



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112957334 B

(45) 授权公告日 2023. 08. 04

(21) 申请号 202110187770.1

(22) 申请日 2015.10.01

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112957334 A

(43) 申请公布日 2021.06.15

(30) 优先权数据
62/059,331 2014.10.03 US

(62) 分案原申请数据
201580054000.2 2015.10.01

(73) 专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 F·艾尔巴茨 C·科赫哈
D·斯丁奇林 M·A·M·博克

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 杨昀

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2013144249 A1, 2013.10.03

WO 2012175522 A1, 2012.12.27

WO 2013161823 A1, 2013.10.31

US 5747068 A, 1998.05.05

审查员 康鹏程

权利要求书2页 说明书17页

(54) 发明名称

含ALPELISIB的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及含ALPELISIB的药物组合物。具体而言,本发明涉及含化合物(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐的分散片。

1. 一种分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的35%-45%,(b)羧基乙酸淀粉钠,其量是基于片剂总重量的5%-10%,(c)低取代羟丙基纤维素,其量是基于片剂总重量的1%-3%,(d)硬脂酰富马酸钠,其量是基于片剂总重量的3%-5%,和(e)一种或多种额外的药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

2. 如权利要求1所述的分散片,其中所述片剂包含一种或多种额外的药学上可接受赋形剂,其为选自以下的稀释剂:甘露醇、山梨醇、麦芽糊精、乳糖、微晶纤维素、麦芽糖醇、木糖醇、淀粉或其任何组合。

3. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述稀释剂是甘露醇、微晶纤维素或甘露醇与微晶纤维素的混合物。

4. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述稀释剂是 δ 多晶型甘露醇、或 δ 多晶型甘露醇与微晶纤维素的混合物。

5. 如权利要求1或2所述的分散片,其中稀释剂的总量范围是基于片剂总重量的30%-60%。

6. 如权利要求1所述的分散片,其中所述分散片还包含如下的稀释剂:甘露醇与微晶纤维素的混合物,且所述稀释剂存在的总量范围是基于片剂总重量的30%-60%。

7. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述片剂崩解时间为5分钟或更少。

8. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述片剂崩解时间为3分钟或更少。

9. 如权利要求1或2所述的分散片,其中包含50mg-400mg量的(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)。

10. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述片剂包括50mg (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,且其中所述片剂当以7.0mm直径冲模和标准圆冲子用5-11kN力压缩时,硬度为25-75N且崩解时间为3分钟或更少。

11. 如权利要求1或2所述的分散片,其中所述片剂包含200mg (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其中所述片剂当以16.0x 6.3mm冲模和标准椭圆冲子用12-20kN力压缩时,硬度为120-180N且崩解时间为3分钟或更少。

12. 一种包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)(化合物I)的分散片,其具有如下组成:

	组分	每片的%	每片的量(mg)
内相	化合物I	39.4	50.00
	微晶纤维素 (Avicel PH101)	18.1	23.00
	甘露醇 (甘露醇δ)	18.1	23.00
	羧基乙酸淀粉钠 (A型)	2.4	3.00
	低取代羟丙基纤维素	2.4	3.00
外相	微晶纤维素(MCC PH102)	12.5	15.86
	硬脂酰富马酸钠	4.0	5.08
	羧基乙酸淀粉钠 (A型)	3.2	4.06
	总核芯重量(mg)		127.00

13. 一种包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)(化合物I)的分散片,其具有如下组成:

	组分	每片的%	每片的量(mg)
内相	化合物I	39.4	200.00
	微晶纤维素 (Avicel PH101)	18.1	92.00
	甘露醇 (甘露醇δ)	18.1	92.00
	羧基乙酸淀粉钠(A型)	2.4	12.00
	低取代羟丙基纤维素	2.4	12.00
外相	微晶纤维素 (MCC PH102)	12.5	63.44
	硬脂酰富马酸钠	4.0	20.32
	羧基乙酸淀粉钠(A型)	3.2	16.24
	总核芯重量(mg)		508.00

14. 如权利要求1-13中任一项所述的分散片,其用于治疗或防止具有PIK3CA突变的癌症。

15. 如权利要求14所述的分散片,其中所述癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、和头颈癌。

16. 如权利要求1-13中任一项所述分散片用于制备治疗或防止具有PIK3CA突变的癌症的药物中的应用。

17. 如权利要求16所述的应用,其中所述癌症选自:乳腺癌、卵巢癌、和头颈癌。

含ALPELISIB的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含化合物(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐的新分散片。

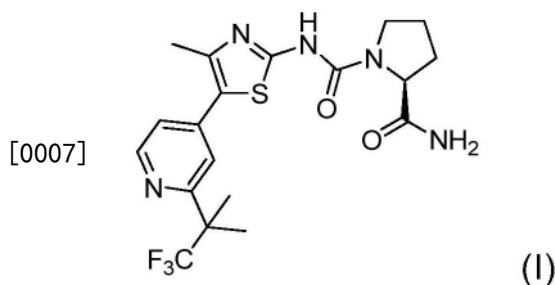
[0002] 发明背景

[0003] 磷脂酰肌醇3-激酶(“PI-3激酶”或“PI3K”)包括广泛表达的脂质激酶家族,其作为细胞表面受体下游关键信号转导因子和细胞代谢及生存关键调节因子起作用。

[0004] 两种1类PI3K中,1A类PI3K是异二聚体,由催化p110亚基(α, β, δ 同种型)与调节亚基组成型连接构成,后者可以是p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 或p55 γ 。这些催化p110亚基(α, β, δ 同种型)由人中的3个基因(PIK3CA、PIK3CB和PIK3CD)编码。1B类PI3K有一个家族成员,即由催化p110 γ 亚基与两个调节亚基p101或p84之一连接构成的异二聚体。p85/55/50亚基的模块结构域包括Src同源(SH2)结构域,其在活化受体和胞质酪氨酸激酶上的特定序列情况下结合磷酸酪氨酸残基,引起1A类PI3K活化和定位。1B类PI3K,以及一些情况下的p110 β ,被G蛋白偶联受体直接活化,所述受体结合多样化的肽和非肽配体库(Stephens等,Cell 89:105(1997));Katso等,Annu.Rev.Cell Dev.Biol.17:615-675(2001))。因此,所得I类PI3K的磷脂产物连接上游受体与下游细胞活性,包括增殖、存活、趋化性、细胞运输、移动、代谢、炎症和过敏反应、转录与翻译(Cantley等,Cell 64:281(1991);Escobedo和Williams,Nature 335:85(1988);Fantl等,Cell 69:413(1992))。

