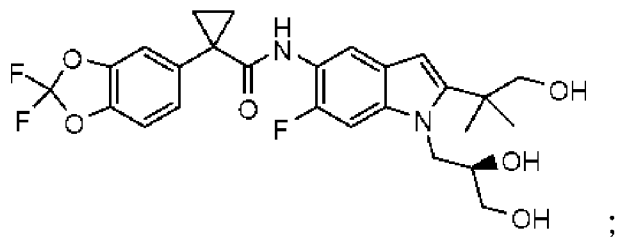
【第37項】

一種單一錠劑，其包含：

(a) 25 mg至125 mg之化合物I：



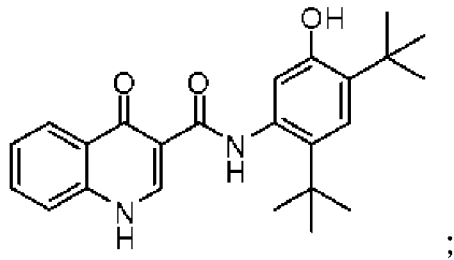
(b) 60 mg 至 65 mg 之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量 80 wt% 之化合物 II：



及

相對於該第一固體分散體之總重量 20 wt% 之羥丙基甲基纖維素；及

(c) 90 mg 至 95 mg 或 180 mg 至 190 mg 之第二固體分散體，其包含相對於該第二固體分散體之總重量 80 wt% 之化合物 III：



相對於該第二固體分散體之總重量 0.5 wt% 之月桂基硫酸鈉；及相對於該第二固體分散體之總重量 19.5 wt% 之乙酸琥珀酸羥丙基甲基纖維素；

(d) 85 mg 至 275 mg 之微晶纖維素；

(e) 10 mg 至 35 mg 之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 2 mg 至 7 mg 之硬脂酸鎂。

【第38項】

如請求項 37 之單一錠劑，其包含：

(a) 90 mg 至 110 mg 之化合物 I；

(b) 60 mg 至 65 mg 之該第一固體分散體；

(c) 90 mg 至 95 mg 之該第二固體分散體；

(d) 195 mg 至 205 mg 之該微晶纖維素；

- (e) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

【第39項】

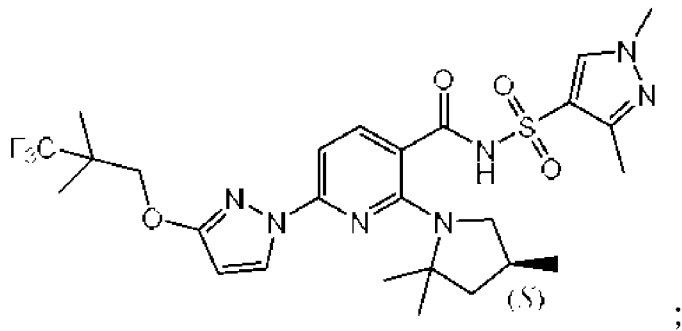
如請求項37之單一錠劑，其包含

- (a) 90 mg至110 mg之化合物I；
- (b) 60 mg至65 mg之該第一固體分散體；
- (c) 90 mg至95 mg之該第二固體分散體；
- (d) 195 mg至200 mg之該微晶纖維素；
- (e) 25 mg至35 mg之該交聯羧甲基纖維素鈉；及
- (f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

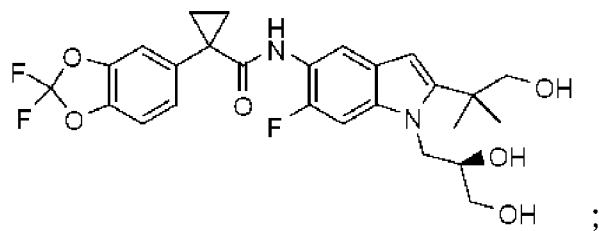
【第40項】

一種單一錠劑，其包含：

- (a) 10 mg至110 mg之化合物I：



- (b) 25 mg至70 mg之第一固體分散體，其包含相對於該第一固體分散體之總重量80 wt%之化合物II：



及相對於該第一固體分散體之總重量20 wt%之羥丙基甲基纖維素；

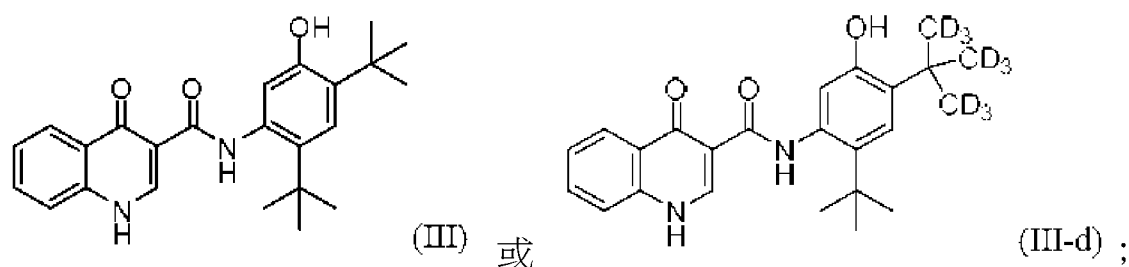
CC(C)(C)c1cc(O)c(NC(=O)c2cc3ccccc3c(=O)n2)c(C(C)(C)C)c1

