



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101080223 B

(45) 授权公告日 2015. 02. 11

(21) 申请号 200680000867. 0

代理人 刘健 刘玥

(22) 申请日 2006. 05. 16

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/682, 875 2005. 05. 20 US

60/693, 128 2005. 06. 23 US

A61K 31/19 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61K 31/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007. 03. 20

(56) 对比文件

US 20040122101 A1, 2004. 06. 24, 说明书第 0062-0063 段, 第 0220 段.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2006/018737 2006. 05. 16

WO 03075839 A2, 2003. 09. 18, 说明书第 55 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/127319 EN 2006. 11. 30

审查员 贺伊博

(73) 专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 J·C·王 A·S·科特

E·A·迪恩曼 K·加拉赫尔

C·伊克达 J·莫塞 P·拉尼亚克

R·A·里德 C·斯塔布克 H·H·董

Q·王 B·M·科亨

V·R·卡波丹诺 B·塞尔

T·A·米勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

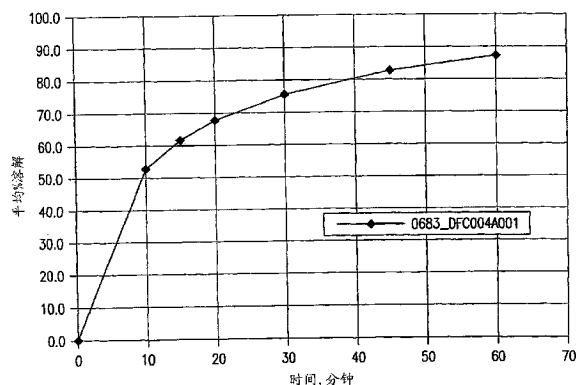
权利要求书2页 说明书47页 附图20页

(54) 发明名称

辛二酰苯胺异羟肟酸制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了具有特定溶解特征的药物组合物或结晶组合物, 所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分。本发明还提供了制备所述结晶组合物或药物组合物的方法。本发明还提供了具有特定粒径分布的组合物。



1. 包含粉末形式的辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分的用于口服给药的药物组合物,其中与参照溶解特征相比,100mg 活性组分的体外溶解特征具有至少 56 — 100 的相似系数(f2),

其中所述参照溶解特征包含的各个时间的平均溶解的 SAHA% 在 10 分钟为 52.7%、15 分钟为 61.7%、20 分钟为 67.7%、30 分钟为 75.5%、45 分钟为 82.6% 和 60 分钟为 87.0%,

其中所述溶解特征在 900 mL 的 2.0% Tween 中于 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 温度下测定,

其中粒径小于 105 微米的活性组分的总 % 体积为 45–85%, 并且粒径大于 105 微米的活性组分的 % 体积为 55–15%。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其中 f2 为 60 — 100。

3. 权利要求 1 的药物组合物,其中 f2 为 70 — 100。

4. 权利要求 1 的药物组合物,其中对于活性组分,粒径在 90 — 110 微米之间的活性组分的 % 体积为 2.0% — 10%,粒径在 120 — 250 微米之间的活性组分的 % 体积为 4.0% — 12%。

5. 权利要求 4 的药物组合物,其中粒径在 20 — 25 微米的活性组分的 % 体积为 1.0% — 4%,并且粒径在 35 — 40 微米的活性组分的 % 体积为 3.0% — 7%。

6. 权利要求 1 的药物组合物,所述组合物是单一胶囊,其中活性组分的量是 100 mg。

7. 权利要求 1 的药物组合物,所述组合物是两个胶囊,其中每个胶囊中活性组分的量为 50 mg。

8. 权利要求 1 的药物组合物,其中所述组合物是单位剂型,其中活性组分的量是 200 mg。

9. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中所述活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸。

10. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 $9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0$ 和 $28.0^\circ 2\theta$ 的特征峰,并且缺乏在 $13.4\text{--}14.0$ 和 $22.7\text{--}23.0^\circ 2\theta$ 的峰,所述 X- 射线衍射花样是使用铜 X- 射线源测定的。

11. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 $9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0$ 和 $28.0^\circ 2\theta$ 的特征峰,所述 X- 射线衍射花样是使用铜 X- 射线源测定的。

12. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 $9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0$ 和 $28.0^\circ 2\theta$ 的特征峰,所述 X- 射线衍射花样是使用铜 X- 射线源测定的。

13. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 $9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0$ 和 $28.0^\circ 2\theta$ 的特征峰,并且缺乏在 $13.4\text{--}14.0$ 和 $22.7\text{--}23.0^\circ 2\theta$ 的峰,所述 X- 射线衍射花样是使用铜 X- 射线源测定的。

14. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 $9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0$ 和 $43.3^\circ 2\theta$ 的特征峰,所述 X- 射线衍射花样是使用铜 X- 射线源测定的,并且其特征还在于差示扫描量热法(DSC)热分析图具有在 164.4 ± 2.0 的一个最大值。

15. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是辛二酰苯胺异羟肟酸晶形 I,所述晶形 I 具有以下晶胞参数 : $a=10.9\text{ \AA}$, $b=7.9\text{ \AA}$, $c=16.4\text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $\beta=97.8^\circ$, $\gamma=90^\circ$,空间群 $P2_1/n$ 。

16. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X-射线衍射花样基本上类似于图 7A 所示衍射花样。

17. 权利要求 12 的药物组合物,其中所述 X-射线衍射花样是用 Siemens D500 Automated Powder Diffractometer (Instrument ID No. LD-301-4) 测定的。

18. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 $9.1, 10.8, 12.3, 17.2, 19.2, 19.8, 23.7, 24.1, 25.7, 26.8$ 和 $27.7^\circ 2\theta$ 的特征峰,所述 X-射线衍射花样是使用铜 X-射线源测定的。

19. 权利要求 1 — 8 任一项的药物组合物,其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 $9.1, 17.2, 19.2, 19.8, 23.7$ 和 $27.7^\circ 2\theta$ 的特征峰,所述 X-射线衍射花样是使用铜 X-射线源测定的。

20. 权利要求 19 的药物组合物,其中所述 X-射线衍射花样是用 X'PERT Pro Phillips X-射线衍射仪测定的。

21. 权利要求 9 的药物组合物,其中所述药物组合物是通过以下步骤获得的:

(a) 将 60-5%的第一批研磨或湿研磨结晶活性组分与 40-95%的第二批结晶活性组分混合,该第二批结晶活性组分在大小上大于研磨或湿研磨的结晶活性组分;和

(b) 将一部分混合的结晶活性组分装入胶囊来制得药物组合物。

22. 权利要求 21 的药物组合物,其中所述第一批研磨或湿研磨结晶活性组分平均粒径小于 $60\text{ }\mu\text{m}$,第二批结晶活性组分平均粒径为 $100 - 250\text{ }\mu\text{m}$ 。

23. 权利要求 21 的药物组合物,其中所述第一批研磨或湿研磨结晶活性组分平均粒径为 $25 - 45\text{ }\mu\text{m}$,第二批结晶活性组分平均粒径为 $130 - 180\text{ }\mu\text{m}$ 。

24. 权利要求 23 的药物组合物,其中将 40-20%的第一批结晶辛二酰苯胺异羟肟酸与 60-80%的第二批结晶辛二酰苯胺异羟肟酸混合。

25. 权利要求 23 的药物组合物,其中将 30%的第一批结晶辛二酰苯胺异羟肟酸与 70%的第二批结晶辛二酰苯胺异羟肟酸混合。

辛二酰苯胺异羟肟酸制剂及其制备方法

发明领域

[0001] 本发明提供了具有特定溶解特征的药物组合物或结晶组合物,所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid)或其可药用盐作为活性组分。本发明提供了制备所述结晶组合物或药物组合物的方法。本发明还提供了具有特定粒径分布的组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 在本申请中,通过括号内的阿拉伯数字来引用多个不同出版物作为参考。对于这些出版物的完整引用可参考说明书结尾处。

[0004] 癌症是其中细胞群体在不同程度上已经变得对于通常支配增殖和分化的控制机制没有反应。多年来,对于癌症的化疗,主要有两种基本策略:a) 通过干扰性激素的产生或外周作用来阻断激素依赖性肿瘤细胞增殖;和 b) 通过将其暴露于细胞毒性物质来直接杀死癌细胞,所述细胞毒性物质损伤肿瘤和正常细胞群体。

[0005] 还通过诱导肿瘤细胞的终端分化来尝试进行癌症治疗(1)。据报道,在细胞培养模型中,已经通过将细胞暴露于各种刺激来进行分化,这些刺激包括:环 AMP 和视黄酸(2,3)、阿柔比星和其它蒽环类药物(4)。

[0006] 尽管在肿瘤学领域已经取得了很多进展,但是大部分实体瘤在晚期仍然是不能治愈的。细胞毒害治疗在很多情况下使用,然而,对于患者,其经常引起高的发病率,而没有显著的临床益处。人们正在开发能够治疗和控制晚期恶性肿瘤的具有较低毒性和较高特异性的活性剂。

[0007] 有大量证据表明,致肿瘤转化不必须破坏癌细胞进行分化的潜力(1,5,6)。有很多具有以下特征的肿瘤细胞的实例:这些肿瘤细胞对于正常增殖调节剂没有反应,并且在分化程序的表达中似乎被阻断,可以被诱导进行分化和停止复制。有多种活性剂,包括一些比较简单的极性化合物(5,7-9)、维生素 D 和视黄酸衍生物(10-12)、类固醇激素(13)、生长因子(6,14)、蛋白酶(15,16)、肿瘤促进剂(17,18)和 DNA 或 RNA 合成抑制剂(4,19-24)可以诱导各种转化的细胞系和初始人肿瘤移植物以表达更多分化的特征。

[0008] 组蛋白脱乙酰化酶抑制剂例如辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)属于具有诱导肿瘤细胞生长抑制、分化和/或细胞程序死亡的能力的活性剂类别(25)。这些化合物靶向肿瘤细胞变为恶性的能力所固有的机制,因为在能够有效抑制动物中肿瘤生长的剂量下,他们似乎不具有毒性(26)。有几个证据表明,组蛋白乙酰化和脱乙酰化是实现细胞中转录调控的机制(27)。据信这些作用是经由染色质结构的改变,通过改变组蛋白对于核小体中卷曲 DNA 的亲合力来进行的。在核小体中已经鉴定出了 5 类组蛋白(称为 H1、H2A、H2B、H3 和 H4)。每个核小体在其核心内含有两个类型的组蛋白,除了对于 H1,其单独地存在于核小体结构的外层部分中。据信,当组蛋白是低乙酰化时,则组蛋白对于 DNA 磷酸骨架具有更大的亲合力。该亲合力引起 DNA 紧密地结合在组蛋白上,并且使得 DNA 难以达到转录调控元件和结构。乙酰化状态的调控通过两种酶复合物,组蛋白乙酰转移酶(HAT)和组蛋白脱乙酰酶(HDAC)之间的活性平衡而发生。据信,低乙酰化状态能够抑制所结合的 DNA 的转录。该

低乙酰化状态被包括 HDAC 酶在内的大多蛋白复合物催化。特别是,已经证实,HDAC 催化乙酰基从染色质核心组蛋白上的除去。

[0009] 已经证实, SAHA (ZOLINZA™ (vorinostat)) 可用于治疗癌症, 选择性地诱导肿瘤细胞的终端分化, 诱导细胞生长抑制和 / 或诱导细胞程序死亡。据信, SAHA 对 HDAC 的抑制是通过与该酶的催化位点之间的直接相互作用来发生的, 这是通过 X- 射线晶体学研究来证实的 (28)。据信, HDAC 抑制的结果不具有对于基因组的泛化作用, 而是仅影响一小组基因组 (29)。使用与 HDAC 抑制剂一起培养的恶性细胞系来进行的 DNA 微分析所提供的证据表明, 有限 (1-2%) 数量的基因其产物发生了改变。例如, 在培养物中被 HDAC 抑制剂处理的细胞表现出细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 的一致诱导 (30)。该蛋白在细胞周期阻抑中起重要作用。据信, HDAC 抑制剂通过以下方式提高 p21 的转录: 在 p21 基因区域传播高乙酰化状态, 由此使得基因能够到达转录结构。在区域结合组蛋白的乙酰化中, 其表达不被 HDAC 抑制剂影响的基因不表现出改变 (31)。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了具有特定溶解特征的药物组合物, 所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分。在一个实施方案中, 与图 1 所示的参照溶解特征相比, 药物组合物的活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2)。本发明还提供了用于口服给药的药物组合物, 以及基于其的单位剂型。

[0012] 本发明还提供了结晶组合物, 所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分, 其中与图 2 所示的参照溶解特征相比, 约 100mg 活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2)。

[0013] 本发明还提供了制备所述药物组合物的方法。本发明还提供了具有特定粒径分布的组合物。

[0014] 附图概述

[0015] 图 1 图 1 显示了得自参照胶囊批号 0683_004A001 的 SAHA 的溶解特征。该胶囊含有约 100mg 活性组分 SAHA 和赋形剂。

[0016] 图 2 图 2 显示了在包入胶囊之前参照 SAHA API 批号 1007D (混合 SAHA 晶体) 的溶解特征。该溶解特征是基于约 100mg SAHA 测定的。

[0017] 图 3 图 3 显示了本发明药物胶囊的胶囊内容物的粒径分布。这些胶囊含有约 100mg 活性组分 SAHA 和赋形剂。

[0018] 图 4 图 4 显示了得自包入胶囊之前不同批号的活性组分 SAHA 的粒径分布 (API)。

[0019] 图 5 图 5 显示了得自本发明药物胶囊的 SAHA 的溶解特征。该胶囊含有约 100mg 活性组分 SAHA 和赋形剂。

[0020] 图 6 图 6 显示了在包入胶囊之前 SAHA API 批号 (混合 SAHA 晶体) 的溶解特征。该溶解特征是基于约 100mg SAHA 测定的。

[0021] 图 7 图 7 显示了 SAHA 的 X- 射线衍射图。图 7A-E: SAHA 晶形 I-V。

[0022] 图 8 图 8 显示了对于参照样本 (目标)、胶囊 288 和 283, 通过计算机模型测定的溶解特征 (曲线), 以及实验溶解特征 (由圆点、三角形和正方形表示)。

[0023] 图 9 图 9 显示了对于不同胶囊密度, 在与 API283 的混合物中, 关于 API288 的分数的 f2 值。

[0024] 图 10 图 10 显示了包胶囊条件对于胶囊中 SAHA 溶解的影响, 胶囊是由含有 30% 湿研磨的 API288 和 70% 未研磨的 API283 的混合物制得的。

[0025] 图 11 图 11 显示了破裂速度常数与胶囊内容物的密度之间的关系。

[0026] 图 12 图 12 显示了得自不同批号 SAHA 胶囊的活性组分 (API) 的标准化粒径分布。

[0027] 图 13 图 13 显示了 Lot C0666001 的胶囊内容物的粒径分布。

[0028] 图 14 图 14 显示了 Lot C0667001 的胶囊内容物的粒径分布。

[0029] 图 15 图 15 显示了在禁食状态和接受高脂肪膳食后给予单次口服剂量, vorinostat 的平均血清浓度。

[0030] 图 16 图 16 显示了接受高脂肪膳食后, 口服 400mg 单或多剂量, vorinostat 的平均血清浓度。

[0031] 发明详述

[0032] 术语“可药用载体”是包括任何以及所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等, 其与药物的给药相容, 并且将保持活性组分在药物组合物中的特定溶解速度。合适的载体描述在最新一版的 Remington's Pharmaceutical Sciences 中, 这是该领域的标准教科书, 其引入本文以供参考。也可以使用脂质体和非水载体例如不挥发油。对于药物活性物质, 使用这样的介质和试剂是本领域众所周知的。除了与活性组分不相容的任何常规介质或试剂以外, 涉及其在组合物中的应用。还可以将补充性活性化合物掺入到组合物内。

[0033] 术语“f₂”或“F₂”是指相似系数, 其是通过如公式 1 所示, 逐点比较新的体外溶解特征与参照体外溶解特征来测定的。

[0034]
$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + 1/n \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (\text{公式 1}) (\text{公式 1})$$

[0035] R_t 是指对于参照物, 在每一时间点 (t) 溶解的化合物的百分比。T_t 是指对于测试样本, 在每一时间点 (t) 溶解的化合物的百分比。n 是指用于计算的时间点的数目。50 或更大的 f₂ 值视为反映了类似的体外溶解特征。

[0036] 对于本发明的目的, 药物组合物的全部活性组分的体外溶解速度或特征是根据实施例 14 中的步骤和条件从整个药物组合物中测定的。在一个实施方案中, 体外溶解速度或特征是使用具有螺旋钻孔器的 USP Dissolution Apparatus II (Quality Lab Accessories L. L. C., Manville, NJ) 在 900mL 2.0 % Tween (TCI America, Portland, Oregon) 中于 37 ± 0.5 °C 温度下以及以 100rpm 旋转的桨测定的。整个药物组合物包括全部活性组分, 并且如果药物组合物含有胶囊壳、载体、赋形剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂或在下面药物组合物章节中描述的任何另外的物质, 则用这些组分进行测定。

[0037] 对于本发明的目的, “一部分包含约 100mg 活性组分的单个口服单位剂型”的体外溶解速度或特征是这样测定的: 从单个口服单位剂型中取回包含约 100mg 活性组分的组合物, 使用具有螺旋钻孔器的 USP Dissolution Apparatus II (Quality Lab Accessories L. L. C., Manville, NJ) 在 900 mL 2.0 % Tween (TCI America, Portland, Oregon) 中于 37 ± 0.5 °C 温度下以及以 100rpm 旋转的桨进行测定。如果单个口服单位剂型含有胶囊壳、载体、赋形剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、粘合剂或在下面药物组合物章节中描述的任何另外

的物质,则用这些组分进行测定。

[0038] “药物组合物的约 100mg 活性组分”的体外溶解速度或特征是根据实施例 15 中的步骤和条件测定的。在一个实施方案中,体外溶解速度或特征是使用具有螺旋钻孔器的 USP Dissolution Apparatus II(Quality Lab Accessories L.L.C.,Manville,NJ) 在 900mL2.0% Tween(TCI America,Portland,Oregon) 中于 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 温度下以及以 100rpm 旋转的浆测定的。

[0039] 对于本发明的目的,粒径分布(在每一粒径的%体积)是通过装配有 RODOS 粉末分散系统的 Sympatec 激光衍射分析仪(HELOSH1006, Clausthal-Zellerfeld, Germany) 测定的。使用 0.1 巴气压,通过激光束把样本粉化,使用具有 5-20%的目标遮蔽的 850 或 1750- μm 焦距透镜来收集粒径分布。使用 fraunhofer 光学模型来去卷积样本散射模式,以产生所得粒径分布。

[0040] 对于本发明的目的,%体积活性组分是这样测定的:从药物组合物中取回颗粒内容物(即活性组分和赋形剂),测定颗粒内容物的粒径分布(每一粒径的%体积),减去不是活性组分的颗粒的粒径分布,将活性组分的%体积标准化。通过将%体积乘以活性组分相对于颗粒内容物的 100% / 百分比来将%体积活性组分标准化。

[0041] 当在上下文中用于量时,术语“约”是指所指定量的 $\pm 10\%$ 。

[0042] 对于本发明的目的,对于取决于校准、样本或仪器操作的 X-射线衍射花样,在 20 的峰可以移动最高达 $\pm 0.3^{\circ}$ (误差)。在一个实施方案中,在 X-射线衍射花样中的所有峰都移动最高达 $+0.3^{\circ}$,或最高达 -0.3° 。在该误差内的 X-射线衍射花样或峰视为相同或基本上类似。具有特定溶解速度的组合物

[0043] 本发明提供了包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分的药物组合物,其中该药物组合物的全部活性组分在体外在 10 分钟溶解 43-63%,在 30 分钟溶解 66-86%,在 60 分钟溶解 77-97%。在一个实施方案中,药物组合物的全部活性组分在体外在 15 分钟溶解 52-72%,在 30 分钟溶解 66-86%,在 45 分钟溶解 73-93%。在另一个实施方案中,药物组合物的全部活性组分在体外在 10 分钟溶解 43-63%,在 15 分钟溶解 52-72%,在 20 分钟溶解 58-78%,在 30 分钟溶解 66-86%,在 45 分钟溶解 73-93%,在 60 分钟溶解 77-97%。在一个实施方案中,药物组合物的全部活性组分在体外在 10 分钟溶解 46-60%,在 15 分钟溶解 55-69%,在 20 分钟溶解 61-75%,在 30 分钟溶解 69-83%,在 45 分钟溶解 76-90%,并且在 60 分钟溶解 80-94%。在一个实施方案中,在 15 分钟至少 45%但是小于或等于 75%的全部活性组分溶解,在 60 分钟至少 75%的全部活性组分溶解。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分的药物组合物,其中与图 1 所示的参照溶解特征相比,药物组合物的全部活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数(f2)。在一个实施方案中,f2 是 56-100。在一个实施方案中,f2 是 60-100。在一个实施方案中,f2 是 65-100。在另一个实施方案中,f2 是 80-100。

[0045] 在一个实施方案中,活性组分是结晶。在另一个实施方案中,活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸。在一个具体实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸是 SAHA 晶形 I,并且特征在于基本上类似于附图 7A 所示的 X-射线衍射花样。在一个实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 9.0,9.4,17.5,19.4,20.0,24.0,24.4,

24.8, 25.0, 28.0° 2θ 的特征峰。

[0046] 在一个实施方案中, SAHA 晶形 I 的特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在约 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0 和 43.3° 2θ 的特征峰。在一个实施方案中, 结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0, 43.3° 2θ 的特征峰, 并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2θ 的峰。在一个实施方案中, 结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2θ 的特征峰, 并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2θ 的峰。在一个实施方案中, SAHA 晶形 I 的特征还在于, 缺乏一个在约 <8.7, 10.0-10.2, 13.4-14.0, 15.0-15.2, 17.5-19.0, 20.1-20.3, 21.1-21.3, 22.0-22.22, 22.7-23.0, 25.0-25.5, 26.0-26.2, 和 27.4-27.6° 2θ 的峰。在另一个实施方案中, SAHA 晶形 I 的特征还在于, 如通过 Perkins Elmer DSC 6 Instrument. 5 测定的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图具有在约 164.4±2.0 的一个最大值。在一个实施方案中, 结晶辛二酰苯胺异羟肟酸具有以下晶胞参数: **a= 10.9 Å, b= 7.9 Å, c = 16.4 Å**, α = 90°, β = 97.8°, γ = 90°, 空间群 P2₁/n。

[0047] 在一个具体实施方案中, 结晶辛二酰苯胺异羟肟酸是 SAHA 晶形 IV, 并且其特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在约 8.8, 9.3, 11.0, 12.4, 17.4, 19.4, 19.9, 22.4, 22.9, 23.83, 24.2, 24.8, 25.8, 27.0, 27.8, 28.4° 2θ 的特征峰。

[0048] 在一个实施方案中, 本发明提供了单一胶囊, 所述胶囊包含约 100mg 辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分, 其中全部活性组分具有特征如下的体外溶解特征: 在 15 分钟至少 45% 但是小于或等于 75% 的全部活性组分溶解, 在 60 分钟至少 75% 的全部活性组分溶解, 其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸, 并且其特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2θ 的特征峰, 并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2θ 的峰。

[0049] 在另一个实施方案中, 本发明提供了单一胶囊, 所述胶囊包含约 100mg 辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分, 其中与图 1 所示的参照溶解特征相比, 全部活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2), 其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸, 并且其特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2θ 的特征峰, 并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2θ 的峰。

[0050] 在另一个实施方案中, 本发明提供了单一胶囊, 所述胶囊包含约 100mg 辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分, 其中全部活性组分具有特征如下的体外溶解特征: 在 10 分钟溶解 43-63%, 在 30 分钟溶解 66-86%, 并且在 60 分钟溶解 77-97%, 其中活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸, 并且其特征在于, 其 X-射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2θ 的特征峰, 并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2θ 的峰。

[0051] 本发明还提供了单一口服单位剂型, 所述剂型包含约 120mg- 约 600mg 辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分, 其中与图 1 所示的参照溶解特征相比, 包含约 100mg 活性组分的一部分所述单位剂型的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2)。在一个实施方案中, 与图 1 所示的参照溶解特征相比, 体外溶解特征具有至少

70-100 的相似系数 (f2)。在一个实施方案中,活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2 θ 的特征峰,并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2 θ 的峰。

[0052] 本发明还提供了结晶组合物,所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分,其中与图 2 所示的参照溶解特征相比,约 100mg 活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2)。该结晶组合物是药物组合物的前体。当药物组合物呈胶囊形式时,结晶组合物是在包胶囊之前具有或不具有赋形剂的活性组分。在一个实施方案中,活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸,并且其特征在于,其 X- 射线衍射花样包括在 9.0, 9.4, 17.5, 19.4, 20.0, 24.0, 24.4, 24.8, 25.0, 28.0° 2 θ 的特征峰,并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2 θ 的峰。

[0053] 活性组分可以是结晶形式,条件是活性组分表现出特定溶解速度。活性组分还可以是非晶形。还可以将活性组分颗粒微粉化,或者活性组分可以是聚集的,颗粒,粉末,油,油悬浮液或任何其它固体形式。

[0054] 在上述组合物的特定实施方案中,活性组分是辛二酰苯胺异羟肟酸。

[0055] 本发明还包括药物组合物,所述组合物包含 SAHA 与碱的可药用盐,所述碱是无机碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁,和有机碱例如异丙胺、三甲胺、2- 乙基氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等。

[0056] 本发明还包括含有 SAHA 的水合物的药物组合物。术语“水合物”包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物等。具有特定粒径分布的组合物

[0057] 本发明还提供了药物组合物,所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分,其中对于从约 90-110 微米到约 120-250 微米的粒径,% 体积增加,在约 120-250 微米达到峰值,在该峰值之后减小。在一个实施方案中,与其它粒径的 % 体积相比,峰值是最高 % 体积。

[0058] 在一个实施方案中,粒径在约 90-110 微米之间的活性组分的 % 体积为约 2.0% - 约 10%。粒径在约 120-250 微米之间的活性组分的 % 体积为约 4.0% - 约 12%。在一个实施方案中,粒径在约 90-110 微米之间的活性组分的 % 体积为约 3.0% - 约 9%,并且粒径在约 120-250 微米之间的活性组分的 % 体积为约 5.0% - 约 11.5%。

[0059] 在另一个实施方案中,粒径在约 90-110 微米之间的颗粒的 % 体积为约 5.5% - 约 8.0%,并且粒径在约 120-250 微米之间的颗粒的 % 体积为约 6.5% - 约 9.0%。在一个实施方案中,粒径在约 90-110 微米之间的颗粒的 % 体积为约 6.0% - 约 7.5%,并且粒径在约 120-250 微米之间的颗粒的 % 体积为约 7.0% - 约 8.5%。

[0060] 在一个实施方案中,粒径小于约 105 微米的活性组分的 % 体积为约 45-85%,并且粒径大于约 105 微米的活性组分的 % 体积为约 55-15%。

[0061] 在一个实施方案中,对于从约 20-25 微米到约 35-40 微米的粒径,活性组分的 % 体积增加,在约 35-40 微米达到峰值,并且在该峰值之后减小。在一个实施方案中,粒径在约 20-25 微米的活性组分的 % 体积为约 1.0% - 约 4%,并且粒径在约 35-40 微米的活性组分的 % 体积为约 3.0% - 约 7%。

[0062] 在一个实施方案中,活性组分是结晶。在另一个实施方案中,活性组分是结晶辛二酰苯胺异羟肟酸。在一个具体实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸是 SAHA 晶形 I,并且

其特征在于,其 X-射线衍射花样基本上类似于图 7A 所示衍射花样。在一个实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 9.0,9.4,17.5,19.4,20.0,24.0,24.4,24.8,25.0,28.0° 2 θ 的特征峰。

