



- (21) 申請案號：110138308 (22) 申請日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 15 日
- (51) Int. Cl. : *A61K31/444 (2006.01)* *A61P43/00 (2006.01)*
- (30) 優先權：2020/10/15 美國 63/092,014
 2021/03/10 美國 63/159,332
 2021/07/23 美國 63/224,946
- (71) 申請人：英商卡爾維斯塔製藥有限公司 (英國) KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
 (GB)
 英國
- (72) 發明人：庫克 蓋瑞 保羅 COOK, GARY PAUL (US)；庫柏 約翰 亞歷山大 COOPER, JOHN ALEXANDER (GB)；卡羅德蕭 奧利佛 威廉 CROADSHAW, OLIVER WILLIAM (GB)；費根 保羅 杰拉德 FAGAN, PAUL GERALD (GB)；艾佛森 馬修 史考特 IVERSON, MATTHEW SCOTT (US)；羅伊 麥可 布理恩 ROE, MICHAEL BRYAN (GB)；史密斯 麥可 大衛 SMITH, MICHAEL DAVID (US)；葉 克里斯多福 馬丁 YEA, CHRISTOPHER MARTYN (GB)；喬哈里 斯姆魯蒂 普拉莫德 CHAUDHARI, SMRUTI PRAMOD (IN)
- (74) 代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：33 項 圖式數：17 共 140 頁

(54) 名稱

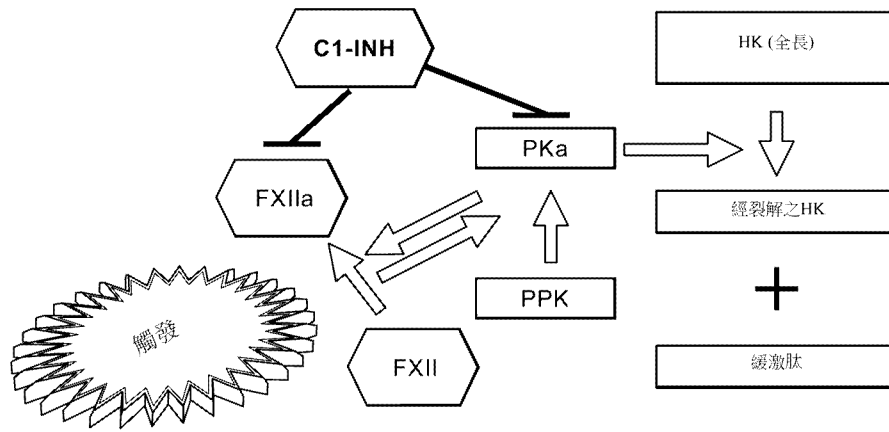
血管性水腫之治療

(57) 摘要

本發明係關於用血漿激肽釋放素抑制劑治療緩激肽介導之血管性水腫、包含血漿激肽釋放素抑制劑之口服修飾釋放醫藥劑型及此類劑型之用途。

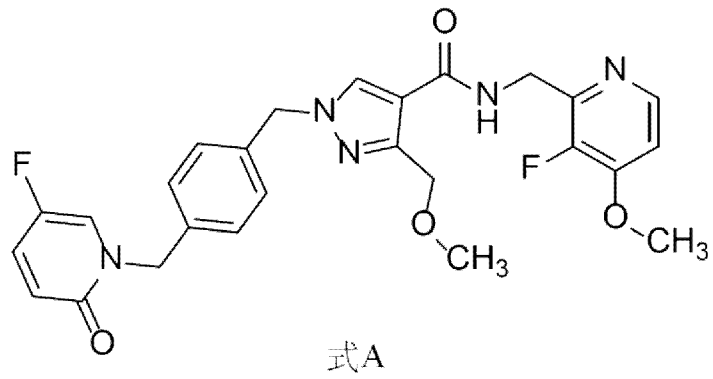
The present invention relates to treatments of bradykinin mediated angioedema with a plasma kallikrein inhibitor, oral modified release pharmaceutical dosage forms comprising a plasma kallikrein inhibitor, and the uses of such dosage forms.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

血管性水腫之治療

[(英文發明名稱)]

TREATMENTS OF ANGIOEDEMA

[(中文)]

本發明係關於用血漿激肽釋放素抑制劑治療緩激肽介導之血管性水腫、包含血漿激肽釋放素抑制劑之口服修飾釋放醫藥劑型及此類劑型之用途。

[(英文)]

The present invention relates to treatments of bradykinin mediated angioedema with a plasma kallikrein inhibitor, oral modified release pharmaceutical dosage forms comprising a plasma kallikrein inhibitor, and the uses of such dosage forms.

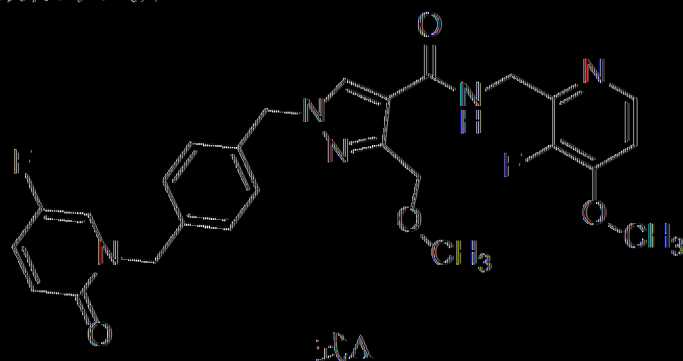
[(指定代表圖)]

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】

血管性水腫之治療

【英文發明名稱】

TREATMENTS OF ANGIOEDEMA

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用血漿激肽釋放素抑制劑治療緩激肽介導之血管性水腫、包含血漿激肽釋放素抑制劑之口服修飾釋放醫藥劑型及此類劑型之用途。

【先前技術】

【0002】 血漿激肽釋放素抑制劑具有多種治療性應用，尤其在治療緩激肽介導之血管性水腫方面，諸如遺傳性血管性水腫及緩激肽介導之非遺傳性血管性水腫(BK-AEnH)。

【0003】 血漿激肽釋放素為可自激肽原釋出激肽之胰蛋白酶樣絲胺酸蛋白酶(參見K. D. Bhoola等人, 「Kallikrein-Kinin Cascade」, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 第483-493頁; J. W. Bryant等人, 「Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters」 *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, 第234-250頁, 2009; K. D. Bhoola等人, *Pharmacological Rev.*, 1992, **44**, 1; 及D. J. Campbell, 「Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides」, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, **33**, 665-677)。儘管其在體內凝血級聯中之作用與緩激肽釋放或酶促裂解

無關，但其為此級聯之必要成員。血漿激肽釋放素原由單一基因編碼且可在肝臟以及其他組織中合成。其由肝細胞以非活性血漿激肽釋放素原形式分泌，該非活性血漿激肽釋放素原以與高分子量激肽原(HK)結合之雜二聚體複合物形式在血漿中循環且經活化以產生活性血漿激肽釋放素。此接觸活化系統(或接觸系統)可藉由以下來活化：使因子XII (FXII)活化為因子XIIa (FXIIa)之帶負電表面、可能不需要帶負電表面之特定蛋白酶(例如纖維蛋白溶酶)(Hofman等人, *Clin Rev Allergy Immunol* 2016)，或摺疊異常之蛋白(Maas等人, *J Clinical Invest* 2008)。FXIIa介導血漿激肽釋放素原向血漿激肽釋放素之轉化及後續的高分子量激肽原(HK)之裂解，以產生緩激肽(強效發炎性激素)。激肽為經由G蛋白偶聯受體起作用的強效發炎介質，且先前已研究激肽之拮抗劑(諸如緩激肽受體拮抗劑)作為用於治療多種病症之潛在治療劑(F. Marceau及D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, **3**, 845-852)。

【0004】 認為血漿激肽釋放素在多種發炎性病變中起作用。舉例而言，在患有晚期糖尿病性黃斑水腫之患者中，血漿激肽釋放素-激肽系統之含量過高。已報導血漿激肽釋放素促成糖尿病性大鼠中之視網膜血管功能異常(A. Clermont等人, 「Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats」 *Diabetes*, 2011, **60**, 1590-98)。此外，投與血漿激肽釋放素抑制劑ASP-440可改善糖尿病性大鼠中之視網膜血管滲透性及視網膜血流量異常。因此，血漿激肽釋放素抑制劑應具有作為治療之效用，以減小與糖尿病性視網膜病變及糖尿病性黃斑水腫有關之視網膜血管滲透性。

【0005】 糖尿病之其他併發症，諸如腦溢血、腎病、心肌病及神經

病變(其均與血漿激肽釋放素有關)，亦可視為血漿激肽釋放素抑制劑之目標。

【0006】 血漿激肽釋放素之主要抑制劑為絲胺酸蛋白酶抑制劑 (serpin) C1酯酶抑制劑。呈現C1酯酶抑制劑之基因缺陷之患者罹患遺傳性血管性水腫(HAE)，其引起面部、手部、咽喉、胃腸道及生殖器之間歇性腫脹。在急性發作期間形成之水胞含有大量血漿激肽釋放素，其使高分子量激肽原(HK)裂解，從而釋出緩激肽，引起血管滲透性增加。因此，「遺傳性血管性水腫」可定義為由緩激肽介導之血管性水腫(例如重度腫脹)之反覆發作表徵的任何病症，該血管性水腫係由遺傳性功能異常/缺陷/突變引起。當前存在三種已知類別的HAE：(i) 1型HAE，(ii) 2型HAE，及(iii) 正常C1抑制劑型HAE (正常C1-Inh HAE)。然而，HAE領域迅速發展，且未來可能定義其他類型之HAE。

【0007】 不希望受理論所束縛，認為1型HAE係由*SERPING1*基因中之突變引起，該等突變引起血液中之C1抑制劑含量降低。不希望受理論所束縛，認為2型HAE係由*SERPING1*基因中之突變引起，該等突變引起血液中之C1抑制劑功能異常。不希望受理論所束縛，尚未明確定義正常C1-Inh HAE之病因，且潛在的基因功能異常/缺陷/突變有時仍可能未知。已知的是，正常C1-Inh HAE的病因與C1抑制劑之含量降低或功能異常無關(與1型及2型HAE不同)。正常C1-Inh HAE可藉由回顧家族病史且發現血管性水腫係自上一代繼承(且因此，其為遺傳性血管性水腫)來診斷。正常C1-Inh HAE亦可藉由測定基因中存在除與C1抑制劑有關的功能異常/缺陷/突變之外的功能異常/缺陷/突變來診斷。舉例而言，已報導纖維蛋白溶酶原之功能異常/缺陷/突變可引起正常C1-Inh HAE (參見例如

Veronez等 人, *Front Med (Lausanne)*. 2019年2月21日;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028 ; 或Recke等人, *Clin Transl Allergy*. 2019年2月14日;9:9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x.)。亦報導因子XII之功能異常/缺陷/突變可引起正常C1-Inh HAE (參見例如Mansi等人, *The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine Journal of Internal Medicine*, 2015, 277; 585-593 ; 或Maat等人, *J Thromb Haemost*. 2019年1月;17(1):183-194. doi: 10.1111/jth.14325)。

【0008】 急性HAE發作通常經由三個關鍵的臨床上不同的階段來進行：初始前驅階段(其通常可持續長達12小時)，接著為腫脹階段，且隨後為吸收階段。大部分HAE發作係由前驅症狀體現。三分之二的前驅徵象在HAE發作之前不足6小時時出現，且尚無前驅徵象在HAE發作之前超過24小時時出現(Magerl等人, *Clinical and Experimental Dermatology* 2014, **39**, 298-303)。舉例而言，可開始觀測到以下前驅症狀：輕微腫脹(尤其影響面部及頸部)、典型類型之腹痛、典型的皮膚變紅(稱為「環形紅斑」)。發作在其已達到最大程度之腫脹及疼痛(例如腹部發作)、不適(例如周邊發作)或生命危險(例如喉部發作)之最大表現時完全產生。在發作達到其最大程度後，後續恢復正常所需之時段係由腫脹消失及滲透組織之液體被再吸收所需之時間決定。

【0009】 然而，血管性水腫未必為遺傳的。實情為，另一類血管性水腫為緩激肽介導之非遺傳性血管性水腫(BK-AEnH)，其並非由遺傳性基因功能異常/缺陷/突變引起。BK-AEnH的潛在病因通常係未知的及/或未定義的。然而，BK-AEnH之病徵及症狀與HAE之病徵及症狀類似，不受理論束縛，認為此係由於HAE與BK-AEnH共用緩激肽介導之路徑。特

定言之，BK-AEnH之特徵在於反覆性急性發作，其中體液積聚於血管外部，阻塞血液或淋巴液之正常流動，且引起(諸如手部、足部、四肢、面部、腸道、呼吸道或生殖器中之)組織快速腫脹。

【0010】 特定的BK-AEnH類型包括：具有正常C1抑制劑(AE-nC1 Inh)之非遺傳性血管性水腫，其可為環境、激素或藥物誘導型；後天性血管性水腫；過敏症相關之血管性水腫；血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑誘導之血管性水腫；二肽基肽酶-4抑制劑誘導之血管性水腫；及tPA誘導之血管性水腫(組織血纖維蛋白溶酶原活化因子誘導之血管性水腫)。然而，尚未知曉此等因素及條件為何僅在相對較小比例之個人中引起血管性水腫的原因。

【0011】 可誘導AE-nC1 Inh之環境因素包括空氣污染(Kedarisetty等人, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019年4月30日:194599819846446. doi: 10.1177/0194599819846446)及銀奈米粒子，諸如用作保健、生物醫學及消費型產品中之抗菌成分之銀奈米粒子(Long等人, *Nanotoxicology.* 2016;10(4):501-11. doi: 10.3109/17435390.2015.1088589)。

【0012】 許多公開案提出緩激肽及接觸系統路徑與BK-AEnH之間的關聯性以及治療之潛在功效，參見例如：Bas等人, (*N Engl J Med* 2015)；Leibfried及Kovary. (*J Pharm Pract* 2017)；van den Elzen等人, (*Clinic Rev Allerg Immunol* 2018)；Han等人, (*JCI* 2002)。

【0013】 tPA誘導之血管性水腫在各種公開案中被論述為在急性中風受害者之血栓溶解療法之後潛在地危及生命的併發症(參見例如Simão等人, *Blood.* 2017年4月20日;129(16):2280-2290. doi: 10.1182/blood-2016-09-740670；Fröhlich等人, *Stroke.* 2019年6月11

日:STROKEAHA119025260. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025260 ; Rathbun, *Oxf Med Case Reports*. 2019年1月24日;2019(1):omy112. doi: 10.1093/omcr/omy112 ; Lekoubou等 人, *Neurol Res*. 2014年7月;36(7):687-94. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000302; Hill等 人, *Neurology*. 2003年5月13日;60(9):1525-7)。

【0014】 Stone等 人(*Immunol Allergy Clin North Am*. 2017年8月;37(3):483-495.)報導某些藥物可引起血管性水腫。

【0015】 Scott等 人(*Curr Diabetes Rev*. 2018;14(4):327-333. doi: 10.2174/1573399813666170214113856)報導二肽基肽酶-4抑制劑誘導血管性水腫之情況。

【0016】 Hermanrud等 人(*BMJ Case Rep*. 2017年1月10日;2017. pii: bcr2016217802)報導與二肽基肽酶IV之藥理學抑制相關的反覆性血管性水腫，且亦論述與血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI-AAE)相關之後天性血管性水腫。Kim等 人(*Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019年1月;124(1):115-122. doi: 10.1111/bcpt.13097)報導血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)相關之血管性水腫。Reichman等 人(*Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017年10月;26(10):1190-1196. doi: 10.1002/pds.4260)亦報導使用ACE抑制劑、ARB抑制劑及 β 阻斷劑之患者的血管性水腫風險。Diestro等 人(*J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019年5月;28(5):e44-e45. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.030)亦報導某些血管性水腫與ARB之間的可能的關聯性。

【0017】 Giard等 人(*Dermatology*. 2012;225(1):62-9. doi: 10.1159/000340029)報導雌激素避孕藥可促成緩激肽介導之血管性水腫。

【0018】 Cinryze®及Haegarda®含有C1酯酶抑制劑，且被批准用於預防急性HAE發作(亦即預防性治療)。用Cinryze®進行治療需要由粉末製備溶液，隨後每3或4天注射一次。類似地，用Haegarda®進行治療需要由粉末製備溶液，隨後一週注射兩次。患者未必始終能夠自行投與此等治療，且若不能自行投與，則患者需要去診所進行治療。因此，此等預防性治療均造成沉重的患者負擔。此外，Haegarda®之FDA包裝說明書表述其「不應用於治療急性HAE發作」，且因此若出現HAE發作，則患者可能需要其他療法。

【0019】 Berinert®及Ruconest®含有C1酯酶抑制劑，且被批准用於治療急性HAE發作。此兩種治療亦涉及可注射溶液之製備及隨後進行的注射。此過程可對患者造成負擔，尤其當患者遭遇急性HAE發作時。未必始終能夠自行投與劑量，且若不能自行投與，則藥物之投與會顯著延遲，從而增加患者之急性HAE發作之嚴重程度。

【0020】 不存在獲批准的用於血漿激肽釋放素相關病症(諸如HAE及BK-AEnH)之治療。特定言之，不存在獲批准的用於血漿激肽釋放素相關病症(諸如用於HAE、BK-AEnH)之口服治療。此等病症之預防性治療需要在給藥期內保持對血漿激肽釋放素之強力抑制，以避免所謂的「突發性發作」。認為預防HAE或BK-AEnH之發作比在開始發作後進行急性治療更理想。至少藉由血漿中之藥物之效力及濃度來測定抑制水準。抗體藥物具有固有的長半衰期，但必須以注射形式給藥，其可為一種負擔且影響患者順應性及患者滿意度。患者需要有效的口服治療。

【0021】 貝羅司他(Berotalstat) (BCX7353)已被批准作為用於預防HAE發作之每日一次型口服治療。Hwang等人(Immunotherapy (2019))

11(17), 1439-1444)指出，較高劑量之貝羅司他與較多的腸胃不良作用有關，表明毒性隨含量增加而增加。獲批准的含有貝羅司他之產品(Orladeyo[®])的EMA標籤報導，在貝羅司他之臨床研究中觀測到的極常見不良反應為頭痛、腹痛及腹瀉。

【0022】 先前已例如由以下描述合成及小分子血漿激肽釋放素抑制劑：Garrett等人，(「Peptide aldehyde…」 *J. Peptide Res.* **52**, 62-71 (1998))；T. Griesbacher等人，(「Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats」 *British Journal of Pharmacology* **137**, 692-700 (2002))；Evans (「Selective dipeptide inhibitors of kallikrein」 WO03/076458)；Szelke等人，(「Kininogenase inhibitors」 WO92/04371)；D. M. Evans等人，(*Immunopharmacology*, 32, 第115-116頁, (1996))；Szelke等人，(「Kininogen inhibitors」 WO95/07921)；Antonsson等人，(「New peptides derivatives」 WO94/29335)；J. Corte等人，(「Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors」 WO2005/123680)；J. Stürzbecher等人，(*Brazilian J. Med. Biol. Res* 27, 第1929-34頁, (1994))；Kettner等人，(US 5,187,157)；N. Teno等人，(*Chem. Pharm. Bull.* 41, 第1079-1090頁, (1993))；W. B. Young等人，(「Small molecule inhibitors of plasma kallikrein」 *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, 第2034-2036頁, (2006))；Okada等人，(「Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship」 *Chem. Pharm. Bull.* 48, 第1964-72頁, (2000))；Steinmetzer等人，

(「Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use」 WO08/049595)；Zhang等人，(「Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors」 *Medicinal Chemistry 2*, 第545-553頁, (2006))；Sinha等人，(「Inhibitors of plasma kallikrein」 WO08/016883)；Shigenaga等人，(「Plasma Kallikrein Inhibitors」 WO2011/118672)；及Kolte等人，(「Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor」, *British Journal of Pharmacology* (2011), **162**(7), 1639-1649)。此外，Steinmetzer等人(「Serine protease inhibitors」 WO2012/004678)描述環化肽類似物，其為人類纖維蛋白溶酶及血漿激肽釋放素之抑制劑。

【0023】 仍需要研發用於醫療用途之小分子合成血漿激肽釋放素抑制劑。已知技術中所描述之分子存在侷限性，諸如對相關酶(諸如KLK1、凝血酶及其他絲胺酸蛋白酶)之選擇性較差及口服可用性較差。已證明用大型蛋白血漿激肽釋放素抑制劑進行之治療可藉由預防使血管滲透性增加的緩激肽之釋放來有效治療HAE (A. Lehmann 「Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery」 *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, 第1187-99頁)。然而，伊卡蘭肽(ecallantide)係藉由皮下注射投與，且已報導伊卡蘭肽具有過敏性反應之風險。已證明用血漿激肽釋放素單株抗體(拉那利尤單抗(lanadelumab))進行之治療可降低HAE患者中之發作率(Banerji A.等人, *Effect of lanadelumab Compared with Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: a Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2018年11月27日;320(20):2108-2121)。然而，拉那

利尤單抗之投藥亦係藉由皮下注射進行，且在拉那利尤單抗產品 (Takhzyro[®])之EMA標籤上報導過敏、眩暈、皮疹、肌痛及注射部位之反應為常見或極常見的副作用。

【0024】此外，已知技術中之許多分子的特徵為高極性及可電離之胍或脒官能基。熟知此類官能基在腸滲透性方面具有侷限性，且因此在口服可用性方面具有侷限性。舉例而言，Tamie J. Chilcote及Sukanto Sinha (「ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema」, ARVO 2012年5月6日-5月9日, 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240)已報導ASP-440(一種苯甲脒)之口服可用性較差。亦報導可藉由製造諸如ASP-634之前藥來改良吸收性。然而，熟知前藥可能具有若干缺點，例如化學穩定性較差及由惰性載劑或未預期的代謝物引起之潛在毒性。提出吲哚醯胺為可能克服與藥物加工相關之問題、較差或不當的ADME-tox及物理化學特性之化合物，但未呈現或提出針對血漿激肽釋放素之抑制作用(Griffioen等人, 「Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases」, WO2010142801)。

【0025】此項技術中已知的其他血漿激肽釋放素抑制劑通常為小分子，其中一些包括高極性及可電離之官能基，諸如胍或脒。最近，已報導不以胍或脒官能基為特徵之血漿激肽釋放素抑制劑。例如Brandl等人, (「N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein」 WO2012/017020); Evans等人, (「Benzylamine derivatives as inhibitors of plasma kallikrein」 WO2013/005045); Allan等人, (「Benzylamine derivatives」

胃不良作用)之有效的口服預防性治療。

【發明內容】

【0029】 發明人在計劃研發用於緩激肽介導之血管性水腫病症(諸如HAE及BK-AEnH)的口服預防性治療時面臨許多挑戰。

【0030】 首先，因為緩激肽介導之血管性水腫病症(諸如HAE及BK-AEnH)的特徵可在於會不可預測地出現可能危及生命之症狀(例如腫脹)之快速發作，所以重要的是，任何預防性治療均能夠維持患者中之活性組分之治療有效濃度，以避免突發性發作或降低其嚴重程度。因此，任何預防性治療均必須適用於維持活性組分之最低濃度(Cmin)高於最低治療有效濃度。

【0031】 然而，同樣重要的是，任何口服預防性治療均不會引起可能產生嚴重不良事件之化合物濃度隨時間推移之有害累積。由於預防性治療通常係長期進行(亦即，在較長時段內進行，可能終生進行)，因此希望治療不會引起任何可能使得治療停止之不良事件(例如，引起對肝臟或胃腸道之不可忍受的損傷或刺激)。

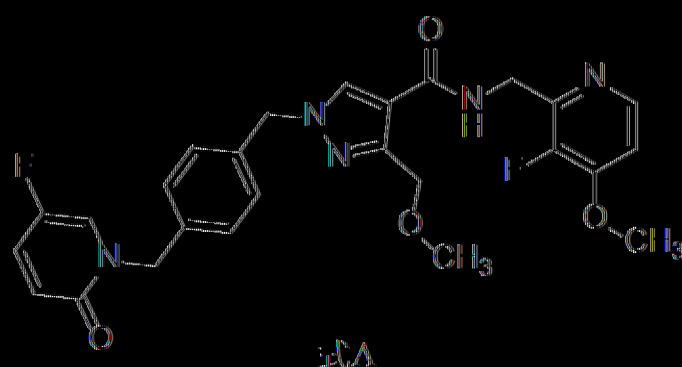
【0032】 其次，重要的是，任何口服預防性治療均提供良好的患者順應性。特定言之，因過多的劑型(例如錠劑)而造成的沉重負擔會引起患者不滿，尤其在治療為長期治療之情況下。因此，任何有效的口服預防性治療必須使丸劑負擔及給藥頻率降至最低。

【0033】 為達成本發明之目的，發明人對式A之化合物之獨特的藥物動力學(PK)及藥效動力學(PD)特性進行了仔細的及技術上的分析，且已設計及研發出適用於緩激肽介導之血管性水腫(HAE或BK-AEnH，較佳為HAE)之口服預防性治療的劑型及給藥方案。

(0034)

定義

如本文中所使用且除非另外明確指定，否則術語「化合物」或「式A之化合物」為「式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)」之簡寫。式A之化合物係如下所示且名稱為：1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺。



