



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106075456 A

(43)申请公布日 2016.11.09

(21)申请号 201610266697.6

(22)申请日 2016.04.26

(66)本国优先权数据

201510206552.2 2015.04.27 CN

(71)申请人 南京圣和药业股份有限公司

地址 210038 江苏省南京市经济技术开发区惠中路9号

(72)发明人 王勇 吴炎 杜爽 束俭辉 符伟

(51)Int.Cl.

A61K 47/02(2006.01)

A61K 31/47(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页 附图2页

(54)发明名称

一种含乐伐替尼的药物组合物及其应用

(57)摘要

本发明属于药物制剂领域,具体涉及含乐伐替尼的药物组合物。详细的说,本发明提供了含有(1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺、其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物和(2)磷酸氢钙的药物组合物,提供了含有本发明的药物组合物的药物制剂和这些组合物或药物制剂在制备防治肿瘤相关疾病的药物中的应用。本发明的药物组合物和药物制剂改善了乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物的溶出、提高了其稳定性并更具有普适性。

1. 一种药物组合物,其含有
 - (1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺或其药学上可接受的盐;和
 - (2)磷酸氢钙。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中所述磷酸氢钙为二水磷酸氢钙或无水磷酸氢钙。
3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其进一步含有崩解剂,优选地,所述崩解剂为羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、玉米淀粉、部分 α 化淀粉和羟丙基淀粉中的一种或多种。
4. 根据权利要求1-3任一项所述的药物组合物,其进一步包含赋形剂、粘合剂和润滑剂。
5. 根据权利要求1-4任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐或乙磺酸盐。
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的盐为4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺甲磺酸盐。
7. 根据权利要求1-6任一项所述的药物组合物,其由4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺或其药学上可接受的盐、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺或其药学上可接受的盐占所述药物组合物的约5%至约70%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约5%至约70%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约2%至约40%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约1%至约20%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约15%至约80%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约0.5%至约10%(重量/重量);优选地,所述4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺或其药学上可接受的盐占所述药物组合物的约10%至约50%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约10%至约40%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约3%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约10%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约70%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约0.5%至约5%(重量/重量);更优选地,所述4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺或其药学上可接受的盐占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约30%至约35%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量)。
8. 一种药物制剂,其包含根据权利要求1-7任一项所述的药物组合物。
9. 根据权利要求8所述的药物制剂,其为片剂、颗粒剂、散剂、缓释剂、滴丸或胶囊剂,优选地,所述缓释剂为缓释微丸。
10. 根据权利要求1-7任一项所述的药物组合物或根据权利要求8或9所述的药物制剂

在制备用于治疗和/或预防肿瘤相关疾病的药物中的应用。

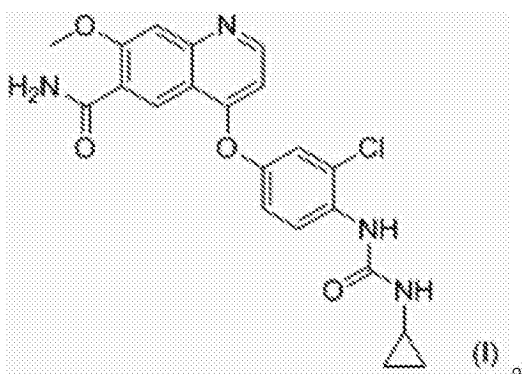
一种含乐伐替尼的药物组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及含乐伐替尼的药物组合物。更详细的说,涉及改善了乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物的溶出并提高稳定性的更具有普适性的药物组合物。

背景技术

[0002] 乐伐替尼(lenvatinib),商品名LENVIMA,于2015年2月13日获FDA批准用于治疗具有进行性、分化型甲状腺癌(DTC)的患者。其化学名称为4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺,化学结构式为:



[0004] 国际专利申请W02006/030826公开了将乐伐替尼作为药效成分制成药物组合物时,在加湿、加热保存条件下,会发生分解,此外,当药物组合物吸湿时,组合物表面会发生凝胶化,产生极强的粘性,导致乐伐替尼溶出延缓,影响药物的起效与吸收。为克服此类问题,已上市的日本卫材公司的LENVIMA™使用乐伐替尼与碳酸钙的组合物,碳酸钙是泡腾片中的一种常规辅料,口服进入胃肠道中,在胃酸的作用下会产生大量的气泡,使得乐伐替尼分子间彼此分隔,阻止其凝胶化。但是,口服碳酸钙可能引起便秘和胃胀气,不适宜老年人以及有胃溃疡等胃部疾病的患者直接服用(参见《药用辅料手册》(郑俊民等主译)第四版第86页“碳酸钙”部分),而这样的患者可能在肿瘤患者中占相当大的比例。因此,需要开发出更具有普适性的含乐伐替尼的药物组合物,同时,期望这样的药物组合物溶出度更加优异且长期保存更加稳定。

发明内容

[0005] 本发明的一个目的是提供改善了乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物的溶出度并提高稳定性的更具有普适性的一种药物组合物,该药物组合物含有(1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺、其药学上可接受的盐或它们的溶剂合物和(2)磷酸氢钙。