[0063] 在一个实施方案中,SAHA 晶形 I 的特征在于,其 X-射线衍射花样包括在约 9.0,9.4,17.5,19.4,20.0,24.0,24.4,24.8,25.0,28.0 和 43.3° 2 θ 的特征峰。在一个实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 9.0,9.4,17.5,19.4,20.0,24.0,24.4,24.8,25.0,28.0,43.3° 2 θ 的特征峰,并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2 θ 的峰。在一个实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸的特征在于,其 X-射线衍射花样包括在 9.0,9.4,17.5,19.4,20.0,24.0,24.4,24.8,25.0,28.0° 2 θ 的特征峰,并且缺乏在 13.4-14.0 和 22.7-23.0° 2 θ 的峰。在一个实施方案中,SAHA 晶形 I 的特征还在于,缺乏一个在约 <8.7,10.0-10.2,13.4-14.0,15.0-15.2,17.5-19.0,20.1-20.3,21.1-21.3,22.0.-22.22,22.7-23.0,25.0-25.5,26.0-26.2,和 27.4-27.6° 2 θ 的峰。在另一个实施方案中,SAHA 晶形 I 的特征还在于,如通过 Perkins Elmer DSC 6 Instrument.5 测定的差示扫描量热法 (DSC) 热分析图具有在约 164.4 $\pm$ 2.0 的一个最大值。在一个实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸具有以下晶胞参数:**a=10.9 Å,b=7.9 Å,c=16.4 Å**, $\alpha=90^\circ$, $\beta=97.8^\circ$, $\gamma=90^\circ$,空间群 P2₁/n。

[0064] 在一个具体实施方案中,结晶辛二酰苯胺异羟肟酸是 SAHA 晶形 IV,并且其特征在于,其 X-射线衍射花样包括在约 8.8,9.3,11.0,12.4,17.4,19.4,19.9,22.4,22.9,23.83,24.2,24.8,25.8,27.0,27.8,28.4° 2 θ 的特征峰。

[0065] 药物组合物

[0066] 可以将活性组分掺入到适于口服给药的药物组合物中。可任选将活性组分与可药用载体或赋形剂一起掺入。在一个实施方案中,可药用载体是固体颗粒形式。在本发明中,可以使用通常用作载体或稀释剂的任何惰性赋形剂,例如树胶、淀粉、糖、纤维素材料或其混合物。在一个实施方案中,稀释剂是微晶纤维素。组合物还可以包含崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠)和润滑剂(例如硬脂酸镁),并且还可以包含一种或多种选自下列的添加剂:粘合剂、缓冲剂、蛋白酶抑制剂、表面活性剂、助溶剂、增塑剂、乳化剂、稳定剂、粘度增加剂、甜味剂、成膜剂或其任何组合。此外,本发明组合物可以呈控释或速释制剂的形式。

[0067] 在一个实施方案中,本文所述组合物还可以包含微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。制剂中活性组分和各种赋形剂的百分比可以改变。例如,组合物可以包含约 20-90%,约 50-80%或约 60-70%重量的活性组分。此外,组合物可以包含约 10-70%,约 20-40%,约 25-35%重量的作为载体或稀释剂的微晶纤维素。此外,组合物可以包含约 1-30%,约 1-10%,约 2-5%重量的作为崩解剂的交联羧甲基纤维素钠。此外,组合物可以包含约 0.1-5%或约 0.5-1.5%重量的作为稀释剂的硬脂酸镁。

[0068] 在一个实施方案中,药物组合物是约 50-80%重量的活性组分;约 20-40%重量的微晶纤维素;约 1-10%重量的交联羧甲基纤维素钠;和约 0.1-5%重量的硬脂酸镁。在另一个实施方案中,药物组合物是约 60-70%重量的活性组分;约 25-35%重量的微晶纤维素;约 2-5%重量的交联羧甲基纤维素钠;和约 0.5-1.5%重量的硬脂酸镁。在一个实施方案中,所述药物组合物包含约 50-200mg 或 50-600mg SAHA 晶形 I。

[0069] 本发明的一个实施方案是包含在明胶胶囊中的 SAHA 与微晶纤维素 NF(Avicel

Ph101), 交联羧甲基纤维素钠 NF (AC-Di-Sol) 和硬脂酸镁 NF 的固体制剂。另一个实施方案是包含下列组分的药物组合物: 约 100mg 活性组分、约 44.3mg 微晶纤维素、4.5mg 交联羧甲基纤维素钠、约 1.2mg 硬脂酸镁。

[0070] 在一个实施方案中, 药物组合物是口服给药, 即作为固体或液体形式给药。合适的固体口服制剂包括例如片剂、胶囊、丸剂、粒剂、小丸剂等。合适的固体口服制剂包括例如乳剂、油制剂等。在本发明的一个实施方案中, 组合物在胶囊中配制。根据该实施方案, 除了活性组分以及惰性载体或稀释剂以外, 本发明组合物还包含硬明胶胶囊。

[0071] 固体载体 / 稀释剂包括但不限于树胶、淀粉 (例如玉米淀粉、预胶化淀粉)、糖 (例如乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖)、纤维素材料 (例如微晶纤维素)、丙烯酸酯 (例如聚丙烯酸甲酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石粉或其混合物。

[0072] 对于液体制剂, 药用载体可以是非水溶液、悬浮液、乳液或油。非水溶剂的实例有丙二醇、聚乙二醇、可注射有机酯例如油酸乙酯。油的实例有石油、动物油、植物油或合成油, 例如花生油、豆油、矿物油、橄榄油、向日葵油和鱼肝油。悬浮液还可以包括下列组分: 不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂; 抗菌剂例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯; 抗氧化剂例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠; 螯合剂例如乙二胺四乙酸 (EDTA)。

[0073] 此外, 组合物还可以包含粘合剂 (例如阿拉伯胶、玉米淀粉、明胶、卡波姆、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、聚维酮)、崩解剂 (例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸、二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、瓜尔胶、羟乙酸淀粉钠、Primogel)、洗涤剂 (例如 Tween20、Tween80、Pluronic F68、胆汁酸盐)、蛋白酶抑制剂、表面活性剂 (例如十二烷基硫酸钠)、渗透促进剂、助溶剂 (例如二醇、聚乙二醇)、助流剂 (例如胶态二氧化硅)、抗氧化剂 (例如抗坏血酸、焦亚硫酸氢钠、丁化羟基苯甲醚)、稳定剂 (例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素)、粘度增加剂 (例如卡波姆、胶态二氧化硅、乙基纤维素、瓜尔胶)、甜味剂 (例如蔗糖、天冬甜素、柠檬酸)、矫味剂 (例如薄荷油、水杨酸甲酯或橙味矫味剂)、防腐剂 (例如 Thimerosal、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯)、润滑剂 (例如硬脂酸、硬脂酸镁、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠)、助流剂 (例如胶态二氧化硅)、增塑剂 (例如邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯)、乳化剂 (例如卡波姆、羟丙基纤维素、十二烷基硫酸钠)、聚合物包衣 (例如 poloxamers 或 poloxamines)、包衣和薄膜形成剂 (例如乙基纤维素、丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯) 和 / 或辅助剂。

[0074] 在一个实施方案中, 将活性组分用载体配制, 所述载体将保护化合物不被身体快速消除, 例如控释制剂, 包括植入剂和微胶囊递送系统。可以使用生物可降解的、生物相容的聚合物, 例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。制备这样的制剂的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。这些材料可以从 Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc 商购获得。脂质体悬浮液 (包括靶向于感染细胞的具有病毒抗原的单克隆抗体的脂质体) 也可以用作药用载体。这些脂质体可以根据本领域技术人员已知的方法, 例如 U. S. 专利 4, 522, 811 中, 描述的方法制得。

[0075] 含有活性组分的药物组合物的制备是本领域众所周知的, 例如通过混合、制粒或成片加工来制得。经常将活性治疗组分与可药用并且与活性组分相容的赋形剂混合。对于口服给药, 将活性剂与用于该目的的常用添加剂例如载体、稳定剂或惰性稀释剂混合。并且通过常规方法转化成用于给药的合适剂型例如如上所述的片剂, 包衣片剂, 硬或软明胶

胶囊,水、醇或油悬浮液等。

[0076] 在一个实施方案中,将口服组合物配制成为易于给药和剂量一致性的单位剂型。本文所用的单位剂型称为物理不连续单位,其适于作为治疗个体的单位剂量;每个单位含有经计算能够产生所需疗效的预定量的活性组分和所需药物载体。关于本发明单位剂型的规格决定于并且直接依赖于活性组分的独特性质和希望达到的疗效,以及这样的活性化合物用于治疗个体的领域所固有限制。在一些实施方案中,单位剂型含有约 600mg、550mg、500mg、450mg、400mg、350mg、300mg、250mg、200mg、150mg、110mg、105mg、100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mg、50mg、45mg 或 40mg 活性组分。在一个实施方案中,活性组分的量是约 100mg。

[0077] 药物组合物还可以与关于给药的说明书一起包含在容器、包装或配药器中。在一个实施方案中,药物组合物是单一胶囊,其中活性组分的量是约 100mg。在一个实施方案中,药物组合物是两个胶囊,其中每个胶囊含有约 50mg 的活性组分。

[0078] 制备具有特定溶解速度的组合物的方法

[0079] 本发明提供了制备结晶组合物的方法,所述结晶组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分,其中与图 2 所示的参照溶解特征相比,约 100mg 活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2),所述方法包括下列步骤:

[0080] (a) 结晶至少两批所述活性组分;和

[0081] (b) 混合至少两批结晶活性组分以产生所述结晶组合物。

[0082] 在另一个方法中,结晶组合物是通过下列步骤制得的:

[0083] (a) 研磨或湿研磨结晶活性组分,以产生至少一个第一批结晶活性组分;

[0084] (b) 将活性组分结晶以产生至少一个第二批结晶活性组分,该第二批结晶活性组分在大小上大于研磨或湿研磨的结晶活性组分;

[0085] (c) 将至少第一批与至少第二批结晶活性组分混合,以获得所述结晶组合物。

[0086] 然后可将结晶组合物进一步加工,以制得药物组合物,其中与图 1 所示的参照溶解特征相比,全部活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2)。这可通过给结晶组合物施加压力,例如通过将结晶组合物与或不与赋形剂一起包胶囊来实现。由于在胶囊包装过程中产生的压力,活性组分的颗粒会发生破裂,这会影响粒径分布,从而影响溶解速度。颗粒破裂的量可以受到胶囊密度的影响,而胶囊密度受到填充剂和胶囊填充重量的影响。

[0087] 因此,在另一个实施方案中,本发明提供了制备药物组合物的方法,所述组合物包含辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物作为活性组分,其中与图 1 所示的参照溶解特征相比,药物组合物的全部活性组分的体外溶解特征具有至少 50-100 的相似系数 (f2),所述方法包括下列步骤:

[0088] (a) 将至少两批所述活性组分结晶;

[0089] (b) 将至少两批结晶活性组分混合;和

[0090] (c) 从混合的两批活性组分制备所述药物组合物。

[0091] 在一个实施方案中,结晶活性组分是通过将活性组分或粗制的活性组分从有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中结晶而制得的。在一个实施方案中,有机溶剂是甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇和乙酸当中的一种或多种。在一个实施方案中,有机溶剂是乙醇。在一个实

施方案中,混合物包含约 40-99%乙醇。在一个实施方案中,混合物包含约 40-99%乙醇和 60-1%水。在一个实施方案中,步骤(c)是通过将一部分混合的结晶活性组分包入胶囊来进行的。

[0092] 在另一个方法中,药物组合物是通过下列步骤制得的:

[0093] (a) 研磨或湿研磨结晶活性组分,以产生至少一个第一批结晶活性组分;

[0094] (b) 将活性组分结晶以产生至少一个第二批结晶活性组分,该第二批结晶活性组分在大小上大于研磨或湿研磨的结晶活性组分;

[0095] (c) 将至少第一批与至少第二批结晶活性组分混合;和

[0096] (d) 从所述混合的第一批和第二批制备所述组合物。

[0097] 在一个实施方案中,第一批结晶活性组分具有小于约 50 μm 的平均粒径,第二批结晶活性组分具有小于约 130 μm 的平均粒径。在另一个实施方案中,第一批结晶活性组分具有小于约 50 μm 的平均粒径,第二批结晶活性组分具有约 120-160 μm 的平均粒径。在一个具体实施方案中,95%的第一批结晶活性组分小于约 100 μm 。在一个实施方案中,95%的第二批晶体小于约 300 μm 。在一个实施方案中,步骤(d)是通过将一部分混合的结晶活性组分包入胶囊来进行的。

[0098] 在一个实施方案中,第一批结晶活性组分具有小于约 60 μm 的平均粒径,并且第二批结晶活性组分具有约 100-250 μm 的平均粒径。在另一个实施方案中,第一批结晶活性组分具有约 25-45 μm 的平均粒径,并且第二批结晶活性组分具有约 130-180 μm 的平均粒径。

[0099] 在一个实施方案中,结晶活性组分是通过将活性组分或粗制的活性组分从有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中结晶而制得的。在一个实施方案中,有机溶剂是甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇和乙酸当中的一种或多种。在一个实施方案中,有机溶剂是乙醇。在一个实施方案中,混合物包含约 40-99%乙醇。在一个实施方案中,混合物包含约 40-99%乙醇和 60-1%水。

[0100] 在另一个实施方案中,在步骤(c)中,将约 40-95%的第二批结晶活性组分与约 60-5%的第一批研磨的结晶活性组分混合。

[0101] 在上述方法的一个实施方案中,结晶步骤涉及加入晶种。在上述方法的另一个实施方案中,混合比例是通过计算机模拟程序来确定的,该程序使用包胶囊破裂模型和溶解模型。在一个实施方案中,将混合比例优化以获得其中 SAHA 的溶解速度特征类似于图 1 中参照溶解速度特征的组合物。

[0102] 本发明提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物的重结晶活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0103] (a) 将结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成浆液;

[0104] (b) 把浆液加热以建立 2-30%未溶解的结晶活性组分;和

[0105] (c) 将该浆液冷却以获得重结晶的活性组分。

[0106] 在一个实施方案中,(a) 中的结晶活性组分具有小于约 60 μm 的平均粒径。

[0107] 在另一个实施方案中,结晶活性组分是通过以下步骤制得的:

[0108] (i) 将结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成浆液;和

[0109] (ii) 将该浆液湿研磨以获得湿研磨的结晶活性组分。

[0110] 在另一个实施方案中,结晶活性组分是通过将结晶活性组分进行干研磨而制得的。在另一个实施方案中,结晶活性组分是在羟基胺存在下获得的。

[0111] 在一个实施方案中,在步骤(a)中,使用40-99%乙醇和60-1%水。在另一个实施方案中,在步骤(b)中,把浆液在60-75℃加热1-3小时。在另一个实施方案中,步骤(c)是通过在约15-72小时内从60-75℃冷却至25-5℃来进行的。

[0112] 在另一个实施方案中,上述方法还包括将约40-95%重结晶的活性组分与约60-5%平均粒径小于约60 μm的结晶活性组分混合。

[0113] 本发明还提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸的结晶活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0114] (a) 将结晶活性组分加到40-99%乙醇与60-1%水的混合物中以形成浆液;

[0115] (b) 将该浆液加热以建立2-30%未溶解的结晶活性组分;

[0116] (c) 将该浆液冷却以获得重结晶的活性组分;和

[0117] (d) 将约40-95%重结晶的活性组分与约60-5%平均粒径小于约60 μm的结晶活性组分混合。

[0118] 本发明还提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物的重结晶的活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0119] (a) 将结晶活性组分加到有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中以形成浆液;

[0120] (b) 把该浆液湿研磨,以获得平均粒径小于约50 μm的结晶活性组分;

[0121] (c) 将湿研磨的浆液加热以建立约5-30%晶床;和

[0122] (d) 把该浆液冷却至25℃以下以获得重结晶的活性组分。

[0123] 在一个实施方案中,在步骤(a)中,混合物含有乙醇和水,特别是约40-95%乙醇。在一个具体实施方案中,使用约1:1乙醇与水的混合物。在另一个具体实施方案中,使用约9:1乙醇与水的混合物。在一个实施方案中,在湿研磨步骤之后,至少80-95%,或者在另一个实施方案中,95%的结晶活性组分具有小于约100 μm的粒径。

[0124] 在一个实施方案中,步骤c)建立约10-20%晶床。在一个具体实施方案中,步骤c)建立约15%晶床。在一个实施方案中,步骤c)是通过将湿研磨的浆液在60-70℃加热1-3小时来实现的。在另一个实施方案中,步骤c)是通过将湿研磨的浆液在63-66℃加热1-3小时来实现的。在一个具体实施方案中,步骤c)是通过将湿研磨的浆液在64-65℃加热约1-3小时。

[0125] 在一个实施方案中,步骤(d)是通过在约15-30小时内从60-70℃冷却至25-5℃来进行的。在另一个实施方案中,步骤(d)是通过在约15-30小时内从64-65℃冷却至20-5℃来进行的。冷却过程可涉及以下操作的组合:在规定时间内降低温度,和在规定时间内保持温度。

[0126] 上述方法还包括以下步骤:将重结晶的活性组分与通过等同于步骤(a)和(b)的步骤获得的湿研磨的结晶活性组分混合。湿研磨的结晶活性组分可以取自一部分步骤(b)的湿研磨材料。或者,湿研磨的结晶活性组分可以单独地根据步骤(a)和(b)制得。因此,湿研磨的结晶活性组分可以在与重结晶的活性组分的结晶条件相比相同或不同的溶剂或混合物中制得。混合比例可以通过计算机模拟软件来确定。在一个实施方案中,混合比例是60-80%重结晶的活性组分与40-20%湿研磨的结晶活性组分。在一个具体实施方案中,混

合比例是约 70% 重结晶的活性组分与约 30% 湿研磨的结晶活性组分。在另一个具体实施方案中,在步骤 (a) 中,使用 9:1 或 1:1 的乙醇与水的混合物,并且混合比例是 70% 重结晶的活性组分和 30% 湿研磨的结晶活性组分。

[0127] 本发明还提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物的重结晶的活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0128] (a) 在第一个容器中,将结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成浆液;

[0129] (b) 将该浆液在第一个容器中加热以溶解基本上所有结晶活性组分;

[0130] (c) 将步骤 (b) 的混合物在第一个容器中冷却至使溶液过饱和的温度;

[0131] (d) 将结晶活性组分的晶种加到步骤 (c) 的混合物中;

[0132] (e) 将步骤 (d) 的混合物在与步骤 (c) 相同的温度老化;

[0133] (f) 将步骤 (e) 的混合物冷却以获得重结晶的活性组分。

[0134] 在一个实施方案中,步骤 (d) 包括下列步骤:

[0135] (i) 将结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成晶种浆液;

[0136] (ii) 将晶种浆液加热和老化以溶解一部分晶种;

[0137] (iii) 将步骤 (ii) 的混合物冷却至与步骤 (c) 相同的温度;

[0138] (iv) 将步骤 (iii) 的晶种浆液转移到第一个容器中。

[0139] 在一个实施方案中,步骤 (i) 的结晶活性组分具有小于约 60 μm 的平均粒径。在另一个实施方案中,步骤 (i) 是通过下列步骤制得的:(v) 将结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成晶种浆液;

[0140] (vi) 将该浆液湿研磨以获得湿研磨的结晶活性组分。

[0141] 在另一个实施方案中,步骤 (i) 是通过下列步骤制得的:

[0142] (v) 将结晶活性组分干研磨;

[0143] (vi) 将干研磨的结晶活性组分加到有机溶剂、水或其混合物中以形成晶种浆液。

[0144] 在另一个实施方案中,在步骤 (vi) 之后,还包括在步骤 (d 之前分离、洗涤和干燥湿研磨的结晶活性组分的步骤。

[0145] 在一个实施方案中,步骤 (a) 的结晶活性组分是在羟基胺存在下获得的。在另一个实施方案中,在步骤 (a) 和 (i) 中,使用 40-99% 乙醇与 60-1% 水的混合物。在另一个实施方案中,在步骤 (a) 和 (i) 中,使用比例为 49:51-51:49 的乙醇与水的混合物。

[0146] 在一个实施方案中,在步骤 (b) 中,把浆液在 15psig 的最小压力下加热至 60-75°C。在另一个实施方案中,在步骤 (b) 中,把浆液在 15psig 的最小压力下加热至 67-70°C。

[0147] 在一个实施方案中,在步骤 (c) 中,将混合物冷却至 60-65°C。在另一个实施方案中,在步骤 (c) 中,将混合物冷却至 61-63°C。

[0148] 在一个实施方案中,在步骤 (ii) 中,把晶种浆液加热至 62-66°C。在另一个实施方案中,在步骤 (ii) 中,把晶种浆液加热至 64-65°C。

[0149] 在一个实施方案中,步骤 (f) 是通过在约 15-72 小时内从 60-70°C 冷却至 25--5°C 来进行的。在另一个实施方案中,步骤 (f) 是通过在约 15-72 小时内从 60-64°C 冷却至 0-10°C 来进行的。

[0150] 本发明还提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸或其可药用盐或水合物的重结晶的活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0151] (a) 将结晶活性组分加到有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中以形成浆液;

[0152] (b) 把浆液湿研磨以获得平均粒径小于约 50 μm 的结晶活性组分;

[0153] (c) 将该湿研磨的浆液加热至 60–70°C 以产生晶种浆液;

[0154] (d) 将结晶活性组分加到有机溶剂或有机溶剂与水的混合物中;

[0155] (e) 将步骤 (d) 中的材料加热以溶解结晶活性组分;

[0156] (f) 将步骤 (e) 中的材料冷却,以获得不具有任何成核作用的过饱和溶液;

[0157] (g) 将步骤 (c) 中的晶种浆液转移到该过饱和溶液中;和

[0158] (h) 将步骤 (g) 中的材料冷却至 25°C 以下。

[0159] 在一个实施方案中,在步骤 (a) 和 (d) 中,使用含有乙醇和水,特别是含有约 40–95% 乙醇的混合物。在一个具体实施方案中,使用约 1:1 的乙醇与水的混合物。在另一个具体实施方案中,使用约 9:1 的乙醇与水的混合物。在步骤 (a) 或 (d) 中使用的有机溶剂的百分比可以相同或不同。例如,在步骤 (a) 中,可以使用约 40–100% 乙醇,而在步骤 (d) 中,可以使用约 1:1 或 9:1 的乙醇与水的混合物。在一个实施方案中,湿研磨步骤之后,至少 80–95% 或 95% 的结晶活性组分具有小于约 100 μm 的粒径。

[0160] 在一个实施方案中,步骤 (c) 建立约 10–20% 的晶床。在一个具体实施方案中,步骤 (c) 建立约 15% 的晶床。在另一个实施方案中,将湿研磨的浆液加热至 63–67°C。在另一个实施方案中,在 20–25psig 将湿研磨的浆液加热至 62–66°C,并且冷却至 61–63°C。在另一个实施方案中,将湿研磨的浆液加热以溶解 50% 的晶种固体。

[0161] 在一个实施方案中,在步骤 (e) 中,在 65–75°C 进行加热。在一个具体实施方案中,在步骤 (e) 中,在 67–70°C 进行加热。在一个实施方案中,在步骤 (e) 中,加热在 20–25psig 压力下进行。在另一个实施方案中,在步骤 (f) 中,在 60–65°C 进行冷却。在另一个实施方案中,在步骤 (f) 中,在 61–63°C 进行冷却。

[0162] 在另一个实施方案中,在步骤 (g) 之后以及步骤 (h) 之前,将该混合物在 61–63°C 老化 2 小时。在一个实施方案中,在步骤 (h) 中,冷却是通过在 26 小时内的 3 个线性步骤来进行的。

[0163] 本发明还提供了制备辛二酰苯胺异羟肟酸的重结晶的活性组分的方法,所述方法包括下列步骤:

[0164] (a) 在第一个容器中,将结晶活性组分加到 40–99% 乙醇与 60–1% 水的混合物中以形成浆液;

[0165] (b) 将第一个容器中的浆液加热以溶解基本上所有结晶活性组分;

[0166] (c) 将步骤 (b) 中的混合物在第一个容器中冷却以让溶液过饱和;

[0167] (d) 将结晶活性组分加到步骤 (c) 的混合物中;

[0168] (e) 将步骤 (d) 的混合物在与步骤 (c) 相同的温度老化;

[0169] (f) 将步骤 (e) 的混合物冷却以获得重结晶的活性组分。

[0170] 在上述方法的一个具体实施方案中,活性组分是辛二酰苯胺异羟肟酸。在一个实施方案中,结晶活性组分是 SAHA 晶形 I。

[0171] 用有机溶剂进行结晶

[0172] 在一个具体实施方案中,让结晶活性组分或重结晶的活性组分从有机溶剂或水与有机溶剂的混合物中结晶.有机溶剂可以是醇例如甲醇、乙醇或异丙醇.在一个实施方案中,有机溶剂是甲醇、乙醇、乙腈、异丙醇和乙酸中的一种或多种.在一个实施方案中,有机溶剂是乙醇。

[0173] 在另一个实施方案中,有机溶剂与水的混合物包含约 1-99% 有机溶剂和约 99-1% 水.在另一个实施方案中,混合物包含约 40-99% 乙醇与 60% -1% 水.在一个实施方案中,混合物包含约 15-85% 有机溶剂和约 1-15% 水.在一个具体实施方案中,混合物包含约 85% 有机溶剂和约 15% 水.在另一个具体实施方案中,混合物包含 1:1 的乙醇与水.在另一个实施方案中,混合物包含 9:1 的乙醇与水.有机溶剂与水的百分比是按体积计。

[0174] 在一个具体实施方案中,有机溶剂与水的混合物是醇与水的混合物(例如甲醇/水、乙醇/水、异丙醇/水等).然而,对于本领域技术人员来说显而易见的是,本文所述的结晶方法可以在任意合适的溶剂或溶剂混合物中进行,所述溶剂或溶剂混合物可以由有机合成领域技术人员容易地选择.本文所用的这样的合适有机溶剂包括,例如但不限于氯代溶剂、烃类溶剂、醚类溶剂、极性质子溶剂和极性非质子溶剂.合适的卤代溶剂包括但不限于四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、1,2-二氯乙烷、2-氯丙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、邻二氯苯、氯苯、氟苯、氟三氯甲烷、氯三氟甲烷、溴三氟甲烷、四氯化碳、二氯氟甲烷、氯二氟甲烷、三氟甲烷、1,2-二氯四氟乙烷和六氟乙烷.合适的烃类溶剂包括但不限于苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、间二甲苯、邻二甲苯或对二甲苯、辛烷、茚满、壬烷.合适的醚类溶剂包括但不限于二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、呋喃、乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二甘醇二甲醚、二甘醇二乙醚、三甘醇二异丙基醚、茴香醚或叔丁基甲基醚。

[0175] 合适的极性质子溶剂包括但不限于甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁醇、叔丁醇、2-乙氧基乙醇、二甘醇、1-戊醇、2-戊醇、3-戊醇、新戊醇、叔戊醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚、环己醇、苯甲醇、苯酚和甘油.合适的极性非质子溶剂包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈(ACN)、二甲亚砆、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸叔丁酯、环丁砆、N,N-二甲基丙酰胺、硝基甲烷、硝基苯、六甲基磷酰胺。

[0176] 给药方法

[0177] 在本文描述的所用方法中,药物组合物可以胶囊的形式口服给药.按照本文描述的方法,可以将组合物以一次/日、两次/日或三次/日的单位剂量的给药。

[0178] 日给药可以连续重复几天至几年.口服治疗可以持续一周至患者的生命期间.在一个实施方案中,连续给药五天,然后对患者进行评估以确定是否需要进一步给药.给药可以是连续的或者断续的,即治疗若干天然后停止一段时间。

[0179] 可以将本发明药物组合物以 25-4000mg/m² 的总日剂量口服给,例如约 25-1000mg、50-1000mg、100mg、200mg、300mg、400mg、600mg、800mg、1000mg 等.在给药时,通常将化合物以最高至 400mg 的单一剂量给药于患者.对于较高的总剂量(即高于 400mg),将总剂量分

成多个剂量,例如,两次/日、三次/日等,或者分布在一天内的均等期间。例如,可以将两个剂量-例如每个剂量 500mg-间隔 12 小时给药以达到一天内的 1000mg 总剂量。

[0180] 在一个实施方案中,将 SAHA 以 200mg 的总日剂量给药于患者。在另一个实施方案中,将 SAHA 以 400mg 的总日剂量给药于患者。在另一个实施方案中,将 SAHA 以 600mg 的总日剂量给药于患者。

[0181] 在一个实施方案中,给药于患者的活性组分的量低于将会在患者中导致毒性的量。在某些实施方案中,给药于患者的活性组分的量低于导致患者血浆中的化合物浓度等于或超过化合物的毒性水平的量。在一个实施方案中,将患者血浆中的活性组分的浓度保持在约 10nM-约 5000nM 之间。在本发明的实施中,给药于患者的活性组分的最佳量将取决于所用的具体化合物和被治疗的癌症类型。

