



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115364061 A

(43) 申请公布日 2022.11.22

(21) 申请号 202210949714.1

A61K 31/498 (2006.01)

(22) 申请日 2015.07.22

A61K 31/53 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/028,865 2014.07.25 US

A61K 31/5377 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201580052264.4 2015.07.22

A61K 47/38 (2006.01)

(71) 申请人 诺华股份有限公司

A61K 47/32 (2006.01)

地址 瑞士巴塞尔

A61K 47/26 (2006.01)

(72) 发明人 E·贡萨尔维斯 C·陶赫曼

A61K 47/04 (2006.01)

S-f·严 S·维帕古塔 Z·宗

A61K 45/06 (2006.01)

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

A61P 35/00 (2006.01)

专利代理人 杨昀

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

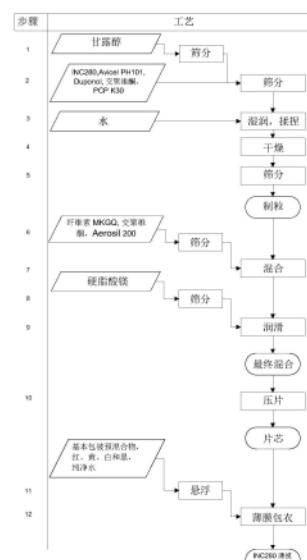
权利要求书3页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

C-MET抑制剂的片剂制剂

(57) 摘要

本发明涉及C-MET抑制剂的片剂制剂，具体涉及含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的片剂、其生产工艺、和在治疗某些癌中的应用。



1. 一种片剂，所述片剂包括2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐。

2. 如权利要求1所述的片剂，其中所述片剂按重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐，50-70%的一种或多种填充剂，3-20%的一种或多种崩解剂，0.2-2%的一种或多种润滑剂，和0.2-2%的一种或多种助流剂。

3. 如权利要求1所述的片剂，其中所述片剂包括甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的片剂，其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐，其中所述量对应于5mg, 10mg, 20mg, 25mg, 40mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 200mg, 250mg或500mg游离碱形式。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的片剂，其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐，其中所述量对应于50mg游离碱形式。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的片剂，其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐，其中所述量对应于100mg游离碱形式。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的片剂，其中所述2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺作为二盐酸盐存在。

8. 一种含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的的片剂，其中所述片剂还包括：

- (a) 颗粒内相；和
- (b) 颗粒外相。

9. 如权利要求8所述的片剂，其中所述片剂按重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐，50-70%的一种或多种填充剂，3-20%的一种或多种崩解剂，0.2-2%的一种或多种润滑剂，和0.2-2%的一种或多种助流剂。

10. 如权利要求8或9所述的片剂，其中所述颗粒内相包括2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐、甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。

11. 如权利要求8-10中任一项所述的片剂，其中所述颗粒内相按片剂重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐；10-30%甘露醇；10-30%微晶纤维素；和各0.1-10.0%的聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。

12. 如权利要求8-11中任一项所述的片剂，其中所述颗粒内相按片剂重量计包括约24%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐；约20%甘露醇；约20%微晶纤维素；约5%聚乙烯聚吡咯烷酮；和约4%聚乙烯吡咯烷酮。

13. 如权利要求8-12中任一项所述的片剂,其中所述颗粒外相包括微晶纤维素、胶态二氧化硅、聚乙烯聚吡咯烷酮和硬脂酸镁。

14. 如权利要求8-13中任一项所述的片剂,其中所述颗粒外相按片剂重量计包括10-30%微晶纤维素以及各0.1-10.0%的胶态二氧化硅、聚乙烯聚吡咯烷酮和硬脂酸镁。

15. 如权利要求8-14中任一项所述的片剂,其中所述颗粒外相按片剂重量计包括约21%微晶纤维素;约0.5%胶态二氧化硅;5%聚乙烯聚吡咯烷酮和约0.75%硬脂酸镁。

16. 如权利要求8-15中任一项所述的片剂,其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,其中所述量对应于5mg,10mg,20mg,25mg,40mg,50mg,75mg,100mg,125mg,150mg,200mg,250mg或500mg游离碱形式。

17. 如权利要求8-16中任一项所述的片剂,其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,其中所述量对应于50mg游离碱形式。

18. 如权利要求8-16中任一项所述的片剂,其中所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,其中所述量对应于100mg游离碱形式。

19. 如权利要求8-18中任一项所述的片剂,其中所述2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺作为二盐酸盐存在。

20. 一种治疗所需个体癌症的方法,所述方法包括向个体给予权利要求1-19中任一项所述的片剂。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述癌是实体瘤。

22. 如权利要求20或21所述的方法,其中所述癌是肺癌、肝癌、胃癌、成胶质细胞瘤、乳腺癌、胃癌、肾癌或鼻咽癌。

23. 如权利要求20-22中任一项所述的方法,其中所述癌是非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾癌。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的方法,其中所述治疗包括给予选自埃罗替尼、吉非替尼和布帕尼西的额外抗癌剂。

