



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106913529 B

(45) 授权公告日 2020.12.04

(21) 申请号 201611187268.6

(22) 申请日 2016.12.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106913529 A

(43) 申请公布日 2017.07.04

(66) 本国优先权数据
201510989708.9 2015.12.24 CN

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

(72) 发明人 郭辰宁 潘凯 刘凯 刘通

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103732227 A, 2014.04.16

CN 102791271 A, 2012.11.21

审查员 刘明

权利要求书1页 说明书9页 附图1页

(54) 发明名称

一种来那替尼或其可药用盐药物组合物的
制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种来那替尼或其可药用盐药物组合物的制备方法。具体而言,在制备含来那替尼颗粒过程中,保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下,或/和控制最终颗粒或药物组合物的含水量2%以下,可制得稳定性良好药物制剂,同时药物制剂展现好的溶出性质。

1. 一种用于制备颗粒的方法,所述颗粒含有来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物,所述方法包含在保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的条件下,将

- A) 来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物,
- B) 填充剂,
- C) 崩解剂,
- D) 粘合剂,

造粒的步骤,所述颗粒最终含水量为2%以下。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述颗粒最终含水量为1.8%以下。

3. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述颗粒最终含水量为1.6%以下。

4. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述造粒期间颗粒的最大含水量为8.5%以下。

5. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述造粒期间颗粒的最大含水量为6.5%以下。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的方法,其特征在于所述填充剂为一种或多种选自糖醇和水溶胀性添加剂。

7. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于所述填充剂选自至少一种或多种糖醇和至少一种或多种水溶性添加剂。

8. 根据权利要求6所述的方法,其特征在于所述糖醇选自甘露醇、木糖醇、赤藓糖醇,所述水溶胀性添加剂选自微晶纤维素、预胶凝淀粉、乳糖,淀粉。

9. 根据权利要求8所述的方法,其特征在于所述糖醇选自甘露醇,所述水溶胀性添加剂选自微晶纤维素。

10. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述崩解剂为交联聚维酮或交联羧甲基淀粉钠。

11. 根据权利要求10所述的方法,其特征在于所述崩解剂选自交联聚维酮。

12. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述粘合剂为聚维酮或羟丙基纤维素。

13. 根据权利要求12所述的方法,其特征在于所述粘合剂选自聚维酮。

14. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于所述来那替尼药学上可接受的盐为马来酸盐。

15. 一种药物组合物的制备方法,其特征在于包括权利要求1-14任一项所述的制备颗粒的步骤。

16. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于还包含将颗粒压片或填装胶囊的步骤。

17. 根据权利要求15所述的方法,其特征在于还包含造粒步骤后的包衣步骤,所用包衣剂为欧巴代、羟丙甲纤维素、乙基纤维素或聚乙烯醇。

18. 根据权利要求17所述的方法,其特征在于所用包衣剂选自欧巴代。

19. 一种药物组合物,由权利要求15-18任一项方法制备获得,其含有来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物,填充剂,崩解剂,粘合剂,润滑剂,其特征在于所述润滑剂为硬脂酸富马酸钠。

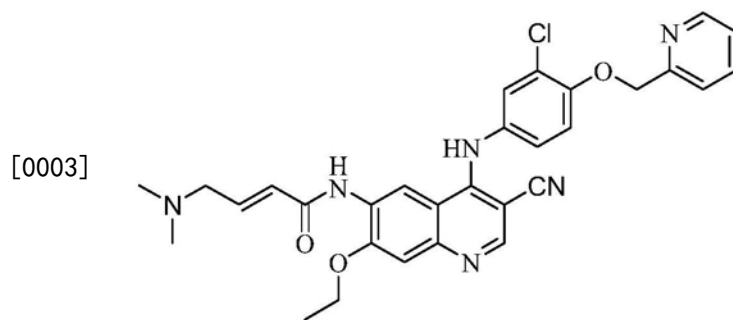
一种来那替尼或其可药用盐药物组合物的制备方法

技术领域

[0001] 本发明所述的含来那替尼等药物活性成分药用组合物的制备方法,通过控制造粒制备过程的颗粒最大含水量10%以下,或/和控制最终颗粒或组合物的含水量2%以下,可制得稳定性良好药物制剂,同时本发明方法制备的药物组合物具有较好溶出性质。

