



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112190583 B

(45) 授权公告日 2021.10.29

(21) 申请号 202010594252.7

A61K 33/10 (2006.01)

(22) 申请日 2020.06.28

A61P 35/00 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 1/04 (2006.01)

申请公布号 CN 112190583 A

A61P 1/00 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.01.08

(56) 对比文件

(66) 本国优先权数据

CN 107427505 A, 2017.12.01

201910610924.6 2019.07.08 CN

CN 108567735 A, 2018.09.25

(73) 专利权人 成都苑东生物制药股份有限公司

WO 2006030826 A1, 2006.03.23

地址 611731 四川省成都市高新区西源大道8号

CN 106551935 A, 2017.04.05

CN 106075456 A, 2016.11.09

(72) 发明人 李章才 齐海军 彭兴春 江一帆

审查员 崔义文

岳蓉 白小微 王颖

(51) Int.Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

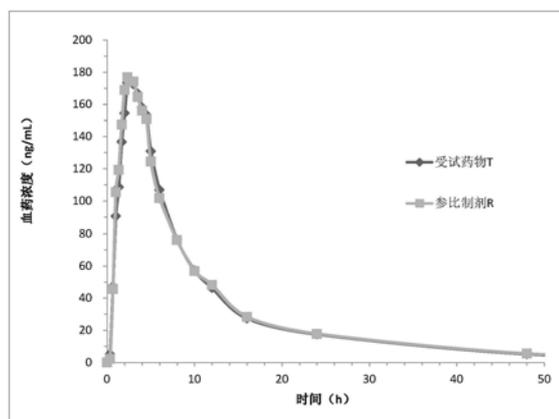
权利要求书2页 说明书15页 附图2页

(54) 发明名称

一种乐伐替尼药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种新的乐伐替尼药物组合物及其制备方法,该药物组合物含有乐伐替尼或其药学上可接受的盐和抗酸抗胆汁胃粘膜保护剂,其中,保护剂为铝碳酸镁。该药物组合物既能充分保证产品的溶出,也避免药物降解,更好地确保产品的质量。



1. 一种乐伐替尼药物组合物,组合物中含有乐伐替尼或其药学上可接受的盐和抗酸抗胆汁胃粘膜保护剂、填充剂、崩解剂、粘合剂,还包含助流剂或润滑剂,所述保护剂为铝碳酸镁,其特征在于,所述填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、甘露醇、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、乳糖、或木糖醇中的一种或多种;所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙纤维素、或交联聚维酮中的一种或多种;所述粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羟丙纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素中的一种或多种;所述助流剂或润滑剂选自二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠或氢化植物油中的一种或多种;其中,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂或润滑剂的质量比为(4~20):(20~80):(21.75~75.5):(1~30):(1~20):(0.5~5),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,药学上可接受的盐为甲磺酸盐。

3. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,组合物的剂型选自胶囊剂或片剂。

4. 根据权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂为微晶纤维素和甘露醇,崩解剂为低取代羟丙纤维素,粘合剂为羟丙纤维素,助流剂或润滑剂为滑石粉。

5. 根据权利要求1或2中任一权利要求所述的药物组合物,其特征在于,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:

乐伐替尼或其药学上可接受的盐4mg~20mg、铝碳酸镁20mg~80mg、微晶纤维素49mg、甘露醇1mg、低取代羟丙纤维素1mg~30mg、羟丙纤维素1mg~20mg和滑石粉0.5mg~5mg,其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:

乐伐替尼或其药学上可接受的盐4mg~10mg、铝碳酸镁30mg~60mg、微晶纤维素5mg、甘露醇20mg、低取代羟丙纤维素10mg~25mg、羟丙纤维素3mg~5mg和滑石粉2mg~4mg,其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

7. 根据权利要求5所述的药物组合物,其特征在于,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:

甲磺酸乐伐替尼4.9mg、微晶纤维素 18mg、甘露醇 16.1mg、铝碳酸镁30mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素3mg和滑石粉3mg;或,

甲磺酸乐伐替尼4.9mg、微晶纤维素 15mg、甘露醇 16.1mg、铝碳酸镁43mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素3mg和滑石粉3mg;或,

甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶纤维素 15mg、甘露醇 8.75mg、铝碳酸镁43mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素3mg和滑石粉3mg;或,

甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶纤维素32.75mg、甘露醇30mg、铝碳酸镁60mg、低取代羟丙纤维素30mg、羟丙纤维素5mg和滑石粉5mg;或,

甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶纤维素 32.75mg、甘露醇 30mg、铝碳酸镁40mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素5mg和滑石粉5mg。

8. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,该组合物可通过干法制粒,或湿法制粒,或流化床制粒,或直接混合后制备成粉末或者颗粒。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,该组合物通过湿法制粒或流化床制粒所用溶剂为水、醇或醇水混合物;所制备的粉末或者颗粒,进一步制备成片剂或直接填充入胶囊中制备成胶囊剂。

10. 根据权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,所述湿法制粒或流化床制粒包括以下步骤:

称取处方量的甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、崩解剂和部分处方量的填充剂,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置或流化床制粒装置,加入粘合剂水溶液或粘合剂醇溶液或粘合剂醇水溶液进行湿法制粒或流化床制粒,所得湿颗粒进行干燥、过筛整粒,向整粒过的颗粒中添加润滑剂或助流剂、外加剩余处方量的填充剂,充分混合均匀。

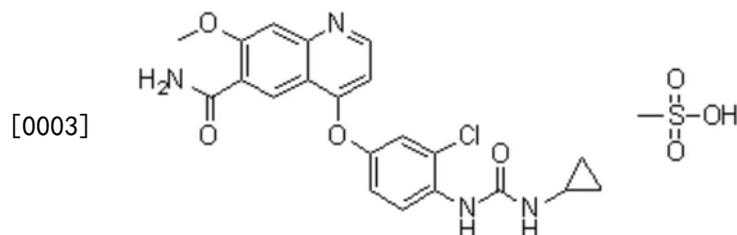
## 一种乐伐替尼药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及含有乐伐替尼或其盐的药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 乐伐替尼,英文名称为:Lenvatinib,化学名:4-(3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基)-7-甲氧基-6-喹啉羧基酰胺,其甲磺酸盐的分子式为: $C_{21}H_{19}ClN_4O_4CH_4O_3S$ ,分子量为:522.96,化学结构式为:



[0004] 乐伐替尼是多种酪氨酸激酶RTKs抑制剂,可抑制VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3的活性,对FGFR、PDGFRKIT、RET也有抑制作用,从而抑制肿瘤血管的生成及肿瘤进展。作为针对甲状腺癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌等多种肿瘤的预防治疗剂使用,并对这些肿瘤的转移具有抑制剂作用。由卫材制药公司开发,用于进展性、放射性碘难治性分化型甲状腺癌患者的治疗的适应症,已于2015年2月经FDA批准上市。

[0005] 根据专利CN 101001629B说明书中的描述可知,甲磺酸乐伐替尼以具有喹啉骨架与其他杂环基以醚键键合的结构,在高湿和高温保存条件下易发生分解,并且在药物表面易发生凝胶化。乐伐替尼与溶出介质接触时,也易形成凝胶体,降低最终溶出度。因此乐伐替尼需要进一步通过制剂工艺的而开发来解决药物稳定性差及药物溶出差的缺陷。

[0006] 专利CN 101001629B及CN102470133B通过使用5% (w/w) 水溶液或悬浊液的pH大于8的化合物(例如,氧化镁、氧化钙、氢氧化钠等)以及硅酸及其盐(二氧化硅、硅酸镁、硅酸钙等)的组合物和/或添加碱性物质碳酸钙或者碳酸镁来解决溶出度降低与稳定性差的问题,并将凝胶化降低到较低水平。专利W02017/028660A1则通过添加碱性氨基酸和碳酸钾或者碳酸氢钾来解决这类问题。

[0007] 然而,上述专利中提及到的碱性物质,例如,氧化镁、氧化钙、氢氧化钠、氨基酸类等物质不易使药物在10~15分钟内快速释放。而碳酸盐类化合物与胃酸接触迅速产气,对于并发有急慢性胃炎、反流性食管炎、胃或十二指肠溃疡、胆酸相关性疾病等相关疾病的患者来说,会造成更多的不适或严重不良反应,从而降低患者用药的顺应性。如碳酸钙的使用,会有暖气、便秘,奶-碱综合征(表现为高血钙、碱中毒及肾功能不全),过量长期服用碳酸钙可引起胃酸分泌反跳性增高等不良反应。而且,上述专利中提到的碱性无机盐,例如碳酸钾、碳酸钠等,其引湿性较强,长时间存放后,药物组合物水分易增加,更容易促进药物降解,并导致甲磺酸乐伐替尼的水化和凝胶化作用,进而降低溶出速率。因此,上述技术方案仍然存在不能确保产品稳定性和溶出的缺陷。

[0008] 因此,本领域仍然需要一种既能克服现有技术的缺陷,同时又能保证产品的溶出和质量的新组合物,而本发明符合这样的需求。

### 发明内容

[0009] 针对现有技术存在的不足,本发明提供了一种新的乐伐替尼药物组合物及其制备方法,既能充分保证产品的溶出,也避免药物降解,更好地确保产品的质量。

[0010] 本发明经过多次辅料试验的筛选试验,意外获得了以下的技术方案:将药用铝碳酸镁,创新性地作为辅料使用。抗酸抗胆汁的胃粘膜保护剂铝碳酸镁,在临床上用于胆酸相关性疾病、急慢性胃炎、反流性食管炎、胃或十二指肠溃疡、与胃酸有关的胃部不适症状,如胃痛、胃灼热、酸性暖气、饱胀等,以及预防非甾体类药物的胃粘膜损伤。代表性药物制剂为“达喜®喜(拜耳医药的铝碳酸镁片),规格500mg,常规用量是一次1-2片,一日3-4次,即日剂量1.5g至4g。

[0011] 而将其作为辅料所使用的铝碳酸镁量远低于其在临床上的使用剂量。例如,本发明实施例中单剂量铝碳酸镁使用量不超过100mg,远低于临床产品铝碳酸镁片单剂量500mg。本发明优选的实施方案中,所述铝碳酸镁的含量范围可以是基于组合物总重量计10%~98%(w/w);优选20%~80%(w/w);更优选30~60%(w/w)。

[0012] 铝碳酸镁在胃肠道几乎不吸收,血浆和尿液中的镁及铝的浓度仍保持在正常范围。本发明首次采用抗酸抗胆汁的胃粘膜保护剂铝碳酸镁,既发挥其药用功能,又发挥其药物辅料功用(药辅两用),提高采用临床上广泛用的抗酸抗胆汁的胃粘膜保护剂铝碳酸镁,克服甲磺酸乐伐替尼凝胶化、溶出度和稳定性不足的问题,同时进一步提高患者适用人群及用药顺应性,从而提高临床使用优势。

[0013] 一种乐伐替尼药物组合物,含有乐伐替尼或其药学上可接受的盐和抗酸抗胆汁胃粘膜保护剂,所述保护剂为铝碳酸镁。其中,药学上可接受的盐优选甲磺酸盐。具体的,本发明提供了一种药物组合物,含有甲磺酸乐伐替尼和铝碳酸镁。

[0014] 本发明提供的药物组合物包括乐伐替尼或其药学上可接受的盐,其中,乐伐替尼可以为晶型或无定型,药理学上可接受盐也可以含有不同晶型,如已知晶型A、晶型B、晶型C、晶型I(醋酸合物)、水合物以及X晶型。其中X晶型的其X射线粉末衍射图在2theta值为 $22.84^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.16^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $9.46^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.52^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.86^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 、 $18.92^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 处具有特征峰。

[0015] 本发明提供的药物组合物中,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐与铝碳酸镁的质量比为(4~20):(20~80),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0016] 进一步的,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐与铝碳酸镁的质量比为(4~10):(30~60),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0017] 本发明提供的药物组合物中含有乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂,其中,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂和粘合剂的质量比为(4~20):(20~80):(21.75~225.5):(0~50):(0~20),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0018] 进一步的,药物组合物中还含有助流剂或润滑剂,其中,每单位制剂的药物组合物

中乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂或润滑剂的质量比为(4~20):(20~80):(21.75~225.5):(0~50):(0~20):(0.5~5),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0019] 本发明提供的药物组合物剂型选自胶囊剂、片剂、散剂或颗粒剂中的一种或多种。

