I714588

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I714588 B**

(45)公告日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：105116234　(22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/506 (2006.01)*

(30)優先權：2015/05/25　世界智慧財產權組織　PCT/CN2015/079650

(71)申請人：大陸商和記黃埔醫藥（上海）有限公司 (中國大陸) HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)
中國大陸

(72)發明人：劉忠州 LIU, ZHONGZHOU (CN)；傅崇東 FU, CHONGDONG (CN)；施斌 SHI, BIN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN　102070618A

審查人員：官速貞

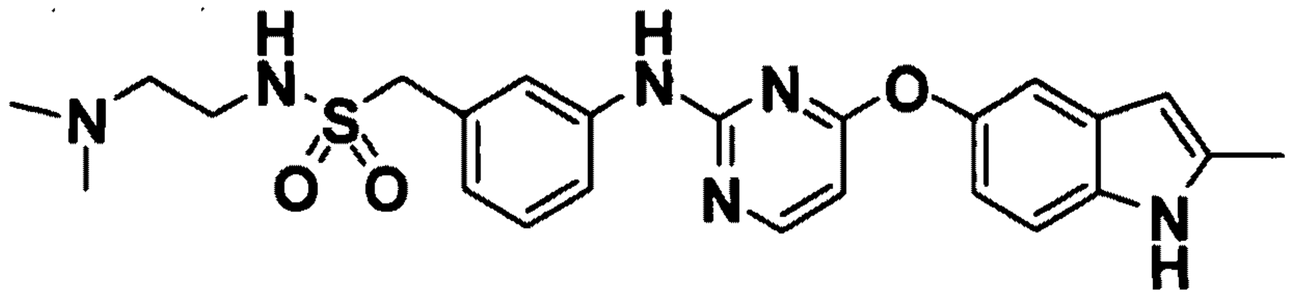
申請專利範圍項數：20 項　圖式數：8　共 69 頁

(54)名稱

藥物組成物及其用途

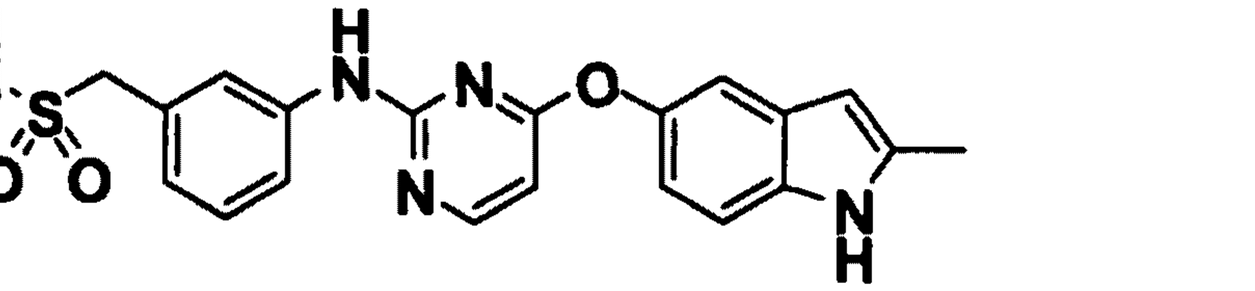
(57)摘要

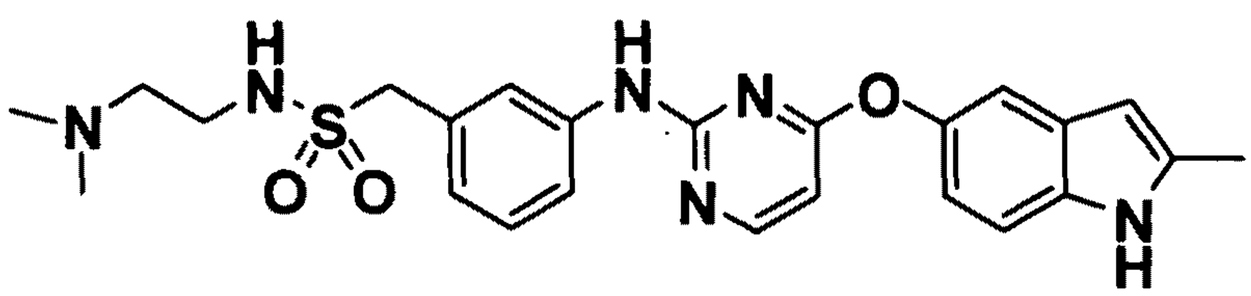
本發明提供了包含微粉化的化合物 A 的藥物組成物及其用途。



The present disclosure provides pharmaceutical compositions comprising micronized Compound A and use thereof.

特徵化學式：





公告本

I714588

發明摘要

※申請案號：

※申請日：　　※IPC分類：

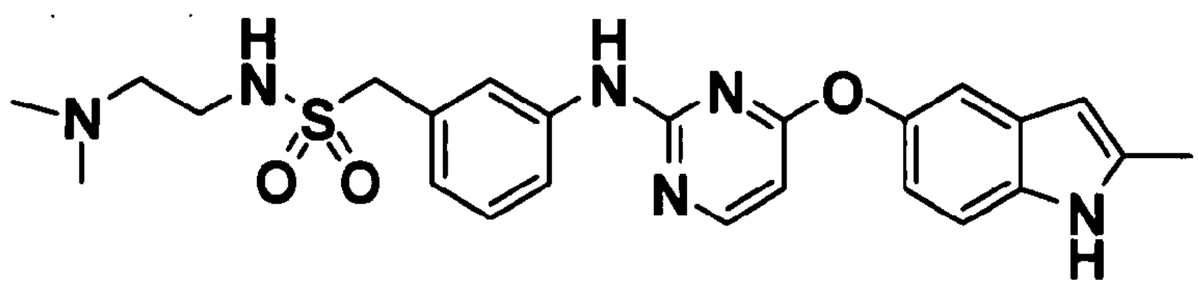
【發明名稱】(中文/英文)

藥物組成物及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF

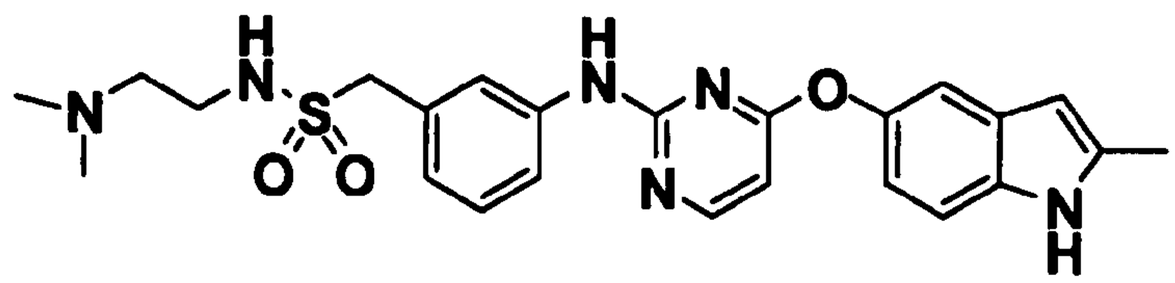
【中文】

本發明提供了包含微粉化的化合物A的藥物組成物及其用途。



【英文】

The present disclosure provides pharmaceutical compositions comprising micronized Compound A and use thereof.



【代表圖】

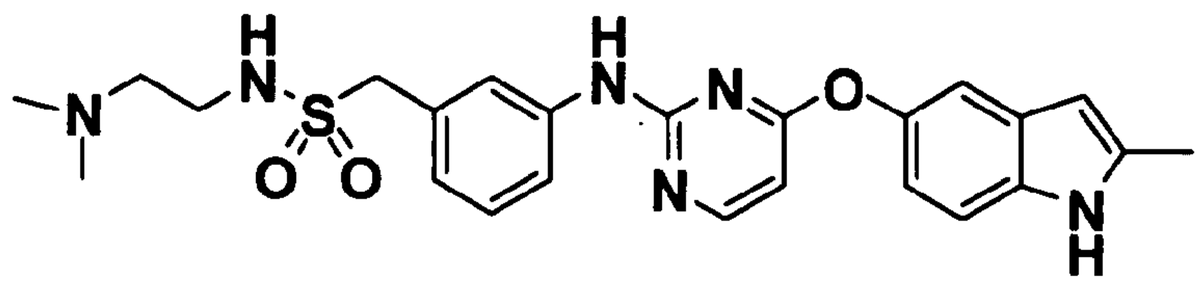
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。

故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

藥物組成物及其用途

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF

【技術領域】

血管生成是其中可從已有的血管系統生長出新血管的過程。該過程可發生在有機體的傷口癒合中，例如發生在組織損傷例如手損傷中的血流恢復中。然而，在特定的病理情況下可能啟動過度的血管生成，所述病理情況例如腫瘤、AMD（年齡相關性黃斑變性）、類風濕性關節炎、牛皮癬等。在這些情況下，新血管可能往往不合乎需要地為病理組織提供營養並且損傷正常組織。例如，癌細胞可藉由新血管進入血液循環並且侵入正常組織。

【先前技術】

VEGF（血管內皮生長因子）及其受體 VEGFR-2（也稱作 KDR，含激酶插入結構域的受體）可構成用於形成新血管的主要通路。已經表明，抑制 KDR 可導致內皮細胞凋亡，從而阻斷血管生成過程（Rubin M. Tuder, Chest, 2000; 117:281）。因此，KDR 抑制劑能用於治療與血管生成有關的疾病。

與 VEGF 一樣，FGF（纖維母細胞生長因子）是促血管生成分子。在血管生成期間，認為 VEGF 在新血管形成過

程中是關鍵性的。FGF(纖維母細胞生長因子)/FGFR(纖維母細胞生長因子受體)軸在使新形成的血管在功能上成熟中發揮作用。另外，已經在多種癌症如乳癌、膀胱癌和前列腺癌中發現了 FGF 家族成員及其同源受體的異常活化。FGFR1 及其結合配對物 FGF1、FGF2、FGF8b 和 FGF17 也升高。在其它腫瘤類型中，FGFR1 作為致癌基因參與其中，與正常組織相比其表現增加。因此，阻斷 FGF/FGFR 信號發放對於與 FGF/FGFR 活化相關的癌症的治療可能是有益的。

神經內分泌瘤(NET)是罕見的激素系統的癌症，通常生長緩慢。NET 屬於神經內分泌腫瘤(NEN)，NEN 是罕見的腫瘤，其起源於胚胎神經內分泌細胞、具有神經內分泌生物標記物並可產生多肽激素。由於 NEN 與其它腫瘤相比具有長的自然病程和相對高的 5 年存活率，所以有大量的倖存 NEN 患者。NEN 發生在身體的各個器官和組織中。

世界衛生組織(WHO)將 NEN 分為三種基本類型：低級別(G1)、中級別(G2)和高級別(G3)(也被稱為神經內分泌癌，NEC)。前兩種類型(G1 和 G2)統稱為 NET。NET 顯示腫瘤細胞的有絲分裂速度(有絲分裂計數≤ 20/10 高倍視野)和/或 Ki67 增殖指數(≤20%)。一般而言，級別越高(即有絲分裂計數和 Ki-67 增殖指數越高)，腫瘤會變得更具侵略性、患者會有更差的預後。儘管低級別和中級別 NET 顯示緩慢的腫瘤進展並且早期的 NET 可成功地手術治療，然而晚期 NET 患者對化療不敏感並且具有非常有限的治療選

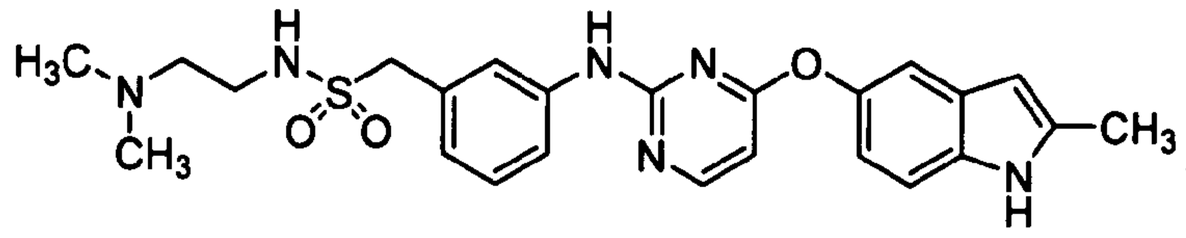
擇。因此，晚期 NET 是一種難治性腫瘤。

產生於胰腺的 NET 可與那些產生於別處胃腸道的 NET 區別開來。儘管胰腺神經內分泌瘤(PNET)起初被認為是起源於胰島細胞，但最近的工作支持的觀點是 PNET 起源於幹細胞樣非胰島導管前驅細胞(stem-like nonislet ductal progenitor cell)，這支援了命名從胰島細胞癌向胰腺神經內分泌瘤的轉變。目前用於 PNET 的藥物包括促生長素抑制素、干擾素、化療劑和分子靶向藥物(如舒尼替尼和依維莫司)。PNET 患者對傳統的化療不敏感，只有兩種靶向療法被證明能延長晚期 PNET 的無惡化存活期(PFS)。

胰腺外神經內分泌腫瘤(胰腺外 NET)起源於胰腺以外的器官或組織，其中見於胃、十二指腸、小腸、闌尾、盲腸、結腸和直腸中的胃腸道神經內分泌瘤(GI-NET)是最常見的。目前，只有長效的促生長素抑制素類似物(SSA；包括奧曲肽和蘭瑞肽)被 FDA 批准用於治療胰腺外 NET。然而，由於它們的低抗腫瘤活性，SSA 主要用於臨床研究，該臨床研究招收 G1 級別腫瘤的患者，因為這樣的腫瘤有更好的預後和緩慢的生長速度。

式 A 的化合物(“化合物 A”和“式 A 的化合物”在本文中可互換使用)，即 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺，和/或其藥學上可接受的鹽在美國專利申請號 13/510,249(’249 申請)中被公開，該專利申請是 2010 年 11 月 23 日提交的 PCT/CN2010/078997 的國家階段，現

在已授權為美國專利號 8,658,658 (’658 專利)。藉由引用將’658 專利完整合併入本文中。



式 A

N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺

式 A 的化合物的固態晶形 I 和 II，即 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I 和 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，以及其製備方法已經被發現並在’658 專利中被公開。

