



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103251599 A

(43) 申请公布日 2013.08.21

(21) 申请号 201310172671.1

(22) 申请日 2013.05.11

(71) 申请人 辽宁大学

地址 110136 辽宁省沈阳市沈北新区道义南
大街 58 号

(72) 发明人 陈烨 王洋

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 金春华

(51) Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂及其制备方法。由枸橼酸环苯替尼和药用赋形剂制成片剂,按重量百分比,含有枸橼酸环苯替尼 40%-65%,所述的药用赋形剂是崩解剂、填充剂和润滑剂;按重量百分比为,含有崩解剂 5%-25%,含有填充剂 20%-50%,含有润滑剂 0.5%-5%。本发明所提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂,8min 时即可达到完全释放。采用干法制粒,避免了制粒有机溶剂的使用,同时缩短了制粒时间,极大地提高了生产的安全性。本发明提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂,属四氢化萘酰胺类化合物,可用于治疗慢性髓性粒细胞白血病,以及胃肠道间质瘤等。

1. 一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,其特征在于:由枸橼酸环苯替尼和药用赋形剂制成片剂,按重量百分比,含有枸橼酸环苯替尼 40%-65%。

2. 根据权利要求 1 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,其特征在于:所述的药用赋形剂是崩解剂、填充剂和润滑剂;按重量百分比为,含有崩解剂 5%-25%,含有填充剂 20%-50%,含有润滑剂 0.5%-5%。

3. 根据权利要求 2 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,其特征在于:所述的崩解剂为交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、交联羟甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠的一种或两种以上的组合。

4. 根据权利要求 2 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,其特征在于:所述的填充剂为微晶纤维素或可压性淀粉的一种或两种的组合。

5. 根据权利要求 2 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,其特征在于:所述的润滑剂为二氧化硅、硬脂酸镁、滑石粉或聚乙二醇的一种或两种以上的组合。

6. 权利要求 2-5 中任一项所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,其特征在于步骤如下:

1) 按权利要求 2、3、4 或 5 所述的重量百分比,取枸橼酸环苯替尼,加入填充剂,内加部分润滑剂和内加部分崩解剂,混合均匀;

2) 干法制粒;

3) 外加剩余的润滑剂和外加剩余的崩解剂;

4) 压片。

7. 根据权利要求 6 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,其特征在于:内加部分崩解剂与外加剩余崩解剂的重量比为 1:0.3-3。

8. 根据权利要求 6 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,其特征在于:内加部分润滑剂与外加剩余润滑剂的重量比为 1:0.5-2。

9. 根据权利要求 6 所述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,其特征在于:步骤是 4) 中压片的压力为 3-10MPa。

一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,特别涉及一种快速释放药物的环苯替尼片剂及其制备方法。

背景技术

[0002] N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂,属四氢化萘酰胺类化合物,用于治疗慢性髓性粒细胞白血病,以及胃肠道间质瘤等。

[0003] 药物的释放快慢对药物的吸收、分布等均产生较大的影响,由此决定药物的起效快慢。目前国内药物的释放标准为45min释放80%,不能满足对不同类型患者的治疗要求,提高药物的释放速度可以通过制备不同的剂型来完成。因此研制如何提高药物的快速释放一直是本领域的技术人员研究的课题。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种组成简单,溶出迅速,溶出度高的含有枸橼酸环苯替尼的药物制剂。

[0005] 本发明的另一目的是提供一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法。

[0006] 本发明采用的技术方案是:一种快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,由枸橼酸环苯替尼和药用赋形剂制成片剂,按重量百分比,含有枸橼酸环苯替尼40%-65%。

[0007] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,所述的药用赋形剂是崩解剂、填充剂和润滑剂;按重量百分比为,含有崩解剂5%-25%,含有填充剂20%-50%,含有润滑剂0.5%-5%。

[0008] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,所述的崩解剂为交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、交联羟甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠的一种或两种以上的组合。

[0009] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,所述的填充剂为微晶纤维素或可压性淀粉的一种或两种的组合。

