



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102300559 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 28

(21) 申请号 201080005704. 8

A61K 49/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 01. 28

A61K 31/4184 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4188 (2006. 01)

61/148, 160 2009. 01. 29 US

A61K 31/517 (2006. 01)

A61K 31/355 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 47/12 (2006. 01)

2011. 07. 28

A61K 47/34 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/022335 2010. 01. 28

(87) PCT申请的公布数据

W02010/088336 EN 2010. 08. 05

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 D·维尔马 Y·(H)·滕格 R·辛格

D·汤普森

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隗永良

(51) Int. Cl.

A61K 9/14 (2006. 01)

A61K 9/51 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

吡啶并嘧啶酮的固体口服制剂

(57) 摘要

本发明涉及 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮或其盐以及表面活性剂或酸的固体口服剂量药物制剂。

1. 药物制剂, 该药物制剂包含

(a) (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮或其可药用盐; 和至少一种

(b) 表面活性剂,

(c) 或酸,

其中药物制剂是固体口服剂型, 并且 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮或其盐可以是小颗粒形式, 中值粒度为约 10nm 至约 40 微米,

条件是如果表面活性剂是维生素 E TPGS, 其是通过直接混合处理的。

2. 权利要求 1 的药物制剂, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS、聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、月桂基硫酸钠、烷基硫酸盐阴离子表面活性剂、正十二烷基硫酸钠、正十二烷基硫酸钾、正十二烷基硫酸镁、正十四烷基硫酸钠、正十四烷基硫酸钾、正十四烷基硫酸镁、正十六烷基硫酸钠、正十六烷基硫酸钾、正十六烷基硫酸镁、正十八烷基硫酸钠、正十八烷基硫酸钾、正十八烷基硫酸镁、烷基醚硫酸盐、正十二烷基氧基乙基硫酸钠、正十二烷基氧基乙基硫酸钾、正十二烷基氧基乙基硫酸镁、正十四烷基氧基乙基硫酸钠、正十四烷基氧基乙基硫酸钾、正十四烷基氧基乙基硫酸镁、正十六烷基氧基乙基硫酸钠、正十六烷基氧基乙基硫酸钾、正十六烷基氧基乙基硫酸镁、正十八烷基氧基乙基硫酸钠、正十八烷基氧基乙基硫酸钾、正十八烷基氧基乙基硫酸镁、烷磺酸盐、正十二烷磺酸钠、正十二烷磺酸钾、正十二烷磺酸镁、正十四烷磺酸钠、正十四烷磺酸钾、正十四烷磺酸镁、正十六烷磺酸钠、正十六烷磺酸钾、正十六烷磺酸镁、正十八烷磺酸钠、正十八烷磺酸钾、正十八烷磺酸镁、非离子脂肪酸聚羟基醇酯表面活性剂、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇三硬脂酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、聚氧乙烯脂肪酸聚羟基醇酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇三油酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、聚乙二醇 400 硬脂酸酯、聚乙二醇 2000 硬脂酸酯、环氧乙烷嵌段聚合物或环氧丙烷嵌段聚合物。

3. 权利要求 2 的药物制剂, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS、聚山梨酯 80 或月桂基硫酸钠。

4. 权利要求 3 的组合物, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS。

5. 权利要求 1 的药物制剂, 其中酸是有机酸。

6. 权利要求 5 的药物制剂, 其中有机酸是琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、丙酸、柠檬酸、马来酸、苹果酸、苯二甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、樟脑磺酸、苯磺酸、乳酸、丁酸、羟基马来酸、丙二酸、山梨酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、富马酸、粘酸、葡糖酸、苯甲酸、草酸、苯乙酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、鞣酸、戊酸、抗坏血酸、多聚酸、甲基丙烯酸共聚物、聚氨基酸、聚核酸、聚丙烯酸、聚半乳糖醛酸、聚乙烯硫酸盐、阴离子氨基酸、聚合物聚谷氨酸或聚天冬氨酸。