【發明內容】

本發明公開了一種治療被認定需要治療神經內分泌瘤的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方案中，式 A 的化合物是晶形 I。在一些實施方案中，式 A 的化合物是基本上純的晶形 I。在一些實施方案中，式 A 的化合物是晶形 II。在一些實施方案中，式 A 的化合物是基本上純的晶形 II。在一些實施方案中，式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽是微粉化的，其 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如 D90 值為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在一些實施方案中，晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II

或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其 D90 值小於或等於 20.0μm，例如為 1.0-20.0μm，或者為 2.0-12.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 1.0 至 2.0μm、為大於 2.0 至 3.0μm、為大於 3.0 至 4.0μm、為大於 4.0 至 6.0μm、為大於 6.0 至 8.0μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在一些實施方案中，神經內分泌瘤為胰腺神經內分泌瘤。在一些實施方案中，神經內分泌瘤為胰腺外神經內分泌瘤。在一些實施方案中，神經內分泌瘤為胃腸道神經內分泌瘤。

本發明還公開了一種治療被認定需要治療神經內分泌瘤的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的藥物組成物，該藥物組成物包含：

至少一種藥學上可接受的賦形劑，和

選自化合物 A 和其藥學上可接受的鹽的至少一種活性成分。

在一些實施方案中，所述的至少一種活性成分是化合物 A。在一些實施方案中，化合物 A 是晶形 I。在一些實

施方案中，化合物 A 是基本上純的晶形 I。在一些實施方案中，化合物 A 是晶形 II。在一些實施方案中，化合物 A 是基本上純的晶形 II。在一些實施方案中，化合物 A、晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 1.0 至 2.0μm、為大於 2.0 至 3.0μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 2.0 至 5.0μm，例如，D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，D90 值為 9.5 或 10.0μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

本發明還公開了第一種藥物組成物，其包含

微粉化的化合物 A，和/或

微粉化的至少一種化合物 A 的藥學上可接受的鹽，以及

至少一種藥學上可接受的賦形劑。

在一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 和/或所述的微粉化的至少一種化合物 A 的藥學上可接受的鹽的 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 1.0 至 2.0 μm、

為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的晶形 I。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的基本上純的晶形 I。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的晶形 II。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的基本上純的晶形 II。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 1.0 至 2.0 μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0

μm或為大於10.0至12.0 μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形I或微粉化的基本上純的晶形I的D90值為2.0至5.0 μm，例如，其D90值為3.0、3.5或4.0 μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形I或微粉化的基本上純的晶形I的D90值為9.0至12.0 μm，例如，其D90值為9.5或10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90值小於或等於11.0 μm或者小於或等於10.0μm。在一個更佳的實施方案中，D90值小於或等於6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90值小於或等於4.0 μm。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形II或微粉化的基本上純的晶形II的D90值小於或等於20.0μm，例如為1.0-20.0μm，或者為2.0-12.0μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形II或微粉化的基本上純的晶形II的D90值為1.0至2.0 μm、為大於2.0至3.0 μm、為大於3.0至4.0 μm、為大於4.0至6.0 μm、為大於6.0至8.0μm、為大於8.0至10.0μm或為大於10.0至12.0 μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形II或微粉化的基本上純的晶形II的D90值為2.0至5.0 μm，例如，其D90值為3.0、3.5或4.0 μm。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形II或微粉化的基本上純的晶形II的D90值為9.0至12.0 μm，例如，其D90值為9.5或10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90值小於或等

於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自稀釋劑(例如甘露醇、微晶纖維素、澱粉、乳糖、糊精、山梨醇)、崩解劑(例如澱粉羥乙酸鈉)、造粒黏合劑(例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP))和助流劑(例如二氧化矽和硬脂酸鎂)。在一些實施方案中，以重量計，稀釋劑可以以組成物的約 35%至約 90%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，助流劑可以以組成物的約 0.1%至約 5%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，崩解劑可以以組成物的約 0.5%至約 10%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，造粒黏合劑可以以組成物的約 0.5%至約 5%的量存在。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自甘露醇、微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和硬脂酸鎂。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、二氧化矽和硬脂酸鎂。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉和硬脂酸鎂。在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素和硬脂酸鎂。

在第一種藥物組成物的一些實施方案中，所述藥物組

成物是片劑或膠囊的形式，微粉化的化合物 A 例如微粉化的晶形 I/基本上純的晶形 I 或微粉化的晶形 II/基本上純的晶形 II、和/或微粉化的至少一種化合物 A 的藥學上可接受的鹽在片劑或膠囊中、例如在膠囊中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 mg。

本發明還公開了第二種藥物組成物，其包含

微粉化的化合物 A，和

至少一種藥學上可接受的賦形劑。

在一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 的粒徑分佈(PSD)所具有的 D90 值小於或等於 20.0μm，例如為 1.0-20.0μm，或者為 2.0-12.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 1.0 至 2.0μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0μm、為大於 4.0 至 6.0μm、為大於 6.0 至 8.0μm、為大於 8.0 至 10.0μm 或為大於 10.0 至 12.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 2.0 至 5.0μm，例如，D90 值為 3.0、3.5 或 4.0μm。在一些實施方案中，D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0μm 或者小於或等於 10.0μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的晶形 I。在第二種藥物組成物的

一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的基本上純的晶形 I。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的晶形 II。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的化合物 A 是微粉化的基本上純的晶形 II。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 1.0 至 2.0 μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，其 D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，其 D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉

化的晶形 II 或微粉化的基本上純的晶形 II 的 D90 值小於或等於 20.0μm，例如為 1.0-20.0μm，或者為 2.0-12.0μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 II 或微粉化的基本上純的晶形 II 的 D90 值為 1.0 至 2.0μm、為大於 2.0 至 3.0μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 II 或微粉化的基本上純的晶形 II 的 D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，其 D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 II 或微粉化的基本上純的晶形 II 的 D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，其 D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自稀釋劑(例如甘露醇、微晶纖維素、澱粉、乳糖、糊精、山梨醇)、崩解劑(例如澱粉羥乙酸鈉)、造粒黏合劑(例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP))和助流劑(例如二氧化矽和硬脂酸鎂)。在一些實施方案中，以重量計，稀釋劑可以以組成物的約 35%至約 90%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，助流劑可以以組成物的約 0.1%至約 5%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，崩

解劑可以以組成物的約 0.5%至約 10%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，造粒黏合劑可以以組成物的約 0.5%至約 5%的量存在。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自甘露醇、微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和硬脂酸鎂。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、二氧化矽和硬脂酸鎂。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉和硬脂酸鎂。在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素和硬脂酸鎂。

在第二種藥物組成物的一些實施方案中，所述藥物組成物是片劑或膠囊的形式，所述的微粉化的化合物 A 在片劑或膠囊中、例如在膠囊中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 mg。

本發明還公開了第三種藥物組成物，其包含

微粉化的為晶形 I 或基本上純的晶形 I 的化合物 A，以及

至少一種藥學上可接受的賦形劑。

在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或基本上純的晶形 I 的 D90 值小於或等於 20.0 μm，例如為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在第三

種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 1.0 至 2.0 μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形 I 或微粉化的基本上純的晶形 I 的 D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，其 D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的微粉化的晶形I或微粉化的基本上純的晶形I的 D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，其 D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0μm。

在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自稀釋劑(例如甘露醇、微晶纖維素、澱粉、乳糖、糊精、山梨醇)、崩解劑(例如澱粉羥乙酸鈉)、造粒黏合劑(例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP))和助流劑(例如二氧化矽和硬脂酸鎂)。在一些實施方案中，以重量計，稀釋劑可以以組成物的約 35%至約 90%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，助流劑可以以組成物的約 0.1%至約 5%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，崩解劑可以以組成物的約 0.5%至約 10%的量存在。在一些實施方案中，以重量計，造粒黏合劑可以以組成物的約 0.5%

至約 5%的量存在。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自甘露醇、微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和硬脂酸鎂。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉、二氧化矽和硬脂酸鎂。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素、澱粉羥乙酸鈉和硬脂酸鎂。在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述的至少一種藥學上可接受的賦形劑選自微晶纖維素和硬脂酸鎂。

在第三種藥物組成物的一些實施方案中，所述藥物組成物是片劑或膠囊的形式，微粉化的為晶形 I 或基本上純的晶形 I 的化合物 A 在片劑或膠囊中、例如在膠囊中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 mg。

本發明還公開了一種治療被認定需要治療神經內分泌瘤(NET)的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的第一種藥物組成物，該第一種藥物組成物包括如上文所公開的其每一個實施方案。

本發明還公開了一種治療被認定需要治療神經內分泌瘤(NET)的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的第二種藥物組成物，該第二種藥物組成物包括如上文所公開的其每一個實施方案。

本發明還公開了一種治療被認定需要治療神經內分

泌瘤(NET)的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的第三種藥物組成物，該第三種藥物組成物包括如上文所公開的其每一個實施方案。

在一些實施方案中，神經內分泌瘤是胰腺神經內分泌瘤。在一些實施方案中，神經內分泌瘤是胰腺外神經內分泌瘤。在一些實施方案中，神經內分泌瘤是胃腸道神經內分泌瘤。

本發明還公開了一種治療被認定需要治療至少一種對 FGFR1 抑制有反應的疾病如癌症、和/或至少一種對 KDR 抑制有反應的疾病如與血管生成有關的障礙的個體的方法，其包括給所述需要其的個體施用有效量的藥物組成物，該藥物組成物選自第一種、第二種和第三種藥物組成物，包括如上文所公開的第一種、第二種和第三種藥物組成物的每一個實施方案。在一些實施方案中，本文所述的與血管生成有關的障礙包括但不限於癌症和年齡相關性黃斑變性。在一些實施方案中，本文所述的癌症包括但不限於肺癌、頭頸癌、大腸直腸癌、胰腺癌、結腸癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、腎癌、肝癌、腦癌、骨癌、甲狀腺癌、神經內分泌瘤、如軟組織肉瘤之肉瘤、和白血病。

本發明還公開了一種製備片劑或膠囊的方法，其包括：

將選自化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與至少一種藥學上可接受的賦

形劑混合，其中化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其粒徑分佈 D90 等於或小於 20 μm，

將所得的混合物幹法混合、濕法造粒或滾壓(roller compacting)，和

將幹法混合、濕法造粒或滾壓的混合物填充入膠囊中，或者將幹法混合、濕法造粒或滾壓的混合物壓制成片劑。

在製備片劑或膠囊的方法的一些實施方案中，化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其粒徑分佈 D90 值為 1.0-20.0 μm，或者為 2.0-12.0 μm。在製備片劑或膠囊的方法的一些實施方案中，化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其粒徑分佈 D90 值為 1.0 至 2.0 μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在製備片劑或膠囊的方法的一些實施方案中，化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其粒徑分佈 D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，其 D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在製備片劑或膠囊的方法的一些實施方案中，化合物 A、其藥學上可接受的鹽以及化合物 A 的晶形 I、基本上純的

晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 是微粉化的，其粒徑分佈 D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，其 D90 值為 9.5 或 10.0 μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

【圖式簡單說明】

第 1 圖顯示了化合物 A 的晶形 I 在 NCI-H716 腫瘤模型中的抗腫瘤作用。

第 2 圖顯示了第一週期第一組 Beagle 犬以 30 mg 化合物 A 的晶形 I/kg 體重的劑量單次口服給予膠囊 A 後化合物 A 的藥物動力學曲線。

第 3 圖顯示了第二週期第一組 Beagle 犬以 30 mg 化合物 A 的晶形 I/kg 體重的劑量單次口服給予膠囊 B 後化合物 A 的藥物動力學曲線。

第 4 圖顯示了第一週期第二組 Beagle 犬以 30 mg 化合物 A 的晶形 I/kg 體重的劑量單次口服給予膠囊 B 後化合物 A 的藥物動力學曲線。

第 5 圖顯示了第二週期第二組 Beagle 犬以 30 mg 化合物 A 的晶形 I/kg 體重的劑量單次口服給予膠囊 A 後化合物 A 的藥物動力學曲線。

第 6 圖顯示了單次口服給予包含不同配方的膠囊 A 和膠囊 B 後 Beagle 犬血漿中化合物 A 的平均濃度-時間曲線 (n=6, 只包含沒有嘔吐的動物)。

第 7 圖是化合物 A 的晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖，與’658 專利中所公開的第 1 圖相同。

第 8 圖是化合物 A 的晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖，與’658 專利中所公開的第 5 圖相同。

【實施方式】

以下縮寫和術語在全文中具有所給出的含義：

除非清楚顯示並非如此，否則使用的術語“一個(種)”等是指一個(種)或多個(種)。

術語“D90 值”指的是 90%(以體積計)的顆粒具有小於或等於所述值的大小。例如，D90 值為 20.0μm 意指 90%(以體積計)的顆粒的大小小於或等於 20.0μm；D90 值為 10.0μm 意指 90%(以體積計)的顆粒的大小小於或等於 10.0μm。

本文所用的術語“藥學上可接受的”是指在正確的醫學判斷範圍內適合用於接觸人和其它動物有機體而沒有過度的毒性、刺激性、變態反應或其它問題、匹配有合理的益處/風險比的物質。

“藥學上可接受的鹽”包括但不限於與無機酸形成的鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、磷酸氫鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；以及與有機酸形成的鹽，例如蘋果酸鹽、馬來酸鹽、扁桃酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、谷胺酸鹽、阿卓乳酸鹽(atrolactate)、葡糖酸鹽、丙酸鹽、乳酸鹽、樟腦磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、萘磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基

乙磺酸鹽、羥基丁酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽和鏈烷酸鹽如乙酸鹽、其中 n 為 0-4 的 $HOOC-(CH_2)_n-COOH$ 的鹽等。適宜的情況下，“藥學上可接受的鹽”也可以是鹼加成鹽，包括但不限於鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、鋰鹽和銨鹽。

另外，如果本文所述的化合物是以酸加成鹽的形式獲得的，則游離鹼可以藉由鹼化該酸鹽的溶液得到。反之，如果產物是游離鹼，則酸加成鹽、特別是藥學上可接受的酸加成鹽可以藉由按照由鹼化合物製備酸加成鹽的常規操作將游離鹼溶解在合適的有機溶劑中並用酸處理該溶液來製備。本領域技術人員利用常規實驗即可確定各種用來製備無毒的藥學上可接受的加成鹽的合成方法。