[0006] 本发明的另一个目的是提供含有本发明的药物组合物的药物制剂。

[0007] 本发明的再一个目的是提供本发明的药物组合物在制备防治肿瘤相关疾病的药物中的应用。

[0008] 针对上述目的,本发明提供以下技术方案:

[0009] 本发明提供一种药物组合物,其含有(1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(乐伐替尼)、其药学上可接受的盐或其溶剂合物和(2)磷酸氢钙。

[0010] 在一些优选的实施方案中,在本发明的药物组合物中,所述磷酸氢钙为二水磷酸氢钙或无水磷酸氢钙。在一个具体的实施方案中,本发明提供的组合物含有(1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(乐伐替尼)、其药学上可接受的盐或其溶剂合物和(2)二水磷酸氢钙。在另一个具体的实施方案中,本发明提供的组合物含有(1)4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(乐伐替尼)、其药学上可接受的盐或其溶剂合物和(2)无水磷酸氢钙。

[0011] 在另一些实施方案中,本发明的药物组合物还可包含崩解剂。优选地,所述崩解剂选自玉米淀粉、部分 α 化淀粉、羟丙基淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮中的一种或多种。更优选地,所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮中的一种或多种。

[0012] 在一些优选的实施方案中,在本发明的药物组合物中,所述药学上可接受的盐为盐酸盐、氢溴酸盐、对甲苯磺酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐或乙磺酸盐;进一步优选地,所述药学上可接受的盐为甲磺酸盐或乙磺酸盐。

[0013] 在一些优选的实施方案中,在本发明的药物组合物中,所述溶剂合物是指水合物、二甲亚砷合物或乙酸合物。

[0014] 在一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物还可包含赋形剂、粘合剂、助流剂、润滑剂等。例如,所述赋形剂可选自一水乳糖、白糖、葡萄糖、果糖、淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、结晶纤维素、微晶纤维素、甘草粉末、D-甘露醇、赤藓醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、海藻糖、硅酸酐、硅酸钙、磷酸钙、无水磷酸钙和硫酸钙等。优选地,所述赋形剂选自一水乳糖、微晶纤维素和D-甘露醇中的一种或多种。所述粘合剂可选自明胶、淀粉、阿拉伯胶、黄蓍胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、部分 α 化淀粉、 α 化淀粉、聚乙烯醇、海藻酸钠、普鲁兰多糖、甘油等。优选地,所述粘合剂为羟丙基纤维素。所述润滑剂可选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、滑石粉、聚乙二醇等。优选地,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂富马酸钠和滑石粉中的一种或多种。所述助流剂可选自滑石粉和微粉硅胶。

[0015] 在另一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物还可包含抗氧化剂、矫味剂、着色剂和香料等。例如,所述抗氧化剂可以为抗坏血酸钠、L-半胱氨酸、亚硫酸钠、生育酚、大豆卵磷脂等。所述矫味剂可以为柠檬酸、抗坏血酸、酒石酸、苹果酸、阿斯巴甜、安赛蜜、奇异果甜蛋白、糖精钠、甘草甜素二钾、谷氨酸钠、5'-肌苷酸钠、5'-鸟苷酸钠等。所述着色剂可以为氧化钛、三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂虫红、胭脂红、核黄素、食用黄色5号、食用蓝色2号等。所述香料可以为柠檬油、橙油、薄荷醇、薄荷油、冰片、香兰素等。

[0016] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中,以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物与磷酸氢钙的重量比为约1:0.2-50,优选约1:0.5-25,更优选约1:1-12.5。在一些具体的实施方案中,在本发明的药物组合物中,以乐伐替尼

的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物与磷酸氢钙的重量比为约1:1-5,例如约1:1-2,约1:2-3,约1:3-4等。

[0017] 本发明还提供一种药物制剂,其包含本发明的药物组合物。

[0018] 在一些优选的实施方案中,本发明的药物制剂为片剂、颗粒剂、散剂、缓释剂、滴丸、胶囊剂。在一个具体的实施方案中,所述缓释剂为缓释微丸。

[0019] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约5%至约95%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约5%至约95%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的0%至约60%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的0%至约30%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的0%至约90%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的0%至约30%(重量/重量)。在一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约5%至约70%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约5%至约70%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约2%至约40%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约1%至约20%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约15%至约80%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约0.5%至约10%(重量/重量)。在另一些具体的实施方案中,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约50%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约10%至约40%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约3%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约10%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约70%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约0.5%至约5%(重量/重量)。

[0020] 在一些优选的实施方案中,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约30%至约35%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量)。进一步优选地,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约30%至约35%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量),其中所述磷酸氢钙为无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙,所述崩解剂

选自低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮,所述粘合剂为羟丙基纤维素,所述赋形剂选自微晶纤维素、甘露醇和一水乳糖中的一种或多种,所述润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠中的一种或多种。