[0020] 一方面,药物组合物的剂型为胶囊剂或片剂,其中,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂或润滑剂的质量比为(4~20):(20~70):(21.75~75.5):(1~30):(1~20):(0.5~5),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0021] 另一方面,药物组合物的剂型为散剂或颗粒剂,其中,每单位制剂的药物组合物中乐伐替尼或其药学上可接受的盐、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂或润滑剂的质量比为(10~20):(70~80):(203.5~225.5):(0~50):(0~15):(2~5),其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0022] 本发明提供的药物组合物中填充剂选自微晶纤维素、磷酸氢钙、甘露醇、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、乳糖、或木糖醇中的一种或多种,崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素、或交联聚维酮中的一种或多种,粘合剂选自聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素中的一种或多种,助流剂或润滑剂选自二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠或氢化植物油中的一种或多种。

[0023] 进一步的,本发明提供的药物组合物中填充剂为微晶纤维素和甘露醇,崩解剂为低取代羟丙基纤维素,粘合剂为羟丙基纤维素,助流剂或润滑剂为滑石粉。

[0024] 本发明提供的药物组合物的药物组合物中,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:乐伐替尼或其药学上可接受的盐4mg~20mg、铝碳酸镁20mg~80mg、微晶纤维素1mg~49mg、甘露醇1mg~49mg、低取代羟丙基纤维素1mg~30mg、羟丙基纤维素1mg~20mg和滑石粉0.5mg~5mg,其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0025] 优选的,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:乐伐替尼或其药学上可接受的盐4mg~10mg、铝碳酸镁30mg~60mg、微晶纤维素5mg~30mg、甘露醇5mg~30mg、低取代羟丙基纤维素5mg~30mg、羟丙基纤维素1mg~10mg和滑石粉2mg~5mg,其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0026] 优选的,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:乐伐替尼或其药学上可接受的盐4mg~10mg、铝碳酸镁30mg~60mg、微晶纤维素10mg~20mg、甘露醇5mg~20mg、低取代羟丙基纤维素10mg~25mg、羟丙基纤维素2mg~5mg和滑石粉2mg~4mg,其中乐伐替尼药学上可接受的盐的质量以乐伐替尼计。

[0027] 进一步的,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:甲磺酸乐伐替尼4.9mg、微晶纤维素18mg、甘露醇16.1mg、铝碳酸镁30mg、低取代羟丙基纤维素25mg、羟丙基纤维素3mg和滑石粉3mg。

[0028] 或者,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:甲磺酸乐伐替尼4.9mg、微晶纤维素15mg、甘露醇16.1mg、铝碳酸镁43mg、低取代羟丙基纤维素25mg、羟丙基纤维素3mg和滑石粉3mg。

[0029] 或者,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶

纤维素15mg、甘露醇8.75mg、铝碳酸镁43mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素3mg和滑石粉3mg。

[0030] 或者,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶纤维素32.75mg、甘露醇30mg、铝碳酸镁60mg、低取代羟丙纤维素30mg、羟丙纤维素5mg和滑石粉5mg。

[0031] 或者,每单位制剂的药物组合物中含有以下组分:甲磺酸乐伐替尼12.25mg、微晶纤维素32.75mg、甘露醇30mg、铝碳酸镁40mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素5mg和滑石粉5mg。

[0032] 本发明的组合物,具有在pH1.2或pH2.0介质中较快溶出的效果,10分钟内组合物完全分散到溶出介质中并释放50%以上的药物,45分钟内药物溶出完全。这种发明效果更利于药物在体内胃肠道吸收完全。

[0033] 本发明组合物所使用的抗酸抗胆汁胃粘膜保护剂铝碳酸镁,具有自身吸湿性低,可长期维持组合物较快溶出和质量稳定,尤其是有关物质和基因毒性杂质的长期稳定性。

[0034] 为了使本发明所述组合物能够更利于临床给药,该组合物可通过制粒的工艺,例如,干法制粒,或湿法制粒,或流化床制粒制备成颗粒或粉末,也可以与其他赋形剂直接混合后制备成颗粒或粉末。其中湿法制粒时,物料含水量低于80% (w/w),优选低于50% (w/w),最优选低于45% (w/w)。其中,湿法制粒或流化床制粒所用溶剂为水、醇或醇水混合物。

[0035] 其中,优选的,湿法制粒或流化床制粒的特征在于包括以下步骤:

[0036] 称取处方量的甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、填充剂、崩解剂和部分处方量的填充剂,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置或流化床制粒装置,加入粘合剂水溶液或粘合剂醇溶液或粘合剂醇水溶液进行湿法制粒或流化床制粒,所得湿颗粒进行干燥、过筛整粒。向整粒过的颗粒中添加润滑剂或助流剂、外加剩余处方量的填充剂,充分混合均匀。

[0037] 其中,所制备的粉末或者颗粒,可以进一步制备成散剂、颗粒剂、片剂,或直接填充入胶囊中制备成胶囊剂。

[0038] 本发明具有以下优点:

[0039] 1、制备工艺简单,适合工业化大生产。

[0040] 2、在酸性介质中快速崩解溶出、保护胃粘膜、质量稳定性优等特点,提高患者顺应性,并将药物凝胶化降至最低而促进溶出,同时利用其弱碱性而抑制药物的降解,提高组合物的质量稳定性,使乐伐替尼组合物更具有临床使用优势。

## 附图说明

[0041] 附图1 实施例1样品与对比制剂1生物等效性试验的平均血药浓度-时间曲线

[0042] 附图2 X晶型粉末衍射图谱

## 具体实施方式

[0043] 以下结合试验例和实施例对本发明作进一步的详细描述,但并非对本发明的限制,凡依照本发明公开内容所作的任何本领域的等同替换,均属于本发明的保护范围。

[0044] 为克服现有技术缺陷,亟需开发一种乐伐替尼制剂同时能够保证产品的快速溶出、确保产品的稳定性且服用时对胃刺激小甚至产生一定的胃粘膜保护作用。本发明人从

促进快速溶出的大量辅料(常用崩解剂如羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮等)中意外地发现,铝碳酸镁既能够促进快速溶出,又能够因其低吸湿性而起到确保产品稳定性的作用,同时还能产生一定的胃粘膜保护作用。

[0045] 铝碳酸镁用量筛选试验

[0046] 本发明人以溶出效果为评价指标对铝碳酸镁的用量进行了筛选试验,同时以专利CN101001629B提及的凝胶化防止剂硅酸镁作比较例,具体如下:

[0047] 制备方法:将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、甘露醇、微晶纤维素(2/3量)、低取代羟丙基纤维素以表1中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙基纤维素水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以表1的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉及微晶纤维素(1/3量),充分混合均匀。将得到的颗粒填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0048] 考察方法:根据中国药典2015版二部附录溶出度测定第二法(桨法加沉降篮),分别取表1中处方1-6的样品进行溶出度检测。分别使用900ml的pH 1.2盐酸溶液、pH 2.0盐酸溶液作为溶出介质,并在 $37 \pm 0.5$ ℃下以50转/分钟的桨速进行溶出试验,所得处方1-6在pH 1.2盐酸溶液中平均累积溶出度结果如表2所示,在pH 2.0盐酸溶液中平均累积溶出度结果如表3所示。

[0049] 表1 处方列表

[0050]

组分	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
甲磺酸乐伐替尼	12.25mg	12.25mg	12.25mg	12.25mg	12.25mg	12.25mg
铝碳酸镁	20mg	30mg	43mg	60mg	70mg	/
硅酸镁	/	/	/	/	/	43mg
微晶纤维素	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg	15mg
甘露醇	8.75mg	8.75mg	8.75mg	8.75mg	8.75mg	8.75mg
低取代羟丙基纤维素	25mg	25mg	25mg	25mg	25mg	25mg
羟丙基纤维素	3 mg	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg
滑石粉	3 mg	3mg	3mg	3mg	3mg	3mg

[0051] 表2 pH1.2介质中平均累积溶出度结果表

[0052]

溶出时间 (min)	pH1.2 介质中平均累积溶出度 (%)					
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6
10	65.96	79.64	81.22	80.91	68.29	42.34

[0053]

15	79.53	92.32	92.52	90.67	80.37	56.62
20	86.92	95.18	94.02	93.42	87.94	59.50
30	95.34	97.63	97.60	97.45	95.82	71.37
45	99.13	99.47	97.85	98.90	99.10	83.81
60	99.65	100.69	100.7	99.45	99.82	90.35
溶出现象	无明显凝胶化现象	无明显凝胶化现象	无明显凝胶化现象	无明显凝胶化现象	无明显凝胶化现象	有凝胶化现象

[0054] 表3 pH2.0介质中平均累积溶出度结果表

溶出时间 (min)	pH2.0 介质中平均累积溶出度 (%)					
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6
10	51.19	54.73	56.68	54.35	51.57	27.26
15	68.96	71.54	72.12	71.18	68.92	28.69
20	79.39	78.71	79.39	79.01	79.18	30.84
30	86.84	86.72	87.85	86.94	86.12	40.37
45	92.98	93.14	93.65	93.77	93.15	55.12
60	94.43	95.31	95.74	95.62	94.86	70.38
溶出现象	无明显凝胶 化现象	无明显凝胶 化现象	无明显凝胶 化现象	无明显凝胶 化现象	无明显凝 胶化现象	有明显凝 胶化现象

[0056] 表2、表3实验结果显示,铝碳酸镁用量在20mg/粒~70mg/粒时均能够保证样品在pH 1.2盐酸溶液、pH 2.0盐酸溶液的溶出介质中快速分散及溶出10min能够释放50%以上的药物,铝碳酸镁用量在30mg/粒~60mg/粒时的溶出更快;而比较例(加入硅酸镁)在各介质溶出较慢,甲磺酸乐伐替尼在溶出过程中呈现凝胶化状态。

[0057] 实施例

[0058] 本申请实施例1-7

[0059] 实施例1-7处方如下:

组分	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7
甲磺酸乐伐替尼	12.25 mg	12.25 mg	12.25 mg	4.90 mg	4.90 mg	12.25 mg	4.90 mg
铝碳酸镁	43 mg	40 mg	60 mg	30 mg	43 mg	60 mg	30 mg
微晶纤维素	15 mg	32.75 mg	32.75 mg	18 mg	15 mg	/	/
预胶化淀粉	/	/	/	/	/	13 mg	18 mg
甘露醇	8.75 mg	30 mg	30 mg	16.10 mg	16.10 mg	/	/
乳糖	/	/	/	/	/	8.75 mg	16.10 mg
低取代羟丙纤维素	25 mg	25 mg	30 mg	25 mg	25 mg	20 mg	25 mg
羟丙纤维素	3 mg	5 mg	5 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg
滑石粉	3 mg	5 mg	5 mg	3 mg	3 mg	3 mg	3 mg

[0062] 实施例1-5制备工艺:

[0063] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、微晶纤维素(2/3量)、甘露醇、低取代羟丙基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙基纤维素水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉及微晶纤维素(1/3量),充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至2号硬胶囊(实施例2、3)或3号硬胶囊(实施例1、4、5、6、7)中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0064] 实施例6-7制备工艺:

[0065] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、预胶化淀粉(2/3量)、乳糖、低取代羟丙基纤维素以

上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙基纤维素水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉及预胶化淀粉(1/3量),充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0066] 本申请实施例8-12

[0067] 实施例8-12处方如下:

成分	实施例 8	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12
甲磺酸乐伐替尼	6.125 mg	6.125 mg	6.125 mg	6.125 mg	6.125 mg
铝碳酸镁	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
磷酸氢钙	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
乳糖	18.875 mg	18.875 mg	18.875 mg	18.875 mg	18.875 mg
交联羧甲基纤维素钠	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
羟丙甲基纤维素	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
胶态二氧化硅	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
制备工艺特征	纯水 湿法制粒	50%乙醇 湿法制粒	无水乙醇 湿法制粒	干法制粒	50%乙醇 流化床制粒

[0068] 实施例8制备工艺:

[0070] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、磷酸氢钙(2/3量)、乳糖、交联羧甲基纤维素钠以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙甲基纤维素水溶液进行湿法制粒。在65℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉及磷酸氢钙(1/3量),充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0071] 实施例9-10制备工艺:

[0072] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、磷酸氢钙(2/3量)、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入50%乙醇溶液(实施例9)或无水乙醇(实施例10)进行湿法制粒。在65℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉及磷酸氢钙(1/3量),充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0073] 实施例11制备工艺:

[0074] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、磷酸氢钙、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用干法制粒装置进行干法制粒。所述干法制粒指药物和铝碳酸镁、填充剂、崩解剂、粘合剂等混合后,通过滚压等方式,压成所需硬度的薄片,再用粉碎方式制备成颗粒的方法。之后对干法制粒颗粒过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉,充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0075] 实施例12制备工艺:

[0076] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、磷酸氢钙、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后使用流化床制粒装置,在上述物料处于流化状态及适宜温度条件下喷雾50%乙醇溶液进行流化床制粒。然后继续在流化床装置内对所得湿颗粒进行干燥,过18目筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉,充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0077] 本申请实施例13-15

[0078] 实施例13-15处方如下:

[0079]	组分	实施例 13	实施例 14	实施例 15
	甲磺酸乐伐替尼	24.5 mg	24.5 mg	24.5 mg
	铝碳酸镁	60 mg	70 mg	80 mg
	微晶纤维素	40 mg	/	/
	甘露醇	35.5 mg	103.5 mg	100.5 mg
	山梨醇	/	60 mg	70 mg
[0080]	木糖醇	/	40 mg	55 mg
	交联聚维酮	30 mg	/	/
	羧甲基淀粉钠	/	/	50 mg
	聚乙烯吡咯烷酮	/	/	15 mg
	羧甲基纤维素钠	5 mg	/	/
	滑石粉	/	2 mg	5 mg
	硬脂酸镁	5 mg	/	/

[0081] 实施例13制备工艺:

[0082] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、微晶纤维素(2/3处方量)、甘露醇、交联聚维酮、以上表的处方比例进行配制,充分混合均匀后,使用高速搅拌制粒装置,加入羧甲基纤维素钠水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加硬脂酸镁及微晶纤维素(1/3处方量),充分混合均匀。将得到的颗粒压制成片,并经过包装来制备含有本发明组合物的片剂。

[0083] 实施例14制备工艺:

[0084] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、甘露醇、山梨醇、木糖醇及滑石粉以上表的处方比例进行配制,使用混合机充分混合均匀。将得到的粉末充填至复合膜袋中,制备含有组合物的散剂。

[0085] 实施例15制备工艺:

[0086] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、甘露醇、山梨醇、木糖醇、羧甲基淀粉钠以上表的处方比例进行配制,充分混合均匀后使用高速搅拌制粒装置,加入聚乙烯吡咯烷酮水溶液进

行湿法制粒。在70℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉,充分混合均匀。将得到的颗粒充填至复合膜袋中,制备含有组合物的颗粒剂。

[0087] 实施例16-18处方如下:

组分	实施例16	实施例17	实施例18
甲磺酸乐伐替尼(X晶型)	12.25mg	12.25mg	12.25mg
铝碳酸镁	42.75mg	43.75mg	30.75mg
微晶纤维素	49mg	1mg	19.5mg
甘露醇	1mg	49mg	10mg
低取代羟丙纤维素	30mg	10mg	1mg
羟丙纤维素	20mg	10mg	1mg
滑石粉	5mg	4mg	0.5mg

[0089] 实施例16-18制备工艺:

[0090] 将甲磺酸乐伐替尼(X晶型)、铝碳酸镁、微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后,使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙基纤维素水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉,充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至2号硬胶囊(实施例16、17)或3号硬胶囊(实施例18)中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0091] 实施例19-20处方如下:

组分	实施例19	实施例20
甲磺酸乐伐替尼	12.25mg	12.25mg
铝碳酸镁	50.75mg	50.75mg
微晶纤维素	5mg	20mg
甘露醇	20mg	5mg
低取代羟丙纤维素	5mg	5mg
羟丙纤维素	2mg	2mg
滑石粉	5mg	5mg

[0093] 实施例19-20制备工艺:

[0094] 将甲磺酸乐伐替尼、铝碳酸镁、微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素以上表中处方比例进行配制,充分混合均匀后,使用高速搅拌制粒装置,加入羟丙基纤维素水溶液进行湿法制粒。在60℃下,对所得湿颗粒进行干燥,过筛整粒。以上表的处方比例,向整粒过的颗粒中添加滑石粉,充分混合均匀。将得到的颗粒分别填充至3号硬胶囊中,并经过包装来制备含有本发明组合物的胶囊剂。

[0095] 试验例1溶出对比试验

[0096] 对比制剂1:原研市售产品日本卫材的市售制剂LENVIMA®甲磺酸乐伐替尼胶囊(规格10mg),上市国家:英国;批号:76A02K。

[0097] 对比制剂2:处方,甲磺酸乐伐替尼12.25mg、碳酸钠43.00mg、微晶纤维素15mg、甘露醇8.75mg、低取代羟丙纤维素25mg、羟丙纤维素3mg、滑石粉3mg,总重110mg,制备工艺同

实施例1。

[0098] 溶出试验方法:根据中国药典2015版二部附录溶出度测定第二法(胶囊剂:浆法加沉降篮;其他剂型:浆法),将对对比制剂1、对比制剂2和实施例1~实施例20制备的样品进行溶出度测定。分别使用900ml的pH 1.2盐酸溶液、pH 2.0盐酸溶液作为溶出介质,并在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下以50转/分钟的浆速进行溶出试验。结果表明,实施例1~20所制备组合物在pH 1.2盐酸溶液、pH 2.0盐酸溶液中,与对比制剂1相比表现出相似的溶出行为,与对比制剂2相比显示溶出更优。溶出结果见表4~7。

[0099] 表4 实施例1~9在pH1.2介质中平均累积溶出度结果表

溶出时间 (min)	pH1.2 介质中平均累积溶出度 (%)										
	对比 例 1	对比 例 2	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9
10	83.48	43.48	81.22	80.10	80.41	80.67	81.43	80.47	78.26	75.35	74.68
15	93.99	63.99	92.52	92.46	91.86	92.24	92.79	90.56	91.73	91.79	91.55
20	94.77	74.77	94.02	94.24	93.82	94.10	94.14	93.52	93.73	94.17	94.45
30	97.96	77.96	97.60	97.72	97.23	97.53	97.79	97.48	96.89	96.48	96.12
45	98.38	78.38	97.85	97.92	97.34	97.72	98.03	98.94	98.52	98.44	98.07
60	101.7	81.73	100.71	100.04	99.78	99.92	99.74	99.45	99.73	100.35	100.23

[0101] 表5 实施例10~20在pH1.2介质中平均累积溶出度结果表

溶出时间 (min)	pH1.2 介质中平均累积溶出度 (%)										
	实施 例 10	实施 例 11	实施 例 12	实施 例 13	实施 例 14	实施 例 15	实施 例 16	实施 例 17	实施 例 18	实施 例 19	实施 例 20
10	75.48	75.72	75.63	78.01	82.23	78.55	76.22	80.57	78.50	75.56	76.49
15	91.92	92.36	92.58	93.41	95.46	93.62	92.43	93.42	93.43	89.67	89.53

[0102]

