



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103349652 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 19

(21) 申请号 201310174864. 0

(22) 申请日 2013. 05. 11

(73) 专利权人 辽宁大学

地址 110136 辽宁省沈阳市沈北新区道义南大街 58 号

(72) 发明人 陈焯 王洋

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 金春华

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 35/02 (2006. 01)

审查员 李瑞丰

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

含有四氢萘酰胺化合物或其可药用盐的高药物载荷片剂

(57) 摘要

本发明涉及一种含有 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺或其可药用盐的高药物载荷片剂。按重量百分比, 包括 30-75% 的 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺或其可药用盐、1-50% 的稀释剂、5%-40% 的崩解剂、0. 1%-10% 的助流剂和 0. 1%-5% 的润滑剂制成片剂。本发明的片剂含有高含量的主药和相对小量的赋形剂, 这使得能制备体积小的片剂, 方便施用者。

1. 含有 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺或其可药用盐的片剂, 其特征在于: 按重量百分比, 由 60-75% 的 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺或其可药用盐、1-25% 的稀释剂、15% -30% 的崩解剂、2% -4% 的助流剂和 1% -2% 的润滑剂, 制成高药物载荷片剂。

2. 按照权利要求 1 所述的片剂, 其特征在于: 所述的 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺的可药用盐是枸橼酸盐的形式。

3. 按照权利要求 1 所述的片剂, 其特征在于: 所述的稀释剂是微晶纤维素或羟丙基甲基纤维素的一种或两种混合。

4. 按照权利要求 1 所述的片剂, 其特征在于: 所述的崩解剂是交联聚维酮或交联聚乙烯吡咯烷酮。

5. 按照权利要求 1 所述的片剂, 其特征在于: 所述的助流剂是胶态二氧化硅和 / 或无水胶态二氧化硅。

6. 按照权利要求 1 所述的片剂, 其特征在于: 所述的润滑剂是硬脂酸镁。

7. 权利要求 1 所述的片剂的制备方法, 其特征在于方法包括:

(1) 按权利要求 1 所述的重量百分比, 将 N-{4- 甲基 -3-[(4- 吡啶 -3 基) 嘧啶 -2- 氨基] 苯基}-5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5, 6, 7, 8- 四氢萘 -2- 酰胺或其可药用盐与稀释剂、崩解剂、助流剂和润滑剂, 进行混合;

(2) 湿法制粒;

(3) 压制成片剂。

8. 按照权利要求 7 所述的方法, 其特征在于: 对片剂进行包衣。

含有四氢萘酰胺化合物或其可药用盐的高药物载荷片剂

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体地涉及一种含有(N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐的高药物载荷药物片剂。

背景技术

[0002] N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂,属四氢化萘酰胺类化合物,用于治疗慢性髓性粒细胞白血病,以及胃肠道间质瘤等。

[0003] 由于N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺用药量大(口服500~1000mg/d),低的载药量制剂辅料成分复杂,量大,制成的制剂体积较大,可能影响其临床应用,适应性较差,不便于儿童、老人和重病患者的使用。而且制备成本也较高,影响产品的价格,给患者带来较大的经济负担,所有制备高载药量的制剂是目前制剂发展的趋势。

[0004] 目前上市的药物的载药量根据药物的性质不同,多数在30-60%之间,一般药物载药量达到60%以上时,出现制备工艺困难,片剂易出现裂片,脆碎度增强,质量达不到质量标准要求,所有由于制备工艺以及制备片剂质量等原因,很难达到70%以上。因此研制如何提高药物的载药量一直是本领域的技术人员研究的课题。

[0005] 本技术发明可以保证制剂质量的同时,满足高载药量的要求,起到方便患者,降低患者的经济负担的作用,解决现有技术难度。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种用于治疗白血病的,高载荷的,含有N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺盐或其可药用盐的高药物载荷片剂。

[0007] 本发明采用的技术方案是:含有N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐的片剂,按重量百分比,包括30-75%的N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐、1-50%的稀释剂、5-40%的崩解剂、0.1%-10%的助流剂和0.1%-5%的润滑剂制成片剂。

[0008] 上述的片剂,优选的,按重量百分比,由45-75%的N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐、1-30%的稀释剂、10-35%的崩解剂、0.1%-5%的助流剂和0.5%-2%的润滑剂制成片剂。

[0009] 上述的片剂,更有选的,按重量百分比,由60-70%的N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基))-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐、1-25%的稀释剂、15-30%的崩解剂、2-4%的助流剂和1%-2%的润滑剂制成片剂。

[0010] 上述的片剂,所述的N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺的可药用盐是枸橼酸盐的形式。

[0011] 上述的片剂,所述的稀释剂是微晶纤维素或羟丙基甲基纤维素的一种或两种混合。

[0012] 上述的片剂,所述的崩解剂是交联聚维酮或交联聚乙烯吡咯烷酮。

[0013] 上述的片剂,所述的助流剂是胶态二氧化硅和/或无水胶态二氧化硅。

[0014] 上述的片剂,所述的润滑剂是硬脂酸镁。

[0015] 上述的片剂的制备方法,方法包括:

[0016] 1) 将N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐与稀释剂混合均匀;

[0017] 2) 加入水,使混合物在高剪切混合机中进行润湿揉捏,用具有旋转叶轮的筛磨进行过筛,干燥;

[0018] 3) 加入崩解剂和助流剂,在扩散混合机中混合;

[0019] 4) 加入润滑剂,于扩散混合机中混合;

[0020] 5) 通过常规压片机,将步骤4)中获得混合物压片;

[0021] 6) 包衣:在包衣锅中包衣。

[0022] 本发明的有益效果是:通常,用于治疗白血病的含有N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺盐或其可药用盐的药物片剂的日剂量较高,例如成年人为500-1000mg。因此,需要方便施用者并能提供该药物制剂的日剂量的口服剂型。本发明获得的片剂稳定且方便,本发明的片剂的特点在于:其含有高含量的N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺盐或其可药用盐和相对小量的赋形剂,这使得能制备体积小的片剂。对于给定的化合物N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺盐或其可药用盐的单位剂量,本发明的片剂可以比迄今可能的体积更小的体积施用。尽管其具有高药物载荷,但本发明片剂体积小,因此方便施用者。这使得患者的适应性更好。本发明的片剂崩解时间短,崩解时间为2至10分钟。本发明的片剂可用于治疗非恶性和恶性增殖性疾病,例如白血病、胃肠道间质瘤、神经胶质细胞瘤、肉瘤、前列腺癌、乳腺癌、肺癌、卵巢肿瘤等。

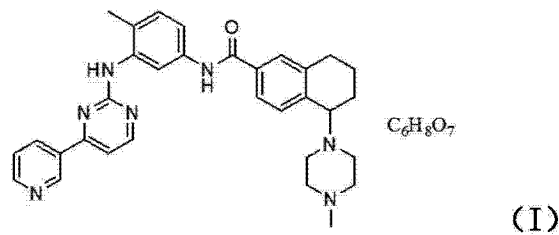
具体实施方式

[0023] 实施例1 枸橼酸环苯替尼的制备及药效学研究结果

[0024] (一) 枸橼酸环苯替尼的制备及结构确证

[0025] 将反应瓶加入N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺(5.33克,10毫摩尔),无水乙醇200毫升,枸橼酸(1.01克,10.5毫摩尔),70℃下搅拌回流反应0.5小时后,冷却至室温,此时有固体析出,抽滤析出固体,并用乙醇180毫升搅拌重结晶。过滤,烘干得产物N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺枸橼酸盐(即枸橼酸环苯替尼)5.94克,产率94.5%。其结构式如(I)。

[0026]



[0027] 分子式： $C_{32}H_{35}N_7O \cdot C_6H_8O_7$ 。

[0028] 熔点：191 ~ 193℃。

[0029] ^1H-NMR (DMSO- d_6 ppm)： δ 9.98 (s, 1H)；10.10 (s, 1H)；9.26 (s, 1H)；8.96 (s, 1H)，8.67 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)；8.50 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)；8.45 (m, 1H)；7.72 ~ 7.68 (m, 3H)；7.75 (q, $J=6$ Hz, 1H)；7.47 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.8Hz, 1H)；7.42 (d, $J=3.6$ Hz, 1H)；7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)；3.92 (t, $J=8.4$ Hz, 1H)；2.96 (s, 4H)，2.76 (m, 2H)，2.61 ~ 2.59 (m, 8H)，2.54 (s, 3H)，2.21 (s, 3H)，1.95 (m, 2H)，1.64 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3436, 2925, 2854, 1632, 1598, 1528, 1495, 1384, 1324, 1115, 803, 622。

[0030] (二) 枸橼酸环苯替尼对于各种癌细胞的生长抑制作用 (IC_{50} 测定方法)：

[0031] 肿瘤细胞经胰蛋白酶消化后，分散成单个细胞，并使其悬浮在含青霉素 (25U/ml) 和链霉素 (25 μ g/ml) 的 RPMI1640 培养基中。将细胞接种于 96 孔培养板 (Corning Incorporated)，在 37℃，含 5% CO_2 的空气，相对湿度 100% 条件下培养 24 小时后，弃去培养液，加入含一系列浓度受试样品的培养液，每一浓度设平行孔，培养 24 小时后，弃去含受试样品的培养液，加入常规培养液培养 48 小时后，弃去培养液，再代之以含噻唑蓝 (MTT, 美国 Sigma 公司产品) 培养液，MTT 终浓度为 0.5g / L，继续温育 4 小时后加二甲基亚砷溶解液，1 小时后紫色结晶完全溶解，在 SK601 型酶标仪 (日本国 Seikagaku 公司产品) 检测 570nm / 630nm 的光密度 (OD)。按下式计算受试样品对肿瘤细胞的半数生长抑制率：