[0021] 在一些实施方案中,本发明的药物制剂由本发明的药物组合物制备而成。例如,在颗粒剂的情况下,可根据需要向乐伐替尼中加入赋形剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂等进行搅拌制粒、挤出制粒、转动制粒、喷雾一步制粒等来制造,直接干法制粒亦可。此外,也可采用微丸上药方式制备。此外,也可根据需要进行整粒、粉碎。进而,也可进一步向上述颗粒剂中加入赋形剂、崩解剂、粘合剂、抗氧剂、着色剂等进行压片制成片剂或者直接灌胶囊。在一些具体的实施方案中,制备本发明的药物制剂的方法包括以下步骤:

[0022] (1). 将乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂(如果必要)、粘合剂(如果必要)和赋形剂(如果必要)混合;

[0023] (2). 将步骤1获得的混合物干燥;和

[0024] (3). 加入赋形剂(如果必要)和润滑剂(如果必要)并混合。

[0025] 也可将乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物与赋形剂、粘合剂、崩解剂、助流剂等直接压制成片或者灌胶囊。

[0026] 在一些优选的实施方案中,本发明提供一种药物制剂,其包含本发明的药物组合物,所述药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约30%至约35%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量)。进一步优选地,本发明提供一种药物制剂,其包含本发明的药物组合物,所述药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约30%至约35%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量),其中所述磷酸氢钙为无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙,所述崩解剂选自低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮,所述粘合剂为羟丙基纤维素,所述赋形剂选自微晶纤维素、甘露醇和一水乳糖中的一种或多种,所述润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠中的一种或多种。

[0027] 在一个具体的实施方案中,本发明的药物组合物由乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂、润滑剂和赋形剂组成,其中以乐伐替尼的量计,所述乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物占所述药物组合物的约10%至约25%(重量/重量),所述磷酸氢钙占所述药物组合物的约33%(重量/重量),所述崩解剂占所述药物组合物的约5%至约30%(重量/重量),所述粘合剂占所述药物组合物的约2%至约8%(重量/重量),所述赋形剂占所述药物组合物的约20%至约45%(重量/重量),以及所

述润滑剂占所述药物组合物的约1%至约4%(重量/重量)。

[0028] 在一些优选的实施方案中,制备上述药物制剂的方法包括以下步骤:

[0029] (1).将乐伐替尼或其药学上可接受的盐或其溶剂合物、磷酸氢钙、崩解剂、粘合剂和赋形剂混合;

[0030] (2).将步骤1获得的混合物干燥并过筛;和

[0031] (3).加入赋形剂和润滑剂并混合。

[0032] 本发明的药物组合物和药物制剂可用于治疗和/或预防肿瘤相关疾病。在一些实施方案中,本发明提供所述药物组合物或药物制剂用于治疗 and/或预防肿瘤相关疾病的方法,所述方法包括向有此需要的患者给予治疗和/或预防有效量的本发明的药物组合物或药物制剂。在另一些实施方案中,本发明提供所述药物组合物或药物制剂在制备用于治疗 and/或预防肿瘤相关疾病的药物中的应用。在一些实施方案中,根据本发明,所述肿瘤相关疾病可以为甲状腺癌、非小细胞性肺癌、黑色素瘤、喉咽癌、食道癌、胃癌、大肠癌、肝细胞癌、肾细胞癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、胃肠道间质瘤、肉瘤、骨肉瘤、血管瘤、恶性淋巴瘤、骨髓性白血病、神经瘤、神经胶质瘤等。

[0033] 在本文中,所述化合物“4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺”或其药学可接受的盐涵盖它们的任意晶型、水合物和溶剂合物。

附图说明

[0034] 图1表示由比较例1、比较例2和实施例1-6得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图,其中,1表示比较例1(普通处方)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;2表示比较例2(碳酸钙上市处方)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;3表示实施例1(10%无水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;4表示实施例2(25%无水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;5表示实施例3(33%无水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;6表示实施例4(10%二水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;7表示实施例5(25%二水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;8表示实施例6(33%二水磷酸氢钙)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图。

[0035] 图2表示由比较例1、比较例2和实施例1-6得到的制剂中的化合物A的加速7天溶出曲线图,其中,1表示比较例1(普通处方加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;2表示比较例2(碳酸钙上市处方加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;3表示实施例1(10%无水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;4表示实施例2(25%无水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;5表示实施例3(33%无水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;6表示实施例4(10%二水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;7表示实施例5(25%二水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;8表示实施例6(33%二水磷酸氢钙加速7天)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图。

[0036] 图3表示由实施例7和实施例8得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图,其中,1表示实施例7(干法制粒)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图,2表示实施例8(微丸上药)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图。

[0037] 图4表示由比较例3、比较例4和实施例9-11得到的制剂中的化合物A的溶出曲线

图。其中,1表示比较例3(普通片剂)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;2表示比较例4(碳酸钙上市处方)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;3表示实施例9(10%无水磷酸氢钙片剂)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;4表示实施例10(25%无水磷酸氢钙片剂)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图;5表示实施例11(33%无水磷酸氢钙片剂)得到的制剂中的化合物A的溶出曲线图。

