



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105658209 A

(43) 申请公布日 2016. 06. 08

(21) 申请号 201480059238. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 09. 11

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 31/18(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/16(2006. 01)

13184229. 6 2013. 09. 13 EP

A61K 9/20(2006. 01)

13184539. 8 2013. 09. 16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 04. 28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/069453 2014. 09. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/036512 EN 2015. 03. 19

(71) 申请人 拜耳制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 A. 施特罗耶 S. 斯科拉布斯

M. 福梅尔 G. 温特 R. 基森贝克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 林森

权利要求书7页 说明书28页 附图6页

(54) 发明名称

含有瑞法美替的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物,它含有瑞法美替、其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐或其多晶型物,并且其涂有保持稳定性的包衣,还涉及制备这种组合物的方法,以及这种组合物用于治疗高增殖病症和/或血管生成病症、例如癌症的用途,可以是单一药剂形式,或与其它抗癌症治疗联用。

1. 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和

○ 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是羟丙基甲基纤维素;

○ 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

○ 和,任选,

○ 一或多种可药用包衣赋形剂。

2. 按照权利要求1的包衣片剂,其特征在于:所述瑞法美替是微粉化形式。

3. 按照权利要求1或2的包衣片剂,其特征在于:所述瑞法美替是多晶型物A形式。

4. 按照权利要求1、2或3的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述其它保持稳定性的成膜剂选自:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物(例如,Kollidon® VA64 BASF)、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯(vinylacetate sucrose)的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酸基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲基铵的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶,或其混合物。

5. 按照权利要求1至4的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述其它保持稳定性的成膜剂是聚乙烯醇(PVA)。

6. 按照权利要求1至5的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述羟丙基甲基纤维素的存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的30至100%重量。

7. 按照权利要求1至6的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述羟丙基甲基纤维素的存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的40至55%重量。

8. 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和

○ 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是聚乙烯醇,尤其是部分水解的聚乙烯醇;

○ 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

○ 增塑剂,它是聚乙二醇;

○ 和,任选,

○ 一或多种可药用包衣赋形剂。

9. 按照权利要求8的包衣片剂,其特征在于:所述瑞法美替是微粉化形式。

10. 按照权利要求8或9的包衣片剂,其特征在于:所述瑞法美替是多晶型物A形式。

11. 按照权利要求8至10的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述保持稳定性的成膜剂

是聚乙烯醇(部分水解)(PVA),并且优选,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的40至55%重量。

12.按照权利要求8至11的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述其它保持稳定性的成膜剂选自:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物(例如,Kollidon[®] VA64 BASF)、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯(vinylacetate sucrose)的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酰基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲基铵的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶,或其混合物。

13.按照权利要求1至12的任一项的包衣片剂,其特征在于:存在于所述保持稳定性的包衣中的所述一或多种可药用包衣赋形剂选自:

- * 一或多种增塑剂,它不是聚乙二醇;
- * 一或多种着色剂;
- * 一或多种防粘剂;和
- * 一或多种遮光剂。

14.按照权利要求13的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种增塑剂选自:丙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇、甘油、麦芽糖醇、木糖醇、甘露糖醇、赤藓醇、甘油三油酸酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、硬脂酸、中链甘油三酯或其混合物。

15.按照权利要求14的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种增塑剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的0至35%重量。

16.按照权利要求13至15的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种着色剂选自:天然或合成染料或色素,例如,氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁黑、二氧化钛、靛蓝、日落黄、酒石黄、赤藓红、喹啉黄、碳黑、花色素苷、核黄素、洋红、酸性黄、叶绿素、胡萝卜素或其混合物,优选二氧化钛和氧化铁,例如,氧化铁黄、氧化铁红和/或氧化铁黑,更优选氧化铁和二氧化钛。

17.按照权利要求16的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种着色剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的10至50%重量,优选15至45%重量。

18.按照权利要求13至17的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种防粘剂选自:滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸、卵磷脂、大豆卵磷脂、矿物油、加洛巴蜡、乙酰化甘油一酯和/或聚山梨醇酯或其混合物,优选滑石粉、卵磷脂、大豆卵磷脂和/或聚山梨醇酯或其混合物,更优选滑石粉、卵磷脂和大豆卵磷脂。

19.按照权利要求18的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种防粘剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量。

20.按照权利要求13至19的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种遮光剂选自:滑石粉和二氧化钛。

21.按照权利要求20的包衣片剂,其特征在于:所述一或多种遮光剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的10至60%重量。

22.按照权利要求1至21的任一项的包衣片剂,其特征在于:存在于所述芯中的所述一或多种可药用芯赋形剂选自:

- * 一或多种填料或干燥粘合剂;
- * 一或多种崩解剂;
- * 一或多种表面活性剂,尤其是湿润剂;
- * 一或多种粘合剂(对于湿式造粒);
- * 一或多种润滑剂。

23.按照权利要求22的包衣片剂,其特征在于:所述填料或干燥粘合剂选自:粉末纤维素、微晶纤维素、硅酸化微晶纤维素、乙基纤维素、磷酸氢钙、磷酸三钙、高岭土、三硅酸镁、甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如,无水形式或水合物形式,例如,一水合物形式)、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麦芽糖糊精沉淀的碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠和淀粉,优选,微晶纤维素、甘露糖醇和/或乳糖,更优选甘露糖醇、微晶纤维素和/或乳糖。

24.按照权利要求23的包衣片剂,其特征在于:所述填料或干燥粘合剂的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量。

25.按照权利要求22至24的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述崩解剂选自:交联羧甲纤维素钠、交聚维酮(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、淀粉乙醇酸钠、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代的羟丙基纤维素、聚克利林钾、褐藻酸、海藻酸钠、部分水解的淀粉、羧甲基淀粉钠和淀粉,优选交联羧甲纤维素钠和/或交聚维酮,更优选交联羧甲纤维素钠。

26.按照权利要求25的包衣片剂,其特征在于:所述崩解剂的存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量。

27.按照权利要求22至26的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述湿润剂(或“表面活性剂”)选自:十七亚乙基氧基鲸蜡醇、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸脂、壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、辛基酚聚醚(octoxynol)9、山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如,Span 20、40、60、80或85,聚山梨醇酯,例如,聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80,脂族醇硫酸酯的钠盐,例如,月桂基硫酸钠,磺基丁二酸酯的钠盐,例如,二辛基磺基琥珀酸钠、脂肪酸与醇的偏酯,例如,甘油一硬脂酸酯,脂肪醇与聚氧乙烯的醚、脂肪酸与聚氧乙烯的酯、氧化乙烯和氧化丙烯的共聚物(Pluronic®)、苯扎氯铵和乙氧基化甘油三酯,优选月桂基硫酸钠。

28.按照权利要求27的包衣片剂,其特征在于:所述湿润剂的存在数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.1至2%重量。

29.按照权利要求22至28的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述粘合剂(对于湿式造粒)选自:羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)、羟乙基纤维素、羧甲纤维素、羧甲纤维素钙、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明胶、液状葡萄糖、阿拉伯胶、褐藻酸和预凝淀粉,优选可溶于造粒含水液体中的亲水性的粘合剂,更优选羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮,还更优选羟丙甲纤维素。

30.按照权利要求29的包衣片剂,其特征在于:可溶于造粒含水液体中的所述粘合剂的存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量。

31.按照权利要求22至30的任一项的包衣片剂,其特征在于:所述润滑剂选自:硬脂酸

钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、富马酸、硬脂基富马酸钠、甘油双二十二酸酯、甘油双硬脂酸酯、双棕榈酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵛酸甘油酯矿物油,以及聚乙二醇,优选硬脂酸镁。

32.按照权利要求31的包衣片剂,其特征在于:所述润滑剂的存在数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量。

33.按照权利要求1至7或13至32任一项的包衣片剂,包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和

○ 可药用芯赋形剂,它是:

● 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇;

● 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠;

● 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠;

● 粘合剂,它是羟丙甲纤维素;

● 润滑剂,它是硬脂酸镁;

和

● 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HPMC));

○ 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

和,任选,

○ 可药用包衣赋形剂,它是:

● 着色剂,它是氧化铁和/或二氧化钛;

● 防粘剂,它是滑石粉、卵磷脂和/或大豆卵磷脂;和

● 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛。

34.按照权利要求8至32任一项的包衣片剂,包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和

○ 可药用芯赋形剂,它是:

● 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇;

● 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠;

● 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠;

● 粘合剂,它是羟丙甲纤维素;

● 润滑剂,它是硬脂酸镁;

和

● 保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是聚乙烯醇(PVA);

○ 聚乙二醇(PEG),数量为所述保持稳定性的包衣的0至19%重量;

和,任选,

○ 可药用包衣赋形剂,它是:

● 着色剂,它是氧化铁和/或二氧化钛;

- 防粘剂,它是滑石粉、卵磷脂和/或大豆卵磷脂;和
- 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛。

35.按照权利要求1至7或13至33任一项的包衣片剂,其包括:

- 芯,它包括:
 - 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和
 - 可药用芯赋形剂,它是:
 - 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇,且它的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量;
 - 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠,其含有的数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量;
 - 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠,其存在数量为所述芯的总重量的0.5至1%重量,优选0.1至2%重量;
 - 粘合剂,它是羟丙甲纤维素,其存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量;
 - 润滑剂,它是硬脂酸镁,其含有的数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量;
- 和
- 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:
 - 保持稳定性的成膜剂,它是:
 - 羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HPMC)),其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的30至100%重量,优选40至55%重量;
- 和,任选,
- 可药用包衣赋形剂,它是:
 - 着色剂,它是氧化铁或二氧化钛,其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的10至50%重量;
 - 防粘剂,它是滑石粉,其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量;和
 - 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛,其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的10至60%重量。

36.按照权利要求8至32或34任一项的包衣片剂,其包括:

- 芯,它包括:
 - 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和
 - 可药用芯赋形剂,它是:
- 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇,且它的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量;
- 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠,其含有的数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量;
- 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠,其存在数量为所述芯的总重量的0.5至1%重量,优选0.1至2%重量;

● 粘合剂,它是羟丙甲纤维素,其存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量;

● 润滑剂,它是硬脂酸镁,其含有的数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量;

和

● 保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是:

● 聚乙烯醇(部分水解)(PVA),其存在数量为所述保持稳定性的包衣的30至100%重量,优选40至55%重量;

● 聚乙二醇(PEG),其存在数量为所述保持稳定性的包衣的0至19%重量;

和,任选,

○ 可药用包衣赋形剂,它是:

● 着色剂,它是氧化铁或二氧化钛,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的10至50%重量;

● 防粘剂,它是滑石粉,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量;和

● 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的10至60%重量。

37.按照权利要求1至36的任一项的包衣片剂,它含有10、20、30或50 mg 瑞法美替。

38.按照权利要求1至37的任一项的包衣片剂的制备方法,包括下列步骤:

a)造粒,其中:

i)将所述粘合剂与所述湿润剂放在水中,溶解,由此提供造粒液体;

ii)使用所述造粒液体,例如,在流化床造粒机中,例如,在20至35℃的温度下,优选28至34℃,例如通过喷雾,喷涂到作为粉末床的微粉化的多晶型物A 瑞法美替、所述填料/干燥粘合剂和所述崩解剂的混合物上;

由此提供含有瑞法美替的颗粒;

b)制片,其中:

i)将所述颗粒筛选至合适的尺寸,例如,0.5至1.0 mm,优选0.8 mm,由此提供筛选的含有瑞法美替的颗粒;

ii)将所述筛选的含有瑞法美替的颗粒与所述崩解剂和所述润滑剂混合,由此提供准备好可挤压的含有瑞法美替的混合物;

iii)将所述含有瑞法美替的混合物挤压成为片剂,例如,在旋转压片机上挤压,由此提供含有瑞法美替的无包衣的片剂,例如,其含有10、20、30或50 mg 瑞法美替;

c)薄膜包衣,其中:

i)将所述保持稳定性的成膜剂、所述防粘剂和所述着色剂以及任选的所述增塑剂分散在水中,由此提供包衣分散体;

ii)使用所述包衣分散体,例如通过喷雾,喷涂到所述含有瑞法美替的无包衣的片剂上,例如,在多孔转鼓涂布机中喷涂,例如,在35至60℃的温度下,优选40至55℃;

由此提供按照权利要求1至37的任一项的包衣片剂。

39.按照权利要求1至37的任一项的包衣片剂,用于治疗或预防疾病,尤其是癌症。

40.按照权利要求1至37的任一项的包衣片剂用于预防或治疗疾病的用途,尤其是癌症。

41.按照权利要求39或40的用途,其中,所述疾病是肝细胞癌、胰腺癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤和乳腺癌。

42.治疗哺乳动物的高增殖疾病和/或血管生成病症的方法,例如,治疗癌症,优选肝细胞癌、胰腺癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、非霍奇金氏淋巴瘤和乳腺癌,所述方法为给予需要其的患者权利要求1至37的任一项的包衣片剂。

43.按照权利要求42的方法,与一或多种活性剂联用,例如,与抗高增殖或细胞毒素药剂、信号转导抑制剂,或其它抗癌症药剂或疗法联用,或其它适应症的药剂联用,以及与其混合物和联用药联用。

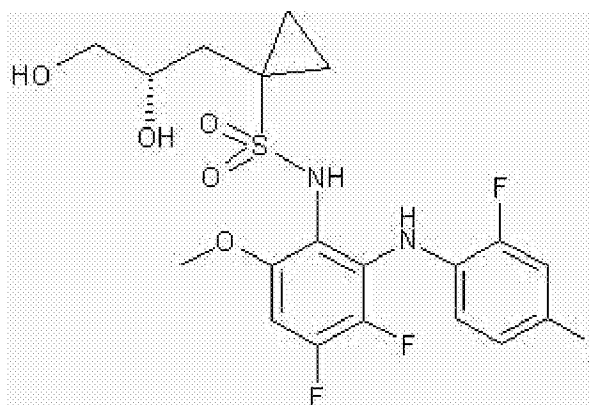
含有瑞法美替的药物组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,它含有瑞法美替(refametinib)、其水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐或其多晶型物,并且涂有保持稳定性的包衣,还涉及制备这种组合物的方法,以及这种组合物用于治疗高增殖病症和/或血管生成病症的用途,例如,癌症,可以是单一药剂形式,或与其它抗癌治疗联用。

