



(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 201107331 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099125531

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/31 美國

61/230,212

2010/07/28 美國

12/844,920

(71)申請人：千禧製藥公司(美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：雷曼納 維賈亞拉克斯米 RAMANAN, VIJAYALAKSHMI (IN)；托比亞斯 艾琳

蘇菲 TOBIAS, IRENE SOPHIE (US)；維以斯 道恩特爾 斯伯特 VERWIJS,

DAUNTEL SPECHT (US)；斯克維爾茲恩斯基 雷蒙德 D SKWIERCZYNSKI,

RAYMOND D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 41 頁

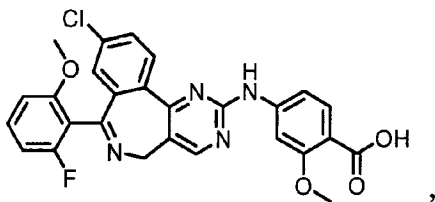
(54)名稱

用於治療癌症及其他疾病或病症之醫藥組合物

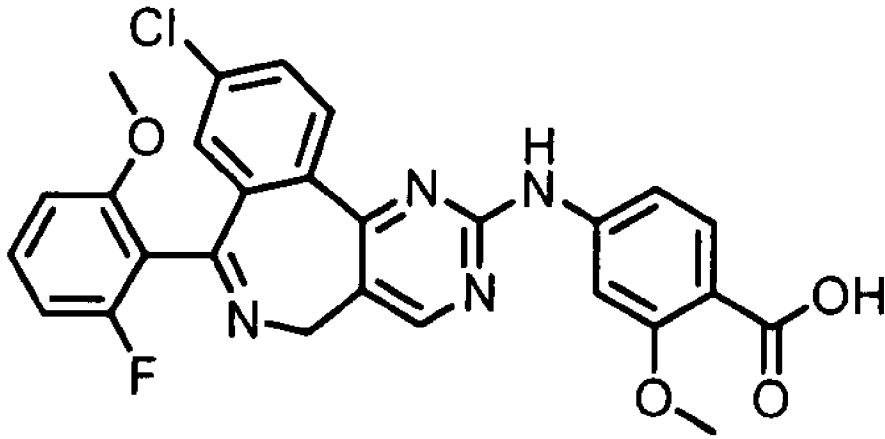
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND OTHER DISEASES OR DISORDERS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：



(I) 或其醫藥學上可接受之鹽的新穎醫藥組合物，其適於大量製造口服藥物劑型；用以製造該口服藥物劑型之方法；及該醫藥組合物用於治療罹患或遭受疾病、病症或病狀之病患的用途，該疾病、病症或病狀涉及細胞存活、增殖及遷移，包括慢性發炎增殖病症、增殖性眼部病症、良性增殖病症及癌症。



(I)



(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 201107331 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099125531

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/07/31 美國

61/230,212

2010/07/28 美國

12/844,920

(71)申請人：千禧製藥公司(美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：雷曼納 維賈亞拉克斯米 RAMANAN, VIJAYALAKSHMI (IN)；托比亞斯 艾琳

蘇菲 TOBIAS, IRENE SOPHIE (US)；維以斯 道恩特爾 斯伯特 VERWIJS,

DAUNTEL SPECHT (US)；斯克維爾茲恩斯基 雷蒙德 D SKWIERCZYNSKI,

RAYMOND D. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：35 項 圖式數：0 共 41 頁

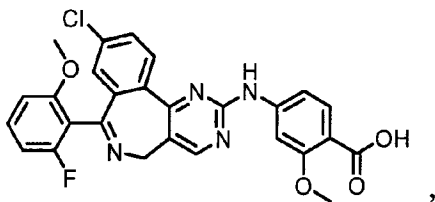
(54)名稱

用於治療癌症及其他疾病或病症之醫藥組合物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND OTHER DISEASES OR DISORDERS

(57)摘要

本發明提供式(I)化合物：

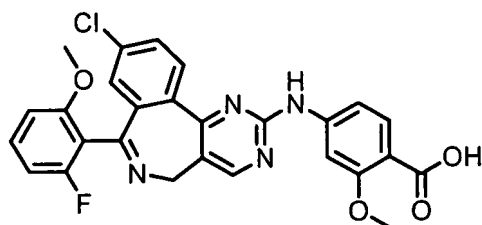


(I) 或其醫藥學上可接受之鹽的新穎醫藥組合物，其適於大量製造口服藥物劑型；用以製造該口服藥物劑型之方法；及該醫藥組合物用於治療罹患或遭受疾病、病症或病狀之病患的用途，該疾病、病症或病狀涉及細胞存活、增殖及遷移，包括慢性發炎增殖病症、增殖性眼部病症、良性增殖病症及癌症。

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

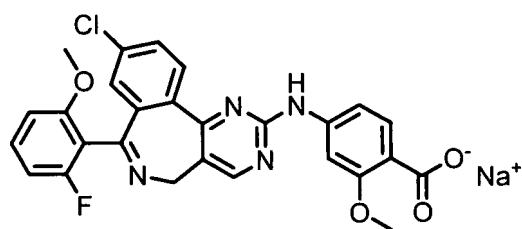
本發明係關於式(I) 4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘓啶并[5,4-d][2]苯并氮呷-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物：



(I)

式(I)化合物適用於活體外及活體內抑制Aurora A激酶活性，且特別適用於治療各種細胞增殖疾病。

式(I)之醫藥學上可接受之鹽的實例為式(II) 4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘓啶并[5,4-d][2]苯并氮呷-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸钠或其結晶形式：



(II)

### 優先權主張

本申請案主張2009年7月31日申請之美國臨時專利申請案第61/230,212號的優先權，該臨時專利申請案以全文引用之方式併入本文中。

### 【先前技術】

根據美國癌症協會(American Cancer Society)，估計

2009年有148萬美國人新診斷患有癌症，且有約562,000受害者死於該疾病。雖然醫學進步已提高了癌症存活率，但仍需要新的更有效治療。

癌症之特徵在於不受控制之細胞繁殖。有絲分裂為細胞週期中之一個階段，在此期間一系列複雜事件確保染色體能及正確的分裂成兩個子細胞。若干包括紫杉醇及長春花生物鹼之目前癌症療法作用於抑制有絲分裂機制。有絲分裂進程主要受蛋白質水解及由有絲分裂激酶介導之磷酸化事件調控。Aurora激酶家族成員(例如Aurora A、Aurora B、Aurora C)經由調節中心體分裂、紡錘體動力學、紡錘體組裝檢查點、染色體排列及細胞質分裂來調控有絲分裂進程(Dutertre等人, *Oncogene*, 21: 6175 (2002)); Berdnik等人, *Curr. Biol.*, 12: 640 (2002)。Aurora激酶之過度表現及/或擴增與若干包括結腸腫瘤及乳房腫瘤之腫瘤類型的腫瘤形成相關聯(Warner等人, *Mol. Cancer Ther.*, 2: 589 (2003); Bischoff等人, *EMBO*, 17: 3062 (1998); Sen等人, *Cancer Res.*, 94: 1320 (2002))。此外，腫瘤細胞中對Aurora激酶之抑制促使有絲分裂阻滯及細胞凋亡，表明此等激酶為癌症治療的重要標靶(Ditchfield, *J. Cell Biol.*, 161: 267 (2003); Harrington等人, *Nature Med.*, 1 (2004))。鑒於有絲分裂在幾乎所有惡性腫瘤進程中具有重要作用，預期Aurora激酶之抑制劑可應用於廣範圍之人類腫瘤中。