[0182] 联合治疗

[0183] 本发明方法还包括最初向个体给药抗癌剂以便使个体中的增生性细胞对抗癌剂产生抗药性,然后给药有效量的任何本发明组合物,有效的选择性地诱导所述细胞的末端分化、细胞生长停止和/或脱噬作用。

[0184] 抗癌剂可以是众多化疗剂中的一种,例如烷化剂、抗代谢物、激素、抗生素、秋水仙碱、长春花生物碱、L-天冬酰胺酶、甲基苄肼、羟基脲、米托坦、亚硝基脲或咪唑甲酰胺。适宜的剂是促进微管蛋白的去极化的剂。在一个实施方案中,抗癌剂是秋水仙碱或长春花生物碱;长春碱或长春新碱。在其中抗癌剂是长春新碱的实施方案中,细胞优选是被治疗的,以便其在约 5mg/ml 的浓度对长春新碱具有抗药性。治疗细胞以使其对抗癌剂具有抗药性,可以通过将细胞与剂接触至少 3-5 天来实现。所得细胞与任何上述化合物的接触是如前文所述进行的。除了上述化疗剂以外,也可以在放疗的同时给药本发明化合物。

[0185] 烷化剂

[0186] 烷化剂与亲核残余-例如 DNA 生产的核苷前体上的化学实体-进行反应。其通过将这些核苷酸烷基化并阻止其装配到 DNA 中来影响细胞分裂过程。

[0187] 烷化剂的实例包括,但不限于,二氯乙胺(氮芥,例如丁苯酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、美法仑、乌拉莫司汀)、环乙亚胺(例如噻替派)、烷基酮磺酸盐(例如百消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、链佐星)、非典型烷化剂(六甲蜜胺、dacarbazine 和丙卡巴肼)、铂化合物(卡铂和施铂锭)。这些化合物与磷酸盐、氨基、羟基、巯基、羧基和咪唑基团反应。

[0188] 在生理条件下,这些药物电离并产生附着在敏感的核酸和蛋白质上的带正电荷的离子,从而导致细胞循环的停止和细胞死亡。由于独立地发挥其细胞周期的特定时期的活性,烷化剂因而是细胞循环 phasespecific 剂。氮芥和烷基酮磺酸盐在 G1 或 M 阶段对细胞是最有效的。亚硝基脲、氮芥和环乙亚胺削弱 G1 和 S 阶段向 M 阶段的进行。Chabner and Collins eds. (1990) "Cancer Chemotherapy: Principles and Practice", Philadelphia: JB Lippincott。

[0189] 烷化剂对各种增生性疾病具有活性,并且在治疗白血病和淋巴瘤以及实体肿瘤中具有显著活性。临床上,这类药物常规用于治疗急性和慢性白血病;霍奇金病;非霍奇金淋巴瘤;多发性骨髓瘤;原发性脑肿瘤(primary brain tumors);乳腺癌、卵巢癌、肺癌、膀胱癌、子宫颈癌、头和颈癌和恶性黑素瘤。

[0190] 所有烷化剂所共有的主要毒性是骨髓抑制。另外,通常发生程度不等的胃肠不利影响,并且各种器官毒性与具体的化合物相关联。Black and Livingston(1990)Drugs39:489-501 ;and39:652-673。

[0191] 抗生素

[0192] 抗生素(例如细胞毒素抗生素)通过直接抑制 DNA 或 RNA 合成而其作用,并且作用于整个细胞循环。抗生素的实例包括安慈拉环素(例如阿霉素、柔红霉素、表柔比星、依达比星和 anthracenedione)、丝裂霉素 C、博来霉素、放线霉素、plicatomycin。这些抗生素剂通过靶向不同的细胞组分来干扰细胞生长。例如,安慈拉环素通常被认为在转录活性 DNA 的区域中干扰 DNA 拓扑异构酶 II 的作用,其导致 DNA 链断裂。

[0193] 博来霉素通常被认为将离子整合铁并形成活化的络合物,其然后结合到 DNA 碱基上,从而导致链断裂和细胞死亡。

[0194] 抗生素剂被用作治疗各种增生性疾病,包括乳腺癌、肺癌、胃癌和甲状腺癌、淋巴瘤、髓细胞源性白血病、骨髓瘤和肉瘤。在该类型内,安慈拉环素的主要毒性是骨髓抑制,特别是粒细胞减少。粘膜炎症通常伴随粒细胞减少,并且其严重性与骨髓抑制的程度相关。与高剂量给药安慈拉环素相关的还有显著的心脏毒性。

[0195] 抗代谢剂

[0196] 抗代谢剂(即抗代谢物)是干扰癌细胞生理和增生所必需的代谢过程的一类药物。快速增生的癌细胞需要连续不断地合成大量的核酸、蛋白质、脂质和其它必需的细胞成分。

[0197] 许多抗代谢物抑制嘌呤或嘧啶核苷的合成或者抑制 DNA 复制的酶。有些抗代谢物还干扰核糖核苷和 RNA 的合成和/或氨基酸代谢以及蛋白质合成。通过干扰必需的细胞成分的合成,抗代谢物能够延迟或阻止癌细胞的生长。抗代谢剂的实例包括,但不限于,氟脲嘧啶(5-FU)、氟脲苷(5-FUdR)、甲胺蝶呤、亚叶酸、羟基脲、硫脲嘌呤(6-TG)、巯基嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷、喷司他汀、盐酸氟达拉滨、克拉屈滨(2-CDA)、天门冬酰胺酶和吉西他滨。

[0198] 抗代谢剂广泛用于治疗若干普通形式的癌症,包括结肠癌、直肠癌、乳腺癌、肝癌、胃癌和胰腺癌、恶性黑素瘤、急性和慢性白血病和毛细胞白血病。抗代谢物治疗的许多不利作用起因于有丝分裂活性组织-例如骨髓或胃肠粘膜-中的细胞增殖的抑制。用这些药剂治疗的患者通常遭受骨髓抑制、口炎、腹泻和脱发。Chen and Grem(1992)Curr. Opin. Oncol. 4:1089-1098。

[0199] 激素剂

[0200] 激素剂是调节其目标器官的生长和发育的一类药物。大多数激素剂是性甾体及其衍生物和类似物,例如雌激素、孕激素、抗雌激素、雄激素、抗雄激素和孕酮。这些激素剂可以作为下调受体表达和必需的基因转录的性甾体受体的拮抗剂。这样的激素剂的实例是合成雌激素(例如己烯雌酚)、抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、fluoxymerol 和雷洛昔芬)、抗雄激素(比卡鲁胺、尼鲁米特、氟他胺)、芳香酶抑制剂(例如安鲁米特、阿那曲唑和四唑)、黄体化激素释放激素(LHRH)类似物、酮康唑、醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮和米非司酮。

[0201] 激素剂用于治疗乳腺癌、前列腺癌、黑素瘤和脑膜瘤。由于激素的主要作用是通过类固醇受体介导的,60%的受体阳性乳腺癌对 first-line 激素治疗起反应;低于 10%的受

体阴性肿瘤起反应。与激素剂有关的主要副作用是潮红。常见的表现是骨疼痛的突然增加、皮肤损害周围的红斑和导致血钙过多。

[0202] 尤其是,孕激素用于治疗子宫内膜癌,因为这些癌发生在处于不受孕激素对立的高水平雌激素的女性中。

[0203] 抗雄激素用于治疗激素依赖的前列腺癌。其用于降低睾酮的水平,从而抑制肿瘤的生长。

[0204] 激素治疗乳腺癌包括降低增生的乳腺细胞中的雌激素受体的雌激素依赖活化的水平。抗雌激素通过与雌激素结合并阻止共活化剂的补充来其作用,从而抑制雌激素信号。

[0205] LHRH 类似物用于治疗前列腺癌以降低睾酮的水平,从而减少肿瘤的生长。

[0206] 芳香酶抑制剂通过抑制激素合成所需要的酶而其作用。在绝经后的女性中,雌激素的主要来源是通过芳香酶进行的雄甾烯二酮的转化。

[0207] 得自植物的药剂

[0208] 得自植物的药剂是从植物得到的或在该药剂的分子结构基础上进行修饰而获得的一类药物。其通过阻止细胞分裂所必不可少的细胞成分的装配来抑制细胞复制。

[0209] 得自植物的药剂的实例包括长春花生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春地辛、长春利定和长春瑞滨)、鬼臼毒素(例如依托泊苷(VP-16)和替尼泊苷(VM-26))、紫杉烷(例如紫杉醇和多西他赛)。这些得自植物的药剂通常作为与微管蛋白结合并抑制有丝分裂的抗有丝分裂剂。鬼臼毒素例如依托泊苷据信通过与拓扑异构酶相互作用来干扰 DNA 合成,从而导致 DNA 链断裂。

[0210] 得自植物的药剂用于治疗很多类型的癌症。例如,长春新碱用于治疗白血病、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、和童年肿瘤成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤和维尔姆斯瘤。长春碱用于抗淋巴瘤、睾丸癌、肾细胞癌、蕈样肉芽肿病和卡波西肉瘤。多西他赛已经显示抗晚期乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和卵巢癌期望活性。

[0211] 依托泊苷对宽范围的肿瘤具有活性,其中小细胞肺癌、睾丸癌和 NSCLC 最敏感。

[0212] 得自植物的药剂对被治疗的患者会引起显著的副作用。长春花生物碱显示不同范围的临床毒性。长春花生物碱的副作用包括神经毒性、改变了的血小板功能、骨髓抑制和白细胞减少。紫杉醇引起剂量限制的中性细胞减少以及其它造血细胞系的相对贫乏。表鬼臼毒素的主要毒性是血液学的(中性细胞减少和血小板减少)。

[0213] 其它副作用包括暂时性肝酶异常、脱发、过敏反应和外周神经病。

[0214] 生物药剂

[0215] 生物药剂是在单独使用或与化疗和/或放疗联合使用时引起癌/肿瘤消退的一类活质分子。生物药剂的实例包括免疫调节蛋白例如细胞因子、抗肿瘤抗原的单克隆抗体、肿瘤抑制基因和癌症疫苗。

[0216] 细胞因子具有极强的免疫调节活性。某些细胞因子例如白介素-2(IL-2,阿地白介素)和干扰素- α (IFN- α)显示抗肿瘤活性,并且已被核准用于治疗转移的肾细胞癌和转移的恶性黑素瘤的患者。IL-2 是其为 T-细胞介导的免疫反应的中枢的 T-细胞生长因子。IL-2 对某些患者的选择性抗肿瘤作用据信是辨别自己和非己的细胞介导的免疫反应的结果。

[0217] 干扰素- α 包括具有重叠活性的 23 种相关亚型。IFN- α 具有抗多种实体和血液恶性肿瘤的证明了的活性,后者显得特别敏感。

[0218] 干扰素的实例包括,干扰素- α 、干扰素- β (成纤维细胞干扰素)和干扰素- γ (成纤维细胞干扰素)。其它细胞因子的实例包括红细胞生成素 (依泊汀- α)、粒细胞-CSF (非格司亭)和粒细胞、巨噬细胞-CSF (沙格司亭)。除了细胞因子以外的其它免疫调节因子包括杆菌 Calmette-Guerin、左旋咪唑和奥曲肽、模拟天然存在的激素促生长素抑制素的效应的长时间作用奥曲肽。

[0219] 而且,抗癌治疗可以包括通过用在肿瘤接种疫苗方法抗体和试剂中使用的免疫疗法进行的治疗。该治疗中的第一药物种类是抗生素,其单独存在或者携带例如癌细胞的毒素或化学治疗剂/细胞毒害剂。抗肿瘤抗原的单克隆抗体由肿瘤表达的引起抗肿瘤抗原的抗体,优选肿瘤特异性抗体。例如,单克隆抗体 **HERCEPTIN®** (曲妥单抗)是抗人表皮生长因子 2 (HER2) 而产生的,其在某些乳腺肿瘤包括转移的乳腺癌中被过度表达。HER2 代表的过度表达在临床中与更具侵略型的疾病和不良预后相关联。**HERCEPTIN®** 用作治疗其肿瘤过度表达 HER2 蛋白的转移乳腺癌的患者的单一药剂。

[0220] 抗肿瘤抗原的单克隆抗体的另外的实例是 **RITUXAN®** (利妥昔单抗),其抗淋巴瘤细胞上的 CD20,并且选择性地耗尽正常和恶性 CD20+pre-B 成熟 B 细胞。

[0221] RITUXAN 用作治疗患有复发的或难治的低级或滤泡 CD20+B 细胞非霍奇金淋巴瘤的患者的单一药剂。**MYELOTARG®** (gemtuzumabozogamicin) and **CAMPATH®** (alemtuzumab) 是可以使用的抗肿瘤抗原的单克隆抗体的其它实例。

[0222] 肿瘤抑制基因是起抑制细胞生长和分裂循环作用,从而阻止瘤形成发展的基因。肿瘤抑制基因的突变导致细胞忽略抑制信号的网络的一个或多个组元,从而克服细胞循环关卡并导致较高比率的被控制细胞的生长癌。肿瘤抑制剂的实例包括 Dpc-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1 和 BRCA2。

[0223] DPC4 与前列腺癌有关并参与抑制细胞分裂的细胞质路径。NF-1 编码抑制 Ras 的蛋白-细胞质抑制蛋白。NF-1 与神经系统的神经纤维瘤和嗜铬细胞瘤以及骨髓白血病有关。NF-2 编码与神经系统的脑膜瘤、施万鞘瘤和室管膜瘤有关的核蛋白。RB 编码 pRB 蛋白-其为细胞循环的主要抑制剂的核蛋白。RB 与成视网膜细胞瘤以及骨癌、膀胱癌、小细胞肺癌和乳腺癌。P53 编码调节细胞分裂并诱导细胞程序死亡的 p53 蛋白。在多种癌症中发现了 p53 的突变和/或失活。WT1 与肾的维尔姆斯瘤有关。BRCA1 与乳腺癌和卵巢癌有关,而 BRCA2 与乳腺癌有关。肿瘤抑制基因转移到肿瘤细胞中,并在细胞中发挥其肿瘤抑制功能。

[0224] 癌症疫苗是诱导身体对肿瘤的特异性免疫反应的一类药剂。研究和开发以及临床试验的大多数癌症疫苗是肿瘤相关的抗原 (TAAs)。TAAs 是存在于肿瘤细胞而在正常细胞上相对缺乏或减少的结构 (即蛋白质、酶或碳水化合物)。由于对肿瘤细胞是完全唯一的,所以 TAAs 为免疫系统识别并导致其毁灭提供了靶子。TAAs 的实例包括神经节苷脂 (GM2)、前列腺特异性抗原 (PSA)、 α -胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA) (由结肠癌和其它腺癌例如乳腺癌、肺癌、胃癌和胰腺癌产生)、黑素瘤相关抗原 (MART-1, gap100, MAGE1, 3 酪氨酸酶)、乳头瘤病毒 E6 和 E7 片段、自体肿瘤细胞和同种肿瘤细胞的全部细胞或部分/溶胞产物。

[0225] 其它疗法

[0226] 除了用于治疗癌症的传统细胞毒素和激素疗法以外,最近的发展引入了治疗癌症

的另外的疗法。例如,许多类型的基因治疗正在进行临床前和临床试验。

[0227] 另外,以抑制肿瘤血管形成(血管发生)的方法目前处于开发中。这种概念的目标是通过新建立的肿瘤血管系统来切断肿瘤的营养和氧的供应。

[0228] 另外,也尝试通过诱导肿瘤细胞的末端分化来治疗癌症。适宜的分化剂包括下列任何一个或多个参考文献中公开的化合物。

[0229] a)Polar compounds(Marks et al(1987);Friend, C., Scher, W., Holland, J. W., and Sato, T. (1971)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 68 :378-382 ;Tanaka, M., Levy, J., Terada, M., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1975)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 72 :1003-1006 ;Reuben, R. C., Wife, R. L., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1976)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 73 :862-866) ;

[0230] b)Derivatives of vitamin D and retinoic acid(Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshika, S., and Suda, T. (1981)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 78 :4990-4994 ;Schwartz, E. L., Shoddy, J. R., Kreutter, D., Rasmussen, H., and Sartorelli, A. C. (1983)Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 24 :18 ;Tanenaga, K., Hozumi, M., and Sakagami, Y. (1980)Cancer Res. 40 :914-919) ;

[0231] c)Steroid hormones(Lotem, J. and Sachs, L. (1975)Int. J. Cancer 15 :731-740) ;

[0232] d)Growth factors(Sachs, L. (1978)Nature (Lond.) 274 :535, Metcalf, D. (1985)Science, 229 :16-22) ;

[0233] e)Proteases(Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1983)Exp. Hematol. 11 :490-498 ;Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1982)Biochem. & Biophys. Res. Comm. 109 :348-354) ;

[0234] f)Tumor promoters(Huberman, E. and Callahan, M. F. (1979)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76 :1293-1297 ;Lottem, J. and Sachs, L. (1979)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 76 :5158-5162) ;and

[0235] g)inhibitors of DNA or RNA synthesis(Schwartz, E. L. and Sartorelli, A. C. (1982)Cancer Res. 42 :2651-2655, Terada, M., Epner, E., Nudel, U., Salmon, J., Fibach, E., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1978)Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 75 :2795-2799 ;Morin, M. J. and Sartorelli, A. C. (1984)Cancer Res. 44 :2807-2812 ;Schwartz, E. L., Brown, B. J., Nierenberg, M., Marsh, J. C., and Sartorelli, A. C. (1983)Cancer Res. 43 :2725-2730 ;Sugano, H., Furusawa, M., Kawaguchi, T., and Ikawa, Y. (1973)Bibl. Hematol. 39 :943-954 ;Ebert, P. S., Wars, I., and Buell, D. N. (1976)Cancer Res. 36 :1809-1813 ;Hayashi, M., Okabe, J., and Hozumi, M. (1979)Gann 70 :235-238),

[0236] 本发明药物组合物的合并和上述任何抗癌剂及其使用,属于本发明的范围之内。

[0237] 治疗方法

[0238] 本发明还提供治疗具有以肿瘤细胞的增生为特点的肿瘤的患者方法,所述方法包括向患者给药有效量的上述任何本发明组合物,有效选地择性地诱导这样的肿瘤细胞的分化并由此抑制其增生。

[0239] 本发明方法意图用于治疗患有癌症的人类患者。然而,所述方法也很可能有效治疗其它哺乳动物的癌症。癌症包括但不限于由肿瘤细胞的增生导致的任何癌症,例如肺癌、

急性淋巴骨髓瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、膀胱黑素瘤、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌或结肠直肠癌。

[0240] 在下面的试验详细部分中,以实施例的方式对本发明进行例证说明。所述部分的给出目的在于理解本发明,而非意图且不能以任何方式理解为限制下面所附之权利要求所给出的本发明的范围。

[0241] 试验详细部分

[0242] 实施例 1

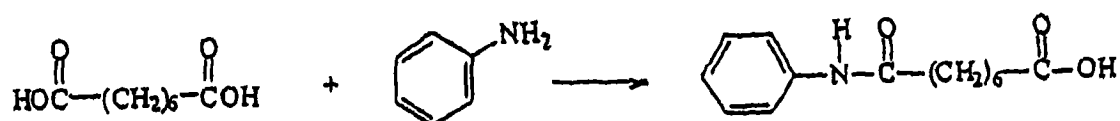
[0243] 合成 SAHA 晶形 I

[0244] SAHA 晶形可以按照下面略述的方法或其任何修改和变化来合成

[0245] 合成 SAHA

[0246] 步骤 1- 合成辛酰苯胺酸

[0247]



[0248] 在 22L 烧瓶中放置 3,500g (20.09mol) 辛二酸,并将该酸加热融化。把温度升至 175℃,然后加入 2,040g (21.92mol) 苯胺。把温度升至 190℃,并在该温度保持 20 分钟。把融化物倒入包含溶解在 50L 水中的 4,017g 氢氧化钾的 Nalgene 槽内。加入融化物,将该混合物搅拌 20 分钟。将反应以同样的规模重复,并把第二个融化物倒入同样的氯化钠溶液中。把该混合物充分搅拌后,关闭搅拌器,并把该混合物放置。然后将混合物通过硅藻土过滤 (4,200g) (过滤该产物以除去中性副产物 (苯胺攻击辛二酸的两个末端二形成的)。滤液含有该产物的盐,以及未反应的辛二酸的盐。把该混合物放置是因为过滤非常慢,需要几天的时间。)。将滤液用 5L 浓盐酸酸化;将该混合物搅拌 1 小时,然后放置过夜。过滤收集该产物,并在漏斗上用去离子水洗涤 (4x5L)。把湿滤饼放置在具有 44L 去离子水的 72L 烧瓶中,将该混合物加热至 50℃,并趁热过滤出固体 (所需产物含有辛二酸,其中在热水中具有很高的溶解度。热研制几次以除去辛二酸。用 NMR[D₆DMSO] 检验该产物以监测辛二酸的去除)。在 50℃用 44L 水将热研制重复进行。将该产物通过过滤再次进行分离。用 Nash 泵作为真空源 (Nash 泵是液体环泵 (水) 并抽至约 29 英寸汞柱的真空。使用间歇氢气吹扫来帮助排去水),将其于 65℃在真空箱中干燥一个周末;获得 4,182.8g 辛酰苯胺酸。

[0249] 该产物仍然含有少量辛二酸;因此,一次用约 300g 产物,在 65℃分批进行热研制。将每一部分过滤,并用另外的热水 (总共约 6L) 充分洗涤。重复所述操作以纯化全部批次。所述操作从该产物中完全除去了辛二酸。将该固体产物在烧瓶中合并,并用 6L 甲醇/水 (1:2) 搅拌,然后通过过滤分离,并在滤器上空气干燥一个周末。将其放置于 trays 中,并使用 Nash 泵和氩气流,在真空箱中于 65℃干燥 45 小时。最终产物具有重量 3,278.4g (32.7%产率)。

[0250] 步骤 2- 合成辛酰苯胺酸甲酯

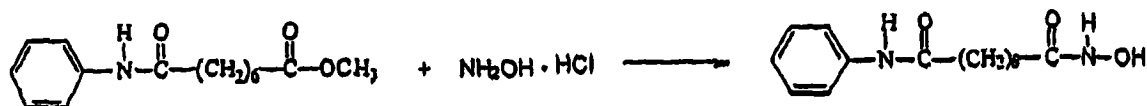
[0251]



[0252] 向配备以机械搅拌器和冷凝器的 50L 烧瓶中,放入 3,229g 得自上一步骤的辛酰苯胺酸和 398.7g Dowex50WX2-400 树脂。将该混合物加热至回流,并在回流保持 18 小时。将该混合物过滤以除去树脂珠,并把滤液放到旋转蒸发器上的残余物中。

[0253] 把残余物从旋转蒸发器移至配备以机械搅拌器和冷凝器的 50L 烧瓶中。向该烧瓶中加入 6L 甲醇,并将该混合物加热以获得溶液。然后加入 2L 去离子水,并停止加热。把搅拌了的混合物冷却,然后把烧瓶放置在冰浴中,并将混合物冷却。过滤分离出固体产物,并将滤饼用 4L 冷的的甲醇 / 水 (1:1) 洗涤。将该产物在真空箱中用 Nash 泵于 45℃ 总共干燥 64 小时,获得 2,850.2g (84% 产率) 辛酰苯胺酸甲酯, CSL Lot#98-794-92-31。

[0254]



[0255] 向配备以机械搅拌器、热电偶和通入惰性气体的 50L 烧瓶中,加入 1,451.9g 羟胺盐酸盐、19L 无水甲醇和 3.93L30% 甲醇钠在甲醇中的溶液。然后向烧瓶中加入 2,748.0g 辛酰苯胺酸甲酯,继之加入 1.9L30% 甲醇钠在甲醇中的溶液。将该混合物搅拌 16 小时 10 分钟。把大约一半反应混合物从反应烧瓶 (烧瓶 1) 移至配备以机械搅拌器的 50L 烧瓶 (烧瓶 2) 中。然后把 27L 去离子水加到烧瓶 1 中,并将混合物搅拌 10 分钟。用 pH 计测定 pH; pH 为 11.56。通过加入 100ml30% 甲醇钠在甲醇中的溶液,将混合物的 pH 调整至 12.02;这样获得清澈溶液 (此时反应混合物含少量固体。调整 pH 以获得可以从其中沉淀出产物的清澈溶液)。将烧瓶 2 中的反应混合物以同样的方法进行稀释;加入 27L 去离子水,并通过把 100ml30% 甲醇钠溶液加到混合物中来调整 pH,获得 pH12.01 (清澈溶液)。

[0256] 将每个烧瓶中的反应混合物通过加入冰醋酸进行酸化以沉淀出产物。烧瓶 1 具有最终 pH8.98,烧瓶 2 具有最终 pH8.70。用 Buchner 漏斗和滤布,过滤两个烧瓶的产物。将滤饼用 15L 去离子水洗涤,把漏斗盖上盖子,并将产物在漏斗上真空部分干燥 15.5 小时。取出产物并置于 5 个玻璃盘中。把玻璃盘置于真空箱中,并将产物干燥至恒定重量。第一个干燥期间为,用具有氩气流的 Nash 泵作为真空源,在 60℃ 干燥 22 小时。从真空箱中取出玻璃盘并称重。把玻璃盘放回真空箱中,并用没有氩气流的油泵作为真空源,将产物干燥另外 4 小时 10 分钟。把材料装进两个 4-mill 聚乙烯袋中,并放置在塑料外容器中。取样后的最终重量为 2633.4g (95.6%)。

[0257] 步骤 4- 通过将 SAHA 粗产物重结晶来制备 SAHA 晶形 I

[0258] 将 SAHA 粗产物从甲醇 / 水中重结晶。向具有机械搅拌器、热电偶、冷凝器和惰性气体入口的 50L 烧瓶中加入欲结晶的 SAHA 粗产物 (2,525.7g),然后加入 2,625ml 去离子水和 15,755ml 甲醇。将该混合物加热至回流以获得溶液。然后向过反应混合物中加入 5,250ml 去离子水。关闭加热,让该混合物冷却。当该混合物已足够冷却以能够安全地操纵烧瓶 (28℃) 时,把烧瓶从加热架上取下来,至于用作冷却浴的浴盆中。向该浴盆中加入冰 / 水,以把该混合物冷却至 -5℃。将该混合物保持在该温度下 2 小时。通过过滤分离出产物,将滤饼用 1.5L 冷的甲醇 / 水 (2:1) 洗涤。把漏斗盖上,将产物在真空下部分干燥 1.75 小时。把产物从漏斗中取出,放置在 6 个玻璃盘上。把玻璃盘放置在真空烘箱中,使用 Nash 泵作为真空源,并且使用氩气流,将产物在 69℃ 干燥 64.75 小时。把玻璃盘取出以进行称重,然后放回烘箱中,在 60℃ 再干燥 4 小时以达到恒定重量。用于第二个干燥期间的真空源

是油泵,并且不使用任何氮气流.将产物包装在两个 4-ml 聚乙烯袋中,并且放置在塑料外容器内。取样后最终的重量是 2,540.9g (92.5%)。

[0259] 在其它实验中,用下列条件将 SAHA 粗产物结晶。

[0260] 表 1 :SAHA 结晶条件

[0261]

溶剂	水	搅拌	时间 (hr)
甲醇	—	关闭	2
甲醇	—	打开	72
乙醇	—	打开	72
异丙醇	—	关闭	72
乙醇	15%	打开	2
甲醇	15%	关闭	72
乙醇	15%	关闭	72
乙醇	15%	打开	72
甲醇	15%	打开	72

[0262] 所有反应条件都产生 SAHA 多晶型 I。

[0263] 实施例 1A

[0264] 制备 SAHA 晶形 I

[0265] 步骤 18- 苯氨基 -8- 氧代辛酸 ;辛酰苯胺酸 (化合物 3)

[0266] 将辛二酸 (化合物 1, 174.2g, 1.0mol)、苯胺 (化合物 2, 85.8-94.9g) 和甲苯 (0.1-0.2L) 合并,加热至回流,并且回流至少 60 小时。通过用 10%氢氧化钠溶液调节 pH 至 ≥ 11 来将该反应在回流状态下中止。将有机层与甲苯 (0.11-0.13L) 和水 (0.3-0.4L) 合并,并且分离出水层。将萃取得到的水层与甲苯 (0.11-0.13L) 合并,分层,然后分离。在 60-70°C 将水层用甲苯 (0.2-0.3L) 萃取 2 次。在 20-30°C 使用盐酸以及如果需要的话 10% 氢氧化钠溶液将水层调节至 pH 为 5.8-6.2。将该混合物过滤,用冷水 (0.2-0.3L) 洗涤,然后用冷异丙醇洗涤。将湿滤饼在最高 65°C 真空干燥,获得了辛酰苯胺酸。

