



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I884912 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：108105212

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 02 月 15 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4353 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/551 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D513/14 (2006.01)

(30)優先權：2018/02/15 美國

62/631,171

2018/02/15 美國

62/631,174

(71)申請人：生華生物科技股份有限公司 (中華民國) SENHWA BIOSCIENCES, INC. (TW)

新北市新店區北新路三段 225 號 10 樓

(72)發明人：劉 筱亭 LIU, HSHIOU-TING (US)；宋 佳恩 SOONG, JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：19 共 256 頁

(54)名稱

喹啉酮類似物及其鹽、組合物及其使用方法

(57)摘要

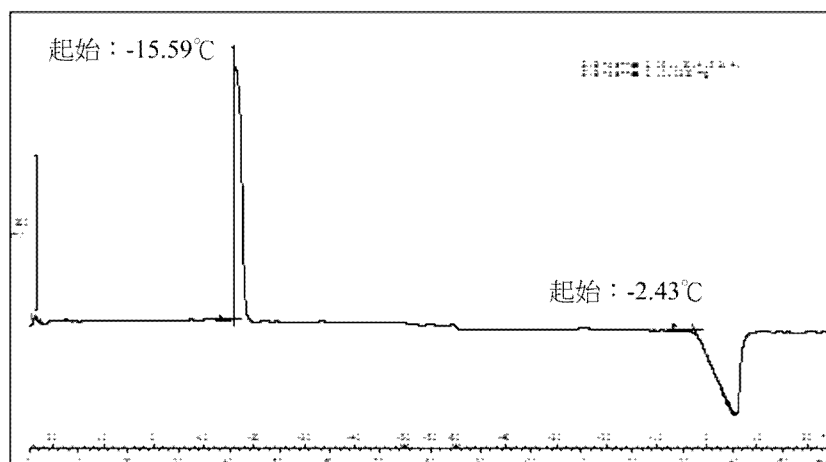
本發明包括 2-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5H-7-硫雜-1,11b-二氮雜-苯并[c]萘-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺之固體凍乾形式。此外，本發明提供包含該固體凍乾形式之組合物、該等固體凍乾形式之醫療用途，及製備該固體凍乾形式之方法。

The present invention includes a solid lyophilized form of 2-(4-Methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-5-oxo-5H-7-thia-1,11b-diaza-benzo[c] fluorene-6-carboxylic acid (5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amide. Furthermore, the present invention provides compositions comprising the solid lyophilized form, therapeutic use of the solid lyophilized forms, and the process of producing the solid lyophilized form.

指定代表圖：

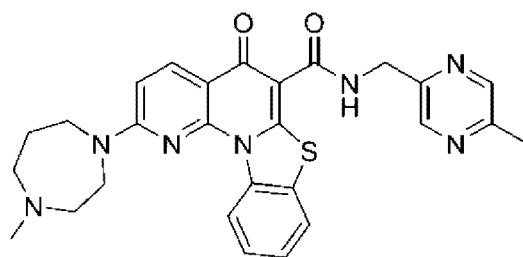
I884912

TW I884912 B



【圖1】

特徵化學式：





I884912

【發明摘要】

【中文發明名稱】

喹啉酮類似物及其鹽、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】

QUINOLONE ANALOGS AND THEIR SALTS, COMPOSITIONS,
AND METHOD FOR THEIR USE

【中文】

本發明包括 2-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5H-7-硫雜-1,11b-二氮雜-苯并[c]萸-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺之固體凍乾形式。此外，本發明提供包含該固體凍乾形式之組合物、該等固體凍乾形式之醫療用途，及製備該固體凍乾形式之方法。

【英文】

The present invention includes a solid lyophilized form of 2-(4-Methyl-[1,4]diazepan-1-yl)-5-oxo-5H-7-thia-1,11b-diaza-benzo[c]fluorene-6-carboxylic acid (5-methyl-pyrazin-2-ylmethyl)-amide. Furthermore, the present invention provides compositions comprising the solid lyophilized form, therapeutic use of the solid lyophilized forms, and the process of producing the solid lyophilized form.

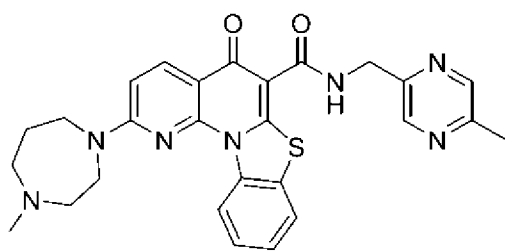
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

喹啉酮類似物及其鹽、組合物及其使用方法

【英文發明名稱】

QUINOLONE ANALOGS AND THEIR SALTS, COMPOSITIONS,
AND METHOD FOR THEIR USE

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於稠合之萘啉酮或喹啉酮類似物，含有其之醫藥組合物，及其使用方法以及四環喹啉酮化合物或四環喹啉酮化合物之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾組合物，含有其之醫藥組合物，及其使用方法。

【先前技術】

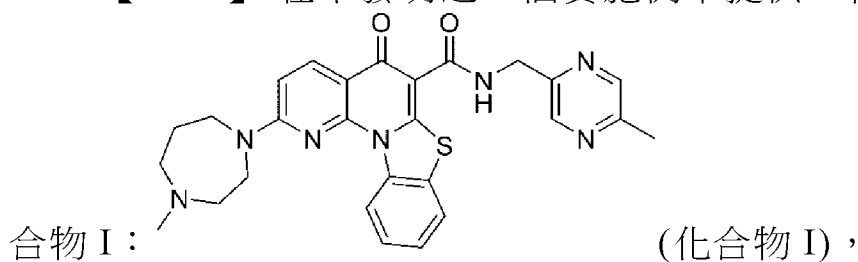
【0002】 已表明多種四環喹啉酮化合物或萘啉酮稠合之四環化合物藉由與核酸之四聯體形成區相互作用及調節核糖體 RNA 轉錄來起作用。參見例如美國專利第 7,928,100 號及第 8,853,234 號。具體而言，四環喹啉酮化合物可穩定癌細胞中之 DNA G-四聯體(G4)且藉此誘導癌細胞之合成致死。因為利用 G4 穩定劑處理細胞可導致 DNA 雙股斷裂(double strand break ; DSB)之形成，所以 G4 穩定配位體/試劑(諸如四環喹諾酮)處理所誘導之 DSB 形成在修復路徑中之基因缺陷或化學抑制細胞中更加明顯，該等修復路徑包括非同源末端連接(non-homologous end joining ; NHEJ)及同源復原(homologous recombination ; HR)修復兩者。此外，四環喹啉酮化合物選擇性抑制核仁中藉由 RNA 聚合酶 I (Pol I)之 rRNA 合成，但不抑制藉由 RNA 聚合酶 II (Pol II)之 mRNA 合成且不抑制 DNA 複製或蛋白質合

成。據表明，靶向 RNA 聚合酶 I (Pol I) 以經由核仁應激路徑活化 p53 可導致選擇性活化腫瘤細胞中之 p53。p53 蛋白一般藉由使癌細胞自毀來充當腫瘤抑制劑。活化 p53 以殺滅癌細胞係經過充分驗證之抗癌策略且正使用許多方法以採用此路徑。對腫瘤細胞中 p53 之選擇性活化將係治療、控制、改善腫瘤細胞，同時不影響正常健康細胞之具有吸引力的方法。前述四環喹諾酮揭示於美國專利第 7,928,100 號及第 8,853,234 號中，且此公開案之內容出於所有預期用途以全文引用之方式併入本文中。

【0003】 熟習醫藥領域之技術者理解，固體形式之活性藥物成分提供用於控制重要的生理化學品質，諸如穩定性、溶解度、生物可用性、粒度、體積密度、流動特性、多晶型含量及其它特性之最佳方法。因此，需要製備該等固體形式之方法，該等固體形式具有極佳存放期且有利於獲得四環喹啉酮化合物之最佳調配物。此等固體形式應適用於醫藥用途。

【發明內容】

【0004】 在本發明之一個實施例中提供一種醫藥組合物，其包含化



或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物包含少於約 1% 雜質。

【0005】 在一個實施例中，該醫藥組合物係固體組合物，其包含凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0006】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天之後，該醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在另一實施例

中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 28 天之後，該醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，該醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。

【0007】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 42 天之後，該醫藥組合物包含少於 0.5% 雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，該醫藥組合物包含少於約 0.4% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，該醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。

【0008】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0009】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0010】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0011】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 14 天之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組

合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 14 天之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0012】 在另一實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在另一實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。

【0013】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.5% 雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.4% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。

【0014】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0015】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0016】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中該化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含

少於 0.1%之化合物 10。

【0017】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2%之化合物 9。

【0018】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1.0%雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.3%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2%之化合物 9。

【0019】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1.2%雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.6%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存約 36 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.3%之化合物 9。

【0020】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 24 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 12 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 6 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 3 個月之後，醫藥組合物包含少於約 1%雜質。

【0021】 在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含化合物 I 之 N-氧化物雜質。

【0022】 在醫藥組合物之一個實施例中，該醫藥組合物係固體組合物，其包含凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，用於凍乾組合物之溶液包含濃度大於 15 mg/ml 之化合物 I。在一個實施例中，用於凍乾組合物之溶液包含濃度大於 25 mg/ml 之化合物 I。

【0023】 在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含抗氧化劑。在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含抗壞血酸。

【0024】 在醫藥組合物之一個實施例中，組合物在用醫藥學上可接受之稀釋劑復原之後提供在約 4 至約 6 範圍內之 pH 值。在醫藥組合物之一個實施例中，組合物在用醫藥學上可接受之稀釋劑復原之後提供在約 4 至約 5.5 範圍內之 pH 值。

【0025】 在一個實施例中，醫藥組合物展現具有在約 $-18.23\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 及約 $-27.26\pm 2.0^{\circ}\text{C}$ 處之放熱峰的差示掃描熱量測定(differential scanning calorimetry；DSC)熱分析圖。

【0026】 在一個實施例中，醫藥組合物具有少於 1%之含水量。

【0027】 在一個實施例中，醫藥組合物包含約 150 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0028】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.5%雜質。在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.3%雜質。

【0029】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 6 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.7%雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 6 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.5%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個

實施例中，組合物在室溫下儲存 3 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.5% 雜質。

【0030】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0031】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中該化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0032】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 36 個月之後，醫藥組合物包含少於 1.2% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 24 個月之後，醫藥組合物包含少於 1.0% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 6 個月之後，醫藥組合物包含少於 1.0% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 3 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.7% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 2 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.5% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0033】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0034】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0035】 在如本文所揭示之醫藥組合物之一個實施例中，在凍乾 14 天之後、凍乾 28 天之後、凍乾 42 天之後、凍乾 96 天之後、凍乾 6 個月之後、凍乾 12 個月之後、凍乾 24 個月之後及/或凍乾 36 個月之後，在室溫下或在 50°C 下，使用如實例 5 中之參數進行該等雜質之測試。在如本文所

揭示之醫藥組合物之一個實施例中，在凍乾 14 天之後、凍乾 28 天之後、凍乾 1 個月之後、凍乾 42 天之後、凍乾 96 天之後、凍乾 6 個月之後、凍乾 12 個月之後、凍乾 24 個月之後及/或凍乾 36 個月之後，在約-20°C 下、在約 2°C 至約 8°C 之範圍下、在約 5°C 下、在室溫下、在約 25°C 下、在約 30°C 下、在約 40°C 下或在約 50°C 下，使用如實例 5 或實例 10 中之參數進行該等雜質之測試。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 3 個月或更短之後，醫藥組合物包含少於約 0.5% 之化合物 7。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 3 個月或更短之後，醫藥組合物包含少於約 0.35% 之化合物 7。

【0036】 在一個實施例中，醫藥組合物包含增積劑。在一個實施例中，增積劑選自由蔗糖、甘露醇及海藻糖組成之群中之一或多者。在一些實施例中，增積劑係蔗糖。在其他實施例中，增積劑係甘露醇。

【0037】 在一個實施例中，醫藥組合物係液體組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物係水性組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0038】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物包含少於或等於 1 ppm 之溶解氧。在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物包含少於 1 ppm 之溶解氧。

【0039】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物包含增積劑。在一個實施例中，增積劑選自由蔗糖、甘露醇及海藻糖組成之群中之一或多者。在一些實施例中，增積劑係蔗糖。在其他實施例中，增積劑係甘露醇。

【0040】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物之 pH 值為 4.5 ± 1 。

在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物之 pH 值為 4.5 ± 0.5 。在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物之 pH 值為 4.5 ± 0.1 。在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物之 pH 值為 4.0 ± 0.5 。

【0041】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 28 天之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.7% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 2 個月之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 3 個月之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。

【0042】 在一個實施例中，組合物在約 25°C 範圍內之溫度/60% RH 下儲存 28 天之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.1% 之化合物 10。在一個實施例中，組合物在約 25°C 範圍內之溫度/60% RH 下儲存 2 個月之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。

【0043】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物在製備時包含少於 1 ppm 之溶解氧。

【0044】 在一個實施例中，在組合物儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.5% 之化合物 7。在一個實施例中，組合物在約 5°C 、 25°C 、 30°C 或 40°C 之儲存溫度下儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.5% 之化合物 7。

【0045】 在一個實施例中，在組合物儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.4% 之化合物 7。在一個實施例中，組合物在約 5°C 、 25°C 、 30°C 或 40°C 之儲存溫度下儲存 3 個月或更短之後，液體

或水性醫藥組合物包含少於約 0.4%之化合物 7。

【0046】 在一個實施例中，在組合物儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.5%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.2%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在約 30°C 下儲存 3 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.25%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在約 40°C 下儲存 1 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.25%之化合物 10。在一個實施例中，組合物在約 40°C 下儲存 2 個月或更短之後，液體或水性醫藥組合物包含少於約 0.35%之化合物 10。

【0047】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物處於小瓶中。

【0048】 在一個實施例中，液體或水性醫藥組合物在 I.V.溶液/流體袋或 I.V.溶液管線中進一步稀釋。

【0049】 在一個實施例中，醫藥組合物係液體組合物，其係來自固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之復原溶液。

【0050】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於約 0.5%雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 42 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.5%雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於約 0.4%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0051】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，固體凍乾組合物

在室溫下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.1%之化合物 10。

【0052】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。

【0053】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 14 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.2%之化合物 9。

【0054】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於約 0.4%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於約 0.4%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0055】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 42 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.5%雜質。

【0056】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 28 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.1%之化合物 10。

【0057】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 14 天之後，液體復原醫藥組合物包含少於 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 14 天之後，液

體復原醫藥組合物包含少於 0.2%之化合物 9。

【0058】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於 0.3%雜質。

【0059】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於 0.1%之化合物 10。

【0060】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含少於 0.2%之化合物 9。

【0061】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含濃度為約 ≥ 15 mg/ml 之化合物 I。在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含濃度為約 ≥ 25 mg/ml 之化合物 I。

【0062】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含增積劑。在一個實施例中，增積劑選自由蔗糖、甘露醇及海藻糖組成之群中之一或多者。在一些實施例中，增積劑係蔗糖。在其他實施例中，增積劑係甘露醇。

【0063】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物實質上不含化合物 I 之 N-氧化物降解物。在一個實施例中，液體復原醫藥組合物實質上不含抗氧化劑。

【0064】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物提供在約 4 至約 6 範圍內之 pH 值。在一個實施例中，液體復原醫藥組合物提供在約 4 至約 5.5 範圍內之 pH 值。

【0065】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物包含約 150 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0066】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物處於小瓶中。

【0067】 在一個實施例中，液體復原醫藥組合物在 I.V.溶液/流體袋或 I.V.溶液管線中進一步稀釋。

【0068】 在另一實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 下儲存 1 個月之後，液體復原醫藥組合物具有上文所描述之特徵中之任一者。

【0069】 在一個實施例中，醫藥組合物係液體組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0070】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於約 1% 雜質。在一個實施例中，醫藥組合物包含少於約 0.5% 雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.5% 雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.4% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0071】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0072】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。

【0073】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0074】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.4% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍

內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於約 0.4% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0075】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.5% 雜質。

【0076】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0077】 在一個實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質；其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存 1 個月之後，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0078】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.3% 雜質。

【0079】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.1% 之化合物 10。

【0080】 在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，醫藥組合物包含少於 0.2% 之化合物 9。

【0081】 在一個實施例中，醫藥組合物包含濃度為約 ≥ 15 mg/ml 之化合物 I。在一個實施例中，醫藥組合物包含濃度為約 ≥ 25 mg/ml 之化合物 I。

【0082】 在一個實施例中，醫藥組合物包含增積劑。在一個實施例

中，增積劑選自由蔗糖、甘露醇及海藻糖組成之群中之一或多者。在一些實施例中，增積劑係蔗糖。在其他實施例中，增積劑係甘露醇。

【0083】 在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含化合物 I 之 N-氧化物降解物。在一個實施例中，醫藥組合物實質上不含抗氧化劑。

【0084】 在一個實施例中，醫藥組合物提供在約 4 至約 6 範圍內之 pH 值。在一個實施例中，醫藥組合物提供在約 4 至約 5.5 範圍內之 pH 值。

【0085】 在一個實施例中，醫藥組合物包含約 150 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0086】 在一個實施例中，醫藥組合物處於小瓶中。

【0087】 在一個實施例中，醫藥組合物進一步在 I.V.溶液/流體袋或 I.V.溶液管線中稀釋。

【0088】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含一或多種選自由以下組成之群的化合物：化合物 1、化合物 7、化合物 8、化合物 9 及化合物 10。

【0089】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 1。

【0090】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 7。

【0091】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含

化合物 **8**。

【0092】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 **9**。

【0093】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 **10**。

【0094】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，以及化合物 **9** 及化合物 **10**。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物、化合物 **1**、化合物 **7**、化合物 **8**、化合物 **9** 及化合物 **10**。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種選自由以下組成之群的化合物：化合物 **2**、化合物 **3**、化合物 **4**、化合物 **5**、化合物 **6**、化合物 **11** 及化合物 **12**。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，及化合物 **1-12**。

【0095】 在一個實施例中，本發明係關於化合物 **1-6** 及 **8-12**，或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽經分離。在另一實施例中，化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽經純化。

【0096】 在其他實施例中，本發明係關於以下中之至少一者：化合物 **1-6** 及 **8-12**，或其實質上為純的醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中的至少一者為至少約 95% 純度。在另一實施例中，化合物 **7** 或其醫藥學上可接受之鹽為至少 95% 純度。

【0097】 在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑以及化合物 **1-6** 及 **8-12**，或其醫藥學上可接受之鹽中的至少一者。在另一實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑以及化合物 **1** 及 **8-10** 或其醫藥學上可接受之鹽中的至少一者。

【0098】 在一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽實質上為純的。在一些實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽為至少約 95%純度。在其他實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽為至少約 97%純度。在一些實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽為至少 95%純度。在其他實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-6** 及 **8-12** 或其醫藥學上可接受之鹽為至少 97%純度。

【0099】 在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及基本上的化合物 **7**，或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **7** 或其醫藥學上可接受之鹽為約 95%純度。在一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **7** 或其醫藥學上可接受之鹽為 95%純度。

【0100】 在本發明之一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物中之任一者中的化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽相對於其中 *BRCA2* 係野生型之親本細胞株展現對 *BRCA2* 陰性細胞株之敏感性。在一個實施例中，

敏感性高至少兩倍。在其他實施例中，敏感性高至少二十倍。在一些實施例中，敏感性高至少 200 倍。

【0101】 在一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物進一步包含至少一種醫藥活性劑。在一個實施例中，至少一種醫藥活性劑係 PARP 抑制劑或 CDK 抑制劑。

【0102】 在一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物進一步包含至少一種選自以下之 PARP 抑制劑：4-(3-(1-(環丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2*H*)-酮(奧拉帕尼(olaparib)，AZD2281，Ku-0059436)、2-[(2*R*)-2-甲基吡咯啉-2-基]-1*H*-苯并咪唑-4-甲醯胺(維利帕尼(veliparib)，ABT-888)、(8*S*,9*R*)-5-氟-8-(4-氟 苯 基)-9-(1-甲 基-1*H*-1,2,4-三 唑-5-基)-8,9-二 氫-2*H*-吡 啶 并[4,3,2-*de*]酞 嗪-3(7*H*)-酮(他 拉 唑 帕 尼(talazoparib)，BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲醯胺(依尼帕瑞(iniparib)，BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲胺基)甲基)苯基)-3,4-二氫-2*H*-氮呋并[5,4,3-*cd*]吡啶-1(6*H*)-酮磷酸(如卡帕瑞(rucaparib)，AG-014699，PF-01367338)、2-[4-[(二甲胺基)甲基]苯基]-5,6-二氫咪唑并[4,5,1-*jk*][1,4]苯并二氮呋-7(4*H*)-酮(AG14361)、3-胺基苯甲醯胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((*S*)-吡咯啉-2-基)苯基)-3*H*-苯并[*d*]咪唑-4-甲醯胺(A-966492)、*N*-(5,6-二氫-6-側氧基-2-啡啶基)-2-乙醯胺鹽酸鹽(PJ34，PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二氫-4-側氧基-3,4-二氫-4-側氧基-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]-2-喹啉啉丙醯胺(ME0328)、5-(2-側氧基-2-苯基乙氧基)-1(2*H*)-異喹啉酮(UPF-1069)或 4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2*H*)-酞嗪酮(AZD 2461)。

【0103】 在一個實施例中，如本文所揭示之醫藥組合物進一步包含至少一種選自以下之 CDK 抑制劑：AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、

BMS-387、CVT-2584、弗拉派多(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利希布(seliciclib) (CYC202, R-羅斯維汀(R-roscovitine))、ZK-304709、AT7519M、P276-00、SCH 727965、AG-024322、LEE011、LY2835219、P1446A-05、BAY 1000394、SNS-032 或 5-((3-氯苯基)胺基)苯并[c][2,6]萘啶-8-甲酸。

【0104】 在一個實施例中，本發明提供一種用於治療或改善個體中之細胞增殖病症之方法，其中該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在如本文所述之方法之一個實施例中，醫藥組合物直接注入個體。在其他實施例中，醫藥組合物稀釋於隨後向個體投與之 I.V.溶液/流體袋或 I.V.管線中。

【0105】 在一個實施例中，細胞增殖病症係如本文所描述之方法中的癌症。在另一實施例中，癌症係選自由以下組成之群：血液癌症、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰臟癌、淋巴結癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、腎癌、骨肉瘤、心臟癌、子宮癌、胃腸道惡性病以及喉與口腔之癌瘤。在一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、尤文氏肉瘤、頭頸癌及子宮頸癌。在一個實施例中，血液癌症選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及多發性骨髓瘤。

【0106】 在一個實施例中，藉由如本文所述之方法治療或改善之癌症係同源復原(HR)依賴性雙股斷裂(DSB)修復缺陷癌症或非同源末端連接(NHEJ) DSB 修復缺陷癌症。在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之

醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該癌症係 *BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症。在一些實施例中，*BRCA* 突變型癌症係 *BRCA2* 突變型癌症。在其他實施例中，*BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。在一個實施例中，*BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係乳癌或前列腺癌。

【0107】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該癌症係 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA1* 缺陷型癌症。在一些實施例中，癌症係 *BRCA2* 缺陷型癌症。

【0108】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善人類個體中之細胞增殖病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一些實施例中，人類個體攜帶 *BRCA* 突變。在其他實施例中，人類個體攜帶 *BRCA2* 突變。

【0109】 在一個實施例中，本文所提供之方法進一步包含投與一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑係抗癌劑或免疫治療劑。在一個實施例中，一或多種治療活性劑係免疫治療劑。在一些實施例中，一或多種免疫治療劑包括但不限於單株抗體、免疫效應細胞、授受性細胞轉移、免疫毒素、疫苗或細胞介素。

【0110】 在另一實施例中，本文所提供之方法進一步包含在投與醫藥組合物之前、在其期間或在其之後向患者投與放射療法，該醫藥組合物

包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0111】 在本文所揭示之方法中之任一者的一個實施例中，靜脈內投與治療有效量之醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 25 mg 至約 850 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 150 mg 至約 750 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 375 mg 至約 750 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 550 mg 至約 750 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 25 mg 至約 250 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在另一實施例中，醫藥組合物包含每個體之體表面積(m^2)，約 50 mg 至約 170 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在另一實施例中，醫藥組合物包含約 150 mg 化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0112】 在如本文所揭示之治療癌症之方法的一個實施例中，該方法進一步包含共同投與一或多種額外治療劑及/或放射療法。在一個實施例中，一或多種額外治療劑係抗癌劑或免疫治療劑。

【0113】 在一個實施例中，本發明提供一種抑制個體中之 Pol I 轉錄的方法，其中該方法包含向個體投與治療有效量之醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶

劑合物。在一個實施例中，抑制 Pol I 轉錄係在周邊血液單核細胞中。在其他實施例中，在投與治療有效量之醫藥組合物 1 小時之後，可觀測到約 15% 或更大平均抑制程度。在一個實施例中，靜脈內投與治療有效量之醫藥組合物，該醫藥組合物包含如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在如本文所述之方法之一個實施例中，醫藥組合物直接注入個體。在其他實施例中，醫藥組合物稀釋於隨後向個體投與之 I.V. 溶液/流體袋或 I.V. 管線中。

【0114】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之細胞增殖病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之醫藥組合物中的任一者，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者。在一個實施例中，細胞增殖病症係癌症。

【0115】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示之醫藥組合物中的任一者，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者，其中該癌症係選自由以下組成之群：血液癌症、結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、子宮頸癌、肺癌、肝癌、胰臟癌、淋巴結癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、骨癌、尤文氏肉瘤、皮膚癌、腎癌、骨肉瘤及心臟癌。在一些實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：乳癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌、尤文氏肉瘤、頭頸癌及子宮頸癌。在一個實施例中，血液癌症選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及多發性骨髓瘤。

【0116】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示的

醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者，其中該癌症係 *BRCA* 突變型癌症。在一些實施例中，*BRCA* 突變型癌症係 *BRCA2* 突變型癌症。在其他實施例中，*BRCA* 突變型癌症係乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。在一個實施例中，*BRCA* 突變型癌症係乳癌或前列腺癌。

【0117】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善個體中之癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示的醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者，其中該癌症係 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA1* 缺陷型癌症。在一些實施例中，癌症係 *BRCA2* 缺陷型癌症。

【0118】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善人類個體中之細胞增殖病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之本文所揭示的醫藥組合物中之任一者，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽中之至少一者。在一些實施例中，人類個體攜帶 *BRCA* 突變。在其他實施例中，人類個體攜帶 *BRCA2* 突變。

【圖式簡單說明】

【0119】 圖 1 係如實例 4 中所描述之操作 1 之差示掃描熱量測定 (differential scanning calorimetry ; DSC) 熱分析圖。

【0120】 圖 2 係如實例 4 中所描述之操作 1 之差示掃描熱量測定 (DSC) 熱分析圖的放大。

【0121】 圖 3 係如實例 4 中所描述之操作 1 之差示掃描熱量測定 (DSC) 熱分析圖的放大。

【0122】 圖 4 係如實例 4 中所描述之操作 2 之差示掃描熱量測定

(DSC)熱分析圖。

【0123】圖 5 係如實例 4 中所描述之操作 2 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖的放大。

【0124】圖 6 係如實例 4 中所描述之操作 2 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖的放大。

【0125】圖 7 係如實例 4 中所描述之操作 2 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖的放大。

【0126】圖 8 係如實例 4 中所描述之操作 3 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖。

【0127】圖 9 係如實例 4 中所描述之操作 3 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖的放大。

【0128】圖 10 係如實例 4 中所描述之操作 4 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖。

【0129】圖 11 係如實例 4 中所描述之操作 4 之差示掃描熱量測定 (DSC)熱分析圖的放大。

【0130】圖 12A 係含有化合物 I 之溶液(不含增積劑或其它賦形劑)之加熱曲線的 DSC 熱分析圖。

【0131】圖 12B 係化合物 I 之凍乾溶液(表 19 之溶液)之加熱曲線的 DSC 熱分析圖。

【0132】圖 13 展示 DLD1 及同基因 *BRCA2*^{-/-}細胞株中之化合物 I 之細胞增殖分析結果。

【0133】圖 14A 展示歷經 28 天治療時程,接受化合物 I 之小鼠(*BRCA* WT)中之腫瘤體積的變化。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0134】圖 14B 展示歷經 28 天治療時程，接受化合物 I 之小鼠 (*BRCA1* Mut)中之腫瘤體積的變化。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0135】圖 14C 展示歷經 28 天治療時程，接受化合物 I 之小鼠 (*BRCA2* Mut)中之腫瘤體積的變化。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0136】圖 15A 展示對於實例 16 之研究 1-4 中之 IV 投藥，在整個給藥方案中小鼠中之化合物 I 濃度-時間資料之複合呈現。圖 15B 展示對於實例 16 之研究 1、2 及 4 中之投藥，在整個給藥方案中小鼠化合物 I 濃度-時間資料之複合呈現。

【0137】圖 16A 展示在向藉由患者來源之異種移植模型 CTG-0012 進一步分層之無胸腺裸鼠化合物 I 給藥之後，所觀測到之腫瘤體積之時程。圖 16B 展示在向藉由患者來源之異種移植模型 CTG-0888 進一步分層之無胸腺裸鼠化合物 I 給藥之後，所觀測到之腫瘤體積之時程。圖 16C 展示在向藉由患者來源之異種移植模型 HBCx-10 進一步分層之無胸腺裸鼠化合物 I 給藥之後，所觀測到之腫瘤體積之時程。圖 16D 展示在向藉由患者來源之異種移植模型 HBCx-14 進一步分層之無胸腺裸鼠化合物 I 給藥之後，所觀測到之腫瘤體積之時程。圖 16E 展示在向藉由患者來源之異種移植模型 HBCx-15 進一步分層之無胸腺裸鼠化合物 I 給藥之後，所觀測到之腫瘤體積之時程。

【0138】圖 17A 展示在實例 16 中論述之 IV 投藥之後，小鼠中之化合物 I 濃度-時間之視覺預測性檢查評估。

【0139】圖 17B 展示在實例 16 中論述之口服投藥之後，小鼠中之化合物 I 濃度-時間之視覺預測性檢查評估。

【0140】圖 18 針對化合物 I (A=化合物 I)調配物產品進行之 UV 層

析圖(頂部)及萃取離子層析圖(底部)。

【0141】 圖 19A 展示在細胞增殖分析中化合物 I 之劑量反應曲線。

【0142】 圖 19B 展示在細胞增殖分析中化合物 1 之劑量反應曲線。

【0143】 圖 19C 展示在細胞增殖分析中化合物 7 之劑量反應曲線。

【0144】 圖 19D 展示在細胞增殖分析中化合物 8 之劑量反應曲線。

【0145】 圖 19E 展示在細胞增殖分析中化合物 9 之劑量反應曲線。

【0146】 圖 19F 展示在細胞增殖分析中化合物 10 之劑量反應曲線。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0147】 本申請案主張 2018 年 2 月 15 日申請之美國臨時申請案第 62/631,171 號及 2018 年 2 月 15 日申請之美國臨時申請案第 62/631,174 號之優先權，該等申請案之揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0148】 本發明係關於穩定 G-四聯體(G4)及/或抑制 Pol I 之四環喹啉酮化合物的固體凍乾形式，以及四環喹啉酮化合物之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式。此等固體物質可調配於醫藥組合物中且用於治療以細胞增生為特徵之病症。

定義

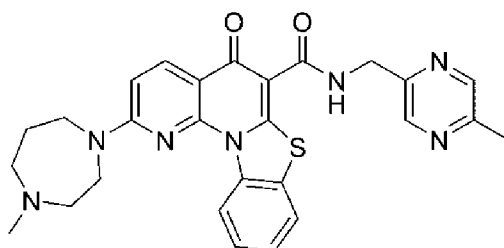
【0149】 應瞭解，本文所用術語僅出於描述特定實施例之目的且不意欲為限制性的。

【0150】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與一般熟習本申請案所屬技術者通常所理解的相同的含義。雖然可以在本申請案之實踐或測試中使用與本文中所描述之方法及物質類似或等效的任何方法及物質，但代表性方法及物質在本文中進行描述。

【0151】 遵循存在已久的專利法公約，在用於本申請案(包括申請專利範圍)中時，術語「一(a/an)」及「該」意謂「一或多個(種)」。因此，舉例而言，對「載劑」之參考包括一或多種載劑、兩種或更多種載劑及類似物之混合物。

【0152】 術語「本發明之化合物」或「本發明化合物」係指 2-(4-甲基-[1,4]二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5H-7-硫雜-1,11b-二氮雜-苯并[c]萘-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺(化合物 I)或其異構體、鹽、N-氧化物、亞磺、磺或溶劑合物或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【0153】 本申請案通篇所描述之化合物 I 之固體凍乾形式包括化合物 I 之任何單一異構體，或任何數目之化合物 I 之異構體的混合物之固體凍乾形式。



化合物 I

【0154】 化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯係關於如本文所述之化合物 I。

【0155】 如本文所用，術語化合物之「降解」意謂化合物隨時間推移之化學變化。化合物之常見降解產物常常係(但不限於)化合物之水解、氧化、去羧基及異構化的產物。

【0156】 如本文所用之術語「氧化產物」或「氧化副產物」係指該產物之氧化衍生物(將氧添加至結構)，包括(但不限於)醇、醛、酮、N-氧化物、亞磺及磺衍生物。在一個實施例中，氧化可在烴上發生以形成新的

醇、醛或酮部分。在另一實施例中，氧化可在氮上發生以形成 N-氧化物部分。在一些實施例中，氧化可在硫上發生以形成亞砜或砜部分。在一個實施例中，氧化產物可藉由質譜分析鑑定，其中觀測到添加 16 個原子質量單元(例如 N-氧化物及羥基類氧化)或添加 14 個原子質量單元(例如將亞甲基氧化為酮基)。

【0157】 如本文所用，術語化合物之「雜質」意謂除化合物以外之化學品，其包括化合物之衍生物，或由於不完全純化而伴隨化合物殘留，或隨時間推移(諸如在穩定性測試、化合物之調配物產生或化合物儲存期間)產生之化合物之降解產物。

【0158】 術語「共同投藥(co-administration/coadministration)」係指以組合方式，亦即共同以協同方式投與由以下復原之調配物或組合物：
(a)化合物 I 之固體凍乾形式，或化合物 I 之醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或前藥的固體凍乾形式；及(b)一或多種額外治療劑及/或放射療法。

【0159】 術語「異構體」係指具有相同化學式但可具有不同立體化學式、結構式或原子之特定佈置的化合物。異構體之實例包括立體異構體、非對映異構體、對映異構體、構形異構體、旋轉異構體、幾何異構體及滯轉異構體。

【0160】 「N-氧化物」亦稱為胺氧化物或胺-N-氧化物，其意謂經由氧化本發明之化合物之胺基衍生自本發明之化合物的化合物。N-氧化物通常含有官能基 $R_3N^+-O^-$ (有時書寫為 $R_3N=O$ 或 $R_3N\rightarrow O$)。

【0161】 術語「酯」係指本發明之化合物之任何酯，其中分子之任何-COOH 官能基經-COOR 官能基置換，其中酯之 R 部分係形成穩定酯部分之任何含碳基團，該含碳基團包括但不限於烷基、烯基、炔基、環烷基、

環烷基烷基、芳基、芳基烷基、雜環基、雜環基烷基及其經取代之衍生物。術語「酯」包括但不限於其醫藥學上可接受之酯。醫藥學上可接受之酯包括但不限於酸基之烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、芳烷基、雜芳烷基、環烷基及雜環基酯，該等酸基包括但不限於甲酸、磷酸、次膦酸、磺酸、亞磺酸及硼酸。

【0162】「亞磺」係指經由氧化硫(S)原子衍生自本發明之化合物的化合物。亞磺通常書寫為-S(=O)-、-S(O)-或-(S→O)-。「磺」係指經由進一步氧化硫原子衍生自本發明之化合物的化合物。磺通常書寫為-S(=O)₂-、-S(O)₂-至-(S(→O)₂)-。

【0163】「酮雜質」係指化合物之副產物，其中亞甲基(-CH₂-)經氧化為酮基(-C(=O)-)。

【0164】如本文所用，術語「室溫」意謂 21 攝氏度至 27 攝氏度。

【0165】術語「組合物」表示呈物理形式，諸如固體、液體、氣體之一或多種物質或其混合物。組合物之一個實例係醫藥組合物，亦即涉及、製備用於或用於醫療治療之組合物。術語「調配物」亦用於指示呈物理形式，諸如固體、液體、氣體之一或多種物質或其混合物。

【0166】術語「羧酸」係指以一或多個羧基為特徵之有機酸，諸如乙酸及草酸。「磺酸」係指具有通式 R-(S(O)₂-OH)_n 之有機酸，其中 R 係有機部分且 n 為大於零之整數，諸如 1、2 及 3。術語「多羧基酸」係指含有兩個或更多個羧基之羧酸。多羧基酸之實例包括但不限於乳糖酸、葡萄糖酸及半乳糖。

【0167】如本文所用，「醫藥學上可接受」意謂在合理醫療判斷範疇內，適用於在無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者的情況下與人類及

動物之組織接觸，與合理的效益/風險比相稱，且對其預期用途有效。

【0168】「鹽」包括活性劑之衍生物，其中活性劑藉由製備其酸或鹼加成鹽改質。較佳地，鹽係醫藥學上可接受之鹽。該等鹽包括但不限於醫藥學上可接受之酸加成鹽、醫藥學上可接受之鹼加成鹽、醫藥學上可接受之金屬鹽、銨鹽及烷基化銨鹽。酸加成鹽包括無機酸以及有機酸之鹽。適合無機酸之代表性實例包括鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、磷酸、硫酸、硝酸及其類似酸。適合有機酸之代表性實例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、檸檬酸、富馬酸、乙醇酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、草酸、苦酸、丙酮酸、柳酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、酒石酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、雙亞甲基柳酸、乙二磺酸、葡萄糖酸、檸檬酸、天冬胺酸、硬脂酸、十六酸、EDTA、乙醇酸、對胺基苯甲酸、麩胺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽、硼酸鹽、乙酸鹽、苯甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、甘油磷酸鹽、酮戊二酸鹽及其類似酸。鹼加成鹽包括但不限於乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、氯普魯卡因、二乙醇胺、普魯卡因(procaine)、N-苯甲基苯乙基胺、二乙胺、哌嗪、參-(羥甲基)-胺基甲烷、氫氧化四甲基銨、三乙胺、二苯甲基胺、安非胺、去氫樅胺、N-乙基哌啶、苜胺、四甲銨、四乙銨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、鹼性胺基酸(例如離胺酸及精胺酸二環己胺)及其類似物。金屬鹽之實例包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽及其類似物。銨鹽及烷基化銨鹽之實例包括銨、甲基銨、二甲基銨、三甲基銨、乙基銨、羥基乙基銨、二乙基銨、丁基銨、四甲基銨鹽及其類似物。有機鹼之實例包括離胺酸、精胺酸、胍、二乙醇胺、膽鹼及其類似物。用於製備醫藥學上可接受之鹽及其調配物之標準方

法係所屬領域中眾所周知的，且揭示於各種參考案中，包括例如「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」，A. Gennaro 編，第 20 版，Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

【0169】 如本文中所用，「溶劑合物」意謂由溶合作用(溶劑分子與本發明之化合物之分子或離子的組合)形成之錯合物，或由溶質離子或分子(本發明之化合物)與一或多個溶劑分子組成之聚集物。在本發明中，較佳之溶劑合物係水合物。水合物之實例包括但不限於半水合物、單水合物、二水合物、三水合物、六水合物等。一般熟習此項技術者應理解本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽亦可以溶合物形式存在。溶劑合物通常經由水合或由本發明之無水化合物自然吸收水分形成，該水合為製備本發明化合物之任一部分。包括水合物之溶劑合物可在化學計量比率中一致，例如，每個溶劑合物分子或每個水合物分子具有兩個、三個、四個鹽分子。另一種可能性，例如，兩個鹽分子在化學計量上與三個、五個、七個溶劑分子或水合物分子相關。用於結晶之溶劑，諸如醇(尤其甲醇及乙醇)、醛、酮(尤其丙酮)、酯(例如乙酸乙酯)可嵌入於晶柵中。較佳為醫藥學上可接受之溶劑。

【0170】 如本文所用關於藥物動力學之生物可用性之術語「實質上相似」意謂兩種或更多種治療活性劑或藥物在個體中提供相同的治療效果。

【0171】 如本文所用，術語「實質上不含」意謂當以所建議劑量投與時不含治療有效量之化合物，但可包括呈非治療有效量之痕量化合物。

【0172】 術語「賦形劑」、「載劑」及「媒劑」在本申請案通篇中可互換使用且表示與本發明之化合物一起投與之物質。

【0173】「治療有效量」意謂進一步調配或復原於組合物中之固體凍乾形式在投與患者以用於治療疾病或其它不期望醫學病狀時足以具有相對於彼疾病或病狀之有益效果的量。治療有效量將視固體凍乾形式、疾病或病狀及其嚴重程度以及待治療之患者之年齡、重量等而變化。確定給定固體凍乾形式之治療有效量係在此項技術之一般技能內且僅需要常規實驗。

【0174】如本文所用，相對於本文所描述之化合物之術語「額外醫藥劑」或「額外治療劑」或「額外治療活性劑」係指除化合物 I 或化合物 1-12 或其醫藥學上可接受之鹽或酯以外的活性劑，其經投與以引發治療效果。醫藥劑可係針對與本發明之化合物意欲治療或改善之病狀(例如癌症)相關的治療效果，或醫藥劑可意欲治療或改善潛在病狀(例如腫瘤生長、出血、潰瘍、疼痛、腫大淋巴結、咳嗽、黃疸、腫脹、失重、惡病質、出汗、貧血、副腫瘤現象、血塞等)之症狀或進一步減少本發明之化合物之副作用的出現或嚴重程度。

【0175】如本文所用，片語「以細胞增殖為特徵之病症」或「以細胞增殖為特徵之病狀」包括但不限於癌症、良性及惡性腫瘤。癌症及腫瘤之實例包括但不限於結腸直腸、乳房(包括炎性乳癌)、肺、肝臟、胰臟、淋巴結、結腸、前列腺、腦、頭頸、皮膚、腎、骨肉瘤、血液及心臟(例如白血病、淋巴瘤及癌瘤)之癌症或腫瘤生長。

【0176】術語「治療」意謂減輕、緩解、延遲、減少、改善或控制個體中之病狀之至少一種症狀中的一或多者。術語「治療」亦可意謂遏制、延遲發作(亦即在病狀之臨床表現之前的時段)或降低罹患或惡化病狀之風險中之一或多者。

【0177】如本文所用，術語「患者」或「個體」包括人類及動物，

較佳為哺乳動物。

【0178】如本文所用，術語「抑制」或「降低」細胞增殖意謂當與不經受本申請案之方法及組合物的增殖性細胞相比時，如使用一般熟習此項技術者已知的方法所量測之細胞增殖量減緩、減少或例如遏止例如 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 100%。

【0179】如本文中所用，術語「細胞凋亡」係指固有的細胞自毀或自殺程序。回應於觸發刺激，細胞經受一連串的事件，包括細胞收縮、細胞膜出泡及彩色凝結及碎片化。此等事件以細胞轉化為膜結合之粒子團簇(凋亡體)告終，該等團簇其後由巨噬細胞吞噬。

【0180】除非另外指明，否則本說明書及申請專利範圍中所用之表示成分數量、反應條件等之所有數字瞭解為在所有情況中皆經術語「約」修飾。因此，除非相反指示，否則本說明書及所附申請專利範圍中所闡述之數值參數為近似值，其可視本申請案設法獲得之所需性質而變化。

化合物 I

【0181】化合物 I 係以合成方式衍生之小分子，其可選擇性結合 DNA G-四聯體(G4)結構且使其穩定。化合物 I 之關鍵屬性包括經由 G4 穩定誘導 DNA 損傷，該 G4 穩定依賴於完整 *BRCA1/2* 及其他介導同源復原之分解路徑。影響 *BRCA1/2* 及同源復原(HR)缺陷型腫瘤細胞之累積突變導致合成致死。

【0182】化合物 I 在多種不同遺傳背景(結腸、乳房及卵巢)及不同物種來源(小鼠及人類)之細胞株中展示對 *BRCA1/2* 缺陷型細胞之特異性毒性。當與同基因野生型對照細胞比較時，化合物 I 在異種移植模型中之 *BRCA2* 基因剔除腫瘤細胞中展現廣泛的活性治療指數。不束縛於任何理論，迄今

之資料表明化合物 I 之抗腫瘤活性結合 G4 DNA 結構且使其穩定且阻礙 DNA 複製複合物之進展且誘導單股 DNA 間隙或斷裂。化合物 I 誘導之 DNA 損傷之修復需要 BRCA 路徑，且在無 BRCA 基因存在下受損之 DNA 損傷修復將導致致死。BRCA 缺陷型細胞可由化合物 I 在低藥物濃度下殺死，化合物 I 在該低藥物濃度下在抑制 rDNA 轉錄方面無效，這表明不束縛於任何理論，用於治療 BRCA 缺陷型癌症之劑量低於抑制 RNA 聚合酶 I 及破壞核官能基所需之劑量。

【0183】 化合物 I 對多種癌細胞株展現抗增生活性。參見實例 11。

化合物 I 及其組合物之凍乾固體形式

【0184】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I (游離鹼)之固體凍乾形式。在另一實施例中，本發明提供化合物 I 之醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式。

【0185】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式，其中該組合物在用稀釋劑復原後具有約 4 至約 6 之 pH 值。在一些實施例中，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的復原溶液具有約 4 至約 5.5 之 pH 值。在一些實施例中，用於復原之稀釋劑係於水中之 5%右旋糖或於水中之 5%葡萄糖。

【0186】 調配為即用溶液(在 50 mM 磷酸二氫鈉中 25 mg/mL，pH 6.0)之非凍乾化合物 I 已展示具有有限的穩定性且因此需要頻繁(例如每 6 個月)及重複生產以維持供應。參見實例 1。藉由 HPLC，在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月及 6 個月之即用溶液展示超過 1%雜質。另外，藉由 HPLC，在 40°C/75% RH 下儲存 3 個月之即用溶液展示超過 2%雜質且在 40°C/75%

RH 下儲存 6 個月時展示超過 3%雜質(表 1 及 2)。

【0187】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式，其中當與包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的習知即用調配物比較時，該固體凍乾形式具有優異的存放期。在另一實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式，其中當與包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的習知即用調配物比較時，該固體凍乾形式在儲存期間更加穩定。本發明人發現，在製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的過程期間維持可溶性氧含量 ≤ 1.0 ppm 在提高穩定性方面至關重要。

【0188】 在一個實施例中，固體凍乾組合物包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於 0.5%雜質。在另一實施例中，組合物包含少於 0.3%雜質。

【0189】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 6 個月之後，固體凍乾組合物包含少於 0.7%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 3 個月之後，固體凍乾組合物包含少於 0.5%雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 6 個月之後，固體凍乾組合物包含少於約 0.5%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0190】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於約 3%雜質。在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於約 2%雜質。在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含固體凍

乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於約 0.5%雜質。在一些實施例中，藉由高效液相層析(high-performance liquid chromatography; HPLC)以面積%形式量測化合物 I 之純度及雜質。在另一實施例中，HPLC 係反相 HPLC。在另一實施例中，化合物 I 之雜質測定係藉由使用以下參數使復原組合物在反相 HPLC 上運轉：

RP-HPLC 層析參數(酸移動相)

參數	條件
柱	Agilent Zorbax SB-CN，4.6 × 150 mm, 5 μm
移動相 A	950/50/2 水/乙腈/過氯酸
移動相 B/洗針液	50/50 甲醇/乙腈
稀釋劑	於水中之 0.1%三氟乙酸
注射體積	20 μL
運轉時間	40 min
偵測波長	240 nm

RP-HPLC 層析參數(鹼移動相)

參數	條件
柱	Waters XBridge 苯基，150mm(L) × 4.6mm (ID)，3.5μM
移動相 A	10 mM Na ₂ HPO ₄ ，pH11.0
移動相 B/洗針液	甲醇
稀釋劑	於水中之 0.1%三氟乙酸
注射體積	10 μL
運轉時間	58 min
偵測波長	240 nm

【0191】 在一個實施例中，如本文所揭示之化合物及組合物中之任一者的純度及雜質係使用上述具有酸移動相之 RP-HPLC 層析條件測定。在一個實施例中，如本文所揭示之化合物及組合物中之任一者的純度及雜質係根據實例 5 測定。

【0192】 在一個實施例中，如本文所揭示之化合物及組合物中之任

一者的純度及雜質係使用上述具有鹼移動相之 RP-HPLC 層析條件測定。在一個實施例中，如本文所揭示之化合物及組合物中之任一者的純度及雜質係根據實例 10 測定。

【0193】 在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 雜質。

【0194】 在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 雜質。

【0195】 在另一實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合

物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%雜質。

【0196】 在另一實施例中，組合物在室溫下儲存至少 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%、少於約 2%、少於約 1%或少於約 0.5% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在另一實施例中，組合物在室溫下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%雜質。

【0197】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%

雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0198】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少約 1 週、至少約 2 週、至少約 3 週、至少約 4 週、至少約 5 週、至少約 6 週、至少約 7 週、至少約 8 週、至少約 9 週、至少約 10 週、至少約 11 週、至少約 12 週、至少約 13 週、至少約 14 週或至少約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0199】 在其他實施例中，組合物在室溫下儲存至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 13 個月、至少約 14 個月、至少約 15 個月、至少約 16 個月、至少約 17 個月、至少約 18 個月、至少約 19 個月、至少約 20 個月、至少約 21 個月、至少約 22 個月、至少約 23 個月或至少約 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在其他實施例中，組合物在室溫下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、

約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0200】 在另一實施例中，組合物在約-20°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 雜質。在另一實施例中，組合物在約-20°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 雜質。在另一實施例中，組合物在約-20°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1% 雜質。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月或其間的任何子範圍。

【0201】 在另一實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 雜質。在另一實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 雜質。在另一實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組

合物包含少於約 0.1%雜質。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月或其間的任何子範圍。

【0202】 在另一實施例中，組合物在約 2 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至少 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 2 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 2 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在約 2 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1.5%雜質。在另一實施例中，組合物在約 2 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月、約 25 個月、

約 26 個月、約 27 個月、約 28 個月、約 29 個月、約 30 個月、約 31 個月、約 32 個月或約 33 個月、約 34 個月、約 35 個月或約 36 個月。在一個實施例中，當組合物儲存在約 2 至約 8°C 下時，其處於環境相對濕度下。在一個實施例中，組合物在環境相對濕度下儲存在約 2°C 下、在約 3°C 下、在約 4°C 下、在約 5°C 下、在約 6°C 下、在約 7°C 下或在約 8°C 下。在一個實施例中，組合物在環境相對濕度下儲存在約 5°C 下。

【0203】 在另一實施例中，組合物在約 25°C/60%相對濕度(RH)下儲存至少 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 25°C/60%相對濕度(RH)下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在約 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1.5%雜質。在另一實施例中，組合物在約 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，組合物在約 25°C/60% RH 下儲存至多 24 個月。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、

約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月、約 24 個月、約 25 個月、約 26 個月、約 27 個月、約 28 個月、約 29 個月、約 30 個月、約 31 個月、約 32 個月或約 33 個月、約 34 個月、約 35 個月或約 36 個月。

【0204】 在另一實施例中，組合物在約 30°C/65% RH 下儲存至少 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 30°C/65% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 30°C/65% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在約 30°C/65% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1.5%雜質。在另一實施例中，組合物在約 30°C/65% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月。

【0205】 在另一實施例中，組合物在約 40°C/75% RH 下儲存至少 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 40°C/75% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少

於約 3%雜質。在另一實施例中，組合物在約 40°C/75% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，組合物在約 40°C/75% RH 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1.5%雜質。在一個實施例中，組合物儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月。

【0206】 在一些實施例中，組合物在 50°C 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，組合物在 50°C 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，組合物在 50°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，組合物在 50°C 下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。

【0207】 在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在其他實施例中，組合物在 5°C 下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0208】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2% 或少於約 0.1% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4%、少於約 0.3% 或少於約 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質。

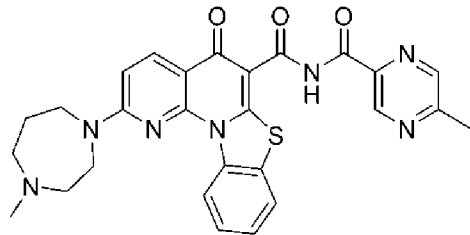
【0209】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0210】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

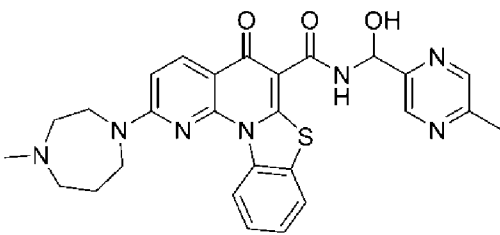
【0211】 在另一實施例中，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的氧化產物。在一個實施例中，在製備固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物過程期間維持可溶性氧 ≤ 1.0 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產物的組合物方面至關重要。在一個實施例中，在製備固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物過程期間維持可溶性氧 < 1 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產

物的組合物方面至關重要。

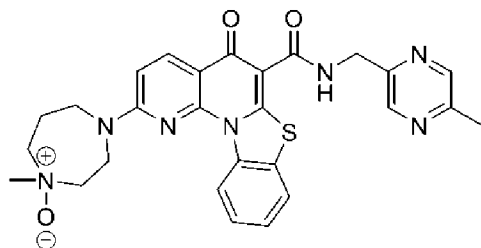
【0212】 在一個實施例中，化合物 I 之氧化產物係選自：



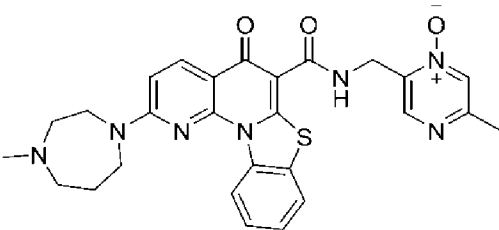
(10) ;



