



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103221035 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 24

(21) 申请号 201180044602. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 07. 18

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/365, 253 2010. 07. 16 US

61/370, 843 2010. 08. 05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 03. 15

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/044378 2011. 07. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02012/009722 EN 2012. 01. 19

(71) 申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J. A. 威尔逊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 孔青 庞立志

权利要求书3页 说明书21页

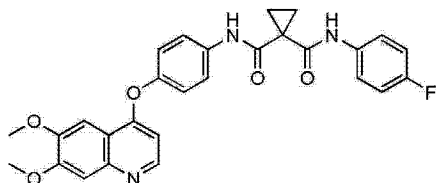
(54) 发明名称

C-MET 调节剂药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了包含化合物 (I) 的药物组合物

和单位剂型。



化合物 I。

1. 一种药物组合物,其包含:

成分	(% w/w)
化合物 I	31.68
微晶纤维素	38.85
无水乳糖	19.42
羟丙基纤维素	3.00
交联羧甲基纤维素钠	3.00
颗粒内总计	95.95
二氧化硅, 胶体	0.30
交联羧甲基纤维素钠	3.00
硬脂酸镁	0.75
总计	100.00

2. 一种药物组合物,其包含:

成分	(% w/w)
化合物 I	25.0-33.3
微晶纤维素	足量
羟丙基纤维素	3
泊洛沙姆	0-3
交联羧甲基纤维素钠	6.0
胶体二氧化硅	0.5
硬脂酸镁	0.5-1.0
总计	100

3. 一种药物组合物,其包含:

成分	理论量 (mg/单位剂量)
化合物 I	100.0
微晶纤维素 PH-102	155.4
无水乳糖 60M	77.7
羟丙基纤维素, EXF	12.0
交联羧甲基纤维素钠	24
胶体二氧化硅	1.2
硬脂酸镁(非牛)	3.0
欧巴代黄	16.0
总计	416

4. 一种药物组合物,其包含:

- 30-32 重量 % 的呈本文所公开形式中至少一种的化合物 I;
- 50-70 重量 % 的填料;
- 2-4 重量 % 的粘合剂;
- 4-8 重量 % 的崩解剂;和
- 0.2-0.6 重量 % 的助流剂和 0.5-1 重量 % 的润滑剂。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中化合物 I 为游离碱。
6. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中化合物 I 为药学上可接受的盐。
7. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中化合物 I 为苹果酸盐。
8. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中化合物 I 为 L- 苹果酸盐、D- 苹果酸盐或 D, L 苹果酸盐或其混合物。
9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其中所述化合物 I 苹果酸盐呈无定形、基本上无定形、晶体或基本上晶体的形式。
10. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其中所述化合物 I 苹果酸盐呈晶体或无定形形式。
11. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述填料选自:淀粉羟乙酸钠、玉米淀粉、滑石粉、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、乳糖、木糖醇、果糖、山梨糖醇、磷酸钙、硫酸钙、碳酸钙和微晶纤维素或其混合物。
12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,其中所述填料包括乳糖和微晶纤维素。
13. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其中所述粘合剂选自:阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆、羟甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油(I 型)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、液状葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、预胶凝淀粉、海藻酸钠、淀粉和玉米醇溶蛋白或其混合物。
14. 根据权利要求 13 所述的药物组合物,其中所述粘合剂为羟丙基纤维素。
15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物,其中所述崩解剂选自:海藻酸、羟甲基纤维素、羟甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠和淀粉或其混合物。
16. 根据权利要求 15 所述的药物组合物,其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。
17. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述助流剂为胶体二氧化硅。
18. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述润滑剂选硬脂酸镁、Lubritab. RTM.、硬脂酸和滑石粉或其混合物。
19. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中所述润滑剂为硬脂酸镁。
20. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其还包含薄膜包衣。
21. 根据权利要求 20 所述的药物组合物,其中所述薄膜包衣包含欧巴代黄。
22. 根据权利要求 1-4 的所述药物制剂,其为片剂。
23. 一种药物组合物,其包含:

组分	重量/重量百分比
化合物 I	25-29
微晶纤维素	足量
无水乳糖	40-44
羟丙基纤维素	2-4
交联羧甲基纤维素钠	2-8
胶体二氧化硅	0.1-0.4
硬脂酸镁	0.7-0.9
总计	100

24. 根据权利要求 22 所述的药物组合物,其还包含薄膜包衣。

25. 权利要求 24 所述的药物组合物,其中所述薄膜包衣包含欧巴代黄。

26. 一种用于治疗癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者单独或与另一种治疗剂组合施用权利要求 1-4 或 23 的药物组合物。

27. 根据权利要求 26 的方法,其中所述癌症选自胰腺癌、肾癌、肝癌、前列腺癌、胃癌、胃食管癌、黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌和星形细胞瘤。

28. 根据权利要求 27 的方法,其中所述肿瘤为胰腺癌、肝细胞癌 (HCC)、肾细胞癌、去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)、胃癌或胃食管连接部癌、黑色素瘤、小细胞肺癌 (SCLC)、卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体 / 孕酮受体 /HER2- 阴性 (三阴性) 乳腺癌、炎性 (与受体状态无关) 乳腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或甲状腺髓样癌。

29. 一种制备包含化合物 I 的药物组合物的方法,其包括以下步骤:

- a. 粉碎未碾磨的化合物 I;
- b. 将粉碎的化合物 I 与微晶纤维素、无水乳糖和交联羧甲基纤维素钠预混合以形成粘合剂溶液;
- c. 对所述粘合剂溶液进行高剪切湿法制粒以产生湿颗粒;
- d. 对所述湿颗粒进行湿法筛选以产生湿法筛选出的颗粒;
- e. 对所述湿法筛选出的颗粒进行流化床干燥以产生干燥颗粒;
- f. 对所述干燥颗粒进行干磨以产生干燥研磨颗粒;
- g. 将所述干燥研磨颗粒与胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素共混以产生颗粒外共混物;
- h. 将所述颗粒外共混物和硬脂酸镁进行润滑共混以产生最终共混物;和
- i. 对最终共混物进行压片以形成未包衣片芯片剂。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其还包括对所述未包衣片芯片剂进行膜包衣的步骤。

C-MET 调节剂药物组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于 2010 年 7 月 16 日提交的美国申请序列号 61/365, 253 以及于 2010 年 8 月 5 日提交的申请序列号 61/370, 843 的权益, 其各自的全部内容通过引用结合于本文中。

发明领域

[0003] 传统上, 癌症的治疗中的巨大进步与通过新机制作用的治疗剂的鉴定有关。可用于癌症治疗的一种机制是蛋白激酶活性的调节。通过蛋白激酶活化的信号转导负责肿瘤细胞的很多特征。蛋白激酶的信号转导尤其与例如肾癌、胃癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肝细胞癌、以及脑部肿瘤细胞的生长和增殖相关。

[0004] 蛋白激酶可分类为受体型或非受体型。受体型酪氨酸激酶由具有不同生物活性的大量跨膜受体组成。关于所述受体型酪氨酸激酶的详细讨论, 参见 Plowman 等, DN&P7 (6) : 334-339, 1994。由于蛋白激酶及其配体在许多细胞活性中发挥关键作用, 蛋白激酶活性的下调可导致改变的细胞性质, 例如与肿瘤相关的不受控制的细胞生长。除肿瘤适应症之外, 改变的激酶信号涉及许多其它的病理疾病, 包括例如免疫学病症、心血管疾病、炎症疾病和退行性疾病。因此蛋白激酶是小分子药物开发的受关注靶标。对于与抗血管生成和抗增殖活性相关的小分子调节的特别受关注的靶标包括受体型酪氨酸激酶 c-Met、KDR、c-Kit、Axl、flt-3 和 flt-4。

[0005] 激酶 c-Met 是异源二聚体受体酪氨酸激酶 (RTK) 的亚家族的原型成员, 其包括 Met、Ron 和 Sea。c-Met 的内源性配体为肝细胞生长因子 (HGF) - 一种有效的血管生成诱导物。HGF 与 c-Met 的结合诱导受体经由自身磷酸化的活化, 导致受体依赖性信号传导的增加、这促进细胞生长和侵袭。抗 HGF 的抗体或 HGF 拮抗剂已在体内显示出抑制肿瘤转移 (参见 Maulik 等 Cytokine&Growth Factor Reviews 2002 13, 41-59)。已在多种肿瘤类型, 包括乳腺、结肠、肾、肺、鳞状细胞髓细胞性白血病、血管瘤、黑色素瘤、星形细胞瘤和成胶质细胞瘤中证明了 c-Met 的过度表达。此外, 在遗传性和散发性肾乳头状瘤和鳞状细胞癌中已鉴定出 c-Met 的激酶结构域中的活化突变 (参见, 例如 Maulik 等, Cytokine&growth Factor reviews 2002 13, 41-59; Longati 等, Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; Funakoshi 等, Clinica Chimica Acta 2003 1-23)。

