



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101031303 B

(45) 授权公告日 2011.08.31

(21) 申请号 200580016244.8

(22) 申请日 2005.05.18

(30) 优先权数据

0411378.3 2004.05.21 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.11.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2005/001931 2005.05.18

(87) PCT申请的公布数据

W02005/112934 EN 2005.12.01

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 P·W·斯托特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 邹锋 李连涛

(51) Int. Cl.

A61K 31/517(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/02(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1231662 A, 1999.10.13, 实施例 77.

CN 1387527 A, 2002.12.25, 实施例 .

审查员 张婷

权利要求书 1 页 说明书 16 页 附图 2 页

(54) 发明名称

包含 ZD6474 的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂和几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂的药物组合物。

1. 一种包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂和几乎不溶于水并具有可延展压缩性的第二稀释剂的药物组合物,其中所述脆性稀释剂是含有钙或镁的无机化合物,所述第二稀释剂选自微晶纤维素、淀粉、乙基纤维素和羧甲基纤维素,ZD6474 或其可药用盐与脆性填料的重量比为 1 : 0.5 到 1 : 7,并且具有可延展压缩性的几乎不可溶的填料与脆性填料的重量比为 1 : 3 到 1 : 12。

2. 权利要求 1 的药物组合物,其中脆性稀释剂是磷酸氢钙。

3. 权利要求 1 或 2 的药物组合物,其中几乎不溶于水并具有可延展压缩性的第二稀释剂是微晶纤维素。

4. 权利要求 1 的药物组合物,其包括:

(a) 1 到 70 份的 ZD6474 或其可药用盐;

(b) 1 到 96 份的脆性稀释剂;和

(c) 0.1 到 20 份的几乎不溶于水并具有可延展压缩性的第二稀释剂;

其中所有份数均是重量份并且 (a)+(b)+(c) 份数的总和等于 100。

5. 权利要求 4 的药物组合物,其中所述 ZD6474 或其可药用盐的存在量为 5 到 50 份。

6. 权利要求 4 的药物组合物,其中所述脆性稀释剂的存在量为 10 到 70 份。

7. 权利要求 4-6 之任一项的药物组合物,其中所述第二稀释剂的存在量为 1 到 15 份。

8. 权利要求 4-6 之任一项的药物组合物,其中脆性稀释剂是磷酸氢钙,并且几乎不溶于水并具有可延展压缩性的第二稀释剂是微晶纤维素。

9. 权利要求 7 的药物组合物,其中脆性稀释剂是磷酸氢钙,并且几乎不溶于水并具有可延展压缩性的第二稀释剂是微晶纤维素。

包含 ZD6474 的药物组合物

[0001] 本发明涉及药物组合物 ;特别涉及含 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物 ;涉及制备所述药物组合物的方法 ;涉及所述药物组合物在温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用 ;涉及所述药物组合物在生产用于在温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用的药物中的应用 ;和涉及在温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用的方法,所述方法包括给用这种药物组合物。

[0002] 正常的血管生成在包括胚胎发育、伤口愈合和雌性繁殖功能的若干构件的各种过程中起重要作用。不希望的或病理的血管生成与包括糖尿病性视网膜病、银屑病、癌症、类风湿性关节炎、动脉粥样化、卡波西肉瘤和血管瘤的各种疾病有关 (Fan et al,1995, Trends Pharmacol. Sci. 16 :57-66 ;Folkman,1995, Nature Medicine 1 :27-31)。血管渗透性的改变被认为在正常的和病理的生理学过程中都起作用 (Cullinan-Bove et al,1993, Endocrinology 133 :829-837 ;Senger et al,1993,Cancer and Metastasis Reviews,12 :303-324)。已鉴定出具有体外内皮细胞生长促进活性的若干多肽,包括酸性和碱性成纤维细胞生长因子 (aFGF&bFGF) 和血管内皮细胞生长因子 (VEGF)。依靠其受体的有限表达, VEGF 的生长因子活性,与 FGF 的生长因子活性相比,对内皮细胞具有相对的特异性。最近的证据表明 VEGF 是正常的和病理的血管生成二者 (Jakeman et al,1993,Endocrinology, 133 :848-859 ;Kolch et al,1995,Breast Cancer Research and Treatment,36 :139-155) 和血管渗透性 (Connolly et al,1989,J. Biol. Chem. 264 :20017-20024) 的重要刺激物。通过用抗体结合 VEGF 而产生的对 VEGF 作用的拮抗作用可以抑制瘤生长 (Kim et al,1993, Nature 362 :841-844)。

[0003] 受体酪氨酸激酶 (RTKs) 在生物化学信号穿过细胞质膜的传递中很重要。这些跨膜分子的特征性组成是通过质膜内片段与胞内酪氨酸激酶域连接的胞外配体结合域。配体与受体的结合刺激了与受体结合的酪氨酸激酶活性,其导致受体和其它胞内分子二者上的酪氨酸残基的磷酸化作用。酪氨酸磷酸化中的这些改变启动信号级联,导致各种细胞应答。迄今为止,已经鉴定了至少十九种不同的 RTK 亚家族,它们通过氨基酸顺序同源性进行定义。这些亚家族之一目前包括 :fms 样酪氨酸激酶受体,Flt-1 (还称为 VEGFR-1),含有激酶插入区域的受体,KDR (还称为 VEGFR-2 或 Flk-1),和另一种 fms 样酪氨酸激酶受体,Flt-4。这些有关的 RTKs、Flt-1 和 KDR 中的两个已经表明以高亲和力结合 VEGF (De Vries et al, 1992,Science 255 :989-991 ;Terman et al,1992,Biochem. Biophys. Res. Comm. 1992,187 :1579-1586)。VEGF 与在异源细胞中表达的这些受体的结合已表明与细胞蛋白质的酪氨酸磷酸化状态和钙流动的改变有关。

[0004] VEGF 是血管发生和血管生成的关键刺激物。该细胞因子通过诱导内皮细胞增殖、蛋白酶的表达和移动以及随后的细胞机体形成而诱导血管萌芽表型以形成毛细管 (Keck, P. J., Hauser, S. D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., and Connolly, D. T., Science (Washington DC), 246 :1309-1312, 1989 ;Lamoreaux, W. J., Fitzgerald, M. E., Reiner, A., Hastly, K. A., and Charles, S. T., Microvasc. Res., 55 :29-42, 1998 ;Pepper, M. S., Montesano, R., Mandroita, S. J., Orci, L. and Vassalli, J. D., Enzyme Protein, 49 :