背景技术

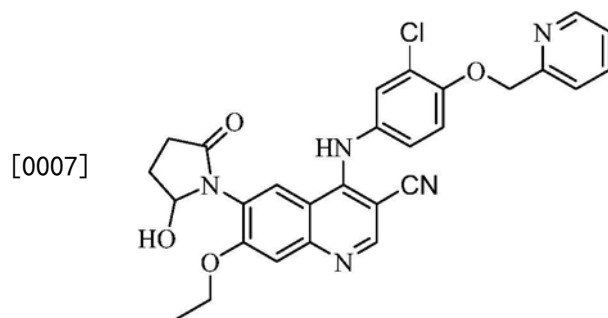
[0002] (E)-N-(4-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基氨基)-3-氰基-7-乙氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺,也称为来那替尼,具体结构如下,是一种特定的蛋白激酶抑制剂。



[0004] 研究表明在许多实体肿瘤中存在EGFR的高表达或异常表达。EGFR与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。EGFR的过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用,胶质细胞、肾癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、乳腺癌等组织中都有EGFR的过表达。在30%以上乳腺癌患者中可发现EGFR和HER2浓度升高。

[0005] 来那替尼是不可逆HER2/EGFR抑制剂,能有效抑制HER1和HER2酪氨酸激酶活性。从而抑制肿瘤细胞的生长。

[0006] 来那替尼具有良好的抑制肿瘤细胞生长的作用,但是来那替尼易于降解,稳定性差,尤其是在制成药物组合物后,由于多种辅料的存在,会加速来那替尼降解,其降解杂质的具体结构式如下。而在临床上应用,由于来那替尼杂质副作用大,通常来说,需要控制来那替尼制剂的降解杂质含量小于0.2%,因此,需要提供稳定性的来那替尼制剂对于本领域技术人员是一种挑战。



[0008] 专利CN 102724970公开了一种来那替尼马来酸盐片剂制剂的制备方法,但该方法仅仅是针对改善来那替尼在制粒过程中表现出的粘结性。也就是改善了来那替尼在制粒过

程中表现出的影响制粒的物理特性。而没有针对于来那替尼自身不稳定易于降解的化学特性。而仅仅改善制粒过程中的粘结性并不能保证最终制剂具有良好的稳定性和好的溶出性质。

发明内容

[0009] 本发明公开了一种来那替尼药物组合物制备方法,在制过程中,保持造粒期间颗粒最大含水量为10%以下,或/和最终所得颗粒的最大含水量为2%以下,可显著改善来那替尼药物组合物中活性成分的稳定性和其溶出性质。具体而言,在制备含有来那替尼颗粒过程中,保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的条件下,将

[0010] (A) 来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物,或其马来酸盐,

[0011] (B) 一种或多种选自糖醇和水溶胀性添加剂的填充剂,

[0012] (C) 崩解剂,

[0013] (D) 粘合剂,

[0014] 造粒的步骤。所得颗粒中活性成分来那替尼等化合物具有好的稳定性和溶出性质。

[0015] 为了进一步提高颗粒中活性成分的稳定性,可控制最终所得颗粒的最大含水量为2%以下(优选2%、1.8%、1.6%、1.4%、1.2%、1.0%、0.8%、0.6%、0.4%、0.2%)。

[0016] 本发明还提供来那替尼药物组合物的制备方法,保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的条件下,将(A)来那替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物,(B)一种或多种选自糖醇和水溶胀性添加剂的填充剂,(C)崩解剂,(D)粘合剂,造粒的步骤,再经过干燥、压缩所得颗粒等步骤,而制备得到含来那替尼药物组合物。控制最终所得药物组合物的最大含水量为2%以下(优选2%、1.8%、1.6%、1.4%、1.2%、1.0%、0.8%、0.6%、0.4%、0.2%),而进一步提高药物组合物的稳定性和其溶出性。

