



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103893140 B

(45) 授权公告日 2016.06.01

(21) 申请号 201410082103.7

(22) 申请日 2010.11.02

(30) 优先权数据

61/259,403 2009.11.09 US

(62) 分案原申请数据

201080060546.6 2010.11.02

(73) 专利权人 惠氏有限责任公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 穆罕默德·阿什拉芙

克里希内恩杜·高希

齐曼拉尔·古尔查伦

门努丁·马哈茂德

阿尔文德·辛格·纳吉

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王思琪 郑霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/4709(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005/037287 A1, 2005.04.28, 说明书第6, 126, 131 段, 实施例 1.

WO 2008/089087 A2, 2008.07.24, 权利要求1, 58, 67.

WO 2006/116514 A2, 2006.11.02, 权利要求1-2, 说明书第 8-9 段.

US 2009/0203709 A1, 2009.08.13, 权利要求1-31, 说明书表 3.

US 2006/0128793 A1, 2006.06.15, 说明书第66, 120, 157-162, 174 段.

审查员 李友

权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54) 发明名称

来那替尼马来酸盐的片剂制剂

(57) 摘要

本发明提供包含来那替尼马来酸盐的包衣片剂制剂, 和这样的包衣片剂的改善的制备方法。

1. 可药用组合物,其包含颗粒内组分:(a)10-70重量%的来那替尼马来酸盐;(b)15-65重量%的甘露醇、微晶纤维素或两者的组合;(c)0.5-8重量%的交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠或两者的组合;(d)0.2-8重量%的胶态二氧化硅,和(e)5-15重量%的聚维酮;和颗粒外组分(f)1-25重量%的微晶纤维素;(g)1-8重量%的交聚维酮,和(h)0.5-3重量%的硬脂酸镁;其中,所述可药用组合物包含40mg、80mg或240mg作为来那替尼游离碱测量的来那替尼;并且其中所述可药用组合物是通过将所述聚维酮喷雾到所述颗粒内组分上来制备的。

2. 根据权利要求1的可药用组合物,其包含颗粒内组分:(a)35重量%的作为来那替尼游离碱的来那替尼马来酸盐;(b)10.6重量%微晶纤维素和38.9重量%的甘露醇;(c)3重量%的交聚维酮;(d)2重量%的胶态二氧化硅,和(e)5重量%的聚维酮;和颗粒外组分(f)1.5重量%的微晶纤维素;(g)2重量%的交聚维酮,和(h)2重量%的硬脂酸镁。

3. 根据权利要求1或2的可药用组合物,其包含40mg作为来那替尼游离碱测量的来那替尼。

4. 根据权利要求1或2的可药用组合物,其包含240mg作为来那替尼游离碱测量的来那替尼。

5. 根据权利要求1或2的可药用组合物,进一步包含膜包衣。

6. 根据权利要求5的可药用组合物,其中所述膜包衣的量为3重量%。

7. 根据权利要求6的可药用组合物,其中所述膜包衣为聚乙烯醇。

来那替尼马来酸盐的片剂制剂

[0001] 本申请是于2010年11月2日提交的中国发明专利申请第201080060546.6号的分案申请。本申请要求2009年11月9日提交的美国申请No.61/259,403的优先权,将其全部内容引入本文作为参考。

发明领域

[0002] 本发明涉及以包衣片剂形式提供的来那替尼(neratinib)的口服药物制剂和这些包衣片剂的改善的制备方法,所述包衣片剂是通过流化床制粒或湿法制粒制备的。

[0003] 发明背景

[0004] 蛋白激酶在引发细胞复制的生物化学信号传递中很重要。蛋白激酶是催化磷酸基从ATP转移到蛋白上的氨基酸残基比如酪氨酸、丝氨酸、苏氨酸或组氨酸上的酶。这些蛋白激酶的调节对于控制多种细胞事件(包括增殖和迁移)是关键。特定蛋白激酶参与不利的病症,包括癌症[Traxler,P.M.,Exp.Opin.Ther.Patents,8,1599(1998);Bridges,A.J.,Emerging Drugs,3,279(1998)]、再狭窄[Mattsson,E.,Trends Cardiovas.Med.5,200(1995);Shaw,Trends Pharmacol.Sci.16,401(1995)]、动脉粥样硬化[Raines,E.W.,Bioessays,18,271(1996)]、血管生成[Shawver,L.K.,Drug Discovery Today,2,50(1997);Folkman,J.,Nature Medicine,1,27(1995)]和骨质疏松症[Boyce,J.Clin.Invest.,90,1622(1992)]。已知能够抑制受体酪氨酸激酶活性的化合物可用于治疗哺乳动物中的癌症,包括但不限于例如非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、多囊性肾病、结肠息肉和中风。一种特定的激酶抑制剂为(E)-N-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,也称为来那替尼。Nerartinib是一种弱碱,具有低生物利用度,且在水和醇中具有低溶解度。

