



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I453203 B

(45) 公告日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 21 日

(21) 申請案號：098118819 (22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 06 月 05 日
 (51) Int. Cl. : C07D405/12 (2006.01) A61K31/517 (2006.01)
 A61P35/00 (2006.01)
 (30) 優先權：2008/06/06 歐洲專利局 08157800.7
 2009/05/14 歐洲專利局 09160297.9
 (71) 申請人：百靈佳般格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
 INTERNATIONAL GMBH (DE)
 德國
 (72) 發明人：麥瑟史屈密德 羅曼 MESSERSCHMID, ROMAN (DE)；佛瑞道爾 湯瑪士
 FRIEDL, THOMAS (DE)
 (74) 代理人：陳長文
 (56) 參考文獻：

WO 2007/054550A1

2、FALM Eskens et. al., "A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours", British Journal of Cancer (2008) 98, 80-85.

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：13 項 圖式數：14 共 0 頁

(54) 名稱

包含 B I B W 2 9 9 2 之新固體醫藥調配劑

NEW SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING BIBW 2992

(57) 摘要

本發明係關於一種含有二馬來酸鹽形式之活性物質 BIBW 2992 的醫藥劑型，其提供該活性物質之速釋曲線，此外，本發明係關於呈粉末形式的壓實中間物，其包含 BIBW 2992 二馬來酸鹽 (BIBW 2992 MA₂)，該壓實中間物係使用組合之滾筒壓實與篩分步驟，自 BIBW 2992 MA₂ 製備；並有關自該壓實中間物製備之中間物摻合物；以及提供該活性物質之速釋曲線的現成可使用/可食入之固體口服調配劑，其係由該壓實中間物或由該等中間物摻合物製成，例如膠囊及錠劑調配劑，諸如藉由直接壓縮製備之無包衣或包覆膜衣之錠劑；及其製造方法。

The present invention relates to a pharmaceutical dosage form containing the active substance BIBW 2992 as the dimaleate salt, providing an immediate release profile of the active substance, further, the invention relates to compacted intermediates comprising BIBW 2992 dimaleate salt (BIBW 2992 MA₂) in form of a powder prepared using a combined roller compaction and sieving step from BIBW 2992 MA₂, intermediate blends prepared from said compacted intermediate as well as solid oral formulations providing an immediate release profile of the active substance, made from said compacted intermediate or from said

intermediate blends ready for use/ingestion, e.g. capsule and tablet formulations such as uncoated or film-coated tablets prepared by direct-compression, and methods for their production.

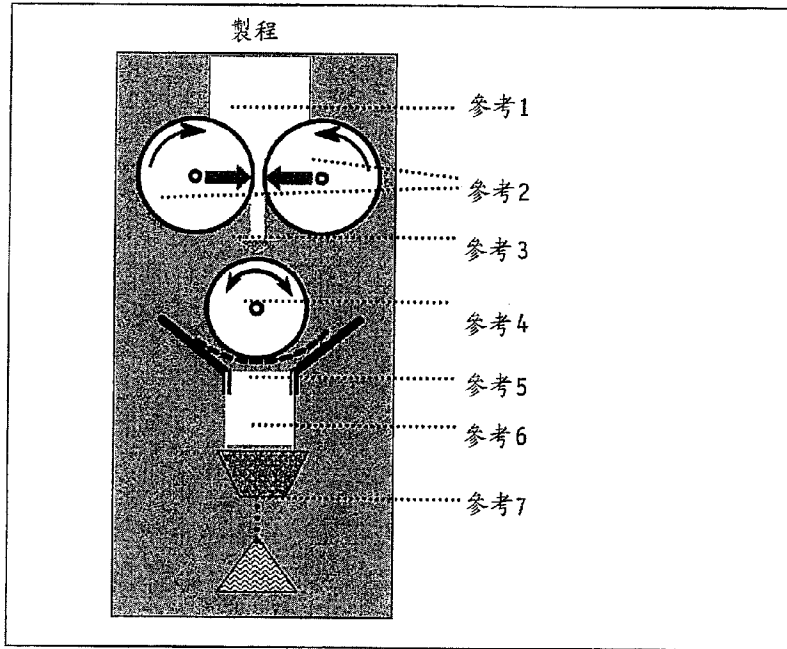
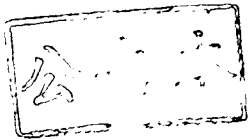


圖1



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98 1188 19

Co7D 405/12 (2006.01)

※申請日：98.6.05

※IPC 分類：

A61K 31/517
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

(2006.01)

包含BIBW 2992之新固體醫藥調配劑

NEW SOLID PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING

BIBW 2992

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種含有二馬來酸鹽形式之活性物質 BIBW 2992 的醫藥劑型，其提供該活性物質之速釋曲線，此外，本發明係關於呈粉末形式的壓實中間物，其包含 BIBW 2992 二馬來酸鹽 (BIBW 2992 MA₂)，該壓實中間物係使用組合之滾筒壓實與篩分步驟，自 BIBW 2992 MA₂ 製備；並有關自該壓實中間物製備之中間物摻合物；以及提供該活性物質之速釋曲線的現成可使用/可食入之固體口服調配劑，其係由該壓實中間物或由該等中間物摻合物製成，例如膠囊及錠劑調配劑，諸如藉由直接壓縮製備之無包衣或包覆膜衣之錠劑；及其製造方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a pharmaceutical dosage form containing the active substance BIBW 2992 as the dimaleate salt, providing an immediate release profile of the active substance, further, the invention relates to compacted intermediates comprising BIBW 2992 dimaleate salt (BIBW 2992 MA₂) in form of a powder prepared using a combined roller compaction and sieving step from BIBW 2992 MA₂, intermediate blends prepared from said compacted intermediate as well as solid oral formulations providing an immediate release profile of the active substance, made from said compacted intermediate or from said intermediate blends ready for use/ingestion, e.g. capsule and tablet formulations such as uncoated or film-coated tablets prepared by direct-compression, and methods for their production.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明在一態樣中係關於一種含有二馬來酸鹽形式之活性物質 BIBW 2992 的醫藥劑型，其提供該藥品之速釋溶解曲線。

根據第二態樣，本發明係關於一種呈粉末形式之壓實中間物，其包含視情況與諸如硬脂酸鎂之潤滑劑混合之 BIBW 2992 之沈澱二馬來酸鹽(下文縮寫為 BIBW 2992 MA₂)，該等壓實中間物可藉由組合之壓實(滾筒壓實、壓塊或乾壓)及隨後一或多個篩分步驟自 BIBW 2992 MA₂ 獲得；自該壓實中間物製備之中間物摻合物；以及提供速釋溶解曲線的現成可使用/可食入之固體口服調配劑，其由該壓實中間物或由該等中間物摻合物製成，例如口服粉劑或膠囊及錠劑調配劑，諸如藉由直接壓縮製備之無包衣或包覆膜衣之錠劑。本發明亦提供製造上文提及之壓實中間物、中間物摻合物及固體口服調配劑之方法。

【先前技術】

自醫藥劑型中吸收活性成份且使其在作用部位可用之速率及程度定義為生物可用性(Chen, M. L. 等人, Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview, Pharm. Res. 2001, 18, 1645-1648)。然而，量測作用部位之藥物不太可行。因此，生物可用性係基於全身循環之藥物濃度來評估。藉由量測藥物投與後多個時間點時活性藥物之血液或血漿濃度及計算濃度-時間曲線下面

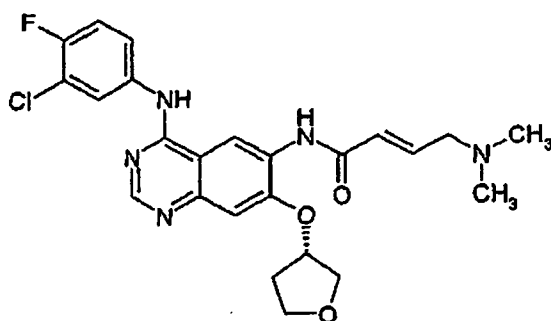
積(AUC)來測定全身性暴露。血液/血漿藥物濃度時間曲線受溶解動力學、可溶性、吸收、代謝、分布及消除之影響。

原則上，投藥之後固體口服劑型中之藥物吸收可視固體口服劑型之溶解而定，其係由一系列同時且連續之過程及穿過胃腸道之消化道壁的滲透性而引起。視原料藥之生物醫藥分類系統(BCS)而定，活體外溶解可與活體內血漿濃度之預測相關，且因此與生物可用性相關(工業指南，速釋固體口服劑型之溶解測試(Guidance for Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms)，美國衛生及公共服務部，食品及藥品管理局，藥品評價及研究中心(U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER))，1997年8月)。

基於此總則，將針對速釋固體口服劑型(諸如錠劑及膠囊)之活體外溶解測試用於評估藥品之品質。速釋產物允許成份或活性部分溶於胃腸道中，而不會導致藥物溶解或吸收之任何延遲或延長。速釋產物溶解測試之要求集中於工業指南(CDER 1997)「速釋固體口服劑型之溶解測試(Dissolution testing for immediate release solid oral dosage forms)」，(CDER 1997)「速釋固體口服劑型-擴大生產及批准後之變化(Immediate release solid oral dosage forms-Scale up and Postapproval Changes)」，ICH指南Q6A，規範：新原料藥和新藥品之測試程序和接受準則

(Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria For New Drug Substances And New Drug Products)。如歐洲藥典 6.3(European Pharmacopoeia 6.3)(第 6 版)中所述之最常用的溶解測試方法為轉籃法(basket method)(裝置 1)及槳法(paddle method)(裝置 2)。所述方法簡單、穩定、良好標準化且全世界通用。其具有足夠靈活性以允許對多種藥品進行溶解測試。以下影響溶解行為之參數可(例如)與用於速釋固體口服產物之適當活體外溶解測試條件的選擇相關：裝置、攪拌速度、溶解介質及溫度。

BIBW 2992 被稱為化合物 4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹唑啉，



BIBW 2992 為 erbb1 受體 (EGFR) 及 erbB2(Her2/neu) 受體酪胺酸激酶之有效及選擇性雙重抑制劑。此外，BIBW 2992 係設計為與 EGFR 及 HER2 共價結合，從而使其所結合之受體分子不可逆失活。WO 02/50043 及 WO 2005/037824 中揭示此化合物、其鹽(諸如二馬來酸鹽 BIBW 2992 MA₂) 及其結晶改質、其製備以及包含 BIBW 2992 或其鹽之醫藥調配劑。此等文獻關於此等態樣的內容以引用之方式併

入。下文提及之BIBW 2992 BS意謂游離鹼形式之該化合物，等同於如以上式表徵之BIBW 2992。

BIBW 2992適於治療腫瘤疾病；肺及呼吸道分泌過多疾病；胃腸道、膽道及膽囊疾病。WO 2007/054550及WO 2007/054551中揭示欲以BIBW 2992治療之適應症及組合療法。

本發明潛在問題之一般態樣

除活性醫藥成份(API)之藥理學活性之外，亦存在與固體口服劑型(如口服粉劑、顆粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、咀嚼錠、分散錠、糖錠或口含劑)之製備相關之活性物質的多種物理或物理化學特徵。為達成適合之調配劑特徵，如校正檢定、藥品之含量及質量均一性、化學及物理穩定性及適當溶解速率以及產物中間物之特徵必須對於穩定、快速及成本有效之加工為適合的。

在不受限制之情況下，與加工活性劑(原料藥)相關之此等參數之實例為：原料藥在各種環境條件下之穩定性，其可強烈影響最終醫藥調配劑(藥品)之穩定性；及原料藥之物理特徵，諸如容積密度(亦即，鬆裝密度(poured density)及敲緊密度)或導出之豪斯納因子(hausner factor)(表1)、粒子形態、形狀、針狀物之長度與寬度之比率、粒度分布、靜電荷及表面黏附性，其可因原料藥之沈澱及乾燥條件而變化。此等特徵可顯著影響原料藥加工成為最終調配劑之關鍵特徵，諸如流動性及可壓縮性。

表 1：豪斯納因子及相應流動性

豪斯納因子	流動性
1.05-1.18	極佳
1.14-1.19	優良
1.22-1.27	可接受
1.30-1.54	差
1.49-1.61	極差
> 1.67	不流動

豪斯納因子為由公式容積密度/敲緊密度計算的總體積與壓實體積之比率。容積密度係根據 Ph. Eur. 2.9.15(歐洲藥典，第4版)作為鬆裝密度量測。敲緊密度係根據 Ph. Eur. 2.9.15(亦參見 Voigt R., Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], Verlag Chemie, 第5版, 第148頁)量測。豪斯納因子為粉末之流動性/可壓縮性之量度，且理想地應接近1。

