

(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
2018 年 5 月 31 日 (31.05.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/095403 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/112829

(22) 国际申请日: 2017 年 11 月 24 日 (24.11.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201611053170.1 2016 年 11 月 25 日 (25.11.2016) CN

(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)。

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU
HENG RUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国
江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(72) 发明人: 丁欢 (DING, Huan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张代美 (ZHANG, Daimei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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,

(54) Title: PYRIDONE DERIVATIVE PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 一种吡啶酮类衍生物药物组合物及其制备方法

(57) Abstract: Provided in the present invention are a pyridone derivative pharmaceutical composition and a preparation method thereof. In particular, provided in the present invention are a pharmaceutical composition containing a pyridone derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof and the preparation method thereof. The pharmaceutical composition comprises an active ingredient 2-((2-fluoro-4-iodophenyl)amino)-1-methyl-4-((6-methylpyridin-3-yl)oxo)-6-carbonyl-1,6-dihydropyridine-3-formamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and hydroxypropyl methylcellulose, and the pharmaceutical composition has good dissolution.

(57) 摘要: 本发明提供了一种吡啶酮类衍生物药物组合物及其制备方法。具体而言, 本发明提供了一种含有吡啶酮类衍生物或其可药用盐的药物组合物及其制备方法, 所述的药物组合物包含活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐, 和羟丙甲纤维素, 该药物组合物具有良好的溶出度。

WO 2018/095403 A1

一种吡啶酮类衍生物药物组合物及其制备方法

技术领域

5 本发明属于药物制剂领域，具体涉及一种含有 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐的药物组合物及其制备方法。

背景技术

10 黑色素瘤是最具有侵略性类型的皮肤癌，是来自皮肤疾病的主要死亡病因。美国国家癌症研究所估计，2013 年，76690 美国人将被诊断患有黑色素瘤，而 9480 人将死于此病。约半数的黑色素瘤患者带有突变的 BRAF 蛋白激酶基因，该异常突变能促使黑色素瘤生长和扩散，而 V600 占其中的多数。遗憾的是在 2011 年之前，采用细胞毒素达卡巴嗪化疗是治疗恶性黑色素瘤的主要疗法。达卡巴嗪是一种 DNA 烷基化制剂，不仅副作用大，而且应答率只有 10% 左右，1 年生存率大约只有 36%。2011 年 Yervoy 和 Zelboraf 两个突破性新药的上市改变了黑色素瘤的治疗现状。2013 年 5 月 29 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准葛兰素史克 (GSK) 新药 Mekinist (trametinib) 用于晚期或不可切除黑色素瘤的治疗。Mekinist 为首个 MEK 抑制剂，作为一种单药口服片剂，适用于携带 BRAF V600E 或 V600K 突变的手术不可切除性黑色素瘤或转移性黑色素瘤成人患者的治疗，BRAF V600E 突变约占转移性黑色素瘤所有 BRAF V600 突变的 85%，V600K 突变约占转移性黑色素瘤所有 BRAF V600 突变的 10%。Mekinist 在 322 例患者试验中，
25 接受 Mekinist 治疗比接受化疗的患者肿瘤生存期延迟 3.3 个月。

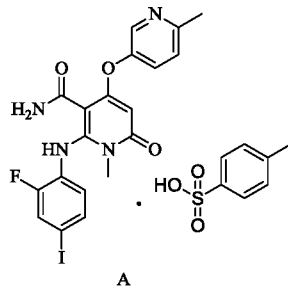
CN103998041A 公开了 MEK 抑制剂曲美替尼的口服固体制剂，该固体制剂所用赋形剂基本不含有水，以及解决固体制剂稳定性、溶出度以及曲美替尼溶剂化物在体内给药时去溶剂化而导致的不良药效学问题。

30 CN104902876A 公开含有曲美替尼和增溶剂的粉末制剂，所述增溶剂选自环糊精类药用辅料，以解决粉末制剂溶出度和曲美替尼溶剂化

物在体内给药时去溶剂化的问题。

WO2015058589 公开并要求保护了 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐，其作为 MEK 活性的抑制剂是有用的，特别是在癌症的治疗中。

- 5 WO2016155473 公开了 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐（化合物 A）的 I 型结晶及其制备方法。



- 10 具有低溶解度的药用活性化合物形式在制备高质量的固体药物组合物或固体制剂（如片剂、颗粒、微粉）时会存在多种挑战，而化合物 A 及其盐溶解度较低，前述文献均未提及如何解决这样的问题，以提供溶出度令人满意的组合物。