具体实施方式

[0038] 下面代表性的实施例及实验例是为了更好地说明本发明,而非用于限制本发明的保护范围。

[0039] 制备例

[0040] 参照国际专利申请W02002/032872中公开的方法制备乐伐替尼、乐伐替尼甲磺酸盐、乐伐替尼甲磺酸盐C型结晶,参考国际专利申请W02006/030826中公开的方法制备乐伐替尼甲磺酸盐的其他结晶,如A、B、F、I结晶以及A'和B'多晶型结晶等,并通过质谱以及X射线衍射图谱确认。W02002/032872和W02006/030826两篇文献以它们的全部内容引入本文作为参考。

[0041] 比较例1

[0042] 将乐伐替尼甲磺酸盐C型结晶(以下称化合物A)、D-甘露醇(法国罗盖特公司)、羟丙基纤维素(HPC,日本曹达株式会社)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)和微晶纤维素PH-101(安徽山河药用辅料有限公司),以表1的处方比例,使用湿法制粒机,以纯化水为润湿剂,湿法制粒。采用流化床进一步干燥,形成为水分含量不足2%的颗粒,20目整理。然后,以表1的处方比例,向整粒过的颗粒中添加微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司)和滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司),使用混合机混合,将得到的颗粒100mg填充至4号硬胶囊中,来制造含有化合物A的胶囊剂。

[0043] 表1

[0044]

	比较例1
化合物A	12.5
D-甘露醇	13.5
羟丙基纤维素	3
低取代羟丙基纤维素	25
微晶纤维素PH-101	38
微晶纤维素PH-102	5
滑石粉	3
总计	100

[0045] 单位:重量%

[0046] 比较例2

[0047] 将化合物A、D-甘露醇(法国罗盖特公司),沉淀碳酸钙(Whiten F,白石钙株式会社)、羟丙基纤维素(HPC,日本曹达株式会社)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)和微晶纤维素PH-101(安徽山河药用辅料有限公司),以表2的处方比例,使用湿

法制粒机,以纯化水为润湿剂,湿法制粒。采用流化床进一步干燥,形成为水分含量不足2%的颗粒,30目整理。然后,以表2的处方比例,向整粒过的颗粒中添加微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司)和滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司),使用混合机混合,将得到的颗粒100mg填充至4号硬胶囊中,来制造含有化合物A的胶囊剂。

[0048] 表2

[0049]

	比较例2
化合物A	12.5
沉淀碳酸钙	33
D-甘露醇	8.5
羟丙基纤维素	3
低取代羟丙基纤维素	25
微晶纤维素PH-101	10
微晶纤维素PH-102	5
滑石粉	3
总计	100

[0050] 单位:重量%

[0051] 比较例3

[0052] 将化合物A、一水乳糖(德国美剂乐集团)、羟丙基纤维素(HPC,日本信越)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)、硬脂富马酸钠(德国JRS药用辅料公司)和微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司),以表3的处方比例,使用小型混合机(深圳市信宜特科技有限公司)混合均匀,颗粒以ZP-10A旋转压片机(北京国药龙立科技有限公司)8mm浅弧冲压片,制得的片剂采用黄色水溶包衣液(欧巴代,上海卡乐康包衣技术有限公司)包衣,制造含有化合物A的片剂,片重为200mg。

[0053] 表3

[0054]

	比较例3
化合物A	12.5
一水乳糖	38
羟丙基纤维素	3
低取代羟丙基纤维素	5
微晶纤维素PH-102	40.5
硬脂富马酸钠	1
总计	100

[0055] 单位:重量%

[0056] 比较例4

[0057] 将化合物A、一水乳糖(德国美剂乐集团)、沉淀碳酸钙(日本钙尔奇)、羟丙基纤维素(HPC,日本信越化学工业株式会社)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,日本信越化学工业株式会社)、硬脂富马酸钠(德国JRS药用辅料公司)和微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公

司),以表4的处方比例,使用小型混合机(深圳市信宜特科技有限公司)混合均匀,颗粒以ZP-10A旋转压片机(北京国药龙立科技有限公司)8mm浅弧冲压片,制得的片剂采用黄色水溶包衣液(欧巴代,上海卡乐康包衣技术有限公司)包衣,制造含有化合物A的片剂,片重为200mg。

[0058] 表4

[0059]

	比较例4
化合物A	12.5
沉淀碳酸钙	33
一水乳糖	28
羟丙基纤维素	3
低取代羟丙基纤维素	5
微晶纤维素PH-102	17.5
硬脂富马酸钠	1
总计	100

[0060] 单位:重量%

[0061] 实施例1~3

[0062] 将化合物A、D-甘露醇(法国罗盖特公司),无水磷酸氢钙(德国默克)、羟丙基纤维素(HPC,日本曹达株式会社)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)和微晶纤维素PH-101(安徽山河药用辅料有限公司),以表5的处方比例,使用湿法制粒机,以纯化水为润湿剂,湿法制粒。采用流化床进一步干燥,形成为水分含量不足2%的颗粒,30目整理。然后,以表5的处方比例,向整粒过的颗粒中添加微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司)和滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司),使用混合机混合,将得到的颗粒100mg填充至4号硬胶囊中,来制造含有化合物A的胶囊剂。

