



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111743902 A

(43) 申请公布日 2020.10.09

(21) 申请号 202010864952.3

A61K 9/20 (2006.01)

(22) 申请日 2020.08.25

A61K 47/38 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 35/02 (2006.01)

201911255516.X 2019.12.10 CN

(71) 申请人 广州艾格生物科技有限公司

地址 510663 广东省广州市高新技术产业
开发区科学城掬泉路3号广州国际企
业孵化器B区B401号

(72) 发明人 何盛江 张庆文 谭斌 李阳平

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限
公司 11227

代理人 许庆胜

(51) Int. Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

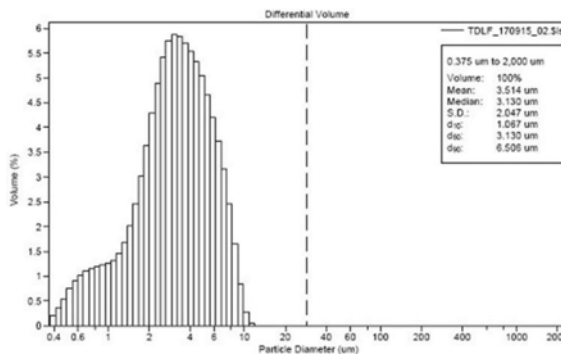
权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种包含微粉化形式的口服固体药物组合
物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,尤其涉及一种包
含微粉化形式的口服固体药物组合物及其制备
方法。本发明公开了一种包含微粉化形式的口服
固体药物组合物,该口服固体药物组合物中,微
粉化的高三尖杉酯碱衍生物在多种pH条件下都
具有良好的溶出特性,有效的保证了药物在不同
人群体内都能发挥相应作用。而且,微粉化的高
三尖杉酯碱衍生物和水溶性高分子载体材料的
相互作用,可以防止微粒在放置过程中的聚集,
提高了高三尖杉酯碱衍生物的溶解度,提高了生
物利用度,避免了高三尖杉酯碱衍生物药物在体
内胃肠道环境受到其他药物或食物影响的时不
易溶出,导致药物在体内的生物利用度降低而
影响疗效。



1. 一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物,其特征在于,包括:

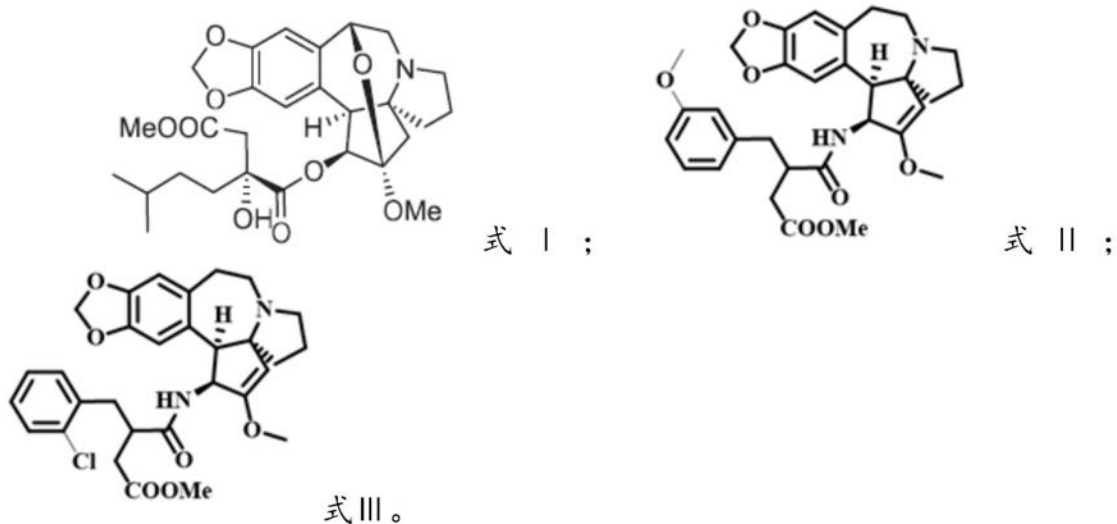
a. 药物活性成分:高三尖杉酯碱衍生物,所述药物活性成分被微粉化至平均粒径低于 $20\mu\text{m}$;