发明内容

- 15 本发明提供一种口服固体药物组合物，含有活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐，和羟丙甲纤维素。该药物组合物具有溶出迅速、稳定性良好和可接受的溶出度和崩解度性质等改良性质，这些改良性质有助于确保安全有效的用药，且其制备工艺简单，更适合工艺
- 20 化生产。

- 在本发明的实施方案中，所述活性成分的含量可以为 0.01~10%，优选为 0.1~5%，可为 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.7、3.9、4.1、4.3、4.5、4.7、4.9、5.0%，以药物组合物重量计。
- 25

进一步地，本发明活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺在口服固体药物组

合物中重量为 0.125mg、0.5mg、1mg、2mg；或本发明活性成分的可药用盐，譬如甲苯磺酸盐，其在药物组合物中重量为 0.168mg、0.674mg、1.348mg、2.694mg，以口服固体药物组合物每份 100mg（100mg/份）计。

5 进一步地，本发明所述羟丙甲纤维素的用量占药物组合物重量的 0.5~10%，优选 1~5%，可为 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0%，更优选为 1.5~3%，以药物组合物重量计。

10 进一步地，本发明所述羟丙甲纤维素在口服固体药物组合物中重量为 2.0mg、2.1mg、2.2mg、2.3mg、2.4mg、2.5mg、2.6mg、2.7mg、2.8mg、2.9mg、3.0mg，以口服固体药物组合物每份 100mg（100mg/份）计。

为了保证药物组合物具有好的溶出性质，本发明所述的药物组合物中活性成分在成药前需要经过微粉化，以达到期待颗粒粒径。在实
15 施例中，所述活性成分中 90%颗粒的粒径小于或等于 50 μ m（可表述为 D90 或 d（0.9）），可以为 50、45、40、35、30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1，优选小于或等于 10 μ m。

本发明所述的药物组合物还可以含有填充剂、崩解剂、助流剂、
20 润滑剂、包衣剂中的至少一种药用辅料。

本发明所述的“以药物组合物重量计”为不包含包衣剂的片芯重量计算活性成分或其他种类药用辅料的使用量数值范围，具体可参见实施例 1。

填充剂提供体积，将片剂制成可加工处理的实际大小，也可能有
25 助于加工处理，改善药物组合物的物理性质如流动性，可压缩性和固体制剂的硬度。由于在药物组合物中所用填充剂的用量较大，其与活性成分（或活性化合物）直接接触，因此，填充剂与活性成分的相互作用是本领域技术人员特别关注的。本发明所述填充剂为本领域技术人员所知或可确定的，可优选自但不限于甘露醇、乳糖、微晶纤维素、
30 预胶化淀粉、磷酸氢钙中的至少一种。本发明所述填充剂的用量占药物组合物重量的 30~95%，优选为 50~94%，可为 50、52、54、56、58、

60、62、64、66、68、70、72、76、80、82、86、88、89、90、91、92、93、94%，以药物组合物重量计。

进一步地，本发明所述填充剂在口服固体药物组合物中重量为80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg，以口服固体药物组合物每份 100mg（100mg/份）计。

在本发明实施例中，所述填充剂优选自甘露醇、微晶纤维素中的至少一种；进一步地，本发明所述的药物组合物选用甘露醇和微晶纤维素作为填充剂，其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.5:1~10:1，为了进一步改善制备片剂过程中的涩冲现象，甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.8:1~4:1，可以为 1.9:1、2:1、2.2:1、2.4:1、2.6:1、2.8:1、3:1、3.2:1、3.4:1、3.6:1、3.8:1、4:1。

崩解剂被用来促进给药后药物组合物的破碎或崩解。本发明所述崩解剂为本领域技术人员所知或可确定的，可选自但不限于淀粉、纤维素、胶、交联聚合物，和发泡剂，如玉米淀粉、土豆淀粉、预胶凝淀粉、改性玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、淀粉乙醇酸钠、硅酸镁铝 HV、甲基纤维素、微晶纤维素、纤维素、胶体二氧化硅、天然海绵、阳离子交换树脂，优选自交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠，交联聚维酮或低取代羟丙基纤维素，交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠，交联聚维酮或低取代羟丙基纤维素中的至少一种。进一步地，本发明所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 2~15%，可为 2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、13、13.5、14、14.5、15%，以药物组合物重量计。