[0005] 来那替尼马来酸盐颗粒显示出非常高的表面自由能(内聚功=45.62mN/m)。该性质导致初始颗粒非常粘,易于聚集,如由B.Janczuk和T.Bialopiotrowicz在"Surface Free-Energy Components of Liquids and Low Energy Solids and Contact Angles,"J.Colloid Interf.Sci.127(1989),p.189-204中;W.R.Good在"A Comparison of Contact Angle Interpretations,"J.Colloid Interf.Sci.44(1973),p.63;M.D.Lechner(Ed.),Landolt Bornstein,New Series,Vol.IV/16,"Surface Tension of Pure Liquids and Binary Liquid Mixture,"Springer Verlag,1998中;和J.J.Jasper在"The Surface Tension of Pure Liquid Compounds,"J.Phys.Chem.Ref.Data,Vol.1,No.4,1972,p.859中描述的。由于粘性的结果,来那替尼马来酸盐粉末本身不易于提供药物处理,比如混合、流动或流态化,特别是当其在组合物中占高比例时。由于这些限制,采用直接压片或滚筒压片法不可能成功地开发出较高浓度的包括胶囊或片剂的来那替尼马来酸盐制剂。使用常规湿法制粒的制剂会导致化学降解和稳定性问题。

[0006] 发明简述

[0007] 期望提供一种来那替尼马来酸盐制剂,其中通过将低表面能(例如约38mN/m)的物质比如聚合物如聚维酮经喷雾或以其它方式施用到来那替尼马来酸盐颗粒的表面上来修

饰活性成分的表面性质。

[0008] 本发明提供适于口服施用的包含活性成分来那替尼马来酸盐的可药用固体组合物。在某些实施方案中,这样的固体组合物以通过流化床制粒法制备的包衣片剂形式提供。在某些实施方案中,本发明提供包含来那替尼马来酸盐的单位剂型。

[0009] 本发明提供一种可药用组合物,其包含:颗粒状物,包含颗粒内组分:(a)10-70重量%的来那替尼马来酸盐;(b)15-65重量%的一种或多种填充剂;(c)0-8或0.5-8重量%的一种或多种崩解剂;和(d)0.2-8重量%(在某些实施方案中,0.2-6重量%)的一种或多种助流剂;和(e)5-15重量%的一种或多种表面调节剂。将所述颗粒状物与颗粒外组分(f)1-25或4-25重量%的一种或多种填充剂;(g)1-8或0-8重量%的一种或多种崩解剂和(h)0.1-3或0.5-3重量%的一种或多种润滑剂合并,然后压制成片剂或干填充到胶囊中。

[0010] 本发明提供一种可药用组合物,其包含:颗粒状物,包含颗粒内组分:(a)10-70重量%的来那替尼马来酸盐;(b)15-65重量%的甘露醇和微晶纤维素;(c)0.5-8重量%的交聚维酮或交联羧甲基纤维素钠;和(d)0.2-8重量%(在某些实施方案中,0.2-6重量%)的胶态二氧化硅,和(e)5-15重量%的聚维酮。将所述颗粒状物与颗粒外组分(f)1-25或4-25重量%的微晶纤维素;(g)0-8或1-8重量%的交聚维酮或交联羧甲基纤维素钠和(h)0.1-3或0.5-3重量%的硬脂酸镁合并,然后将其压制成片剂或干填充到胶囊中。

[0011] 本发明还提供用于口服施用的包含上述和本文中组分的稳定的、可药用来那替尼马来酸盐制剂的制备方法,该制备方法能够改善加工性能,同时保持可接受的药代动力学性质。

附图说明

[0012] 图1概述了在施用具有不同溶出速率的来那替尼的立即释放片剂制剂之后,来那替尼马来酸盐的平均药代动力学参数vs.时间。TR指快速溶解片剂,而SR的溶解相对慢。给出的数据展示了在对象施用单次口服剂量(240-mg片剂)之后的血浆浓度水平。

[0013] 本发明的某些实施方案的详细说明

[0014] 1. 定义:

[0015] 如本文使用的化合物或可药用组合物的“有效量”可以获得期望的治疗和/或预防效果。在某些实施方案中,“有效量”为化合物、包含化合物的组合物的至少最小量,其足够治疗与蛋白酪氨酸激酶的调节相关的障碍或病症的一个或多个症状。在某些实施方案中,化合物、包含化合物的组合物的“有效量”足够治疗与酪氨酸激酶受体异常相关的症状、疾病(例如癌症,包括恶性或良性肿瘤生长)。

[0016] 如本文使用的术语“对象”指哺乳动物,包括人类和动物对象,比如家畜(例如马、狗、猫等)。

[0017] 如本文使用的术语“患有”或“正患着”指患者已经诊断患有或疑似患有的一种或多种病症。

[0018] 如本文使用的术语“治疗”指部分或完全地缓解、抑制、延迟(发病)、预防、改善和/或减缓障碍或病症或障碍或病症的一个或多个症状。

[0019] “治疗活性剂”或“活性剂”指用于包括预防和治疗性治疗的治疗剂(例如,人类治疗剂、兽医治疗剂)的物质,包括生物活性物质。治疗活性剂包括有机分子,即药物化合物、

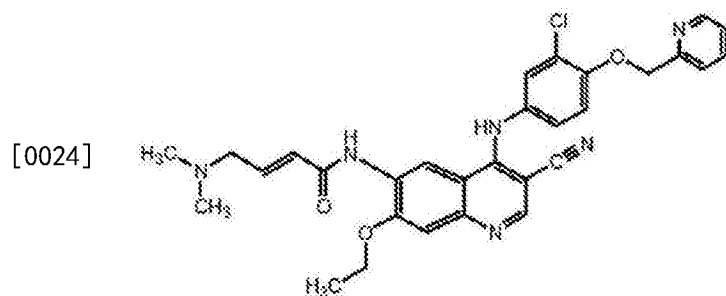
肽类、蛋白质类、糖类、单糖类、低聚糖类、多糖类、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、连接蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素和维生素。治疗活性剂包括用作治疗、预防、延迟、减轻或改善疾病、病症或障碍的药物的任何物质。其中，用于本发明的制剂中的治疗活性剂是阿片类受体拮抗剂化合物、阿片类镇痛药化合物、等。用作治疗活性剂的化合物的进一步详细说明提供如下。治疗活性剂包括增加第二种化合物的效果或功效的化合物，例如通过提高第二种化合物的效价或减少不利作用。

[0020] 如本文使用的“单位剂型”指适于待治疗对象的本发明制剂的物理分散单位。然而，应当理解，本发明的组合物的总每日用量应当由主治医师在合理的医学判断范围内确定。用于任何特定对象或生物体的具体有效剂量水平将取决于各种因素，包括待治疗的病症和病症的严重性；施用的具体活性剂的活性；施用的具体组合物；对象的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；施用时间，施用的具体活性剂的排泄速率；治疗的持续时间；与施用的具体化合物组合或同时使用的药物和/或另外的治疗剂，以及医学领域中熟知的其它因素。

[0021] 在干法制粒(压制药片或滚筒压制)中，将颗粒内物质混合以制备小块状物(slugs)或滚筒压制物。将该物质研磨，并与颗粒外物质混合，接着填充胶囊或压制片剂。湿法制粒必须混合颗粒内物质。在有或者没有粘合剂下，将湿颗粒与水混合，(使用高剪切、低剪切制粒机)，并干燥(使用至多100°C的温度)。将物质研磨，并与颗粒外物质混合，接着填充胶囊或压制片剂。参见，25Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, 1997, Dilip Parikh, Marcel Dekker, Inc. ISBN0-8247-9882-1, 第338-368页。

[0022] 2. 可药用组合物和制剂:

[0023] 在某些实施方案中，本发明提供用于静脉内施用的包含来那替尼马来酸盐的可药用组合物。来那替尼及其它4-氨基-3-氰基喹啉化合物公开在美国专利No. 6,002,008、6,288,082、6,297,258、6,384,051和7,399,865中。来那替尼具有下述化学结构:



[0025] 并作为游离碱分离或作为可药用盐制备，比如马来酸盐。来那替尼是一种具有固有的低水溶解度的弱碱。

[0026] 在某些实施方案中，来那替尼马来酸盐的固体可药用组合物以流化床制粒制备的片剂形式提供。向包含活性成分即来那替尼马来酸盐、一种或多种填充剂、崩解剂和助流剂的颗粒内微粒组分喷雾、或以其它方式完全或部分覆盖上表面调节剂比如聚维酮，以降低颗粒的表面能。施用流化床法有效地提高了颗粒活性成分的表面行为，因此，在该方法期间，任意立即干燥水，且不会引起活性物质的任何多晶型变化或化学变化。通过将具有低表面能(例如约38mN/m)的聚合物，例如聚维酮喷雾到颗粒内颗粒的表面上来修饰活性成分的

