



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107847448 A

(43)申请公布日 2018.03.27

(21)申请号 201680043060.9

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(22)申请日 2016.05.19

代理人 余颖 杨昀

(30)优先权数据

62/165,333 2015.05.22 US

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/052943 2016.05.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/189435 EN 2016.12.01

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·E·戴维 C·卡敏斯基

权利要求书3页 说明书20页 附图2页

(54)发明名称

药物组合物

(57)摘要

本发明涉及含药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺的药物组合物,和制备所述药物组合物的工艺。

1. 一种药物组合物, 包括

(a) 药物成分 (R,E) -N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基) 丁-2-烯酰) 氮杂环庚烷-3-基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) -2-甲基异烟酰胺, 其药学上可接受盐、水合物或水合盐,

(b) 填充剂甘露醇和微晶纤维素,

(c) 崩解剂交聚维酮, 和

(d) 润滑剂。

2. 如权利要求1所述的药物组合物, 其中所述药物成分作为甲磺酸盐存在, 优选作为单甲磺酸盐, 更优选作为单甲磺酸三水合物盐。

3. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中, 基于所述药物组合物的总重, 所述药物成分在其游离碱和无水基础上计算, 以5-50%, 优选10-40%, 更优选20-30%重量存在。

4. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中, 基于所述药物组合物的总重, 所述填充剂共同以20-90%, 优选50-70%, 更优选55-65%重量存在。

5. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述填充剂甘露醇和微晶纤维素以3:1-1:1, 优选2.5:1.0-1.5:1.0, 更优选2.2:1.0-1.8:1.0, 甚至更优选约2:1 (甘露醇重量: 微晶纤维素重量) 的比例存在。

6. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中, 基于所述药物组合物的总重, 所述崩解剂以2-10%, 优选3-8%, 更优选4-7%重量存在。

7. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述润滑剂是硬脂酸或其任何金属盐, 更优选所述润滑剂是硬脂酸钙或硬脂酸镁, 甚至更优选所述润滑剂是硬脂酸镁。

8. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中, 基于所述药物组合物的总重, 所述润滑剂以1-5%, 优选2-4%, 更优选2-3%重量存在。

9. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物采用粉末、胶囊或片剂的药物剂型, 优选片剂。

10. 如权利要求9所述的药物组合物, 其中所述药物剂型是片剂且片剂包被有薄膜, 所述薄膜优选包括羟丙甲纤维素。

11. 如权利要求9或10所述的药物组合物, 其中所述药物剂型包括选自10、25、50、75、100、150和200mg, 优选选自25、50、75和100mg的药物剂量, 更优选剂量是50mg药物, 所述药物指其游离碱和其无水形式。

12. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 包括:

(a) 5-50%重量的药物成分 (R,E) -N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基) 丁-2-烯酰) 氮杂环庚烷-3-基) -1H-苯并[d]咪唑-2-基) -2-甲基异烟酰胺, 在其游离碱和无水基础上计算, 作为单甲磺酸三水合物盐存在,

(b) 总共20-90%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

(c) 2-10%重量的崩解剂交聚维酮,

(d) 1-5%重量的润滑剂硬脂酸镁, 和任选的

(e) 0.1-3%重量的助流剂胶态二氧化硅。

13. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物, 包括:

(a) 10-40%重量的药物成分 (R,E) -N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基) 丁-2-烯酰) 氮杂环

庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,在其游离碱和无水基础上计算,作为单甲磺酸三水合物盐存在,

(b) 总共50-70%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

(c) 3-8%重量的崩解剂交聚维酮,

(d) 2-4%重量的润滑剂硬脂酸镁,和任选的

(e) 0.2-2%重量的助流剂胶态二氧化硅。

14. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,包括:

(a) 20-30%重量的药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,在其游离碱和无水基础上计算,作为单甲磺酸三水合物盐存在,

(b) 总共55-65%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

(c) 4-7%重量的崩解剂交聚维酮,

(d) 2-3%重量的润滑剂硬脂酸镁,和任选的

(e) 0.2-1%重量的助流剂胶态二氧化硅。

15. 如前述权利要求中任一项所述的药物组合物,基本由以下组成,优选由以下组成:

(a) 药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,作为单甲磺酸三水合物盐,

(b) 填充剂甘露醇和微晶纤维素,

(c) 崩解剂交聚维酮,

(d) 润滑剂,优选硬脂酸镁,

(e) 助流剂,优选胶态二氧化硅,和

(f) 包衣材料,优选基于羟丙甲纤维素的包衣材料。

16. 如权利要求12-15中任一项所述的药物组合物,其中所述助流剂是胶态二氧化硅,所述胶态二氧化硅优选具有 $200\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积。

17. 一种制备如前述权利要求中任一项所定义药物组合物的工艺,包括以下步骤:

(1) 混合物的干燥造粒,所述混合物的构成有:

(a) 药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐,优选其单甲磺酸三水合物盐,

(b) 填充剂微晶纤维素,优选具有品质101,

(c) 崩解剂交聚维酮,

(d) 润滑剂,优选硬脂酸镁,

和任选的

(e) 填充剂甘露醇,和任选的

(f) 助流剂,优选胶态二氧化硅,

以获得颗粒;

(2) 压缩步骤(1)所得颗粒与混合物,所述混合物的构成有:

(g) 填充剂微晶纤维素,优选具有品质102,

(h) 崩解剂交聚维酮,

(i) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,
和任选的

(j) 填充剂甘露醇, 和任选的

(k) 助流剂, 优选二氧化硅胶体,
以获得片剂;

其中步骤 (1) 或步骤 (2) 中, 必须使用填充剂甘露醇 (组分 (e) 或 (j));
和任选地

(3) 步骤 (2) 所得片剂进行薄膜包衣, 优选其构成有羟丙甲纤维素的包衣悬液或溶液。

18. 一种制备如前述权利要求1-18中任一项所定义药物组合物的工艺, 包括以下步骤:

(1) 混合物的干燥造粒, 所述混合物的构成有:

(a) 药物成分 (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺, 其药学上可接受盐、水合物或水合盐, 优选其单甲磺酸三水合物盐,

(b) 填充剂微晶纤维素, 优选具有品质PH101,

(c) 崩解剂交聚维酮,

(d) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,

和任选的

(e) 填充剂甘露醇, 和任选的

(f) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,
以获得颗粒;

(2) 填充步骤 (1) 所得颗粒与混合物, 所述混合物的构成有:

(g) 填充剂微晶纤维素, 优选具有品质PH102,

(h) 崩解剂交聚维酮,

(i) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,

和任选的

(j) 填充剂甘露醇, 和任选的

(k) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,

进入胶囊, 优选硬明胶胶囊;

其中步骤 (1) 或步骤 (2) 中, 必须使用填充剂甘露醇 (组分 (e) 或 (j))。

19. 如权利要求17或18所述的工艺, 其中所述干燥造粒步骤 (1) 包括碾压及后续研磨, 所述研磨优选包括使用筛网, 筛网的尺寸为0.8-2.0mm, 优选0.8mm, 以获得颗粒。

20. 一种通过如权利要求17或19所定义工艺可获得的药物片剂。

21. 一种通过如权利要求18或19所定义工艺可获得的药物胶囊。

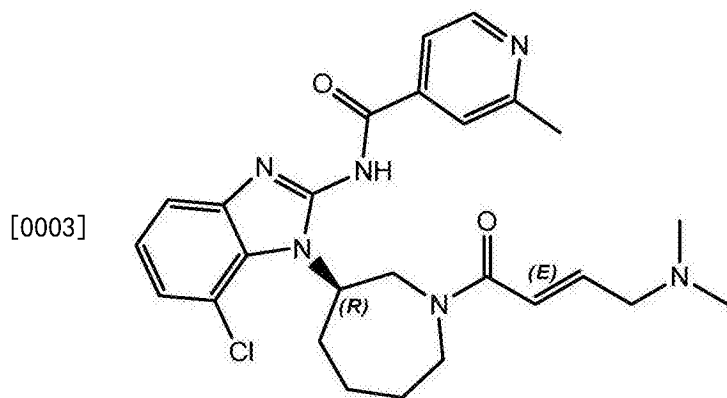
药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含药物成分 (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺的药物组合物,和制备所述药物组合物的工艺。

背景技术

[0002] 药物成分 (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,也称作EGF816,本文也称作式(1)化合物,