[0005] PI3K失调是与人类癌症和增生性疾病相关的最常见失调之一((Parsons等,Nature 436:792(2005);Hennessey等,Nature Rev.Drug Disc.4:988-1004(2005))。肿瘤抑制基因PTEN在肌醇环3'位使磷脂酰肌醇脱磷酸且由此拮抗PI3K活性,其在多种肿瘤中功能性缺失。已在数种人类癌症中证实p110 α 同种型(PIK3CA)基因得到扩增且其基因产物的蛋白表达提高。已在人类癌症中描述过上调p85-p110复合体的p85 α 突变和易位。最后,激活下游信号通路的PIK3CA中的体细胞错义突变已以显著频率被描述于广泛多样的人类癌症中,包括32%结直肠癌、27%成胶质细胞瘤、25%胃癌、36%肝细胞癌和18-40%乳腺癌。

[0006] (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)是一种特定的2-甲酰胺环氨基尿素衍生化合物,其有效地选择性靶向1A类PI3K的 α (α)-同种型。此化合物具有以下化学结构:



[0008] (下文的“化合物I”)。化合物I已在针对携带PIK3CA基因改变的晚期实体恶性肿瘤患者的I期临床试验单药剂治疗中显示有临床功效。截至2014年3月10日,在131名就放射性

反应可评估的患者中,15名带有PIK3CA-改变的实体瘤患者对化合物I治疗有部分应答,以及60名患者疾病稳定,如实体瘤应答评价标准(RECIST)指南1.0版标准所定义(Therasse P.等,“实体瘤治疗应答评估的新指南(New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors)”,JNCI National Cancer Inst.(2000),2(3):205-216.)。此外,化合物I已在PIK3CA-突变或扩增的肿瘤异种移植模型,如乳腺癌、头颈癌和卵巢癌,中显示体内剂量依赖性抗肿瘤活性。目前,正在一项与西妥昔单抗联合治疗有复发或转移性头颈部鳞状细胞癌的患者Ib/II期临床试验中评估化合物I(NCT01602315)。

[0009] 根据年龄、患者状况、给药模式和疾病类型,化合物I或其药学上可接受盐在成人或儿童中以约1-6.5mg/kg的有效日剂量口服给药。在70kg体重成年患者中,化合物I或其药学上可接受盐以约70mg-455mg日剂量口服给药。化合物I或其药学上可接受盐目前由患者吞咽一或多个片剂进行每日一次或两次口服给药。这些剂型提供该药剂的有效给药,便于给药并且稳定。然而,对于某些患者群,以固体片剂形式口服给予药物是不理想或不切实际的。特别是,儿童、老年患者和头颈癌患者可能无法方便地吞咽这类片剂。对于这些患者,通常理想的是或必须提供替代剂型或替代的给药方法。

[0010] 已令人惊奇地发现化合物I或其药学上可接受盐可配制成具有高载药量(如约5%-50%,优选约35%-45%,重量基于片剂总重量)的本发明新分散片形式,其在5分钟或更短,优选3分钟或更短时间内分散于水介质,并生成能通过标称网孔710 μ m的分离筛的均匀分散液。此新分散片还使化合物I或其药学上可接受盐能够方便安全地以化合物I的药理活性日剂量给药于有吞咽困难的患者。

发明内容

[0011] 本发明提供分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,(b)至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-25%,(c)至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%,(d)至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,和可选的(e)一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0012] 优选地,本发明分散片包括具有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂、至少一种粘合剂和可选的额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂、至少一种润滑剂和可选的额外赋形剂,前提是内相或外相中的所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0013] 在一个实施方式中,本发明涉及分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,(b)羧基乙酸淀粉钠,其量是基于片剂总重量的约2%-12%,(c)低取代羟丙基纤维素,其量是基于片剂总重量的约1%-10%,和(d)硬脂酰富马酸钠,其量是基于片剂总重量的约1%-7%,以及可选的(e)一种或

多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0014] 在一个实施方式中,本发明涉及分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约35%-45%,(b)羧基乙酸淀粉钠,其量是基于片剂总重量的约5%-10%,(c)低取代羟丙基纤维素,其量是基于片剂总重量的约1%-3%,和(d)硬脂酰富马酸钠,其量是基于片剂总重量的约3%-5%,以及可选的(e)一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0015] 在一个实施方式中,本发明的分散片通过以下方式向患者,如患有增生性疾病(如癌)的儿童或成人,施用:(i)使所述片剂接触可摄取液体,(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物,如在5分钟或更短时间内,优选3分钟或更短,和(iii)咽下分散混合物。

[0016] 在一个实施方式中,本发明的分散片可通过以下方式给予需要其的患者:(i)使所述片剂接触可摄取液体,(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物,如在5分钟或更短时间内,优选3分钟或更短,和(iii)采用或通过饲管,优选胃管(G管)或PEG(经皮内镜下胃造瘘)管,向所述患者给予所述分散混合物。

[0017] 一方面,本发明涉及生产本发明分散片的工艺,包括

[0018] (a)经以下形成有内相和外相的颗粒:

[0019] (i.)湿法粒化内相,其包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%,和可选的任何额外药学上可接受赋形剂;

[0020] (ii.)向步骤(a) (i.)形成的内相加入至少一种崩解剂和可选的任何额外药学上可接受赋形剂,所述崩解剂总量是基于片剂总重量的约1%-10%,并混合;和

[0021] (iii.)向步骤(a) (ii.)形成的混合物加入至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,并混合;和

[0022] (b)通过压缩步骤(a) (iii.)所得混合物来形成分散片,

[0023] 前提是步骤(a) (i.)或(a) (ii.)所述任何额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。应理解步骤(a) (ii)和(a) (iii)形成颗粒外相。在一个实施方式中,所述工艺还包括将薄膜包衣应用于片剂的步骤。

[0024] 在一个实施方式中,本发明涉及本发明分散片,其用于治疗或防止增生性疾病优选癌。

[0025] 在一个实施方式中,本发明涉及本发明分散片在治疗或防止增生性疾病,优选癌,中的应用。

[0026] 在一个实施方式中,本发明涉及本发明分散片在生产治疗或防止增生性疾病,优选癌,的药物中的应用。

[0027] 在一个实施方式中,本发明涉及治疗或防止增生性疾病的方法,包括向需要其的患者给予一片或多片本发明分散片,所述分散片共同包括治疗有效量的化合物I或其药学

上可接受盐。

[0028] 在一个实施方式中,本发明还涉及含本发明所述分散片的药物包装和指导口服给药一片或多片化合物I或其药学上可接受盐的分散片的印刷说明书。

[0029] 发明详述

[0030] 本文提供分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%, (b)至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-25%, (c)至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%, (d)至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,和可选的(e)一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0031] “分散片”指未包衣或薄膜包衣片剂,其在给药前分散于水介质如水、苏打或果汁(例如或蔬菜汁)。

[0032] 优选地,本发明分散片包括有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂、至少一种粘合剂和可选的额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂、至少一种润滑剂和可选的额外赋形剂,前提是内相或外相中的所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0033] 本发明提供含有化合物I或其药学上可接受盐作为活性成分的高载药量分散片。化合物I或其药学上可接受盐存在的量是基于分散片总重量的约5%-50%,例如约10%-50%或20%-50%或30%-45%,优选35%-45%。特别地,化合物I或其药学上可接受盐的含量范围可以是基于分散片总重量的35%-45%,例如约36%-41%。

