

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680039272.6

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 22 日

[11] 公开号 CN 101291934A

[22] 申请日 2006.9.26

[21] 申请号 200680039272.6

[30] 优先权

[32] 2005.9.27 [33] US [31] 60/721,021

[86] 国际申请 PCT/US2006/037777 2006.9.26

[87] 国际公布 WO2007/038648 英 2007.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.21

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯·斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 约翰·E·桑顿

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢 封新琴

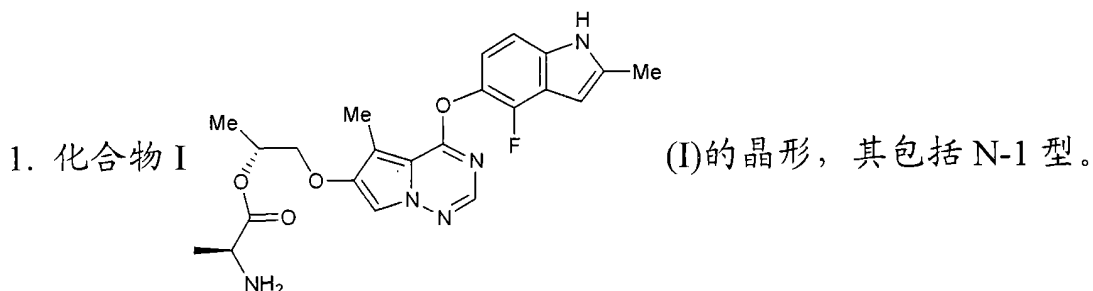
权利要求书 3 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

[(1R), 2S] - 2 - 氨基丙酸 2 - [4 - (4 - 氟 - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧基) - 5 - 甲基吡咯并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪 - 6 - 基氧基] - 1 - 甲基乙基酯的晶形

[57] 摘要

本发明提供 [(1R), 2S] - 2 - 氨基丙酸 2 - [4 - (4 - 氟 - 2 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 5 - 基氧基) - 5 - 甲基吡咯并 [2, 1-f] [1, 2, 4] 三嗪 - 6 - 基氧基] - 1 - 甲基乙基酯(化合物 I)的晶形即 N - 1 型。 本发明也提供包括化合物 I 的 N - 1 型的药物组合物和口服剂型及在治疗癌症和其它增生性疾病中使用化合物 I 的 N - 1 型的方法。



2. 权利要求 1 的晶形，其基本上由所述 N-1 型组成。
3. 权利要求 1 的晶形，其中所述 N-1 型呈基本上单纯的形式。
4. 权利要求 1 的晶形，其特征在于基本上等于以下的单胞参数：

晶胞尺度：

$$a=9.85\text{\AA}$$

$$b=8.06\text{\AA}$$

$$c=14.98\text{\AA}$$

$$\alpha=90.0^\circ$$

$$\beta=106.9^\circ$$

$$\gamma=90.0^\circ$$

空间群：P2₁

分子个数/单胞：2

其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行。

5. 权利要求 1 的晶形，其特征在于基本上如在表 1 中所列出的原子分数坐标。

6. 权利要求 1 的晶形，其特征在于包括四或更多个选自以下的 2 θ 值的粉末 X 射线衍射图(CuK α λ =1.5418 \AA): 9.4 \pm 0.2、12.6 \pm 0.2、13.2 \pm 0.2、14.5 \pm 0.2、16.6 \pm 0.2、17.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、18.8 \pm 0.2、21.3 \pm 0.2、21.6 \pm 0.2 和 22.1 \pm 0.2，其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行。

7. 权利要求 1 的晶形，其特征在于包括五或更多个选自以下的 2 θ 值的粉末 X 射线衍射图(CuK α λ =1.5418 \AA): 9.4 \pm 0.2、12.6 \pm 0.2、13.2 \pm 0.2、14.5 \pm 0.2、16.6 \pm 0.2、17.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、18.8 \pm 0.2、21.3 \pm 0.2、21.6 \pm 0.2 和 22.1 \pm 0.2，其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行。

8. 权利要求 1 的晶形，其特征在于下述(a)、(b)和(c)中的一个或多个：

a) 基本上等于以下的单胞参数:

晶胞尺度:

$a=9.85\text{\AA}$

$b = 8.06 \text{ \AA}$

$c=14.98\text{\AA}$

$\alpha=90.0^\circ$

$\beta = 106.9^\circ$

$\gamma=90.0^\circ$

空间群: $P2_1$

分子个数/单胞: 2

其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行:

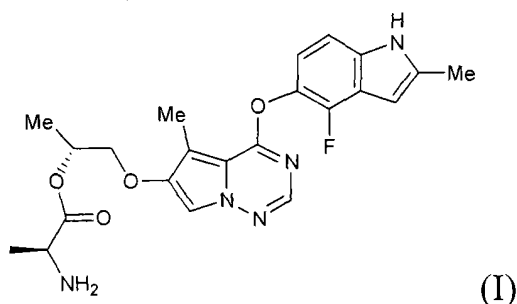
b) 包括五或更多个选自以下的 2θ 值的粉末 X 射线衍射图($\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1.5418\text{\AA}$): 9.4 ± 0.2 、 12.6 ± 0.2 、 13.2 ± 0.2 、 14.5 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.2 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.8 ± 0.2 、 21.3 ± 0.2 、 21.6 ± 0.2 和 22.1 ± 0.2 , 其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行; 和/或

c) 在约 138°C 至约 144°C 范围内的熔点。

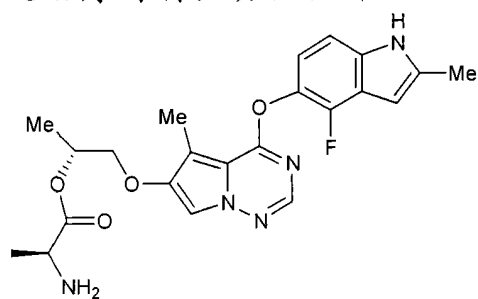
9. 一种药物组合物, 包括权利要求 1 的晶形及可药用载体或稀释剂。

10. 权利要求 9 的药物组合物, 其中所述 N-1 型呈基本上单纯的形式。

11. 一种口服剂型, 包括化合物 I:



要所述治疗的哺乳动物物种:



(I)

其中所述化合物 I 以包括 N-1 型的晶形来提供。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述哺乳动物物种为人类。

18. 权利要求 16 的方法, 其中所述增生性疾病选自乳腺癌、结肠直肠癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌和前列腺癌。

[(1R),2S]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并
[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的晶形

相关申请

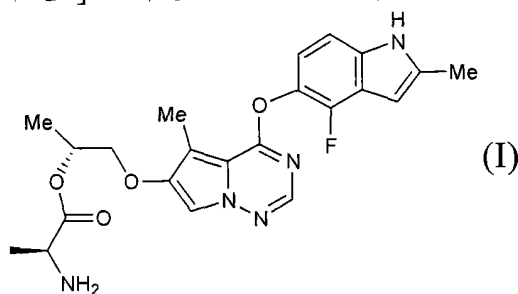
根据 Title 35 § 119(e), 本申请要求 2005 年 9 月 27 日提交的美国临时申请 60/721,021 的优先权, 在此将其内容引入作为参考。

技术领域

本发明大体上涉及[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的晶形(crystalline form)。本发明也涉及包括[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的晶形的药物组合物和口服剂型及使用[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的晶形治疗癌症和其它增生性疾病(proliferative disease)的方法。

背景技术

[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯具有式 I 结构:



本申请将其称为“化合物 I”。在美国专利 6,869,952 B2 中,披露了化合物 I、包括化合物 I 的组合物和使用化合物 I 的方法,这项专利被转让给本申请的受让人,并且在此将其全文引入作为参考。

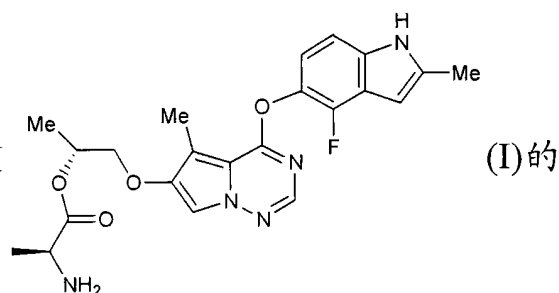
化合物 I 作为前药，适于抑制生长因子受体例如 VEGFR-2 和 FGFR-1 的酪氨酸激酶活性，可用于治疗癌症。化合物 I 也可用于治疗除癌症之外的

与通过生长因子和抗血管生成受体(anti-angiogenesis receptor)例如 VEGFR-2 来发挥作用的信号转导途径相关的疾病。

典型地,在制备药物组合物时,寻找具有期望性质的活性成分的形式,这些性质例如为溶解速率、溶解度、生物利用度和/或贮存稳定性。例如,具有期望溶解度和期望生物利用度的活性成分的形式具有足够的稳定性,使其在制备和贮存药物组合物期间不会转化成具有不同溶解度和/或不同生物利用度的不同形式。期望的是,化合物 I 的形式具有可制备适于治疗疾病例如癌症的药物组合物的性质和稳定性。

发明内容

本发明的第一个方面提供化合物 I



晶形,其包括 N-1 型。

本发明的第二个方面提供包括化合物 I 的 N-1 型晶形及可药用载体或稀释剂的药物组合物。

本发明的第三个方面提供包括化合物 I 的口服剂型,其中化合物 I 以包括 N-1 型的晶形来提供。

本发明的第四个方面提供用于治疗增生性疾病的方法,包括将治疗有效量的化合物 I 给予需要所述治疗的哺乳动物物种(mammalian species),其中化合物 I 以包括 N-1 型的晶形来提供。

本申请中用于表征具体形式的名称例如“N-1”等不应该被认为是对具有类似或相同理化性质的任意其它物质进行限制,但应该理解的是,这些名称只是标识而已,它们应该根据本申请也提供的表征信息来解释。

附图说明

本发明通过参考以下附图来说明。

图 1 显示[(1R,2S)-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的 N-1 晶形的观察到

的和模拟的粉末 X 射线衍射图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$, $T=25^\circ\text{C}$)。

图 2 显示[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的 N-1 晶形的差示扫描量热分析图。

图 3 显示[(1*R*),2*S*]-2-氨基丙酸 2-[4-(4-氟-2-甲基-1*H*-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-*f*][1,2,4]三嗪-6-基氧基]-1-甲基乙基酯的 N-1 晶形的热重分析(TGA)热分析图

具体实施方式

本申请所使用的“多晶型”指具有相同化学组分但形成晶体的分子和/或离子呈不同空间排列的晶形。

本申请所使用的“无定形”指非结晶的分子和/或离子的固体形式。无定形固体不会显示具有尖锐最大峰的确定的 X 射线衍射图。

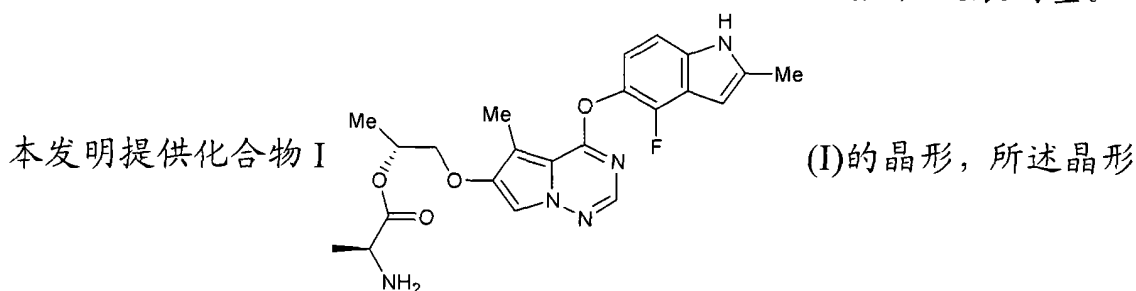
本申请所使用的“基本上单纯”(当就晶形使用时),是指化合物晶形的样品基于化合物的重量,具有纯度大于 90 重量%、包括大于 90、91、92、93、94、95、96、97、98 和 99 重量%、也包括等于约 100 重量%的所述化合物。剩余物质包括化合物的其它形式(或多种形式)和/或源于其制备过程的反应杂质和/或处理杂质。例如,可认为化合物 I 的晶形是基本上单纯的,即通过目前在本领域中已知和普遍接受的方法来测量,其具有纯度大于 90 重量%的化合物 I 的晶形,其中剩余的少于 10 重量%的物质包括化合物 I 的其它形式和/或反应杂质和/或处理杂质。反应杂质和/或处理杂质的存在可通过在本领域中已知的分析技术来确定,这些技术例如为色谱、核磁共振谱、质谱或红外谱。

