



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106943355 A

(43)申请公布日 2017. 07. 14

(21)申请号 201710208616.1

A61K 47/38(2006.01)

(22)申请日 2011.06.29

A61K 31/496(2006.01)

(30)优先权数据

10168028.8 2010.06.30 EP

(62)分案原申请数据

201180032009.5 2011.06.29

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·塔库尔 邱志慧

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司  
31100

代理人 杨昀

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

权利要求书2页 说明书14页

(54)发明名称

药物组合物

(57)摘要

本发明涉及一种经口给予的药物组合物,其包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单乳酸盐单水合物,15%至70重量%的填充剂,少于15重量%的崩解剂,0.1%至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

1. 一种经口给予的药物组合物,其包括:  
40至65重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-噻啉-2-酮单乳酸盐单水合物,  
30至60重量%的一种或多种填充剂,  
5至15重量%的崩解剂,  
0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,  
其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。
2. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂不是微晶纤维素101。
3. 如权利要求1或2所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种填充剂选自MCC102、MCC105、MCC112、MCC200、甘露醇或其组合。
4. 如权利要求1-3中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述崩解剂不是交联羧甲基纤维素钠。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物制剂为胶囊且其中一种填充剂为甘露醇。
6. 如权利要求1-4中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述一种或多种填充剂选自MCC102、MCC105、MCC200、或其组合。
7. 如权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,其包括  
40至65重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-噻啉-2-酮单乳酸盐单水合物,  
30至60重量%的一种或多种选自微晶纤维素102、105、112、200的填充剂,  
5至15重量%的崩解剂,  
0.1至10重量%的二氧化硅及/或硬脂酸镁,  
其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述崩解剂为交联聚维酮XL。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述崩解剂的量为4重量%以上至8重量%,例如5重量%至8重量%。
10. 如权利要求1-9中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述助流剂(例如二氧化硅)的量为0.5至2重量%,且所述润滑剂(硬脂酸镁)的量为1至4重量%。
11. 一种用于制备前述任一项权利要求所述组合物的方法,所述方法在大体上干燥条件下采用制粒法(例如辊压)进行。
12. 一种用于制备前述任一项权利要求所述组合物的方法,所述方法包括:
  - i) 制备4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-噻啉-2-酮单乳酸盐单水合物、一种或多种填充剂(例如一种填充剂及另一种填充剂)、崩解剂及助流剂的混合物
  - ii) 筛分步骤(i)的混合物
  - iii) 以润滑剂润滑步骤(ii)的混合物
  - iv) 辊压处理步骤(iii)的混合物
  - v) 将步骤(iv)的研磨颗粒与崩解剂和助流剂掺合

vi) 以润滑剂润滑

vii) 将步骤 (vi) 的混合物装入胶囊。

13. 一种用于制备如权利要求1至10中任一项所述组合物的方法, 所述方法包括:

i) 制备4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单  
乳酸盐单水合物、填充剂、崩解剂及润滑剂的混合物

ii) 筛分该混合物

iii) 添加润滑剂

iv) 辊压处理步骤 (iii) 的混合物

v) 将步骤 (iv) 的研磨颗粒与助流剂、填充剂及崩解剂掺合并混合

vi) 以润滑剂润滑

vii) 压成片剂。

14. 如权利要求1-10中任一项所述的组合物或权利要求11、12或13所述的方法, 其特征在于, 所述4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的  
乳酸盐为H<sub>A</sub>型。

## 药物组合物

[0001] 本发明涉及药物组合物,具体涉及用于给予4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或其互变异构体、药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物的组合物,及制造这种组合物的方法,例如其乳酸盐单水合物形式。

[0002] 公开的PCT申请案WO 2007/064719描述了4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物的药物组合物。在WO 2007/064719的实施方案中,该乳酸盐是一种例如A型的无水晶型。该无水形式的不足在于其在制造过程中热不稳定。

[0003] 仍需要一种克服上述不足的经济及稳定的组合物。然而发明者所遭遇的问题为提供一种包含在热动力学上呈稳定形式的活性成分的制剂,同时维持与包含相同活性成分的无水形式的制剂相同的生物利用度。本发明制剂提供了一种具有更小尺寸的更高载药量的药物制剂且因此更方便使用。

[0004] 如下所揭示的本发明药物组合物中的赋形剂及活性成分的量以基于组合物总重量的重量百分比表示。

[0005] 在一方面,本发明提供一种经口给予的固体药物组合物,其包括至多70重量%(例如,40%至60或70%)的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物,15至70重量%的填充剂(例如微晶纤维素),少于15重量%的崩解剂,0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0006] 该药物组合物可任选地包含另一填充剂,例如,甘露醇,其存在量为0.1至5重量%,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0007] 该药物组合物可进一步包含10至40重量%的粘合剂。

