



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103893186 B

(45)授权公告日 2019.07.09

(21)申请号 201410112836.0

(22)申请日 2010.07.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103893186 A

(43)申请公布日 2014.07.02

(30)优先权数据

61/230,212 2009.07.31 US

(62)分案原申请数据

201080041523.0 2010.07.28

(73)专利权人 米伦纽姆医药公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 维贾亚拉克希米·拉马南

艾琳·索菲·托拜厄斯

当特尔·施佩希特·费韦斯

雷蒙德·D·斯科尔奇恩斯基

(74)专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 宋献涛

(51)Int.Cl.

A61K 31/55(2006.01)

A61K 9/08(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2008/063525 A1,2008.05.29,

W0 2005/111039 A2,2005.11.24,

审查员 万光

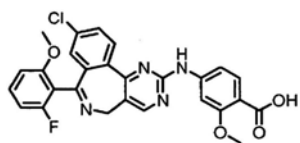
权利要求书3页 说明书14页

(54)发明名称

用于治疗癌症和其它疾病或病症的医药组合物

(57)摘要

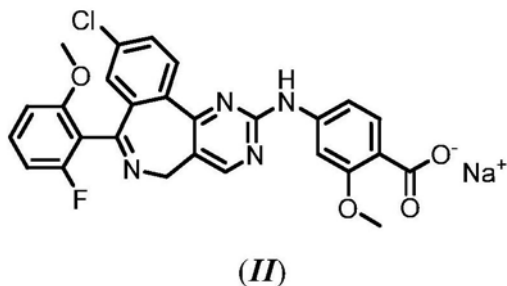
本发明提供式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的新颖医药组合物:



(I) 其适于大量制造

口服医药剂型;用以制造所述口服医药剂型的方法;和所述医药组合物用于治疗罹患或遭受疾病、病症或病状的患者用途,所述疾病、病症或病状涉及细胞存活、增殖和迁移,包括慢性发炎增殖病症、增殖性眼部病症、良性增殖病症和癌症。

1. 一种液体口服医药组合物, 包括式 (II) 的钠盐:



或其结晶形式,

其中所述医药组合物包含0.10%至0.5%w/w的式 (II) 的化合物或其结晶形式; 0.20%至3%w/w的碳酸氢钠; 以及50%至99.2%w/w的如下物质的溶剂混合物: 丙二醇、纯水、PEG 400和任选的甘油;

其中所述组合物包含15%至30%w/w的丙二醇和15%至30%w/w的PEG 400。

2. 根据权利要求1所述的医药组合物, 其中所述纯水的存在量为9.11%至38.41%w/w。

3. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述式 (II) 化合物的存在量为0.40%w/w至0.5%w/w。

4. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述溶剂的存在量为97%、98%或99%w/w。

5. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述溶剂的存在量为68%、69%或70%w/w。

6. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述溶剂是丙二醇、甘油、PEG400、和纯水的混合物。

7. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述溶剂为PEG400、丙二醇和纯水的混合物。

8. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其中所述碳酸氢钠的存在量为0.42%w/w。

9. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其进一步包含存在量不超过1%w/w的防腐剂, 其中所述防腐剂选自由对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯和其混合物组成的群组。

10. 根据权利要求9所述的医药组合物, 其中所述防腐剂的存在量为0.2%w/w。

11. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其进一步包含存在量不超过1%w/w的表面活性剂, 其中所述表面活性剂为月桂基硫酸钠。

12. 根据权利要求11所述的医药组合物, 其中所述表面活性剂的存在量为0.5%w/w。

13. 根据权利要求1或2所述的医药组合物, 其进一步包含掩味剂, 其中所述掩味剂选自由山梨糖醇、麦芽糖醇、蔗糖、乙酰磺胺酸钾 (acesulfame potassium) 和其混合物组成的群组。

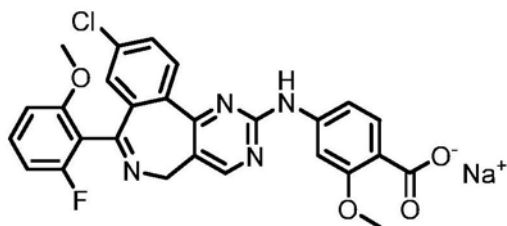
14. 根据权利要求13所述的医药组合物, 其中所述掩味剂为山梨糖醇。

15. 根据权利要求13所述的医药组合物, 其中所述掩味剂为乙酰磺胺酸钾。

16. 一种根据权利要求1或2所述的医药组合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途, 其中所述癌症选自由结肠直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、前列腺癌、胰腺癌、神经母细胞瘤和ALL组成的群组。

18. 一种液体口服医药组合物, 包括式 (II) 的钠盐:



(II)

或其结晶形式,

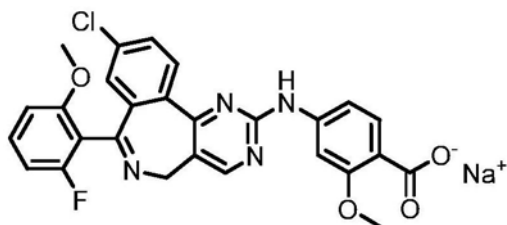
其中所述医药组合物包含0.40%至0.50%w/w的式 (II) 的钠盐、0.42%w/w的碳酸氢钠、以及50%至99.2%w/w的如下物质的溶剂混合物: 丙二醇、纯水、PEG 400和任选的甘油;

其中所述组合物包含15%至30%w/w的丙二醇和15%至30%w/w的PEG 400。

19. 根据权利要求18所述的医药组合物, 其中所述纯水的存在量为9.11%至38.41%w/w。

20. 根据权利要求18或19所述的医药组合物, 其进一步包含掩味剂。

21. 一种液体口服医药组合物, 包括式 (II) 的钠盐:



(II)

或其结晶形式,

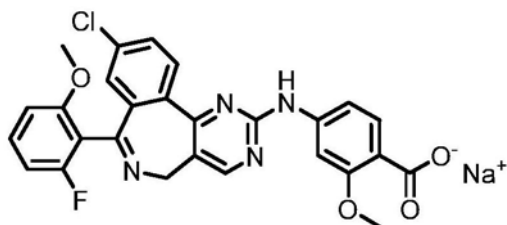
其中所述医药组合物包含0.40%至0.50%w/w的式 (II) 的钠盐; 0.42%w/w的碳酸氢钠; 乙酰磺胺酸钾; 调味剂; 97%、98%或99%w/w的溶剂;