本文所用的術語“有效量”是指當施用於個體時將引起所述個體的生物學或醫藥反應的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽、化合物 A 的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II 或基本上純的晶形 II 的量，所述反應例如是改善或消除疾病的一種或多種症狀、緩解或治癒疾病、減慢或延遲疾病的進展等。

本文所用的術語“個體”是指動物。典型地，所述動物是人或其它動物，特別是人和其它哺乳動物，例如靈長類動物、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔等。在一些實施方案中，所述個體是人。

術語“晶形 I”是指 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯

胺的晶形 I，其具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0 和 8.6，各繞射角± 0.2 度(2θ)。在一些實施方案中，本文所述的晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0、8.6、11.0、11.8，各繞射角± 0.2 度(2θ)。在一些實施方案中，本文所述的晶形 I 具有第 7 圖所示的 X-射線粉末繞射圖。

術語“晶形 II”是指 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，其具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5 和 10.7，各繞射角± 0.2 度(2θ)。在一些實施方案中，本文所述的晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5、10.7、13.6、15.0，各繞射角± 0.2 度(2θ)。在一些實施方案中，本文所述的晶形 II 具有第 8 圖所示的 X-射線粉末繞射圖。

術語“基本上純的晶形 I”是指化合物 A，其中以重量計，至少 75%的化合物 A 是晶形 I。例如，“基本上純的晶形 I”是指化合物 A，其中以重量計，至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%的化合物 A 是晶形 I。

術語“基本上純的晶形 II”是指化合物 A，其中以重量計，至少 75%的化合物 A 是晶形 II。例如，“基本上純的晶形 II”是指化合物 A，其中以重量計，至少 75%、80%、85%、90%、95%或 100%的化合物 A 是晶形 II。

措辭“約”與數值聯用時表示將數值擴展至該數值±20%的範圍。例如，約 5%意指 4%至 6%的範圍。

在一些實施方案中，選自式 A 的化合物(化合物 A)和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分可用於治療神經內分泌瘤。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述個體施用有效量的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形II的至少一種活性藥物成分以治療所述的神經內分泌瘤。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述的個體施用有效量的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I 以治療所述的神經內分泌瘤。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述的個體施用有效量的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II 以治療所述的神經內分泌瘤。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述的被認定需要治療的個體施用有效量的藥物組成物以提供所述的治

療，所述藥物組成物包含：至少一種藥學上可接受的賦形劑和式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述的個體施用有效量的藥物組成物以提供所述的治療，所述藥物組成物包含：至少一種藥學上可接受的賦形劑和 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I。

在一些實施方案中，治療患有神經內分泌瘤並且被認定需要對其進行治療的個體的方法包括給所述的個體施用有效量的藥物組成物以提供所述的治療，所述藥物組成物包含：至少一種藥學上可接受的賦形劑和 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II。

在本文的上下文中所公開的所有實施方案中，化合物 A、至少一種其藥學上可接受的鹽、*N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I 和晶形 II 以及 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的基本上純的晶形 I 和晶形 II 可以是微粉化的，例如，其 D90 值小於或等於 20.0μm，例如為 1.0-20.0 μm 或者為 2.0-12.0 μm，進一步例如為 1.0 至 2.0 μm、為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0

μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 2.0 至 5.0 μm，例如，D90 值為 3.0、3.5 或 4.0 μm。在一些實施方案中，D90 值為 9.0 至 12.0 μm，例如，D90 值為 9.5 或 10.0μm。在一個較佳的實施方案中，D90 值小於或等於 11.0 μm 或者小於或等於 10.0 μm。在一個更佳的實施方案中，D90 值小於或等於 6.0 μm。在一個特定的實施方案中，D90 值小於或等於 4.0 μm。

實現所需的生物學作用有效的所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分的量可取決於多種因素，例如預期的用途、施用模式和患者的臨床情況。日劑量可以例如為 0.1 mg-3 g/天(如 0.5 mg-2 g/天，進一步例如 50 mg-1 g/天)。可口服施用的單劑量製劑包括例如片劑或膠囊。進一步例如，選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分在膠囊或片劑中的量可以是 1、5、10、15、20、25、50、75、80、85、90、95、100、125、150、200、250、300、400 和 500 mg。

對於上文提到的各病症的治療而言，所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分可以以化合物本身的形式使用，但是典型地它們各自將以含有一種或多種藥學上可接受的

賦形劑的藥物組成物的形式使用。代表性的賦形劑應當是與組成物中的其它成分相容的並且是對患者的健康無害的。賦形劑可以是固體或液體或這二者，並且可以與式 A 的化合物如本文所述的晶形 I 和/或晶形 II 一起被配製為單劑量，例如被配製為片劑或膠囊，其可以由以重量計，0.05%至 95%的本文所述的式 A 的化合物製成。本文所述的藥物組成物可藉由已知的製藥方法、例如包括將所述選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與藥學上可接受的賦形劑混合的製藥方法來製備。

在一些實施方案中，代表性的賦形劑包括但不限於：稀釋劑(如纖維素、澱粉、乳糖、甘露醇、糊精、山梨醇等)、表面活性劑(如十二烷基硫酸鈉、泊洛沙姆等)、增溶劑(如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等)、崩解劑(如澱粉羥乙酸鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮、交聯羧甲基纖維素等)以及助流劑和潤滑劑(如二氧化矽、硬脂酸鎂等)。另外的示例性的賦形劑包括微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣、甘胺酸、崩解劑如澱粉、交聯羧甲基纖維素鈉、複合矽酸鹽和具有高分子量的聚乙二醇、造粒黏合劑(如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明膠和阿拉伯膠)以及潤滑劑(如硬脂酸、硬脂醯醇富馬酸鈉和滑石粉)。另外的示例性的賦形劑包括稀釋劑(如甘露醇和微晶纖維素)和助流劑(如硬脂酸鎂和二氧化矽)。另外的示例性的賦形劑包括稀釋劑(如甘露醇和微

晶纖維素)、助流劑(如硬脂酸鎂和二氧化矽)和崩解劑(如澱粉羥乙酸鈉)。另外的示例性的賦形劑包括稀釋劑(如甘露醇和微晶纖維素)、助流劑(如硬脂酸鎂和二氧化矽)、崩解劑(如澱粉羥乙酸鈉)和造粒黏合劑(如聚乙烯吡咯烷酮)。

在一些實施方案中,所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分可與至少一種組分如賦形劑(選自甜味劑、清香的矯味劑、著色物質、染料和乳化劑)組合。

在一些實施方案中,本文所述的晶形 I 或晶形 II 可以不經用一種或多種藥學上可接受的稀釋劑進行配製而轉化。在另一些實施方案中,本文所述的晶形 I 或晶形 II 可以經用一種或多種藥學上可接受的稀釋劑進行配製而被整體或部分轉化為一種或多種其它形式,包括非固體形式。示例性的稀釋劑包括但不限於水、乙醇、丙二醇、甘油和其混合物。在一些實施方案中,當被配製成藥物組成物時,本文所述的晶形 I 或晶形 II 可被溶解。因此,在這類“溶解的”情況中,晶形 I 或晶形 II 在藥物組成物中不再以它們各自的晶形存在,等同於任何形式的溶解的化合物 A。

在一些實施方案中,所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分可被配製成合適的形式。

本文所述的藥物組成物可以是適於口服和經口(例如

舌下)施用的那些，但是合適的施用模式在各個例情況下可取決於待治療的病症的性質和嚴重性以及在各情況下用於製備藥物組成物的所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分的特性。還提供了包衣的製劑和包衣的緩慢釋放製劑。耐酸和耐胃液的製劑是可能的。合適的耐胃液的包衣包括醋酞纖維素、聚醋酸乙烯鄰苯二甲酸酯、羥丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯、甲基丙烯酸的陰離子聚合物和甲基丙烯酸甲酯。

由所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分製備的用於口服施用的合適的藥物組成物可以是分開的單元的形式，例如：膠囊、扁囊劑和片劑(包括可吮吸的片劑)，它們各自可以用確定量的本文所述的至少一種活性藥物成分來製備；以及選自散劑、顆粒劑、溶液、在水性或非水性液體中的懸浮劑以及水包油型和油包水型乳劑的形式。如已經提到的那樣，這些組成物可以藉由任何合適的藥物配製方法、例如包括其中使所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與賦形劑(其可由一種或多種另外的成分(包括稀釋劑)組成)接觸的步驟的那些藥物配製方法來製備。組成物一般

可藉由將所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與液體和/或精細分割的固體賦形劑均勻地且均質地混合、然後將產物成型來製備。因此，例如，片劑可藉由將所述的選自式 A的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分酌情與一種或多種另外的成分的粉末或顆粒進行壓制或模塑來製備。壓制片劑可藉由將酌情與黏合劑、助流劑、惰性稀釋劑和/或一種(或多種)表面活性劑/分散劑混合的自由流動形式例如粉末或顆粒形式的所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分在合適的機器中進行壓片來製備。模塑片劑可藉由在合適的機器中將粉末形式的所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分進行模塑、然後用惰性液體稀釋劑潤濕來製備。也可以藉由濕法造粒法來製備組成物。因此，例如，組成物可藉由濕法造粒法如下製備：將所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與一種或多種任選的另外的成分、合適的溶劑和黏合劑混合以製備

濕顆粒，乾燥所述濕顆粒，將乾燥的顆粒碾磨。所述方法可進一步包括向乾燥的碾磨的顆粒中加入至少一種潤滑劑和將乾燥的碾磨的顆粒壓制以形成片劑。所述任選的另外的成分可包括例如至少一種稀釋劑和/或至少一種崩解劑。合適的溶劑可以是水。在一些實施方案中，稀釋劑選自碳酸鈣、磷酸鈣鹽(磷酸氫鈣和/或磷酸鈣)、硫酸鈣、粉狀纖維素、葡萄糖結合劑(dextrates)、糊精、果糖、白陶土、乳糖醇、無水乳糖、乳糖一水合物、麥芽糖、甘露醇、微晶纖維素、山梨醇、蔗糖和澱粉。在一些實施方案中，以重量計，稀釋劑可以以片劑的約 35%至約 90%的量存在。在一些實施方案中，黏合劑可以選自阿拉伯膠、海藻酸、卡波姆、羧甲基纖維素鈉、糊精、乙基纖維素、明膠、葡萄糖、瓜爾膠、羥丙基纖維素、麥芽糖、甲基纖維素、聚環氧乙烷和聚維酮。在一些示例性的實施方案中，以重量計，黏合劑可以以片劑的約 0.5%至約 5%的量存在。在另一些示例性的實施方案中，上文提到的製劑每毫升或每克製劑中含有約 0.05-5g 所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分。

本文所公開的組成物可局部施用或全身施用。

適於經口(舌下)施用的藥物組成物可包括可吮吸的片劑，其可由所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形

II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與矯味劑製備，所述矯味劑通常選自蔗糖、阿拉伯膠、西黃蓍膠和錠劑(pastille)。

本文所述的藥物組成物也可以是適於胃腸外施用、藉由吸入噴霧劑施用或藉由植入貯庫施用的那些。固體賦形劑例如澱粉、乳糖、微晶纖維素、矽酸鋁，液體賦形劑例如注射用水、聚乙烯醇、非離子表面活性劑和玉米油，以及適合於預期用途的任何成分。常用在藥物製劑中的另一些賦形劑包括著色劑、防腐劑、味道矯正劑和抗氧化劑如維生素 E、維生素 A、BHT 和 BHA。

式 A 的化合物例如本文所述的晶形 I 或晶形 II 也可以腹膜內施用。並且這些化合物的溶液和懸浮劑可藉由將化合物溶解或懸浮在含有合適的表面活性劑的水中來製備。分散的懸浮劑可使用甘油、聚乙二醇(PEG)或它們與合適的油的混合物來製備。可以向這些製劑中加入防腐劑以防止使用期間微生物的生長。

可注射的製劑包括在滅菌的水中的溶液或懸浮液以及滅菌的粉末。在所有情況中，這些製劑必須是滅菌的，並且可容易地從注射器中取出，並且在生產和儲藏條件下是穩定的，並且盡可能免於污染和微生物的作用。賦形劑可以是溶劑或分散劑，包括水、醇以及一些合適的油。

所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分也可以與一種

或多種其它活性成分組合施用。當以組合的形式施用時，活性成分可被配製成分開的組成物，它們在相同的時間或在不同的時間相繼被施用，或者活性成分可以在單個劑型、即單個組成物中被施用，條件是活性成分在單個劑型中與其它活性成分或製劑不是不相容的，或者在單個組成物中被組合時在其它方面不是不合乎需要的。

在一些實施方案中，所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分可以與一種或多種已知用於治療至少一種對 FGFR1 抑制有反應的疾病如癌症和/或至少一種對 KDR 抑制有反應的疾病如與血管生成有關的障礙的其它物質一起施用。

本文所用的術語“共同治療”(或“組合治療”)或“與…組合”定義了所述的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及本文所述的式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形 II 的至少一種活性藥物成分與一種或多種其它活性成分例如抗腫瘤物質的使用。如本文所用，術語“抗腫瘤物質”是指以治療癌症為目的被施用於患有癌症的個體的任何物質，包括：放射療法；免疫療法；損傷 DNA 的化療劑；和破壞細胞複製的化療劑。

損傷 DNA 的化療劑的非限制性實例包括拓撲異構酶 I 抑制劑(例如，伊立替康、拓撲替康、喜樹鹼及其類似物或代謝物、和阿黴素)；拓撲異構酶 II 抑制劑(例如，依託泊

苷、替尼泊苷和柔紅黴素)；烷化劑(例如，美法侖、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、異環磷醯胺、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、鏈脲黴素、達卡巴嗪、甲胺蝶呤、絲裂黴素 C 和環磷醯胺)；DNA 嵌入劑(例如，順鉑、奧沙利鉑和卡鉑)；DNA 嵌入劑及自由基產生劑如博來黴素；和核苷擬似物(例如，5-氟尿嘧啶、卡培他濱、吉西他濱、氟達拉濱、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁和羥基脲)。