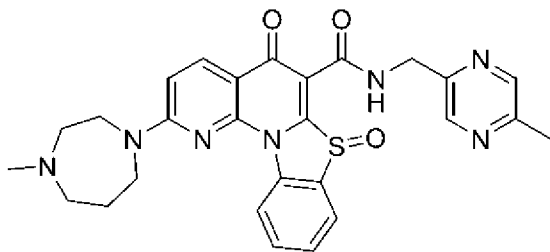
(4) ;



(9) ;



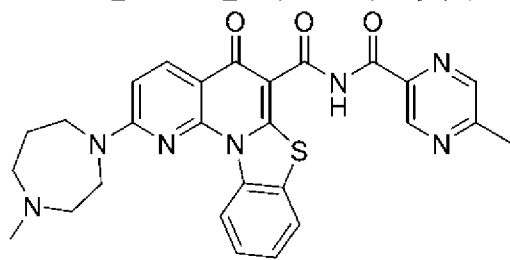
(2) 或



(3)。在一個實施例中，氧化產物係酮產物。

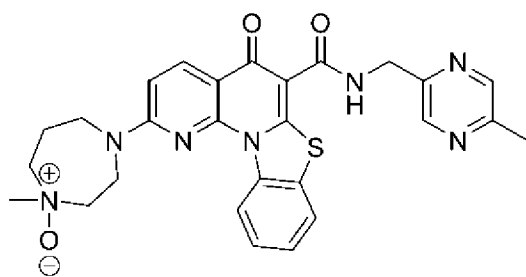
在一些實施例中，氧化產物係 N-氧化物產物。在一個實施例中，酮產物係化合物 10。在一個實施例中，N-氧化物產物係化合物 9。

【0213】 在一個實施例中，固體凍乾組合物包含少於 0.1%



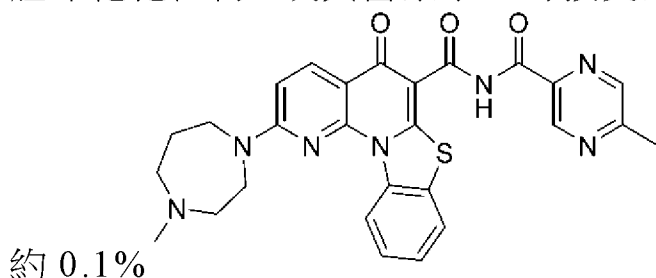
(10)。在另一實施例中，固體凍乾組合物包含

少於 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在其他實施例中，固體凍乾組合物包含少於 0.2%



(9)。

【0214】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於



約 0.1%

(10)。在一些實施例中，組合物在室

溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。

【0215】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約

0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。

【0216】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 3 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 3 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 3 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 3 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 **10**。

【0217】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 12 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 12 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 12 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 25°C/60%

RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1% 之化合物 10。

【0218】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 12 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。

【0219】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其

醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 10。

【0220】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 12 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%之化合物 10。

【0221】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 10。

【0222】 在一些實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 10。

【0223】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 14 天。

【0224】 在一個實施例中，組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。

【0225】 在一個實施例中，組合物在 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下及其間的任何子範圍下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組合物在 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下及在其間的任何

子範圍下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。

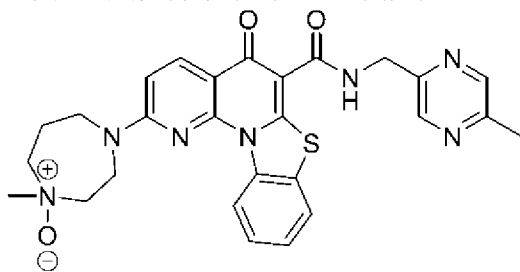
【0226】 在一個實施例中，組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C /60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C /60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0227】 在一個實施例中，組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C /60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C /60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%化合物 I 之 N-氧化物。

【0228】 在另一實施例中，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接

受之鹽及/或溶劑合物的組合物實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的 N-氧化物。

【0229】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於



約 0.2% 之

(9)。

【0230】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或至少 1 個月。

【0231】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實

施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或至少 1 個月。

【0232】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 12 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 12 個月。

【0233】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。

【0234】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶

劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C /60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C /60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.15% 之化合物 9。

【0235】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 12 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 12 個月。

【0236】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多 36 個月及其間的任何子

範圍之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。

【0237】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下及其間的任何子範圍下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下及其間的任何子範圍下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或至少 1 個月。

【0238】 在一些實施例中，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物實質上不含抗氧化劑。

【0239】 在其他實施例中，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物實質上不含抗壞血酸。

【0240】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式，其中藥物動力學特性及生物可用性與藉由不同路徑產生之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物沒有明顯不同。在另一實施例中，當復原為 IV 輸液或溶液時，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式相比藉由不同路徑產生之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物具有基本上相似或相同的生物可用性。

【0241】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式，其中該固體凍乾形式包含增積劑。在

一些實施例中，增積劑可係蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一個實施例中，增積劑係甘露醇。在另一實施例中，增積劑係蔗糖。

【0242】 在本發明之一個實施例中，組合物包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式及增積劑，其呈約 6:1、約 3:1、約 3:2、約 1:1、約 3:4、約 3:5、約 1:2、約 3:7、約 3:8、約 1:3、約 3:10、約 3:11 或約 1:4 重量比率，或其中的任何其他值或數值範圍。在一個實施例中，組合物包含呈約 3:2 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式及增積劑。在一個實施例中，組合物包含呈約 3:10 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式及增積劑。

【0243】 在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式，其中固體凍乾形式之含水量為少於約 5%、少於約 4%、少於約 3%、少於約 2%或少於約 1%。在一個實施例中，本發明提供化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式，其中固體凍乾形式之含水量少於 1%。在一些實施例中，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的含水量少於約 0.2%或少於約 0.1%。在其他實施例中，本發明之固體凍乾形式之含水量少於約 5%、約 4.5%、約 4%、約 3.5%、約 3%、約 2.5%、約 2%、約 1.5%、約 1%、約 0.9%、約 0.8%、約 0.7%、約 0.6%、約 0.5%、約 0.4%、約 0.3%、約 0.2%、約 0.1%、約 0.09%、約 0.08%、約 0.07%、約 0.06%、約 0.05%、約 0.04%、約 0.03%、約 0.02%或約 0.01%或其中的任何其他值或數值範圍。

【0244】 在一個實施例中，用於製備化合物 I 之固體凍乾形式之化合

物 I 樣本包含化合物 I 多晶型 A 及/或 E 或化合物 I 之非多晶型形式。在一個實施例中，用於製備化合物 I 之固體凍乾形式之化合物 I 樣本包含化合物 I 多晶型 A 及 E。參見 WO 2017/105382，其內容出於所有預期用途以全文引用之方式併入。

【0245】 在一個實施例中，固體凍乾形式係藉由差示掃描熱量測定 (Differential Scanning Calorimetry ; DSC) 表徵。DSC 熱分析圖通常由對所量測之樣本溫度(以 $^{\circ}\text{C}$ 為單位)繪製以瓦特/公克(「W/g」)為單位之標準化熱流的圖式來表現。通常針對外推起始及結束(開始)溫度、峰值溫度及熔化熱評估 DSC 熱分析圖。DSC 熱分析圖之峰值特徵值常常用作特徵峰以使結構之一種形式與其他形式區分。

【0246】 熟習此項技術者認識到，針對相同化合物之給定固體形式之 DSC 熱分析圖的量測結果將在誤差界限內變化。以 $^{\circ}\text{C}$ 表示之單峰特徵值之值允許合適的誤差界限。通常，誤差界限表示為「 $\pm$ 」。舉例而言，約「 53.09 ± 2.0 」之單峰特徵值表示在約 $53.09 + 2$ 範圍內，亦即約 55.09 至約 $53.09 - 2$ ，亦即約 51.09 。視樣本製備技術、應用於儀器之校準技術、人類操作偏差等而定，熟習此項技術者認識到單峰特徵值之合適的界限誤差可係 ± 2.5 、 ± 2.0 、 ± 1.5 、 ± 1.0 、 ± 0.5 ；或更小。

【0247】 在一個實施例中，固體凍乾化合物 I 樣本之儲存可在約 -20°C 下、在約 2°C 至約 8°C 之範圍下、在約 5°C 下、在室溫下、在約 25°C 下、在約 30°C 下、在約 40°C 下或在約 50°C 下進行。在一個實施例中，固體凍乾化合物 I 樣本之儲存可歷時凍乾之後至少約 14 天、凍乾之後至少約 28 天、凍乾之後至少約 42 天、凍乾之後至少約 96 天、凍乾之後至少約 6 個月、凍乾之後至少約 12 個月、凍乾之後至少約 24 個月及/或至少約 36 個

月之持續時間。在一個實施例中，固體凍乾化合物 I 樣本之儲存可歷時凍乾之後至少約 1 個月、凍乾之後至少約 2 個月或凍乾之後至少約 3 個月的持續時間。在一個實施例中，固體凍乾化合物 I 樣本之儲存可歷時凍乾之後約 14 天、凍乾之後約 28 天、凍乾之後約 42 天、凍乾之後約 96 天、凍乾之後約 6 個月、凍乾之後約 12 個月、凍乾之後約 24 個月及/或約 36 個月的持續時間。在一個實施例中，固體凍乾化合物 I 樣本之儲存可歷時凍乾之後約 1 個月、凍乾之後約 2 個月或凍乾之後約 3 個月的持續時間。

製備固體凍乾形式之方法

【0248】 在一個實施例中，本發明提供一種製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的方法。

【0249】 在一個實施例中，本發明提供一種製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的方法，其中包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的溶液在凍乾之前用氮充氣。在一個實施例中，用於製備包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液的所有試劑及溶液用氮充氣。在一個實施例中，用於製備包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液的所有試劑及溶液在製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之凍乾形式的方法之每個步驟時用氮充氣，直至凍乾步驟。在一個實施例中，用於製備包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液的所有試劑及溶液中之可溶性氧(溶解氧含量)少於或等於 1.0 ppm (≤ 1.0 ppm)。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液中的可溶性氧在凍乾之前少於或等於 1.0 ppm。在一個實施例中，在製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之凍乾形式的方法期間，可溶性氧不高於

1 ppm。在一個實施例中，使用配備有溶解氧探針之溶解氧計量器(例如 Mettler Toledo M400；Mettler Toledo InPro6860i)來量測可溶性氧。

【0250】 在一個實施例中，製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的方法包含以下步驟：

a) 將化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物添加於約 5%至約 15%增積劑溶液中；

b) 使用酸水溶液、鹼水溶液及/或緩衝鹽或溶液將步驟 a)之溶液 pH 值調節至約 4 至約 5 之間；

c) 在約-20 至約-60℃之間凍結步驟 b)之溶液；

d) 視情況在約-5℃至約-50℃之間退火，隨後將溫度降低回到約-30℃至約-60℃之間；

e) 在約-30℃至約-50℃之間下對步驟 c)或步驟 d)啟動真空；

f) 在-10℃至約-40℃之間的第一溫度下在減壓下乾燥；及

g) 在 0℃至約 30℃之間的第二溫度下在減壓下乾燥；

其中視情況將酸水溶液添加至步驟 a)以促進溶解，且視情況在不同溫度下在多階段中進行步驟 c)且視情況在步驟 g)之前在-10℃至約-40℃之間的相同或不同溫度下重複步驟 f)直至五次。

【0251】 在一個實施例中，用氮對用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的水脫氣或充氣。在一些實施例中，在攪拌下用氮進行脫氣或充氣。在一個實施例中，用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的水中之可溶性氧係 ≤ 1.0 ppm。在一個實施例中，用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的水中之可溶性氧係 < 1 ppm。在一個實施例

中，水係注射用水(water for injection；WFI)。

【0252】 在一個實施例中，使用以氮脫氣或充氣之水製備約 5%至約 15%增積劑溶液。在一些實施例中，在攪拌下用氮進行脫氣或充氣。在一個實施例中，約 5%至約 15%增積劑溶液中之可溶性氧係 ≤ 1.0 ppm。在一個實施例中，約 5%至約 15%增積劑溶液中之可溶性氧係 < 1 ppm。

【0253】 在一個實施例中，使用以氮脫氣或充氣之水製備用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的酸水溶液、鹼水溶液及/或緩衝鹽或溶液。在一個實施例中，用於製備以氮脫氣或充氣之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的酸水溶液、鹼水溶液及/或緩衝鹽或溶液。在一些實施例中，在攪拌下用氮進行脫氣或充氣。在一個實施例中，用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的酸水溶液、鹼水溶液及/或緩衝鹽或溶液中之可溶性氧係 ≤ 1.0 ppm。在一個實施例中，用於製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的酸水溶液、鹼水溶液及/或緩衝鹽或溶液中之可溶性氧係 < 1 ppm。

【0254】 在一個實施例中，用氮對包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之約 5%至約 15%增積劑溶液脫氣或充氣。在一些實施例中，在攪拌下用氮進行脫氣或充氣。在一些實施例中，用氮脫氣或充氣發生在將化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物溶解於溶液中之後。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之約 5%至約 15%增積劑溶液中的可溶性氧係 ≤ 1.0 ppm。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之約 5%至約 15%增積劑溶液中的可溶性氧係 < 1 ppm。

【0255】 在一個實施例中，添加至步驟 a)及/或用以調節溶液之 pH 值之酸水溶液係 HCl，該水溶液包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一些實施例中，用於調節 pH 值之 HCl 的濃度為約 0.1 M 至約 5 M。在其他實施例中，用於調節 pH 值之 HCl 的濃度為約 0.1 M 至約 2 M。

【0256】 在一些實施例中，用於調節包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液的 pH 值之鹼水溶液係 NaOH。在一些實施例中，用於調節 pH 值之 NaOH 的濃度為約 0.1 M 至約 5 M。在其他實施例中，用於調節 pH 之 NaOH 的濃度為約 0.1 M 至約 2 M。

【0257】 在一些實施例中，使用緩衝溶液調節溶液之 pH 值。可使用此項技術中通常已知之緩衝溶液。

【0258】 在一個實施例中，在調節溶液之 pH 值之後，用氮對包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的溶液脫氣或充氣。在一些實施例中，在攪拌下用氮進行脫氣或充氣。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液中之可溶性氧係 ≤ 1.0 ppm。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液中之可溶性氧係 < 1 ppm。

【0259】 在一個實施例中，將包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液轉移至凍乾小瓶中。在一些實施例中，以約 1 mL 至約 20 mL 之填充體積將包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液填充到 30 mL 凍乾小瓶中(或以如本文所提及之成比例體積填充到不同尺寸的凍乾小瓶中)。在一個實施例中，以約 5 mL 或約 10 mL 之填充體積將包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之

鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液填充到 30 mL 凍乾小瓶中。在一個實施例中，以約 5 mL 之填充體積將包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的經 pH 調節的溶液填充到 30 mL 凍乾小瓶中。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之經 pH 調節的溶液具有 ≤ 1.0 ppm 或 < 1 ppm 的可溶性氧含量。

【0260】 本發明人發現減少凍乾小瓶之填充體積減少在凍乾期間小瓶斷裂之事故。舉例而言，相比於在使用 30 mL 凍乾小瓶時約 10 mL 之填充體積，約 5 mL 之填充體積可減少在凍乾期間的小瓶斷裂。

【0261】 在一個實施例中，在至少兩個階段中進行凍結步驟 c)。在一些實施例中，第一凍結溫度處於 -20 至約 -40°C 之間。在一個實施例中，第一凍結溫度處於 -25 至約 -35°C 之間。在另一實施例中，第一凍結溫度處於 -30°C 下。至第一凍結溫度之升溫速率在一個實施例中位於約 0.1 與 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之間。在第一凍結溫度下之保持時間在一些實施例中位於約 30 分鐘與約 500 分鐘之間。在一個實施例中，在第一凍結溫度下之保持時間位於約 90 分鐘與約 240 分鐘之間。

【0262】 在一些實施例中，在第二溫度下進行凍結。在一個實施例中，第二凍結溫度處於 -30 至約 -55°C 之間。在一個實施例中，第二凍結溫度處於 -35 至約 -50°C 之間。在另一實施例中，第二凍結溫度處於 -45°C 下。至第二凍結溫度之升溫速率在一個實施例中位於約 0.1 與 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之間。在第二凍結溫度下之保持時間在一些實施例中位於約 30 分鐘與約 500 分鐘之間。在一個實施例中，在第二凍結溫度下之保持時間位於約 90 分鐘與約 240 分鐘之間。

【0263】 在一個實施例中，退火程序發生在凍結包含化合物 I 或其醫

藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之溶液之後。在一個實施例中，退火程序發生在凍結包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物及增積劑的溶液之後。在一些實施例中，退火溫度處於約-5°C 至約-50°C 之間。亦即，在一些實施例中，退火溫度處於約-5°C、-10°C、-15°C、-20°C、-25°C、-30°C、-35°C、-40°C、-45°C 或-50°C 下。在一個實施例中，退火溫度處於約-5°C 至約-25°C 之間。在一個實施例中，退火溫度處於約-10°C 下。至退火溫度之升溫速率在一個實施例中位於約 0.1 與 0.5 °C/min 之間。在退火溫度下之保持時間在一些實施例中位於約 30 分鐘與約 500 分鐘之間。在一個實施例中，在退火溫度下之保持時間位於約 90 分鐘與約 240 分鐘之間。

【0264】 在一個實施例中，以每 150 mg 化合物 I 約 600 mg、約 500 mg、約 400 mg、約 300 mg、約 200 mg 或約 100 mg 使用增積劑。在另一實施例中，以每 150 mg 化合物 I 約 150 mg、約 140 mg、約 130 mg、約 120 mg、約 110 mg、約 100 mg、約 90 mg、約 80 mg、約 70 mg、約 60 mg 或約 50 mg 使用增積劑。在一個實施例中，以每 150 mg 化合物 I 約 100 mg 或其中的任何其他值或數值範圍使用增積劑。

【0265】 在一個實施例中，每個凍乾小瓶中有約 200 mg、約 225 mg、約 150 mg、約 125 mg 或約 100 mg 之化合物 I，或其中的任何其他值或數值範圍。在一個實施例中，每個凍乾小瓶中有約 150 mg 之化合物 I。

【0266】 在一個實施例中，增積劑係蔗糖。

【0267】 在一個實施例中，增積劑係甘露醇。在一個實施例中，退火程序在凍結包含化合物 I 及甘露醇之溶液之後有利於促進甘露醇之更佳結晶。在一些實施例中，缺少在凍結包含化合物 I 及甘露醇之溶液之後退火導致甘露醇之部分結晶。在一些實施例中，在凍結包含化合物 I 及甘露醇之溶液之後退火導致甘露醇之部分結晶。

醇之溶液之後在-15°C至-20°C之間的溫度下退火導致甘露醇之部分結晶。

【0268】 在一個實施例中，冷凍溶液之乾燥過程需要兩種分離溫度，該冷凍溶液包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；或化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物及增積劑。在一個實施例中，第一乾燥溫度係在約-10°C至約-40°C之間。亦即，第一乾燥溫度係約-10°C、-15°C、-20°C、-25°C、-30°C、-35°C或-40°C。在一個實施例中，第一乾燥溫度係在約-10°C至約-20°C之間。至第一乾燥溫度之升溫速率在一個實施例中位於約 0.1 與 0.5 °C/min 之間。

【0269】 在一個實施例中，第一乾燥過程需要約 1 小時至約 1 週。在一些實施例中，第一乾燥過程需要約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 36、約 60、約 84、約 108、約 132 或約 156 小時。在一些實施例中，第一乾燥過程需要約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6 或約 7 天。在一個實施例中，第一乾燥過程需要約 2 至約 4 天。

【0270】 在一個實施例中，第一乾燥過程需要在約 300 毫托至約 500 毫托之間的壓力。亦即，第一乾燥壓力係約 300、約 325、約 350、約 375、約 400、約 425、約 450、約 475 或約 500 毫托。在一個實施例中，第一乾燥過程需要在約 300 毫托至約 400 毫托之間的壓力。

【0271】 在一個實施例中，在第二乾燥過程之前，可在相同或不同溫度下重複在約-10°C至約-40°C之間的第一乾燥過程。

【0272】 在一個實施例中，製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式的方法在第一乾燥步驟之後需要第二乾燥步

驟。在一個實施例中，第二乾燥溫度係在約 0°C 至約 30°C 之間。亦即，第二乾燥溫度係約 0°C、5°C、10°C、15°C、20°C、25°C 或 30°C。在一個實施例中，第二乾燥溫度係在約 20°C 至約 30°C 之間。至第二乾燥溫度之升溫速率在一個實施例中位於約 0.1 與 0.5 °C/min 之間。

【0273】 在一個實施例中，第二乾燥過程需要約 1 小時至約 1 週。在一些實施例中，第二乾燥過程需要約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6、約 7、約 8、約 9、約 10、約 11、約 12、約 13、約 14、約 15、約 16、約 17、約 18、約 19、約 20、約 21、約 22、約 23、約 24、約 36、約 60、約 84、約 108、約 132 或約 156 小時。在一些實施例中，第二乾燥過程需要約 1、約 2、約 3、約 4、約 5、約 6 或約 7 天。在一個實施例中，第二乾燥過程需要約 3 至約 24 小時。

【0274】 在一個實施例中，第二乾燥過程需要在約 25 毫托至約 100 毫托之間的壓力。亦即，第二乾燥壓力係約 25、約 30、約 35、約 40、約 45、約 50、約 55、約 60、約 65、約 70、約 75、約 80、約 85、約 90、約 95 或約 100 毫托。在一個實施例中，第一乾燥過程需要在約 300 毫托至約 400 毫托之間的壓力。

【0275】 在一個實施例中，可在相同或不同溫度下重複在約 0°C 至約 30°C 之間的第二乾燥過程。

【0276】 獲得化合物 I 之固體凍乾形式之例示性方法描述於實例 2 及 9 中。實例進一步說明本發明但不應解釋為以任何方式限制其範疇。

【0277】 在一個實施例中，凍乾溶液中之固體含量(亦即化合物 I 及增積劑)按凍乾溶液之重量計係少於約 10%、少於約 9%、少於約 8%、少於約 7%、少於約 6%或少於約 5%。如本文所用，「凍乾溶液」係指在使溶

液經受凍乾條件之前，含有化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑化合物的溶液。在一個實施例中，固體含量按凍乾溶液之重量計係約 6.5%。在另一實施例中，固體含量按凍乾溶液之重量計係約 5%。舉例而言，凍乾溶液可包含 150 mg 化合物 I 及 100 mg 蔗糖(總計 250 mg 固體含量)以及 5 mL 注射用水(5000 mg)，該注射用水提供按凍乾溶液之重量計 6.5%固體含量。在另一實施例中，凍乾溶液可包含 150 mg 化合物 I 及 500 mg 甘露醇(總計 650 mg 固體含量)以及 10 mL 注射用水(10,000 mg)，該注射用水提供按凍乾溶液之重量計 6.1%固體含量。

【0278】 在一個實施例中，凍乾溶液包含濃度為大於約 10 mg/mL、大於約 11 mg/mL、大於約 12 mg/mL、大於約 13 mg/mL、大於約 14 mg/mL、大於約 15 mg/mL、大於約 16 mg/mL、大於約 17 mg/mL、大於約 18 mg/mL、大於約 19 mg/mL、大於約 20 mg/mL、大於約 21 mg/mL、大於約 22 mg/mL、大於約 23 mg/mL、大於約 24 mg/mL 或大於約 25 mg/mL 或其中的任何其他值或數值範圍的化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑化合物。在一些實施例中，凍乾溶液包含濃度為大於約 15 mg/mL 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑化合物。在其他實施例中，凍乾溶液包含濃度為大於約 25 mg/mL 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑化合物。

【0279】 在一個實施例中，在體積為約 50 cc、約 40 cc、約 30 cc、約 25 cc、約 20 cc 或約 15 cc 之小瓶中進行凍乾。在一些實施例中，在 20 cc 小瓶中進行凍乾。在一個實施例中，小瓶係脫熱源玻璃小瓶。

【0280】 在一些實施例中，凍乾溶液或固體凍乾組合物不包含可促進化合物 I 之氧化或降解的賦形劑。在其他實施例中，凍乾溶液或固體凍乾組合物實質上不含可促進化合物 I 之氧化或降解的賦形劑。

醫藥調配物

【0281】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含化合物 I 或醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，組合物呈固體形式或液體形式。在一個實施例中，本發明提供一種組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少 28 天或至少 1 個月之後，該組合物包含少於約 1% 雜質。

【0282】 在一個實施例中，本發明提供一種液體組合物，其包含化合物 I 或醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一些實施例中，液體組合物係水溶液。在一些實施例中，包含化合物 I 或醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體組合物包括如本文所揭示之即將凍乾之組合物。

【0283】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該調配物包含少於約 3% 雜質且其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該調配物包含少於約 2% 雜質且其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該調配物包含少於約 1% 雜質且其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥調配物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該調配物包含少於約 0.5% 雜質且其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。

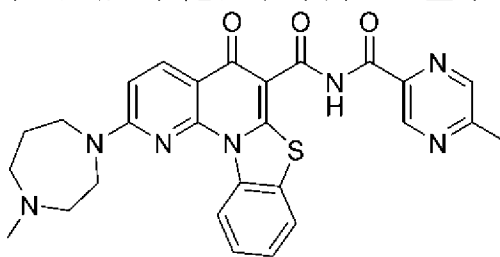
【0284】 在一個實施例中，如本文所述之調配物可藉由復原化合物 I

或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾組合物與此項技術中已知之適合於人類投藥之任何無菌稀釋劑來製備。無菌稀釋劑之非限制性實例包括水、葡萄糖溶液、右旋糖溶液、蔗糖溶液及鹽水。

【0285】 在一些實施例中，藉由高效液相層析(high-performance liquid chromatography；HPLC)以面積%量測包含化合物 I 之調配物之純度及雜質。

【0286】 在一個實施例中，本發明係關於一種醫藥調配物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該調配物包含少於約 1%雜質；且其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一個實施例中，醫藥調配物包含少於 0.5%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，醫藥調配物包含少於約 0.4%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，醫藥調配物包含少於 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，醫藥調配物包含少於約 0.4%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，醫藥調配物包含少於 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係在一或多個烴上氧化。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。

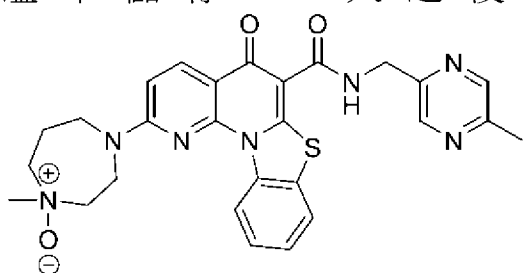
【0287】 在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，



醫藥調配物包含少於 0.1%之

(10)。在另一實

施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，醫藥調配物包含少於 0.1% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。在一個實施例中，組合物在室溫下儲存 14 天之後，醫藥調配物包含少於 0.2% 由化合物 I 之氧化產生之雜質，其中化合物 I 之氧化係化合物 I 之 N-氧化物。在其他實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 14 天之後，醫藥調配物包含少於 0.2% 之



(9)。在其他實施例中，固體凍乾組合物在室

溫下儲存 1 個月之後，醫藥調配物包含少於 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，醫藥調配物包含少於 0.3% 雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 14 天、至少 28 天或至少 1 個月。

【0288】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C/60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.1% 之由化合物 I 氧化產生之雜質。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C/60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.05% 之由化合物 I 氧化產生之雜質。

【0289】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C/60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.1% 之化合物 I 之 N-氧化物。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或

溶劑合物的組合物在室溫下、在約 5°C 下或在 25°C /60% RH 下儲存至多 3 個月或其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.05% 之化合物 I 之 N-氧化物。

【0290】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，該組合物包含少於約 0.1% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，該組合物包含少於約 0.2% 或少於約 0.1% 之化合物 10。在一個實施例中，組合物係水溶液。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或至少 1 個月。

【0291】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物在室溫下儲存至多約 2 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。

【0292】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C /60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C

/60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.1% 或少於約 0.05% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 2 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 2 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至少約 1 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 1 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 1 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 1 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.1% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 1 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.05% 之化合物 10。

【0293】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及

/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，該組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，該組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存少於或等於 24 個月之後，該組合物包含少於約 0.1% 之化合物 10。

【0294】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 36 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 24 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多 12 個月及其間的任何子範圍之後，該組合物包含少於約 0.6% 之化合物 10。

【0295】 在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約

0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 **10**。

【0296】 在一些實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在約 5°C 下儲存至多 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 **10**。

【0297】 在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.3%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 2 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 1 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 1 個月。

【0298】 在一些實施例中，組合物在 40°C/75% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.5%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 40°C/75% RH 下儲存至多約 2 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.4%之化合物 **10**。在一些實施例中，組合物在 40°C/75% RH 下儲存至多

約 1 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 1 個月。

【0299】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.1% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.05% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.2% 或少於約 0.1% 之化合物 9。在一個實施例中，組合物係水溶液。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.05% 之化合物 9。在一個實施例中，組合物係水溶液。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。

【0300】 在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.1% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.05% 之化合物 9。

【0301】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物儲存至多約 2 個月或至多約 1 個月。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 1 個月。

【0302】 在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存少於或等於 24 個月之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.3% 之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存少於或等於 24 個月之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存少於或等於 24 個月之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.15% 之化合物 9。

【0303】 在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存多至 36 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約 0.6% 之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存多至 24 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於約

0.6%之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在 25°C/60% RH 儲存多至 12 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.6%之化合物 9。

【0304】 在一些實施例中，該組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度儲存多至約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度儲存多至約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 9。在一些實施例中，該組合物在約 2°C 至約 8°C 範圍內之溫度儲存多至約 3 個月及其間的任何子範圍之後，該包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 9。在一些實施例中，該組合物儲存多至約 2 個月或多至約 1 個月。在一些實施例中，該組合物在室溫儲存至少 1 個月。

【0305】 在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2%之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1%之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 30°C/65% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.05%之化合物 9。在一些實施例中，組合物儲存多至約 2 個月或多至約 1 個月。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 1 個月。

【0306】 在一些實施例中，組合物在 40°C/75% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 40°C/75% RH 下儲存至多約 3 個月及其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 0.1% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物儲存至多約 2 個月或至多約 1 個月。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 1 個月。

【0307】 在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.13% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 5°C 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.05% 之化合物 10。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.05% 之化合物 10。

【0308】 在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.5% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.25% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。

【0309】 在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.5% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.25% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 5°C 下在環境相對濕度中儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。

【0310】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.13% 之化合物 9。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.05% 之化合物 10。

【0311】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.5% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.25% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。

【0312】 在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 1% 之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c> 所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.5% 之含水量，如藉由 USP <921

方法 1c>所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.25%之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c>所量測。在一些實施例中，組合物在 25°C/60% RH 下儲存 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之組合物包含少於 0.15%之含水量，如藉由 USP <921 方法 1c>所量測。

【0313】 在一個實施例中，本發明提供一種組合物或醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物進一步包含化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 及 12 中之至少一者。在一個實施例中，本發明提供一種組合物或醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物進一步包含化合物 1、7、8、9 及 10 中之至少一者。在一個實施例中，本發明提供一種組合物或醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物進一步包含化合物 9 及 10 中之至少一者。在一個實施例中，本發明提供一種組合物或醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物進一步包含化合物 9 及 10。

【0314】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 1。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 7。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 8。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學

上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 9。在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物；其中該組合物進一步包含化合物 10。

【0315】 在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，以及化合物 9 及化合物 10。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物、化合物 1、化合物 7、化合物 8、化合物 9 及化合物 10。在一個實施例中，醫藥組合物進一步包含一或多種選自由以下組成之群的化合物：化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 5、化合物 6、化合物 11 及化合物 12。在一個實施例中，醫藥組合物包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，及化合物 1-12。

【0316】 在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物包含少於約 1%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物包含少於約 0.5%雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天。

【0317】 在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在

室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在另一實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.5%雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或 1 個月。

【0318】 在另一實施例中，調配物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 3%雜質。在另一實施例中，調配物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2%雜質。在另一實施例中，調配物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在另一實施例中，調配物在室溫下儲存少於或等於 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.5%雜質。在一些實施例中，組合物在室溫下儲存至少 28 天或至少 1 個月。

【0319】 在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，固體凍乾

組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%雜質。

【0320】 在一些實施例中，調配物在室溫下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，調配物在室溫下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約

21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0321】 在一些實施例中，調配物在室溫下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2% 雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2% 雜質。在一些實施例中，調配物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。

【0322】 在一些實施例中，調配物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2% 雜質。在一些實施例中，調配物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 2% 雜質。在一些實施例中，調配物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。

【0323】 在一些實施例中，固體凍乾組合物在 50°C 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含

化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在 50°C 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在 50°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。在其他實施例中，固體凍乾組合物在 50°C 下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1% 雜質。

【0324】 在一些實施例中，固體凍乾組合物在 5°C 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在 5°C 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1% 雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在 5°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調

配物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，固體凍乾組合物在 5°C 下儲存約 1 個月、約 2 個月、約 3 個月、約 4 個月、約 5 個月、約 6 個月、約 7 個月、約 8 個月、約 9 個月、約 10 個月、約 11 個月、約 12 個月、約 13 個月、約 14 個月、約 15 個月、約 16 個月、約 17 個月、約 18 個月、約 19 個月、約 20 個月、約 21 個月、約 22 個月、約 23 個月或約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。

【0325】 在一些實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 3%雜質。在一些實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 3%雜質。在一些實施例中，調配物在 5°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。

【0326】 在一些實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存至少約 7 天、至少約 14 天、至少約 28 天、至少約 42 天或至少約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調

配物包含少於約 3%雜質。在一些實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存約 7 天、約 14 天、約 28 天、約 42 天或約 96 天或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 3%雜質。在一些實施例中，調配物在 5°C 下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。在其他實施例中，調配物在 40°C/75% RH 下儲存約 1 個月、約 2 個月或約 3 個月或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%雜質。

【0327】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0328】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽

及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0329】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存少於或等於 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0330】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0331】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧

化產生之雜質。

【0332】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週、約 6 個月、約 9 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月、約 36 個月或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0333】 在一個實施例中，調配物在約 2°C 至約 30°C 範圍內之溫度下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0334】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生的雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 3 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0335】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生之雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 24 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生之雜質。

【0336】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 36 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之氧化產生的雜質。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存至多約 36 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.4%、少於約 0.3%或少於約 0.2%由化合物 I 之氧化產生的雜質。

【0337】 在另一實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的氧化產物。在一個實施例中，在製備固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的過程期間維持可溶性氧 ≤ 1.0 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產物的調配物方面至關重要。在一個實施例中，在製備固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的過程期間維持可溶性氧 < 1.0 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產物的調配物方面至關重要。

【0338】 在一個實施例中，在製備包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體調配物時維持可溶性氧 ≤ 1.0 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產物的調配物方面至關重要。在一個實施例中，在製備包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體調配物時維持可溶性氧 < 1.0 ppm 在提供實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之氧化產物的調配物方面至關重要。

【0339】 在一個實施例中，化合物 I 之氧化產物係選自：化合物 2、3、4、9 或 10。在一個實施例中，氧化產物係酮產物。在一些實施例中，氧化產物係 N-氧化物產物。

【0340】 在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 28 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.1%之化合物 10。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.1%之化合物 10。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存 28 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.1%之化合物 10。在一個實施例中，調配物係水性液體調配物。

【0341】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 14 天之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 14

天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之 N-氧化物。

【0342】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。

【0343】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存 14 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存 14 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。

【0344】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 I 之 N-氧化物。

【0345】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。

【0346】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%由化合物 I 之 N-氧化物。

【0347】 在一個實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週、約 15 週、約 6 個月、約 9 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月及約 36 個月或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%化合物 I 之 N-氧化物。

【0348】 在一個實施例中，調配物在室溫下儲存約 1 週、約 2 週、

約 3 週、約 4 週、約 5 週、約 6 週、約 7 週、約 8 週、約 9 週、約 10 週、約 11 週、約 12 週、約 13 週、約 14 週或約 15 週、約 6 個月、約 9 個月、約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月及約 36 個月或其間的任何子範圍之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的組合物包含少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1% 化合物 I 之 N-氧化物。

【0349】 在另一實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物實質上不含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之化合物 I 的 N-氧化物。

【0350】 在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 14 天之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，固體凍乾組合物在室溫下儲存 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.2% 之化合物 9。在一些實施例中，調配物在室溫下儲存 14 天或 1 個月之後，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物包含少於約 0.2% 之化合物 9。

【0351】 在一些實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物實質上不含抗氧化劑。

【0352】 在其他實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物實質上不含抗壞血酸。

【0353】 在一個實施例中，本發明之化合物或其組合物或調配物中之任一者的純度或雜質係藉由 HPLC 測定。在一個實施例中，HPLC 方法

係本文所揭示之方法中之任一者。在一個實施例中，HPLC 參數係如本文所揭示之參數中之任一者。在一個實施例中，HPLC 條件係如本文所述之鹼性方法。在一個實施例中，HPLC 條件係如本文所述之酸性方法。

【0354】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物的儲存可在約-20°C 下、在約 2°C 至約 8°C 之範圍下、在約 5°C 下、在室溫下、在約 25°C 下、在約 30°C 下、在約 40°C 下或在約 50°C 下進行。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物的儲存可歷時凍乾之後至少約 14 天、凍乾之後至少約 28 天、凍乾之後至少約 42 天、凍乾之後至少約 96 天、凍乾之後至少約 6 個月、凍乾之後至少約 12 個月、凍乾之後至少約 24 個月及/或至少約 36 個月的持續時間。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物的儲存可歷時凍乾之後約 14 天、凍乾之後約 28 天、凍乾之後約 42 天、凍乾之後約 96 天、凍乾之後約 6 個月、凍乾之後約 12 個月、凍乾之後約 24 個月及/或約 36 個月的持續時間。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物的儲存可歷時凍乾之後至少約 1 個月、凍乾之後至少約 2 個月或凍乾之後至少約 3 個月的持續時間。

【0355】 在一個實施例中，調配物包含濃度為大於約 10 mg/mL、大於約 11 mg/mL、大於約 12 mg/mL、大於約 13 mg/mL、大於約 14 mg/mL、大於約 15 mg/mL、大於約 16 mg/mL、大於約 17 mg/mL、大於約 18 mg/mL、大於約 19 mg/mL、大於約 20 mg/mL、大於約 21 mg/mL、大於約 22 mg/mL、大於約 23 mg/mL、大於約 24 mg/mL 或大於約 25 mg/mL 或其中的任何其他值或數值範圍之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一

些實施例中，調配物包含濃度為大於約 15 mg/mL 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在其他實施例中，調配物包含濃度為大於約 25 mg/mL 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0356】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之調配物包含增積劑，其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一些實施例中，增積劑可係蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一個實施例中，增積劑係甘露醇。在一個實施例中，增積劑係蔗糖。

【0357】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物，其中該調配物包含增積劑。在一些實施例中，增積劑可係蔗糖、甘露醇或海藻糖。在一個實施例中，增積劑係甘露醇。在一個實施例中，增積劑係蔗糖。

【0358】 在一個實施例中，本發明提供一種液體組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物之 pH 值為約 4 至約 6。在一些實施例中，液體組合物具有約 4 至約 5 之 pH 值。在一些實施例中，液體組合物之 pH 值為約 4.5。在一些實施例中，液體組合物之 pH 值為 4.5 ± 0.1 。

【0359】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物之 pH 值為約 4 至約 6，其中調配物為由固體凍乾組合物復原之溶液。在一些實施例中，調配物之 pH 值為約 4 至約 5.5。在一些實施例中，用於復原之溶液係於水中之 5% 右旋糖或於水中之 5% 葡萄糖。

【0360】 在一個實施例中，調配物包含約 200 mg、約 225 mg、約 150 mg、約 125 mg 或約 100 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/

或溶劑合物，其中調配物為由化合物 I 之固體凍乾組合物復原的溶液。在一個實施例中，調配物包含約 150 mg 化合物 I。

【0361】 在一個實施例中，調配物包含約 200 mg、約 225 mg、約 150 mg、約 125 mg 或約 100 mg 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，調配物包含約 150 mg 化合物 I。

【0362】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物處於小瓶中，其中調配物為由化合物 I 之固體凍乾組合物復原之溶液。

【0363】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物，其中該調配物處於小瓶中。

【0364】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物在靜脈內(I.V./intravenous)溶液或靜脈內流體袋中或 I.V.溶液管線中進一步稀釋，其中調配物為由化合物 I 之固體凍乾組合物復原之溶液。

【0365】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的調配物，其中調配物在靜脈內(I.V./intravenous)溶液或靜脈內流體袋中或 I.V.溶液管線中進一步稀釋。

【0366】 在一個實施例中，針對由固體凍乾化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物製備之復原溶液提供以下編號實施例。

【0367】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如本文所揭示的化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物作為活性成分，與醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合。在另一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如本文所揭示的化

合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之固體凍乾形式作為活性成分，與醫藥學上可接受之賦形劑或載劑組合。出於多種目的將賦形劑加入調配物中。

【0368】 在一個實施例中，本發明係關於一種水性組合物，其包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，其中該組合物包含少於或等於 1 ppm 之溶解氧。在一個實施例中，水性組合物包含少於 1 ppm 之溶解氧。

【0369】 在一個實施例中，水性組合物包含增積劑。在一些實施例中，增積劑係選自由蔗糖、甘露醇及海藻糖組成之群中之一或多者。在一個實施例中，增積劑係甘露醇。在一個實施例中，增積劑係蔗糖。

【0370】 在一個實施例中，水性組合物之 pH 值為 4.5 ± 1 。在另一實施例中，水性組合物之 pH 值為 4.5 ± 0.5 。在一些實施例中，水性組合物之 pH 值為 4.5 ± 0.1 。

【0371】 在一個實施例中，水性組合物係在凍乾之前用以製備如本文所揭示之凍乾組合物的組合物。

【0372】 可將醫藥學上可接受之稀釋劑添加至本發明之調配物(包含本發明之化合物的任何調配物)。如本文所用，「稀釋劑」包括但不限於水、醣類及/或糖醇之水溶液(例如葡萄糖溶液、右旋糖溶液、乳糖溶液、麥芽糖溶液、果糖溶液)、鹽水溶液及其他水性介質。

【0373】 可將增積劑添加至本發明之調配物。增積劑提高固體醫藥組合物之體積，且可使含有組合物之醫藥劑型更易於患者及護理人員處理。用於固體組合物之增積劑包括例如微晶纖維素(例如 AVICEL)、微細纖維素、乳糖、澱粉、預膠凝化澱粉、碳酸鈣、硫酸鈣、糖、葡萄糖結合劑(dextrate)、

糊精、右旋糖、二水合磷酸氫鈣、磷酸三鈣、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露醇、蔗糖、海藻糖、聚甲基丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT®)、氯化鉀、粉末狀纖維素、氯化鈉、山梨糖醇及滑石。

【0374】 壓製成諸如錠劑之劑型之固體醫藥組合物可包括賦形劑，其功能包括有助於在壓縮之後將活性成分及其他賦形劑黏合在一起。用於固體醫藥組合物之黏合劑包括阿拉伯膠、海藻酸、卡波姆(例如卡波莫)、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、瓜爾豆膠、黃蓍膠、氫化植物油、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如 KLUCEL)、羥丙基甲基纖維素(例如 METHOCEL)、液體葡萄糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚維酮(例如 KOLLIDON、PLASDONE)、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉及澱粉。

【0375】 經壓製固體醫藥組合物在患者胃部中之溶解速率可藉由將崩解劑添加至組合物來提高。崩解劑包括海藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉(例如 AC-DI-SOL 及 PRIMELLOSE)、膠體二氧化矽、交聯羧甲纖維素鈉、交聯聚維酮(例如 KOLLIDON 及 POLYPLASDONE)、瓜爾豆膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、波拉克林鉀、粉末狀纖維素、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉(例如 EXPLOTAB)、馬鈴薯澱粉及澱粉。

【0376】 可添加滑動劑以提高非壓製固體組合物之流動性及提高給藥之準確度。可充當滑動劑之賦形劑包括膠體二氧化矽、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、澱粉、滑石及磷酸三鈣。

【0377】 當藉由壓製粉末狀組合物來製得諸如錠劑之劑型時，使組合物經受來自衝頭及染料之壓力。一些賦形劑及活性成分具有黏附於衝頭

及染料之表面的趨勢，這會導致產物具有凹痕及其他表面不規則。可將潤滑劑添加至組合物以降低黏附力且使產品易於自染料釋放。潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、氫化植物油、礦物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅。

【0378】 調味劑及風味增強劑使劑型對患者而言更適口。可包括於本發明之組合物(包含本發明之化合物的任何組合物)中之用於醫藥產品的常見調味劑及風味增強劑包括麥芽糖醇、香草精、乙基香草醛、薄荷醇、檸檬酸、富馬酸、乙基麥芽糖醇及酒石酸。

【0379】 固體及液體組合物亦可使用任何醫藥學上可接受之著色劑染色以改善其外觀且/或促進患者對產品及單位劑量水準之鑑別。

【0380】 液體醫藥組合物可使用化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物及任何其他固體賦形劑製備，其中組分溶解或懸浮於液體載體中，該液體載體諸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

【0381】 液體醫藥組合物可使用本發明之固體凍乾形式(呈凍乾形式之本發明之化合物中的一或多者)及任何其他固體賦形劑製備，其中組分溶解或懸浮於液體載體中，該液體載體諸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

【0382】 液體醫藥組合物可含有乳化劑以使不可溶於液體載體之活性成分或其他賦形劑遍及組合物均勻分散。可適用於本發明之液體組合物(包含本發明之化合物的任何液體組合物)之乳化劑包括例如明膠、蛋黃、酪素、膽固醇、阿拉伯膠、黃蓍、鹿角菜膠、果膠、甲基纖維素、卡波姆、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟醇。

【0383】 液體醫藥組合物亦可含有增黏劑以改善產品口感及/或塗佈胃腸道之內膜。該等試劑包括阿拉伯膠、海藻酸膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈣或羧甲基纖維素鈉、鯨蠟硬脂醇、甲基纖維素、乙基纖維素、明膠瓜爾豆膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、麥芽糊精、聚乙烯醇、聚維酮、碳酸丙烯酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、澱粉黃蓍及三仙膠。

【0384】 可添加甜味劑諸如阿斯巴甜糖、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精鈉、蔗糖、阿斯巴甜糖、果糖、甘露醇及轉化糖以改善味道。

【0385】 可以攝取安全之位準添加防腐劑、螯合劑及抗氧化劑，諸如醇、苯甲酸鈉、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基甲氧苯及乙二胺四乙酸以改善儲存穩定性。醫藥學上可接受之抗氧化劑之非限制性實例包括抗壞血酸、單硫代甘油、L-半胱胺酸、硫代乙醇酸、偏亞硫酸氫鈉、EDTA 鈉、EDTA 二鈉、單乙醇胺龍膽酸鹽、甲醛合次硫酸氫鈉及亞硫酸氫鈉。在一個實施例中，添加防腐劑、螯合劑及/或抗氧化劑以實現至少約 18 個月或至少約 24 個月之改善的儲存穩定性。在一個實施例中，添加防腐劑、螯合劑及/或抗氧化劑以實現至少約 36 個月之改善的儲存穩定性。在一個實施例中，添加防腐劑、螯合劑及/或抗氧化劑以實現約 12 個月、約 18 個月、約 24 個月或約 36 個月之改善的儲存穩定性。

【0386】 液體組合物亦可含有緩衝液，諸如葡萄糖酸、乳酸、檸檬酸或乙酸、葡糖酸鈉、乳酸鈉、檸檬酸鈉或醋酸鈉。賦形劑及所用量之選擇可藉由調配科學家基於標準程序之經驗及考量且參考該領域中之著作來容易地確定。

【0387】 本發明之固體組合物(包含本發明之化合物之任何固體組合

物)包括粉末、顆粒、聚集體及壓製之組合物。劑量包括適合於經口、經頰、經直腸、非經腸(包括皮下、肌內及靜脈內)、吸入及經眼投與之劑量。儘管任何既定案例中之大多數適合投藥將視所治療之病狀之性質及嚴重程度而定，但投與本發明之化合物之一個較佳路徑係藉由經口投藥。劑量可方便地以單位劑型存在且藉由醫藥學技術中熟知的任何方法來製備。

【0388】 在一個實施例中，本發明提供一種如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的凍乾固體組合物，其在用合適注射溶液復原後用於靜脈內投藥。在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的凍乾固體組合物及注射溶液。

【0389】 在一個實施例中，本發明提供一種液體調配物，其包含如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物，待用於靜脈內投藥。在一個實施例中，本發明提供一種套組，其包含如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體調配物及注射溶液。

【0390】 劑型包括固體劑型如錠劑、粉末、膠囊、栓劑、藥囊、糖衣錠及口含錠，以及液體糖漿劑、懸浮液、噴霧劑及酏劑。

【0391】 本發明之劑型(包含本發明之化合物之任何劑型)可為在硬質或軟質殼內含有組合物之膠囊，較佳為本發明之粉末狀或粒化固體組合物。殼可由明膠來製備並且視情況含有塑化劑(諸如丙三醇及山梨糖醇)，及乳白劑或著色劑。

【0392】 用於壓片或膠囊填充之組合物可藉由濕式造粒製備。在濕式造粒中，將呈粉末形式之活性成分及賦形劑中的一些或所有摻合且然後

在導致粉末凝集成顆粒之液體(通常為水)存在下進一步混合。對顆粒進行篩選及/或研磨、乾燥且然後篩選及/或研磨至所需粒度。可顆粒壓片，或可壓片之前添加其他賦形劑，諸如滑動劑及/或潤滑劑。

【0393】 可藉由乾式摻合常規製備壓片組合物。舉例而言，活性物質及賦形劑之摻合組合物可壓製成塊或薄片且隨後粉碎成經壓緊之顆粒。可隨後將經壓緊之顆粒壓縮成錠劑。

【0394】 作為乾式粒化之替代方案，可使用直接壓錠技術將摻合組合物直接壓縮成經壓緊之劑型。直接壓錠產生更加均勻之錠劑而非顆粒。特別良好地適合於直接壓錠壓片之賦形劑包括微晶纖維素、噴乾乳糖、磷酸二鈣二水合物及膠體二氧化矽。此等及其他賦形劑在直接壓錠壓片中之適當用途對此項技術中具有特別係直接壓錠壓片的調配挑戰的經驗及技能之彼等而言為已知的。

【0395】 本發明之膠囊填充(包含本發明之化合物的任何膠囊)可包含前述任何摻合物及參考壓片描述之顆粒；然而，其不經歷最終壓片步驟。

【0396】 可根據此項技術中已知之方法將活性成分及賦形劑調配於組合物及劑型中。

【0397】 在一個實施例中，劑型可以套組提供，該套組包含化合物 I 之固體凍乾形式及作為單獨組分之醫藥學上可接受之賦形劑及載劑。在一些實施例中，劑型套組允許醫師及患者在使用之前藉由溶解、懸浮化合物 I 之固體凍乾形式，或使化合物 I 之固體凍乾形式與醫藥學上可接受之賦形劑及載劑混合來調配口腔溶液或注射溶液。在一個實施例中，提供化合物 I 之固體凍乾形式之劑型套組相比於化合物 I 之預調配液體調配物具有改善之化合物 I 穩定性。

【0398】 在一個實施例中，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式以約 5 mg/mL 至 50 mg/mL 置放於無菌玻璃小瓶中，其易於用於藉由將醫藥學上可接受之稀釋劑添加至小瓶來復原液體調配物。在一個實施例中，無菌小瓶含有約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 mg/mL。在一個實施例中，無菌 10 mL 小瓶含有約 10、15、20 或 25 mg 化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0399】 在一個實施例中，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體調配物以約 5 mg/mL 至 50 mg/mL 置放於無菌玻璃小瓶中，其可經由靜脈內投藥容易地使用。在一個實施例中，無菌小瓶含有約 5、10、15、20、25、30、35、40、45 或 50 mg/mL。在一個實施例中，無菌 10 mL 小瓶含有約 10、15、20 或 25 mg 化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0400】 在一個實施例中，在投藥之前在醫藥學上可接受之載劑或溶劑中復原化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的復原溶液調配物係藉由 IV 投與。

【0401】 在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的液體調配物在投藥之前經稀釋。在一個實施例中，包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的經稀釋液體調配物係藉由 IV 投與。

