



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106831710 A

(43) 申请公布日 2017. 06. 13

(21) 申请号 201510889131. 4

(22) 申请日 2015. 12. 07

(71) 申请人 常州爱诺新睿医药技术有限公司

地址 213022 江苏省常州市新北区河海西路
106 号

(72) 发明人 张席妮 熊志刚 周涛 易果

(51) Int. Cl.

C07D 401/12(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

A61K 9/14(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

权利要求书3页 说明书13页 附图3页

(54) 发明名称

一种无定型来那替尼或其药学上可接受的盐
与药用辅料的固体分散体及其制备方法

(57) 摘要

一种无定型来那替尼,其特征在于 X- 射线粉末衍射光谱中无来那替尼的特征峰。一种无定型来那替尼马来酸盐,其特征在于 X- 射线粉末衍射光谱中无来那替尼马来酸盐的特征峰。一种无定型来那替尼或其药学上可接受的盐的无定型状态的制备方法及其与药用辅料的固体分散体及其制备方法,其中,来那替尼或其药学上可接受的盐为无定型态。本发明的来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料的固体分散体稳定性及分散性良好,增加了来那替尼或其盐的溶出度,更有利于提高药物制剂的生物利用度和机体对药物的吸收,在加速试验条件下,能保持良好的物理及化学稳定性。本发明的无定型固体分散体制备方法操作简单,成本低廉,重现性好,易于实现,适合工业化生产。

1. 一种无定型来那替尼。

2. 一种无定型来那替尼,其特征在於,X-射线粉末衍射光谱中无来那替尼的特征峰。

3. 一种无定型来那替尼的制备方法,包括如下步骤:

将来那替尼用溶剂溶解后,溶解温度为 $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$,形成含来那替尼的溶液,其中,来那替尼与溶剂的重量比为 $0.001\sim 100:1$;

除去步骤1)所得到的溶液中的溶剂,或将得到的溶液迅速降温,又或者快速加入不良溶剂,进行析晶,得到来那替尼的无定型形态。

4. 根据权利要求3中无定型来那替尼的制备方法,其特征在於,步骤1)中的溶剂选自醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种。

5. 根据权利要求3中无定型来那替尼的制备方法,其特征在於,步骤2)除去溶剂的方法选自:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥中的至少一种。

6. 一种无定型来那替尼马来酸盐。

7. 一种无定型来那替尼马来酸盐,其特征在於,X-射线粉末衍射光谱中无来那替尼马来酸盐的特征峰。

8. 一种无定型来那替尼马来酸盐的制备方法,包括如下步骤:

将来那替尼用溶剂溶解后,溶解温度为 $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$,形成含来那替尼的溶液,其中,来那替尼与溶剂的重量比为 $0.001\sim 100:1$;

除去步骤1)所得到的溶液中的溶剂,或将得到的溶液迅速降温,又或者快速加入不良溶剂,进行析晶,得到来那替尼的无定型形态。

9. 根据权利要求8中无定型来那替尼的制备方法,其特征在於,步骤1)中的溶剂选自醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种。

10. 根据权利要求8中无定型来那替尼的制备方法,其特征在於,步骤2)除去溶剂的方法选自:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥中的至少一种。

11. 一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,其特征在於,所述固体分散体包含来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料,两者的重量比为 $1:0.1\sim 100$,其中,所述的来那替尼或其药学上可接受的盐为无定型态,所述固体分散体的X-射线粉末衍射光谱中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼或其盐晶体的特征峰。

12. 根据权利要求11所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,其特征在於,所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

13. 根据权利要求11所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,其特征在於,所述药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮,聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、离子交换树脂和胶原蛋白中的至少一种。

14. 一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,包括如下步骤:

将来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料混合,加热至药用辅料熔融;其中,来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的重量比为1:0.1~100;

混合均匀后冷却,将得到的混合物粉碎,得到无定型态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体。

15. 根据权利要求14所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述药用辅料选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

16. 根据权利要求14所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述的药用辅料选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮,聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖和胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素中的至少一种。

17. 一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,包括如下步骤:

将来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料在溶剂中混合,混合温度为-50~150°C,形成含来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料的溶液或悬浮液,其中,来那替尼或其药学上可接受的盐与溶剂的重量比为0.001~100:1,来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的重量比为1:0.1~100;

除去步骤1)得到的溶液或悬浮液中的溶剂,得到无定型态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体。

18. 根据权利要求17所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述药用辅料选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

19. 根据权利要求17所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述的药用辅料选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮,聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、离子交换树脂和胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素中的至少一种。

20. 根据权利要求17所述的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,其特征在于,步骤1)所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种;步骤2)除去溶剂的方法包括:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。

21. 一种药用组合物,其特征在于,所述药用组合物含有无定型来那替尼和两种或两种

以上的药学上可接受的辅料,所述药用辅料中的至少一种选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

22. 根据权利要求21所述的药用组合物,其特征在于,所述药用组合物中的药用辅料中的至少一种选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、微晶纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、胶原蛋白、环糊精、乳糖、半乳糖、D-甘露醇、山梨醇、木糖醇、尿素中的至少一种。