表面性质。在修饰表面性质之后,颗粒内颗粒不再具有粘结性,或者显著地粘结性更低,且使所有药物处理更容易。然后,进一步处理表面修饰的颗粒内颗粒,通常与颗粒外组分合并,所述颗粒外组分通常包含填充剂、崩解剂和润滑剂,且进一步加工成用于口服施用的干填充胶囊或片剂。也可以直接使用表面修饰的颗粒内组分,以制备剂型,而不与颗粒外组分组合,例如对于干填充胶囊而言。

[0027] 在某些实施方案中,来那替尼马来酸盐的固体可药用组合物是以湿法制粒制备的片剂形式提供。与在临床试验中使用的湿制粒来那替尼马来酸盐制剂相比,提高助流剂和润滑水平提供了改善的来那替尼马来酸盐制剂,其流动性好而不会产生颗粒聚集。助流剂从0.5%提高至2.0%,改善了预混合物质的流动性。通过将润滑水平从0.5%提高至3.0%(在某些实施方案中,从0.5%至2.0%),消除了压制期间观察到的粘附(picking)和粘连(sticking)问题。在某些实施方案中,需要的润滑剂比如硬脂酸镁的量低至0.2%,或者甚至0.1%。助流剂和润滑剂的量的提高可通过相应地减少加入到制剂中的填充剂的量来抵消。

[0028] 在某些实施方案中,活性成分包含4-氨基-3-氰基喹啉化合物,比如来那替尼,特别是来那替尼马来酸盐,或其可药用盐。4-氨基-3-氰基喹啉化合物的合适的实例公开在美国专利No.6,002,008、6,288,082、6,297,258、6,384,051和7,399,865中。根据一个实施方案,来那替尼马来酸盐为活性成分。基于制剂的总重量计,所述活性成分占约10重量%至约70重量%,包括20-50重量%和约35重量%或41重量%。

[0029] 根据一个实施方案,在用颗粒外组分进一步加工之前,将表面调节剂喷雾到微粒颗粒内组分上。合适的表面调节剂包括,但不限于例如聚维酮、明胶、淀粉、羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。在一个实施方案中,聚维酮为表面调节剂。基于制剂的总重量计,所述表面调节剂占约1重量%至约15重量%,包括3-12重量%和5-10重量%。

[0030] 合适的填充剂(也称为“稀释剂”)是本领域已知的。例如,合适的填充剂包括,但不限于淀粉、糊精、蔗糖、山梨醇、糖精钠、乙酰泛舒钾、木糖醇、阿司帕坦、甘露醇、淀粉、PVP(聚乙烯吡咯烷酮)、低分子量HPC(羟丙基纤维素)、微晶纤维素(MCC)、低分子量HPMC(羟丙基甲基纤维素)、低分子量羧甲基纤维素、乙基纤维素、磷酸二钙、硅酸化微晶纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯、阿拉伯胶、糊精、蔗糖、硅酸铝镁和聚甲基丙烯酸酯。填充剂包括选自下述的试剂:微晶纤维素、淀粉、拉克替醇、乳糖、合适的无机钙盐、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸或其组合。基于制剂的总重量计,作为颗粒内组分的填充剂占约15重量%至约65重量%。在一个实施方案中,所述颗粒内填充剂为甘露醇和微晶纤维素的组合。基于制剂的总重量计,作为颗粒外组分的填充剂占约约4重量%至约25重量%。在一个实施方案中,颗粒外填充剂为微晶纤维素。

[0031] 合适的崩解剂是本领域已知的,包括但不限于琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸某些硅酸盐、碳酸钠、交聚维酮(交联PVP)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、淀粉羟乙酸钠、钾离子交换树脂、海藻酸钠、羧甲基纤维素钙、硅酸铝镁(Veegum)或其组合。在某些实施方案中,崩解剂为交聚维酮。基于制剂的总重量计,作为颗粒内组分的崩解剂占约0或0.5重量%至约8重量%,包括0或0.5-6重量%和0或0.5-50-5重量%。基于制剂的总重量计,作为颗粒外组分的崩解剂占约0或1重量%至约8重量%。

