



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201138774 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099138396

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/09 美國

61/259,403

(71)申請人：惠氏有限責任公司 (美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：艾旭烈 穆罕默德 ASHRAF, MUHAMMAD (US)；高許 克里席南杜 GHOSH, KRISHNENDU (US)；古查朗 奇曼羅 GOOLCHARRAN, CHIMANLALL (US)；瑪牧 梅諾丁 MAHMUD, MAINUDDIN (US)；耐吉 亞溫德 辛許 NAGI, ARWINDER SINGH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 27 頁

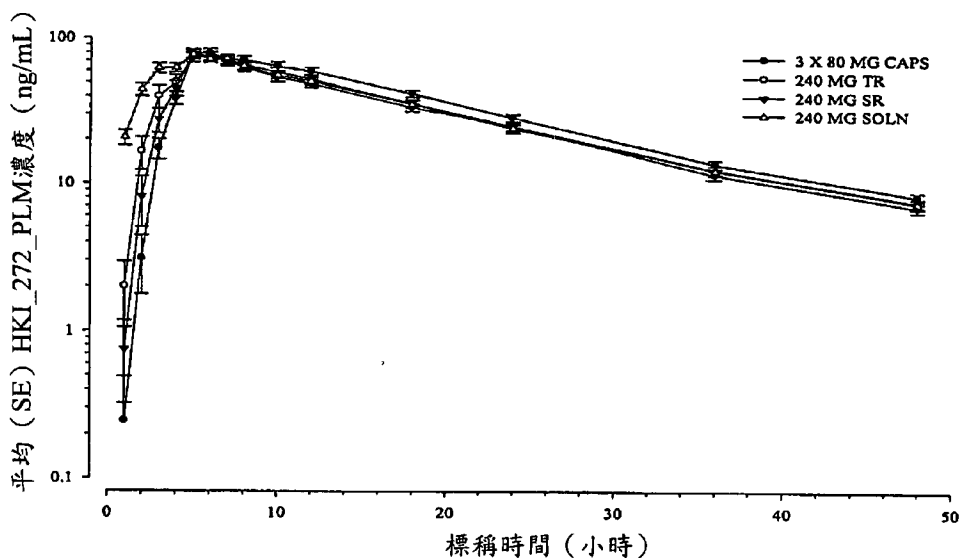
(54)名稱

塗膜錠劑調配物

COATED TABLET FORMULATIONS

(57)摘要

本發明提供包含馬來酸來那替尼(neratinib)之塗膜錠劑調配物，及製備該塗膜錠劑之改良方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201138774 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：099138396

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 11 月 08 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4709 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/11/09 美國

61/259,403

(71)申請人：惠氏有限責任公司 (美國) WYETH LLC (US)

美國

(72)發明人：艾旭烈 穆罕默德 ASHRAF, MUHAMMAD (US)；高許 克里席南杜 GHOSH, KRISHNENDU (US)；古查朗 奇曼羅 GOOLCHARRAN, CHIMANLALL (US)；瑪牧 梅諾丁 MAHMUD, MAINUDDIN (US)；耐吉 亞溫德 辛許 NAGI, ARWINDER SINGH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 27 頁

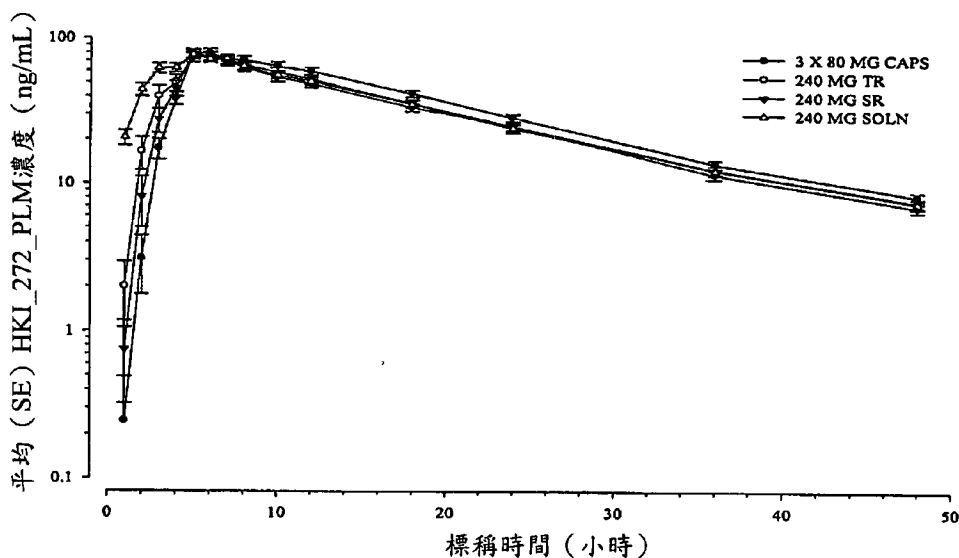
(54)名稱

塗膜錠劑調配物

COATED TABLET FORMULATIONS

(57)摘要

本發明提供包含馬來酸來那替尼(neratinib)之塗膜錠劑調配物，及製備該塗膜錠劑之改良方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種呈塗膜錠劑形式提供之來那替尼(neratinib)口服醫藥調配物，其藉由流化床製粒或藉由濕法製粒法製備，及製備此塗膜錠劑之改良方法。

