



(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 I867008 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109122964

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

A61K9/107 (2006.01)

A61K9/48 (2006.01)

A61K47/10 (2006.01)

A61K47/14 (2006.01)

A61K47/22 (2006.01)

A61K47/44 (2017.01)

(30)優先權：2019/07/09

世界智慧財產權組織

PCT/EP2019/068419

(71)申請人：瑞士商愛杜西亞製藥有限公司(瑞士) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
瑞士

(72)發明人：安博 麥可 AMBUEHL, MICHAEL (CH)；傅尼葉 埃爾維 FOURNIER, ELVIRE (FR)；芙拉夏德 阿曼蒂 FRAICHARD, AMANDINE (FR)；佛洛伊德菲克斯 喜兒薇 FROIDEVAUX, SYLVIE (FR)；蓋瑟勒 奧立佛 GEISELER, OLIVER (DE)；赫曼 夏利 HERRMANN, CHARLYSE (FR)；胡布勒 法蘭西斯 HUBLER, FRANCIS (FR)；莫菲 馬克 MURPHY, MARK (GB)；藍奈柏 多特 RENNEBERG, DORTE (DE)；斯坦 賽門 STAMM, SIMON (CH)；凡 奧莫 馬庫斯 VON RAUMER, MARKUS (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2005063209A1

審查人員：陳琬瑜

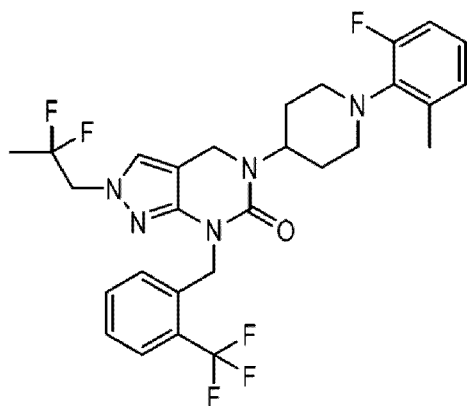
申請專利範圍項數：24 項 圖式數：2 共 115 頁

(54)名稱

包含四氫吡唑并嘧啶酮化合物之醫藥組合物

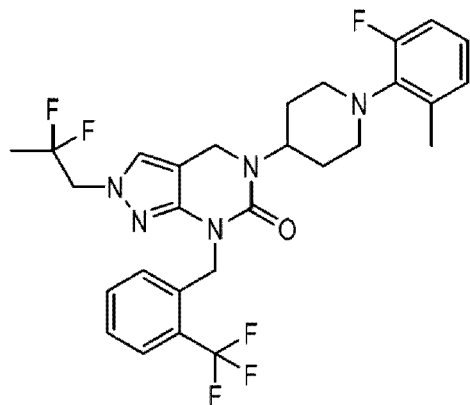
(57)摘要

本發明係關於在水性介質中自乳化、自微乳化或自奈米乳化之醫藥組合物，其包含化合物：2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮



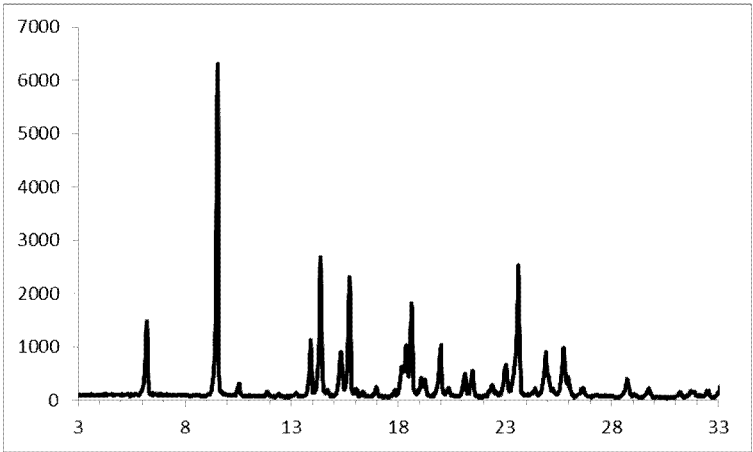
及賦形劑之混合物，其包含一或多種親脂性賦形劑；一或多種親水性界面活性劑；以及視情況選用之一或多種親水性共溶劑。本發明進一步係關於一種該化合物之結晶形式，及其於製備本發明組合物上之用途。本發明進一步係關於該等組合物於預防/防治或治療與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件有關之疾病及病症上的醫藥用途。

The invention relates to pharmaceutical compositions, which are self-emulsifying, self-microemulsifying, or self-nanoemulsifying in aqueous medium, comprising the compound: 2-(2,2-Difluoropropyl)-5-[1-(2-fluoro-6-methyl-phenyl)-piperidin-4-yl]-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-2,4,5,7-tetrahydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-one



and a mixture of excipients comprising one or more lipophilic excipient(s); one or more hydrophilic surfactant(s); and optionally one or more hydrophilic co-solvent(s). The invention further relates to a crystalline form of said compound, and its use for the preparation of the present compositions. The invention further relates to pharmaceutical uses of the compositions for the prevention / prophylaxis or treatment of diseases and disorders related to pathogenic events associated with elevated levels of C5a and/or with C5aR activation.

指定代表圖：

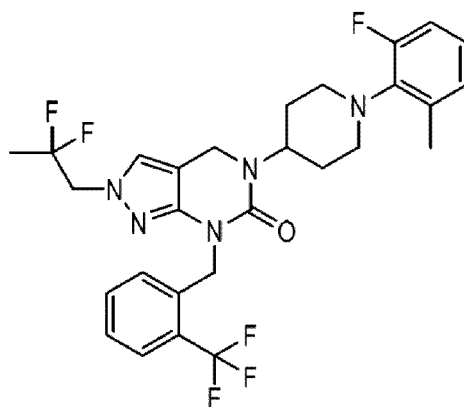


【圖1】

特徵化學式：

I867008

TW I867008 B





I867008

【發明摘要】

【中文發明名稱】

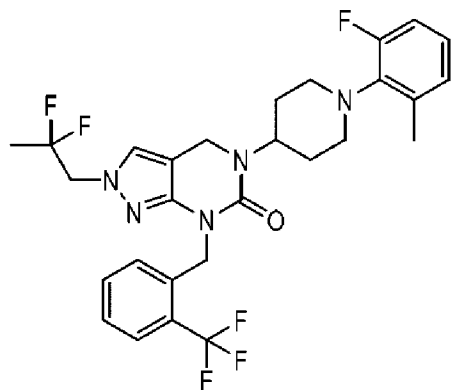
包含四氫吡唑并嘧啶酮化合物之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A
TETRAHYDROPYRAZOLOPYRIMIDINONE COMPOUND

【中文】

本發明係關於在水性介質中自乳化、自微乳化或自奈米乳化之醫藥組合物，其包含化合物：2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮

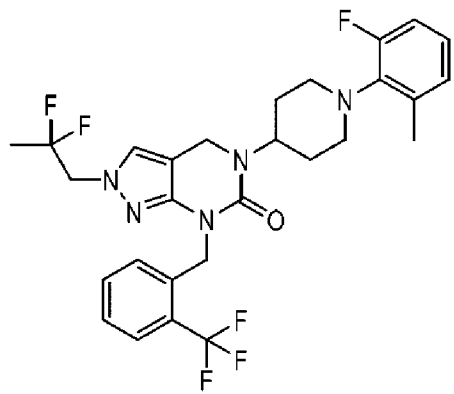


及賦形劑之混合物，其包含一或多種親脂性賦形劑；一或多種親水性界面活性劑；以及視情況選用之一或多種親水性共溶劑。本發明進一步係關於一種該化合物之結晶形式，及其於製備本發明組合物上之用途。本發明進一步係關於該等組合物於預防/防治或治療與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件有關之疾病及病症上的醫藥用途。

【英文】

The invention relates to pharmaceutical compositions, which are self-emulsifying, self-microemulsifying, or self-nanoemulsifying in

aqueous medium, comprising the compound:
2-(2,2-Difluoro-propyl)-5-[1-(2-fluoro-6-methyl-phenyl)-piperidin-4-yl]
-7-(2-trifluoromethyl-benzyl)-2,4,5,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-one



and a mixture of excipients comprising one or more lipophilic excipient(s); one or more hydrophilic surfactant(s); and optionally one or more hydrophilic co-solvent(s). The invention further relates to a crystalline form of said compound, and its use for the preparation of the present compositions. The invention further relates to pharmaceutical uses of the compositions for the prevention / prophylaxis or treatment of diseases and disorders related to pathogenic events associated with elevated levels of C5a and/or with C5aR activation.

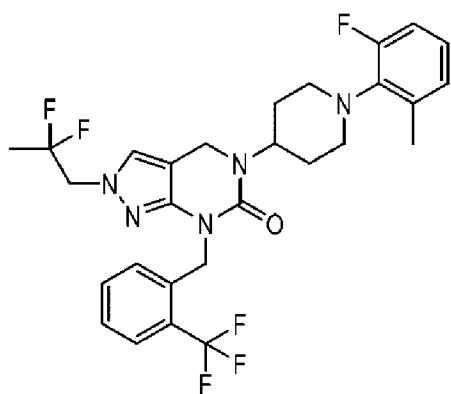
【指定代表圖】

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】

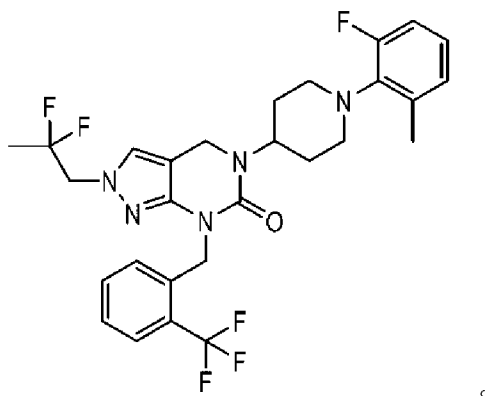
包含四氫吡唑并嘧啶酮化合物之醫藥組合物

【英文發明名稱】

PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING A
TETRAHYDROPYRAZOLOPYRIMIDINONE COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本發明係關於在水性介質中自乳化、自微乳化或自奈米乳
化之醫藥組合物，其包含化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯
基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶
-6-酮作為活性成份，該化合物在下文中亦被稱作 COMPOUND：



【0002】 本發明進一步係關於一種結晶形式的呈游離鹼形式之
COMPOUND 及其製備本發明組合物之使用。本發明進一步係關於本發明
組合物用於預防/防治或治療關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關
之病原性事件之疾病及病症的醫藥用途。

【先前技術】

【0003】 COMPOUND 為 BCS II 類化合物，其 logP 為 6.9 (在辛醇/
磷酸鹽緩衝液生理鹽水-pH 7.4 中量測)。PCT/EP2019/050372 中描述

COMPOUND (其為 C5a 受體調節劑)之製備及其醫療用途，尤其用於預防/防治或治療關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件的疾病及病症的醫療用途，該等疾病及病症諸如血管炎疾病或病症、涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症、免疫複合體(IC)疾病或病症、神經退化性疾病或病症、補體相關之發炎性疾病或病症、大皰性疾病或病症、與缺血及/或缺血性再灌注損傷有關之疾病或病症、發炎性腸疾病或病症及自體免疫疾病或病症；以及由與人工表面接觸所引起之接觸過敏或發炎；增強之白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症，此類後遺症包括多重器官衰竭(multiple organ failure；MOF)、敗血性休克、中毒所致之休克或急性肺發炎性損傷；與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；心肌梗塞或血栓；水腫或增大之毛細管滲透性；減少由心肺繞通及/或心臟麻痺誘導之冠狀內皮細胞功能障礙；或癌症。

【0004】 C5aR1 (CD88)為屬於視紅紫質(rhodopsin)樣家族之七跨膜結合 G 蛋白偶聯受體(GPCR)，其基因位於染色體 19 上。其偶合至百日咳毒素敏感性 G α 2、G α 3 或百日咳毒素不敏感性 G α 16 且引發若干下游信號傳導路徑。C5aR1 表現於多種免疫細胞類型，包括單核球、嗜中性球、肥大細胞、嗜鹼性球及嗜酸性球上。另外，其表現於多種其他細胞類型，包括肝細胞、肺細胞及內皮細胞、微神經膠質細胞、神經元及腎臟腎小球細胞上。存在多種經描述結合於 C5aR 之配位體。此等配位體包括 C5a、C5adesArg 及 C5a +1kDa。C5a 為補體系統之中心效應分子，該補體系統自身為經進化以重要地補充抵抗入侵病原體之免疫系統的複雜酶級聯，然而，大量證據展示無意之補體活化引起許多急性發炎性病症及

自體免疫疾病(Ricklin, D.等人(2010) 「Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis.」 Nat Immunol 11(9): 785-797), 且具體言之在多種此等發炎性及自體免疫病症中已展示 C5a 升高。補體系統經由四種路徑活化：經典路徑，及除識別病原體或抗體複合體之初始識別及活化步驟以外類似於經典路徑之甘露糖結合凝集素(mannose binding lectin; MBL)路徑。藉由將自發活化之補體 C3 蛋白(C3b 片段)結合至病原體表面來活化替代路徑。此等三種路徑皆使得最終形成 C3 轉化酶，此為 3 種路徑會合之點(Guo, R. F.及 P. A. Ward (2005) Annu Rev Immunol 23: 821-852)。隨後，C3 轉化酶連同產生膜攻擊複合體所需之其他補體蛋白使得形成過敏毒素 C3a 及 C5a。第四路徑(外來路徑)涉及血漿蛋白酶(例如，彈性蛋白酶、凝血酶)，其直接作用於 C3 或 C5，使得隨後產生 C3a 及 C5a。過敏毒素 C5a 部分地經由增強細胞黏附分子表現、釋放基於顆粒之酶、延遲或增強細胞凋亡、噬菌作用、氧化爆發、組胺分泌及釋放以及趨化性而引起先天及適應系統之發炎性細胞的募集及活化。另外，其引發其他促炎性介體，諸如 TNF-a、IL-1、IL-6、IL-8、前列腺素及白三烯之釋放(N.S. Merle 等人(2015) 「Complement System Part II: Role in Immunity.」 Front Immunol 6: 257)、內皮細胞之活化及可引起最終可能發生血栓性微血管病變之事件的血管滲透性。因此，C5a 表示在免疫反應期間產生之最強發炎性分子中之一者，且由於其基礎生物學，因此其潛在地與極廣泛範圍之病理學有關(Janeway's Immunobiology, 第 8 版(2012), Kenneth Murphy, Garland Science, 第 48-72 頁)。

【0005】 C5a 為免疫系統之中心且因而在發炎及組織損傷之關鍵態樣中十分重要。另外，文獻中相當多的實驗證據暗示在多種疾病及病症，

特定言之自體免疫及發炎性疾病及病症中，C5a 之含量增加(Ricklin, D.等人(2010) Nat Immunol 11(9): 785-797)。

【0006】 大量關於 C5a 及其受體 C5aR 在促成血管炎疾病方面之證據表明 C5a 含量升高且引起白血球遷移及後續發炎，此情況接著引起血管壁之最終損壞(Charles J.等人(2013) Semin Nephrol 33(6): 557-564；Vasculitis, 第 2 版(2008), Ball 及 Bridges 編, Oxford University Press, 第 47-53 頁；Huang, Y. M. 等人(2015) Arthritis Rheumatol 67(10): 2780-2790；Kallenberg, C. G.及 P. Heeringa (2015) Mol Immunol 68(1): 53-56)。用 C5aR 拮抗劑抑制 C5aR 有效改善小鼠中表現人類 C5a 受體的抗髓過氧化酶(MPO)誘導之 NCGN (Xiao, H.等人(2014) J Am Soc Nephrol 25(2): 225-231)且已證實在患有抗嗜中性球細胞質抗體(anti-neutrophil cytoplasmic antibody；ANCA)相關血管炎之患者的 II 期試驗中有效(ClinicalTrials.gov 識別碼 NCT02222155)。因此，C5a 拮抗劑可適用於治療血管炎疾病，諸如 ANCA 相關血管炎、白血球破碎性血管炎、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、顯微性多血管炎、徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome)、亨諾-絲奇恩賴紫癍(Henoch-Schönlein purpura)、結節性多動脈炎、急進性腎小球腎炎(RPGN)、冷球蛋白血症(cryoglobulinaemia)、巨大細胞動脈炎(giant cell arteritis；GCA)、白塞氏病(Behcet's disease)及高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis；TAK)。

【0007】 當人類血液諸如在心肺繞通及血液透析程序中與人工表面(例如，在與諸如冠狀動脈繞道移植或心臟瓣膜置換之血管手術相關的心肺機之人工表面上或在腎臟透析機之表面上)進行接觸(Howard, R. J.等人(1988) Arch Surg 123(12): 1496-1501；Kirklin, J. K.等人(1983) J Thorac

Cardiovasc Surg 86(6): 845-857 ; Craddock, P. R.等人(1977) J Clin Invest 60(1): 260-264 ; Craddock, P. R. 等人(1977) N Engl J Med 296(14): 769-774), 或與接觸其他人工血管或容器表面(例如, 心室輔助裝置、人工心臟機、輸注管、血液儲存袋、血漿清除術(plasmapheresis)、血小板清除術(plateletpheresis)及其類似者)相關時, 產生 C5a。因此, 可證明 C5aR 拮抗劑適用於預防由與人工表面接觸所引起之接觸過敏及/或發炎之有害後果。另外, 其可適用於治療涉及血管內微泡釋放之發炎性病變, 諸如(例如)血栓性微血管病變及鐮狀細胞疾病(sickle cell disease) (Zecher, D.等人(2014) Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(2): 313-320)。亦可證明 C5aR 拮抗劑適用於與凝血及纖維蛋白溶解系統之活化相關的某些血液病、彌散性血管內凝血(DIC)、惡性貧血、溫型及冷型自體免疫溶血性貧血(AIHA)、抗磷脂症候群及其相關併發症、動脈及靜脈血栓、妊娠併發症(諸如復發性流產及胎兒死亡、子癇前症、胎盤功能不全、胎兒生長受限、宮頸重塑及早產)、特發性血小板減少性紫癰(idiopathic thrombocytopenic purpura ; ITP)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria ; PNH)及過敏性輸注反應。C5 特異性人類化抗體依庫珠單抗(eculizumab)經批准以用於陣發性夜間血紅素尿症及非典型溶血性尿毒症候群(aHUS) (Wong EK, Kavanagh D, Transl Res. (2015) 165(2):306-20)且已展示在腎臟移植, 諸如急性抗體介導之腎臟同種異體移植排斥及冷凝集素病(cold agglutinin disease)方面有效, 從而進一步支援了 C5aR 拮抗劑在此等疾病中之潛在作用。

【0008】 已描述 C5a 在心肌缺血-再灌注損傷中具有重要功能。補體缺失減小了小鼠之心肌梗塞大小(Weisman, H. F., T.等人(1990) Science

249(4965): 146-151 ; De Hoog, V. C.等人(2014) *Cardiovasc Res* 103(4): 521-529)且用抗 C5a 抗體治療在後肢缺血-再灌注之大鼠模型中減少了損傷(Bless, N. M.等人(1999) *Am J Physiol* 276(1 Pt 1): L57-63)。在用單株抗 C5a IgG 再治療之豬中亦顯著減少心肌梗塞期間之再灌注損傷(Amsterdam, E. A.等人(1995) *Am J Physiol* 268(1 Pt 2): H448-457)。重組人類 C5aR 拮抗劑在手術血管再形成之豬模型中減小梗塞大小(Riley, R. D.等人(2000) *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 350-358)，從而提供關於 C5aR 拮抗劑在此等疾病中之效用之證據。另外，其中已展示 C5a 起重要作用的與缺血/再灌注損傷有關之疾病(諸如由包括實體器官移植之移植引起的彼等疾病) (Farrar, C. A.及 S. H. Sacks (2014) *Curr Opin Organ Transplant* 19(1): 8-13)可得益於 C5aR 拮抗劑，相關症候群(諸如缺血性再灌注損傷、缺血性結腸炎及心肌缺血 (Mueller, M. 等人 (2013) *Immunobiology* 218(9): 1131-1138))亦可得益於 C5aR 拮抗劑。

【0009】此外，其中補體起作用之疾病(諸如冠狀動脈血栓 (Distelmaier, K.等人(2009) *Thromb Haemost* 102(3): 564-572)、血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷、心律失常性心肌病變(Mavroidis, M.等人(2015) *Basic Res Cardiol* 110(3): 27)及高歇氏病(Gaucher disease) (Pandey 等人(2017) *Nature* 543: 108-112))亦可得益於 C5aR 拮抗劑。因此，C5aR 調節劑可預防地用於處於心肌梗塞或血栓風險下之患者(亦即，具有心肌梗塞或血栓之一或多個經識別風險因子的患者，該等風險因子諸如(但不限於)肥胖、抽菸、高血壓、高膽固醇血症、心肌梗塞或血栓之先前史或遺傳史)中，以便降低心肌梗塞或血栓之風險。

【0010】 C5a 使毛細管滲透性及水腫、白血球及血小板活化及組織浸潤以及支氣管收縮增加(Sarma, J. V.及 P. A. Ward (2012) Cell Health Cytoskelet 4: 73-82 ; Czermak, B. J.等人(1998) J Leukoc Biol 64(1): 40-48)。展示投與抗 C5a 單株抗體減少心肺繞通及心臟麻痺誘導之冠狀內皮細胞功能障礙(Tofukuji, M.等人(1998) J Thorac Cardiovasc Surg 116(6): 1060-1068)。