[0034] 本文所用的某些术语如下所述。除非另有定义,本文所用的全部技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常理解相同的含义。以下一般定义将用于本说明书,除非另有规定:

[0035] 术语“包括”和“包含”在本文中以其开放式和非限制性意义使用,除非另有说明。

[0036] 术语“一个”、“一种”、“所述”和在描述本发明的上下文(尤其是下列权利要求的上下文)中的类似术语应解释为涵盖单数和复数,除非本文另有说明或与上下文明显矛盾。复数形式用于化合物、盐等时,也指单一化合物、盐等。

[0037] 本文所用的术语“药学上可接受”指在合理医学判断范围内适于接触对象如哺乳动物或人组织的那些化合物、材料、赋形剂、组合物和/或剂型,而没有过度毒性、刺激、过敏反应和其它问题并发症,并具有合理的效益/风险比。

[0038] 术语“日剂量”指在任何单日或24小时段中给予特定患者的治疗剂总剂量。

[0039] 本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”指足以使所需对象中活性、功能和反应的临床显著缺陷降低至少约15%,优选至少50%,更优选至少90%,以及最优选地是防止该缺陷。或者,有效量或治疗有效量是相比疾病的基线临床可观察征兆和症状足以提供明显改善的量。

[0040] 术语“药物组合物”在本文中定义成指含至少一种待给予对象如哺乳动物或人的

活性成分的混合物或溶液,以预防或治疗影响该对象的特定疾病或病症。

[0041] “内相”指颗粒相或核心,包括活性成分(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂、至少一种粘合剂和可选的一种或多种额外药学上可接受赋形剂。其也称为内在相。

[0042] “外相”指至少一种崩解剂、至少一种润滑剂和可选的一种或多种额外药学上可接受赋形剂,其加入内相(颗粒)。其也称为外部相。

[0043] “分散片总重量”指作为内和外相的片剂重量。

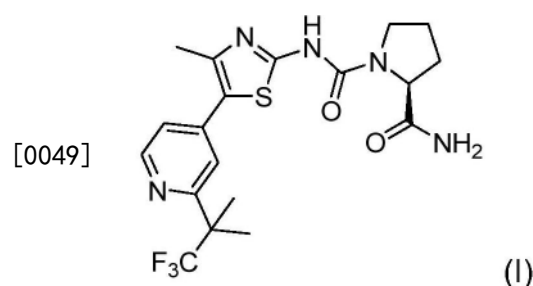
[0044] 术语“约”或“大致”应表示在给定值或范围的10%以内,更优选5%以内。

[0045] 术语“对象”指动物。所述动物通常是哺乳动物。例如,对象也指灵长类动物(如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方式中,所述对象是灵长类动物。在其它实施方式中,所述对象是人。

[0046] 本发明涉及分散片,其包含(a)(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,(b)至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-25%,(c)至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%,(d)至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,和可选的(e)一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0047] 优选地,本发明分散片包括有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂、至少一种粘合剂和可选的任何额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂和可选的任何额外赋形剂。

[0048] (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺) (“化合物I”)是一种特定的2-甲酰胺环氨基尿素衍生化合物,其有效和选择性靶向1A类PI3K的 α (α)-同种型,并具有以下化学结构:



[0050] PCT申请第W02010/029082号描述了化合物I和其药学上可接受盐,所述申请通过引用全文纳入本文,其制备方法描述于例如其中的实施例15。化合物I优选采用游离碱形式。

[0051] 化合物I可在成人或儿童中以约1-6.5mg/kg的有效日剂量口服给药。在70kg体重成人中,化合物I可以约70mg-455mg日剂量口服给药,例如约200-400mg、或约240mg-400mg、或约300mg-400mg、或约350mg-400mg,采用单一剂量或多至每天4次的分开剂量。优选地,化合物I以约350mg-约400mg日剂量口服给予70kg成人。

[0052] 本发明涉及高载药量分散片,含有化合物I作为活性成分。化合物I存在的量是基于分散片总重量的约5%-50%,例如约10%-50%或约20%-50%或约30%-45%,优选约35%-45%。特别地,化合物I的含量范围可以是基于分散片总重量的约35%-45%,例如约36%-41%。

[0053] 本发明分散片的合适崩解剂包括但不限于微晶纤维素、羧基乙酸淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钙、交联聚乙烯吡咯烷酮(例如,以商品名Crosppovidone®或Polyplasdane®或Kollidone®CL市售可得)、交联藻酸、藻酸钠、藻酸钾、结兰胶、玉米淀粉、预胶凝淀粉、羧甲基纤维素钠、甘氨酸和其任何组合。优选使用羧基乙酸淀粉钠或低取代羟丙基纤维素。更优选同时使用羧基乙酸淀粉钠和低取代羟丙基纤维素。

[0054] 在本发明分散片中,崩解剂存在的总量是基于片剂总重量的约1%-25%,优选约2%-12%,例如约5%-12%如约5-10%。

[0055] 因此,崩解剂可以是羧基乙酸淀粉钠,其存在的总量是基于片剂总重量的约2%-12%,优选约5%-10%。崩解剂还可以是羧基乙酸淀粉钠与低取代羟丙基纤维素的混合物,前者存在的总量是基于片剂总重量的约5%-10%,后者存在的总量是基于片剂总重量的约2%-5%。

[0056] 在一个实施方式中,所述崩解剂是羧基乙酸淀粉钠,其存在的总量是基于片剂总重的约2%-12%,优选约5%-10%。

[0057] 在一个实施方式中,所述崩解剂由羧基乙酸淀粉钠和低取代羟丙基纤维素组成,前者存在的总量是基于片剂总重的约5%-10%,后者存在的总量是基于片剂总重的约2%-5%。

[0058] 本发明分散片的合适粘合剂包括但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、淀粉1500、瓜尔豆胶、黄原胶、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸钠和其任何组合。优选使用低取代羟丙基纤维素。

[0059] 在本发明分散片中,粘合剂存在的总量是基于片剂总重量的约1%-20%,优选约1%-10%,例如约2%-5%如约1%-3%。

[0060] 优选的粘合剂是低取代羟丙基纤维素。若存在,其存在的总量是基于片剂总重量的约1-10%,例如约2%-5%如约1%-3%。

[0061] 在一个实施方式中,所述粘合剂是低取代羟丙基纤维素,其存在的总量是基于片剂总重量的约1-10%,例如约2%-5%如约1%-3%。

[0062] 本发明分散片的合适润滑剂包括但不限于硬脂酰富马酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸、氢化蓖麻油、硬脂酸钙、硬脂酸铝、PEG 4000-8000、滑石、单硬脂酸甘油酯、甘油二山嵛酸酯(如市售获自嘉法狮(Gattefossé),商品名为Compritrol®888AT0)、棕榈酸硬脂酸甘油酯(如市售获自嘉法狮,商品名为Precerol®)、氢化棉籽油、蓖麻籽油和其任何组合。优选使用硬脂酰富马酸钠。