2010年2月19日申請之美國專利第7,572,784號、US 2008/

0045501、US 2008/0167292及美國申請案第61/306,047號揭示了抑制Aurora激酶之化合物，該等申請案以全文引用之方式併入本文中。此等申請案另外揭示了製備此等化合物(含有此等化合物之醫藥組合物)之方法，及防治及治療與Aurora激酶過度表現及/或擴增有關之疾病、病症或病狀的方法，包括但不限於細胞增殖病症，諸如癌症。

WO 08/063525及US 2008/0167292描述了4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-5H-嘓啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉(II)，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

需要開發方便投藥、尤其方便兒科使用的式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的穩定醫藥調配物。

### 【發明內容】

在一態樣中，本發明係針對式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其適於大量製造口服藥物劑型。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其適於大量製造液體口服藥物劑型。

在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，該醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種溶劑、至少一種緩衝劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，該一或多種賦形劑獨立地選自由防腐劑及界面活性劑組成之群。

在另一態樣中，本發明提供大量製造式(I)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽的口服藥物劑型的製程。

在另一態樣中，本發明提供式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的使用方法，用以治療罹患或遭受疾病、病症或病狀的病患，該疾病、病症或病狀涉及增殖病症，包括慢性發炎增殖病症，例如牛皮癬及類風濕性關節炎；增殖性眼部病症，例如糖尿病性視網膜病變；良性增殖病症，例如血管瘤；及癌症。

本文參考之專利及/或科學文獻建立了熟習此項技術者可用的知識。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明相關技術者通常所瞭解相同之含義。雖然可使用與本文所述相似或等效之方法及材料實施或測試本發明，但本文描述了較佳方法及材料。本文中所引用之授權專利、申請案及參考文獻藉此以引用之方式併入本文中，引用之程度猶如各自特別地且個別地以引用之方式併入一般。在不一致之情況下，應以本發明(包括定義)為準。此外，材料、方法及實例僅為說明性的且不意欲具有限制性。

定義：

本文中使用的術語「約 (about)」意謂大致 (approximately)、大約 (in the region of)、大概 (roughly) 或左右 (around)。當與數字範圍結合使用術語「約」時，其藉由擴展邊界至所述數值以上及以下來修飾該範圍。一般而言，本文中使用的術語「約」來修飾高於及低於所述值 10% 之變量的數值。

如本文中所使用，術語「包含」意謂「包括但不限於」。

如本文中所使用，雖然「個體」較佳為禽類或哺乳動物(諸如人類)，但亦可為需要獸醫治療的動物，例如馴養動物(例如狗、貓及其類似物)、農場動物(例如牛、羊、家禽、豬、馬及其類似物)及實驗室動物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及其類似物)。

本文中使用術語「醫藥學上可接受之賦形劑」指材料與接受者個體(較佳為哺乳動物，更佳為人類)相容，且適於將活性劑傳遞至目標部位而不終止活性劑之活性。與賦形劑有關之毒性或不良反應(若存在)較佳與活性成分之預定用途的合理風險/益處比相稱。醫藥學上可接受之賦形劑的種類包括但不限於界面活性劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、滑動劑、填充劑、緩衝劑、溶劑、防腐劑及掩味劑。關於兒科口服調配物之綜述，參見例如 Strickley RG 等人，*J. Pharm. Sci.*, 97(5): 1731-1774 (2007)。

本文中使用術語「掩味劑」描述藉由掩蔽令人不快之口味或氣味從而改良醫藥組合物之適口性的試劑。掩味劑包括但不限於甜味劑、調味劑、抗苦味掩蔽組分、黏度增強劑、著色劑及芳香賦形劑(例如薄荷醇、黃李檸檬香)。甜味劑之實例包括但不限於天然及合成增甜劑，例如蔗糖、右旋糖、果糖、高果糖玉米糖漿、麥芽醇、轉化糖、山梨糖醇、糖精、麥芽糖醇、木糖醇、糖精鈉、蔗糖素、阿斯巴甜(aspartame)、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)及

賽克拉美(cyclamate)。調味劑包括熟習此項技術者已知之賦予味道的任何天然或合成化合物，包括但不限於葡萄、櫻桃、漿果、柑橘、其他水果、薄荷、香草、巧克力、泡泡糖及肉桂。參見例如 Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients，第5版，George A. Burdock編，Ph.D., CRC Press。

如本文中所使用，單一藥物劑型之總重量係藉由將藥物劑型中之組分之所有重量相加確定。使用單一藥物劑型之總重量作為計算構成藥物劑型之各組分之重量百分比的基礎。

如本文中所使用，「% w/w」用於意謂以總重量之重量百分比計。

如本文中所使用，「治療(treating/treatment)」意謂預防、部分減輕或治癒疾病、病症或病狀。本發明化合物及組合物適用於與Aurora激酶介導之病症相關之治療應用。如本文中所使用，術語「Aurora激酶介導之病症」包括由Aurora激酶表現或活性增加所引起或以Aurora激酶表現或活性增加為特徵之任何病症、疾病或病狀，或需要Aurora激酶活性之任何病症、疾病或病狀。術語「Aurora激酶介導之病症」亦包括Aurora激酶活性之抑制為有益的任何疾病、病症或病狀。Aurora激酶介導之病症包括增殖病症。增殖病症之非限制性實例包括慢性發炎增殖病症，例如牛皮癬及類風濕性關節炎；增殖性眼部病症，例如糖尿病性視網膜病變；良性增殖病症，例如血管瘤；及癌症。