【0011】 C5a 及其受體亦參與以下之發病機制:急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS) (Hammerschmidt, D. E.等人(1980) Lancet 1(8175): 947-949)、慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disorder ; COPD) (Marc, M. M.等人(2004) Am J Respir Cell Mol Biol 31(2): 216-219)及多重器官衰竭(MOF) (Huber-Lang, M.等人(2001) 「Role of C5a in multiorgan failure during sepsis.」 J Immunol 166(2): 1193-1199 ; Heideman, M.及 T. E. Hugli (1984) J Trauma 24(12): 1038-1043)。C5a 增加促成此等疾病中之病理學的兩種重要促炎性細胞介素 TNF- α 及 IL-1 之單核球產生。亦展示 C5a 在敗血性休克之動物模型中之組織損傷及特定言之肺損傷的發展中起重要作用(Smedegard, G.等人(1989) Am J Pathol 135(3): 489-497 ; Unnewehr, H.等人(2013) J Immunol 190(8): 4215-4225)。在使用大鼠、豬及非人類靈長類動物之敗血症模型中，在用內毒素或大腸桿菌(*E. coli*)處理之前投與至動物之抗 C5a 抗體使得組織損傷減少以及 IL-6 之產生降低(Hopken, U.等人(1996) Eur J Immunol 26(5): 1103-1109 ; Stevens, J. H.等人(1986) J Clin Invest 77(6): 1812-1816)。已展示用抗 C5a 多株抗體抑制 C5a 在大鼠敗血症之盲腸接合/穿刺模型中顯著改良存活率(Czermak, B. J.等人(1999) Nat Med 5(7):

788-792)。在相同敗血症模型中，展示抗 C5a 抗體抑制胸腺細胞之細胞凋亡(Guo, R. F.等人(2000) J Clin Invest 106(10): 1271-1280)。抗 C5a 抗體亦在大鼠肺損傷之眼鏡蛇毒因子模型中且在免疫複合體誘導之肺損傷方面有保護作用(Mulligan, M. S.等人(1996) J Clin Invest 98(2): 503-512)。亦在小鼠中展示 C5a 在免疫複合體介導之肺損傷方面的重要性(Bozic, C. R.等人(1996) Science 273(5282): 1722-1725)。因此，C5aR 拮抗劑可在許多發炎性病症及相關病況方面具有益處，該等發炎性病症及相關病況包括嗜中性球減少症(neutropenia)、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎(Hoesel, L. M.等人(2007) J Immunol 178(12): 7902-7910)、骨關節炎(Yuan, G.等人(2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412)以及急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、支氣管哮喘(Pandey, M. K. (2013) Curr Allergy Asthma Rep 13(6): 596-606)、全身性發炎反應症候群(systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥(hyperacute rejection of transplanted organ)及其類似者以及多器官功能障礙症候群(MODS)。另外，C5aR 拮抗劑可有益於治療與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症，諸如糖尿病性腎病(Li, L.等人(2015) Metabolism 64(5): 597-610)、糖尿病性視網膜病變(Cheng, L.等人(2013). Invest Ophthalmol Vis Sci 54(13): 8191-8198)、狼瘡性腎病(Bao, L.等人(2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506)、海曼氏腎炎(Heyman nephritis)、膜性腎炎及其他形式之腎小球腎炎，諸如包括密度沈積病(dense deposit disease ; DDD)之 C3 腎小球病變(Zhang 等人, Clin J Am Soc Nephrol (2014) 9: 1876-1882)。此外，已展示化合物依庫珠單抗對治療視神經脊髓炎具有潛在效用。

【0012】 C5aR 拮抗劑實質上減少了灌洗流體取樣中之卵白蛋白(OVA)誘導之總細胞流入量(60%)、嗜中性球流入量(66%)及嗜酸性球流入量(65%)，從而表明 C5aR 阻斷可能代表用於減少哮喘後果之新穎治療劑(Staab, E. B.等人(2014) *Int Immunopharmacol* 21(2): 293-300)。

【0013】 補體系統及特定言之 C5a 經由活化包括肥大細胞及嗜中性球之內生細胞(例如，大疱性類天疱瘡(bullous pemphigoid)、獲得性大疱(bullous acquisita)、落葉型天疱瘡(pemphigus foliaceus)及尋常型天疱瘡(pemphigus vulgaris))而促成許多大疱性疾病以及其他疾病之發展。表皮基底角質細胞自下方基底膜之脫落被認為係由皮膚基底膜處的角質細胞之自體抗體引起的，從而導致水泡且嗜中性球大量流入於上皮層及水泡腔體兩者內。在實驗模型中，減少嗜中性球或缺少補體(全部或 C5 選擇性)可抑制表皮下水泡之形成(Heimbach, L.等人(2011) *J Biol Chem* 286(17): 15003-15009；Gammon, W. R. (1989) *Immunol Ser* 46: 509-525)。近期證據表明抑制 C5a 可證明有益於治療皮膚病症化膿性汗腺炎，其中展示針對人類 C5a 之抗體在開放標記 II 期臨床試驗中改善患者治療結果。因此，C5a 受體拮抗劑可適用於大疱性疾病。

【0014】 可信補體在發炎性腸病(IBD)病理學中十分重要，且發現 C5aR 表現於結腸之上皮細胞中(Cao, Q.等人(2012) *Am J Physiol Cell Physiol* 302(12): C1731-1740)。另外，PMX205 (肽 C5aR 拮抗劑)對 C5a 活性之藥理學抑制在預防 DSS 誘導之結腸炎方面有效，從而提供靶向患有 IBD 大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohn's disease)、發炎性腸病(IBD)之患者之 CD88 (Johswich, K.等人(2009) *Inflamm Bowel Dis* 15(12): 1812-1823)可具有治療益處的其他證據(Woodruff, T. M.等人

(2003) J Immunol 171(10): 5514-5520 ; Jain, U.等人(2013) Br J Pharmacol 168(2): 488-501)。

【0015】 大量證據表明 C5a 及其受體在 CNS 病理學中之作用。在發炎之人類中樞神經系統中之反應性星形膠質細胞、微神經膠質細胞及內皮細胞上上調 C5aR 表現(O'Barr, S. A.,等人(2001) J Immunol 166(6): 4154-4162 ; Gasque, P.,等人(1997) Am J Pathol 150(1): 31-41)，且已報導 C5a 參與許多神經退化性疾病之發病機制，該等神經退化性疾病諸如肌肉萎縮性側索硬化(ALS) (Mantovani, S.等人(2014) J Neuroimmunol 276(1-2): 213-218 ; Humayun, S.等人(2009) J Neuroimmunol 210(1-2): 52-62 ; Woodruff, T. M.等人(2008) J Immunol 181(12): 8727-8734)、阿茲海默症 (Alzheimer disease) (Fonseca, M. I. 等人 (2013) J Neuroinflammation 10: 25 ; Ager, R. R.等人(2010) J Neurochem 113(2): 389-401)、帕金森氏病(Parkinson's disease) (Wang, X. J.等人(2007) Neurochem Int 50(1): 39-50) 及亨廷頓氏病 (Huntington's disease) (Singhrao 等人(1999) Experimental Neurology 159, 362-376)。此外，發現 C5a 在格林-巴利症候群(Guillain-Barre syndrome)患者之 CSF 中升高 (Hartung, H. P.等人(1987) Neurology 37(6): 1006-1009 ; Wakerley, B. R. 及 N. Yuki (2015) Expert Rev Neurother 15(8): 847-849)，且發現抗 C5 抗體在減少小鼠之神經病變方面有效(Halstead, S. K.等人(2008) Brain 131 (Pt 5): 1197-1208 ; Basta, M.及 D. R. Branch (2014) Clin Exp Immunol 178 增刊 1: 87-88)。此外，抑制 C5a 受體緩解實驗性 CNS 狼瘡(Zwirner, J.等人(1999) Mol Immunol 36(13-14): 877-884 ; Jacob, A., B. Hack 等人(2010) J Neuroimmunol 221(1-2): 46-52)。因此，本文中所提供之 C5aR 拮抗劑

可以治療 ALS、阿茲海默症、多發性硬化症、格林-巴利症候群、帕金森氏病、亨廷頓氏病以及除了參與疾病(諸如 SLE、休格倫氏症候群(Sjögren's syndrome)及相關免疫學概況)之中樞神經系統以外的與心肺繞通手術及有關程序相關之認知功能衰退。

【0016】 在許多自體免疫疾病中發現了含免疫球蛋白 G 之免疫複合體(IC)沈積。此等沈積促成頻繁顯現於身體之不同器官(包括腎臟、心臟、肺、肝臟、血管、神經系統及皮膚)中之疾病的病理生理學。存在眾多此等 IC 疾病，且實例為全身性紅斑狼瘡(SLE)、冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)、類風濕性關節炎、休格倫氏症候群(Lawley, T. J.等人(1979) J Immunol 123(3): 1382-1387)、古巴斯德氏症候群(Goodpasture syndrome)(抗腎小球基底抗體疾病)及過敏。已知免疫複合體誘導 C5 轉化酶，從而引起 C5a 產生，此隨後促成此等疾病(Karsten, C. M.及 J. Kohl (2012) Immunobiology 217(11): 1067-1079)。在再現補體之 IC 活化機制之動物模型中，已展示 C5aR 起重要作用。研究展示使用 C5aR 缺乏型小鼠及肽 C5aR 拮抗劑產生保護以免受由 IC 誘導之組織損傷。(Strachan, A. J.等人(2000) J Immunol 164(12): 6560-6565；Kohl, J.及 J. E. Gessner (1999) Mol Immunol 36(13-14): 893-903；Baumann, U.等人(2000) J Immunol 164(2): 1065-1070)。因此，C5aR 之抑制劑可適用於治療 IC 疾病，包括自體免疫疾病、類風濕性關節炎(Jose, P. J.等人(1990) Ann Rheum Dis 49(10): 747-752；Grant, E. P.等人(2002) J Exp Med 196(11): 1461-1471；Yuan, G.等人(2003) Chin Med J (Engl) 116(9): 1408-1412)、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(Porcel, J. M.等人(1995) Clin Immunol Immunopathol 74(3): 283-288；Pawaria, S.等人(2014) J Immunol 193(7):

3288-3295)、狼瘡性腎炎(Bao, L.等人(2005) Eur J Immunol 35(8): 2496-2506)、狼瘡性腎小球腎炎及 IgA 腎病(Liu, L.等人(2014) J Clin Immunol 34(2): 224-232)、海曼氏腎炎、膜性腎炎及其他形式之腎小球腎炎、血管炎、皮肌炎(Fiebiger, E.等人(1998) J Clin Invest 101(1): 243-251)、天疱瘡、全身性硬化症(硬皮病)(Spratt, H.等人(2000) J Rheumatol 27(2): 402-404)、支氣管哮喘、自體免疫溶血性及血小板減少性病況、古巴斯德氏症候群(及相關腎小球腎炎以及肺出血)(Ma, R.等人(2013) J Clin Immunol 33(1): 172-178)、免疫性血管炎及補體介導之血栓性微血管病, 包括非典型溶血性尿毒症候群(Song, D.等人(2015) Am J Reprod Immunol 74(4): 345-356; Davin, J. C., N. C. van de Kar (2015) Ther Adv Hematol 6(4): 171-185)、混合型冷凝球蛋白血症、異位性皮膚炎(Neuber, K., R.等人(1991) Immunology 73(1): 83-87; Dang, L.等人(2015) Mol Med Rep 11(6): 4183-4189)及慢性蕁麻疹(Kaplan, A. P. (2004) J Allergy Clin Immunol 114(3): 465-474; Yan, S.等人(2014) J Dermatol Sci 76(3): 240-245)。此外, 已展示化合物依庫珠單抗對治療重症肌無力及抗磷脂症候群具有潛在效用。

【0017】 C5a 存在於牛皮癬斑塊中, 且亦已在牛皮癬中報導 C5aR 表現, 在牛皮癬中 T 細胞、嗜中性球肥大細胞及樹突狀細胞參與疾病之發病機制且對 C5a 具有趨化性(Diani, M., G. Altomare 及 E. Reali (2015) Autoimmun Rev 14(4): 286-292)。在牛皮癬斑塊之重度發炎區域中觀測到嗜中性球積聚於角質層下, 且牛皮癬病灶(鱗)提取物含有極高的 C5a 含量且對嗜中性球展現強趨化活性, 亦即可藉由添加 C5a 抗體來抑制之效應。此外, T 細胞及嗜中性球在某些條件下藉由 C5a 化學吸引(Nataf, S.等人

(1999) J Immunol 162(7): 4018-4023 ; Tsuji, R. F.等人(2000) J Immunol 165(3): 1588-1598 ; Werfel, T.等人(1997) Arch Dermatol Res 289(2): 83-86 ; Mrowietz, U.等人(2001) Exp Dermatol 10(4): 238-245), 意謂 C5aR 拮抗劑可在治療牛皮癬方面具有益處。此外，補體與青光眼之發病機制有關(Howell 等人(2011), J. Clin. Invest. 121(4): 1429-1444)。另外，實驗證據表明 C5aR 拮抗劑在用檢查點阻斷劑治療癌症方面的有益作用。舉例而言，已報導針對 C5aR 受體之抗體(IPH5401)在患有癌症之鼠類模型中有效(網頁 Innate Pharma - IPH5401, 2018; <https://www.innate-pharma.com/en/pipeline/iph5401-first-class-anti-c5ar-mab> ; Zah H. 等人 (2017) Oncoimmunology 6(10): e1349587 ; Wang Y. 等人 , (2016) Cancer Discovery 6(9) 1022-1035)。

【0018】 因此，需要可適用於抑制與升高之 C5a 含量及/或與 C5aR 活化相關之病原性事件的 C5a 受體(C5aR)之新穎小有機分子調節劑，尤其係 C5aR 之拮抗劑。

【發明內容】

【0019】 本發明係關於基於脂質之醫藥組合物，其在水性介質中為自乳化、自微乳化或自奈米乳化以用於經口投與 COMPOUND；因此，形成自乳化藥物遞送系統(SEDDES)、自微乳化藥物遞送系統(SMEDDES)或自奈米乳化藥物遞送系統(SNEDDES)。

【0020】 基於脂質之遞送系統之分類法最初由 Pouton 等人在 2000 年提出(參見例如 C.W. Pouton, Eur. J. Pharm. Sci. 11 (2000) S93-S98 ; Feeney 等人; Advanced Drug Delivery Reviews 101 (2016) 167-194)且可如下概括：

I 型 油	II 型 SEDDS	IIIA 型/IIIB 型 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS	IV 型 無脂質
脂質，無界面 活性劑	無水溶性組分	包括脂質賦形劑及水溶性界面 活性劑及可能的共溶劑	僅包含水溶性 界面活性劑及 共溶劑
無或有限分散 液	乳液	IIIA 型：精製乳液 IIIB 型：透明分散液	膠束溶液
需要消化	將消化	可能不需要消化	有限消化

【0021】 在稀釋於水性介質中之後，IIIA 型組合物通常展示溶劑容量之一些損失，且尤其對於 IIIB 型及 IV 型組合物，可觀測到顯著相變化及可能的溶劑能力損失。因此，稀釋後的溶劑容量可能對於在此等組合物中選擇特定賦形劑以用於給定活性成份至關重要。用於不同的基於脂質之遞送系統之典型組合物可如下概括：

含賦形劑之調配物	調配物之含量(% w/w)				
	I 型	II 型	IIIA 型	IIIB 型	IV 型
油狀物(甘油三酯或混合型單-及二-甘油酯)	100%	40-80%	40-80%	< 20%	-
水不溶性界面活性劑(HLB < 12)	-	20-60%	-	-	0-20%
水溶性界面活性劑(HLB > 12)	-	-	20-40%	20-50%	30-80%
親水性共溶劑	-	-	0-40%	20-50%	0-50%

【0022】 此等基於脂質之醫藥組合物通常形成等向性混合物，其中通常將活性成份溶解於液體或半固體賦形劑中。因此，當在胃腸道中投與時，在不沈澱來自賦形劑之活性成份的情況下之良好溶解度概況以及在不沈澱活性成份的情況下之良好分散及/或消化概況可視為至關重要的。可使用熟知的活體外分析來測試此等特性。另外，涵蓋 COMPOUND 之組合物可易受活性成份之氧化降解影響。因此，COMPOUND 之適合醫藥組合物需要化合物在此類調配物中之良好化學穩定性。

【0023】 已發現，BCS II 類化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮可調配於基於脂質之組合物中，該等組合物為自乳化藥物

遞送系統(SED DS)、自微乳化藥物遞送系統(SMED DS)或自奈米乳化藥物遞送系統(SMED DS)，其適合於意欲用於預防/防治或治療關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件的疾病及病症之藥物產品。此等自乳化、自微乳化或自奈米乳化(SED DS、SMED DS 或 SNED DS)醫藥組合物可具有有益的特性，諸如良好生物可用性及/或化學穩定性及/或物理穩定性。另外，此等組合物可適合於相對較高的載藥量；且當與替代或標準調配物相比時，可導致活體內快速吸收活性成份從而提供了藥用效果之較短發作，及/或活體內較低的個體間吸收變化性。

【0024】 本發明之特定組合物為 SED DS、SMED DS 或 SNED DS 組合物且類似於如由 Pouton 等人分類之 III 型系統的特定子集；亦即，此等組合物包含一或多種親脂性賦形劑、一或多種親水性界面活性劑及視情況選用之一或多種親水性共溶劑。某些較佳組合物之特徵在於其包含一或多種親脂性賦形劑(其為疏水性界面活性劑)、一或多種親水性界面活性劑及較佳的一或多種親水性共溶劑。

【圖式簡單說明】

【0025】

圖 1 展示如自實例 2 獲得的呈結晶形式 1 之 COMPOUND 的 X 射線粉末繞射圖。X 射線繞射圖展示在所指示折射角 2θ 下之峰(報導選自範圍 $3-30^\circ 2\theta$ 之峰)，與圖式中之最強峰相比，該等峰具有以下百分比之相對強度(以括弧形式給出之相對峰強度)： 6.2° (22%)、 9.5° (100%)、 13.9° (16%)、 14.4° (42%)、 15.3° (13%)、 15.7° (35%)、 18.4° (15%)、 18.6° (28%)、 20.0° (15%)、 21.5° (8%)、 23.6° (37%)、 24.9° (13%)及 25.8° (14%)。

為避免任何疑慮，上文所列峰描述圖 1 中展示之 X 射線粉末繞射的實

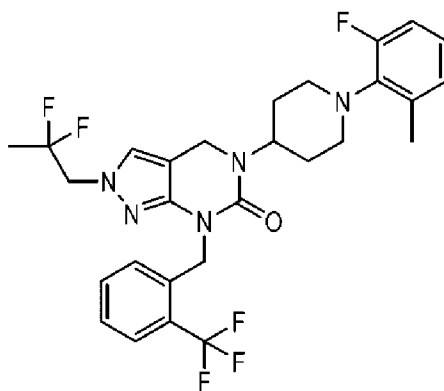
驗結果。應理解，與上文峰清單相比，僅需要選擇特徵峰以全面且明確地表徵本發明之各別結晶形式之 COMPOUND。

在圖 1 之 X 射線繞射圖中，在橫軸上繪製折射角 2θ (2θ)，且在豎軸上繪製計數。

圖 2 展示如自實例 1 獲得之非晶形式之 COMPOUND 的 X 射線粉末繞射圖。

【實施方式】

【0026】 1)本發明之第一態樣係關於醫藥組合物，其為自乳化藥物遞送系統(SEDDES)、自微乳化藥物遞送系統(SMEDDS)或自奈米乳化藥物遞送系統(SNEDDS)，該等醫藥組合物包含化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮(COMPOUND)：



其中 COMPOUND 係呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式(較佳呈游離鹼形式)；

其中該等醫藥組合物包含賦形劑之混合物，該混合物包含

- 一或多種親脂性賦形劑(其尤其為一或多種疏水性界面活性劑及/或一或多種油類賦形劑)；
- 一或多種親水性界面活性劑；及

- 視情況選用之一或多種親水性共溶劑。

【0027】 2)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其中該賦形劑之混合物包含

- 總計約 20 至 50 ww%之一或多種親脂性賦形劑(其尤其為一或多種疏水性界面活性劑及/或一或多種油類賦形劑)；

- 總計約 30 至 80 ww%之一或多種親水性界面活性劑；及

- 總計約 0 至 25 ww%之一或多種親水性共溶劑；

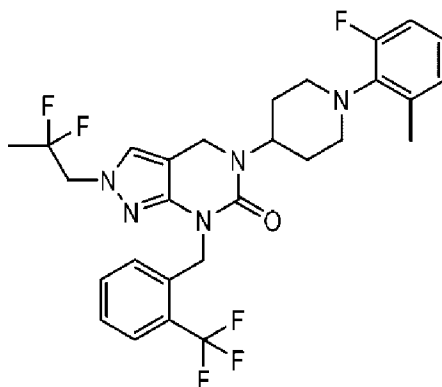
其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；

其中較佳地，親水性界面活性劑之總量比親脂性賦形劑之總量高至少約 10 ww%。

【0028】 實施例 1)或 2)之此等醫藥組合物較佳包含呈約 0.05 ww% 至 5 ww%之總量，特定言之呈約 0.075 ww%至約 3 ww%之總量的 COMPOUND。該賦形劑之混合物較佳以至少約 80 ww%，尤其至少約 90 ww%之總量存在於該等醫藥組合物中，其中該醫藥組合物之總 ww%為 100。該等醫藥組合物可另外包含習知成份或添加劑，其中該等習知成份或添加劑尤其選自一或多種聚合物(包括聚合結晶抑制劑)、一或多種抗氧化劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑；尤其一或多種抗氧化劑。較佳地，此等醫藥組合物在某一時間段(諸如尤其 1 年或更長)內為化學及物理上穩定的。

【0029】 3)本發明之第二態樣係關於醫藥組合物，尤其係關於根據實施例 1)或 2)之醫藥組合物，其包含

- 化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮：



其中 COMPOUND 係呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式(較佳呈游離鹼形式)；

及

- 賦形劑之混合物，其包含：

- 總計約 20 至 50 ww%之一或多種親脂性賦形劑，其中該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自

- 疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯及甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及/或

- 油類賦形劑，其選自中長鏈三酸甘油酯油及 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；

- 總計約 30 至 80 ww%之一或多種親水性界面活性劑，其中該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質及聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及

- 總計約 0 至 25 ww%之一或多種親水性共溶劑；

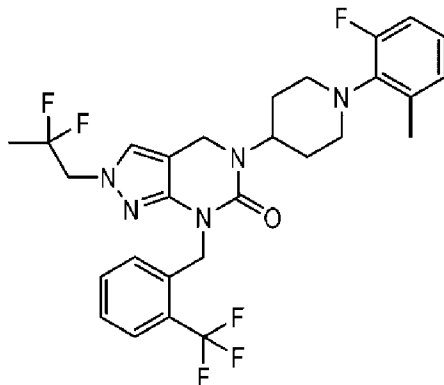
其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；

