

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2004 年 05 月 21 日；0411378.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明有關醫藥組合物，尤其有關含有ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，有關製備該等醫藥組合物的方法，有關用於製造在諸如人類之溫血動物體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性效果之醫藥組合物，有關該等醫藥組合物在製造用於在諸如人類之溫血動物體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性效果的用途，且有關一種在諸如人類之溫血動物體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性效果的方法，其包括投予該種醫藥組合物。

【先前技術】

正常之血管生成在各種過程中扮演著重要的角色，包括胚胎發育、創傷癒合及女性生殖功能的數個部分。不期望或病理性之血管生成係與疾病狀態有關，包括糖尿病性視網膜病變、銀屑病、癌症、風濕性關節炎、動脈粥樣化、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及血管瘤(Fan等人，1995, Trends Pharmacol. Sci. 16:57-66；Folkman, 1995, Nature Medicine 1:27-31)。血管滲透性的改變被認為在正常與病理生理兩種過程中均扮演重要的角色(Cullinan-Bove等人，1993, Endocrinology 133:829-837；Senger等人，1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12:303-324)。已確認數種具有在體外促進內皮細胞生長之活性的多肽，包括酸性及鹼性之纖維母細胞生長因子(aFGF & bFGF)及血管內皮生長因子(VEGF)。與FGF不同地，VEGF之生長因子活性藉由其

暴露之受限表現，而對內皮細胞相當具有專一性。最近的證據顯示 VEGF 係為正常及病理性血管生成 (Jakeman 等人，1993, *Endocrinology*, 133:848-859; Kolch 等人，1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36:139-155) 及血管滲透性 (Connolly 等人，1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024) 兩者之重要刺激物。藉由以抗體隔離 VEGF 來拮抗 VEGF 作用，可抑制腫瘤生長 (Kim 等人，1993, *Nature* 362: 841-844)。

受體酪胺酸激酶 (RTK) 對於生化信號跨經細胞質膜之傳送極為重要。此等跨膜分子之特徵係為由胞外配體-結合功能部位所構成，該功能部位係經由質膜中之一區段進接於胞內酪胺酸激酶功能部位。配體與受體之結合刺激與受體有關之酪胺酸激酶活性，導致位於受體及其他胞內分子兩者上的酪胺酸殘質進行磷酸化。酪胺酸進行磷酸化之這些改變啟動信號級聯反應，導致各細胞反應。目前，以胺基酸序列相似性界定，已確認了至少十九種不同之 RTK 亞族。此等亞族中之一目前包括類 fms 酪胺酸激酶受體，Flt-1 (亦稱為 VEGFR-1)，含有激酶嵌入功能部位之受體，KDR (亦稱為 VEGFR-2 或 Flk-1)，及另一種類 fms 酪胺酸激酶受體，Flt-4。此等相關 RTK、Flt-1 及 KDR 中之兩種已經證實於高親和性下結合 VEGF (De Vries 等人，1992, *Science* 255:989-991; Terman 等人，1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586)。VEGF 與此等表現於異種細胞中之受體的結合和細胞蛋白質之酪胺酸磷酸化狀態及鈣

流量的變化有關。

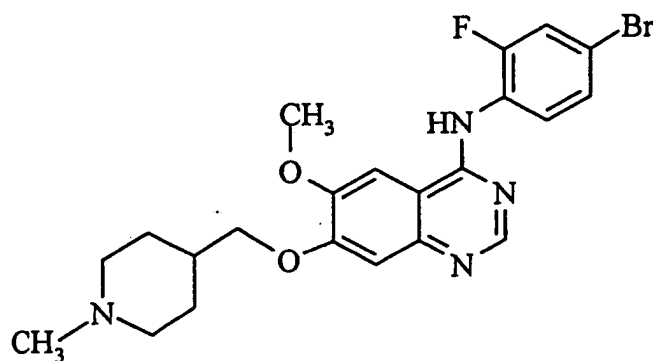
VEGF係為血管系形成及血管生成的關鍵刺激物。此種細胞激肽藉著誘發內皮細胞繁殖、蛋白酶表現及移動與後續之細胞組織化，以誘發血管生長表現型，從而形成毛細血管(Keck, P.J., Hauser, S.D., Kirvi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J.,及Connolly, D.T., Science (Washington DC), 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., and Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. and Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.)。此外，VEGF也誘發明顯的血管滲透性(Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., and Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233- 235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.L, Curry, F.E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533:263-272, 2001)，促進滲透性過高之不成熟血管網絡的形成，此係病理性血管生成的特徵。

已證實單獨活化KDR即足以促進VEGF的所有主要表現型反應，包括內皮細胞繁殖、移動及存活，及血管滲透性之誘發(Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Biittner, M., Rziha, H-J.,及Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S.及Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719,2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N.及

Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001)。

VEGF受體酪胺酸激酶之抑制劑喹唑啉衍生物係描述於國際專利申請案公告編號WO 98/13354及WO 01/32651中。在WO 98/13354及WO 01/32651中，描述具有對抗VEGF受體酪胺酸激酶(VEGF RTK)活性，同時具有某些對抗表皮生長因子(EGF)受體酪胺酸激酶(EGF RTK)活性之化合物。

ZD6474係為4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉：



ZD6474

ZD6474涵蓋於WO 98/13354之概略揭示中，且在WO 01/32651中列為實例(其中實例2)。ZD6474係為強效之VEGF RTK抑制劑，亦具有某些對抗EGF RTK之活性。ZD6474已證實在每日經口投藥一次時，在某些模式中引發廣效之抗腫瘤活性(Wedge S.R., Ogilvie D.J., Dukes M.等人，Proc. Am. Assoc. Cane. Res. 2001; 42: 摘要3126)。

在WO 98/13354中，其中實例77描述式I化合物之某些醫藥劑型。在WO 01/32651中，其中實例11描述式I化合物之類似醫藥劑型。WO 01/32651亦描述在14日毒性試驗中用以

投藥予大白鼠之化合物調配物："化合物先藉著在4°C下球磨隔夜(至少15小時)以懸浮於1% (體積/體積)聚環氧乙烷(20)山梨聚糖單油酸酯於去離子水中之溶液中，而加以調配。化合物係藉著在投藥前即使攪動而再次懸浮。"

通常，WO 01/32651中式I化合物之醫藥組合物可依習用方式使用習用賦形劑製備。已研究ZD6474之經口劑型(例如錠劑、膠囊、顆粒、丸劑、稜錠等)，以進行臨床試驗及商業應用。