〔0035〕 應理解，「其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物」意謂「其醫藥學上可接受之鹽」、「其醫藥學上可接受之溶劑合物」及「其鹽之醫藥學上可接受之溶劑合物」。

〔0036〕 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂生理學上或毒理學上可容許之鹽，其可為例如醫藥學上可接受之酸加成鹽。舉例而言，由於式A之化合物含有鹼性基團，例如鹼性氮，因此可形成的醫藥學上可接受之酸加成鹽包括氫氨酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、酒石酸鹽、甲磺酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、乙磺酸鹽、甲苯磺酸鹽、苯磺酸鹽、萘二磺酸鹽、馬來酸鹽、己二酸鹽、富馬酸鹽、馬尿酸鹽、樟腦酸鹽、昔茶酸鹽(xinafoates)、對胺苯甲酸鹽、二羥基苯甲酸鹽、羥基萘甲酸鹽、丁二酸鹽、抗壞血酸鹽、油酸鹽、硫酸氫鹽及其

類似鹽。較佳的化合物之醫藥學上可接受之鹽為氫氯酸鹽。

【0037】亦可形成酸之半鹽，例如半硫酸鹽。

【0038】關於適合的鹽之綜述，參見Stahl及Wermuth之「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

【0039】術語「溶劑合物」在本文中用於描述包含本發明之化合物及一或多種醫藥學上可接受之溶劑分子(例如乙醇或水)的分子複合物。術語「水合物」係在溶劑為水之情況下使用且為避免造成任何疑慮，術語「溶劑合物」涵蓋術語「水合物」。

【0040】式A之化合物可包括不同之處僅在於存在一或多個經同位素富集之原子的化合物。舉例而言，其中氫經氘或氚置換或其中碳經¹³C或¹⁴C置換的化合物在本發明之範疇內。

【0041】「Cmin」在本文中用於意謂在投與後續劑量之前，化合物(呈其游離鹼形式)所實現之最低血漿濃度。本文中所報導之化合物的所有濃度均為游離鹼之濃度，與化合物是否以鹽及/或溶劑合物之形式投與無關。「血漿」係由血液製備的血漿。

【0042】術語「緩激肽介導之血管性水腫之急性發作」、「急性緩激肽介導之血管性水腫發作」、「緩激肽介導之血管性水腫發作」或「緩激肽介導之血管性水腫之發作」在本文中可互換使用。「緩激肽介導之血管性水腫」可為HAE或BK-AEnH。較佳地，緩激肽介導之血管性水腫為HAE，且在此情況下，「緩激肽介導之血管性水腫之急性發作」將為「HAE之急性發作」，其可與「急性HAE發作」、「HAE發作」或「HAE之發作」互換使用。

【0043】術語「遺傳性血管性水腫」(縮寫為HAE)意謂由遺傳性基因功能異常、缺陷或突變引起之任何緩激肽介導之血管性水腫。因此，術語「HAE」至少包括1型HAE、2型HAE及正常C1抑制劑型HAE(正常C1-Inh HAE)。

【0044】術語「緩激肽介導之非遺傳性血管性水腫」或「BK-AEnH」為並非由遺傳性基因功能異常/缺陷/突變引起之緩激肽介導之血管性水腫，亦即，其不為遺傳性血管性水腫(HAE)。BK-AEnH之潛在病因可為未知的及/或未定義的，但BK-AEnH之病徵及症狀與HAE之病徵及症狀類似，在不受理論束縛之情況下，認為此係由於HAE與BK-AEnH共用緩激肽介導之路徑。可根據本發明治療之特定BK-AEnH係選自：具有正常C1抑制劑之非遺傳性血管性水腫(AE-nC1 Inh)，其可為環境、激素或藥物誘導型；後天性血管性水腫；過敏症相關之血管性水腫；血管收縮素轉化酶(ACE或ace)抑制劑誘導之血管性水腫；二肽基肽酶-4抑制劑誘導之血管性水腫；及tPA誘導之血管性水腫(組織纖維蛋白溶酶原活化因子誘導之血管性水腫)。

【0045】如本文中所描述之緩激肽介導之血管性水腫(例如HAE及BK-AEnH)的「預防性治療」意謂向患者投與化合物，以減少緩激肽介導之血管性水腫發作(例如HAE發作或BK-AEnH發作)之次數(或甚至預防發作)及/或減輕此等發作之症狀。在本發明之預防性治療中，維持化合物之Cmin高於用於緩激肽介導之血管性水腫發作(例如HAE發作或BK-AEnH發作)之防治性治療的最低有效治療濃度。本發明之預防性治療可減少需要急性治療的緩激肽介導之血管性水腫發作(例如HAE發作或BK-AEnH發作)之次數。舉例而言，本發明之預防性治療可減少需要急性治療的中度

或重度緩激肽介導之血管性水腫發作(例如HAE發作或BK-AEnH發作)之次數。

【0046】

本發明之預防性治療

發明人已確定式A之化合物適用於預防性治療。不希望受理論束縛，發明人已確定重要的是，使Cmin達到每毫升患者血漿至少約30 ng。為獲得此臨界值，發明人評估健康患者中存在之C1抑制劑的正常水準(如Tarzi等人, *Clinical and Experimental Immunology*, 2007; **149**: 513-516中所描述)、由現有市售治療(Haegarda®)實現之Cmin，且仔細研究式A之化合物的PK及PD特性。此進一步描述於實例1中。

【0047】 為進一步研究式A之化合物在HAE之預防性治療中之功效及安全性，發明人設計2期臨床試驗以在患有HAE之個體中進一步研究式A之化合物之三個劑量水準。此進一步描述於實例4中。2期臨床試驗方案已獲得加拿大機構審查委員會(Institutional Review Board ; IRB)之倫理批准，且已獲得加拿大臨床試驗部(Canada's Office of Clinical Trials)之批准。2期方案亦已獲得英國藥物及保健產品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ; MHRA)之臨床試驗授權(Clinical Trial Authorisation ; CTA)。

【0048】 因此，本發明提供一種用於預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0049】 本發明亦提供式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的用途，其用於製造用以預防性治療緩激肽介導之血管性水

腫之藥劑，該治療包含向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0050】 本發明亦提供式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其用於用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法中，該方法包含向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0051】 緩激肽介導之血管性水腫可選自HAE及BK-AEnH。緩激肽介導之血管性水腫可為BK-AEnH。較佳地，緩激肽介導之血管性水腫為HAE。

【0052】 本發明之預防性治療為針對緩激肽介導之血管性水腫之治療。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療係關於HAE發作。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療係關於BK-AEnH發作。

【0053】 在本文中所描述之本發明之治療中，患者較佳為人類。舉例而言，HAE為遺傳性疾病且所有年齡之患者均可遭遇HAE發作。因此，人類患者可為兒童(年齡為0至18歲)或成人(18歲或更大)。特定言之，患者年齡可為12歲及更大。患者年齡亦可為2歲及更大。

【0054】 如上文中所指出，本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少約30 ng之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}，其中C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。此為本發明之較佳治療。本發明之預防性治療亦可包含提供(每毫升患者血漿)至少約40 ng之C_{min}。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少50 ng之C_{min}。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少60 ng之

Cmin。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少80 ng之Cmin。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少100 ng之Cmin。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少120 ng之Cmin。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少140 ng之Cmin。本發明之預防性治療可包含提供(每毫升患者血漿)至少150 ng之Cmin。

【0055】更特定言之，本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約1000 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約750 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約500 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約250 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約150 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約100 ng/mL之間的Cmin。本發明之預防性治療可提供在約30 ng/mL與約75 ng/mL之間的Cmin。

【0056】如實例1中所描述，健康患者中之C1-INH的「正常」範圍在0.15與0.35 g/L之間，且發明人測定「正常」的下限值對應於式A之化合物之Cmin為約18 ng/mL。因此，本發明之預防性治療可提供至少約18 ng/mL (例如在約18 ng/mL與約1000 ng/mL之間)之Cmin。

【0057】與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可減少緩激肽介導之血管性水腫發作的次數，本文中「未經治療之患者」意謂尚未接受任何其他用於治療緩激肽介導之血管性水腫發作之預防性藥物的患者。本發明之預防性治療可預防緩激肽介導之血管性水腫發作。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可減少急性HAE發作之次

數(或預防發作)。舉例而言，可投與本發明之預防性治療以用於常規預防HAE之反覆性發作(尤其在年齡為12歲及更大之患者中)。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可減少急性BK-AEnH發作之次數(或預防發作)。本發明之預防性治療可將平均發作次數減少至每月發作少於2次、每月發作少於1.5次、每月發作少於1次、每月發作少於0.5次。

【0058】 儘管預防性治療之主要目的為減少緩激肽介導之血管性水腫發作(BK-AEnH發作，或較佳為HAE發作)之次數(或預防發作)，但仍可能發生突發性發作。「突發性發作」為儘管已進行預防性治療，但仍然發生之發作。突發性發作可能需要用急性(或視需求而定的)治療來治療。與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可減少需要急性治療的緩激肽介導之血管性水腫發作的次數。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可減少需要急性治療的急性HAE發作之次數。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可減少需要急性治療的急性BK-AEnH發作之次數。本發明之預防性治療可將需要急性治療的發作之平均次數減少至每月發作少於2次、每月發作少於1.5次、每月發作少於1次、每月發作少於0.5次。

【0059】 若需要急性治療來治療突發性發作，則該治療可選自由以下組成之群：C1酯酶抑制劑、pdC1INH、rhC1INH、艾替班特(icatibant)及KVD900 (N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺或其鹽及溶劑合物)。急性治療可為KVD900。包含N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺

的 按 需(急 性)治 療 描 述 於 以 下 中 : PCT/GB2020/051439及 PCT/GB2020/051441 , 以及Maetzel. A等人, 「PD0493 | Rapid and nearly complete suppression of plasma kallikrein activity with the oral inhibitor KVD900: Results of a phase 1 study evaluating KVD900's potential as a treatment for acute attacks of HAE (2019)」, Abstracts PDS. Allergy, 74: 130-331 , 及Hampton等人, 「KVD900 as a Single Dose, Rapid, Oral Plasma Kallikrein Inhibitor for the On-Demand Treatment of Hereditary Angioedema Attacks: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic results from a Phase 1 Single Ascending Dose Study」, JACI, 143, 2, 增刊, AB39。急性治療可為C1酯酶抑制劑。按需治療可為pdC1INH。急性治療可為rhC1INH。按需治療可為艾替班特。

【0060】 因此，本發明之治療亦提供一種治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向患者投與C1酯酶抑制劑以治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作，其中亦根據本文中所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。換言之，本發明之治療亦提供C1酯酶抑制劑以用於治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作的方法中，其中亦根據本文中所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。

【0061】 本發明之治療亦提供一種治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向患者投與艾替班特以治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作，其中亦根據本文所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。換言之，本發明之治療亦提供艾替班特以用於治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作的方法中，其中亦根據本

文所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。

【0062】 本發明之治療亦提供一種治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向患者投與pdC1INH以治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作，其中亦根據本文所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。換言之，本發明之治療亦提供pdC1INH以用於治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作的方法中，其中亦根據本文中所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。

【0063】 本發明之治療亦提供一種治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向患者投與rhC1INH以治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作，其中亦根據本文所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。換言之，本發明之治療亦提供rhC1INH以用於治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作的方法中，其中亦根據本文中所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。

【0064】 本發明之治療亦提供一種治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向患者投與KVD900以治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作，其中亦根據本文所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。換言之，本發明之治療亦提供KVD900以用於治療緩激肽介導之血管性水腫之(突發性)發作的方法中，其中亦根據本文中所描述之任何預防性治療，向患者投與式A之化合物作為預防性治療。

【0065】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可減少中度

或重度緩激肽介導之血管性水腫發作的次數。「中度」或「重度」發作係根據5點李克特量表(5-point Likert scale ; 5LS)來量測(參見例如Allergy Asthma Proc. 2018年1月1日;39(1):74-80. doi: 10.2500/aap.2018.39.4095)，該5點李克特量表可用於報導HAE發作之嚴重程度，且例如可用於將發作報導為「無」、「輕度」、「中度」、「重度」或「極其重度」。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可減少中度或重度HAE發作之次數。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可減少中度或重度BK-AEnH發作之次數。本發明之預防性治療可將中度或重度發作次數減少至每月發作少於2次、每月發作少於1.5次、每月發作少於1次、每月發作少於0.5次。

【0066】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可減少不需要急性治療的緩激肽介導之血管性水腫發作的次數。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可減少不需要急性治療的急性HAE發作之次數。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可減少需要不急性治療的急性BK-AEnH發作之次數。本發明之預防性治療可將不需要急性治療的發作之次數減少至每月發作少於2次、每月發作少於1.5次、每月發作少於1次、每月發作少於0.5次。

【0067】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可使設定的持續時間內的不發生發作之天數增加。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可使設定的持續時間內的不發生HAE發作之天數增加。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可使設定的持續時間內的不發生BK-AEnH發作之天數增加。

【0068】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可增加發作之間的時長。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可增加HAE發作之間的時長。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可增加BK-AEnH發作之間的時長。

【0069】 每次緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)可在嚴重程度及在受影響之區域方面有所不同。患有緩激肽介導之血管性水腫(例如BK-AEnH，較佳為HAE)的患者、瞭解緩激肽介導之血管性水腫(例如BK-AEnH，較佳為HAE)的醫療專業人士及緩激肽介導之血管性水腫患者(例如BK-AEnH患者，較佳為HAE患者)的護理者可良好地鑑別緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)的症狀。

【0070】 在急性緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)之前驅階段中，公認症狀可為輕微腫脹，尤其影響面部及頸部之輕微腫脹。此外，或在其他情況下，症狀亦可包括腹痛。此外，或在其他情況下，症狀可為皮膚變紅，諸如環形紅斑。

【0071】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可減少緩激肽介導之血管性水腫發作發展至發作之前驅階段的次數。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可減少緩激肽介導之血管性水腫發作發展至HAE發作之前驅階段的次數。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可減少緩激肽介導之血管性水腫發作發展至BK-AEnH發作之前驅階段的次數。

【0072】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可降低緩激

肽介導之血管性水腫發作之前驅階段中之任何症狀的嚴重程度。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可降低HAE發作之前驅階段中之任何症狀的嚴重程度。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可降低BK-AEnH發作之前驅階段中之任何症狀的嚴重程度。

【0073】 緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)可經由前驅階段發展至發作之腫脹階段。發作之腫脹階段的特徵在於比前驅階段中之任何腫脹更嚴重的腫脹、疼痛(例如腹部發作)、不適(例如周邊發作)及/或生命危險(例如喉部發作)。腫脹可影響手部、足部、四肢、面部、腸道及/或呼吸道；引起疲勞、頭痛、肌肉疼痛、皮膚發麻、腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、吞嚥困難、嘶啞、呼吸短促及/或情緒變化。

【0074】 與未經治療之患者(包括處於發作之腫脹階段之患者)相比，本發明之預防性治療可降低緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)之任何症狀的嚴重程度。特定言之，本發明之預防性治療可降低如根據5點李克特量表(5LS)所量測(參見例如 *Allergy Asthma Proc.* 2018年1月1日;39(1):74-80. doi: 10.2500/aap.2018.39.4095)之緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)之任何症狀的嚴重程度。更特定言之，本發明之預防性治療可降低緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)之任何症狀的嚴重程度，使得症狀不會發展超過「輕度」階段。

【0075】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可降低緩激

肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)的發展速率。特定言之，本發明之預防性治療可減少根據7點轉移問題(7-point transition question ; 7TQ)發展至「更差」或「明顯更差」之評分的緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)的次數。更特定言之，本發明之預防性治療可減少根據7點轉移問題(7TQ)發展至「明顯更差」之評分的緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)的次數。7TQ指數為此項技術中已知的指數，其可用以對HAE發作之發展進行評分，且將發作報導為「明顯更好」、「更好」、「略好」、「無變化」、「略差」、「更差」或「明顯更差」。

【0076】 與未經治療之患者相比，本發明之預防性治療可縮短緩激肽介導之血管性水腫發作的持續時間。當緩激肽介導之血管性水腫為HAE時，本發明之預防性治療可縮短HAE發作之持續時間。當緩激肽介導之血管性水腫為BK-AEnH時，本發明之預防性治療可縮短BK-AEnH發作之持續時間。

【0077】 發明人意外發現，本發明之治療可在夜晚期間為患者提供增強之保護以避免緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)，此為尤其重要的，因為在夜間開始的緩激肽介導之血管性水腫發作(例如BK-AEnH發作，較佳為HAE發作)具有無法被患者發現之風險，使得其發展為比早期發作更難停止的嚴重發作。當向患者每日投與兩次式A之化合物時(其中一個劑量在晨間(在患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在患者就寢前)投與)發現此出乎意料的作用。如實例3中所示，患者服用其晨間劑量之前的C_{min}比患者服用其晚間劑量之前的C_{min}高。

【0078】 因此，與白天相比，本發明之預防性治療可在夜晚期間提

供增強之功效。特定言之，當每日投與兩次式A之化合物時，其中一個劑量在晨間(在患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在患者就寢前)投與，本發明之預防性治療可在夜晚期間(在患者之晚間劑量之後且在患者之晨間劑量之前)提供增強之功效。與白天(在患者之晨間劑量之後且在患者之晚間劑量之前)相比，本發明之預防性治療可在整個夜晚期間(在患者之晚間劑量之後且在患者之晨間劑量之前)提供更高的C_{min}。可在患者醒來後1小時內(例如在45分鐘、30分鐘、15分鐘或5分鐘內)投與晨間劑量。且可在患者就寢前1小時內(例如，在45分鐘、30分鐘、15分鐘或5分鐘內)投與晚間劑量。或者或另外，視患者之生活方式而定，此兩個每日用量可相隔約12小時，可與醒來及就寢時間一致。

【0079】

用於本發明之治療之口服修飾釋放醫藥劑型

為了提供有效的預防性治療，劑型需要能夠在治療期間在患者血漿中維持治療有效量之化合物，但避免化合物之可能有害的積聚。劑型亦需要藉由使丸劑負擔及給藥頻率降至最低來使患者之負擔降至最低。為此，發明人巧妙地設計及研發出用於本文中所描述之治療的口服修飾釋放醫藥劑型。

【0080】術語「修飾釋放」為此項技術中已知的，意謂操縱或修飾藥物自劑型之釋放，其目的在於按以下方式遞送原料藥：i)以所需速率，ii)在預定時間點，或iii)在胃腸道中之特定部位。本文中所描述之口服修飾釋放醫藥劑型之設計使發明人需要考慮胃腸道之生理機能、藥物之生理化學特性、劑型之設計、藥物釋放機制、特定疾病因素及藥物之生物特性。此謹慎的平衡需要收集來自人類臨床研究之資料，以尤其調查該等劑

型是否具有適用於本發明之預防性治療的PK曲線。實例3中所描述之1期研究證實，本文中所描述之口服修飾釋放醫藥劑型具有適用於本發明之預防性治療的PK曲線。未在研究中發現嚴重的不良事件。

【0081】 因此，本發明提供一種包含式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的口服修飾釋放醫藥劑型。本發明之劑型可包含在約20重量%與約70重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約20重量%與約60重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約30重量%與約60重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約30重量%與約50重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約35重量%與約45重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約40重量%與約45重量%之間的式A之化合物。本發明之劑型可包含在約42重量%與約43重量%之間的式A之化合物。

【0082】 較佳地，口服修飾釋放醫藥劑型為錠劑。錠劑可包覆有膜衣。膜衣可包含以下中之一或多者：羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚乙烯吡咯啉、聚乙烯醇、甲基丙烯酸胺基烷基酯共聚物、纖維素衍生物(例如乙基纖維素或乙酸纖維素)、聚葡萄糖胺糖、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物、鄰苯二甲酸酯(例如羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、乙酸纖維素鄰苯二甲酸酯及鄰苯二甲酸聚乙酸乙烯酯)、塑化劑(例如多元醇，諸如聚乙二醇及丙二醇；有機酯，諸如鄰苯二甲酸二乙酯、單辛酸甘油酯及檸檬酸三乙酯；或油/甘油酯，諸如分餾椰子油)、著色劑(例如氧化鐵顏料、二氧化鈦及鋁色澱)、單水合乳糖及三乙酸甘油酯。膜衣可包含聚乙烯醇。膜衣可包含聚乙二醇(PEG)。膜衣可包含二氧化鈦。較佳地，膜衣包含聚乙烯醇、聚乙二醇(PEG)及二氧化鈦。

【0083】 口服修飾釋放醫藥劑型可包含釋放修飾劑。口服修飾釋放醫藥劑型可包含一或多種釋放修飾劑。釋放修飾劑可以足以提供適用於本發明之預防性治療之PK曲線的量存在，例如當作為如本文中所描述之預防性治療之一部分投與時，以足以提供至少約30 ng/mL之Cmin的量存在。

【0084】 口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約1重量%與約80重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約2重量%與約60重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約2重量%與約50重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約2重量%與約40重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約3重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約3重量%與約20重量%之間的釋放修飾劑。口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約3重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約5重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約10重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約10重量%與約14重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約11重量%與約13重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約11.5重量%與約13重量%之間的釋放修飾劑。更特定言之，口服修飾釋放醫藥劑型可包含約12.5重量%之釋放修飾劑。

【0085】 較佳地，口服修飾釋放醫藥劑型可包含在約11.5重量%與約13重量%之間，特定言之，在約12重量%與約13重量%之間，特定言

之，約12.5重量%的釋放修飾劑。

【0086】 釋放修飾劑可為pH敏感聚合物。pH敏感聚合物包括基於甲基丙烯酸共聚物之聚合物，諸如Eudragit聚合物，例如可單獨或與塑化劑一起使用之Eudragit L；在與水或水性介質(諸如胃內含物)接觸時具有高膨脹度之釋放修飾劑；在與水或水性介質接觸時形成凝膠之聚合材料；及在與水或水性介質接觸時具有膨脹及膠凝特徵之聚合材料。

【0087】 具有高膨脹度之釋放修飾劑包括例如交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羥丙基纖維素、高分子量羥丙基甲基纖維素、羧甲基醯胺、甲基丙烯酸鉀二乙烯基苯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯及高分子量聚乙醇醇。

【0088】 作為可膠凝聚合物之釋放修飾劑包括例如甲基纖維素、羧甲基纖維素、低分子量羥丙基甲基纖維素、低分子量聚乙醇醇、聚氧乙烯二醇及三仙膠(xanthan gum)。

【0089】 同時具有膨脹及膠凝特性之釋放修飾劑包括例如中等黏度之羥丙基甲基纖維素及中等黏度之聚乙醇醇。

【0090】 可使用之其他釋放修飾劑之實例包括Methocel K4M、Methocel E5、Methocel E50、Methocel E4M、Methocel K15M及Methocel K100M。

【0091】 可使用之其他釋放修飾劑之實例包括Methocel K4M、Methocel E5、Methocel E50、Methocel E4M、Methocel K15M、Methocel K100M及Methocel K100LV。

【0092】 可使用之其他已知的釋放修飾劑包括親水膠體(諸如天然或合成膠狀物)、除以上列出之纖維素衍生物以外的纖維素衍生物、基於碳水化合物之物質(諸如阿拉伯膠(acacia)、黃芪膠(gum tragacanth)、刺槐

豆膠(locust bean gum)、瓜爾膠(guar gum)、瓊脂、果膠、角叉菜膠、可溶性及不溶性海藻酸鹽)、羧基聚亞甲基、酪蛋白、玉米蛋白及其類似物，及蛋白質(諸如明膠)。

【0093】 較佳的釋放修飾劑係選自由以下組成之群：羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)及羧甲基纖維素及其鹽。尤其較佳的釋放修飾劑係選自由以下組成之群：聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)及羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)，且最佳為羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其Methocel DC2 K4M。

【0094】 較佳的釋放修飾劑係選自由以下組成之群：羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)及羧甲基纖維素及其鹽。尤其較佳的釋放修飾劑係選自由以下組成之群：聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)及羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)，且最佳為羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其Methocel K100LV。

【0095】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV。修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。

【0096】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與20重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV。修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與20重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。

【0097】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV。修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。

【0098】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750

或Polyox WSR 303)。修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與20重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約8重量%與20重量%之間(例如約15重量%)的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。修飾釋放口服醫藥劑型可包含約15重量%之釋放修飾劑(例如約15重量%)，其中釋放修飾劑係選自聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。

【0099】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約3重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)及聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可包含在約3重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0100】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約5重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可

包含在約5重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0101】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約10重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可包含在約10重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0102】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約10重量%與約14重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可包含在約10重量%與約14重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel

DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0103】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約11重量%與約13重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可包含在約11重量%與約13重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0104】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含約12.5重量%之釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)，尤其羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。更特定言之，劑型可包含約12.5重量%之釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR，尤其諸如Methocel DC2 K4M之羥丙基甲基纖維素。

【0105】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約10重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、

Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。更特定言之，劑型可包含在約10重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥丙基甲基纖維素。

【0106】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約15重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。更特定言之，劑型可包含在約15重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥丙基甲基纖維素。

【0107】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約20重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。更特定言之，劑型可包含在約20重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥

丙基甲基纖維素。

【0108】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約15重量%與約25重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。更特定言之，劑型可包含在約15重量%與約25重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥丙基甲基纖維素。

【0109】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含在約15重量%與約20重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303)。更特定言之，劑型可包含在約15重量%與約20重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥丙基甲基纖維素。