其中所述溶剂是如下物质的混合物: 丙二醇、甘油、PEG 400和纯水;

其中所述组合物包含15%至30%w/w的丙二醇和15%至30%w/w的PEG 400。

22. 根据权利要求21所述的医药组合物, 其中所述纯水的存在量为9.11%至38.41%w/w。

23. 一种液体口服医药组合物, 包括式 (II) 的钠盐:



(II)

或其结晶形式,

其中所述医药组合物包含0.40%至0.50%w/w的式 (II) 的钠盐; 0.42%w/w的碳酸氢钠; 山梨糖醇; 以及68%、69%或70%w/w的溶剂;

其中所述溶剂是如下物质的混合物：丙二醇、PEG 400和纯水；

其中所述组合物包含至少15%至30%w/w的丙二醇和至少15%至30%w/w的PEG 400。

24. 根据权利要求23所述的医药组合物，其中所述纯水的存在量为9.11%至38.41%w/w。

用于治疗癌症和其它疾病或病症的医药组合物

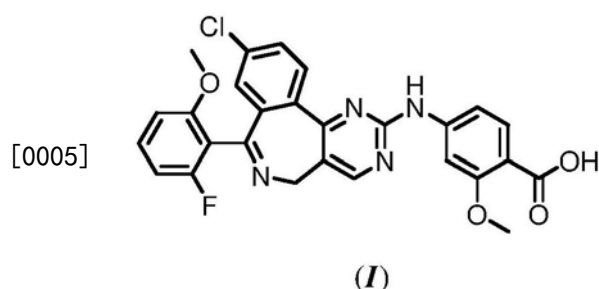
[0001] 本申请是申请日为2010年7月28日、申请号为201080041523.0、发明名称为“用于治疗癌症和其它疾病或病症的医药组合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 优先权主张

[0003] 本申请案主张2009年7月31日申请的美国临时专利申请案第61/230,212号的优先权,这一临时专利申请案以全文引用的方式并入本文中。

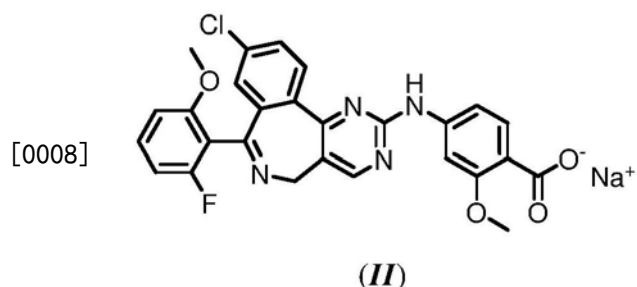
技术领域

[0004] 本发明涉及式(I) 4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸或其医药学上可接受的盐的医药组合物:



[0006] 式(I) 化合物适用于活体外和活体内抑制Aurora A激酶活性,且特别适用于治疗各种细胞增殖疾病。

[0007] 式(I) 的医药学上可接受的盐的实例为式(II) 4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸钠或其结晶形式:



背景技术

[0009] 根据美国癌症协会(American Cancer Society),估计2009年有148万美国人新诊断患有癌症,且有约562,000受害者死于所述疾病。虽然医学进步已提高了癌症存活率,但仍需要新的更有效治疗。

[0010] 癌症的特征在于不受控制的细胞繁殖。有丝分裂是细胞周期中的一个阶段,在此期间一系列复杂事件确保染色体能极正确的分裂成两个子细胞。若干包括紫杉醇和长春花生物碱的目前癌症疗法作用于抑制有丝分裂机理。有丝分裂进程主要受蛋白质水解和由有丝分裂激酶介导的磷酸化事件调控。Aurora激酶家族成员(例如Aurora A、Aurora B、Aurora C)经由调节中心体分裂、纺锤体动力学、纺锤体组装检查点、染色体排列和细胞质分裂来调控有丝分裂进程(杜特(Dutertre)等人,致癌基因(Oncogene),21:6175(2002));

伯德尼克 (Berdnik) 等人, 当代生物学 (Curr. Biol.), 12:640 (2002))。Aurora 激酶的过度表达和/或扩增与若干包括结肠肿瘤和乳房肿瘤的肿瘤类型的肿瘤形成有关 (华纳 (Warner) 等人, 分子癌症治疗学 (Mol. Cancer Ther.), 2:589 (2003); 比斯霍夫 (Bischoff) 等人, 欧洲分子生物学学会杂志 (EMBO), 17:3062 (1998); 森 (Sen) 等人, 癌症研究 (Cancer Res.), 94:1320 (2002))。此外, 肿瘤细胞中对 Aurora 激酶的抑制促使有丝分裂阻滞和细胞凋亡, 表明这些激酶是癌症治疗的重要靶 (迪奇菲尔德 (Ditchfield), 细胞生物学杂志 (J. Cell Biol.), 161:267 (2003); 哈林顿 (Harrington) 等人, 自然医学 (Nature Med.), 1 (2004))。鉴于有丝分裂在几乎所有恶性肿瘤进程中具有重要作用, 预期 Aurora 激酶的抑制剂可应用于广范围的人类肿瘤中。

[0011] 2010年2月19日申请的美国专利第7,572,784号、US2008/0045501、US2008/0167292和美国申请案第61/306,047号揭示了抑制 Aurora 激酶的化合物, 这些申请案以全文引用的方式并入本文中。这些申请案另外揭示了制备这些化合物 (含有这些化合物的医药组合物) 的方法, 和防治和治疗与 Aurora 激酶过度表达和/或扩增有关的疾病、病症或病状 (包括但不限于细胞增殖病症, 例如癌症) 的方法。

[0012] W008/063525 和 US2008/0167292 描述了 4- {[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸钠 (II), 这些文献以全文引用的方式并入本文中。

[0013] 需要开发方便投药、尤其方便儿科使用的式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的稳定医药制剂。

发明内容

[0014] 在一方面, 本发明针对式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的医药组合物, 其适于大量制造口服医药剂型。

[0015] 在另一方面, 本发明提供式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的医药组合物, 其适于大量制造液体口服医药剂型。

[0016] 在另一方面, 本发明提供医药组合物, 所述医药组合物包含式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐、至少一种溶剂、至少一种缓冲剂和任选的一种或一种以上医药学上可接受的赋形剂, 所述一种或一种以上赋形剂独立地选自由防腐剂 and 表面活性剂组成的群组。

[0017] 在另一方面, 本发明提供大量制造式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的口服医药剂型的方法。