25. 一种含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

(a) 颗粒内相,按重量计包括

10-30%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐,

10-30%甘露醇,

10-30%微晶纤维素,

0-1%十二烷基硫酸钠

1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

1-10%聚乙烯吡咯烷酮;和

(b) 颗粒外相,按重量计包括

10-30%微晶纤维素,

0.1-1%胶态二氧化硅，

1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮，和

0.1-1%硬脂酸镁；

其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重

26.一种含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂，其中所述片剂包括：

(a) 颗粒内相，按重量计包括

23.54%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐，

20%甘露醇，

20.26%微晶纤维素，

0.2%十二烷基硫酸钠

5%聚乙烯聚吡咯烷酮，和

4%聚乙丙吡咯烷酮；和

(b) 颗粒外相，按重量计包括

20.75%微晶纤维素，

0.5%胶态二氧化硅，

5%聚乙烯聚吡咯烷酮，和

0.75%硬脂酸镁；

其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重。

27.一种制备含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂的工艺，其中所述工艺包括

(a) 混合赋形剂与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺；

(b) 使步骤(a)所形成的混合物与水一起粒化；

(c) 干燥步骤(b)所形成的颗粒；

(d) 使步骤(c)的颗粒过筛形成颗粒内相；

(e) 单独筛分合适的赋形剂作为颗粒外相；

(f) 混合步骤(d)所形成的颗粒内相与步骤(e)所形成的颗粒外相；

(g) 向步骤(f)所形成的混合物制剂加入润滑剂并混合；和

(h) 将步骤(g)所形成的混合物压成片剂。

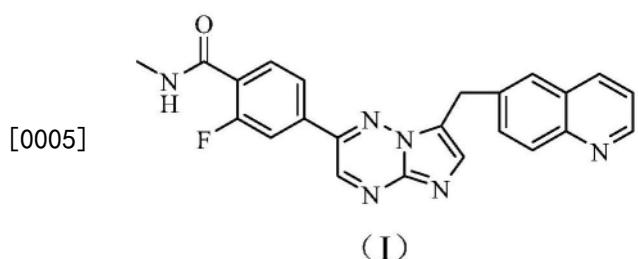
C-MET抑制剂的片剂制剂

[0001] 发明背景

[0002] 蛋白激酶(PK)是调节多种重要生物过程的一组酶,包括细胞生长、生存和分化,器官形成和形态发生,新生血管形成,组织修复和再生等。一个蛋白激酶亚组(也称为致癌性蛋白激酶)在失调时,能导致肿瘤形成和生长,并进一步促进肿瘤维持和进展(Blume-Jensen P.等,Nature 2001,411 (6835) :355-365)。迄今,致癌性蛋白激酶代表用于癌介入和药物开发的最大和最具吸引力的蛋白靶标组之一。c-Met是原癌基因,是包括Met、Ron和Sea的异二聚体受体酪氨酸激酶不同亚家族的成员(Birchmeier,C.等,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2003,4 (12) :915-925;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225 (1) :1-26)。c-Met(或c-Met信号通路)在正常组织和人恶性肿瘤如癌中的生物学功能已得到良好记载(Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225 (1) :1-26;Corso,S.等,Trends in Mol.Med.2005,11 (6) :284-292)。

[0003] 失调c-Met(c-MET)通路在肿瘤形成、生长、维持和进展中起重要且有时是成因性(基因改变的情况下)作用(Birchmeier,C.等,Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.2003,4 (12) :915-925;Boccaccio,C.等,Nat.Rev.Cancer 2006,6 (8) :637-645;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225 (1) :1-26)。HGF(肝细胞生长因子,c-Met的高亲和配体)和/或c-Met在绝大部分多数人类癌症中过表达,且通常与不良临床结果相关,如疾病更具侵袭性、疾病进展、肿瘤转移和患者存活期缩短。此外,HGF/c-Met蛋白水平高的患者更耐受化疗和放疗。多种涉及c-MET的癌症包括但不限于:上皮癌(如膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌);肌肉骨骼肉瘤(如骨肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤);软组织肉瘤(如MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波济氏肉瘤);造血系统恶性肿瘤(如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性髓性白血病);和其它赘生物(如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤和肾母细胞瘤)(www.vai.org/met/;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225 (1) :1-26)。

[0004] c-Met和其它激酶的抑制剂报道于例如美国专利号8,461,330,且包括具有下示结构的化合物2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺(化合物I)



[0006] 不断需要抑制激酶如c-Met的现有试剂的新型或改良制剂以开发更有效药物治疗癌和其它疾病。特别需要含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的药物制剂,剂量增加、生物利用度提高且在更高pH(pH 4.5-6.8)的溶解度改善。本文所述这些制剂和方法针对这些需求和其它目的。

发明内容

[0007] 本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的药物组合物和其应有方法。

[0008] 一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂。

[0009] 在一个实施方式中,所述片剂按重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,50-70%的一种或多种填充剂,3-20%的一种或多种崩解剂,0.2-2%的一种或多种润滑剂,和0.2-2%的一种或多种助流剂。

[0010] 在另一实施方式中,所述片剂包括甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮、聚乙
烯吡咯烷酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。

[0011] 在另一实施方式中,所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,其中所述量对应于5mg,10mg,20mg,25mg,40mg,50mg,75mg,100mg,125mg,150mg,200mg,250mg或500mg游离碱形式。在一个优选实施方式中,所述片剂包括50mg游离碱形式的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺。在另一优选实施方式中,所述片剂包括100mg游离碱形式的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺。

[0012] 在本文所提供片剂的一个实施方式中,2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺作为二盐酸盐存在。

[0013] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

[0014] (a) 颗粒内相;和

[0015] (b) 颗粒外相。

[0016] 在一个实施方式中,所述片剂按重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,50-70%的一种或多种填充剂,3-20%的一种或多种崩解剂,0.2-2%的一种或多种润滑剂,和0.2-2%的一种或多种助流剂。

[0017] 在一个实施方式中,所述颗粒内相包括2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐、甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙
烯吡咯烷酮。

[0018] 在一个实施方式中,所述颗粒外相包括微晶纤维素、胶态二氧化硅、聚乙
烯聚吡咯烷酮和硬脂酸镁。

[0019] 在本文所提供片剂的一个实施方式中,2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺作为二盐酸盐存在。