【0110】 修飾釋放口服醫藥劑型可包含約15重量%之釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素(諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV)、聚氧乙烯(例如Polyox WSR N750或Polyox WSR

303)。更特定言之，劑型可包含約15重量%之釋放修飾劑，其中釋放修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、Methocel E10MCR或Methocel K100LV，尤其諸如Methocel K100LV之羥丙基甲基纖維素。

【0111】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含稀釋劑。本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含一或多種稀釋劑。稀釋劑可選自乳糖(例如單水合乳糖、噴霧乾燥乳糖、無水乳糖)、山梨糖醇、甘露糖醇、蔗糖、澱粉及預膠凝化澱粉、纖維素(例如粉末纖維素、微晶纖維素，諸如Avicel PH101、Avicel PH102)、磷酸鈣(例如無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣)、檸檬酸三鈣及其混合物。較佳地，稀釋劑係選自微晶纖維素(諸如Avicel PH101、Avicel PH102)及/或甘露糖醇。

【0112】 稀釋劑可占劑型之約15重量%至約60重量%。稀釋劑可占劑型之約20重量%至約60重量%。稀釋劑可占劑型之約20重量%至約50重量%。稀釋劑可占劑型之約30重量%至約50重量%。稀釋劑可占劑型之約30重量%至約40重量%。稀釋劑可占劑型之約35重量%至約40重量%。稀釋劑可占劑型之約37重量%至約38重量%。

【0113】 稀釋劑可選自微晶纖維素(諸如Avicel PH101、Avicel PH102)及/或甘露糖醇(較佳為微晶纖維素及甘露糖醇，例如Pearlitol 200SD)，且稀釋劑可占劑型之約30重量%至約50重量%，較佳占約30重量%至約40重量%，最佳占劑型之約35重量%至約40重量%。

【0114】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含黏合劑。本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含一或多種黏合劑。黏合劑可選自由以下選出之黏合劑：醣類(諸如葡萄糖、蔗糖、果糖、右旋糖、乳糖)、糖醇

(諸如木糖醇、麥芽糖醇、赤藻糖醇、山梨糖醇)、多醣(諸如結晶纖維素、粉末纖維素、甲基纖維素)、玉米澱粉、澱粉1500、阿拉伯膠、其他天然聚合物(諸如明膠)、合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啉酮(例如共聚普維酮(copovidone))、聚乙烯聚吡咯啉酮(交聯普維酮(crospovidone)))、聚乙二醇、交聯丙烯酸及丙烯酸共聚物(例如Carbopol®)、無機化合物(諸如碳酸鈣)及其混合物(更特定言之，葡萄糖、乳糖、玉米澱粉、澱粉1500、明膠、阿拉伯膠、甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮及其混合物)。較佳地，黏合劑為合成聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮(例如共聚普維酮)、聚乙烯聚吡咯啉酮(交聯普維酮)，尤其聚乙烯吡咯啉酮(例如共聚普維酮)。最佳地，黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮(例如共聚普維酮)。

【0115】 黏合劑可占劑型之約1重量%至約20重量%。黏合劑可占劑型之約1重量%至約15重量%。黏合劑可占劑型之約1重量%至約10重量%。黏合劑可占劑型之約1重量%至約7重量%。黏合劑可占劑型之約1重量%至約5重量%。黏合劑可占劑型之約2重量%至約5重量%。黏合劑可占劑型之約2重量%至約4重量%。黏合劑可占劑型之約3重量%。

【0116】 黏合劑可為聚乙烯吡咯啉酮(例如共聚普維酮)，且可占劑型之約1重量%至約10重量%，更佳占劑型之約1重量%至約5重量%，最佳占劑型之約2重量%至約5重量%。

【0117】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含潤滑劑。本發明之修飾釋放口服醫藥劑型亦可包含一或多種潤滑劑。潤滑劑可選自硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、礦物油、甘油二十二烷酸酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、滑石、石蠟及其混合物。較佳地，潤滑劑係選自硬脂酸鎂及/或滑石。

【0118】 潤滑劑可占劑型之約0.25重量%至約6重量%。潤滑劑可占劑型之約0.25重量%至約5重量%。潤滑劑可占劑型之約0.25重量%至約4重量%。潤滑劑可占劑型之約0.5重量%至約4重量%。潤滑劑可占劑型之約1重量%至約4重量%。潤滑劑可占劑型之約2重量%至約4重量%。潤滑劑可占劑型之約3重量%至約4重量%。潤滑劑可占劑型之約3.5重量%。

【0119】 潤滑劑可為硬脂酸鎂及/或滑石(較佳為硬脂酸鎂及滑石)，且可占劑型之約2重量%至約4重量%，較佳占劑型之約3重量%至約4重量%，最佳占劑型之約3.5重量%。

【0120】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型可藉由形成顆粒，隨後添加顆粒外賦形劑而製得。在此等情形下，上文中所描述之釋放修飾劑、稀釋劑、黏合劑及/或潤滑劑可形成顆粒內組合物(所占重量%仍係以總劑型計)。顆粒外賦形劑可包含如以下潤滑劑、助滑劑及稀釋劑中之一或多者。

【0121】 顆粒外潤滑劑可包含一或多種選自以下之顆粒外潤滑劑：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、氫化植物油、礦物油、甘油二十二烷酸酯、棕櫚基硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、滑石、石蠟及其混合物。較佳地，顆粒外潤滑劑為硬脂酸鎂。

【0122】 顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.1重量%至約3重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.1重量%至約2重量%。潤滑劑可占劑型之約0.1重量%至約1.5重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.1重量%至約1重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.2重量%至約1重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.2重量%至約0.7重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.3重量%至約0.7重量%。顆粒外潤滑劑可占劑型之約0.4重量%至約0.6重量%。顆粒

外潤滑劑可占劑型之約0.5重量%。

【0123】 顆粒外潤滑劑可為硬脂酸鎂，且可占劑型之約0.2重量%至約0.7重量%，較佳占劑型之約0.4重量%至約0.6重量%，最佳占劑型之約0.5重量%。

【0124】 顆粒外助滑劑可包含一或多種選自以下之顆粒外助滑劑：滑石、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、粉末纖維素、澱粉、磷酸三鈣及其混合物。較佳地，顆粒外助滑劑為膠態二氧化矽。

【0125】 顆粒外助滑劑可占劑型之約0.1重量%至約2重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.1重量%至約1.5重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.1重量%至約1.0重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.5重量%至約1.5重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.7重量%至約1.5重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.7重量%至約1.2重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約0.9重量%至約1.1重量%。顆粒外助滑劑可占劑型之約1重量%。

【0126】 顆粒外助滑劑可為膠態二氧化矽，且可占劑型之約0.1重量%至約2重量%，較佳占劑型之約0.7重量%至約1.5重量%，最佳占劑型之約1重量%。

【0127】 顆粒外稀釋劑可包含一或多種選自以下之顆粒外稀釋劑：乳糖(例如單水合乳糖、噴霧乾燥乳糖、無水乳糖)、山梨糖醇、甘露糖醇、蔗糖、澱粉及預膠凝化澱粉、纖維素(例如粉末纖維素、微晶纖維素，例如Avicel PH101、Avicel PH102)、磷酸鈣(例如無水磷酸氫鈣、磷酸氫鈣、磷酸三鈣)、檸檬酸三鈣及其混合物。較佳地，顆粒外稀釋劑為微晶纖維素，例如Avicel PH101、Avicel PH102。

【0128】 顆粒外稀釋劑可占劑型之約1重量%至約20重量%。稀釋劑

可占劑型之約3重量%至約15重量%。顆粒外稀釋劑可占劑型之約6重量%至約15重量%。顆粒外稀釋劑可占劑型之約6重量%至約12重量%。顆粒外稀釋劑可占劑型之約7重量%至約11重量%。顆粒外稀釋劑可占劑型之約8重量%至約10重量%。顆粒外稀釋劑可占劑型之約9重量%。

【0129】 顆粒外稀釋劑可為微晶纖維素，例如Avicel PH101、Avicel PH102，且可占劑型之約1重量%至約20重量%，較佳占劑型之約6重量%至約15重量%，最佳占劑型之約9重量%。

【0130】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型可包含：(i)在約3重量%與15重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑為羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR；(ii)在約30重量%與約40重量%之間的稀釋劑，其中稀釋劑為微晶纖維素(諸如Avicel PH101、Avicel PH102)及/或甘露糖醇(較佳為微晶纖維素及甘露糖醇)；(iii)在約1重量%與約5重量%之間的黏合劑，其中黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮(例如普維酮(povidone))；(iv)在約3重量%與約4重量%之間的潤滑劑，其中潤滑劑為硬脂酸鎂及/或滑石(較佳為硬脂酸鎂及滑石)；(v)在約0.4重量%與約0.6重量%之間的顆粒外潤滑劑，其中顆粒外潤滑劑為硬脂酸鎂；(vi)在約0.7重量%與約1.5重量%之間的顆粒外助滑劑，其中顆粒外助滑劑為膠態二氧化矽；(vii)在約6重量%與15重量%之間的顆粒外稀釋劑，其中顆粒外稀釋劑為微晶纖維素，例如Avicel PH101、Avicel PH102。

【0131】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型可包含：(i)在約15重量%與30重量%之間的釋放修飾劑，其中釋放修飾劑為羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR、

Methocel E10MCR或Methocel K100LV；(ii)在約30重量%與約40重量%之間的稀釋劑，其中稀釋劑為微晶纖維素(諸如Avicel PH101、Avicel PH102)及/或甘露糖醇(較佳為微晶纖維素及甘露糖醇)；(iii)在約1重量%與約5重量%之間的黏合劑，其中黏合劑為聚乙烯吡咯啉酮(例如普維酮)；(iv)在約3重量%與約4重量%之間的潤滑劑，其中潤滑劑為硬脂酸鎂及/或滑石(較佳為硬脂酸鎂及滑石)；(v)在約0.4重量%與約0.6重量%之間的顆粒外潤滑劑，其中顆粒外潤滑劑為硬脂酸鎂；(vi)在約0.7重量%與約1.5重量%之間的顆粒外助滑劑，其中顆粒外助滑劑為膠態二氧化矽；(vii)在約6重量%與約15重量%之間的顆粒外稀釋劑，其中顆粒外稀釋劑為微晶纖維素，例如Avicel PH101、Avicel PH102。

【0132】 本發明之修飾釋放口服醫藥劑型之特徵可在於其溶解概況。當在表1中所描述之溶解方法中測試本發明之修飾釋放口服醫藥劑型時，實現下文中所描述之釋放百分比值。在以下表2中詳述之條件下，使用逆相等度HPLC方法對來自溶解容器之樣品進行化合物分析。特定言之，根據協調專論(harmonised monograph) (Ph. Eur. 2.9.3)進行溶解。

表1

成分	條件
設備	USP設備II (攪拌槳)
介質	階段1 (0-60分鐘)：500 mL 0.1 M氫氯酸
	階段2 (60分鐘-19小時)：具有4.5% SDS之400 mL 0.05 M磷酸鈉緩衝液(添加至階段1之介質中)
介質體積	階段1：500 mL
	階段2：900 mL
旋轉速度	75 rpm (150 rpm無限旋轉)
取樣時間點	階段1：30及60分鐘
	階段2：90分鐘，2、3、4、6、8、10、12、14、16、18小時及19小時(在18-19小時之間無限旋轉)

表2

成分	條件
管柱：	Waters Cortecs C18管柱(3.0 mm×100 mm) 2.7 μm或經適當驗證之替代品
移動相：	70:30 0.05 M磷酸鈉緩衝液(pH 6.8):乙腈
偵測：	315 nm下之UV偵測

【0133】 在約2小時時，劑型可釋放小於約40%之化合物。在約3小時時，劑型可釋放小於約40%之化合物。在約4小時時，劑型可釋放小於約40%之化合物。在約5小時時，劑型可釋放小於約40%之化合物。

【0134】 在約3小時時，劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。在約4小時時，本發明之劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。在約5小時時，本發明之劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。在約6小時時，本發明之劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。在約7小時時，本發明之劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。在約8小時時，本發明之劑型可釋放小於約60% (或約40%至約60%)之其化合物。

【0135】 在約5小時時，劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約6小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約7小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約8小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約9小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約10小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約11小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。在約12小時時，本發明之劑型可釋放小於約80% (或約60%至約80%)之其化合物。

物。

【0136】 在約6小時時，劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約7小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約8小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約9小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約10小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約11小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約12小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約13小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約14小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約15小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約16小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約17小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。在約18小時時，本發明之劑型可釋放小於約90% (或約80%至約90%)之其化合物。

【0137】 更特定言之，劑型可在約2小時時釋放小於約40%之其化合物；及/或在約3小時時釋放約40%至約60%之其化合物；及/或在約5小時時釋放約60%至約80%之其化合物；及/或在約7小時時釋放約80%至約90%之其化合物。

【0138】 更特定言之，劑型可在約3小時時釋放小於約40%之其化合物；及/或在約6小時時釋放約40%至約60%之其化合物；及/或在約9小時時釋放約60%至約80%之其化合物；及/或在約11小時時釋放約80%至約

90%之其化合物。

【0139】更特定言之，劑型可在約2小時時釋放小於約40%之其化合物；及/或在約6小時時釋放約30%至約70%之其化合物；及/或在約9小時時釋放約50%至約90%之其化合物；及/或在約16小時時釋放超過約80%之其化合物。

【0140】更特定言之，劑型可在約6小時時釋放約40%至約70%之其化合物；及/或在約9小時時釋放約55%至約85%之其化合物；及/或在約11小時時釋放約65%至約95%之其化合物。

【0141】如本文中所使用，術語「生物等效物」描述當在藥物動力學評估中在相同條件下使用時，與發明人之參考產品(例如任何獲批准的包含式A之化合物之劑型)在治療上等效的劑型。舉例而言，此等劑型可符合FDA之生物等效性測試指南；與生物製藥類別無關(參見http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3995B1_07_GFI-BioAvail-BioEquiv.pdf，亦參見<https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4241B1-02-23-FDA-Bioequiv%20OGD%20Oct%206%202006%20Background.pdf>)，或符合2014年11月20日頒佈的EMA之指南EMA/CHMP/EWP/280/96修訂版1。如本文中所使用，「生物等效」的值意指呈現實質上類似的藥物動力學曲線或治療效果的藥物動力學值(諸如本文中所描述之調配物的C_{max}或AUC)。生物等效性可經由活體內及活體外方法證實。此等方法可包括例如藥物動力學、藥效動力學、臨床及活體外研究。生物等效性可使用此項技術中已知的任何適合的藥物動力學量度或藥物動力學量度之組合證實，包括負載劑量、穩態劑量、藥物之初始或穩態濃度、生物半衰期、排除速率、曲線下面積(AUC)、清除率、血液或

血漿峰值濃度(C_{max})、達到峰值濃度之時間(T_{max})、生物可用性及效力。當 $AUC(0-t)$ (自投藥至在時間 t 時最後觀測之濃度的血漿濃度曲線下面積)、 $AUC(0-\infty)$ (外推至無限時間之血漿濃度曲線下面積)、 C_{max} (最大血漿濃度)的幾何平均值在參考藥物動力學值之80%與125%之間時(例如在90%信賴區間下)，值可為與參考藥物動力學值生物等效的。對於修飾釋放口服醫藥劑型，生物等效性亦可考慮 $C_{max,ss}$ (穩態下之 C_{max})、 $C_{\tau,ss}$ (穩態下給藥時間間隔結束時之濃度)及 $AUC(0-\tau)_{ss}$ (穩態下給藥時間間隔期間之AUC)。

【0142】 因此，本發明提供一種與本文中所描述之任何劑型生物等效的口服修飾釋放醫藥劑型。因此，本發明提供一種與本文中所描述之任何劑型生物等效的口服修飾釋放醫藥劑型，其中「生物等效」意謂 $AUC(0-t)$ 、 $AUC(0-\infty)$ 、 C_{max} 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{\tau,ss}$ 及 $AUC(0-\tau)_{ss}$ 中之一或多者在本文中所描述之任何口服修飾釋放醫藥劑型的80%與125%之間(例如在90%信賴區間下)。

【0143】

給藥

如本文中所使用，劑量係以游離鹼當量表示。因此，且僅舉例而言，投與107.2 mg化合物氫氯酸鹽將描述為100 mg劑量，因為107.2 mg化合物游離鹼等效於100 mg化合物之游離鹼。

【0144】 在本文中所描述之治療中，經口投與治療有效量之式A之化合物，使得維持血漿中之式A之化合物之濃度高於用於實現預防作用之最低治療有效濃度。如上文所指出，可經口投與式A之化合物以提供約30 ng/mL之 C_{min} 。

【0145】 可以約300 mg至約2400 mg之每日劑量投與式A之化合物。「每日劑量」意謂在一天中投與之總量。更特定言之，可以約600 mg至約2100 mg之每日劑量投與式A之化合物。可以約600 mg至約1800 mg之每日劑量投與式A之化合物。可以約900 mg至約1800 mg之每日劑量投與式A之化合物。可以約1200 mg至約1800 mg之每日劑量投與式A之化合物。每日劑量可為約300 mg。每日劑量可為約600 mg。每日劑量可為約1200 mg。每日劑量可為約1800 mg。

【0146】 本發明之治療可在開始治療後2天內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後3天內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後4天內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後一週內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後1至2天內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後2至3天內實現化合物之穩態濃度。本發明之治療可在開始治療後3至4天內實現化合物之穩態濃度。較佳地，本發明之治療可在開始治療後2至3天內實現化合物之穩態濃度。

【0147】 每日劑量可以每日兩次治療之形式投與。第一劑量可在晨間(在患者醒來後)投與，且第二劑量可在晚間(在患者就寢前)投與。第一劑量可在患者醒來後一小時內投與。第一劑量可在患者醒來後30分鐘內投與。第一劑量可在患者醒來後15分鐘內投與。第二劑量可在患者就寢前一小時內投與。第二劑量可在患者就寢前30分鐘內投與。第二劑量可在患者就寢前15分鐘內投與。兩個劑量亦可相隔約12小時投與。較佳地，兩個劑量亦可相隔約12小時投與。

【0148】 本發明之每日兩次治療可包含與食物一起投與式A之化合

物。更特定言之，本發明之每日兩次治療可能需要在晨間在患者食用其當天之第一份膳食(例如早餐)時投與第一劑量，且在晚間在患者食用其晚間膳食(例如晚餐)時投與第二劑量。第一劑量可在與當天之第一份膳食相隔小於約30分鐘，更特定言之，小於約15分鐘，甚至更特定言之，小於約10分鐘或甚至小於約5分鐘時投與。第二劑量可在與當天之晚間膳食相隔小於約30分鐘，更特定言之，小於約15分鐘，甚至更特定言之，小於約10分鐘或甚至小於約5分鐘時投與。

【0149】 本發明之每日兩次治療可包含在進食之後投與式A之化合物。更特定言之，本發明之每日兩次治療可能需要在晨間在患者食用其當天之第一份膳食(例如早餐)後投與第一劑量，且在晚間在患者食用其晚間膳食(例如晚餐)後投與第二劑量。第一劑量可在當天之第一份膳食後約30分鐘內，更特定言之，約15分鐘內，甚至更特定言之，約10分鐘內或甚至約5分鐘內投與。第二劑量可在當天之晚間膳食後約30分鐘內，更特定言之，約15分鐘內，甚至更特定言之，約10分鐘內或甚至約5分鐘內投與。

【0150】 當本發明之治療為每日兩次治療時，每日劑量可在兩個劑量之間平均分配。舉例而言，當每日劑量為1800 mg時，每日兩次治療可涉及投與兩個900 mg劑量，例如相隔約12小時。當每日劑量為1200 mg時，每日兩次治療可涉及投與兩個600 mg劑量，例如相隔約12小時。當每日劑量為600 mg時，每日兩次治療可涉及投與兩個300 mg劑量，例如相隔約12小時。當每日劑量為300 mg時，每日兩次治療可涉及投與兩個150 mg劑量，例如相隔約12小時。

【0151】 每個劑量可以一個單位劑型(例如一個錠劑)形式投與，或

再分為多個單位劑型(例如多個錠劑)。舉例而言，每個單位劑型可包含約100 mg化合物。或者，每個單位劑型可包含約150 mg化合物。或者且較佳地，每個單位劑型可包含約300 mg化合物。

【0152】

BK-AEnH

如上文所指出，緩激肽介導之血管性水腫可為BK-AEnH。

【0153】 當BK-AEnH為二肽基肽酶-4抑制劑誘導型血管性水腫時，BK-AEnH可由使用二肽基肽酶-4抑制劑作為抗糖尿病藥物誘導。BK-AEnH可為由西他列汀(sitagliptin)、二甲雙胍(metformin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、恩格列淨(empagliflozin)、阿格列汀(alogliptin)或吡格列酮(pioglitazone)引起之二肽基肽酶-4抑制劑誘導型。

【0154】 在BK-AEnH為抑制劑誘導型血管性水腫之情況下，BK-AEnH可為由貝那普利(benazepril)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、莫西普利(moexipril)、培哚普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)或群多普利(trandolapril)引起之ace抑制劑誘導型。

【0155】 在BK-AEnH為tPA誘導型血管性水腫之情況下，BK-AEnH可由使用組織纖維蛋白溶酶原活化因子之血栓溶解療法誘導。患者可接受使用組織纖維蛋白溶酶原活化因子之血栓溶解療法，以例如治療急性中風，諸如缺血性中風。

【0156】 在BK-AEnH為具有正常C1抑制劑之非遺傳性血管性水腫(AE-nC1 Inh)且為藥物誘導型(亦即，藥物誘導之AE-nC1 Inh)之情況下，

BK-AEnH可為由非類固醇消炎劑、 β -內醯胺抗生素及非 β 內醯胺抗生素中之至少一者引起之藥物誘導型。非類固醇消炎劑可為以下中之至少一者：阿司匹林(aspirin)、塞內昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、二氟尼柳(diflunisal)、依託度酸布洛芬(etodolac ibuprofen)、吲哚美辛(indomethacin)、酮基布洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘丁美酮(nabumetone)、萘普生(naproxen)、奧沙普啉(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、雙水楊酸酯(salsalate)、舒林酸(sulindac)及托美丁(tolmetin)。

【0157】 在BK-AEnH為具有正常C1抑制劑之非遺傳性血管性水腫(AE-nC1 Inh)且為藥物誘導型(亦即，藥物誘導型AE-nC1 Inh)之情況下，BK-AEnH可由血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)誘導。舉例而言，BK-AEnH可由阿齊沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普羅沙坦(eprosartan)、依貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奧美沙坦(olmesartan)、替米沙坦(telmisartan)或巹沙坦(valsartan)誘導。

【0158】 在BK-AEnH為藥物誘導之AE-nC1 Inh之情況下，BK-AEnH可為由 β 阻斷劑引起之藥物誘導型。

【0159】 在BK-AEnH為具有正常C1抑制劑之非遺傳性血管性水腫(AE-nC1 Inh)且為激素誘導型之情況下，AE-nC1 Inh可為由激素避孕藥引起之激素誘導型。在一些實施例中，AE-nC1 Inh可為由雌激素引起之激素誘導型。舉例而言，患者可為女性且正在使用雌激素，例如作為避孕藥。

【0160】

式A之化合物

如上文所指出，式A之化合物可呈游離鹼或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物形式。

【0161】 式A之化合物較佳以氫氯酸鹽之形式提供。更特定言之，式A之化合物較佳以氫氯酸鹽形式5之形式提供。

【0162】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之固體形式(形式5)，其具有在約10.4、15.6、16.7及20.8處包含特徵峰(以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)之X射線粉末繞射圖。

【0163】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之固體形式(形式5)，其具有在約10.4、13.9、15.6、16.7及20.8處包含特徵峰(以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)之X射線粉末繞射圖。

【0164】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之固體形式(形式5)，其至少在約以下各者處展現特徵X射線粉末繞射峰(Cu $K\alpha$ 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)：

- (1) 10.4、15.6、16.7、17.3及20.8；或
- (2) 10.4、12.0、15.6、16.7、17.3、19.7及20.8；或
- (3) 10.4、12.0、13.5、13.9、15.6、16.7、17.3、19.7及20.8。

【0165】 本發明亦提供式A之化合物之氫氯酸鹽之固體形式(形式5)，其具有在約10.4、12.0、13.5、13.9、15.6、16.1、16.7、17.3、19.7、20.8及25.3處包含特徵峰(以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)之X射線粉末繞射圖。

【0166】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之形式5，其具有與圖5中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【0167】 在本文中，術語「約」意謂 $^{\circ}2\theta$ 之量測值存在 ± 0.3 (以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)，較佳 ± 0.2 (以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)之不確定性。

【0168】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之形式5，其在其STA熱分析圖中在 161 ± 3 °C，較佳在 161 ± 2 °C，更佳在 161 ± 1 °C處展現吸熱峰。