在發展經口劑型(尤其是錠劑)時，須考慮活性醫藥成份及任何所建議之賦形劑的機械性質。

材料諸如粉末之機械性質可依下列特徵加以描述：

- (a)硬度或抗變形性，可藉壓痕硬度試驗測量；
- (b)屈服壓力(以Py表示且亦稱為屈服應力)，即發生塑性變形之點，可藉壓實研究測量；
- (c)應變率敏感性(SRS)，即自緩慢到快速衝壓速度的屈服壓力增加百分比，可藉壓實研究測量；及
- (d)彈性模數，即應力對伸長度(應變)之比例，可藉數種熟習調劑技術者熟知之方法測量。

材料通常以其在壓縮力下變形之方式分類，或為脆碎或為塑性變形。脆性材料之變形程度與壓縮作用(即所施加之壓縮)的速率及歷程時間無關，該等材料產生0%(零%)之應變率敏感性值。塑性材料之變形與壓縮作用之速率及歷程時間有關，以應變率敏感性描述。

當發展經口劑型時，尤其是錠劑調配物，通常使用粉末

混合物：某些具有脆性，以使應變率敏感性降至最小，某些具有適度之塑性，以增加可在壓縮時形成結合之表面。

工業製造使用之壓錠機一般在遠快於研發使用者的速度下操作。隨著壓錠機速度之增加，壓縮作用之歷程時間(即施加壓縮之週期；亦稱為閉模時間)縮短。此種情況對於SRS宣稱為0%之脆性材料並無影響，但對塑性材料而言，變形與壓縮之速率及歷程時間有關，故較快之壓錠機一般產生較軟之錠劑。因此，調配物中過量之塑性材料會在放大為大量生產所使用的較快壓縮機時產生困難。

ZD6474係為極具塑性之材料，具有屈服壓力22 MPa及極高之應變率敏感性197%。此種情況使得ZD6474之固體經口劑型的調配困難。例如，在錠劑製造時，此等性質在達成適當之硬質錠劑時產生問題，尤其是在自研發時使用於較少數量之錠劑的相對緩慢錠劑機(具有對應長之壓縮作用)放大成大量工業製造時使用之較快速壓縮機(具較短之壓縮作用)時。

為了對抗藥物諸如ZD6474之塑性，熟習此技術者一般嘗試使用大量互補之賦形劑(諸如脆性賦形劑)來"稀釋"該材料。然而，此舉限制調配物中可達到之藥物填充量，即其中之活性成份百分比，產生難以吞服之極大錠劑。

ZD6474之原始試驗調配物使用標準脆性填料，重質碳酸鎂，來對抗ZD6474之塑性及高應變率敏感性。該試驗調配物包含：

ZD6474之100毫克錠劑核心的組成(碳酸鎂調配物)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	100.0	活性劑
重質碳酸鎂	262.8	稀釋劑
羥丙基甲基纖維素(HPMC 606)	16.0	黏合劑
交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-di-sol)	16.0	崩解劑
硫酸月桂酯鈉(SLS)	1.2	潤濕劑
硬脂酸鎂	4.0	潤滑劑
總壓縮重量	400.0 mg	

不幸的是碳酸鎂調配物不具有調配錠劑所需之崩解性及溶解性，因為此調配物儲存於高濕(75%相對濕度)及高溫(40°C)條件下時，發現錠劑具有極長之崩解時間(較30分鐘長)且未通過溶解試驗。

ZD6474難溶於水(在25°C下0.033毫克/毫升)，依大英藥典2001-2002分類系統(參照下表1)，其描述為"實際上不可溶"或"不可溶"化合物。一般在調配實際上不可溶之藥物時，包含可溶性稀釋劑，以增加溶解速率。為改善ZD6474之溶解，使用易溶之稀釋劑乳糖單水合物來製備另一種調配物。選擇乳糖單水合物是因其為易溶之填料，且亦因其具有相對低之應變率敏感性19.4%，因此亦為相對脆性填料。此試驗調配物包含：

ZD6474之200毫克錠劑核心的組成(乳糖單水合物調配物)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	200.0	活性劑
乳糖單水合物(450目)	356.2	稀釋劑
交聯羧甲基纖維素鈉(Ac-di-sol)	24.0	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	12.0	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	1.8	潤濕劑
硬脂酸鎂	6.0	潤滑劑
總量	600.0 mg	

乳糖單水合物調配物之製造及安定性試驗中，發現雖然可達到適當之崩解及溶解，但錠劑極軟，外觀較差，且在後續加工及操作時受損。此等問題係在使用研發用相對慢速壓縮機時發現；在放大成較快速之壓縮機時問題將惡化。此外，此調配物可達到且仍製得不會"頂裂(cap)"之錠劑的最大藥物填充量係為33%。藥物填充量需儘可能地高，以使個別錠劑之尺寸減至最小。

為了嘗試解決單一調配物中之塑性及溶解問題，製造另一種包含用來改善壓縮性之脆性填料及用來改善崩解性及溶解性之易溶填料的調配物。

此調配物所使用之脆性填料係為磷酸氫鈣，而易溶之填料為乳糖單水合物。此試驗調配物包含：

ZD6474之400毫克錠劑核心的組成(磷酸鈣/乳糖單水合物調配物)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	400.0	活性劑
磷酸氫鈣	317	稀釋劑
乳糖單水合物	200	稀釋劑
澱粉乙醇酸鈉	50	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	20	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	3	潤濕劑
硬脂酸鎂	10	潤滑劑
總量	1000.0 mg	

然而，儲存於高濕(75%相對濕度)及高溫(70°C)時，此調配物亦產生崩解及溶解時間(參照圖1)。

【發明內容】

本發明目的係提供具有所需之良好壓縮性、必要之硬

度、抗碎性且具有所需之良好崩解及溶解性、可容許高藥物填充量且在製錠時不會頂裂(cap)之醫藥組合物。

ZD6474之醫藥組合物以ZD6474之固體經口劑型較理想，尤其是ZD6474之錠劑。

【實施方式】

現在意外地發現ZD6474與作為主要賦形劑之脆性填料及實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種填料的調配物具有特佳性質。預測實際上不可溶之填料產生較可完全溶解之填料(例如乳糖單水合物)為長之崩解及溶解時間，且預測添加其他延性材料於ZD6474調配物對於壓縮性質極為重要。然而，意料外的是發現添加具有相對高SRS之延性第二種填料於包括脆性填料的ZD6474調配物，產生硬度及抗頂裂性改良之壓縮性質。