此等特徵對於粉末混合物在製錠機之管、料斗及給料器中移動過程中阻礙其內之API分離極為重要。其確保在一個藥品批次內、尤其在低劑量調配劑或直接壓縮製程中具有可重現且均一之API含量。此外，此等特徵極大地影響原料藥或其與賦形劑之混合物的諸如流動性、可壓縮性、黏著性及潤滑性之參數，且因此在自動化生產中對於可加工性至關重要。

為製造錠劑，材料能自由流入模具為必需的，以便確保足夠及可重現之錠劑質量及錠劑硬度。材料亦必須具有某種程度之黏著性以避免壓實物在處理時破碎及散開。最後，材料應具有一定程度之潤滑性以便使製錠過程中材

料、衝頭與模具之間之摩擦最小化且允許錠劑之移出。關於用作最終劑型之壓實物，其亦必須具有合適之硬度、崩解能力以及速度及均一性。

最終，醫藥組合物之性質同樣亦明確有助於活性劑之生物可用性且因此有助於預期醫學用途中藥物之功效。

為改良與將活性化合物製成滿足由管理機構確定之準則/標準及由治療目標曲線(諸如指定之生物可用性及藥物動力學曲線)給定之特定要求的固體口服醫藥調配劑相關之原料藥之該等性質，可應用若干物理或物理化學處理，例如再結晶、轉化成不同多晶型形式、與若干賦形劑或輔助材料混合、粉碎以將粒度減小至合適程度，或將原料藥轉化成可進一步加工之中間物固體形式，諸如將粉末轉變成顆粒。

廣義之粉碎為減小粒子或聚集體之尺寸之機械處理且包含多種操作，包括切割、切碎、研磨、壓碎、碾磨、微粉化及濕磨。常將材料粉碎以改良可壓縮性。材料之可壓縮性明顯受粒子之粒度或表面積影響。

由於不管加工過程中所需之嚴酷條件如何，皆必須儘可能避免作為研磨(或微粉化)之副作用的醫藥活性物質之降級及/或非晶體化，因此活性物質應在整個研磨過程中高度穩定係絕對必要的。只有當滿足此要求時才有可能以可重現方式製造出始終含有規定量之活性物質之均質醫藥調配劑。

粉碎過程亦受如形狀或熔點之材料性質的影響。此等態

樣不適當之材料可在加工過程中阻塞研磨室，使其不經濟地中斷，以致必需進行清洗操作。

將粉末轉變成顆粒(由複數個粉末粒子構成之小黏著性物質)可為掩蓋不適當物理化學API特徵之另一方法，其常提供許多優點，包括改良摻合物之均一性、改良粒度之均一性、減少粉塵危害、使產物流動性改良、改良均一之容積密度、控制粒子硬度及改良可分散性。最常用之造粒方法為濕式造粒、乾式造粒及熱熔融造粒。

在濕式造粒中，將液體黏合劑溶液與一堆混合粉末組合以將粒子聚集在一起成為顆粒。接著對潮濕物質進行篩選、乾燥且將其碾磨成所要尺寸。

亦可對該物質進行乾式篩選，使其潤滑且壓縮或擠壓經過多孔篩且接著乾燥。在乾燥時，常需要保持造粒過程中之殘餘量之水分以維持水合狀態且減少粒子上之靜電荷。造粒過程中之水分含量應均一。濕式造粒具有許多缺點。主要缺點為所涉及之分離步驟的次數，以及進行該程序所需之時間及勞動。另外，水性溶劑之使用受欲造粒之產物之穩定性限制。爆炸考慮及環境規章可限制某些有機溶劑之使用。

若材料具有形成顆粒之足夠的固有結合性或黏著性，則可使用乾式造粒。乾式造粒係指無需使用液體之造粒過程。為使材料能進行乾式造粒，至少一種其組份(活性成份或稀釋劑)必須具有黏著性。可藉由稱為「乾壓」之方法進行乾式造粒。在「乾壓」中，通常藉由使用大型平底

工具之製錠機(線型壓力機(linear press)之實例係在美國專利第4,880,373號中說明)首先將欲造粒之材料製成大的壓縮物質或「結塊」。藉由歷經足夠時間使空氣自欲壓實之材料逸出可形成相當緻密之結塊。接著將壓縮結塊人工或自動(例如藉由粉碎機)粉碎並穿過所要網篩。藉由「乾壓」形成顆粒亦稱為預壓縮。當由粒狀結塊材料製成錠劑時,該過程稱為「雙重壓縮法」。

亦可使用「滾筒壓實機」進行乾式造粒。在滾筒壓實機中,藉由使材料在兩個高壓滾筒之間通過來使材料粒子固結且密實。接著藉由碾磨將來自滾筒壓實機之緻密材料減小至均一顆粒尺寸。接著可將均一顆粒與諸如潤滑劑之其他物質混合,以將材料製成錠劑(例如藉由旋轉製錠機)。除醫藥用途之外,滾筒壓實亦用於其他工業,諸如食品工業、動物飼料工業及肥料工業。

API與賦形劑(主要為如糖之黏合劑、如磷酸氫鈣之無機物質、纖維素或其衍生物)之乾式造粒可為造粒之有效且有用之方法。尤其當API易受水分影響且最終產物之穩定性可受濕式造粒技術影響時。

但當所獲得之顆粒之可壓縮性在錠劑之第二壓實步驟降低時,乾式造粒亦存在問題。由於藉由將乾燥粒狀粉末壓縮成錠劑,故主要藉由減少系統之孔隙率來達成較低錠劑硬度及延遲之崩解。若孔隙率過低,則不可將水導入支持崩解之錠劑核心。因此常僅將部分所使用之賦形劑添加至乾式造粒步驟中以確保錠劑之適當硬度及崩解速度。

作為最常見之乾式造粒方法之滾筒壓實能夠在短期內處理大量材料。作為一特定亞型之壓塊利用經特殊設計之壓實滾筒，其將壓實粉末分成數片(團塊)。藉由「乾壓」之乾式造粒可為緩慢、低效的，且為得到成功調配劑常常需要數次嘗試以確保材料流動。對於乾式造粒，壓實力之分布範圍及均一性對於顆粒孔隙率之均一性至關重要，以確保最終產物之均一硬度及崩解。

熔融造粒為藉助黏合劑將處於熔融態或在加工過程中熔融之固態之粉末聚結的方法。選定之裝置為高剪切混合器，其中可藉由加熱套或由葉輪片產生之摩擦力將粉末之溫度升至高於可熔黏合劑之熔點。造粒終點相關溫度之確定對於熔融造粒至關重要。因此該過程難以控制。此外，造粒物質常黏附於造粒機筒壁上，產生組份分布、API之含量均一性及粒度分布不均一之物質。

EP 0 241 126 A1揭示一種醫藥組合物，其包含由布洛芬(ibuprofen)晶體之聚集體組成之顆粒，從而提供比塊狀結晶布洛芬佳之流動性。藉由將結晶布洛芬壓實以形成不含賦形劑之顆粒狀聚集體，來製造該組合物。用於壓實之方法包括在滾筒之間壓實、在造粒筒中擠壓或壓實。

EP 0 172 014 A1揭示一種適於進一步加工之顆粒形式之醫藥組合物，其包含85至99重量%之布洛芬、15-1重量%之交聯羧甲纖維素鈉及視情況0.4至1重量%的作為賦形劑之膠狀二氧化矽，該醫藥組合物係藉由使混合物通過滾筒壓實機或經過乾壓操作且將該經壓實或乾壓之組合物經由

振動篩或系列篩網篩選來製備。

本發明潛在問題之特定態樣

如 WO 2005/037824 中所述之 BIBW 2992 MA₂ 展示以下在製備固體口服劑型之過程中與可加工性相關之引起爭論的物理化學性質：

- 水分之敏感性，水分會影響 API 之化學穩定性並導致活性成份減少及水解降解產物之污染增加；
- 沈澱活性成份之針狀，其導致
 - 由針狀物之隨機排列及長度而造成的其低鬆裝密度之較高變化，
 - 由對準流動方向之針狀物之抗性增加而造成之不良流動性，
 - 由太多空氣截留於最終摻合物內部而造成的在直接壓縮製程期間錠劑之頂裂或疊層，
 - 低可壓縮性，該活性成份亦與其他賦形劑(諸如黏合劑或填充劑)組合，這導致在乾式造粒製程中產生機械上較弱之顆粒，以及隨後在製錠過程中由此等顆粒之破碎而造成的 API 之分離傾向，及
 - 由靜電荷增加而造成的 API 在表面上之黏附性，此導致在加工過程中粉末混合物中 BIBW 2992 MA₂ 之選擇性減少，且因此在所製造之錠劑中缺乏 API，其將展示不適當之檢定值。

沈澱 BIBW 2992 MA₂ 展現其鬆裝密度之隨機可變性。其隨不同針狀物長度而在 0.12 至 0.40 g/ml 範圍內變化(表 2)。

表 2：未碾磨 BIBW 2992 MA₂ 之容積密度之批次與批次之間的可變性

批次	鬆裝密度(ρ_P)[g/mL]	敲緊密度(ρ_T)[g/mL]	豪斯納因子(ρ_T/ρ_P)
0	0.23	0.28	1.20
1	0.12	0.16	1.33
2	0.40	0.43	1.08
3	0.31	0.39	1.26

對於穩定製造方法而言，超過 100% 之變化係不可接受的。尤其在含有大於 10% 之量之 API 的調配劑中，對直接壓縮之影響主要由缺乏稀釋造成，稀釋將平衡或掩蓋如下文所述的 BIBW 2992 MA₂ 之不利物理化學性質：

當用於直接製錠製程時，所獲得之 BIBW 2992 MA₂ 粉末具有不良流動性。此需要實質上降低標準製錠速度且由於模具之不完全填充而導致壓實力及錠劑質量之較高變化。由於粉末體積極大，因此不能達成目標錠劑質量及可接受之錠劑硬度。此外，製錠製程中所施加之高壓實力會導致頂裂，而低壓實力會導致錠劑之附著。

因此，本發明之目的為提供適於以商業規模進一步加工成經口投與之固體醫藥調配劑的呈固體粉狀形式之 BIBW 2992 MA₂，其滿足施加於醫藥組合物之嚴格要求。不管如上所述之初始容積密度如何，此目的必須達成。

改良與生產規模之可加工性相關的 BIBW 2992 MA₂ 原料藥之性質(即，將原料藥轉化成製造固體口服醫藥組合物之合適形式)的若干方法均失敗，例如再結晶實驗不能得到滿足所需性質之 BIBW 2992 MA₂。

對於具有所展現之物理化學性質的沈澱活性物，通常應用各種造粒技術。因為加工過程中API發生水解分解及進一步降解反應，所以濕式造粒不合適。

利用沈澱API使用乾式造粒加工進行實驗得到鬆裝密度不同且顆粒之物理穩定性不良之產物。因而API並不與其他賦形劑形成持久結合且在進一步加工之過程中分離。因此混合物中之針狀BIBW 2992 MA₂在移動過程中上升，從而產生不均一摻合物。故所製造之第一錠劑之含量將較低，而最後錠劑含有過量API。總之，批次中API含量之均一性為不夠的。此外，歸因於混合物之雙重壓實，因此由乾粒API獲得之錠劑之崩解及硬度令人不滿意。

而應用乾式造粒利用經碾磨API進行實驗得到具有極佳含量一致性之穩定顆粒及在最終摻合物中不含針狀晶體之產物，由於可溶性API之表面積增加而使所獲得之錠劑之崩解不令人滿意地延長。

其他缺點為顆粒中含有大量細末，導致壓縮力之變化。

利用沈澱API進行熱熔融造粒亦得到具有極佳含量均一性之穩定顆粒及在最終摻合物中不含針狀晶體之產物，然而，此方法之缺點為將顆粒製為錠劑所需之壓縮力變化、產物鬆裝密度之變化及在混合器之造粒筒內形成壁黏附(wall-adhesion)之趨勢。

上文概述之結果展示，實際上，對於BIBW 2992 MA₂之變化的物理化學特徵而言，簡單地常規應用現有技術之技術不可能確保穩定製程及恆定之藥品品質。

【發明內容】

根據第一態樣，本發明之目的在於獲得上述原料藥之醫藥劑型，其滿足有關所要目標劑量範圍之適當生物可用性要求，且其另一特徵在於提供適當之活性成份血漿濃度-時間曲線之特定速釋曲線範圍。該特定釋放曲線特徵為無法自此原料藥之現有技術瞭解的。

本發明之第一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供在pH值為1至6.8之整個生理相關pH範圍內及水中之速釋溶解曲線(900 mL溶解介質，50/75 rpm攪動速度及37°C之溫度)。溶解特徵遵守推薦之關於在60分鐘或不到60分鐘內溶解不少於85%(Q=80%)之速釋固體口服劑型之接受準則(工業指南，速釋固體口服劑型之溶解測試，美國衛生及公共服務部，食品及藥品管理局，藥品評價及研究中心(CDER)，1997年8月)。較佳地，不少於85% Q=80%)之活性物質BIBW 2992 MA₂(API鹽)在30分鐘或不到30分鐘內溶解，更佳在15分鐘內溶解。