[0020] 另一方面,本文提供治疗所需个体癌症的方法,包括向个体给予本文提供的片剂。在一个实施方式中,所述癌是实体瘤。在另一实施方式中,所述癌是肺癌、肝癌、胃癌、成胶质细胞瘤、乳腺癌、胃癌、肾癌或鼻咽癌。在优选实施方式中,所述癌是非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾癌。

[0021] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

[0022] (a) 颗粒内相,按重量计包括

[0023] 10-30%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐,

[0024] 10-30%甘露醇,

[0025] 10-30%微晶纤维素,

[0026] 0.1-1%十二烷基硫酸钠

[0027] 1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0028] 1-10%聚乙烯吡咯烷酮;和

[0029] (b) 颗粒外相,按重量计包括

[0030] 10-30%微晶纤维素,

[0031] 0.1-1%胶态二氧化硅,

[0032] 1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0033] 0.1-1%硬脂酸镁;

[0034] 其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重。

[0035] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

[0036] (a) 颗粒内相,按重量计包括

[0037] 23.54%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐,

[0038] 20%甘露醇,

[0039] 20.26%微晶纤维素,

[0040] 0.2%十二烷基硫酸钠

[0041] 5%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0042] 4%聚乙烯吡咯烷酮;和

[0043] (b) 颗粒外相,按重量计包括

[0044] 20.75%微晶纤维素,

[0045] 0.5%胶态二氧化硅,

[0046] 5%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0047] 0.75%硬脂酸镁;

[0048] 其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重。

[0049] 另一方面,本文提供生成含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂的工艺,其中所述工艺包括

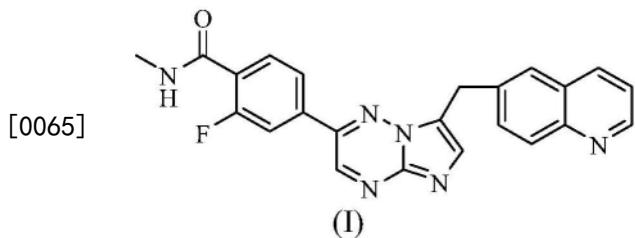
[0050] (a) 混合赋形剂与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺;

[0051] (b) 使步骤(a)所形成的混合物与水一起粒化;

[0052] (c) 干燥步骤(b)所形成的颗粒;

[0053] (d) 使步骤(c)的颗粒过筛形成颗粒内相;

- [0054] (e) 单独筛分合适的赋形剂作为颗粒外相；
 [0055] (f) 混合步骤(d) 所形成的颗粒内相与步骤(e) 所形成的颗粒外相；
 [0056] (g) 向步骤(f) 所形成的混合物制剂加入润滑剂并混合；和
 [0057] (h) 将步骤(g) 所形成的混合物压成片剂。
 [0058] 附图简要说明
 [0059] 图1描述制造工艺流程图，所述工艺用于生产含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的片剂。
 [0060] 发明详述
 [0061] 本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的药物组合物和其应有方法。本文特别提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的片剂。本发明片剂提供数个有利特征，包括剂量增加和生物利用度提高。
 [0062] 本文所用的某些术语如下所述。本发明化合物用标准命名描述。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。
 [0063] 化合物I：2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺
 [0064] 美国专利号8,461,330描述了化合物I即2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺的合成和鉴定，所述专利全文纳入本文。



[0066] 在一个实施方式中，化合物I采用二盐酸盐形式（如化合物I·2HCl），这是美国专利号8,420,645所述的形式，所述专利也全文纳入本文。应理解所述盐可以是结晶形式，或水合物或溶剂合物形式。在一个优选实施方式中，化合物I采用二盐酸盐一水合物形式（也描述于美国专利号8,420,645）。

[0067] 化合物的“药学上可接受盐”指药学上可接受且具有所需母体化合物药理活性的盐。应理解药学上可接受盐是无毒的。关于合适药学上可接受盐的其它信息可参见《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), 第17版, 宾夕法尼亚州伊士顿的麦克出版公司(Mack Publishing Company), 1985, 其通过引用纳入本文, 或S.M.Berge等, “药用盐(Pharmaceutical Salts)”, J.Pharm.Sci., 1977; 66:1-19, 两者都通过引用纳入本文。

[0068] 含化合物I的片剂

[0069] 术语“片剂”指口服给药的单剂量固体剂型，能经常规压片工艺通过挤压原料药(2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐, 参见例如美国专利号8,461,330, 通过引用全文纳入本文)与合适赋形剂(如填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和/或表面活性剂)生成。术语“薄膜包衣的片剂”指有包衣的片剂。所述片剂能用常规制粒方法生产, 例如湿或干法制粒, 可选粉碎颗粒, 伴随着后续挤压和可选包被。在一个实施方式中, 本发明片剂包括颗粒内相和颗粒外相。所述片剂能可选

