



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101287466 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 200680027844. 9

A61K 9/20 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 07. 11

A61K 47/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 47/26 (2006. 01)

RM2005A000418 2005. 08. 04 IT

A61K 47/44 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008. 01. 29

WO 0053607 A1, 2000. 09. 14, 说明书第 28 页第 3-14 行、第 37 页实施例 2.

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 0053607 A1, 2000. 09. 14, 说明书第 28 页第 3-14 行.

PCT/EP2006/064111 2006. 07. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 9906031 A1, 1999. 02. 11, 说明书第 15-16 页 EXAMPLE 2.

W02007/017331 EN 2007. 02. 15

US 5859023 A, 1999. 01. 12, 全文.

(73) 专利权人 希格马托制药工业公司

审查员 刘鹏

地址 意大利罗马

(72) 发明人 A·隆哥 S·帕切 M·佩德拉尼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 陈轶兰

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745 (2006. 01)

A61K 9/48 (2006. 01)

A61K 9/10 (2006. 01)

A61K 9/107 (2006. 01)

A61K 9/16 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

用于改善 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱经口吸收的即释治疗系统

(57) 摘要

在此描述了一种含有喜树碱作为活性成分的药物组合物。特别是描述了用于提高 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱口服吸收的立即释放治疗系统,其包含由液态两亲物质组成或具有低于 60℃的熔点的基质,在其中活性成分至少部分溶解和 / 或分散和 / 或 inglobated。

1. 口服使用的立即释放药物组合物,含有 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱作为活性成分,和包括由液态两亲物质组成的基质,所述两亲物质选自 Gelucire™44/14、Gelucire™50/13 和 Gelucire™50/14,在其中活性成分至少部分溶解和 / 或分散并且以 0.1%~50% 的量存在。

2. 权利要求 1 所述的药物组合物,其中 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱为晶形 I。

3. 权利要求 1 或 2 所述的药物组合物,还包括表面张力活性组分,所述表面张力活性组分选自:卵磷脂、选自月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠的阴离子和非离子乳化蜡、聚山梨醇酯、胆酸、泊洛沙姆、磺基琥珀酸钠和月桂基肌氨酸钠,所述卵磷脂选自磷脂酰胆碱、磷脂酰二乙醇胺和鞘磷脂,所述聚山梨醇酯选自 Tween™20 ~ Tween™80。

4. 权利要求 3 所述的药物组合物,进一步包括可分散于所述加入表面张力活性组分的两亲基质中的共溶剂,所述共溶剂选自水、聚乙二醇、甘油和山梨醇。

5. 权利要求 3 所述的药物组合物,其中所述表面张力活性组分的存在量不大于 10% 重量。

6. 权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述药物组合物为液体、半固体或固体形式。

7. 含有权利要求 1~6 的任一项所述的药物组合物的胶囊。

8. 权利要求 7 所述的胶囊,为软或硬明胶胶囊。

9. 制备权利要求 1 至 6 任一项所述的药物组合物的方法,其包括在超过 60℃ 的温度下,所述活性成分在两亲基质中的全部或部分溶解、混悬或分散。

10. 制备权利要求 3 或 5 任一项所述的药物组合物的方法,其包括在超过 60℃ 的温度下,所述活性成分在两亲基质中的全部或部分溶解、混悬或分散,和添加如权利要求 3 所述的表面张力活性组分。

11. 制备权利要求 4 所述的药物组合物的方法,其包括在超过 60℃ 的温度下,所述活性成分在两亲基质中的全部或部分溶解、混悬或分散,和添加如权利要求 4 所述的共溶剂。

12. 制备权利要求 7 或 8 所述的胶囊的方法,其包括将权利要求 1 至 6 任一项所述的药物组合物加入开放胶囊的两个腔之一中,并密封该胶囊。

用于改善 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱经口吸收的 即释治疗系统

发明领域

[0001] 本发明涉及一种含有喜树碱作为活性成分的药物制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 喜树碱是一种由 Wall 等首次从喜树 (*Camptotheca acuminata*) 中分离出的生物碱 (J. Am. Chem. Soc. 88, 3888-3890 (1966)), 喜树是一种源于中国的紫树科植物。