本發明之另一目標為上述醫藥劑型，其在上述條件下均展示類似之活體外溶解曲線，不會隨1至160 mg之活性物質劑量濃度(較佳在5至100 mg之劑量濃度範圍內或更佳在5至50 mg之劑量濃度範圍內)變化。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，其中較佳當活性物質之劑量範圍介於10與160 mg之間，較佳介於10與100 mg之間時，在穩定狀態下，分析物/活性物質於血漿中之最大濃度

($C_{max,ss}$)依與劑量成比例之方式增加。

與本發明有關所提供之任何範圍意欲包括極限值，例如定義為「介於10與160 mg之間」之範圍包括10及160 mg之下限值及上限值。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，在該速釋曲線中，較佳當活性物質之劑量範圍介於10與160 mg之間，較佳介於10與100 mg之間時，在穩定狀態下，不同劑量下之分析物/活性物質於血漿中劑量校正最大濃度($C_{max,ss,norm}$)均類似。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，在該速釋曲線中，較佳當活性物質之劑量範圍介於10與160 mg之間，較佳介於10與100 mg之間時，在給藥時間間隔 τ 內，在穩定狀態下，分析物/活性物質於血漿中之血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{\tau,ss}$)依與劑量成比例之方式增加，。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，在該速釋曲線中，較佳當活性物質之劑量範圍介於10與160 mg之間，較佳介於10與100 mg之間時，在給藥時間間隔 τ 內，在穩定狀態下，不同劑量下之分析物/活性物質於血漿中之血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{\tau,ss,norm}$)均類似。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，該速釋曲線之特徵在於，該醫藥劑型在單次給藥之後以及穩定狀態下，於0.75與7小時

之間(較佳具有介於1至6小時之間之中值)在癌症患者之血漿中達到最大血漿濃度。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，其中若在最少14日之時期內每日一次投與包含20 mg BIBW 2992 MA₂(API鹽)之劑型，則在穩定狀態下，患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者之血漿中之最大血漿濃度至少在5 ng/mL與100 ng/mL之範圍內，其中幾何平均值在15至35 ng/mL之間。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，其中若在最少14日之時期內每日一次投與包含30 mg BIBW 2992 MA₂(API鹽)之劑型，則在穩定狀態下，患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者之血漿中之最大血漿濃度至少在5 ng/mL與30 ng/mL之範圍內，其中幾何平均值在25至120 ng/mL之間。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，其中若在最少14日之時期內每日一次投與包含40 mg BIBW 2992 MA₂(API鹽)之劑型，則在穩定狀態下，患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者之血漿中之最大血漿濃度至少在5 ng/mL與230 ng/mL之範圍內，其中幾何平均值在25至120 ng/mL之間。

本發明之另一目標為活性物質BIBW 2992 MA₂之醫藥劑型，其提供一種速釋曲線，其中若在最少14日之時期內每日一次投與包含50 mg BIBW 2992 MA₂(API鹽)之劑型，則在穩定狀態下，患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者之血漿

中之最大血漿濃度至少在5 ng/mL與230 ng/mL之範圍內，其中幾何平均值在35至120 ng/mL之間。

本發明之另一目標為上述醫藥劑型，其中其為可經口傳遞之劑型。

本發明之另一目標為呈錠劑、膠囊、丸劑、粉劑或顆粒劑形式之上述醫藥劑型。

本發明之另一目標為用作藥物之上述醫藥劑型。

本發明之另一目標為作為具有抗增殖活性之醫藥組合物使用的上述醫藥劑型。

本發明之另一目標為用於治療選自腫瘤疾病之疾病或病況之上述醫藥劑型。

本發明之另一目標為上述醫藥劑型之用途，其係用於製備供治療選自腫瘤疾病之疾病或病況之藥物。

本發明之另一目標為治療及/或預防選自腫瘤疾病之疾病或病況之方法，其特徵在於將有效量之上文定義之醫藥劑型每日一次或數次經口投與患者。

根據第二態樣，本發明係關於一種包含BIBW 2992 MA₂之呈粉末形式的壓實中間物，其可藉由組合之壓實(滾筒壓實、壓塊或乾壓)與隨後壓實活性物之篩分而獲得，該BIBW 2992 MA₂視情況與潤滑劑混合以調整並平衡其整體性質且因此確保其適於進一步加工成為成品劑型。

本發明之另一目標係關於自該壓實中間物製備之中間物及最終摻合物，其適於在製備固體口服劑型之過程中進一步加工。

本發明之另一目標係關於由該壓實中間物或該等中間物摻合物或該最終摻合物製成的現成可使用/可食入之固體口服調配劑，例如膠囊及錠劑調配劑，諸如藉由直接壓縮製備之無包衣或包覆膜衣之錠劑。

本發明之另一目標係關於製造上文提及之壓實中間物、中間物摻合物及固體口服調配劑之方法。

【實施方式】

所提及之與圖式有關之BIBW 2992 MA₂錠劑為本發明之醫藥劑型。

溶解特徵及藥物動力學性質

實例(表4)中所述的進行BIBW 2992 MA₂薄膜包衣錠劑之四種劑量濃度(20、30、40、50 mg)活體外比較之溶解測試使用根據歐洲藥典6.2之裝置2(槳式)，且於下文中描述：

儀器：	裝置2(槳式)
槳速：	50/75 rpm
溶解介質：	0.05 M磷酸鹽緩衝液 pH 6.8
	Mc Ilvaine緩衝液 pH 4.0
	0.1 M HCl pH 1
	水(50 rpm)
體積：	900 ml
取樣時間點：	5、10、15、20、30 min
錠劑數量(n)：	每種劑量濃度12粒

用HPLC-UV進行溶解容器中之濃度量測。

圖 6-9 中分別展示在 pH 1.0、4.0、6.8 下及水中利用 20、30、40 及 50 mg 劑量濃度的本發明之 BIBW 2992 MA₂ 薄膜包衣錠劑所獲得之溶解曲線。所獲得之每批 12 粒薄膜包衣錠劑之樣品的平均值及 y 誤差杠表示經計算之 95% 信賴區間。如自圖 6-8 可見，在 15 分鐘之後所有四種劑量濃度皆溶解超過 85%。因此，調配劑之所有四種劑量濃度被認為等效。基於四種劑量濃度 (20、30、40、50 mg) 之 BIBW 2992 MA₂ 薄膜包衣錠劑的類似快速活體外溶解行為，可預期等效之活體內效能。

在四個針對患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者之 I 期研究中，分析 BIBW 2992 之藥物動力學 (PK) 特徵。將詳細描述一個試驗中之 40 mg 劑量組作為所有該等研究及所有經測試劑量組 (10 至 100 mg) 之代表。圖 10 中展現在治療期 1 (治療之前 28 日) 之第 27 日投與 40 mg 之後 BIBW 2992 之個別及幾何平均 (gMean) 血漿濃度時間曲線。在經口投與之後，BIBW 2992 之血漿濃度增加，其中峰值血漿濃度通常在給藥之後約 2 至 5 小時出現。在接下來之數小時內 (直至給藥後 9 h)，血漿濃度降低，展現第一處置階段。在給藥後 9 h 至 24 h 之時間間隔中觀察到第二處置階段。基於此等資料，BIBW 2992 展示至少雙指數處置動力學 (biexponential disposition kinetics)。

圖 10 展示 40 mg 劑量組之個別 (n=17) 患者之血漿濃度的高個體間可變性。在不同時間點時活性物質之血漿濃度之可變性 (gCV=變化之幾何係數) 在投藥之後至多 9 小時為

109-159%，但在稍後之時間點時(在投藥之後24小時)為66.9至72.9%。

在四個用BIBW 2992單藥療法對患有各種晚期實體腫瘤之癌症患者進行治療之I期試驗中，以及在利用BIBW 2992療法連同多西他賽(docetaxel)進行治療的一個試驗中，在單次給藥之後及在每日一次給藥之穩定狀態下經由目測檢查皆未觀察到活性物質之AUC及 C_{max} 偏離與劑量成比例增加之跡象。因此，在單次給藥之後及在qd(每日一次)給藥之穩定狀態下，癌症患者體內活性物質之gMean $C_{max,ss}$ 及 $AUC_{\tau,ss}$ 以與劑量成比例之方式增加。圖11及12中展現在穩定狀態下之各別PK參數作為來自四個I期單藥療法試驗之所有 C_{max} 以及AUC值之代表。圖13及14中展現BIBW 2992之各別PK參數作為來自BIBW 2992連同多西他賽之I期組合試驗之所有 C_{max} 以及AUC值之代表。經由目測檢查(資料未展示)發現，在各種臨床試驗中，所觀察的在藥物投與之前於穩定狀態下量測之癌症患者體內的藥物血漿濃度($C_{pre,ss}$)並未偏離劑量比例關係。

包含BIBW 2992 MA₂之固體調配劑及其製備方法

已發現本發明之潛在問題可藉由以下方法解決：應用針對活性成份BIBW 2992 MA₂之壓實步驟(滾筒壓實、壓塊或乾壓)以使材料密實，且應用一或多個隨後之篩分步驟以打碎帶狀物以及進一步減少粒度及分散API，隨後將其與所有賦形劑摻合並進一步直接壓縮。

包含BIBW 2992 MA₂之壓實中間物

本發明之一目標係關於一種呈粉末形式的壓實中間物，其包含視情況與潤滑劑混合之BIBW 2992 MA₂，該壓實中間物可藉由選自滾筒壓實、壓塊或乾壓之壓實步驟與至少一個由壓實之後之BIBW 2992 MA₂進行之篩分步驟的組合而獲得。

本發明之壓實中間物在其最廣泛之實施例中為呈粉末形式之BIBW 2992 MA₂，包含以API鹽之量計算為0至2.0%之量的潤滑劑。

其係藉由以下參數表徵：

粒度分布可指定在根據Ph.Eur. 2.9.35(歐洲藥典6.02版)之範圍中。

「x10」意謂對應於累積篩下物分布(cumulative undersize distribution)之10%之粒度。

「x50」意謂中值粒度，亦即，該等粒子中有50%小於x50且該等粒子中有50%大於x50。

「x90」意謂對應於累積篩下物分布之90%之粒度。

- 廣泛之實施例中，粒度分布之特徵在於以下範圍： $x10 < 200 \mu\text{m}$ 、 $1 \mu\text{m} < x50 < 300 \mu\text{m}$ 、 $75 \mu\text{m} < x90 < 600 \mu\text{m}$ ；
- 較佳為以下範圍： $x10 < 100 \mu\text{m}$ 、 $1 \mu\text{m} < x50 < 200 \mu\text{m}$ 、 $75 \mu\text{m} < x90 < 400 \mu\text{m}$ ；
- 且，最佳地且如圖4及圖5所例示性展示，其特徵在於以下範圍：
- $x10 < 5 \mu\text{m}$ 、 $1 \mu\text{m} < x50 < 100 \mu\text{m}$ 、 $75 \mu\text{m} < x90 < 200 \mu\text{m}$ 及 $x100 < 1000 \mu\text{m}$ 。

- 鬆裝密度 (ρ_p) 可指定在以下範圍內： $0.2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1.0 \text{ g/mL}$ ，
- 豪斯納因子 (HF) 可指定在以下範圍內： $1.00 < HF < 1.30$ 。

自 BIBW 2992 MA₂ 之壓實中間物製備中間物摻合物

本發明之另一目標係關於自包含 BIBW 2992 MA₂ 之壓實中間物製備之中間物及最終摻合物，其適於在製備固體口服劑型過程中進一步加工，如上文關於壓實中間物所定義。

根據本發明之最廣泛實施例，中間物及最終摻合物之特徵在於選自組份 (a) 至 (g) 之內含物：

- (a) 約 1 至 99 重量% 之量的根據本發明之第一目標之 BIBW 2992 的壓實中間物，
- (b) 視情況約 10 至 99 重量% 之量之一或多種載劑，
- (c) 約 0 至 99 重量%、較佳 1 至 99 重量% 之量之一或多種黏合劑，
- (d) 約 0 至 10 重量%、較佳 0.1 至 10 重量% 之量之一或多種助流劑，
- (e) 約 0 至 10 重量%、較佳 0.1 至 10 重量% 之量之一或多種崩解劑，
- (f) 約 0 至 10 重量%、較佳 0.1 至 10 重量% 之量之一或多種潤滑劑，及
- (g) 0 至 10 重量% 之其他賦形劑及/或佐劑，

其中在該中間物及最終摻合物中組份 (b) 至 (g) 之至少一種之存在為必需的，且亦允許除組份 (a) 之外該等可選用組

份(b)至(g)中之兩種至至多所有六種存在，所有組份之和總計為100%。

為免除疑問，助流劑之主要目的為改良粉末之流動性，而潤滑劑防止成份凝塊，例如防止成份附著於製錠機衝頭或膠囊裝填機上。潤滑劑亦確保可在較低的固體與模具壁之間之摩擦下形成錠劑。