[0063] 在本发明分散片中,润滑剂存在的总量是基于片剂总重量的约1%-约15%,优选约1%-7%,例如约3%-6%如约3%-5%。

[0064] 在一个实施方式中,所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠,其存在的总量是基于片剂总重量的约1%-7%,例如约3%-6%如约3%-5%。

[0065] 本发明分散片可选包括一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。额外可用于本发明的药学上可接受赋形剂示例包括但不限于一种或多种稀释剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙;助流剂;表面活性剂;掩味剂,前提是所述掩味剂不是三氯蔗糖,或其任何组合。

[0066] 优选地,本发明分散片还包括作为稀释剂的额外药学上可接受赋形剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。本发明分散片的合适稀释剂包括但不限于甘露醇(包括 α 、 β 和 δ 多晶型)、山梨醇、麦芽糊精、乳糖(如乳糖单水合物)、微晶纤维素、麦芽糖醇、木糖醇、淀粉(如玉米、玉蜀黍或稻)或其任何组合。

[0067] 优选的稀释剂是甘露醇或微晶纤维素或者甘露醇和微晶纤维素的混合物。稀释剂更优选是 δ 多晶型甘露醇和/或微晶纤维素。

[0068] 稀释剂总量范围可以是基于片剂总重量的约20%-70%,特别是例如约30%-60%,如约35%-55%,如约45%-55%,如约45%-50%。

[0069] 在一个实施方式中,本发明分散片包括作为稀释剂的额外药学上可接受赋形剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。

[0070] 在一个实施方式中,所述稀释剂是甘露醇或微晶纤维素。在一个优选实施方式中,所述稀释剂是甘露醇和微晶纤维素。在一个优选实施方式中,所述稀释剂是 δ 多晶型甘露醇和/或微晶纤维素。

[0071] 在一个实施方式中,所述片剂包括作为稀释剂的额外药学上可接受赋形剂,其中所述稀释剂存在的总量范围是基于片剂总重量的约30%-60%,例如约35%-55%,如约45%-55%,如约50%-55%,且其中所述稀释剂是甘露醇和微晶纤维素。

[0072] 在一个实施方式中,所述片剂包括作为稀释剂的额外药学上可接受赋形剂,其中所述稀释剂存在的总量范围是基于片剂总重量的约30%-60%,例如约35%-55%,如约45%-55%,如约50%-55%,且其中所述稀释剂是甘露醇和微晶纤维素,前者存在的总量范围是基于片剂总重量的约30%-60%,例如约35%-55%,如约45%-55%,如约50%-55%,后者存在的总量范围是基于片剂总重量的约25%-35%。

[0073] 本发明分散片可包括作为助流剂的额外药学上可接受赋形剂。本发明分散片的合适助流剂包括但不限于硅石、胶态二氧化硅(如无水胶态二氧化硅)、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和其任何组合。

[0074] 助流剂的总量范围可以是基于片剂总重量的约0.1%-6%,尤其是约0.1%-4%,例如约0.1%-2.5%如约0.1-1.0%。

[0075] 在一个实施方式中,本发明分散片包括作为助流剂的额外药学上可接受赋形剂。

[0076] 在一个实施方式中,所述片剂包括作为助流剂的额外药学上可接受赋形剂,其中助流剂的总量范围可以是基于片剂总重量的约0.1%-6%,尤其是约0.1%-4%,例如约0.1%-2.5%如约0.1-1.0%。

[0077] 本发明分散片可包括作为表面活性剂的额外药学上可接受赋形剂。本发明分散片的合适表面活性剂包括但不必须限于十二烷基硫酸钠、季铵盐、聚山梨醇酯、山梨聚糖酯、泊洛沙姆、维生素E聚乙二醇丁二酸酯、蔗糖棕榈酸酯、多库酯钠、卵磷脂和其任何组合。

[0078] 表面活性剂的总量范围可以是基于片剂总重量的约0.01%-4%,尤其是约

0.05%-2.0%，例如约0.05%-1.0%。

[0079] 在一个实施方式中，本发明分散片包括作为表面活性剂的额外药学上可接受赋形剂。

[0080] 在一个实施方式中，本发明分散片包括作为表面活性剂的额外药学上可接受赋形剂，其中表面活性剂的总量范围可以是基于片剂总重量的约0.01%-4%，尤其是约0.05%-2.0%，例如约0.05%-1.0%。

[0081] 本发明分散片可包括作为掩味剂的额外药学上可接受赋形剂，前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是三氯蔗糖。掩味剂能是甜味剂、调味剂或其组合。

[0082] 甜味剂能是选自以下的糖或糖取代物：乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、奇异果甜蛋白、纽甜、塔格糖、乙酰舒泛钾、糖精钠、阿斯巴甜、海藻糖、糖精或其组合。

[0083] 调味剂是能提升组合物口味或香味的物质。合适的调味剂能选自标准参考书，例如《Fenaroli香料成分手册》(Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients)，第3版(1995)。本发明分散片的合适调味剂包括但不限于(i.)天然调味料，其能用天然或合成试剂或其组合模仿，如杏仁、茴芹、苹果、杏子、佛手柑、黑莓、黑醋栗、蓝莓、可可、焦糖、樱桃、肉桂、蔓越橘、桉树、无花果、姜、葡萄、柠檬、甘草、青柠、麦芽、糖蜜、肉豆蔻、桃子、梨、薄荷、菠萝、覆盆子、玫瑰、绿薄荷、草莓、橘子、茶、香草、鹿蹄草等和(ii)合成调味料，如蜜饯百果或泡泡糖口味。调味剂能单独或作为2种或更多的组合使用。

[0084] 基于本文描述以及本领域技术人员的经验和知识，本领域技术人员可以就特别需要的分散片特性依照本发明选择和使用一种或多种药学上可接受赋形剂。另外，基于本文描述以及本领域技术人员的经验和知识，本领域技术人员可以就特别需要的分散片特性依照本发明选择各药学上可接受赋形剂的绝对量和相对于本发明分散片中其它赋形剂的量。

[0085] 应理解任何给定赋形剂可具备一种以上功能，如作为崩解剂、润滑剂、粘合剂、稀释剂、助流剂和/或表面活性剂。例如，在一个优选实施方式中，低取代羟丙基纤维素同时用作崩解剂和粘合剂。