(1),

[0004] 发现其用作表皮生长因子受体 (EGFR) 拮抗剂并用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)。参考文献:“作为突变选择性表皮生长因子受体新型共价抑制剂的EGF816克服NSCLC中的T790M介导抗性 (EGF816, a novel covalent inhibitor of mutant-selective epidermal growth factor receptor, overcomes T790M-mediated resistance in NSCLC),”美国癌症研究协会年会 (American Association for Cancer Research Annual Meeting), Jie Li等, 卷105, 2014年4月7日发行; 和“作为第三代突变选择性EGFR抑制剂的EGF816体外表征 (In vitro characterization of EGF816, a third-generation mutant-selective EGFR inhibitor),”美国癌症研究协会年会, Yong Jia等, 卷105, 2014年4月7日发行. 所述2篇参考文献的内容通过引用纳入本文。

[0005] 制备所述药物成分的化学合成描述于W02013/184757, 该专利的内容通过引用纳入本文. 此外, 所述药物成分的多种晶形描述于PCT/CN2013/088295, 该专利的内容通过引用纳入本文。

发明内容

[0006] 由于各药物成分 (DS) 也称为活性药物成分 (API), 具有其各自物理、化学和药理学特征, 因此对于各新的API必须单独设计药物组合物。

[0007] 出于以下原因, 设计药物成分为式(1)化合物的药物组合物尤其困难:

[0008] 所述化合物包含易经历不需要的化学反应的胺基, 这是通过其作为亲电体攻击组合物其它成分的亲核中心, 如醛或酯的羰基单位. 因此, 一些药物赋形剂可能与化合物不相

容。化合物还包含也易于成为不需要化学反应对象的双键。

[0009] 特别是采用其甲磺酸三水合物形式时,固体形式的化合物粘着力很强且显示流动性弱,这使得药物加工困难。观察到化合物显示出强烈倾向附着药物加工设备金属表面,如压片模具和冲床,导致粘性問題。此外,化合物作为三水合物,当药物加工涉及步骤如湿润和干燥时其可能经历不需要的晶型转化。

[0010] 在为式(1)化合物设计药物组合物的尝试中,发现许多药物赋形剂对来自固体剂型如片剂的该药物成分溶出度产生负面影响。例如,发现崩解剂交联羧甲基纤维素钠(NaCMC-XL)与化合物相互作用导致不完全药物溶出(pH 6.8 60分钟后仅ca.70%)。又如,低取代羟丙纤维素(L-HPC)作为崩解剂或磷酸二钙(DCP)作为填充剂,发现其减缓药物溶出度。其它赋形剂如羟基乙酸淀粉钠(SSG)作为崩解剂,不阻碍药物溶出,发现在式(1)化合物的组合物中显示弱压缩性,或微晶纤维素(MCC)作为唯一的填充剂,对片剂崩解产生强烈负面影响。

[0011] 鉴于上述困难,非常不确定是否能设计式(1)化合物的药物组合物,其允许以商业规模生产口服剂型如片剂,且具有人类医学所需的高品质和能提供商业上合理的保质期的品质。然而,意外发现应用2种特定填充剂与特定崩解剂会产生具有良好压缩性能的稳定和药学上可加工组合物,同时具有快速溶出以及快速崩解特性。

[0012] 因此,在本发明的第一方面,提供一种药物组合物,包含:

[0013] (a) 药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐,

[0014] (b) 填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0015] (c) 崩解剂交聚维酮,和

[0016] (d) 润滑剂。

[0017] 在本发明的第二方面,提供如第一方面所定义药物组合物的制备工艺,包括以下步骤:

[0018] (1) 混合物的干燥造粒,所述混合物的构成有:

[0019] (a) 药物(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐,优选其单甲磺酸三水合物盐,

[0020] (b) 填充剂微晶纤维素,优选具有品质101,

[0021] (c) 崩解剂交聚维酮,

[0022] (d) 润滑剂,优选硬脂酸镁,和

[0023] 任选的(e) 填充剂甘露醇,和

[0024] 任选的(f) 助流剂,优选二氧化硅胶体,

[0025] 以获得颗粒;

[0026] (2) 压缩步骤(1)所得颗粒与混合物,所述混合物的构成有:

[0027] (g) 填充剂微晶纤维素,优选具有品质102,

[0028] (h) 崩解剂交聚维酮,

[0029] (i) 润滑剂,优选硬脂酸镁,和

[0030] 任选的(j) 填充剂甘露醇,和

- [0031] 任选的(k)助流剂,优选二氧化硅胶体,
- [0032] 以获得片剂;
- [0033] 其中步骤(1)或步骤(2)中,必须使用填充剂甘露醇(组分(e)或(j));
- [0034] 和任选地
- [0035] (3)步骤(2)所得片剂进行薄膜包衣,优选其构成有羟丙甲纤维素的包衣悬液或溶液。

附图说明

[0036] 下面,本发明根据附图详细描述,其中:

[0037] 图1显示实施例4的测试批组合物的溶出率曲线:测试批4-1(“SSG”,正方形),测试批4-2(“PVP-XL”,圆圈),测试批4-3(“L-HPC”,三角形)。图显示溶出率顺序是PVP-XL>SSG>L-HPC。

[0038] 图2显示实施例4的测试批组合物的硬度相比压力曲线:测试批4-1(“SSG”,正方形),测试批4-2(“PVP-XL”,圆圈),测试批4-3(“L-HPC”,三角形)。图显示压缩性顺序是L-HPC>PVP-XL>SSG。

[0039] 图3显示实施例4的测试批组合物的抗张强度相比压力曲线:测试批4-1(“SSG”,正方形),测试批4-2(“PVP-XL”,圆圈),测试批4-3(“L-HPC”,三角形)。图显示压缩性顺序是L-HPC>PVP-XL>SSG。

[0040] 发明详述

[0041] 下文中,进一步详细描述本发明并例示。

[0042] 在本发明的所有方面,活性药物成分(API)或药物成分(DS)是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐。

[0043] 例如,API可以是游离形式(即非盐),采用无定形或结晶状态。所述游离形式可以是无水或作为水合物存在。或者,API可以是采用无定形结晶状态的盐。所述盐可以是无水或作为水合物存在。

[0044] 优选地,在本发明的方面中,API作为甲磺酸(甲基磺酸盐)盐存在,更优选作为单甲磺酸盐。所述甲磺酸盐可以是无定形结晶状态。所述甲磺酸盐优选采用结晶状态。

[0045] 更优选地,所述甲磺酸盐作为水合物存在,如单水合物、二水合物或三水合物。所述甲磺酸盐水合物可以是无定形或晶体。甚至更优选地,本发明的方面中的API是采用晶形的单甲磺酸盐三水合物。更优选地,API是结晶甲磺酸盐三水合物形式B,如PCT/CN2013/088295的实施例3所述,并具有以下特征性x光粉末衍射图谱(XRPD):11.76,13.832,14.41,15.9 17.65,18.79,21.46,21.83,22.30,23.82,24.51,24.89,25.57,26.66和27.77±0.30 2 θ (CuK α λ = 1.54056 Å)。其可由包括5个或更多2 θ 值(CuK α λ = 1.54056 Å)的XRPD鉴定,选自11.76,13.832,14.41,15.9 17.65,18.79,21.46,21.83,22.30,23.82,24.51,24.89,25.57,26.66和27.77±0.30,在约22°C的温度测量。优选地,所述形式B可由包括6个或更多2 θ 值(CuK α λ = 1.54056 Å)的x光粉末衍射图谱鉴定,选自11.76,13.832,14.41,15.9 17.65,18.79,21.46,21.83,22.30,23.82,24.51,24.89,25.57,26.66和27.77±0.30,在约22°C的温度测量。

[0046] 根据本发明的第一方面,提供一种药物组合物,包含:

[0047] (a) 药物成分 (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐,

[0048] (b) 填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0049] (c) 崩解剂交聚维酮,和

[0050] (d) 润滑剂。

[0051] 有微晶纤维素(MCC)的组合物显示良好压缩性并在碾压机中形成良好品质的带状物。MCC有助于避免粘附问题。然而,有MCC的组合物单独崩解不好且需要另一填充剂。

[0052] 发现甘露醇是合适的另一填充剂,因为其有助于避免粘附问题且促进崩解。

[0053] 其它填充剂具有劣势。有磷酸二钙的组合物仅显示缓慢药物释放,用含乳糖的组合物制备的片剂受顶裂问题影响。此外,乳糖作为还原糖,有与本发明药物出现化学不稳定性的风险。