[0032] 助流剂用作制剂的颗粒内组分。合适的助流剂包括,但不限于胶态二氧化硅、滑石

粉、碳酸镁、硅酸钙、发烟二氧化硅、及其组合。在某些实施方案中，助流剂为胶态二氧化硅。使用的助流剂的量为基于制剂的总重量计0.2-8重量%，或0.2-5重量%，包括0.5-2重量%。

[0033] 润滑剂用作制剂的颗粒外组分。合适的润滑剂或助流剂包括例如硬脂酸酯、硬脂酰醇富马酸钠、镁盐和硬脂酸镁。在某些实施方案中，润滑剂为硬脂酸镁。使用的润滑剂的量为基于制剂总重量计0.2-4重量%，在某些实施方案中为0.5-3重量%。

[0034] 提供的组合物可以配制成单位剂型。这样的制剂是本领域普通技术人员所熟知的。在某些实施方案中，本发明提供包含作为片剂的固体剂型的制剂。在其它的实施方案中，本发明提供用于口服施用的溶液。在某些实施方案中，单位剂型包含5、10、20、25、40、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、or500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg、800mg、825mg、850mg、875mg、900mg、925mg、950mg、975mg、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg的来那替尼。在某些实施方案中，单位剂型包含5mg至500mg(包括端值)，或10mg至450mg(包括端值)的来那替尼。在某些实施方案中，单位剂型包含40mg、80mg、100mg、120mg、240mg、360mg或480mg。在某些实施方案中，单位剂型包含超过500mg的来那替尼。

[0035] 在某些实施方案中，当按照每日剂量约0.5至约1000mg/kg体重施用本发明的化合物，任选地每天分剂量两次至四次，或以缓释释放形式时，获得令人满意的结果。总每日剂量设计为约1至1000mg，优选约2至500mg。适于内部使用的剂型包括与固体或液体可药用载体密切混合的约0.5至1000mg的活性化合物。可以调节该剂量方案，以提供最佳治疗反应。例如，可以每日施用几次分剂量，或者可以如按照治疗情形的紧迫性需要相应地减少剂量。

[0036] 对于癌症的治疗，本发明的制剂可以与其它抗肿瘤物质或放射疗法组合施用。这些其它物质或放射治疗可以与本发明的化合物同时或不同时给予。这些组合治疗可以产生协同作用，引起功效提高。例如，本发明的化合物可以与下述物质组合使用：有丝分裂抑制剂比如紫杉酚或长春碱，烷化剂比如顺铂或环磷酰胺(cyclophosphamide)，抗代谢物比如5-氟尿嘧啶或羟基脲，DNA嵌入剂比如阿霉素或博来霉素，拓扑异构酶抑制剂比如依托泊苷或喜树碱，抗血管生成剂比如血管他丁和抗雌激素药比如他莫昔芬。

[0037] 基于来那替尼和在美国专利No.6,297,258中公开的其它4-氨基-3-氰基喹啉化合物所公开的结果，本发明的制剂用作有显著功效的抗肿瘤剂，其用于治疗新生物、抑制新生物生长或根除新生物。特别地，本发明的化合物用于治疗表达erbB2(Her2)致癌基因产生的受体蛋白的新生物、抑制该新生物生长或根除该新生物。

[0038] 3. 组合产品和组合施用：

[0039] 在某些实施方案中，本发明的组合物和其制剂可以单独施用，以治疗一种或多种如本文描述的病症，或者可以与用于治疗一种或多种如本文描述的病症的其它活性剂组合(无论同时或顺次)施用。因此，本发明的组合物或其制剂可以在施用一种或多种活性剂的同时、之前、或之后施用。

[0040] 在某些实施方案中，本发明的组合物除了包括来那替尼之外，还包括一种或多种不是来那替尼的其它活性剂。在某些实施方案中，本发明的制剂包括另一种抗癌化合物和来那替尼。

[0041] 在本发明的组合物中存在的另外的治疗剂的量将典型地不超过通常在包含该活性剂作为唯一治疗剂的组合物中施用的量。在本发明的某些实施方案中,另外的活性剂的量将为在包含该化合物作为唯一活性剂的组合物中通常存在的量的约50%至100%。

[0042] 4. 本发明的组合物的用途和试剂盒:

[0043] 提供的组合物及其制剂也可用于治疗包括癌症的病症。

[0044] 在更进一步的实施方案中,提供本发明的组合物及其制剂的兽医应用(例如,治疗家畜,例如马、狗、猫等)。因此,预期提供的制剂在类似于上述讨论用于人类对象的那些的兽医应用的用途。

