



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110312511 B

(45) 授权公告日 2023.10.27

(21) 申请号 201880012000.X

(22) 申请日 2018.02.14

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110312511 A

(43) 申请公布日 2019.10.08

(30) 优先权数据  
2017-026203 2017.02.15 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.08.14

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2018/005140 2018.02.14

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/151177 JA 2018.08.23

(73) 专利权人 大鹏药品工业株式会社  
地址 日本东京都

(72) 发明人 冈田慎治

(74) 专利代理机构 北京天达共和知识产权代理  
事务所(特殊普通合伙)  
11586

专利代理师 张嵩 薛仑

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2016/175305 A1, 2016.11.03

CN 101491240 A, 2009.07.29

CN 103889414 A, 2014.06.25

CN 105377235 A, 2016.03.02

CN 101926808 A, 2010.10.29

WO 2005/105044 A1, 2005.11.10

CN 102274189 A, 2011.12.14

CN 1154070 A, 1997.07.09

CN 102215690 A, 2011.10.12

王淼. 环糊精.《生物化学(供食品及相关专业用)》.中国轻工业出版社, 2017, 第32-33页.

方海燕.  $\beta$ -环糊精及其衍生物对难溶性药物包合作用的研究.《中国优秀高级论文全文数据库工程科技I辑》.2015, (第3期), 第B014-479页.

审查员 黄玉梅

权利要求书2页 说明书14页 附图6页

(54) 发明名称

医药组合物

(57) 摘要

本发明的目的在于提供具有优异的稳定性、崩解性和吸收性且容易制备的包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和环糊精衍生物的医药组合物。本发明涉及包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精的医药组合物。

1. 一种通过造粒制得的、没有被包合或部分被包合的医药组合物,其中,  
包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。
2. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )为选自6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )中的至少5处以上包含峰。
3. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$ ( $\pm 0.2^\circ$ )为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )处包含峰。
4. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
在固体 $^{13}\text{C}$ -NMR中,化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 $[\delta$ (ppm)]处包含峰。
5. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
在红外吸收光谱中,在选自1663、1352、1225、1156、1032、720和553( $\text{cm}^{-1}$ )中的至少5个以上的吸收带处包含峰。
6. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
相对于4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐1质量份,羟丙基- $\beta$ -环糊精为0.1~5.5质量份。
7. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
羟丙基- $\beta$ -环糊精的用量相对于总药物组合物的质量%为60至95。
8. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
还包含硅酸衍生物。
9. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
还包含纤维素衍生物。
10. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
医药组合物为片剂或颗粒。
11. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
医药组合物用于口服给药。
12. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
医药组合物为片剂。
13. 如权利要求12所述的医药组合物,其中,  
医药组合物为最大直径5mm以下的片剂。
14. 如权利要求1所述的医药组合物,其中,  
还包括流化剂。
15. 一种没有被包合或部分被包合的医药组合物的制造方法,其中,  
所述医药组合物是通过将4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精进行造粒而得到的,且该造粒过程不包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺成为溶液状态的工序。

16. 如权利要求15所述的制造方法,其中,所述造粒为干式造粒法或湿式造粒法。
17. 如权利要求15所述的制造方法,其中,所述造粒为破碎造粒法、流动层造粒法、转动层造粒法、挤出造粒法或搅拌造粒法。
18. 如权利要求15所述的制造方法,其中,所述造粒为流动层造粒法。
19. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物在粉末X射线结构衍射中,含有衍射角为 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 且选自6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0 ( $^\circ$ ) 中的至少5个峰。
20. 如权利要求15所述的制造方法,其特征在于,该组合物在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0 ( $^\circ$ ) 处包含峰。
21. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物在固体 $^{13}\text{C}$ -NMR中,在化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 [ $\delta$  (ppm)] 处包含峰。
22. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物在红外吸收光谱中,在选自1663、1352、1225、1156、1032、720和553 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 的至少5个或更多个吸收带处包含峰。
23. 如权利要求15所述的制造方法,其中,相对于4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺的甲磺酸盐1质量份,羟丙基- $\beta$ -环糊精为0.1~5.5质量份。
24. 如权利要求15所述的制造方法,其中,相对于总药物组合物,羟丙基- $\beta$ -环糊精的量为60至95质量%。
25. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物还包含硅酸衍生物。
26. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物还包含纤维素衍生物。
27. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物是颗粒。
28. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物用于口服给药。
29. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物是片剂。
30. 如权利要求29所述的制造方法,其中,该组合物是最大直径在5mm以下的片剂。
31. 如权利要求15所述的制造方法,其中,该组合物还包含流化剂。

## 医药组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精的医药组合物,特别涉及口服给药用的医药组合物。

### 背景技术

[0002] 环糊精及其衍生物作为使疏水性化合物在水中的溶解度提高的添加剂之一而广泛为人所知。但是,它们大部分是在环糊精的内侧包含有疏水性化合物的全部或一部分的液体制剂。因此,物理添加环糊精或其衍生物、使溶解度提高的固体制剂并不怎么为人所知。

[0003] 目前作为具有优异的c-Met/VEGFR2抑制作用、显示抗肿瘤活性的化合物,报告有4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺(以下,也称为“化合物1”) (专利文献1、2和非专利文献1、2)。另外,还报告了化合物1作为骨质疏松症治疗剂有用(专利文献3)。此外,还报告了化合物1的甲磺酸盐及它们的结晶(专利文献4)。

[0004] 但是,在这些报告中完全没有含有化合物1或其药学上可接受的盐和环糊精或其衍生物的医药组合物的记载。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:国际公开第2009/125597号

[0008] 专利文献2:国际公开第2013/100014号

[0009] 专利文献3:国际公开第2015/046484号

[0010] 专利文献4:国际公开第2016/175305号

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:Molecular Cancer Therapeutics;12(12);p2685-96,2013

[0013] 非专利文献2:European Journal of Cancer;48(6);p94;2012

### 发明内容

[0014] 发明要解决的课题

[0015] 本发明在于提供具有优异的稳定性、崩解性和吸收性、制备容易的化合物1或其药学上可接受的盐的医药组合物。

[0016] 用于解决技术课题的技术方案

[0017] 因此,本发明的发明人发现通过在化合物1或其药学上可接受的盐中添加羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD),可以得到具有优异的稳定性、具有优异的稳定性、崩解性和吸收性、制备容易的医药组合物,从而完成了本发明。

[0018] 即,本发明涉及以下的[1]~[35]。

[0019] [1]一种医药组合物,其包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0020] [2]如[1]所述的医药组合物,其中,在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ )为选自6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )中的至少5个以上的衍射角处包含峰。

[0021] [3]如[1]或[2]所述的医药组合物,其中,在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ )为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )处包含峰。

[0022] [4]如[1]~[3]中任一项所述的医药组合物,其中,

[0023] 在固体 $^{13}\text{C}$ -NMR中,在化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 $[\delta$  (ppm)]处包含峰。

[0024] [5]如[1]~[4]中任一项所述的医药组合物,其中,在红外吸收光谱中,在选自1663、1352、1225、1156、1032、720和553( $\text{cm}^{-1}$ )中的至少5个以上的吸收带处包含峰。

[0025] [6]如[1]~[5]中任一项所述的医药组合物,其中,相对于4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐1质量份,羟丙基- $\beta$ -环糊精为0.1~5.5质量份。

[0026] [7]如[1]~[6]中任一项所述的医药组合物,其中,还包含硅酸衍生物。

[0027] [8]如[1]~[7]中任一项所述的医药组合物,其中,还包含纤维素衍生物。

[0028] [9]如[1]~[8]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为片剂或颗粒。

[0029] [10]如[1]~[9]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物用于口服给药。

[0030] [11]如[1]~[10]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为片剂。

[0031] [12]如[1]~[10]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为最大直径5mm以下的片剂。