[0008] 在另一方面,本发明提供一种经口给予的固体药物组合物,其包括

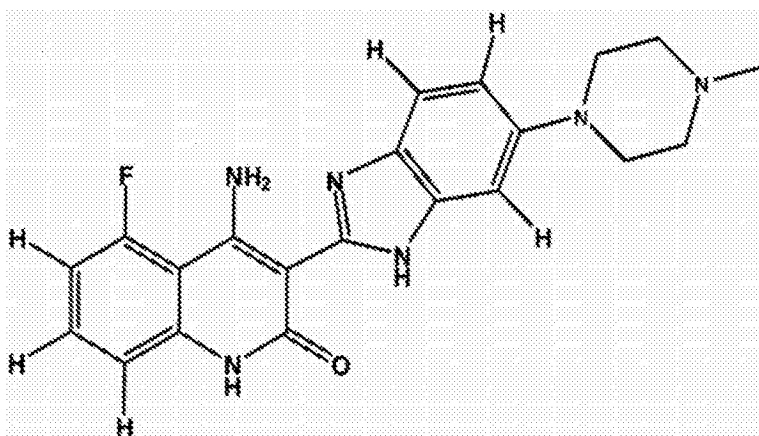
[0009] 至多70重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受盐,15至60重量%的微晶纤维素,10至40重量%的甘露醇,少于15重量%的崩解剂,0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0010] 在另一方面,本发明提供一种经口给予的固体药物组合物,其包括至多70重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受盐,15至60重量%的微晶纤维素,至多10%的量的甘露醇,至多8%的量的交联聚维酮(crospovidone),0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0011] 在上述实施方式中,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮可为4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物。

[0012] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受盐或水合物或溶剂化物具有式I所示的结构:

[0013]



[0014] 此化合物及其盐(包括单乳酸盐)的制备描述在美国专利第6,605,617、6,774,237、7,335,774、及7,470,709号中,及在美国专利申请案第10/982,757、10/982,543、及10/706,328号中,及在公开的PCT申请案W0 2006/127926及W0 2009/115562中,各自以引用全文的方式并入文中。

[0015] 式I化合物的乳酸盐以多种晶型存在,包括,例如,无水形式(诸如A型)及单水合物形式(诸如H<sub>A</sub>型,在W0 2006/127926中亦描述为B型)。

[0016] 在一些特定实施方式中,乳酸盐是一种单水合物晶型,例如H<sub>A</sub>型,亦描述为B型。式I化合物的乳酸盐的晶型B具有包含在约17.6°、约19.3°及约26.0°的特征峰(以2θ计)的X-射线粉末衍射图。B型的X-射线粉末衍射图可进一步包含在约23.3°、约23.5°及约28.2°的特征峰(以2θ计)。B型的X-射线粉末衍射图可进一步包含在约11.9°、约15.3°、约16.1°及约18.5°的特征峰(以2θ计)。B型的X-射线粉末衍射图可进一步包含在约10.2°及约12.9°的特征峰(以2θ计)。晶型B具有包含选自以下的至少三个特征峰(以2θ计)的X-射线粉末衍射图:约10.2、约11.3、约11.6、约11.9、约12.9、约15.3、约15.6、约16.1、约17.6、约18.5、约19.3、约22.3、约23.3、约23.5、约23.9、约26.0、约28.2、约29.3、约29.8、约30.7、约32.2、约32.6、约33.1、及约34.3°。B型X-射线衍射图大体上如W0 2006/127926的图6所显示。

[0017] 术语“崩解剂”可理解为意指利于组合物给予后的崩解以使活性成分尽可能有效地自组合物释放而使其快速溶解的一种物质或这种物质的混合物(参见,例如,《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Science)第18版(1990),工业药学的理论和实践(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy),Lachman等,Lea&Febiger(1970))。

[0018] 就崩解剂而言,本发明的组合物可包含淀粉、粘土、纤维素、藻酸盐、树胶、交联聚合物,例如,交联聚乙烯吡咯烷酮或交联聚维酮,例如购自BASF的克里酮(Kollidon),例如,购自新泽西州韦恩市的国际专用产品公司(International Speciality Products, Wayne, NJ)的交联聚维酮,例如,交联聚维酮XL、交联羧甲基纤维素钠,例如,购自FMC的AC-DI-SOL,交联羧甲基纤维素钙、大豆多糖及瓜尔胶。崩解剂存在量可为组合物的约0.1重量%至约10重量%。在一实施方式中,崩解剂存在量为组合物的约4重量%至约8重量%或存在量为组合物的4重量%以上至8重量%,例如5重量%至8重量%,例如,6%至8%,例如,6.5至7.5%。

[0019] 崩解剂可为交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,其较佳为水不溶性。理想地,崩解剂快速地显现高毛细管或显著水合能力且形成凝胶的倾向性小。根据本发明,交联聚维酮(例

如,交联聚维酮XL)存在量大于4%至8重量%,例如5%至8重量%,例如,6%至8%,例如,6.5%至7.5%,其中其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0020] 本发明的组合物可进一步包括一种或多种填充剂。药学上可接受填充剂的实例包括,但非限于,粉糖(confectioner's sugar)、可压缩糖、葡萄糖结合剂(dextrates)、糊精、右旋糖(dextrose)、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉状纤维素、山梨醇、蔗糖、磷酸二钙、淀粉、预胶化淀粉及滑石,在本发明的一个实施方式中,填充剂是微晶纤维素,例如MCC 102、MCC105、MCC112、MCC200,及/或甘露醇。填充剂存在量可为约15%至约60重量%,例如,一种或多种填充剂存在量为30%至60重量%,例如35%至60重量%,例如38至50重量%,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。本发明的组合物包括一种或多种选自微晶纤维素(例如MCC102、MCC105、MCC200)及甘露醇的填充剂,填充剂总量为30至60重量%,例如32至50重量%,例如32至46重量%,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。