其中較佳地，親水性界面活性劑之總量比各別親脂性賦形劑之總量高，尤其高至少約 10 ww% (相對於賦形劑之混合物中之各別 ww%)。

【0030】 4)另一實施例係關於根據實施例 1)至 3)中任一項之醫藥組

合物，該等組合物包含

- 化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮：



其中 COMPOUND 係呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式(較佳呈游離鹼形式)；

及

- 賦形劑之混合物，其包含：

➢ 約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑獨立地選自

■ 疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯及甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；或

■ 油類賦形劑，其選自中長鏈三酸甘油酯油及 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；

➢ 約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質及聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及

➢ 總計約 0 至 25 ww%之一或多種親水性共溶劑；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；

其中較佳地，親水性界面活性劑之總量比親脂性賦形劑之總量高，尤其高至少約 10 ww% (相對於賦形劑之混合物中之各別 ww%)。

【0031】 在複數形式用於化合物、鹽、醫藥組合物、賦形劑、疾病及其類似者的情況下，此亦欲意調單一化合物、鹽或其類似物。

【0032】 COMPOUND 之任何參考在適當且適宜時理解為亦指此等化合物之鹽(及特定言之醫藥學上可接受之鹽)。較佳地，COMPOUND 係指游離鹼。

【0033】 術語「醫藥學上可接受之鹽」係指保持本發明化合物之所需生物活性且展現最小非所需毒理學作用之鹽。視本發明化合物中存在之鹼性及/或酸性基團而定，此等鹽包括無機或有機酸及/或鹼加成鹽。參見例如「Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.」, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (編), Wiley-VCH, 2008；及「Pharmaceutical Salts and Co-crystals」, Johan Wouters 及 Luc Quéré (編), RSC Publishing, 2012 以供參考。

【0034】 在本發明之上下文中，術語「包含」意謂各別組合物含有某一類型/家族之成份/賦形劑(例如，中長鏈三酸甘油酯油)，僅含有呈所指定之相對範圍或量的所指定成份/賦形劑(例如，為三-辛酸/癸酸甘油酯之中長鏈三酸甘油酯油)，且不含相同類型/家族之其他成份/賦形劑。然而，此等組合物可含有額外成份/賦形劑，其中應理解此等額外成份/賦形劑不應以將顯著改變各別組合物之特徵特性的量存在。因此，例如將涵蓋添加另一活性成份或額外的習知成份或添加劑，諸如一或多種聚合物(包括聚合結晶抑制劑)、一或多種抗氧化劑、一或多種酸、一或多種螯合劑等。一般而言，術語「包含」應理解為係指基本上由呈如所指定之量；較佳地(對於術

語「包含」)以按該組合物之總重量計至少 90%，尤其至少 95%之量的所指定成份/賦形劑組成之各別組合物；亦即，按各別組合物之總重量計，額外成份/賦形劑將不超出 10%，尤其 5%。

【0035】 根據本發明之醫藥組合物將較佳地填充至膠囊中。通常用於含有呈液體或半固體形式之醫藥組合物的任何類型之膠囊可用於本發明中。此等膠囊可為羥丙基甲基纖維素膠囊，或尤其明膠膠囊，諸如(例如)硬明膠膠囊或軟明膠膠囊。較佳地，此等膠囊為軟明膠膠囊。可在惰性氣體氛圍(諸如尤其氮氣氛圍或氬氣氛圍)下填充膠囊。此類惰性氣體氛圍可降低活性成份之氧化降解。習知封裝方式(諸如鋁泡殼)可用於上述膠囊。在一個實施例中，惰性氣體(諸如氮氣)用於在起泡步驟期間吹掃氧氣。

【0036】 本發明組合物為等向性混合物，其通常為液體或半固體且其含有較佳呈游離鹼形式之 **COMPOUND**。此等等向性混合物尤其為其中將活性成份溶解於賦形劑之混合物中之彼等混合物，其中賦形劑為液體或半固體。**COMPOUND** 或其鹽可用於製備呈非晶形式或呈一或多種結晶形式或呈非晶形及結晶之混合物形式的本發明組合物。**COMPOUND** 游離鹼、呈鹽形式之 **COMPOUND** 之結晶形式或 **COMPOUND** 游離鹼共結晶體可為無水的，或為溶劑合物或水合物形式。此等鹽形式及形態形式涵蓋於 **COMPOUND** 之範疇中。較佳地，**COMPOUND** 係以結晶形式之游離鹼，尤其無水結晶形式之游離鹼形式使用。本發明組合物涵蓋呈基本上純淨形式之 **COMPOUND**。可能需要調整 **COMPOUND** 之 ww%量，以考慮實際化學純度或共晶體形成劑、鹽形成劑(諸如酸、溶劑合物或水合物)之存在。

【0037】 在本發明之上下文中，術語「親脂性賦形劑」係指疏水性界面活性劑及油類賦形劑，包括其任何混合物；適合於構成 **SEDDS**、

SMEDDS 或 SNEDDS 組合物。較佳地，術語係指疏水性界面活性劑，尤其係指 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯。

【0038】 在本發明之上下文中，術語「疏水性界面活性劑」係指適合於構成 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 組合物之一或多種疏水性界面活性劑；且可尤其定義為係指 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(較佳)、甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯或脫水山梨糖醇脂肪酸酯。

【0039】 在本發明之上下文中，術語「油類賦形劑」係指適合於構成 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 組合物之一或多種水不溶性油/油類賦形劑；且可尤其定義為係指中長鏈三酸甘油酯油或 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯。

【0040】 在本發明之上下文中，術語「親水性界面活性劑」係指適合於構成 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 組合物之一或多種親水性界面活性劑；且可尤其定義為係指聚乙二醇衍生之長鏈脂質(較佳)、聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯或聚乙二醇衍生之脫水山梨糖醇脂肪酸酯。此等親水性界面活性劑之較佳實例為聚乙二醇衍生之長鏈脂質，諸如聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其諸如 Kolliphor® RH40)。聚乙二醇衍生之長鏈脂質的其他實例為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其諸如 Kolliphor™ EL)、維生素 E TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯)或聚乙二醇衍生之羥基硬脂酸((尤其諸如 Solutol® HS15)。

【0041】 如本發明之範疇內所使用的某些賦形劑可定義為界面活性劑。此等界面活性劑可由其各別親水性親脂性平衡(HLB)值進一步定義。HLB 值為常用於表徵非離子型兩性化合物之相對親水性及疏水性的實驗參數。具有較低 HLB 值(通常等於或低於約 8)之界面活性劑為更疏水性的

(疏水性界面活性劑)，然而具有較高 HLB 值(通常等於或大於約 12)之界面活性劑為更親水性的且在水性介質中展示更大溶解度(親水性界面活性劑)。

【0042】 特定言之，適合於本發明之疏水性界面活性劑，尤其諸如 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(例如，丙二醇單-辛酸酯)、甘油中長鏈單-或二-脂肪酸酯(例如，單-/二-辛酸甘油酯)或脫水山梨糖醇脂肪酸酯具有約 8 或更低，尤其為約 6 之 HLB 值。因此，此等疏水性界面活性劑可定義為親脂性賦形劑。

【0043】 同樣地，適合於本發明之親水性界面活性劑，尤其諸如聚乙二醇衍生之長鏈脂質、聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯或聚乙二醇衍生之脫水山梨糖醇脂肪酸酯通常具有約 12 或更大的 HLB 值。

【0044】 較佳地，對於本發明之組合物，親水性界面活性劑之總量比各別親脂性賦形劑之總量更高，尤其高至少約 10 ww% (相對於賦形劑之混合物中之各別 ww%)。

【0045】 界面活性劑(尤其可商購之界面活性劑產品)通常不為純化合物，但可為含有一種一級主要界面活性劑組分之化合物之相當複雜的混合物。此等可商購之界面活性劑產品可含有可變量之該一級主要界面活性劑組分及殘餘量之其他組分，諸如(例如)其各別對應脂肪酸(聚)酯或脂肪酸；以及可變量之溶劑，諸如水或有機溶劑，諸如乙醇或 1,2-丙二醇，或在可商購的聚乙二醇衍生之長鏈脂質之情況下，殘餘聚乙二醇(其可源於化學品製造方法)。若存在，則視各別商業產品而定，殘餘量之其他組分之總重量(相對於各別界面活性劑產品之總重量)較佳低於約 55 ww%，值得注意的係其為約 10 至 30 ww%。如本文中所使用，上文提及之殘餘的其他組

分涵蓋於術語親水性界面活性劑、親脂性賦形劑、疏水性界面活性劑、油、油類賦形劑之範疇中。

【0046】 若未另外明確陳述，則假定如本發明之範疇內使用的界面活性劑較佳含有該一級主要界面活性劑組分，其量根據各別界面活性劑之總重量大於約 45 ww%，尤其大於約 65 ww%，尤其大於約 90 ww%。特定言之，界面活性劑基本上不含游離脂肪酸(亦即，其含有根據各別界面活性劑之總重量小於 10 ww%之游離脂肪酸，尤其小於 5 ww%，尤其小於 1 ww%)且含有根據各別界面活性劑之總重量小於 15 ww% (尤其小於 10 ww%，尤其小於 5 ww%)之乙醇或水。

【0047】 如本文中所使用的術語「脂肪酸」係指具有 6 至 28 個碳原子、較佳地 8 至 20 個碳原子之飽和或部分不飽和直鏈羧酸。

【0048】 術語「脂肪酸酯」係指由如明確指定之醇組分[亦即，甘油或 1,2-丙二醇(丙二醇(propylene glycol))]; 及一或多種如先前所定義且明確指定的脂肪酸組分構成的酯。

【0049】 在脂質之情形下，術語「中長鏈」係指碳鏈長度為 6 至 12 個碳原子之脂質。在脂肪酸內，中長鏈脂肪酸可因此定義為具有 6 至 12 個碳原子，較佳地 8 至 10 個碳原子。實例為辛酸、癸酸或月桂酸，尤其係辛酸及癸酸。

【0050】 同樣地，在脂質之情形下，術語「長鏈」係指分支鏈或直鏈碳鏈之主鏈長度為 14 或更多個碳原子，較佳地 14 至 20 個碳原子之脂質。在脂肪酸內，長鏈脂肪酸可定義為具有 14 或更多個碳原子，較佳地 14 至 20 個碳原子。實例為肉豆蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、12-羥基-硬脂酸、蓖麻油酸及花生酸。

【0051】 長鏈脂質可定義為包括長鏈脂肪酸及其內部酯(諸如(例如) 12-((12-羥基-硬脂醯基)氧基)-硬脂酸)、單-、二-及三酸甘油酯長鏈脂肪酸酯、1,2-丙二醇長鏈單-及二-脂肪酸酯、長鏈蠟及長鏈脂溶性維生素(尤其諸如維生素 E，包括維生素 E 丁二酸酯)。

【0052】 術語「1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯」係指疏水性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有由醇組分 1,2-丙二醇(丙二醇)及一個中長鏈脂肪酸部分構成之單-丙二醇酯(亦即，1,2-丙二醇之第二羥基未經取代)作為一級主要組分。一實例為丙二醇單-辛酸酯[諸如 Capryol™ (尤其 Capryol™ 90)]。為避免疑慮，術語「1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯」包括包含該一級主要組分及小部分對應二酯作為二級組分之產品。1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯含有該一級主要組分，其量根據賦形劑之總重量大於約 45%，尤其大於約 75 ww%，尤其大於約 90 ww%。在本發明中使用如可自商業供應商獲得之丙二醇單-辛酸酯，較佳地來自 Gattefossé 之 Capryol™ (尤其 Capryol™ 90)。替代性商業產品為例如來自 Gattefossé 之 Lauroglycol™。

【0053】 術語「甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯」係指疏水性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有由醇組分甘油(丙-1,2,3-三醇)及一或兩個中長鏈脂肪酸部分構成之單-及/或二-甘油酸酯(亦即，甘油之一或兩個羥基未經取代)作為一級主要組分。甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯之較佳實例為可商購的單-/二-辛酸甘油酯(諸如由 Abitec 生產之 Capmul® MCM)。儘管所有等級之 Capmul® MCM 產品線適用於本發明，但可能需要使用歐洲藥典(European Pharmacopeia；EP)等級，因為其包括 3%甘油，而美國國家處方集(US National Formulary；NF)等級包括 7%甘油。替代性商業產品為

例如由 Abitec 生產之 Capmul® MCM C8 或 Capmul® MCM C10；由 Sasol Germany GMBH 生產之 Imwitor® 742 或 Imwitor® 988。

【0054】術語「脫水山梨糖醇脂肪酸酯」係指疏水性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有高碳中長鏈(例如，C₁₂)或長鏈脂肪酸酯化(一般而言，單酯化)的脫水山梨糖醇作為一級主要組分。脫水山梨糖醇單月桂酸酯、脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯、脫水山梨糖醇單硬脂酸酯、脫水山梨糖醇單油酸酯為典型的商業產品，例如由 Croda International 分別生產為 Span® 20、Span® 40、Span® 60 及 Span® 80 產品。

【0055】術語「中長鏈三酸甘油酯油」(MCT 油)係指油類賦形劑(尤其作為可商購產品)，其含有甘油中長鏈三-脂肪酸酯(亦即，用中長鏈脂肪酸對其三個羥基中之每一者進行酯化的甘油，其中應理解連接至相同甘油分子之中長鏈脂肪酸可相同或不同；且其中應理解術語涵蓋不同的甘油中長鏈脂肪酸酯之混合物)作為一級主要組分。此等混合物可存在於某些商業產品中。此甘油中長鏈三-脂肪酸酯之較佳實例為三-辛酸/癸酸甘油酯。如可自商業供應商獲得之甘油中長鏈三-脂肪酸酯較佳為 Captex® MCT 油(諸如(例如)由 Abitec 生產的 Captex® 300、Captex® 350、Captex® 355)；由 Sasol Germany GMBH 生產的 Miglyol®810、Miglyol®812 或 Miglyol®8108；由 Stepan Company 生產之 Neobee® M5；由 Croda Inc 生產之 Crodamol® GTC/C；及由 Gattefossé Group 生產之 Labrafac® Lipophile WL 1349。較佳為 Miglyol®812。

【0056】術語「1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯」係指油類賦形劑(尤其作為可商購產品)，其含有由醇組分 1,2-丙二醇(丙二醇)及兩個中長鏈脂肪酸部分構成之二-丙二醇酯(亦即，1,2-丙二醇之兩個羥基經中長鏈脂肪酸

酯化，其中應理解連接至相同 1,2-丙二醇分子之中長鏈脂肪酸可相同或不同；且其中應理解術語涵蓋不同的 1,2-丙二醇中長鏈脂肪酸酯之混合物)作為一級主要組分。此等混合物可用於某些商業產品中。此 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯之較佳實例為丙二醇二-辛酸酯/二-癸酸酯。如可自商業供應商獲得之 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯較佳為由 Gattefossé Group 生產的 Labrafac™ PG 及由 Abitec Corporation 生產的 Captex® 200。

【0057】 術語「聚乙二醇衍生之長鏈脂質」係指親水性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有長鏈脂質(諸如長鏈脂肪酸，包括經羥基取代之長鏈脂肪酸，諸如 12-羥基-硬脂酸或 12-羥基-硬脂酸及 12-((12-羥基-硬脂醯基)氧基)-硬脂酸之混合物、維生素 E 丁二酸酯、蓖麻油或尤其氫化蓖麻油)作為一級主要組分，其中該長鏈脂質繼而在 一或多個游離羥基及/或羧酸基上進行衍生(一般而言，利用與氧化乙烯的化學反應)，視情況可藉由聚乙二醇衍生。實例為聚乙二醇衍生之 12-羥基-硬脂酸、聚乙二醇衍生之維生素 E 丁二酸酯、聚乙二醇衍生之蓖麻油及尤其聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油。適合於本發明之聚乙二醇衍生之長鏈脂質通常具有約 12 或更大，尤其在約 12 與 15 之間的 HLB 值。所報導 HLB 值可表徵為各別產品且通常在不同商業產品之間變化，即使在含有相同一級主要界面活性劑組分時。聚乙二醇衍生較佳由 5 至 60 莫耳 PEG/莫耳脂質，尤其 10 至 50 莫耳 PEG/莫耳各別長鏈脂質組成。一般而言，可商購的聚乙二醇衍生之長鏈脂質可含有各種量之游離聚乙二醇。

【0058】 此等聚乙二醇衍生之長鏈脂質之較佳實例為「聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油」，其術語係指非離子型親水性界面活性劑(尤其為可商購的界面活性劑產品)，其含有氫化蓖麻油，由醇組分 1,2,3-丙三醇及三個蓖

麻油酸部分(其繼而經氫化且該三酸甘油酯藉由聚乙二醇衍生)構成之 1,2,3-丙三醇三-脂肪酸酯(三酸甘油酯)作為一級主要界面活性劑組分。聚乙二醇衍生較佳由 5 至 60 莫耳 PEG/莫耳三酸甘油酯，尤其 20 至 50，尤其 25 至 45 莫耳 PEG/莫耳三酸甘油酯組成。此等聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油的實例為 PEG-20 氫化蓖麻油、PEG-25 氫化蓖麻油、PEG-30 氫化蓖麻油、PEG-40 氫化蓖麻油、PEG-45 氫化蓖麻油、PEG-50 氫化蓖麻油或 PEG-60 氫化蓖麻油；可商購為例如 Kolliphor® RH (先前命名為 Cremophor® RH 變體)，其包含氫化蓖麻油，尤其諸如 PEG-40 氫化蓖麻油：Kolliphor® RH40 或其等效物。聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油較佳含有該一級主要界面活性劑組分，其量根據賦形劑之總重量大於約 45 ww%，尤其大於約 75 ww%，尤其大於約 90 ww%。如可自商業供應商獲得的 PEG 衍生之氫化蓖麻油用於本發明；較佳地，PEG-40 氫化蓖麻油(諸如來自 BASF 之 Kolliphor® RH40，先前命名為 Cremophor® RH40)用於本發明。

【0059】聚乙二醇衍生之長鏈脂質的另一實例為「聚乙二醇衍生之蓖麻油」(聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯或聚乙二醇蓖麻油)，可商購為例如 Kolliphor® EL (先前命名為 Cremophor® EL 變體)，其包含蓖麻油，尤其諸如 PEG-35 蓖麻油：Kolliphor® EL 或其等效物。

【0060】聚乙二醇衍生之長鏈脂質的另一實例為聚乙二醇衍生之 12-羥基-硬脂酸。可商購的聚乙二醇衍生之 12-羥基-硬脂酸含有 12-羥基-硬脂酸之聚乙二醇酯及 12-((12-羥基-硬脂酰基)氧基)-硬脂酸之聚乙二醇酯的混合物作為一級主要界面活性劑組分。另外，此等商業的聚乙二醇衍生之 12-羥基-硬脂酸可含有各種量(例如，約 30 ww%於 Kolliphor® HS15 中)之游離聚乙二醇。另外，可存在少量的在 12-羥基處用聚乙二醇醚化之

12-羥基-硬脂酸。較佳為可商購的 Kolliphor® HS15 (先前為 Solutol® HS15)，其係藉由使約 15 莫耳之氧化乙烯與 1 莫耳之 12-羥基-硬脂酸反應而獲得。

【0061】聚乙二醇衍生之長鏈脂質之另一實例為維生素 E TPGS (d- α -生育酚聚乙二醇 1000 丁二酸酯)。

【0062】術語「聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯」係指親水性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯脂質(諸如單-/二-辛酸/癸酸甘油酯)作為一級主要組分，其中該中長鏈單-/二-脂肪酸酯脂質繼而在一或多個游離羥基及/或羧酸基上進行衍生(一般而言，利用與氧化乙烯之化學反應)，視情況可藉由聚乙二醇衍生。適合於本發明之聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯通常具有約 12 或更大，尤其在約 12 與 15 之間的 HLB 值。所報導 HLB 值可表徵為各別產品且通常在不同商業產品之間變化，即使在含有相同一級主要界面活性劑組分時。聚乙二醇衍生較佳由 5 至 20 莫耳 PEG/莫耳脂質，尤其 5 至 10 莫耳 PEG/莫耳各別中長鏈脂質組成。一般而言，可商購的聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯可含有各種量之游離聚乙二醇。聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯較佳含有該一級主要界面活性劑組分，其量根據賦形劑之總重量大於約 45 ww%，尤其大於約 75 ww%，尤其大於約 90 ww%。此等聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯可例如以產品形式商購，該等產品主要由辛酸(C8)及/或癸酸(C10)之 PEG-8 甘油單酯及二酯以及小部分甘油單酯、甘油二酯及甘油三酯組成，例如來自 Gattefossé 之 Labrasol® ALF 或其等效物。

【0063】術語「聚乙二醇衍生之脫水山梨糖醇脂肪酸酯」係指親水

性界面活性劑(尤其作為可商購產品)，其含有聚乙二醇衍生之脫水山梨糖醇作為一級主要組分，其繼而用高碳中長鏈(例如， C_{12})或長鏈脂肪酸酯化(一般而言，單酯化)。聚乙二醇衍生較佳由總計約 20 莫耳聚乙二醇/莫耳脫水山梨糖醇組成，其中聚山梨醇酯 20 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單月桂酸酯)、聚山梨醇酯 40 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單棕櫚酸酯)、聚山梨醇酯 60 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單硬脂酸酯)、聚山梨醇酯 80 (聚氧乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯)為典型的商業產品，例如由 Croda International 分別生產為 Tween® 20、Tween® 40、Tween® 60 及 Tween® 80 產品。

【0064】聚乙二醇(PEG)係指氧化乙烯之寡聚物或聚合物，且通常藉由氧化乙烯之聚合來製備。PEG 名稱中通常包括之數字指示其平均分子量(例如，平均分子量為大約 400 道爾頓之 PEG 將標記為 PEG 400)。一般而言，PEG 包括具有分子量分佈之分子(亦即，其為多分散的)。液體或半固體聚乙二醇通常為較低分子量 PEG，諸如 PEG 400/聚乙二醇 400，且可用作親水性共溶劑。

【0065】在約 40 至 50°C 之溫度下，如本發明之範疇內使用的賦形劑較佳為液體。特定言之，在約 40 至 50°C 下，實施例 1)之組合物形成液態及澄清的等向性混合物(一般而言，溶液)。在另一實施例中，在將醫藥組合物填充至軟明膠膠囊中之情況下，在室溫與約 40°C 之間的溫度下(尤其在約 30°C 與約 38°C 之間，尤其在約 35°C 下)，實施例 1)之組合物形成液態及澄清的等向性混合物(一般而言，溶液)。

