(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112218618 B
(45)授权公告日 2025.04.04

(21)申请号 201980037499.4
(22)申请日 2019.06.04
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112218618 A
(43)申请公布日 2021.01.12
(30)优先权数据
62/681,722 2018.06.07 US
62/754,651 2018.11.02 US
62/796,133 2019.01.24 US
62/841,882 2019.05.02 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2019/054643 2019.06.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/234632 EN 2019.12.12
(73)专利权人 辉瑞公司
地址 美国纽约
(72)发明人 J·J·赫西 A·G·布赖特
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司 72002
专利代理师 安琪 张晓威
(51)Int.Cl.
A61K 9/08(2006.01)
A61K 9/19(2006.01)
A61K 47/12(2006.01)
A61K 47/40(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 107205923 A,2017.09.26
CN 106163503 A,2016.11.23
US 2003/0068340 A1,2003.04.10
CN 102036995 A,2011.04.27
审查员 徐妮娜

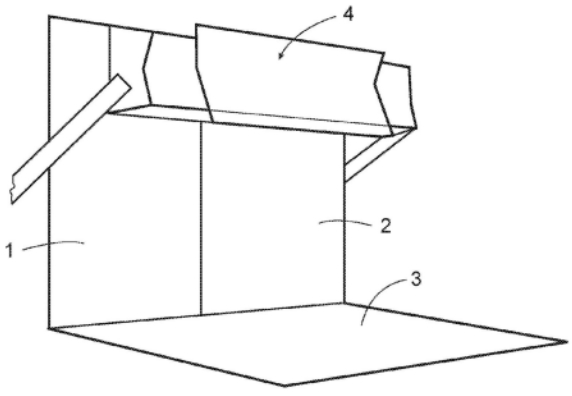
权利要求书4页 说明书27页 附图1页

(54)发明名称

包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的水性制剂

(57)摘要

本发明涉及一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其为澄清溶液,条件是所述有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。此类制剂尤其适用于向患者静脉内或肠胃外给药。



CN 112218618 B

1.水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以至少6mg/ml的溶液浓度存在,且其中以足够的量存在所述药学上可接受的有机或无机酸及所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,其中所述药学上可接受的有机或无机酸是乳酸、乙酸、顺丁烯二酸、丁二酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、盐酸或正磷酸,并且其中所述药学上可接受的有机或无机酸以50mM至100mM的溶液浓度存在;其中所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精,并且其中所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精的量为20%w/v。

2.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乙酸盐、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至15mg/ml或6mg/ml至小于20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

3.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

4.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其丁二酸盐、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至65mg/ml或6mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

5.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其柠檬酸盐、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至55mg/ml或6mg/ml至小于60mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

6.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其苹果酸盐、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至65mg/ml或6mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊

精以提供澄清溶液。

7.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其酒石酸盐、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至65mg/ml或6mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

8.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其盐酸盐、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至60mg/ml或6mg/ml至小于65mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

9.权利要求1的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至50mg/ml或6mg/ml至小于55mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

10.水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,并且其中所述乳酸以30mM至150mM的溶液浓度存在;其中所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精,并且其中所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精的量为20%w/v。

11.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

12.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

13.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯

基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

14.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

15.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

16.权利要求10的水性药物制剂,其中所使用的所述药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

17.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml或6mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

18.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及2-羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

19.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及2-羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

20.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/

ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中乳酸浓度为30mM至100mM且2-羟基丙基-β-环糊精浓度为15mg/ml至120mg/ml、20mg/ml至120mg/ml或35mg/ml至120mg/ml以提供澄清溶液。

21.权利要求10的水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以10mg/ml至30mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中乳酸浓度为30mM至100mM且2-羟基丙基-β-环糊精浓度为35mg/ml至120mg/ml以提供澄清溶液。

22.冻干制剂,其可通过冷冻干燥权利要求1至21中任一项的制剂而获得。

23.权利要求22的冻干制剂,其还含有增量剂。

24.权利要求23的冻干制剂,其中所述增量剂为甘露醇。

25.水溶液药物制剂,其可通过使用水或包含渗透调节剂的水溶液复原或配制权利要求22至24中任一项的冻干制剂而以澄清溶液的形式获得。

26.权利要求25的水溶液药物制剂,其中所述渗透调节剂为右旋糖、蔗糖或甘露醇,或者其任意两者或更多者的混合物。

27.权利要求1的水性药物制剂,其在必要时经调节以具有适于静脉内或肠胃外给药的pH。

28.权利要求1的制剂,其用作药物。

29.权利要求1的制剂,其用于治疗癌症。

30.有效量的权利要求1的制剂在制备用于在哺乳动物中治疗癌症的药物中的用途。

包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的水性制剂

[0001] 制剂

[0002] 本发明涉及一种药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐。更具体地,本发明涉及一种水性药物制剂(pharmaceutical aqueous formulation),其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐,其为澄清溶液。此类制剂尤其适用于向患者静脉内或肠胃外给药。