b. 可阻止微粉化的药物活性成分在放置过程中聚集的水溶性高分子材料;

d. 其他可药用的非活性赋形剂。

2. 根据权利要求1所述的口服固体药物组合物,其特征在于,所述药物活性成分被微粉化至平均粒径低于 $10\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求1所述的口服固体药物组合物,其特征在于,所述高三尖杉酯碱衍生物为式(I)所示结构化合物、式(II)所示结构化合物或式(III)所示结构化合物;



4. 根据权利要求1所述的口服固体药物组合物,其特征在于,所述水溶性高分子材料选自聚乙二醇4000-6000和羟丙基纤维素中的一种。

5. 根据权利要求1所述的口服固体药物组合物,其特征在于,所述包含微粉化形式的口服固体药物组合物中所述高三尖杉酯碱衍生物、所述水溶性高分子材料的质量含量分别为10%-40%、10%-30%。

6. 根据权利要求1所述的口服固体药物组合物,其特征在于,所述可药用的非活性赋形剂包括聚合物交聚维酮、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠中的一种或两种以上。

7. 根据权利要求6所述的口服固体药物组合物,其特征在于,还包括辅料;

所述辅料包括:稀释剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和润湿剂中的一种以上。

8. 一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

步骤1:将微粉化的平均粒径低于 $20\mu\text{m}$ 的高三尖杉酯碱衍生物与水溶性高分子材料高剪切混合湿法制粒,得到混合物,向所述混合物中加入非活性赋形剂和辅料混合,制备软材,干燥至水分低于4%;

步骤2:干颗粒过30目筛整粒,加入润滑剂或助流剂总混,得到包含微粉化形式的口服固体药物组合物。

9. 根据权利要求8所述的制备方法,其特征在于,所述高剪切混合湿法制粒中,搅拌速度为1200rpm,切碎速度为1400rpm,混合时间为15min。

10. 权利要求1至7任意一项所述的口服固体药物组合物或权利要求8或9所述的制备方法制得的口服固体药物组合物在制备治疗慢性粒细胞白血病药物中的应用。

一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,尤其涉及一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物及其制备方法。本发明要求2019年12月10提交的中国专利(申请号为201911255516.X)的权益,在此将上述申请的所有内容引入并入全文。

背景技术

[0002] 慢性粒细胞白血病是一种恶性骨髓增生性疾病,约占成人白血病的20%。根据Globocan2012年的研究数据,全球2012年共有351965例新增白血病病例和265461例死亡病例。Bcr-Abl融合蛋白的出现是CML的主要致病机制。随着Bcr-Abl抑制剂的应用,获得性耐药问题,特别Bcr-AblT315I突变型的出现已经成为治疗CML的重大挑战,迫切需要研发新型Bcr-Abl抑制剂或其他作用机制的药物。

[0003] Bcr-Abl融合蛋白的出现是CML的主要致病机制,而Bcr-Abl激酶的获得性点突变是导致耐药的主要原因。2001年,第一代Bcr-Abl激酶抑制剂伊马替尼被美国FDA批准上市,其强效的抑制活性、良好的选择性、较低的毒副作用以及良好的体内性质为CML临床治疗带来了突破性进展。然而,随着伊马替尼在临床的大规模使用,越来越多的临床病历显示出不同程度的耐药性,靶基因Bcr-Abl突变是耐药的主因,已发现耐药突变100多种。第二代Bcr-Abl药物nilotinib和dasatinib等可以克服多种突变耐药。T315I突变耐药分布最广、最顽固,第二代药物均无效。第三代Bcr-Abl药物ponatinib是唯一上市针对T315I的三代Bcr-Abl抑制剂,毒副作用严重,被FDA黑框警告。Bcr-Abl抑制剂引发的耐药问题,特别是T315I耐药问题仍然是慢性粒细胞白血病治疗的重大挑战,迫切需要研发新型的Bcr-Abl三代抑制剂以及其他作用机制药物。

