



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101516335 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 08

(21) 申请号 200780035017. 9

(22) 申请日 2007. 07. 20

(30) 优先权数据

60/832, 715 2006. 07. 21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2009. 03. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2007/016469 2007. 07. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02008/011154 EN 2008. 01. 24

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 A·哈沙什 S·里奇 K·林 P·沈

A·奥哈玛菲 R·古尔拉帕里

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006. 01)

A61K 31/00(2006. 01)

C07D 401/14(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 03/082272 A1, 2003. 10. 09, 全文.

CN 1121714 A, 1996. 05. 01, 全文.

CN 1649863 A, 2005. 08. 03, 全文.

审查员 何梅孜

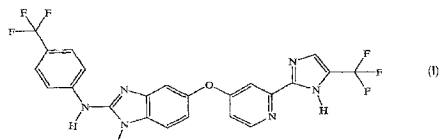
权利要求书4页 说明书31页

(54) 发明名称

苯并咪唑基吡啶基醚的制剂

(57) 摘要

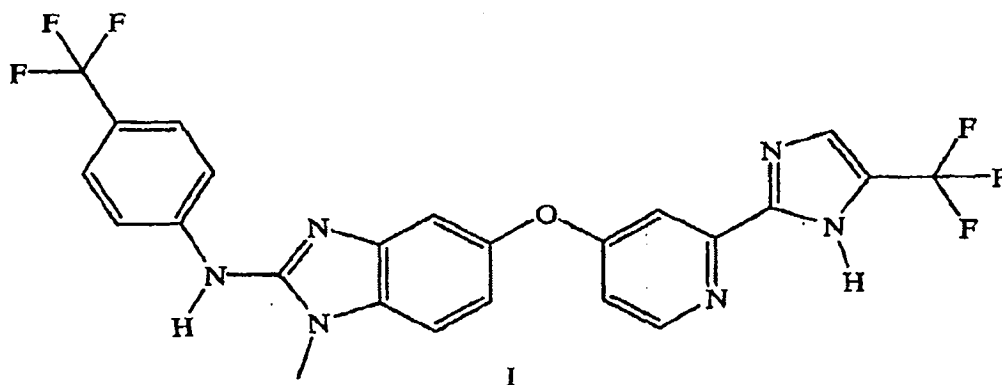
本发明提供了制剂, 该制剂包含: 式 (I) 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物; 以及选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种混合物的配料; 其中式 (I) 化合物为下图所示。在某些实施方案中, 所述制剂是液体。在其他实施方案中, 所述制剂是固体。还提供了制备这些制剂的方法。



1. 一种制剂,其包含:式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种的混合物,其以按该制剂总重量计 0.2 重量%至 20 重量%的量存在;以及

配料,所述配料包含亲水性溶剂、亲脂性溶剂和乳化剂,所述亲水性溶剂是乙醇、聚乙二醇或其混合物,并以按该制剂总重量计最多 90 重量%的量存在,所述亲脂性溶剂是脂肪酸,并以按该制剂总重量计最多 50 重量%的量存在;所述乳化剂以按该制剂总重量计 5 重量%至 50 重量%的量存在,其中所述乳化剂选自由以下组成的组:聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯;聚氧乙烯单-或二-脂肪酸酯;聚氧乙烯单-或二-C₈-C₂₂ 脂肪酸酯和甘油基单-、二-或三-C₈-C₂₂ 脂肪酸酯的混合物;聚氧乙烯蓖麻油化合物;聚氧乙烯烷基醚;

其中式 I 化合物是:



并且其中该制剂是固体制剂。

2. 如权利要求 1 所述的制剂,其中亲水性溶剂是聚乙二醇。

3. 如权利要求 1 所述的制剂,其中亲脂性溶剂是亚油酸、亚麻酸、油酸、棕榈酰硬脂酸、硬脂酸或它们的任何两种或多种混合物。

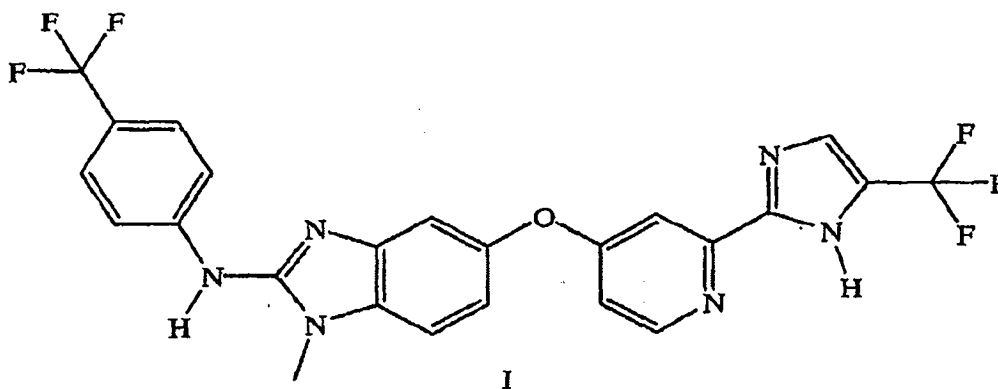
4. 如权利要求 1 所述的制剂,其中亲脂性溶剂是油酸。

5. 如权利要求 1 所述的制剂,其中乳化剂是聚氧乙烯蓖麻油化合物;聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯;聚氧乙烯单-或二-脂肪酸酯;聚氧乙烯烷基醚;或它们的任何两种或多种的混合物。

6. 如权利要求 1 所述的制剂,其中乳化剂是聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油、聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油、聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60、聚山梨酯 80、聚氧乙烯 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯 40 油酸酯、聚氧乙烯 20 十六烷基-十八烷基醚、聚氧乙烯 10 油基醚、DL- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯、或它们的任何两种或多种的混合物。

7. 一种制剂,其包含:

式 I 化合物:



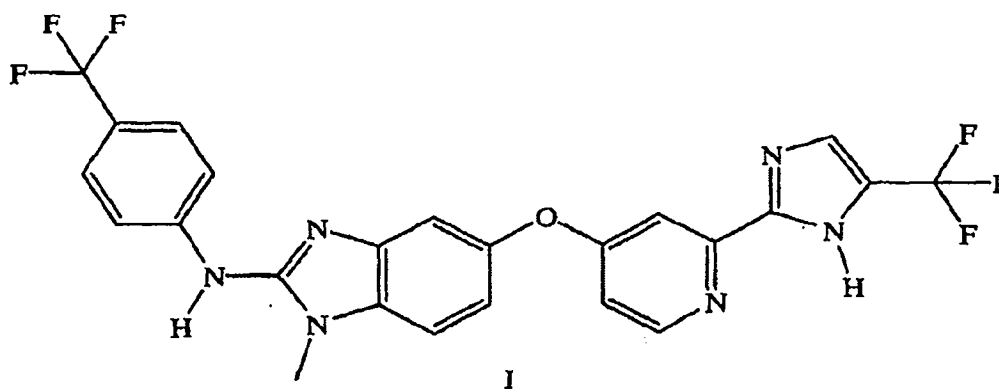
或其可药用盐或它们的任何两种或多种的混合物,其以按该制剂总重量计 0.2 重量%至 20 重量%的量存在;以及

配料,所述配料是聚乙二醇、油酸和乳化剂的混合物,所述聚乙二醇以按该制剂总重量计最多 90 重量%的量存在,所述油酸以按该制剂总重量计最多 50 重量%的量存在,所述乳化剂选自聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯或聚氧乙烯蓖麻油并以按该制剂总重量计 5 重量%至 50 重量%的量存在;

其中该制剂是固体制剂。

8. 一种制剂,其包含:

式 I 化合物:



或其可药用盐或它们的任何两种或多种的混合物,其以按该制剂总重量计 0.2 重量%至 20 重量%的量存在;以及

配料,所述配料是聚乙二醇、油酸和乳化剂的混合物,所述聚乙二醇以按该制剂总重量计最多 90 重量%的量存在,所述油酸以按该制剂总重量计最多 50 重量%的量存在,所述乳化剂选自聚山梨酯 80 或聚氧乙烯 35 蓖麻油并以按该制剂总重量计 5 重量%至 50 重量%的量存在;

其中该制剂是固体制剂。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其还包含聚合物载体、磷脂载体、吸附性载体或它们的任何两种或多种的混合物。

10. 如权利要求 9 所述的制剂,其中聚合物载体选自:醋酸邻苯二甲酸纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、 γ -环糊精、多聚阴离子- β -环糊精、磺基丁基醚- γ - β -环糊精、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维

素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素酯、甲基纤维素、微晶纤维素、甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸酯聚合物、聚（甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯）、铵基甲基丙烯酸酯共聚物、聚（丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵基乙基酯氯化物）、聚（丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯）、平均分子量为 20,000 到 200,000g / mol 的聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮 / 醋酸乙烯酯、平均分子量为 2,500 到 300,000g / mol 的聚维酮、淀粉羟乙酸钠、淀粉、预胶化淀粉或它们的任何两种或多种的混合物。

11. 如权利要求 9 所述的制剂,其中磷脂载体选自:二磷酸基甘油、糖脂、磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂或它们的任何两种或多种的混合物。

12. 如权利要求 9 所述的制剂,其中吸附性载体是硅酸镁铝、硅酸铝、皂粘土、碳酸钙、磷酸氢二钙、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、二氧化硅、淀粉羟乙酸钠、山梨醇、淀粉、蔗糖、滑石或它们的任何两种或多种的混合物。

13. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其中聚乙二醇具有 1,000g / mol 或更高的平均分子量。

14. 如权利要求 13 所述的制剂,其中聚乙二醇具有 1,000g / mol 到 20,000g / mol 的平均分子量。

15. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其还包含抗氧化剂、着色剂、环糊精、矫味剂、防腐剂或它们的任何两种或多种的混合物。

16. 如权利要求 15 所述的制剂,其中所述矫味剂是甜味剂。

17. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其中式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的量为按该制剂总重量计 0.5 重量%至 10 重量%。

18. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其中该制剂被包含在胶囊或片剂中。

19. 如权利要求 18 所述的制剂,其中在胶囊或片剂中的式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的总量为 1mg 至 400mg。

20. 如权利要求 1-8 中任一项所述的制剂,其中该制剂包含式 I 化合物的可药用盐。

21. 一种制备权利要求 1-8 中任一项所述的制剂的方法,其包括:

(a) 将式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物与所述配料混合。

22. 如权利要求 21 所述的方法,其还包括将式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以及所述配料与抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂或它们的任何两种或多种混合物混合。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其中所述矫味剂是甜味剂。

24. 如权利要求 22 或 23 所述的方法,其中式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物与配料在制剂助剂中混合。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其中所述制剂助剂是甲醇、乙醇或其混合物。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其还包括在混合后将制剂助剂除去。

27. 如权利要求 21 所述的方法,其还包括用该制剂形成至少一个胶囊或片剂。

28. 如权利要求 27 所述的方法,其中在胶囊或片剂中的式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的总量为 1mg 至 400mg。

29. 如权利要求 21 所述的方法,其还包括:

(b) 将制剂熔化,形成已熔化制剂;并且

(c) 从已熔化制剂形成片剂。

30. 如权利要求 29 所述的方法,其中使用包含一对反向旋转的冷却压轮的模压机来形成片剂。

31. 如权利要求 30 所述的方法,其还包括:

(d) 从已熔化制剂形成颗粒。

32. 如权利要求 31 所述的方法,其中(d)包括将已熔化制剂喷雾干燥或喷雾冷凝。

苯并咪唑基吡啶基醚的制剂

发明领域

[0001] 本发明一般而言涉及苯并咪唑基吡啶基醚化合物的制剂。更具体而言,本文内容涉及包含 {1- 甲基 -5-[2-(5- 三氟甲基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 吡啶 -4- 基氧基]-1H- 苯并咪唑 -2- 基 }-(4- 三氟甲基 - 苯基) 胺、其互变异构体、其可药用盐、其互变异构体的可药用盐或者它们任何两种或多种的混合物的制剂,以及制备和使用这类制剂的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 激酶参与癌症的发展是众所周知的。例如,已知与肿瘤形成有关的激酶包括 Raf 丝氨酸 / 苏氨酸激酶和受体酪氨酸激酶 (RTK)。这两种类型的激酶都是最终使转录因子磷酸化的信号转导通路的一部分。在该通路中, Raf 激酶是 Ras/ 促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号模块的一部分,该模块影响和调控多种细胞功能,例如增殖、分化、生存、癌基因转化和凋亡。

[0004] 一些 Raf 激酶抑制剂已被描述为在体外和 / 或体内试验中具有抑制肿瘤细胞增殖的效力 (参见例如美国专利号 6,391,636、6,358,932、6,037,136、5,717,100、6,458,813、6,204,467 和 6,268,391)。其它专利和专利申请提示了 Raf 激酶抑制剂在治疗白血病 (参见例如美国专利号 6,268,391 和 6,204,467,以及已公布的美国专利申请号 20020137774 ;20020082192 ;20010016194 ;和 20010006975) 或治疗乳腺癌 (参见例如美国专利号 6,358,932 ;5,717,100 ;6,458,813 ;6,268,391 ;和 6,204,467,以及已公布的美国专利申请号 20010014679) 中的用途。在早期的临床试验中,也能抑制 B-Raf 的 Raf-1 激酶抑制剂已经显示出作为癌症治疗的治疗剂的希望 (Crump, Current Pharmaceutical Design 8 :2243-2248(2002) ;Sebastien 等 人, Current Pharmaceutical Design 8 :2249-2253(2002))。

[0005] 受体酪氨酸激酶 (RTK),例如血管内皮生长因子受体 (VEGFR),是调控发育细胞的生长和分化、重塑以及成人组织再生的跨膜多肽。Mustonen, T. 等人, J. Cell Biology 729 :895-898(1995) ;van der Geer, P. 等人, Ann Rev. Cell Biol. 10 :251-337(1994)。VEGF 及 VEGF 亚家族的成员能够诱导血管通透性和内皮细胞迁移和增殖以及诱导血管发生。Ferrara, N. 等人, Endocrinol. Rev. 18 :4-25(1997) ;Connolly, D. 等人, J. Biol. Chem. 264 :20017-20024(1989) ;Connolly, D. 等 人, J. Clin. Invest. 84 :1470-1478(1989) ;Leung, D. 等人, Science 246 :1306-1309(1989) ;Plouet, J. 等人, EMBO J 8 :3801-3806(1989)。

