



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101203211 B

(45) 授权公告日 2012. 08. 08

(21) 申请号 200680021941. 7

(22) 申请日 2006. 04. 18

(30) 优先权数据

60/672, 805 2005. 04. 19 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 12. 18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/014447 2006. 04. 18

(87) PCT申请的公布数据

W02006/113649 EN 2006. 10. 26

(73) 专利权人 史密丝克莱恩比彻姆(科克)有限

公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 B·H·卡特 D·A·坎贝尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 刘冬 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1440403 A, 2003. 09. 03, 说明书第 3 页第 2、3 段, 说明书第 8 页第 4 段至第 10 页第 1 段.

邹立家. 药剂学 1. 中国医药科技出版社, 1996, 231-238, 257.

审查员 王克伟

权利要求书 1 页 说明书 31 页

(54) 发明名称

药物组合物

(57) 摘要

本发明提供含有 4- 唑啉胺二甲苯磺酸盐的口服药物制剂以及使用所述口服药物制剂来治疗以 erbB 家族 PTK 活性异常为特征的疾病的方法。

1. 一种素片组合物,包含:

(i)N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为42-48%重量;

(ii) 聚维酮,存在的范围为5.5-7.5%重量;

(iii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为3.5-5.5%重量;

(iv) 微晶纤维素,存在的范围为40-46%重量;和

(v) 硬脂酸镁,存在的范围为0.8-1.2%重量,

其中所述重量百分比是以素片组合物的重量计。

2. 一种片剂组合物,包含:

(i)N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为30-47%重量;

(ii) 聚维酮,存在的范围为4-9%重量;

(iii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为2-8%重量;

(iv) 微晶纤维素,存在的范围为35-50%重量;

(v) 硬脂酸镁,存在的范围为0.6-1.3%重量;和

(vi) 薄膜衣,存在的范围为2.5-3.5%重量,

其中所述重量百分比是以素片组合物的重量计。

药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及含有作为活性成分的 4- 喹唑啉胺类的药物组合物以及所述组合物在治疗增殖性疾病（例如癌症）中的用途。具体地讲，所述药物组合物含有至少一种 4- 喹唑啉胺活性成分，所述活性成分为 EGFR 和 / 或 erbB2 蛋白酪氨酸激酶的抑制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 可以将药用活性化合物配制成多种给药途径的形式。通常合适的途径取决于待治疗的疾病、药用活性物质的理化性质以及待治疗的受治疗者。合适的药物制剂包括用于口服、直肠、鼻内、局部（包括口腔内、舌下和经皮）、阴道或胃肠外（包括肌内、皮下、静脉内和直接进入受侵袭组织）给药的药物制剂或适于通过吸入或吹入法给药的形式。用于治疗癌症的药物组合物通常为可注射的胃肠外制剂，用于药用活性化合物的静脉内输注。由于抗癌制剂的细胞毒性质和 / 或患者体虚的状况，所以使用静脉内制剂是必要的。现已可获得片剂形式的抗癌固体剂型，例如 Alkeran[®]、Leukeran[®]、Myleran[®]、Purinethol[®]、Tabloid[®] 和最近的 Xeloda[®]，但是这些是非标准的例外。

[0004] 片剂为生产商和患者提供了若干优势。片剂可以经济地制造，便于运输、贮藏和调剂。患者可以利用制成精确剂量，易于给药和携带方便的剂型。

[0005] 1999 年 1 月 8 日申请的国际专利申请 PCT/EP99/00048 和 1999 年 7 月 15 日公布的 W099/35146 公开了作为蛋白酪氨酸激酶 EGFR（表皮生长因子受体 - 简称 erbB-1）和 erbB-2 双重抑制剂的 4- 喹唑啉胺化合物。2001 年 6 月 28 日申请的国际专利申请 PCT/US01/20706 和 2002 年 1 月 10 日公布的 W002/02552 公开了具体的 4- 喹唑啉胺类的无水和一水二甲苯磺酸盐剂型。

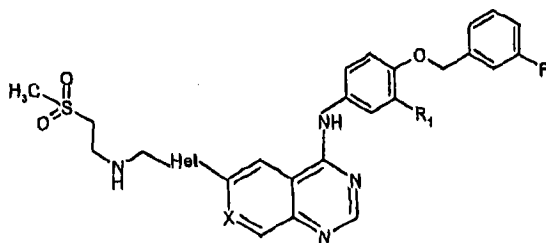
[0006] 尤其有价值的是 N- {3- 氯 -4- [(3- 氟苄基) 氧基] 苯基} -6- [5- ({2- (甲磺酰基) 乙基} 氨基) 甲基) -2- 咪喃基] -4- 喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物。该化合物又称 GW572016，现正在研发中，用于治疗各种癌症，包括乳腺癌、肺癌、膀胱癌、头颈部癌和胃癌。在生理相关 pH 范围内，GW572016 的流动特性差，难溶于水性介质。通常对于含有水中溶解性差和载药量高的药物的药物组合物，难以维持常规药物制备工艺所需要的高溶出性质和良好的流动特性。此外，由于活性成分可溶性差，为了达到可接受的生物利用度，需要较高的药物溶出度。本发明的发明人现已鉴定出一种含有作为活性成分的 4- 喹唑啉胺的新的口服药物制剂，该活性成分作为 EGFR 和 / 或 erbB2 蛋白酪氨酸激酶抑制剂是有效的。通过流化床制粒所生产的这种药物制剂，在工艺过程中，在保持良好流动特性的同时，药物的溶出度也较高。

发明内容

[0007] 本发明的第一个方面，提供口服药物组合物，包含：

[0008] (i) 活性成分，选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物：

[0009]



(I)

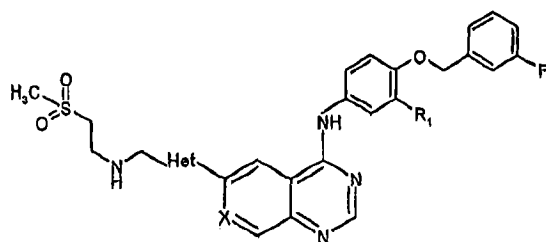
[0010] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ; X 为 CH、N 或 CF ; Het 为噻唑或呋喃 ; 和

[0011] (ii) 粘合剂。

[0012] 本发明的第二个方面, 提供口服药物组合物, 包含 :

[0013] (i) 活性成分, 选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0014]



(I)

[0015] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ; X 为 CH、N 或 CF ; Het 为噻唑或呋喃 ;

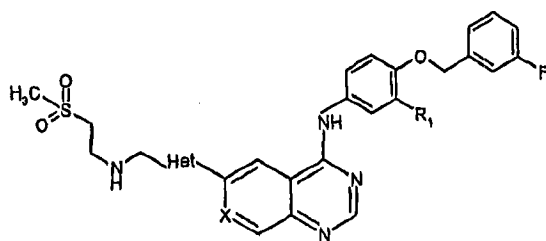
[0016] (ii) 至少一种粘合剂 ; 和

[0017] (iii) 至少一种崩解剂。

[0018] 本发明的第三个方面, 提供口服药物组合物, 包含 :

[0019] (i) 活性成分, 选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0020]



(I)

[0021] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ; X 为 CH、N 或 CF ; Het 为噻唑或呋喃 ;

[0022] (ii) 至少一种粘合剂 ;

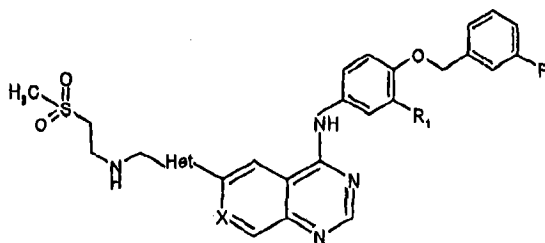
[0023] (iii) 至少一种崩解剂 ; 和

[0024] (iv) 至少一种润滑剂。

[0025] 本发明的第四个方面, 提供口服药物组合物, 包含 :

[0026] (i) 活性成分, 选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0027]



(I)

[0028] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或呋喃 ;

[0029] (ii) 至少一种粘合剂 ;

[0030] (iii) 至少一种崩解剂 ;

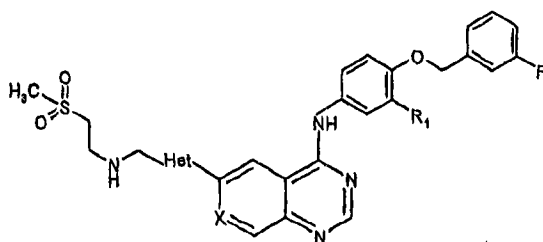
[0031] (iv) 至少一种润滑剂 ;和

[0032] (v) 至少一种稀释剂。

[0033] 本发明的第五个方面,提供治疗哺乳动物的疾病的方法,所述疾病的特征是至少一种 erbB 家族 PTK 的活性异常,该方法包括给予所述哺乳动物口服药物组合物,所述口服药物组合物包含 :

[0034] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0035]



(I)

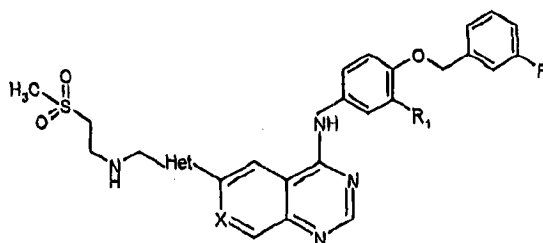
[0036] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或呋喃 ;和

[0037] (ii) 粘合剂。

[0038] 本发明的第六个方面,提供治疗哺乳动物的疾病的方法,所述疾病的特征是至少一种 erbB 家族 PTK 的活性异常,该方法包括给予所述哺乳动物口服药物组合物,所述口服药物组合物包含 :

[0039] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0040]



(I)

[0041] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或呋喃 ;

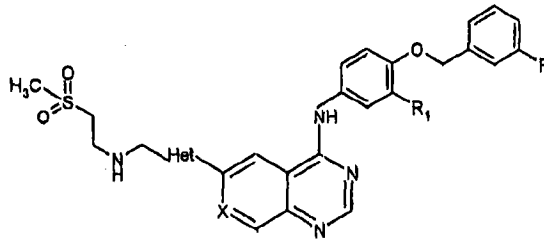
[0042] (ii) 至少一种粘合剂 ;和

[0043] (iii) 至少一种崩解剂。

[0044] 本发明的第七个方面,提供用于治疗口服药物组合物,包含:

[0045] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物:

[0046]



(I)

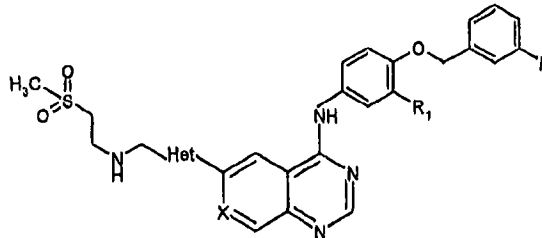
[0047] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或咪喃 ;和

[0048] (ii) 粘合剂。

[0049] 本发明的第八个方面,提供用于治疗口服药物组合物,包含:

[0050] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物:

[0051]



(I)

[0052] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或咪喃 ;

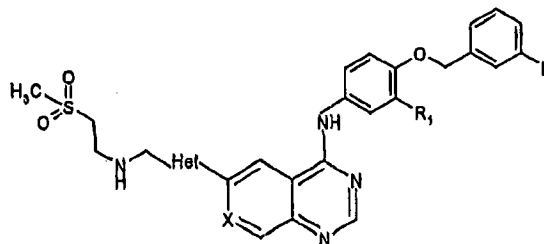
[0053] (ii) 至少一种粘合剂 ;和

[0054] (iii) 至少一种崩解剂。

[0055] 本发明的第九个方面,提供用于治疗口服药物组合物,包含:

[0056] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物:

[0057]



(I)