[0002] 发明背景

瑞法美替,它是式(I)的(S)-N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘代苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺



(I),

并且还称为“BAY 86-9766”或“RDEA 119”,在临床试验中,是目前正在研制中的高度有效的和选择性的MEK1/2抑制剂,用于治疗难治疗的或不耐受其它抗癌剂治疗的晚期癌症患者[vide C. Iverson, G. Larson, C. Lai, L.-T. Yeh, C. Dadson, P. Weingarten, T. Appleby, T. Vo, A. Maderna, J.-M. Vernier; R. Hamatake, J.N. Miner, B. Quart, in Cancer Res. .2009, 69, 6839-6847]。

[0003] 瑞法美替作为非晶化合物形式公开在PCT申请W0 2007/014011 A2中,瑞法美替的结晶形式(以下简称“多晶型物A”)公开在PCT申请W0 2009/018233中。

[0004] 瑞法美替的初始合成方法公开在US 2008/0058340中,包括:钌催化的烯丙基磺酰胺取代的核的二羟基化,而后使用手性固定相,色谱分离对映异构体。瑞法美替的另一个合成方法公开在PCT专利申请W0 2011/009541 A1中,手性制备(R)-和(S)-N-{3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘代苯基)氨基]-6-甲氧基苯基}-1-[2,3-二羟基-丙基]环丙磺酰胺和它们的保护的衍生物。瑞法美替的手性合成方法公开在PCT申请W0 2012/163799中,这种方法使用1-[[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]甲基]环丙烷磺酸钠。

[0005] 下列的联用药物:

- 瑞法美替和索拉非尼(sorafenib)公开在PCT申请在W0 2009/018238中;
- 瑞法美替和吉西他滨公开在PCT申请PCT/US2010/27060中。

[0006] 含有瑞法美替的药物组合物公开在PCT申请W0 2009/129246中,它是如下的制剂形式:

- 20 mg 瑞法美替剂量制剂：
 - a) 就20 mg 瑞法美替胶囊制剂而言,WO 2009/129246:
 - 在实施例102中,特别举例说明了胶囊剂形式的20 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在段落[0012]中,一般地描述了20 mg 瑞法美替剂量胶囊剂,采用所有的赋形剂作为载体;
 - 在权利要求1中,一般地请求保护20 mg 瑞法美替剂量制剂;和
 - 在权利要求5中,一般地请求保护胶囊剂形式的20 mg 瑞法美替剂量制剂。
 - [0007] b) 就20 mg 瑞法美替片剂而言,WO 2009/129246:
 - 没有以实施例形式特别举例说明片剂形式的20 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在权利要求1中,一般地请求保护20 mg 瑞法美替剂量制剂;和
 - 在权利要求5中,一般地请求保护片剂形式的20 mg 瑞法美替剂量制剂。
 - [0008] ● 10 mg 瑞法美替剂量制剂:
 - a) 就10 mg 瑞法美替胶囊制剂而言,WO 2009/129246:
 - 在实施例95A中,特别举例说明了胶囊剂形式的10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在说明书中,一般地描述了10 mg 瑞法美替剂量制剂,例如,段落[0008]和段落[0012],采用所有的赋形剂作为载体;还在[0015]、段落[0018]和[0022]中,但提到的是瑞法美替的R-异构体;
 - 在权利要求10中,一般地请求保护10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在从属于权利要求10的权利要求中,没有一般性地请求保护胶囊剂形式的10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - b) 就10 mg 瑞法美替片剂制剂而言,WO 2009/129246:
 - 没有以实施例形式特别举例说明片剂形式的10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 没有一般地描述片剂形式的10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在权利要求中,没有一般地请求保护10 mg 瑞法美替剂量制剂;
 - 在从属于独立权利要求的权利要求中,没有一般性地请求保护片剂形式的10 mg 瑞法美替剂量制剂;

虽然存在上面描述的发展状况,但就制剂的规格和药物荷载而论,仍然需要改进的含有瑞法美替的口服药物组合物,这种口服药物组合物在物理和机械性能(例如,高硬度、抗破碎性和抗变形能力、松散性和脆性低,与储藏条件无关)方面,优于目前已知的瑞法美替的制剂。另外,还需要吞咽性更好、提高的患者依从性和便利性以及加工期间安全性更高的新的药物组合物。此外,还需要显示良好物理和化学稳定性的口服药物组合物,尤其是避免和/或降低活性剂和/或含有活性剂的药物组合物的降解以及避免和/或减少片剂硬度、崩解和药物溶出性发生变化的组合物。尤其是,合适的口服药物组合物能够使活性剂数量保持在治疗有效剂量水平,使降解杂质的数量保持在最小限度,并且在制备和/或储存期间使溶出性保持不变。这尤其与制备有关,例如,当活性物质对特定赋形剂或物质(例如,水)敏感时,与储存有关,例如,当需要长期保存和/或在最恶劣的条件(例如,在高温和/或高湿度条件下储存)储存时。

[0009] 所述口服药物组合物必须提供足以满足有效治疗的活性剂的血浆水平。这取决于活性剂的溶解和释放性能。在固体药物组合物的情况下,崩解和/或溶出性能以及化学和机

械稳定性是重要的性能。为了保证高依从性,优选,口服药物组合物不应该一天必须摄取三次以上,摄取次数越少越好,并且在片剂的情况下,片剂的尺寸不应该太大。对于每次给药来说,优选,同时摄取的片剂数量不应该超过两个。片剂的大小取决于治疗效果所需要的活性剂数量和赋形剂数量。此外,对于瑞法美替片剂制剂,尤其是包衣片剂,优选是胶囊制剂,这是由于硬胶囊剂的有限的机械强度。在机械应力下,硬胶囊剂可以破碎或打开,内含物(例如,含有药物的粉末混合物)可以溢出,造成显著的安全性危险。应该防止在操作期间产生包衣片剂粉尘,并且使偶然暴露于药物的危险最小化。

[0010] 优选的给药途径是通过口腔给药。这种途径提供最大的给药舒适度和便利性。对于口服来说,片剂是优选的药物组合物形式。为了方便地给予固态剂型,通常需要包衣。包衣的目的是提供均质外观、在储存期间屏蔽退色、为了产品识别而添加颜色、屏蔽不良的味道、在操作期间防止粉尘、防止片剂的磨损或摩擦、提高机械稳定性、促进和给予吞咽片剂时的更方便的感觉(尤其是当尺寸很大时)、为药物提供光防护或防止药物受潮。

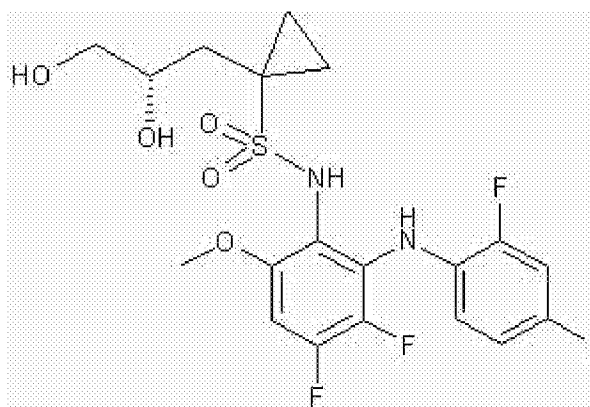
[0011] 由此,希望制备包衣片剂形式的瑞法美替剂量制剂,尤其是含有10、20、30和50 mg 瑞法美替的包衣片剂。

[0012] 意外地发现并且这构成了本发明的基础,利用水膜包衣方法,涂有标准无功能的HPMC包衣(由羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙二醇(PEG)和着色剂(二氧化钛和氧化铁)组成)的瑞法美替立即释放片剂的稳定性不足。包衣的使用原因不同,例如,提供均质外观、为了产品识别而添加色素、在加工片剂期间减少粉尘以及便于吞咽。当这些包衣的瑞法美替片剂与无包衣的片剂芯的稳定性数据进行比较时,很明显,由于使用包衣而使片剂的稳定性受损害:在储存期间,观察到包衣片剂的药物溶出性显著降低。

[0013] 在水膜包衣方法中,使用基于HPMC的包衣系统的替代品(由HPMC、滑石粉和着色剂(二氧化钛和氧化铁)组成),或基于PVA的包衣系统的替代品(Opadry™ II 85G32407黄,由聚乙烯醇(部分水解)[全部混合物的44%重量]、聚乙二醇(PEG 3350)[全部混合物的12.4%重量]、卵磷脂(大豆)、氧化铁、二氧化钛和滑石粉组成;或其不含卵磷脂的变体),意外地发现,在储存之后,没有观察到药物溶出性的这种削弱。用这种替代性的HPMC包衣或替代性的基于PVA的包衣进行包衣,片剂显示了出色的长期稳定性,药物溶出性没有降低。

[0014] 本发明的说明

由此,本发明涉及含有瑞法美替、瑞法美替的水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐或其多晶型物以及一或多种可药用赋形剂的药物组合物,所述瑞法美替是式(I)的化合物,其中,用本文所定义的保持稳定性的包衣将所述药物组合物包衣,例如,用基于HPMC的不含聚乙二醇的、保持稳定性的包衣,或用基于聚乙烯醇(PVA)的、含有占所述保持稳定性的包衣0至19%重量聚乙二醇(PEG)的,和任选含有一或多种其它可药用赋形剂的包衣:



(I),

按照第一个方面,权利要求所定义的本发明涉及:

* 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和

○ 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是羟丙基甲基纤维素;

○ 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

○ 和,任选,

○ 一或多种可药用包衣赋形剂。

[0015] 按照第二个方面,权利要求所定义的本发明涉及:

* 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

○ 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和

○ 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是聚乙烯醇,尤其是部分水解的聚乙烯醇;

○ 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

○ 增塑剂,它是聚乙二醇;

○ 和,任选,

○ 一或多种可药用包衣赋形剂。

[0016] 可以使用按照本发明的药物组合物,通过给予需要其的患者,获得目标药理学效果。对本发明来说,患者是需要治疗具体病症或疾病的哺乳动物,包括人。为此,本发明包括由可药用赋形剂和药学有效量的本发明化合物组成的药物组合物。可药用赋形剂是在符合活性组分的有效活性的浓度下对患者相对无毒和无害的赋形剂,使得载体所产生的任何副作用不会损害活性组分的有效效果。化合物的药学有效量是对所治疗的具体病症产生效果或产生影响的数量。

[0017] 术语“式(I)的化合物”或“瑞法美替”是指式(I)描述的(S)-N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘代苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺。

[0018] 术语“本发明的化合物”或“活性剂”或“活性组分”指的是瑞法美替、瑞法美替的水合物、溶剂化物、代谢物或可药用盐或其多晶型物。

[0019] 对于本发明的目的来说,溶剂化物是其中溶剂分子形成固态形式的化学计量复合体的那些化合物或它们的盐形式,溶剂分子包括但不限于:例如,水、乙醇和甲醇。

[0020] 水合物是其中溶剂分子是水的溶剂化物的具体形式。本发明化合物或它们的盐的水合物是所述化合物或盐与水形成的化学计量的组合物,例如,半、单或二水合物。优选瑞法美替的一水合物。

[0021] 对于本发明的目的来说,优选,盐是按照本发明的化合物的可药用盐。合适的可药用盐对于本领域技术人员是众所周知的,并且包括无机和有机酸的盐,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸(甲苯磺酸盐)、1-萘磺酸、2-萘磺酸、乙酸、三氟乙酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。另外,可药用盐包括无机碱的盐,例如,含有碱阳离子(例如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+)、碱土金属阳离子(例如 Mg^{+2} 、 Ca^{+2} 或 Ba^{+2})、铵阳离子的盐,以及有机碱的酸式盐,包括脂肪族和芳香取代的铵和季铵阳离子,例如,由于三乙胺、N,N-二乙胺、N,N-二环己基胺、赖氨酸、吡啶、N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)的质子化或全烷基化所产生的那些。优选,瑞法美替的盐酸盐、甲磺酸盐或苯磺酸盐。

[0022] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括基本上非晶形的瑞法美替,例如,按照WO 2007/014011 A2制备和举例说明的瑞法美替。

[0023] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括基本上晶体的瑞法美替,例如,按照WO 2009/018233制备和举例说明的瑞法美替,并且本文称为“多晶型物A”。

[0024] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括晶体瑞法美替。

[0025] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括上文WO 2009/018233所定义的多晶型物A形式的瑞法美替。

[0026] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括瑞法美替,其中,瑞法美替是以晶体形式使用的,其在上文WO 2009/018233所定义的稳定的多晶型物A中存在至少80%。

[0027] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括晶体瑞法美替,它在WO 2009/018233所定义的稳定的多晶型物A中存在至少80%,并且在制备按照本发明的药物组合物过程中,以微粉化形式使用。

[0028] 按照一个实施方案,本发明的包衣片剂包括瑞法美替,它是微粉化形式,并且是上文WO 2009/018233所定义的多晶型物A的形式。

[0029] 利用技术人员已知的标准碾磨方法,可以实现微粉化,优选空气喷射碾磨。优选,微粉化药物的平均粒度 x_{50} 小于 $10\mu\text{m}$,更优选在1至 $8\mu\text{m}$ 范围内。优选, x_{90} 最大为 $30\mu\text{m}$,更优选最大 $25\mu\text{m}$ 。利用技术人员已知的激光衍射方法(测量仪器:HELOS, Sympatec),测定指定的颗粒大小 x_{50} (粒度分布的平均值)和 x_{90} (90%部分(fraction))。

[0030] 典型的保持片剂稳定性的成膜剂是:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酰基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲胺的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或异