[0054] 发现崩解剂交聚维酮提供良好压缩且同时确保快速溶出。其它崩解剂具有劣势。有L-HPC的组合物仅显示缓慢溶出。那些有羧基乙酸淀粉钠(SSG)的显示快速药物释放,但发现可压缩性弱。有交联甲羧纤维素(CMC-XL,如FMC生物聚合物公司(FMC BioPolymer)的Ac-Di-Sol)的组合物显示在pH 4.5-6.8下仅小于100%的释放并引起物理不相容性(赋形剂-药物吸收效应)。

[0055] 优选地,在所述药物组合物中,所述药物成分作为甲磺酸(甲基磺酸盐)盐存在,优选作为单甲磺酸盐,更优选作为单甲磺酸三水合物盐。

[0056] 优选地,在所述药物组合物中,基于所述药物组合物的总重,所述药物成分在其游离碱和无水基础上计算(盐前身且水不_不考虑在此计算内),以5-50%,更优选10-40%,甚至更优选20-30%重量存在。此高量载药量确保对于高剂量片剂依然可吞咽。

[0057] 优选地,在所述药物组合物中,基于所述药物组合物的总重,所述填充剂共同以20-90%,更优选50-70%,甚至更优选55-65%重量存在。

[0058] 优选地,在所述药物组合物中,这些填充剂是甘露醇和微晶纤维素,以3:1-1:1的比例存在,更优选2.5:1.0-1.5:1.0,甚至更优选2.2:1.0-1.8:1.0,最优选约2:1(甘露醇重量:微晶纤维素重量)。

[0059] 优选地,在所述药物组合物中,填充剂甘露醇(Ph.Eur.,USP-NF)或D-甘露醇(JP)具有适合直接压缩的品质(甘露醇DC),如喷雾干燥或粒化甘露醇,其可获自例如罗盖特公司(Roquette),商品名为Pearlitol。所述粒化甘露醇可具有200-600微米的平均直径,优选250-520微米。

[0060] 优选地,在所述药物组合物中,填充剂微晶纤维素(Ph.Eur.,USP-NF,JP)具有选自101和102的品质,如可获自FMC生物聚合物公司的Avicel®PH101(名义平均粒度50微米,粒度分析:筛孔尺寸60,保持的量≤1.0%,筛孔尺寸200,保持的量≤30.0%)和Avicel®PH102(名义平均粒度100微米,粒度分析:筛孔尺寸60,保持的量≤8.0%,筛孔尺寸200,保持的量≥45.0%),或可获自JRS公司(JRS Pharma,JRS=J.Rettenmaier&Söhne)的Vivapur®101(粒度为45-80微米)和Vivapur®102(粒度为90-150微米)。

[0061] 用于所述药物组合物的崩解剂交聚维酮(Ph.Eur.,USP-NF,JP)可具有Ph.Eur.交聚维酮专论A型或B型的品质。优选所述品质是A型。优选此A型品质具有110-140微米的平均

粒度且过氧化物最多400ppm。更优选地,交聚维酮品质等同于商品名为Polyplasdone XL、可获自亚什兰(Ashland)的“XL”级品质。

[0062] 优选地,在所述药物组合物中,基于所述药物组合物的总重,崩解剂以2-10%,更优选3-8%,甚至更优选4-7%重量存在。

[0063] 所述药物组合物包含一种或多种润滑剂。

[0064] 术语“润滑剂”在本文指那些药物赋形剂,主要功能是在射出期间减少片剂表面与模壁之间界面摩擦和降低冲床与模具磨损以及防止粘住冲床面或在包封情况中防止粘住机器定量器、捣固销等。

[0065] 润滑剂可选自脂肪酸或其盐,如硬脂酸或其任何盐(例如硬脂酸钙、锌或镁)、月桂基硫酸或其任何盐(例如月桂硫酸钠或镁)、硬脂富马酸或其任何盐(例如硬脂富马酸钠),脂肪酸酯如甘油二山嵛酸酯(Compritol®888ATO)、聚乙二醇和液体石蜡。

[0066] 优选地,在所述药物组合物中,润滑剂是硬脂酸或其任何金属盐,更优选所述润滑剂是硬脂酸钙或镁,甚至更优选所述润滑剂是硬脂酸镁(Ph.Eur., USP-NF, JP)。

[0067] 优选地,在所述药物组合物中,基于所述药物组合物的总重,所述润滑剂以1-5%,优选2-4%,更优选2-3%重量存在。该不寻常的大量润滑剂是重要的,用于克服与本发明药物成分相关的强粘附问题。此大量疏水性润滑剂通常导致溶出和崩解更慢。然而,意外发现本发明的药物组合物仍能提供快速药物溶出和迅速崩解。发现甘露醇和交聚维酮在本发明组合物中提供涉及促进药物溶出与崩解的积极效果。

[0068] 所述药物组合物可包含助流剂。

[0069] 术语“助流剂”在本文中指那些药物赋形剂,主要功能是通过降低粒间摩擦来提高产品流。

[0070] 助流剂可选自含硅材料,如syloid(气相微粉硅胶)、热解硅胶、水合硅铝酸钠(hydrated siliosluminate)和滑石。

[0071] 优选地,本发明的药物组合物包括助流剂,所述助流剂优选是胶态二氧化硅(USP-NF)(也称为无水二氧化硅胶体(BP)、轻质无水硅酸(JP)、二氧化硅无水胶体(Eu.Phr.)),优选比表面积为 $200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$,如赢创工业集团(Evonik Industries)的AEROSIL 200。

[0072] 本发明的药物组合物可采用粉末、胶囊或片剂的药物剂型,优选片剂。

[0073] 优选地,所述片剂包被有薄膜,优选所述薄膜包括羟丙甲纤维素,如用包衣预混组合物,例如卡乐康(Colorcon)的Opadry I(含有羟丙甲纤维素、聚乙二醇(PEG) 4000、滑石以及着色剂,例如氧化铁红或铁黑、二氧化钛)。优选使用卡乐康的Opadry I。

[0074] 所述药物剂型可包括选自10、25、50、75、100、150和200mg的药物成分剂量,优选剂量选自25、50、75和100mg,更优选剂量是50mg药物成分,这是指其游离碱和其无水形式。

[0075] 在本发明的一个实施方式中,所述药物组合物包括:

[0076] (a) 5-50%重量的药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,在其游离碱和无水基础上计算,作为单甲磺酸三水合物盐存在,

[0077] (b) 总共20-90%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0078] (c) 2-10%重量的崩解剂交聚维酮,

[0079] (d) 1-5%重量的润滑剂硬脂酸镁,和任选的

[0080] (e) 0.1-3%重量的助流剂胶态二氧化硅。

[0081] 在本发明的一个优选实施方式中,所述药物组合物包括:

[0082] (a) 10-40%重量的药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,在其游离碱和无水基础上计算,作为单甲磺酸三水合物盐存在,

[0083] (b) 总共50-70%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0084] (c) 3-8%重量的崩解剂交聚维酮,

[0085] (d) 2-4%重量的润滑剂硬脂酸镁,和任选的

[0086] (e) 0.2-2%重量的助流剂胶态二氧化硅。

[0087] 在本发明的一个更优选实施方式中,所述药物组合物包括:

[0088] (a) 20-30%重量的药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,在其游离碱和无水基础上计算,作为单甲磺酸三水合物盐存在,

[0089] (b) 总共55-65%重量的填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0090] (c) 4-7%重量的崩解剂交聚维酮,

[0091] (d) 2-3%重量的润滑剂硬脂酸镁,和任选的

[0092] (e) 0.2-1%重量的助流剂胶态二氧化硅。

[0093] 甚至更优选地,在本发明的所述实施方式中,所述药物组合物基本由以下组成,优选由以下组成:

[0094] (a) 药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,作为单甲磺酸三水合物盐,

[0095] (b) 填充剂甘露醇和微晶纤维素,

[0096] (c) 崩解剂交聚维酮,

[0097] (d) 润滑剂,优选硬脂酸镁,

[0098] (e) 助流剂,优选胶态二氧化硅,和

[0099] (f) 包衣材料,优选基于羟丙甲纤维素的包衣材料。

[0100] 术语“基本由...组成”在本文指示耐受存在少量其它组分,其作为不需要杂质或副产品存在,源自所述组分生产过程或在药物剂型生产过程中形成,或作为所需少量组分。例如,除了羟丙甲纤维素,包衣材料还可包含一些更少量的化合物,选自塑化剂[如聚乙二醇(PEG) 4000]、着色剂[如氧化铁红(E172)、二氧化钛(E171)、氧化铁黑(E172)]、防粘剂[如滑石]和剩余溶剂[如水]。

