



(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 I848047 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：109103777

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K31/5377(2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/11

歐洲專利局

19156399.8

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：克里克 丹尼斯 KRICKAU, DENNIS (DE)；拉加迪努 伊麗妮 LAGKADINOU, ELENI (GR)；文格納 安特杰 瑪格利特 WENGNER, ANTJE MARGRET (DE)；克勞斯 麥可 KRAUSE, MICHAEL (DE)；塞爾諾 彼得 SERNO, PETER (DE)；巴林 米迦勒 BAIRLEIN, MICHAELA (DE)；威爾金森 蓋瑞 WILKINSON, GARY (GB)；沃特 西歐賓漢 WATTERS, SIOBHAN (IE)；亞夕 帕迪斯 ASSI, PARDIS (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/020320A1

網路文獻 Bayer, "First-in-human study of ATR inhibitor BAY1895344 in patients with advanced solid tumors and lymphomas",
Clinicaltrials.gov, version date: 2019/1/17, NCT03188965

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：2 共 70 頁

(54)名稱

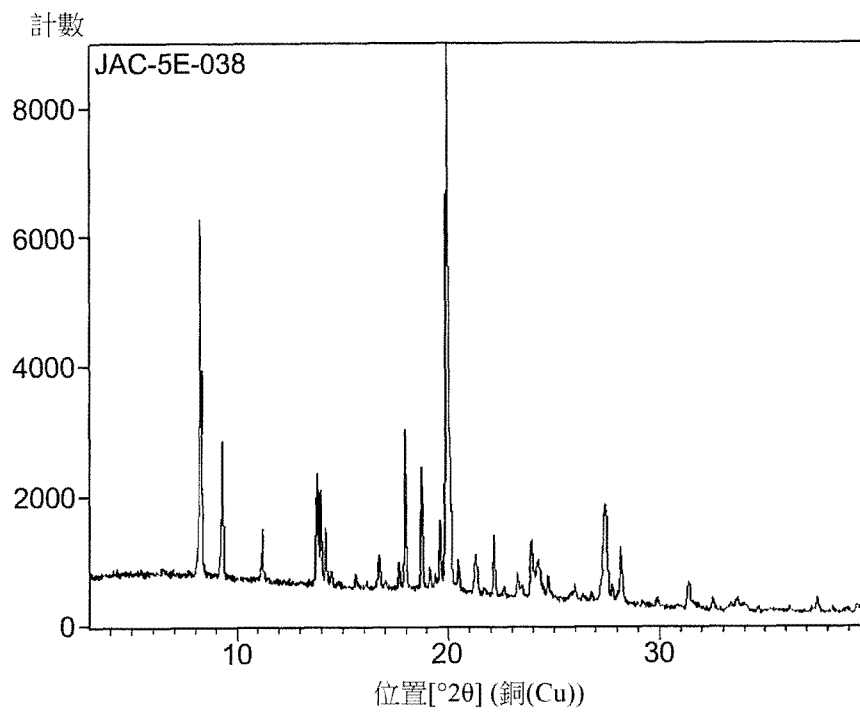
用於治療過度增生疾病之 ATR 激酶抑制劑

(57)摘要

本發明係關於用於治療過度增生疾病之 ATR 激酶抑制劑，2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7- 啉，其特徵在於其每天投與 10 mg 至 160 mg 之量，特定言之，每天投與 60 mg 至 160 mg 之量。本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含 5 mg 至 80 mg 之量的 2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7- 啉及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。本發明亦係關於一種用於製造該醫藥組合物之方法。

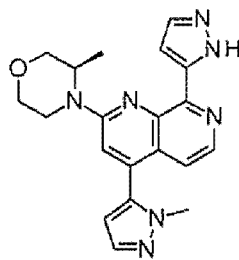
The present invention relates to the ATR kinase inhibitor, 2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridine, for use in the treatment of a hyper-proliferative disease, characterized in that it is administered in an amount of from 10 mg to 160 mg per day, particularly in an amount of 60 to 160 mg per day. The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising 2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridine in an amount of from 5 mg to 80 mg and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The present invention also relates to a process for manufacturing said pharmaceutical composition.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



(I)



I848047

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療過度增生疾病之ATR激酶抑制劑

【英文發明名稱】

ATR KINASE INHIBITOR FOR USE IN THE TREATMENT OF A
HYPER-PROLIFERATIVE DISEASE

【中文】

本發明係關於用於治療過度增生疾病之ATR激酶抑制劑，2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-噻啉，其特徵在於其每天投與10 mg至160 mg之量，特定言之，每天投與60 mg至160 mg之量。本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含5 mg至80 mg之量的2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-噻啉及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。本發明亦係關於一種用於製造該醫藥組合物之方法。

【英文】

The present invention relates to the ATR kinase inhibitor, 2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridine, for use in the treatment of a hyper-proliferative disease, characterized in that it is administered in an amount of from 10 mg to 160 mg per day, particularly in an amount of 60 to 160 mg per day. The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising 2-[(3R)-3-methylmorpholin-4-yl]-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(1H-pyrazol-5-yl)-1,7-naphthyridine in an amount of from 5 mg to

80 mg and at least one pharmaceutically acceptable excipient. The present invention also relates to a process for manufacturing said pharmaceutical composition.

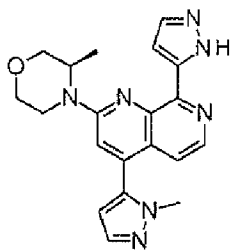
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療過度增生疾病之ATR激酶抑制劑

【英文發明名稱】

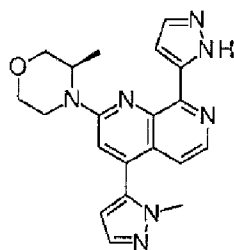
ATR KINASE INHIBITOR FOR USE IN THE TREATMENT OF A HYPER-PROLIFERATIVE DISEASE

【技術領域】

【0001】本發明係關於用於治療過度增生疾病之ATR激酶抑制劑，2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-喹啉，其特徵在於其每天投與10 mg至160 mg之量，特定言之，每天投與60 mg至160 mg之量。本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含5 mg至80 mg之量的2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-喹啉及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。本發明亦係關於一種用於製造該醫藥組合物之方法。

【先前技術】

【0002】2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-喹啉為式(I)化合物



(I) 。

【0003】其亦稱為BAY1895344且為ATR激酶抑制劑，其可用於治

療過度增生疾病。此化合物之合成描述於國際專利公開案 WO2016/020320中，尤其描述於其實例111中。

【0004】根據臨床研究方案且基於在向小鼠、大鼠及犬投與 BAY1895344之後由活體內實驗，及由血漿結合蛋白質及血液/血漿分配之活體外資料獲得之資料，在用BAY1895344開始臨床試驗時估算出人類中大於300 mg BID 3天給藥/4天停藥 (意謂每天大於600 mg之劑量)之有效劑量。

【0005】本發明之一個目標為鑑別適用於治療一或多種過度增生疾病的式(I)化合物之一或多種日劑量以及給藥時程。本發明之另一目標為鑑別可用於此類治療的包含式(I)化合物之醫藥組合物。

【0006】不管在此項技術中關於激酶抑制劑所描述的進展如何，仍需要用於治療過度增生疾病之經改良醫藥組合物，尤其適用於經口投與以提高患者之順應性的醫藥組合物。

【0007】醫藥組合物之釋放概況必須轉譯為足以實現有效療法之活性成分之血漿含量。因為活性成分之物理化學特性在很大程度上彼此不同，所以調配醫藥組合物之賦形劑的類型及量通常為不可預測的，其實實際上適用於達成某一活性成分之所需血漿含量。

【0008】除其溶解特性以外，醫藥組合物之化學及機械穩定性亦具有重要性。

【0009】最後，重要的是製造方法實現具有高產品品質之醫藥組合物的大規模生產。

【0010】經證實用於GMP製造包含式(I)化合物之醫藥組合物的可再生大規模(≥ 2 kg)方法之研發為困難的。在將包含式(I)化合物之醫藥組合

物之GMP製造擴增至2 kg規模期間，會遇到不同問題，諸如流動及壓實問題，尤其在製錠期間(詳情參看下文實驗章節)。

【0011】因此，本發明之另一目標為提供一種用於產生包含式(I)化合物之醫藥組合物的方法，其使得可尤其以 ≥ 2 kg之規模產生該醫藥組合物。

【發明內容】

【0012】

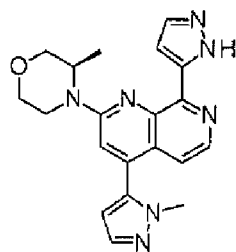
供使用之化合物

根據第一態樣，本發明係關於2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-噻啉，或其互變異構體、溶劑合物、醫藥學上可接受之鹽，其用於治療過度增生疾病，其特徵在於其係每天投與10 mg至160 mg之量，特定言之，每天投與60 mg至160 mg之量，較佳地，每天投與80 mg至160 mg之量。

【0013】式(I)化合物可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，其每日兩次(BID)投與，例如以達成10 mg至160 mg之日劑量，特定言之，以60 mg至160 mg/天之量，較佳地，以80 mg至160 mg/天之量。

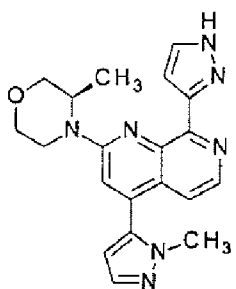
【0014】非常出人意料地，證實40 mg與80 mg BID之間的在人類中之有效劑量比大於300 mg BID 3天給藥/4天停藥的所估算之有效劑量低超過3倍(80 mg BID)且高達超過7倍(40 mg BID)，此在用式(I)化合物開始臨床試驗時已假定。可能尚未預測到所估算與實際劑量之間的此非常顯著之差異且鑒於臨床前藥物動力學資料，其為非常出人意料的。