20	94.61	94.73	94.59	95.36	97.52	95.48	95.35	94.96	95.28	92.15	93.24
30	97.24	97.43	97.82	98.12	99.27	97.49	98.34	98.15	97.97	97.38	98.05
45	98.37	98.73	98.65	99.42	99.63	99.68	99.25	99.12	99.39	99.10	99.73
60	100.28	100.17	100.52	99.89	99.71	99.71	99.91	99.24	99.75	99.54	100.07

[0103]

[0104] 表6实施例1~9在pH2.0介质中平均累积溶出度结果表

溶出时间 (min)	pH2.0 介质中平均累积溶出度 (%)										
	对比 例 1	对比 例 2	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9
10	55.18	25.18	56.68	55.24	55.43	55.03	54.42	55.04	56.31	55.15	56.34
15	73.19	43.19	72.12	71.05	71.48	71.46	70.73	71.14	71.28	71.16	72.03
20	77.89	47.89	79.39	78.03	78.31	78.02	77.87	78.68	78.07	78.56	79.18
30	86.89	56.89	87.85	87.14	86.45	87.01	86.02	87.37	87.31	87.42	88.46
45	93.88	63.88	93.65	93.15	93.21	93.34	93.01	93.38	93.59	93.62	93.55
60	96.21	66.21	95.74	95.50	95.53	95.41	95.46	95.82	95.38	95.47	96.12

[0105]

[0106] 表7 实施例10~20在pH2.0介质中平均累积溶出度结果表

溶出时间 (min)	pH2.0 介质中平均累积溶出度 (%)										
	实施 例 10	实施 例 11	实施 例 12	实施 例 13	实施 例 14	实施 例 15	实施 例 16	实施 例 17	实施 例 18	实施 例 19	实施 例 20
10	56.52	57.69	57.57	57.46	58.11	54.11	57.35	58.14	57.65	53.25	53.27
15	71.48	73.87	73.23	73.44	72.64	69.23	73.42	73.58	69.35	70.16	70.27
20	78.77	80.07	79.97	79.15	79.05	76.95	78.45	80.04	78.58	80.24	79.27
30	87.58	88.53	88.32	88.34	88.43	86.33	87.98	88.27	87.67	87.76	87.43
45	93.73	94.53	94.09	93.50	94.02	92.79	94.02	94.14	92.86	93.42	93.17
60	95.93	96.33	96.18	95.14	95.48	94.57	95.25	95.40	93.95	95.37	93.61

[0107]

[0108] 试验例2药物稳定性对比实验

[0109] 将对对比制剂1、2和实施例1、5、11、12、13、16制备的样品,以PVC硬片-药用铝箔进行泡罩包装后进行加速试验(40°C/75%RH)考察,对比各样品在加速6月前后各指标如含量、水分、杂质(含有关物质和基因毒性杂质)、pH 1.2盐酸溶液介质条件下溶出曲线的变化情况,详见表8及表9。

[0110] 由表8及表9结果可知,对比制剂1、2经加速6月考察后水分及杂质均显著增加,同时溶出明显偏慢;而实施例1、5、11、12、13、16的样品在含量、水分、杂质及溶出均无明显变化。结果表明,含有铝碳酸镁的组合物在吸湿性和稳定性上效果更优。

[0111] 表8 药物稳定性对比实验结果

样品	对比制剂 1		对比制剂 2		实施例 1		实施例 5		
	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	
考察条件	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	0 月	加速 6 月	
含量 (%)	100.9	101.0	100.2	100.1	100.8	100.8	100.7	100.7	
水分 (%) (快速水分测定仪测定, 105℃)	3.4	6.6	0.8	4.1	0.8	1.0	0.7	1.0	
有关物质 (%)	最大单杂	0.005	0.012	0.014	0.014	0.014	0.016	0.013	0.015
	总杂	0.032	0.067	0.079	0.079	0.079	0.087	0.078	0.086
基因毒性杂质 (%)	P0Z10	0.004	0.012	0.002	0.015	0.002	0.002	0.002	0.002
	M2Z8	—	0.005	—	0.007	—	—	—	—
	P0Z17	0.009	0.011	0.003	0.008	0.003	0.004	0.003	0.004
	P0Z2	—	—	—	—	—	—	—	—
pH1.2 介质中平均累积溶出度 (%)	10 min	83.48	66.47	43.48	20.12	81.22	80.16	78.26	77.47
	15 min	93.99	84.15	63.99	24.16	92.52	91.87	91.73	90.23
	20 min	94.77	90.14	74.77	30.46	94.02	93.69	93.73	93.15
	30 min	97.96	94.17	77.96	40.03	97.60	97.52	96.89	96.31
	45 min	98.38	96.49	78.38	51.32	97.85	98.32	98.52	98.59
	60 min	101.7	97.35	81.73	64.88	100.71	100.45	99.73	99.84

[0112] 其中“—”代表未检出。

[0113] 表9 药物稳定性对比实验结果

样品	实施例 11		实施例 12		实施例 13		实施例 16		
	0 月	加速 6 月							
考察条件	0 月	加速 6 月							
含量 (%)	100.2	100.2	100.5	100.4	99.8	99.8	100.4	100.3	
水分 (%) (快速水分测定仪测定, 105℃)	1.0	1.2	0.9	1.1	0.8	1.0	0.7	1.0	
有关物质 (%)	最大单杂	0.013	0.014	0.013	0.015	0.013	0.014	0.013	0.014
	总杂	0.078	0.085	0.077	0.084	0.080	0.087	0.077	0.085

基因毒性杂质 (%)	P0Z10	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	M2Z8	—	—	—	—	—	—	—	—
	P0Z17	0.003	0.004	0.003	0.004	0.003	0.004	0.003	0.004
	P0Z2	—	—	—	—	—	—	—	—
pH1.2 介质中平均累积溶出度 (%)	10 min	75.72	74.57	75.63	74.73	78.01	77.53	76.22	75.43
	15 min	92.36	91.86	92.58	92.07	93.41	92.47	92.43	91.24
	20 min	94.73	94.04	94.59	94.34	95.36	94.78	95.35	94.27
	30 min	97.43	97.57	97.82	97.64	98.12	97.55	98.34	98.21
	45 min	98.73	98.67	98.65	98.68	99.42	99.58	99.25	99.34
	60 min	100.17	100.04	100.52	100.21	99.89	99.92	99.91	99.90

[0114] 其中“—”代表未检出。

[0118] 试验例3生物等效性对比试验：

[0119] 将实施例1样品(规格:10mg)与对比制剂1,日本卫材的市售制剂 LENVIMA<sup>®</sup>甲磺酸乐伐替尼胶囊(规格10mg)进行生物等效性试验研究,试验方案及试验结果详见下述：