【0169】 本發明提供式A之化合物之氫氯酸鹽之形式5，其具有與圖6中所示之STA熱分析圖實質上相同的STA熱分析圖。

本發明亦提供一種用於製造本文中所描述之任何口服修飾釋放劑型的方法，其中該方法中使用形式5。

【圖式簡單說明】

【0170】 現將藉由以下非限制性實例來說明本發明。在該等實例中，呈現以下圖式：

圖1：接觸活化系統之簡圖。

圖2：式A之化合物(實線)及Haegarda®(虛線)之活體外血漿激肽釋放素活性。

圖3：式A之化合物之游離鹼形式1的X射線粉末繞射圖。

圖4：式A之化合物之游離鹼形式1的STA熱分析圖。

圖5：式A之化合物之氫氯酸鹽形式5的X射線粉末繞射圖。

圖6：式A之化合物之氫氯酸鹽形式5的STA熱分析圖。

圖7：1期研究之第1部分中之6個週期的PK曲線。

圖8：1期研究之第2部分中的第1組之第1天至第14天的平均PK曲線。

圖9：1期研究之第2部分中的第1組之第1天及第14天的PK曲線與1期研究之第1部分中之週期1的重疊情況。

圖10：1期研究之第2部分中的第1組之第1天至第14天之平均PD曲

線，其以給藥前水準之百分比形式顯示平均血漿激肽釋放素活性。

圖11：1期研究之第2部分中的第1組之第1天及第14天之PD曲線的重疊情況，其以給藥前水準之百分比形式顯示平均血漿激肽釋放素活性。

圖12：由第1組及週期1、4及6報導之不同PK參數。

圖13a：1期研究之第2部分中的第2組之第1天至第14天的平均PK曲線。

圖13b：1期研究之第2組之第1天的PK曲線與1期研究之第2部分中的第1組之第1天的PK曲線之重疊情況。

圖13c：1期研究之第2部分中的第2組之第1天至第14天的平均PK曲線。

圖14a：1期研究之第2部分中的第2組之第1天至第7天的PK曲線與1期研究之第2部分中的第1組之第1天至第14天的PK曲線之重疊情況。

圖14b：1期研究之第2部分中的第2組之第1天至第14天之完整PK曲線與1期研究之第2部分中的第1組之第1天至第14天的PK曲線之重疊情況。

圖15a：1期研究之第2部分中的第1組及第2組之第1天至第7天的PK曲線，其顯示與獲批准之HAE治療(Haegarda®)相比，本發明之治療的C_{min}更高。

圖15b：1期研究之第2部分中的第1組及第2組之第1天至第14天的完整PK曲線，其顯示與獲批准之HAE治療(Haegarda®)相比，本發明之治療的C_{min}更高。

圖16a：1期研究之第2部分中的第3組之第1天至第14天的平均PK曲線。

圖16b：1期研究之第2部分中的第3組之第1天、第10天及第14天之PK曲線的重疊情況。

圖17a：1期研究之第2部分中的第1組至第3組之第1天至第14天之PK曲線的重疊情況。

圖17b：1期研究之第2部分中的第1組至第3組之第1天及第14天之PK曲線的重疊情況。

圖17c：由完整的第2部分研究之第1組至第3組及第1部分研究之週期1、4及6報導之各種PK參數。

【實施方式】

【0171】

實例

通用實驗細節

在以下實例中，使用以下縮寫及定義：

Aq	水溶液
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砜
EtOAc	乙酸乙酯
HPMC	羥丙基甲基纖維素甲基纖維素
Hrs	小時
IPA	2-丙醇/丙-2-醇/異丙醇
LCMS	液相層析質譜法
MCC	微晶纖維素PH 102
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分鐘
MS	質譜
NMR	核磁共振光譜法-除非另外指示，否則在400 MHz頻率下記錄NMR譜
PD	藥效動力學
Pet. Ether	在60-80°C下沸騰之石油醚餾份

Ph	苯基
PK	藥物動力學
PKa	血漿激肽釋放素
PPK	血漿激肽釋放素原
rt	室溫
STA	同步熱分析
THF	四氫呋喃
XRPD	X射線粉末繞射

除非另外指示，否則所有反應均在氮氣氛圍下進行。

參照氬溶劑且於室溫下，用Bruker (400 MHz)或JEOL (400 MHz)光譜儀記錄¹H NMR譜。

【0172】 使用在以下條件下進行之LCMS來獲得分子離子：使用Chromolith Speedrod RP-18e管柱，50 × 4.6 mm，線性梯度為在13分鐘內由10%至90% 0.1% HCO₂H/MeCN變成0.1% HCO₂H/H₂O，流動速率為1.5 mL/min；或使用Agilent，X-Select，酸性，在4分鐘內5%-95% MeCN/水。使用具有電噴霧電離器之ThermoFinnigan Surveyor MSQ質譜儀及ThermoFinnigan Surveyor LC系統收集資料。

【0173】 或者，使用在以下條件下進行之LCMS獲得分子離子：使用Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7 μm，3.0×50 mm)管柱，含0.1% v/v 甲酸之水[溶離劑A]，MeCN[溶離劑B]，流動速率為0.8 mL/min且各樣品之間的平衡時間為1.5分鐘，梯度展示於下文中。用API 2000質譜儀(電噴霧)進行質量偵測。

梯度：

時間(分鐘)	溶離劑A (%)	溶離劑B (%)
0.00	95	5
0.20	95	5
2.00	5	95
3.00	5	95
3.25	95	5
3.50	95	5

【0174】 在藉由急驟層析法來純化產物之情況下，『二氧化矽』係指用於層析之0.035至0.070 mm (220至440篩目)之矽膠(例如Merck矽膠60)，且所施加之高達10 p.s.i之氮氣壓力促進管柱溶離。使用Waters 2525二元梯度抽汲系統，在通常為20 mL/min之流動速率下，使用Waters 2996光電二極體陣列偵測器來進行逆相製備型HPLC純化。

【0175】 所有溶劑及市售試劑均按原樣使用。

【0176】 化學名稱係使用自動化軟體產生，諸如作為來自MDL Information Systems之ISIS Draw套裝軟體之一部分提供的Autonom軟體或作為MarvinSketch之組件或IDBS E-WorkBook之組件提供的Chemaxon軟體。

【0177】

實例1-確定適用於預防性治療之Cmin (自功效角度考慮)

圖1展示接觸系統之活化。接觸系統可由使FXII活化為FXIIa之帶負電表面活化。FXIIa介導PPK向PKa之轉化及後續的高分子量激肽原(HK)之裂解，以產生緩激肽(強效發炎性激素)。

【0178】 C1抑制劑(C1-INH)為PKa活性之主要生理學抑制劑。Haegarda®為包含C1-INH之血漿衍生濃縮物之用於治療HAE的醫藥產品。

【0179】 發明人已制定一種用於測定適用於實現預防作用之目標Cmin的新穎方法。目的係使患者恢復至「正常」的PKa控制。為測定何為「正常」的Pka控制，發明人已對在治療期間所提供之Haegarda®之最低治療濃度(Ctrough)及其與健康患者之C1-INH的「正常」水準之間的對應關係進行了仔細的及技術上的分析。已知Haegarda®被監管機構(例如

FDA)批准用於HAE之預防性治療，發明人可測定提供預防性治療所需的Haegarda®之IC50倍數。因為Haegarda®抑制PKa，而PKa又抑制接觸系統，所以發明人自功效角度考慮(亦即，不考慮諸如口服生物可用性及潛在的不良事件之問題)，若PKa抑制劑可達成與Haegarda®在其Ctrough下所實現之IC50倍數水準相對應的Cmin，則其可適用於預防性治療。

【0180】 不希望受理論所束縛，發明人已測定此分析對於特定分析法而言係最準確的。特定言之，藉由螢光受質之時間依賴性水解來測定硫酸葡聚糖活化(DXS，Sigma；6.25 µg/ml)血漿(未經稀釋之VisuCon-F對照血漿，Affinity Biologicals Inc)中之PKa之催化活性。對於IC50及功效測定，在向血漿中添加DXS之前(圖2)，添加式A之化合物或C1-INH (Sigma目錄號E0518)。

【0181】 在進行此分析之後，發明人已測定Haegarda®之IC50為約2500 nM。健康患者中之C1-INH之「正常」範圍在0.15 g/L與0.35 g/L之間，平均值為0.302 g/L (Tarzi等人, *Clinical and Experimental Immunology*, 2007; 149: 513-516)。C1-INH之分子量為105 kDa，因此C1-INH之「正常」範圍為1428 nM至3333 nM。

【0182】 Haegarda®之平均Ctrough為48%，其為2400 nM ([IC50 Haegarda®/50]×48)。

【0183】 式A之化合物之IC50為62 nM。化合物之分子量為509.5 Da。

【0184】 使用此資訊，發明人能夠確定認為適用於預防性治療之化合物的最低濃度(Cmin)，如以下表3中所示。

表3

nM (C1-INH)	IC50倍數 (Haegarda®之IC50 為2500 nM)	nM (式A之化合物)	式A之化合物濃度 (ng/mL)
1428 (「正常」之下限值)	0.57	35.4	18.0
2400 Haegarda® Ctrough	0.96	59.5	30.3
3333 (「正常」之上限值)	1.33	82.7	42.1

【0185】 因與Haegarda之Ctrough類似而被視為適用於預防性治療的式A之化合物之最低Cmin為約30 ng/mL。實例2描述用於製備適用於達成此Cmin之劑型的方法。

【0186】 另外，測試式A之化合物，且發現其對血漿激肽釋放素之選擇性高於一系列其他絲胺酸蛋白酶，如表4中所示。

表4

目標	選擇性倍數
組織激肽釋放素	>1000
纖維蛋白溶酶	>1000
凝血酶	>1000
間質蛋白酶	>1000
胰蛋白酶	>1000
因子VIIa、X、XIa、XIIa	>1000

【0187】 使用適當的螢光受質分析人類絲胺酸蛋白酶，即組織激肽釋放素、纖維蛋白溶酶、凝血酶、間質蛋白酶、胰蛋白酶及因子VIIx、X、XIa、XIIa之酶活性。藉由監測自受質釋出之螢光的積聚來量測蛋白酶活性。每分鐘螢光增長之線性速率表示為活性百分比(%)。藉由米氏方程式(Michaelis-Menten equation)之標準轉換來測定各受質裂解之Km。在受質Km濃度下進行化合物抑制劑分析法，且以對未抑制之酶活性(100%)產生50%抑制作用的抑制劑濃度(IC₅₀)之形式來計算酶活性。

(2×50 mL)以及音波處理以使沈澱之固體分解。經合併之層經由矽藻土塞過濾且分離有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經MgSO₄乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑，得到被鑑別為3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈的淡綠色固體(100 mg，0.58 mmol，產率12%)。

【0194】

(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸三級丁酯

將3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100 mg，0.58 mmol)溶解於無水MeOH (10 mL，247 mmol)中，且添加六水合氯化鎳(14 mg，0.058 mmol)，接著添加二碳酸二-三級-丁酯(255 mg，1.16 mmol)。所得淡綠色溶液在冰-鹽浴中冷卻至-5℃，且接著逐份添加硼氫化鈉(153 mg，4.1 mmol)，同時將反應物溫度維持在約0℃。在0℃下攪拌深褐色溶液且緩慢升溫至室溫，且隨後在室溫下攪拌3小時。將反應混合物在40℃下蒸發至乾燥，得到黑色殘餘物，將其用DCM (10 mL)稀釋且用碳酸氫鈉(aq) (10 mL)洗滌。形成乳液，因此經由相分離濾筒分離有機物且濃縮。用EtOAc/異己烷溶離藉由層析法純化粗液體，獲得呈透明黃色油狀之(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸三級丁酯(108 mg，產率62%)。

$$[\text{MH}]^+ = 257$$

【0195】

(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺二氫氯酸鹽

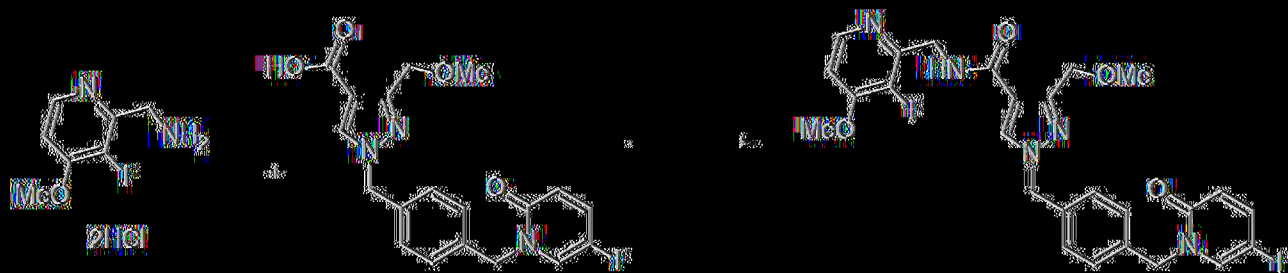
將(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-胺基甲酸三級丁酯(108 mg，0.36 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中，且接著在室溫下添加HCl (6 N，於異丙醇中)(1 mL，0.58 mmol)，且在40℃下攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，且接著用二乙醚濕磨，且進行音波處理，得到被鑑別為(3-氟-4-甲氧

基吡啶-2-基)-甲胺二氫氨酸鹽的奶白色固體(75 mg, 產率55%)。

[MEL]⁺: 157

[(0196)]

1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺之形式1



向1-(4-((5-氟-2-側氧基吡啶-1(2*H*)-基)甲基)苯基)-3-(甲氧基甲基)-1*H*-吡啶-4-甲酸(19.4 g, 52.1 mmol)於DMF (112 mL)中之溶液中添加1,1'-羰基二咪唑(8.45 g, 52.1 mmol), 且將反應混合物加熱至50°C持續2小時。此後, 向反應混合物中添加(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)-甲胺二氫氨酸鹽(12.0 g, 52.1 mmol), 且繼續在50°C下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫, 隨後在劇烈攪拌下逐滴添加至水(1 L)中。在添加完成後, 繼續攪拌1小時。藉由過濾收集產物, 且用水(250 mL)洗滌。將濕物質溶解於DCM中且分離水。有機層經Na₂SO₄乾燥且經由矽藻土過濾。在真空中移除溶劑, 得到21.9 g。

[(0197)] 在回流下使殘餘物自IPA (170 mL)再結晶, 冷卻至室溫, 隨後過濾, 隨後溶解於DCM中兩次, 用碳酸氫鈉(aq)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。在回流下使殘餘物自IPA (160 mL)再結晶, 冷卻至室溫, 隨後過濾。用冷的三級丁基甲醚濕磨且乾燥, 得到1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲

基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺之形式1 (17 g)。

^1H NMR (400Mhz, d6-DMSO) δ 3.17 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.42 (2H s), 4.44 (2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.35 (1H, dd, $J = 10.0, 5.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.20 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.46-7.51 (1H, m), 7.92 (1H, t, $J = 0.9\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.17 (1H, s), 8.34 (1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$) ppm。

【0198】 用Philips X-Pert MPD繞射儀收集X射線粉末繞射圖，且使用以下實驗條件進行分析：

掃描參數：

掃描軸：	Gonio
起始位置[$^{\circ}2\theta$]：	4.0084
最終位置[$^{\circ}2\theta$]：	39.9804
步長[$^{\circ}2\theta$]：	0.0170
掃描步進時間[s]：	10.1600
掃描類型：	連續
PSD模式：	掃描
PSD長度[$^{\circ}2\theta$]：	2.12
偏移[$^{\circ}2\theta$]：	0.0000
發散狹縫類型：	自動
輻射長度[mm]	10.00
樣本長度[mm]：	10.00
量測溫度[$^{\circ}\text{C}$]：	25.00
陽極材料：	Cu
K- α 1 [\AA]：	1.54060
K- α 2 [\AA]：	1.54443
K-A2/K-A1比率：	0.50000
發生器設定：	40 mA, 40 kV
繞射儀類型：	0000000011038600
繞射儀編號：	0
測角器半徑[mm]：	240.00
焦點-發散狹縫距離[mm]：	100.00
入射光束單色器：	無
自旋：	有

【0199】 在XRPD零背景(zero back ground)單一斜切二氧化矽樣品

固持器上輕緩地壓縮約5 mg分析樣品。然後將樣品裝入繞射儀中以進行分析。

【0200】 使用以下方法收集同步熱分析(STA)資料：將約5 mg樣品精確稱重至陶瓷坩堝中，且將其置放於Perkin-Elmer STA 600 TGA/DTA分析儀之腔室中處於環境溫度下。隨後以10°C/min之速率加熱樣品(通常自25°C至300°C)，在此期間監測重量變化以及DTA信號。所用吹掃氣體為流動速率為20 cm³/min的氮氣。

【0201】 圖3中顯示形式1之XRPD繞射圖。

【0202】 峰位置表：

編號	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
1	7.7	290.2	12.1
2	8.3	91.1	3.8
3	10.7	34.0	1.4
4	11.6	385.3	16.1
5	12.6	247.8	10.3
6	12.8	139.4	5.8
7	13.7	39.4	1.6
8	14.1	48.2	2.0
9	14.7	1090.1	45.4
10	15.2	200.8	8.4
11	15.5	112.2	4.7
12	16.4	54.7	2.3
13	17.1	193.3	8.1
14	17.6	409.3	17.1
15	17.9	1246.2	52.0
16	18.1	1785.6	74.4
17	19.4	1386.7	57.8
18	20.1	2398.9	100.0
19	20.8	583.3	24.3
20	21.4	1207.4	50.3
21	22.1	567.3	23.7
22	22.5	1106.6	46.1
23	23.4	925.6	38.6
24	23.9	567.5	23.7
25	24.2	362.1	15.1
26	24.5	375.2	15.6
27	25.3	563.5	23.5
28	26.0	404.1	16.9

29	26.8	448.1	18.7
30	27.2	229.3	9.6
31	28.3	183.9	7.7
32	29.2	413.8	17.3
33	29.6	441.4	18.4
34	30.2	159.3	6.6
35	31.3	250.7	10.5
36	32.2	198.3	8.3
37	33.6	175.8	7.3
38	34.7	169.1	7.1
39	37.0	83.7	3.5
40	38.1	77.8	3.2
41	38.6	48.5	2.0

【0203】

同步熱分析(STA)

圖4中顯示形式1之STA資料。

【0204】

製備1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺(式A)之形式5

向含1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺(15 mg)之THF (150 μ L)中添加1.1當量之5 M氫氯酸。手動充分振盪混合物，且使混合物在環境溫度與40°C之間進行溫度循環持續18-24小時。傾析上清液，且藉由在氮氣下蒸發來乾燥固體，得到1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺氫氯酸鹽之形式5。

【0205】 亦藉由在以上程序用丙酮或乙腈取代THF來形成1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺氫氯酸鹽之形式5。

【0206】 或者，使1-({4-[(5-氟-2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲

基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲醯胺 (200 mg)在乙腈(1.5 mL)中升溫直至固體溶解。向溫熱的溶液中添加藉由將濃酸稀釋兩倍(75 μ L)而製備之5.825 M氫氯酸，且充分混合。溶液在冷卻時保持澄清，且將其振盪且在40°C與環境溫度之間進行溫度循環隔夜(18-24小時)。在此期間，固體沈澱。過濾此產物，用乙腈(2 \times 1 mL)洗滌且在45°C下在真空烘箱中乾燥至恆重。

【0207】 圖5中顯示形式5之XRPD繞射圖。

【0208】

X射線粉末繞射(XRPD)

在XRPD零背景單一斜切二氧化矽樣品固持器上輕緩地壓縮約5 mg樣品。接著將樣品裝入Philips X-Pert MPD繞射儀中，且使用以下實驗條件進行分析。

管陽極：Cu

發生器電壓：40 kV

管電流：40 mA

波長 α 1：1.5406 Å

波長 α 2：1.5444 Å

起始角度[2 θ]：5

最終角度[2 θ]：50

連續掃描

【0209】 亦在4-40°2 θ 之範圍內使用較慢掃描速度。

【0210】 峰位置表：

峰編號	位置[°2θ]	高度[cts]	相對強度[%]
1	10.4042	157.76	30.67
2	12.0072	153.29	29.80
3	13.4813	33.23	6.46
4	13.8923	95.13	18.49
5	14.7637	45.59	8.86
6	15.5554	444.35	86.39
7	16.1659	69.96	13.60
8	16.7151	158.17	30.75
9	17.3384	175.96	34.21
10	17.9408	53.35	10.37
11	18.4108	66.93	13.01
12	19.6706	107.44	20.89
13	20.8041	514.37	100.00
14	21.7757	94.72	18.42
15	22.1694	93.49	18.18
16	22.9322	123.42	23.99
17	23.3265	294.63	57.28
18	23.8368	250.66	48.73
19	24.3231	204.21	39.70
20	24.7721	150.64	29.29
21	25.3337	421.72	81.99
22	26.6168	255.80	49.73
23	26.9841	263.00	51.13
24	27.7541	347.79	67.61
25	28.9760	140.09	27.23
26	30.0910	115.90	22.53
27	31.2447	87.27	16.97
28	32.4371	70.66	13.74
29	32.8761	71.70	13.94
30	33.7488	136.86	26.61
31	34.2919	74.48	14.48
32	34.9433	95.02	18.47
33	35.6342	113.65	22.09
34	36.9027	48.73	9.47
35	39.2527	81.64	15.87

【0211】

同步熱分析(STA)

圖6中顯示形式5之STA資料。

【0212】

II. 式A之化合物之形式5之修飾釋放錠劑調配物

顆粒調配物

根據表5中之摻合組合物製備三種摻合物。

表5

成分	摻合物1 (%w/w)	摻合物2 (%w/w)	摻合物3 (%w/w)
顆粒內成分			
化合物之HCl鹽 ¹	42.88%	42.88%	42.88%
HPMC (DC2 K4M)	3.00%	5.00%	12.50%
甘露糖醇(Pearlitol 200SD)	17.12%	15.12%	7.62%
MCC	20.00%	20.00%	20.00%
共聚普維酮(Kollidon VA 64 Fine)	3.00%	3.00%	3.00%
硬脂酸鎂	0.50%	0.50%	0.50%
滑石	3.00%	3.00%	3.00%
顆粒外成分			
硬脂酸鎂	0.50%	0.50%	0.50%
MCC	9.00%	9.00%	9.00%
膠態二氧化矽(Cab-o-Sil)	1.00%	1.00%	1.00%
總計	100.00%	100.00%	100.00%

¹鹽轉換因子為1.072，亦即，107.2 mg HCl鹽等效於100 mg化合物游離鹼。

【0213】藉由經850 μm篩網以10%過量之方式篩分每種賦形劑，隨後稱重出所需量的每種顆粒內賦形劑(除硬脂酸鎂以外)且添加至摻合容器中來製備摻合物製劑。隨後使用Turbula® 3D振盪混合器以23 rpm將顆粒內賦形劑(不包括硬脂酸鎂)摻合18分鐘(直至均質為止)。隨後經由600 μm篩網來篩分顆粒內之硬脂酸鎂部分且添加至摻合容器中。隨後使用Turbula® 3D振盪混合器以23 rpm將最終顆粒內摻合物摻合3分鐘(直至均質為止)。

【0214】隨後藉由使用Vector TFC實驗用微型輥壓機(Roller Compactor ; RC)對兩種摻合物進行輥壓來乾式造粒。所用之RC參數為

1000 psi壓力、1.0 rpm輥速及17.0 rpm螺桿轉速。

【0215】 隨後使用研鉢及研杵來研磨所收集之帶狀物，以收集粒度小於800 μm 之顆粒。接著經由250 μm 篩網來篩分顆粒狀摻合物，且將細粒(低於250 μm)之量稱重以測定細粒之百分比。細粒之目標量為小於20%。當細粒含量大於20%時，使此等細粒再次通過輥壓機，且再次使用研鉢及研杵來研磨，以收集小於800 μm 之顆粒。將所得顆粒與第一次通過之顆粒組合，得到最終細粒含量。

【0216】 隨後將顆粒與顆粒外賦形劑混合，製得製錠摻合物。首先，以10%過量方式稱重出所需量之MCC及膠態二氧化矽，且經由850 μm 篩網來篩分。隨後稱重出所需量之經篩分的MCC及膠態二氧化矽，且添加至含有顆粒之容器中。隨後使用Turbula® 3D振盪混合器以23 rpm將所得摻合物混合12分鐘。經由600 μm 篩網來篩分所需量加10%過量之硬脂酸鎂。最後，將所需量之經篩分的硬脂酸鎂添加至含有MCC及膠態二氧化矽之容器中，且使用Turbula® 3D振盪混合器以23 rpm混合3分鐘。由此獲得最終錠劑摻合物。

【0217】

錠劑調配物

隨後使用Natoli®壓機RD10A根據表6將各製錠摻合物壓縮成300 mg劑量之錠劑，得到表7之錠劑。

表6

錠劑編號	錠劑1 (來自摻合物1)	錠劑2 (來自摻合物2)	錠劑3 (來自摻合物3)
劑量(mg)	300 ¹	300 ¹	300 ¹
錠劑重量(mg)	750	750	750
加工直徑(mm)	12.70	12.70	12.70
加工凸面半徑(mm)	18.43	18.43	18.43
壓力(N)	14000	14000	14000

第 70 頁(發明說明書)

表7

錠劑編號	錠劑1 (來自摻合物 1)(mg)	錠劑2 (來自摻合物 2)(mg)	錠劑3 (來自摻合物 3)(mg)
顆粒內成分			
HPMC (DC2 K4M)	22.50	37.50	93.75
甘露糖醇(Pearlitol 200SD)	128.40	113.40	57.15
MCC	150.00	150.00	150.00
共聚普維酮(Kollidon VA 64 Fine)	22.50	22.50	22.50
硬脂酸鎂	3.75	3.75	3.75
滑石	22.50	22.50	22.50
顆粒外成分			
硬脂酸鎂	3.75	3.75	3.75
MCC	67.50	67.50	67.50
膠態二氧化矽(Cab-o-Sil)	7.50	7.50	7.50
總計	750.00	750.00	750.00