本申請案主張2009年11月9日申請之美國申請案第61/259,403號之權利，該案之全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

蛋白激酶在生化信號之傳輸中具重要性，其啟動細胞複製。蛋白激酶係催化磷酸根基團自ATP轉移至蛋白質上之胺基酸殘基(諸如酪胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或組胺酸)之酶。此等蛋白激酶之調節主要用於控制各種細胞事件，包括增殖及遷移。在以下有害病症中涉及特定蛋白激酶，包括癌症[Traxler, P. M., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8, 1599 (1998); Bridges, A. J., *Emerging Drugs*, 3, 279 (1998)]、再狹窄症[Mattsson, E., *Trends Cardiovas. Med.* 5, 200 (1995); Shaw, *Trends Pharmacol. Sci.* 16, 401 (1995)]、動脈粥樣硬化[Raines, E. W., *Bioessays*, 18, 271 (1996)]、血管發生[Shawver, L. K., *Drug Discovery Today*, 2, 50 (1997); Folkman, J., *Nature Medicine*, 1, 27 (1995)]及骨質疏鬆症[Boyce, J. *Clin. Invest.*, 90,1622 (1992)]。已知能夠抑制受體酪胺酸激酶活性之化合物可用於治療癌症，包括(但不限於)例如哺乳動物中之非小細胞肺癌(NSCLC)、乳

癌、多囊性腎病、結腸息肉及中風。特定的激酶抑制劑係(E)-N-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基胺基)-3-氟基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(二甲胺基)丁-2-烯醯胺，亦稱為來那替尼(neratinib)。來那替尼係在水及乙醇兩者中具有低生物可利用性及低溶解性之弱鹼。

馬來酸來那替尼顆粒顯示較高的表面自由能，(內聚功=45.62 mN/m)。此性質使主要微粒具有內聚性且易於聚集，其說明於：B. Janczuk及T.Bialopiotrowicz於J. Colloid Interf. Sci. 127 (1989), 第189至204頁中之「Surface Free-Energy Components of Liquids and Low Energy Solids and Contact Angles,」; W.R. Good於J. Colloid Interf. Sci. 44 (1973), 第63頁中之「A Comparison of Contact Angle Interpretations,」; M.D. Lechner (Ed.), Landolt Börnstein, New Series, 第IV/16卷, 「Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixture,」 Springer Verlag, 1998.; 及J.J. Jasper於J. Phys. Chem. Ref. Data, 第1卷, 第4, 1972號, 第859頁中之「The Surface Tension of Pure Liquid Compounds,」。由於內聚性之結果，馬來酸來那替尼粉末自身不易於醫藥操作，諸如混合、流動或流化，特別當其在組合物中構成比例較高時。由於此等限制，其不可能利用直接壓製或輥輪壓製方法成功開發包含更高濃度之膠囊或錠劑之馬來酸來那替尼調配物。使用習知的濕法製粒方法之調配物導致化學降解及安定性問題。

【發明內容】

希望提供一種馬來酸來那替尼(neratinib)調配物，其中藉由在馬來酸來那替尼顆粒之表面噴塗或施加低表面能(例如約38 mN/m)之物質(諸如類似聚維酮之聚合物)修飾活性成份之表面性質。

本發明提供一種適用於口服投藥之醫藥上可接受之固體組合物，其包含活性成份馬來酸來那替尼。在某些實施例中，提供藉由流化床製粒法製備之塗膜錠劑形式之固體組合物。在某些實施例中，本發明提供包含馬來酸來那替尼之單位劑型。

本發明提供一種醫藥上可接受之組合物，其包含：包含以下粒內組分之顆粒：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；(b) 15至65重量%之一或多種填充劑；(c) 0至8或0.5至8重量%之一或多種崩解劑；及(d) 0.2至8重量%(在某些實施例中，0.2至6重量%)之一或多種助滑劑；及(e) 5至15重量%之一或多種表面修飾劑。該顆粒係與以下粒外組分結合：(f) 1至25或4至25重量%之一或多種填充劑；(g) 1至8或0至8重量%之一或多種崩解劑及(h)0.1至3或0.5至3重量%之一或多種潤滑劑，然後壓製為錠劑或乾燥填充至膠囊中。

本發明提供一種醫藥上可接受的組合物，其包含：包含以下粒內組分之顆粒(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；(b) 15至65重量%甘露醇及微晶纖維素；(c) 0.5至8重量%交聯聚維酮或交聯羧甲纖維素鈉；及(d) 0.2至8重量%(在某些實施例中，0.2至6重量%)膠體二氧化矽及(e) 5至15重

量%聚維酮。該顆粒係與以下粒外組分結合：(f) 1至25或4至25重量%微晶纖維素；(g) 0至8或1-80-8重量%交聯聚維酮或交聯羧甲纖維素鈉及(h) 0.1至3或0.5至3重量%硬脂酸鎂，然後壓製為錠劑或乾燥填充至膠囊中。