润滑剂通常用来促进加工，防止制剂材料粘附到生产设备，较少颗粒间的摩擦，改善制剂的流动速率，和有助于制剂从生产设备中排出。本发明所述润滑剂为本领域技术人员所知或可确定的，可选自但不限于滑石粉、硬脂酸盐（如，硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌），聚乙二醇，环氧乙烷聚合物，液状石蜡、月桂剂磷酸钠、亮氨酸、硬脂酰富马酸钠，优选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中至少一种；进一步地，本发明所述润滑

剂的用量为药物组合物总重量的 0.1~5%，可为 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、1.2、1.4、1.6、1.8、2、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4、4.2、4.4、4.6、4.8、5%，优选为 0.5~3%，以药物组合物重量计。

5 在本发明实施方案中，提供了一种药物组合物，含有：

a) 0.1~5%重量的 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐，

b) 2~15%重量的崩解剂，

c) 50~94%重量的填充剂，

10 d) 1.5~3%重量的羟丙甲纤维素，

e) 任选 0.5~3%重量的润滑剂，

其中，所述填充剂优选自甘露醇、微晶纤维素中至少一种；所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠，交联聚维酮或低取代羟丙基纤维素中的至少一种；所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、

15 棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中至少一种。

进一步地，所述填充剂由甘露醇和微晶纤维混合而成，两种药物辅料的重量比为 1.5:1~10:1，优选为 1.8:1~4:1。

在具体实施例中，本发明所述的药物组合物还可含有包衣剂，所述包衣剂（非定位释放包衣）可以为但不限于羟丙甲纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素或羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、聚乙酸乙烯酯树脂或聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物 RS 和丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物分散体，糖类包括糖醇蔗糖、甘露醇糊，或商品名为欧巴代，优选为欧巴代。

本发明还提供了制备本发明所述的药物组合物的方法，该方法包括：1) 将 1-((6-溴喹啉-4-基)硫基)环丁基甲酸或其可药用盐与崩解剂和任选自填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂中至少一种药用辅料相混合，2) 将从 1) 获得的混合物制粒后压片或灌装胶囊、直接压片或直接灌装胶囊；进一步地，造粒步骤后还包括包衣步骤，所述包衣剂为欧巴代、羟丙甲纤维素、乙基纤维素或聚乙烯醇，优选欧巴代。

30 本发明采用的制粒方式可为湿法制粒或干法制粒，当选用湿法制粒方案时，可以采用流化床制粒或高剪切湿法制粒。

在本发明具体实施例中，采用高速剪切制粒工艺步骤如下：

1) 将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐和填充剂、崩解剂中相混合，

2) 将含有羟丙甲纤维素的溶液加入步骤 1 中制成软材后进行湿整粒后，干燥，整粒，

3) 向步骤 2 中的颗粒状物加入润滑剂并混合。

4) 将步骤 3 中的混合物压制成片剂。

在本发明具体实施例中，采用流化床制粒工艺步骤如下：

1) 将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐和填充剂、崩解剂中相混合，

2) 将步骤 1 中粉末混合物进行流化，再将含有羟丙甲纤维素的溶液喷雾至粉末混合表面后，干燥，整粒，

3) 向步骤 2 中的颗粒状物加入润滑剂并混合。

4) 将步骤 3 中的混合物压制成片剂。

在本发明优选实施例中，所述的制粒方式采用高速剪切制粒、流化床制粒。

本发明还提供一种口服固体药物组合物，含有活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐、甘露醇和微晶纤维素，其中甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.5:1~10:1，可以很好的改善药物组合物；进一步地，甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.8:1~4:1，可为 1.9:1、2:1、2.2:1、2.4:1、2.6:1、2.8:1、3:1、3.2:1、3.4:1、3.6:1、3.8:1、4:1；另外，本发明所述的口服固体药物组合物中甘露醇的用量和微晶纤维素的用量合计占药物组合物重量的 30~95%，优选为 50~94%，可为 50、52、54、56、58、60、62、64、66、68、70、72、76、80、82、86、88、89、90、91、92、93、94%，以药物组合物重量计。

进一步地，本发明所述填充剂在口服固体药物组合物中重量为 80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg，以口服固体药物组合物每份 100mg（100mg/份）计。