[0086] 本发明分散片可以是未包衣的或薄膜包衣的。合适的薄膜包衣已知且市售可得或能根据已知方法制备。通常，薄膜包衣材料是亲水聚合物，如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素等。薄膜包衣组合物可包括常规量的增塑剂以及乳浊剂和着色剂。通常，薄膜包衣材料以所述量应用从而提供范围为片剂总重量约1%-约6%的薄膜包衣。可使用干混合物，如卡乐康公司(Colorcon Corp.)制备的Sepifilm或Opadry混合物。这些产品是薄膜形成聚合物、乳浊剂、着色剂和增塑剂的单独制备的干燥预混合物，所述混合物进一步加工成水性薄膜包衣悬液。

[0087] 薄膜包衣可通过常规技术在合适涂布盘或流化床设备中应用，使用水和/或常规有机溶剂(如甲醇、乙醇、异丙醇)、酮(丙酮)等。

[0088] 本发明分散片优选未包衣。

[0089] 在一个优选实施方式中，本发明涉及分散片，其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐，其量是基于片剂总重量的约5%-50%，(b)羧基乙酸淀粉钠，其量是基于片剂总重量的约2%-12%，(c)低取代羟丙基纤维素，其量是基于片剂总重量的约1%-10%，和(d)硬脂酰富马酸钠，其量是基于片剂总重量的约1%-7%，以及可选的(e)一

种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0090] 在一个优选实施方式中,本发明涉及分散片,其包含(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约35%-45%,(b) 羧基乙酸淀粉钠,其量是基于片剂总重量的约5%-10%,(c) 低取代羟丙基纤维素,其量是基于片剂总重量的约1%-3%,和(d) 硬脂酰富马酸钠,其量是基于片剂总重量的约3%-5%,以及可选的(e) 一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0091] 在一个实施方式中,本发明涉及分散片,包括有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂、至少一种粘合剂和可选的任何额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂、至少一种润滑剂和可选的任何额外赋形剂,其中所述分散片包括(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,(b) 至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-25%,(c) 至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%,(d) 至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,和可选的(e) 一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是内相或外相中的所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0092] 在一个优选实施方式中,本发明涉及分散片,包括有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂羧基乙酸淀粉钠、至少一种粘合剂低取代羟丙基纤维素和可选的任何额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂羧基乙酸淀粉钠、至少一种润滑剂硬脂酰富马酸钠和可选的任何额外赋形剂,其中所述分散片包括(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,(b) 羧基乙酸淀粉钠,其量是基于片剂总重量的约2%-12%,(c) 低取代羟丙基纤维素,其量是基于片剂总重量的约1%-10%,和(d) 硬脂酰富马酸钠,其量是基于片剂总重量的约1%-7%,以及可选的(e) 一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是内相或外相中的所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0093] 在一个优选实施方式中,本发明涉及分散片,包括有内相和外相的颗粒,其中内相包括(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂羧基乙酸淀粉钠、至少一种粘合剂低取代羟丙基纤维素和可选的任何额外赋形剂,其中外相包括至少一种崩解剂羧基乙酸淀粉钠、至少一种润滑剂硬脂酰富马酸钠和可选的任何额外赋形剂,其中所述分散片包括(a) (S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的

约35%-45%，(b)羧基乙酸淀粉钠，其量是基于片剂总重量的约5%-10%，(c)低取代羟丙基纤维素，其量是基于片剂总重量的约1%-3%，和(d)硬脂酰富马酸钠，其量是基于片剂总重量的约3%-5%，以及可选的(e)一种或多种额外药学上可接受赋形剂，前提是内相或外相中的所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0094] 根据本发明，本发明分散片显示在水介质如水、苏打或果汁（例如水果汁或蔬菜汁）中的迅速崩解。迅速崩解可在本领域技术人员已知的标准测试中观察到。崩解时间优选根据《欧洲药典》(European Pharmacopoeia) 第八版，附录8.2，第811页（2014年1月）以及《欧洲药典》第八版，附录8.2，第285-287页，2.9.1章节（2014年1月）所述分散片标准试验来测量，所述药典通过引用全文纳入本文。“崩解时间”指分散片在崩解时间装置中在室温分解于水所需的时间。来自《欧洲药典》(2014年1月)的此试验检测片剂在15-25℃于水中的崩解时间。

[0095] 可目测观察崩解速度和完成。当试验装置筛网上没有剩余物残留时，或如果试验装置筛网上有剩余物残留，其由无可触硬核心的软团块组成，或仅不溶包衣片段保留在筛网上，认为实现分解。

[0096] 根据上面试验在15-25℃温度在水中测量时，本发明片剂的崩解时间优选为5分钟或更短，优选3分钟或更短。崩解时间更优选为90秒或更短。

[0097] 优选地，本发明分散片完全分散于水介质如水、苏打或果汁（例如水果汁或蔬菜汁）后生成均匀分散液，其通过标称网孔710μm的分离筛。分散液的此细度可根据《欧洲药典》第八版，附录8.2，第811页（2014年1月）所述分散片标准试验来测量，所述药典通过引用全文纳入本文。

[0098] 根据本发明，本发明分散片在给予对象前分散于可摄取液体，包括但不限于水、苏打或果汁（例如水果汁或蔬菜汁）。可摄取液体优选是水。所得分散片可通过口服摄取或经饲管给予对象或患者，优选胃管(G管)或PEG(经皮内镜下胃造瘘)管。

[0099] 一方面，将本发明的分散片给予患者，如患有增生性疾病(如癌)的儿童或成人，这是通过(i)使所述片剂接触可摄取液体，(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物，如在5分钟或更短时间内，优选3分钟或更短，和(iii)咽下分散混合物。

[0100] 在一个实施方式中，本发明涉及向有需要的患者给予本发明分散片的方法，所述方法包括(i)使片剂接触可摄取液体，(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物，如在5分钟或更短时间内，优选3分钟或更短，和(iii)咽下分散混合物。

[0101] 在一个实施方式中，本发明涉及向有需要的患者给予本发明分散片的方法，所述方法包括指导有需要的对象(i)使片剂接触可摄取液体，(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物，如在5分钟或更短时间内，优选3分钟或更短，和(iii)咽下分散混合物。

[0102] 另一方面，本发明的分散片可给予有需要的患者，这是通过(i)使所述片剂接触可摄取液体，(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合物，如在5分钟或更短时间内，优选3分钟或更短，和(iii)向所述患者给予所述分散混合物，采用或通过饲管，优选胃管(G管)或PEG(经皮内镜下胃造瘘)管。

[0103] 在一个实施方式中，本发明涉及向有需要的患者给予本发明分散片的方法，所述方法包括(i)使所述片剂接触可摄取液体，(ii)允许片剂分散于可摄取液体形成分散混合

物,如在5分钟或更短时间内,优选3分钟或更短,和(iii)向所述患者给予所述分散混合物,采用或通过饲管,优选胃管(G管)或PEG(经皮内镜下胃造瘘)管。

[0104] 本发明分散片可通过搅拌分散于例如20-50ml水。

[0105] 根据本发明,意外发现这些分散片可通过湿法制粒然后压缩法获得,所述分散片有化合物I高载药量(如基于片剂总重量的约5%-50%,优选约35%-45%)和在水介质如水、苏打或果汁(例如果汁或蔬菜汁)中的分散性,在5分钟或更短时间内,优选3分钟或更短。