如本文中所使用，術語「Aurora激酶」係指有絲分裂進程中所涉及之相關絲胺酸/蘇胺酸激酶家族之任一者。多種在細胞分裂中發揮作用之細胞蛋白質為由Aurora激酶所致之磷酸化的受質，包括但不限於組蛋白H3、p 53、CENP-A、肌凝蛋白II調控輕鏈、蛋白質磷酸酶-1、TPX-2、INCENP、存活素、拓撲異構酶II  $\alpha$ 、波形蛋白(vimentin)、MBD-3、MgcRacGAP、肌間線蛋白(desmin)、Ajuba、XIEg5(在爪蟾(*Xenopus*)中)、Ndc10p(在出芽酵母中)及D-TACC(在果蠅(*Drosophila*)中)。Aurora激酶本身亦為自體磷酸化之受質，例如在Thr288處。除非上下文另外指出，否則術語「Aurora激酶」意欲指來自任何物種之任何Aurora激酶蛋白質，包括但不限於Aurora A、Aurora B及Aurora C，較佳為Aurora A或B。Aurora激酶較佳為人類Aurora激酶。

術語「Aurora激酶抑制劑」或「Aurora激酶之抑制劑」用於表示具有如本文所定義之結構的化合物，其能夠與Aurora激酶交互作用並抑制其酶促活性。抑制Aurora激酶酶促活性意謂降低Aurora激酶磷酸化受質肽或蛋白質之能力。在多個實施例中，該Aurora激酶活性降低為至少約50%、至少約75%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在多個實施例中，降低Aurora激酶酶促活性所需之Aurora激酶抑制劑之濃度小於約1  $\mu\text{M}$ 、小於約500 nM、小於約100 nM或小於約50 nM。

如本文中所使用，「治療有效量」意欲描述化合物、組

合物、藥劑或其他活性成分有效產生想要之治療效果的量。

### 【實施方式】

在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種溶劑、至少一種緩衝劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，該一或多種賦形劑獨立地選自由防腐劑及界面活性劑組成之群。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物另外包含掩味劑。

在又一實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物適於大量製造液體口服藥物劑型。液體口服藥物劑型之實例包括但不限於溶液、懸浮液及膠體。

在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含約0.05% w/w至約5% w/w之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約50% w/w至約99.2% w/w之溶劑、約0.01% w/w至約30% w/w之緩衝劑、不超過約5% w/w之防腐劑及不超過約5% w/w之界面活性劑。在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.05% w/w至約5% w/w之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約50% w/w至約99% w/w之溶劑、約0.01% w/w至約30% w/w之緩衝劑、不超過約60% w/w之掩味劑、不超過約5% w/w之防腐劑及不超過約5% w/w之界面活性劑。在又一實施例中，醫藥組合物包含約0.10% w/w至約2% w/w之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約65% w/w至約

99% w/w之溶劑、約0.20% w/w至約3% w/w之緩衝劑及約15% w/w至約50% w/w之掩味劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.44% w/w之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約99.14% w/w之溶劑及約0.42% w/w之緩衝劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.47% w/w之式(II)化合物或其結晶形式、約77.36% w/w之溶劑、約21.75% w/w之掩味劑及約0.42% w/w之緩衝劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.47% w/w之式(II)化合物或其結晶形式、約98.41% w/w之溶劑、約0.7% w/w之掩味劑及約0.42% w/w之緩衝劑。

在另一實施例中，醫藥組合物包含約0.47% w/w之式(II)化合物或其結晶形式、約78.11% w/w之溶劑、約21% w/w之掩味劑及約0.42% w/w之緩衝劑。

在一實施例中，本發明之醫藥組合物為液體口服藥物劑型。在另一實施例中，醫藥組合物劑型用於兒科給藥。在另一實施例中，醫藥組合物劑型用於成人給藥。

在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物之鹽，較佳為式(II)之鈉鹽或其結晶形式。

可使用實例9中所述之分析方法，藉由與式(II)化合物或其結晶形式之參考標準比較來計量測試樣品中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的存在量。基於式(I)化合物轉化成式(II)化合物之分子比為1:1，分子量換算得到測試樣品中式(I)化合物的存在量。

在一些實施例中，基於式(I)化合物及式(II)化合物之相對分子量，以式(II)化合物之等效量表示醫藥組合物中式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的存在量。舉例而言，在一些實施例中，醫藥組合物包含0.47% w/w之式(II)化合物，考慮分子量換算，其相當於0.44% w/w之式(I)化合物。

在一些實施例中，醫藥組合物包含式(I)化合物或式(II)化合物，其存在量為約0.05% w/w至約5% w/w。在一些其他實施例中，式(I)化合物或式(II)化合物之存在量為約0.10% w/w至約2% w/w。在又一些其他實施例中，式(I)化合物或式(II)化合物之存在量為約0.10% w/w、或約0.20% w/w、或約0.30% w/w、或約0.40% w/w、或約0.50% w/w、或約1.0% w/w、或約1.5% w/w、或約2.0% w/w、或約2.5% w/w、或約3.0% w/w、或約3.5% w/w、或約4.0% w/w、或約4.5% w/w、或約5.0% w/w。在又一些其他實施例中，式(I)化合物或式(II)化合物之存在量為約0.10% w/w、或約0.15% w/w、或約0.20% w/w、0.25% w/w、或約0.30% w/w、或約0.35% w/w、或約0.40% w/w、或約0.45% w/w、或約0.50% w/w、或約0.55% w/w、或約0.60% w/w、或約0.65% w/w、或約0.70% w/w、或約0.75% w/w、或約0.80% w/w、或約0.85% w/w、或約0.90% w/w、或約0.95% w/w、或約1.0% w/w、或約1.05% w/w、或約1.10% w/w、或約1.15% w/w、或約1.20% w/w、或約1.25% w/w、或約1.30% w/w、或約1.35% w/w、或約1.40%

w/w、或約 1.45% w/w、或約 1.50% w/w、或約 1.55% w/w、或約 1.60% w/w、或約 1.65% w/w、或約 1.70% w/w、或約 1.75% w/w、或約 1.80% w/w、或約 1.85% w/w、或約 1.90% w/w、或約 1.95% w/w、或約 2.0% w/w。在又一些其他實施例中，式(I)化合物或式(II)化合物之存在量為約 0.40% w/w至約 0.50% w/w。在又一些其他實施例中，式(I)化合物或式(II)化合物之存在量為約 0.21% w/w、或約 0.22% w/w、或約 0.23% w/w、或約 0.24% w/w、或約 0.25% w/w、或約 0.26% w/w、或約 0.27% w/w、或約 0.28% w/w、或約 0.29% w/w、或約 0.30% w/w、或約 0.31% w/w、或約 0.32% w/w、或約 0.33% w/w、或約 0.34% w/w、或約 0.35% w/w、或約 0.36% w/w、或約 0.37% w/w、或約 0.38% w/w、或約 0.39% w/w、或約 0.40% w/w、或約 0.41% w/w、或約 0.42% w/w、或約 0.43% w/w、或約 0.44% w/w、或約 0.45% w/w、或約 0.46% w/w、或約 0.47% w/w、或約 0.48% w/w、或約 0.49% w/w。