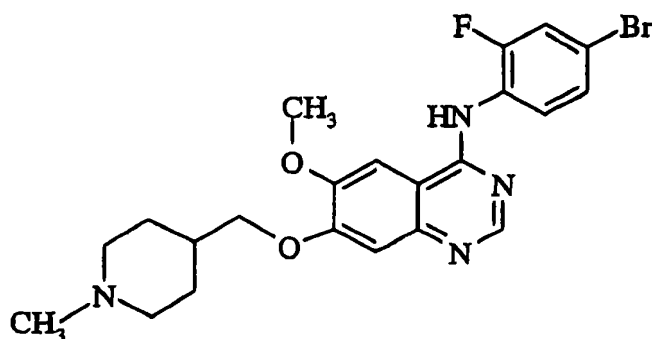
138-162, 1996.)。另外, VEGF 诱导显著的血管渗透性 (Dvorak, H. F., Detmar, M., Claffey, K. P., Nagy, J. A., van de Water, L., and Senger, D. R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107 : 233-235, 1995 ; Bates, D. O., Heald, R. I., Curry, F. E. and Williams, B. J. Physiol. (Lond.), 533 : 263-272, 2001), 促进以病理血管生成为特征的可高度渗透的不成熟的血管网络的形成。

[0005] 已经表明单独的 KDR 的活化足以促进所有对 VEGF 的主要表型应答, 包括内皮细胞增殖、移动、和存活, 以及诱导血管渗透性 (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H. G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H.-J., and Dehio, C., EMBO J., 18 : 363-374, 1999 ; Zeng, H., Sanyal, S. and Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276 : 32714-32719, 2001 ; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B., Zioncheck, T. F., Pelletier, N. and Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276 : 3222-3230, 2001)。

[0006] 作为 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂的喹唑啉衍生物在国际专利申请出版物 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中有述。在 WO 98/13354 和 WO 01/32651 中描述了具有对抗 VEGF 受体酪氨酸激酶 (VEGF RTK) 的活性并同时具有对抗表皮生长因子 (EGF) 受体酪氨酸激酶 (EGF RTK) 的一些活性的化合物。

[0007] ZD6474 是 4-(4-溴代-2-氟代苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉:

[0008]



ZD6474

[0009] ZD6474 属 WO 98/13354 所公开的概括的一般内容之列并在 WO 01/32651 (其中的实施例 2) 中举例说明。ZD6474 是 VEGF RTK 的强力抑制剂并且还具有对抗 EGF RTK 的一些活性。ZD6474 已经表明在按照每日一次口服给药的模型范围内具有广谱抗癌活性 (Wedge S. R., Ogilvie D. J., Dukes M. et al, Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 2001 ; 42 : abstract 3126)。

[0010] 在 WO 98/13354 中, 其中的实施例 77 描述了式 I 化合物的一些药物剂型。在 WO 01/32651 中, 其中的实施例 11 描述了式 I 化合物的相似的药物剂型。WO 01/32651 还描述了用于在 14 天毒性试验中对大鼠剂量给药的化合物的制剂: “化合物通过悬浮在聚氧乙烯 (20) 脱水山梨醇单油酸酯在去离子化水中的 1% (v/v) 溶液中, 通过在 4°C 进行球磨研磨过夜 (至少 15 小时) 进行最初的配制。化合物通过在剂量给药即将开始前搅拌进行再次悬浮”。

[0011] 通常, WO 01/32651 中的式 I 化合物的药物组合物可使用常规赋形剂以常规方法制备。ZD6474 的口服剂型(例如片剂、胶囊、颗粒、小球、锭剂等等)定位用于临床试验和商业用途。

[0012] 在开发口服剂型、特别是片剂的过程中,必须考虑到活性药物成分和任何所给出的赋形剂的机械性能。

[0013] 诸如粉末的材料机械性能可以以下特征进行描述:

[0014] (a) 可通过压痕硬度试验测量的硬度或抗变形能力;

[0015] (b) 塑性变形发生时那点的屈服压力(以 P_y 表示,又称为屈服应力),其通过压紧研究测量;

[0016] (c) 应变率敏感性(SRS),其是从慢速到快速冲压速度得到的屈服压力的增加百分比,可通过压紧研究测量;和

[0017] (d) 弹性模数,其是应力对伸长(应变)的比,可通过制剂领域技术人员公知的各种方法测量。

[0018] 通常,材料可通过它们在压缩力下变形的的方法进行分类,或者通过脆性断裂或通过塑性变形进行分类。脆性材料变形程度与压缩事件(其是所施加的压缩)的速率和持续时间无关,给出这种材料的0%的应变率敏感性。塑性材料的变形与压缩事件的速率和持续时间有关并且通过应变率敏感性描述。

[0019] 当开发口服剂型特别是片剂时,通常使用粉末的混合物:一些具有脆性特征的材料用于使应变率敏感性最小化,一些具有中等塑性特征的材料用于增加在压缩期间可以用来形成结合的表面。

[0020] 在工业制造中使用的压片机通常以比研发中所用速度快得多的速度进行。当压片机的速度增加时,压缩事件的持续时间(其是施加压缩的时间段;又称为保压时间)降低。其对具有所述0%的SRS的脆性材料的压缩没有影响,但是对于变形依赖压缩速率和持续时间的塑性材料而言,更快的压片机通常生成更软的片剂。因此,在制剂过程中使用过量的塑性材料可以对在全规模生产中在更快速度的压片机上的按比例放大生产造成困难。

[0021] ZD6474 是塑性极高的材料,其具有 22MPa 的屈服压力并具有 197% 的极高的应变率敏感性。这使得 ZD6474 的固体口服剂型的配制很困难。例如,在片剂生产中,这些性质可以在得到具有适当硬度的片剂中带来问题,特别是当从在研发中使用的用于少量片剂的较慢速度的压片机(使用相对长时间的压缩事件)按比例放大到在全规模工业制造中使用的较快速度的压片机(使用较短的压缩事件)中。

[0022] 为了抵消药物如 ZD6474 的可塑性,本领域的技术人员通常设法用大量的补充性赋形剂如脆性赋形剂“稀释”所述物质。然而,这限制了在制剂中可实现的药物负荷,即,制剂中的活性成分的百分比,并且可产生难以吞咽的非常大的片剂。

[0023] 在 ZD6474 的初期试验制剂中使用标准的脆性填料重质碳酸镁来抵消 ZD6474 的可塑性和高应变率敏感性。试验制剂包括:

[0024] ZD6474100 毫克片剂芯(碳酸镁制剂)的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	100.0	活性剂
重质碳酸镁	262.8	稀释剂
羟丙基甲基纤维素(HPMC 606)	16.0	粘合剂
交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol)	16.0	崩解剂
十二烷基硫酸钠(SLS)	1.2	润湿剂
硬脂酸镁	4.0	润滑剂
总压缩重量	400.0 mg	

