# 化合物的晶型及其制备方法

## 技术领域

本发明涉及结晶形式的 TRK 抑制剂(2$^2$*R*,2$^4$*S*,5*S*)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮及其制备方法。

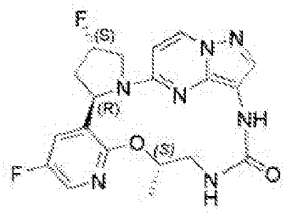
## 背景技术

作为 TRK 抑制剂的杂环化合物(2$^2$*R*,2$^4$*S*,5*S*)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮（下文称作式（I）化合物）具有如下文式(I)所示的结构。式（I）化合物的制备以及其用于治疗或预防由 TRK 介导的相关疾病（例如肿瘤）的用途公开于中国专利申请 CN110627812 中。

## 发明内容

为了寻找对测试、储存和使用它们的条件不是特别敏感、因而更加适合用于配制药物制剂的形式，申请人经过不懈努力寻找到了在稳定性方面、特别是在热稳定性和/或引湿性方面具有优越性质的式（I）化合物的结晶形式。

具体地，本发明提供了式(I)化合物(2$^2$*R*,2$^4$*S*,5*S*)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的晶型 A 及其制备方法。



(I)

本发明提供的式(I)化合物的新的晶型 A 在稳定性和引湿性方面具

有至少一项有利的性质，因而适于进行药物研究和工业化生产。

一方面，本发明提供结晶形式的($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮(式(I)化合物)，其为晶型 A，其特征在于获自 CuKα源的 X 射线粉末衍射图，其在 2θ值为 22.2° ±0.2° 、19.9° ±0.2° 、20.9° ±0.2° 处具有特征峰。

一方面，本发明提供如上文所述的式(I)化合物的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 21.4° ±0.2° 、9.8° ±0.2° 、12.1° ±0.2° 中的一处或多处还具有特征峰。

一方面，本发明提供如上文所述的式(I)化合物的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图在 2θ值为 18.0° ±0.2° 、24.6° ±0.2° 、11.2° ±0.2° 中的一处或多处还具有特征峰。

一方面，本发明提供如上文所述的式(I)化合物的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

一方面，本发明涉及制备式(I)化合物的晶型 A 的方法，包括如下步骤：

将游离碱形式的($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其溶解度大于 2 mg/mL 的溶剂中在常温至 50℃的温度溶解得到澄清溶液，冷却并静置、或通过挥发析出结晶而得。其中所述溶剂选自甲醇、丙酮、二氯甲烷、二甲基亚砜等或其任意混合物。

一方面，本发明涉及制备式(I)化合物的晶型 A 的方法，包括如下步骤：

将游离碱形式的($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在溶剂中溶解得到澄清溶液，随后加入反溶剂以析出结晶；其中所述溶剂为($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其中的溶解度大于 2

mg/mL 的溶剂；所述反溶剂为(2$^2$*R*,2$^4$*S*,5*S*)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其中的溶解度小于 2 mg/mL 的溶剂。其中所述溶剂选自甲醇、丙酮、二氯甲烷、二甲基亚砜等或其任意混合物；所述反溶剂选自异丙醇、正庚烷、水或其任意混合物。

在本发明所述制备式(I)化合物的晶型 A 的方法中，所述溶剂与(2$^2$R,2$^4$S,5S)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的用量比为 0.2~10 ml: 25 mg，优选 0.8 ml: 25 mg。

一方面，本发明提供的式(I)化合物的晶型 A 是无水物。

一方面，本发明提供的式(I)化合物的晶型 A，其特征在于，当进行差示扫描量热分析时，在加热至 304℃(起始温度)时出现一个吸热峰，其差示扫描量热分析图基本如图 2 所示。

一方面，本发明提供的式(I)化合物的晶型 A，其特征在于，当进行热重分析时，在加热至 200℃时，具有约 0.69%的重量损失梯度，其热重分析图基本如图 3 所示。

