



(21) 申請案號：110126594

(22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 20 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/5377(2006.01)**A61K9/16 (2006.01)**A61K9/20 (2006.01)**A61K9/48 (2006.01)**A61K47/38 (2006.01)**A61K47/40 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2020/08/07

義大利

102020000019687

(71) 申請人：德商柏林化學股份公司 (德國) BERLIN-CHEMIE AG (DE)

德國

(72) 發明人：麥林諾 吉爾賽普 MERLINO, GIUSEPPE (IT)；彼吉歐尼 馬力歐 BIGIONI, MARIO (IT)；彼娜史奇 莫妮卡 BINASCHI, MONICA (IT)；佩爾拉卡尼 安吉拉 PELLACANI, ANDREA (IT)

(74) 代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：9 共 30 頁

(54) 名稱

包含 PI3K 抑制劑之經改良醫藥調配物

(57) 摘要

本發明係關於一種具有非 pH 依賴性經改良溶解度之口服醫藥調配物，其包含作為活性成分之 PI3K 抑制劑，諸如嘧啶衍生物 5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-  
味

啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺。

The invention relates to an oral pharmaceutical formulation endowed with pH independent improved solubility comprising as active ingredient a PI3K inhibitor, such as the pyrimidine derivative 5-(7-(methylsulfonyl) -2-morpholino -6,7- dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-amine.

指定代表圖：

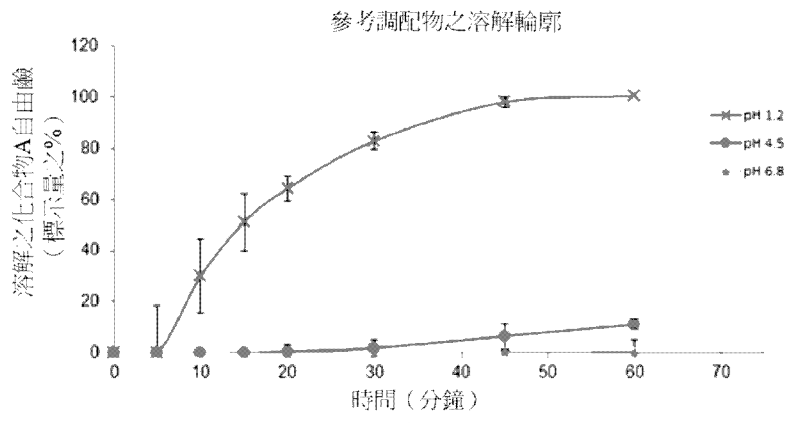


圖1

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含PI3K抑制劑之經改良醫藥調配物

【英文發明名稱】 IMPROVED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS  
COMPRISING PI3K INHIBITORS

### 【中文】

本發明係關於一種具有非pH依賴性經改良溶解度之口服醫藥調配物，其包含作為活性成分之PI3K抑制劑，諸如嘧啶衍生物5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-咪啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺。

### 【英文】

The invention relates to an oral pharmaceutical formulation endowed with pH independent improved solubility comprising as active ingredient a PI3K inhibitor, such as the pyrimidine derivative 5-(7- (methylsulfonyl) -2-morpholino -6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)pyrimidin-2-amine.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含PI3K抑制劑之經改良醫藥調配物

【英文發明名稱】 IMPROVED PHARMACEUTICAL FORMULATIONS  
COMPRISING PI3K INHIBITORS

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種具有非pH依賴性經改良溶解度之口服醫藥調配物，其包含作為活性成分之PI3K抑制劑，諸如嘧啶衍生物5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-咪啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺。

### 【先前技術】

【0002】 歐洲專利EP2050749揭示一類新型磷脂醯肌醇3-激酶（PI3K）之強效抑制劑及其等作為抗癌藥物之用途。此類化合物中之一些在諸如4.5及6.8之升高pH下具有低溶解度。特定言之，此類抑制劑中最有前景的化合物之一，嘧啶衍生物5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-咪啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺(下文標識為「化合物A」)顯示出高度依賴pH且在低pH下增加之溶解度。然而，即使在pH 1.2下，化合物A仍僅極微溶，而在諸如4.5及6.8之升高pH下幾乎不溶。包含化合物A及賦形劑羥丙基甲基纖維素（亦稱為羥丙甲纖維素（hypromellose））（一種常用於增加水溶性差之藥物的溶解度（solubility）及溶解（dissolution）的賦形劑）之口服醫藥組成物在無酶模擬胃液（pH 1.2）中表現出溶解，其中Q=75在45分鐘後溶解。然而，在較高pH 4.5及6.8下，化合物A在45分鐘之溶解降低至<10%。由於胃之pH可能高於1.2，且亦由於腫瘤學中常見的聯合用藥，例如質子泵抑制劑或H2受體拮抗劑（SEGREGUR, Domagoj等人 Impact of Acid-Reducing Agents on Gastrointestinal Physiology and Design of

Biorelevant Dissolution Tests to Reflect These Changes. *J. Pharm. Sci.*, 第108卷, 第11期, 第3461-3477頁, 2019年11月), 非常需要克服pH依賴性溶解度以降低生體可用率變化之風險。鑒於上述情況, 對於具有諸如非pH依賴性溶解輪廓的改良的特性的包含PI3K抑制劑(包括但不限於化合物A)之口服醫藥調配物存在需要。

### 【發明內容】

【0003】 本發明解決之問題為提供一種具有改良的特性的呈固體口服劑型之醫藥組成物。本發明之組成物包含嘧啶衍生物PI3K抑制劑作為活性成分。特定言之, 本發明提供一種顯示出快速、非pH依賴性溶解輪廓之調配物。

【0004】 本發明之發明人在初步溶解度試驗中測試30多種溶解度增強賦形劑及其等之組合(包括不同混合比率)在不同pH值下增加PI3K抑制劑(諸如化合物A)之溶解度的能力。然而, 僅少數賦形劑之選擇及其等之協同組合被鑑別為此等活性成分在不同pH值下之有效增溶劑, 而大多數測試賦形劑僅具有很小的作用或沒有作用。

【0005】 本發明之發明人意外地觀察到, 溶解度試驗之有前景的結果無法轉移至溶解試驗中。令人驚訝的是, 本發明之發明人證明環糊精與基於多醣之賦形劑的組合能夠在對醫藥組成物進行之溶解試驗中有效地改良PI3K抑制劑(諸如化合物A)之溶解度, 儘管此賦形劑組合(環糊精及基於多醣之賦形劑)在溶解度試驗中僅表現出中等效能。此外, 儘管與溶解度試驗相比使用較低的賦形劑/活性成分混合比率, 但其在溶解試驗中為最有效的組合。

【0006】 如下文實施例中所示, 包含化合物A及環糊精與基於多醣之賦形劑之組合的固體口服組成物在pH 1.2、4.5及6.8下產生>85%之快速、非pH依賴性溶解。

【0007】 該非pH依賴性溶解輪廓可使得生體可用率對影響胃腸道pH之聯

合用藥或食物影響較不敏感，從而使使用PI3K抑制劑的療法可能對患者更安全且更有效。

**【0008】** 本發明之發明人面臨的另一問題為固體分散體之常見製造技術，如噴霧乾燥、熱熔擠出或冷凍乾燥（其等可藉由藥物在載劑基質中之非晶形分散而顯著改良水溶性差之藥物的溶解）由於需要高封閉性要求而在工業規模對腫瘤藥物實施非常具有挑戰性。

**【0009】** 本發明之發明人亦證明，藉由用標準醫藥製造技術（例如但不限於造粒）製造本發明之醫藥組成物亦可實現高效溶解。

**【0010】** 因此，本發明之經改良口服調配物可亦使用非常適合於工業規模擴大之簡單標準技術以高度的時間及成本效率的方式製造。

**【0011】** 因此，在一個態樣中，本發明提供一種呈固體口服劑型之醫藥組成物，其包含：

- i)作為活性成分之PI3K抑制劑，特別是化合物A或其醫藥學上可接受之鹽
- ii)環糊精；
- iii)基於多醣之賦形劑。

**【0012】** 在一個態樣中，本發明提供呈固體口服劑型之該醫藥組成物，其用於治療增生性疾病，特別是用於治療癌症。

**【0013】** 在一個態樣中，本發明提供一種製造該醫藥組成物之方法，其中該方法包含混合該PI3K抑制劑、該環糊精及該基於多醣之賦形劑的步驟，較佳不使用液體或使用水或甲醇。

### **【圖式簡單說明】**

#### **【0014】**

**【圖1】**：參考調配物在900 mL無酶模擬胃液（pH 1.2）、磷酸鹽緩衝液pH 4.5

及磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備所記錄之溶解輪廓。

**[圖2]**：Soluplus®/PVP VA64調配物在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖3]**：HPMC/SDS調配物在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖4]**：用不同量之HPMC經由甲醇共處理製造之HPMC/HP $\beta$ CD調配物在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖5]**：用不同量之HPMC經由甲醇共處理製造之HPMC/甘露糖醇調配物在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖6]**：用不同加工液體製造及作為物理混合物之HPMC/HP $\beta$ CD調配物在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備所記錄之溶解輪廓。