(f) 2 mg至7 mg之硬脂酸鎂。

CC1=CN(C)C=C1S(=O)(=O)NC(=O)c2nc3c(ncn3C(C)(C)C[C@H](C)C2)c4cc5c(ncn4COCC(C)(C)C(F)(F)F)C5OCC1(C)C2=CN(C1Cc3cc(F)ccc3C(=O)N4C5=CC=C(C=C5)C6=CC(=C(C=C6)C(F)(F)OC(F)(F)O)C=C2)CC[C@H](O)C

第 12 頁(發明申請專利範圍)

化合物III-d：



(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至8 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至2 wt%之硬脂酸鎂。

【第42項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量18 wt%至23 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量8 wt%至12 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量13 wt%至18 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量35 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

【第43項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至10 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量30 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

【第44項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

【第45項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量25 wt%至35 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

【第46項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量22 wt%至28 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至25 wt%之化合物III或化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至25 wt%之微晶纖維素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至7 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

【第47項】

如請求項41之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含：

(a) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至20 wt%之化合物I；

(b) 相對於該醫藥組合物之總重量7 wt%至15 wt%之化合物II；

(c) 相對於該醫藥組合物之總重量10 wt%至15 wt%之化合物III或

化合物III-d；

(d) 相對於該醫藥組合物之總重量20 wt%至45 wt%之微晶纖維素；

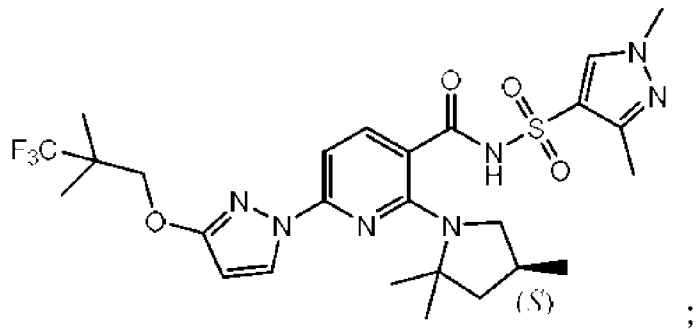
(e) 相對於該醫藥組合物之總重量3 wt%至5 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至1.5 wt%之硬脂酸鎂。

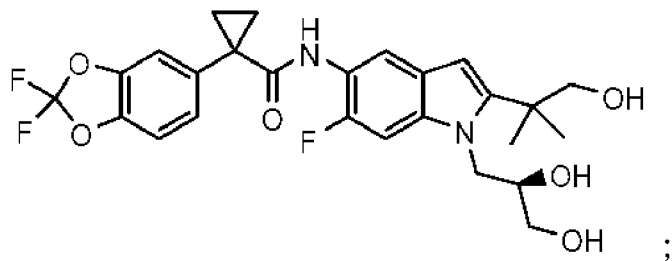
【第48項】

一種醫藥組合物，其包含

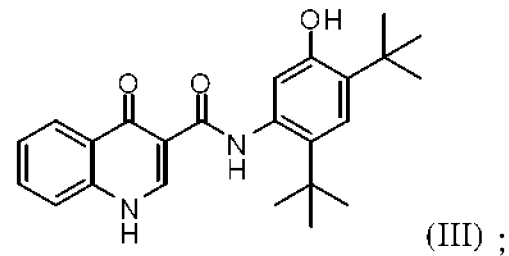
(a) 相對於該醫藥組合物之總重量12 wt%至30 wt%之化合物I：



(b) 相對於該醫藥組合物之總重量5 wt%至15 wt%之化合物II：



(c) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至35 wt%之化合物III：



(d) 相對於該醫藥組合物之總重量15 wt%至45 wt%之微晶纖維

素；

(e) 相對於該醫藥組合物之總重量1 wt%至10 wt%之交聯羧甲基纖維素鈉；及

(f) 相對於該醫藥組合物之總重量0.5 wt%至3 wt%之硬脂酸鎂。

【第49項】

如請求項41至48中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係錠劑。

【第50項】

如請求項1、18、20、41及48中任一項之醫藥組合物或如請求項37或40之單一錠劑，其中化合物I係結晶形式A，其特徵在於X射線粉末繞射圖在選自以下之至少三個2- θ 值具有信號： 6.6 ± 0.2 、 7.6 ± 0.2 、 9.6 ± 0.2 、 12.4 ± 0.2 、 13.1 ± 0.2 、 15.2 ± 0.2 、 16.4 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 及 18.6 ± 0.2 。

【第51項】

如請求項50之醫藥組合物或單一錠劑，其中化合物I結晶形式A係呈實質上純形式，其中當結晶形式佔樣品中所有固體形式總和重量之等於或大於90%之量時，其為實質上純形式。

【第52項】

一種如請求項1至51中任一項之醫藥組合物或單一錠劑之用途，其係用於製備治療患者之囊腫纖維化症之藥物，其中該藥物係用於經口投與。

【第53項】

如請求項52之用途，其中一或多種單一錠劑或醫藥組合物係用於每天一次或每天兩次投與。

【第54項】

如請求項53之用途，其中兩個錠劑係用於每天一次投與。

【第55項】

如請求項52至54中任一項之用途，其中該患有囊腫纖維化症之患者係選自具有F508del/最低功能基因型之患者、具有F508del/F508del基因型之患者、具有F508del/門控基因型之患者，及具有F508del/殘餘功能基因型之患者。