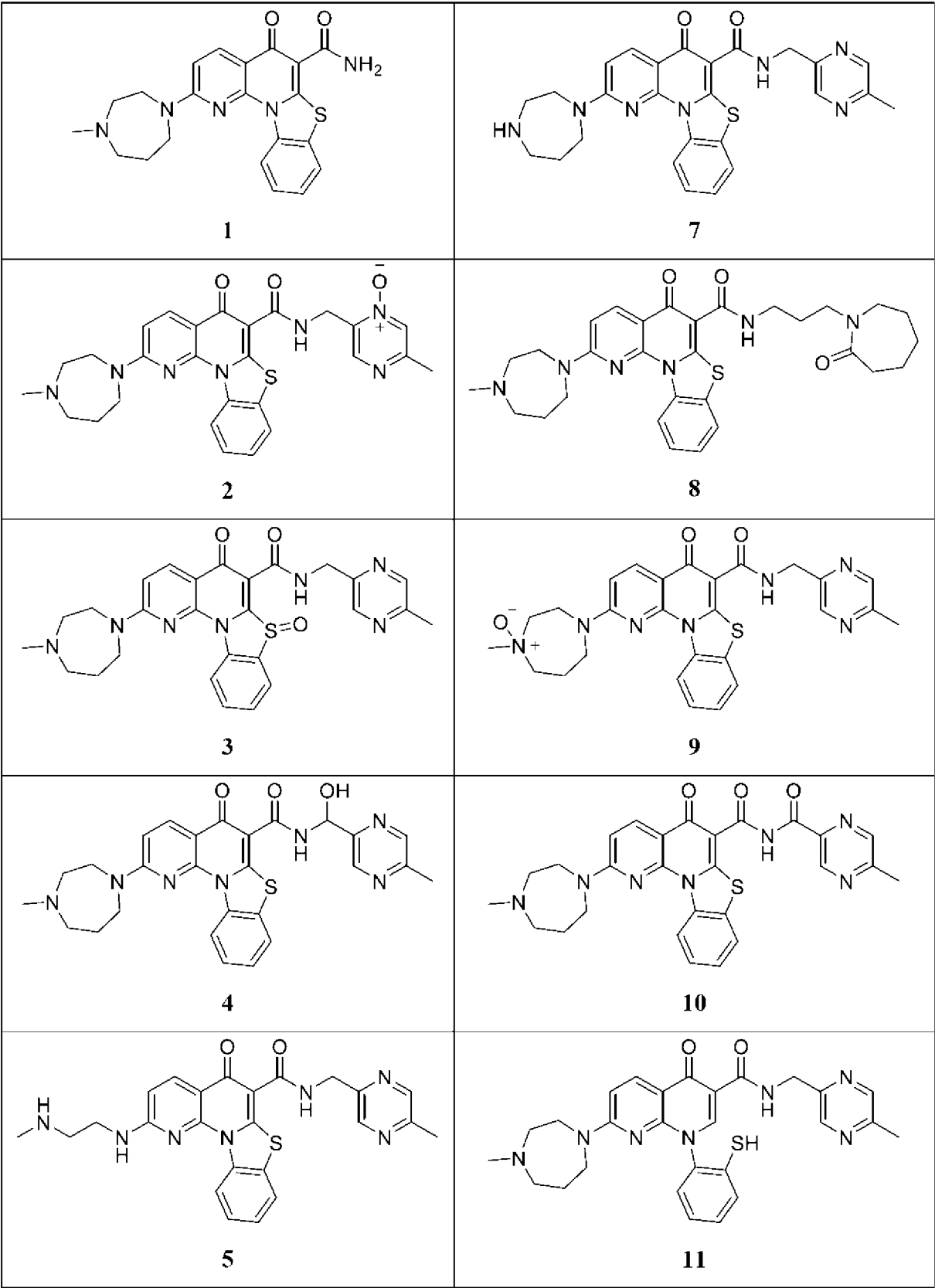
【0402】 如本文所述之本發明之固體凍乾形式可作為單一組分或與化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之其他形式的混合物形式用於醫藥調配物或組合物。在一個實施例中，本發明之醫藥調配物或組合

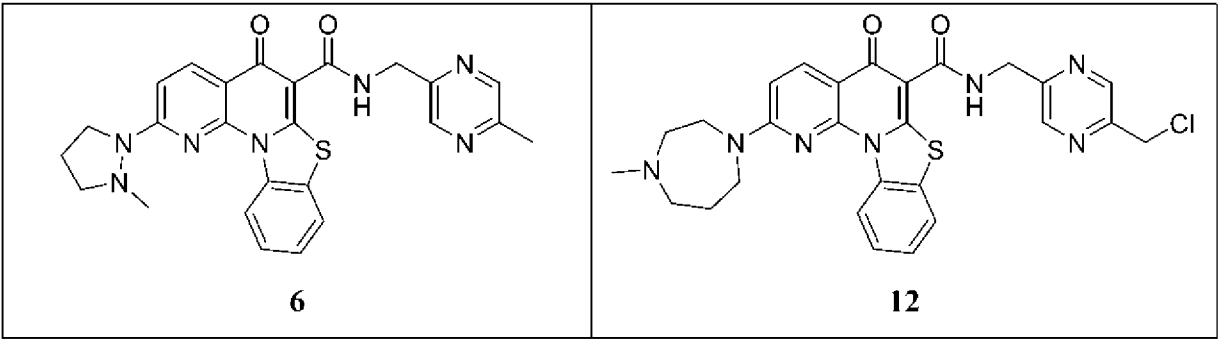
物在調配物或組合物中含有 25-100 重量%或 50-100 重量%之如本文所述之化合物 I 的固體凍乾形式中之至少一者。

【0403】 本發明之各種調配物可包含約 25-100 重量%或 50-100 重量%如本文所述之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

本發明之化合物 1-12

【0404】 本發明亦提供化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在一些實施例中，本發明係關於經分離之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在另一實施例中，本發明係關於經純化之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在一個實施例中，本發明係關於經分離及純化之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在其他實施例中，本發明係關於實質上純的化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。





【0405】 在一個實施例中，術語「經純化之」係指化合物已與反應混合物之其他組分分離且藉由 HPLC 量測為至少 90% (面積%)。本發明之化合物可藉由任何已知純化技術(包括但不限於層析及再結晶)純化。舉例而言，當藉由 HPLC 分析時，經純化之化合物 **1** 為至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%或至少 95% (面積%)。在其他實施例中，可純化化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在另一實施例中，可分離及純化化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯。

【0406】 在一個實施例中，術語「實質上純的」係指如藉由 HPLC 所測定，化合物為至少約 95%純度(面積%)。舉例而言，實質上純的化合物 **1** 為至少約 95%、至少約 95.5%、至少約 96%、至少約 96.5%、至少約 97%、至少約 97.5%、至少約 98%、至少約 98.5%、至少約 99%、至少約 99.1%、至少約 99.2%、至少約 99.3%、至少約 99.4%或至少約 99.5%純度(面積%)，如藉由 HPLC 所測定。在一些實施例中，化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯可為實質上純的。

【0407】 在一個實施例中，化合物 **1**、**7**、**8**、**9** 及 **10** 在使用如本文所揭示之反相 HPLC 方法中具有以下相對滯留時間。

化合物	RP-HPLC 鹼性移動相(RRT)	RP-HPLC 酸性移動相(RRT)
1	0.62	0.88
7	0.75	1.00
10	1.12	1.07
9	0.35	1.05
8	1.24	1.05

【0408】 在一個實施例中，本發明係關於化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其實質上不含化合物 **I**。在一些實施例中，化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯包含少於約 5%、少於約 4.5%、少於約 4%、少於約 3.5%、少於約 3%、少於約 2.5%、少於約 2%、少於約 1.5%、少於約 1%、少於約 0.9%、少於約 0.8%、少於約 0.7%、少於約 0.6%、少於約 0.5%、少於約 0.4%、少於約 0.3%、少於約 0.2%或少於約 0.1%之化合物 **I**。

【0409】 在一個實施例中，本發明係關於化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯，其相對於親本細胞株對 *BRCA2* 陰性細胞株展現敏感性。在一個實施例中，對 *BRCA2* 陰性細胞株之敏感性比對 *BRCA2* 野生型細胞株之敏感性大至少兩百倍。

【0410】 在其他實施例中，敏感性高至少二十倍。在一些實施例中，敏感性高至少 200 倍。在其他實施例中，敏感性高至少 2、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200 或 400 倍。

【0411】 在一個實施例中，對 *BRCA2* 陰性細胞株之敏感性可在 DLD-1 親本及 *BRCA2*^{-/-}同基因細胞株上經由增殖分析測定，如實例 24 中所論述。

【0412】 在一個實施例中，化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯可在化合物 **I** 合成期間經由降解或作為雜質由化合物 **I** 形成。

具有化合物 **1-12** 之組合物

【0413】 在一個實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含作為活性成分的如本文所揭示之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯

中的至少一者以及醫藥學上可接受之賦形劑或載劑。出於多種目的將賦形劑加入調配物中。

【0414】 可將稀釋劑添加至本文所描述之任何調配物。稀釋劑提高固體醫藥組合物之體積，且可使含有組合物之醫藥劑型更易於患者及護理人員處理。用於固體組合物之稀釋劑包括例如微晶纖維素(例如 AVICEL)、微細纖維素、乳糖、澱粉、預膠凝化澱粉、碳酸鈣、硫酸鈣、糖、葡萄糖結合劑(dextrate)、糊精、右旋糖、二水合磷酸氫鈣、磷酸三鈣、高嶺土、碳酸鎂、氧化鎂、麥芽糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如 EUDRAGIT(r))、氯化鉀、粉末狀纖維素、氯化鈉、山梨糖醇及滑石。

【0415】 壓製成諸如錠劑之劑型之固體醫藥組合物可包括賦形劑，其功能包括有助於在壓縮之後將活性成分及其他賦形劑黏合在一起。用於固體醫藥組合物之黏合劑包括阿拉伯膠、海藻酸、卡波姆(例如卡波莫)、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、瓜爾豆膠、黃蓍膠、氫化植物油、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素(例如 KLUCEL)、羥丙基甲基纖維素(例如 METHOCEL)、液體葡萄糖、矽酸鎂鋁、麥芽糊精、甲基纖維素、聚甲基丙烯酸酯、聚維酮(例如 KOLLIDON、PLASDONE)、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉及澱粉。

【0416】 經壓製固體醫藥組合物在患者胃部中之溶解速率可藉由將崩解劑添加至組合物來提高。崩解劑包括海藻酸、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉(例如 AC-DI-SOL 及 PRIMELLOSE)、膠體二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚維酮(例如 KOLLIDON 及 POLYPLASDONE)、瓜爾豆膠、矽酸鎂鋁、甲基纖維素、微晶纖維素、波拉克林鉀、粉末狀纖維素、預膠凝化澱粉、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉(例如 EXPLOTAB)、馬鈴薯澱

粉及澱粉。

【0417】 可添加滑動劑以提高非壓製固體組合物之流動性及提高給藥之準確度。可充當滑動劑之賦形劑包括膠體二氧化矽、三矽酸鎂、粉末狀纖維素、澱粉、滑石及磷酸三鈣。

【0418】 當藉由壓製粉末狀組合物來製得諸如錠劑之劑型時，使組合物經受來自衝頭及染料之壓力。一些賦形劑及活性成分具有黏附於衝頭及染料之表面的趨勢，這會導致產物具有凹痕及其他表面不規則。可將潤滑劑添加至組合物以降低黏附力且使產品易於自染料釋放。潤滑劑包括硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、單硬脂酸甘油酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、氫化植物油、礦物油、聚乙二醇、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂醯反丁烯二酸鈉、硬脂酸、滑石及硬脂酸鋅。

【0419】 調味劑及風味增強劑使劑型對患者而言更適口。可包括於本發明之組合物(包含本發明之化合物的任何組合物)中之用於醫藥產品的常見調味劑及風味增強劑包括麥芽糖醇、香草精、乙基香草醛、薄荷醇、檸檬酸、富馬酸、乙基麥芽糖醇及酒石酸。

【0420】 固體及液體組合物亦可使用任何醫藥學上可接受之著色劑染色以改善其外觀且/或促進患者對產品及單位劑量水準之鑑別。

【0421】 液體醫藥組合物可使用本發明之結晶形式(本發明之化合物之任何結晶形式)及任何其他固體賦形劑製備，其中組分溶解或懸浮於液體載體中，該液體載體諸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油。

【0422】 液體醫藥組合物可含有乳化劑以使不可溶於液體載體之活性成分或其他賦形劑遍及組合物均勻分散。可適用於本文所描述之任何液體組合物之乳化劑包括例如明膠、蛋黃、酪素、膽固醇、阿拉伯膠、黃蓍、

鹿角菜膠、果膠、甲基纖維素、卡波姆、鯨蠟硬脂醇及鯨蠟醇。

【0423】液體醫藥組合物亦可含有增黏劑以改善產品口感及/或塗佈胃腸道之內膜。該等試劑包括阿拉伯膠、海藻酸膨潤土、卡波姆、羧甲基纖維素鈣或羧甲基纖維素鈉、鯨蠟硬脂醇、甲基纖維素、乙基纖維素、明膠瓜爾豆膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、麥芽糊精、聚乙烯醇、聚維酮、碳酸丙烯酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、澱粉黃蓍及三仙膠。

【0424】可添加甜味劑諸如阿斯巴甜糖、乳糖、山梨糖醇、糖精、糖精鈉、蔗糖、阿斯巴甜糖、果糖、甘露醇及轉化糖以改善味道。

【0425】可在醫藥組合物中包括增積劑。非限制性實例包括甘露醇、乳糖、蔗糖、氯化鈉、海藻糖、右旋糖、澱粉、羥乙基澱粉(hydroxyethylstarch/hetastarch)、纖維素、環糊精、甘胺酸或其混合物。

【0426】可以攝取安全之位準添加防腐劑及螯合劑諸如醇、苯甲酸鈉、丁基化羥基甲苯、丁基化羥基甲氧苯及乙二胺四乙酸以改善儲存穩定性。

【0427】液體組合物亦可含有緩衝液，諸如葡萄糖酸、乳酸、檸檬酸或乙酸、葡糖酸鈉、乳酸鈉、檸檬酸鈉或醋酸鈉。賦形劑及所用量之選擇可藉由調配科學家基於標準程序之經驗及考量且參考該領域中之著作來容易地確定。

【0428】本發明之固體組合物(包含本發明之化合物之任何固體組合物)包括粉末、顆粒、聚集體及壓製之組合物。劑量包括適合於經口、經頰、經直腸、非經腸(包括皮下、肌內及靜脈內)、吸入及經眼投與之劑量。儘管任何既定案例中之大多數適合投藥將視所治療之病狀之性質及嚴重程度

而定，但投與本發明之化合物之一個較佳路徑係經口。劑量可方便地以單位劑型存在且藉由醫藥學技術中熟知的任何方法來製備。

【0429】 劑型包括固體劑型如錠劑、粉末、膠囊、栓劑、藥囊、糖衣錠及口含錠，以及液體糖漿劑、懸浮液、噴霧劑及酏劑。

【0430】 本發明之劑型(包含本發明之化合物之任何劑型)可為在硬質或軟質殼內含有組合物之膠囊，較佳為本發明之粉末狀或粒化固體組合物。殼可由明膠來製備並且視情況含有塑化劑(諸如丙三醇及山梨糖醇)，及乳白劑或著色劑。

【0431】 用於壓片或膠囊填充之組合物可藉由濕式造粒製備。在濕式造粒中，將呈粉末形式之活性成分及賦形劑中之一些或所有摻合且然後在導致粉末凝集成顆粒之液體(通常為水)存在下進一步混合。對顆粒進行篩選及/或研磨、乾燥且然後篩選及/或研磨至所需粒度。可顆粒壓片，或可壓片之前添加其他賦形劑，諸如滑動劑及/或潤滑劑。

【0432】 可藉由乾式摻合常規製備壓片組合物。舉例而言，活性物質及賦形劑之摻合組合物可壓製成塊或薄片且隨後粉碎成經壓緊之顆粒。可隨後將經壓緊之顆粒壓縮成錠劑。

【0433】 作為乾式粒化之替代方案，可使用直接壓錠技術將摻合組合物直接壓縮成經壓緊之劑型。直接壓錠產生更加均勻之錠劑而非顆粒。特別良好地適合於直接壓錠壓片之賦形劑包括微晶纖維素、噴乾乳糖、磷酸二鈣二水合物及膠體二氧化矽。此等及其他賦形劑在直接壓錠壓片中之適當用途對此項技術中具有特別係直接壓錠壓片的調配挑戰的經驗及技能之彼等而言為已知的。

【0434】 本發明之膠囊填充(包含本發明之化合物的任何膠囊)可包

含前述任何摻合物及參考壓片描述之顆粒；然而，其不經歷最終壓片步驟。

【0435】 可根據此項技術中已知之方法將活性成分及賦形劑調配於組合物及劑型中。

【0436】 在一個實施例中，劑型可以套組提供，該套組包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中之至少一者及醫藥學上可接受之賦形劑及載劑作為單獨組分。在一些實施例中，劑型套組允許醫師及患者在使用之前藉由溶解、懸浮、復原化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中之至少一者，或使其與醫藥學上可接受之賦形劑及載劑混合來調配口腔溶液或注射溶液。

【0437】 不需要的係本發明之調配物僅含有化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中之一者。兩種或多於兩種選自化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯的化合物可作為單一組分或混合物用於醫藥調配物或組合物。在一個實施例中，本發明之醫藥調配物或組合物在調配物或組合物中含有 25-100 重量%或 50-100 重量%如本文所述之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者。

【0438】 在一個實施例中，包含化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中之至少一者的本發明之醫藥組合物進一步包含一或多種醫藥活性劑。在一個實施例中，一或多種治療活性劑係抗癌劑。在一些實施例中，一或多種治療活性抗癌劑包括但不限於太平洋紫杉醇、長春鹼、長春新鹼、依託泊苷(etoposide)、小紅莓、赫賽汀(herceptin)、拉帕替尼(lapatinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃羅替尼(erlotinib)、他莫昔芬(tamoxifen)、氟維司群(fulvestrant)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(lectrozole)、依西美坦(exemestane)、法屈唑(fadrozole)、環磷醯胺、克癌易(taxotere)、美法侖

(melphalan)、氯芥苯丁酸、甲氮芥、氯芥苯丁酸、苯丙胺酸、氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine) (BCNU)、洛莫司汀(lomustine) (CCNU)、鏈佐黴素、白消安(busulfan)、噻替派(thiotepa)、順鉑、卡鉑、更生黴素(放線菌素 D)、小紅莓(阿德力黴素(adriamycin))、道諾比星(daunorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素(plicamycin)、絲裂黴素、C 博萊黴素(C Bleomycin)，其組合及其類似物。在另一實施例中，一或多種治療活性抗癌劑包括但不限於 PARP (聚(ADP-核糖)聚合酶)抑制劑及 CDK (週期素依賴性激酶)抑制劑。

【0439】 適合之 PARP 抑制劑包括但不限於 4-(3-(1-(環丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯基)酞嗪-1(2*H*)-酮(奧拉帕尼, AZD2281, Ku-0059436)、2-[(2*R*)-2-甲基吡咯啉-2-基]-1*H*-苯并咪唑-4-甲醯胺(維利帕尼, ABT-888)、(8*S*,9*R*)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]酞嗪-3(7*H*)-酮(他拉唑帕尼, BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲醯胺(依尼帕瑞, BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲胺基)甲基)苯基)-3,4-二氫-2*H*-氮 哌 并[5,4,3-*cd*]吡 啶-1(6*H*)-酮 磷 酸(如 卡 帕 瑞 , AG-014699 , PF-01367338)、2-[4-[(二 甲 胺 基)甲 基]苯 基]-5,6-二 氫 咪 唑 并[4,5,1-*jk*][1,4]苯 并 二 氮 哌-7(4*H*)-酮(AG14361)、3-胺 基 苯 甲 醯 胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((*S*)-吡咯啉-2-基)苯基)-3*H*-苯并[d]咪唑-4-甲醯胺(A-966492)、*N*-(5,6-二氫-6-側氧基-2-吡啶基)-2-乙醯胺鹽酸鹽(PJ34, PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二氫-4-側氧基-3,4-二氫-4-側氧基-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]-2-喹啉啉丙醯胺(ME0328)、5-(2-側氧基-2-苯基乙氧基)-1(2*H*)-異喹啉酮(UPF-1069)或 4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2*H*)-酞嗪酮(AZD 2461)及其類似物。在另一實施例中，一或多種治療活性劑係

免疫治療劑。在一些實施例中，一或多種免疫治療劑包括但不限於單株抗體、免疫效應細胞、授受性細胞轉移、免疫毒素、疫苗、細胞介素及其類似物。

【0440】適合之 CDK 抑制劑包括但不限於 AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、弗拉派多、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利希布(CYC202，R-羅斯維汀)、ZK-304709、AT7519M、P276-00、SCH 727965、AG-024322、LEE011、LY2835219、P1446A-05、BAY 1000394、SNS-032 或 5-((3-氯苯基)胺基)苯并[c][2,6]萘啶-8-甲酸(CX-4945)及其類似物。

醫療用途

【0441】本發明亦提供治療與細胞增殖相關之病症。在一個態樣中，提供一種用於選擇性活化 p53 蛋白之方法，其包含使受與細胞增殖相關之病症損害之細胞與化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物接觸。在一個實施例中，該方法包含使癌症及/或腫瘤細胞與如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式接觸。在另一實施例中，使癌症及/或腫瘤細胞與如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式接觸之方法可誘導細胞凋亡或緩解或延遲病症進展。

【0442】在一個態樣中，提供一種用於選擇性活化 p53 蛋白之方法，其包含使受與細胞增殖相關之病症損害之細胞與如本文所揭示之化合物 1-12 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者接觸。在一個態樣中，提供一種用於穩定 G-四聯體(G4)之方法，其包含使受與細胞增殖相關之病症損害之細胞與如本文所揭示之化合物 1-12 或其醫藥學上可接受之鹽或酯

中的至少一者接觸。在一個實施例中，該方法包含使癌症及/或腫瘤細胞與如本文所揭示之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者接觸。在另一實施例中，使癌症及/或腫瘤細胞與如本文所揭示之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者之方法可誘導細胞凋亡或緩解或延遲病症進展。

【0443】 另外，揭示用於治療癌症、癌細胞、腫瘤或腫瘤細胞之方法。可藉由本發明之方法治療之癌症的非限制實例包括以下各者之癌症或癌細胞：結腸直腸、乳房、肺、肝臟、胰臟、淋巴結、結腸、前列腺、腦、頭頸、皮膚、卵巢、子宮頸、甲狀腺、氣囊、腎、骨肉瘤、血液及心臟(例如白血病、淋巴瘤及癌瘤)、子宮、胃腸道惡性疾病及喉以及口腔之癌瘤。可藉由本發明之方法治療之腫瘤的非限制實例包括以下各者之腫瘤或腫瘤細胞：結腸直腸、乳房、肺、肝臟、胰臟、淋巴結、結腸、前列腺、腦、頭頸、皮膚、腎、骨肉瘤、血液及心臟(例如白血病、淋巴瘤及癌瘤)、子宮、胃腸、喉及口腔。

【0444】 本發明亦提供治療個體中以細胞增殖為特徵之病症或病狀，延遲該等病症或病狀之進展，改善及/或緩解該等病症或病狀之方法。更具體而言，如本文所述之本發明之方法可涉及在個體中投與有效量之本文所描述之喹啉酮化合物的固體凍乾形式以治療以細胞增殖為特徵之病症或病狀。在一個實施例中，如本文所述之本發明之方法可涉及在個體中投與有效量之本發明之化合物中的任一者以治療以細胞增殖為特徵之病症或病狀。由固體凍乾形式復原之調配物或組合物可呈有效選擇性活化癌症及/或腫瘤細胞中之 p53 蛋白，從而可導致細胞死亡或細胞凋亡之量投與。術語「個體」及「患者」在本申請案通篇中可互換使用。

【0445】如本文所揭示之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯可呈可有效穩定癌症及/或腫瘤細胞中之 G4，從而可導致細胞死亡或細胞凋亡之量投與。

【0446】在一個實施例中，以細胞增殖為特徵之病症或病狀係癌症。在另一實施例中，本發明提供治療或改善癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之調配物，該調配物係由如本文所揭示之固體凍乾化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯復原的溶液。在另一實施例中，本發明提供治療或改善癌症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者。

【0447】在一個實施例中，本文所揭示之方法包含將調配物直接注射於個體中，該調配物係由固體凍乾化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯復原之溶液。在一個實施例中，調配物進一步在 I.V. 溶液/流體袋或 I.V. 管線中稀釋，隨後向個體投與，該調配物係由固體凍乾化合物 **I** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯復原之溶液。

【0448】在一個實施例中，藉由如本文所揭示之方法治療或改善之癌症可選自由以下組成之群中之一或多者：急性淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病、腎上腺皮質癌、AIDS 相關之癌症、卡堡氏肉瘤(Kaposi Sarcoma)、淋巴瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、兒童非典型畸胎樣/橫紋肌樣瘤、基底細胞癌、皮膚癌(非黑色素瘤)、兒童膽管癌、肝外膀胱癌、骨癌、尤文氏肉瘤腫瘤家族(Ewing Sarcoma Family of Tumors)、骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、胚胎細胞瘤、生殖細胞腫瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt Lymphoma) (非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin Lymphoma))、類癌、胃腸

道原發灶不明癌、心臟腫瘤(Cardiac/Heart Tumors)、淋巴瘤、原發性子宮頸癌、兒童癌症、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓增生性贅瘤、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚 T 細胞淋巴瘤、乳腺管原位癌、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、眼內黑素瘤、視網膜母細胞瘤、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、膽囊癌、胃癌(Gastric/Stomach Cancer)、胃腸道類癌、胃腸道基質腫瘤、性腺外癌症、卵巢癌、睪丸癌、妊娠期滋養細胞疾病、神經膠質瘤、腦幹癌症、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌症、肝細胞癌症(肝癌)、組織細胞增多病、蘭格漢氏細胞癌症(Langerhans Cell Cancer)、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼內黑素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡堡氏肉瘤、腎癌、腎細胞癌、威爾姆斯腫瘤(Wilms Tumor)及其他兒童腎腫瘤、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病、喉癌、白血病、慢性淋巴球性癌症、慢性骨髓性癌症、毛狀細胞癌症、唇癌及口腔癌、肝癌(原發性)、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、非小細胞癌症、小細胞癌症、淋巴瘤、皮膚 T 細胞(蕁樣黴菌病及塞紮里症候群(Sézary Syndrome))、霍奇金癌症(Hodgkin Cancer)、非霍奇金癌症、巨球蛋白血症、Waldenström、男性乳癌、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、黑素瘤、眼內癌症(眼癌)、梅克爾細胞癌、間皮瘤、具有原發性隱匿之惡性轉移性鱗狀頸癌、涉及 NUT 基因之中線膽管癌瘤、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕁樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、骨髓性白血病、慢性骨髓白血病、急性多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生性贅瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、口腔癌、口腔癌症、唇癌及

口咽癌、骨肉瘤及骨惡性纖維組織細胞瘤、上皮癌、低度惡性潛能腫瘤、胰臟癌、胰臟神經內分泌腫瘤(胰島細胞瘤)、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、副甲狀腺癌症、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、腦下垂體瘤、漿細胞贅瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、直腸癌、腎臟細胞癌(腎癌)、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏癌症(Ewing Cancer)、卡堡氏癌症、骨肉瘤(骨癌)、軟組織癌症、子宮癌、塞紮里症候群(Sézary Syndrome)、皮膚癌、兒童黑素瘤、梅克爾細胞癌、非黑色素瘤、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、皮膚癌(非黑色素瘤)、具有原發性隱匿的兒童鱗狀頸癌、轉移癌、胃癌(Stomach/Gastric Cancer)、T細胞淋巴瘤、皮膚癌、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、兒童之未知原發性癌瘤、兒童之罕見癌症、尿道癌、子宮癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌、華氏巨球蛋白血症(Waldenström Macroglobulinemia)、威爾姆斯腫瘤及女性癌症。

【0449】 在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症可選自由以下組成之群：血液癌症、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、尤文氏肉瘤、胰臟癌、淋巴結癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、腎癌、心臟癌、子宮癌、胃腸道惡性疾病以及喉與口腔之癌瘤。在一些實施例中，藉由該方法治療或改善之癌症係選自由以下組成之群：子宮癌、胃腸道惡性疾病以及喉與口腔之癌瘤。在一個實施例中，藉由該方法治療或改善之癌症係血液癌症，其選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及多發性骨髓瘤。在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症可選自由以下組成之群：

血液癌症、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、尤文氏肉瘤、胰臟癌、淋巴結癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、腎癌、骨肉瘤及心臟癌。在一個實施例中，藉由該方法治療或改善之癌症係血液癌症，其選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及多發性骨髓瘤。

【0450】 在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症可係其中該個體具有 DNA 修復基因之突變。在特定實施例中，DNA 修復基因係同源復原基因。在另一實施例中，DNA 修復基因係同源復原(HR)依賴性去氧核糖核酸(dependent deoxyribonucleic acid ; DNA)雙股斷裂(DSB)修復路徑中之基因。在特定實施例中，DNA 修復基因係同源復原(HR)或非同源末端連接(NHEJ)基因。在另一實施例中，DNA 修復基因係同源復原(HR)或非同源末端連接(NHEJ)依賴性去氧核糖核酸(DNA)雙股斷裂(DSB)修復路徑中之基因。在另一種方法，DNA 修復基因係一或多個選自由以下組成之群的基因：*BRCA-1*、*BRCA-2*、*ATM*、*ATR*、*CHK1*、*CHK2*、*Rad51*、*RPA* 及 *XRCC3*。

【0451】 在另一實施例中，藉由該方法治療或改善之癌症包含具有 *BRCA1* 基因(乳癌 1 型)、*BRCA2* (乳癌 2 型)及/或同源復原路徑之其他成員之缺陷的癌細胞。在另一實施例中，癌細胞缺乏 *BRCA1* 及/或 *BRCA2*。在另一實施例中，癌細胞對 *BRCA1* 或 *BRCA2* 之突變係同型接合的。在另一實施例中，癌細胞對 *BRCA1* 及/或 *BRCA2* 之突變係異型接合的。

【0452】 在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症係 *BRCA2* 缺陷型的。在另一實施例中，調配物中之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物相對於 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2*

野生型細胞誘導 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞中更多的細胞凋亡性細胞死亡。在一個實施例中，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式相比 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2* 野生型細胞對 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞具有選擇性毒性。在其他實施例中，相比於 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2* 野生型細胞，*BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞對化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式展現更高的敏感性。在另一實施例中，化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯相對於 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2* 野生型細胞在 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞中誘導更多的細胞凋亡性細胞死亡。在一個實施例中，相比於 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2* 野生型細胞，化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯對 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞具有選擇性毒性。在其他實施例中，相比於 *BRCA2* 功能正常或 *BRCA2* 野生型細胞，*BRCA2* 缺陷型或 *BRCA2* 基因剔除細胞對化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯展現更高的敏感性。

【0453】 在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症係 *BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症。在一些實施例中，*BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係 *BRCA2* 突變型癌症。在其他實施例中，*BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。在一個實施例中，*BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係乳癌或前列腺癌。在一個實施例中，藉由如本文所揭示之任一種方法治療或改善之癌症係 *BRCA* 突變型癌症。在一些實施例中，*BRCA* 突變型癌症係 *BRCA2* 突變型癌症。在其他實施例中，*BRCA* 突變型癌症係乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。在一個實施例中，*BRCA* 突變型癌症係乳癌或前列腺癌。

【0454】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善人類個體中之細胞增殖病症的方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之調配物，該調配物係由如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式復原之溶液。在一些實施例中，人類個體攜帶 *BRCA* 突變。在其他實施例中，人類個體攜帶 *BRCA2* 突變。在另一實施例中，人類個體對 *BRCA2* 之突變係同型接合的。

【0455】 在一個實施例中，本發明係關於一種用於治療或改善人類個體中之細胞增殖病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之化合物 **1-12** 中之任一者，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，或醫藥組合物，該醫藥組合物包含化合物 **1-12** 中之至少一者或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在一些實施例中，人類個體攜帶 *BRCA* 突變。在其他實施例中，人類個體攜帶 *BRCA2* 突變。在另一實施例中，人類個體對 *BRCA2* 之突變係同型接合的。

【0456】 另外，本發明係關於用於治療癌症、癌細胞、腫瘤或腫瘤細胞之方法，其包含投與治療有效量之調配物，該調配物係由如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式復原之溶液。本發明亦係關於用於治療癌症、癌細胞、腫瘤或腫瘤細胞之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之化合物 **1-12** 中之至少一者或其醫藥學上可接受之鹽或酯。可藉由本發明之方法治療之癌症的非限制實例包括以下各者之癌症或癌細胞：結腸直腸、乳房、卵巢、子宮頸、肺、肝臟、胰臟、淋巴結、結腸、前列腺、腦、頭頸、皮膚、腎、骨肉瘤、骨骼(例如尤文氏肉瘤)、血液及心臟(例如白血病、淋巴瘤、癌瘤)、子宮、胃腸道惡性疾病及喉與口腔之癌瘤。可藉由本發明之方法治療之腫瘤的非限制實

例包括以下各者之腫瘤及腫瘤細胞：結腸直腸、乳房、卵巢、子宮頸、肺、肝臟、胰臟、淋巴結、結腸、前列腺、腦、頭頸、皮膚、腎、骨肉瘤、骨骼(例如尤文氏肉瘤)、血液及心臟(例如白血病、淋巴瘤、癌瘤)、子宮、胃腸道惡性疾病及喉與口腔之癌瘤。

【0457】 本發明亦提供減少 Pol I 轉錄之方法，其包含向有需要個體投與調配物，該調配物係由如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式復原之溶液。在一些實施例中，Pol I 轉錄之抑制係在周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)中。在其他實施例中，在 IV 輸注劑量後一小時時可在 PBMC 中觀測到 Pol I 轉錄之抑制，該劑量包含化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。在一個實施例中，劑量包含治療有效量之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。

【0458】 在一個實施例中，在 PBMC 輸注 1 小時後 Pol I 轉錄之抑制處於約 15%抑制或更大之平均水準。在另一實施例中，PBMC 輸注 1 小時後 Pol I 轉錄處於約 5%抑制或更大、約 10%抑制或更大、約 15%抑制或更大、約 20%抑制或更大、約 25%抑制或更大、約 30%抑制或更大、約 35%抑制或更大、約 40%抑制或更大、約 45%抑制或更大、約 50%抑制或更大、約 55%抑制或更大、約 65%抑制或更大或約 70%抑制或更大之平均水準。

【0459】 在本文所揭示之本發明方法之一個實施例中，Pol I 轉錄之抑制可在磁激活細胞分選(magnetic-activated cell sorting；MACS)分選之腫瘤細胞中觀測到。

【0460】 如本文所用，可使用熟習此項技術者已知之各種方法中之任一者實行或執行投與。在含有習知無毒的生理學上可接受之載劑或媒劑

之劑量調配物中，化合物 I 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯或包含其之組合物可例如皮下、靜脈內、非經腸、腹膜內、皮內、肌肉內、局部、經腸(例如經口)、經直腸、經鼻、頰內、舌下、經陰道、藉由吸入噴霧、藉由藥物泵或經由植入式貯器投與。在含有習知的無毒生理學上可接受之載劑或媒劑的劑量調配物中，由固體凍乾形式復原之調配物或組合物可例如皮下、靜脈內、非經腸、腹膜內、皮內、肌肉內、局部、經腸(例如經口)、經直腸、經鼻、頰內、舌下、經陰道、藉由吸入噴霧、藉由藥物泵或經由植入式貯器投與。在一個實施例中，本發明之組合物經靜脈內投與。

【0461】 另外，可向需要治療之局部區域投與化合物 I 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯或包含其之組合物。舉例而言，可向需要治療之局部區域投與由本發明之凍乾形式復原之調配物或組合物。向局部區域投藥可藉由例如(而非作為限制)以下來達成：手術中局部輸注、局部施用、經皮貼片、藉由注射、藉由導管、藉由栓劑或藉由植入物(植入物可視情況具有多孔、無孔或膠狀材料)，包括膜，諸如矽橡膠膜或纖維。

【0462】 化合物 I 或化合物 **1-12**，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，包含其之組合物，或其中投與固體凍乾形式之調配物或組合物的形式(例如糖漿、酏劑、膠囊、錠劑、泡沫、乳液、凝膠等)將部分視投與路徑而定。舉例而言，對於黏膜(例如口腔黏膜、直腸、腸道黏膜、支氣管黏膜)投藥，可使用滴鼻液、氣霧劑、吸入劑、噴霧器、滴眼劑或栓劑。化合物 I 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯或包含其之組合物及固體凍乾形式亦可用於包衣生物可植入材料以促進神經突生長、神經存活或與植入物表面之細胞相互作用。本文所揭示之化合物 I 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上

可接受之鹽或酯或包含其之組合物，或固體凍乾形式可與其他生物活性劑一起投與，該等生物活性劑諸如抗癌劑、鎮痛劑、消炎劑、麻醉劑及可控制以細胞增殖為特徵之病症或病狀之一種或多種症狀或病因。

【0463】 在一個實施例中，如本文所揭示之化合物 I 或化合物 I 之醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式可與一或多種治療活性劑組合投與。在一個實施例中，一或多種治療活性劑係抗癌劑。在一些實施例中，一或多種治療活性抗癌劑包括但不限於太平洋紫杉醇、長春鹼、長春新鹼、依託泊苷、小紅莓、赫賽汀、拉帕替尼、吉非替尼、埃羅替尼、他莫昔芬、氟維司群、阿那曲唑、來曲唑、依西美坦、法屈唑、環磷醯胺、克癌易、美法侖、氯芥苯丁酸、甲氮芥、氯芥苯丁酸、苯丙胺酸、氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、卡莫司汀(BCNU)、洛莫司汀(CCNU)、鏈佐黴素、白消安、噻替派、順鉑、卡鉑、更生黴素(放線菌素 D)、小紅莓(阿德力黴素)、道諾比星、艾達黴素、米托蒽醌、普卡黴素、絲裂黴素、C 博萊黴素，其組合及其類似物。在另一實施例中，一或多種治療活性抗癌劑包括但不限於聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑。適合之 PARP 抑制劑包括但不限於 4-(3-(1-(環丙羰基)哌嗪-4-羰基)-4-氟苯甲基)酞嗪-1(2*H*)-酮(奧拉帕尼，AZD2281，Ku-0059436)、2-[(2*R*)-2-甲基吡咯啉-2-基]-1*H*-苯并咪唑-4-甲醯胺(維利帕尼，ABT-888)、(8*S*,9*R*)-5-氟-8-(4-氟苯基)-9-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)-8,9-二氫-2*H*-吡啶并[4,3,2-*de*]酞嗪-3(7*H*)-酮(他拉唑帕尼，BMN 673)、4-碘-3-硝基苯甲醯胺(依尼帕瑞，BSI-201)、8-氟-5-(4-((甲胺基)甲基)苯基)-3,4-二氫-2*H*-氮呋并[5,4,3-*cd*]吡啶-1(6*H*)-酮磷酸(如卡帕瑞，AG-014699，PF-01367338)、2-[4-[(二甲胺基)甲基]苯基]-5,6-二氫咪唑并[4,5,1-*jk*][1,4]苯并二氮呋-7(4*H*)-酮(AG14361)、3-胺

基苯甲醯胺(INO-1001)、2-(2-氟-4-((*S*)-吡咯啉-2-基)苯基)-3*H*-苯并[d]咪唑-4-甲醯胺(A-966492)、*N*-(5,6-二氫-6-側氧基-2-吡啶基)-2-乙醯胺鹽酸鹽(PJ34, PJ34 HCl)、MK-4827、3,4-二氫-4-側氧基-3,4-二氫-4-側氧基-*N*-[(1*S*)-1-苯乙基]-2-喹啉丙醯胺(ME0328)、5-(2-側氧基-2-苯基乙氧基)-1(2*H*)-異喹啉酮(UPF-1069)或 4-[[4-氟-3-[(4-甲氧基-1-哌啶基)羰基]苯基]甲基]-1(2*H*)-酞嗪酮(AZD 2461)、5-((3-氯苯基)胺基)苯并[c][2,6]萘啶-8-甲酸(CX-4945)及其類似物。在另一實施例中，一或多種治療活性劑係免疫治療劑。在一些實施例中，一或多種免疫治療劑包括但不限於單株抗體、免疫效應細胞、授受性細胞轉移、免疫毒素、疫苗、細胞介素及其類似物。

【0464】 在一個實施例中，化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯或包含其之組合物可與放射療法組合投與。在另一實施例中，如本文所揭示之化合物 **I**，或化合物 **I** 之醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的固體凍乾形式可與放射療法組合投與。

【0465】 另外，投藥可包含在適合時間段內向個體投與複數次劑量。在回顧本發明後，可根據常規方法測定該等投藥方案。

【0466】 本發明之化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯一般以約 0.01 毫克/公斤/劑至約 100 毫克/公斤/劑之劑量投與。可替代地，劑量可為約 0.1 毫克/公斤/劑至約 10 毫克/公斤/劑；或約 1 毫克/公斤/劑至 10 毫克/公斤/劑。可採用定時釋放製劑或可為方便起見以多次分次劑量投與劑量。當使用其他方法(例如靜脈內投藥)時，以約 0.05 至約 10 毫克/公斤/小時，可替代地約 0.1 至約 1 毫克/公斤/小時之速率向固體凍乾形式投與患病組織。當此等固體凍乾形式如本文所論述靜脈內投與時，該

等速率易於維持。一般而言，局部投與之調配物以約 0.5 毫克/公斤/劑至約 10 毫克/公斤/劑範圍之劑量投與。可替代地，局部調配物以約 1 毫克/公斤/劑至約 7.5 毫克/公斤/劑或甚至約 1 毫克/公斤/劑至約 5 毫克/公斤/劑之劑量進行投與。

【0467】 本發明之凍乾形式一般以約 0.01 毫克/公斤/劑至約 100 毫克/公斤/劑之劑量投與。可替代地，劑量可為約 0.1 毫克/公斤/劑至約 10 毫克/公斤/劑；或約 1 毫克/公斤/劑至 10 毫克/公斤/劑。可採用定時釋放製劑或可為方便起見以多次分次劑量投與劑量。當使用其他方法(例如靜脈內投藥)時，以約 0.05 至約 10 毫克/公斤/小時，可替代地約 0.1 至約 1 毫克/公斤/小時之速率向固體凍乾形式投與患病組織。當此等固體凍乾形式如本文所論述靜脈內投與時，該等速率易於維持。一般而言，局部投與之調配物以約 0.5 毫克/公斤/劑至約 10 毫克/公斤/劑範圍之劑量投與。可替代地，局部調配物以約 1 毫克/公斤/劑至約 7.5 毫克/公斤/劑或甚至約 1 毫克/公斤/劑至約 5 毫克/公斤/劑之劑量進行投與。

【0468】 約 0.1 至約 100 毫克/公斤之範圍適合於單次給藥。在約 0.05 至約 10 毫克/公斤範圍內合適連續投藥。

【0469】 藥物劑量亦可以每平方公尺之體表面積而非體重的毫克數給予，因為此方法實現與某些代謝及排泄功能的良好相關性。另外，體表面積可用作成人及兒童以及不同動物物種中之藥物劑量的常見分母 (Freireich 等人, (1966) Cancer Chemother Rep. 50, 219-244)。簡言之，為將任何給定物種中之毫克/公斤劑量表述為等效的毫克/平方米劑量，使劑量乘以合適的 km 因子。在成人中，100 毫克/公斤等於 $100 \text{ 毫克/公斤} \times 37 \text{ 公斤/平方米} = 3700 \text{ 毫克/平方米}$ 。

【0470】 本發明之劑型可以約 5 mg 至約 500 mg 之量含有如本文所揭示之化合物 I 或化合物 1-12，或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者。本發明之劑型可以約 5 mg 至約 500 mg 之量含有如本文所揭示之化合物 1-12，或其醫藥學上可接受之鹽或酯中的至少一者。亦即，本發明之劑型可以約 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、175 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、225 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、275 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、325 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、375 mg、380 mg、390 mg、400 mg、410 mg、420 mg、425 mg、430 mg、440 mg、450 mg、460 mg、470 mg、475 mg、480 mg、490 mg 或 500 mg 之量含有化合物 I 或化合物 1-12，或其醫藥學上可接受之鹽或酯。在一個實施例中，該給藥量以日劑量呈單次給藥或呈分成多份，用以一天多次(諸如一天兩次、三次或四次)投與患者。

【0471】 在一個實施例中，本發明之凍乾形式一般以約 1 mg/m² 至約 2000 mg/m² 之如本文所揭示的化合物或化合物 I 之醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量投與。在一個實施例中，本發明之凍乾形式以約 10 mg/m² 至約 1500 mg/m² 之化合物 I，或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量投與。在另一實施例中，本發明之凍乾形式以約 200 mg/m² 至約 800 mg/m² 之化合物 I，或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量投與。在另一實施例中，本發明之凍乾形式以約 20 mg/m² 至約 300 mg/m² 之化合物 I，或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量投與。在一些

實施例中，劑量可視正投與化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之疾病或病狀的類型(例如癌症或實體腫瘤)而變化。在一些實施例中，劑量可視患者之健康或患者對化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之敏感性而變化。

【0472】 在一個實施例中，本發明之凍乾形式以約 25 mg/m² 至約 2000 mg/m² 之化合物 I，或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量投與。在一個實施例中，本發明之凍乾形式可以約 25 mg/m²、約 30 mg/m²、約 35 mg/m²、約 40 mg/m²、約 45 mg/m²、約 50 mg/m²、約 55 mg/m²、約 60 mg/m²、約 65 mg/m²、約 70 mg/m²、約 75 mg/m²、約 80 mg/m²、約 85 mg/m²、約 90 mg/m²、約 95 mg/m²、約 100 mg/m²、約 110 mg/m²、約 120 mg/m²、約 125 mg/m²、約 130 mg/m²、約 140 mg/m²、約 150 mg/m²、約 160 mg/m²、約 170 mg/m²、約 175 mg/m²、約 180 mg/m²、約 190 mg/m²、約 200 mg/m²、約 210 mg/m²、約 220 mg/m²、約 225 mg/m²、約 230 mg/m²、約 240 mg/m²、約 250 mg/m²、約 260 mg/m²、約 270 mg/m²、約 275 mg/m²、約 280 mg/m²、約 290 mg/m²、約 300 mg/m²、約 310 mg/m²、約 320 mg/m²、約 325 mg/m²、約 330 mg/m²、約 340 mg/m²、約 350 mg/m²、約 360 mg/m²、約 370 mg/m²、約 375 mg/m²、約 380 mg/m²、約 390 mg/m²、約 400 mg/m²、約 410 mg/m²、約 420 mg/m²、約 425 mg/m²、約 430 mg/m²、約 440 mg/m²、約 450 mg/m²、約 460 mg/m²、約 470 mg/m²、約 475 mg/m²、約 480 mg/m²、約 490 mg/m²、約 500 mg/m²、約 510 mg/m²、約 520 mg/m²、約 525 mg/m²、約 530 mg/m²、約 540 mg/m²、約 550 mg/m²、約 560 mg/m²、約 570 mg/m²、約 575 mg/m²、約 580 mg/m²、約 590 mg/m²、約 600 mg/m²、約 610 mg/m²、約 620 mg/m²、約 625 mg/m²、約 630 mg/m²、約 640 mg/m²、約 650 mg/m²、

約 660 mg/m²、約 670 mg/m²、約 675 mg/m²、約 680 mg/m²、約 690 mg/m²、
約 700 mg/m²、約 710 mg/m²、約 720 mg/m²、約 725 mg/m²、約 730 mg/m²、
約 740 mg/m²、約 750 mg/m²、約 760 mg/m²、約 770 mg/m²、約 775 mg/m²、
約 780 mg/m²、約 790 mg/m²、約 800 mg/m²、約 810 mg/m²、約 820 mg/m²、
約 825 mg/m²、約 830 mg/m²、約 840 mg/m²、約 850 mg/m²、約 860 mg/m²、
約 870 mg/m²、約 875 mg/m²、約 880 mg/m²、約 890 mg/m²、約 900 mg/m²、
約 910 mg/m²、約 920 mg/m²、約 925 mg/m²、約 930 mg/m²、約 940 mg/m²、
約 950 mg/m²、約 960 mg/m²、約 970 mg/m²、約 975 mg/m²、約 980 mg/m²、
約 990 mg/m²、約 1000 mg/m²、約 1010 mg/m²、約 1020 mg/m²、約 1025
mg/m²、約 1030 mg/m²、約 1040 mg/m²、約 1050 mg/m²、約 1060 mg/m²、
約 1070 mg/m²、約 1075 mg/m²、約 1080 mg/m²、約 1090 mg/m²、約 1100
mg/m²、約 1110 mg/m²、約 1120 mg/m²、約 1125 mg/m²、約 1130 mg/m²、
約 1140 mg/m²、約 1150 mg/m²、約 1160 mg/m²、約 1170 mg/m²、約 1175
mg/m²、約 1180 mg/m²、約 1190 mg/m²、約 1200 mg/m²、約 1210 mg/m²、
約 1220 mg/m²、約 1225 mg/m²、約 1230 mg/m²、約 1240 mg/m²、約 1250
mg/m²、約 1260 mg/m²、約 1270 mg/m²、約 1275 mg/m²、約 1280 mg/m²、
約 1290 mg/m²、約 1300 mg/m²、約 1310 mg/m²、約 1320 mg/m²、約 1325
mg/m²、約 1330 mg/m²、約 1340 mg/m²、約 1350 mg/m²、約 1360 mg/m²、
約 1370 mg/m²、約 1375 mg/m²、約 1380 mg/m²、約 1390 mg/m²、約 1400
mg/m²、約 1410 mg/m²、約 1420 mg/m²、約 1425 mg/m²、約 1430 mg/m²、
約 1440 mg/m²、約 1450 mg/m²、約 1460 mg/m²、約 1470 mg/m²、約 1475
mg/m²、約 1480 mg/m²、約 1490 mg/m²、約 1500 mg/m²、約 1510 mg/m²、
約 1520 mg/m²、約 1525 mg/m²、約 1530 mg/m²、約 1540 mg/m²、約 1550

mg/m²、約 1560 mg/m²、約 1570 mg/m²、約 1575 mg/m²、約 1580 mg/m²、約 1590 mg/m²、約 1500 mg/m²、約 1610 mg/m²、約 1620 mg/m²、約 1625 mg/m²、約 1630 mg/m²、約 1640 mg/m²、約 1650 mg/m²、約 1660 mg/m²、約 1670 mg/m²、約 1675 mg/m²、約 1680 mg/m²、約 1690 mg/m²、約 1700 mg/m²、約 1710 mg/m²、約 1720 mg/m²、約 1725 mg/m²、約 1730 mg/m²、約 1740 mg/m²、約 1750 mg/m²、約 1760 mg/m²、約 1770 mg/m²、約 1775 mg/m²、約 1780 mg/m²、約 1790 mg/m²、約 1800 mg/m²、約 1810 mg/m²、約 1820 mg/m²、約 1825 mg/m²、約 1830 mg/m²、約 1840 mg/m²、約 1850 mg/m²、約 1860 mg/m²、約 1870 mg/m²、約 1875 mg/m²、約 1880 mg/m²、約 1890 mg/m²、約 1900 mg/m²、約 1910 mg/m²、約 1920 mg/m²、約 1925 mg/m²、約 1930 mg/m²、約 1940 mg/m²、約 1950 mg/m²、約 1960 mg/m²、約 1970 mg/m²、約 1975 mg/m²、約 1980 mg/m²、約 1990 mg/m² 或約 2000 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的劑量投與。

【0473】 在一個實施例中，本發明之凍乾形式一般可以約少於約 500 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的劑量投與。在另一實施例中，本發明之凍乾形式一般以少於約 500 mg/m²、少於約 490 mg/m²、少於約 480 mg/m²、少於約 475 mg/m²、少於約 470 mg/m²、少於約 460 mg/m²、少於約 450 mg/m²、少於約 440 mg/m²、少於約 430 mg/m²、少於約 420 mg/m²、少於約 410 mg/m²、少於約 400 mg/m²、少於約 390 mg/m²、少於約 380 mg/m²、少於約 375 mg/m²、少於約 370 mg/m²、少於約 360 mg/m²、少於約 350 mg/m²、少於約 340 mg/m²、少於約 330 mg/m²、少於約 320 mg/m²、少於約 310 mg/m²、少於約 300 mg/m²、少於約 290 mg/m²、少於約 280 mg/m²、少於約 275 mg/m²、少於約 270 mg/m²、少

於約 260 mg/m²、少於約 250 mg/m²、少於約 240 mg/m²、少於約 230 mg/m²、少於約 220 mg/m²、少於約 210 mg/m²、少於約 200 mg/m²、少於約 190 mg/m²、少於約 180 mg/m²或少於約 170 mg/m²之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的劑量投與。

【0474】 在一些實施例中，本發明之凍乾形式可以少於約 750 mg/m²、少於約 700 mg/m²、少於約 600 mg/m²、少於約 500 mg/m²、少於約 475 mg/m²、少於約 400 mg/m²、少於約 325 mg/m²、少於約 300 mg/m²、少於約 200 mg/m²、少於約 170 mg/m²或其中的任何子範圍之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的劑量向癌症患者投與。在其他實施例中，本發明之凍乾形式可以少於約 170 mg/m²之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量每三週向癌症患者投與。在一個實施例中，癌症患者係血液癌症患者。

【0475】 在一些實施例中，本發明之凍乾形式可以約 50 mg/m²至約 1550 mg/m²、約 150 mg/m²至約 1250 mg/m²、約 250 mg/m²至約 1050 mg/m²、約 350 mg/m²至約 950 mg/m²、約 375 mg/m²至約 850 mg/m²、約 425 mg/m²至約 850 mg/m²、約 450 mg/m²至約 800 mg/m²或約 500 mg/m²至約 750 mg/m²或其中的任何子範圍之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物向癌症患者投與。在一些實施例中，本發明之凍乾形式可以少於約 750 mg/m²之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之劑量向癌症患者投與。在其他實施例中，本發明之凍乾形式可以本文所描述之給藥頻率、給藥週期或給藥方案中之任一者向癌症患者投與。在一個實施例中，治療係用於實體腫瘤。

【0476】 在一個實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學

上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型經一週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次或每月一次投與。在一些實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型以包含每週一次投藥之四週治療週期(QW×4)投與。在一些實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型以四週治療週期投與，該治療週期包含持續兩週之每週一次投藥繼之以兩週休止時段(無治療)(QW×2)。在一些實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型以三週治療週期投與，該治療週期包含持續兩週之每週一次投藥繼之以一週休止時段。在另一實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型經每三週一次投與。在其他實施例中，含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的本發明之劑型係藉由 IV 輸注每三週一次投與。

【0477】 在一些實施例中，使用如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的治療方案可持續 1 個週期至 20 個週期或更長的時間段。治療之合適時長可由醫師決定。

【0478】 在一個實施例中，對於接受約 25 mg/m² 至約 1000 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的凍乾形式之 IV 輸注投藥之第一劑量的人類個體，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的 T_{max} 為約 0.25 小時至約 1.25 小時。在另一實施例中，T_{max} 為約 0.5 小時至約 1.0 小時。

【0479】 在一個實施例中，對於接受約 25 mg/m² 至約 1000 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的凍乾形式之 IV 輸注

投藥之第一劑量的人類個體，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的平均消除半衰期($T_{1/2}$)為約 20 小時至約 95 小時。在一個實施例中，對於接受約 50 mg/m² 至約 1000 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的凍乾形式之 IV 輸注投藥之第一劑量的人類個體，化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的平均消除半衰期($T_{1/2}$)為約 20 小時至約 50 小時。