[0004] 三尖杉碱类化合物对慢粒细胞白血病治疗中的多种Bcr-Abl抑制剂耐药突变,包括Bcr-AblT315I突变均表现出高效的抑制活性,具有良好的开发前景。三尖杉碱类代表化合物之-高三尖杉酯碱(homoharringtonine,HHT),于2012年10月26日通过美国FDA批准上市,用于治疗对两种或两种以上酪氨酸激酶抑制剂耐药的慢性期(chronicphase,CP)或加速期(acceleratedphase,AP)的慢粒细胞白血病。HHT是首个获批的用于治疗CML的天然药物,同时也是首个获批的蛋白合成抑制剂。HHT能够结合于核糖体60S大亚基A位点,竞争性抑制转运RNA与核糖体结合,进而抑制肽链的延长和下游致癌蛋白的合成。

[0005] 尽管HHT对包括Bcr-AblT315I在内的多种Bcr-Abl突变均表现出强效的抑制活性,但HHT口服吸收慢且不完全,生物利用度较差。

发明内容

[0006] 本发明提供了一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物及其制备方法,解决了高三尖杉酯碱生物利用度较差的问题。

[0007] 其具体技术方案如下:

[0008] 本发明提供了一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物,包括:

[0009] a. 药物活性成分:高三尖杉酯碱衍生物,所述药物活性成分被微粉化至平均粒径低于 $20\mu\text{m}$;

[0010] b. 可阻止微粉化的药物活性成分在放置过程中聚集的水溶性高分子材料;

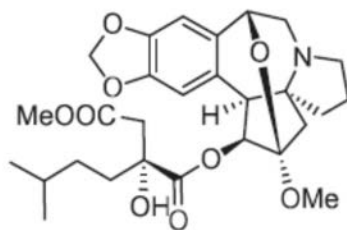
[0011] d. 其他可药用的非活性赋形剂。

[0012] 本发明中,水溶性高分子材料与高三尖杉酯碱衍生物通过物理化学吸附作用吸附在一起,可以确保微粒不再聚集增大,避免在生产后储存过程中粒径增加导致药物的溶出降低。

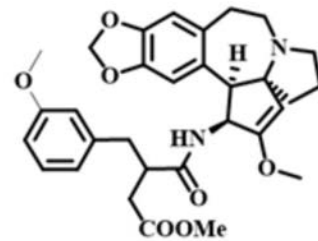
[0013] 本发明提供的微粉化的高三尖杉酯碱衍生物在多种pH条件下都具有良好的溶出特性,有效的保证了药物在不同人群体内都能发挥相应作用。而且,微粉化的高三尖杉酯碱衍生物和水溶性高分子载体材料的相互作用,可以防止微粒在放置过程中的聚集,提高了高三尖杉酯碱衍生物的溶解度,提高了生物利用度,避免了高三尖杉酯碱衍生物药物在体内胃肠道环境受到其他药物或食物影响的时不易溶出,导致药物在体内的生物利用度降低而影响疗效。

[0014] 本发明中,高三尖杉酯碱衍生物被微粉化至平均粒径低于 $20\mu\text{m}$,具体是 D_{90} 为 $20\mu\text{m}$ 以下,优选地,高三尖杉酯碱衍生物被微粉化至平均粒径低于 $10\mu\text{m}$,具体是 D_{90} 为 $10\mu\text{m}$ 以下。申请人意外的发现,相比于平均粒径为 $80\mu\text{m}$ 以上的高三尖杉酯碱衍生物,当高三尖杉酯碱衍生物的 D_{90} 在 $10\mu\text{m}$ 以下时,高三尖杉酯碱衍生物在多种pH条件下都具有优异的溶出度,且具有显著性。申请人还意外的发现,当高三尖杉酯碱衍生物的粒径 D_{90} 为 $10\mu\text{m}$ 以下时,高三尖杉酯碱衍生物的溶解度并没有随粒径的逐渐减小而逐渐增加,而是大大增加(增加近三倍),具有意想不到的技术效果。

