

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015年12月10日 (10.12.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/185013 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/080868
- (22) 国际申请日: 2015年6月5日 (05.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410250113.7 2014年6月6日 (06.06.2014) CN
- (71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (72) 发明人: 王善春 (WANG, Shanchun); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。王训强 (WANG, Xunqiang); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。顾红梅 (GU, Hongmei); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。董平 (DONG, Ping); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。何雄雄 (HE, Xiongiong); 中国江苏省连云港市新浦区巨龙北路8号, Jiangsu 222006 (CN)。
- (74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司 (BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING QUINOLINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF, AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 包含喹啉衍生物或其盐的药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: Provided are a pharmaceutical composition containing a quinoline derivative or a salt thereof, and a preparation method therefor. The present invention relates to a pharmaceutical composition of 1-[[[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy-6-methoxyquinolin-7-yl]oxy]methyl]cyclopropylamine or a salt thereof, and a preparation method therefor. The moisture content of the pharmaceutical composition provided by the present invention is less than or equal to 3%, and the pharmaceutical composition has good stability during storage.

(57) 摘要: 本发明提供了一种包含喹啉衍生物或其盐的药物组合物及其制备方法。本发明涉及 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺或其盐的药物组合物及其制备方法。本发明所提供的水分含量≤3%的药物组合物在储存过程中具有良好的稳定性。



WO 2015/185013 A1

包含喹啉衍生物或其盐的药物组合物及其制备方法

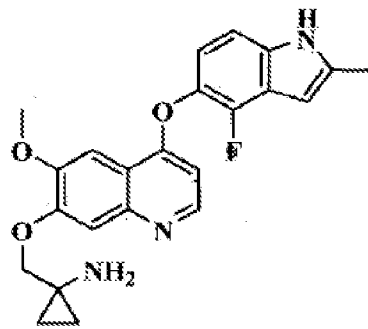
技术领域

本发明涉及一种包含喹啉衍生物或其盐的药物组合物及其制备方法；具体而言，本发明涉及 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺或其盐的药物组合物及其制备方法；属于医药技术领域。

背景技术

酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶，在细胞内的信号转导中起着重要的作用，它参与正常细胞的调节、信号传递和发育，也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶都与肿瘤的形成相关，根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等。

国际专利申请 WO2008112407 在实施例 24 中公开了化合物 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺及其制备方法，它的结构式如式 I 所示：



式 I。

它是一个多靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂，能抑制血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR1、VEGFR2/KDR 和 VEGFR3)、干细胞因子受体、血小板源生长因子受体等激酶活性，抑制 VEGFR2 介导的下游信号转导，从而抑制肿瘤新生血管生成。

本发明的目的在于寻找一种稳定的、适于临床使用的包含式 I 化合物的药物组合物。

发明内容

第一方面，本发明提供了一种药物组合物，其特征在于包含式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物作为活性成分以及至少一种药学上可接受的辅料，其中基于该药物组合物的重量含有 0-3%重量的水。

在一些实施方案中，上述药物组合物为治疗患者肿瘤的药物组合物，所述的患者包括哺乳动物，优选人；所述的肿瘤选自结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌或胃肠道间质瘤。

在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 0.2mg-100mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 0.5mg-30mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组

合物以单位剂量为基础含有 1mg-20mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 4mg-16mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 8mg-16mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 10mg-16mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物；在一些实施方案中，上述药物组合物以单位剂量为基础含有 10mg-14mg 的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物。在本发明中，例如，对于片剂或胶囊剂而言，“以单位剂量为基础含有 12mg 的式 I 化合物”意味着最终制成的每片片剂或每颗胶囊剂中含有 12mg 的式 I 化合物。

在一些实施方案中，上述药物组合物含有 0-2.5%重量的水；在一些实施方案中，上述药物组合物含有 0-2%重量的水；在一些实施方案中，上述药物组合物含有 0-1.5%重量的水。