破壞細胞複製的化療劑包括：紫杉醇、多西他賽和有關類似物；長春新鹼、長春鹼和有關類似物；沙利度胺和有關類似物(例如，CC-5013 和 CC-4047)；蛋白酪胺酸激酶抑制劑(例如，甲磺酸伊馬替尼和吉非替尼)；蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米)；NF-κB 抑制劑，包括 I κB 激酶抑制劑；與癌症中過度表現的蛋白質結合並從而下調細胞複製的抗體(例如，曲妥珠單抗、利妥昔單抗、西妥昔單抗和貝伐珠單抗)；和已知在癌症中被上調、過度表現或啟動的蛋白質或酶(對其的抑制作用下調細胞複製)的其它抑制劑。

在共同治療中，每種活性成分的施用在治療方案中可以以相繼的方式出現，以提供藥物組合的有益作用；和/或上述組分的共同施用可以以基本上同時的方式出現(例如，在具有固定比例的活性成分的單個劑型例如膠囊中或者每種活性成分在多個分開的膠囊中等)。

因此，本文所述的方法在施用順序上不受限制；所述

的選自式 A 的化合物和/或其藥學上可接受的鹽以及本文所述的式 A 的化合物的晶形 I、基本上純的晶形 I、晶形 II、基本上純的晶形II的至少一種活性藥物成分可以在所述的一種或多種其它活性成分施用之前、同時或之後被施用。

提供了下面的非限制性實施例。

實施例 1：製劑

除非另有說明，否則 D90 值是藉由鐳射粒徑分佈分析方法使用 Malvern 3000 和 HYDRO MV 或與其相當的儀器獲得的，粒子折射率為 1.59、吸收率為 0.01、攪拌速率為 2500 轉/分鐘，不進行超音波。濕法測量的樣品製備包括：將約 30 mg 樣品置於 20 ml 的玻璃瓶中；將 20 滴 0.25% Triton X-100 (w/v)-水加入到濕樣品中，然後加入 10 ml 純化水，超音波 2 分鐘。在 2 分鐘內對樣品進行分析。

以下實施例中所使用的化合物 A 均是晶形 I。

根據中國藥典(2010 版)中描述的第一種方法(籃法)分析了實施例中所述的膠囊和片劑中化合物 A 在 900 ml 水性溶媒(USP，pH 4.5 的醋酸鹽緩衝液)中於 75 轉/分鐘的旋轉下的釋放率。

製劑技術 1—濕法造粒

A. 50 mg 膠囊、200 mg 膠囊

200 mg 膠囊製劑(200 mg 膠囊一)是由 500 g 微粉化的化合物 A (粒徑分佈，D90=9.6 μm)、277.5 g 甘露醇、150 g 微晶纖維素、50 g 澱粉羥乙酸鈉、12.5 g 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30 和 10 g 硬脂酸鎂製備的，其組分如表 1 中所示。

將微粉化的化合物 A (500 g，D90=9.6 μm)、甘露醇(277.5 g)、微晶纖維素(150 g)和澱粉羥乙酸鈉(50 g)混合在一起。製備 PVP-K30 (12.5 g)的 5%(重量/體積)水溶液並作為黏合劑加入，藉由濕法造粒技術製備顆粒。加入硬脂酸鎂(10 g)並混合 3 分鐘。向每個 0 號膠囊中填充入包含 200 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 200 mg 膠囊產品(200 mg 膠囊一)。30 分鐘時化合物 A 從該 200 mg 膠囊中的累積釋放為 86.7%。穩定性試驗表明該膠囊樣品在 25°C/60%RH 下貯存 12 個月後以及在 40°C/75%RH 下貯存 6 個月後是穩定的，含量測定沒有任何改變，也沒有檢測到降解。穩定性試驗仍然在繼續進行。

類似地製備了其它劑量的膠囊。例如，微粉化的化合物 A (D90=9.6 μm)的一種 50 mg 膠囊(50 mg 膠囊一)是藉由向每個 3 號膠囊中填充入以類似上述的方式製得的包含 50 mg 化合物 A 的最終混合物製備的，其組分如表 1 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50mg 膠囊中的累積釋放為 90.8%。穩定性試驗表明該膠囊樣品在 25°C/60%RH 下貯存 12 個月後以及在 40°C/75%RH 下貯存 6 個月後是穩定的，含量測定沒有任何改變，也沒有檢測到降解。

表 1. 濕法造粒技術的製劑實施例

組分	200 mg 膠囊一	50 mg 膠囊一
化合物 A	200 mg	50 mg
甘露醇	111 mg	27.75 mg
微晶纖維素	60 mg	15 mg
澱粉羥乙酸鈉	20 mg	5 mg
聚維酮(PVP)	5 mg	1.25 mg
硬脂酸鎂	4 mg	1 mg

另一種 50 mg 膠囊製劑(50 mg 膠囊二)是由 15 g 微粉化的化合物 A (粒徑分佈，D90=3.8 μ m)、19.9875 g 甘露醇、6.75 g 微晶纖維素、2.25 g 澱粉羥乙酸鈉、0.5625 g 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30 和 0.45 g 硬脂酸鎂製備的，其組分如表 2 中所示。將微粉化的化合物 A (晶形 I，15 g，D90=3.8 μ m)、甘露醇(19.9875 g)、微晶纖維素(6.75 g)和澱粉羥乙酸鈉(2.25 g)混合在一起。製備 PVP-K30 (0.5625 g)的 3%(重量/體積)水溶液並作為黏合劑加入，藉由濕法造粒技術製備顆粒。將所得的濕顆粒乾燥後，將硬脂酸鎂(0.45 g)加入到乾燥的顆粒中，然後混合 3 分鐘。向每個 3 號膠囊中填充入包含 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊二)。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 89.2%。

另一種 50 mg 膠囊製劑(50 mg 膠囊三)是由 5 g 微粉化的化合物 A (粒徑分佈，D90=3.8 μ m)、15.37 g 甘露醇、5.6

g 微晶纖維素、1.4 g 澱粉羥乙酸鈉、0.35 g 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30 和 0.28 g 硬脂酸鎂製備的，其組分如表 2 中所示。將微粉化的化合物 A(5 g，D90=3.8 μm)、甘露醇(15.37 g)、微晶纖維素(5.6 g)和澱粉羥乙酸鈉(1.4 g)混合在一起。製備 PVP-K30 (0.35 g)的 3%(重量/體積)水溶液並作為黏合劑加入，藉由濕法造粒技術製備顆粒。將濕顆粒乾燥後，將硬脂酸鎂(0.28 g)加入到乾燥的顆粒中，然後混合 3 分鐘。向每個 1 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊三)。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 86.5%。

另一種 50 mg 膠囊製劑(50 mg 膠囊四)是由 120 g 微粉化的化合物 A (粒徑分佈，D90=5.7 μm)、73.92 g 甘露醇、135.48 g 微晶纖維素、18 g 澱粉羥乙酸鈉、9 g 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30 和 3.6 g 硬脂酸鎂製備的，其組分如表 2 中所示。將微粉化的化合物 A (120 g)、甘露醇(73.92 g)、微晶纖維素(135.48 g)和澱粉羥乙酸鈉(18 g)混合在一起。製備 PVP-K30 (9 g)的 10%(重量/體積)水溶液並作為黏合劑加入，藉由濕法造粒技術製備顆粒。將濕顆粒乾燥後，將硬脂酸鎂加入到乾燥的顆粒中，然後混合 3 分鐘。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊四)。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 89.2%。

表 2. 濕法造粒技術的製劑實施例

組分	50 mg 膠囊二	50 mg 膠囊三	50 mg 膠囊四
化合物 A	50 mg	50 mg	50 mg
甘露醇	66.625 mg	153.7 mg	30.8 mg
微晶纖維素	22.5 mg	56 mg	56.45 mg
澱粉羥乙酸鈉	7.5 mg	14 mg	7.5 mg
聚維酮 (PVP)	1.875 mg	3.5 mg	3.75 mg
硬脂酸鎂	1.5 mg	2.8 mg	1.5 mg

B. 300 mg 片劑、250 mg 片劑、200 mg 片劑

300 mg 片劑是由 4200 g 微粉化的化合物 A (粒徑分佈，D90=4.8 μ m)、3360 g 甘露醇、1512 g 微晶纖維素、504 g 澱粉羥乙酸鈉、403.2 g 聚維酮(PVP) K30 和 100.8 g 硬脂酸鎂製備的，其組分如表 3 中所示。將微粉化的化合物 A、甘露醇、微晶纖維素和澱粉羥乙酸鈉混合在一起。製備 PVP-K30 的 12%(重量/體積)水溶液並作為黏合劑加入，藉由濕法造粒技術製備顆粒。將濕顆粒乾燥後，將硬脂酸鎂加入到乾燥的顆粒中，然後混合 3 分鐘。將最終混合物壓制成橢圓形片劑，每片含有 300 mg 化合物 A，300 mg 片劑的壓片力為 184 kg，250 mg 片劑的壓片力為 164 kg，200 mg 片劑的壓片力為 116 kg。所得片劑藉由噴塗歐巴代® II 型(Opadry® II)進行薄膜包衣。30 分鐘時化合物 A 從該 300 mg 片劑中的累積釋放為 90.3%。

類似地製備了其它劑量的片劑(250 mg 片劑和 200 mg

片劑，其組分如表 3 中所示)。

表 3. 濕法造粒技術的片劑實施例

組分	200 mg 片劑	250 mg 片劑	300 mg 片劑
化合物 A	200 mg	250 mg	300 mg
微晶纖維素	72 mg	90 mg	108 mg
甘露醇	160 mg	200 mg	240 mg
澱粉羥乙酸鈉	24 mg	30 mg	36 mg
聚維酮 (K30)	19.2 mg	24 mg	28.8 mg
硬脂酸鎂	4.8 mg	6 mg	7.2 mg
歐巴代® II 型	9.6 mg	12 mg	14.4 mg
總量(mg)	489.6 mg	612 mg	734.4 mg

製劑技術 2—直接混合

A. 50 mg 膠囊

將微粉化的化合物 A 的晶形 I (150 g，D90=10.0 μ m)和微晶纖維素(238.05 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(1.95 g)並混合。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg膠囊產品(50 mg 膠囊五)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 96.5%。

或者，將微粉化的化合物 A的晶形 I (25 g，D90=3.5 μ m)和微晶纖維素(39.675 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.325 g)並混合。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg膠囊產

品(50 mg 膠囊六)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 95.3%。穩定性試驗表明這些膠囊樣品在 25°C/60%RH 下貯存 12 個月後以及在 40°C/75%RH 下貯存 6 個月後是穩定的，含量測定沒有任何改變，也沒有檢測到降解。

進一步或者，將微粉化的化合物 A 的晶形 I(25g，D90=5.2 μm)和微晶纖維素(39.675 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.325 g)並混合。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊七)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 83.8%。

進一步或者，將微粉化的化合物 A 的晶形 I(10 g，D90=8.1 μm)和微晶纖維素(15.87 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.13 g)並混合。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊八)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 98.1%。

進一步或者，將微粉化的化合物 A 的晶形 I (5.0 g，D90=2.1 μm)和微晶纖維素(7.935 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.065 g)並混合。向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物，製得化合物 A 的 50 mg 膠囊產品(50 mg 膠囊九)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 92.8%。

進一步或者，將微粉化的化合物 A 的晶形 I(10 g，

D90=3.4 μm)、微晶纖維素(5.1 g)、甘露醇(16.69 g)、澱粉羥乙酸鈉(1.7 g)和二氧化矽(0.17 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.34 g)並混合 3 分鐘。藉由向每個 3 號膠囊中填充入含有 50 mg 化合物 A 的最終混合物得到微粉化的化合物 A 的 50 mg 膠囊(50 mg 膠囊十)，其組分如表 4 中所示。30 分鐘時化合物 A 從該 50 mg 膠囊中的累積釋放為 90.7%。

表 4. 直接混合和填充技術的製劑實施例

	50 mg 膠囊五	50 mg 膠囊六	50 mg 膠囊七	50 mg 膠囊八	50 mg 膠囊九	50 mg 膠囊十
化合物 A 的晶形 I	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
微晶纖維素	79.35mg	79.35mg	79.35mg	79.35mg	79.35mg	25.5 mg
甘露醇	—	—	—	—	—	83.45mg
澱粉羥乙酸鈉	—	—	—	—	—	8.5 mg
二氧化矽	—	—	—	—	—	0.85 mg
硬脂酸鎂	0.65 mg	0.65 mg	0.65 mg	0.65 mg	0.65 mg	1.7 mg

B. 200 mg 膠囊

將微粉化的化合物 A 的晶形 I (200 g，D90=10.0 μm)、微晶纖維素(178 g)、澱粉羥乙酸鈉(9 g)和二氧化矽(9 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(4 g)並混合 3 分鐘。藉由向每個 0 號膠囊中填充入含有 200 mg 化合物 A 的最終

混合物得到微粉化的化合物 A 的 200 mg 膠囊(200 mg 膠囊二)。30 分鐘時化合物 A 從該 200 mg 膠囊中的累積釋放為 75.1%。穩定性試驗表明該膠囊樣品在 25°C/60%RH 下貯存 12 個月後以及在 40°C/75%RH 下貯存 6 個月後是穩定的，含量測定沒有任何改變，也沒有檢測到降解。

或者，將微粉化的化合物 A 的晶形 I (1050 g，D90=10.0 μm)、微晶纖維素(726.6 g)、澱粉羥乙酸鈉(75.6 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(37.8 g)並混合 3 分鐘。藉由向每個 0 號膠囊中填充入含有 200 mg 化合物 A 的最終混合物得到微粉化的化合物 A 的 200 mg 膠囊(200 mg 膠囊三)。30 分鐘時化合物 A 從該 200 mg 膠囊中的累積釋放為 84.6%。穩定性試驗表明該膠囊樣品在 25°C/60%RH 下貯存 3 個月後以及在 40°C/75%RH 下貯存 3 個月後是穩定的，含量測定沒有任何改變，也沒有檢測到降解。

表 5. 直接混合和填充技術的製劑實施例

	200 mg 膠囊二	200 mg 膠囊三
化合物 A 的晶形 I	200 mg	200 mg
微晶纖維素	178 mg	138.4 mg
甘露醇	-	-
澱粉羥乙酸鈉	9 mg	14.4 mg
二氧化矽	9 mg	-
硬脂酸鎂	4 mg	7.2 mg