本發明亦提供一種製備用於口服投藥且包含以上及本文描述之組分之安定、醫藥上可接受的馬來酸來那替尼調配物之方法，其可以改良該製法之特徵及維持可接受的藥物動力學性質。

【實施方式】

1. 定義：

如本文所使用之「有效量」之化合物或醫藥上可接受的組合物可達到所希望之治療及/或預防作用。在某些實施例中，「有效量」係足以治療一或多種與蛋白質酪胺酸激酶之調控相關之疾病或病症之症狀之至少最少量化合物或含該化合物之組合物。在某些實施例中，「有效量」之化合物或含該化合物之組合物足以治療與異常酪胺酸激酶受體相關之症狀及與其相關之疾病(例如，癌症，包括惡性及良性腫瘤生長)。

如本文所使用之術語「受試者」意指哺乳動物且包括人及動物受試者，諸如家畜(例如，馬、狗、貓等)。

如本文所使用之術語「患有」意指患者已被診斷或懷疑具有一或多種病症。

如本文所使用之術語「治療」意指部分或完全減輕、抑制、延遲發生、預防、改善及/或緩解疾病或病症，或一

或多種疾病或病症之症狀。

「治療活性劑」或「活性劑」意指適用於治療(例如，人體治療、獸用治療)，包括預防及治療處置之物質，包括生物活性物質。治療活性劑包括有機分子，其係藥物化合物、肽、蛋白質、碳水化合物、單糖、寡糖、多糖、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、連接至蛋白質之小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素及維生素。治療活性劑包括任何用於治療、預防、延遲、減少或改善疾病、病症或病變之藥劑之物質。適用於本發明調配物之治療活性劑係類鴉片受體拮抗劑化合物、類鴉片止痛化合物及類似物。以下提供其他用作治療活性劑之化合物之詳細描述。治療活性劑包括增加第二化合物之作用或有效性之化合物，例如，藉由增強效力或降低第二化合物之有害作用。

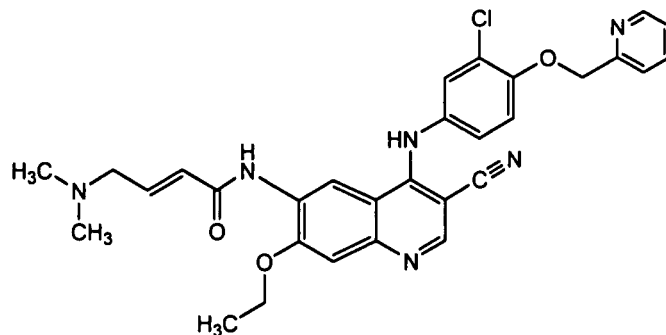
如本文所使用之「單位劑型」意指適用於治療患者之本發明調配物之物理離散型單位。但是，應瞭解可在合理範圍的醫療判斷下，由主治醫師確定本發明組合物之總體日劑量。用於任何特定患者或生物之特定有效劑量將取決於以下各種因素，包括所治療之病症及病症之嚴重度；所使用之特定活性劑之活性；所使用之特定組合物；患者之年齡、體重、整體健康、性別及飲食；所使用之特定活性劑之投藥時間及排泄速率；治療持續時間；與所使用特定化合物組合或同時使用之藥物及/或其他療法，及醫藥技術

中熟知的類似因素。

在乾法製粒(錠塊壓製或輓輪壓製)中，摻合粒內材料以製備錠塊或進行輓輪壓製。研磨材料並與粒外材料摻合，隨後填充膠囊或壓製錠劑。濕法製粒需要摻合粒內材料。在使用或不使用黏合劑(使用高剪切、低剪切製粒機)之情況下，利用水與摻合物進行濕法製粒且乾燥(使用高達100℃之溫度)。研磨材料並與粒外材料摻合，隨後填充膠囊或壓縮錠劑。參見，25 Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 1997, Dilip Parikh, Marcel Dekker, Inc. ISBN 0-8247-9882-1, 第338至368頁。

2. 醫藥上可接受的組合物及調配物：

在某些實施例中，本發明提供一種用於靜脈內投藥之包含馬來酸來那替尼之醫藥上可接受的組合物。來那替尼及其他4-胺基-3-氰基喹啉化合物揭示於美國專利第6,002,008、6,288,082、6,297,258、6,384,051及7,399,865號中。來那替尼具有以下化學結構：



且呈游離鹼分離或製成醫藥上可接受的鹽，諸如馬來酸鹽。來那替尼係在水中具有較低的固有溶解度之弱鹼。

在某些實施例中，提供藉由流化床製粒法製備之錠劑形

式之馬來酸來那替尼之固體醫藥上可接受的組合物。利用表面修飾劑(聚維酮)噴塗或完全或部分利用其包覆包含活性成份(即馬來酸來那替尼)、一或多種填充劑、崩解劑及助滑劑之粒內顆粒組分，以降低顆粒之表面能。採用流化床方法有效修飾顆粒活性成份之表面行為，以使過程期間之任何水立即乾燥且在活性成份中不引起任何多晶型或化學改變。藉由在粒內顆粒之表面上噴塗具有較低表面能(例如，約38 mN/m)之聚合物(例如聚維酮)修飾活性成份之表面性質。表面性質修飾後，粒內顆粒不再具有內聚性或具有極小的內聚性，且易於進行所有醫藥操作。然後進一步處理經表面修飾之粒內顆粒，通常藉由與通常包含填充劑、崩解劑及潤滑劑之粒外組分結合，並進一步加工成為用於口服投藥之乾燥填充膠囊或錠劑。亦可直接使用經表面修飾之粒內組分製備不與粒外組分結合之劑型，例如乾燥填充之膠囊。