包被有多种常规包衣以形成薄膜包衣的片剂。

[0070] 活性成分化合物I(对应于游离碱形式)按重量计包括约10%-约70%，包含约10%-约30%和约23%-约25%，基于制剂总重。

[0071] 如本文所用，按重量计制剂的%指示按重量计片剂的%，除非另有说明。

[0072] 本文所用的术语“约”指加上或减去值的10%。

[0073] 在一个优选实施方式中，所述活性成分化合物I采用二盐酸盐形式(参见例如美国专利号8,420,645)。

[0074] 本发明片剂按重量计包括约50%-约70%的一种或多种填充剂。合适的填充剂或“稀释剂”为本领域已知，包括但不限于淀粉、糊精、蔗糖、山梨醇、糖精钠、乙酰磺胺酸钾、木糖醇、阿斯巴甜、甘露醇、淀粉、PVP(聚乙烯吡咯烷酮)、低分子量HPC(羟丙基纤维素)、微晶纤维素(MCC)、低分子量HPMC(羟丙基甲基纤维素)、低分子量羧甲基纤维素、乙基纤维素、磷酸二钙、硅化微晶纤维素、藻酸盐、明胶、聚氧化乙烯、阿拉伯树胶、糊精、蔗糖、硅酸镁铝和聚甲基丙烯酸酯。填充剂还包括选自下组的试剂：微晶纤维素、淀粉、乳糖醇、乳糖、合适的无机钙盐、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、硅酸，和其任何组合。作为颗粒内组分的填充剂按重量计包括约15%-约65%，基于片剂制剂总重。在一个实施方式中，所述颗粒内填充剂包括甘露醇和微晶纤维素(例如Avicel PH 101)。在其它实施方式中，所述甘露醇和微晶纤维素以约1:1、2:1或3:1比例(甘露醇对微晶纤维素，按重量)存在。在另一实施方式中，当片剂包括更高水平的崩解剂时，所述甘露醇和微晶纤维素以约1:3比例(甘露醇对微晶纤维素，按重量)存在。作为颗粒外组分的填充剂按重量计包括约15%-约25%，基于片剂制剂总重。在一个实施方式中，所述颗粒外填充剂是微晶纤维素(例如Cellulose MK GR)。

[0075] 本发明片剂按重量计包括约3%-约20%的一种或多种崩解剂。在一个实施方式中，所述片剂约10%-约20%的一种或多种崩解剂。合适的崩解剂为本领域已知，包括但不限于琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐、碳酸钠、交聚维酮(交联PVP或聚乙烯聚吡咯烷酮，例如聚乙烯聚吡咯烷酮XL)、PVP或聚乙稀吡咯烷酮(如聚乙稀吡咯烷酮K30 PH)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose)、预胶凝淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、不溶性淀粉、羧基乙酸淀粉钠、波拉克林钾、藻酸钠、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)和其任何组合。在一些实施方式中，所述崩解剂是聚乙烯聚吡咯烷酮或聚乙稀吡咯烷酮或其组合。作为颗粒内组分的崩解剂按重量计包括约5%-约15%，包含约2%-12%，基于片剂制剂总重。作为颗粒外组分的崩解剂按重量计包括约1%-约8%，基于片剂制剂总重。在一些实施方式中，所述颗粒外组分的崩解剂是聚乙烯聚吡咯烷酮(如聚乙烯聚吡咯烷酮XL)。

[0076] 助流剂也能用于本文提供的药物制剂。在一个实施方式中，本发明片剂按重量计包括约0.2%-约2%的一种或多种助流剂。合适的助流剂包括但不限于胶态二氧化硅、滑石、碳酸镁、硅酸钙、气相二氧化硅，和其任何组合。在一个实施方式中，所述助流剂是制剂的颗粒外组分。在一些实施方式中，所述助流剂是胶态二氧化硅(例如，亲水型气相法二氧化硅如Aerosil 200)。所用助流剂的量按重量计可以是约0.2%-0.2%，或约0.2%-1%，基于片剂制剂总重。

[0077] 润滑剂也能用于本文提供的药物制剂。在一个实施方式中，本发明片剂按重量计包括约0.2%-约2%的一种或多种润滑剂。合适的润滑剂包括例如硬脂酸盐、硬脂酰醇富马

酸钠、镁盐和硬脂酸镁。在一个实施方式中,所用润滑剂是制剂的颗粒外组分。在另一实施方式中,所述润滑剂是硬脂酸镁。所用硬脂酸镁的量按重量计可以是约0.2%-2%,或约0.5%-1.5%,基于片剂制剂总重。

[0078] 其它赋形剂如表面活性剂能用于本制剂。在一个实施方式中,本发明片剂按重量计包括约0-约10%的一种或多种表面活性剂。在一个实施方式中,所用润滑剂是制剂的颗粒内组分。在一个实施方式中,所述药物制剂包括泊咯沙姆(如泊咯沙姆188)或十二烷基硫酸钠(如杜邦诺C)。所用表面活性剂的量按重量计可以是约0-约10%,约0.05%-1%,或约0.1%-0.5%,基于片剂制剂总重。在一个实施方式中,本文提供的制剂不包括表面活性剂。

[0079] 本文提供的片剂能配制成单位剂量,各剂量含有约5-约500mg,更常是约50-约200mg活性成分。在一些实施方式中,所述单位剂量包含5mg,10mg,20mg,25mg,40mg,50mg,75mg,100mg,125mg,150mg,200mg,250mg或500mg化合物I。在一些实施方式中,所述单位剂量包含5mg-500mg(含)化合物I。在其它实施方式中,所述单位剂量包含50mg-200(含)化合物I,或75mg-150mg(含)化合物I。在优选实施方式中,所述单位剂量包含50mg或100mg化合物I。术语“单位剂量”指适宜用作人类对象和其它哺乳动物单元剂量的物理上分离单位,各单位含有计算能产生所需治疗效果的预定量活性材料,联合适当的药物赋形剂。在一个实施方式中,所述单位剂量等同于治疗有效剂量的活性成分(如化合物I)。

[0080] 本文提供的片剂可以是薄膜包衣的片剂,其中片剂进一步包括薄膜包衣。薄膜包衣能包括一种或多种形成薄膜的物质,还能包括物质如增塑剂、肠道润滑剂或着色剂。在一个实施方式中,所述薄膜包衣包括着色剂或色素。