在一些实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物是唯一的活性成分。

在一些实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的含量为 0.5%-20%；在一些实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的含量为 1%-10%；在一些实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的含量为 2%-8%；在一些实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的含量为 3.5%-6%。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物包含式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物作为活性成分、至少一种填充剂、至少一种崩解剂和至少一种润滑剂，其中基于该药物组合物的重量含有 0-3%重量的水。

其中，所述的填充剂包括但不限于乳糖、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、微晶纤维素、葡萄糖中的一种或几种的混合物；在一些实施方案中，填充剂选自乳糖、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、甘露醇中的一种或几种的混合物；优选地，填充剂选自乳糖、微晶纤维素、甘露醇中的一种或几种的混合物；进一步优选地，填充剂选自微晶纤维素和/或甘露醇。

所述的崩解剂包括但不限于低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、干淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、聚山梨酯 80、海藻酸钠中的一种或几种的混合物；在一些实施方案中，崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮中的一种或几种的混合物；优选地，崩解剂选自低取代羟丙基纤维素和/或交联聚维酮。

所述的润滑剂包括但不限于聚乙二醇、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、滑石粉、微粉硅胶、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁中的一种或几种的混合物；在一些实施方案中，所述的润滑剂选自聚乙二醇、硬脂酸镁、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯中的一种或几种的混合物；优选地，润滑剂为硬脂酸镁。

在一些实施方案中，所述填充剂的含量为 30%-99%；优选地，填充剂的含量为 50%-96%；更优选地，填充剂的含量为 85%-96%。在一些实施方案中，所述崩解剂的含量为 0.5%-10%；优选地，崩解剂的含量为 1%-6%；更优选地，崩解剂的含量为 2%-4%。在一些实施方案中，所述润滑剂的含量为 0-5%；优选地，润滑剂的含量为 0.1%-2%；更优选地，润滑剂的含量为 0.1%-1%。

所述的药物组合物可进一步含有粘合剂、甜味剂、着色剂等。其中粘合剂的实例包括但不限于聚维酮、淀粉浆、糊精、糖粉、糖浆、微晶纤维素、纤维素衍生物（例如羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素）、海藻酸钠、聚乙二醇、硅酸镁铝。甜

味剂的实例包括但不限于甜菊甙、阿斯巴坦。着色剂的实例包括但不限于二氧化钛、氧化铁红、氧化铁黄。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物含有：式 I 化合物盐酸盐和/或其水合物、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁，其特征在于含有 0-3%重量的水。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物含有：式 I 化合物二盐酸盐、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁，其特征在于含有 0-3%重量的水。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物含有：2%-8%式 I 化合物二盐酸盐、25%-45%的甘露醇、25%-70%的微晶纤维素、1%-5%的低取代羟丙基纤维素和 0.1%-1%的硬脂酸镁，其特征在于含有 0-3%重量的水。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物含有：3%-6%式 I 化合物二盐酸盐、30%-40%的甘露醇、50%-65%的微晶纤维素、1.5%-4%的低取代羟丙基纤维素和 0.1%-1%的硬脂酸镁，其特征在于含有 0-3%重量的水。

第二方面，本发明提供了上述药物组合物在制备用于抑制受体酪氨酸激酶的活性的药物中的用途；优选在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途；进一步优选在制备用于治疗结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌或胃肠道间质瘤的药物中的用途。

第三方面，本发明提供了上述复合肥物的制备方法，其特征在于该方法包括以下步骤：

- a) 将填充剂过筛；
- b) 将崩解剂、步骤 a)中得到的填充剂的水分含量分别处理至占各辅料重量的 \leq 1.5%；
- c) 将式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物粉碎、过筛；
- d) 将步骤 b)和步骤 c)中所得的组分混合、过筛；
- e) 将步骤 d)中得到的混合物与润滑剂混合。

上述步骤 b)中可通过例如常规的干燥方法，包括但不限于常压 50°C-120°C，干燥 0.5h-4h；或真空 40°C-100°C，干燥 0.5h-4h；或 70°C，流化干燥。优选常压 105°C，干燥 2 小时，使得水分不超过 1.5%（基于各辅料的重量）。上述步骤 c)中的式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的水分含量应小于 2%，优选 \leq 1.5%（基于式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的重量）。