[0015] 本发明中,所述高三尖杉酯碱衍生物为式(I)所示结构化合物、式(II)所示结构化合物或式(III)所示结构化合物;

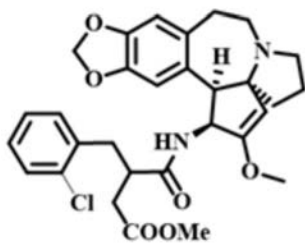


式 I ;



式 II ;

[0016]



式 III。

[0017] 本发明对药物活性成分高三尖杉酯碱衍生物没有具体限制,可以为任意一种高三尖杉酯碱衍生物。

[0018] 本发明中,所述水溶性高分子材料选自聚乙二醇4000-6000和羟丙基纤维素中的一种。

[0019] 本发明中,所述包含微粉化形式的口服固体药物组合物中所述高三尖杉酯碱衍生物

物、所述水溶性高分子材料的质量含量分别为10%-40%、10%-30%。

[0020] 本发明中,所述可药用的非活性赋形剂可以是聚合物交联剂、聚维酮和交联羧甲基纤维素钠中的一种或两种以上。

[0021] 本发明口服固体药物组合物还包括辅料;

[0022] 所述辅料选自稀释剂、润滑剂、助流剂、粘合剂和润湿剂中的一种以上。

[0023] 所述稀释剂选自一水乳糖和/或微晶纤维素;

[0024] 所述粘合剂选自羟丙基纤维素和/或淀粉;

[0025] 所述润湿剂为水;

[0026] 所述润滑剂为十二烷基硫酸钠;

[0027] 所述助流剂为微粉硅胶。

[0028] 本发明还提供了一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0029] 步骤1:将微粉化的平均粒径低于 $20\mu\text{m}$ 高三尖杉酯碱衍生物与水溶性高分子材料高剪切混合湿法制粒,得到混合物,向所述混合物中加入非活性赋形剂和辅料混合,制备软材,干燥至水分低于4%;

[0030] 步骤2:干颗粒过30目筛整粒,加入润滑剂或助流剂总混,得到包含微粉化形式的口服固体药物组合物。

[0031] 本发明中,微粉化的高三尖杉酯碱衍生物和水溶性高分子材料经过高剪切混合湿法制粒,可以充分分散细粉,从而防止微粒在放置过程中的聚集。

[0032] 需要说明的是,若步骤2加入润滑剂,则步骤1辅料中可以加入润滑剂,也可以不加入润滑剂,优选仅在步骤2或步骤1辅料中加入润滑剂;若步骤2加入助流剂,则步骤1中辅料中可以加入助流剂,也可以不加入助流剂,优选仅在步骤2或步骤1辅料中加入助流剂。

[0033] 本发明中,微粉化高三尖杉酯碱衍生物的制备具体为:将高三尖杉酯碱衍生物进行预粉碎,制成粒径为 D_{90} 在 $10\mu\text{m}$ 以下,优选为 $5-10\mu\text{m}$ 超细微粒。

[0034] 所述预粉碎采用本领域常规粉碎技术进行,所述粉碎技术包括,但不限于研磨、挤压、碰撞、切割,所用粉碎装置包括,但不限于球磨机、气流粉碎机,选采用碰撞技术的气流粉碎机。