[0081] 在一个实施方式中,所述片剂按重量计包括约10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,50-70%的一种或多种填充剂,3-20%的一种或多种崩解剂,0.2-2%的一种或多种润滑剂,和0.2-2%的一种或多种助流剂。

[0082] 在另一实施方式中,所述片剂还包括0.05-1%的一种或多种表面活性剂。

[0083] 在另一实施方式中,所述片剂包括甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、胶态二氧化硅和硬脂酸镁。

[0084] 在另一实施方式中,所述片剂还包括十二烷基硫酸钠。

[0085] 在另一实施方式中,所述片剂包括一定量的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,其中所述量对应于5mg,10mg,20mg,25mg,40mg,50mg,75mg,100mg,125mg,150mg,200mg,250mg或500mg游离碱形式。在一个优选实施方式中,所述片剂包括50mg游离碱形式的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺。在另一优选实施方式中,所述片剂包括100mg游离碱形式的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺。

[0086] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的的片剂,其中所述片剂包括:

[0087] (a) 颗粒内相;和

[0088] (b) 颗粒外相。

[0089] 在一个实施方式中,所述片剂按重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-

6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐,50-70%的一种或多种填充剂,3-20%的一种或多种崩解剂,0.2-2%的一种或多种润滑剂,0.2-2%的一种或多种助流剂。在另一实施方式中,所述片剂还包括0.05-1%的一种或多种表面活性剂。

[0090] 在一个实施方式中,所述颗粒内相包括2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐、甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。在另一实施方式中,所述颗粒内相还包括十二烷基硫酸钠。

[0091] 在另一实施方式中,所述颗粒内相按片剂重量计包括10-30%的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐;10-30%甘露醇;10-30%微晶纤维素;和各0.1-10.0%的聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。在另一实施方式中,所述颗粒内相还包括0.1-1%十二烷基硫酸钠。

[0092] 在另一实施方式中,所述颗粒内相按片剂重量计包括约24%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐;约20%甘露醇;约20%微晶纤维素;约5%聚乙烯聚吡咯烷酮;和约4%聚乙烯吡咯烷酮。在另一实施方式中,所述颗粒内相还包括约0.2%十二烷基硫酸钠。

[0093] 在一个实施方式中,所述颗粒外相包括微晶纤维素、胶态二氧化硅、聚乙烯聚吡咯烷酮和硬脂酸镁。

[0094] 在另一实施方式中,所述颗粒外相按片剂重量计包括10-30%微晶纤维素以及各0.1-10.0%的胶态二氧化硅、聚乙烯聚吡咯烷酮和硬脂酸镁。

[0095] 在另一实施方式中,所述颗粒外相按片剂重量计包括约21%微晶纤维素;约0.5%胶态二氧化硅;5%聚乙烯聚吡咯烷酮和约0.75%硬脂酸镁。

[0096] 在本文所提供的一个实施方式中,2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺作为二盐酸盐存在。

[0097] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

[0098] (a) 颗粒内相,按重量计包括

[0099] 10-30%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐,

[0100] 10-30%甘露醇,

[0101] 10-30%微晶纤维素,

[0102] 0.1-1%十二烷基硫酸钠

[0103] 1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0104] 1-10%聚乙烯吡咯烷酮;和

[0105] (b) 颗粒外相,按重量计包括

[0106] 10-30%微晶纤维素,

[0107] 0.1-1%胶态二氧化硅,

[0108] 1-10%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0109] 0.1-1%硬脂酸镁;

[0110] 其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重。

[0111] 另一方面,本文提供含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,

4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂,其中所述片剂包括:

[0112] (a) 颗粒内相,按重量计包括

[0113] 24%2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐,

[0114] 20%甘露醇,

[0115] 20%微晶纤维素,

[0116] 0.2%十二烷基硫酸钠

[0117] 5%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0118] 4%聚乙烯吡咯烷酮;和

[0119] (b) 颗粒外相,按重量计包括

[0120] 21%微晶纤维素,

[0121] 0.5%胶态二氧化硅,

[0122] 5%聚乙烯聚吡咯烷酮,和

[0123] 0.75%硬脂酸镁;

[0124] 其中就各成分给出的百分比是相对于片剂总重。

[0125] 治疗方法

[0126] 本发明还提供在个体(如患者)中治疗失调激酶信号通路相关疾病的方法,包括蛋白激酶的异常活性和/或过表达,这是通过向需要所述治疗的个体给予本发明片剂。在一些实施方式中,所述失调激酶是Met家族(如c-Met、Ron或Sea)。在一些实施方式中,所述失调激酶在患者病变组织中过表达。在一些实施方式中,所述失调激酶在患者病变组织中异常活跃。c-Met和HGF/c-Met信号通路失调意在包括经多种机制激活所述酶,包括但不限于HGF依赖性自分泌和旁分泌激活、c-met基因过表达和扩增、点突变、缺失、截断、重排以及异常c-Met受体加工和缺陷型负调控机制。

[0127] 在一些实施方式中,本发明片剂用于治疗疾病,如癌、动脉粥样硬化、肺纤维化、肾纤维化和再生、肝病、变应性紊乱、炎症和自身免疫性疾病、脑血管疾病、心血管疾病、或与器官移植相关的病症。在其它实施方式中,本发明化合物能用于抑制患者肿瘤生长或转移的方法。

[0128] 可用本文方法治疗的癌示例包括膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、骨肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波济氏肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性髓性白血病、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、间皮瘤或肾母细胞瘤等。