**[圖7]**：HPMC/HP $\beta$ CD調配物及「參考調配物」在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 6.8中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖8]**：HPMC/HP $\beta$ CD調配物及「參考調配物」在900 mL磷酸鹽緩衝液pH 4.5中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

**[圖9]**：HPMC/HP $\beta$ CD調配物及「參考調配物」在900 mL無酶模擬胃液pH 1.2中採用75 rpm之槳式設備的溶解輪廓。

### 【實施方式】

**【0015】** 本發明提供一種呈固體口服劑型之醫藥組成物，其包含：

- i) PI3K抑制劑；
- ii)環糊精；
- iii)基於多醣之賦形劑。

**【0016】** 在一個實施方式中，PI3K抑制劑係選自EP2050749之請求項15中

所列的化合物之一，該文獻之全部內容以引用之方式併入本文中。

**【0017】** 在一個較佳實施方式中，該PI3K抑制劑為化合物5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-咪啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺（CAS編號1007207-67-1；本說明書通篇標識為化合物A）。化合物A可以醫藥學上可接受之鹽形式存在於本發明之組成物中，諸如但不限於甲烷磺酸鹽。

**【0018】** 該醫藥組成物包含該PI3K抑制劑，較佳該PI3K抑制劑對於各口服劑量單位而言呈以下自由鹼之具體量：在0.5與96 mg之間，較佳在10與48 mg之間，更佳在16與32 mg之間。特定言之，PI3K抑制劑可以約以下量存在於組成物中：0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、55、53、54、55、56、57、58、59、60、61、66、63、64、66、66、67、68、69、70、71、77、73、74、77、77、77、78、79、80、81、88、83、84、88、88、88、88、89、90、91、92、93、94、95、96 mg。

**【0019】** 本發明之醫藥組成物中基於多醣之賦形劑可為纖維素或纖維素衍生物，諸如微晶纖維素、羧甲基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丁基甲基纖維素羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素。

**【0020】** 較佳地，基於多醣之賦形劑為羥丙基甲基纖維素（亦稱為羥丙甲纖維素）。適用於本發明之醫藥組成物的羥丙基甲基纖維素（HPMC）為市售羥丙基甲基纖維素E6。

**【0021】** 在一個實施方式中，各劑量單位形式中基於多醣之賦形劑與PI3K抑制劑之比率在0.1:1與1.6:1之間，例如比率為0.2:1或0.4:1或0.8:1（w/w）。特定言之，基於多醣之賦形劑與PI3K抑制劑之比率可為0.1:1、0.2:1、0.3:1、0.4:1、





Kolliphor CSS、十六烷基硬脂醇、交聯羧甲基纖維素鈉或聚乙二醇-15-羥基-硬脂酸酯。

【0026】 本發明之醫藥組成物可呈任何適合經口投予之固體形式，諸如但不限於膠囊、錠劑、口含錠、顆粒。

【0027】 本發明之醫藥組成物可呈包含化合物A、羥丙基β-環糊精及羥丙基甲基纖維素之膠囊形式。在一較佳實施方式中，對於各劑量單位形式，化合物A、羥丙基β-環糊精及羥丙基甲基纖維素以1:10:0.4或1:12:0.8 (w/w) 之比率存在。

【0028】 本發明之醫藥組成物用於治療增生性疾病，較佳癌症。特定言之，該等組成物用於結腸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、肺癌之抗癌治療。

【0029】 本發明之另一目的為一種製造根據本文所揭示之實施方式中之任一者之醫藥組成物的方法，其中該方法包含較佳不使用液體或使用水或甲醇作為溶劑混合本發明之醫藥組成物之成分的步驟。該方法亦可包含乾燥步驟，視情況隨後可為將乾燥混合物填充至膠囊中之步驟。

## 實施例

### 實驗資料

#### 使用化合物A作為活性物質及單一賦形劑之溶解度試驗

【0030】 溶解度試驗之結果係用化合物A作為唯一活性物質且用如表1中所示之調配物（顆粒）來進行（該調配物在本文件通篇及相關圖式中定義為「參考調配物」）。結果證實，在水溶液中，化合物A之溶解度隨pH值之增加而強烈降低（表2）。

表1

成分	功能	量/膠囊
化合物 A	活性成分	20.07 mg

乳糖單水合物 (Granulac 200)	稀釋劑	232.38 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	崩解劑	8.10 mg
2910 型羥丙甲纖維素 (HPMC E6)	黏合劑	8.10 mg
硬脂酸鎂	潤滑劑	1.35 mg
	<b>總和</b>	<b>270.0 mg</b>
Quali-V HPMC 硬膠囊，cs 2， (Qualicaps)	膠囊殼	1 單位
包括膠囊殼之總和		330.0 mg

表2：對化合物A 活性物質及參考調配物進行之溶解度試驗的結果

	化合物 A 自由鹼濃度[ $\mu\text{g/mL}$ ]	
	時間點[h]	
	2	4
<b>模擬胃液（無酶）pH 1.2</b>		
化合物 A (100 mg)	87.4	n.t.
參考調配物	336.4	n.t.
<b>Phos 磷酸鹽緩衝液 pH 6.8</b>		
化合物 A (100 mg)	0.9	n.t.
參考調配物	11.6	10.7

【0031】 正如預期的，與唯一活性物質相比，參考調配物在溶液中測定之化合物A的濃度更高，表明在調配物之開發階段所採用之賦形劑在所測試之兩個pH值下增加溶解度的能力。

【0032】 然而，當pH值自1.2增加至6.8時，活性物質及參考調配物之化合物A的濃度分別降低97倍及29倍。因此，只有在模擬胃液（無酶）中，化合物A 活性物質及參考調配物才能達到沈降條件——定義為溶解介質之體積至少大於形成藥物物質之飽和溶液所需體積的三倍。由於參考調配物之一個膠囊含有16 mg化合物A自由鹼且一般採用900 mL體積之溶解介質，因此當化合物A自由鹼之濃度不低於53.3  $\mu\text{g/mL}$ 時，給出沈降條件。

【0033】 基於此等結果，溶解度試驗在pH 6.8之磷酸鹽緩衝介質中進行，此反映在化合物A之溶解度方面最具挑戰性的條件。亦進行溶解度試驗，其目的在於鑑別能夠將化合物A自由鹼濃度增加至 $\geq 53.3 \mu\text{g/mL}$ 以實現沈降條件之賦形劑。

【0034】 評估多種賦形劑增加化合物A在磷酸鹽緩衝液pH 6.8中之溶解度的潛力。賦形劑選自以下類別：聚合物（例如HPMC）、載劑分子（例如環糊精）、界面活性劑（例如SDS及Soluplus）及pH調節劑（例如檸檬酸）。

【0035】 僅在兩小時後測定溶液中化合物A之濃度，因為如表2中關於參考調配物所示，在4小時之延長測試時間後未觀察到化合物A濃度之顯著變化。

使用化合物A活性物質及環糊精（CD<sub>x</sub>）之溶解度試驗

【0036】 如表3中所示，與在pH 6.8下測試2小時後達到0.9 µg/mL濃度之單獨的化合物A相比，化合物A及環糊精之物理混合物在2小時後僅實現化合物A濃度之略微增加，達到1.2 µg/mL - 1.8 µg/mL之範圍。

【0037】 為了促進化合物A之複合，藉由在添加甲醇之情況下混合化合物A及經丙基-β-環糊精（經低取代及高取代為CD<sub>x</sub>中最有前景的）且隨後乾燥來進行兩種組分之共處理。如表3中所示，與用各自物理混合物獲得之值相比，化合物A與環糊精之共處理僅引起可忽略不計的溶解度增加，大約為10%。