在某些特定的实施方案中，可进一步包括：检测步骤 e)得到的混合物的水分，其水分含量应不大于 3.0%，优选不大于 2.0%，进一步优选不大于 1.5%。

在某些特定的实施方案中，可进一步将步骤 e)得到的混合物压制成片剂或填充入胶囊壳。

本发明的某些特定的实施方案提供了一种包含式 I 化合物二盐酸盐的胶囊的制备方法，其中水分含量 \leq 3%，该方法包括以下步骤：

- a) 将微晶纤维素、甘露醇分别过筛；
- b) 将低取代羟丙基纤维素和步骤 a)中得到的微晶纤维素、甘露醇分别于 105°C干燥至水分含量占各辅料重量的 \leq 1.5%；
- c) 将式 I 化合物二盐酸盐粉碎、过筛；

d) 将步骤 b)中得到的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和步骤 c)中得到的式 I 化合物二盐酸盐混合、过筛；然后，与步骤 b)中得到的微晶纤维素混合、过筛；

e) 将步骤 d)中得到的混合物与硬脂酸镁混合；

f) 将步骤 e)中得到的混合物填充入胶囊。

在某些特定的实施方案中，可以进一步将胶囊进行冷铝包装。

上述制备方法中，步骤 a)例如可以过 0.8mm 的筛；步骤 c)例如可以过 80 目筛；步骤 d)例如可以过 0.8mm 的筛；为了混合均匀，可以采用例如剪切混合的方法。上述步骤 c)中的式 I 化合物二盐酸盐的水分含量应小于 2%，优选 $\leq 1.5\%$ （基于式 I 化合物二盐酸盐的重量）。

本发明中，所述的可药用盐包括但不限于与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐；或者与有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、对甲苯磺酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、水杨酸等形成的酸加成盐。在一些实施方案中，所述的可药用盐为盐酸盐；在一些实施方案中，为盐酸盐的晶体形式；在某些特定的实施方案中，式 I 化合物或其可药用盐为式 I 化合物的二盐酸盐形式；在某些特定的实施方案中，为二盐酸盐的晶体形式。

本文中，所述的式 I 化合物盐酸盐的晶体形式包括但不限于中国专利申请 CN102344438A 公开的 A、B 和 C 型结晶，其中 A 和 B 型结晶为基本上不含结晶水和其他溶剂的结晶，C 型结晶为含两个结晶水的结晶。在一些实施方案中，所述的化合物 I 的二盐酸盐的晶体形式为 A 型结晶。

本发明所述的药物组合物包括在制备药物组合物的过程中所制备得到的中间体，例如制备得到的步骤 d)或步骤 e)的混合物。在一些实施方案中，所述的药物组合物为口服固体药物组合物，所述的口服固体药物组合物包括但不限于散剂、颗粒剂、片剂、胶囊或丸剂。在一些实施方案中，所述的口服固体药物组合物为胶囊剂。在一些实施方案中，所述的口服固体药物组合物为硬胶囊剂。

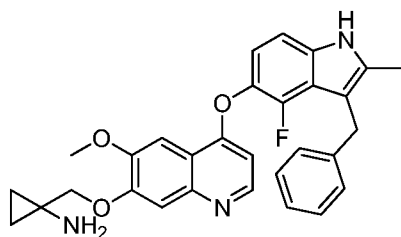
本发明所述的药物组合物中，优选地，所述的辅料（包括但不限于填充剂、崩解剂和润滑剂）的水分含量 $\leq 1.5\%$ ，基于辅料的重量为基础计算。

本发明中，所述的药学上可接受的辅料包括但不限于填充剂、吸收剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。填充剂包括淀粉、乳糖、预胶化淀粉、甘露醇、微晶纤维素、葡萄糖等；吸收剂包括硫酸钙、磷酸氢钙、碳酸钙等；粘合剂包括纤维素衍生物（例如羟丙甲纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素）、海藻酸钠、聚乙二醇、硅酸镁铝、聚维酮、微晶纤维素、淀粉浆、糊精、糖粉、糖浆等；崩解剂包括交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、干淀粉、羧甲淀粉钠、羟丙基淀粉、聚山梨酯 80、海藻酸钠、低取代羟丙基纤维素等；润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯、微粉硅胶、滑石粉等。药用辅料还包括着色剂、甜味剂等。