當然，所提及之輔助組份(a)至(g)之任一者一般地或特定而言必須為可食用的且為藥理學可接受的。

載劑組份(b)可為

固體有機物，如

- 糖類，

(例如單醣，如葡萄糖；寡醣，如蔗糖，或二醣，如各種結晶改質(如沈澱、噴霧乾燥、轉鼓乾燥或與如微晶纖維素，或山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、乳糖醇、赤藻糖醇、半乳糖醇、核糖醇、赤藻糖醇之其他賦形劑共加工)之乳糖)，

- 纖維素及其衍生物(例如粉末狀纖維素或微晶纖維素)，

- 澱粉或改質澱粉(例如預膠凝澱粉或部分水解澱粉)，

或固體無機物，如

- 磷酸鈣、磷酸氫二鈣、羥基磷灰石、硫酸鈣、碳酸鈣，

或半固體，如

- 脂質或石蠟。

黏合劑(c)可選自

- 纖維素及/或其衍生物，如微晶纖維素、乙基纖維素、

- 羧甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素，
- 澱粉或改質澱粉(例如預膠凝澱粉或部分水解澱粉)
 - 聚乙二醇
 - 聚乙烯吡咯啉酮(例如Kollidon[®] K30)、聚乙酸乙烯酯、聚乙醇醇或其共聚合產物(例如共聚聚乙烯吡咯啉酮(Copovidone))。

助流劑(d)可選自膠狀二氧化矽、輕質無水矽酸、結晶纖維素、滑石粉或硬脂酸鎂。

崩解劑(e)可選自乙醇酸澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯啉酮、交聯羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及乾玉米澱粉。

潤滑劑(f)可選自硬脂酸、硬脂酸鎂、硬脂醯反丁烯二酸鈉、三山嶮酸甘油酯或聚乙二醇。

其他賦形劑及/或佐劑可選自不屬於組份(b)至(f)之定義或組份(b)至(f)未明確提及的任何其他組份。僅舉例而言，包括染料及顏料之著色劑(諸如氧化鐵紅或氧化鐵黃及二氧化鈦)將屬於此類別。

本發明之中間物摻合物之較佳實施例(1)及(2)係如下表徵(各量係以佔總中間物摻合物之重量%提供)：

(1) (1.1) BBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物：	5%-50%
(1.2) 載劑/黏合劑或其組合：	55%-95%
(1.3) 崩解劑：	0.5%-3.0%
(1.4) 助流劑：	0.1%-2.0%
(1.5) 潤滑劑：	0%-2.0%
(1.6) 其他賦形劑及/或佐劑	0-5%。

應瞭解包含(1.1)以及(1.2)、(1.3)、(1.4)、(1.5)及(1.6)中之1、2、3或4種之任何二元、三元、四元或五元組合(其中所提供之組份之量已由於不存在之組份而經校正)將為中間物摻合物之其他較佳實施例。

- | | |
|---|-----------|
| (2) (2.1) BBBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物： | 15%-30% |
| (2.2) 載劑/黏合劑或其組合： | 75%-85% |
| (2.3) 崩解劑： | 1.5%-2.5% |
| (2.4) 助流劑： | 0.1%-1.0% |
| (2.5) 潤滑劑： | 0%-1.0% |
| (2.6) 其他賦形劑及/或佐劑 | 0-3%。 |

應瞭解包含(2.1)以及(2.2)、(2.3)、(2.4)、(2.5)及(2.6)中之1、2、3或4種之任何二元、三元、四元或五元組合(其中所提供之組份之量已由於不存在之組份而經校正)將為中間物摻合物之其他較佳實施例。

本發明之最終摻合物之較佳實施例(3)、(4)及(5)係如下表徵(各量係以佔總最終摻合物之重量%提供)：

- | | |
|---|-----------|
| (3) (3.1) BIBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物： | 5%-50% |
| (3.2) 載劑/黏合劑或其組合： | 55%-95% |
| (3.3) 崩解劑： | 0.5%-3.0% |
| (3.4) 助流劑： | 0.1%-2.0% |
| (3.5) 潤滑劑： | 0.5%-3.0% |
| (3.6) 其他賦形劑及/或佐劑 | 0-1%。 |

應瞭解包含(3.1)以及(3.2)、(3.3)、(3.4)、(3.5)及(3.6)中之1、2、3或4種之任何二元、三元、四元或五元組合(其

中所提供之組份之量已由於不存在之組份而經校正)將為中間物摻合物之其他較佳實施例。

- | | |
|--|-----------|
| (4) (4.1)BIBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物： | 25%-35% |
| (4.2)載劑或其組合： | 75%-85% |
| (4.3)崩解劑： | 0.5%-3.0% |
| (4.4)助流劑： | 0.1%-2.0% |
| (4.5)潤滑劑： | 0.5%-3.0% |
| (4.6)其他賦形劑及/或佐劑 | 0-1%。 |

應瞭解包含(4.1)以及(4.2)、(4.3)、(4.4)、(4.5)及(4.6)中之1、2、3或4種之任何二元、三元、四元或五元組合(其所提供之組份之量已由於不存在之組份而經校正)將為中間物摻合物之其他較佳實施例。

- | | |
|--|-----------|
| (5) (5.1)BIBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物： | 10%-25% |
| (5.2)載劑或其組合： | 75%-85% |
| (5.3)崩解劑： | 0.5%-3.0% |
| (5.4)助流劑： | 0.1%-2.0% |
| (5.5)潤滑劑： | 0.5%-3.0% |
| (5.6)其他賦形劑及/或佐劑 | 0-1%。 |

應瞭解包含(5.1)以及(5.2)、(5.3)、(5.4)、(5.5)及(5.6)中之1、2、3或4種之任何二元、三元、四元或五元組合(其所提供之組份之量已由於不存在之組份而經校正)將為中間物摻合物之其他較佳實施例。

現成可使用/可食入之固體口服調配劑

由BIBW 2992 MA₂之壓實中間物或中間物摻合物製成之

現成可使用/可食入之固體口服調配劑包含粉劑、顆粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、咀嚼錠、分散錠、糖錠及口含劑。

本發明之膠囊調配劑包含填充於習知膠囊(例如硬明膠或HPMC膠囊)中的BIBW 2992 MA₂之粉末狀壓實中間物；包含粉末狀壓實中間物之中間物摻合物；藉由合適之中間物摻合物之習知濕式、乾式或熱熔融造粒所獲得的丸粒或顆粒。

本發明之錠劑調配劑包含藉由合適之最終摻合物直接壓縮或藉由合適中間物摻合物經習知濕式、乾式或熱熔融造粒所獲得的丸粒或顆粒製錠而獲得之該等錠劑。

本發明之錠劑調配劑可以無包衣或使用已知不會對最終調配劑之溶解性質有負面影響之合適包衣包覆，例如包衣膜衣。舉例而言，可藉由以下方法使錠劑具備密封包衣，以達到保護患者環境及臨床人員以及防潮目的：其係由如：聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素之高分子量聚合物連同增塑劑、潤滑劑以及視情況選用之色素及表面活性劑溶於水或如丙酮之有機溶劑中，且將此混合物噴塗於如盤式包衣機(pan coater)或具有烏斯特插入件(wurster insert)之流化床包衣機(fluidized bed coater)之包衣設備內的錠劑核上。

另外，可將諸如蜂蠟、蟲膠、酞酸乙酸纖維素、聚乙酸乙烯酯酞酸酯、玉米蛋白、成膜聚合物(諸如羥丙基纖維素、乙基纖維素及聚合甲基丙烯酸酯)之試劑塗覆於錠劑

上，其限制條件為該等包衣對劑型之崩解/溶解無實質性影響且有包衣包衣之劑型之穩定性亦不受影響。

在劑型包衣膜衣之後，可將糖衣塗覆於密封醫藥劑型上。糖衣可包含蔗糖、右旋糖、山梨糖醇及其類似者或其混合物。必要時，可將著色劑或遮光劑添加至糖溶液中。

本發明之固體口服調配劑以BIBW 2992計，較佳含有1至150 mg、更佳5至100 mg API(此段落中所給出之量及下文錠劑調配劑之總組成之量係由BIBW 2992 MA₂之量依據游離鹼BIBW 2992之含量重新計算)。目前較佳之形式分別包含5、10、20、30、40、50、70或100 mg BIBW 2992。

舉例而言，本發明之錠劑調配劑之總組成可在以下範圍內變化，其限制條件為滿足上文關於中間物摻合物所給出之成比例之組成：

1至150 mg BIBW 2992，

50至500 mg載劑、黏合劑或其組合，

0.1至5 mg助流劑，

1至15 mg崩解劑，

1至15 mg潤滑劑，

較佳地

20至70 mg BIBW 2992，

120至500 mg載劑、黏合劑或其組合，

0.5至5 mg助流劑，

2.5至15 mg崩解劑，

2.5至15 mg潤滑劑，

本發明之固體調配劑傾向於為低吸濕性的。其可使用以下各物封裝：PVC泡罩、PVDC泡罩或防潮包裝材料(諸如鋁箔泡罩包裝、鋁(alu)/鋁泡罩、具有囊袋之透明或不透明聚合物泡罩)、聚丙烯管、玻璃瓶及視情況含有防止兒童開啟特殊裝置或可為防開啟透明包裝(tamper evident)的HDPE瓶。主要包裝材料可包含乾燥劑，諸如分子篩或矽膠，以改良API之化學穩定性。可使用不透明包裝(諸如彩色泡罩材料、管、棕色玻璃瓶或其類似物)以藉由減少光降解作用來延長API之存放期。

製備壓實中間物、中間物摻合物及固體口服調配劑之方法

本發明之另一目標係關於製造上文提及之BIBW 2992 MA₂之壓實中間物、中間物摻合物及固體口服調配劑之方法。

製備壓實中間物之方法

包含視情況與潤滑劑混合之BIBW 2992 MA₂的呈粉末形式之壓實中間物可藉由選自滾筒壓實、壓塊或乾壓之壓實步驟與除打碎帶狀物或團塊之外之至少一個篩分步驟的組合而獲得(圖1)。

- 引入滾筒壓實步驟以使材料密實(參見表3)，其可具有
- 在0.10與0.4 mg/mL之間之鬆裝密度可變性(參見表1)及
- 在1.05與1.61之間之豪斯納因子(參見表1)。

表 3：在引入滾筒壓實及篩分之前及之後具有 BIBW 2992 MA₂之粉劑及錠劑的特徵

原料藥批次	1	1	1	1	2	3
鬆裝密度[g/mL]	0.12	0.12	0.12	0.12	0.31	0.40
滾筒壓實	否	是				
篩分1	否	篩A				
篩分2	否	否	篩B	篩C		
BIBW 2992 MA ₂ 之壓實中間物 之鬆裝密度[g/mL]	--	0.33	0.29	0.24	0.41	0.36
最終摻合物之鬆裝密度[g/mL]	0.40	0.56	0.53	0.53	0.60	0.60
RSD-錠劑含量[%](低劑量)	--*	7.7	3.6	1.4	--**	--**
RSD-錠劑含量[%](高劑量)	--*	3.4	1.4	1.0	0.8	1.7

RSD：相對標準偏差

*由於模具之不適當填充、錠劑之附著、疊層而不可能製錠

**未製造

滾筒壓實可利用以下進行

- 單獨 API BIBW 2992 MA₂，或視情況利用
- 在自由下落或轉筒式摻合機中預摻合之 API 與 0 至 1.0% 潤滑劑之預摻合物，用以防止大量附著於壓實滾筒上。
- 若使用經攪動之預摻合物且當裝載於滾筒壓實機上時保持攪動，則可避免潤滑劑之添加。

在習知滾筒壓實機上壓實 API 或 API 之預摻合物，其

- 視情況選用水平、垂直或 45° 角度排列之壓實滾筒，
- 其在該等壓實滾筒表面上可為平滑或有形狀。

壓實力可在以下範圍間變化

- 在 1 kN/cm 與 20 kN/cm 之間，
- 較佳在 2 kN/cm 與 10 kN/cm 之間，

其中壓實滾筒之壓實速度

- 介於 1 rpm 與 30 rpm 之間，
 - 較佳介於 1 rpm 與 10 rpm 之間，
- 且壓實滾筒之間之間隙寬度
- 介於 1 mm 與 10 mm 之間，
 - 較佳介於 1 與 5 mm 之間。

可藉由在所述界限內增大滾筒-壓實機之壓實力來增加由壓實中間物製備之錠劑之崩解速度(圖 2)以及溶解速度(圖 3)。

自壓實滾筒得到帶狀物形式之壓實中間物，藉由具有介於 0.5 mm 與 1.6 mm 之間之篩孔尺寸的造粒機組將該等帶狀物直接打碎成顆粒。由此本發明之壓實步驟得到呈顆粒形式之壓實中間物。