7. 权利要求 6 的药物制剂, 其中有机酸是琥珀酸。

8. 药物制剂, 该药物制剂包含

(a) (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二

氢 -6H- 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶 -5- 酮或其可药用盐；

(b) 表面活性剂, 和

(c) 酸,

其中药物制剂是固体口服剂型, 并且 (R)-2- 氨基 -7-[4- 氟 -2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -2- 基) - 苯基] -4- 甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶 -5- 酮或其盐可以是小颗粒形式, 中值粒度为约 10nm 至约 40 微米,

条件是如果表面活性剂是维生素 E TPGS, 其是通过直接混合处理的。

9. 权利要求 8 的药物制剂, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS、聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、月桂基硫酸钠、烷基硫酸盐阴离子表面活性剂、正十二烷基硫酸钠、正十二烷基硫酸钾、正十二烷基硫酸镁、正十四烷基硫酸钠、正十四烷基硫酸钾、正十四烷基硫酸镁、正十六烷基硫酸钠、正十六烷基硫酸钾、正十六烷基硫酸镁、正十八烷基硫酸钠、正十八烷基硫酸钾、正十八烷基硫酸镁、烷基醚硫酸盐、正十二烷基氧基乙基硫酸钠、正十二烷基氧基乙基硫酸钾、正十二烷基氧基乙基硫酸镁、正十四烷基氧基乙基硫酸钠、正十四烷基氧基乙基硫酸钾、正十四烷基氧基乙基硫酸镁、正十六烷基氧基乙基硫酸钠、正十六烷基氧基乙基硫酸钾、正十六烷基氧基乙基硫酸镁、正十八烷基氧基乙基硫酸钠、正十八烷基氧基乙基硫酸钾、正十八烷基氧基乙基硫酸镁、烷磺酸盐、正十二烷磺酸钠、正十二烷磺酸钾、正十二烷磺酸镁、正十四烷磺酸钠、正十四烷磺酸钾、正十四烷磺酸镁、正十六烷磺酸钠、正十六烷磺酸钾、正十六烷磺酸镁、正十八烷磺酸钠、正十八烷磺酸钾、正十八烷磺酸镁、非离子脂肪酸聚羟基醇酯表面活性剂、脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇三硬脂酸酯、脱水山梨醇三油酸酯、聚氧乙烯脂肪酸聚羟基醇酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇三硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇三油酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯、聚氧乙基硬脂酸酯、聚乙二醇 400 硬脂酸酯、聚乙二醇 2000 硬脂酸酯、环氧乙烷嵌段聚合物或环氧丙烷嵌段聚合物。

10. 权利要求 9 的组合物, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS。

11. 权利要求 10 的药物制剂, 其中表面活性剂是维生素 E TPGS, 并且小颗粒形式的 (R)-2- 氨基 -7-[4- 氟 -2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -2- 基) - 苯基] -4- 甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶 -5- 酮或其盐的中值粒度为约 10nm 至约 40 微米。

12. 权利要求 11 的药物制剂, 其中 (R)-2- 氨基 -7-[4- 氟 -2-(6- 甲氧基 - 吡啶 -2- 基) - 苯基] -4- 甲基 -7,8- 二氢 -6H- 吡啶并 [4,3-d] 嘧啶 -5- 酮或其盐的中值粒度为约 0.5 至约 40 微米, 并且进一步包含超级崩解剂。

13. 权利要求 1 或 8 的药物制剂, 其进一步包含崩解剂或超级崩解剂。

14. 药物制剂, 该药物制剂包含

(a) 微粒化的药物活性剂,

(b) 维生素 E TPGS, 和

(c) 有机酸。

15. 权利要求 14 的药物制剂, 其中有机酸是琥珀酸。

吡啶并嘧啶酮的固体口服制剂

[0001] 发明背景

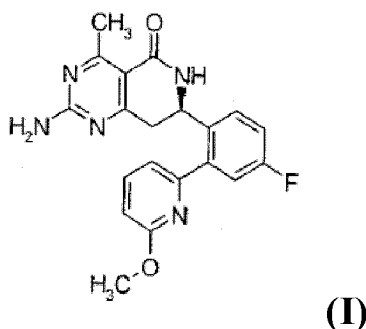
[0002] 本发明领域

[0003] 本发明涉及 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的固体口服制剂以及应用该制剂的治疗方法。