圖1出示本發明實例之ZD6474錠劑(含有磷酸氫鈣及微晶纖維素(mcc))及前述磷酸鈣/乳糖單水合物調配物在70°C / 75%相對濕度(RH)下儲存7日之前後的溶解曲線比較(出示之實例係100毫克變化形式)。

數據顯示含有實際上不可溶微晶纖維素之調配物產生較快速之溶解，且在儲存於高溫及高濕之後較安定。

本發明提供一種含有ZD6474或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑及實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑的醫藥組成物。

脆性稀釋劑或填料以含鈣或鎂之無機化合物較理想，諸如磷酸氫鈣、磷酸鈣、無水磷酸鈣、碳酸鈣、硫酸鈣或氧

化鎂。

本發明之一態樣中，該脆性稀釋劑係為磷酸氫鈣。

本發明另一態樣中，脆性稀釋劑係為磷酸鈣。

具有延性壓縮性質之實際上不可溶之稀釋劑或填料包括微晶纖維素(mcc)、澱粉、乙基纖維素及羧甲基纖維素。

本發明之一態樣中，具有延性壓縮性質之實際上不可溶之稀釋劑係為微晶纖維素。

ZD6474或其醫藥上可接受之鹽相對於脆性填料之重量比係適當地為1:0.5至1:7，例如1:1至1:6，尤其是1:1至1:4，特別是1:1至1:2。

具有延性壓縮性質之實際上不可溶之填料相對於脆性填料的重量係適當地為1:3至1:12，例如1:3.5至1:10，尤其是1:4至1:4.5。

該醫藥組合物適當地含有例如以組合物總重計為20至80重量%，尤其是30至55重量%，特別是40至50重量%，更特別是40至45重量%之脆性稀釋劑。

該醫藥組合物適當地含有例如以組合物總重計為0.1至30重量%，較佳為2至15重量%，尤其是3至12重量%，特別是4至11重量%，更特別是5至10重量%之具有延性壓縮性質的實際上不可溶之稀釋劑。

本發明醫藥組合物以呈現為單元劑型較理想。ZD6474一般係以每平方米體面積動物5至5000毫克範圍之單元劑量投藥於溫血動物，即約0.1至100毫克/公斤。預期在例如1至100毫克/公斤範圍內之單元劑量，1至50毫克/公斤較理

想，此劑量一般可提供治療有效劑量。單元劑型諸如錠劑或膠囊通常含例如1至500毫克活性成份，以40至400毫克較理想。

因此該組合物可含1毫克至500毫克ZD6474或其醫藥上可接受之鹽。適量之ZD6474或其醫藥上可接受之鹽包括例如1、10、50、100、150、200、250、300、350、400、450或500毫克，視所需劑量及醫藥組合物之特定形式而定。本發明之一態樣中，該醫藥組合物含有50、100、150、200、300或400毫克ZD6474或其醫藥上可接受之鹽。

ZD6474或其醫藥上可接受之鹽一般存在量係介於醫藥組合物之1至99重量%範圍內，適當地為1至70重量%，例如5至65重量%，尤其是10至60重量%。

本發明另一態樣提供一種醫藥組合物，包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種分散劑及崩解劑。

適當之崩解劑包括調劑技術已知者，諸如Rowe, R.C.等人編輯在2003年由Pharmaceutical Press出版之Handbook of Pharmaceutical Excipients第四版所列示者。較理想之崩解劑包括澱粉乙醇酸鈉、交聯聚乙烯吡咯酮、交聯羧甲基纖維素鈉及澱粉。

ZD6474或其醫藥上可接受之鹽相對於崩解劑之適當重量比係由2:1至20:1，尤其是3:1至15:1，特別是4:1至10:1，更特別是6:1至9:1。

該醫藥組合物係適當地含有0.01至10重量%，例如1至8

重量%，尤其是2至7重量%，特別是3至6重量%之崩解劑。

其他附加之賦形劑可視情況包括於本發明醫藥組合物中。附加之賦形劑包括例如黏合劑、潤濕劑及潤滑劑。

本發明另一態樣提供一種醫藥組合物，包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑、崩解劑及一或多種潤濕劑、黏合劑及潤滑劑。

本發明另一態樣提供一種經口投藥用之固體醫藥組合物，包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑、崩解劑及一或多種潤濕劑、黏合劑及潤滑劑。

一或多種黏合劑之適當存在量係為0.5至50重量%，例如1至10重量%。

一或多種潤濕劑之適當存在量係為0.01至10重量%，例如0.01至1重量%。

一或多種潤滑劑之適當存在量係為0.1至10重量%，例如0.5至1.5重量%。

可添加之其他附加賦形劑包括防腐劑、安定劑、抗氧化劑、二氧化矽流動調節劑、抗黏附劑或助流劑。

特別之本發明醫藥組合物包含：

(a) 1至70(尤其是5至50)份ZD6474或其醫藥上可接受之鹽；

(b) 1至96(尤其是10至70)份脆性稀釋劑；及

(c) 0.1至20(尤其是1至15)份實際上不可溶且具有延性壓

縮性質之第二種稀釋劑；

其中所有份數皆以重量計且份數和 $(a)+(b)+(c)=100$ 。

另一特別之本發明醫藥組合物包含：

(a) 1至70(尤其是5至50)份 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽；

(b) 1至96(尤其是10至70)份脆性稀釋劑；

(c) 0.1至20(尤其是1至15)份實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑；

(d) 0.1至12(尤其是1至10)份崩解劑；

(e) 0至5(尤其是0至2)份潤濕劑；

(f) 0.01至8(尤其是0.05至5)份黏合劑；及

(g) 0.01至8(尤其是0.05至5)份潤滑劑；

其中所有份數皆以重量計且份數和 $(a)+(b)+(c)+(d) + (e) + (f) + (g) = 100$ 。

當本發明醫藥組合物係為固體劑型諸如錠劑、丸劑或顆粒時，該固體組成物視情況進一步包含適當之塗層，例如膜塗層。塗層可用以提供對抗例如濕氣侵入或因光降解之保護、將調配物著色或修飾或控制 ZD6474 自調配物之釋出。

本發明之一態樣係提供一種包含核心及塗層之醫藥組合物，該核心包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑及第二種實際上不可溶且具有延性壓縮性質之稀釋劑。