[0004] 该分子由细胞毒性所必需的五环结构 (在 E 环中具有内酯) 组成。

[0005] 该药物显示出广谱的抗肿瘤活性, 特别是对结肠肿瘤、其他实体肿瘤和白血病, 致使在 20 世纪 70 年代早期进行了最初的临床试验。为了准备对不易溶于水的喜树碱 (以下称为 CPT) 进行临床试验, 国立癌症研究所 (the National Cancer Institute (NCI)) 配制了该化合物的钠盐, 其可溶于水 (NSC100880)。然而, 由于呈现出的过度毒性 (出血性膀胱炎, 胃肠道毒性例如恶心、呕吐、腹泻, 以及骨髓抑制, 特别是白细胞减少和血小板减少), I 期和 II 期临床试验并未完成。

[0006] 随后, 以鉴别具有较小毒性和较高水溶性的化合物为目的, 合成了许多 CPT 类似物。有两种药物上市 - 由 UpJohn (现在是 Pfizer) 以 Camptosar 上市的伊立替康 (CPT-11) 和由 Smith Kline & Beecham (现在是 GSK) 以 Hymcamptamin 或 Thycantin 上市的托泊替康。其他类似物存在于 II 期临床开发的不同阶段, 例如 NSC-603071 (9-氨基喜树碱)、9-NC (9-硝基喜树碱) - 转变为 9-氨基喜树碱的口服前药、GG-211 (GI147211), 和 DX-8591f, 后面的药物可溶于水。到目前为止鉴定出的所有衍生物均包含具有 5 个环的母体结构, 这是细胞毒性所必需的。已经证明, 在第一个环中的修饰, 如上文所述药物的情况, 增加了水溶性并意味着该药物的耐受性更好。

[0007] 专利申请 W097/31003 描述了在 7、9 和 10 位取代的喜树碱衍生物。7 位提供以下取代: $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{R}_4$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{NO}_2)-\text{R}_4$ 、 $-\text{CH}(\text{CN})-\text{R}_5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NO}_2)-\text{R}_5$ 、5-四唑基、2-(4,5-二氢噁唑基)、1,2,4-噁二唑烷-3-基-5-酮, 其中 R_4 为氢、具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基、腈、羧基烷氧基。在这些可能的化合物中, W097/31003 实际上描述了在 7 位携带 $-\text{CN}$ 基团和 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})_2$ 的喜树碱衍生物, 9 和 10 位未进行取代。

[0008] 这些中, 证明最好的化合物为 7-腈 ($\text{R}_4 = -\text{CN}$), 在下文中称为 CPT83, 其对大细胞肺癌 (非 SCLC, H-460) 具有细胞毒性。该肿瘤系本质上固有地对细胞毒性疗法耐药并且对拓扑异构酶 I 抑制剂仅有中等反应 (与靶酶的过度表达无关)。CPT83 比作为参比化合物的托泊替康更有活性, 总体上提供更好的药理学特征, 在耐受性方面也更好, 由此具有更好的治疗指数。

[0009] 在专利申请 EP1044977 中, 对在 7 位 O 取代的具有烷氧基的喜树碱衍生物有所描述, 其具有优于参比化合物托泊替康的抗肿瘤活性。

[0010] 此外, 这些在 7 位具有亚胺基团的喜树碱衍生物, 还显示出改善的治疗指数。在这些化合物中优选物质之一是 7-叔丁氧亚氨基甲基喜树碱 (CPT184)。当这种物质如专利申