¹ 劑量強度以化合物之游離鹼當量表示。

【0218】 發現300 mg錠劑在15-25°C 下儲存70天(避光)之測試期間為穩定的。

【0219】 使用17,000 N之壓力製備一批錠劑3，且隨後包覆膜衣，得到錠劑4。用30 mg Opadry® II 85F280012 (白色)將錠劑4包覆膜衣。Opadry® II 85F280012 (白色)為聚乙烯醇、聚乙二醇(PEG) 3350及二氧化鈦之組合物。包覆膜衣之錠劑4的總重量為780 mg。

【0220】

針對修飾釋放錠劑調配物之安慰劑

製備用於1期研究之安慰錠劑。用Natoli®壓機RD10A壓縮Prosolv® Easytab SP (一種由95.0-98.0%微晶纖維素、1.5-2.5%膠態二氧化矽、0.5-2.0%羥基乙酸澱粉鈉及0.3-1.0%硬脂醯富馬酸鈉構成之市售賦形劑)，以製備與750 mg (300 mg劑量)修飾釋放錠劑調配物之重量及厚度匹配的錠劑。

【0221】 製備用於2期研究之安慰錠劑。除用微晶纖維素PH-200替代式A之化合物以外，安慰錠劑之成分與錠劑4相同。藉由直接壓縮來製備安慰劑。安慰錠劑與錠劑4之外觀、厚度及重量匹配。

【0222】

III. 式A之化合物之形式5之立即釋放膠囊調配物

根據表8製備立即釋放(IR)錠劑調配物。

【0223】 用化合物之HCl鹽填充00EL號硬明膠瑞典橙(Swedish orange)膠囊。在填充之前，經由850 μm 篩網來篩分化合物之HCl鹽。使用藥鏟來手動製備膠囊。需要裝填300 mg劑量以達到所需填充重量。

【0224】 立即釋放膠囊調配物中所包括之唯一賦形劑為瑞典橙硬明膠膠囊，一種由紅色氧化鐵(著色劑；約1.18重量%)、二氧化鈦(乳白劑；約0.49重量%)及硬明膠(構架；約98.33重量%)製成之非處方賦形劑。

表8

成分	每300 mg膠囊之量(mg) ¹
化合物之HCl鹽	321.60
00號，瑞典橙經丙基甲基纖維素膠囊	1膠囊
每個膠囊之總量(mg)	300.00

¹ 劑量強度以化合物之游離鹼當量表示。

【0225】 發現兩種立即釋放膠囊調配物在15-25°C下儲存35天(避光)之測試期間為穩定的。

【0226】

實例3-1期研究

在健康個體中進行多部分、1期交叉研究，以與參考立即釋放(IR)調配物相比，評估在投與單個及多個劑量之新穎修飾釋放(MR)調配物之後

的化合物之藥物動力學(PK)曲線。

【0227】

第1部分-目的及方法

目的

主要目的如下：

- 向空腹狀態下之健康個體單次經口投與包含化合物之修飾釋放(MR)錠劑調配物後，評估式A之化合物之藥物動力學(PK)曲線。
- 在空腹狀態下之健康個體中，與參考立即釋放(IR)膠囊調配物相比，在投與單個口服劑量之MR原型錠劑調配物後測定化合物之相對口服生物可用性。

【0228】 次要目的為提供關於單個口服劑量之MR原型錠劑調配物及參考IR膠囊調配物在健康個體中之安全性及耐受性的額外資訊。

【0229】

方法

第1部分為單中心、開放標籤、非隨機、6週期的交叉研究，其經設計以用於研究在健康男性及女性個體中，與包含化合物之參考立即釋放膠囊調配物相比，包含式A之化合物之修飾釋放調配物的PK及安全性。

【0230】 招募多達16名個體，在6個治療期內接受包含式A之化合物之單個口服劑型，其中在週期1至5中，投藥係在空腹狀態下依序進行。在週期6中，藉由在標準高脂肪早餐後30分鐘投與劑型來評估食物對PK之影響。在各次產品投藥之間存在至少7天的間隔。週期1與3、週期3與4、週期4與5以及週期5與6中之給藥之間的時間隔為約14天。

【0231】 6個週期概述如下：

週期	劑量	個體數目
1	2×錠劑3	16
2	2×IR膠囊	16
3	2×錠劑2	16
4	3×錠劑3	15
5	2×錠劑3 + 1×錠劑1	13
6	3×錠劑3 (進食)	16

【0232】 在篩檢問診時(第-28天至第-2天)對個體進行研究之初步篩選程序。個體在週期1中在投與產品之前(第-1天)之晨間且在週期2至6中在投與產品之前(第-1天)之晚間抵達臨床科室。個體在科室停留至給藥後48小時(直至第3天)。個體在空腹隔夜(或高脂肪早餐，視情況僅在週期5或週期6中)之後，在第1天晨間以非隨機方式接受調配物。在第1天進行投藥，基於後勤需求，個體之間存在適當的間隔(例如約10分鐘)。基於後勤情況來決定開始時間。各次產品投藥之間存在至少7天的間隔。將各治療期之膳食選擇標準化。

【0233】 在以下時間採集靜脈血樣品：

- 在給藥前≤1小時採集給藥前樣品。
- 在標稱給藥後取樣時間之±2分鐘內採集給藥後0至1小時之樣品。
- 在標稱給藥後取樣時間之±10分鐘內採集給藥後>1至12小時之樣品。
- 在標稱給藥後取樣時間之±30分鐘內採集給藥後>12小時之樣品。

【0234】 如由生物分析實驗室所指示，將樣品收集至適當試管中。

【0235】 針對式A之化合物之游離鹼分析樣品。

【0236】

結果

圖7中顯示6個週期之平均血漿濃度曲線，其顯示實例2中所描述之本發明之錠劑的修飾釋放曲線。

【0237】 到目前為止沒有個體退出研究。所報導之任何不良事件均為輕度的，且無需治療或干預即可解決。

【0238】

第2部分-目的及方法

主要目的如下：

- 提供關於多個口服劑量之包含式A之化合物之MR錠劑調配物在健康個體中的安全性及耐受性的資訊。
- 在健康個體中評估在多次口服所選擇之包含不同劑量水準之式A之化合物的MR錠劑調配物之後，式A之化合物之PK曲線。

【0239】 探索性目的為收集血液樣品，以用於血漿激肽釋放素(PKa)酶活性之探索性藥效動力學(PD)分析。

【0240】

方法

第2部分為單中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、多劑量組研究，以研究在健康男性及女性個體中，包含化合物之MR錠劑調配物的PK及安全性。

【0241】 招募18名個體，分為2組(每組9名個體)。各組中之個體以7:2之比率隨機接受MR錠劑調配物或安慰劑，持續長達14天。將各治療期之膳食選擇及時間標準化。在檢視來自第1部分之安全性及PK資料後選擇第一組之劑量，在中期檢視來自第2部分第1組之安全性及PK資料後選擇第二組之劑量。在此研究期間，各週期之間的劑量遞增不超過2倍。

【0242】 2個組概述如下：

組	劑量	個體數目
1	2×錠劑3	9 (2名接受安慰劑)
2	3×錠劑3	9 (2名接受安慰劑)

【0243】 在篩檢問診時(第-28天至第-2天)對個體進行研究之初步篩選程序。個體在投與產品之前(第-1天)之晨間抵達臨床科室。個體在科室停留至最後一次給藥後48小時。在第1天至第13天進行每日兩次(每12小時一次)投藥，其中在第14天晨間最後一次給藥，其中基於後勤需求，個體之間存在適當的間隔(例如約10分鐘)。在最後一個給藥日，僅投與晨間劑量。基於後勤情況來決定開始時間。將膳食選擇及時間標準化。計劃在最後一次給藥後5至7天進行隨訪，以確保個體保持健康。

【0244】 招募第三組(9名個體)。個體以7:2之比率隨機接受MR錠劑調配物或安慰劑，持續長達14天。將各治療期之膳食選擇及時間標準化，且在「空腹」條件下測試第3組。

組	劑量	個體數目
3(空腹)	3×錠劑3	9 (2名接受安慰劑)

【0245】 在篩檢問診時(第-28天至第-2天)對第3組中之個體進行研究之初步篩選程序。個體在投與產品之前(第-1天)之晨間抵達臨床科室。個體在科室停留至最後一次給藥後48小時。在第1天至第13天進行每日兩次(每12小時一次)投藥，其中在第14天晨間最後一次給藥，其中基於後勤需求，個體之間存在適當的間隔(例如約10分鐘)。在最後一個給藥日，僅投與晨間劑量。基於後勤情況來決定開始時間。在晨間劑量後約2小時向個體提供清淡的早餐，在晨間劑量後約4小時提供午餐，在晨間劑量後約10小時提供晚餐，且在晨間劑量後約14小時提供宵夜。計劃在最後一次給藥後5至7天進行隨訪，以確保個體保持健康。

【0246】 在以下時間採集靜脈血樣品：

- 僅在第1天：在給藥前 ≤ 1 小時內採集給藥前樣品。
- 在第1天至第14天：在12小時給藥與給藥前樣品一致之情況下，在標稱時間點之 ≤ 10 分鐘內採集樣品。
 - 在標稱給藥後取樣時間之 ± 2 分鐘內採集給藥後0至1小時之樣品。
 - 在標稱給藥後取樣時間之 ± 10 分鐘內採集給藥後 > 1 至12小時之樣品。
 - 在標稱給藥後取樣時間之 ± 30 分鐘內採集給藥後 > 12 小時之樣品。

【0247】 如由生物分析實驗室所指示，將樣品收集至適當試管中。

【0248】 針對式A之化合物分析樣品。

【0249】 根據以下程序分析藥效動力學活性。提供各個體之給藥前血漿的3個等分試樣。單獨活化此等等分試樣以產生3個給藥前活性值。求取此3個值之平均值，得到各個體之100%活性。隨後將剩餘的給藥前血漿合併且用於QC目的。在未經活化及經活化之情況下進行測試， $n=4$ 次。此資料用於證實給藥前血漿樣品中是否存在由DXS刺激所引起之任何預活化，且其次用於鑑別個體血漿之活化是否存在變化。

【0250】 使用經驗證之液相層析聯合質譜分析(LC MS/MS)方法來分析用於PK評估之血漿樣品。

【0251】 在硫酸葡聚糖(DXS)刺激之未經稀釋之血漿中，使用螢光酶分析法及基於毛細管之HK裂解免疫分析來測定PD量測值。

【0252】 在來自研究之所有部分之所有樣品中，藉由螢光受質之時間依賴性水解來測定DXS刺激(Sigma； $6.25 \mu\text{g/ml}$)之血漿樣品中之PKa之催化活性。

【0253】 由催化活性分析法計算DXS刺激之血漿中出現可偵測的醯胺水解酶活性的時間(滯後時間(lag time))。在使用Spark (Tecan)螢光計之情況下，血漿中之催化活性之速率的偵測靈敏度為螢光增量達到 $1\Delta F$ 單位/秒。

【0254】

結果

圖8中顯示第1組中未接受安慰劑之個體的平均血漿濃度曲線。此圖顯示在第2/3天達到穩態。此圖亦顯示與晚間劑量之前(亦即，在白天期間)的C_{min}相比，在晨間劑量之前(亦即，在夜晚期間)的C_{min}較高。

【0255】 圖9將未接受安慰劑之個體之第1天、第14天之PK曲線與週期1 (來自第1部分)之PK曲線重疊。此顯示本發明之MR調配物在重複劑量期間具有一致的PK曲線，表明多次給藥對吸收性及/或清除速率影響不大。此降低藥物-藥物相互作用之可能性。

【0256】 圖10顯示與給藥前水準相比，第1組中未接受安慰劑之個體的平均血漿激肽釋放素活性水準。圖11顯示與給藥前水準相比，第1組中未接受安慰劑之個體在第1天及第14天的平均血漿激肽釋放素活性水準。該曲線顯示個體中之PK_a活性下降，其表明式A之化合物進行的血漿激肽釋放素抑制。

【0257】 圖12顯示第2部分中之第1組與第1部分中之週期1、4及6的其他所報導之PK參數。

【0258】 第1組中沒有個體退出。所報導之任何不良事件均為輕度的，且無需治療或干預即可解決。

【0259】 圖13a顯示第2部分中之第2組中未接受安慰劑之個體的完

整平均血漿濃度曲線。此圖顯示在第2/3天達到穩態。此圖亦顯示與晚間劑量之前(亦即，在白天期間)的C_{min}相比，在晨間劑量之前(亦即，在夜晚期間)的C_{min}較高。

【0260】 圖13b顯示第2組中未接受安慰劑之個體在第1天的平均血漿濃度曲線與第1組在第1天之PK曲線的重疊情況。圖13c顯示與給藥前水準相比，第2組中未接受安慰劑之個體的平均血漿激肽釋放素活性水準。

【0261】 圖14a顯示第2組中未接受安慰劑之個體在第1天至第7天的平均血漿濃度曲線與第1組中第1天至第14天之PK曲線的重疊情況。圖14b顯示第2組中未接受安慰劑之個體在第1天至第14天的完整平均血漿濃度曲線與第1組在第1天至第14天之PK曲線的重疊情況。圖14a及14b顯示第2組在第2/3天達到穩態。此圖亦顯示與晚間劑量之前(亦即，在白天期間)的C_{min}相比，在晨間劑量之前(亦即，在夜晚期間)的C_{min}較高。

【0262】 到目前為止沒有個體退出研究。所報導之任何不良事件均為輕度的，且無需治療或干預即可解決。

【0263】 如圖15a中所示，其中C_{min}係以IC₅₀倍數值表示，如在實例1中所描述之未經稀釋之血漿分析法中所測試，兩組所報導之C_{min}均超過可視為適用於預防性治療之最小C_{min} (約30 ng/mL)。實際上，在整個研究中C_{min}均超過IC₅₀。因此，化合物之濃度至少維持在與正常C_{1inh}水準相當之水準，且在一天中大部分時間內，比該水準高許多倍。實際上，圖15a表明，穩態C_{min}比獲批准之治療Haegarda®的經認可之C_{trough}高至少約2倍(藉由比較其各自之IC₅₀倍數)。圖15b顯示第1組及第2組之完整的14天資料。

【0264】 圖16a顯示第3組中未接受安慰劑之個體的平均血漿濃度曲

線。圖16b顯示第3組在第1天、第10天及第14天的PK曲線。第1天及第14天之PK曲線係在晨間劑量後記錄，而第10天之PK曲線係在晚間劑量後記錄。

【0265】 圖17a顯示第1組至第3組中未接受安慰劑之個體在第1天至第14天的平均血漿濃度曲線之彼此重疊情況。圖17b顯示第1組至第3組中未接受安慰劑之個體在第1天及第14天的平均血漿濃度曲線之彼此重疊情況。圖17c顯示第1部分中之週期1、4及6以及第2部分中之第1組、第2組及第3組的完整PK資訊。

【0266】 此等資料表明，本發明之口服修飾釋放醫藥劑型提供適用於預防性治療緩激肽介導之血管性水腫(例如BK-AEnH，更佳為HAE)之式A之化合物的PK曲線。

【0267】

實例4-式A之化合物之2期研究

實例係基於2期臨床試驗方案，其已獲得加拿大機構審查委員會(IRB)之倫理批准，且已獲得加拿大臨床試驗部之批准。2期方案亦已獲得英國藥物及保健產品管理局(MHRA)之臨床試驗授權(CTA)。

【0268】 目的：評估式A之化合物在預防性治療患有I型或II型遺傳性血管性水腫之成人個體中之血管性水腫發作方面的功效及安全性。

【0269】

方法：

研究為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行組型2期臨床試驗，以研究三種劑量之化合物(口服血漿激肽釋放素抑制劑)在患有I型或II型遺傳性血管性水腫之個體之長期預防性治療方面的功效及安全性(EudraCT

編號：2021-000136-59)。

【0270】

目標：

主要目標：

- 證明與安慰劑相比，用化合物進行之預防性治療在預防遺傳性血管性水腫(HAE)發作方面的臨床功效。

【0271】

次要目標：

- 進一步表徵化合物之臨床功效。
- 研究化合物之安全性及耐受性。

【0272】

益處/風險

已在成人健康志願者中在兩項1期研究中評估化合物，上文中已描述其中一項研究。化合物之藥效動力學評估已表明，化合物在離體抑制血漿激肽釋放素活性之水準超過等效濃度之貝羅司他，貝羅司他為當前已獲批准的指示用於預防HAE發作的每日一次之口服血漿激肽釋放素抑制劑。化合物達到足夠的血漿濃度，且在12小時至14小時之時間間隔內持續抑制血漿激肽釋放素。此等資料支持進一步研究化合物作為具有足夠血漿激肽釋放素抑制之經口投與的治療，以潛在地預防或減少HAE發作之發生。

【0273】 臨床前研究(包括活體外及活體內安全性藥理學研究)及在小鼠、大鼠及非人類靈長類動物中之動物研究支持向人類投與該化合物。此試驗中給出之劑量在先前臨床試驗中具有良好耐受性，該先前臨床試驗包含16名接受單個劑量高達900 mg之化合物的個體，及21名每日兩次接

受至少600 mg持續14天的個體。此等研究中所觀測到之所有不良事件均為輕度的且持續時間較短。未報導3級(重度)或嚴重不良事件(SAE)。

【0274】

設定：

此為多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照型2期臨床試驗。將經由全球HAE治療中心招募患有HAE之個體。

【0275】 此試驗將基於門診病人進行，且將包含臨床問診或在不能進行臨床問診時(例如在發生大型流行病或其他使個體無法參加臨床問診之原因的情況下)的家庭健康問診。

【0276】

篩檢問診

篩檢期包括篩檢問診及納入期。所有個體在進行任何試驗相關程序之前將簽署知情同意書。若國家及地區法規允許，則可經由遠端電子同意方案收集同意書。個體在篩檢時將年滿18歲或更大，且被診斷出I型或II型HAE。

【0277】 在問診期間，亦將進行體檢、12引線心電圖(ECG)、實驗室測試及其他評估。

【0278】 現場工作人員將針對報導發作之要求及預期個體將在由研究發起人提供之電子日記(eDiary)中提供之資訊來對個體進行培訓。個體將確認理解報導發作之要求。

【0279】

納入期

經篩檢之個體將進入持續長達8週之納入期。納入期之開始係由在篩

檢時個體所使用之HAE療法之類型來決定，如下：

- **僅使用按需療法以治療HAE發作**：僅使用按需療法之個體將在完成篩檢問診電子日記評估後進入納入期。

- **使用預防性療法以治療HAE發作**：在中止所有預防性療法後，使用任何預防性療法之個體將在第一次研究者確認之HAE發作之後進入納入期。此次發作不計入滿足納入合格準則所需的總發作次數。個體必須在完成篩檢問診電子日記評估後8週內進入納入期。

【0280】 在納入期期間，所有個體必須滿足以下合格準則之一：

- 在前4週期間內具有兩次研究者確認之發作。
- 在≤8週內具有三次研究者確認之發作。

【0281】 一旦滿足以上納入期準則，個體即可繼續進行至隨機問診。不符合納入準則之個體將不適於進行隨機化，且將不允許進行再次篩檢。

【0282】

隨機化

個體將在完成納入期後之10天內完成隨機問診。個體將以1:1:1:1隨機接受以下治療中之一者，每日服用兩次：

- 300 mg (1×300 mg錠劑)化合物
- 600 mg (2×300 mg錠劑)化合物
- 900 mg (3×300 mg錠劑)化合物
- 匹配安慰劑

【0283】 分配至安慰劑之其餘數目之個體將接受1、2或3個錠劑。

【0284】 隨機化將藉由在納入期期間經研究者確認之HAE發作的次

數來分級(亦即， ≤ 3 次發作/4週或 > 3 次發作/4週)。

【0285】

治療期

治療期將持續12週，且將自研究性醫藥產品(IMP)之第一劑量開始。個體將在收到IMP後的次日早餐時服用其第一劑量。在治療期期間，個體將在其早餐及晚餐時每日自行投與IMP兩次(300、600或900 mg化合物或匹配安慰劑)，相隔約12小時。

【0286】 在試驗期間不允許使用以下治療：

- HAE之長期或短期預防，包括：
 - 用於預防之C1-酯酶抑制劑(C1-INH) (例如Haegarda、Cinryze、Berinert、Ruconest)。
 - 拉那利尤單抗
 - 減毒雄激素(例如司坦唑醇(stanozolol)、達那唑(danazol)、氧雄龍(oxandrolone)、甲睾酮(methyltestosterone)、睾酮(testosterone))
 - 抗纖維蛋白溶解劑(例如傳明酸(tranexamic acid))
 - 貝羅司他
 - 用於HAE預防之其他研究性療法(例如加達西單抗(garadacimab)、PKK-LRx、PHVS416)
- 血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑
- 具有全身性吸收性之含雌激素的藥物，包括：
 - 包括炔雌醇之口服避孕藥或激素替代療法
- 強效CYP3A4抑制劑及誘導劑。
- 如研究者所測定，在整個實驗中亦禁止由CYP3A4或CYP2C9代謝

或由OAT1、OCT2及OATP1B1轉運之窄治療指數藥物。

【0287】 在試驗期間，包括納入期，HAE發作之治療應根據各個體之習知照護進行管理，包括使用在醫學上認為適合的按需療法。准許使用C1-INH作為按需療法，但不能作為長期或短期預防。即使個體在試驗期間因HAE發作而需要按需治療，研究性產品之投與及試驗程序亦將繼續進行而不改變方案指定之時程。

【0288】 在試驗期間，將指示個體在電子日記中記錄每次HAE發作之細節。研究者(或有資質的指定人員)將評估所報導之發作是否由HAE引起，如下所述。

【0289】 在治療期間，個體將在第2週、第6週及第12週/提前終止(ET)時完成臨床問診或家庭健康問診。將在臨床問診或家庭健康問診期間進行12引線ECG、實驗室測試及其他評估。問診應在第2週及第6週問診後之3天內進行。第12週/ET問診應在IMP之最後一個劑量後之7天內進行。

【0290】 個體亦將在篩檢問診時、在開始給藥後第4週及第8週時及在最後一次給藥時完成生活品質評估。將在最後一次給藥時完成藥物治療滿意度調查表(TSQM)。

【0291】

研究性醫藥產品：

式A之化合物，300 mg修飾釋放錠劑4，如實例2第II部分中所描述。

【0292】 化合物300 mg修飾釋放錠劑之安慰劑，如上文實例2第II部分中所描述。

【0293】 必須完整地吞咽錠劑；不得以任何方式壓碎或修飾錠劑。

【0294】**個體數目：**

將約48名個體隨機分配至試驗中。

【0295】**群體：**

試驗群體將包括18歲或更大之患有I或II型HAE的男性及女性個體。

【0296】**入選準則：**

- 1) 18歲及更大之男性或女性個體。
- 2) 在病史中之任何時間確診I型或II型HAE：
 - a) 與HAE一致之臨床病史記錄(皮下或黏膜、非瘙癢性腫脹發作，但不伴有蕁麻疹)，以及以下中之任一者：
 - b) 在篩檢期間獲得的診斷測試結果證實I型或II型HAE：C1-INH功能性水準<正常水準之40%。若個體之功能性C1-INH水準為正常水準之40%至50%，且其C4水準亦低於正常範圍，則可入選。若結果與臨床史不一致，或研究者認為由於近期使用預防性或治療性C1-INH而引起混淆，則個體可在篩檢期間再次進行測試，或
 - c) 證實I型或II型HAE之已知突變的記錄在案的遺傳學結果。
- 3) 個體有機會且有能力使用針對HAE發作的習知治療。
- 4) 個體願意停止當前用於HAE預防之任何藥物，且研究者確定此做法不會使個體面臨任何不當的安全風險。
- 5) 個體最近一次使用減毒雄激素係在隨機化之前至少28天。
- 6) 在納入期間，個體符合以下準則中之一者：

a) 在前4週期間內具有兩次研究者確認之發作。

b) 在≤8週內具有三次研究者確認之發作。

7) 在整個試驗中，有生育能力且與異性交往之個體必須遵守以下避孕要求：

a) 女性個體必須同意自篩檢問診直至試驗結束時至少使用一種高效的避孕方法。高效的避孕方法包括：

i) 與抑制排卵有關的僅含孕激素之激素避孕藥：口服/可注射/可植入(根據排除準則4排除含有包括炔雌醇之雌激素的激素避孕藥)。

ii) 子宮內節育器(IUD)。

iii) 子宮內激素釋放系統(IUS)。

iv) 雙側輸卵管封閉。

v) 切除輸精管之伴侶(限制條件為該伴侶為有生育能力的女性個體之唯一性伴侶，且該切除輸精管之伴侶已在醫學上評估為手術成功)。

b) 有女性伴侶(其有生育能力)的男性個體必須同意在整個治療期使用保險套且在研究性醫藥產品(IMP)之最後一個劑量後90天內使用保險套。鼓勵女性伴侶自篩檢問診直至試驗結束時使用如入選準則7a)中所概述之避孕方法。可接受女性伴侶使用含有包括炔雌醇之雌激素的激素避孕藥。