[0032] [13]一种医药组合物,其包含:由物理混合所制造的、4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0033] [14]如[13]所述的医药组合物,其中,物理混合是在制造医药组合物时不包括4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐成为溶液状态的工序的制造方法。

[0034] [15]如[13]或[14]所述的医药组合物,其中,物理混合为混合或造粒。

[0035] [16]如[13]~[15]中任一项所述的医药组合物,其中,物理混合为混合、干式造粒法或湿式造粒法。

[0036] [17]如[13]~[16]中任一项所述的医药组合物,其中,物理混合为混合、破碎造粒法、流动层造粒法、转动层造粒法、挤出造粒法或搅拌造粒法。

[0037] [18]如[13]~[17]中任一项所述的医药组合物,其中,物理混合为流动层造粒法。

[0038] [19]如[13]~[18]中任一项所述的医药组合物,其中,在粉末X射线结构衍射中,在衍射角 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ )为选自6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )中的至少5个以上的衍射角处包含峰。

[0039] [20]如[13]~[19]中任一项所述的医药组合物,其中,在粉末X射线结构衍射中,

在衍射角 $2\theta$  ( $\pm 0.2^\circ$ ) 为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0 ( $^\circ$ ) 处包含峰。

[0040] [21]如[13]~[20]中任一项所述的医药组合物,其中,在固体 $^{13}\text{C}$ -NMR中,在化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 [ $\delta$  (ppm)] 处包含峰。

[0041] [22]如[13]~[21]中任一项所述的医药组合物,其中,在红外吸收光谱中,在选自1663、1352、1225、1156、1032、720和553 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 中的至少5个以上的吸收带处包含峰。

[0042] [23]如[13]~[22]中任一项所述的医药组合物,其中,相对于4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐1质量份,羟丙基- $\beta$ -环糊精为0.1~5.5质量份。

[0043] [24]如[13]~[23]中任一项所述的医药组合物,其中,还包含硅酸衍生物。

[0044] [25]如[13]~[24]中任一项所述的医药组合物,其中,还包含纤维素衍生物。

[0045] [26]如[13]~[25]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为颗粒。

[0046] [27]如[13]~[26]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物用于口服给药。

[0047] [28]如[13]~[27]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为片剂。

[0048] [29]如[13]~[28]中任一项所述的医药组合物,其中,医药组合物为最大直径5mm以下的片剂。

[0049] [30]一种医药组合物的制造方法,其中,该医药组合物是通过将4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精进行物理混合而得到的。

[0050] [31]如[30]所述的制造方法,其中,物理混合是在制造医药组合物时不包括4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐成为溶液状态的工序的制造方法。

[0051] [32]如[30]或[31]所述的制造方法,其中,物理混合为混合或造粒。

[0052] [33]如[30]~[32]中任一项所述的制造方法,其中,物理混合为混合、干式造粒法或湿式造粒法。

[0053] [34]如[30]~[33]中任一项所述的制造方法,其中,物理混合为混合、破碎造粒法、流动层造粒法、转动层造粒法、挤出造粒法或搅拌造粒法。

[0054] [35]如[30]~[34]中任一项所述的制造方法,其中,物理混合为流动层造粒法。

[0055] 本发明还涉及以下的方案。

[0056] • 一种用于预防和/或治疗肿瘤的医药组合物,其包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0057] • 一种抗肿瘤剂,其包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0058] • 4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精在用于制造抗肿瘤剂中的使用。

[0059] • 一种肿瘤的预防和/或治疗方法,其包括:以在治疗和/预防上有效的量向对象施用包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基) 硫脲基) 苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹

啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精的医药组合物的工序。

[0060] • 包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精的医药组合物在用于预防和/或治疗肿瘤中的使用。

[0061] • 一种用于抑制c-Met和/或VEGFR2的医药组合物,其包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0062] • 一种c-Met和/或VEGFR2抑制剂,其包含:4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精。

[0063] • 4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精在用于制造c-Met和/或VEGFR2抑制剂中的使用。

[0064] • 包含4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精的医药组合物在用于抑制c-Met和/或VEGFR2中的使用。

[0065] 在这些方案中能够包含上述本申请发明的特征。

[0066] 发明的效果

[0067] 根据本发明,能够提供具有优异的稳定性、崩解性和吸收性且容易制备的包含化合物1或其药学上可接受的盐和环糊精衍生物的医药组合物。

## 附图说明

[0068] 图1表示化合物1的甲磺酸盐的粉末X射线衍射谱图(XRD)测定的结果。

[0069] 图2表示HP- $\beta$ -CD的XRD测定的结果。

[0070] 图3表示化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的XRD测定的结果。

[0071] 图4表示化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的喷雾干燥品的XRD测定的结果。

[0072] 图5表示化合物1的甲磺酸盐的固体质子核磁共振( $^{13}\text{C}$ -NMR)测定的结果。

[0073] 图6表示HP- $\beta$ -CD的 $^{13}\text{C}$ -NMR测定的结果。

[0074] 图7表示化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的 $^{13}\text{C}$ -NMR测定的结果。

[0075] 图8表示化合物1的甲磺酸盐的红外吸收光谱(IR)测定的结果。

[0076] 图9表示HP- $\beta$ -CD的IR测定的结果。

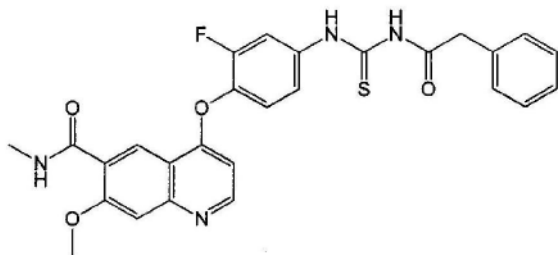
[0077] 图10表示化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的IR测定的结果。

[0078] 图11从上至下依次表示化合物1的甲磺酸盐、HP- $\beta$ -CD和化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的指纹区的IR测定的结果。

[0079] 发明的具体实施方式

[0080] 本发明的医药组合物的有效成分是化合物1。化合物1为4-(2-氟-4-(3-(2-苯基乙酰基)硫脲基)苯氧基)-7-甲氧基-N-甲基喹啉-6-甲酰胺,结构表示如下。

[0081]



(化合物 1)

[0082] 作为本发明中使用的化合物1的药学上可接受的盐,可以列举酸加成盐的盐类,优选为甲磺酸盐,更优选为1-甲磺酸盐。

[0083] 化合物1或其药学上可接受的盐可以是溶剂合物(例如、水合物等),也可以是无溶剂合物,在本发明中,均包含在“化合物1或其药学上可接受的盐”中。化合物1或其药学上可接受的盐例如能够用专利文献1或4中记载的方法制造。

[0084] 本发明中使用的化合物1或其药学上可接受的盐优选为医药组合物整体的67质量%以下,更优选为5~40质量%,更加优选为10~20质量%。

[0085] 环糊精衍生物中不仅包含 $\alpha$ -环糊精( $\alpha$ -CD)、 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)、 $\gamma$ -环糊精( $\gamma$ -CD),而且包含羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)、磺丁基醚- $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD)等。但是,从溶出性、稳定性、吸收性等的方面出发,本发明的环糊精衍生物为羟丙基- $\beta$ -环糊精。本发明中使用的羟丙基- $\beta$ -环糊精的量只要为本发明中使用的化合物1或其药学上可接受的盐的吸收性提高且不出现羟丙基- $\beta$ -环糊精的毒性的范围则可以为任何量。

[0086] 本发明中使用的羟丙基- $\beta$ -环糊精的量优选为医药组合物整体的30质量%以上,更优选为60~95质量%,更加优选为76~85质量%。

[0087] 本发明中使用的羟丙基- $\beta$ -环糊精的量相对于化合物1或其药学上可接受的盐1质量份,优选为0.1~5.5质量份,更优选为4.0~5.0质量份。