请 No. EP1044977 所述由含有乙醇和吡啶的溶剂混合物制备时,以 8 : 2 的比率获得两种异构体 E 和 Z 的混合物。

[0011] 在以本申请人名义于 2004 年 12 月 21 日提交的欧洲专利申请 No. 040302465 中,描述了一种制备 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱(也称为 gimatecan)的立体选择性方法。根据这一方法,始终可以获得与 Z 异构体相比至少 95 : 5 比例的 E 异构体。

[0012] 此外,在同一专利申请中还显示了该产物可以非晶形和以不同晶形存在,并且这些形式可以使用相同的立体选择性方法通过加入更进一步的最终溶出相和使用不同的溶剂混合物再沉淀来获得。

[0013] 这些不同的晶形表示为 I 型、II 型和 III 型。研发药物的成功经常还取决于能够找到物质的稳定剂,其允许在所需治疗中以有效剂量经口或胃肠外给药。这一能力通常受到物质内在特征的限制,例如在水中仅有微量的溶解度。

[0014] 例如在喜树碱衍生物的情况中,几乎所有保留内酯 E 环完整的衍生物均完全不易溶于水。

[0015] 因此,能够拥有含 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱(gimatecan)作为活性成分的即释药物组合物将会是非常有用的。

[0016] 这一活性成分,已知其在生物液体中具有有限溶解度且经口途径吸收有限,可以适当配制以增加体外和体内的生物利用度。所关注的活性成分还有在胃肠道中的吸收高度变异的问题。

[0017] 获得立即可用并且迅速吸收的制剂原则上可以通过多种公知的技术来实现,例如以下:

[0018] 1) 使用基于环糊精或其他聚合物的复合物,活性成分使用包括溶解于水或其他有机溶剂、干粉碎或在有机溶剂中和 / 或冷冻干燥的技术负载在其中;

[0019] 2) 使用活性成分的微粉化和无定形化处理方法;

[0020] 3) 使用乳剂、微乳剂 (A/O, O/A)、多重乳剂 (A/O/A);

[0021] 4) 使用成盐方法,甚至临时的成盐方法,或使用活性成分自身和 / 或在常规液体制剂例如糖浆剂、滴剂、溶液、软明胶胶囊、泡腾形式中的溶解;

[0022] 5) 使用有机溶剂和 / 或共溶剂(例如二噁烷、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、二甲基异山梨酯或二元或多重系统(由二甘醇的单乙醚与聚乙二醇添加非离子表面张力活性物质组成))。

[0023] 与糊精和其他聚合物形成复合物是昂贵的工艺方法,经常难以实施且不能保证活性成分的完全复合;而且活性成分与聚合物之间的比例经常是限制制备可容易给药的药物形式的因素。

[0024] 微粉化方法经常不能保证血浆水平显著增加,反而增加粉末的表观容积,造成制备胶囊、片剂和颗粒的工艺方法非常困难。

[0025] 虽然能提高药物的生物利用度,无定形化方法产生随时间的重结晶效应,经常导致活性成分稳定性较低,对药物质量产生负面作用。

[0026] 单纯或双重乳剂和 / 或微乳剂通常是不稳定的,不能转运药理学活性量的药物。

[0027] 在常规药物形式中的配方成盐和 / 或溶解过程通常不能溶解不易渗透和吸收的药物以及冻干产品和 / 或提高其生物利用度,因为活性成分在生物液体中发生重沉淀,从

而抵偿了能够将药物溶于药物形式的技术方法的优点。由于需要生产容易释放且具有潜在改善的生物利用度的制剂,配置制备保证活性成分的药学物理状态的标准化,用于迅速释放药物形式且减小转移线性中的任何偏差的治疗系统,变得非常重要。

[0028] 发明描述

[0029] 根据本发明,通过配制简单或复合的两亲基质,其可能含有表面张力活性物质和/或共溶剂,满足了这一目的。

[0030] 本发明的组合物的特征在于存在药物定额 (quota) 的加速相,其在漏槽状态下持续保持迅速直至系统完全溶解、分散和/或乳化,迅速使得活性成分在胃肠道中可以利用。

