



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202110455 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：109117964

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 29 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/55 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K9/50 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/31

世界智慧財產權組織

PCT/CN2019/089618

(71)申請人：英屬開曼群島商百濟神州有限公司 (開曼群島) BEIGENE, LTD. (KY)

開曼群島

(72)發明人：郭遠靜 GUO, YUANJING (CN)；王亦平 WANG, YIPING (CN)；范文源 FAN,

WENYUAN (CN)；杜爭鳴 DU, ZHENGMING (CN)；仇罡 QIU, GANG (CN)；徐

鑠 XU, SHUO (CN)；呂茹 LV, HUIRU (CN)

(74)代理人：葉璟宗；卓俊傑

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：2 共 32 頁

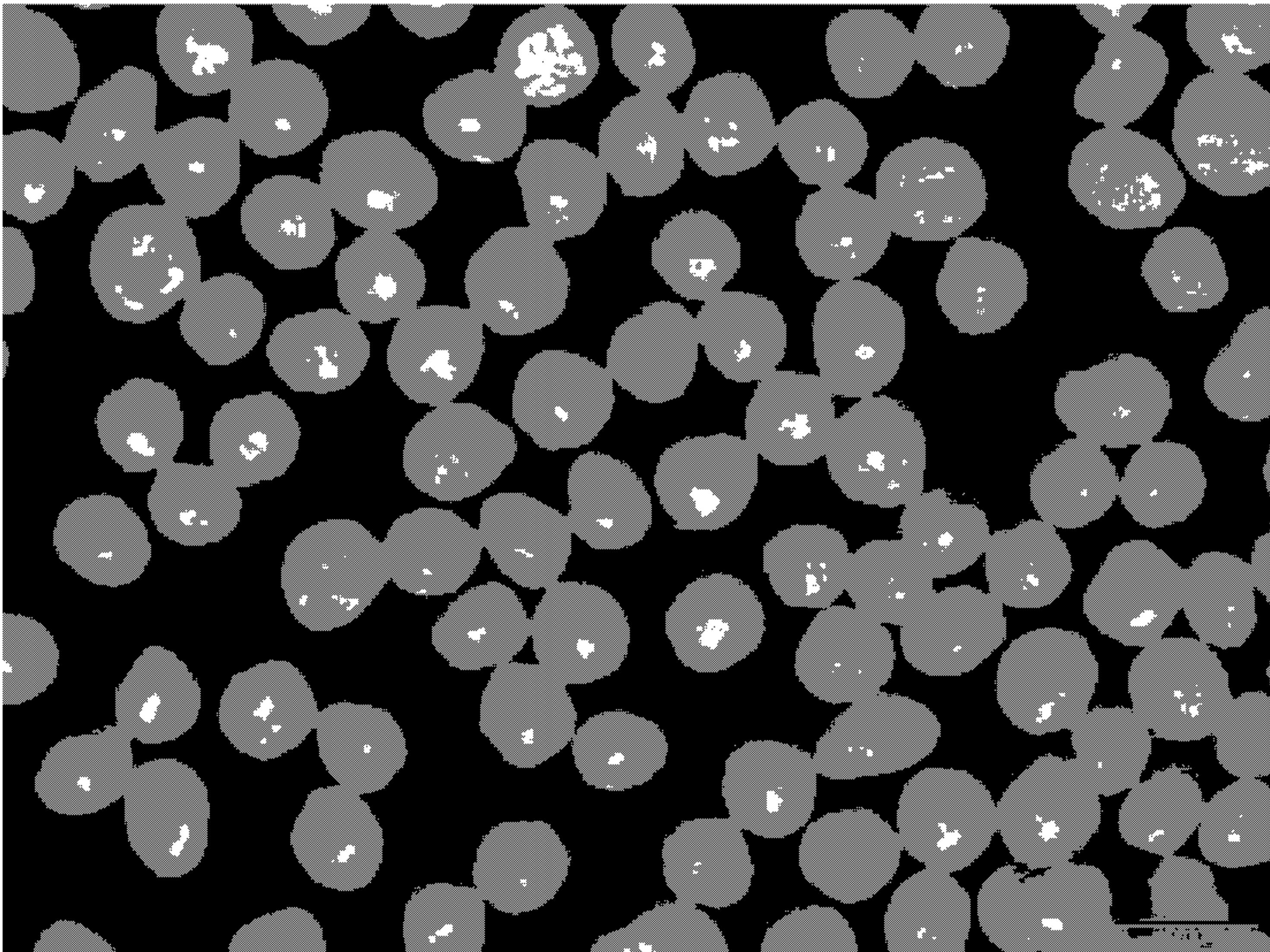
(54)名稱

二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法

(57)摘要

本發明是有關於一種二磷酸腺苷核糖多聚酶 (PARP) 抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法，所述微丸組成物包含：微丸和任選地的外加賦形劑，所述微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3)任選地保護層；所述含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；當所述微丸組成物包含保護層時，所述保護層包含(c)包衣材料；所述活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽或其水合物。

指定代表圖：



【圖2】



202110455

【發明摘要】

【中文發明名稱】二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法

【中文】本發明是有關於一種二磷酸腺苷核糖多聚酶（PARP）抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法，所述微丸組成物包含：微丸和任選地的外加賦形劑，所述微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3)任選地保護層；所述含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；當所述微丸組成物包含保護層時，所述保護層包含(c)包衣材料；所述活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽或其水合物。