[0106] 通常,湿法制粒不优选用于制备可分散片剂。湿法制粒提高活性成分粒子的内聚力并增加终片剂崩解时间,这与患者的依从性或《欧洲药典》要求的分散片的崩解时间为3分钟或更短不相符。意外发现特定应用化合物I与总量是基于片剂总重量约1%-25%的崩解剂、总量是基于片剂总重量约1%-20%的粘合剂和总量是基于片剂总重量约1%-15%的润滑剂,生成高载药量(如基于片剂总重量的约5%-50%,优选约35%-45%)的稳定组合物且其在5分钟或更短时间内分散于水介质,优选3分钟或更短。此外意外发现化合物I必须制备为不含磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖的分散片以实现上述物理和化学性质以及合适稳定性。

[0107] 一方面,本发明涉及生产本发明分散片的工艺,包括

[0108] (a)经由以下形成有内相和外相的颗粒:

[0109] (i.)湿法粒化内相,其包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,至少一种崩解剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,至少一种粘合剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-20%,和可选的任何额外药学上可接受赋形剂;

[0110] (ii.)向步骤(a)(i.)形成的内相加入至少一种崩解剂和可选的任何额外药学上可接受赋形剂,所述崩解剂总量是基于片剂总重量的约1%-10%,并混合;和(iii.)向步骤(a)(ii.)形成的混合物加入至少一种润滑剂,其总量是基于片剂总重量的约1%-15%,并混合;和

[0111] (b)通过压缩步骤(a)(iii.)所得混合物来形成分散片,前提是步骤(a)(i.)或(a)(ii.)所述任何额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。应理解步骤(a)(ii)和(a)(iii)形成颗粒外相。

[0112] 薄膜包衣可选应用于片剂。在一个实施方式中,所述工艺还包括将薄膜包衣应用于片剂的步骤。

[0113] 可使用程序可以是常规的或本领域已知的或基于以下这类程序,例如L.Lachman等,《工业药剂学的理论和实践》(The Theory and Practice of Industrial Pharmacy),第3版,1986;H.Sucker等,《药物技术》(Pharmazeutische Technologie),蒂姆出版社(Thieme),1991,Hagers,《药学实践手册》(Handbuch der Pharmazeutischen Praxis),第4版.(施普林格(Springer Verlag),1971)和《雷明顿药物科学》(Remington's pharmaceutical Sciences),第13版.(马克出版公司(Mack Publ.,Co.),1970)或后来版本所述的那些。

[0114] 在一个实施方式中,上述工艺包括步骤(a)(i.)中作为稀释剂的一种或多种额外

药学上可接受赋形剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。所述稀释剂优选是甘露醇或微晶纤维素。所述稀释剂更优选是甘露醇和微晶纤维素。

[0115] 在一个实施方式中,上述工艺包括步骤(a) (ii.)中作为稀释剂的一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。所述稀释剂优选是甘露醇或微晶纤维素。所述稀释剂更优选是甘露醇和微晶纤维素。

[0116] 在一个实施方式中,上述工艺包括步骤(a) (i.)和步骤(a) (ii.)中作为稀释剂的一种或多种额外药学上可接受赋形剂,前提是所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。所述稀释剂优选是甘露醇或微晶纤维素。所述稀释剂更优选是甘露醇和微晶纤维素。更优选地,步骤(a) (i.)中的稀释剂是甘露醇和微晶纤维素且步骤(a) (ii.)中的稀释剂是微晶纤维素。

[0117] 在一个实施方式中,步骤(a) (i.)中的稀释剂是甘露醇和微晶纤维素,前者存在的总量是基于片剂总重量的约15%-20%,后者存在的量是基于片剂总重量的约15%-20%,步骤(a) (ii.)中的稀释剂是微晶纤维素,其存在的量是基于片剂总重量的约10%-15%。

[0118] 在一个实施方式中,本发明涉及生产本发明分散片的工艺,包括

[0119] (a)经由以下形成有内相和外相的颗粒:

[0120] (i.)湿法粒化内相,该内相包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)或其药学上可接受盐,其量是基于片剂总重量的约5%-50%,羧基乙酸淀粉钠,其总量是基于片剂总重量的约1%-7%,低取代羟丙基纤维素,其总量是基于片剂总重量的约1%-10%,和至少一种稀释剂;

[0121] (ii.)向步骤(a) (i.)形成的内相加入羧基乙酸淀粉钠和至少一种稀释剂,所述羧基乙酸淀粉钠总量是基于片剂总重量的约1%-5%,并混合;和

[0122] (iii.)向步骤(a) (ii.)形成的混合物加入总量是基于片剂总重的约1%-7%的硬脂酰富马酸钠,并混合;和

[0123] (b)通过压缩步骤(a) (iii.)所得混合物来形成分散片,前提是步骤(a) (i.)或(a) (ii.)所述稀释剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙。

[0124] 优选地,步骤(a) (i.)中的稀释剂是甘露醇和微晶纤维素,步骤(a) (ii.)中的稀释剂是微晶纤维素。

[0125] 在一个实施方式中,步骤(a) (i.)中的稀释剂是甘露醇和微晶纤维素,前者存在的总量是基于片剂总重量的约15%-20%,后者存在的量是基于片剂总重量的约15%-20%,步骤(a) (ii.)中的稀释剂是微晶纤维素,其存在的量是基于片剂总重量的约10%-15%。

[0126] 在一个实施方式中,所述工艺还包括将薄膜包衣应用于片剂的步骤。

[0127] 在另一个实施方式中,本发明涉及生产本发明分散片的工艺,包括

[0128] (a)经由以下形成有内相和外相的颗粒:

[0129] (i.)在高剪切制粒机中混合化合物I或其药学上可接受盐、至少一种崩解剂和可选的任何额外药学上可接受赋形剂,化合物I或其药学上可接受盐的量是基于片剂总重量的约5%-50%,崩解剂的总量是基于片剂总重量的约1%-15%,

[0130] (ii.)向步骤(a) (i.)的混合物加入含至少一种粘合剂的溶液,混合物在高剪切制粒机中经受润湿和揉捏,其中向步骤(a) (ii.)的混合物中加入的粘合剂总量是基于片剂总

重量的约1%-20%

[0131] (iii.)在筛选碾磨机中湿筛所述步骤(a) (ii.)的混合物,

[0132] (iv.)在流化床干燥器中干燥步骤(a) (iii)的所得混合物,

[0133] (v.)在带摆杆的筛选碾磨机中筛选步骤(a) (iv.)所得的干燥混合物,

[0134] (vi.)向步骤(v.)所得混合物加入过筛的赋形剂,其包括至少一种崩解剂,其量是基于片剂总重量的约1%-15%,至少一种润滑剂,其量是基于片剂总重量的约1%-7%,和可选的任何额外药学上可接受赋形剂,并在扩散混合物中混合(翻转),和