[0267] 步骤 28- 苯氨基 -8- 氧代辛酸甲酯 ;辛酰苯胺酸甲酯 (化合物 4)

[0268] 将辛酰苯胺酸 (化合物 3, 249.3g, 1.0mol) 与甲醇 (0.4-0.5L) 合并,并且加热至 45-55°C。使用盐酸将 pH 调节至 ≤ 2 ,并且将该混合物温度保持在 45-55°C 直至该反应完全。将该反应应用去离子水 (0.1-0.2L) 处理。将该混合物冷却至 25-30°C,加入晶种以诱导结晶,然后冷却至 0-10°C。将该混合物过滤,在 0-10°C 把滤饼用 50:50 (v/v) 甲醇 / 水溶液 (0.28-0.34L) 洗涤。将滤饼在最高 46°C 真空干燥,获得了辛酰苯胺酸甲酯。

[0269] 步骤 3N- 羟基 -N' - 苯基辛二酰胺 ;vorinostat (化合物 5)

[0270] 将辛酰苯胺酸甲酯 (化合物 4, 263.3g, 1.0mole) 和 2M 羟基胺游离碱溶液 (0.8-1.0L) 合并。将该混合物保持在最高 20°C,按照需要用甲醇钠的甲醇溶液把 pH 调节至 ≥ 10.5 。将该混合物保持在最高 20°C,使用甲醇钠的甲醇溶液把 pH 调节至 ≥ 10.5 ,将该混合物老化。在老化期间,加入羟基胺游离碱溶液 (0.5-0.6L),将该混合物保持在最高 20°C 和 pH ≥ 10.5 直至反应完全。通过将该混合物加到水 (0.9-1.1L) 中来中止反应,同时把该混合物温度保持在 20-35°C,把该混合物的水含量调节至 35-45%。使用冰醋酸以及如果需要的话碳酸钠把 pH 调节至 8.8-9.2。将该混合物用 5-10 小时冷却至 0-10°C。将该混合物过滤,并且在 0-10°C 将滤饼用 55:45 (v/v) 甲醇 / 水 (0.45-0.6L) 洗涤。给湿滤饼施加真空条件直至水分含量 $\leq 35\%$ 。

[0271] 将 vorinostat 粗产物 (264.32g, 1.0mol) 湿滤饼与变性乙醇 (1308-1599g) 和水 (167-204g) 合并。向浆液中加入羟基胺盐酸盐 (>9mEquiv) 和甲醇钠的甲醇溶液 (>9mEquiv), 把该浆液加热至 70-80℃。将该溶液过滤, 然后缓慢地冷却至 0-10℃。将该混合物过滤, 把滤饼用冷的 4:1 (v/v) 变性乙醇 / 水洗涤。将滤饼在最高 45℃ 真空干燥。

[0272] 步骤 4N- 羟基 -N' - 苯基辛二酰胺 -vorinostat- 精细 (化合物 6)

[0273] 将 Vorinostat (化合物 5, 264.3g, 1.0mol) 在 50:50 (v/v) 乙醇 / 水溶液 (最少 2.8L) 中浆化。把 vorinostat 浆液湿研磨至平均粒径为 25-45 μm, 同时把该混合物温度保持在 7-30℃。将最终的浆液过滤, 将湿滤饼用 0-40℃ 水 (最少 0.8L) 洗涤。将湿滤饼在最高 55℃ 真空干燥至水分最大含量为 0.2% (w/w), 获得了 vorinostat- 精细药物。

[0274] 步骤 5N- 羟基 -N' - 苯基辛二酰胺 -vorinostat- 粗糙 (化合物 7)

[0275] 将 Vorinostat (化合物 5, 264.3g, 1.0mol) 在 50:50 (v/v) 乙醇 / 水溶液 (4.9-5.5L) 中浆化。在最小 15psig 压力下, 把浆液加热至 65-70℃ 以溶解, 然后冷却至 60-64℃。把晶种浆液转移到该混合物内, 然后保持该混合物温度。将该混合物在 61-63℃ 老化至少 2 小时。通过控制夹套温度, 将该混合物分三步冷却: (1) 以 0.35-0.78℃ / 小时冷却至 55℃, (2) 以 0.83-2.00℃ / 小时冷却至 45℃, 和 (3) 以 2.00-4.44℃ / 小时冷却至 -5-25℃。把最终的浆液在 -5-25℃ 老化约 1 小时, 然后过滤。将湿滤饼用水 (最少 0.8L) 洗涤。将湿滤饼在最高 55℃ 真空干燥, 获得了 vorinostat- 精细药物。

[0276] 通过将 vorinostat- 精细干滤饼 (97.8-116.3g, 0.37-0.44mol) 与 50:50 (v/v) 乙醇 / 水溶液 (1.0-1.2L) 合并。在最小 15psig 压力下, 把晶种浆液加热至 62-66℃, 老化约 0.5 小时, 然后冷却至 60-64℃。

[0277] 实施例 2

[0278] 湿研磨小颗粒在 1:1 乙醇 / 水中的产生

[0279] 将 SAHA 多晶型 I 晶体以 50mg/ 克 -150mg/ 克 (晶体 / 溶剂混合物) 的浆液浓度悬浮在 1:1 (体积比) 乙醇 / 水溶剂混合物中。把该浆液用具有特级叶片的 IKA-Works Rotor-Stator 高剪切均化器 T50 型以 20-30m/s 湿研磨直至 SAHA 的平均粒径小于 50 μm, 并且 95% 的粒径小于 100 μm, 同时把温度保持在室温。将该湿研磨的浆液过滤, 并且在室温用 EtOH/ 水溶剂混合物洗涤。然后将湿滤饼在 40℃ 干燥。如通过上述 Microtrac 方法所测定的, 湿研磨材料的最终平均粒径小于 50 μm。

[0280] 实施例 2A

[0281] 湿研磨小颗粒在 1:1 乙醇 / 水中的大批量制备

[0282] 在 20-25℃, 将 56.4kg SAHA 多晶型 I 晶体加到 610kg (10.8kg 溶剂每 kg SAHA) 50% vol/vol 200proof punctilious 乙醇与水溶液 (“50/50EtOH/ 水”) 中。把该浆液 (~700L) 经由具有超细发生器的 IKA Works 湿研磨装置直至达到稳态粒径分布。条件是: DR3-6, 23m/s 转头速度, 30-35Lpm, 3gen, ~70 个周转 (一个周转是通过一个发生器的一批体积)。

[0283] 大约研磨时间 (小时) = (70 × 批量体积 (L)) / (研磨器的天然设计 (Lpm) × 发生器的 # × 60)

[0284] 将湿滤饼过滤, 用水 (总共 3kg/kg, ~170kg) 洗涤, 并且在 40-45℃ 真空干燥。然后将干滤饼过筛 (595 μm 筛网), 并且作为 “精细 API” 包装。

[0285] 实施例 3

[0286] 平均粒径为 150 μm 的大晶体在 1:1 乙醇 / 水中的生长

[0287] 将 25 克 SAHA 多晶型 I 晶体和 388 克 1:1 乙醇 / 水溶剂混合物加到具有玻璃搅拌器的 500ml 夹套树脂锅中。在室温,按照实施例 2 的步骤,把该浆液研磨至粒径小于 50 μm 。将该湿研磨的浆液加热至 65°C 以溶解 ~ 85% 的固体。把加热的浆液在 65°C 老化 1-3 小时以建立 ~ 15% 的晶床。将该浆液在树脂锅中于 20psig 压力和 100-300rpm 的搅拌器速度下混合。

[0288] 然后将该批混合物冷却:在 10 小时内从 65°C 冷却至 55°C,在 10 小时内从 55°C 冷却至 45°C,在 8 小时内从 45°C 冷却至 5°C。将该冷却的混合物在 5°C 老化 1 小时以达到小于 5mg/g,特别是 3mg/g 的目标过饱和浓度。把该批浆液过滤,在 5°C 用 1:1EtOH/ 水溶剂混合物洗涤。将湿的滤饼在 40°C 真空干燥。按照 Microtrac 方法,测得干燥的滤饼具有 ~ 150 μm 的最终粒径,95% 粒径 < 300 μm 。

[0289] 实施例 3A

[0290] 大晶体在 1:1 乙醇 / 水中的生长

[0291] 将 13.4kg vorinostat 与 134kg 1:1(v/v) 乙醇和水的溶液合并。将使得浆液湿研磨至 95% 平均粒径 < 100 μm 。再加入 20kg 1:1 溶液,将该批混合物在 20psig 氮气压力下加热至 69-71°C,老化 3 小时以建立晶床。保持 20psig 压力,用 8 小时将该批混合物冷却至 64-66°C;用 4 小时冷却至 59-61°C;用 4 小时冷却至 49-51°C;然后用 6 小时冷却至 14-16°C。将该批浆液过滤,将滤饼用总共约 80kg 水洗涤。将该批产物在最高 55°C 真空干燥。

[0292] 实施例 4

[0293] 平均粒径为 140 μm 的大晶体在 1:1 乙醇 / 水中的生长

[0294] 将 7.5 克 SAHA 多晶型 I 晶体和 70.7 克 1:1EtOH/ 水溶剂混合物加到晶种制备容器 (500-ml 夹套树脂锅) 中。在室温把晶种浆液湿研磨至粒径小于 50 μm ,然后进行上面实施例 2 的步骤。把晶种浆液加热至 63-67°C,并且老化 30 分钟-2 小时。

[0295] 在一个单独的结晶器 (1- 升夹套树脂锅) 中,加入 17.5 克 SAHA 多晶型 I 晶体和 317.3 克 1:1EtOH/ 水溶剂混合物加入。首先把结晶器加热至 67-70°C 以溶解所有固体 SAHA 晶体,然后冷却至 60-65°C 以保持稍微过饱和溶液。

[0296] 将晶种浆液从晶种制备容器中转移到结晶器中。把该浆液在树脂锅中于 20psig 压力下和类似于实施例 3 的搅拌器速度下混合。按照实施例 3 中的冷却方案将该批浆液缓慢地冷却至 5°C。把该批浆液过滤,用 1:1EtOH/ 水溶剂混合物在 5°C 洗涤。将湿滤饼在 40°C 真空干燥。干燥的滤饼具有约 140 μm 的最终粒径,其中 95% 粒径 < 280 μm 。

[0297] 实施例 4A

[0298] 大晶体在 1:1 乙醇 / 水中的大批量生长

[0299] 将得自实施例 2A 的 21.7kg “精细 API”干滤饼 (总重量的 28.6%, 0.40Equiv. w. r. t 基础) 和 213kg 50/50EtOH/ 水溶液 (3.93kg 溶剂/kg SAHA 基础) 加到容器 #1- 晶种制备罐中。将 54.2kg SAHA 多晶型 I 晶体 (总重量的 71.4%, 1.00Equiv. 基础) 和 990kg 50/50EtOH/ 水 (18.24kg 溶剂/kg SAHA 基础) 加到容器 #2- 结晶器中。给该结晶施加压力至 20-25psig, 将其中的混合物加热至 67-70°C, 同时保持该压力, 以全部溶解结晶 SAHA。然后将该混合物冷却至 61-63°C, 以使溶液过饱和。在结晶器中进行老化操作期间,

给晶种制备罐施加压力至 20-25psig,把晶种浆液加热至 64℃,老化 30 分钟,同时保持压力,以溶解~ 1/2 晶种固体,然后冷却至 61-63℃。

[0300] 把热晶种浆液迅速从晶种制备罐转移到结晶器(未吹扫)中,同时保持两个容器温度。将结晶器中的氮气压力再次建立在 20-25psig,让该批混合物在 61-63℃老化 2 小时。用 26 小时在 3 个线性步骤中把该批混合物冷却至 5℃:(1) 用 10 小时从 62℃冷却至 55℃;(2) 用 6 小时从 55℃冷却至 45℃;和 (3) 用 10 小时从 45℃冷却至 5 小时。将该批混合物老化 1 小时,然后把湿滤饼过滤,用水(总共 3kg/kgSAHA,~ 163kg)洗涤,在 40-45℃真空干燥。把得自该重结晶操作的干燥滤饼作为“粗糙 API”包装。将粗糙 API 和精细 API 以 70/30 的比例混合。

[0301] 在结晶器中的 SAHA 多晶型 I 可通过将 8.7kg SAHA 加到 72kg9:1(v/v) 乙醇与水的溶液中来制得。加入 25g 羟基胺盐酸盐,然后加入 350g1N 氢氧化钠水溶液。把使得浆液加热至 69.5-71.5℃,老化 45 分钟以溶解该批混合物和降低 0-suberanic SAHA 杂质的水平。用 2 小时将该批混合物冷却至 4℃,在 0-10℃老化 2 小时。将该批混合物过滤,把滤饼用总共约 60kg 水洗涤。将该批混合物在最高 55℃真空干燥,获得了 8.0kg of vorinostat.

[0302] 实施例 5

[0303] 湿研磨小颗粒批次 288 的产生

[0304] 将 SAHA 多晶型 I 晶体以 50mg/克-150mg/克(晶体/溶剂混合物)的浆液浓度悬浮在乙醇水溶液(100%乙醇-50%体积的乙醇水溶液)中。把该浆液用具有特级叶片的 IKA-Works Rotor-Stator 高剪切均化器 T50 型以 20-35m/s 湿研磨直至 SAHA 的平均粒径小于 50 μm,并且 95%的粒径小于 100 μm,同时把温度保持在室温。将该湿研磨的浆液过滤,并且在室温用 EtOH/水溶剂混合物洗涤。然后将湿滤饼在 40℃干燥。如通过上述 Microtrac 方法所测定的,湿研磨材料的最终平均粒径小于 50 μm。

[0305] 实施例 6

[0306] 大晶体批次 283 的生长

[0307] 将 24 克 SAHA 多晶型 I 晶体和 205ml9:1 乙醇/水溶剂混合物加到具有玻璃搅拌器的 500ml 夹套树脂锅中。在室温,按照实施例 1 的步骤,把该浆液研磨至粒径小于 50 μm。将该湿研磨的浆液加热至 65℃以溶解~ 85%的固体。把加热的浆液在 65℃老化 1-3 小时以建立~ 15%的晶床。将该浆液在 100-300rpm. 的搅拌器速度下混合。

[0308] 然后将该混合物在一个热-冷却循环中冷却:在 2 小时内从 65℃冷却至 55℃,在 55℃保持 1 小时,用约 30 分钟从 55℃加热至 65℃,在 65℃老化 1 小时,在 5 小时内从 65℃冷却至 40℃,在 4 小时内从 40℃冷却至 30℃,用 6 小时从 30℃冷却至 20℃。将该冷却的混合物在 20℃老化 1 小时。把该批浆液过滤,在 20℃用 9:1EtOH/水溶剂混合物洗涤。将湿的滤饼在 40℃真空干燥。按照 Microtrac 方法,测得干燥的滤饼具有~ 150 μm 的最终粒径,95%粒径 <300 μm。

[0309] 实施例 7

[0310] X-射线粉末衍射分析

[0311] 对根据实施例 1-6 获得的 SAHA 晶形 I 以及通过下表 2 中所述方法制得的 SAHA 晶形 II-V 进行 X-射线粉末衍射。

[0312] 表 2:通过 X-射线粉末衍射分析的 SAHA 样本

[0313]

SAHA 样本	参考文献	方法
SAHA 晶形 I	—	实施例 1-6
SAHA 晶形 II	U. S. 5, 369, 108 Columns25-26 Procedures A, C, D	将 SAHA 溶解在 EtOAc/THF (3/1) 中。将该溶液过硅胶塞, 使用 EtOAc/THF (3/1)。收集级份并浓缩。固体为粉红色。
SAHA 晶形 III	U. S. 5, 369, 108 Columns25-26 Procedure B	将 SAHA 溶解在甲醇中, 经由硅藻土过滤, 在旋转蒸发仪上浓缩至干。把残余物用己烷浆化并过滤。固体为粉红色。
SAHA 晶形 IV	Mai 等人 OPPI Briefs (2001) Vol33 (4), 391-394	将 SAHA 从乙腈中重结晶。
SAHA Form V	Stowell 等人 J. Med. Chem. (1995), 38 (8), 1411- 1413	向 SAHA (4.0g) 在无水甲醇 (15 mL) 内的混合物中加入 NaOMe (10.7mL, 4.37M, 47mmol)。该溶液变均匀, 但是在约 5 分钟后形成了固体。将该混合物搅拌 15 分钟, 加入 100ml 水, 然后缓慢地加入冰醋酸 (3.77mL, 4.0g)。收集固体结晶, 用水 (2×75mL) 洗涤。把固体在高度真空下干燥过夜, 获得了 3.85g (96% 收率) 灰白色固体。

[0314] X-射线衍射分析:

[0315] 将样本在 Siemens D500 Automated Powder Diffractometer (Instrument ID No. LD-301-4) 上分析, 其根据 Standard Operating Procedure EQ-27, Rev. 12, 依据生产商的说明书进行操作的。给衍射仪装配上在 50kV, 40mA 上运转的石墨单色器和 Cu ($\lambda = 1.54\text{\AA}$) X-射线源。2 θ 校准是用 NBS 云母标准 (SRM675) 进行的。使用下列装置参数分析样本:

[0316] 测定范围: 4-40 2 θ [0317] 步长: **0.05 $\text{\AA}$**

[0318] 每步的测定时间: 1.2 秒

[0319] 样本制备是根据 Standard Operating Procedure MIC-7, Rev. 2 (Section 3.1.2), 使用零背景样本平板 (#1) 依据生产商的说明书进行操作的。采用轻研钵和研棒来处理样本以保证均匀性。

[0320] 图 7A-E 描绘了 SAHA 晶形 I-V 的 X-射线衍射图。X-射线衍射图的相应数据如下表 3-7 所示:

[0321] 表 3: SAHA 晶形 I

[0322]

峰	$2\theta (^{\circ})$	$D (\text{\AA})$
1	8.97	9.86159
2	9.37	9.43
3	17.46	5.07
4	19.41	4.57
5	20.04	4.43
6	23.96	3.71
7	24.44	3.64
8	24.76	3.59
9	24.96	3.56
10	27.96	3.19
11	43.29	2.08

[0323] 表 4 :SAHA 晶形 II

[0324]

峰	$2\theta (^{\circ})$	$D (\text{\AA})$	峰	$2\theta (^{\circ})$	$D (\text{\AA})$
1	5.12	17.24	18	21.72	4.09
2	5.46	16.15	19	22.07	4.02
3	7.48	11.8	20	22.88	3.88
4	7.72	11.44	21	23.36	3.80
5	8.15	18.84	22	23.79	3.73
6	8.72	10.13	23	24.16	3.68
7	9.21	9.59	24	24.66	3.61
8	10.91	8.09	25	25.75	3.46
9	12.38	7.14	26	26.92	3.31
10	13.55	6.52	27	27.56	3.23
11	17.31	5.12	28	27.88	3.20
12	18.22	4.86	29	28.53	3.12
13	18.86	4.70	30	30.68	2.91
14	19.32	4.59	31	40.21	2.24
15	19.88	4.46	32	42.80	2.11
16	20.76	4.27	33	43.16	2.09
17	21.20	4.19			

[0325] 表 5 :SAHA 晶形 III

[0326]

峰	2 θ (°)	D (Å)	峰	2 θ (°)	D (Å)
1	10.10	8.75	12	23.81	3.73
2	12.13	7.29	13	24.54	3.62
3	13.83	6.40	14	25.04	3.55
4	15.11	5.86	15	25.36	3.51
5	17.65	5.02	16	26.10	3.41
6	18.54	4.78	17	26.80	3.32
7	18.80	4.71	18	35.62	2.51
8	19.60	4.52	19	37.12	2.42
9	20.18	4.40	20	40.92	2.20
10	20.90	4.25	21	42.43	2.13
11	21.69	4.10	22	44.83	2.02

[0327] 表 6 :SAHA 晶形 IV

[0328]

峰	2 θ (°)	D (Å)
1	8.84	9.99
2	9.25	9.55
3	11.00	8.04
4	12.44	7.11
5	17.38	5.10
6	19.37	4.58
7	19.93	4.45
8	22.36	3.97
9	22.89	3.88
10	23.83	3.73
11	24.24	3.67
12	24.80	3.59
13	25.80	3.45
14	26.96	3.30
15	27.84	3.20
16	28.39	3.14

[0329] 表 7 :SAHA 晶形 V

[0330]

峰	2 θ (°)	D (Å)
1	5.08	17.39
2	9.20	9.60
3	10.07	8.77
4	12.13	7.29
5	15.09	5.86
6	17.65	5.02
7	19.32	4.59
8	19.80	4.48
9	20.16	4.41
10	20.87	4.25
11	21.67	4.10
12	24.56	3.62
13	25.25	3.52
14	26.10	3.41
15	35.62	2.51
16	37.12	2.42
17	40.90	2.20
18	41.78	2.16
19	42.42	2.13
20	44.82	2.02

[0331] 还使用具有铜 K α 照射 (波长**1.542 Å**) 的 X' PERT Pro Phillips X- 射线衍射仪来收集 SAHA 晶形 I 的 X- 射线粉末衍射花样。表 3A 中总结了显著的 2 θ 位置以及 d- 间距。

[0332] 表 3A SAHA 晶形 I

[0333]

位置[° 2 θ]	d-间距[Å]
9.1	9.7
10.8	8.2
12.3	7.2
17.2	5.2
19.2	4.6
19.8	4.5
23.7	3.7
24.1	3.7
25.7	3.5
26.8	3.3
27.7	3.2

[0334] 实施例 8

[0335] 熔点分析

[0336] 对 SAHA 晶形 I-V 进行熔点分析。

[0337] 表 8 :熔点

[0338]

SAHA 样本	MP(°C)
SAHA 晶形 I	159-160
SAHA 晶形 II	152-155
SAHA 晶形 HI	138-144
SAHA 晶形 IV	158-160. 5
SAHA 晶形 V	159. 5-160. 5

[0339] 实施例 9

[0340] 差示扫描量热法分析

[0341] 对 SAHA 晶形 I-V 进行差示扫描量热法 (DSC) 分析。

[0342] 装置：

[0343] 所用的标准铝 DSC 样本盘和盖子是 Perkin Elmer (Part#0219-0041, 或等同物)。

[0344] 所用的 Sample Pan Crimper Accessory 是 Perkin Elmer Standard Aluminum Pan Crimper 或其等同物。

[0345] 所用的差示扫描量热计是 Perkin Elmer DSC6 或等同物。

[0346] 所用的微量天平是 Perkin Elmer AD-4 Autobalance 或等同物。

[0347] Software-Pyris 或其它合适的热分析软件。

[0348] 差示扫描量热计条件：

[0349] 清扫气体 氮气 (约 20mL/min)

[0350] 冷却剂 自来水

[0351] 烘箱温度程序以 10.0 °C / 分钟从 50 °C 加热至所观测到的熔化温度以上至少

30℃。

[0352] 数据解读：

[0353] 确定峰温度和熔化开始温度。对于任何表明产生一个以上熔化温度的指示，观察峰形状。

[0354] 多个样本的结果总结在表 9 中：

[0355] 表 9：差示扫描量热法分析

[0356]

SAHA 样本	开始温度 (°C)	峰温度 (°C)
SAHA 晶形 I	161.8	164.8
	162.1	164.5
	162.7	165.0
	161.4	164.7
	161.9	164.1
	161.6	164.3
	152.5	164.9
	160.9	163.7
	161.5	163.5
	161.58	163.93
SAHA 晶形 II	156.6	160.2
	158.22, 161.58 (双峰)	160.39, 162.4 (双峰)
SAHA 晶形 III	110.86, 145.68 (双峰)	120.11, 147.58 (双峰)
	114.69, 144.41 (双峰)	122.40, 147.00 (双峰)
	123.67, 148.89 (双峰)	127.89, 152.22 (双峰)
SAHA 晶形 IV	156.26, 161.64 (双峰)	160.55, 153.66 (双峰)
	160.46, 164.77 (双峰)	162.63, 166.55 (双峰)
SAHA 晶形 V	124.47, 162.55 (双峰)	128.13, 165.14 (双峰)

[0357] 根据进行 DSC 分析的加热速度，即扫描速度，所用的校准标准、仪器校准、相对湿度和化学纯度，所分析的各个 SAHA 的吸热线可以改变。对于任何给定的样本，所观测到的吸热线在仪器到仪器之间也可以不同；然而，只要对仪器进行类似校准，其通常在所限度的范围内。

[0358] 实施例 10

[0359] 开发计算机模拟模型

[0360] 模型开发程序

[0361] 在装入胶囊期间，SAHA 晶体会由于填充针的压力而发生破裂。SAHA 溶解和破裂模型化的第一部分是溶解和破裂模型的开发。将两个模型合并来计算破裂以及随后破裂晶体的溶解，并且对于不同批次，评估和优化模型参数。

[0362] 开发程序可总结如下。首先，测定装入胶囊之前 SAHA 晶形 I 的粒径分布 (PSD) 和溶解特征。通过将关于多分散粉末和晶体的固有溶解抗性 [32, 33] 和膜抗性 [34] 合并来开发关于多分散粉末溶解的模型。溶解模型参数包括固有溶解常数和球形晶体的形状因子。通过把模型溶液与 SAHA 晶形 I 的实验溶解特征拟合来评估溶解模型参数。

[0363] 进行 SAHA 晶体与赋形剂的胶囊装入。对于每一个实验条件，评估胶囊内容物的密度。测定来自胶囊的 SAHA 的溶解特征。与装入胶囊之前 SAHA 晶体的溶解相比，观察到溶

解加快。溶解速度的加快证实了在装入胶囊期间晶体的破裂。

[0364] 开发了在装入胶囊期间 SAHA 晶体的破裂模型 [35, 36]。破裂模型参数包括破裂速度常数和破裂速度指数。采用破裂模型来计算装入胶囊期间破裂后的 PSD, 假定破裂速度常数和破裂速度指数的组合。采用溶解模型来计算具有计算的 PSD 的破裂晶体的溶解特征。对于胶囊, 将计算的 SAHA 溶解特征与实验 SAHA 溶解特征进行比较。对于破裂速度常数与指数的不同组合, 重复在该段落中的程序, 直至找到最佳拟合。对于具有不同 PSD 的不同批次的 SAHA 晶体以及对于不同装胶囊条件, 也重复该程序。

[0365] 找到了最佳溶解模型参数, 其能够满意地描述具有不同 PSD 的所有批次的溶解。使用这些参数来预测装胶囊之前和之后 SAHA 晶体的溶解。找到了最佳破裂速度指数, 并且其可以用于所有批次的破裂模型。

[0366] 对于每一个批次和每一个装胶囊条件, 最佳破裂速度常数与在给定装胶囊条件下的胶囊密度有关。如图 11 所示, 对于所有相关装胶囊条件, 在增加的胶囊密度与破裂速度常数之间发现了近线性依赖性。

[0367] 预测程序

[0368] 破裂和溶解模型开发以及模型参数优化之后, 合并的破裂和溶解模型可以用于预测有关新的 SAHA 批次和装胶囊条件优化的溶解特征。所需要的唯一信息是新批次的 PSD。

[0369] 预测程序可总结如下。首先, 测定在装胶囊之前新批次的 PSD, 并且假定胶囊密度。使用胶囊密度与破裂速度常数之间的相关性来计算破裂速度常数。

[0370] 将计算的破裂速度常数与最佳破裂速度指数引入到破裂模型中来模拟装胶囊期间的破裂, 以及计算装胶囊之前破裂晶体的新 PSD。

[0371] 将新的 PSD 引入到溶解模型中, 并且模拟来自胶囊的 SAHA 溶解特征。将模拟的溶解特征与目标参照特征进行比较。对于新的胶囊密度, 重复该程序直至找到在模拟的特征与目标特征之前的最佳拟合。最佳胶囊密度直接决定最佳装胶囊条件。