【0480】 在一個實施例中，在已達成穩態暴露之後每 168 小時之各給藥時間間隔之濃度-時間曲線下面積($AUC_{ss\tau}$)的非結合化合物 I 對於接受約 50 mg/m² 至約 1550 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體為約 2 ng·hr/mL 至約 300 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 150 mg/m² 至約 1050 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 5 ng·hr/mL 至約 200 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 250 mg/m² 至約 950 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 10 ng·hr/mL 至約 150 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 350 mg/m² 至約 850 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 15 ng·hr/mL 至約 140 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 450 mg/m² 至約 750 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 15 ng·hr/mL 至約 150 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 450 mg/m² 至約 750 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 20 ng·hr/mL 至約 120 ng·hr/mL。在一些實施例中，個體係基於 QW×4 週期給藥方案。

【0481】 在一個實施例中，對於接受約 50 mg/m² 至約 1550 mg/m²

之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 2 ng·hr/mL 至約 250 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 150 mg/m² 至約 1050 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 5 ng·hr/mL 至約 150 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 250 mg/m² 至約 950 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 10 ng·hr/mL 至約 150 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 350 mg/m² 至約 850 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 15 ng·hr/mL 至約 130 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 450 mg/m² 至約 750 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 15 ng·hr/mL 至約 130 ng·hr/mL。在一個實施例中，對於接受約 450 mg/m² 至約 750 mg/m² 之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物的個體， $AUC_{ss\tau}$ 為約 20 ng·hr/mL 至約 120 ng·hr/mL。在一些實施例中，個體係基於 QW×2 四週週期給藥方案。

【0482】 本發明之劑型可以約 5 mg 至約 500 mg 之量含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。亦即，本發明之劑型可以約 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、110 mg、120 mg、125 mg、130 mg、140 mg、150 mg、160 mg、170 mg、175 mg、180 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、225 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、275 mg、280 mg、290 mg、300 mg、310 mg、320 mg、325 mg、330 mg、340 mg、350 mg、360 mg、370 mg、375 mg、380 mg、390 mg、400 mg、410 mg、

420 mg、425 mg、430 mg、440 mg、450 mg、460 mg、470 mg、475 mg、480 mg、490 mg 或 500 mg 之量含有化合物 I。本發明之劑型可以約 500 mg 至約 1000 mg 之量含有如本文所揭示之化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物。亦即，本發明之劑型可以約 500 mg、510 mg、520 mg、525 mg、530 mg、540 mg、550 mg、560 mg、570 mg、575 mg、580 mg、590 mg、600 mg、610 mg、620 mg、625 mg、630 mg、640 mg、650 mg、660 mg、670 mg、675 mg、680 mg、690 mg、700 mg、710 mg、720 mg、725 mg、730 mg、740 mg、750 mg、760 mg、770 mg、775 mg、780 mg、790 mg、800 mg、810 mg、820 mg、825 mg、830 mg、840 mg、850 mg、860 mg、870 mg、875 mg、880 mg、890 mg、900 mg、910 mg、920 mg、925 mg、930 mg、940 mg、950 mg、960 mg、970 mg、975 mg、980 mg、990 mg 或 1000 mg 之量含有化合物 I。在一個實施例中，該給藥量以日劑量呈單次給藥或呈分成多份，用以一天多次(諸如一天兩次、三次或四次)投與患者。

【0483】 本發明之劑型可每小時一次、每日一次、每週一次或每月一次投與。本發明之劑型可一天兩次或一天一次投與。本發明之劑型可伴隨食物或在無食物下投與。

【0484】 在本文所揭示之結晶形式或固體凍乾形式可呈模擬劑或其片段形式，應瞭解效能及因此有效量之劑量可變化。然而，熟習此項技術者可容易地評定本申請案當前設想之類型之結晶形式或固體凍乾形式的效能。

【0485】 在以細胞增殖為特徵之逐漸進行性病徵或病狀之環境中，本申請案之化合物 I 或化合物 1-12，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，或包

含其之組合物一般基於持續投與。在一個實施例中，以細胞增殖為特徵之逐漸進行性病變或病狀，一般基於持續投與由本申請案之固體凍乾形式復原之調配物或組合物。在某些環境中，本文所揭示之由凍乾形式復原之調配物或組合物的投藥可在疾病症狀進展之前開始，作為策略之一部分以延遲或治療疾病。在其他環境中，化合物 **I** 或化合物 **1-12**，或其醫藥學上可接受之鹽或酯，或包含其之組合物在疾病症狀發作之後投與，作為策略之一部分以減緩或逆轉疾病過程及/或策略之一部分以改善細胞功能及減少症狀。在其他實施例中，本文揭示之由固體凍乾形式復原之調配物或組合物在疾病症狀發作之後投與，作為策略之一部分以減緩或逆轉疾病過程及/或策略之一部分以改善細胞功能及減少症狀。

【0486】 熟習此項技術者應瞭解，劑量範圍將視包含化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯的特定組合物及其效能而定。舉例而言，劑量範圍將視特定凍乾形式及其效能而定。劑量範圍應理解為大至足以產生所需效果，其中神經退化性或其他病症及與其相關之症狀得以改善及/或實現細胞存活，但未大至引起難以控制之不良副作用。然而，應理解任何特定患者之具體劑量將視多種因素而定，該等因素包括所採用之包含化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯的特定組合物之活性；所治療個體之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥之時間及路徑；分泌速率；先前投與之其他藥物；及經歷療法之特定疾病之嚴重程度，如熟習此項技術者所充分理解。在一個實施例中，特定組合物包含化合物 **I** 之凍乾形式。在任何併發症之情況下，亦可由個別醫師調整劑量。當根據本申請案使用如本文所揭示之化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯時，預期不存在不可接受之毒理作用。另外，當根據本申請案使

用本文所揭示之固體凍乾形式時，預期不存在不可接受之毒理作用。

【0487】有效量之本文所揭示之化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯包含足以產生可量測生物反應之量。可改變活性成分之實際劑量水準以便投與可有效實現針對特定個體及/或應用之所需治療反應之化合物 **I** 或化合物 **1-12** 或其醫藥學上可接受之鹽或酯的量。舉例而言，本文所揭示之固體凍乾形式之有效量包含足以產生可量測生物反應之量。本申請案之治療性固體凍乾形式中之活性成分的實際劑量水準可改變以便投與可有效實現對特定個體及/或應用所需之治療反應之固體凍乾形式的量。較佳地，投與最小劑量，且在無劑量限制性毒性存在下遞增劑量以使有效量最小化。一般熟習此項技術者已知對治療有效劑量之測定及調節，以及對該等調節之時間及方式之評估。

【0488】另外相對於本申請案之方法，較佳之個體係脊椎動物個體。較佳之脊椎動物係恆溫的；較佳之恆溫脊椎動物係哺乳動物。本發明之方法所治療之個體期望地係人類，但應瞭解，本申請案之原則指示相對於術語「個體」中所包括之所有脊椎動物物種之效果。在此上下文中，脊椎動物應理解為係其中期望治療神經退化性病症之任何脊椎動物物種。如本文所用，術語「個體」包括人類及動物個體兩種。因此，根據本申請案提供獸醫學治療性用途。

【0489】因此，本申請案提供對哺乳動物之治療，該等哺乳動物諸如人類，以及由於瀕危而具有重要性之彼等哺乳動物(諸如西伯利亞虎 (Siberian tiger))；具有經濟重要性之哺乳動物，諸如基於農場飼養由人類食用之動物；及/或具有對人類之社會重要性的動物，諸如作為寵物或在動物園或農場中飼養之動物。該等動物之實例包括但不限於：肉食植物，諸

如貓及狗；豬類，包括豬、肉豬及野豬；反芻動物及/或有蹄動物，諸如牛、公牛、綿羊、長頸鹿、鹿、山羊、野牛及駱駝；及馬。亦提供對鳥類之治療，包括治療瀕危及/或在動物園中飼養之彼等類型之鳥類，以及家禽，且更尤其馴養家禽，亦即家禽，諸如火雞、雞、鴨、鵝、珠雞及類似者，因為其對於人類亦具有經濟重要性。因此，亦提供對家畜之治療，包括但不限於馴養豬類、反芻動物、有蹄動物、馬(包括賽用馬)、家禽及類似者。

【0490】 WO 2017/087235 之揭示內容(包括各種治療方法)出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【0491】 以下實例進一步說明本發明但不應解釋為以任何方式限制其範疇。

實例

【0492】 材料

【0493】 除非另外指出，否則市售材料按原樣使用。化合物 I 或醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物及/或前藥可藉由已知之合成路徑或熟習此項技術者已知之化學方法合成(參見例如美國專利第 7,928,100 號及第 8,853,234 號)。

【0494】 實例 1.非凍乾化合物 I 之即用調配物的穩定性

【0495】 非凍乾化合物 I 經調配成具有以下組成之即用溶液：

化合物 I (非凍乾)	250 mg
磷酸一鈉 USP	59.99 mg
1M HCl (用以將 pH 值調節至 6)	0.33 mg
注射用無菌水	填充至 10.0 mL

【0496】 將化合物 I 溶解於磷酸一鈉緩衝溶液中，用 1M HCl 將 pH 值調節至 6，且進行無菌過濾。將過濾溶液填充於 10 mL 小瓶中且用塞子及翻轉密封件密封。

【0497】 將樣本儲存在國際協調會議(International Conference on Harmonisation ; ICH)穩定性條件下：

長期：	在 60% ± 5%相對濕度(RH)下 25℃±2℃
加速：	在 75% ± 5%相對濕度(RH)下 40℃±2℃

【0498】 經受穩定性條件之即用樣本係藉由 HPLC 使用以下條件分析化合物 I 之純度及雜質(HPLC 面積%)：

【0499】 儀器：劍橋重點實驗室(Cambridge Major Laboratories)方法 TM594。

【0500】 水性移動相(A)：水/ACN/過氯酸：(950/50/2)。

【0501】 有機移動相(B)：甲醇/ACN：(50/50)。

【0502】 方法由以下組成：10% (B)保持 5 分鐘，隨後在 30 分鐘時 10-75% (B)之梯度且在 35.1 分鐘時恢復至 10% (B)且在 10% (B)下再平衡 5 分鐘(總運轉時間=40 分鐘)。方法利用在 30℃ 下平衡且以 1.5 毫升/分鐘運轉之 Zorbax SB-CN，3 μm，4.6 mm ID X 150 mm 柱。偵測係在 240 nm 下。在水與乙腈之 50:50 混合物中製備樣本。注射體積為 20 μL。

【0503】 表 1.在 40℃/75% RH 下歷經 6 個月之穩定性資料

樣本描述	外觀	pH	藉由 HPLC 獲得之純度(%)	藉由 HPLC 獲得之總純度(%)
製備日調配物	透明，淡黃色溶液	5.9	99	1.03
1 個月 40℃/75%RH 立式	透明，淡黃色溶液	6.0	98	1.53
1 個月 40℃/75%RH 倒置	透明，淡黃色溶液	6.0	98	1.55
3 個月 40℃/75%RH 立式	透明，淡黃色溶液	6.1	97	2.49
3 個月 40℃/75%RH	透明，淡黃色溶液	6.1	97	2.58

樣本描述	外觀	pH	藉由 HPLC 獲得之純度(%)	藉由 HPLC 獲得之總純度(%)
倒置				
6 個月 40°C/75%RH 立式	透明，淡黃色溶液	6.0	96	3.91
6 個月 40°C/75%RH 倒置	透明，淡黃色溶液	6.0	96	3.94

【0504】 表 2.在 25°C /60% RH 下歷經 6 個月之穩定性資料

樣本描述	外觀	pH	藉由 HPLC 獲得之純度(%)	藉由 HPLC 獲得之總純度(%)
製備日調配物	透明，淡黃色溶液	5.9	99	1.03
3 個月 40°C/75%RH 立式	透明，淡黃色溶液	6.0	99	1.16
3 個月 40°C/75%RH 倒置	透明，淡黃色溶液	6.1	99	1.16
6 個月 40°C/75%RH 立式	透明，淡黃色溶液	6.0	99	1.26
6 個月 40°C/75%RH 倒置	透明，淡黃色溶液	6.0	99	1.28

【0505】 如表 1 及 2 中所示，用非凍乾化合物 I 製備之即用調配物在所測試儲存條件下展示超過 1%雜質。在加速條件(表 1)下，雜質在一個月時增加至約 1.5%，在 3 個月時增加至約 2.5%，且到 6 個月增加至約 4%。確定非凍乾化合物 I 在 25°C 下及在 40°C 下不具有充足的穩定性。

【0506】 實例 2.在無緩衝劑下使用甘露醇作為增積劑，化合物 I 之固體凍乾形式之形成

【0507】 向含有電磁攪拌器且覆蓋有鋁箔之配衡瓶添加 150 g 甘露醇、1000 mL 水及 15 mL 2 M 鹽酸(HCl)溶液且將溶液攪拌大約 10 分鐘。

隨後在攪拌下用氮將溶液充氣大約 15 分鐘或直到溶解氧含量 < 1 ppm。氮充氣在整個剩餘過程中持續。將化合物 I (游離鹼) (45.345 g) 轉移至含有甘露醇及 HCl 以及氮充氣水(10 mL×5)之燒杯中。瓶子之頂部空間用氮覆蓋 3 分鐘且用蓋密封。攪拌溶液以溶解化合物 I 且視需要添加 2 M HCl 溶液及/或水以促進溶解從而獲得澄清溶液。在化合物 I 完全溶解之後，在攪拌下用氮將溶液充氣大約 15 分鐘或直到溶解氧 < 1 ppm。量測溶液之 pH 值且隨後視需要使用 0.1-2 M HCl 或 0.1-2 M NaOH 調節至 pH 4.5 ± 0.1。隨後用脫氣水將溶液之體積調節至 500 mL 且在攪拌下用氮充氣大約 15 分鐘或直到溶解氧 < 1 ppm。瓶子之頂部空間用氮覆蓋 3 分鐘且用蓋密封。量測最終 pH 值(pH 4.52)。經由濾波器鏈(1×0.45 μm 及 2×0.2 μm 串聯)過濾溶液。將過濾溶液泵送於 30 mL 小瓶(每個大約 5 g 或 5 mL)中，該等小瓶經部分塞住且置放於冷凍乾燥器腔室中。所使用之冷凍乾燥週期示於表 3 中。

表 3：冷凍乾燥週期

步驟	過程	溫度 (°C)	升溫速率 (°C/min)	升溫時間 (min)	保持時間 (min)	壓力 (mTorr)
1	裝載	5	1	20	60	n/a
2	冷凍	-30	0.3	116.66	180	n/a
3	冷凍	-45	0.3	50	180	n/a
4	退火	-15	0.3	100	180	n/a
5	冷凍	-45	0.3	100	180	n/a
6	啟動真空	-45	0	0	30	350
7	初次乾燥	-15	0.3	100	3360	350
8	二次乾燥	25	0.3	133.33	500	50
9	結束	在 90-95%純氮下封閉小瓶				
總週期時間=5290 分鐘(3.7 天)						

【0508】 在一些實施例中，在 4900 分鐘之後完成初次乾燥過程。在一些實施例中，總週期時間為約 4.4 天。

【0509】 在冷凍乾燥週期結束時，在小瓶中觀測到白色均質塞子，其展示極少收縮或裂解跡象。

【0510】 實例 3.藉由冷凍乾燥顯微鏡獲得之退火影響

【0511】 使用冷凍乾燥顯微鏡(FDM)測定如根據實例 2 所製備之化合物 I 之固體凍乾形式的陷縮溫度。在退火及不退火步驟下進行分析。使用 10×物鏡在明場透射光下進行各分析。所進行各分析之關鍵觀測結果之概述示於表 4 中。進行兩種運轉；在退火步驟(-15℃)存在下之運轉 1 及在無退火步驟存在下之運轉 2。

【0512】 表 4.藉由如根據實例 2 製備之化合物 I 之固體凍乾形式的 FDM 獲得之熱觀測結果

運轉	退火	冷凍(℃)	開始(℃)	陷縮(℃)
1	否	-22.6	-9.3	-5.1
2	是	-26.4	-6.9	-4.0

【0513】 注意樣本結構之細微變化(例如輪廓不清之乾燥前緣)作為樣本陷縮之第一指示，之後為出現之亮點。此等視覺觀測結果解釋為陷縮開始。隨著在整個樣本中擴散出現更大亮區，證明結構進一步損失。此等區接著形成裂口，造成肉眼可見的陷縮。發展出此互連亮區/裂口即視為產品陷縮。

【0514】 實例 4. 藉由差示掃描熱量測定之退火影響

【0515】 如根據實例 2 製備之含有化合物 I 之固體凍乾形式的溶液係藉由差示掃描熱量測定(DSC)在在退火及不退火下，使用示於表 5 中之參數分析。

【0516】 表 5.DSC 參數

參數	設定
運轉 1	1. 在 1 °C/min 下 25°C 至 -50°C 2. 保持 -50°C 10 min 3. 在 1 °C/min 下 -50°C 至 25°C
運轉 2	1. 在 2 °C/min 下 25°C 至 -50°C，保持 10 min 2. 在 -15°C 下退火，保持 10 min 3. 在 2 °C/min 下 -15°C 至 -50°C，保持 10 min 4. 在 2°C/min 下 -50°C 至 25°C
運轉 3	1. 在 2°C/min 下 25°C 至 -50°C，保持 10 min 2. 在 -20°C 下退火，保持 10 min 3. 在 2 °C/min 下 -20°C 至 -50°C，保持 10 min 4. 在 2°C/min 下 -50°C 至 25°C
運轉 4	1. 在 2°C/min 下 25°C 至 -50°C，保持 10 min 2. 在 -10°C 下退火，保持 10 min 3. 在 2°C/min 下 -15°C 至 -50°C 4. 在 2°C/min 下 -50°C 至 25°C
坩堝	密封之 100 µL 鋁
參考樣本	空坩堝
吹掃氣體	60 mL/min N ₂
乾燥氣體	170 mL/min N ₂

【0517】 **運轉 1**：在無退火步驟下進行運轉 1。在冷卻時，偵測到大幅界限分明之冷凍放熱(-15.59°C)及第二較小放熱(-31.7°C)。不束縛於任何理論，第二放熱視為甘露醇部分結晶之結果。在加熱時，在達到具有在-2.43 °C 下之起始溫度之大範圍熔化吸熱之前，在大約-25°C 下觀測到小幅放熱。運轉 1 之 DSC 熱分析圖示於圖 1-3 中。

【0518】 **運轉 2**：在-15°C 下之退火步驟下進行運轉 2，保持 10 分鐘。DSC 熱分析圖之觀測結果類似於運轉 1。在冷卻時，分別在-20.42°C 及 -31.53°C 下觀測到較大界限分明的冷凍放熱及二次較小放熱。在加熱時，在-26°C 下偵測到較小放熱，視為代表甘露醇結晶。在-15°C 下退火之後，未觀測到結晶放熱。在-16°C 下觀測到較小吸熱。不束縛於任何理論，此吸

熱視為小熔體之結果。在持續加熱下，觀測到具有在 -2.69°C 下之起始溫度之較大範圍熔化吸熱。運轉 2 之 DSC 熱分析圖示於圖 4-7 中。

【0519】 運轉 3: 在 -20°C 下之退火步驟下進行運轉 3，保持 10 分鐘。在冷卻時，分別在 -21.36°C 及 -35.39°C 下觀測到較大界限分明的冷凍放熱及二次較小放熱。在退火之後，在 -3.91°C 下之主要熔體之前，在 -17.28°C 下觀測到較小吸熱。運轉 3 之 DSC 熱分析圖示於圖 8 及 9 中。

【0520】 運轉 4: 在退火步驟下在 -10°C 下進行運轉 4，保持 10 分鐘。在冷卻時，分別在 -18.23°C 及 -27.26°C 下觀測到較大界限分明的冷凍放熱及二次較小放熱。在退火步驟之後加熱時不再能觀測到退火之前，在大約 -28°C 下觀測到放熱。不再觀測到先前在運轉 1-3 中發現之吸熱（在大約 -16°C 下），該吸熱不束縛於任何理論視為歸因於甘露醇之微小熔體。此表明在 -10°C 下之退火可促進甘露醇之更佳結晶，且因此移除此微小熔化事件。運轉 4 之 DSC 熱分析圖示於圖 10 及 11 中。

【0521】 基於以上發現，表明在用以獲得化合物 I 之固體凍乾形式之冷凍乾燥的過程期間，在冷凍期間應將調配物冷卻至至少 -40°C 且應在第一乾燥步驟期間將溫度保持在低於 -16°C 下。在一個實施例中，亦建議約 -10°C 之退火溫度以防止在大約 -16°C 下之吸熱。

【0522】 實例 5. 在緩衝液下使用甘露醇作為增積劑，化合物 I 之固體凍乾形式之形成

【0523】 為評估緩衝溶液在化合物 I 之凍乾形式中之影響，重複調配物之凍乾週期(保守性週期，例如各凍乾階段持續較長時間段以確保其在開始下一階段之前進行至完成)，如表 6 中所描述。

【0524】 利用甘露醇及乙酸鹽緩衝液進行凍乾提供可接受之餅，無

任何陷縮或回熔。在實驗室標度下亦未觀測到小瓶破裂。餅之復原為迅速的且獲得所有含有甘露醇之調配物之透明均質溶液。然而，無任何甘露醇(增積劑)之調配物形成雙相溶液系統，在底部有油層。

【0525】 假設甘露醇之存在能夠在凍乾期間保存產品中之乙酸鹽且注意成功凍乾及復原需要至少 2%之甘露醇。在不含甘露醇以及檸檬酸鹽緩衝液之調配物 1 號復原後獲得透明均質溶液(表 6)。因此，在無任何甘露醇下，不束縛於任何理論，似乎乙酸鹽緩衝液在凍乾期間揮發，導致 pH 值上升且在復原後未能保存溶液中之藥物，而檸檬酸鹽緩衝液對產品無害。由於在凍乾期間因揮發而引起之乙酸鹽緩衝液的不可預測行為，使用檸檬酸鹽緩衝液進行後續調配，該檸檬酸鹽緩衝液對於大約 4.5 之目標 pH 值範圍而言亦為適合的緩衝液。亦觀測到，根據表 6 製備之大多數餅在儲存後變成淡黃色，指示氧化。

【0526】 表 6：選擇用於凍乾化合物 I 溶液之緩衝液

#	化合物 I (%)	甘露醇 (%)	檸檬酸鹽 (mM)	乙酸鹽 (mM)	餅外觀	復原時間	復原溶液之外觀
1	3	-	50	-	良好-NS	快速	均質
2	3	2	50	-	良好-NS	立即	均質
3	3	5	50	-	良好-NS	立即	均質
4	3	-	-	50	良好-NS	緩慢	雙相，油層
5	3	2	-	50	良好-NS	緩慢	均質
6	3	5	-	50	良好-NS	緩慢	均質

【0527】 表 7：藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下的穩定性分析結果

	檸檬酸鹽，無甘露醇			檸檬酸鹽，2%甘露醇			乙酸鹽，2%甘露醇			檸檬酸鹽，5%甘露醇			乙酸鹽，5%甘露醇		
		RT	RT		RT	RT		RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT
	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾
RRT (min)	0 d	7 d	14 d	0 d	7 d	14 d	0 d	7 d	14 d	0 d	7 d	14 d	0 d	7 d	14 d
0.89												0.042			
0.90			0.062		0.047	0.09						0.082			
0.91															
0.92			0.071									0.045			
0.93						0.076						0.037			
0.95															
0.96									0.048					0.056	0.062
0.97				0.057	0.045		0.057	0.049	0.051	0.057		0.043			0.068
0.98						0.046						0.086			
1.00*	99.41	99.531	99.16	99.45	99.41	99.084	99.588	99.517	99.542	99.553	99.371	99.064	99.515	99.526	99.074
1.04		0.048	0.265								0.063			0.053	
1.05	0.136	0.105		0.134	0.181	0.247	0.138	0.155	0.167	0.138	0.109	0.267	0.14	0.117	0.383
1.07	0.152	0.096	0.231	0.178	0.142	0.261	0.077	0.082	0.09	0.086	0.204	0.217	0.14	0.073	0.092
1.21															0.07
1.23		0.055	0.062									0.035			
1.29															0.056
總雜質**	0.59	0.469	0.84	0.55	0.59	0.916	0.412	0.483	0.458	0.447	0.629	0.936	0.485	0.474	0.926

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0528】 在室溫下在凍乾之前(「凍乾前」)、凍乾之後 7 天及凍乾之後 14 天在穩定性測試中分析甘露醇調配物(表 7)。使用以下展示之參數經由反相(RP) HPLC 分析各調配物。

RP-HPLC 層析參數(酸移動相)

參數	條件
柱	Agilent Zorbax SB-CN , 4.6 × 150 mm , 5 μm
移動相 A	950/50/2 水/乙腈/過氧酸
移動相 B/洗針液	50/50 甲醇/乙腈
稀釋劑	於水中之 0.1%三氟乙酸
注射體積	20 μL
運轉時間	40 min
偵測波長	240 nm

【0529】 當使用正上方所論述之 RP-HPLC 方法時，化合物 1、7、8、9 及 10 具有以下相對滯留時間。

化合物	RRT (RP-HPLC 酸移動相)
1	0.88
7	1.00
10	1.07
9	1.05
8	1.05

【0530】 藉由上文所論述之 HPLC 方法測定之兩種關鍵雜質鑑定為具有相對滯留時間(RRT) 1.05 min (化合物 9)及 1.07 min (化合物 10)。如所測定之化合物 9 及 10 之 RRT 與實例 5-7 有關。

【0531】 實例 6.化合物 I 之固體凍乾形式之抗氧化劑調配物

【0532】 評估 0.1% w/v 之 EDTA 二鈉以及 2% w/v 及 5% w/w 之抗壞血酸以經由保守性凍乾週期控制氧化(表 8)。在室溫下及在 50℃下使用 RP-HPLC 歷時 3 週隨機分析樣本。結果概述於表 8 中。

【0533】 表 8：選擇用於凍乾化合物 I 之抗氧化劑

#	化合物 I (%)	甘露醇 (%)	檸檬酸鹽	抗壞血酸 (%)	EDTA (mM)	在 3 週時的分析	
						RT	50°C
1	3	2	50 mM，pH 4.0	-	0.1	96.18	-
2	3	2	50 mM，pH 4.5	-	0.1	98.02	-
3	3	2	50 mM，pH 4.0	2	-	99.41	-
4	3	2	50 mM，pH 4.5	2	-	97.94	-
5	3	2	50 mM，pH 4.5	5	-	99.5	98.89

【0534】 在室溫下在任一 pH 值下，含有 EDTA 之調配物在三週內展示超過 2%降解。所有調配物餅具有不同的黃色。此等調配物在 RRT 1.07 時之雜質對應較高(大於 0.5%)。pH 值看來不影響含有 EDTA 之調配物的行為。

【0535】 就含有抗壞血酸之調配物而言，餅未變黃。然而，在不同時間點，在任一 pH 值及/或抗壞血酸之不同濃度下，在此等調配物之穩定性方面小瓶與小瓶之間的變異性(很大程度上在 RRT 1.05 時之雜質方面)相當大。

【0536】 總體而言，具有甘露醇之抗壞血酸調配物(表 9)相比於 EDTA 調配物(表 10)展現更佳的穩定性。在室溫下在凍乾之前(「凍乾前」)、凍乾之後 14 天及凍乾之後 21 天，以及在凍乾之後 7 天時 50°C 下，使用如實例 5 中所論述之參數經由反相(RP) HPLC 分析各調配物。

【0537】 表 9.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

	甘露醇+2%抗壞血酸，pH 4.0				甘露醇+2%抗壞血酸，pH 4.5				甘露醇+5%抗壞血酸，pH 4.5					
		50℃	RT	RT	RT	50℃	RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT	50℃
	凍乾前		凍乾	凍乾	凍乾前		凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
天數	0 d	7 d	14 d	21 d	0 d	7 d	14 d	21 d	0 d	4 d	10 d	21 d	28 d	28 d
RRT (min)								0.052						
0.13								0.098						
0.14				0.056										
0.16			0.141				0.602							
0.95				0.05										
0.96													0.05	0.05
1.00*	99.68	99.7	97.5	99.52	99.61	99.66	99.05	97.937	99.67	99.67	99.66	99.4	99.478	98.89
1.04				0.113										
1.05	0.151	0.14	0.64	0.107	0.11	0.147		1.6	0.134	0.141	0.133	0.239	0.324	0.881
1.07		0.036	0.022				0.148	0.072						
1.09												0.063		
總雜質**	0.32	0.3	0.5	0.48	0.39	0.34	0.95	2.063	0.33	0.33	0.34	0.6	0.522	1.11

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0538】 表 10.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩

定性分析結果

	甘露醇+EDTA，pH 4.0				甘露醇+EDTA，pH 4.5			
		50℃	RT	RT		50℃	RT	RT
	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾
RRT (min)	0 d	7 d	14 d	21 d	0 d	7 d	14 d	21 d
0.887				0.373				
0.90		0.209	0.386	0.12			0.052	0.06
0.91		0.098		0.36			0.061	0.068
0.92			0.236	0.11				
0.93		0.046	0.117				0.045	
0.95				0.06				
0.96		0.084						
0.97						0.051	0.056	
0.98			0.528	0.623			0.06	0.07
1.00*	99.64	98.43	97.1	96.184	99.67	99.45	99.04	97.82
1.04		0.438						
1.05	0.142		0.537	0.623	0.137	0.185	0.253	0.364
1.07	0.043	0.451	0.754	1.03	0.052	0.126	0.237	0.511
1.11			0.046					
1.12			0.041	0.103				
1.15		0.084						
1.20				0.135			0.056	
總雜質**	0.36	1.57	2.9	3.816	0.33	0.55	0.96	1.98

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0539】 實例 7.增積劑研究

【0540】 作為甘露醇之替代增積劑評估蔗糖及海藻糖。此等兩種糖本質上係雙醣且不含可能與胺反應之還原官能基，如可含有在其製造期間存在之痕量還原官能團之甘露醇的情況。最初，在作為抗氧化劑之檸檬酸鹽緩衝液及抗壞血酸存在下評估 2%w/v 及 5% w/v 之海藻糖。在室溫及 50℃ 下評估此等調配物之穩定性且結果概述於表 11 中。

【0541】 表 11.用於凍乾化合物 I 之基於海藻糖之調配物

	化合物 I(%)	海藻糖 (%)	抗壞血酸 (%)	檸檬酸鹽	在 10 週時的分析	
					RT	50°C
1	3	2	2	50 mM , pH 4.0	99.26	99.26
2	3	2	2	50 mM , pH 4.5	99.64	99.64
3	3	2	5	50 mM , pH 4.5	N/A	

【0542】 發現海藻糖/抗壞血酸調配物在室溫下持續三週為穩定的 (表 12 及 13)。在室溫下，在凍乾之前(「凍乾前」)、凍乾之後 4 天、凍乾之後 10 天、凍乾之後 21 天及凍乾之後 28 天，以及在凍乾之後 28 天時在 50°C 下，使用如實例 5 中所論述之參數經由反相(RP) HPLC 分析各調配物。

【0543】 RRT 1.05 時的雜質係<0.15 且在 RRT 1.07 時為可忽略的。然而，在四週之後，此等調配物中之一些在 50°C 下變成紅棕色。當藉由 RT-HPLC 分析此等調配物時，在 RRT 1.05 時之 N-氧化物波峰視為增加但在 RRT 1.07 時之酮波峰未變化。小瓶變褐色為隨機的且在 50°C 下顯著較高。對於具有 5%抗壞血酸之海藻糖調配物，在四週內，N-氧化物雜質在室溫及 50°C 下自 0.134%顯著增加至 0.631%。似乎確實抗壞血酸與藥物在較高溫度下反應，這導致較差之調配物穩定性。另外，小瓶與小瓶之間的變異性可歸因於個別小瓶內的濕氣變異性。

【0544】 為進一步探究此等效果，在無任何緩衝液(用 HCl 或 NaOH 調節 pH 值)下用 0、0.5 及 1%抗壞血酸凍乾蔗糖及海藻糖調配物。另外，亦凍乾無任何增積劑、緩衝液或抗氧化劑之調配物(以查看黃色形成是否歸因於賦形劑)。此等調配物概述於表 14 中。

【0545】 表 12.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

	海藻糖+2%抗壞血酸，pH 4.0						海藻糖+2%抗壞血酸，pH 4.5					
		RT	RT	RT	RT	50℃		RT	RT	RT	50℃	RT
	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
RRT (min)	0 d	4 d	10 d	21 d	28 d	28 d	0 d	4 d	10 d	21 d	28 d	28 d
0.14			0.28						0.26			
0.96					0.04							
0.97											0.083	
1.00*	99.63	99.56	99.37	99.67	99.61	98.5	99.65	99.67	99.44	99.68	96.075	99.66
1.05	0.134	0.14	0.098	0.133	0.105	1.347	0.133	0.106	0.097	0.135	3.511	0.135
1.07											0.056	
1.23		0.055	0.062		0.061							
總雜質**	0.37	0.44	0.63	0.33	0.39	1.5	0.35	0.327	0.56	0.32	3.925	0.34

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0546】 表 13.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

	海藻糖+5%抗壞血酸，pH 4.5					
		RT	RT	RT	RT	50° C
	凍乾前	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
RRT (min)	0 d	4 d	10 d	21 d	28 d	28 d
0.14				0.075		
0.96	0.058	0.053	0.054			
0.97						0.049
1.00*	99.65	99.736	99.65	99.15	99.181	99.01
1.05	0.134	0.06	0.135	0.54	0.631	0.758
1.07						
1.23						
總雜質**	0.35	0.264	0.35	0.85	0.819	0.99

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0547】 表 14.實現注射用之化合物 I 之短期穩定性的含有各種賦形劑之調配物

調配物 ID	化合物 I (%)	蔗糖 (%)	海藻糖 (%)	抗壞血酸 (%)	2M HCl/NaOH
SC0	3	2	-	-	pH 值調節至 4.5
SC05	3	2	-	0.5	pH 值調節至 4.5
SC1	3	2	-	1	pH 值調節至 4.5
SCB	-	2	-	2	pH 值調節至 4.5
TC0	3	-	2	-	pH 值調節至 4.5
TC1	3	-	2	1	pH 值調節至 4.5
TCB	-	-	2	2	pH 值調節至 4.5
HOM	3	-	-	-	pH 值調節至 4.5

【0548】 在室溫下及在 50℃ 下，在凍乾之後 4 天、凍乾之後 14 天及凍乾之後 28 天使用如實例 5 中所論述之參數，經由反相(RP) HPLC 分析如表 14 中所論述之調配物 SC05、SC1 及 TC1。

【0549】 表 15.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

	SC05						SC1						TC1					
	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃
	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
	7 天		14 天		28 天		7 天		14 天		28 天		7 天		14 天		28 天	
0.96													0.06					
1.00*	99.7	99.7	99.7	99.6	99.5	99.1	99.71	99.6	99.6	99.7	99.1	99.3	99.5	99.66	98.0	99.1	99.5	99.1
1.05	0.14	0.14	0.14	0.15	0.13	0.34	0.14	0.14	0.14	0.14	0.54	0.17	0.14	0.141	1.72	0.44	0.13	0.24
2.00	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02	0.05	0.025	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.023	0.02		0.02	
1.23				0.08				0.05										
1.24																0.09		
總雜質**	0.3	0.29	0.3	0.33	0.46	0.88	0.289	0.36	0.33	0.3	0.83	0.64	0.46	0.338	1.91	0.88	0.42	0.86

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0550】 藉由外觀評估表 14 中之組合物之凍乾乾燥小瓶的餅質量，且藉由 RP-HPLC 測試復原溶液之化合物 I。此等研究之結果概述於表 16 中。

【0551】 表 16. 化合物 I 凍乾調配物之短期穩定性結果

調配物 ID	測試時之樣本時間	餅外觀	KF	復原時間	復原描述	藉由 RP-HPLC 之分析	
						RT	50°C
SC0	63 天	良好-NS*	0.78	6	透明至淡黃色	99.51	99.49
SC05	42 天	良好-NS	-	8	透明至淡黃色	*	*
SC1	42 天	良好-NS	-	8	透明至淡黃色	*	*
TC0	35 天	良好-NS	0.86	8	透明至淡黃色	99.47	99.45
TC1	28 天	良好-NS	-	6	透明至淡黃色	*	*
HOM	42 天	良好-NS	0.81	20	透明至淡黃色	95.41	98.46

*發現小瓶與小瓶之間的變異性與歸因於過量濕氣而有色之樣本不一致。

【0552】 發現所有樣本在 2-8°C 下為穩定的。然而，發現抗壞血酸樣本對於蔗糖及海藻糖調配物兩者之行為非常不同。即使具有 0.5% 抗壞血酸之調配物亦展示不一致性。增積劑中之任一者的某些小瓶在 50°C 下變成淡棕色。但空白調配物(亦即，含有抗壞血酸及增積劑且無化合物 I 之調配物)展示無顏色反應，表明抗壞血酸確實在較高溫度下與藥物反應。不受任何理論束縛，或許有可能的係，藥物中之 N-氧化物雜質自身催化抗壞血酸之降解且此反應之副產物進一步與藥物反應，使得調配物不穩定且賦予黃色。

【0553】 有趣地，發現不含任何抗氧化劑之調配物(亦即，SC0 及 TC0 樣本，表 14，及 16-18)為最穩定的。對於含有蔗糖之樣本，在 1.05 RRT 時之雜質含量在 0.143% 與 0.281% 之間波動且在 RRT 1.07 時之彼等雜質含量在 0.025 與 0.078 之間波動。亦發現海藻糖樣本之行為與蔗糖之行為相似。無任何增積劑或抗氧化劑之調配物(HOM，表 16 及 18)在室溫及 50 °C 下皆不穩定且此等調配物隨著時間推移出現淡黃色，在 RRT 1.07 時之雜

質含量對應提高。

【0554】 在室溫下及在 50℃ 下，在凍乾之後 14 天、凍乾之後 28 天、凍乾之後 42 天及/或凍乾之後 96 天，使用如實例 5 中所論述之參數經由反相(RP) HPLC 分析如表 14 及 16 中所論述之調配物 HOM、SC0 及 TC0 (表 17a 及 17b)。

【0555】 表 17a.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

	TC0					
溫度	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃
	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
RRT (min)	14 天		42 天		96 天	
0.87						
0.88						
0.90		0.07				
0.91		0.08				
0.92						
0.93						
0.95		0.08				
0.97						
0.98						
1.00*	99.67	99.2	99.5	99.45	99.54	99.31
1.05	0.136	0.23	0.13	0.15	0.143	0.17
1.07	0.04	0.25	0.05	0.08	0.08	0.92
1.11						
1.15				0.04		0.68
1.29						
1.40			0.04			
總雜質**	0.33	0.8	0.5	0.55	0.46	0.69

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0556】 表 17b.藉由面積% (HPLC)展示之在室溫下及在 50℃ 下的穩定性分析結果

調配物	HOM					SC0							
溫度	RT	50℃	RT	50℃	RT	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃	RT	50℃
	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾	凍乾
天數	14 天		28 天		42 天	14 天		28 天		42 天		96 天	
0.87			0.10		0.05								
0.88			0.08	0.063	0.63					0.05			
0.90	0.06	0.24											
0.91		0.30	0.30										
0.92					1.06								
0.93	0.05												
0.95					0.19								
0.97						0.04							
0.98	0.05	0.26	0.51		0.92								
1.00*	99.3	98.3	97.89	99.46	95.41	99.67	99.49	99.6	99.46	99.55	99.49	99.43	99.32
1.05	0.13	0.19	0.16	0.14	0.19	0.14	0.25	0.2	0.31	0.18	0.16	0.14	0.18
1.07	0.11	0.52	0.30	0.138	1.34	0.02	0.05	0.039	0.053	0.1	0.08	0.076	0.081
1.11		0.06											
1.15					0.05								
1.29	0.08												
1.40			0.24										
總雜質**	0.72	1.7	2.11	0.54	4.59	0.313	0.51	0.4	0.532	0.45	0.51	0.57	0.68

*化合物 I 溶離時間；表明化合物 I 之純度。

**藉由 HPLC 之面積%獲得之總雜質。

【0557】 似乎確實蔗糖及海藻糖在格隙冷凍濃縮物中保持非晶形且賦予藥物免於可能由基質稀釋作用引起之氧化之穩定性。儘管進行以上研究以鑑別含有抗壞血酸作為抗氧化劑之穩定調配物，但尤其考慮到即使在 0.5% 之抗壞血酸之最低濃度下亦不一致之保護，其效果並不極其明顯。

【0558】 **實例 8.**具有甘露醇之化合物 I 之凍乾形式的穩定性研究

【0559】 使使用甘露醇(無緩衝液或抗氧化劑)製備之化合物 I 之凍乾形式在 -20°C、5°C 及 25°C/60% RH 下經受穩定性研究，持續 6 個月之時段。每個具有 20 mm 冷凍乾燥塞子之 30 mL I 型透明玻璃樣本小瓶(塗佈 Flurotech™)含有 150 mg 化合物 I。

【0560】 在各時間點，自儲存條件移出小瓶且用 10 mL D5W 復原且藉由如實例 5 中所論述之 HPLC 方法在 1 個月、2 個月、3 個月及/或 6 個月分析。穩定性結果示於表 18a-18e 中。在表 18-18e 中，RRT 匹配如下文所示之化合物。

化合物	RP-HPLC 酸性移動相(RRT)
1	0.88
7	1.00
10	1.07
9	1.05
8	1.05

【0561】 **樣本製備-方法 A:**藉由以下製備 10%甘露醇溶液:將 200 g ± 1.0 g 甘露醇稱入玻璃燒杯中，將大約 1500 mL 注射用水(WFI)添加至燒杯且攪拌直至甘露醇溶解。將甘露醇溶液轉移至 2 L 量瓶且用 WFI 達至容積，隨後倒回原始燒杯以攪拌且進一步混合。1M HCl 溶液係藉由以下來製備:將 16.4 mL HCl (37%)添加至含有大約 100 ml WFI 之 200 ml 量瓶，添加 WFI 以製成 200 mL 體積，且倒置以混合製備溶液。

【0562】 向稱皮重之 2 L 尚特瓶添加 1020 g ± 1.0 g 10%甘露醇溶液，

該尚特瓶含有電磁攪拌器且包裹鋁箔。隨後，向 2 L 尚特瓶添加 $58.4 \text{ g} \pm 0.05 \text{ g}$ 1M HCl 溶液且攪拌大約 10 分鐘。在 2 L 尚特瓶中製備之溶液用氮氣吹掃，其在整個製造製程中持續。稱取 30.22 g 化合物 I (游離鹼)，隨後在連續磁攪拌下添加至 2 L 尚特瓶，該尚特瓶含有 10% 甘露醇溶液及 1 M HCl 溶液。用 $3 \times 10 \text{ mL}$ 之 WFI 沖洗用於稱重化合物 I 之容器且添加至尚特瓶。在化合物 I 溶解之後(大約 40 分鐘)，將額外 650 g WFI 添加至尚特瓶且將溶液攪拌大約 10 分鐘。量測化合物 I 溶液(在尚特瓶中)之 pH 值，隨後使用 1 M HCl 溶液調節至 $\text{pH } 4.5 \pm 0.1$ 。在每次添加 1 M HCl 溶液之後，在檢驗 pH 值之前將溶液攪拌若干分鐘。在調節 pH 值之後，停止氮氣吹掃。經 pH 調節之化合物 I 溶液進一步用 WFI 稀釋至 $2040 \text{ g} \pm 1.0 \text{ g}$ 之目標重量且攪拌。最終溶液為透明無色的，且不含任何可見顆粒。

【0563】 在 Bigneat 中過濾(包括 PVD Fmembrane 過濾器 $0.45 \text{ } \mu\text{m}$ 及 $0.22 \text{ } \mu\text{m}$ 之鏈；Watson Marlow 提供之蠕動過濾器)最終溶液(經 pH 調節及稀釋)且密封含有過濾溶液之瓶子。將過濾溶液泵送(Watson Marlow Flexicon PF6-B 泵；100 RPM)於 30 mL 尚特透明玻璃小瓶(每個 10.0 mL 過濾溶液)中。玻璃小瓶用 20 mm 冷凍乾燥塞子 Flurotec (Daikyo Seiko) 部分塞住，一個小瓶每次在通風櫥(Envair B101+1.5R)內部使用滅菌器皿且置放於冷凍乾燥器盤上。將冷凍乾燥器盤轉移至冷凍乾燥腔室中且安置小瓶探針(Lyostar II; FTS Kinetics)。使用下文列舉之凍乾週期進行凍乾。在完成凍乾週期之後，用 N_2 回填小瓶且將塞子置放於原位中，在自冷凍乾燥器移出之後，在通風櫥中用異丙醇擦乾淨，經調和，隨後旋緊。置放在凍乾週期下之 186 個樣本小瓶中之七個小瓶在冷凍乾燥器中破碎。藉由方法 A 製備之樣本之穩定性資料示於表 18a 及 18b 中。

【0564】 方法 A 之冷凍乾燥週期

步驟	過程	溫度 (°C)	升溫速率 (°C/min)	升溫時間 (min)	保持時間 (min)	壓力 (mTorr)
1	裝載	5	0	0	60	n/a
2	冷凍	-45	1.08	46	90	n/a
3	退火	-15	0.33	90	60	n/a
4	冷凍	-45	0.33	90	90	n/a
5	啟動真空	-45	0	0	30	350
6	初次乾燥	-15	0.33	90	4960	350
7	二次乾燥	25	0.18	222	519	50
8	結束	在 90-95%純氮下封閉小瓶				
總週期時間=6287 分鐘(4.4 天)						

【0565】 樣本製備-方法 B (溶解氧含量≤1 ppm)：將 2L WFI 傾入尚特瓶中且用 N₂ 脫氣 30 分鐘直至溶解氧含量為≤ 1 ppm (溶解氧計量器及探針；Mettler Toledo)。10%甘露醇溶液係藉由以下來製備：將 150 g ± 1.0 g 甘露醇及 1000 mL 脫氣 WFI 添加至稱皮重之 2 L 尚特瓶，該尚特瓶含有電磁攪拌器及包裹鋁箔。向含有甘露醇之尚特瓶添加 15 mL 2M HCl 且攪拌大約 10 分鐘。所得溶液用 N₂ 充氣，同時攪拌直至溶解氧含量≤ 1 ppm (大約 30 min)。含有甘露醇及 HCl 之尚特瓶之頂部空間用 N₂ 吹掃 3 分鐘且密封瓶子。

【0566】 稱取 45.335 g 化合物 I (游離鹼)，隨後在 Big Neat 及 CTS 櫥櫃內在連續磁攪拌下添加至含有甘露醇及 HCl 溶液之 2 L 尚特瓶。在攪拌約 55 分鐘之後，在添加化合物 I 之後觀測到懸浮液。添加約 30 mL 2M HCl 且攪拌約 25 分鐘但懸浮液持續存在。添加約 5 mL 2M HCl 且攪拌約 15 分鐘，隨後添加約 100 mL 脫氣 WFI 且攪拌約 5 分鐘以提供澄清溶液。在獲得澄清溶液之後，用 N₂ 充氣溶液，同時攪拌直至溶解氧含量≤ 1 ppm (大約 40 min)。

【0567】 量測化合物 I 溶液(在尚特瓶中)之 pH 值，隨後使用 2 M HCl

及 2 M NaOH 溶液以逐步方式調節至 pH 4.5 ± 0.1 。在每次添加 HCl 或 NaOH 溶液之後，在檢驗 pH 值之前將溶液攪拌若干分鐘。將 pH 調節之化合物 I 溶液轉移至 1000 mL 量瓶及 500 mL 量瓶且燒瓶填充有脫氣 WFI 以標記。將經稀釋之溶液轉移回到原始的 2L 尚特瓶且充氣 N₂，同時攪拌直至溶解氧含量 ≤ 1 ppm (大約 30 min)。尚特瓶之頂部空間用 N₂ 吹掃 3 分鐘且密封瓶子。

【0568】 在 Big Neat 及 CTS 櫥櫃中過濾(包括串聯 PVDF 過濾膜 $1 \times 0.45 \mu\text{m}$ 及 $2 \times 0.22 \mu\text{m}$ 之鏈；蠕動過濾泵)最終溶液(經 pH 調節及稀釋)且密封含有過濾溶液之瓶子(未在 N₂ 下進行蠕動泵過濾步驟)。將過濾溶液泵送(Watson Marlow Flexicon PF6-B 泵；100 RPM)於 30 mL 尚特透明玻璃小瓶(每個 5.0 mL 過濾溶液)中。玻璃小瓶用 20 mm 冷凍乾燥塞子 Flurotec (West Pharma)部分塞住，一個小瓶每次在通風櫥內部使用滅菌器皿且置放於冷凍乾燥器盤上。冷凍乾燥器盤轉移至冷凍乾燥腔室中且安置小瓶探針。根據表 3，實例 2 使用凍乾週期進行凍乾。在完成凍乾週期之後，用 N₂ 回填小瓶且將塞子置放於原位中，在自冷凍乾燥器移出之後，在通風櫥中用異丙醇擦乾淨，經調和，隨後旋緊。在凍乾週期期間無小瓶(258 個樣本小瓶中)損壞(例如在冷凍乾燥器中無小瓶破碎)。

【0569】 表 18a.在 2-8℃/環境%RH 下之穩定性分析結果(樣本-方法 A).

	詳細說明	初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
外觀	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
藉由 HPLC 分析之化合物 I	90.0-110.0%	101.5%	101%	101%	102%	100%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 1.05：0.18% RRT 1.06：0.08% RRT 1.08：0.06% 總計：0.3%	RRT 0.83：0.41% RRT 0.88：0.05% RRT 0.95A：0.10% RRT 0.95B：0.06% RRT 1.05：0.18% RRT 1.08：0.17% 總計：1.0%	RRT 0.88：0.06% RRT 0.95B：0.06% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.15% 總計：0.4%	RRT 0.88：0.05% RRT 0.95A：0.05% RRT 0.95B：0.06% RRT 0.96：0.06% RRT 1.05：0.16% RRT 1.07：0.20% 總計：0.6%	RRT 0.88：0.09% RRT 0.89：0.05% RRT 0.95B：0.08% RRT 0.96：0.07% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.28% 總計：0.7%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒
pH	報導結果	4.45	4.56	4.51	4.45	4.25
復原時間	報導結果	1 分 8 秒	54 秒	55 秒	41 秒	1 分 16 秒
含水量	報導結果至 2 個小數位	0.14%	0.16%	0.20%	0.16%	0.64%

【0570】 表 18a (續).在 2-8℃/環境%RH 下之穩定性分析結果(樣本-方法 A).

	詳細說明	9 個月	12 個月	18 個月	24 個月	36 個月
外觀	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
藉由 HPLC 分析之化合物 I	90.0-110.0%	100%	101%	98%	99%	101%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 0.88：0.06% RRT 0.95B：0.06% RRT 0.96：0.05% RRT 0.97：0.07% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.27% 總計：0.7%	RRT 0.88：0.09% RRT 0.89：0.07% RRT 0.95B：0.05% RRT 0.96：0.10% RRT 0.97：0.11% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.45% 總計：1.0%	RRT 0.88：0.05% RRT 0.95B：0.05% RRT 0.96：0.06% RRT 0.97：0.07% RRT 1.04：0.05% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.20% 總計：0.6%	RPT 0.88：0.06% RRT 0.89：0.05% RPT 0.95B：0.05% RPT 0.96：0.06% RPT 0.97：0.08% RRT 1.05：0.17% RRT 1.07：0.29% 總計：0.8%	RRT 0.88：0.06% RRT 0.96：0.06% RRT 0.97：0.06% RRT 1.05：0.18% RRT 1.07：0.24% 總計：0.6%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒	透明，無色溶液，不含外來顆粒
pH	報導結果	4.46	4.47	4.23	4.37	4.48
復原時間	報導結果	1 分 14 秒	1 分 6 秒	1 分 37 秒	1 分 9 秒	1 分 40 秒
含水量	報導結果至 2 個小數位	0.17%	0.20%	0.24%	0.21%	0.28%

【0571】 表 18b.在 25℃/60%RH 下之穩定性分析結果(樣本-方法 A).

	初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	101.5%	100%	100%	101%	101%
相關物質	RRT 1.05 : 0.18% RRT 1.07 : 0.08% RRT 1.08 : 0.06% 總計 : 0.3%	RRT 0.83 : 0.40% RRT 0.88 : 0.05% RRT 0.95 : 0.10% RRT 0.96 : 0.06% RRT 1.07 : 0.17% RRT 1.08 : 0.15% 總計 : 0.9%	RRT 0.88 : 0.06% RRT 0.96 : 0.06% RRT 1.05 : 0.17% RRT 1.07 : 0.15% 總計 : 0.4%	RRT 0.88 : 0.06% RRT 0.89 : 0.05% RRT 0.96 : 0.06% RRT 0.97 : 0.07% RRT 1.05 : 0.17% RRT 1.07 : 0.21% 總計 : 0.6%	RRT 0.88 : 0.11% RRT 0.89 : 0.06% RRT 0.95 : 0.05% RRT 0.96 : 0.09% RRT 0.97 : 0.09% RRT 1.04 : 0.05% RRT 1.05 : 0.20% RRT 1.07 : 0.32% 總計 : 1.0%
外觀(復原溶液)	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含 外來顆粒
pH	4.45	4.55	4.48	4.43	4.25
復原時間	1 分 8 秒	52 秒	1 分 32 秒	46 秒	51 秒
含水量	0.14%	0.26%	0.25%	0.26%	0.43%

*參見表 18a 之各量測之詳細說明

【0572】 表 18b (續).在 25℃/60%RH 下之穩定性分析結果(樣本-方法 A).