[0018] 在另一方面, 本发明提供式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的医药组合物的使用方法, 用以治疗罹患或遭受疾病、病症或病状的患者, 所述疾病、病症或病状涉及增殖病症, 包括慢性发炎增殖病症, 例如牛皮癣和类风湿性关节炎; 增殖性眼部病症, 例如糖尿病性视网膜病变; 良性增殖病症, 例如血管瘤; 和癌症。

[0019] 本文中所提及的专利和/或科学文献建立了所属领域的技术人员可用的知识。除非另外定义, 否则本文中所使用的所有技术和科学术语具有与本发明相关领域的技术人员通常所了解相同的含义。虽然可使用与本文所述相似或等价的方法和材料实施或测试本发明, 但本文描述了优选的方法和材料。本文中所引用的授权专利、申请案和参考文献特此以引用的方式并入本文中, 引用的程度如同各自特别地且个别地指出以引用的方式并入一

般。在不一致的情况下,应以本发明(包括定义)为准。此外,材料、方法和实例仅为说明性的且不打算具有限制性。

[0020] 定义:

[0021] 本文中使用的术语“约(about)”的意思是大致(approximately)、在...范围内(in the region of)、大概(roughly)或大约(around)。当与数字范围结合使用术语“约”时,其通过扩展边界至所述数值以上和以下来修饰所述范围。一般来说,本文中使用的术语“约”来修饰高于和低于所述值10%变化量的数值。

[0022] 如本文中所使用,术语“包含”的意思是“包括但不限于”。

[0023] 如本文中所使用,虽然“个体”优选为禽类或哺乳动物(例如人类),但也可需要兽医治疗的动物,例如驯养动物(例如狗、猫及诸如此类)、农场动物(例如牛、羊、家禽、猪、马及诸如此类)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、天竺鼠及诸如此类)。

[0024] 本文中使用的术语“医药学上可接受的赋形剂”来指与接受者个体(优选为哺乳动物,更优选为人类)相容且适于将活性剂传递至目标部位而不终止所述试剂的活性的物质。与赋形剂有关的毒性或不良反应(如果存在)优选与活性成分的预定用途的合理风险/益处比相称。医药学上可接受的赋形剂的种类包括但不限于表面活性剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、滑动剂、填充剂、缓冲剂、溶剂、防腐剂和掩味剂。关于儿科口服制剂的综述,参看例如斯曲克雷.RG(Strickley RG)等人,医药科学杂志(J.Pharm.Sci.),97(5):1731-1774(2007)。

[0025] 本文中使用的术语“掩味剂”描述通过掩蔽不希望的味道或气味提高医药组合物的适口性的试剂。掩味剂包括但不限于甜味剂、调味剂、抗苦味掩蔽组分、粘度增强剂、着色剂和芳香赋形剂(例如薄荷醇、黄李柠檬香(yellow-pium-lemon-aroma))。甜味剂的实例包括但不限于天然和合成增甜剂,例如蔗糖、右旋糖、果糖、高果糖玉米糖浆、麦芽醇、转化糖、山梨糖醇、糖精、麦芽糖醇、木糖醇、糖精钠、蔗糖素、阿斯巴甜(aspartame)、乙酰磺胺酸钾(acesulfame potassium)和赛克拉美(cyclamate)。调味剂包括所属领域的技术人员已知的进行调味的任何天然或合成化合物,包括但不限于葡萄、樱桃、浆果、柑橘、其它水果、薄荷、香草、巧克力、泡泡糖和肉桂。参看例如菲纳罗利的调味成分手册(Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients),第5版,乔治.A.伯多克博士(George A.Burdock, Ph.D.)编,CRC出版社(CRC Press)。

[0026] 如本文中所使用,单一医药剂型的总重量是通过将医药剂型中的组分的所有重量相加确定。使用单一医药剂型的总重量作为计算构成医药剂型的各组分的重量百分比的基础。

[0027] 如本文中所使用,“%w/w”用于指以总重量的重量百分比计。

[0028] 如本文中所使用,“治疗(treating/treatment)”的意思是预防、部分减轻或治愈疾病、病症或病状。本发明化合物和组合物适用于与Aurora激酶介导的病症相关的治疗应用。如本文中所使用,术语“Aurora激酶介导的病症”包括由Aurora激酶表达或活性增加所引起或以Aurora激酶表达或活性增加为特征的任何病症、疾病或病状,或需要Aurora激酶活性的任何病症、疾病或病状。术语“Aurora激酶介导的病症”还包括因Aurora激酶活性的抑制而受益的任何疾病、病症或病状。Aurora激酶介导的病症包括增殖病症。增殖病症的非限制性实例包括慢性发炎增殖病症,例如牛皮癣和类风湿性关节炎;增殖性眼部病症,例如糖尿病性视网膜病变;良性增殖病症,例如血管瘤;和癌症。

[0029] 如本文中所使用,术语“Aurora激酶”是指有丝分裂进程中所涉及的相关丝氨酸/苏氨酸激酶家族的任一者。多种在细胞分裂中发挥作用的细胞蛋白质是由Aurora激酶所致的磷酸化的底物,包括但不限于组蛋白H3、p53、CENP-A、肌凝蛋白II调控轻链、蛋白质磷酸酶-1、TPX-2、INCENP、存活素、拓扑异构酶II α 、波形蛋白(vimentin)、MBD-3、MgcRacGAP、肌间线蛋白(desmin)、Ajuba、XIEg5(在爪蟾(Xenopus)中)、Ndc10p(在出芽酵母中)和D-TACC(在果蝇(Drosophila)中)。Aurora激酶本身也是自体磷酸化的底物,例如在Thr288处。除非上下文另外指出,否则术语“Aurora激酶”打算指来自任何物种的任何Aurora激酶蛋白质,包括但不限于AuroraA、Aurora B和Aurora C,优选为AuroraA或B。Aurora激酶优选为人类Aurora激酶。

[0030] 术语“Aurora激酶抑制剂”或“Aurora激酶的抑制剂”用于表示具有如本文所定义的结构化合物,其能够与Aurora激酶交互作用并抑制其酶促活性。抑制Aurora激酶酶促活性的意思是降低Aurora激酶磷酸化底物肽或蛋白质的能力。在多个实施例中,所述Aurora激酶活性降低为至少约50%、至少约75%、至少约90%、至少约95%或至少约99%。在多个实施例中,降低Aurora激酶酶促活性所需的Aurora激酶抑制剂的浓度小于约1 μ M、小于约500nM、小于约100nM或小于约50nM。