[0035] 所述超微粉技术选自机械粉碎、气流粉碎或超声粉碎,优选为气流粉碎技术。

[0036] 所述气流粉碎技术具体操作步骤如下:将预粉碎为粗颗粒的高三尖杉酯碱衍生物与经冷冻干燥后的空气或氮气共同注入超微粉碎机,采用高速气流进行粉碎。所述冷冻干燥后的空气或氮气的温度为 $5-25^{\circ}\text{C}$,优选 $5^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C}$,含水量 $\leq 2\%$,空气注入超微粉碎机时压力为 $1.5-2.0\text{MPa}$,优选 $1.5-1.8\text{MPa}$,超微粉碎机工作压力为 $1.5-2.0\text{MPa}$,优选 $1.5-1.8\text{MPa}$,内部工作温度为 $2-10^{\circ}\text{C}$,优选 $2^{\circ}\text{C}-6^{\circ}\text{C}$ 。

[0037] 本发明步骤1中,所述高剪切混合湿法制粒中,搅拌速度为 1200rpm ,切碎速度为 1400rpm ,混合时间为 15min ;

[0038] 所述制备软材后,干燥之前,优选还包括:过20-30目筛制湿颗粒。

[0039] 本发明口服固体药物组合物的剂型可以为片剂、胶囊剂和颗粒剂,优选片剂。

[0040] 本发明提供的口服固体药物组合物在体内的吸收快,提高的生物利用度,在相同疗效下,降低了给药的剂量,通过原料的节约也降低了资源消耗,间接起到保护环境的作用。

用。

[0041] 本发明还提供了上述口服固体药物组合物或上述制备方法制得的口服固体药物组合物在制备治疗慢性粒细胞白血病药物中的应用,可以用来治疗慢性粒细胞白血病(CML)急变期、加速期或 α -干扰素治疗失败后的慢性期患者。

[0042] 本发明还提供了上述口服固体药物组合物或上述制备方法制得的口服固体药物组合物在制备抗组胺药物中的应用。

[0043] 从以上技术方案可以看出,本发明具有以下优点:

[0044] 本发明提供了一种包含微粉化形式的口服固体药物组合物,该口服固体药物组合物中,微粉化的高三尖杉酯碱衍生物在多种pH条件下都具有良好的溶出特性,有效的保证了药物在不同人群体内都能发挥相应作用。而且,微粉化的高三尖杉酯碱衍生物和水溶性高分子载体材料的相互作用,可以防止微粒在放置过程中的聚集,提高了高三酯碱衍生物的溶解度,提高了生物利用度,避免了高三尖杉酯衍生物药物在体内胃肠道环境受到其他药物或食物影响的时不易溶出,导致药物在体内的生物利用度降低而影响疗效。

附图说明

[0045] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动性的前提下,还可以根据这些附图获得其它的附图。

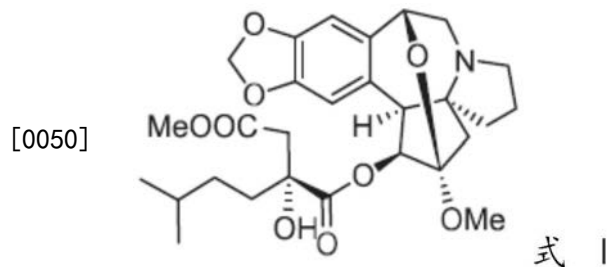
[0046] 图1为本发明实施例2中高三尖杉酯衍生物气流粉碎机粉碎后粒径测定图。

具体实施方式

[0047] 为使得本发明的发明目的、特征、优点能够更加的明显和易懂,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,下面所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而非全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。

[0048] 实施例1

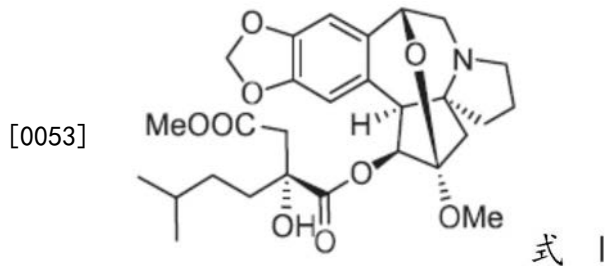
[0049] 将高三尖杉酯衍生物(式I化合物,CAS181133-84-6)采用MQP01气流粉碎机进行超微粉碎。粉碎条件:低温干燥的空气温度为6 $^{\circ}$ C,含水量0.5%,进气压力为0.8MPa,超微粉碎机的工作压力为0.8MPa,内部工作温度为6 $^{\circ}$ C,粉碎次数为3次。使用贝克曼LS 13 320XR激光衍射粒度分析仪测定其微粉粒径,D90在10 μ m以下。