【第56項】

一種製備如請求項37至40中任一項之單一錠劑之方法，其包含

- (a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；及
- (b) 將包含該第一混合物之錠劑混合物壓製成錠劑。

【第57項】

如請求項56之方法，其中該錠劑混合物進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑，且該方法進一步包含將該第一混合物與該一或多種賦形劑混合以形成該錠劑混合物。

【第58項】

如請求項56或57之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

【第59項】

一種製備如請求項37之單一錠劑之方法，其包含

- (a) 將化合物I與第一及第二固體分散體混合以形成第一混合物；
- (b) 將該第一混合物與該微晶纖維素、交聯羧甲基纖維素鈉及硬脂酸鎂混合以形成錠劑混合物；及
- (c) 將該錠劑混合物壓製成錠劑。

【第60項】

如請求項59之方法，其進一步包含將該錠劑包衣。

【發明圖式】

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c1A>G		M1V
c.54- 5940_273+10250de l21kb	pSer18ArgfsX16	CFTRdele2,3
c.91C>T	p.Arg31Cys	R31C
c.115C>T	p.Gin39X	Q39X
c.137C>A	p.Ala46Asp	A460
c.165-1G>A	無蛋白質名稱	297-1G->A
c.166G>A	p.Glu56Lys	E56K
c.174_175insA	p.Arg59LysfsX10	306insA
c.178G>T	p.Glu60X	E60X
c.200C>T	p.Pro67leu	P67L
c.220C>T	p.Arg74Trp	R74W
c.223C>T	p.Arg75X	R75X
c.224G>A	p.Arg75Gln	R75Q
c.254G>A	p.Gly85Glu	G85E
c.262_263delTT	p.Leu88llefX22	394delTT
c.273+1G>A	無蛋白質名稱	405+1G->A
c.274-1G>A	無蛋白質名稱	406-1G->A
c.274G>A	p.Glu92Lys	E92K
c.274G>T	p.Glu92X	E92X
c.292C>T	p.Gln98X	Q98X
c.313delA	p.llel05SerfsX2	444delA
c.325_327delTATins G	p.Tyrl09GlyfsX4	457TAT->G
c.328G>C	p.Asp110His	D110H
c.349C>T	p.Arg117Cys	R117C
c.350G>A	p.Arg117His	R117H
c.366T>A	p.Tyr122X	Y122X
c.442delA	p.llel48LeufsX5	574delA
c.443T>C	p.lle148Thr	I148T
c.489+1G>T	無蛋白質名稱	621+1G->T

【圖1】

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.531delT	p.Ile177MetfsX12	663delT
c.532G>A	p.Gly178Glu	G178R
c.543_546delTAGT	p.Leu183PhefsX5	675del4
c.579+1G>T	無蛋白質名稱	711+1G->T
c.579+3A>G	無蛋白質名稱	711+3A->G
c.579+5G>A	無蛋白質名稱	711+5G->A
c.580-1G>T	無蛋白質名稱	712-1G->T
C.59SOT	p.His199Tyr	H199Y
C.613CM	p.Pro205Ser	P205S
c.617T>G	p.Leu20GTrp	L206W
C.6580T	p.Gln220X	Q220X
c.580T>G	p.Leu227Arg	L227R
c.720_741delAGGG AGAATGATGATGAA GTAC	p.Gly241GluX13	852del22
c.828C>A	p.Cys276X	C276X
c.948delT	p.Phe316LeufsX1 2	1078delT
c.988G>T	p.Gly330X	G330X
c.1000C>T	p.Arg334Trp	R334W
c.1007T>A	p.Ile336Lys	I336K
c.1013C>T	p.Thr338Ele	T338I
c.1021T>C	p.Ser341Pro	S341P
c.1022_1023insTC	p.Phe342HisfsX2 8	1154insTC
c.1040G>A	p.Arg347His	R347H
c.1040G>C	p.Arg347Pro	R347P
c.1055G>A	p.Arg352Gln	R352Q
c.[1075C>A; 10799C> A]	p.[Gln359Lys;Thr 360Lys]	Q359K/T360K
c.1081delT	p.Trp361GlyfsX8	1213delT
c.1116+1G>A	無蛋白質名稱	1248+1G->A
c.1127_1128insA	p.Gln378AlafsX4	1259insA
c.1153_1154insAT	p.Asn386IlefsX3	1288insTA

【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.1202G>A c.1203G>A	或 p.Trp401X	W401X
c.1209+1G>A	無蛋白質名稱	1341+1G->A
c.1210-12[5]	無蛋白質名稱	5T
c.1210-12(7]	無蛋白質名稱	7T
c.1240C>T	p.Gln414X	Q414X
c.1329_1330insAGA T	p.Ile444ArgfsX3	1461ins4
c.1340delA	p.Lys447ArgfsX2	1471delA
c.1364C>A	p.Ala455Glu	A455E
c.1393-1G>A	無蛋白質名稱	1525-1G->A
c.1397C>A c.1397C>G	或 p.Ser466X	S466X
c.1400T>C	p.Leu467Pro	L467P
c.1408A>G	p.Met470Val	M470V
c.1418delG	p.Gly473GluX54	1548delG
c.1466C>A	p.Ser489X	S489X
c.1475C>T	p.Ser492Phe	S492F
c.1477C>T	p.Gln493X	Q493X
c.1519_1521delATC	' p.Ile507del	I507del
c.1521_1523delCTT	p.Phe508del	F508del
c.1545_1546delTA	p.Tyr515X	1677delTA
c.1558G>T	p.Val520Phe	V520F
c.1573C>T	p.Gln525X	Q525X
c.1585-8G>A	無蛋白質名稱	1717-8G->A
c.1585-1G>A	無蛋白質名稱	1717-1G->A
c.1624G>T	p.Gly542X	G542X
c.1645A>C c.1G47T>G	或 p.Ser549Arg	S549R
c.1646G>A	p.Ser549Asn	S549N
c.1650delA	p.Gly551ValfsX8	1782delA
c.1651G>A	p.Gly551Ser	G551S