[0058] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或咪喃 ;

[0059] (ii) 至少一种粘合剂 ;

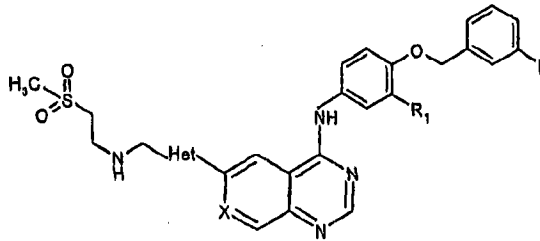
[0060] (iii) 至少一种崩解剂 ;和

[0061] (iv) 至少一种润滑剂。

[0062] 本发明的第十个方面,提供用于治疗口服药物组合物,包含:

[0063] (i) 活性成分,选自下式 (I) 的化合物或其盐或溶剂合物:

[0064]



(I)

[0065] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ; X 为 CH、N 或 CF ; Het 为噻唑或咪唑 ;

[0066] (ii) 至少一种粘合剂 ;

[0067] (iii) 至少一种崩解剂 ;

[0068] (iv) 至少一种润滑剂 ; 和

[0069] (v) 至少一种稀释剂。

[0070] 发明详述

[0071] 本文所用术语“有效量(的)”是指由研究人员或临床医师等所确定的药物或药剂在组织、系统、动物或人体内引发生物或药物反应的量。此外,术语“治疗有效量(的)”是指与相应的未接受如此剂量的受治疗者相比,导致疾病、病症的治疗、治愈、预防或改善或副作用得到改善、或者疾病或病症进展速度减缓的任何量。该术语的范围还包括有效提高正常生理功能的量。

[0072] 本文所用术语“任选”是指该词之后的所述事件可能发生,也可能不发生,包括发生和不发生这两种情况。

[0073] 本文所用术语“溶剂合物”是指由溶质(本发明中为式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)的化合物或其盐)与溶剂所生成的化学计量关系可变化的络合物。这类用于本发明目的的溶剂不会干扰溶质的生物学活性。合适溶剂的实例包括但不限于水、甲醇、乙醇和乙酸。优选所用溶剂是药学上可接受的溶剂。合适的药学上可接受的溶剂的实例包括但不限于水、乙醇和乙酸。最优选所用溶剂是水。

[0074] 本文所用术语“素片(core tablet)”定义为无薄膜衣的片剂。因此,本文所用术语“片剂”定义为有薄膜衣的素片。

[0075] 本文所用术语“PTK”是指蛋白酪氨酸激酶。

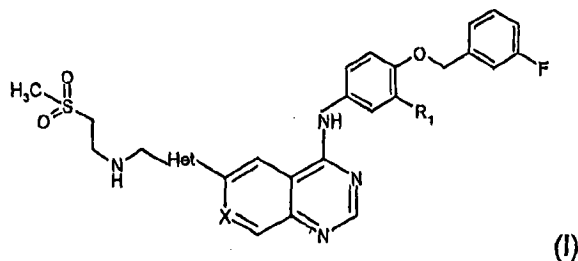
[0076] 本文所用术语“EP”是指欧洲药典;术语“USP”是指美国药典;术语“NF”是指国家处方集(National Formulary),术语“JP”是指日本药典,术语“JPE”日本药用辅料(Japanese Pharmaceutical Excipients)。

[0077] 应当理解的是,下面的实施方案涉及本文定义的式(I)和式(II)、式(III)或式(IV)范围内的化合物,除非由各式的定义予以具体限制或者予以其它具体限制。还要理解的是,本文描述了本发明的实施方案,包括用途、组合物和制备方法,同时有关式(I)化合物的描述适用于式(II)、式(III)和式(IV)的化合物。

[0078] 口服药物组合物

[0079] 如上所述,本发明的口服药物组合物包括活性成分,所述活性成分选自下式(I)的化合物或其盐或溶剂合物:

[0080]

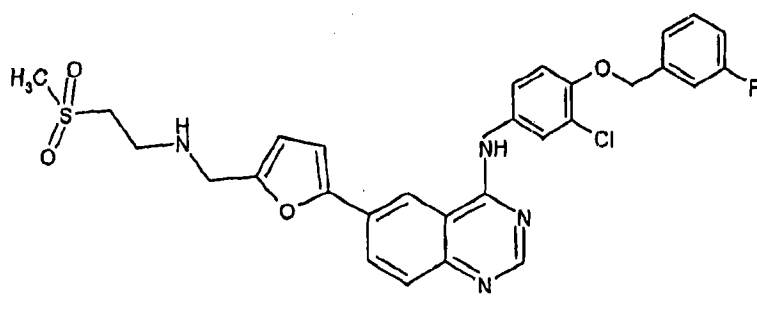


[0081] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ; X 为 CH、N 或 CF ; Het 为呋喃或噻唑。

[0082] 式 (I) 化合物的侧链 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ 可与基团 Het 的任何合适位置相连接。同样, 喹唑啉核心的苯基可与基团 Het 的任何合适位置相连接。

[0083] 在一个实施方案中, R_1 为 Cl ; X 为 CH ; Het 为呋喃 ; 优选为下式 (II) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

[0084]

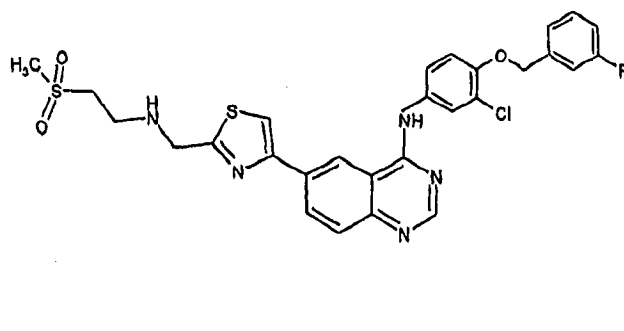


[0085] 式 (II) 化合物的化学名称为 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺, 又称 GW572016。

[0086] 在一个实施方案中, 化合物是式 II 化合物的二甲苯磺酸盐。在另一个实施方案中, 化合物是式 (II) 的二甲苯磺酸盐的一水合物形式。在另一个实施方案中, 化合物是式 (II) 化合物的二甲苯磺酸盐的无水形式。

[0087] 在一个选择性实施方案中, R_1 为 Cl ; X 为 CH ; Het 为噻唑 ; 优选为下式 (III) 的化合物或其盐或溶剂合物 :

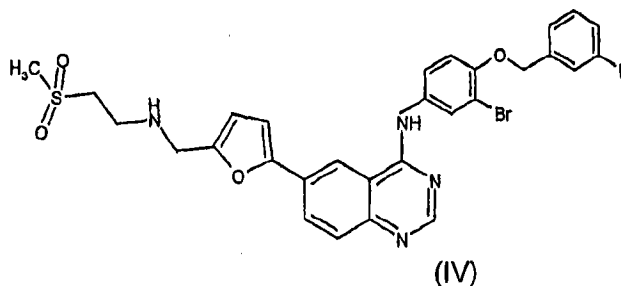
[0088]



[0089] 式 III 化合物是 (4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺。在一个实施方案中, 化合物是式 III 化合物的二甲苯磺酸盐。

[0090] 在又一个选择性实施方案中, R_1 为 Br ; X 为 CH ; Het 为呋喃 ; 优选为下式 (IV) 化合物或其盐或溶剂合物 :

[0091]



[0092] 式 (IV) 化合物是 (4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-咪唑-2-基)喹啉-4-基)-胺。在一个实施方案中,化合物是式 III 化合物的二甲苯磺酸盐。

[0093] 式 (I) 化合物,包括式 (II)、式 (III) 和式 (IV) 化合物的范围内包括其基本纯化的无水形式或水合物形式,以及水合物形式与无水形式的混合物。还要理解的是,这些化合物包括晶形或非晶形以及晶形与非晶形的混合物。

[0094] 活性成分存在的范围以口服药物组合物的重量计为 5-85%,优选 30-60%,更优选 42-48%或 45-51%。在一个实施方案中,活性成分是 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基]-2-咪唑基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 5-85%,优选 30-60%,更优选 42-48%或 45-51%。

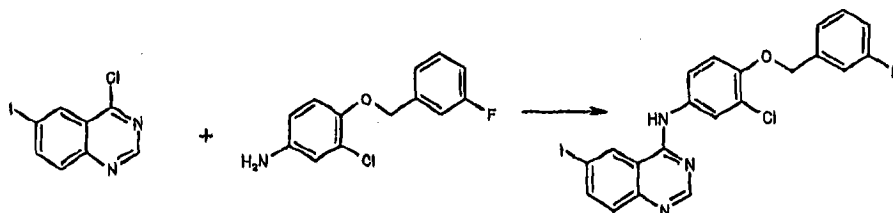
[0095] 通常本发明的盐是药学上可接受的盐。包括在术语“药学上可接受的盐”内的盐是指本发明化合物的无毒盐。本发明化合物的盐可包括式 (I) 化合物中取代基氮上所衍生的酸加成盐。代表性的盐包括下列盐:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨基苯胂酸盐 (glycollylarsanilate)、hexylresorcinate、海巴胺、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、伊西酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、溴甲烷、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、马来酸二氢钾、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、双羟萘酸盐 (恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾盐、水杨酸盐、钠盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、triethiodide、三甲铵和戊酸盐。可以用其它不是药学上可接受的盐制备本发明的化合物,这些构成了本发明的其它方面。

[0096] 可以按照上述 1999 年 1 月 8 日申请的国际专利申请号 PCT/EP99/00048 和 1999 年 7 月 15 日公布的 W099/35146 的方法,制备式 (I)、式 (II)、式 (III) 和式 (IV) 化合物的游离碱和盐酸盐。下面的流程 A 表示该方法的示意图。将给出有关 W099/35146 的具体参考页码。式 II 化合物的游离碱用作通用流程的实例。

[0097] 流程 A

[0098] 方法 A--胺与含有 4-氯嘧啶环的双环化合物的反应(第 55 页,第 21-33 行,第 69 页,第 30-34 行,第 74 页,第 35 行至第 75 页,第 4 行)。

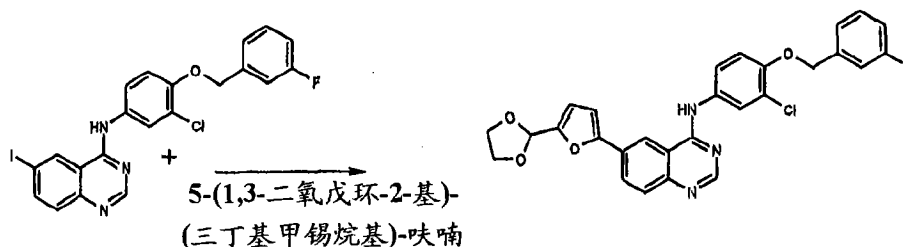
[0099]



[0100] (第 60 页, 第 15-16 行) (第 64-65 页)

[0101] 方法 B—方法 A 的产物与杂芳基锡试剂的反应 (第 55 页, 第 33 行至第 56 页, 第 9 行)。

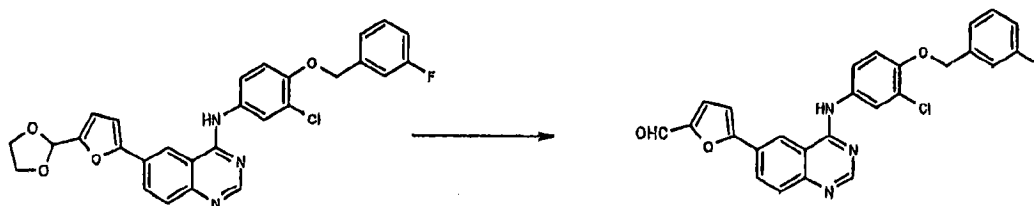
[0102]