[0006] 血管发生是在组织中新血管藉此形成的过程,对于癌细胞的生长而言十分关键。在癌症中,一旦癌细胞团达到某一尺寸,即直径约 1-2mm 时,由于扩散作用不足以为癌细胞供应足够的氧和营养,癌细胞必须发育出血管供应,以使肿瘤能生长得更大。因此,通过抑制参与血管发生的激酶来抑制血管发生被期望用于停止癌细胞的生长。

[0007] 一类抑制血管发生、抑制肿瘤生长、治疗癌症、调节细胞周期停滞和 / 或抑制激酶例如 Ras、Raf、突变的 B-Raf、VEGFR2 (EDR、Flk-1)、FGFR2/3、c-Kit、PDGFR β 、CSF-1R 的化合物是这类称为苯并咪唑基吡啶基醚的化合物。合成和使用多种苯并咪唑基吡啶基醚化合物的方法已经在下述文献中公开 :WO 2003/082272 和 WO 2005/032458,以及 2005 年 8 月 30

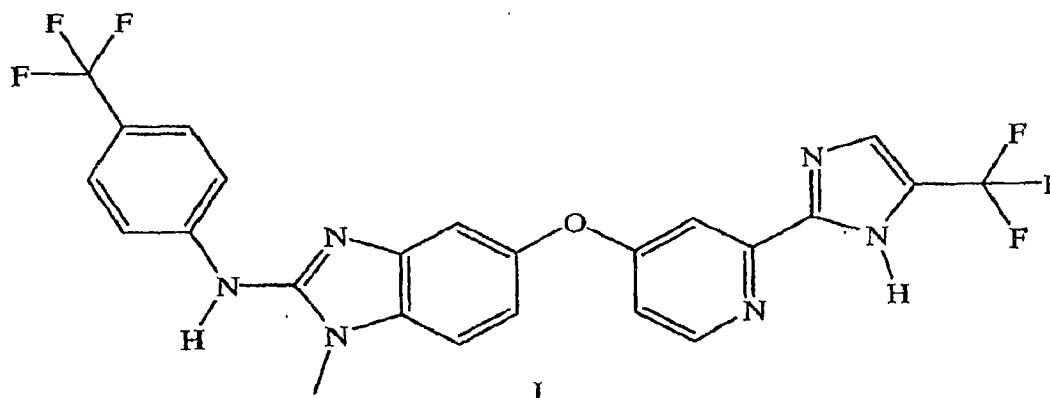
日提交的美国临时专利申请号 60/712, 539 ;2005 年 10 月 27 日提交的 60/731, 591 ;2006 年 2 月 17 日提交的 60/774, 684 ;和 2005 年 8 月 30 日提交的 60/713, 108, 它们的全部内容引入本文作为参考, 用于所有目的。尽管苯并咪唑基吡啶基醚显示出了很好的生物学活性, 但是由于这些化合物在生理 pH 下水溶性低, 配制这类化合物的制剂依然存在挑战。

[0008] 发明简述

[0009] 一方面, 提供了苯并咪唑基吡啶基醚类的制剂和药物以及制备和使用这类制剂和药物的方法。此类制剂包括胶囊和片剂形式的 {1- 甲基 -5-[2-(5- 三氟甲基 -1H- 咪唑 -2- 基)- 吡啶 -4- 基氧基]-1H- 苯并咪唑 -2- 基 }-(4- 三氟甲基 - 苯基) 胺的固体和液态制剂。所述制剂可以口服给药或通过其它本领域已知的方法给药。具体实施的制剂与未配制成制剂的化合物相比提供了苯并咪唑基吡啶基醚化合物改善的水溶性和改善的体内施用 / 药代动力学。

[0010] 一方面, 本发明提供了包含式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以及配料的制剂, 所述配料选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种的混合物。

[0011]



[0012] 例如, 该配料可以是亲水性溶剂和亲脂性溶剂的混合物, 或者亲水性溶剂、亲脂性溶剂和乳化剂的混合物。

[0013] 在某些实施方案中, 该制剂包含式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物、亲水性溶剂、亲脂性溶剂和乳化剂。

[0014] 在某些实施方案中, 该制剂是液体制剂。在其它实施方案中, 该制剂是固体制剂。

[0015] 在另一方面, 本文所述的制剂可包含在胶囊或片剂中。在其它实施方案中, 在胶囊或片剂中包含的式 I 化合物、其可药用盐或任何两种或多种它们的混合物的总量为约 1mg 至约 400mg, 包括端值。在某些实施方案中, 胶囊或片剂用聚合物或明胶包衣, 或者包封入明胶鞘中。胶囊可以是硬壳胶囊且还可以具有带状封口的胶囊帽和胶囊体部分。

[0016] 在另一方面, 提供了生产制剂的方法, 包括将式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物与选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种混合物的配料结合和 / 或混合, 以形成制剂。该方法还包括将所述化合物、盐或混合物以及所述配料与抗氧化剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、着色剂或它们的任何两种或多种混合物混合来形成制剂。在某些实施方案中, 所述化合物、盐或混合物以及所述配料使用选自例如甲醇、乙醇或其混合物的制剂助剂来进行混合。

[0017] 在某些实施方案中还提供了药物包装容器, 包括 : 包含一个或多个胶囊或片剂的

贮存容器,所述的一个或多个胶囊或片剂包含本文具体实施的制剂。

[0018] 本发明的制剂用作在需要此种治疗的个体上治疗癌症和 / 或抑制血管发生的药物制剂或药物。因此,在另一方面,还提供了治疗个体的癌症和 / 或抑制血管发生的方法,包括向所述个体施用该制剂。在一些涉及治疗癌症方法的实施方案中,该制剂以在个体血浆中有效提供式 I 化合物、其可药用盐或任何两种或多种它们的混合物的 $C_{\max}$ 为约 0.1 至约 10 $\mu\text{g/mL}$ 的量来施用。在其它治疗癌症方法的实施方案中,该制剂以在个体血浆中有效提供式 I 化合物、其可药用盐或任何两种或多种它们的混合物的 AUC 为约 0.01 至约 10 $\text{mg} \cdot \text{min/mL}$ 的量来施用。在这类治疗方法中,所述制剂每天或每周施用一次、两次、三次、四次或更多次。在其它治疗癌症方法的实施方案中,所治疗的癌症是膀胱癌、乳腺癌、脑癌、癌瘤、慢性淋巴性白血病、慢性髓性白血病、结肠直肠癌、胃癌、胃肠间质瘤、神经胶质瘤、淋巴瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生性疾病、神经内分泌瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、小细胞急性髓性白血病、肉瘤和 / 或甲状腺癌。

[0019] 发明详述

[0020] 提供了苯并咪唑基吡啶基醚化合物的制剂。所述制剂可用于抑制 RAF 激酶,该激酶是 MAPK 途径中一种重要的激酶。所述制剂用于例如治疗癌症患者和 / 或需要 RAF 激酶抑制剂的患者。

[0021] 在本申请中使用了下述缩写和定义:

[0022] “吸附性载体”是指通常为固体的用于吸附和 / 或吸收液态制剂的物质。

[0023] “API”是活性药物成分的缩写。如本文所用,除非另外指出,否则 API 是指化合物: {1- 甲基 -5-[2-(5- 三氟甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) - 吡啶 -4- 基氧基] -1H- 苯并咪唑 -2- 基} - (4- 三氟甲基 - 苯基) 胺。

[0024] “AUC”是化合物血浆浓度 - 时间图中的曲线下面积的缩写。

[0025] “BCS”是生物药学分系统类的缩写,它是根据药物水溶性和肠渗透性来对药物分类的科学框架。参见,例如 Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 美国卫生与人类服务部食品药品监督管理局药物评价研究中心 (CDER), 2000 年 8 月; 和 Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah 和 J. R. Crison, Pharmaceutical Research, 12: 413-420 (1995)。

[0026] “纤维素”包括已知用于药物制剂的各种形式的纤维素,包括但不限于乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素 (例如编号为 2208、2906、2910)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、微晶纤维素及其混合物。用于本发明制剂的微晶纤维素合适形式包括但不限于以 AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (获自 FMC 公司, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa.) 销售的材料及其混合物。

[0027] “ $C_{\max}$ ”是指被施用了化合物的个体的血浆、组织或血液中化合物的最大观测浓度的缩写。 $C_{\max}$ 通常在向个体施用化合物后几分钟至几小时内出现,其取决于该化合物本身的理化性质和生物学特性。

[0028] 交联羧甲基纤维素钠是指交联的羧甲基纤维素钠。

[0029] “交聚维酮”是水不溶的 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮的交联同聚物,其通常具有大于

1,000,000 的经验上确定的平均分子量。

[0030] “环糊精”是指包含至少 6 个 D-(+)-吡喃葡萄糖单元的环状低聚糖家族。

[0031] 本文所用的“乳化剂”是指促进乳剂形成的物质。

[0032] 本文所用的“乳剂”是指一种液体在另一种不相混溶的液体中的分散体系。“微乳剂”是指亲脂性液体、亲水性液体和一种或多种表面活性剂的澄清、各向同性的液体混合物。

[0033] “EtOAc”是乙酸乙酯的缩写。

[0034] “EtOH”是乙醇的缩写。

[0035] 本文所用的“脂肪酸”是指一大类的一价酸中的任何成员,特别是在动物和植物的脂肪和油脂中发现的那些酸。在某些实施方案中,所述脂肪酸是具有 6-22 个碳的直链或支链的烷基或链烯基基团,其中羧酸在碳链的一端。

[0036] 本文所用的“甘油酯”是指一种或多种酸与甘油之间形成的酯。在某些实施方案中,所述的酸是脂肪酸。中链的甘油酯是包含 6-12 个碳原子或在某些实施方案中包含 6-10 个碳原子的中等链长的脂肪酸的甘油酯。中等链长的脂肪酸包括:己酸(C6);辛酸(C8);癸酸(C10)和月桂酸(C12)。长链甘油酯是包含 12-22 个碳原子或在某些实施方案中包含 12-18 个碳原子的长链脂肪酸的甘油酯。

[0037] “HDPE”是高密度聚乙烯的缩写。

[0038] “HGC”是硬明胶胶囊的缩写。

[0039] “HPLC”是高效液相色谱的缩写。

[0040] “HPMC”是羟丙甲基纤维素的缩写。

[0041] 本文所用的“亲水性的”是指容易溶解于水或者溶解水的物质。“亲水性溶剂”是指溶解或分散溶质的溶剂,并且其自身也溶解于水或溶解水。

[0042] “LAH”是氢化铝锂的缩写。

[0043] 本文所用的“脂质”是指任何一类不溶于水、但溶于非极性有机溶剂并且接触起来有油腻感的有机化合物,包括但不限于脂肪、油脂、蜡类、甾醇和甘油三酯。

[0044] 本文所用的“亲脂性的”是指容易溶解于脂质或者溶解脂质的物质。

[0045] “亲脂性溶剂”是指溶解或分散溶质的溶剂,并且其自身溶解于脂质或溶解脂质。

[0046] “LCMS”是液相色谱-质谱法的缩写。

[0047] “MeOH”是甲醇的缩写。

[0048] “MPEG”是甲氧基聚乙二醇的缩写,其是具有通式 $\text{CH}_3\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ 的聚酯,并且具有很宽范围的平均分子量。如本文所用并且除非另有说明, MPEG 可以具有约 100 到约 20,000g/mol 或更高的平均分子量。

[0049] “MTBE”是甲基/叔丁基醚的缩写。

[0050] “NMR”是核磁共振的缩写。

[0051] “PEG”是聚乙二醇的缩写,其是聚氧化乙烯的聚酯聚合物,具有通式 $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{H}$ 并且具有很宽范围的平均分子量。在某些实施方案中,所述 PEG 具有约 100g/mol 到约 1,000g/mol 的平均分子量。在某些实施方案,所述 PEG 具有高于约 1,000g/mol 的平均分子量。在其他实施方案中,所述 PEG 具有约 1,000g/mol 到约 20,000g/mol 的平均分子量。

[0052] 本文所用的“磷脂”是指含磷的脂类,其主要由脂肪酸、磷酸酯基团和简单的有机

分子例如甘油组成。磷脂也可以称为磷脂类。

[0053] “PEO”是聚氧乙烯的缩写。如本文所用并且除非另有说明,聚氧乙烯是乙二醇的聚酯聚合物,其具有高于 20,000g/mol 的平均分子量。在某些实施方案中,PEO 的平均分子量为从高于 20,000 到最多 300,000g/mol。PEO 可以采用与其它聚合物的共聚物形式。

[0054] 本文所用的聚乙烯吡咯烷酮是 1- 乙烯基 -2- 吡咯烷酮的聚合物,并且具有很宽范围的平均分子量。在某些实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮具有约 2,500g/mol 到约 300,000g/mol 或更高的平均分子量。

[0055] “RH”是相对湿度的缩写。

[0056] “rt”是室温的缩写。

[0057] “SEDDS”是自乳化的药物递送系统的缩写。

[0058] “SMEDDS”是自微乳化的药物递送系统的缩写。

[0059] 本文所用的“山梨坦”是指脱水山梨醇。

[0060] “淀粉”是指由淀粉酶和支链淀粉组成的复杂的碳水化合物。“预胶凝淀粉”是指经化学和 / 或机械的加工以便在水存在下破裂全部或部分颗粒并随后干燥的淀粉。某些类型的预胶凝淀粉可以进行改性,以使它们获得可压缩和可流动的特性。

[0061] 本文所用的“糖脂肪酸”是指连接有糖部分的脂肪酸。

[0062] “TBACl”是氯化叔丁基铵的缩写。

[0063] “TFAA”是三氟乙酸的缩写。

[0064] “THF”是四氢呋喃的缩写。

[0065] “TLC”是薄层色谱的缩写。

[0066] “可药用盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸或者碱性或酸性氨基酸形成的盐。无机碱的盐包括例如碱金属盐,如钠或钾盐;碱土金属盐,如钙盐和镁盐或铝盐;以及铵盐。有机碱的盐包括例如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺的盐。无机酸的盐包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸的盐。有机酸的盐包括例如甲酸、乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸的盐。碱性氨基酸的盐包括例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸的盐。酸性氨基酸包括例如天冬氨酸和谷氨酸。