【指定代表圖】圖2。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法

【技術領域】

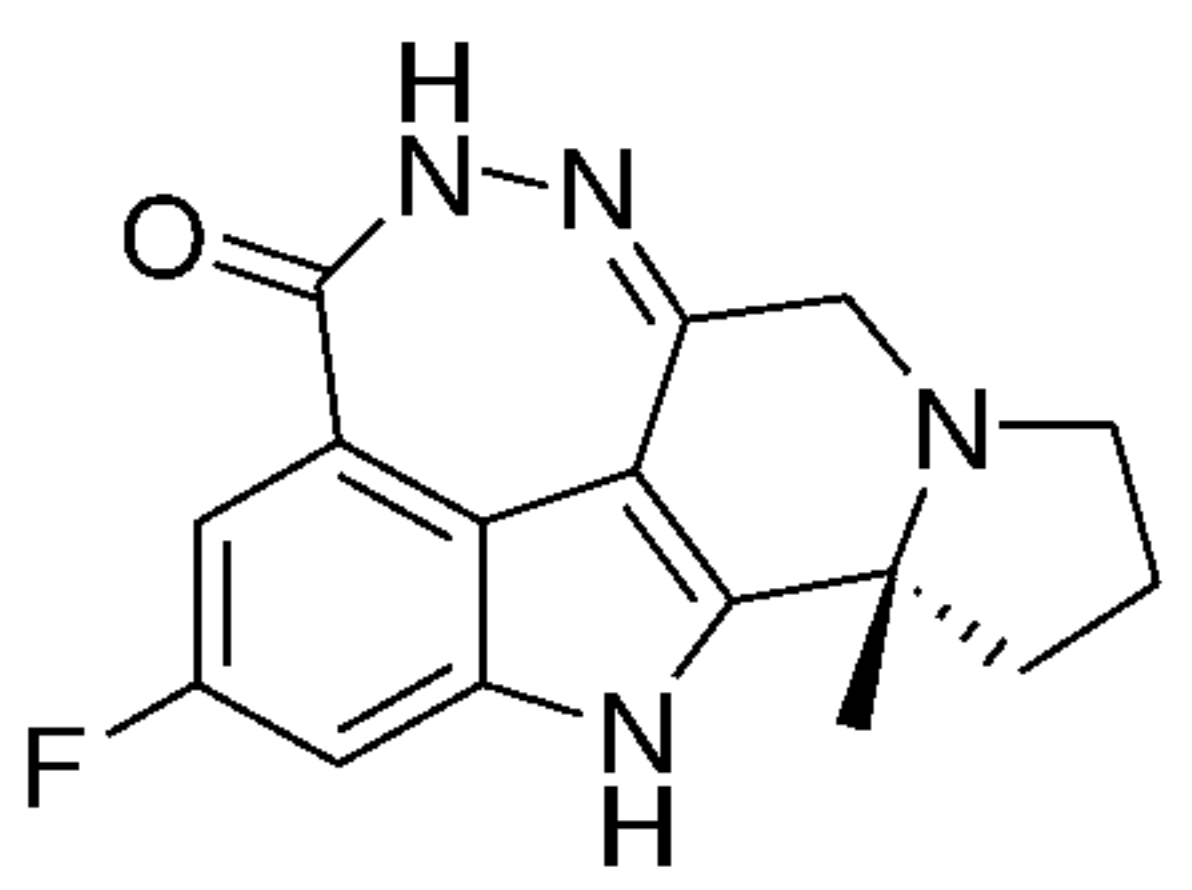
【0001】 本發明屬於藥物領域，是有關於一種二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物、其製備方法、口服製劑以及治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法，具體是關於(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮及其藥學可接受的鹽或水合物的微丸製劑及其製備方法。

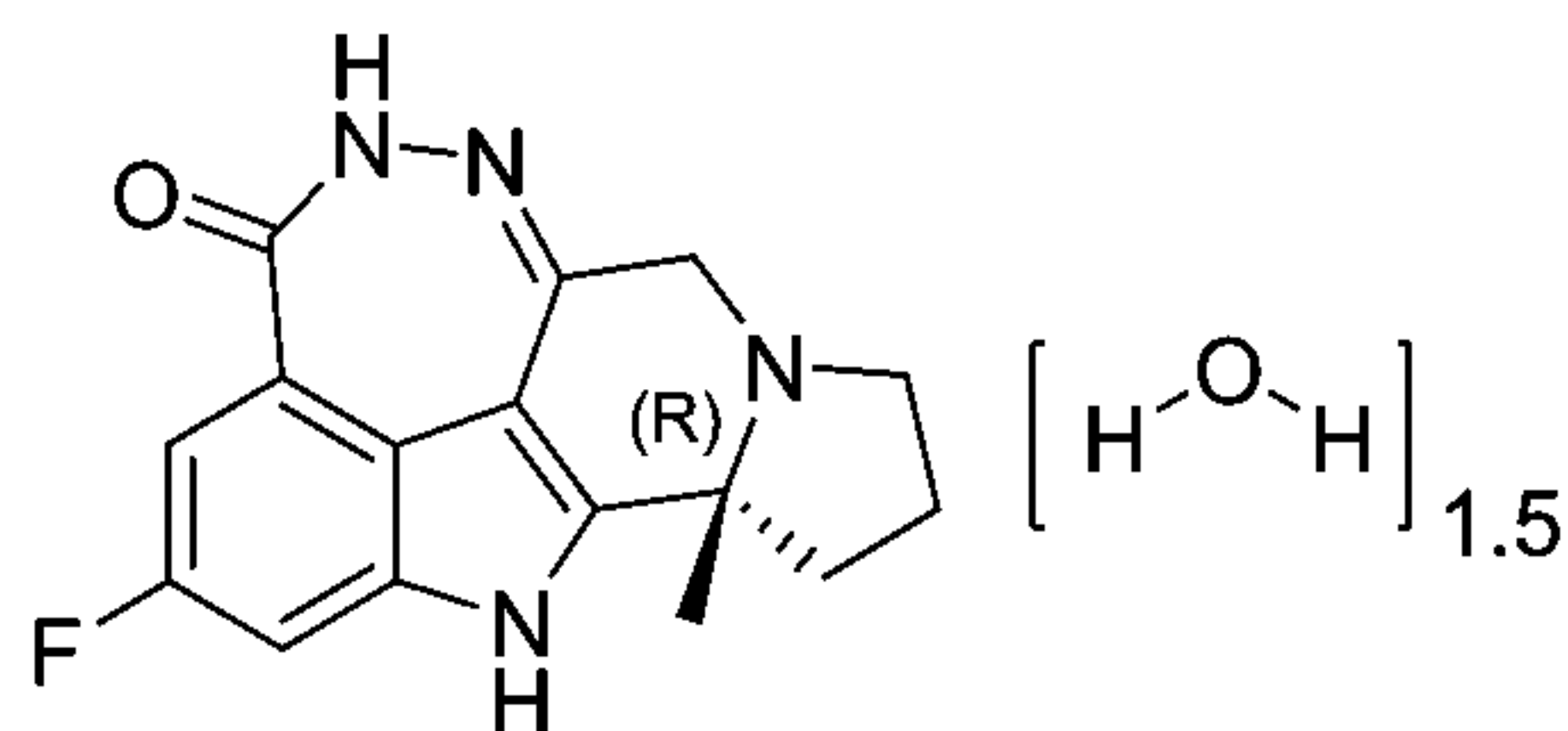
【先前技術】

【0002】 二磷酸腺苷核糖多聚酶（Poly(ADP-Ribose) Polymerase，PARP）是一類具有重要生理功能的蛋白酶。存在於真核細胞的核中。PARP 家族包含多種 PARP 酶，其中較為重要的是 PARP-1。一方面，PARP-1 是豐富的 DNA 缺口敏感的蛋白酶，該分子一旦結合到 DNA 缺口，便啟動 PARP 將 NAD⁺切割為煙醯胺和 ADP-核糖並將後者聚合到包括組蛋白，轉錄因數和 PARP 本身的核受體蛋白上。二磷酸腺苷核糖多聚化對 DNA 修復和基因組穩定性起著重要作用。另一方面，氧化壓力誘導的 PARP 過啟動消耗了 NAD⁺，