表3：對化合物A及環糊精進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中 2 小時後之化合物 A 自由鹼濃度[µg/mL]
<b>環糊精及化合物 A 之物理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + α-環糊精 (500 mg)	1.2
化合物 A (100 mg) + 經低取代之經丙基 β-環糊精 (500 mg)	1.4
化合物 A (100 mg) + 經高取代之經丙基 β-環糊精 (500 mg)	1.8
化合物 A (100 mg) + γ-環糊精 (500 mg)	1.2
<b>環糊精及化合物 A 之共處理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + 經低取代之經丙基 β-環糊精 (500 mg)	1.6
化合物 A (100 mg) + 經高取代之經丙基 β-環糊精 (500 mg)	2.0

使用化合物A活性物質及聚合物之溶解度試驗

【0038】 在pH值6.8下測試化合物A與各種聚合物，諸如白蛋白以及各種

等級之羥丙基甲基纖維素 (HPMC)、甲基纖維素 (MC)、聚乙烯亞胺及聚乙烯吡咯啉酮之組合的溶解度。如表4中所示，在所有測試聚合物中，僅HPMC及MC實現化合物A之溶解度與單獨活性物質之溶解度相比增加至少10倍（上表2）。

【0039】 該兩種測試聚合物均不能使化合物A在pH 6.8下之溶解度增加至與活性物質在pH 1.2下之溶解度相當的水準或超過沈降條件之限值（53.3 µg/mL）

表4：對於化合物A活性物質及聚合物進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中 2 小時後之化合物 A 自由鹼濃度[µg/mL]
<b>預溶解之聚合物及化合物 A</b>	
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E15 (1 mg/mL)	8.2
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E15 (10 mg/mL)	12.8
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E6 (0.009 mg/mL)	1.7
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E6 (0.045 mg/mL)	2.4
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E6 (1 mg/mL)	11.1
化合物 A (100 mg) + 甲基纖維素 SM15 (1 mg/mL)	11.6
化合物 A (100 mg) + 聚乙烯亞胺 HMW (25 mg/mL)	1.1
化合物 A (100 mg) + 聚乙烯亞胺 LMW (25 mg/mL)	1.0
化合物 A (100 mg) + 聚乙烯吡咯啉酮 K30 (1 mg/mL)	1.2
<b>聚合物及化合物 A 之物理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + 白蛋白 (100 mg)	2.4
化合物 A (100 mg) + 聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯 64 (150 mg)	2.7
化合物 A (100 mg) + 聚乙烯吡咯啉酮乙酸乙烯酯 64 (1250 mg)	3.9
<b>聚合物及化合物 A 之凝膠分散液</b>	
化合物 A (100 mg) + 羥丙基甲基纖維素 E15 - 20% (750 mg)	15.0

使用化合物A活性物質及界面活性劑之溶解度試驗

【0040】 在所有測試界面活性劑中，僅十二烷基硫酸鈉 (SDS) 及聚乙烯己內醯胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus®) 能夠顯著增加化合物A活性物質在pH 6.8下之溶解度。結果在表5中示出。

【0041】 由於SDS及Soluplus®均表現出兩性特徵，因此有助於在水中形

成微胞。將SDS及Soluplus®之總量增加至 $\geq 15$  g ( $\cong 100$  mg/mL) 使得化合物A自由鹼濃度超過沈降條件之限值 (53.3  $\mu$ g/mL)。

表5：對不同比率之化合物A活性物質及界面活性劑進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中 2 小時後之化合物 A 自由鹼濃度[ $\mu$ g/mL]
<b>預溶解之界面活性劑及化合物 A</b>	
化合物 A (100 mg) + 泊洛沙姆 407 (25 mg/mL)	3.0
化合物 A (100 mg) + 聚氧乙基化 12-羥基硬脂酸 (25 mg/mL)	3.1
化合物 A (100 mg) + 聚乙二醇 35 氫化蓖麻油 (25 mg/mL)	3.4
化合物 A (100 mg) + 聚山梨醇酯 20 (25 mg/mL)	3.5
化合物 A (100 mg) + 十六烷基十八烷基硫酸鈉 (25 mg/mL)	2.8
化合物 A (100 mg) + 十二烷基硫酸鈉 (25 mg/mL)	34.6
化合物 A (100 mg) + 十二烷基硫酸鈉 (100 mg/mL)	119.3
化合物 A (100 mg) + 十二烷基硫酸鈉 (200 mg/mL)	129.4
化合物 A (100 mg) + Soluplus (100 mg/mL)	165.0
化合物 A (100 mg) + D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇丁二酸酯 (25 mg/mL)	6.9
化合物 A (100 mg) + Triton X-100 (25 mg/mL)	5.5
<b>界面活性劑及化合物 A 之物理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + Sepitrap 4000 (200 mg)	1.3
化合物 A (100 mg) + Soluplus (150 mg)	9.7
化合物 A (100 mg) + Soluplus (1250 mg)	32.9
<b>界面活性劑及化合物 A 之凝膠分散液</b>	
化合物 A (100 mg) + Soluplus - 20% (750 mg)	15.5

#### HPMC與其他賦形劑組合之溶解度試驗

【0042】 HPMC與其他賦形劑 (例如, pH調節劑, 諸如檸檬酸及HCl; 界面活性劑, 諸如Soluplus及SDS; 環糊精) 組合進行測試

【0043】 將化合物A分散於含有pH調節劑檸檬酸或鹽酸之HPMC凝膠中。由於2小時後量測之化合物A自由鹼濃度與化合物A分散於不添加任何pH調節劑之HPMC凝膠中的濃度相當, 因此無法確定pH調節劑之有益作用 (參見表6)。

表6：對化合物A活性物質及HPMC與pH調節劑之組合進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中之化合物 A 自由鹼濃 度[ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]
	時間點[h]
	2
<b>無 pH 調節劑之 HPMC 凝膠</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 - 20% (750 mg)	15.0
<b>具有 pH 調節劑之 HPMC 凝膠</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 - 20% (750 mg) + 檸 檬酸單水合物 (1000 mg)	15.1
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 - 20% (750 mg) + HCl 37% (75 $\mu\text{L}$ )	12.2
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 - 20% (750 mg) + 檸 檬酸單水合物 (1000 mg) + HCl 37% (75 $\mu\text{L}$ )	8.2

【0044】 此外，HPMC E15與SDS或Soluplus®之組合為呈預溶解溶液形式之HPMC與SDS之組合，HPMC及SDS之濃度分別為1 mg/mL及25 mg/mL，對應於API:HPMC:SDS比率為1:1.5:37.5，使得化合物A自由鹼濃度（44.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）接近於沈降條件所定義之限值（53.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。結果之彙總可見於表7中。

表7：對化合物A活性物質及HPMC與界面活性劑之組合進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中之化合物 A 自 由鹼濃度[ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]
	時間點[h]
	2
<b>HPMC E15、界面活性劑及化合物 A 之預溶解溶液</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 (1 mg/mL) + Soluplus (1 mg/mL)	10.7
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 (1 mg/mL) + SDS (25 mg/mL)	44.4
<b>CHPMC E15、界面活性劑及化合物 A 之共處理混合物（與甲醇）</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 (150 mg) + SDS (1100 mg)	28.7
<b>CoHPMC E15、界面活性劑及化合物 A 之共處理混合物（與水）</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E15 (150 mg) + SDS (1100 mg)	16.4

【0045】 亦進行HPMC及環糊精（CD<sub>x</sub>）之測試。選擇HPMC E6，因為其已用於參考調配物中。

【0046】 對於HPMC E6與環糊精（CD<sub>x</sub>）之組合，效率按以下順序提高：

$\alpha$ -CD、 $\gamma$ -CD、 $\beta$ -CD、經低取代 (ls) 之羥丙基- $\beta$ -環糊精 (HP $\beta$ CD)、經高取代 (hs) 之HP $\beta$ CD。雖然HPMC E6與 $\alpha$ -CD (10.7  $\mu$ g/mL) 之組合產生與單獨HPMC E6 (11.1  $\mu$ g/mL) 相當的化合物A自由鹼濃度，但與hs-HP $\beta$ CD之組合使得化合物A自由鹼濃度適度增加 (16  $\mu$ g/mL)。結果之彙總可見於表8中。