[0025] 遗憾的是,碳酸镁制剂不具有片剂配制时所需的崩解和溶出性质,因为该制剂在高湿度(75%相对湿度)和高温(40℃)条件下储存时,发现片剂具有非常长的崩解时间(大于30分钟)并且在溶出试验中失败。

[0026] ZD6474的水溶性很差(在25℃为0.033mg/ml),并且根据英国药典2001-2002分类系统(参见下表1),其可被称为“几乎不可溶”或“不可溶”的化合物。通常,当配制几乎不可溶的药物时,引入可溶的稀释剂以增加溶出速率。为了改善ZD6474的溶出,使用易溶的稀释剂(乳糖一水合物)制备了其它的制剂。选择乳糖一水合物是因为其是易溶填料并且还因为其具有19.4%的较低应变率敏感性因此还是较脆的填料。该试验制剂包括:

[0027] ZD6474200毫克片剂芯(乳糖一水合物制剂)的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	200.0	活性剂
乳糖一水合物(450目)	356.2	稀释剂
交联羧甲基纤维素钠(Ac-di-sol)	24.0	崩解剂
聚维酮	12.0	粘合剂
十二烷基硫酸钠	1.8	润湿剂
硬脂酸镁	6.0	润滑剂
总量	600.0	

[0028] 在生产乳糖一水合物制剂和进行稳定性试验时,人们注意到,尽管可实现足够的崩解和溶出,但是片剂是软的,具有较差的外观,并且被后续加工和操作所破坏。在开发中使用较慢的压片机时发现这些问题;在按比例放大到较快速度的压片机上时将加重这些问题。另外,使用该制剂可实现最大的药物负荷,但是生产的不发生“顶裂”(cap)的片剂为33%。希望药物负荷尽可能高以使单个片剂的尺寸最小化。

[0029] 为了设法解决单一制剂的可塑性和溶出性问题,生产了另外的制剂,其包括脆性填料以改善压缩性并包括易溶填料以改善崩解和溶出性质。

[0030] 对于该种制剂,使用的脆性填料是磷酸氢钙,使用的易溶填料是乳糖一水合物。该试验制剂包括:

[0031] ZD6474400毫克片剂芯(磷酸钙/乳糖一水合物制剂)的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	400.0	活性剂
磷酸氢钙	317	稀释剂
乳糖一水合物	200	稀释剂
淀粉羟乙酸钠	50	崩解剂
聚维酮	20	粘合剂
十二烷基硫酸钠	3	润湿剂
硬脂酸镁	10	润滑剂
总量	1000.0mg	

[0032] 然而,当在高湿度(75%相对湿度)和高温(70℃)下储存时,该制剂也具有延长的崩解和溶出时间(参见图1)。

[0033] 本发明的目的是提供 ZD6474 的药物组合物,其具有所要求的良好压缩性、必要的硬度、抗易碎性,并且还具有所要求的良好崩解和溶出性质,这使得可具有高的药物负荷,并且当制成片剂时不发生顶裂。

[0034] 优选的 ZD6474 的药物组合物是 ZD6474 的固体口服剂型,特别是 ZD6474 的片剂。

[0035] 令人惊讶地是,我们目前发现:具有脆性填料作为基本赋形剂以及具有几乎不可溶并有可延展压缩性的第二填料的 ZD6474 的制剂具有特别有利的性质。人们将预料到几乎不可溶的填料将比易溶填料(例如乳糖一水合物)给出延长的崩解和溶出时间,并且人们将预料到对 ZD6474 的制剂添加另外的延展性材料将不利于压缩性。然而,我们意想不到地和令人惊讶地发现对包括脆性填料的 ZD6474 制剂添加具有较高 SRS 的可延展性第二填料得到改善的就硬度和抗顶裂而论的压缩性。

[0036] 图 1 表示本发明实施例中的 ZD6474 片剂(含磷酸氢钙和微晶纤维素(mcc))和上述的磷酸钙/乳糖一水合物制剂在 70℃/75%相对湿度(RH)下储存 7 天之前和之后的溶出曲线的比较(所示实施例为对 100mg 变种而言)。

[0037] 所述数据表明含有几乎不可溶的微晶纤维素的制剂更迅速溶出并且在高温高湿度条件下储存后更稳定。

[0038] 根据本发明,提供了包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂和几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂的药物组合物。

[0039] 脆性稀释剂或填料优选为含有钙或镁的无机化合物,如磷酸氢钙、磷酸钙、无水磷酸钙、碳酸钙、硫酸钙或氧化镁。

[0040] 在本发明的一个方面,脆性稀释剂是磷酸氢钙。

[0041] 在本发明的另一个方面,脆性稀释剂是磷酸钙。

[0042] 具有可延展压缩性的几乎不可溶的稀释剂或填料包括微晶纤维素(mcc)、淀粉、乙基纤维素和羧甲基纤维素。

[0043] 在本发明的一个方面,具有可延展压缩性的几乎不可溶的稀释剂是微晶纤维素。

[0044] ZD6474 或其可药用盐与脆性填料的重量比适当地为 1 : 0.5 到 1 : 7,例如 1 : 1

到 1 : 6,更特别为 1 : 1 到 1 : 4,还更特别为 1 : 1 到 1 : 2。

[0045] 具有可延展压缩性的几乎不可溶的填料与脆性填料的重量比适当地为 1 : 3 到 1 : 12,例如 1 : 3.5 到 1 : 10,更特别为 1 : 4 到 1 : 4.5。

[0046] 药物组合物适当地包含,例如基于组合物总重量的 20 到 80 重量%,特别是 30 到 55 重量%,更特别是 40 到 50 重量%,尤其是 40 到 45 重量%的脆性稀释剂。

[0047] 药物组合物适当地包含,例如基于组合物总重量的 0.1 到 30 重量%,特别是 2 到 15 重量%,更特别是 3 到 12 重量%,尤其特别是 4 到 11 重量%,再特别是 5 到 10 重量%的具有可延展压缩性的几乎不可溶的稀释剂。

[0048] 本发明的药物组合物有利地以单位剂型存在。ZD6474 通常以在每平方米动物身体面积为 5-5000mg 的范围内,即,约 0.1-100mg/kg 的范围内以单位剂量对温血动物给用。设想到在例如 1-100mg/kg,优选 1-50mg/kg 范围内的单位剂量并且其通常提供治疗有效的剂量。诸如片剂或胶囊的单位剂型通常含有例如 1-500mg 的活性成分,优选 40-400mg 的活性成分。

[0049] 因此所述组合物可以含有 1mg 到 500mg 的 ZD6474 或其可药用盐。ZD6474 或其可药用盐的适当的量包括例如 1、10、50、100、150、200、250、300、350、400、450 或 500mg,根据所需剂量和药物组合物的特定形式而定。在本发明的一个方面,药物组合物含有 50、100、150、200、300 或 400mg 的 ZD6474 或其可药用盐。