隨之又消耗了 ATP，累積造成細胞功能失調或壞死。這種細胞內的自殺機制蘊涵在許多疾病的病理機制中，如中風、心肌梗死、糖尿病、糖尿病相關的心血管功能失調、休克、創傷性中樞神經系統損傷、關節炎、腸炎、過敏性腦脊髓炎和各種其他形式的炎症。PARP 作為惡性腫瘤治療的靶標引起了世界範圍的廣泛關注。奧拉帕尼（Olaprib）是全球第一個 PARP 抑制劑，該藥物已經在歐洲和美國上市。

【0003】 WO2013/097225A1 揭露了作為聚(ADP-核糖基)轉移酶

(PARPs) 抑制劑，並具體揭露了化合物 ，即(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮，該化合物是一種聚二磷酸腺苷（ADP）核糖聚合酶（PARP）的抑制劑，其對 PARP-1/2 具有高選擇性，並能有效抑制具有 BRCA1/2 突變或其它 HR 缺陷的細胞系的增殖。WO2017/032289A1 揭露了 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，其具有如下結構：

，該倍半水合物具有優良的化學穩定性，被稱為 Pamiparib。臨床前研究表明 Pamiparib 與奧拉帕尼和美國

FDA 進入臨床 III 期的其他 PARP 抑制劑（比如 Veliparib）相比安全性和有效性有顯著優勢：具有更強的 DNA 捕獲活性；在 BRCA 變異的體外異種移植模型的實驗中，Pamiparib 比奧拉帕尼的活性強約 16 倍；且具有較好的 PARP1/2 選擇性，齧齒類動物對 Pamiparib 有很好的耐受性並有約 10 倍的治療窗；此外，該藥物沒有 CYP 抑制活性並表現出較強的聯合用藥活性和優異的藥物代謝動力學性質：具有卓越的 DMPK 性質和顯著的腦滲透性。

【0004】 然而，Pamiparib 的流動性較差，在製劑生產過程中，難以直接灌裝生產。因此，需要開發出克服 Pamiparib 流動性差而且適合大規模生產的製劑。

【發明內容】

【0005】 為了克服 Pamiparib 原料藥在製備製劑時所遇到的理化性質方面的不足，發明人在 Pamiparib 製劑開發方面進行了大量的嘗試，並發現，將 Pamiparib 開發為微丸製劑，成功地降低了原料藥在製劑方面的難度，提高了產品的流動性和穩定性，使得大批量商業生產成為可能，便於運輸和貯藏，製備製程簡便，對設備無特殊要求，並且最終獲得的成品穩定性良好，適合規模化生產。此外，發明人意料不到地發現，將所製備的微丸與一定量的潤滑劑如滑石粉混合，有效地降低了微丸之間的靜電作用，從而能夠工業化生產微丸製劑。

【0006】 因此，本發明的發明人在將 Pamiparib 製備為微丸後，成

功地改善了原料藥粉末的流動性；而且將微丸與潤滑劑如滑石粉混合後，防止了微丸之間產生的靜電作用，從而有利於膠囊劑的封裝。

【0007】 在此基礎上，發明人還藉由大量創造性實驗研究發現，原料藥 Pamiparib 的 D_{90} 對最終產品的品質屬性有一定的影響，作為意外的驚喜，當 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ 時，能獲得理想品質屬性的終產品。

【0008】 本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物及其製備方法；使用微丸組成物製備的製劑；以及使用微丸組成物及其製劑用於治療/預防與 PARP 相關的疾病或病症的用途。

【0009】 第一方面，本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：微丸和任選的外加賦形劑，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3)任選的保護層；所述的含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；當所述組成物包含保護層時，所述的保護層包含(c)包衣材料；所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽及其水合物。

【0010】 在一些實施方式中，本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：微丸和任選的外加賦形劑，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層；所述的含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；(3)任選的保護層；所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽及其水合物。

【0011】 在一些實施方式中，本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：微丸和任選的外加賦形劑，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3) 任選的保護層；所述的含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；所述的保護層包含(c)包衣材料；所述的活性成分為(R)-2- 氟 -10a- 甲基 -7,8,9,10,10a,11- 六 氫 -5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽及其水合物。

【0012】 優選地，所述微丸從內至外依次為(1)微丸丸芯，(2)含藥層和(3)任選的保護層。

【0013】 在上述微丸組成物中，所述任選的外加賦形劑包含包括但不限於填充劑、潤滑劑及其他常規使用的賦形劑。優選地所述的外加賦形劑包含填充劑、潤滑劑中的一種或幾種，更優選地所述的外加賦形劑包含潤滑劑。

【0014】 任選地，所述外加賦形劑與包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3) 任選的保護層的微丸混合在一起。