術語"良好壓縮性質"係有關材料或粉狀成份混合物之機械性質。具有良好壓縮性質之材料可在壓縮力下固結，形

成具有必要硬度、不易在機械攪動過程中受損、不易頂裂且可在較高加工速度下(其中應變率高且可用於壓縮之時間短)成形之"壓實物"。

術語"必要硬度"表示充分之機械強度，防止壓實物在後續加工或運輸過程中受損。此係與錠劑尺寸有關，以仟磅(kp)測量時，一般至少0.8 x錠劑直徑(毫米)，較理想是至少1 x錠劑直徑，更理想是至少1.1 x錠劑直徑，尤其是至少1.2 x錠劑直徑，特別是至少1.3 x錠劑直徑。硬度愈大，則錠劑愈堅固，但在極高硬度水準下，崩解時間會不適當地長。

術語"頂裂"表示在材料壓縮形成錠劑期間，或在後續加工及/或操作期間，碟狀圓盤完全或部分與錠劑頂面或底面分離。頂裂係描述於Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals: mechanical properties and rate phenomena., Academic press, New York (1980)及Sheth 等人, Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol 1.Ed. Liebermann and Lachmann, Pub. Marcel Dekker, New York (1980)。

術語"易碎性(friability)"係表示在接受機械攪動時(例如在加工、操作或輸送期間)，錠劑表面受損及/或顯示裂紋或損壞的現象。

術語"崩解"係表示錠劑在與流體接觸時分解成其成份粒子的過程。

術語"適當之崩解時間"係表示例如少於12分鐘之崩解時間，較佳係少於10分鐘，簡便地少於9分鐘，較理想係少於8分鐘，更理想係少於7分鐘，尤其是少於6分鐘，特別是少

於5分鐘，更特別是少於4分鐘。

術語"溶解"係表示藥物粒子溶解之過程。為了使藥物被吸收，須先於吸收部分將其溶解於流體中。

術語"高藥物填充量"係表示可製得具有患者可吞服之尺寸的高劑量錠劑，例如大於300毫克。例如，40% ZD6474之藥物填充量產生壓製重量(即錠劑總重量)為500毫克而直徑為11毫米的200毫克錠劑。

"脆性稀釋劑"中之術語"脆性(brittle)"係表示材料具有大於300 MPa之屈服壓力(Py)及/或0至10%之應變率敏感性。

"延性壓縮性質"中之術語"延性"係表示材料具有低於150 MPa之屈服壓力，以低於120 MPa較理想，尤其是低於100 MPa，且/或具有10至150%之應變率敏感性，以10至100%較理想，尤其是30至80%。

術語"易溶"及實際上不可溶"係描述於大英藥典2001-2002，且用以描述可溶解於溫度介於15及25°C之間的水中之溶質(材料)量。完整之定義表出示於表1。

表1水溶解度定義

描述用語	每克溶質之約略 水體積毫升數	每毫升之毫克數 (毫克/毫升)
極易溶	低於1	>1000
易溶	1至10	100至1000
可溶	10至30	33.3至100
微溶	30至100	10至33.3
難溶	100至1000	1至10
極難溶	1000至10000	0.1至1
實際上不可溶或 不可溶	大於10000	<0.1

本發明有關包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽的醫藥

組合物。

使用於醫藥組合物之 ZD6474 的鹽係醫藥上可接受之鹽，但其他鹽可用於製造 ZD6474 及其醫藥上可接受之鹽。該等鹽可使用產生醫藥上可接受之陽離子的無機或有機鹼形成。該等無機或有機鹼之鹽包括例如鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀鹽，鹼土金屬鹽諸如鈣或鎂鹽、銨鹽或例如甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、吡啶、嗎啉或三-(2-羥乙基)胺之鹽。

ZD6474 可根據任何製造 ZD6474 之已知方法合成。例如，可根據 WO 01/32651 所述之任何方法製得 ZD6474；例如 WO 01/32651 之實例 2(a)、2(b) 及 2(c) 所述者。

使用無水 ZD6474 游離鹼製備本發明醫藥組合物較理想。

本發明醫藥組合物可藉習用濕式造粒法或乾式摻合法、壓製及隨後視情況(若需要塗層)進行之薄膜塗覆製程製備。

本發明提供一種製造包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽的方法，包含：

- (a) 混合 ZD6474、脆性稀釋劑、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑及視情況使用之其他賦形劑，以製得均勻混合物；
- (b) 於混合下添加適當之液體於粉末，直至得到適當之潮濕團塊；
- (c) 乾燥該混合物。

本發明提供一種製造包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽的方法，包含：

- (a) 於適當之容器諸如高剪切造粒機中，混合 ZD6474、脆

性稀釋劑諸如磷酸氫鈣、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑諸如微晶纖維素及視情況使用之其他稀釋劑諸如交聯聚乙烯吡咯酮及聚乙烯吡咯酮，以製得均勻混合物；

(b)於混合下添加適當之液體於粉末，直至得到適當之潮濕團塊；

(c)使該潮濕顆粒通經適當之篩網，以移除大粒子；

(d)乾燥該混合物；

(e)使形成之乾燥顆粒通經另一篩網，摻合該混合物與適當之潤滑劑諸如硬脂酸鎂。

形成之粉末可壓製成錠劑核心，若需要，其隨之可使用習用盤式塗覆器塗覆。膜塗層可藉著噴灑塗覆成份之懸浮水溶液於該錠劑核心上而施加。

提供一種製造包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物之方法，包含：於適當之容器中混合 ZD6474、脆性稀釋劑諸如磷酸氫鈣、實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑諸如微晶纖維素、視情況使用其他稀釋劑諸如交聯聚乙烯吡咯酮及聚乙烯吡咯酮，以製得均勻混合物。

所形成之乾燥粉末可壓製成錠劑核心。

或該粉末可藉造粒技術(例如滾筒壓實)成型為顆粒，形成之顆粒壓製成錠劑核心。

所調配之醫藥組合物可製成錠劑或顆粒或膠囊，且可使用下述方法測試。

溶解試驗方法

ZD6474錠劑之溶解係使用表2所述方法測試。應用暫行評估標準45分鐘 $Q=75\%$ ，其中 Q 係為在特定時間釋出之ZD6474百分比。

表 2

裝置	: USP裝置-塗覆鐵弗龍(Teflon)之槳片，透明玻璃溶解鍋，最少六個位置。美國藥典方法II (槳式)
介質體積	: 1000毫升
溶解介質	: 0.5%硫酸月桂酯鈉(SLS)溶液
攪拌速度	: 100 rpm
溫度	: $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
取樣體積	: 10毫升
取樣時間	: 15、30、45、60分鐘*