[0051] 实施例2

[0052] 采用实施例1的方法对高三尖杉酯衍生物(式I化合物)原料进行超微粉碎,收集粉

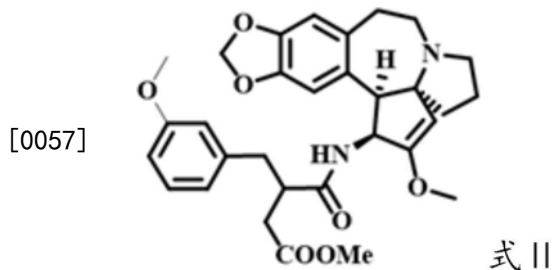
碎后的原料微粒,即得微粉化的高三尖杉酯衍生物。使用贝克曼LS 13 320XR激光衍射粒度分析仪测定其微粉粒径。



[0054] 图1为本实施例高三尖杉酯衍生物气流粉碎机粉碎后粒径测定图。从图1可知,本实施例D90在10 μ m以下。

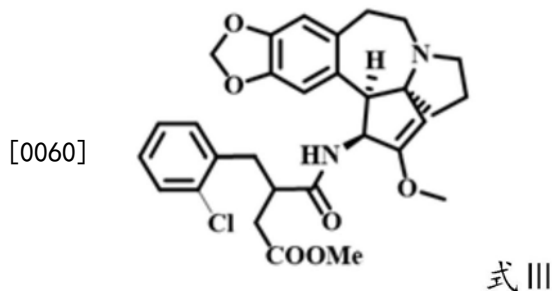
[0055] 实施例3

[0056] 采用实施例1的方法对高三尖杉酯衍生物(式II化合物)原料进行超微粉碎,收集粉碎后的原料微粒,即得微粉化的高三尖杉酯衍生物。使用贝克曼LS 13 320XR激光衍射粒度分析仪测定其微粉粒径,D90在10 μ m以下。



[0058] 实施例4

[0059] 采用实施例1的方法对高三尖杉酯衍生物(式III化合物)原料进行超微粉碎,收集粉碎后的原料微粒,即得微粉化的高三尖杉酯衍生物。使用贝克曼LS 13 320XR激光衍射粒度分析仪测定其微粉粒径,D90在10 μ m以下。



[0061] 实施例5

[0062] (1) 分别采用表1处方1~处方4的用量,将实施例2微粉化的高三尖杉酯衍生物与羟丙基纤维素加入制粒锅中,进行高剪切混合,搅拌速度1000rpm,切碎速度1500rpm,混合20min;

[0063] (2) 将一水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠加入到制粒锅的加水进行制粒,制粒搅拌速度400rpm,切碎速度200rpm,在4min内完成加液,继续制粒2min;

[0064] (3) 将过筛后的湿颗粒放置在60 $^{\circ}$ C的干燥箱中干燥,控制颗粒水分在3%以下,过

30目筛网整粒；

[0065] (4) 将干颗粒与微粉硅胶加入混合设备中,设置参数为高频30HZ,低频5HZ,混合20min;

[0066] (5) 压片,硬度控制在70N至80N,即得。

[0067] 表1各组分的用量

原辅料 (g) /1000 片	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	对比例 1
高三尖杉酯碱衍生物	50	50	50	50	50 (未粉碎, 粒径 80 μm 以上)
羟丙基纤维素	30	30	45	15	30
一水乳糖	20	30	10	30	20
微晶纤维素	35	60	30	40	35
交联羧甲基纤维素钠	10	10	10	10	10
十二烷基硫酸钠	3	3	3	3	3
微粉硅胶	2	2	2	2	2