[0017] 本发明所述的含来那替尼药物组合物的制备方法,还包含造粒步骤后的包衣步骤。

[0018] 本发明所述的填充剂的选自糖醇、水溶胀性添加剂或其组合。用来改善化合物来那替尼稳定性的糖醇选自甘露醇、赤藓糖醇或木糖醇等,优选甘露醇。水溶胀性填充剂为预胶凝淀粉、胶凝淀粉、微晶(结晶)纤维素、玉米淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC-K100LV)、硫酸钙、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素(羧甲基纤维素)、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素钠)、大豆卵磷脂、低取代的羟丙基纤维素、黄耆胶粉和膨润土。

[0019] 本发明所述的崩解剂包括己二酸、海藻酸、胶凝淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、水合二氧化硅、柠檬酸钙、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、轻质无水硅酸、结晶纤维素(微晶纤维素)、合成硅酸铝、小麦淀粉、米淀粉、乙酸邻苯二甲酸纤维素、硬脂酸钙、低取代的羟丙基纤维素、玉米淀粉、黄耆胶粉、马铃薯淀粉、羟乙基甲基纤维素、羟丙基淀粉、预胶凝淀粉、富马酸单钠、聚维酮、无水柠檬酸、甲基纤维素或者磷酸二氢钙。其中,交聚维酮或羧甲基淀粉钠优选为本发明所述的崩解剂,更优选交聚维酮。

[0020] 本发明所述的粘合剂可以为聚乙酸乙烯酯树脂、乙酸邻苯二甲酸纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙基甲基纤维素2208、羟丙基甲基纤维素2906、羟丙基甲基纤维素2910、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙烯基吡咯烷

酮-乙酸乙烯酯共聚物、聚维酮,优选聚维酮或羟丙基纤维素,更优选聚维酮。

[0021] 本发明所使用的药用辅料,这些药用辅料种类为本技术领域人员所公知,药用辅料为助流剂、润滑剂、包衣中的一种或多种。

[0022] 本发明中所用的助流剂可以为水合二氧化硅(胶态二氧化硅)、轻质无水硅酸、结晶纤维素、合成硅酸铝、氧化钛、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、磷酸三钙、滑石粉、玉米淀粉或偏硅酸铝镁。

[0023] 本发明中所用的润滑剂可以为可可脂肪、巴西棕榈蜡、水合二氧化硅(胶态二氧化硅)、氢氧化铝干凝胶、甘油脂肪酸酯、硅酸镁、轻质无水硅酸、结晶纤维素、硬化油、合成硅酸铝、白蜂蜡、氧化镁、酒石酸钠钾、蔗糖脂肪酸酯、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸富马酸钠、硬脂醇、聚乙二醇40硬脂酸酯,优选硬脂酸富马酸钠、硬脂酸镁。

[0024] 本发明中所用的包衣剂可以为羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂或聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物RS和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体),糖类,其中糖类包括糖醇蔗糖、甘露醇,以及欧巴代(商品名),优选欧巴代。

[0025] 本发明所述造粒期间颗粒的最大含水量在10%以下(优选10%以下、9%以下、8.5%以下、8%以下、7.5%以下、7.0%以下、6.5%以下、6%以下或5%以下),或/和最终颗粒或组合物最终含水量在2%以下(优选2%、1.8%、1.6%、1.4%、1.2%、1.0%、0.8%、0.6%、0.4%、0.2%),从而可以显著增加药物组合物中活性成分的稳定性,减少降解杂质的产生,同时,提高来那替尼溶出性。

[0026] 本发明中,“在保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的条件下将组分造粒的步骤”指用含有化合物那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物、赋形剂及其它适当添加剂的混合物进行造粒,同时调节造粒条件,以便从造粒开始至完成将混合物和/或颗粒的最大含水量保持在10%以下,例如,同时调节造粒条件,其中从造粒机取样以便从造粒机取样的混合物和/或颗粒的含水量保持在10%以下。根据进行造粒的装置和环境,用于保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的造粒机的各参数(如进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积)可变化。如对于“保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下”的条件,制药领域的技术人员可容易地设定各造粒机的各参数条件以便在造粒机实现该条件和造粒环境。而本发明中,“颗粒最终含水量为2%以下”指制得颗粒后、经过干燥、而最终所得/使用颗粒(或称为药物组合物)所含的水分含量;同理“组合物最终含水量为2%以下”指制得本发明所述的剂型,如片剂、粉剂、胶囊等,其片剂和粉剂所含的水分量 and 胶囊中药物组合物所含的水分量。