[0088] 本发明的医药组合物可以列举化合物1或其药学上可接受的盐与羟丙基- $\beta$ -环糊精没有被包含的组合物、或者部分被包含的组合物。即,本发明的医药组合物能够通过粉末X射线衍射谱图、固体NMR、IR等确认存在化合物1或其药学上可接受的盐与羟丙基- $\beta$ -环糊精没有包含的情况。

[0089] 而且,本发明的粉末X射线衍射谱图中的衍射角 $2\theta$ 的峰的误差约为 $\pm 0.2^\circ$ 。这是由于测定中使用的仪器、试样制备、数据解析的方法等而产生的误差。因此,在对本发明的结晶进行XRD测定时,考虑所得到的衍射角 $2\theta$ 的误差 $\pm 0.2^\circ$ 。另外,由于同样的理由,本发明的固体 $^{13}\text{C}$ -NMR图谱中的化学位移(ppm)的峰的误差约为 $\pm 1.0\text{ppm}$ ,红外吸收光谱的吸收带( $\text{cm}^{-1}$ )的峰的误差约为 $\pm 2\text{cm}^{-1}$ 。

[0090] 本发明的医药组合物在粉末X射线衍射中,在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为选自6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )中的至少5个以上的衍射角处具有特征峰。优选在衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )的衍射角处具有特征峰。

[0091] 本发明的医药组合物在固体 $^{13}\text{C}$ -NMR图谱中,优选在化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 $[\delta(\text{ppm})]$ 处具有特征峰。

[0092] 本发明的医药组合物在红外吸收光谱中,优选在选自1663、1352、1225、1156、1032、720和553( $\text{cm}^{-1}$ )中的至少5个以上的吸收带处具有特征峰。更优选在1663、1352、



1225、1156、1032、720和553( $\text{cm}^{-1}$ )的吸收带处具有特征峰。

[0093] 本发明的医药组合物能够通过物理混合制造。该物理混合是指在制造医药组合物时,不包括化合物1或其药学上可接受的盐成为溶液状态的工序的制造方法。作为该物理混合,可以列举对包含化合物1或其药学上可接受的盐的2种以上的固体施加适当的操作而使其成为均质的组成的混合、以及化合物1或其药学上可接受的盐以固体状态所进行的造粒等。

[0094] 作为在制造本发明的医药组合物时能够使用的造粒方法,可以列举干式造粒法、湿式造粒法。作为该干式造粒法,具体可以列举破碎造粒法等。另外,作为该湿式造粒法,可以列举流动层造粒法、转动造粒法、挤出造粒法、搅拌造粒法等,优选为流动层造粒法。

[0095] 在该物理混合中,可以根据需要添加溶剂。作为溶剂的种类,可以列举水、乙醇、水-乙醇混合液等,优选为水。在该物理混合中使用这些溶剂的情况下,本发明的医药组合物可以直接使用,也可以干燥后使用。

[0096] 在该物理混合中,还可以进一步添加流化剂等。作为该流化剂,可以列举轻质无水硅酸、硅酸钙、偏硅酸铝镁、滑石、硅酸铝、含水二氧化硅等的硅酸衍生物,优选为轻质无水硅酸。

[0097] 在该物理混合中,能够添加结合剂。作为该结合剂,能够列举纤维素衍生物、淀粉、聚乙烯吡咯酮或聚乙烯醇。作为该纤维素衍生物,可以列举羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素,优选为羟丙基纤维素。

[0098] 其中,本发明中使用的流化剂的量为医药组合物整体的通常10质量%以下,优选为0.1~2质量%,更优选为0.2~1质量%。

[0099] 作为本发明的医药组合物,可以列举例如片剂、颗粒、散剂、细粒剂等,但优选为片剂或颗粒剂。片剂、颗粒剂、散剂和细粒剂包含能够在口腔内迅速溶解且不用水就能够服用的粉粒状物。

[0100] 另外,作为本发明的医药组合物,能够采用片剂。该片剂能够利用通常公知的添加剂来制造,也能够由上述颗粒利用通常公知的方法制成片剂。作为该片剂的形状,能够采用圆筒形、圆盘形、透镜形、竿形等通常使用的形状。作为该片剂的大小,只要人能够口服服用就没有特别限定,最大直径(直径)优选为15mm以下,更优选为10mm以下。另外,考虑吸收性和幼儿等的服用,进一步更加优选为最大直径为5mm以下。进而,考虑本发明的医药组合物的吸收性、制备的容易性,优选最大直径为4mm以下的圆筒形的片剂。该片剂的最大直径的下限没有特别限制,从操作的方面来看,通常为2mm以上。

[0101] 另外,作为本发明的医药组合物,在采用直径为5mm以下的圆筒形的片剂的情况下,从片剂的大小和吸收性的观点出发,每1片的化合物1的重量为10mg以下。制备该片剂后,有时会产生将多个该片剂包装成1个包装的作业。此时,如果圆筒形的直径和厚度存在大的差别,则利用有开孔的计数板调整填充量时就会耗时,在其过程中由于在计数板的孔中进入多个片或者完全进不去,就存在发生填充量的过量、不足的可能性。因此,在直径为5mm以下的圆筒形的片剂的情况下,作为圆筒形的厚度相对于直径的比例,典型地可以列举60~140%,优选为80~120%。

[0102] 另外,本发明的医药组合物中,除了化合物1或其药学上可接受的盐和羟丙基- $\beta$ -环糊精以外,还可以根据需要配合其他添加剂。作为添加剂,只要是医药领域中制剂通

常使用的物质就没有特别限制,能够列举例如:流化剂、赋形剂、结合剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、着色剂、着香剂和矫味剂等,但不限于这些。

[0103] 本发明的医药组合物由于化合物1具有优异的c-Met抑制活性和VEGFR2抑制活性,所以作为抗肿瘤剂有用。成为对象的癌没有特别限制,可以列举例如:头颈部癌、消化道癌[例如食道癌、胃癌、消化管间质瘤、十二指肠癌、肝脏癌、胆道癌(例如胆囊·胆管癌等)、胰脏癌、小肠癌、大肠癌(例如结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌等)等]、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌(例如子宫颈癌、子宫体癌等)、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、尿路上皮癌、骨·软组织肉瘤、血癌(例如B细胞淋巴瘤、慢性淋巴性白血病、未梢性T细胞性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病等)、多发性骨髓瘤、皮肤癌、间皮瘤等。

## 实施例

[0104] 以下,列举实施例更具体地说明本发明,但本发明不受这些任何限定。本发明通过实施例充分地进行了说明,但可以理解本领域技术人员能够进行各种变更和修饰。因此,只要这样的变更和修饰不脱离本发明的范围,它们也包括在本发明中。

[0105] 实施例中使用的各种试剂只要没有特别记载就使用的是市售品。

[0106] <粉末X射线衍射谱图(XRD)测定>

[0107] 粉末X射线衍射在将试验物质适量根据需要用玛瑙制研钵轻轻粉碎后,按照如下的试验条件测定。

[0108] 装置:RINT2100Ultima/PC(Rigaku公司制)

[0109] 靶材:CuK $\alpha$

[0110] 扫描范围:5.0~40.0°

[0111] 采样宽度:0.02°

[0112] 扫描速度:2°/分钟

[0113] 包含数据处理的装置的操作按照各装置指示的方法和程序进行。

[0114] <质子核磁共振(<sup>13</sup>C-NMR)测定>

[0115] <sup>13</sup>C-NMR测定利用CMX-300Infinity(75.188829MHz;Chemagnetic公司制),在氘代溶剂中包含四甲基硅烷时作为内部基准使用四甲基硅烷,除此以外的情况使用NMR溶剂作为内部基准进行测定。所得到的<sup>13</sup>C-NMR图谱的全部 $\delta$ 值以ppm表示。

[0116] <红外线吸收光谱(IR)测定>

[0117] IR测定使用FT-730(HORIBA公司制),以KBr法测定。

[0118] [试验例1]溶解度试验1

[0119] <配合例1>

[0120] 将HP- $\beta$ -CD(0.5925g)溶解于pH3.0的稀释了的McIlvaine缓冲液(50mL)中,加温到37°C,由此得到试验液。