在第二步驟中，隨後將顆粒藉由具有 0.5 mm 至 2.0 mm、較佳約 1.0 mm 之篩孔尺寸的篩分機(如例如，振動或錐形篩分機或者鎚碎機)篩分，得到呈粉末形式之壓實中間物。視情況進行第二篩分步驟，而此步驟應在 0.3 至 0.5 mm、較佳約 0.5 mm 之篩孔尺寸下進行。

製備中間物摻合物及最終摻合物之方法

中間物摻合物：

藉由將 API BIBW 2992 MA₂ 與載劑、黏合劑或其組合、助流劑、著色劑及固體芳香劑在自由下落或轉筒式摻合機中混合來製備包含該 API 之呈粉末形式之任何中間物摻合物。

最終摻合物：

口服粉劑：

將包含BIBW 2992 MA₂之呈粉末形式之中間物摻合物與載劑、黏合劑、助流劑、著色劑及固體芳香劑在自由下落或轉筒式摻合機中混合。

口服顆粒劑：

將包含BIBW 2992 MA₂之呈粉末形式之中間物摻合物與填充劑、載劑、黏合劑、固體黏合劑、著色劑及固體芳香劑在自由下落或轉筒式摻合機中混合。將摻合物在滾筒壓實機上壓實且藉由具有約2 mm之篩孔尺寸之造粒機組打碎。

膠囊中之丸粒：

將包含BIBW 2992 MA₂之呈粉末形式之中間物摻合物與固體聚乙二醇及微晶纖維素混合且經由熱擠壓機擠壓。將該等丸粒滾圓。在滾圓之後，將所得丸粒填充於硬明膠膠囊中。

錠劑及薄膜包衣錠劑：

將包含BIBW 2992 MA₂之呈粉末形式之中間物摻合物與填充劑、載劑、黏合劑、助流劑及崩解劑在自由下落或轉筒式摻合機中混合。最後將潤滑劑添加至主要摻合物中且進行進一步混合。

製備固體口服調配劑之方法

口服粉劑：

將最終粉末摻合物填充於藥囊中。

口服顆粒劑：

將顆粒填充於藥囊中。

膠囊中之丸粒：

在滾圓之後將所得丸粒填充於硬明膠膠囊中。

錠劑及薄膜包衣錠劑：

在製造錠劑之合適製錠機上藉由適當壓縮力壓縮最終摻合物，獲得如表5中所示的關於抗壓碎、錠劑高度及崩解性之品質參數。

視情況在轉鼓式包衣機中藉由包衣懸浮液，例如使用 Glatt GC 550/750 包衣機，將錠劑核包衣。

以下非限制性實例用於說明本發明：

表4展示本發明之固體醫藥組合物。

表4：固體BIBW 2992 MA₂錠劑之例示性組成

調配劑	A	B	C	D	E
成份	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
BIBW 2992 MA ₂ ，未經碾磨(=BIBW 2992鹼)	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
單水合乳糖	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
微晶纖維素	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
交聯聚乙烯吡咯酮	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
無水膠狀二氧化矽	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
硬脂酸鎂	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
總計	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

調配劑A、B、C、D及E為可經表6之薄膜包衣包覆之錠劑。

表5展示固體BIBW 2992 MA₂錠劑之例示性性質。

表5：欲藉由製錠機之適當壓實硬度獲得之固體BIBW 2992 MA₂錠劑之例示性性質

調配劑	錠劑性質	抗壓碎	高度	崩解性
A	目標	75 N	3.5 mm	< 15 min
	平均界限	± 20N	無	無
	單一界限	>45N	3.2 -3.8 mm	< 20 min
B	目標	90 N	4.1 mm	< 15 min
	平均界限	±20N	無	無
	單一界限	>65N	3.8-4.4 mm	< 20 min
C	目標	100 N	4.5 mm	< 15 min
	平均界限	±20N	無	無
	單一界限	>80N	4.2 - 4.8 mm	< 20 min
D	目標	110N	5.1 mm	< 15 min
	平均界限	±20N	無	無
	單一界限	>90N	4.8 - 5.4 mm	< 20 min
E	目標	125 N	5.9 mm	< 15 min
	平均界限	±20N	無	無
	單一界限	>95N	5.6 - 6.2 mm	< 20 min

表 6：調配劑 A-E 之薄膜包衣之例示性組成

調配劑之包衣	A	B	C	D	E
成份	mg/錠劑				
羥丙甲纖維素	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
聚乙二醇400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
二氧化鈦	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
靛紅鋁漆 (Indigo Carmine aluminum lacquer)	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
滑石粉	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
聚山梨醇酯80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
純水(揮發性組份)	--	--	--	--	--
總計	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

表 7 展示其他本發明之固體醫藥組合物。

表 7：固體 BIBW 2992 MA₂ 錠劑之例示性組成

調配劑	F	G	H	I	J	K
成份	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
BIBW 2992 MA ₂ ，未經碾磨(=BIBW 2992 鹼)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.0000)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.00)
單水合乳糖	58.048	232.190	550.200	65.435	261.740	616.200
微晶纖維素	7.500	30.000	80.000	--	--	--

交聯聚乙烯吡咯酮	0.750	3.000	8.000	0.750	3.000	16.000
無水膠狀二氧化矽	0.375	1.500	4.000	0.300	1.200	8.000
硬脂酸鎂	0.937	3.750	10.000	1.125	4.500	12.000
總計	75.00	300.00	800.00	75.00	300.00	800.00

調配劑 F、G 及 H 為可經表 8 之薄膜包衣包覆之錠劑。

表 8：調配劑 F-H 之薄膜包衣之例示性組成

調配劑之包衣	F	G	H
成份	mg/錠劑		
羥丙甲纖維素	1.500	5.000	10.000
聚乙二醇 400	0.150	0.500	1.000
二氧化鈦	0.750	2.500	5.000
滑石粉	0.600	2.000	4.000
純水(揮發性組份)	--	--	--
總計	3.000	10.000	20.000

表 9 展示其他本發明之醫藥組合物。L、M 及 N 為錠劑，O 可在熱熔融造粒之後壓縮形成錠劑，或其看用作口服顆粒劑。或者，其可經擠壓成丸粒並填充入硬膠囊中。

表 9：固體 BIBW 2992 MA₂ 調配劑之例示性組成

調配劑	L	M	N	O	P	Q
BIBW 2992 MA ₂ 壓實中間物	60.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg	30.0 mg
單水合乳糖	42.5 mg	125.0 mg	-	-	-	125.0 mg
微晶纖維素	-	20.0 mg	125.0 mg	70.0 mg	-	20.0 mg
磷酸鈣	40.5 mg	-	20.0 mg	-	-	-
大豆油	-	-	-	-	145.0 mg	-
聚乙二醇 6000 (Macrogol 6000)	-	-	-	80.0 mg	-	-
共聚聚乙烯吡咯酮	2.0 mg	-	-	-	-	-
乙醇酸澱粉鈉	5.0 mg	-	-	-	-	-
交聯聚乙烯吡咯酮	-	5.0 mg	5.0 mg	-	-	5.0 mg
膠狀二氧化矽	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	-	10.0	1.0 mg
固體芳香劑	-	-	-	5.0 mg	-	4.0 mg
硬脂酸鎂	4.0 mg	4.0 mg	4.0 mg	-	-	-
總計	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg	185.0 mg

調配劑 P 係作為 BIBW 2992 MA₂ 之懸浮壓實中間物之液

體填充混合物(fillmix)來製備。在均質化之後，將其填充於硬或軟明膠膠囊中。調配劑Q為口服粉劑。

【圖式簡單說明】

圖1示意性展示用於製備BIBW 2992 MA₂壓實中間物之製程，其包含

- (1)使用滾筒壓實之壓實步驟及用造粒機組將自壓實滾筒接收之帶狀物打碎成顆粒，及
- (2)篩分步驟。

圖2展示藉由增加滾筒壓實力來使20 mg BIBW 2992 MA₂錠劑之崩解時間加速；

圖3展示藉由增加滾筒壓實力來使20 mg BIBW 2992 MA₂錠劑之溶解速率加速；

圖4：展示藉由光學粒度分析(儀器：Occhio 500 Pharma, Particle Metrix GmbH)所量測的隨壓實力之變化在沈澱BIBW 2992 MA₂之乾式造粒步驟之後得到的壓實中間物之粒度增加；

圖5：展示藉由雷射繞射分析(儀器：用RODOS分散系統之Helos KF, Sympatec GmbH)所量測的隨壓實力之變化在沈澱BIBW 2992 MA₂之乾式造粒步驟之後得到的壓實中間物之粒度增加；

圖6：展示在漿75 rpm/n=12之情況下；在0.1 M鹽酸(pH 1.0)中，劑量濃度為20 mg、30 mg、40 mg、50 mg(如表4中所描述)之BIBW 2992 MA₂薄膜包衣錠劑的溶解性比較；

圖 7：展示在漿 75 rpm/n=12 之情況下；於 McIlvaine 緩衝液 (pH 4.0) 中，劑量濃度為 20 mg、30 mg、40 mg、50 mg (如表 4 中所描述) 之 BIBW 2992 MA₂ 薄膜包衣錠劑的溶解性比較；

圖 8：展示在漿 75 rpm/n=12 之情況下；於 0.05 M 磷酸鹽緩衝液 (pH 6.8) 中，劑量濃度為 20 mg、30 mg、40 mg、50 mg 之 BIBW 2992 MA₂ 薄膜包衣錠劑的溶解性比較；

圖 9：展示在漿 50 rpm/n=12 之情況下；在水中，劑量濃度為 20 mg、30 mg、40 mg、50 mg 之 BIBW 2992 MA₂ 薄膜包衣錠劑的溶解性比較；

圖 10：展示在 TP (治療期) 1 中多次經口投與 40 mg q.d. BIBW 2992 MA₂ 錠劑持續 27 日之後 BIBW 2992 之個別及幾何平均藥物血漿濃度 - 時間曲線 (N=17)。血漿濃度係指 BIBW 2992 之游離鹼；

圖 11：展示四個 I 期試驗中在穩定狀態下在多次經口投與 BIBW 2992 MA₂ 錠劑之後，BIBW 2992 BS 之個別及幾何平均劑量校正最大血漿濃度；

圖 12：展示四個 I 期試驗中在穩定狀態下在多次經口投與 BIBW 2992 MA₂ 錠劑之後，BIBW 2992 BS 之在穩定狀態下的個別及幾何平均劑量校正 AUC_{τ,ss} 值；

圖 13：展示一個 I 期試驗中在治療期 1 之第 1 天時在多次經口投與 BIBW 2992 MA₂ 錠劑之後，BIBW 2992 BS 之個別及幾何平均劑量校正最大血漿濃度；及

圖 14：展示一個 I 期試驗中在治療期 1 之第 1 天時在多次

經口投與BIBW 2992 MA₂錠劑之後，BIBW 2992 BS之個別
及幾何平均劑量校正AUC₀₋₂₄值。

七、申請專利範圍：

103.5.18 修正 P.1~5

1. 一種壓實中間物，其係由4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-6-{[4-(N,N-二甲基胺基)-1-側氧基-2-丁烯-1-基]胺基}-7-((S)-四氫呋喃-3-基氧基)-喹啉二馬來酸鹽(BIBW 2992二馬來酸鹽)及以BIBW 2992二馬來酸鹽之重量計為0至1.0%之潤滑劑組成，其呈粉末形式其粒度分布為 $x_{10} < 200 \mu\text{m}$ 、 $1 \mu\text{m} < x_{50} < 300 \mu\text{m}$ 、 $75 \mu\text{m} < x_{90} < 600 \mu\text{m}$ ，其鬆裝密度(ρ_p)在 $0.2 \text{ g/mL} < \rho_p < 1.0 \text{ g/mL}$ 之範圍內及/或豪斯納因子(Hausner Factor, HF)在 $1.00 < HF < 1.30$ 之範圍內，兩者皆根據Ph. Eur. 2.9.15(歐洲藥典，第4版)量測。
2. 一種中間物或最終摻合物，其包含如請求項1之壓實中間物。
3. 如請求項2之中間物或最終摻合物，其另一特徵在於選自組份(a)至(g)之內含物：
 - (a) 1至99重量%之量的BIBW 2992 二馬來酸鹽之壓實中間物，
 - (b) 視情況選用之10至99重量%之量之一或多種載劑，
 - (c) 0至99重量%之量之一或多種黏合劑，
 - (d) 0至10重量%之量之一或多種助流劑，
 - (e) 0至10重量%之量之一或多種崩解劑，
 - (f) 0至10重量%之量之一或多種潤滑劑，及
 - (g) 0至10重量%之其他賦形劑及/或佐劑，