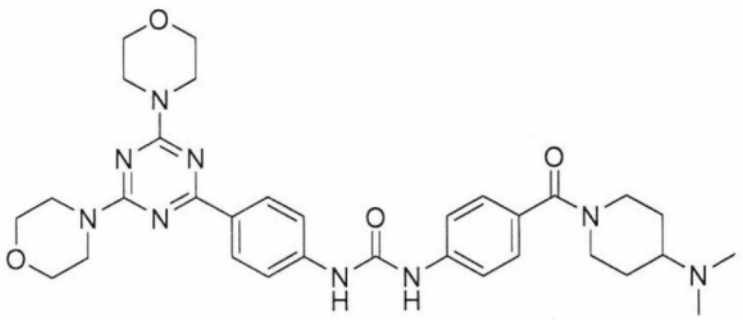
背景技术

[0003] 1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲及其制备公开于WO2009/143313中。该化合物为PI3激酶及mTOR的抑制剂,其用于治疗癌症。

[0004] 1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的晶体形式及其制备方法公开于WO2010/096619中。

[0005] WO2016/097949描述了适用于静脉内给药的水溶液药物制剂(pharmaceutical aqueous solution formulation),其包含(i)1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以小于6mg/ml的溶液浓度存在,且存在足够的乳酸以提供澄清溶液;或(ii)1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以小于4mg/mL的溶液浓度存在,且存在足够的正磷酸以提供澄清溶液。亦描述了此类制剂的冻干。在所测试的多种酸(即柠檬酸、丁二酸、乙酸、甘氨酸、酒石酸、顺丁烯二酸、苹果酸、盐酸、乳酸及正磷酸)中,发现仅乳酸及正磷酸能够产生1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的浓度为3mg/ml或更高的澄清溶液。

[0006] 1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲亦称为gedatolisib,其具有以下化学结构:

[0007] 

[0008] 1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲

[0009] 1-(4-{[4-二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲可以晶体形式制备,且在25℃及60％相对湿度(RH)下以此形式保持化学及物理稳定长达3年。然而,该游离碱的水溶性不足以制备适用于以所需治疗剂量水平静脉内或肠胃外给药的水溶液制剂。

[0010] 需要研发1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的药学上可接受的水溶液制剂,其优选地(a)在储存时(例如在25℃及60％RH下)保持化学稳定,(b)有助于药物向哺乳动物(包括人类)的有效静脉内(或肠胃外)给药,及(c)优选地,实现至少6mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的溶液浓度。

[0011] 发明概述

[0012] 为了实现使用市售药品的单瓶呈现形式对个体进行给药,需要至少6mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的溶液浓度。含有小于6mg/ml药品溶液的冻干药品(供复原)会需要多个小瓶来递送所需的治疗剂量。鉴于对这些产品类型的当前监管预期,用多个小瓶进行剂量递送的方法并不理想。

[0013] 优选地,鉴于此药物的特定的药物动力学及生物利用度特征,该制剂适用于1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的静脉内或肠胃外给药。

[0014] 任何药物的静脉内制剂必须为有助于对患者进行安全及有效给药的溶液剂。其必须是无颗粒的,且不形成凝胶或悬浮液。优选澄清水溶液。

[0015] 本文中的“澄清溶液”定义为视觉上澄清的溶液,其可具有溶液乳白色(solution opalescence),其基本上不含任何可在目视检查时观测到的可见颗粒。一般而言,若观测到任何颗粒物质,则该制剂不适用于静脉内给药且不应使用,因为可能发生血管阻塞。相应地,鉴于目视测试的定性性质,术语“基本上不含任何可见颗粒”通常在未观测到可见颗粒物质时适用。

[0016] 颗粒物质可定义如下:

[0017] • 斑点--不放大时无法测定其形状的分散颗粒

[0018] • 烟雾或漩涡--看起来像烟雾或龙卷风的细微颗粒,且通常来源于样品瓶底且在转动小瓶时向上旋转

[0019] • 絮状物质--松散聚集的颗粒或软片

[0020] • 具有明确形状或可被描述为玻璃样、看起来像金属等特征的颗粒。

[0021] 目视检查可根据欧洲药典方法2.9.20(European Pharmacopoeia Method 2.9.20)中题为“Particulate contamination:visible particles”中定义的方法进行(参见图1)。此方法测定由可能存在于溶液中的除气泡以外的外来、移动、不溶解的颗粒造成的注射剂及输注剂的颗粒污染。该测试意欲提供用于目视评估肠胃外溶液在可见颗粒方面的质量的简单操作。

[0022] 该方法陈述:“从容器移除任何黏附的标签,并洗涤且干燥容器外侧。轻缓地转动

或倒置容器,确保不引入气泡,且在白色面板前观测约5秒。在黑色面板前重复该操作。记录任何颗粒的存在。”

[0023] 用于本发明的根据欧洲药典方法2.9.20的适合的方法描述于实施例1(i)中。

[0024] 亦可使用其他经验证的方法测定是否存在可见颗粒。此类方法包括光学偏振显微法(Optical Polarised Microscopy,“OPM”)。用于本发明的适合的OPM方法描述于实施例1(ii)中。

[0025] 不希望受理论约束,任何乳白色色调可由发色液晶(chromonic liquid crystal)形成引起。发色液晶是通过形成分子的π-π堆积芳族部分而形成的,其形成分子的二聚物、三聚物及低分子量寡聚物的柱样堆积。可经由OPM证实所形成的堆积为与发色液晶相关的非晶微结构。该非晶微结构呈现非永久性相互作用,且存在运动以使系统保持自由能平衡。溶液的乳白色是由归因于形成这些堆积的溶液折射率变化而引起的。溶液的OPM显微照片会证实不存在结晶物质,而是存在发色液晶相。存在液晶相会引起溶液不透明或具有乳白色,这是由于所形成的溶液中存在折射率差异。关于液晶形成的论述,参见“Optical Properties of Condensed Matter and Applications”,Jai Singh(编),ISBN:978-0-470-02193-4,Wiley,2006年10月。