[0021] 本发明的组合物可进一步包括一种粘合剂。药学上可接受粘合剂的实例包括,但非限于,淀粉、纤维素及其衍生物,例如微晶纤维素,例如羟丙基纤维素、例如羟乙基纤维素、例如羟丙基甲基纤维素,蔗糖、右旋糖、玉米糖浆、多糖、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮(copovidone),例如BASF的克里酮(Kollidon) VA64。粘合剂存在量可为组合物的约0%至约50重量%,例如10-40重量%。

[0022] 本发明的组合物可进一步包括一种润滑剂或助流剂。药学上可接受的润滑剂及药学上可接受的助流剂的实例包括,但非限于,胶态硅石(例如胶态二氧化硅)、三硅酸镁、淀粉、滑石、磷酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸铝、硬脂酸钙、碳酸镁、氧化镁、聚乙二醇、粉状纤维素及微晶纤维素。例如,润滑剂存在量可为组合物的约0.1%至约5重量%;例如,助流剂存在量可为组合物的约0.1%至约10重量%,例如二氧化硅存在量可为组合物的0.5至2重量%;硬脂酸镁存在量可为组合物的1至4重量%。

[0023] 文献中所揭示的其它赋形剂,如(例如)Fiedler的《赋形剂词典》(Lexicon der Hilfsstoffe),第4版,ECV Aulendorf 1996及Wade和Weller编辑的《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients)(1994)中所揭示,其等内容系以引用的方式并入本文中,可用于本发明的药物组合物中。

[0024] 甘露醇可用作填充剂。甘露醇是一种亲水性组分。因此若甘露醇与水接触,例如,胃液快速将其溶解,留下水可轻易渗入的多孔结构。益处在于增加溶出速率,其为立即释放的本发明药物组合物的关键因素。

[0025] 在另一方面,本发明提供一种制造本发明组合物的方法。本发明组合物可藉由处理活性剂与赋形剂制备。所提供的方法为干法制粒。该干法制粒提供克服药物物质性质的益处,诸如在制造过程期间药物物质与赋形剂的粘着。一般而言,本发明的组合物得法如下:藉由标准法制备4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮与上述药物赋形剂(例如填充剂、另一填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂等)的混合物,辊压处理该混合物得到研磨颗粒及藉由标准法将该研磨颗粒处理成胶囊或片剂。

[0026] 方法A

[0027] 本发明组合物可通过下述方法获得:

[0028] (i) 制备4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-

2-酮、一种或多种填充剂(例如,填充剂、另一填充剂)、崩解剂及助流剂的混合物

[0029] (ii) 筛分步骤(i)的该混合物

[0030] (iii) 以润滑剂润滑步骤(ii)的该混合物

[0031] (iv) 辊压处理步骤(iii)的该混合物

[0032] (v) 将步骤(iv)的该研磨颗粒与崩解剂和助流剂掺合

[0033] (vi) 以润滑剂润滑

[0034] (vii) 将步骤(vi)的该混合物装入胶囊

[0035] 方法B

[0036] 本发明组合物可通过下述方法获得:

[0037] (i) 制备4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物、填充剂、崩解剂及润滑剂的混合物

[0038] (ii) 筛分该混合物

[0039] (iii) 添加润滑剂

[0040] (iv) 辊压处理步骤(iii)的该混合物

[0041] (v) 将步骤(iv)的该研磨颗粒与助流剂、填充剂和崩解剂掺合并混合

[0042] (vi) 以润滑剂润滑

[0043] (vii) 压制形成片剂

[0044] (viii) 任选地对该片剂进行包衣

[0045] 将步骤vii)所得的粉末掺合物在单冲杆压机(Korsh EK0)、6工位-旋转式压机(Korsh PH106)、17工位-旋转式压机(Korsh PH 230),或43工位-旋转式压机(Fette PT2090)上压制。

[0046] 本发明的组合物可配制成胶囊,诸如硬胶囊。该硬胶囊,也称为干填充胶囊,系由两部分组成,一部分于另一部份上滑移,进而完整地包裹(封装)药物制剂。

[0047] 可将本发明组合物配制为片剂。

[0048] 在一实施方式中,本发明提供平均硬度为(例如)60至250N,较佳110N至190N的片剂组合物。

[0049] 藉由上述制造方法B获得的粒子或颗粒,或片剂可用本领域已知的非功能性包衣剂,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)包衣剂包衣。适宜包衣可包括基于纤维素或衍生物,(例如)乙基纤维素、(例如)羟丙基甲基纤维素、(例如)羧甲基纤维素、(例如)羟乙基纤维素、(例如)乙酸纤维素、(例如)邻苯二甲酸醋酸纤维素、(例如)羟丙基甲基琥珀酸纤维素、丙烯酸甲酯或聚丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸聚合物(例如)Eudragit的包衣。

[0050] 本发明药物组合物的效用可于标准临床试验(包括生物利用度试验)中观察到,例如,于治疗化合物的产生治疗有效血浓度的药物剂量的已知适应症中;例如,每天治疗化合物的使用剂量在25-1000mg范围内或用于75kg哺乳动物(例如,成人)的另一给药方案及于标准动物模型中。