[0067] 本文所用的术语“个体”是指任何能够经受本文具体实施的制剂和方法的有益作用的动物。因此,式 I 的化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种的混合物可以施用于任何能够经受按照本文提供的治疗癌症方法的化合物的有益作用的动物。优选的动物是哺乳动物,特别是人类,但并不意味着仅限于此。其它合适的动物的例子包括但不限于大鼠、小鼠、猴、狗、猫、牛、马、猪、绵羊等。

[0068] 本文所用的“治疗”是指减轻与病症或疾病有关的症状,或者终止或减缓这些症状的进一步发展或恶化,或者预防疾病或病症。例如,在癌症的背景之内,成功的治疗可以包括减轻症状或者终止或减缓该疾病的进展,其通过降低肿瘤的生长速率、终止肿瘤生长、减少肿瘤大小、癌症的部分或完全消退、或者提高生存率或临床效益来测定。

[0069] 本文所用的“溶剂化物”是指溶剂与化合物以结晶形式的缔合体。该溶剂缔合体通常是由于在化合物合成、结晶和 / 或重结晶中使用溶剂所致。

[0070] 本文所用的“水合物”是指水与化合物以结晶形式的缔合体。该水缔合体通常是

由于在化合物合成、结晶和 / 或重结晶中使用了水,也可能是化合物吸湿性的结果。

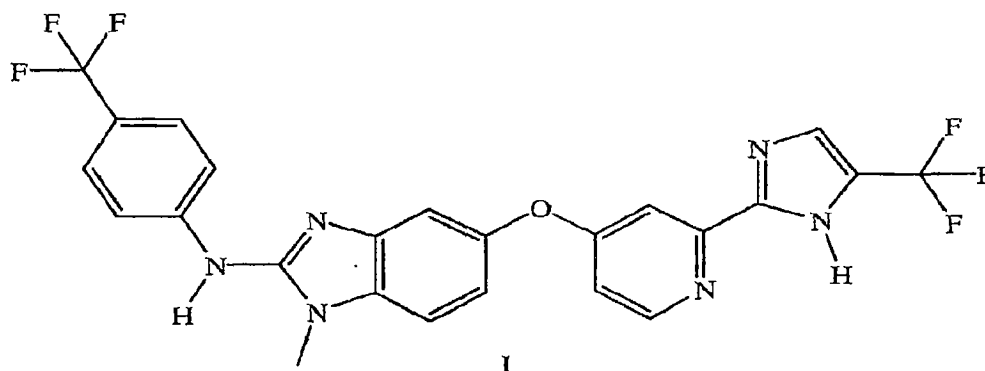
[0071] 本文中与所述数值连用的“约”是指不超出所述数值 $\pm 10\%$ 的值。

[0072] 如本文所用,并且除非另有说明,否则“一种”是指“一种或多种”。

[0073] 本领域技术人员容易理解的是,某些在下文中被确认为属于某一类别(例如亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂、吸附性载体、聚合物载体、其他成分或者包衣材料)的物质可以归入一种或多种这些类别中,但并未作为其它类别的一部分而列出。例如,羟丙基纤维素在某些实施方案中是聚合物载体,和 / 或可以在其它实施方案中用作胶囊或片剂的包衣。作为另一个例子,以商品名 GELUCIRE 44/14 出售的化合物可以同时是乳化剂或亲脂性溶剂。其它这类属于一种以上类别、但仅在一种类别中列出的物质将很容易被本领域技术人员辨别出来。

[0074] 一般而言,提供了苯并咪唑基吡啶基醚化合物的制剂。更具体而言,本发明涉及包含式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的制剂,以及制备和使用这类制剂的方法。如本文中所用,式 I 是指 {1-甲基-5-[2-(5-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-(4-三氟甲基-苯基)胺,其是具有以下结构的化合物:

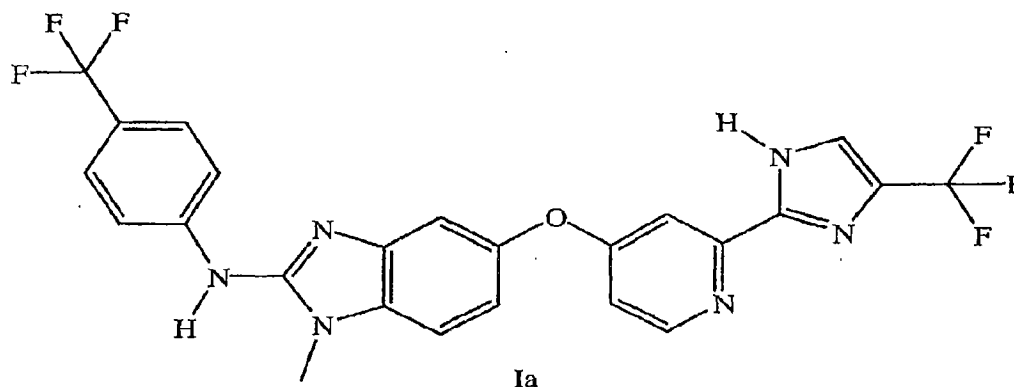
[0075]



[0076] 本领域技术人员应当理解,式 I 的化合物也可以以溶剂化物和 / 或水合物的形式存在,所有这些溶剂化物和水合物都包括在所述化合物和式 I 的结构中。

[0077] 还应当理解,本发明的有机化合物可以具有互变异构的现象。由于本文中所绘出的化学结构每次仅能代表一种可能的互变异构形式,应当理解为式 I 化合物包括所绘出结构的任何互变异构形式。例如,式 I 化合物的一种可能的互变异构体是下面所示的互变异构体 Ia:

[0078]



[0079] 本领域技术人员能认识和理解,式 I 化合物及其互变异构体也可以以溶剂化物和 / 或水合物形式存在,也包括在所述化合物和 / 或式 I 的结构中。同样,式 I 化合物的可药用盐也包括式 I 化合物的可药用盐的相应的溶剂化物和 / 或水合物。

[0080] 在某些实施方案中,公开了包含式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以及配料的制剂,所述配料选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种的混合物。在某些实施方案中,所述配料包括亲水性溶剂和亲脂性溶剂的混合物。在其它实施方案中,所述配料包括亲水性溶剂、亲脂性溶剂和乳化剂的混合物。

[0081] 液体制剂

[0082] 一方面,本文具体实施的制剂是液体制剂。在某些此类实施方案中,本文中的亲水性溶剂选自但不限于二甘醇单乙醚、乙醇、甘油、四甘醇 (glycofurol)、MPEG、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、PEG、碳酸丙烯酯、丙二醇或它们的任何两种或多种混合物。在某些实施方案中,所述 PEG 具有约 100g/mol 至约 1,000g/mol 的平均分子量。在某些实施方案中,所述 MPEG 具有约 100g/mol 至约 1,000g/mol 的平均分子量。

[0083] 在某些实施方案中,所述亲水性溶剂是乙醇、PEG 或它们的任何两种或多种混合物。在某些此类实施方案中,乙醇以按该制剂总重计最多约 15% 的浓度存在。在其它此类实施方案中,PEG 以按该制剂总重计最多约 90% 的浓度存在。

[0084] 适用于具体实施的制剂的亲脂性溶剂可以包括但不限于脂肪酸,例如但不限于亚油酸、亚麻酸、油酸、棕榈酰硬脂酸和硬脂酸;中链甘油酯,例如但不限于甘油基单 -、二 - 或三辛酸和癸酸酯,也称为中链单 -、二 - 和三甘油酯,并且以商品名 **MIGLYOL®** 812、**LABRAFAC CC®** 和 **CAPMUL®** MCM 出售;长链甘油酯 (C_{12} - C_{18} 脂肪酸甘油酯),例如但不限于玉米油;棉籽油、山嵛酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油和大豆油;脂肪酸乙酯,例如亚油酸乙酯和油酸乙酯;DL- α -生育酚;丙二醇脂肪酸酯,例如但不限于丙二醇单 - 或二 - 月桂酸酯;脱水山梨醇脂肪酸酯,例如但不限于脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯和脱水山梨醇三油酸酯;从多种甘油醚和脂肪酸形成的脂肪酸聚甘油酯。在某些实施方案中,所述亲脂性溶剂是油酸。在某些实施方案中,尽管用亲脂性溶剂制备的制剂是液体制剂,但所述亲脂性溶剂在室温下是固体或半固体。用于酯化的聚甘油的例子包括二甘油、四甘油、六甘油、十甘油等。与聚甘油反应的脂肪酸实例包括油酸、亚油酸、硬脂酸等。脂肪酸聚甘油酯的例子包括 PLUROL OLEIQUE CC 497 (油酸聚甘油酯;Gattefosse 公司)、PLUROL STEARIQUE (棕榈酰硬脂酸聚甘油酯;Gattefosse 公司)、DGM0-C (单油酸二甘油酯;Nikkol 公司)、TETRAGLYN 1-0 (单油酸四甘油酯;Nikkol 公司)、HEXAGLYN 1-0 (单油酸六甘油酯;Nikkol 公司)、HEXAGLYN 5-0 (五油酸六甘油酯;Nikkol 公司)、DECAGLYN 5-0 (五油酸十甘油酯;Nikkol 公司)、DECAGLYN 10-0 (十油酸十甘油酯;Nikkol 公司) 等。

[0085] 适用于具体制剂的乳化剂可以包括但不限于糖脂肪酸酯;聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如但不限于聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80;聚氧乙烯单 - 和二 - 脂肪酸酯,包括但不限于聚氧乙烯 40 硬脂酸酯和聚氧乙烯 40 油酸酯;聚氧乙烯单 - 和二 - C_8 - C_{22} 脂肪酸酯与甘油基单 -、二 - 和三 - C_8 - C_{22} 脂肪酸酯的混合物,其以商品名如 **LABRASOL®**、**GELUCIRE®** 44/14、**GELUCIRE®** 50/13、**LABRAFIL®** M

1944 CS 和 **LABRAFIL®** M2125 CS 进行销售；聚氧乙烯蓖麻油化合物，例如但不限于聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油和聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油，其分别以商品名如 **CREMOPHOR®** ELP、**CREMOPHOR®** RH 40 和 **CREMOPHOR®** RH 60 进行销售；聚氧乙烯烷基醚，包括但不限于聚氧乙烯 20 十六烷基-十八烷基醚和聚氧乙烯 10 油基醚；DL- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯，其以商品名维生素 **E TPGS®** 进行销售；甘油单酯、二酯和三酯；甘油基 C_8 - C_{22} 脂肪酸单酯、二酯和三酯；蔗糖单酯、二酯和三酯；磺琥辛酯钠；十二烷基硫酸钠；或它们的任何两种或多种的混合物。

[0086] 本文具体实施的液体制剂还可以包含可药用的添加剂，例如抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂、甜味剂或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸的盐、没食子酸丙酯、偏亚硫酸氢钠、维生素 E、维生素 E 的酯，或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的防腐剂包括但不限于羟苯丁酯、山梨酸钙、羟苯乙酯、羟苯甲酯、一硫代甘油、山梨酸钾、羟苯丙酯、苯甲酸钠、山梨酸钠、山梨酸，或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的甜味剂包括但不限于阿司帕坦、甘草皂苷盐、甘草酸单铵、糖精、糖精钙、糖精钠、糖、三氯蔗糖，或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的矫味剂包括但不限于柠檬酸、薄荷脑、薄荷油、柠檬酸钠、香草醛、乙基香草醛，或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的着色剂包括但不限于 FD&C 蓝 #1、FD&C 蓝 #2、FD&C 绿 #3、FD&C 红 #3、FD&C 红 #4、FD&C 黄 #5、FD&C 黄 #6、D&C 蓝 #4、D&C 绿 #5、D&C 绿 #6、D&C 橙 #4、D&C 橙 #5、氧化铁或它们的任何两种或多种的混合物。

[0087] 本发明液体制剂中活性药物成分的量随着预期用途而变化，本领域内技术人员能够很好地根据本发明的内容确定用于任何特定用途的适宜量。在本文所公开的液体制剂的某些实施方案中，式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按该制剂总重量计约 0.1 重量%至约 40 重量%的量存在。在其他的这类实施方案中，式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按该制剂总重量计约 0.2 重量%至约 20 重量%的量存在。在其他的实施方案中，式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按该制剂总重量计约 0.5 重量%至约 10 重量%的量存在。

[0088] 在某些实施方案中，亲水性溶剂以按该制剂总重量计最多约 90 重量%的量存在。在其他实施方案中，乳化剂以按该制剂总重量计约 5 重量%至约 50 重量%的量存在。在其他的实施方案中，亲脂性溶剂以按该制剂总重量计最多约 50 重量%的量存在。

[0089] 液体制剂可以包含在胶囊中。在某些实施方案中，胶囊是硬壳胶囊、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、天然的芽霉菌糖胶囊或羟丙甲基纤维素壳胶囊。在某些实施方案中，胶囊中的式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的总重量为约 1mg 至约 400mg。在某些实施方案中，胶囊用聚合物或明胶包衣，或被包封在明胶鞘中。胶囊可以是硬壳胶囊，并且还可具有带状封口的帽部分和体部分。

[0090] 本文所公开的制剂是稳定的。实施例部分的表 5 详述了液体制剂的示例性的稳定性数据。因此，在某些实施方案中，当制剂在 50°C 和 75% 相对湿度下储存 3 个月后，在具体实施的制剂中 API 的降解物的量通常为按该制剂总重量计低于 10 重量%。在其他实施方案中，当制剂在 50°C 和 75% 相对湿度条件下储存 3 个月后，降解物的量按该制剂总重量计低于 8%、低于 5%、低于 4%、低于 3%、低于 2% 或者甚至低于 1%。

[0091] 固体制剂

[0092] 在另一方面,本文具体实施的制剂是固体制剂。在某些这类实施方案中,亲水性溶剂包括但不限于 PEG、MPEG、PEO 或它们的任何两种或多种混合物。在某些实施方案中,亲水性溶剂在室温下是固体。在所述室温下,固体亲水性溶剂也可以称为亲水性蜡类。在某些实施方案中,PEG 具有约 1,000g/mol 或更高的平均分子量。在某些这类实施方案中,PEG 具有约 1,000g/mol 到约 20,000g/mol 的平均分子量。在其他的这类实施方案中,PEG 具有约 3,000g/mol 到约 20,000g/mol 的平均分子量。在某些实施方案中,MPEG 具有约 1,000g/mol 或更高的平均分子量。在某些这类实施方案中,MPEG 具有约 1,000g/mol 到约 20,000g/mol 的平均分子量。在其他的这类实施方案中,MPEG 具有约 3,000g/mol 到约 20,000g/mol 的平均分子量。在某些实施方案中,PEO 约 20,000g/mol 或更高的平均分子量。在其他的实施方案中,PEO 具有约 20,000g/mol 到约 30,000g/mol 的平均分子量。