[0050] ZD6474 或其可药用盐通常以药物组合物的 1 到 99 重量%,适当为 1 到 70 重量%,例如 5 到 65 重量%,特别是 10 到 60 重量%的量存在。

[0051] 根据本发明的另一个方面,提供了一种包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂和崩解剂的药物组合物。

[0052] 适当的崩解剂包括制剂领域已知的那些,如在 *The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, eds Rowe, R. C. et al, Pharmaceutical Press, 2003* 中所列举的那些崩解剂。优选的崩解剂包括淀粉羟乙酸钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和淀粉。

[0053] ZD6474 或其可药用盐与崩解剂的适当的重量比为 2 : 1 到 20 : 1,特别是 3 : 1 到 15 : 1,更特别是 4 : 1 到 10 : 1,还更特别是 6 : 1 到 9 : 1。

[0054] 药物组合物将适当地含有 0.01 到 10 重量%,例如 1 到 8 重量%,特别是 2 到 7 重量%,更特别是 3 到 6 重量%的崩解剂。

[0055] 其它的附加赋形剂可任选被引入到本发明的药物组合物中。附加赋形剂包括例如粘合剂、润湿剂和润滑剂。

[0056] 根据本发明的另一个方面,提供了一种包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂、崩解剂以及一种或多种润湿剂、粘合剂和润滑剂的药物组合物。

[0057] 根据本发明的另一个方面,提供了一种包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂、崩解剂以及一种或多种润湿剂、粘合剂和润滑剂的口服给药用的固体药物组合物。

[0058] 一种或多种粘合剂将适当地以 0.5 到 50 重量%,例如 1 到 10 重量%的量存在。

[0059] 一种或多种润湿剂将适当地以 0.01 到 10 重量%,例如 0.01 到 1 重量%的量存在。

[0060] 一种或多种润滑剂将适当地以 0.1 到 10 重量%,例如 0.5 到 1.5 重量%的量存在。

[0061] 其它的附加赋形剂可被加入,包括防腐剂、稳定剂、抗氧化剂、二氧化硅流动调节剂、抗粘着剂或助流剂。

[0062] 本发明的特定的药物组合物包括:

[0063] (a)1 到 70(特别是 5 到 50) 份的 ZD6474 或其可药用盐;

[0064] (b)1 到 96(特别是 10 到 70) 份的脆性稀释剂;和

[0065] (c)0.1 到 20(特别是 1 到 15) 份的几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂;

[0066] 其中所有份数均是重量份并且 (a)+(b)+(c) 份数的总和等于 100。

[0067] 本发明的另一个特定的药物组合物包括:

[0068] (a)1 到 70(特别是 5 到 50) 份的 ZD6474 或其可药用盐;

[0069] (b)1 到 96(特别是 10 到 70) 份的脆性稀释剂;

[0070] (c)0.1 到 20(特别是 1 到 15) 份的几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂;

[0071] (d)0.1 到 12(特别是 1 到 10) 份的崩解剂;

[0072] (e)0 到 5(特别是 0 到 2) 份的润湿剂;

[0073] (f)0.01 到 8(特别是 0.05 到 5) 份的粘合剂;和

[0074] (g)0.01 到 8(特别是 0.05 到 5) 份的润滑剂;

[0075] 其中所有份数均是重量份并且 (a)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f)+(g) 份数的总和等于 100。

[0076] 当本发明的药物组合物是固体剂型如片剂、小球或颗粒时,所述固体组合物任选进一步包括适当的包衣,例如薄膜包衣。包衣可用于提供保护例如防止湿气侵入或由光导致的降解、用于使制剂着色、或改善或控制 ZD6474 从制剂的释放。

[0077] 根据本发明的一个方面,提供了一种包括芯和包衣的药物组合物,所述芯包括 ZD6474 或其可药用盐、脆性稀释剂以及几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂。

[0078] 术语“良好的压缩性”是涉及粉状组分物质或混合物的机械性能。具有良好压缩性的物质将在压缩力下固结形成具有必需硬度的“压紧体”,它在机械搅拌期间不易于破坏、不易于顶裂、并且在应变率较高的较高加工速率下可形成,并且压缩所需的时间更短。

[0079] 术语“必需硬度”是指在后续的加工和运输过程中防止压紧体被破坏的足够的机械强度。其与片剂的尺寸有关并且当以千磅(kp)为单位计量时,其通常为 $0.8 \times$ 片剂直径(mm),优选至少为 $1 \times$ 片剂直径,更优选至少为 $1.1 \times$ 片剂直径,特别至少为 $1.2 \times$ 片剂直径,尤其是至少 $1.3 \times$ 片剂直径。硬度越大,则片剂越坚固,但是在硬度非常高时,崩解时间可能过长。

[0080] 术语“顶裂”是指在压缩材料以形成片剂的过程中或在后续的加工和/或操作过程中盘形碟状物从片剂的顶面或底面完全或部分分离。顶裂在 Carstensen, J. T., Solid pharmaceuticals:mechanical properties and rate phenomena., Academic press, New York(1980) 和在 Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms:Tablets.Vol 1.Ed Liebermann and Lachmann, Pub. Marcel Dekker, New York(1980) 中有述。

[0081] 术语“脆性”是指当经历机械搅拌(例如在加工、操作或运输期间)片剂表面被破坏和/或出现裂缝或破损迹象的现象。

[0082] 术语“崩解”是指当接触流体时片剂破碎形成其成分粒子的过程。

[0083] 术语“适当的崩解时间”是指例如，崩解时间小于 12 分钟，有利地小于 10 分钟，方便地小于 9 分钟，优选小于 8 分钟，更优选小于 7 分钟，特别优选小于 6 分钟，更特别是小于 5 分钟，尤其是小于 4 分钟。

[0084] 术语“溶出”是指药物粒子溶出的过程。为了药物被吸收，药物必需首先在吸收位置溶于流体中。

[0085] 术语“高药物负荷”是指高剂量的片剂，如大于 300mg，可被制成患者可吞咽的尺寸。例如，40% ZD6474 的药物负荷产生直径为 11mm、压缩重量（即片剂总量）为 500mg 的 200mg 片剂。

[0086] 作为在“脆性稀释剂”中的术语“脆性”是指该物质具有大于 300MPa 的屈服压力 (Py) 和 / 或 0 到 10% 的应变率敏感性。

[0087] 作为在“可延展压缩性”中的术语“可延展”是指物质具有的屈服压力小于 150MPa、优选小于 120MPa、特别是小于 100MPa，和 / 或具有的应变率敏感性为 10 到 150%，优选 10 到 100%，特别是 30 到 80%。

[0088] 术语“易溶的”和“几乎不可溶的”在英国药典 2001-2002 中描述并用于描述可溶于在 15-25°C 温度下的水中的溶质（物质）的量。整套定义如下表 1 所示。