【0015】「2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-噻啉」為式(I)化合物



(I) 。

【0016】式(I)化合物可以式(Ia)之互變異構體形式存在



(Ia) 。

【0017】式(I)化合物可以不同固體形式存在，其描述於國際專利公開案WO2018/153970中。較佳為多晶型形式，其稱為「形式A」及「形式B」。最佳為「形式B」。

【0018】用於製備式(I)化合物之不同固體形式，諸如形式A及形式B之方法描述於國際專利公開案WO2018/153970中。

【0019】用於製備較佳「形式B」之方法描述於國際專利公開案WO2016/020320A1之實例111及國際專利公開案WO2018/153970中。

【0020】根據本發明之第一態樣之一實施例(「供使用之化合物」)，投與式(I)化合物之形式A。式(I)化合物之形式A的X射線粉末繞射圖顯示於圖1中。

【0021】根據本發明之第一態樣之一較佳實施例，投與式(I)化合物之形式B。式(I)化合物之形式B的X射線粉末繞射圖顯示於圖2中。

【0022】式(I)化合物可以溶劑合物形式，尤其以水合物形式存在。

此外，式(I)化合物可以鹽形式存在。該鹽可為任何鹽，有機或無機加成鹽，較佳任何醫藥學上可接受之鹽，通常用於製藥中。

【0023】術語「醫藥學上可接受之鹽」係指式(I)化合物之相對無毒的無機或有機酸加成鹽。例如，參見S. M. Berge等人「Pharmaceutical Salts,」 J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19。式(I)化合物之適合的醫藥學上可接受之鹽可為例如式(I)化合物之酸加成鹽，諸如與無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、二硫酸、磷酸或硝酸)之酸加成鹽，或與有機酸(諸如甲酸、乙酸、乙醯乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水楊酸、2-(4-羥苯甲醯基)-苯甲酸、樟腦、肉桂酸、環戊丙酸、二葡萄糖酸、3-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、雙羥萘酸、果膠酯酸、過硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、2-羥基乙烷磺酸酯、衣康酸、胺基磺酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟腦磺酸、檸檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、丁二酸、蘋果酸、己二酸、海藻酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、D-葡萄糖酸、杏仁酸、抗壞血酸、葡糖庚酸、甘油磷酸、天冬胺酸、磺基水楊酸、半硫酸或硫氰酸)之酸加成鹽。較佳為式(I)化合物與鹽酸之酸加成鹽。

【0024】式(I)化合物或其互變異構體、溶劑合物(例如水合物)、醫藥學上可接受之鹽或式(I)化合物之固體形式中之任一者可以微米尺寸化形式使用。微米尺寸化可藉由標準碾磨方法來達成。

【0025】術語「過度增殖疾病」包括但不限於例如：牛皮癬、癬痕瘤及影響皮膚之其他增生；良性前列腺增生(BPH)；實體腫瘤，諸如乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、

皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端癌轉移。

【0026】術語「過度增生疾病」亦包括淋巴瘤、肉瘤及白血病。

【0027】乳癌之實例包括但不限於侵襲性乳腺管癌、侵襲性小葉癌、乳腺管原位癌(ductal carcinoma *in situ*)及小葉原位癌。

【0028】呼吸道癌之實例包括但不限於小細胞肺癌及非小細胞肺癌，以及支氣管腺瘤及胸膜肺母細胞瘤。

【0029】腦癌之實例包括但不限於腦幹及下丘腦神經膠質瘤、小腦及大腦星形細胞瘤、神經管母細胞瘤、室管膜瘤以及神經外胚層及松果體腫瘤。

【0030】男性生殖器官腫瘤包括但不限於前列腺癌及睪丸癌。

【0031】女性生殖器官腫瘤包括但不限於子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

【0032】消化道腫瘤包括但不限於肛門癌、結腸癌、結腸直腸癌、食道癌、膽囊癌、胃癌、胰臟癌、直腸癌、小腸癌及唾液腺癌。

【0033】泌尿道腫瘤包括但不限於膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

【0034】眼癌包括但不限於眼內黑色素瘤及視網膜母細胞瘤。

【0035】肝癌之實例包括但不限於肝細胞癌(有或無纖維板層變異之肝細胞癌)、膽管癌(肝內膽管癌)及混合型肝細胞膽管癌。

【0036】皮膚癌包括但不限於鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、惡性黑色素瘤、梅克爾細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑色素瘤皮膚癌。

【0037】頭頸癌包括但不限於喉癌、下嚥癌、鼻咽癌、口咽癌、唇

及口腔癌及鱗狀細胞癌。

【0038】淋巴瘤包括但不限於AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、皮膚T細胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、霍奇金氏病及中樞神經系統之淋巴瘤。

【0039】肉瘤包括但不限於軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤。

【0040】白血病包括但不限於急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病及毛細胞白血病。

【0041】此等疾病在人類中已得到良好表徵，且在其他哺乳動物中亦以類似病源學存在，且可藉由投與本發明之醫藥組合物來治療。

【0042】過度增生疾病可藉由DNA損傷反應(DDR)機制中之一或多種缺陷表徵。特定言之，過度增生疾病可藉由一或多種生物標記表徵，其描述於國際專利公開案WO2018/153968，該公開案以引用之方式併入本文中。特定言之，過度增生疾病可藉由WO2018/153968中特定描述之一或多種基因及/或蛋白質中的一或多種有害突變表徵。較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或ATM蛋白質及/或BRCA1蛋白質中之一或多種有害突變表徵。

【0043】此外，過度增生疾病可藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或BRCA2基因及/或PALB2基因及/或ARID1A基因中之一或多種有害突變及/或藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0044】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或BRCA2基因中之一或多種有害突變及/或藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0045】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因中之一或多種有害突變表徵。

【0046】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0047】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因中之一或多種有害突變及藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0048】較佳地，過度增生疾病係藉由BRCA1基因中之一或多種有害突變表徵。

【0049】較佳地，過度增生疾病係藉由BRCA2基因中之一或多種有害突變表徵。

【0050】此外，過度增生疾病可藉由PALB2基因中之一或多種有害突變表徵。

【0051】此外，過度增生疾病可藉由ARID1A基因中之一或多種有害突變表徵。

【0052】如本文所使用，術語「有害突變」意謂對該基因之功能或對其相應RNA或其相應蛋白質之功能具有不利影響的基因之突變。

【0053】舉例而言，基因之有害突變可能引起該基因之基因表現量降低，或蛋白質之量降低，尤其蛋白質損失，或對應於該基因之蛋白質之活性降低，或與相應野生型基因/蛋白質相比，其可產生非功能性基因/蛋白質(「功能損失型」)。

【0054】有害突變之實例包括但不限於以下：

有害突變可為無意義突變，其為相應基因中之點突變，引起過早終止密碼子，或轉錄mRNA及對應於相應基因之截短、不完整及非功能性蛋白質中之無意義密碼子。

【0055】有害突變可為錯義突變，其為相應基因中之點突變，引起產生非功能性蛋白質(功能完全損失)或相較於相應野生型蛋白質具有功能部分損失之蛋白質中之任一者。

【0056】有害突變亦可引起讀框轉移突變，其為由此類基因中之一或多個核苷酸插入或缺失引起之相應基因中的基因突變，其中核苷酸數目不可經三整除，且產生對應於相應基因之(有時截短之)非功能性蛋白質。

【0057】有害突變亦可為較大重排突變，例如破壞相應蛋白質之閱讀框架或關鍵功能域的一或多個外顯子之缺失。較大重排突變之另一實例為破壞相應蛋白質之閱讀框架或關鍵功能域的一或多個非末端外顯子之重複。

【0058】有害突變亦可為剪接位點突變，其為在將前驅體信使RNA加工成成熟信使RNA期間在剪接發生之特定位點中插入、刪除或改變許多核苷酸的基因突變。驅動外顯子識別之剪接位點共同序列位於內含子之最末端。剪接位點之缺失引起一或多個內含子留存於成熟mRNA中，由此產生對應於相應基因之非功能性蛋白質。

【0059】有害突變亦可為拷貝數變異(CNV)，特定言之，相較於相應基因之正常基因拷貝數，基因拷貝數減少(例如，同種接合子或異種接合子缺失)。

【0060】舉例而言，ATM基因及/或ATM蛋白質中之有害突變可能引起ATM蛋白質之損失及/或ATM功能之損失。舉例而言，BRCA1基因及/或BRCA1蛋白質中之有害突變可能引起BRCA1蛋白質之損失及/或BRCA1功能之損失。

【0061】用於測定一或多種有害突變(例如在ATM或BRCA1或

BRCA2或PALB2或ARID1A基因中及/或在ATM或BRCA1或BRCA2或PALB2或ARID1A蛋白質中)的方法為熟習此項技術者所已知且描述於例如WO2018/153968中，其以引用的方式併入本文中。

【0062】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與10 mg至160 mg之量，或20 mg至120 mg之量，或60 mg至160 mg之量，或每天投與20 mg至80 mg之量，較佳每天投與80 mg至160 mg之量。

【0063】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與160 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與80 mg (例如早晨80 mg之第一劑量及晚間80 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0064】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為1天給藥/6天停藥。

【0065】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0066】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0067】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0068】根據第一態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【0069】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與

80 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0070】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0071】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與140 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與70 mg (例如早晨70 mg之第一劑量及晚間70 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0072】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與70 mg之量且給藥時程為1天給藥/6天停藥。

【0073】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與70 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0074】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與70 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0075】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與70 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0076】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與70 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0077】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與