【0066】為避免任何疑慮，ww%數量係指對於添加至賦形劑之混合物/醫藥組合物中之各別(可商購)賦形劑、(可商購)親水性共溶劑等之總

數；且相對於賦形劑之混合物之總重量/醫藥組合物之總重量進行計算(可視具體情況而定)。因此，應理解，為了計算某一賦形劑之 ww% 量，此類賦形劑中(例如，親水性界面活性劑中)可能存在的任何殘餘聚乙二醇/溶劑/其他化學品(諸如維生素 E)被視為該賦形劑之一部分且參與此等賦形劑之 ww%。同樣地，當添加至組合物之賦形劑/成份之混合物中時，基於親水性共溶劑的重量來計算親水性共溶劑之 ww% 量。

【0067】 為避免任何疑慮，應充分理解，如實施例 1)至 36)中任一項中所定義的醫藥組合物可另外包含其他習知賦形劑、成份及/或添加劑，其可單獨或組合使用(適量，亦即其中可能需要減小該等其他習知成份或添加劑之最大量及/或賦形劑之各別混合物的最大量，以構成總 ww% 為 100)。

【0068】 可用於本發明醫藥組合物中之其他賦形劑為習知成份或添加劑(尤其諸如聚合物及/或抗氧化劑及/或螯合劑及/或酸)，其可單獨或組合使用。參考關於本文中所提及之此等及其他醫藥學上可接受之賦形劑及程序的本發明之大量文獻，參見例如 R.C. Rowe, P.J. Seskey, S.C. Owen, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 第 5 版, Pharmaceutical Press 2006；Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版(2005), 第 5 部分, 「Pharmaceutical Manufacturing」[由 Lippincott Williams & Wilkins 出版]。在本發明之上下文中，此等習知成份或添加劑視為賦形劑，亦即在此等習知成份或添加劑存在之情況下，通常相對於賦形劑之混合物的總重量來考慮其對應 ww%。

【0069】 對於本發明，賦形劑之混合物尤其含有一或多種抗氧化劑。

【0070】 術語「抗氧化劑」涵蓋能夠抑制其他分子氧化之所有類型的醫藥學上可接受之抗氧化劑。適合用於醫藥組合物中之此等抗氧化劑為

此項技術中熟知的。可組合使用此等抗氧化劑中之超過一者。

【0071】 在使用超過一種抗氧化劑之情況下，較佳地使用一種去氧劑及一種鏈終止劑之混合物。一或多種抗氧化劑可與螯合劑組合使用。去氧劑、鏈終止劑及/或螯合劑可單獨或以任何組合形式使用；且其組合使用可具有互補效果。

【0072】 抗氧化劑之子群為去氧劑。適合用於醫藥組合物中之此等去氧劑為此項技術中熟知的。實例尤其為抗壞血酸(E300)及/或其酯。較佳實例為棕櫚酸抗壞血酸酯(AP)。去氧劑(若存在)以低於約 2 ww% (尤其約 0.1-1 ww%，尤其約 0.5 至 1 ww%，特定言之約 0.1 ww%、約 0.5 ww% 或約 1 ww%)之量包含於組合物中(相對於醫藥組合物之總重量)。

【0073】 抗氧化劑之另一子群為(自由基)鏈終止劑。能夠終止基團鏈反應且適合用於醫藥組合物中之此等鏈終止劑為此項技術中熟知的。較佳為與根據本發明之賦形劑之混合物一起(通常：溶於該混合物中)形成等向性混合物之彼等鏈終止劑。實例為沒食子酸丙酯(PG，E310)、第三丁基對苯二酚(TBHQ)、丁基化羥基甲苯，諸如 2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚(BHT，E321)；及丁基化羥基茴香醚，諸如 2-第三丁基-4-羥基茴香醚及 3-第三丁基-4-羥基茴香醚之異構混合物(BHA，E320)。較佳為沒食子酸丙酯(PG，E310)。其他較佳實例為維生素 E 家族/生育酚之化合物，諸如 α -生育酚(E306)。在某些個例中，基於維生素 E (例如，維生素 E TPGS)之賦形劑可含有足夠量之游離維生素 E，其不需要額外抗氧化劑/去氧劑。維生素 E 家族之此等鏈終止劑的較佳實例為 DL- α -生育酚乙酸酯(維生素 E 乙酸酯)。較佳去氧劑為與根據本發明之賦形劑之混合物一起(通常：溶於該混合物中)形成等向性混合物之彼等去氧劑。亦可組合使用此等鏈終止劑。

鏈終止劑(若存在)以低於約 0.3 ww% (尤其約 0.01 至 0.2 ww%, 尤其約 0.05 至 0.1 ww%, 特定言之約 0.1 ww% (例如, 對於 PG、BHT 或 BHA)或約 0.05 ww% (例如, 對於 DL- α -生育酚乙酸酯、BHT 或 BHA))之量包含於組合物中(相對於醫藥組合物之總重量)。

【0074】 適合用於醫藥組合物中之螯合劑為此項技術中熟知的。較佳實例為組胺酸及乙二胺四乙酸(EDTA)或其鹽, 諸如(例如) EDTA 二鈉。亦可組合使用此等螯合劑。螯合劑(若存在)以低於約 0.1 ww%之總量, 尤其以低於約 0.01 ww%之總量包含於組合物中(相對於醫藥組合物之總重量)。較佳地, 不存在螯合劑。

【0075】 此等習知成份或添加劑之其他實例為聚合物。聚合物可例如作為聚合結晶抑制劑(PCI)用於本發明醫藥組合物中, 以使過飽和狀態穩定且延遲藥物沈澱過程。PCI 在細胞核表面上吸收且禁止形成結晶細胞核/晶格[參見例如: Simonelli, Mehta, Higuchi; 「Inhibition of Sulfathiazole Crystal Growth by Polyvinyl Pyrrolidone.」, *J.Pharm.Sci.*, 59, 633-638 (1970). Umesh S. Kestur, Lynne S. Taylor; 「Role of polymer chemistry in influencing crystal growth rates from amorphous felodipine」; *CrystEngComm*, 2010, 12, 2390 - 2397]。若存在, 則聚合物(尤其諸如 PCI)之總量(相對於醫藥組合物之總重量)低於約 15 ww%, 值得注意地, 其為約 4 至 7 ww%。常用的聚合結晶抑制劑(PCI)之實例為具有不同分子量及不同取代之纖維素衍生物, 諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)、甲基纖維素(MC)、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素(HPMC-AS)、乙酸丁酸纖維素(CAB)、羥丙基纖維素(HPC)、聚乙酸乙烯酯(PVA), 或尤其具有不同分子量之聚乙烯吡咯啉酮(PVP)衍生物。較佳地, 在本發明組合物中不使用聚

合物。

【0076】 此等習知成份或添加劑之其他實例為酸。酸可用於(部分地)質子化活性成份分子之鹼性氮，且因此亦可增強組合物中活性成份之化學穩定性。此等酸之實例為檸檬酸、丙酸及乳酸。若存在，則酸之總重量(相對於賦形劑之混合物之總重量)低於約 5 ww%，值得注意地，其為約 0 至 2 ww%。較佳地，不存在酸。

【0077】 各醫藥學上可接受之賦形劑之絕對量及相對於其他醫藥學上可接受之賦形劑之量視膠囊之所需特性而定且可藉由常規實驗選擇。

【0078】 術語「親水性共溶劑」係指可用於賦形劑之混合物中之一或多種親水性共溶劑，諸如水，或較佳地親水性有機溶劑，尤其諸如檸檬酸三乙酯(例如，Citrofol® AI)、乙醇或二乙二醇單乙醚(例如，Transcutol® HP)；或另外二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、三乙酸甘油酯(三醋精)、N-甲基-吡咯啉酮(NMP)、二甲基異山梨醇(DMI)或 1,2-丙二醇(丙二醇)。另外，本發明組合物可含有單獨使用或與一或多種如先前所定義之其他親水性共溶劑組合使用之液體或半固體聚乙二醇作為親水性共溶劑[諸如(例如) PEG 300 或 PEG 400]。較佳親水性共溶劑為檸檬酸三乙酯(例如，Citrofol® AI)、乙醇及二乙二醇單乙醚(例如，Transcutol® HP)或其任何混合物。最佳為檸檬酸三乙酯。

【0079】 對於添加至組合物中之親水性共溶劑之總量為約 0 至 25 ww%。值得注意地，若添加親水性共溶劑，則添加約 10 至 25 ww% (尤其約 20 ww%)之親水性共溶劑；其中該親水性共溶劑為如先前所定義之有機溶劑，尤其檸檬酸三乙酯。

【0080】 若存在時，加至賦形劑之混合物中之水及/或乙醇的總量低

於約 20 ww%，在此特定情況下，係累計可能含於賦形劑之混合物之界面活性劑部分中的殘餘水及/或乙醇。為避免任何疑慮，例如在親水性共溶劑水及/或乙醇以約 20 ww%之量存在於賦形劑之混合物中的特定情況下，賦形劑之混合物之界面活性劑可能不含有其他殘餘水及/或乙醇。

【0081】 醫藥組合物之總重量百分比(ww%)為 100。

【0082】 除非用在溫度上，否則放在數值「X」前的術語「約」在本申請案中係指自 X 減 X 的 10% 延伸至 X 加 X 的 10% 之區間，且較佳地指自 X 減 X 的 5% 延伸至 X 加 X 的 5% 之區間(其中應充分理解，低於 0%，或高於 100% 的值不適用)。若術語「約」放在範圍之前的情況下，該各別區間適用於該範圍之兩個數值。在溫度之特定情況中，放在溫度「Y」之前的術語「約」在本申請案中係指自溫度 Y 減 10°C 延伸至 Y 加 10°C 之區間；且較佳地，在溫度為至少 30°C 之情況下，係指自 Y 減 5°C 延伸至 Y 加 5°C 之區間；或在溫度為低於 30°C 之情況下，係指自 Y 減 2°C 延伸至 Y 加 2°C 之區間。若此溫度係與熔點相關之情況下，術語「約」較佳地指自 Y 減 3°C 延伸至 Y 加 3°C 之區間。室溫意謂約 25°C 之溫度。當在本申請案中使使用術語 n 當量時，其中 n 為數值，意謂且在本申請案之範疇內，n 係指約數值 n，較佳地 n 係指精確數值 n。

【0083】 每當採用詞語「之間」或「至」描述數值範圍時，應理解所指示範圍之端點明確包括在該範圍內。舉例而言：若溫度範圍描述為在 40°C 與 80°C 之間(或 40°C 至 80°C)，則此意謂端點 40°C 及 80°C 包括在該範圍內；或若變量界定為 1 與 4 之間(或 1 至 4)的一個整數，則此意謂該變量為整數 1、2、3 或 4。

【0084】 在本發明之上下文中，術語「基本上由...組成」應理解為

尤其意謂各別組合物之量係由至少 90 重量%，尤其至少 95 重量%，尤其至少 99 重量%，且較佳量為 100 重量% (亦即，在「由...組成」之含義中) 的各別組合物所組成，該各別組合物之量係如各別實施例中之明確陳述。術語「包含」較佳地理解為術語「基本上由...組成」之含義。

【0085】 術語「基本上」(例如當用於諸如「基本上純的」之術語中時)在本發明之上下文中理解為尤其意謂各別組合物/化合物等等之含量構成至少 90 重量%，尤其至少 95 重量%，且尤其至少 99 重量%之各別純淨組合物/化合物，等等。

【0086】 當於例如 X 射線粉末繞射圖中界定峰之存在時，常見方法係以 S/N 比值(S=信號，N=雜訊)表示。根據此定義，當陳述一個一定會出現在 X 射線粉末繞射圖中之峰時，應理解 X 射線粉末繞射圖中之該峰之定義為其具有之 S/N 比值(S=信號，N=雜訊)大於 x (x 為大於 1 之數值)，通常大於 2，尤其大於 3。

【0087】 在分別陳述結晶形式基本上展示如圖 1 所描繪之 X 射線粉末繞射圖之情形下，術語「基本上」意謂該等圖中所描繪之圖式之至少主要峰(亦即，與在該圖式中最強峰相比，相對強度大於 10%，尤其大於 20% 之彼等峰)必須存在。然而，熟習 X 射線粉末繞射之技術者將認識到 X 射線粉末繞射圖中之相對強度可能由於較佳定向效果而經受較強強度變化。

【0088】 表述 ww%係指與所考慮之組合物之總重量相比之重量百分比。若未另外明確陳述(例如參考賦形劑之混合物之總重量，其為不含活性成份之組合物)，則所考慮總重量為醫藥組合物之總重量，該醫藥組合物為包括活性成份之組合物。與比率相關之表述(wt/wt)係指各別組分之重量比。應理解，以某一組合物之「ww%」表示的總量為 100。

【0089】 與比率相關之表述(wt/wt)係指各別組分之重量比。

【0090】 在某一值給定為值%之情況下，在不存在其他說明的情況下，此類值係指 ww%，或若在純度之情形下，則面積%如藉由 HPLC 量測。

【0091】 同樣地，表述 v/v 係指所考慮之兩種組分之體積比。表述「體積」表示每重量(以 kg 為單位，例如反應物之重量)體積(以 L 為單位，例如溶劑之體積)。舉例而言，7 體積表示每公斤(例如，反應物)7 公升(溶劑)。

【0092】 術語「固液分離」係指熟習此項技術者所熟知的常規固液分離技術(參見例如，Perry's Chemical Engineers' Handbook, 第 7 版, Perry, R.H.; Green, D. W. McGraw-Hill 1997)。特定言之，該術語包括諸如過濾、離心及重力沈降之技術；尤其過濾。

【0093】 本發明之其他實施例呈現於下文中：

5)另一實施例係關於根據實施例 1)至 4)中任一項之醫藥組合物，其中

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質及聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；或

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自油類賦形劑，其選自中長鏈三酸甘油酯油及 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質。

【0094】 6)另一實施例係關於根據實施例 1)至 4)中任一項之醫藥組合物，其中

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質；或

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自油類賦形劑，其選自中長鏈三酸甘油酯油；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質；

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；或

- 該(該等)親脂性賦形劑獨立地選自油類賦形劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；且

該(該等)親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質。

【0095】 7)另一實施例係關於根據實施例 4)之醫藥組合物，其中

- 該親脂性賦形劑為疏水性界面活性劑，其為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；或

- 該親脂性賦形劑為疏水性界面活性劑，其為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；或

- 該親脂性賦形劑為疏水性界面活性劑，其為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯

(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；或

- 該親脂性賦形劑為油類，其為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；

- 該親脂性賦形劑為油類，其為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；或

- 該親脂性賦形劑為油類，其為 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯(尤其為丙二醇二-辛酸酯/二-癸酸酯，特定言之 Labrafac™ PG)；且

該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)。

【0096】 8)另一實施例係關於根據實施例 4)之醫藥組合物，其中該親脂性賦形劑為疏水性界面活性劑，其為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；且該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)。

【0097】 9)本發明之第三態樣係關於根據實施例 1)至 8)中任一項之醫藥組合物，其包含：

- 總量約 0.05 至 5 ww% (尤其總量約 0.075 至 4.5 ww%，尤其約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%

或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND; 其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式; 或呈醫藥學上可接受之鹽形式; 及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) [按醫藥組合物之總重量計]的如實施例 1)至 8)中之任一者中所定義之賦形劑之混合物;

其中醫藥組合物之總 ww% 為 100。

【0098】 為避免疑慮, 對於實施例 9) (且加以必要的變更針對下文實施例 10)至 36))之醫藥組合物所給出之活性成份的 ww% 尤其對應於每膠囊 (例如, 大小為 5 至 16, 尤其大小為 8.5、10 或 12 之明膠膠囊) 0.5 mg 至 30 mg, 較佳地 0.5 mg 至 20 mg 呈游離鹼形式之 COMPOUND (例如, 可使用呈無水結晶或非晶形式的 COMPOUND)之載藥量(特定言之 0.5 mg、1 mg、5 mg、10 mg 或 20 mg)。在使用呈鹽形式或呈溶劑合物或共晶體形式之 COMPOUND 的情況下, 活性成份之 ww% 應理解為係指實際上所使用之活性成份的各別形式, 亦即, 係指鹽, 係指水合物結晶形式, 係指共晶體形式。需要達至某一載藥量(0.5 mg、1 mg 等)之各別 ww% 可因此視使用活性成份之形式而變化。較佳地, 使用呈(無水)游離鹼形式之 COMPOUND。

【0099】 還應理解, 若未另外明確陳述, 則如本文中所定義之醫藥組合物可另外包含習知成份或添加劑(適量, 亦即, 其中可能需要將賦形劑之混合物之量調整至存在於該醫藥組合物中之習知成份或添加劑的量以構成總計 100 ww%之醫藥組合物)。較佳地, 此等額外習知成份或添加劑之總量為 0 ww%至總計最大值約 5 ww% (尤其為 0 ww%至總計約 2 ww%), 或在存在諸如 PCI 之聚合物之情況下, 為 0 ww%至總計最大值約 20 ww%。

【0100】 因此, 在實施例 9) [及同樣地下文之 10)至 36)]之此類醫藥

組合物包含總量約 0.05 至 5 ww% (尤其總量約 0.075 至 4.5 ww%，尤其約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww% 或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND 的情況下，該賦形劑之混合物及(若存在)額外習知成份或添加劑之總量(以 ww%為單位)的較佳總和(以 ww%為單位)為 100 ww%減 COMPOUND 之各別 ww% [特定言之約 95 至 99.95 ww% (尤其約 94.5 至 99.925 ww%，尤其約 97 至 99.925 ww%，特定言之約 99.925 ww%、99.85 ww%、99.25 ww%、98.5 ww% 或 97 ww%)；其中醫藥組合物之總 ww%為 100]。

【0101】 在一說明性實例中，本發明之此類醫藥組合物包含總量約 0.75 ww%之 COMPOUND、呈約 1 ww%之總量的去氧劑及呈約 0.05 ww%之總量之鏈終止劑(且無其他額外習知成份或添加劑，因此，該等額外習知成份或添加劑之總量為約 1.05 ww%)。因此，根據實施例 9)之該賦形劑之混合物之所得總量為約 $(100 - 0.75) - 1.05) \text{ ww\%} = 98.2 \text{ ww\%}$ 。

【0102】 10)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其包含：

- 總量約 0.05 至 5 ww% (尤其總量約 0.075 至 4.5 ww%，尤其約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww% 或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™

90)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

➤ 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

➤ 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

➤ 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性

劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

➤ 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；或

➤ 總計約 20 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯(尤其為丙二醇二-辛酸酯/二-癸酸酯，特定言之 Labrafac™ PG)；

總計約 30 至 80 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

總計約 0 至 25 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；且

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0103】 11)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其包含：

● 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組

合物之總重量計)之 COMPOUND; 其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式; 或呈醫藥學上可接受之鹽形式; 及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物, 其中該賦形劑之混合物包含:

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑, 其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯, 特定言之 Capryol™ 90);

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑, 其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油, 特定言之 Kolliphor® RH40); 及

無親水性共溶劑; 或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑; 其尤其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚;

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑, 其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯, 特定言之 Capryol™ 90);

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑, 其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油, 特定言之 Kolliphor® EL); 及

無親水性共溶劑; 或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑; 其尤其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚;

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑, 其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯, 特定言之 Capryol™ 90);

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；其尤其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚；

➤ 總計約 30 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；其尤其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚；或

➤ 總計約 35 至 45 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯(尤其為丙二醇二-辛酸酯/二-癸酸酯，特定言之 Labrafac™ PG)；

總計約 40 至 60 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；其尤其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；且

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0104】 12)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其包含：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

➤ 總計約 30 至 50 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為甘油中長鏈三-脂肪酸酯(尤其為三-辛酸/癸酸甘油酯，特定言之 Miglyol®812)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其無親水性共溶劑或 10 至 20 ww%之二乙二醇單乙醚)；或

➤ 總計約 35 至 45 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯(尤其為丙二醇二-辛酸酯/二-癸酸酯，特定言之 Labrafac™ PG)；

總計約 40 至 60 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油(尤其為 PEG-35 蓖麻油，特定言之 Kolliphor® EL)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其無親水性共溶劑，或 10 至 20 ww%之乙醇或二乙二醇單乙醚)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；且

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0105】 13)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其包含：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；或

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol® 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；且

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0106】 14)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其包含：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；且

其中醫藥組合物之總 ww% 為 100。

【0107】 15)另一實施例係關於根據實施例 1)至 11)中任一項之醫藥組合物，其中該賦形劑之混合物不包含親水性共溶劑，或該賦形劑之混合物包含一種或兩種親水性共溶劑，其中該(該等)親水性共溶劑獨立地選自檸檬酸三乙酯、乙醇、二乙二醇單乙醚、二甲基乙醯胺(DMA)、二甲亞砜(DMSO)、三乙酸甘油酯(三醋精)、N-甲基-吡咯啉酮(NMP)、二甲基異山梨醇(DMI)、1,2-丙二醇(丙二醇)及液體或半固體聚乙二醇。

【0108】 16)另一實施例係關於根據實施例 1)至 11)中任一項之醫藥組合物，其中該賦形劑之混合物不包含親水性共溶劑，或該賦形劑之混合物包含一種或兩種親水性共溶劑(尤其一種親水性共溶劑)，其中該(該等)親水性共溶劑獨立地選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚。

【0109】 17)另一實施例係關於根據實施例 1)至 14)中任一項之醫藥組合物，其中該賦形劑之混合物不包含親水性共溶劑。

【0110】 18)另一實施例係關於根據實施例 1)至 14)中任一項之醫藥組合物，其中該賦形劑之混合物包含一種親水性共溶劑，其為檸檬酸三乙酯、乙醇或二乙二醇單乙醚；尤其為檸檬酸三乙酯。

【0111】 19)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其基本上由以下組成：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及
- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重

量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

➤ 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；或

➤ 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯(尤其為辛酸及/或癸酸之 PEG-8 甘油單酯及二酯，特定言之 Labrasol® ALF)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；及