[0010] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂,所述的润滑剂为二氧化硅、硬脂酸镁、滑石粉或聚乙二醇的一种或两种以上的组合。

[0011] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,步骤如下:

[0012] 1)按上述的重量百分比,取枸橼酸环苯替尼,加入填充剂,内加部分润滑剂和内加部分崩解剂,混合均匀;

[0013] 2)干法制粒;

[0014] 3)外加剩余的润滑剂和外加剩余的崩解剂;

[0015] 4)压片。

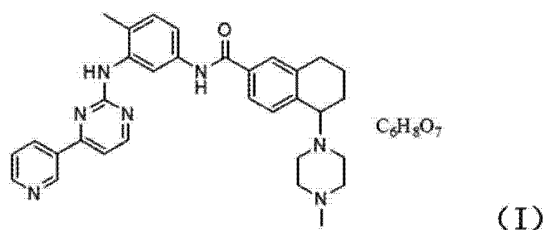
[0016] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,内加部分崩解剂与外加剩余崩解剂的重量比为1:0.3-3。

[0017] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,内加部分润滑剂与外加剩余润滑剂的重量比为 1:0.5-2。

[0018] 上述的快速释放枸橼酸环苯替尼的药物制剂的制备方法,步骤是 4)中压片的压力为 3-10MPa。

[0019] 本发明中,所述的枸橼酸环苯替尼的化学名称为:N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺枸橼酸,其结构式如(I)所示,属四氢化萘酰胺类化合物。

[0020]



[0021] 本发明的枸橼酸环苯替尼片剂,优选规格为 50mg/片和 100mg/片(枸橼酸环苯替尼)。

[0022] (一) 枸橼酸环苯替尼载药量对溶出的影响

溶出结果 (%)	
枸橼酸环苯替尼 (%)	8min
35.48%	76
39.82%	88
51.13%	91
65.04%	93
69.12%	77

[0023]

[0024] 结论:从实验可以看出,当枸橼酸环苯替尼所占比例超过 65% 时,调节辅料种类与用量均不能实现药物在 8min 时完全释放的目标。当然,无节制的增加辅料使用量也不适合,会带来以下两个缺点:1、增加生产成本;2、制剂体积过大,不利于吞服。当增加辅料用量,使枸橼酸环苯替尼所占比例不足 40% 时,所制备的片剂 8min 时的溶出度并没有显著好于枸橼酸环苯替尼所占比例为 40%~65% 的片剂 8min 时的溶出度,故将枸橼酸环苯替尼的比例定为 40%~65%。

[0025] (二) 崩解剂用量的对比试验及内加、外加和混合加的对比试验对溶出的影响

	溶出结果 (%)	
	交联聚维酮 ($W_{内}/W_{外}$)	8min
[0026]	4:0	73
	1:2	76
	1:3	89
	2:2	92
	3:1	91
	3:2	73
	0:4	59

[0027] 结论:当崩解剂比例少于5%时,无论怎么调节处方都无法实现8min时完全释放的目标。崩解剂既有内加又有外加,内外加比例为1:0.3~3,超出这个比例时8min时的溶出度降低明显。

[0028] (三) 不同填充剂的使用对溶出的影响

	溶出结果 (%)	
	填充剂	8min
[0029]	微晶纤维素 (33.83%)	91
	淀粉 (32.11%)	75
	糊精 (32.09%)	69

[0030] 试验结果显示,填充剂为不同的填充剂,微晶纤维素在流动性和吸水膨胀性较好,有利于片剂的崩解。本发明的研究人员也尝试了如淀粉,糊精等稀释剂,效果均不如微晶纤维素,大多不能实现8min时完全释放的目标。

[0031] (四) 润滑剂的对比试验及内加,外加,混合加入对溶出的影响

	溶出结果 (%)	
	润滑剂 ($W_{内}\%/W_{外}\%$)	8min
[0032]	2%:0	66
	0:2%	89
	1.13%:0.76%	91

[0033] 结论:本发明采用干法制粒,润滑剂采取内加法均没有能实现8min时完全释放,内外混合或外加法均可得到理想的释放效果;同时发明人通过大量的试验研究采用湿法制粒,均没有能实现8min时完全释放的目标。