其中在該中間物及最終摻合物中必需包含組份(b)至(g)中之至少一種，且除組份(a)之外，亦允許包含該等可

選用組份(b)至(g)中之兩種至至多所有六種，所有組份之和總計為100%。

4. 一種現成可使用/可食入之固體口服調配劑，其包含如請求項1之BIBW 2992二馬來酸鹽之壓實中間物或如請求項2或3之中間物摻合物。
5. 如請求項4之固體口服調配劑，其選自粉劑、顆粒劑、丸劑、錠劑、膠囊、咀嚼錠、分散錠、糖錠及口含劑。
6. 如請求項5之固體口服調配劑，其包含1至150 mg之BIBW 2992(以游離鹼計)。
7. 如請求項6之固體口服調配劑，其包含
 - 1至150 mg之BIBW 2992，
 - 50至500 mg之載劑、黏合劑或其組合，
 - 0.1至5 mg之助流劑，
 - 1至15 mg之崩解劑，及
 - 1至15 mg之潤滑劑。
8. 如請求項6或7之固體口服調配劑，其包含
 - 20至70 mg之BIBW 2992，
 - 120至500 mg之載劑、黏合劑或其組合，
 - 0.5至5 mg之助流劑，
 - 2.5至15 mg之崩解劑，及
 - 2.5至15 mg之潤滑劑。
9. 如請求項6或7之固體口服調配劑，其特徵在於選自調配劑A、B、C、D及E之組合物：

調配劑	A	B	C	D	E
成份	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
BIBW 2992 二馬來酸鹽，未經碾磨(=BIBW 2992鹼)	29.5600 (20.0000)	44.3400 (30.0000)	59.1200 (40.0000)	73.9000 (50.0000)	103.4600 (70.0000)
單水合乳糖	123.8600	185.7900	247.7200	309.6500	433.5100
微晶纖維素	18.4800	27.7200	36.9600	46.2000	64.6800
交聯聚乙烯吡咯酮	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
無水膠狀二氧化矽	0.9000	1.3500	1.8000	2.2500	3.1500
硬脂酸鎂	3.6000	5.4000	7.2000	9.0000	12.6000
總計	180.0000	270.0000	360.0000	450.0000	630.0000

其視情況經薄膜包衣包覆，該薄膜包衣特徵在於下列

經選擇用於調配劑A、B、C、D及E之組合物：

調配劑之包衣	A	B	C	D	E
成份	mg/錠劑				
羥丙甲纖維素	2.5000	3.5000	4.0000	5.0000	6.0000
聚乙二醇400	0.5000	0.7000	0.8000	1.0000	1.2000
二氧化鈦	1.1300	0.6825	1.8080	0.9750	1.1700
靛紅鋁漆 (Indigo Carmine aluminum lacquer)	0.0700	0.2450	0.1120	0.3500	0.4200
滑石粉	0.6500	1.6625	1.0400	2.3750	2.8500
聚山梨醇酯80	0.1500	0.2100	0.2400	0.3000	0.3600
純水(揮發性組份)	--	--	--	--	--
總計	5.0000	7.0000	8.0000	10.0000	12.0000

10. 如請求項6或7之固體口服調配劑，其特徵在於選自調配

劑F、G、H、I、J及K之組合物：

調配劑	F	G	H	I	J	K
成份	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑	mg/錠劑
BIBW 2992 二馬來酸鹽，未經碾磨(=BIBW 2992鹼)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.0000)	7.390 (5.00)	29.560 (20.0000)	147.800 (100.00)
單水合乳糖	58.048	232.190	550.200	65.435	261.740	616.200
微晶纖維素	7.500	30.000	80.000	--	--	--
交聯聚乙烯吡咯酮	0.750	3.000	8.000	0.750	3.000	16.000
無水膠狀二氧化矽	0.375	1.500	4.000	0.300	1.200	8.000
硬脂酸鎂	0.937	3.750	10.000	1.125	4.500	12.000
總計	75.00	300.00	800.00	75.00	300.00	800.00

調配劑F、G及H視情況經薄膜包衣包覆，該薄膜包衣

特徵在於下列組合物：

調配劑之包衣	F	G	H
成份	mg/錠劑		
羥丙甲纖維素	1.500	5.000	10.000
聚乙二醇400	0.150	0.500	1.000
二氧化鈦	0.750	2.500	5.000
滑石粉	0.600	2.000	4.000
純水(揮發性組份)	--	--	--
總計	3.000	10.000	20.000

11. 如請求項4至7中任一項之固體口服調配劑，其封裝於視情況包含選自分子篩或矽膠之乾燥劑的以下材料中：PVC泡罩、PVDC泡罩、或選自鋁箔泡罩包裝、鋁(alu)/鋁泡罩、具有囊袋之透明或不透明聚合物泡罩、聚丙烯管、彩色泡罩材料、管狀、棕色玻璃瓶及HDPE瓶(其視情況含有防止兒童開啟之特殊安全裝置)之防潮包裝材料。
12. 一種製造如請求項1之壓實中間物之方法，其包含壓實步驟與至少一個篩分步驟的組合，其中該滾筒壓實步驟係利用以下各物進行
- 單獨使用之BIBW 2992二馬來酸鹽或，視情況使用
- 在自由下落或轉筒式摻合機中預摻合之BIBW 2992二馬來酸鹽與可高至1.0%潤滑劑之預摻合物，用以防止大量附著於該等壓實滾筒上。
13. 如請求項12之方法，其中該滾筒壓實步驟係在滾筒壓實機上進行
- 視情況使用水平、垂直或45°角度排列之該等壓實滾

筒，

其表面可為平滑或有形狀；

在該步驟中使用

在 1 kN/cm 與 20 kN/cm 之間變化之壓實力，

該等壓實滾筒之壓實速度

介於 1 rpm 與 30 rpm 之間，

且該等壓實滾筒之間間隙寬度

介於 1 mm 與 10 mm 之間。

公告本

八、圖式：

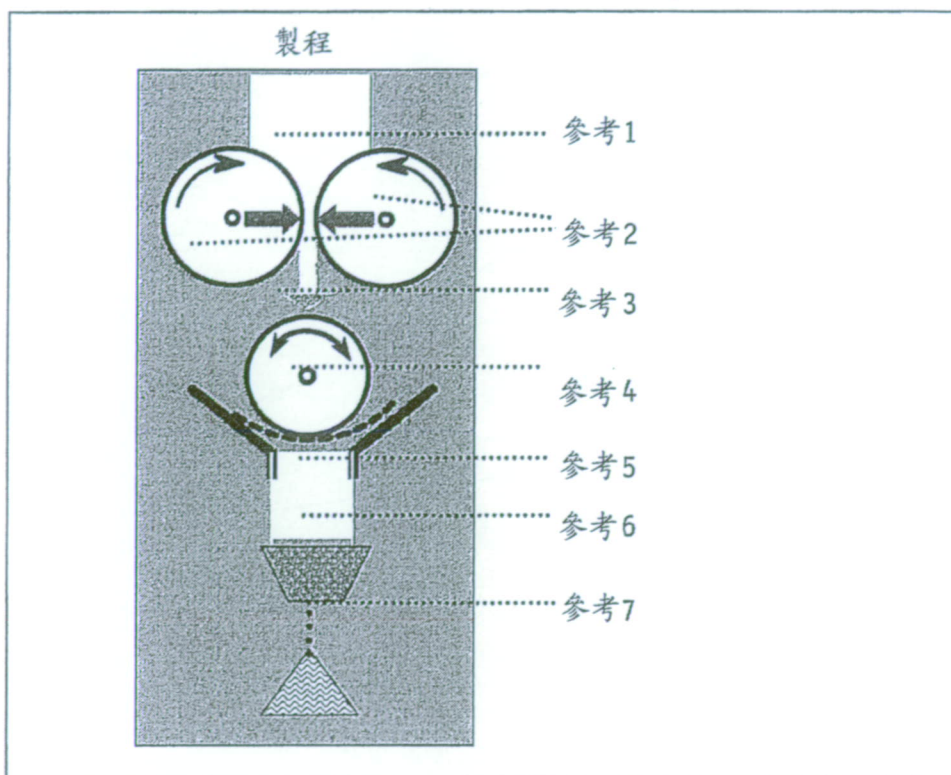
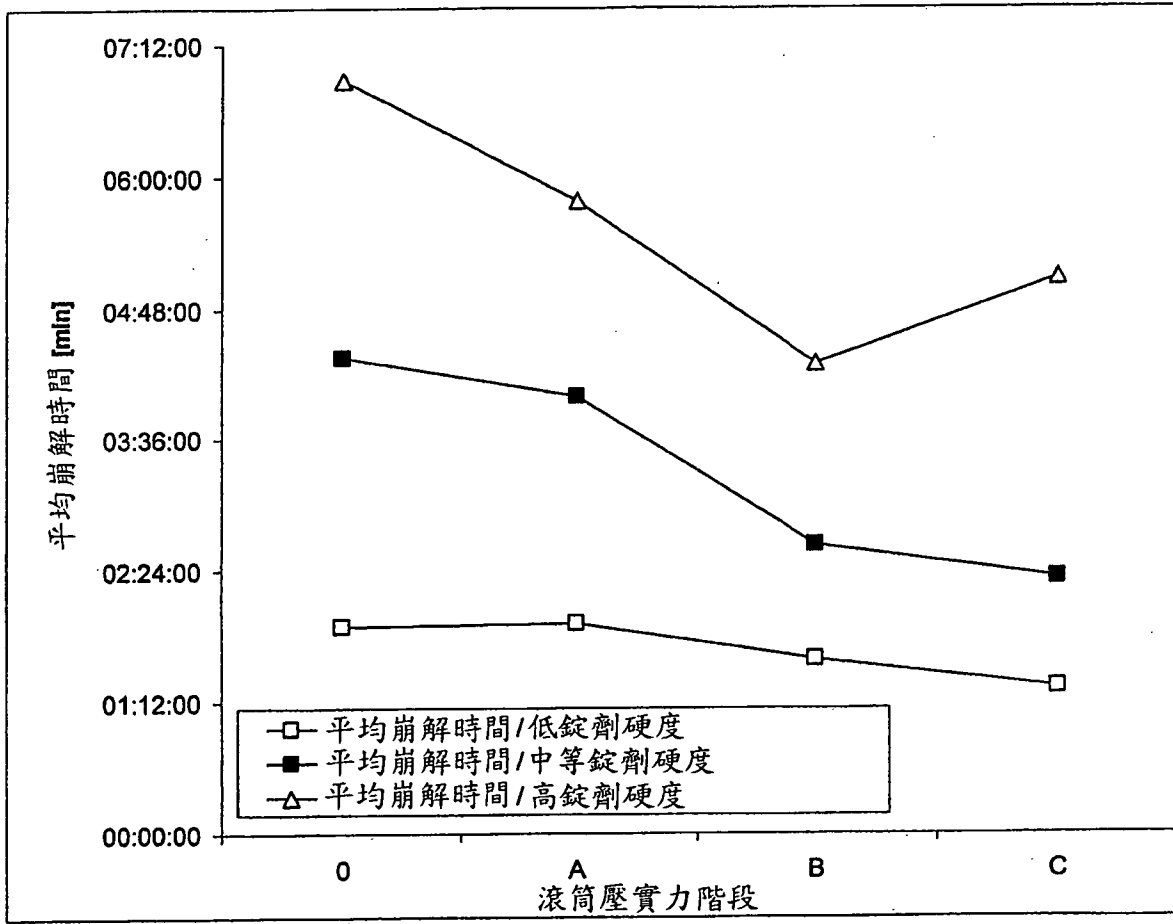
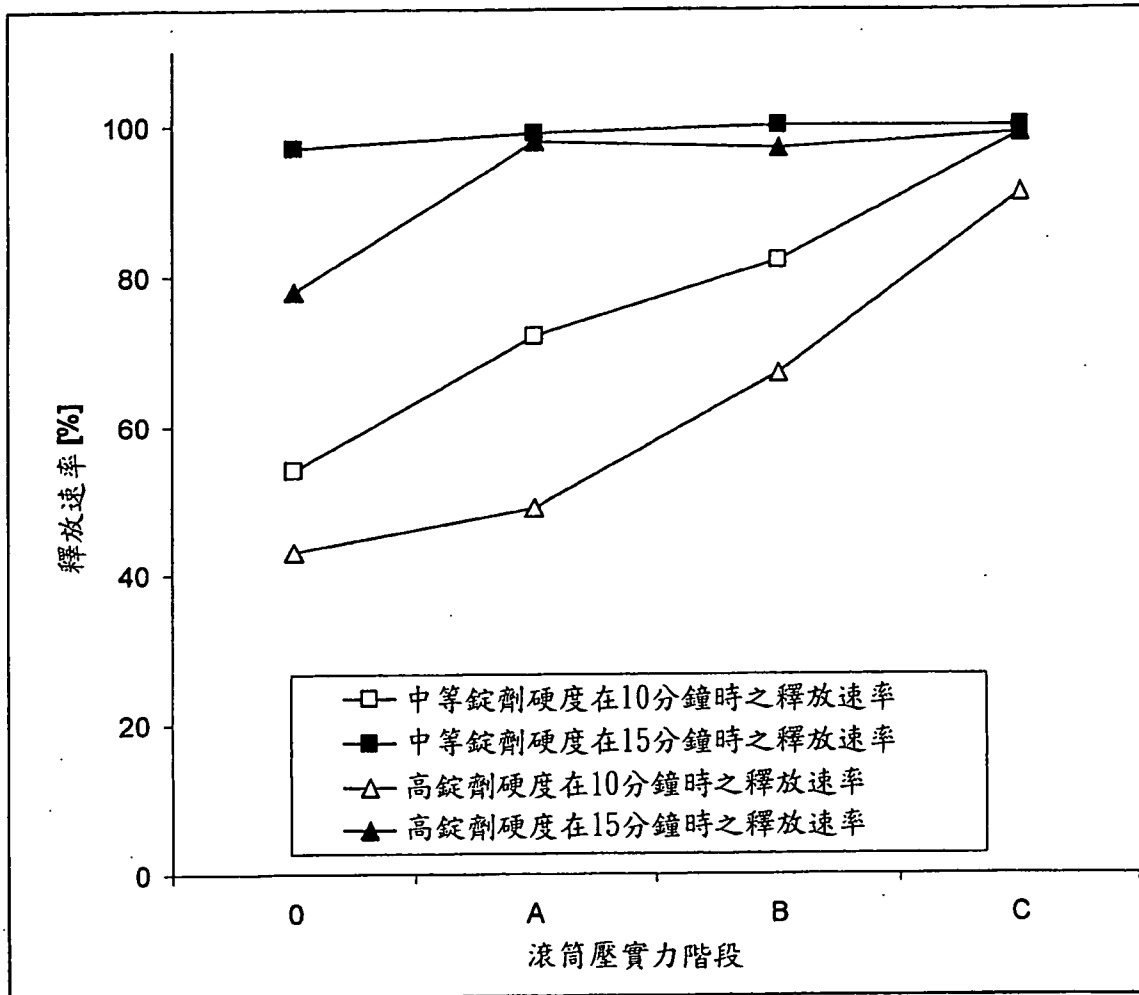