进一步地，将游离碱形式的(2$^2$R,2$^4$S,5S)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在溶剂中混悬搅拌，得到所述的 TRK 抑制剂(2$^2$R,2$^4$S,5S)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的晶型。

更进一步地，所述溶剂为溶解度 20 mg/mL >S>0.1 mg/mL 的溶剂或混合溶剂。

更进一步地，上述制备方法中，所述溶剂与所述 TRK 抑制剂(2$^2$R,2$^4$S,5S)-2$^4$,3$^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的用量比为 0.2~10 ml: 25 mg，优选 0.8 ml: 25 mg。

更进一步的，进行所述方法的温度为-20~100℃。

本发明的式（I）化合物的晶型 A 在高温 60℃（1 个月）、高湿 25℃/90%±5%RH（1 个月）、光照（13 天）条件下放置时表现出稳定的状态，在 30℃/65%RH 条件下放置 12 个月仍然表现出稳定的状态。本发明的式（I）化合物的晶型 A 在 80%RH 下平衡后增重 0.46%，表明其仅略有引湿性；且所述晶型 A 在不同湿度条件下保持晶型不变。另外，通过溶液中混悬竞争实验研究可知，在室温条件下本发明的式（I）化合物的晶型 B 可转变为晶型 A，表明式（I）化合物的晶型 A 具有更好的热力学稳定性。

## 附图说明

图 1 为晶型 A 的 XRPD 图；

图 2 为晶型 A 的 DSC 图；

图 3 为晶型 A 的 TGA 图；

图 4 为晶型 B 的 XRPD 图；

图 5 为晶型 A 的 DVS 图；

图 6 为晶型 A 在 DVS 测试前后的 XRPD 对比图；

图 7 为晶型的混悬竞争 XRPD 谱图。

## 具体实施方式

以下将通过具体实施例进一步阐述本发明，但并不用于限制本发明的保护范围。本领域技术人员可在权利要求范围内对制备方法和使用仪器作出改进，这些改进也应视为本发明的保护范围。因此，本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

本发明的式（I）化合物(2$^{2}$*R*,2$^{4}$*S*,5*S*)-2$^{4}$,3$^{5}$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮可以通过现有技术中已知的方法制备得到，进行结晶时所用的溶剂和试剂可通过市售等常规途径获得。

除非另外指出，否则本文中涉及的所有术语具有本领域技术人员认

可或本领域通用的含义。

本发明中所述的“稳定性”是指通过液相、XRPD 等分析手段对晶型进行测定，发现所述晶型既未发生降解、又未检测到其向其它晶型的转变。

本发明中所述的“引湿性”是指在一定温度及湿度条件下该物质吸收水分能力或程度的特性。关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(中国药典 2015 年版四部指导原则 9103 方法进行实验，实验条件：25℃ ± 1℃，80% ± 2%相对湿度):

潮解：吸收足量水分形成液体;

极具引湿性：引湿增重不小于 15%;

有引湿性：引湿增重小于 15%但不小于 2%;

略有引湿性：引湿增重小于 2%但不小于 0.2%;

无或几乎无引湿性：引湿增重小于 0.2%。

本发明中所用到的缩写的解释如下:

XRPD：X 射线粉末衍射;

DSC：差示扫描量热析;

TGA：热重分析;

DVS：动态水分吸附。

本发明所述的 X 射线粉末衍射图在 Bruker D8 ADVANCE 射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的 X 射线粉末衍射的方法参数如下:

X 射线反射参数：Cu， Kα

Kα1 (Å)：1.540598；Kα2 (Å)：1.544426

Kα2/Kα1 强度比例：0.50

电压：40 仟伏特(kV)

电流：40 毫安培(mA)

扫描范围：自 3.0 至 40.0 度。

本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)图在 TA DSC250 上采集。本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下:

扫描速率：10℃/min

保护气体：氮气。

本发明所述的热重分析(TGA)图在 TA TGA550 上采集。本发明所述的热重分析(TGA)的方法参数如下：

扫描速率：10℃/min

保护气体：氮气。

本发明所述动态水分吸附(DVS)图在由 SMS 公司(Surface Measurement Systems Ltd.)生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：

温度：25℃

载气，流速：$N_2$， 200 毫升/分钟

单位时间质量变化：0.002%/分钟

相对湿度范围：0%RH-95%RH。

下列实施例中使用的式（I）化合物($2^2$R,$2^4$S,5S)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮按照发明专利申请 WO 2020/001415 中所述的制备方法得到。

实施例 1

($2^2$R,$2^4$S,5S)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮（式（I）化合物）的晶型 A 的制备：

称取 25.1 mg 游离碱形式的式（I）化合物，在 0.8mL 甲醇中于 50℃搅拌 2 h，过滤得到饱和溶液，以 0.1℃/min 降温至 5℃后析出固体，即为式（I）化合物的晶型 A。

由此得到的晶型 A 的 X 射线粉末衍射数据如表 1 中所示；其 XRPD 图如图 1；其 DSC 图如图 2；其 TGA 图如图 3。

表 1

| 编号 | 2θ 角(°) | 面间距(Å) | 相对强度(%) | 编号 | 2θ 角(°) | 面间距(Å) | 相对强度(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7.73 | 11.43 | 1.4 | 30 | 24.62 | 3.61 | 23.6 |
| 2 | 8.25 | 10.71 | 6.0 | 31 | 24.94 | 3.57 | 9.8 |
| 3 | 8.83 | 10.00 | 0.5 | 32 | 25.27 | 3.52 | 4.8 |
| 4 | 9.81 | 9.01 | 43.2 | 33 | 25.56 | 3.48 | 8.5 |
| 5 | 10.64 | 8.31 | 17.8 | 34 | 26.18 | 3.40 | 3.3 |
| 6 | 11.20 | 7.89 | 21.5 | 35 | 26.63 | 3.34 | 6.4 |
| 7 | 12.09 | 7.32 | 39.7 | 36 | 26.83 | 3.32 | 8.6 |
| 8 | 12.40 | 7.13 | 9.5 | 37 | 27.13 | 3.28 | 4.9 |
| 9 | 12.74 | 6.94 | 0.9 | 38 | 27.37 | 3.26 | 5.3 |
| 10 | 13.46 | 6.57 | 5.6 | 39 | 28.05 | 3.18 | 18.5 |
| 11 | 13.80 | 6.41 | 8.5 | 40 | 28.77 | 3.10 | 0.7 |
| 12 | 14.37 | 6.16 | 19.1 | 41 | 29.80 | 3.00 | 8.7 |
| 13 | 15.46 | 5.73 | 3.0 | 42 | 30.06 | 2.97 | 6.9 |
| 14 | 16.13 | 5.49 | 7.4 | 43 | 30.27 | 2.95 | 5.0 |
| 15 | 16.64 | 5.32 | 2.1 | 44 | 31.60 | 2.83 | 3.5 |
| 16 | 17.08 | 5.19 | 17.1 | 45 | 32.32 | 2.77 | 2.7 |
| 17 | 18.01 | 4.92 | 39.3 | 46 | 32.63 | 2.74 | 1.8 |
| 18 | 18.70 | 4.74 | 2.3 | 47 | 33.07 | 2.71 | 2.7 |
| 19 | 19.05 | 4.67 | 9.0 | 48 | 33.31 | 2.69 | 2.5 |
| 20 | 19.94 | 4.45 | 96.3 | 49 | 34.04 | 2.63 | 2.9 |
| 21 | 20.50 | 4.33 | 13.8 | 50 | 34.46 | 2.60 | 2.0 |
| 22 | 20.87 | 4.25 | 82.0 | 51 | 35.05 | 2.56 | 2.5 |
| 23 | 21.37 | 4.15 | 58.0 | 52 | 35.72 | 2.51 | 1.0 |
| 24 | 21.89 | 4.06 | 10.9 | 53 | 36.21 | 2.48 | 1.0 |
| 25 | 22.22 | 4.00 | 100.0 | 54 | 36.50 | 2.46 | 2.4 |
| 26 | 23.06 | 3.85 | 12.1 | 55 | 37.26 | 2.41 | 1.3 |
| 27 | 23.38 | 3.80 | 8.8 | 56 | 37.55 | 2.39 | 2.4 |
| 28 | 23.94 | 3.71 | 6.9 | 57 | 38.73 | 2.32 | 1.8 |
| 29 | 24.20 | 3.68 | 3.9 | 58 | 39.18 | 2.30 | 1.0 |