【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.1652G>A	p.Gly551Asp	G551D
c.1654C>T	p.Gln552X	Q552X
c.1657C>T	p.Arg553X	R553X
c.1673T>C	p.Leu558Ser	L558S
c.1675G>A	p.Ala559Thr	A559T
c.1679G>A	p.Arg560Lys	R560K
c.1679G>C	p.Arg560Thr	R560T
c.1679+1G>C	無蛋白質名稱	1811+1G->C
c.1679+1.6kbA>G	無蛋白質名稱	1811+1.6kbA->G
c.1680-1G>A	無蛋白質名稱	1812-1G->A
c.1682C>A	p.Ala561Glu	A561E
c.1692delA	p.Asp565MetfsX7	1824delA
c.1705T>G	p.Tyr569Asp	Y569D
c.1727G>C	p.Gly576Ala	G576A
c.1736A>G	p.Asp579Gly	D579G
c.1753G>T	p.Glu585X	E585X
c.1766+1G>A	無蛋白質名稱	1898+1G->A
c.1766+1G>C	無蛋白質名稱	1898+1G->C
c.1766+3A>G	無蛋白質名稱	1898+3A->G
c.1841A>G	p.Asp614Gly	D614G
c.1923_1931del9ins	p.Ser641ArgfsX5	2055del9->A
c.1973_1985del13insAGAAA	p.Arg658LysfsX4	2105- 2117del13insA GAAA
c.1986_1989delAAC T	p.Thr663ArgfsX8	2118del4
c.2002C>T	p.Arg668Cys	R668C
c.2012delT	p.Leu671X	2143delT
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183AA->G+
c.2051_2052delAAinsG	p.Lys684SerfsX38	2183delAA->G#
c.2052_2053insA	p.Gln685ThrfsX4	2184insA

【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.2052delA	p.Lys684AsnfsX38	2184delA
c.21250T	p.Arg709X	R709X
c.2128A>T	p.Lys710X	K710X
c.2175_2176insA	p.Glu726ArgfsX4	2307insA
c.2195T>G	p.Leu732X	L732X
c.2215delG	p.Val739TyrfsX16	2347delG
c.2260G>A	p.Val754Met	V754M
c.2290C>T	p.Arg764X	R764X
c.2353C>T	p.Arg785X	R785X
c.2374C>T	p.Arg792X	R792X
c.2424_2425insAT	p.Ser809IlefsX13	2556insAT
c.2453delT	p.Leu818TrpfsX3	2585delT
c.2462_2463delIGT	p.Ser821ArgfsX4	無遺留物名稱
c.2464G>T	p.Glu822X	E822X
c.2490+1G>A	無蛋白質名稱	2622+1G->A
c.2491G>T	p.Glu831X	E831X
c.2537G>A c.2538G>A	或 p.Trp846X	W846X
c.25470A	p.Tyr849X	Y849X
c.2551C>T	p.ArgSSIX	R851X
c.2583delT	p.Phe861LeufsX3	2711delT
c.2657+2_2657+3insA	無蛋白質名稱	2789+2insA
c.2657+5G>A	無蛋白質名稱	2789+5G->A
c.2658-1G>C	無蛋白質名稱	2790-1G->C
c.2668C>T	p.Gln890X	Q890X
c.2735C>A	p.Ser912X	S912X
c.2737_2738insG		2869insG
c.2739T>A	p.Tyr913X	Y913X
c.2764_2765insAG	p.Val922GluX2	2896insAG
c.2780T>C	p.Leu927Pro	L927P
c.2834C>T	p.Ser945Leu	S945L

【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.2875delG	p.Ala959HisfsX9	3007delG
c.2908G>C	p.Gly970Arg	G970R
c.2930C>T	p.Ser977Phe	S977F
c.2988G>A	無蛋白質名稱	3120G->A
c.2988+1G>A	無蛋白質名稱	3120+1G->A
c.2989- 977_3367+248del	無蛋白質名稱	3121- 977_3499+248 del2515
c.2989-1G>A	無蛋白質名稱	3121-1G->A
c.2991G>C	p.Leu997Phe	L997F
c.3002_3003delTG	p.Vall001AspfsX4 5	3132delTG
c.3080T>C	p.Ilel027Thr	I1027T
c.3140-26A>G	無蛋白質名稱	3272-26A->G
c.3154T>G	p.PheI052Val	F1052V
c.3160C>G	p.HisI054Asp	H1054D
c.3181G>C	p.GlyI061Arg	G1061R
c.3194T>C	p.Leul065Pro	L1065P
c.3196C>T	p.ArgI066Cys	R1066C
c.3197G>A	p.ArgI066His	R1066H
c.3205G>A	p.GlyI069Arg	G1069R
c.3208C>T	p.ArgI070Trp	R1070W
c.3209G>A	p.ArgI070Gln	R1070Q
c.3222T>A	p.PheI074Leu	F1074L
c.3230T>C	p.Leul077Pro	L1077P
c.3266G>A	p.TrpI089X	W1089X
c.3276C>A c.3276C>G	或 p.TyrI092X	Y1092X
c.3302T>A	p.MetI101Lys	M1101K
c.3310G>T	p.GluI104X	E1104X
c.3454G>C	p.AsplI52His	D1152H
c.3472C>T	p.ArgI158X	R1158X
c.3484C>T	p.ArgI162X	R1162X