23. 如权利要求21-22的任一所述的组合物用于制备治疗非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌药物的用途。

一种无定型来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体及其制备方法

[0001]

技术领域

[0002] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种无定型来那替尼和无定型来那替尼马来酸盐,还涉及一种无定型来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,又涉及一种含有无定型来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的药用组合物及其制备方法。

[0003]

背景技术

[0004] 来那替尼(Neratinib,又称HKI-272),化学名为(2E)-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,是Wyeth公司开发的一种不可逆表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂。来那替尼是继拉帕替尼之后针对HER2和HER1多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂,是一种不可逆的泛ErbB受体酪氨酸激酶抑制剂,能选择性抑制EGFR家族中HER-1和HER-2(IC50分别为92nmol/L和59nmol/L)。临床研究表明,它对非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌均有明显治疗效果。

[0005] 虽然来那替尼的疗效显著,但仍然存在一些缺陷。专利US008173814B2公开了来那替尼马来酸盐的三种晶型:Form I(无水来那替尼马来酸盐)、Form II型(一水合来那替尼马来酸盐)和Form III(部分水合来那替尼马来酸盐),但并未见无定型的报道。该药物用于制剂的是马来酸盐晶型Form II,虽然Form II是热力学稳定的晶型,稳定型良好,但从该晶型在水中的溶解度极低,近弱酸性条件下,溶解度仅为0.43毫克/毫升。因此,该药物为难溶性药物,其极低的水溶性严重影响了药物的生物利用度。

[0006] 药物的固体形态直接影响原料药的溶解速率、制剂的溶出度和生物利用度,为了提高药物的生物利用度,降低用量、降低毒副作用,通常会开发药物的新的固体形态,因此,开发该药物溶解性更好、生物利用度更高的固体形式就显得很有必要。

[0007] 药物的固体形态除晶态外,还有无定型状态,药物的无定型状态作为固体物质的一种特殊形态,在药物制备中有着重要的用途。无定型态药物不仅可以广泛应用于药物制剂中,而且可以通过多种技术手段和方法提高无定型态药物的稳定性,使之成为具有优良品质的药物。

[0008] 由于来那替尼在生物利用度方面的不足和无定型药物活性成分在药物制剂方面的良好的应用前景,寻找新的无定型来那替尼及其制备方法就显得十分必要。

[0009]

发明内容

[0010] 本发明的目的是提供一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分

散体及其制备方法,得到稳定性及分散性良好的无定型态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,增加了来那替尼或其盐的溶出度,该制备方法不受干燥过程的限制,也不受溶剂种类和溶剂量的限制,操作简便,成本低廉,易于实现,可实现工业化生产。

[0011] 为了达到上述目的,本发明的技术方案如下:

一种无定型来那替尼,制备方法包括如下步骤:

1)将来那替尼用溶剂溶解后,溶解温度为 $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$,形成含来那替尼的溶液,其中,来那替尼与溶剂的重量比为 $0.001\sim 100:1$;

2)除去步骤1)得到的溶液中的溶剂,或将步骤1)得到的溶液迅速降温,又或者快速加入不良溶剂,进行析晶,得到来那替尼的无定型形态。

[0012] 又,步骤1)所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种,步骤2)除去溶剂的方法包括:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。

[0013] 一种无定型来那替尼马来酸盐,制备方法包括如下步骤:

1)将来那替尼马来酸盐用溶剂溶解后,溶解温度为 $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$,形成含来那替尼马来酸盐的溶液,其中,来那替尼或其药学上可接受的盐与溶剂的重量比为 $0.001\sim 100:1$;

2)除去步骤1)得到的溶液中的溶剂,或将步骤1)得到的溶液迅速降温,又或者快速加入不良溶剂,进行析晶,得到来那替尼马来酸盐的无定型形态。

[0014] 又,步骤1)所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种,步骤2)除去溶剂的方法包括:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。

[0015] 一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,该固体分散体包含来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料,两者的重量比为 $1:0.1\sim 100$,其中,所述的来那替尼或其药学上可接受的盐为无定型态,所述固体分散体的X-射线粉末衍射光谱中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼或其盐的晶体的特征峰。

[0016] 进一步,所述药用辅料选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

[0017] 优选地,所述的药用辅料选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、离子交换树脂和胶原蛋白中的至少一种。

[0018] 本发明的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,包括如下步骤:

1) 将来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料混合,加热至药用辅料熔融;其中,来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的重量比为 $1:0.1\sim 100$;

2) 混合均匀后冷却,将混合物粉碎,得到无定型态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体。

[0019] 进一步,所述药用辅料选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材

料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

[0020] 优选地,步骤1)中所述的药用辅料选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖和胶原蛋白中的至少一种。

[0021] 本发明提供另一种来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法,包括如下步骤:

1) 将来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料在溶剂中混合,混合温度为 $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$,形成含来那替尼或其盐和药用辅料的溶液或悬浮液,其中,来那替尼或其药学上可接受的盐与溶剂的重量比为 $0.001\sim 100:1$,来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的重量比为 $1:0.1\sim 100$;

2) 除去步骤1)得到的溶液或悬浮液中的溶剂,得到无定型态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体。

[0022] 进一步,所述药用辅料选自稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、成膜材料、包衣材料和胶囊材料中的至少一种。

[0023] 优选地,步骤1)中所述的药用辅料选自羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、微晶纤维素、聚乙二醇、乙基纤维素、脂质体、甲基丙烯酸共聚物、聚醋酸乙烯、羧甲基乙基纤维素、羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、聚丙烯酸树脂、聚羧乙烯、藻酸盐、卡拉胶、羧基乙酸内酯、树胶、聚乙烯醇、预胶化淀粉、交联淀粉、羧甲基淀粉钠、糊精、聚环氧乙烷、壳聚糖、几丁聚糖、离子交换树脂和胶原蛋白中的至少一种。

[0024] 又,步骤1)所述溶剂选自含12个以下碳原子的醇类、酚类、醚类、卤代烃、酮类、醛类、腈类、酰胺、砒、亚砒、羧酸和水中的至少一种,步骤2)除去溶剂的方法包括:蒸发、真空蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥、热熔挤出、过滤、离心或搅拌薄膜干燥。

[0025] 本发明中的固体分散体是指混合物、复合物、共聚物、共沉淀物、共晶、固体分散体、溶剂合物和水合物。

[0026] 本发明的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,使用Cu-K α 辐射,以度 2θ 表示的X-射线粉末衍射光谱中扣除药用辅料的背景峰无来那替尼结晶态的特征峰,表明来那替尼或其药学上可接受的盐为无定型状态。现有技术中一般使用来那替尼的结晶态,未见其无定型态的报道。一般由于晶态物质分子的有序和周期性排列,降低了分子间相互作用的能量,能量较低,而本发明的来那替尼或其药学上可接受的盐为无定型态,分子处于高度无序状态,物质的表面自由能更大,固体物质中的分子较晶态固体物质中的分子有更高的能量,更容易分散,增加其溶出度,提高来那替尼或其盐的生物利用度。

[0027] 本发明将来那替尼或其药学上可接受的盐和药用辅料混合均匀后,使用“固体分散剂”法,通过药用辅料的多聚体网状结构将药物分子阻隔,抑制结晶的发生,使其保持分散和无定型状态。本发明采用应用广泛、价格低廉、溶解性好的药用辅料,这些药用辅料与来那替尼或其药学上可接受的盐混合,配合蒸发、喷雾干燥、冷冻干燥和热熔挤出等技术可以得到来那替尼或其药学上可接受的盐的无定型形式,增加本发明来那替尼或其药学上可

接受的盐的固体分散体中的来那替尼或其药学上可接受的盐的无定型态的稳定性。

[0028] 本发明选用在药学上应用广泛的、价格低廉的辅料,得到来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体,易于开发制剂配方,本发明的制备方法不受干燥过程的限制,也不受溶剂种类和溶剂量的限制,操作简便,成本低廉,易于实现,可实现工业化生产。

[0029] 与现有技术相比,本发明的有益效果是:

1) 本发明制备的无定型来那替尼和无定型来那替尼马来酸盐具有较好的稳定性,与晶型相比,具有更高的溶解度和溶出速度,更有利于机体对药物的吸收,提高药物的生物利用度,使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用。

[0030] 2) 本发明制备的无定型来那替尼或其盐与药用辅料的固体分散体具有高度分散性及稳定性,在制成固体制剂后,经过崩解可使药物粒子的分散程度更好,分散及溶出速度更快,有利于药物的吸收。因此,无定型状态药物的溶出度明显增加,更有利于机体对药物的吸收,提高药物的生物利用度,使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用。

[0031] 3) 本发明无定型状态的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的固体分散体的制备方法不受干燥过程的限制,也不受溶剂种类和溶剂量的限制,操作简便,成本低廉,易于实现,可实现工业化生产。

[0032] 4) 本发明制备的无定型状态的来那替尼或其盐与药用辅料的固体分散体在加速试验条件下($40 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $75\% \pm 5\%$),能保持良好的物理稳定性和化学稳定性。因此,本发明将会有广阔的应用前景。

[0033]

附图说明

[0034] 图1为本发明实施例1的无定型来那替尼的X-射线粉末衍射图。

[0035] 图2为本发明实施例2的无定型来那替尼马来酸盐的X-射线粉末衍射图。

[0036] 图3为本发明实施例3的无定型来那替尼和聚维酮-K30的固体分散体的X-射线粉末衍射图。

[0037]

具体实施方式

[0038] 以下结合具体实施例对本发明作进一步说明,但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

[0039] 本发明所述的X-射线粉末衍射图在Ultima IV X-射线衍射仪上采集。本发明所述的X-射线粉末衍射的方法参数如下:

X-射线粉末参数:Cu-K α

K α (Å):1.5418

电压:40千伏

电流:40毫安

发散狭缝:自动

扫描模式:连续

扫描范围:自2.0至60.0度

取样步长:0.0200度

扫描速率:60度/分钟

实施例1

将来那替尼(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60℃搅拌溶清。将上述溶液迅速降温到-10℃,析出白色固体,过滤,干燥,得到无定型来那替尼游离碱,X-射线粉末衍射图如图1所示,X-射线粉末衍射图中无来那替尼晶型的特征峰。

[0040]

实施例2

将来那替尼马来酸盐(50毫克)溶于乙醇(600微升)和水(600微升)中,在40℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中缓慢浓缩至干,得到白色固体,得到无定型来那替尼马来酸盐,X-射线粉末衍射图如图2所示,X-射线粉末衍射图中无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0041]

实施例3

将来那替尼马来酸盐(5克)和聚维酮K30(10克)加入水(300毫升)中,加热到60℃搅拌溶清。将上述溶液用JISL微型喷雾干燥机LSD-48干燥,维持进口温度60℃、出口温度50℃,收集出口物料,得到白色固体,进一步真空干燥得到无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮-K30的固体分散体。X-射线粉末衍射图如图3所示,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0042]

实施例4

将来那替尼马来酸盐(1克)和羟丙甲基纤维素E50(0.2克)加到水(10毫升)中,加热到40℃搅拌溶清。将上述溶液冷冻干燥,得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与羟丙甲基纤维素E50的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0043]

实施例5

将来那替尼(1克)和聚乙二醇8000(50克)加热到熔融,搅拌下迅速冷却到室温,得到白色固体。将上述固体粉碎,得到白色粉末状固体,即无定型来那替尼与聚乙二醇8000的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0044]

实施例6

将来那替尼(1克)和聚乙二醇10000(100克)加热到240℃,混合均匀,迅速冷却到室温,得到白色固体。将上述固体粉碎,得到白色粉末状固体,即无定型来那替尼与聚乙二醇10000的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0045]

实施例7

将来那替尼(1克)、正丙醇(20克)和脂质体(4克)的混合物加热到90℃,搅拌,混合均匀,真空蒸发除去溶剂,冷却到室温得到白色固体,即无定型来那替尼与脂质体的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0046]

实施例8

将来那替尼氢马来酸盐(1克)、甲醇(20克)和甲基丙烯酸共聚物A型(4克)的混合物加热到50℃,搅拌,溶清,真空蒸发除去溶剂,冷却到室温得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与甲基丙烯酸共聚物A型的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0047]

实施例9

将来那替尼(1克)、正丙醇(20克)和乙基纤维素(2克)的混合物加热到30℃,搅拌,混合均匀,真空蒸发除去溶剂,冷却到室温得到白色固体,即无定型来那替尼与乙基纤维素的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0048]

实施例10

将来那替尼马来酸盐(1克)、甲醇(20克)和羟丙基纤维素SSL(4克)的混合物加热到30℃,搅拌溶清,真空蒸发除去溶剂,冷却到室温得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与羟丙基纤维素SSL的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0049]

实施例11

将来那替尼马来酸盐(1克)、甲醇(20克)、水(10克)和聚醋酸乙烯(4克)的混合物加热到30℃,搅拌溶清,真空蒸发除去溶剂,冷却到室温得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与聚醋酸乙烯的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0050]

实施例12

将来那替尼(50毫克)和聚丙烯酸树脂Eudragit L100(100毫克)加入到甲醇(750微升),室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与聚丙烯酸树脂Eudragit L100的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图如图2所示,X-射线粉末衍射图中扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0051]

实施例13

将来那替尼(50毫克)和聚丙烯酸树脂Eudragit S100(5毫克)加入到甲醇(4毫升)和乙酸乙酯(1毫升),-30℃下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,搅拌下析出白色固体,即无定型来那替尼与聚丙烯酸树脂Eudragit S100的固体分散

体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0052]

实施例14

将来那替尼(50毫克)和聚羧乙烯Carbomer 940(50毫克)加入到甲醇(4毫升)和四氢呋喃(1毫升),-30℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,搅拌下析出白色固体,即无定型来那替尼与聚羧乙烯Carbomer 940的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0053]

实施例15

将来那替尼(50毫克)和预胶化淀粉Pharma-Gel(100毫克)加入到甲醇(4毫升)和水(1毫升),室温下混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,搅拌下析出白色固体,即无定型来那替尼与Pharma-Gel预胶化淀粉的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0054]

实施例16

将来那替尼(50毫克)和高支链交联淀粉(50毫克)加入到甲醇(4毫升)和水(1毫升),室温下搅拌溶清,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,搅拌下析出白色固体,即无定型来那替尼与高支链交联淀粉的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0055]