8) 如下文所定義，無生育能力或非性活躍之個體不需要避孕。

a) 在試驗期間不與異性進行性交的個體(若已關於臨床試驗之持續時間對異性禁慾之可靠性進行評估且此為個體之首選及常見生活方式)。

b) 以手術方式絕育(例如在醫學上評估為手術成功之輸精管切除)之男性個體。

c) 以手術方式絕育(例如已經歷子宮切除術、兩側卵巢切除術或兩側輸卵管結紮術後之狀態)或絕經後至少12個月之女性個體。

9) 個體必須能夠完整地吞咽試驗錠劑。

10) 由研究者評估之個體必須能夠適當地接受及儲存IMP，且能夠閱讀、理解及完成電子日記。

11) 研究者認為個體願意且能夠遵守所有方案要求。

12) 個體提供簽名的知情同意書，且願意且能夠遵守試驗要求及程序。

【0297】

排除準則：

1) 另一形式之慢性血管性水腫之任何伴隨診斷，諸如後天性C1抑制劑缺陷、具有正常C1-INH之HAE (先前稱為HAE III型)、特發性血管性水腫或伴有蕁麻疹之血管性水腫。

2) 在研究者看來，在臨床上重要的對用於管理HAE的C1-INH療法或血漿激肽釋放素抑制劑療法之不良反應的歷史。

3) 在篩檢問診之後或在隨機化之前7天內使用血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑。

4) 在篩檢問診之後或在隨機化之前7天內使用任何具有全身吸收性之含雌激素的藥物(諸如包括炔雌醇之口服避孕藥或激素替代療法)。

5) 如研究者所測定，在開始篩檢時使用由CYP3A4或CYP2C9代謝或由OAT1、OCT2及OATP1B1轉運之窄治療指數藥物。

6) 自篩檢問診開始，在參與試驗期間使用強效CYP3A4抑制劑及誘導劑。

注：此等藥物包括(但不限於)以下：

抑制劑：波普瑞韋(boceprevir)、克拉黴素(clarithromycin)、考比司他(cobicistat)、丹諾普韋(denoprevir)、埃替格韋(elvitegravir)、艾代拉里斯(idelalisib)、茚地那韋(indinavir)、伊曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咯匹那韋(lopinavir)、奈法唑酮(nefazodone)、奈非那韋(nelfinavir)、奧比他韋(ombitasvir)、帕利瑞韋(paritaprevir)、泊沙康唑(positaconazole)、利托那韋(ritonavir)、沙喹那韋(saquinavir)、特拉匹韋(telaprevir)、泰利黴素(telithromycin)、替拉那韋(tipranavir)、醋竹桃黴素(troleandomycin)及伏立康唑(voriconazole)。

誘導劑：阿帕魯胺(apalutamide)、卡馬西平(carbamazepine)、恩雜魯胺(enzalutamide)、米托坦(mitotane)、苯妥英(phenytoin)、利福平(rifampin)、聖約翰草(St. John's Wort)。

7) 器官功能不全，包括(但不限於)：

a) 丙胺酸轉胺酶(ALT) $> 2 \times \text{ULN}$

b) 天冬胺酸轉胺酶(AST) $> 2 \times \text{ULN}$

c) 直接膽紅素 $> 1.25 \times \text{ULN}$

d) 國際標準化比值(INR) > 1.2

e) 臨床上顯著之肝功能損傷，定義為Child-Pugh B或C

f) eGFR $< 60 \text{ mL/min}$

8) 在研究者看來，在參與試驗時會危及個體之安全性的任何臨床上顯著之共生病症或全身性功能異常。

9) 如由研究者所測定，會干擾試驗完成之物質濫用史或依賴史。

10) 已知對化合物或安慰劑或任何賦形劑過敏。

11) 先前使用過HAE之任何基因療法治療。

12) 在篩檢之前在研究性藥物之最後一個劑量之4週內，參與任何干預性研究性臨床試驗，包括研究性COVID-19疫苗試驗。

13) 任何懷孕或哺乳之個體。

【0298】

評估：

個體人口統計資料及醫療史

人口統計及基線資料將包括出生年、身高(公尺[m]；不穿鞋)、體重(kg)、人種及民族(若允許)及性別。

【0299】 醫療史將記錄任何相關的既往及併發疾病，HAE疾病史；在過去4週內使用之療法及補充治療；及過去4週內參與之干預性臨床研究。

【0300】

功效評估

當HAE發作發生時，個體將在個體電子日記中提供對HAE發作之描述。若個體在發作期間喪失能力且無法記錄細節，則可在喪失能力之情況解決後記錄此資訊。此描述將包括：

- 每次發作之開始及停止日期/時間
- 每次發作之部位
- 包括前驅症狀之症狀
- 對活動之影響
- 每次發作使用之習知治療
- 發作嚴重程度之個體評估

【0301】 現場工作人員與個體應在每次發作結束之後儘快地且在不超過5個工作日內進行聯繫以確認、闡明及校正任何所記錄之電子日記資料。收集來自個體之HAE發作資訊的現場工作人員必須經指派且有資質執行此項任務。另外，經指派的現場工作人員將詢問關於每次發作之問題，以輔助研究者(或有資質的指定人員)確認每次發作。

【0302】 研究者(或有資質的指定人員)將評估所報導之發作是否由HAE引起。事件必須具有與至少一個以下部位處之發作相符的症狀或病症，才能被歸類為經研究者確認之HAE發作：

- 周邊血管性水腫：涉及四肢、面部、頸部、軀幹及/或泌尿生殖道區域之皮膚腫脹。
- 腹部血管性水腫：腹痛，伴有或不伴有腹脹、噁心、嘔吐或腹瀉。
- 喉部血管性水腫：聲音嘶啞、呼吸困難、說話困難、吞嚥困難、咽喉發緊，或舌頭、上顎、小舌或喉頭腫脹。

【0303】 研究者(或有資質的指定人員)將根據以下等級對每次發作之嚴重程度進行評級：

- 輕度
- 中度
- 重度

【0304】 儘管存在此等症狀，但若存在可有力反駁此類診斷之特徵，研究者可臨床上測定該事件不表示HAE發作。舉例而言，所報導之事件伴有與HAE發作不一致之症狀(例如蕁麻疹)，所報導之事件持續時間遠遠超出HAE發作之典型時程，或該事件存在可能的其他病因(例如個體之腹部症狀可能係病毒性胃腸炎引起)。

【0305】 HAE發作說明：

- 新的症狀必須在先前發作之症狀消退後至少24小時發生，才能視為一次單獨的發作且有別於先前之發作。
- 前驅症狀本身不視為發作。
- 使用習知的用於急性HAE發作治療之藥物本身不能證實發作發生。
- 發作開始時間定義為出現第一種症狀之時間或個體感受到症狀(例如，在醒來時)的時間。
- 發作消退定義為不再出現發作之症狀。

【0306】*血管性水腫控制測試(AECT)*

AECT為用於患有反覆性血管性水腫之患者的經驗證、自行投與的回顧性4項患者報導結果量測，其係用於定量疾病控制及輔助治療決策 (Weller K等人, Development of the Angioedema Control Test-A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020年5月;75(5):1165-1177. doi: 10.1111/all.14144 ; Weller K等人, Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020年6月;8(6):2050-2057.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.038)。調查表涉及血管性水腫之發生率、血管性水腫相關的生活品質(QoL)受損、血管性水腫發作之不可預測性及藉由當前治療方法對血管性水腫之控制。4個AECT項目中之每一者之得分為0至4分，其中得分越高表明血管性水腫控制水準越高。藉由將所有4項之得分相加來計算AECT得分，其中最小及最大可能

得分為0及16分。

1. 在過去4週內，您出現血管性水腫的頻率如何？
2. 在過去4週內，您的生活品質受血管性水腫的影響有多大？
3. 在過去4週內，血管性水腫之不可預測性對您的困擾有多大？
4. 在過去4週內，您的血管性水腫在治療中得到了多大程度的控制？

【0307】

血管性水腫生活品質調查表(AE-QoL)

AE-QoL為針對反覆性血管性水腫患者之症狀特異性健康相關QoL工具。其由17個項目組成，該等項目可歸納為總分或4個不同的領域得分（「功能」、「疲勞/情緒」、「擔憂/羞恥」及「進食」），共同評估過去4週內與血管性水腫相關的QoL受損程度。每個AE-QoL問題均具有5個答案選項（得分1-5），其中得分較低及得分較高分別表明不良影響越小及越大。計算總分，隨後將其轉換為範圍介於0至100之間的線性標度，其中得分100表明可能出現的最嚴重損害。已描述6分之最小臨床重要差異(Weller K等人, Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012年10月;67(10):1289-98. doi: 10.1111/all.12007; Weller K等人, The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016年8月;71(8):1203-9. doi: 10.1111/all.12900)。

【0308】

藥物治療滿意度調查表(TSQM)

TSQM為心理量測學上合理且有效的衡量患者對藥物的滿意度之主要

標準(Atkinson等人, Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 2004年2月26日;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12)。該調查表包含14個問題，其按7點雙極性量表進行評級，範圍自「極其滿意」至「極其不滿意」。

- 您對藥物預防或治療病況之能力的滿意或不滿意程度如何？
- 您對藥物緩解症狀之方式的滿意或不滿意程度如何？
- 您對藥物開始發揮作用所用時間的滿意或不滿意程度如何？
- 服用此藥物後，您當前是否有任何副作用？
- 您用來治療病情之藥物的副作用對您有多大的困擾？
- 副作用干擾您身體健康和功能(即力量、能量水準等)之程度如何？
- 副作用干擾您心理功能(即清晰思考、保持清醒的能力等)之程度如何？
- 藥物副作用對您對藥物的總體滿意度之影響程度有多大？
- 使用當前形式之藥物的難易程度如何？
- 計劃每次使用藥物之時間的難易程度如何？
- 按照指示服用藥物有多方便或有多不方便？
- 總體而言，您對服用此藥物對您有益的信心有多大？
- 您對藥物之益處大於壞處之確定性如何？
- 考慮到所有因素，您對此藥物的滿意或不滿意程度如何？

【0309】

安全性變數：

- 體檢結果。
- 生命體徵，包括個體在休息至少5分鐘後之脈搏頻率、呼吸頻率以及收縮壓及舒張壓。
- 12導程心電圖(ECG)結果。
- 實驗室測試結果(臨床化學、血液學、凝血、肝酶、電解質及尿分析)。
- 妊娠測試(具有生育能力之女性個體)。
- 不良事件(AE)，包括嚴重不良事件(SAE)。

【0310】

功效評估準則

主要終點

- 在治療期間經研究者確認之HAE發作率。

【0311】

次要終點

- 在治療期間未發生經研究者確認之HAE發作的個體比例。
- 在治療期間需要習知治療的經研究者確認之HAE發作率。
- 在治療期間之AE-QoL總分及領域得分。
- 在治療期間之AECT得分及領域得分。
- 在治療期結束時AECT得分 ≥ 12 之個體比例。

探索性終點

- 在治療期間經研究者確認之HAE發作率，按嚴重程度分類。
- 在治療期間之習知治療的使用率。
- 在治療期結束時之TSQM總分。

【0312】

通用統計學方法及分析類型

用於分析之群體

- 篩檢組包括已簽署知情同意書之所有個體。
- 入選組包括已簽署知情同意書且開始納入期之所有個體。
- 隨機化組包括經隨機化之所有個體。
- 安全組(SAF)包括經隨機化且接受至少一個劑量之IMP的所有個體。
- 全面分析組(FAS)包括經隨機化、接受至少1個劑量之IMP且記錄基線後HAE日記資料的所有個體。將根據隨機化治療來分析個體。FAS群體將為功效分析之群體。
- 符合方案組(PPS)包括完成12週試驗且不具有預定義之可能影響主要療效終點的主要方案偏離的所有來自FAS之個體。

【0313】

樣品容量：

使用藉由邦佛洛尼校正(Bonferroni correction)調整雙側5%檢定，在偵測各有效劑量與安慰劑之間，每月發作率降低70%方面，大約48名個體(每個劑量水準隨機分配約12名)之總樣品容量將提供至少90%之準確性(power)。此假設使用安慰劑之個體平均每4週發作至少2次及其中約90%之個體完成12週試驗之泊松分佈(Poisson distribution)。在偵測發作率降低50%之較小作用方面，此樣品容量亦將提供超過80%之準確性。另外，若安慰劑組中之發作率低於預期之每4週發作1次，在偵測70%降低方面，此樣品容量亦確保約90%之準確性。假設HAE之發作率遵循泊松分佈，因

此，使用兩個泊松率之比的檢定來計算樣品容量，但使用負二項回歸作為主要分析以校正模型中之潛在的過度離散。使用PASS v20.0.3進行樣品容量計算。

【0314】

一般考慮因素

將藉由觀測值之數目以及各類別個體之數目及百分比來分析定量資料。

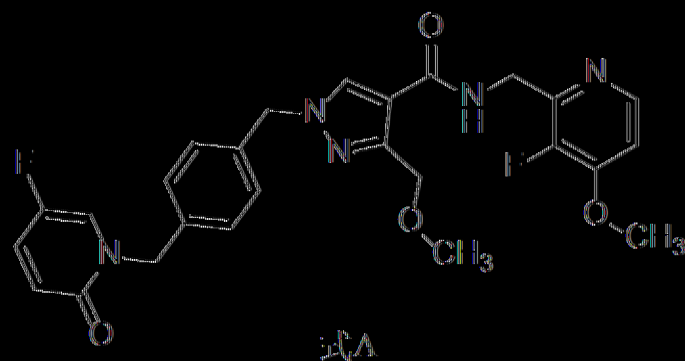
【0315】 將藉由觀測值之數目、平均值及標準差(SD)、中值、第一及第三四分位數、最小值及最大值來分析定量資料。

【0316】 所有統計檢定均將為2側的，其中 α 為0.05。主要功效終點分析將針對多個劑量水準進行邦佛洛尼多重性調整，因此成對比較檢定將為2側的，其中 α 為0.0167。不對次要終點或探索性終點之分析進行多重性調整。

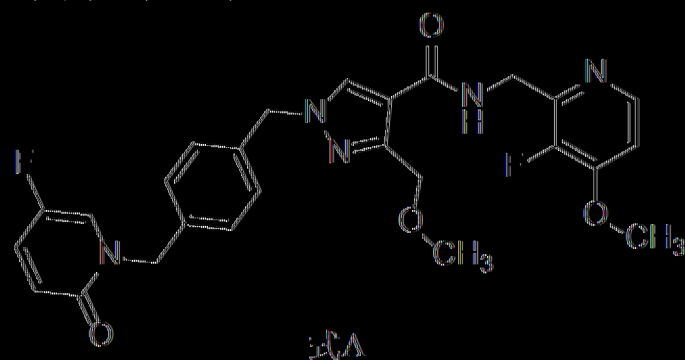
【0317】 將藉由負二項回歸來分析主要終點，其中以納入期間每4週之基線發作率的隨機化分層因子作為固定共變數且以治療作為固定因素，且每名個體「在治療期間」之觀測時間的對數用作模型中之偏移變數。此模型將用於估計在治療期間之HAE發作率及HAE發作比率(化合物與安慰劑之每個劑量組相比)，具有95%信賴區間及2側p值。

【0318】 本發明亦提供以下編號之實施例：

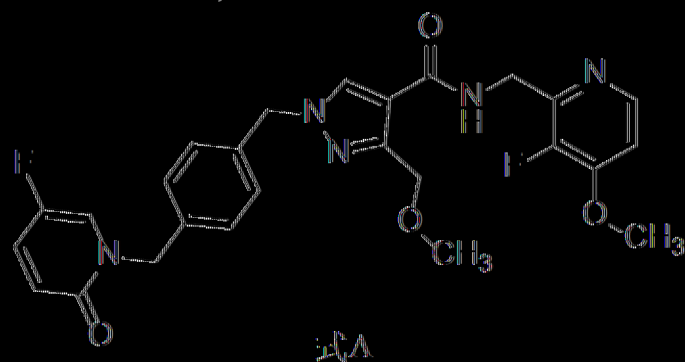
1. 一種用於預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其包含：向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其中式A之化合物為



〔0319〕 2. 一種式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其用於用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法中，該方法包含：向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其中式A之化合物為



〔0320〕 3. 一種式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的用途，其用於製造用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫之藥劑，該預防性治療包含向有需要之患者經口投與式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其中式A之化合物為



〔0321〕 4. 如實施例1之方法；如實施例2之供使用之式A之化合物

(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3之用途；其中該預防性治療為針對緩激肽介導之血管性水腫發作的預防性治療。

【0322】 5. 如實施例1或4中任一項之方法；如實施例2或4中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至4中任一項之用途；其中該緩激肽介導之血管性水腫為遺傳性血管性水腫(HAE)；或其中該緩激肽介導之血管性水腫為緩激肽介導之非遺傳性血管性水腫(BK-AEnH)。

【0323】 6. 如實施例5之方法；如實施例5之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例5之用途；其中該緩激肽介導之血管性水腫為遺傳性血管性水腫(HAE)。

【0324】 7. 如實施例5之方法；如實施例5之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例5之用途；其中該緩激肽介導之血管性水腫為緩激肽介導之非遺傳性血管性水腫(BK-AEnH)。

【0325】 8. 如實施例1或實施例4至7中任一項之方法；如實施例2或實施例4至7中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至7中任一項之用途；其中該預防性治療減少緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【0326】 9. 如實施例1或實施例4至8中任一項之方法；如實施例2及實施例4至8中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至8中任一項之用途；其中該預防性治療減少需要急性治療的緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【0327】 10. 如實施例9之方法；如實施例9之供使用之式A之化合物

(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例9之用途；其中可能需要之急性治療為選自由以下組成之群的急救藥物：pdC1INH、rhC1INH、艾替班特及KVD900 (N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-側氧基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲醯胺)。

【0328】 11. 如實施例1或實施例4至10中任一項之方法；如實施例2或實施例4至10中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至10中任一項之用途；其中該預防性治療減少中度或重度緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【0329】 12. 如實施例1或實施例4至11中任一項之方法；如實施例2或實施例4至11中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至11中任一項之用途；其中該預防性治療減少進展至發作之前驅階段的緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【0330】 13. 如實施例1或4至實施例12中任一項之方法；如實施例2或實施例4至12中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至12中任一項之用途；其中該預防性治療預防任何緩激肽介導之血管性水腫發作進展至發作之腫脹階段。

【0331】 14. 如實施例1或實施例4至13中任一項之方法；如實施例2或實施例4至13中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至13中任一項之用途；其中該治療預防緩激肽介導之血管性水腫發作。

【0332】 15. 如實施例1或實施例4至14中任一項之方法；如實施例2

或實施例4至14中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至14中任一項之用途；其中式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係以氫氯酸鹽形式提供。

【0333】 16. 如實施例15之方法；如實施例15之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例15之用途；其中氫氯酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【0334】 17. 如實施例15之方法；如實施例15之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例15之用途；其中氫氯酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7、17.3及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【0335】 18. 如實施例16或17中任一項之方法；如實施例16或17中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例16或17中任一項之用途；其中該固體形式具有與圖5中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【0336】 19. 如實施例15至18中任一項之方法；如實施例15至18中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例15至18中任一項之用途；其中該固體形式具有與圖6中所示之STA熱分析圖實質上相同的STA熱分析圖。

【0337】 20. 如實施例1或實施例4至19中任一項之方法；如實施例2及實施例4至19中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至19中任一項之用途；其中該治療提供的式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}為(每毫

升患者血漿)至少約30 ng，其中C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【0338】 21. 如實施例1或實施例4至20中任一項之方法；如實施例2或實施例4至20中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至20中任一項之用途；其中該治療提供的式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}在約30 ng/mL與約1000 ng/mL之間，其中C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【0339】 22. 如實施例1或實施例4至21中任一項之方法；如實施例2或實施例4至21中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至21中任一項之用途；其中式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係每日投與兩次。

【0340】 23. 如實施例22之方法；如實施例22之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例22之用途；其中相隔約12小時投與兩個每日劑量。

【0341】 24. 如實施例23之方法；如實施例23之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例23之用途；其中式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係與食物一起投與。

【0342】 25. 如實施例22或24中任一項之方法；如實施例22或24中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例22或24中任一項之用途；其中一個劑量在晨間(在該患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在該患者就寢前)投與，且其中與該患者服用其晚間劑量前之C_{min}相比，該患者服用其晨間劑量前之C_{min}更高，其中C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【0343】 26. 如實施例22或25中任一項之方法；如實施例22或25中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例22或25中任一項之用途；其中一個劑量在晨間(在該患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在該患者就寢前)投與。

【0344】 27. 如實施例1或實施例4至26中任一項之方法；如實施例2或實施例4至26中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例3至26中任一項之用途；其中每日投與之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的總量在約300 mg與約2400 mg之間，以游離鹼當量表示。

【0345】 28. 如實施例27之方法；如實施例27之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例27之用途；其中每日投與之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的總量為約1,200 mg，以游離鹼當量表示。

【0346】 29. 如實施例28之方法；如實施例28之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例28之用途；其中以每日兩次治療之形式藉由兩個約600 mg之劑量來投與約1,200 mg的每日總量，以游離鹼當量表示。

【0347】 30. 如實施例27之方法；如實施例27之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例27之用途；其中每日投與之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的總量為約1,800 mg，以游離鹼當量表示。

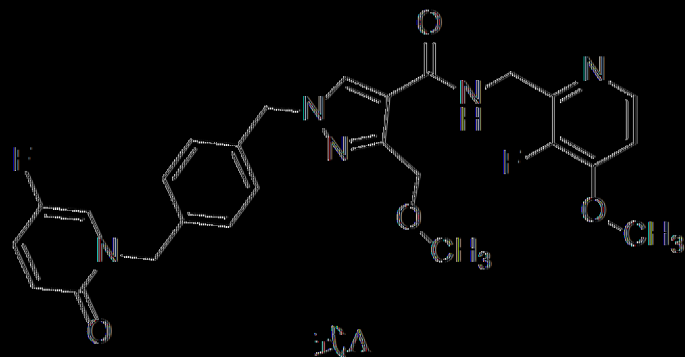
【0348】 31. 如實施例30之方法；如實施例30之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例30之用途；

其中藉由兩個約900 mg之劑量投與約1,800 mg的每日總量，以游離鹼當量表示。

〔0349〕 32. 如實施例22至31中任一項之方法；如實施例22至31中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例22至31中任一項之用途；其中每個劑量包含投與超過一個單位劑型。

〔0350〕 33. 如實施例32之方法；如實施例32之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如實施例32之用途；其中每個劑量包含有包含300 mg式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的單位劑型，以游離鹼當量表示。

〔0351〕 34. 一種口服修飾釋放醫藥劑型，其包含式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)，其中式A之化合物為



〔0352〕 35. 如實施例34之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該口服修飾釋放醫藥劑型包含釋放修飾劑。

〔0353〕 36. 如實施例35之口服修飾釋放醫藥劑型，其包含在約1重量%與約80重量%之間的釋放修飾劑。

〔0354〕 37. 如實施例36之口服修飾釋放醫藥劑型，其包含在約3重量%與約30重量%之間的釋放修飾劑。

【0355】 38. 如實施例37之口服修飾釋放醫藥劑型，其包含在約3重量%與約15重量%之間的釋放修飾劑。

【0356】 39. 如實施例38之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該口服修飾釋放醫藥劑型包含在約11重量%與約13重量%之間的釋放修飾劑。

【0357】 40. 如實施例34至39中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該釋放修飾劑係選自由以下組成之群中之一或多者：聚氧乙烯，諸如Polyox WSR N750或Polyox WSR 303；及羥丙基甲基纖維素，諸如Methocel DC2 K4M、Methocel DC2 K100M、Methocel E4M CR或Methocel E10MCR。

【0358】 41. 如實施例40之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該釋放修飾劑為羥丙基甲基纖維素，例如Methocel DC2 K4M。

【0359】 42. 如實施例41之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該釋放修飾劑為Methocel K100LV。

【0360】 43. 如實施例34至42中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係以氫氯酸鹽形式提供。

【0361】 44. 如實施例43之口服修飾釋放醫藥劑型，其中氫氯酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【0362】 45. 如實施例43之口服修飾釋放醫藥劑型，其中氫氯酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7、17.3及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【0363】 46. 如實施例44或45之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該固

體形式具有與圖5中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【0364】 47. 如實施例42至46中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該固體形式具有與圖6中所示之STA熱分析圖實質上相同的STA熱分析圖。

【0365】 48. 如實施例34至47中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該劑型經調配以使得式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之Cmin為(每毫升患者血漿)至少約30 ng，其中Cmin為游離鹼形式之Cmin。

【0366】 49. 如實施例34至48中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其為錠劑。

【0367】 50. 一種口服修飾釋放醫藥劑型，其與如實施例34至49中任一項所定義之修飾劑型中之任一者生物等效。

【0368】 51. 如實施例1至33中任一項之預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其中如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0369】 52. 如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其用於如實施例2或實施例4至33中任一項之用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法中，其中如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0370】 53. 如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型之用途，其用於製造用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫之藥劑，該預防性治療包含根據實施例3至33中之任一項經口投與口服修飾釋放醫藥劑

型，其中如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【0371】 54. 一種用於製造如實施例34至50中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型的方法。

項3至6中任一項之用途；其中該預防性治療減少緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【請求項8】

如請求項1或4至7中任一項之方法；如請求項2及請求項4至7中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至7中任一項之用途；其中該預防性治療減少需要急性治療的緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【請求項9】