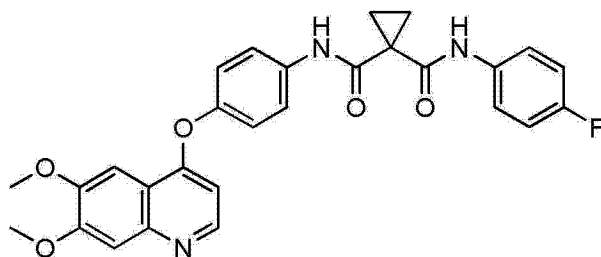
[0006] 表皮生长因子 (EGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和肝配蛋白信号转导的抑制将阻止细胞增殖和血管生成, 这两者均为肿瘤生长和存活所需的关键细胞过程 (Matter A., Drug Disc. Technol. 2001 6, 1005-1024)。激酶 KDR (是指激酶插入结构域受体酪氨酸激酶) 和 flt-4 (fms-样酪氨酸激酶-4) 是两种 VEGF 受体。EGF 和 VEGF 受体是小分子抑制的理想靶标。VEGF 家族的所有成员通过与细胞表面上的酪氨酸激酶受体 (VEGFR) 结合 (其导致它们二聚体化并通过底物转磷酸作用被活化) 来刺激细胞应答。VEGF 受体具有含免疫球蛋白样结构域的胞外部分、单跨膜区、含分开的酪氨酸-激酶结构域的胞内部分。VEGF 结合 VEGFR-1 和 VEGFR-2。VEGFR-2 已知介导对 VEGF 的几乎所有已知细胞应答。

[0007] 激酶 c-Kit(也被称作干细胞因子受体或青灰因子受体) 为属于血小板源生长因子受体亚家族的 3 型受体酪氨酸激酶 (RTK)。已在多种人类疾病,包括人胃肠间质肿瘤、肥大细胞增多症、生殖细胞瘤、急性髓细胞样白血病 (AML)、NK 淋巴瘤、小细胞肺癌、成神经细胞瘤、妇科肿瘤和结肠癌中已描述了 c-Kit 和 c-Kit 配体的过度表达。此外,c-Kit 的升高的表达还可涉及与 1 型神经纤维瘤病 (NF-1)、间充质细胞肿瘤 GIST 以及肥大细胞疾病以及与 c-Kit 相关的其它病症相关的瘤形成的发展。

[0008] 在大部分 AML(急性髓细胞样白血病) 患者中,激酶 Flt-3(fms- 样酪氨酸激酶 -3) 经由在近膜区或激酶结构域的激活环中的突变在组成上受到活化 (参见 Reilly, Leuk. Lymphoma, 2003, 44 :1-7) 。

[0009] 因此,尤其需要特异性地抑制、调控和 / 或调节包括 c-Met、VEGFR2、KDR、c-Kit、Axl、flt-3 和 flt-4 在内的激酶的信号转导的小分子化合物作为治疗或预防与异常的细胞增殖和血管生成相关的疾病状况的方法。一种此类小分子是化合物 I, 也已知其化学名称 N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺,其具有以下的化学结构。

[0010]



I

[0011] W02005/030140 公开并要求保护化合物 I, 其全部内容通过引用结合于本文中。W02005/030140 描述了化合物 I 的合成 (表 2, 化合物 I2, 实施例 48) 并公开了该分子抑制、调控和 / 或调节激酶的信号转导的治疗活性 (测定, 表 4, 条目 289)。化合物 I 可以苹果酸盐使用。

[0012] 尽管疗效是治疗剂的首要关心点, 药物组合物可与其开发同等重要。一般地, 药物开发者竭力发现具有所需性质 (例如, 良好的水溶解度 (包括溶出速率)、贮存稳定性, 吸湿性和再现性, 所有这些可影响药物的加工、制造和 / 或生物利用度) 的药物组合物。因此, 具有某些或所有这些所需性质的药物组合物的开发对药物开发是极其重要的。

[0013] 发明概述

[0014] 本公开满足了这些及其它的需求, 其涉及如表 1 中提供的包含化合物 I 的药物组合物。

[0015] 表 1

[0016]

成分	(% w/w)
化合物 I	31.68

微晶纤维素	38.85
无水乳糖	19.42
羟丙基纤维素	3.00
交联羧甲基纤维素钠	3.00
颗粒内总计	95.95
二氧化硅, 胶体	0.30
交联羧甲基纤维素钠	3.00
硬脂酸镁	0.75
总计	100.00

[0017] 本公开还涉及如表 2 中提供的包含化合物 I 的药物组合物。

[0018] 表 2

[0019]

成分	(% w/w)
化合物 I	25.0-33.3
微晶纤维素	足量
羟丙基纤维素	3
泊洛沙姆	0-3
交联羧甲基纤维素钠	6.0
胶体二氧化硅	0.5
硬脂酸镁	0.5-1.0
总计	100

[0020] 本公开还涉及如表 3 中提供的包含化合物 I 的药物组合物。

[0021] 表 3

[0022]

成分	理论量 (mg/单位剂量)
化合物 I	100.0
微晶纤维素 PH-102	155.4

[0023]

无水乳糖 60M	77.7
羟丙基纤维素, EXF	12.0
交联羧甲基纤维素钠	24
胶体二氧化硅	1.2
硬脂酸镁(非牛)	3.0
欧巴代黄	16.0
总计	416

[0024] 在一个方面,化合物 I 在表 1、2 和 3 中以 L- 苹果酸盐示出。

[0025] 本公开还涉及制备根据表 1、2 或 3 的药物组合物的方法。

[0026] 本公开还涉及一种用于治疗癌症的方法,其包括向需要此类治疗的患者施用根据表 1、2 或 3 的药物组合物。本公开还涉及一种用于治疗癌症的方法,其包括将根据表 1、2 或 3 的药物组合物与另一种治疗剂组合施用给需要此类治疗的患者。

[0027] 在这些和其它的治疗方面,待治疗的癌症包括 W02005/030140 中公开的癌症,包括:胰腺癌、肾癌、肝细胞癌、前列腺癌、胃癌、胃食管癌、黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、甲状腺癌和星形细胞肿瘤。更具体地讲,所述癌症包括:胰腺癌、肝细胞癌 (HCC)、肾细胞癌、去势抵抗性前列腺癌 (CRPC)、胃癌或胃食管连接部癌、黑色素瘤、小细胞肺癌 (SCLC)、卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体 / 孕酮受体 / HER2- 阴性 (三阴性) 乳腺癌、炎性 (与受体状态无关) 乳腺癌、非小细胞肺癌 (NSCLC) 或甲状腺髓样癌。

[0028] 发明详述

[0029] 本公开涉及包含化合物 I 和药学上可接受的填料、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂和任选的薄膜包衣材料的药物制剂,其各自在以下段落将更详细描述。药学上可接受的填料、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂以及薄膜包衣在下文阐述并更详细地描述于 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第二版, A. Wade 和 P. J. Weller 编辑, 1994, The Pharmaceutical Press, London, England 中。本文所用术语赋形剂是指赋予制剂良好的加工和压缩特性或赋予制成片剂所需物理特性的惰性材料。

[0030] 化合物 I 药物组合物

[0031] 所述化合物 I 药物组合物是包含化合物 I 和选自填料、粘合剂、崩解剂、助流剂和润滑剂的赋形剂的片剂,其任选地可包衣或未包衣。

[0032] 化合物 I

[0033] 在一个实施方案中,所述药物组合物包含呈游离碱的化合物 I。

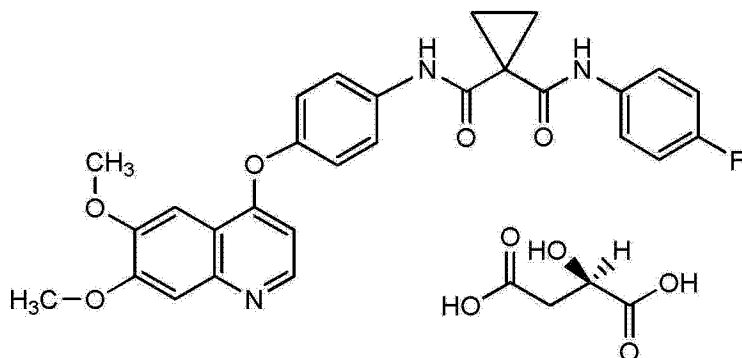
[0034] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含呈水合物的化合物 I。

[0035] 在另一个实施方案中,所述药物组合物包含呈盐的化合物 I。

[0036] 在另一个实施方案中,化合物 I 的盐为苹果酸盐。

[0037] 在另一个实施方案中,苹果酸盐为化合物 I 的 L- 苹果酸盐,其具有以下结构。

[0038]