表8：對化合物A活性物質及HPMC E6與環糊精之組合進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中之化合物 A 自由鹼濃度[ $\mu$ g/mL]
	時間點[h]
	2
<b>HPMC E6、環糊精及化合物 A 之物理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + HPMC E6 (150 mg) + $\alpha$ -環糊精 (500 mg)	10.7
化合物 A (100 mg) + HPMC E6 (150 mg) + $\beta$ -環糊精 (500 mg)	12.5
化合物 A (100 mg) + HPMC E6 (150 mg) + $\gamma$ -環糊精 (500 mg)	11.5
化合物 A (100 mg) + HPMC E6 (150 mg) + 經高取代之羥丙基 $\beta$ -環糊精 (500 mg)	16.3
化合物 A (100 mg) + HPMC E6 (150 mg) + 經低取代之羥丙基 $\beta$ -環糊精 (500 mg)	14.7

#### Soluplus®與其他賦形劑組合之溶解度試驗

【0047】 Soluplus®與其他賦形劑 (例如, pH調節劑, 諸如檸檬酸; 界面活性劑, 諸如SDS; 聚合物, 諸如PVP VA64) 組合進行測試。

【0048】 Soluplus®與上述賦形劑組合之溶解度試驗的結果彙總於表9中。

表9：對Soluplus®與其他賦形劑及化合物A之組合進行之溶解度試驗的結果

測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中 2 小時後之化合物 A 自由鹼濃度[ $\mu$ g/mL]
<b>Soluplus®與賦形劑及化合物 A 組合之預溶解溶液及凝膠</b>	
化合物 A (100 mg) + Soluplus® - 20% (750 mg) + 檸檬酸單水合物 (1000 mg) (凝膠)	13.6
化合物 A (100 mg) + Soluplus® (1 mg/mL) + SDS (25 mg/mL)	31.8
化合物 A (100 mg) + Soluplus® (100 mg/mL) + 檸檬酸 (50 mg/mL)	385.7
<b>Soluplus®、賦形劑及化合物 A 之物理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + Soluplus® (416.67 mg) + PVP VA64 (833.33 mg)	28.0
化合物 A (100 mg) + Soluplus® (625 mg) + PVP VA64 (625 mg)	33.9



測試組合	在磷酸鹽緩衝液 pH 6.8 中 2 小時後 之化合物 A 自由 鹼濃度[ $\mu\text{g/mL}$ ]
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (833.33 mg) + PVP VA64 (416.67 mg)	50.6
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1000 mg) + PVP VA64 (250 mg)	48.4
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1100 mg) + PVP VA64 (150	40.9
<b>Soluplus<sup>®</sup>、賦形劑及化合物 A 之共處理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP VA64 (125 mg) + SiO <sub>2</sub> (417 mg)	48.1
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP VA64 (250 mg) + SiO <sub>2</sub> (439 mg)	49.7
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP VA 64 (1250 mg)	80.7
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP-CL (1250 mg)	29.2
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP-CL (125 mg) + SiO <sub>2</sub> (218 mg)	53.4
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP-CL (250 mg) + SiO <sub>2</sub> (478 mg)	44.2
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + PVP-CL (125 mg) + PVP VA64 (125 mg) + SiO <sub>2</sub> (649 mg)	34.2
<b>Soluplus<sup>®</sup>、賦形劑及化合物 A 之共處理混合物</b>	
化合物 A (100 mg) + Soluplus <sup>®</sup> (1250 mg) + SiO <sub>2</sub> (1250 mg)	3.8

【0049】 為了模擬具有pH調節劑檸檬酸之pH微環境，將化合物A分散於亦含有檸檬酸之Soluplus<sup>®</sup>凝膠中。2小時後量測之化合物A自由鹼濃度與化合物A分散於不含檸檬酸之Soluplus<sup>®</sup>凝膠中所測定之濃度相當（參見表5及9）。然而，當將Soluplus<sup>®</sup>溶解於5%檸檬酸水溶液中時，觀察到協同效應，化合物A自由鹼濃度為386  $\mu\text{g/mL}$ 。

【0050】 Soluplus<sup>®</sup>與界面活性劑SDS之組合未提供任何益處，因為與以相同濃度使用之單一賦形劑SDS（35  $\mu\text{g/mL}$ ）相比，其產生類似的化合物A自由鹼濃度（32  $\mu\text{g/mL}$ ）（參見表5及9）。

【0051】 此外，Soluplus<sup>®</sup>與PVP VA64之組合鑑別為有希望達到接近於沈降條件所定義之限值的化合物A濃度。

【0052】 Soluplus<sup>®</sup>/PVP VA64與甲醇共處理產生81  $\mu\text{g/mL}$ 之甚至更高的化合物A自由鹼濃度，但所得產物在乾燥後具有玻璃態及極硬結構，不適合於進

一步處理。為了使Soluplus<sup>®</sup>及PVP VA64之共處理混合物獲得可接受之粉末特性，將其用膠態二氧化矽（SiO<sub>2</sub>）、交聯聚乙烯吡咯啉酮（PVP-CL）、微晶纖維素（MCC）或甘露糖醇進行造粒。

【0053】 在Soluplus:賦形劑添加SiO<sub>2</sub>、PVP-CL及MCC共處理之混合物在緩衝液pH 6.8中之可研磨性及崩解時間方面顯示出可接受之粉末特性。

【0054】 儘管獲得可接受之粉末特性，但Soluplus<sup>®</sup>及SiO<sub>2</sub>之混合物僅達到4 µg/mL之極低化合物A自由鹼濃度。採用減少量之SiO<sub>2</sub>與PVP-CL及PVP VA64組合產生可接受之顆粒，其中化合物A自由鹼濃度接近於沈降條件所定義之限值（30 - 53 µg/mL）。

【0055】 總之，Soluplus<sup>®</sup>/PVP VA64之組合達到與沈降條件之計算限值相當之化合物A自由鹼濃度，且因此視為最有希望提高溶解度之候選者。

#### 小規模調配試驗

【0056】 為了評估用有前景的賦形劑進行之溶解度試驗中獲得之結果是否可轉化為與參考調配物相比經改良之溶解效能，製造實驗室規模膠囊調配物且進行溶解測試。最終提出之調配物的可接受膠囊尺寸定義為最大尺寸0。

【0057】 在所有情況下，溶解輪廓均在pH 6.8下記錄，因為此視為在化合物A溶解度方面最具挑戰性的條件。視情況，亦在pH 4.5及pH 1.2下記錄溶解輪廓。

【0058】 作為參考點，在生理pH範圍內記錄參考調配物之溶解輪廓。相應的輪廓描繪於圖1中。在pH 1.2下，64%及100%化合物A自由鹼分別在20分鐘及60分鐘後溶解。在pH值增加至4.5及6.8時，觀察到顯著滯後時間，其中未觀察到化合物A在溶解介質中之釋放。因此，在測試60分鐘後，僅11%及<1%之化合物A自由鹼分別在pH 4.5及6.8下溶解。

包含Soluplus®及PVP VA64之調配物

【0059】 由於Soluplus®與PVP VA64之組合在溶解度實驗中得到有前景的結果，因此以物理或共處理混合物之形式製備含有此等賦形劑之組合的各種小規模膠囊批次。視情況，調配物中包括其他賦形劑（例如PVP-CL），以便共處理混合物在溶解介質中獲得可接受之崩解。用增加量之Soluplus®及PVP VA64製備化合物A、Soluplus®及PVP VA64（及PVP-CL）之物理混合物。相應批次A及B之組成在表10中示出。

表10：批次A及B及C之組成

編號	組分	mg/膠囊		
		批次 A	批次 B	批次 C
1	化合物 A	20.07	20.07	20.07
2	Soluplus®	20.00	200.00	200.00
3	PVP VA64 (Kollidon VA64)	6.00	60.00	60.00
4	PVP CL (Kollidon CL)	70.00	50.00	50.00
總計		116.07	330.07	330.07

【0060】 批次A及批次B在60分鐘後在pH 6.8之溶液中分別產生14%及47%化合物A自由鹼之溶解輪廓（參見圖2），證明增加此等賦形劑之量會使得溶液中化合物A之濃度增加。然而，由於所使用之0號膠囊的填充體積有限，因此進一步增加此等賦形劑之量為不可行的。