● 視情況選用之一或多種額外的習知成份或添加劑，其選自一或多種抗氧化劑、一或多種聚合結晶抑制劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑(尤其一種或兩種抗氧化劑、一種聚合結晶抑制劑及/或一種螯合劑，特定言之

一種或兩種抗氧化劑，其為一種去氧劑及/或一種鏈終止劑)；

其中醫藥組合物之總 ww% 為 100；

[其中較佳地，總和(該賦形劑之混合物之總量(以 ww% 為單位)及(若存在)該等習知成份或添加劑之總量(以 ww% 為單位))等於(100 ww% 減 COMPOUND 之各別 ww%)；因此，該賦形劑之混合物之總量及該一種或兩種抗氧化劑之總量的總和尤其為約 95.5 至 99.925 ww%；尤其為約 97 至 99.925 ww%，特定言之約 99.925 ww%、99.85 ww%、99.25 ww%、98.5 ww% 或 97 ww%]。

【0112】 20)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其基本上由以下組成：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww% 或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 80 ww% (尤其至少約 90 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 40 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww% 之一種或兩種親水

性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；及

- 視情況選用之一或多種額外的習知成份或添加劑，其選自一或多種抗氧化劑、一或多種聚合結晶抑制劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑(尤其一或多種抗氧化劑、一種聚合結晶抑制劑及/或一種螯合劑，特定言之的一種或兩種抗氧化劑，其為一種去氧劑及/或一種鏈終止劑)；

其中醫藥組合物之總 ww%為 100；

[其中較佳地，總和(該賦形劑之混合物之總量(以 ww%為單位)及(若存在)該等習知成份或添加劑之總量(以 ww%為單位))等於(100 ww%減 COMPOUND 之各別 ww%)；因此，該賦形劑之混合物之總量及該一種或兩種抗氧化劑之總量的總和尤其為約 95.5 至 99.925 ww%；尤其為約 97 至 99.925 ww%，特定言之約 99.925 ww%、99.85 ww%、99.25 ww%、98.5 ww%或 97 ww%]。

【0113】 21)另一實施例係關於根據實施例 1)之醫藥組合物，其基本上由以下組成：

- 總量約 0.075 至 4.5 ww% (尤其總量約 0.075 至 3 ww%，特定言之約 0.075 ww%、0.15 ww%、0.75 ww%、1.5 ww%或 3 ww%) (按醫藥組合物之總重量計)之 COMPOUND；其中 COMPOUND 較佳呈游離鹼形式；或呈醫藥學上可接受之鹽形式；及

- 總量至少約 90 ww% (按醫藥組合物之總重量計)之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

- 總計約 20 至 40 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-

丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯(尤其為丙二醇單-辛酸酯，特定言之 Capryol™ 90)；

總計約 40 至 70 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油(尤其為 PEG-40 氫化蓖麻油，特定言之 Kolliphor® RH40)；及

無親水性共溶劑；或較佳地總計約 10 至 20 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚(尤其 10 至 20 ww%之檸檬酸三乙酯或乙醇)；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；及

● 視情況選用之一種或兩種習知成份或選自一種或兩種抗氧化劑的添加劑，該等抗氧化劑選自

➤ 一種去氧劑，其量低於約 2 ww% (按醫藥組合物之總重量計) (尤其約 0.1-1 ww%，尤其約 0.5 至 1 ww%，特定言之約 1 ww%)，及/或

➤ 一種鏈終止劑，其量低於約 0.3 ww% (按醫藥組合物之總重量計) (尤其約 0.05-0.2 ww%，尤其約 0.05 至 0.1 ww%，特定言之約 0.05 ww% 或 0.1 ww%)；

[其中較佳地，總和(該賦形劑之混合物之總量(以 ww%為單位)及(若存在)該等習知成份或添加劑之總量(以 ww%為單位))等於(100 ww%減 COMPOUND 之各別 ww%)；因此，該賦形劑之混合物之總量及該一種或兩種抗氧化劑之總量的總和尤其為約 95.5 至 99.925 ww%；尤其為約 97 至 99.925 ww%，特定言之約 99.925 ww%、99.85 ww%、99.25 ww%、98.5 ww%或 97 ww%]；

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0114】 22)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 21)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物由以下組成

- COMPOUND，
- 該賦形劑之混合物(根據實施例 1)至 21)中之任一者)，及
- 視情況選用之一或多種習知成份或添加劑(根據實施例 1)至 21)至中之任一者或根據下文實施例 23)至 28)中之任一者)；

其中

- COMPOUND 之總量為約 0.07-0.08 ww%；或
- COMPOUND 之總量為約 0.14-0.16 ww%；或
- COMPOUND 之總量為約 0.7-0.8 ww%；或
- COMPOUND 之總量為約 1.4-1.6 ww%；或
- COMPOUND 之總量為約 2.8-3.2 ww%；

[其中應理解(因此)，以下之總和(以 ww%為單位)：

- i. 該賦形劑之混合物之總量(以 ww%為單位)，及
- ii. (若存在)該一或多種習知成份或添加劑之總量

為 100 ww%減如此實施例 22)中所定義的 COMPOUND 之各別 ww%；因此，該總和分別為約 99.92-99.93 ww%；或約 99.84-99.86 ww%；或約 99.2-99.3 ww%；或約 98.4-98.6 ww%；或約 96.8-97.2 ww%]；

其中醫藥組合物之總 ww%為 100。

【0115】 實施例 22)中所給出的量意欲達成分別為 0.5 m、1 mg、5 mg、10 mg 或 20 mg 之呈游離鹼形式之 COMPOUND 的載藥量，其中尤其根據下文實施例 37)至 42)中任一項之呈結晶游離鹼形式之 COMPOUND 用於製備此等組合物。

【0116】 在下文中，給出關於實施例 1)至 22)中之組合物之其他實施例。為避免任何疑慮，應充分理解，如實施例 1)至 22)中所定義之醫藥組合物可另外包含習知成份或添加劑，其中除非另外明確陳述，否則該等習知成份或添加劑選自一或多種聚合物(包括聚合結晶抑制劑)、一或多種抗氧化劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑(適量，亦即其中可能需要將賦形劑之混合物之最大量調整至該等聚合物、酸及/或抗氧化劑的量，以構成總計 100 ww%之醫藥組合物，類似於實施例 9)中所給出的實例)。

【0117】 23)另一實施例係關於根據實施例 1)至 22)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物進一步包含額外的習知成份或添加劑，其中該等習知成份或添加劑尤其選自一或多種聚合物(其為聚合結晶抑制劑)、一或多種抗氧化劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑。

【0118】 在一子實施例中，該醫藥組合物基本上由 COMPOUND、如明確定義之賦形劑之混合物組成(亦即，其不包含任何習知成份或添加劑)。在另一子實施例中，該醫藥組合物較佳地基本上由以下組成：COMPOUND、如明確定義之賦形劑之混合物及另外習知成份或添加劑，該等習知成份或添加劑選自一或多種聚合物(其為聚合結晶抑制劑)、一或多種抗氧化劑、一或多種酸及/或一或多種螯合劑(尤其一種或兩種抗氧化劑及視情況選用之螯合劑)(亦即，除該等習知成份或添加劑，尤其一種或兩種抗氧化劑及視情況選用之螯合劑以外，該醫藥組合物不包含任何其他習知成份或添加劑)。

【0119】 24)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 22)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含

- 無螯合劑；無酸；無聚合物；且無聚合結晶抑制劑(PCI)；及

- 無抗氧化劑或一種或兩種抗氧化劑。

【0120】 25)另一實施例係關於根據實施例 1)至 24)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含最多一種或兩種抗氧化劑(尤其一種去氧劑及/或一種鏈終止劑)。

【0121】 在一子實施例中，該醫藥組合物由 COMPOUND、如明確定義之賦形劑之混合物及另外一種或兩種抗氧化劑(尤其一種去氧劑及/或一種鏈終止劑)組成；亦即，除該等抗氧化劑以外，其不含有任何其他習知成份或添加劑。

【0122】 26)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 25)中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含

- 一種去氧劑；或
- 一種去氧劑及一種鏈終止劑之混合物。

【0123】 27)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 26)中任一項之醫藥組合物，其中(若存在)該去氧劑(其較佳為棕櫚酸抗壞血酸酯)相對於醫藥組合物之總重量以低於約 2 ww% (尤其約 0.1-1 ww%，尤其約 0.5 至 1 ww%，特定言之約 1 ww%)之量存在。

【0124】 28)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 27)中任一項之醫藥組合物，其中(若存在)鏈終止劑(其較佳地為 DL- α -生育酚乙酸酯、沒食子酸丙酯、BHT 或 BHA，尤其為沒食子酸丙酯或 DL- α -生育酚乙酸酯)相對於醫藥組合物之總重量以低於約 0.3 ww% (尤其約 0.05-0.2 ww%，尤其約 0.05 至 0.1 ww%，特定言之約 0.05 ww%或 0.1 ww%)之量存在。

【0125】 29)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 28)中

任一項之醫藥組合物，其填充至膠囊(尤其軟明膠膠囊，特定言之大小 5 至 16，特定言之大小 8.5、10 或 12 之軟明膠膠囊)中。

【0126】 30)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 29)之醫藥組合物，其中在惰性氣體氛圍(尤其諸如氮氣氛圍或氬氣氛圍)下填充該等膠囊。

【0127】 31)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 29)或 30)之醫藥組合物，其中在室溫與約 50°C 之間的溫度下(尤其在約 30 至 40°C 之間，尤其在約 35°C 下)，將該醫藥組合物填充至膠囊中，尤其填充至軟明膠膠囊中。

【0128】 32)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 28)中任一項之醫藥組合物，其中在室溫與約 60°C 之間的溫度下(尤其在約 30 至 50°C 之間，尤其在約 35°C 下)，該醫藥組合物為液體。

【0129】 33)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 32)中任一項之醫藥組合物，其中在將該醫藥組合物填充至軟明膠膠囊中之情況下，在室溫與約 40°C 之間的溫度下(尤其在約 30°C 與 38°C 之間，尤其在約 35°C 下)，將該醫藥組合物填充至該等軟明膠膠囊中；且在室溫與約 40°C 之間的溫度下(尤其在約 30°C 與 38°C 之間，尤其在約 35°C 下)，該醫藥組合物為液體。

【0130】 34)在第四態樣中，本發明係關於根據實施例 1)至 33)中任一項之醫藥組合物，其中使用呈結晶形式，尤其呈基本上純淨之結晶形式的該 COMPOUND，以用於製備該組合物。

【0131】 應理解，根據實施例 34)使用之結晶形式包含 COMPOUND 之結晶形式，其可為呈游離鹼形式之 COMPOUND 的結晶形式；呈游離鹼

形式之 COMPOUND 的結晶形式，其中該結晶形式為共晶體；或呈醫藥學上可接受之鹽形式之 COMPOUND 或此等形式中之任一者之溶劑合物的結晶形式。此外，該等結晶形式可包含非配位及/或配位溶劑。配位溶劑在本文中用作結晶溶劑合物之術語。同樣地，非配位溶劑在本文中用作物理吸附或物理包覆溶劑之術語(根據 Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (R. Hilfiker 編，VCH, 2006)，第 8 章：U.J. Griesser: The Importance of Solvates 定義)。此類結晶形式可尤其為無水物，亦即其不包含大量配位水；或水合物(諸如半水合物、單水合物或二水合物)，亦即其包含例如約 0.5 至 2 當量之配位水(諸如尤其 0.5、1 或 2 當量之水)，且可包含額外的非配位溶劑，諸如異丙醇、乙醇及/或水，尤其水。

【0132】 35)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 34)中任一項之醫藥組合物，其中呈游離鹼形式之 COMPOUND 用於製備該組合物。

【0133】 36)在另一實施例中，本發明係關於根據實施例 1)至 34)中任一項之醫藥組合物，其中呈游離鹼形式之該 COMPOUND 係以結晶形式，尤其以基本上純淨結晶形式使用，以用於製備該組合物。

【0134】 在一較佳子實施例中，根據實施例 36)之呈游離鹼形式之 COMPOUND 的此類結晶形式為無水物。

【0135】 在另一子實施例中，根據實施例 36)之呈游離鹼形式的 COMPOUND 之此類結晶形式為含有約 0.5 至 2 當量(尤其約 1 當量)配位水之水合物。

【0136】 37)在第四態樣中，本發明係關於一種結晶形式之 COMPOUND，其特徵在於在 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之

峰：6.2°、9.5°及 14.4°。

【0137】 38)另一實施例係關於根據實施例 37)之結晶形式之 COMPOUND，其特徵在於在 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之峰：6.2°、9.5°、14.4°、15.7°及 18.6°。

【0138】 39)另一實施例係關於根據實施例 37)之結晶形式之 COMPOUND，其特徵在於在 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之峰：6.2°、9.5°、13.9°、14.4°、15.3°、15.7°、18.6°、20.0°、21.5°及 23.6°。

【0139】 為避免任何懷疑，只要上文實施例中之一者提及「以下折射角 2θ 的 X 射線粉末繞射圖中之峰」，該 X 射線粉末繞射圖藉由使用經組合之 Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射(在無 $K\alpha 2$ 脫附之情況下)來獲得；且應理解如本文中所提供之 2θ 值之精確度在 $\pm 0.1^\circ$ 至 0.2° 範圍內。值得注意地，當在本發明實施例及申請專利範圍中指定峰之折射角 2θ (2θ)時，給定之 2θ 值理解為該值減 0.2° 至該值加 0.2° 之區間($2\theta \pm 0.2^\circ$)；且較佳為該值減 0.1° 至該值加 0.1° 之區間($2\theta \pm 0.1^\circ$)。

【0140】 40)另一實施例係關於根據實施例 37)或 39)之結晶形式之 COMPOUND，其基本上展示如圖 1 中所描繪之 X 射線粉末繞射圖。

【0141】 41)另一實施例係關於根據實施例 37)至 40)中任一項之結晶形式之 COMPOUND，其具有如藉由差示掃描熱量測定，例如使用如本文中所描述之方法測定的約 163°C 之熔點(其中應理解，術語「熔點」係指如 DSC 中觀測到的峰溫度)。

【0142】 42)另一實施例係關於根據實施例 37)至 41)中任一項之結晶形式之 COMPOUND，其中該形式可藉由以下獲得：

a)將 COMPOUND 作為非晶形材料與約 7 體積乙醇混合；

- b)加熱至約 78°C 之 IT (以形成澄清溶液)；
- c)冷卻至約 0°C 之 IT 且在 0°C 下攪拌至少 1 h (尤其至少約 10 h)；
- d)過濾且用 2 體積冷乙醇洗滌濾餅；且
- e)在減壓(尤其約 10 毫巴)下乾燥產物(尤其在約 40°C 下)。

【0143】 43)本發明之另一態樣係關於根據實施例 37)至 42)中任一項之結晶形式之 COMPOUND，其用於製造醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含 COMPOUND 作為活性成份，及至少一種醫藥學上可接受之載劑材料。尤其，此實施例 43)係關於根據實施例 37)至 42)中任一項之結晶形式之 COMPOUND，其用於製造根據實施例 1)至 36)中任一項之醫藥組合物。

【0144】 為避免任何疑慮，實施例 43)之態樣係指根據實施例 37)至 42)中任一項之結晶形式，其適合於製造醫藥組合物/其用作 COMPOUND 之最終分離步驟(例如，以便滿足醫藥製造之純度需求)，然而根據實施例 43)之最終醫藥組合物不含有該結晶形式(此係由於將最初結晶形式之 COMPOUND 溶解於醫藥學上可接受之載劑材料中，因此，在最終醫藥組合物中，COMPOUND 以溶解形式存在)。對用於製造某一醫藥組合物之 COMPOUND 的結晶形式之任何參考應理解為亦係指在製造該醫藥組合物中使用該結晶形式，且係指一種製造該醫藥組合物之方法，其包含使用該結晶形式之 COMPOUND。

【0145】 44)因此，本發明之另一實施例係關於一種包含 COMPOUND 作為活性成份之醫藥組合物[尤其根據實施例 1)至 36)中任一項之醫藥組合物]，其中使用根據實施例 37)至 42)中任一項之結晶形式之 COMPOUND 及至少一種醫藥學上可接受之載劑材料來製造該醫藥組合物。

【0146】 如實施例 1)至 36)及 44)中之任一者中所定義之醫藥組合物的總 ww% 為 100。

【0147】 術語「醫藥組合物」可與術語「調配物」或「組合物」互換。

【0148】 若在某一時段期間，至少 70%、較佳地至少 80%且最佳至少 95%初始含量的 COMPOUND 在該時段內維持在溶解狀態下，則本發明之醫藥組合物視為物理上「穩定的」。另外，外觀可被視為判定組合物之物理穩定性的準則。可例如在某一溫度及相對濕度下儲存所限定時段後以習知方式，例如藉由量測組合物之外觀及/或其水含量來測試醫藥組合物之物理穩定性。

【0149】 可以習知方式，例如藉由量測 COMPOUND 及其降解產物來測試醫藥組合物之化學穩定性。可經由習知 HPLC 評估 COMPOUND 及其降解產物之含量。

【0150】 若在某一時段期間，至少 80%、尤其至少 95%、尤其至少 98%且較佳地至少 99%初始含量的 COMPOUND 在該時段內維持而不發生降解，則醫藥組合物視為化學「穩定的」。

【0151】 較佳地，當保存在 5°C 至 50°C 之溫度及約 75%或更低之 rH 下時，本發明之醫藥組合物將化學及物理上「穩定」持續至少 6 個月，較佳地至少 12 個月。更佳地，當保存在 15°C 至 45°C 之溫度及約 75%或更低之 rH 下時，其將穩定持續至少 6 個月或較佳地 12 個月。最佳地，當保存在 25°C 至 40°C 之溫度及約 75%或更低之 rH 下，尤其在 40°C 及 75% rH 下時，其將穩定持續至少 6 個月或較佳地 12 個月。

【0152】 在一更佳實施例中，醫藥組合物在某一時段(諸如 1 年及較

佳地 2 年)內為化學及物理上穩定的。

【0153】 醫藥組合物之化學及物理穩定性可例如在 25°C 及 60%相對濕度(RH)下儲存及/或在 40°C 及 75%相對濕度(RH)下儲存所限定時段後以習知方式，例如藉由量測 COMPOUND 及其降解產物；溶解度；崩解時間；外觀及/或顯微鏡檢查；且藉由量測調配物維持藥物溶解及阻止沈澱分散及消化之能力來進行測試。可經由習知 HPLC 評估 COMPOUND 及其降解產物之含量。

【0154】 可使用習知方法製備根據本發明之醫藥組合物。用於軟凝膠或硬殼包封之方法為此項技術中熟知的。可使用之程序為此項技術中習知且熟知的或基於此等熟知程序，例如彼等描述 USP 23, General Information, Pharmaceutical Dosage Forms 1151: 1942-1943 (1995)；E.T. Cole, 「Liquid Filled Hard Gelatin Capsules」, Pharm. Technol. Int., 1989 年 9 月/10 月；H. Seager, Soft Gelatin Capsules: a Solution to Many Tableting Problems, Pharm. Tech. 9 (1985)。

【0155】 膠囊可在大小上變化且可視所需組合物之靶向載藥量及所得量而具有大小 2 至 16 之任何大小。較佳為尺寸 7.5、8.5、10 及尺寸 12 之膠囊，例如呈橢圓形膠囊形式。本發明之膠囊可經著色及/或標記以便賦予個別外觀且使其可即刻辨識出。

【0156】 根據本發明之醫藥組合物可用作藥劑。

【0157】 45)因此，本發明之第六態樣係關於根據實施例 1)至 36)或 44)中任一項之醫藥組合物，其用於預防/防治或治療關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關的病原性事件之疾病及病症。

【0158】 關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件

的此等疾病及病症尤其為：

- 血管炎疾病或病症，
- 涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症，
- 免疫複合體(IC)疾病或病症，
- 神經退化性疾病或病症，
- 補體相關之發炎性疾病或病症，
- 大皰性疾病或病症，
- 與缺血及/或缺血性再灌注損傷有關之疾病或病症，
- 發炎性腸疾病或病症，
- 自體免疫疾病或病症，或除以上所列以外，
- 癌症。

【0159】 除以上所列疾病及病症以外，關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件的其他疾病及病症為：

● 與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之其他發炎性疾病或病症，尤其諸如嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎、骨關節炎、急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(尤其支氣管哮喘)、全身性發炎反應症候群(SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、多器官功能障礙症候群(MODS)、糖尿病性視網膜病變、視神經脊髓炎及腎小球腎炎(包括海曼氏腎炎/膜性腎小球腎炎、柏格氏病(Berger's disease) (IgA 腎病)及其他形式的腎小球腎炎，諸如 C3 腎小球病變(包括密度沈積病))；

以及

- 與凝血及纖維蛋白溶解系統之活化相關的血液病、彌散性血管內凝

血(DIC)、惡性貧血、溫型及冷型自體免疫溶血性貧血(AIHA)、抗磷脂症候群及其相關併發症、動脈或靜脈血栓、妊娠併發症(諸如復發性流產及胎兒死亡、子癇前症、胎盤功能不全、胎兒生長受限、宮頸重塑及早產)、特發性血小板減少性紫癜(ITP)、非典型溶血性尿毒症候群(aHUS)、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、過敏性輸注反應、急性抗體介導之腎臟同種異體移植排斥、冷凝集素病及青光眼。

【0160】 本發明化合物可另外適用於：

- 預防或治療由與人工表面接觸所引起之接觸過敏及發炎之有害後果；
- 預防或治療增大的白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)；
- 預防或治療與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症(諸如尤其預防或治療組織損傷，尤其肺組織損傷之發展)，包括多重器官衰竭(MOF)、敗血性休克、中毒所致之休克(諸如因蛇毒所致之休克)或急性肺發炎性損傷；
- 預防或治療與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症；
- 預防/降低心肌梗塞或血栓之風險；預防或治療水腫或增大之毛細管滲透性；
- 預防/降低由心肺繞通及/或心臟麻痺誘導之冠狀內皮細胞功能障礙。

【0161】 血管炎疾病或病症尤其包括血管炎、ANCA 相關血管炎及與 ANCA 相關血管炎相關之腎小球腎炎(GN，尤其急進性 GN)、白血球破碎性血管炎、肉芽腫性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis；GPA，亦被稱作韋格納氏肉芽腫病)、顯微性多血管炎、徹奇-斯全司二氏症候群、