在某些實施例中，提供藉由濕法製粒法製備之錠劑形式之馬來酸來那替尼之固體醫藥上可接受的組合物。與臨床試驗中所使用之濕法製粒之馬來酸來那替尼調配物相比，增加助滑劑及潤滑劑含量可以改良馬來酸來那替尼調配物，其流動時不會有顆粒聚集。助滑劑係自0.5%增至2.0%，以改良預摻合材料之流動。藉由將潤滑劑含量自0.5%增至3.0%，在某些實施例中，自0.5%增至2.0%而消除壓縮期間所觀察到之撿選及黏著問題。在某些實施例中，潤滑劑(諸如硬脂酸鎂)之需要量低至0.2%或甚至

0.1%。藉由相應減少加至調配物中之填充劑之量而補償助滑劑及潤滑劑之增加量。

在某些實施例中，活性成份包含4-胺基-3-氰基喹啉化合物，諸如來那替尼，尤其馬來酸來那替尼，或其醫藥上可接受之鹽。4-胺基-3-氰基喹啉化合物之適合實例揭示於美國專利第6,002,008、6,288,082、6,297,258、6,384,051及7,399,865號中。根據一個實施例，馬來酸來那替尼係活性成份。活性成份包含調配物總重量之約10重量%至約70重量%，包括20至25重量%，及約35重量%，或41重量%。

根據一個實施例，在進一步用粒外組分處理之前，將表面修飾劑噴灑至顆粒之粒內組分上。適合的表面修飾劑包括(但不限於)例如聚維酮、明膠、澱粉、羥丙基甲基纖維素及羥丙基纖維素。在一個實施例中，聚維酮係表面修飾劑。該表面修飾劑包含調配物總重量之約1重量%至約15重量%，包括3至12重量%，及5至10重量%。

適合填充劑(亦稱為「稀釋劑」)在此項技術中已知。例如，適合填充劑包括(但不限於)澱粉、糊精、蔗糖、山梨醇、糖精鈉、醋磺內酯鉀(Acesulfame potassium)、木糖醇、阿斯巴甜(Aspartame)、甘露醇、澱粉、PVP(聚乙烯吡咯啶酮)、低分子量HPC(羥丙基纖維素)、微晶纖維素(MCC)、低分子量HPMC(羥丙基甲基纖維素)、低分子量羧甲基纖維素、乙基纖維素、磷酸二鈣、矽化微晶纖維素、藻酸鹽、明膠、聚環氧乙烷、阿拉伯膠、糊精、蔗糖、矽酸鎂鋁及聚甲基丙烯酸酯。填充劑包括選自由以下組成之

群之劑：微晶纖維素、澱粉、乳糖醇、乳糖、適合無機鈣鹽、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、矽酸、或其組合。作為粒內組分之填充劑包含調配物總重量之約15重量%至約65重量%。在一個實施例中，粒內填充劑係甘露醇及微晶纖維素之組合。作為粒外組分之填充劑包含調配物總重量之約4重量%至約25重量%。在一個實施例中，該粒外填充劑係微晶纖維素。

合適的崩解劑係在此項技術中已知，且包括(但不限於)瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽、碳酸鈉、交聯聚維酮(交聯PVP)、羧甲基澱粉鈉(羥基乙酸澱粉鈉)、交聯羧甲基纖維素鈉(交聯羧甲纖維素)、預糊化澱粉(澱粉1500)、微晶澱粉、水溶性澱粉、羥基乙酸澱粉鈉、泊拉可林鉀(Polacrillin Potassium)、藻酸鈉、羧甲基纖維素鈣、矽酸鎂鋁(Veegum)或其組合。在某些實施例中，崩解劑係交聯聚維酮。作為粒內組分之崩解劑含量占調配物總重量之約0或0.5重量%至約8重量%，包括0或0.5至6重量%及0或0.5-50-5重量%。作為粒外組分之崩解劑含量占調配物總重量之約0或1重量%至約8重量%。

助滑劑係用作調配物之粒內組分。合適的助滑劑包括(但不限於)膠體二氧化矽、滑石、碳酸鎂、矽酸鈣、煙燻二氧化矽及其組合。在某些實施例中，助滑劑係膠體二氧化矽。助滑劑用量占調配物總重量之0.2至8重量%，或0.2至5重量%，包括0.5至2重量%。

潤滑劑係用作調配物之粒外組分。合適的潤滑劑或助滑

劑包括(例如)硬脂酸鹽、富馬酸硬脂鈣、鎂鹽及硬脂酸鎂。在某些實施例中，潤滑劑係硬脂酸鎂。潤滑劑之用量占調配物總重量之0.2至4重量%，在某些實施例中，0.5至3重量%。