【0061】 為了研究與物理混合物（批次B）相比，化合物A、Soluplus®及PVP VA64之甲醇共處理是否會使溶液中之化合物A濃度進一步增加，製造批次C（組成參見表10）。如圖2中所示，甲醇共處理對Soluplus®/PVP VA64調配物之溶解效能產生負面影響，因為觀察到與物理混合物相比，60分鐘後溶液中化合物A之百分比自47%降低至32%。

【0062】 總之，含有Soluplus®/PVP VA64之調配物在60分鐘測試後僅實現不完全溶解，溶液中之化合物A最大為47%。此相當於溶解介質中化合物A之濃度僅為8 µg/mL。

【0063】 相反，在溶解度試驗期間，Soluplus®/PVP VA64之組合實現高達81 µg/mL之化合物A濃度。

【0064】 因此，在溶解度試驗內觀察到的有前景的結果無法在溶解試驗內得到證實。

#### 包含HPMC及SDS之調配物

【0065】 由於HPMC與SDS之組合在溶解度試驗內鑑別為有前景的，其中化合物A之濃度接近於沈降條件之限值，因此在調配試驗內進一步研究此類組合。由於經修改口服調配物之最大膠囊尺寸定義為0，因此調配試驗中必須減少溶解度試驗中所用之HPMC及SDS的總量，以使得調配物適合此類型之膠囊。

【0066】 製備化合物A、HPMC及SDS之物理混合物（批次D）。此外，藉由甲醇共處理製造SDS含量增加之批次（批次E）。相應的組成在表11中示出。

表11：批次D及批次E之組成

編號	組分	mg/膠囊	
		批次 D	批次 E
1	化合物 A	20.07	20.07
2	SDS	131.83	626.76
3	HMPC E15	8.10	8.10
總計		160.00	654.93

【0067】 在pH 6.8下進行溶解測試20分鐘及60分鐘後，批次D之溶解測試分別在溶液中產生僅8%及13%化合物A自由鹼。當SDS之量進一步增加且混合物與甲醇共處理（批次E）時，在pH 6.8下進行溶解測試20分鐘及60分鐘後，分別獲得溶液中具有49%及54%化合物A自由鹼之經改良溶解輪廓。相應的溶解輪廓描繪於圖3中。

【0068】 由於60分鐘之溶解測試後，溶液中54%之化合物A自由鹼相當於僅10 µg/mL之化合物A濃度，因此溶解度試驗之結果，其中獲得的溶液中化合物A之最大濃度為44.4 µg/mL，無法在調配試驗內再現。此可能歸因於以下事實：

在溶解介質中未達到SDS之臨界微胞濃度。

包含HPMC及HP $\beta$ CD之調配物

【0069】 在調配試驗內進一步研究在溶解度試驗中具有中等效能的HPMC與HP $\beta$ CD之組合。

【0070】 含有化合物A、HP $\beta$ CD及HPMC且採用甲醇共處理製造之調配物（批次F）在20分鐘及60分鐘後使得溶液中化合物A自由鹼濃度分別為66%及77%。當調配物中HPMC之量加倍（批次G）時，溶解效能受到負面影響，在pH 6.8下測試20分鐘及60分鐘後，溶液中之化合物A自由鹼僅為49%及63%。相應的組成彙總於表12中。溶解輪廓描繪於圖4中。

表12：批次F及G之組成

編號	組分	mg/膠囊	
		批次 F	批次 G
1	組分 A	20.07	20.07
2	HPMC E6	8.10	16.20
3	HP $\beta$ CD	232.38	232.38
4	交聯羧甲基纖維素鈉	8.10	8.10
總計		268.65	276.75

【0071】 此被認為是出人意料的，因為用甘露糖醇而非HP $\beta$ CD進行之試驗表明，HPMC含量增加改良溶解效能（參見表13及圖5）。

表13：批次H及I之組成

編號	組分	mg/膠囊	
		批次 H	批次 I
1	化合物	20.07	20.07
2	HPMC E6	8.10	16.20
3	甘露糖醇	232.38	224.28
4	交聯羧甲基纖維素鈉	8.10	8.10
總計		268.65	268.65

【0072】 另外，與甲醇共處理（批次G）相比，具有hs-HP $\beta$ CD及增加之HPMC含量的調配物與水（批次L）或含有檸檬酸之水（批次M）共處理進一步增加溶解效能。雖然與含有檸檬酸之水共處理使得60分鐘後溶液中之化合物A自

由鹼為76%，但僅與水共處理具有最明顯的效果，在pH 6.8下測試60分鐘後溶液中中性化合物A自由鹼為86%。當調配物以物理混合物形式製造（批次N）時，60分鐘後溶液中化合物A之溶解為71%，高於與甲醇共處理之調配物，但低於與水共處理之調配物（參見圖6）。

表14：批次L、M及N之組成

編號	組分	mg/膠囊			
		批次 G	批次 L	批次 M	批次 N
1	化合物 A	20.07	20.07	20.07	20.07
2	HPMC E6	16.20	16.20	16.20	16.20
3	HP $\beta$ CD	232.38	232.38	232.38	232.38
4	交聯羧甲基纖維素鈉	8.10	8.10	8.10	8.10
5	檸檬酸（單水合物）	/	/	32.81	/
總計		276.75	276.75	309.56	276.75

【0073】 當溶解介質之pH降低至pH 4.5時，與pH 6.8相比，藉由與水共處理製備之經修改調配物的溶解進一步改良，在20分鐘及60分鐘後溶液中之化合物A自由鹼分別為86%及91%。在pH 6.8及pH 4.5下獲得之結果亦用具有相同組成及製造程序之另一批次（批次O）證實。

表15：批次L及O及參考調配物之組成

編號	組分	mg/膠囊		
		批次 L	批次 O	參考調配物
1	化合物	20.07	20.07	20.07
2	HPMC E6	16.20	16.20	8.10
3	HP $\beta$ CD	232.38	232.38	/
4	乳糖	/	/	232.38
5	交聯羧甲基纖維素鈉	8.10	8.10	8.10
6	硬脂酸鎂	/	/	8.10
總計		276.75	276.75	270.00

【0074】 另外，在pH 1.2下測試批次O，其中在20分鐘後獲得溶液中具有98%化合物A自由鹼之快速溶解（圖9）。

【0075】 確認批次O之溶解效能與先前批次L相當，且顯示出對溶解介質之pH的敏感性低，其中兩個批次在pH 6.8下60分鐘後溶液中具有86%化合物A自

由鹼（圖7），且批次L及O在pH 4.5下60分鐘後溶液中分別具有91%及86%化合物A自由鹼（參見圖8）。在pH 1.2下，觀察到在20分鐘後溶液中具有98%化合物A自由鹼之快速溶解。

**【0076】** 總之，在特定賦形劑/賦形劑組合之溶解度試驗中獲得之有前景的結果令人驚訝地無法在調配試驗內再現，其中測定的溶解介質中化合物A自由鹼之濃度顯著低於溶解度試驗。

**【0077】** 更特定言之，Soluplus<sup>®</sup>/PVP VA64及HPMC/SDS之組合在溶解度試驗中達到的濃度接近於或甚至高於沈降條件之定義限值53.3 µg/mL，導致調配物在pH 6.8之溶解介質中溶液中化合物A自由鹼的最大濃度≤ 10µg/mL。

**【0078】** HPMC及HPβCD之組合在溶解度試驗中僅顯示出中等效能，但在調配試驗中亦證明為有效的。

## 材料及方法

### 起始材料

**【0079】** 賦形劑：所有測試賦形劑為市售的。

### API

**【0080】** 在所述可行性研究中使用來自製造商SAFC公司之化合物A活性物質。

### 化合物A及賦形劑之物理混合物的樣品溶液

**【0081】** 將100 mg化合物A及相應賦形劑轉移至錐形瓶中且用刮勺混合，隨後添加150 mL相應介質。

### 具有化合物A及預溶解賦形劑之樣品溶液

【0082】 將所討論之賦形劑預溶解於相應介質中進行溶解度試驗以避免結塊。隨後，將100 mg化合物A添加至150 mL預溶解賦形劑溶液中。

#### *具有共處理化合物A及賦形劑之樣品溶液*

【0083】 在添加甲醇或水之情況下，用刮勺將化合物A及相應賦形劑在瓷盤中混合，直至獲得糊狀稠度。隨後，在甲醇之情況下，樣品在室溫下乾燥，在水之情況下，樣品在乾燥烘箱中在高溫（40°C至60°C）下乾燥。必要時，在乾燥後且在添加150 mL介質前研磨共處理混合物。