[0004] 相关背景技术

[0005] 化合物 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮具有式 (I)：

[0006]



[0007] 并且在美国专利申请公布 2007/0123546 中有描述,其公开了 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的重要药理性性质,例如治疗癌症和与热激蛋白质 90 (hsp 90) 相关的其它障碍。

[0008] 发明简述

[0009] 本发明涉及 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的口服制剂。本发明的优选实施方案涉及 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的胶囊剂和片剂制剂。

[0010] 附图简述

[0011] 图 1 是本发明(三角形数据点)相比不含小颗粒形式的 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮以及不含表面活性剂或酸的制剂的溶出度分布图(在 pH 2 溶解介质中)。

[0012] 发明详述

[0013] (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮是溶解度非常低的化合物。在 pH 大于 3 的水性介质中,(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮具有非常低的溶解度。甚至在更低 pH 1 下,(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的溶出速率非常慢。本发明人发现,当 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲

氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮在表面活性剂或酸的存在下,低溶解度和缓慢溶出速率的问题得以解决,结果是(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮溶于水性溶液并且溶出速率出乎意料的更快和更高。

[0014] 因此,通过增加溶解度和溶出速率,本发明的剂型可以增加(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的生物利用度并且减少施用难溶活性剂产生的不希望的特性(例如食物效应)以及增加患者依从性。还发现本发明的制剂室温贮存稳定。

[0015] 小颗粒(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮优选以微粒化形式或纳米形式存在,中值粒度约10nm至约40微米。当以微粒化形式存在时,有效的中值粒度范围包括约0.5至约40微米、约0.5至约20微米、约0.5至约20微米、优选约0.5至约5微米、更优选约1至约4微米。微粒化可以通过任何已知的方法完成,例如应用标准设备(例如流体能量磨或气流粉碎机)粉碎和研磨。

[0016] 当以纳米形式存在时,有效的小颗粒范围包括约5至约1000纳米、约10至约100纳米以及约10至约50纳米。纳米大小的小颗粒形式可以通过使用常规设备的常规方法(例如纳米磨,包括小球纳米磨)或通过将纳米大小的活性成分喷雾干燥进入赋形剂(例如微晶纤维素)上而形成。纳米大小的活性成分还可以通过将活性成分用增溶赋形剂喷雾干燥来获得,所述的增溶赋形剂可以是表面活性剂和/或酸化剂,或者增加溶解度的赋形剂,其可以是聚合物、脂质赋形剂、油。

[0017] 小颗粒和非小颗粒形式的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮可以以结晶或无定形或其混合物的形式存在。(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的盐形式包括HCl盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、乙磺酸盐、天冬氨酸盐、马来酸盐和H₂SO₄盐。

[0018] 本文所用的术语“可药用盐”表示本发明的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的无毒酸或碱土金属盐。这些盐可以在(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的最后分离和纯化过程中原位制备,或者通过分别将碱或酸官能团与适合的有机或无机酸或碱反应制备。代表性的盐包括但不限于以下:乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、胆盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半-硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对-甲苯磺酸盐以及十一酸盐。同时,含有碱性氮的基团可以用例如烷基卤化物的试剂季铵化,例如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;二烷基硫酸盐,例如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸盐,长链卤化物例如癸基、月桂基、肉豆蔻基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物,芳烷基卤化物例如苄基和苯乙

基溴化物以及其它。由此获得水或油溶性或可分散的产物。

[0019] 可以用于形成可药用酸加成盐的酸的实例包括无机酸（例如盐酸、硫酸和磷酸）和有机酸（例如草酸、马来酸、甲磺酸、琥珀酸和柠檬酸）。碱加成盐可以在 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的最后分离和纯化过程中原位制备,或者分别通过将羧酸部分与适合的碱（例如可药用金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨或有机伯、仲或叔胺反应而制备。可药用盐包括但不限于基于碱金属和碱土金属的阳离子（例如钠、锂、钾、钙、镁、铝盐等）以及无毒铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙基胺等。用于形成碱加成盐的其它代表性的有机胺包括二乙基胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0020] 本发明的制剂可以包含药物制剂中通常使用的可药用赋形剂,特别是用于口服施用的那些赋形剂。