圖1



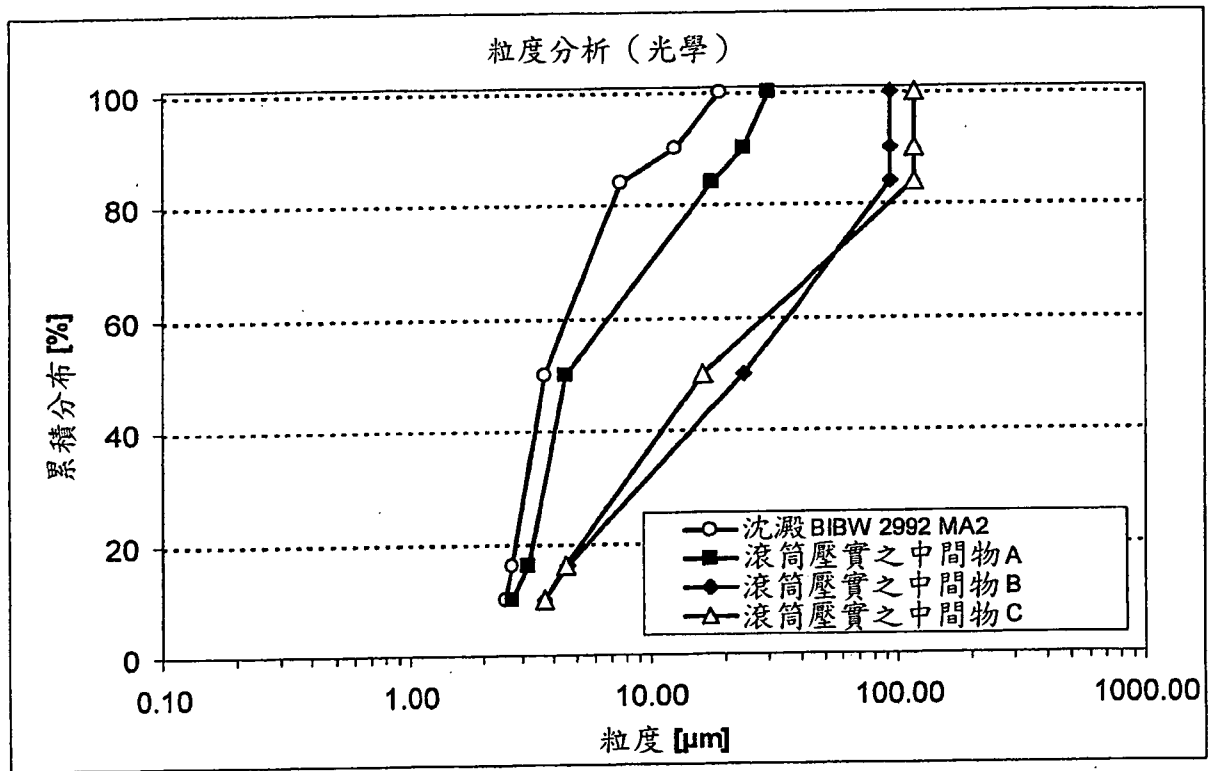
滾筒壓實力階段： 0 = API未預先壓實
A → C = 壓實力增加

圖2



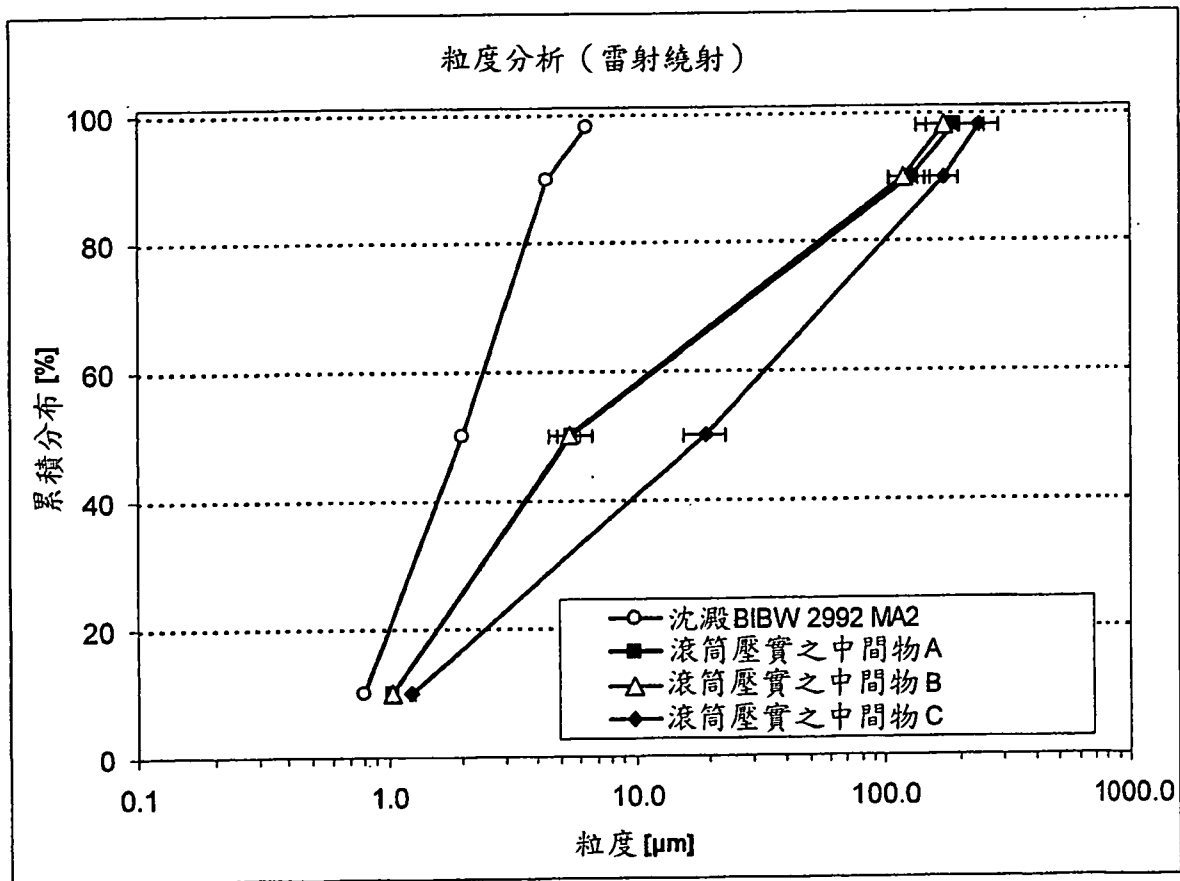
滾筒壓實力階段： 0 = API未預先壓實
A → C = 壓實力增加

圖3



滾筒壓實階段: A → C = 壓實力增加

圖4



滾筒壓實階段： A → C = 壓實力增加

圖5

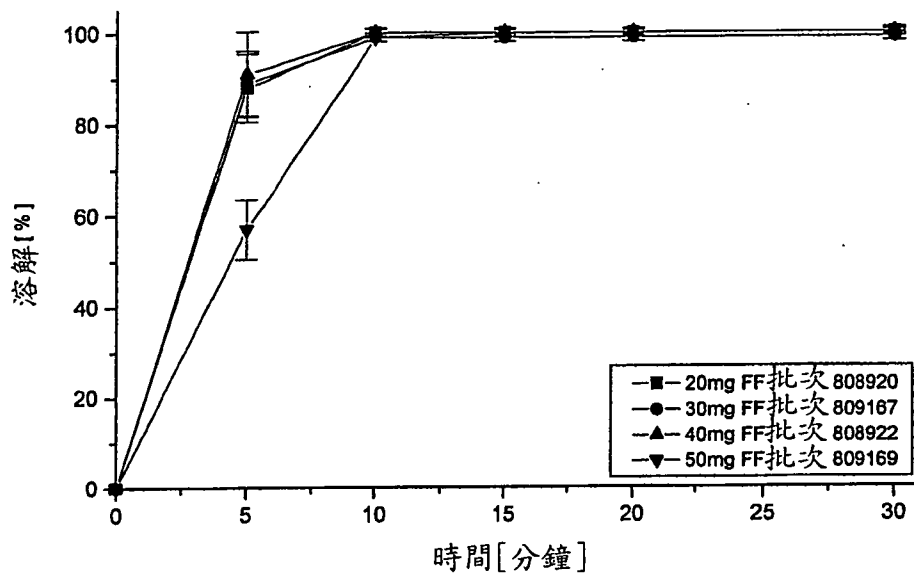


圖6

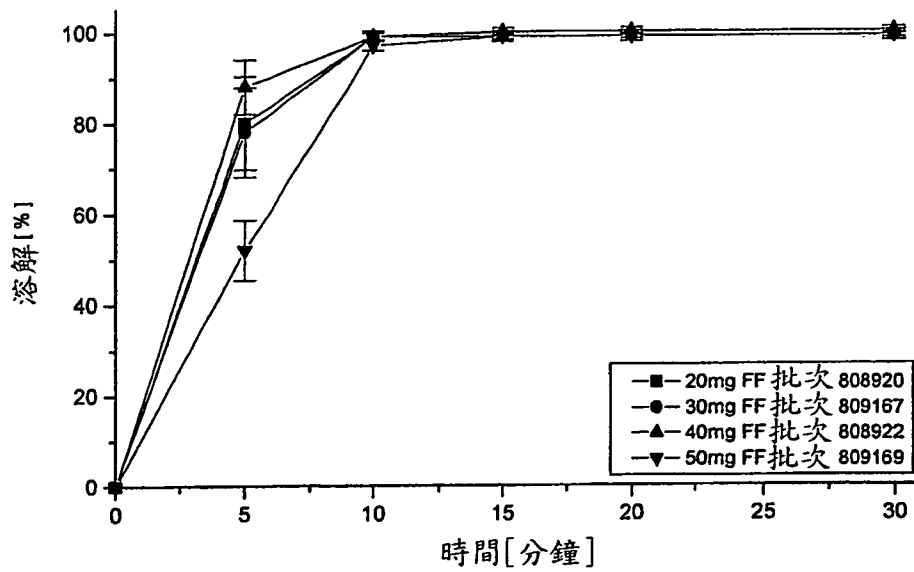


圖7

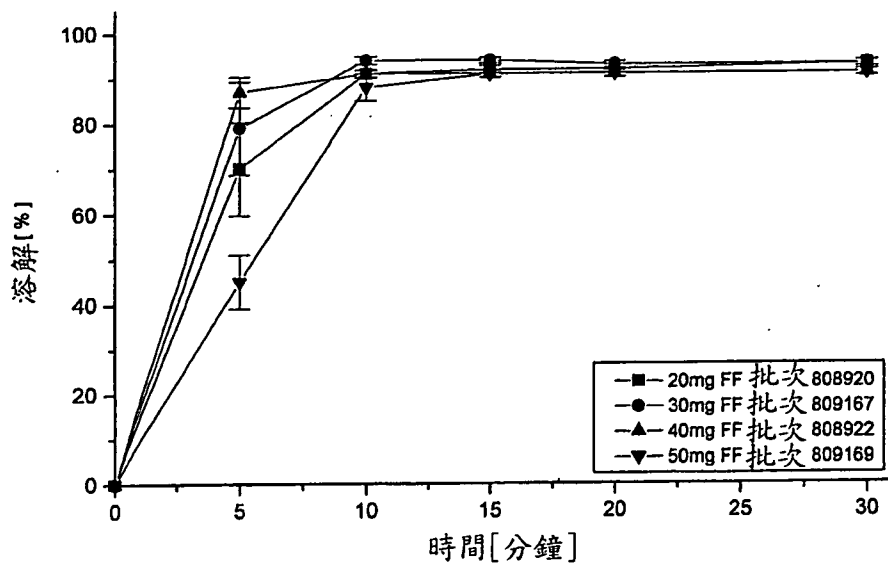