[0372] 实施例 11

[0373] SAHA 晶体的混合

[0374] 可以使用上述预测程序来确定不同结晶批次的混合比例来获得类似于参照的溶解特征。

[0375] 大晶体批次 283 与湿研磨晶体批次 288 的混合比例的优化

[0376] 使用数学模型来预测大晶体批次 283 与湿研磨晶体批次 288 的最佳混合物。首先, 目标是找到在给定条件下 (胶囊密度) 制得的胶囊的最佳混合物, 然后是找到关于不同装胶囊条件的最有利混合物。对于胶囊密度 = 0.8, 优化的实例如图 8 所示。对于不同胶囊密度, 预测的 F2 值的依赖性如图 9 所示。图 9 表明, 预随着胶囊密度的下降, 测定的 F2 检验值增加 (胶囊密度的下降引起破裂程度下降)。在装胶囊期间湿研磨的晶体表现出小的破裂。由此可见, 最有利的混合组合物 (在不同条件下制备的胶囊之间具有最小 F2 差异) 含有 30% 批次 288 晶体和 70% 批次 283 晶体。

[0377] 对于从含有 30% 批次 288 晶体和 70% 批次 283 晶体的混合物制得的胶囊, 实验溶解曲线如图 10 所示。

[0378] 结晶批次的混合

[0379] 可以使用类似计算机模拟方法来从不同结晶批次混合 SAHA 晶体。根据不同

批次晶体的粒径,可以考虑每一批次的破裂常数。使用上述计算机模拟方法,胶囊批次 0683_007A001 是通过将 21.2%批次 1002DRW、18.0%批次 1008D、34.4%批次 1002E、10.0%批次 1004E 和 16.4%批次 1006D 混合来产生的。

[0380] 不借助于计算机模拟,将批次 1001E 和批次 1003E SAHA 多晶形 I 晶体混合,并且以 2:1 的比例混合以获得胶囊批次 6001.004。

[0381] 实施例 12

[0382] SAHA 晶体的粉末混合

[0383] 粉末混合

[0384] 首先将 25.0Kg 混合的 SAHA 多晶形 I 晶体过 30 目筛网 (600 μ m)。然后所得 SAHA、11.1Kg 微晶纤维素 (Avicel PH-101) 和 1.13Kg 交联羧甲基纤维素钠负载到 141.6L V-混合器上,113L Tote 混合器或另一尺寸和类型相差不大的混合器。对于 V-混合器,将所得材料在约 25rpm 混合约 8 分钟至均匀。对于 Tote 混合器,将所得材料在约 12rpm 混合约 17 分钟至均匀度。

[0385] 粉末混合润滑

[0386] 将 293.0g 硬脂酸镁 (植物级) 经由 30 目筛网 (600 μ m) 过筛,并且与混合的粉末混合物一起负载到 V-混合器上。将所得混合物在约 25rpm 混合约 8 分钟至均匀。还将 293.0g 硬脂酸镁 (植物级) 经由 60 目筛网 (250 μ m) 过筛,并且与混合的粉末混合物一起负载到 tote 混合器上。将所得混合物在约 12rpm 混合约 17 分钟至均匀。

[0387] 表 10 总结了胶囊中原料的物理性质。

[0388] 表 10 :原料的物理和化学性质

[0389]

原料	物理性质	值
辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA) - 研磨的和大的晶体	熔点 (DSC)	161-163°C
	溶解度:	
	在水中	<0.1mg/ml
	在甲醇中	42mg/ml
	在乙醇中	0.1mg/ml
	2% CIP100 水溶液	11.3mg/ml
微晶纤维素 (Avicel PH-101) NF, Ph. Eur., JP (FMC BioPolymer)	标准平均粒径	50 μ m
	水分含量	<5%
	堆密度	0.26-0.31g/cc
交联羧甲基纤维素钠 NF, Ph. Eur., JP (FMC BioPolymer)	堆密度	0.48g/cc
	堆积密度	0.67g/cc
	粒径分布	<2% wt. 保留在 Mesh No. 200 (75 μ m) 上 <10% wt. 保留在 Mesh No. 325 (45 μ m) 上

硬脂酸镁（植物级） NF, Ph. Eur., JP (Mallinckrodt Baker Inc.)	堆密度 粒径分布 比表面积	0.16g/cc <2% wt. 保留在 Mesh No. 200 (75 μm) 4.2±0.04m ² /g
---	---------------------	---

[0390] 实施例 13

[0391] SAHA 胶囊的装胶囊

[0392] 装胶囊 / 重量分类

[0393] 使用 H&K 胶囊填充器, 抛光的填充针或氮化铬包被的填充针和“3”号胶囊将润滑的粉末混合物装胶囊至所需胶囊重量。使用胶囊磨光器将填充的胶囊抛光, 然后使用重量分类器进行适当重量限度范围内的重量分类。表 11 增加了胶囊填充器设置。

[0394] 表 11. 胶囊填充器工作设置总结

[0395]

剂量盘	10.0–12.7mm
填充针 / 工作台	3or12
填充针类型	抛光的未涂布或氮化铬涂布的
真空	ON
胶囊填充器速度	150–270caps/min 或 750–1000caps/min

[0396] 最终的 SAHA 胶囊组成如表 12 所示。使用关于 ±10% 目标胶囊重量的胶囊重量差异的接受限度, 将胶囊进行重量分类。典型批次中的胶囊重量差异是 ±4% 目标胶囊重量。

[0397] 表 12 :SAHA 胶囊组合物

[0398]

组分	单位重量 (mg)	重量 (%)
辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)– 研 磨的	X	Y
辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)– 大 的	100.0–x	66.67–y
微晶纤维素 (Avicel PH-101)NF, Ph. Eur., JP	44.33	29.80
交联羧甲基纤维素钠 NF, Ph. Eur., JP	4.500	3.00
硬脂酸镁（植物级）NF, Ph. Eur., JP	1.170	0.78
硬明胶胶囊, “3”号 Conisnap, 白 色不透明 / 白色不透明*	49.00	N/A
总共**	150.0	100.00

[0399] *市售胶囊墨水制剂是 Colorcon S-1-17762. 不含 TSE 的明胶胶囊。

[0400] **总重量不包括硬明胶胶囊壳。

[0401] 实施例 14

[0402] 测定 SAHA 胶囊的溶解速度

[0403] 使用 USP Dissolution Apparatus II (VK7000, Varian Inc., Cary, NC) 来评估 SAHA 从硬明胶胶囊中的溶解速度。将每个胶囊置于到螺旋钻孔器 (Quality Lab Accessories L.L.C., Manville, NJ) 内, 并且在 37±0.5℃ 温度下递送到含有 900mL 2.0% Tween (TCIAmerica, Portland, Oregon) 的容器内。让桨在 100rpm 旋转, 并且以特定时间间

隔经由装配有 35 μm 全流动滤器 (Varian Inc., Cary, NC) 的自动取样器 (VK8000, Varian Inc., Cary, NC) 抽取样本。

[0404] 然后,通过高效液相色谱法 (Agilent 1100 series, Agilent Technologies Inc., Wilmington, DE) 分析 SAHA。色谱分析使用 Phenomenex Luna C8 (2) (100 $\times$ 4.6mm) 5 μm 粒径柱, 1:1 甲醇 / 0.1% 三氟乙酸的流动相 (Reagent Grade, Fisher) 和 242nm 的检测波长来进行。

[0405] 赋形剂、胶囊壳和水分表现出小的对于 SAHA 胶囊内容物的溶解速度的影响。然而, SAHA 的粒径分布影响溶解速度。

[0406] 得自胶囊内容物的 SAHA 的溶解速度特征如表 13、14 和图 5 所示。得自参照胶囊 Lot 0683_004A001 的 SAHA 的溶解速度特征如图 1 所示。得自各胶囊批次的 SAHA 的 F2 系数是用胶囊 Lot0683_004A001 作为参照来计算的。

[0407] 表 13 : SAHA 胶囊的溶解速度

[0408]

胶囊批次 #	在各个时间 (分钟) 平均溶解的 SAHA% (具有 RMSD)							F2 系数
	0	10	15	20	30	45	60	
C04-0306-001	0.0	58.5	68.9	75.0	82.9	89.4	93.1	58.2
	0.0	6.5	5.2	4.4	3.0	1.8	1.1	
F-613-001	0.0	63.3	72.7	78.5	85.7	91.9	95.4	49.7
	0.0	2.8	2.3	1.5	1.1	1.3	1.0	
6001.001	0.0	55.1	64.6	70.5	78.7	85.5	89.7	76.2
	0.0	3.2	3.0	2.6	2.3	2.8	2.8	
6001.002	0.0	43.9	52.9	59.0	67.7	76.1	81.7	55.3
	0.0	8.7	7.1	6.4	4.8	3.6	3.1	
6001.003	0.0	46.0	54.4	60.1	68.5	76.9	81.8	58.7
	0.0	3.1	2.7	2.8	3.0	3.0	3.4	
6001.004	0.0	51.2	60.0	66.1	74.5	82.5	87.9	89.7
	0.0	2.8	2.3	1.9	2.3	2.4	2.1	
6001.005	0.0	53.5	61.0	66.5	73.1	79.3	83.6	80.3
	0.0	2.5	1.5	1.8	2.5	3.0	2.7	
6001.006	0.0	39.2	49.4	55.8	61.0	68.8	73.9	43.9
	0.0	0.4	6.3	8.7	3.3	4.1	4.2	
0683_004A001	0.0	52.7	61.7	67.7	75.5	82.6	87.0	参照批次

[0409] 表 14 :0683_DFC007A001 的溶解速度特征

[0410]

胶囊密度	在各个时间 (分钟) 平均溶解的 SAHA%							F2 系数
	0	10	15	20	30	45	60	
0683_007A001	0.0	47	56	62	70	78	82	61.9
	0.0	2.6	2.8	2.8	3.0	3.6	3.3	
0683_004A001	0.0	52.7	61.7	67.7	75.5	82.6	87.0	参照批次
	0.0	5.7	5.2	5.0	4.7	4.5	4.3	

[0411] 实施例 15

[0412] 测定 SAHA API 的溶解速度

[0413] 使用 USP Dissolution Apparatus II (VK7000, Varian Inc., Cary, NC) 评估装入胶囊之前 100mg SAHA API 的溶解速度. 在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 温度下将约 100mg SAHA 递送到含有 900mL 2.0% Tween (TCI America, Portland, Oregon) 的容器中. 将桨在 100rpm 旋转, 并且以特定时间间隔经由装配有 $35\mu\text{m}$ 全流动滤器 (Varian Inc., Cary, NC) 的自动取样器 (VK8000, Varian Inc., Cary, NC) 抽取样本。

[0414] 然后, 通过高效液相色谱法 (Agilent 1100 series, Agilent Technologies Inc., Wilmington, DE) 分析 SAHA. 色谱分析使用 Phenomenex Luna C8 (2) ($100 \times 4.6\text{mm}$) $5\mu\text{m}$ 粒径柱, 1:1 甲醇 / 0.1% 三氟乙酸的流动相 (Reagent Grade, Fisher) 和 242nm 的检测波长来进行。

[0415] SAHA API 批次的溶解速度特征如表 15 和图 6 所示。

[0416] 表 15 :SAHA API 批次的溶解速度

[0417]

API Lot #	在各时间 (分钟) 平均溶解的 SAHA%						
	0	10	15	20	30	45	60
1136-1136-00-001	0.0	38.2	48.9	57.3	69.3	80.6	87.7
	0.0	1.7	2.4	2.7	2.8	3.6	2.6
1376-C-RO-02	0.0	31.1	39.7	47.1	58.3	70.1	78.3
	0.0	5.2	4.5	3.1	3.1	2.7	2.9
1008D	0.0	26.8	34.8	41.5	51.3	61.8	69.8
	0.0	2.6	3.1	2.6	2.2	2.4	2.1
1007D	0.0	37.8	46.1	52.1	61.9	71.8	79.3
	0.0	3.3	3.2	2.6	2.4	2.4	2.0

[0418] 实施例 16

[0419] 粒径分布的测定

[0420] 混合的 SAHA 晶体 (Active Pharmaceutical Ingredient :API)、润滑的制剂混合物和胶囊内容物的粒径测定是通过装配有 RODOS 粉末分散系统的 Sympatec 激光衍射分析仪 (HELOS H1006, Clausthal-Zellerfeld, Germany) 进行的。

[0421] 将约 150mg 样本手工递送到系统中,并且通过使用 0.1 巴气压的激光束进行粉化。使用 850 或 1750- μm 的焦距透镜来收集数据,并且具有 5-20% 的目标遮蔽。使用 fraunhofer 光学模型来去卷积样本散射模式,以产生所得粒径分布。

[0422] SAHA 胶囊内容物的粒径分布如表 16 和图 3 所示。在包入胶囊之前, SAHA API 批次的粒径分布如表 17 和图 4 所示。使用 API288(30%湿研磨)和 283(70%大晶体)的混合物制得的 SAHA 胶囊的粒径分布如表 18 所示。使用湿研磨的晶体和大晶体的混合物制得的胶囊中的 SAHA 的标准化粒径分布如表 19 和图 12 所示。使用 30%湿研磨的晶体和 70%大晶体制得的 Lot C0666001 SAHA 胶囊的粒径分布如表 20 和图 13 中所示。使用 30%湿研磨的晶体和 70%大晶体制得的 Lot C0667001 SAHA 胶囊的粒径分布如表 21 和图 14 所示。

[0423] 表 16 :SAHA 胶囊内容物的粒径分布

[0424]

粒 径 (μm)	%体积								
	胶囊批号 #								
	C04- 0306- 001	F-613 .001	6001 .001	6001 .002	6001 .003	6001 .004	6001 .005	6001 .006	0683DFC 004A 001
9	5.892	6.860	8.426	9.278	7.468	8.043	11.36	5.039	9.193
11	1.742	2.068	2.075	2.096	1.776	1.933	2.516	1.421	2.140
13	1.844	2.214	2.104	2.060	1.783	1.933	2.440	1.479	2.130
15	1.926	2.332	2.123	2.021	1.785	1.926	2.361	1.526	2.113
18	3.004	3.636	3.180	2.955	2.669	2.866	3.399	2.351	3.125
22	4.110	4.934	4.180	3.793	3.518	3.748	4.282	3.193	4.060
26	4.126	4.884	4.061	3.623	3.443	3.636	4.009	3.204	3.918
31	5.082	5.892	4.853	4.288	4.166	4.362	4.647	3.957	4.670
37	5.858	6.582	5.428	4.786	4.751	4.928	5.082	4.600	5.245
43	5.496	5.952	4.969	4.404	4.442	4.573	4.587	4.370	4.833
50	5.892	6.144	5.229	4.671	4.772	4.880	4.792	4.753	5.130
60	7.444	7.434	6.501	5.863	6.056	6.157	5.935	6.121	6.430
75	9.194	8.754	7.950	7.220	7.540	7.623	7.228	7.777	7.903
90	7.188	6.594	6.220	5.678	5.977	6.014	5.623	6.290	6.198
105	5.582	4.994	4.876	4.474	4.736	4.747	4.376	5.057	4.873
125	5.524	4.836	4.920	4.560	4.846	4.839	4.372	5.233	4.943
150	4.774	4.092	4.426	4.205	4.494	4.451	3.904	4.860	4.488
180	3.872	3.260	3.804	3.810	4.116	4.022	3.404	4.400	3.910
210	2.658	2.196	2.776	3.025	3.338	3.189	2.605	3.510	2.913
250	2.386	1.930	2.649	3.238	3.692	3.418	2.691	3.840	2.873
300	1.922	1.520	2.266	3.176	3.778	3.350	2.570	3.963	2.583
360	1.484	1.162	1.891	2.910	3.548	3.025	2.326	3.930	2.198
430	1.172	0.876	1.623	2.536	2.951	2.471	1.988	3.623	1.778
510	0.762	0.576	1.391	2.100	2.088	1.777	1.572	2.839	1.273
610	0.614	0.232	1.194	1.729	1.351	1.210	1.086	1.843	0.768
730	0.326	0.048	0.691	1.093	0.644	0.701	0.602	0.634	0.285
870	0.126	0.000	0.191	0.409	0.234	0.174	0.245	0.127	0.030
1030	0.000	0.000	0.009	0.000	0.039	0.000	0.000	0.064	0.000
1230	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1470	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
1750	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

[0425] 表 17 :SAHA API 批次的粒径分布

[0426]

粒径 (μm)	%体积			
	API 批次 #			
	1136-1136-00-001	1376-C-RO-02	1008D	1007D
9	1.77	1.76	2.02	2.92
11	0.52	0.45	0.45	0.87
13	0.55	0.46	0.44	0.91
15	0.58	0.47	0.44	0.95
18	0.91	0.72	0.66	1.48
22	1.27	0.99	0.88	2.03
26	1.33	1.00	0.89	2.06
31	1.72	1.27	1.14	2.58
37	2.14	1.55	1.42	3.05
43	2.22	1.56	1.49	2.95
50	2.68	1.83	1.83	3.28
60	4.00	2.60	2.76	4.39
75	6.30	3.81	4.35	5.96
90	6.44	3.63	4.44	5.29
105	6.36	3.42	4.42	4.72
125	8.05	4.35	5.71	5.58
150	9.07	5.47	6.72	6.13
180	9.36	6.92	7.48	6.52
210	7.73	7.14	6.88	5.78
250	7.96	9.27	8.24	6.63
300	6.82	10.42	8.86	6.70
360	4.99	10.36	8.75	6.09
430	3.24	8.97	7.90	5.03
510	1.95	6.34	6.16	3.71
610	1.21	3.60	4.07	2.54
730	0.66	1.40	1.48	1.26
870	0.24	0.23	0.11	0.45
1030	0.00	0.00	0.00	0.10
1230	0.00	0.00	0.00	0.00
1470	0.00	0.00	0.00	0.00
1750	0.00	0.00	0.00	0.00

[0427] 表 18 :使用 API288 (30%湿研磨的) 和 283 (70%大的) 的混合物制备的 SAHA 胶囊的粒径分布

[0428]

粒径, μm	%体积				
	胶囊密度				Biobatch
	0.73	0.81	0.84	0.90	
4.5	5.32	5.97	6.27	7.22	5.86
5.5	1.20	1.34	1.43	1.62	1.29
6.5	1.16	1.28	1.37	1.54	1.22
7.5	1.12	1.23	1.32	1.47	1.17
9	1.59	1.75	1.89	2.09	1.68
11	2.00	2.21	2.39	2.61	2.15
13	1.88	2.08	2.26	2.45	2.11
15.5	2.22	2.48	2.68	2.88	2.64
18.5	2.51	2.83	3.06	3.25	3.21
21.5	2.39	2.72	2.92	3.09	3.25
25	2.69	3.08	3.28	3.44	3.8
30	3.69	4.25	4.49	4.67	5.32
37.5	5.28	6.07	6.35	6.53	7.45
45	4.99	5.68	5.88	5.97	6.63
52.5	4.66	5.27	5.39	5.42	5.81
62.5	5.67	6.34	6.42	6.37	6.57
75	6.28	6.89	6.88	6.75	6.66
90	6.63	7.06	6.95	6.72	6.34
105	5.89	6.02	5.81	5.53	5.02
125	6.92	6.69	6.28	5.84	5.15
150	7.31	6.52	5.87	5.29	4.7
180	6.83	5.51	4.69	4.09	3.98
215	5.43	3.85	3.13	2.67	3.19
255	3.53	2.04	1.75	1.49	2.36
305	1.95	0.71	0.95	0.81	1.61
365	0.78	0.12	0.20	0.13	0.84
435	0.06	0.00	0.06	0.06	0
515	0.00	0.00	0.00	0.00	0
615	0.00	0.00	0.00	0.00	0
735	0.00	0.00	0.00	0.00	0
875	0.00	0.00	0.00	0.00	0

[0429] 表 19 :使用湿研磨的晶体与大晶体的不同混合物制得的胶囊中的 SAHA 的标准化粒径分布

[0430]

粒 径 (μm)	%体积										
	SAHA 100mg										
	5W3 / 4U1; 60:40; $\Omega=78$ $\rho=0.75$ g/mL	5W3 / 4U1; 60:40; $\Omega=64$ $\rho=0.79$ g/mL	5W3 / 4U1; 60:40; $\Omega=59$ $\rho=0.82$ g/mL	5W3 / 4U1; 70:30; $\Omega=79$ $\rho=0.76$ g/mL	5W5 / 4U3; 70:30; $\Omega=72$ $\rho=0.69$ g/mL	5W5 / 4U3; 70:30; $\Omega=41$ $\rho=0.82$ g/mL	5W5 / 4U3; 80:20; $\Omega=50$ $\rho=0.80$ g/mL	5W5 / 4U3; 90:10; $\Omega=48$ $\rho=0.68$ g/mL	5W5 / 4U3; 90:10; $\Omega=44$ $\rho=0.81$ g/mL	5W11 / 4U4; 70:30; $\Omega=46$ $\rho=0.69$ g/mL	5W12 / 4U4; 70:30; $\Omega=48$ $\rho=0.70$ g/mL
5	9.850	11.86	11.95	9.352	4.525	7.402	7.028	4.052	7.268	5.281	5.442
6	2.103	2.486	2.488	1.953	1.080	1.673	1.553	0.857	1.554	1.168	1.227
7	1.967	2.306	2.322	1.802	1.062	1.625	1.491	0.810	1.447	1.106	1.180
8	1.831	2.125	2.156	1.681	1.044	1.563	1.429	0.763	1.371	1.059	1.133
9	2.513	2.910	2.942	2.303	1.519	2.245	2.052	1.074	1.904	1.504	1.607
11	2.983	3.425	3.471	2.729	1.945	2.805	2.551	1.322	2.330	1.841	1.988
13	2.630	3.028	3.045	2.406	1.859	2.615	2.377	1.222	2.155	1.681	1.828
16	2.885	3.313	3.315	2.661	2.188	3.033	2.750	1.417	2.500	1.877	2.054
19	2.988	3.460	3.417	2.808	2.454	3.329	3.046	1.594	2.780	1.994	2.186
22	2.616	3.073	2.971	2.509	2.304	3.060	2.821	1.533	2.630	1.770	1.962
25	2.741	3.243	3.096	2.680	2.578	3.334	3.110	1.763	2.934	1.896	2.088
30	3.540	4.203	3.939	3.537	3.539	4.429	4.190	2.502	4.029	2.516	2.767
38	4.831	5.671	5.274	4.901	5.186	6.150	5.940	3.823	5.735	3.600	3.939
45	4.361	5.024	4.671	4.461	5.013	5.621	5.514	3.902	5.413	3.441	3.721
53	3.818	4.333	4.054	3.962	4.677	5.048	5.046	3.937	5.048	3.120	3.386
63	4.277	4.792	4.542	4.540	5.611	5.878	6.038	5.271	6.204	3.520	3.874
75	4.358	4.813	4.653	4.798	6.270	6.315	6.712	6.791	7.086	3.467	3.940
90	4.504	4.781	4.725	5.107	7.068	6.609	7.228	8.509	7.751	3.361	4.042
105	4.275	4.197	4.274	4.894	6.870	5.817	6.407	8.637	6.870	3.177	3.991
125	5.623	4.981	5.192	6.329	8.573	6.482	7.132	10.88	7.535	4.599	5.738
150	6.677	5.219	5.608	7.338	8.886	5.935	6.480	11.11	6.661	6.735	7.874
180	6.733	4.637	5.129	7.201	7.295	4.389	4.698	8.825	4.641	9.030	9.486
215	5.546	3.333	3.765	5.630	4.625	2.609	2.697	5.339	2.535	10.29	9.470
255	3.640	1.829	2.067	3.192	2.320	1.282	1.266	2.528	1.178	9.571	7.595
305	1.934	0.747	0.777	1.117	1.029	0.555	0.599	1.044	0.599	7.539	5.120
365	0.629	0.243	0.184	0.139	0.392	0.228	-0.127	0.377	-0.127	3.802	2.392
435	0.149	-0.029	-0.029	-0.029	0.090	-0.029	-0.029	0.119	-0.029	1.053	-0.029
515	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
615	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
735	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
875	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
大的 D 平均 (μm)	141	141	141	141	122	122	122	122	122	182	165
研磨 的 D 平均 (μm)	29	29	29	29	34	34	34	34	34	36	36

[0431] 表 20 :使用 30%湿研磨的晶体与 70%大晶体制得的 Lot C0666001SAHA 胶囊的粒径分布

[0432]

粒 径 (μm)	%体积							
	SAHA 100mg Lot # C0666001							
	胶囊, Drum 1A, cap4	胶囊, Drum 1B, cap3	胶囊, Drum 2B, cap1	胶囊, Drum 3A, cap4	胶囊, Drum 3B, cap1	胶囊, Drum 4A, cap4	胶囊, Drum 4B, cap4	胶囊, Drum 5B, cap3
5	5.91	6.03	5.57	5.48	5.56	5.49	5.81	5.99
6	1.31	1.33	1.22	1.20	1.23	1.18	1.25	1.30
7	1.25	1.26	1.16	1.14	1.17	1.12	1.18	1.23
8	1.20	1.21	1.10	1.09	1.13	1.06	1.12	1.17
9	1.71	1.72	1.56	1.55	1.61	1.50	1.57	1.66
11	2.15	2.16	1.95	1.95	2.03	1.88	1.95	2.08
13	2.03	2.04	1.84	1.84	1.93	1.78	1.83	1.96
16	2.42	2.43	2.20	2.20	2.30	2.13	2.19	2.33
19	2.78	2.80	2.54	2.54	2.66	2.48	2.54	2.69
22	2.69	2.71	2.49	2.48	2.59	2.44	2.50	2.61
25	3.06	3.09	2.86	2.85	2.97	2.82	2.89	2.99
30	4.25	4.31	4.03	4.03	4.17	4.01	4.08	4.19
38	6.13	6.22	5.85	5.92	6.08	5.88	5.95	6.07
45	5.75	5.83	5.51	5.61	5.72	5.56	5.60	5.70
53	5.29	5.36	5.08	5.20	5.29	5.14	5.17	5.25
63	6.31	6.39	6.08	6.24	6.34	6.17	6.20	6.28
75	6.84	6.92	6.62	6.83	6.92	6.75	6.77	6.84
90	7.10	7.13	6.92	7.19	7.23	7.11	7.11	7.13
105	6.16	6.14	6.07	6.36	6.32	6.30	6.28	6.20
125	6.89	6.80	6.88	7.30	7.13	7.26	7.17	6.95
150	6.59	6.44	6.71	7.22	6.90	7.23	7.03	6.65
180	5.32	5.15	5.52	6.02	5.66	6.10	5.81	5.36
215	3.56	3.42	3.79	4.13	3.85	4.28	3.98	3.60
255	1.97	1.87	2.21	2.34	2.10	2.48	2.27	2.03
305	0.96	0.89	1.25	1.28	0.89	1.28	1.19	1.07
365	0.38	0.34	0.72	0.00	0.23	0.57	0.55	0.46
435	0.00	0.00	0.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.19
515	0.00	0.00	0.63	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
615	0.00	0.00	0.66	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
735	0.00	0.00	0.39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
875	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0433] 表 21 :使用 30%湿研磨的晶体与 70%大晶体制得的 Lot C0667001SAHA 胶囊的粒径分布

[0434]

粒 径 (μm)	%体积							
	SAHA 100mg Lot # C0667001							
	胶囊 L10C4	胶囊 L1C4	胶囊 L1C3	胶囊 L2C3	胶囊 L9C4	胶囊 L5C3	胶囊 L10C2	胶囊 L5C1
5	5.57	5.46	5.08	4.86	4.44	4.07	3.78	4.09
6	1.21	1.20	1.12	1.04	0.97	0.90	0.86	0.91
7	1.15	1.14	1.06	0.98	0.92	0.86	0.83	0.87
8	1.10	1.09	1.01	0.93	0.87	0.83	0.80	0.83
9	1.57	1.55	1.44	1.32	1.25	1.19	1.17	1.20
11	1.98	1.96	1.83	1.66	1.58	1.53	1.52	1.53
13	1.91	1.89	1.76	1.61	1.54	1.50	1.49	1.50
16	2.33	2.31	2.17	2.00	1.92	1.87	1.87	1.86
19	2.77	2.74	2.59	2.43	2.33	2.27	2.27	2.26
22	2.77	2.75	2.62	2.49	2.39	2.33	2.32	2.31
25	3.24	3.20	3.08	2.98	2.86	2.78	2.76	2.75
30	4.62	4.54	4.40	4.32	4.16	4.05	4.00	3.99
38	6.76	6.58	6.44	6.44	6.21	6.07	5.99	5.97
45	6.35	6.16	6.07	6.16	5.97	5.86	5.76	5.77
53	5.86	5.67	5.62	5.77	5.62	5.54	5.43	5.44
63	7.03	6.79	6.75	7.03	6.88	6.82	6.69	6.68
75	7.68	7.41	7.41	7.79	7.72	7.69	7.58	7.51
90	7.93	7.66	7.73	8.17	8.27	8.28	8.22	8.07
105	6.72	6.51	6.63	7.02	7.31	7.36	7.37	7.16
125	7.17	7.00	7.18	7.62	8.19	8.29	8.38	8.05
150	6.29	6.24	6.42	6.87	7.58	7.79	7.96	7.57
180	4.40	4.57	4.64	5.07	5.61	5.96	6.19	5.85
215	2.35	2.77	2.74	3.05	3.24	3.61	3.87	3.73
255	0.92	1.47	1.45	1.51	1.48	1.72	1.92	2.09
305	0.32	0.83	0.88	0.65	0.68	0.66	0.76	1.19
365	0.00	0.51	0.67	0.19	0.00	0.19	0.22	0.60
435	0.00	0.00	0.67	0.05	0.00	0.00	0.00	0.24
515	0.00	0.00	0.53	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
615	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
735	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
875	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

[0435] 实施例 17

[0436] 患者试验

[0437] 在晚期癌症患者中进行的该 I 期试验评估了口服给予 400mg q. d. 的 vorinostat 的安全性和耐受性, vorinostat 的单剂量和多剂量血清药动学 (PK), 以及标准高脂肪膳食对于单剂量 vorinostat PK 的影响。在第 1 天 (禁食) 和第 5 天 (标准高脂肪膳食后) 患

者接受单剂量 400mg vorinostat, 对于这两天, 在给药后 48 小时进行 PK 取样. 然后在第 7-28 天 (给药 22 天), 患者接受 400mg vorinostat, 每天 1 次. 在第 28 天, 在标准高脂肪膳食之后给予 vorinostat, 在给药后 48 小时进行 PK 取样. 有 23 名患者参加, 对于第 1 天的 PK, 有 23 名患者可以进行评估, w 对于第 5 天的 PK, 有 20 名患者可以进行评估, 对于第 28 天的 PK, 有 14 名患者可以进行评估. vorinostat 的表观 $t_{1/2}$ 很短. 高脂肪膳食使得 vorinostat 的吸收范围有小的增加, 使得 vorinostat 的吸收速度有适当降低. 在大部分受试者中, 在禁食状态血清中观测到可检测水平的 vorinostat 之前, 观察到至少 15 分钟的滞后时间, 并且 T_{max} 延迟了. 给予多剂量的 vorinostat 之后, 血清浓度时间曲线类似于单剂量给药. 多剂量给药后的浓度一般低于定量测定的限度, 该限度与短的表观终止 $t_{1/2}$ 一致. 综上所述, 对于晚期癌症患者短期给予 vorinostat 通常得到良好的忍受性. 当与高脂肪膳食一起给予时, Vorinostat 表现出短的 $t_{1/2}$, 在单剂量与多剂量给药之间类似的血清浓度时间曲线, 以及轻微下降的吸收速度.