[0027] 本发明涉及的颗粒或组合物水分测定的方法,为红外快速水分测定仪测定(测定温度105℃),该方法属于本领域技术人员所熟知的测定水分的常用方法,广泛应用于颗粒剂、片剂、粉剂等中水分含量测定。

[0028] 在造粒开始时、造粒期间和造粒完成时的任何阶段测量颗粒的含水量(%).为了在造粒期间某些中点测量颗粒的含水量(%),可将颗粒通过中断造粒操作收集,并且可以通过造粒机的取样口(如果有的话)收集。从在某些造粒阶段测量的颗粒含水量(%),预期在造粒条件不变的情况下连续造粒会导致颗粒含水量(%)超过10%,在这样的情况下,本领域技术人员通过调节影响颗粒含水量的各条件(如对于流化床造粒的进气温度、喷洒速

度、喷洒气压或者进气体积,或者对于高速搅拌造粒的加水量)可将颗粒的最大含水量(%)调节至不超过10%。因此,如果不提供造粒机的各参数(如进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积)作为“保持造粒期间颗粒的最大含水量(%)为10%以下的条件”,本领域技术人员以造粒期间颗粒的最大含水量(%)作为指标,可设定适合所用造粒机的各参数(如进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积),从而可实施本发明。前述通过取样设定造粒机的各参数(如进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积)可以在每次实施造粒时进行,或者可进行至少一次。应理解一旦制药领域技术人员发现在所用造粒机中保持造粒期间颗粒的最大含水量为10%以下的各参数(如进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积),他们可在下一次造粒中使用该设定值以实施造粒步骤而不需要取样。

[0029] 本发明所述的造粒方法可以为湿法造粒。湿法造粒为流化床造粒和高速搅拌造粒,优选流化床造粒。在制粒过程中通过控制粘合剂喷入速度及干燥温度保证制粒过程中的最大水分小于10%;另外,在包衣过程中,控制包衣剂喷速及干燥温度保证包衣过程中组合物的最大含水量小于10%。

[0030] 在流化床造粒的情况下,将化合物来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物等、赋形剂、崩解剂等药用辅料混合,通过将粘合剂水溶液喷在其上可将混合物造粒。以造粒期间颗粒的最大含水量(%)作为指标,本领域技术人员根据所用造粒机可适当设定造粒机的各参数,例如,进气温度、喷洒速度、喷洒气压或进气体积。例如,当在实验室水平(约1kg制粒规模)(流化床造粒机DPL-II(由重庆精工制药机械有限责任公司制造))进行造粒时,可将进气温度设定为约70°C至90°C;可将喷洒速度设定为6rpm至10rpm;可将喷洒气压设定为0.6至1.5bar。或者,当在商业规模生产水平(100kg规模)(FL-120(由上海华发制药机械有限公司制造))进行造粒时,可将进气温度设定为约70°C至90°C;可将喷洒速度设定400g/min至600g/min;可将喷气体积设定为500至750NL/min。

[0031] 在高速搅拌造粒的情况下,用搅拌桨伴随搅拌将纯水加至来那替尼、赋形剂、崩解剂、粘合剂等,然后可通过捏合将混合物造粒。以造粒期间颗粒的最大含水量(%)作为指标,本领域技术人员根据所用造粒机可适当设定造粒机的各参数,例如,纯水的添加率。

[0032] 将由此所得颗粒或组合物进行干燥步骤(如果需要)。对干燥方式无特殊限制,可为真空干燥或鼓风干燥或烘干或烤干。只要干燥颗粒直至最终含水量(干重法)为2.0%以下即可。例如,干燥温度是室温至100°C,优选70°C至90°C,干燥时间是几十分钟至几小时,优选在10分钟至30分钟等级。