[0051] 取决于种类、年龄、个体条件、和所讨论的临床图片,可将有效剂量(例如,约500至4000mg周剂量)的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受盐或水合物或溶剂化物给予人。

[0052] 本发明涉及一种药物组合物,其包括40至65重量%(例如50%)的4-氨基-5-氟-3-

[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单乳酸盐单水合物,一种或多种填充剂,例如,微晶纤维素102、105、及/或200,例如MCC102及MCC200或MCC105及MCC200,交联聚维酮,(例如交联聚维酮XL),量为5至7重量%,1至1.5重量%的二氧化硅,2至3重量%的量的硬脂酸镁,重量比基于制剂总重量。

[0053] 本发明药物组合物于颗粒内相中包括40至65重量%(例如50%)的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单乳酸盐单水合物,一种或多种填充剂,例如,微晶纤维素或微晶纤维素及甘露醇,例如微晶纤维素102、105或其等混合物,例如量为30至50重量%,交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,量为2至7重量%,0.5至1重量%的二氧化硅,0.1至1重量%的硬脂酸镁,及于颗粒外相中包含(例如)0.2至1重量%的二氧化硅,1至3重量%的硬脂酸镁,1至5重量%的交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,重量比基于制剂总重量。

[0054] 当组合物是一种片剂时,该颗粒外相包括一种填充剂,例如微晶纤维素,其量为制剂总重量的3至7重量%。

[0055] 本发明的片剂组合物于颗粒内相中包括45至65重量%(例如50重量%)的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单乳酸盐单水合物;一种或多种填充剂,例如微晶纤维素,例如微晶纤维素102、105或其等混合物,例如量为30%至50重量%;2至6重量%的量的交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,0.5至1重量%的二氧化硅,0.1至0.5重量%的硬脂酸镁;及于颗粒外相中包括例如0.2至1重量%的二氧化硅,1至3重量%的硬脂酸镁,3至5重量%(例如4至5重量%)的交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,一种填充剂,例如微晶纤维素,例如MCC200,例如3%至5重量%的量,重量比系基于制剂总重量。本发明片剂是包膜片剂。

[0056] 本发明的胶囊组合物于颗粒内相中包括30至50重量%(例如40至42重量%)的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮单乳酸盐单水合物;一种或多种填充剂,例如微晶纤维素,例如微晶纤维素102、105、200,甘露醇或其等混合物,例如量为30至50重量%;4至6重量%的交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,0.5至1重量%的二氧化硅,0.1至0.5重量%的硬脂酸镁;及于颗粒外相中包括例如0.2至1重量%的二氧化硅,1至3重量%的硬脂酸镁,3至5重量%(例如4至5重量%)的交联聚维酮,例如交联聚维酮XL,一种填充剂,例如微晶纤维素,例如MCC200,例如量为3%至5重量%,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的。该片剂有包衣或可包衣,例如包膜。

[0057] 本发明涉及一种经口给予的药物组合物,其包括至多45重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受的盐或水合物或溶剂化物,15至70重量%的填充剂,少于15重量%的崩解剂,0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的,该组合物可进一步包含另一填充剂,其可为甘露醇,例如量为组合物总重量的0.1至5重量%。

[0058] 本发明还涉及一种经口给予的药物组合物,其包括至多45重量%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮或药学上可接受的盐,15至60重量%的微晶纤维素,10至40重量%的甘露醇,少于15重量%的崩解剂,0.1至10重量%的助流剂及/或润滑剂,其中所述基于重量的量是根据该组合物的总重量计算的,例如,其中该崩解剂为交联聚维酮及/或其中该助流剂为硬脂酸镁。

[0059] 以下通过实施例进行非限制性描述。

[0060] 依据以下实施例及以上说明,胶囊或片剂剂量指制剂中所存在的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸的重量,例如100mg片剂包含100mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸,即128mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单乳酸盐单水合物。如下详述的组合物中的百分比以基于片剂总重量的重量比表达,就活性成分而言,百分比相当于组合物中所存在的其单乳酸盐单水合物的百分比。

[0061] 实施例1:采用干法制粒法制备100mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物(化合物X)的胶囊

[0062]

| 组分             | 重量%   |
|----------------|-------|
| 化合物X           | 41.29 |
| 微晶纤维素          | 45.32 |
| 甘露醇            | 3.23  |
| 交联聚维酮          | 7.42  |
| 二氧化硅,例如Aerosil | 0.97  |
| 硬脂酸镁           | 1.78  |

[0063] 形成化合物X、微晶纤维素、交联聚维酮、甘露醇及Aerosil的混合物。筛分该混合物并进行硬脂酸镁的润滑。辊压处理该混合物。将所得研磨颗粒与交联聚维酮及Aerosil掺合。以硬脂酸镁润滑该混合物并封装该混合物。

[0064] 实施例2:采用干法制粒法制备25mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物(化合物X)的胶囊

[0065]

| 组分重量%          |       |       |
|----------------|-------|-------|
| 化合物X           | 41.29 | 41.13 |
| 微晶纤维素          | 45.32 | 45.5  |
| 甘露醇            | 3.23  | 3.22  |
| 交联聚维酮          | 7.42  | 7.49  |
| 二氧化硅,例如Aerosil | 0.97  | 0.96  |
| 硬脂酸镁           | 1.78  | 1.77  |