[0438] 表 22 : 每天给予单和多剂量 Vorinostat 400mg 后 Vorinostat 的 PK 参数

[0439]

剂量	单剂量	单剂量	多剂量*	GMR [†]	p-值
饮食	禁食的	进食的	进食的	--	--
N	23	20	14	--	--
AUC _{0-∞} , $\mu\text{M}\cdot\text{hr}^{\ddagger}$	3.87	5.33	--	1.38 [§]	< 0.001 [§]
(范围)	(2.33-9.86)	(3.41-9.34)	(4.00-10.36)	--	--
AUC _{0-24 hr} , $\mu\text{M}\cdot\text{hr}^{\ddagger}$	3.82	5.33	6.46	1.21 [‡] ; 1.23 [‡]	0.019 [‡] ; 0.010 [‡]
C _{max} , $\mu\text{M}^{\ddagger}$	1.12	1.02	1.13	0.91 [§]	0.451 [§]
T _{max} , hr [#]	1.50	4.00	4.21	--	<0.001 [§] ; 0.869 ^{**}
t _{1/2} , hr ^{††}	1.74	1.44	1.34	--	0.036 [‡]
f _e ^{‡‡}	0.0021	0.0030	0.0037	--	--

[0440] fe = 在尿液中分泌的未改变的剂量的分数.

[0441] * 每天一次, 22 天.

[0442] ‡ 几何平均比例.

[0443] ‡ 几何平均值.

[0444] § 进食状态下单剂量 / 禁食状态下单剂量.

[0445] ‡ 累积比例 : AUC_{0-24hr} 进食状态下多剂量 / AUC_{0-24hr} 进食状态下单剂量.

[0446] ‡ 线性比例 : AUC_{0-24hr} 进食状态下多剂量 / AUC_{0-∞} 进食状态下单剂量.

[0447] # 中值.

[0448] ** 进食状态下多剂量 / 进食状态下单剂量.

[0449] ‡‡ 调和平均值.

[0450] ‡‡ 算数平均值 (禁食状态下单剂量 n = 22, 进食状态下单剂量 n = 21, 进食状态下多剂量 n = 12).

[0451] 虽然本发明已经参照其实施方案显示和描述了本发明,但是本领域技术人员应当理解,可以在不背离本发明所述含义的情况下对形式和细节进行各种改变. 本发明的范围通过下列权利要求书来限定。

[0452] 参考文献

- [0453] 1. Sporn, M. B., Roberts, A. B., and Driscoll, J. S. (1985) in *Cancer :Principles and Practice of Oncology*, eds. Hellman, S., Rosenberg, S. A., and DeVita, V. T., Jr., Ed. 2, (J. B. Lippincott, Philadelphia), P. 49.
- [0454] 2. Breitman, T. R., Selonick, S. E., and Collins, S. J. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 :2936-2940.
- [0455] 3. Olsson, I. L. and Breitman, T. R. (1982) *Cancer Res.* 42 :3924-3927.
- [0456] 4. Schwartz, E. L. and Sartorelli, A. C. (1982) *Cancer Res.* 42 :2651-2655.
- [0457] 5. Marks, P. A., Sheffery, M., and Rifkind, R. A. (1987) *Cancer Res.* 47 :659.
- [0458] 6. Sachs, L. (1978) *Nature (Lond.)* 274 :535.
- [0459] 7. Friend, C., Scher, W., Holland, J. W., and Sato, T. (1971) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 68 :378-382.
- [0460] 8. Tanaka, M., Levy, J., Terada, M., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1975) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 72 :1003-1006.
- [0461] 9. Reuben, R. C., Wife, R. L., Breslow, R., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 73 :862-866.
- [0462] 10. Abe, E., Miyaura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshika, S., and Suda, T. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 78 :4990-4994.
- [0463] 11. Schwartz, E. L., Shoddy, J. R., Kreutter, D., Rasmussen, H., and Sartorelli, A. C. (1983) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 24 :18.
- [0464] 12. Tanenaga, K., Hozumi, M., and Sakagami, Y. (1980) *Cancer Res.* 40 :914-919.
- [0465] 13. Lotem, J. and Sachs, L. (1975) *Int. J. Cancer* 15 :731-740.
- [0466] 14. Metcalf, D. (1985) *Science*, 229 :16-22.
- [0467] 15. Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1983) *Exp. Hematol.* 11 :490-498.
- [0468] 16. Scher, W., Scher, B. M., and Waxman, S. (1982) *Biochem. & Biophys. Res. Comm.* 109 :348-354,
- [0469] 17. Huberman, E. and Callahan, M. F. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 76 :1293-1297.
- [0470] 18. Lottem, J. and Sachs, L. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 76 :5158-5162.
- [0471] 19. Terada, M., Epner, E., Nudel, U., Salmon, J., Fibach, E., Rifkind, R. A., and Marks, P. A. (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 75 :2795-2799.
- [0472] 20. Morin, M. J. and Sartorelli, A. C. (1984) *Cancer Res.* 44 :2807-2812.
- [0473] 21. Schwartz, E. L., Brown, B. J., Nierenberg, M., Marsh, J. C., and Sartorelli, A. C. (1983) *Cancer Res.* 43 :2725-2730.
- [0474] 22. Sugano, H., Furusawa, M., Kawaguchi, T., and Ikawa, Y. (1973) *Bibl. Hematol.* 39 :943-954.

- [0475] 23. Ebert, P. S. , Wars, I. , and Buell, D. N. (1976) Cancer Res. 36 :1809-1813.
- [0476] 24. Hayashi, M. , Okabe, J. , and Hozumi, M. (1979) Gann70 :235-238.
- [0477] 25. Richon, V. M. , Webb, Y. , Merger, R. , et al. (1996) PNAS93 :5705-8.
- [0478] 26. Cohen, L. A. , Amin, S. , Marks, P. A. , Rifkind, R. A. , Desai, D. , and Richon, V. M. (1999) Anticancer Research19 :4999-5006.
- [0479] 27. Grunstein, M. (1997) Nature389 :349-52.
- [0480] 28. Finnin, M. S. , Donigian, J. R. , Cohen, A. , et al. (1999) Nature401 :188-193.
- [0481] 29. Van Lint, C. , Emiliani, S. , Verdin, E. (1996) Gene Expression5 :245-53.
- [0482] 30. Archer, S. Shufen, M. Shei, A. , Hodin, R. (1998) PNAS95 :6791-96.
- [0483] 31. Dressel, U. , Renkawitz, R. , Baniahmad, A. (2000) AnticancerResearch20(2A) :1017-22.
- [0484] 32. Parker, Vigoroux, Reed, AIChE J. (2000) pp. 1290-99.
- [0485] 33. Nunez, Espieil, Chem. Eng. Sci. (1986) pp. 2075-83.
- [0486] 34. O. Levenspiel :Chemical Reaction Engineering, 2nd Ed. , p. 373.
- [0487] 35. M. Vanni :J. of Colloid and Interface Sci. (2000) pp. 143-160.
- [0488] 36. P. J. Hill and K. M. Ng, AIChE J. (1995) pp. 1204-1216.