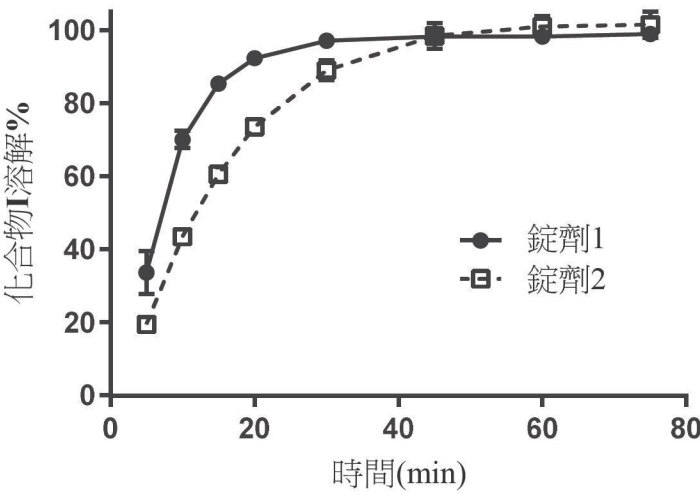
【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.3485G>T	p.Arg162Leu	R1162L
c.3528delC	p.Lys177SerfsX15	3659delC
c.3535_3536insTCA A	p.Thr179IlefsX17	3667ins4
c.3587C>G	p.Ser196X	S1196X
c.3605delA	p.Aspl202AlafsX9	3737delA
c.3611G>A c.3612G>A	或 p.Trp1204X	W1204X
c.3659delC	p.Thr1220LysfsX8	3791delC
c.3691delT	p.Ser1231ProfsX4	3821delT
c.3700A>G	p.Ile1234Val	I1234V
c.3705T>G	p.Ser1235Arg	S1235R
c.3717+12191C>T	無蛋白質名稱	3849+10kbC->T
c.371S-1G>A	無蛋白質名稱	3850-1G->A
c.3731G>A	p.Gly1244Glu	G1244E
c.3744delA	p. Lys1250ArgfsX9	3876delA
c.3752G>A	p.Ser1251Asn	S1251N
c.3763T>C	p.Ser1255Pro	S1255P
c.37640A	p.Ser1255X	S1255X
c.3773_3774insT	p.Leu1258PhefsX7	3905insT
c.3808G>A	p.Aspl270Asn	D1270N
c.3346G>A	p.Trp12S2X	W1282X
c.3873+1G>A	無蛋白質名稱	4005+1G->A
c.3883delA	p.Ile1295PhefsX33	4015delA
c.3884_3885insT	p.Ser1297PhefsX5	4016insT
c.3909C>G	p.Asn1303Lys	N1303K
c.3937C>T	p.Gln1313X	Q1313X

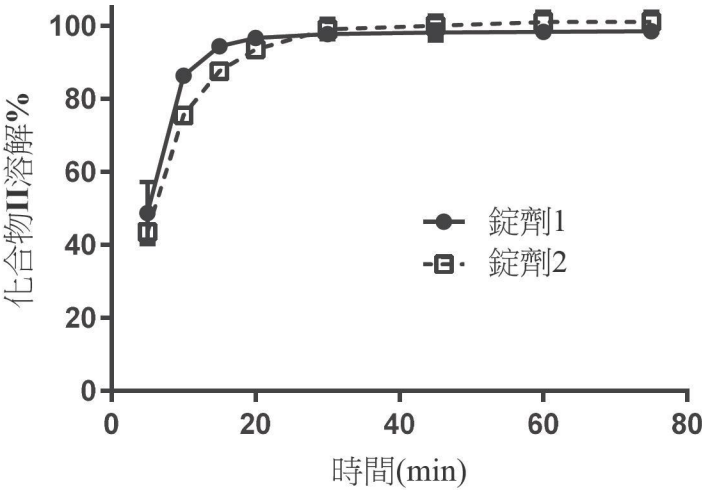
【圖1】(續)

突變cDNA 名稱	突變蛋白質 名稱	突變遺留物 名稱
c.3964- 78_4242+577del	NULL	CFTRdele22,23
c.4046G>A	p.Gly1349Asp	G1349D
c.4077_4080delTGT TinsAA	無蛋白質名稱	4209TGTT->AA
c.4111G>T	p.Glu1371X	E1371X
c.4196_4197delTC	p.Cys1400X	4326delTC
c.4234C>T	p.Gln1412X	Q1412X
c.4242+1G>T	無蛋白質名稱	4374+1G->T
c.4251delA	p.Glu1418ArgfsX 14	4382delA
c.4296_4297insGA	p.Ser1435GlyfsX1 4	4428insGA