[0066] 形成化合物X、微晶纤维素、交联聚维酮、甘露醇及Aerosil的混合物。筛分该混合物并进行硬脂酸镁的润滑。辊压处理该混合物。将所得研磨颗粒与交联聚维酮及Aerosil掺合。以硬脂酸镁润滑该混合物并封装该混合物。

[0067] 实施例3:采用干法制粒法制备100mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物(化合物X)的片剂

[0068]

| 组分    | 重量%   |
|-------|-------|
| 化合物X  | 49.80 |
| 微晶纤维素 | 41.50 |

|                |     |
|----------------|-----|
| 交联聚维酮          | 5.0 |
| 二氧化硅,例如Aerosil | 1.2 |
| 硬脂酸镁           | 2.5 |

[0069] 形成化合物X、微晶纤维素、交联聚维酮及Aerosil的混合物。筛分该混合物并进行硬脂酸镁的润滑。辊压处理该混合物。将所得研磨颗粒与Aerosil及交联聚维酮掺合。以硬脂酸镁润滑该混合物。压制形成片剂。

[0070] 实施例4:采用干法制粒法制备250mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物(化合物X)的片剂

[0071]

| 组分             | 重量%   |
|----------------|-------|
| 化合物X           | 49.80 |
| 微晶纤维素          | 41.50 |
| 交联聚维酮          | 5.0   |
| 二氧化硅,例如Aerosil | 1.2   |
| 硬脂酸镁           | 2.5   |

[0072] 形成化合物X、微晶纤维素、交联聚维酮及Aerosil的混合物。筛分该混合物并进行硬脂酸镁的润滑。辊压处理该混合物。将所得研磨颗粒与Aerosil及交联聚维酮掺合。以硬脂酸镁润滑该混合物。压制形成片剂。

[0073] 实施例5:采用干法制粒法制备25mg 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物(化合物X)的片剂

[0074]

| 组分             | 重量%  |
|----------------|------|
| 化合物X           | 50.0 |
| 微晶纤维素          | 30.7 |
| 共聚维酮,例如克里酮VA64 | 8.0  |
| 交联聚维酮          | 7.0  |
| 二氧化硅,例如Aerosil | 1.0  |
| 硬脂酸镁           | 2.4  |

[0075] 形成化合物X、微晶纤维素、交联聚维酮、克里酮VA64及Aerosil的混合物。筛分该混合物并进行硬脂酸镁的润滑。辊压处理该混合物。将所得研磨颗粒与Aerosil及交联聚维酮掺合。以硬脂酸镁润滑该混合物。压制形成片剂。

[0076] 实施例6:胶囊及片剂快速释放活性物质。溶出速率在标准溶解试验中测定,例如,藉由使用USP的装置2(旋桨式)在37摄氏度下,在溶出速率介质A中(pH接近1.5;0.04莫耳HCl+2g/升NaCl)及在溶出速率介质B中(pH 4.5乙酸盐缓冲液)在50rpm搅拌速率下且基于6或更多(例如12)个剂型的平均值。

[0077] 100mg胶囊溶出速率,n=6

[0078]

| 时间(分) | 介质A<br>释放% | 介质B<br>释放% |
|-------|------------|------------|
| 10    | 82         | 65         |
| 20    | 89         | 76         |
| 30    | 92         | 77         |
| 45    | 94         | 86         |
| 60    | 97         | 88         |

[0079] 25mg胶囊溶出速率, n=6

[0080]

| 时间(分) | 介质A<br>释放% | 介质B<br>释放% |
|-------|------------|------------|
| 10    | 84         | 59         |
| 20    | 94         | 72         |
| 30    | 99         | 76         |
| 45    | 100        | 81         |
| 60    | 100        | 84         |

[0081] 100mg片剂溶出速率, n=6

[0082]

| 时间(分) | 介质A<br>释放% | 介质B<br>释放% |
|-------|------------|------------|
| 10    | 90         | 80         |
| 15    | 99         | 88         |
| 20    | 100        | 89         |
| 30    | 101        | 92         |
| 45    | 102        | 94         |
| 60    | 102        | 96         |

[0083] 250mg片剂溶出速率, n=12 (pH1.5) 及n=6 (pH4.5)

[0084]

| 时间(分) | 介质A<br>释放% | 介质B<br>释放% |
|-------|------------|------------|
| 10    | 91         | 87         |
| 15    | 96         | 91         |
| 20    | 97         | 94         |
| 30    | 98         | 95         |
| 45    | 99         | 97         |
| 60    | 100        | 97         |

[0085] 25mg片剂溶出速率, n=6

[0086]

| 时间(分) | 介质A<br>释放% | 介质B<br>释放% |
|-------|------------|------------|
| 10    | 99         | 90         |
| 20    | 99         | 94         |
| 30    | 99         | 95         |
| 45    | 99         | 93         |
| 60    | 99         | 94         |
| 75    | 99         | 94         |