丁烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物)、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶。包衣试剂可以与其它合适的包衣赋形剂混合,或可以使用商购的现成可用的包衣混合物。

[0031] 如上所述,按照第一个方面,权利要求所定义的本发明涉及:

* 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

- 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和
- 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:

- 保持稳定性的成膜剂,它是羟丙基甲基纤维素;
- 任选,其它保持稳定性的成膜剂;
- 和,任选,
- 一或多种可药用包衣赋形剂。

[0032] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂选自:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HMPC))、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物(例如,Kollidon® VA64 BASF)、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酰基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲基铵的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶,或其混合物。

[0033] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述瑞法美替是微粉化形式。

[0034] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述瑞法美替是多晶型物A形式。

[0035] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述其它保持稳定性的成膜剂选自:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物(例如,Kollidon® VA64 BASF)、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酰基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲基铵的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶,或其混合物。

[0036] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述其它保持稳定性的成膜剂是聚乙烯醇(PVA)。

[0037] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述羟丙基甲基纤维素的存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的30至100%重量。

[0038] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述羟丙基甲基纤维素的存在数量为

所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的40至55%重量。

[0039] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述本发明的包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂是羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HPMC)),并且它的存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的50.6%重量。

[0040] 如上所述,按照第二个方面,权利要求所定义的本发明涉及:

* 包衣片剂,它包括:

● 芯,它包括:

- 瑞法美替、其水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物或其可药用盐;和
- 一或多种可药用的芯赋形剂;和

● 保持稳定性的包衣,包括:

- 保持稳定性的成膜剂,它是聚乙烯醇,尤其是部分水解的聚乙烯醇;
- 任选,其它保持稳定性的成膜剂;
- 增塑剂,它是聚乙二醇;
- 和,任选,
- 一或多种可药用包衣赋形剂。

[0041] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述瑞法美替是微粉化形式。

[0042] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述瑞法美替是多晶型物A形式。

[0043] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述其它保持稳定性的成膜剂选自:羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮和醋酸乙烯酯的共聚物(例如,Kollidon® VA64 BASF)、乙烯基吡咯烷酮和乙烯基乙酸蔗糖酯(vinylacetate sucrose)的共聚物、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯(例如,丙烯酰基-和/或甲基丙烯酸酯与甲基丙烯酸三甲基铵的共聚物、二甲基氨基甲基丙烯酸和中性甲基丙烯酸酯的共聚物、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯的聚合物、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、甲基丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸和丙烯酸甲酯的共聚物、液状葡萄糖、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和片胶,或其混合物。

[0044] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂是聚乙烯醇(部分水解)(PVA),并且存在数量为所述保持稳定性的包衣的30至100%重量。

[0045] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂是聚乙烯醇(部分水解)(PVA),并且存在数量为所述保持稳定性的包衣的30至60%重量。

[0046] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂是聚乙烯醇(部分水解)(PVA),并且存在数量为所述保持稳定性的包衣的40至55%重量。

[0047] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括所述保持稳定性的成膜剂,所述成膜剂是聚乙烯醇(部分水解)(PVA),并且存在数量为所述保持稳定性的包衣的44%重量。

[0048] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包

衣可以是其它基于HPMC的包衣系统(包括HPMC、滑石粉和着色剂(二氧化钛和氧化铁))。

[0049] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述保持稳定性的包衣可以是供替代的基于PVA的包衣系统(Opadry™ II 85G32407黄,包括聚乙烯醇(部分水解)[全部混合物的44%重量]、聚乙二醇(PEG 3350)[全部混合物的12.4%重量]、卵磷脂(大豆)、氧化铁、二氧化钛和滑石粉;或不含卵磷脂的其变体:本发明的包衣片剂还可以包括不含大豆的本文所定义的包衣变体,尤其是不含大豆卵磷脂的替代品Opadry包衣,只含有PVA、聚乙二醇(PEG) 3350、滑石粉、二氧化钛和氧化铁(红色、黄色和/或黑色)。

[0050] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,存在于所述保持稳定性的包衣中的所述一或多种可药用包衣赋形剂选自:

- * 一或多种增塑剂,它不是聚乙二醇;
- * 一或多种着色剂;
- * 一或多种防粘剂;和
- * 一或多种遮光剂。

[0051] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种增塑剂选自:丙二醇、聚丙二醇、山梨糖醇、甘油、麦芽糖醇、木糖醇、甘露糖醇、赤藓醇、甘油三油酸酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、硬脂酸、中链甘油三酯其或混合物。

[0052] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种增塑剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的0至35%重量。

[0053] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种着色剂选自:天然或合成染料或色素,例如,氧化铁红、氧化铁黄、氧化铁黑、二氧化钛、靛蓝、日落黄、酒石黄、赤藓红、喹啉黄、碳黑、花色素苷、核黄素、洋红、酸性黄、叶绿素、胡萝卜素或其混合物,优选二氧化钛和氧化铁,例如,氧化铁黄、氧化铁红和/或氧化铁黑,更优选氧化铁和二氧化钛。

[0054] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种着色剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的10至50%重量,优选15至45%重量。

[0055] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种防粘剂选自:滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸、卵磷脂、大豆卵磷脂、矿物油、加洛巴蜡、乙酰化甘油一酯和/或聚山梨醇酯或其混合物,优选滑石粉、卵磷脂、大豆卵磷脂和/或聚山梨醇酯或其混合物,更优选滑石粉、卵磷脂和大豆卵磷脂。

[0056] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种防粘剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量。

[0057] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种遮光剂选自:滑石粉和二氧化钛。

[0058] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述一或多种遮光剂的存在总数量为所述保持稳定性的包衣的10至60%重量。

[0059] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,存在于所述芯中的所述一或多种可药用芯赋形剂选自:

- * 一或多种填料或干燥粘合剂;

- * 一或多种崩解剂;
- * 一或多种表面活性剂,尤其是湿润剂;
- * 一或多种粘合剂(对于湿式造粒);
- * 一或多种润滑剂。

[0060] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述填料或干燥粘合剂选自:粉末纤维素、微晶纤维素、硅酸化微晶纤维素、乙基纤维素、磷酸氢钙、磷酸三钙、高岭土、三硅酸镁、甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如,无水形式或水合物形式,例如,一水合物形式)、葡萄糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麦芽糖糊精沉淀的碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠和淀粉,优选,微晶纤维素、甘露糖醇和/或乳糖,更优选甘露糖醇、微晶纤维素和/或乳糖。

[0061] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述填料或干燥粘合剂的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量。

[0062] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述崩解剂选自:交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代的羟丙基纤维素、聚克利林钾、褐藻酸、海藻酸钠、部分水解的淀粉、羧甲基淀粉钠和淀粉,优选交联羧甲基纤维素钠和/或交聚维酮,更优选交联羧甲基纤维素钠。

[0063] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述崩解剂的存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量。

[0064] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述湿润剂(或“表面活性剂”)选自:十七亚乙基氧基鲸蜡醇、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、壬苯醇醚9、壬苯醇醚10、辛基酚聚醚(octoxynol)9、山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如,Span 20、40、60、80或85,聚山梨醇酯,例如,聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80,脂族醇硫酸酯的钠盐,例如,月桂基磺酸钠,磺基丁二酸酯的钠盐,例如,二辛基磺基琥珀酸钠、脂肪酸与醇的偏酯,例如,甘油一硬脂酸酯,脂肪醇与聚氧乙烯的醚、脂肪酸与聚氧乙烯的酯、氧化乙烯和氧化丙烯的共聚物(Pluronic®)、苯扎氯铵和乙氧基化甘油三酯,优选月桂基磺酸钠。

[0065] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述湿润剂的存在数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.1至2%重量。

[0066] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述粘合剂(对于湿式造粒)选自:羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明胶、液状葡萄糖、阿拉伯胶、褐藻酸和预凝淀粉,优选可溶于造粒含水液体中的亲水性的粘合剂,更优选羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮,还更优选羟丙甲纤维素。

[0067] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,可溶于造粒含水液体中的所述粘合剂的存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量。

[0068] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述润滑剂选自:硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、富马酸、硬脂基富马酸钠、甘油双二十二酸酯、甘油双硬脂酸酯、双棕榈酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵛酸甘油酯矿物油,以及聚乙二醇,优选硬脂酸

镁。

[0069] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述润滑剂的存在数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量。

[0070] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括:

- 芯,它包括:

- 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和

- 可药用芯赋形剂,它是:

- 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇;

- 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠;

- 表面活性剂,它是月桂基磺酸钠;

- 粘合剂,它是羟丙甲纤维素;

- 润滑剂,它是硬脂酸镁;

和

- 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:

- 保持稳定性的成膜剂,它是羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HPMC));

- 任选,其它保持稳定性的成膜剂;

和,任选,

- 可药用包衣赋形剂,它是:

- 着色剂,它是氧化铁和/或二氧化钛;

- 防粘剂,它是滑石粉、卵磷脂和/或大豆卵磷脂;和

- 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛。

[0071] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括:

- 芯,它包括:

- 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和

- 可药用芯赋形剂,它是:

- 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇;

- 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠;

- 表面活性剂,它是月桂基磺酸钠;

- 粘合剂,它是羟丙甲纤维素;

- 润滑剂,它是硬脂酸镁;

和

- 保持稳定性的包衣,包括:

- 保持稳定性的成膜剂,它是聚乙烯醇(PVA);

- 聚乙二醇(PEG),数量为所述保持稳定性的包衣的0至19%重量;

和,任选,

- 可药用包衣赋形剂,它是:

- 着色剂,它是氧化铁和/或二氧化钛;

- 防粘剂,它是滑石粉、卵磷脂和/或大豆卵磷脂;和

- 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛。

[0072] 按照本发明的第一个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括:

- 芯,它包括:
 - 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和
 - 可药用芯赋形剂,它是:
 - 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇,它的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量;
 - 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠,含有的数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量;
 - 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠,它的存在数量为所述芯的总重量的0.5至1%重量,优选0.1至2%重量;
 - 粘合剂,它是羟丙甲纤维素,其存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量;
 - 润滑剂,它是硬脂酸镁,含有的数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量;
- 和
- 不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣,包括:
 - 保持稳定性的成膜剂,它是:
 - 羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素(HPMC)),其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的30至100%重量,优选40至55%重量;
 - 和,任选,
 - 可药用包衣赋形剂,它是:
 - 着色剂,它是氧化铁或二氧化钛,存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的10至50%重量;
 - 防粘剂,它是滑石粉,其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量;和
 - 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛,其存在数量为所述不含聚乙二醇的保持稳定性的包衣的10至60%重量。

[0073] 按照本发明的第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂包括:

- 芯,它包括:
 - 瑞法美替,它是微粉化的多晶型物A;和
 - 可药用芯赋形剂,它是:
 - 填料和干燥粘合剂,它是甘露糖醇,它的存在数量为所述芯的总重量的0至95%重量,优选30至80%重量;
 - 崩解剂,它是交联羧甲纤维素钠,含有的数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选3至10%重量;
 - 表面活性剂,它是月桂基硫酸钠,其存在数量为所述芯的总重量的0.5至1%重量,优选0.1至2%重量;
 - 粘合剂,它是羟丙甲纤维素,其存在数量为所述芯的总重量的0至15%重量,优选0.5至8%重量;

● 润滑剂,它是硬脂酸镁,含有的数量为所述芯的总重量的0至5%重量,优选0.2至3%重量;

和

● 保持稳定性的包衣,包括:

○ 保持稳定性的成膜剂,它是:

● 聚乙烯醇(部分水解)(PVA),其存在数量为所述保持稳定性的包衣的30至100%重量,优选40至55%重量;

● 聚乙二醇(PEG),其存在数量为所述保持稳定性的包衣的0至19%重量;

和,任选,

○ 可药用包衣赋形剂,它是:

● 着色剂,它是氧化铁或二氧化钛,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的10至50%重量;

● 防粘剂,它是滑石粉,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的1至40%重量,优选3至25%重量;和

● 遮光剂,它是滑石粉和/或二氧化钛,其存在数量为所述保持稳定性的包衣的10至60%重量。

[0074] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述包衣片剂含有10、20、30或50 mg 瑞法美替。

[0075] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述本发明的包衣片剂含有10 mg 瑞法美替。

[0076] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述本发明的包衣片剂含有20 mg 瑞法美替。

[0077] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述本发明的包衣片剂含有30 mg 瑞法美替。

[0078] 按照本发明的第一个或第二个方面的一个实施方案,所述本发明的包衣片剂含有50 mg 瑞法美替。

[0079] 优选,使用本发明的药物组合物,通过口服途径所给予的活性组分(瑞法美替)的总量通常在大约每天0.1 mg/kg至大约50 mg/kg体重的范围。基于评价用于治疗高增殖病症的化合物的已知的标准实验室技术,通过确定哺乳动物上述病症的治疗的标准毒性检验和标准药理学试验,并且将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果相比较,本领域技术人员可以容易地确定本发明药物组合物的有效剂量。可以根据所使用的具体化合物和剂量单位、给药模式和时间、疗程、所治疗患者的年龄、性别和一般状况、所治疗病症的性质和程度、药物代谢和排泄率、可能的药物联用药和药物-药物相互作用等等因素,可以在很大程度上改变所给予的活性组分的数量。

[0080] 优选,在药物组合物中,瑞法美替的数量为4至400 mg,优选10至200 mg,更优选10至100 mg,尤其是10、20、30或50 mg。

[0081] 具体感兴趣的本发明的一个方面是含有瑞法美替的药物组合物,含有的数量为4至400 mg,优选10至200 mg,更优选10至100 mg,尤其是10、20、30或50 mg。

[0082] 瑞法美替的日剂量是4至800 mg,优选10至400 mg,更优选10至200 mg,尤其是20、

40、60或100 mg。

[0083] 每天给予按照本发明的药物组合物一或多次,优选每天至多三次,更优选每天至多两次。优选,通过口服途径给药。对于每次给药来说,优选,同时摄取的片剂或胶囊剂的数量不超过两个。