[0026] 现意外地发现,通过使用药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精,可制备呈澄清溶液形式的水性药物制剂,其包含(a)1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲溶液,其溶液浓度显著高于6mg/ml,及(b)一系列药学上可接受的有机或无机酸之一。

附图说明

[0027] 图1再现出版物“欧洲药典方法2.9.20”的图2.9.20.-1,且描述由检视台组成的装置,该检视台包括:保持在垂直位置的大小适当的无光泽黑色面板(1);在黑色面板旁的保持在垂直位置的大小适当的防炫白色面板(2);在垂直面板底部保持在水平位置的大小适当的防炫白色面板(3);及配有适合的经遮光的白色光源且配有适合的散光器(含有两根各长525mm的13瓦特荧光灯管的检视照明器是适合的)的可调节式灯座(4)。将在检视点处的照明强度维持在2000至3750勒克司,但对于彩色玻璃及塑料容器优选使用更高的值。

[0028] 发明详述

[0029] 因此,本发明涉及一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其为澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸(下文中称为“本发明的制剂”)。

[0030] 更特别地,本发明涉及一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0031] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基

氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0032] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0033] 在此类实施方案中,当适用时,形成该药学上可接受的有机或无机酸盐的酸与该药学上可接受的有机或无机酸优选是相同的。

[0034] 优选地,所使用的药学上可接受的有机酸(包括用于其盐的酸)为乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、丁二酸、乙酸或顺丁烯二酸。当适用时,可以其外消旋形式或以单一立体异构形式(或其混合物)使用该酸。

[0035] 优选地,所使用的药学上可接受的无机酸(包括用于其盐的酸)为盐酸或正磷酸。

[0036] 药学上可接受的β-环糊精的实例为2-羟基丙基-β-环糊精及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)。此类药学上可接受的γ-环糊精的实例为γ-环糊精及2-羟基丙基-γ-环糊精。优选地,本发明的制剂中使用羟基丙基-β-环糊精。已发现,通过使用药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精,可获得澄清溶液,其不具有乳白色和/或与在不存在环糊精组分的情况下可获得的相比含有更高浓度的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲。

[0037] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以至少6mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以至少6mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0039] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的药学上可接受的有机或无机酸盐、药学上可接受的有机或无机酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-

4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以至少6mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的药学上可接受的有机或无机酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液,条件是该有机或无机酸(包括其盐)不为磺酸。

[0040] 乳酸制剂

[0041] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0042] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0043] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0044] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0045] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0046] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乳酸盐、乳酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-

1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0047] 优选地,对于含有乳酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0048] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至25mg/ml或6mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0049] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml或6mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及2-羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0050] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乳酸及2-羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0051] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乳酸盐、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中乳酸浓度为10mM至100mM、15mM至100mM或30mM至100mM且2-羟基丙基-β-环糊精浓度为15mg/ml至120mg/ml、20mg/ml至120mg/ml或35mg/ml至120mg/ml以提供澄清溶液。

[0052] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乳酸、2-羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以10mg/ml至30mg/ml或10mg/ml至20mg/ml

的溶液浓度存在,且其中乳酸浓度为20mM至100mM或30mM至100mM且2-羟基丙基-β-环糊精浓度为35mg/ml至120mg/ml以提供澄清溶液。

[0053] 在此类乳酸制剂中,可使用DL-乳酸、D-乳酸或L-乳酸或其任意组合。优选使用DL-乳酸。

[0054] 乙酸制剂

[0055] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乙酸盐、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至15mg/ml或3mg/ml至小于20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0056] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至15mg/ml或3mg/ml至小于20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0057] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乙酸盐、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至15mg/ml或3mg/ml至小于20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0058] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其乙酸盐、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至15mg/ml、8mg/ml至15mg/ml或10mg/ml至15mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至15mg/ml、8mg/ml至15mg/ml或10mg/ml至15mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0060] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的乙酸盐、乙酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以6mg/ml至15mg/

ml、8mg/ml至15mg/ml或10mg/ml至15mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的乙酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0061] 优选地,对于含有乙酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)。

[0062] 顺丁烯二酸制剂

[0063] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0064] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0065] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0067] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存

在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0068] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0069] 优选地,对于含有顺丁烯二酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0070] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至20mg/ml或3mg/ml至小于25mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0071] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其顺丁烯二酸盐、顺丁烯二酸、γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至15mg/ml或3mg/ml至小于20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的顺丁烯二酸及γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0072] 丁二酸制剂

[0073] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其丁二酸盐、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0074] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0075] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基

氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的丁二酸盐、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0076] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其丁二酸盐、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0077] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0078] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的丁二酸盐、丁二酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0079] 优选地,对于含有丁二酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0080] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其丁二酸盐、丁二酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至25mg/ml或3mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0081] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其丁二酸盐、丁二酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-

基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至20mg/ml或3mg/ml至小于25mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的丁二酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0082] 柠檬酸制剂