#### *化合物A分散於水性賦形劑凝膠中之樣品溶液*

【0084】 在磷酸鹽緩衝液pH 6.8中製備賦形劑濃度為20%（w/w）（HPMC或Soluplus®）之水性凝膠，且將化合物A活性物質分散於凝膠內。在HPMC之情況下，賦形劑在 $\geq 90^{\circ}\text{C}$ 下添加至緩衝介質中，隨後冷卻分散液，接著形成凝膠。

【0085】 在Soluplus®之情況下，賦形劑在室溫下添加至緩衝介質中，接著形成凝膠。在某些情況下，將pH調節劑（例如檸檬酸）分散於凝膠中，隨後添加化合物A。藉由用刮勺混合30分鐘，將化合物A分散於750 mg相應凝膠中。隨後，將150 mL相應介質添加至凝膠中。

#### *溶解度試驗*

【0086】 溶解度試驗係在室溫下在用磁性攪拌器連續攪拌下進行。在2小時後且視情況在4小時後，抽出樣品且使其通過適合之膜濾器。製備兩種測試溶液，且根據Ph. Eur. 2.2.29, USP <621>藉由HPLC測定化合物A自由鹼濃度。作為溶解度試驗之結果，報告兩種測試溶液中化合物A自由鹼濃度之平均值。



### 溶解測試

【0087】 根據Ph. Eur. 2.9.3, USP <711>進行小規模調配物批次之溶解測試。在溶解介質（列於表A中）中進行之溶解方法係基於在QC介質中進行之參考調配物的溶解方法。

用於溶解度試驗之介質	製備
<b>pH 1.2</b>	
無酶模擬胃液	根據 Ph.Eur. 5.17.1（無酶）
<b>pH 4.5</b>	
磷酸鹽緩衝液 pH 4.5	根據 Ph.Eur. 5.17.1
<b>pH 6.8</b>	
磷酸鹽緩衝液 pH 6.8	根據 Ph.Eur. 5.17.1 / 4.1.3

【0088】 在溶解測試期間化合物A自由鹼之含量係根據Ph. Eur. 2.2.29, USP <621>用HPLC方法測定。HPLC方法係基於用於參考調配物之溶解測試的HPLC方法。

### 【符號說明】

無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種呈固體口服劑型之醫藥組成物，其包含：

- i) PI3K抑制劑；
- ii)環糊精；
- iii)基於多醣之賦形劑；

其中該PI3K抑制劑為5-(7-(甲基磺醯基)-2-N-咪啉基-6,7-二氫-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項2】如請求項1之醫藥組成物，其中該基於多醣之賦形劑係選自纖維素、微晶纖維素、羧甲基纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、羥丁基甲基纖維素羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素纖維素、羥丙基甲基纖維素、乙酸丁二酸羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素。

【請求項3】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該基於多醣之賦形劑為羥丙基甲基纖維素。

【請求項4】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該環糊精係選自 $\alpha$ -環糊精、 $\beta$ -環糊精、羥丙基- $\beta$ -環糊精、 $\gamma$ -環糊精、二甲基- $\alpha$ -環糊精、三甲基- $\alpha$ -環糊精、羥丙基- $\alpha$ -環糊精、羧甲基- $\beta$ -環糊精、二甲基- $\beta$ -環糊精、三甲基- $\beta$ -環糊精、羥乙基- $\beta$ -環糊精、磺基丁基醚- $\beta$ -環糊精、隨機甲基化- $\beta$ -環糊精、二甲基- $\gamma$ -環糊精、三甲基- $\gamma$ -環糊精、羥丙基- $\gamma$ -環糊精、磺基丁基醚- $\gamma$ -環糊精。

【請求項5】如請求項4之醫藥組成物，其中該環糊精為羥丙基 $\beta$ -環糊精。

【請求項6】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該環糊精為羥丙基 $\beta$ -環糊精且該基於多醣之賦形劑為羥丙基甲基纖維素。

【請求項7】如請求項1或2之醫藥組成物，其在各口服劑量單位中包含呈以下自由鹼之具體量的該PI3K抑制劑：在0.5與96 mg之間，較佳在10與48 mg之間，更佳在16與32 mg之間。

【請求項8】如請求項1或2之醫藥組成物，其中各劑量單位形式中該基於多醣之賦形劑與該PI3K抑制劑之比率在0.1:1與1.6:1之間，較佳比率為0.4:1，更佳比率為0.8:1 (w/w)。

【請求項9】如請求項1或2之醫藥組成物，其中各劑量單位形式中該環糊精與該PI3K抑制劑之比率在6:1與23:1之間，較佳比率為10:1，更佳比率為12:1 (w/w)。

【請求項10】如請求項1或2之醫藥組成物，其中該組成物包含PI3K抑制劑、經丙基β-環糊精及經丙基甲基纖維素，在各劑量單位形式中之比率為1:10:0.4或1:12:0.8 (w/w)。

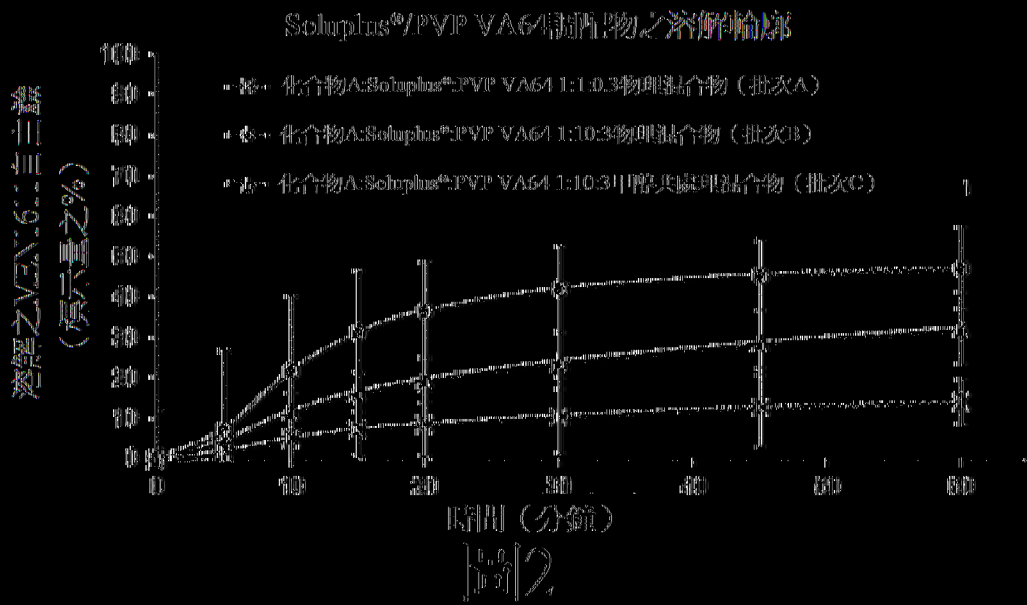
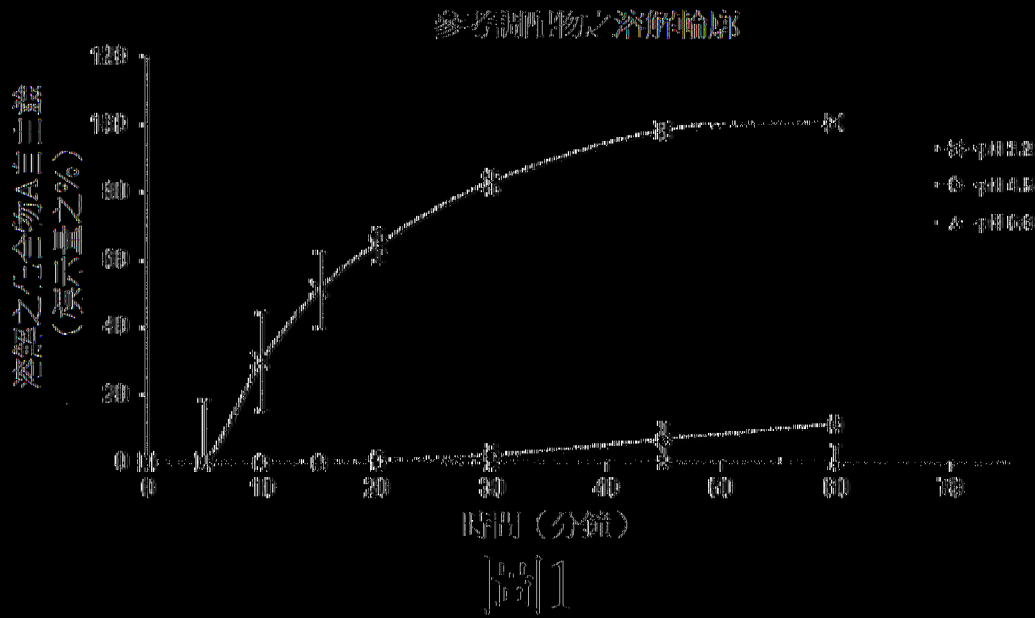
【請求項11】如請求項1或2之醫藥組成物，其呈膠囊、錠劑或口含錠或顆粒形式。