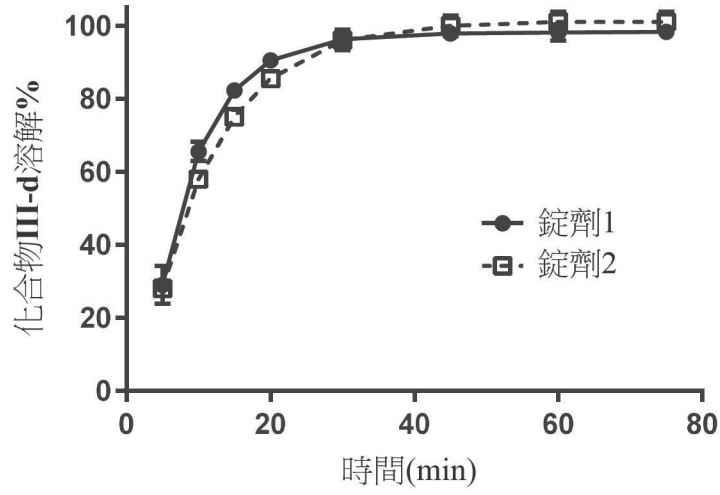
【圖1】(續)



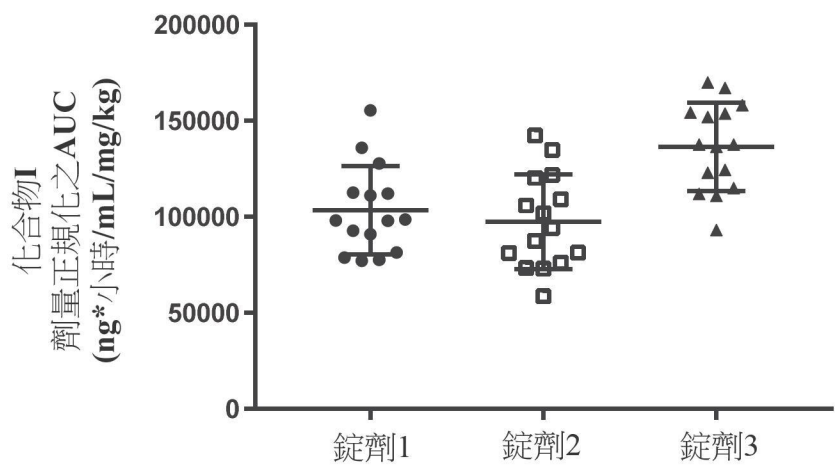
【圖2A】



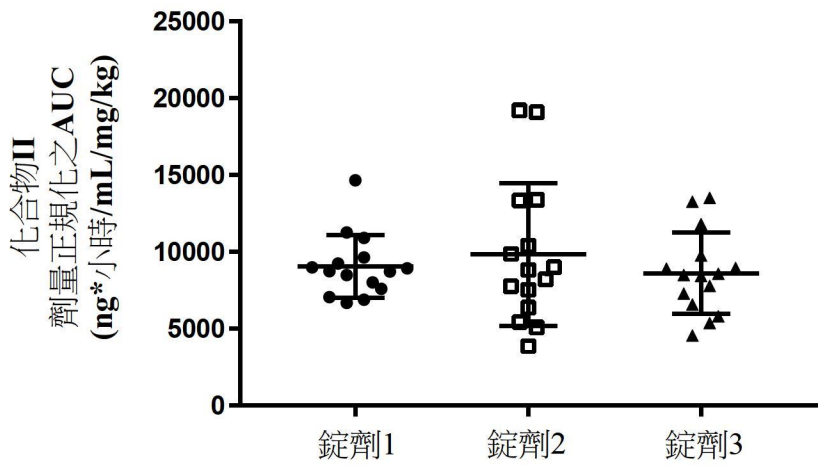
【圖2B】



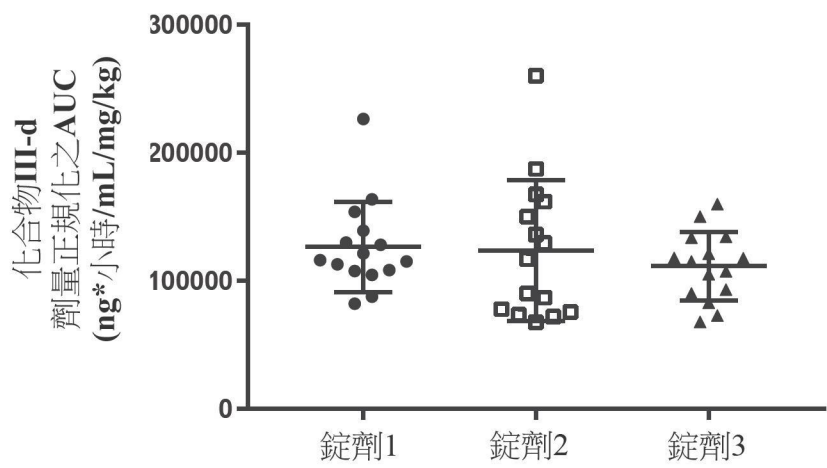
【圖2C】