在一些實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 50% w/w 至約 99.2% w/w之溶劑。在一些其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 65% w/w至約 99% w/w之溶劑。在一些其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 75% w/w至約 99% w/w之溶劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 65% w/w、或約 66% w/w、或約 67% w/w、或約 68% w/w、或約 69% w/w、或約 70% w/w、或約 71% w/w、

或約 72% w/w、或約 73% w/w、或約 74% w/w、或約 75% w/w、或約 76% w/w、或約 77% w/w、或約 78% w/w、或約 79% w/w、或約 80% w/w、或約 81% w/w、或約 82% w/w、或約 83% w/w、或約 84% w/w、或約 85% w/w、或約 86% w/w、或約 87% w/w、或約 88% w/w、或約 89% w/w、或約 90% w/w、或約 91% w/w、或約 92% w/w、或約 93% w/w、或約 94% w/w、或約 95% w/w、或約 96% w/w、或約 97% w/w、或約 98% w/w、或約 99% w/w 之溶劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 99.11% w/w、或約 99.12% w/w、或約 99.13% w/w、或約 99.14% w/w、或約 99.15% w/w、或約 99.16% w/w、或約 99.17% w/w、或約 99.18% w/w、或約 99.19% w/w、或約 99.2% w/w 之溶劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約 77.65% w/w、或約 77.66% w/w、或約 77.67% w/w、或約 77.68% w/w、或約 77.69% w/w、或約 77.70% w/w、或約 77.71% w/w、或約 77.72% w/w、或約 77.73% w/w、或約 77.74% w/w、或約 77.75% w/w 之溶劑。

適合的溶劑包括但不限於丙二醇、甘油、聚乙二醇 (PEG400)、聚乙二醇 (PEG3350)、乙醇、環糊精 (例如羥丙基  $\beta$  環糊精 (HPBCD))、蔬菜油、蓖麻油、中鏈三酸甘油酯、純水及其混合物。在一實施例中，溶劑為 PEG400、丙二醇及純水之混合物。

在一些實施例中，醫藥組合物包含存在量不超過約 30% w/w 之緩衝劑。在一些其他實施例中，醫藥組合物包含存

在量為約0.20% w/w至約3% w/w之緩衝劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約1.0% w/w、或約1.5% w/w、或約2.0% w/w、或約2.5% w/w、或約3.0% w/w、或約3.5% w/w、或約4.0% w/w、或約4.5% w/w、或約5.0% w/w、或約5.5% w/w、或約6.0% w/w、或約6.5% w/w、或約7.0% w/w、或約7.5% w/w、或約8.0% w/w、或約8.5% w/w、或約9.0% w/w、或約9.5% w/w、或約10.0% w/w之緩衝劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約15% w/w、或約20% w/w、或約25% w/w、或約30% w/w之緩衝劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約0.01% w/w、或約0.05% w/w、或約0.10% w/w、或約0.15% w/w、或約0.20% w/w、或約0.25% w/w、或約0.30% w/w、或約0.35% w/w、或約0.40% w/w、或約0.45% w/w、或約0.50% w/w、或約0.55% w/w、或約0.60% w/w、或約0.65% w/w、或約0.70% w/w、或約0.75% w/w、或約0.80% w/w、或約0.85% w/w、或約0.90% w/w、或約0.95% w/w之緩衝劑。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約0.41% w/w、或約0.42% w/w、或約0.43% w/w、或約0.44% w/w之緩衝劑。

適合的緩衝劑包括但不限於碳酸氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸氫二鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀及其混合物。在一實施例中，緩衝劑為碳酸氫鈉。

在一些實施例中，該醫藥組合物視情況包含防腐劑，其存在量可不超過約5% w/w。在一些其他實施例中，防腐劑

之存在量不超過約2% w/w。在一些其他實施例中，防腐劑之存在量不超過約1% w/w。在一些其他實施例中，防腐劑之存在量約0.5% w/w、或約1.0% w/w、或約1.5% w/w、或約2.0% w/w、或約2.5% w/w、或約3.0% w/w、或約3.5% w/w、或約4.0% w/w、或約4.5% w/w、或約5.0% w/w。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約0.01% w/w、或約0.05% w/w、或約0.10% w/w、或約0.15% w/w、或約0.20% w/w、或約0.25% w/w、或約0.30% w/w、或約0.35% w/w、或約0.40% w/w、或約0.45% w/w、或約0.50% w/w、或約0.55% w/w、或約0.60% w/w、或約0.65% w/w、或約0.70% w/w、或約0.75% w/w、或約0.80% w/w、或約0.85% w/w、或約0.90% w/w、或約0.95% w/w之防腐劑。

適合的防腐劑包括但不限於對羥苯甲酸酯，諸如對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸乙酯、對羥苯甲酸丙酯、對羥苯甲酸丁酯、對羥苯甲酸異丁酯、對羥苯甲酸異丙酯、對羥苯甲酸苯甲酯及其鈉鹽、丁基化羥基甲氧苯、丁基化羥基甲氧苯、EDTA、甲醛產生之衍生物、苯甲酸鈉、山梨醇鉀及其混合物。在一實施例中，防腐劑為對羥苯甲酸甲酯與對羥苯甲酸丙酯之混合物。

在一些實施例中，醫藥組合物視情況包含界面活性劑，其存在量可不超過約5% w/w。在一些其他實施例中，界面活性劑之存在量不超過約2% w/w。在一些其他實施例中，界面活性劑之存在量不超過約1% w/w。在一些其他實施例

中，界面活性劑之存在量為約0.5% w/w、或約1.0% w/w、或約1.5% w/w、或約2.0% w/w、或約2.5% w/w、或約3.0% w/w、或約3.5% w/w、或約4.0% w/w、或約4.5% w/w、或約5.0% w/w。在又其他實施例中，醫藥組合物包含存在量為約0.01% w/w、或約0.05% w/w、或約0.10% w/w、或約0.15% w/w、或約0.20% w/w、或約0.25% w/w、或約0.30% w/w、或約0.35% w/w、或約0.40% w/w、或約0.45% w/w、或約0.50% w/w、或約0.55% w/w、或約0.60% w/w、或約0.65% w/w、或約0.70% w/w、或約0.75% w/w、或約0.80% w/w、或約0.85% w/w、或約0.90% w/w、或約0.95% w/w之界面活性劑。

適合的界面活性劑包括但不限於月桂基硫酸鈉、十二基硫酸鈉、聚山梨醇酯(例如 Tween 20及 Tween 80)、泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆331及泊洛沙姆407)、單油酸甘油酯及其混合物。在一實施例中，界面活性劑為月桂基硫酸鈉。