【0015】 在上述微丸組成物中，所述的微丸丸芯為空白丸芯，選自蔗糖微丸丸芯、微晶纖維素微丸丸芯，澱粉微丸丸芯中的一種或幾種。

【0016】 在上述微丸組成物中，所述的微丸丸芯占微丸組成物總重的重量百分比為 50%~90%，優選 60%~85%(w/w)。

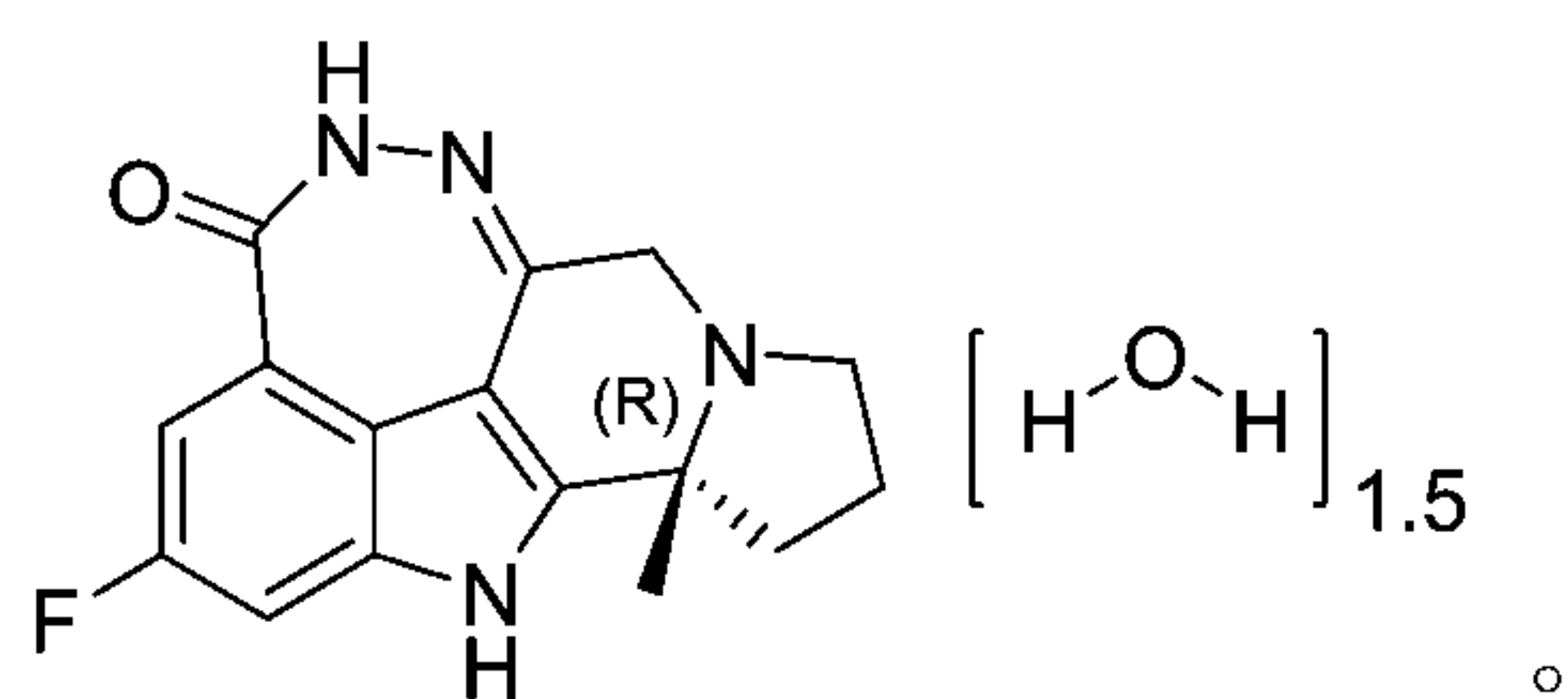
【0017】 在上述微丸組成物中，所述的活性成分優選(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊

二烯並[a]芴-4(5H)-酮的 A-L 晶型或 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的水合物。

【0018】 優選地，所述的活性成分為 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的 C 晶型。

【0019】 所述的 A-L 晶型可參照 WO2017/032289A1 製備。

【0020】 優選地，所述的活性成分為 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，其具有如下結構：



【0021】 作為本發明額外的部分，發明人發現活性成分 Pamiparib 的 D_{90} 對最終產品的品質屬性有影響。

【0022】 優選地，所述的活性成分的 D_{90} 小於 $100\mu\text{m}$ ，優選為 D_{90} 小於 $50\mu\text{m}$ 。

【0023】 作為意外的驚喜，當 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ ，最終產品將獲得理想的終產品含量（99%以上），因此，最優選地活性成分的 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ 。

【0024】 優選地，所述的活性成分占微丸組成物總重的重量百分比為 5%-50%，優選 10%-25%，進一步優選為 10-20%(w/w)。

【0025】 作為優選地，所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的 C 晶型，粒徑 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ ，所述的活性成分占微丸組成物總重的重量百分比為 10%-25%(w/w)，更優選 10%~20%。

【0026】 作為優選地，所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，粒徑 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ ，所述的活性成分占微丸組成物總重的重量百分比為 10%-25%(w/w)，更優選 10%~20%。

【0027】 在上述微丸組成物中，所述的黏合劑包含但不限於卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥丙纖維素、羥丙甲纖維素、聚維酮中的一種或多種。

【0028】 在上述微丸組成物中，所述的黏合劑占微丸組成物總重的重量百分比為 1%~20%，優選 1%~10%，更優選 3%~8%，最優選地 3%~6%(w/w)。

【0029】 優選地，所述的黏合劑選自羥丙甲纖維素，羥丙甲纖維素鈉以及聚維酮。

【0030】 更優選地，所述的黏合劑為占微丸組成物總重的重量百分比為 3%~8%(w/w)的羥丙甲纖維素、羥丙甲纖維素鈉。

【0031】 在上述微丸組成物中，所述的包衣材料包含但不限於卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥丙纖維素、羥丙甲纖維素、聚維酮中的一種或幾種。

【0032】 在上述微丸組成物中，所述的包衣材料占微丸組成物總重的重量百分比為 1%~25%，優選 1%~10%，更優選 1.5%~8%，最優選 3%~6%(w/w)。

【0033】 優選地，所述的包衣材料選自羥丙甲纖維素、羥丙甲纖維素鈉。

【0034】 更優選地，所述的包衣材料為占微丸組成物總重的重量百分比為 1.5%~8%(w/w)的羥丙甲纖維素、羥丙甲纖維素鈉。

【0035】 在上述微丸組成物中，所述的潤滑劑包括但不限於硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、硬脂醯富馬酸鈉、滑石粉的一種或幾種。

【0036】 在上述微丸組成物中，所述的潤滑劑占微丸組成物總重的重量百分比為 0.1%~5.0%，優選 0.1%~2%。更優選 0.5%~1.5%(w/w)。

【0037】 在將 Pamiparib 製備為微丸後，該微丸成功改善了原料藥粉末的流動性，該流動性足以滿足製備需求，而無需再額外使用潤滑劑來改善物料流動性。而且發明人始料未及地發現微丸之間產生了靜電作用，該作用對膠囊劑的灌裝產生一定的影響。為了避免靜電問題的產生，發明人驚喜地發現在微丸中混入一定的潤滑劑，特別是滑石粉可有效降低微丸的靜電作用，使得製劑大批量商業生產成為可能。因此，優選地，所述潤滑劑選自滑石粉。