[0032] $(T-T_0) / (C-T_0) \times 100\%$

[0033] 注：C 表示对照组细胞的 OD 值

[0034] T 表示加受试样品组细胞的 OD 值

[0035] T_0 表示加受试样品时对照平板细胞的 OD 值

[0036] 受试样品对于各种癌细胞的抑制作用，结果见表 1。

[0037] 表 1 枸橼酸环苯替尼对肿瘤细胞的抑制作用

[0038]

癌症肿瘤	肿瘤细胞名称	IC50 (nmol · mL)
肺癌	A-549	521.2
	NCI-H460	236.1
肝癌	SMMC-7721	892.1
白血病	HL-60	148.7
	K562	68.0
	KU812	32.8
	P388	77.2
	MEG-01	13.8
	SUP-B15	33.8
	KASUMI-1	52.8
乳腺癌	T-47D	239.3
结肠癌	HCT-15	127.3
	HT-29	426.6
卵巢癌	OVCAR-3	239.1
胃癌	GIST882	356.1

[0039] 实施例 2:含有 N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐的片剂

[0040] (一) 每片按重量百分比,组成如下:

[0041]

枸橼酸环苯替尼	64.53%、
微晶纤维素	16.51%、
羟丙基甲纤维素	1.19%、
交联聚维酮	13.29%、
无水胶态二氧化硅	0.57%、
硬脂酸镁	0.66%、
基础包衣 premix yellow	3.08%、
基础包衣 premix red	0.17%、

[0042] (二) 制备方法

[0043] 1) 将枸橼酸环苯替尼与稀释剂微晶纤维素和羟丙基甲纤维素混合均匀;

[0044] 2) 加入水,使混合物在高剪切混合机中进行润湿揉捏,用具有旋转叶轮的筛磨进行过筛,干燥;

[0045] 3) 加入崩解剂交联聚维酮和助流剂无水胶态二氧化硅,在扩散混合机中混合;

[0046] 4) 加入润滑剂硬脂酸镁,于扩散混合机中混合;

[0047] 5) 通过常规压片机,将步骤 4) 中获得混合物压片;

[0048] 6) 包衣:在包衣锅中包衣。

[0049] (三)形状:制成每片重量约 210mg,得到片剂为圆形,直径 9.1-9.3 mm,弯曲,斜边,厚度:2.8-3.4mm。

[0050] 实施例 3:含有 N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐的片剂

[0051] (一)每片按重量百分比,组成如下:

[0052]

枸橼酸环苯替尼	63.46%、
微晶纤维素	15.87%、
羟丙基甲基纤维素	1.87%、
交联聚维酮	13.06%、
无水胶态二氧化硅	0.56%、
硬脂酸镁	0.75%、
基础包衣 premix yellow	4.20%、
基础包衣 premix red	0.23%、

[0053] (二)制备方法

[0054] 1) 将枸橼酸环苯替尼与微晶纤维素和羟丙基甲纤维素混合均匀;

[0055] 2) 加入水,使混合物在高剪切混合机中进行润湿揉捏,用具有旋转叶轮的筛磨进行过筛,干燥;

[0056] 3) 加入崩解剂交联聚维酮和助流剂无水胶态二氧化硅,在扩散混合机中混合;

[0057] 4) 加入润滑剂硬脂酸镁,于扩散混合机中混合;

[0058] 5) 通过常规压片机,将步骤 4) 中获得混合物压片;

[0059] 6) 包衣:在包衣锅中包衣。

[0060] (三)形状:制成每片重量约 130mg,得到片剂为圆形,直径 4.1-4.3 mm,弯曲,斜边,厚度:2.8-3.4 mm。

[0061] 实施例 4 含有 N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺或其可药用盐的片剂

[0062] (一)每片按重量百分比,组成如下:

[0063]

枸橼酸环苯替尼	71.66%、
微晶纤维素	12.70%、
羟丙基甲纤维素	1.20%、
交联聚维酮	10.11%、
无水胶态二氧化硅	0.54%、
硬脂酸镁	0.65%、
基础包衣 premix yellow	2.98%、
基础包衣 premix red	0.16%、

[0064] (二) 制备方法

[0065] 1) 将枸橼酸环苯替尼与微晶纤维素和羟丙基甲纤维素混合均匀；

[0066] 2) 加入水,使混合物在高剪切混合机中进行润湿揉捏,用具有旋转叶轮的筛磨进行过筛,干燥；

[0067] 3) 加入崩解剂交联聚维酮和助流剂无水胶态二氧化硅,在扩散混合机中混合；

[0068] 4) 加入润滑剂硬脂酸镁,于扩散混合机中混合；

[0069] 5) 通过常规压片机,将步骤 4) 中获得混合物压片；

[0070] 6) 包衣:在包衣锅中包衣。

[0071] (三) 形状:制成每片重量约 190mg,得到片剂为圆形,直径 9.1-9.3 mm,弯曲,斜边,厚度:2.8-3.4 mm。