[0103] (第 66 页, 第 16-18 行)

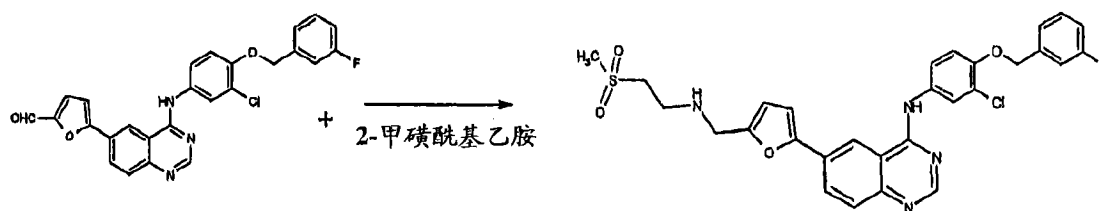
[0104] 方法 C—脱去 1,3-二氧戊环-2-基保护基生成醛 (第 56 页, 第 11-18 行)。

[0105]



[0106] 方法 D—通过还原性胺化使醛与胺反应 (第 56 页, 第 20-32 行; 实施例 29- 第 100 页, 第 18-29 行)。

[0107]

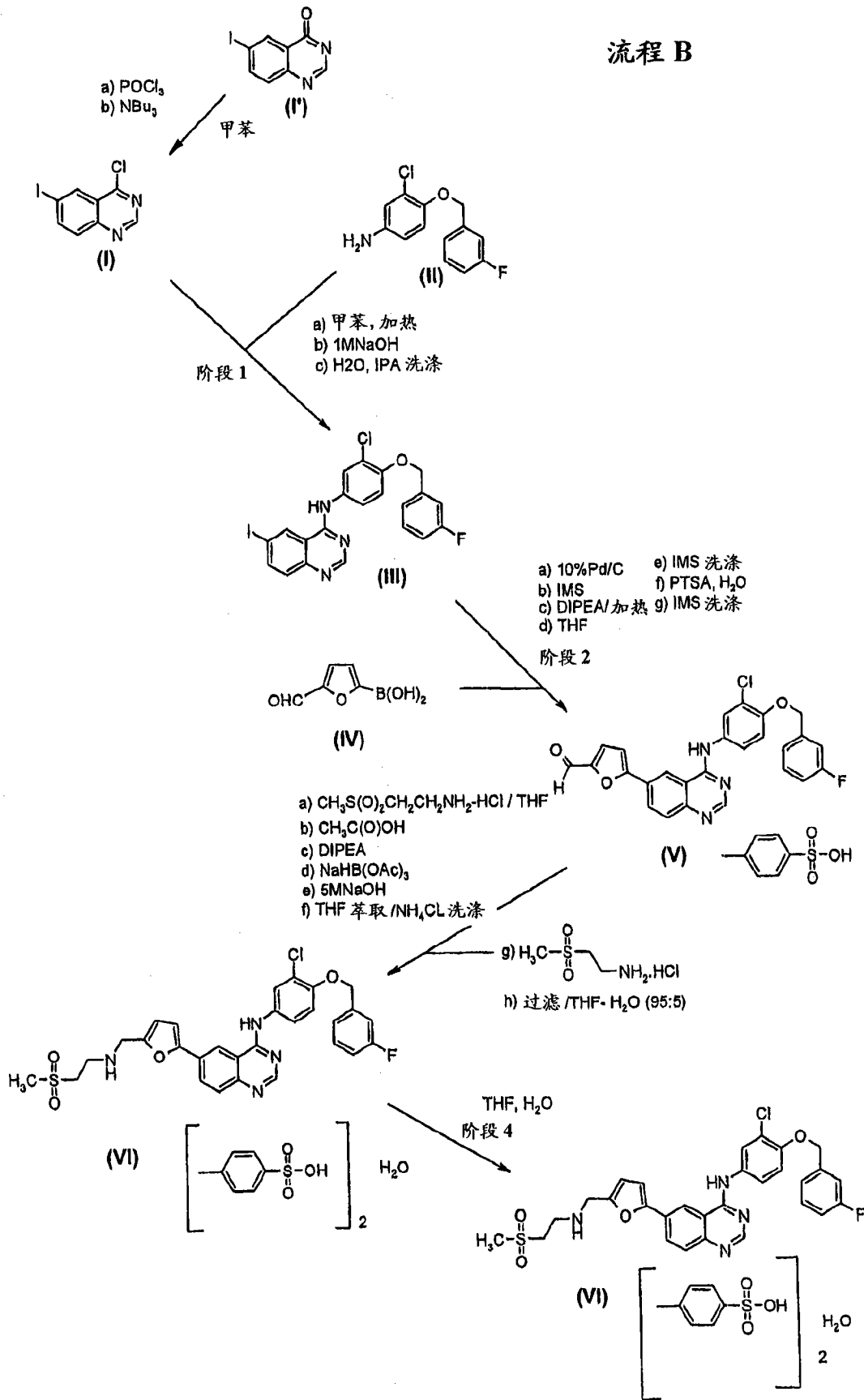


[0108] 式 (I)、式 (II)、式 (III) 和式 (IV) 化合物的二甲苯磺酸盐, 包括其无水和水合物形式, 可以根据下述文献的方法制备: 2001 年 6 月 28 日申请的国际专利申请号 PCT/US01/20706 和 2002 年 1 月 10 日公布的 W002/02552 及 2003 年 4 月 8 日申请的国际专利申请号 PCT/US03/10747 和 2003 年 10 月 23 日公布的 W003/086467。其它方法见下面的流程 B。

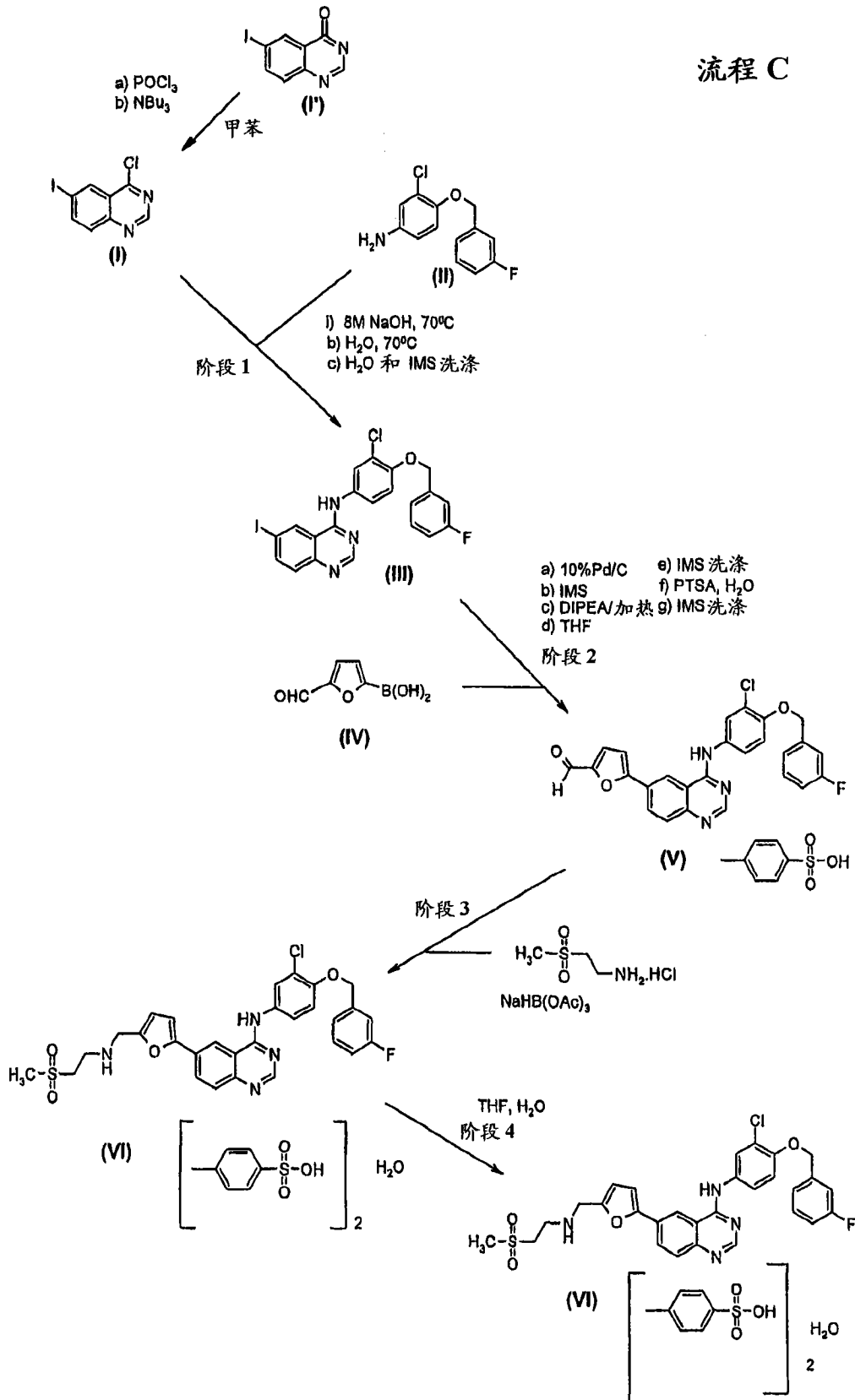
[0109] 下面的流程 B 说明了式 (II) 化合物的二甲苯磺酸盐的制备。制备分四个阶段进行: 阶段 1: 喹唑啉 (I) 与胺 (II) 的反应, 喹唑啉 (I) 由 3H-6-碘喹唑啉-4-酮 (I') 制备, 得到碘喹唑啉 (III); 阶段 2: 通过碘喹唑啉 (III) 与硼酸 (IV) 反应, 再用对甲苯磺酸盐处理, 制备相应的醛盐 (V); 阶段 3: 由醛盐 (V) 制备 GW572016 (VI) 的二甲苯磺酸盐; 阶段 4: GW572016 二甲苯磺酸盐 (VI) 的重结晶。流程 C 表示式 (II) 化合物二甲苯磺酸盐制备的备

选方法。

[0110]



[0111]



[0112] 本发明的口服药物组合物还包括至少一种粘合剂。粘合剂用于赋予粉料粘结性质,使得所制成的片剂或颗粒剂保持在一起不致分开。可以使用与活性成分相容、有利于流动性和溶出度的任何合适的粘合剂。示例性的粘合剂包括但不限于明胶、淀粉、纤维素、纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素和羧甲基纤

纤维素)、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(例如阿拉伯树胶、西黄蓍胶或藻酸钠)、聚乙二醇、蜡等。

[0113] 在一个实施方案中,至少一种粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮聚合物或聚维酮,它作为 Plasdone[®] 产品系列(包括 Plasdone K-29/32[®]) 可得自 International Specialty Products, Wayne, New Jersey。

[0114] 至少一种粘合剂存在的范围以口服药物组合物的重量计为 2-11%, 优选 4-9%, 更优选 5.5-7.5%。在一个实施方案中,粘合剂是聚维酮,它存在的范围以口服药物组合物的重量计为 2-11%, 优选 4-9%, 更优选 5.5-7.5%。

[0115] 本发明的口服药物组合物还包括至少一种崩解剂。崩解剂在给药后发挥确保或促进组合物分解或崩解的功能,从而促进活性物质的溶出。可以使用与活性成分相容、有利于流动性和溶出度的任何合适的崩解剂。示例性的崩解剂包括但不限于淀粉、纤维素和纤维素衍生物(例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠)、交联聚乙烯吡咯烷酮、淀粉乙醇酸钠、琼脂、皂土和黄原胶。