[0121] <比较例1>

[0122] 将pH3.0的稀释了的McIlvaine缓冲液(50mL)加温到37°C,由此得到试验液。

[0123] <比较例2>

[0124] 用与配合例1同样的方法,使用 $\gamma$ -CD(0.5925g)代替HP- $\beta$ -CD(0.5925g),由此得到试验液。

[0125] <比较例3>

[0126] 用与配合例1同样的方法,使用SBE- $\beta$ -CD(0.5925g)代替HP- $\beta$ -CD(0.5925g),由此得到试验液。

[0127] 关于配合例1、比较例1、比较例2,经时地测定化合物1的溶解度。在各试验液中加入化合物1的甲磺酸盐(0.1185g),在37℃用磁力搅拌器搅拌。关于配合例1、比较例1、比较例2、比较例3的组成表示于表1。

[0128] [表1]

(单位: 质量份)	配合例 1	比较例 1	比较例 2	比较例 3
化合物 1 的甲磺酸盐	1.0	1.0	1.0	1.0
HP- $\beta$ -CD	5.0	-	-	-
$\gamma$ -CD	-	-	5.0	-
SBE- $\beta$ -CD	-	-	-	5.0

[0130] 对试验开始30、60、120、240分钟后的试验液,以如下条件利用液相色谱(HPLC)测定化合物1的浓度。

[0131] 装置:Alliance2690(Waters公司制)

[0132] 流动相A:10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>水溶液(pH6.5)

[0133] 流动相B:乙腈

[0134] 梯度:流动相A/流动相B=6/4(v/v)

[0135] 色谱柱:L-column20DS、100mm×3.0mm i.d.、3 $\mu$ m

[0136] 测定波长:240nm

[0137] 包含数据处理的装置的操作按照各装置指示的方法和程序进行。结果表示于表2。

[0138] [表2]

	30 分钟后 $\mu$ g/mL	60 分钟后 $\mu$ g/mL	120 分钟后 $\mu$ g/mL	240 分钟后 $\mu$ g/mL
配合例 1	269.18	231.32	240.58	220.64
比较例 1	17.65	15.89	14.61	11.29
比较例 2	107.58	129.08	114.78	98.46

[0140] 如表2所示可知,在存在相同量的环糊精衍生物的情况下,HP- $\beta$ -CD比 $\gamma$ -CD显示更高的溶解度。而SBE- $\beta$ -CD在各测定时间的化合物1的浓度的误差大,对人给药时难以预测其吸收性,因此可知并不适合于与化合物1的配合。

[0141] [试验例2]溶解度试验2

[0142] <配合例2>

[0143] 用与配合例1同样的方法,使用HP- $\beta$ -CD(0.0593g)代替HP- $\beta$ -CD(0.5925g),由

此得到试验液。

[0144] <配合例3>

[0145] 用与配合例1同样的方法,使用HP- $\beta$ -CD(0.1185g)代替HP- $\beta$ -CD(0.5925g),由此得到试验液。

[0146] <配合例4>

[0147] 用与配合例1同样的方法,使用HP- $\beta$ -CD(0.3555g)代替HP- $\beta$ -CD(0.5925g),由此得到试验液。

[0148] 与试验例1同样地,对配合例1~4经时地测定化合物1的溶解度。在各试验液中加入化合物1的甲磺酸盐(0.1185g),在37℃使用磁力搅拌器搅拌。关于配合例1~4的组成表示于表3。

[0149] [表3]

(单位:质量份)	配合例1	配合例2	配合例3	配合例4
化合物1的甲磺酸盐	1.0	1.0	1.0	1.0
HP- $\beta$ -CD	5.0	0.5	1.0	3.0

[0151] 对试验开始30、60、120、240分钟后的试验液,在相同条件下使用液相色谱(HPLC)测定化合物1的浓度。结果表示于表4。

[0152] [表4]

	30 分钟后 $\mu\text{g/mL}$	60 分钟后 $\mu\text{g/mL}$	120 分钟后 $\mu\text{g/mL}$	240 分钟后 $\mu\text{g/mL}$
[0153] 配合例 1	269.18	231.32	240.58	220.64
配合例 2	39.04	30.94	35.96	30.24
配合例 3	59.56	61.58	54.60	50.36
配合例 4	137.36	139.50	157.22	140.02

[0154] 如表4所示可知,化合物1的甲磺酸盐的溶解度在HP- $\beta$ -CD存在下提高,HP- $\beta$ -CD存在得多时显示更高的溶解度。

[0155] [试验例3]XRD测定

[0156] <配合例5>

[0157] 将化合物1的甲磺酸盐(5.0g)、HP- $\beta$ -CD(22.8g)进行研钵混合,由此得到化合物1的甲磺酸盐的物理混合品(26.6g:PM品)。

[0158] 将化合物1的甲磺酸盐的粉末X射线衍射谱图(XRD)测定的结果表示于图1,将HP- $\beta$ -CD的XRD测定的结果表示于图2,并且将配合例5中得到的化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的XRD测定的结果表示于图3,将之后记载的比较例4中得到的化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的喷雾干燥品的XRD测定表示于图4。

[0159] 由此可知,在化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的XRD测定中,在来自化合物1的甲磺酸盐的衍射角( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )为6.5、7.8、9.6、12.4、18.8、21.2、23.0、24.5和26.0( $^\circ$ )处具有特征峰。

[0160] [试验例4] $^{13}\text{C}$ -NMR测定

[0161] 将化合物1的甲磺酸盐的固体质子核磁共振 ( $^{13}\text{C}$ -NMR) 测定的结果表示于图5, 将HP- $\beta$ -CD的 $^{13}\text{C}$ -NMR测定的结果表示于图6, 并且将配合例5中得到的化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的 $^{13}\text{C}$ -NMR测定的结果表示于图7。

[0162] 由此可知, 在化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的固体质子核磁共振 ( $^{13}\text{C}$ -NMR) 测定中, 在来自化合物1的甲磺酸盐的化学位移为162.6、130.4、103.1、82.7、73.3、41.9和19.9的化学位移值 [ $\delta$  (ppm)] 处具有特征峰。

[0163] [试验例5] IR测定

[0164] 将化合物1的甲磺酸盐的红外吸收光谱 (IR) 测定的结果表示于图8, 将HP- $\beta$ -CD的IR测定的结果表示于图9, 并且将配合例5中得到的化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的IR测定的结果表示于图10。另外, 将它们的指纹区的IR测定表示于图11。

[0165] 由此可知, 在化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品的红外吸收光谱测定中, 在来自化合物1的甲磺酸盐的1663、1352、1225、1156、1032、720和553的吸收带 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 处具有特征峰。

[0166] [试验例6] 稳定性试验

[0167] <比较例4>

[0168] 将化合物1的甲磺酸盐 (5.0g)、HP- $\beta$ -CD (22.8g) 溶解于水 (100.0g)、乙醇 (250.0g)、二氯甲烷 (150.0g) 的混合液中, 用喷雾干燥器 (Yamato Scientific Co., Ltd. 制、GB22) 喷雾干燥, 由此得到化合物1的甲磺酸盐的喷雾干燥品 (19.2g:SD品)。

[0169] 关于配合例5、比较例4的组成和制备方法表示于表5。

[0170] [表5]

(单位: 质量份)	配合例5	比较例4
化合物1的甲磺酸盐	1.0	1.0
HP- $\beta$ -CD	4.6	4.6
制备方法	PM品	SD品

[0172] 关于配合例5、比较例4, 评价各制剂中的化合物1的总类似物质量的经时变化。将各制剂用聚乙烯/玻璃纸的层压膜包起来, 与干燥剂和脱氧剂一起封入铝袋中, 将在5、25和40°C保存1个月、在60°C保存1周的制剂在如下条件下使用液相色谱 (HPLC) 测定化合物1的浓度。