[0084] 然而,在某些情况下,根据患者的体重、性别和/或年龄和一般状况、针对活性组分的个体表现、制剂类型和给药的时间或间隔时间,改变所列举的给药数量是有利的。例如,在某些情况下,小于上述最低量就足够,而在其它情况下,必须超过所列举数量的上限。在给予相对大的数量的情况下,每天中可以将这些数量分为若干独立剂量。

[0085] 这种药物组合物将用来实现目标药理学效果,优选,通过口服给予需要其的患者,并且在药物释放、生物利用率和/或哺乳动物的依从性方面具有有利的性能。对本发明来说,患者是需要治疗具体病症或疾病的哺乳动物,包括人。

[0086] 优选立即释放片剂形式的药物组合物。

[0087] 优选,按照本发明的药物组合物是固体药物组合物,并且口服或直肠给药,优选口服给药。

[0088] 本发明的药物组合物的片剂芯任选含有一或多种药学可接受的赋形剂,例如,填料和干燥粘合剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂和润湿剂、悬浮剂、助流剂和润滑剂。

[0089] 填料和干燥粘合剂包括但不限于:粉末纤维素、微晶纤维素、硅酸化的微晶纤维素、乙基纤维素、磷酸氢钙、磷酸三钙、高岭土、三硅酸镁、甘露糖醇、山梨糖醇、麦芽糖醇、木糖醇、乳糖(例如,无水形式或水合物形式,例如,一水合物形式)、右旋糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖或麦芽糖糊精沉淀的碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠和淀粉。优选,微晶纤维素、甘露糖醇和/或乳糖,更优选甘露糖醇。

[0090] 崩解剂包括但不限于:交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、淀粉乙醇酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、羟丙基纤维素、低取代的羟丙基纤维素、聚克利林钾、褐藻酸、海藻酸钠、部分水解的淀粉、羧甲基淀粉钠和淀粉。优选交联羧甲基纤维素钠和/或交聚维酮,更优选交联羧甲基纤维素钠。

[0091] 粘合剂(对于湿式造粒)包括但不限于:羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)、聚乙烯醇、聚丙烯酸酯、明胶、液状葡萄糖、阿拉伯胶、褐藻酸和预凝淀粉。优选,可溶于造粒含水液体中的亲水性的粘合剂,更优选羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素,HPMC)和/或聚乙烯吡咯烷酮,最优选羟丙甲纤维素。

[0092] 表面活性剂和润湿剂包括但不限于:十七亚乙氧基鲸蜡醇、卵磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、壬苯醇醚(nonoxynol)9、壬苯醇醚10、辛基酚聚醚(oxtoxynol)9、山梨糖醇酐脂肪酸酯,例如,Span 20、40、60、80或85,聚山梨醇酯,例如,聚山梨醇酯20、21、40、60、61、65或80,脂族醇硫酸酯的钠盐,例如,月桂基硫酸钠,磺基丁二酸酯的钠盐,例如,二辛基磺基琥珀酸钠,脂肪酸与醇的偏酯,例如,甘油一硬脂酸酯,脂肪醇与聚氧乙烯的醚、脂肪酸与聚氧乙烯的酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(Pluronic®)、苯扎氯铵和乙氧基化甘油三酯。优选月桂基硫酸钠。

[0093] 润滑剂包括但不限于:硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、富马酸、硬脂基富马酸钠、甘油双二十二酸酯、甘油双硬脂酸酯双棕榈酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇-8山嵛酸

甘油酯矿物油和聚乙二醇。优选硬脂酸镁。

[0094] 此外,本发明的药物组合物的包衣任选含有一或多种其它可药用赋形剂,例如,增塑剂、着色剂、遮光剂、防粘剂、分散剂和悬浮剂。

[0095] 上面和下面引用的所有出版物、申请和专利,本文以引证的方式结合它们。

[0096] 重量数据是重量百分数,份数是重量份数,除非另有说明。

实施例

[0097] 实施例1:含有瑞法美替的包衣片剂

a) 造粒

为了制备20 mg和30 mg片剂,制备0.050 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在2.30 kg水中的溶液。随后,将0.417 kg微粉化的瑞法美替加入到此溶液中,并均匀地悬浮。使用流化床造粒机,在28-34℃的产品温度下,将得到的悬浮液喷涂到1.79 kg甘露糖醇和0.125 kg交联羧甲纤维素钠的粉末床上。

[0098] 为了制备50 mg片剂,制备0.050 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在2.30 kg水中的溶液。随后,将0.500 kg微粉化的瑞法美替加入到此溶液中,并均匀地悬浮。使用流化床造粒机,在28-34℃的产品温度下,将得到的悬浮液喷涂到1.70 kg甘露糖醇和0.125 kg交联羧甲纤维素钠的粉末床上。

[0099] b) 制片

筛选步骤a)的颗粒,达到0.8 mm。随后,将颗粒与0.075 kg交联羧甲纤维素钠和0.031 kg硬脂酸镁混合。将这些准备好可挤压的混合物在旋转压片机上挤压成为分别含有20 mg、30 mg和50 mg refametinib的片剂。

[0100] c) 薄膜包衣

为了将20 mg片剂包衣,将52.7 g羟丙甲纤维素5 cP、10.6 g滑石粉、38.8 g二氧化钛和2.1 g氧化铁黄均匀地分散在0.590 kg水中。

[0101] 为了将30 mg片剂包衣,将42.1 g羟丙甲纤维素5 cP、8.5 g滑石粉、22.9 g二氧化钛和9.9 g氧化铁黄均匀地分散在0.470 kg水中。

[0102] 为了将50 mg片剂包衣,将40.5 g羟丙甲纤维素5 cP、8.1 g滑石粉和31.4 g氧化铁黄均匀地分散在0.450 kg水中。

[0103] 在多孔转鼓涂布机中,在40-55℃的出口空气温度下,将这些包衣悬浮液分别喷涂到步骤b)的20 mg、30 mg、50 mg片剂上。所述包衣方法形成均匀包衣的片剂,同时表面光滑。不能观测到包衣缺陷。

[0104] 表1:含有瑞法美替的实施例1的片剂的组合物

	片剂, 20 mg	片剂, 30 mg	片剂, 50 mg
	[mg/片]	[mg/片]	[mg/片]
芯			
微粉化的瑞法美替	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	85.73	128.60	170.32
交联羧甲基纤维素钠	9.60	14.40	20.00
十二烷基硫酸钠	0.77	1.15	1.55
羟丙甲纤维素 5 cP	2.40	3.60	5.00
硬脂酸镁	1.50	2.25	3.13
包衣			
羟丙甲纤维素 5 cP	2.53	3.03	4.05
滑石粉	0.51	0.61	0.81
氧化铁黄	0.10	0.71	3.14
二氧化钛	1.86	1.65	~
合计	125.00	186.00	258.00
片剂形状	圆形	圆形	圆形
片剂的规格	直径: 7mm	直径: 8mm	直径: 9mm

[0105] 实施例2: 含有瑞法美替的包衣片剂

a) 造粒

为了制备20 mg和30 mg片剂, 制备0.089 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在1.55 kg水中的溶液。使用流化床造粒机, 在28-34℃的产品温度下, 将此溶液喷涂到0.400 kg微粉化的瑞法美替、1.66 kg甘露糖醇和0.120 kg交联羧甲基纤维素钠的粉末床上。

[0106] 为了制备50 mg片剂, 制备0.089 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在1.55 kg水中的溶液。使用流化床造粒机, 在28-34℃的产品温度下, 将此溶液喷涂到0.485 kg微粉化的瑞法美替、1.59 kg甘露糖醇和0.121 kg交联羧甲基纤维素钠的粉末床上。

[0107] b) 制片

筛选步骤a)的颗粒, 达到0.8 mm。随后, 将设计制备20 mg或30 mg片剂的所述颗粒与0.072 kg交联羧甲基纤维素钠和0.048 kg硬脂酸镁混合。将这些准备好可挤压的混合物在旋转压片机上挤压成为含有20 mg和30 mg refametinib的片剂。将50 mg片剂的颗粒与0.073 kg交联羧甲基纤维素钠和0.049 kg硬脂酸镁混合。将这些准备好可挤压的混合物在旋转压片机上挤压成为含有50 mg 瑞法美替的片剂。

[0108] c) 薄膜包衣

为了将20 mg片剂包衣, 将50.6 g羟丙甲纤维素5 cP、10.2 g滑石粉、37.2 g二氧化钛和2.0 g氧化铁黄均匀地分散在0.570 kg水中。

[0109] 为了将30 mg片剂包衣, 将40.7 g羟丙甲纤维素5 cP、8.2 g滑石粉、22.2 g二氧化钛和9.5 g氧化铁黄均匀地分散在0.460 kg水中。

[0110] 为了将50 mg片剂包衣, 将39.2 g羟丙甲纤维素5 cP、7.8 g滑石粉和30.4 g氧化铁黄均匀地分散在0.440 kg水中。

[0111] 在多孔转鼓涂布机中, 在40-55℃的出口空气温度下, 将这些包衣悬浮液分别喷涂到步骤b)的20 mg、30 mg、50 mg片剂上。所述包衣方法形成均匀包衣的片剂, 同时表面光滑。不能观测到包衣缺陷。

[0112] 表2:含有瑞法美替的实施例2的片剂的组合物

	片剂, 20 mg	片剂, 30 mg	片剂, 50 mg
	[mg/片]	[mg/片]	[mg/片]
芯			
微粉化的瑞法美替	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	82.80	124.20	164.20
交联羧甲基纤维素钠	9.60	14.40	20.00
十二烷基硫酸钠	0.77	1.16	1.60
羟丙甲纤维素 5 cP	4.43	6.64	9.20
硬脂酸镁	2.40	3.60	5.00
包衣			
羟丙甲纤维素 5 cP	2.53	3.03	4.05
滑石粉	0.51	0.61	0.81
氧化铁黄	0.10	0.71	3.14
二氧化钛	1.86	1.65	-
合计	125.00	186.00	258.00
片剂形式	圆形	圆形	圆形
片剂的规格	直径: 7mm	直径: 8mm	直径: 9mm

[0113] 实施例3:含有瑞法美替的包衣片剂

a) 造粒

为了制备20 mg和30 mg片剂,制备0.096 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在2.30 kg水中的溶液。随后,将0.417 kg微粉化的瑞法美替加入到此溶液中,并均匀地悬浮。使用流化床造粒机,在28-34℃的产品温度下,将得到的悬浮液喷涂到1.84 kg甘露糖醇的粉末床上。

[0114] 为了制备50 mg片剂,制备0.092 kg羟丙甲纤维素5 cP和0.016 kg十二烷基硫酸钠在2.30 kg水中的溶液。随后,将0.500 kg微粉化的瑞法美替加入到此溶液中,并均匀地悬浮。使用流化床造粒机,在28-34℃的产品温度下,将得到的悬浮液喷涂到1.77 kg甘露糖醇的粉末床上。

[0115] b) 制片

筛选步骤a)的颗粒,达到0.8 mm。随后,将20 mg或30 mg片剂的所述颗粒与0.096 kg交联羧甲基纤维素钠和0.031 kg硬脂酸镁混合。将50 mg片剂的颗粒与0.092 kg交联羧甲基纤维素钠和0.031 kg硬脂酸镁混合。将得到的准备好可挤压的混合物在旋转压片机上挤压成为分别含有20 mg、30 mg和50 mg refametinib的片剂。

[0116] c) 薄膜包衣

为了将20 mg片剂包衣,将104.2 g Opadry™ II 85G32407黄均匀地分散在0.590 kg水中。

[0117] 为了将30 mg片剂包衣,将83.4 g Opadry™ II 85G32407黄均匀地分散在0.470 kg水中。

[0118] 为了将50 mg片剂包衣,将80.0 g Opadry™ II 85G32407黄均匀地分散在0.450 kg水中。

[0119] 在多孔转鼓涂布机中,在35-45℃的出口空气温度下,将这些包衣悬浮液分别喷涂到步骤b)的20 mg、30 mg、50 mg片剂上。所述包衣方法形成均匀包衣的片剂,同时表面光滑。不能观测到包衣缺陷。

[0120] 商购的Opadry™ II 85G32407黄含有聚乙烯醇(部分水解)[全部混合物的44%重量]、聚乙二醇(PEG 3350)[全部混合物的12.4%重量]、卵磷脂(大豆)、氧化铁、二氧化钛和滑石粉。

[0121] 表3:含有瑞法美替的实施例3的片剂的组合物

	片剂, 20 mg	片剂, 30 mg	片剂, 50 mg
	[mg/片]	[mg/片]	[mg/片]
芯			
微粉化的瑞法美替	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	88.51	132.78	176.86
交联羧甲基纤维素钠	4.61	6.91	9.23
十二烷基硫酸钠	0.77	1.15	1.55
羟丙甲纤维素 5 cP	4.61	6.91	9.23
硬脂酸镁	1.50	2.25	3.13
包衣			
Opadry II 85G32407 黄	5.00	6.00	8.00
合计	125.00	186.00	258.00
片剂形状	圆形	圆形	圆形
片剂的规格	直径: 7mm	直径: 8mm	直径: 9mm

[0122] 对比例A:用作对比的涂有标准HPMC包衣的片剂

制备相当于如实施例3(a-b)所述制备的、无包衣片剂的片芯,并如下进行膜包衣:

为了将20 mg片剂包衣,将62.5 g羟丙甲纤维素15 cP、20.8 g PEG 3350、19.8 g二氧化钛和1.0 g氧化铁黄均匀地分散在1.28 kg水中。

[0123] 为了将30 mg片剂包衣,将50.0 g羟丙甲纤维素15 cP、16.7 g PEG 3350、11.7 g二氧化钛和5.0 g氧化铁黄均匀地分散在1.03 kg水中。

[0124] 为了将50 mg片剂包衣,将48.0 g羟丙甲纤维素15 cP、16.0 g PEG 3350和16.0 g氧化铁黄均匀地分散在0.98 kg水中。