	9 個月	12 個月	36 個月
外觀	白色粉末	白色粉末	白色粉末
藉由 HPLC 分析之化合物 I	99%	100%	101%
相關物質	RRT 0.88：0.07% RRT 0.96：0.07% RRT 0.97：0.07% RRT 1.05：0.19% RRT 1.07：0.26% 總計：0.7%	RRT 0.88：0.11% RRT 0.89：0.10% RRT 0.92：0.05% RRT 0.95：0.06% RRT 0.96：0.10% RRT 0.97：0.16% RRT 1.05：0.20% RRT 1.07：0.55% 總計：1.3%	RRT 0.88：0.10% RRT 0.89：0.06% RRT 0.95：0.06% RRT 0.96：0.09% RRT 0.97：0.09% RRT 1.05：0.25% RRT 1.07：0.34% 總計：1.0%
外觀(復原溶液)	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不含外 來顆粒
pH	4.48	4.43	4.25
復原時間	56 秒	58 秒	4 分 20 秒
含水量	0.28%	0.33%	0.47%

*參見表 18a 之各量測之詳細說明

【0573】 表 18c.在-20℃下之穩定性分析結果(樣本-方法 B).

	詳細說明	初始	1 個月	3 個月	6 個月
外觀	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	90.0-110.0%	100.2%	100.9%	99.5%	99.7%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 0.96：0.05% RRT 1.04：0.05% RRT 1.06：0.17% RRT 1.08：0.06% 總計：0.3%	RRT 1.06：0.16% RRT 1.08：0.06% 總計：0.2%	RRT 1.04：0.08% RRT 1.05：0.18% 總計：0.3%	RRT 1.05：0.13% 總計：0.1%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
pH (USP<791>)	報導結果	4.6	4.4	4.4	4.5
復原時間	報導結果	1 分 30 秒	65 秒	1 分 56 秒	2 分 10 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	報導結果至 2 個小數位	1.12%	1.13%	1.33%	1.24%

【0574】 表 18c(續).在-20℃ 下之穩定性分析結果(樣本-方法 B).

	詳細說明	9 個月	12 個月	18 個月	24 個月
外觀	白色至灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
藉由 HPLC 分析之化合物 I	90.0-110.0%	100.8%	101.9%	101.3%	98.1%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 1.05：0.13% 總計：0.1%	RRT 1.05：0.13% 總計：0.1%	RRT 1.05：0.12% 總計：0.1%	RRT 1.05：0.10% 總計：0.1%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒
pH (USP<791>)	報導結果	4.6	4.5	4.5	4.4
復原時間	報導結果	2 分 52 秒	3 分 30 秒	3 分 12 秒	5 分 47 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	報導結果至 2 個小數位	1.30%	1.29%	1.10%	1.10%

【0575】 表 18d.在 5℃ 下之穩定性分析結果(樣本-方法 B).

	詳細說明	初始	1 個月	3 個月	6 個月
外觀	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	90.0-110.0%	100.2%	99.5%	101.2%	100.7%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 0.96：0.05% RRT 1.04：0.05% RRT 1.06：0.17% RRT 1.08：0.06% 總計：0.3%	RRT 1.06：0.16% RRT 1.08：0.06% RRT 1.22：0.05% 總計：0.3%	RRT 1.04：0.08% RRT 1.05：0.19% RRT 0.17：0.05% 總計：0.3%	RRT 1.05：0.13% 總計：0.1%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
pH (USP<791>)	報導結果	4.6	4.4	4.5	4.5
復原時間	報導結果	1 分 30 秒	60 秒	2 分 10 秒	2 分 35 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	報導結果至 2 個小數位	1.12%	1.51%	1.19%	1.25%

【0576】 表 18d(續).在 5°C 下之穩定性分析結果(樣本-方法 B).

	詳細說明	9 個月	12 個月	18 個月	24 個月
外觀	白色至灰白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末	白色粉末
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	90.0-110.0%	101.7%	101.3%	100.3%	99.1%
相關物質	報導單獨的相關物質≥0.05% 所有單獨的相關物質≤1.0% 總相關物質≤2.0%	RRT 1.05 : 0.14% RRT 1.07 : 0.05% 總計 : 0.2%	RRT 1.05 : 0.13% 總計 : 0.1%	RRT 1.05 : 0.13% 總計 0.1%	RRT 1.05 : 0.11% 總計 : 0.1%
外觀(復原溶液)	透明，無色至黃色溶液，不含 外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒	透明，無色溶液，不 含外來顆粒
pH (USP<791>)	報導結果	4.6	4.5	4.5	4.5
復原時間	報導結果	3 分 19 秒	3 分 5 秒	3 分 36 秒	5 分 34 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	報導結果至 2 個小數位	1.37%	1.29%	1.05%	1.25%

【0577】 表 18e.在 25℃/60%RH 下之穩定性分析結果(樣本-方法 B).

	初始	1 個月	2 個月	3 個月	6 個月	12 個月	24 個月
外觀	白色粉末	白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末	灰白色粉末
藉由 HPLC 分析 之化合物 I	100.2%	99.8%	101.0%	100.8%	100.3%	100.7%	97.6%
相關物質	RRT 0.96：0.05% RRT 1.04：0.05% RRT 1.06：0.17% RRT 1.08：0.06% 總計：0.3%	RRT 1.06：0.17% RRT 1.08：0.06% 總計：0.2%	RRT 1.04：0.08% RRT 1.05：0.17% RRT 0.17：0.08% 總計：0.3%	RRT 1.04：0.08% RRT 1.05：0.19% RRT 0.17：0.09% 總計：0.4%	RRT 0.88：0.06% RRT 1.05：0.16% RRT 1.07：0.10% 總計：0.3%	RRT 1.05：0.18% RRT 1.07：0.09% 總計：0.3%	RRT 0.88：0.05% RRT 1.05：0.16% RRT 1.06：0.17% 總計：0.4%
外觀(復原溶液)	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
pH (USP<791>)	4.6	4.4	4.6	4.6	4.5	4.5	4.4
復原時間	1 分 30 秒	55 秒	1 分 55 秒	2 分 15 秒	1 分 57 秒	2 分 40 秒	6 分 14 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	1.12%	1.47%	1.30%	1.30%	1.30%	1.55%	1.33%

*參見表 18c 及 18d 之各量測之詳細說明

【0578】 如表 18a-18e 所顯示，使用將溶解氧含量維持在 1.0 ppm 下之過程製備之樣本(表 18c-18e)比在無檢查溶解氧含量之步驟的情況下製備之樣本(表 18a-18b)更加穩定，如在穩定性測試期間鑑定之總相關物質的差異所證明(分別 0.1-0.4%相對 0.4-1.0%)。因此，在一個實施例中，在製備化合物 I 之凍乾形式期間維持低含量之溶解氧影響凍乾形式之穩定性。在一個實施例中，在製備化合物 I 或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物之凍乾形式的過程期間維持溶解氧含量低於 1.0 ppm 提供具有改善穩定性之凍乾形式。

【0579】 **實例 9.**具有蔗糖之用於化合物 I 之凍乾形式的組合物及組合物之特性

【0580】 基於實例 6 及 7 之發現，在表 19 中概述之調配物用作用於凍乾研究之化合物 I 溶液(30 mg/mL)。

【0581】 **表 19.**用於凍乾化合物 I 之組合物

成分	量/mL	使用之基本原理
化合物 I	30 mg	活性劑
蔗糖，USP/EP	20 mg	穩定劑
鹽酸，NF/EP (呈 1N 溶液形式)	實現 pH 值之適量	pH 調節
氫氧化鈉，NF/EP (呈 1N 溶液形式)	實現 pH 值之適量	pH 調節
注射用水，USP*	至 1 mL 之適量	媒劑

*在凍乾期間移出

【0582】 **玻璃轉移溫度：**冷凍溶液之熱性質很大程度上由兩種主要組分-化合物 I 及蔗糖其冷凍狀態下之特性決定。玻璃轉移溫度(Tg')代表在初次乾燥期間最大可允許產物溫度。若產物溫度在冰仍存在時超過 Tg'，則乾燥自液態出現且產物經歷陷縮/回熔。因此，冷凍溶液系統之 Tg'之精確測定對進行可靠的冷凍乾燥週期而言至關重要。化合物 I 溶液之 Tg' (如

表 19 中所示)係使用差示掃描熱量測定(Perkin Elmer, Model DSC 4000)測定，其中以 10°C/分鐘之速率將溶液冷凍到-50°C 以下，保持在該溫度下以確保熱平衡且接著以 5°C/分鐘之速率升溫至室溫。資料示於圖 12A 及 12B 中。基於加熱曲線，測定化合物 I 溶液之 Tg'為大約-28.16°C。

【0583】 凍乾週期參數：初次乾燥期間的凍乾參數經選擇使得產物溫度在乾燥之昇華階段期間保持在-30°C 以下。在冷凍期間包括熱處理步驟，在-15°C 下持續大約 1 小時以確保在小瓶之中一致的熱行為。在完成初次(昇華)乾燥後，將存放溫度升高至 0 且隨後升高至 25°C 且在乾燥週期之剩餘期間維持在 25°C 下以確保完成二次(解吸附)乾燥階段且獲得具有極低殘餘濕氣含量之乾燥產物。凍乾過程參數揭示於表 20 中。

【0584】 表 20. 化合物 I 之凍乾過程參數

階段	步驟	速率/ 保持	溫度 (°C ± 3)	時間 (分鐘)	壓力 (mT)	時間 (小時) 累積
冷凍	1	保持	10	-	環境	-
	2	速率	-45	120	環境	2
	3	保持	-45	60	環境	3
退火	1	速率	-15	60	環境	4
	2	保持	-15	60	環境	5
	3	速率	-45	60	環境	6
製備真空泵，將冷凝器冷卻至<-70°C。打開腔室與冷凝器之間的直通閥						
初次 乾燥	1	保持	-45	30	75 ± 20	6.5
	2	速率	-30	120	75 ± 20	8.5
	3	保持	-30	2880	75 ± 20	56.5
二次 乾燥	4	速率	0	240	75 ± 20	60.5
	5	保持	0	240	75 ± 20	64.5
	6	速率	25	240	75 ± 20	68.5
	7	保持	25	1080	75 ± 20	86.5
加塞前保持：	若加塞未在二次乾燥結束之後立即進行，則存放溫度及壓力應分別保持在+25°C ± 3°C 及 75 ± 20 mT 下，持續至多 24 小時直至可進行加塞及卸載。					
加塞：	用 N ₂ 回填至大約-3.6 psig 之壓力及塞住小瓶。					
加塞後保持：	被塞住之小瓶可保持在+25°C ± 3°C 下之凍乾器中持續至多 24 小時。					

【0585】 除了表 20 中之週期參數之外，包括增添之特定裝載時間及延長之冷凍時間。在完成凍乾過程後，經乾燥小瓶在處於真空下之凍乾腔室內部被完全塞住且卸載以用鋁鉗口密封。隨後使經旋緊小瓶經受 100% 目視檢查及質量測試。

【0586】 由於存放溫度與腔室壓力之組合，產物溫度在昇華乾燥之早期部分期間保持在其約-30°C 之臨界溫度以下。初次乾燥之持續時間因為待凍乾之溶液體積為 5 mL 而更長。此係由以下指示：在冰昇華且所接受之熱量用於升高餅溫度之後，含有熱電偶之小瓶之溫度升高。在初次乾燥溫度下之額外保持用以確保來自整個批號之小瓶已在存放溫度升高至二次乾燥溫度之前完成初次乾燥。

【0587】 **實例 10.**製備包含化合物 I 及蔗糖之液體調配物且製備化合物 I 以及蔗糖之凍乾形式以獲得 30 mg/mL 注射液(150 mg/小瓶)

【0588】 組合物：

	每毫升的數量
化合物 I	30.0 mg
蔗糖	20.0 mg
HCl	視需要，用於 pH 調節
NaOH	視需要，用於 pH 調節
注射用水(WFI)	適量

【0589】 *混配*：在 15 至 30°C 範圍內之溫度下將 37.5 kg 之 WFI 添加至混配容器。藉由將氮充氣管道置放在壓力容器底部來用氮氣劇烈充氣 WFI 持續不少於 30 分鐘。在容器中持續充氣直至溶解氧含量≤1 ppm。在第二壓力容器中添加 20.0 kg 充氮氣之 WFI 及蔗糖且在持續氮氣充氣的同時混合直至溶解，不少於 15 分鐘。氮氣充氣視需要持續直至溶解氧含量為 ≤1 ppm 之蔗糖溶液。向蔗糖溶液緩慢添加 813.8 g 2 M HCl 溶液且在添加完成後混合不少於 10 分鐘。將化合物 I 添加於蔗糖溶液容器中且用氮氣充

氣之 WFI 沖洗含有化合物 I 之容器。混合溶液直至溶解(不少於 15 min)。添加 43.5 mL 之 2 M HCl 且混合不少於 5 分鐘。若溶液在視覺上未溶解，添加另一部分 43.5 mL 之 2M HCl 且混合不少於 5 分鐘。視需要用使用氮氣充氣之 WFI 製備之 2M HCl 或 1M NaOH 溶液將 pH 值調節至 4.4-4.6。在各添加 2M HCl 或 1M NaOH 之後混合溶液。視需要用氮氣充氣之 WFI 調節體積。抽吸 10 mL 樣本以量測 pH 值。視需要，使用使用氮氣充氣之 WFI 製備之 2M HCl 或 1M NaOH 溶液將 pH 值重新調節至 4.4-4.6。在此步驟之後緊接過濾及填充。無材料儲存隔夜。

【0590】 經由 0.22 μ M 膜濾器進行之滅菌：設計標準的無菌過濾操作以藉由膜過濾經由聚碳酸酯外殼中所含有之兩個 0.22 μ M 親水性聚偏二氟乙烯(PVDF)膜進行對混配本體溶液之滅菌。使經混配之本體穿過兩個串聯的滅菌膜(如無菌過濾操作中典型的)以提供富餘的滅菌能力。

【0591】 無菌溶液之無菌填充：將化合物 I 無菌溶液填充於 20-cc 乾淨的脫熱源玻璃小瓶中，伴隨週期性重量檢查以確保維持目標填充數量 (5.05 公克/小瓶)，且小瓶用無菌彈性封閉件半塞住以提供調配物 A 樣本。隨後將填充小瓶轉移至用於凍乾之凍乾器腔室之擱板上以提供凍乾調配物 B 之樣本。調配物 A 及調配物 B 之樣本係使用如下文所示之 RP-HPLC 層析(鹼移動相)分析。

RP-HPLC 層析參數(鹼移動相)

參數	條件
柱	Waters XBridge Phenyl，150mm(L) × 4.6 mm (ID)，3.5 μ M
移動相 A	10 mM Na ₂ HPO ₄ ，pH11.0
移動相 B/洗針液	甲醇
稀釋劑	於水中之 0.1%三氟乙酸
注射體積	10 μ L
運轉時間	58 min
偵測波長	240 nm

【0592】 調配物 A 及 B 之穩定性分析結果示於表 21a-21e 中。在表

21a-21-e 中，RRT 匹配如下文所示之化合物。

化合物	RP-HPLC 鹼性移動相(RRT)
1	0.62
7	0.75
10	1.12
9	0.35
8	1.24

【0593】 表 21a.調配物 A 在 5℃ 下之穩定性分析結果

	初始	1 個月	2 個月	3 個月
外觀	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
藉由 HPLC 分析 之化合物 I	N/A	100.3%	100.3%	99.3%
相關物質	N/A	RRT 0.75：0.31% RRT 1.24：0.14% 總計：0.45%	RRT 0.75：0.31% RRT 1.24：0.14% 總計：0.45%	RRT 0.75：0.30% RRT 1.24：0.13% 總計：0.43%
pH (USP<791>)	4.2	4.2	4.1	4.0

【0594】 表 21b.調配物 A 在 25℃/60% RH 下之穩定性分析結果

	初始	1 個月	2 個月	3 個月
外觀	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
藉由 HPLC 分析 之化合物 I	N/A	98.7%	99.7%	100%
相關物質	N/A	RRT 0.75：0.32% RRT 1.24：0.14% RRT 1.12：0.06% 總計：0.52%	RRT 0.75：0.35% RRT 1.24：0.14% RRT 1.12：0.10% 總計：0.64%	RRT 0.75：0.35% RRT 1.24：0.13% RRT 1.12：0.16% 總計：0.74%
pH (USP<791>)	4.2	4.0	4.0	4.0

【0595】 表 21c.調配物 A 在 30℃/65% RH 下之穩定性分析結果

	初始	1 個月	2 個月	3 個月
外觀	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
藉由 HPLC 分析 之化合物 I	N/A	100.3%	100%	98.3%
相關物質	N/A	RRT 0.75：0.34% RRT 1.24：0.14%	RRT 0.35：0.05% RRT 0.75：0.36%	RRT 0.35：0.05% RRT 0.75：0.35%

		RRT 1.12 : 0.08% 總計 : 0.56%	RRT 1.24 : 0.14% RRT 1.12 : 0.16% 總計 : 0.81%	RRT 1.24 : 0.13% RRT 1.12 : 0.23% 總計 : 0.88%
pH (USP<791>)	4.2	4.1	4.0	4.0

【0596】 表 21d.調配物 B 在 5℃ (環境 RH)下之穩定性分析結果

	初始	1 個月	2 個月	3 個月
外觀	白色凍乾餅	白色凍乾餅	白色碎裂之凍乾餅	白色凍乾餅
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	101.5%	101.8%	101.8%	100.9%
相關物質	RRT 0.62 : 0.05% RRT 0.75 : 0.29% RRT 1.24 : 0.12% 總計 : 0.46%	RRT 0.75 : 0.32% RRT 1.24 : 0.13% 總計 : 0.45%	RRT 0.75 : 0.31% RRT 1.24 : 0.12% 總計 : 0.43%	RRT 0.75 : 0.30% RRT 1.24 : 0.12% 總計 : 0.42%
外觀(復原溶液)	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
pH (USP<791>)	4.0	4.2	4.2	4.2
復原時間	1 分 20 秒	40 秒	49 秒	40 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	0.05%	0.05%	0.05%	0.05%

【0597】 表 21e.調配物 B 在 25℃ /60% RH 下之穩定性分析結果

	初始	1 個月	2 個月	3 個月
外觀	白色凍乾餅	白色凍乾餅	白色碎裂之凍乾餅	白色凍乾餅
藉由 HPLC 分析之 化合物 I	101.5%	102.6%	101.6%	99.8%
相關物質	RRT 0.62 : 0.05% RRT 0.75 : 0.29% RRT 1.24 : 0.12% 總計 : 0.46%	RRT 0.75 : 0.32% RRT 1.24 : 0.13% 總計 : 0.45%	RRT 0.75 : 0.31% RRT 1.24 : 0.13% 總計 : 0.44%	RRT 0.75 : 0.30% RRT 1.24 : 0.12% 總計 : 0.42%
外觀(復原溶液)	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒	透明，無色溶液， 不含外來顆粒
pH (USP<791>)	4.0	4.2	4.2	4.2
復原時間	1 分 20 秒	1 分	34 秒	49 秒
含水量 USP<921 方法 1c>	0.05%	0.07%	0.09%	0.10%

【0598】 用於凍乾之化合物 I 本體溶液之密度：用於凍乾之化合物 I

本體溶液之密度係使用 Mettler Toledo 密度計量器(Densito 30 PX)在室溫下測定且發現為 1.005 g/mL。

【0599】 凍乾置換體積之測定：凍乾置換體積係由 1.0 g 凍乾乾燥材料(含有乾燥化合物 I 及賦形劑)置換之以毫升為單位之復原溶液的體積。在用恰好 10.0 mL 注射用水(WFI)復原後實現 15 mg/mL 溶液所需之過量填充的測定需要置換體積。用於注射之凍乾化合物 I 之置換體積係藉由將 1000 mg 之凍乾材料置放於 10 mL 量瓶中且隨後添加 10.0 mL 水來測定。隨後量測由於固體含量而由置換引起之過量 10.0 mL 之溶液體積。當溶解 1 公克凍乾材料時，發現置換大約 0.73 mL 水。

【0600】 使用此關係，凍乾餅之置換值計算如下：每個小瓶，化合物 I 之總重量(150 mg)加上添加之蔗糖(100 mg)為 250 mg。因此，對於用以獲得 15.0 mg/mL 化合物 I 之濃度之 10.0 mL 復原體積而言，乾燥材料之置換值將為 0.18 mL ($250 \text{ mg} \times 0.73$)，獲得 10.18 mL 總體積或 14.73 mg/mL 之化合物 I。為考慮此由置換體積引起之偏差，必須填充約 5.1 mL 待凍乾之溶液。所得乾燥產物隨後在復原溶液中將含有足夠的化合物 I 以遞送 15 mg/mL 之目標濃度。

【0601】 在本發明之一個態樣中，用蔗糖製備之凍乾組合物相比於用甘露醇製備之組合物可為有益的，因為固體含量之量自 500 mg 甘露醇顯著減少至 100 mg 蔗糖(每 150 mg 化合物 I)。當使用蔗糖時此固體含量之顯著減少在減少凍乾小瓶中凍乾溶液之填充體積方面可為有益的。

【0602】 此外，用蔗糖製備之凍乾組合物亦展現在 RP-HPLC RRT 1.05 min 及 1.07 min 時可觀測到關鍵雜質之減少(參見實例 6)。因此，在一個實施例中，蔗糖可為用於製備具有良好穩定性之化合物 I 之固體凍乾

形式的有用增積劑。

【0603】 另外，用蔗糖製備之凍乾組合物相比於用甘露醇製備之組合物在減少或消除凍乾週期期間的小瓶破裂方面亦可為有益的，因為不束縛於任何理論，蔗糖不會如甘露醇一樣膨脹，該膨脹係小瓶破裂之一個原因。

生物分析及實例

【0604】 實例 11.細胞生存力評估及細胞增殖評估

【0605】 化合物 I 對細胞生存力之影響係藉由對各種癌細胞株中之代謝活性的 Alamar Blue 分析來評定。表 22 展示，化合物 I 在多種癌細胞株中顯示廣譜抗增殖活性，而在正常細胞中活性顯著較低。

【0606】 表 22.細胞生存力分析中之化合物 I EC₅₀

細胞株	癌症類型	EC ₅₀ (nM)	細胞株	癌症類型	EC ₅₀ (nM)
EOL-1	白血病	3	SK-MEL-24	黑素瘤	147
SR	白血病	5	HCT-116	結腸癌	164
MOLT-3	白血病	6	NK92mi	淋巴瘤	165
MV 4;11	白血病	12	MDA-MB-468	乳癌	171
SEM	白血病	18	NCI-H2170	肺癌	194
A7	黑素瘤	23	U2OS	骨肉瘤	281
NCI-H460	肺癌	38	BT-20	乳癌	335
THP-1	白血病	47	MCF 7	乳癌	347
NCI-H1299	肺癌	55	SUM 190PT	IBC *	583
A375	黑素瘤	58	BxPC-3	胰臟癌	664
Jurkat	白血病	64	HT-29	結腸癌	741
Ramos	淋巴瘤	66	SUM 149PT	IBC*	751
RPMI-8226	骨髓瘤	68	PC-3	前列腺癌	1,100
NCI-H520	肺癌	70	SK-MES-1	肺癌	1,260
MIA PaCa-2	胰臟癌	74	Hs 578.T	乳癌	1,647
SK-OV-3	卵巢癌	78	UACC-812	乳癌	1,830
HL60	白血病	83	MDA-MB-361	乳癌	2,100
MDA-MB-231	乳癌	83	T47D	乳癌	2,337
BT-474	乳癌	86	MDA-MB-175-VII	乳癌	2,780

細胞株	癌症類型	EC ₅₀ (nM)	細胞株	癌症類型	EC ₅₀ (nM)
COLO-205	結腸癌	96	A549	肺癌	4,900
K562	白血病	104	Saos-2	骨肉瘤	5,000
Hs 605.T	乳癌	116	PANC-1	胰臟癌	5,000
ZR-75-1	乳癌	123	LNCaP	前列腺癌	5,500
Raji	淋巴瘤	133	CCD-1058Sk	正常	4,710
SKBr3	乳癌	134	CCD-1094Sk	正常	4,810
MDA-MB-453	乳癌	140	CCD-1068Sk	正常	5,070
Daudi	淋巴瘤	142	BJ-hTERT	正常	5,174
HL60/MX2	白血病	147	CCD-1096Sk	正常	5,260

*IBC = 侵襲性導管乳房癌(發炎性)

【0607】 實例 12. 化合物 I 對 *BRCA2* 缺陷型三陰性乳癌腫瘤之抑制之活體內驗證

【0608】 化合物 I 顯著抑制 *BRCA2* 缺陷型三陰性乳癌(TNBC)患者來源之異種移植(PDX)模型的腫瘤生長(圖 14B 及 14C), 而化合物 I 未抑制 *BRCA2* 功能正常細胞之腫瘤生長(圖 14A)。

【0609】 實例 13. DLD1 及同基因 *BRCA2*^{-/-}細胞株中之化合物 I

【0610】 使用經 Horizon 精確工程改造之同基因細胞株對、DLD1 及同基因 *BRCA2*^{-/-}細胞株測試在不同濃度下化合物 I 之抗增殖效果。在活體外進行此研究。化合物 I 已展示對 *BRCA2* 缺陷型癌細胞株(化合物 I 對 *BRCA2* 基因剔除細胞具有選擇性毒性但對 *BRCA2* 功能正常野生型細胞(例如 *BRCA2*^{+/+} 及 *BRCA2*^{+/-})沒有選擇性毒性)。亦評估 DLD1 親本及 *BRCA2*^{-/-} 同基因細胞株對化合物 I 作為單一藥劑之敏感性以查看合成致死之證明。使用 CellTiter-Glo® (Promega), 利用短(48 小時)及長(6 天)端點評估化合物 I 之活性。培育時間在化合物 I 存在下為 6 天(144 h)。將測試化合物溶解於 NaH₂PO₄ 中。

【0611】 如圖 13 及表 23 中所示, DLD1 *BRCA2*^{-/-}株相對於親本株在 6 日增殖分析中對化合物 I 顯著更加敏感, 此指示合成致死性作用。

【0612】 相對 IC₅₀ 值報導於表 23 中。在由於部分反應及/或曲線底部未藉由資料明確界定而無法測定 IC₅₀ 之情況下，報導在最高濃度下之抑制%。

【0613】 表 23.DLD1 親本及 *BRCA2*^{-/-}同基因細胞株中之 IC₅₀ 值

細胞背景	基因型	分析端點	IC ₅₀ (μM)
DLD1	親本	48 小時	在 10 μM 下 55%
	<i>BRCA2</i> ^{-/-}		在 10 μM 下 27%
DLD1	親本	6 天	0.445
	<i>BRCA2</i> ^{-/-}	(144 小時)	0.010

【0614】 實例 14.在 *BRCA* 缺陷型患者來源之異種移植(PDX)模型中之腫瘤生長抑制

【0615】 向 3 名乳癌患者之 PDX 模型投與化合物 I 以評定治療功效。大於 60%之腫瘤生長抑制(tumor growth inhibition；TGI)視為預測臨床反應(Wong, H.等人, Clinical Can Res, 2012)。所有 3 名患者在腫瘤收集之前用紫杉烷及/或蔥環黴素類化學療法處理。在下文描述此等三名患者之病史(表 24)。

【0616】 表 24.三陰性乳癌(TNBC) PDX 模型之 *BRCA* 狀態

ID	<i>BRCA</i> 狀態	特徵
CTG-1019	gBRCA1m (K1183R；P871L) wtBRCA2	患者來源之異種移植(PDX)腫瘤來源於患有 IV 期 TNBC 之 53 歲高加索人女性。在 PDX 腫瘤採集之前，用環磷醯胺/小紅莓/太平洋紫杉醇治療患者，歷時 28 個月之持續時間。在治療失敗後，使其接受多西他賽(Docetaxel)/卡培他濱(Capecitabine)持續 10 個月。在其癌症進展不久之後，隨後使患者接受用卡培他濱、艾日布林(Eribulin)及多希(Doxil) (各自作為單一藥劑)之治療。下一代測序(Next Generation Sequencing；)揭露 <i>BRCA1</i> 突變(無害)。
CTG-0012	sBRCA1m (Y978*) gBRCA2m (N372H)	PDX 腫瘤來源於患有 IV 期 TNBC 之 36 歲高加索人女性。在 PDX 腫瘤採集之前，在其疾病發展之前，用多西他賽對其治療 12 個月之持續時間。接著用卡培他濱/貝伐單抗(Bevacizumab)及長春瑞濱(Vinorelbine)/貝伐

ID	BRCA 狀態	特徵
		單抗治療患者但兩種治療失敗。NGS 資料揭露 <i>BRCA1</i> 中之有害體細胞突變以及 <i>BRCA2</i> 中之生殖系突變。
CTG-0888	sBRCA2m (X3030X-讀框轉移) gBRCA1m (K1183R ; S1634G ; P871L ; E1038G)	PDX 腫瘤來源於患有 III 期 TNBC 之 43 歲高加索人女性。在 PDX 腫瘤採集之前，用環磷醯胺/小紅莓/太平洋紫杉醇對其治療，歷時 9 個月之持續時間。NGS 資料揭露 <i>BRCA2</i> 中之有害體細胞突變及 <i>BRCA1</i> 中之生殖系突變。

【0617】 *CTG-1019 模型：IV 期 TNBC gBRCA1m (無害突變) ， wtBRCA2*

【0618】 進行此研究以評估 Harlan 裸小鼠(n=8)之活體內功效。CTG-1019 植入小鼠接受化合物 I (未凍乾) (125 mg/kg)之一週一次(Q7D) IV 投藥，歷時 3 週(3 次給藥)。CTG-1019 之反應未達到反應之定義臨限值 (53.47% TGI 相比於媒劑治療之對照)。圖 14A 展示 CTG-1019 異種移植之生長曲線及在 28 日治療時程內體重之變化。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0619】 *CTG-0012 模型：IV 期 TNBC sBRCA1m (有害突變)*

【0620】 進行此研究以評估 Harlan 裸小鼠之活體內功效。針對化合物 I (未凍乾)實施兩種給藥方案，每週一次持續 2 週繼之以 2 週恢復方案 (125 mg/kg IV 每週×2)及持續 4 週之每週方案(62.5 mg/kg IV 每週×4)。兩種給藥方案展現預測臨床反應之 TGI。62.5 毫克/公斤/劑及 125 毫克/公斤/劑分別產生 114.49%及 116.53% TGI。經化合物 I 治療之動物亦展示腫瘤消退，如由 TGI 值 > 100%指示(圖 14B)。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0621】 *CTG-0888 模型：III 期 TNBC sBRCA2m (有害突變)*

【0622】 CTG-0888 植入 Harlan 小鼠(n=8)接受持續 4 週之每週一次

給藥方案(62.5 mg/kg)。CTG-0888 植入小鼠相比於經媒劑處理之對照展現 99.88% TGI，對臨床反應具有預測性(圖 14C)。媒劑對照組(n = 4)；治療組(n = 8)。

【0623】 TNBC 係侵襲性極強之乳癌且目前缺乏有效治療。PDX 資料表明，化合物 I 誘發接受其他化學療法之具有有害 *BRCA* 突變之 TNBC 患者中的臨床反應之可能性增加。(圖 14A-14C)。

【0624】 實例 15.臨床前物種中之藥物動力學參數

【0625】 在臨床前(小鼠、大鼠、狗及猴子)物種中觀測到大範圍穩態分佈體積(V_{ss}) (在 0.15-22 L/kg 之間)，其表明低至高組織分佈。參見表 25。

【0626】 表 25.藥物動力學參數

物種	路徑	劑量 (mg/kg)	Cl _s (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24hr} (ng*hr/mL)
小鼠(ICR)*	IV	5	29	145	6.0	34,288	186,235
大鼠(SD)*	IV	5	192	1,087	9.0	12,429	26,584
狗*	IV	5.8	1,896	11,726	9.0	861	2,947
猴子*	IV	5.2	1,849	22,958	13.0	668	2,373

* 3 種動物之計算平均值

【0627】 小鼠中之血漿濃度係高於大鼠、狗及猴子之量值。此等趨勢在性質上類似於在血漿蛋白質結合分析中所見之彼等趨勢。化合物 I 高度結合(> 99%)於人類血漿蛋白質，且此結合與藥物濃度無關。在人類全血中評估分配於血球相比於血漿之化合物 I (1 μM)，且確定相比於細胞區室(約 30%)偏好血漿(約 65%)。

【0628】 大鼠：在大鼠毒性研究中在一系列 IV 劑量內評估化合物 I 之藥物動力學特性：以即用調配物投與之 5、10 及 20 毫克/公斤/劑(參見實例 1)。化合物 I 係藉由靜脈內輸注經由置放於外側尾部靜脈中之導管在第 1 天、第 8 天及第 15 天經 1 小時之時段每週一次投與。在第 1 天給藥前，

輸注結束 3 分鐘內及輸注結束後第 1 小時、第 3 小時、第 5 小時、第 11 小時、第 23 小時及 47 小時，以及在第 15 天輸注結束 3 分鐘內及輸注結束後 47 小時，自經治療之 TK 動物收集用於毒理動力學(TK)分析之血液樣本。使用非區室方法，自每個性別及組之平均血漿濃度測定化合物 I 之 TK 參數。針對第一(第 1 天)劑量導出之 TK 參數列於表 26 中。

【0629】 表 26.第 1 天之化合物 I TK 參數(第一劑量)

劑量 (毫克/公斤/劑)	性別	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng*hr/mL)	T _{1/2} (hr)
5	雄性	1.0	3,357	24,546	7.0
5	雌性	1.0	2,517	20,849	9.3
10	雄性	1.0	4,497	42,065	8.1
10	雌性	2.0	3,810	44,795	7.6
20	雄性	1.0	6,810	79,190	11.4
20	雌性	6.0	4,957	80,608	16.8

【0630】 發現 AUC_{0-inf} 在整個劑量範圍中與劑量近似成比例，且在整個劑量中測定之終半衰期在大約 7 至 16.8 小時範圍。

【0631】 狗：在狗毒性研究中在一系列 IV 劑量：15、30 及 45 毫克/公斤/劑中評估化合物 I 之藥物動力學特性。化合物 I 之即用溶液(參見實例 1)係藉由靜脈內輸注經由置放於頭靜脈中之導管在第 1 天、第 8 天及第 15 天經 1 小時之時段每週一次投與。在第 1 天給藥前，0.25、0.5 及 1 小時(自輸注開始)以及隨後在輸注結束後第 0.5 小時、第 1 小時、第 2 小時、第 3 小時、第 5 小時、第 7 小時、第 9 小時、第 11 小時、第 23 小時、第 35 小時及 47 小時，以及在第 15 天給藥前、1 小時(輸注結束)且隨後在輸注結束後 47 小時，收集用於 TK 分析之血液樣本。使用單獨的化合物 I 之血漿濃度-時間資料，計算各動物之 TK 參數。針對第一(第 1 天)劑量導出之 TK 參數藉由劑量組內之性別列表及概述(表 27)。

【0632】 表 27.第 1 天之化合物 1 之平均 TK 參數(第一劑量)

劑量 (毫克/公斤/劑)	性別	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng*hr/mL)	AUC _{last} /劑量 (ng*hr/mL /(mg/kg))
15	雄性	0.8	723	5,956	397
15	雌性	0.8	690	5,533	369
30	雄性	0.8	1,331	9,926	331
30	雌性	0.5	1,011	8,354	278
45	雄性	1.0	1,754	11,453	255
45	雌性	0.8	1,654	13,385	297

【0633】 如表 27 中所示，AUC_{last} (時間 0 至給藥後最後一次觀測之濃度-時間曲線下面積)隨著劑量增加。然而，反應在整個劑量範圍內與劑量不成比例，在 15 mg/kg 下之 AUC_{last}/劑量之值比在 30 mg/kg 及 45 mg/kg 劑量下更高。在整個劑量內測定之終半衰期在大約 7 至 18.2 小時範圍內。

【0634】 非臨床安全性程序包括在大鼠及狗中之單次及重複劑量毒理學研究。在大鼠及狗中進行之此等急性及亞急性劑量範圍研究允許表徵使用各種給藥排程 IV 投與化合物 I 之單次及多次劑量之毒性，且亦提供在此等物種中，在 21 天非給藥時段之後恢復，在單次劑量研究中待研究之劑量之選擇的基本原理。

【0635】 在大鼠及狗中用 IV 投與化合物 I 之單次及多次劑量觀測到之劑量限制毒性係白血球、紅血球及巨核細胞細胞株之減少的血球計數。此毒性在化合物 I 之 IV 給藥之後三週內為自發性可逆的，且此影響每三週一次之臨床給藥時程之選擇。在較高劑量暴露下，亦遭遇與肥大細胞脫粒一致之過敏反應樣反應。在狗中，此反應導致在耳、眼睛及口部周圍的蕁麻疹或蕁麻疹樣皮疹，其用抗組胺劑藥物解決。亦注意到此反應為瞬態的，且藉由在經抗組胺劑治療或不經抗組胺劑治療下在給藥後三小時完全解決。

【0636】 基於所觀測到之對化合物 I 之 IV 給藥之耐受性，大鼠基於 mg/kg 呈現為最敏感的物種，且此在 1 期研究中在估算人類起始劑量方面影響最大。此計算得出結論，患者應藉由接受 25 mg/m² (每劑量大約 50 mg)，經由每 21 天一次 IV 輸注一小時開始。

【0637】 實例 16.小鼠中之群體藥物動力學(PK)及腫瘤生長抑制(TGI)模型的開發

【0638】 本群體分析利用非線性混合效應建模以量化化合物 I 之 PK 及藥力學(PD)。此方法涉及評估所開發之每個模型之固定效應(平均)參數，以及個體間及剩餘變異性。在相關情況下，結合共變量效應以可能解釋變異性之隨機來源。此建模方法之額外益處係能夠適當處理稀疏或不平衡資料，尤其在實際考慮禁止充分取樣之情況下。最後，非線性混合效應建模允許隨機模擬 PK-PD 以輔助所關注目標群體之劑量建議。

【0639】 此分析之兩個目的係開發以下群體模型:1)使用來自不同給藥及取樣方案之資料描述不攜帶腫瘤之小鼠中的化合物 I 之 PK，及 2)表徵患者來源之小鼠異種移植模型中化合物 I 暴露與抗腫瘤反應之間的 PK-PD 關係。

【0640】 使用總計四個非臨床研究以表徵小鼠中化合物 I 之 PK。給藥方案包括在各種給藥排程下靜脈內(IV)及經口(PO)投藥路徑兩種。所評估之動物品系包括野生型 ICR 及無胸腺裸露(nu/nu)小鼠(表 28)。

【0641】 表 28.小鼠 PK 分析中所包括之研究之概述

研究	描述	給藥方案	小鼠數量	總觀測結果
1	雌性 ICR 小鼠中化合物 I 之非臨床單劑量 PK 研究	在 5 mg/kg 下之 SD IV 或在 10 mg/kg 下之 PO	3 (IV);3 (PO)	29 (IV); 25 (PO)
2	ICR 小鼠中化合物 I 之非臨床 PK 研究	在 25 及 75 mg/kg 下之 SD IV 或在 25、75 及 150 mg/kg 下之 PO	3 (IV);9 (PO)	27 (IV); 81 (PO)

3	nu/nu 小鼠中化合物 I 之非臨床 PK 研究	25、62.5 及 125 mg/kg 之 SD IV	9 (IV)	45 (IV)
4	A375 異種移植 nu/nu 小鼠中化合物 I 之非臨床生物分析研究	在 25 或 65 mg/kg 下持續 3 天(4 次連續劑量)之 QD IV 或 PO	8 (IV); 8 (PO)	24 (IV); 24 (PO)

IV=靜脈內；nu/nu = 無胸腺裸露；PK=藥物動力學；PO=經口；QD=每日一次；SD=單次劑量。

【0642】 4 個額外研究之資料(表 29)用於闡明在患者來源之異種移植(PDX)之小鼠中化合物 I 暴露與抗腫瘤活性之間的關係。此等研究僅包括 5 個不同 PDX 模型(CTG-0012、CTG0888、HBCx-10、HBCx-15 及 HBCx-14)中之 nu/nu 免疫功能不全小鼠之資料。用於群體 PK-PD 分析之研究的概述提供於表 29 中。

【0643】 表 29.小鼠 PK 分析中所包括之研究之概述

研究	描述	給藥方案	小鼠數量	總觀測結果
5	評估在 nu/nu 小鼠中之人類乳癌之 CTG-0012 Champions TumorGraft™模型中化合物 I 之活體內活性	對照或在 62.5 毫克/公斤/劑(QW×4)或 125 毫克/公斤/劑(QW×2)下之 IV 化合物 I	3 (對照)； 16 (治療)	36 (對照)； 144 (治療)
	評估在 nu/nu 小鼠中之人類乳癌之 CTG-0888 Champions TumorGraft™模型中化合物 I 之活體內活性	對照或在 62.5 毫克/公斤/劑(QW×4)下之 IV 化合物 I	4 (對照)；8 (治療)	36 (對照)；72 (治療)
6	評估在 nu/nu 小鼠中之 HBCx-10 患者來源之乳房異種移植模型中化合物 I 之抗腫瘤功效	對照或在 50 毫克/公斤/劑(QW×2)下之 IV 化合物 I	8 (對照)； 8 (治療)	108 (對照)； 241 (治療)
7	評估在 nu/nu 小鼠中之 HBCx-15 患者來源之乳房異種移植模型中化合物 I 之抗腫瘤功效	對照或在 62.5 毫克/公斤/劑(QW×4)下之 IV 化合物 I	5 (對照)； 5 (治療)	53 (對照)； 105 (治療)
8	評估在 nu/nu 小鼠中之 HBCx-14 患者來源之乳房異種移植模型中化合物 I 之抗腫瘤功效	對照或在 62.5 毫克/公斤/劑(QW×4)下之 IV 化合物 I	4 (對照)； 5 (治療)	32 (對照)； 144 (治療)

IV=靜脈內；nu/nu=無胸腺裸露；QW×2=每週一次持續 2 週；QW×4=每週一次持續 4 週。

【0644】 小鼠化合物 I 濃度-時間資料在給藥方案及投藥路徑中之複合呈現呈現在研究 1-4 之圖 15A-15B 中。在圖 15A-15B 中，投藥路徑包括向 ICR 或無胸腺裸小鼠靜脈內(IV，左圖)及經口(PO，右圖)給藥化合物 I。圖進一步藉由在研究 1-4 中在 5、10、25、62.5、65、75、125 或 150 mg/kg 下之劑量分層(表 28)。對於抗腫瘤 PK-PD 研究(研究 5-8，表 29)，每個 PDX 模型中之資料示於圖 16A-16E 中。在圖 16A-16E 中，對應線表示各別中值資料。

【0645】 使用 R (版本 3.3.1)進行小鼠 P 及小鼠 PK-PD 資料組合且資料項之清單列於表 30 中(R：一種用於統計計算之語言及環境. R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014, <http://www.R-project.org>)。

【0646】 表 30.NONMEM 資料集中所包括之資料項之概述

資料項	描述	描述符標識符
OMIT	資料排除識別符	『#』對應於排除資料之列
STUDY	獨特的研究識別符	研究 1-4 (小鼠 PK) 研究 5-8 (小鼠 PK-PD)
ID	獨特的分析主題識別符	
SUBJ	獨特的研究主題識別符	
TIME	初始劑量/量測之後的時間	小時
DAY	初始劑量/量測之後的時間	天數(僅用於 PK-PD 資料檔案)
SPECIES	獨特的物種識別符	1=小鼠；2=人類
STRAIN	獨特的小鼠品系識別符	1 = ICR；2 或 3 = nu/nu
DMGKG/DMGM2	投與劑量	mg/kg (小鼠)
AMT	投與劑量	mg
ROUTE	給藥路徑識別符	1 = IV；2 = PO
RATE	劑量輸入識別符	0=食團；-2=IV 輸注
CMT	劑量室識別符	1 = PO (小鼠)；2 = IV (小鼠)； 6=腫瘤初始化(僅 PK-PD)
DVID	因變數識別符	0=劑量；1=濃度；2=腫瘤體積
DV	因變數	µg/L 濃度或 mm ³ 腫瘤體積
LNDV	因變數之自然對數	µg/L 濃度(僅 PK)

資料項	描述	描述符標識符
MDV	缺失因變數	1=缺失；0=未缺失
EVID	事件識別資料項	1=缺失；0=未缺失
WT	總體重	kg
BSA	體表面積	mg/m ²
XENO	異種移植識別符	1 = CTG-0012；2 = CTG-0888；3 = HBCx-10； 4 = HBCx-14；5 = HBCx-15
SEX	性別識別符	1 = 雄性；2 = 雌性
BLQ	低於定量限制識別符	1 = BLQ；0 = 未 BLQ
OCC	給藥時機識別符	1 = 第 1 次給藥

BLQ=低於定量限制；IV=靜脈內；nu/nu =無胸腺裸露；PD=藥力學；PK=藥物動力學；PO=經口。

【0647】 針對小鼠 PK 及小鼠 PK-PD 分析主題中之每一者建立三個獨立資料集。所組合資料集之常見或特定描述符標識提供於表 30 中。

【0648】 資料排除

【0649】 報導為『N/A』之所有給藥前濃度及觀測結果自分析排除。

以下離群值自小鼠中之 PK 分析排除：

【0650】 150 及 200 mg/kg IV 給藥之後的資料(研究 2，表 28)。

【0651】 300 及 1000 mg/kg PO 給藥之後的資料(研究 2，表 28)。

【0652】 在非區室分析(N=2)期間由於不真實性而未考慮之個體。

【0653】 報導為低於定量限制(BLQ)之化合物 I 濃度由於其在總體資料中之低比例而自 PK 分析排除(N=小鼠中之 2 個觀測結果)。

【0654】 自分析排除之所有觀測結果保留在資料檔案中且藉由在『OMIT』行之對應列中插入『#』符號來『註釋掉』。

【0655】 群體分析

【0656】 使用通用型逐步方法開發所有 PK 或 PK-PD 模型且包括以下：

【0657】 結構基礎模型之初始表徵。

【0658】 可能解釋隨機變異性之共變量效應之結合

【0659】 結構模型

【0660】 小鼠 PK 模型

【0661】 研究若干 PO 吸收及處置模型以描述在向小鼠 IV 或 PO 給藥之後化合物 I 之 PK。另外，該模型基於化合物 I 之已知藥理學包括腸肝再循環之路徑。

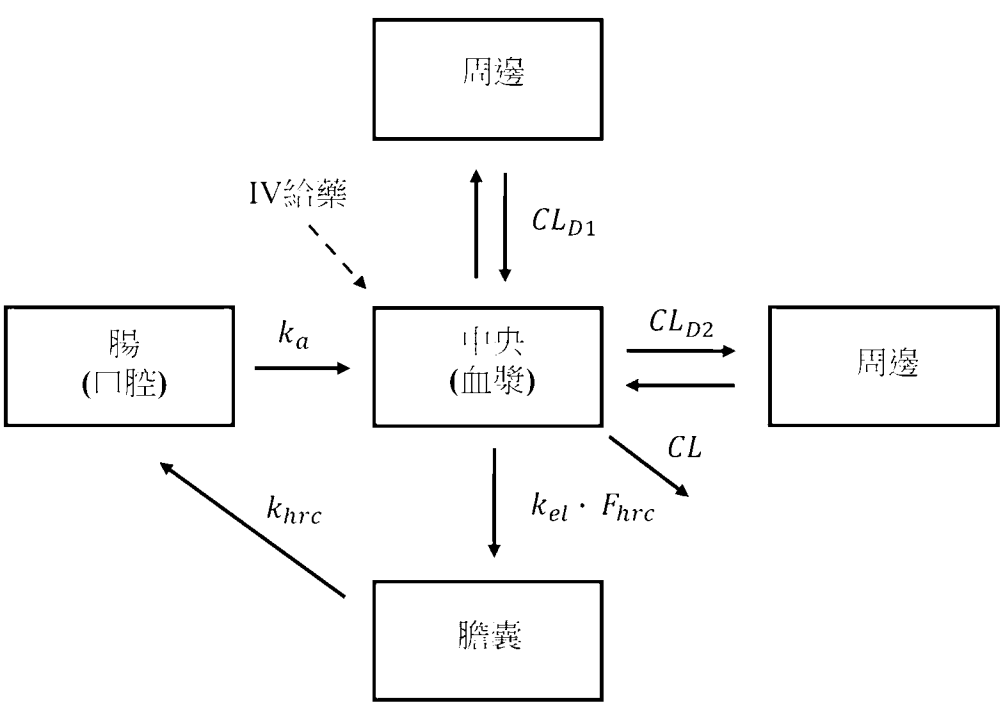
【0662】 將總體重先驗結合於結構基礎模型中以允許小鼠與人類之間的參數比較。為此，使用以下方程式 1 以異速生長按比例調整處置參數：

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \left(\frac{\text{重量(kg)}_i}{70}\right)^p \quad (1)$$

【0663】 其中重量(kg)_i 係個體 i 之總重量，p 係異速生長指數，且 70 kg 係標準化人類成人體重。分別假設所有清除率及分佈體積係¾及 1 之指數。

【0664】 小鼠中之結構基礎 PK 模型之結構呈現在流程 1 中。

【0665】 流程 1.小鼠中之化合物 I 之 PK 模型的結構



【0666】 PO 給藥之後的輸入係由一級吸收描述。藥物處置藉由 3 區室模型表徵，額外路徑描述已知的腸肝再循環。縮寫：CL=自中央區室之消除率；CL_{D1}=第 1 周邊分佈消除率；CL_{D2}=第 2 周邊分佈清除率；F_{hrc}=至膽囊之分數分流；IV=靜脈內；k_a=PO 吸收之一級速率常數；k_{el}=消除常數；k_{hrc}=自膽囊至腸之轉移速率；PO=經口。

【0667】 以上結構 PK 模型之差異方程式由方程式 2 至 6 描述。

$$\frac{dA_1}{dt} = -k_a \cdot A_1 + k_{HRC} \cdot A_5 \cdot FLAG \quad (2)$$

$$\frac{dA_2}{dt} = k_a \cdot A_1 - \frac{CL_{D1}}{V_C} \cdot A_2 + \frac{CL_{D1}}{V_{P1}} \cdot A_3 - \frac{CL_{D2}}{V_C} \cdot A_2 + \frac{CL_{D2}}{V_{P2}} \cdot A_4 - \frac{CL}{V_C} \cdot A_2 \quad (3)$$

$$\frac{dA_3}{dt} = \frac{CL_{D1}}{V_C} \cdot A_2 - \frac{CL_{D1}}{V_{P1}} \cdot A_3 \quad (4)$$

$$\frac{dA_4}{dt} = \frac{CL_{D2}}{V_C} \cdot A_2 - \frac{CL_{D2}}{V_{P2}} \cdot A_4 \quad (5)$$

$$\frac{dA_5}{dt} = k_{20} \cdot F_{HRC} \cdot A_2 - k_{HRC} \cdot A_5 \cdot FLAG \quad (6)$$

【0668】 其中區室 1 至 5 分別表示 PO 給藥、中央(血漿)、第 1 周邊、第 2 周邊及膽囊。方程式 2 及 6 中之 FLAG 組分係所使用之建模軟體中之保留變量，其允許評估腸肝再循環之開始及結束時間。所有參數定義於表 31 中。

【0669】 表 31.小鼠中之化合物 I PK 之群體參數估計值

參數 (單位)	參數描述	群體平均值 估計值(%RSE)	%BSV 估計值(%RSE)
<i>F</i> _{經口}	PO 給藥之後的絕對生物可用性	0.248 (9.7)	-
<i>k_a</i> (1/h)	PO 吸收之一級速率常數	1.29 (11.5)	-
<i>CL</i> (L/h/70 kg)	中央區室之清除率	0.330 (13.3)	-
<i>V_c</i> (L/70 kg)	中央區室分佈體積	26.2 (15.1)	44.5 (22.8)
<i>CL_{D1}</i> (L/h/70 kg)	第 1 周邊分佈清除率	0.145 (29.9)	-
<i>V_{P1}</i> (L/70 kg)	第 1 周邊分佈體積	7.51 (22.7)	-
<i>CL_{D2}</i> (L/h/70 kg)	第 2 周邊分佈清除率	0.194 (33.7)	-
<i>V_{P2}</i> (L/70 kg)	第 2 周邊分佈體積	149 (21.0)	-
<i>F_{hrc}</i>	至膽囊之分數分流	1 FIX	-

參數 (單位)	參數描述	群體平均值 估計值(%RSE)	%BSV 估計值(%RSE)
k_{hrc} (1/h)	自膽囊至腸之轉移速率	100 FIX	-
HRC 時間 (h)	腸肝再循環時間	3.66 (10.7)	-
FCL_NU	清除率之倍數變化(nu/nu 小鼠)	3.99 (14.8)	-
FVC_NU	中央體積之倍數變化(nu/nu 小鼠)	4.78 (8.8)	-
RUV_{prop} (CV)	剩餘比例誤差	0.405 (6.6)	-
RUV_{add} (ng/mL)	剩餘附加誤差	537 (44.8)	-

【0670】 小鼠 PK-PD 模型

【0671】 群體分析方法用於同時描述 nu/nu 小鼠中之腫瘤生長之動力學(對照)及藥物抑制作用(治療)。11 TGI 模型之差異方程式藉由方程式 7 描述：

$$\frac{dXEN}{dt} = k_{生長} \cdot A_{XEN} + k_{藥物} \cdot fcp \cdot A_{XEN} \quad (7)$$

【0672】 其中 XEN 表示異種移植區室， $k_{生長}$ 係腫瘤生長之速率常數， $k_{藥物}$ 係藥物誘發之抗腫瘤抑制之速率常數，且 fcp 係血漿中化合物 I 之所預測非結合濃度。在此模型中，使用使用開發之小鼠 PK 模型獲得之化合物 I 的游離(非總計)濃度驅動的 PD 作用。基於在小鼠血漿中蛋白質結合之量測值使用 0.2% 之平均化游離分數(99.8% 結合)。在開發化合物 I TGI 模型中使用五種不同異種移植類型(CTG-0012、CTG-0888、HBCx-10、HBCx-14 及 HBCx-15)。