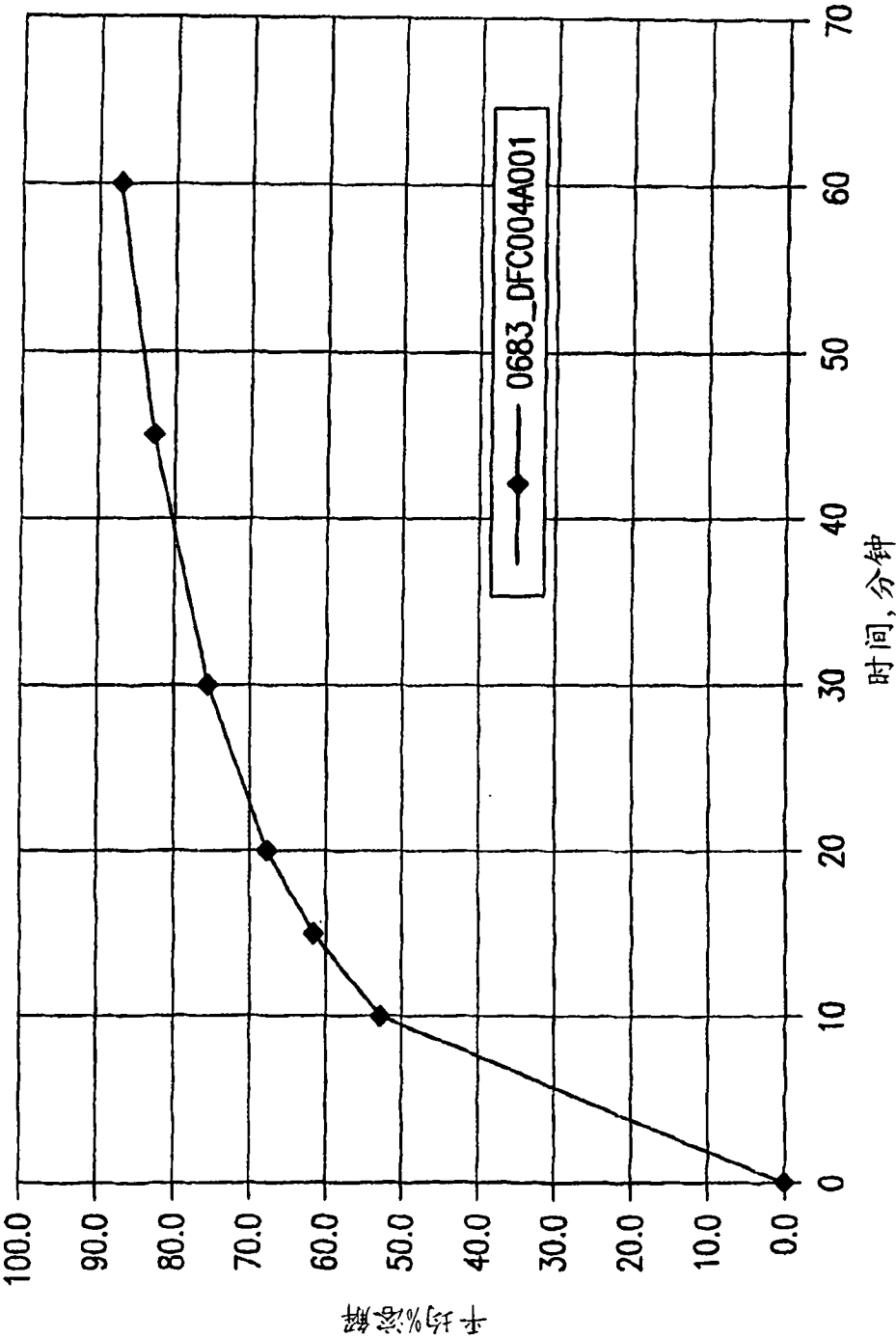


图 1

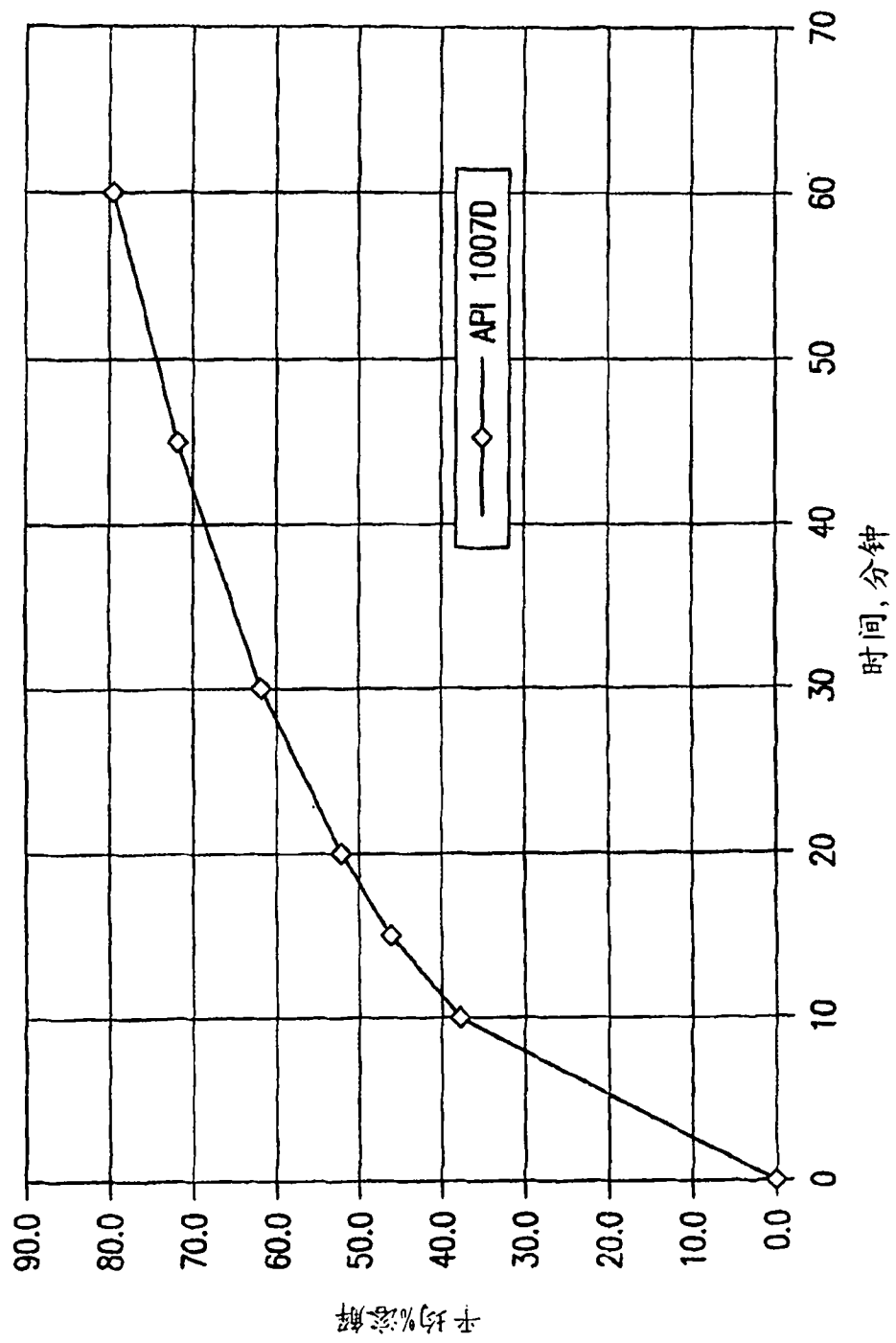


图 2

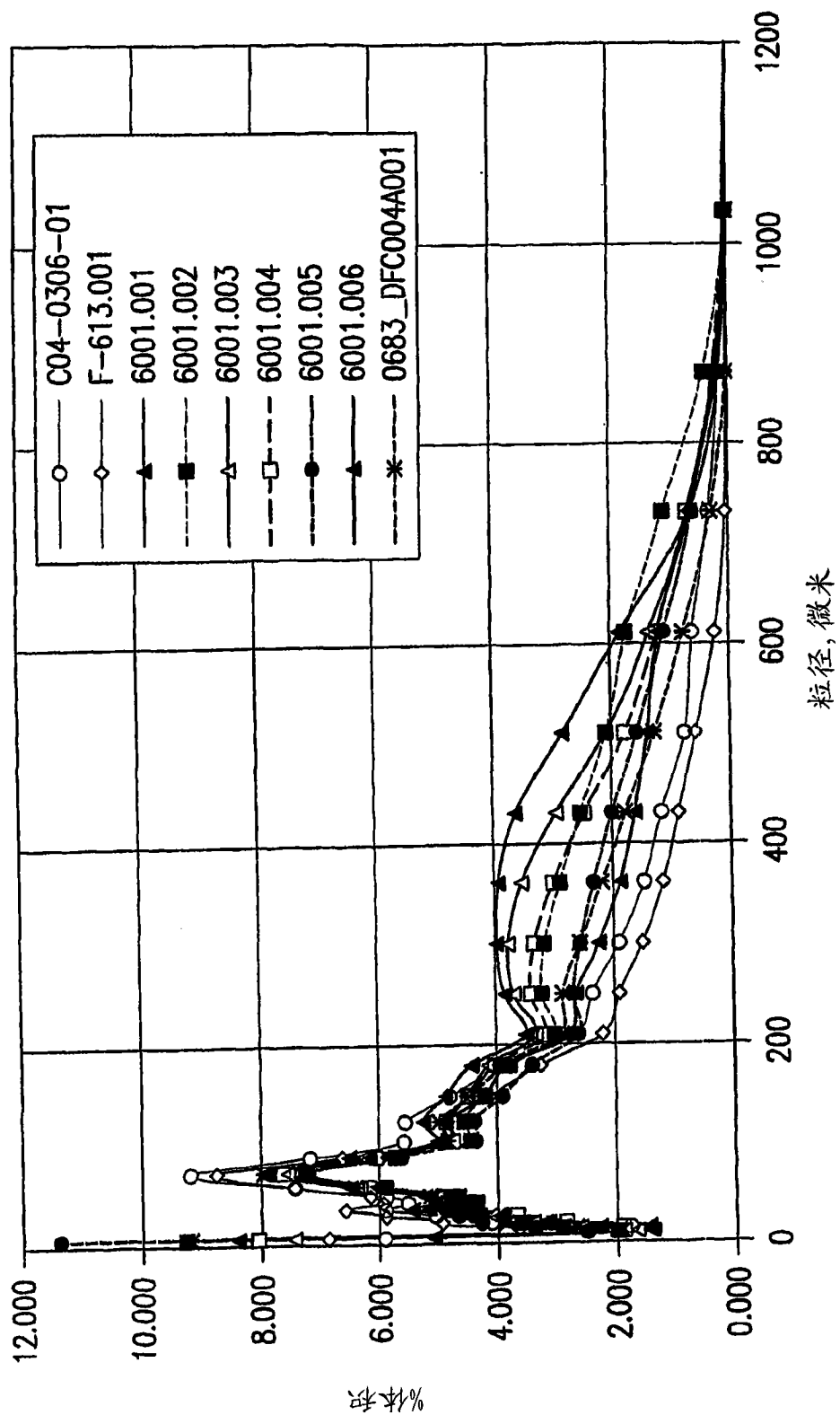


图 3

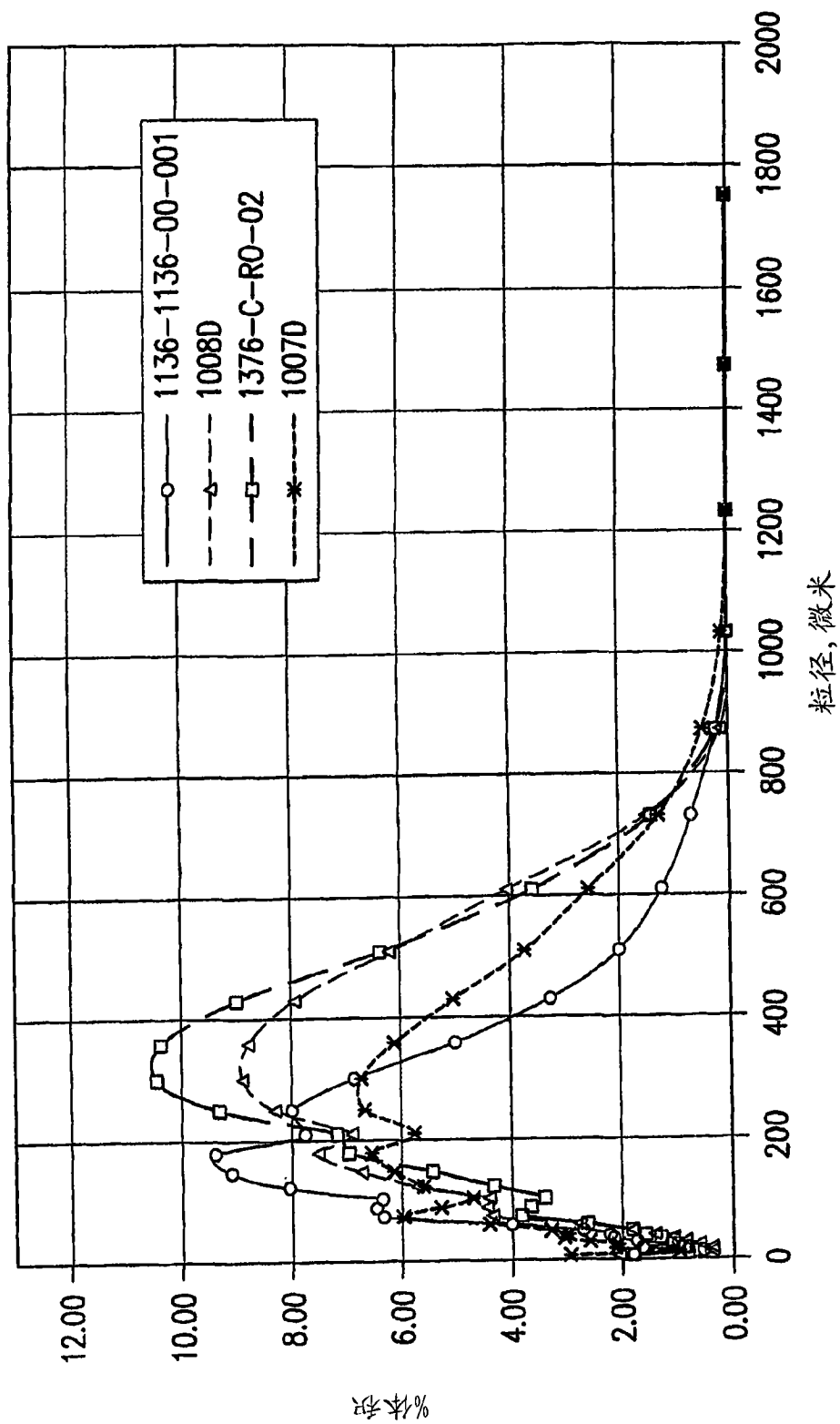


图 4

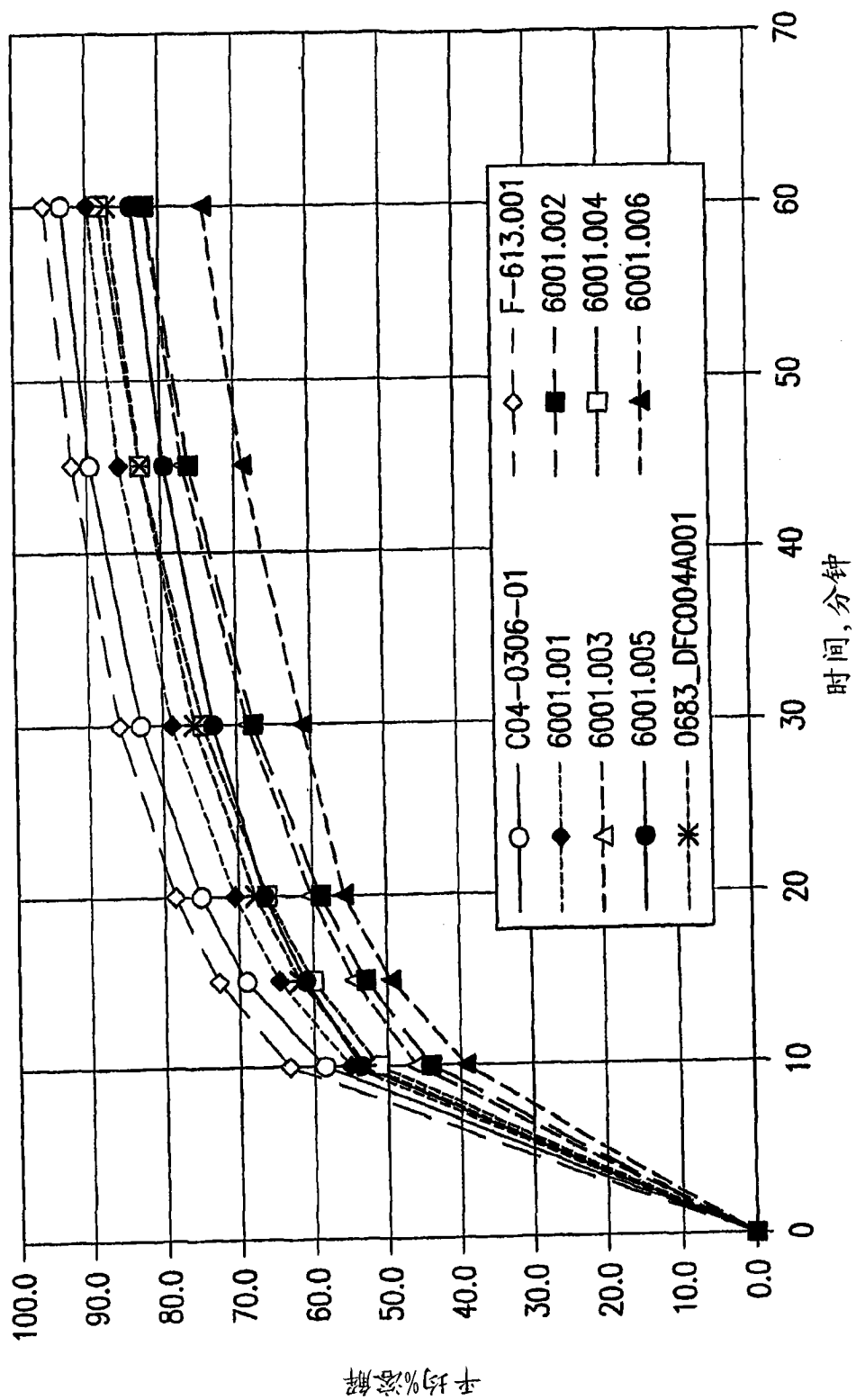


图 5

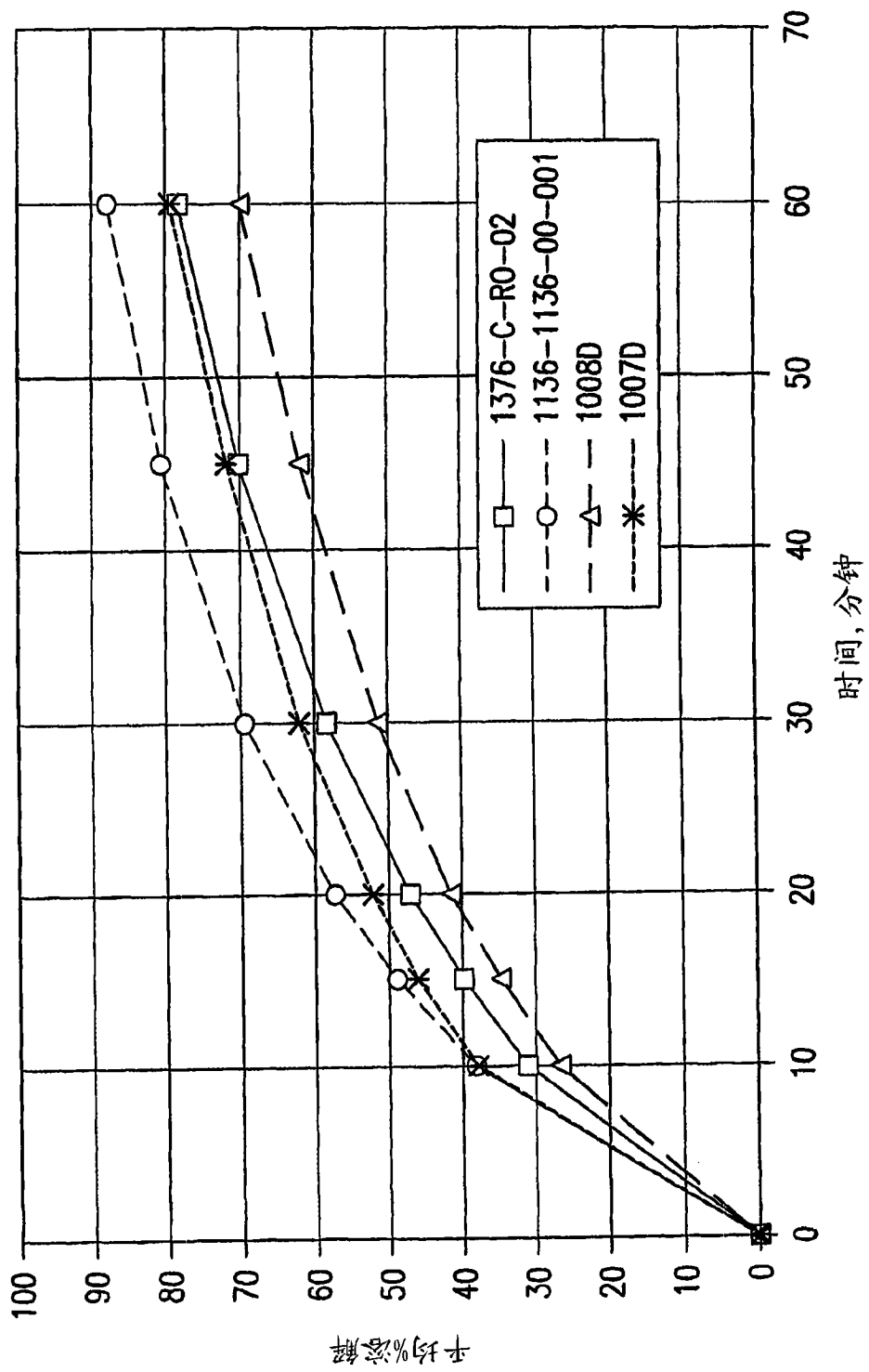


图 6

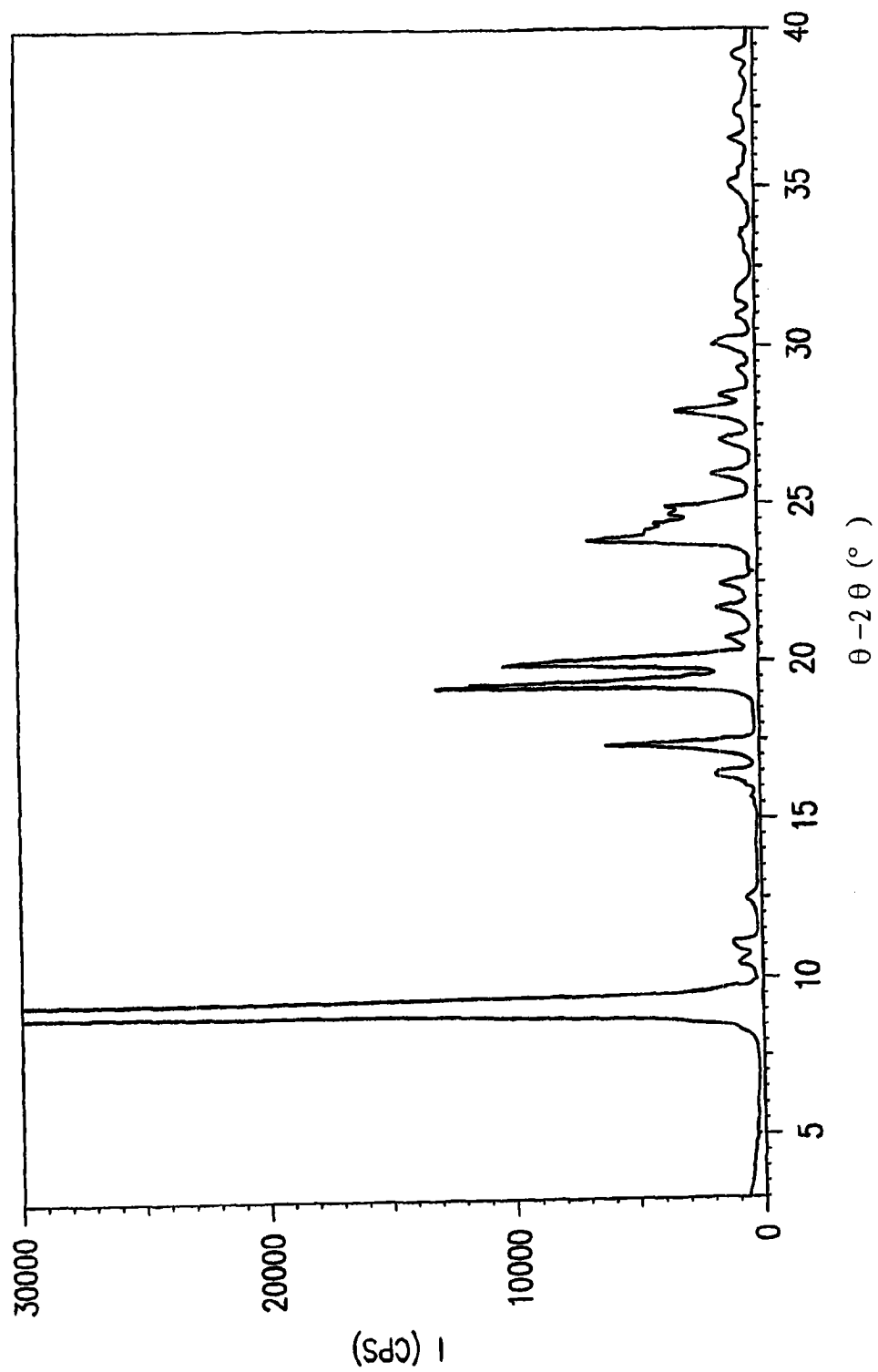


图 7A

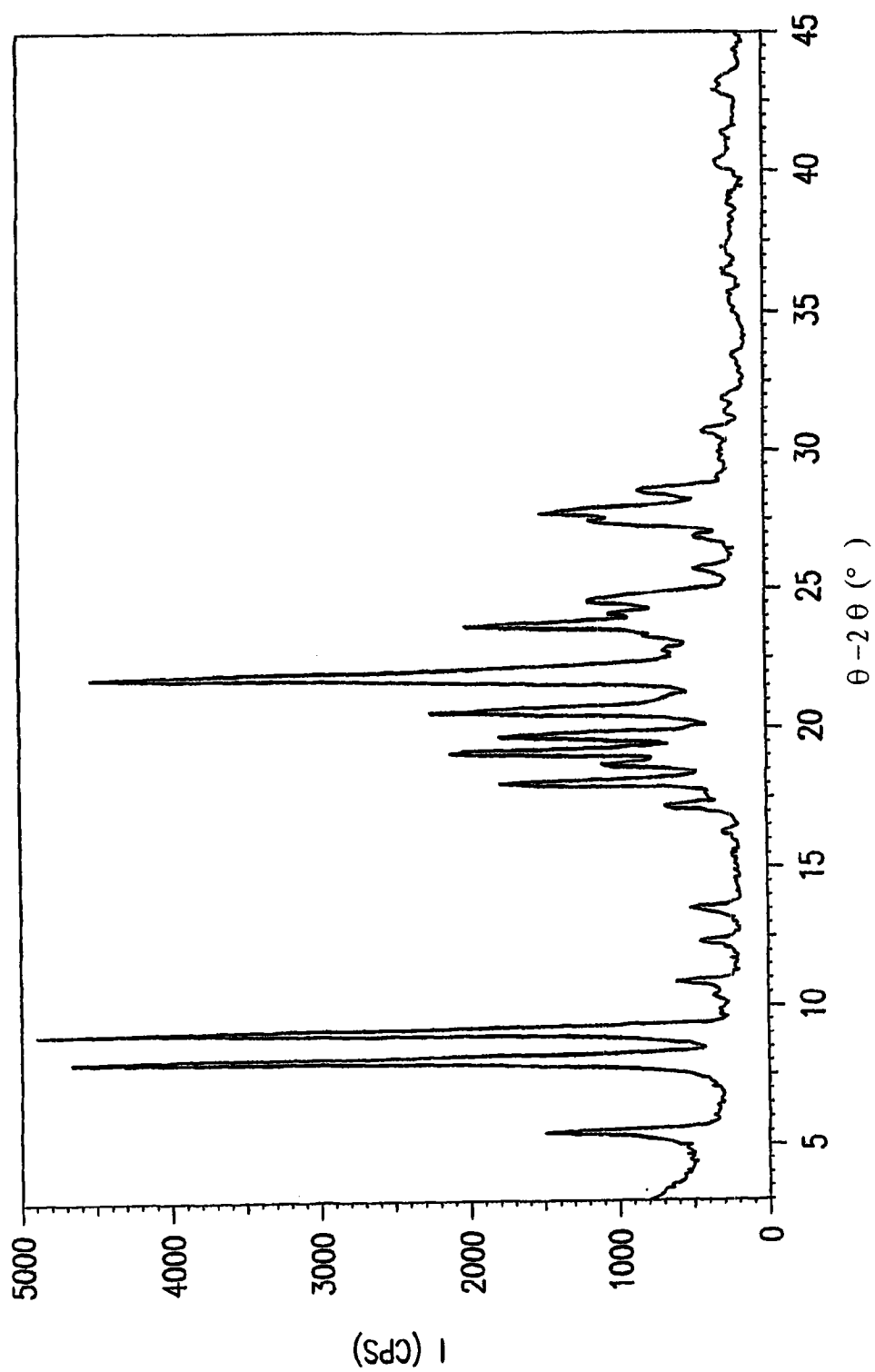


图 7B

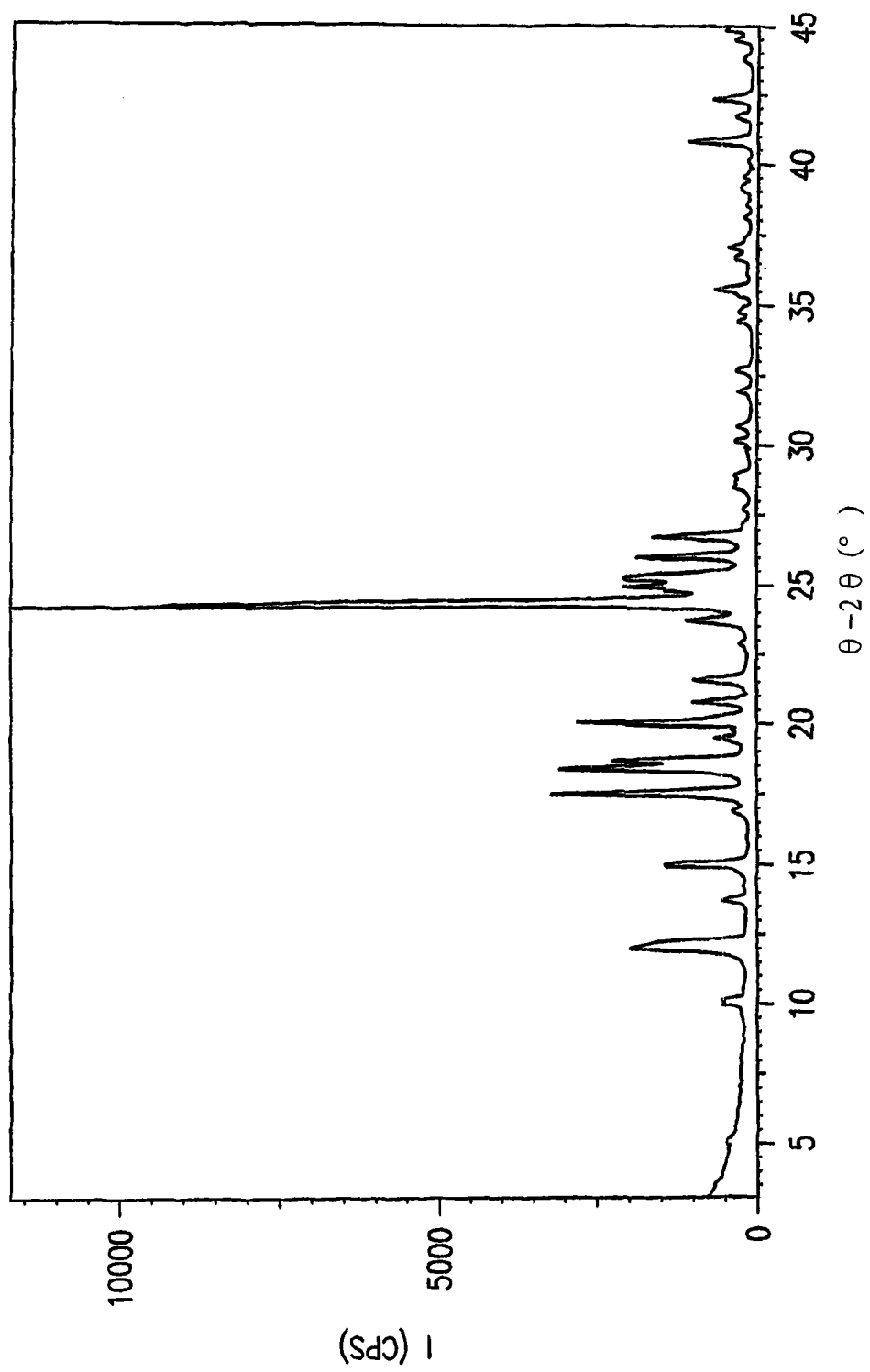


图 7C

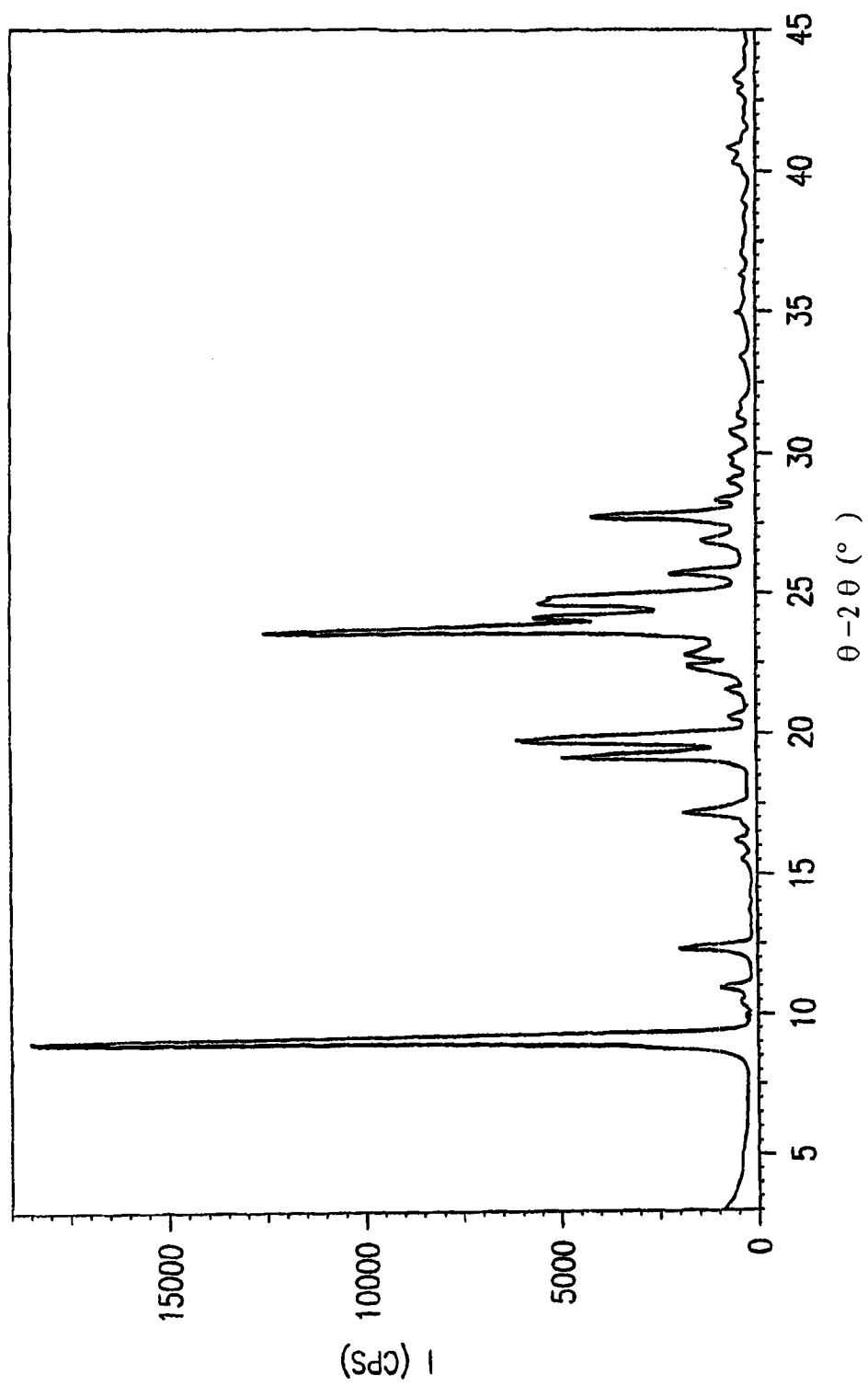


图 7D