所提供之組合物可調配成單位劑型。該調配物係對於熟習此項技術者熟知。在某些實施例中，本發明提供包含呈錠劑之固體劑型之調配物。在其他實施例中，本發明提供用於口服投藥之溶液。在某些實施例中，單位劑型包含5、10、20、25、40、50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、或500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg、625 mg、650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750 mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg、900 mg、925 mg、950 mg、975 mg、1000 mg、1025 mg、1050 mg、1075 mg、1100 mg、1125 mg、1150 mg、1175 mg、1200 mg、1225 mg、1250 mg、1275 mg、1300 mg、1325 mg、1350 mg、1375 mg、1400 mg、1425 mg、1450 mg、1475 mg、1500 mg來那替尼。在某些實施例中，單位劑型包含5 mg至500 mg之間(包括5 mg及500 mg)，或10 mg至450 mg之間(包括10 mg及450 mg)之來那替尼。在某些實施例中，單位劑型包含40 mg、80 mg、100 mg、120 mg、240 mg、360 mg或480 mg。在某些實施例中，單位劑型包含超過500 mg之來那替尼。

在某些實施例中，當依日劑量約0.5至約1000 mg/kg體重投與本發明化合物，視需要每天分為2至4次之劑量，或以持續釋放形式服用時，可獲得較滿意之結果。預計每日之總體劑量係約1至1000 mg，較佳約2至500 mg。適用於內服使用之劑型包含約0.5至1000 mg活性化合物與固體或液體醫藥上可接受之載劑之均勻混合物。可調整此給藥方式以提供最佳的治療效應。例如，可每日投與分為若干部分之劑量或如藉由治療形式之需求指示成比例減少劑量。

對於治療癌症而言，本發明之調配物可與其他抗腫瘤物質或與輻射療法結合投與。此等其他物質或輻射療法可與本發明之化合物同時或不同時間進行。此等組合治療可引起協同作用且產生經改良之效能。例如，本發明之化合物可與以下物質結合使用：有絲分裂抑制劑(諸如紫杉醇或長春鹼)、烷化劑(諸如順鉑或環磷醯胺)、抗代謝物(諸如5-氟尿嘧啶或羥基脲)、DNA嵌入劑(諸如阿黴素或博來黴素)、拓撲異構酶抑制劑(諸如依託泊苷或喜樹鹼)、抗血管生成劑(諸如血管抑制素)及抗雌激素(諸如它莫西芬(tamoxifen))。

基於美國專利第6,297,258號中所揭示之來那替尼及其他4-胺基-3-氰基喹啉化合物之結果，所發明之調配物係具有明顯效能之抗癌藥物，其適用於治療、抑制腫瘤之生長或將其完全根除。特定言之，本發明之化合物係用於治療、抑制表現erbB2(Her2)癌細胞所產生受體蛋白之腫瘤之生長或將其完全根除。

3. 組合產物及聯合投藥：

在某些實施例中，本發明之組合物及其調配物可單獨投與，治療一或多種如本文描述之病症，或與(無論同時或相繼)一或多種其他活性劑組合投與，用於治療一或多種如本文描述之病症。因此，本發明之組合物或其調配物可與一或多種活性劑同時、在其之前或之後投與。

在某些實施例中，本發明之組合物包括除來那替尼以外之一或多種其他非來那替尼之活性劑。在某些實施例中，本發明之調配物同時包含另一抗癌化合物及來那替尼兩者。

存在於本發明組合組合物中之其他活性劑之量通常不超過其在包含活性劑作為唯一治療劑之組合物中之一般投藥量。在本發明之某些實施例中，其他活性劑之含量範圍通常占僅包含該化合物作為唯一治療劑之組合物中該化合物含量之50%至100%之間。

4. 本發明組合物之用途及套組：

所提供之組合物及其調配物亦用於治療包括癌症之病症。

在其他實施例中，提供本發明之組合物及其調配物用於獸用應用(例如，治療家畜，例如馬、狗、貓等)之用途。因此，所提供之調配物在獸用應用之用途應類似以上討論之用於人體患者之用途。

亦應瞭解本發明之組合物及其調配物可用於組合治療，換言之，本發明之組合物或其調配物可與一或多種其他所

希望之治療劑或醫療程序同時、之前或之後投與。用於組合療法中之特別組合療法(治療劑或程序)應考量所希望之治療劑及/或程序之相容性及所希望達到之治療作用。亦應瞭解，所使用之療法對於相同病症可達到所希望之作用(例如調配物可與用於治療相同病症之另一化合物同時投與)，或可達到不同的作用(例如控制任何有害作用)。如本文所使用，通常投與以治療或預防特定疾病或病症之其他治療化合物被認為「適用於所治療之疾病或病症」。

在其他實施例中，本發明之組合物及其調配物及單位劑型可用於製備藥劑，包括(但不限於)可用於治療癌症之藥劑。

本發明進一步包含醫藥包裝及/或套組，其包含本發明之組合物及其調配物及容器(例如箔或塑料包裝，或其他適合容器)。在該套組中視需要另外提供使用說明書。

爲了可更充分理解本文描述之發明，提供以下實例。應瞭解此等實例僅用於闡述目的而不以任何方式限制本發明。

本發明之各態樣之所有特點可用於準用之所有其他態樣。

實例

實例1.藉由流化床濕法製粒方法製備馬來酸來那替尼之塗膜錠劑

製備馬來酸來那替尼之醫藥上可接受的調配物：包含以下粒內組分之顆粒：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；