亨諾-絲奇恩賴紫癥、結節性多動脈炎、冷球蛋白血症、巨大細胞動脈炎(GCA)、白塞氏病及高安氏動脈炎(TAK)。

【0162】 涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症尤其包括血栓性微血管病變及鎌狀細胞疾病。

【0163】 免疫複合體(IC)疾病或病症尤其包括冷凝球蛋白血症、休格倫氏症候群(及相關免疫學概況)、古巴斯德氏症候群(抗腎小球基底抗體病)及腎小球腎炎(GN，尤其急進性 GN)或與古巴斯德氏症候群相關之肺出血以及過敏。

【0164】 神經退化性疾病及病症尤其包括肌肉萎縮性側索硬化(ALS)、阿茲海默氏病、帕金森氏病、亨廷頓氏病、格林-巴利症候群、神經病變及與心肺繞通手術及有關程序相關之認知功能衰退。

【0165】 補體相關之發炎性疾病或病症尤其包括冠狀動脈血栓、血管閉塞、手術後血管再閉塞、動脈粥樣硬化、創傷性中樞神經系統損傷、心律失常性心肌病變、支氣管收縮、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、補體介導之血栓性微血管病變(包括非典型溶血性尿毒症候群)及高歇氏病。

【0166】 大疱性疾病或病症尤其包括大疱性類天疱瘡、獲得性大疱、落葉型天疱瘡、尋常型天疱瘡、表皮下水泡及化膿性汗腺炎。

【0167】 與缺血及/或缺血性再灌注損傷有關之疾病或病症尤其包括缺血性再灌注損傷(包括心肌缺血-再灌注損傷及由移植(包括實體器官移植)引起之缺血性/再灌注損傷)、缺血性結腸炎及心肌缺血。

【0168】 發炎性腸疾病或病症尤其包括大腸急躁症、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病及發炎性腸病(IBD)。

【0169】 自體免疫疾病或病症尤其包括類風濕性關節炎、骨關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)及與紅斑狼瘡相關之腎小球腎炎(GN，尤其急進性 GN) (狼瘡性腎炎)、中樞神經系統(CNS)狼瘡、皮肌炎、天疱瘡、全身性硬化症(硬皮病)、自體免疫溶血性及血小板減少性病況、免疫性血管炎、混合型冷凝球蛋白血症、異位性皮膚炎、慢性蕁麻疹、牛皮癬、重症肌無力及抗磷脂症候群。

【0170】 與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之其他發炎性疾病或病症尤其包括嗜中性球減少症、敗血症、敗血性休克、中風、與重度燒傷相關之發炎、骨關節炎、急性(成人)呼吸窘迫症候群(ARDS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(尤其支氣管哮喘)、全身性發炎反應症候群(SIRS)、組織移植排斥、超急性移植器官排斥、多器官功能障礙症候群(MODS)、糖尿病性視網膜病變、視神經脊髓炎及腎小球腎炎(包括海曼氏腎炎/膜性腎小球腎炎、柏格氏病(IgA 腎病)及其他形式的腎小球腎炎，諸如 C3 腎小球病變(包括密度沈積病))。

【0171】 術語「癌症」尤其係指皮膚癌，包括：黑素瘤，包括轉移性黑素瘤；肺癌，包括非小細胞肺癌；膀胱癌；包括泌尿性膀胱癌、泌尿上皮細胞癌；腎癌，包括腎細胞癌、轉移性腎細胞癌、轉移性腎臟透明細胞癌；胃腸癌，包括結腸直腸癌、轉移性結直腸癌、家族性腺瘤性息肉病(FAP)、食道癌、胃癌、膽囊癌、膽管癌、肝細胞癌及胰臟癌，諸如胰臟腺癌或胰臟管腺癌；子宮內膜癌；卵巢癌；宮頸癌；神經母細胞瘤；前列腺癌，包括去勢抵抗性前列腺癌；腦瘤，包括轉移性腦瘤、惡性神經膠質瘤、多形性神經膠母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、腦膜瘤；乳癌，包括三陰性乳癌；口腔腫瘤；鼻咽腫瘤；胸腺癌；頭頸癌；白血病，包括急性骨髓性白

血病、成人 T 細胞白血病；癌瘤；腺癌；甲狀腺癌，包括乳頭狀甲狀腺癌；絨膜癌；尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)；骨肉瘤；橫紋肌肉瘤；卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)；淋巴瘤，包括伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、MALT 淋巴瘤；多發性骨髓瘤；或病毒誘導之腫瘤。

【0172】當用於預防/防治或治療癌症時，此類使用包括使用本發明化合物作為單獨治療劑及其與一或多種化學治療劑及/或放射線療法及/或靶向療法組合(尤其與靶向療法組合)使用。

【0173】術語「放射線療法」或「輻射療法」或「輻射腫瘤學」係指電離輻射在預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症中之醫療用途；包括外部及內部放射線療法。

【0174】術語「靶向療法」係指用一或多種抗腫瘤劑，諸如對特定類型之癌細胞或基質細胞起作用之小分子或抗體來預防/防治(輔助療法)及/或治療癌症。一些靶向療法阻斷某些酶、蛋白質或參與癌細胞之生長及擴散之其他分子的活動。其他類型之靶向療法幫助免疫系統殺死癌細胞(免疫療法)；或抑制腫瘤中新血管之血管生成、生長及形成；或將有毒物質直接遞送至癌細胞且將其殺死。尤其適合於與本發明化合物組合之靶向療法之一實例為免疫療法，尤其靶向計劃性細胞死亡受體 1 (PD-1 受體)或其配位體 PD-L1 之免疫療法。

【0175】當與本發明化合物組合使用時，術語「靶向療法」尤其係指諸如以下之藥劑：

a) 表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑或阻斷抗體(例如，吉非替尼(Gefitinib)、埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、埃克替尼

(Icotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、紫魯姆單抗(Zalutumumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)及西妥昔單抗(Cetuximab))；

b)RAS/RAF/MEK 路徑抑制劑(例如，維羅非尼(Vemurafenib)、索拉非尼(Sorafenib)、達拉菲尼(Dabrafenib)、GDC-0879、PLX-4720、LGX818、RG7304、曲美替尼(Trametinib) (GSK1120212)、**考比替尼(Cobimetinib)** (GDC-0973/XL518)、比美替尼(Binimetinib) (MEK162、ARRY-162)、司美替尼(Selumetinib) (AZD6244))；

c)芳香酶抑制劑(例如，依西美坦(Exemestane)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、伏羅唑(Vorozole)、福美司坦(Formestane)、法屈唑(Fadrozole))；

d)血管生成抑制劑，尤其 VEGF 信號傳導抑制劑，諸如貝伐單抗(Bevacuzimab) (阿瓦斯汀(Avastin))、雷莫蘆單抗(Ramucirumab)、索拉非尼(Sorafenib)或阿西替尼(Axitinib)；

e)免疫檢查點抑制劑(例如：抗 PD1 抗體，諸如派立珠單抗(Pembrolizumab) (拉立珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475)、納武單抗(Nivolumab)、皮立珠單抗(Pidilizumab) (CT-011)、AMP-514/MED10680、PDR001、SHR-1210；REGN2810、BGBA317；靶向 PD-1 之融合蛋白，諸如 AMP-224；小分子抗 PD1 劑，諸如 WO2015/033299、WO2015/044900 及 WO2015/034820 中所揭示之化合物；抗 PD1L 抗體，諸如 BMS-936559、阿特唑單抗(atezolizumab) (MPDL3280A、RG7446)、MEDI4736、阿維魯單抗(avelumab) (MSB0010718C)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736)；抗 PDL2 抗體，

諸如 AMP224；抗 CTLA-4 抗體，諸如伊派利單抗(ipilimumab)、曲米木單抗(tremilimumab)；抗淋巴球活化基因 3 (LAG-3) 抗體，諸如 BMS-986016、IMP701、MK-4280、ImmuFact IMP321；抗 T 細胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (TIM-3) 抗體，諸如 MBG453；抗 CD137/4-1BB 抗體，諸如 BMS-663513/烏瑞魯單抗(urelumab)、PF-05082566；具有 Ig 及 ITIM 結構域(TIGIT)抗體之抗 T 細胞免疫受體，諸如 RG6058 (抗 TIGIT、MTIG7192A)；

f) 疫苗接種方法(例如，樹突狀細胞疫苗接種、肽或蛋白質疫苗接種(例如使用 gp100 肽或 MAGE-A3 肽)；

g) 再次引入經基因修飾以分泌免疫調節因子的患者來源或同種異體(非自身)癌細胞，諸如顆粒球單核球群落刺激因子(granulocyte monocyte colony stimulating factor；GM-CSF)基因轉染之腫瘤細胞疫苗(GVAX)或 Fms 有關之酪胺酸激酶 3 (Flt-3)配位體基因轉染之腫瘤細胞疫苗(FVAX)或基於 Toll 樣受體增強之 GM-CSF 腫瘤的疫苗(TEGVAX)；

h) 基於 T 細胞之過繼性免疫療法，包括經嵌合抗原受體(CAR)工程改造之 T 細胞(例如 CTL019)；

i) 基於細胞介素或免疫細胞介素之療法(例如，干擾素 α 、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素 2、介白素 15)；

j) 類鐸(Toll-like)受體(TLR)促效劑(例如雷西莫特(resiquimod)、咪喹莫特(imiquimod)、哌喃葡萄糖基脂質 A、CpG 寡去氧核苷酸)；

k) 沙力度胺(Thalidomide)類似物(例如來那度胺(Lenalidomide)、泊利度胺(Pomalidomide))；

l) 吡啶胺-2,3-雙加氧酶(IDO)及/或色胺酸-2,3-雙加氧酶(TDO)抑制

劑(例如 RG6078/NLG919/GDC-0919；因多莫得(Indoximod)/1MT (1-甲基色胺酸)、INCB024360/艾帕斯塔(Epacadostat)、PF-06840003 (EOS200271)、F001287)；

m) T 細胞共刺激受體之活化劑(例如抗 OX40/CD134 (腫瘤壞死因子受體超家族成員 4，諸如 RG7888 (MOXR0916)、9B12；MEDI6469、GSK3174998、MEDI0562)、抗 OX40-配位體/CD252；抗糖皮質激素誘導之 TNFR 家族相關基因(GITR) (諸如 TRX518、MEDI1873、MK-4166、BMS-986156)、抗-CD40 (TNF 受體超家族成員 5)抗體(諸如達西珠單抗(Dacetuzumab) (SGN-40)、HCD122、CP-870,893、RG7876、ADC-1013、APX005M、SEA-CD40)；抗 CD40-配位體抗體(諸如 BG9588)；抗 CD27 抗體，諸如瓦里木單抗(Varlilumab))；

n)結合腫瘤特異性抗原以及 T 細胞表面標記物之分子，諸如雙特異性抗體(例如，靶向 CEA 及 CD3 之 RG7802)或抗體片段、抗體模擬蛋白(諸如經設計之錨蛋白重複蛋白(DARPINS))、雙特異性 T 細胞接合子(BITE，例如 AMG103、AMG330)；

o)靶向群落刺激因子-1 受體(CSF-1R)之抗體或小分子量抑制劑(例如，艾瑪圖單抗(Emactuzumab) (RG7155)、卡比拉單抗(Cabiralizumab) (FPA-008)、PLX3397)；

p)靶向自然殺手細胞上之免疫細胞檢查點之藥劑，諸如針對殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR)之抗體，例如利瑞路單抗(Lirilumab) (IPH2102/BMS-986015)；

q)靶向腺苷受體或將 ATP 轉化成腺苷之核酸外切酶 CD39 及 CD73 之藥劑，諸如 MEDI9447 (抗 CD73 抗體)、PBF-509；CPI-444 (腺苷 A2a 受

體拮抗劑)。

【0176】 當與本發明化合物組合使用時，免疫檢查點抑制劑及尤其靶向 PD-1 受體或其配位體 PD-L1 之彼等為較佳的。

【0177】 本發明進一步係關於一種調節(尤其下調)有需要之個體[尤其患有關於與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關之病原性事件的疾病或病症的個體；特定言之，患有血管炎疾病或病症、涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症、免疫複合體(IC)疾病或病症、神經退化性疾病或病症、補體相關之發炎性疾病或病症、大皰性疾病或病症、與缺血及/或缺血性再灌注損傷有關之疾病或病症、發炎性腸疾病或病症或自體免疫疾病或病症的個體；或患有由與人工表面接觸所引起之接觸過敏或發炎、增加之白血球及血小板活化(及其對組織之浸潤)、與中毒或諸如外傷之損傷、出血、休克或包括移植之手術相關的病理性後遺症(包括多重器官衰竭(MOF)、敗血性休克、因中毒所致之休克(諸如因蛇毒所致之休克)或急性肺發炎性損傷)、與胰島素依賴型糖尿病相關之病理性後遺症、心肌梗塞或血栓、水腫或增大之毛細管滲透性或者減少由心肺繞通及/或心臟麻痺誘導之冠狀內皮細胞功能障礙的個體]的補體活化(尤其藉由活化內生細胞)之後果的方法，其包含向該個體投與醫藥活性量的如實施例 1)至 50)中之任一者中所定義之式(I)化合物。為避免疑慮，術語「調節補體活化」應理解為下調/減少免疫反應之擴增且下調/降低細胞殺死攻膜複合體之活化，尤其藉由活化內生細胞。

【0178】 為避免任何疑慮，若化合物/組合物描述為適用於預防或治療某些疾病或病症，則此等化合物/組合物同樣適用於製備用於預防或治療該等疾病之藥劑；且適用於預防或治療該等疾病之方法，該方法包含向有需要之個體(尤其哺乳動物，尤其人類)投與醫藥活性量的該化合物/組合物。

【0179】 參 考 疾 病 所 使 用 之 術 語 「 預 防

(prevent/prevent/preventing)」意謂該疾病不會在患者或動物中出現，或雖然動物或患者受該疾病影響，但減少或不存在該疾病之部分或所有症狀。術語「預防」亦可理解為意謂「防治」。

【0180】 參考疾病所使用之術語「治療(treat/treatment/treating)」意謂在患者或動物中治癒該疾病，或雖然動物或患者仍受該疾病影響，但減少或消除該疾病之部分或所有症狀。

【0181】 本發明之醫藥組合物可調配為膠囊。強度為 0.5 mg 至 20 mg 之膠囊(例如(軟明膠)膠囊(橢圓形，大小 12)，667 毫克/膠囊)可如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND (游離鹼之量)	0.5 - 20	0.075 - 3	活性成份
賦形劑			
Capryol™ 90	180 - 210	27 - 31.5	親脂性賦形劑/疏水性界面活性劑
Kolliphor® RH40	310 - 340	46.5 - 51	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	120 - 140	18 - 21	親水性共溶劑
視情況選用之習知成份或添加劑			
抗壞血酸棕櫚酸酯	0.5 - 10	0.075 - 1.5	抗氧化劑/去氧劑
DL- α -生育酚乙酸酯	0.1 - 0.5	0.015 - 0.075	抗氧化劑/鏈終止劑
總計	適量至總計 667	適量：總 w/w% 為 100	

【0182】 載藥量為約 5 mg 之 667 毫克/膠囊之一特定實例(軟明膠)膠囊(橢圓形，大小 12)可如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND (游離鹼之量)	5	0.75	活性成份
Capryol™ 90	196.5	29.46	親脂性賦形劑/疏水性界面活性劑
Kolliphor® RH40	327.5	49.10	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	131	19.64	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.7	1	抗氧化劑/去氧劑
DL- α -生育酚乙酸酯	0.3	0.05	抗氧化劑/鏈終止劑
總計	667	100	

【0183】 載藥量為約 10 mg 之 667 毫克/膠囊之一特定實例(軟明膠)

膠囊(橢圓形，大小 12)可如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (%w/w)	功能
COMPOUND (游離鹼之量)	10	1.5	活性成份
Capryol™ 90	195	29.235	親脂性賦形劑/疏水性界面活性劑
Kolliphor® RH40	325	48.725	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	130	19.49	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.7	1	抗氧化劑/去氧劑
DL- α -生育酚乙酸酯	0.3	0.05	抗氧化劑/鏈終止劑
總計	667	100	

【0184】 可針對活性成份之純度調整賦形劑之量，此可能導致 COMPOUND 之量增加。用於製備根據本發明之呈膠囊形式的醫藥組合物之方法可特定言之類似於實例來執行。其可包含以下步驟：步驟 0 (製備)、步驟 1 (製備主體填充溶液)、步驟 2 (膠囊填充製程)、步驟 3 (膠囊密封製程)、步驟 4 (膠囊重量分類)及步驟 5 (封裝)；且可例如根據以下製程流程圖來進行：

步驟	材料	操作	設備
0		預加熱賦形劑	烘箱
		對所有成份進行稱重	
		利用加熱及攪拌進行混合	配備有加熱系統之不鏽鋼容器
1		利用加熱及攪拌進行溶解	
	COMPOUND	利用加熱及攪拌進行溶解	
		主體膠囊填充溶液	
2	軟明膠膠囊	在膠囊之液體填充期間進行主體混合及加熱	
3		密封膠囊且乾燥	自動膠囊填充機
		真空以供目測檢查	液體包封微型噴霧密封設備
		主體膠囊	真空室
4		將膠囊進行重量分類	
5	聚乙烯袋或鋁泡殼	封裝	膠囊分類器

【0185】 提供以下實例以進一步說明本發明。此等實例僅為說明性的且不應視為以任何方式限制本發明。

【0186】

實例

原材料可購自商業供應商：特定言之：PEG 40 氫化蓖麻油(Kolliphor® RH 40)可購自 BASF。丙二醇單辛酸酯(Capryol™ 90)、Gelucire® 48/16、Labrafac™ PG、Labrasol® ALF、二乙二醇單乙醚(Transcutol®): Gattefossé。中長鏈甘油三酯(Miglyol® 812)：Hanseler AG。丁基化羥基苯甲醚(Butylated Hydroxy Anisol；BHA): Merck。檸檬酸三乙酯：Jungbunzlauer.: Gattefossé。Kolliphor® EL、維生素 E TPGS、乙醇、沒食子酸丙酯、EDTA (乙二胺四乙酸)、抗壞血酸棕櫚酸酯及生育酚乙酸酯：Sigma。

【0187】 所有溫度以℃為單位進行陳述。可商購之起始材料可未經進一步純化即按原樣使用。

【0188】

化合物之特性

可使用下文所描述的條件藉由 LC-MS 資料(滯留時間 t_R 以 min 為單位給出)及/或 NMR 來表徵本發明中所描述之化合物。

【0189】

分析型 LC-MS：

LC-MS (方法 I)：Waters Acquity UPLC I 類系統，其具有 Waters I 類 BSM 二元泵、Thermo MSQ Plus MS 偵測器及 Waters Acquity PDA 偵測器。

溶離劑(酸性條件)：A：H₂O + 0.04% TFA；B：MeCN；梯度：5%
B→95% B；運行時間：1.2 min；流速：0.8 mL/min；偵測：UV/Vis + MS
管柱：Agilent Zorbax RRHD SB-aq，2.1×50 mm，1.8 μm

【0190】 LC-MS (方法 II)：Dionex Ultimate 3000 系統，其具有
Dionex HPG-3200RS 二元泵、Thermo MSQ Plus MS 偵測器及 Dionex
DAD-3000RS PDA 偵測器。

溶離劑(酸性條件)：A：H₂O + 0.04% TFA；B：MeCN；梯度：5%
B→95% B；運行時間：1.5 min；流速：4.5 mL/min；偵測：UV/Vis + MS
管柱：Agilent Zorbax SB-aq，4.6×50 mm，3.5 μm

【0191】

HPLC 1

在不稀釋之情況下(期望濃度 1000 μg/mL)藉由 HPLC 直接分析樣
本。將每次處理之樣本之 HPLC 面積與參考樣本之 HPLC 面積進行比較。

HPLC 系統：高壓混合 Shimadzu Prominence(HPLC_08_DAD)；流
速：1.5 mL/min；管柱溫度：50℃；自動取樣器溫度：25℃；注射體積：
3.0 μL；管柱：Waters XBridge BEH C18 2.5 μm 2.1*50 mm 管柱 XP；波
長：DAD 260 nm

溶劑 A：水+ 0.05%甲酸(v/v) 溶劑 B：乙腈+ 0.05%甲酸(v/v)
梯度：

時間(min)	% 溶劑 A	% 溶劑 B	時間(min)	% 溶劑 A	% 溶劑 B
0.0	80	20	2.5	36	64
3.5	33	67	4.5	2	98
4.9	2	98	5.0	80	20
5.2	80	20			

【0192】

NMR 光譜分析：

配備有 500 MHz Ultrashield™磁體及 5 mm DCH 低溫探針之 Bruker Avance HD 光譜儀或配備有 400 MHz Ultrashield™磁體及 BBO 5 mm 探頭之 Bruker Avance II 光譜儀。相對於由 NMR 溶劑之不完全氙化引起的質子共振之化學位移(δ)係以百萬分之一(ppm)為單位報導，例如對於二甲亞砜， $\delta(\text{H})$ 為 2.49 ppm，對於氯仿， $\delta(\text{H})$ 為 7.24 ppm。縮寫 *s*、*d*、*t*、*q* 及 *m* 分別係指單峰、二重峰、三重峰、四重峰、多重峰，且 *br* 係指寬峰。偶合常數 *J* 係以 Hz 為單位報導。

【0193】

X 射線粉末繞射分析(XRPD)

在配備有用 $\text{CuK}\alpha$ 輻射以反射模式(偶合 $2\theta/\theta$)操作之 Lynxeye 偵測器的 Bruker D8 Advance X 射線繞射儀上收集 X 射線粉末繞射圖。通常，在 40 kV/40 mA 下操作 X 射線管。應用 0.02° (2θ)之步長及相對於 2θ 之 3 至 50° 掃描範圍的 76.8 秒之步長時間。將發散狹縫設定成固定值 0.3° 。將粉末略微壓入深度 0.5 mm 之矽單晶樣本固持器中，且在量測期間使樣本在其自身平面中旋轉。在不應用 $\text{K } \alpha_2$ 剝離之情況下報導繞射資料。如本文中所提供之 2θ 值之精確度在 ± 0.1 至 0.2° 之範圍內，因為其通常為習知記錄之 X 射線粉末繞射圖之情形。