实施例 2

式（I）化合物的晶型 B 的制备:

称取 24.9 mg 游离碱形式的式（I）化合物，在 0.8mL 1,4-二噁烷/丙酮(1:1)中于 50 ℃搅拌 2 h，经过滤得到饱和溶液，以 0.1 ℃/min 降温至 5 ℃后，转移至室温环境，经敞口挥发得到固体，即为式（I）化合物的晶型 B。

所得到的晶型 B 的 X 射线粉末衍射数据参见表 2；其 XRPD 图如图 4。

表 2

| 编号 | 2θ 角(°) | 面间距(Å) | 相对强度(%) | 编号 | 2θ 角(°) | 面间距(Å) | 相对强度(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 9.82 | 9.01 | 1.1 | 11 | 22.08 | 4.02 | 14.1 |
| 2 | 10.53 | 8.39 | 15.7 | 12 | 24.37 | 3.65 | 2.4 |
| 3 | 13.28 | 6.66 | 0.8 | 13 | 26.14 | 3.41 | 1.7 |
| 4 | 15.23 | 5.81 | 6.7 | 14 | 27.96 | 3.19 | 3.0 |
| 5 | 16.35 | 5.42 | 7.5 | 15 | 29.53 | 3.02 | 0.8 |
| 6 | 18.01 | 4.92 | 3.9 | 16 | 29.95 | 2.98 | 1.6 |
| 7 | 19.10 | 4.64 | 0.9 | 17 | 32.07 | 2.79 | 1.6 |
| 8 | 19.46 | 4.56 | 6.4 | 18 | 32.98 | 2.71 | 1.1 |
| 9 | 19.92 | 4.45 | 2.3 | 19 | 34.25 | 2.62 | 2.0 |
| 10 | 21.12 | 4.20 | 100.0 | 20 | 36.63 | 2.45 | 0.8 |

实施例 3

晶型 A 的稳定性评估：

将晶型 A 固体样品置于高温、高湿、光照条件下（敞口），进行 1 个月加速稳定性研究，以观察样品纯度和晶型的稳定性。

将晶型 A 固体样品置于 30℃/65%RH 条件下（密闭），进行 12 个月稳定性研究，以观察样品纯度和晶型的稳定性（XRPD 图）。

其结果如表 3 所示。

表 3

| 实验条件 | 纯度（%） | 晶型 |
|---|---|---|
| 0 月 | 98.9 | - |
| 加速 1 月（60℃） | 98.3 | 不变 |
| 加速 1 月（25℃，90%±5%RH） | 98.5 | 不变 |
| 加速 13 天（光照 10 天，紫外 3 天） | 99.4 | 不变 |
| 12 月 | 99.4 | 不变 |

由表 3 中的试验结果可知，在加速条件下及 12 个月条件下样品晶型均不变，

纯度变化也不大。晶型 A 在上述条件下都能够保持稳定，表明其

具有良好的稳定性。

实施例 4

晶型 A 的引湿性评估:

取本发明的晶型 A 约 30 mg 采用动态水分吸附(DVS)仪进行动态水分吸附测试。具体地，动态水分吸附(DVS)图在由 SMS 公司(Surface Measurement Systems Ltd.)生产的 Intrinsic 动态水分吸附仪上采集。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：温度：25 ℃；载气及流速：N2， 200 毫升/分钟；单位时间质量变化：0.002%/分钟；相对湿度范围：0%RH-95%RH。在测试前后分别检测 XRPD。结果显示，本发明的晶型 A 在 80%相对湿度的增重为 0.46 %，属于略有引湿性，其 DVS 图如图 5 所示。在动态水分吸附测试前后晶型不变，其 XRPD 对比图如图 6 所示。

实施例 5

晶型稳定性转化关系研究:

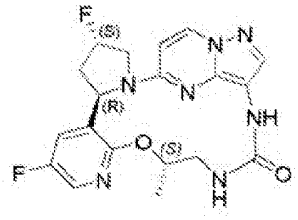
通过溶液中混悬竞争实验研究晶型间转化的关系。在室温条件下进行晶型 A 和晶型 B 的混悬竞争，在异丙醇和水的饱和溶液中加入等量的晶型 A/B 混悬搅拌 2 天，均得到晶型 A。说明在室温条件下晶型 A 具有更好的热力学稳定性。晶型间混悬竞争实验 XRPD 谱图见图 7。

基于上述引湿性和稳定性研究结果可知，本发明式(I)化合物($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的晶型 A 具有优良的稳定性和引湿性，更具有成药性。

上述实施例只为说明本发明的技术构思及特点，其目的在于让熟悉此项技术的人士能够了解本发明的内容并据以实施，并不能以此限制本发明的保护范围。凡根据本发明精神实质所作的等效变化或修饰，都应涵盖在本发明的保护范围之内。

# 权 利 要 求

1. 结晶形式的式（I）化合物($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮，



式（I）

其为晶型 A，其特征在于获自 CuKα源的 X 射线粉末衍射图，其在 2θ 值为 19.9° ±0.2°、20.9° ±0.2°、22.2° ±0.2° 处具有特征峰。

2. 根据权利要求 1 所述的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 21.4° ±0.2°、9.8° ±0.2°、12.1° ±0.2° 中的一处或多处还具有特征峰。

3. 根据权利要求 2 所述的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图在 2θ 值为 18.0° ±0.2°、24.6° ±0.2°、11.2° ±0.2° 中的一处或多处还具有特征峰。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的晶型 A，其特征在于，其 X 射线粉末衍射图基本如图 1 所示。

5. 制备如权利要求 1 至 4 中任一项所述的晶型 A 的方法，包括如下步骤：

将游离碱形式的($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其溶解度大于 2 mg/mL 的溶剂中在常温或 50 ℃的温度溶解得到澄清溶液，冷却并静置、或通过挥发析出结晶而得。

6. 根据权利要求 5 所述的方法，其中所述溶剂及混合溶剂选自甲醇、丙酮、二氯甲烷、二甲基亚砜或其任意混合物。

7. 制备如权利要求 1 至 4 中任一项所述的晶型 A 的方法，包括如下步骤：

将游离碱形式的($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在溶剂中溶解得到澄清溶液，随后加入反溶剂以析出结晶；其中所述溶剂为($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其中的溶解度大于 2 mg/mL 的溶剂；所述反溶剂为($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮在其中的溶解度小于 2 mg/mL 的溶剂。

8. 根据权利要求 7 所述的方法， 其中所述溶剂选自甲醇、丙酮、二氯甲烷、二甲基亚砜或其任意混合物；所述反溶剂选自异丙醇、正庚烷、水或其任意混合物。

9. 根据权利要求 5 或 7 所述的方法，其中所述溶剂与($2^2R$,$2^4S$,5*S*)-$2^4$,$3^5$-二氟-5-甲基-4-氧杂-7,9-二氮杂-1(5,3)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3(3,2)-吡啶-2(1,2)-吡咯烷环壬烷-8-酮的用量比为 0.2~10 ml: 25 mg，优选 0.8 ml: 25 mg。