[0033] 本发明所述的药物组合物剂型为固体制剂,优选片剂、粒剂、粉剂(包括精细的粒剂),或者胶囊剂,更优选胶囊、片剂。固体制剂可通过广泛已知的制备方法得到,制粒后最终干燥颗粒的最大含水控制2%以下,然后灌装胶囊或直接包装为颗粒剂。当剂型为片剂,在压片过程中控制压片环境湿度保证最终素片的含水量小于2%(2%以下),并通过对最终的组合物采用真空干燥法处理保证最终组合物的含水量小于2%。

[0034] 当本发明所述的药用组合物采用片剂时,可通过压缩如上所述获得的颗粒制备。可将压缩的压力在适当范围内确定,压力优选5至15kN。而且,片剂形状无特殊限制,优选扁豆形、圆盘形、圆形、椭圆形(如囊片)、泪滴形或多角形(如三角形或菱形)。可通过盘式包衣机(pan coater)喷洒包衣剂的混悬液/溶液的方式将制备的片剂进行包衣。在包衣完成后,再通过干燥过程将最终片剂的水分含量控制在2%以内。干燥温度可选择40-80°C,优选50-

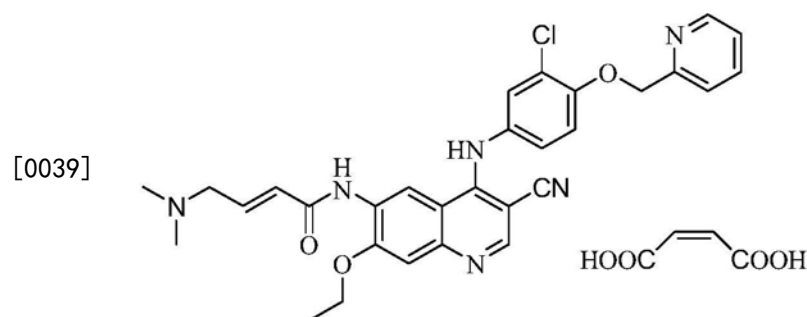
60℃。干燥方法可采用普通烘箱干燥或者真空干燥,优选真空干燥。

[0035] 当本发明药用组合物采用粒剂时,如上所述获得的颗粒可直接使用或者可通过适当技术造粒成期望的粒状。另外,可将由此制备的颗粒通过喷洒包衣剂的混悬液/溶液用包衣剂包衣。

[0036] 当本发明药用组合物采用粉剂时,可通过适当技术用如上所述获得的颗粒制备期望的粉剂或微粒。另外,可将由此制备的粉剂或微粒通过喷洒包衣剂的混悬液/溶液用包衣剂包衣。

[0037] 当本发明药用组合物采用胶囊剂时,可将前述颗粒或粉剂用胶囊填充。

[0038] 本发明所述的来那替尼可以为溶剂合物(包括水合物)或者药学上可接受的盐或者盐的溶剂合物(包括水合物)。药学上可接受的盐为盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、柠檬酸盐、氢碘酸盐、磷酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐和扁桃酸盐。其中,优选马来酸盐,特别优选马来酸盐的无水物,其结构如下。



[0040] 本发明所述的来那替尼或其可药用盐或溶剂合物等可按照US6002008、US6288082、US6297258、US6384051和US7399865中所述方法获得,或通过商业途径购得。

[0041] 通过本发明方法制备的药物组合物,表现出良好的稳定性,尤其是来那替尼降解杂质的增长速度显著减小。在长期稳定性试验中,40℃,相对湿度(RH)为75%条件下放置6个月,组合物中的来那替尼降解杂质增长小于0.2%。而在25℃,相对湿度(RH)为50%条件下放置24个月,组合物中的来那替尼降解杂质增长小于0.1%;同时,本发明方法制备的药物组合物,也表现出较好的溶出性、较快溶出速率(溶出实验开始后10min为溶出80%)。