本发明所述的口服固体药物组合物（固体制剂）可为片剂、粒剂、

粉剂 (包括精细的粒剂), 或者胶囊剂。固体制剂可通过广泛已知的制备方法得到, 制粒后最终干燥颗粒的最大含水控制 3% 以下, 然后灌装胶囊或直接包装为颗粒剂。当剂型为片剂, 在压片过程中控制压片环境湿度保证最终素片的含水量小于 3% (3% 以下), 并通过对最终的组合
5 合物采用真空干燥法处理保证最终组合物的含水量小于 3%。

当本发明所述的药用组合物采用片剂时, 可通过压缩如上所述获得的颗粒制备。可将压缩的压力在适当范围内确定, 压力优选 1~10kN。而且, 片剂形状无特殊限制, 优选扁豆形、圆盘形、圆形、椭圆形 (如
10 囊片)、泪滴形或多角形(如三角形或菱形)。可通过盘式包衣机(pan coater)喷洒包衣剂的混悬液/溶液的方式将制备的片剂进行包衣。在包衣完成后, 再通过干燥过程将最终片剂的水分含量控制在 3% 以内。干燥温度可选择 40~80℃, 优选 50~60℃。干燥方法可采用普通烘箱干燥或者真空干燥。

当本发明药用组合物采用粒剂时, 如上所述获得的颗粒可直接使用
15 或者可通过适当技术造粒成期望的粒状。另外, 可将由此制备的颗粒通过喷洒包衣剂的混悬液/溶液用包衣剂包衣。

本发明所述 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的可药用盐为对甲苯磺酸盐。

本发明所述的药物组合物的溶出度根据中国药典 2015 版四部通则
20 0931 法溶出度测定第二法 (桨法) 进行测定, 以 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 优选 1000ml 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液, 并在 37±0.5℃ 下以 50rpm 的桨速对本发明组合物进行溶出试验, 45 分钟溶出度大于或等于 90%, 可以大于或等于 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%, 优选大于或等于 94%。

进一步地, 30 分钟溶出度大于或等于 80%, 可以大于或等于 80%、
25 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%, 优选大于或等于 85%。

本发明所述的 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺可按照 WO2015058589 和
30 WO2016155473 中所述方法获得。本发明所用药用辅料均可通过商业

途径购得，譬如乳糖、微晶纤维素等。

附图说明

图 1：显示实施例 1 的片剂在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线。

图 2：显示实施例 2 的片剂在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线。

图 3：显示实施例 4 的片剂在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出曲线。

具体实施方式

通过以下实施例和实验例进一步详细说明本发明。这些实施例和实验例仅用于说明性目的，而并不用于限制本发明的范围。

实施例 1

将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐（以下简称化合物 A）、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠按表 1 中的比例，采用高速剪切制粒机进行湿法制粒，以聚维酮 K30 配制成的 5% 的水溶液或者羟丙甲纤维素配制成的 3% 或 4% 的水溶液为润湿剂，对湿软材进行湿整粒及干燥处理，然后将干颗粒（水分小于 3%）进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 1

成分	实验例（mg/片）			
	1	2	3	4
化合物 A	2.7	2.7	2.7	2.7
甘露醇	70	70	60	59
微晶纤维素 pH101	20	20	30	30
交联羧甲基纤维素钠	5	5	5	5
聚维酮 K30（5%）	3	—	—	—
羟丙甲纤维素 E5（3%）	—	1.7	2	—
羟丙甲纤维素 E5（4%）	—	—	—	2.4
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0
总计	101.7	100.4	100.7	100.1

根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法(桨法), 对实施例 1~4 中的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明, 实验例 1 中, 化合物 A 溶出缓慢且不完全; 实验例 2 和 3 中, 化合物 A 溶出迅速但不完全。实施例 4 中, 化合物 A 溶出迅速且完全溶出。溶出数据如下表 2 所示, 溶出曲线见图 1。

表 2

时间 (min)	溶出度 (%)			
	1	2	3	4
5	24.4	46.7	41.7	44.8
10	63.7	74.7	75.2	77.8
30	80.6	87.7	88.5	91.4
45	87.0	92.2	93.9	95.3

实施例 2

将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐(以下简称化合物 A)、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠按表 3 中的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 羟丙甲纤维素配制成的 4%的水溶液为润湿剂, 对湿软材进行湿整粒及干燥处理, 然后将干颗粒(水分小于 3%)进行干整粒, 加入处方量的硬脂酸镁, 混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 3