70 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0078】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與120 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與60 mg (例如早晨60 mg之第一劑量及晚間60 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0079】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為1天給藥/6天停藥。

【0080】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0081】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0082】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0083】根據第一態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【0084】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0085】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行

治療。

【0086】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與110 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與55 mg (例如早晨55 mg之第一劑量及晚間55 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0087】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與55 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0088】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與55 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0089】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與55 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0090】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與55 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0091】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與55 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0092】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與100 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與50 mg (例如早晨50 mg之第一劑量及晚間50 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次

(BID)投與。

【0093】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0094】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0095】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0096】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0097】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0098】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與50 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0099】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與90 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與45 mg (例如早晨45 mg之第一劑量及晚間45 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0100】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0101】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0102】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0103】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0104】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0105】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0106】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與45 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0107】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與80 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與40 mg (例如早晨40 mg之第一劑量及晚間40 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0108】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為2天給藥/5天停藥。

【0109】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與

40 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0110】根據第一態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0111】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0112】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0113】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0114】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0115】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0116】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與70 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與35 mg (例如早晨35 mg之第一劑量及晚間35 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0117】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0118】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0119】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0120】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0121】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0122】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與35 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0123】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與60 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與30 mg (例如早晨30 mg之第一劑量及晚間30 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0124】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0125】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0126】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0127】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0128】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0129】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0130】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與30 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0131】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與50 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與25 mg (例如早晨25 mg之第一劑量及晚間25 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0132】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0133】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0134】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與

25 mg之量且，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0135】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0136】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0137】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0138】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與25 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0139】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與40 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與20 mg (例如早晨20 mg之第一劑量及晚間20 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0140】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0141】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。換言之，在此實施例中，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0142】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續兩週，之後中斷一週不進行

治療。

【0143】在第一態樣之一實施例中，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量，給藥時程為3天給藥/4天停藥持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0144】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0145】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0146】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0147】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量且給藥時程為連續的。換言之，在此給藥時程中，每日投與20 mg (BID) (=7天給藥/0天停藥)。

【0148】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量，給藥時程持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0149】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量，給藥時程持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0150】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與20 mg之量，給藥時程持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0151】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與30 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與15 mg (例如早晨15 mg之第一劑量及晚間15 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次

(BID)投與。

【0152】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0153】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量且給藥時程為4天給藥/3天停藥。

【0154】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0155】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0156】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量且給藥時程為連續的。換言之，在此給藥時程中，每日投與15 mg (BID) (=7天給藥/0天停藥)。

【0157】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量，給藥時程持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0158】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量，給藥時程持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0159】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與15 mg之量，給藥時程持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0160】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與20 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與10 mg (例如早晨10 mg之第一劑量及晚間10 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0161】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量且給藥時程為5天給藥/2天停藥。

【0162】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0163】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量且給藥時程為連續的。換言之，在此給藥時程中，每日投與10 mg (BID) (=7天給藥/0天停藥)。

【0164】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量，給藥時程持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0165】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量，給藥時程持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0166】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與10 mg之量，給藥時程持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0167】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與10 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與。較佳地，每日兩次(BID)投與，其意謂每日兩次向患者投與5 mg (例如早晨5 mg之第一劑量及晚間5 mg之第二劑量)。最佳地，式(I)化合物每 12 ± 1 小時每日兩次(BID)投與。

【0168】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與5 mg之量且給藥時程為6天給藥/1天停藥。

【0169】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與5 mg之量且給藥時程為連續的。換言之，在此給藥時程中，每日投與5 mg (BID) (=7天給藥/0天停藥)。

【0170】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與5 mg之量，給藥時程持續一週，之後中斷一週不進行治療。

【0171】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與5 mg之量，給藥時程持續兩週，之後中斷一週不進行治療。

【0172】根據第一態樣之一實施例，式(I)化合物係以BID方式投與5 mg之量，給藥時程持續三週，之後中斷一週不進行治療。

【0173】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中。

【0174】術語「醫藥學上可接受之賦形劑」為在與活性成分(式(I)化合物)之有效活性一致的濃度下對患者相對無毒且無害的任何賦形劑，使得可歸因於賦形劑之任何副作用不會消除活性成分之有益效應。

【0175】在本發明之情形下，醫藥學上可接受之賦形劑為例如填充劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、塗佈劑。

【0176】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於以該醫藥組合物重量計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其3至25%的份額，較佳4至22%的份額，最佳5至20%的份額。

【0177】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於以該醫藥組合物重量計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其份3至25%的份額，較佳4至22%的份額，最佳5至20%的份額且醫藥組合物包含滑動劑。較佳地，醫藥組合物包含膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0178】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於以該醫藥組合物重量計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為20%的份額且醫藥組合物包含滑動劑。較佳地，醫藥組合物包含膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0179】術語「滑動劑」係指添加至醫藥組合物中以藉由減少粒子間摩擦來增強顆粒流動的醫藥學上可接受之賦形劑。其包括醫藥學上可接受之賦形劑，諸如膠態二氧化矽。較佳滑動劑為膠態二氧化矽。膠態二氧化矽可藉由 50 至 $600\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ，較佳 100 至 $300\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ ，最佳 175 至 $225\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ 之比表面積表徵。

【0180】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含乳糖，較佳為單水合乳糖，最佳為噴霧乾燥之單水合乳糖。噴霧乾燥之單水合乳糖較佳藉由粒度分佈表徵，其中10%之粒子的尺寸在 30 至 $70\text{ }\mu\text{m}$ 之間，50%之粒子的尺寸在 100 至 $140\text{ }\mu\text{m}$ 之間且90%之粒子的尺寸在 200 至 $240\text{ }\mu\text{m}$ 之間。噴霧乾燥之單水合乳糖之粒度分佈可藉由雷射繞射測定。

【0181】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含 5 mg 至 80 mg 之量，較佳 5 mg 至 40 mg 之量，更佳 40 mg 至 80 mg 之量的式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0182】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含 80 mg 之量的式(I)化合物。

【0183】根據第一態樣之一較佳實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含 80 mg 之量的式(I)化合物。

【0184】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵

在於醫藥組合物包含70 mg之量的式(I)化合物。

【0185】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含60 mg之量的式(I)化合物。

【0186】根據第一態樣之一較佳實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含60 mg之量的式(I)化合物。

【0187】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含50 mg之量的式(I)化合物。

【0188】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含40 mg之量的式(I)化合物。

【0189】根據第一態樣之一較佳實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含40 mg之量的式(I)化合物。

【0190】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含30 mg之量的式(I)化合物。

【0191】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含20 mg之量的式(I)化合物。

【0192】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含10 mg之量的式(I)化合物。

【0193】根據第一態樣之一實施例，本發明供使用之化合物的特徵在於醫藥組合物包含5 mg之量的式(I)化合物。

【0194】

醫藥組合物

根據第二態樣，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含5 mg至80 mg之量，較佳5 mg至40 mg之量，更佳40 mg至80 mg之量的式(I)化合物及

至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0195】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含80 mg之量之式(I)化合物。

【0196】根據第二態樣之一較佳實施例，醫藥組合物包含80 mg之量之式(I)化合物。

【0197】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含70 mg之量之式(I)化合物。

【0198】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含60 mg之量之式(I)化合物。

【0199】根據第二態樣之一較佳實施例，醫藥組合物包含60 mg之量之式(I)化合物。

【0200】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含50 mg之量之式(I)化合物。

【0201】根據第二態樣之一較佳實施例，醫藥組合物包含40 mg之量之式(I)化合物。

【0202】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含30 mg之量之式(I)化合物。

【0203】根據第二態樣之一較佳實施例，醫藥組合物包含20 mg之量之式(I)化合物。

【0204】根據第二態樣之一較佳實施例，醫藥組合物包含10 mg之量之式(I)化合物。

【0205】根據第二態樣之一實施例，醫藥組合物包含5 mg之量之式(I)化合物。

【0206】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額。

【0207】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物為3至10%的份額，較佳4至8%的份額。

【0208】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額，且醫藥組合物包含滑動劑，諸如膠態二氧化矽。較佳滑動劑為膠態二氧化矽。

【0209】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物為3至10%的份額，較佳4至8%的份額，且醫藥組合物包含滑動劑，諸如膠態二氧化矽。較佳滑動劑為膠態二氧化矽。

【0210】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物包含乳糖，尤其單水合乳糖或無水乳糖，較佳噴霧乾燥之單水合乳糖。噴霧乾燥之單水合乳糖之尤其較佳粒度分佈描述於上文中。

【0211】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含5至25%份額的式(I)化合物，70至90%份額的一或多種填充劑，0.5至3%份額的一或多種潤滑劑，2至10%份額的一或多種崩解劑及0.2至1%份額的一或多種滑動劑。

【0212】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含15至23%份額的式(I)化合物，70至85%份額的一或多種填充劑，0.5至2%份額的一或多種潤滑劑，2.5至7%份額的一或多種崩解劑及0.3至0.8%份額的一或多種滑動劑。

【0213】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含17至22%份額的式(I)化合物，73至82%份額的一或多種填充劑，0.7至1.5%份額的一或多種潤滑劑，3至6%份額的一或多種崩解劑及0.4至0.6%份額的一或多種滑動劑。

【0214】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含3至10%份額的式(I)化合物，85至92%份額的一或多種填充劑，0.5至3%份額的一或多種潤滑劑，2至10%份額的一或多種崩解劑及0.2至1%份額的一或多種滑動劑。

【0215】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含4至8%份額的式(I)化合物，87至91%份額的一或多種填充劑，0.5至3%份額的一或多種潤滑劑，2至10%份額的一或多種崩解劑及0.2至1%份額的一或多種滑動劑。