[0083] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其柠檬酸盐、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至55mg/ml或3mg/ml至小于60mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0084] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至55mg/ml或3mg/ml至小于60mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0085] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的柠檬酸盐、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至55mg/ml或3mg/ml至小于60mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0086] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其柠檬酸盐、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0087] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0088] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基

氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的柠檬酸盐、柠檬酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0089] 优选地,对于含有柠檬酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0090] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其柠檬酸盐、柠檬酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至25mg/ml或3mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0091] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其柠檬酸盐、柠檬酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至20mg/ml或3mg/ml至小于25mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的柠檬酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0092] 苹果酸制剂

[0093] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其苹果酸盐、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0094] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0095] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的苹果酸盐、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌

啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0096] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其苹果酸盐、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0097] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0098] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的苹果酸盐、苹果酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0099] 优选地,对于含有苹果酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0100] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其苹果酸盐、苹果酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0101] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其苹

果酸盐、苹果酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至25mg/ml或3mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的苹果酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0102] 酒石酸制剂

[0103] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其酒石酸盐、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0104] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0105] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的酒石酸盐、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至65mg/ml或3mg/ml至小于70mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0106] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其酒石酸盐、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0107] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0108] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的酒石酸盐、酒石酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0109] 优选地,对于含有酒石酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0110] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其酒石酸盐、酒石酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0111] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其酒石酸盐、酒石酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至25mg/ml或3mg/ml至小于30mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的酒石酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0112] 盐酸制剂

[0113] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其盐酸盐、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至60mg/ml或3mg/ml至小于65mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0114] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至60mg/ml或3mg/ml至小于65mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0115] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的盐酸

盐、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至60mg/ml或3mg/ml至小于65mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0116] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其盐酸盐、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0117] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0118] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的盐酸盐、盐酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0119] 优选地,对于含有盐酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0120] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其盐酸盐、盐酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至35mg/ml或3mg/ml至小于40mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0121] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基

氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其盐酸盐、盐酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以3mg/ml至30mg/ml或3mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的盐酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0122] 正磷酸制剂

[0123] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至50mg/ml或4mg/ml至小于55mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0124] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至50mg/ml或4mg/ml至小于55mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0125] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的磷酸盐、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至50mg/ml或4mg/ml至小于55mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0126] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0127] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接

受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0128] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的磷酸盐、正磷酸、药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至25mg/ml、4mg/ml至20mg/ml、4mg/ml至15mg/ml、6mg/ml至25mg/ml、6mg/ml至20mg/ml、6mg/ml至15mg/ml、4mg/ml至30mg/ml、6mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至30mg/ml、10mg/ml至35mg/ml、10mg/ml至25mg/ml或10mg/ml至20mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精以提供澄清溶液。

[0129] 优选地,对于含有正磷酸的本发明的以上实施方案,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)或γ-环糊精。更优选地,所使用的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精为2-羟基丙基-β-环糊精或γ-环糊精。

[0130] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸、羟基丙基-β-环糊精及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至35mg/ml或4mg/ml至小于40mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及羟基丙基-β-环糊精以提供澄清溶液。

[0131] 在本发明的一个实施方案中,提供一种水性药物制剂,其包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲或其磷酸盐、正磷酸、磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及水,其中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲以4mg/ml至30mg/ml或4mg/ml至小于35mg/ml的溶液浓度存在,且其中存在足够的正磷酸及磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)以提供澄清溶液。

[0132] 本文所提及的"溶液浓度"值涉及本发明的制剂中1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的游离碱的浓度。

[0133] 本发明的制剂可直接向患者静脉内或肠胃外给药(以避免发生降解),优选添加渗透调节剂。或者,为了在日后向患者给药,可首先将此类制剂(任选地含有增量剂和/或渗透调节剂)冷冻干燥以制备在储存时保持化学稳定(优选至少2年)的冻干固体组合物,之后可在通过静脉内(或肠胃外)途径向患者给药之前立即配制(constitute)或复原该冻干固体组合物以得到澄清水溶液,优选地在必要时添加渗透调节剂。所复原或配制的溶液可在向患者给药之前添加至输液袋中。

[0134] 用于本发明的制剂中的药学上可接受的有机或无机酸的浓度优选为10mM至200mM或50mM至200mM,优选为约50mM、约100mM或约150mM。优选地,该药学上可接受的有机或无机酸的浓度为约100mM。

[0135] 用于本发明的制剂中的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精的量优选为2%w/v至30%w/v、5%w/v至20%w/v或15%w/v至30%w/v,优选为约20%w/v或约25%w/v。优选地,用于本发明的制剂中的药学上可接受的β-环糊精或γ-环糊精的量为约20%w/v。

[0136] 若要将本发明的制剂冷冻干燥以产生冻干固体组合物,则可在冷冻干燥过程开始之前将增量剂添加至制剂中。增量剂的主要功能是使冷冻干燥固体具有不会崩溃的结构完整性,其会实现在给药之前水性制剂的快速复原或配制,且其应亦有助于有效冻干。通常在制剂中溶质的总质量小于2g/100ml时使用增量剂。亦可添加增量剂以实现与血液的等渗性。增量剂可选自糖、糖醇、氨基酸或聚合物,或为其任意两者或更多者的混合物。优选地,增量剂为糖或糖醇或其混合物。优选地,糖为蔗糖。优选地,糖醇为甘露醇。