在一些實施例中，醫藥組合物視情況包含掩味劑，其存在量可不超過約60% w/w。在一些其他實施例中，掩味劑之存在量為約15% w/w至約50% w/w。在一些其他實施例中，掩味劑之存在量為約0.05% w/w、或約0.10% w/w、或約0.15% w/w、或約0.20% w/w、或約0.25% w/w、或約0.50% w/w、或約0.60% w/w、或約0.70% w/w、或約0.80% w/w、或約0.90% w/w、或約1% w/w、或約2% w/w、或約3% w/w、或約4% w/w、或約5% w/w、或約10% w/w、或

約 15% w/w、或約 20% w/w、或約 25% w/w、或約 30% w/w、或約 35% w/w、或約 40% w/w、或約 45% w/w、或約 50% w/w、或約 55% w/w、或約 60% w/w。在又其他實施例中，醫藥組合物視情況包含存在量為約 21% w/w、或約 22% w/w、或約 23% w/w、或約 24% w/w、或約 25% w/w、或約 26% w/w、或約 27% w/w、或約 28% w/w、或約 29% w/w、或約 30% w/w、或約 31% w/w、或約 32% w/w、或約 33% w/w、或約 34% w/w、或約 35% w/w、或約 36% w/w、或約 37% w/w、或約 38% w/w、或約 39% w/w 之掩味劑。

在一些實施例中，掩味劑包含增甜劑。適合的增甜劑包括但不限於蔗糖、右旋糖、果糖、高果糖玉米糖漿、麥芽醇、轉化糖、山梨糖醇、糖精、麥芽糖醇、木糖醇、糖精鈉、蔗糖素、阿斯巴甜、乙醯磺胺酸鉀及賽克拉美及其混合物。增甜劑可以水溶液(例如 70% 山梨糖醇水溶液)或糖漿(例如 Lycasin®)形式添加至調配物中。在一實施例中，增甜劑為山梨糖醇。在另一實施例中，增甜劑為乙醯磺胺酸鉀。在又一實施例中，增甜劑為山梨糖醇與乙醯磺胺酸鉀之混合物。

在一些實施例中，掩味劑包含調味劑。適合的調味劑包括但不限於人工調味系統，諸如草莓、甜橙、混合漿果或泡泡糖(Ungerer & Co., Lincoln Park, NJ)。

在一些實施例中，本發明之醫藥組合物包含消泡劑。適合的消泡劑包括但不限於聚二甲矽氧烷(simethicone)、二甲聚矽氧烷(dimethicone)及其混合物。

在一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉及純水。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG 400、碳酸氫鈉及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、甘油、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG 400、碳酸氫鈉、甘油及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、掩味劑及純水。

在另一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG 400、碳酸氫鈉、掩味劑及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉、掩味劑及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氫鈉、月桂基硫酸鈉、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、掩味劑及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合

物、丙二醇、碳酸氫鈉、甘油、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、掩味劑及純水。

在又一實施例中，本發明之醫藥組合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG 400、碳酸氫鈉、甘油、掩味劑及純水。

本發明之一實施例係針對單位劑量醫藥組合物，該單位劑量醫藥組成物包含約0.05 mg/mL至約25 mg/mL或其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，單位劑量醫藥組合物包含約0.1 mg/mL至約3 mg/mL式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，本發明提供用以大量製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的液體口服藥物劑型的製程，該製程包含以下步驟：

(a-1)將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於包含至少一種溶劑、至少一種緩衝劑及視情況選用之一或多種掩味劑的混合物中；

(a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及

(a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

在一些實施例中，本發明提供用以大量製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的液體口服藥物劑型的製程，該製程包含以下步驟：

(a-1)將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於包含至少一種溶劑、至少一種掩味劑及至少一種緩衝劑的混合物中；

(a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及  
(a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

在一些其他實施例中，本發明提供用以大量製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的液體口服藥物劑型的製程，該製程包含以下步驟：

(a-1)將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於包含丙二醇、純水、PEG400、山梨糖醇、乙醯磺胺酸鉀及碳酸氫鈉的混合物中；

(a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及  
(a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

在一些實施例中，步驟(a-1)之式(I)化合物為式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。若利用式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽製備本發明之組合物，則該等鹽較佳為鹼加成鹽。

適合的鹼加成鹽包括但不限於銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉鹽及鉀鹽；鹼土屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼形成之鹽，該等有機鹼諸如二環己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、第三丁胺、乙二胺、乙醇胺及膽鹼；及與胺基酸形成之鹽，該等胺基酸諸如精胺酸、離胺酸等。

在一些實施例中，步驟(a-1)之活性成分為式(I)化合物或其鈉鹽或鉀鹽。在一些實施例中，步驟(a-1)之活性成分為式(II)之鈉鹽或其結晶形式。

在一些實施例中，步驟(a-1)之活性成分為式(I)化合物之結晶形式。在一些其他實施例中，步驟(a-1)之活性成分為

式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽的結晶形式。式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽及其結晶形式的一些實例可見於2010年2月19日申請之美國專利第7,572,784號、美國公開號第2008/0167292號及美國申請案第61/306,047號中，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。在一些實施例中，步驟(a-1)之活性成分為式(II)鈉鹽之多晶型，例如形式1或形式2，如WO 08/063525及US 2008/0167292中所描述，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。

上文概述之製程步驟採用習知裝置或設備。本文所概述之溶解步驟(a-1)可在任何習知裝置或設備中進行。該設備之實例包括但不限於頂置式混合器，諸如IKA®混合器及LIGHTNIN Stainless Steel Enhanced classic Line (ECL)可攜式混合器。

本文所概述之過濾步驟(a-2)可在任何習知裝置或設備中進行。該設備之實例包括但不限於10 μM聚丙烯過濾器及耐綸過濾器(nylon filter)。

本文所概述之裝填步驟(a-3)可使用任何習知裝置或設備進行。熟習此項技術者應能夠選擇適合的瓶子來容納想要之量的醫藥組合物並提供穩定的儲存條件。適合瓶子之實例包括但不限於USP第I型硼矽酸鹽玻璃瓶、USP第III型鈉鈣玻璃瓶及聚對苯二甲酸伸乙酯(PETE)塑膠瓶。前述瓶子可配備適合型號之蓋子，其可視情況防止兒童開啟。適合蓋子之實例包括但不限於20-400或24-400聚丙烯蓋子。在一些實施例中，前述蓋子具有襯墊，例如F217發泡聚乙烯

襯墊或 TRI-Foil® WP F-217 襯墊 (Tri-Seal Holdings Inc., Blauvelt, NY)。熟習此項技術者應瞭解，蓋子型號可隨瓶子型號變化。