[0135] (b)用常规压片机,优选旋转压片机,将来自步骤(vi.)的混合物经压缩制片,前提是步骤(a) (i.)、(a) (vi.)所述额外药学上可接受赋形剂不是磷酸三钙、无水磷酸氢钙、二水合磷酸氢钙或三氯蔗糖。

[0136] 在一个实施方式中,步骤(a) (i.)包括作为稀释剂的一种或多种额外药学上可接受赋形剂,其由甘露醇和微晶纤维素组成,前者存在的总量是基于片剂总重量的约15%-20%,后者存在的量是基于片剂总重量的约15%-20%,步骤(a) (i.)包括作为稀释剂的一种或多种额外药学上可接受赋形剂,其存在的量是基于片剂总重量的约10%-15%。

[0137] 一方面,本发明涉及通过上述工艺制备或获得的分散片。分散片优选未包衣。

[0138] 物理和化学稳定性可以传统方式测试,如分散片可如下测试:测量溶出、脆碎度、崩解时间、化合物I分解产物测定、表观和/或显微镜检查,例如室温即25℃保存,和/或40℃保存后。

[0139] 分散片形状可变,例如圆形、椭圆形、长椭圆形、圆柱形或任何其它合适形状。在本发明的一个优选实施方式中,通过上述工艺获得的分散片是圆形。分散片边缘可以有斜面或是圆弧。分散片更优选是有斜面边缘的圆形或椭圆形。分散片可刻痕、压纹或雕刻。

[0140] 本发明分散片优选具有圆形或椭圆形,压纹的和有斜面边缘。

[0141] 本发明分散片可着色和/或标记以赋予单独外观并使其可被立即识别。使用染料有助于提升外观以及鉴别分散片。适用于药物组合物或剂型的染料通常包括类胡萝卜素、氧化铁或叶绿素。本发明分散片可用印记编码标记。

[0142] 本发明所述片剂的硬度或抗破碎性可通过标准试验测定。可采用设备如 **Kraemer®** 3S片剂测试装置。此试验测定片剂抗破碎性,由粉碎破坏其所需的力来测量。

[0143] 本发明片剂的硬度根据片剂重量和直径以及压缩力而变化。对于含约50mg化合物I作为活性成分、直径为约7mm的片剂,硬度优选约25N-75N,优选约35N-65N,最优选约50N,且可通过施用约5-11kN压缩力来实现。对于含约200mg化合物I作为活性成分、直径为约6.3mm的片剂,硬度优选约120N-180N,优选约130N-170N,最优选约150N,且可通过施用约12-20kN压缩力来实现。对于其它片剂重量和直径,优选的硬度可变。

[0144] 因此,本发明分散片的有利特性可通过所述片剂的硬度和崩解时间来证明。因而,在一个优选实施方式中,本发明包括如上定义含50mg化合物I或其药学上可接受盐的分散片,当以7mm直径冲模和标准圆冲子用5-11kN力压缩时,硬度为25-75N且崩解时间为3分钟或更短。由此,在一个优选实施方式中,本发明包括如上定义含200mg化合物I或其药学上可接受盐的分散片,当以16.0x 6.3mm冲模和标准椭圆冲子用12-20kN力压缩并,硬度为120-180N且崩解时间为3分钟或更短。

[0145] 本发明的上述说明从制备自所述药物组合物的特定片剂性质方面定义分散片。然

而,显然本发明决不因此限于有所述重量、直径或硬度的片剂,或仅限于涉及使用所述压缩力的生产工艺。如所讨论,给出定义是为了阐明所形成片剂的有利固有性质包括快速崩解时间与良好硬度。

[0146] 本发明分散片可用于治疗或防止增生性疾病,优选癌。

[0147] 本发明分散片尤其可用于治疗或防止癌症,包括,例如以下部位之肉瘤或癌:肺、支气管、前列腺、乳腺(包括散发性乳腺癌和Cowden病患者)、胰腺、胃肠、结肠、直肠、结肠癌(colon carcinoma)、结直肠腺瘤、甲状腺、肝、肝内胆管、肝细胞、肾上腺、腹部、胃、胶质瘤、成胶质细胞瘤、子宫内膜、黑素瘤、肾、肾盂、膀胱、子宫体、宫颈、阴道、卵巢、多发性骨髓瘤、食管、白血病、急性骨髓性白血病、慢性髓细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、脑、口腔及咽部、喉、小肠、非霍奇金淋巴瘤、黑素瘤、结肠绒毛腺瘤、赘生物、上皮特征的赘生物形成(neoplasia of epithelial character)、淋巴瘤、乳腺癌、基底细胞癌、鳞状细胞癌、光化性角化病、头颈、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、髓样化生性骨髓纤维化和巨球蛋白血症。本发明分散片优选用于治疗增生性疾病。

[0148] 由PI3K α 亚基介导的增生性疾病可包括显示PI3K α 过表达或扩增、PIK3CA体细胞突变或者PTEN胚系突变或体细胞突变或者导致上调p85-p110复合体的p85 α 突变和易位的那些疾病。在一个优选实施方式中,所述癌症是由PI3K α 同种型介导的肿瘤和/或癌性增生。

[0149] 在一个实施方式中,所述增生性疾病是选自以下的癌:肺癌、支气管癌、前列腺癌、乳腺癌(包括散发性乳腺癌和Cowden病患者)、结肠癌、直肠癌、结肠癌、结直肠腺瘤、胰腺癌、胃肠癌、肝细胞癌、胃癌、胃肿瘤、卵巢癌、鳞状细胞癌和头颈癌。

[0150] 在一个优选实施方式中,所述增生性疾病是头颈癌。

[0151] 在一个优选实施方式中,所述增生性疾病是乳腺癌。

[0152] 在一个优选实施方式中,本发明分散片用于治疗增生性疾病,优选癌。

[0153] 在另一个实施方式中,本发明涉及本发明分散片在治疗或防止增生性疾病优选癌中的应用。上面列出的各实施方式通过引用纳入本文。

[0154] 在另一个实施方式中,本发明涉及治疗或防止增生性疾病的方法,包括向需要其的患者给予一片或多片本发明分散片,所述分散片共同包括治疗有效量的化合物I或其药学上可接受盐。上面列出的各实施方式通过引用纳入本文。优选地,需要本发明所述分散片的对象或患者是患有增生性疾病优选癌的那些对象或患者。

[0155] 本发明分散片的活性和特性可在标准临床试验和/或动物试验中指出。

[0156] 根据年龄、患者状况、给药模式和疾病类型,化合物I在成人或儿童中以约1-6.5mg/kg的有效日剂量口服给药。在70kg体重成年患者中,化合物I以约70mg-455mg日剂量口服给药。应理解任何具体患者的特定剂量水平取决于多种因素,包括年龄、体重、总体健康、与一种或多种活性药物的药物组合、疾病类型和严重度。通过本发明的教导,本领域技术人员会具有选择治疗特定患者的合适剂量水平的经验和技能。