成分	实验例 (mg/片)			
	4	5	6	7
化合物 A	2.696	1.348	0.674	0.168
甘露醇	59	60.3	61.0	61.5
微晶纤维素 pH101	30	30	30	30
交联羧甲基纤维素钠	5	5	5	5
羟丙甲纤维素 E5 (4%)	2.4	2.4	2.4	2.4
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0

总计	100	100	100	100
----	-----	-----	-----	-----

根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法(桨法), 对实验例 4~7 中的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质, 并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明, 实验例 4~7 中, 溶出完全。溶出数据如下表 4 所示, 溶出曲线见图 2。

表 4

时间 (min)	溶出度 (%)			
	4	5	6	7
5	44.8	60.8	79.9	87.0
10	77.8	88.2	90.9	92.9
30	91.4	93.2	94.1	94.8
45	95.3	95.8	95.5	95.7

实施例 3

将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐 (以下简称化合物 A) 分别过 80 目筛处理和使用 Mcone 气流粉碎机微粉化处理 (粉碎压力 4bar, 进料压力 6bar) 后, 直接用马尔文激光粒径测定仪 (Mastersizer 2000) 测定粒径, 结果见下表 5。

表 5

原料处理方式	原料粒径 d (0.5)	原料粒径 d (0.9)
80 目筛	4.940	14.148
气流微粉化	2.587	5.494

实施例 4

将实施例 3 中处理好的 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐 (以下简称化合物 A) 分别与甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠按表 1 中实验例 4 的比例, 采用高速剪切制粒机进行湿法制粒, 羟丙甲纤维

素配制成的 4%的水溶液为润湿剂，对湿软材进行湿整粒及干燥处理，然后将干颗粒（水分小于 3%）进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

- 根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法(桨法)，
- 5 对实施例 4 中的片剂进行溶出度测定。使用 1000ml 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，并在 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ 下以 50rpm 的桨速进行溶出试验。结果表明，用气流粉碎机粉碎处理的原料粒径要小于过 80 目筛处理原料的粒径，且小于 $10\mu\text{m}$ ；过 80 目处理的原料制备的样品溶出不完全；用气流粉碎机微粉化处理的原料制备的样品溶出速度明显较过 80 目处理的原料制备的样品快，且溶出完全。溶出数据如下表 6 所示，溶出曲线见图 3。

表 6

原料处理方式	溶出度(%)			
	5min	15min	30min	45min
80 目筛	37.0	57.2	68.8	74.9
气流微粉化	44.8	77.8	91.4	95.3

实施例 5

- 15 将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺对甲苯磺酸盐（以下简称化合物 A）、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠按表 1 中的比例，采用高速剪切制粒机进行湿法制粒，以羟丙甲纤维素配制成的 3%的水溶液为润湿剂，对湿软材进行湿整粒及干燥处理，然后将干颗粒（水分小于 3%）进行干整粒，加入处方量的硬脂酸镁，混合均匀。将得到的总混颗粒压制成片剂。

表 7

成分	实验例 (mg/片)		
	2	5	3
化合物 A	2.7	2.7	2.7
甘露醇	70	65	60
微晶纤维素 pH101	20	35	30

交联羧甲基纤维素钠	5	5	5
羟丙甲纤维素 E5 (3%)	1.7	1.8	2
硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0
总计	100.4	100.5	100.7

实验例 2 中微晶纤维素用量较少，片剂制备过程中出现涩冲现象，实验例 5 中增加微晶纤维素用量，涩冲现象有所改善，实验例 3 中完全没有出现。

权利要求书:

1. 一种口服固体药物组合物，含有活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐，和羟丙甲纤维素，优选所述活性成分的含量为 0.01~10%，更优选为 0.1~5%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于所述羟丙甲纤维素的用量占药物组合物重量的 0.5~10%，优选为 1~5%，更优选为 1.5~3%。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物中还含有填充剂，所述填充剂选自甘露醇、乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉、磷酸氢钙中的至少一种，优选自甘露醇、微晶纤维素中的至少一种；更优选填充剂由甘露醇和微晶纤维素组成，最优选所述甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.5:1~10:1，最优选为 1.8:1~4:1。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于所述填充剂的用量占药物组合物重量的 30~95%，优选为 50~94%。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物还含有崩解剂、助流剂、润滑剂、包衣剂中的至少一种药用辅料。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，羧甲基淀粉钠，交联聚维酮或低取代羟丙基纤维素中的至少一种，优选所述崩解剂的用量占药物组合物重量的 2~15%。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中至少一种，优选所述润滑剂的用量占药物组合物重量的