C. 25 mg 膠囊

將微粉化的化合物 A 的晶形 I (27.8 g，D90=3.3 μm)和微晶纖維素(205.1 g)過篩並混合均勻。然後加入硬脂酸鎂(0.67 g)並混合 5 分鐘。將含有 25 mg 化合物 A 的最終混合物填充入每個 1 號膠囊中，製得化合物 A 的 25 mg 膠囊產品。30 分鐘時化合物 A 從該 25 mg 膠囊中的累積釋放為 100%。

表 6. 直接混合和填充技術的製劑實施例

	25 mg 膠囊
化合物 A 的晶形 I	25 mg
微晶纖維素	184.4 mg
硬脂酸鎂	0.6 mg

實施例 2:化合物 A 在 H716 異種移植物模型中的抗腫瘤作用

人結直腸腺癌細胞株 NCI-H716 細胞株被報導具有內分泌細胞的特徵，例如多巴脫羧酶活性和胞質密集核顆粒。為了確認該細胞株的神經內分泌特徵，在裸小鼠中建立了 NCI-H716 皮下腫瘤，並對來自皮下異種移植物模型的腫瘤組織運用蘇木精和曙紅(HE)染色和免疫組織化學(IHC)染色來進行病理診斷。NCI-H716 細胞在形態學上顯示彌漫性生長模式。該腫瘤細胞均一、具有大的細胞核，常見明顯核仁。免疫組織化學染色顯示該腫瘤組織 CgA (嗜鉻粒蛋白 A)、Syn (突觸素)和 CD56 (神經細胞黏著分子 1)

陽性，其是神經內分泌瘤診斷的一個重要標準。Ki-67 指數為約 80%。基於形態學和免疫組織化學結果，NCI-H716 異種移植物可被認為是神經內分泌癌。

材料和方法

人腫瘤細胞株：NCI-H716 細胞株購自 ATCC (CCL-251™)，將其於 37℃在 5% CO_2 培育箱中在含 10%胎牛血清(FBS)的 RPMI1640 (Rosewell Park Memorial Institute 1640)培養基中培育。

動物：BALB/c 無胸腺雄性小鼠(6 至 8 周齡)購自上海斯萊克實驗動物有限責任公司(Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd)。將小鼠在無特異病原體條件下飼養。將它們保持在 12 小時光照和黑暗循環中，溫度 20 至 25℃，濕度 40%至 70%，自由攝取 Co^{60} 輻射滅菌的食物和高壓滅菌的水。每籠飼養 4 隻小鼠。

測試物品和配製：將化合物 A 溶於 0.5%羧甲基纖維素鈉中，渦旋 1-3 分鐘，超音波 15 分鐘並於 4℃保存。將化合物 A 配製成 2.0、4.0 和 8.0 mg/ml 的濃度，一週配製一次。

腫瘤細胞接種和抗腫瘤有效性研究：當 NCI-H716 細胞長至約 80-90%匯合時，將它們用胰蛋白酶-EDTA 分離，在離心後收集它們，然後懸浮在無血清的培養基中。給每隻小鼠在右側脅腹皮下注射包含 5×10^6 個腫瘤細胞的 0.2 ml 細胞懸浮液與 Matrigel (1:1)。

當 NCI-H716 腫瘤生長到約平均 300 mm^3 時，將荷瘤小

鼠隨機分組到溶媒和化合物 A 處理組。將上文配製的在 0.5%羧甲基纖維素鈉中的化合物 A 以 20、40 和 80 mg/kg 口服施用於小鼠，一天兩次，施用 3 週，溶媒組一天兩次口服接受 0.5%羧甲基纖維素鈉。給藥體積為 10 mL/kg 體重。每週兩次以遊標卡尺測量腫瘤的長和寬，並使用如下公式計算腫瘤體積(TV)：TV=寬 ^{2}×長/2。

在研究結束時，收穫腫瘤，按照如下公式計算腫瘤生長抑制(TGI)和腫瘤重量抑制(IR_{TW})，其中 V_0是第 0 天的資料(D_0)(起始日)，Vt是第 t 個測量日的資料(D_t)：

$$TGI= [1-(V_t-V_0)_{藥物處理} / (V_t-V_0)_{溶媒}]\times 100\%$$

$$IR_{TW}(\%) = [(TW_{溶媒} - TW_{處理}) / TW_{溶媒}] \times 100\%$$

統計學分析：採用 Student’s t 檢定與溶媒對照進行比較。P<0.05 時認為差異在統計學上是顯著的。

結果

如第 1 圖所示，化合物 A 在 NCI-H716 模型中顯示出劑量依賴性抗腫瘤作用。在研究結束時，化合物 A 在 20、40 和 80 mg/kg、每日給藥兩次的劑量下對 H716 腫瘤生長的抑制分別為 57.1%、73.9%和 80.0%。並且化合物 A 在中劑量和高劑量時使腫瘤重量降低超過 60%。將化合物 A 處理組與溶媒處理組相比較時觀察到了統計學顯著性差異(表 7)。在用化合物 A 處理的小鼠中均未觀察到臨床毒性跡象。

表 7. 化合物 A 在 NCI-H716 腫瘤模型中的抗腫瘤有效性總結

組別	TGI (%)	IR_{TW} (%)
化合物 A-20, 每日兩次	57.1*	49.9*
化合物 A-40, 每日兩次	73.9**	62.6**
化合物 A-80, 每日兩次	80.0**	69.8**

*, $P<0.05$; **, $P<0.01$，與溶媒處理組比較

NCI-H716 異種移植物可被視為神經內分泌癌。化合物 A 以劑量依賴性方式抑制 NCI-H716 生長，這表明化合物 A 在臨床上具有用於治療神經內分泌癌或神經內分泌瘤的治療潛能。

實施例 3：NCI-H716 細胞生存力測定

細胞株

NCI-H716：人結直腸腺癌細胞株，購買於 ATCC (American Type Culture Collection)。

培養基：含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 培養基。

材料與溶液

化合物：化合物 A (批號 100223，化合物純度 96.7%) 由和記黃埔醫藥(上海)有限公司合成；

CCK-8 試劑盒(Cell Counting Kit-8)：品牌：Dojindo，貨號：CK04-01；

微量盤式分析儀：型號：Labsystems Multiskan K3，品

牌：Thermo。

細胞處理

將 NCI-H716 細胞用含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培養基稀釋。在 96 孔板中每孔加入 90 μL 稀釋的細胞，使得每孔含有 1×10^4 個細胞。然後將細胞於 37℃、5% CO_2 條件下培育過夜。

用含 5% DMSO 的無血清 RPMI-1640 培養基將溶解在 DMSO 中的測試化合物稀釋至 30、10、3.33、1.11、0.37、0.12、0.04、0.01 μM。然後向上述 90 μL 細胞培養物中加入 10 μL 稀釋的化合物(反應混合物中 DMSO 的終濃度應為 0.5%)，並於 37℃、5% CO_2 條件下培育 72 小時。

CCK-8 測定

將 10 μL CCK-8 溶液加入細胞中，並於 37℃、5% CO_2 條件下再培育 1 小時。用 Labsystems Multiskan K3 分別在 450nm 和 630 nm 下檢測每孔的光密度。

資料分析

$$\text{抑制率}(\%)=100-\frac{[\text{OD 化合物}]_{450\text{-}630}-[\text{OD 背景}]_{450\text{-}630}}{[\text{OD 細胞}]_{450\text{-}630}-[\text{OD 背景}]_{450\text{-}630}}\times 100$$

$[\text{OD 化合物}]_{450\text{-}630}$：含有化合物處理的細胞的孔的光密度；

$[\text{OD 細胞}]_{450\text{-}630}$：含有未用化合物處理的細胞的孔的光密度；

$[\text{OD 背景}]_{450\text{-}630}$：只含有培養基的孔的光密度。

IC_{50}：IC_{50} 是根據用 XL-Fit 2.0 軟體擬合的抑制曲線計算的。

結果：經測定，化合物 A 對 NCI-H716 細胞生存力的抑制的 IC_{50} 為 0.159 μM。

實施例 4：單次口服施用包含化合物 A 的兩種不同膠囊製劑後 Beagle 犬的化合物 A 藥物動力學

該犬藥物動力學研究包括兩個週期，具有交叉實驗設計和一週的洗除期。12 隻 Beagle 犬分為兩組，每組 3 隻雄性和 3 隻雌性。劑量為 30 mg/kg，每隻犬一粒膠囊。在第一週期中，第一組給予膠囊 A (微粉化的化合物 A 製劑，即實施例 1 中製備的 50 mg 膠囊八)，第二組給予膠囊 B (未微粉化的化合物 A 製劑)。膠囊 B 也是藉由上文針對 50 mg 膠囊八所述的方法製備的，每粒膠囊 A 和膠囊 B 均包含 50 mg 化合物 A。膠囊 A 和膠囊 B 之間的區別是膠囊 A 中的化合物 A 是微粉化的化合物 A 的晶形 I，其 D90=8.1 μm，而膠囊 B 中的化合物 A 是未微粉化的化合物 A 的晶形 I，其 D90=39.2 μm。30 分鐘時化合物 A 從 50 mg 膠囊八中的累積釋放為 98.1%，30 分鐘時化合物 A 從膠囊 B 中的累積釋放為 75.1%。

一週的洗除期後，第一組給予膠囊 B，第二組給予膠囊 A。

在每個週期中，給藥後在不同時間點採集血樣。分組和採血時間點的詳細資訊見表 8。

表 8　分組和採集血樣時間點

週期	給藥日期	組別	測試物	樣品採集	
				樣品	時間點
1	2012 年 7 月 24 日	1	膠囊 A	血漿	0、15、30 分鐘和 1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、24 小時
		2	膠囊 B	血漿	
2	2012 年 7 月 31 日	1	膠囊 B	血漿	
		2	膠囊 A	血漿	

用含非那西丁(內標，IS)的乙腈來沉澱蛋白的方法進行犬血漿預處理。用流動相 A (含 0.1%甲酸的去離子水)和流動相 B (含 0.1%甲酸的乙腈)在梯度洗除條件下用液相層析串聯質譜法(LC-MS/MS)測定血漿中的化合物 A 濃度。所用的層析條件如表 9 中所示：

表 9 層析條件

柱溫	25°C		
進樣體積	10 μ L		
採集時間	3.5min		
自動進樣器溫度	約 8°C		
自動進樣器環大小	20 μ L		
時間	流速(μ L/min)	流動相 A	流動相 B
0 min	500	95%	5%
2.00 min	500	10%	90%
2.10 min	500	95%	5%
3.50 min	500	95%	5%

樣品分析

用 Symmetry C18 柱(2.1×50 毫米，3.5 μm)進行樣品分析。應用多反應監測(MRM)和電噴霧電離(ESI)的正離子模式，化合物 A 的相應的檢測離子(Q1/Q3)為 481.2/329.3。用 Kinetica 軟體的非模室分析計算藥物動力學參數。藉由用信賴區間法對血漿中化合物 A 的暴露以及用 Friedman 秩和檢驗對血漿中化合物 A 的 Tmax 進行統計學檢測評價了兩種膠囊的生物等效性。

A. 儲備液和工作液的製備

稱取化合物 A 粉末(23.68 mg)並溶於 942μLDMSO 中。進行渦旋和超音波直到粉末完全溶解。得到 25 mg/ml 的化合物 A 初始儲備液。吸取化合物 A 儲備液(40μL)加入到 960 μL 乙腈中。渦旋後得到 1.0 mg/ml 的化合物 A 第二儲備液。

用於校正標準(C)和品質控制(QC)的工作溶液的製備分別如表 10 和表 11 中所示。

表 10　用於校正曲線(C)的工作溶液的製備

源溶液 (ng/mL)	所取的體積 (μL)	加入的乙腈的體積(μL)	工作溶液濃度 (ng/mL)	編號
1,000,000	100	900	100,000	
100.000	200	800	20,000	C1
20,000	500	500	10,000	C2
10,000	400	600	4,000	C3
4,000	250	750	1,000	C4
1,000	400	600	400	C5
400	500	500	200	C6
200	500	500	100	C7
100	500	500	50	C8

表 11　用於品質控制(QC)的工作溶液的製備

源溶液 (ng/mL)	所取的體積 (μL)	加入的乙腈的體積 (μL)	工作溶液濃度 (ng/mL)	編號
1,000,000	100	900	100,000	
100.000	160	840	16,000	QC5
16,000	150	650	3,000	QC4
3,000	100	650	400	QC3
400	400	400	200	QC2
200	400	400	100	QC1

B. 校正曲線和品質控制樣品的製備

吸取校正標準(C)或品質控制(QC)工作溶液(10 μL)加入到 190μL 未給藥的犬血漿中。渦旋 1 分鐘後，吸取血漿(50μL)轉移入 1.5 ml 的空白管中。加入 150μL 含 500 ng/ml 非那西丁(內標，IS)的乙腈進行蛋白質沉澱。將管渦旋 2 分鐘，然後在 4°C 下以 14000 轉/分鐘離心 10 分鐘。將上清液(150 μL)轉移入 1.5 ml 的空白管中，然後加入 150 μL 去離子水。渦旋 1 分鐘後，將一部分終溶液(10μL)用於分析。

除了用乙腈替代化合物工作溶液以外，空白樣品與校正曲線樣品相同。

除了加入的乙腈溶液不含非那西丁以外，雙空白樣品與空白樣品相同。

C. 血漿樣品的製備

將從動物實驗中得到的血漿樣品(每個樣品 50μL)轉移入 1.5 ml 的空白管中，並加入 150 μL 含 500 ng/ml 非那西丁的乙腈進行蛋白質沉澱。渦旋 2 分鐘後，將混合物離心(在 4°C 下以 14000 轉/分鐘離心 10 分鐘)。將上清液(150 μL)轉移入 1.5 ml 的空白管中，然後加入 150μL 去離子水。渦旋 1 分鐘後，將一部分終溶液(10μL)進樣到 LC-MS/MS 系統中進行分析。

資料分析

將化合物 A 和內標的峰面積用軟體 Analyst 1.4.1 進行積分。藉由將化合物 A 與內標的峰面積比值對化合物 A 的理論濃度繪圖由標準樣品得到標準曲線。化合物 A 的回歸