本申请所使用的单胞(unit cell)参数“分子个数/单胞(molecules/unit cell)”指单胞中化合物 I 的分子的数目。

当溶解时,化合物 I 的晶形失去其结晶结构,因此称为化合物 I 的溶液。可将化合物 I 的 N-1 型晶形用于制备液体制剂,其中化合物是溶解或混悬的。另外,可将化合物 I 的 N-1 型晶形掺入固体制剂中。

可将治疗有效量的化合物 I 的 N-1 型晶形与可药用载体或稀释剂组合,以提供本发明的药物组合物。“治疗有效量”的意思是,当单独给予时能有效预防、抑制或改善疾病或病症或疾病或病症进展的量,或当与其它治疗剂

一起给予时能有效预防、抑制或改善疾病或病症或疾病或病症进展的量。



为化合物 I 的净晶形，本申请将其称为“N-1 型”。

在一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的特征在于：约等于以下的单胞参数：

晶胞尺度：

$$a=9.85\text{\AA}$$

$$b=8.06\text{\AA}$$

$$c=14.98\text{\AA}$$

$$\alpha=90.0^\circ$$

$$\beta=106.9^\circ$$

$$\gamma=90.0^\circ$$

空间群：P2₁

分子个数/单胞：2

体积=1137.7Å³

密度(计算值)=1.289g/cm³

其中对所述晶形的测量在约 25°C 进行。

在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的特征在于：基本上如在表 1 中所列出的原子分数坐标。

表 1 化合物 I 的 N-1 型的位置参数和各向同性温度因子

原子	X	Y	Z	B(iso)
N1	0.1753(6)	0.332(6)	0.1945(4)	4.5(1)
F2	0.7015(6)	0.490(6)	0.2322(4)	7.4(1)
N3	0.4379(7)	0.291(5)	0.3144(5)	5.7(1)
C4	0.2652(8)	0.468(6)	0.2142(5)	5.1(1)
O5	-0.2575(7)	0.807(6)	0.1106(5)	6.6(1)
C6	0.3977(8)	0.436(6)	0.2779(6)	4.9(1)
C7	0.8707(9)	0.549(6)	0.3780(6)	5.4(2)
C8	0.0601(9)	0.543(6)	0.1156(6)	5.2(2)
N9	0.2102(8)	0.175(6)	0.2301(5)	6.0(1)
O10	-0.0356(8)	0.651(6)	0.0632(5)	7.1(2)

原子	X	Y	V	B(iso)
C11	0.0471(8)	0.377(6)	0.1340(6)	5.2(1)
N12	1.0349(8)	0.609(6)	0.5111(6)	6.2(2)
C13	-0.2106(8)	0.957(5)	0.1410(5)	4.8(1)
C14	-0.2689(9)	0.752(6)	0.0168(6)	5.7(2)
C15	0.896(1)	0.593(6)	0.4733(6)	5.7(2)
O16	0.4805(8)	0.571(6)	0.2994(5)	7.2(2)
C17	1.103(1)	0.582(6)	0.4457(6)	5.9(2)
C18	0.337(1)	0.170(6)	0.2876(7)	6.0(2)
C19	1.006(1)	0.548(6)	0.3630(6)	5.9(2)
C20	-0.1928(9)	0.978(6)	0.2425(6)	5.4(1)
C21	0.192(1)	0.6030(6)	0.1648(6)	6.0(2)
C22	0.7301(9)	0.530(6)	0.3229(6)	5.7(2)
O23	-0.1971(9)	1.067(6)	0.0900(6)	7.9(2)
N24	-0.1133(9)	1.130(5)	0.2815(6)	6.9(2)
C25	0.622(1)	0.561(6)	0.3608(7)	6.5(2)
C26	0.647(1)	0.600(6)	0.4545(8)	7.0(2)
C27	-0.1781(9)	0.602(5)	0.0279(6)	6.0(2)
C28	0.781(1)	0.613(6)	0.5101(7)	6.9(2)
C29	-0.332(1)	0.969(5)	0.2614(8)	7.3(2)
C30	1.261(1)	0.608(5)	0.4672(9)	7.6(2)
C31	-0.426(1)	0.723(6)	-0.0321(1)	9.7(3)
C32	0.246(2)	0.775(6)	0.166(1)	9.1(3)
H33	-0.0444	0.2942	0.1053	5.9159
H34	1.0869	0.6372	0.5838	7.2815
H35	-0.2278	0.8448	-0.0201	7.092
H36	0.371	0.0448	0.3177	6.7846
H37	1.0278	0.5242	0.2971	6.9187
H38	-0.1326	0.8694	0.2792	6.2069
H39	0.564	0.6129	0.4838	8.6991
H40	-0.2086	0.5118	0.0747	7.0122
H41	-0.1973	0.5371	-0.0399	7.0122
H42	0.8024	0.6379	0.584	8.3185
H43	1.2929	0.5738	0.4072	9.183
H44	1.3124	0.5163	0.5239	9.183
H45	1.2882	0.7267	0.4905	9.183
H46	-0.4376	0.6764	-0.1023	11.2165
H47	-0.4852	0.8276	-0.0316	11.2165
H48	-0.4611	0.6193	0.0059	11.2165
H49	0.1629	0.8462	0.1181	12.1131
H50	0.3367	0.7700	0.1367	12.1131
H51	0.2760	0.8228	0.2327	12.1131
H52	-0.3172	0.9408	0.3368	8.4573
H53	-0.3957	0.8650	0.223	8.4573
H54	-0.396	1.0803	0.2447	8.4573
H55	-0.1754	1.2337	0.2473	8.0256
H56	-0.0126	1.1268	0.2706	8.0256