[0101] 在本发明的第二方面,提供如本发明第一方面所定义药物组合物的制备工艺,包括以下步骤:

[0102] (1) 混合物的干燥造粒,所述混合物的构成有:

[0103] (a) 药物成分(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺,其药学上可接受盐、水合物或水合盐,优选其单甲磺酸三水合物盐,

[0104] (b) 填充剂微晶纤维素,优选具有品质101,

[0105] (c) 崩解剂交聚维酮,

- [0106] (d) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,
- [0107] 和任选的
- [0108] (e) 填充剂甘露醇, 和任选的
- [0109] (f) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,
- [0110] 以获得颗粒;
- [0111] (2) 压缩步骤 (1) 所得颗粒与混合物, 所述混合物由以下构成:
- [0112] (g) 填充剂微晶纤维素, 优选具有品质 102,
- [0113] (h) 崩解剂交聚维酮,
- [0114] (i) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,
- [0115] 和任选的
- [0116] (j) 填充剂甘露醇, 和任选的
- [0117] (k) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,
- [0118] 以获得片剂;
- [0119] 其中步骤 (1) 或步骤 (2) 中, 必须使用填充剂甘露醇 (组分 (e) 或 (j));
- [0120] 和任选地
- [0121] (3) 步骤 (2) 所得片剂进行薄膜包衣, 优选其构成有羟丙甲纤维素的包衣悬液或溶液。
- [0122] 发现直接压缩次优, 这归因于高水平粘附、顶裂和在模具中结合本发明化合物。
- [0123] 本发明干燥造粒过程的优势在于能避免润湿和干燥步骤, 因而尽可能减少本发明化合物甲磺酸盐三水合物的固相转化风险。
- [0124] 作为本发明第二方面的替代实施方式, 提供如本发明第一方面所定义药物组合物的制备工艺, 包括以下步骤:
- [0125] (1) 混合物的干燥造粒, 所述混合物的构成有:
- [0126] (a) 药物成分 (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺, 其药学上可接受盐、水合物或水合盐, 优选其单甲磺酸三水合物盐,
- [0127] (b) 填充剂微晶纤维素, 优选具有品质 PH101,
- [0128] (c) 崩解剂交聚维酮,
- [0129] (d) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,
- [0130] 和任选的
- [0131] (e) 填充剂甘露醇, 和任选的
- [0132] (f) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,
- [0133] 以获得颗粒;
- [0134] (2) 填充步骤 (1) 所得颗粒与混合物, 所述混合物的构成有:
- [0135] (g) 填充剂微晶纤维素, 优选具有品质 PH102,
- [0136] (h) 崩解剂交聚维酮,
- [0137] (i) 润滑剂, 优选硬脂酸镁,
- [0138] 和任选的
- [0139] (j) 填充剂甘露醇, 和任选的

- [0140] (k) 助流剂, 优选胶态二氧化硅,
- [0141] 进入胶囊, 优选硬明胶胶囊;
- [0142] 其中步骤(1)或步骤(2)中, 必须使用填充剂甘露醇(组分(e)或(j))。
- [0143] 优选地, 本发明所述过程中的干燥造粒步骤(1)包括碾压及后续研磨, 所述研磨优选包括使用筛网, 筛网尺寸为0.8-2.0mm, 优选0.8mm, 以获得颗粒。
- [0144] 相较其它干燥造粒方法如填料焊接, 碾压提供机械上更温和方法的优势, 且可进一步减少本发明化合物甲磺酸盐三水合物的固相转化风险。
- [0145] 需要研磨步骤以将碾压步骤形成的带状物、片材、薄片破裂成具有所需粒度的颗粒, 优选小于2mm, 更优选小于1mm, 甚至更优选小于0.8mm。
- [0146] 在本发明的第三方面, 提供通过本发明第二方面所定义工艺可获得的药物片剂。
- [0147] 在本发明的第四方面, 提供通过本发明第二方面所定义工艺可获得的药物胶囊。

实施例

- [0148] 下文中, 本发明根据实施例更详细和特定描述, 然而其不意在限制本发明。
- [0149] 所用缩写:
- [0150] API 活性药物成分
- [0151] DS 药物成分, 与API同义
- [0152] EGF816-AGA 式(1)化合物, 作为甲磺酸盐三水合物
- [0153] FCT 薄膜包衣片剂
- [0154] IPC 过程控制
- [0155] MS 分子大小
- [0156] TLC 薄层色谱
- [0157] XL 交联
- [0158] 实施例1: 片剂组合物
- [0159] 下表提供剂量强度为25、50和200mg的片剂的组成细节。
- [0160] 表1-1: 每单位和10,000片剂的EGF816 25mg FCT组成

[0161]

组分	每单位组成 (mg)	每 10,000 片剂 ⁴ 组成 (g)
	25 mg	25 mg
内相		
EGF816-AGA ¹	29.85 ⁶	298.5
甘露醇 DC	40.32	403.2
Avicel PH101 ² [微晶纤维素 PH101]	16.88	168.8
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	1.47	14.7
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	0.12	1.2
硬脂酸镁	0.74	7.4
外相		
纤维素 MK GR [微晶纤维素 PH102]	5.00	50.0
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	4.00	40.0
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	0.37	3.7
硬脂酸镁	1.25	12.5
总计	100.0	1000
包衣⁵		
Opadry I (羟丙甲纤维素)		
基本包衣预混红	0.4209	4.209
基本包衣预混白	2.5338	25.338
基本包衣预混黑	0.0453	0.453
纯净水 ³	qs	qs
总计	103	1030.0

[0162]

[0163] ¹EGF816-AGA是甲磺酸(甲基磺酸盐)三水合物盐,这在无水基础上推断盐因子为1.194。实际DS量调整用于含量≤99.5%或≥100.5%。

[0164] ²赋形剂用作API纯度的补偿材料(Avicel PH101)

[0165] ³在加工期间移出

[0166] ⁴范围为40,000片剂到250,000片剂

[0167] ⁵包衣作为一批或亚批,根据批量大小和盘加载/可用性

[0168] ⁶等同于32.58mg,推断含三水合物的盐因子为1.303

[0169] 表1-2:每单位和10,000片剂的EGF816 50mg FCT组成

[0170]

组分	每单位组成(mg)	每 10,000 片剂 ⁴ 组成(g)
	50 mg	50 mg
内相		
EGF816-AGA ¹	59.70 ⁶	597.0
甘露醇 DC	80.00	800.0
Avicel PH101 ² [微晶纤维素 PH101]	33.32	333.2
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	3.00	30.0
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	0.24	2.4
硬脂酸镁	2.50	25.0
外相		
纤维素 MK GR [微晶纤维素 PH102]	10.00	100.0
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	8.00	80.0
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	0.74	7.4
硬脂酸镁	2.50	25.0
总计	200.0	2000
包衣⁵		
Opadry I (羟丙甲纤维素)		
基本包衣预混红	0.8418	8.418
基本包衣预混白	5.0676	50.676
基本包衣预混黑	0.0906	0.906
纯净水 ³	qs	qs
总计	206	2060.0

[0171] ¹EGF816-AGA是甲磺酸(甲基磺酸盐)三水合物盐,这在无水基础上推断盐因子为1.194。实际DS量调整用于含量≤99.5%或≥100.5%。

[0172] ²赋形剂用作API纯度的补偿材料(Avicel PH101)

[0173] ³在加工期间移出

[0174] ⁴范围为40,000片剂到250,000片剂

[0175] ⁵包衣作为一批或亚批,根据批量大小和盘加载/可用性

[0176] ⁶等同于65.16mg,推断含三水合物的盐因子为1.303

[0177] 表1-3:每单位和10,000片剂的EGF816 200mg FCT组成

[0178]

组分	每单位组成(mg)	每 10,000 片剂 ⁴ 组成(g)
	200mg	200mg
内相		
EGF816-AGA ¹	238.80 ⁶	2388.0
Avicel PH101 ² [微晶纤维素 PH101]	135.04	1350.4
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	11.76	117.6
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	0.96	9.6
硬脂酸镁	5.92	59.2
外相		
甘露醇 DC	322.56	3225.6
纤维素 MK GR [微晶纤维素 PH102]	40.00	400.0
聚乙烯聚吡咯烷酮 XL [交联维酮 XL]	32.00	320.0
Aerosil 200 [胶态二氧化硅]	2.96	29.6
硬脂酸镁	10.00	100.0
总计	800.0	8000
包衣⁵		
Opadry I (羟丙甲纤维素)		
基本包衣预混红	3.0866	30.866
基本包衣预混白	18.5812	185.812
基本包衣预混黑	0.3322	3.322
纯净水 ³	qs	qs
总计	822.0	8220.0

[0179] ¹EGF816-AGA是甲磺酸(甲基磺酸盐)三水合物盐,这在水基础上推断盐因子为1.194。EGF816-AGA也是三水合物,因此实际DS量调整用于含量≤99.5%或≥100.5%。

[0180] ²赋形剂用作API纯度的补偿材料(Avicel PH101)

[0181] ³在加工期间移出

[0182] ⁴范围为40,000片剂到150,000片剂

[0183] ⁵包衣作为一批或亚批,根据批量大小和盘加载/可用性

[0184] ⁶等同于260.60mg,推断含三水合物的盐因子为1.303

[0185] 实施例2:片剂制造过程的一般描述

[0186] 实施例1所示组合物的片剂如下制备。

[0187] 除了硬脂酸镁,内相的所有成分经0.8-1.2mm(优选设置1.0mm)筛选,用振动研磨机(如Frewitt Coni-Vitt-150或Quadro Comil),然后加载到扩散混合器(滚动)/箱式搅拌机,如Bohle PM 400S, HF05。混合物用17-20rpm混和10分钟。

[0188] 硬脂酸镁用手经0.5-1.0mm筛选,优选设置0.8mm,直接进入有预混成分的箱式搅拌机。混合物用17-20rpm再混和2-3分钟(润滑)。

[0189] 所得润滑的混合物经碾压,使用例如Bepex Pharmapaktor L-200/30,应用10-35kN压制力和2-10rpm辊转速(旋转压实辊)。

[0190] 所得带状物经0.8mm筛选,使用例如振动研磨机(如Frewitt Coni-Vitt-150或Quadro Comil)。

[0191] 所得颗粒与外相成分共同混合。再次,首先在没有硬脂酸镁的情况下,用17-20rpm持续10分钟,然后加入0.8mm筛选的硬脂酸镁,17-20rpm再持续2-3分钟。

[0192] 所得终混合物经历压缩旋转过程(如FETTE 1200i或Korsch XL400),使用冲床如Euro B(最大19mm)和Euro D(最大25mm)。压力设置包括任选的预压力(多至20%主要压力(MCF)),并调至获得有以下硬度的片剂(核心片剂的IPC检验)。

[0193]

剂量强度 [mg]	靶重量 [mg]	形状	直径 [mm]	厚度 [mm]	硬度: 目标 (平均20个片剂的 范围) [N]
25	100	圆形, 双凸	6	3.3	60 (45 - 100)
50	200	圆形, 双凸	8	3.7	80 (65 - 115)
200	800	卵形, 双凸	长度: 18 宽度: 7.1	7.1	190 (165 - 250)

[0194] 发现全部的所得片剂核心符合以下脆性和崩解时间测试标准:

[0195] 脆性(Ph.Eur., 20个片剂或至少6.5g片剂):

[0196] 无破裂, 磨损 $\leq 0.8\%$, 500次下落后

[0197] 崩解时间(Ph.Eur., 6个单位, 未用盘检测, 水温37℃):

[0198] ≤ 15 分钟。

[0199] 片剂核心用薄膜穿孔盘进行最终薄膜包衣, 如Glatt GMPC II或Glatt GC750或1000。对于水性薄膜包衣, 基本包衣预混料(卡乐康的Opadry I, 基于羟丙甲纤维素)作为15%w/w悬液制备并在增重基础上应用。调整操作参数以获得有以下特征的薄膜包衣片剂:

[0200]

剂量强度 [mg]	靶平均质量(耐受范围) [mm]	直径范围[mm]	硬度: 目标(耐受范围) [mm]
25	103 (98.88 - 107.12)	6.1 - 6.3	3.4 (3.2 - 3.6)
50	206 (197.76 - 214.24)	8.1 - 8.3	3.8 (3.6 - 4.0)
200	822 (797.34 - 846.66)	长度: 18.1 宽度: 7.2	7.2 (7.0 - 7.4)

[0201] 发现全部的所得薄膜包衣片剂核心符合以下崩解时间测试标准:

[0202] 崩解时间(Ph.Eur., 6个单位, 未用盘检测, 水温37℃):

[0203] ≤ 15 分钟。

[0204] 实施例3: 来自大规模片剂批次的分析结果

[0205] 实施例2用于大规模制备片剂,其组成如实施例1所概括。下表提供IPC测试以及终产品的可加工性和纯度试验的分析结果。

[0206] 表3-1:大规模片剂实施例批次的工艺参数和IPC值

[0207]

实施例批次	3-1	3-2	3-3	3-4
强度	25mg	25mg	200mg	200mg
批量大小(ST)	45,000	150,000	45,000	65,000
批量大小(kg)	4.499	15.002	31.996	51.998
厚度(mm)	3.3 - 3.4	3.3 - 3.4	7.1 - 7.2	7.2 - 7.3
平均预压力 (kN)	0.5	0.0	0.1	0.5
平均压力 (kN)	4.5	2.6	11.0	7.0
平均硬度(N)	82 (65 - 97)	102 (82 - 114)	224 (205 - 249)	253 (269 - 253)
脆性(%)	0.03 - 0.09	0	0 - 0.1	0 - 0.02
崩解时间 (DT) (min)	6.44 - 8.06	3.43 - 8.58	6.20 - 10.05	5.02 - 12.45
卡氏指数	19.40	22.06	21.13	20.29
(颗粒内相)				
卡氏指数(终混合物)	14.71	18.57	14.29	16.67
豪斯纳比 (颗粒内相)	1.24	1.28	1.27	1.26
豪斯纳比 (终混合物)	1.17	1.23	1.17	1.20

[0208] 数据证明,本发明组合物的终混合物具有良好药物加工性(良好流动性能)且具有良好压缩特性,并所得片剂可迅速崩解。

[0209] 表3-2:大规模片剂实施例批次的终混合物的粒度分布(PSD)

	实施例批次	3-1	3-2	3-3	3-4
	筛孔(μm)				
[0210]	细孔	10.9	15.2	10.7	12.4
	63	9.1	8.4	7.1	6.6
	90	8.7	8.4	7.9	11.2
	125	10.1	9.0	16.8	14.8
	180	9.7	10.0	15.8	13.6
	250	11.3	10.4	13.2	12.2
	355	17.1	17.4	15.0	14.8
	500	20.7	19.8	13.0	13.4
	710	2.2	1.4	0.6	1.0
	1000	0	0	0	0

[0211] PSD数据证明,本发明的组合物和方法一致地提供没有大量细粒和粗粒物质的混合物,指示良好的药物加工性。

[0212] 表3-3:大规模片剂实施例批次的终片剂的质量控制(QC)结果

[0213]

实施例批次	3-1	3-2	3-3	3-4
水(%)	4.614	4.0834	4.5174	4.1781
试验(%)	101.8	100.6	102.4	102.3
含量均匀度(CU)	3.4	6.9	4.7	2.7
总杂质 (%)	0.2	<0.1	0.2	<0.1

[0214] 这些结果证明,由本发明组合物通过本发明方法制备的片剂具有高纯度和高含量均匀度。

[0215] 对实施例批次实施溶出试验,使用0.1M HCL,50rpm,37℃下的桨装置。对于所有实施例批次,15-20分钟内观察到100%溶出,指示完全和快速药物释放。

[0216] 在长期保存试验中,25℃/60%RH(相对湿度)下,在降解产物或杂质方面没有观察到显著变化或趋势,甚至来自加速条件(40℃/75%RH)的数据不超过降解产物的规格($\leq 0.5\%$)。因此,如实施例1所述并如实施例2加工的组合物产生适合人类使用的稳定片剂。

[0217] 实施例4:测试批次

[0218] 根据实施例2的过程,以下组合物加工到200mg剂量强度片剂,研究溶出和压缩性。

[0219] 表4-1:测试批次组合物

[0220]

测试批次	4-1	4-2	4-3
	“SSG”	“PVP-XL”	“L-HPC”
材料	(%)	(%)	(%)
EGF816-AGA	33.24	33.24	33.24
Avicel PH101	13.49	13.49	13.49
甘露醇 DC	40.32	40.32	40.32
羧基乙酸淀粉钠	1.47	-	-
交聚维酮	-	1.47	-
低取代HP纤维素	-	-	1.47
Aerosil 200	0.12	0.12	0.12
硬脂酸镁	0.74	0.74	0.74
总干燥混合物(用于压缩)	89.38	89.38	89.38
纤维素 MK GR	5.00	5.00	5.00
交聚维酮	-	4.00	-
羧基乙酸淀粉钠	4.00	-	-
低取代HP纤维素	-	-	4.00
Aerosil 200	0.37	0.37	0.37
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25
总终混合物(%)	100.00	100.00	100.00

[0221] 图1显示在pH 6.8进行的溶出试验结果,使用浆法(50rpm,900mL),并证明有低取代羟丙基纤维素(L-HPC)的组合物产生仅缓慢释放药物的片剂。溶出度顺序是PVP-XL>SSG>L-HPC(>CMC-XL)*。

[0222] (*未在图中显示,有CMC-XL的可比较片剂批次显示药物释放仅为约70%。)

[0223] 图2和图3显示压缩性试验的结果,该试验用Fette P1200-Euro B进行,模冲为18x7.1mm,机器速度为20rpm。压力是上和下模冲测量的均值。计算抗张强度时考虑所得片剂的硬度和厚度。结果证明压缩性顺序是L-HPC>PVP-XL(>CMC-XL)*>SSG。

[0224] (*未在图中显示,有CMC-XL的可比较片剂批次显示抗张强度相比压缩曲线在PVP-XL与SSG的曲线之间。)

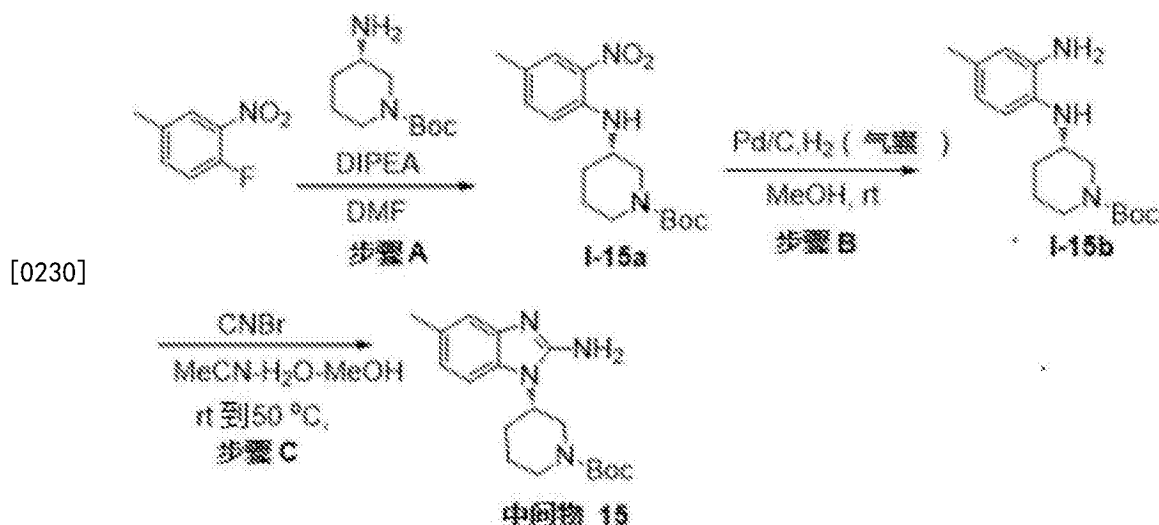
[0225] 溶出和压缩试验共同证明,含交聚维酮(PVP-XL)的组合物相较有其它崩解剂的组合物具有优良特性。

[0226] 实施例5:制备PEGF816甲磺酸三水合物

[0227] 实施例5.1制备(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺

[0228] 中间物15

[0229] (S)-叔丁基3-(2-氨基-5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-1-羧酸酯



[0231] 步骤A: 溶于DMF的(S)-叔丁基3-氨基哌啶-1-羧酸酯(0.500g, 2.49mmol)、1-氟-4-甲基-2-硝基苯(0.387g, 2.49mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.482g, 3.74mmol)搅拌溶液在氩气下加热至110℃, 持续6小时(反应完成由TLC监测)。混合物用水稀释并用EtOAc提取(3x100mL)。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩以提供(S)-叔丁基3-((4-甲基-2-硝基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(I-15a)。C₁₇H₂₄N₃O₄ (M-H)⁻ MS计算为334.18, 得到为334.0。

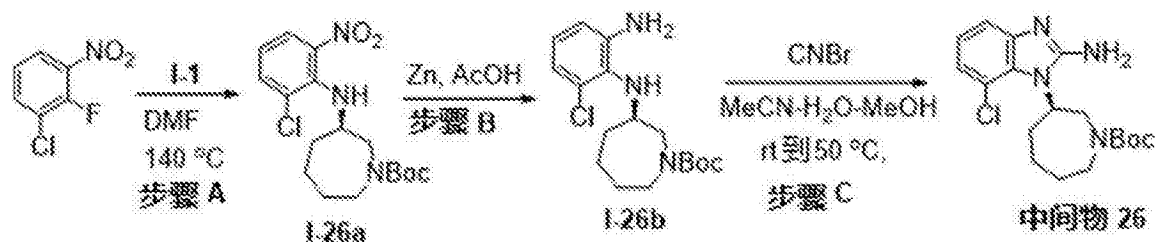
[0232] 步骤B: 向溶于MeOH(35mL)的I-15a(0.550g, 1.64mmol)搅拌溶液加入Pd/C(0.090g), 混合物在氢气氛(气囊)下室温搅拌2小时(反应完成由TLC监测)。混合物经硅藻土过滤, 用MeOH洗涤并减压浓缩以提供(S)-叔丁基3-((2-氨基-4-甲基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(I-15b)。C₁₇H₂₈N₃O₂ (M+H)⁺的MS计算为306.22, 得到为306.2。

[0233] 步骤C: 向溶于MeOH(20mL)的(S)-叔丁基3-((2-氨基-4-甲基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸酯(I-15b)(0.500g, 1.63mmol)搅拌溶液加入溶于1:2MeCN:H₂O(20mL)的溴化氰(0.208g, 1.96mmol)溶液, 持续5分钟。混合物加热至50℃, 持续2小时(反应完成由TLC监测), 冷却至0℃, 通过加入Na₂CO₃水溶液来调节pH至10。混合物室温搅拌30分钟, 收集所得固体并真空干燥以提供标题化合物(中间物15)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.24(s, 1H), 7.17(d, J=7.6Hz, 1H), 6.85(d, J=8Hz, 1H), 4.64(br s, 2H), 4.17(t, J=14.8Hz, 2H), 3.99-3.93(m, 1H), 3.32(d, J=11.6Hz, 1H), 2.79(t, J=12.4Hz, 1H), 2.41(s, 3H), 2.38-2.37(m, 1H), 2.34(d, J=3.2Hz, 1H), 1.91(d, J=13.6Hz, 3H), 1.69-1.61(m, 1H), 1.47(s, 9H); C₁₈H₂₇N₄O₂ (M+H)⁺的MS计算为331.21, 得到为331.0。

[0234] 中间物26

[0235] (R)-叔丁基3-(2-氨基-7-氯-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-羧酸酯

[0236]



[0237] 步骤A: (R)-叔丁基3-((2-氯-6-硝基苯基)氨基)氮杂环庚烷-1-羧酸酯(I-26a)根据与I-15,步骤A类似的过程制备,使用合适起始材料。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.00-7.91(m,1H),7.58-7.49(m,1H),7.02-6.51(m,2H),4.31-4.03(m,1H),3.84-2.98(m,4H),1.98-1.60(m,5H),1.46-1.39(m,10H);C₁₇H₂₅ClN₃O₄(M+H⁺)的MS计算为370.15,得到为370.10。

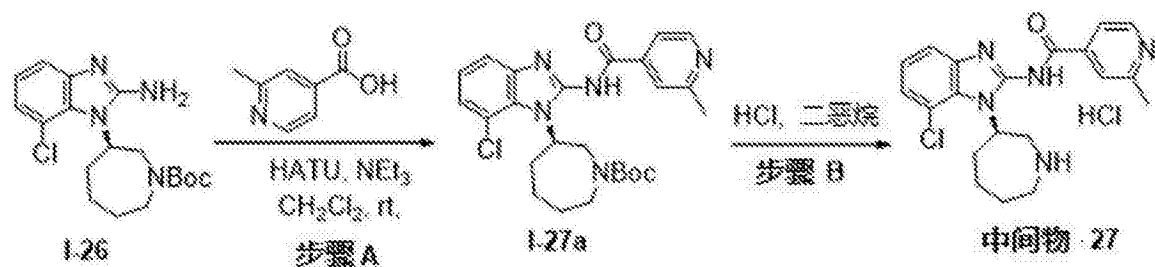
[0238] 步骤B:溶于AcOH(22mL)的I-26a(7.5g,19.5mmol)和Zn(12.8mg,195mmol)混合物室温搅拌2小时。反应用饱和Na₂CO₃水溶液碱化、过滤并用EtOAc(3x 80mL)提取。合并的有机相用卤水洗涤,Na₂SO₄干燥并真空浓缩以提供(R)-叔丁基3-((2-氨基-6-氯苯基)氨基)氮杂环庚烷-1-羧酸酯(I-26b)。C₁₇H₂₇ClN₃O₂(M+H⁺)的MS计算为340.17,得到为340.10。粗产物用于下一步骤而不需进一步纯化。

[0239] 步骤C:标题化合物(中间物26)根据与I-15,步骤C类似的过程制备自I-26b。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.34-7.26(m,1H),7.04-6.97(m,2H),6.05-5.85(m,1H),5.84-5.72(m,1H),5.50-5.37(m,0.5H),5.10-4.80(m,0.5H),4.41-4.23(m,1H),4.09-3.96(m,0.5H),3.94-3.81(m,1H),3.76-3.57(m,1H),3.22-3.14(m,0.5H),2.84-2.63(m,1H),2.34-2.17(m,1H),2.07-1.84(m,1H),1.82-1.64(m,2H),1.53(s,9H),1.48-1.37(m,1H);C₁₈H₂₆ClN₄O₂(M+H⁺)的MS计算为365.17,得到为365.10。

[0240] 中间物27

[0241] (R)-N-(1-(氮杂环庚烷-3-基)-7-氯-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺盐酸盐

[0242]

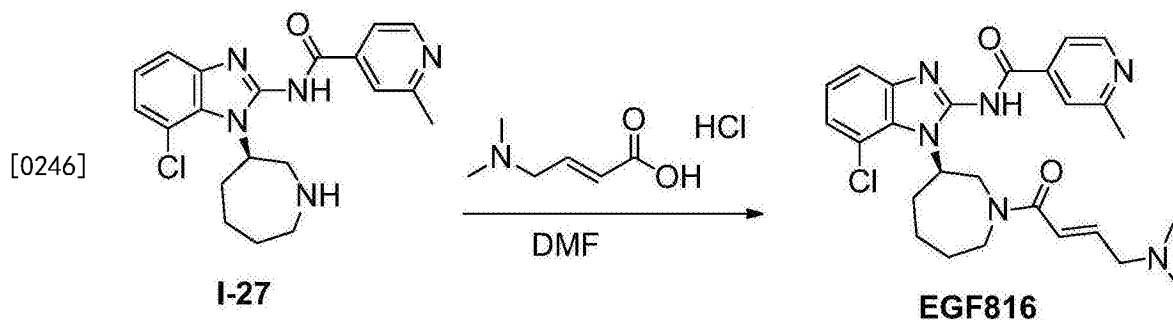


[0243] 步骤A:溶于CH₂Cl₂(120mL)的2-甲基异烟酸(3.371g,24.6mmol)和2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(9.345g,24.6mmol)混合物用NEt₃(4.1mL,29.4mmol)室温处理。反应搅拌1小时,然后缓慢加入I-26(5.98g,16.4mmol)的CH₂Cl₂溶液(45mL)。10分钟后,加入更多的NEt₃(4.1mL,29.4mmol)且混合物搅拌2小时。混合物随后用CH₂Cl₂(240mL)稀释,用H₂O(2x 80mL)、饱和NaHCO₃水溶液(70mL)和卤水(70mL)洗涤。有机相用Na₂SO₄干燥,减压浓缩。粗产物通过柱色谱(55%EtOAc/己烷)纯化以提供(R)-叔丁基3-(7-氯-2-(2-甲基异烟酰胺)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-羧酸酯(I-27a)作为淡黄色泡沫。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 12.81(br s,1H),8.65-8.62(m,1H),7.95-7.85(m,

2H), 7.27-7.11 (m, 3H), 5.64-5.51 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 0.5H), 3.41-3.35 (m, 0.5H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.22-2.00 (m, 3H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.51-1.45 (m, 1H), 1.50 (s, 3.5H), 1.41 (s, 5.5H); $C_{25}H_{31}ClN_5O_3$ ($M+H^+$) 的MS计算为484.20, 得到为484.20。

[0244] 步骤B: 溶于MeOH (67mL) 的I-27a (8.62g, 16.4mmol) 溶液用溶于二恶烷的HCl (4M, 67mL) 处理, 混合物室温搅拌7小时。混合物随后减压浓缩以提供标题化合物 (中间物27)。产品用于下一步骤而不需进一步纯化。样品用1M NaOH处理, EtOAc提取, Na_2SO_4 干燥和减压浓缩以提供I-27作为游离碱。 1H -NMR (400MHz, CD_3CN): δ 8.49 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.50 (br d, $J=7.52$ Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 2H), 5.66-5.59 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=6.54, 14.3$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=5.3, 14.3$ Hz, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H); $C_{20}H_{23}ClN_5O$ ($M+H^+$) 的MS计算为384.15, 得到为384.20。

[0245] (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺



[0247] 溶于DMF (2mL) 的(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸盐盐酸盐 (58mg, 0.35mmol) 和1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (67mg, 0.35mmol) 混合物用羟基苯并三唑 (54mg, 0.35mmol) 处理, 室温搅拌1小时。将所得混合物加入溶于DMF (2mL) 的I-27 (100mg, 0.22mmol) 溶液。然后加入三乙胺 (199mg, 1.97mmol) 且混合物搅拌5天。加入水 (2mL) 且混合物减压浓缩。残留物用1N NaOH (20mL) 稀释, EtOAc (3x 50mL) 提取。合并的有机层用水 (50mL) 和卤水 (2x 50mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。粗产物通过柱色谱 (9:1:0.175N CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 , 溶于 CH_2Cl_2 , 0%-100%) 纯化以提供标题化合物。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.59 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 4.54 (br. s, 1H), 4.20 (br. s, 1H), 3.95 (br. s, 1H), 3.48 (br. s, 1H), 2.98 (br. s, 2H), 2.72 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.14 (br. s, 6H), 2.05 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.88 (br. s, 1H), 1.46 (d, $J=11.3$ Hz, 1H); $C_{26}H_{32}ClN_6O_2$ ($M+H^+$) 的MS计算为495.22, 得到为495.10。熔点 (114.6 $^{\circ}C$)。

[0248] 实施例5.2制备结晶甲磺酸盐形式B (甲磺酸三水合物形式)

[0249] 如实施例5.1所得(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺 (1.0g) 溶于丙酮 (30mL), 这是通过加热至55 $^{\circ}C$ 形成溶液。向丙酮 (50mL) 加入甲磺酸 (325 μ L), 甲磺酸/丙酮 (22.2mL) 以0.05ml/min加入溶液。沉淀后, 所得悬液以0.5 $^{\circ}C$ /min冷却至室温, 晶体经过滤收集, 在40 $^{\circ}C$ 真空干燥4小时。收集的晶体 (300mg) 通过加热至50 $^{\circ}C$ 来悬于丙酮/ H_2O (6mL; v/v=95/5)。悬液保持浆化

16小时,以0.5℃/min冷却至室温。晶体经过滤收集,在40℃真空干燥4小时。

[0250] (R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰)氮杂环庚烷-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺甲磺酸盐的结构通过差示扫描量热法、X射线粉末衍射和元素分析确认。熔点(170.1℃)。理论计算:%C(54.8);%H(5.9);%N(14.2);%O(13.5);%S(5.4);和%Cl(6.0);C:N比:3.86。得到:%C(52.0);%H(5.8);%N(13.3);%Cl(5.9);C:N比:3.91。化学计量:1.01。

[0251] 另外,通过加热至50℃将300mg结晶甲磺酸盐形式A(参见实施例5.3)悬于6mL丙酮/H₂O(v/v=95/5),来制备结晶甲磺酸盐形式B。悬液保持浆化16小时,随后允许悬液以0.5℃/min冷却至室温。晶体经过滤收集,之后在40℃真空干燥4小时。

[0252] 实施例5.3结晶甲磺酸盐形式A(甲磺酸单水合物形式)

[0253] 如实施例3所得的5.0mL干燥丙酮和800mg甲磺酸盐形式B(甲磺酸三水合物形式)加入玻璃小瓶。悬液加热至55℃ 5小时。检查DSC以观察转化是否完全。另一800mg甲磺酸盐形式B用同一方法转换成甲磺酸盐形式A,唯一区别是悬液允许在20℃(实验室的环境温度)过夜平衡。

[0254] 另外,通过加热至55℃将1.0g游离形式A(参见实施例5.4)溶于30mL丙酮,来制备结晶甲磺酸盐形式A。向50mL丙酮加入325μL甲磺酸,然后22.2mL甲磺酸丙酮以0.05ml/min加入游离形式溶液。在添加甲磺酸期间形成沉淀,允许悬液以0.5℃/min冷却至室温。晶体经过滤收集,之后在40℃真空干燥4小时。

[0255] 实施例5.4制备结晶游离形式A(无水形式)

[0256] 750mg EGFRi HCl盐形式(纯度:99%)通过加热至60℃来溶于15mL混合溶剂(EtOH/H₂O,v/v=1/9)。7.42mL氢氧化钠(0.2mol/L溶于EtOH/H₂O,v/v=1/9)以0.05ml/min加入HCl盐形式EtOH/H₂O溶液。在添加氢氧化钠期间形成沉淀,允许悬液以0.5℃/min冷却至室温。晶体经过滤收集,之后在40℃真空干燥4小时。

[0257] 实施例6:体内药代动力学(PK)性能

[0258] 有EGFR T790M突变的非小细胞肺癌患者被招募入临床研究并通过使用实施例1所述片剂来接受剂量递增的EGF816,范围为100mg-225mg日口服剂量。片剂(n=23)的稳态EGF816PK参数(周期1第15天)示于表6-1。

[0259] 表6-1:实施例1的片剂制剂的稳态EGF816PK参数

[0260]

				AUCtau	Race	CLss/F	T1/2
	Tmax	Cmax	AUClast	(h.ng/mL)*	AUCtau*	(mL/min)**	(h)**
治疗组	(h)*	(ng/mL)**	(h.ng/mL)**	*	*		
100 mg qd (N=3)	6 (2-24)	519 (46)	9052 (36)	NA	NA	NA	14 (***)
150 mg qd (N=6)	5 (2-7)	675 (46)	10312 (41)	10482 (44)	1.5 (35)	238 (38)	17 (8)
200 mg qd (N=7)	3 (2-8)	939 (35)	13534 (34)	13486 (37)	1.4 (46)	247 (58)	13 (14)
225 mg qd (N=7)	3 (2-6)	1272 (31)	12147 (47)	16882 (63)	1.6 (40)	222 (37)	10 (34)

[0261] *Tmax表示为中值(最小-最大)

[0262] **其它PK参数表示为几何平均值(平均值的CV%)

[0263] ***计算的唯一值。因此,没有平均值的CV%。

[0264] NA=根据PK分析不可用,采用Phoenix 6.4 (Pharsight)

[0265] 有大于4个数据点的患者,产生PK参数

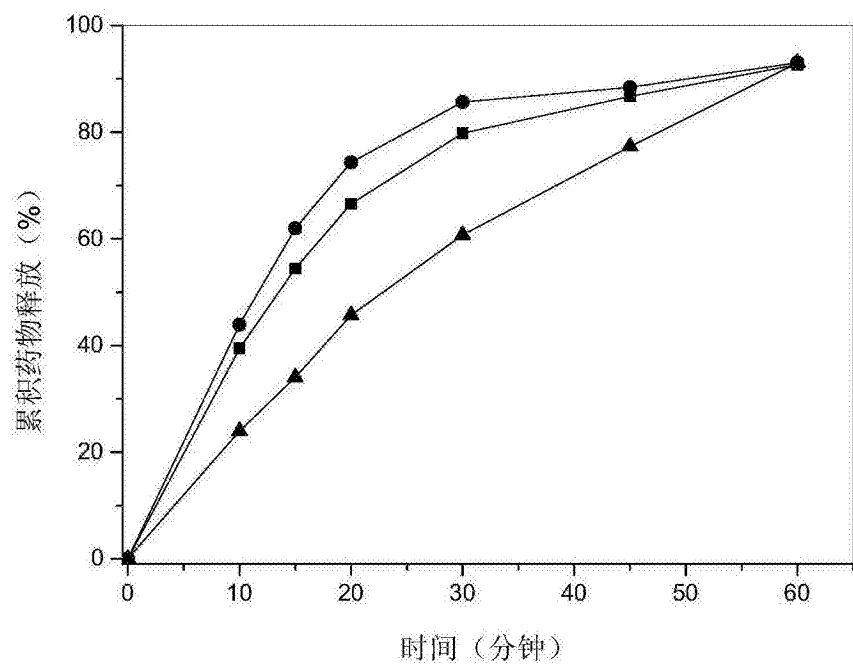


图1

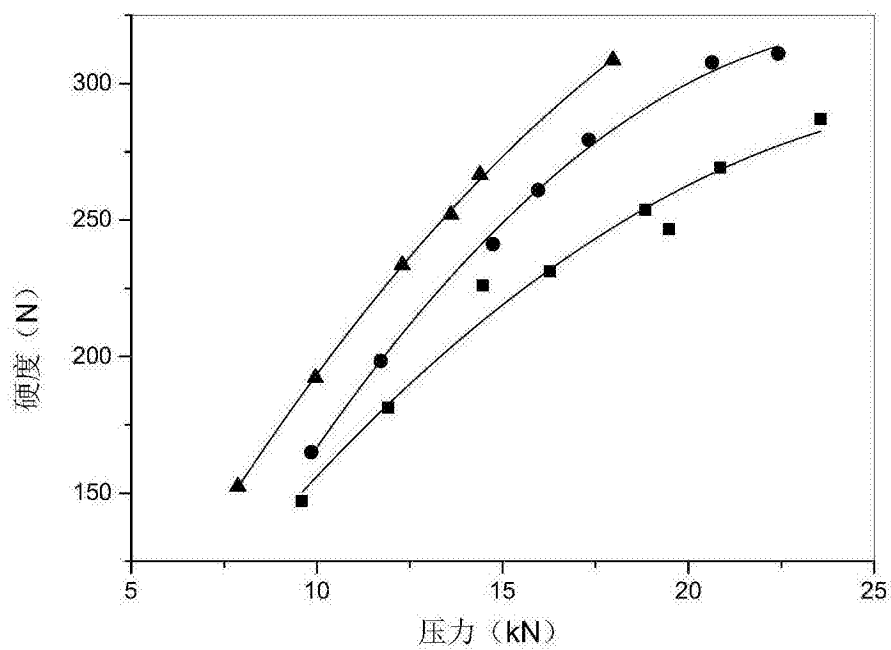


图2

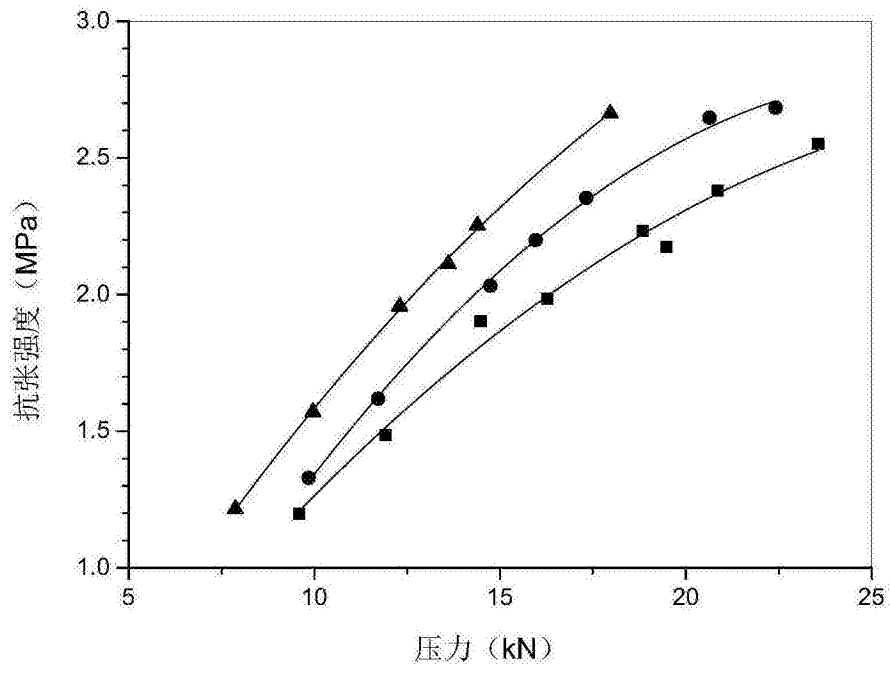


图3