实施例17

将来那替尼(50毫克)和羧甲基纤维素钠SCMC(500毫克)加入到二甲基亚砷(5毫升),室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与羧甲基纤维素钠SCMC的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0056]

实施例18

将来那替尼(50毫克)和几丁聚糖(500毫克)加入到乙醇(5毫升),室温下搅拌溶清,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与几丁聚糖的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0057]

实施例19

将来那替尼(50毫克)和羧甲基淀粉钠ExploTab(500毫克)加入到乙醇(5毫升),室温下搅拌混合均匀,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与羧甲基淀粉钠ExploTab的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0058]

实施例20

将来那替尼(50毫克)和藻酸盐E401(500毫克)加入到乙醇(5毫升),室温下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与藻酸盐E401的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0059]

实施例21

将来那替尼(50毫克)和羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯Agucoat CPD(5克)悬浮于甲醇(30毫升),加热到50℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去大部分溶剂,过滤,干燥,得到白色固体,即无定型来那替尼与羧甲基纤维素邻苯二甲酸酯Agucoat CPD的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0060]

实施例22

将来那替尼(50毫克)和卡拉胶E407(500毫克)悬浮于甲醇(30毫升),加热到50℃搅拌混合均匀,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去大部分溶剂,过滤,干燥,得到白色固体,即无定型来那替尼与卡拉胶E407的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0061]

实施例23

将来那替尼(50毫克)和壳聚糖(5克)悬浮于甲醇(50毫升),加热到50℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去大部分溶剂,过滤,干燥,得到白色固体,即无定型来那替尼与壳聚糖的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0062]

实施例24

将来那替尼(30毫克)和聚丙烯酸树脂 Eudragit E100(30毫克)溶于正丙醇(600微升)和N,N-二甲基甲酰胺(600微升)中,加热到50℃搅拌溶清,将上述溶液降温到10℃,析出白色固体,过滤,干燥,得到无定型来那替尼与聚丙烯酸树脂 Eudragit E100的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0063]

实施例25

将来那替尼(30毫克)和胶原蛋白Peptan(300毫克)溶于正丙醇(600微升)和乙腈(600微升)中,加热到50℃搅拌溶清。将上述溶液降温到10℃,析出白色固体,过滤,干燥,得到无定型来那替尼与胶原蛋白Peptan的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0064]

实施例26

将来那替尼(30毫克)和树胶Galactosol(300毫克)溶于正丙醇(600微升)和甲醇(600微升)中,加热到50℃搅拌溶清。将上述溶液降温到10℃,析出白色固体,过滤,干燥,得到无

定型来那替尼与树胶Galactosol的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0065]

实施例27

将来那替尼马来酸盐(30毫克)和羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯HPMCP(30毫克)加入到乙醇(750微升)和水(750微升),加热到80℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯HPMCP的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0066]

实施例28

将来那替尼马来酸盐(30毫克)和离子交换树脂Amberlite IR-120(300毫克)加入到乙醇(750微升)和水(750微升),加热到80℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到棕色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与离子交换树脂Amberlite IR-120的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0067]

实施例29

将来那替尼(30毫克)和羧基乙酸内酯(300毫克)加入到乙醇(750微升)和水(750微升),加热到80℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到棕色固体,即无定型来那替尼与羧基乙酸内酯的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0068]

实施例30

将来那替尼(30毫克)和糊精Maltrin M100(300毫克)加入到乙醇(750微升)和水(750微升),加热到80℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到棕色固体,即无定型来那替尼与糊精Maltrin M100的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0069]

实施例31

将来那替尼马来酸盐(30毫克)和羧甲基纤维素钠SCMS(3毫克)加入到水(30毫升),加热到100℃搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与羧甲基纤维素钠SCMC的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0070]

实施例32

将来那替尼马来酸盐(30毫克)和β-环糊精(30毫克)加入到甲醇(300微升)和水(300微升),室温下搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼马来酸盐与β-环糊精的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0071]

实施例33

将来那替尼(30毫克)和羧甲基纤维素钠SCMC(30毫克)加入到甲醇(300微升)和水(60微升),60℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼与羧甲基纤维素钠SCMC的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0072]

实施例34

将来那替尼(5毫克)和聚环氧乙烷Polyox WSR301(60毫克)加入到甲醇(300微升)和水(60微升),60℃下搅拌混合均匀。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼与聚环氧乙烷Polyox WSR301的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0073]

实施例35

将来那替尼(30毫克)和聚乙烯醇EG-40(60毫克)加入到甲醇(300微升)和水(60微升),60℃下搅拌溶清,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩除去溶剂,得到白色固体,即无定型来那替尼与聚乙烯醇EG-40的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0074]

实施例36

将来那替尼(50毫克)和羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯Agoat MG(2克)加入到乙醇(10毫升)和水(2毫升),80℃下搅拌混合均匀,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与羟丙甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯Agoat MG的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0075]

实施例37

将来那替尼(50毫克)和羧甲基乙基纤维素(2克)加入到乙醇(10毫升)和水(1毫升),80℃下搅拌混合均匀,将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,即无定型来那替尼与羧甲基乙基纤维素的固体分散体,该固体分散体的X-射线粉末衍射图中,扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰。