[0042] 本发明还提供一种药物组合物,含有来那替尼或其药学上可接受的盐,或其溶剂合物,填充剂,崩解剂,粘合剂,润滑剂为硬脂酸富马酸钠。相对现有技术中药物组合物稳定性显著提高、其降解杂质明显减少。

附图说明

[0043] 图1:显示实施例1中马来酸来那替尼胶囊处方B1与处方A1的溶出对比曲线。

[0044] 图2:显示实施例4中马来酸来那替尼片处方D1的溶出曲线。

具体实施方式

[0045] 实施例1

[0046] 将来马来酸来那替尼、甘露醇、微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅按表1中的比

例,采用流化床制粒,以5%的聚乙烯吡咯烷酮为粘合剂,喷入粘合剂进行制粒,制粒完成后停止喷入粘合剂,对颗粒进行干燥。按表1中的比例加入硬脂富马酸钠。采用旋转总混机进行混合。将得到的总混颗粒灌装胶囊,制备胶囊剂。

[0047] 表1:马来酸来那替尼胶囊处方

成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)
马来酸来那替尼(无水的)	290	48.33
甘露醇	202	33.67
微晶纤维素	36	6.00
交联聚维酮	18	3.00
胶态二氧化硅	12	2.00
聚乙烯吡咯烷酮	30	5.00
硬脂富马酸钠	12	2.00
合计	600	100

[0049] 按以上处方,使用DPL-Ⅱ流化床(重庆精工制药机械有限责任公司制造)依照表2中的参数设定进行制粒。

[0050] 表2:流化床制粒参数

	制粒条件 A	制粒条件 B	制粒条件 C
进风温度	70℃	80℃	70℃
喷雾转速	8rpm	8rpm	7rpm
喷枪雾化压力	1.0bar	1.2bar	1.2bar
制粒过程的最大水分含量	10%	5%	9%

[0052] 继续将在不同条件下制粒的颗粒进行干燥,按表3所示采用相同的干燥参数,通过控制干燥时间使最终颗粒的含水量在0~2%之间,即下表3中的处方A1和B1和C。或者是最终颗粒的含水量在1~2%之间,即下表3中的处方A2和B2。

[0053] 表3:不同处方颗粒的最终水分含量

	高水分条件下颗粒		低水分条件下颗粒 1		制粒条件 C
	A1	A2	B1	B2	C
进风温度	70℃	70℃	70℃	70℃	70℃
物料温度	40℃	40℃	40℃	40℃	40℃

	干燥时间	14min	10min	8min	6min	10min
[0055]	干燥后的颗粒含量	0.44%	2.35%	0.42%	2.37%	0.37%

[0056] 将由此在各条件下制粒和干燥的颗粒与表1中处方量的硬脂富马酸钠混合,将混合物填充胶囊。将马来酸来那替尼胶囊装入高密度聚乙烯瓶内,放置稳定性试验考察降解产物的增加情况。结果如下表4:

[0057] 表4:马来酸来那替尼胶囊的稳定性考察

		A1	A2	B1	B2	C
	降解杂质含量 (%)					
[0058]	起始	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	40°C, RH75%加速 6M	0.35	0.79	0.15	0.65	0.18
	60°C加速 10d	0.43	1.02	0.21	0.94	0.22

[0059] 结果,通过A1与A2及B1与B2的对比,可以看到通过控制最终药物组合物的水分含量,可以显著提高制剂的稳定性,降低降解产物的量。通过A1和B1比较,采用本发明的制备方法,控制制粒过程中的最大含水量为10%同时控制最终制剂的含水量小于2%,所制的的制剂稳定性显著提高。证明采用本发明的制备方法制备的来那替尼胶囊稳定性良好。

[0060] 实施例2

[0061] 溶出度实验结果

[0062] 将实施例1的中处方B1与处方A1的马来酸来那替尼胶囊进行溶出度考察。在中国药典溶出度测定方法第二法浆法中,使用900mL的pH1.0的盐酸溶液作为溶出介质,进行胶囊剂的溶出度考察,溶出介质温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,浆速度为50rpm。在5,10,15,30,45min采集样品,并通过紫外光谱仪在266nm进行测定。