【0216】術語「填充劑」係指醫藥學上可接受之賦形劑，其添加至醫藥組合物中以增加其主體及/或重量。其包括醫藥學上可接受之賦形劑，諸如微晶纖維素及/或乳糖。

【0217】較佳地，填充劑為微晶纖維素及/或乳糖，尤其為單水合乳糖，較佳噴霧乾燥之單水合乳糖，或填充劑為兩種或更多種填充劑之混合物，諸如微晶纖維素與乳糖之混合物，尤其微晶纖維素與單水合乳糖之混合物，較佳微晶纖維素與噴霧乾燥之單水合乳糖之混合物。噴霧乾燥之單水合乳糖之尤其較佳粒度分佈描述於上文中。

【0218】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含一或多種填充劑為65至90%的份額，較佳70至85%的份額，最佳73至77%的份額。

【0219】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含一或多種填充劑為65至92%的份額，較佳70至92%的份額，最佳73至91%的份額。

【0220】術語「潤滑劑」係指醫藥學上可接受之賦形劑，其添加至醫藥組合物以在固體表面之間引入時減少摩擦、熱量及磨損。其包括醫藥學上可接受之賦形劑，諸如硬脂酸鎂。較佳地，潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0221】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含一或多種潤滑劑為0.5至3%的份額，較佳0.6至2%的份額，最佳0.8至1.2%的份額。

【0222】術語「崩解劑」係指醫藥學上可接受之賦形劑，其添加至醫藥組合物以使得其分解(崩解)以支持活性成分自醫藥組合物釋放。其包括醫藥學上可接受之賦形劑，諸如交聯羧甲纖維素鈉，較佳考慮交聯羧甲纖維素鈉。

【0223】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含一或多種崩解劑為2至10%的份額，較佳2.5至6%的份額，最佳3至5%的份額。

【0224】術語「滑動劑」如上文所定義。

【0225】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含一或多種滑動劑為0.2至1%的份額，較佳0.3至0.8%的份額，最佳0.4至0.6%的份額。

【0226】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含5至25%份額的式(I)化合物，40至51%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，30至38%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，0.5

至2%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)， 2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0227】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含10至24%份額的式(I)化合物，41至49%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，30至36%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，0.5至2%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0228】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含13至23%份額的式(I)化合物，41至47%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，30至35%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，0.5至2%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0229】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含16至22%份額的式(I)化合物，42至45%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31至33%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，0.5至2%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0230】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含19至21%份額的式(I)化合物，42至43%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31至32%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，0.5至2%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0231】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該

醫藥組合物包含20%份額的式(I)化合物，42.8%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31.7%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，1%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，4%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.5%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0232】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含19至21%份額的式(I)化合物，42至43%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31至32%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，1.1至1.5%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，2至8%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.2至0.8%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0233】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含20%份額的式(I)化合物，42.7%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31.7%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，1.1%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，4%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.5%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0234】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含20%份額的式(I)化合物，42.5%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31.7%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，1.3%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，4%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.5%份額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0235】根據第二態樣之一實施例，以本發明之醫藥組合物計，該醫藥組合物包含20%份額的式(I)化合物，42.3%份額的微晶纖維素(作為第一填充劑)，31.7%份額的單水合乳糖(作為第二填充劑)，1.5%份額的硬脂酸鎂(作為潤滑劑)，4%份額的交聯羧甲纖維素鈉(作為崩解劑)及0.5%份

額的膠態二氧化矽(作為滑動劑)。

【0236】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物用於經口投與。

【0237】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為固體口服劑型。

【0238】術語「固體口服劑型」包括顆粒、丸粒、錠劑、糖衣藥丸、丸劑、熔融劑、粉片或固態分散體。較佳地，固體口服劑型係選自錠劑(包衣或無包衣)、丸粒及顆粒。最佳地，固體口服劑型為錠劑。

【0239】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物可為無包衣或包衣錠劑。

【0240】典型醫藥學上可接受之錠劑包衣劑為羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、蔗糖、液體葡萄糖、乙基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚乙二醇及蟲膠。包衣劑可與其他可適用的包衣劑混合，或可使用可商購的備用包衣混合物，諸如Opadry™ 14F150002。

【0241】較佳地，錠劑包覆有羥丙基纖維素、聚乙二醇、二氧化鈦、氧化鐵(較佳為紅色氧化鐵，最佳為紅色 Fe_2O_3)之混合物，可例如為Opadry 14F150002商購。

【0242】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為立即釋放錠劑。

【0243】根據本發明之醫藥組合物顯示良好釋放特性。此外，較佳考慮其中式(I)化合物以快速方式釋放之投與形式(亦稱為「立即釋放」投與形式)。術語「立即釋放」投與形式係指Q-值(45分鐘)為75%之釋放投

與形式，其中Q-值係根據具有USP裝置2 (槳式裝置)之USP釋放方法第<711>章(USP 41-NF 36)來確定。

【0244】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例1，章節1.1中之10 mg錠劑。

【0245】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例1，章節1.1中之20 mg錠劑。

【0246】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例1，章節1.1中之40 mg錠劑。

【0247】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例4中之40 mg錠劑(錠劑D)。

【0248】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例4中之40 mg錠劑(錠劑E)。

【0249】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例4中之40 mg錠劑(錠劑F)。

【0250】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例3中之60 mg錠劑。

【0251】根據第二態樣之一實施例，本發明之醫藥組合物為描述於實例3中之80 mg錠劑。

【0252】

用於治療之方法

根據第三態樣，本發明係關於一種用於治療過度增生疾病之方法，其包含向患者投與10 mg至160 mg/天之量，尤其60 mg至160 mg/天之量，較佳80 mg至160 mg/天之量的式(I)化合物。

【0253】出於本發明之目的，患者為需要治療特定過度增生疾病之哺乳動物，尤其人類。患者及/或過度增生疾病可藉由DNA損傷反應(DDR)機制中之一或多種缺陷表徵。特定言之，患者及/或過度增生疾病可藉由一或多種生物標記表徵，其描述於國際專利公開案WO2018/153968中，該公開案以引用之方式併入本文中。

【0254】特定言之，患者及/或過度增生疾病可藉由WO2018/153968中進一步描述之一或多種基因及/或蛋白質中之一或多種有害突變表徵。較佳地，患者及/或過度增生疾病係藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或ATM蛋白質及/或BRCA1蛋白質中之一或多種有害突變表徵。

【0255】舉例而言，ATM基因及/或ATM蛋白質中之有害突變可能引起ATM蛋白質之損失及/或ATM功能之損失。舉例而言，BRCA1基因及/或BRCA1蛋白質中之有害突變可能引起BRCA1蛋白質之損失及/或BRCA1功能之損失。

【0256】此外，過度增生疾病可藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或BRCA2基因及/或PALB2基因及/或ARID1A基因中之一或多種有害突變及/或藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0257】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因及/或BRCA1基因及/或BRCA2基因中之一或多種有害突變及/或藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0258】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因中之一或多種有害突變表徵。

【0259】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0260】較佳地，過度增生疾病係藉由ATM基因中之一或多種有害

突變及藉由ATM蛋白質損失表徵。

【0261】較佳地，過度增生疾病係藉由BRCA1基因中之一或多種有害突變表徵。

【0262】較佳地，過度增生疾病係藉由BRCA2基因中之一或多種有害突變表徵。

【0263】此外，過度增生疾病可藉由PALB2基因中之一或多種有害突變表徵。

【0264】此外，過度增生疾病可藉由ARID1A基因中之一或多種有害突變表徵。

【0265】用於測定一或多種在ATM或BRCA1或BRCA2或PALB2或ARID1A基因中及/或在ATM或BRCA1或BRCA2或PALB2或ARID1A蛋白質中之有害突變的方法為熟習此項技術者所已知，且描述於例如WO2018/153968中，其以引用的方式併入本文中。

【0266】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與20 mg至120 mg之量，或每天投與60 mg至160 mg之量，或每天投與20 mg至80 mg之量，較佳每天投與80 mg至160 mg之量。

【0267】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與160 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0268】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加80 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與80 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0269】根據第三態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與80 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【0270】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與140 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0271】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加70 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與70 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0272】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與120 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0273】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加60 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與60 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0274】根據第三態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與60 mg之量且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【0275】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與110 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0276】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加55 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與55 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0277】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與100 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0278】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加50 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與50 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0279】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與90 mg

之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0280】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加45 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與45 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0281】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與80 mg 之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0282】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加40 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與40 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0283】根據第三態樣之一較佳實施例，式(I)化合物係以BID方式投與40 mg之量且給藥時程為3天給藥/4天停藥。

【0284】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與70 mg 之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0285】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加35 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與35 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0286】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與60 mg 之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0287】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加30 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與30 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0288】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與50 mg 之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0289】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加25 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與25 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0290】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與40 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0291】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加20 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與20 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0292】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與30 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0293】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加15 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與15 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0294】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與20 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0295】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加10 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與10 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0296】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與10 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0297】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加5 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與5 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0298】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中。

【0299】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中，其中以醫藥組合物之重量計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額。

【0300】根據第三態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中，其中以該醫藥組合物之重量計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額且醫藥組合物包含滑動劑。較佳地，滑動劑為膠態二氧化矽。

【0301】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含乳糖，較佳為單水合乳糖，最佳為噴霧乾燥之單水合乳糖。

【0302】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含5 mg至80 mg之量，較佳5 mg至40 mg之量，更佳40 mg至80 mg之量的式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0303】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含80 mg之量之式(I)化合物。

【0304】根據第三態樣之一較佳實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含80 mg之量之式(I)化合物。

【0305】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法

之特徵在於醫藥組合物包含70 mg之量之式(I)化合物。

【0306】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含60 mg之量之式(I)化合物。

【0307】根據第三態樣之一較佳實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含60 mg之量之式(I)化合物。