[0129] 一方面,本文提供在所需个体中治疗癌的方法,包括向个体给予本发明片剂。

[0130] 在一个实施方式中,所述癌是实体瘤。在另一实施方式中,所述癌是肺癌、肝癌、胃癌、成胶质细胞瘤、乳腺癌、胃癌、肾癌或鼻咽癌。在优选实施方式中,所述癌是非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾癌。

[0131] 在本文所提供的方法的一个实施方式中,所述治疗包括给予选自下组的额外抗癌剂:埃罗替尼、吉非替尼和布帕尼西。

[0132] 本文所用的术语“个体”或“患者”可互换使用,指包括哺乳动物在内的任何动物,

优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物，最优先人。

[0133] 本文所用的术语“治疗”或“处理”指以下一种或多种：(1) 预防疾病；例如，在可能易患疾病、病症或紊乱但尚未经历或显示疾病病状或症状的个体中预防疾病、病症或紊乱；(2) 抑制疾病；例如，在正经历或显示疾病、病症或紊乱病状或症状的个体中抑制疾病、病症或紊乱；和(3) 缓解疾病；例如，在正经历或显示疾病、病症或紊乱病状或症状的个体中缓解疾病、病症或紊乱(即，使病状或症状逆转)，如减少疾病严重度。

[0134] 制备含化合物I的片剂的工艺

[0135] 本文提供制备含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂的工艺。这些工艺包括用合适赋形剂通过常规压片过程挤压药物并随后包被核心。所述片剂能用常规制粒方法生产，例如湿或干法制粒，可选粉碎颗粒，伴随后续挤压和包被。在一个实施方式中，所述工艺包括混合颗粒内相和颗粒外相，以及挤压混合物形成片剂。在一个实施方式中，所述片剂包括加入润滑剂。所述片剂能可选包被各种常规包衣以形成薄膜包衣的片剂。形成片剂或薄膜包衣的片剂的合适工艺示例描述于实施例2，并示于图1。

[0136] 一方面，本文提供生成含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂的工艺，其中所述工艺包括

[0137] (a) 混合赋形剂与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐以形成颗粒内相；

[0138] (b) 混合合适的赋形剂作为颗粒外相；

[0139] (c) 混合步骤(a)所形成的颗粒内相与步骤(b)所形成的颗粒外相；和

[0140] (d) 将步骤(c)所形成的混合物压成片剂。

[0141] 在一个实施方式中，所述工艺还包括步骤(e)，包被步骤(d)所形成的片剂。

[0142] 在一个实施方式中，所述步骤(a)的赋形剂包括甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。在另一实施方式中，所述步骤(a)的赋形剂还包括十二烷基硫酸钠。

[0143] 在一个实施方式中，所述步骤(b)的合适赋形剂包括微晶纤维素、胶态二氧化硅和聚乙烯聚吡咯烷酮。

[0144] 另一方面，本文提供生成含2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐的片剂的工艺，其中所述工艺包括：

[0145] (a) 混合赋形剂与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺或其药学上可接受盐；

[0146] (b) 使步骤(a)所形成的混合物与水一起粒化；

[0147] (c) 干燥步骤(b)所形成的颗粒；

[0148] (d) 使步骤(c)的颗粒过筛形成颗粒内相；

[0149] (e) 单独筛分合适的赋形剂作为颗粒外相；

[0150] (f) 混合步骤(d)所形成的颗粒内相与步骤(e)所形成的颗粒外相；

[0151] (g) 向步骤(f)所形成的混合物制剂加入润滑剂并混合；和

[0152] (h) 将步骤(g)所形成的混合物压成片剂。

[0153] 在一个实施方式中，所述工艺还包括步骤(i)，包被步骤(h)所形成的片剂。

[0154] 在一个实施方式中,所述步骤(a)的赋形剂包括甘露醇、微晶纤维素、聚乙烯聚吡咯烷酮和聚乙烯吡咯烷酮。在另一实施方式中,所述步骤(a)的赋形剂还包括十二烷基硫酸钠。

[0155] 在一个实施方式中,所述步骤(b)的合适赋形剂包括微晶纤维素、胶态二氧化硅和聚乙烯聚吡咯烷酮。

[0156] 在另一实施方式中,所述步骤(g)的润滑剂包括硬脂酸镁。

实施例

[0157] 本发明通过特定实施例更详细描述。提供下列实施例用于阐明目的,且不意在以任何方式限制本发明。本领域技术人员易认识到多种非关键参数能改变或改进以产生基本相同的结果。

[0158] 实施例1.含化合物I的片剂制剂示例

[0159] 表1a.片剂制剂示例

| 成分 | 赋形剂功能 | % | 50 mg | 100 mg | 200 mg |
|---------------------------------|---------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | mg/剂量 | mg/剂量 | mg/剂量 |
| 化合物 I·2HCl ¹ | - | 23.54 | 58.850 | 117.700 | 235.4 |
| 甘露醇(如甘露醇 PH) | 稀释剂/填充剂 | 20.00 | 50.000 | 100.000 | 200.00 |
| 微晶纤维素(如 Avicel PH101 或纤维素 MKGR) | 稀释剂/填充剂 | 41.01 | 102.525 | 205.05 | 410.1 |
| 十二烷基硫酸钠(如 DuponolC) | 表面活性剂 | 0.20 | 0.500 | 1.000 | 2.00 |
| 交聚维酮(如聚乙烯聚吡咯烷酮 XL) | 崩解剂 | 10.00 | 25.00 | 50.00 | 100.00 |
| 聚乙烯吡咯烷酮(如聚乙烯吡咯烷酮 K30 PH) | 崩解剂 | 4.00 | 10.000 | 20.000 | 40.00 |
| 胶态二氧化硅(如 Aerosil 200) | 助流剂 | 0.50 | 1.250 | 2.500 | 5.00 |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 0.75 | 1.875 | 3.750 | 7.50 |
| 总计(片剂) | | 100.00 | 250.000 | 500.000 | 1000.00 |