(b) 15至65重量%甘露醇及微晶纖維素；(c) 0.5至8重量%交聯聚維酮或交聯羧甲基纖維素鈉；(d) 0.2至8重量%膠體二氧化矽，及(e) 5至15重量%聚維酮。該顆粒係與以下粒外組分組合：(f) 4至25重量%微晶纖維素；(g) 1至8重量%之交聯聚維酮及(h) 0.5至3重量%硬脂酸鎂，然後壓縮為錠劑或乾燥填充至膠囊中。以下表1中顯示此材料及其某些較佳的範圍。

表 1

組分	重量%	重量%範圍	重量%範圍
粒內組分			
HKI-272馬來酸鹽,無水	41	20至50	10至70
甘露醇			15至65
微晶纖維素			5至35
交聯聚維酮/交聯羧甲基纖維素鈉	0.5至5.00	2至6	0.5至8
聚維酮	5至10	3至12	1至15
膠體二氧化矽	0.5至2.0	0.2至3	0.2至5
粒外組分			
微晶纖維素	4至25	4至25	4至25
交聯聚維酮/交聯羧甲基纖維素鈉	1至8	1至8	1至8
硬脂酸鎂	0.5至3.0	0.2至3.5	0.2至4.0
總量(核心錠劑)	1.1.1	1.1.2	1.1.3
薄膜塗層:			
Opadry®			

根據以下步驟製備調配物：

1. 混合馬來酸來那替尼、甘露醇、微晶纖維素及交聯聚維酮及二氧化矽。可使用任何擴散式或對流式混合器。
2. 將聚維酮溶於純水中。
3. 使步驟1中之粉末摻合物流化，並在合適的流化床製

粒機及乾燥器中，使用步驟2中所製備之溶液進行噴塗。

4. 乾燥顆粒。
5. 研磨顆粒。
6. 將微晶纖維素及交聯聚維酮加至步驟5中之顆粒中並混合。
7. 將硬脂酸鎂加至步驟6中之混合物中並混合。
8. 將步驟7中之摻合物壓製成所希望強度之錠劑。
9. 使用所希望顏色之Opadry II將薄膜塗層塗覆於壓縮錠劑上。
10. 或可將粉末摻合物填充在膠囊殼內。

實例2. 示例性馬來酸來那替尼調配物之單位劑型

使用實例1中描述之流化床方法，由示例性調配物製備不同單位劑型之馬來酸來那替尼，如表2所闡述。

表 2

成份	功能	顆粒 重量/重量 (%)	40 mg	80mg	240 mg
			mg/錠劑	Mg/錠劑	mg/錠劑
粒內組分					
HKI-272馬來酸鹽 ^a	活性劑	35.00	40.00	80.00	240.00
甘露醇(Pearlitol 200 SD)	稀釋劑	38.94	44.50	89.01	267.02
微晶(微晶纖維素 PH 101)	稀釋劑	10.56	12.07	24.14	72.41
交聯聚維酮	崩解劑	3.00	3.43	6.86	20.57
聚維酮USP/K-25	表面修飾劑	5.00	5.71	11.43	34.29
膠體SiO ₂	助滑劑	2.00	2.29	4.57	13.71
粒外組分					
微晶纖維素PH 101	稀釋劑	1.50	1.71	3.43	10.29
交聯聚維酮	崩解劑	2.00	2.29	4.57	13.71

硬脂酸鎂	潤滑劑	2.00	2.29	4.57	13.71
總重量		100.00	114.29	228.57	685.71
薄膜塗層:					
Opadry II (85F15443)紅色	塗膜	-	3.429 (3%)	-	-
Opadry II (85F92177)黃色	塗膜	-	-	6.86(3%)	-
Opadry II (85F94211)粉色	塗膜	-	-	-	20.57 (3%)
錠劑總重量		-	117.714	235.43	706.28

^aHKI-272 游離鹼之重量%

實例 3. 藉由在流化床中將聚維酮噴塗於粒內組分上所製備之靶向釋放馬來酸來那替尼之塗膜錠劑

表 3 中闡述示例性靶向釋放 (TR) 馬來酸來那替尼調配物。

表 3

成份	%重量/ 重量	40 mg 錠劑(mg)	240 mg 錠劑(mg)	功能
粒內組分				
HKI-272 馬來酸鹽, 無水	35.00	40.0	240.00	活性劑
甘露醇	38.25	43.79	262.72	填充劑
微晶纖維素	12.75	14.50	86.99	填充劑
交聯聚維酮	3.00	3.43	20.57	崩解劑
聚維酮	5.00	5.71	34.29	表面修飾劑
膠體二氧化矽	0.50	0.57	3.43	助滑劑
粒外組分				
微晶纖維素	3.00	3.43	20.57	填充劑
交聯聚維酮	2.00	2.29	13.71	崩解劑
硬脂酸鎂	0.50	0.57	3.43	潤滑劑
總重(核心錠劑)	100.00	114.29	685.71	
薄膜塗層:				
Opadry ®		3.43	20.57	塗膜