[0039] 化合物 I, L- 苹果酸盐

[0040] 在另一个实施方案中,所述苹果酸盐为 D- 苹果酸盐。在另一个实施方案中,所述苹果酸盐为 D, L- 苹果酸盐。

[0041] 化合物 I 的所述苹果酸盐,特别是 L 苹果酸盐,具有用于开发的药物性质的优选组合,在 25℃ /60%相对湿度 (RH) 和 40℃ /60% RH 的条件下,化合物 I 的 L- 苹果酸盐未在测定、纯度、湿度和溶解度方面显示出变化。DSC/TGA 显示所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐在高至 185℃ 下是稳定的。没有观察到溶剂的损失。L- 苹果酸盐的水分吸收是可逆的,并稍微滞后。在 90% RH 下水分吸收量计算值为约 0.60 重量%。所述 L- 苹果酸盐的合成具有良好的产率和大于 90% 的纯度并具有用于药物组合物的充分的溶解度。与该盐结合的水的量通过 Karl Fischer 分析并与 TGA 和 GVS 分析关联计算出为约 0.5 重量%。

[0042] 所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐本身, 其晶体和无定形形式分别表现出优于化合物 I 的游离碱和其它盐的有益的性质。例如, 化合物 I 的盐酸盐表示出非所需的湿度敏感性, 暴露在高湿度 (75% RH) 和高温 (40°C) 下时发生相变。马来酸盐具有低溶解度。酒石酸盐具有低的结晶度和低溶解度。磷酸盐由于吸收 H₂O 水而表现出 8% 的重量增加, 在测试盐中最高。

[0043] 用 10mg 固体 /ml 水来测定不同盐的水溶性。盐是在盐筛中通过使游离碱的丙酮溶液与多种酸的四氢呋喃 (THF) 原液以约 1 : 1 摩尔比反应来制备。下表汇总了与游离碱和各盐有关的水溶性和其它数据。

[0044]

	溶解度 (mg/ml)	
游离碱	<<0.001	极低溶解度
丙酸盐	<<0.001	无盐形成；游离碱和酸的混合物
乙酸盐	<<0.001	无盐形成；游离碱和酸的混合物
琥珀酸盐	0.010	无盐形成；游离碱和酸的混合物
苯甲酸盐	0.005	无盐形成；游离碱和酸的混合物
L-乳酸盐	0.015	无定形，盐
焦谷氨酸盐	0.44	无定形，盐
乙醇酸盐	0.016	无定形，盐
L-抗坏血酸盐	0.053	低结晶度
硫酸盐	0.004	结晶盐，低溶解度
甲苯磺酸盐	0.007	结晶盐，低溶解度
丙二酸盐	0.003	结晶盐，低溶解度
2,5-二羟基苯甲酸盐	<<0.001	结晶盐，低溶解度
富马酸盐	0.008	结晶盐，低溶解度

[0045]

	溶解度 (mg/ml)	
柠檬酸盐	0.002	结晶盐，低溶解度
甲磺酸盐	0.175	结晶盐；当用乙醇制备时可形成磺酸
乙磺酸盐	0.194	结晶盐；当用乙醇制备时可形成磺酸
苯磺酸盐	0.039	结晶盐；当用乙醇制备时可形成磺酸
氯化物	0.070	晶体但吸湿，可形成水合物。当暴露于湿度下时 XRPD 图发生变化。
马来酸盐	0.005	结晶盐；可形成水合物形式；低溶解度；在加大时观察到不同的 XRPD 图(可能有多态现象问题)
磷酸盐	0.026	晶体但吸湿。
L-酒石酸盐	0.014	低结晶度，吸湿。
L-苹果酸盐	0.059	晶体；非吸湿并没有水合物形成的指示。合适的溶解度以及化学/物理稳定性。

[0046] 在另一个实施方案中，所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐是无定形或呈基本上无定形形式。“基本上无定形”意指所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐的 50% 以上是无定形的。

[0047] 在另一个实施方案中，所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐是晶体或呈基本上晶体的形式。“基本上晶体”意指所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐的 50% 以上是晶体。所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐的两种晶形是 N-1 晶形和 / 或 N-2 晶形。

[0048] 类似地，在另一个实施方案中，所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐是无定形或呈基本上无定形形式。“基本上无定形”意指化合物 I 的 D- 苹果酸盐的 50% 以上是无定形的。

[0049] 在另一个实施方案中，所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐是晶体或呈基本上晶体的形式。“基本上晶体”意指所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐的 50% 以上是晶体。所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐的两种晶形呈所述的 N-1 晶形和 / 或 N-2 晶形。

[0050] 类似地，在另一个实施方案中，所述化合物 I 的 D, L- 苹果酸盐是无定形或呈基本

上无定形形式。“基本上无定形”意指化合物 I 的 D, L- 苹果酸盐的 50% 以上是无定形的。

[0051] 在另一个实施方案中, 化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐是晶体或呈基本上晶体的形式。“基本上晶体”意指化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的 50% 以上是晶体。化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的两种晶形呈所述的 N-1 晶形和 / 或 N-2 晶形。

[0052] 如本领域已知, 所述晶体 D 苹果酸盐将形成如晶体化合物 I 相似的晶形并具有如晶体化合物 I 的相同性质。参见 W02008/083319, 其讨论了晶体对映体的性质。

[0053] 化合物 I 的 L- 苹果酸盐的晶体 N-1 形式和化合物 I 的 D- 苹果酸盐的 N-1 形式可通过以下的至少一种来表征:

[0054] (i) 固态 ^{13}C NMR 谱, 峰值在 18.1、42.9、44.5、70.4、123.2、156.2、170.8、175.7 和 182.1ppm, $\pm 0.2\text{ppm}$;

[0055] (ii) 粉末 X 射线衍射图($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418\text{\AA}$), 其包括选自 6.4、9.0、12.0、12.8、13.5、16.9、19.4、21.5、22.8、25.1 和 27.6° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 的四个或更多个峰值, 其中晶型的测量在环境室温下进行;

[0056] (iii) 固态 ^{15}N NMR 谱, 峰值在 118.6、119.6、120.7、134.8、167.1、176.0 和 180ppm, $\pm 0.2\text{ppm}$; 和 / 或

[0057] 可用于表征化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐和化合物 I 的所述 D- 苹果酸盐的晶体 N-1 形式的其它固态性质在 W02010/083414 中讨论, 其全部内容通过引用结合于本文中, 并在以下实施例中描述。对于晶体化合物 IL- 苹果酸盐, 固态相和结晶度在 40°C 和 75% RH 下暴露 1 周后保持不变。

[0058] 如本文所述的化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐和 D- 苹果酸盐的晶体 N-2 形式可通过以下至少一种来表征:

[0059] (i) 固态 ^{13}C NMR 谱, 峰值在 23.0、25.9、38.0、54.4、56.11、41.7、69.7、102.0、122.5、177.3、179.3、180.0 和 180.3, $\pm 0.2\text{ppm}$;

[0060] (ii) X 射线粉末衍射图($\text{CuK}\alpha \lambda=1.5418\text{\AA}$), 其包括选自以下的: 6.4、9.1、12.0、12.8、13.7、17.1、20.9、21.9、22.6 和 23.7° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 的四个或更多个峰值, 其中晶型的测量在环境室温下进行;

[0061] (iii) 固态 ^{15}N NMR 谱, 峰值在 118.5、120.8、135.1、167.3 和 180.1ppm。

[0062] 可用于表征化合物 I 的 L- 苹果酸盐和 D- 苹果酸盐的晶体 N-2 形式的其它固态性质在 W02010/083414 中讨论。

[0063] 在另一个实施方案中, 化合物 I 的 L- 苹果酸盐的晶形, 如本发明的任何方面和 / 或实施方案所述, 是基本上纯的 N-1 形式。

[0064] 在另一个实施方案中, 本公开涉及呈基本上纯的 N-2 形式的化合物 I 的 L- 苹果酸盐的晶形。

[0065] 本公开的另一个方面涉及化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的晶形。所述 D, L- 苹果酸盐制备自外消旋苹果酸。所述 D, L- 苹果酸盐的晶体 N-1 形式可通过以下至少一种来表征:

[0066] (i) 固态 ^{13}C NMR 谱, 其具有选自 20.8、26.2、44.8、55.7、70.7、100.4、101.0、114.7、115.2、116.0、119.7、120.4、121.6、124.4、136.9、138.9、141.1、145.7、150.3、156.5、157.6、159.6、165.2、167.4、171.2、176.3、182.1ppm, $\pm 0.2\text{ppm}$ 的四个或更多个峰

值；

[0067] (ii) 粉末 X 射线衍射图($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418\text{\AA}$), 其包括选自 12.8、13.5、16.9、19.4、21.5、22.8、25.1 和 27.6, $\pm 0.2^\circ$ 2θ 的四个或更多 2θ 值, 其中晶型的测量在室温的温度下进行; 和 / 或

[0068] (iii) 固态 ^{15}N NMR 谱, 峰值在 119.6、134.7 和 175.5, $\pm 0.2\text{ppm}$ 。

[0069] 可用于表征化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的晶体 N-1 形式的其它固态性质, 在 W02010/083414 中讨论。在一个实施方案中, 化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的 N-1 形式由近似等于以下的晶胞参数来表征:

[0070] 晶胞大小: $a=14.60\text{\AA}$

[0071]

$$b=5.20\text{\AA}$$

[0072]

$$c=39.09\text{\AA}$$

[0073] $\alpha = 90.0^\circ$

[0074] $\beta = 90.4^\circ$

[0075] $\gamma = 90.0^\circ$

[0076] 空间群为 $P2_1/n$

[0077] 化合物 I 分子 / 晶胞: 4

[0078]

$$\text{溶剂}=2969\text{\AA}^3$$

[0079] 密度 (计算值) = 1.422g/cm^3

[0080] 化合物 I 的所述 D, L- 苹果酸盐的形式 N-1 的晶胞参数在约 25°C 的温度 (例如环境温度或室温) 下测量。

[0081] 化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐和所述 D- 苹果酸盐的 N-1 和 N-2 晶形各自和化合物 I 的 D, L 苹果酸盐的晶形 N-1 具有将可将其彼此区分的独特特征。这些特征可通过比较所述固态形式的物理性质来理解。例如, 表 4 列出了化合物 I 的晶体 D, L 苹果酸盐、晶体化合物 I 的 L 苹果酸盐的形式 N-1 和 N-2 的特征 XRPD 峰位置 ($^\circ$ $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ)。无定形形式在其 XRPD 图中没有显示出反射峰。

[0082] 表 4

[0083] RT 下的特征衍射峰位置 ($2\theta \pm 0.2^\circ$), 根据带纺丝毛细管的衍射仪 ($\text{CuK}\alpha$) 收集

[0084]

化合物 I L-苹果酸盐 形式 N-1	化合物 I L-苹果酸盐 形式 N-2	化合物(III) D,L 苹果酸盐 形式 N-1
6.4	6.4	6.4
9.0	9.1	9.1
12.0	12.0	12.1
12.8	12.8	12.8
13.5	13.7	13.6
16.9	17.1	17.1
19.4*	20.9*	19.3
21.5*	21.9*	21.4
22.8*	22.6	22.8
25.1*	23.7	25.1
27.6*	--	27.6

[0085] * 化合物 I 的 L- 苹果酸盐, 形式 N-1 和化合物 I 的 L- 苹果酸盐, 形式 N-2 之间的独特反射。

[0086] 化合物 I 的所述晶体 D- 苹果酸盐的形式 N-1 和 N-2 之间的独特反射以星号 (*) 表示。如上所讨论地, 化合物 I 的所述 D- 苹果酸盐是所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐的对映体, 因此, 所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐的形式 N-1 应具有如针对所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐, 形式 N-1 的表 4 中列出的那些相同的特征反射图案和独特峰。类似地, 所述化合物 I 的 D- 苹果酸盐的形式 N-2 应具有如针对所述化合物 I 的 L- 苹果酸盐, 形式 N-2 的表 2 中列出的那些相同的特征反射形和独特峰。化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐和 D- 苹果酸盐基于其绝对立体化学彼此不同, 即, L- 苹果酸盐各自对比 D- 苹果酸盐。化合物 I 的所述晶体 D, L 苹果酸盐, 形式 N-1 与所述 D, L- 苹果酸盐不同。

[0087] 来自固态 NMR 的特征峰也可用于区分本文公开的晶体和无定形形式。例如, 表 5 列出了化合物 I 的晶体 D, L- 苹果酸盐, 形式 N-1、化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐, 形式 N-1 和 N-2 和化合物 I 的所述无定形形式的特征固态 ¹³C NMR 峰。

[0088] 表 5

[0089]

固态碳-13 NMR 共振			
(ppm, $\pm 0.2\text{ppm}$)			
(I) 形式 N-1	(I)、形式 N-2	(III)、形式 N-1	(I)、 无定形
18.1	23.0	20.8	27.2
42.9	25.9	26.2	33.8
44.5	38.0	44.8	142.9
54.4	54.4	70.7	--
56.1	56.1	114.7	--
70.4	41.7	141.1	--
123.2	69.7	145.7	--
156.2	102.0	176.3	--
170.8	122.5	182.1	--
175.7	177.3	--	--
182.1	179.3	--	--
--	180.0	--	--
--	180.3	--	--

[0090] 以下讨论的固态 ^{19}F 和 ^{15}N NMR 谱, 提供了相似的对比和特征的数据。如上所讨论地, 作为化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐, 晶形 N-1 和 N-2 的对映体和化合物 I 的所述 D- 苹果酸盐的无定形式, 在它们之间具有与化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的晶形 N-1 和 N-2 提供的那些相同的固态 NMR 共振和独特峰。

[0091] 化合物 I 的所述 L- 苹果酸盐和 / 或 D- 苹果酸盐的晶形可以混合物存在。基于 L- 苹果酸盐形式和 D- 苹果酸盐形式的总重量, 所述混合物可具有大于 0 重量% 至小于 100 重量% 的 L- 苹果酸盐形式和小于 100 重量% 至大于 0 重量% 的 D- 苹果酸盐形式。在另一个实施方案中, 基于所述混合物中 L- 苹果酸盐形式和 D- 苹果酸盐形式的总重量, 所述混合物包含约 1 至约 99 重量% 的 L- 苹果酸盐和约 99 至约 1 重量% 的 D- 苹果酸盐。在另一个实施方案中, 基于所述 L- 苹果酸盐形式和所述 D- 苹果酸盐形式的总重量, 所述混合物包含约 90 重量% 至小于约 100 重量% 的 L- 苹果酸盐和大于 0 重量% 至约 10 重量% 的 D- 苹果酸盐形式。因此, 所述混合物可具有 1-10 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 11-20 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 21-30 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 31-40 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 41-50 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 51-60 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 61-70 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 71-80 重量% 的 L- 苹果酸盐形式; 81-90 重量% 的 L- 苹果酸盐形式或 91-99 重量% 的 L- 苹果酸盐形式, 苹果酸盐的剩余重量百分比为 D- 苹果酸盐形式的重量百分比。

[0092] 填料

[0093] 如上所示, 所述包含化合物 I 的药物组合物包含填料。填料为加入以调节体积, 从而产生适用于压缩的大小的惰性成分。填料的实例包括淀粉羟乙酸钠、玉米淀粉、滑石粉、蔗糖、右旋糖、葡萄糖、乳糖、木糖醇、果糖、山梨糖醇、磷酸钙、硫酸钙、碳酸钙等或其混合物。微晶纤维素也可用作填料并且可为已知并用于压片领域的微晶纤维素的任何合适形式。优选地, 填料使用乳糖和微晶纤维素的混合物。在一个实施方案中, 所述乳糖为如乳糖 60M 的无水乳糖固体, 其可从许多供应商处市售。在一个实施方案中, 所述微晶纤维素为

AvicelPH-102,其也为市售的。

[0094] 优选地,填料按直接可压缩片剂的固体主药的重量以约 50 至约 70%的量,并且更优选约 57 至约 67%的量存在。优选地,乳糖以约 18 至 22 重量%的量存在。优选地,所述微晶纤维素以约 38 至 40 重量%的量存在。

[0095] 粘合剂

[0096] 所述包含化合物 I 的药物组合物还包含粘合剂。粘合剂加入粉剂中以赋予所述粉剂粘合特性,其允许压制片剂保持其完整。所述粘合剂可为压片领域中可用的任何药学上可接受的粘合剂,例如阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆、羟甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、氢化植物油(I型)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、液状葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、预胶凝淀粉、海藻酸钠、淀粉和玉米醇溶蛋白或其混合物。

[0097] 所述优选的粘合剂为羟丙基纤维素,按直接可压缩制剂的固体主药的重量,优选为约 2 至约 4 重量%的量。在一个实施方案中,所述羟丙基纤维素为市售的 KluCel EXF。

[0098] 崩解剂

[0099] 所述包含化合物 I 的药物组合物还包含崩解剂。崩解剂为加入以在给药后促进解体或瓦解的物质或物质的混合物。所述崩解剂可为可用于压片领域的任何药学上可接受的崩解剂,包括:海藻酸、羟甲基纤维素钙、羟甲基纤维素钠、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾、粉状纤维素、预胶凝淀粉、海藻酸钠和淀粉或其混合物。

[0100] 基于直接可压缩片剂的固体主药,优选的崩解剂为约 4 至约 8 重量%的量的交联羧甲基纤维素钠。在一个实施方案中,所述交联羧甲基纤维素钠为市售的 Ac-Di-Sol。

[0101] 助流剂

[0102] 所述包含化合物 I 的药物组合物还包含助流剂。所述助流剂可为有利于制剂的压缩性、流动性和同质性并且其减少了分离且不显著干扰如上所述的粘合剂的释放机制的任何药学上可接受的助流剂。优选地,选择助流剂以促进制剂的流动。二氧化硅,特别是胶体二氧化硅,优选作为助流剂。

[0103] 所述助流剂的使用量为可直接压缩片剂的固体的约 0.2 至约 0.6 重量%。

[0104] 润滑剂

[0105] 所述包含化合物 I 的药物组合物还包含润滑剂。润滑剂应用于防止片剂材料粘附至染料和冲头的表面。所述润滑剂可为任何药学上可接受的润滑剂,其通过有利于制剂的同质化基本上防止粉末的分离并表现出良好的流动性。优选地,所述润滑剂起有利于片剂的压片和将片剂从模腔中弹出的作用。此类润滑剂可为亲水性或疏水性的,并且实例包括硬脂酸镁、Lubritab. RTM.、硬脂酸、滑石粉以及本领域已知的或被开发表现出可接受或可比拟的性质的其它润滑剂或其混合物。润滑剂的实例包括硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、轻质液体石蜡、硬脂酸镁、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石粉、硬脂酸锌等或其混合物。