在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的特征在于：基本上与图 1

所显示一致的粉末 X 射线衍射图。

在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的特征在于：基本上与图 2 所显示一致的差示扫描量热分析图。N-1 型的特征可在于：约 138°C 至约 144°C 的熔点。

在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 型的特征在于：包括四或更多个 2 θ 值优选包括五或更多个 2 θ 值的粉末 X 射线衍射图(CuK α λ =1.5418Å, 温度为约 25°C)，所述 2 θ 值选自：9.4 \pm 0.2、12.6 \pm 0.2、13.2 \pm 0.2、14.5 \pm 0.2、16.6 \pm 0.2、17.2 \pm 0.2、18.2 \pm 0.2、18.8 \pm 0.2、21.3 \pm 0.2、21.6 \pm 0.2,和 22.1 \pm 0.2。

在另一个实施方案中，N-1 型呈基本上单纯的形式。这种基本上单纯形式的化合物 I 的晶形可用于药物组合物，所述药物组合物可任选包括一种或多种例如选自赋形剂和载体的其它组分，并且可任选包括一种或多种具有不同分子结构活性化学实体的其它活性药物成分。

优选地，N-1 晶形具有基本上单纯的相均匀性(phase homogeneity)，表明在实验测量的粉末 X 射线衍射(PXRD)图形中，小于 10%、优选小于 5%、更优选小于 2%的总峰面积由模拟的 PXRD 图中不存在的额外峰引起。最优选地，晶形具有基本上单纯的相均匀性，即在实验测量的 PXRD 图中，小于 1%的总峰面积由模拟的 PXRD 图中不存在的额外峰引起。

在一个实施方案中，N-1 型呈基本上单纯的形式，其中基本上单纯指纯度大于 90 重量%、优选大于 95 重量%、更优选大于 99 重量%。

在另一个实施方案中，提供基本上由化合物 I 的 N-1 型晶形组成的组合物。本实施方案的组合物基于组合物中化合物 I 的重量，可包括至少 90 重量%、优选至少 95 重量%、更优选至少 99 重量%的化合物 I 的 N-1 型晶形。

在另一个实施方案中，化合物 I 的 N-1 晶形的特征可在于：与净形式一致的具有最小失重的热重分析(TGA)热分析图。本发明也提供显示基本上与图 3 所示相同的 TGA 热分析图的 N-1 型晶体。

本发明也提供包括化合物 I 的晶形及可药用载体或稀释剂的药物组合物，其中化合物 I 呈 N-1 型。所述药物组合物可包括基本上单纯形式的 N-1 型。

在一个实施方案中，提供包括化合物 I 的口服剂型，其中化合物 I 呈包括 N-1 型的晶形。所述口服剂型可包括化合物 I，其中化合物 I 基本上由 N-1

型组成。可选择地，所述口服剂型可包括化合物 I，其中化合物 I 呈基本上单纯的形式。例如，所述口服剂型中含适量的化合物 I 为约 1 至 500 mg。

本发明还提供用于治疗增生性疾病的方法，包括将治疗有效量的化合物 I 给予需要所述治疗的哺乳动物物种，其中化合物 I 以包括 N-1 型的晶形来提供。优选地，化合物 I 基本上由 N-1 型组成。优选地，哺乳动物物种为人类。

使用和用途

化合物 I 可用于抑制蛋白激酶例如 VEGF。更具体地，化合物 I 抑制 VEGF 的作用，这在治疗与血管生成和/或血管渗透性(vascular permeability)增加相关的疾病状态例如癌症中是有价值的性质。本发明也涉及包括化合物 I 及可药用载体或稀释剂的药物组合物，其中化合物 I 呈 N-1 型的晶形；本发明也涉及这种药物组合物在治疗哺乳动物的过度增生性(hyperproliferative)疾病中的用途。具体地，可将所述药物组合物用于抑制那些与 VEGF 相关的原发性和复发性实体瘤的生长，尤其是抑制那些就其生长和蔓延而言极其依赖 VEGF 的肿瘤的生长，这些实体瘤包括例如膀胱癌、鳞状细胞癌、头部癌症、结肠直肠癌、食管癌、妇科癌症(例如卵巢癌)、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、外阴癌、皮肤癌、脑部癌症、生殖泌尿道癌症、非小细胞肺癌(NSCLC)、淋巴系统癌症(例如甲状腺癌)、胃癌、喉癌和肺癌。在另一个实施方案中，化合物 I 也可用于治疗非癌症疾病，例如糖尿病、糖尿病性视网膜病、牛皮癣、类风湿性关节炎、肥胖症、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管瘤、急性和慢性肾病(包括增生性肾小球肾炎和糖尿病诱发的肾疾病)、动脉粥样硬化(atheroma)、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性炎症和伴有视网膜血管增生、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病和黄斑变性的眼部疾病(ocular disease)。化合物 I 可用于预防哺乳动物的胚细胞着床(blastocyte implantation)，或用于治疗动脉粥样硬化、湿疹、硬皮病或血管瘤。化合物 I 具有良好的抗 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性，同时具有一些抗其它酪氨酸激酶的活性。

因而，根据本发明的另一个方面，本发明提供化合物 I 在制备用于在哺乳动物例如人类体内产生抗血管生成和/或降低血管渗透性作用的药物中的用途，其中化合物 I 呈 N-1 型。

根据本发明的另一个方面，本发明提供用于在需要抗血管生成和/或降低血管渗透性治疗的哺乳动物例如人类体内产生抗血管生成和/或降低血管渗透性作用的方法，所述方法包括将本申请在上文中所定义的有效量的化合物 I 的 N-1 型给予所述动物。