曲線是線性的，權重係數為 $1/x^2$。校正標準中化合物 A 的理論濃度分別為 2.50、5.0、10、20、50、200、500 和 1000 ng/ml。用標準曲線確定犬血漿樣品中化合物 A 的濃度。使用 Thermo Kinetica®軟體(版本 4.4.1，Thermo Electron Corporation)基於血漿濃度-時間資料計算藥物動力學參數。進行非模室分析。藉由用信賴區間法對犬血漿中化合物 A 的暴露以及用 Friedman 秩和檢驗對犬血漿中化合物 A 的 Tmax 進行統計學檢測評價了兩種膠囊的生物等效性。

結果

每隻犬中的化合物 A 的藥物動力學曲線如第 2 圖-第 5 圖中所示。化合物 A 的平均血漿濃度對時間點繪製的圖如第 6 圖中所示。

根據嘔吐發生時間和嘔吐物的外觀，3 號、4 號、6 號、7 號、8 號和 10 號犬的實際劑量低於設計的量，因此這些犬的藥物動力學結果未用於平均值的計算。化合物 A 在犬體內的主要藥物動力學參數的平均值如表 12 所示。

表 12 化合物 A 在犬體內的主要藥物動力學參數平均值 (n=6)

參數	單位	膠囊 A		膠囊 B	
		均值	標準差	均值	標準差
劑量	mg/kg	30	-	30	-
$T_{1/2}$	h	5.65	1.37	5.54	1.20
平均滯留時間(MRT)	h	11.1	1.46	10.6	1.61
AUC_{0-24}	h· ng/ml	6753	2901	4644	3619
$AUC_{0-\infty}$	h· ng/ml	7388	3249	4976	3802
C_{max}	ng/ml	623	254	425	367
T_{max}	h	6.00	1.10	4.50	2.88

注：由於給藥後嘔吐，3 號、4 號、6 號、7 號、8 號和 10 號犬的藥物動力學參數未用於均值的計算。

基於化合物 A 的藥物動力學曲線和籠邊觀察結果，膠囊 A 比膠囊 B 具有更小的個體間差異和更少的嘔吐情況。與膠囊 B 相比，膠囊 A 單次口服給藥後在犬體內具有更高的 AUC 值。膠囊 A 和膠囊 B 在 Beagle 犬體內的 Tmax 平均值沒有顯著性統計學差異。

【符號說明】

無

第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁

申請專利範圍

1. 一種藥物組成物，其包含

微粉化的化合物 A，和/或

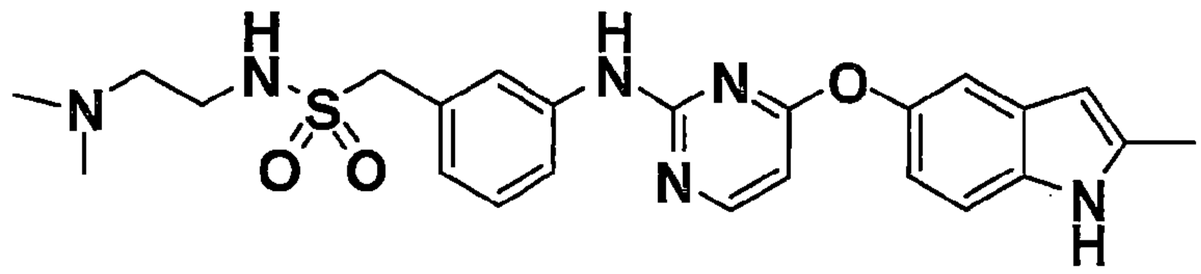
微粉化的至少一種化合物 A 的藥學上可接受的鹽，

和

至少一種藥學上可接受的賦形劑，

其中，該微粉化的化合物 A 和/或微粉化的至少一種化合物 A 的藥學上可接受的鹽的粒徑分佈(PSD) D90 值小於或等於 20 μ m，

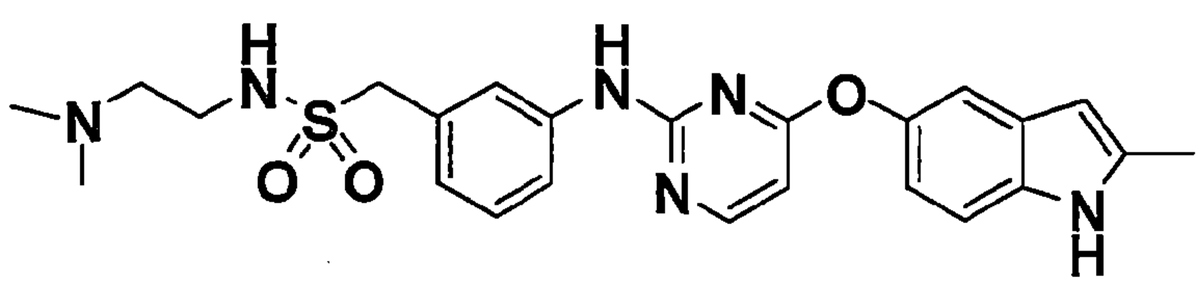
其中化合物 A 為下式所示的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺：



。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其包含至少一種藥學上可接受的賦形劑和 D90 值小於或等於 20 μ m 的微粉化的化合物 A，

其中化合物 A 為下式所示的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺：



。

第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中，該微粉化的化合物 A 係微粉化的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I，其中，晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0、8.6、11.0、11.8，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中，該微粉化的化合物 A 係以重量計，至少 75%是微粉化的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I，其中，晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0、8.6、11.0、11.8，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

5. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中，該微粉化的化合物 A 係微粉化的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，其中，晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5、10.7、13.6、15.0，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

6. 如申請專利範圍第 1 項所述的藥物組成物，其中，該微粉化的化合物 A 係以重量計，至少 75%是微粉化的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲唑-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，其中，晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5、10.7、13.6、15.0，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任意一項所述的藥物組成物，其中，D90 值為 2.0-12.0 μm。

8. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任意一項所述的藥物組成物，其中，D90 值為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。

9. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任意一項所述的藥物組成物，其中，D90 值小於或等於 11.0 μm。

10. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任意一項所述的藥物組成物，其中，該至少一種藥學上可接受的賦形劑選自稀釋劑、崩解劑、造粒黏合劑和助流劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述的藥物組成物，其中，該稀釋劑選自甘露醇、微晶纖維素、澱粉、乳糖、糊精或山梨醇；

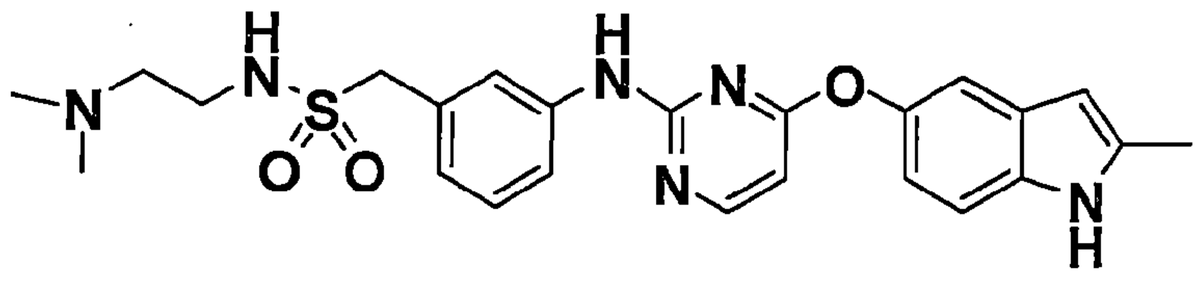
該崩解劑選自澱粉羥乙酸鈉；

該造粒黏合劑選自聚乙烯吡咯烷酮；

該助流劑選自二氧化矽或硬脂酸鎂。

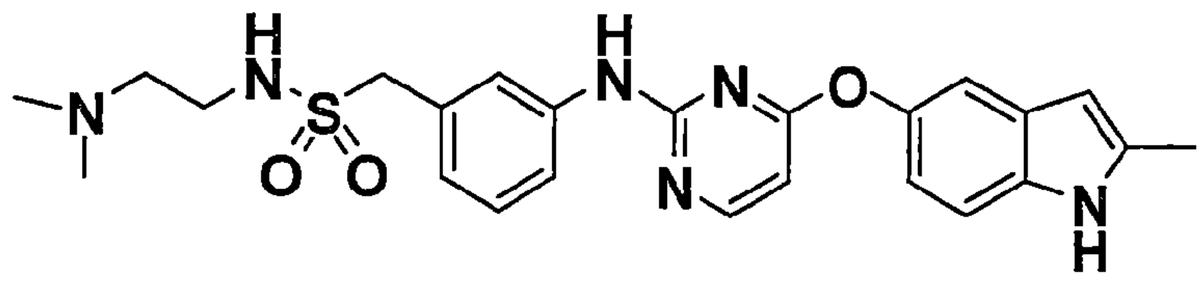
12. 一種微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中該微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽的粒度分布(PSD) D90 值小於或等於 20 μm，其中化合物 A 為下式所示的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺：

第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁



。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中化合物 A 為下式所示的 *N*-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1*H*-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺：



。

14. 如申請專利範圍第 12 項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，該微粉化的化合物 A 係微粉化的 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I，其中，晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0、8.6、11.0、11.8，各繞射角±0.2 度(2θ)。

15. 如申請專利範圍第 12 項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，該微粉化的化合物 A 係以重量計，至少 75%是微粉化的 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 I，其中，晶形 I 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：7.0、8.0、8.6、11.0、11.8，各繞射角±0.2 度(2θ)。

第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁

16. 如申請專利範圍第 12 項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，該微粉化的化合物 A 係微粉化的 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，其中，晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5、10.7、13.6、15.0，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

17. 如申請專利範圍第 12 項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，該微粉化的化合物 A 係以重量計，至少 75%是微粉化的 N-(2-(二甲基胺基)乙基)-1-(3-((4-((2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)甲磺醯胺的晶形 II，其中，晶形 II 的 X-射線粉末繞射圖具有選自以下值的峰(2θ)：6.8、9.8、10.5、10.7、13.6、15.0，各繞射角± 0.2 度(2θ)。

18. 如申請專利範圍第 12 至 17 項中任意一項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，D90 值為 2.0-12.0 μm。

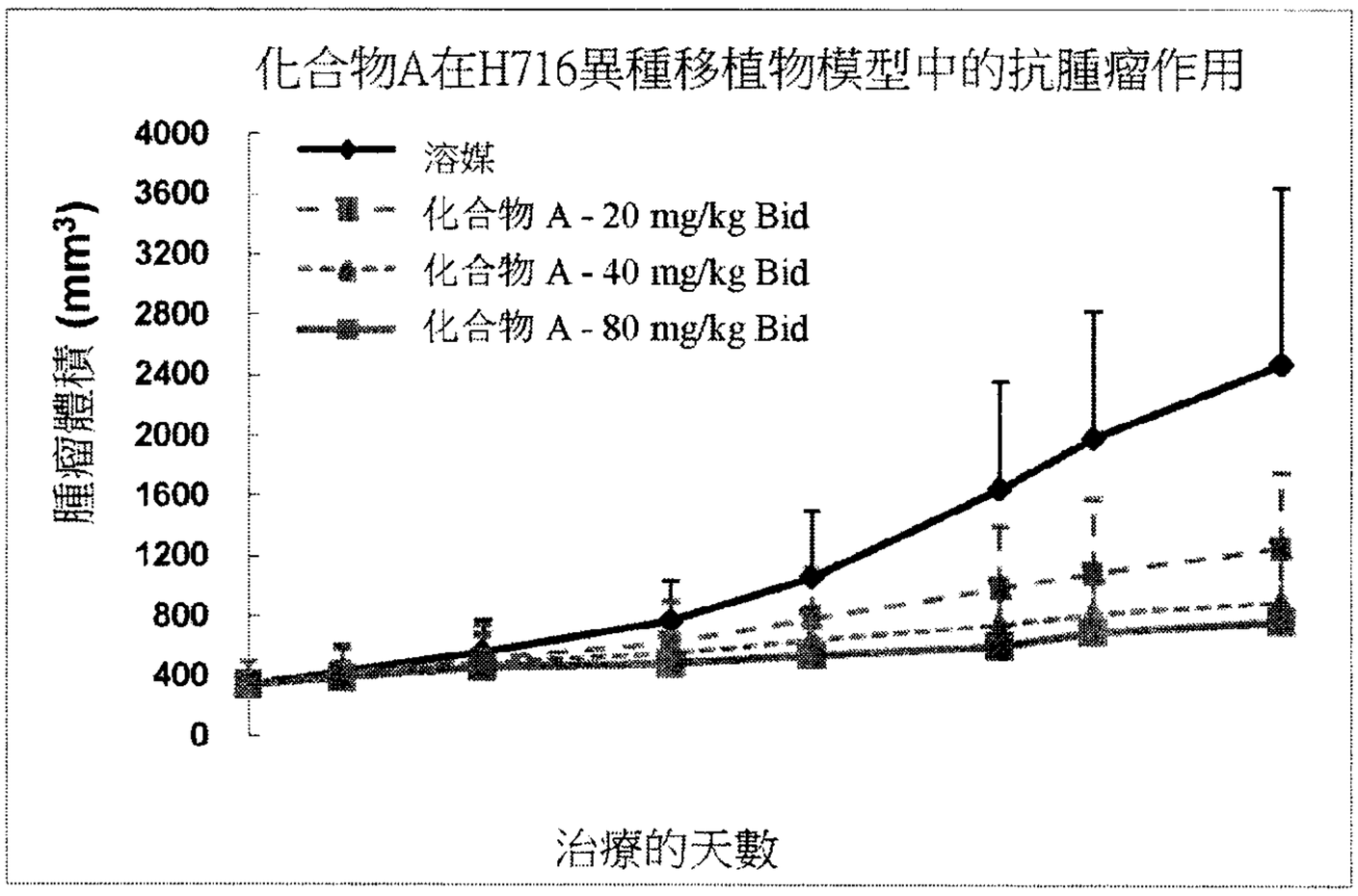
19. 如申請專利範圍第 12 至 17 項中任意一項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽，其中，D90 值為大於 2.0 至 3.0 μm、為大於 3.0 至 4.0 μm、為大於 4.0 至 6.0 μm、為大於 6.0 至 8.0 μm、為大於 8.0 至 10.0 μm 或為大於 10.0 至 12.0 μm。