[0116] 在一个实施方案中,至少一种崩解剂是淀粉乙醇酸钠,它作为 Primojel[®] 可得自 DMV International, Veghel, The Netherlands。Primojel[®] 是一种纯化的淀粉乙醇酸钠(Ph. Eur, USP/NF, JPE),通过马铃薯淀粉的交联和羧甲基化,随后纯化而制得。淀粉乙醇酸钠还可为 Explotab[®] 或 VivaStar[®] 产品系列(包括 Explotab[®]、VivaStarP[®] 和 Explotab CLV[®]) 可得自 JRS Pharma, Patterson, New York。

[0117] 本领域技术人员要理解的是,可以在片剂制备工艺的两个阶段加入上述崩解剂。可以在制粒前将崩解剂加入到制粒混合物中。这种崩解剂被称为颗粒内崩解剂,因为它成为所制成的颗粒剂的组成部分。也可以在压制前将崩解剂加入到已成形颗粒中,制成压制混合物。这种崩解剂被称为颗粒外崩解剂,因为它不是颗粒的组成部分,而是在含颗粒混合物中。

[0118] 至少一种崩解剂存在的范围以口服药物组合物的重量计为 1-10%, 优选 2-8%, 更优选 3.5-5.5%。在一个实施方案中,崩解剂是淀粉乙醇酸钠,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 1-10%, 优选 2-8%, 更优选 3.5-5.5%。在一个实施方案中,崩解剂是颗粒外崩解剂,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 1-10%, 优选 2-8%, 更优选 3.5-5.5%。

[0119] 本发明的口服药物组合物另还包含至少一种稀释剂。稀释剂或填充剂用来增加组合物的体积,使最终产物具有实用的尺寸或体积,例如对于片剂是适宜压制的实用尺寸。可以使用与活性成分相容、有利于流动性和溶出度的任何合适的稀释剂。示例性的稀释剂包括但不限于乳糖、蔗糖或糖粉、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇、肌醇、磷酸钙、碳酸钙、硫酸钙、干淀粉、纤维素(包括微晶纤维素或硅化微晶纤维素)等。

[0120] 在一个实施方案中,至少一种稀释剂是微晶纤维素,它作为 Tabulose[®] 产品系列(包括 Tabulose[®] 101、102、103、112、250、301 和 302) 可得自 Blanver, Cotia, Brazil; 或者作为 Avicel[®] 产品系列(包括 Avicel[®] PH 101、102、103、105、112、113、200、301 和 302) 可得自 FMC, Philadelphia, Pennsylvania; 或者作为 Vivapur[®] 产品系列(包括

Vivapur[®] 99、101、102、103、105、112、200、301 和 302) 可得自 JRS Pharma, Patterson, New York。在另一个实施方案中,至少一种稀释剂是硅化微晶纤维素,作为 ProSolv[®] 产品系列可得自 JRS Pharma, Patterson, New York。

[0121] 至少一种稀释剂存在的范围以口服药物组合物的重量计为 10-70%, 优选 35-50%, 更优选 40-46%。在一个实施方案中,稀释剂是微晶纤维素,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 10-70%, 优选 35-50%, 更优选 40-46%。在一个实施方案中,稀释剂是硅化微晶纤维素,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 10-70%, 优选 35-50%, 更优选 40-46%。

[0122] 本发明的口服药物组合物另还包含至少一种润滑剂。润滑剂用于防止片剂形成时物料粘在冲模和冲头的表面,减小颗粒间的磨擦力,促进片剂从模孔出片,可改善粉末或颗粒的流动特性。可以使用与活性成分相容、有利于流动性和溶出特征的任何合适的润滑剂。示例性的润滑剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠、硬脂酸、山萘酸甘油酯、氢化植物油和聚乙二醇。

[0123] 在一个实施方案中,至少一种润滑剂是硬脂酸镁,它可得自 Mallincrodt Corporation, St. Louis, Missouri。

[0124] 至少一种润滑剂存在的范围以口服药物组合物的重量计为 0.1-5%, 优选 0.6-1.3%, 更优选 0.8-1.2%。在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁,存在的范围以口服药物组合物的重量计为 0.1-5%, 优选 0.6-1.3%, 更优选 0.8-1.2%。

[0125] 在一个实施方案中,口服药物组合物是素片组合物。

[0126] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i) 活性成分,选自 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺、(4-(3-氟-苄氧基)-3-氯苯基)-(6-(2-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-噻唑-4-基)喹唑啉-4-基)-胺或者 (4-(3-氟-苄氧基)-3-溴苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙氨基)-甲基)-咪喃-2-基)喹唑啉-4-基)-胺或其盐或溶剂合物;(ii) 至少一种粘合剂;和 (iii) 至少一种崩解剂。

[0127] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 至少一种粘合剂;(iii) 至少一种崩解剂;和 (iv) 至少一种稀释剂。

[0128] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 聚维酮;和 (iii) 淀粉乙醇酸钠。

[0129] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 聚维酮;(iii) 淀粉乙醇酸钠;和 (iv) 微晶纤维素。

[0130] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 聚维酮;(iii) 淀粉乙醇酸钠;(iv) 微晶

纤维素;和(v)硬脂酸镁。

[0131] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)至少一种粘合剂;(iii)至少一种崩解剂;(iv)至少一种稀释剂;和(v)至少一种润滑剂。

[0132] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%,优选30-60%,更优选42-48%(重量);(ii)至少一种粘合剂,存在的范围为2-11%,优选4-9%,更优选5.5-7.5%(重量);(iii)至少一种崩解剂,存在的范围为1-10%,优选2-8%,更优选3.5-5.5%(重量);(iv)至少一种稀释剂,存在的范围为10-70%,优选35-50%,更优选40-46%(重量);和(v)至少一种润滑剂,存在的范围为0.1-5%,优选0.6-1.3%,更优选0.8-1.2%(重量)。

[0133] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%(重量);(ii)聚维酮,存在的范围为2-11%(重量);(iii)淀粉乙醇酸钠,存在的范围为1-10%(重量);(iv)微晶纤维素,存在的范围可为10-70%(重量);和(v)硬脂酸镁,存在的范围可为0.1-5%(重量)。

[0134] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为30-60%(重量);(ii)聚维酮,存在的范围为4-9%(重量);(iii)淀粉乙醇酸钠,存在的范围为2-8%(重量);(iv)微晶纤维素,存在的范围可为35-50%(重量);和(v)硬脂酸镁,存在的范围可为0.6-1.3%(重量)。

[0135] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为42-48%(重量);(ii)聚维酮,存在的范围为5.5-7.5%(重量);(iii)淀粉乙醇酸钠,存在的范围为3.5-5.5%(重量);(iv)微晶纤维素,存在的范围可为40-46%(重量);和(v)硬脂酸镁,存在的范围可为0.8-1.2%(重量)。

[0136] 在一个实施方案中,本发明的素片组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)聚维酮;(iii)淀粉乙醇酸钠;(iv)微晶纤维素;和(v)硬脂酸镁。

[0137] 本文所公开的活性成分显示为EGFR和/或erbB2激酶的有效抑制剂,以及对表达EGFR和/或erbB2细胞的各种癌细胞系具有抗肿瘤功效。参见例如上述1999年1月8日申请的国际专利申请号PCT/EP99/00048和1999年7月15日公布的W099/35146;2001年6月28日申请的国际专利申请号PCT/US01/20706和2002年1月10日公布的W002/02552

及 2003 年 4 月 8 日申请的国际专利申请号 PCT/US03/10747 和 2003 年 10 月 23 日公布的 W003/086467, 所有申请都通过引用这些申请公开的文本所引述的活性成分的生物学活性的内容而结合到本文中。

[0138] 因此, 本发明还提供用于治疗哺乳动物的以至少一种 erbB 家族 PTK 活性异常为特征的疾病的方法, 该方法包括给予本文所述的口服药物组合物。

[0139] PTK 活性异常在本文是指任何偏离预期的特定哺乳动物受治疗者正常 erbB 家族蛋白激酶活性的 erbB 家族 PTK 活性。erbB 家族 PTK 活性异常的形式可表现为活性异常增加, 或者 PTK 活性的时间选择和 / 或调控异常, 等等。从而这类活性异常致使蛋白激酶过量表达或突变等, 导致活化不当或失去控制。此外, 还要理解的是, 不需要的 PTK 活性可存在于异常源, 例如恶性肿瘤。换句话说, PTK 的活性水平不一定是视为偏离正常的异常, 而是活性来自异常源。

[0140] 本发明的口服药物组合物含有式 (I) 的化合物或其无水或水合物盐的形式, 它是一种或多种 erbB 家族 PTK 的抑制剂, 同样在治疗哺乳动物 (特别是人) 的特征为 PTK 活性异常的疾病中有实用性。在本发明的一个实施方案中, 待治疗疾病的特征是至少一个 erbB 家族 PTK (选自 EGFR、c-erb-B2 和 c-erb-B4) 表现出活性异常。在另一个实施方案中, 待治疗疾病的特征是至少两个 erbB 家族 PTK (选自 EGFR、c-erb-B2 和 c-erb-B4) 表现出活性异常。在治疗方法的一个实施方案中, 式 (I) 化合物或其无水或水合物形式抑制至少一个 erbB 家族 PTK (选自 EGFR、c-erb-B2 和 c-erb-B4)。在治疗方法的另一个实施方案中, 式 I 化合物或其无水或水合物形式抑制至少两个 erbB 家族 PTK (选自 EGFR、c-erb-B2 和 c-erb-B4)。

[0141] 所述疾病可以是特征为 PTK 活性异常的任何疾病。如上所述, 这类疾病包括但不限于癌症和牛皮癣。在一个优选的实施方案中, 所述疾病为癌症。在一个更优选的实施方案中, 所述癌症为非小细胞性肺癌、膀胱癌、前列腺癌、脑癌、头颈部癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌、结肠癌或胰腺癌。

[0142] 式 (I) 化合物及其无水或水合物形式的治疗有效量取决于许多因素, 包括但不限于哺乳动物的年龄和体重、需要治疗的确切疾病及其严重性、制剂的性质和给药途径, 并且最终由主治医师或兽医做出决定。通常, 给予式 (I) 化合物及其无水或水合物形式用于治疗的范围为 0.1-100mg/kg 接受治疗者 (哺乳动物) 体重 / 天, 更通常范围为 1-50mg/kg 体重 / 天。可接受的日剂量可为约 0.1mg / 天至约 2000mg / 天, 优选约 10mg / 天至约 1800mg / 天。

[0143] 含有上述式 (I) 化合物或其无水或水合物盐形式的口服药物组合物用于治疗。

[0144] 本发明的口服药物组合物和至少一种另外的癌症治疗方法可以与其它抗癌疗法以治疗上适宜的联用形式, 同时或序贯地联合使用。另外的抗癌疗法通常选自手术疗法、放射疗法或化学疗法中的一种或多种。在一个实施方案中, 另外的抗癌疗法为至少一种手术疗法。在另一个实施方案中, 另外的抗癌疗法为至少一种放射疗法。在一个实施方案中, 另外的抗癌疗法为手术疗法、放射疗法或化学疗法中的至少一种。在一个实施方案中, 另外的抗癌疗法为至少一种化学疗法, 该疗法包括给予至少一种抗肿瘤药物。根据本发明可以联用的形式, 同时给予: (1) 包括两种化合物在内的单一药物组合物, 或者 (2) 独立的药物组合物, 各个组合物包括一种化合物, 从而联合给予式 (I) 化合物或其盐、溶剂合物或生理学

功能衍生物及其它抗肿瘤药物。或者,联用可以序贯方式分别给予,其中先给予一种抗肿瘤药物,其次再给予一种,或者反之亦然。这种序贯给药在时间上可以是很接近或者有一定时间间隔。

[0145] 抗肿瘤药物可以细胞周期特异性的方式诱导抗肿瘤作用,也就是说是时期特异性的,在细胞周期或者与 DNA 结合的特定时期发挥作用,也可以是非细胞周期特异性的方式,也就是说是非细胞周期特异性的,由其它机制起作用。