[0031] 用可能用表面张力活性 (tensioactive) 物质、共溶剂和其他赋形剂配制的两亲系统进行转运,用于将良好的技术特性赋予以这种方式创建的 药物形式,使得可提高体外溶出速度,并赋予潜在改善的生物利用度和减小的吸收变异的特性。

[0032] 因此,本发明的目的是提供一种不易溶于水的喜树碱衍生物的口服制剂。

[0033] 不易溶于水的喜树碱衍生物是指任何记载于题为“发明的技术基础”部分的化合物。优选该衍生物为非晶形或上述晶形 I、II 或 III 的 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱 (或 gimatecan),和/或其药学可接受的盐。更优选的是 gimatecan 为其晶形 I。

[0034] 药学可接受盐的实施例为,在氮原子具有碱性特征的情况下,与有药学可接受酸的盐,无机酸和有机酸均可,例如盐酸、硫酸、乙酸;或在酸基团如羧基的情况下,与药学可接受碱的盐,无机碱和有机碱均可,例如碱金属和碱土金属的氢氧化物、氢氧化铵、胺、以及杂环碱。

[0035] 本发明提供含有 7-[(E)-叔丁氧亚氨基甲基]喜树碱 (gimatecan) 作为活性成分的速释口服药物组合物,其包括由液体两亲物质组成或熔点低于 60°C 的基质,在其中活性成分至少部分可溶和/或分散和/或 inglobated。

[0036] 根据本发明的一个优选实施方式,本发明的组合物还包括表面张力活性组分,其与两亲基质相容,能够均匀地溶解和/或分散于两亲基质中。

[0037] 根据另一更优选的实施方式,本发明的组合物还包括由共溶剂组成的组分,其能够分散于加入表面张力活性物质的 (tensioactivated) 两亲基质,或能够进而被加入或未加入表面张力活性物质的两亲基质负载,以获得液体、半固体或固体形式。

[0038] 还可以存在改善药物形式的机械性能的任何其他赋形剂。

[0039] “两亲物质”是指这样的物质,其分子既含有亲水部分也含有疏水部分。

[0040] 根据本发明可使用的两亲物质包括极性脂质 (卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺)、神经酰胺、二醇烷基醚类 (glycol alkyl ethers) 例如二甘醇一乙醚 (Transcutol®)、聚乙二醇 (macrogol) 甘油酯 (由甘油单酯、二酯和三酯,聚乙二醇和脂肪酸的单酯和二酯组成) (Gelucire™ 44/14; Gelucire™ 50/14)、羟基硬脂酸酯聚乙二醇 (Solutol® HS 15)、椰子油的 C8-C10 级分的甘油三酯 (Mygliol® 810N)、聚山梨醇酯 (Tween™ 20-Tween™ 80)、磷脂 (Phosal®)、氢化蓖麻油 POE40 (Cremophor® RH40)、甘油单油酸酯、亚油酸类 (linoleics) (Peceol®, Maisine® 35-1)、油性不饱和聚糖基化甘油酯、capril-caproil (Labrafil® M1944, Labrasol®)、单月桂酸聚乙二醇 (Lauroglycol® FCC)。

[0041] 这些物质也可相互混合,单独或在活性成分存在下,获得多种不同的熔点或软化点。

[0042] 优选两亲物质由聚乙二醇甘油酯例如 Gelucire™ 组成。更优选两亲物质为 Gelucire™44/14,即 PEG-32(平均分子量在 1305 至 1595 道尔顿之间的聚乙二醇)甘油基月桂酸酯 Gelucire™44/14,或 Gelucire™50/13,即 PEG-32(平均分子量在 1305 至 1595 道尔顿之间的聚乙二醇)甘油基硬脂酸酯)。

[0043] 根据本发明能够使用的表面张力活性物质包括相同的磷脂和卵磷脂(磷脂酰胆碱、磷脂酰二乙醇胺、鞘磷脂)、阴离子和非阴离子乳化蜡、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯、胆酸、泊洛沙姆、磺基琥珀酸钠、月桂基肌氨酸钠。