[0093] 适合用于具体制剂的亲脂性溶剂在室温下可以是液体、半固体或固体,可以包括但不限于脂肪酸,例如但不限于亚油酸、亚麻酸、油酸、棕榈酰硬脂酸和硬脂酸;中链的甘油酯,例如但不限于甘油基单-、二-或三-壬酸酯和癸酸酯,也称为中链的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯,并且以商品名如 MIGLY **OL®** 812、LABRAFAC **CC®**和**CAPMUL®** MCM 进行销售;长链(C₁₂-C₁₈ 脂肪酸)甘油酯,例如但不限于玉米油、棉籽油、山嵛酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油和大豆油;脂肪酸的乙基酯,例如亚油酸乙酯和油酸乙酯;DL- α -生育酚;丙二醇脂肪酸酯,例如但不限于丙二醇单-或二-月桂酸酯;脱水山梨醇脂肪酸酯,例如但不限于脱水山梨醇单月桂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、脱水山梨醇单棕榈酸酯、脱水山梨醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇三油酸酯;由不同的甘油酯和脂肪酸形成的聚甘油基脂肪酸酯。在酯化反应中所用的聚甘油的例子包括二甘油、四甘油、六甘油、十甘油等。与聚甘油反应的脂肪酸例子包括油酸、亚油酸、硬脂酸等。聚甘油基脂肪酸酯的例子包括 PLUROL OLEIQUE CC 497(油酸聚甘油酯;Gattefosse 公司)、PLUROL STEARIQUE(棕榈酰硬脂酸聚甘油酯;Gattefosse 公司)、DGM0-C(单油酸二甘油酯;Nikkol 公司)、TETRAGLYN1-0(单油酸四甘油酯;Nikkol 公司)、HEXAGLYN 1-0(单油酸六甘油酯;Nikkol 公司)、HEXAGLYN 5-0(五油酸六甘油酯;Nikkol 公司)、DECAGLYN 5-0(五油酸十甘油酯;Nikkol 公司)、DECAGLYN 10-0(十油酸十甘油酯;Nikkol 公司)等。在某些实施方案中,亲脂性溶剂是油酸。

[0094] 适合用于具体制剂的乳化剂可以包括但不限于糖脂肪酸酯;聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如但不限于聚山梨酯 20、聚山梨酯 40、聚山梨酯 60 和聚山梨酯 80;聚氧乙烯单-和二-脂肪酸酯,包括但不限于聚氧乙烯 40 硬脂酸酯和聚氧乙烯 40 油酸酯;聚氧乙烯单-和二-C₈-C₂₂ 脂肪酸酯与甘油基单-、二-和三-C₈-C₂₂ 脂肪酸酯的混合物,其以商品名如 **LABRASOL®**、**GELUCIRE®** 44/14、**GELUCIRE®** 50/13、**LABRAFIL®** M 1944CS 和 **LABRAFIL®** M2125CS 进行销售;聚氧乙烯蓖麻油化合物,例如但不限于聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油和聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油,其分别以商品名如 **CREMOPHOR®** ELP、**CREMOPHOR®** RH 40 和 **CREMOPHOR®** RH 60 进行销售;聚氧乙烯烷基醚,包括但不限于聚氧乙烯 20 十六烷基-十八烷基醚和聚氧乙烯 10 油基醚;DL- α -生育酚聚乙二醇琥珀酸酯,其以商品名 **维生素E TPGS®** 进行销售;甘油单酯、二酯和三酯;蔗糖单酯、二酯和三酯;磺琥珀辛酯钠;十二烷基硫酸钠;或它们的任何两

种或多种的混合物。

[0095] 在某些实施方案中,亲水性溶剂以按该制剂总重量计最多约 90 重量%的量存在。在其他实施方案中,乳化剂以按该制剂总重量计约 5 重量%至约 50 重量%的量存在。在其他实施方案中,亲水性溶剂以按该制剂总重量计最多约 50 重量%的量存在。在某些实施方案中,PEG 以按该制剂总重量计最多约 90 重量%的量存在。

[0096] 在其他实施方案中,固体制剂还包含聚合物载体。本发明的聚合物载体是适合用作递送药物的介质的聚合物。因此,例如,聚合物载体可以是促进药物向个体递送的吸附性载体、崩解剂、粘合剂或稀释剂。适合用于具体制剂的聚合物载体包括但不限于醋酸邻苯二甲酸纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、 γ -环糊精、多聚阴离子- β -环糊精、磺基丁基醚- γ - β -环糊精、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素酯、甲基纤维素、微晶纤维素、甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸酯聚合物、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)、氨基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵基乙基酯氯化物)、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)、平均分子量为约 20,000 到约 200,000g/mol 的聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯、平均分子量为约 2,500 到约 300,000g/mol 的聚维酮、淀粉羟乙酸钠、淀粉、预胶化淀粉或它们的任何两种或多种的混合物。

[0097] 在其他实施方案中,固体制剂还包含磷脂载体,例如但不限于二磷酸基甘油、糖脂、磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、鞘磷脂或它们的任何两种或多种的混合物。

[0098] 在某些实施方案中,固体制剂还包含吸附性载体。适合用于具体制剂的吸附性载体包括但不限于硅酸镁铝、硅酸铝、皂粘土、碳酸钙、磷酸氢二钙、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、二氧化硅、淀粉羟乙酸钠、山梨醇、淀粉、蔗糖、滑石或它们的任何两种或多种的混合物。

[0099] 除了上面所列出的那些成分和物质外,本文具体实施的固体制剂可以包括其他成分。所述的其他成分可以选自但不限于:交联的聚维酮;交联的羧甲基纤维素;交联的 β -环糊精聚合物;交联的葡聚糖;交联羧甲基纤维素;交联的卡波姆;羟丙甲基纤维素-醋酸琥珀酸酯;聚乙烯吡咯烷酮;丙烯酸树脂类,其选自丙烯酸的同聚物、丙烯酸衍生物的同聚物、丙烯酸和丙烯酸衍生物的共聚物;或它们的任何两种或多种的混合物。如本文所用,丙烯酸衍生物是指包含丙烯酸酯键的可以聚合的化合物,其可以包括但不限于甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸二甲基氨基乙基酯、甲基丙烯酸三甲基铵基乙基酯氯化物、丙烯酸乙酯等,或它们的任何两种或多种的混合物。

[0100] 本文具体实施的固体制剂还可以包括可药用的添加剂,例如抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂、甜味剂或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的抗氧化剂包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸的盐、没食子酸丙酯、偏亚硫酸氢钠、维生素 E、维生素 E 的酯,或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的防腐剂包括但不限于羟苯丁酯、山梨酸钙、羟苯乙酯、羟苯甲酯、一硫代甘油、山梨酸钾、羟苯丙酯、苯甲酸钠、山梨酸钠、山梨酸,或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的甜味剂包括但不限于阿司帕坦、甘草皂苷盐、甘草酸单铵、糖精、糖精钙、糖精钠、糖、三氯蔗糖,或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体

制剂的矫味剂包括但不限于柠檬酸、薄荷脑、薄荷油、柠檬酸钠、香草醛、乙基香草醛,或它们的任何两种或多种的混合物。适合用于具体制剂的着色剂包括但不限于FD&C 蓝 #1、FD&C 蓝 #2、FD&C 绿 #3、FD&C 红 #3、FD&C 红 #4、FD&C 黄 #5、FD&C 黄 #6、D&C 蓝 #4、D&C 绿 #5、D&C 绿 #6、D&C 橙 #4、D&C 橙 #5、氧化铁或它们的任何两种或多种的混合物。

[0101] 在本文具体实施的固体制剂中,活性药物成分的量随着预期用途而变化,本领域技术人员能根据本文公开的内容很好地确定用于任何特定用途的适宜量。在本文公开的固体制剂的某些实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按制剂的总重量计约 0.1 重量%至约 40 重量%的量存在。在其它这类实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按制剂的总重量计约 0.2 重量%至约 20 重量%的量存在。在其他的实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物以按制剂的总重量计约 0.5 重量%至约 10 重量%的量存在。

[0102] 在某些实施方案中,本发明的制剂是固体溶液或分散体系。在某些这类实施方案中,制剂包含在胶囊或片剂中。在某些实施方案中,胶囊是硬壳胶囊、硬明胶胶囊、软明胶胶囊、天然的芽霉菌糖胶囊或羟丙甲基纤维素壳胶囊。在某些实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物在胶囊或片剂中的总量为约 1mg 至约 400mg。在某些实施方案中,胶囊或片剂用聚合物或明胶包衣,或被包封在明胶鞘中。胶囊可以是硬壳胶囊,并且还可具有带状封口的帽部分和体部分。胶囊或片剂可以包封在明胶鞘中,并且明胶鞘还可以包含可药用的着色剂、甜味剂、遮光剂或它们的任何两种或多种的混合物。任选地,胶囊或片剂可以用甜味剂、纤维素聚合物、聚甲基丙烯酸酯聚合物、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、明胶或它们的任何两种或多种的混合物包衣。在使用纤维素聚合物对胶囊或片剂进行包衣的实施方案中,纤维素聚合物可以选自甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素或它们的任何两种或多种的混合物。在使用聚甲基丙烯酸酯聚合物对胶囊或片剂进行包衣的实施方案中,聚甲基丙烯酸酯聚合物可以选自甲基丙烯酸共聚物、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)、铵基甲基丙烯酸酯共聚物、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵基乙基酯氯化物)、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)或它们的任何两种或多种的混合物。

[0103] 方法

[0104] 另一方面,本发明提供了制备本文具体实施的制剂的方法。因此,在某些实施方案中,该方法包括将式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物与选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种混合物的配料混合来形成制剂。在其他实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物还与抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂、甜味剂或它们的任何两种或多种的混合物混合。合适的亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂、抗氧化剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂和着色剂如上文所述。在某些实施方案中,亲水性溶剂可以按制剂的总重量计最多约 90 重量%存在。在某些实施方案中,亲脂性溶剂可以按制剂的总重量计最多约 50 重量%存在。在其他实施方案中,乳化剂可以按制剂的总重量计约 10 重量%至约 50 重量%存在。在某些实施方案中,抗氧化剂可以按制剂的总重量计最多约 1 重量%存在。在其他实施方案中,甜味剂可以按制剂的总重量计最多约 2 重量%存在。在其他实施方案中,矫味剂可以按制剂的总重量计最多约 2 重量%存在。

[0105] 在某些实施方案中,制备制剂的方法制备了液体制剂。这些液体制剂如上所述。在某些这类方法的实施方案中,亲水性溶剂包含按制剂总重量计最多约 90 重量%的 PEG 或其任何两种或多种混合物。在其它这类方法的实施方案中,亲水性溶剂包含按制剂总重量计最多约 15 重量%的乙醇。在某些实施方案中,这类方法还包括用该制剂形成至少一个胶囊。在这类胶囊中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的总重量为约 1mg 到约 400mg。在某些这类形成胶囊的方法中,胶囊可以是(但不限于)上文所述的那些胶囊。在某些实施方案中,胶囊可以通过对其进行带状封口的带封胶囊。

[0106] 胶囊的封口可以通过本领域技术人员已知的许多方法来实现。在某些实施方案中,封口方法包括:将乙醇和水溶液的雾喷在胶囊帽的内缘上,以使硬壳胶囊形成粘合胶,将帽套在胶囊体部分上来形成胶囊,将胶囊置于约 35°C 到约 55°C 的升高温度下,使粘合胶凝固。在其它实施方案中,胶囊是被带状封口的。

[0107] 在某些实施方案中,上面具体实施的方法制备了固体制剂。这类固体制剂如上所述。在该方法的某些实施方案中,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物在制剂助剂中混合。在这类实施方案中,所述制剂助剂选自甲醇、乙醇或其混合物。在某些实施方案中,除去制剂助剂是通过喷雾干燥和/或将制剂喷雾包衣到可药用载体上以形成固体分散体系和/或碾磨固体分散体系以形成颗粒。在某些实施方案中,通过这些方法形成的颗粒具有小于 250 μm 的粒径。在某些实施方案中,将颗粒过筛(即,将其通过筛网)以得到均一的粒径分布,用于将颗粒填充到胶囊中。在制备片剂而不是胶囊的实施方案中,将颗粒与载体、抗氧化剂、着色剂、遮光剂和/或它们的任何两种或多种的混合物混合,以形成第二混合物,接着将其压制成片剂。

[0108] 在某些实施方案中,所述方法包括将式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物与选自亲水性溶剂、亲脂性溶剂、乳化剂或它们的任何两种或多种混合物的配料进行混合,以形成制剂,并将该制剂熔化形成已熔化制剂。在一个实施方案中,将已熔化制剂随即填充到胶囊中。合适的胶囊包括单节和两节胶囊。在另一个实施方案中,将已熔化的制剂进行球形化(spheronized)以形成球形制剂,随后将其填充到胶囊中,或者压制成片剂形式。如本文所用,球形化用来表示将颗粒形状改变为球形。本领域技术人员了解多种制备球形颗粒的方法,包括机械方法。在另一个实施方案中,将已熔化的制剂形成片剂。在另一个实施方案中,将已熔化的制剂冷却,以形成冷却制剂,将冷却制剂通过研磨、过筛、与赋形剂混合和/或压制成片剂来加工。在其他实施方案中,已熔化的制剂可以被喷雾干燥或喷雾冷凝。在某些实施方案中,通过所述方法形成的片剂是使用带有一对反向旋转的冷却压轮(chilled molding roll)的模压机(moldingcalendar)制成的。因此,制备固体制剂的方法包括但不限于实施例上下文所述的热熔方法以及实施例上下文所述的溶剂溶解/蒸发方法。

[0109] 包装

[0110] 药物包装在工业中普遍存在,大多数都非常适合于本文所公开的制剂。用于本发明制剂的药物包装和/或容器可以包括用于本文具体制剂的一个或多个胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂的储存容器。这类储存容器的实施方案包括由任何数目的药学上可相容的聚合物、玻璃和金属(包括例如高密度聚乙烯)制成的那些。所公开的药物包装包括泡罩包装,其含有至少一个本文所公开制剂的胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂。另外,所述储存容器可以包