[0063] 表5

[0064]

	实施例1	实施例2	实施例3
化合物A	12.5	12.5	12.5
无水磷酸氢钙	10	25	33
D-甘露醇	8.5	8.5	8.5
羟丙基纤维素	3	3	3
低取代羟丙基纤维素	25	25	25
微晶纤维素PH-101	33	18	10
微晶纤维素PH-102	5	5	5
滑石粉	3	3	3
总计	100	100	100

[0065] 单位:重量%

[0066] 实施例4~6

[0067] 将化合物A、D-甘露醇(法国罗盖特公司),二水磷酸氢钙(湖州展望药业有限公

司)、羟丙基纤维素(HPC,日本曹达株式会社)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)和微晶纤维素PH-101(安徽山河药用辅料有限公司),以表6的处方比例,使用湿法制粒机,以纯化水为润湿剂,湿法制粒。采用流化床进一步干燥,形成为水分含量不足2%的颗粒,30目整理。然后,以表6的处方比例,向整粒过的颗粒中添加微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司)和滑石粉(桂林桂广滑石开发有限公司),使用混合机混合,将得到的颗粒100mg填充至4号硬胶囊中,来制造含有化合物A的胶囊剂。

[0068] 表6

[0069]

	实施例4	实施例5	实施例6
化合物A	12.5	12.5	12.5
二水磷酸氢钙	10	25	33
D-甘露醇	8.5	8.5	8.5
羟丙基纤维素	3	3	3
低取代羟丙基纤维素	25	25	25
微晶纤维素PH-101	33	18	10
微晶纤维素PH-102	5	5	5
滑石粉	3	3	3
总计	100	100	100

[0070] 单位:重量%

[0071] 实施例7

[0072] 将化合物A、一水乳糖(德国美剂乐集团),二水磷酸氢钙(湖州展望药业有限公司)、聚维酮K30(湖州展望药业有限公司)、交联聚维酮XL(PVPP-XL,美国国际特品公司)和微晶纤维素PH-101(安徽山河药用辅料有限公司),以表7的处方比例,使用干法制粒机,压制成颗粒,20目整理。然后,以表7的处方比例,向整粒过的颗粒中添加微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司)和硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司),使用混合机混合,将得到的颗粒100mg填充至4号硬胶囊中,来制造含有化合物A的胶囊剂。

[0073] 表7

[0074]

	实施例7
化合物A	12.5
二水磷酸氢钙	33
一水乳糖	18.5
聚维酮K30	5
交联聚维酮XL	15
微晶纤维素PH-101	10
微晶纤维素PH-102	5

[0075]	硬脂酸镁	1
	总计	100

[0076] 单位:重量%

[0077] 实施例8

[0078] 将化合物A溶胀于纯化水中,在流化床(创志机电科技发展有限公司),以空白MCC微丸(安徽山河药用辅料有限公司)为载体,采用丸芯上药法制备化合物A微丸,采用HPLC法测定化合物A的含量,根据理论装量灌入胶囊。

[0079] 实施例9~11

[0080] 将化合物A、一水乳糖(德国美剂乐集团),无水磷酸氢钙(湖州展望药业有限公司)、羟丙基纤维素(HPC,日本信越)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,信越化学工业株式会社)、硬脂富马酸钠(德国JRS药用辅料公司)和微晶纤维素PH-102(德国JRS药用辅料公司),以表8的处方比例,使用小型混合机(深圳市信宜特科技有限公司)混合均匀,颗粒以ZP-10A旋转压片机(北京国药龙立科技有限公司)8mm浅弧冲压片,制得的片剂采用黄色水溶包衣液(欧巴代,上海卡乐康包衣技术有限公司)包衣,制造含有化合物A的片剂,片重为200mg。

[0081] 表8

[0082]

	实施例9	实施例10	实施例11
化合物A	12.5	12.5	12.5
无水磷酸氢钙	10	25	33
一水乳糖	28	28	28
羟丙基纤维素	3	3	3
低取代羟丙基纤维素	5	5	5
微晶纤维素PH-102	40.5	25.5	17.5
硬脂富马酸钠	1	1	1
总计	100	100	100

[0083] 单位:重量%

[0084] 实验例1

[0085] 使用同一批次的化合物A,将化合物A与无水磷酸氢钙1:1,化合物A与碳酸钙1:1精密称量,置于西林瓶中,涡旋3min,分别置于高温60℃、高湿92.5%RH、光照4500lux条件下敞口放置,于第10天取样,采用HPLC测定化合物A的降解产物(有关物质),比较三者的稳定性。有关物质汇总表见下表9。

[0086] 表9

[0087]