[0125] 在多孔转鼓涂布机中,在40-55℃的出口空气温度下,将这些包衣悬浮液分别喷涂到20 mg、30 mg、50 mg片剂芯上。所述包衣方法形成均匀包衣的片剂,同时表面光滑。不能观测到包衣缺陷。

[0126] 表4:含有瑞法美替的对比例A的片剂的组合物

	片剂, 20 mg	片剂, 30 mg	片剂, 50 mg
	[mg/片]	[mg/片]	[mg/片]
芯			
微粉化的瑞法美替	20.00	30.00	50.00
甘露糖醇	88.51	132.78	176.86
交联羧甲基纤维素钠	4.61	6.91	9.23
十二烷基硫酸钠	0.77	1.15	1.55
羟丙甲纤维素 5 cP	4.61	6.91	9.23
硬脂酸镁	1.50	2.25	3.13
包衣			
羟丙甲纤维素 15 cP	3.00	3.60	4.80
PEG 3350	1.00	1.20	1.60
氧化铁黄	0.05	0.36	1.60
二氧化钛	0.95	0.84	-
合计	125.00	186.00	258.00
片剂形状	圆形	圆形	圆形
片剂的规格	直径：7mm	直径：8mm	直径：9mm

[0127] 试验结果：

在实施例1至3和对比例A之间的比较

在下文中，示范性地提供实施例1-3和实施例A的制剂的30 mg剂量强度的溶出性结果。然而，得出的结论对于其它剂量强度也有效，因为对于20 mg和50 mg片剂，也得到了类似的结果。

[0128] 对于实施例1-3以及实施例A的无包衣的片剂芯和包衣片剂，在制备之后，立即进行溶出试验(搅拌桨仪器，900 ml 0.1M HCl，含有0.05%十二烷基硫酸钠，75 rpm，37℃)。另外，在可渗透水分的标准包装材料(HDPE瓶)中，将包衣片剂在应激状态(40℃/75%相对湿度)下保存至少2个月的时间。在高温和潮湿下储存之后，再次对包衣片剂进行溶出试验(图1-4)。

[0129] 对于给出的所有实施例，片剂的溶出性没有显著地受到包衣的影响，与所使用的包衣类型无关。

[0130] 然而，在应激状态下储存，涂有标准HPMC包衣的对比例A的片剂的溶出性显著削弱(图4)。在40℃/75%相对湿度下储存2个月，15分钟、30分钟和60分钟之后，药物释放的数量分别减少了14.5%、13.2%和8.5%，表明对比例A的包衣片剂具有严重的储存不稳定性。

[0131] 在相同或类似的片剂芯上，使用按照本发明的实施例1、2和3的不同包衣系统，都能得到稳定的制剂。实施例1、2和3的包衣片剂在40℃/75%相对湿度下分别储存2或3个月，没有不利地影响溶出性(图1-3)。

[0132] 意外的是，在包衣中的大量增塑剂聚乙二醇3350，如在许多标准的基于羟丙基甲基纤维素的包衣中所存在的，使瑞法美替立即释放片剂的稳定性受到显著地损害。在潮湿应激状态(露天储存，40℃，75%相对湿度(r.h))下储存之后，含有显著量的聚乙二醇3350的片剂的药物释放明显减慢，并且药物释放更不完全：相比于具有不含聚乙二醇的包衣的实施例2的瑞法美替片剂，初始阶段的溶出显著地减慢(图5和6)，60分钟之后达到的溶出平台

期显著地更低(图5)。

[0133] 由此,按照一个实施方案,本发明还涉及制备本文所定义的包衣片剂的方法,所述方法包括下列步骤:

a) 造粒,其中:

i) 将所述粘合剂与所述湿润剂放在水中,溶解,由此提供造粒液体;

ii) 使用所述造粒液体,例如,在流化床造粒机中,例如,在20至35℃的温度下,优选28至34℃,例如,喷涂到作为粉末床的微粉化的多晶型物A 瑞法美替、所述填料/干燥粘合剂和所述崩解剂的混合物上;

由此提供含有瑞法美替的颗粒;

b) 制片,其中:

i) 将所述颗粒筛选至合适的尺寸,例如,0.5至1.0 mm,优选0.8 mm,由此提供筛选的含有瑞法美替的颗粒;

ii) 将所述筛选的含有瑞法美替的颗粒与所述崩解剂和所述润滑剂混合,由此提供准备好可挤压的含有瑞法美替的混合物;

iii) 将所述含有瑞法美替的混合物挤压成为片剂,例如,在旋转压片机上挤压,由此提供含有瑞法美替的无包衣的片剂,例如,含有10、20、30或50 mg 瑞法美替;

c) 薄膜包衣,其中:

i) 将所述保持稳定性的成膜剂、所述防粘剂、所述遮光剂和所述着色剂以及任选的所述增塑剂分散在水中,由此提供包衣分散体;

ii) 使用所述包衣分散体,例如,通过喷雾喷涂到所述含有瑞法美替的无包衣的片剂上,例如,在多孔转鼓涂布机中喷涂,例如,在35至60℃的温度下,优选40至55℃;

由此提供本文所定义的本发明的包衣片剂。

[0134] 按照一个实施方案,本发明涉及制备本文所定义的包衣片剂的方法,所述方法包括下列步骤:

a) 造粒,其中:

i) 将所述粘合剂与所述湿润剂放在水中,溶解,形成溶液,所述瑞法美替悬浮在其中,由此提供含有瑞法美替的造粒悬浮液;

ii) 使用所述含有瑞法美替的造粒悬浮液,例如,通过喷雾在流化床造粒机中,例如,在20至35℃的温度下,优选28至34℃,例如,喷涂到在粉末床中的所述填料/干燥粘合剂和所述崩解剂的混合物上;

由此提供含有瑞法美替的颗粒;

b) 制片,其中:

i) 将所述颗粒筛选至合适的尺寸,例如,0.5至1.0 mm,优选0.8 mm,由此提供筛选的含有瑞法美替的颗粒;

ii) 将所述筛选的含有瑞法美替的颗粒与所述崩解剂和所述润滑剂混合,由此提供准备好可挤压的含有瑞法美替的混合物;

iii) 将所述含有瑞法美替的混合物挤压成为片剂,例如,在旋转压片机上挤压,由此提供含有瑞法美替的无包衣的片剂,例如,含有10、20、30或50 mg 瑞法美替;

c) 薄膜包衣,其中:

i) 将所述保持稳定性的成膜剂、所述防粘剂、所述遮光剂和所述着色剂以及任选的所述增塑剂分散在水中,由此提供包衣分散体;

ii) 使用所述包衣分散体,例如通过喷雾,喷涂到所述含有瑞法美替的无包衣的片剂上,例如,在多孔转鼓涂布机中喷涂,例如,在35至60℃的温度下,优选40至55℃;

由此提供本文所定义的本发明的包衣片剂。

[0135] 联合治疗

本发明的包衣片剂可以以单一药剂形式给予,或在联用药不会引起无法接受的副作用的情况下,与一或多种其它药剂联合给药。本发明还涉及这种联用药。

[0136] 对于本发明来说,“联用药”不但是指含有所有组分的剂型(所谓的固定联用药),以及含有彼此独立的组分的联用药包装,而且也是指同时或顺序给药的组分,只要它们用于预防或治疗相同疾病即可。

[0137] 例如,本发明的包衣片剂可以与已知的抗高增殖或其它适应症等等的药剂联用,以及与其混合物和组合物联用。其它适应症的药剂包括但不限于:抗生成血管的药剂、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢剂、DNA-插入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂或抗激素。

[0138] 按照一个实施方案,本发明涉及药学联用药,其包括:

- 本文所定义的本发明的包衣片剂,和
- 一或多种选自化学疗法的抗癌剂的第二活性组分。

[0139] 术语“化学治疗的抗癌剂”包括但不限于:

131I-chTNT、阿倍瑞克(Abarelix)、阿比特龙、阿柔比星、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、arglabin、三氧化二砷、门冬酰胺酶、阿扎胞苷、巴利昔单抗(basiliximab)、copanlisib(BAY 80-6946)、BAY 1000394、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀、贝伐单抗、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺、比生群、博来霉素、硼替佐米(Bortezomib)、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛(cabazitaxel)、亚叶酸钙、左亚叶酸钙、卡培他滨、卡铂、卡莫氟、卡莫司汀、卡妥索单抗(catumaxomab)、西乐葆、西莫白介素、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、氯地孕酮、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸、氯法拉滨(clofarabine)、克立他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、达依泊汀α(darbepoetin alfa)、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地盖瑞利(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地诺塞麦(denosumab)、地洛瑞林、二溴螺氯铵、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、多柔比星+雌酮、依库珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗、依利醋铵、伊屈泼帕(eltrombopag)、血管内皮抑素、依诺他滨、表柔比星、环硫雄醇、阿法依伯汀、倍他依泊汀、依他铂、艾日布林(eribulin)、埃洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、法屈唑、非格司亭、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、福莫司汀、氟维司群、硝酸镓、加尼瑞克、吉非替尼、吉西他滨、吉妥单抗(gemtuzumab)、谷胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林、二盐酸组胺、组氨瑞林(histreltin)、羟基脲、I-125 seeds、依班膦酸、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、咪喹莫特、英丙舒凡(Improsulfan)、干扰素α、干扰素β、干扰素γ、易普利姆玛(ipilimumab)、依立替康、伊沙匹隆(ixabepilone)、兰瑞肽、拉帕替尼(lapatinib)、来那度胺(lenalidomide)、来格司亭、蘑菇多糖、来曲唑、亮丙瑞林、左旋

四咪唑、麦角乙脲、乐铂、环己亚硝脲、氯尼达明、马索罗酚、甲羟基孕酮、甲地孕酮、苯丙氨酸氮芥、美雄烷、巯基嘌呤、氨甲喋呤、甲氧苄噻唑素、甲基氨基酮戊酸盐、甲基睾甾酮、米伐木肽(mifamurtide)、米特福辛、米铂(miriaplatin)、二溴甘露醇、丙脒脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、奈达铂、奈拉滨(nelarabine)、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、嘧啶亚硝脲、二胺硝吡啶(nitraerine)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥美拉唑、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙利铂、p53基因治疗、太平洋紫杉醇、palifermin、钇-103 seed、帕米麟酸、帕尼单抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培加帕酶、PEG-倍他依泊汀(甲氧基PEG-倍他依泊汀)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化干扰素 α -2b、培美曲唑(Pemetrexed)、镇痛新、喷司他丁、硫酸培洛霉素、培磷酰胺、溶链菌制剂(picibanil)、吡柔比星、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素、聚氨基葡萄糖(poliglusam)、磷酸聚雌二醇、多糖-K、吡吩姆钠、普拉曲沙(pralatrexate)、松龙苯芥、普鲁卡胺、喹高利特(quinagolide)、雷诺昔酚、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司汀(Ranimustine)、丙亚胺、瑞戈非尼(regorafenib)、利塞麟酸、利妥昔单抗(rituximab)、罗米地辛(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、沙格司亭、sipuleucel-T、西佐喃、索布佐生、甘氨酸双唑(glycididazole)钠、索拉非尼(sorafenib)、链脲霉素、舒尼替尼(Sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴罗汀(tamibarotene)、三苯氧胺、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、替加氟、替加氟+吉美嘧啶(gimeracil)+奥替拉西(oteracil)、替莫唑胺、替莫唑胺、西罗莫司(temsirolimus)、表鬼臼毒噻吩糖苷、睾酮、替曲膦(tetrofosmin)、反应停、硫替派、胸腺法新(thymalfasin)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、托珠单抗(tocilizumab)、托泊替康、枸橼酸托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维甲酸、曲洛司坦、曲普瑞林、氯乙环磷酰胺、色氨酸、乌苯美司、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽、维罗非尼(vemurafenib)、长春碱、长春花新碱、去乙酰长春酰胺、长春氟宁、长春瑞宾、伏立诺他(vorinostat)、伏氯唑、钇-90玻璃微球体、净司他丁、净司他丁斯酯、唑来膦酸、佐柔比星或其联用药。