[0087] 实施例7:生物利用度研究

[0088] 在狗试验中,测试包括4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸单水合物的本发明组合物(胶囊及片剂)并与利用药物物质的无水形式的W02007/064719中所述的制剂(制剂Y)比较。测量药物动力学参数C<sub>max</sub>及AUC。对每种制剂而言,采用25mg制剂对六只犬进行研究。发现参数C<sub>max</sub>与AUC相当。

[0089] C<sub>max</sub> (ng/ml)

[0090]

|         | 制剂Y  | 胶囊   | 片剂   |
|---------|------|------|------|
| 下限95%CI | 7.6  | 6.2  | 5.2  |
| 平均      | 11   | 10.4 | 9.4  |
| 上限95%CI | 14.4 | 14.6 | 13.5 |

[0091] AUC-12小时

[0092]

|         | 制剂Y  | 胶囊   | 片剂   |
|---------|------|------|------|
| 下限95%CI | 48.3 | 39.7 | 32   |
| 平均      | 67.7 | 67.5 | 62.4 |
| 上限95%CI | 87   | 95.3 | 92.8 |

[0093] 实施例8:评价包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的无水单乳酸盐的胶囊与包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的单乳酸盐单水合物的片剂的生物利用度。

[0094] 将总共21名受试者随机进行2种处理顺序,第1天:500mg片剂或500mg胶囊,第2天至第8天休息,且第9天重复第1天。在随机的全部受试者中,在第1周期期间,总共17名(81%)接受500mg计划剂量,并提供有价值的药物动力学数据,且包含在此分析中。

[0095] 进行常规统计分析以评价本发明的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的胶囊制剂较根据US2008/0293738 A1的胶囊制剂(胶囊组合物13)的相对生物利用度。使线性混合效应模型拟合至对数转换的PK参数( $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{max}$ )。模型涉及作为固定因素的处理方法、时间长度、及顺序及作为随机因素的顺序中所含的受试者。

[0096] 对于生物利用度分析,测试根据本发明的胶囊制剂,且完整胶囊制剂是US2008/0293738 A1的参照。计算在对数比例下的差异(试验-参照)的最小二乘均数的双侧90%CI。取反对数以得到点估计值及在未转换比例下的几何平均值的比例的90%置信区间。

[0097] 处理组的PK参数( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、及 $AUC_{0-\infty}$ )及 $T_{max}$ 的中值以及最小与最大范围的统计分析(调整几何平均值、几何-平均值比,及90%置信区间)的概述呈现于下表中。

[0098] 如下列出比较(500mg)片剂与(500mg)胶囊的主要PK参数的几何-平均值比与90%CI:

[0099]  $AUC_{inf}$  (hr xng/mL): 0.88 (0.72至1.07)

[0100]  $AUC_{0-t_{last}}$  (hr xng/mL): 0.96 (0.89至1.04)

[0101]  $C_{max}$  (ng/mL): 0.99 (0.91至1.08)

[0102] 处理组的PK参数( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、及 $AUC_{0-\infty}$ )及 $T_{max}$ 的中值以及最小与最大范围的统计分析(调整几何平均值、几何-平均值比,及90%置信区间)的概述呈现于下表中。

[0103] 化合物X主要PK参数(Arm1)的几何平均值比及(90%CI)

[0104] PK组

[0105]

| PK参数(单位)                          | 处理<br>方法 | n* | 调整几何<br>平均值 | 对比      | 处理比较<br>90% CI    |       |      |
|-----------------------------------|----------|----|-------------|---------|-------------------|-------|------|
|                                   |          |    |             |         | 几 何<br>平 均<br>值 比 | 下 限   | 上 限  |
| $AUC(0-inf)$<br>(ng * hr/mL)      | CSF      | 6  | 6402.35     |         |                   |       |      |
|                                   | FMI      | 8  | 5604.93     | FMI:CSF | 0.88              | 0.72  | 1.07 |
| $AUC(0-t_{last})$<br>(ng * hr/mL) | CSF      | 17 | 4738.24     |         |                   |       |      |
|                                   | FMI      | 17 | 4568.27     | FMI:CSF | 0.96              | 0.89  | 1.04 |
| $C_{max}$ (ng/mL)                 | CSF      | 17 | 192.33      |         |                   |       |      |
|                                   | FMI      | 17 | 190.47      | FMI:CSF | 0.99              | 0.91  | 1.08 |
| $T_{max}$ (hr)                    | CSF      | 17 | 7.00        |         |                   |       |      |
|                                   | FMI      | 17 | 7.00        | FMI-CSF | 0.00              | -4.00 | 1.95 |

[0106] CSF对应胶囊,FMI对应片剂。

[0107] 本研究的结论为本发明片剂以与US2008/0293738A1的胶囊(胶囊组合物13)相当的生物利用度提供活性成分,此结果具有不可预见性。

[0108] 8.2评价包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的无水单乳酸盐的胶囊与包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的单乳酸盐单水合物(以下实施例中的化合物X)的胶囊的生物利用度。

[0109] 研究设计

[0110] 共招募总共20名适应症患者且随机指定下表所示2处理顺序之一。

[0111]

| 1 周期 | 时期1            |       | 时期2            |
|------|----------------|-------|----------------|
|      | 第一天            | 第2-8天 | 第9天            |
| 顺序1  | 500mg (无水胶囊)   | 休息    | 500mg (单水合物胶囊) |
| 顺序2  | 500mg (单水合物胶囊) | 休息    | 500mg (无水胶囊)   |