[0031] 如本文中所使用,“治疗有效量”意欲描述化合物、组合物、药剂或其它活性成分有效产生想要的治疗效果量。

附图说明

具体实施方式

[0032] 在一个实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、至少一种溶剂、至少一种缓冲剂和任选的一种或一种以上医药学上可接受的赋形剂,所述一种或一种以上赋形剂独立地选自防腐剂 and 表面活性剂组成的群组。

[0033] 在另一实施例中,本发明的医药组合物另外包含掩味剂。

[0034] 在又一实施例中,式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的医药组合物适于大量制造液体口服医药剂型。液体口服医药剂型的实例包括但不限于溶液、悬浮液和胶体。

[0035] 在一个实施例中,本发明的医药组合物包含约0.05%w/w至约5%w/w的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、约50%w/w至约99.2%w/w的溶剂、约0.01%w/w至约30%w/w的缓冲剂、不超过约5%w/w的防腐剂和不超过约5%w/w的表面活性剂。在另一实施例中,医药组合物包含约0.05%w/w至约5%w/w的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、约50%w/w至约99%w/w的溶剂、约0.01%w/w至约30%w/w的缓冲剂、不超过约60%w/w的掩味剂、不超过约5%w/w的防腐剂和不超过约5%w/w的表面活性剂。在又一实施例中,医药组合物包含约0.10%w/w至约2%w/w的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、约65%w/w至约99%w/w的溶剂、约0.20%w/w至约3%w/w的缓冲剂和约15%w/w至约50%w/w的掩味剂。

[0036] 在另一实施例中,医药组合物包含约0.44%w/w的式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、约99.14%w/w的溶剂和约0.42%w/w的缓冲剂。

[0037] 在另一实施例中,医药组合物包含约0.47%w/w的式(II)化合物或其结晶形式、约77.36%w/w的溶剂、约21.75%w/w的掩味剂和约0.42%w/w的缓冲剂。

[0038] 在另一实施例中,医药组合物包含约0.47%w/w的式(II)化合物或其结晶形式、约98.41%w/w的溶剂、约0.7%w/w的掩味剂和约0.42%w/w的缓冲剂。

[0039] 在另一实施例中,医药组合物包含约0.47%w/w的式(II)化合物或其结晶形式、约78.11%w/w的溶剂、约21%w/w的掩味剂和约0.42%w/w的缓冲剂。

[0040] 在一个实施例中,本发明的医药组合物为液体口服医药剂型。在另一实施例中,医药组合物剂型用于儿科给药。在另一实施例中,医药组合物剂型用于成人给药。

[0041] 在一些实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物的盐,优选为式(II)的钠盐或其结晶形式。

[0042] 可使用实例9中所述的分析方法,通过与式(II)化合物或其结晶形式的参考标准比较来计量测试样品中式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的存在量。基于式(I)化合物转化成式(II)化合物的分子比为1:1,分子量换算得到测试样品中式(I)化合物的存在量。

[0043] 在一些实施例中,基于式(I)化合物和式(II)化合物的相对分子量,以式(II)化合物的等量表示医药组合物中式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的存在量。举例来说,在一些实施例中,医药组合物包含0.47%w/w的式(II)化合物,考虑分子量换算,其相当于0.44%w/w的式(I)化合物。

[0044] 在一些实施例中,医药组合物包含式(I)化合物或式(II)化合物,其存在量为约0.05%w/w至约5%w/w。在一些其它实施例中,式(I)化合物或式(II)化合物的存在量为约0.10%w/w至约2%w/w。在又一些其它实施例中,式(I)化合物或式(II)化合物的存在量为约0.10%w/w、或约0.20%w/w、或约0.30%w/w、或约0.40%w/w、或约0.50%w/w、或约1.0%w/w、或约1.5%w/w、或约2.0%w/w、或约2.5%w/w、或约3.0%w/w、或约3.5%w/w、或约4.0%w/w、或约4.5%w/w、或约5.0%w/w。在又一些其它实施例中,式(I)化合物或式(II)化合物的存在量为约0.10%w/w、或约0.15%w/w、或约0.20%w/w、0.25%w/w、或约0.30%w/w、或约0.35%w/w、或约0.40%w/w、或约0.45%w/w、或约0.50%w/w、或约0.55%w/w、或约0.60%w/w、或约0.65%w/w、或约0.70%w/w、或约0.75%w/w、或约0.80%w/w、或约0.85%w/w、或约0.90%w/w、或约0.95%w/w、或约1.0%w/w、或约1.05%w/w、或约1.10%w/w、或约1.15%w/w、或约1.20%w/w、或约1.25%w/w、或约1.30%w/w、或约1.35%w/w、或约1.40%w/w、或约1.45%w/w、或约1.50%w/w、或约1.55%w/w、或约1.60%w/w、或约1.65%w/w、或约1.70%w/w、或约1.75%w/w、或约1.80%w/w、或约1.85%w/w、或约1.90%w/w、或约1.95%w/w、或约2.0%w/w。在又一些其它实施例中,式(I)化合物或式(II)化合物的存在量为约0.40%w/w至约0.50%w/w。在又一些其它实施例中,式(I)化合物或式(II)化合物的存在量为约0.21%w/w、或约0.22%w/w、或约0.23%w/w、或约0.24%w/w、或约0.25%w/w、或约0.26%w/w、或约0.27%w/w、或约0.28%w/w、或约0.29%w/w、或约0.30%w/w、或约0.31%w/w、或约0.32%w/w、或约0.33%w/w、或约0.34%w/w、或约0.35%w/w、或约0.36%w/w、或约0.37%w/w、或约0.38%w/w、或约0.39%w/w、或约0.40%w/w、或约0.41%w/w、或约0.42%w/w、或约0.43%w/w、或约0.44%w/w、或约0.45%w/w、或约0.46%w/w、或约0.47%w/w、或约0.48%w/w、或约0.49%w/w。

[0045] 在一些实施例中,医药组合物包含存在量为约50%w/w至约99.2%w/w的溶剂。在一些其它实施例中,医药组合物包含存在量为约65%w/w至约99%w/w的溶剂。在一些其它实施例中,医药组合物包含存在量为约75%w/w至约99%w/w的溶剂。在又其它实施例中,医