[0140] 其它的药理学试剂可以是:afinitor、阿地白介素、阿仑麟酸、alfaferone、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌醇、别嘌醇醇(aloprim)、aloxi、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨磷汀、氨柔比星、安吡啶、阿那曲唑、anzmet、aranesp、arglabin、三氧化二砷、aromasin、5-氮胞苷、硫唑嘌呤、copanlisib(BAY 80-6946)、BCG或tice BCG、贝他定、乙酸倍他米松、倍他米松磷酸钠、贝沙罗汀(bexarotene)、硫酸博来霉素、溴尿苷、硼替佐米(Bortezomib)、白消安、降钙素、campath、卡培他滨、卡铂、康士得(casodex)、cefesone、西莫白介素、盐酸正定霉素、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯麟酸、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)、地卡特隆、磷酸地卡特隆、戊酸雌二醇(delestrogen)、地尼白介素(denileukin diftitox)、甲泼尼龙(depo-medrol)、地洛瑞林、右雷佐生、己烯雌酚、大扶康(diflucan)、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈大麻酚、DW-166HC、醋酸亮丙瑞林(eligard)、elitek、ellence、emend、表柔比星、阿法依伯汀、epogen、依他铂、盐酸左旋米唑(ergamisol)、estrace、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、ethyol、依替麟酸、etopophos、依托泊苷、法屈唑、farston、非格司亭、非那雄胺、fligraestim、氟尿苷、氟康唑、氟达拉滨、5-氟脱氧尿嘧啶核苷一磷酸酯、5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟甲睾酮、氟他胺、福美坦、

fosteabine、福莫司汀、氟维司群、gammagard、吉西他滨、吉妥单抗(gemtuzumab)、格列威(Gleevec)、卡莫斯汀、戈舍瑞林、格拉司琼HCl、组氨瑞林(histrelin)、hycamtin、hydrocortone、eyrthro-hydroxynonyladenine、羟基脲、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星、异环磷酰胺、干扰素 α 、干扰素 α 2、干扰素 α 2A、干扰素 α 2B、干扰素 α 1、干扰素 α 3、干扰素 β 、干扰素 γ -1a、白细胞介素-2、intron A、易瑞沙(iressa)、依立替康、kytril、拉帕替尼(lapatinib)、硫酸蘑菇多糖、来曲唑、亚叶酸、亮丙瑞林、乙酸亮丙瑞林、左旋四咪唑、左旋叶酸钙盐、levothroid、levoxyl、环己亚硝脲、氯尼达明、marinol、二氯甲二乙胺、甲钴胺(mecobalamin)、醋酸甲羟孕酮、甲地孕酮、苯丙氨酸氮芥、menest、6-巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲喋呤、metvix、米特福辛、二甲胺四环素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、曲洛斯坦(Modrenal)、Myocet、奈达铂、neulasta、neumega、neupogen、尼鲁米特、nolvadex、NSC-631570、OCT-43、奥曲肽、昂丹司琼HCl、orapred、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、pediapred、培加帕酶、派罗欣、喷司他丁、溶链菌制剂(picibanil)、毛果碱HCl、吡柔比星、普卡霉素、吡吩姆钠、松龙苯芥、氢化泼尼松、脱氢可的松、普雷马林、普鲁卡胺、procrit、雷替曲塞(raltitrexed)、rebif、铼-186依替膦酸盐、利妥昔单抗(rituximab)、roferon-A、罗莫肽、salagen、善宁(sandostatin)、沙格司亭、赛氮芥、西佐喃、索布佐生、甲基强的松龙(solu-medrol)、斯帕福斯酸、干细胞治疗、链脲霉素、锝-89酸盐、舒尼替尼(Sunitinib)、synthroid、三苯氧胺、坦洛新、他索纳明(tasonermin)、tastolactone、泰索帝(taxotere)、替西白介素(teceleukin)、替莫唑胺、表鬼臼毒噻吩糖苷、丙酸睾酮、testred、硫鸟嘌呤、硫替派、促甲状腺激素(thyrotropin)、替鲁膦酸(tiludronic acid)、托泊替康、枸橼酸托瑞米芬、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗、曲奥舒凡(treosulfan)、维甲酸、甲氨蝶呤(trexall)、三甲基蜜胺、三甲曲沙、曲普瑞林乙酸酯、曲普瑞林双羟萘酸盐、UFT、尿苷、戊柔比星(valrubicin)、维司力农、长春碱、长春花新碱、去乙酰长春酰胺、长春瑞滨、维鲁利秦(virulizin)、右雷佐生(zinecard)、净司他丁斯酯、枢复宁(zofran)、ABI-007、阿考比芬(acolbifene)、actimmune、affinitak、氨基蝶呤、阿佐昔芬(arzoxifene)、asoprisnil、阿他美坦、阿曲生坦(atrasentan)、索拉非尼(sorafenib)(BAY 43-9006)、阿瓦斯汀(Avastin)、CCI-779、CDC-501、西乐葆(celebrex)、西妥昔单抗(cetuximab)、克立那托(crisnatol)、乙酸赛普龙、地西他滨、DN-101、多柔比星-MTC、dSLIM、度他雄胺(dutasteride)、伊朵堤卡林(edotecarin)、依氟鸟氨酸、依沙替康(exatecan)、芬维A胺(fenretinide)、二盐酸组胺、组氨瑞林(histrelin)水凝胶植入物、钇-166 DOTMP、依班膦酸、干扰素 γ 、intron-PEG、伊沙匹隆(ixabepilone)、钥孔血蓝素、L-651582、兰瑞肽、拉索昔芬、libra、洛那法尼(lonafarnib)、米泼昔芬(miproxifene)、米诺膦酸盐、MS-209、脂质体MTP-PE、MX-6、那法瑞林、奈莫柔比星、新伐司他(neovastat)、诺拉曲特(nolatrexed)、奥利默森(oblimersen)、onco-TCS、osidem、太平洋紫杉醇聚谷氨酸、帕米膦酸二钠、PN-401、QS-21、夸西泮、R-1549、雷诺昔酚、豹蛙酶(ranpirnase)、13-顺式-视黄酸、沙铂(SATRAPLATIN)、西奥骨化醇(seocalcitol)、T-138067、特罗凯(Tarceva)、taxoprexin、胸腺素 α 1、噻唑呋林(tiazofurine)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明、TLK-286、枸橼酸托瑞米芬、TransMID-107R、伐司朴达(valspodar)、伐普肽、瓦他拉尼(vatalanib)、维替泊芬、长春氟宁、Z-100、唑来膦酸或其联用药。

[0141] 可以加入到所述组合物中的任选的抗高增殖药剂包括但不限于:Merck Index

(1996)的第11版(本文以引证的方式引入)中的癌症化疗药物方案所列出的化合物,例如,门冬酰胺酶、博来霉素、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、左旋门冬酰胺酶、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、柔红霉素、多柔比星(亚德利亚霉素)、表柔比星、埃坡霉素、埃坡霉素衍生物、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、六甲三聚氰胺、羟基脲、异环磷酰胺、依立替康、亚叶酸、环己亚硝脲、二氯甲二乙胺、6-巯基嘌呤、巯乙磺酸钠、氨甲喋呤、丝裂霉素C、米托蒽醌、氢化泼尼松、脱氢可的松、普鲁卡胺、雷洛昔芬、链脲霉素、三苯氧胺、硫鸟嘌呤、托泊替康、长春碱、长春花新碱和去乙酰长春酰胺。

[0142] 适合与本发明的组合物一起使用的其它抗高增殖药剂包括但不限于:在 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第九版)(Molinoff等人编,McGraw-Hill出版,1225-1287页,1996)(本文以引证的方式结合该文献)的肿瘤疾病治疗中所使用的化合物:例如,氨鲁米特、左天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮胞苷克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2',2'-二氟脱氧胞苷、多西他赛、赤羟基壬烷基腺嘌呤、乙炔雌二醇、5-氟脱氧尿嘧啶核苷、5-氟脱氧尿嘧啶核苷一磷酸酯、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、伊达比星、干扰素、醋酸甲羟孕酮、甲地孕酮、苯丙氨酸氮芥、米托坦、太平洋紫杉醇、喷司他丁、N-膦酰基乙酰基-L-天冬氨酸盐(PALA)、普卡霉素、赛氮芥、表鬼臼毒噻吩糖苷、丙酸睾酮、硫替派、三甲基蜜胺、尿苷和长春瑞宾。

[0143] 适合与本发明的组合物一起使用的其它抗高增殖药剂包括但不限于:其它抗癌症药剂,例如,埃坡霉素和它的衍生物、依立替康、雷洛昔芬和托泊替康。

[0144] 本发明的包衣片剂还可以与蛋白治疗联用。适合于治疗癌症或其它生成血管病症并且与本发明的组合物一起使用的这种蛋白治疗包括但不限于:干扰素(例如,干扰素 α 、 β 或 γ)超级激动单克隆抗体、Tuebingen、TRP-1蛋白疫苗、Colostrinin、抗FAP抗体、YH-16、吉妥单抗(gemtuzumab)、因福利美、西妥昔单抗(cetuximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、地尼白介素(denileukin diftotox)、利妥昔单抗(rituximab)、胸腺素 $\alpha 1$ 、贝伐单抗(bevacizumab)、美卡舍明(mecasermin)、美卡舍明-林菲培(mecasermin rinfabate)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、那他珠单抗(natalizumab)、rhMBL、MFE-CP1 + ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2-特异性免疫毒素、SGN-35、MT-103、林菲培(rinfabate)、AS-1402、B43-染料木素(genistein)、基于L-19的放射免疫治疗、AC-9301、NY-ESO-1疫苗、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、aviscumine、MDX-1307、Her-2疫苗、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、血管内皮抑素、volociximab、PRO-1762、来沙木单抗(lexatumumab)、SGN-40、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2融合蛋白、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、替加泊肽(tigapotide)、CAT-3888、拉贝珠单抗(labetuzumab)、发射 α 粒的放射性同位素连接的林妥珠单抗、EM-1421、HyperAcute疫苗、tucotuzumab celmoleukin、galiximab、HPV-16-E7、Javelin-前列腺癌症、Javelin-黑素瘤、NY-ESO-1疫苗、EGF疫苗、CYT-004-MelQbG10、WT1肽、奥戈伏单抗(oregovomab)、奥法木单抗(ofatumumab)、扎芦木单抗(zalutumumab)、贝辛白介素(cintredekin besudotox)、WX-G250、Albuferon、阿柏西普(aflibercept)、地诺塞麦(denosumab)、疫苗、CTP-37、依夫单抗(Efungumab)或 ^{131}I -chTNT-1/B。用作蛋白治疗的单克隆抗体包括但不限于:鼠单克隆抗体(muromonab)-CD3、阿昔单抗、依决洛单抗、达(克)珠单抗、吉姆单抗(gemtuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、西妥昔单抗(cetuximab)、贝伐珠单抗

(bevicizumab)、依法利珠(efalizumab)、阿达木单抗、奥马珠单抗、muromomab-CD3、利妥昔单抗(rituximab)、达(克)珠单抗、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕利珠单抗、巴利昔单抗(basiliximab)和因福利美。

[0145] 本发明的包衣片剂还可以与生物治疗剂联用,例如,抗体(例如,阿瓦斯汀(Avastin)、rituxan、爱必妥(Erbitux)、贺赛汀)或重组蛋白。

[0146] 按照一个实施方案,本发明涉及药学联用药,其包括:

- 本文所定义的本发明的包衣片剂;

和

- 一个或多个选自下列的药剂:紫杉烷(taxane),例如,多西他赛、太平洋紫杉醇、拉帕替尼(lapatinib)、舒尼替尼(Sunitinib),或紫杉酚;埃坡霉素,例如,伊沙匹隆(Ixabepilone),伊沙匹隆(Patupilone)或沙戈匹隆(Sagopilone);米托蒽醌;prednisolone;地塞米松;雌二醇氮芥(Estramustin);长春花碱;新长春碱;多柔比星;阿霉素;伊达比星;柔红霉素;博来霉素;依托泊苷;环磷酰胺;异环磷酰胺;普鲁卡胺;苯丙氨酸氮芥;5-氟尿嘧啶;卡培他滨;氟达拉滨;阿糖胞苷;胞嘧啶阿拉伯糖苷;2-氯-2'-脱氧腺苷;硫鸟嘌呤;抗雄激素,例如,氟他胺、乙酸赛普龙或比卡鲁胺;硼替佐米(Bortezomib);铂衍生物,例如,顺铂或卡铂;苯丁酸氮芥;氨甲喋呤;和利妥昔单抗(Rituximab)。

[0147] 本发明的包衣片剂还可以与抗血管生成药剂联用,例如,阿瓦斯汀(Avastin)、阿西替尼(axitinib)、DAST、recentin、索拉非尼(sorafenib)或舒尼替尼(Sunitinib)。还可以使用与蛋白酶体的抑制剂或mTOR抑制剂、或抗激素或甾体代谢酶抑制剂的联用药。

[0148] 通常,在与本发明的包衣片剂的联用药中使用细胞毒素和/或细胞生长抑制剂,用于:

(1) 与单独给予任何一个药剂相比较,在降低肿瘤生长方面得到更好效能,甚至消除肿瘤,

(2) 使得所给予的化学治疗剂的给予数量更少,

(3) 提供化学疗法,与单一药剂化疗和某些其它联合治疗所观察到的结果相比,这种化学疗法能够使患者的耐受性更好,同时,不利的药理学并发症更少,

(4) 为哺乳动物(尤其是人)提供更广谱的不同癌症类型的治疗方法,

(5) 在所治疗的患者中产生更高的响应率,

(6) 相比于标准化疗,使所治疗的患者的存活时间更长,

(7) 提供更长的肿瘤进展时间,和/或

(8) 相比于其它癌症联用药产生拮抗效应的已知案例产生的效能和耐受性结果至少与单独使用的药剂的效能和耐受性同样好。

[0149] 使细胞对于辐射敏化的方法

在本发明的一个独特的实施方案中,本发明的包衣片剂可以使细胞对于辐射敏感。也就是说,相比于没有使用本发明的化合物进行任何治疗的细胞,在辐射治疗细胞之前,用本发明的化合物治疗细胞,使细胞对DNA损伤和细胞死亡更敏感。在一方面,用至少一种本发明的化合物治疗细胞。

[0150] 由此,本发明还提供了杀死细胞的方法,在这种方法中,给予细胞本发明的包衣的一或多种化合物与常规放射治疗的联用药。

[0151] 本发明还提供了使细胞对细胞死亡更敏感的方法,在这种方法中,在治疗细胞之前,用一或多种本发明的化合物治疗细胞,导致或诱导细胞死亡。在一方面,为了导致DNA损伤,以便抑制正常细胞的功能或杀死细胞,用一或多种本发明的化合物治疗细胞之后,用至少一种化合物或至少一种方法或其联用形式来治疗细胞。

[0152] 在一个实施方案中,用至少一种DNA损伤剂来治疗细胞,从而杀死细胞。也就是说,用一或多种本发明的化合物治疗细胞、使细胞对于细胞死亡敏感之后,用至少一种DNA损伤剂来治疗细胞,从而杀死细胞。在本发明中使用的DNA损伤剂包括但不限于:化学治疗剂(例如,顺铂)、电离辐射(X射线、紫外辐射)、致癌剂和诱变剂。

[0153] 在另一个实施方案中,用至少一种方法治疗细胞,导致或诱导DNA损伤,从而杀死细胞。这种方法包括但不限于:使细胞信号途径活化,当所述途径被活化时这引起DNA损伤,使细胞信号途径受到抑制,当所述途径受到抑制时这引起DNA损伤,以及诱导细胞的生物化学变化,其中,这种变化导致DNA损伤。作为非限制性实例,可以抑制细胞中的DNA修复途径,由此防止DNA损伤的修复,并导致细胞中的DNA损伤的异常积累。