化合物 I 也可抑制其它受体(包括 HER1 和 HER2)酪氨酸激酶，因此可用于治疗增生性疾病例如牛皮癣和癌症。已显示的是，HER1 受体激酶在多种实体瘤中表达和活化，这些实体瘤包括非小细胞肺癌、结肠直肠癌和乳腺癌。类似地，已显示的是，HER2 受体激酶在乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌中过度表达。在临床前研究和临床研究中，下调 HER2 受体的丰度或抑制 HER1 受体所介导的信号传导的单克隆抗体已显示出抗肿瘤功效。因此，期望的是，HER1 和/或 HER2 激酶的抑制剂在治疗依赖上述两种受体中任一种所介导的信号传导的肿瘤中具有功效。化合物 I 抑制 HER1 的能力还增加了其作为抗血管生成剂的用途。参见本申请所引用的以下文献和参考：

Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17(9), pp. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18(4), pp. 904-914 (2000).

本申请在上文中所定义的抗增生、抗血管生成和/或降低血管渗透性治疗可按单独治疗的形式来实施，或除化合物 I 之外还可涉及一种或多种其它物质和/或治疗。这种联合治疗可通过同时、相继或分开给予所述治疗的各个组分来实现。化合物 I 也可用于与已知的抗癌和细胞毒性药物和治疗(包括放射)组合。如果配制成固定剂量，那么这类组合产品使用以下所述剂量范围的化合物 I 及在其审定剂量范围内的其它药用活性剂。当组合配方不合适时，化合物 I 可与已知的抗癌或细胞毒性药物和治疗(包括放射)相继使用。

在医用肿瘤学的领域中，使用不同治疗形式的组合来治疗患有癌症的

每位患者,这是常见的措施。在医用肿瘤学中,这种联合治疗的其它组分(或多种组分)除本申请在上文中所定义的抗增生、抗血管生成和/或降低血管渗透性治疗之外,还可以是:手术、放射治疗或化学治疗。这种化学治疗可涵盖三种主要类别的治疗剂:

(i)通过不同于在上文中所定义的机理来发挥作用的抗血管生成剂(例如利诺胺(linomide)、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能的抑制剂、血管他汀(angiotatin)和雷佐生(razoxane));

(ii)细胞抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)和艾多昔芬(iodoxifene))、孕激素类(例如醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、硼嗪(borazole)和依西美坦(exemestane))、抗激素药、抗孕激素药、抗雄激素药(例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)和醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate))、LHRH 激动剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林(gosereline acetate)和亮丙瑞林(leuprolide))、睾酮 5α -二氢还原酶的抑制剂(例如非那雄胺(finasteride))、法尼基转移酶抑制剂、抗侵入药(anti-invasion agent)(例如金属蛋白酶抑制剂(例如马立马司他(marimastat)) and 尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能的抑制剂)和生长因子(这类生长因子包括例如 EGF、FGF、血小板衍生生长因子和肝细胞生长因子)功能的抑制剂(例如生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如 Avastin[®](贝伐单抗(bevacizumab)) and Erbitux[®](西妥昔单抗(cetuximab)))、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂); 和

(iii)在医用肿瘤学中使用的抗增生/抗肿瘤药及其组合,例如抗代谢药(例如抗叶酸药例如甲氨喋呤、氟嘧啶类例如 5-氟尿嘧啶、嘌呤和腺苷类似物阿糖胞苷)、嵌入性抗肿瘤抗生素(例如蒽环类例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素 C(mitomycin-C)、更生霉素和光辉霉素(mithramycin))、铂衍生物(例如顺铂和卡铂)、烷化剂(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲类、塞替派(thiotepa))、抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱类(例如长春新碱)和紫杉烷类(例如 Taxol[®](紫杉醇)、Taxotere[®](多西紫杉醇))及更新颖的微管药(microtubule agent)(例如埃坡霉素(epothilone)类似物、discodermolide 类似物和艾榴塞洛素(eleutherobin)类似物))、拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素

类例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林和托泊替康)、细胞周期抑制剂(例如 flavopyridols)、生物应答调节剂(biological response modifier)和蛋白酶体抑制剂(例如 Velcade[®](硼替佐米(bortezomib)))。

如上所述,化合物 I 由于其抗血管生成和/或降低血管渗透性作用而引起人们的关注。本化合物被期望可在很多种疾病状态中使用,这些疾病状态包括癌症、糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波西肉瘤、血管瘤、肥胖症、急性和慢性肾病、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自身免疫性疾病、急性炎症和与视网膜血管增生例如糖尿病性视网膜病相关的眼部疾病。

更具体地,化合物 I 可用于治疗多种癌症,包括(但不限于)以下癌症:

-癌瘤,包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);

-淋巴谱系的造血肿瘤(hematopoietic tumors of lymphoid lineage),包括白血病、急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia)、急性原始淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkins lymphoma)、毛细胞淋巴瘤(hairy cell lymphoma)和伯基特淋巴瘤(Burkett's lymphoma);

-骨髓谱系的造血肿瘤(hematopoietic tumors of myeloid lineage),包括急性和慢性髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病;

-间质起源的肿瘤(tumors of mesenchymal origin),包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;

-中枢和外周神经系统的肿瘤,包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;和

-其它肿瘤,包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡状癌(thyroid follicular cancer)和卡波西肉瘤。

由于激酶通常在调节细胞增生中发挥关键作用,所以抑制剂能作为可用于治疗特征为不正常细胞增生的任意疾病过程的可逆性细胞抑制剂,这些疾病过程例如为良性前列腺增生、家族性腺瘤息肉病(familial adenomatosis polyposis)、神经纤维瘤病、动脉粥样硬化、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球肾炎、血管成形术或脉管手术之后出现的再狭窄、肥厚性

瘢痕形成(hypertrophic scar formation)、炎症肠病、移植排斥反应(transplantation rejection)、内毒素性休克和真菌感染。