含棉卷或人造丝卷和 / 或热感应封口。合适的包装是本领域技术人员广泛了解的,并且不限于本文的更广泛方面。

[0111] 治疗方法

[0112] 在另一方面,本发明提供了对个体治疗癌症、抑制血管发生和 / 或抑制 RAF 激酶的方法。在某些实施方案中,该方法包括向需要癌症治疗的个体施用本文所具体实施的制剂。在某些实施方案中,该方法包括向需要血管发生抑制剂的个体施用本文所具体实施的制剂。在其它实施方案中,该方法包括向需要 RAF 激酶抑制剂的个体施用本文所具体实施的制剂。该制剂通常以足够提供式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物在个体血浆中的 $C_{\max}$ 为约 0.1 至约 10 $\mu\text{g/mL}$ 和 / 或 $AUC_{0-\infty}$ 为约 0.01 至约 10 $\text{mg} \cdot \text{min/mL}$ 的量来施用。下文中表 2 和 6 显示了 API 的几种不同制剂在禁食的犬中在指定的给药速率下的实验数据。然而,在受控研究中使用所示例的给药速率时,个体的 API 给药剂量可以为约 1.0 至约 50 mg/千克 个体体重。

[0113] 本发明提供了用式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物来治疗个体的治疗方案和方法。在某些实施方案中,在个体中治疗癌症和 / 或抑制血管发生的方法包括每天施用一次、两次、三次、四次或更多次式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物的制剂。在某些实施方案中,该制剂的施用包括每天施用该制剂持续 7、14、21 或 28 天、随后 7 或 14 天不施用该制剂的治疗周期。在其它实施方案中,治疗周期包括每天施用该制剂持续 7 天,随后 7 天不施用该化合物。在某些实施方案中,治疗周期重复一次或多次。

[0114] 如上文所述,式 I 化合物、其可药用盐或它们的任何两种或多种混合物可以用于在个体中治疗多种癌症。在某些实施方案中,治疗的癌症选自但不限于膀胱癌、乳腺癌、脑癌、癌瘤、慢性淋巴性白血病、慢性髓性白血病、结直肠癌、胃癌、胃肠间质癌、神经胶质瘤、淋巴瘤、黑素瘤、多发性骨髓瘤、骨髓组织增生性疾病、神经内分泌癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞急性髓性白血病、肉瘤和 / 或甲状腺癌。

[0115] 在本发明的任何制剂、方法或包装中,预计在提供胶囊之处也可以提供片剂,并且在提供片剂之处也可以提供胶囊。在提供片剂和 / 或胶囊之处,也可以提供扁囊剂和 / 或锭剂。

[0116] 本领域技术人员能容易地认识到,所讨论的所有范围能够并且也必然描述了其用于所有目的的全部亚范围,所有这类亚范围也构成了本发明的一部分。任何列出的范围可以被容易地视为充分地描述了此范围和能够将此范围分解为至少相等的二等分、三等分、四等分、五等分、十等分等。作为非限制性的实例,本文所讨论的各范围可以容易地分解为下三分之一、中三分之一和上三分之一等。

[0117] 本说明书涉及的所有公开物、专利申请、授权专利和其它文件都引入本文作为参考,正如每个公开物、专利申请、授权专利或其它文件被特别地和单独地指出其整体引入本文作为参考一样。在引入作为参考的文本中所包含的定义排除那些与本申请的定义相抵触的定义。

[0118] 因此,通过参考以下实施例,一般性描述的这些实施方案将更为容易理解,提供这些实施例是用于解释说明,并不意味着限制本发明。

[0119] 试验

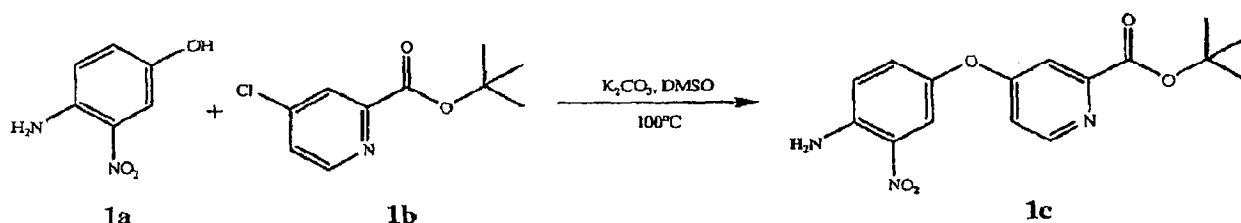
[0120] 使用获自 Advanced Chemistry Development 公司的 ACD 命名软件 5.07 版 (2001 年 11 月 14 日)、获自 ChemInnovation Software 公司的 ChemInnovation NamExpert+Nomenclator™ brand 软件和获自 CambridgeSoft 公司 (Cambridge, MA) 的在 **ChemOffice®** Ultra 软件包 7.0 版中的 AutoNom 2.2 版, 提供化合物的命名法。一些化合物和起始原料使用标准的 IUPAC 命名法来命名。

[0121] 多种起始原料可以从商业来源获得以及通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0122] 实施例 1: {1-甲基-5-[2-(5-三氟甲基-1H-咪唑-2-基)-吡啶-4-基氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-(4-三氟甲基-苯基)胺 (式 I) 的合成。

[0123] 步骤 1

[0124]



[0125] 向 500mL 三颈烧瓶中装入机械搅拌器并加入 K_2CO_3 (4.15g, 30mmol)。将该瓶密封、抽真空并火焰干燥。将该装置冷却至室温并通入氩气。将 4-氨基-3-硝基酚 1a (3.08g, 20mmol)、4-氯吡啶-2-甲酸叔丁基酯 1b (5.2g, 24mmol) 和无水 DMSO (30mL) 加入该反应瓶。剧烈搅拌所得混合物并加热至 100°C 持续约 14 小时。将反应物倒在冰冷冷却的磷酸盐缓冲液 ($\text{pH} = 7$) 上并用 MTBE 和水清洗该反应瓶。将合并的两相混合物经硅藻土 ($> 2\text{cm}$ 层) 过滤。分层并分离, 水相用 MTBE ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用水 ($5 \times 100\text{mL}$) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。将粗的残余物吸附在 SiO_2 上, 经快速色谱法 (4 : 1, 2 : 1, 1 : 1 己烷 / EtOAc) 纯化, 得到 4.92g (14.9mmol, 74% 产率) 的 1c, 为黄褐色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J = 2.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (dd, $J = 2.8, 5.8, \text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 6.15 (br s, 2H), 1.62 (s, 9H); ^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 165.8, 164.0, 151.8, 151.5, 143.4, 143.2, 131.5, 129.8, 121.0, 118.0, 114.2, 113.1, 83.0, 28.4; mp $163-166^{\circ}\text{C}$ 。

[0126] 步骤 2

[0127]

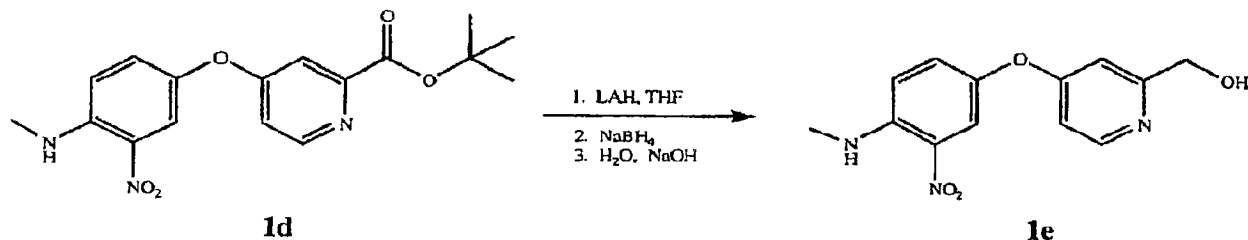


[0128] 在 0°C 下向 1c (5.62g, 17mmol) 在 CH_2Cl_2 (85mL) 的溶液中加入 TFAA (2.4mL, 3.6g, 17mmol)。接着撤去冷却浴, 反应在室温下维持 2 小时。将反应冷却到 0°C 并加入 TBACl (2.5g, 8.5mmol)、 Me_2SO_4 (3.2mL, 4.3g, 34mmol) 和 10% NaOH (34mL)。所得混合物在室温下剧烈搅拌 4 小时。反应用水稀释, 分层并进行分离。水相用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 合并的有机相用盐水洗涤 ($2 \times 100\text{mL}$), 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。粗的残余物吸附在硅胶上, 通过

快速色谱纯化 (4 : 1, 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2 己烷/EtOAc), 得到 4.5g 的 1d (13.0mmol, 76%), 为橙黄色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.04 (br d, J = 4.7Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.25 (近似 dd, J = 2.8, 9.1Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 3.04 (d, J = 4.9Hz, 3H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (75MHz, CDCl₃) δ 165.9, 164.1, 151.5, 144.7, 142.1, 130.4, 118.8, 115.5, 114.1, 112.9, 82.9, 30.4, 28.5; mp 187–189°C。

[0129] 步骤 3

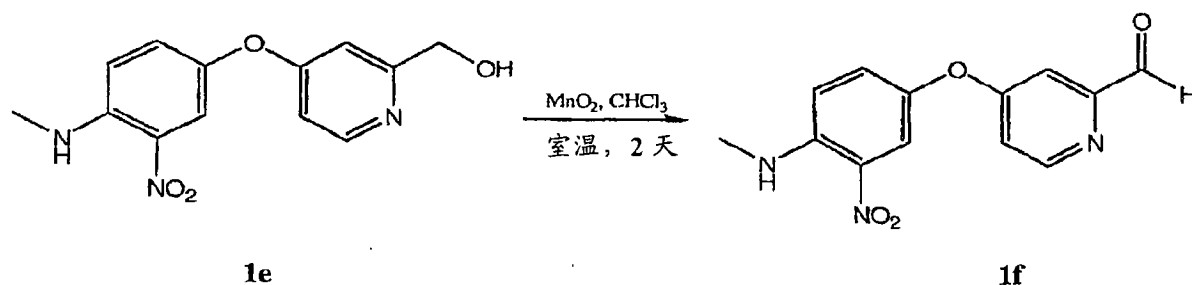
[0130]



[0131] 将火焰干燥的 500mL 三颈圆底烧瓶通入 N₂, 装入 LAH (3.0g, 75mmol) 和无水 THF (240mL)。将所得混悬液冷却到 0°C, 缓慢加入 1d (20.7g, 60mmol), 同时保持内部反应温度低于 5°C。反应混合物在 0°C 搅拌 2 小时, 随后在室温下搅拌过夜。加入 NaBH₄ (2.27g, 60mmol), 将反应混合物在室温下再搅拌 1 小时。判断反应完全后, 反应混合物用先后滴加的水 (3mL)、15% NaOH (3mL) 和水 (9mL) 处理。所得混合物通过硅藻土过滤, 滤出的固体用 EtOAc 和 MeOH 洗涤。合并的有机部分进行蒸发, 将所得固体残余物吸附在 SiO₂ 上, 通过快速色谱 (97 : 3CH₂Cl₂/MeOH) 纯化, 得到 7.63g (27.7mmol, 46%) 红橙色固体状的 1e。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 2.75Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.75Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.35Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.07 (d, J = 5.23Hz, 3H)。

[0132] 步骤 4

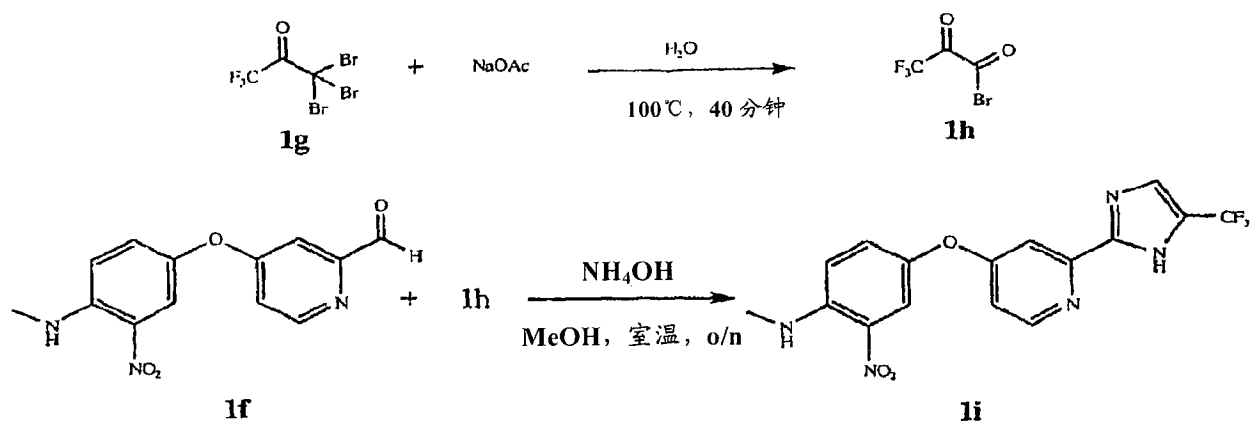
[0133]



[0134] 向 100mL 圆底烧瓶中装入 1e (1.38g, 5.0mmol)、MnO₂ (6.52g, 75mmol) 和 CHCl₃ (20mL)。将所得混悬液在室温下搅拌 2 天。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤出的固体先后用 CHCl₃ 和 EtOH 洗涤。将合并的有机部分蒸发, 吸附在硅胶上, 通过快速色谱纯化 (98 : 2CH₂Cl₂/MeOH), 得到 790mg (2.89mmol, 58%) 橙色固体状的 1f。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 8.64 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 2.75Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.48Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.75Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.47, 5.5Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.35Hz, 1H), 3.08 (d, J = 5.23Hz, 3H)。

[0135] 步骤 5

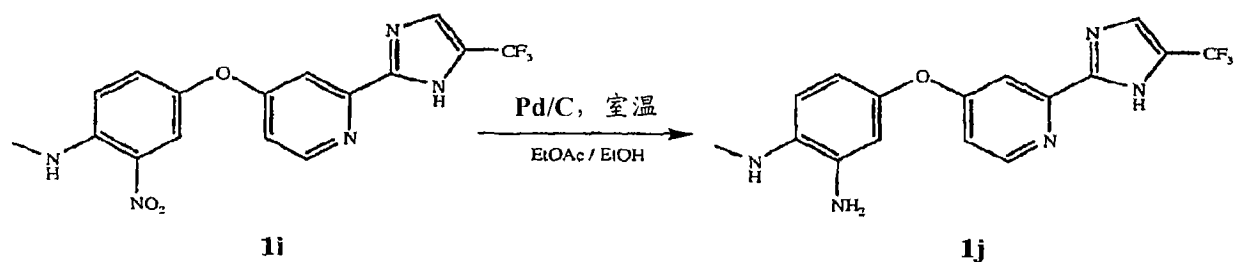
[0136]