药组合物包含存在量为约65%w/w、或约66%w/w、或约67%w/w、或约68%w/w、或约69%w/w、或约70%w/w、或约71%w/w、或约72%w/w、或约73%w/w、或约74%w/w、或约75%w/w、或约76%w/w、或约77%w/w、或约78%w/w、或约79%w/w、或约80%w/w、或约81%w/w、或约82%w/w、或约83%w/w、或约84%w/w、或约85%w/w、或约86%w/w、或约87%w/w、或约88%w/w、或约89%w/w、或约90%w/w、或约91%w/w、或约92%w/w、或约93%w/w、或约94%w/w、或约95%w/w、或约96%w/w、或约97%w/w、或约98%w/w、或约99%w/w的溶剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约99.11%w/w、或约99.12%w/w、或约99.13%w/w、或约99.14%w/w、或约99.15%w/w、或约99.16%w/w、或约99.17%w/w、或约99.18%w/w、或约99.19%w/w、或约99.2%w/w的溶剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约77.65%w/w、或约77.66%w/w、或约77.67%w/w、或约77.68%w/w、或约77.69%w/w、或约77.70%w/w、或约77.71%w/w、或约77.72%w/w、或约77.73%w/w、或约77.74%w/w、或约77.75%w/w的溶剂。

[0046] 适合的溶剂包括但不限于丙二醇、甘油、聚乙二醇(PEG400)、聚乙二醇(PEG3350)、乙醇、环糊精(例如羟丙基 β 环糊精(HPBCD))、蔬菜油、蓖麻油、中链三酸甘油酯、纯水和其混合物。在一个实施例中,溶剂为PEG400、丙二醇和纯水的混合物。

[0047] 在一些实施例中,医药组合物包含存在量不超过约30%w/w的缓冲剂。在一些其它实施例中,医药组合物包含存在量为约0.20%w/w至约3%w/w的缓冲剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约1.0%w/w、或约1.5%w/w、或约2.0%w/w、或约2.5%w/w、或约3.0%w/w、或约3.5%w/w、或约4.0%w/w、或约4.5%w/w、或约5.0%w/w、或约5.5%w/w、或约6.0%w/w、或约6.5%w/w、或约7.0%w/w、或约7.5%w/w、或约8.0%w/w、或约8.5%w/w、或约9.0%w/w、或约9.5%w/w、或约10.0%w/w的缓冲剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约15%w/w、或约20%w/w、或约25%w/w、或约30%w/w的缓冲剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约0.01%w/w、或约0.05%w/w、或约0.10%w/w、或约0.15%w/w、或约0.20%w/w、或约0.25%w/w、或约0.30%w/w、或约0.35%w/w、或约0.40%w/w、或约0.45%w/w、或约0.50%w/w、或约0.55%w/w、或约0.60%w/w、或约0.65%w/w、或约0.70%w/w、或约0.75%w/w、或约0.80%w/w、或约0.85%w/w、或约0.90%w/w、或约0.95%w/w的缓冲剂。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约0.41%w/w、或约0.42%w/w、或约0.43%w/w、或约0.44%w/w的缓冲剂。

[0048] 适合的缓冲剂包括但不限于碳酸氢钠、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾和其混合物。在一个实施例中,缓冲剂为碳酸氢钠。

[0049] 在一些实施例中,所述医药组合物任选地包含防腐剂,其存在量可不超过约5%w/w。在一些其它实施例中,防腐剂的存在量不超过约2%w/w。在一些其它实施例中,防腐剂的存在量不超过约1%w/w。在一些其它实施例中,防腐剂的存在量为约0.5%w/w、或约1.0%w/w、或约1.5%w/w、或约2.0%w/w、或约2.5%w/w、或约3.0%w/w、或约3.5%w/w、或约4.0%w/w、或约4.5%w/w、或约5.0%w/w。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约0.01%w/w、或约0.05%w/w、或约0.10%w/w、或约0.15%w/w、或约0.20%w/w、或约0.25%w/w、或约0.30%w/w、或约0.35%w/w、或约0.40%w/w、或约0.45%w/w、或约0.50%w/w、或约0.55%w/w、或约0.60%w/w、或约0.65%w/w、或约0.70%w/w、或约0.75%w/w、或约0.80%w/w、或约0.85%w/w、或约0.90%w/w、或约0.95%w/w的防腐剂。

[0050] 适合的防腐剂包括但不限于对羟苯甲酸酯,例如对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸乙酯、对羟苯甲酸丙酯、对羟苯甲酸丁酯、对羟苯甲酸异丁酯、对羟苯甲酸异丙酯、对羟苯甲酸苯甲酯和其钠盐、丁基化羟基甲氧苯、丁基化羟基甲苯、EDTA、甲醛产生的衍生物、苯甲酸钠、山梨醇钾和其混合物。在一个实施例中,防腐剂是对羟苯甲酸甲酯与对羟苯甲酸丙酯的混合物。

[0051] 在一些实施例中,医药组合物任选地包含表面活性剂,其存在量可不超过约5%w/w。在一些其它实施例中,表面活性剂的存在量不超过约2%w/w。在一些其它实施例中,表面活性剂的存在量不超过约1%w/w。在一些其它实施例中,表面活性剂的存在量为约0.5%w/w、或约1.0%w/w、或约1.5%w/w、或约2.0%w/w、或约2.5%w/w、或约3.0%w/w、或约3.5%w/w、或约4.0%w/w、或约4.5%w/w、或约5.0%w/w。在又其它实施例中,医药组合物包含存在量为约0.01%w/w、或约0.05%w/w、或约0.10%w/w、或约0.15%w/w、或约0.20%w/w、或约0.25%w/w、或约0.30%w/w、或约0.35%w/w、或约0.40%w/w、或约0.45%w/w、或约0.50%w/w、或约0.55%w/w、或约0.60%w/w、或约0.65%w/w、或约0.70%w/w、或约0.75%w/w、或约0.80%w/w、或约0.85%w/w、或约0.90%w/w、或约0.95%w/w的表面活性剂。

[0052] 适合的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯(例如Tween20和Tween80)、泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆331(Poloxamer331)和泊洛沙姆407(Poloxamer407))、单油酸甘油酯和其混合物。在一个实施例中,表面活性剂是月桂基硫酸钠。