[0044] 根据本发明的一般实施方式,首先制备含有一种或多种两亲材料的两亲基质,向其中在超过 60℃ 的温度下加入一种或多种表面张力活性物质到可溶或熔化的混合物中。表面张力活性物质的量通常不超过 10% w/w,优选在 0.1% 至 5% 之间。

[0045] 向这一混合物中可立即加入变量的共溶解物质,例如水、聚乙二醇、甘油、至多 50% 的山梨醇;最佳量为 0.1% 至 2.5% 之间以获得均匀分散。

[0046] 活性成分可以溶解和 / 或分散于这一制剂中直至 0.1% 至 50% 的浓度。以此方式获得的制剂可用于填充硬或软明胶胶囊。

[0047] 根据本发明的一个优选实施方式,所述药物组合物包含在硬明胶胶囊(例如 Licaps® 胶囊)、或软明胶胶囊、软凝胶胶囊中。

[0048] 上述药物组合物及相应胶囊的制备方法也是本发明的目的。

[0049] 本发明的组合物可通过由以下阶段组成的方法获得:

[0050] a) 首先可能使半固体两亲赋形剂达到 60℃ 以上的熔点;或混合一种或多种半固体两亲赋形剂,使其达到熔点直至获得溶液和 / 或均匀分散体,其在室温转变为半固体或固体。向这些赋形剂(其已经通过熔化变为液体或在室温下已经自然为液体)中可能加入表面张力活性赋形剂,在这一阶段或其他阶段中,直至获得均匀分散体。

[0051] b) 向在 (a) 点获得的加入表面张力活性物质的两亲基质中溶解、分散和 / 或 inglobated 活性成分,以获得均匀溶液和 / 或分散体。

[0052] c) 向在 (b) 点获得的系统中可能加入各种不同量的共溶剂,例如水、聚乙二醇、甘油、山梨醇以获得均匀分散体。以此方式获得的系统可以装载到硬或软明胶胶囊中,以便获得胶囊内部可以是液体、半固体或固体的制剂。

[0053] d) 向在 (c) 点如此获得的系统中可加入具有各种功能的赋形剂,以将任何液体或半固体制剂转化为用于制备胶囊、片剂、颗粒、微粒和囊剂的完全固体相。这些功能性赋形剂可以是含硅化合物(silicics)、纤维素、酰胺、糖、聚乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸酯和更加普通的平滑剂、抗结块剂、润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。

[0054] e) 其他辅剂可选自防腐剂(对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵)、无机和有机酸 / 碱,抗氧化剂(“丁基羟基茴香醚”BHA、及相关化合物“丁羟甲苯”BHT)或稳定剂(“乙二胺四乙酸”EDTA)。

[0055] 制备药物形式的备选途径可以是使用液体或半固体两亲基质作为粒化成分。一旦使其达到熔点,这一基质含有表面张力活性物质,溶解或分散的,和活性成分(占制剂的百分比定额)。向这些赋形剂中,可能首先加入剩余部分的活性成分,以获得固体组合物,即可

分入胶囊、囊剂,或通过加入适当辅剂例如含硅化合物、微晶纤维素、酰胺和润滑剂转变为片剂。半固体两亲基质经冷却并借助于挤出和 / 或制粒过程,有助于压紧制剂,直至获得可容易操作或机械加工的颗粒或微粒。可以使用可能的干或湿制粒方法来生产最终的药物形式。

[0056] 可能含有表面张力活性物质的两亲基质可以含有全部药理学活性部分的活性成分,直接在溶液和 / 或混悬液和 / 或分散体中。

[0057] 可加入具有各种功能的其他赋形剂以将任何液体或半固体制剂转化为用于制备胶囊、片剂、颗粒、微粒和囊剂的完全固体相。这些功能性赋形剂可以是含硅化合物、纤维素、酰胺、糖、聚乙烯吡咯烷酮、甲基丙烯酸酯和更加普通的平滑剂、抗结块剂、润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。