0.1~5%，更优选为 0.5~3%。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述活性成分的可药用盐为对甲苯磺酸盐。

5

9. 一种口服固体药物组合物，含有如下成分：

a) 0.1~5%重量的 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐，

b) 2~15%重量的崩解剂，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠，
10 羧甲基淀粉钠，交联聚维酮或低取代羟丙基纤维素中的至少一种，

c) 50~94%重量的填充剂，所述填充剂选自甘露醇、微晶纤维素中至少一种，

d) 1.5~3%重量的羟丙甲纤维素，

e) 0.5~3%重量的润滑剂，所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、棕
15 榈酸、硬脂酸钙、滑石粉、巴西棕榈蜡、硬脂富马酸钠中至少一种。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于所述填充剂由甘露醇和微晶纤维素组成，优选所述甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.5:1~10:1，更优选为 1.8:1~4:1。

20

11. 一种口服固体药物组合物，含有活性成分 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐、甘露醇和微晶纤维素，所述甘露醇与微晶纤维素的重量比为 1.5:1~10:1，优选为 1.8:1~4:1。

25

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于所述活性成分的含量为 0.01~10%，优选为 0.1~5%；所述甘露醇的用量和所述微晶纤维素的用量合计占药物组合物重量的 30~95%，优选为 50~94%。

30

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的药物组合物，其特征在于所述药物组合物中还含有羟丙甲纤维素，优选所述羟丙甲纤维素的用量占药物组合物重量的 0.5~10%，优选 1~5%，更优选 1.5~3%。

14. 根据权利要求 1-13 任一项所述的药物组合物，其特征在于所述的药物组合物的溶出度根据中国药典 2015 版四部通则 0931 法溶出度测定第二法（桨法）进行测定，所述活性成分的溶出度在 45 分钟大于或等于 90%，优选大于或等于 94%。

15. 根据权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于所述活性成分的溶出度在 30 分钟大于或等于 80%，优选大于或等于 85%。

16. 制备权利要求 1-15 任一项所述的药物组合物的方法，包括：将 2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-1-甲基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氧代)-6-羰基-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺或其可药用盐与崩解剂和任选自填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂中至少一种药用辅料相混合，2) 将从 1) 获得的混合物制粒后压片或灌装胶囊、直接压片或直接灌装胶囊。