[0137] 优选地,若存在增量剂,则使用5w/v至10%w/v的增量剂。

[0138] 冻干固体组合物的复原可通过添加在冻干之前存在的必需量的水以获得澄清溶液来实现。任何可在使用之前添加渗透调节剂。

[0139] 冻干固体组合物的配制可通过使用适量水和/或适合的渗透调节剂的水溶液以确保获得澄清溶液来实现。

[0140] 在经由注射将制剂静脉内或肠胃外给药至患者之前,可存在渗透调节剂以避免红细胞的皱缩或溶解,及减轻或避免患者的疼痛与不适。这需要欲给药至患者的制剂具有与患者血液大致相同的有效渗透压。

[0141] 适合的渗透调节剂为非离子性渗透调节剂,诸如甘油、山梨糖醇、甘露醇、蔗糖、丙二醇或右旋糖或其任意两者或更多者的混合物。优选地,非离子性渗透调节剂为右旋糖、蔗糖或甘露醇或其任意两者或更多者的混合物。

[0142] 优选地,使用1%w/v至5%w/v的渗透调节剂。

[0143] 适用于静脉内给药的本发明的水性药物制剂通常具有3至9的pH。然而,在某些环境中容许更低的pH。优选地,pH为3至8或4至8。

[0144] 本发明的制剂可用于哺乳动物(包括人类)的癌症的治愈性、缓解性或预防性治疗。所治疗的癌症可选自:白血病、皮肤癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肾癌、胃癌及脑癌。

[0145] 使用本文中公开的制剂,通过静脉内途径给药以用于治疗癌症的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的周剂量优选为每周100mg至400mg。

[0146] 以下实施例描述本发明的制剂的制备。

[0147] 实施例1

[0148] 制备包含35mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、20%w/v 2-羟基丙基-β-环糊精及盐酸的水溶液药物制剂

[0149] 用灌注用水(80ml)稀释盐酸(1M水溶液)(10ml,100mM)。添加2-羟基丙基-β-环糊精(93%w/w调节效价)(21.57g,147.2mM)并搅拌溶液直至获得无颗粒溶液。向该溶液中添加1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(3500mg,56.9mM)并搅拌直至获得无颗粒溶液。在搅拌下添加灌注用水以达到100ml的目标体积。

[0150] (i)目视分析

[0151] 根据欧洲药典方法2.9.20中所定义的目视方法(使用抵靠着无光泽黑色面板及白色面板的Verivide(商标)灯箱(light cabinet)及3250勒克司读数值的测光计)分析制剂

样品以测定是否存在微晶或颗粒。在溶液刚制成时且然后在24小时后通过此方法测试样品。

[0152] (ii)OPM分析

[0153] 将制剂样品置放于干净的显微载玻片上并用盖玻片覆盖。接着,通过OPM使用非偏振光及交叉偏振光两者在Nikon LV 100POL(商标)显微镜下,使用10×放大透镜及10×放大目镜分析制剂样品以测定是否存在微晶或颗粒。使用DFK 23UP031 TIS USB 3.0CMOS(商标)彩色工业摄影机5MP 1/2,5″及影像撷取软件记录影像。亦使用制剂样品在玻璃毛细管中重复该操作。在溶液刚制成时且然后在4小时及24小时后通过此方法测试样品。

[0154] 实施例2

[0155] 制备包含30mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、20%w/v磺丁基醚-β-环糊精(SBECD)及酒石酸的水溶液药物制剂

[0156] 用灌注用水(80ml)稀释酒石酸(外消旋)(99%w/w效价)(1.5g,100mM)。添加磺丁基醚-β-环糊精(90%w/w调节效价)(22.18g,195mM)并搅拌溶液直至获得无颗粒溶液。向该溶液中添加1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(3000mg,48.7mM)并搅拌直至获得无颗粒溶液。在搅拌下添加灌注用水以达到100ml的目标体积。

[0157] 根据实施例1的方法分析制剂样品。

[0158] 实施例3

[0159] 制备包含45mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、20%w/v γ-环糊精及正磷酸的水溶液药物制剂

[0160] 用灌注用水(80ml)稀释正磷酸(99%w/w假设效价)(979mg,100mM)。添加γ-环糊精(假设100%效价)(20g,154mM)并搅拌溶液直至获得无颗粒溶液。向该溶液中添加1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(4500mg,73.1mM)并搅拌直至获得无颗粒溶液。在搅拌下添加灌注用水以达到100ml的目标体积。

[0161] 根据实施例1的方法分析制剂样品。

[0162] 实施例4

[0163] 制备本发明的水溶液药物制剂的冻干组合物

[0164] 将本发明的水溶液药物制剂(例如根据实施例1至3中的任一者制备)填充至10mL小瓶中达到3ml的目标体积。用20mm Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised(商标)塞子将小瓶部分塞住(非密封)。将小瓶装载至不锈钢托盘中并插入LSL1000(商标)冷冻干燥机中。将搁板温度设定为5℃。接着根据习知操作进行冷冻干燥循环。

[0165] 在冷冻干燥循环完成后,用经无菌过滤的氮气将冷冻干燥机回填至500托(约666毫巴或66,600帕斯卡)的设定值,并使用塞子完全封闭小瓶。随后使用经无菌过滤的空气使冷冻干燥机通气达到大气压,并从冷冻干燥机卸除小瓶。