[0157] 一方面,本发明还涉及含本发明所述分散片的药物包装和指导口服给药一片或多片化合物I或其药学上可接受盐的分散片的印刷说明书。

[0158] 下列实施例阐明上述发明;但不意在以任何方式限制发明范围。相关领域技术人员已知的其它测试模型亦可确定本发明的有益效果。

[0159] 实施例1:分散片制剂(50mg分散片,崩解时间小于3分钟)

[0160]		组分	每片剂的%	每片剂的量(mg)
	内相	化合物I	39.4	50.00
		微晶纤维素 (Avicel PH101)	18.1	23.00
		甘露醇 (甘露醇δ)	18.1	23.00
		羧基乙酸淀粉钠 (A型)	2.4	3.00
		低取代羟丙基纤	2.4	3.00
[0161]		维生素		
	外相	微晶纤维素(MCC PH102)	12.5	15.86
		硬脂酰富马酸钠	4.0	5.08
		羧基乙酸淀粉钠 (A型)	3.2	4.06
		总核芯重量(mg)		127.00

[0162] 所述片剂如下制备:经由以下步骤形成有内相和外相的颗粒(i.)湿法粒化内相,其包含50.00mg化合物I、23.00mg微晶纤维素(Avicel PH101)、23.00mg甘露醇、3.0mg羧基乙酸淀粉钠和3.00mg低取代羟丙基纤维素,然后(ii.)通过混合所得混合物与筛分的4.06mg羧基乙酸淀粉钠和15.86mg微晶纤维素(Avicel PH102),随后混合所得混合物与筛分的5.08mg硬脂酰富马酸钠,形成外相。

[0163] 通过将上面步骤(ii)所得混合物压片来获得片剂。上面步骤(ii)所得组合物用Fette® 102i旋转压片机压缩,采用约5-11kN压缩力(优选约8kN),用7mm直径冲模和标准圆冲子。

[0164] 所得片剂具有以下特性:

[0165]	试验	释放说明书
	片剂外观	7 mm直径, 圆形, 平坦, 有雕刻的斜面边缘
	片剂外观	白色
	硬度 (20个单位)	靶标: 50 N 个体范围: 25-75 N 均值范围: 35-65 N
	脆碎度(100次旋转后)	最大0.8% (0单元破碎)
	崩解时间	所有测试单元均小于或等于3分钟 方法: 无盘, 纯净水室温 (15-25°C)
	平均质量	121.9 – 132.1 mg
	分散液细度	均匀分散液, 通过标称网孔为710μm的分离筛

[0166] 实施例2:分散片制剂(200mg分散片,崩解时间小于3分钟)

	组分	每片剂的%	每片剂的量(mg)
[0167]	内相	化合物I	39.4
		微晶纤维素 (Avicel	18.1
			92.00
	PH101)		
	甘露醇 (甘露醇δ)	18.1	92.00
	羧基乙酸淀粉钠(A型)	2.4	12.00
	低取代羟丙基纤维素	2.4	12.00
[0168]			
	外相	微晶纤维素 (MCC	12.5
		PH102)	63.44
		硬脂酰富马酸钠	4.0
		羧基乙酸淀粉钠(A型)	3.2
		总核芯重量(mg)	508.00

[0169] 所述片剂如下制备:经由以下形成有内相和外相的颗粒(i.)湿法粒化内相,包括200.00mg化合物I、92.00mg微晶纤维素(Avicel PH101)、92.00mg甘露醇、12.00mg羧基乙酸淀粉钠和12.00mg低取代羟丙基纤维素,然后(ii.)形成外相,这是通过混合所得混合物与筛分的16.24mg羧基乙酸淀粉钠和63.44mg微晶纤维素(Avicel PH102),随后混合所得混合物与筛分的20.32mg硬脂酰富马酸钠。

[0170] 通过将上面步骤(ii)所得混合物压片来获得片剂。上面步骤(ii)所得组合物用Fette® 102i旋转压片机压缩,采用约12-20kN压缩力(优选约16kN),用16.0x6.3mm冲模和标准圆冲子。

[0171] 所得片剂具有以下特性:

	试验	释放说明书
	片剂外观	16.0 x 6.3 mm椭圆形,平坦,有雕刻的斜面边缘
	片剂外观	白色
[0172]	硬度 (20个单位)	靶标: 150 N 个体范围: 120-180 N 均值范围: 130-170 N
	脆碎度(100次旋转后)	最大0.8% (0单元破碎)
	崩解时间	所有测试单元均小于或等于3分钟 方法: 无盘, 纯净水室温 (15-25°C)
	平均质量	492.8 – 523.2 mg
	分散液细度	均匀分散液, 通过标称网孔为710µm的分离筛

[0173] 实施例3:崩解时间示例

[0174] 下表提供根据实施例1或实施例2所配制片剂以分钟计的崩解时间示例:

试验号	测试片剂	测试分散片从中 取样的批量大小	崩解时间
1	根据实施例1的50 mg 分散片	约1-2 kg	1分钟
2	根据实施例1的50 mg 分散片	约20 kg	1分钟
3	根据实施例2的200 mg 分散片	约1-2 kg	1分钟
4	根据实施例2的200 mg 分散片	约74.3 kg	2分钟

[0175] 在上述试验中,评估根据实施例1或实施例2配制的特定片剂以确定片剂置于液体介质时是否在小于5分钟内崩解。片剂崩解时间根据《欧洲药典》第八版,附录8.2,第285-287页,2.9.1章节(2014年1月)所列程序来评估,所述药典通过引用全文纳入本文。这些实验中不使用盘。

[0176] 完全崩解定义为试验装置筛网上保留的任何片剂剩余物是除不溶包衣碎片之外的无可触硬核心的软团块的状态。

[0177] 筐架组装用于这些试验。筐架组装由6个开放式透明管(各自长约 77.5 ± 2.5 mm并具有约 21.85 ± 1.15 mm的直径和约 1.9 ± 0.9 mm厚的壁)组成,所述管由带6个支撑物的2块板支撑,所述支撑物离开板中心等距且彼此间距相同。结合于下面板底面的是编织不锈钢丝网,其具有 2.0 ± 0.2 mm网孔的平纹方格编织和 0.615 ± 0.045 mm的线径。组装装置部件并由通过2块板的3个螺栓牢固支撑。筐架组装利用其轴上的一个点悬于上升和降落装置。应理解筐架组装的设计可变,只要维持玻璃管和筛网尺寸的规格。

[0178] 在崩解试验中,筐架组装的6个管内各置一片剂。装置用室温(约15-25℃)的纯净水作为浸泡液操作。通过从液体中提高篮筐,评价片剂的崩解水平和速度。上面提供的结果反映来自崩解试验中6个片剂之一的最大崩解时间。