本发明中，除非特别说明，所述的百分数均以药物组合物的重量为基础计算。

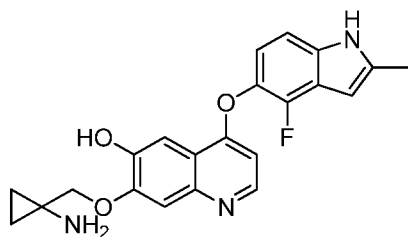
式 I 化合物或其可药用盐在储存的过程中，会产生某些杂质，例如杂质 A；同时原有

的某些杂质含量会增高，例如杂质 B、C。这些杂质均会影响药品的纯度，使药品的质量下降并进一步影响药品的临床使用。上述杂质 A、B、C 的具体结构如下所示：



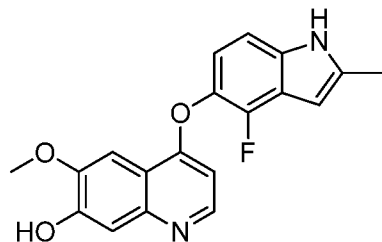
杂质 A

1-(((4-((3-苄基-4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基)-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)甲基)环丙胺；



杂质 B

1-(((4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基)-6-羟基喹啉-7-基)氧基)甲基)环丙胺；



杂质 C

4-((4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基)-6-甲氧基-7-羟基喹啉。

经过大量的研究，发明人发现本发明通过控制药物组合物中水分的含量，在储存过程中，组合物具有良好的稳定性，能够有效控制杂质 A、B、C 以及其他杂质的产生或增长，提高药物组合物中的活性成份的纯度，提高产品质量，提高药品疗效，并降低药品的毒副作用，有利于药品的临床应用。本发明提供的制备药物组合物的方法简便易行，且获得的药品具有良好的稳定性。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明进行进一步的描述，然而，本发明中这些实施例仅用于阐明而不是限制本发明的范围。

实施例 1 式 I 化合物二盐酸盐同辅料湿法制粒后稳定性试验

先将式 I 化合物二盐酸盐溶于 4 倍重量的水中，再分别将式 I 化合物二盐酸盐水溶液滴加入各种辅料粉末中混合均匀制备软材；将软材过 20 目筛制粒，颗粒在 40℃ 条件下减压干燥；再将所得干颗粒在密封、遮光、60℃ 环境下放置 10 天，以性状和杂质总量为指标考察式 I 化合物二盐酸盐的稳定性。其中杂质总量测定采用 HPLC 法，试验结果如表 1 所示。

表 1 式 I 化合物二盐酸盐的稳定性试验结果（放置 10 天后）

辅料名称		性状	杂质总量 (%)
填充剂	微晶纤维素	淡黄色颗粒	5.5
	乳糖	红褐色颗粒	14.15
	甘露醇	微黄色颗粒	0.91
	预胶化淀粉	微黄色颗粒	1.72
崩解剂	低取代羟丙基纤维素	微黄色颗粒	4.19
	交联羧甲基纤维素钠	淡棕色颗粒	14.05
	交联聚维酮	淡粉红色颗粒	6.10
润滑剂	PEG6000	棕黄色块状物	6.33
粘合剂	聚维酮 K30	黄色块状物	6.66
	羟丙甲纤维素 E5	棕黄色块状物	8.57

其中，式 I 化合物二盐酸盐在试验前为类白色粉末，杂质总量为 0.78%；在溶于 4 倍量水时溶解迅速，溶液为淡黄色液体，且粘度较大。所得的药物组合物稳定性差，主要表现在：颜色加深，且有关物质增加明显。