圖8

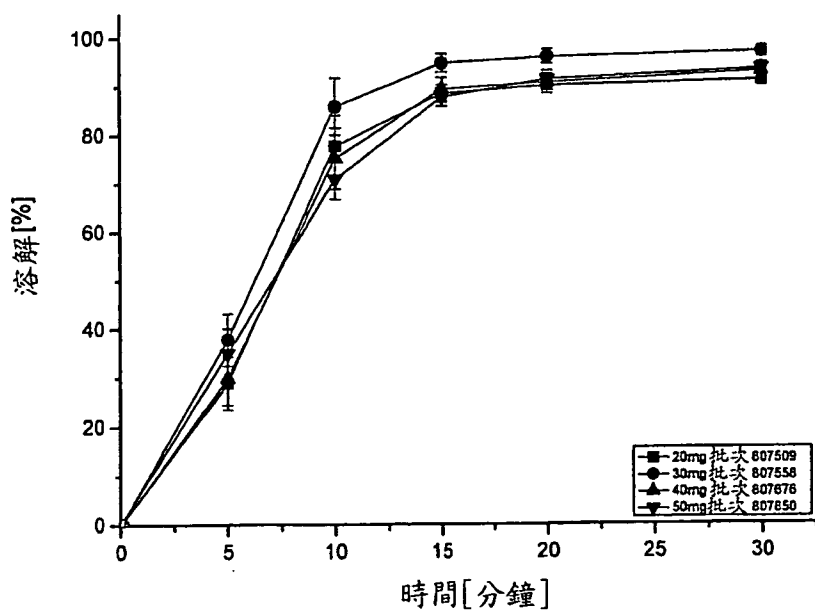


圖9

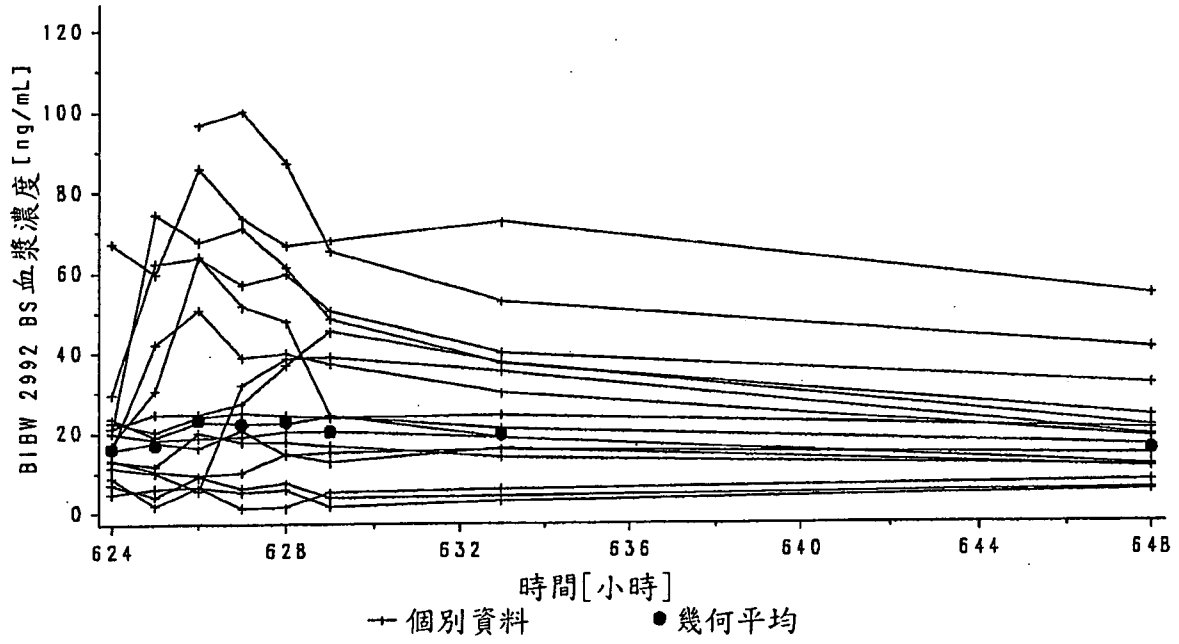


圖10

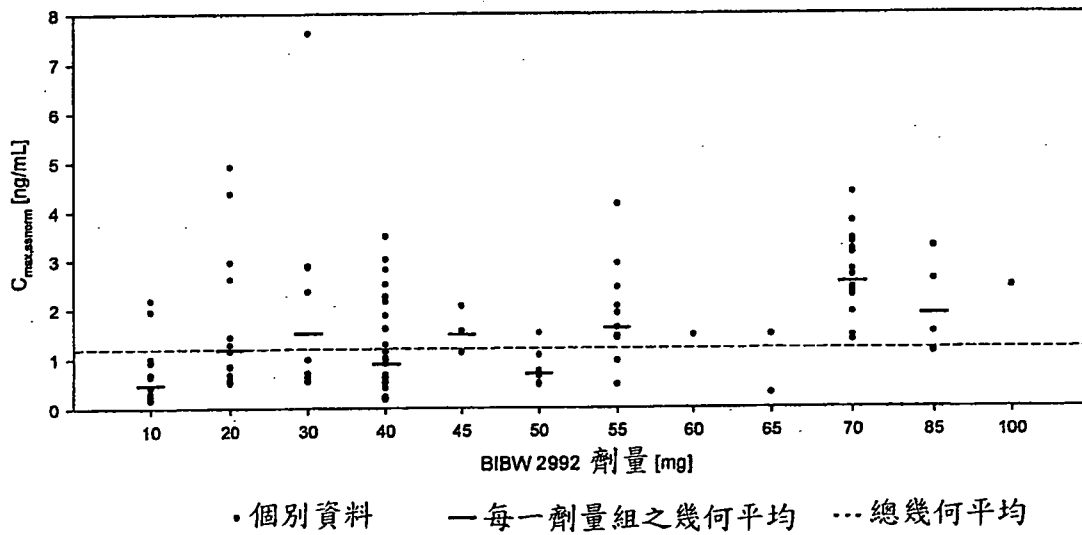
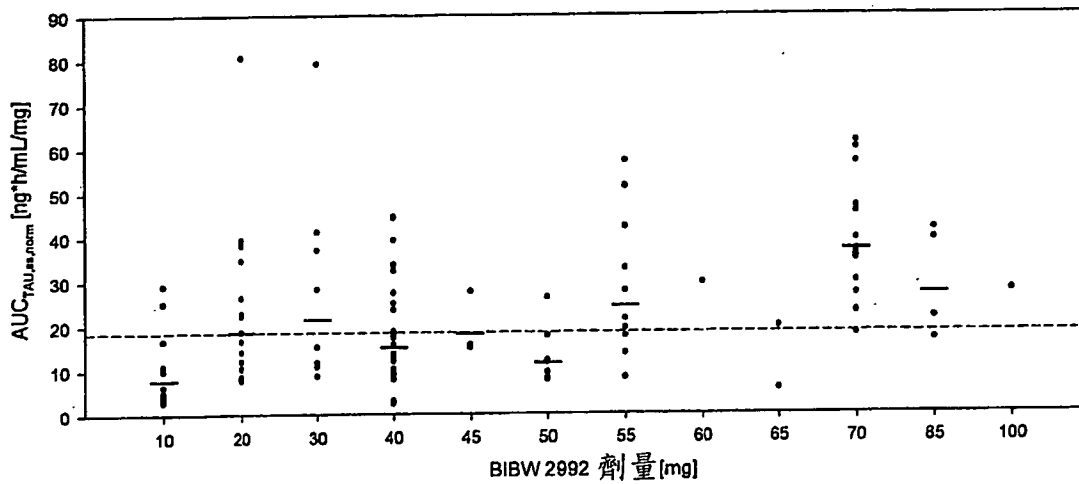
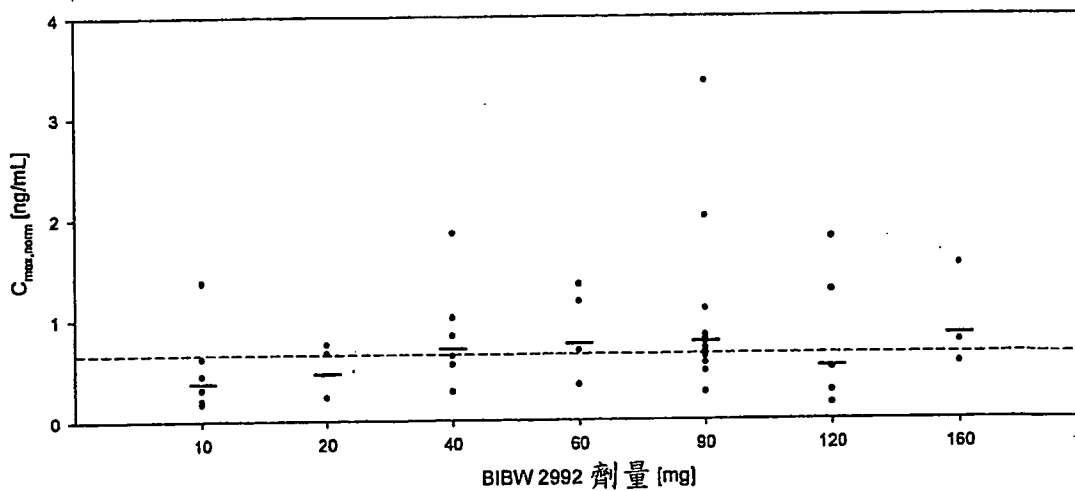


圖11



• 個別資料 — 每一劑量組之幾何平均 ... 總幾何平均

圖12



• 個別資料 — 每一劑量組之幾何平均 ... 總幾何平均

圖13

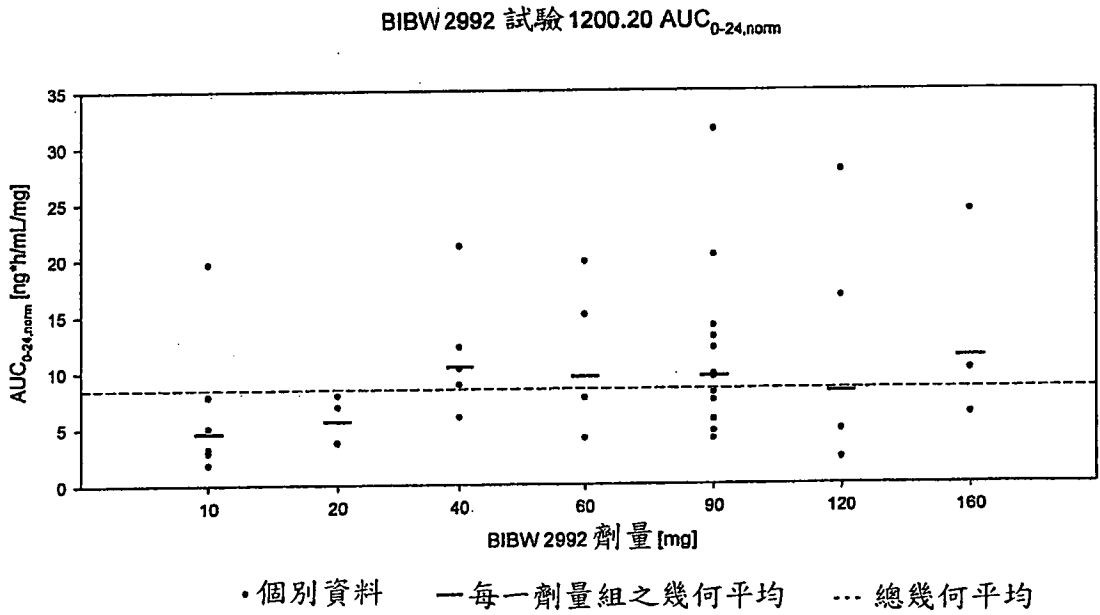


圖14