[0089] 表 1 水溶性定义

描述性术语	每克溶质的近似 水体积(毫升)	毫克/毫升(mg/ml)
极易溶	低于 1	> 1000
易溶	1-10	100-1000
可溶	10-30	33.3-100
少量溶	30-100	10-33.3
微溶	100-1000	1-10
极微溶	1000-10000	0.1-1
几乎不可溶或不可溶	大于 10000	<0.1

[0090] 本发明涉及包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物。

[0091] 用于药物组合物中的 ZD6474 的盐将是可药用盐，但是其它的盐可用于 ZD6474 及其可药用盐的生产。这种盐可使用提供可药用的阳离子的无机碱或有机碱形成。使用无机碱或有机碱形成的这种盐包括例如碱金属盐如钠或钾盐，碱土金属盐如钙或镁盐，铵盐或例如与甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、哌啶、吗啉或三（2-羟乙基）胺形成的盐。

[0092] ZD6474 可根据用于制备 ZD6474 的任何已知方法合成。例如，ZD6474 可根据 WO 01/32651 中所述的任一方法合成；例如，根据 WO01/32651 的实施例 2(a)、2(b) 和 2(c) 中所述的那些方法合成。

[0093] ZD6474 的无水游离碱优选用于制备本发明的药物组合物。

[0094] 本发明的药物组合物可通过常规的湿法造粒或干法混合、压制和然后任选如果需要

要包衣使用薄膜包衣法而制备。

[0095] 根据本发明,提供了一种制备包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物的方法,包括:

[0096] (a) 将 ZD6474、脆性稀释剂、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂,和任选的其它赋形剂混合,以生产均一的混合物;

[0097] (b) 在搅拌下向粉末中添加适当的液体,直到获得适当的湿物质;

[0098] (c) 干燥混合物。

[0099] 根据本发明,提供了一种制备包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物的方法,包括:

[0100] (a) 在适当的容器如高剪切制粒机中,将 ZD6474、脆性稀释剂如磷酸氢钙、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂如微晶纤维素,和任选的其它稀释剂如交聚维酮和聚维酮混合在一起,以得到均一的混合物;

[0101] (b) 在搅拌下向粉末中添加适当的液体,直到获得适当的湿物质;

[0102] (c) 使湿粒子通过适当的筛以除去大粒子;

[0103] (d) 干燥混合物;

[0104] (e) 将如此形成的干粒子通过其它的筛并将该混合物与适当的润滑剂如硬脂酸镁混合。

[0105] 得到的粉末可压制成片剂芯,然后如果需要,可使用常规的盘式包衣机对其进行包衣。可通过将各包衣成分的水悬浮液喷雾到片剂芯上施加薄膜包衣。

[0106] 根据本发明,提供了制备包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物的另一个方法,包括:在适当的容器中,将 ZD6474、脆性稀释剂如磷酸氢钙、几乎不可溶并具有可延展压缩性的第二稀释剂如微晶纤维素,和任选的其它稀释剂如交聚维酮和聚维酮混合在一起,以得到均一的混合物;

[0107] 将如此形成的干粉压制成为片剂芯。

[0108] 或者,可将粉末通过干法造粒技术如碾压粉料挤粒形成颗粒,并将得到的颗粒压制成片剂芯。

[0109] 可将配制的药物组合物制成片剂或颗粒或胶囊并且可使用以下详细描述的方法进行试验。

[0110] 溶出试验方法

[0111] ZD6474 片剂的溶出使用表 2 所述方法进行试验。使用了在 45 分钟 $Q = 75\%$ 的暂行评价标准,其中 Q 是 ZD6474 在给定时间释放的百分比。

[0112] 表 2

设备	: 美国药典设备-特氟隆覆膜桨, 透明玻璃溶出罐, 六个最低位置. 美国药典 (United States Pharmacopoeia) 方法 II(桨式)
平均体积	: 1000 ml
溶出介质	: 0.5% 十二烷基硫酸钠(SLS)溶液
搅拌速度	: 100 rpm
温度	: 37.0℃ ± 0.5℃
取样体积	: 10 ml
取样时间	: 15, 30, 45, 60 分钟*

[0113] * 使用附加的 5、10 和 90 分钟的时间点用于方法或配制有所改变的片剂。

[0114] 溶出介质的制备

[0115] 通过将 100 克的月桂基硫酸钠 (aka 十二烷基硫酸钠) 溶于 2 升的水中并持续搅拌约 30 分钟制备二升的 5% 的 SLS 介质。然后通过将 5% 的 SLS 介质稀释 10 倍, 如将 2 升 5% 的 SLS 用水稀释到 20 升, 得到 20 升的 0.5% 的 SLS 介质而制备适量的 0.5% 的 SLS 介质。

[0116] 崩解试验方法

[0117] 根据欧洲药典 (European Pharmacopoeia, Ph Eur 2002) 中所述的试验 A, 使用水作为浸液并省略盘的使用测量 6 个单个片的崩解时间。记录了所有 6 个片的崩解时间 (分钟)。

[0118] 当出现以下现象时认为崩解完成:

[0119] (i) 在筛网上无残留, 或

[0120] (ii) 如有残留, 其由没有明显坚硬的未润湿的芯的软块构成, 或

[0121] (iii) 仅留有包衣的碎片。

[0122] 如果所有 6 个片均在 30 分钟内崩解则片剂通过崩解试验。

[0123] 如果任何片在 30 分钟内未崩解, 则使用 0.1M 的 HCl 作为崩解介质对另外 6 个片重复进行试验。

[0124] 屈服压力试验方法

[0125] 通过将材料在使用单纯单轴锯齿位移 / 时间曲线的粉料挤粒模拟器中压缩并测量相应的力来测量材料的屈服压力。粉料挤粒模拟器装备有 10mm 的平面冲压机, 材料在特定的冲压速度下压缩到零孔隙度。处理所产生的力 / 位移数据, 得到 Heckel 曲线, 屈服压力等于 Heckel 曲线的直线部分的倒数。该试验可在不同的冲压速度下进行以测量按比例放大对材料变形特性的影响。

[0126] Heckel 方程

$$[0127] \quad \ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

[0128] 其中 K 和 A 是从曲线的斜率和截距获得的常数,

[0129] D 是在压力 P 下的相对密度。

[0130] (参见:Roberts, R. J. and Rowe, R. C., The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37(1985)377-384)。

[0131] 应变率敏感性 (SRS)

[0132] 使用在快速 (300mms^{-1}) 和慢速 (0.033mms^{-1}) 冲压速度下计算的材料的平均屈服应力 (P_y) 计算材料的应变率敏感性。

$$[0133] \quad \text{SRS} = \frac{P_{y300} - P_{y0.033}}{P_{y0.033}} \times 100$$