[0070] 对比例1

[0071] (1) 采用表1对比例1各组份的用量,将高三尖杉酯衍生物(式I化合物,粒径:80μm以上)与羟丙基纤维素、一水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠加混合均匀;

[0072] (2) 同实施例5步骤(2)~(5):加入适量水湿法制粒后,烘干、整粒,加入微粉硅胶混合均匀后压片。

[0073] 实施例6

[0074] (1) 分别采用表2处方5~处方7的用量,先将微粉化的高三尖杉酯衍生物与聚乙二醇4000/聚乙二醇6000加入制粒锅中,进行高剪切混合,搅拌速度1200rpm,切碎速度1400rpm,混合15min;

[0075] (2) 将淀粉、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠加入到制粒锅的加水进行制粒,制粒搅拌速度400rpm,切碎速度200rpm,在4min内完成加液,继续制粒2min;

[0076] (3) 将过筛后的湿颗粒放置在60℃的干燥箱中干燥,控制颗粒水分在3%以下,过30目筛网整粒;

[0077] (4) 将干颗粒与微粉硅胶加入混合设备中,设置参数为高频30HZ,低频5HZ,混合20min;

[0078] (5) 将颗粒装入1号胶囊中,即得。

[0079] 表2各组分的用量

原辅料 (g) /1000 片	处方 5	处方 6	处方 7	对比例 2
高三尖杉酯碱衍生物	50	50	50	50 (未粉碎, 粒径 80 μm 以上)
聚乙二醇 4000	15	30	0	15
聚乙二醇 6000	0	0	30	0

	微晶纤维素	18	20	20	18
	淀粉	52	35	35	52
[0081]	交联羧甲基纤维素钠	10	10	10	10
	十二烷基硫酸钠	3	3	3	3
	微粉硅胶	2	2	2	2

[0082] 对比例2

[0083] (1) 采用表2对比例2各组份的用量,将高三尖杉酯衍生物(粒径:80 μm 以上)与聚乙二醇4000、一水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠加混合均匀;

[0084] (2) 同实施例4步骤(2)~(5):加入适量水湿法制粒后,烘干、整粒,加入微粉硅胶混合均匀后装入1号胶囊中。

[0085] 试验例1溶出度的测定

[0086] 测定实验仪器:AT-7smart溶出仪瑞士SOTAXAgilent1100高效液相色谱仪安捷伦仪器有限公司

[0087] 溶出条件照溶出度与释放度测定法(中国药典2020年版四部通则0931第二法),以pH 4.5的醋酸盐缓冲液(含0.2份的十二烷基硫酸钠)900ml为溶出介质,转速为每分钟50转,依法操作,经45分钟时取样测定。

[0088] 45分钟的溶出度表3。

[0089] 表3溶出度测定结果

样品	水+0.3%吐温 80	pH1.0+0.3%吐温 80	pH4.5+0.3%吐温 80	pH6.8+0.3%吐温 80
[0090] 实施例5处方1	84.8 \pm 8.8	83.0 \pm 5.2	85.1 \pm 3.0	83.8 \pm 8.8
实施例6处方5	89.8 \pm 9.8	88.5 \pm 10.8	89.1 \pm 9.8	87.8 \pm 9.8
对比例1	22.1 \pm 9.8	20.9 \pm 6.3	21.9 \pm 4.5	20.1 \pm 9.8
对比例2	14.1 \pm 6.8	19.3 \pm 6.0	15.8 \pm 4.7	16.1 \pm 6.8

[0091] 由表3可知,实施例5处方1和实施例6处方5均优于对比例1和对比例2,可见本发明具有特定粒径分布(D_{90} 为10 μm 以下)的高三尖杉酯衍生物构成的制剂较现有技术采用常规粒径分布(D_{90} 为80 μm 以上)的高三尖杉酯衍生物制备的制剂具有更好的溶出,具有显著性。