实施例 2 式 I 化合物二盐酸盐同辅料干法混合后稳定性试验

将辅料与式 I 化合物二盐酸盐分别过 80 目筛后，按照辅料：式 I 化合物二盐酸盐=20：1（重量：重量）比例混合均匀。将所得混合粉末在密封、遮光、60℃环境下放置 10 天，以性状和杂质总量考察式 I 化合物二盐酸盐的稳定性。其中杂质总量测定采用 HPLC 法，试验结果如表 2 所示。

表 2 式 I 化合物二盐酸盐的稳定性试验结果（放置 10 天后）

辅料名称		性状	杂质总量 (%)
填充剂	微晶纤维素	类白色粉末	1.15
	乳糖	淡粉红色粉末	1.00
	甘露醇	白色粉末	0.86
	预胶化淀粉	类白色粉末	1.45
	普通淀粉	类白色粉末	1.42
崩解剂	低取代羟丙基纤维素	类白色粉末	1.51
	交联羧甲基纤维素钠	黄色粉末	---
	交联聚维酮	微黄色粉末	1.96
润滑剂	PEG6000	黄色块状物	---
	硬脂酸镁	白色粉末	0.93
粘合剂	聚维酮 K30	淡黄色粉末	2.33
	羟丙甲纤维素 E5	淡黄色粉末	2.45

其中，式 I 化合物二盐酸盐在试验前为类白色粉末，杂质总量为 0.78%。

实施例3 式I化合物二盐酸盐的制剂及其稳定性试验

参照表3和表4的处方和制剂工艺制备得处方1-4，并分别进行高温（40℃10天、40℃10天）、高湿（25℃，相对湿度75%±5%）试验，并采用HPLC测定杂质总量，试验结果如表5所示。

表3

原辅料名称	处方用量 (mg/片)	
	处方1	处方2
式I化合物二盐酸盐	5.9	5.9
甘露醇	40	40
微晶纤维素	80	80
低取代羟丙基纤维素	5	5
硬脂酸镁	1	1
注射用水	适量	适量
无水乙醇	-----	-----
工艺	将式I化合物二盐酸盐、甘露醇、微晶纤维素混合，水制粒，60℃干燥，20目筛整理，加入低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁后总混，压片。	将式I化合物二盐酸盐、甘露醇、微晶纤维素混合，水制粒，40℃干燥，20目筛整理，加入低取代羟丙基纤维素及硬脂酸镁后总混，压片。

表 4

原辅料名称	处方用量 (mg/片)	
	处方 3	处方 4
式 I 化合物二盐酸盐	5.9	5.9
甘露醇	40	40
微晶纤维素	80	80
低取代羟丙基纤维素	5	5
硬脂酸镁	1	1
工艺	将式 I 化合物二盐酸盐与甘露醇、低取代羟丙基纤维素混合均匀，再依次加入微晶纤维素、硬脂酸镁混合均匀，经检测，水分含量为 3.8%。将上述混合物填充入胶囊。胶囊制备过程中室内未除湿。	将甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素分别于 105℃干燥至水分均低于 1.5%（基于各辅料的重量）；将式 I 化合物二盐酸盐与甘露醇、低取代羟丙基纤维素初步混合，再依次加入微晶纤维素、硬脂酸镁混合，并填充入明胶胶囊。胶囊制备过程中室内除湿，湿度控制至 40%以下。

表 5 处方 1-4 中式 I 化合物二盐酸盐的稳定性结果

测定项目		处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
杂质 总量 (%)	试验前	0.94	0.97	0.91	0.82
	40℃ 10 天	1.04	1.03	1.03	0.87
	60℃ 10 天	1.50	1.57	1.47	1.27
	高湿 10 天	1.09	1.07	1.12	1.03

实施例 4 式 I 化合物二盐酸盐的胶囊

表 6 式 I 化合物二盐酸盐的胶囊的处方 (1000 粒用量)

5mg/粒		12mg/粒	
式 I 化合物二盐酸盐:	5.9g (4.7%)	式 I 化合物二盐酸盐:	14.16g (5.7%)
(相当于式 I 化合物 5.0g)		(相当于式 I 化合物 12.0g)	
甘露醇:	45 g (36.2%)	甘露醇:	89 g (35.8%)
微晶纤维素:	70 g (56.3%)	微晶纤维素:	138.4g (55.7%)
低取代羟丙基纤维素:	3 g (2.4%)	低取代羟丙基纤维素:	5.9 g (2.4%)
硬脂酸镁:	0.5g (0.4%)	硬脂酸镁:	0.99g (0.4%)