[0134] (参见:Rowe, R. C., Roberts, R. J., Chapter 1, pg 34 in Advances in Pharmaceutical Sciences. Eds Ganderton, Jones, McGinity. Vol. 7 1995)。

[0135] 硬度试验方法 (300 毫克片剂)

[0136] 使用 Schleuniger 硬度试验机 6D 型或等效物测量随机选自一批料中的 15 个单个片的硬度。沿每个片的直径测量每个片的硬度。平均硬度记录为是千磅 (kP)。

[0137] 脆性试验方法

[0138] 将 20 个片精确称重并置于转鼓 (Copley TA-10 或等效物) 中。转鼓旋转 100 次并取出片。除去片上的松散灰状物并再次称重所述片。用质量损失表示脆性, 并且以初始质量的百分数计算。

[0139] 本发明的药物组合物优选配制成片剂, 但是也可配制成其它剂型: 适于口服给药的剂型 (例如小球、颗粒、锭剂、硬或软胶囊、可分散性粉剂或颗粒); 或用于阴道或直肠给药的剂型 (例如阴道栓或栓剂)。

[0140] 如上所述, 用于特定疾病状态的治疗或预防性治疗所需的 ZD6474 的剂量大小将根据治疗主体、给药途径和治疗的疾病的严格程度而定。优选使用 1-50mg/kg 的日剂量。然而, 日剂量将根据治疗的主体、具体给药途径和治疗的疾病的严重程度而改变。因此, 可由治疗特定患者的医师来确定最佳的剂量。

[0141] 根据本发明的其它方面, 提供了如上所述的本发明的包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物, 其用于治疗人或动物体的治疗方法中。

[0142] 本发明的药物组合物抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶活性并因此对它们的抗血管生成作用和 / 或他们能降低血管渗透性的能力感兴趣。

[0143] 本发明的另一方面是如上所述的用作药物的本发明的包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物, 方便地, 上述的本发明的包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物用作在温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用的药物。

[0144] 因此, 根据本发明的另一个方面, 提供了上述的本发明的包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物在制备药物中的应用, 所述药物在温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用。

[0145] 根据本发明的另一个特征, 提供了在需要这种治疗的温血动物如人中产生抗血管生成和 / 或降低血管渗透性的作用的方法, 包括对所述动物给用有效量的上述的本发明的包括 ZD6474 或其可药用盐的药物组合物。

[0146] 如上所述, 对本文定义的本发明的药物组合物感兴趣的是它们的抗血管生成和 / 或血管渗透性作用。血管生成和 / 或血管渗透性增加存在于各种各样的疾病状态中, 包括癌症 (包括白血病性贫血、多发性骨髓瘤和淋巴瘤)、糖尿病、银屑病、类风湿性关节炎、卡

波西肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样化、动脉再狭窄、自身免疫疾病、急性炎症、淋巴水肿、子宫内膜异位症、功能失调性子宫出血和具有视网膜器官增殖的眼疾病,包括年龄相关性黄斑变性。预期本发明的药物组合物特别用于预防和治疗诸如癌症和卡波西肉瘤的疾病。特别地,预期本发明的药物组合物可有利地减慢原发性和复发性实体瘤的生长,例如,结肠瘤、胰腺瘤、膀胱瘤、乳瘤、前列腺瘤、肺癌和皮肤瘤。更特别地,预期本发明的药物组合物有利地减慢结肠直肠癌和肺癌中的瘤生长,例如间皮瘤和非小细胞肺癌(NSCLC)。更具体而言,预期本发明的药物组合物抑制任何形式的与 VEGF 有关的癌症,包括白血病性贫血、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等,例如,用于抑制与 VEGF 有关的那些原发性和复发性实体瘤生长、特别是那些其生长和扩散显著地依赖于 VEGF 的瘤,包括例如某些瘤:结肠(包括直肠)瘤、胰腺瘤、膀胱瘤、乳瘤、前列腺瘤、肺癌、外阴瘤、皮肤瘤,特别是 NSCLC。

[0147] 在本发明的另一个方面,预期本文定义的本发明的药物组合物抑制与 VEGF 有关的原发性和复发性实体瘤的生长,特别是那些其生长和扩散显著依赖 VEGF 的瘤。

[0148] 在本发明的另一个方面,预期本文定义的本发明的药物组合物抑制那些与 VEGF 和 EGF 都有关的原发性和复发性实体瘤的生长,特别是那些其生长和扩散显著依赖于 VEGF 和 EGF 的瘤。

[0149] 本文定义的本发明的药物组合物可作为单一治疗给用,或者,除了本发明的组合物之外,还可包括一种或多种其它的物质和/或治疗。这些组合的治疗可通过治疗的各个部分的同时、顺序或独立给用完成。在临床肿瘤学领域,使用各种形式治疗的组合来处置各个癌症患者是常用实践。在临床肿瘤学中,这种组合治疗的其它一种或多种部分除了以上定义的抗血管生成和/或血管渗透性降低处置之外,还可以是手术、放疗或化疗。

[0150] 可在给用本文所述的药物组合物之前、同时或之后进行部分或全部瘤切除的步骤。

[0151] 任选与本文所述的本发明的药物组合物一起使用的其它化疗剂包括在 WO 01/32651 中所述的那些,其并入本文作为参考。这种化疗可以包括五种主要类别的治疗剂:

[0152] (i) 其它抗血管生成剂,包括血管靶标剂;

[0153] (ii) 细胞生长抑制剂;

[0154] (iii) 生物反应调节剂(例如干扰素);

[0155] (iv) 抗体(例如依决洛单抗);和

[0156] (v) 抗增殖药/抗肿瘤药及其组合,如用在临床肿瘤学中的;以及其它类型的药剂为:

[0157] (vi) 反义治疗;

[0158] (vii) 基因疗法;和

[0159] (ix) 免疫疗法。

[0160] 本发明通过以下非限制性实施例进行说明:

[0161] 实施例 1

[0162] ZD6474 300mg 包衣片剂(16mm×7.8mm 枕形)

成分	mg/片	功能
片剂芯		
ZD6474	300.0	活性剂
磷酸氢钙¹	315	稀释剂
微晶纤维素²	75	稀释剂
交聚维酮³	37.5	崩解剂
聚维酮⁴	15	粘合剂
硬脂酸镁⁵	7.5	润滑剂
总量	750.0mg	
片剂包衣		
羟丙基甲基纤维素⁶	14.7 mg	成膜剂
聚乙二醇 300⁷	3.0 mg	增塑剂
二氧化钛⁸	4.8 mg	遮光剂

[0163] 附注：在实施例 1 中使用以下赋形剂：

[0164] Calipharm[®] 磷酸氢钙 (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, France)。