[0173] 装置: Alliance2690 (Waters公司制)

[0174] 流动相A: 10mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  水溶液 (pH6.5)

[0175] 流动相B: 乙腈

[0176] 梯度: 表示于表6。

[0177] 色谱柱: L-column20DS、150mm  $\times$  4.6mm i.d.、5 $\mu\text{m}$

[0178] 测定波长: 220nm

[0179] [表6]

时间(分钟)	流动相A (%)	流动相B (%)
0	64	36
1	64	36
11	55	45

16	52	48
20	37	63
30	37	63
31	64	36
40	64	36

[0181] 包含数据处理的装置的操作各按照装置指示的方法和程序进行。结果表示于表7。

[0182] [表7]

	0 值	5°C 1 个月	25°C 1 个月	40°C 1 个月	60°C 1 周
[0183] 配合例 5	0.25	0.37	0.39	0.38	0.30
比较例 4	1.27	1.45	2.10	3.15	3.18

[0184] 如表7所示可知,化合物1的甲磺酸盐和HP-β-CD的物理混合品比喷雾干燥品的稳定性优异。

[0185] [试验例7]吸收性试验1

[0186] <比较例5>

[0187] 一边在化合物1的甲磺酸盐(1564.2g)、D-甘露醇(1188g)、淀粉乙醇酸钠(33g)中添加14%聚乙烯吡咯酮溶液(466g),一边用搅拌造粒机(Powrex公司制、FM-VG-25)造粒,得到湿润粉体。将该湿润粉体用流动层造粒机(Freund产业株式会社制、NFL0-5)干燥后,与淀粉乙醇酸钠(158.4g)、硬脂酸镁(26.4g)一起用混合机(株式会社德寿工作所制、CV-20)混合,由此得到压片用颗粒。将该压片用颗粒用压片机(株式会社菊水制作所制、VELG 0512SW2MZ)成型成片剂后,用包衣机(Powrex公司制、DRC-300)喷添加了羟丙基甲基纤维素(64.8g)、聚乙二醇6000(8.1g)、氧化钛(8.1g)、黄色三氧化二铁(0.081g)得到的包衣液,得到包衣片。

[0188] 关于配合例5、比较例4、比较例5的组成和制备方法,表示于表8。

[0189] [表8]

(单位:质量份)	配合例5	比较例4	比较例5
化合物1的甲磺酸盐	1.0	1.0	1.0
HP-β-CD	4.6	4.6	-
D-甘露醇	-	-	0.76
淀粉乙醇酸钠	-	-	0.12
聚乙烯吡咯酮	-	-	0.04
硬脂酸镁	-	-	0.02
羟丙基甲基纤维素	-	-	0.04
制备方法	PM品	SD品	PM品

[0191] 关于配合例5、比较例4、比较例5,将各制剂以如下条件对动物投药,评价吸收性。

[0192] 使用动物:比格犬(北山Labes、公3只)

[0193] 饲养条件:从前一天开始断食20小时

[0194] 给药量:100mg/只(作为化合物1)

[0195] 给药方法:与水50mL一起给药

[0196] 前处理:在投药30分钟前以及之后以45分钟间隔在肌肉内2次投予五肽胃泌素(10  $\mu\text{g}/0.1\text{mL}/\text{kg}$ )。在投药30分钟前将硫酸阿托品静脉注射液进行静脉内给药(20 $\mu\text{g}/0.04\text{mL}/\text{kg}$ )。

[0197] 将结果表示于表9。

[0198] [表9]

	AUC ng·hr/mL
[0199] 配合例 5	6842
比较例 4	5789
比较例 5	1666

[0200] 如表9所示可知,通过添加HP- $\beta$ -CD,可以改善化合物1的甲磺酸盐的吸收,化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的物理混合品与喷雾干燥品显示同等的吸收性。

[0201] [试验例8]吸收性试验2

[0202] <配合例6>

[0203] 一边对化合物1的甲磺酸盐(296.3g)、HP- $\beta$ -CD(1350g)、轻质无水硅酸(8.8g)喷5%羟丙基纤维素溶液(1000g),一边用流动层造粒机(Freund产业株式会社制、FL-LAB0(特))造粒,得到造粒物。在该造粒物中加入硬脂酸镁(10g),在聚乙烯袋内混合,得到颗粒。

[0204] 关于配合例5和配合例6的组成表示在表10中。

[0205] [表10]

(单位:质量份)	配合例 5	配合例 6
[0206] 化合物 1 的甲磺酸盐	1.0	1.0
HP- $\beta$ -CD	4.6	4.6
轻质无水硅酸	-	0.03
[0207] 羟丙基纤维素	-	0.17
硬脂酸镁	-	0.03

[0208] 关于配合例5和配合例6,将各制剂在以下条件下给动物投药,评价吸收性。

[0209] 使用动物:比格犬(北山Labes、公3只)

[0210] 饲养条件:从前一天开始断食20小时

[0211] 给药量:400mg/只(作为化合物1)

[0212] 给药方法:与水50mL一起给药

[0213] 前处理:在投药30分钟前以及之后以45分钟间隔在肌肉内2次投予五肽胃泌素(10  $\mu\text{g}/0.1\text{mL}/\text{kg}$ )。在投药30分钟前将硫酸阿托品静脉注射液进行静脉内给药(20 $\mu\text{g}/0.04\text{mL}/\text{kg}$ )。

kg)。

[0214] 将结果表示于表11。

[0215] [表11]

	AUC ng·hr/mL
配合例 5	11258
配合例 6	12810

[0217] 如表11所示可知,将化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD造粒得到的颗粒与它们的物理混合品显示同等的吸收性。

[0218] [试验例9]吸收性试验3

[0219] <配合例7>

[0220] 一边对化合物1的甲磺酸盐(888.8g)、HP- $\beta$ -CD(4050g)、轻质无水硅酸(26.3g)喷5%羟丙基纤维素溶液(3000g),一边用流动层造粒机(Freund产业株式会社制、NFL0-5)造粒,得到造粒物。将该造粒物2母料与硬脂酸镁(60g)一起混合机(株式会社德寿工作所制、CV-20)、混合,由此得到颗粒。

[0221] <配合例8>

[0222] 一边对化合物1的甲磺酸盐(888.8g)、HP- $\beta$ -CD(4050g)、轻质无水硅酸(26.3g)喷5%羟丙基纤维素溶液(3000g),一边用流动层造粒机(Freund产业株式会社制、NFL0-5)造粒,得到造粒物。在该造粒品的一部分(396.4g)中加入硬脂酸镁(2.16g),在聚乙烯袋中混合,得到颗粒。将该颗粒用压片机(株式会社菊水制作所制、VELG 0512SW2MZ)成型为直径4mm的片剂后,用包衣机(Freund产业株式会社制、HC-FZ-LABO)喷添加了水(480.0g)、羟丙基甲基纤维素(32.0g)、聚乙二醇6000(4.0g)、氧化钛(4.0g)、黄色三氧化二铁(0.2g)得到的包衣液,得到直径4mm的片剂的包衣片。

[0223] <配合例9>

[0224] 将配合例7中得到的颗粒的一部分(292.1g)用压片机(菊水制作所社制、VELG 0512SW2MZ)成型为直径3.5mm的片剂后,用包衣机(Freund产业株式会社制、HC-FZ-LABO)喷添加了水(540.0g)、羟丙基甲基纤维素(48.0g)、聚乙二醇6000(6.0g)、氧化钛(6.0g)、黄色三氧化二铁(0.3g)得到的包衣液,得到直径3.5mm的片剂的包衣片。

[0225] 关于配合例7~9的组成和剂型表示于表12。

[0226] [表12]