[0092] 试验例2溶解性的测定

[0093] 将实施例1和实施例2制备的高三尖杉酯衍生物,制成过饱和溶液,通过检测含量计算高三尖杉酯衍生物在0.3%吐温80的水溶液中的溶解度,结果如表4所示。

[0094] 表4溶解性测定结果

D_{90}	100 μm 以上	80~30 μm	40~20 μm	10 μm 以下
溶解度 $\mu\text{g/ml}$	29.58	25.77	69.63	193.82

[0096] 由表4的可知,本申请高三尖杉酯衍生物粒径分布在100 μm 以上的溶解性较粒径

分布在80~30 μm 的高,高三尖杉酯碱衍生物的粒径分布在20 μm ~80 μm ,其溶解度随着粒径的增大而减小,尤其是在10 μm 以下,溶解度显著增加。

[0097] 以上所述,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围。

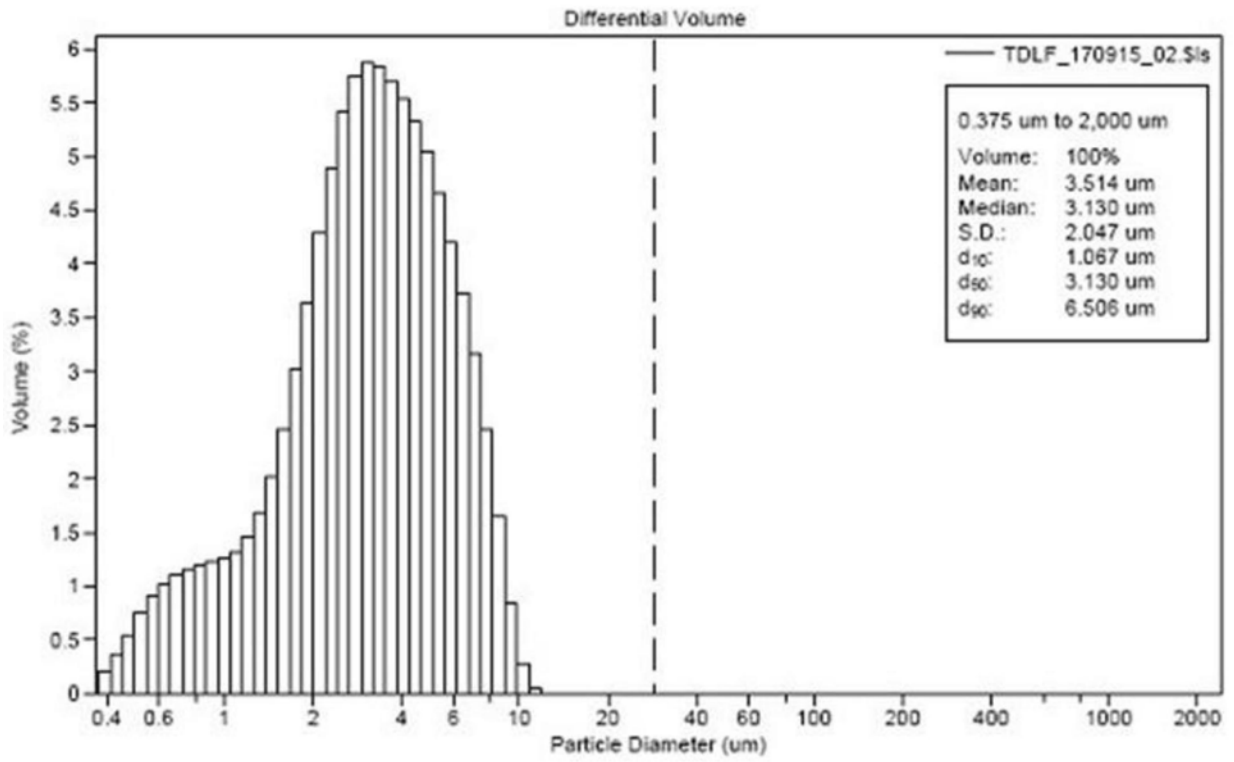


图1