制备方法:

- 1) 将微晶纤维素、甘露醇过 0.8mm 筛;
- 2) 将微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素，分别于常压 105℃干燥 2 小时备用，

水分均控制在 1.5%（基于各辅料的重量）以下；

- 3) 将式 I 化合物二盐酸盐粉碎，过 80 目筛；
- 4) 式 I 化合物二盐酸盐和甘露醇及低取代羟丙基纤维素于塑料袋内初步混合，过 0.8mm 筛网，剪切混合 6 遍；
- 5) 向上述粉末中加入微晶纤维素于塑料袋内初步混合，继续过 0.8mm 筛网，剪切混合 6 遍；
- 6) 加入硬脂酸镁总混；
- 7) 检测中间体水分及含量，水分应小于 2%；
- 8) 填充入明胶胶囊。

实施例 5 稳定性试验

将实施例 4 中规格为 12mg/粒的胶囊按双铝包装，在加速试验条件（温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\% \pm 5\%$ ）下放置，分别于 1 个月、2 个月、3 个月时取样，并采用 HPLC 方法分析样品的杂质含量。

将实施例 4 中规格为 12mg/粒的胶囊按双铝包装，在长期试验条件（温度 $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $60\% \pm 10\%$ ）下放置，于 3 个月时取样，并采用 HPLC 方法分析样品的杂质含量。

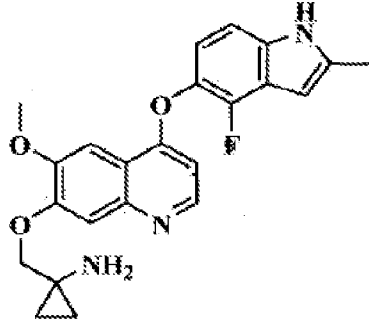
上述试验结果如表 7 所示。

表 7 式 I 化合物二盐酸盐的胶囊的稳定性数据

样品 实施例 4 中规格为 12mg/粒的胶囊	主峰 (%)	总杂 (%)	杂质 A (%)	杂质 B (%)	杂质 C (%)	其他最大 单杂 (%)
0 月	99.72	0.28	0.00	0.01	0.09	0.07
加速 1 个月	99.67	0.33	0.00	0.01	0.10	0.07
加速 2 个月	99.58	0.42	0.01	0.01	0.12	0.07
加速 3 个月	99.55	0.45	0.01	0.01	0.12	0.07
长期 3 个月	99.71	0.29	0.00	0.01	0.10	0.07

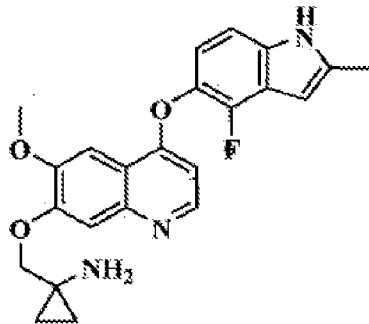
权利要求书

1. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物作为活性成分以及至少一种药学上可接受的辅料，其中所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 0-3%重量的水；



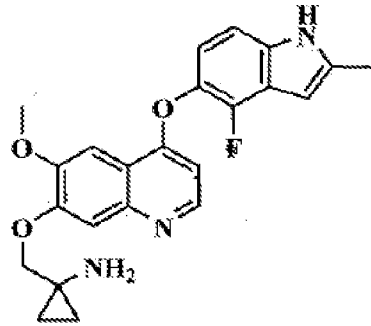
式 I。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物作为活性成分、至少一种填充剂、至少一种崩解剂和至少一种润滑剂，其中所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 0-3%重量的水；