如請求項1或請求項4至8中任一項之方法；如請求項2或請求項4至8中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至8中任一項之用途；其中該預防性治療減少中度或重度緩激肽介導之血管性水腫發作的平均次數。

【請求項10】

如請求項1或請求項4至9中任一項之方法；如請求項2或請求項4至9中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至9中任一項之用途；其中該治療預防緩激肽介導之血管性水腫發作。

【請求項11】

如請求項1或請求項4至10中任一項之方法；如請求項2或請求項4至10中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至10中任一項之用途；其中該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係以氫氨酸鹽形式提供。

【請求項12】

如請求項11之方法；如請求項11之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項11之用途；其中該氫氟酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【請求項13】

如請求項12之方法；如請求項12之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項12之用途；其中該固體形式具有與圖5中所示之X射線粉末繞射圖實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【請求項14】

如請求項1或請求項4至13中任一項之方法；如請求項2及請求項4至13中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至13中任一項之用途；其中該治療提供的式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}為(每毫升患者血漿)至少約30 ng，其中該C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【請求項15】

如請求項1或請求項4至14中任一項之方法；如請求項2或請求項4至14中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至14中任一項之用途；其中該治療提供的式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}在約30 ng/mL與約1000 ng/mL之間，其中該C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【請求項16】

如請求項1或請求項4至15中任一項之方法；如請求項2或4至15中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；

或如請求項3至15中任一項之用途；其中該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係每日投與兩次。

【請求項17】

如請求項16之方法；如請求項16之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項16之用途；其中相隔約12小時投與兩個每日劑量。

【請求項18】

如請求項16之方法；如請求項16之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項16之用途；其中一個劑量在晨間(在該患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在該患者就寢前)投與，且其中與該患者服用其晚間劑量前之 C_{min} 相比，該患者服用其晨間劑量前之 C_{min} 更高，其中該 C_{min} 為游離鹼形式之 C_{min} 。

【請求項19】

如請求項16至18中任一項之方法；如請求項16至18中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項16至18中任一項之用途；其中一個劑量在晨間(在該患者醒來後)投與且一個劑量在晚間(在該患者就寢前)投與。

【請求項20】

如請求項1或請求項4至19中任一項之方法；如請求項2或請求項4至19中任一項之供使用之式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)；或如請求項3至19中任一項之用途；其中每日投與之該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)的總量為約1,200 mg，以游離鹼當量表示；且其中以每日兩次治療之形式藉由兩個約600 mg之劑量來

K100LV。

【請求項25】

如請求項22至24中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)係以氫氯酸鹽形式提供。

【請求項26】

如請求項25之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該氫氯酸鹽為固體形式，其至少在以下約10.4、15.6、16.7及20.8處展現特徵性X射線粉末繞射峰(Cu K α 輻射，以 $^{\circ}2\theta$ 為單位表示)。

【請求項27】

如請求項26之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該固體形式具有與圖5中所示實質上相同的X射線粉末繞射圖。

【請求項28】

如請求項22至27中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其中該劑型經調配以使得式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)之C_{min}為(每毫升患者血漿)至少約30 ng，其中該C_{min}為游離鹼形式之C_{min}。

【請求項29】

一種口服修飾釋放醫藥劑型，其與如請求項22至28中任一項之修飾劑型中之任一者生物等效。

【請求項30】

如請求項1至21中任一項之用於預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法，其中如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【請求項31】

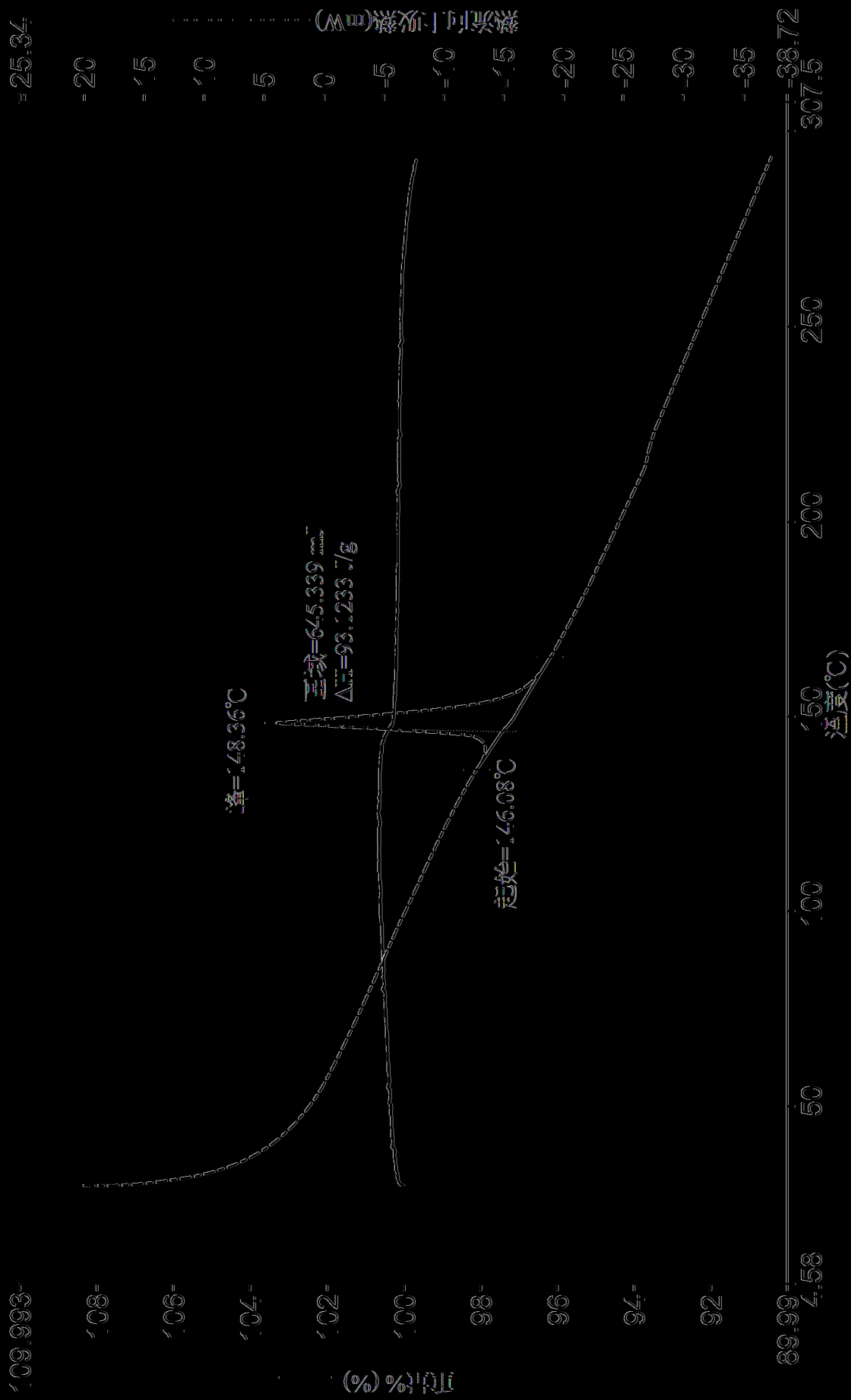
如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型，其用於如請求項2或請求項4至21中任一項之預防性治療緩激肽介導之血管性水腫的方法中，其中如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【請求項32】

一種如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型之用途，其係用於製造用以預防性治療緩激肽介導之血管性水腫之藥劑，該預防性治療包含根據請求項3至21中之任一項來經口投與口服修飾釋放醫藥劑型，其中如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型包含該式A之化合物(或其醫藥學上可接受之鹽及/或溶劑合物)。

【請求項33】

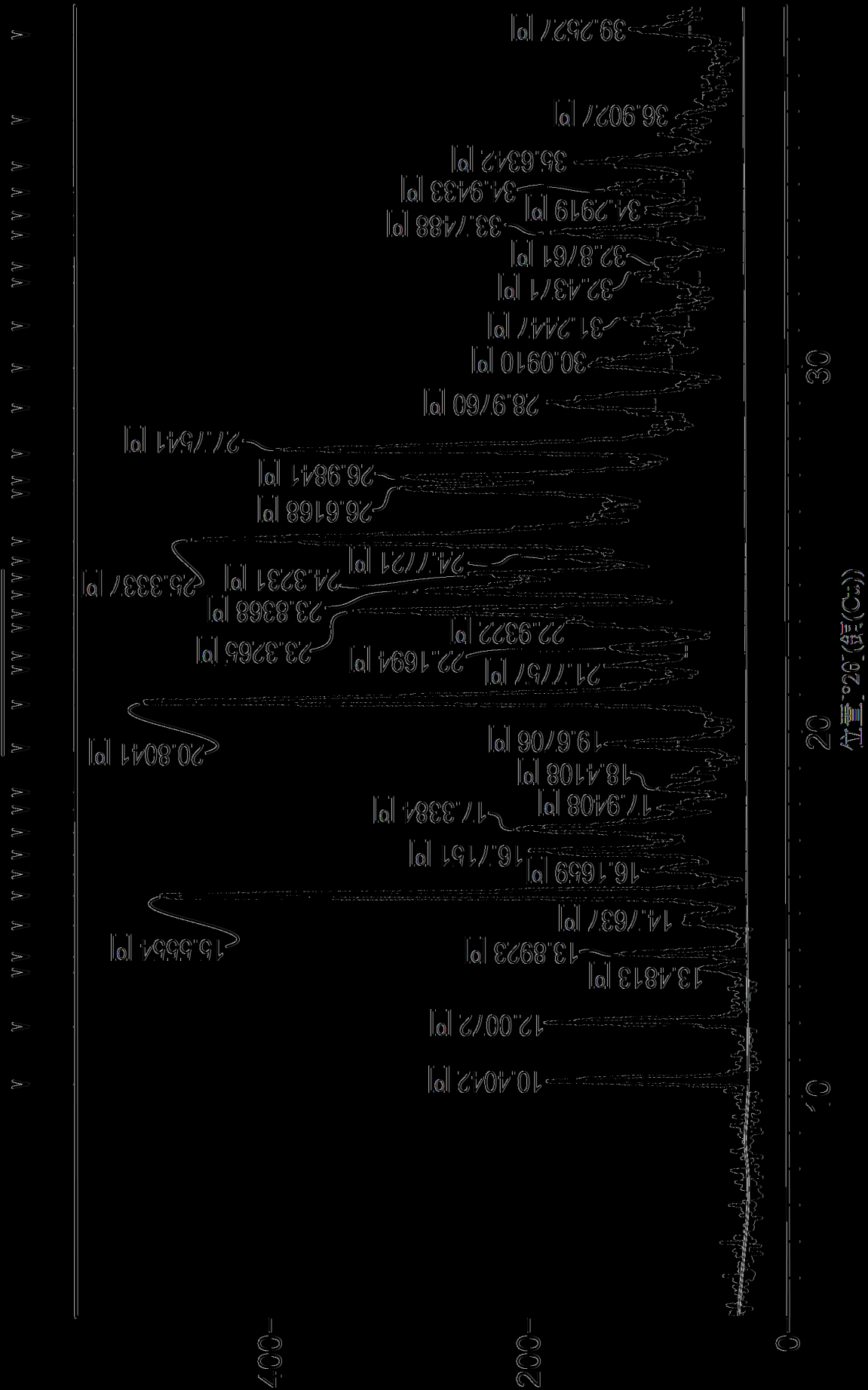
一種方法，其係用於製造如請求項22至29中任一項之口服修飾釋放醫藥劑型。



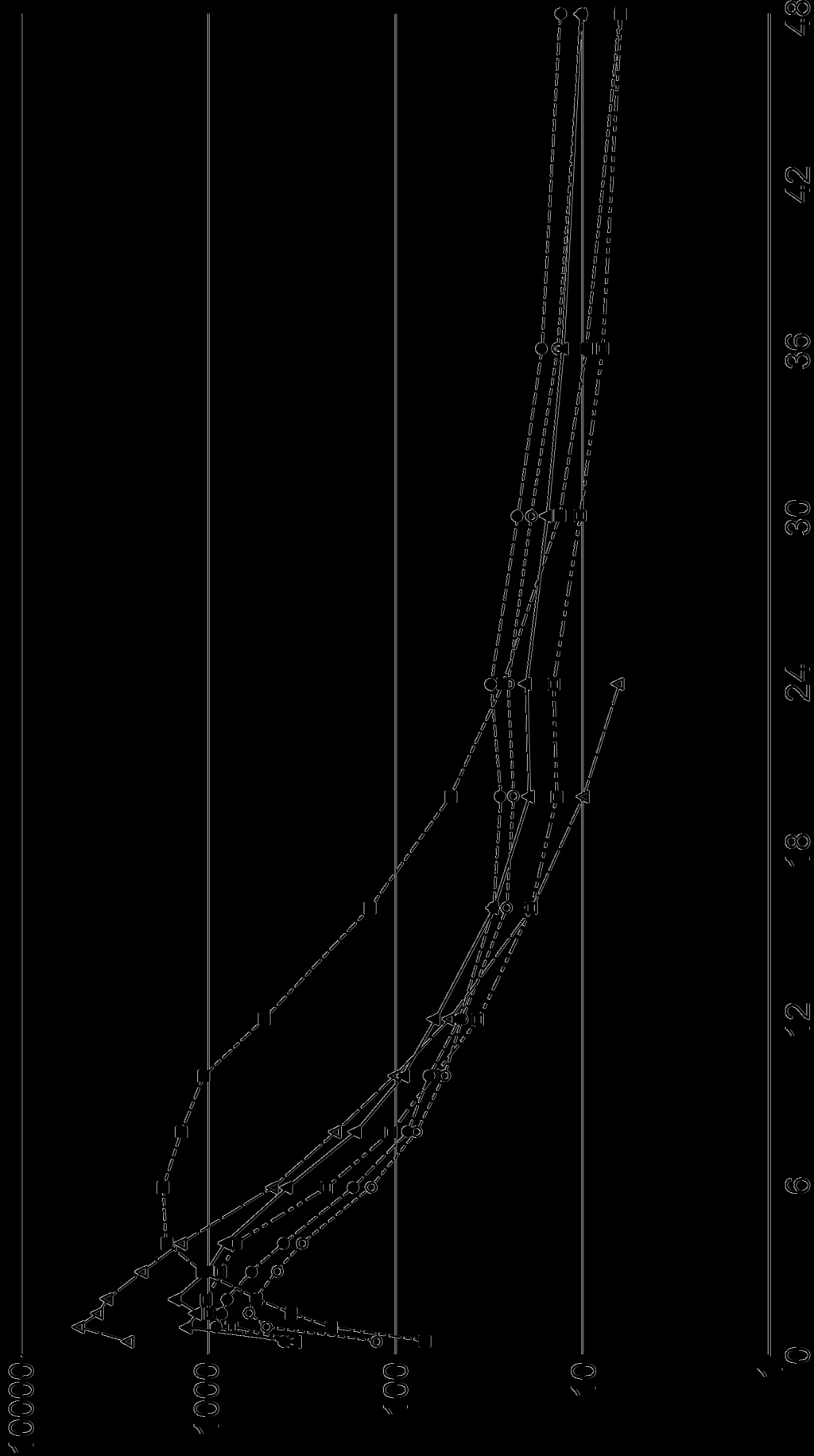
樣品ID: 2V034_17 (3x527-37-16) 樣品重量=6.930 mg 爐溫以 10.00°C/min 自 30.00°C 升至 300.00°C

[圖4]

峰列表



[55]



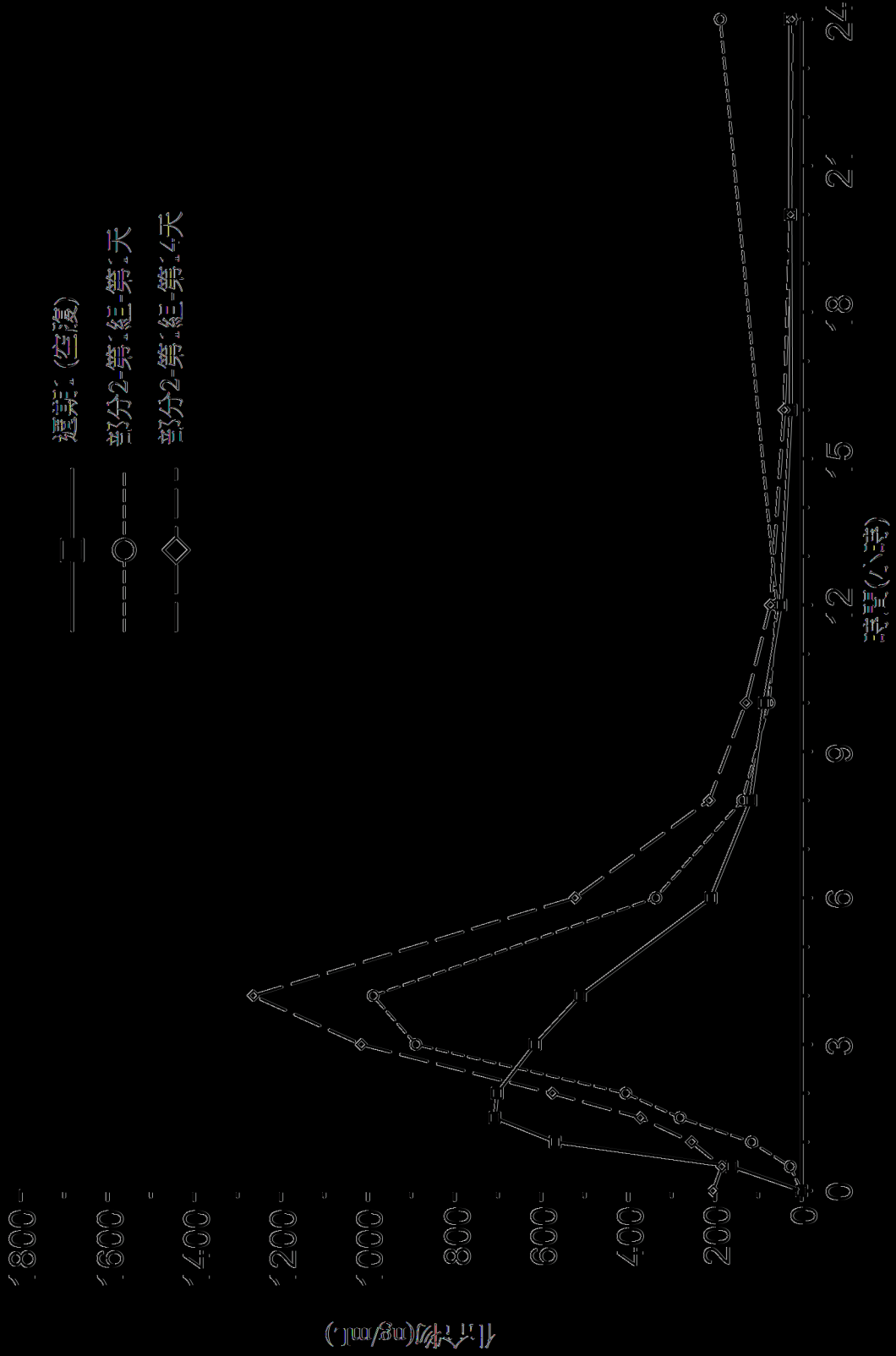
(圖7) 透氣率與時間之關係圖

時間(小時)

- — 透第1
- △ — 透第2
- — 透第3
- △ — 透第4
- — 透第5
- — 透第6
- △ — 透第7

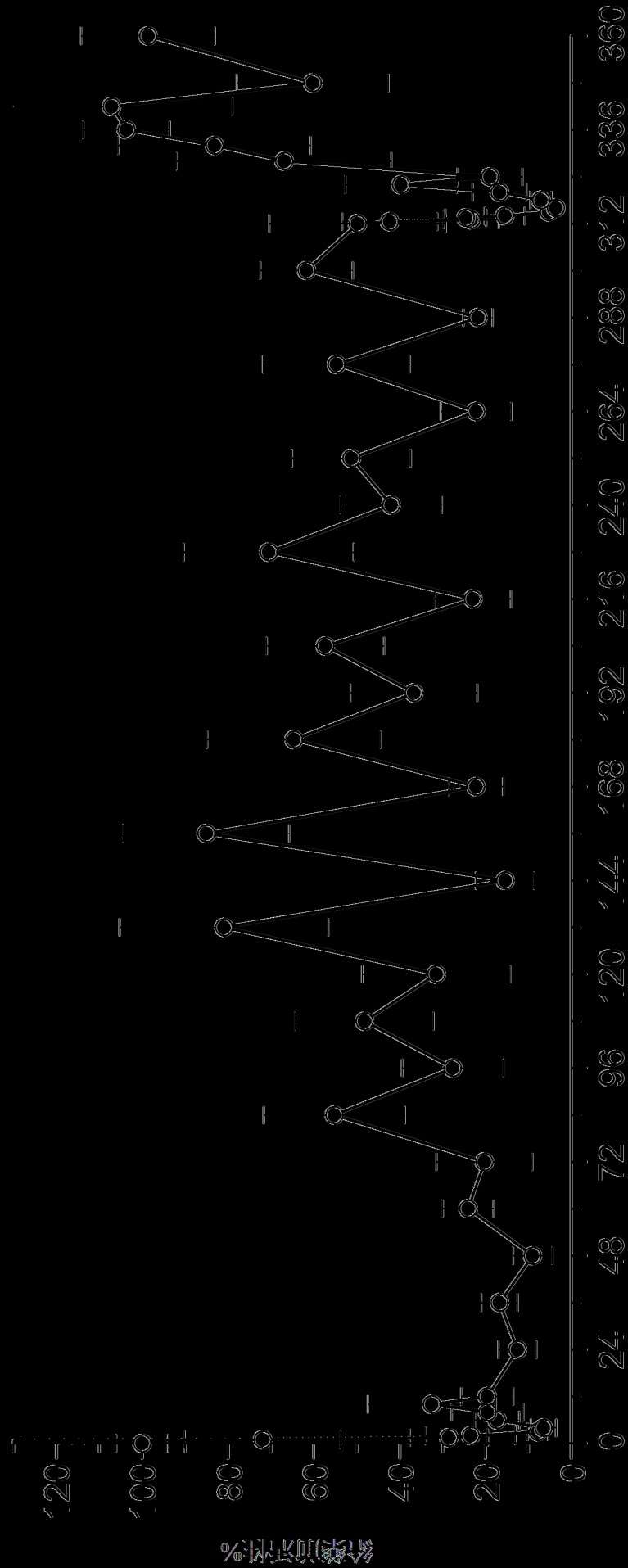
[圖7]

部分2-第1組, 第1天, 第2天, 第3天, 第4天, 第5天, 第6天



【圖9】

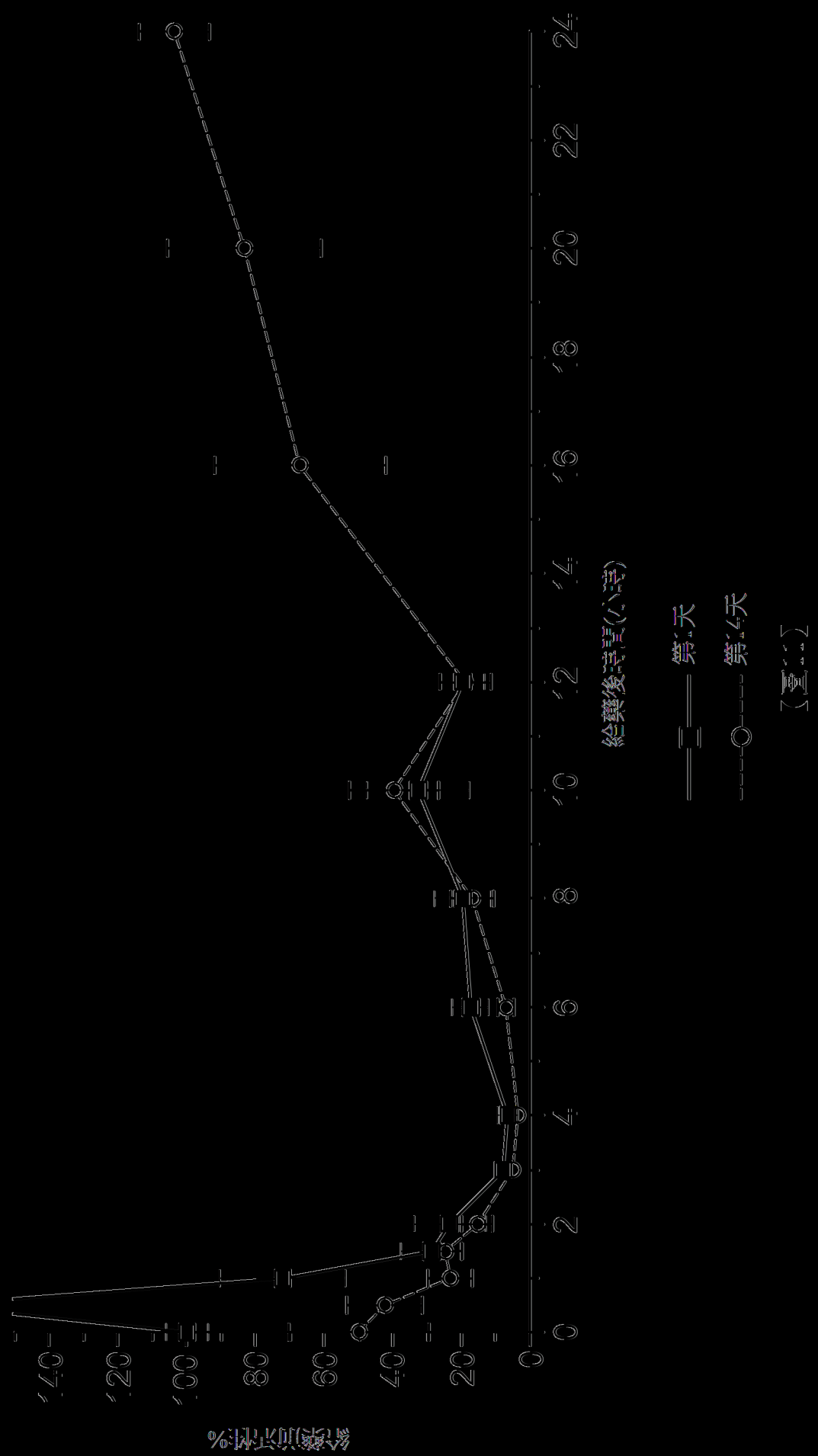
任意法平均値±SEM



給薬後時間(小時)