[0053] 在一些实施例中,医药组合物任选地包含掩味剂,其存在量可不超过约60%w/w。在一些其它实施例中,掩味剂的存在量为约15%w/w至约50%w/w。在一些其它实施例中,掩味剂的存在量为约0.05%w/w、或约0.10%w/w、或约0.15%w/w、或约0.20%w/w、或约0.25%w/w、或约0.50%w/w、或约0.60%w/w、或约0.70%w/w、或约0.80%w/w、或约0.90%w/w、或约1%w/w、或约2%w/w、或约3%w/w、或约4%w/w、或约5%w/w、或约10%w/w、或约15%w/w、或约20%w/w、或约25%w/w、或约30%w/w、或约35%w/w、或约40%w/w、或约45%w/w、或约50%w/w、或约55%w/w、或约60%w/w。在又其它实施例中,医药组合物任选地包含存在量为约21%w/w、或约22%w/w、或约23%w/w、或约24%w/w、或约25%w/w、或约26%w/w、或约27%w/w、或约28%w/w、或约29%w/w、或约30%w/w、或约31%w/w、或约32%w/w、或约33%w/w、或约34%w/w、或约35%w/w、或约36%w/w、或约37%w/w、或约38%w/w、或约39%w/w的掩味剂。

[0054] 在一些实施例中,掩味剂包含增甜剂。适合的增甜剂包括但不限于蔗糖、右旋糖、果糖、高果糖玉米糖浆、麦芽醇、转化糖、山梨糖醇、糖精、麦芽糖醇、木糖醇、糖精钠、蔗糖素、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾和赛克拉美和其混合物。增甜剂可以水溶液(例如70%山梨糖醇水溶液)或糖浆(例如Lycasin®)形式添加至制剂中。在一个实施例中,增甜剂是山梨糖醇。在另一实施例中,增甜剂是乙酰磺胺酸钾。在又一实施例中,增甜剂是山梨糖醇与乙酰磺胺酸钾的混合物。

[0055] 在一些实施例中,掩味剂包含调味剂。适合的调味剂包括但不限于人工调味系统,例如草莓、甜橙、混合浆果或泡泡糖(恩勒公司(Ungerer&Co.),林肯公园(Lincoln Park),新泽西州(NJ))。

[0056] 在一些实施例中,本发明的医药组合物包含消泡剂。适合的消泡剂包括但不限于

聚二甲硅氧烷(simethicone)、二甲聚硅氧烷(dimethicone)和其混合物。

[0057] 在一个实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠和纯水。

[0058] 在另一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG400、碳酸氢钠和纯水。

[0059] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、月桂基硫酸钠和纯水。

[0060] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、月桂基硫酸钠、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯和纯水。

[0061] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、甘油、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯和纯水。

[0062] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG400、碳酸氢钠、甘油和纯水。

[0063] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、掩味剂和纯水。

[0064] 在另一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG400、碳酸氢钠、掩味剂和纯水。

[0065] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、月桂基硫酸钠、掩味剂和纯水。

[0066] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、月桂基硫酸钠、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、掩味剂和纯水。

[0067] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、碳酸氢钠、甘油、对羟苯甲酸甲酯、对羟苯甲酸丙酯、掩味剂和纯水。

[0068] 在又一实施例中,本发明的医药组合物包含式(I)化合物、丙二醇、PEG400、碳酸氢钠、甘油、掩味剂和纯水。

[0069] 本发明的一个实施例针对单位剂量医药组合物,所述单位剂量医药组合物包含约0.05mg/mL至约25mg/mL或其医药学上可接受的盐。在另一实施例中,单位剂量医药组合物包含约0.1mg/mL至约3mg/mL式(I)化合物或其医药学上可接受的盐。

[0070] 在一些实施例中,本发明提供用以大量制造式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的液体口服医药剂型的方法,所述方法包含以下步骤:

[0071] (a-1) 将式(I)化合物或其医药学上可接受的盐溶解于包含至少一种溶剂、至少一种缓冲剂和任选的一种或一种以上掩味剂的混合物中;

[0072] (a-2) 经由适合大小的过滤器过滤(a-1)所产生的溶液;和

[0073] (a-3) 将(a-2)所产生的过滤溶液装入适合的瓶子中。

[0074] 在一些实施例中,本发明提供用以大量制造式(I)化合物或其医药学上可接受的盐的液体口服医药剂型的方法,所述方法包含以下步骤:

[0075] (a-1) 将式(I)化合物或其医药学上可接受的盐溶解于包含至少一种溶剂、至少一种掩味剂和至少一种缓冲剂的混合物中;

[0076] (a-2) 经由适合大小的过滤器过滤(a-1)所产生的溶液;和

[0077] (a-3) 将 (a-2) 所产生的过滤溶液装入适合的瓶子中。

[0078] 在一些其它实施例中, 本发明提供用以大量制造式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐的液体口服医药剂型的方法, 所述方法包含以下步骤:

[0079] (a-1) 将式 (I) 化合物或其医药学上可接受的盐溶解于包含丙二醇、纯水、PEG400、山梨糖醇、乙酰磺胺酸钾和碳酸氢钠的混合物中;

[0080] (a-2) 经由适合大小的过滤器过滤 (a-1) 所产生的溶液; 和

[0081] (a-3) 将 (a-2) 所产生的过滤溶液装入适合的瓶子中。

[0082] 在一些实施例中, 步骤 (a-1) 的式 (I) 化合物是式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐。如果利用式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐制备本发明的组合物, 那么所述盐优选为碱加成盐。

[0083] 适合的碱加成盐包括但不限于铵盐; 碱金属盐, 例如钠盐和钾盐; 碱土属盐, 例如钙盐和镁盐; 与有机碱形成的盐, 所述有机碱例如二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、叔丁胺、乙二胺、乙醇胺和胆碱; 和与氨基酸形成的盐, 所述氨基酸例如精氨酸、赖氨酸等。

[0084] 在一些实施例中, 步骤 (a-1) 的活性成分是式 (I) 化合物或其钠盐或钾盐。在一些实施例中, 步骤 (a-1) 的活性成分是式 (II) 的钠盐或其结晶形式。

[0085] 在一些实施例中, 步骤 (a-1) 的活性成分是式 (I) 化合物的结晶形式。在一些其它实施例中, 步骤 (a-1) 的活性成分是式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐的结晶形式。式 (I) 化合物的医药学上可接受的盐和其结晶形式的一些实例可见于2010年2月19日申请的美国专利第7,572,784号、美国公开案第2008/0167292号和美国申请案第61/306,047号中, 这些文献以全文引用的方式并入本文中。在一些实施例中, 步骤 (a-1) 的活性成分是式 (II) 钠盐的多晶型, 例如形式1或形式2, 如W008/063525和US2008/0167292中所描述, 这些文献以全文引用的方式并入本文中。