[0112] 处理组的PK参数 ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、及 $AUC_{0-\infty}$ ) 及 $T_{max}$ 的中值以及最小与最大范围的统计分析(调整几何平均值、几何-平均值比, 及90%置信区间)的概述呈现于下表中。

[0113]

| PK参数(单位)                  | 处理<br>方法 | N* | 调整几何<br>平均值 | 对比(s)   | 处理比较<br>90% CI |      |      |
|---------------------------|----------|----|-------------|---------|----------------|------|------|
|                           |          |    |             |         | 几何平<br>均值比     | 较低   | 较高   |
| AUC(0-inf) (h.ng/mL)      | CSF      | 16 | 7127.47     |         |                |      |      |
|                           | FMI      | 16 | 6286.50     | FMI/CSF | 0.88           | 0.79 | 0.98 |
| AUC(0-tlast)<br>(h.ng/mL) | CSF      | 16 | 5577.41     |         |                |      |      |
|                           | FMI      | 16 | 4886.40     | FMI/CSF | 0.88           | 0.80 | 0.95 |
| $C_{max}$ (ng/mL)         | CSF      | 16 | 226.29      |         |                |      |      |
|                           | FMI      | 16 | 213.44      | FMI/CSF | 0.94           | 0.85 | 1.04 |
| $T_{max}$ (h)             | CSF      | 16 | 6.00        |         |                |      |      |
|                           | FMI      | 16 | 5.04        | FMI/CSF |                | 0.00 | 2.00 |

[0114] CSF对应包含4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的无水单乳酸盐的胶囊, FMI对应包括4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的单乳酸盐单水合物的片剂。

[0115] 如下为比较FMI (500mg) 与CSF (500mg) 的主要PK参数的几何-平均值比与90%CI:

[0116]  $AUC_{inf}$  (hr x ng/mL) : 0.88 (0.79至0.98)

[0117]  $AUC_{0-t_{last}}$  (hr x ng/mL) : 0.88 (0.80至0.95)

[0118]  $C_{max}$  (ng/mL) : 0.94 (0.85至1.04)

[0119] 依据US2008/0293738 A1的胶囊(胶囊组合物13)与本发明胶囊间, 以上所有PK参数的个体间可变性相似。PK结果证明两胶囊具有相当生物利用度。

[0120] 实施例9: 将由化合物X活性成分36.6%、MCC 200 40%、甘露醇10%、羟丙基纤维素4%、交联羧甲基纤维素钠6%、二氧化硅0.86%、硬脂酸镁2.57%制得的掺合物压制为片剂。除了缓慢释放模式外, 片剂参数(主要为脆性)不令人满意。

[0121] 实施例9bis: 制得活性成分36.6%、MCC 112 42.6%、MCC 200 4.8%、PVPK30 4.9%、交联聚维酮XL 8%、二氧化硅1.14%、硬脂酸镁2%的掺合物并压制为片剂。溶出释放快于实施例8, 然而这种片剂在脆性测试中不合格, 尽管存在粘合剂。

[0122] 实施例10: 含有如下组成的片剂

[0123]

| 组成             | 重量%  |
|----------------|------|
| 颗粒内            |      |
| 化合物X           | 44.3 |
| 微晶纤维素 (MCC105) | 40.1 |
| 聚维酮K30         | 4.8  |
| 交联聚维酮XL        | 2.8  |
| 胶态二氧化硅         | 0.7  |
| 硬脂酸镁           | 0.7  |
| 颗粒外            |      |
| 硬脂酸镁           | 1.4  |
| 胶态二氧化硅         | 0.35 |
| 交联聚维酮XL        | 4.8  |

[0124] 辊压制备片剂且溶解时间及脆性结果皆令人满意。

[0125] 包含替代MCC 105的MCC 101或MCC 112及较少交联聚维酮的相应片剂显示对辊的粘附且在乙酸盐缓冲液pH4.5中及在SGF中10分钟的较低平均溶解释放。因此,令人惊讶地,就测试结果而言,MCC 101似乎导致了本发明片剂制造中的压制工艺的变化。

[0126] 实施例11:制备类似于实施例10的制剂,其包含63%活性成分及相应减少的MCC 105及相应增加的其他赋形剂。该制剂给出脆性及DT测试的令人满意的结果,但其在pH 4.5中的溶解度低。

[0127] 实施例12:制备与实施例10及11类似的制剂,其包括11.3%MCC 105及预胶凝化淀粉15%,例如淀粉1500,替代MCC 105及PVPK30。这种片剂在脆性测试中不合格,且在两种介质中的溶解缓慢,尽管崩解时间系在10分钟以内,令人惊讶地显示预胶凝化淀粉可能不适合与活性成分的单水合物形式缔合。

[0128] 实施例13:如实施例10的具有55%载药量的类似制剂满足脆性和溶解测试,尽管崩解时间为15分钟。

[0129] 实施例14:类似于实施例13的具有55%载药量的制剂,其中聚维酮K30被8%共聚维酮(例如精制克里酮VA64)代替,MCC 105的量相应减少。脆性较实施例13有所增加,溶解率降低10%,尤其在10分钟的时间点处。令人惊讶地,溶出速率快,尽管崩解时间为16至18分钟。