【0308】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含50 mg之量之式(I)化合物。

【0309】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含40 mg之量之式(I)化合物。

【0310】根據第三態樣之一較佳實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含40 mg之量之式(I)化合物。

【0311】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含30 mg之量之式(I)化合物。

【0312】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含20 mg之量之式(I)化合物。

【0313】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含10 mg之量之式(I)化合物。

【0314】根據第三態樣之一實施例，用於治療過度增生疾病之方法之特徵在於醫藥組合物包含5 mg之量之式(I)化合物。

【0315】根據第三態樣之一較佳實施例，式(I)化合物包含於根據本發明之第二態樣之醫藥組合物中，其進一步描述於上文中。

【0316】

用於製造醫藥組合物之方法

根據第四態樣，本發明係關於一種用於製造根據本發明之第二態樣之醫藥組合物的方法，其中式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合。

【0317】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造根據本發明之醫藥組合物的方法，藉由使用造粒方法將式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合。

【0318】術語「造粒方法」包括濕式造粒及乾式造粒。濕式造粒方法包括諸如流化床造粒及高剪切濕式造粒之方法。乾式造粒方法包括諸如直接壓縮、摻雜及輥壓之方法。

【0319】較佳地，用於製造根據本發明之醫藥組合物之方法中的造粒方法為乾式造粒方法，最佳其為輥壓方法。

【0320】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫藥組合物之方法之特徵在於

- a)用至少一種醫藥學上可接受之賦形劑粒化式(I)化合物，
- b)將藉由步驟a)獲得之顆粒與潤滑劑及視情況與一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑混合，且視情況
- c)藉由步驟b)獲得之產物包覆有一或多種其他醫藥學上可接受之包衣劑。

【0321】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫藥組合物之方法的步驟a)之特徵在於式(I)化合物用填充劑，較佳微晶纖維素及單水合乳糖；潤滑劑，較佳硬脂酸鎂；及崩解劑，較佳交聯羧甲纖維素鈉，較佳藉由乾式造粒方法，最佳藉由輥壓來粒化。

【0322】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫

藥組合物之方法的步驟b)之特徵在於將藉由步驟a)獲得之顆粒與潤滑劑，較佳硬脂酸鎂；滑動劑，較佳膠態二氧化矽；填充劑，較佳微晶纖維素；以及崩解劑，較佳交聯羧甲纖維素鈉混合。藉由使用適合設備(諸如轉筒摻合器)持續適合時間段進行混合。

【0323】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫藥組合物之方法的步驟c)，步驟b)之產物包覆有一或多種其他醫藥學上可接受之包衣劑。較佳為選自塑化劑、成膜劑及著色劑之群的醫藥學上可接受之包衣劑。視情況，可使用抗黏劑或遮光劑。將塑化劑，較佳聚乙二醇；成膜劑，較佳羥丙甲纖維素及著色劑，較佳氧化鐵及二氧化鈦與膜衣液體，較佳(純化)水合併，產生均質包衣懸浮液，使其置於，較佳噴於步驟b)之產物上，較佳於適合之包衣設備，諸如多孔鼓筒包衣機中之錠劑上。其他顏料或水溶性染料或其組合可用於調整包衣之顏色。

【0324】根據本發明之第四態樣之一實施例，在用於製造本發明之醫藥組合物之方法的步驟b)之後，視情況存在稱作b1)之步驟，其中將藉由步驟b)獲得之混合物細分成單個單元且進一步處理成所需投與形式，例如填充至藥囊或膠囊中。視情況添加一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑。較佳地，將混合物細分成單個單元且接著壓縮成錠劑。錠劑之壓縮可藉由使用製錠機進行，諸如標準旋轉式製錠機。

【0325】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫藥組合物之方法之特徵在於

- a)將式(I)化合物與一或多種填充劑及一或多種崩解劑混合，
- b)將藉由步驟a)獲得之混合物與一或多種潤滑劑混合，
- c)將藉由步驟b)獲得之混合物經輥壓以獲得帶狀物，

d)篩分藉由步驟c)獲得之帶狀物以獲得顆粒，

e)將藉由步驟d)獲得之顆粒與一或多種填充劑、一或多種崩解劑及一或多種滑動劑混合，

f)將藉由步驟e)獲得之混合物與一或多種潤滑劑混合，

g)將藉由步驟f)獲得之混合物壓縮以獲得錠劑，且視情況

h)用一或多種其他醫藥學上可接受之包衣劑包覆藉由步驟g)獲得之錠劑。

【0326】上文在本發明之第二態樣之情形下描述可視情況施加之一或多種醫藥學上可接受之包衣劑。

【0327】根據本發明之第四態樣之一實施例，用於製造本發明之醫藥組合物的方法之特徵在於使用尤其在本發明之第二態樣之情形下如上文所述的本發明之醫藥組合物的填充劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑。較佳地，使用上文所定義之較佳填充劑、較佳崩解劑、較佳潤滑劑及較佳滑動劑。

【0328】在另一態樣中，本發明亦關於一種用於製造根據本發明之醫藥組合物的方法，其中式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合且所得混合物直接壓縮以獲得錠劑。視情況，錠劑可包覆有一或多種其他醫藥學上可接受之賦形劑。

【0329】在另一態樣中，本發明亦關於一種用於製造根據本發明之醫藥組合物的方法，其中將式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑混合，且將所得混合物直接壓縮且填充至膠囊或藥囊中。

【0330】

式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途

根據第五態樣，本發明係關於式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途，其特徵在於式(I)化合物以10 mg至160 mg/天之量向患者投與。

【0331】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與20 mg至120 mg之量，或每天投與60 mg至160 mg之量，或每天投與20 mg至80 mg之量，較佳每天投與80 mg至160 mg之量。

【0332】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與160 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0333】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加80 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與80 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0334】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與140 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0335】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加70 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與70 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0336】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與120 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0337】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加60 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與60 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0338】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與110 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0339】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加55 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與55 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0340】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與100 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0341】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加50 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與50 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0342】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與90 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0343】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加45 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與45 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0344】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與80 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0345】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加40 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與40 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0346】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與70 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0347】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加35 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與35 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0348】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與60 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0349】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加30 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與30 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0350】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與50 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0351】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加25 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與25 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0352】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與40 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0353】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加20 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與20 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0354】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與30 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0355】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加15 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與15 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0356】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與20 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0357】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加10 mg

(BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與10 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0358】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物係每天投與10 mg之量。每日量可每日一次(QD)或每日兩次(BID)投與，如上文所述。

【0359】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物藉由施加5 mg (BID)治療之給藥時程中之一或多者來以BID方式投與5 mg之量，該治療在本發明之第一態樣(「供使用之化合物」)的情形下如上文所述。

【0360】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中。

【0361】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中，其中以該醫藥組合物計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額。

【0362】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物與至少一種醫藥學上可接受之賦形劑一起包含於醫藥組合物中，其中以該醫藥組合物計，該醫藥組合物包含式(I)化合物為25%或更低的份額，或20%或更低的份額，尤其15至25%的份額，較佳18至22%的份額，最佳20%的份額且醫藥組合物包含滑動劑。較佳地，滑動劑為膠態二氧化矽。

【0363】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含乳糖，較佳為單水合乳糖，最佳為噴霧乾燥之單水合乳糖。

【0364】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含5 mg至80 mg之

量，較佳5 mg至40 mg之量，更佳40 mg至80 mg之量之式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【0365】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含80 mg之量之式(I)化合物。

【0366】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含70 mg之量之式(I)化合物。

【0367】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含60 mg之量之式(I)化合物。

【0368】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含50 mg之量之式(I)化合物。

【0369】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含40 mg之量之式(I)化合物。

【0370】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含30 mg之量之式(I)化合物。

【0371】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含20 mg之量之式(I)化合物。

【0372】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含10 mg之量之式(I)化合物。

【0373】根據第五態樣之一實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於醫藥組合物包含5 mg之量之式(I)化合物。

【0374】根據第五態樣之一較佳實施例，式(I)化合物用於製造用以治療過度增生疾病之藥劑的用途之特徵在於式(I)化合物包含於根據本發明之第二態樣之醫藥組合物中，其進一步描述於上文中。

【圖式簡單說明】

【0375】圖1顯示式(I)化合物之形式A的X射線粉末繞射圖。

【0376】圖2顯示式(I)化合物之形式B的X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

【0377】

實例

實例1

包含BAY1895344之立即釋放錠劑(20%載藥量)