【0038】 優選地，所述的潤滑劑選自占微丸組成物總重的重量百分比為 0.1%~2%的滑石粉。

【0039】 第二方面，本發明還關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：(1)活性成分，所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、藥物上可接受的鹽及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)黏合劑；(4)任選的包衣材料；以及(5)任選的外加賦形劑。

【0040】 在一些實施方式中，本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：(1)活性成分，所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)黏合劑；以及(4)任選的外加賦形劑。

【0041】 在另一些實施方式中，本發明是關於一種 PARP 抑制劑微丸組成物，所述組成物包含：(1)活性成分，所述的活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)黏合劑；(4)包衣材料；以及(5)任選的外加賦形劑。

【0042】 在上述微丸組成物中，所述的活性成分、微丸丸芯、黏合劑、包衣材料以及外加賦形劑的種類、含量及特性如前述所定義。

【0043】 第三方面，本發明是關於微丸組成物的製備方法。

【0044】 一種微丸組成物的製備方法，所述方法包括以下步驟：

- 1) 將活性成分分散於黏合劑溶液中，製備含藥混懸液；
- 2) 將步驟 1)所述的含藥混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥

層，製備成載藥微丸；

3) 製備包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成保護層微丸，該步驟任選執行；

4) 將步驟 2)或步驟 3)所得到的微丸與外加賦形劑混合，製備成總混微丸，該步驟任選執行。

【0045】 在一些實施方式中，本發明是關於一種微丸組成物的製備方法，所述方法包括以下步驟：

1) 將活性成分分散於黏合劑溶液中，製備含藥混懸液；

2) 將步驟 1)所述的含藥混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸；

3) 製備包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成保護層微丸即得微丸組成物。

【0046】 在一些實施方式中，本發明是關於一種微丸組成物的製備方法，所述方法包括以下步驟：

1) 將活性成分分散於黏合劑溶液中，製備含藥混懸液；

2) 將步驟 1)所述的含藥混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸；

3) 將步驟 2)所得到的微丸與外加賦形劑混合，製備成總混微丸即得微丸組成物。

【0047】 在一些實施方式中，本發明是關於一種微丸組成物的製備方法，所述方法包括以下步驟：

1) 將活性成分分散於黏合劑溶液中，製備含藥混懸液；

2) 將步驟 1)所述的含藥混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸；

3) 製備包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成保護層微丸；

4) 將步驟 3)所得到的微丸與外加賦形劑混合，製備成總混微丸，即得微丸組成物。

【0048】 本發明的方法進一步包括將所述總混微丸封裝為膠囊。

【0049】 在上述微丸組成物中，所述的活性成分、微丸丸芯、黏合劑、包衣材料以及外加賦形劑的種類、含量及特性如前述所定義。

【0050】 第四方面，本發明是關於一種 PARP 抑制劑口服製劑，所述的口服製劑由上述微丸組成物製備。

【0051】 一種 PARP 抑制劑口服製劑，所述的口服製劑由前述微丸組成物製備，所述口服製劑為片劑、膠囊、顆粒劑，優選膠囊。

【0052】 當所述口服製劑為膠囊時，所述膠囊包括膠囊殼。所述膠囊殼選自明膠空心膠囊殼、羥丙甲纖維素空心膠囊殼，優選明膠空心膠囊殼。

【0053】 當口服製劑為膠囊時，可根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

【0054】 第五方面，本發明是關於一種治療和/或預防對 PARP 相

關的疾病的方法，所述的方法使用本發明所述的微丸組成物或有
所述微丸組成物製備的口服製劑。

【0055】 本發明還關於所述微丸組成物或微丸組成物製備的口服
製劑在製備用於治療和/或預防哺乳動物 PARP 相關疾病的藥物中的
用途。

【0056】 本發明所述的與 PARP 相關的疾病包括但不限於：腫瘤
血管發生；慢性炎性疾病，諸如類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化；
皮膚病，諸如銀屑病和硬皮病；糖尿病誘導的皮膚病、糖尿病性視
網膜病、早產兒視網膜病、年齡相關的變性色斑、癌症，血管瘤、
膠質瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌；肺癌，包括小細胞肺癌；
胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤，以及它們的併發
症。

【0057】 在本申請提及的哺乳動物中，優選人類。

【0058】 所述疾病優選自 BRCA1 和 BRCA2 突變體腫瘤，諸如
BRCA1 和 BRCA2 突變體乳腺癌、卵巢癌以及它們的併發症。

【0059】 上述預防或治療疾病的方法還可與任何化學療法(例如，
替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 和多西他賽 (docetaxel))、生物
療法或放射療法聯合使用。

[技術術語]

【0060】 除非另有定義，本發明所使用的技術和科學術語具有所
屬技術領域人員通常理解的相同的含義。

【0061】 本發明所用的單數形式「一 (a/an)」和「這 (the)」包括複數指示物。

【0062】 本發明所使用的術語「包含」、「包括」或其語法變型表示所述組成物和方法等包括所列舉的要素且不排除其它。

【0063】 本發明所述的組成物包括活性成分與其他化學成分的混合物。

【0064】 本發明所述的任選地 (的)，表示可以選擇或不選擇，如任選的外加賦形劑表示含有外加賦形劑或不含有外加賦形劑。

【0065】 本發明所述的潤滑劑，包括常規使用的潤滑劑和/或常規使用的助流劑。

【0066】 本發明提供一種 PARP 抑制劑微丸組成物和製備製程以及使用該微丸組成物製備的口服製劑 (如膠囊劑)。其中，將(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮活性成分製備成載藥微丸，成功地改善原料藥的理化性質不足，提高了產品的流動性和穩定性使得大批量商業生產成為可能，便於運輸和貯藏，製備製程簡便，最終成品和中間產品穩定性良好。並且，中間產品微丸載藥量高可根據臨床適應症調節不同的給藥劑量，方便患者服用。