【0673】 建模假設

【0674】 需要若干假設以容納藥理學真實性及/或允許開發精簡模型。結合以下假設：

【0675】 異速生長尺度律(方程式 1)應用於人類小鼠 PK 模型中之所有清除率及分佈體積。

【0676】 包括腸肝再循環以支持已知的化合物 I 之藥理學。然而，僅

有限之資料可供使用以支持此動力學路徑之穩定評估。必要時，固定描述腸肝再循環之參數以允許模型收斂及保留簡約。

【0677】 對於 PK-PD 模型開發，小鼠異種移植研究中之同一動物之化合物 I 濃度-時間資料不可用。因此假設所有小鼠共用相同的暴露，化合物 I 之 PK 無變異性。將此等動物之參數固定為在開發小鼠 PK 模型之後導出之群體平均值。

【0678】 使用小鼠、狗及人類物種之血漿蛋白質結合資料計算 PK-PD 模型中用以驅動反應之游離分數。

【0679】 參數評估

【0680】 化合物 I 濃度及異種移植體積之動力學係使用非線性混合效應建模(NONMEM®版本 7.3；ICON Development Solutions, Maryland, USA)分析。對於 PK 模型開發，對數性轉化化合物 I 總藥物濃度以有效容納所觀測資料之大範圍量值。相比之下，在未轉化量表中建模異種移植體積。使用一級條件性評估，利用相互作用，ADVAN13 次常式(TOL=9)進行所有群體分析以解決差異方程式。對於小鼠 PK 模型，所保留之 FLAG 術語用於使用 MTIME 限定腸肝再循環之開始及結束時間。

【0681】 模型選擇係基於參數估計值、診斷性散佈圖及目標函數值(OBJ；使用 $-2 \times \text{對數-似然度}$)之真實性。 χ^2 分佈係用於比較套層模型，其中 3.84 單位($\alpha < 0.05$)之 OBJ 的降低定義為統計顯著的。

【0682】 參數變異性

【0683】 參數估計值中之個體之間的變異性(between-subject variability；BSV)係使用假設對數-常態分佈之指數變異數模型(方程式 12)計算：

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \exp(\eta_{\theta,i}) \qquad (12)$$

【0684】 其中 θ_i 表示個體 i 之 PK 參數， θ_{pop} 係群體平均估計值，且 $\eta_{\theta,i}$ 係個體特異性隨機效應。最初，針對 BSV 參數假設對角變異數-共變數結構。在模型開發期間另外測試分塊及全塊矩陣結構。

【0685】 觀測資料與預測資料之間的剩餘不可解釋之變異性係使用成比例、附加或組合誤差模型(方程式 13)研究：

$$Y_{ij} = C_{ij}(1 + \varepsilon_{1,ij}) + \varepsilon_{2,ij} \qquad (13)$$

【0686】 其中 Y_{ij} 係 i^{th} 個體之 j^{th} 觀測值， C_{ij} 係對應預測，且 $\varepsilon_{1,ij}$ 及 $\varepsilon_{2,ij}$ 分別係成比例及附加剩餘誤差。

【0687】 剩餘變異性之可能來源之實例包括分析誤差、模型設定誤差及錯誤給藥或取樣。

【0688】 共變數測試

【0689】 分類共變量(小鼠品系、性別或異種移植類型)係使用通用方程式評定：

$$TVP = P_{pop} \cdot \prod_{i=1}^n \theta_i$$

【0690】 其中 θ_i 係正比例常數。在此模型中， θ_i 對選擇參考子組固定為 1 且對其他測試子組評估。以上分類共變量之參考組係 ICR 小鼠品系、雄性或 CTG-0012 異種移植類型。

【0691】 連續標度共變量僅包括體重且先驗地使用異速生長尺度律應用於小鼠 PK 模型。

【0692】 受限資料之處理

【0693】 適當處理 BLQ 資料之統計方法由於其在總體資料中比例較低(N=2 個觀測結果)而未併入 PK 分析中。

【0694】 模型評估

【0695】 使用視覺預測檢查(visual predictive check; VPC)評估化合物 I 之 PK 及 TGI 模型之預測性能。為此，使用最終參數估計值及原始資料作為模板模擬 500 個資料集。隨後對所得預測百分位數作圖且以圖形方式比較對應的觀測資料。不需要非參數引導，因為所有開發之 PK 及 PK-PD 模型成功收斂且產生參數估計值之標準錯誤。

【0696】 小鼠 PK 模型概述

【0697】 使用總計 43 隻 ICR 野生型及 nu/nu 小鼠表徵在 IV 及 PO 食團投與之後化合物 I 之血漿 PK。在 PO 給藥之後化合物 I 之吸收係藉由一級輸入模型充分描述。經由藥物投藥之 PO 路徑獲得之絕對生物可用性估計為 24.8%。化合物 I 之處置係藉由 3 區室模型表徵，具有額外的腸肝再循環路徑以容納其已知藥理學(參見流程 1)。清除率及中央區室之體積之所估計平均值分別為 0.330 L/h/70 kg 及 26.2 L/kg。群體參數之概述提供於表 31 中。

【0698】 包括用以描述已知腸肝循環之路徑由於少數可供群體 PK 分析可用之小鼠而極其具有挑戰性。另一限制係所有小鼠之濃度-時間量變曲線中缺少顯而易見的『雙峰』。因此，為支持此路徑之評估，假定：

【0699】 再循環在給藥之後立即開始，持續估計之腸肝再循環持續時間所有化合物 I 清除轉向至膽囊；

【0700】 膽囊至腸之轉移之動力學為快速的。

【0701】 共變數分析在描述化合物 I 之 PK 時將小鼠品系鑑定為顯著人口統計因素。在 nu/nu 中估計之清除率及中央體積相對於 ICR 野生型品系分別高大約 4 倍及 5 倍。包括品系共變數對於清除率將 BSV 自 22%減少

至 2%且對於體積將 BSV 自 101%減少至 45% (Δ OBJ = -60 單位)。

【0702】 當假設一些描述腸肝再循環之群體平均值時，實現參數估計值之良好精確度及模型收斂。中央體積之 BSV 之 Eta 收縮較低且估計為 9.4%。

【0703】 當藉由 VPC 評估時，展現最終小鼠共變數 PK 模型之合理預測性能(圖 17 及 17B)。然而，在 IV 給藥之後的最後一個取樣時間(168 小時)，上限百分點展示該模型之過度預測。此偏差不束縛於任何理論可能反映該模型由於較少可用之動物資料而不能捕獲腸肝再循環及藥物分佈兩者。因為在 IV 給藥之後僅在 6 隻小鼠中觀測到表示化合物 I 之再循環之清楚的『雙峰』，所以預期此發現。

【0704】 在圖 17A 中，將 VPC 分層以顯示在 IV 之後的預測性能且在圖 17B 中，將 VPC 分層以顯示 PO 之後的預測性能。縮寫：IV=靜脈內；PI=預測時間間隔；PO=經口；VPC=視覺預測檢查。

【0705】 小鼠 PK-PD 模型概述

【0706】 使用群體分析方法同時建模腫瘤生長(對照異種移植)及藥物誘發之抑制(治療組)的動力學。將具有植入 PDX 之 67 nu/nu 小鼠之資料用於開發 TGI 模型。預測之血漿濃度係藉由固定在 nu/nu 小鼠中開發之 PK 模型之群體平均值來獲得。需要此假設，因為無法自其中量測腫瘤反應之同一動物中獲得藥物濃度。使用五種不同異種移植類型(CTG-0012、CTG-0888、HBCx-10、HBCx-14 及 HBCx-15)表徵化合物 I 之 TGI。

【0707】 對照小鼠中之異種移植生長之時程係藉由一級動力學過程($k_{\text{生長}} = 0.002 \text{ h}^{-1}$)描述。藥物誘發之抑制係使用小鼠中之化合物 I 之所預測非結合濃度驅動且具有 0.0006 之估計比例常數($k_{\text{藥物}}$)。估計之初始腫瘤體

積係 210 mm³。在結構 TGI 模型中由於缺少支持其評估之資料而不包括異種移植生長(對照)之飽和。

【0708】 相對於 CTG-0012 腫瘤進行共變數分析且鑑定所有腫瘤類型之 $k_{生長}$ 及 $k_{藥物}$ 之異種移植效應。包括異種移植共變數將 $k_{生長}$ 之 BSV 自 64%減少至 2%且將 $k_{藥物}$ 之 BSV 自 80%減少至 6%。小鼠 TGI 模型之群體參數之概述提供於表 32 中。

【0709】 表 32.小鼠中之異種移植生長抑制之群體參數估計值

參數 (單位)	參數描述	群體平均 估計值(%RSE)	%BSV 估計值(%RSE)
TV_0 (mm ³)	初始腫瘤體積	210 (6.3)	11.9 (13.6)
$K_{生長}$ (1/h)	異種移植生長之速率常數	0.002 (14.6)	-
$K_{藥物}$ (-)	藥物抑制之比例常數	0.0006 (7.8)	5.8 (42.5)
FTV_0_CTG012	CTG-0012 之初始體積之倍數變化	1.20 (10.2)	-
$FGR_CTG0888$	CTG-0888 之生長的倍數變化	1.24 (17.3)	-
FGR_HBCx10	HBCx-10 之生長之倍數變化	1.14 (16.1)	-
FGR_HBCx14	HBCx-14 之生長之倍數變化	1.64 (17.7)	-
FGR_HBCx15	HBCx-15 之生長之倍數變化	2.04 (16.3)	-
$FDR_CTG0888$	CTG-0888 之藥物作用之倍數變化	0.589 (23.6)	-
FDR_HBCx10	HBCx-10 之藥物作用之倍數變化	3.92 (17.7)	-
FDR_HBCx14	HBCx-14 之藥物作用之倍數變化	3.22 (19.8)	-
FDR_HBCx15	HBCx-15 之藥物作用之倍數變化	3.10 (9.8)	-
RUV_{prop} (CV)	剩餘比例誤差	0.154 (16.8)	-
RUV_{add} (mm ³)	剩餘附加誤差	63.3 (12.5)	-

BSV=個體之間的變異性；CV=變異係數；RSE=相對標準誤差

【0710】 相對於 CTG-0012，所有其他異種移植模型之腫瘤生長之預測速率在 1.14 倍至 2.04 倍範圍內。類似地，藥物誘發之抑制之比例常數與 CTG-0012 參考腫瘤相比時在 0.59 倍至 3.92 倍範圍內。保留 BSV 參數之 Eta 收縮為可接受的且對於初始腫瘤體積係 13.8%且對於 $k_{藥物}$ 係 34.4%。

【0711】 儘管每個異種移植組中之資料極少，但展現最終小鼠 TGI

模型之良好的預測性能。對於每個腫瘤模型，對照資料一般僅在總計 4 至 8 隻小鼠中可用。然而，當將 VPC 分層成各異種移植類型之對照及治療時，說明合理的模型預測。

【0712】 使用瞬即效應 PK-PD 模型描述化合物 I 之抑制作用，該模型捕獲到 HBCx-10 腫瘤之重新生長。研究延遲效應(使用效應區室)但產生模型不穩定性或參數估計值之不真實性。

【0713】 在本文中建立之小鼠 PK 模型及 PK-PD 模型可與人類 PK 模型組合以模擬人類患者中之化合物 I 之效應，其可用於預測化合物 I 之給藥、功效及毒性範圍。該模擬係合理的，因為在此實例中植入小鼠中之異種移植來源於人類患者中之實際乳癌腫瘤。

【0714】 實例 17. 人類中之藥物動力學研究

【0715】 在 25 mg/m² (即用調配物)、50 mg/m² (即用調配物)、100 mg/m² (即用調配物)、170 mg/m² (凍乾調配物)及 250 mg/m² (凍乾調配物) 化合物 I 之劑量下，在患有晚期血液癌之成人患者中進行藥物動力學研究及劑量遞增研究。各患者藉由 IV 輸注歷經 1 小時接受一次劑量，每三週±2 天一次(第 1 組)。

【0716】 基於預定毒性準則，在變化為 3+3 設計之加速設計中，在 7 個群組中規劃劑量遞增(25-450 mg/m²)。在 5 個群組(25-250 mg/m²)中治療 16 名患者(6 名骨髓瘤、2 名霍奇金淋巴瘤、6 名非霍奇金淋巴瘤(NHL)、1 名 TPLL、1 名 CLL)，持續 2 個(1-18)週期之中值。

【0717】 根據實例 2 製備 250 mg/m² 劑量之化合物 I (具有甘露醇之凍乾組合物)且用無菌水中之 5%葡萄糖復原以用於 IV 輸注。

【0718】 化合物 I 在患者血漿中之含量係藉由液相層析聯合質譜

(LC/MS/MS)分析來分析。驗證方法之實驗程序在下文概述。在所有劑量組中在第一劑量之後的藥物動力學參數示於表 33 中。

【0719】 表 33.自第一劑量(第一週期)之化合物 I 之藥物動力學參數

劑量 (mg/m ²)	N	T _{max} ^a (hr)	AUC _{last} (ng*hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
25	3	1.00 (0.98; 1.00)	2,056.7 ± 470.0	296.9 ± 46.4	23.20 ± 1.58
50	4	0.75 (0.25; 1.25)	3,645.7 ± 2,221.8	384.3 ± 174.4	39.82 ± 16.92
100	4	0.5 (0.37; 1.00)	10,146.3 ± 2493.6	636.0 ± 235.3	58.36 ± 12.89
170	3	0.52 (0.42; 1.00)	16,792.2 ± 4,761.3	1,706.7 ± 454.6	45.47 ± 5.74
250	2	1.00 (1.00; 1.00)	27,146.5 ± 438.9	1,358.0 ± 526.1	83.27 ± 12.92

縮寫：AUC_{last}=自時間 0 至給藥後最後一次觀測之濃度-時間曲線下面積；C_{max}=最大觀測濃度；T_{1/2}=消除半衰期；T_{max}=達至最大觀測濃度之時間。^a資料呈現為中值(min；max)。

【0720】 如表 32 中所示，初步藥物動力學資料展示 AUC_{last} 隨著化合物 I 之劑量增加而提高。然而，此等增加在劑量範圍內不與劑量成比例，在較高劑量(100 mg/m²，170 mg/m² 及 250 mg/m²)下 AUC_{last}/劑量之值明顯高於在較低 25 mg/m² 及 50 mg/m² 劑量下之 AUC_{last}/劑量之值。在此等劑量內測定之平均消除半衰期在大約 23.2 至 83.3 小時範圍內。

【0721】 最大耐受劑量測定為 170 mg/m²。

【0722】 Pol I 轉錄率之抑制係經由在第 1 週期之後的各種時間點下，RNA-FISH 定量周邊血液單核細胞(PBMC)及腫瘤組織中之 47S pre-rRNA 含量的豐度來量測。在觀測第 1 組中之患者中的感光性之後研究正常皮膚及皮疹區域之皮膚活檢。

【0723】 在 PBMC 中輸注 1 小時後觀測到 Pol I 轉錄之顯著降低。在第 1-5 組中平均抑制含量分別為 49.0% (22.9 - 69.9%)、51.1% (34.4 -

64.4%)、19.6% (-72.0 - 69.7%)、47.3% (46.5 - 48.0%)及 38.6% (6.8 - 70.4%) (圖 22)。

【0724】 量測人類血漿中之化合物 I 之 LC/MS/MS 驗證方法

【0725】 樣本製備

【0726】 化合物 I 之參考標準儲備溶液係藉由以下製備：稱重參考標準物且將其溶解於 ACN:去離子水:甲酸之 50:50:0.1 (v/v)混合物之溶液，繼之以渦流混合及音波處理。此儲備溶液用於製備校準標準物。根據相同程序製備化合物 I 之另一儲備溶液且用於製備 QC 樣本。兩種儲備溶液經預先製備且在分析日使用之前儲存在冷凍(2°C 至 8°C)下。發現化合物 I 儲備溶液在此儲存條件下持續 385 天為穩定的。在確定的穩定性時間框內使用兩種溶液。

【0727】 在分析日，每種儲備溶液進一步用 ACN:去離子水:甲酸之 50:50:0.1 (v/v)混合物之溶液稀釋以提供一系列用於加標校準標準物及 QC 樣本之工作溶液。

【0728】 內標物儲備溶液預先藉由以下製備：稱重化合物 A (2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-5-側氧基-5H-7-硫雜-1,11b-二氮雜-苯并[c]萸-6-甲酸(5-甲基-吡嗪-2-基甲基)-醯胺)且將其溶解於 ACN:去離子水:甲酸之 50:50:0.1 (v/v)混合物之溶液中。此儲備溶液在使用之前儲存在冷凍(2°C 至 8°C)下。發現化合物 A 儲備溶液在此儲存條件下持續 384 天為穩定的。在確定的穩定性時間框內使用此溶液。在分析日，此溶液進一步用 ACN:去離子水:甲酸之 50:50:0.1 (v/v)混合物之溶液稀釋成用於加標之溶液。

【0729】 校準標準物及 QC 樣本係藉由將合適工作溶液及內標物加標溶液加標於空白人類血漿(NaHep)中製備。各樣本用 ACN 萃取且隨後在

13700 xg (12000 rpm)下離心 5 分鐘。萃取之頂層轉移至另一一次性玻璃試管且在 40°C 下在空氣或氮氣流下於水浴中蒸發至完全乾燥。乾燥樣本用 ACN:去離子水:甲酸之 50:50:0.1 (v/v)混合物之溶液復原。將復原樣本轉移至 LC 小瓶以用於 LC/MS/MS 分析。

【0730】 每一種前瞻性測試樣本將外加內標物溶液，且隨後根據如上文所述之針對校準標準物及 QC 樣本之相同程序，萃取、乾燥及復原。連同校準標準物及 QC 樣本將復原樣本轉移至 LC 小瓶以用於 LC/MS/MS 分析。

【0731】 *儀器參數*

【0732】 將以下由 Micromass Masslynx® 版本 4.0 控制之兩種 LC/MS/MS 系統用於驗證此研究中之分析方法：

【0733】 *原始 LC/MS/MS 儀器系統(BRI 儀器 Micro-2)*

【0734】 Micromass™ Quattro-Micro 聯合三倍四極質譜儀(BRI ID: 553)

【0735】 • Agilent 型號 1100 G1311A 四元泵(BRI ID: 381)

【0736】 • Agilent 型號 1100 G1329A 自動取樣器(BRI ID: 576)

【0737】 • Agilent 型號 1100 G1330B 恆溫器(BRI ID: 575)

【0738】 • Agilent 型號 1100 G1316A 柱區室(BRI ID: 491)

【0739】 *替代的交叉驗證 LC/MS/MS 儀器系統(BRI 儀器 LC-2)*

【0740】 Micromass™ Quattro-LC 聯合三倍四極質譜儀(BRI ID: 446)

【0741】 • Agilent 型號 1100 G1312A 二元泵(BRI ID: 443)

【0742】 • Agilent 型號 1100 G1329A 自動取樣器(BRI ID: 459)

【0743】 • Agilent 型號 1100 G1330B 恆溫器(BRI ID: 460)

【0744】 • Agilent 型號 1100 G1316A 柱區室(BRI ID: 573)

【0745】 分析方法參數概述於下文：

【0746】 • 使用 7:3 (v/v) ACN: 75mM 甲酸銨(pH 2.5)作為移動相之等度溶離

【0747】 • 流動速率：0.5 mL/min

【0748】 • 運轉時間：在此研究中在 10 min 時最初驗證；之後在 6 min 時驗證

【0749】 • 柱：Zorbax 300-SCX，3 × 50 mm，5 μm

【0750】 • 注射體積：5 μL

【0751】 • MS 模式：ESI 陽性 MRM 模式

【0752】 此分析方法係基於 5.00 ng/mL 至 5000 ng/mL 之標稱定量範圍。驗證結果滿足其用於評估以下各者之接受準則：校準範圍、分析準確度及精確度、溶血基質效應、脂血症基質效應、選擇性及特異性、稀釋液完整性及相對於改變分析員及儀器之分析耐用性，及歷經預期用於前瞻性測試樣本運轉之運轉時間。未觀測到層析殘留。驗證 6 分鐘分析運轉時間。發現化合物 I 在鈉肝素化人類血漿中在標稱-70°C (-63°C 至-77°C)下持續 31 天且在 4 個冷凍/解凍週期之後為穩定的。

【0753】 **實例 18.**化合物 I 調配物產物之分析

【0754】 化合物 I 調配物產物係藉由高效液相層析-液相層析質法(HPLC-MS)分析以鑑別雜質及降解產物之存在(Zorbax SB-CN；HPLC-UV/MS 方法 1)。觀測到 HPLC-MS 中之若干波峰且如表 34 中所示鑑別相對滯留時間及質量。

【0755】 表 34.HPLC 相對滯留時間(RRT)及對應的質量觀測值

RRT	MS (m/z)	RRT	MS (m/z)
0.88	408.5	1.00	500.5; 514.7
0.89	530.5	1.05	561.5
0.90	530.5	1.07	528.4
0.93	530.5	1.08	530.5
約 0.96	474.6; 486.6	1.085	516.5
		1.095	548.5

【0756】 為了測定雜質及降解產物之結構，使化合物 **I** 經受壓力條件。

【0757】 將約一(1)公克化合物 **I** 轉移至適合的清潔燒杯且懸浮於約 100 ml 注射用水(用於注射之無菌水，USP，B-BRAUN，REF L8500)。在恆定的劇烈磁攪拌下緩慢添加(逐滴添加以避免過熱)濃鹽酸(34%-37%，TraceMetal 級, Fisher Chemicals, A508-P212)直至所有固體化合物 **I** 溶解且檢查溶液之 pH 值為 4.5-5.0 (pH 紙, pH 0-14, colorpHast®, EMD, 9590)。化合物 **I** HCl 鹽之溶液經冷凍乾燥(LABCONCO, FREEZONE6, 目錄號 7753522, S. 第 070773948 A 號)，從而獲得淡黃色非晶形固體。將凍乾材料之份數轉移至旋緊小瓶中，用純氧氣吹掃，且置放於預設在 125℃ 下之烘箱中。置放在壓力氧化條件下之樣本經分離且/或使用下文列舉之各種 HPLC-UV/MS 方法及藉由聯合質譜分析(MSMS)來分析。

【0758】 基於質譜，展現分子態離子[M+H]⁺ m/z = 408 之 RRT = 0.88 化合物測定為化合物 **I** 之產物，其經歷水解以提供化合物 **1**。獨立地檢驗，參見實例 19。

【0759】 基於 MSMS 光譜，因為以下證據提出 RRT=0.89 為化合物 **2**：氧化在吡嗪部分(對於不變四環核心及二氮口半環典型的觀測片段(m/z = 391 及 365))處發生。

【0760】 基於 MSMS 光譜， $RRT = 0.90$ 與化合物 **1** (展現分子態離子 $[M+H]^+$ $m/z = 530$) 之氧化轉化一致。因為已經檢驗二氮雜環庚烷環(化合物 **9**)之氧化，所以提出此峰值歸因於化合物 **3**。MSMS 光譜亦觀測到 $m/z 407$ ，其可歸因於醯胺鍵處之斷裂。

【0761】 $RRT = 0.93$ 之 MSMS 光譜在 $m/z = 530$ 及 512 下展現兩種強離子。在 $m/z = 512$ 處之波峰與自氧化之分子態離子 $m/z = 530$ 的水損失一致。由於在 $m/z = 391$ 下觀測到之強波峰，推論氧化可能在分子之吡嗪部分中發生。因此，提出化合物 **4** 對應於 $RRT=0.93$ 。

【0762】 在約 $RRT=0.96$ 下之 MSMS 光譜表明具有 $[M+H]^+$ $m/z = 474.6$ 及 486.6 之兩種共溶離雜質。斷裂圖案表示結構變化可能在化合物 **1** 中之二氮雜環庚烷環之位點處，與 N-甲基-1,4-二氮雜環庚烷原料之雜質相關。基於斷裂圖案(觀測到之醯胺鍵斷裂圖案)提出化合物 **5** 及 **6**。

【0763】 使用 HPLC-UV/MS 方法 1 在 $RRT=1.00$ 下觀測到之產物與化合物 **1** 共溶離。用 HPLC-UV/MS 方法 2，選項 1 增強解析。展現 $[M+H]^+$ $m/z = 500.5$ 之 $RRT = 1.00$ 確定為化合物 **7** 且獨立地檢驗(參見實例 3)。

【0764】 展現 $[M+H]^+$ $m/z = 561$ 之 $RRT = 1.05$ 確定為化合物 **8** 且獨立地檢驗(參見實例 4)。此雜質係合成雜質，其可能在中間產物 2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲酸酯與 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)中存在之 N-(3-胺丙基)- ϵ -己內醯胺反應時獲得。

【0765】 基於 MSMS 光譜， $RRT = 1.08$ 與化合物 **9** 一致且獨立地檢驗(參見實例 5)。

【0766】 基於 MSMS 光譜， $RRT = 1.07$ 與化合物 **10** 一致且獨立地

檢驗(參見實例 6)。

【0767】 基於 MSMS 光譜，RRT = 1.085 展現與具有巯基一致之斷裂圖案，因此提出為化合物 11。

【0768】 RRT = 1.095 之 MSMS 光譜展現指示結構中存在氯之斷裂圖案。另外，斷裂圖案與 tact 中之二氮雜環庚烷環一致($m/z = 391$ 及 365)。因此，提出為化合物 12。

【0769】 HPLC-UV/MS-方法 1

【0770】 移動相 A：20 mM 甲酸銨:乙腈:甲醇(90:5:5) (pH = 3)

【0771】 移動相 B：甲醇/乙腈=1:1

【0772】 於水中之 0.1%三氟乙酸的樣本製備。

【0773】 柱：Agilent Zorbax SB-CN，150 mm × 3.0 mm，3.5 μ m.

時間(min)	流速(μ L/min)	%A	%B
0	650	95	5
2	650	95	5
35	650	25	75
36	650	95	5
42	650	95	5

【0774】 柱：Synergi 極性-RP 柱(4 μ m，2.0 mm×150 mm)

時間(min)	流速(μ L/min)	%A	%B
0	450	95	5
2	450	95	5
35	450	25	75
36	450	95	5
42	450	95	5

【0775】 HPLC-UV/MS-方法 2

【0776】 移動相 A：於 1000 ml HPLC 水中之 3 ml NH_4OH (約 0.1 wt%)

【0777】 移動相 B：選項 1-於 1000 ml 乙腈中之 3 ml NH_4OH (約 0.1

wt%)；選項 2-於 1000 ml 乙腈中之 3 ml NH₄OH (約 0.1 wt%)

【0778】 柱：XBridge 苯基柱(5 μm，4.6 mm×250 mm)-選項 1 移動相 B (半製備型柱)

時間(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	1200	85	15
2	1200	85	15
23	1200	22.5	77.5
24	1200	85	15
30	1200	85	15

【0779】 柱：XBridge 苯基柱(3.5 μm，4.6 mm×100 mm)-選項 2 移動相 B

時間(min)	流速(μL/min)	%A	%B
0	1000	85	15
2	1000	85	15
23	1000	30	70
24	1000	30	70
25	1000	85	15
30	1000	85	15

【0780】 HPLC-UV/MS-方法 3

【0781】 移動相 A：20 mM 甲酸銨(pH = 3)

【0782】 移動相 B：水:乙腈:甲醇(1:2:2)中之 20 mM 甲酸銨(pH = 3)
合成

【0783】 用於(實例 20-24)之方法

【0784】 熔點：除非另外指出，否則根據 USP <741>測定熔點及範圍。

【0785】 質譜分析：在 0.1%甲酸/50%甲醇溶液中製備樣本。陽性模式。

【0786】 純度：除非另外指出，否則藉由 HPLC 用以下參數測定純

度。

【0787】 移動相 A：水/乙腈/過氯酸= 950/20/2 (v/v)

【0788】 移動相 B：甲醇/乙腈= 50/50 (v/v)

【0789】 於水中之 0.1%三氟乙酸的樣本製備。(在 50 mL 量瓶中之 20 mg 樣本且稀釋至溶劑。隨後稀釋 100 倍)。

【0790】 柱：Agilent Zorbax SB-CN，150 mm (L) × 4.6 mm (ID)，5 μm 粒度。

時間(min)	流速(mL/min)	%A	%B
0.0	1.5	90.0	10.0
5.0	1.5	90.0	10.0
35.0	1.5	25.0	75.0
35.1	1.5	90.0	10.0
40.0	1.5	90.0	10.0

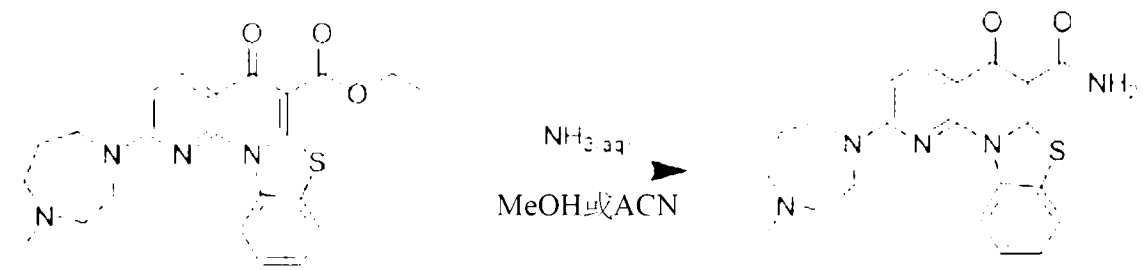
【0791】 運轉時間：40 分鐘。

【0792】 樣本溫度：25 ± 3℃。柱溫度：30 ± 3℃。

【0793】 偵測器：UV，240 nm。

【0794】 注射體積：20 μL。

【0795】 實例 19：合成化合物 1



【0796】 向 5 L 反應器添加 2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5H-苯并[4,5]噻唑并[3,2-a][1,8]萘啶-6-甲酸乙酯(101 g，參見用於合成之 WO 2009/046383)及乙腈(2 L)。向混合物添加 28-30% $\text{NH}_3(\text{aq})$ (1950 ml)，隨後用在-13℃下之冷凝器溫度加熱至多 60℃ (釋放大量 NH_3 氣體)。

將混合物攪拌 4 天且額外添加 28-30% NH₃(aq) (400 ml)。將混合物攪拌 2 天且額外添加 28-30% NH₃(aq) (200 ml)。將混合物攪拌 1 天且額外添加 28-30% NH₃(aq) (100 ml)。在攪拌 10 天之後，大量固體沈澱。使混合物冷卻至室溫且攪拌 1 天。過濾混合物，得到 92 g 粗化合物 **1**，產率 53.8%，純度 94.66%且乾燥失重(loss on drying；LOD)為 42.1%。

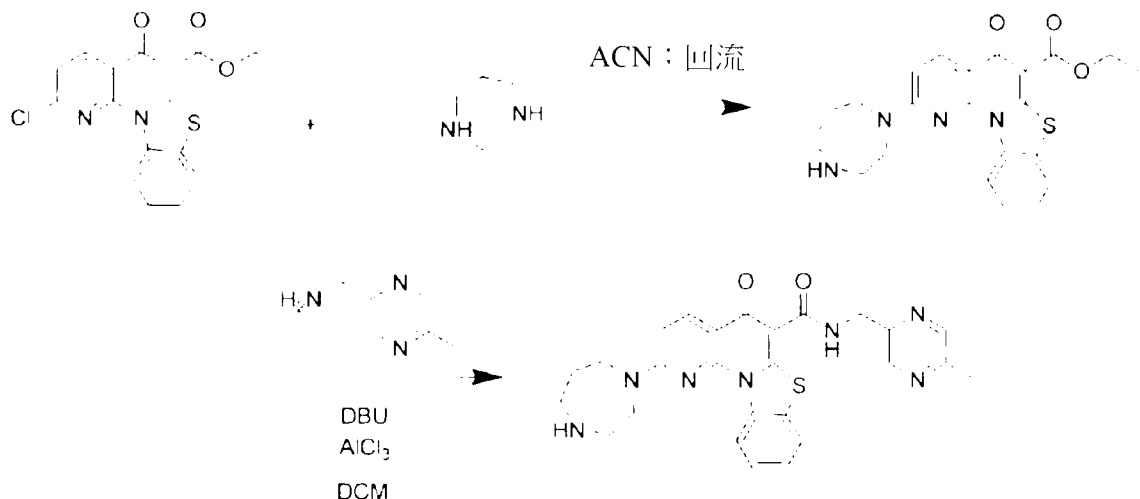
【0797】 向 2 L 反應器添加 38 g 粗化合物 **1** 及 800 mL 乙腈。將所得混合物加熱至 60℃ 且隨後添加 800 ml 28-30% NH₃(aq)。將混合物攪拌 3 hr，在 50-60℃ 下過濾且用 350 ml 乙腈洗滌。濕濾餅在 40℃ 下乾燥隔夜，得到 34.8 g 化合物 **1** (2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲醯胺)，產率 92%，純度 98.0%且 LOD 係 2.30%。MS: *m/z* 408.136 [M+H]⁺。 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR 如下文所示。

【0798】 表 35. 化合物 **1** 之 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR

化學位移(δ ₁)	化學位移(δ _c)
-	172.11, C
-	110.70, C
-	105.01, C
-	158.21, C
-	157.91, C
7.030, d	106.66, CH
8.005, d	136.55, CH
-	149.15, C
-	166.95, C
-	136.81, C
8.361, d	122.28, CH
7.558, dd	126.28, CH
7.466, dd	125.54, CH
7.611, d	119.03, CH
-	129.38, C
2.769, brs	39.50, CH ₂
3.869, m	56.54, CH ₂

3.869, m	56.30, CH ₂
2.010, brs	26.50, CH ₂
2.769, brs	45.91, CH ₂
2.286, s	47.42, CH ₃
9.828, d	-
9.816, d	-

【0799】 實例 20：合成化合物 7



【0800】 步驟 1.向 2-氯-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲酸乙酯(40 g, 參見用於合成之 WO 2009/046383)與高哌嗪(24 g, 2.1 當量)之混合物添加乙腈(800 ml)。將混合物加熱至 80℃ 且攪拌 18 hr。將混合物冷卻至 20-25℃, 過濾, 用乙腈(160 ml)洗滌, 且在 40℃ 下真空乾燥 24 hr。獲得 2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲酸乙酯(48.9 g), 大約 100%產率, 純度 98.0%。

【0801】 步驟 2.向 2 L 反應器添加 2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲酸乙酯(30 g)及 DCM (600 ml)。向該混合物添加 DBU (32.35 ml)及 2-(胺甲基)-5-甲基吡嗪(17.67 g), 隨後冷卻至 5℃。在維持在不超過 10℃ 下之溫度的同時添加 AlCl₃ (11.39 g) 且攪拌不少於 2 hr。添加 2 N NaOH(aq) (720 ml)以萃取。用 100 ml DCM 萃取水層。合併之有機層用 850 ml 0.7 N HCl (aq)萃取。向水層添加 900 ml

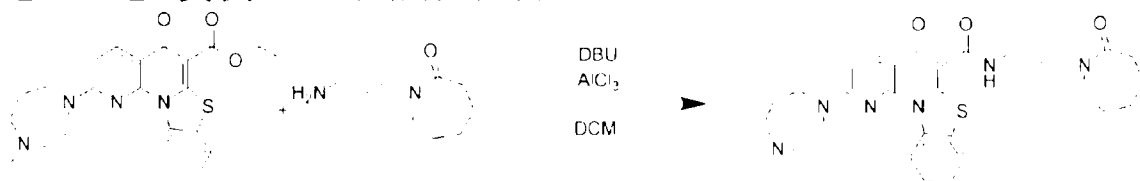
DCM。向混合物添加 150 ml 30% NaOH (aq)以將 pH 值調節至 14。將有機層蒸發至乾燥以得到固體。向固體添加 240 ml MeOH 及 30 ml H₂O 以獲得漿液。混合物經過濾且用 80 ml MeOH/H₂O = 8/1 (v/v)洗滌。濕濾餅在 40℃ 下真空乾燥歷經一週，得到化合物 **7** (48.8 g；2-(1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-N-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲醯胺)，大約 59%產率，98.4%純度。MS: m/z 500.164 [M+H]⁺。MP: 238.0-239.6℃。 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR 如下文所示。

【0802】 表 36. 化合物 **7** 之 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR

化學位移(δ _H)	化學位移(δ _C)
-	173.02, C
-	111.63, C
-	149.61, C
-	158.44, C
-	158.26, C
8.554, d	121.64, CH
9.528, d	105.37, CH
-	105.93, C
-	166.49, C
-	137.21, C
7.745, d	119.44, CH
7.423, m	125.47, CH
7.423, m	125.90, CH
6.797, d	129.81, CH
-	137.32, C
4.866, d	51.71, CH ₂
-	152.08, C
8.579, s	143.70, CH
-	150.57, C
8.449, s	142.62, CH
2.547, s	21.17, CH ₃
2.914, t	48.38, CH ₂
3.917, brs	47.74, CH ₂

3.917, brs	42.60, CH ₂
2.030, m	29.05, CH ₂
3.180, t	48.12, CH ₂

【0803】 實例 21：合成化合物 8

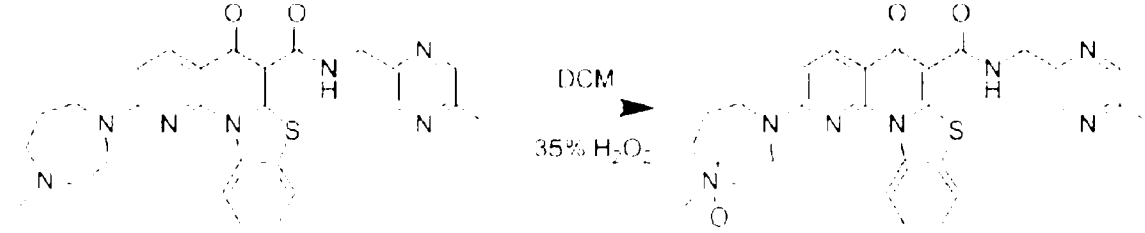


【0804】 向 5 L 反應器添加 2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲酸乙酯(50.5 g)及 DCM (1100 ml)。向該混合物添加 DBU (55 ml)及 1-(3-胺丙基)六氫-1*H*-氮呋-2-酮(41 g)，隨後冷卻至 0-5℃。在維持在不超過 15℃ 下之溫度的同時添加 AlCl₃ (20.3 g)。使混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。向混合物添加 1000 ml 2 N NaOH(aq)以萃取。用 300 ml DCM 萃取水層。合併之有機層用 1000 ml HCl(aq) (pH = 1)萃取。有機層再次用 300 ml HCl(aq) (pH=1)萃取。向合併之水層添加 900 ml DCM。向混合物添加 30% NaOH(aq)以將 pH 值調節至 14。用 300 ml DCM 萃取水層。蒸發合併之有機層至乾燥。在 40℃ 下向殘餘物添加 500 ml THF 且隨後添加 500 ml 正庚烷。將混合物冷卻至室溫且過濾。用 500 ml THF/正庚烷 = 1/1 (v/v)洗滌濕濾餅。在 40℃ 下真空乾燥濕濾餅，得到化合物 8 (54.5 g；2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-*N*-(3-(2-側氧基氮雜環庚烷-1-基)丙基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲醯胺)，84%產率，98.3%純度。MS: *m/z* 561.242 [M+H]⁺。MP: 185.2-186.6℃。¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR 如下文所示。

【0805】 表 37. 化合物 8 之 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR

化學位移(δ _H)	化學位移(δ _C)
-	172.80, C
-	111.50, C
-	149.23, C
-	158.23, C
-	158.00, C
8.555, d	121.43, CH
9.506, d	105.51, CH
-	105.78, C
-	166.11, C
-	136.99, C
7.732, d	119.34, CH
7.421, m	125.26, CH
7.421, m	125.73, CH
6.776, d	129.86, CH
-	137.16, C
3.512, t	49.73, CH ₂
1.911, p	27.20, CH ₂
3.376, t	46.27, CH ₂
3.495, m	47.89, CH ₂
1.669, brs	29.91, CH ₂
1.669, brs	28.68, CH ₂
1.669, brs	23.37, CH ₂
2.847, t	36.81, CH ₂
-	175.67, CH
2.624, t	47.60, CH ₂
3.950, brs	57.02, CH ₂
3.950, brs	57.39, CH ₂
2.130, m	28.45, CH ₂
2.538, t	46.64, CH ₂
2.413, s	37.19, CH ₃

【0806】 實例 22：合成化合物 9



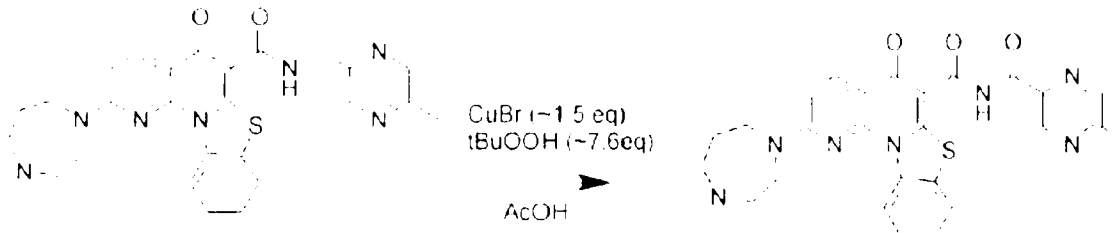
【0807】 在 20-25℃ 下向化合物 **I** (45 g；參見用於合成之 WO 2009/046383)於 DCM (1500 ml，約 33 份(v/w))中之溶液添加 35% H₂O₂ (300 ml，約 35 當量)且將所得混合物攪拌約 18 hr。在相分離之後，向有機層添加 300 ml 經純化之製程水(PPW)以萃取。在相分離之後，向合併之水層添加 300 ml DCM 以萃取。在相分離之後，蒸發水層以移除 DCM。凍乾水層，得到 48.6 g 化合物 **9** (2-(4-甲基-4-氧離子基二氮雜環庚烷-4-鎗-1-基)-*N*-((5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲醯胺)，大約 100%產率，98.2%純度。MS: *m/z* 530.187 [M+H]⁺。 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR 如下文所示。

【0808】 表 38. 化合物 **9** 之 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR

化學位移(δ _H)	化學位移(δ _C)
-	172.59, C
-	111.56, C
-	148.80, C
-	158.25, C
-	159.11, C
6.718, d	122.40, CH
8.133, d	105.24, CH
-	107.18, C
-	166.79, C
-	137.09, C
8.760, s	119.91, CH
7.329, brs	126.70, CH
7.329, brs	127.09, CH
7.671, d	129.87, CH
-	136.90, C
4.745, s	49.79, CH ₂
-	151.77, C
8.600, s	145.27, CH
-	153.99, C
8.600, s	143.67, CH
2.600, s	21.20, CH ₃
4.014, m	43.41, CH ₂

3.878 , m	69.47 , CH ₂
3.927 , m	71.08 , CH ₂
2.317 , d	21.73 , CH ₂
2.786 , d	
3.582 , brs	40.88 , CH ₂
3.659 , s	61.99 , CH ₃

【0809】 實例 23：合成化合物 10



【0810】 向 1 L 反應器添加呈澄清溶液之於乙酸(220 ml)中之化合物 I (11.1 g)。向混合物添加 CuBr (4.61 g)以形成漿液。在維持在不超過 30 °C 下之溫度的同時，向混合物添加 70% *t*-BuOOH(aq)持續約 1 hr 之添加時間。溶液顏色自黃色漿液變成綠色漿液。攪拌混合物 3-5 天。將混合物添加於 1500 ml H₂O 及 1600 ml DCM 中。在維持在不超過 30°C 下之溫度的同時，向混合物添加 28-33% NH₃(aq)以將 pH 值調節至 11。沈澱混合物以實現相分離且在有機層與水層之間觀測到某種固體。用 500 ml DCM 萃取水層。用 600 ml 0.15% NH₃(aq)萃取合併有機層。收集有機層且捨棄乳液層。蒸發有機層至乾燥。向殘餘物添加 60 ml DMSO 且音波處理 10 min 以沈澱產物。過濾混合物且用 10 ml MeOH 洗滌濕濾餅。向濕濾餅添加 10 ml DCM 以獲得漿液且隨後蒸發至乾燥以移除殘餘 MeOH。獲得化合物 10 (1.8 g；2-(4-甲基-1,4-二氮雜環庚烷-1-基)-*N*-((5-甲基吡嗪-2-基)羰基)-5-側氧基-5*H*-苯并[4,5]噻唑并[3,2-*a*][1,8]萘啶-6-甲醯胺)，15%產率，93.6% 純度。MS: *m/z* 528.183 [M+H]⁺。 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR 如下文所示。

【0811】 表 39. 化合物 10 之 ¹H NMR 及 CDCl₃ 中之 ¹³C NMR

第 216 頁(發明說明書)

化學位移(δ_H)	化學位移(δ_C)
-	173.36 , C
-	111.25 , C
-	149.62 , C
-	158.69 , C
-	157.62 , C
6.740 , d	121.94 , CH
8.563 , d	104.97 , CH
-	106.32 , C
-	164.61 , C
-	137.16 , C
7.748 , d	119.64 , CH
7.453 , m	125.78 , CH
7.435 , m	126.38 , CH
9.446 , d	129.53 , CH
-	137.47 , C
-	163.12 , C
-	160.14 , C
8.646 , s	143.13 , CH
-	144.57 , C
9.369 , s	142.23 , CH
2.676 , s	21.94 , CH ₃
2.830 , brs	47.80 , CH ₂
3.814 , brs	57.07 , CH ₂
3.814 , brs	57.38 , CH ₂
2.616 , m	27.19 , CH ₂
2.101 , brs	46.71 , CH ₂
2.395 , s	40.97 , CH ₃
14.942 , s	

生物實例

【0812】 實例 24：抗增殖分析

【0813】 在 144 h 增殖分析中評估 DLD-1 親本及 *BRC A2*^{-/-}同基因細胞株化合物 **I** 及化合物 **1** 及 **7-10** 之敏感性。將細胞以如下所示之接種密度接種於 384 孔板中補充有 10% FBS 之 McCoy's 5A 培養基中且使其在添加化合物或媒劑對照之前黏附隔夜。稱重化合物且緊接在處理細胞之前製備

DMSO 中之儲備溶液。在 DMSO 中製備化合物之連續稀釋液且稀釋於培養基中，之後一式四份地添加至細胞以得到圖上所指示之最終濃度(對於所有處理，10 μ M 最高濃度，9 點半對數稀釋液系列，0.2% DMSO 最終濃度)。使細胞與化合物在 37°C，5% CO₂ 下在潮濕氛圍中一起培育 144 h。在分析端點，以等於在各孔中已經存在之細胞培養基之體積的體積添加 ATPlite (Perkin Elmer)且根據製造商說明書處理培養板。扣除僅培養基之背景值且使用 GraphPad Prism 中之 4 參數對數方程式分析資料。使用 DLD-1 親本 (HD PAR-008) DLD-1 *BRCA2*^{-/-} (HD 105-007)。

【0814】 如先前所見(R2259)，DLD-1 *BRCA2*^{-/-}株相對於親本株顯著對化合物 **I** 更加敏感(超過 200 倍)。*BRCA2* 陰性株相對於親本株之敏感性用其他測試劑改變。化合物 **1** 為極其敏感的且化合物 **7-10** 為高度/中度敏感的。參見表 40。劑量反應曲線示於圖 19A-19F 中。

【0815】 應注意，所測試之所有試劑展示，當製備為 DMSO 中之 10 mM 儲備溶液時不完全溶解之跡象。

【0816】 表 40.增殖分析中之化合物之相對 IC₅₀ (μ M)

化合物	IC ₅₀ (μ M)		<i>BRCA2</i> ^{-/-} 株之敏感度倍數
	DLD-1 親本	DLD-1 <i>BRCA2</i> ^{-/-}	
I	0.316	0.0015	210
1	1.88	0.0047	400
7	12.0*	0.56	21
8	0.530	0.0072	74
9	8.78*	1.59	5.5
10	1.58	0.62	2.5

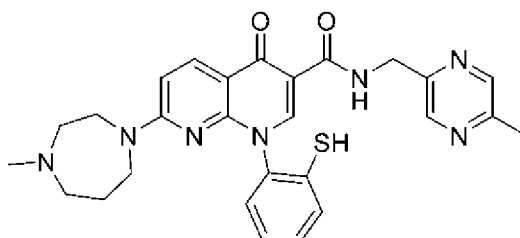
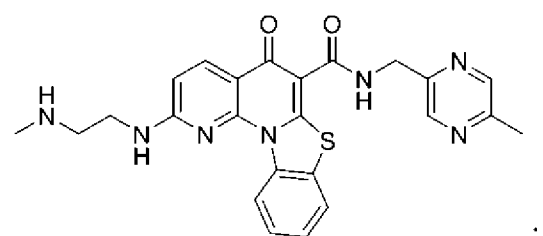
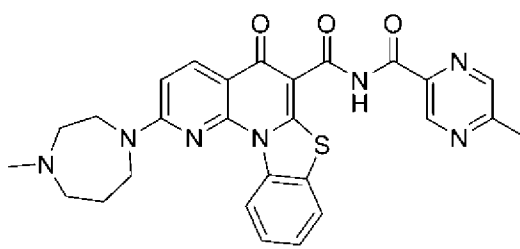
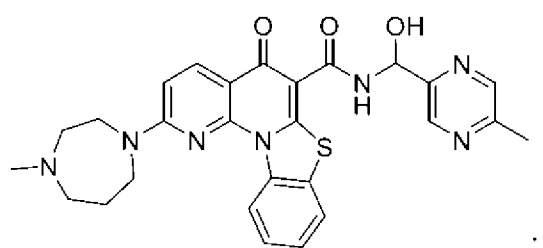
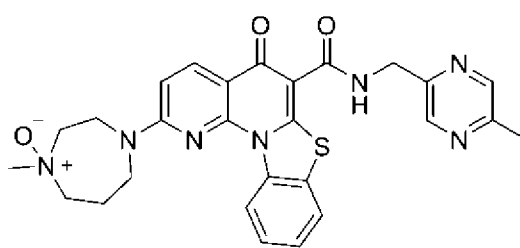
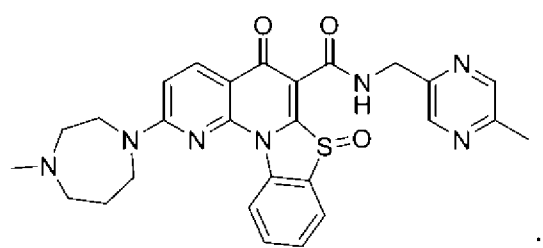
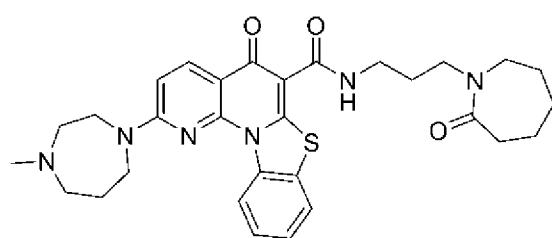
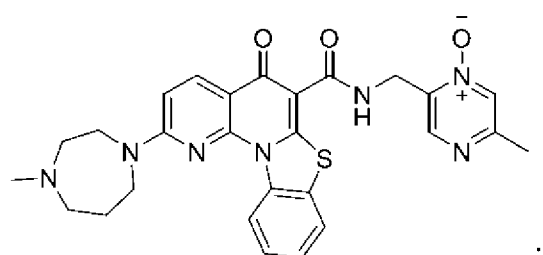
* 在劑量反應曲線為陡峭的，或頂部或底部輪廓不清的情況下，值應視為近似值。

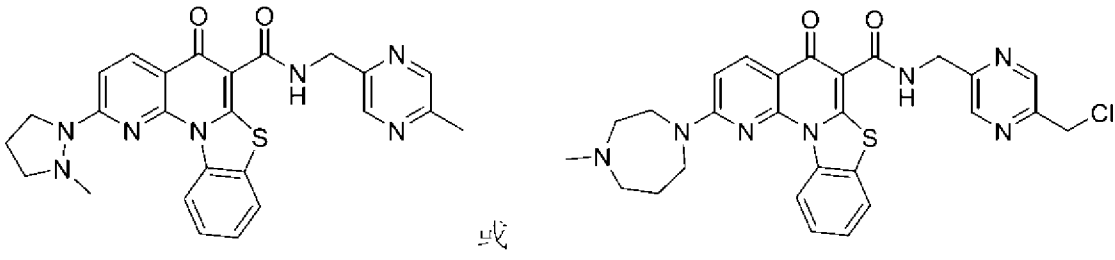
【0817】 藉由鑑定引用而在本文中提及之所有公開案、專利、專利申請案及公開專利申請案之揭示內容特此以全文引用之方式併入本文中。

【0818】 在所引用之參考案及本說明書之間有任何衝突之情況下，

以說明書為準。在描述本申請案之實施例時，為清楚起見採用特定術語。然而，本發明不意欲侷限於所選擇之特定術語。本說明書中無任何內容應被視為限制本發明之範圍。所呈現之所有實例均為代表性及非限制性的。如熟習此項技術者鑒於以上教示內容所瞭解，在不脫離本發明的情況下，可修改或改變上文所描述之實施例。因此，應理解，在申請專利範圍及其等效物之範圍內，本發明可以除經特定描述之外的方式實施。