[0045] 还应当理解,本发明的组合物及其制剂可以用于组合疗法中,即,本发明的本发明的组合物或其制剂可以在应用一种或多种其它期望的治疗剂或医学方法的同时、之前或之后施用。在组合方案中应用的具体组合疗法(治疗剂或方法)将考虑期望的治疗和/或方法的相容性与期望获得的治疗效果。还应当理解对于上述病症,施用的疗法可获得预期效果(例如,制剂以与用于治疗上述病症的另外的化合物同时施用),或者它们可以获得不同的效果(例如,控制任何不利作用)。如本文使用的,通常施用以治疗或预防特定疾病或病症的另外的治疗化合物被认为“适于待治疗的疾病或病症”。

[0046] 在其它的实施方案中,本发明的组合物及其制剂与单位剂量形式用于制备药物,包括,但不限于用于治疗癌症的药物。

[0047] 本发明更进一步涵盖包含本发明的组合物及其制剂,和容器(例如,箔或塑料包装,或其它合适的容器)的药物包装和/或试剂盒。任选地,在这样的试剂盒中另外提供使用说明书。

[0048] 为了更充分地理解本文描述的本发明,列举下述实施例。应当理解,这些实施例仅仅是用于示例的目的,而不应当被看作是以任何方式限制本发明。

[0049] 本发明的每个方面的所有特征都应用于全部其它方面,可在细节上作必要改动。

实施例

[0050] 实施例1. 通过流化床湿法制粒方法制备来那替尼马来酸盐制剂的包衣片剂

[0051] 制备来那替尼马来酸盐的可药用制剂:包含如下颗粒内组分的颗粒状物:(a)10-70重量%的来那替尼马来酸盐;(b)15-65重量%的甘露醇和微晶纤维素;(c)0.5-8重量%的交联维酮或交联羧甲基纤维素钠;(d)0.2-8重量%的胶态二氧化硅;和(e)5-15重量%的聚维酮。将该颗粒状物与如下颗粒外组分合并:(f)4-25重量%的微晶纤维素;(g)1-8重量%的交联维酮,和(h)0.5-3重量%的硬脂酸镁,然后将其压制成片剂或干填充到胶囊中。物质的这一范围和某些优选的范围显示如下在表1中:

[0052] 表1

[0053]

组分	重量%	重量%范围	重量%范围
颗粒内组分			
HKI-272 马来酸盐, 无水的	41	20-50	10-70
甘露醇		15-65	
微晶纤维素			5-35
交聚维酮/交联羧甲基纤维素钠	0.5-50	2-6	0.5-8
聚维酮	5-10	3-12	1-15
胶态二氧化硅	0.5-2.0	0.2-3	0.2-5
颗粒外组分			
微晶纤维素	4-25	4-25	4-25
交聚维酮/交联甲	1-8	1-8	1-8

[0054]

羧纤维素钠			
硬脂酸镁	0.5-3.0	0.2-3.5	0.2-4.0
总量(芯片)	1.1.1	1.1.2	1.1.3
膜包衣			
Opadry®			

[0055] 根据下述方法制备该制剂:

[0056] 1. 混合来那替尼马来酸盐、甘露醇、微晶纤维素和交聚维酮及二氧化硅。可以使用任何扩散或对流搅拌器。

[0057] 2. 将聚维酮溶于纯净水中。

[0058] 3. 使步骤1中的粉末混物流体化,并在合适的流化床制粒机和干燥器中,向其喷雾在步骤2中制备的溶液。

[0059] 4. 干燥该颗粒状物。

[0060] 5. 研磨该颗粒状物。

[0061] 6. 向步骤5中的颗粒状物加入微晶纤维素和交聚维酮,并混合。

[0062] 7. 向步骤6中的混合物加入硬脂酸镁,并混合。

[0063] 8. 将步骤7中的混合物压制期望强度的片剂。

[0064] 9. 使用期望颜色的Opadry II,向压制片施用薄膜包衣。

[0065] 10. 可选地,将该粉末混合物填充到胶囊壳中。

[0066] 实施例2. 示例性来那替尼马来酸盐制剂的单位剂型

[0067] 使用实施例1中描述的流化床法,由示例性的制剂制备来那替尼马来酸盐的不同单位剂量,如表2中概括的。

[0068] 表2

[0069]