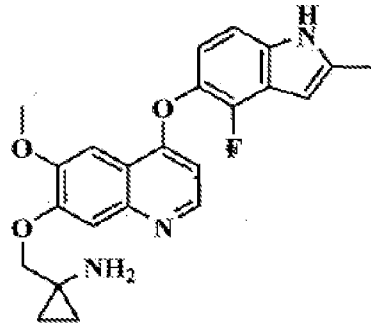
式 I。

3. 权利要求 2 所述的药物组合物，其中：
 所述的填充剂选自乳糖、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、微晶纤维素或葡萄糖中的一种或几种的混合物；
 所述的崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、干淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、聚山梨酯 80、海藻酸钠中的一种或几种的混合物；
 所述的润滑剂选自聚乙二醇、硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、滑石粉、微粉硅胶、氢化蓖麻油、山嵛酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁中的一种或几种的混合物。
4. 权利要求 2 或 3 所述的药物组合物，其中：
 式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物的含量为 0.5%-20%、优选 1%-10%、更优选 2%-8%、进一步优选 3.5%-6%；
 所述填充剂的含量为 30%-99%、优选 50%-96%、更优选 85%-96%；
 所述崩解剂的含量为 0.5%-10%、优选 1%-6%、更优选 2%-4%；
 所述润滑剂的含量为 0-5%、优选 0.1%-2%、更优选 0.1%-1%。
5. 权利要求 1 所述的药物组合物，其含有：式 I 化合物盐酸盐和/或其水合物、甘露醇、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁，其特征在于，所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 0-3%重量的水；



式 I。

6. 权利要求 5 所述的药物组合物，其中式 I 化合物盐酸盐和/或其水合物为式 I 化合物二盐酸盐。
7. 权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 2%-8% 式 I 化合物二盐酸盐、25%-45% 的甘露醇、25%-70% 的微晶纤维素、1%-5% 的低取代羟丙基纤维素和 0.1%-1% 的硬脂酸镁。
8. 权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 3%-6% 式 I 化合物二盐酸盐、30%-40% 的甘露醇、50%-65% 的微晶纤维素、1.5%-4% 的低取代羟丙基纤维素和 0.1%-1% 的硬脂酸镁。
9. 权利要求 1-8 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物基于该药物组合物的重量含有 0-2.5% 重量的水，优选含有 0-2% 重量的水，进一步优选含有 0-1.5% 重量的水。
10. 权利要求 1-9 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为治疗患者肿瘤的药物组合物，所述的患者包括哺乳动物，优选人；所述的肿瘤选自结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌或胃肠道间质瘤。
11. 权利要求 1-10 任一项所述的药物组合物在制备用于抑制受体酪氨酸激酶的活性的药物中的用途；优选在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途；进一步优选在制备用于治疗结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、肝癌、乳腺癌或胃肠道间质瘤的药物中的用途。
12. 权利要求 2-10 任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：
 - a) 将所述填充剂过筛；
 - b) 将所述崩解剂、步骤 a) 中得到的填充剂的水分含量分别处理至占各辅料重量的 $\leq 1.5\%$ ；
 - c) 将式 I 化合物或其可药用盐和/或其水合物粉碎、过筛；
 - d) 将步骤 b) 和步骤 c) 中所得的组分混合、过筛；
 - e) 将步骤 d) 中得到的混合物与所述润滑剂混合。
13. 权利要求 12 所述的制备方法，其中所述药物组合物为胶囊剂，所述制备方法包括以下步骤：



式 I;

- a) 将微晶纤维素、甘露醇分别过筛;
- b) 将低取代羟丙基纤维素和步骤 a)中得到的微晶纤维素、甘露醇分别于 105℃干燥至水分含量占各辅料重量的≤1.5%;
- c) 将式 I 化合物二盐酸盐粉碎、过筛;
- d) 将步骤 b)中得到的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和步骤 c)中得到的式 I 化合物二盐酸盐混合、过筛; 然后, 与步骤 b)中得到的微晶纤维素混合、过筛;
- e) 将步骤 d)中得到的混合物与硬脂酸镁混合;
- f) 将步骤 e)中得到的混合物填充入胶囊。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/080868**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 31/4709 (2006.01) i; A61K 9/48 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY: 1058156-90-3, liver cancer, breast cancer, renal cell carcinoma, colorectal cancer, non-small cell lung cancer, gastrointestinal stromal tumor, bulking agent, disintegrant, lubricant, capsule, tumor, cancer, neoplas+, carcinoma, hepat+, liver, breast, renal, kidney, colorectal, nonsmall-cell lung, gastrointestinal tract