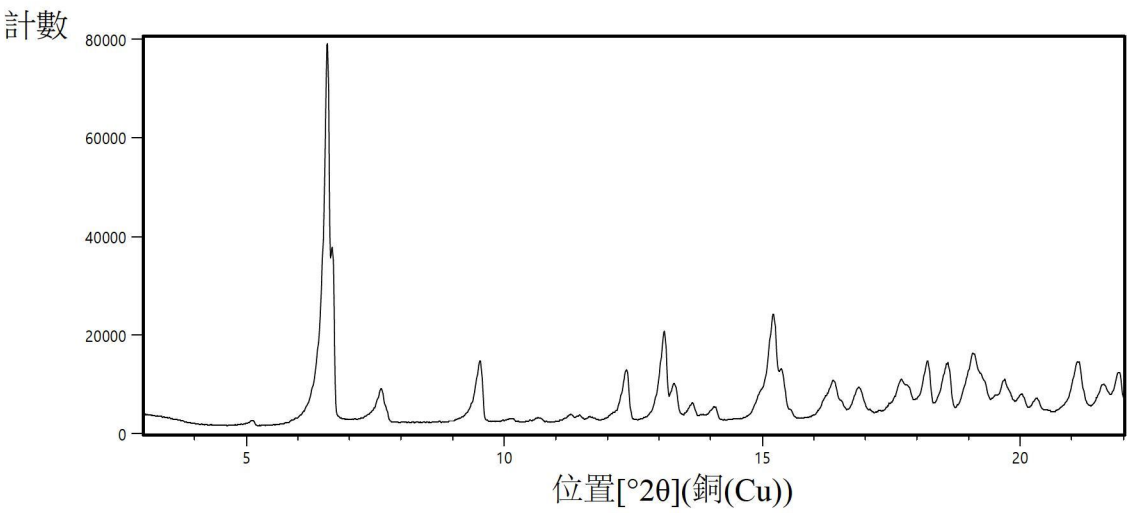
【圖3A】



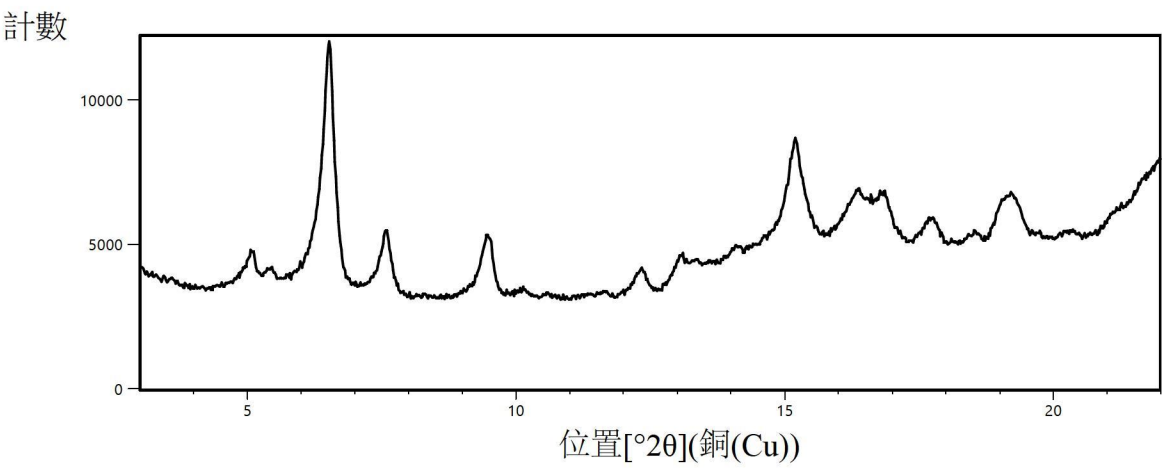
【圖3B】



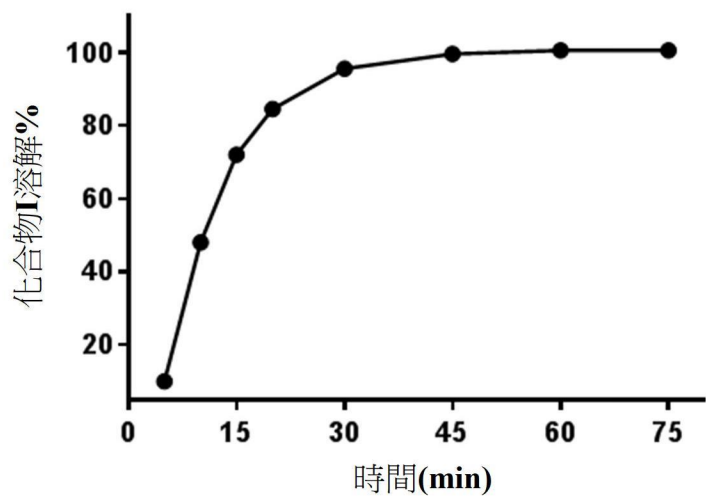
【圖3C】



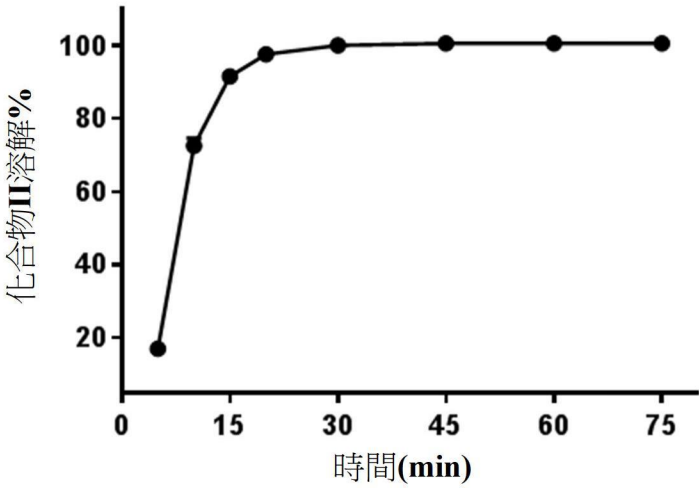
【圖4A】