化合物 I 可诱发或抑制凋亡。凋亡应答(apoptotic response)在多种人类疾病中是异常的。化合物 I 作为凋亡的调节剂,可用于治疗癌症(包括但不限于在上文中所提及的那些类型)、病毒感染(包括但不限于疱疹病毒、痘病毒、EB 病毒(Epstein-Barr virus)、辛德毕斯病毒(Sindbis virus)和腺病毒);预防 HIV 感染个体的 AIDS 发展、自身免疫性疾病(包括但不限于系统性红斑狼疮(systemic lupus, erythematosus)、自身免疫介导的肾小球肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎症肠病和自身免疫性糖尿病(autoimmune diabetes mellitus))、神经变性疾病(包括但不限于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、AIDS 相关痴呆、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化、视网膜色素变性(retinitis pigmentosa)、脊髓性肌萎缩和小脑变性)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、与心肌梗死、中风和再灌注损伤相关的缺血损伤、心律失常、动脉粥样硬化、毒素诱发或乙醇相关肝疾病、血液疾病(包括但不限于慢性贫血和再生障碍性贫血)、肌骨骼系统的退行性疾病(包括但不限于骨质疏松和关节炎)、阿司匹林敏感性鼻窦炎(aspirin-sensitive rhinosinusitis)、囊性纤维化病、多发性硬化、肾脏疾病和癌症疼痛。

化合物 I 尤其可用于治疗具有酪氨酸激酶活性高发生率的肿瘤,例如结肠肿瘤、肺肿瘤和胰腺肿瘤。通过给予包括化合物 I 的组合物(或组合),哺乳动物宿主的肿瘤的发展得到减少。

化合物 I 也可用于治疗除癌症之外的与通过生长因子受体例如 VEGFR-2 和 FGFR-1 来发挥作用的信号转导途径相关的疾病。

呈 N-1 型的化合物 I 可与可药用载体或稀释剂一起配制,用于口服、静脉内或皮下给药。可按经典的方式,使用适于所期望给药模式的固体或液体载体、稀释剂和/或添加剂来配制所述药物组合物。对于口服给药,化合物 I 的 N-1 型可按以下形式来给药:片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉末剂等。使用适于这种悬混剂(suspension)给药模式的载体,以悬混剂形式给予化合物 I 的 N-1 型晶形。

本领域普通技术人员可确定化合物 I 的有效量,所述有效量包括在单一剂量中或在 2 至 4 个分份剂量中的就哺乳动物而言约 0.05 至约 300mg/kg/日、优选为小于约 200mg/kg/日的示范性剂量。应该理解的是,就任意具体

受试对象而言的特定剂量水平和给药频率可以发生变化，这取决于多种因素，即呈 N-1 型的化合物 I 的生物利用度、化合物 I 的代谢稳定性和作用时长、受试对象的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给药模式和时间、排泄速率、药物联用和具体病症的严重度。接受治疗的优选受试对象包括动物，最优选地为哺乳动物物种，例如人类和驯养动物(例如狗、猫、马等)。

用于口服给药的示范性组合物包括悬混剂，所述悬混剂包括分散在液体介质中的呈 N-1 型的化合物 I 的粒子。所述悬混剂还可包括例如用于获得容积的微晶纤维素(microcrystalline cellulose for imparting bulk)、作为助悬剂的海藻酸(alginic acid)或海藻酸钠(sodium alginate)、作为增稠剂的甲基纤维素和增甜剂或调味剂，例如在本领域中已知的那些；速释片剂可包含例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其它赋形剂、粘合剂、膨胀剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂，例如在本领域中已知的那些。也可通过舌下或口腔给药，例如以模制片剂、压制片剂或冷冻干燥片剂来递送呈 N-1 型的化合物 I。示范性的组合物可包括快速溶解的稀释剂，例如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。另外，包括在这类制剂中的可以是高分子量赋形剂，例如纤维素(AVICEL[®])或聚乙二醇(PEG)；有助于粘膜附着的赋形剂，例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(例如 GANTREZ[®])；和用于控制释放的物质，例如聚丙烯酸共聚物(CARBOPOL 934[®])。为了便于制备和使用，也可添加润滑剂、助流剂、香料、着色剂和稳定剂

用于口服给药的组合物的实例为呈结晶 N-1 型的化合物 I、乳糖-水合物(粒内相(intra-granular phase))、微晶纤维素(粒内相)、交联羧甲基纤维素钠(粒内相)、羟丙基纤维素(粒内相)、微晶纤维素(粒外相(extra-granular phase))、交联羧甲基纤维素钠(粒外相)和硬脂酸镁(粒外相)。

典型地，固体形式的药用活性物质在制备固体剂型例如片剂或胶囊剂中是重要的，这是因为药用活性物质的制备、稳定性和/或功效可能有赖于固体形式。通常，晶形提供具有均一性质(例如溶解度、密度、溶解速率和稳定性)的药用活性物质。在本发明中，呈结晶 N-1 型的化合物 I 具有适于制备片剂或胶囊剂的性质，用于提供稳定的口服剂型，和/或用于将化合物 I 递送给需要所述治疗的患者。

制备和表征的方法

晶形可通过多种方法来制备, 这些方法包括例如从合适的溶剂中结晶或重结晶、升华、从熔体中生长、从另一相进行固态转变(solid state transformation)、从超临界流体中结晶和喷射喷雾(jet spraying)。用于使晶形从溶剂混合物结晶或重结晶出来的技术包括例如蒸发溶剂、降低溶剂混合物的温度、用晶体对分子和/或盐的过饱和溶剂混合物进行接种、将溶剂混合物冷冻干燥和将抗溶剂(反萃溶剂(countersolvent))加至溶剂混合物。可使用高通量(high throughput)结晶技术来制备包括多晶型的晶形。

在 *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)中, 描述了药物的晶体(包括多晶型)、制备和表征药物晶体的方法。

就使用溶剂的结晶技术而言, 溶剂或多种溶剂的选择通常取决于一个或多个因素, 例如化合物的溶解度、结晶技术和溶剂的蒸气压。可使用多种溶剂的组合, 例如可将化合物溶解在第一溶剂中, 以得到溶液, 接下来添加抗溶剂, 以降低化合物在溶液中的溶解度, 从而引起晶体的形成。抗溶剂为化合物在其中具有低溶解度的溶剂。