在一些實施例中，本發明之醫藥組合物可經由劑量傳遞器件投與，該等劑量傳遞器件包括但不限於匙、滴管、量杯、圓筒形量勺、刻度吸管及經口注射器，其可視情況預先填充本發明醫藥組合物。

根據本發明方法之醫藥組合物可使用任何有效治療疾病之量進行投藥。所需之確切量將隨個體而變化，視個體之物種、年齡及一般狀況、感染之嚴重程度、特定試劑、其投藥模式及其類因素而定。為了投藥容易及劑量均一，較佳將醫藥組合物調配成口服藥物劑型。如本文中所使用之措辭「單位劑型」係指適於所治療之個體之試劑的實體不連續單位。然而，應瞭解，本發明醫藥組合物之每日總劑量將由主治醫師在合理的醫學判斷範圍內決定。任何特定病患或生物之具體有效劑量將視多種因素而定，包括所治療之疾病及疾病之嚴重程度；所採用之特定化合物之活性；所採用之特定組合物；病患之年齡、體重、一般健康、性別及飲食；投藥時間、投藥途徑及所採用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用之特定化合物組合或同時使用之藥物及醫學領域中所熟知之類似因素。如本文中所使用，術語「病患」意謂動物，較佳為哺乳動物，且最佳為人類。在某些實施例中，本發明化合物可以每天每公斤個體體重約 1.0 mg 至約 7.0 mg 且較佳約 1.4 mg

至約6.2 mg之總劑量經口投與，一天投與一或多次劑量，以獲得想要之治療效果。

口服藥物劑型之物理及化學穩定性可在於不同溫度下儲存不同長度之時間之後以習知方式測試，例如經由外觀、或式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的檢定、降解產物。

醫藥組合物之藥理學特性使其適於用於治療罹患或遭受由Aurora激酶、尤其Aurora A或B介導之疾病、病症或病狀的病患。抑制Aurora激酶活性，尤其Aurora A或B，可用以治療許多涉及細胞存活、增殖及遷移之疾病，包括慢性發炎增殖病症，例如牛皮癬及類風濕性關節炎；增殖性眼部病症，例如糖尿病性視網膜病變；良性增殖病症，例如血管瘤；及癌症。

在另一態樣中，本發明係關於治療癌症之方法，包含向有需要之個體投與治療有效量之本發明醫藥組合物。在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。可由本發明方法治療之實體腫瘤之非限制性實例包括胰臟癌；膀胱癌；結腸直腸癌；乳癌，包括轉移性乳癌；前列腺癌，包括雄性素依賴型及非雄性素依賴型前列腺癌；腎臟癌，包括例如轉移性腎細胞癌；肝細胞癌；肺癌，包括例如非小細胞肺癌(NSCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺腺癌；卵巢癌，包括例如進行性上皮癌或原發性腹膜癌；子宮頸癌；胃癌；食道癌；頭頸癌，包括例如頭頸鱗狀細胞癌；黑色素瘤；神經內分泌癌，包括轉移性神經內分泌腫瘤；腦瘤，包括

例如神經膠質瘤、退行性寡樹突膠質細胞瘤、成人多形性膠質母細胞瘤及成人退行性星狀細胞瘤；骨癌；及軟組織肉瘤。

在一些其他實施例中，癌症為惡性血液疾病。惡性血液疾病之非限制性實例包括急性骨髓性白血病(AML)；慢性骨髓白血病(CML)，包括加速型CML及CML急性期(CML-BP)；急性淋巴性白血病(ALL)；慢性淋巴性白血病(CLL)；霍奇金氏病(HD)；非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)，包括濾泡性淋巴瘤及套細胞淋巴瘤；B細胞淋巴瘤；T細胞淋巴瘤；多發性骨髓瘤(MM)；瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)；骨髓發育不良症候群(MDS)，包括頑固性貧血(RA)、頑固性貧血伴環狀鐵芽球(RARS)、頑固性貧血伴過量芽細胞(RAEB)及轉變中之RAEB(RAEB-T)；及骨髓增殖症候群。

在又其他實施例中，癌症選自由結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、前列腺癌及胰臟癌組成之群。在又其他實施例中，癌症選自由神經母細胞瘤或ALL組成之群。在某些特定實施例中，癌症為兒科神經母細胞瘤或兒科ALL。

醫藥組合物可用於單療法應用中以治療病症、疾病或症候群，其亦可用於組合療法中，在組合療法中，將使用本發明化合物或組合物(治療劑)與使用一或多種治療相同及/或其他類型病症、症候群及疾病之其他治療劑相組合。組合療法包括同時或相繼投與治療劑。或者，治療劑可組合成一種組合物以投與病患。

在一實施例中，本發明之醫藥組合物與其他治療劑組合使用，該等其他治療劑為諸如其他激酶抑制劑，尤其絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑。在一些實施例中，本發明之醫藥組合物與選自由細胞毒性劑、放射性療法及免疫療法組成之群的治療劑聯合投與。應瞭解，可進行其他組合，而該等組合仍在本發明範圍內。

為了更全面地瞭解本發明，陳述以下製備實例。此等實例說明如何製備或測試特定組合物，且不應解釋為以任何方式限制本發明之範圍。

#### 實例

式(II)4- $\{[9\text{-氯-}7\text{-}(2\text{-氟-}6\text{-甲氧基苯基})\text{-}5H\text{-嘓啶并}[5,4\text{-}d][2]\text{苯并氮呋-}2\text{-基}\}$ 胺基 $\}$ -2-甲氧基苯甲酸鈉多晶型形式1或形式2可根據WO 08/063525及US 08/0167292中所描述之合成方法來製備，該等文獻以全文引用之方式併入本文中。雖然本文所述之實例中使用式(II)4- $\{[9\text{-氯-}7\text{-}(2\text{-氟-}6\text{-甲氧基苯基})\text{-}5H\text{-嘓啶并}[5,4\text{-}d][2]\text{苯并氮呋-}2\text{-基}\}$ 胺基 $\}$ -2-甲氧基苯甲酸鈉多晶型形式2，但應瞭解，可使用式(II)之多晶型形式1或式(II)之任何多晶型形式來製備本發明之醫藥組合物。式(II)多晶型之其他實例可見於2010年2月19日申請之美國申請案第61/306,047號中，其以全文引用之方式併入本文中。

**實例1：**由下述製程製造25.0 kg批料。將式(II)4- $\{[9\text{-氯-}7\text{-}(2\text{-氟-}6\text{-甲氧基苯基})\text{-}5H\text{-嘓啶并}[5,4\text{-}d][2]\text{苯并氮呋-}2\text{-}$