【0194】

重力蒸氣吸附(GVS)分析

在 25°C 下，在以步進模式操作之多樣本儀器 SPS-100n (ProUmid，Ulm，Germany)上執行量測。在開始預定濕度程式(40-0-95-0-95-40%

RH，應用 5% Δ RH 且每步驟最大平衡時間為 24 小時之步驟)之前，使樣本在 40% RH 下平衡。使用約 20 至 30 mg 之各樣本。基於 European Pharmacopeia Technical Guide(1999，第 86 頁)進行吸濕分類，例如非吸濕性：質量之增加小於 0.2%質量/質量；輕微吸濕：質量之增加小於 2%且等於或大於 0.2%質量/質量；吸濕：質量之增加小於 15%且等於或大於 2%質量/質量。考慮第一吸附掃描中 40%相對濕度與 80%相對濕度之間的質量變化。

【0195】

差示掃描熱量測定(DSC)

在配備有 34 個位置自動取樣器之 Mettler Toledo STARe 系統(DSC822e 模組，利用陶瓷感測器及 STAR 軟體版本 13.00 量測細胞)上收集 DSC 資料。使用經認證之鋼校準儀器之能量及溫度。通常，在自動刺穿 40 μ L Mettler 鋁盤中，將 2 mg 之各樣本以 10°C min⁻¹自-20°C加熱至 320 °C。在樣本上維持 20 ml min⁻¹之氮氣吹掃。

【0196】

化合物之純化

可使用下文所描述之條件藉由矽膠管柱層析及/或製備型 LC-MS 來純化化合物。

【0197】

管柱層析

可使用來自 Biotage 之預包裝濾筒(SNAP UltraTM、SNAP KP-SILTM、SNAP KP-NHTM、IsoluteTM Silica II 或 IsoluteTM NH₂)來執行管柱層析(CC)。

【0198】

製備型 LC-MS :

Gilson 333/334 製備級 HPLC 泵，其配備有 Gilson LH215 自動取樣器、Dionex SRD-3200 脫氣器、Dionex ISO-3100A 補充泵、Dionex DAD-3000 DAD 偵測器及 Thermo MSQ Plus Single Quadrupole MS 偵測劑。流速：75 mL/min。偵測：UV/Vis 及/或 MS。

【0199】 關於純化之額外資訊概括於具有以下定義之下表中：

XBridge：管柱 Waters XBridge C18，10 μm，30×75 mm

Zorbax：管柱 Agilent Zorbax SB-aq，5 μm，30×75 mm

Atlantis：管柱 Waters Atlantis T3，10 μm，30×75 mm

酸性：溶離劑：A =具有 0.5% HCOOH 之 H₂O，B = MeCN

鹼性：溶離劑：A =具有 0.125% NH₄OH 之 H₂O，B = MeCN

極親脂性梯度：50% B → 95% B，歷時 4 min；接著 95% B，歷時 2 min

親脂性梯度：30% B → 95% B，歷時 4 min；接著 95% B，歷時 2 min

正常梯度：20% B → 95% B，歷時 4 min；接著 95% B，歷時 2 min

極性梯度：10% B → 95% B，歷時 4 min；接著 95% B，歷時 2 min

極具極性之梯度：5% B → 50% B，歷時 3 min；接著 50% B → 95% B，歷時 1 min；且最後 95% B，歷時 2 min

	XBridge		Zorbax	Atlantis
	酸性	鹼性	酸性	鹼性
極親脂性梯度	方法 10	方法 8	方法 9	方法 6
親脂性梯度	方法 4	方法 5	方法 2	
正常梯度	方法 3	方法 1	方法 11	
極性梯度		方法 7		
極具極性之梯度		方法 12		

【0200】

消化培養基組合物：

FaSSIF (pH 6.5)	FeSSIF (pH 5.0)	FaSSGF (pH 1.6)
牛膽酸鈉：3 mM	牛膽酸鈉：10.00 mM	牛膽酸鈉：0.08 mM
卵磷脂 0.75 mM	卵磷脂 2.00 mM	卵磷脂 0.02 mM
氯化鈉 105.90 mM	甘油單油酸酯 5.00 mM	氯化鈉 34.20 mM
磷酸二氫鈉 28.40 mM	油酸鈉 0.80 mM	鹽酸 25.10 mM
氫氧化鈉 8.70 mM	氯化鈉 125.50 mM	
	氫氧化鈉 81.65 mM	
	順丁烯二酸 55.02 mM	

【0201】

縮寫(如上文或下文中所使用)：

Ac	乙醯基
AcOH	乙酸
aq.	水性
Boc	第三丁氧基羰基
CC	管柱層析
CDI	羰基二咪唑
CDT	1,1'-羰基-二-(1,2,4-三唑)
DCM	二氯甲烷
dioxane	1,4-二噁烷
DIPEA	二異丙基乙胺
DMA	二甲基乙醯胺
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
DSC	差示掃描熱量測定
eq	當量

Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	二乙醚
g	公克
IT	內部溫度
h	小時
Hept	庚烷
HPLC	高效液相層析
io	電離
LC-MS	液相層析-質譜分析
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
mg	毫克
min	分鐘
mL	毫升
mmol	毫莫耳
MS	質譜
NaBH(OAc) ₃	三乙醯氧基硼氫化鈉
NMR	核磁共振光譜
OAc	乙酸酯
org.	有機
ON	隔夜

prep.	製備型
QuadraPure [®] MPA	巯基苯基胺基官能化聚苯乙烯珠粒
rac	外消旋
RT	室溫
rxn	反應
sat.	飽和
SEM	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基
soln.	溶液
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TFE	三氟乙醇
THF	四氫呋喃
<i>t</i> _R	滯留時間
XRPD	X 射線粉末繞射

【0202】

I.化學方法

作為 C5a 受體調節劑之 COMPOUND 之合成及其生物活性描述於 PCT/EP2019/050372 中。

【0203】 當不可商購時(如例如 2-(三氟甲基)苯甲基溴)，根據下文所描述之程序製備建構嵌段。

【0204】

合成 5-硝基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯或 3-硝基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

向 3-硝基-1H-吡唑-4-甲酸(1 當量)於無水 MeOH (4 mL/mmol)中之溶

液中添加 AcCl (3 當量)，且將反應混合物在 80°C 下攪拌 2.5 h。蒸發掉 MeOH，且將殘餘物分配於 NaHCO₃ 飽和水溶液與 EtOAc 之間。將有機相用 10% Na₂CO₃ 水溶液及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。

【0205】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.55 (I); m/z [M+H]⁺ 未電離。

【0206】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 14.34 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H)。

【0207】

合成 3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯

在 0°C 下，向 5-硝基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯或 3-硝基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1 當量)及 SEM-Cl (1.3 當量)於 DCM (3.5 mL/mmol)中之懸浮液中逐滴添加 DIPEA (1.5 當量)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 0.5 h，且用 NaHCO₃ 飽和水溶液淬滅。其用 DCM 萃取，將有機相用 NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0208】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.00 (I); m/z [M+H]⁺ 302.15。

【0209】 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.80 (s, 1 H), 5.54 (s, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.61 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), -0.03 (s, 9 H)。

【0210】

合成[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基]-甲醇

在 0°C 下，向 3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯(1 當量)於 THF (6.3 mL/mmol)及 MeOH (0.8 mL/mmol)之混合物中之溶液中逐份添加 NaBH₄ (4 至 8 當量)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 3.5 h，倒入 NH₄Cl 飽和水溶液中且用 EtOAc 萃取。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0211】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.89 (I); m/z $[M+H]^+$ 未電離。

【0212】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.06 (s, 1 H), 5.51 (s, 2 H), 5.39 (t, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.66 (dd, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 0.87 (m, 2 H), -0.03--0.01 (m, 9 H)。

【0213】

合成 3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲醛

在 RT 下，向[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基]-甲醇(1 當量)於無水 DCM (10 mL/mmol)中之溶液中逐份添加 MnO_2 (9 至 10 當量)，且將反應混合物在 RT 下攪拌 18 h。其經矽藻土墊過濾且在真空中濃縮濾液。

【0214】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.00 (I); m/z $[M+H]^+$ 未電離。

【0215】 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.14 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 0.88 (m, 2 H), -0.02 (m, 9 H)。

【0216】

合成[1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯

向 4-(Boc-胺基)哌啶(1 當量)及 2,3-二氟-苯甲醛(1.1 當量)於 DMSO (0.9 至 1.5 mL/mmol)中之溶液中添加 K_2CO_3 (2 當量)，且將混合物加熱至 100°C 並攪拌 18 h。其用水淬滅且用 DCM 萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 DCM/MeOH 來純化粗物質。

【0217】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.93 (II); m/z $[M+H]^+$ 323.20。

【0218】

合成[1-(2-氟-6-羥甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯

將[1-(2-氟-6-甲醯基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯(1 當量)於

無水 MeOH (2 mL/mmol)中之懸浮液冷卻至 0°C 且在 0°C 下逐份添加 NaBH₄ (1.2 至 1.3 當量)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 以達成完全反應。其在 0°C 下藉由逐滴添加水來小心淬滅且用 EtOAc 萃取。將有機相用水及鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。

【0219】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.82 (II); m/z [M+H]⁺ 325.24。

【0220】

合成乙酸 2-(4-第三丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-3-氟-苯甲酯

將[1-(2-氟-6-羥甲基-苯基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸第三丁酯(1 當量)及 TEA (1.5 當量)於 DCM (0.5 至 5 mL/mmol)中之溶液冷卻至 0°C 且在 0°C 下逐滴添加 AcCl (1.5 當量)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 1 h 以達成完全反應。其用 DCM 稀釋且用 10%檸檬酸水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液及鹽水洗滌。有機相經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0221】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.97 (II); m/z [M+H]⁺ 367.25。

【0222】

合成[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸第三丁酯

將乙酸 2-(4-第三丁氧基羰基氨基-哌啶-1-基)-3-氟-苯甲酯(1 當量)溶解於 MeOH (6 mL/mmol)及 EtOAc (2 mL/mmol)之混合物中，且將燒瓶抽空三次並且用氬氣再填充。添加濕 Pd/C (0.08 當量)，且將燒瓶抽空三次並且用氬氣再填充。使懸浮液在大氣壓下氫化 3 h 且經矽藻土墊過濾。用 EtOAc 及 MeOH 洗滌濾餅且在真空中濃縮濾液。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0223】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.00 (II); m/z [M+H]⁺ 309.16。

【0224】

合成 1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基胺

向[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺基甲酸第三丁酯(1 當量)於 DCM (4 mL/mmol)中之溶液中逐滴添加 TFA (1 mL/mmol)且將反應混合物在 RT 下攪拌 1 h 至 18 h。其用 1 M NaOH 水溶液鹼化直至 pH 為 12 至 13 且用 DCM 萃取。合併之有機相經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。

【0225】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.62 (I); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.21。

【0226】

合成[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基甲基]-胺

向 3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-甲醛(1 當量)及 1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基胺(1 至 1.15 當量)於 THF (4 至 8 mL/mmol)中之溶液中添加 AcOH (1.5 當量)且將反應混合物在 RT 下攪拌 20 min。逐份添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5 當量)且將反應混合物在 RT 下攪拌 2 h。當需要達至反應完成時，在 RT 下添加額外部分之 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1 當量)。將其分配於 EtOAc 與 NaHCO_3 飽和水溶液之間。將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc/MeOH 來純化粗物質。

【0227】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.94 (I); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464.25。

【0228】

合成[3-胺基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺

向[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-[3-硝基-1-(2-三甲基矽烷基-乙

氧基甲基)-1H-吡啶-4-基甲基]-胺(1 當量)於 EtOH (3.5 至 7.4 mL/mmol) 中之溶液中添加用約 50%水濕潤的 10% Pd/C (0.02 當量)且將反應混合物在 RT 下在大氣壓下氫化 18 h。其經矽藻土墊過濾且在真空中濃縮濾液。需要時，藉由 CC 使用 DCM/MeOH 純化粗物質。

【0229】 t_R [min] (LC/MS 方法): 0.85 (I); m/z $[M+H]^+$ 434.10。

【0230】

合成 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮

向 [3-胺基-1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-4-基甲基]-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-胺(1 當量)於 MeCN (3.7 至 10 mL/mmol)中之溶液中添加 CDI (1.2 至 2 當量)且將反應混合物在 RT 下攪拌 1.5 h。當需要達至反應完成時，添加額外量之 CDI (0.5 至 1 當量)。蒸發掉溶劑，且將殘餘物分配於 EtOAc 或 DCM 與水之間。將有機相用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0231】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.16 (I); m/z $[M+H]^+$ 460.26。

【0232】

合成 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮

在 0°C 下，向 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮(1 當量)於無水 THF (3 至 7.3 mL/mmol)及無水 DMF (0 至 0.7 mL/mmol)之混合物中之溶液中添加 NaH (1.5 至 10 當量，呈 60%於礦物油中之分散液形式)。將懸浮液攪拌

10 min 且在 0°C 下，添加 2-(三氟甲基)苯甲基溴(1.1 至 1.5 當量)。將反應混合物在 RT 下攪拌 24 h。當需要達至反應完成時，添加額外量之 NaH (0.5 當量，呈 60% 於礦物油中之分散液形式) 及/或溴(0.5 當量)。將混合物用水或 NaHCO₃ 飽和水溶液淬滅且用 EtOAc 萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

【0233】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.31 (I); m/z [M+H]⁺ 618.38。

【0234】

合成 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮

【0235】

步驟 A (TFA 處理)：

向受 SEM 保護之中間物 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮(1 當量)於 DCM (2 至 4 mL/mmol) 中之溶液中逐滴添加 TFA (4 至 6 mL/mmol)。將溶液在 RT 下攪拌 2.5 h，在 0°C 下用 32% 或 1 M NaOH 水溶液淬滅直至 pH 為 7 至 8 且用 DCM 萃取。合併之有機相經 MgSO₄ 乾燥且在真空中濃縮。

【0236】

步驟 B (額外處理)：

將粗物質溶解於 THF (5 至 10 mL/mmol) 中且在 60°C 下用乙二胺(3 當量)處理 30 min 至 1 h。將反應混合物分配於 DCM 與水之間，且將有機相用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥並且在真空中濃縮。需要時，藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 純化粗物質。

【0237】 t_R [min] (LC/MS 方法): 1.14 (I); m/z $[M+H]^+$ 488.24。

【0238】

實例 1：合成 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(呈非晶形式之 COMPOUND)

在氬氣下，向 5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮(1 當量)及 2,2-二氟丙醇(1.5 至 2 當量)於甲苯(6 至 12 mL/mmol)中之混合物中添加(三丁基亞磷烷基)乙腈於甲苯(2 當量)中之 1 M 溶液。將反應混合物加熱至 110°C 且攪拌 5 h。其用水淬滅且用 EtOAc 或 DCM 萃取。合併之有機相用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且在真空中濃縮。藉由 CC 使用 Hept/EtOAc 來純化粗物質。

t_R [min] (LC/MS 方法): 1.24 (I); m/z $[M+H]^+$ 566.14。

【0239】 XRPD 圖案：參見圖 2。

【0240】

實例 2：合成呈結晶形式 1 之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮

將如自實例 1 獲得之呈非晶形式的 COMPOUND (20 g)懸浮於 EtOH (7 體積)中且將懸浮液加熱至 $IT=78^\circ C$ ，以形成澄清溶液。將溶液冷卻至 $IT=0^\circ C$ 且在 $IT=0^\circ C$ 下攪拌 11 h。產物經過濾，用 2 體積冷 EtOH 洗滌，且在 40°C 下在真空下乾燥。以 82%產率獲得 16.5 g 呈結晶形式 1 之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮。熔點：163°C。

【0241】 XRPD 圖案：參見圖 1。

【0242】 如由 GVS 量測的呈結晶形式 1 之 COMPOUND 之吸濕性：
非吸濕性。

【0243】 呈結晶形式 1 之 COMPOUND 之穩定性測試：

儲存條件 含約 10 mg 粉末之 4 mL 白色玻璃瓶	將 HPLC 1 面積與在-20℃下儲存相同時間量之參考面積 進行比較(在二極體陣列偵測器上在 260 nm 下)	
	形式 1	非晶形
在室溫及日曝光下將瓶 密閉 30 天	100%	57%
在儲存櫃中在 40℃ 及 75%相對濕度下將瓶密 閉 30 天	100%	79%

【0244】

II.生物分析

【0245】

實例 3：活體外分析

將黏附細胞(CHO-K1 C5AR1 β -抑制蛋白細胞株，DiscoverX，CA USA)用 PBS 洗滌，藉由與解離緩衝液(Gibco 目錄號 13151-014，2 mL/165 cm² 培養皿)一起培育 3 分鐘來進行剝離，接著用 10 mL PBS (無 Mg++及 Ca++)洗滌且計數。將 7'500 個細胞/384 孔接種於 384 孔盤(細胞培養盤 MTP384 白色聚苯乙烯，Corning，目錄號 3570)之 20 微升/孔之細胞平板培養基(F12 HAMs/10% FCS/1% P/S)中且在 37℃/5% CO2 下培育 24 h。

【0246】 將 5 μ l 6 倍最終濃度之拮抗劑或 DMSO 對照添加至分析培養基中，且隨後添加 5 μ l 1-10 nM 6 倍最終濃度之 C5a 促效劑。將細胞在 1000 rpm 下離心 1 min 且在 37℃下培育 1.5 小時。在添加 12 微升/孔偵測試劑(PathHunter 偵測套組，DiscoverX，目錄號 93-0001)之前，使盤在室溫下平衡若干分鐘。在 Fluostar Optima, BMG Labtech 上量測之前，將盤在 1000 rpm 下離心 1 min 且在 RT 下培育 45 分鐘。IC₅₀ 值使用內部軟體

根據某一連續稀釋範圍之拮抗劑進行計算且以 nmol/l 為單位給出。

【0247】 所計算之 IC₅₀ 值可視日常細胞分析效能而波動。此種類型之波動為熟習此項技術者所已知。來自若干量測之平均 IC₅₀ 值作為幾何平均值給出。

【0248】 在此分析中測試 11 nM 之 COMPOUND 的拮抗活性。

【0249】

III.製備醫藥組合物

呈實例 2 之結晶形式 1 的 COMPOUND 用於以下實例中。

【0250】 上文膠囊之濕明膠殼可例如構成如下，其中應理解各別量之小變化可能在批料間出現：

材料	(毫克/膠囊)	(% w/w)	功能
明膠	170.7	42.3	殼
Polysorb 85/70/00	98.0	24.3	塑化劑
純化水	126.4	31.4	溶劑
二氧化鈦	7.9	2.0	遮光劑
大致總濕殼重量	403	100	

【0251】 處理助劑為中長鏈甘油三酯及卵磷脂，其用作潤滑劑。

【0252】 對應乾明膠殼係例如構成如下：

材料	(毫克/膠囊)
明膠	171
Polysorb 85/70/00	98
純化水	N/A
二氧化鈦	8
大致總乾殼重量	277

【0253】 替代地，上文膠囊之濕明膠殼可例如構成如下：

材料	(毫克/膠囊)	(% w/w)	功能
明膠	169.9	42.15	殼
Polysorb 85/70/00	42.3	10.5	塑化劑
甘油	44.5	11.0	
純化水	138.5	34.35	溶劑
二氧化鈦	7.9	2.0	遮光劑
大致總濕殼重量	403	100	

【0254】 處理助劑為中長鏈甘油三酯及卵磷脂，其用作潤滑劑。

【0255】 對應乾明膠殼係例如構成如下：

材料	(毫克/膠囊)
明膠	170
Polysorb 85/70/00	42
甘油	45
純化水	N/A
二氧化鈦	8
大致總乾殼重量	265

【0256】

實例 4：

667 毫克/膠囊之軟明膠膠囊(橢圓形，大小 12)如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	0.5	0.075	活性成份
Capryol™ 90	197.87	29.67	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	329.77	49.44	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	131.87	19.77	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.67	1	抗氧化劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	

【0257】

實例 4a：

替代地，667 毫克/膠囊之軟明膠膠囊(橢圓形，大小 12)如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	0.5	0.075	活性成份
Capryol™ 90	199.65	29.933	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	332.75	49.888	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	133.10	19.955	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	0.667	0.100	抗氧化劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.050	抗氧化劑
總計	667	100	

【0258】 根據以下方法製備實例 4 或實例 4a 之膠囊：

稱重製備所需之原材料。將各賦形劑稱重至一個或若干個單獨且經標識之容器中。在稱重之前，在 55°C 下在經加熱穿隧中液化在室溫下為固體之 Kolliphor® RH40 直至其總體液化為止。

【0259】 接著，根據以下步驟在密閉均質混合系統(Becomix RW15)上執行填充製備：

- 藉由抽吸將 Kolliphor® RH40、檸檬酸三乙酯及 Capryol™ 90 轉移至預熱之密閉均質混合系統中。

- 在 45°C 下在真空下混合賦形劑直至目測均相為止。對賦形劑混合均質性執行目測檢查。

- 在 35°C 下冷卻填充物。

- 預混合抗氧化劑/檸檬酸三乙酯製劑。

- 將抗氧化劑/檸檬酸三乙酯預混合物真空轉移至密閉均質混合系統中。

- 在 35°C 下在真空下混合調配物直至目測均相為止。在攪拌 1 h 後，執行阻斷顯微鏡檢查以證實抗氧化劑溶解。

- 在保護性設備(絕緣體或等效物)中操縱 COMPOUND 稱重，與一部分 Capryol™ 90 等分試樣預混合。用一次性刮刀攪拌此混合物，以獲得濕粉末之均相混合物。

- 藉由抽吸將 COMPOUND/Capryol™ 90 預混合物轉移至密閉均質混合系統中且預混合接受體用剩餘部分之 Capryol™ 90 沖洗。為了將 COMPOUND 完全轉移至密閉均質混合系統中，執行目測檢查。