[圖10]

第4天及第6天信體活態平均値±SEM



	部分 週期4	部分 週期4	部分 週期6	部分2 第3 -第4天
C_{avg}	930	1285	2680	989
C_{max}	799	1178	2390	1221
$C_{max}SD$	471	548	1421	615
$C_{max}CV\%$	51%	43%	53%	46%
AUC_{0-48}	4299	5335	18998	6484
C_{min} (範圍)	1.5 (1-4)	1.1 (1-3)	6 (3-10)	3 (3-4)

[圖2]

第1天-第1組及第2組重疊

2500- 幾何平均值±95%CI

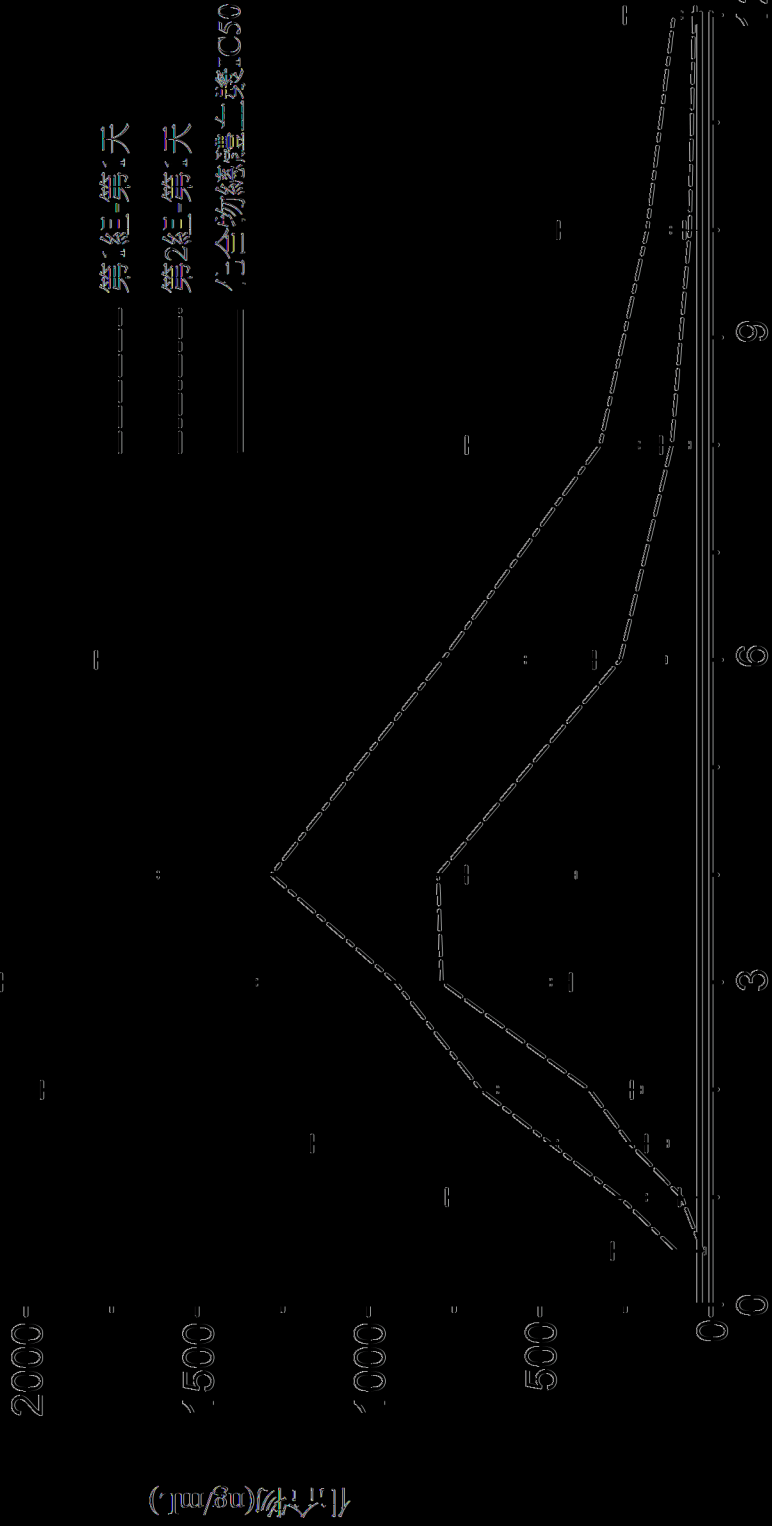
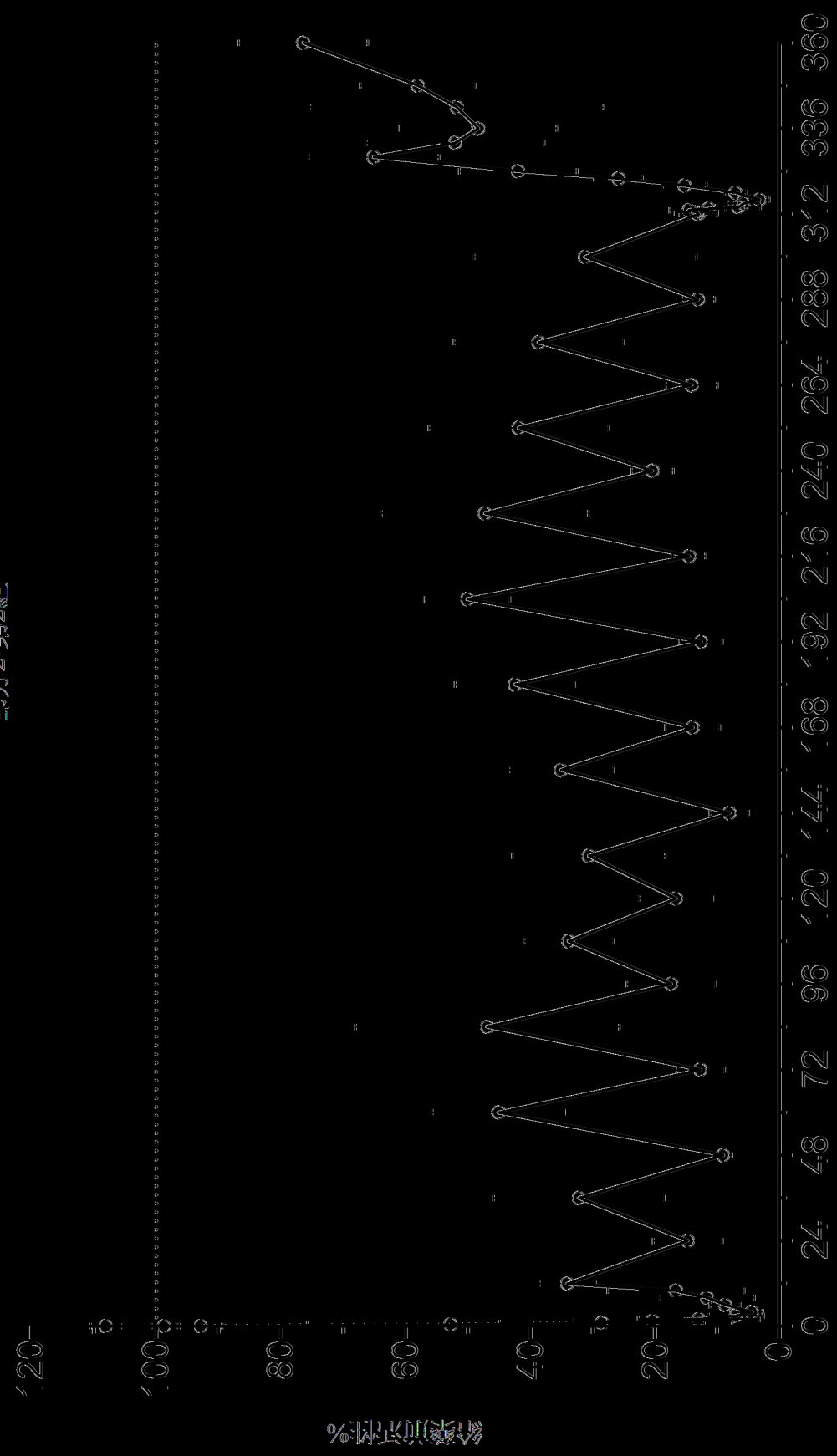


圖 35 [圖 35]

信體活密平均値±SEM
部分2-第2組

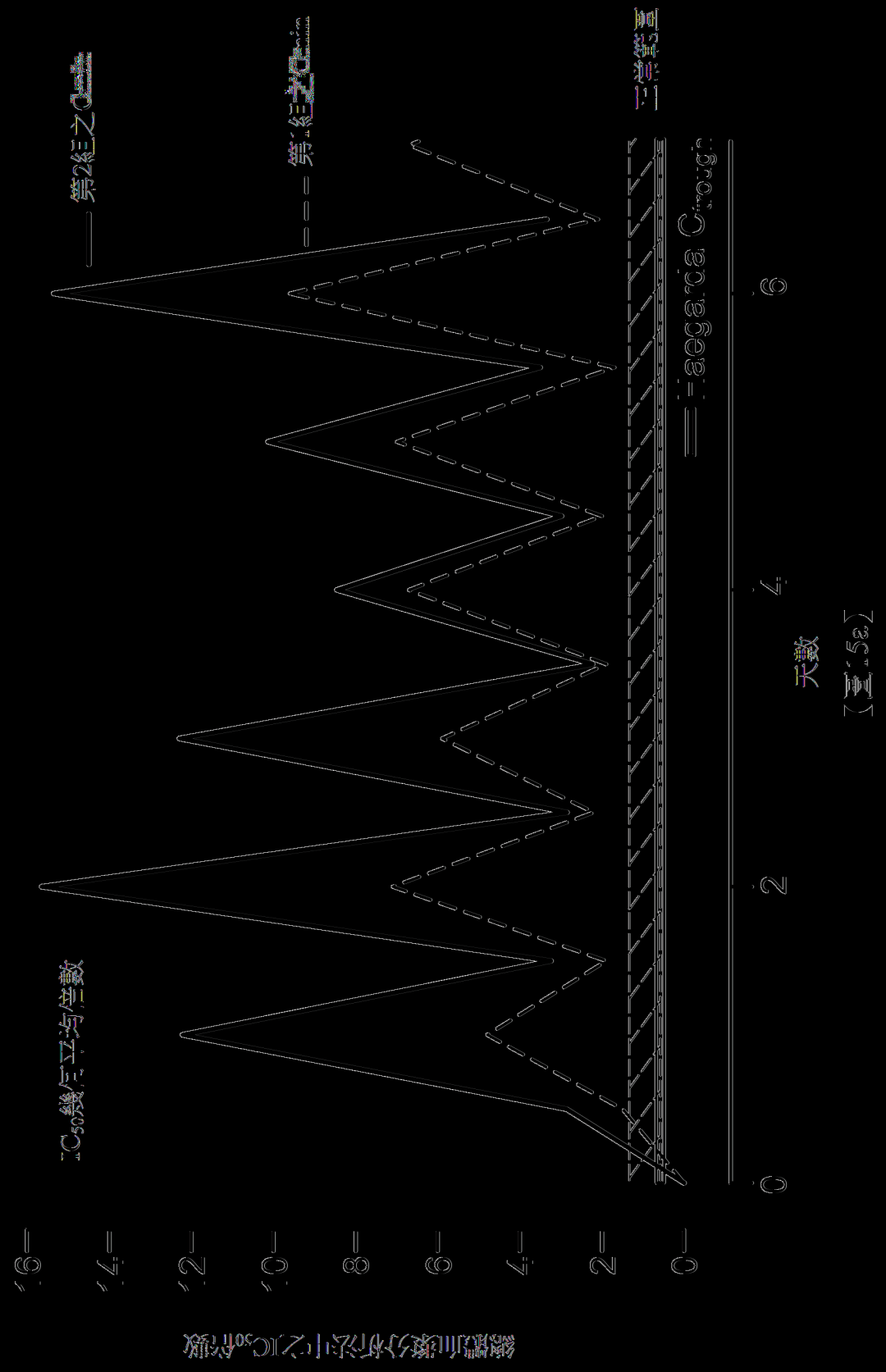


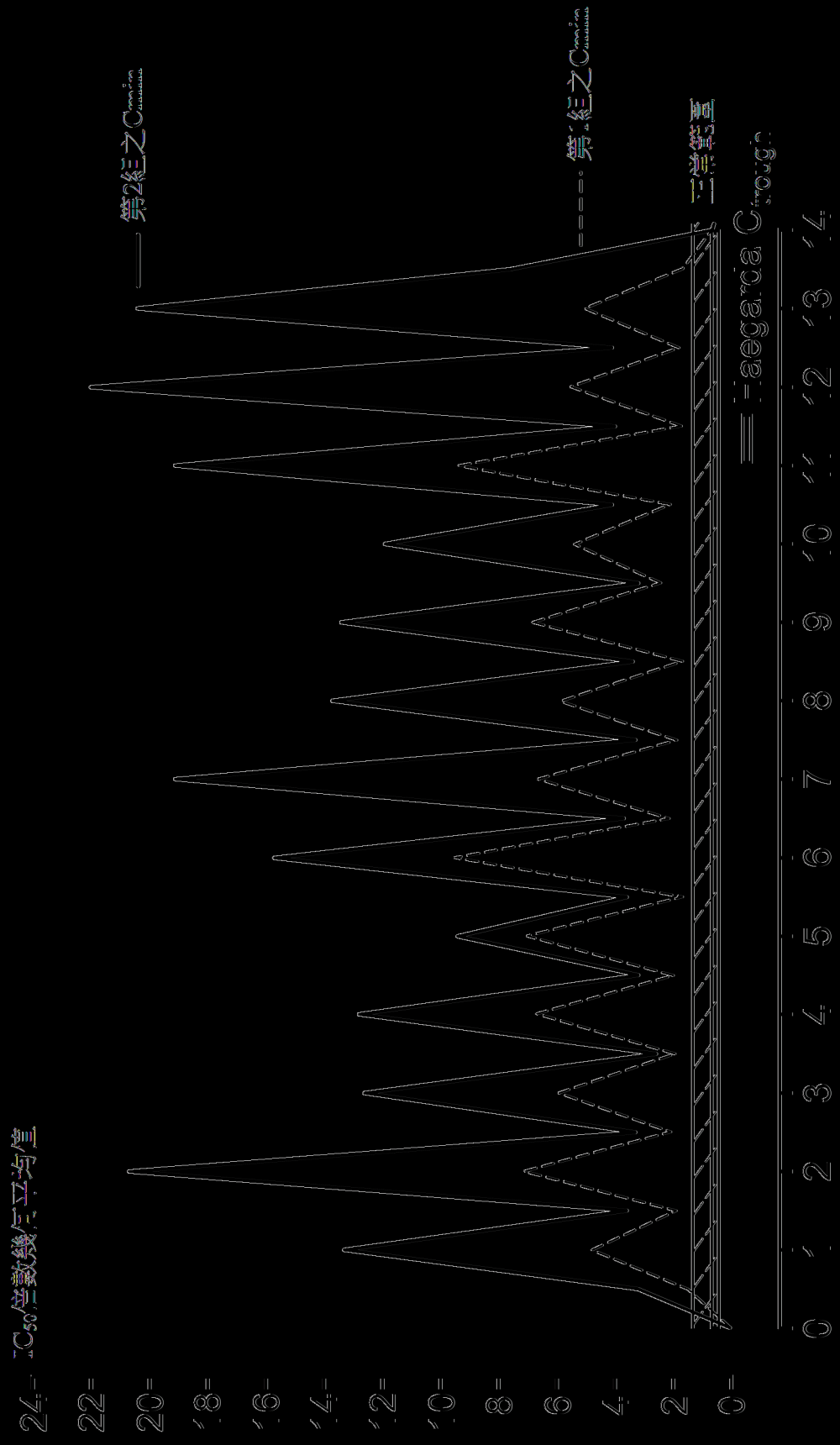
給藥後時間(小時)

[圖13c]

第1組至第2組







總體血藥分析法中之C₅₀值

[圖 55]

部分2-第3組(第1天、第10天、第14天)

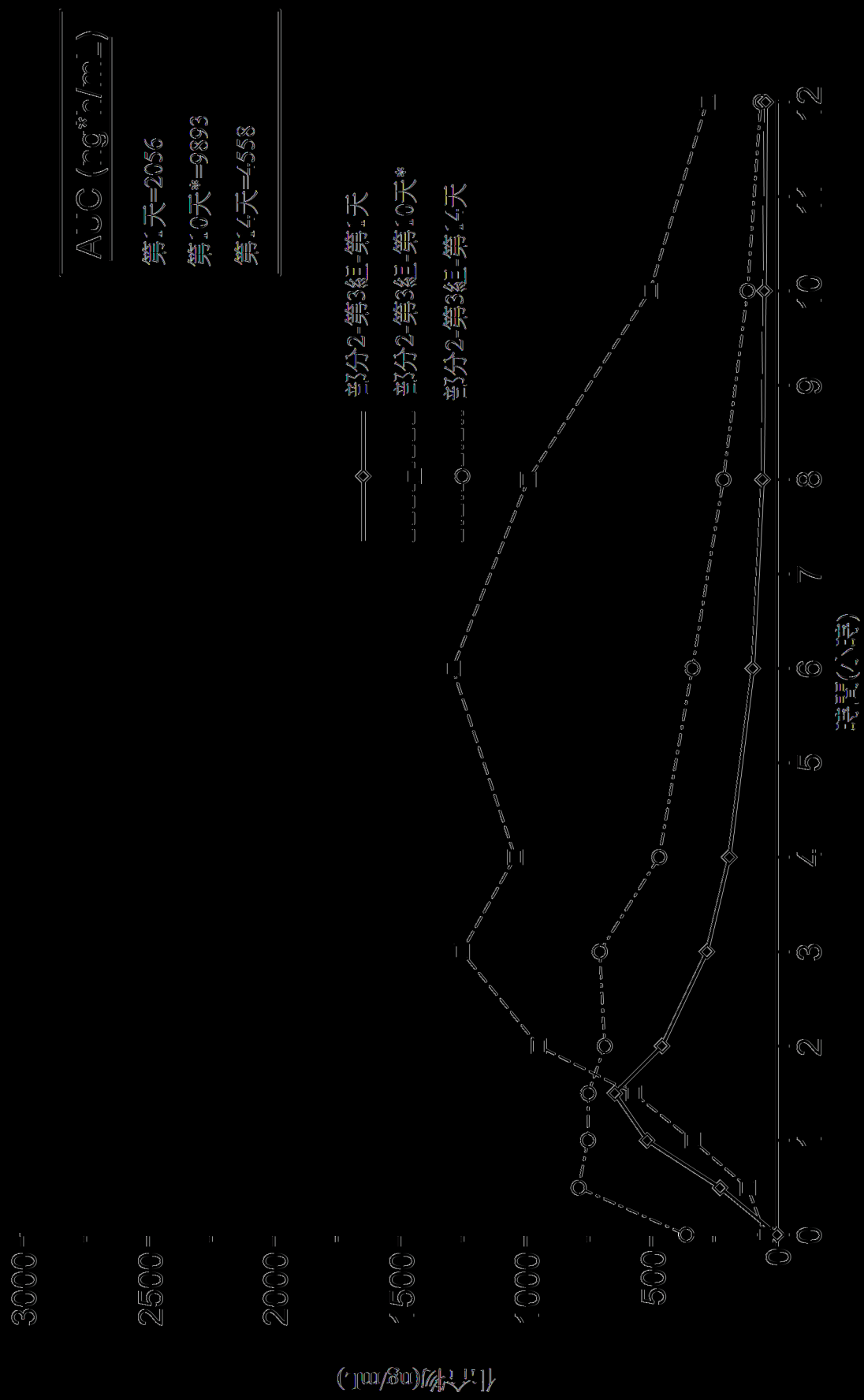


圖65 表示為與給藥相關的濃度

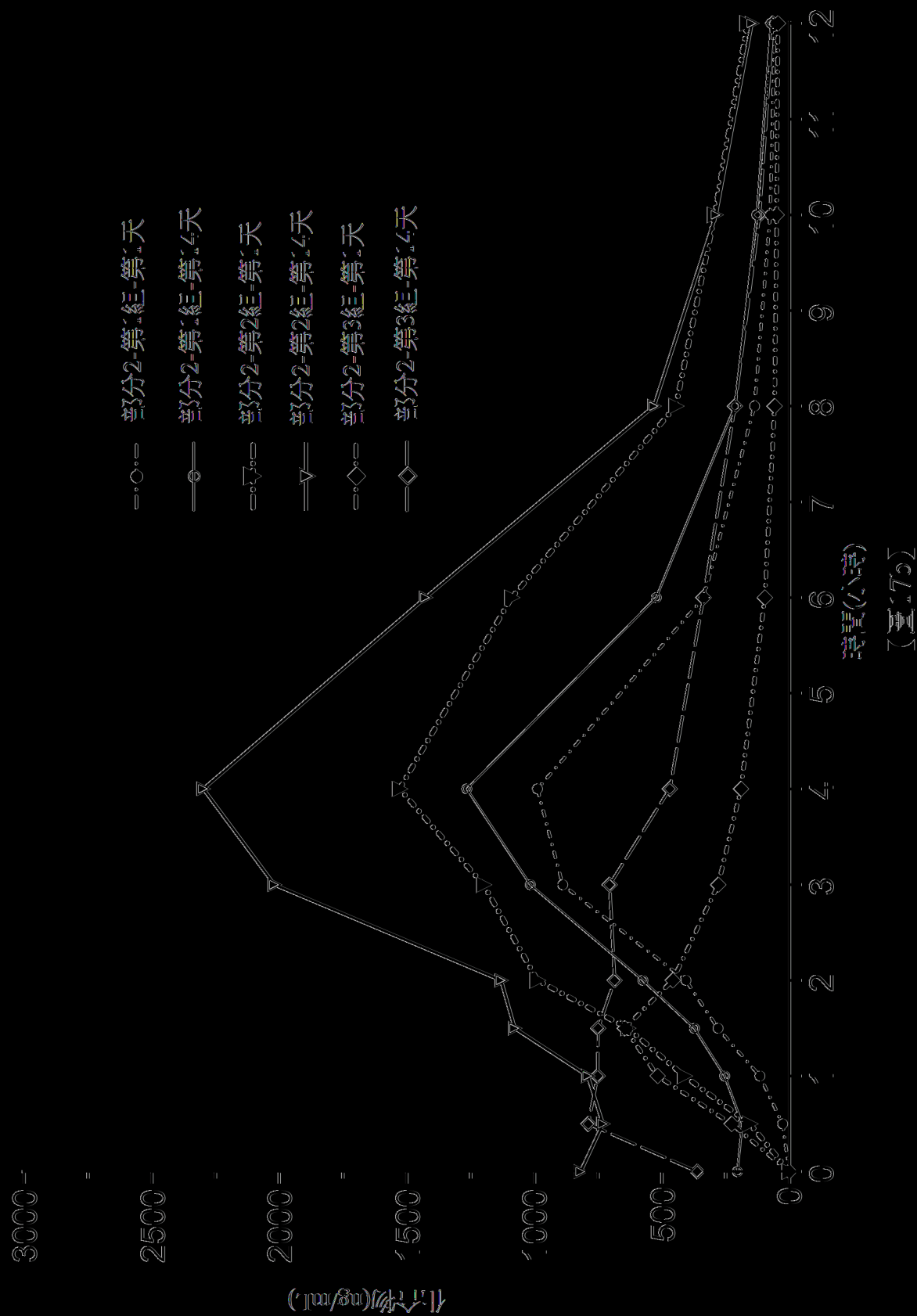
【圖65】

部分2-第1組、第2組及第3組



[圖 17a]

部分2-第1組-第4天、第2組-第3組(第4天及第4天)



	部分 遺棄4	部分 遺棄6	部分2 第3天 第4天	部分2 第2天 第4天 (建食)	部分2 第3天 第4天 (空覆)
C_{max} 平均値	930	2680	340	240	1090
C_{max} 幾何 平均値	799	2390	220	270	1040
C_{max} SD	47	42	665	250	383
C_{max} CV%	5%	53%	50%	52%	35%
AUGO = 48	4299	8998	6484	3403	5398
C_{min} (質量)	0.5 (1=4)	6 (3=0)	3 (3=4)	4 (3=4)	0.5 (0.5=3)

[表17c]