[0058] 本发明的组合物可能可以包括含有纤维素衍生物和 / 或甲基丙烯酸聚合物的胃可溶性或胃抗性包衣。

[0059] 胶囊、微粒和 / 或片剂可接受公知的以含有纤维素和甲基丙烯酸聚合物的胃可溶性或胃保护性薄膜进行的包衣过程。

[0060] 在溶出特征方面,当这些制剂与水或水性液体接触时,含有以这种方式配制的成分的系统立即分散、溶解和 / 或乳化。存在于两亲结构中的表面张力活性物质和共溶剂促进系统的可润湿性,和进入活性成分的溶液,导致胃肠道中吸收的潜在增加。

[0061] 以下实施例更加详细地说明本发明。

[0062] 实施例

[0063] 实施例 1

[0064] 将 549.9g Gelucire™44/14 (PEG-32 甘油基月桂酸酯 (淡黄色)) 装载到熔化器中并在 55°C 至 65°C 的温度下使其达到熔点。

[0065] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 0.1g gimatecan,直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0066] 将以此方式获得的混合物置于至少 55°C 温度下搅拌至少 15 分钟;之后使用分配注射器填充 0 形或双 0 形硬明胶胶囊,直至每个单独的胶囊达到 550mg 的重量。

[0067] 之后将胶囊盖置于胶囊体上以将其封闭,使用包含 50% 乙醇和水喷雾的封口系统将其密封,然后在热空气中加热直至获得各含 0.1mg 剂量的最终胶囊。

[0068] 以此方式获得的胶囊,根据 USP/NF 描述的方法,显示出 30 分钟后不少于 80% 的体外释放。

[0069] 使用相同的方法并按比例降低 Gelucire™44/14 的用量,获得各种不同剂量的胶囊 (0.1mg-0.25mg-0.5mg)。

[0070] 对于 1mg 胶囊, Gelucire™44/14 的用量增加至 809mg/ 胶囊,总重量为 810mg。

[0071]

原料	0.1mg 胶囊	0.25mg 胶囊	0.5mg 胶囊	1mg 胶囊
gimatecan	0.1mg	0.25mg	0.5mg	1mg
Gelucire™44/14	549.9mg	549.75mg	549.5mg	809mg

总计	550mg	550mg	550mg	810mg
----	-------	-------	-------	-------

[0072] 随后制备使用其他两亲载体替代 Gelucire™44/14 的其他组合物,保持赋形剂用量不变。

[0073] 各种组合物描述如下:

[0074]

原料 INN/ 商品名	化学名 / 化学组成	0. 1mg 胶囊	0. 25mg 胶囊	0. 5mg 胶囊
gimatecan	7-[(E)- 叔丁氧亚氨基甲基] 喜树碱	0. 1mg	0. 25mg	0. 5mg
Mygliol ® 810 N	椰子油的 C ₈ -C ₁₀ 级分的甘油三酯 (无色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Transcutol ®	二甘醇一乙醚 (无色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Tween™80	聚山梨醇酯 80 (黄色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Phosal ®	磷脂 / 前体脂质体 (淡黄色 / 粘性)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Cremophor ® RH40	氢化蓖麻油 POE40 (白色半固体)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Peceol ®	甘油酯 (甘油单油酸酯) (黄色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Maisine ® 35-1	甘油酯 (亚油酸甘油酯) (无色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Labrafil ® M 1944	不饱和聚糖基化甘油酯 (油基) (无色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Gelucire™ 50/13	PEG-32 甘油基硬脂酸酯	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Labrasol ®	不饱和聚糖基化甘油酯 (capril-caproil) (淡黄色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
Lauroglycol ® FCC	单月桂酸聚乙二醇 (无色)	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg

Solutol [®] H15	66012- 羟基硬脂酸聚乙二醇（发白的黄色糊状物）	549. 9mg	549. 75mg	549. 5mg
总计		550mg	550mg	550mg

[0075] 实施例 2

[0076] 将 548. 9g Gelucire[™]44/14 装载到熔化器中并在 55℃ 至 65℃ 的温度下使其达到熔点。

[0077] 在剧烈搅拌下向熔融物中先加入 1g BHT 或 BHA, 然后加入 0. 1ggimatecan, 直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0078] 将以此方式获得的混合物置于至少 55℃ 温度下搅拌至少 15 分钟 ; 之后使用分配注射器填充 0 形或双 0 形硬明胶胶囊, 直至每个单独的胶囊达到 550mg 的重量。

[0079] 之后将胶囊盖置于胶囊体上以将其封闭, 使用包含 50% 乙醇和水喷雾的封口系统将其密封, 然后在热空气中加热直至获得各含 0. 1mg 剂量的最终胶囊。

[0080] 以此方式获得的胶囊, 根据 USP/NF 描述的方法, 显示出 30 分钟后不少于 80% 的体外释放。

[0081] 使用相同的方法并按比例降低 Gelucire[™]44/14 的用量, 获得各种不同剂量的胶囊 (0. 1mg-0. 25mg-0. 5mg)。

[0082] 对于 1mg 胶囊, Gelucire[™]44/14 的用量增加至 809mg/ 胶囊, 总重量为 810mg。

[0083]

原料	0. 1mg 胶囊	0. 25mg 胶囊	0. 5mg 胶囊	1mg 胶囊
gimatecan	0. 1mg	0. 25mg	0. 5mg	1mg
Gelucire [™] 44/14	548. 9mg	548. 75mg	548. 5mg	808mg
BHT/BHA	1mg	1mg	1mg	1mg
总计	550mg	550mg	550mg	810mg

[0084] 实施例 3

[0085] 将 499. 9g Gelucire[™]50/13 装载到熔化器中并在 55℃ 至 65℃ 的温度下使其达到熔点。

[0086] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 0. 1g gimatecan, 直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0087] 仍在剧烈搅拌下, 向所得混合物中加入 5g 月桂基硫酸钠和 45g 聚乙二醇 1000 (之前已达到熔点)。

[0088] 将以此方式获得的混合物置于至少 55℃ 温度下搅拌至少 15 分钟 ; 之后使用分配注射器填充 0 形或双 0 形硬明胶胶囊, 直至每个单独的胶囊达到 600mg 的重量。

[0089] 之后将胶囊盖置于胶囊体上以将其封闭,使用包含 50%乙醇和水喷雾的封口系统将其密封,然后在热空气中加热直至获得最终胶囊。

[0090] 以此方式获得的胶囊,根据 USP/NF 描述的方法,显示出 30 分钟后不少于 80%的体外释放。

[0091] 使用相同的方法并按比例降低 Gelucire™50/13 的用量,获得各种不同剂量的胶囊 (0.1mg-0.25mg-0.5mg)。

[0092] 对于 1mg 胶囊, Gelucire™44/14 的用量增加至 809mg/ 胶囊,总重量为 810mg。

[0093]

原料	0.1mg 胶囊	0.25mg 胶囊	0.5mg 胶囊	1mg 胶囊
gimatecan	0.1mg	0.25mg	0.5mg	1mg
GeluciTe™50/13	549.9mg	549.75mg	549.5mg	759mg
月桂基硫酸钠	5mg	5mg	5mg	5mg
PEG1000	45mg	45mg	450mg	45mg
总计	600mg	600mg	600mg	810mg

[0094] 实施例 4

[0095] 将 500g Gelucire™44/14 和 39g Solutol ® HS 15 装载到熔化器中并在 55℃至 65℃的温度下使其达到熔点。

[0096] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 1g gimatecan,直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0097] 仍在剧烈搅拌下,向所得混合物中加入 5g 月桂基磺基琥珀酸钠和 5g 聚乙二醇 1000。