- 將沖洗 Capryol™ 90 轉移於密閉均質混合系統中。

- 藉由抽吸將 Capryol™ 90 轉移至密閉均質混合系統中以沖洗可撓

性管道。

- 混合填充調配物直至 COMPOUND 完全溶解為止。為了填充材料中不存在晶體執行目測檢查，且執行阻斷 IPC 以藉由分析證實 COMPOUND 溶解。

- 在真空下對填充溶液進行除氣。為了填充材料中不存在氣泡，執行目測檢查。

- 經由 100 μm 過濾器將填充混合物排放至接收器中。

- 用氮氣儲存容器層，等待包封。

【0260】

包封步驟

- 包封機屬於旋轉模類型。其提供連續的形成、填充及密封操作。

- 由二個接收器饋入該機器。一個接收器含有用於形成殼之熔融凝膠塊體，另一接收器含有填充物。使明膠接收器之溫度維持在 50 與 65°C 之間。

- 熔融凝膠塊體藉由重力流動穿過經加熱試管至兩個經加熱之散佈器盒(經由 200 μm 耐綸過濾器來過濾熔融凝膠塊體)。散佈器盒將明膠塊體同時澆築於兩個用中長鏈三酸甘油酯潤滑(將 0.3%大豆卵磷脂添加至 MCT 以用於潤滑帶狀物的外表面)之帶狀物中，且遞送至旋轉模。

- 將兩(2)個凝膠帶狀物饋入於兩(2)個旋轉模之間。模含有配對袋(12 個橢圓形)，其形成膠囊之形狀且提供密封機構。

- 在兩個模一半的口袋對齊之精確時刻，經由明膠帶狀物之間的包封楔注入填充材料(填充材料藉由重力流入料斗至包封泵之輸入。藉助於活塞泵之正排量將填充材料遞送至填充點)。在完整包封期間使填充物在氮氣下

維持在容器及料斗中。

- 由於模之間的壓力及包封楔施加的熱，形成密封。
- 緊接地在包封之後，在 32°C ±5°C（乾燥空氣）下在實體連接至包封機之旋轉式乾燥器系統中出現第一乾燥。將膠囊翻滾乾燥持續預定時間長度。

【0261】 與實例 4 類似，667 毫克/膠囊之軟明膠膠囊(橢圓形，大小 12)如下來製備：

實例 5：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	1	0.15	活性成份
Capryol™ 90	197.73	29.65	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	329.47	49.40	
檸檬酸三乙酯	131.8	19.76	親水性界面活性劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.67	1	親水性共溶劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	抗氧化劑

【0262】

實例 6：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	5	0.75	活性成份
Capryol™ 90	196.50	29.46	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	327.50	49.10	
檸檬酸三乙酯	131	19.64	親水性界面活性劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.67	1	親水性共溶劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	抗氧化劑

【0263】

實例 7：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	20	3	活性成份
Capryol™ 90	192.0	28.79	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	320	47.98	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	128	19.19	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	6.67	1	抗氧化劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	

【0264】

實例 7a：

替代地，667 毫克/膠囊之軟明膠膠囊(橢圓形，大小 12)如下來製備：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	20	3	活性成份
Capryol™ 90	193.80	29.06	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	323.00	48.43	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	129.20	19.37	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	0.667	0.1	抗氧化劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	

【0265】

實例 8：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	1	0.15	活性成份
Capryol™ 90	199.5	29.91	親脂性賦形劑/疏水性界面 活性劑
Kolliphor® RH40	332.5	49.85	親水性界面活性劑
檸檬酸三乙酯	133	19.94	親水性共溶劑
抗壞血酸棕櫚酸酯	0.667	0.1	抗氧化劑
DL-α-生育酚乙酸酯	0.334	0.05	抗氧化劑
總計	667	100	

【0266】

實例 9：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	20	3	活性成份
Labrafac™ PG	258.529	38.76	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Kolliphor® EL	323.162	48.45	親水性界面活性劑
乙醇	64.632	9.69	親水性共溶劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0267】

實例 10：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	20	3	活性成份
Labrafac™ PG	258.529	38.76	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Kolliphor® EL	323.162	48.45	親水性界面活性劑
Transcutol® HP	64.632	9.69	親水性共溶劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0268】

實例 11：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	15	2.25	活性成份
Miglyol® 812	260.53	39.06	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Kolliphor® EL	325.696	48.83	親水性界面活性劑
Transcutol® HP	65.099	9.76	親水性共溶劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0269】

實例 12：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	15	2.25	活性成份
Labrafac™ PG	260.530	39.06	親脂性賦形劑/油類賦形劑
維生素 E TPGS	390.795	58.59	親水性界面活性劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0270】

實例 13：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	15	2.25	活性成份
Labrafac™ PG	260.530	39.06	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Gelucire® 48/16	390.795	58.59	親水性界面活性劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0271】

實例 14：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	10	1.5	活性成份
Miglyol® 812	262.531	39.36	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Kolliphor® EL	393.797	59.04	親水性界面活性劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0272】

實例 15：

材料	單位劑量 (毫克/膠囊)	百分比 (% w/w)	功能
COMPOUND	15	2.25	活性成份
Labrafac™ PG	260.530	39.06	親脂性賦形劑/油類賦形劑
Kolliphor® EL	390.795	58.59	親水性界面活性劑
沒食子酸丙酯	0.667	0.1	抗氧化劑
總計	667	100	

【0273】

IV.實例組合物之物理及化學特徵：

挑戰測試

關於所有挑戰測試，在完整 COMPOUND 溶解之後，報導初始時間點。

【0274】

分散研究

執行分散研究以檢查調配物在稀釋下之行為(不存在 COMPOUND 沈澱)。在 FaSSGF (pH1.6)、FaSSIF (pH6.5)及 FeSSIF (pH5.0)中進行具有所選 COMPOUND 調配物之分散研究。將大約 5 mL 之培養基置放於瓶中且在室溫下，將約 200 mg 填充調配物添加至培養基中。在初始時間點使所得混合物渦旋且接著週期性地反向渦旋。歷經六(6)小時藉由顯微鏡觀測檢查藥物沈澱。

【0275】

溫度循環研究

在加速條件下，執行溫度循環研究以評估在溫度變化下之 COMPOUND 沈澱及調配物相分離。將大約 5 g 所選之填充 COMPOUND 調配物在 2 至 8°C 及 37°C 下交替地儲存 24 h，歷經至少六(6)天。為了清楚起見，目測觀察樣本，顆粒物質及相分離。

【0276】

保持時間研究

執行維持時間研究以檢查在室溫下調配物態樣隨著時間推移之任何物理變化。將所選之填充 COMPOUND 調配物在室溫下儲存至少七(7)天。為了清楚起見，最少一日一次觀測樣本，例如藥物沈澱、藥物結晶及相分

離。此測試指示調配物之短期物理穩定性。另外，可目測檢查膠囊填充內含物之物理態樣。

【0277】

水挑戰

執行水挑戰測試，以檢查在產物製造及儲存期間可能存在於填充調配物中之最大水含量下 **COMPOUND** 沈澱之不存在(不將水作為成份添加至調配物中，但膠囊殼可能含有至多 8% 水，該水中之一些可能潛在地轉移至填充調配物中)。視 **COMPOUND** 至調配物中之行為而定，藉由將大約 6.5% 至 10% 之水添加至調配物中來挑戰所選之填充 **COMPOUND** 調配物。將大約 2.7 g 填充物稱重至瓶中且添加大約 0.3 g 之水以達成含 10% 水之填充物。使瓶渦旋十(10)秒且在環境條件下靜置以在至多 10 天之時段內沈降。進行目測及顯微鏡觀測(藥物沈澱、相分離、物理態樣)。

【0278】

塑化劑挑戰

執行塑化劑挑戰測試，以檢查在由於塑化劑自膠囊殼進入而可能存在於填充調配物中之最差塑化劑含量下 **COMPOUND** 沈澱之不存在。藉由將大約 3% 之塑化劑添加至調配物中來挑戰所選之填充 **COMPOUND** 調配物。將大約 2.9 g 填充物稱重至瓶中且添加大約 0.1 g 塑化劑。分析甘油及 Polysorb。使瓶渦旋十(10)秒且在環境條件下靜置以在 10 天之時段內沈降。進行目測及顯微鏡觀測(藥物沈澱、相分離、物理態樣)。

【0279】

消化測試

可類似於所描述之文獻程序(Cuiné J.等人 2008. *Evaluation of the*

impact of surfactant digestion on the bioavailability of danazol after oral administration of lipidic self-emulsifying formulations to dogs. J. Pharm. Sci. 97 (2), 995-1012)來執行活體外消化實驗。執行消化測試以檢查在「活體外」消化調配物後 COMPOUND 沈澱之不存在。將大約 0.5 g 所選之填充 COMPOUND 調配物溶解於 50 mL 之 SIF 溶液中。在 3 h 期間在 37°C 下磁力攪拌所得混合物。執行顯微鏡觀測以檢查 COMPOUND 沈澱。亦並行地對安慰劑調配物(無 COMPOUND)執行消化測試作為參考。可藉由 HPLC 測定消化實驗期間溶解於所採用之消化等分試樣之水相中的 COMPOUND 百分比。

【0280】

賦形劑溶液之穩定性評估

用於物理及化學穩定性研究追蹤之調配物樣本可經製備且例如在 40 °C/75%相對濕度下在琥珀色玻璃瓶中儲存 1 個月、3 個月或 12 個月之後；使用由顯微鏡檢查及 HPLC 分析控制來對化學及物理穩定性進行測試。

【0281】

軟明膠膠囊之穩定性評估

針對含量及相關物質，藉由 HPLC 使用以下分析方法來評估含有實例批料之膠囊在 25°C/60% RH 下及 40°C/75%RH 下之穩定性：

HPLC 系統：Waters UPLC Acquity H 類或等效物；流速：1.5 mL/min；管柱溫度：50°C；自動取樣器溫度：25°C；注射體積：3.0 µL；管柱：Waters Cortecs Shield RP18 1.6 µm 2.1*150 mm；波長：250 nm；樣本濃度 20 µg/mL；溶劑 A：水+ 0.05% TFA (v/v)；溶劑 B：乙腈+ 0.05% TFA (v/v)；梯度：

時間(min)	% 溶劑 A	% 溶劑 B
0.0	98	2
20.0	5	95
20.5	0	100
27.0	0	100
27.5	98	2
32.0	98	2

【0282】 實例 7、7a 及 8 之組合物展示在 1、3、6、9 及 12 個月之時間點時在 25°C/60% RH 下小於 0.1 w/w%之雜質增加。

【0283】 實例 7、7a 及 8 之組合物展示在 1、3 及 6 個月之時間點時在 40°C/75% RH 下小於 0.1 w/w%之雜質增加。

【0284】 實例 7、7a 及 8 之組合物展示在 1、3、6、9 及 12 個月之時間點時在 25°C/60% RH 下穩定的含量結果。

【0285】 實例 7、7a 及 8 之組合物展示在 1、3 及 6 個月之時間點時在 40°C/75% RH 下穩定的含量結果。

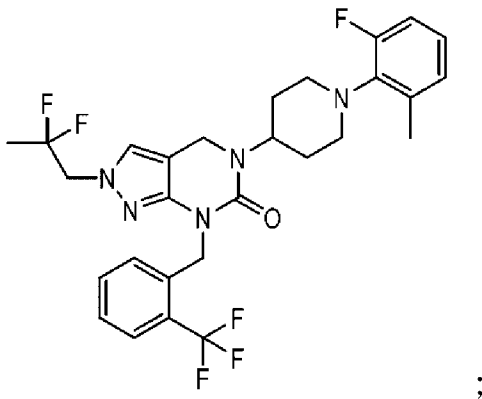
【0286】 因此，所有探究批料之膠囊可視為在 25°C/60% RH 下穩定至少 12 個月且在 40°C/75% RH 下穩定至少 6 個月。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】

一種醫藥組合物，其為自乳化藥物遞送系統(SEDDES)、自微乳化藥物遞送系統(SMEDDS)或自奈米乳化藥物遞送系統(SNEDDS)；該醫藥組合物包含：

總計 0.05 ± 0.005 ww% 至 5 ± 0.5 ww% 之化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮：



其中該化合物呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式；

其中該醫藥組合物包含賦形劑之混合物，其包含

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之一或多種親脂性賦形劑，其選自一或多種疏水性界面活性劑及/或一或多種油類賦形劑；

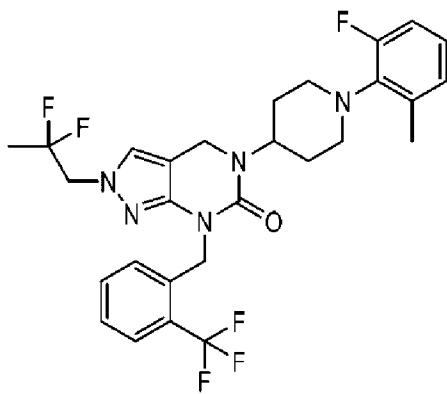
總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww% 之一或多種親水性界面活性劑；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww% 之一或多種親水性共溶劑。

【請求項 2】

如請求項 1 之醫藥組合物；其包含

化合物 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮：



其中該化合物呈游離鹼形式或呈醫藥學上可接受之鹽形式；

及

賦形劑之混合物，其包含：

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww%之一或多種親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑獨立地選自

疏水性界面活性劑，其選自 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯及甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及/或

油類賦形劑，其選自中長鏈三酸甘油酯油及 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww%之一或多種親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑獨立地選自聚乙二醇衍生之長鏈脂質及聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww%之一或多種親水性共溶劑；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100。

【請求項 3】

如請求項 1 之醫藥組合物，其包含

總量 0.05 ± 0.005 至 5 ± 0.5 ww%之呈游離鹼形式的 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-

四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；及

總量至少 80 ± 8 ww% 之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為
1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面
活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww% 之一種或兩種親水性共溶劑；

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為
1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面
活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww% 之一種或兩種親水性共溶劑；

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為
1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面
活性劑為聚乙二醇衍生之甘油中長鏈單-/二-脂肪酸酯；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww% 之一種或兩種親水性共溶劑；

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為
甘油中長鏈三-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面
活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww% 之一種或兩種親水性共溶劑；

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為

甘油中長鏈三-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；或

總計 20 ± 2 至 50 ± 5 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈二-脂肪酸酯；

總計 30 ± 3 至 80 ± 8 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之蓖麻油；及

總計 0 至 25 ± 2.5 ww%之一種或兩種親水性共溶劑；

其中該賦形劑之混合物之總 ww%為 100；及

其中該醫藥組合物之總 ww%為 100。

【請求項 4】

如請求項 1 之醫藥組合物，其包含

總量 0.075 ± 0.0075 至 4.5 ± 0.45 ww%之呈游離鹼形式的 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮；及

總量至少 80 ± 8 ww%之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

總計 20 ± 2 至 40 ± 4 ww%之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；

總計 40 ± 4 至 70 ± 7 ww%之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油；及

無親水性共溶劑；或總計 10 ± 1 至 20 ± 2 ww%之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚；

其中該賦形劑之混合物之總 ww% 為 100；及
其中該醫藥組合物之總 ww% 為 100。

【請求項 5】

如請求項 1 之醫藥組合物，其基本上由以下組成：

總量 0.075 ± 0.0075 至 4.5 ± 0.45 ww% 之呈游離鹼形式的 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮；及

按該醫藥組合物之總重量計，總量至少 90 ± 9 ww% 之賦形劑之混合物，其中該賦形劑之混合物包含：

總計 20 ± 2 至 40 ± 4 ww% 之親脂性賦形劑，其中該親脂性賦形劑為 1,2-丙二醇中長鏈單-脂肪酸酯；

總計 40 ± 4 至 70 ± 7 ww% 之親水性界面活性劑，其中該親水性界面活性劑為聚乙二醇衍生之氫化蓖麻油；及

無親水性共溶劑；或總計 10 ± 1 至 20 ± 2 ww% 之一種或兩種親水性共溶劑，其選自檸檬酸三乙酯、乙醇及二乙二醇單乙醚；

其中該賦形劑之混合物之總 ww% 為 100；及
視情況選用之一種或兩種抗氧化劑，其係選自

一種去氧劑，其按該醫藥組合物之總重量計之量低於 2 ± 0.2 ww%，
及/或

一種鏈終止劑，其按該醫藥組合物之總重量計之量低於 0.3 ± 0.03 ww%；

其中該醫藥組合物之總 ww% 為 100。

【請求項 6】

如請求項 5 之醫藥組合物，其中該去氧劑相對於該醫藥組合物之總重量以 0.1 ± 0.01 至 1 ± 0.1 ww% 之量存在。

【請求項 7】

如請求項 5 之醫藥組合物，其中該鏈終止劑相對於該醫藥組合物之總重量以 0.05 ± 0.005 至 0.2 ± 0.02 ww% 之量存在。

【請求項 8】

如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組合物，其中將該醫藥組合物填充至軟明膠膠囊中。

【請求項 9】

如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組合物，其中以呈結晶形式之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮用於製備該組合物，其中該結晶形式之特徵為在 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之峰： 6.2° 、 9.5° 及 14.4° ；其中藉由在無 $K\alpha 2$ 脫附之情況下使用經組合之 Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲得該 X 射線粉末繞射圖；且該等 2θ 值之精確度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

【請求項 10】

一種結晶形式之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯基)-2,4,5,7-四氫-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-酮，其中在 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之峰： 6.2° 、 9.5° 及 14.4° ；其中藉由在無 $K\alpha 2$ 脫附之情況下使用經組合之 Cu $K\alpha 1$ 及 $K\alpha 2$ 輻射獲得該 X 射線粉末繞射圖；且該等 2θ 值之精確度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

【請求項 11】

如請求項 10 之結晶形式之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮，其中在該 X 射線粉末繞射圖中存在以下折射角 2θ 之峰： 6.2° 、 9.5° 、 14.4° 、 15.7° 及 18.6° ；其中藉由在無 $K\alpha_2$ 脫附之情況下使用經組合之 Cu $K\alpha_1$ 及 $K\alpha_2$ 輻射，獲得該 X 射線粉末繞射圖；且該等 2θ 值之精確度在 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 之範圍內。

【請求項 12】

如請求項 11 之結晶形式之 2-(2,2-二氟-丙基)-5-[1-(2-氟-6-甲基-苯基)-哌啶-4-基]-7-(2-三氟甲基-苯甲基)-2,4,5,7-四氫-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-酮，其具有如藉由差示掃描熱量計所測定之 $163 \pm 3^\circ\text{C}$ 之熔點。

【請求項 13】

如請求項 1 至 7 中任一項之醫藥組合物，其用作藥劑。

【請求項 14】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療與升高之 C5a 含量及/或 C5aR 活化相關的病原性事件相關之疾病及病症之藥物。

【請求項 15】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自血管炎疾病或病症。

【請求項 16】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自涉及血管內微泡釋放之發炎性疾病或病症。

【請求項 17】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自免疫複合體(IC)疾病或病症。

【請求項 18】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自神經退化性疾病或病症。

【請求項 19】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自補體相關之發炎性疾病或病症。

【請求項 20】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自大皰性疾病或病症。

【請求項 21】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自與缺血及/或缺血性再灌注損傷有關之疾病或病症。

【請求項 22】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自發炎性腸疾病或病症。

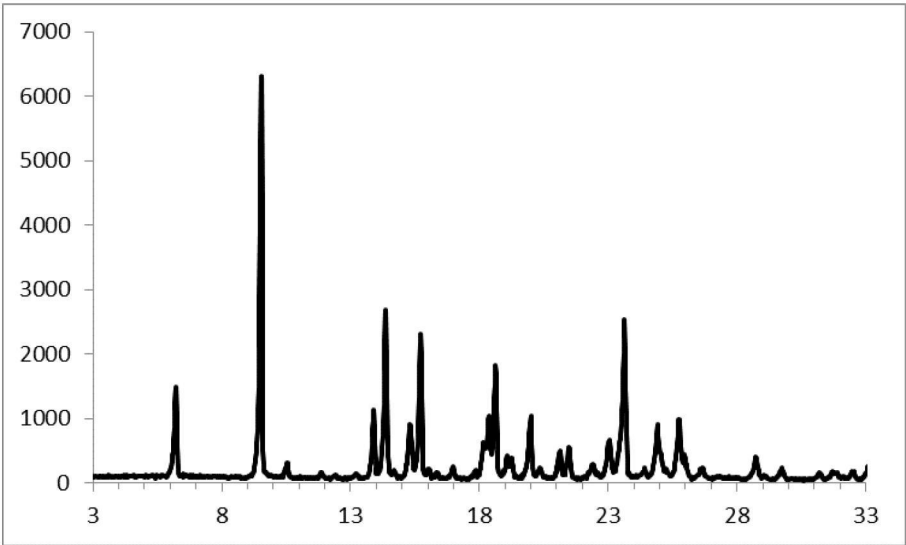
【請求項 23】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自自體免疫疾病或病症。

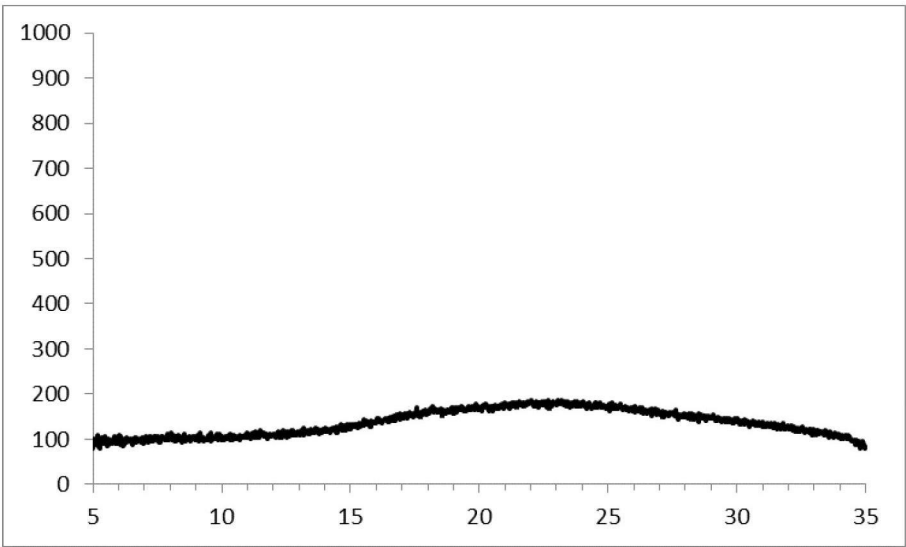
【請求項 24】

一種如請求項 1 至 9 中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防/防治或治療疾病及病症之藥物，該疾病及病症選自癌症。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】