[0063] 本发明方法制备的马来酸来那替尼胶囊的溶出度测定结果及溶出曲线显示在图1中。纵坐标显示来那替尼的溶出率,横坐标显示时间(min)。结果显示本方法制备的来那替尼胶囊(B1)溶出迅速,在15min即可溶出80%以上,显著优于处方A1的胶囊,表现出较好的溶出性、较快溶出速率。

[0064] 实施例3

[0065] 将来那替尼、甘露醇、微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅按表1中的比例,采用流化床制粒,以5%的聚乙烯吡咯烷酮为粘合剂,喷入粘合剂进行制粒,制粒完成后停止喷入粘合剂,对颗粒进行干燥。按表1中的比例加入硬脂富马酸钠。采用旋转总混机进行混合。将得到的总混颗粒灌装胶囊,制备胶囊剂。

[0066] 表5:马来酸来那替尼片处方

[0067]	成分	单位剂量 (mg)	比例 (%)
	马来酸来那替尼(无水的)	290	36.25

甘露醇	335	41.88
微晶纤维素	60	7.50
交联聚维酮	25	3.13
胶态二氧化硅	16	2.00
聚乙烯吡咯烷酮	42	5.25
交联聚维酮	16	2.00
硬脂富马酸钠	16	2.00
合计	800	100

[0068] 按以上处方,使用DPL-Ⅱ流化床(重庆精工制药机械有限责任公司制造)依照表2中的参数设定进行制粒。

[0069] 表6:流化床制粒参数

	制粒条件C	制粒条件D
进风温度	70℃	80℃
喷雾转速	8rpm	8rpm
喷枪雾化压力	1.0bar	1.2bar
制粒过程的最大水分含量	12.33%	6.42%

[0071] 继续将在不同条件下制粒的颗粒进行干燥,按表7所示采用相同的干燥参数,通过控制干燥时间使最终颗粒的含水量在0~2%之间,最终的颗粒水分如表3所示。

[0072] 表7:不同处方颗粒的最终水分含量

	高水分条件颗粒	低水分条件颗粒
进风温度	70℃	70℃
物料温度	40℃	40℃
干燥时间	13min	9min
干燥后的颗粒含量	0.40%	0.33%

[0074] 将干燥后的颗粒与颗粒外组分交联聚维酮和硬脂富马酸钠混合混合,将混合物用单冲压片机(19.2mm*10mm异形冲)压成片剂。随后,用高效包衣机(加拿大O'hara制造)将这些片剂用主要由聚乙烯醇组成的15w/v%包衣剂混悬液(OPADRY)各自薄膜包衣,使在各片剂中包衣的量为20mg。

[0075] 包衣过程中,依照表8参数控制包衣过程,使包衣过程中片剂的最大含水量控制在10%以下。

[0076] 表8:包衣过程中参数设定

	包衣参数
进风温度	50℃
喷雾速度	6g/min
出风温度	40℃
包衣过程中的最大水分含量	3.5%

[0078] 将包衣后的片剂采用小型旋转真空干燥机进行干燥,干燥温度50℃,通过控制干燥时间使最终片剂的含水量在0~2%之间,如下表9中的C1和D1。或者是最终片剂的含水量

在1~2%之间,即下表9中的C2和D2。

[0079] 表9:不同处方片剂最终水分含量

[0080]	高水分条件片剂		低水分条件片剂	
	C1	C2	D1	D2
干燥后的颗粒含量	0.25%	1.58%	0.22%	1.68%

[0081] 将干燥后的来那替尼片装入高密度聚乙烯瓶内,放置稳定性试验考察降解产物的增加情况。结果如下表10:

[0082] 表10:马来酸来那替尼片的稳定性考察

[0083]	降解杂质含量 (%) 放样条件	C1	C2	D1	D2
		起始	0.03	0.03	0.03
	40°C, RH75%加速 6M	0.25	0.68	0.14	0.58
	60°C加速 10d	0.35	0.97	0.18	0.83