1.1 BAY 1895344之組合物，10 mg、20 mg及40 mg包衣錠劑(20%載藥量)

組合物	錠劑A 10 mg [mg]	錠劑B 20 mg [mg]	錠劑C 40 mg [mg]
藥物物質			
微米尺寸化BAY 1895344	10.00	20.00	40.00
錠劑核心			
纖維素，微晶 (Avicel® PH102)	21.405	42.81	85.62
單水合乳糖，噴霧乾燥 (SuperTab®11SD)	15.845	31.69	63.38
交聯羧甲纖維素鈉	2.000	4.00	8.00
硬脂酸鎂	0.500	1.00	2.00
膠態二氧化矽	0.250	0.50	1.00
CAS編號：			
112945-52-5及 7631-86-9			
重量(無包衣錠劑)	50.0	100.0	200.0
膜衣(Opadry Dark Red 14F150002備用商業包衣系統)			
羥丙甲纖維素15 cP	1.5750	2.10	3.60
聚乙二醇(聚乙二醇3350)	0.5250	0.70	1.20
氧化鐵紅	0.3675	0.49	0.84
二氧化鈦	0.1575	0.21	0.36
重量(膜衣)	2.6250	3.50	6.00
重量(包衣錠劑)	52.6	103.5	206.0

a) 微米尺寸化

在直徑200 mm之生產規模下於葉輪篩磨機(篩孔尺寸1.6 mm)中解聚之後，將BAY 1895344於噴射磨機中進行微米尺寸化。研磨參數為3-6 kg/h進料速率及3-6巴研磨壓力。

b) 乾式造粒及摻合

將2 kg微米尺寸化BAY 1895344、4.061 kg微晶纖維素、3.169 kg噴霧乾燥之單水合乳糖及0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉摻合於適合儀器中。接著添加0.07 kg硬脂酸鎂且進一步摻合於適合的儀器中。使用Gerteis Mini-Pactor (按壓力：9.0 KN/cm；間隙寬度2.0 mm；壓輥速度：2.5 rpm；造粒機速度：70 rpm)輥壓摻合物。用20目(840微米)篩網對由輥壓產生之帶狀物進行粒化。之後，將0.22 kg微晶纖維素、0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.05 kg無水膠態二氧化矽與顆粒摻合。最後，將0.03 kg硬脂酸鎂添加至最終摻合物中。摻合步驟在適合摻合器中進行。

c) 製錠

在旋轉式製錠機上將步驟b)的摻合物壓縮成含有10 mg、20 mg以及40 mg BAY1895344的錠劑。

d) 膜衣

將暗紅色可商購的Opadry™ 14F150002與純化水組合以產生均質包衣懸浮液，將該懸浮液噴於多孔鼓筒包衣機中之錠劑上。

【0378】亦已以不同(亦即較大比例)製造實例1之調配物。成分之比率與儀器之操作原理相同。

【0379】

1.2錠劑之特性

表1：基於組合物之總重量以%計之式(I)化合物釋放度的研究.

	15 min	30 min	45 min	60 min
表A	78%	87%	91%	92%
表B	79%	92%	96%	98%
表C	72%	88%	92%	95%

各值表示6個單一結果之平均值。USP裝置2 (槳式裝置)，900 ml檸檬酸鹽緩衝液，pH 3.5，50 rpm (錠劑A及B)，55 rpm (錠劑C)。

【0380】

包含BAY1895344之立即釋放錠劑(33%載藥量)

2.1 BAY 1895344之組合物，40 mg包衣錠劑(33%載藥量)

組合物	錠劑40 mg [mg]
藥物物質	
微米尺寸化BAY 1895344	40.0
錠劑核心	
纖維素，微晶 (Avicel® PH102)	42.9
單水合乳糖，經研磨(未經噴霧乾燥)	31.2
交聯羧甲纖維素鈉	4.8
硬脂酸鎂	1.2
重量(無包衣錠劑)	120.0
羥丙甲纖維素15 cP	2.2
聚乙二醇(聚乙二醇3350)	0.7
氧化鐵紅	0.5
二氧化鈦	0.2
重量(膜衣)	3.6
重量(包衣錠劑)	123.6

a)微米尺寸化

在直徑200 mm之生產規模下於葉輪篩磨機(篩孔尺寸1.6 mm)中解聚之後，將BAY1895344於噴射磨機中進行微米尺寸化。研磨參數為3-6 kg/h進料速率及3-6巴研磨壓力。

b)乾式造粒及摻合

將666 g微米尺寸化BAY1895344、264 g微晶纖維素、519 g經研磨之單水合乳糖及40 g交聯羧甲纖維素鈉摻合於適合儀器中。接著添加14 g硬脂酸鎂且進一步摻合於適合儀器中。將摻合物輥壓。將由輥壓產生之帶狀物用網篩粒化。之後，將450 g微晶纖維素及40 g交聯羧甲纖維素鈉與顆粒摻合。最後，將6 g硬脂酸鎂添加至最終摻合物中。摻合步驟在適合摻合器中進行。

c)製錠

在單穿孔製錠機中將步驟b)之摻合物壓縮成含有40 mg BAY1895344之錠劑。在壓縮期間觀測到摻合物之嚴重流動問題。摻合物在料斗中壓實且因此不流入旋轉式製錠機之模具中。因此，此調配物之壓縮係不可能的。

d)膜衣

因為錠劑製造未成功，所以不進行此製造步驟。

【0381】

實例2

患有晚期實體腫瘤之患者中口服ATR抑制劑BAY 1895344之首次人體試驗。

方法：

用BAY 1895344 BID 3天給藥/4天停藥處理患有對標準治療具有抗性或標準治療難治之晚期轉移性實體腫瘤的患者(pts) (具有或不具有DDR缺陷)，持續3週週期(ClinicalTrials.gov識別符：NCT03188965)。

結果：

18名患者參與6個群組(5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、60 mg及80 mg)，包括患有結腸直腸癌(4)、乳癌(3)、前列腺癌(2)及卵巢癌(2)之患者。處理的前線中值為5。在5-40 mg群組中未報導有劑量限制毒性(DLT)。在80 mg群組中存在2/3 DLT (4級[G4]嗜中性球減少症；G4嗜中性球減少症及G4血小板減少症)，且在60 mg群組中存在2/7 DLT (G4嗜中性球減少症；G2疲勞)。將40 mg BID 3天給藥/4天停藥定義為最大耐受劑量(MTD)。最常見處理引發之不良事件包括貧血、嗜中性球減少症、噁心及疲勞。藥物動力學與藥效學分析呈現劑量比例關係，顯示在與臨床前抗腫瘤活性相關之暴露條件下，成對腫瘤活檢體中pH2AX及/或pKAP1得到調節。在以劑量水準 ≥ 40 mg BID處理的具有及不具有DDR缺陷之13個患者中，客觀反應率(ORR)為30.7%，包括在40 mg群組中之2/2個患者(闌尾及尿道上皮癌)、在60 mg下之1/8個患者(乳癌)及在80 mg下之1/3個患者(子宮內膜癌)。值得注意地，此等4名反應者在347天之中值處理持續時間(293d-364d範圍)下具有ATM蛋白質表現損失及/或ATM突變。BRCA1突變，抗奧拉帕尼(olaparib)卵巢癌患者(60 mg)具有CA125反應且SD>10個月。另有41位患者參與進行中的具有DDR缺陷(前列腺、乳房、婦科、結腸直腸)或ATM蛋白質損失(全員)之癌症的擴增群組，其中觀測到反應。

結論：ATR抑制劑BAY 1895344可在具有抗腫瘤活性之生物活性劑量下對具有某些DDR缺陷(包括ATM蛋白質損失)之癌症耐受。

【0382】

實例3

包含BAY1895344之立即釋放錠劑(20%載藥量)

BAY 1895344之組合物，60 mg及80 mg包衣錠劑(20%載藥量)

組合物	錠劑60 mg [mg]	錠劑80 mg [mg]
藥物物質		
微米尺寸化BAY 1895344	60.00	80.00
錠劑核心		
纖維素，微晶 (Avicel® PH102)	128.43	171.24
單水合乳糖，噴霧乾燥 (SuperTab®11SD)	95.07	126.76
交聯羧甲纖維素鈉	12.00	16.00
硬脂酸鎂	3.00	4.00
膠態二氧化矽	1.50	2.00
CAS編號：112945-52-5及 7631-86-9		
重量(無包衣錠劑)	300.0	400.0
膜衣(Opadry Dark Red 14F150002備用商業包衣系統)		
羥丙甲纖維素15 cP	5.40	7.20
聚乙二醇(聚乙二醇3350)	1.80	2.40
氧化鐵紅	1.26	1.68
二氧化鈦	0.54	0.72
重量(膜衣)	9.00	12.00
重量(包衣錠劑)	309.0	412.0

a)微米尺寸化

在直徑200 mm之生產規模下於葉輪篩磨機(篩孔尺寸1.6 mm)中解聚之後，將BAY 1895344於噴射磨機中進行微米尺寸化。研磨參數為3-6 kg/h進料速率及3-6巴研磨壓力。

b)乾式造粒及摻合

將2 kg微米尺寸化BAY 1895344、4.061 kg微晶纖維素、3.169 kg噴霧乾燥之單水合乳糖及0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉摻合於適合儀器中。接著添加0.07 kg硬脂酸鎂且進一步摻合於適合的儀器中。使用Gerteis Mini-Pactor (按壓力：9.0 KN/cm；間隙寬度2.0 mm；壓輥速度：2.5 rpm；造粒機速度：70 rpm)輥壓摻合物。用20目(840微米)篩網對由輥壓產生之帶狀物進行粒化。之後，將0.22 kg微晶纖維素、0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉及

0.05 kg無水膠態二氧化矽與顆粒摻合。最後，將0.03 kg硬脂酸鎂添加至最終摻合物中。摻合步驟在適合摻合器中進行。

c)製錠

在旋轉式製錠機上將步驟b)的摻合物壓縮成含有60 mg及80 mg BAY1895344的錠劑。

d)膜衣

將暗紅色可商購的Opadry™ 14F150002與純化水組合以產生均質包衣懸浮液，將該懸浮液噴於多孔鼓筒包衣機中之錠劑上。

【0383】

實例4

包含BAY1895344之立即釋放錠劑(20%載藥量)

BAY 1895344之組合物，具有不同量之硬脂酸鎂的40 mg包衣錠劑(20%載藥量)。

組合物	錠劑D 40 mg 硬脂酸鎂之總量 1.1 % (w/w) [mg]	錠劑E 40 mg 硬脂酸鎂之總量 1.3 % (w/w) [mg]	錠劑F 40 mg 硬脂酸鎂之總量 1.5 % (w/w) [mg]
藥物物質			
微米尺寸化BAY 1895344	40.00	40.00	40.00
錠劑核心			
纖維素，微晶 (Avicel® PH102)	85.42	85.02	84.62
單水合乳糖，噴霧乾燥 (SuperTab®11SD)	63.38	63.38	63.38
交聯羧甲纖維素鈉	8.00	8.00	8.00
硬脂酸鎂	2.20	2.60	3.00
膠態二氧化矽	1.00	1.00	1.00
CAS編號： 112945-52-5及 7631-86-9			
重量(無包衣錠劑)	200.0	200.0	200.0
膜衣(Opadry Dark Red 14F150002備用商業包衣系統)			
羥丙甲纖維素15 cP	3.60	3.60	3.60
聚乙二醇(聚乙二醇3350)	1.20	1.20	1.20