[0021] 在本发明优选的实施方案中,制剂可以是口服固体剂量制剂的形式,所述的制剂包含 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮或其盐,以及表面活性剂或酸,或者表面活性剂和酸两种,以及任选一种或多种另外的赋形剂。另外的赋形剂的实例包括崩解剂或超级崩解剂、填充剂、助流剂或润滑剂。(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮可以是小颗粒形式。

[0022] 适合于本发明的表面活性剂包括维生素 E TPGS、聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、月桂基硫酸钠,烷基硫酸盐类型的阴离子表面活性剂,例如正十二烷基硫酸钠、正十二烷基硫酸钾或正十二烷基硫酸镁,正十四烷基硫酸钠、正十四烷基硫酸钾或正十四烷基硫酸镁,正十六烷基硫酸钠、正十六烷基硫酸钾或正十六烷基硫酸镁,或正十八烷基硫酸钠、正十八烷基硫酸钾或正十八烷基硫酸镁,烷基醚硫酸盐类型,例如正十二烷基氧基乙基硫酸钠、正十二烷基氧基乙基硫酸钾或正十二烷基氧基乙基硫酸镁,正十四烷基氧基乙基硫酸钠、正十四烷基氧基乙基硫酸钾或正十四烷基氧基乙基硫酸镁,正十六烷基氧基乙基硫酸钠、正十六烷基氧基乙基硫酸钾或正十六烷基氧基乙基硫酸镁,或正十八烷基氧基乙基硫酸钠、正十八烷基氧基乙基硫酸钾或正十八烷基氧基乙基硫酸镁,或烷磺酸盐类型,例如正十二烷磺酸钠、正十二烷磺酸钾或正十二烷磺酸镁,正十四烷磺酸钠、正十四烷磺酸钾或正十四烷磺酸镁,正十六烷磺酸钠、正十六烷磺酸钾或正十六烷磺酸镁,或正十八烷磺酸钠、正十八烷磺酸钾或正十八烷磺酸镁,或脂肪酸聚羟基醇酯类型的非离子型表面活性剂,例如脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯或脱水山梨醇单棕榈酸酯,脱水山梨醇三硬脂酸酯或脱水山梨醇三油酸酯,脂肪酸聚羟基醇酯的聚氧乙烯加合物,例如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇三硬脂酸酯或聚氧乙烯脱水山梨醇三油酸酯,聚乙二醇脂肪酸酯,例如聚氧乙基硬脂酸酯、聚乙二醇 400 硬脂酸酯、聚乙二醇 2000 硬脂酸酯,特别是 PLURONICS (BWC) 或 SYNERONIC (ICI) 类型的环氧乙烷/环氧丙烷嵌段聚合物。

[0023] 维生素 E TPGS (d- α 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸盐) 在室温下通常是蜡状物质,其难以处理;然而,通过冷冻然后研磨可以将其制成颗粒形式,这允许直接混合维生素 E

TPGS。直接混合方法是一种涉及赋形剂（例如维生素 E TPGS）和活性成分的干燥处理，在该情况中活性成分是 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮。干燥处理表示赋形剂是在干燥状态和不熔化下处理的，而且不形成固体溶液或固体分散体。维生素 E TPGS 可以通过冷冻和研磨直接混合而制备，可以更易处理并且在组合物中的存在量可以为至多约 20%、约 25% 或约 35% 或约 40% 或小于 50% (w/w)。在本发明中干燥处理的维生素 E TPGS 是以粉末或颗粒形式存在的。

[0024] 本发明的表面活性剂在制剂中可以以组合物的约 0.5% 至约 95%、约 1% 至约 85% 以及约 5% 至约 75% (w/w) 存在。此外，认为组合物含有约 5%、约 10%、约 15%、约 20%、约 25%、约 30%、约 35% 和约 45% 的表面活性剂。

[0025] 用于本发明的酸包括任何可药用酸，包括有机酸，例如琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、乙酸、丙酸、马来酸、苹果酸、苯二甲酸、甲磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、樟脑磺酸、苯磺酸、乳酸、丁酸、羟基马来酸、丙二酸、山梨酸、羟乙酸、葡萄糖醛酸、富马酸、粘酸、葡糖酸、苯甲酸、草酸、苯乙酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、鞣酸、戊酸或抗坏血酸，以及多聚酸，例如甲基丙烯酸共聚物、EUDRAGIT E PO、EUDRAGIT L100-55、EUDRAGITL-30D-55、EUDRAGIT FS 30D、EUDRAGIT NE 30D、EUDRAGITL100、EUDRAGIT S100、聚氨基酸（例如聚谷氨酸、聚天冬氨酸及其组合）、聚核酸、聚丙烯酸、聚半乳糖醛酸，以及聚乙烯硫酸盐或阴离子氨基酸，例如聚合物聚谷氨酸或聚天冬氨酸。为了描述本发明的目的，应当理解有机酸包括多聚酸。酸还可以包括无机酸，例如盐酸、磷酸、膦酸、次膦酸、硼酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸或磺酸。酸可以作为缓冲剂存在。

[0026] 本发明的酸在制剂中以占组合物的约 2% 至约 80%、约 2% 至约 60% 以及约 5% 至约 40% (w/w) 存在。此外，认为组合物含有约 10%、约 20%、约 25%、约 35%、约 40% 和约 45% 的酸。

[0027] 用于本发明的崩解剂可以包括传统的崩解剂，例如淀粉、海藻酸或琥珀树脂；还包括超级崩解剂，例如交联聚维酮、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠和大豆多糖。术语“超级崩解剂”是本领域众所周知的术语并且表示与淀粉相比能在更低浓度下有效的崩解剂，通常在 2 至 4% w/w。

[0028] 用于本发明的助流剂包括二氧化硅，例如胶体二氧化硅（气相二氧化硅（fumed silica））和滑石粉。

[0029] 可以用于本发明的润滑剂的实例是硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、氢化植物油、甘油二十二烷酸酯、硬脂酰醇富马酸钠、PEG 4000/6000、月桂基硫酸钠、异亮氨酸、苯甲酸钠或气相二氧化硅。

[0030] 填充剂可以用于本发明，例如滑石、二氧化硅，例如 SYLOID 类型 (Grace) 的合成的无定形无水硅酸，例如 SYLOID 244FP、微晶纤维素 (MCC)，例如 AVICEL 类型 (FMC Corp.) 的，例如 AVICEL PH101、102、105、RC581 或 RC 591、EMCOCEL 类型 (Mendell Corp.) 或 ELCEMA 类型 (Degussa)；碳水化合物，例如糖、糖醇、淀粉或淀粉衍生物，例如蔗糖 (sucrose)、乳糖、右旋糖、蔗糖 (saccharose)、葡萄糖、山梨醇、甘露醇、木糖醇、马铃薯淀粉、玉米淀粉、米淀粉、小麦淀粉或支链淀粉、磷酸三钙、磷酸氢钙、硫酸钙、二代磷酸钙或三硅酸镁。

[0031] 可以用于本发明的适合的粘合剂包括明胶、黄蓍胶、琼脂、海藻酸、纤维素醚,例如甲基纤维素、羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素,聚乙二醇或环氧乙烷均聚物,特别是聚合度为约 2.0×10^3 至 1.0×10^5 并且近似分子量为约 1.0×10^5 至 5.0×10^6 的,例如商品名为 POLYOX(Union Carbide) 的赋形剂,聚乙烯吡咯烷酮或聚维酮,特别是平均分子量为约 1000 并且聚合度为约 500 至 2500 的,以及琼脂或明胶。

[0032] 本发明的制剂可以用标准方法制备,例如直接混合、直接压制、制粒、溶剂制粒、湿法制粒、流化床制粒、(热)熔融制粒、干法制粒、碾压、压缩块法(slugging)、冷冻干燥压片、湿法或干法聚集以及挤出和滚圆。

[0033] 在一个实施方案中,本发明配制成胶囊剂,例如硬明胶胶囊剂或软弹性胶囊剂。可选择的是,本发明是片剂或丸剂形式。在这些固体口服制剂中,(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的量可以以范围 1-500mg、2.5-250mg 或 2.5-100mg,优选的实例包括 1mg、2.5mg、5mg、10mg、20mg、25mg、50mg、100mg 和 200mg 存在。

[0034] 可以施用本发明的固体口服制剂以治疗与抑制 hsp 90 相关的疾病,包括癌症和癌症肿瘤,例如乳腺肿瘤、卵巢肿瘤、前列腺肿瘤、慢性粒细胞白血病(CML)、黑素瘤、胃肠基质瘤(GIST)、肥大(master)细胞白血病、睾丸肿瘤、急性粒细胞白血病、胃肿瘤(gastric tumor)、肺肿瘤、头肿瘤、颈肿瘤、胶质母细胞瘤、结肠肿瘤、甲状腺肿瘤、胃(stomach)肿瘤、肝肿瘤、多发性骨髓瘤、肾肿瘤和淋巴瘤。

[0035] 本发明制剂中的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的确切给药方案可以通过本领域技术人员考虑患者的条件和需要后决定。例如,本发明可以每天施用,隔天施用或每周施用。

[0036] 以下实施例举例说明本发明。

[0037] 实施例 1

[0038] 下表 1 举例说明了含有 2.5mg 和 20mg 的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮的胶囊剂。

[0039] 表 1

[0040]

成分	2.5/10 mg 活性剂 (%w/w)	20/50 mg 活性剂 (%w/w)
微粒化的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮(活性剂)	2.5	20.0
微晶纤维素(AVICEL PH 101)	60.3	42.8
维生素 E TPGS	10.0	10.0
琥珀酸	20.0	20.0
交联聚维酮	6.0	6.0
气相二氧化硅 AEROSIL	0.4	0.4
硬脂酸镁	0.8	0.8
合计	100.0	100.0

[0041] 将(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮微粒化并且通过#25筛筛分至D平均粒度约2微米,激光衍射获得以下结果:D(10)0.78 μm、D(50)2.18 μm和D(90)3.95 μm。然后将微粒化的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮筛分并且与琥珀酸和微晶纤维素的部分A(50%)一起加入至混合仓中。将混合仓中的内容物混合150转,通过#40筛筛分并且与筛分的(#40筛)AEROSIL 200、交联聚维酮和微晶纤维素剩余部分B(50%)的混合物合并。将该组合混合250转并且通过#40筛筛分,然后与先冷冻再研磨的维生素E TPGS(滤网型号0063,使用Fitz碾磨机)和通过#30目筛分的硬脂酸镁的混合物合并,形成最终的组合,然后将其一起混合150转,并且应用包囊机装入硬明胶胶囊中。

[0042] 实施例2

[0043] 根据上表1制备50mg微粒化的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮制剂,然后在反相HPLC中分析测定溶解的活性剂的百分数。应用梯度色谱条件。流动相A是90%0.01M在水中的磷酸铵(用磷酸缓冲至pH 6.3)和10%乙腈。流动相B是100%乙腈。注入10微升分析溶液。运行时间是5分钟,柱温为40℃,并且检测波长为268nm。结果在图1中以三角形数据点显示。10分钟内,溶解超过50%的(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮。

[0044] 实施例3

[0045] 将基于实施例1的制剂施用于狗。对于禁食的狗,AUC值(小时×ng/mL)是7420,T_{max}为1.8。这与施用0.5%甲基纤维素悬浮液相比更有利,对于禁食的狗,施用0.5%甲

基纤维素悬浮液的 AUC 为 3760 并且 T_{max} 为 2, 并且对于喂养的狗, AUC 为 10400, T_{max} 为 4。

[0046] 实施例 4

[0047] 将基于实施例 1 的制剂以 2.5mg 和 5mg 的浓度施用于人患者。没有观察到制剂的毒性作用。剂量显示血浆浓度和时间之间存在所需的线性相关。血浆峰浓度出现在 3 小时。体内消除半衰期 (T_{1/2}) 在 14.8 至 45.3 小时之间。

[0048] 比较实例 1

[0049] 表 2

[0050]