15

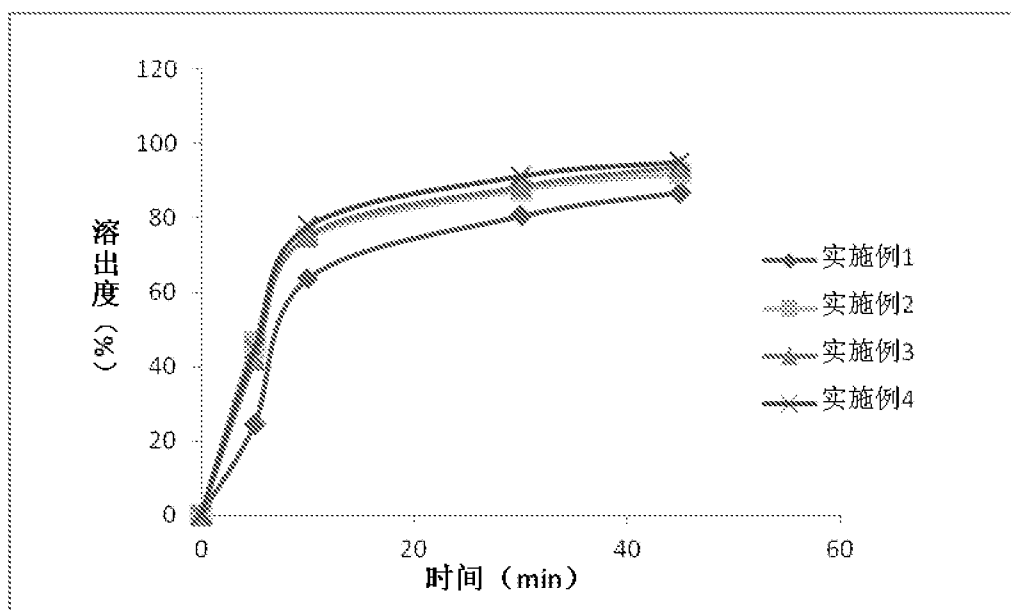


图 1

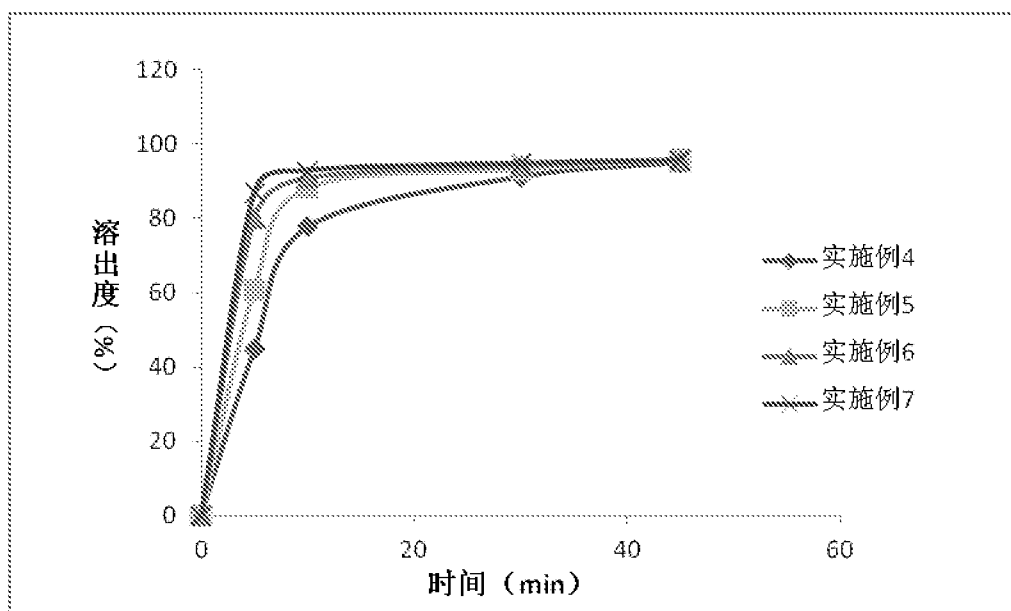


图 2

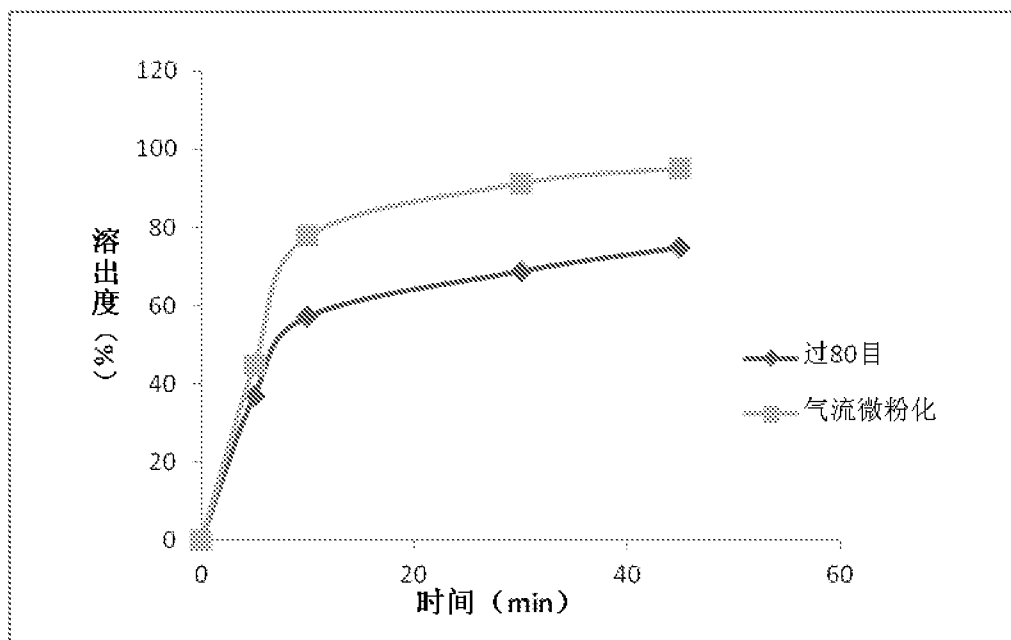


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/112829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61K 9/20 (2006.01) i; A61K 9/48 (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