組合物	錠劑D 40 mg	錠劑E 40 mg	錠劑F 40 mg
	硬脂酸鎂之總量	硬脂酸鎂之總量	硬脂酸鎂之總量
	1.1 % (w/w)	1.3 % (w/w)	1.5 % (w/w)
	[mg]	[mg]	[mg]
氧化鐵紅	0.84	0.84	0.84
二氧化鈦	0.36	0.36	0.36
重量(膜衣)	6.00	6.00	6.00
重量(包衣錠劑)	206.0	206.0	206.0

a)微米尺寸化

在直徑200 mm之生產規模下於葉輪篩磨機(篩孔尺寸1.6 mm)中解聚之後，將BAY 1895344於噴射磨機中進行微米尺寸化。研磨參數為3-6 kg/h進料速率及3-6巴研磨壓力。

b)乾式造粒及摻合

將2 kg微米尺寸化BAY 1895344、4.061 kg微晶纖維素、3.169 kg噴霧乾燥之單水合乳糖及0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉摻合於適合儀器中。接著添加0.07 kg硬脂酸鎂且進一步摻合於適合的儀器中。使用Gerteis Mini-Pactor (按壓力：9.0 KN/cm；間隙寬度2.0 mm；壓輥速度：2.5 rpm；造粒機速度：70 rpm)輥壓摻合物。用20目(840微米)篩網對由輥壓產生之帶狀物進行粒化。之後，將0.22 kg微晶纖維素、0.2 kg交聯羧甲纖維素鈉及0.05 kg無水膠態二氧化矽與顆粒摻合。最後，將0.04 kg (錠劑D)/0.06 kg (錠劑E)/0.08 kg (錠劑F)硬脂酸鎂添加至最終摻合物中。摻合步驟在適合摻合器中進行。

c)製錠

在旋轉式製錠機上將步驟b)的摻合物壓縮成含有10 mg、20 mg以及40 mg BAY1895344的錠劑。

d)膜衣

將暗紅色可商購的Opadry™ 14F150002與純化水組合以產生均質包

衣懸浮液，將該懸浮液噴於多孔鼓筒包衣機中之錠劑上。

【0384】與實施例1之錠劑相比，針對軋花加工工具改良實施例4之錠劑。

【0385】

實例5

包含BAY1895344之液體供給調配物(1 mg/ml及4 mg/ml)

BAY 1895344之組合物，1 mg/ml及4 mg/ml液體供給調配物：

組合物	溶液1 mg/ml [g]	溶液4 mg/ml [g]
藥物物質		
微米尺寸化BAY 1895344	0.040	0.160
賦形劑		
無水檸檬酸	0.800	0.800
蔗糖素	0.040	0.040
1 N氫氧化鈉	q.s. (pH調節至pH 1.9-2.7)	q.s. (pH調節至pH 1.9-2.7)
注射用水	39.420	39.420

a)微米尺寸化

在直徑200 mm之生產規模下於葉輪篩磨機(篩孔尺寸1.6 mm)中解聚之後，將BAY 1895344於噴射磨機中進行微米尺寸化。研磨參數為3-6 kg/h進料速率及3-6巴研磨壓力。

b)製造溶液

將BAY 1895344在攪拌下懸浮於部分量之注射用水中(藥物物質濃縮液)。在室溫下將無水檸檬酸及蔗糖素溶解於剩餘量之注射用水中(鹼性溶液)。

【0386】將BAY 1895344藥物物質濃縮液添加至鹼性溶液中且在攪拌下溶解。用1 N氫氧化鈉/無水檸檬酸進行pH調節僅在pH值不在1.9-2.7之規定pH範圍內時為必需的。溶液在填充於瓶子中之前加以過濾。

【0387】**實例6**

患有晚期實體腫瘤之患者中口服ATR抑制劑BAY 1895344之首次人體試驗-NCT03188965研究更新

功效：

所處理之大部分患者進行MTD給藥及時程(40 mg BID，3天給藥/4天停藥，n=134)，n=20名患者用不同劑量但相同時程(3天給藥/4天停藥)處理，且n=8名患者到目前為止仍處於替代劑量及時程60 mg BID及80 mg BID，3天給藥/11天停藥(每週期4週)下。

【0388】在劑量遞增期(部分A)開始時，患者用如描述於實例5中之液體供給調配物(LSF)處理。在劑量遞增期之後續階段，患者的LSF切換成錠劑(參見實例1，章節1.1，具有20%載藥量之錠劑)。在擴增期期間，一些患者的LSF切換成錠劑，但大部分僅用錠劑處理。

【0389】

在MTD給藥(40 mg BID)及時程(3天給藥/4天停藥)下，n=134：

針對DDR缺陷預先選擇一些患者(在部分B中)，且一些不經預先選擇(在部分A中)。其遍及多種腫瘤適應症，包括ATM蛋白質損失不可知群組(包含去勢抵抗性前列腺癌、乳癌、胃癌、膽管癌、胰臟癌、食道癌、結腸直腸癌、舌之鱗狀細胞癌及具有如下腫瘤類型之其他群組，如卵巢癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、乳癌、闌尾癌、尿道上皮癌、去勢抵抗性前列腺癌、膀胱癌、膽管癌及結腸直腸癌。

【0390】藉由使用來自美國Foundation Medicine公司之FoundationONE® CDx分析DDR缺陷，以鑑別以下基因中之一或多者的

有害突變(在下文中縮寫為「mut」，例如「ATMmut」、「BRCA1mut」、「BRCA2mut」等)：ATM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、MSH2、MRE11A、PALB2、RAD51、ATRAX、CDK12、CHEK1、PARP1、POLD1、XRCC2及/或ARID1A。

【0391】下文中藉由IHC方法鑑別之具有ATM蛋白質損失之患者/適應症亦稱為「ATMloss」。

【0392】反應定義為完全反應(CR)、部分反應(PR)或持久穩定疾病(SD)，其意謂4個月或更長時間之穩定疾病(=SD ≥4m)。

【0393】在MTD劑量水準及時程下存在5名具有PR之患者(40 mg BID，3天給藥/4天停藥)，皆具有記錄之DDR缺陷(特定言之2 ATMloss、1 ATMmut、1 BRCA1mut及1 BRCA2mut)，呈包括尿道上皮收集導管癌、闌尾癌、卵巢癌、食道癌及乳癌之適應症。

【0394】存在22名具有分佈如下之持久SD (SD≥4m)的患者：結腸直腸癌(6名患者)、卵巢癌(5)、乳癌(4)、子宮內膜癌(3)、去勢抵抗性前列腺癌(2)、胃癌(1)及胰臟癌(1)。

【0395】其中18名(81.8%)具有DDR缺陷，包括5名具有ATMloss、4名具有ATMmut且1名具有ATMloss及ATMmut、5名具有BRCA1mut (前述皆具有或不具有其他DDR缺陷)、1名具有PALB2 (「PALB2mut」)之有害突變但無ATMloss/mut、無BRCA1mut及無BRCA2mut，以及最後此等18名患者中有2名顯示ARID1A (「ARID1Amut」)之有害突變，但同時無ATMloss/mut、無BRCA1mut及無BRCA2mut。

【0396】22名患者中有3名在回溯性測試時不具有DDR缺陷，且22名患者中有1名沒有關於DDR缺陷之資料可用。

【0397】

在劑量水準不為40 mg BID但在相同時程(3天給藥/4天停藥)下，
n=20：

未針對DDR缺陷預先選擇患者(主要為A部分)，且患者分散遍及各種腫瘤適應症(包括結腸直腸癌、乳癌、卵巢癌、子宮內膜癌、去勢抵抗性前列腺癌、胰臟癌、肺癌及肝細胞癌)。

【0398】 存在5名反應者(與上文相同之定義)。其中2名(40%)具有PR且呈乳癌及子宮內膜癌，皆具有ATMloss及ATMmut。其餘3名患者具有持久SD $\geq$ 4m且呈卵巢癌(BRCA1mut)、肝細胞癌(沒有關於DDR缺陷之資料可用=N/A)及結腸直腸癌(N/A)。

【0399】 遍及在3天給藥/4天停藥時程下測試之所有劑量水準(5 mg BID-80 mg BID)，存在跨越6種適應症之7個PR：尿道上皮收集導管癌、闌尾癌、卵巢癌、ATM蛋白質損失食道癌(縮寫為「食道ATMloss」)、子宮內膜癌(各1名患者)及乳癌(2名患者)。其他人已經歷持久的穩定疾病(SD $\geq$ 4m)以及以下適應症：結腸直腸癌(7)卵巢癌(6)、乳癌(4)、子宮內膜癌(3)、去勢抵抗性前列腺癌(2)、胃癌(1)、肝細胞癌(1)及胰臟癌(1)。

【0400】 劑量為5 mg BID及10 mg BID之患者未經歷任何類型之反應(無PR，且無SD $\geq$ 4m)。

【0401】**生物標記**

上文所提及之所有7個PR具有DDR缺陷(2個ATMloss及ATMmut+2個ATMloss+1個ATMmut+1個BRCA1mut+1個BRCA2mut)，而25名中有19名SD $\geq$ 4m具有DDR缺陷(5名具有ATMloss之患者，4名具有ATMmut且1名