[0120] 表10 生物等效性研究

[0121]

试验题目：	以健康男性志愿者为受试者的开放、平行、随机、双周期、交叉、空腹单次口服剂量的生物等效性试验。
试验药物：	受试制剂 (T)：实施例 1 甲磺酸乐伐替尼胶囊（规格：10mg） 参比制剂 (R)：日本卫材株式会社生产的市售制剂 LENVIMA <sup>®</sup> 甲磺酸乐伐替尼胶囊（规格 10mg）
试验目的：	本试验旨在研究单次口服实施例 1 生产的甲磺酸乐伐替尼胶囊（10 mg）的药代动力学特征；以日本卫材株式会社生产的甲磺酸乐伐替尼胶囊（LENVIMA <sup>®</sup> ，10 mg）为参比制剂，比较两制剂中药动力学参数 C <sub>max</sub> 、AUC <sub>0-t</sub> 、AUC <sub>0-∞</sub> ，评价两制剂的人体生物等效性。
方 法：	采用统计方法进行随机分组。 在给药前和每个研究周期给药后 144 小时均抽取血样。 血液中乐伐替尼浓度采用经验证的方法进行检测。 通过对受试制剂和参比制剂的药动力学参数的统计学分析评估生物等效性。
样 本 量：	18 例健康男性成人
纳入标准：	(1) 健康男性志愿受试者，年龄18~45周岁； (2) 体重指数 (BMI) 应在19~26 kg/m <sup>2</sup> 范围内，同一批受试者体重应相近； (3) 无心、肝、肺、肾等重要脏器等疾病，无消化系统、呼吸系统、神经系统以及精神异常；

	<p>(4) 无循环系统、血液系统及内分泌系统异常；</p> <p>(5) 经体格检查血压、心电图、呼吸状况及肝、肾功能、血常规均无异常（或经临床医师判断无临床意义）；</p> <p>(6) 试验开始前两周内未服过任何其他药物；</p> <p>(7) 无体位性低血压史；</p> <p>(8) 自愿签署知情同意书；</p> <p>(9) 无吸毒史。</p>
	<p>排除标准：</p> <p>(1) 在过去的一年中，有酗酒史、嗜烟或药物滥用史；</p> <p>(2) 入选前三个月内，参加过另一药物研究；</p> <p>(3) 试验前三个月内使用过本试验药物；</p> <p>(4) 临床上有显著的变态反应史，特别是药物过敏史，尤其任何对甲磺酸乐伐替尼胶囊及辅料中任何成分过敏者；</p> <p>(5) 在研究前三个月内献过血，或打算在研究期间或研究结束后三个月内献血或血液成分。</p>
	<p>给药方法：</p> <p>受试组/对照组均在禁食过夜（至少禁食 10 小时）后服用 1 粒受试制剂/对照制剂胶囊（使用 240 剂胶囊（水送服）。</p>
[0122]	<p>治疗持续时间：</p> <p>从首次给药至试验结束总共至少需22天</p>
	<p>洗脱期：</p> <p>至少10天</p>
	<p>抽样时间表：</p> <p>每个研究周期分别于给药后0、0.33、 0.67、1.00、1.33、1.67、2.00、2.33、2.67、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、8.00、10.00、12.00、16.00、24.00、48.00、72.00、96.00、120.00 以及 144.00小时抽取血样3.0ml，并在冰浴或冷藏中贮藏。</p>
	<p>生命体征与临床检查：</p> <p>(1) 在给药前（给药当天早晨）及给药后 1、2、3、4、6 及 13 小时监测生命体征（血压、体温及脉搏等）。在抽血样后 30 分钟内监测血压、脉搏。</p> <p>(2) 在给药当天、每个研究周期前、研究结束期均应进行临床检查（生命体征检查、体检及全身检查等）；研究中期在必要时也应进行临床检查。</p>
	<p>药动学参数及统计方法：</p> <p>采用以下变量评估乐伐替尼在血液中浓度情况：</p> <p>主要终点判断：<math>C_{max}</math>、<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math></p> <p>次要终点判断：<math>T_{max}</math>、<math>t_{1/2}</math>、<math>K_{el}</math>、<math>AUC\%</math></p> <p>采用 ANOVA 统计软件及最小二乘法均值对受试制剂和参比制剂的乐伐替尼体内药动学参数 <math>C_{max}</math>、<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math> 进行统计分析；采用最小二乘法几何均值对受试制剂和参比制剂的乐伐替尼体内药动学参数 <math>C_{max}</math>、<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math> 的比值的 90%置信水平进行统计分析。</p>
[0123]	<p>生物等效性判定标准：</p> <p>基于受试制剂和参比制剂的乐伐替尼体内药动学参数 <math>C_{max}</math>、<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math> 的比值的 90%置信水平评估两制剂空腹状态下的生物等效性。生物等效可接受的范围为两制剂的各药动学参数 <math>C_{max}</math>、<math>AUC_{0-t}</math>、<math>AUC_{0-\infty}</math> 的最小二乘法几何均值的比值的 90%置信水平在 80.00%~125.00%之间。</p>

[0124] 表11 生物等效性结果

药动学参数	药动学参数算术均值		药动学参数几何均值比	药动学参数90%置信区间下限 (可接受标准: 80.00%)	药动学参数90%置信区间上限 (可接受标准: 125.00%)
	参比制剂	实施例 1			
[0125] AUC <sub>0-∞</sub>	1911.00	1921.86	100.57%	93.20%	108.52%
AUC <sub>0-t</sub>	1880.18	1889.62	100.50%	92.99%	108.62%
C <sub>max</sub>	172.65	167.58	97.06%	84.04%	112.10%

[0126] 上市试验显示,本发明实施例1制备的甲磺酸乐伐替尼胶囊(10mg)与参比制剂日本卫材株式会社生产的甲磺酸乐伐替尼胶囊(LENVIMA<sup>®</sup>,10mg)具有生物等效性。