[0106] 应选择润滑剂以帮助粉末在料斗和进入模具中的流动。硬脂酸镁表现出与制剂的其它优选的赋形剂组合的优越性质。硬脂酸镁有利于减少压片期间模壁和片剂之间的摩擦,以及化合物 I 片剂的易于弹出。其还抵抗与冲头和模具的粘附。

[0107] 基于直接可压缩制剂的固体主药,优选地,所述润滑剂为以可直接压缩片剂的固体的约 0.5 至约 1.0 重量%的量使用的硬脂酸镁(非牛)。

[0108] 薄膜包衣

[0109] 所述包含化合物 I 的药物组合物还包含任选的薄膜包衣。所述薄膜包衣的浓度基于直接可压缩制剂的固体主药可为约 1 至约 10 重量%。薄膜包衣悬浮剂可包含以下组分的组合:羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠、巴西棕榈蜡、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、鲸蜡醇、糖果剂的糖、乙基纤维素、明胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、液状葡萄糖、麦芽糊精、甲基纤维素、微晶蜡,欧巴代和欧巴代 II、聚甲基丙烯酸酯、聚乙烯醇、虫胶、蔗糖、滑石粉、二氧化钛和玉米醇溶蛋白。

[0110] 优选所述薄膜包衣包含市售的欧巴代黄。

[0111] 在一个实施方案中,所述片剂组合物包含:

[0112] 30-32 重量%的呈本文所公开形式中至少一种的化合物 I;

[0113] 50-70 重量%的填料;

[0114] 2-4 重量%的粘合剂;

[0115] 4-8 重量%的崩解剂;和

[0116] 0.2-0.6 重量%的助流剂和 0.5-1 重量%的润滑剂。

[0117] 在另一个实施方案中,所述片剂组合物包含:

[0118] 30-32 重量%的呈本文所公开形式中至少一种的化合物 I;

[0119] 50-70 重量%的填料;

[0120] 2-4 重量%的粘合剂;

[0121] 4-8 重量%的崩解剂;和

[0122] 0.2-0.6 重量%的助流剂和 0.5-1 重量%的润滑剂。;其中所述组合物是包衣的。

[0123] 在另一个实施方案中,所述片剂组合物包含:

[0124]

组分	重量/重量百分比
化合物 I	25-29
微晶纤维素	足量
无水乳糖	40-44
羟丙基纤维素	2-4
交联羧甲基纤维素钠	2-8
胶体二氧化硅	0.1-0.4
硬脂酸镁	0.7-0.9
总计	100

[0125]

[0126] 在另一个实施方案中,本公开的片剂组合物包含呈本文所述的形式中至少一种的 10 至约 200mg 的化合物 I。在另一个实施方案中,本公开的片剂组合物包含 20-100mg 的化合物 I。在另一个实施方案中,所述片剂组合物包含 20、25、50、60、75、80 或 100mg 的化合物 I。

[0127] 在其它的实施方案中,所述片剂组合物汇总于表 1、2 和 3 中。本文公开的这些和其它组合物中使用的化合物 I 为 L- 苹果酸盐化合物 I。在这些表中,化合物 I 的重量是指

片剂中 N-[4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基) 氧基] 苯基]-N'-(4-氟苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺的重量。技术人员应认识到需要化合物 II-苹果酸盐的确定量以提供表中列出的重量。因此,例如,在表 3 中、需要 126.7mg 的化合物 I L-苹果酸盐以提供 100mg 的化合物 I。对于包含更少或更多化合物 I 的片剂组合物需要按比例更小或更大量的化合物 I L-苹果酸盐。

[0128] 方法

[0129] 在另一个方面,该公开内容是指用于制备包含化合物 I 的药物制剂的方法。在一个实施方案中,所述制剂为片剂。

[0130] 在另一个实施方案中,所述方法包括将化合物 I 与一种或多种药物赋形剂混合。接着将所述混合物加入包含粘合剂的水溶液中以形成粘合剂溶液。所述粘合剂溶液利用本领域已知的制粒技术来制粒。例如,所述制粒法可包括利用高剪切湿法制粒机的高剪切湿法制粒法。接着利用流化床干燥等来筛选并干燥所得湿制粒。接着研磨所述干燥颗粒。接着将所述干燥研磨颗粒与助流剂和崩解剂混合以形成颗粒外共混物。将润滑剂混合至所述颗粒外共混物以形成最终共混物。所述最终共混物随后被压缩以形成压缩片剂,其可为薄膜包衣的。

[0131] 更具体地讲,所述方法包括如需要在与赋形剂混合前粉碎化合物 I。粉碎保证了制备期间所述化合物 I 均质地与其它赋形剂混合。接着将粉碎的化合物 I 与微晶纤维素(例如 Avicel PH102)、乳糖(无水,60M)和交联羧甲基纤维素钠混合。接着将该混合物与 EXF 级羟丙基纤维素的水溶液结合以形成粘合剂溶液,接着进行高剪切湿法制粒。根据技术人员可用的方法,将所得湿颗粒进行湿法筛选并接着进行流化床干燥。将所得的干燥颗粒研磨并结合胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素钠。将硬脂酸镁加入所述混合物中。接着将该最终共混物预备压片。接着将所得未包衣片芯片剂进行膜包衣。所述薄膜包衣包含欧巴代黄,其包含羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、甘油三乙酸酯和氧化铁黄。

[0132] 更具体地讲,所述制备方法包含:

[0133] a) 粉碎未碾磨的化合物 I;

[0134] b) 将粉碎的化合物 I 与 Avicel PH102、无水乳糖 60M 和交联羧甲基纤维素钠预混合以形成粘合剂溶液;

[0135] c) 对所述粘合剂溶液进行高剪切湿法制粒以产生湿颗粒;

[0136] d) 对所述湿颗粒进行湿法筛选以产生湿法筛选的颗粒;

[0137] e) 对所述湿法筛选出的颗粒进行流化床干燥以产生干燥颗粒;

[0138] f) 对所述干燥颗粒进行干磨以产生干燥研磨颗粒;

[0139] g) 将所述干燥研磨颗粒与胶体二氧化硅和交联羧甲基纤维素共混以产生颗粒外共混物;

[0140] h) 将所述颗粒外共混物和硬脂酸镁进行润滑共混以产生最终共混物;和

[0141] i) 对最终共混物进行压片以形成未包衣片芯片剂;以及

[0142] j) 对未包衣片芯片剂进行膜包衣。

[0143] 治疗方法

[0144] 本公开的另一个方面涉及治疗癌症的方法,单独使用或与另一种治疗剂联用呈其形式的至少一种的包含化合物 I 的药物组合物。待治疗癌症选自:胃癌,食管癌,肾癌,肝

癌,卵巢癌,子宫颈癌,大肠癌,小肠癌,脑癌(包括星形细胞瘤,其包括胶质母细胞瘤、巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、含少突胶质细胞组分的神经母细胞瘤)、肺癌(包括非小细胞肺癌)、骨癌、前列腺癌、胰腺癌、皮肤癌、骨肿瘤、淋巴瘤、实体瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、甲状腺癌(包括甲状腺髓样癌)。更特别的是,胰腺癌、肝细胞癌(HCC)、肾细胞癌、去势抵抗性前列腺癌(CRPC)、胃癌或胃食管连接部癌、黑色素瘤、小细胞肺癌(SCLC)、卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌、雌激素受体阳性乳腺癌、雌激素受体/孕酮受体/HER2-阴性(三阴性)乳腺癌、炎性(与受体状态无关)乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)或甲状腺髓样癌。

[0145] 酪氨酸激酶抑制剂也被用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)。吉非替尼和厄洛替尼是靶向被称作酪氨酸激酶的表皮生长因子的受体的血管生成抑制剂。厄洛替尼和吉非替尼目前正被用于治疗 NSCLC。本公开的另一个方面涉及治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述经药物配制且呈本文所述形式的至少一种的治疗有效量的化合物 I,任选组合厄洛替尼或吉非替尼。在另一个实施方案中,组合为与厄洛替尼组合。

[0146] 在另一个实施方案中,所述癌症为非小细胞肺癌(NSCLC),并且所述方法包括将治疗有效量的厄洛替尼或吉非替尼与呈本文所述形式中至少一种的化合物 I 组合施用给需要该治疗的受试者。治疗方法可通过施用如本文所述经药物配制且呈本文所述形式的至少一种的化合物 I 的片剂来实施。

[0147] 本公开的另一个方面涉及治疗星形细胞瘤(其包含胶质母细胞瘤、巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤和含少突胶质细胞组分的神经母细胞瘤)的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述经药物配制且呈本文所述形式的至少一种的治疗有效量的化合物 I。