[0098] 将以此方式获得的混合物置于至少 55℃温度下搅拌至少 15 分钟;之后使用分配注射器填充 0 形或双 0 形硬明胶胶囊,直至每个单独的胶囊达到 550mg 的重量。

[0099] 之后将胶囊盖置于胶囊体上以将其封闭,使用包含 50%乙醇和水喷雾的封口系统将其密封,然后在热空气中加热直至获得最终胶囊。

[0100] 以此方式获得的胶囊,根据 USP/NF 描述的方法,显示出 45 分钟后不少于 75%的体外释放。

[0101] 实施例 5

[0102] 将 509.9g Gelucire™44/14 装载到熔化器中并在 55℃至 65℃的温度下使其达到熔点,向其中加入 5g 二甘醇一乙醚 (Transcutol ®)。

[0103] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 0.1g gimatecan,直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0104] 仍在剧烈搅拌下,向所得混合物中加入 5g Peceol ® 和 30gLabrasol ®。

[0105] 将以此方式获得的混合物置于至少 55℃温度下搅拌至少 15 分钟;之后使用分配注射器填充 0 形或双 0 形硬明胶胶囊,直至每个单独的胶囊达到 580mg 的重量。

[0106] 之后将胶囊盖置于胶囊体上以将其封闭,使用包含 50%乙醇和水喷雾的封口系统

将其密封,然后在热空气中加热直至获得最终胶囊。

[0107] 以此方式获得的胶囊显示出,在含有 900ml 0.1N 盐酸的溶出浴中,搅拌器以 50rpm 旋转,45 分钟后不少于 75% 的体外释放。

[0108] 实施例 6

[0109] 将 100g Gelucire™44/14 装载到混合器 / 熔化器中并在 55℃ 至 65℃ 的温度下使其达到熔点,连同 5g Solutol ® HS15。

[0110] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 0.5g gimatecan,直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0111] 仍在剧烈搅拌下,向所得混合物中加入 4g 十二烷基硫酸钠。

[0112] 将 499g 微晶纤维素连同另外 0.5g gimatecan 装载到制粒机 / 均化器中。进行适当的搅拌至少 15 分钟。

[0113] 将早先制备的熔融物加入含有微晶纤维素和 gimatecan 的制粒机中,整个混合,直至形成均匀颗粒。

[0114] 取出所得颗粒,归一化后装载至混合器,向其中加入大约 100g 微晶纤维素,0.5g 硬脂酸镁和 0.5g 胶体二氧化硅。

[0115] 将混合物混合 5 分钟后,最终混合物以 710mg/ 片的最终重量压片。以此方式获得的片剂,在模拟胃环境中进行溶出试验,表现出在 45 分钟后不少于 75% 的活性成分释放。

[0116] 实施例 7

[0117] 将 50g di Gelucire™50/14 装载到混合器 / 熔化器中并在 60℃ 至 65℃ 的温度下使其达到熔点。

[0118] 在剧烈搅拌下向熔融物中加入 0.5g gimatecan,直至获得均匀溶液 / 分散体。

[0119] 仍在剧烈搅拌下,向所得混合物中加入 4g 大豆卵磷脂。

[0120] 将 405g 乳糖一水合物连同另外 0.5g gimatecan 装载到制粒机 / 均化器中。进行适当的搅拌至少 15 分钟。

[0121] 将早先制备的熔融物加入含有乳糖和 gimatecan 的制粒机中,整个混合,直至形成均匀颗粒。

[0122] 取出所得颗粒,归一化后装载至混合器,向其中加入大约 174g 微晶纤维素,1g 硬脂酸镁和 25g 胶体二氧化硅。

[0123] 将混合物混合 5 分钟后,最终混合物以 660mg/ 片的最终重量压片。以此方式获得的片剂,在模拟胃环境中进行溶出试验,表现出在 45 分钟后不少于 80% 的活性成分释放。