[0154] 在本发明的一方面,在辐射细胞或其它诱导细胞中DNA损伤之前,给予细胞本发明的化合物。在本发明的另一个方面,给予细胞本发明的化合物,同时伴随辐射细胞或细胞中DNA损伤的其它诱导方式。在本发明的又一个方面,在辐射细胞或细胞中DNA损伤的其它诱导方式之后,立即给予细胞本发明的化合物。

[0155] 在另一个方面,细胞是体外细胞。在另一个实施方案中,细胞是体内细胞。

[0156] 正如上文所叙述的那样,已经意外地发现,本发明的化合物有效地抑制MKNK-1,并因此可以用于治疗或预防无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞的炎症性响应的疾病,或伴有无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞炎症性响应的疾病,尤其是其中MKNK-1介导无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞炎症性响应的疾病,例如,血液肿瘤、实体肿瘤和/或其转移病变,例如,白血病和脊髓发育不良综合征、恶性淋巴瘤、头和颈肿瘤,包括脑瘤和脑转移病变,胸部肿瘤,包括非小细胞和小细胞肺肿瘤,胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其它妇科肿瘤、泌尿科肿瘤,包括肾、膀胱和前列腺肿瘤,皮肤肿瘤和肉瘤和/或其转移病变。

[0157] 为此,按照另一个方面,本发明包括本文所定义的本发明的包衣片剂,用于治疗或预防上文提到的疾病。

[0158] 因此,本发明的另一个具体方面是本文所定义的本发明的包衣片剂用于预防或治疗疾病的用途。

[0159] 前述两个段落中的疾病指的是无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞的炎症性响应的疾病,或伴有无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞炎症性响应的疾病,尤其是其中allo-MEK介导无控的细胞生长、增殖和/或存活、不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞炎症性响应的疾病,例如,血液肿瘤、实体肿瘤和/或其转移病变,例如,白血病和脊髓发育不良综合征、恶性淋巴瘤、头和颈肿瘤,包括脑瘤和脑转移病变,胸部肿瘤,包括非小细胞和小细胞肺肿瘤,胃肠肿瘤、内分泌肿瘤、乳腺及其它妇科肿瘤、泌尿科肿瘤,包括肾、膀胱和前列腺肿瘤,皮肤肿瘤和肉瘤和/或其转移病变。

[0160] 在本发明的范围内,尤其是在本文使用的“不合适的细胞免疫响应或不合适的细胞炎症性响应”的范围内,优选,术语“不合适的”是被理解为小于或大于正常响应的响应,并且与所述疾病的病变有关、为所述疾病的病变负责或导致所述疾病的病变。

[0161] 优选,用途是在治疗或预防疾病中的用途,其中,所述疾病是血液肿瘤、实体肿瘤和/或其转移病变。

[0162] 治疗高增殖病症的方法

在一方面,本发明涉及使用本文所定义的本发明的包衣片剂来治疗哺乳动物的高增殖病症的方法。可以使用所述包衣片剂,使细胞增殖和/或细胞分裂得到抑制、阻碍、减少、降低等等,和/或,产生细胞程序死亡。该方法包括:给予需要这种方法的哺乳动物(包括人)有效治疗病症数量的本发明的包衣片剂,或其可药用盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物或酯,等等。高增殖病症包括但不限于,例如,牛皮癣、瘢痕瘤及影响皮肤的其它增生,良性前列腺增生(BPH),实质固态瘤,例如,乳房、呼吸道、脑、生殖器官、消化道、尿路、眼睛、肝、皮肤、头和颈、甲状腺、甲状旁腺的癌症,以及它们的远端转移病变。那些病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[0163] 乳腺癌的实例包括但不限于:侵入性导管癌、侵入性小叶癌、导管原位癌和小叶原位癌。

[0164] 呼吸道的癌症的例子包括但不限于:小细胞和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺的胚细胞瘤。

[0165] 脑癌的例子包括但不限于:脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑的星形细胞瘤、成髓细胞瘤、室管膜瘤以及神经外胚层和松果体肿瘤。

[0166] 雄性生殖器官的肿瘤包括但不限于:前列腺和睾丸癌症。雌性生殖器官的肿瘤包括但不限于:子宫内膜、子宫颈、卵巢、阴道和外阴癌症,以及子宫的肉瘤。

[0167] 消化道的肿瘤包括但不限于:肛门、结肠、结肠直肠、食道、胆囊、胃、胰腺、直肠、小肠和唾液腺癌症。

[0168] 尿路的肿瘤包括但不限于:膀胱、阴茎、肾脏、肾盂、输尿管、尿道和人类乳突状的肾癌。

[0169] 眼睛癌症包括但不限于:眼内的黑素瘤和成视网膜细胞瘤。

[0170] 肝癌的例子包括但不限于:肝细胞癌(有或者没有纤维板层变化的肝细胞癌)、胆管细胞癌(肝内的胆管癌)和混合型肝细胞的胆管细胞癌。

[0171] 皮肤癌包括但不限于:鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑色素瘤、Merkel细胞皮肤癌和非黑素瘤皮肤癌。

[0172] 头和颈癌包括但不限于:喉、下咽、鼻咽、口咽癌症、唇和口腔癌症和鳞状细胞癌。淋巴瘤包括但不限于:AIDS相关的淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金氏疾病和中枢神经系统的淋巴瘤。

[0173] 肉瘤包括但不限于:软组织的肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[0174] 白血病包括但不限于:急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒性白血病和毛细胞白血病。

[0175] 这些病症已经在人类中进行了很好的表征,但在其它哺乳动物中也存在类似的病

源,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗它们。

[0176] 在本文中所述的术语“治疗”是通常使用的术语,例如,为了抵御、减轻、减少、解除、改善疾病或病症(例如,癌)的症状等,管理或护理患者。

[0177] 治疗激酶病症的方法

本发明还提供了治疗与异常丝裂原胞外激酶活性相关的病症的方法,包括但不限于:中风、心力衰竭、肝肿大、心肥大、糖尿病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、异种移植物排斥症状、脓毒性休克或哮喘。

[0178] 有效量的本发明的包衣片剂可用于治疗这种病症,包括上面背景部分中提到的那些疾病(例如,癌症)。尽管如此,这种癌症及其它疾病可以用本发明的包衣片剂治疗,与激酶和病症之间的作用机理和/或关系无关。

[0179] 短语“异常激酶活性”或“异常酪氨酸激酶活性”包括编码激酶的基因或它编码的多肽的任何异常表达或活性。这种异常活性的例子包括但不限于:基因或多肽的过度表达;基因增殖;引起结构性活性或活动亢进的激酶活性的突变;基因突变、缺失、替换、添加,等等。

[0180] 本发明还提供了抑制激酶活性的方法,尤其是丝裂原胞外激酶的活性,所述方法包括:给予有效量的本发明的包衣片剂,包括其盐、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物、前体药物(例如,酯),以及其非对映异构体形式。可以在细胞中(例如,体外)或在哺乳动物患者的细胞中抑制激酶活性,尤其是需要治疗的人类患者。

[0181] 治疗生成血管病症的方法

本发明还提供了治疗与过度和/或异常血管生成相关的病症和疾病的方法。

[0182] 血管生成的不合适和异位表达对有机体是不利的。许多病理学病症与额外血管的生长有关。这些包括,例如,糖尿病性视网膜病、缺血性的视网膜静脉堵塞和早熟性的视网膜病[Aiello等人,New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer等人,Lab. Invest. 1995, 72, 638]、年龄相关的黄斑变性[AMD; 参见,Lopez等人,Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855]、新生血管性青光眼、牛皮癣、新生儿晶体后纤维组织形成、血管纤维瘤、炎症、类风湿性关节炎(RA)、再狭窄、支架内的再狭窄、血管移植物再狭窄,等等。另外,与癌和瘤组织相关的血液供给增加,促进生长,导致快速的肿瘤增大和转移病变。此外,肿瘤中的新鲜血液和淋巴管的生长,为变异细胞提供了逃逸途径,促进转移病变,和后果使癌症扩散。由此,可以使用本发明的包衣片剂,治疗和/或预防任何上述血管生成病症,例如,通过抑制和/或降低血管形成;抑制、阻碍、减少、降低等等内皮细胞增殖或与血管生成有关的其它类型,以及引起这种细胞类型的细胞死亡或细胞程序死亡。

[0183] 剂量和给药

基于评价用于治疗高增殖病症和生成血管病症的化合物的已知的标准实验室技术,通过确定上述哺乳动物病症的治疗的标准毒性检验和标准药理学试验,并且将这些结果与用于治疗这些病症的已知药物的结果相比较,可以容易地确定本发明的包衣片剂的治疗各个目标适应症的有效剂量。在治疗这些病症的一种病症过程中,可以根据所使用的具体包衣片剂和剂量单位、给药模式、疗程、所治疗患者的年龄和性别以及所治疗病症的性质和程度等等考虑因素,可以在很大程度上改变所要给予的活性组分的数量。

[0184] 口服给予的瑞法美替的总量通常在每天大约0.001 mg/kg至大约200 mg/kg体重

的范围内,优选每天大约0.01 mg/kg至大约20 mg/kg体重。临床上使用的剂量计划在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。另外,不给患者药物的某一时段的“休药期”,可以有有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可以含有大约0.5 mg至大约1500 mg活性组分,并且可以每天给药一或多次,或每天少于一次。注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输液技术)的平均日剂量,优选0.01至200 mg/kg总体重。优选,平均每天直肠给药方案为0.01至200 mg/kg总体重。优选,平均每天阴道给药方案为0.01至200 mg/kg总体重。优选,平均每天局部给药方案为0.1至200 mg,每天给药一至四次。优选,透皮药物浓度为保持0.01至200 mg/kg的日剂量所需要的。优选,平均每天吸入给药方案为0.01至100 mg/kg总体重。

[0185] 当然,对于每个患者来说,具体的初始和连续给药方案根据诊断医生所确定的病症的性质和严重程度、具体使用的化合物的活性、患者的年龄和常规状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、联用药等等而变化。治疗的目标模式和本发明的包衣片剂的剂量数,可以使用常规治疗试验、由本领域技术人员来确定。

[0186] 优选,所述方法的疾病是血液肿瘤、实体肿瘤和/或其转移病变。

[0187] 可以使用本发明的包衣片剂,尤其用于治疗 and 预防,即,预防肿瘤生长和转移病变,特别是所有适应症和阶段的实体肿瘤,不论有或者没有预先治疗肿瘤生长。