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)

CNABS (CN), DWPI, CNKI (CN), CHAOXING DUXIU XUESHU (CN), WANFANG (CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS, EMBASE, STN: structure search, 二氢吡啶, 甲酰胺, 羟丙甲纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 片剂, 胶囊, dihydropyridin+, formamide, formylamine, cellulose, hydroxypropyl, methyl, tablet, capsule

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104936945 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 September 2015 (23.09.2015), description, compound embodiment 31, paragraphs [0078] and [0089]-[0096]	1-7, 9-16
Y	CN 104936945 A (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 September 2015 (23.09.2015), description, compound embodiment 31, paragraphs [0078] and [0089]-[0096]	8
Y	WO 2016155473 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 06 October 2016 (06.10.2016), the abstract	8

☐ 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 13 February 2018	Date of mailing of the international search report 26 February 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XIU, Wen Telephone No. (86-10) 62089321

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/112829

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104936945 A	23 September 2015	JP 2016534027 A	04 November 2016
		RU 2016118753 A	29 November 2017
		MX 2016004742 A	09 December 2016
		HK 1212980 A0	24 June 2016
		AU 2014339527 A1	12 May 2016
		EP 3061747 A4	10 May 2017
		US 20180016236 A1	18 January 2018
		TW 201518278 A	16 May 2015
		KR 20160074554 A	28 June 2016
		US 2016244410 A1	25 August 2016
		EP 3061747 A1	31 August 2016
		WO 2015058589 A1	30 April 2015
		CA 2927635 A1	30 April 2015
		BR 112016007396 A2	01 August 2017
		CN 104936945 B	03 November 2017
WO 2016155473 A1	06 October 2016	EP 3275866 A1	31 January 2018
		TW 201634459 A	01 October 2016
		CN 106795116 A	31 May 2017
		KR 20170131506 A	29 November 2017
		AU 2016239028 A1	14 September 2017
		CA 2978796 A1	06 October 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/112829

A. 主题的分类 A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/48(2006.01)i 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														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 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)) CNABS(CN), DWPI, CNKI(CN), 超星读秀学术(CN), 万方(CN), Medline, CHEMICAL ABSTRACTS, EMBASE, STN; 结构式检索, 二氢吡啶, 甲酰胺, 羟丙甲纤维素, 羟丙基甲基纤维素, 片剂, 胶囊, dihydropyridin+, formamide, formylamine, cellulose, hydroxypropyl, methyl, tablet, capsule														
C. 相关文件 <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>CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段</td> <td>1-7, 9-16</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2016155473 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 摘要</td> <td>8</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	CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段	1-7, 9-16	Y	CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段	8	Y	WO 2016155473 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 摘要	8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段	1-7, 9-16												
Y	CN 104936945 A (上海恒瑞医药有限公司) 2015年 9月 23日 (2015 - 09 - 23) 说明书化合物实施例31、第[0078]、[0089]-[0096]段	8												
Y	WO 2016155473 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2016年 10月 6日 (2016 - 10 - 06) 摘要	8												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2018年 2月 13日		国际检索报告邮寄日期 2018年 2月 26日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 修文 电话号码 (86-10)62089321												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/112829

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)
CN	104936945	A	2015年 9月 23日	JP	2016534027	A	2016年 11月 4日
				RU	2016118753	A	2017年 11月 29日
				MX	2016004742	A	2016年 12月 9日
				HK	1212980	A0	2016年 6月 24日
				AU	2014339527	A1	2016年 5月 12日
				EP	3061747	A4	2017年 5月 10日
				US	20180016236	A1	2018年 1月 18日
				TW	201518278	A	2015年 5月 16日
				KR	20160074554	A	2016年 6月 28日
				US	2016244410	A1	2016年 8月 25日
				EP	3061747	A1	2016年 8月 31日
				WO	2015058589	A1	2015年 4月 30日
				CA	2927635	A1	2015年 4月 30日
				BR	112016007396	A2	2017年 8月 1日
				CN	104936945	B	2017年 11月 3日
WO	2016155473	A1	2016年 10月 6日	EP	3275866	A1	2018年 1月 31日
				TW	201634459	A	2016年 10月 1日
				CN	106795116	A	2017年 5月 31日
				KR	20170131506	A	2017年 11月 29日
				AU	2016239028	A1	2017年 9月 14日
				CA	2978796	A1	2016年 10月 6日