成分	50 mg 活性剂(%w/w)
(R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮(活性剂)	20.0
微晶纤维素	72.5
聚维酮(PVP K30)	3.2
交联聚维酮	3.2
气相二氧化硅 AEROSIL	0.3
硬脂酸镁	0.8
合计	100.0

[0051] 根据上表 2 的重量百分数, 将 (R)-2-氨基-7-[4-氟-2-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-苯基]-4-甲基-7,8-二氢-6H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-酮、微晶纤维素、聚维酮和交联聚维酮在混合器中一起混合, 然后在杵研钵中研磨, 确保均匀。然后向混合物中加入硬脂酸镁和 AEROSIL, 并且混合 10 分钟。然后根据以上实施例 2 分析样品。暴露于溶液后直到约 30 分钟还有 50% 的活性剂没溶解。

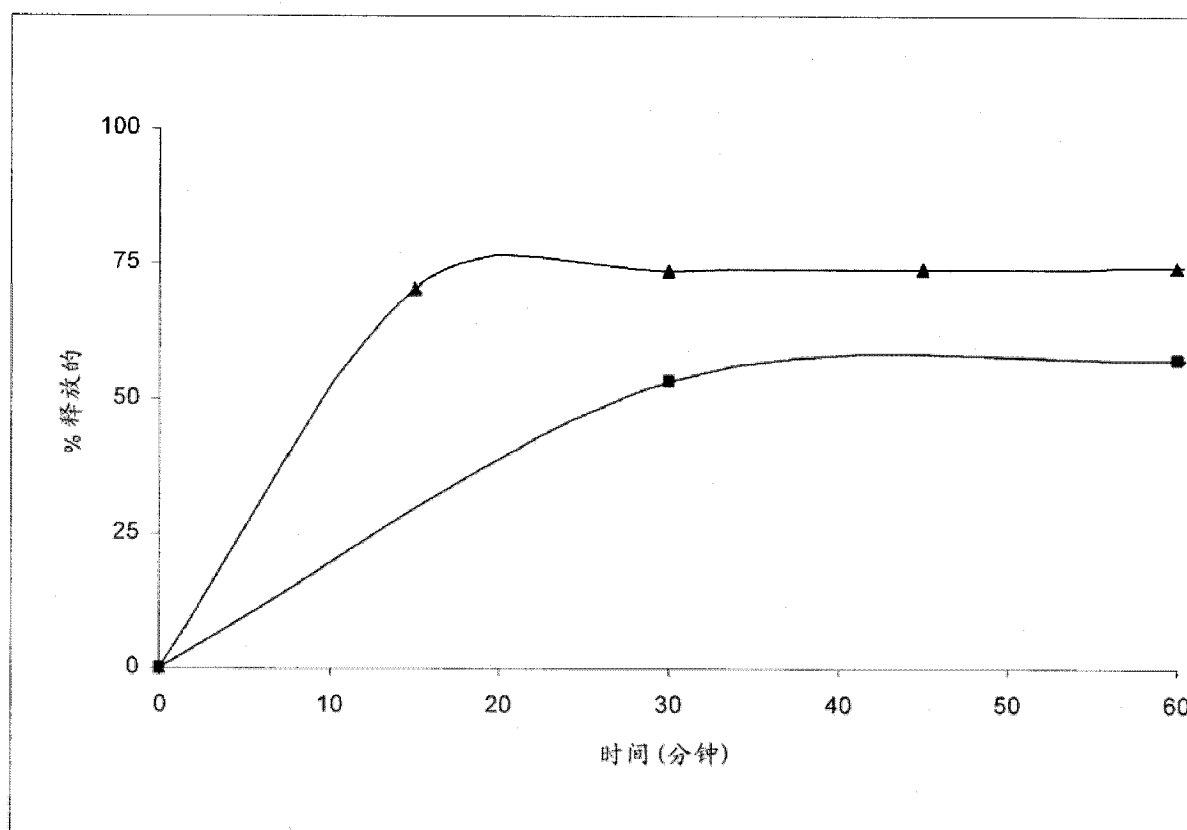


图 1