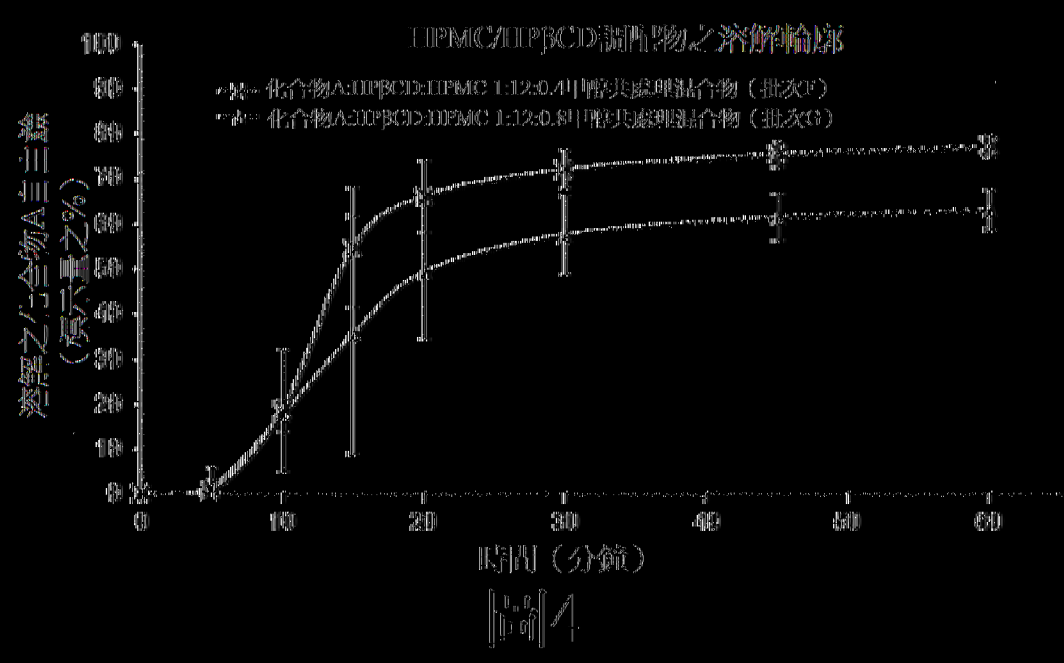
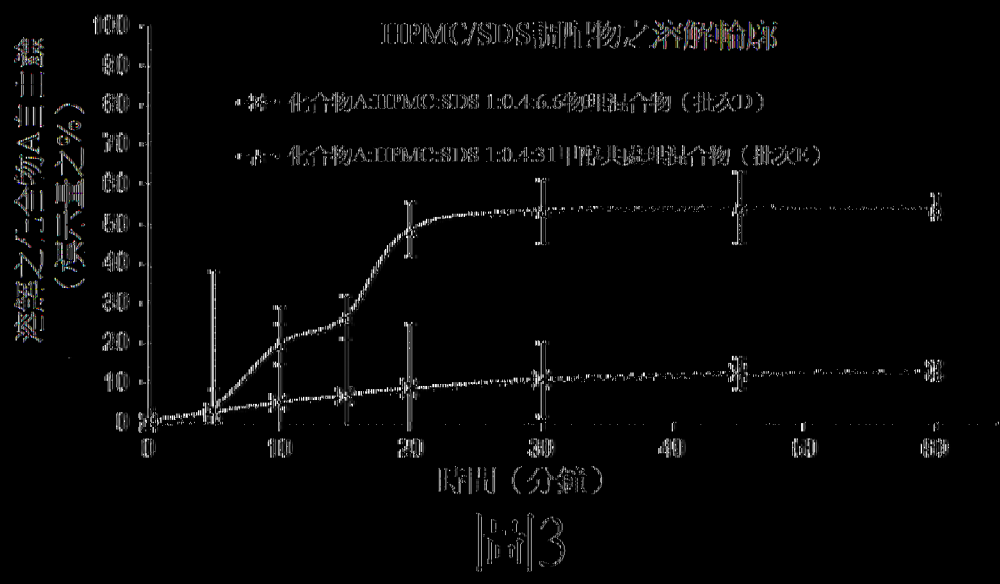
【請求項12】一種如請求項1至11中任一項之醫藥組成物，其用於治療增生性疾病，較佳癌症。

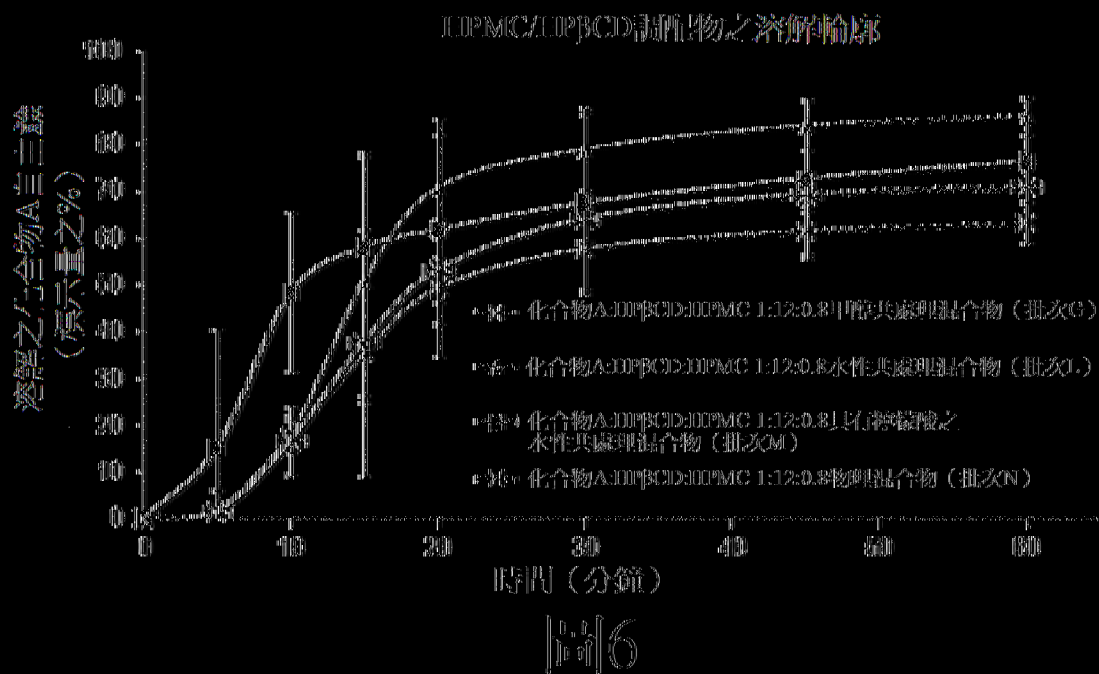
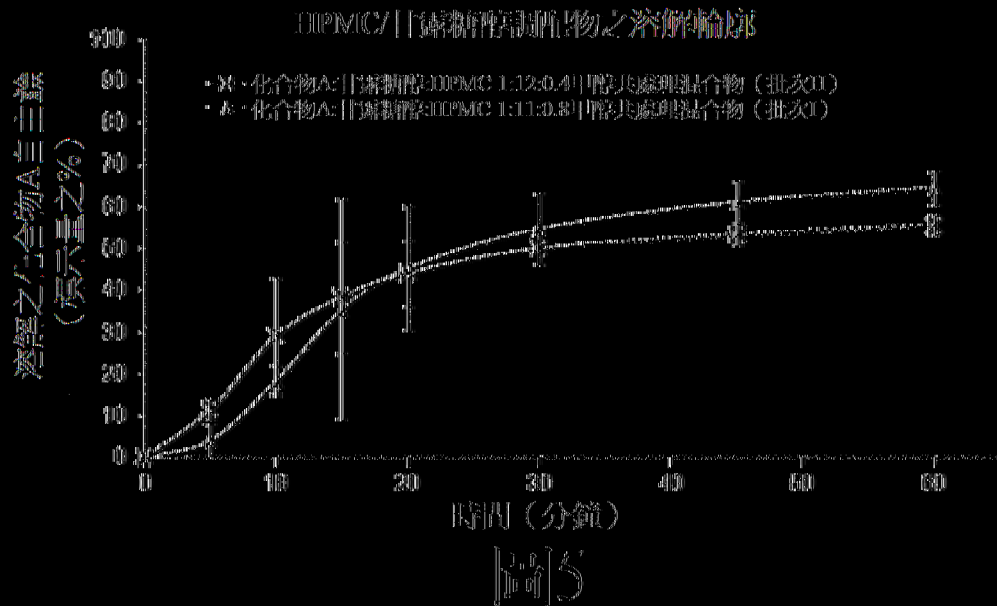
【請求項13】如請求項12之醫藥組成物，其用於結腸癌、前列腺癌、乳癌、卵巢癌、肺癌之抗癌治療。