原辅料相容性 7 天有关物质		化合物 A 含量(%)	保留时间 23.2min 处杂质含量(%)
60℃	化合物 A	99.66	0.06
	化合物 A+CaCO ₃	99.60	0.12
	化合物 A+CaHPO ₄	99.72	0.07
92.5% RH	化合物 A	99.63	0.07
	化合物 A+CaCO ₃	99.79	0.12
	化合物 A+CaHPO ₄	99.72	0.07
4500±500LUX	化合物 A	99.63	0.06
	化合物 A+CaCO ₃	99.67	0.15
	化合物 A+CaHPO ₄	99.72	0.07

[0088] 结果表明,在上述三个条件下,无水磷酸氢钙均能显著抑制降解杂质的产生,所产生的杂质含量均不超过1%;而碳酸钙抑制杂质产生的能力较弱,且在保留时间为23.2min处均会产生含量超过1%的杂质。尤其在高温、光照条件下,无水磷酸氢钙明显优于碳酸钙。

[0089] 实验例2

[0090] 将实施例1~6和比较例1~2的胶囊,按照第十五版改正日本药局方所记载的溶出实验法(浆法50rpm,实验液:pH 1.2盐酸),对化合物A的溶出性进行研究(n=6粒胶囊)。实验结果如图1所示。结果表明,未添加碳酸钙或无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙的比较例1中,化合物A的溶出不充分,含无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙的实施例1~6及含碳酸钙的比较例2均能明显抑制凝胶化,溶出完全。另外,从实验结果可以看出,本发明的使用33%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率85%)或33%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率84%)的溶出速度明显优于10%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率76%)、25%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率75%)、10%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率71%)、25%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率64%)。

[0091] 实验例3

[0092] 将实施例1~6和比较例1~2的胶囊,在温度40℃、相对湿度75%的加速条件下保存一周,按照第十五版改正日本药局方所记载的溶出实验法(浆法,实验液:pH 1.2盐酸),对化合物A的溶出性进行研究。实验结果如图2所示。结果表明,未添加碳酸钙或无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙的比较例1中,化合物A的溶出不充分,含无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙的实施例1~6及含碳酸钙的比较例2均能溶出完全,不过含无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙的实施例1~6溶出更迅速,在加速条件下溶出并未变慢。另外,从实验结果可以看出,本发明的使用33%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率94%)或33%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率92%)的溶出速度明显优于10%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率88%)、25%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率85%)、10%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率75%)、25%二水磷酸氢钙组(5分钟溶出率73%)。

[0093] 实验例4

[0094] 将实施例7~8制备的化合物A胶囊,按照第十五版改正日本药局方所记载的溶出

实验法(浆法50rpm,实验液:pH 1.2盐酸),对化合物A的溶出性进行研究。结果表明,二者均能迅速释放完全(图3),这说明无水磷酸氢钙能够显著改善化合物A的溶出性能,且不受其辅料、制剂形式影响。

[0095] 实验例5

[0096] 将实施例9~11和比较例3、4的片剂,按照第十五版改正日本药局方所记载的溶出实验法(浆法50rpm,实验液:pH 1.2盐酸),对化合物A的溶出性进行研究(n=6粒胶囊)。结果表明,未添加碳酸钙或无水磷酸氢钙的比较例3中,化合物A的溶出不充分,含无水磷酸氢钙的实施例9~11及含碳酸钙的比较例4均能溶出完全,不过本发明的实施例9~11溶出更迅速(图4),这说明无水磷酸氢钙能够显著改善片剂中的化合物A的溶出性能。另外,从实验结果可以看出,本发明的使用33%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率94%)的溶出速度明显优于10%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率85%)和25%无水磷酸氢钙组(5分钟溶出率84%)。

[0097] 尽管以上已经对本发明作了详细描述,但是本领域技术人员理解,在不偏离本发明的精神和范围的前提下可以对本发明进行各种修改和改变。本发明的权利范围并不限于上文所作的详细描述,而应归属于权利要求书。