[0137] 将酮 1g (Lancaster, 25.75mL, 136.5mmol) 加入乙酸钠 (NaOAc) (22.4g, 273mmol) 在 H_2O (60mL) 中的溶液中, 所得溶液加热到 100°C 持续 10 分钟。冷却到室温后, 将 1h 的溶液加入 1f (25g, 91mmol) 在 NH_4OH (150mL) 和 MeOH (450mL) 的混悬液中。所得混合物在室温下搅拌过夜。TLC (95 : 5 CH_2Cl_2 /MeOH) 显示 1f 完全消耗。将粗产物浓缩为含水浆体, 分配在饱和 Na_2CO_3 溶液和 CH_2Cl_2 中。水相用 CH_2Cl_2 萃取三次, 合并的有机物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 31.6g 的 1i (83mmol), 为橙色固体 (91% 产率)。不需要进一步的纯化。

[0138] 步骤 6

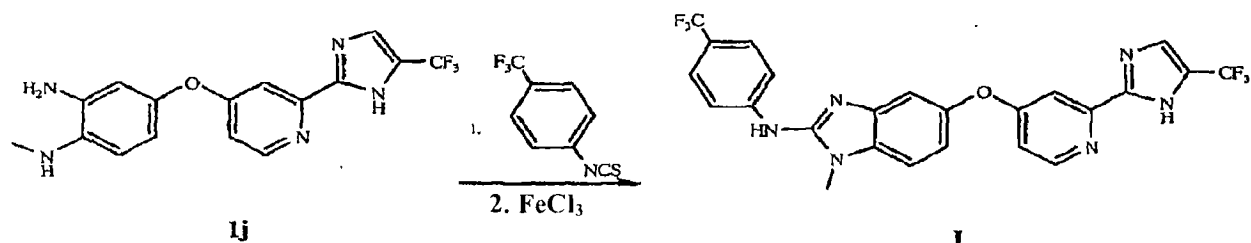
[0139]



[0140] 将 1i (45.76g, 120mmol) 在 MeOH (220mL) 和 EtOAc (200mL) 中的浆体通入 N_2 20 分钟, 接着装入 10% Pd/C (12.77g, 120mmol) 在 MeOH (60mL) 中的混悬液。向反应中通入 H_2 , 在 H_2 气氛下维持 2 天。反应物通过一层硅藻土过滤, 所收集的固体先后用 MeOH 和 EtOAc 洗涤。合并的有机滤液进行蒸发, 所得固体与 CH_2Cl_2 共沸, 在真空下干燥过夜, 得到 40.17g (115mmol) 黄褐色粉末状的 1j (96% 产率)。LCMS m/z 336.1 (MH^+), $t_R = 1.81$ 分钟。

[0141] 步骤 7

[0142]



[0143] 在室温下将 4-(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯 (23.37g, 115mmol) 加入到搅拌下的 1j (40.17g, 115mmol) 的 MeOH (460mL) 溶液中。将该反应物在室温下保持 16 小时。当判断反应完全后, 将 FeCl_3 (20.52g, 126.5mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液加至该反应物中, 并在室温下搅拌所得混合物过夜。将粗的反应混合物加入 3L 的装有 EtOAc (750mL) 和水 (750mL) 的

分液漏斗中。分离各层后,用 EtOAc 萃取水相(水相保留)。合并有机层,用饱和 Na_2CO_3 水溶液、水和盐水洗涤,然后干燥 (MgSO_4),并浓缩。所保留的水相通过加入饱和 Na_2CO_3 水溶液来碱化 ($\text{pH} = 10$),将所得浆体加入装有 EtOAc (500mL) 的 3L 分液漏斗中。振荡该混合物并将所得乳油液经滤纸过滤,分离各层后用 EtOAc ($2 \times 500\text{mL}$) 萃取水相。合并有机层,用盐水洗涤,然后干燥 (MgSO_4),加入先前所萃取的物质并浓缩。将合并的产物用 CH_2Cl_2 (500mL) 研磨,吸附在 SiO_2 上并经快速色谱法纯化。最后用 CH_2Cl_2 研磨该物质,得到式 I 化合物,为纯的白色固体。LCMS m/z 519.1 (MH^+); ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.61 (dd, $J = 2.2, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.38 (近似 d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.2, 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.76 (s, 3H); LCMS m/z = 519.0, $t_r = 2.57$ 分钟 (MH^+); $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ 分析计算值 :C 55.6, H 3.11, N 16.21; 实测值 :C 55.81, H 3.43, N 16.42; mp : 217-220°C (分解)。

[0144] 实施例 2 :API 的溶解度

[0145] {1- 甲基 -5-[2-(5- 三氟甲基 -1H- 咪唑 -2- 基) -吡啶 -4- 基氧基] -1H- 苯并咪唑 -2- 基} - (4- 三氟甲基 - 苯基) 胺在水中几乎是不溶的。该化合物在不同 pH 下的水溶解度列于下表 1 中。

[0146] 表 1 :API 在不同的 pH 值下的溶解度

[0147]

pH	溶解度 (mg/ml)
1.36	0.7094
2.19	0.1253
3.75	0.0019
5.78	0.0004
10.13	0.0003
11.00	0.0003

[0148] 对多种非水溶剂进行测评来评价其用于配制式 1 时的适合性。根据研究结果,选择下述合适的溶剂来配制式 1 :PEG 400、油酸、聚氧乙烯 35 蓖麻油、聚山梨酯 20、聚山梨酯 80、脱水山梨醇单月桂酸酯和脱水山梨醇单油酸酯。

[0149] 实施例 3 :API 的口服溶液制剂

[0150] 使用犬模型来研究体内接触 API 并探索各种制剂方法以尝试增加犬的接触量。这些制剂方法包括 :微粉化、固体分散体系、包括共溶剂溶液的液体和半固体制剂、包含聚合物作为结晶阻滞剂的共溶剂溶液、形成胶束的制剂、SEDDS 和 SMDDS。

[0151] 微粉化粉末制剂通过最初将 API (1.0g) 溶解在 200mL 圆底烧瓶中的丙酮 (20mL) 中来制备。然后将该烧瓶装在搅拌盘上,内部装有搅棒,并在最高速度设置下搅拌该溶液。在连续搅拌过程中,每 10 秒钟向该烧瓶中加入 5mL 水直至总加入量为 100mL 水。将所得药

物混悬液再搅拌 20 分钟。接着使用中号玻璃过滤漏斗真空过滤该混悬液。将固体物质在 40℃ 下在真空中 (30 英寸 Hg) 干燥过夜。随后将该固体物质放入研钵中并用研棒将其研磨成粉末。在偏光显微镜下检查粉末样品以验证其结晶度和粒度。当验证平均粒度在 3-5 微米时,向每个 HGC 中装入 50mg 粉末。

[0152] 固体分散体系制剂通过最初将 API 和聚维酮 (分子量 40kD) 以 1 : 9 和 1 : 19 的比例混合并溶解在 20mL 的旋盖玻璃瓶中的甲醇中来制备。完全溶解 1.5g 的 1 : 19 的药物:聚维酮混合物大约需要 2mL 的 MeOH。完全溶解 0.5g 的 1 : 9 的药物:聚维酮混合物大约需要 1mL 的 MeOH。将所得的粘稠溶液放置在搅拌盘上。搅拌时,用氮气流部分地蒸发该粘稠溶液。然后将非常粘稠的溶液转移至 40℃ 真空炉中。升高真空炉中的真空度直至气泡首次出现。随后将小瓶放置在真空炉中过夜,使溶剂完全蒸发。将所得的干燥团块在小瓶中用药铲压碎。向每个 HGC 中装入半克的 1 : 9 混合物和 1.0g 的 1 : 19 混合物。

[0153] 共溶剂制剂借助超声处理在 60℃ 将 50mg 的 API 溶解在 950mg 溶剂或溶剂混合物中来制备。每个 HGC 中装入 1 克每种制剂。此外,将亲水性聚合物、HPMC 和聚维酮加入 API 的共溶剂溶液中,作为有效的药物结晶抑制剂。HPMC (120cps) 以 2% w/w 在 59% PEG 400 和 39% 丙二醇共溶剂制剂中使用。逐渐加入 HPMC,但在这些制剂中不能完全溶解,得到混悬液,将其装入 HGC 中。将 10kD 和 40kD 分子量的聚维酮以 10、20、30 和 40% w/w 溶于 PEG400 中,并将制剂装入 HGC。也可将聚维酮加入 **LABRASOL®** 和 PEG 400 的混合物或聚山梨酯 (**TWEEN®**) 和 PEG 400 的混合物中。

[0154] 胶束制剂包含一种或多种溶解于溶剂系统的表面活性剂,所述溶剂系统溶解了 API。通过称取指定百分比的各组分来制备所有溶媒。每 950mg 溶媒加入 50mg API。本研究中的某些表面活性剂在室温下是固体。因此,有时需要将溶媒-药物的混合物加热并同时超声处理,以使药物溶解于混合物中。有时也需要加热半固体制剂 (在最高 60℃ 的温度下),以使这些制剂填充到 HGC 中。每种制剂向每个 HGC 中填充 1g。

[0155] SEDDS 和 SMEDDS 制剂包含一种或多种表面活性剂、极性 / 亲水性成分和油 / 亲脂性成分 (例如脂肪酸和 / 或脂肪酸酯)。尽管存在油状物,但该制剂是各向同性的,即透明的单相系统。通过称取指定百分比的各组分来制备溶媒。每 950mg 溶媒加入 50mg API。将溶媒-药物的混合物超声处理并加热 (在最高 60℃ 的温度下),以帮助药物溶解。每种制剂向每个 HGC 中填充 1g。

[0156] 表 2 显示了不同的药物制剂以 5mg API/kg 体重的剂量水平在禁食的犬中 C_{max} (ng/mL) 和 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (ng • min/mL) 数据。

[0157] 表 2 :不同制剂类型的 C_{max} 和 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 值

[0158]

制剂方法	$C_{\max}$ ng/mL	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ng·min/mL
PEG400 溶液	786	1509732
微粉化的粉末	10	47499
非水性的共溶剂溶液 60%PEG400/40%丙二醇	1005	1510273
非水性的共溶剂与聚合物溶液 59%PEG400/39%丙二醇/2%HPMC	375	767139
胶束溶液 35%PEG400/35%LABRASOL®/30%	996	1795874

[0159]

CREMOPHOR® EL		
SEDDS 溶液 33%聚山梨酯 80/33%油酸/34%PEG400	2280	2431413
SEDDS 溶液 33%CREMOPHOR® EL L/33%油酸 /34%PEG400	2880	2970518

[0160] **CREMOPHOR® EL** : 聚氧乙烯 35 蓖麻油

[0161] 尽管微粉化的 API 粉末的粒径较小 (3-5 μm), 但材料得到的体内药代动力学参数仍然很差。这些结果符合 API 在水性介质中的低溶解度和低溶出率。在 pH7 时水溶解度低于 1 $\mu\text{g/mL}$ 。由于来自微粉化的固体剂型的 API 不是生物可利用的, 那么液体制剂代表了一种改进生物利用度的选择。

[0162] 水不溶性化合物的示例性的液体制剂包括那些具有非水性共溶剂系统的制剂 (例如, 60 : 40 的 PEG 400 : 丙二醇), 或者含有亲水性聚合物的非水性共溶剂系统 (例如, 59 : 39 : 2 的 PEG 400 : 丙二醇 : HPMC)。含有 HPMC 的最后一制剂得到的药代动力学参数比没有该聚合物的前一制剂更差。向 PEG400 溶液中加入丙二醇作为共溶剂或者胶束制剂在生物利用度和剂量 - 接触量的比例方面都表现为优于 100% PEG400 的制剂。

[0163] 使用 SEDDS 和 SMEDDS 方法的探索性体内研究表明, SEDDS 和 SMEDDS 制剂在犬模型的 $C_{\max}$ 和 AUC 方面可以得到显著较高的 API 接触量。由于使用原型的 SEDDS 和 SMEDDS 制剂得到有希望的体内结果, 所以对该方法进行了进一步的细致工作。

[0164] 表 3 列出了在表 4 公开的口服溶液制剂中所用的材料以及销售商和所用的缩写。对于表 4 中的制剂 1-33 的每一种而言, 称取亲脂性成分和乳化剂至 40ml 玻璃小瓶中并充分混合。如果制剂中存在抗氧化剂、甜味剂和矫味剂的话, 将其加入并借助超声和涡旋处理

溶解于乳化剂-亲脂性成分的溶液中。使用安慰剂制剂来制备 API 溶液制剂。通过将 1.1g 的 API 溶解在 20.9g 各安慰剂制剂中来制备 50mg/g(即,5% w/w) 的混合物。该混合物在水浴中加热到约 45℃,并间歇地进行超声和涡旋处理,直到获得澄清溶液。类似地,通过将 0.1g 的 API 溶解在 19.9g 各安慰剂制剂中来制备 5mg/g(即,0.5% w/w) 的混合物。将所述溶液装入透明的 20mL 玻璃小瓶中,并在 50℃ /75% RH 下 2 或 3 个月来进行物理和化学稳定性评价。这些制剂的稳定性概述于表 5。

[0165] 表 3:从不同的销售商得到的材料列表

[0166]

材料	销售商	缩写
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 (CREMOPHOR® RH 40)	BASF	Crem. RH40
聚氧乙烯 35 蓖麻油 (CREMOPHOR® ELP)	BASF	Crem. EL
聚山梨酯 80 (TWEEN® 80)	Croda	Tween 80
聚山梨酯 20 (TWEEN® 20)	Croda	Tween 20
油酸	Croda	油酸
辛酸和癸酸的 甘油单和二酯 (CAPMUL® MCM)	ABITEC	MCM
PEG 400	DOW	PEG 400
丁羟甲苯	Eastman Chemicals	BHT
丁羟茴醚	Eastman Chemicals	BHA
生育酚	Spectrum	生育酚
糖精	Spectrum	糖精
衍生自甘草的三萜类 皂苷的单铵盐	MAFCO	MAGNASWEET®
薄荷油	Arista Indus	薄荷油
玻璃小瓶	Eagle Picher	N/A