實例 4. 藉由於流化床中將聚維酮噴塗於粒內組分上所製備之緩慢釋放馬來酸來那替尼之塗膜錠劑

表 4A 及 4B 中闡述示例性緩慢釋放 (SR) 馬來酸來那替尼調配物。

表 4A

成份名稱	功能	%重量/重量	mg/錠劑 240 mg 錠劑
粒內組分			
HKI-272馬來酸鹽	活性劑	35.00	240.00
甘露醇USP	填充劑	41.81	286.69
微晶纖維素NF	填充劑	9.19	63.02
交聯聚維酮NF	崩解劑	0	
膠體二氧化矽, NF	助滑劑	0.50	3.43
聚維酮USP/K-25	黏合劑	10.00	68.57
純水, EP/BP/USP	溶劑	-	
粒外組分			
微晶纖維素NF	填充劑	-	
交聯聚維酮NF	崩解劑	0.50	3.43
硬脂酸鎂, NF/ Ph/ EU. (植物藥用級),	潤滑劑	3.00	20.57

表 4B

成份	功能	顆粒重量/ 重量(%)	40 mg	80mg	240 mg
			mg/錠劑	Mg/錠劑	mg/錠劑
粒內組分					
HKI-272馬來酸鹽	活性劑	35.00	40.00	80.00	240.00
甘露醇(Pearlitol 200 SD)	稀釋劑	38.94	44.50	89.01	267.02
微晶纖維素(微晶纖維素PH 101)	稀釋劑	10.56	12.07	24.14	72.41
交聯羧甲纖維素鈉	崩解劑	3.00	3.43	6.86	20.57
聚維酮	表面修飾劑	5.00	5.71	11.43	34.29
膠體SiO ₂	助滑劑	2.00	2.29	4.57	13.71
粒外組分					
微晶纖維素PH 101	稀釋劑	1.50	1.71	3.43	10.29
交聯羧甲基纖維鈉	崩解劑	2.00	2.29	4.57	13.71
硬脂酸鎂	潤滑劑	2.00	2.29	4.57	13.71
總重量		100.00	114.29	228.57	685.71
薄膜塗層:					

Opadry II (85F15443) 紅色	塗膜	-	3.429 (3%)	-	-
Opadry II (85F92177) 黃色	塗膜	-	-	6.86(3%)	-
Opadry II (85F94211) 粉色	塗膜	-	-	-	20.57 (3%)
錠劑總重		-	117.714	235.43	706.28

實例 5：藥物釋放數據

實例 3 及 4 中闡述馬來酸來那替尼調配物之藥物釋放數據，如表 5 所述。在 USP 溶解裝置 2 中， $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ，槳片速度 50 ± 1 rpm 下，使用 900 ml 0.1 N HCl 作為溶解介質進行錠劑之溶解。在特定時間點取樣，且在 266 nm 下藉由 UV 光譜分析儀分析。

表 5. 馬來酸來那替尼調配物之溶解數據

時間(分鐘)	溶解%	
	TR錠劑調配物	SR錠劑調配物
15	47	24
30	83	43
45	99	64
60	99	82

將單次口服劑量(240 mg 錠劑)投與患者後，評估靶向釋放及緩慢釋放調配物中馬來酸來那替尼之平均藥物動力學參數且在表 6 中闡述。圖 1 中闡述靶向釋放及緩慢釋放調配物之平均濃度對時間之曲線。

表 6. 在進食條件下將單次口服劑量(240 mg 錠劑)投與健康受試者後之馬來酸來那替尼調配物之平均藥物動力學參數之概述



平均±SD (CV%) [幾何平均值]	240 mg TR (n=26)	240 mg SR (n=26)
C _{max} (ng/mL)	81.38±27.49 (34) [77.13]	82.21±29.73 (36) [77.12]
t _{max} (小時)	5.00 (3.00, 12.00)	6.00 (3.00, 12.00)
AUC	1432±450 (31) [1358]	1474±467 (32) [1393]

【圖式簡單說明】

圖 1 概述投與具有不同溶解速率之來那替尼立即釋放錠劑調配物後，馬來酸來那替尼之平均藥物動力學參數對時間之曲線。TR 意指快速溶劑錠劑，及 SR 溶解相對緩慢。所顯示之數據顯示投與受試者單次口服劑量 (240 mg 錠劑) 後之血漿濃度含量。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 99138396

※申請日： 99. 11. 8

※IPC 分類：A61K 31/4709 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 401/12 (2006.01)

塗膜錠劑調配物

A61P 35/00 (2006.01)

COATED TABLET FORMULATIONS

二、中文發明摘要：

本發明提供包含馬來酸來那替尼(neratinib)之塗膜錠劑調配物，及製備該塗膜錠劑之改良方法。

三、英文發明摘要：

The present invention provides coated tablet formulations comprising neratinib maleate, and improved methods for making such coated tablets.