[0165] Avicel[®] 微晶纤维素 (出自 FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, USA)。

[0166] Polyplasdone[®] 交聚维酮 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。

[0167] Plasdone[®] 聚维酮 K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA)。

[0168] 硬脂酸镁, 出自 Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA。

[0169] HPMC 606 Grade 2910, 6cP 动态粘度 (在 20℃ 水中在 2% w/v 测得), 出自 Shin Etsu)。

[0170] 聚乙二醇 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn UK)。

[0171] 二氧化钛和一部分的 HPMC606, 以 White Speedpaste 30001, Ansteads [地址] 或 Opaspray White M-1-28813, 由 Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK 提供。

[0172] 通过常规的湿法造粒、压制和薄膜包衣法制备实施例 1 的制剂。在高剪切制粒机中将 ZD6474、磷酸氢钙、微晶纤维素、交聚维酮和聚维酮一起混合 5 分钟得到均一的混合物。然后将 34% w/w 的净化水添加到粉末中并总计搅拌 6 分钟以得到适当的湿物质。将湿粒子通过适当的筛以除去大粒子, 然后干燥。然后使干粒子通过另外的筛并与 1% w/w 预研磨的硬脂酸镁混合 2.5 分钟。得到的粒子压制成片剂芯, 然后使用常规的盘式包衣机对其进行包衣。可通过将羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇 300 和二氧化钛的水悬浮液喷雾到片剂芯上形成薄膜包衣。

[0173] 实施例 1 制剂的片剂使用高速旋转压片机压制并使用上面所述方法进行试验。产生如下结果。

[0174] 压制片的平均硬度是 37.2kp, 20 个片的平均脆性是 0.13%。在这些片剂生产过程中没有观察到片剂缺陷 (包括顶裂)。

[0175] 片剂的平均崩解时间是 6 分钟。ZD6474300mg 白色薄膜包衣 (WFC) 片在 37°C 的 0.5% 的十二烷基硫酸钠中在高温和高湿度下储存 (在 HDPE 瓶子中) 之前和之后的溶出曲线如图 2 所示。

[0176] 在 HDPE 瓶子中在 40°C /75% 相对湿度 (RH) 下储存长达 6 个月后, 片剂的溶出曲线没有观察到显著变化。

[0177] 实施例 2

[0178] ZD6474 400 毫克片剂芯 (磷酸氢钙 / 微晶纤维素) (19mm×10mm 椭圆形) 的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	400.0	活性剂
磷酸氢钙	417	稀释剂
微晶纤维素	100	稀释剂
淀粉羟乙酸钠	50	崩解剂
聚维酮	20	粘合剂
十二烷基硫酸钠	3	润湿剂
硬脂酸镁	10	润滑剂
重量	1000.0mg	

[0179] 类似于上述过程, 通过常规的湿法造粒、压制和薄膜包衣法制备实施例 2 的制剂。在 148MPa 下压制的片的硬度为 29.9kp。这些片的崩解时间是 5.4 分钟。在这些片剂生产过程中没有观察到片剂缺陷 (包括顶裂)。

[0180] 实施例 3

[0181] ZD6474 400 毫克片剂芯 (磷酸钙 / 微晶纤维素) (19mm×10mm 椭圆形) 的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	400.0	活性剂
磷酸钙	417	稀释剂
微晶纤维素	100	稀释剂
淀粉羟乙酸钠	50	崩解剂
聚维酮	20	粘合剂
十二烷基硫酸钠	3	润湿剂
硬脂酸镁	10	润滑剂
总量	1000.0mg	

[0182] 通过常规的湿法造粒、压制和薄膜包衣法制备实施例 3 的制剂。使用以每小时 100,000 片运转的高速旋转压片机压制片剂,然后根据上述方法进行试验。

[0183] 在 133MPa 粉料挤粒压力下压制的片剂的平均硬度是 27.3kp。在这些片剂生产过程中没有观察到片剂缺陷(包括顶裂)。在 133MPa 下压制的片剂的平均崩解时间是 4.4 分钟。

[0184] 实施例 4

[0185] ZD6474 400 毫克片剂芯(磷酸氢钙/预凝胶淀粉)(19mm×10mm 椭圆形)的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	400.0	活性剂
磷酸氢钙	417	稀释剂
预凝胶淀粉	100	稀释剂
淀粉羟乙酸钠	50	崩解剂
聚维酮	20	粘合剂
十二烷基硫酸钠	3	润湿剂
硬脂酸镁	10	润滑剂
总量	1000.0mg	

[0186] 类似于上述过程,通过常规的湿法造粒、压制和薄膜包衣法制备实施例 4 的制剂。在 142MPa 下压制的片的硬度是 24.5kp。这些片的崩解时间是 4.9 分钟。在这些片剂生产过程中没有观察到片剂缺陷(包括顶裂)。

[0187] 实施例 5

[0188] ZD6474 200 毫克片剂芯(磷酸氢钙/微晶纤维素)(11mm 圆形)的组成

成分	mg/片	功能
ZD6474	200.0	活性剂
磷酸氢钙	233.5	稀释剂
微晶纤维素	25	稀释剂
淀粉羟乙酸钠	25	崩解剂
聚维酮	10	粘合剂
十二烷基硫酸钠	1.5	润湿剂
硬脂酸镁	5	润滑剂
总量	500.0mg	

[0189] 类似于上述过程,通过常规的湿法造粒、压制和薄膜包衣法制备实施例 5 的制剂。在 150MPa 下压制的片的硬度是 17.4kp。这些片的崩解时间是 4.0 分钟。在 150MPa 压制压力下生产这些片剂的过程中没有观察到片剂缺陷(包括顶裂)。在高压制压力(大于 200MPa)下观察到一些顶裂现象。