在制备晶体的一种方法中, 在合适的溶剂中, 将化合物混悬和/或搅拌, 以得到浆液, 可加热所述浆液, 以促进溶解。本申请所使用的术语“浆液”指化合物的饱和溶液, 所述饱和溶液在给定温度也可包含额外量的化合物, 以得到化合物和溶剂的非均质混合物。

可将晶种加至任意结晶混合物, 以促进结晶。可通过添加晶种来控制特定多晶型的生长, 或控制结晶产物的粒度分布。因此, 如例如在“Programmed Cooling of Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, pp. 369-377 中所描述, 对所需晶种的量的计算有赖于可得到的晶种的尺度和所期望的平均产物粒子的尺度。通常, 为了有效控制批次中晶体的生长而需要小尺度的晶种。小尺度的晶种可通过以下方法来产生: 对大的晶体进行筛分、碾磨或微粒化(micronize), 或使溶液微结晶(microcrystallization)。应该小心地对晶体进行碾磨或微粒化, 这不会导致结晶性偏离所期望的晶形而出现任意变化(即变成无定形或变成另一种多晶型)。

可将冷却的结晶混合物真空过滤，所分离的固体可用合适的溶剂例如冷的重结晶溶剂洗涤，然后在氮气清洁条件下干燥，以得到所期望的晶形。可通过合适的波谱技术或分析技术例如固态核磁共振(solid state nuclear magnetic resonance)、差示扫描量热法、粉末 X 射线衍射等来分析所分离的固体，以确保优选的产物晶形的形成。基于在结晶步骤中初始使用的化合物的重量，所得到的晶形可按大于约 70 重量%分离得率、优选大于 90 重量%分离得率来制备。如果需要的话，可将产物共研磨，或使之通过筛，以去团块。

晶形可直接从用于制备化合物 I 的最终步骤的反应介质来制备。这可例如通过以下方法来实现：在最终处理步骤中使用化合物 I 可从其中结晶出来的溶剂或溶剂混合物。可选择地，晶形可通过蒸馏技术或溶剂添加技术来得到。用于这个目的合适溶剂包括例如上述的非极性溶剂和极性溶剂(包括质子性极性溶剂例如醇类和非质子性极性溶剂例如酮类)。

在样品中存在多于一种的晶形和/或多晶型，这可通过以下技术来确定：例如粉末 X 射线衍射(PXRD)或固态核磁共振谱。例如，在比较实验测量的 PXRD 图与模拟的 PXRD 图时存在额外的峰，这可表明样品中的晶形和/或多晶型多于一种。模拟的 PXRD 可从单晶 X 射线数据来计算。参见 Smith, D.K., “A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns”, Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963)。

本发明的化合物 I 的 N-1 型可使用多种技术来表征，这些技术的实施对于本领域普通技术人员是众所周知的。可使用在标准操作条件和温度下进行的单晶 X 射线衍射来表征和区分化合物 I 的 N-1 型，所述表征和区分基于在固定的分析温度对所述型的单晶进行的单胞测量。可例如在 25°C 的样品温度(sample temperature)，测量大概的单胞尺度(单位为埃(Å))及晶胞体积、空间群(spatial grouping)、分子个数/晶胞和晶体密度。在 Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3 中，详细描述了单胞，在此将这篇文献引入作为参考。

可选择地，晶格(crystalline lattice)中原子在空间关系中的独特排列可根据观察到的原子分数坐标来表征。表征结晶结构的另一种方法是通过粉末 X 射线衍射分析，其中比较所得到的衍射分布与代表单纯粉末物质的模拟分

布,二者都在相同的分析温度进行,并且所表征的受试形式的测量值被表达成一系列 2θ 值(通常为四个或五个)。

可使用表征所述形式的其它方法,例如固态核磁共振(NMR)、差示扫描量热法、热分析图和对结晶形态或无定形形态进行粗略检查。也可将这些参数组合使用,以表征受试形式。

使用下述测试方法中的一种或多种来分析本发明的晶形。

单晶 X 射线测量

采集了实施例 1 的单晶 X 射线数据。就这项分析而言,使用 Bruker-Nonius CAD4 系列衍射仪(Bruker Axs, Inc., Madison WI)或可选择的 Bruker-Nonius Kappa CCD 2000 系统(使用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射($\lambda=1.5418\text{\AA}$))。通过对 25 次高角度反射的实验衍射仪设置进行最小二乘法分析,得到了单胞参数。在恒定的温度,凭借 θ - 2θ 可变扫描技术,利用 $\text{CuK}\alpha$ 辐射($\lambda=1.5418\text{\AA}$)来测量强度,并且只就洛伦兹极化因子(Lorentz-polarization factor)进行了校正。在扫描末端采集了背景计数,历时扫描时间的一半。用 Collect Program Suite R. Hooft, Nonius B.V. (1998)中的 HKL2000 软件包对测量到的强度数据进行了索引和处理。当指出时,在数据采集期间使晶体在 Oxford 低温系统的冷流中冷却。

通过直接方法解析了结构,并且基于观察到的反射,使用较小局部修改的 SDP 软件包(SDP, Structure Determination Package, Enraf-Nonius, Bohemia, N.Y.)或结晶学软件包 MAXUS (maXus Solution and Refinement Software Suit: S. Mackay, C.J. Gilmore, C. Edwards, M. Tremayne, N. Stewart, and K. Shankland),对结构进行细化。maXus 为用于从衍射数据解析和提炼晶体结构的计算机程序。

粉末 X 射线衍射

使用 Bruker GADDS (General Area Detector Diffraction System)手动 χ 平台测角器(manual χ platform goniometer),得到了粉末 X 射线衍射(PXRD)数据。将粉末样品置于直径为 1mm 或更小的薄壁玻璃毛细管中;在数据采集期间使毛细管转动。样品-检测器距离为 17cm。辐射为 $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.5418\text{\AA}$)。就 $3<2\theta<35^\circ$ 采集数据,而样品暴露时间(sample exposure time)为至少 300 秒