20. 一種申請專利範圍第 1 至 11 項中任意一項所述的藥物組成物或者一種申請專利範圍第 12 至 19 項中任意一

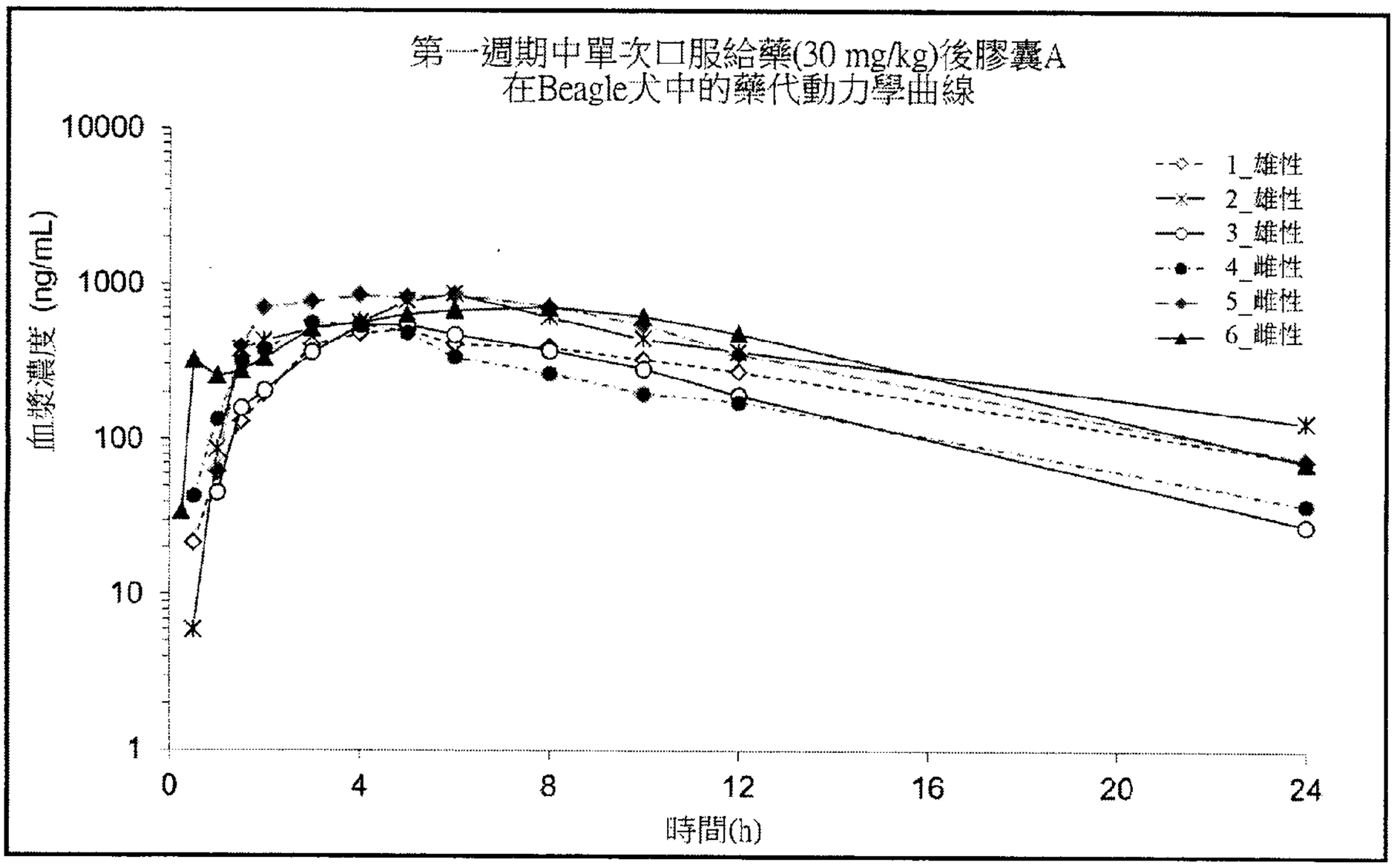
第 105116234 號專利申請案
109 年 8 月 6 日修正替換頁

項所述的微粉化的化合物 A 或其藥學上可接受的鹽在製備藥劑中的用途，所述藥劑用於治療至少一種對 KDR 抑制有反應的疾病。

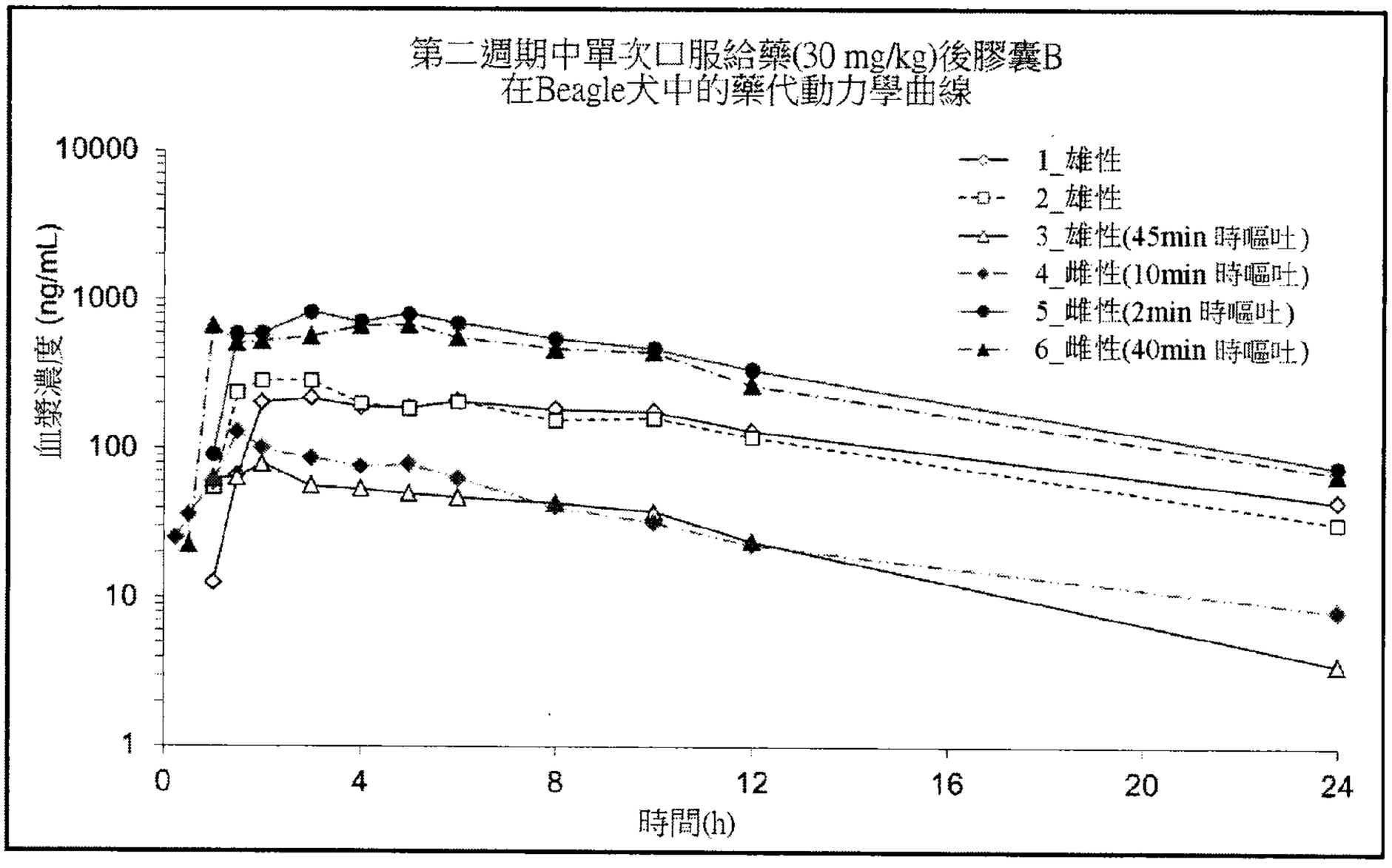
圖式


化合物A在H716異種移植物模型中的抗腫瘤作用
腫瘤體積 (mm3)
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400
0
溶媒
化合物 A - 20 mg/kg Bid
化合物 A - 40 mg/kg Bid
化合物 A - 80 mg/kg Bid
治療的天數

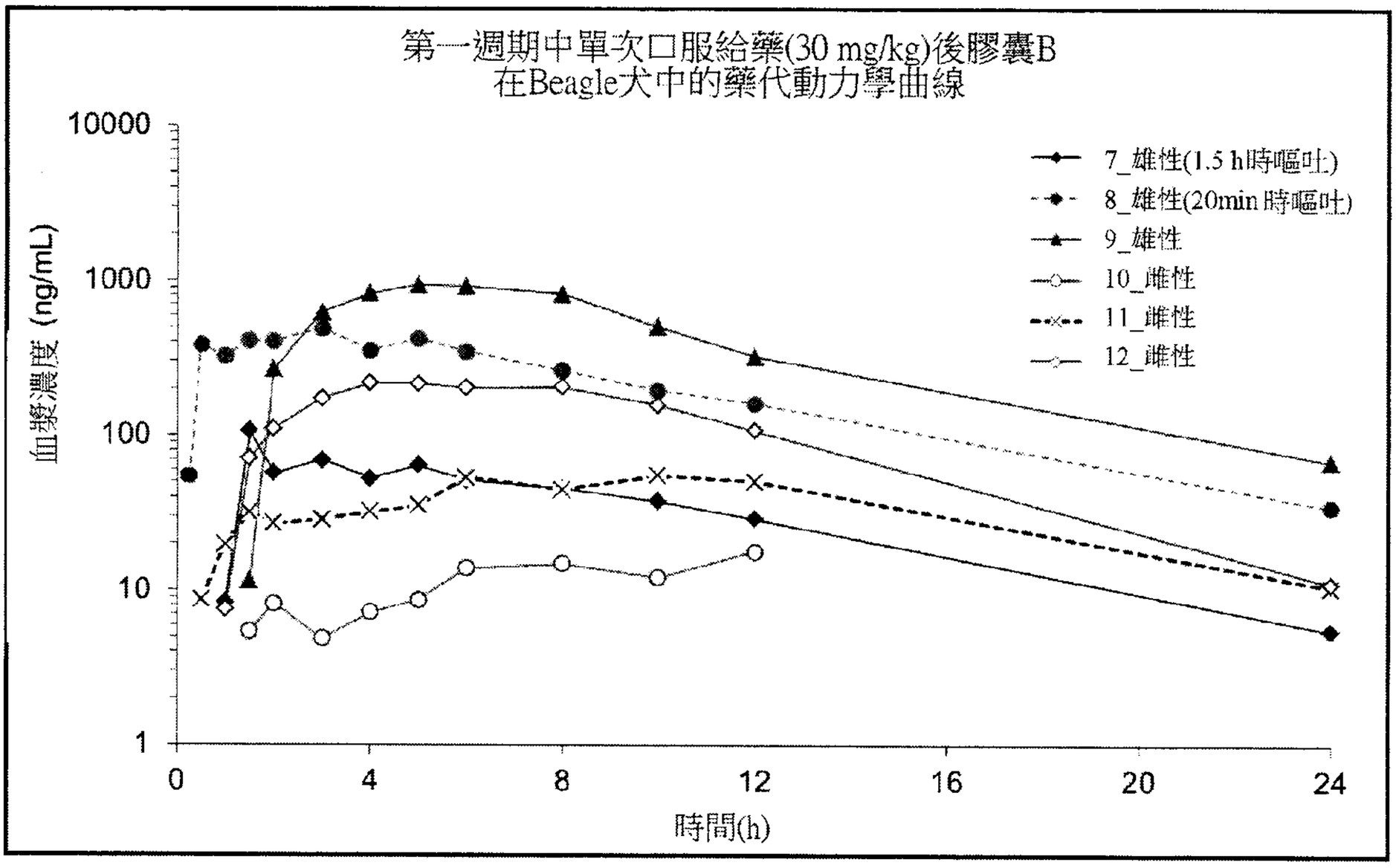
第1圖


第一週期中單次口服給藥(30 mg/kg)後膠囊A
在Beagle犬中的藥代動力學曲線
血漿濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)
1_雄性
2_雄性
3_雄性
4_雌性
5_雌性
6_雌性