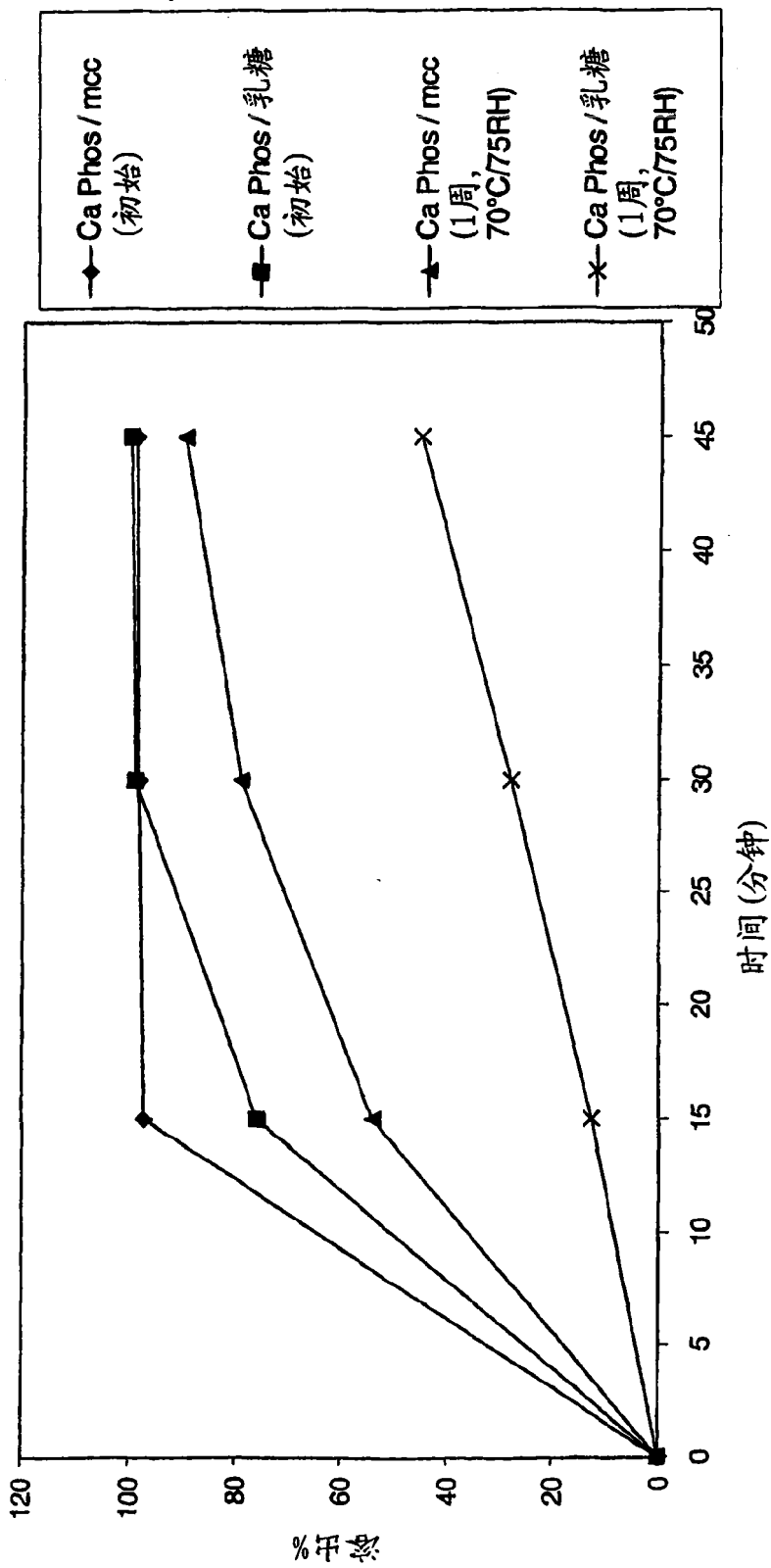


图 1

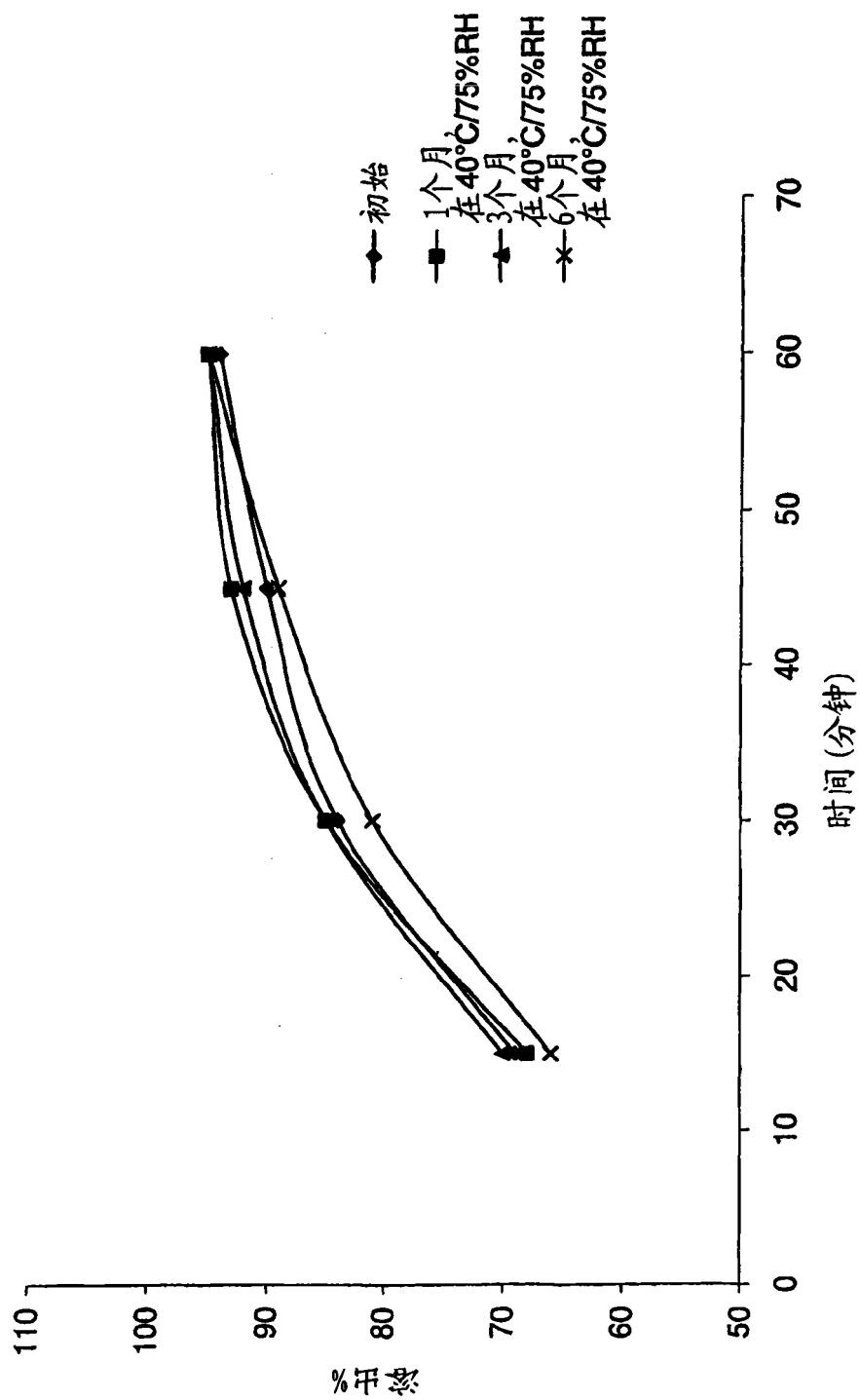


图 2