[0086] 上文概述的方法步骤采用常规装置或设备。本文所概述的溶解步骤 (a-1) 可在任何常规装置或设备中进行。所述设备的实例包括但不限于顶置式混合器, 例如IKA®混合器和LIGHTNIN不锈钢增强型经典系列(ECL) 便携式混合器。

[0087] 本文所概述的过滤步骤 (a-2) 可在任何常规装置或设备中进行。所述设备的实例包括但不限于10μM聚丙烯过滤器和耐纶过滤器(nylon filter)。

[0088] 本文所概述的装填步骤 (a-3) 可使用任何常规装置或设备进行。所属领域的技术人员应能够选择适合的瓶子来容纳想要的量的医药组合物并提供稳定的储存条件。适合的瓶子的实例包括但不限于USP第I型硼硅酸盐玻璃瓶、USP第III型钠钙玻璃瓶和聚对苯二甲酸乙二醇酯(PETE) 塑料瓶。前述瓶子可配备适合型号的盖子, 其可任选地防止儿童开启。适合的盖子的实例包括但不限于20-400或24-400聚丙烯盖子。在一些实施例中, 前述盖子具有衬垫, 例如F217发泡聚乙烯衬垫或TRI-Foil® WP F-217衬垫(三密封控股公司(Tri-Seal Holdings Inc.), 布劳维尔特(Blauvelt), 纽约(NY))。所属领域的技术人员应了解, 盖子型号可随瓶子型号变化。

[0089] 在一些实施例中, 本发明的医药组合物可经由剂量传递器件投与, 所述剂量传递器件包括但不限于匙、滴管、量杯、圆筒形量勺、刻度吸管和经口注射器, 其可任选地预先填充本发明医药组合物。

[0090] 根据本发明方法的医药组合物可使用任何有效治疗疾病的量进行投药。所需的确

切量将随个体而变化,视个体的物种、年龄和一般状况、感染的严重程度、特定试剂、其投药模式及诸如此类而定。为了投药容易和剂量均一,优选地将医药组合物调配成口服医药剂型。如本文中所使用的措辞“单位剂型”是指适于所治疗个体的试剂的实体不连续单位。然而,应了解,本发明医药组合物的每日总剂量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者或生物体的具体有效剂量将视多种因素而定,包括所治疗的疾病和疾病的严重程度;所采用的特定化合物的活性;所采用的特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康、性别和饮食;投药时间、投药途径和所采用的特定化合物的排泄速率;治疗持续时间;与所采用的特定化合物组合或同时使用的药物和医学领域中所熟知的类似因素。如本文中所使用,术语“患者”的意思是动物,优选为哺乳动物,且最优选为人类。在某些实施例中,本发明化合物可以每天每千克个体体重约1.0mg至约7.0mg且优选约1.4mg至约6.2mg的总剂量经口投与,一天投与一次或一次以上剂量,以获得想要的治疗效果。

[0091] 口服医药剂型的物理和化学稳定性可在于不同温度下储存不同长度的时间之后以常规方式测试,例如通过外观、或式(I)化合物或其医药学上可接受的盐、降解产物的测定。

[0092] 医药组合物的药理学特性使其适于用于治疗罹患或遭受由Aurora激酶、尤其Aurora A或B介导的疾病、病症或病状的患者。抑制Aurora激酶活性,尤其Aurora A或B,可用于治疗许多涉及细胞存活、增殖和迁移的疾病,包括慢性发炎增殖病症,例如牛皮癣和类风湿性关节炎;增殖性眼部病症,例如糖尿病性视网膜病变;良性增殖病症,例如血管瘤;和癌症。

[0093] 在另一方面,本发明涉及治疗癌症的方法,包含向有需要的个体投与治疗有效量的本发明医药组合物。在一些实施例中,癌症为实体肿瘤。可由本发明方法治疗的实体肿瘤的非限制性实例包括胰脏癌;膀胱癌;结肠直肠癌;乳癌,包括转移性乳癌;前列腺癌,包括雄激素依赖型和非雄激素依赖型前列腺癌;肾脏癌,包括例如转移性肾细胞癌;肝细胞癌;肺癌,包括例如非小细胞肺癌(NSCLC)、细支气管肺泡癌(BAC)和肺腺癌;卵巢癌,包括例如进行性上皮癌或原发性腹膜癌;子宫颈癌;胃癌;食道癌;头颈癌,包括例如头颈鳞状细胞癌;黑色素瘤;神经内分泌癌,包括转移性神经内分泌肿瘤;脑瘤,包括例如神经胶质瘤、退行性寡树突胶质细胞瘤、成人多形性胶质母细胞瘤和成人退行性星状细胞瘤;骨癌;和软组织肉瘤。

[0094] 在一些其它实施例中,癌症是恶性血液疾病。恶性血液疾病的非限制性实例包括急性骨髓性白血病(AML);慢性骨髓白血病(CML),包括加速型CML和CML急性期(CML-BP);急性淋巴性白血病(ALL);慢性淋巴性白血病(CLL);何杰金氏病(Hodgkin's disease/HD);非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma/NHL),包括滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;T细胞淋巴瘤;多发性骨髓瘤(MM);瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);骨髓发育不良综合征(MDS),包括顽固性贫血(RA)、顽固性贫血伴环状铁芽球(RARS)、顽固性贫血伴过量芽细胞(RAEB)和转变中的RAEB(RAEB-T);和骨髓增殖综合征。

[0095] 在又其它实施例中,癌症选自由结肠直肠癌、卵巢癌、乳癌、胃癌、前列腺癌和胰脏癌组成的群组。在又其它实施例中,癌症选自由神经母细胞瘤或ALL组成的群组。在某些特定实施例中,癌症是儿科神经母细胞瘤或儿科ALL。

[0096] 医药组合物可用于单一疗法应用中以治疗病症、疾病或综合征,其也可用于组合疗法中,在组合疗法中,将使用本发明化合物或组合物(治疗剂)与使用一种或一种以上治疗相同和/或其它类型病症、综合征和疾病的其它治疗剂相组合。组合疗法包括同时或相继投与治疗剂。或者,治疗剂可组合成一种组合物而投与患者。

[0097] 在一个实施例中,本发明的医药组合物与其它治疗剂组合使用,所述其它治疗剂为例如其它激酶抑制剂,尤其丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。在一些实施例中,本发明的医药组合物与选自由细胞毒性剂、放射性疗法和免疫疗法组成的群组的治疗剂联合投与。应了解,可进行其它组合,而这些组合仍在本发明范围内。