[0166] 各小瓶含有呈固体状的冷冻干燥(冻干)制剂。

[0167] 实施例5

[0168] 由本发明的冻干固体组合物复原本发明的水溶液药物制剂

[0169] 如下复原小瓶中的实施例4中所制备的冻干固体组合物。

[0170] 使用注射器将灌注用水(3ml)注入含有实施例4中所制备的冻干组合物的小瓶中。使混合物涡旋直至获得无颗粒溶液。

[0171] 实施例6

[0172] 制备包含10mg/ml的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、5%w/v 2-羟基丙基-β-环糊精及乳酸的水溶液药物制剂的冻干组合物

[0173] 用灌注用水(1275mL)稀释DL-乳酸(4.505g,30mM)。添加2-羟基丙基-β-环糊精(92.85%w/w调节效价)(80.775g,35.7mM)并搅拌溶液直至获得无颗粒溶液。向溶液中添加1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(15.00g,16.24mM)并搅拌直至获得无颗粒溶液。在搅拌下添加灌注用水以达到1500mL的目标体积。

[0174] 将(上述)本发明的水溶液药物制剂填充至20mL小瓶中,达到7ml的目标体积。用20mm Gray Lyo D777-1 V10-F597W FluroTec Siliconised(商标)塞子将小瓶部分塞住(非密封)。将小瓶装载至不锈钢托盘中并插入LSL1000(商标)冷冻干燥机中。接着根据习知操作进行冷冻干燥循环。

[0175] 在冷冻干燥循环完成后,用经无菌过滤的氮气将冷冻干燥机回填至500托(约666毫巴或66,600帕斯卡)的设定值,并使用塞子完全封闭小瓶。随后使用经无菌过滤的空气使冷冻干燥机通气达到大气压,并从冷冻干燥机卸除小瓶。

[0176] 各小瓶含有呈固体状的冷冻干燥(冻干)制剂。

[0177] 制备包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲、β-环糊精或γ-环糊精及药学上可接受的有机或无机酸的水溶液药物制剂的其他实施例

[0178] 使用与实施例1至3的方法类似的方法,使用列表于下文中的成分规格制备以下列表的实施例(通过打勾或打叉指示)(目标体积=100ml)。

[0179] 通过欧洲药典方法2.9.20中所定义的目视方法及如实施例1中所描述的OPM方法两者分析这些实施例。结果亦列表于下文中。

[0180] 在此表中,“无颗粒”意谓制剂为视觉上澄清的且不含可见微晶或颗粒,且符合如先前所描述的所需的“澄清溶液”的定义。

[0181]

API mg/ml / API mM			10/ 16.7	15/ 24.4	20/ 32.5	25/ 40.6	30/ 48.7	35/ 56.8	40/ 65.0	45/ 73.1	50/ 81.2	55/ 89.3	60/ 97.5	65/ 105.6	70/ 113.7
HCl	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)							
HCl	100 mM	HPBCD (20% w/v)				√	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)					
HCl	100 mM	γ-CD (20% w/v)				√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)	
正磷酸	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)							
正磷酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)				√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)					
正磷酸	100 mM	γ-CD (20% w/v)				√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)			
乳酸*	100 mM	HPBCD (20% w/v)	√	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)							
乳酸*	100 mM	α CD (20% w/v)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)							
乳酸*	100 mM	γ-CD (20% w/v)	√	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)							
乳酸*	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)								

[0182]

API mg/ml / API mM			10/16.7	15/24.4	20/32.5	25/40.6	30/48.7	35/56.8	40/65.0	45/73.1	50/81.2	55/89.3	60/97.5	65/105.6	70/113.7
酒石酸*	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)								
酒石酸*	100 mM	HPBCD (20% w/v)			√	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)						
酒石酸*	100 mM	γ-CD (20% w/v)			√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)
苹果酸*	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√	√ (1)	√ (1)	× (2)								
苹果酸*	100 mM	HPBCD (20% w/v)			√	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)						
苹果酸*	100 mM	γ-CD (20% w/v)			√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)
柠檬酸	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√ (1)	√ (1)	× (2)									
柠檬酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)		√	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)							
柠檬酸	100 mM	γ-CD (20% w/v)		√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)		
丁二酸	100 mM	SBECD (20% w/v)	√	√ (1)	√ (1)	× (2)									
丁二酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)		√	√ (1)	√ (1)	× (2)	× (2)							
丁二酸	100 mM	γ-CD (20% w/v)		√	√	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	√ (1)	× (2)

[0183]

API mg/ml / API mM			10/16.7	15/24.4	20/32.5	25/40.6	30/48.7	35/56.8	40/65.0	45/73.1	50/81.2	55/89.3	60/97.5	65/105.6	70/113.7
对甲苯磺酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)		
对甲苯磺酸	100 mM	SBECD (20% w/v)	× (2)	× (2)	×(2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)	× (2)		
乙酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)		√ (1)	× (2)										
乙酸	100 mM	SBECD (20% w/v)		√ (1)	× (2)										
乙酸	100 mM	γ-CD (20% w/v)		√ (1)	× (2)										
顺丁烯二酸	100 mM	HPBCD (20% w/v)			√ (1)	× (2)	× (2)								
顺丁烯二酸	100 mM	SBECD (20% w/v)				√ (1)	√ (1)	× (2)							
顺丁烯二酸	100 mM	γ-CD (20% w/v)		√ (1)	× (2)										