通过全矩阵最小二乘法(full matrix least-square), 细化衍生的原子参数(坐标和温度因子)。在提炼过程中最小化的函数为 $\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2$ 。将 R 定义为 $\sum ||F| - |F|| / \sum |F_o|$, 而 $R_w = [\sum_w (|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, 其中 w 为取决于所观察强度误差的合适的权重函数。在提炼过程的各个阶段都检查了差异图(difference map)。将氢原子引入带有各向同性温度因子的理想化位置, 但没有任何氢参数出现变化。

熔点

化合物 I 的 N-1 型的熔点通过热台显微镜法(hot stage microscopy)来确定。将晶体置于载玻片上, 用盖玻片覆盖, 然后在安装在显微镜上的 Linkham LTS350 热台(Linkham Scientific Instruments Ltd, Tadworth, U.K.)上加热。就环境温度至 300°C 的温度范围而言, 将加热速率控制在 10°C/min。就以下迹象对晶体进行视觉观察: 相转变、双折射的变化、浑浊、熔化和/或分解。

差示扫描量热法

使用 TA Instruments™ Q1000 型, 对每种晶形都进行差示扫描量热法(DSC)。对于每次分析, DSC 隔间/样品室都用 100ml/min 的超高纯度氮气清洁。仪器用高纯度铟校准。在 25 至 300°C 的温度范围内, 加热速率为 10°C/分钟。标绘通过样品重量来归一化的热流量与测量到的样品温度。数据以瓦特/克("W/g")的单位来报告。制得了标绘图(吸热峰向下)。评价吸热熔化峰(熔点), 用于推断开始温度。

实施例

实施例 1

制备化合物 I 的 N-1 型

将 8.6g 化合物 I、60mL N,N-二甲基甲酰胺和 4.94g 甲酸铵加至 100mL 圆底烧瓶。将混合物置于氮气气氛下, 然后添加 636mg 5%Pd/C 催化剂。在 45°C 保持 4 小时 20 分钟, 之后反应程度通过薄层色谱来测量, 为约 50%。添加额外量的 200mg 催化剂和 1g 甲酸铵, 使烧瓶的内容物再在 45°C 反应四小时。将反应混合物过滤经过硅藻土(Celite), 用 50mL 乙酸乙酯洗涤三次。合并的滤液用 150mL 水洗涤, 然后所得到的水相用另外 50mL 乙酸乙酯反

萃取。水相用氨水碱化，然后再次用 50mL 乙酸乙酯反萃取。将有机溶液合并，用 100mL 水洗涤三次，用 100mL 盐水洗涤一次，然后用硫酸镁干燥。溶剂通过真空蒸馏来除去，得到 6.5g 残余物。然后，残余物通过柱色谱来纯化(使用硅胶 60 和乙酸乙酯:异丙醇:三乙基胺(88:10:2))。将纯化的馏分合并，除去溶剂，然后再次进行色谱纯化，得到 4.1g 残余物。将无定形残余物与甲苯一起研磨，得到白色固体沉淀。将结晶固体过滤，用甲苯洗涤，然后在真空烘箱中在环境温度干燥三天。得量为 2.3g 的化合物 I，为结晶固体，HPLC 纯度为 99%。元素分析给出：C 59.81% (59.85)、H 5.30% (5.48)、N 15.72% (15.86)、F 4.52 (4.30)，其中括号内的数字为理论值。然后，将单晶 X 射线分析和粉末 X 射线衍射用于进一步表征，将晶形指定为 N-1。

实施例 2

制备化合物 I 的 N-1 型

将一公斤的化合物 I 以固体形式加至 20L 反应器，接下来添加 4L 的乙酸乙酯。将所得到的浆液加热至 50°C，直至得到澄清的溶液。接下来，通过滴液漏斗(dropping funnel)添加 4L 的正庚烷，历时约 30 分钟。然后，将约 10g(按重量计为 1%)的化合物 I 的 N1 晶种加至反应器。观察到固体开始从浴中结晶出来。将反应器的内容物保持在 50°C，持续 30 分钟，然后将其冷却至 40°C。接下来，在 30 分钟内添加另外 4L 的庚烷。将反应器的内容物保持在 40°C，再持续 30 分钟，然后在 1 小时内将其冷却至 20°C。将所得到的浆液过滤(通过布氏漏斗和滤纸)，用 5L 的乙酸乙酯/庚烷(1:4 混合物)洗涤，接下来用 3L 的庚烷洗涤，然后在真空烘箱中在 40-50°C 干燥，直至达到恒重。得率的范围为 85-90%。

实施例 3

制备包括化合物 I 的 N-I 型的片剂

片剂的制粒过程通过以下方法来完成：使粒内物质化合物 I、微晶纤维素 NF(PH 102)和交聚维酮(croscopovidone)在高剪切力混合器制粒机中复合与混合，历时 15 分钟。然后，将粒内硬脂酸镁加至所得到的共混物，再在高剪切力混合器制粒机中混合 5 分钟。用压制方法将所得到的粉末制粒或压实，得到重量范围为 0.9 至 1.1 克并且硬度范围为 7SCU 至 13SCU(Strong

Cobb Unit)的压制物(slug)。然后,将压制物筛过#18 筛。在转鼓混合器(tumble blender)中,将第二部分的交聚维酮加至过筛的颗粒,混合 15 分钟。然后,在转鼓混合器中,将硬脂酸镁(粒外)加至混合物,混合 5 分钟,得到最终混合物。在压片机(tablet press)上,将最终混合物压制成 60mg 药力片剂(240mg 片重)和 200mg 药力片剂(800mg 片重)而目标硬度为 18SCU(Strong Cobb Unit)。

表 2

物质	量(重量%)
粒内物质:	
微晶纤维素 NF(PH 102)	68.00
化合物 I	25.00
交聚维酮	3.00
硬脂酸镁	0.50
粒外物质:	
交聚维酮	3.00
硬脂酸镁	0.50