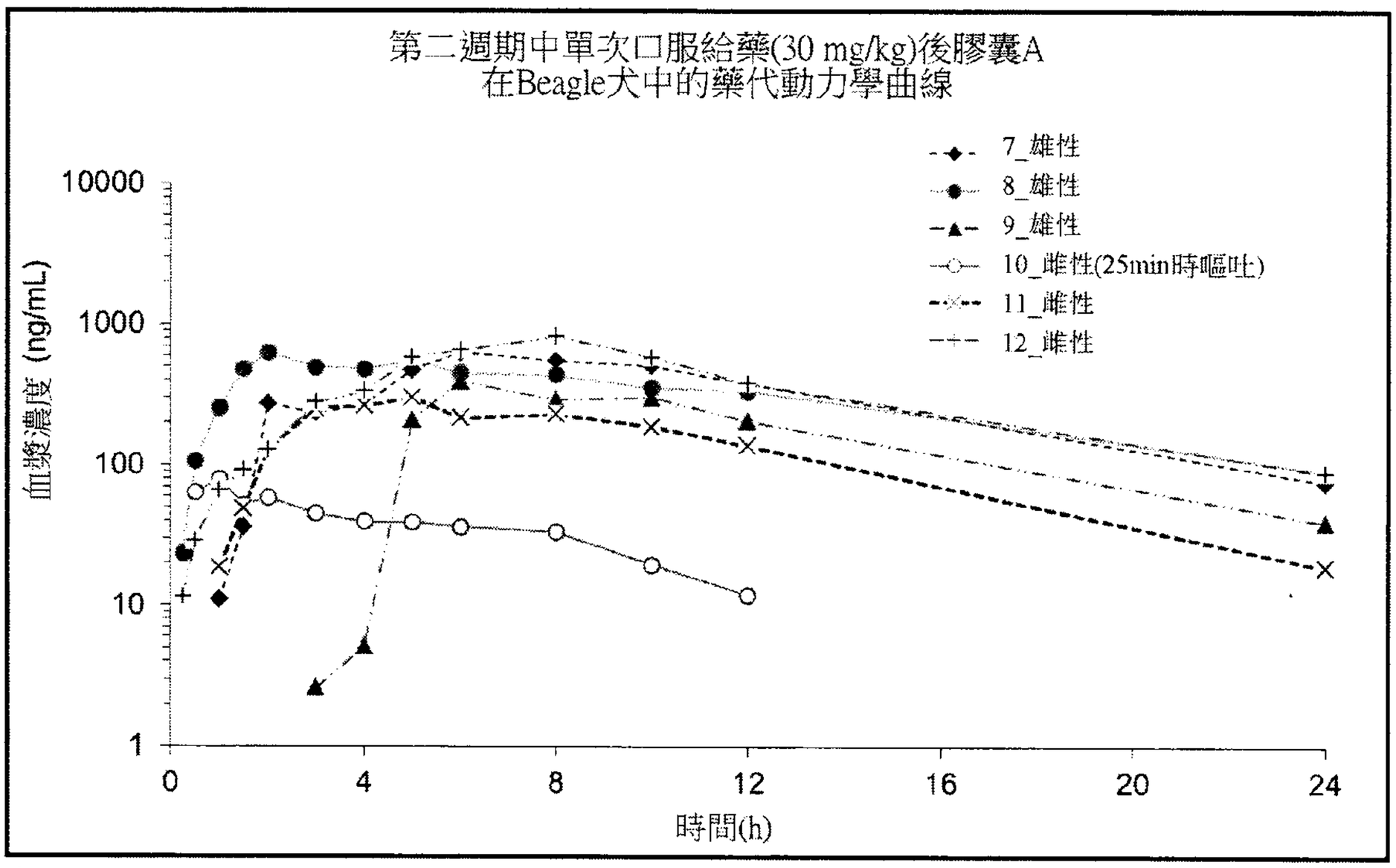
第2圖


第二週期中單次口服給藥(30 mg/kg)後膠囊B
在Beagle犬中的藥代動力學曲線
血漿濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)
1_雄性
2_雄性
3_雄性(45min 時嘔吐)
4_雌性(10min 時嘔吐)
5_雌性(2min 時嘔吐)
6_雌性(40min 時嘔吐)

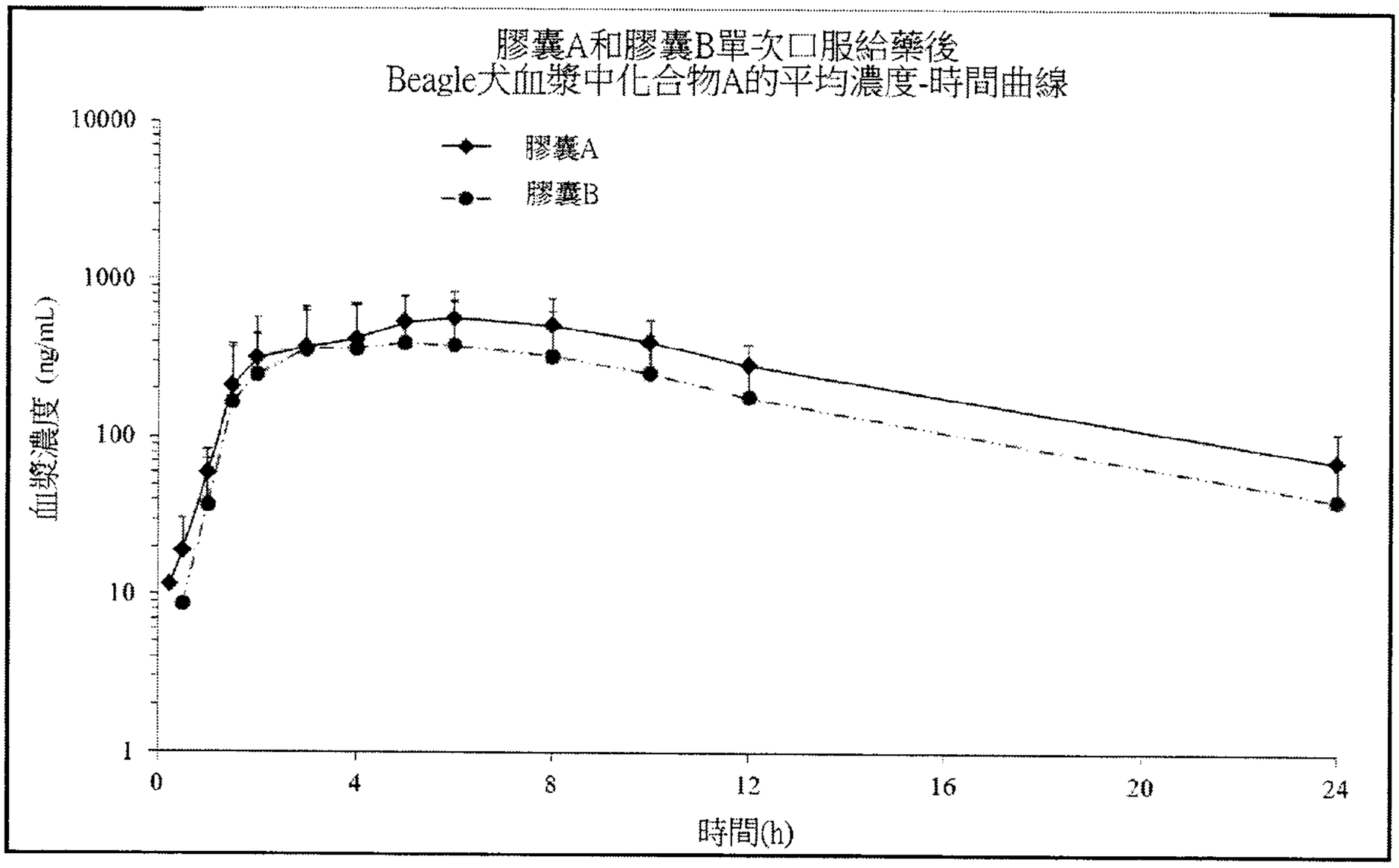
第3圖


第一週期中單次口服給藥(30 mg/kg)後膠囊B
在Beagle犬中的藥代動力學曲線
血漿濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)
7_雄性(1.5 h時嘔吐)
8_雄性(20min時嘔吐)
9_雄性
10_雌性
11_雌性
12_雌性

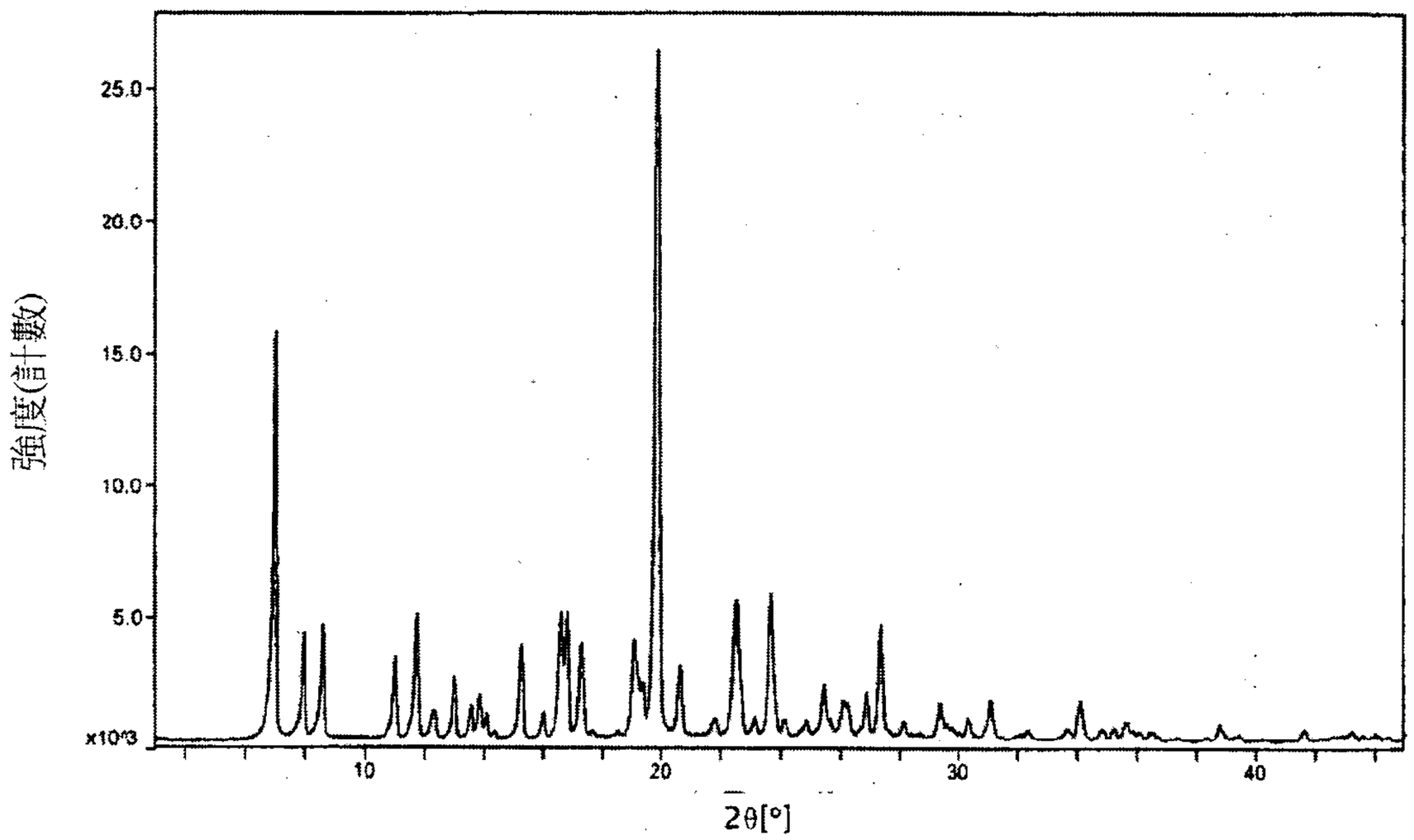
第4圖


第二週期中單次口服給藥(30 mg/kg)後膠囊A
在Beagle犬中的藥代動力學曲線
7_雄性
8_雄性
9_雄性
10_雌性(25min時嘔吐)
11_雌性
12_雌性
血漿濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)

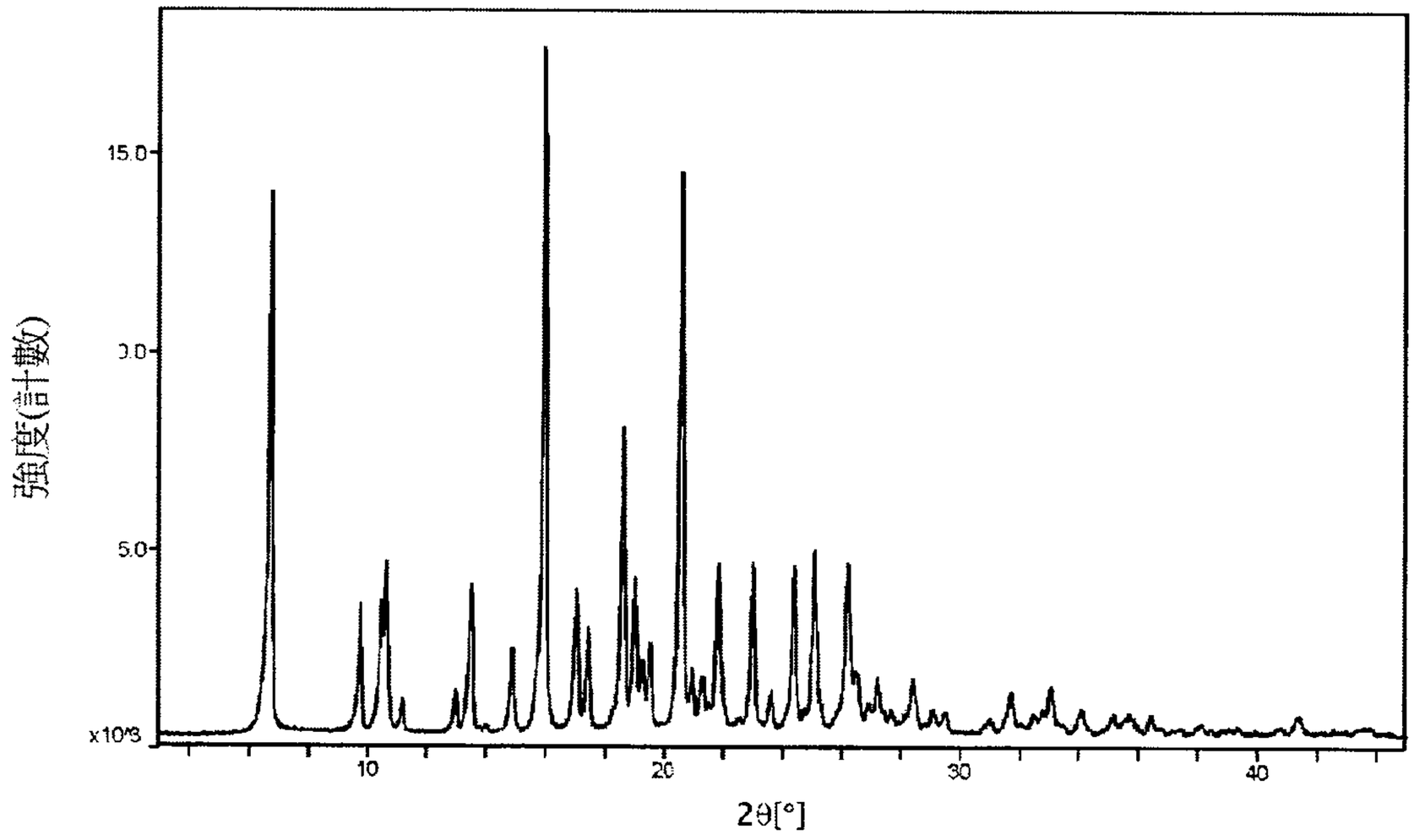
第5圖


膠囊A和膠囊B單次口服給藥後
Beagle犬血漿中化合物A的平均濃度-時間曲線
膠囊A
膠囊B
血漿濃度 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
時間(h)

第6圖



第7圖



第8圖