[0034] (五) 本发明,采用干法制粒,当压力低于3MPa时,不能成颗粒,几乎全为细粉,当制粒压力高10MPa时,压制成片后溶出度下降,8min时的溶出度远低于85%。当制粒压力为3~10MPa时可以实现8min时完全释放的目标。

[0035] 本发明的有益效果是：本发明所提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂，8min 时即可达到完全释放。采用干法制粒，避免了制粒有机溶剂的使用，同时缩短了制粒时间，极大地提高了生产的安全性。本发明提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂，属四氢化萘酰胺类化合物，可用于治疗慢性髓性粒细胞白血病，以及胃肠道间质瘤等。

[0036] 本发明提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂，在体内外均可在细胞水平上抑制 bcr-abl 酪氨酸激酶，能选择性抑制 bcr-abl 阳性细胞系细胞、Ph 染色体阳性的慢性粒细胞白血病和急性粒细胞白血病。此外，枸橼酸环苯替尼的药物片剂还能抑制血小板衍化生长因子受体 (PDGFr)、干细胞因子 (SCF)，c-kit 受体的酪氨酸激酶，从而抑制有 PDGF 和 SCF 介导的细胞行为。

[0037] 本发明提供的枸橼酸环苯替尼的药物片剂，对人癌 (CML) 免疫缺陷性小鼠异体移植体内药效达到治愈的效果，肿瘤细胞完全被杀死，有效率达到 100%，无严重毒性发生。

具体实施方式

[0038] 以下实施例是对本发明的具体说明，不应对本发明的范围构成限制。

[0039] 实施例 1 枸橼酸环苯替尼的制备及药效学研究结果

[0040] (一) 枸橼酸环苯替尼的制备及结构确证

[0041] 将反应瓶加入 N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺 (5.33 克, 10 毫摩尔)，无水乙醇 200 毫升，枸橼酸 (1.01 克, 10.5 毫摩尔)，70℃ 下搅拌回流反应 0.5 小时后，冷却至室温，此时有固体析出，抽滤析出固体，并用乙醇 180 毫升搅拌重结晶。过滤，烘干得产物 N-{4-甲基-3-[(4-吡啶-3-基)嘧啶-2-氨基]苯基}-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-酰胺枸橼酸盐 5.94 克，即枸橼酸环苯替尼，产率 94.5%。

[0042] 分子式： $C_{32}H_{35}N_7O \cdot C_6H_8O_7$ 。

[0043] 熔点：191 ~ 193℃。

[0044] 1H -NMR(DMSO- d_6 , ppm)： δ 9.98 (s, 1H)；10.10 (s, 1H)；9.26 (s, 1H)；8.96 (s, 1H)，8.67 (d, J=3.6Hz, 1H)；8.50 (d, J=1.8Hz, 1H)；8.45 (m, 1H)；7.72 ~ 7.68 (m, 3H)；7.75 (q, J=6Hz, 1H)；7.47 (dd, J=8.4Hz, 1.8Hz, 1H)；7.42 (d, J=3.6Hz, 1H)；7.20 (d, J=8.4Hz, 1H)；3.92 (t, J=8.4Hz, 1H)；2.96 (s, 4H)，2.76 (m, 2H)，2.61 ~ 2.59 (m, 8H)，2.54 (s, 3H)，2.21 (s, 3H)，1.95 (m, 2H)，1.64 (m, 2H)。IR (KBr, cm^{-1})：3436, 2925, 2854, 1632, 1598, 1528, 1495, 1384, 1324, 1115, 803, 622。

[0045] (二) 枸橼酸环苯替尼对于各种癌细胞的生长抑制作用 (IC_{50} 测定方法)：

[0046] 肿瘤细胞经胰蛋白酶消化后，分散成单个细胞，并使其悬浮在含青霉素 (25U/ml) 和链霉素 (25 μ g/ml) 的 RPMI1640 培养基中。将细胞接种于 96 孔培养板 (Corning Incorporated)，在 37℃，含 5% CO_2 的空气，相对湿度 100% 条件下培养 24 小时后，弃去培养液，加入含一系列浓度受试样品的培养液，每一浓度设平行孔，培养 24 小时后，弃去含受试样品的培养液，加入常规培养液培养 48 小时后，弃去培养液，再代之以含噻唑蓝 (MTT, 美国 Sigma 公司产品) 培养液，MTT 终浓度为 0.5g / L，继续温育 4 小时后加二甲基亚砷溶解液，1 小时后紫色结晶完全溶解，在 SK601 型酶标仪 (日本国 Seikagaku 公司产品) 检测 570nm / 630nm 的光密度 (OD)。按下式计算受试样品对肿瘤细胞的半数生长抑制率：

[0047] $(T-T_0) / (C-T_0) \times 100\%$

[0048] 注 :C 表示对照组细胞的 OD 值

[0049] T 表示加受试样品组细胞的 OD 值

[0050] T_0 表示加受试样品时对照平板细胞的 OD 值

[0051] 受试样品对于各种癌细胞的抑制作用,结果见表 1。

[0052] 表 1 枸橼酸环苯替尼对肿瘤细胞的抑制作用

[0053]

癌症肿瘤	肿瘤细胞名称	IC50 (nmol · mL)
肺癌	A-549	521.2
	NCI-H460	236.1
肝癌	SMMC-7721	892.1
白血病	HL-60	148.7
	K562	68.0
	KU812	32.8
	P388	77.2
	MEG-01	13.8
	SUP-B15	33.8
	KASUMI-1	52.8
	T-47D	239.3
乳腺癌		
结肠癌	HCT-15	127.3
	HT-29	426.6
卵巢癌	OVCAR-3	239.1
胃癌	GIST882	356.1

[0054]

[0055] 实施例 2 ~ 4 快速释放枸橼酸环苯替尼片剂

[0056] (一) 配方如下 :

[0057]

		含量 mg/片 (重量百分含量%)		
组分		实施例 2	实施例 3	实施例 4
内加	枸橼酸环苯替尼	136 (51.13)	136 (56.67)	136 (46.58)
	微晶纤维素 PH301	90.00 (33.83)	70.00 (29.17)	110.00 (37.67)
	交联聚维酮 Kollidon CL	10.00(3.76)	18.00 (7.50)	10.00 (3.42)
	二氧化硅	1.00 (0.38)	1.00 (0.42)	1.50 (0.51)
	硬脂酸镁	2.00 (0.75)	1.00 (0.42)	2.00 (0.68)
外加	交联聚维酮 Kollidon CL	25.00 (9.40)	12.00 (5.00)	30.00 (10.27)
	二氧化硅	1.00 (0.38)	1.00 (0.42)	1.00 (0.34)
	硬脂酸镁	1.00 (0.38)	1.00 (0.42)	1.50 (0.51)
理论片重		266.00 (100.00)	240.00 (100.00)	292.00 (100.00)

[0058] (二) 制备方法如下：

[0059] 1) 枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和交联聚维酮过 60 目筛备用；

[0060] 2) 称取枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和内加部分的交联聚维酮混合均匀；

[0061] 3) 称取内加部分的二氧化硅和硬脂酸镁，混合均匀；

[0062] 4) 干法制粒机制粒，压力 5MPa；

[0063] 5) 按处方比例加入外加部分的交联聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁，混合均匀；

[0064] 6) 压制成片，硬度 6 ~ 8Kg/cm²。

[0065] 实施例 5 快速释放枸橼酸环苯替尼片剂

[0066] (一) 配方如下：

[0067]

		组分	含量 mg/片 (重量百分含量%)
内加		枸橼酸环苯替尼	136 (51.13)
		微晶纤维素 PH301	90.00 (33.83)
		交联聚维酮 Kollidon CL	10.00(3.76)
		聚乙二醇 6000	1.00 (0.38)
		滑石粉	2.00 (0.75)
[0068] 外加		交联聚维酮 Kollidon CL	25.00 (9.40)
		滑石粉	1.00 (0.38)
		聚乙二醇 6000	1.00 (0.38)
理论片重			266.00 (100.00)