基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉多晶型形式2(0.119 kg)過篩，並使用具有不鏽鋼航海型螺旋槳之IKA混合器型號RW-20以聚乙二醇400(7.5 kg)及丙二醇(7.5 kg)溶解，提供混合物#1。使用具有不鏽鋼航海型螺旋槳之IKA混合器型號RW-20另外混合碳酸氫鈉(0.105 kg)、70%山梨糖醇水溶液(7.5 kg)及純水(2.285 kg)，以提供混合物#2。在最後的混合步驟中，使用具有不鏽鋼航海型螺旋槳之IKA混合器型號RW-20將混合物#1與#2混合在一起，以提供均質溶液。隨後經由10 μM聚丙烯過濾器過濾此溶液，並儲存於用於大量儲存之具有PTFE襯墊之4 L琥珀玻璃罐中。隨後將此大量溶液分配至配有具有F217發泡聚乙烯襯墊之20-400白色聚丙烯蓋子的20 mL USP第I型硼矽酸鹽琥珀玻璃瓶中。該批料組成顯示於表1中。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
聚乙二醇400	溶劑	30.0
山梨糖醇 (以70%水溶液形式添加)	掩味劑	30.0
丙二醇	溶劑	30.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
純水	溶劑	9.11

表 1：醫藥組合物

實例 2：使用大體上與實例 1 中所述之程序類似的程序製備下表 2 中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	50.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
月桂基硫酸鈉	界面活性劑	0.50
對羥苯甲酸甲酯	防腐劑	0.18
對羥苯甲酸丙酯	防腐劑	0.02
純水	溶劑	48.41

表 2：醫藥組合物

實例 3：使用大體上與實例 1 中所述之程序類似的程序製

備下表3中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
甘油	溶劑	30.0
丙二醇	溶劑	30.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
山梨糖醇 (以70%水溶液形式添加)	掩味劑	30.0
對羥苯甲酸甲酯	防腐劑	0.18
對羥苯甲酸丙酯	防腐劑	0.02
純水	溶劑	8.91

表3：醫藥組合物

實例4：使用大體上與實例1中所述之程序類似的程序製備下表4中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	50.0
月桂基硫酸鈉	界面活性劑	0.50
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
麥芽糖醇	掩味劑	30.0
對羥苯甲酸甲酯	防腐劑	0.18
對羥苯甲酸丙酯	防腐劑	0.02
純水	溶劑	18.41

表4：醫藥組合物

實例5：使用大體上與實例1中所述之程序類似的程序製備下表5中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	50.0
月桂基硫酸鈉	界面活性劑	0.50
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
木糖醇	掩味劑	30.0
對羥苯甲酸甲酯	防腐劑	0.18
對羥苯甲酸丙酯	防腐劑	0.02
純水	溶劑	18.41

表5：醫藥組合物

實例6：使用大體上與實例1中所述之程序類似的程序製備下表6中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	15.0
甘油	溶劑	30.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
聚乙二醇400	溶劑	15.0
乙醯磺胺酸鉀	掩味劑	0.70
純水	溶劑	38.41

表6：醫藥組合物

實例 7：使用大體上與實例 1 中所述之程序類似的程序製備下表 7 中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	15.0
甘油	溶劑	30.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
聚乙二醇400	溶劑	15.0
山梨糖醇	掩味劑	20.0
純水	溶劑	19.11

表 7：醫藥組合物

實例 8：使用大體上與實例 1 中所述之程序類似的程序製備下表 8 中所示之醫藥組合物。

材料	功能	組成(% w/w)
式(II)化合物	原料藥	0.47
丙二醇	溶劑	15.0
甘油	溶劑	30.0
碳酸氫鈉	緩衝劑	0.42
聚乙二醇400	溶劑	15.0
山梨糖醇	掩味劑	21.0
乙醯磺胺酸鉀	掩味劑	0.40
人工泡泡糖調味料	掩味劑	0.35
純水	溶劑	17.36

表 8：醫藥組合物

實例9：分析方法。

使用 C18 管柱之逆相 HPLC，在室溫下以紫外光 (UV) 於 312 nm 下偵測。

移動相：梯度以 75% 移動相 A (含 0.1% 三氟乙酸之水) 及 25% 移動相 B (含 0.1% 三氟乙酸之乙腈) 開始，且在 42 分鐘後，以 15% 移動相 A 結束。

藉由將醫藥組合物等分試樣溶解於稀釋液中來製備測試樣品，稀釋液為 50:50 (v/v) 乙腈:水。藉由比較樣品與參考標準物之滯留時間來證實測試樣品中式 (I) 化合物之存在。所採用之參考標準物為已知量之具有已知純度的式 (II) 化合物。藉由將式 (II) 化合物溶解於 50:50 (v/v) 乙腈:水中來製備參考標準物。基於包括分子量換算之重量對重量比較，由峰下面積與參考標準物之峰下面積計算出樣品中式 (I) 化合物之存在量。分子量換算說明了式 (I) 對式 (II) 之分子量比率。或者，所採用之參考標準物可為已知量之具有已知純度的式 (I) 化合物，其可在與式 (II) 化合物之參考標準物相同的條件下製備。該方法之定量限為 0.05%，且計算之偵測限為 0.02%。

雖然吾人已描述許多本發明實施例，但顯而易見，可改變吾人之基本實例以提供其他利用本發明化合物與方法之實施例。因此，應瞭解，本發明之範疇由隨附申請專利範圍所界定，而非由已以實例之方式呈現的特定實施例所界定。

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99125331

C07D 487/04 (2006.01)

※ 申請日： 99.7.30

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/55 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/519 (2006.01)

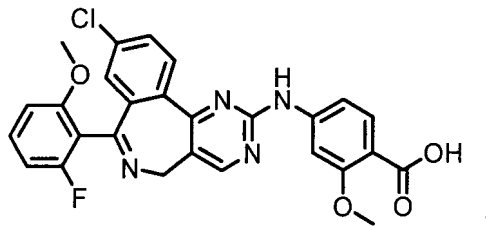
用於治療癌症及其他疾病或病症之醫藥組合物

A61P 35/00 (2006.01)

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF  
CANCER AND OTHER DISEASES OR DISORDERS

## 二、中文發明摘要：

本發明提供式(I)化合物：

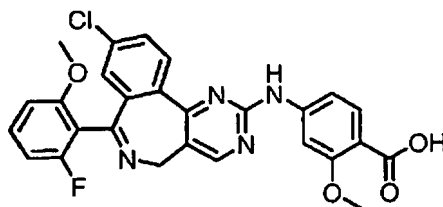


(I)

或其醫藥學上可接受之鹽的新穎醫藥組合物，其適於大量製造口服藥物劑型；用以製造該口服藥物劑型之方法；及該醫藥組合物用於治療罹患或遭受疾病、病症或病狀之病患的用途，該疾病、病症或病狀涉及細胞存活、增殖及遷移，包括慢性發炎增殖病症、增殖性眼部病症、良性增殖病症及癌症。

## 三、英文發明摘要：

This invention provides novel pharmaceutical compositions of the compound of formula (I):

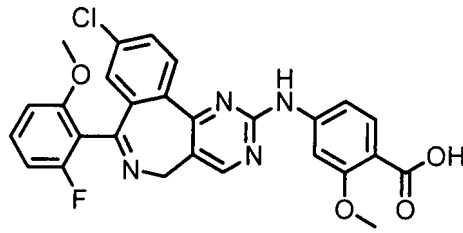


(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that are suitable for the bulk production of an oral pharmaceutical dosage form; processes for the production of said oral pharmaceutical dosage form; and the use of the pharmaceutical composition for the treatment of patients suffering from or subject to diseases, disorders, or conditions involving cell survival, proliferation and migration, including chronic inflammatory proliferative disorders, proliferative ocular disorders, benign proliferative disorders, and cancer.