【0067】 在微丸中混入一定量的潤滑劑如滑石粉可有效降低微丸的靜電作用，使得製劑大批量商業生產成為可能。

【0068】 當 D_{90} 小於 $30\mu\text{m}$ ，最終產品將獲得理想品質屬性的終產品。

【圖式簡單說明】**【0069】**

圖 1 是 Pamiparib 原料藥電子顯微鏡圖。

圖 2 是實施例 1 微丸的電子顯微鏡圖。

【實施方式】

【0070】 下面的實施例可以幫助本領域的技術人員更全面地理解本發明，但不以任何方式限制本發明。所屬原料均可市售獲得。

實施例 1

【0071】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 80.50 g

含藥層：Pamiparib 12.08 g；聚維酮 4.02 g

保護層：羥丙甲纖維素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0072】 製備製程：

1)稱取處方量（4.02 g）的聚維酮配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 12.08g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥

層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量(2.90 g) 的包衣材料羧丙甲纖維素配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）和處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0073】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

【0074】 圖 1 為 Pamiparib 原料藥的電子顯微鏡圖，由於 BGB290 原料藥含有結晶水，極容易聚團，流動性很差，不利於膠囊填充，影響製劑的製程化大生產。而圖 2 為實施例 1 的微丸電子顯微鏡圖片，由圖片可知，微丸形狀圓整，可均勻地平鋪在電子顯微鏡視野之下，流動性良好。可滿足膠囊的填充。

實施例 2

【0075】 100g 微丸製劑的處方：

蔗糖微丸丸芯 77.28 g

含藥層：Pamiparib 11.60 g；羟丙甲纖維素 7.73 g

保護層：聚維酮 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0076】 製備製程：

1)稱取處方量（7.73 g）的羟丙甲纖維素配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 11.60 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的蔗糖微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量（2.90 g）的包衣材料聚維酮配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）和處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0077】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 3

【0078】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 80.50 g

含藥層：Pamiparib 12.08 g；羥丙甲纖維素 4.02 g

保護層：羥丙甲纖維素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0079】 製備製程：

1)稱取處方量（4.02 g）羥丙甲纖維素配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 12.08 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量（2.90 g）的包衣材料羥丙甲纖維素配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）和處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0080】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規

格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 4

【0081】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 79.91 g

含藥層：Pamiparib 12.13 g；羥甲基纖維素鈉 4.04 g

保護層：羥甲基纖維素鈉 2.42g

滑石粉 1.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0082】 製備製程：

1)稱取處方量（4.04 g）的羥甲基纖維素鈉配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 12.13 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量（2.42 g）的包衣材料羥甲基纖維素鈉配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0083】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 5

【0084】 100g 微丸製劑的處方：

蔗糖微丸丸芯 80.50 g

含藥層：Pamiparib 12.08 g；羥甲基纖維素鈉 4.02 g

保護層：卡波姆 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0085】 製備製程：

1)稱取處方量（4.02 g）的羥甲基纖維素鈉配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 12.08 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的蔗糖微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於

微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量（2.90 g）的包衣材料卡波姆配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0086】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 6

【0087】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 68.43 g

含藥層：Pamiparib 20.53 g；聚維酮 6.84 g

保護層：羥甲基纖維素鈉 3.70 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0088】 製備製程：

1)稱取處方量（6.84 g）聚維酮配製為 5%濃度的黏合劑溶液，

將 20.53 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量(3.70 g) 的包衣材料羥甲基纖維素鈉配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0089】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 7

【0090】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 89.40 g

含藥層：Pamiparib 5.16 g；羥丙基纖維素 1.72 g

保護層：羥丙甲纖維素 3.22 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-

5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0091】 製備製程：

1)稱取處方量（ 1.72 g）羥丙纖維素配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 5.16 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量(3.22 g) 的包衣材料羥丙甲纖維素配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0092】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 8

【0093】 100g 微丸製劑的處方：

蔗糖微丸丸芯 81.30 g

含藥層：Pamiparib 12.19 g；羥丙甲纖維素 4.06 g

保護層：羥甲基纖維素鈉 1.95 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0094】 製備製程：

1)稱取處方量（4.06 g）羥丙甲纖維素配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 12.19 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的蔗糖微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量（1.95 g）的包衣材料羥甲基纖維素鈉配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0095】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

實施例 9

【0096】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 78.97 g

含藥層：Pamiparib 11.85 g；聚維酮 3.95 g

保護層：羥丙甲纖維素 4.74 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0097】 製備製程：

1)稱取處方量(3.95 g)聚維酮配製為 5%濃度的黏合劑溶液，將 11.85 g Pamiparib 均勻分散在所述黏合劑溶液中，製備含藥層包衣混懸液。

2)取處方量的微晶纖維素微丸丸芯，將所述含藥層包衣混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸。取處方量(4.74 g)的包衣材料羥丙甲纖維素配製 5%濃度的包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於載藥微丸表面作為保護層，製備成含保護層的載藥微丸。

3)將上述步驟所獲得載藥微丸（含保護層）與處方量的滑石粉混合，製備成總混微丸。

4)將所述總混微丸填充膠囊。

【0098】 根據微丸中原料藥的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格包括但不限於每粒膠囊含有以化合物無水物重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

【0099】 **實施例 10**——原料藥粒徑對 Pamiparib 微丸膠囊活性成分含量的影響

【0100】 發明人在製劑開發過程中意外地發現，Pamiparib 原料藥的 D_{90} 值對微丸膠囊製劑最終產品的活性成分的含量具有一定影響。採用實施例 3 相同的處方：

【0101】 100g 微丸製劑的處方：

微晶纖維素微丸丸芯 80.50 g

含藥層：Pamiparib 12.08 g；聚維酮 4.02 g

保護層：羥丙甲纖維素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以 (R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物總重計。

【0102】 實驗組 1：Pamiparib $D_{90}=7.87\mu\text{m}$

【0103】 實驗組 2：Pamiparib $D_{90}=21.9\mu\text{m}$

【0104】 實驗組 3：Pamiparib $D_{90}=35.6\mu\text{m}$

【0105】 實驗組 4：Pamiparib $D_{90}=45.5\mu\text{m}$

【0106】 按照實施例 3 所述的方法製備 20mg 含量的膠囊。所述 D₉₀ 採用馬爾文雷射粒度儀 3000，使用雷射衍射法測定。

【0107】 含量測定：稱取膠囊內容物微丸 225 mg(允許稱量範圍：158~292 mg)，將內容物微丸用稀釋劑稀釋 250 倍，混勻，用 0.45 μ m PTFE 針式過濾器，棄去 3 ml，收集濾液使用 UV 方法在波長 297 nm 處檢測/或使用 HPLC 測定，分析含量結果如下。

【0108】 表 1. 不同粒徑原料藥製備的產品的含量結果

實驗組別	含量 %
實驗組 1 (D ₉₀ =7.87 μ m)	99.2%
實驗組 2 (D ₉₀ =21.9 μ m)	99.9%
實驗組 3 (D ₉₀ =35.6 μ m)	91.5%
實驗組 4 (D ₉₀ =45.5 μ m)	90.6%

【0109】 由實驗結果可知，當 D₉₀ 小於 30 μ m 時，最終的產品具有較高的含量結果。

【0110】 上文中已經用一般性說明、具體實施方式和試驗對本發明做了詳盡的描述，在不偏離本發明精神的基礎上所做的修改或改進，均屬於本發明要求保護的範圍。

【符號說明】

【0111】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物，所述微丸組成物包含：微丸和任選的外加賦形劑，所述微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含藥層以及(3)任選的保護層；所述含藥層包含(a)活性成分和(b)黏合劑；當所述微丸組成物包含保護層時，所述保護層包含(c)包衣材料；所述活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽或其水合物。

【請求項2】 一種二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑微丸組成物，所述微丸組成物包含：(1)活性成分，所述活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮、其藥物上可接受的鹽或其水合物；(2)微丸丸芯；(3)黏合劑；(4)任選的包衣材料；以及(5)任選的外加賦形劑。

【請求項3】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述外加賦形劑包含填充劑及潤滑劑中的一種或多種。

【請求項4】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述微丸丸芯為空白丸芯，選自蔗糖微丸丸芯、微晶纖維素微丸丸芯及澱粉微丸丸芯中的一種或多種；和/或

所述微丸丸芯占所述微丸組成物總重的重量百分比為50%至90%(w/w)。

【請求項5】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述活性成分為A晶型至L晶型中的一者或水合物。

【請求項6】 如請求項5所述的微丸組成物，所述活性成分的粒徑的D₉₀小於100 μ m之間；和/或所述活性成分占所述微丸組成物總重的重量百分比為5%至50%(w/w)。

【請求項7】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述活性成分為(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氮雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮的C晶型和/或倍半水合物，粒徑為D₉₀小於30 μ m，所述活性成分占所述微丸組成物總重的重量百分比為10%至25%(w/w)。

【請求項8】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述黏合劑選自卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥丙纖維素、羥丙甲纖維素、羥丙甲纖維素鈉及聚維酮中的一種或多種；和/或所述黏合劑占所述微丸組成物總重的重量百分比為1%至20%(w/w)。

【請求項9】 如請求項1或2所述的微丸組成物，所述包衣材料選自卡波姆、羧甲基纖維素鈉、羥丙纖維素、羥丙甲纖維素、羥丙甲纖維素鈉及聚維酮中的一種或多種；和/或所述包衣材料占所述微丸組成物總重的重量百分比為1%至25%(w/w)。

【請求項10】 如請求項3所述的微丸組成物，所述潤滑劑包括硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、硬脂酸鋅、硬脂酸、硬脂醯富馬酸鈉及滑石粉中的一種或多種；和/或所述潤滑劑占所述微丸組成物總重的重量百分比為0.1%至5.0%(w/w)。

【請求項11】 一種請求項1或2所述的微丸組成物的製備方法，所述方法包括以下步驟：

- 1)將活性成分分散於黏合劑溶液中，製備含藥混懸液；
- 2)將步驟1)的所述含藥混懸液噴於微丸丸芯表面形成含藥層，製備成載藥微丸；
- 3)製備包衣材料溶液，將所述包衣材料溶液噴於所述載藥微丸的表面作為保護層，製備成保護層微丸；
- 4) 將步驟2)或步驟3)所得到的微丸與外加賦形劑混合，製備成總混微丸。

【請求項12】 一種二磷酸腺苷核糖多聚酶抑制劑口服製劑，所述口服製劑由請求項1至10中任一項所述的微丸組成物製備，所述口服製劑為片劑、膠囊或顆粒劑。

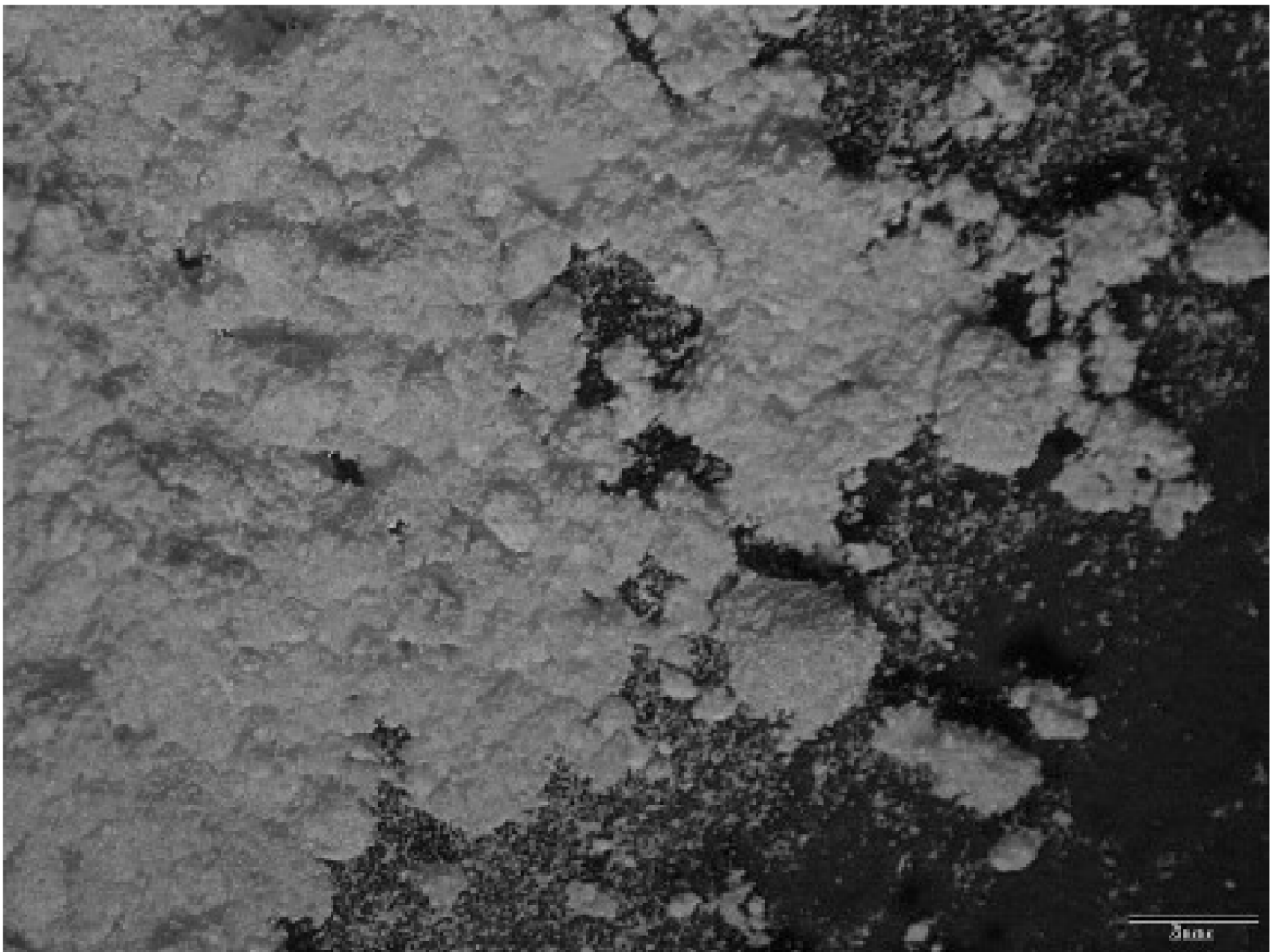
【請求項13】 如請求項12所述的口服製劑，所述膠囊包括膠囊殼；所述膠囊殼選自明膠空心膠囊殼或羥丙甲纖維素空心膠囊殼；和/或根據微丸中活性成分的含量以及微丸的重量來填充不同規格的膠囊，規格選自每粒膠囊含有以(R)-2- 氟 -10a- 甲基 -7,8,9,10,10a,11-六氫-5,6,7a,11-四氫雜環庚三烯並[def]環戊二烯並[a]芴-4(5H)-酮重量計，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg或100mg活性成分。