【請求項14】一種製造如請求項1至11中任一項之醫藥組成物的方法，該方法包含至少一個混合該PI3K抑制劑、該環糊精及該基於多醣之賦形劑的步驟，較佳不使用液體或使用水或甲醇。

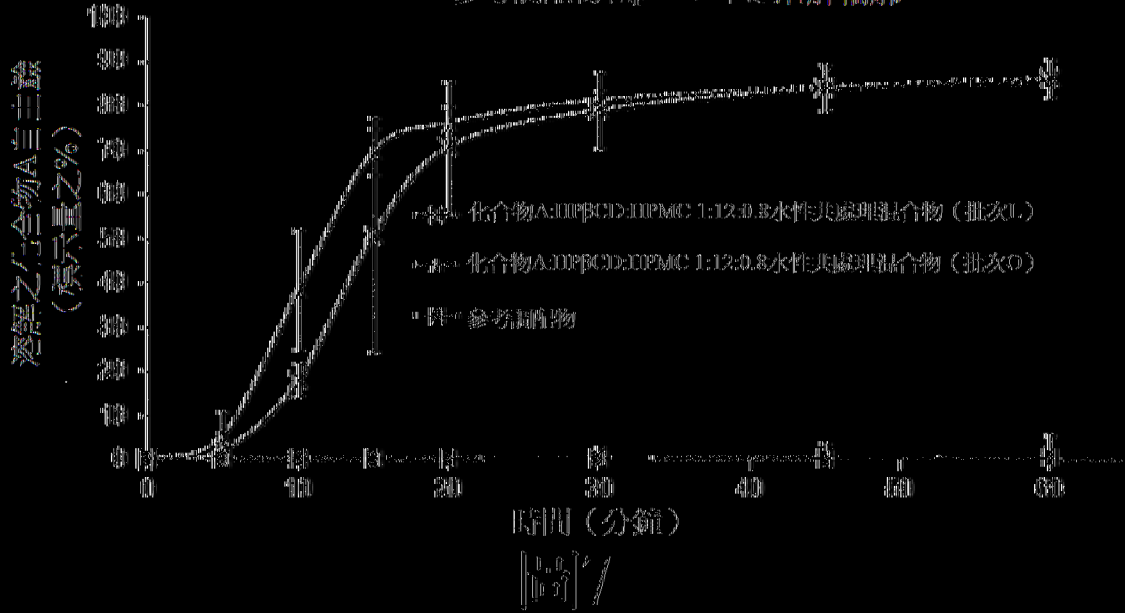
(發明圖式)



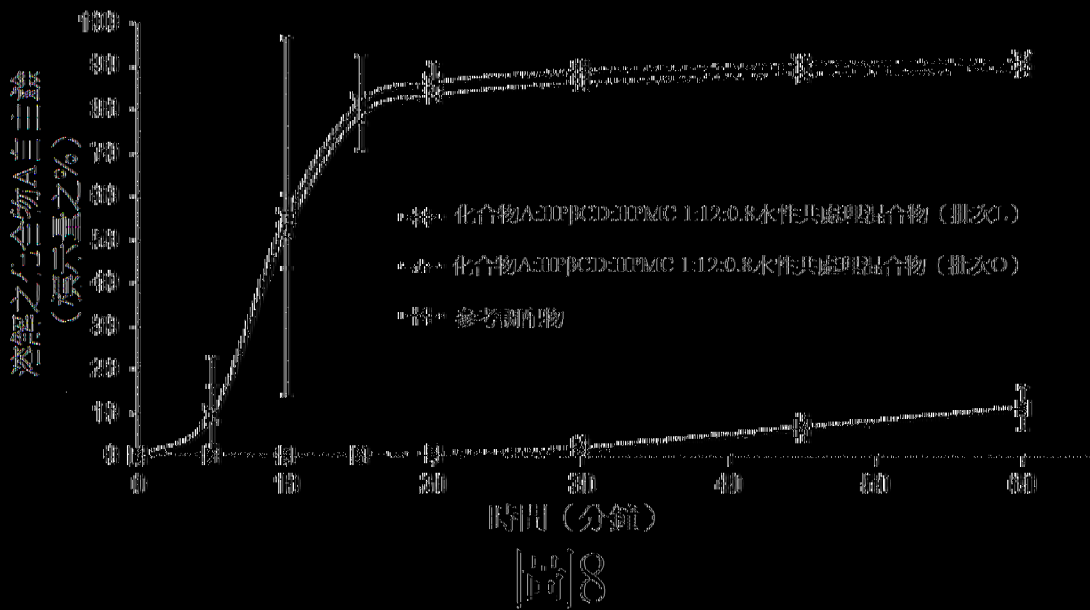




HIPMC/HIPBCD調劑物及  
參考調劑物在pH 6.8下之溶解輪廓



HIPMC/HIPBCD調劑物及  
參考調劑物在pH 4.5下之溶解輪廓



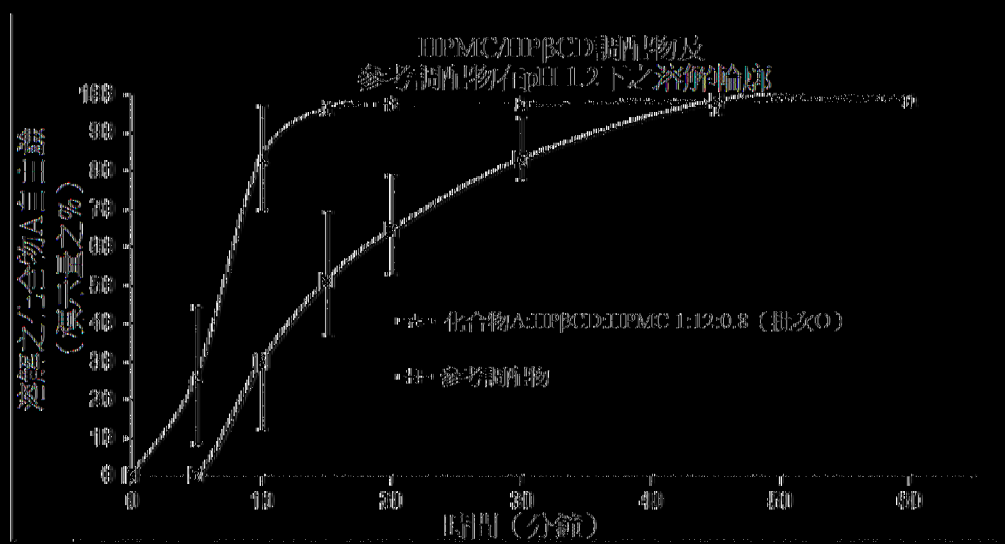


圖9