*具有製程或調配變化之錠劑使用5、10及90分鐘之附加時間點。

溶解介質製備

製備兩公升5% SLS介質，例如將100克硫酸月桂酯鈉(亦稱為硫酸十二酯鈉)溶解於2公升水中，連續攪拌約30分鐘。之後藉著將5% SLS介質稀釋10倍，例如2公升5% SLS以水稀釋成20公升，製備適量之0.5% SLS介質，以產生20公升0.5% SLS介質。

崩解試驗方法

測定6個別錠劑之崩解時間，如歐洲藥典(Ph Eur 2002)之試驗A所述，使用水作為浸漬流體且省略圓盤。記錄所有6錠劑之崩解時間(分鐘)。

當有下列現象時，則視為達成崩解：

(i)篩網上未保留殘留物，或

- (ii)若有殘留物，則係由不具有可觸知之堅固、未潤濕核心的柔軟物質所構成，或
- (iii)僅殘留塗層之碎片。

若所有六個錠劑皆在30分鐘內崩解，則通過測試。

若有任何錠劑未在30分鐘內崩解，則使用0.1 M HCl作為崩解介質，以另外六個錠劑重複試驗。

屈服壓力試驗方法

材料之屈服壓力可藉著在壓實模擬器中將其壓縮，使用簡易單軸鋸齒位移/時間曲線且測量對應之力來加以測定。壓實模擬器裝置有10毫米平面沖壓機，該材料於特定沖壓速度下壓縮至零孔隙度。所生成之力/位置數據係經操作產生Heckel曲線圖，屈服壓力等於Heckel曲線圖之直線部分的倒數。此試驗可在不同沖壓速度下進行，以測定放大對於材料變形特性的影響。

Heckel方程式

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right)=KP+A$$

其中K和A是由該圖的斜率與截距取得的常數，D是在壓力P下的相對密度。

(參考資料：Roberts, R. J. and Rowe, R.C., The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37 (1985) 377-384)。

應變率敏感性 (SRS)

材料之應變率敏感性可使用在快(300毫米秒⁻¹)及慢(0.033 毫米秒⁻¹)衝壓速速下計算之平均屈服壓力(Py)計算。

$$SRS = \frac{Py_{300} - Py_{0.033}}{Py_{0.033}} \times 100$$

(參考資料：Rowe, R. C., Roberts, R.J., Chapter 1, pg 34 in Advances in Pharmaceutical Sciences. Eds Ganderton, Jones, McGinity. Vol 7 1995)。

硬度試驗方法(300毫克錠劑)

任意選自一批錠劑的15顆個別錠劑的硬度係使用Schleuniger硬度測試機型號6D或同等裝置測試。沿直徑測定各錠劑之硬度。平均"硬度"係以仟磅(kP)記錄。

易碎性試驗方法

將二十顆錠劑準確地稱重且置入旋轉鼓(Copley TA-10或同等裝置)中。該鼓旋轉100次，取出錠劑。自錠劑移除鬆散粉末，再次將錠劑稱重。易碎性以質量損失表示，且係以原始質量之百分比來計算。

本發明醫藥組合物較理想的是調配成錠劑，但可製成其他形式：適於經口投藥(例如丸劑、顆粒、菱錠、硬質或軟質膠囊、可分散之粉末或顆粒)；或經陰道或直腸投藥(例如子宮托或栓劑)。

如前文所述，治療或預防特定疾病狀態所需之ZD6474劑

量大小須視所處理之宿主、投藥路徑及所處理之疾病的嚴重性而改變。採用1至50毫克/公斤範圍內之日劑量較理想。然而，日劑量須視所處理之宿主、特定之投藥路徑及所處理之疾病的嚴重性而改變。是故，最佳劑量可由治療特定患者之醫師來決定。

本發明另一態樣提供一種前述本發明包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，其係使用於治療人類或動物體之方法中。

本發明醫藥組合物抑制VEGF受體酪胺酸激酶活性，因此重要的是其抗血管生成效果及/或其降低血管滲透性之能力。

本發明之另一特性係為前述本發明包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，其係作為藥劑，適當地係前述本發明包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物，作為用以在溫血動物諸如人類體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性之效果的藥劑。

因此，本發明另一態樣係提出前述本發明包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物之用途，用以製造在溫血動物諸如人類體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性之效果的藥劑。

本發明另一特色係提供一種在需要該種治療之溫血動物諸如人類體內產生抗血管生成及/或降低血管滲透性之效果的方法，其包含在該動物身上投予有效量之前述本發明包含ZD6474或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物。

如前文所述，本文所定義之本發明醫藥組合物重要的是其抗血管生成及/或降低血管滲透性之效果。血管生成及/或血管滲透性增高存在於許多種疾病狀態中，包括癌症(包括白血病、多發性骨髓瘤及淋巴瘤)、糖尿病、銀屑病、風濕性關節炎、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、血管瘤、急性及慢性腎病變、動脈粥樣化、動脈再狹窄、自體免疫疾病、急性發炎、淋巴水腫、子宮內膜異位、機能障礙性血尿及視網膜血管增殖性眼部疾病，包括與年齡有關之黃斑變性。預測本發明醫藥組合物特別可用於預防及治療諸如癌症及卡波西氏肉瘤的疾病。預測本發明醫藥組合物尤其有助於減緩例如結腸、胰臟、膀胱、乳房、前列腺、肺及皮膚之原發性及復發性實體腫瘤的生長。預測本發明醫藥組合物特別有助於減緩結腸直腸癌及肺癌之腫瘤生長，例如間皮瘤及非小細胞肺癌(NSCLC)。預測本發明醫藥組合物更特別可抑制與VEGF有關之任何形式的癌症，包括白血病、多發性骨髓瘤及淋巴瘤，亦可例如抑制該等與VEGF有關之原發性及復發性實體腫瘤的生長，尤其是其生長及蔓延明顯與VEGF有關之腫瘤，包括例如特定之結腸(包括直腸)、胰臟、膀胱、乳房、前列腺、肺、外陰、皮膚的腫瘤及尤其是NSCLC。

本發明另一態樣中，預測本文所定義之本發明醫藥組合物抑制與VEGF有關之原發性及復發性實體腫瘤的生長，尤其是生長及蔓延明顯與VEGF有關之腫瘤。

本發明另一態樣中，預測本文所定義之本發明醫藥組合

物抑制同時與 VEGF 及 EGF 有關之原發性及復發性實體腫瘤的生長，尤其是生長及蔓延明顯與 VEGF 及 EGF 有關之腫瘤。

可投予本文所定義之本發明醫藥組合物作為單獨療法，或可在本發明組合物外另外包括一或多種其他物質及/或療法。該種結合療法可藉由同時、依序或分別投予個別治療成份而達成。在醫藥腫瘤學領域中，一般結合不同治療形式來治療各個癌症患者。在醫藥腫瘤學中，除了前述抗血管生成及/或降低血管滲透性療法外，該種結合療法之其他部份可為：手術、放射療法或化療。