[0098] 为了更全面地了解本发明,陈述以下制备实例。这些实例说明如何制备或测试特定组合物,且不应解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0099] 实例

[0100] 式(II) 4- {[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸钠多晶型形式1或形式2可根据W008/063525和US08/0167292中所描述的合成方法来制备,这些文献以全文引用的方式并入本文中。虽然本文所述的实例中使用式(II) 4- {[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸钠多晶型形式2,但应了解,可使用式(II)的多晶型形式1或式(II)的任何多晶型形式来制备本发明的医药组合物。式(II)多晶型的其它实例可见于2010年2月19日申请的美国申请案第61/306,047号中,其以全文引用的方式并入本文中。

[0101] 实例1:由下述方法制造25.0kg批料。将式(II) 4- {[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基]氨基}-2-甲氧基苯甲酸钠多晶型形式2(0.119kg)过筛,并使用具有不锈钢航海型螺旋桨的RW-20型IKA混合器用聚乙二醇400(7.5kg)和丙二醇(7.5kg)溶解,得到混合物#1。使用具有不锈钢航海型螺旋桨的RW-20型IKA混合器另外混合碳酸氢钠(0.105kg)、70%山梨糖醇水溶液(7.5kg)和纯水(2.285kg),得到混合物#2。在最后的混合步骤中,使用具有不锈钢航海型螺旋桨的RW-20型IKA混合器将混合物#1与#2混合在一起,得到均质溶液。然后经由10μM聚丙烯过滤器过滤这一溶液,并储存于用于大量储存的具有PTFE衬垫的4L琥珀色玻璃罐中。然后将这一大量溶液分配至配有具有F217发泡聚乙烯衬垫的20-400白色聚丙烯盖子的20mL USP第1型硼硅酸盐琥珀色玻璃瓶中。所述批料组成显示于表1中。

[0102]

材料	功能	组成(% w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
聚乙二醇 400	溶剂	30.0
山梨糖醇	掩味剂	30.0

[0103]

(以 70%水溶液形式添加)		
丙二醇	溶剂	30.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
纯水	溶剂	9.11

[0104] 表1:医药组合物

[0105] 实例2:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表2中所示的医药组合物。

[0106]

材料	功能	组成(% w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	50.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
月桂基硫酸钠	表面活性剂	0.50
对羟苯甲酸甲酯	防腐剂	0.18
对羟苯甲酸丙酯	防腐剂	0.02
纯水	溶剂	48.41

[0107] 表2:医药组合物

[0108] 实例3:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表3中所示的医药组合物。

[0109]

材料	功能	组成(% w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
甘油	溶剂	30.0
丙二醇	溶剂	30.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
山梨糖醇 (以 70%水溶液形式添加)	掩味剂	30.0
对羟苯甲酸甲酯	防腐剂	0.18
对羟苯甲酸丙酯	防腐剂	0.02
纯水	溶剂	8.91

[0110] 表3:医药组合物

[0111] 实例4:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表4中所示的医药组合物。

[0112]

材料	功能	组成(% w/w)
----	----	-----------

[0113]

式(II)化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	50.0
月桂基硫酸钠	表面活性剂	0.50
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
麦芽糖醇	掩味剂	30.0
对羟苯甲酸甲酯	防腐剂	0.18
对羟苯甲酸丙酯	防腐剂	0.02
纯水	溶剂	18.41

[0114] 表4:医药组合物

[0115] 实例5:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表5中所示的医药组合物。

[0116]

材料	功能	组成(%w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	50.0
月桂基硫酸钠	表面活性剂	0.50
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
木糖醇	掩味剂	30.0
对羟苯甲酸甲酯	防腐剂	0.18
对羟苯甲酸丙酯	防腐剂	0.02
纯水	溶剂	18.41

[0117] 表5:医药组合物

[0118] 实例6:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表6中所示的医药组合物。

[0119]

材料	功能	组成(%w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	15.0
甘油	溶剂	30.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
聚乙二醇400	溶剂	15.0
乙酰磺胺酸钾	掩味剂	0.70
纯水	溶剂	38.41

[0120] 表6:医药组合物

[0121] 实例7:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表7中所示的医药组合物。

[0122]

材料	功能	组成(%w/w)
式(II)化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	15.0
甘油	溶剂	30.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
聚乙二醇400	溶剂	15.0
山梨糖醇	掩味剂	20.0
纯水	溶剂	19.11

[0123] 表7:医药组合物

[0124] 实例8:使用大体上与实例1中所述的程序类似的程序制备下表8中所示的医药组合物。

[0125]

材料	功能	组成 (%w/w)
式 (II) 化合物	原料药	0.47
丙二醇	溶剂	15.0
甘油	溶剂	30.0
碳酸氢钠	缓冲剂	0.42
聚乙二醇400	溶剂	15.0
山梨糖醇	掩味剂	21.0
乙酰磺胺酸钾	掩味剂	0.40
人工泡泡糖调味料	掩味剂	0.35
纯水	溶剂	17.36

[0126] 表8:医药组合物

[0127] 实例9:分析方法。

[0128] 使用C18色谱柱的反相HPLC,在室温下在312nm下以紫外线 (UV) 检测。

[0129] 流动相:梯度以75%流动相A(含0.1%三氟乙酸的水)和25%流动相B(含0.1%三氟乙酸的乙腈)开始,且在42分钟后,以15%流动相A结束。

[0130] 通过将医药组合物等分试样溶解于稀释剂中来制备测试样品,稀释剂是50:50 (v/v) 乙腈:水。通过比较样品与参考标准物的保留时间来证实测试样品中式 (I) 化合物的存在。所采用的参考标准物是已知量的具有已知纯度的式 (II) 化合物。通过将式 (II) 化合物溶解于50:50 (v/v) 乙腈:水中来制备参考标准物。由基于包括分子量换算的重量对重量比较的峰下面积与参考标准物的峰下面积计算出样品中式 (I) 化合物的存在量。分子量换算说明了式 (I) 对式 (II) 的分子量比率。或者,所采用的参考标准物可为已知量的具有已知纯度的式 (I) 化合物,其可在与式 (II) 化合物的参考标准物相同的条件下制备。所述方法的定量限是0.05%,且计算的检测限是0.02%。

[0131] 虽然我们已描述了许多本发明实施例,但显而易见,可改变我们的基础实例以提供其它利用本发明化合物和方法的实施例。因此,应了解,本发明的范围由随附权利要求书所界定,而不是由已以实例的方式呈现的特定实施例来界定。