具有ATMloss及ATMmut，6名具有BRCA1mut，1名具有PALB2mut，2名具有ARID1Amut)，25名中有3名為N/A，且25名中有3名未顯示DDR缺陷。

【0402】32名反應者中有15名患者(包括如上文所描述之PR及SD $\geq$ 4)具有ATMmut及/或ATMloss。32名反應者中有11名患者既不具有ATM蛋白質之損失，亦不具有ATM基因之有害突變。32名反應者中有3名患者沒有DDR缺陷，且32名反應者中有3名具有未知突變狀態(N/A)。

【0403】

在替代時程下，部分A.1：60 mg BID及80 mg BID，各3天給藥/11天停藥：

當前在此持續遞增中存在2個劑量水準。

【0404】第一劑量水準為60 mg BID，3天給藥/11天停藥，其中處理6名患者，該等患者患有膽管癌(1名患者)、去勢抵抗性前列腺癌(2)及結腸直腸癌(3)。6名患者中有4名具有已知DDR缺陷(3名具有ATMloss之患者且1名具有ATMmut及ATMloss)，但患者皆符合根據具有ATM蛋白質損失及/或ATMmut之納入標準的條件。到目前為止，鑑別出1名具有SD $\geq$ 4m之膽管癌反應者。

【0405】第二劑量水準為80 mg BID，3天給藥/11天停藥，其中5名患者到目前為止仍在處理。一名患者在處理持續56天時(第一功效評估時間點)經歷腫瘤尺寸減小(呈-11%)的穩定疾病，且仍在進行中。

【0406】迄今為止，在兩個劑量水準(60 mg BID及80 mg BID)下均未觀測到DLT (DLT=劑量限制毒性)。

【0407】

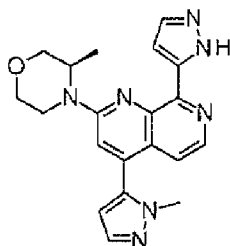
結論：

總體而言，累積的非臨床及臨床資訊指示，BAY 1895344具有有前景的抗癌活性及可管理的風險概況，其支持化合物在醫學需求未滿足之適應症中之有利的效益風險評定結果。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物2-[(3R)-3-甲基嗎啉-4-基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-噻啉之用途，其係用於製備治療過度增生疾病的藥劑，



(I)

其中該藥劑係以下述方式之量投與：

每日兩次（BID），每次60 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥；或

每日兩次（BID），每次70 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥；或

每日兩次（BID），每次80 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該藥劑之投與方式為：每日兩次（BID），每次60 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該藥劑之投與方式為：每日兩次（BID），每次70 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該藥劑之投與方式為：每日兩次（BID），每次80 mg之式(I)化合物，且給藥時程為3天給藥/11天停藥。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該藥劑包含60 mg之量的式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項6】

如請求項1之用途，其中該藥劑包含70 mg之量的式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項7】

如請求項1之用途，其中該藥劑包含80mg之量的式(I)化合物及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之用途，其中該過度增生疾病係牛皮癬、癬痕瘤、影響皮膚之增生、良性前列腺增生(BPH)或實體腫瘤。

【請求項9】

如請求項8之用途，其中該實體腫瘤係選自乳癌、呼吸道癌、腦癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮膚癌、頭頸癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌及其遠端癌轉移。

【請求項10】

如請求項9之用途，其中該實體腫瘤係乳癌。

【請求項11】

如請求項9之用途，其中該實體腫瘤係生殖器官癌。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該生殖器官癌係女性生殖器官癌。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中該女性生殖器官癌係選自子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌及外陰癌以及子宮肉瘤。

【請求項14】

如請求項11之用途，其中該生殖器官癌係男性生殖器官癌。

【請求項15】

如請求項14之用途，其中該男性生殖器官癌係選自前列腺癌及睪丸癌。

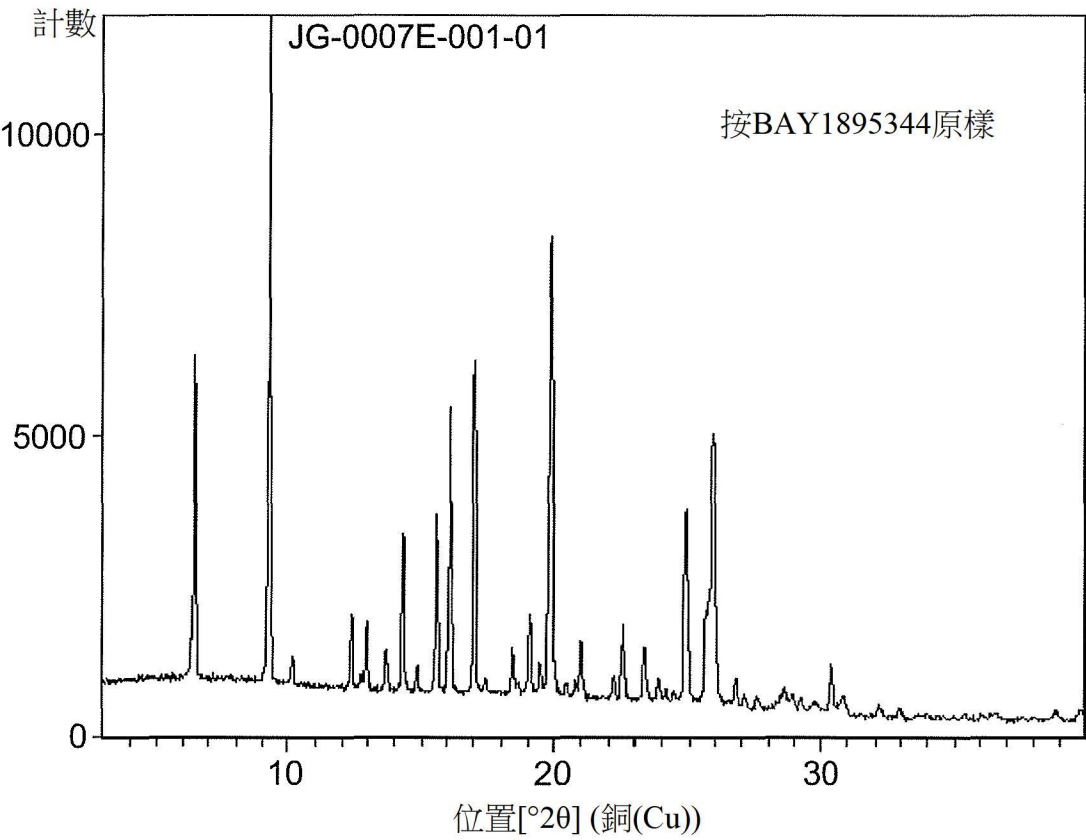
【請求項16】

如請求項9之用途，其中該實體腫瘤係泌尿道癌。

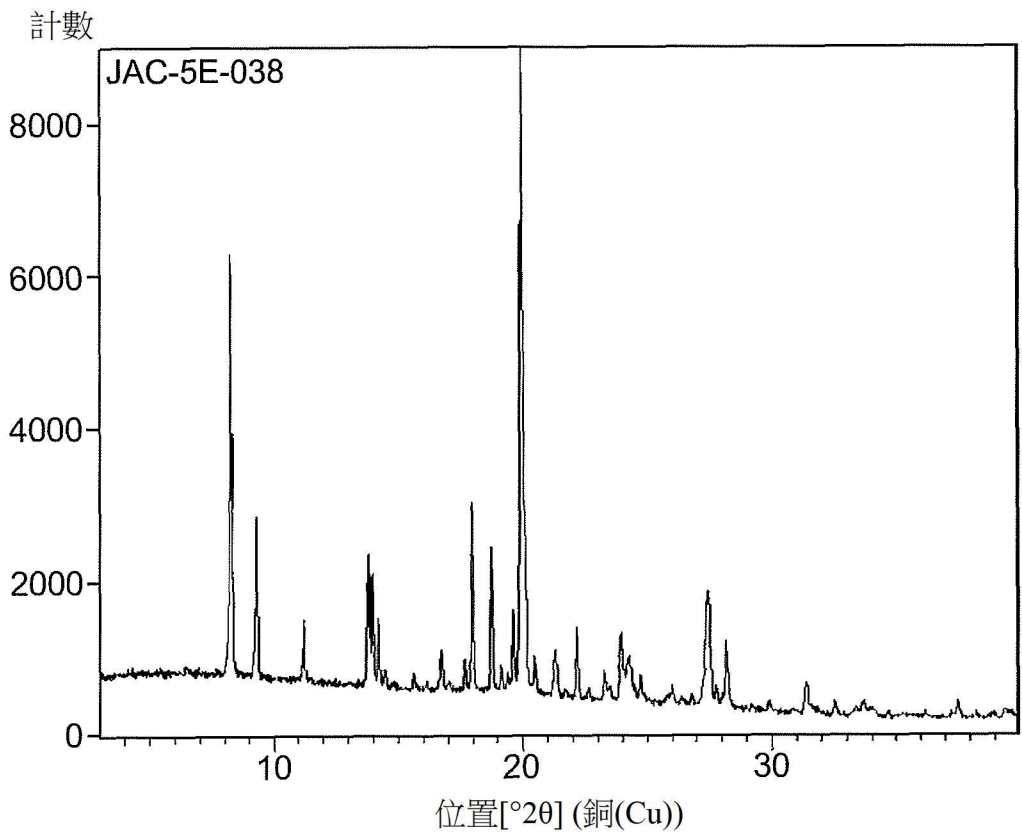
【請求項17】

如請求項16之用途，其中該泌尿道癌係選自膀胱癌、陰莖癌、腎癌、腎盂癌、輸尿管癌、尿道癌及人類乳頭狀腎癌。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】