[0076]

实施例38

将来那替尼(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60℃搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼晶型的特征峰。

[0077]

实施例39

将来那替尼(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60℃搅拌溶清。将10毫升甲苯加入至上述溶液中,过滤后减压干燥,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉

末衍射图中无来那替尼晶型的特征峰。

[0078]

实施例40

将来那替尼(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将上述溶液直接进行冷冻干燥,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼晶型的特征峰。

[0079]

实施例41

将来那替尼(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将上述溶液用JISL微型喷雾干燥机LSD-48干燥,维持进口温度60°C、出口温度50 °C,收集出口物料,得到白色固体,进一步真空干燥得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼晶型的特征峰。

[0080]

实施例42

将来那替尼马来酸盐(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将上述溶液在旋转蒸发器中迅速浓缩至干,得到白色固体,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0081]

实施例43

将来那替尼马来酸盐(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将10毫升甲苯加入至上述溶液中,过滤后减压干燥,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0082]

实施例44

将来那替尼马来酸盐(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将上述溶液直接进行冷冻干燥,得到无定型来那替尼游离碱。X-射线粉末衍射图中无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰。

[0083]

实施例45

将来那替尼马来酸盐(50毫克)溶于正丙醇(600微升)和水(900微升)中,加热到60°C搅拌溶清。将上述溶液直接用JISL微型喷雾干燥机LSD-48干燥,维持进口温度60°C、出口温度50 °C,收集出口物料,得到白色固体,进一步真空干燥得到无定型来那替尼马来酸盐。X-射线粉末衍射图中无来那替马来酸盐晶型的特征峰。

[0084]

实施例46:无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30固体分散体的影响因素试验

材料:实施例1所得无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30的固体分散体

表1:

检测项	时间	实验条件			
		温度 40°C±2°C	温度 60°C±2°C	湿度 75%±5%	湿度 90%±5%
有关物质(总杂质%)	0天	0.07	0.07	0.07	0.07
	5天	0.07	0.07	0.07	0.07
	10天	0.08	0.09	0.07	0.07
晶型(X-粉末衍射图)	0天	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰			
	5天	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰			
	10天	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼晶型的特征峰			

表1说明:无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30固体分散体在高温、高湿条件下,放置10天,有关物质无显著改变,无来那替尼结晶析出。

[0085]

实施例47:无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30固体分散体的影响因素试验

材料:实施例1所得无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30的固体分散体

实验条件:温度40 °C±2°C,湿度75%±5%

表2:

检测项	时间	实验条件
		温度 40 °C±2°C, 湿度 75%±5%
有关物质(总杂质%)	0月	0.07
	1月	0.07
	2月	0.07
	3月	0.08
	6月	0.10
晶型(X-粉末衍射图)	0月	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰
	1月	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰
	2月	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰
	3月	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰
	6月	扣除药用辅料的背景峰后无来那替尼马来酸盐晶型的特征峰

表2说明:无定型来那替尼马来酸盐与聚维酮K30固体分散体在加速试验条件下,放置6个月,有关物质无显著改变,无来那替尼马来酸盐结晶析出。

[0086]

本发明的来那替尼或其药学上可接受的盐与药用辅料的无定型固体分散体,其溶出度明显增加,更有利于提高药物的生物利用度,使药物能够更好地发挥临床疾病治疗作用,该无定型物在加速试验条件下($40 \pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度 $75\% \pm 5\%$),能保持良好的物理稳定性和化学稳定性。