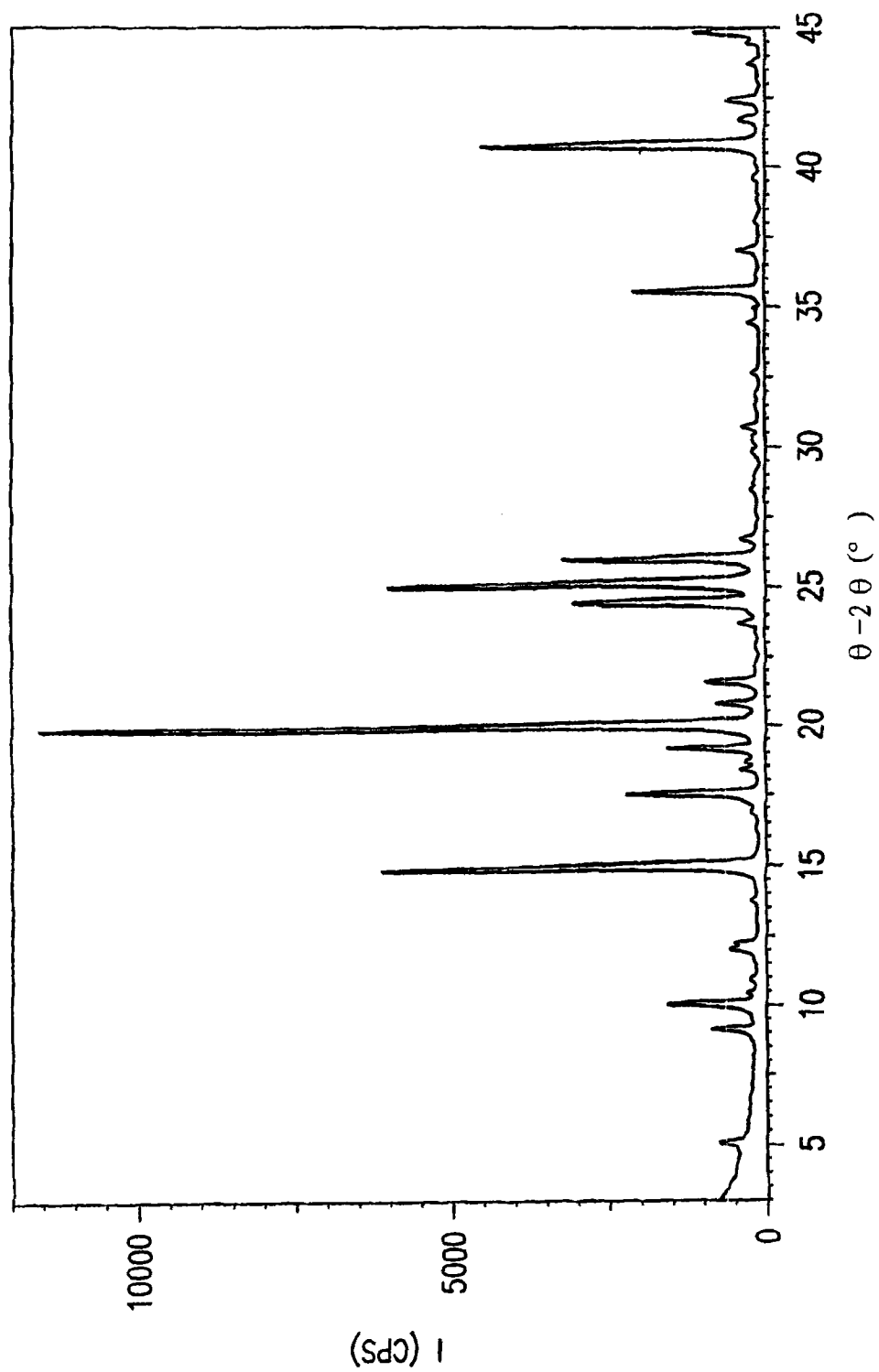


图 7E

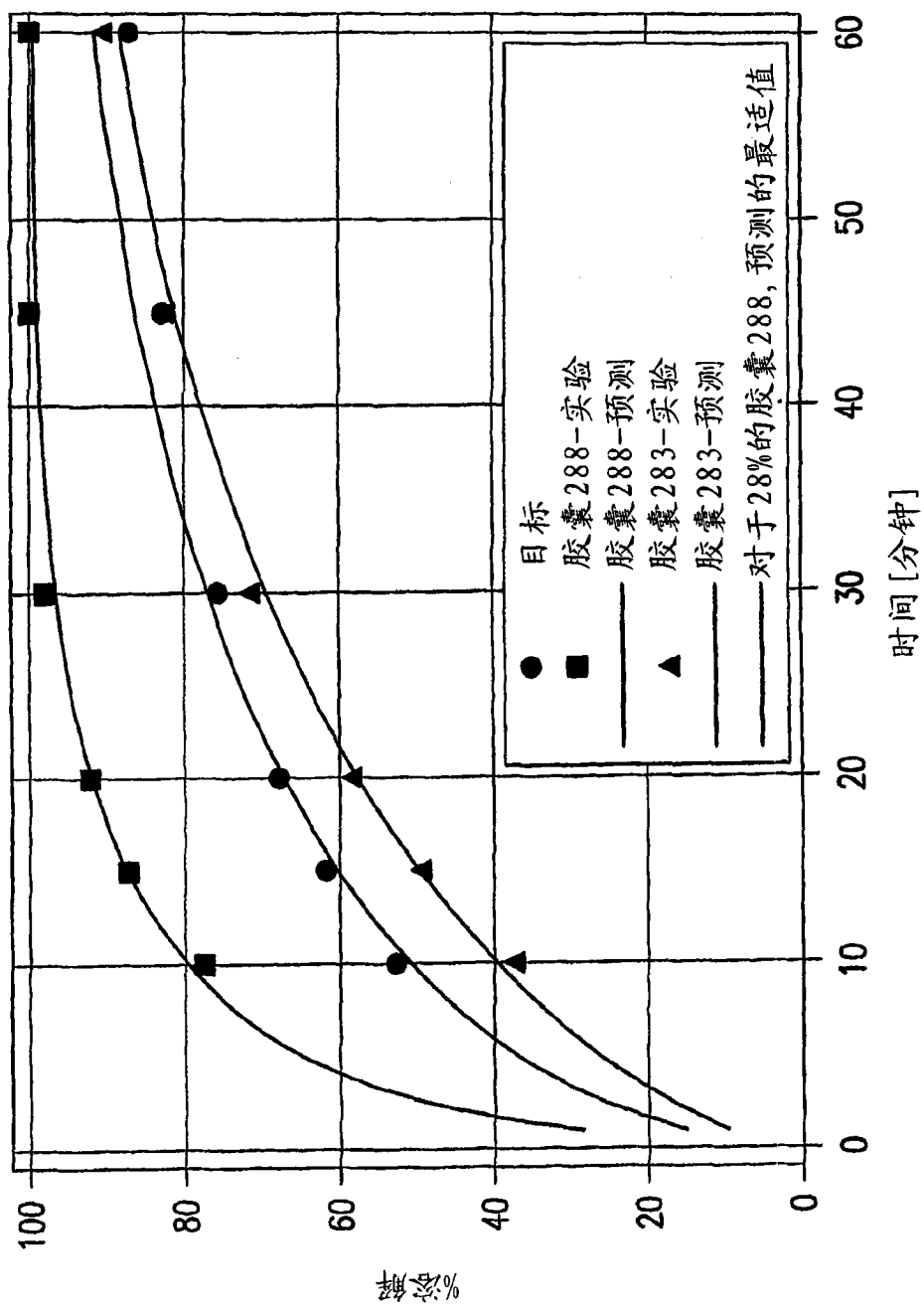


图 8

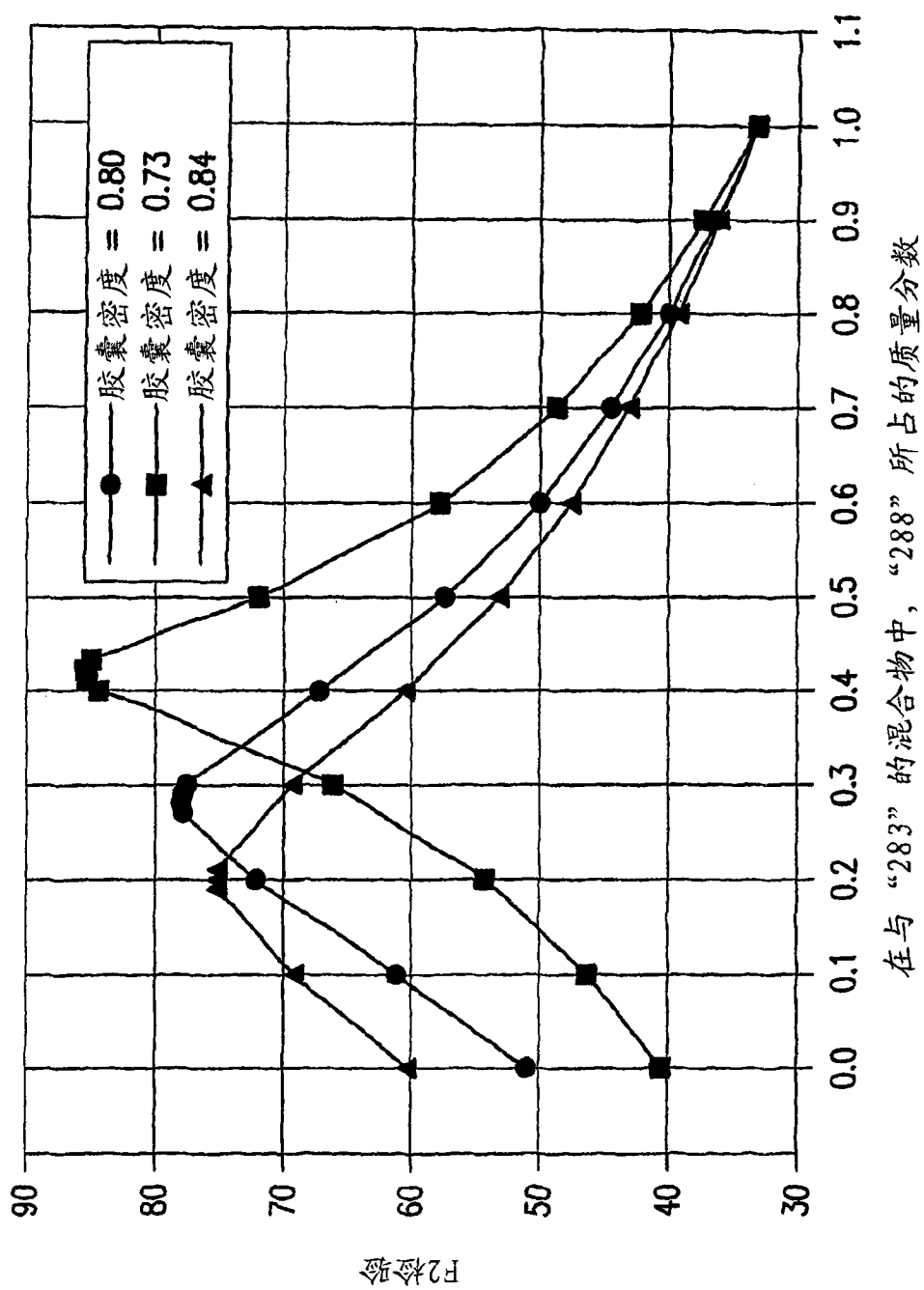


图 9

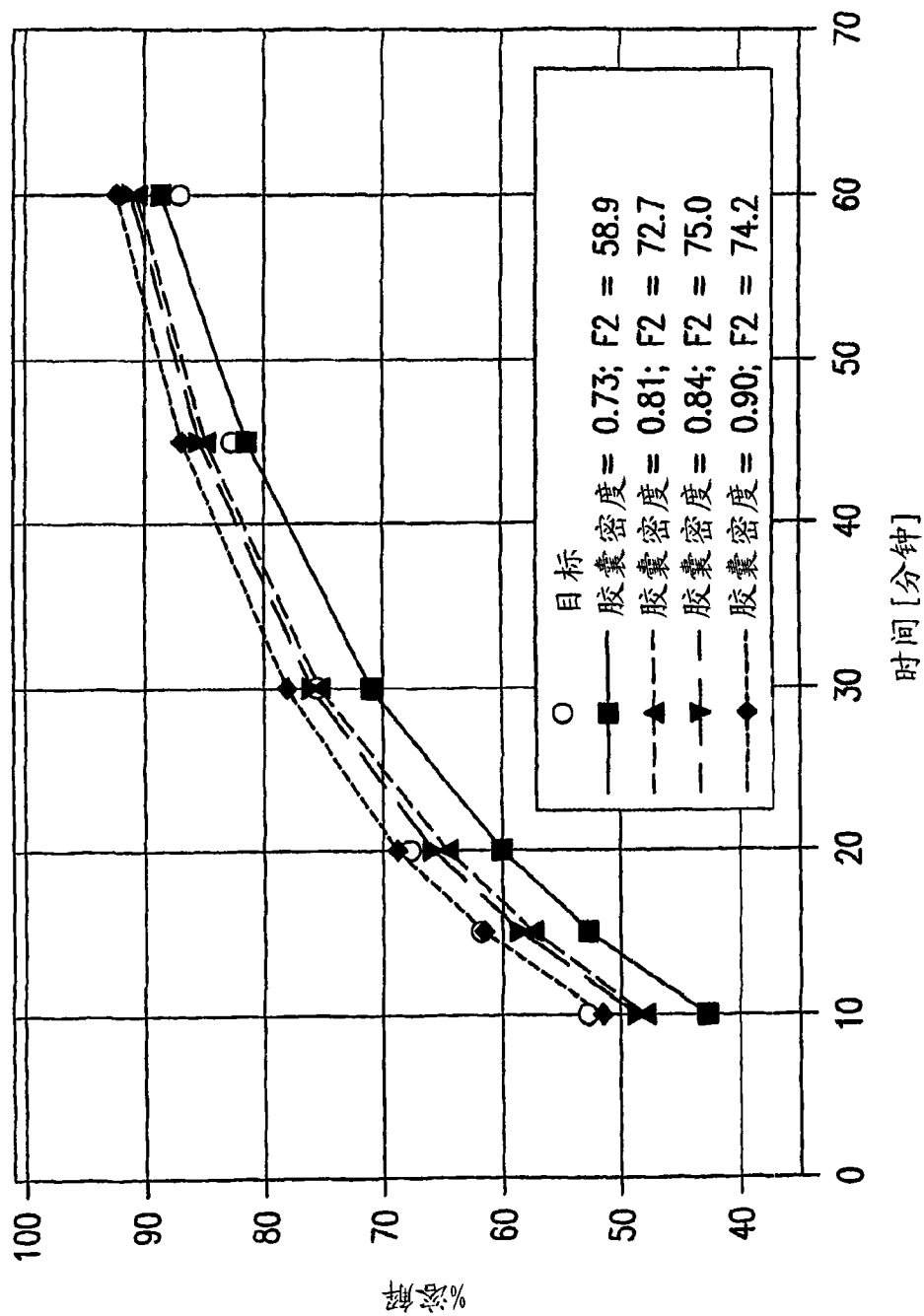


图 10

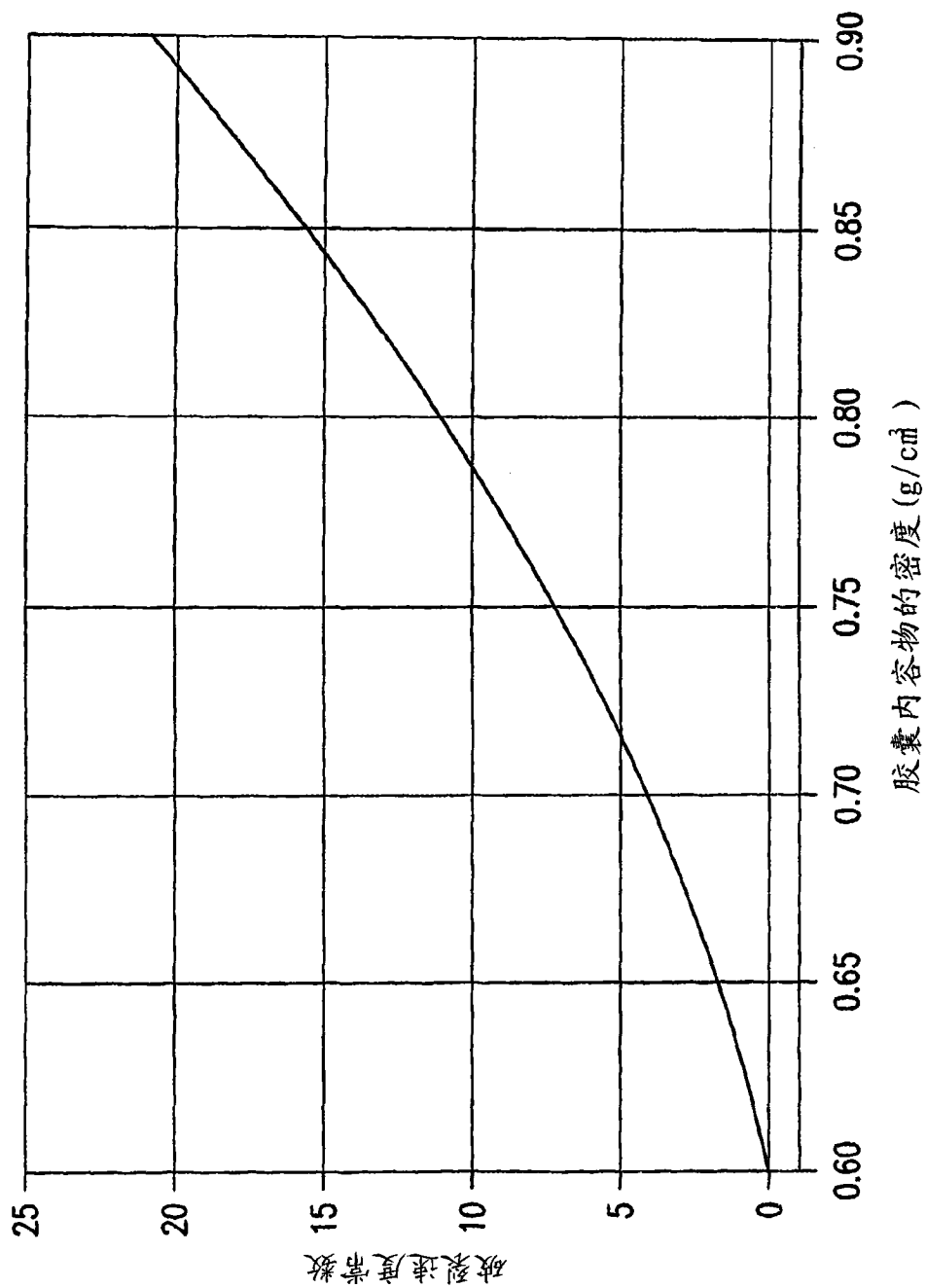


图 11

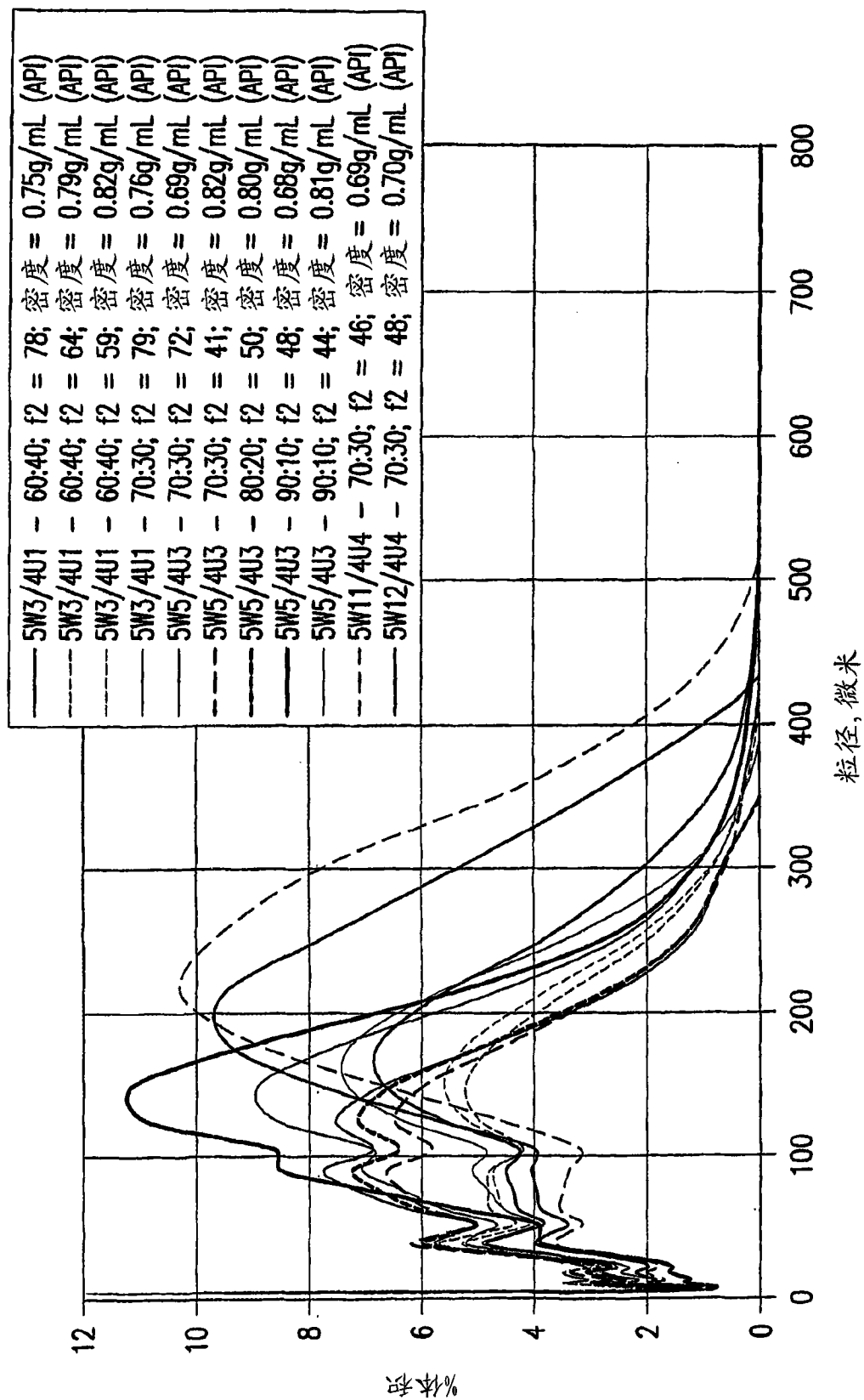


图 12

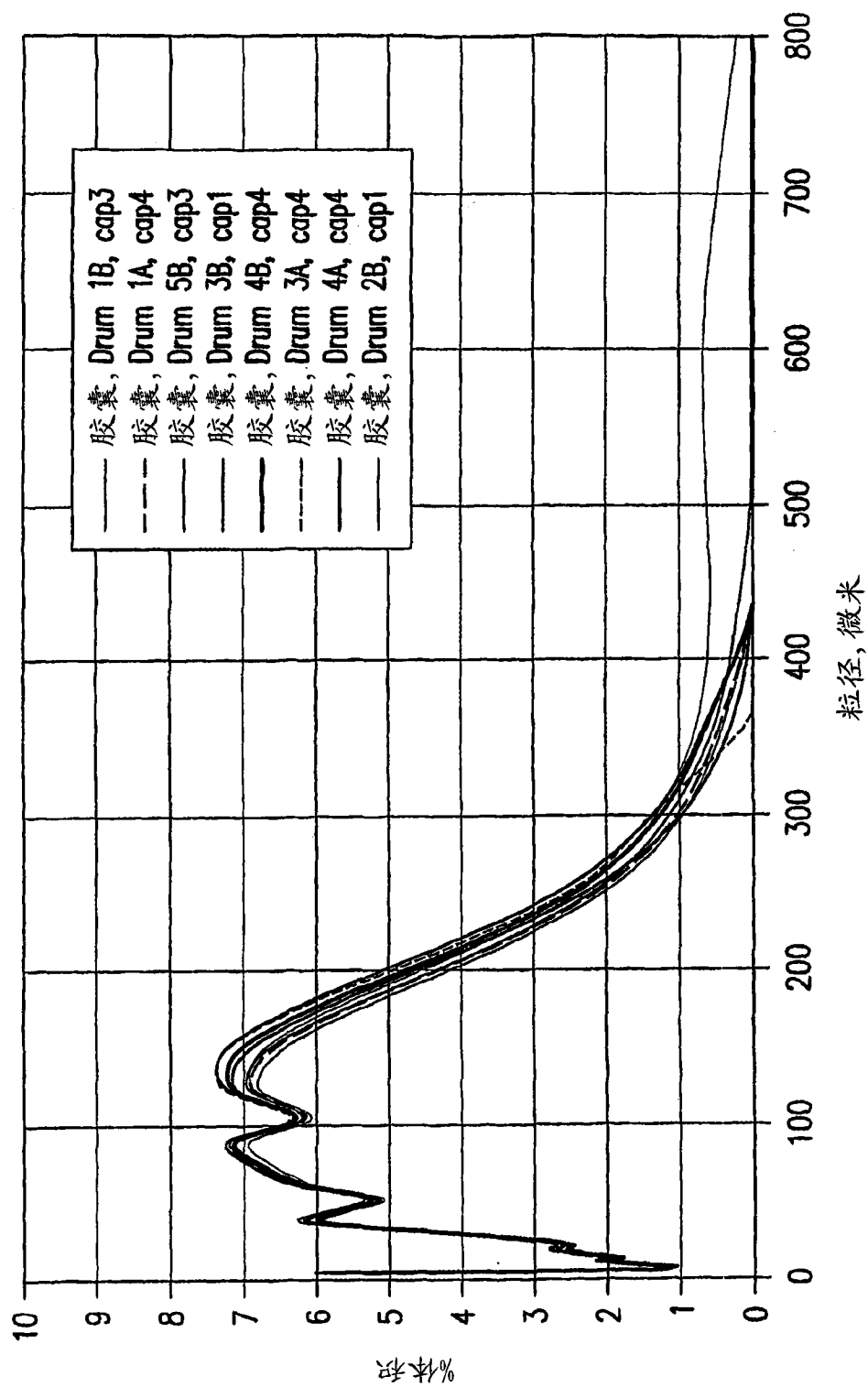


图 13

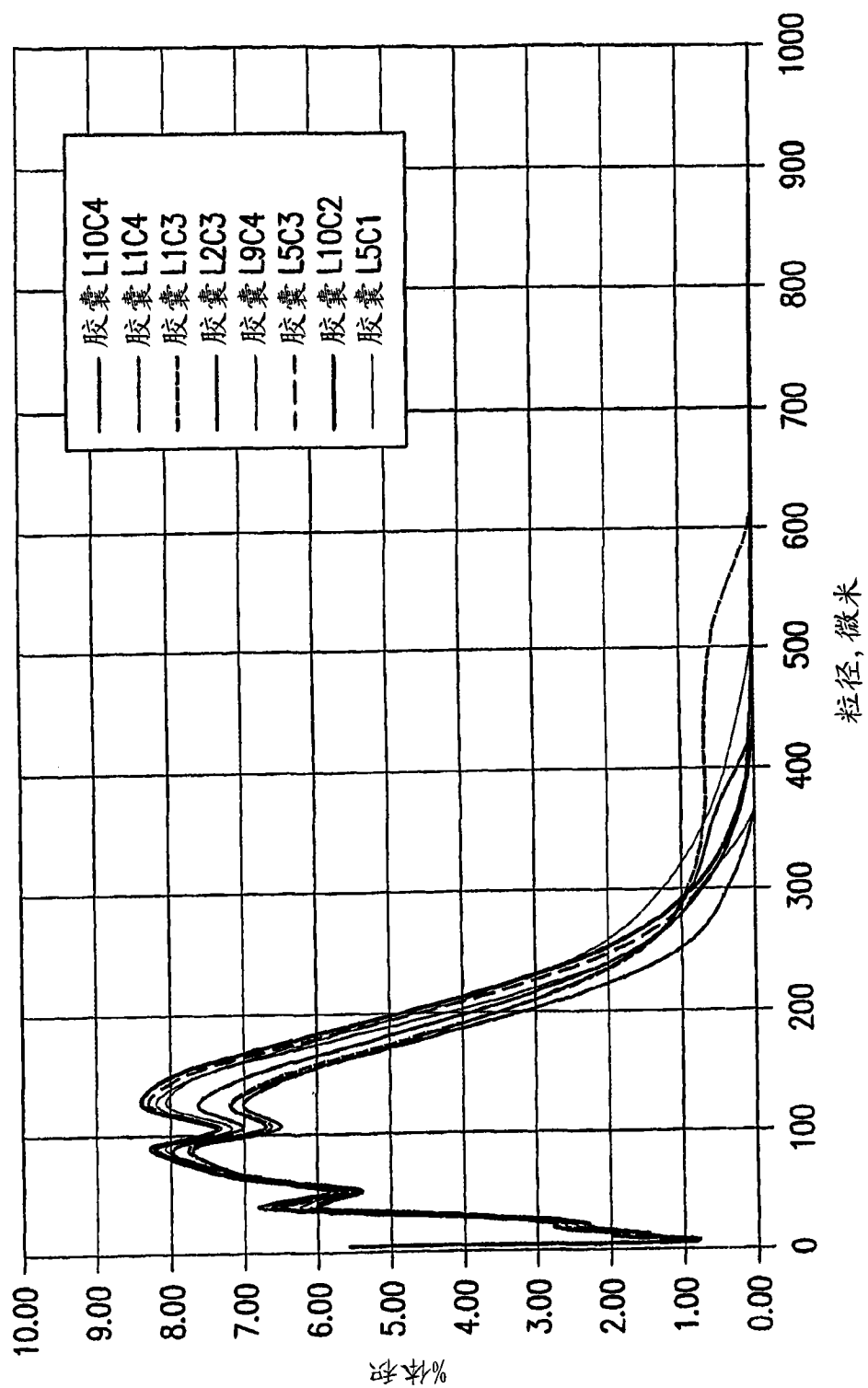


图 14

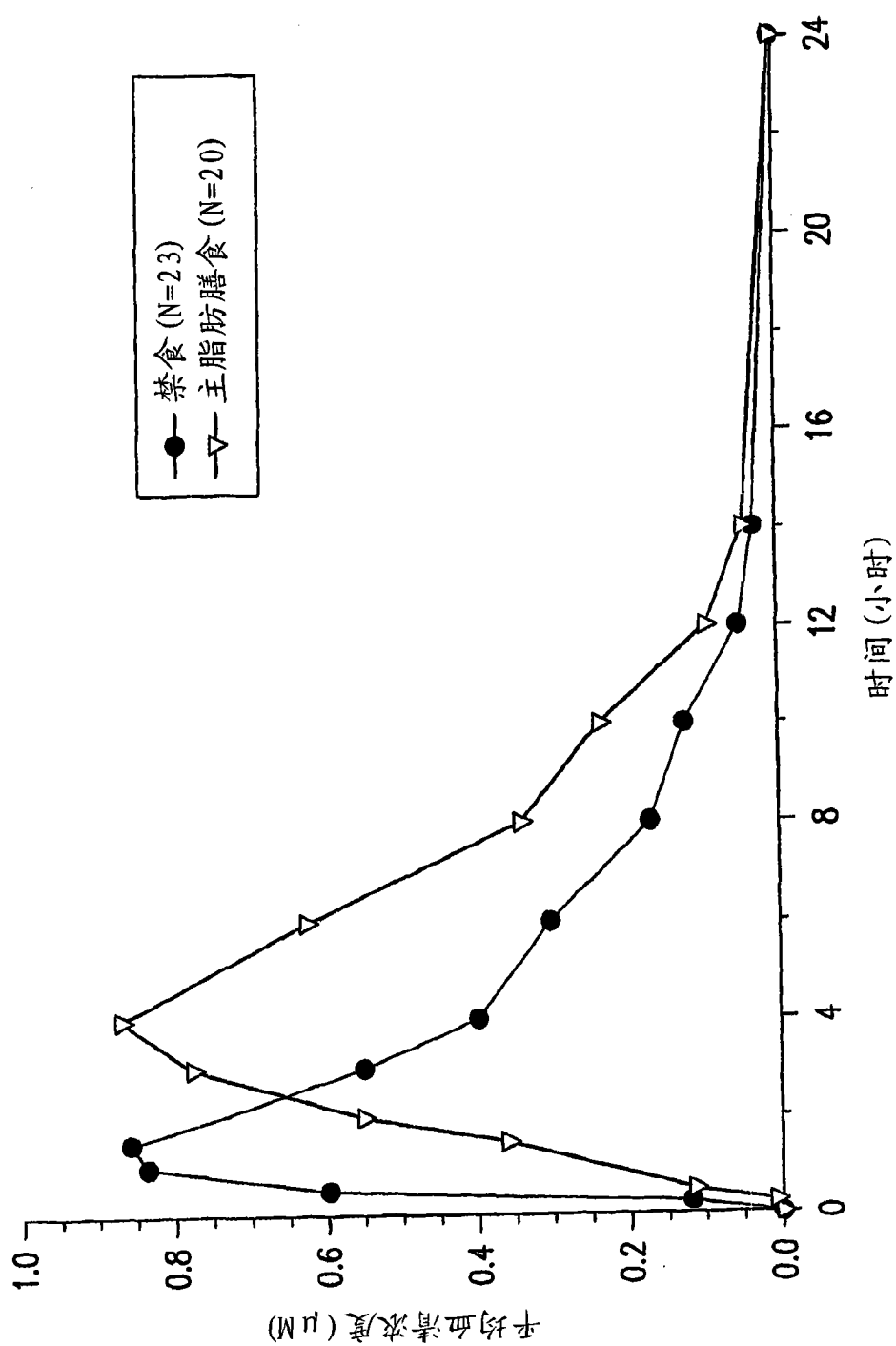


图 15

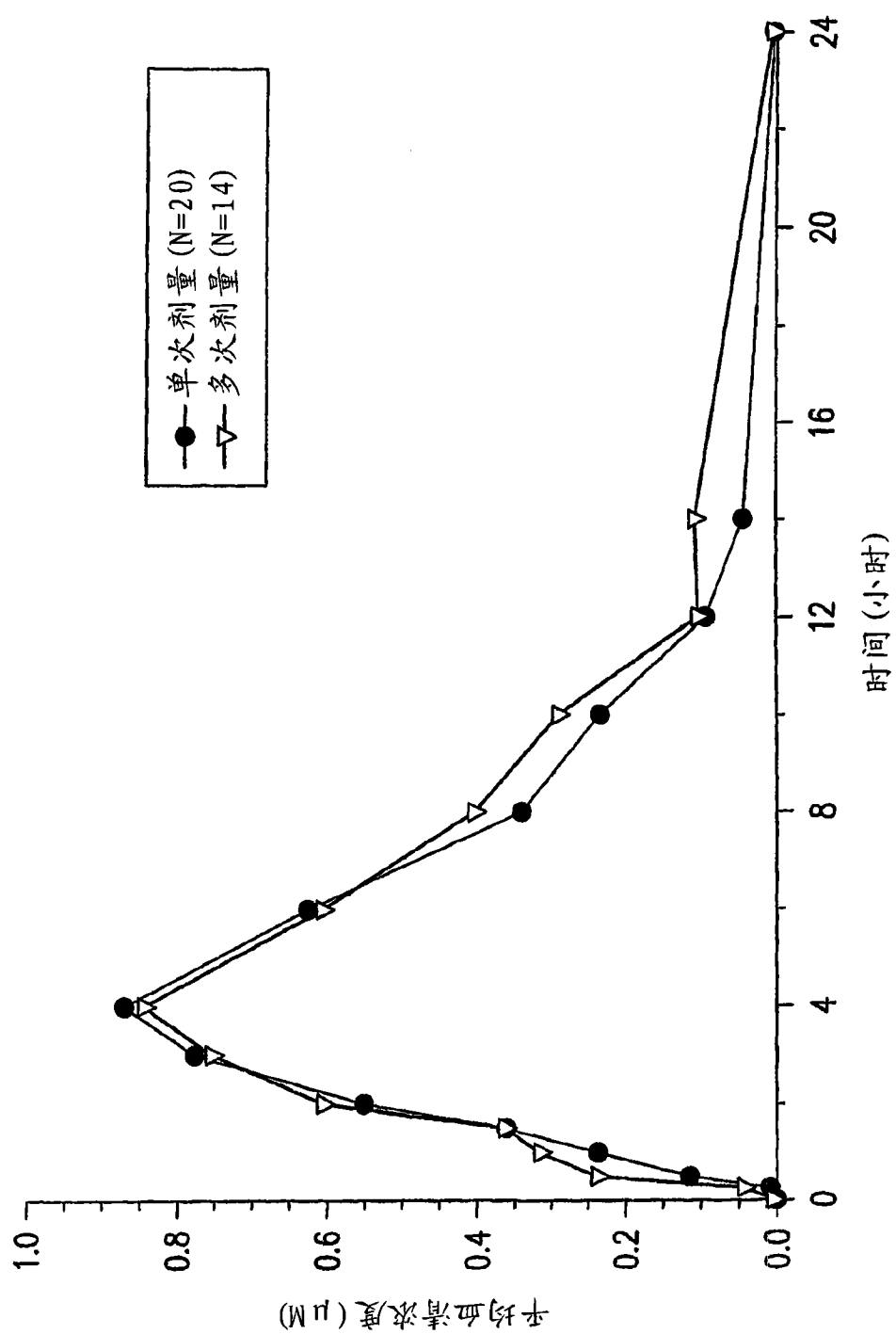


图 16