(单位: 质量份)	配合例 7	配合例 8	配合例 9
化合物 1 的甲磺酸盐	1.0	1.0	1.0
HP- $\beta$ -CD	4.6	4.6	4.6
轻质无水硅酸	0.030	0.030	0.030
羟丙基纤维素	0.17	0.17	0.17
硬脂酸镁	0.034	0.031	0.031
[0227] 羟丙基甲基纤维素	-	0.14	0.14
聚乙二醇 6000	-	0.017	0.017
氧化钛	-	0.017	0.017
黄色三氧化二铁	-	0.00084	0.00084
剂型	颗粒	直径 4 mm 片 剂	直径 3.5 mm 片 剂

[0228] 关于这些,将各制剂在如下条件下给动物投药,评价吸收性。

[0229] 使用动物:比格犬(北山Labes、公6只)

[0230] 饲养条件:从前一天开始断食20小时

[0231] 给药量:200mg/只(作为化合物1)

[0232] 给药方法:与水50mL一起给药

[0233] 前处理:在投药30分钟前将硫酸阿托品静脉注射液进行静脉内给药(20 $\mu$ g/0.04mL/kg)。在设为低胃内pH的情况下在投药30分钟前以及之后以45分钟间隔在肌肉内2次授予五肽胃泌素(10 $\mu$ g/0.1mL/kg),在设为高胃内pH的情况下在投药30分钟前以及之后60分钟将奥美拉唑静脉内给药1次(1mg/0.25mL/kg)。

[0234] 其结果可知,不受胃内pH影响,含有化合物1的甲磺酸盐和HP- $\beta$ -CD的片剂与它们的颗粒显示同等的吸收性。

[0235] 对于本发明参照特定的方案进行了详细说明,但在不脱离本发明的精神和范围的前提下可以进行各种变更和修正,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。此外,本申请基于在2017年2月15日提出申请的日本专利申请(特愿2017-026203),将其整体通过引用援用于此。另外,其中引用的全部参照作为整体组合在此。