[0146] 与式 I 化合物或其盐、溶剂合物或生理学功能衍生物联用的抗肿瘤药物包括下列药物:

[0147] (1) 细胞周期特异性抗肿瘤药物,包括但不限于:二萜类,例如紫杉醇及其类似物多西他赛;长春花生物碱类,例如长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨;表鬼臼毒素类,例如依托泊苷和替尼泊苷;吉西他滨;氟嘧啶类,例如 5-氟尿嘧啶和氟脱氧尿苷;抗代谢药,例如别嘌醇、fludurabine、氨甲蝶呤、克拉屈滨、阿糖胞苷、巯嘌呤和硫鸟嘌呤;和喜树碱类,例如 9-氨基喜树碱、伊立替康、托泊替康、CPT-11 和各种旋光形式的 7-(4-甲基哌嗪子基-亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20-喜树碱;

[0148] (2) 细胞毒化疗药物,包括但不限于:烷化剂,例如美法仑、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氮芥、六甲蜜胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀和达卡巴嗪;抗肿瘤抗生素类,例如多柔比星、道诺霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 C、放线菌素 D 和普卡霉素;和铂配位络合物,例如顺铂、卡铂和奥沙利铂;和

[0149] (3) 其它化疗物,包括但不限于:抗雌激素类,例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和艾多昔芬 (iodoxyfene);孕激素类,例如醋酸甲地孕酮;芳香酶抑制剂,例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦;抗雄激素类,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺和醋酸环丙孕酮;LHRH 激动剂和拮抗剂,例如醋酸戈舍瑞林和 luproliide、睾酮 5 α -二氢还原酶抑制剂,例如非那雄胺;金属蛋白酶抑制剂,例如马立马司他;抗孕激素类;尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂;生长因子功能抑制剂,例如肝细胞生长因子功能的抑制剂;erb-B2、erb-B4、表皮生长因子受体 (EGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、胰岛素生长因子受体 (IGF-R1)、血管内皮生长因子受体 (VEGFR 和 TIE-2 (本发明所述 VEGFR 和 TIE-2 抑制剂除外) 及其它酪氨酸激酶抑制剂,例如 CDK2 抑制剂和 CDK4 抑制剂。

[0150] 这些抗癌疗法和其它抗癌疗法的其它介绍可参见 2004 年 3 月 18 日公布的美国申请 2004/0053946A1,通过引用它教导的抗癌疗法内容而结合到本文。

[0151] 在一个实施方案中,本发明的口服药物组合物是使用流化床制粒工艺制备的片剂。

[0152] 因此,在本发明的一个方面,提供用于制备片剂的方法,该方法包括:

[0153] (a) 将活性成分与至少一种稀释剂混合并流化制成流化混合物;

[0154] (b) 使用至少一种粘合剂的粒化溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒;

[0155] (c) 将活性颗粒与崩解剂混匀;

[0156] (d) 将润滑剂加入到活性颗粒/崩解剂混合物中并使之混匀制成压制混合物;和

[0157] (e) 将压制混合物制成片剂。

[0158] 在本发明的另一个方面,提供用于制备片剂的方法,该方法包括:

- [0159] (a) 将活性成分与至少一种稀释剂混合并流化制成流化混合物；
- [0160] (b) 使用至少一种粘合剂的水溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒；
- [0161] (c) 将活性颗粒与崩解剂混匀；
- [0162] (d) 将润滑剂加入到活性颗粒 / 崩解剂混合物中并使之混匀制成压制混合物；和
- [0163] (e) 将压制混合物制成片剂。
- [0164] 在本发明的另一个方面, 提供用于制备片剂的方法, 该方法包括：
- [0165] (a) 将活性成分与至少一种稀释剂混合并流化制成流化混合物；
- [0166] (b) 使用至少一种粘合剂的粒化溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒；
- [0167] (c) 将活性颗粒与崩解剂和至少一种润滑剂混匀制成压制混合物；
- [0168] (d) 将压制混合物制成片剂；和
- [0169] (e) 对片剂包薄膜衣。
- [0170] 在本发明的另一个方面, 提供用于制备片剂的方法, 该方法包括：
- [0171] (a) 将活性成分与至少一种稀释剂混合并流化制成流化混合物；
- [0172] (b) 使用至少一种粘合剂的水溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒；
- [0173] (c) 将活性颗粒与崩解剂和至少一种润滑剂混匀制成压制混合物；
- [0174] (d) 将压制混合物制成片剂；和
- [0175] (e) 对片剂包薄膜衣。
- [0176] 在本发明的另一个方面, 提供用于制备片剂的方法, 该方法包括：
- [0177] (a) 将活性成分、至少一种稀释剂和至少一种粘合剂混合并流化制成流化混合物；
- [0178] (b) 使用粒化溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒；
- [0179] (c) 将活性颗粒与崩解剂和至少一种润滑剂混匀制成压制混合物；
- [0180] (d) 将压制混合物制成片剂；和
- [0181] (e) 对片剂包薄膜衣。
- [0182] 在本发明的另一个方面, 提供用于制备片剂的方法, 该方法包括：
- [0183] (a) 将活性成分、至少一种稀释剂和至少一种粘合剂混合并流化制成流化混合物；
- [0184] (b) 使用粒化溶液使所述混合物成粒制成活性颗粒；
- [0185] (c) 将活性颗粒与崩解剂和至少一种润滑剂混匀制成压制混合物；
- [0186] (d) 将压制混合物制成片剂；和
- [0187] (e) 对片剂包薄膜衣。
- [0188] 如上所述, 本发明的片剂成形方法包括步骤 (a) 将活性成分与至少一种稀释剂混合制成造粒混合物。例如将活性成分和稀释剂放入 GLATT ® GPCG30 流化床制粒机 (可得自 Glatt Air Technologies, Ramsey, New Jersey) 或 GLATT ® WSTCD 160/200 流化床制粒机 (可得自 Glatt Group of Companies, Binzen, Germany) 的筒体中, 在流化床制粒机中完成混合。稀释剂在与活性成分混合前可任选过筛。如过筛, 稀释剂用大小为 16、20 或 24、优选 20 的 US 目筛过筛。然后, 采用本领域已知的标准工艺参数, 在 GLATT ® GPCG30 或 GLATT ® WSTCD 160/200 中使经混合的活性成分和稀释剂流化制成流化混合物。

[0189] 合适的活性成分和稀释剂如口服药物组合物部分所述。

[0190] 在一个选择性实施方案中,步骤(a)包括将活性成分、至少一种稀释剂和至少一种粘合剂混合制成制粒混合物。按照上述方法进行混合。合适的活性成分、稀释剂和粘合剂如口服药物组合物部分所述。

[0191] 因此,在一个实施方案中,本发明的流化混合物包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;和(ii)至少一种稀释剂。

[0192] 在一个实施方案中,本发明的流化混合物包括(以占流化混合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为35-67%,优选45-57%(重量);和(ii)至少一种稀释剂,存在的范围为33-65%,优选43-55%(重量)。

[0193] 在另一个实施方案中,本发明的流化混合物包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;和(ii)微晶纤维素。

[0194] 在又一个实施方案中,本发明的流化混合物包括(以占流化混合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为35-67%,优选45-57%(重量);和(ii)微晶纤维素,存在的范围为33-65%,优选43-55%(重量)。

[0195] 制成流化混合物后,在步骤(b)中使用粒化溶液使流化混合物成粒。粒化溶液可为水性溶液、非水性溶液或水性/非水性溶液。溶液可包括或者不包括至少一种粘合剂。换句话说,粒化溶液可以为至少一种粘合剂的水性溶液、非水性溶液或水性/非水性溶液,或者在另一个实施方案中,流化混合物包括至少一种粘合剂,粒化溶液为水、非水性液体或水性/非水性液体。水性溶液当然是水或者是有至少一种粘合剂的水性溶液。非水溶液包括但不限于醇类例如乙醇或异丙醇;其它有机溶剂例如丙酮;或醇类或其它有机溶剂的混合物例如丙酮/乙醇混合物或丙酮/异丙醇混合物等,含有或不含至少一种粘合剂。水性/非水性溶液是但不限于水/乙醇、水/丙酮或水/异丙醇混合物,含有或不含至少一种粘合剂。

[0196] 在一个实施方案中,水性溶液为5-25%、优选10-25%、更优选15-25%的至少一种粘合剂的纯净水溶液(USP)。优选水性溶液为5-25%、优选10-25%、更优选15-25%的聚维酮的纯净水溶液(USP)。在例如合适的带有螺旋桨式混合机的罐(例如带有合适筒体的Lighting混合机)中制备水性溶液。流化混合物制成后,以足以确保产生适当颗粒的速率,将水性混合物喷洒到流化混合物中。正如本领域所知,批量大小、进气温度、进气雾点和进气体积的特定组合将决定可接受的粘合剂溶液喷雾速率。可按需要加入额外用量的水,以提供合适的制粒湿度。制粒结束时,可以提高进气温度,以利于促进干燥过程,直到达到可接受的含湿量(例如干燥损失-LOD)为止。采用适当组合的筛号和叶轮速度,使干燥的颗粒通过例如锥形磨(例如Comil®),可得自Quadro Engineering Incorporated, Waterloo, Ontario),生产所需要的活性颗粒产品。

[0197] 因此,在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;和(ii)至少一种稀释剂。

喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)至少一种稀释剂;和(iii)至少一种粘合剂。

[0198] 在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)微晶纤维素;和(iii)聚维酮。

[0199] 在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括(以活性颗粒的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%,优选30-60%,更优选45-51%(重量);(ii)至少一种稀释剂,存在的范围为4-93%,优选31-66%,更优选41-49%(重量);和(iii)至少一种粘合剂,存在的范围为2-11%,优选4-9%,更优选6-8%(重量)。

[0200] 在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括(以活性颗粒的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%(重量);(ii)微晶纤维素,存在的范围为4-93%(重量);和(iii)聚维酮,存在的范围为2-11%(重量)。

[0201] 在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括(以活性颗粒的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为30-60%(重量);(ii)微晶纤维素,存在的范围为31-66%(重量);和(iii)聚维酮,存在的范围为4-9%(重量)。

[0202] 在一个实施方案中,本发明的活性颗粒包括(以活性颗粒的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为45-51%(重量);(ii)微晶纤维素,存在的范围为41-49%(重量);和(iii)聚维酮,存在的范围为6-8%(重量)。

[0203] 制成活性颗粒后,在步骤(c)中,将活性颗粒与至少一种崩解剂和至少一种润滑剂混合制成压制混合物。活性颗粒可先与至少一种崩解剂混合,然后活性颗粒/崩解剂混合物再与至少一种润滑剂混合,制成压制混合物。或者,将活性颗粒、至少一种崩解剂和至少一种润滑剂一起混合,制成压制混合物。

[0204] 采用例如V型混合机(可得自Granulair Technologies, Lausanne, Switzerland)或BULS立方体混合机(可得自Matcon, Incorporated, Sewell, New Jersey),以每分钟较低的转数,混合各成分直到得到均匀混合物为止。正如本领域所理解的一样,达到如此均匀所需要的时间将随各成分的用量和性质以及具体的工艺设备而变化。

[0205] 压制混合物的各组分(即活性颗粒、崩解剂和润滑剂)如上所述。

[0206] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括:(i)活性颗粒;(ii)至少一种崩解剂;和(iii)至少一种润滑剂。

[0207] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括(以压制混合物的重量计):(i)活性颗粒,存在的范围为85-99%,优选87-91%,更优选93-96%(重量);(ii)至少一种崩

解剂,存在的范围为 1-10%,优选 2-8%,更优选 3.5-5.5% (重量);和 (iii) 至少一种润滑剂,存在的范围为 0.1-5%,优选 0.6-1.3%,更优选 0.8-1.2% (重量)。