手術可包含在投予本發明所述醫藥組合物之前、期間或之後部分或完全切除腫瘤之步驟。

視情況與本文定義之本發明醫藥組合物一起使用的其他化療用劑包括以引用方式併入本文之 WO 01/32651 所述者。該化療可涵蓋五個主要類別之療劑：

- (i) 其他抗血管生成劑，包括血管導向劑；
- (ii) 抑制細胞生長劑；
- (iii) 生物反應改質劑(例如干擾素)；
- (iv) 抗體(例如伊決洛單抗(edrecolomab))；及
- (v) 抗增殖/抗腫瘤藥物及其結合物，如醫藥腫瘤學所使用；其他類別之用劑有：
 - (vi) 反義療法；
 - (vii) 基因療法；及
 - (ix) 免疫療法。

下文係藉由下列非限制實例說明本發明。

實例 1

ZD6474 300毫克塗錠調配物(16毫米 x7.8毫米枕形)

成份	毫克/錠	功能
錠劑核心		
ZD6474	300.0	活性劑
磷酸氫鈣 ¹	315	稀釋劑
微晶纖維素 ²	75	稀釋劑
交聯聚乙烯吡咯酮 ³	37.5	崩解劑
聚乙烯吡咯酮 ⁴	15	黏合劑
硬脂酸鎂 ⁵	7.5	潤滑劑
總量	750.0毫克	
錠劑塗層		
羥丙基甲基纖維素 ⁶	14.7 mg	膜形成劑
聚乙二醇300 ⁷	3.0 mg	增塑劑
二氧化鈦	4.8 mg	遮光劑

註腳：實例1使用下列賦形劑：

[1] Calipharma[®] 磷酸氫鈣 (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, France)。

[2] Avicel[®] 微晶纖維素 (例如 FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, USA)。

[3] Polyplasdone[®] 交聯聚乙烯吡咯酮 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。

[4] Plasdone[®] 聚乙烯吡咯酮 K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。

[5] 硬脂酸鎂，例如 Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA。

[6] HPMC 606 等級 2910，動態黏度 6cP (在 20°C 水中，以 2%w/v 測量) 例如 Shin Etsu)。

[7] 聚乙二醇 300，Reagent Chemical Services Ltd (Runcom

UK)。

[8] 二氧化鈦及一部分 HPMC606，提供為 White Speedpaste 30001, Ansteads [address] 或 Opaspray White M-1-28813, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK。

藉習用濕式造粒法、壓製及塗膜法製備實例1所述之調配物。於高剪切造粒機中混合 ZD6474、磷酸氫鈣、微晶纖維素、交聯聚乙烯吡咯酮及聚乙烯吡咯酮歷經5分鐘，產生均勻混合物。之後使用6分鐘總混合時間，將34%重量/重量純水添加於該粉末，產生適當之潮濕團塊。潮濕顆粒通經適當之篩網，以移除大粒子，隨之乾燥。乾燥之顆粒隨之通經另一篩網，與1%重量/重量預先磨碎之硬脂酸鎂摻合2.5分鐘。形成之顆粒製成錠劑核心，隨之使用習用盤式塗覆器加以塗覆。藉著將羥丙基甲基纖維素、聚乙二醇300及二氧化鈦之懸浮水溶液噴灑於該錠劑核心，而施加膜塗層。

使用高速旋轉壓機壓製實例1調配物之錠劑，使用前述方法測試。產生下列結果。

壓錠之平均硬度為37.2 kp，20顆錠劑之平均易碎性為0.13%。在此等錠劑製造期間，未發現錠劑缺陷(包括頂裂)。

錠劑之平均崩解時間係為6分鐘。ZD6474 300毫克塗白膜(WFC)錠劑於37°C下在0.5%硫酸月桂酯鈉中，於高溫及高濕下儲存(在HDPE瓶中)之前及之後的溶解曲線係出示於圖2。

錠劑在儲存於40°C/75%相對濕度(RH)之HDPE瓶中長達6個月之後，溶解曲線未發現有明顯改變。

實例 2

ZD6474 400 毫克錠劑核心之組成(磷酸氫鈣/微晶纖維素)(19 毫米 x10 毫米橢圓形)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	400.0	活性劑
磷酸氫鈣	417	稀釋劑
微晶纖維素	100	稀釋劑
澱粉乙醇酸鈉	50	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	20	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	3	潤濕劑
硬脂酸鎂	10	潤滑劑
總量	1000.0 毫克	

實例 2 所述之調配物係藉習用濕式造粒法、壓製及塗膜法製備，如同前文所述。在 148 MPa 壓製之錠劑的硬度係為 29.9 kp。此等錠劑之崩解時間係為 5.4 分鐘。在此等錠劑製造期間，未發現錠劑缺陷(包括頂裂)。

實例 3

ZD6474 400 毫克錠劑核心之組成(磷酸鈣/微晶纖維素)(19 毫米 x10 毫米橢圓形)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	400.0	活性劑
磷酸鈣	417	稀釋劑
微晶纖維素	100	稀釋劑
澱粉乙醇酸鈉	50	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	20	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	3	潤濕劑
硬脂酸鎂	10	潤滑劑
總量	1000.0 毫克	

實例 3 所述之調配物係藉習用濕式造粒法、壓製及塗膜法製備。使用在每小時 100,000 錠劑下運轉之高速旋轉壓機壓

製該錠劑，之後使用前述方法測試。

在 133 MPa 壓實壓力下壓製之錠劑的平均硬度係為 27.3 kp。在此等錠劑製造期間，未發現錠劑缺陷(包括頂裂)。在 133 MPa 壓製之錠劑的平均崩解時間係為 4.4 分鐘。

實例 4

ZD6474 400 毫克錠劑核心之組成(磷酸氫鈣/預凝膠化之澱粉)(19 毫米 x 10 毫米橢圓形)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	400.0	活性劑
磷酸氫鈣	417	稀釋劑
預凝膠化之澱粉	100	稀釋劑
澱粉乙醇酸鈉	50	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	20	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	3	潤濕劑
硬脂酸鎂	10	潤滑劑
總量	1000.0 毫克	