[0167] 表 4:微乳剂制剂

[0168]

剂型#	乳化剂		亲脂性成分		BHT	BHA	生育酚	糖精	Magnasweet	薄荷油
	类型	%	类型	%	%	%	%	%	%	%
1	Crem. RH40	20	油酸	20	0.02	0.02	0.05	0.4	0	0
2	Crem. EL	40	MCM	10	0.02	0	0	0	0	0
3	Crem. EL	40	MCM	20	0.02	0.02	0.05	0	0.1	0
4	Crem. EL	20	MCM	20	0	0	0.05	0	0.1	0.1
5	Crem. EL	40	油酸	20	0	0	0.05	0.4	0	0.1
6	Crem. RH40	40	油酸	10	0	0.02	0	0.4	0.1	0.1
7	Crem. RH40	20	MCM	10	0.02	0	0	0.4	0.1	0.1
8	Tween 80	40	MCM	20	0	0	0	0.4	0	0
9	Tween 80	20	油酸	10	0	0.02	0.05	0	0	0.1
10	Tween 80	20	MCM	20	0.02	0.02	0	0.4	0	0.1
11	Tween 80	20	油酸	10	0.02	0	0.05	0.4	0.1	0
12	Tween 80	40	油酸	20	0.02	0.02	0	0	0.1	0.1
13	Tween 80	40	MCM	10	0	0.02	0.05	0.4	0.1	0
14	Tween 80	40	油酸	10	0.02	0	0.05	0	0	0.1
15	Crem. EL	40	油酸	20	0	0	0	0	0	0
16	Crem. EL	40	油酸	10	0.02	0	0.05	0.4	0	0
17	Crem. EL	20	油酸	10	0.02	0.02	0.05	0.4	0.1	0.1
18	Crem. EL	20	油酸	20	0	0	0	0	0	0
19	Crem RH40	20	油酸	10	0	0.02	0	0	0	0
20	Tween 20	30	无	0	0.02	0.02	0	0	0	0
21	Crem. EL	30	油酸	15	0.02	0	0	0.4	0.1	0.05
22	Crem RH40	30	油酸	15	0.02	0	0	0.4	0.1	0.05
23	Crem. EL	30	MCM	15	0	0.02	0.05	0.4	0.1	0.05
24	Tween 80	30	油酸	15	0	0.02	0	0.4	0.1	0.05
25	Crem. EL	40	油酸	20	0	0	0.05	0.4	0	0.1
26	Tween 80	40	油酸	20	0.02	0.02	0	0	0.1	0.1
27	Crem. EL	40	油酸	20	0	0	0	0	0	0
28 ¹	Tween 80	30	无	0	0.02	0.02	0	0	0	0
29	Tween 80	40	无	0	0.02	0.02	0	0	0	0
30 ²	Tween 80	28	油酸	14	0	0	0	0	0	0
31 ²	Crem. EL	28	油酸	14	0	0	0	0	0	0
32 ³	Crem. EL	28	油酸	14	0	0	0	0.4	0.1	0.05
33 ³	Crem. EL	28	油酸	14	0	0	0	0.4 ⁴	0.1	0.05

[0169] 注：所有制剂用 PEG400 最多达 100% w/w 来制备。

[0170] 所有成分按% w/w 计算。

[0171] 1：包含 10% 的乙醇。

[0172] 2：3.74% API 浓度

[0173] 3：4.67% API 浓度

[0174] 4：包含糖精钠。

[0175] 表 5：表 4 中所示制剂的稳定性信息

[0176]

剂型 #	0.5% (5 mg/g) API 制剂			5.0% (50 mg/g) API 制剂		
	制剂中检测的 API%		物理外观	制剂中检测的 API%		物理外观
	起始	3 个月	3 个月	起始	3 个月	3 个月
1	0.48	-	澄清	4.70	-	澄清
2	0.49	0.50	澄清	4.78	4.77	澄清
3	0.48	0.48	沉淀	4.91	4.82	混浊
4	0.48	0.47	澄清	4.77	4.68	混浊
5	0.47	0.48	澄清	4.60	4.89	澄清
6	0.51	-	澄清	5.07	-	澄清
7	0.50	0.51	澄清	5.04	4.98	混浊
8	0.50	-	澄清	4.97	-	澄清
9	0.47	0.50	澄清	4.66	4.82	澄清
10	0.49	0.48	澄清	4.98	4.87	澄清
11	0.49	-	澄清	4.81	-	澄清
12	0.47	0.49	澄清	4.81	4.91	澄清
13	0.49	-	澄清	4.68	-	澄清
14	0.50	-	澄清	5.01	-	澄清
15	0.48	0.49	澄清	4.74	4.90	澄清
16	0.46	0.48	澄清	4.74	4.85	澄清
17	0.50	0.49	澄清	5.00	4.87	澄清
18	0.45	0.46	澄清	4.55	4.89	澄清
19	0.49	-	澄清	4.69	-	澄清
20	0.48	0.50	澄清	4.72	4.86	澄清
21	0.46	0.48	澄清	4.73	4.83	澄清
22	0.48	0.49	澄清	4.71	4.85	澄清
23	0.47	0.48	澄清	4.66	4.80	澄清
24	0.47	0.49	澄清	4.71	4.88	澄清
25	0.49	0.50	澄清	4.71	4.91	澄清
26	0.50	-	澄清	5.03	-	澄清
27	0.48	0.48	澄清	4.75	4.76	澄清
28 ¹	0.48	0.51	澄清	4.74	4.94	澄清
29	0.46	0.49	混浊	4.64	4.88	澄清
30 ²	-	-	-	3.63	3.63	澄清
31 ²	-	-	-	3.65	3.63	澄清
32 ³	-	-	-	4.44	4.55	澄清
33 ³	-	-	-	4.62	-	-

[0177] 注：并非所有样品都在所有时间点进行检验，如“-”所示。

[0178] 制剂 1-29 的稳定性在 50°C /75% RH 下评价。

[0179] 制剂 30-33 的稳定性在 40°C /75% RH 下评价。

[0180] 1：包含 10% 的乙醇。

[0181] 2 :3.74% API 浓度

[0182] 3 :4.67% API 浓度

[0183] 将溶液制剂 30 口服给药,每日一次,以 1、3、6 和 10mg/kg/ 天的 API 剂量在雄性和雌性比格犬上施用 28 天。血浆药代动力学参数概述于表 6。

[0184] 表 6 :血浆药代动力学参数

[0185]

天数	剂量 (mg/kg)	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{(0 \rightarrow 24)}$ ($\text{mg} \cdot \text{min/mL}$)	$\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$ ($\text{mg} \cdot \text{min/mL}$)	$t_{1/2}^a$ (h)
1	1	3.2 ± 0.6	0.26 ± 0.07	0.22 ± 0.06	0.61 ± 0.16	35
	3	3.0 ± 0.0	0.79 ± 0.17	0.64 ± 0.18	1.4 ± 0.6	22
	6	3.0 ± 0.0	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.9 ± 0.4	18
	10	3.0 ± 0.0	2.3 ± 0.7	1.9 ± 0.5	3.1 ± 0.8	16
14	1	2.8 ± 0.6	0.24 ± 0.05	0.15 ± 0.04	N/A	12
	3	2.5 ± 0.9	0.67 ± 0.09	0.32 ± 0.06	N/A	7.9
	6	2.3 ± 1.0	1.4 ± 0.3	0.64 ± 0.16	N/A	7.3
	10	2.8 ± 0.6	2.8 ± 0.7	1.5 ± 0.4	N/A	8.8
28	1	2.7 ± 0.8	0.27 ± 0.07	0.16 ± 0.05	N/A	12
	3	2.8 ± 0.6	0.69 ± 0.13	0.32 ± 0.07	N/A	8.2
	6	2.7 ± 0.8	1.5 ± 0.3	0.67 ± 0.17	N/A	7.7
	10	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.8	1.6 ± 0.4	N/A	9.1

[0186] 平均值 $\pm$ SD ;N/A =不可用 ;

[0187] $^a t_{1/2}$ 的调和平均值

[0188] 缩写 : $C_{\max}$,最大血浆浓度 ;

[0189] $t_{\max}$,达到最大浓度的时间 ;

[0190] $\text{AUC}_{(0 \rightarrow 24)}$,在 24 小时的给药间隔内血浆浓度 - 时间曲线下面积 ;

[0191] $\text{AUC}_{(0 \rightarrow \infty)}$,在 0 时和无穷大时间内血浆浓度 - 时间曲线下面积 ;

[0192] $t_{1/2}$,血浆半衰期。

[0193] 实施例 4 :API 的硬壳胶囊制剂

[0194] 包含 API 的硬壳 (明胶和 HPMC) 胶囊是使用 **PROFILL®** 系统 (**TORPAC®**, Fairfield, NJ) 将制剂 1 和 2 的 0.7mL API 溶液制剂 (相当于 28mg API) 包封在 00 号透明的两节硬明胶胶囊 (HGC) 和 00 号透明的两节 HPMC 胶囊中而制备的,如下文方案 1 所概述。填充了溶液的硬壳胶囊通过下述方法进行封口:首先将水 / 乙醇 (1 : 1) 溶液的雾喷在胶囊帽的内缘上 (湿润),以形成粘合胶;将胶囊帽紧套在胶囊体部分上;将所形成的胶囊置于 35-55°C 下 10-15 分钟 (加热);最终,使粘合胶封口凝固。在实际的制备设置中,封口的胶囊可以进一步被带状封口以防止渗漏,用于塞的阻力和 / 或商标和剂量识别;但是,在这些实施例中制备的胶囊不是带状封口的。这些 28mg 原型 API 的胶囊制剂是制备用来进行物理和化学稳定性评价。

[0195] 方案 1 :

[0196] A. 将 API 溶解于如表 4 所示的制剂 1-33 和表 7 所示的制剂 34-57 所选择的非极性溶媒中。

[0197] B. 混合为澄清溶液。

[0198] C. 过滤并除气。

[0199] D. 分配到 00 号 HGC 或 HPMC 胶囊中。

[0200] E. 借助含水酒精溶液将胶囊封口。

[0201] F. 密封胶囊。

[0202] 在环境条件下和在 $40 \pm 2^\circ\text{C} / 75 \pm 5\% \text{ RH}$ (加速的稳定性条件) 下, 评价在硬壳胶囊中的 28mg API 制剂的物理和化学稳定性。API 胶囊的物理稳定性是对物理外观的任何改变和 API 从填充制剂中的重结晶进行评价。化学稳定性是使用合适的 HPLC 分析方法检验母体 API 及其降解产物来评价。使用 USP 溶出装置对胶囊进行溶出度试验。

[0203] 使用一些不同类型的两节硬胶囊, 包括但不限于两节的硬明胶胶囊 (HGC)、羟丙甲基纤维素 (HPMC) 胶囊和天然的芽霉菌糖胶囊 (**NPCAPS®**)。所用胶囊可以任选地包含遮光剂如二氧化钛和着色剂。也使用商品化的 HGC 填充机器, 包括例如 QUALICAPS F-40-LIQFIL SUPER40、QUALICAPS F-80-LIQFIL SUPER80、QUALICAPS F-120-LIQFIL SUPER120、QUALICAPS F-150-LIQFIL SUPER150 和 CAPSUGEL CFS1000 胶囊填充和封口机。使用商品化的 HGC 封口机, 包括 QUALICAPSS-40HICAPSEAL 和 QUALICAPS S-100HICAPSEAL 机器。

[0204] 在表 7 中提供的以下制剂是用于进一步说明 API 制剂成分的目的, 所述制剂可以在实验室中制备为包封在硬壳胶囊中, 但并不意味着以任何方式限制本发明的范围。

[0205] 表 7: 液体制剂

[0206]

制剂	API	聚山梨酯 20	油酸	Cremophor® RH 40	Labrasol®	维生素 E TPGS	PEG 400
34	5	30	15	-	-	-	50
35	7.5	30	15	-	-	-	47.5
36	10	30	15	-	-	-	45
37	5	20	15	10	-	-	50
38	7.5	20	15	10	-	-	47.5
39	10	20	15	10	-	-	45
40	5	30	10	-	-	-	55
41	7.5	30	10	-	-	-	52.5
42	10	30	10	-	-	-	50
43	5	-	-	-	20	-	75
44	7.5	-	-	-	20	-	72.5
45	10	-	-	-	20	-	70
46	5	-	-	-	30	-	65
47	7.5	-	-	-	30	-	62.5
48	10	-	-	-	30	-	60
49	5	-	10	-	30	-	55
50	7.5	-	10	-	30	-	52.5
51	10	-	10	-	30	-	50
52	5	-	-	-	-	10	85
53	7.5	-	-	-	-	10	82.5
54	10	-	-	-	-	10	80
55	5	-	-	-	-	40	55
56	7.5	-	-	-	-	40	52.5
57	10	-	-	-	-	40	50

[0207] 注: 提供的所有的量为 % w/w。

[0208] 实施例 5 :API 的软壳胶囊制剂

[0209] 包含 API 的填充制剂是通过将 API 以 50–200mg/g 的浓度溶于溶剂载体中来制备。将去离子水以 4%、8%、10%、12% 和 16% 的制剂重量引入各制剂中（例如分别将 4mg 和 16mg 的水加入 100mg 制剂中，用于 4% 和 16% 的加水实验），并轻柔混合。将这些水平的水加入制剂，以分别模拟在制备软明胶胶囊和随后的平衡过程中水从明胶壳迁移至被包封的填充制剂中，并且反之亦然。这些制剂的物理稳定性在 -20℃、5℃ 和环境温度下评价。在该评价中，这些溶液按出现 API 晶体形成的常规间隔进行肉眼和显微镜观察。这些制剂的化学稳定性在环境条件下和 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5\%$ RH（加速的稳定性条件）下进行评价。

[0210] 在不同储存条件下表现出稳定性的溶液填充制剂以不存在任何 API 结晶来指示，其被选择用于进一步的软明胶壳 – 填充物相容性研究。对于各溶媒而言，物理稳定的 API 浓度是基于包含最多 8% 的水的制剂，因为其被假设为被包封的填充制剂中的平衡含水量。

[0211] API 软明胶空气填充胶囊是通过将 0.5mL 的 API 溶液制剂 31 和 35 包封在空气填充物中来制备。接着使用熔化的明胶将空气填充物密封。这些原型 API 的空气填充胶囊制剂是制备用于物理和化学稳定性评价。