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC et al.), 18 September 2008 (18.09.2008), claim 11, and description, page 3, lines 24-27, page 7, figures, page 8, lines 20-27, page 25, lines 5-6 and page 27, lines 9-17	1-13

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
26 August 2015 (26.08.2015)Date of mailing of the international search report
07 September 2015 (07.09.2015)Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451Authorized officer
LIU, Peng
Telephone No.: (86-10) **62411191**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/080868

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2008112407 A1	18 September 2008	MX 2009008953 A	18 December 2009
		US 8148532 B2	03 April 2012
		AU 2008226666 A1	18 September 2008
		NZ 579389 A	27 April 2012
		BR PI0805826 A2	30 August 2011
		EP 2125776 A1	02 December 2009
		CN 101809012 B	27 November 2013
		CN 101809012 A	18 August 2010
		CN 103467454 A	25 December 2013
		JP 2010521473 A	24 June 2010
		CA 2709220 A1	18 September 2008
		CN 103483319 A	01 January 2014
		EP 2125776 A4	22 June 2011
		AU 2008226666 B2	03 October 2013
		KR 20090129985 A	17 December 2009
		US 2008227811 A1	18 September 2008
		IL 200934 D0	17 May 2010
JP 5522371 B2	18 June 2014		

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>												
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, CAPLUS, REGISTRY: 1058156-90-3, 填充剂, 崩解剂, 润滑剂, 胶囊, 肿瘤, 癌症, 肝癌, 乳腺癌, 肾癌, 结直肠癌, 非小细胞肺癌, 胃肠道基质瘤, bulking agent, disintegrant, lubricant, capsule, tumor, cancer, neoplas+, carcinoma, hepat+, liver, breast, renal, kidney, colorectal, non-small-cell lung, gastrointestinal tract</p>												
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC等) 2008年 9月 18日 (2008 - 09 - 18) 权利要求11, 说明书第3页24-27行, 第7页图, 第8页第20-27行, 第25页第5-6行, 第27页第9-17行</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC等) 2008年 9月 18日 (2008 - 09 - 18) 权利要求11, 说明书第3页24-27行, 第7页图, 第8页第20-27行, 第25页第5-6行, 第27页第9-17行	1-13				
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求										
X	WO 2008112407 A1 (ADVENCHEN LAB LLC等) 2008年 9月 18日 (2008 - 09 - 18) 权利要求11, 说明书第3页24-27行, 第7页图, 第8页第20-27行, 第25页第5-6行, 第27页第9-17行	1-13										
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>												
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件											
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性											
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性											
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件											
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件												
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期											
2015年 8月 26日	2015年 9月 7日											
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员											
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	刘鹏											
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62411191											

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/080868

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2008112407	A1	2008年 9月 18日	MX	2009008953	A	2009年 12月 18日
				US	8148532	B2	2012年 4月 3日
				AU	2008226666	A1	2008年 9月 18日
				NZ	579389	A	2012年 4月 27日
				BR	PI0805826	A2	2011年 8月 30日
				EP	2125776	A1	2009年 12月 2日
				CN	101809012	B	2013年 11月 27日
				CN	101809012	A	2010年 8月 18日
				CN	103467454	A	2013年 12月 25日
				JP	2010521473	A	2010年 6月 24日
				CA	2709220	A1	2008年 9月 18日
				CN	103483319	A	2014年 1月 1日
				EP	2125776	A4	2011年 6月 22日
				AU	2008226666	B2	2013年 10月 3日
				KR	20090129985	A	2009年 12月 17日
				US	2008227811	A1	2008年 9月 18日
				IL	200934	D0	2010年 5月 17日
				JP	5522371	B2	2014年 6月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)