[0148] 本公开的另一个方面涉及治疗甲状腺癌(包括甲状腺髓样癌)的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述经药物配制且呈本文所述形式的至少一种的治疗有效量的化合物 I。

[0149] 本公开的另一个方面涉及治疗肝细胞癌的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述经药物配制且呈本文所述形式的至少一种的治疗有效量的化合物 I。

[0150] 本公开的另一个方面涉及治疗肾细胞癌的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述的经药物配制且呈本文所述的至少一种形式的治疗有效量的化合物 I。

[0151] 本公开的另一个方面涉及治疗去势抵抗性前列腺癌的方法,其包括向此类治疗的受试者施用如本文所述的经药物配制且呈本文所述的至少一种形式的治疗有效量的化合物 I。所述施用量可为治疗有效量。

[0152] 本公开的另一个方面涉及治疗乳腺癌的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述的经药物配制且呈本文所述的至少一种形式的治疗有效量的化合物 I。

[0153] 本公开的另一个方面涉及治疗卵巢癌的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述的经药物配制且呈本文所述的至少一种形式的治疗有效量的化合物 I。

[0154] 本公开的另一个方面涉及治疗与不受控制的、异常的和/或非所需的细胞活性相关的疾病或病症的方法,其包括向需要该治疗的受试者施用如本文所述的经药物配制且呈本文所述的至少一种形式的治疗有效量的化合物 I。

[0155] “活性化合物的治疗有效量”或所述活性化合物的晶形或无定形形式以抑制、调控和/或调节激酶的信号转导(这里讨论涉及药物组合物)是指足以治疗患有伴随异常细胞增殖和血管生成的任何多种癌症的量。根据本公开有效治疗量为治疗上可用于本文讨论的疾病状况和病症的治疗或预防的量。化合物 I 具有例如 W02005/030140 中所述地治疗抑制, 调控和/或调节激酶的信号转导的活性。

[0156] 任何特定患者的治疗所需的实际量应视多种因素而定, 包括待治疗疾病状况及其严重性; 应用的特定药物组合物; 患者的年龄; 体重; 一般健康状况; 性别和饮食; 施用模式; 施用时间; 施用途径; 根据本公开的活性化合物的释放速率或晶形; 治疗持续时间; 与施用的特定化合物联用或同时应用的任何药物; 以及医学领域熟知的其它此类因素。这些因素讨论于 Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," 第十版, A. Gilman, J. Hardman 和 L. Limbird 编辑, McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, 其通过引用结合于本文中。根据本公开的活性化合物或活性化合物的晶形, 以及包含其的药物组合物可用于与通常施用待治疗癌症的患者的抗癌药物或其它药物联用。它们还可与一种或多种此类药物共同配制于单一药物组合物中。

实施例

[0157] 本公开将通过方案 1 中的以下实例及其描述来进一步地阐述, 其不应理解为在对其描述的特定程序的范围或精神方面限制本发明。本领域的技术人员应认识到, 可改变原料并且可采用其它步骤来制备本发明所涵盖的化合物, 正如下实施例所示。本领域的技术人员应认识到可利用不同的溶剂或试剂来实现一些上述转变。

[0158] 除非另外规定, 否则所有试剂和溶剂是标准的商品级并且不需进一步纯化来使用。在例如空气、氮气、氢气、氩气等合适的气氛下运行反应对于本领域的技术人员而言是显而易见地。

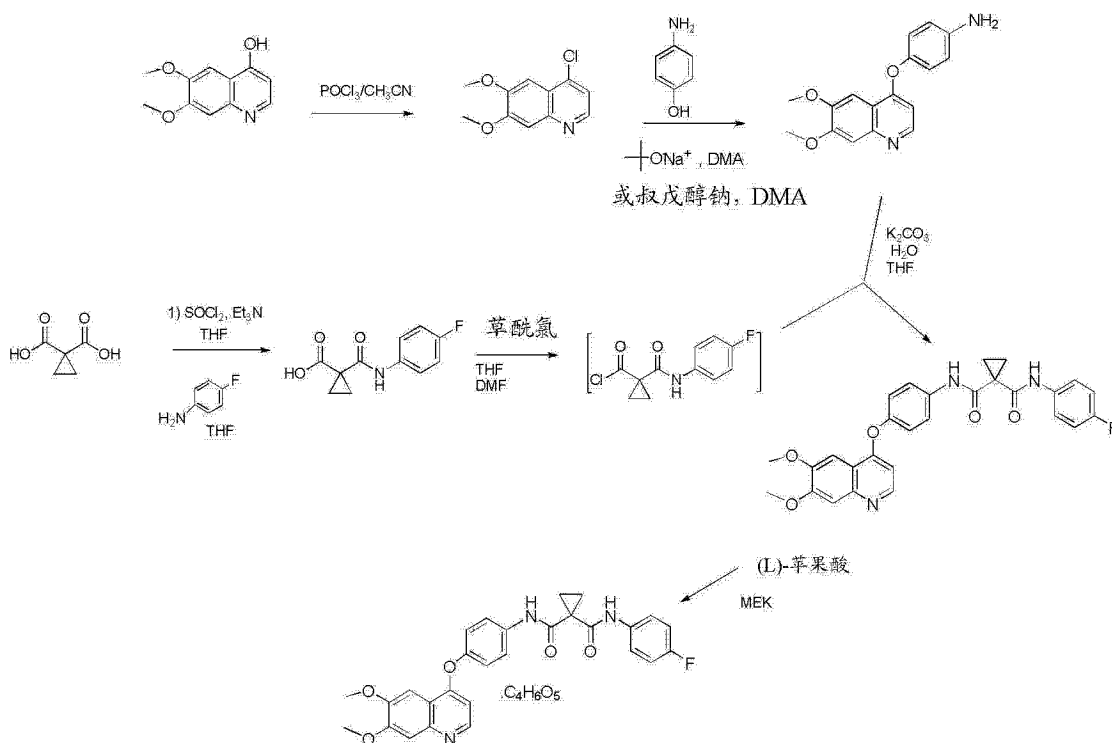
[0159] 实施例 1

[0160] 化合物 I 与化合物 I 及化合物 I 的 L- 苹果酸盐的制备

[0161] 方案 1 中描述了可用于 N-(4-{[6,7- 双(甲氧基) 喹啉-4-基] 氧基} 苯基)-N'-(4- 氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺及其 L- 苹果酸盐的制备的合成途径。

[0162] 方案 1

[0163]



[0164] 4-氯-6,7-二甲氧基-喹啉的制备

[0165] 在反应器中依次加入 6,7-二甲氧基-喹啉-4-醇 (47.0kg) 和乙腈 (318.8kg)。将所得混合物加热至约 60°C ，并加入磷酰氯 (POCl_3 , 130.6kg)。加入 POCl_3 后，将反应混合物的温度升高至约 77°C 。当剩余少于 3% 原料时 (同步高效液相色谱 [HPLC] 分析) 视为反应完全 (约 13 小时)。将反应混合物冷却至约 $2-7^\circ\text{C}$ 并接着淬灭至二氯甲烷 (DCM, 482.8kg)、26% NH_4OH (251.3kg) 和水 (900L) 的冰溶液中。将所得混合物加热至约 $20-25^\circ\text{C}$ 并分离相。将有机相经 AW hyflo super-cel NF (Celite™; 5.4kg) 床过滤并将滤床用 DCM (118.9kg) 洗涤。将合并的有机相用盐水 (282.9kg) 洗涤并与水 (120L) 混合。分离相，并将有机相通过真空蒸馏除去溶剂来浓缩 (约 95L 的残余体积)。将 DCM (686.5kg) 装入含有有机相的反应器中并通过真空蒸馏除去溶剂来浓缩 (约 90L 的残余体积)。接着加入甲基叔丁基醚 (MTBE, 226.0kg)，将混合物的温度调节至 -20 至 -25°C 并保持 2.5 小时，得到固体沉淀，接着过滤并用正庚烷 (92.0kg) 洗涤，并在氮气和约 25°C 下，在过滤器上干燥以得到标题化合物 (35.6kg)。

[0166] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的制备

[0167] 在 $20-25^\circ\text{C}$ 下，将溶解于 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA, 184.3kg) 中的 4-氨基苯酚 (24.4kg) 装入含 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (35.3kg)、叔丁醇钠 (21.4kg) 和 DMA (167.2kg) 的反应器中。然后将该混合物加热至 $100-105^\circ\text{C}$ 并保持约 13 小时。如使用同步 HPLC 分析确定 (剩余小于 2% 原料) 后视为反应完全，将反应器内容物在 $15-20^\circ\text{C}$ 下冷却，将水 (预冷， $2-7^\circ\text{C}$, 587L) 以一定速率注入以维持 $15-30^\circ\text{C}$ 的温度。将所得固体沉淀过滤，并用水 (47L) 和 DMA (89.1kg) 的混合物洗涤并再用水 (214L) 洗涤。接着在约 25°C 下将滤饼在过滤器上干燥，得到粗制的 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺 (基于 LOD 计算, 59.4kg 湿重, 41.6kg 干重)。将粗制的 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的混合物回流 (约 75°C) 于四氢呋喃 (THF, 211.4kg) 和 DMA (108.8kg) 混合物中约 1 小时后，然后冷却至