實例 4 所述之調配物係藉習用濕式造粒法、壓製及塗膜法製備，如同前文所述。在 142 MPa 壓製之錠劑的硬度係為 24.5 kp。此等錠劑之崩解時間係為 4.9 分鐘。在此等錠劑製造期間，未發現錠劑缺陷(包括頂裂)。

實例 5

ZD6474 200 毫克錠劑核心之組成(磷酸氫鈣/微晶纖維素)(11 毫米圓形)

成份	毫克/錠	功能
ZD6474	200.0	活性劑
磷酸氫鈣	233.5	稀釋劑
微晶纖維素	25	稀釋劑
澱粉乙醇酸鈉	25	崩解劑
聚乙烯吡咯酮	10	黏合劑
硫酸月桂酯鈉	1.5	潤濕劑

硬脂酸鎂	5	潤滑劑
總量	500.0毫克	

實例 5 所述之調配物係藉習用濕式造粒法、壓製及塗膜法製備，如同前文所述。在 150 MPa 壓製之錠劑的硬度係為 17.4 kp。此等錠劑之崩解時間係為 4.0 分鐘。在 150 MPa 壓製壓力下製造此等錠劑之期間，未發現錠劑缺陷(包括頂裂)。在高壓製壓力(大於 200 MPa)下發現部分頂裂現象。

【圖式簡單說明】

圖 1 出示本發明 ZD6474 錠劑(含磷酸氫鈣及微晶纖維素(mcc))及磷酸鈣/乳糖單水合物調配物，在儲存於 70°C /75% 相對濕度(RH)下歷經 7 日之前及之後的溶解曲線對照。

圖 2 出示 ZD6474 300 毫克塗白膜(WFC)錠劑於 37°C 下在 0.5% 硫酸月桂酯鈉中，於高溫及高濕下儲存(在 HDPE 瓶中)之前及之後的溶解曲線。



五、中文發明摘要：

一種醫藥組合物，包含 ZD6474 或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑及實際上不可溶且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑。

六、英文發明摘要：

十一、圖式：

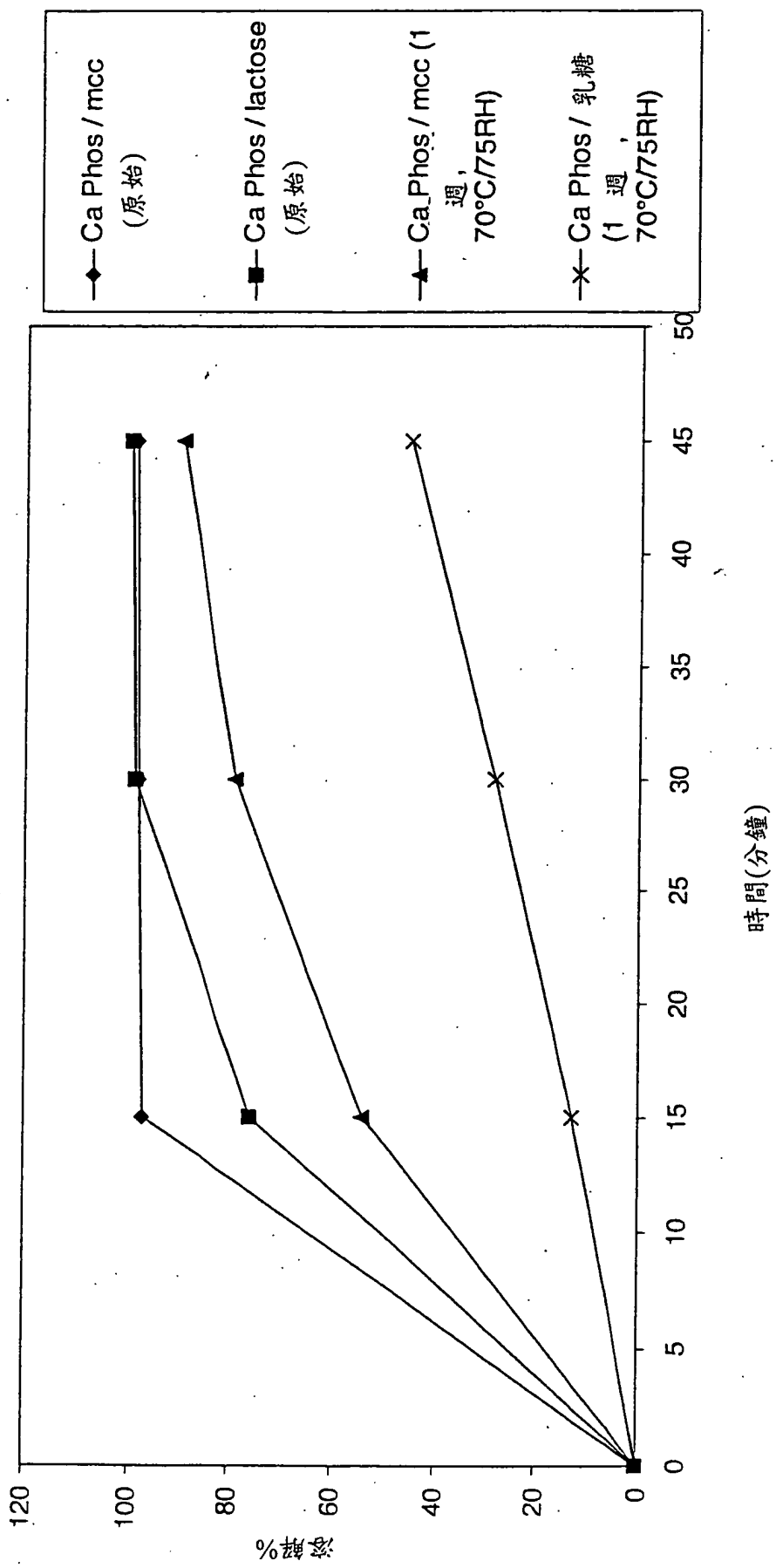


圖 1



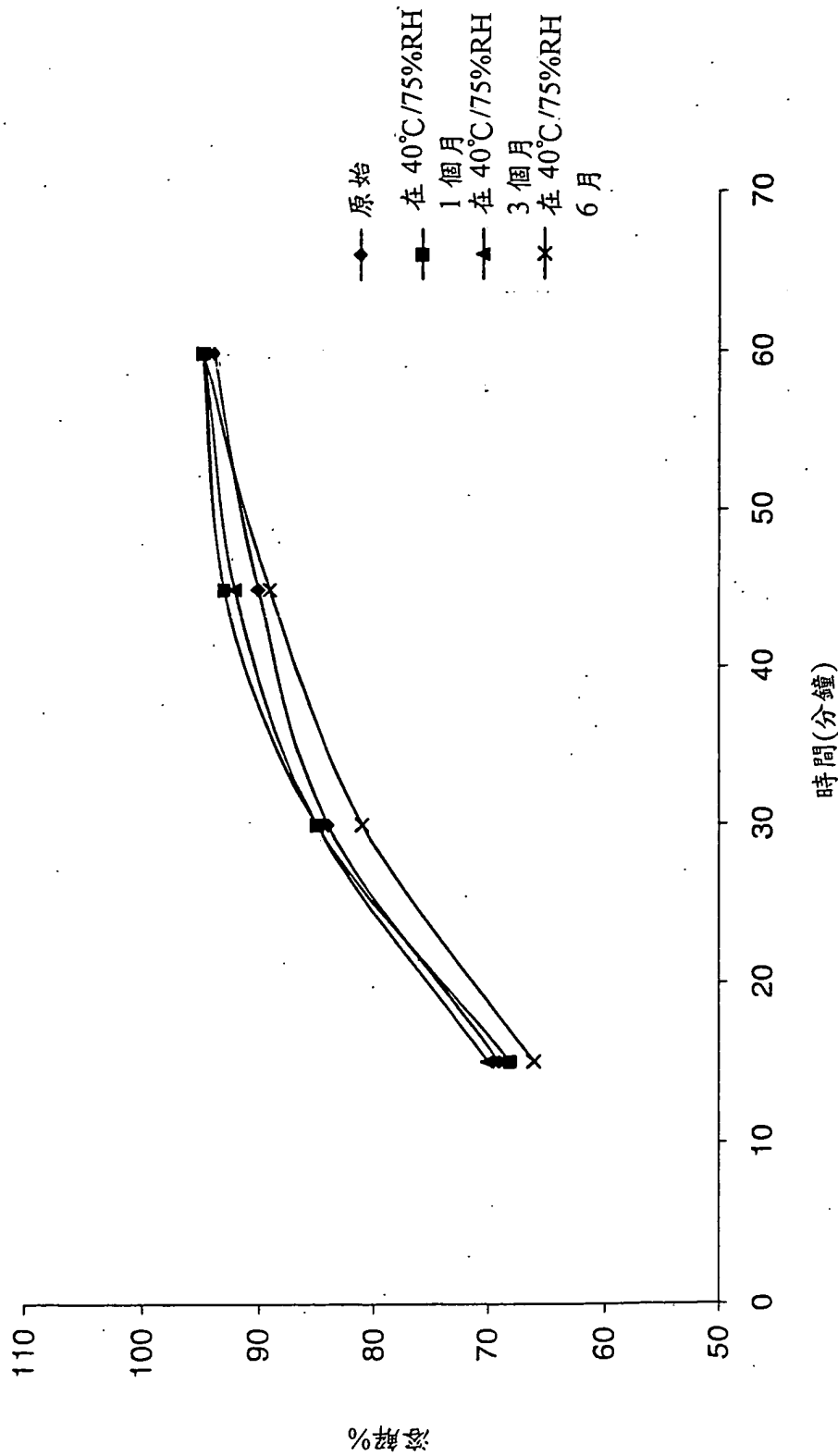


圖 2



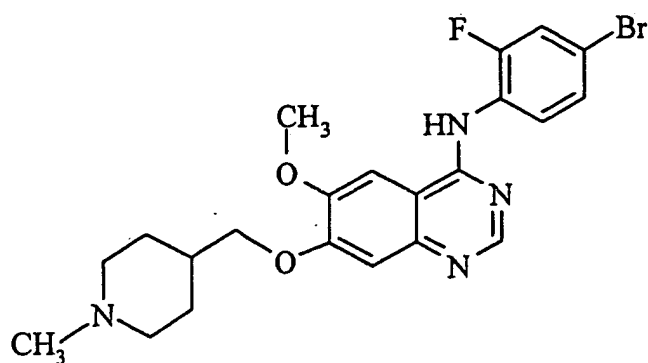
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

中文說明書替換頁(100年7月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094114935

※ 申請日期：94.05.09.

※IPC 分類：A61K $\frac{31}{517}$, $\frac{47}{53}$,
 $\frac{47}{38}$ (2006.01)**一、發明名稱：**(中文/英文)

包含 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧)喹唑啉之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING

4-(4-BROMO-2-FLUOROANILINO)-6-METHOXY-7-(1-METHYL
PIPERIDIN-4-YLMETHOXY)QUINAZOLINE**二、申請人：**(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞典商阿斯特捷利康公司

ASTRAZENECA AB

代表人：(中文/英文)

凱文 比爾

BILL, KEVIN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞典賽得特來 SE-15185

R&D HEADQUARTERS GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY

SE-151 85 SODERTALJE SWEDEN

國 籍：(中文/英文)

瑞典 SWEDEN

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

保羅 威廉 史陶特

STOTT, PAUL WILLIAM

十、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)或其醫藥上可接受之鹽、脆性稀釋劑及實際上不可溶於水且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑，其中該脆性稀釋劑係選自磷酸氫鈣、磷酸鈣、無水磷酸鈣、碳酸鈣、硫酸鈣及氧化鎂，及該第二種稀釋劑係選自微晶纖維素、澱粉、乙基纖維素及羧甲基纖維素。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其中該脆性稀釋劑係為磷酸氫鈣。
3. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該實際上不可溶於水且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑係為微晶纖維素。
4. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：
 - (a)1至70份4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)或其醫藥上可接受之鹽；
 - (b)1至96份如請求項1所定義之脆性稀釋劑；及
 - (c)0.1至20份如請求項1所定義之實際上不可溶於水且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑；其中所有份數係以重量計，且份數之和(a)+(b)+(c)=100。
5. 如請求項1之醫藥組合物，其包含：
 - (a)5至50份4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(ZD6474)或其醫藥上可接受之鹽；
 - (b)10至70份如請求項1所定義之脆性稀釋劑；及
 - (c)1至15份如請求項1所定義之實際上不可溶於水且具有

延性壓縮性質之第二種稀釋劑；

其中所有份數係以重量計，且份數之和 $(a)+(b)+(c)=100$ 。

6. 如請求項4或5之醫藥組合物，其中該脆性稀釋劑係為磷酸氫鈣，且該實際上不可溶於水且具有延性壓縮性質之第二種稀釋劑係為微晶纖維素。