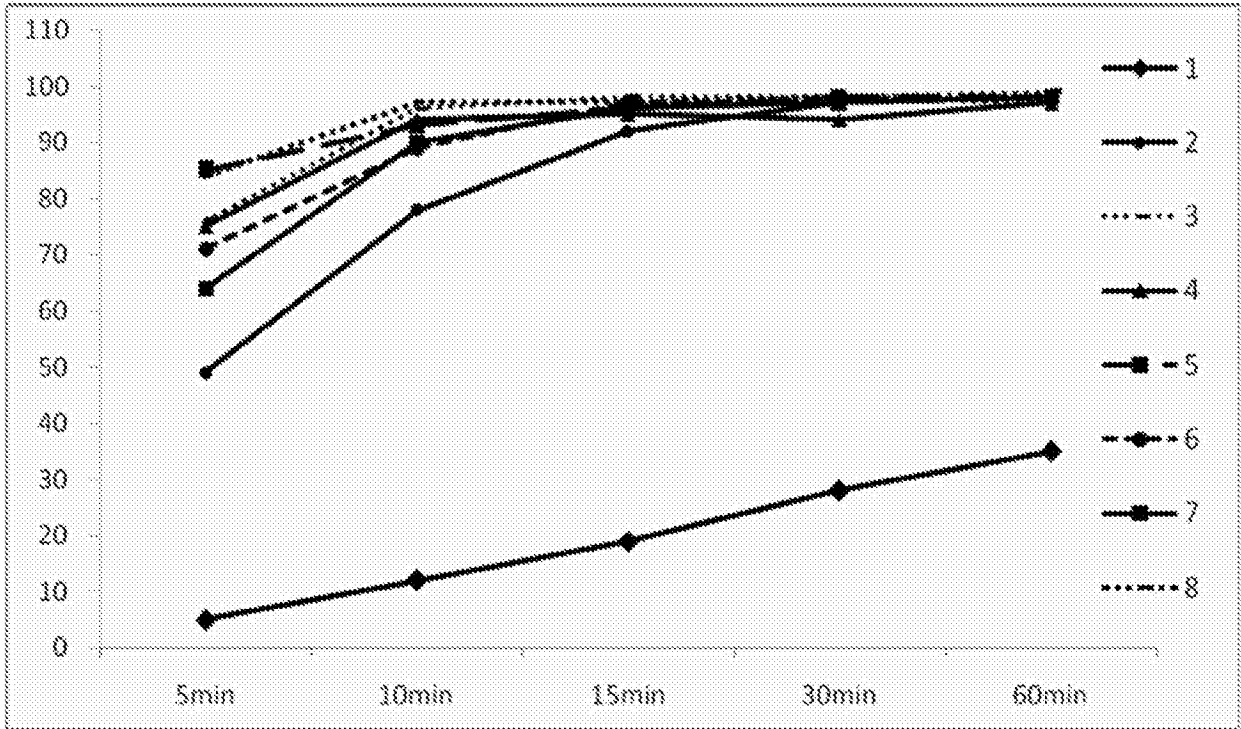


图1

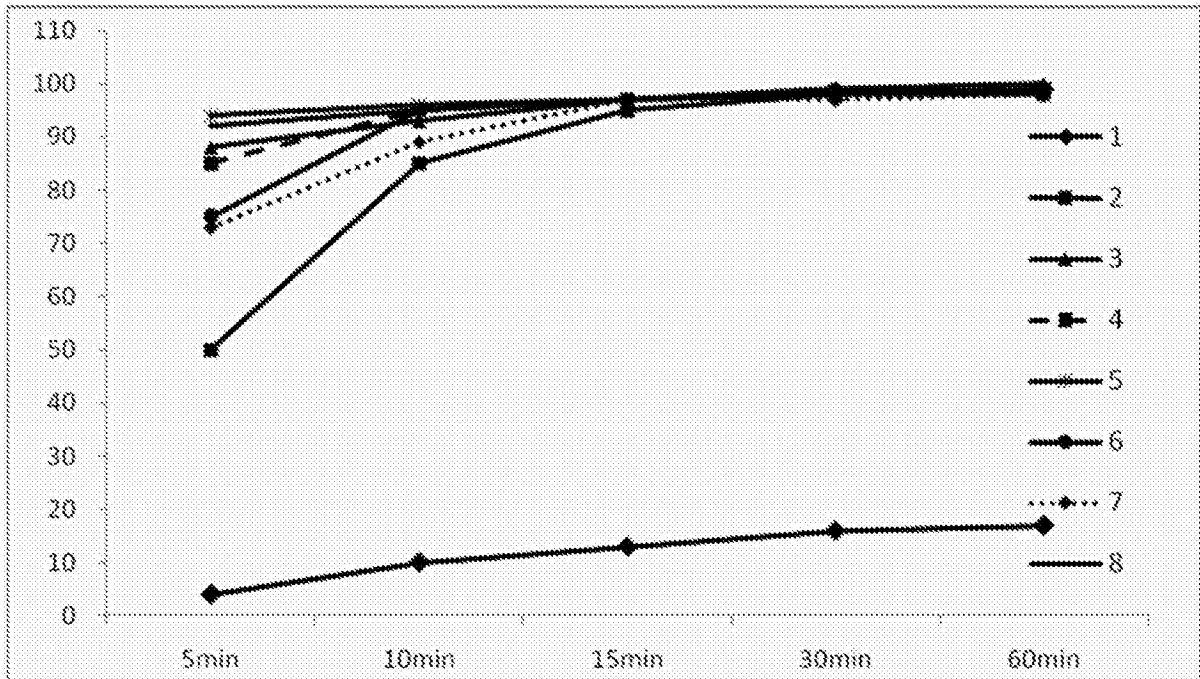


图2