[0084] 结果,通过C1与C2及D1与D2的对比,可以看到通过控制最终药物组合物的水分含量,可以显著提高制剂的稳定性,降低降解产物的量。通过C1和D1比较,采用本发明的制备方法,控制制粒过程中的含水量为6.42%同时控制最终制剂的含水量小于1%,所制的的制剂稳定性显著提高,证明采用本发明的制备方法制备的来那替尼片稳定性良好。

[0085] 实施例4

[0086] 溶出度实验结果

[0087] 将实施例3的来那替尼片进行溶出度考察。在中国药典溶出度测定方法第二法浆法中,使用900mL的pH1.0的盐酸溶液作为溶出介质,进行胶囊剂的溶出度考察,溶出介质温度 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$,浆速度为50rpm。在5,10,15,30,45min采集样品,并通过紫外光谱仪在266nm进行测定。

[0088] 本发明方法制备的来那替尼片的溶出度测定结果及溶出曲线显示在图2中。纵坐标显示来那替尼的溶出率,横坐标显示时间(min)。结果显示本方法制备的来那替尼胶囊溶出迅速,在15min即可溶出80%以上,表现出较好的溶出性、较快溶出速率。

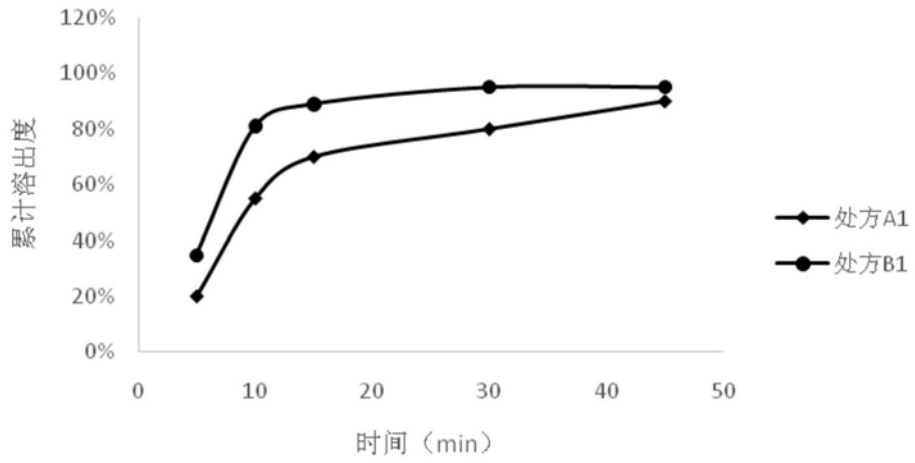


图1

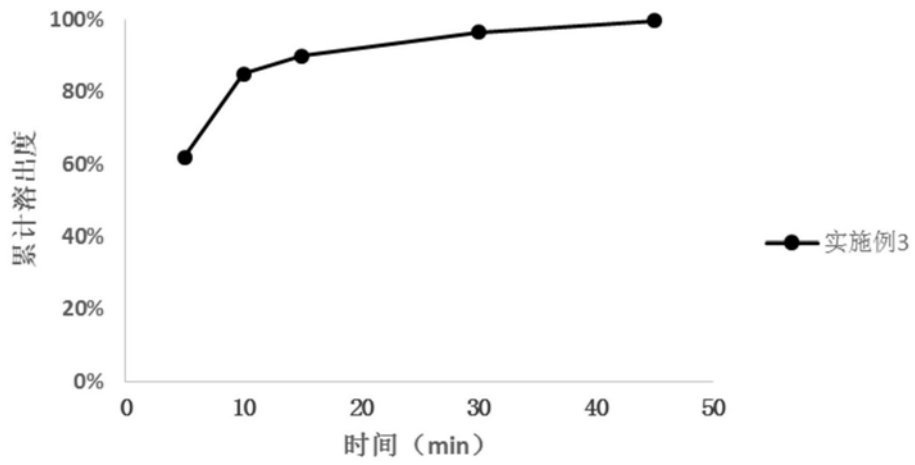


图2