[0208] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括:(i) 活性颗粒;(ii) 淀粉乙醇酸钠;和 (iii) 硬脂酸镁。

[0209] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括(以压制混合物的重量计):(i) 活性颗粒,存在的范围为 85-99% (重量);(ii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 1-10% (重量);和 (iii) 硬脂酸镁,存在的范围为 0.1-5% (重量)。

[0210] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括(以压制混合物的重量计):(i) 活性颗粒,存在的范围为 87-91% (重量);(ii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 2-8% (重量);和 (iii) 硬脂酸镁,存在的范围为 0.6-1.3% (重量)。

[0211] 在一个实施方案中,本发明的压制混合物包括(以压制混合物的重量计):(i) 活性颗粒,存在的范围为 93-96% (重量);(ii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 3.5-5.5% (重量);和 (iii) 硬脂酸镁,存在的范围可为 0.8-1.2% (重量)。

[0212] 通过将混合物压成片剂形式,由压制混合物(步骤(d))制成素片。可以使用任何合适的压片方法,包括但不限于单冲压片机,旋转式压片机和装有测量仪表的压片机(instrumented tablet machine)。在一个实施方案中,用旋转式压片机例如 Hata HT-AP18SSU 型旋转式压片机(可得自 Elizabeth-Hata International, North Huntingdon, Pennsylvania 或 William Fette GmbH, Schwarzenbek, Germany),进行压片。Hata 压片机安装了 19.05×10.41mm 的标准凹形模具。在压制操作中,对重量、平均重量、硬度、脆碎度和崩解时间的一致性进行过程中控制,如有需要对压片机进行调整。素片的组成如上所述。

[0213] 可任选通过任何合适的方法对片剂包薄膜衣(步骤(e))。在一个实施方案中,用包衣锅例如 Compulab Accella Coata(可得自 Thomas Engineering, Inc., Hoffman Estates, Illinois 或者 Glatt Group of Companies, Binzen, Germany),对片剂包薄膜衣。片剂包衣可提高患者的接受程度,控制粉尘。在一个实施方案中,用 12% (重量)的 Orange Opadry® YS-1-13065A 水性混悬液(可得自 Colorcon, Incorporated, Westpoint, Pennsylvania)的水性混悬液给片剂包衣。

[0214] 在一个实施方案中,本发明的片剂是即释片剂,含有 250mg 的 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹啉胺。

[0215] 在另一个实施方案中,当用 USP II 型仪器(浆速为 55rpm),于 37°C 下用 900ml 含有 2% (重量/重量)吐温(Tween)80®的 0.1N HCl,评价 45 分钟后的药物溶出度,本发明片剂的平均溶出度为 80%以上,优选 85%以上,更优选 90%以上。

[0216] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 至少一种粘合剂;(iii) 至少一种崩解剂;和 (iv) 薄膜衣。

[0217] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基)甲基)-2-咪喃基]-4-喹啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii) 至少一种粘合剂;(iii) 至少一种崩解剂;(iv) 至少一种稀

释剂;和(v)薄膜衣。

[0218] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)至少一种粘合剂;(iii)至少一种崩解剂;(iv)至少一种稀释剂;(v)润滑剂;和(vi)薄膜衣。

[0219] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)聚维酮;(iii)淀粉乙醇酸钠;和(iv)薄膜衣。

[0220] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)聚维酮;(iii)淀粉乙醇酸钠;(iv)微晶纤维素;和(v)薄膜衣。

[0221] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)聚维酮;(iii)淀粉乙醇酸钠;(iv)微晶纤维素;(v)硬脂酸镁;和(vi)薄膜衣。

[0222] 在一个实施方案中,本发明的片剂包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%,优选30-60%,更优选45-51%(重量);(ii)至少一种粘合剂,存在的范围为2-11%,优选4-9%,更优选5.5-7.5%(重量);(iii)至少一种崩解剂,存在的范围为1-10%,优选2-8%,更优选3.5-5.5%(重量);(iv)至少一种稀释剂,存在的范围为10-70%,优选35-50%,更优选40-46%(重量);(v)至少一种润滑剂,存在的范围为0.1-5%,优选0.6-1.3%,更优选0.8-1.2%(重量);和(vi)薄膜衣,存在的范围为2.0-4%,优选2.5-3.5%,更优选2.8-3.2%(重量)。

[0223] 在一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括:(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物;(ii)聚维酮;(iii)淀粉乙醇酸钠;(iv)微晶纤维素;(v)硬脂酸镁;和(vi)薄膜衣。

[0224] 在一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为5-85%(重量);(ii)聚维酮,存在的范围为2-11%(重量);(iii)淀粉乙醇酸钠,存在的范围为1-10%(重量);(iv)微晶纤维素,存在的范围可为10-70%(重量);(v)硬脂酸镁,存在的范围可为0.1-5%(重量);和(vi)薄膜衣,存在的范围为2.0-4.0%(重量)。

[0225] 在一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括(以素片组合物的重量计):(i)活性成分,即N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为30-47%(重量);(ii)聚维酮,存在的范围为4-9%(重量);(iii)淀粉乙醇酸钠,存在的范围为2-8%(重

量) ;(iv) 微晶纤维素,存在的范围可为 35-50% (重量) ;(v) 硬脂酸镁,存在的范围可为 0.6-1.3% (重量) ;和 (vi) 薄膜衣,存在的范围为 2.5-3.5% (重量)。

[0226] 在另一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括(以素片组合物的重量计):(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为 30-60% (重量) ;(ii) 聚维酮,存在的范围为 4-9% (重量) ;(iii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 2-8% (重量) ;(iv) 微晶纤维素,存在的范围可为 35-50% (重量) ;(v) 硬脂酸镁,存在的范围可为 0.6-1.3% (重量) ;和 (vi) 薄膜衣,存在的范围为 2.5-3.5% (重量)。

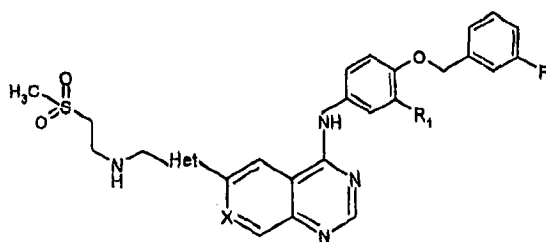
[0227] 在一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括(以素片组合物的重量计):(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为 42-48% (重量) ;(ii) 聚维酮,存在的范围为 5.5-7.5% (重量) ;(iii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 3.5-5.5% (重量) ;(iv) 微晶纤维素,存在的范围可为 40-46% (重量) ;(v) 硬脂酸镁,存在的范围可为 0.8-1.2% (重量) ;和 (vi) 薄膜衣,存在的范围为 2.8-3.2% (重量)。

[0228] 在一个实施方案中,本发明的片剂组合物包括(以素片组合物的重量计):(i) 活性成分,即 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物,存在的范围为 45-51% (重量) ;(ii) 聚维酮,存在的范围为 5.5-7.5% (重量) ;(iii) 淀粉乙醇酸钠,存在的范围为 3.5-5.5% (重量) ;(iv) 微晶纤维素,存在的范围可为 40-46% (重量) ;(v) 硬脂酸镁,存在的范围可为 0.8-1.2% (重量) ;和 (vi) 薄膜衣,存在的范围为 2.8-3.2% (重量)。

[0229] 本发明的组合物除片剂以外,还可以胶囊剂、囊片剂、软胶囊剂、丸剂的形式和任何制药领域已知的其它口服剂型给予。

[0230] 在一个实施方案中,本发明包括生产下式 (I) 化合物的二甲苯磺酸盐或其盐或溶剂合物的方法:

[0231]

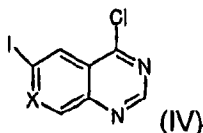


(I)

[0232] 其中 R_1 为 Cl 或 Br ;X 为 CH、N 或 CF ;Het 为噻唑或咪喃 ;其中该方法包括以下步骤:

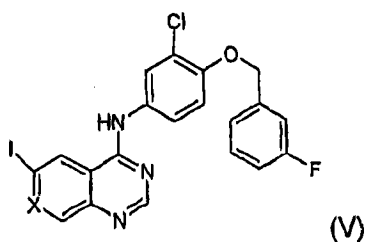
[0233] (a) 使下式 (IV) 的化合物:

[0234]



[0235] 与胺反应,得到下式 (V) 的化合物

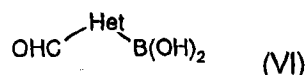
[0236]



[0237] 式 (IV) 中, X 为 CH、N 或 CF; 式 (V) 中, X 为 CH、N 或 CF。

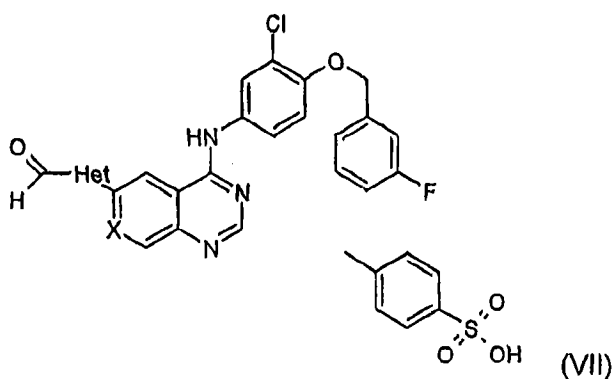
[0238] (b) 使式 (V) 的化合物与下式 (VI) 的硼酸反应:

[0239]



[0240] 再用对甲苯磺酸盐处理,得到下式 (VII) 的化合物:

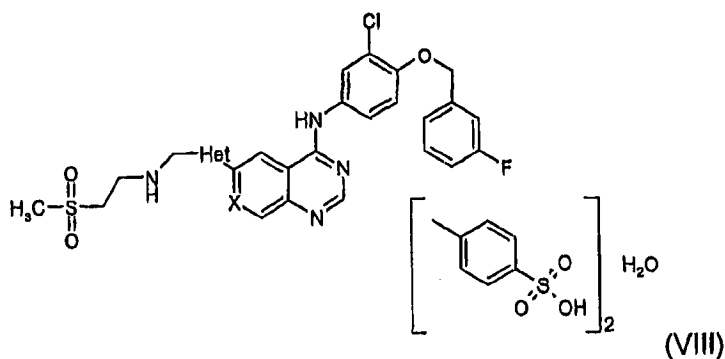
[0241]



[0242] 式 (VI) 中, Het 为噻唑或呋喃; 式 (VII) 中, Het 为噻唑或呋喃。

[0243] (c) 由式 (VII) 化合物的二甲苯磺酸盐制备得到下式 (VIII) 的化合物:

[0244]



[0245] 其中 X 为 CH、N 或 CF, Het 为噻唑或呋喃; 和

[0246] (d) 在四氢呋喃 (THF) 存在下, 将按照步骤 (c) 所制备的式 (VIII) 化合物重结晶。

[0247] 在另一个实施方案中, 本发明包括制备式 (I) 化合物的二甲苯磺酸盐的方法, 其中所述方法包括在至少 20 份 (体积) 的 THF 存在下, 进行式 (VIII) 化合物重结晶的步骤。在具体的实施方案中, 该方法包括在至少 25 份 (体积) 的 THF、至少 27 份 (体积) 的 THF 或至少 30 份 (体积) 的 THF 存在下, 使式 (VIII) 化合物重结晶的步骤。