组分	功能	颗粒状物 (wt/wt%)	40mg	80mg	240mg
			mg/片	mg/片	mg/片
颗粒内组分					
HKI-272 马来酸盐 ^a	活性剂	35.00	40.00	80.00	240.00
甘露醇 (Pearlitol 200 SD)	稀释剂	38.94	44.50	89.01	267.02
微晶纤维素 (Avicel PH 101)	稀释剂	10.56	12.07	24.14	72.41
交聚维酮	崩解剂	3.00	3.43	6.86	20.57
聚维酮 USP/K-25	表面调节剂	5.00	5.71	11.43	34.29
胶态 SiO ₂	助流剂	2.00	2.29	4.57	13.71
颗粒外组分					

[0070]

Avicel PH 101	稀释剂	1.50	1.71	3.43	10.29
交聚维酮	崩解剂	2.00	2.29	4.57	13.71
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	2.29	4.57	13.71
总量 wt.		100.00	114.29	228.57	685.71
膜包衣					
Opadry II (85F15443) 红	膜包衣	-	3.429(3%)	-	-
Opadry II (85F92177) 黄	膜包衣	-	-	6.82(3%)	-
Opadry II (85F94211) 粉	膜包衣	-	-	-	20.57(3%)
总片剂 wt.		-	117.714	235.42	706.28

[0071] ^a作为HKI-272游离碱的重量%。

[0072] 实施例3.通过在流化床中将聚维酮喷雾在颗粒内组分上制备靶向释放来那替尼马来酸盐的包衣片剂

[0073] 将示例性的靶向释放(TR)来那替尼制剂概括在表1中。

[0074] 表3

[0075]

组分	%wt/wt	40mg 片剂 (mg)	240mg 片剂 (mg)	功能
颗粒内组分				
HKI-272 马来酸盐, 无水的	35.00	40.00	240.00	活性剂
甘露醇	38.25	43.79	262.72	填充剂
微晶纤维素	12.75	14.50	86.99	填充剂
交聚维酮	3.00	3.43	20.57	崩解剂
聚维酮	5.00	5.71	34.29	表面调节剂
胶态二氧化硅	0.50	0.57	3.43	助流剂
颗粒外组分				
微晶纤维素	3.00	3.43	20.57	填充剂
交聚维酮	2.00	2.29	13.71	崩解剂
硬脂酸镁	0.50	0.57	3.43	润滑剂
总量(芯片)	100.00	114.29	685.71	
膜包衣				
Opadry®		3.43	20.57	膜包衣

[0076] 实施例4. 通过在流化床中将聚维酮喷雾在颗粒内组分上制备缓慢释放来那替尼马来酸盐的包衣片剂

[0077] 将示例性的缓慢释放(SR)来那替尼制剂概括在表4A和4B中。

[0078] 表4A

[0079]

组分名称	功能	%wt/wt	mg/片 240mg 片剂
颗粒内组分			
HKI-272 马来酸盐	活性剂	35.00	240.00
甘露醇 USP	填充剂	41.81	286.69
微晶纤维素 NF	填充剂	9.19	63.02
交聚维酮 NF	崩解剂		0
胶态二氧化硅, NF	助流剂	0.50	3.43
聚维酮 USP/K-25	粘合剂	10.00	68.57
纯净水, EP/BP/USP	溶剂		
颗粒外组分			
微晶纤维素 NF	填充剂	-	
交聚维酮 NF	崩解剂	0.50	3.43
硬脂酸镁, NF/Ph/EU (植物级)	润滑剂	3.00	20.57

[0080] 表4B

[0081]

组分	功能	颗粒状物 (wt/wt%)	40mg	80mg	240mg
			mg/片	mg/片	mg/片
颗粒内组分					
HKI-272	马来酸盐 活性物质	35.00	40.00	80.00	240.00
甘露醇 (Pearlitol 200 SD)	稀释剂	38.94	44.50	89.01	267.02
微晶纤维素 (Avicel PH 101)	稀释剂	10.56	12.07	24.14	72.41
交联羧甲基 纤维素钠	崩解剂	3.00	3.43	6.86	20.57
聚维酮 USP/K-25	表面调节 剂	5.00	5.71	11.43	34.29
胶态 SiO ₂	助流剂	2.00	2.29	4.57	13.71
颗粒外组分					
Avicel PH 101	稀释剂	1.50	1.71	3.43	10.29
交联羧甲基	崩解剂	2.00	2.29	4.57	13.71

[0082]

纤维素钠					
硬脂酸镁	润滑剂	2.00	2.29	4.57	13.71
总量 wt.		100.00	114.29	228.57	685.71
膜包衣					
Opadry II (85F15443) Red	膜包衣	-	3.429(3%)		-
Opadry II (85F92177) Yellow	膜包衣	-	-	6.86(3%)	-
Opadry II (85F94211) Pink	膜包衣	-	-	-	20.57(3%)
总片剂 wt.		-	117.714	235.43	706.28