【請求項 1】

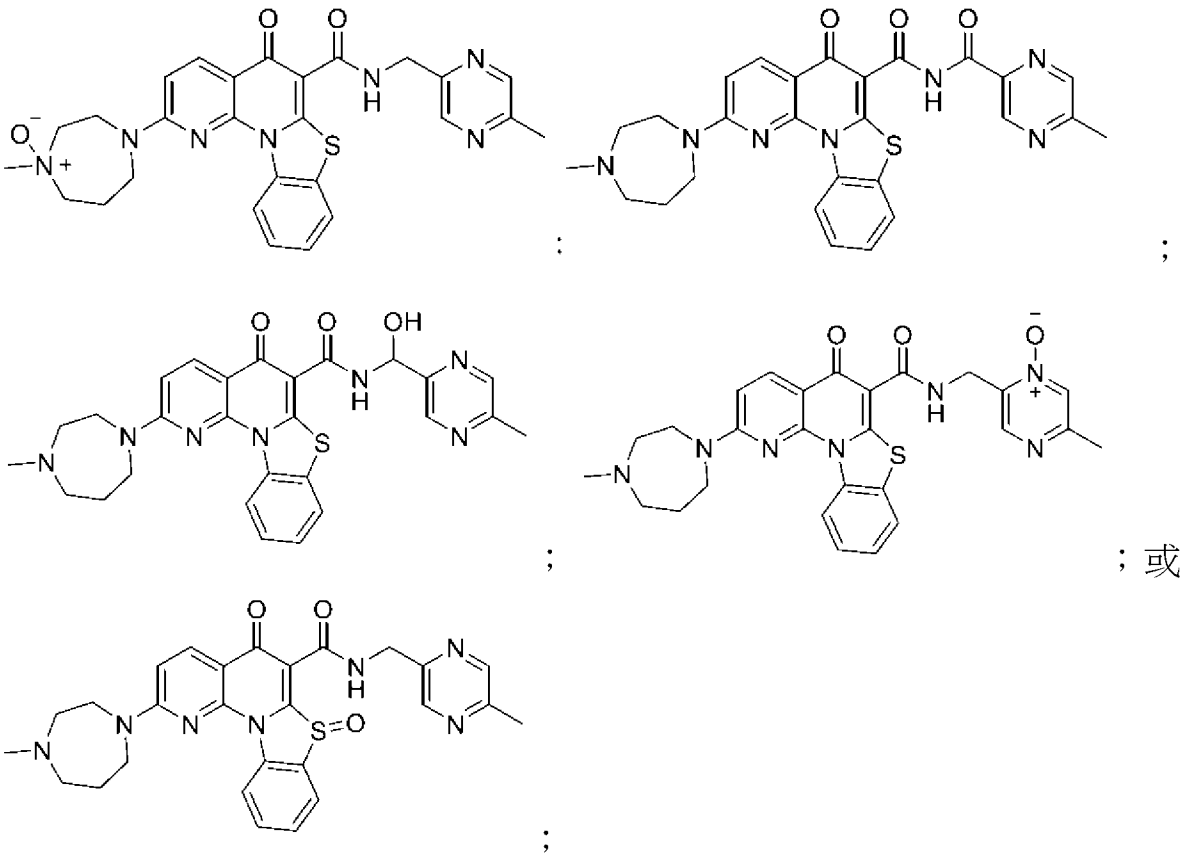
NC(=O)c1c2c(c3ccccc13)sc2n4c5ccc(cc45)nc6c7ccccc6n7



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項 2】

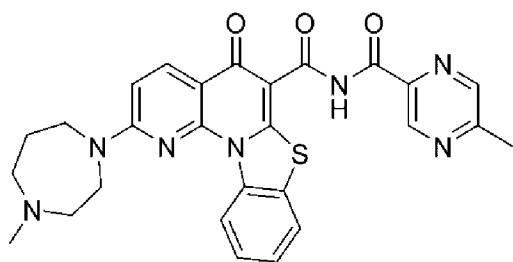
如請求項 1 之醫藥組合物，其中該化合物係



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項 3】

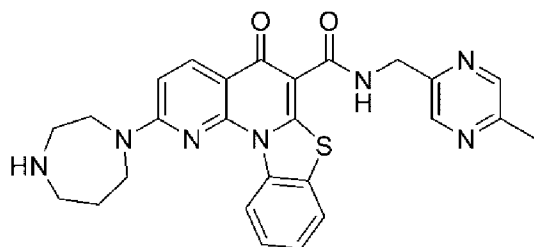
如請求項 1 之醫藥組合物，其中該化合物係



或其醫藥上可接受之鹽或水合物。

【請求項 4】

如請求項 1 之醫藥組合物，其進一步包含



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項 5】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物係固體或液體組合物。

【請求項 6】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中該組合物係固體凍乾組合物。

【請求項 7】

如請求項 5 之醫藥組合物，其中該液體組合物係口服溶液或注射溶液。

【請求項 8】

如請求項 1 之醫藥組合物，其中該醫藥學上可接受之賦形劑係增積劑。

【請求項 9】

如請求項 1 之醫藥組合物，其進一步包含至少一種醫藥活性劑。

【請求項 10】

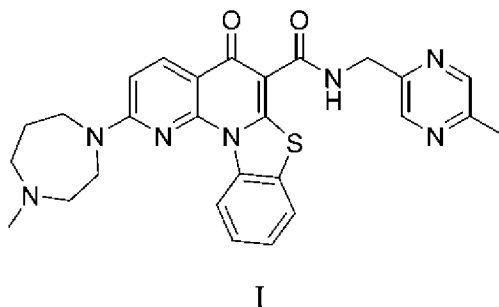
如請求項 9 之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥活性劑係抗癌劑。

【請求項 11】

如請求項 9 之醫藥組合物，其中該至少一種醫藥活性劑係 PARP(聚(ADP-核糖)聚合酶)抑制劑或 CDK(週期素依賴性激酶)抑制劑。

【請求項 12】

如請求項 1 之醫藥組合物，其進一步包含化合物 I：



或其醫藥學上可接受之鹽或水合物。

【請求項 13】

一種如請求項 1 之醫藥組合物之用途，其用於製備治療或改善個體中癌症之醫藥品。

【請求項 14】

如請求項 13 之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：血液癌症 (heme cancer)、結腸直腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、子宮頸癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胰臟癌、淋巴結癌、結腸癌、前列腺癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、腎癌、骨肉瘤、心臟癌、子宮癌、胃腸道惡性疾病以及喉與口腔之癌瘤。

【請求項 15】

如請求項 14 之用途，其中該血液癌症選自由以下組成之群：白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及多發性骨髓瘤。

【請求項 16】

如請求項 13 之用途，其中該癌症係 *BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症。

【請求項 17】

如請求項 16 之用途，其中該 *BRCA* 突變型或 *BRCA* 樣突變型癌症係乳癌、卵巢癌、胰臟癌或前列腺癌。

【請求項 18】

如請求項 13 之用途，其中該癌症係 *BRCA2* 缺陷型或 *BRCA1* 缺陷型癌症。

【請求項 19】

如請求項 13 之用途，其中該個體係人類。

【請求項 20】

如請求項 19 之用途，其中該個體具有 DNA 修復基因之突變。

【請求項 21】

如請求項 19 之用途，其中該個體攜帶 *BRCA* 突變或 *BRCA* 樣突變。

【請求項 22】

如請求項 21 之用途，其中該 *BRCA* 突變或 *BRCA* 樣突變係 *BRCA2* 突變。

【請求項 23】

如請求項 13 之用途，其中該組合物係直接注射於該個體中。

【請求項 24】

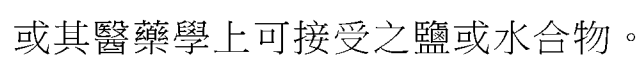
如請求項 13 之用途，其中該組合物在 I.V.溶液/流體袋或 I.V.溶液管線中稀釋，其係用於投與該個體。