[0248] 本发明另外提供制备如上所述的式 (I) 化合物二甲苯磺酸盐的方法, 其中所述化

合物是式 (II) 化合物或式 (III) 化合物。

[0249] 在又一个实施方案中,本发明包括制备 N- 苯基 -4- 喹唑啉胺衍生物的二甲苯磺酸盐的方法,其中所述方法包括在至少 20 份(体积)的 THF 存在下,使 N- 苯基 -4- 喹唑啉胺衍生物重结晶的步骤。在具体实施方案中,该方法包括在至少 25 份(体积)的 THF、至少 27 份(体积)的 THF 或至少 30 份(体积)的 THF 存在下,使式 (VIII) 化合物重结晶的步骤。一方面,N- 苯基 -4- 喹唑啉胺衍生物是 N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7-(甲氧基)-6-[[3-(4- 吗啉基)丙基]氧基]-4- 喹唑啉胺。

[0250] 下面的实施例仅用于说明,而不是以任何方式限制本发明的范围。所给出的示例性化合物的物理数据与这些确定结构的化合物的一致。

[0251] 实施例

[0252] 本文所用的用于这些工艺、流程和实施例的符号和习惯用法与现代科技文献所用的一致,例如 Journal fo the American Chemical Society 或者 Journal of Biological Chemistry。标准单字母或三字母缩写词一般用于命名氨基酸残基,除非另有说明,否则是指 L- 构型的氨基酸。除非另有说明,否则所有原料都来自商品供应商并无需进一步纯化。准确地讲,下列缩写词可用在实施例和整个说明书中:

- [0253] g(克); mg(毫克);
[0254] L(升); mL(毫升);
[0255] μ L(微升); psi(磅/平方英寸);
[0256] mm(毫米); kN(千牛顿);
[0257] cfm(立方英尺/分钟); kP(千克力);
[0258] M(摩尔浓度); mM(毫摩尔浓度);
[0259] N(当量浓度); Kg(千克);
[0260] i. v.(静脉内); mol(摩尔);
[0261] mmol(毫摩尔); RT(室温);
[0262] min(分钟); h(小时);
[0263] RSD(相对标准偏差); rpm(转/分钟);
[0264] mp(熔点); TLC(薄层色谱法);
[0265] Tr(保留时间); RP(反相);
[0266] THF(四氢呋喃); DMSO(二甲亚砜);
[0267] EtOAc(乙酸乙酯); DME(1,2-二甲氧基乙烷);
[0268] DCM(二氯甲烷); DCE(二氯乙烷);
[0269] DMF(N,N-二甲基甲酰胺); HOAc(乙酸);
[0270] POCl₃(三氯化磷); NBU₃(三正丁胺);
[0271] MeOH(甲醇); IMS(工业用甲醇变性酒精);
[0272] DIPEA(二异丙基乙胺); PTSA(对甲苯磺酸);
[0273] TMSE(2-(三甲基甲硅烷基)乙基); TMS(三甲基甲硅烷基);
[0274] TIPS(三异丙基甲硅烷基); TBS(叔丁基二甲基甲硅烷基)。

[0275] 除非另有说明,否则所有温度都用 $^{\circ}$ C(摄氏度)表示。所有反应都在室温、惰性气氛中进行,除非另有说明。

[0276] 实施例 1

[0277] N-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺片剂 (250mg) 的制备

[0278] 表 1 表示用于制备制粒混合物的各组分,表 2 表示用于制备 N-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺片剂 (250mg, 批量大小为 20,000 片) 的一个实施方案的压制混合物的各组分。

[0279] 表 1

[0280]

组分	用量 (mg/片)*	用量 (kg/批)**	功能
制粒混合物			
活性成分 ¹	405	8.100	活性成分
微晶纤维素 NF, PhEur, JP	387	7.74	稀释剂
聚维酮 USP, PhEur, JP ²	58.5	1.170	助流剂
纯净水 ³	适量	适量	粘合剂
干颗粒总计	850.5	17.01	制粒液体

[0281] ¹N-(3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺。按照流程 B 的方法制备。药物的实际用量可根据包括在本批次内药物的具体份额的纯度进行调整。然后调节稀释剂 (微晶纤维素) 的用量以保持素片重量为 900mg。

[0282] ²Plasdone K29/32

[0283] ³干燥工艺中除去。

[0284] * 根据理论药物系数 (theoretical drug substance factor) $1.62 = 1.00$

[0285] ** 用于 20,000 片的制粒用量

[0286] 表 2

[0287]

组分	用量 (mg/片)	用量 (kg/批)*	功能
压制混合物			
颗粒 ¹	850.5	102.06	活性颗粒
淀粉乙醇酸钠 ²	40.5	4.86	崩解剂
硬脂酸镁	9	1.08	润滑剂
总重量	900.0	108.0	
包衣材料			
Opadry ® /Orange Y	27.0	3.24	薄膜衣
S-1-13065-A			
纯净水 ³	适量	适量	
片剂总重量	927.0	111.24	

- [0288] ¹ 用表 1 颗粒混合物制香的颗粒
- [0289] ² 羧甲基淀粉钠 (Primojel) NF、Pharm Eur、JPE
- [0290] ³ 干燥工艺中除去
- [0291] *120000 片
- [0292] 对于本实施例,所有成分称取的量都与表 1 和表 2 所引述的重量百分数一致。
- [0293] (i) 活性颗粒 (批量大小 -120,000 片) 的制备
- [0294] 将 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物和微晶纤维素 (NF, PH. Eur., JP) 加入到 Glatt 30 制粒机的筒体内。用带有合适罐的 Lightning 混合机制备 10% 的聚维酮水溶液。使 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物和微晶纤维素在 Glatt 30 筒体内流化,并马上开始用 10% 聚维酮溶液喷雾 (约 220g/分钟),进气温度 54°C。进气雾点保持在 10-15°C 之间。喷完聚维酮溶液后,按需要加入纯净水以达到适当的制粒湿度。制粒结束时,将进气温度升至 60°C,持续干燥直到 LOD 达到约 2.5% 为止。使干燥的活性颗粒通过安装有 0.075 英寸圆孔筛的 Comil 197S 型锥形磨 (约 1720RPM (28.6Hz))。
- [0295] 进行过筛分析,确定叩击密度特征。用 Retsch 摇筛机 AS200 Digit 型进行过筛分析。将约 20g 的活性干颗粒放进 20、30、40、60、100 和 200 目配衡筛的槽顶部。振荡进行 5 分钟,脉冲振幅设置为 60。该过筛分析显示,批次与批次间活性颗粒的粒度变化小。颗粒也可用堆积密度 (BD) 和叩击密度 (TD) 表征。将称量的颗粒加入到 100ml 量筒中,分别测量最初体积和通过 25、50、200、500 和 1250 次轻拍后的体积,来测量颗粒的 BD 和 TD。
- [0296] BD 和 TD 显示批次间的变化很小。
- [0297] (ii) 制成片剂
- [0298] 将所制备的活性颗粒和淀粉乙醇酸钠在料箱内混合,得到压制混合物,将料箱转移到转鼓混合机内,使各成分以 12RPM 混合 15 分钟。然后将料箱从转鼓混合机中取出,将硬脂酸镁加入到活性颗粒和淀粉乙醇酸钠的混合物中。将料箱密封,转移放回转鼓混合机内,以 12RPM 混合 3 分钟,得到压制混合物。使用配有 19.05mm×10.41mm 标准凹形模具的 Hata HT-AP18SSU 型旋转式压片机,将压制混合物压成片剂。调节压片机以提供具有下列规格的片剂。
- | | | |
|--------|----------|---------------|
| [0299] | 10 片重量 | 9.00g |
| [0300] | 10 片重量范围 | 8.80-9.20g |
| [0301] | 单片重量 | 900.0mg |
| [0302] | 单片重量范围 | 855.0-945.0mg |
| [0303] | 目标平均片剂硬度 | 18kp |
| [0304] | 单片硬度范围 | 9-27kp |
| [0305] | 单片厚度范围 | 5.00-8.00mm |
| [0306] | 压制速度范围 | 15-45RPM |
- [0307] 未包衣片剂用重量、硬度、崩解和溶出度表征。取片剂称重,使用例如 Dr. Schleuniger ® Pharmatron Testlink Instrument (可得自 Dr. Schleuniger ® Pharmatron, Solothurn, Switzerland), 测量硬度。37°C 下,用 1L 水测定崩解,用 USP II 型

仪器（桨速 55rpm），于 37℃ 下用 900ml 0.1N HCl/2%（重量/重量）的吐温 80 评价药物溶出度。三组片剂的结果如下：

[0308] 平均重量：#1 = 900.2 ± 1.23mg ; n = 120

[0309] #2 = 902.6 ± 1.28mg ; n = 90

[0310] #3 = 901.8 ± 0.99 ; n = 60

[0311] 平均硬度：#1 = 18.6kp

[0312] #2 = 19.1kp

[0313] #3 = 18.6kp

[0314] 崩解： #1 = 2 分 2 秒

[0315] #2 = 1 分 59 秒

[0316] #3 = 1 分 57 秒

[0317] 使用 12%（重量/重量）Orange Opadry® /YS-1-13065-A 水性混悬液，包衣锅速度 6-8rpm，用 Thomas Engineering Inc., Compu-Lab 包衣锅给所生产的片剂包衣。采用两个喷嘴（孔隙 -1.2mm），以 90-120g/分钟的总速率喷出包衣溶液。气流保持在 500-700cfm，排气温度范围为 50-63℃。喷枪到流化床的距离保持在 8.5-9 英寸。使用足够的薄膜衣使重量增加 3%（假定包衣效率为 100%）。

[0318] 使用 USP II 型仪器（桨速 55rpm），于 37℃ 下用 900ml 0.1N HCl/2%（重量/重量）吐温 80 表征包衣片剂的药物溶出度。结果如下：

[0319] 溶出度%（45 分钟）：范围 = 81-95%

[0320] 平均 = #1 = 87

[0321] #2 = 93

[0322] #3 = 94

[0323] 表 3 表示片剂组成。

[0324] 表 3

[0325]

组分	用量 (mg/片) ²	参考标准	功能
活性成分 ¹	405		活性成分
微晶纤维素	387	NF	稀释剂
聚维酮	58.5	EP, JP, USP	粘合剂
纯净水 ³	适量	EP, JPE, NF	制粒液体
淀粉乙醇酸钠	40.5	EP, JP, USP	崩解剂
硬脂酸镁	9.0	EP, JPE, NF	润滑剂
Opadry® /YS-1-13065-A	27	EP ⁶ , JPE, NF	薄膜衣
纯净水 ³	适量	EP, JP, USP	薄膜衣溶剂
片剂总重量	927		

[0326] ¹N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物，等同于 ¹N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({2-(甲磺酰基)乙基}氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺

250mg。

[0327] ² 素片的理论重量为 900mg。

[0328] ³ 干燥时除去。

[0329] 实施例 2

[0330] N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物的制备

[0331] 按照流程 C 制备 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-([2-(甲磺酰基)乙基]氨基)甲基]-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物的方法见下文：

[0332] 阶段 1-- 用三正丁胺 (1.2 当量) 处理搅拌的 3H-6-碘喹唑啉-4-酮的甲苯 (5 份 (体积) (vol)) 悬浮液, 然后加热至 70-80°C。加入三氯化磷 (1.1 当量), 然后将反应混合物加热至回流, 在此温度下搅拌至少 2 小时。然后使反应混合物冷却至 55°C, 加入甲苯 (5 份 (体积)), 随后加入 3-氯-4-[(3-氟苄基)甲基]氧基}苯胺 (1.03 当量)。然后使反应混合物升温至 70-90°C 并搅拌至少 2 小时。将所得浆状物转移到第二个容器中。调节温度至 70-75°C, 1 小时内加入 8M 氢氧化钠水溶液 (2 份 (体积)), 随后加入水 (6 份 (体积)), 反应物温度保持在 70-85°C。70-85°C 下搅拌混合物约 1 小时, 然后冷却至 20-25°C。搅拌悬浮液约 2 小时, 过滤收集产物, 依次用水、0.1M 氢氧化钠水溶液、水和 IMS 洗涤, 真空干燥。