七、申請專利範圍：

1. 一種醫藥上可接受的組合物，其包含：包含以下粒內組分之顆粒：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼(neratinib)；(b) 15至65重量%之一或多種填充劑；(c) 0至8重量%之一或多種崩解劑；及(d) 0.2至8重量%之一或多種助滑劑；及(e) 5至15重量%之一或多種表面修飾劑，其中該顆粒係與以下粒外組分組合：(f) 1至25重量%之一或多種填充劑；(g) 0至8重量%之一或多種崩解劑及(h) 0.1至3重量%之一或多種潤滑劑。
2. 一種醫藥上可接受的組合物，其包含10至70重量%馬來酸來那替尼；及5至15重量%聚維酮(povidone)。
3. 一種醫藥上可接受的組合物，其包含以下粒內組分：10至70重量%馬來酸來那替尼及5至15重量%聚維酮；及粒外組分：微晶纖維素、交聯聚維酮(crospovidone)及硬脂酸鎂。
4. 一種醫藥上可接受的組合物，其包含以下粒內組分：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；(b) 15至65重量%甘露醇、微晶纖維素或兩者之組合；(c) 0.5至8重量%交聯聚維酮、交聯羧甲纖維素(croscarmellose)鈉或兩者之組合；(d) 0.2至8重量%膠體二氧化矽，及(e) 5至15重量%聚維酮；及粒外組分：(f) 4至25重量%微晶纖維素；(g) 1至8重量%交聯聚維酮及(h) 0.5至3重量%硬脂酸鎂。
5. 一種錠劑，其包含如請求項4之組合物。
6. 一種乾燥填充膠囊，其包含如請求項4之組合物。

7. 如請求項4之組合物，其中馬來酸來那替尼之量係約41重量%。
8. 如請求項4之組合物，其中作為粒內組分之甘露醇及微晶纖維素之量係約50重量%。
9. 如請求項4之組合物，其中作為粒內組分之交聯聚維酮之量係約3重量%。
10. 如請求項4之組合物，其中作為粒內組分之聚維酮之量係約5重量%。
11. 如請求項4之組合物，其呈40 mg、80 mg或240 mg口服劑型。
12. 一種用於製備醫藥上可接受之組合物之方法，其包含：將5至15重量%之一或多種表面修飾劑噴灑至顆粒之粒內組分上，該粒內組分包含：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；(b) 15至65重量%之一或多種填充劑；(c) 0至8重量%之一或多種崩解劑；及(d) 0.2至8重量%之一或多種助滑劑。
13. 一種用於製備醫藥上可接受的組合物之方法，其包含：
 - (1) 將5至15重量%之一或多種表面修飾劑噴灑至顆粒之粒內組分上，該粒內組分包含：(a) 10至70重量%馬來酸來那替尼；(b) 15至65重量%之一或多種填充劑；(c) 0至8重量%之一或多種崩解劑；及(d) 0.2至8重量%之一或多種助滑劑；及
 - (2) 該經塗佈之粒內組分與顆粒之粒外組分組合，該粒外組分包含：(e) 1至25重量%之一或多種填充劑；(f) 0至8重量%之一或多種崩解劑及(g) 0.1至3重量

%之一或多種潤滑劑。

14. 如請求項12或13之方法，其中該表面修飾劑係聚維酮。

15. 一種如請求項1之組合物在製備用於治療癌症之藥劑之用途。

八、圖式：

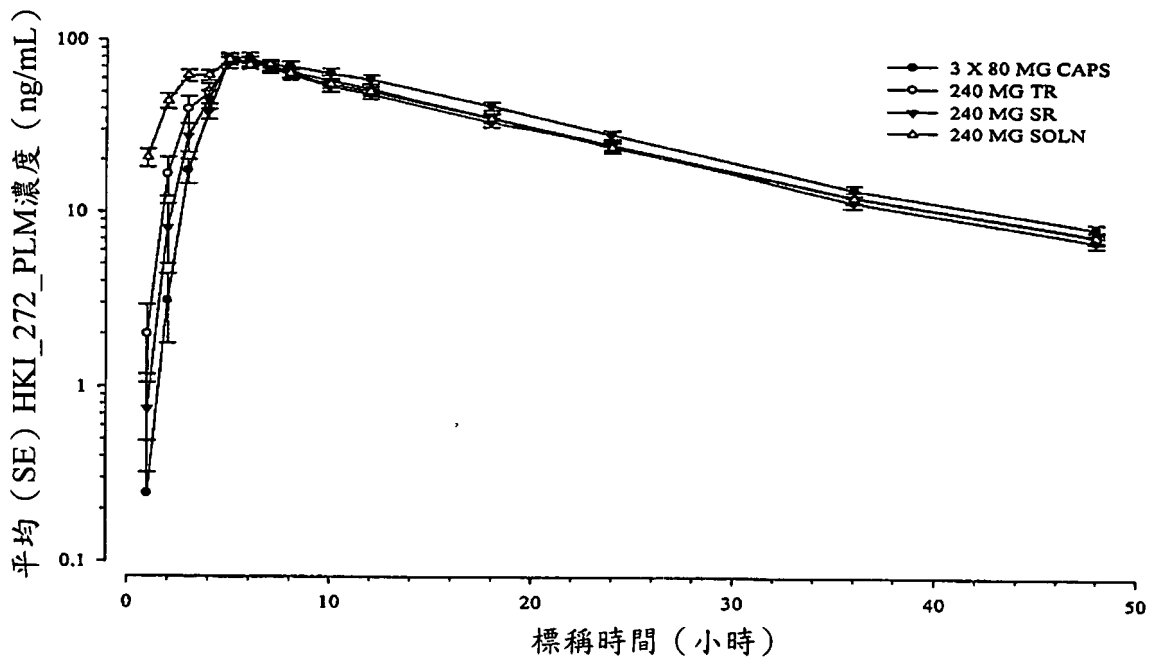


圖 1

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)