[0083] 实施例5: 药物释放数据

[0084] 将实施例3和4中的来那替尼马来酸盐制剂的药物释放数据概括在表5中。在USP溶出装置2中, 使用900ml的0.1N HCl作为溶出介质, 进行片剂的溶出, 在 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 下的桨速度为 $50 \pm 1\text{rpm}$ 。在特定时间点采集样品, 并通过UV光谱仪在266nm进行分析。

[0085] 表5. 来那替尼马来酸盐制剂的溶出数据

[0086]

时间(分钟)	溶出%	
	TR 片剂制剂	SR 片剂制剂
15	47	24
30	83	43
45	99	64
60	99	82

[0087] 评价对象中施用单次口服剂量(240-mg片剂)之后靶向释放和缓慢释放制剂中来那替尼马来酸盐的平均药代动力学参数, 并概括在表6中。将靶向释放和缓慢释放制剂的平均浓度vs. 时间表概括在图1中。

[0088] 表6. 在进食条件下, 在健康对象中, 单次口服剂量(240-mg片剂)之后来那替尼马来酸盐制剂的平均药代动力学参数的总结

[0089]

平均值 \pm SD(CV%) [几何平均]	240mg TR (n=26)	240 mg SR (n=26)
C_{\max} (ng/mL)	$81.38 \pm 27.49(34)$ [77.13]	$82.21 \pm 29.73(36)$ [77.12]
T_{\max} (hr)	5.00 (3.00, 12.00)	6.00 (3.00, 12.00)
AUC	$1432 \pm 450(31)$ [1358]	$1474 \pm 4679(32)$ [1393]

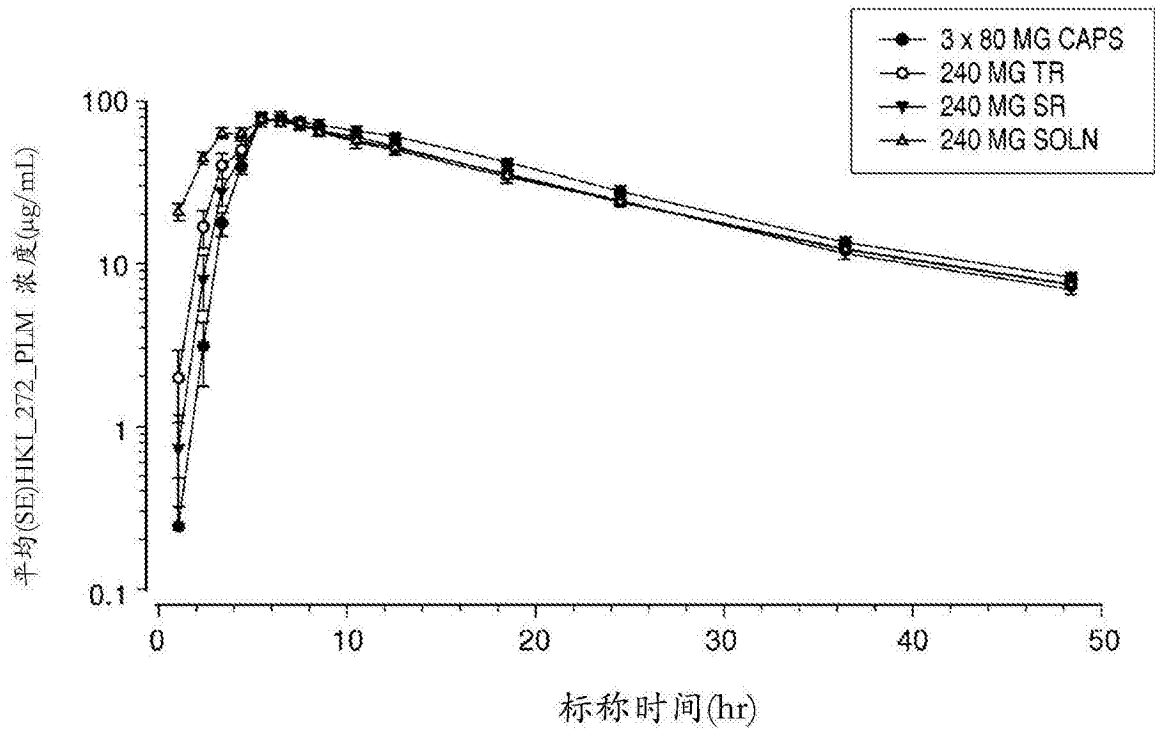


图1