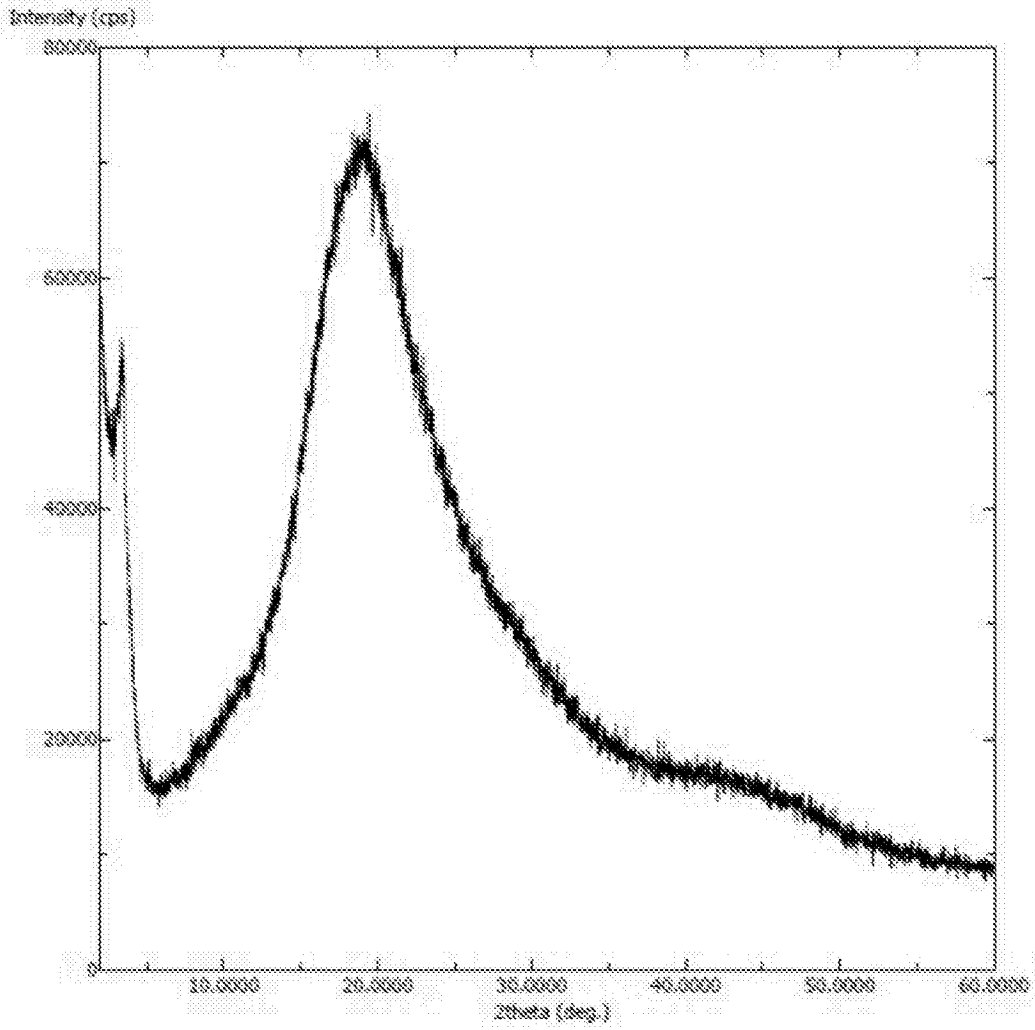


图1

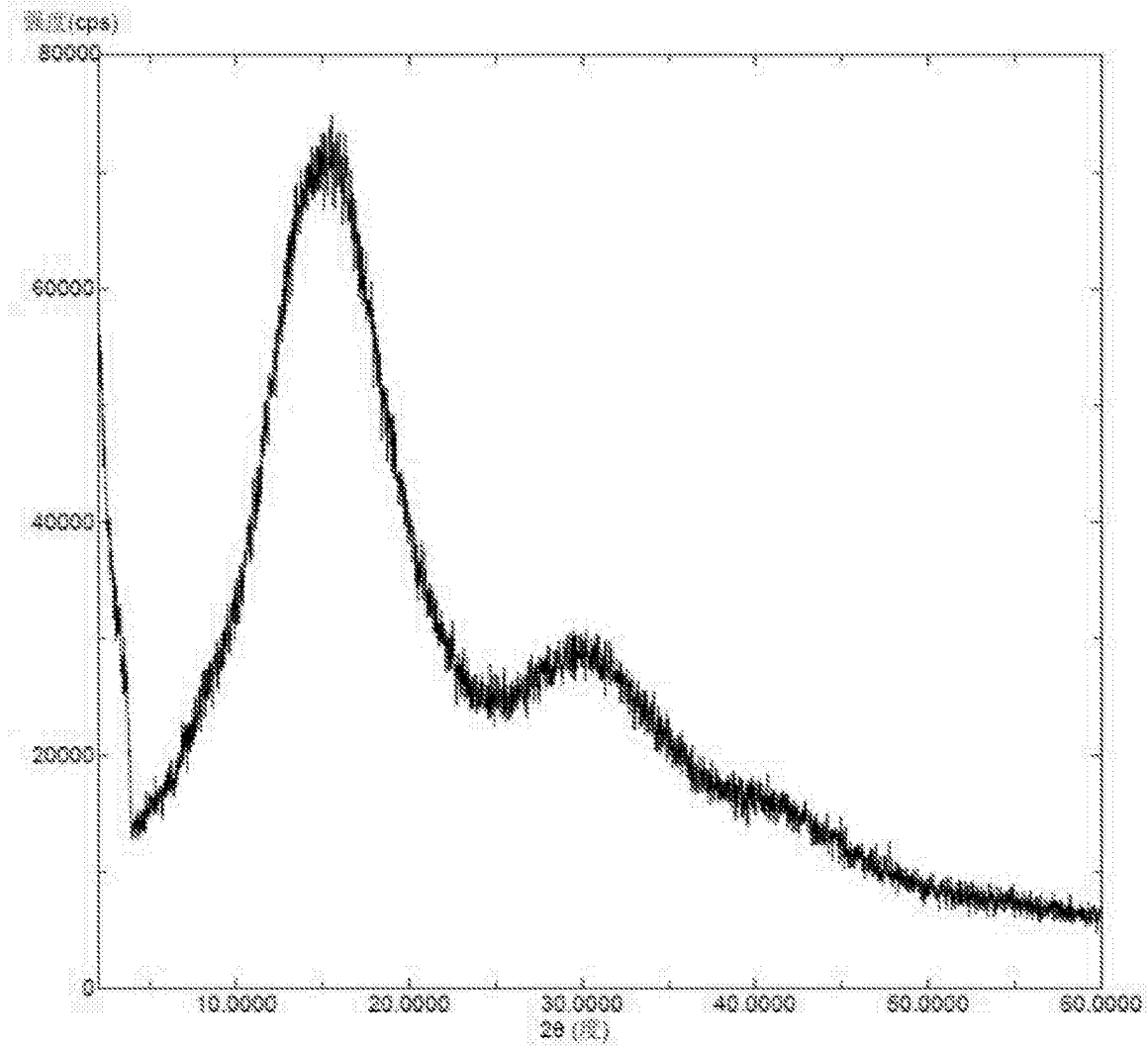