[0212] API 软明胶空气填充胶囊的物理和化学稳定性是在环境条件和 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ / $75 \pm 5\%$ RH（加速的稳定性条件）下进行评价。API 胶囊的物理稳定性是评价其物理外观的任何改变和从填充制剂中重结晶的 API。化学稳定性是使用合适的 HPLC 分析方法检验母体 API 及其降解产物来评价。使用 USP 溶出装置在 API 胶囊上进行溶出度实验。

[0213] 软明胶胶囊可以使用常规的旋转模压方法进行制备，其中将明胶鞘制剂的熔化团块从贮库中进料到两个冷却的贮槽上，以形成两条半熔化状态的明胶鞘。接着将这些胶条进料到围绕着滚子传送，并在一对包含着相对的模空腔的滚子模具之间以会聚的角度集合。

[0214] 将需要包封的填充制剂进料到楔形组件中，将其依次注入覆盖有明胶胶条的模空腔中。在空腔间连续地传送明胶胶条，同时将预定量的填充制剂埋在模空腔内的胶条之间。接着将这些胶条轧压在一起，围绕每个空腔切断，以使胶条相对的边缘压在一起，形成围绕着被包埋的填充制剂的连续明胶鞘。收集所形成的这些软明胶胶囊，在可控的干燥条件下进一步干燥。随后将干燥的软明胶胶囊分类、检查、抛光、印刷和进行适宜的包装。

[0215] 本领域技术人员已知的各种鞘制剂可以用于包封本发明的填充制剂。合适的鞘制剂可以包括明胶、增塑剂、水、遮光剂、着色剂、口味改良剂和保湿剂。明胶通常具有的凝胶强度（即，在 10℃ 下将 12.5mm 直径的 4mm 柱压成 112g 标准的 6.667% w/v 明胶凝胶所需的力，以 g 表示）为约 50 到约 300，可以是 A 型或 B 型明胶或其混合物。可以使用石灰处理的骨明胶、酸处理的骨明胶、牛、猪、鱼明胶或它们任何两种或多种的混合物。增塑剂优选是甘油、山梨醇、专用山梨醇（山梨醇和山梨坦的混合物）、麦芽糖醇或它们的任何两种或多种的混合物。

[0216] 二氧化钛是通常用于明胶鞘制剂的遮光剂。口味改良剂包括非还原性糖，例如木糖醇、麦芽糖醇或 Lycasin RTM。合适的保湿剂的一些例子包括纤维素、纤维素化合物、淀粉、淀粉化合物、植物胶、不吸湿的单糖、二糖和寡聚糖以及二氧化硅。可以使用多种 FD&C 和 D&C 着色剂来给予胶囊所需的颜色。

[0217] 实施例 6 :API 的固体剂型制剂

[0218] 当所需 API 剂量较小时,上文所介绍的 SEDDS 和 SMEDDS 制剂得到了更容易吞咽的较小尺寸的胶囊。然而,为了递送较大的 API 剂量,装入较大体积的 SEDDS 和 SMEDDS 制剂所需的胶囊尺寸可能太大而难以吞咽,特别是对于年幼和年老的患者而言。为了被消费者接受,药物剂型应当为容易吞咽的尺寸。压制的固体剂型(即片剂和/或密实粉末)即使在较大剂量下也能提供较小尺寸的剂型。因此,本发明的一个目的是要提高 API 在胃肠道内的溶出率,从而改善这些压制的固体剂型的生物利用度。

[0219] 使用热熔法或溶剂溶解/蒸发方法来制备初级固体剂型制剂。

[0220] **热熔法**:在热熔法中,将初级制剂成分在搅拌机中混合以形成粉末混合物,熔化,并将已熔化的团块充分混合,得到均一的药物溶液或药物分散体系。或者,粉末混合物的混合和熔化操作也可以在热熔挤出机内进行,优选在单或双螺杆挤出机中于约 40 至约 160℃ 温度范围内进行。然后直接将熔化的团块装填入两节胶囊中,或者首先球形化然后再将其装填入两节硬胶囊中。熔化的团块也可以使用包含一对反向旋转的冷却压轮的模压机制成所需形状的片剂。或者,将熔化的团块冷却并进一步通过研磨、过筛、与其它赋形剂混合并压制成片剂制剂来加工。

[0221] **制剂 58**

[0222] 在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 下使用高剪切力的混合机将聚维酮和 API 溶于熔化的 PEG8000 和聚氧乙烯 150 硬脂酸酯的载体中并充分混合。将所得溶液转移至 VMA10 高剪切力制粒机(获自 L. B. Bohle 公司)的料斗内,保持在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 。或者可以在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 下在 VMA10 的料斗内直接制备该溶液。在用搅拌器混合溶液的同时,向料斗中缓慢加入交聚维酮。交聚维酮加入完毕后,将料斗内的内容物充分混合,得到均一的分散体系。接着将该分散体系缓慢冷却至室温,同时用搅拌器连续混合并间歇地使用切碎器。然后对形成的初级制剂颗粒确定尺寸并过筛。随后将筛过的颗粒(334mg;相当于 50mg 的 API)使用 **PROFILL®** 系统(获自 **TORPAC®**, Fairfield, NJ)装填到 0 号两节硬明胶胶囊中。或者,将筛过的颗粒与交聚维酮、微晶纤维素和二氧化硅在 V-混合机中混合。将该物质压制成平均重量 400mg 的片剂(相当于 50mg 的 API)。最后将片剂和胶囊包装进 HDPE 瓶或泡罩包装中。

[0223] 初级制剂

[0224]

成分	%重量 / 重量
API	15
PEG 8000	50
聚维酮 K-17	5
交聚维酮	20
聚氧乙烯 150 硬脂酸酯	10
总计	100

[0225] 片剂制剂

[0226]

成分	每片的量
初级制剂	334mg (相当于 50mg 的 API)
交聚维酮	46mg
微晶纤维素	15mg
二氧化硅	5mg
总计	400mg

[0227] 制剂 59

[0228] 该制剂以类似于制剂 58 所用的方法制备。

[0229] 初级制剂

[0230]

成分	%重量 / 重量
API	12. 5
PEG 20000	50. 0
淀粉羟乙酸钠	20. 0
维生素 E TPGS	10. 0
油酸	7. 5
总计	100

[0231] 片剂制剂

[0232]

成分	每片的量
初级制剂	400mg (相当于 50mg 的 API)
淀粉羟乙酸钠	90mg
二氧化硅	10mg
总计	500mg

[0233] 制剂 60

[0234] 在 $60 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 下使用高剪切力的混合机将 API 溶于熔化的 MPEG 5000 (MPEG 5000 ; Dow Chemical 公司) 和 DL- α -生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯 (维生素 E TPGS[™]; Eastman

Chemical 公司) 的载体中并充分混合。将所得溶液转移至 VMA10 高剪切力制粒机 (获自 L. B. Bohle 公司) 的料斗内, 保持在 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ 。或者, 可以在 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ 下在 VMA10 的料斗内直接制备该溶液。在用搅拌器混合溶液的同时, 向料斗中缓慢加入交聚维酮。交聚维酮添加完毕后, 将料斗内的内容物充分混合, 得到均一的分散体系。接着将该分散体系缓慢冷却至室温, 同时用搅拌器连续混合并间歇地使用切碎器。然后对形成的初级制剂 (目前为固体分散体系) 的颗粒确定大小并过筛。将筛过的颗粒与交聚维酮和滑石粉在 V- 混合机中混合。将该物质压制成平均重量为 600mg (相当于 50mg 的 API) 的片剂。然后将片剂包装进 HDPE 瓶或泡罩包装中。

[0235] 初级制剂

[0236]

成分	%重量 / 重量
API	12.5
MPEG 5000	35
交聚维酮	37.5
维生素 E TPGS	15
总计	100

[0237] 片剂制剂

[0238]

成分	每片的量
初级制剂	400mg (相当于 50mg 的 API)
交聚维酮	180mg
滑石粉	20mg
总计	600mg

[0239] 制剂 61

[0240] 在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 下使用螺旋桨刀片将 API 溶于熔化的 PEG 1000 和 **GELUCIRE®** 44/14 的载体中并充分混合。将所得溶液冷却到 $50 \pm 10^\circ\text{C}$, 然后将 250mg 热熔化溶液的等分试样用正压置换移液枪手工装入 2 号硬明胶胶囊 (HGC) 中。然后通过以下方法将已装填的硬壳胶囊封口: 首先在胶囊帽的内缘喷射水 / 乙醇 (1 : 1) 溶液的雾 (润湿) 以形成粘性胶; 将胶囊帽紧密地套在胶囊体上; 将形成的胶囊暴露在 $35-55^\circ\text{C}$ 下 10-15 分钟 (加热); 最后使粘性胶凝固。因此每个胶囊包含 50mg 的 API 和 200mg 载体。将胶囊包装进 HDPE 瓶中。

[0241] 初级制剂

[0242]

成分	% 重量/重量
API	20
PEG 1000	40
GELUCIRE® 44/14	40
总计	100

[0243] 片剂制剂

[0244]

成分	每片的量
初级制剂	250mg (相当于 50mg 的 API)
胶囊填充物	250mg

[0245] 使用溶剂溶解/蒸发方法制备的固体溶液和分散体系:在溶剂溶解/蒸发方法中,将初级制剂成分混合并溶解在普通溶剂中。使用在真空中的常规托盘干燥或喷雾干燥,将溶剂从混合物中除去。将所得固体团块研磨、过筛并装填到两节硬胶囊中。或者,这些制剂还可以通过碾磨、过筛和/或与其它赋形剂混合并压制成片剂制剂来进一步加工。

[0246] 制剂 62

[0247] 在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 下在圆底烧瓶中将聚维酮和 API 溶于制剂助剂例如 MeOH (每 100mg 的 API 使用 2mL MeOH) 中,并搅拌混合直至得到澄清溶液。然后加入 PEG 8000 并剧烈搅拌混合该混合物。将装有该溶液的烧瓶连接在旋转蒸发仪上并在 $70 \pm 10^\circ\text{C}$ 下真空除去 MeOH。将 MeOH 从混合物中除去后,将该烧瓶置于冷水浴中并再保持真空 2 小时。将所得固体从烧瓶内转移至托盘上并在室温下再真空干燥 6 小时以除去任何残留的 MeOH。然后研磨该分散体并通过过筛收集尺寸小于 250 微米的颗粒做进一步研究。

[0248] 将筛过的颗粒 (400mg ;相当于 100mg 的 API) 装入 0 号两节硬明胶胶囊。或者,将筛过的颗粒与交聚维酮、微晶纤维素 (MCC) 和二氧化硅在小型混合器中混合。然后将该物质压制成平均重量 550mg (相当于 100mg API) 的片剂。将片剂和胶囊包装到 HDPE 瓶或泡罩包装中。

[0249] 初级制剂

[0250]

成分	%重量 / 重量
API	25
PEG 8000	50
聚维酮 K-30	25

甲醇	制剂助剂 ¹
总计	100

[0251] ¹ 制剂助剂在加工后全部除去。

[0252] 片剂制剂

[0253]

成分	每片的量
初级制剂	400mg (相当于 100mg 的 API)
交聚维酮	100mg
微晶纤维素	40mg
二氧化硅	10mg
总计	550mg

[0254] 任何适合于帮助混合、挤出、分筛、包封、封口、填充、压制和其它制备药物制剂中的操作的装置都是可用的。各种类型的两节硬胶囊包括但不限于两节 HGC、HPMC 胶囊和天然的芽霉菌糖胶囊。所有此类胶囊壳都可以包含遮光剂如滑石粉和二氧化钛以及着色剂。本文列举了多种用于实验操作的装置,但不意味着以任何方式将其限制为工业装置中存在的多种不同的式样、模型和厂商。例如,混合设备可包括 PK V- 混合机、圆锥形翻滚混合机、获自 Glatt Air Techniques 和 Niro Pharma System 的流化床制粒机、行星式搅拌机和带状混合器。热熔挤出设备可包括获自美国 Leistritz 挤出机公司的 ZSE 18HP ; ZSE 27HP ;ZSE 40HP ;Micro 18 ;和 Micro 27 共旋转和反向旋转的双螺杆挤出机 ;获自 BrabenderMeasurement&Control Systems 公司的单螺杆 19/20DN 和双螺杆 DSE 25 和 DSE 35 共旋转和反向旋转的双螺杆挤出机 ;以及获自 Caleva ProcessSolutions 公司的 Caleva 挤出机模型 20、40 和 100。分筛设备可包括获自 Quadro 公司的 Comil 分选机 ;获自 Fitzpatrick 公司的锤式粉碎分选机 ;获自许多销售商的振荡器分选机。用于填装熔化团块的硬胶囊装填机例如 QUALICAPS F-40-LIQFILsuper40、QUALICAPS F-80-LIQFILsuper80、QUALICAPS F-120-LIQFILsuper120、QUALICAPS F-150-LIQFILsuper150 和 Capsugel CFS 1000 胶囊装填和封口机。硬胶囊封口机例如 QUALICAPS S-40HICAPSEAL 和 QUALICAPS S-100HICAPSEAL。用于填装固体粉末的硬胶囊装填机包括来自 MG2 公司的 MG、来自 Bosch 公司的 GKF 和来自 IMA 公司的 Zanasi。压片设备获自 Manesty、Fette 和 Courtoy。片剂包衣设备获自 Niro Pharma Systems,例如 **SIROCCO®**、**MULTI-PROCESSOR®**、**MP-MICRO®**、**STREA-1®**和 **MP-1MULTI-PROCESSOR®** ;和 Glatt 公司,例如它们的流化床制粒 / 干燥机 / 涂层器。

[0255] 片剂制剂的进一步修饰 :片剂剂型还可以包衣来改善外观、精致和 / 或味道。在某些情况下,用糖、纤维素聚合物和 / 或聚甲基丙烯酸酯聚合物来包衣片剂。商业上可获得的一些包衣材料的实例是商品名 **OPADRY®**、**SURELEASE®**、**AQUACOAT®**和

EUDRAGIT®的材料。包衣材料还可以包含可药用的着色剂和 / 或可药用的遮光剂,包括但不限于例如二氧化钛或滑石粉的遮光剂。或者,片剂制剂可以用明胶包衣或者包封在明胶鞘中。所述的明胶鞘材料还可以包含可药用的着色剂和 / 或可药用的遮光剂。