[0160] [0161] ¹50mg化合物I对应于58.85mg化合物I二盐酸盐和100mg化合物I对应于117.70mg化合物I二盐酸盐。盐因子或倍数是1.177,其用于确定达到所需量化合物I游离碱的二盐酸盐量。

[0162] 表1b.含颗粒内和颗粒外相的片剂制剂示例

| 成分 | 赋形剂功能 | % | 50 mg | 100 mg | 200 mg |
|----------------|---------|-------|---------|---------|--------|
| | | | mg/剂量 | mg/剂量 | mg/剂量 |
| 颗粒内 | | | | | |
| 化合物 I·2HCl11 | - | 23.54 | 58.850 | 117.700 | 235.4 |
| 甘露醇 PH | 稀释剂/填充剂 | 20.00 | 50.000 | 100.000 | 200.00 |
| Avicel PH101 | 稀释剂/填充剂 | 20.26 | 50.650 | 101.300 | 202.6 |
| DuponolC | 表面活性剂 | 0.20 | 0.500 | 1.000 | 2.00 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 12.500 | 25.000 | 50.00 |
| 聚乙烯吡咯烷酮 K30 PH | 崩解剂 | 4.00 | 10.000 | 20.000 | 40.00 |
| 小计(颗粒内相) | | 73.00 | 182.500 | 365.000 | 730.00 |
| 颗粒外 | | | | | |

| | | | | | |
|--------------------|---------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| 纤维素 MKGR | 稀释剂/填充剂 | 20.75 | 51.875 | 103.750 | 207.5 |
| Aerosil 200 | 助流剂 | 0.50 | 1.250 | 2.500 | 5.00 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 12.500 | 25.000 | 50.00 |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 0.75 | 1.875 | 3.750 | 7.50 |
| 总计(片剂) | | 100.00 | 250.000 | 500.000 | 1000.00 |
| 可选薄膜包衣 | | | | | |
| 基础黑 | | | 0.000 | 0.123 | 1.30 |
| 基础红 | | | 0.020 | 1.131 | 4.68 |
| 基础黄 | | | 0.800 | 0.000 | 15.34 |
| 基础白 | | | 9.180 | 14.746 | 4.68 |
| 总计(薄膜包衣的片剂) | | | 260.000 | 516.000 | 1026.00 |

[0163] [0164] [0165] ¹50mg化合物I对应于58.85mg化合物I二盐酸盐和100mg化合物I对应于117.70mg化合物I二盐酸盐。盐因子或倍数是1.177,其用于确定达到所需量化合物I游离碱的二盐酸盐量。

[0166] 表1c. 崩解剂量不同的片剂制剂示例

| 成分 | 赋形剂功能 | 片剂的重量% | | | |
|---------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 颗粒内 | | | | | |
| 化合物 I · 2HCl | - | 24.54 | 24.54 | 24.54 | 24.54 |
| 甘露醇 PH | 稀释剂/填充剂 | 20.00 | 20.00 | 20.00 | 21.00 |
| Avicel PH101 | 稀释剂/填充剂 | 19.26 | 19.26 | 19.26 | 19.26 |
| Duponol C | 表面活性剂 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 5.00 | 5.00 | 4.00 |
| 聚乙烯吡咯烷酮 K30 | 崩解剂 | 4.00 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| 小计(颗粒内相) | | 73.00 | 73.00 | 73.00 | 73.00 |
| 颗粒外 | | | | | |
| 纤维素 MKGR | 稀释剂/填充剂 | 20.75 | 22.75 | 24.75 | 23.75 |
| Aerosil 200 | 助流剂 | 0.50 | 0.50 | 1.50 | 2.50 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 3.00 | 0.00 | 0.00 |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 0.75 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| 总计(片剂) | | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 可选薄膜包衣 | | | | | |

[0167] 表1d. 颗粒内相与颗粒外相比例不同的片剂制剂示例

| 成分 | 赋形剂功能 | 片剂的重量% | | |
|---------------|---------|---------------|---------------|---------------|
| 颗粒内 | | | | |
| 化合物 I · 2HCl | - | 24.54 | 24.54 | 24.54 |
| 甘露醇 PH | 稀释剂/填充剂 | 25.00 | 28.00 | 15.00 |
| Avicel PH101 | 稀释剂/填充剂 | 24.26 | 26.26 | 14.26 |
| Duponol C | 表面活性剂 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 8.00 | 5.00 |
| 聚乙烯吡咯烷酮 K30 | 崩解剂 | 4.00 | 4.00 | 4.00 |
| 小计(颗粒内相) | | 83.00 | 91.00 | 63.00 |
| 颗粒外 | | | | |
| 纤维素 MKGR | 稀释剂/填充剂 | 10.75 | 5.75 | 23.75 |
| Aerosil 200 | 助流剂 | 0.50 | 0.50 | 2.50 |
| 聚乙烯聚吡咯烷酮 XL | 崩解剂 | 5.00 | 2.00 | 5.00 |
| 硬脂酸镁 | 润滑剂 | 0.75 | 0.75 | 0.75 |
| 甘露醇 | | - | - | 5.0 |
| 总计(片剂) | | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| 可选薄膜包衣 | | | | |

[0168] 对制剂的注释:

[0171] 2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐是在低pH高度可溶的化合物(pH 1处为7.2mg/mL),但在pH 6.8及以上显示低溶解度(pH 6.8处为0.0793mg/mL)。加入表面活性剂或其它能在更高pH延迟药物沉淀的聚合物赋形剂可促进体内暴露增加。

[0172] 2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐具有凝胶特性,在高于3.5的pH最突出,这可能影响片剂崩解和溶出率。载药量和崩解剂类型/水平能影响此表现并需要仔细选择以确保合适体外性能。

[0173] 实施例2. 含化合物I的片剂制造工艺示例

[0174] 下述工艺可在维持相同基本生产步骤的同时,和/或基于经验,进行合理调整,以补偿不同批量大小和/或设备特性。

[0175] 1. 筛分甘露醇并与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐、Duponol、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮K30和Avicel PH 101混合在一起。

[0176] 2. 用水将来自要点1的混合物制粒,干燥颗粒。

[0177] 3. 将来自要点2的颗粒过筛。

[0178] 4. 筛分由微晶纤维素(纤维素MK GR)、交聚维酮(聚乙烯聚吡咯烷酮)和Aerosil 200组成的外相。

[0179] 5. 与来自要点3和4的混合物混合一起。

[0180] 6. 将硬脂酸镁过筛并加入来自要点5的制剂且混合。

[0181] 7. 将来自要点6的混合物压片。

[0182] 8. 可选包被片剂以形成薄膜包衣的片剂。

[0183] 关于此工艺的阐述参见图1。

[0184] 对制备工艺的注释:

[0185] 2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐具有极低堆积密度(0.085g/mL),这证明需要压片前的密化步骤。湿法制粒被鉴定为就此化合物而言最合适的技术。与碾压相反,用湿法制粒技术加工的制剂显示在片剂脆碎度、崩解和溶出率之间的适当平衡。

[0186] 赋形剂水平特别是诸如十二烷基硫酸钠等表面活性剂的水平,应保持在最小限度以符合推荐的允许每日暴露值。

[0187] 实施例3: 狗药代动力学研究

[0188] 来自对目前用于临床的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐硬明胶胶囊(HGC)与两种原型片剂制剂进行比较的狗PK研究的数据,也用作片剂临床服务形式的制剂/工艺开发指南。这些研究用50mg剂量强度进行,显示用SDS作为表面活性剂通过湿法制粒生产的片剂制剂,产生的2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐血浆水平与2-氟-N-甲基-4-[7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基]苯甲酰胺二盐酸盐HGC类似。

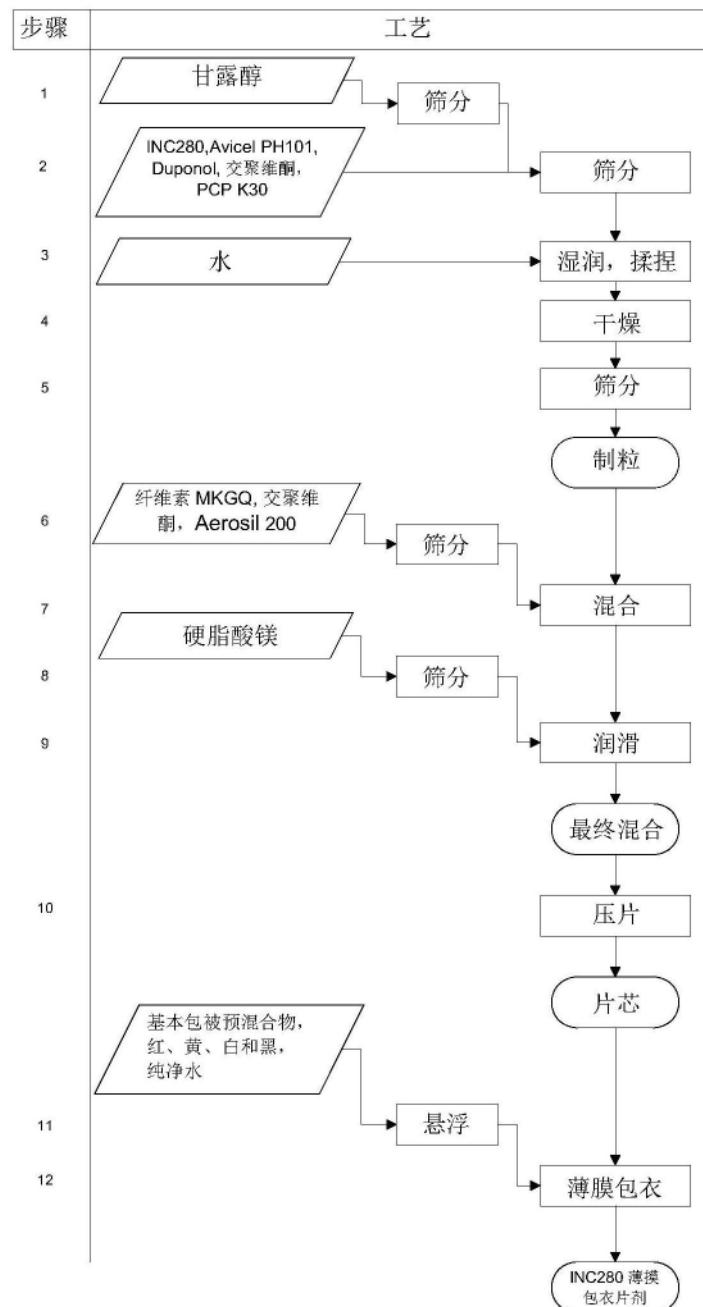


图1