

药物组合物及其用途

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种药物组合物及其用途。

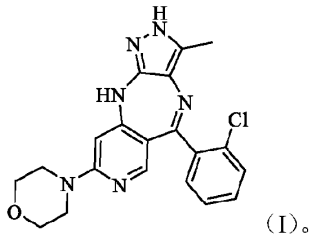
背景技术

WO2018108079A1 公开了如式 (I) 所示的化合物，该化合物是一种全新机制的激酶谱选择性聚焦型多靶点小分子激酶抑制剂，可作用于包括 FGFR1-3、KDR、Aurora A/B 以及 JAK 等在内的多个靶点，显示出良好的抗肿瘤效果。

目前，尚未有文献对该化合物的制剂进行研究报道，因此，为满足临床需求，发明人还需要对原料药的物理、化学特点进行研究，以期望得到稳定的可药用的药物制剂。

发明内容

本发明研究了如下一种药物组合物，包含 1wt%-70wt%的活性成分，所述活性成分为式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体，以及至少一种药用辅料；



在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中所述药用辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂或润滑剂。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中，所述药用辅料还包括助流剂。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中含有 1wt%-30wt%的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体；10wt%-90wt%的填充剂；0.1wt%-10wt%的粘合剂；1wt%-10wt%的崩解剂；0.1wt%-2wt%的润滑剂。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中还含有 0.1wt%-2wt%的助流剂；

优选地，本发明所述的药物组合物中含有 1wt%-20wt%的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体；80wt%-90wt%的填充剂；2wt%-5wt%的粘合剂；2wt%-8wt%的崩解剂；0.6wt%-1wt%的润滑剂。

优选地，本发明所述的药物组合物中含有 1wt%-10wt%的式 (I) 化合物或其药学上可接

受的盐、晶型、异构体；80wt%-90wt%的填充剂；2wt%-5wt%的粘合剂；2wt%-8wt%的崩解剂；0.6wt%-1wt%的润滑剂。

优选地，本发明所述的药物组合物中还含有 0.5wt%-1wt%的助流剂。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中含有 1wt%-10wt%的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体。

优选地，本发明的药物组合物中含有 1wt%-5wt%、2wt%-5wt%或 2.5wt%-5wt%的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，所述填充剂选自：一水乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、碳酸钙、磷酸氢钙中的一种或几种。

优选地，所述填充剂选自一水乳糖和微晶纤维素。

优选地，所述一水乳糖的型号为一水乳糖 200M。

优选地，所述微晶纤维素的型号为微晶纤维素 101。

在一些实施方式中，所述一水乳糖与微晶纤维素的质量比为 1: (0.1~5)。

优选地，所述一水乳糖与微晶纤维素的质量比为 1: (0.2~2)。

更优选地，所述一水乳糖与微晶纤维素的质量比为 1: 0.2。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，所述粘合剂选自：聚维酮、羟丙纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲纤维素钠中的一种或几种。

优选地，所述粘合剂选自聚维酮。

优选地，所述聚维酮的型号为聚维酮 K30、聚维酮 K90。

优选地，所述羟丙纤维素的型号为羟丙纤维素 EXF。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，所述崩解剂选自：羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种；优选地，所述崩解剂选自羧甲淀粉钠。

优选地，所述交联聚维酮的型号为交联聚维酮 XL-10。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，所述润滑剂选自：硬脂酸镁、硬脂富马酸钠。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，所述助流剂选自：胶态二氧化硅、滑石粉。

在一些实施方式中，本发明的药物组合物中，可根据实际情况加入润湿剂：水。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} < 60\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分

布范围 $D_{90} < 59.7\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} \leq 50.4\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} \leq 59\mu\text{m}$ ，例如， $D_{90} \leq 58\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 57\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 56\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 55\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 54\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 53\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 52\mu\text{m}$ ， $D_{90} \leq 51\mu\text{m}$ ；包括但不限于： $0\mu\text{m} < D_{90} \leq 59\mu\text{m}$ ； $18\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 55\mu\text{m}$ ； $18.1\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 55\mu\text{m}$ ； $18\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 51\mu\text{m}$ ； $18.1\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 51\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $10\mu\text{m} < D_{90} < 60\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $18.1\mu\text{m} \leq D_{90} < 59.7\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $18\mu\text{m} \leq D_{90} < 60\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $18.1\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 50.4\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $18\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $20\mu\text{m} \leq D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ 。

在一些实施方式中，本发明所述的药物组合物中，式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的含量是 1-20mg。1-20mg 包括 1-20 之间的任意数值，例如 1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg、15.5mg、16mg、16.5mg、17mg、17.5mg、18mg、18.5mg、19mg、19.5mg、20mg。

在一些实施方式中，本发明还提供一种药物制剂，所述药物制剂由任一项上述的药物组合物制备而成。

在一些实施方式中，本发明提供的药物制剂为片剂。

在一些实施方式中，本发明还提供一种药盒，包含所述的药物制剂，以及使用说明书。

在一些实施方式中，本发明还提供任一项所述的药物组合物或所述的药物制剂在制备治

疗癌症的药物中的用途。

在一些实施方式中，所述癌症包括胆管癌、头颈癌、肝癌、结直肠癌、骨肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、胃癌、尿路上皮癌、肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、腹膜癌、肾癌、B 细胞恶性肿瘤、口腔癌、鼻咽癌。

本发明的药物组合物或制剂采用湿法制粒的方法进行制备。

在一些实施方式中，湿法制粒的步骤包括：

将填充剂与崩解剂及活性成分预混合，然后与粘合剂进行湿法制粒，干燥，得到干整粒。

在一些实施方式中，在湿法制粒步骤之后还包括终混的步骤，即将得到的干整粒与润滑剂与助流剂进行混合。

本发明所述的“D90”是指一个样品的累计粒度分布数达到 90%时所对应的粒径值。

本发明所述的“wt%”是指质量（重量）百分比。

附图说明

图 1 为可压性评价中片剂表面光滑完整，可压性良好的示例图；

图 2 为可压性评价中粘冲的片剂示例图。

本发明的有益效果

通过研究，本发明开发出一种药物组合物，可制备成最终剂型，如片剂、胶囊、颗粒等。该药物组合物在制备成片剂时，相对于其他药物组合方式，具有良好的可压性同时具有良好的溶出度，以及具有良好的颗粒流动性。

更进一步，通过各组分的选择以及各组分含量的控制，得到具有更优溶出度、更优颗粒流动性和更优脆碎度的，稳定的可药用的药物制剂。

与此同时，本发明通过控制活性成分的粒径保持在一个合适的范围，避免不合适粒径对药物溶出度产生影响，进而避免对药物生物利用度的影响。进一步地，本发明对于活性成分粒径的控制，还可以避免相同的处方工艺生产出的不同批次药物溶出不一致问题，保证制剂过程中药物能够溶出稳定，批次间重现性良好。研究发现在通过控制活性成分的 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ，得到的药物批次间差异小，药物溶出稳定，批次间重现性好，产品质量优。

具体实施方式

为使本发明的目的、技术方案、及优点更加清楚明白，以下对本发明进一步详细说明。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属

于本发明保护的范围。

实施例和对比例

按照表 1 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物气流粉碎至粒径 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ，填充剂一水乳糖 200M、微晶纤维素 101、玉米淀粉、甘露醇 160C 过筛处理，初混时将活性成分先与部分的一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖 200M、其他填充剂、低取代羟丙基纤维素混合均匀，聚维酮 K30 与水配成溶液喷雾加入进行制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 1

组分		实施例 1		实施例 2		对比例 1	
		处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%
活性成分	式 (I) 化合物	5	2.5	5	2.5	5	2.5
填充剂	一水乳糖 200M	149	74.5	149	74.5	149	74.5
	微晶纤维素 101	30	15	/	/	/	/
	玉米淀粉	/	/	30	15	/	/
	甘露醇 160C	/	/	/	/	30	15
粘合剂	聚维酮 K30	10	5	10	5	10	5
崩解剂	低取代羟丙基纤维素	4	2	4	2	4	2
助流剂	胶态二氧化硅	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润湿剂	水	适量	/	适量	/	适量	/
总计		200.0	100	200.0	100	200.0	100

按照表 2 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物气流粉碎至粒径 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ，将填充剂一水乳糖 200M、微晶纤维素 101、完全预胶化淀粉过筛处理，初混时将活性成分与填充剂一水乳糖（或完全预胶化淀粉）、微晶纤维素 101、羧甲淀粉钠充分混合，聚维酮 K30 与水配成溶液加入进行制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 2

组分		实施例 3		对比例 2	
		处方值/mg	比例/wt%	处方值/mg	比例/wt%
活性成分	式 (I) 化合物	12	5%	12	5%
填充剂	完全预胶化淀粉	--	--	139.2	58%
	微晶纤维素 101	74.4	31%	74.4	31%
	一水乳糖 200M	139.2	58%	--	--

崩解剂	羧甲淀粉钠	4.8	2%	4.8	2%
粘合剂	聚维酮 K30	7.2	3%	7.2	3%
助流剂	胶态二氧化硅	1.2	0.5%	1.2	0.5%
润滑剂	硬脂酸镁	1.2	0.5%	1.2	0.5%
润湿剂	水	适量	/	适量	/
总计		240	100	240	100

按照表 3 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物气流粉碎至粒径 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ，填充剂一水乳糖 200M、微晶纤维素 101 过筛处理，初混时将活性成分先与部分的一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖、微晶纤维素 101、羧甲淀粉钠混合均匀，聚维酮 K30 与水配成溶液喷雾加入进行制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 3

组分		实施例 4		实施例 5		实施例 6		实施例 7	
		处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%
活性成分	式 (I) 化合物	5	2.5	5	2.5	5	2.5	5	2.5
填充剂	一水乳糖 200M	90	45.0	60	30.0	149	74.5	134	67
	微晶纤维素 101	89	44.5	119	59.5	30	15	45	22.5
粘合剂	聚维酮 K30	6	3	6	3	6	3	6	3
崩解剂	羧甲淀粉钠	8	4	8	4	8	4	8	4
助流剂	胶态二氧化硅	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润湿剂	水	适量	/	适量	/	适量	/	适量	/
总计		200.0	100	200.0	100	200.0	100	200.0	100

按照表 4 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物气流粉碎至粒径 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ ，一水乳糖 200M、微晶纤维素 101、羟丙纤维素 EXF 过筛，初混时将活性成分先与部分的一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖 200M、微晶纤维素 101、交联聚维酮 XL-10 混合均匀，羟丙纤维素 EXF 为粘合剂时干粉内加混合，聚维酮 K30 为粘合剂时与水配成溶液加入进行湿法制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀，采用压片机压成片剂。

表 4

组分		实施例 8		实施例 9	
		处方值/mg	比例/wt%	处方值/mg	比例/wt%
活性成分	式 (I) 化合物	5	2.5	5	2.5
填充剂	一水乳糖 200M	149	74.5	149	74.5
	微晶纤维素 101	30	15	30	15
粘合剂	聚维酮 K30	10	5	/	/
	羟丙纤维素 EXF	/	/	10	5
崩解剂	交联聚维酮 XL-10	4	2	4	2
助流剂	胶态二氧化硅	1	0.5	1	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	1	0.5	1	0.5
润湿剂	水	适量	/	适量	/
总计		200.0	100	200.0	100

按照表 5 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物气流粉碎至粒径 D90≤50μm，一水乳糖 200M、微晶纤维素 101 过筛，初混时将活性成分先与部分的一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖 200M、微晶纤维素 101 混合均匀，崩解剂羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮 XL-10 则分别加入混合均匀，聚维酮 K30 与水配成溶液加入进行湿法制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 5

组分		实施例 10		实施例 11		实施例 12	
		处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%	处方值 /mg	比例 /wt%
活性成分	式 (I) 化合物	5	2.5	5	2.5	5	2.5
填充剂	一水乳糖 200M	149	74.5	149	74.5	149	74.5
	微晶纤维素 101	30	15	30	15	30	15
粘合剂	聚维酮 K30	6	3	6	3	6	3
崩解剂	羧甲淀粉钠	8	4	/	/	/	/
	低取代羟丙基纤维素	/	/	8	4	/	/
	交联聚维酮 XL-10	/	/	/	/	8	4
助流剂	胶态二氧化硅	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	1	0.5	1	0.5	1	0.5
润湿剂	水	适量	/	适量	/	适量	/
总计		200.0	100	200.0	100	200.0	100

按照表 6 的处方比例，将活性成分气流粉碎至粒径 D90≤50μm，填充剂一水乳糖

200M、微晶纤维素 101 过筛，初混时将活性成分先与部分一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖、微晶纤维素 101、羧甲基纤维素钠混合均匀，聚维酮 K30 与水配成溶液加入进行湿法制粒，烘箱干燥后整粒，终混时加入胶态二氧化硅和/或硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 6

组分		实施例 13		对比例 3		实施例 14		对比例 4	
		处方值/mg	比例/wt%	处方值/mg	比例/wt%	处方值/mg	比例/wt%	处方值/mg	比例/wt%
活性成分	式 (I) 化合物	6	2.5	6	2.50	6	2.50	6	2.50
填充剂	一水乳糖 200M	178.08	74.2	178.08	74.20	178.08	74.20	178.08	74.20
	微晶纤维素 101	36	15	36	15.00	36	15.00	36	15.00
粘合剂	聚维酮 K30	7.2	3	7.2	3.00	7.2	3.00	7.2	3.00
崩解剂	羧甲淀粉钠	9.6	4	9.6	4.00	9.6	4.00	9.6	4.00
助流剂	胶态二氧化硅	1.2	0.5	1.2	0.50	/	/	/	/
润滑剂	硬脂酸镁	1.92	0.8	/	/	1.92	0.80	/	/
润湿剂	水	适量	/	适量	/	适量	/	适量	/