[0184] 关键词

[0185] API＝1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲

[0186] *＝以外消旋形式使用的酸

[0187] HPBCD＝2-羟基丙基-β-环糊精

[0188] SBECD＝磺丁基醚-β-环糊精

[0189] γCD＝γ-环糊精

[0190] αCD＝α-环糊精

[0191] (1)＝无颗粒(且非乳白色)。所有这些所研究的实施例皆不含可见微晶或颗粒物质,且符合如先前所描述的所需的“澄清溶液”的定义。

[0192] (2)＝颗粒悬浮液

[0193] 本发明的冻干固体制剂的化学稳定性

[0194] 根据实施例6制备本发明的冻干制剂样品(“样品A”)。

[0195] 单独的一部分样品A各自容纳于20mL透明小瓶中,且一份在25℃/60％相对湿度(“RH”)下储存6个月,另一份在40℃/75％RH下储存6个月。

[0196] 在如上储存6个月之后,使用超高效液相色谱法(UHPLC),使用以下方法测试各单独样品的化学纯度,以测量在测试期间的任何化学降解。

[0197] UHPLC方法

[0198] 溶液、样品、标准品及UHPLC方法如下:

[0199] 参比标准品:具有已知效价值的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-

3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲。

[0200] 稀释剂:乙腈/水/三氟乙酸(750:250:1v/v/v)

[0201] 流动相A:乙腈/水/三氟乙酸(97:3:1v/v/v)

[0202] 流动相B:乙腈/三氟乙酸(1000:1v/v)。

[0203] (注意:可使用适当组分比率制备体积更大或更小的溶液)

[0204] 标准制剂及检验标准制剂:

[0205] •精确制备两份浓度为约0.2mg/mL(+/-10%)的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲参比标准品于稀释剂中的溶液,并精确记录两者的浓度。这些为标准制剂及检验标准制剂。

[0206] 敏感性溶液:

[0207] •使用稀释剂将标准制剂精确地稀释至1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲的浓度为约0.1微克/毫升。

[0208] 样品制备:

[0209] •在储存之后如下复原样品A:在20ml小瓶中向各样品添加7.0ml水,振摇小瓶以溶解固体并等待气泡消失。将1.0ml该溶液转移至50ml容量瓶中。用稀释剂稀释至设定体积。

[0210] 色谱条件:

[0211] •液相色谱系统--具有380μl Jet Weaver™的Agilent 1290Infinity II™

[0212] •柱:Waters BEH C18™15cm×2.1mm,1.7μm或等效物

[0213] •柱温:20℃

[0214] •进样量:2μL

[0215] •流速:0.25mL/min

[0216] •流通池:G4212-60008,10mm路径长度,1.0μL

[0217] •检测:240nm/4nm狭缝宽度下的UV

[0218] •运行时间:77分钟

[0219] •流动相A

[0220] •流动相B

[0221] •探针洗涤溶液(needle wash solution):水/乙腈(95:5v/v),多次洗涤,20s。

[0222] •密封洗涤溶液(seal wash solution):水/丙-2-醇(90:10v/v)

[0223] 线性梯度表:

[0224]

时间(分钟)	%流动相A	%流动相B
0	95	5
5.0	95	5
31.4	78	22
42.3	78	22
65.0	5	95
67.0	5	95
67.1	95	5
77.0	95	5

[0225] 说明性注释

[0226] 在开始分析之前,用流动相调节UHPLC系统。

[0227] 在操作样品之前,通过使用上述色谱条件进样空白稀释剂、敏感性溶液及标准制剂来确保系统适于使用。

[0228] 在初始UHPLC设置时或在系统的任何显著改变之后必须满足以下准则。建议在测试系统适合性之前进样至少一个调节空白。

[0229]

测试	进样次数	溶液	准则
空白	1	稀释剂	无干扰峰
信号对噪声	1	敏感性溶液	欧洲药典(EP)/美国药典(United States Pharmacopoeia,USP)信号对噪声≥10
可重复性	5	标准制剂	相对标准偏差≤2.0%
保留时间	1*		38-44分钟
效率(塔板)**			1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲峰的塔板数≥10,000
峰不对称性(T)**			对于1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲峰,0.9≤T≤2.0
分辨率	1		1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲与降解产物2 [((4-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)-l2-氮烷基)((4-(4-(甲基-l2-氮烷基)哌啶-1-羰基)苯基)-l2-氮烷基)甲酮(((4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)-l2-azaneyl)((4-(4-(methyl-l2-azaneyl)piperidine-1-carbonyl)phenyl)-l2-azaneyl)methanone)]之间的分辨率≥1.0

[0230]

[0231] *使用所有系统适合性(可重复性)进样的平均值。

[0232] **指用于效率及峰不对称性的美国药典(USP)计算方程式。

[0233] 根据以上色谱条件进样检验标准制剂。此检验标准制剂的反应因子(由标准品的面积、标准重量、稀释因子及纯度因子计算)必须在标准制剂的±2%内。

[0234] 在证实系统适合性之后,根据以上色谱条件进样空白溶液、标准制剂及所制备的测试样品,随后进样标准制剂。建议在标准制剂进样之间进样不超过6个测试样品。对于每次进样(标准品及样品),测量各色谱图中的1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯

基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲峰的保留时间及面积。对于每次样品进样,亦测量存在于样品进样中,但未出现在空白进样中的任何峰的保留时间及峰面积。不整合梯度伪影(若存在)。比较空白进样色谱图与样品色谱图,以确定样品中哪些峰与空白及梯度伪影峰有关。计算降解产物的%w/w,并报导等于或高于0.05%w/w的各降解产物峰。应根据其相对保留时间来各自报导未知降解产物。应根据名称来各自报导已知降解产物。

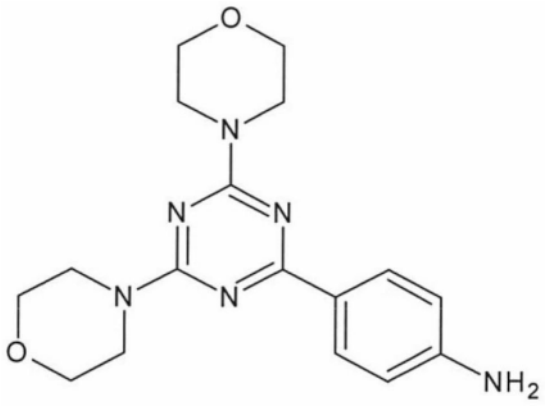
[0235] 结果概述于下表中。

[0236] 关键词

[0237] • NMT=不超过。

[0238] • RRT=相对保留时间

[0239] 降解产物1

[0240] 

[0241] 降解产物2、3及4

[0242] 这些降解产物各自仅由其RRT表征。

[0243] 样品A结果

[0244]

			25℃/60% RH	40℃/75% RH
降解产物	接受准则	初始	6个月	6个月
降解产物1 (RRT~0.72)	NMT 0.5%	0.10%	0.12%	0.14%
降解产物2 (RRT~0.98)	NMT 1.1%	NMT 0.05%	NMT 0.05%	0.10%
降解产物3 (RRT~1.07)	NMT 0.5%	NMT 0.05%	NMT 0.05%	0.13%
降解产物4 (RRT~1.17)	NMT 0.5%	0.06%	NMT 0.05%	NMT 0.05%
总降解产物	NMT 3.0%	0.16%	0.12%	0.37%

[0245] 结论

[0246] 结果表明样品A在25℃/60%RH下保持化学稳定达至少6个月,且在40℃/75%RH下保持化学稳定达至少6个月。

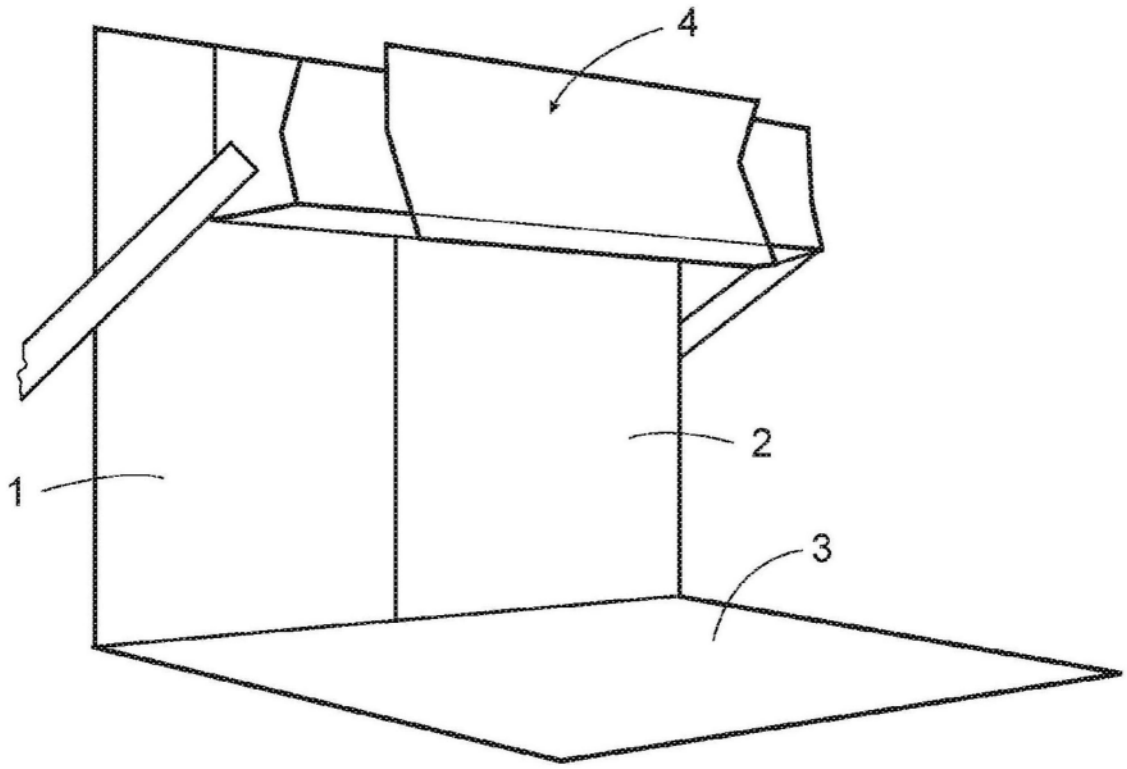


图1