[0130] 实施例15:该制剂具有50%载药量,8%精制克里酮VA64及其它赋形剂。辊压期间,发现对模辊的粘附。

[0131] 总结实施例14及15,共聚维酮作为赋形剂与预期相反并不改良制剂在脆性方面上的性质。

[0132] 实施例16

[0133]

|                |      |
|----------------|------|
| 颗粒内            |      |
| 化合物X           | 50   |
| 微晶纤维素 (MCC105) | 40.7 |

|                |       |
|----------------|-------|
| 交联聚维酮XL        | 1.1   |
| 胶态二氧化硅         | 0.7   |
| 硬脂酸镁           | 0或0.5 |
| 颗粒外            |       |
| 微晶纤维素 (MCC200) | 5.0   |
| 胶态二氧化硅         | 0.34  |
| 交联聚维酮XL        | 1.1   |
| 硬脂酸镁           | 1.1   |
| 合计 (重量%)       | 100.0 |

[0134] 该制剂显示良好的加工性且无粘着性,然而观察到掉粉,此可藉由于颗粒内相中添加0.5%硬脂酸镁或提高压制力来加以避免。

[0135] 在另一替代方案中,与硬脂酸镁存在于颗粒内相中时相比,颗粒外相中硬脂酸镁的量增加0.5%,该工艺因粘附问题而中断。

[0136] 实施例17:该制剂对应实施例16的制剂,其中交联聚维酮总量为4%,颗粒外相中不存在MCC200,且共聚维酮存在量为4%。观察到对辊的粘附且溶出释放不佳及过于漫长的崩解时间。

[0137] 该数据证实共聚维酮不可用于制剂中且可阻止良好的释放模式。

[0138] 实施例18:

[0139]

| 制剂编号           | A     | B     | C     |
|----------------|-------|-------|-------|
| 颗粒内            |       |       |       |
| 化合物X           | 50    | 49.8  | 50    |
| 微晶纤维素 (MCC105) | 36.3  | —     | 31.6  |
| 微晶纤维素 (MCC102) | —     | 34.8  | —     |
| 交联聚维酮XL        | 2.0   | 2.7   | 3     |
| 胶状二氧化硅         | 0.7   | 0.7   | 0.7   |
| 硬脂酸镁           | 1.0   | 0.25  | 0.5   |
| 颗粒外            |       |       |       |
| 微晶纤维素 (MCC200) | 5.0   | 5.0   | 7.5   |
| 胶状二氧化硅         | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
| 交联聚维酮XL        | 3.0   | 4.1   | 4.5   |
| 硬脂酸镁           | 1.5   | 2.0   | 1.75  |
| 合计 (重量%)       | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

[0140] 这种制剂成功地符合所进行的所有测试且在制造过程中无问题出现。

[0141] 实施例20:包含化合物X的单乳酸盐单水合物形式的胶囊应具有尽可能接近于包含无水形式的化合物X的胶囊之一的释放模式。该制剂的组成也需要可进行稳固性工艺。最终该制剂应满足稳定性标准。

[0142] 令人惊讶地,发现不适宜使用交联羧甲基纤维素钠,由于化合物X单水合物形式与该赋形剂间在pH4.5下的相互作用阻止获得令人满意的释放概况,即在pH4.5介质中60分钟

释放约75至80%的释放概况。此并未预料到。

[0143] 工艺期间对辊的粘附将予以解决。由于封装工艺期间过量填充尺寸1胶囊而得到有缺陷的胶囊,因此此问题藉由减小全重而得以解决。

[0144] 对羟丙基纤维素作为填充剂进行测试,溶出释放较为缓慢。包含多至10%的甘露醇且对溶出释放无消极影响。

[0145] 令人惊讶地,发现MCC 101导致不佳的胶囊制剂的释放模式且因上述相同原因对此并未预料到,即MCC101在依据WO 2007/064719的制剂的制备中有所提及。

[0146]

| 制剂编号              | A     | B     | C     | D     | E     |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 颗粒内               |       |       |       |       |       |
| 化合物X              | 41.13 | 41.29 | 41.29 | 41.29 | 41.29 |
| 微晶纤维素<br>(MCC102) | 45.5  | 45.32 | -     | 46.29 | 46.93 |
| 微晶纤维素<br>(MCC200) | -     | -     | 39.03 | -     | -     |
| 甘露醇200SD          | 3.22  | 3.23  | 10.32 | 3.23  | 3.23  |
| 交联聚维酮XL           | 5.81  | 5.81  | 4.52  | 5.16  | 4.84  |
| 胶状二氧化硅            | 0.64  | 0.65  | 0.65  | 0.65  | 0.65  |
| 硬脂酸镁              | 0.64  | 0.65  | 0.65  | 0.65  | 0.65  |
| 颗粒外               |       |       |       |       |       |
| 胶状二氧化硅            | 0.32  | 0.32  | 0.32  | 0.32  | 0.32  |
| 交联聚维酮XL           | 1.61  | 1.61  | 2.26  | 1.29  | 0.97  |
| 硬脂酸镁              | 1.13  | 1.13  | 0.97  | 1.13  | 1.13  |
| 合计(重量%)           | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |