

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03808869. X

A61K 9/16

A61K 9/26

A61K 9/28

A61K 47/32

A61K 47/38

A61K 31/505

[43] 公开日 2005 年 7 月 27 日

[11] 公开号 CN 1646103A

[22] 申请日 2003.4.22 [21] 申请号 03808869. X

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 23 [33] GB [31] 0209265. 8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/004151 2003. 4. 22

[87] 国际公布 WO2003/090720 英 2003. 11. 6

[85] 进入国家阶段日期 2004. 10. 20

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 C-P·卢夫特恩施泰纳

J-C·比安希 J·奥戈尔卡

O·卡尔布

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

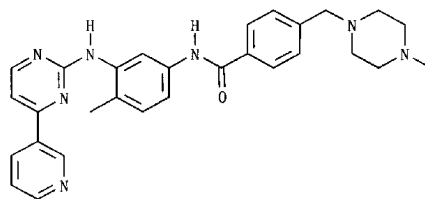
代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 高药物载荷片剂

[57] 摘要

本发明涉及包含基于片剂总重量计活性部分约 30% 至 80% 的式 (1) 的化合物 I 或其可药用盐作为活性成分的高药物载荷片剂。



(1)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 片剂，该片剂包含药理学有效量的化合物 I 或其可药用盐，基于片剂总重量计，活性部分的量为约 30%至 80%。
2. 一种片剂，该片剂包含
 - (a) 药理学有效量的化合物 I，和
 - (b) 一种或多种适于制备片剂的可药用赋形剂，其中化合物 I 或其可药用盐存在的量为以片剂总重量计，活性部分的量为约 30%至 80%。
3. 权利要求 1 或 2 的片剂，其中化合物 I 或其可药用盐存在的量为以片剂总重量计，活性部分的量为 50%至 80%。
4. 权利要求 1 至 3 中任一项的片剂，其中化合物 I 是单甲磺酸盐形式。
5. 权利要求 4 的片剂，其中化合物 I 的甲磺酸盐是其 β 晶形。
6. 权利要求 1 至 5 中任一项的片剂，其中所述赋形剂包括至少一种粘合剂。
7. 权利要求 1 至 6 中任一项的片剂，其中所述赋形剂包括：
总量为基于片剂总重量计约 1%至 25%的至少一种粘合剂，
总量为基于片剂总重量计约 10%至 35%的至少一种崩解剂，
总量为基于片剂总重量计约 0.5%至 3%的至少一种助流剂，和/或
总量为基于片剂总重量计约 0.5%至 2%的至少一种润滑剂。
8. 权利要求 6 或 7 的片剂，其中所述粘合剂包括微晶纤维素或羟丙基甲基纤维素或其混合物。
9. 权利要求 7 或 8 的片剂，其中所述崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮。
10. 权利要求 7 至 9 中任一项的片剂，其中所述助流剂包括胶态二氧化硅和/或无水胶态二氧化硅。
11. 权利要求 7 至 10 中任一项的片剂，其中所述润滑剂包括硬脂酸镁。
12. 制备以上权利要求中任一项的片剂的方法，该方法包括：

- (i) 将化合物 I 或其可药用盐与可药用赋形剂进行混合;
- (ii) 湿法制粒;
- (iii) 与可药用赋形剂混合以形成混合物; 和
- (iv) 压制步骤(iii)中获得的混合物以形成片剂。

13. 权利要求 12 的方法, 其中对片剂进行包衣。

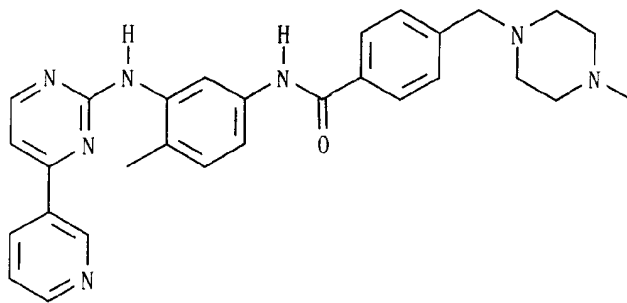
14. 权利要求 1 至 11 中任一项的片剂, 该片剂是用湿法制粒方法制备的。

15. 治疗患者的方法, 该方法包括给需要所述治疗的患者施用包含药理学有效量的化合物 I 的权利要求 1 至 11 或 14 中任一项的片剂。

高药物载荷片剂

5 本发明涉及包含在此称为化合物 I 的 4-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-基氨基]苯基]-苯甲酰胺或其可药用盐的药物片剂。

化合物 I 具有式(1)的结构，



(1)

10 化合物 I 的游离碱及其可药用盐在欧洲专利申请 0564409 中公开。化合物 I 的甲磺酸盐以及化合物 I 的甲磺酸盐的 α 和 β 晶形在国际专利申请 WO 99/03854 中公开。

15 通常，所开具的用于治疗白血病的化合物 I 的甲磺酸盐的日剂量较高，例如成年人 400-800mg。因此，需要方便施用者并能提供化合物 I 的日剂量的口服剂型。

20 因此，本发明提供了具有高药物载荷的片剂，其包含以约 30%至 80%、例如至少约 35、40、45 或 55%至约例如 60、65、70、75 或 80%、优选大于 55%的量存在的药理学有效量的化合物 I 或其可药用盐。具体而言，化合物 I 的量可以是基于片剂总重量计 45 至 80%，例如 50 至 70%。

化合物 I 可以是游离碱形式或其可药用盐形式，例如单甲磺酸盐形式。活性部分相当于游离碱形式的化合物 I。例如，119.5mg 化合物 I 的甲磺酸盐相当于 100mg 化合物 I 游离碱活性部分。

本发明还提供了包含以下成分的片剂：

25 (a) 药理学有效量的化合物 I，和

(b) 至少一种适于制备片剂的可药用赋形剂，

其中：以基于片剂总重量计的活性部分的含量百分比计算，化合物 I 或其可药用盐的量为约 30% 至 80%，例如至少约 35、40、45、50 或 55% 至约 60、65、70、75 或 80%，优选大于 55%。具体而言，化合物 I 的量
5 可以是基于片剂总重量计，活性部分为 45 至 80%，例如 50 至 70%。

另一方面，本发明提供了其中化合物 I 为晶体形式的片剂。

本发明的另一方面，使用化合物 I 的单甲磺酸盐。

在本发明的一项优选实施方案中，化合物 I 的单甲磺酸盐为晶体形式，例如 α 或 β 晶形，最优选化合物 I 的单甲磺酸盐为 β 晶形。

10 片剂中可以存在一种或多种可药用赋形剂，例如常规使用的那些，例如(1.1)至少一种粘合剂，例如微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素，(1.2)至少一种崩解剂，例如交联聚乙烯吡咯烷酮，例如 Crospovidone[®]，(1.3)至少一种助流剂，例如胶态二氧化硅，(1.4)至少一种润滑剂，例如硬脂酸镁和/或(1.5)基础包衣(basic coating)。在本发明的片剂中，使用微晶纤维素作为
15 粘合剂。

参考了大量关于这些主题的文献，在此提及的其它赋形剂以及操作方法具体参见 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 3 版, 编辑 Arthur H. Kibbe, 美国药学会, 华盛顿, 美国和药学出版社, 伦敦; 和 Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete, 编辑 H.P. Fiedler, 第 4 版, Editio Cantor, Aulendorf 以及更早的版本, 在此将其引
20 入作为参考。

粘合剂(1.1)包括但不限于: 淀粉, 例如马铃薯、小麦或玉米淀粉; 微晶纤维素, 例如产品如 Avicel[®]、Filtrak[®]、Heweten[®]或 Pharmacel[®]; 羟丙基纤维素; 羟乙基纤维素; 羟丙基甲基纤维素, 例如羟丙基甲基纤维素-2910
25 型 USP、羟丙甲纤维素和聚乙烯吡咯烷酮, 例如 BASF 的 Povidone[®] K30。优选使用羟丙基甲基纤维素-2910 型 USP。

本发明的适宜崩解剂(1.2)包括但不限于: 玉米淀粉; CMC-Na; CMC-Ca; 微晶纤维素; 交联 PVP, 例如已知的以商标名 Crospovidone[®]、Polyplasdone[®]市售可得的、由 ISP 公司市售可得的交联 PVP 或 Kollidon[®]

XL; 海藻酸; 藻酸钠和瓜尔胶。优选使用交联 PVP, 例如 Crospovidone[®]。

作为助流剂(1.3), 可以使用以下物质中的一种或多种: 二氧化硅; 胶态二氧化硅, 例如无水胶态二氧化硅, 例如 Aerosil[®] 200、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉和滑石粉。优选使用无水胶态二氧化硅或/和胶态二氧化硅。

5 作为润滑剂(1.4), 可以使用以下物质中的一种或多种: 硬脂酸镁、硬脂酸铝或硬脂酸钙、PEG 4000-8000 和/或滑石粉。优选使用硬脂酸镁。

根据具体需要的片剂性质, 可通过常规实验选择和使用这些赋形剂中的一种或多种。

10 根据本发明, 粘合剂(1.1)的量可以为基于片剂总重量计约 1 至 40%, 优选 1 至 30%, 特别是 1 至 25%。

崩解剂(1.2)的量可以为基于片剂总重量计 5 至 40%, 例如 10 至 35%。

助流剂(1.3)的量可以为基于片剂总重量计 0.1 至 10%, 特别是 0.1 至 5%, 例如 0.5 至 3%或为基于片剂总重量计 2 至 4%。

润滑剂(1.4)的量可以为基于片剂总重量计 0.1 至 5%, 例如 0.5 至 2%。

15 基础包衣(1.5)的量可以为基于片剂总重量计 1 至 10%, 优选 1.5 至 5%。

应当理解: 任何一种给出的赋形剂均可以例如作为崩解剂、粘合剂、助流剂和/或润滑剂发挥一种以上的作用。

在本发明的一个优选方面, 片剂包含以下赋形剂: 基于片剂总重量计总量为约 1%至 25%的一种或多种粘合剂, 基于片剂总重量计总量为约 10%至 35%的一种或多种崩解剂, 基于片剂总重量计总量为约 0.5%至 3%的一种或多种助流剂, 和/或基于片剂总重量计总量为约 0.5%至 2%的一种或多种润滑剂。

25 类似地, 每种赋形剂的绝对量和相对于其它赋形剂的量取决于所需的片剂性质, 并且也可以通过常规实验进行选择。例如, 可以选择使片剂表现出对化合物 I 加速和/或延迟释放, 同时具有或不具有活性剂释放的定量控制。优选选择使片剂表现出对化合物 I、例如化合物 I 单甲磺酸盐的 β 晶形速释。

由于化合物 I 的片剂具有较高的易碎性合较差的抗磨性, 所以发明人在制备化合物 I 的片剂时遇到了很多困难。而且, 由于需要产品中具有高

的药物载荷量，所以赋形剂(例如崩解剂)的用量范围受到了极大的限制。因此，市场上仍然需要用于口服的患者可以方便服用并接受的化合物 I 的剂型。

根据本发明，现已出乎意料地发现可获得包含化合物 I 的稳定的且方便的盖仑片剂。本申请人已发现：片剂形式、特别是方便施用者且稳定的片剂形式的可药用口服固体剂型可以通过压制法制备片剂的方法获得。更具体而言，本发明的片剂可以通过制粒、优选湿法制粒，然后通过压制法制备。化合物 I、特别是其甲磺酸盐表现出高的粒度，例如化合物 I 起始原料的 60%的粒度大于或等于 $100\mu\text{m}$ ，例如 90%的颗粒小于或等于 $420\mu\text{m}$ 。湿法制粒方法通常用粒度小于 $100\mu\text{m}$ 的起始原料进行。

本发明的片剂的特点在于：其含有高含量的化合物 I 和相对小量的赋形剂。这使得能制备体积小的片剂。在给定的单位剂量中，赋形剂的总量可以是基于片剂总重量计约 70%或更少，更特别是约 50%或更少。优选赋形剂含量为基于片剂总量以重量计约 30 至 55%，更特别是 35 至 50%。

对于给定的化合物 I 的单位剂量，本发明的片剂令人惊奇地使得可以以比迄今可能的体积更小的体积施用化合物 I。尽管其具有高药物载荷，但本发明的片剂体积小，因此方便施用者。这使得患者的顺应性更好。

在另一项实施方案中，本发明提供了包含 50mg 至 600mg、例如 100mg 至约 400mg 化合物 I 的片剂。最优选本发明的片剂为包含 100mg 化合物 I 的片剂和/或包含 400mg 化合物 I 的片剂。

相应地，本发明提供了包含相当于 100mg 和/或 400mg 化合物 I 游离碱的量的化合物 I 甲磺酸盐、例如化合物 I 甲磺酸盐 α 晶形和/或化合物 I 甲磺酸盐 β 晶形的片剂。最优选地，用于本发明的片剂的化合物 I 甲磺酸盐形式是 β 晶形。

根据本发明，制备片剂的方法包括以下步骤：形成内相，将其与外相一起混合，压制所获得的混合物并任选地将片剂包衣。

内相包含化合物 I。优选内相包含化合物 I 和一种或多种赋形剂，更优选一种或多种粘合剂，且最优选内相中的一种或多种粘合剂的量为约 1 至 30%，优选 1 至 20%，且更优选 1 至 15%。本发明的内相的粘合剂优

选为微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素。内相中的微晶纤维素的量可以是基于片剂总重量计约 10 至 29%，特别是 12 至 14%。内相中的羟丙基甲基纤维素的量可以是基于片剂总重量计 1 至 5%，优选 1 至 2%。将内相中的化合物 I 和可药用赋形剂与水一起进行混合，将混合物加工制粒，例如用湿法高剪切造粒机制粒以形成湿颗粒。然后将湿颗粒干燥，例如用流化床干燥器干燥。

本发明涉及制备包含外相的片剂的方法。外相包括内相与一种或多种赋形剂的混合物。将内相和外相的一种或多种赋形剂一起用例如扩散混合机进行混合。优选加入一种或多种粘合剂。最优选加入微晶纤维素。甚至更优选加入基于片剂总重量计 1 至 10% 的微晶纤维素。在本发明的一项优选实施方案中，外相中的微晶纤维素的量为基于片剂总重量计约 5%。本发明的外相还可以包含一种或多种崩解剂，最优选 Crospovidone[®]。在一项优选实施方案中，外相中的崩解剂的量为约 10 至 30%，优选 12 至 25%，最优选约 15%。

本发明的一个具体方面，在外相中混入一种或多种助流剂。

根据本发明，在外相中混入一种或多种润滑剂。

在本发明的另一方面，通过使用例如压片机压制内相和外相的混合物制备片剂。

任选地，可以将片剂包衣，优选如下所述进行。

在本发明的一项实施方案中，制备片剂的方法包括：

(a) 形成内相，包括：

(i) 将化合物 I 与可药用赋形剂一起进行混合

(ii) 湿法制粒

(b) 形成外相，包括：

(iii) 向内相中加入其它可药用赋形剂并进行混合；

(c) 通过以下方法形成片剂：

(iv) 压制步骤(iii)中获得的混合物，和任选地

(d) 包衣。

更具体而言，一方面，本发明提供了包括以下步骤的方法：

- (i) 将化合物 I 与可药用赋形剂例如一种或多种粘合剂、例如微晶纤维素在高剪切混合机中混合；
- (ii) 加入水，使混合物例如在高剪切混合机中进行润湿/揉捏，用具有旋转叶轮的筛磨进行过筛，然后在例如流化床干燥器中干燥；
- 5 (iii) 加入可药用赋形剂，例如过筛后的赋形剂，如一种或多种崩解剂，例如 Crospovidone[®]、一种或多种粘合剂，例如微晶纤维素、一种或多种助流剂，例如胶态二氧化硅，并例如在扩散混合机中混合；
- (iv) 加入可药用赋形剂如一种或多种润滑剂，例如硬脂酸镁，过筛，例如手动过筛，例如通过 900 μ m 筛，并例如在扩散混合机中混合；
- 10 (v) 通过例如在常规压片机例如 EK-0 Korsch 异形压片机或旋转压片机、优选旋转压片机中压制将步骤(iv)中获得的混合物压片，和
- (vi) 包衣，例如在包衣锅中例如 Glatt、Accela 包衣锅中包衣。

“芯”意指包含活性药物化合物 I 的颗粒相(步骤(i)和(ii))和由赋形剂组成的外相。

- 15 “片剂总重量”意指由内相和外相以及包衣(如果有的话)组成的片剂重量。

根据本发明，包衣过程可以在低温下进行，例如 30 至 40 $^{\circ}$ C、优选 32 至 39 $^{\circ}$ C、最优选在约 35 至约 38 $^{\circ}$ C 的温度下进行。包衣过程可以以每小时每 kg 芯 30 至 105g 包衣分散物、优选 35 至 105g 包衣分散物的喷雾速度进行。已令人惊奇地发现：在将包衣混合物喷雾过程中既未发生崩解剂例如 Crospovidone[®]的膨胀也未发生芯的粘连，而对本领域技术人员而言在低温下加工时这是可预料到的。

20

此外，片剂表现出增强的耐磨性。可以用常规方法检验物理和化学稳定性，例如可通过测定溶出度、脆碎度、崩解时间、检测化合物 I 的降解产物、外观和/或显微镜方法例如对在室温即 25 $^{\circ}$ C 下贮存后和/或在 40 $^{\circ}$ C 下贮存后的片剂进行检验。

25

片芯可以是不同形状，例如是圆形、椭圆形、长椭圆形、圆柱形或任何其它适宜的形状。鉴于其中所包含的化合物 I 或化合物 I 的盐的量，本发明的片剂的特点是其小的体积。

在本发明的一项优选实施方案中，通过上述压制法获得的片剂为圆形或椭圆形。片剂的边缘可以是斜的或圆的。最优选地，片剂是椭圆形和/或圆形的。本发明的片剂可以有刻痕。椭圆形片剂可以是小体积的片剂，例如长 10 至 20mm，优选 15 至 20mm，最优选 17 至 19mm；宽 5 至 10mm，
5 优选 6.5 至 8mm。片剂的厚度为 4 至 8mm，优选 6 至 8mm。使用 10 至 20KN 的压片力制备压制片，优选 12 至 18KN。椭圆形片剂优选含有 400mg 化合物 I。圆形片剂可以是以下大小：例如直径 5 至 15mm，优选 7 至 10mm，最优选约 9mm。片剂的厚度可以是 2 至 5mm，优选 2.5 至 4mm。使用 6 至 18KN 的压片力制备压制片，优选 8 至 14KN。圆形片剂优选含有 100mg
10 化合物 I。100mg 片剂优选为刻痕片，最优选片剂在一面具有断裂刻痕。

此外，包含约 100mg 化合物 I 的本发明的片剂还具有约 30 至 140N、例如 40 至 140N、30 至 100N、40 至 100N、优选 50 至 80N 的硬度。包含约 400mg 化合物 I 的本发明的片剂可以具有 100 至 270N、例如 100 至 250N、160 至 270N、160 至 250N、优选 195 至 235N 的硬度。

片剂的崩解时间可以是约 20 分钟或更短。对于 100mg 化合物 I 的片剂，崩解时间优选为约 2 至 10 分钟，优选 4 至 10 分钟，例如 4 至 8 分钟。对于 400mg 化合物 I 的片剂，崩解时间优选为约 7 至 15 分钟，优选 8 至 15 分钟，例如 8 至 14 分钟。

片剂的脆碎度根据美国药典测定。按照美国药典的建议测定的本发明
20 片剂的脆碎度为 0%。

此外，本发明的片剂还可以着色和/或将片剂或包衣进行标记以赋予其独特的外观并使其可被立即识别。使用染料可用于改善外观以及用于鉴别片剂。适于制药业使用的染料通常包括类胡萝卜素、氧化铁和叶绿素。本发明的片剂可以用压印代码进行标记。

25 可使用的操作方法可以是本领域常规的或已知的方法，或以这些方法为基础，例如 L. Lachman 等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 第 3 版, 1986, H. Sucker 等人, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 第 4 版, (Springer Verlag, 1971) 和 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第 13 版,

(Mack 出版公司, 1970)或更新版本中所述的那些。

如标准试验所示的那样, 本发明的片剂可用于化合物 I 的人类适应症, 例如抗肿瘤治疗。本发明的片剂的活性和特点可以在标准临床试验和/或动物试验中证明。

5 本发明的片剂特别可用于例如治疗非恶性和恶性增殖性疾病, 例如白血病、神经胶质细胞瘤、肉瘤、前列腺-、乳腺-、胃肠-、肺-、卵巢肿瘤。

包含药理学有效量的化合物 I 或化合物 I 的盐的本发明的片剂可以作为单独的活性药物施用或与另一种活性药物一起施用, 例如与其它药物同时或分别施用。

10 此外, 所获得的本发明的片剂既对制备过程稳定, 又在以常规包装例如密封的铝泡罩包装进行贮存的过程中稳定, 例如贮存 2 年或甚至 3 年稳定。如在常规试验中所测定的那样, 在该段时间中可以有小于约 5%、例如 2 或 3% 或更少的化合物 I 或化合物 I 的盐降解。

本发明的片剂, 例如 100 和 400mg 片剂与市售的化合物 I 的硬明胶胶囊剂(100mg)生物等效。以单薄膜包衣片形式施用硬明胶胶囊的 400mg 化合物 I(4 × 100mg)耐受性良好。

根据年龄、个体状况、施用方式和所涉及的临床情况, 向体重约 70kg 的患者施用有效的剂量, 例如每天施用包含例如 100-1000mg、例如 100 至 800mg、优选 100 至 600mg、特别是 400mg 化合物 I 的本发明的片剂。

20 本发明还涉及向需要所述治疗的人类患者施用片剂形式的化合物 I 或其可要用盐的方法, 每天一次, 施用时间超过 3 个月。本发明特别涉及这样的方法: 向成年人施用日剂量为 100 至 1000mg、优选 100 至 800mg、特别是 200 至 600mg、优选 400mg 的化合物 I。应当理解: 对于任何特定患者的具体剂量水平取决于多种因素, 包括年龄、体重、综合健康状况、与一种或多种活性药物的药物联用、疾病的种类和严重程度。

25 相应地, 另一方面, 本发明提供了治疗所述患者的方法, 该方法包括向需要所述治疗的患者施用包含药理学有效量的化合物 I 的盐的本发明的片剂, 任选地与另一种药物例如环孢素、雷帕霉素、子囊霉素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氧嘌呤、白瑞夸尔、来氟洛米、咪唑立宾、

霉酚酸和/或霉酚酸酯同时、相继或分别施用。

当本发明的片剂在联合治疗中共同施用时，化合物 I 的甲磺酸盐的剂量可以降低至例如其单独使用时剂量的二分之一至三分之一。

5 药物成套包装包含本发明的片剂和用于指导将化合物 I 的一片或多片片剂口服施用的印制说明书。

以下非限制性的实施例用于阐述本发明。

实施例 1: 片剂制剂(100mg 片剂)

每个剂型单位的组成和每批的量

组分	每个单位的组成		每批的量(kg)		
	(mg)				
化合物 I 的甲磺酸盐 ¹	² 119.500		167.300		
微晶纤维素 ¹	(1.1)	25.000	35.000		
羟丙甲纤维素/羟丙基甲基纤维素 ¹	(1.1)	2.500	3.500		
微晶纤维素	³ (1.1)	9.850	13.790		
交联聚维酮	(1.2)	28.000	39.200		
无水胶态二氧化硅/胶态二氧化硅	(1.3)	1.250	1.750		
硬脂酸镁	(1.4)	1.400	1.960		
基础包衣 premix yellow	(1.5)	7.125	8.550 ⁴	9.975	14.364 ⁴
基础包衣 premix red	(1.5)	0.375	0.450 ⁴	0.525	0.756 ⁴
总重		195.000	196.500	273.000	275.000
单位/批					1'400'000

10 ¹颗粒的组分, ²119.5 mg 化合物 I 的甲磺酸盐等于 100 mg 化合物 I 的游离碱, ³在外相中加入微晶纤维素作为干粘合剂, ⁴包括 20% 的包衣分散物的制备过量以弥补包衣过程中的喷雾损失。

15 包含 100mg 化合物 I 游离碱的本发明的片剂和以上的片剂通过以下方法制备: 将化合物 I 的盐与(1.1)的混合物湿法制粒、与³(1.1)、(1.2)、(1.3)和(1.4)混合、压制并用包衣混合物(1.5)的水分散物将得到的片剂包衣。

包衣过程可在低温、例如约 35 至约 38℃ 下进行。包衣过程可以以优选为每小时每 kg 芯 (“芯” 相当于压制的内相和外相) 30 至 105g、例如每小时每 kg 芯 35 至 105g 包衣分散物的喷雾速度进行。

实施例 2: 片剂制剂(400mg 片剂)

包含 400mg 化合物 I 的本发明的片剂和以下的片剂通过以下方法制备: 将化合物 I 的盐与(1.1)的混合物湿法制粒、与³(1.1)、(1.2)、(1.3)和(1.4)混合、压制并用包衣混合物(1.5)的水分散物将得到的片剂包衣。

5 **每个剂型单位的组成和每批的量**

组成		每个单位的组成 (mg)		每批的量(kg)	
化合物 I 的甲磺酸盐 ¹		² 478.000		167.300	
微晶纤维素 ¹	(1.1)	100.000		35.000	
羟丙甲纤维素/ 羟丙基甲基纤维素 ¹	(1.1)	10.000		3.500	
微晶纤维素	³ (1.1)	39.400		13.790	
交联聚维酮	(1.2)	112.000		39.200	
无水胶态二氧化硅/胶态 二氧化硅	(1.3)	5.000		1.750	
硬脂酸镁	(1.4)	5.600		1.960	
基础包衣 premix yellow	(1.5)	17.100	20.425 ⁴	5.985	8.588 ⁴
基础包衣 premix red	(1.5)	0.900	1.075 ⁴	0.315	0.452 ⁴
总重		768.000	771.500	268.800	270.000
单位/批				350'000	

¹ 颗粒的组分, ²478mg 化合物 I 的甲磺酸盐等于 400mg 化合物 I 的游离碱, ³ 在外相中加入微晶纤维素作为干粘合剂, ⁴ 包括 20% 的包衣分散物的制备过量以弥补包衣过程中的喷雾损失。

10 包衣过程可在低温、例如约 35 至约 38℃ 下进行。包衣过程可以以优选为每小时每 kg 芯 (“芯” 相当于压制的内相和外相) 30 至 105g、例如每小时每 kg 芯 35 至 105g 包衣分散物的喷雾速度进行。

实施例 3: 片剂的大小

15

化合物 I 的游离碱/片剂	形状和大小
100 mg	圆形, 直径 9.1-9.3 mm, 弯曲, 斜边, 厚度: 2.8-3.4 mm 在一侧有断裂刻痕
400 mg	椭圆形, 18.1-18.3 x 7.2-7.4 mm, 弯曲, 斜边, 厚度: 6.6-7.2 mm

化合物 I 的游离碱/片剂	形状和大小
100 mg	圆形, 直径 9.1-9.4 mm, 弯曲, 斜边, 厚度: 2.8-3.4 mm 在一侧有断裂刻痕
400 mg	椭圆形, 18.1-18.4 x 7.2-7.5 mm, 弯曲, 斜边, 厚度: 6.6-7.2 mm