[0127] 从上述结果可以看出,采用本发明处方和工艺制备得到的产品质量合格,药效稳定,较现有技术具有明显进步,更利于实现规模化生产。

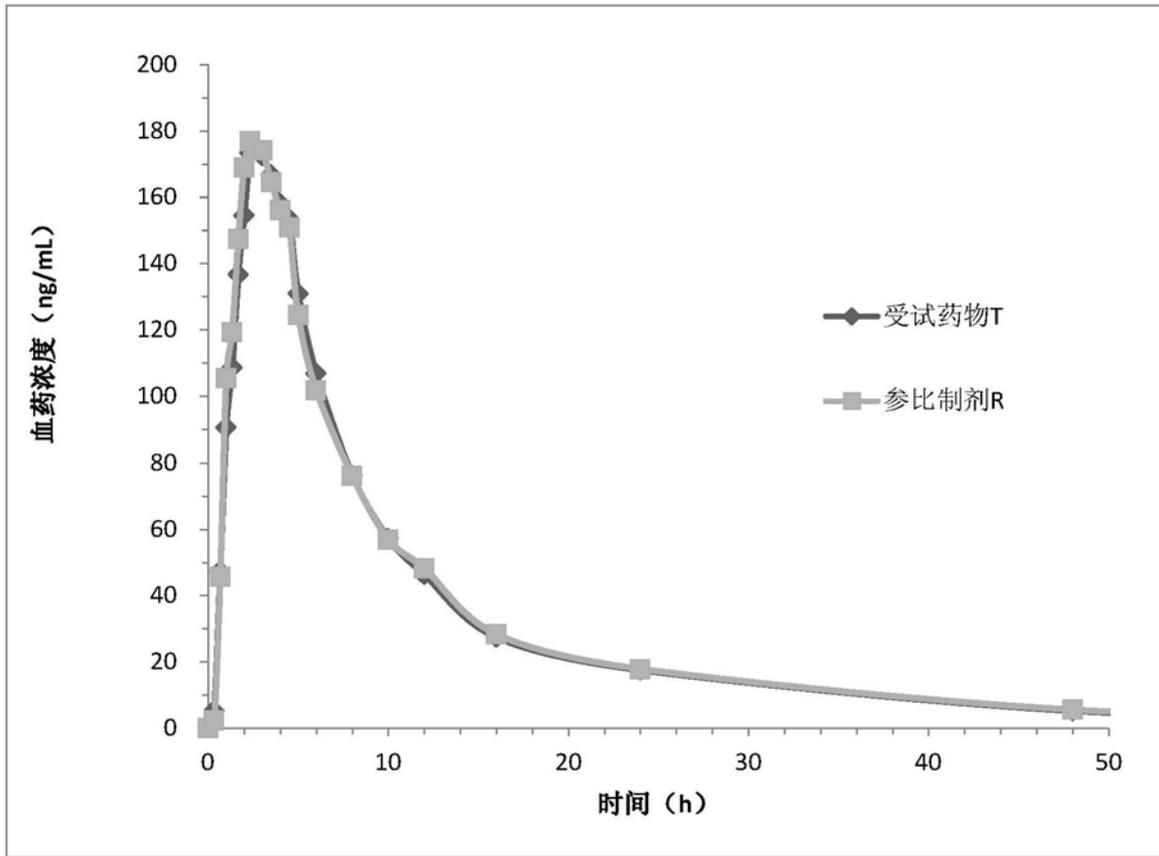


图1

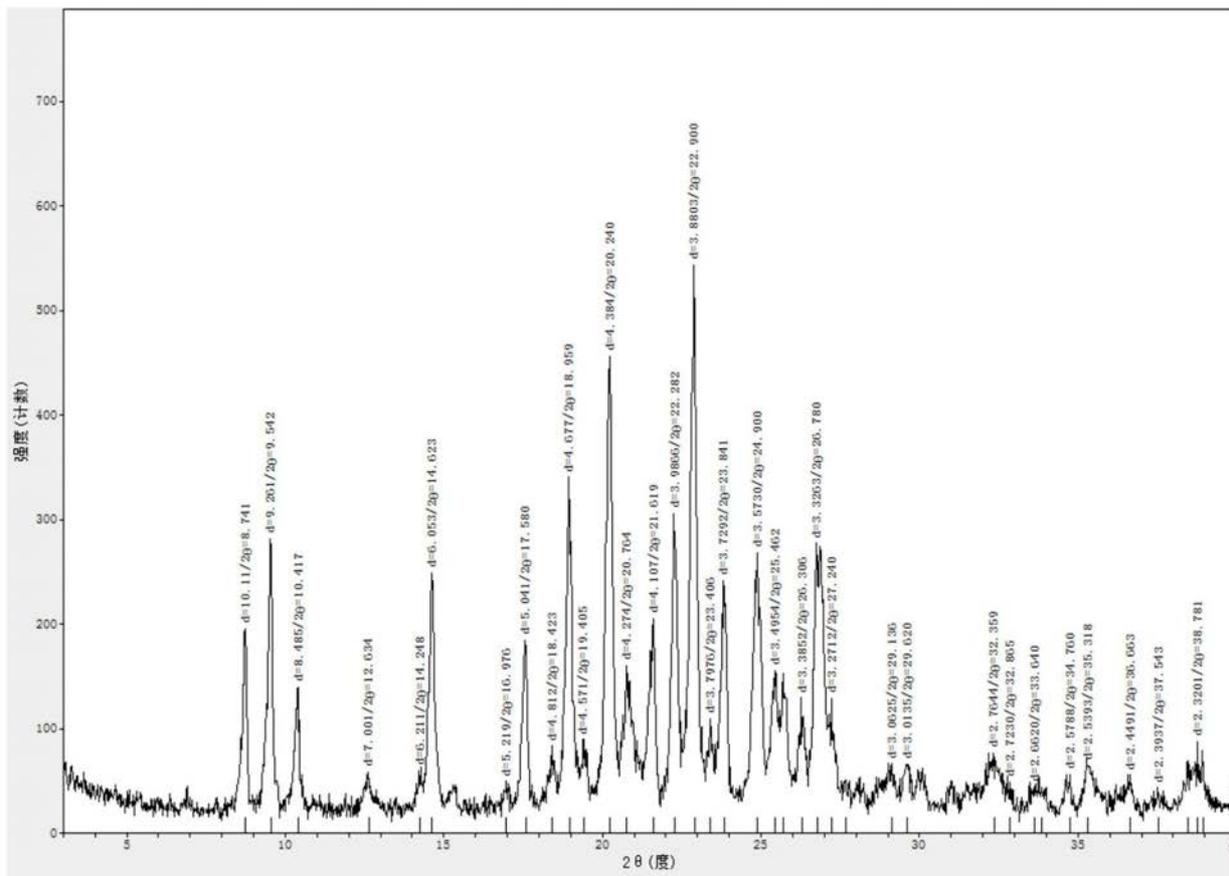


图2