[0069] (二) 制备方法如下：

[0070] 1) 枸橼酸环苯替尼过 200 目筛；

[0071] 2) 称取枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和内加部分的交联聚维酮，混合均匀；

[0072] 3) 称取内加部分的滑石粉和聚乙二醇 6000，混合均匀；

- [0073] 4) 干法制粒机制粒, 压力 5MPa ;
- [0074] 5) 按处方比例加入外加部分的交联聚维酮、滑石粉和聚乙二醇 6000, 混合均匀 ;
- [0075] 6) 压制成片, 硬度 $6 \sim 8\text{Kg/cm}^2$ 。
- [0076] 实施例 6
- [0077] 将实施例 5 所得的片剂用欧巴代包衣。
- [0078] 实施例 7 快速释放枸橼酸环苯替尼片剂
- [0079] (一) 配方如下

	组分		含量 mg/片 (重量百分含量%)
	内加	枸橼酸环苯替尼	68.00 (47.89)
[0080]		微晶纤维素 PH301	50.00 (35.21)
		交联聚维酮 Kollidon CL	10.00 (7.04)
		二氧化硅	1.00 (0.70)
		硬脂酸镁	1.00 (0.70)
		交联聚维酮 Kollidon CL	10.00 (7.04)
	外加	二氧化硅	1.00 (0.70)
		硬脂酸镁	1.00 (0.70)
		理论片重	142.00 (100.00)

- [0081] (二) 制备方法如下 :
- [0082] 1) 枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和交联聚维酮过 60 目筛备用 ;
- [0083] 2) 称取枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和内加部分的交联聚维酮混合均匀 ;
- [0084] 3) 称取内加部分的二氧化硅和硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- [0085] 4) 干法制粒机制粒, 压力 5MPa ;
- [0086] 5) 按处方比例加入外加部分的交联聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- [0087] 6) 压制成片, 硬度 $6 \sim 8\text{Kg/cm}^2$ 。
- [0088] 实施例 8 快速释放枸橼酸环苯替尼片剂
- [0089] (一) 配方同实施例 7
- [0090] (二) 制备方法如下 :
- [0091] 1) 枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和交联聚维酮过 60 目筛备用 ;
- [0092] 2) 称取枸橼酸环苯替尼、微晶纤维素和内加部分的交联聚维酮混合均匀 ;
- [0093] 3) 称取内加部分的二氧化硅和硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- [0094] 4) 干法制粒机制粒, 压力 7MPa ;
- [0095] 5) 按处方比例加入外加部分的交联聚维酮、二氧化硅和硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- [0096] 6) 压制成片, 硬度 $8 \sim 10\text{Kg/cm}^2$ 。
- [0097] 实施例 9
- [0098] 将实施例 7 所得的片剂用欧巴代包衣。
- [0099] 按照中国药典 2010 年版附录 XC 溶出度测定第二法 (浆法) 50rpm, 以 1000ml 0.1M HCL 为溶出介质, 37℃, 在 8min、15min 和 30min 取点测定溶出度。实施例和对比例的结果如

下：

		溶出结果 (%)		
		8min	15min	30min
[0100]	实施例 2	91±2.6	98±1.7	99±2.2
	实施例 3	90±1.3	99±1.5	99±1.6
	实施例 4	92±2.3	98±1.4	99±1.5
	实施例 5	93±3.2	98±1.7	99±1.3
	实施例 6	89±2.8	98±2.6	99±2.5
	实施例 7	92±2.5	98±1.5	99±1.9
[0101]	实施例 8	90±2.2	98±1.4	99±1.3
	实施例 9	88±3.1	98±2.4	99±2.3

[0102] 由上述溶出度测定结果可以看到,本发明技术方案制备的枸橼酸环苯替尼片剂(实施例 2-9),在 8min 时即实现了接近 90% 的释放。