



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201731508 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：106106406

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 24 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/437 (2006.01)**A61K47/10 (2006.01)**A61K47/36 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/03/01

中國大陸

201610116472.2

(71) 申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.

(CN)

中國大陸

(72) 發明人：盧韻 LU, YUN (CN)；張新華 ZHANG, XINHUA (CN)；王晨陽 WANG,

CHENYANG (CN)；劉同輝 LIU, TONGHUI (CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：30 項 圖式數：3 共 19 頁

(54) 名稱

一種含有吡咯并六員雜環化合物或其可藥用鹽的藥物組成物

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING PYRROLO SIX-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUND OR ITS MEDICINAL SALT THEREOF

(57) 摘要

本發明提供了一種含有吡咯并六員雜環化合物或其可藥用鹽的藥物組成物。具體而言，本發明提供了一種藥物組成物，含有 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吲哚-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽，以及至少一種水溶性填充劑。本發明的藥物組成物具有溶出迅速、穩定性良好的特點。

The present invention relates a pharmaceutical composition comprising pyrrolo six-member heterocyclic compound or its medicinal salt thereof. In particular, the present invention relates a pharmaceutical composition comprising 5-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemethyl-methyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one or its pharmacologically acceptable salt and at least one water-soluble filler. The composition has the characteristics of rapid dissolution and good stability.

發明摘要

※ 申請案號 : 106106406

※ 申請日 : 106/02/24

※IPC 分類 : *A61K 31/437* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

一種含有吡咯并六員雜環化合物或其可藥用鹽的藥物組成物

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING
PYRROLO SIX-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUND
OR ITS MEDICINAL SALT THEREOF

【中文】

本發明提供了一種含有吡咯并六員雜環化合物或其可藥用鹽的藥物組成物。具體而言，本發明提供了一種藥物組成物，含有 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯 [3,2-c] 吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽，以及至少一種水溶性填充劑。本發明的藥物組成物具有溶出迅速、穩定性良好的特點。

【英文】

The present invention relates a pharmaceutical composition comprising pyrrolo six-member heterocyclic compound or its medicinal salt thereof. In particular, the present invention relates a pharmaceutical composition comprising 5-(2-Diethylamino-ethyl)-2-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydro-indol-3-ylidenemethyl-methyl)-3-methyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-one or its pharmacologically acceptable salt and at least one water-soluble filler. The composition has the characteristics of rapid dissolution and good stability.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為試驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無代表化學式。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

一種含有吡咯并六員雜環化合物或其可藥用鹽的藥物組成物

A PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING
PYRROLO SIX-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUND
OR ITS MEDICINAL SALT THEREOF

【技術領域】

本發明屬於藥物製劑領域，具體涉及一種含有 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽的藥物組成物。

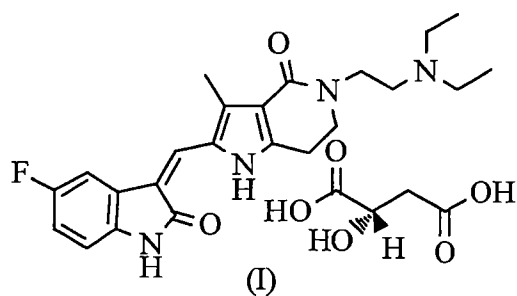
【先前技術】

隨著分子生物學技術的進展和從細胞受體與增殖調控的分子水準對腫瘤發病機制認識的進一步深入，針對細胞受體、關鍵基因和調控分子為靶點的治療開始進入臨床，人們稱之為“分子靶向治療”。這些領域包括具有靶向性的表皮生長因子受體(EGFR)阻滯劑、針對某些特定細胞標誌物的單株抗體、針對某些癌基因和癌的細胞遺傳學標誌的藥物、抗腫瘤血管生成的藥物、抗腫瘤疫苗和基因治療等。

首先進入臨床的酪胺酸激酶抑制劑(TKIs)的抗腫瘤作用機制可能藉由以下途徑實現：抑制腫瘤細胞的損傷修

復、使細胞分裂阻滯在 G1 期、誘導和維持細胞凋亡、抗新生血管形成等。EGFR 過度表現常預示病人預後差、轉移快、對化療藥物抗拒、激素耐藥、生存期較短等。TKIs 還可藉由下調腫瘤細胞的血管生成因子以及抑制 EGFR 對腫瘤血管內皮細胞的信號傳導，EGFR 和血管內皮生長因子受體(VEGFR)兩種信號傳導路徑的“交叉對話”，為臨床同時抑制這兩種傳導路徑提供了合理的依據。臨床試驗結果顯示，多靶點抑制劑在治療方面優於單靶點抑制劑，多靶點聯合阻斷信號傳導是腫瘤治療和藥物開發新的發展方向。

到目前為止，美國 FDA 批准多種多靶點 TKIs 上市，如：索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼(vandetanib)和 Sunitinib (Sutent, SU-11248)，其中 Sunitinib 於 2006 年 1 月份批准上市，治療 GIST 和晚期腎癌。由於目前臨床上除了伊馬替尼外，沒有治療晚期 GIST 的藥物，治療腎癌的藥物也很少，所以 Sunitinib 的結果令人鼓舞。WO2007085188 公開了一種與 Sunitinib 類似的化合物，如下式(I)所示，其可能更好地應用於上述腫瘤的治療。該化合物化學名為 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮，已知其具有抑制參與腫瘤增殖和血管生成，能夠選擇性抑制血管內皮生長因子(VEGF)受體的激酶活性，臨床上可用於腎癌、胃腸間質瘤、結直腸癌和胰腺神經內分泌瘤等多種腫瘤的治療。



由於式(I)化合物或其可藥用鹽水溶性差，且在水分存在的情況下不穩定，在使用一般藥用賦形劑將式(I)化合物或其可藥用鹽製備成藥物組成物時，組成物難以迅速溶出並且保持品質穩定。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種穩定性良好同時溶出迅速的藥物組成物，並且該藥物組成物製備技術簡單，適合技術化大生產。

本發明提供的藥物組成物包括活性藥物成分和至少一種水溶性填充劑。活性藥物成分為 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥學上可接受的鹽。

所述水溶性填充劑可以為糖醇類，較佳係乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇中的一種或幾種。

在本發明較佳的實施方案中，所述水溶性填充劑為甘露醇。

上述水溶性填充劑能夠促進活性成分的溶出，並保持穩定。本發明的水溶性填充劑含量沒有特別限制，在本發明較佳的實施方案中，所述水溶性填充劑的含量範圍可以

是基於組成物總重量計 20%-95%；較佳係 30%-90%；更佳係 40%-85%；最佳係 50%-80%。

本發明的藥物組成物中，所述活性成分的藥理學上可接受的鹽可以選自鹽酸鹽、蘋果酸鹽、氫溴酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽或乙磺酸鹽，本發明較佳係蘋果酸鹽。基於組成物的總重量，所述活性成分的含量範圍可以是基於組成物總重量劑計 3%-40%；較佳係 5%-30%；最佳係 10-20%。

本發明提供的藥物組成物可以含有至少另外一種填充劑，例如澱粉、預膠化澱粉、糊精、微晶纖維素等一種或多種。基於組成物的總重量，該至少另外一種填充劑的含量為約 5%至 50%。

本發明提供的藥物組成物可以含有崩解劑，所述崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素和交聯聚維酮中的一種或幾種。基於組成物的總重量，所述崩解劑含量較佳為約 1%至 20%。

本發明提供的藥物組成物還可包含一種或多種潤滑劑，有助於灌裝膠囊或壓片。潤滑劑可選自滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、硬脂酸鋅、山嶺酸甘油酯、月桂基硫酸鈉、氫化植物油、膠體二氧化矽等。基於組成物的總重量計，潤滑劑的含量較佳為約 0.5%至 5%。

本發明還提供了一種藥物組成物，含有如下成分或由如下成分組成：

1)5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶

-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽，其粒徑分佈範圍 $d(0.9)$ 較佳係小於 $60\ \mu\text{m}$ ，最佳係小於 $40\ \mu\text{m}$ ；

2) 30-80 wt% 的乳糖或甘露醇；

3) 視需要 5-50 wt% 的預膠化澱粉；

4) 1-30wt% 的崩解劑，所述崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素和交聯聚維酮中的一種或多種；

5) 0.5-5wt% 的潤滑劑，所述潤滑劑選自硬脂酸鎂、硬脂富馬酸鈉、膠體二氧化矽和滑石粉的一種或多種。

本發明的藥物組成物可以採用本領域常見的方法製備，需將活性成分和水溶性的填充劑混合在一起製粒，可採用高速剪切濕法製粒、乾法製粒、濕法一步製粒等方法製備藥物組成物顆粒，然後灌裝膠囊，製備硬膠囊劑或者壓片製成片劑。本發明較佳係乾法製粒的技術製備組成物顆粒，並較佳係製備成硬膠囊劑。

本發明的藥物組成物中所含活性成分的粒徑分佈符合一定要求時，可促使組成物更加快速地溶出。採用鐳射粒度儀測定活性成分的粒徑， $d_{0.9}$ 需小於 $100\ \mu\text{m}$ ，較佳係小於 $80\ \mu\text{m}$ ，更佳係小於 $60\ \mu\text{m}$ ，最佳係小於 $40\ \mu\text{m}$ 。

本發明的藥物組成物中，由於含有水溶性填充劑，藥物溶出度良好，按照中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法，使用純化水(較佳係 900ml)作為溶出介質，在 $37\pm 0.5\ ^\circ\text{C}$ 下以 50rpm 的槳速進行溶出度測定，45 分鐘內溶出度大

於等於 80%。

另一方面，本發明的藥物組成物具有良好的穩定性，溫度 25°C、相對濕度 75%的條件下放置 10 天降解產物小等於 0.5%，或在溫度 25°C、相對濕度 90%的條件下放置 10 天降解物小等於 1%。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示實施例 1 至 4 以及比較例 1 和 2 的膠囊在純化水中的溶出曲線。

第 2 圖顯示實施例 5 至 8 以及比較例 3 的膠囊在純化水中的溶出曲線。

第 3 圖顯示實施例 9 至 11 以及比較例 4 的膠囊在純化水中的溶出曲線。

【實施方式】

藉由以下實施例和實驗例進一步詳細說明本發明。這些實施例和實驗例僅用於說明性目的，而並不用於限制本發明的範圍。

實施例 1 至 4、比較例 1 至 2

將 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮的蘋果酸鹽(以下簡稱為化合物 A)、預膠化澱粉、乳糖、交聯聚維酮、二氧化矽，按表 1 中實施例 1 至 4 的處方比例，混合均勻，採用乾法製粒機進行乾法製粒後，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻，將得到的總混顆粒灌裝膠囊，製備膠囊劑。

將化合物 A、微晶纖維素、交聯聚維酮、二氧化矽與磷酸氫鈣或預膠化澱粉，按表 1 中比較例 1 和 2 的處方比例混合均勻，採用乾法製粒機進行乾法製粒後，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻，將得到的總混顆粒灌裝膠囊，製備膠囊劑。

表 1

成分	實施例 1	實施例 2	實施例 3	實施例 4	比較例 1	比較例 2
化合物 A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3	13.3
微晶纖維素	0	0	0	0	50.3	50.3
磷酸氫鈣	0	0	0	0	0	30.0
預膠化澱粉	33.3	15.0	0	30.0	30.3	0
乳糖	38.1	67.3	86.7	50.3	0	0
交聯聚維酮	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0
二氧化矽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸鎂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
總計	100	100	100	100	100	100

單位：質量%

實施例 5 至 8、比較例 3

將化合物 A、預膠化澱粉、甘露醇、交聯聚維酮、二

氧化矽，按表 2 中實施例 5 至 8 的處方比例，混合均勻，採用乾法製粒機進行乾法製粒後，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻，將得到的總混顆粒灌裝膠囊，製備膠囊劑，製備實施例 5 至 8 的膠囊劑。

將化合物 A、預膠化澱粉、磷酸氫鈣、交聯聚維酮、二氧化矽，按表 2 中比較例 3 的處方比例，混合均勻，採用乾法製粒機進行乾法製粒後，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻，將得到的總混顆粒灌裝膠囊，製備膠囊劑，製備比較例 3 的膠囊劑。

表 2

成分	實施例 5	實施例 6	實施例 7	實施例 8	比較例 3
化合物 A	22.1	13.3	8.8	13.3	13.3
磷酸氫鈣	0	0	0	0	50.3
預膠化澱粉	33.3	15.0	0	30.0	30.0
甘露醇	38.1	67.3	86.7	50.3	0
交聯聚維酮	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0
二氧化矽	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
硬脂酸鎂	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
總計	100	100	100	100	100

單位：質量%

實驗例 1：溶出實驗

根據溶出度與釋放度測定法(中國藥典 2015 年版四部

通則 0931 第二法)，對實施例 1 至 8 和比較例 1 至 3 的膠囊劑進行溶出度測定。使用 900ml 的純化水作為溶出介質，並在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的槳速進行溶出試驗。結果表明，處方中含有甘露醇或乳糖的實施例 1 至 8 的膠囊劑中，化合物 A 溶出迅速，含有甘露醇的實施例 5 至 8 尤其明顯，不含有甘露醇或乳糖的比較例 1 至 3 的膠囊劑中，化合物 A 溶出緩慢且不完全。

溶出曲線圖見第 1 圖和第 2 圖。

實施例 9 至 11、比較例 4

以 2 中實施例 6 的處方比例，分別將表 3 中實施例 9 至 11 及比較例 4 的不同粒徑水準的化合物 A 與預膠化澱粉、甘露醇、交聯聚維酮、二氧化矽混合均勻，採用乾法製粒機進行乾法製粒後，加入處方量的硬脂酸鎂，混合均勻，將得到的總混顆粒灌裝膠囊，製備膠囊劑，製備實施例 9 至 11 及比較例 4 的膠囊劑。

表 3

樣號	比較例 4	實施例 9	實施例 10	實施例 11
化合物 A 粒徑分佈 d0.9	128 μm	67 μm	55 μm	37 μm

備註：表 3 中化合物 A 的粒徑分佈是採用馬爾文鐳射粒度測定儀 Mastersizer2000 測定，顆粒折射率為 1.520，進樣器為 Scirocco2000(A)，分析模式為通用(細粉)，靈敏度為正常。

實驗例 2：溶出實驗

根據溶出度與釋放度測定法(中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法)，對實施例 9 至 11 和比較例 4 的膠囊劑進行溶出度測定。使用 900ml 的純化水作為溶出介質，並在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的槳速進行溶出試驗。結果表明，實施例 9 至 11 中，隨著粒徑分佈 $d_{0.9}$ 小於 $100\ \mu\text{m}$ 的化合物 A 的粒徑分佈 $d_{0.9}$ 變小，膠囊劑的溶出速度逐步加快，說明化合物 A 的粒徑分佈 $d_{0.9}$ 越小，膠囊劑溶出越迅速。而比較例 4 的化合物 A 粒徑大於 $100\ \mu\text{m}$ ，溶出比較遲緩。

溶出曲線圖見第 3 圖。

實驗例 3：穩定性研究

將實施例 4、實施例 6 的膠囊劑和比較例 1、比較例 3 的膠囊劑，分別置於溫度 25°C 、相對濕度 75%和溫度 25°C 、相對濕度 90%的環境下，在開放條件中放置 5 天、10 天，然後採用 HPLC 法測定降解物的生成。結果表明含有乳糖或甘露醇的實施 4、實施例 6，相比不含乳糖和甘露醇的比較例 1 和比較例 3，在高濕環境中，降解物生成的速度明顯更低，說明當膠囊劑中含有乳糖或甘露醇時，在高濕環境中更加的穩定。試驗結果見表 4。

表 4

樣品類別	溫度 25℃、相對濕度 75%的降解物 (%)			溫度 25℃、相對濕度 90%的降解物 (%)		
	開始狀態	放置 5 天	放置 10 天	開始狀態	放置 5 天	放置 10 天
實施例 4	0.16	0.20	0.39	0.16	0.64	0.91
實施例 6	0.17	0.18	0.32	0.17	0.59	0.79
比較例 1	0.19	0.38	0.61	0.19	0.92	1.63
比較例 3	0.17	0.32	0.55	0.17	0.86	1.49

【符號說明】

無

申請專利範圍

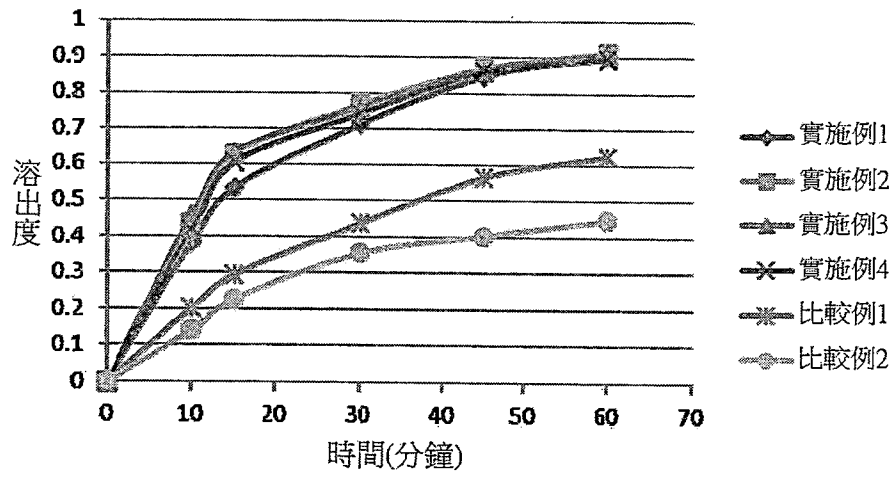
1. 一種藥物組成物，含有作為活性物質的 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽，以及至少一種水溶性填充劑。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑為糖醇類。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑為乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇中的一種或幾種。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑的含量為基於組成物總重量計 20%至 95%。
5. 如申請專利範圍第 4 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑的含量為基於組成物總重量計 30%至 90%。
6. 如申請專利範圍第 4 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑的含量為基於組成物總重量計 40%至 85%。
7. 如申請專利範圍第 4 項所述的藥物組成物，其中該水溶性填充劑的含量為基於組成物總重量計 50%至 80%。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，該組成物按照中國藥典 2015 年版四部通則 0931 第二法，使用純化水作為溶出介質，在 $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的槳速進行溶出度測定，45 分鐘內溶出度大於等於 80%。
9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述的藥物組成物，其中該所含活性物質的粒徑，採用鐳射粒度儀測

- 定， $d_{0.9}$ 小於 $100\ \mu\text{m}$ 。
10. 如申請專利範圍第 9 項所述的藥物組成物，其中該所含活性物質的粒徑，採用鐳射粒度儀測定， $d_{0.9}$ 小於 $80\ \mu\text{m}$ 。
 11. 如申請專利範圍第 9 項所述的藥物組成物，其中該所含活性物質的粒徑，採用鐳射粒度儀測定， $d_{0.9}$ 小於 $60\ \mu\text{m}$ 。
 12. 如申請專利範圍第 9 項所述的藥物組成物，其中該所含活性物質的粒徑，採用鐳射粒度儀測定， $d_{0.9}$ 小於 $40\ \mu\text{m}$ 。
 13. 如申請專利範圍第 1 項該的藥物組成物，還含有崩解劑，該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素和交聯聚維酮中的一種或幾種。
 14. 如申請專利範圍第 13 項所述的藥物組成物，該崩解劑的含量為基於組成物總重量計的 1 至 20%。
 15. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，還含有至少另外一種填充劑，係選自微晶纖維素、磷酸氫鈣和預膠化澱粉中的一種或幾種。
 16. 如申請專利範圍第 15 項所述的藥物組成物，該至少另外一種填充劑係預膠化澱粉。
 17. 如申請專利範圍第 1 項該的藥物組成物，還含有潤滑劑，選自滑石粉、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂富馬酸鈉、山嶽酸甘油酯、月桂醇硫酸鈉、氫化植物油和膠體二氧化矽中的一種或幾種。

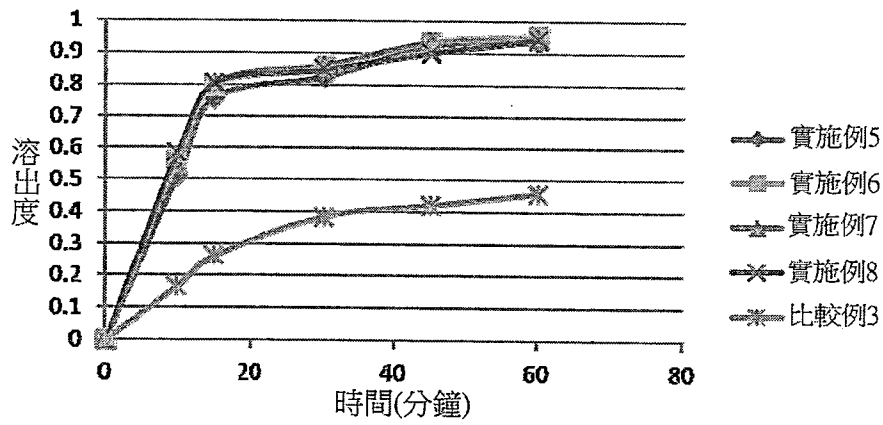
18. 如申請專利範圍第 17 項該的藥物組成物，該潤滑劑的含量為基於組成物總重量計的 0.5 至 5%。
19. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述的藥物組成物，其中該藥理學上可接受的鹽選自鹽酸鹽、蘋果酸鹽、氫溴酸鹽、對甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、硫酸鹽或乙磺酸鹽。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述的藥物組成物，其中該藥理學上可接受的鹽係蘋果酸鹽。
21. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，該活性物質含量為基於組成物總量計 3%至 40%。
22. 如申請專利範圍第 21 項所述的藥物組成物，該活性物質含量為基於組成物總量計 5%至 30%。
23. 如申請專利範圍第 21 項所述的藥物組成物，該活性物質含量為基於組成物總量計 10 至 20%。
24. 一種藥物組成物，含有如下成分：
 - 1)10 至 20wt%的 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽；
 - 2)30 至 80 wt%的乳糖或甘露醇；
 - 3)視需要 5 至 50 wt%的預膠化澱粉；
 - 4)1 至 30wt%的崩解劑，該崩解劑選自交聯羧甲基纖維素鈉、羧甲澱粉鈉、低取代羥丙基纖維素和交聯聚維酮中的一種或多種；
 - 5)0.5 至 5wt%的潤滑劑，該潤滑劑選自硬脂酸鎂、

- 硬脂富馬酸鈉、膠體二氧化矽和滑石粉的一種或多種。
25. 如申請專利範圍第 24 項所述的藥物組成物，該 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽的粒徑分佈範圍 $d(0.9)$ 係小於 $60\ \mu\text{m}$ 。
 26. 如申請專利範圍第 24 項所述的藥物組成物，該 5-(2-二乙胺基-乙基)-2-(5-氟-2-酮基-1,2-二氫-吡啶-3-亞基-甲基)-3-甲基-1,5,6,7-四氫-吡咯[3,2-c]吡啶-4-酮或其藥理學上可接受的鹽的粒徑分佈範圍 $d(0.9)$ 係小於 $40\ \mu\text{m}$ 。
 27. 如申請專利範圍第 1 至 26 項中任一項所述的藥物組成物，該組成物為片劑或膠囊。
 28. 一種申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項所述的藥物組成物的製備方法，其包括將活性藥物與水溶性填充劑混合製粒的步驟，該製粒方法為濕法製粒或乾法製粒。
 29. 一種如申請專利範圍第 1 至 27 項中任一項所述的藥物組成物在製備治療癌症的藥物中的用途。
 30. 如申請專利範圍第 29 項所述的用途，其中該癌症係腎癌、胃腸間質瘤、結直腸癌或胰腺神經內分泌瘤。

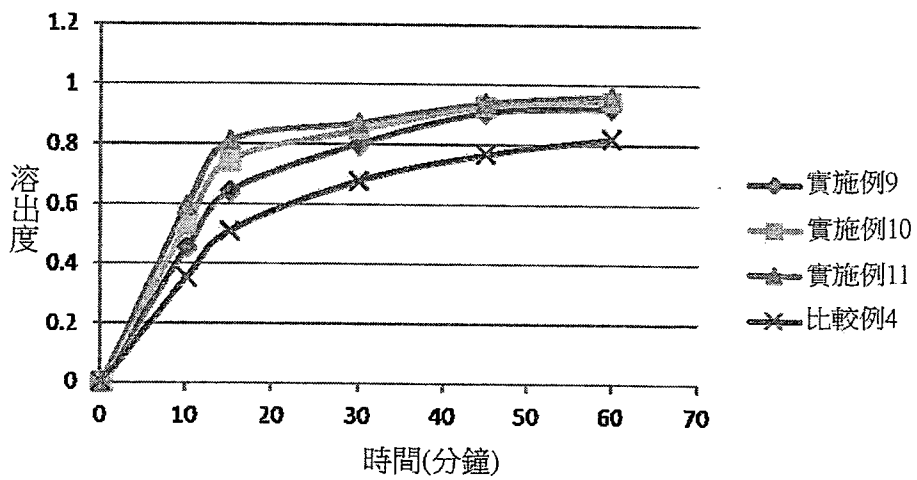
圖式



第1圖



第2圖



第3圖