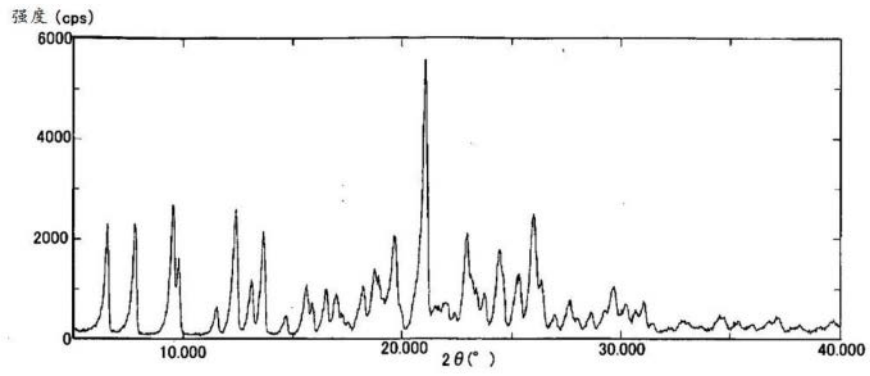


图1

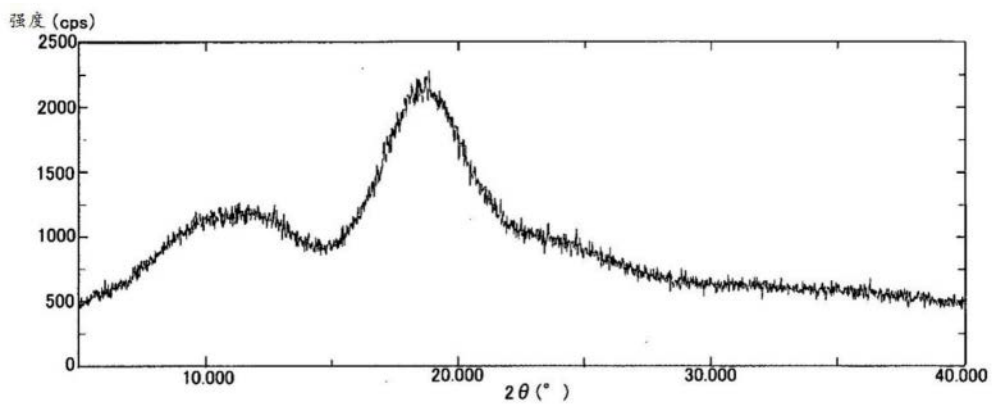


图2

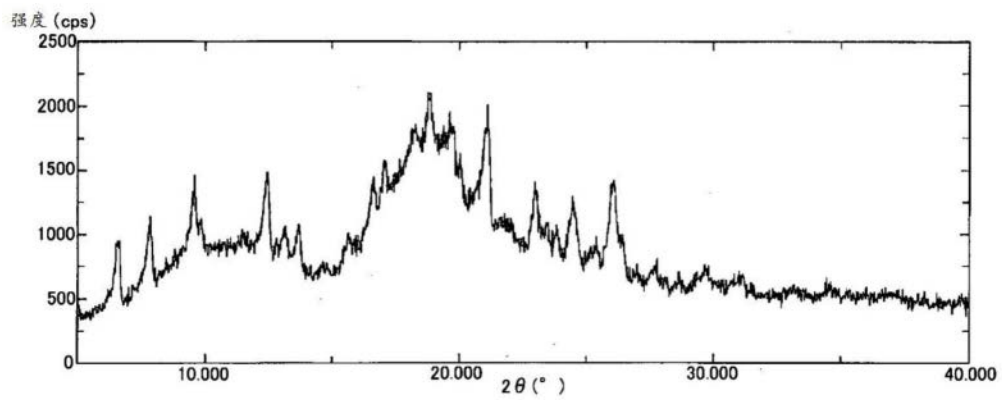


图3

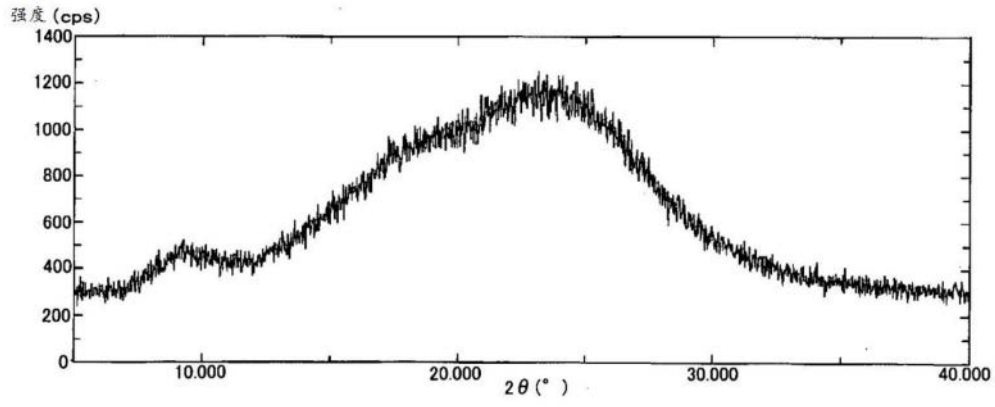


图4

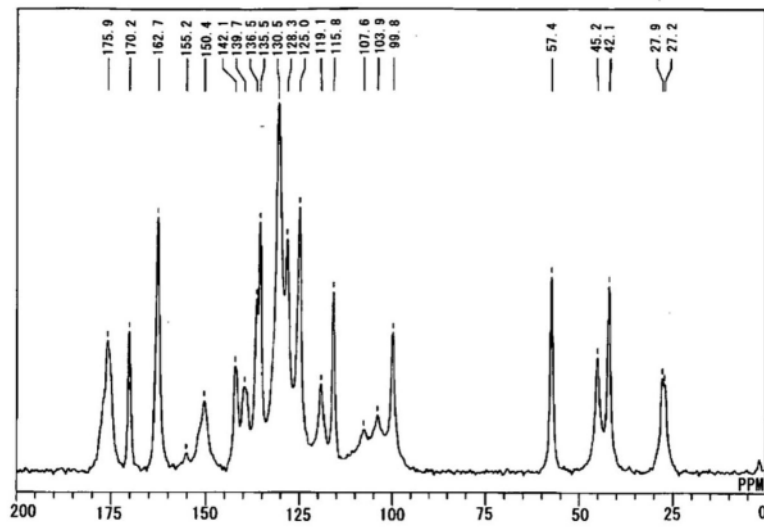


图5

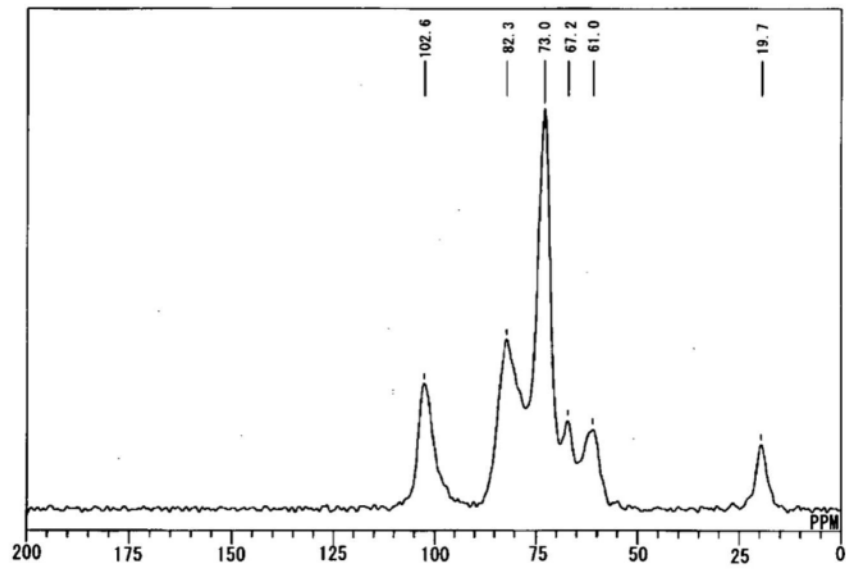