【請求項14】 一種治療二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病的方法，所述方法包括向患者施用治療有效量的請求項1至11中任一項所述的微丸組成物或請求項12至13中任一項所述的口服製劑。

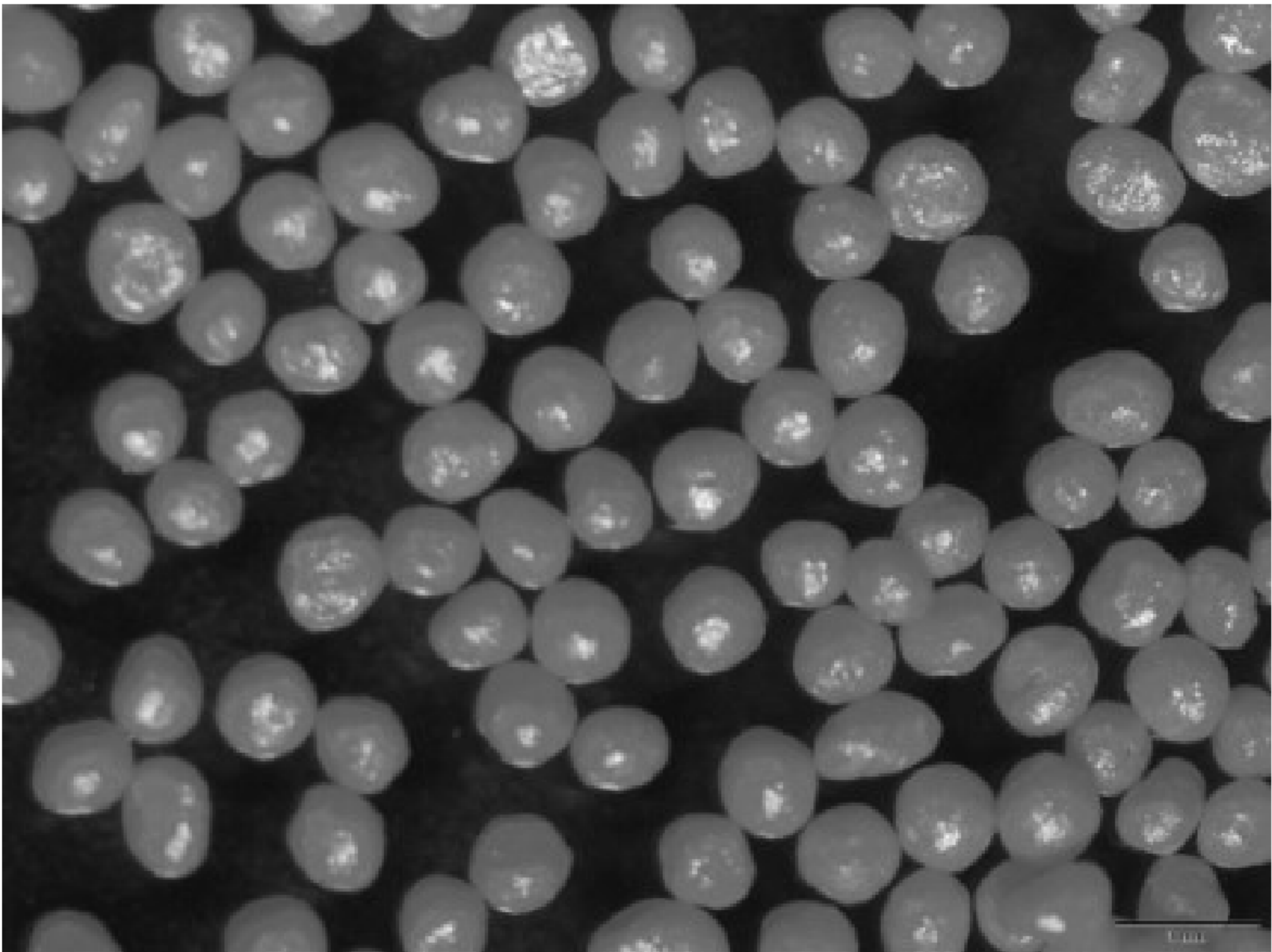
【請求項15】 如請求項14所述的方法，所述二磷酸腺苷核糖多聚酶相關疾病選自腫瘤血管發生、慢性炎性疾病、皮膚病、糖尿病

誘導的皮膚病、糖尿病性視網膜病、早產兒視網膜病、年齡相關的變性色斑、癌症、血管瘤、膠質瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、結腸癌和皮膚腫瘤或它們的併發症。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】