0-5℃并陈化约 1 小时,之后滤出固体,用 THF (147.6kg) 洗涤,并约 25℃下在过滤器上真空干燥以得到 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺 (34.0kg)。

[0168] 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯胺的替代制备

[0169] 将 4-氯-6,7-二甲氧基喹啉 (34.8kg)、4-氨基苯酚 (30.8kg) 和叔戊醇钠 (1.8 当量) 88.7kg, 35 重量%的 THF) 加入反应器中,然后加入 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA, 293.3kg)。接着将该混合物加热至 105-115℃下并保持约 9 小时。使用同步 HPLC 分析 (剩余小于 2% 原料) 确定认为反应完全后,将反应器内容物在 15-25℃下冷却并在两小时的时间内加入水 (315kg),同时保持温度在 20-30℃。接着将反应混合物在 20-25℃下再搅拌一小时。过滤收集粗产物并用水 (88kg) 和 DMA (82.1kg) 的混合物洗涤,接着用水 (175kg) 洗涤。将产物在过滤干燥器上干燥 53 小时。LOD 显示小于 1% 重量 / 重量 (w/w)。

[0170] 在替代工序中,用 1.6 当量的叔戊醇钠,并将反应温度从 110-120℃增加。此外,将冷却温度升高至 35-40℃,并将加入水的起始温度调整至 35-40℃,与允许放热至 45℃。

[0171] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸的制备

[0172] 将三乙胺 (19.5kg) 以使批料温度不超过 5℃的速率加入环丙烷-1,1-二羧酸 (24.7kg) 的 THF (89.6kg) 的冷却 (约 5℃) 溶液中。将溶液搅拌约 1.3 小时,并接着加入亚硫酰氯 (23.1kg),保持批料温度在 10℃以下。当加料完成后,将溶液搅拌约 4 小时,保持温度在 10℃以下。然后以使批料的温度不超过 10℃的速率加入 4-对氟苯胺 (18.0kg) 的 THF (33.1kg) 溶液。将混合物搅拌约 10 小时,之后反应被认为完全。接着将反应混合物用乙酸异丙酯 (218.1kg) 稀释。将该溶液依次用氢氧化钠水溶液 (10.4kg, 50% 溶解于 119L 的水中) 洗涤,进而用水 (415L)、接着用水 (100L) 并最后用氯化钠水溶液 (20.0kg 溶解于 100L 的水中) 来进一步稀释。将有机溶液在 40℃以下通过真空蒸馏 (100L 的残余体积) 来浓缩,接着加入正庚烷 (171.4kg),形成固体沉淀。通过过滤回收固体,并用正庚烷 (102.4kg) 洗涤,得到湿的粗制 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸 (29.0kg)。在约 25℃下,将粗制的 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸溶解于甲醇 (139.7kg) 中并随后加入水 (320L),得到浆液,其通过过滤回收,依次用水 (20L) 和正庚烷 (103.1kg) 洗涤,接着在氮气下约 25℃下在过滤器上干燥,得到标题化合物 (25.4kg)。

[0173] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷碳酰氯的制备

[0174] 以使批料温度不超过 25℃的速率将草酰氯 (12.6kg) 加入 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸 (22.8kg) 的 THF (96.1kg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF ;0.23kg) 的混合溶液中。该溶液无需进一步处理即可用于下一步骤中。

[0175] 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷碳酰氯的替代制备

[0176] 在反应器中装入 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧酸 (35kg)、DMF (344g) 和 TNF (175kg)。接着将反应混合物调节至 12-17℃,然后将草酰氯 (19.9kg) 在 1 小时内添加至该反应混合物中。将反应混合物在 12-17℃下搅拌 3-8 小时。该溶液无需进一步处理即可用于下一步骤中。

[0177] 环丙烷-1,1-二羧酸 [4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺 (4-氟-苯基)-酰胺的制备

[0178] 将来自上一步骤的包含 1-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-环丙烷羧基氯的溶液以使批料温度不超过 30℃的速率加入化合物 4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基) 苯胺 (23.5kg)

和碳酸钾 (31.9kg) 的 THF (245.7kg) 溶液和水 (116L) 的混合物中。当反应完全时 (约 20 分钟), 加入水 (653L)。将混合物在 20-25℃ 下搅拌约 10 小时, 其导致产物的沉淀。将产物通过过滤回收, 用 TNF (68.6kg) 和水 (256L) 的预制溶液洗涤, 并在氮气和约 25℃ 下首先在过滤器上过滤, 接着在约 45℃ 下真空干燥以得到标题化合物 (基于 LOD 计算, 41.0kg, 38.1kg)。

[0179] 环丙烷 -1,1- 二羧酸 [4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯基] - 酰胺 (4- 氟 - 苯基) - 酰胺的替代制备

[0180] 在反应器中加入 4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯胺 (35.7kg, 1 当量), 接着加入 412.9kg 的 THF。向反应混合物中加入 48.3K₂CO₃ 的 169kg 水溶液。将以上 1-(4- 氟 - 苯基氨甲酰基) - 环丙烷碳酰氯的替代制备中所述的酰氯溶液转移至含有 4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯胺的反应器中, 同时在至少两小时内保持温度在 20-30℃ 之间。将反应混合物在 20-25℃ 下搅拌至少三小时。然后将反应温度调节至 30-25℃ 并搅拌混合物。停止搅拌并使混合物相分离。除去下层水相并弃去。向剩余上层有机相中加入水 (804kg)。将反应物在 15-25℃ 下持续搅拌至少 16 小时。

[0181] 沉淀产物。将产物过滤并水 (179kg) 和 THF (157.9kg) 的混合物分两部分洗涤。将粗产物在真空中干燥至少 2 小时。然后将干燥产物溶于 THF (285.1kg) 中。将所得悬浮液转移至反应容器中并搅拌直至悬浮液变成透明 (已溶解) 溶液, 这需要加热至 30-35℃ 并保持约 30 分钟。接着将水 (456kg) 和 SDAG-1 乙醇 (20kg) (两小时内用甲醇变性的乙醇) 加入溶液中。将混合物在 15-25℃ 下搅拌至少 16 小时。将产物过滤, 并用 143kg 水 (143kg) 和 THF (126.7kg) 的混合物分两部分洗涤。在 40℃ 的最高温度设定点下干燥产物。

[0182] 在替代工序中, 酰氯形成期间将反应温度调节至 10-15℃。重结晶温度从 15-25℃ 改变至 45-50℃ 并保持 1 小时, 然后在 2 小时内冷却至 15-25℃。

[0183] 环丙烷 -1,1- 二羧酸 [4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯基] - 酰胺 (4- 氟 - 苯基) - 酰胺, (L) 苹果酸盐的制备

[0184] 将环丙烷 -1,1- 二羧酸 [4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯基] - 酰胺 (4- 氟 - 苯基) - 酰胺 (1-5 ; 13.3kg)、L- 苹果酸 (4.96kg)、甲基乙基酮 (MEK, 188.6kg) 和水 (37.3kg) 装入反应器中, 并将该混合物加热至回流 (约 74℃) 并保持约 2 小时。将反应器的温度降低至 50-55℃, 并过滤反应器内容物。以相似量的 1-5 (13.3kg)、L- 苹果酸 (4.96kg)、MEK (198.6kg) 和水 (37.2kg) 开始, 将上述顺序步骤重复两次以上。在约 74℃ 下, 将合并的滤液用 MEK (1133.2kg) (近似残余体积 711L ; KF ≤ 0.5% 质量 / 质量) 在大气压力下共沸干燥。将反应器内容物的温度降低至 20-25℃ 并保持约 4 小时, 得到固体沉淀, 将其过滤, 用 MEK (448kg) 洗涤, 并在 50℃ 下真空干燥, 得到标题化合物 (45.5kg)。

[0185] 环丙烷 -1,1- 二羧酸 [4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯基] - 酰胺 (4- 氟 - 苯基) - 酰胺, (L) 苹果酸盐的替代制备

[0186] 将环丙烷 -1,1- 二羧酸 [4-(6,7- 二甲氧基 - 喹啉 -4- 基氧基) - 苯基] - 酰胺 (4- 氟 - 苯基) - 酰胺 (47.9kg)、L- 苹果酸 (17.2kg)、甲基乙基酮 (658.2kg) 和水 (129.1kg) 装入反应器中, 将混合物加热至 50-55℃ 并保持约 1-3 小时, 然后在 55-60℃ 下加热另外的 4-5 小时。将混合物通过滤过 1 μm 的滤筒澄清。将反应器温度调节至 20-25℃, 并以 150-200mm Hg 的真空, 在 55℃ 的最大夹套温度下真空蒸馏至 558-731L 体积范围。