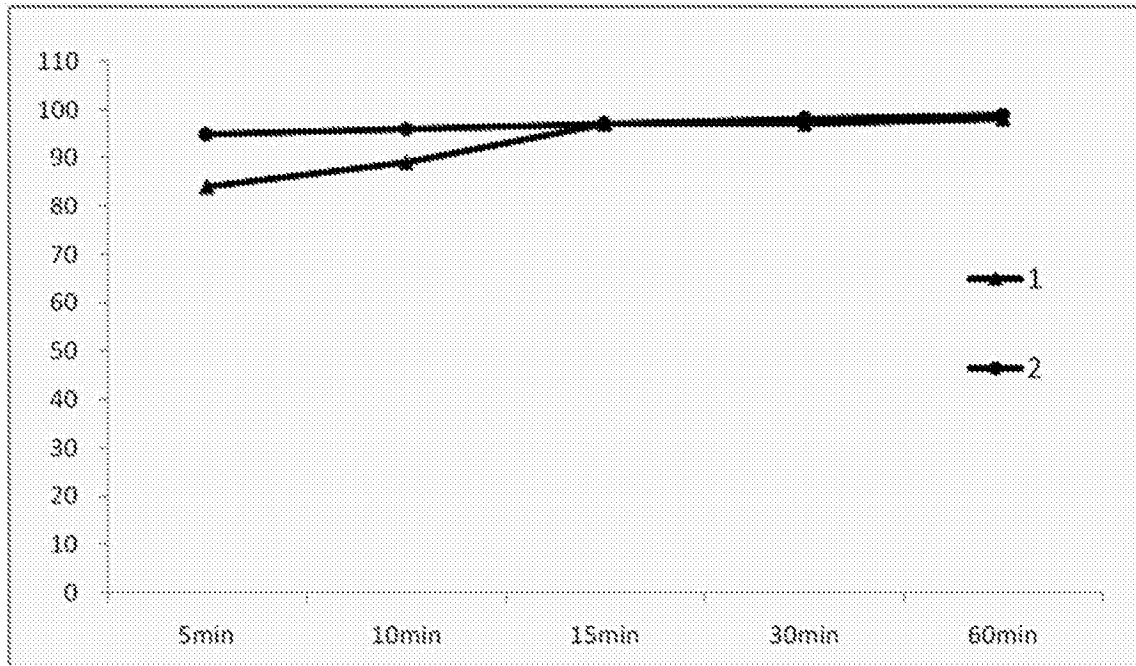


图3

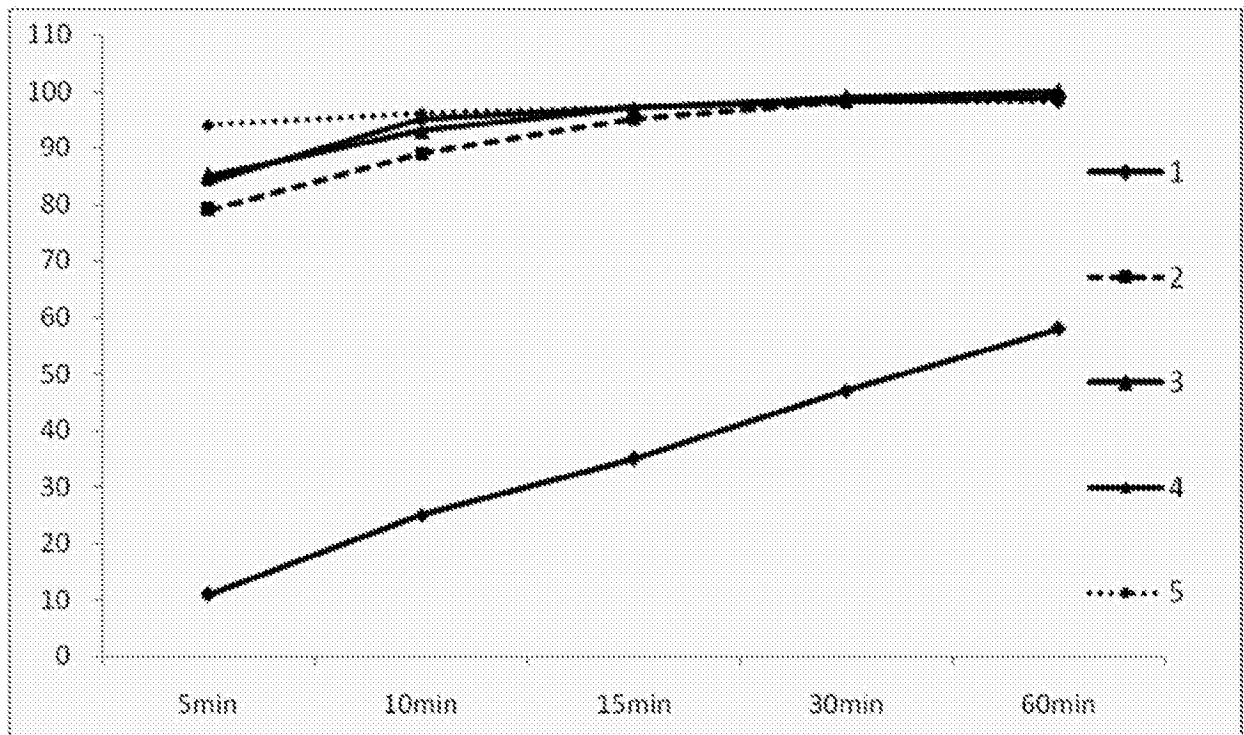


图4