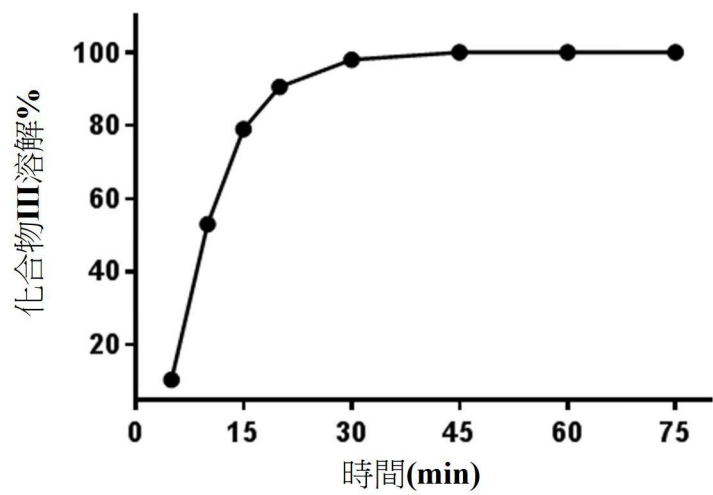
【圖4B】



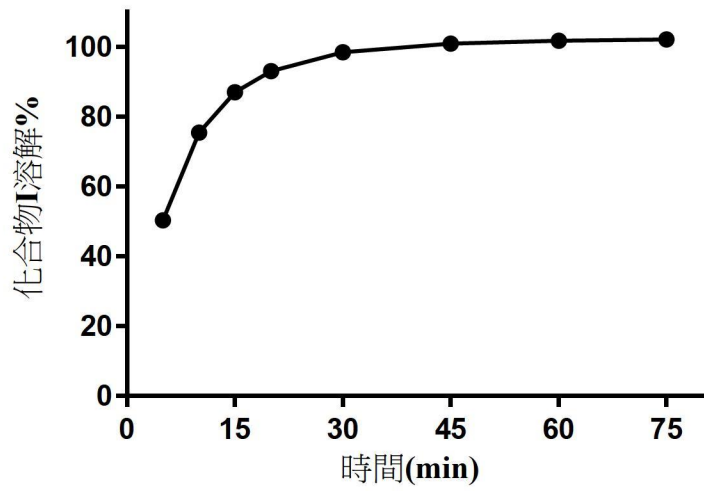
【圖5A】



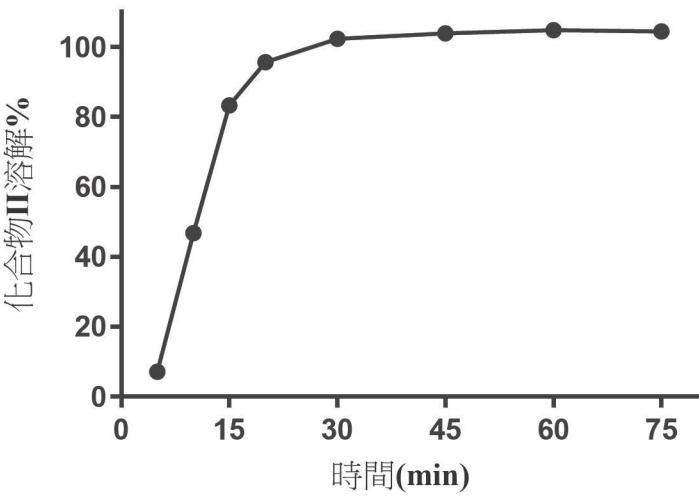
【圖5B】



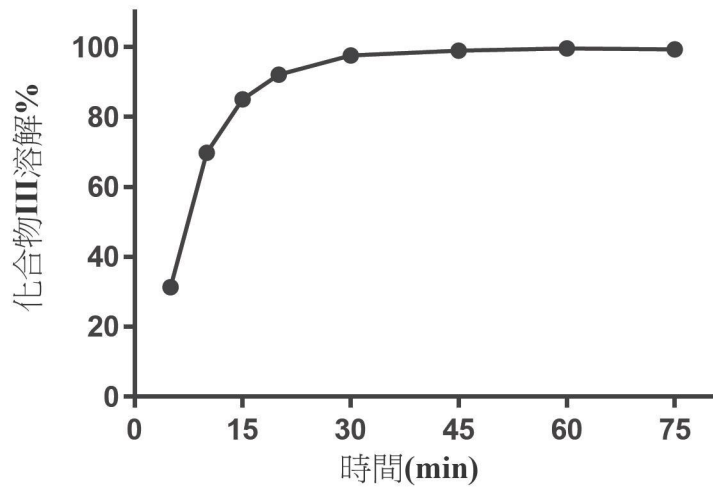
【圖5C】



【圖6A】



【圖6B】



【圖6C】