[0187] 进行真空蒸馏 2 次以上,分别加入 380kg 和 380.2kg 甲基乙基酮。第三次蒸馏后,批料体积通过加入甲基乙基酮 (159.9kg) 以得到 880L 总体积而调节至 18v/w 环丙烷-1,1-二羧酸 [4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺 (4-氟-苯基)-酰胺。通过调节甲基乙基酮 (245.7kg) 进行额外的真空蒸馏。将反应混合物在 20-25℃ 下伴随适度搅拌放置至少 24 小时。将产物过滤,洗涤并分三部分用甲基乙基酮 (415.1kg)。在 45℃ 的夹套温度设定点下真空干燥产物。

[0188] 在替代工序中,改变添加的顺序以使溶解于水 (129.9kg) 中的 L-苹果酸 (17.7kg) 溶液加入含环丙烷-1,1-二羧酸 [4-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基氧基)-苯基]-酰胺 (4-氟-苯基)-酰胺 (48.7kg) 的甲基乙基酮 (673.3kg) 中。

[0189] 化合物 I 和化合物 I,苹果酸盐的晶形的一般的分析方法

[0190] 晶形可通过包括但不限于以下的多种方法来制备:从合适的溶剂混合物中结晶或重结晶、升华、从熔体生长、从另一相的固态转变、从超临界流体中结晶以及喷雾。晶形,用于溶剂混合物的晶形的结晶或重结晶的技术包括但不限于:溶剂的蒸发、降低溶剂混合物的温度、向化合物和/或其盐的过饱和溶剂混合物中加入晶种、向化合物和/或其盐的过饱和溶剂混合物中加入晶种、冷冻干燥溶剂混合物和向溶剂混合物添加抗溶剂(反萃溶剂)。可应用高通量结晶技术以制备包含多晶型的晶形。

[0191] 包含多晶型的晶体药物、其制备方法以及药物晶体的表征叙述于 Solid-State Chemistry of Drugs, S. R. Byrn, R. R. Pfeiffer 和 J. G. Stowell, 第二版, SSCI, West Lafayette, Indiana(1999)。。

[0192] 在应用溶剂的结晶化技术中,典型地基于包括但不限于以下的一个或多个因素来选择所述溶剂:化合物的溶解度、运用的结晶技术和所述溶剂的蒸气压。可应用溶剂的组合。例如,可将化合物溶解在第一溶剂中以提供溶液,然后通过加入抗溶剂以降低化合物中所述溶液中的溶解度并析出晶体的形成。抗溶剂为其中化合物具有低的溶解性的溶剂。

[0193] 在可用于制备晶体的方法中,化合物 I 的 L-苹果酸盐可被悬浮和/或搅拌于合适的溶剂中以提供浆液,其可加热以促进溶解。本文所用术语“浆液”意指化合物的饱和溶液,其中在既定温度下此类溶液可包含额外量的化合物以得到化合物和溶剂的异质混合物。

[0194] 可将晶种加入任何结晶混合物中以促进结晶。可采用引晶来控制特定多晶型的生长和/或控制晶体产物的粒度分布。因此,所需晶种的量的计算视可用晶种的大小和平均产物颗粒的所需大小而定,如例如 Programmed Cooling Batch Crystallizers,” J. W. Mullin and J. Nyvlt, Chemical Engineering Science, 1971, 26, 3690377 中描述地。一般地,小尺寸的晶种对于有效控制批料中晶体的生长是所需的。小尺寸的晶种可通过:筛分、研磨或微粉化大晶体或通过微结晶溶液来产生。在晶体的研磨或微粉化中,应小心以避免改变所需晶形的结晶度(即,变为无定形或其它多晶型形式)。

[0195] 可将冷却的结晶混合物在真空下过滤并用合适的溶剂(例如冰的重结晶溶剂)洗涤分离的固体产物。洗涤后,产物可在氮气吹扫下干燥以得到所需的晶形。产物可通过合适的光谱分析或分析技术来分析,所述技术包括但不限于:示差扫描量热法(DSC)、X-射线粉末衍射(XRPD)和热重分析(TGA)以确保化合物的晶形已形成。基于应用于结晶过程最初地化合物的重量,所得晶形可以大于约 70 重量%的分离产率的量产生,优选地大于约 90 重量%的分离产率。任选地,所述产物可通过共研磨或通过筛网来粉碎。

[0196] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的制备

[0197] 标题盐的制备及其表征描述于以上和 W02010/083414 中,其全部内容通过引用结合于本文中。

[0198] 固态核磁共振 (SSNMR)

[0199] 所有的固态 ^{13}C NMR 测量用 BrukerDSX-400, 400MHzNMR 光谱仪进行。用高功率质子去耦、TPPM 脉冲序列和在约 12kHz 下带有魔角旋转 (MAS) 的倾斜振幅交叉极化 (RAMP-CP) 得到高分辨度波谱。(A. E. Bennett 等 J. Chem. Phys., 1995, 103, 6951 和 G. Metz, X. Wu 和 S. O. Smith, J. Magn. Reson. A, . 1994, 110, 219-227)。将装入罐状设计的氧化锆旋转器中的约 70mg 样品用于各实验。化学位移 (δ) 参考高频共振设置在 38. 56ppm 下的外部金刚烷 (W. L. Earl 和 D. L. VanderHart, J. Magn. Reson., 1982, 48, 35-54)。

[0200] 化合物 I 的 L- 苹果酸盐

[0201] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的固态 ^{13}C NMR 谱提供了可足以表征化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的下列峰值清单或其子集。

[0202] SS ^{13}C NMR 峰 值 :18. 1、20. 6、26. 0、42. 9、44. 5、54. 4、55. 4、56. 1、70. 4、99. 4、100. 1、100. 6、114. 4、114. 9、115. 8、119. 6、120. 1、121. 6、123. 2、124. 1、136. 4、138. 6、140. 6、145. 4、150. 1、150. 9、156. 2、157. 4、159. 4、164. 9、167. 1、170. 8、175. 7 和 182. 1ppm、 $\pm 0. 2\text{ppm}$ 。

[0203] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的固态 ^{15}N NMR 谱提供 118. 6、119. 6、120. 7、134. 8、167. 1、176. 0 和 180ppm、 $\pm 0. 2\text{ppm}$ 的峰值。全部峰值清单或其子集可足以表征化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐。

[0204] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的固态 ^{19}F NMR 谱提供 -121. 6、-120. 8、and-118. 0ppm、 $\pm 0. 2\text{ppm}$ 的峰值。

[0205] 热特性测量

[0206] 热重分析 (TGA)

[0207] 在采用开放盘设置的 TA Instruments™ 型号 Q500 或 2950 中进行 TGA 的测量。将样品 (约 10-30mg) 置于预先去皮的铂盘。精确测量样品的重量并记录至千分之一毫克。用氮气以 100mL/min 吹扫熔炉。在室温与 300℃ 之间以 10℃ /min 的加热速率收集数据。

[0208] 差示扫描量热法 (DSC) 分析

[0209] 在采用开放盘设置的 TA Instruments™ 型号 Q2000、1000 或 2920 中进行 DSC 的测量。在铝盘中称取样本 (约 2-6mg), 精确记录至百分之一毫克并转移至 DSC。用氮气以 50mL/min 吹扫仪器。在室温与 300℃ 之间以 10℃ /min 的加热速率收集数据。用向下指的吸热峰来作图。

[0210] 化合物 I 的 L- 苹果酸盐

[0211] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的 TGA 温谱图,其显示在 170℃ 的温度下约 0. 4 重量% 的重量损失。

[0212] 化合物 I 的晶体 L- 苹果酸盐的 DSC 热解曲线,其显示在约 187℃ 的熔点。

[0213] 水蒸汽等温线测量

[0214] 用约 10mg 样品在 VTI SGA-100 对称蒸汽分析仪中收集吸湿等温线。样品在 60℃ 下干燥直至 10 分钟得到小于或等于 0. 0005 重量% / 分 / 分钟的损失速率。在 25℃ 和 3、

4、5、15、25、35、45、50、65、75、85 和 95%相对湿度 (RH) 下测试样品。当在 35 分钟或在最多 600 分钟达到损失速率小于或等于 0.0003 重量% / 分钟, 达到各 RH 的平衡。

[0215] 本文公开的所有范围都包括端点, 并且端点彼此独立可合并。

[0216] 除非本文另外明确指出或明确与上下文矛盾, 否则本发明描述的上下文 (特别是在以下权利要求的上下文中) 中所用的术语“一”、“一种”和“所述”和类似的指示语应理解为涵盖单数和复数。此外, 应当指出本文术语“第一”、“第二”等不表示任何顺序、数量或重要性, 而是用于对要素进行区分。结合数量使用的修饰语“约”包括所述值并且具有上下文指定的含义 (例如, 其包括与具体数量的测量相关的误差程度)。

[0217] 为了清楚和理解的目的, 已通过阐述和实施例在一定程度上详细描述了前述公开内容。本发明已参照各种特定的和优选的实施例和技术来描述。然而, 应理解的是做出许多改变和修改而保持在本发明的精神和范围之内。本领域的技术人员显而易见的是可在所附权利要求的范围内进行改变和修改。因此, 应理解的是以上描述旨在进行说明而非限制。因此, 本发明的范围不应参照上面的描述来确定, 而应该参照以下所附的权利要求以及这些权利要求所授予的同等项的全部范围来确定。