## 七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物：

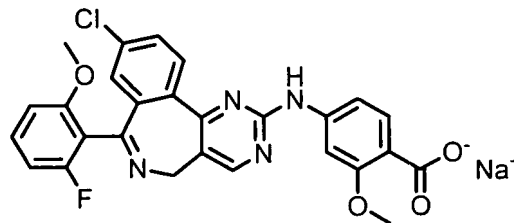


(I)

- 或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種溶劑、至少一種緩衝劑及視情況選用之一或多種醫藥學上可接受之賦形劑，該一或多種醫藥學上可接受之賦形劑獨立地選自由防腐劑及界面活性劑組成之群。
2. 如請求項1之醫藥組合物，其另外包含掩味劑。
3. 如請求項1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約0.05% w/w至約5% w/w之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約50% w/w至約99.2% w/w之溶劑、約0.01% w/w至約30% w/w之緩衝劑、不超過約5% w/w之防腐劑及不超過約5%之界面活性劑。
4. 如請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約0.05% w/w至約5% w/w之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約50% w/w至約99% w/w之溶劑、約0.01% w/w至約30% w/w之緩衝劑、不超過約60% w/w之掩味劑、不超過約5% w/w之防腐劑及不超過約5%之界面活性劑。
5. 如請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約

0.10% w/w至約2% w/w之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約65% w/w至約99% w/w之溶劑、約0.20% w/w至約3% w/w之緩衝劑及約15% w/w至約50% w/w之掩味劑。

6. 如請求項1之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約0.44% w/w之該式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、約99.14% w/w之溶劑及約0.42% w/w之緩衝劑。
7. 如請求項1至6中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物為液體口服藥物劑型。
8. 如請求項7之醫藥組合物，其中該劑型用於兒科給藥。
9. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該式(I)之鹽為式(II)之鈉鹽：



(II)

或其結晶形式。

10. 如請求項9之醫藥組合物，其中該醫藥組合物包含約0.47% w/w之該式(II)化合物或其結晶形式、約77.36% w/w之溶劑、約21.75% w/w之掩味劑及約0.42% w/w之緩衝劑。
11. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該式(I)化合物之存在量為約0.05% w/w至約5% w/w。

12. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該式(I)化合物之存在量為約0.10% w/w至約2% w/w。
13. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該溶劑之存在量為約50% w/w至約99% w/w。
14. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該溶劑之存在量為約65% w/w至約99% w/w。
15. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該溶劑選自由丙二醇、甘油、PEG400、PEG3350、純水及其混合物組成之群。
16. 如請求項15之醫藥組合物，其中該溶劑為PEG400、丙二醇及純水之混合物。
17. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該緩衝劑之存在量為約0.01% w/w至約30% w/w。
18. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該緩衝劑之存在量為約0.20% w/w至約3% w/w。
19. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該緩衝劑選自由碳酸氫鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀、碳酸氫鉀、碳酸鈉及碳酸鉀以及其混合物組成之群。
20. 如請求項19之醫藥組合物，其中該緩衝劑為碳酸氫鈉。
21. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該防腐劑存在時，存在量不超過約5% w/w。
22. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該防腐劑存在時，選自由對羥苯甲酸酯及其鈉鹽、苯甲酸鈉以及其混合物組

成之群。

23. 如請求項22之醫藥組合物，其中該防腐劑選自由對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯及其混合物組成之群。
24. 如請求項1或2之醫藥組合物，其中該界面活性劑存在時，存在量不超過約5% w/w。
25. 如請求項1之醫藥組合物，其中該界面活性劑存在時，選自由月桂基硫酸鈉、十二基硫酸鈉、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(poloxamer)、單油酸甘油酯及其混合物組成之群。
26. 如請求項25之醫藥組合物，其中該界面活性劑為月桂基硫酸鈉。
27. 如請求項2之醫藥組合物，其中該掩味劑之存在量為約5% w/w至約60% w/w。
28. 如請求項2之醫藥組合物，其中該掩味劑選自由山梨糖醇、麥芽糖醇、蔗糖、乙醯磺胺酸鉀(acesulfame potassium)及其混合物組成之群。
29. 如請求項28之醫藥組合物，其中該掩味劑為山梨糖醇。
30. 一種單位劑量醫藥組合物，其包含約0.05 mg/mL至約25 mg/mL式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。
31. 一種大量製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的液體口服藥物劑型之方法，其包含以下步驟：
  - (a-1)將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於包含至少一種溶劑、至少一種緩衝劑及視情況選用之一或多種掩味劑的混合物中；

- (a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及
- (a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

32. 如請求項1之方法，其包含以下步驟：

(a-1)將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽溶解於包含丙二醇、純水、PEG400、山梨糖醇、乙醯磺胺酸鉀及碳酸氫鈉之混合物中；

- (a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及
- (a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

33. 如請求項1之方法，其包含以下步驟：

(a-1)將式(II)化合物或其結晶形式溶解於包含丙二醇、水、PEG400、山梨糖醇、乙醯磺胺酸鉀及碳酸氫鈉之混合物中；

- (a-2)經由適合型號之過濾器過濾(a-1)所產生之溶液；及
- (a-3)將(a-2)所產生之過濾溶液裝入適合的瓶子中。

34. 一種如請求項1之醫藥組合物的用途，其用於製造治療癌症之藥劑。

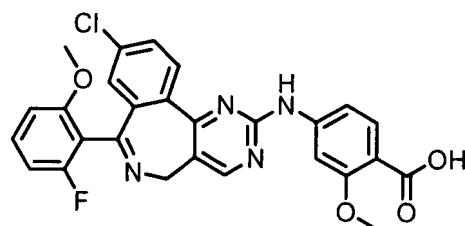
35. 如請求項34之用途，其中該癌症選自由結腸直腸癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、前列腺癌、胰臟癌、神經母細胞瘤及ALL組成之群。

## 四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)