图2

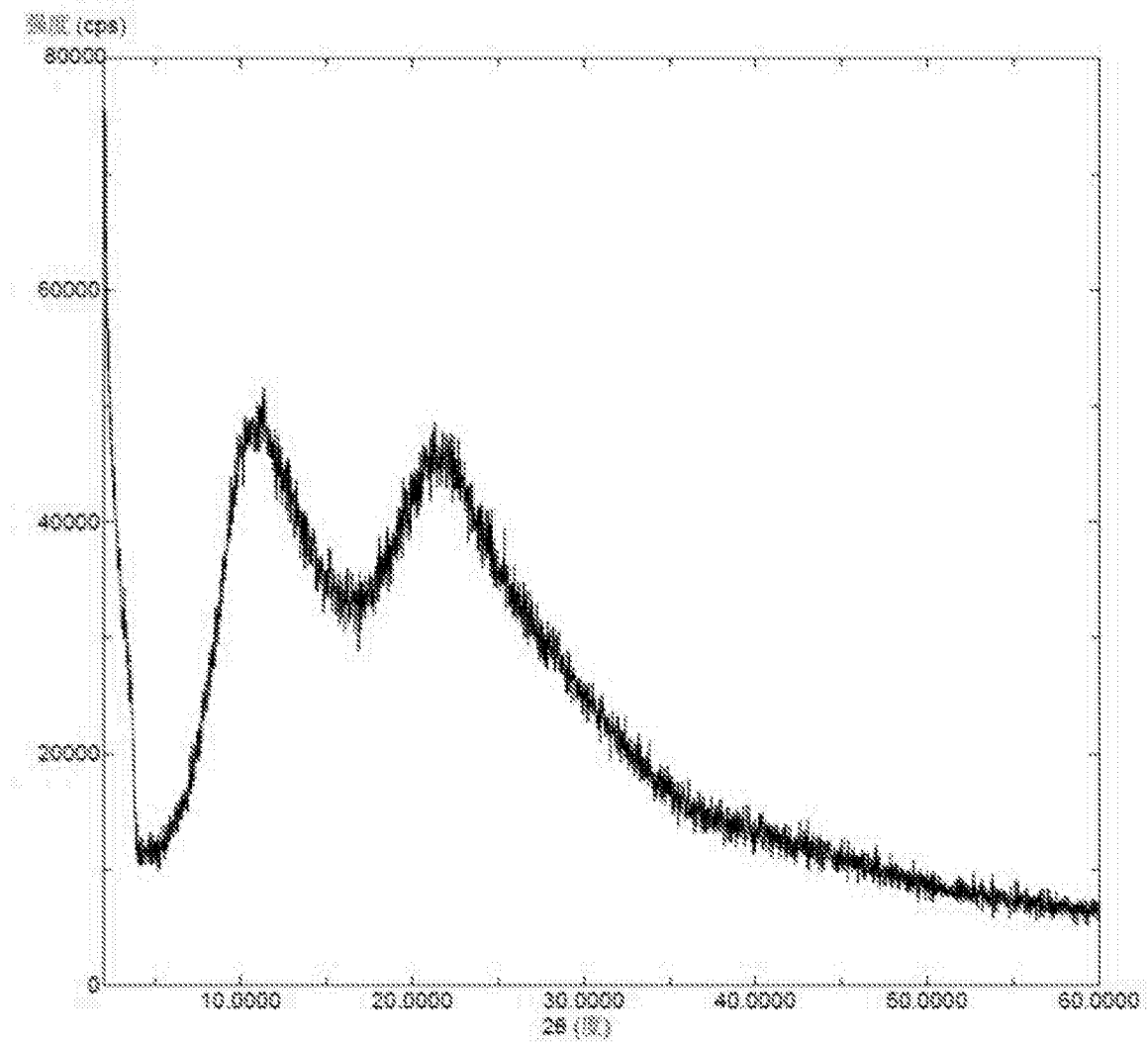


图3