[0333] 阶段 2-- 将 N-(3-氯-4-[(3-氟苄基)甲基]氧基}苯基)-6-碘-4-喹唑啉胺 (1 份 (重量) (wt))、(5-甲酰基-2-咪喃基)硼酸 (0.374 份 (重量), 1.35 当量) 和 10% 披钼木炭 (0.028 份 (重量), 50% 水, 湿 (wet)) 的混合物用乙醇 (工业用甲醇变性酒精, 15 份 (体积)) 打浆, 得到灰色悬浮液。搅拌所得浆状物 5 分钟, 然后用 N, N-二异丙基乙胺 (0.396 份 (体积), 1.15 当量) 处理。通常将反应浆状物于 70°C 下加热 3 小时, 这时反应完成 (通过 HPLC 分析)。这时混合物是粘稠的绿色浆状物, 用 THF (15 份 (体积)) 处理, 溶解已沉淀的产物, 溶液中仅 Pd/C 催化剂未溶解。然后使混合物通过 GFA 过滤器趁热过滤除去催化剂。容器用 IMS (1 份 (体积)) 漂洗, 漂洗液用来冲洗催化剂床。65°C 下, 将对甲苯磺酸一水合物 (1.50 份 (重量), 4.0 当量) 的水 (1.5 份 (体积)) 溶液在 5 分钟内加入到经过滤的溶液中。使反应溶液冷却至 60°C, 60-65°C 下观察到结晶。然后, 将所得浆状物于 60°C 搅拌至少 1 小时, 然后冷却至 20-25°C, 随后在此温度下再保持 1 小时。经过滤分离产物, 滤饼用 IMS (3 份 (体积)) 洗涤。产物可以湿滤饼或干滤饼保存。

[0334] 阶段 3-- 将 5-{4-[(3-氯-4-[(3-氟苄基)甲基]氧基}苯基)氨基]-6-喹唑啉基}-2-咪喃甲醛 4-甲基苯磺酸盐 (1 份 (重量)) 和 2-(甲磺酰基)乙基胺盐酸盐 (0.4 份 (重量), 1.60 当量) 悬浮于 THF (10 份 (体积)) 中。依次加入乙酸 (0.354 份 (体积), 4.00 当量) 和二异丙基乙胺 (DIPEA, 1.08 份 (体积), 4.00 当量)。将所得溶液于 30°C-35°C 搅拌约 1 小时, 然后冷却至约 22°C。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.66 份 (重量), 2.00 当量)。将所得混合物于约 22°C 下搅拌 2-4 小时, 然后取样用于 HPLC 分析。通过依次加入氢氧化钠水溶液 (25% (重量/重量), 3 份 (体积)) 和水 (2 份 (体积)) 使反应物猝灭。然后分离出水相, 用 THF (2 份 (体积)) 萃取, 合并的 THF 萃取液然后用 25% (重量/体积) 的氯化铵水溶液 (2×5 份 (体积)) 洗涤两次。制备对甲苯磺酸一水合物 (p-TSA, 0.74 份 (重量), 2.5 当量) 的水 (1 份 (体积)) 溶液, 升温至约 60°C, 加入 N-(3-氯-4-[(3-氟苄

基) 甲基] 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺 4-甲基苯磺酸盐水合物晶种。在至少 1 小时内, 将游离碱的 THF 溶液加入到 p-TSA 溶液中, 维持该溶液的温度为 $60 \pm 3^\circ\text{C}$ 。将所得悬浮液于约 60°C 搅拌 1-2 小时, 在 1 小时内冷却至 $20-25^\circ\text{C}$, 在此温度下熟化约 1 小时。通过过滤收集固体, 用 95 : 5THF : 水 (3×2 份 (体积)) 洗涤, 约 35°C 下真空干燥, 得到 N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺 4-甲基苯磺酸盐水合物, 为嫩黄色结晶固体。

[0335] 阶段 4-- 使 N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺 4-甲基苯磺酸盐水合物 (1.00 份 (相对重量)) 与四氢咪喃水溶液 (80 : 20 THF : 水, 17 份 (体积)) 的浆状物加热至 $63-64^\circ\text{C}$, 保持至少 30 分钟直到形成溶液为止。加热使溶液澄清, 用四氢咪喃水溶液洗涤 (80 : 20THF : 水, 0.5 份 (体积))。在约 1 小时内加入 THF (15.5 份 (体积)), 同时维持温度在 $60-63^\circ\text{C}$ 下, 向溶液中加入 GW572016F (0.002 份 (相对重量)) 作为晶种。使该溶液维持在 $60-63^\circ\text{C}$ 下至少 30 分钟, 使之结晶。在约 2 小时内使该溶液冷却至约 5°C , 经过滤分离出产物。用 THF 水溶液 (90 : 10THF : 水, 2×2 份 (体积)) 洗涤两次, 随后用 THF 水溶液 (19 : 1THF : 水, 1×2 份 (体积)) 洗涤一次。在最多 45°C 下真空干燥该溶液, 得到 N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 甲基] 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺 4-甲基苯磺酸盐水合物, 为嫩黄色结晶固体。

[0336] 实施例 3

[0337] N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺片剂 (250mg) 的制备

[0338] 表 4 表示用于制备制粒混合物的各组分, 表 5 表示用于制备 N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺片剂 (250mg, 批量大小为 120,000 片) 的一个实施方案的压制混合物的各组分:

[0339] 表 4

[0340]

组分	用量 (mg/片)*	用量 (kg/批)**	功能
制粒混合物			
活性成分 ²	405	48.6	活性成分
微晶纤维素 NF, PhEur, JP	387	46.44	稀释剂
聚维酮 USP, PhEur, JP	58.5	7.02	粘合剂
纯净水 ²	适量	适量	制粒液体
干颗粒总计	850.5	102.06	

[0341] ¹N-(3-氯-4-[(3-氟苯基) 氧基] 苯基)-6-[5-({[2-(甲磺酰基) 乙基] 氨基} 甲基)-2-咪喃基]-4-喹唑啉胺。按照流程 B 的方法制备。药物的实际用量可根据包括在本批次内的药物的具体份额的纯度进行调整。然后调节稀释剂 (微晶纤维素) 的用量以保持素片重量为 900mg。

[0342] ² 干燥工艺中除去。

[0343] * 根据理论药物系数 $1.62 = 1.00$

[0344] ** 用于 120,000 片制粒的用量。

[0345] 表 5

[0346]

组分	用量 (mg/片)	用量 (kg/批)**	功能
<u>压制混合物</u>			
颗粒 ¹	850.5	306.18	活性颗粒
淀粉乙醇酸钠	40.5	14.58	崩解剂
硬脂酸镁	9	3.24	润滑剂
总重量	900.0	324.0	
<u>包衣材料</u>			
Opadry® /YS-1-13065-A	27.0	9.72	薄膜衣
纯净水 ²	适量	适量	
片剂总重量	927.0	333.72	

[0347] ¹ 用表 4 的颗粒混合物制备的颗粒

[0348] ² 干燥工艺中除去

[0349] *360,000 片

[0350] 对于本实施例,所有成分称取的量都与表 4 和表 5 所引述的重量百分数一致。

[0351] (i) 活性颗粒 (批量大小 --120,000 片) 的制备

[0352] N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物和微晶纤维素 (NF, PH. Eur., JP) 加入到 Glatt WSTCD 160/200 制粒机的筒体内。用带有合适罐的 Lightning 混合机制备 20% 聚维酮的水溶液。使 N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物和微晶纤维素在 Glatt WSTCD 160/200 筒体内流化,并马上开始用 20% 聚维酮溶液喷雾 (约 2000g/分钟),进气温度 58°C。进气湿度保持在 10g/kg 以下。喷完聚维酮溶液后,按需要加入纯净水以达到适当的制粒湿度。制粒结束时将进气温度升至 60°C,持续干燥直到 LOD 达到约 2.5% 为止。使干燥的活性颗粒通过安装有 0.075 英寸圆孔筛的 Comil 196S 型锥形磨 (约 1000 RPM)。

[0353] 进行过筛分析,确定叩击密度特征。用 Retsch 摇筛机 AS200 Digit 型进行过筛分析。将约 20g 的活性干颗粒放进 20、30、40、60、100 和 200 目配衡筛的槽顶部。振荡进行 5 分钟,脉冲振幅设置为 60。该过筛分析显示,批次与批次间活性颗粒的粒度变化小。颗粒也可用堆积密度 (Bulk Density, BD) 和叩击密度 (Tapped Density, TD) 表征。将称量的颗粒加入到 100ml 量筒中,分别测量最初体积和通过 25、50、100、200、300、500 和 1250 次轻拍后的体积,来测量颗粒的 BD 和 TD。

[0354] (ii) 制成片剂

[0355] 将所制备的活性颗粒和淀粉乙醇酸钠在料箱内混合,得到压制混合物,将料箱转

移到混合机内,使各成分以 17RPM 混合 15 分钟。然后将料箱从转鼓混合机取出,将硬脂酸镁加入到活性颗粒和淀粉乙醇酸钠的混合物中。将料箱密封,并转移放回转鼓混合机中,以 17RPM 混合 3 分钟,得到压制混合物。使用配有 19.05mm×10.41mm 标准凹形模具的 Fette2090 型旋转式压片机,将压制混合物压成片剂。调节压片机以提供具有下列规格的片剂。

[0356]	10 片重量	9.00g
[0357]	10 片的重量范围	8.80-9.20g
[0358]	单片重量	900.0mg
[0359]	单片重量范围	855.0-945.0mg
[0360]	目标平均片剂硬度	18kp
[0361]	单片硬度范围	9-27kp
[0362]	单片厚度范围	5.00-8.00mm
[0363]	压制速度范围	40,000-100,000tpm

[0364] 未包衣片剂用重量、硬度、崩解和溶出度表征。取片剂称重,使用例如 Dr.Schleuniger ® Pharmatron Testlink Instrument(可得自 Dr.Schleuniger ® Pharmatron of Solothurn,Switzerland),测量硬度。37℃下,用 900mL 水测定崩解,用 USP II 型仪器(桨速 55rpm),于 37℃下用含有 2%(重量/重量)的吐温(Tween)80 的 900ml 0.1N HCl 评价药物溶出度。

[0365] 使用 12%(重量/重量)Orange Opadry ® /YS-1-13065-A 水性混悬液,包衣锅速度为 5-7rpm,用 GLATT ® 1500 包衣锅给制成的片剂包衣。使用 5 个喷嘴(孔隙-1.2mm),以 450-550g/分钟的总速率喷出包衣溶液。气流保持在 3800-4200cmh,排气温度的范围为 50-70℃。喷枪到流化床的距离保持在 18-30cm。使用足够的薄膜衣使重量增加 3%(假定包衣效率为 100%)。

[0366] 使用 USP II 型仪器(桨速 55rpm),于 37℃下用含有 2%(重量/重量)吐温 80 的 900ml 0.1N HCl 表征包衣片剂的药物溶出度。

[0367] 表 6 表示片剂组成。

[0368] 表 6

[0369]

组分	用量 (mg/片) ²	参考标准	功能
活性成分 ¹	405		活性成分
微晶纤维素	387	EP, JPE, NF	稀释剂
聚维酮	58.5	EP, JP, USP	粘合剂
纯净水 ³	适量	EP, JP, USP	制粒液体
淀粉乙醇酸钠	40.5	EP, JPE, USP	崩解剂
硬脂酸镁	9.0	EP, JPE, NF	润滑剂
Opadry ® /YS-1-13065-A	27	无	薄膜衣
纯净水 ³	适量	EP, JP, USP	薄膜衣溶剂
片剂总重量	927		

[0370] ¹N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺二甲苯磺酸盐一水合物, 等同于¹N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺 250mg。

[0371] ² 素片理论重量为 900mg。

[0372] ³ 干燥时除去。