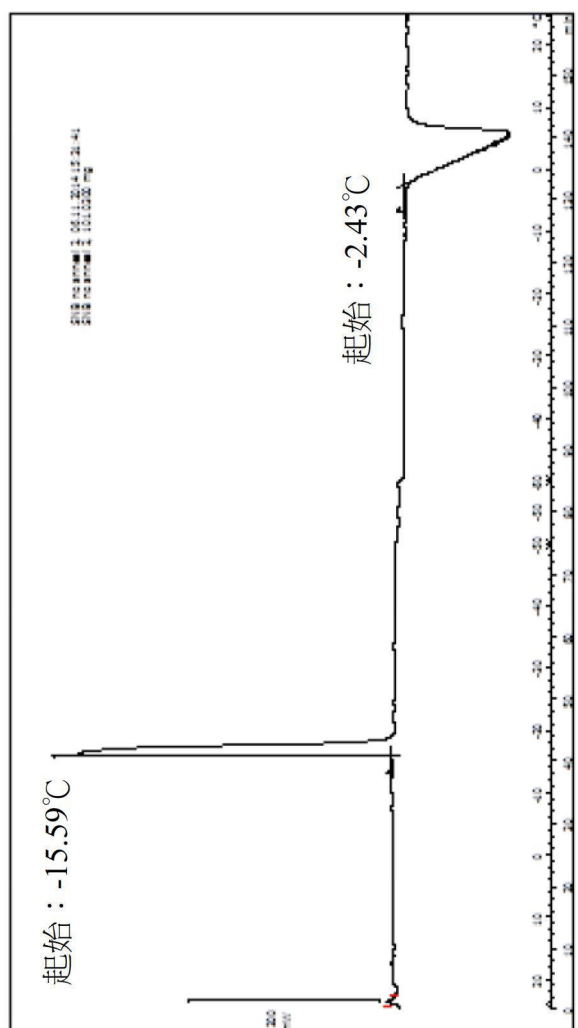
【請求項 25】

如請求項 13 之用途，其中該組合物係經口投與該個體。

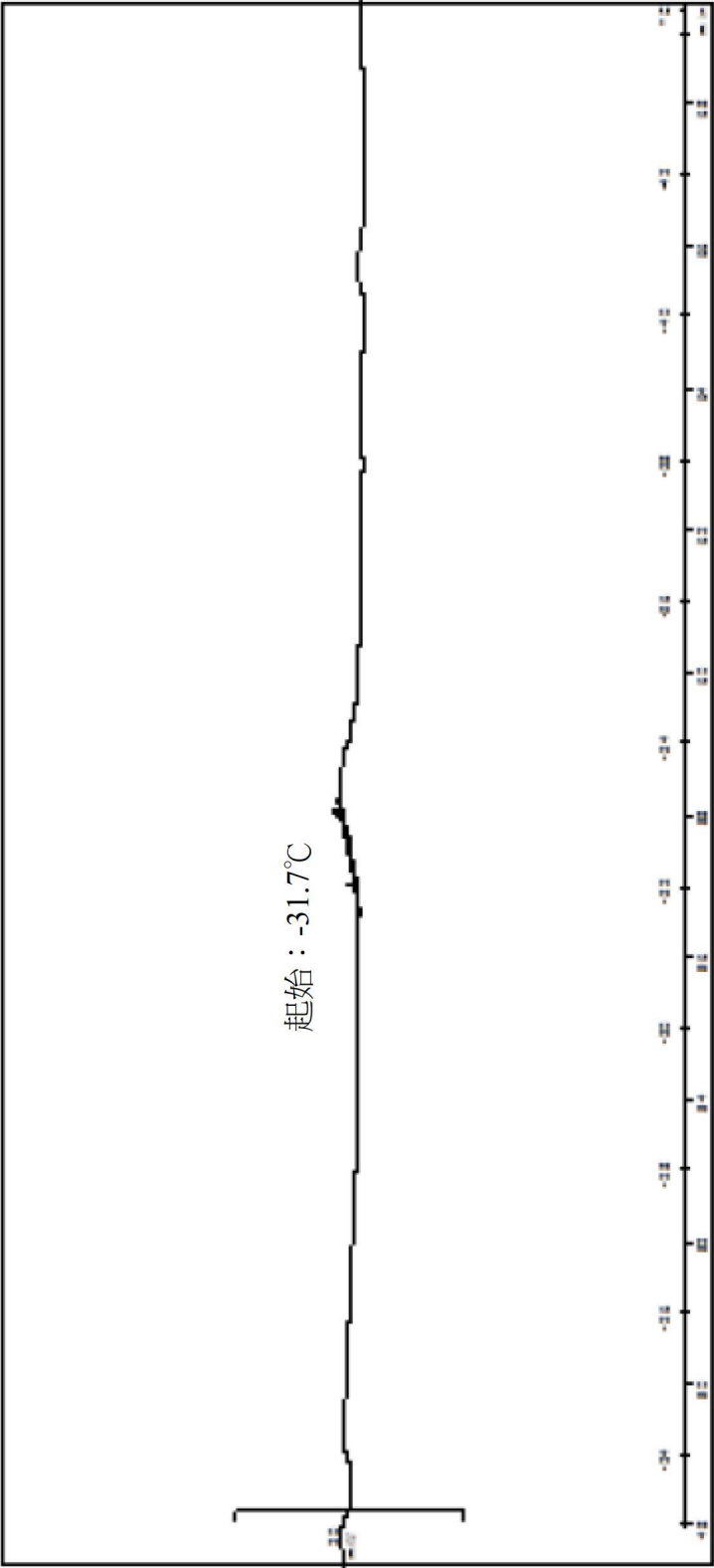
【請求項 26】

一種化合物，其選自：

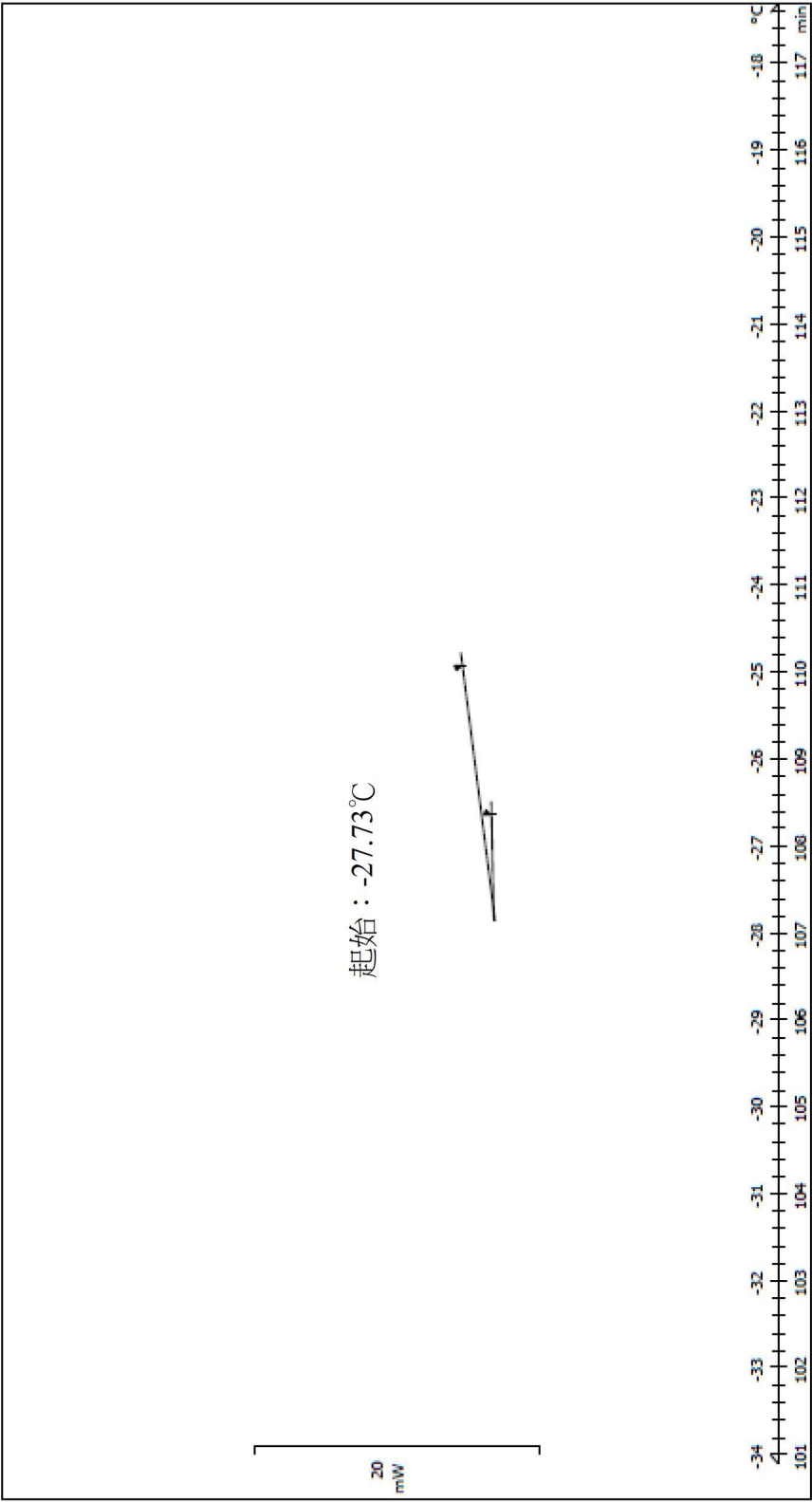




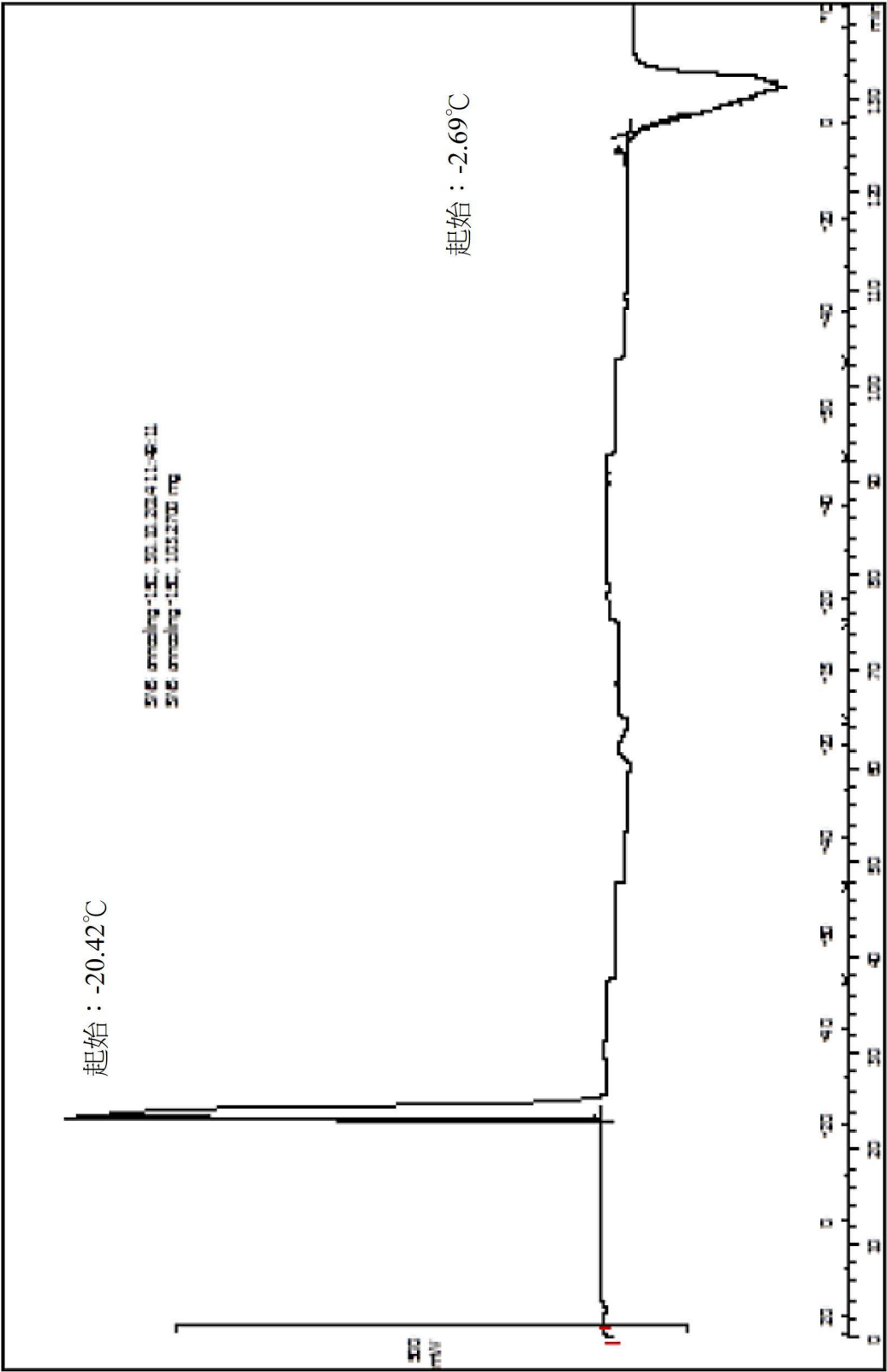
【回】



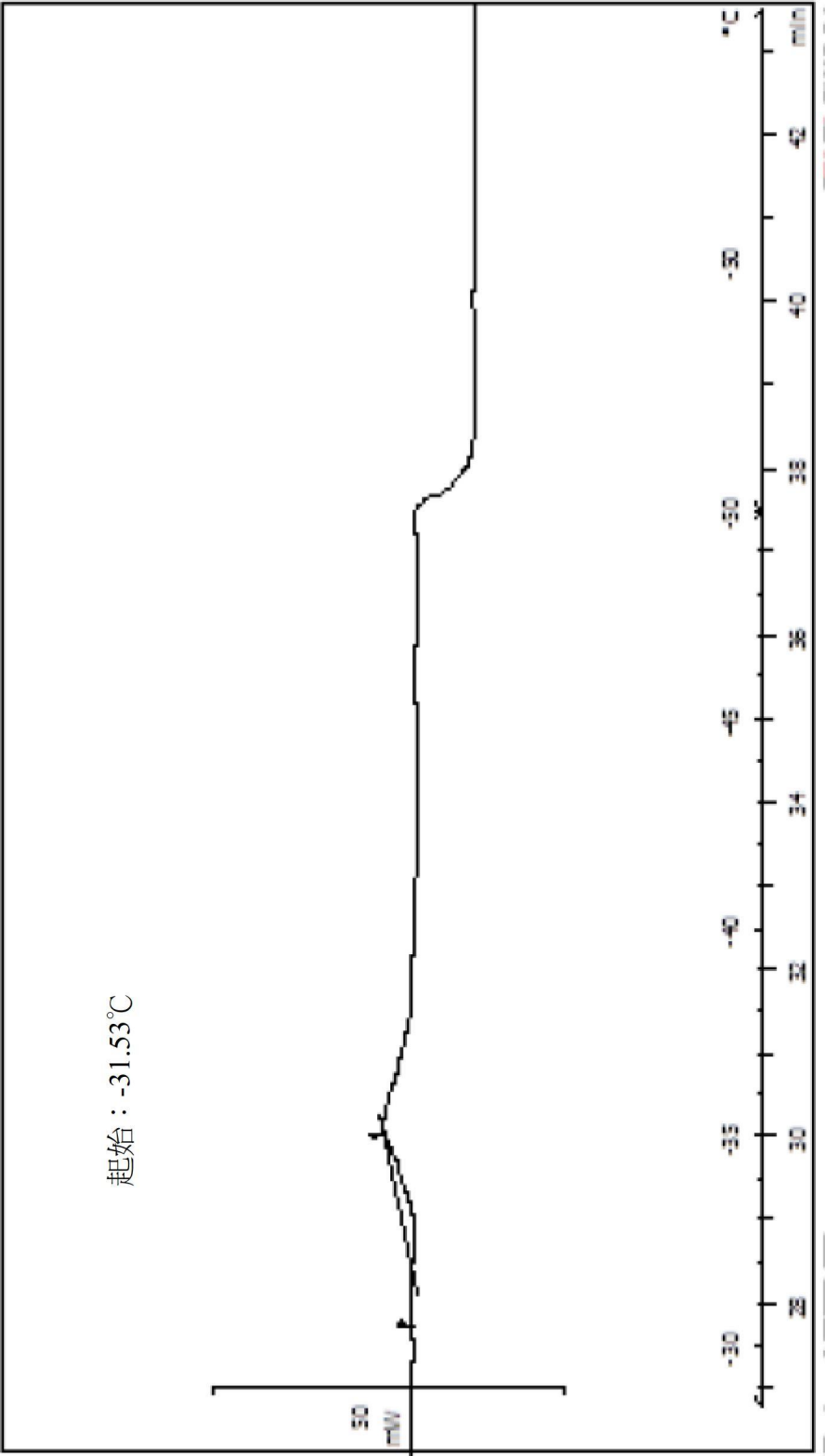
【圖2】



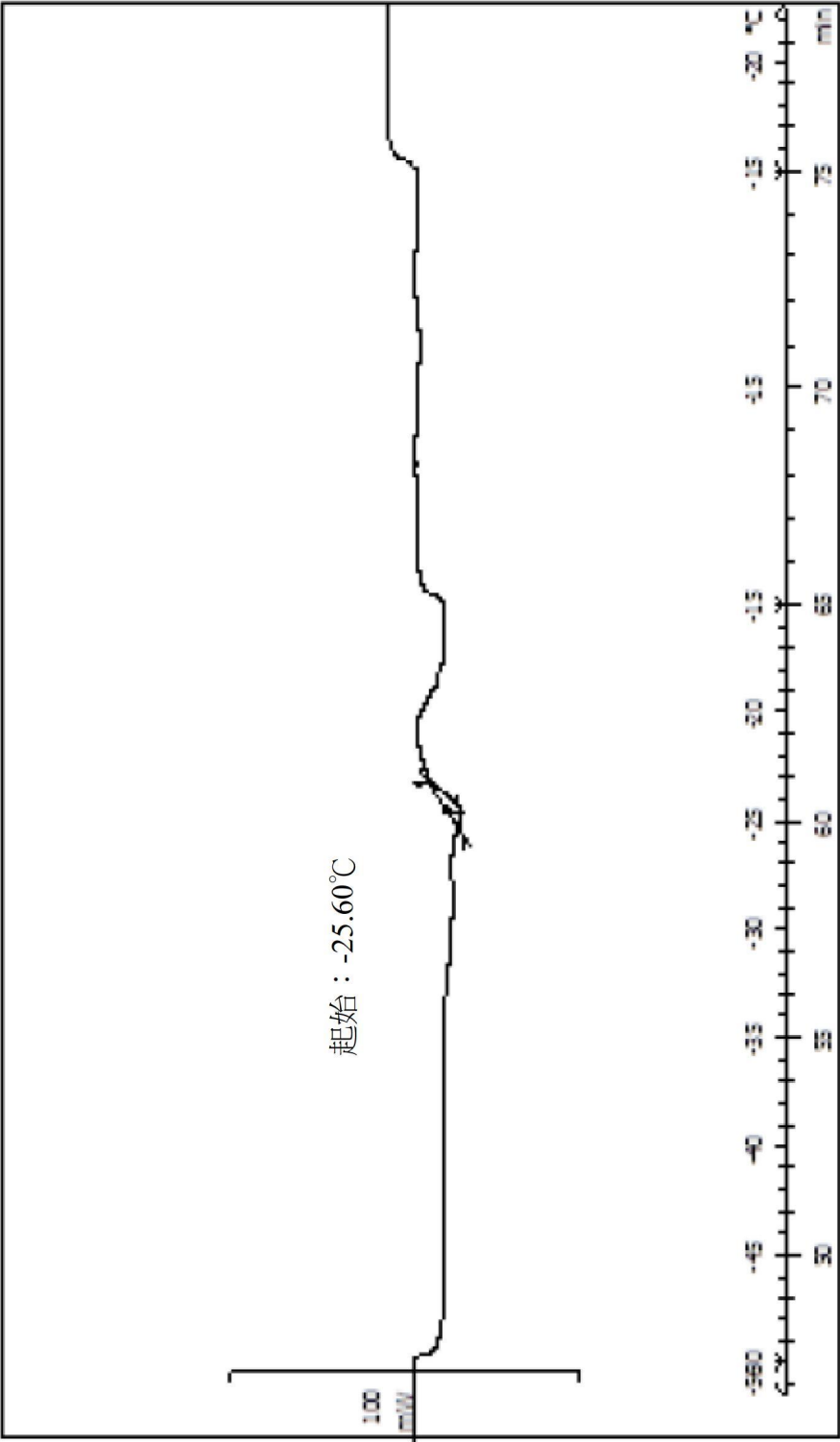
【圖3】



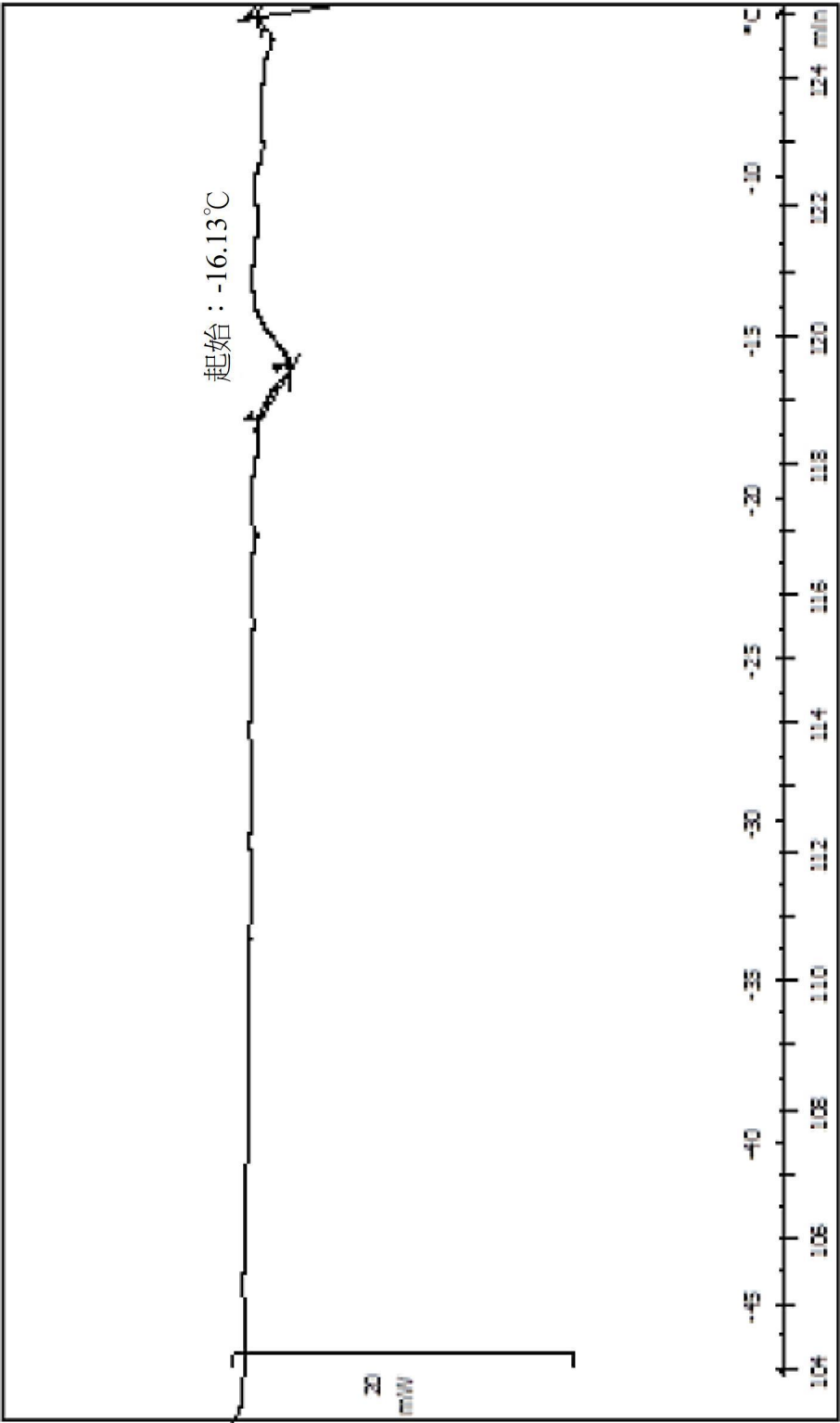
【4回】



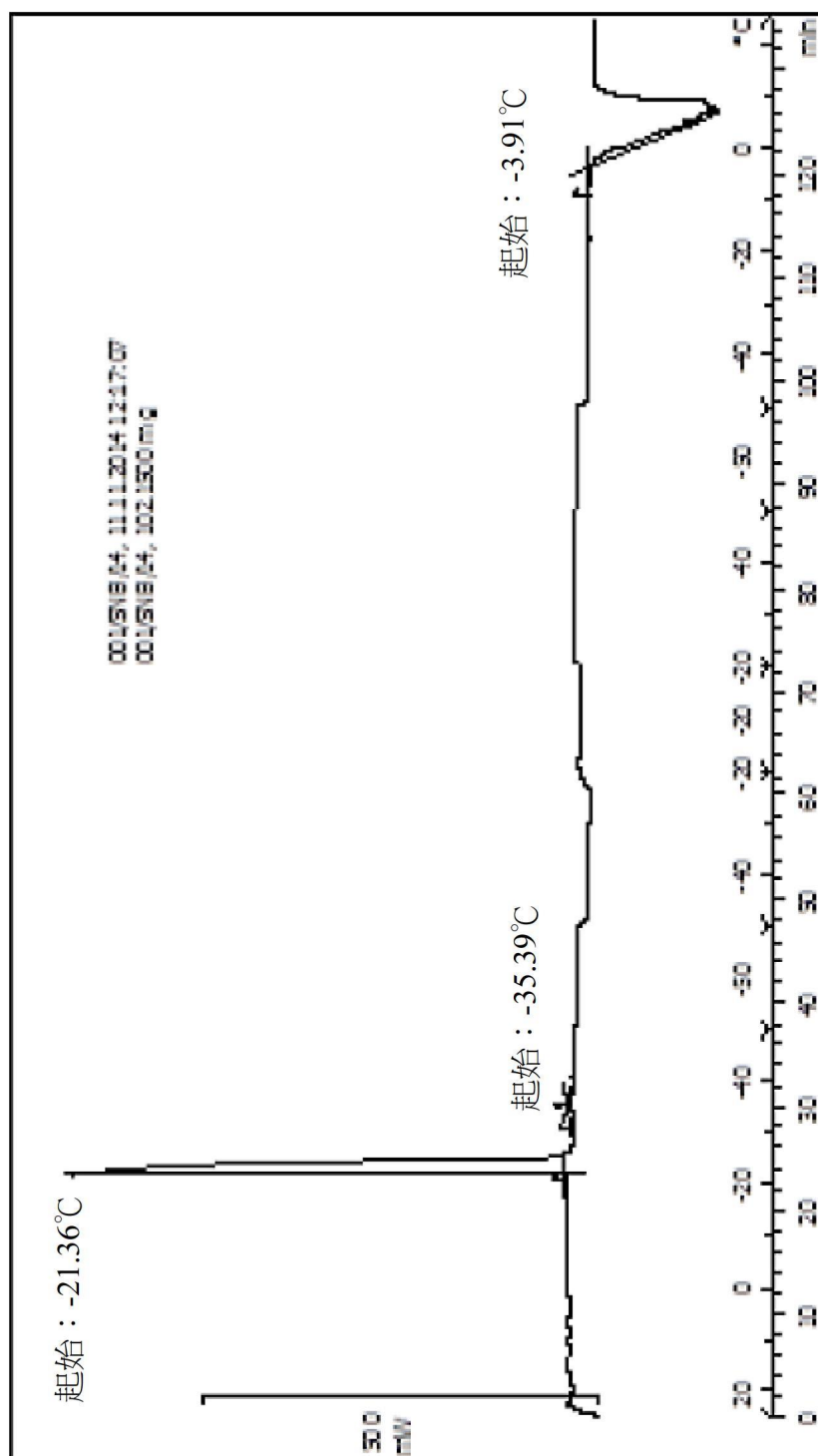
【圖5】



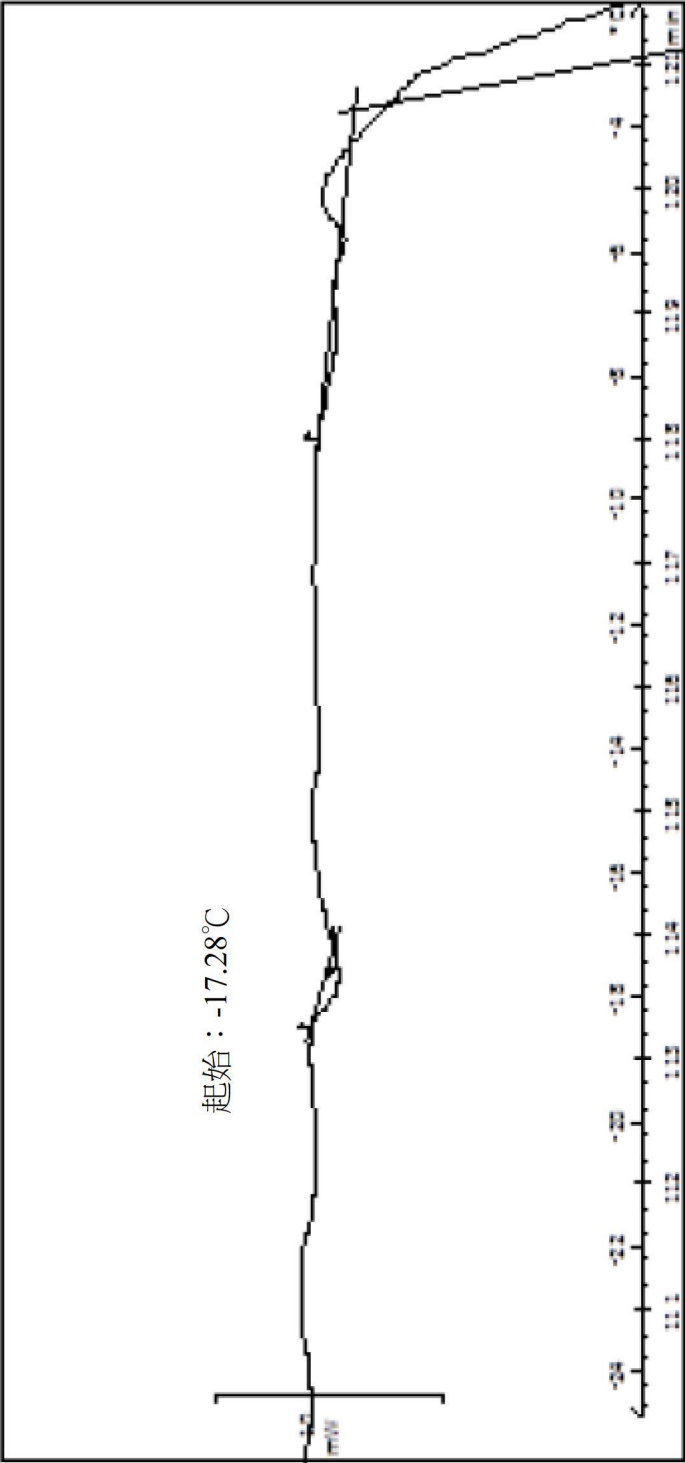
【圖6】



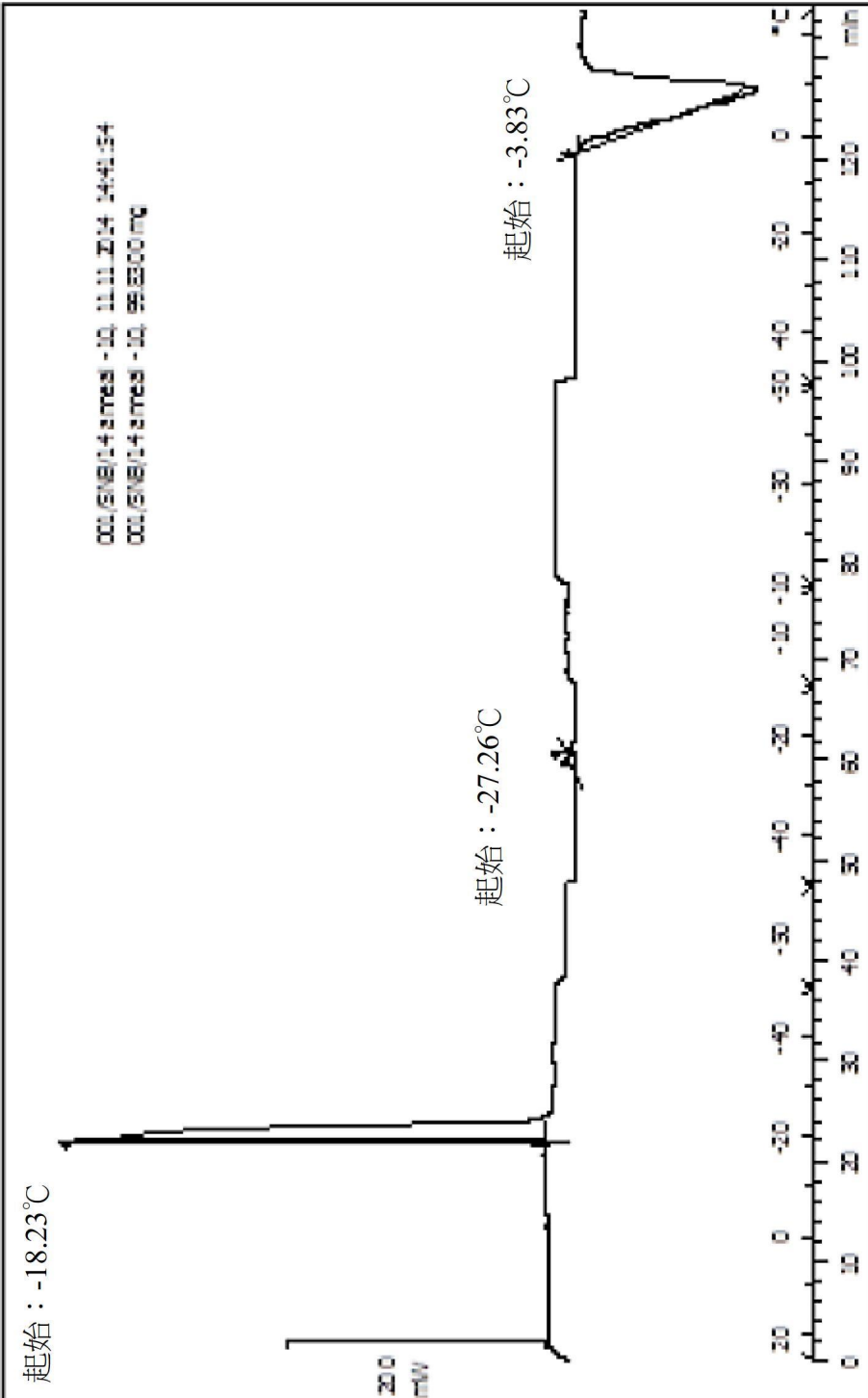
【圖7】



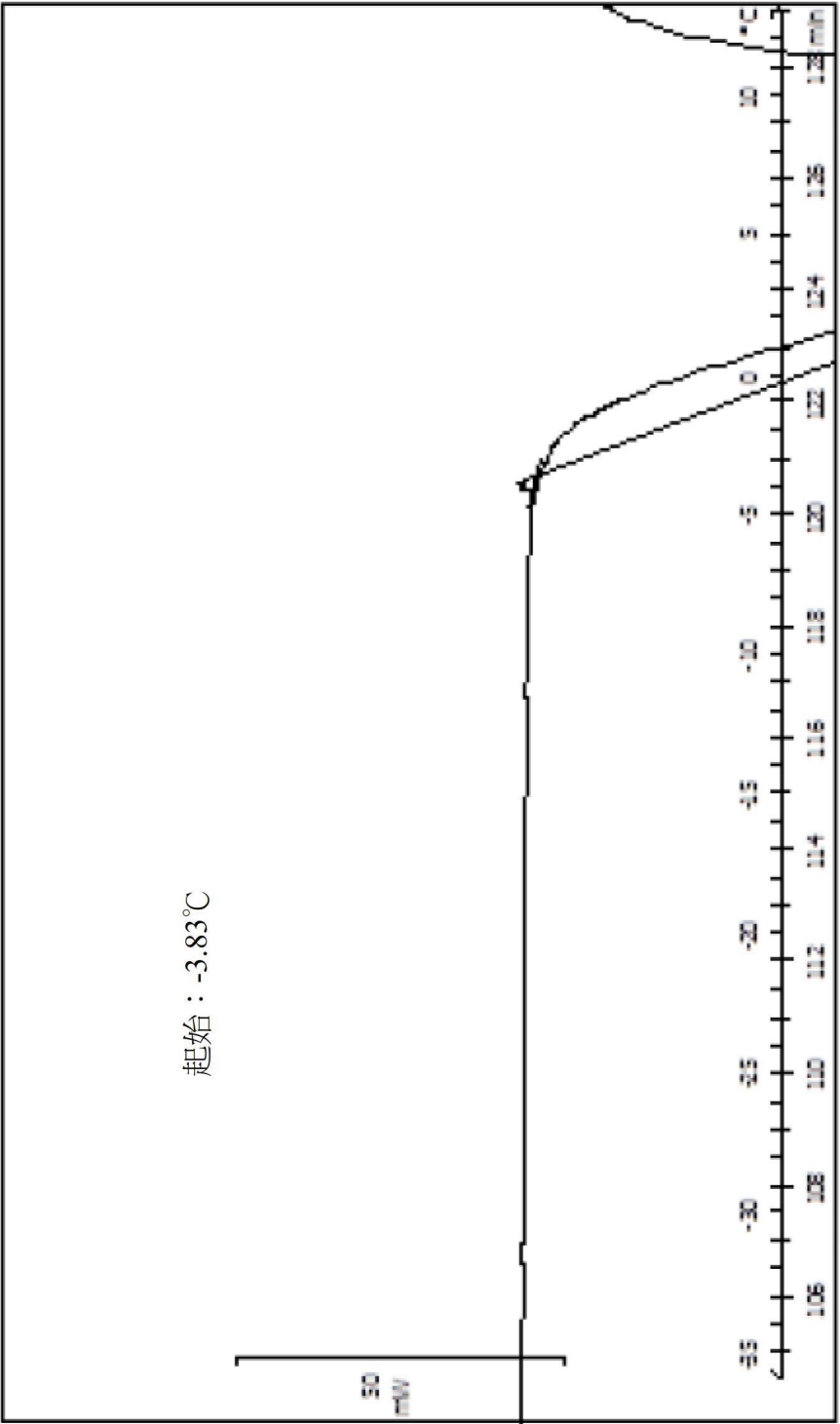
【∞回】



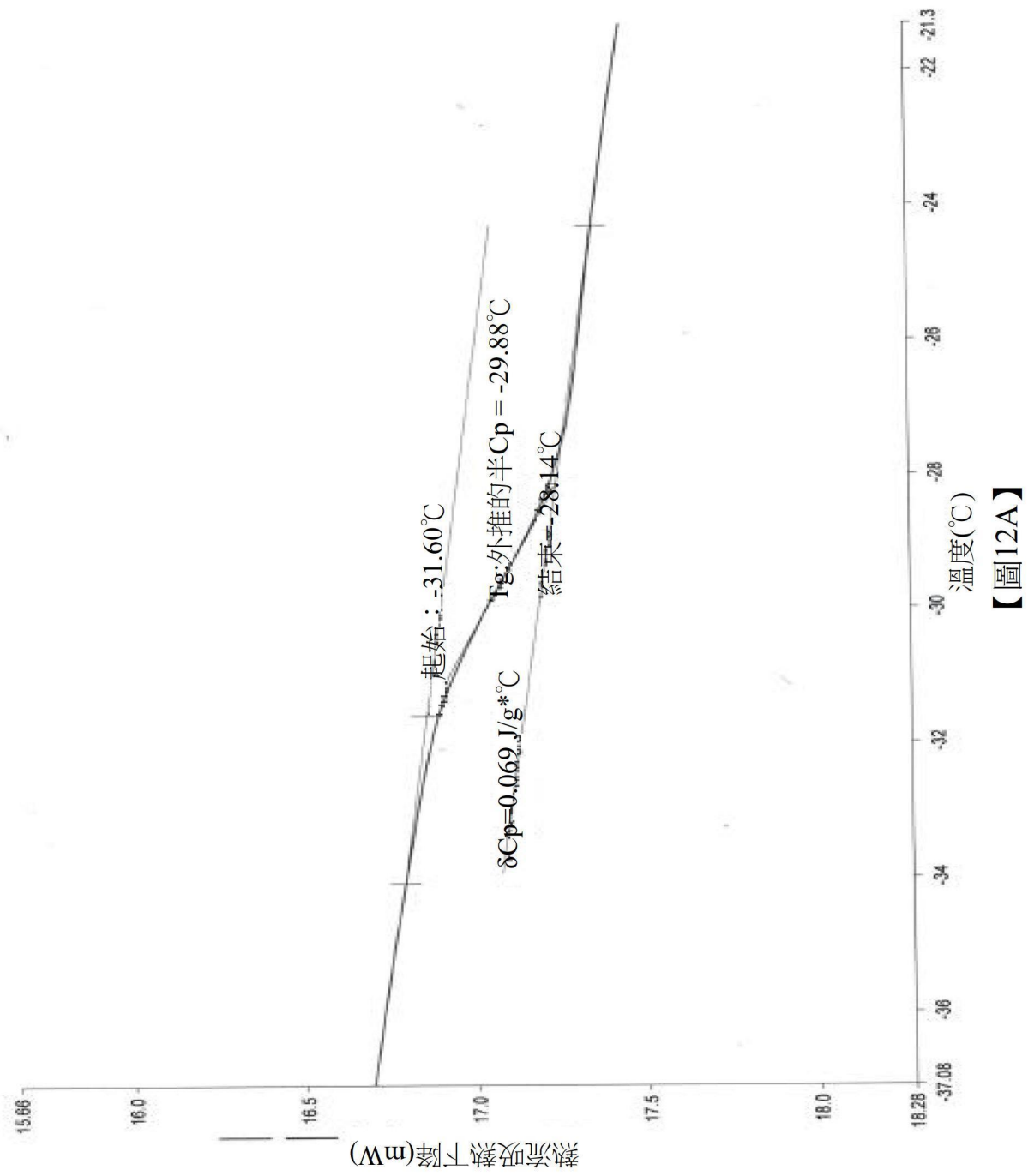
【圖9】



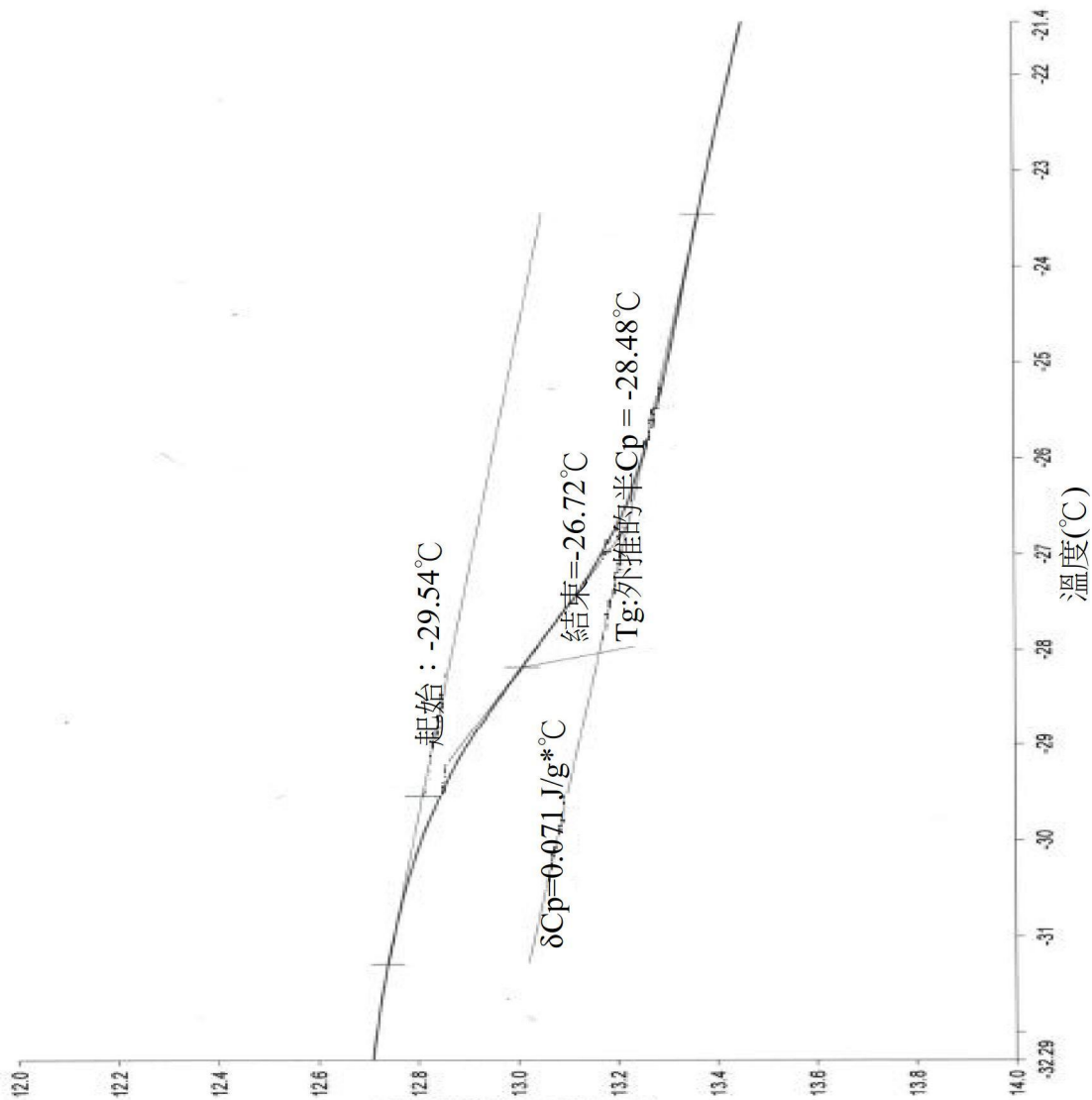
【10回】



【圖11】

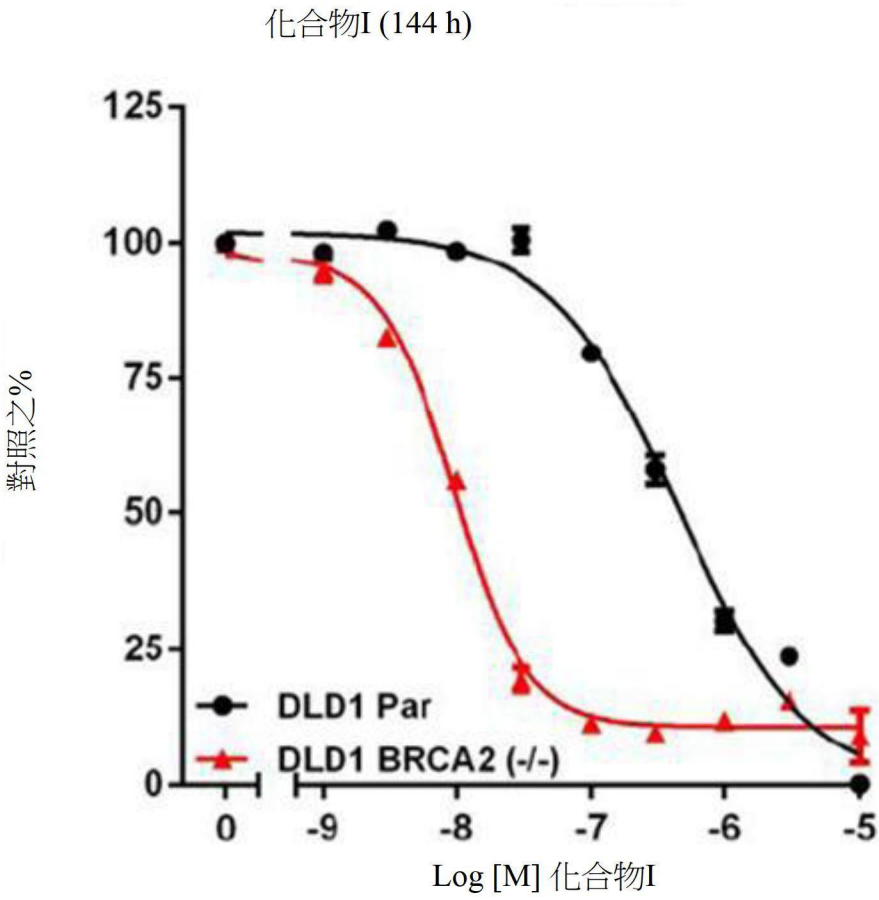


【圖12A】



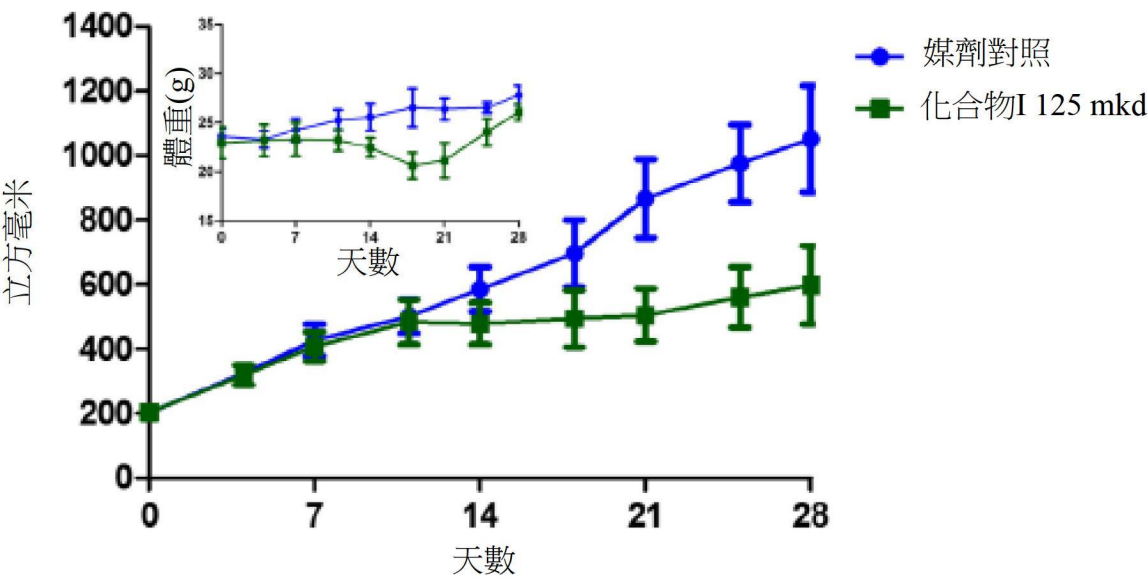
6/9/2017 4:40:33 PM

【圖12B】



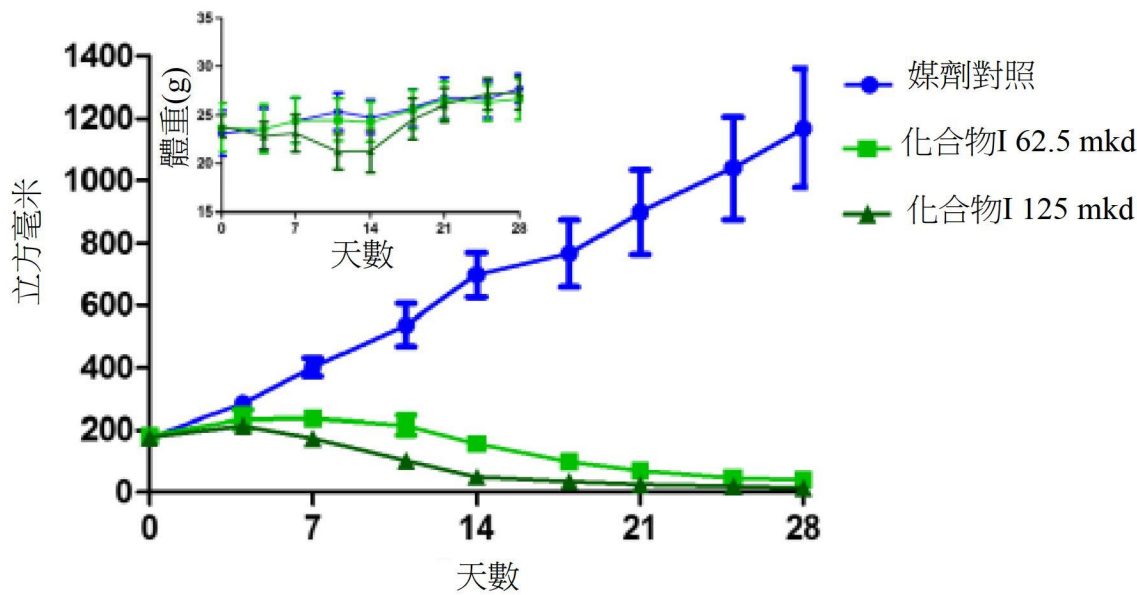
【圖13】

CTG-1019模型(BRCA WT)之腫瘤體積



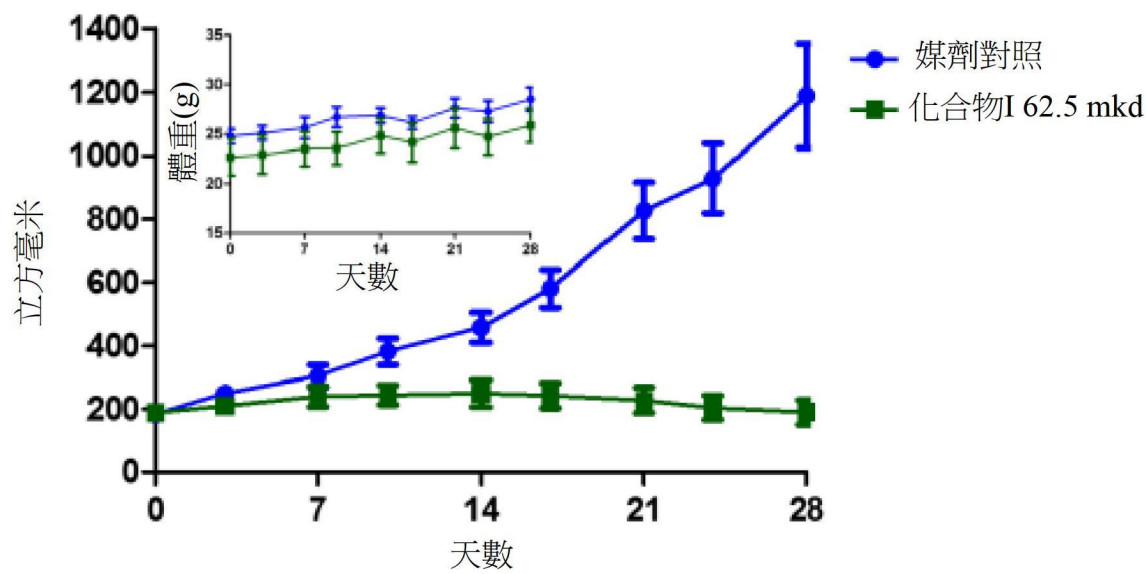
【圖14A】

CTG-0012模型(BRCA1 Mut)之腫瘤體積

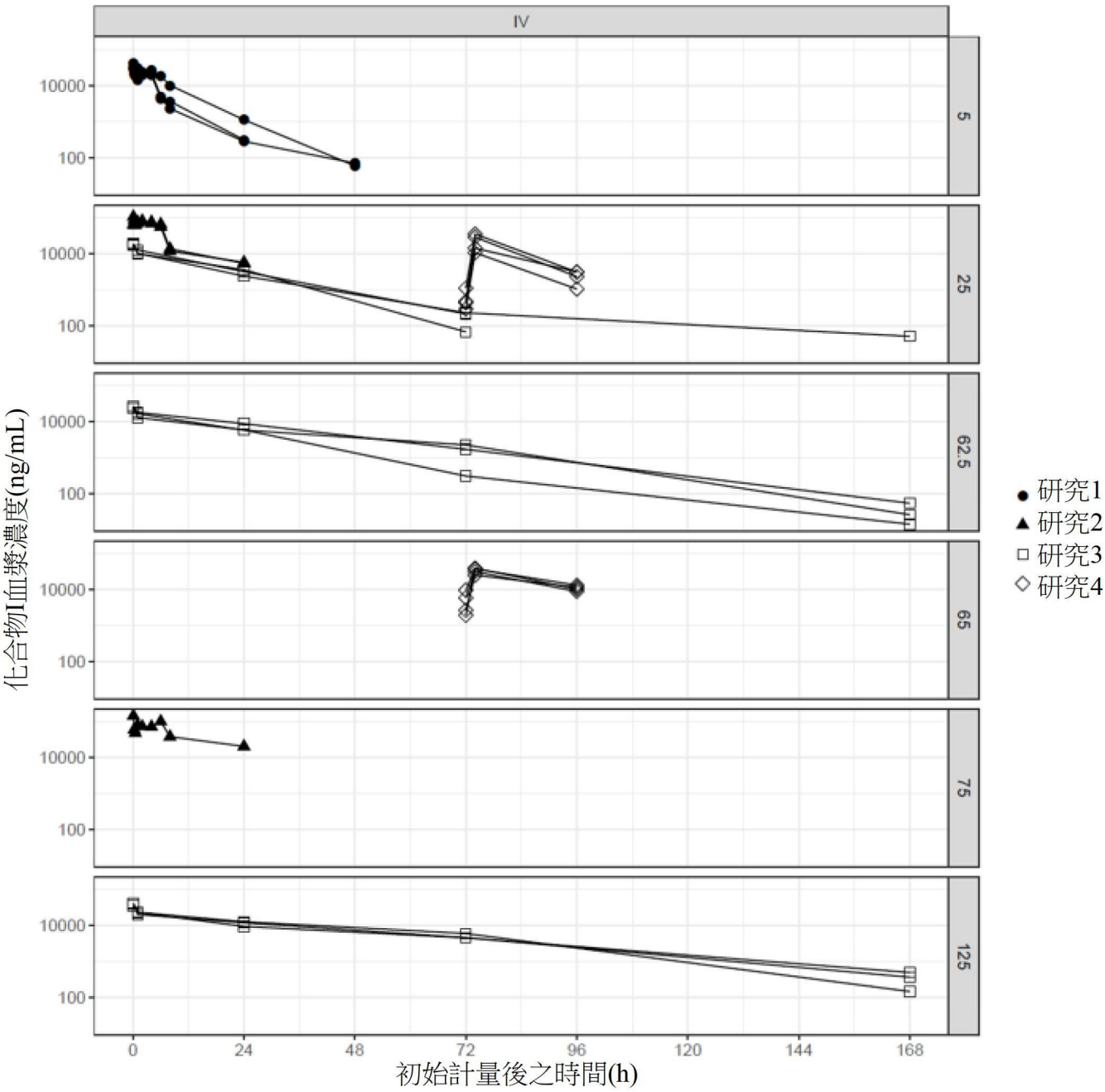


【圖14B】

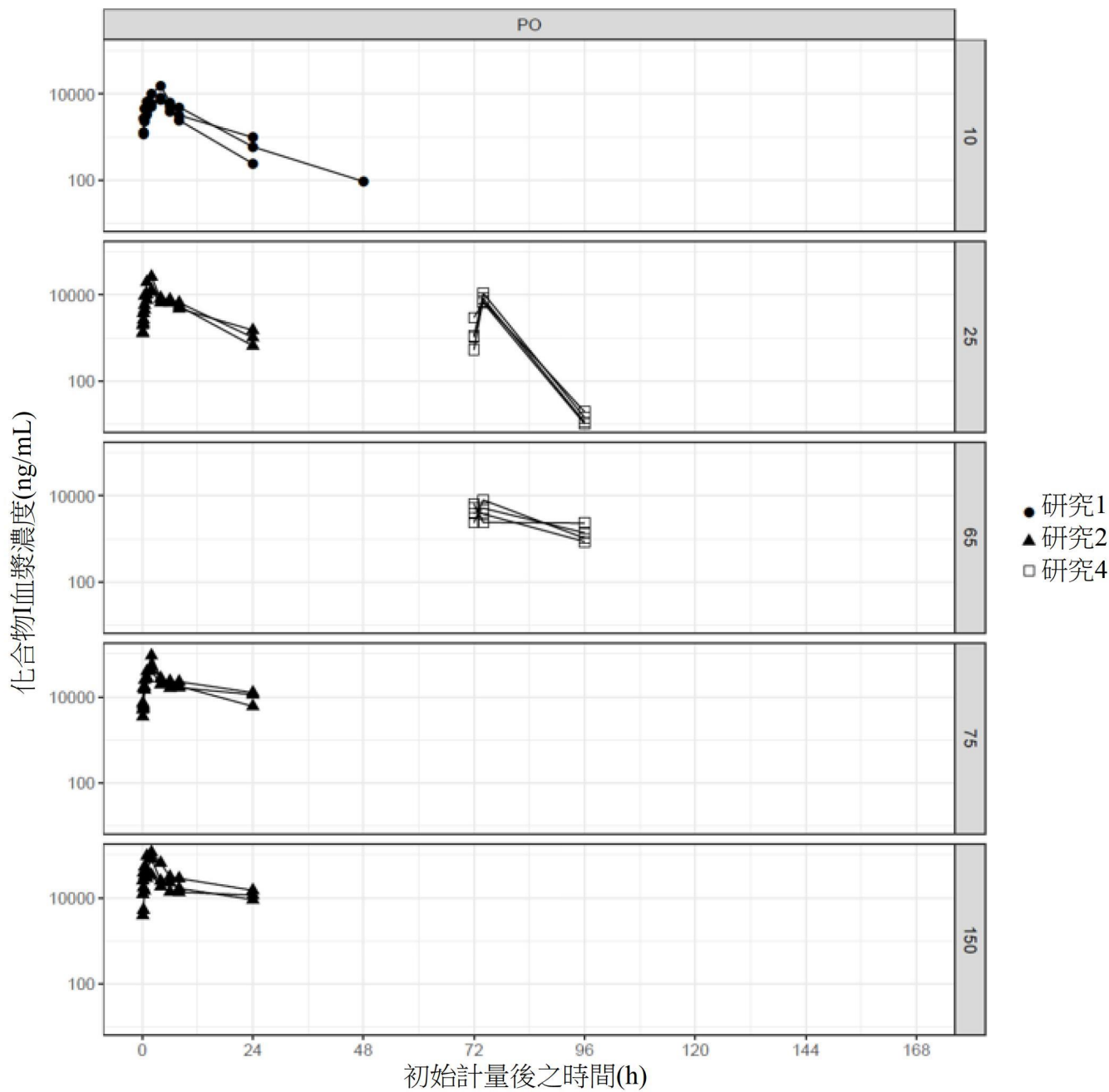
CTG-0888模型(BRCA2 Mut)之腫瘤體積



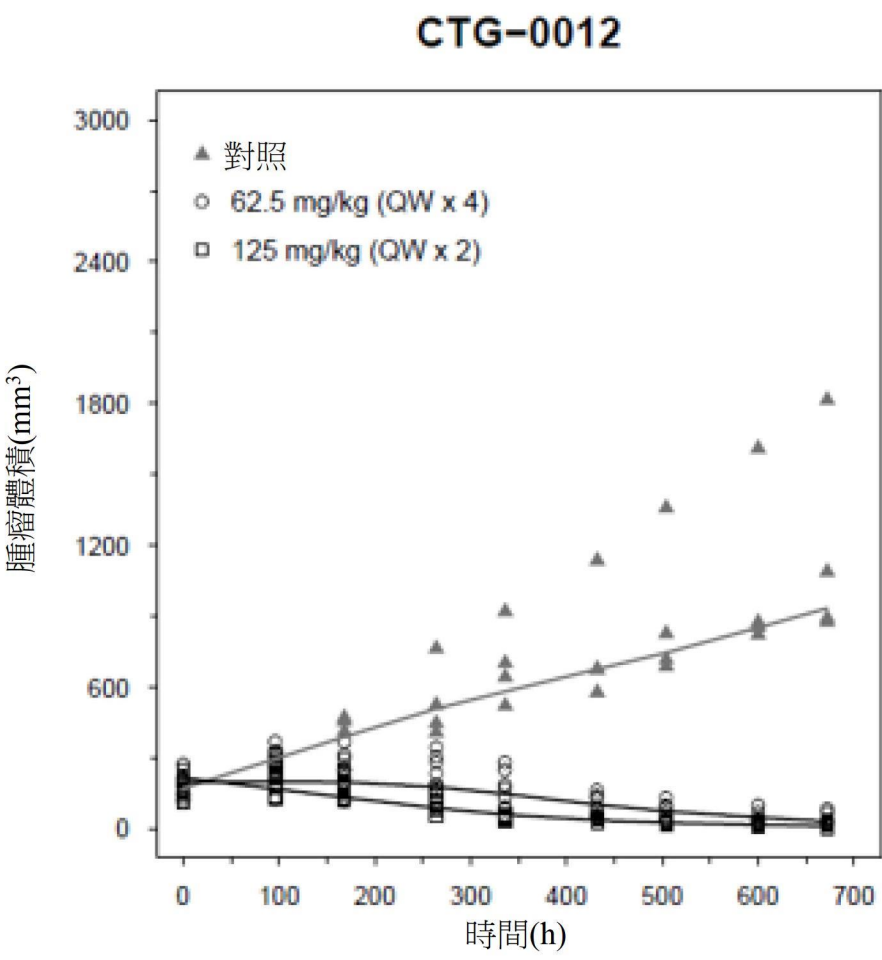
【圖14C】



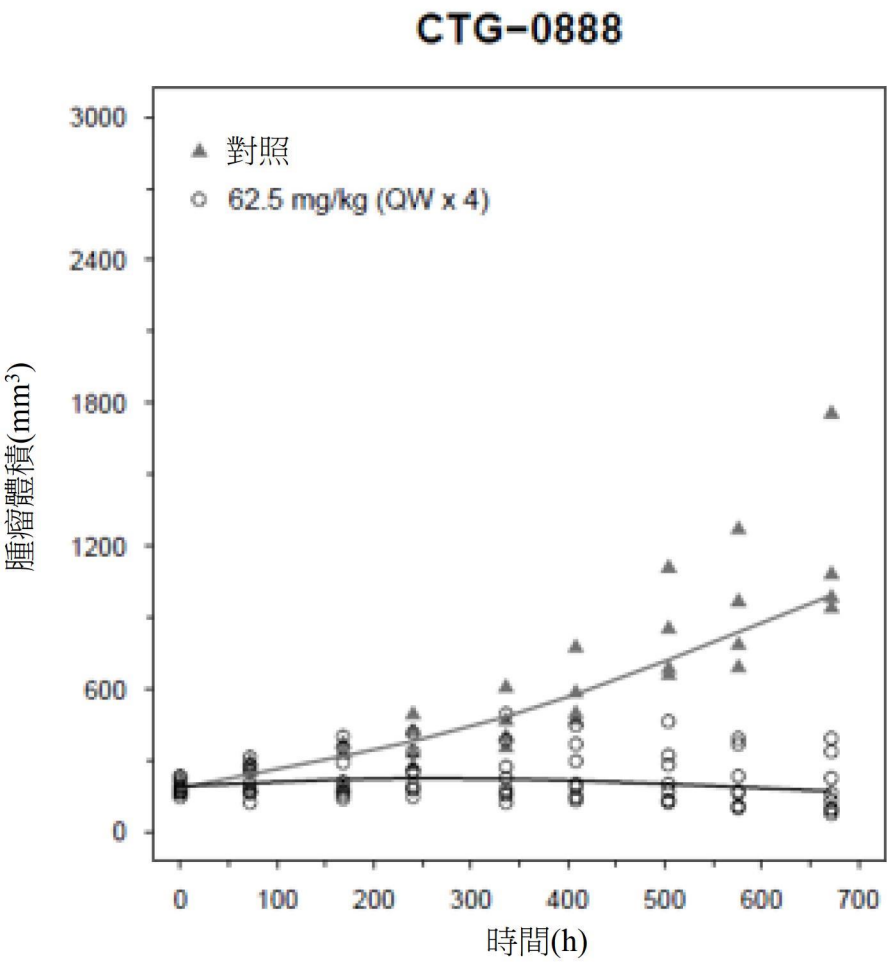
【圖15A】



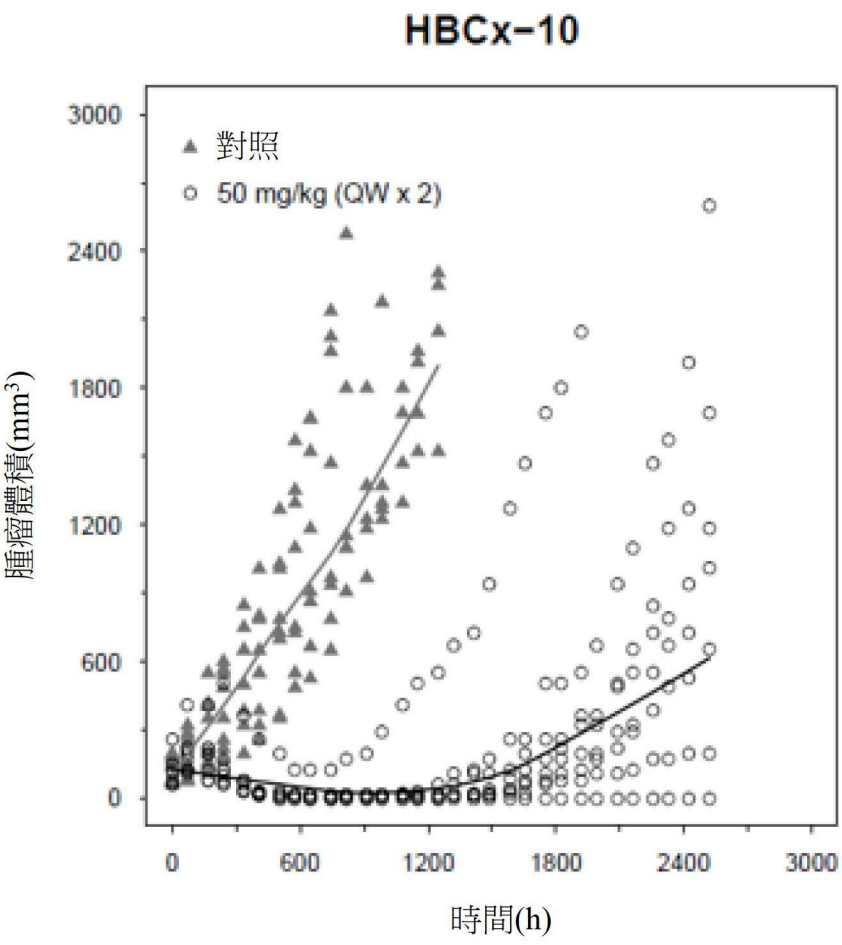
【圖15B】



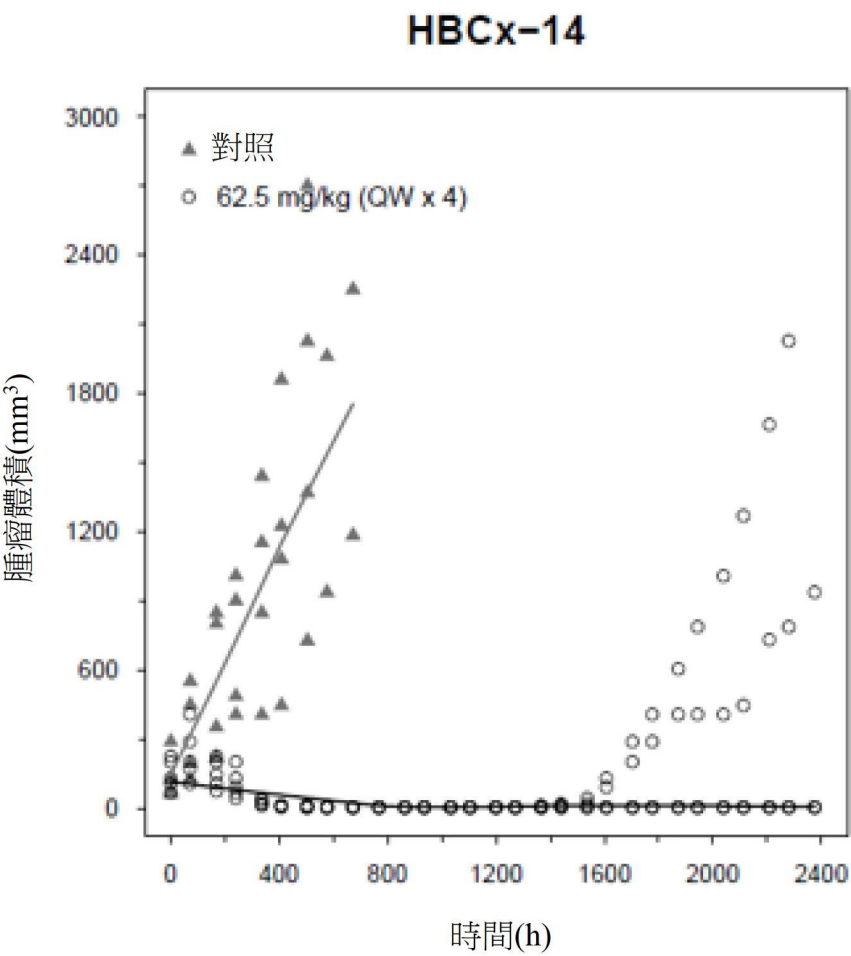
【圖16A】



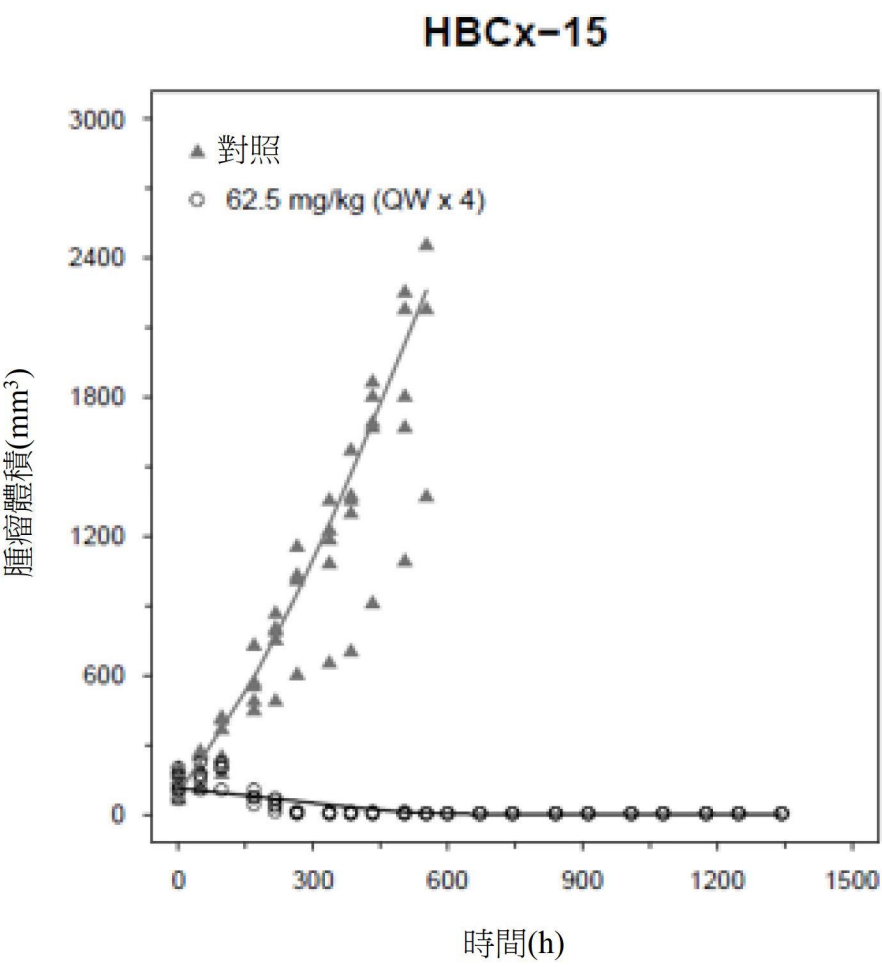
【圖16B】



【圖16C】

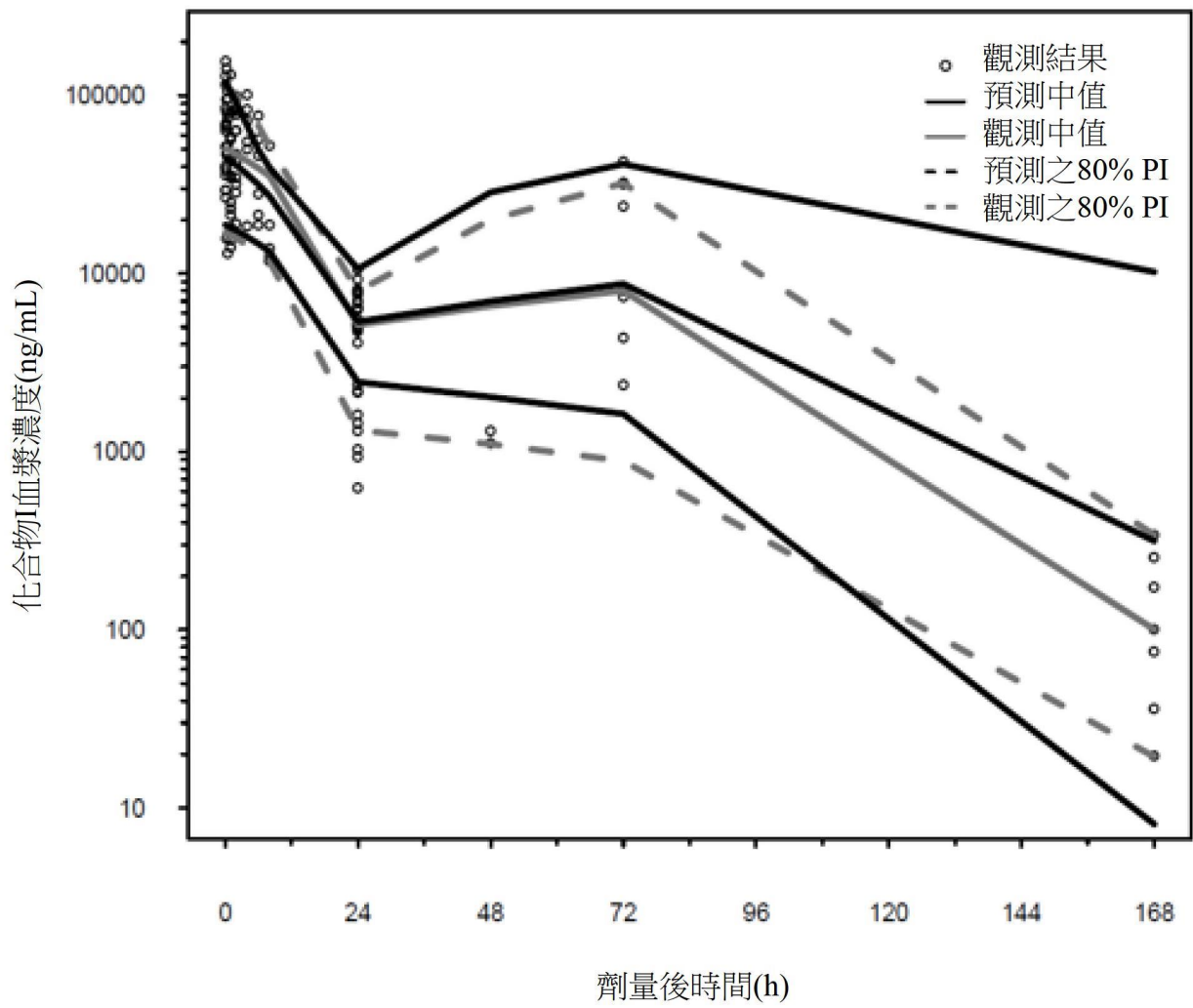


【圖16D】



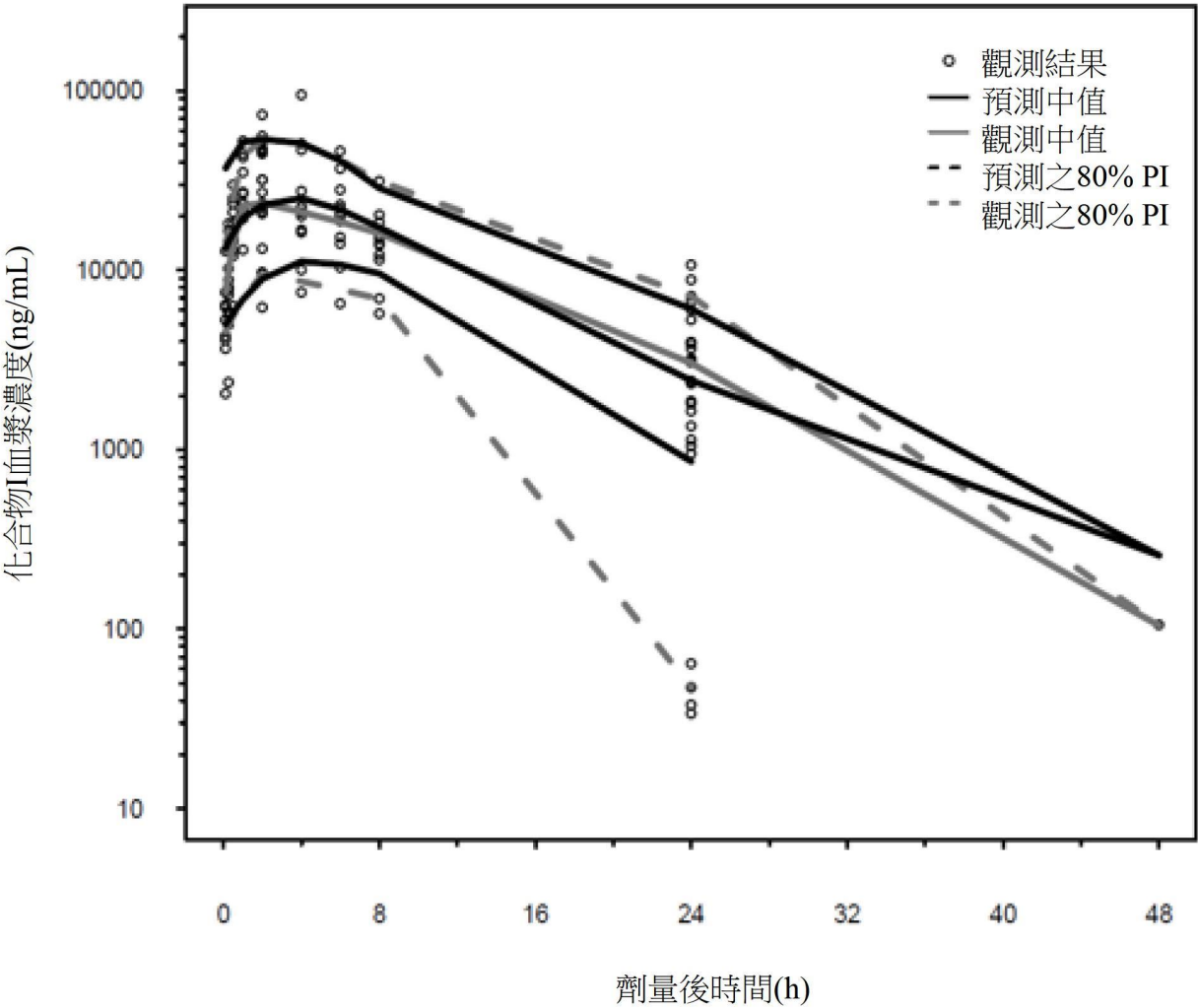
【圖16E】

VPC (小鼠IV)

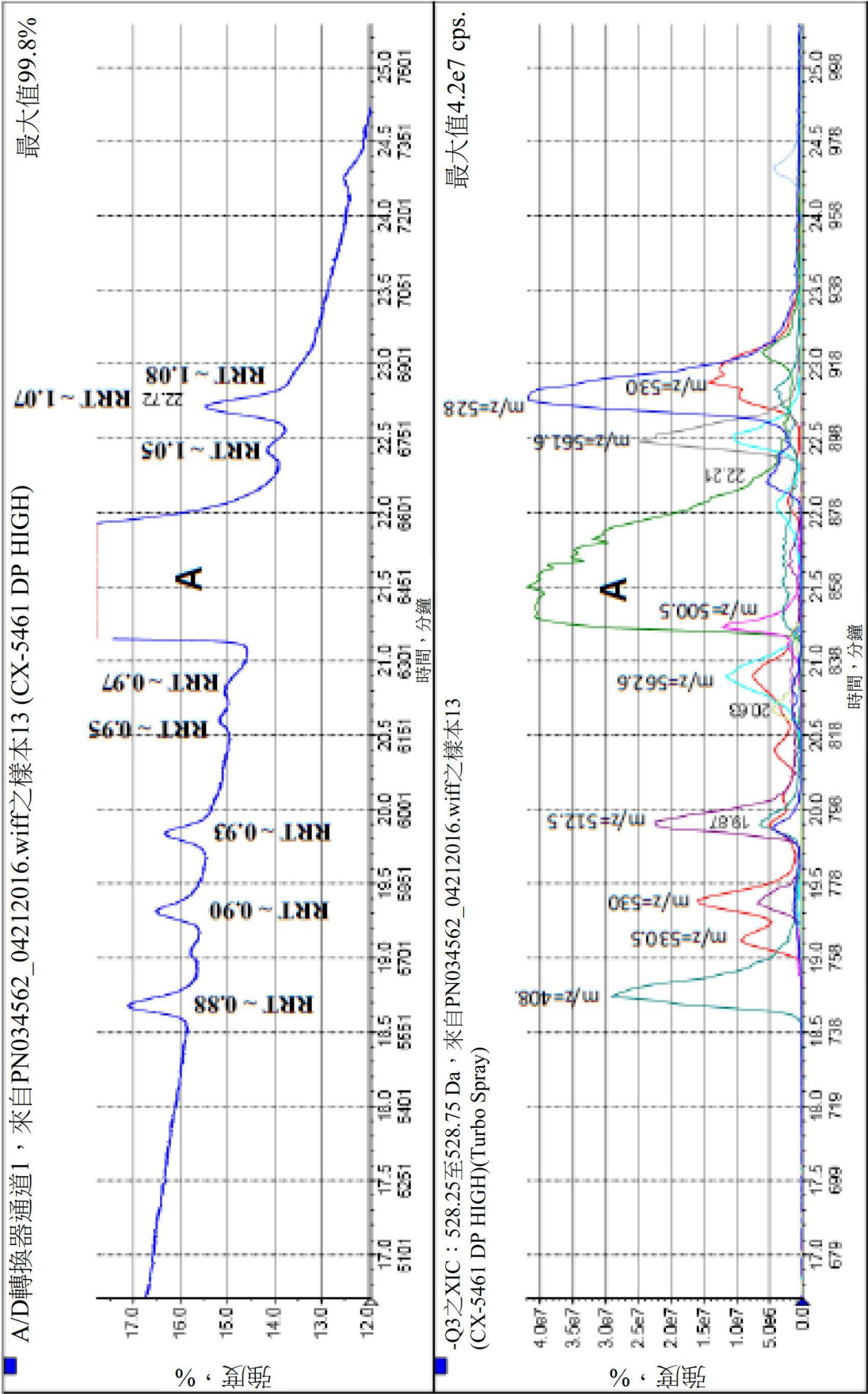


【圖17A】

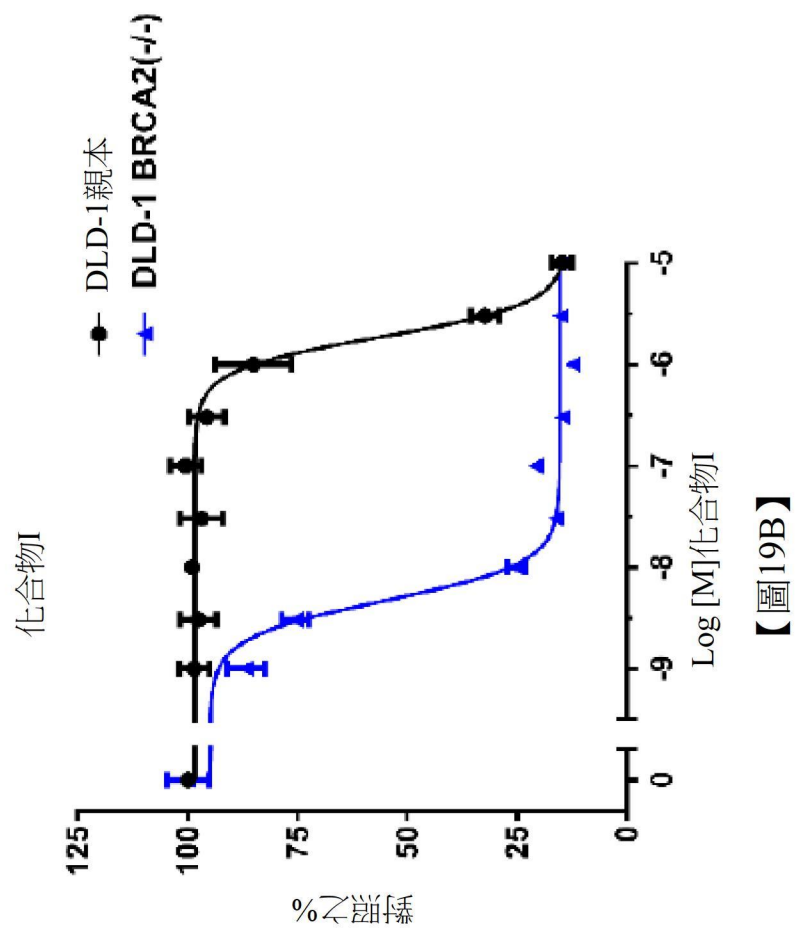
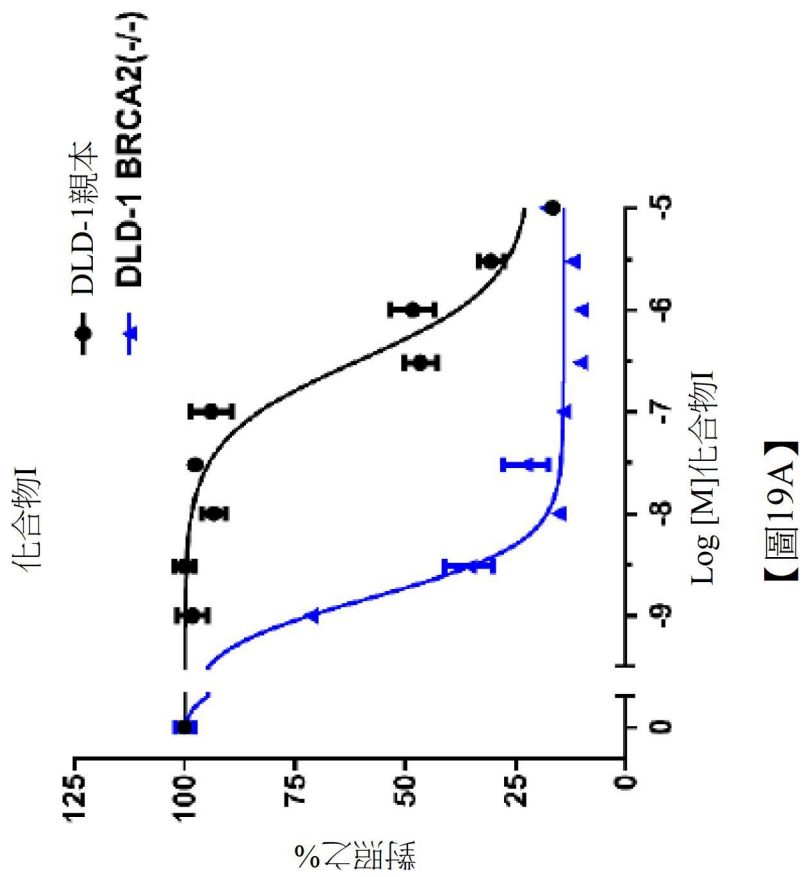
VPC (小鼠PO)

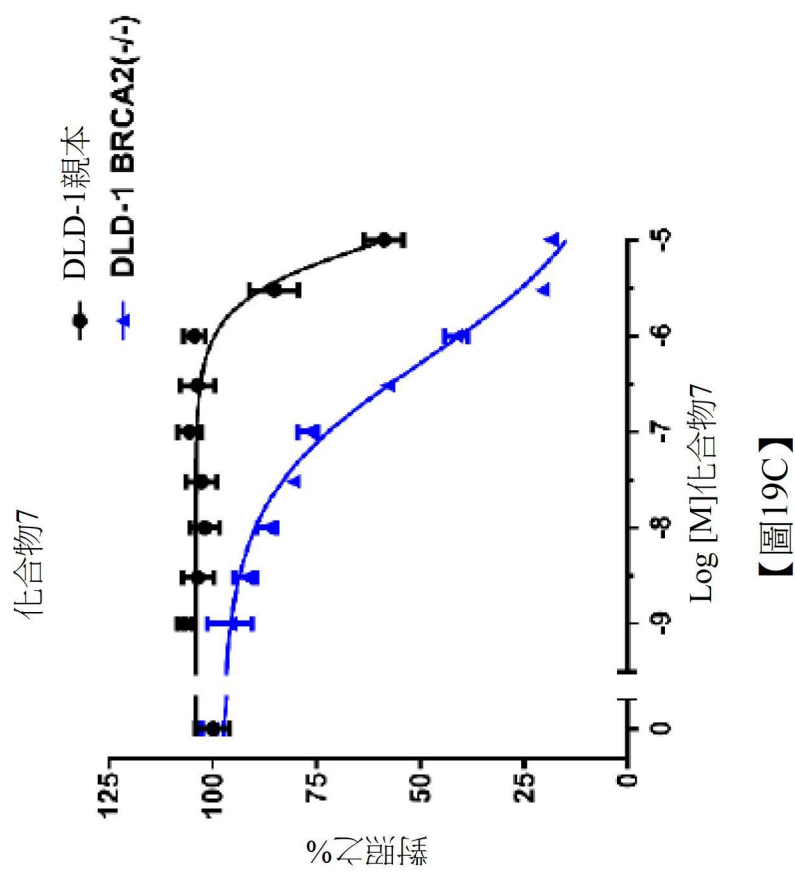
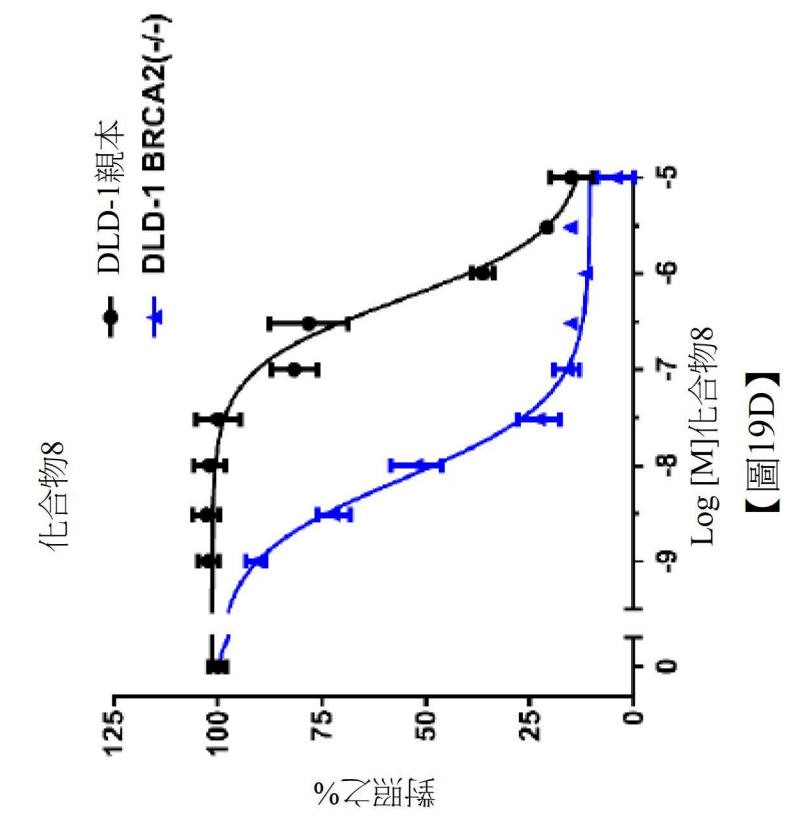


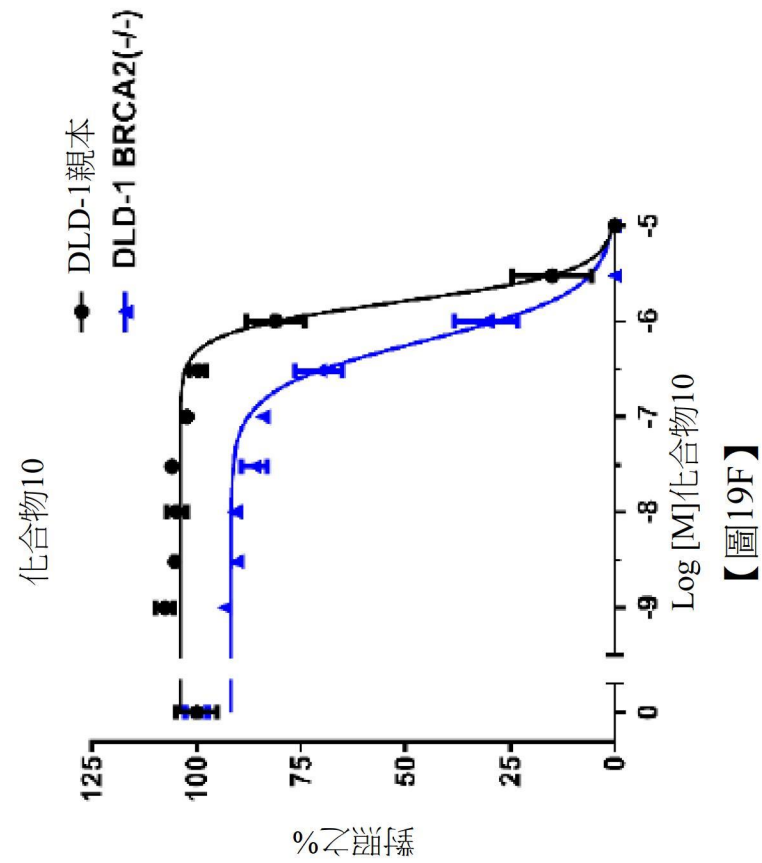
【圖17B】



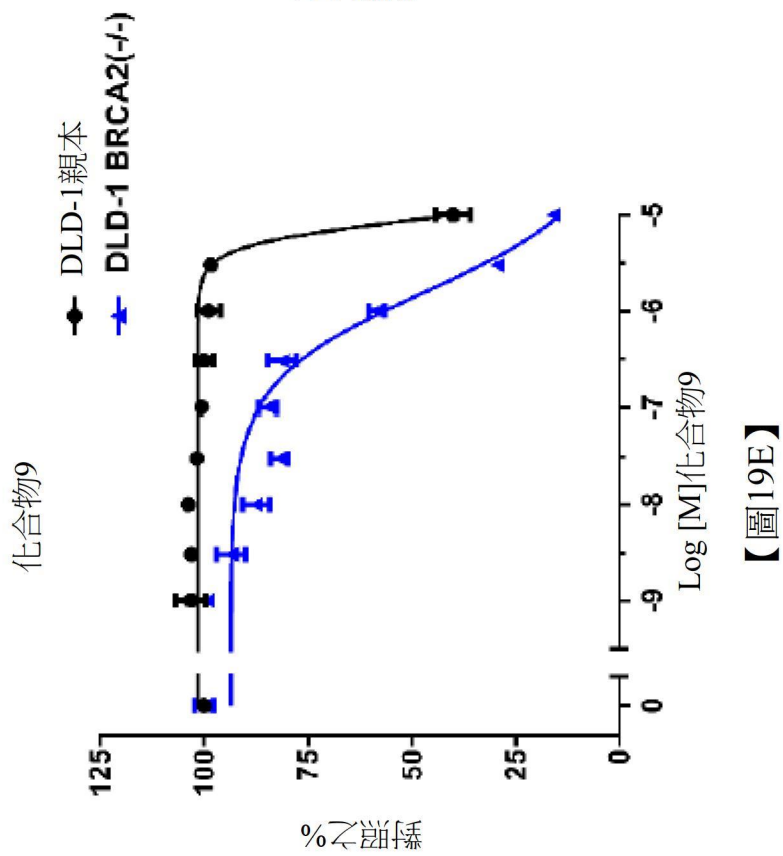
【圖18】







【圖19F】



【圖19E】