[0188] 检验具体药理学或药物性能的方法对于本领域技术人员来说是众所周知的。

[0189] 对本领域普通技术人员显而易见的是,在没有背离本文列出的本发明的精神或范围的条件下,可以对于上述实施例进行改变和修饰。

实施例1的片剂的溶出性

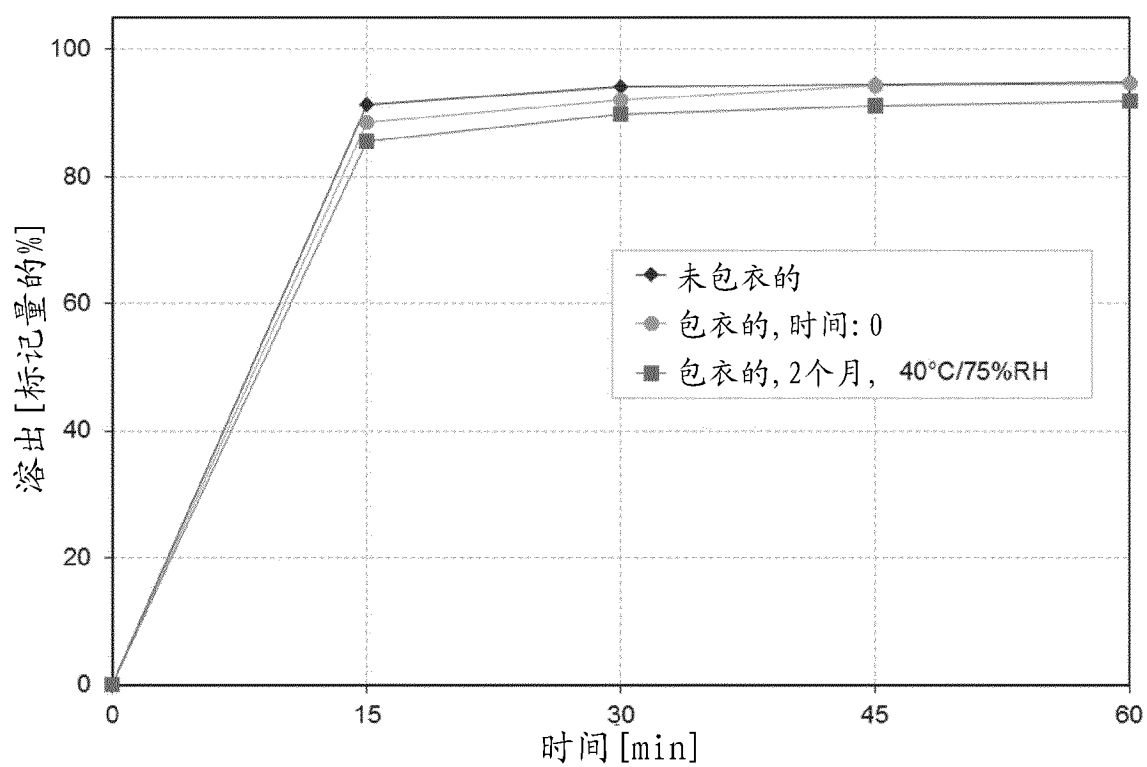


图 1

实施例2的片剂的溶出性

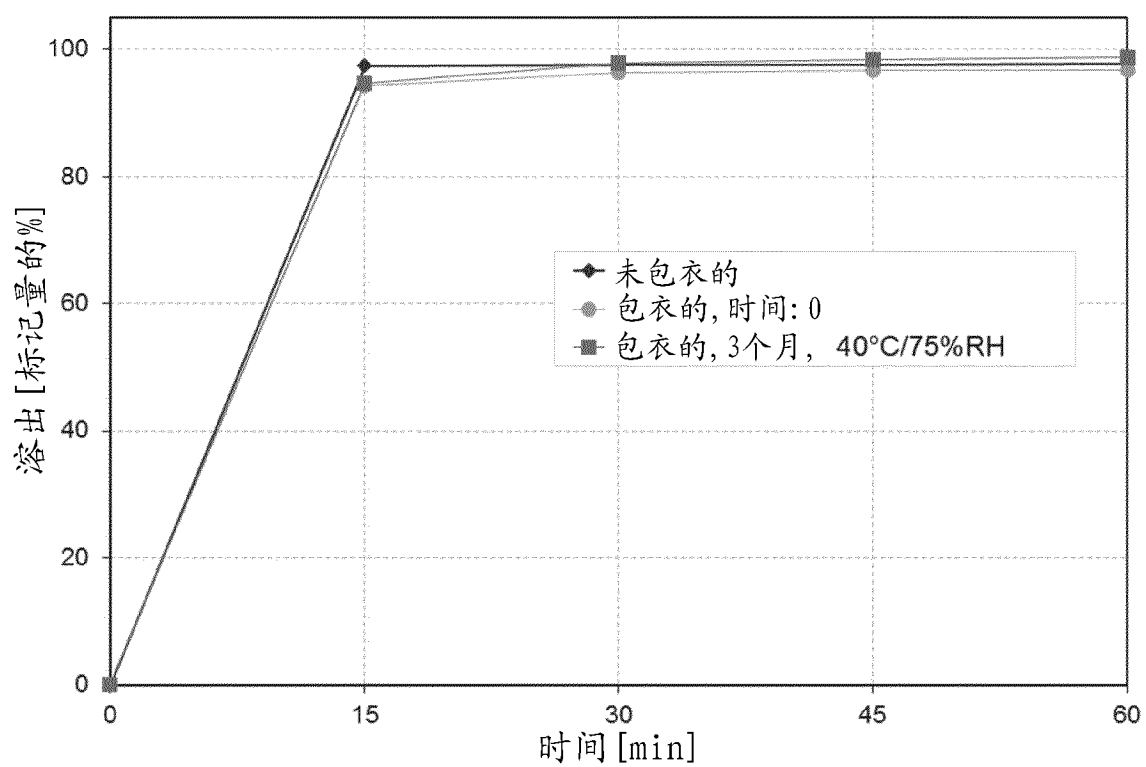


图 2

实施例3的片剂的溶出性

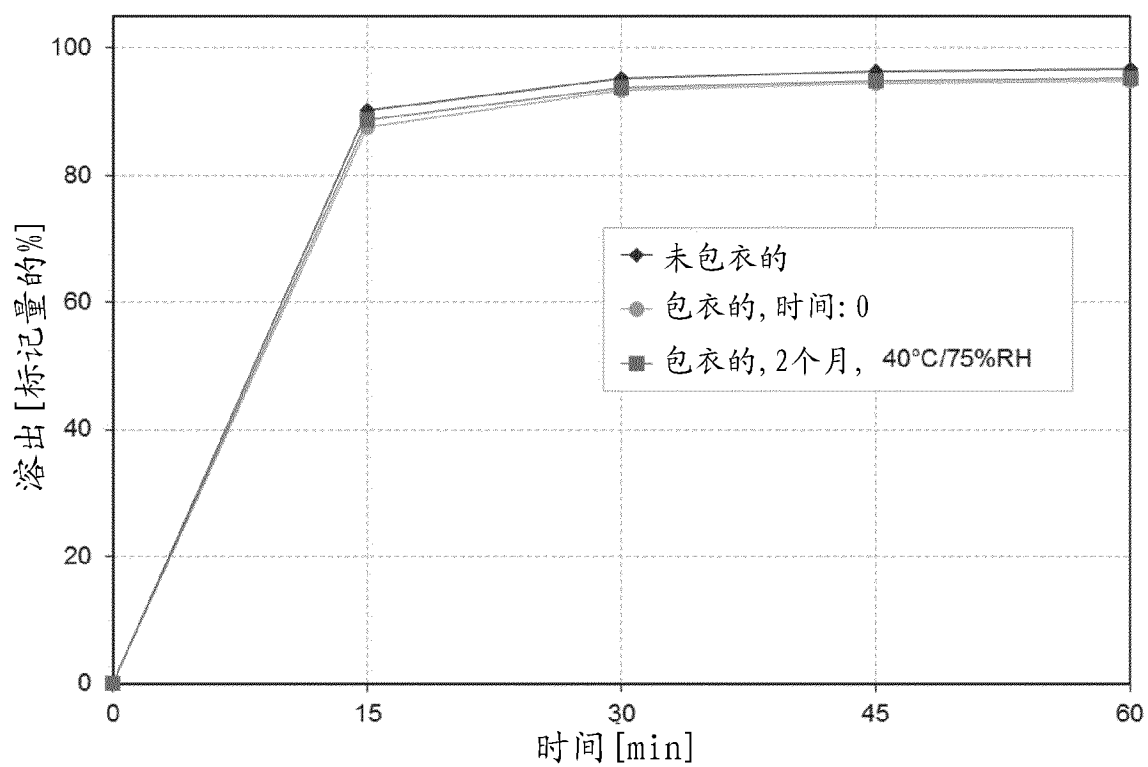


图 3

对比例A的片剂的溶出性

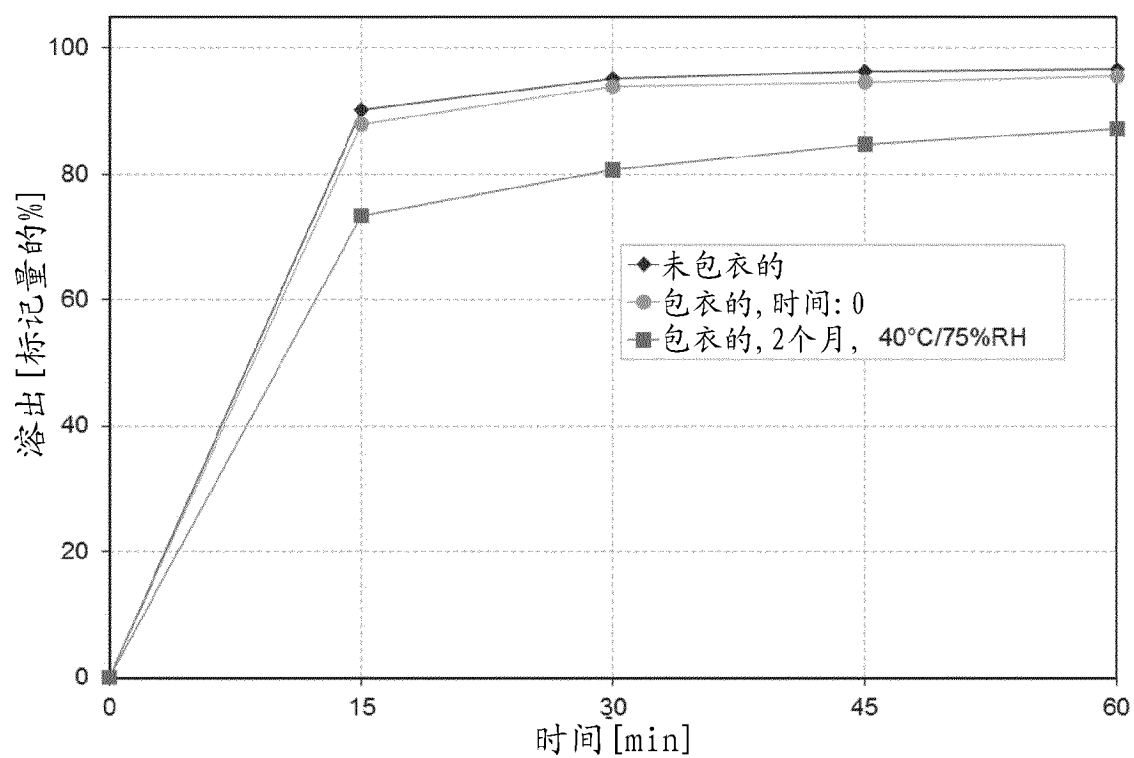


图 4

涂有基于羟丙基甲基纤维素的、分别含有不同数量的聚乙二醇3350或不含有聚乙二醇(实施例2)的包衣的片剂的溶出性

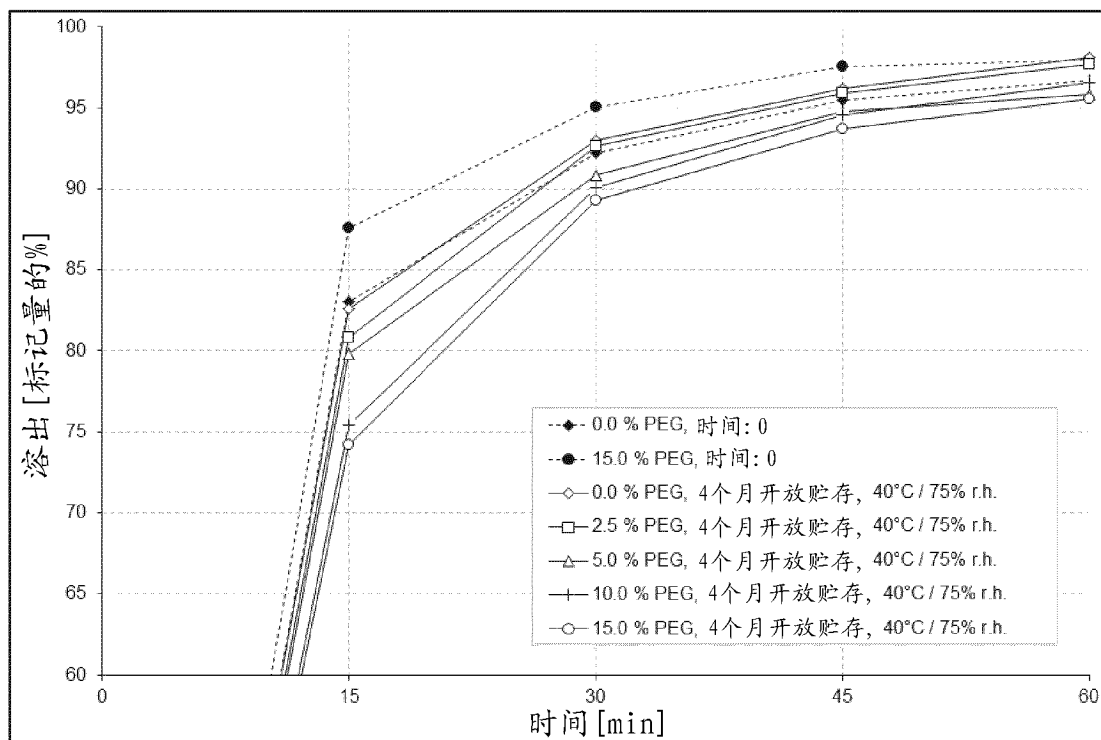


图 5

在40℃/75% r.h. 下露天储存对于涂有基于羟丙基甲基纤维素的、分别含有不同数量的聚乙二醇3350或不含有聚乙二醇(实施例2)的包衣的瑞法美替片剂的溶出性的影响

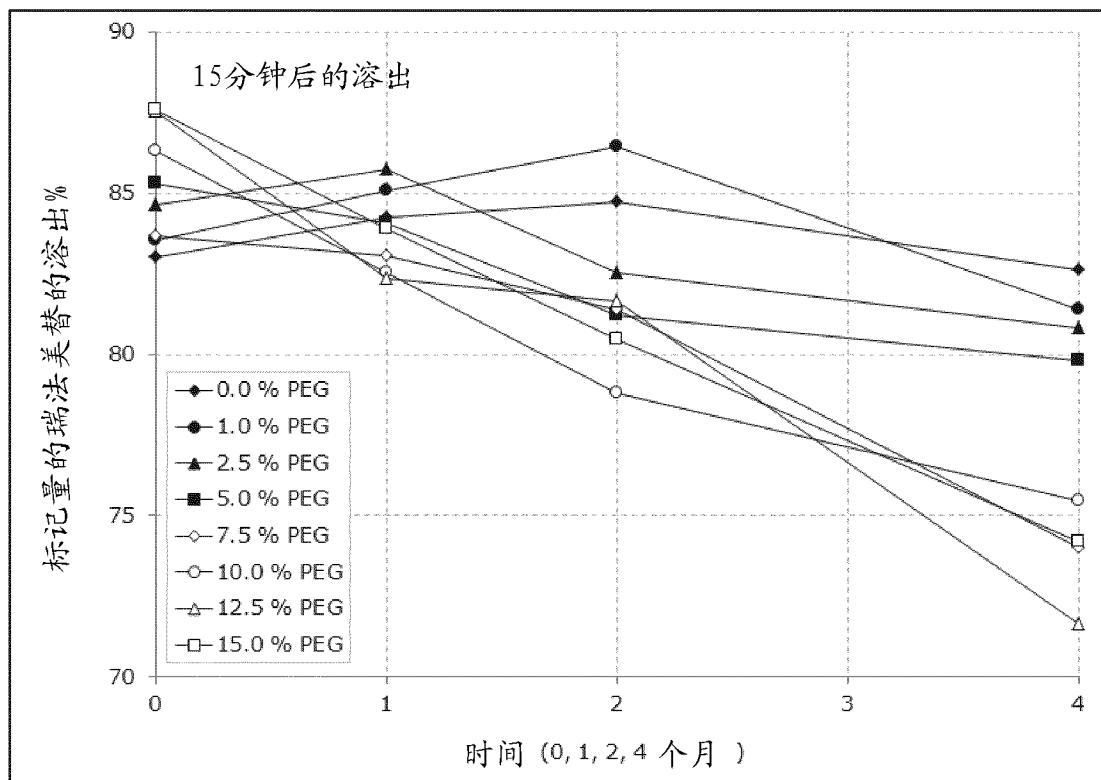


图 6