图6

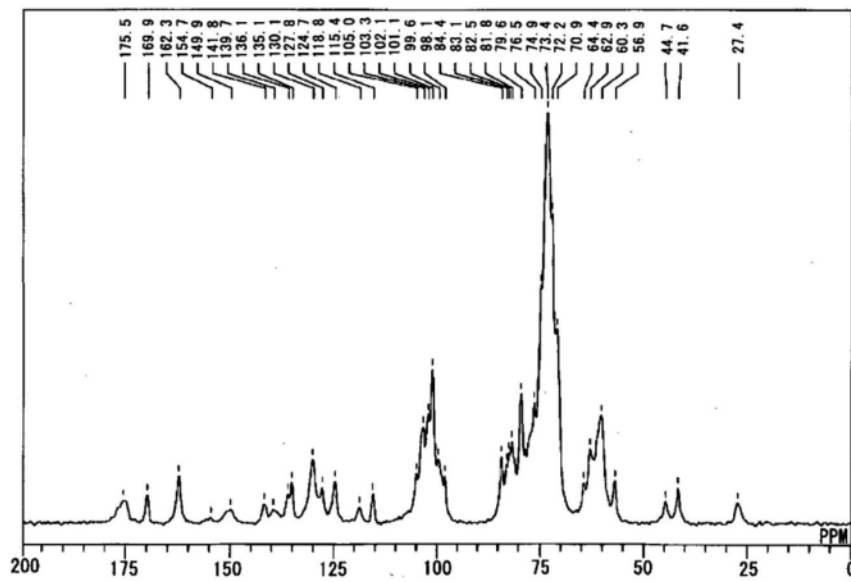


图7

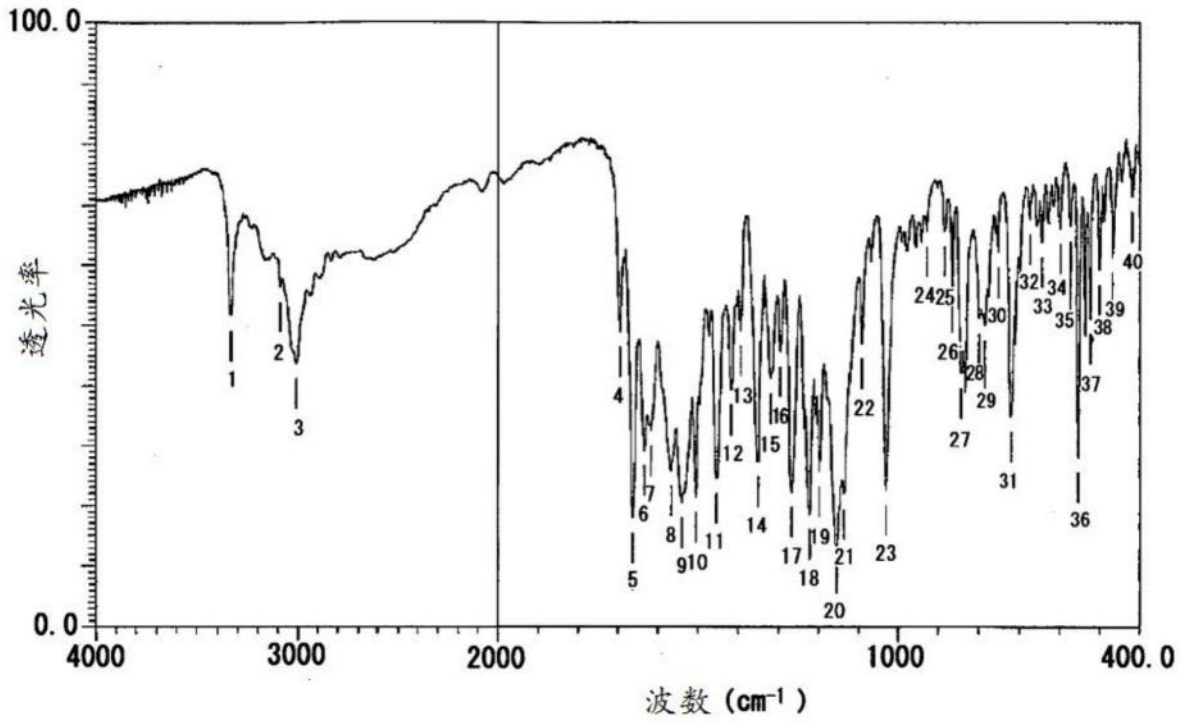


图8

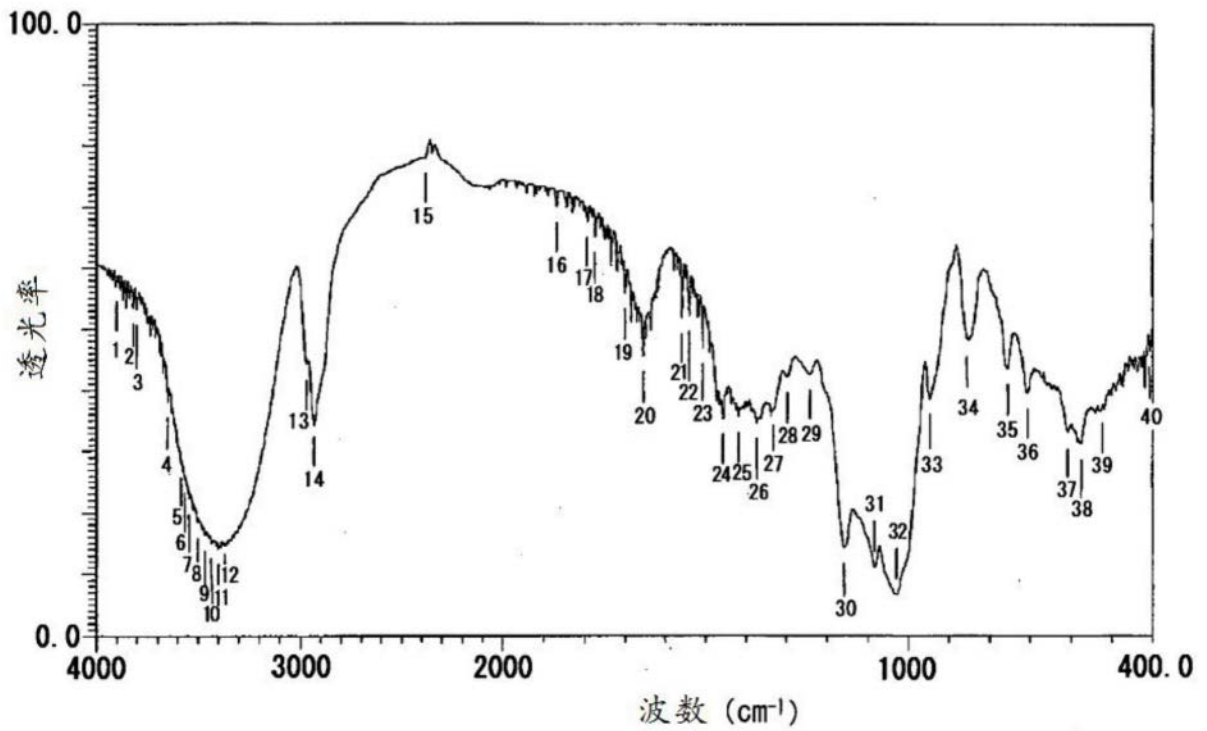


图9

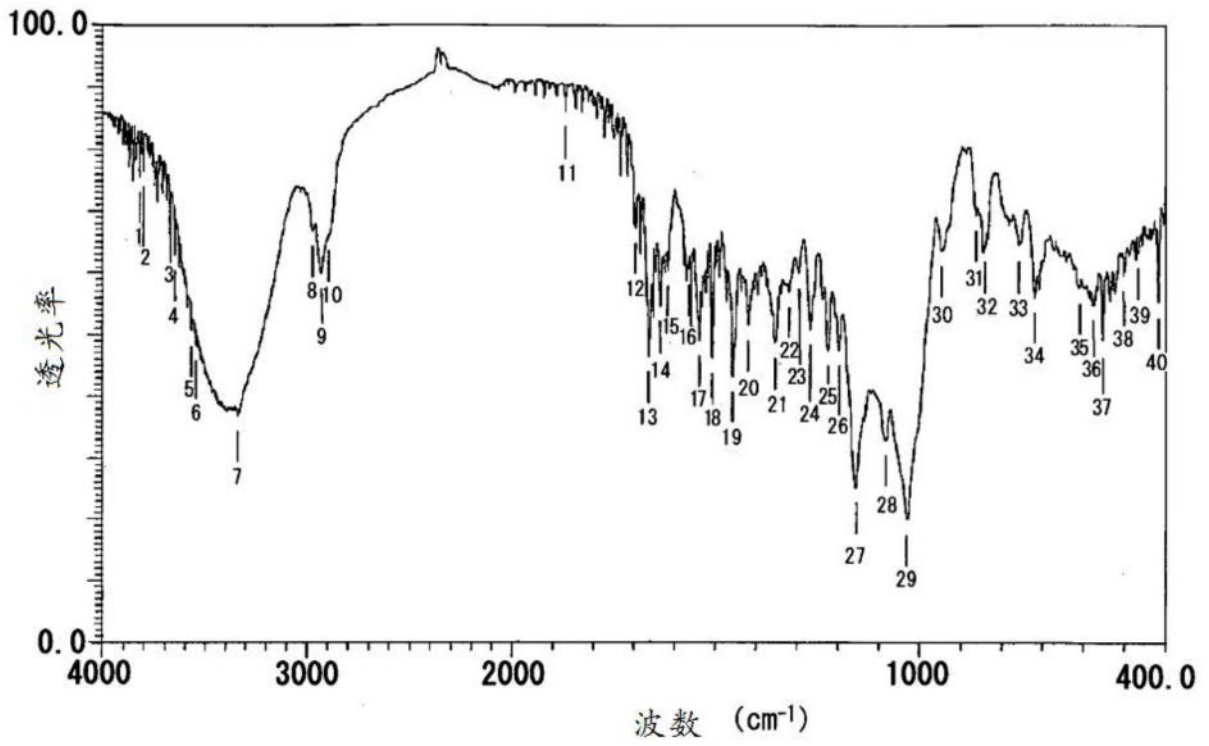


图10

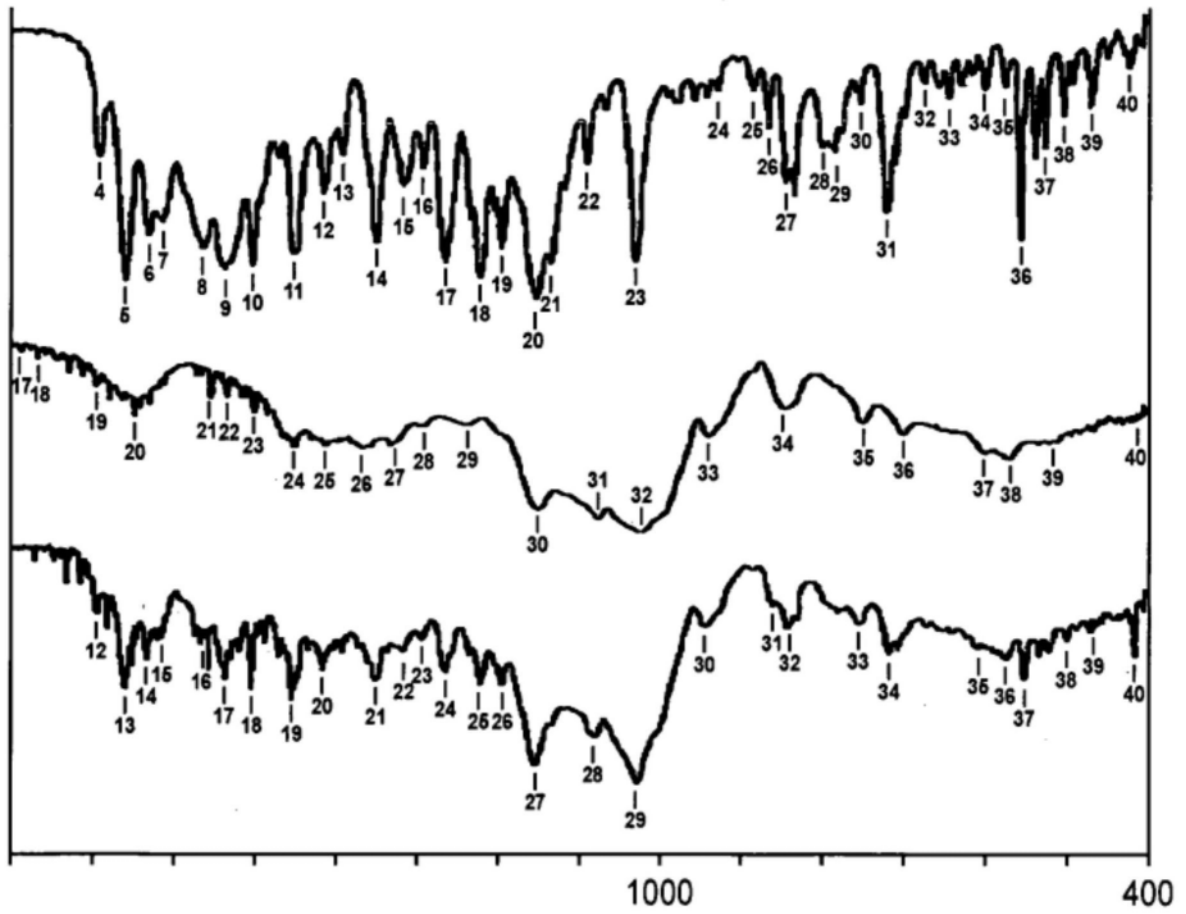


图11