实验例 1：可压性比较

实施例 1-14 和对比例 1-4 在片剂的制备过程中，观察其进行压片的过程，评估其可压性，若压成片剂易于成型，在适度的压力作用下即可压成适宜硬度，片剂表面光滑完整，则可压性良好，如图 1 所示；若压片过程中出现松片、裂片、粘冲、涩冲等问题，则可压性不佳。结果如表 7 所示：

表 7

考察项目	实施例 1-14	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
可压性	良好	涩冲	无法成型	粘冲	粘冲

粘冲：是指压片时片剂表面细粉被冲头和冲模黏附，致使片面不光、不平有凹痕的现象，如图 2 所示。

涩冲：即压片机在运行时，上下冲不能正常运动。

实验例 2：溶出度比较

溶出实验：根据溶出度与释放度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法，

USP<711>），对实施例 1-13 的片剂进行溶出度测定，使用 900 ml 溶出介质（取二水合磷酸二氢钠 7.8 g，加水溶解并稀释至 1000 ml，用 1mol/L 氢氧化钠溶液或 10%稀磷酸调 pH 至 4.50 ±0.05，加十二烷基硫酸钠 0.5g，搅拌使溶解），在 37.0±0.5 °C下以每分钟 50 转的桨速进行溶出实验。

放样条件（0 天）的溶出度比较，如表 8 所示：

表 8

实施例	溶出度/%					
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
实施例 1	38.6	64.3	76.1	88.2	92.0	94.1
实施例 2	25.0	48.0	62.5	79.8	84.6	85.2
实施例 3	45.7	64.9	74.5	87	91.4	94.1
实施例 4	52.5	69.6	77.7	88.7	92.4	93.8
实施例 5	51.1	67.6	76.0	87.0	90.7	92.8
实施例 6	49.6	69.1	76.9	84.1	85.6	86.0
实施例 7	53.3	71.4	78.9	86.0	88.1	88.0
实施例 8	41.2	63.5	75.4	87.3	91.6	93.7
实施例 9	23.0	46.2	61.7	79.4	86.0	88.6
实施例 10	49.7	69.2	77.7	87.0	89.7	90.9
实施例 11	47.8	68.8	78.4	89.8	92.8	94.3
实施例 12	37.2	59.0	71.5	84.7	87.8	89.9
实施例 13	51.2	73.8	82.8	91.9	95.5	95.6

放样条件（60℃10 天）的溶出度比较，如表 9 所示：

表 9

实施例	溶出度/%					
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
实施例 6	39.6	60.7	69.9	80.5	84.2	86.1
实施例 7	42.0	60.5	70.0	81.3	85.0	86.2

由溶出结果可知，本发明实施例 1-13 的片剂放样 0 天，溶出迅速，在 45min 时均能达到 80%以上的溶出；同时，本发明的片剂在 60℃10 天也能保持良好的溶出。

实验例 3：休止角、卡尔系数测试

卡尔系数、休止角通过粉体综合特性测试仪测定。

休止角：将粉体堆积层的自由斜面在静止的平衡状态下，与水平面形成的最大夹角。

卡尔系数：1、松密度：将粉体填充于测量容器中，不施加任何外力作用下所测得的密

度为松密度 ρ_0 ；2、振实密度：施加一定的外力，粉体在振动作用下使其自由堆积的物料不断被振实，随着振荡次数的不断变化而变化，最终振荡体积不再发生变化时表明物料被填充到最紧密的状态，振实密度 ρ_f ；3、卡尔系数： $C=(\rho_f-\rho_0)/\rho_f$ 。

测试结果如表 10 所示：

表 10

考察项目	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 10	实施例 11	实施例 12
卡尔系数 (%)	17.39	15.91	17.02	20.41	18.87	22.22	24.07
休止角	38°	37°	38°	40°	37°	38°	39°

由表 10 的结果可知，本发明的片剂具有良好的颗粒流动性。

实施例 15-1 至 15-8

按照表 11 中实施例 15 的处方比例，将活性成分式 (I) 化合物分别制成如下表 12 的粒径，然后按照如下步骤，将一水乳糖 200M、微晶纤维素 101 过筛，初混时将式 (I) 化合物先与部分的一水乳糖 200M 充分混合，再加入剩余一水乳糖 200M、微晶纤维素 101、羧甲淀粉钠混合均匀，聚维酮 K30 与水配成溶液加入进行湿法制粒，烘箱干燥后整粒，终混时胶态二氧化硅、硬脂酸镁与颗粒过筛，混合均匀后，采用压片机压成片剂。

表 11

组分		实施例 15	
		处方/mg	比例/wt%
活性成分	式 (I) 化合物	4	2.5
填充剂	一水乳糖 200M	118.72	74.2
	微晶纤维素 101	24	15
粘合剂	聚维酮 K30	4.8	3
崩解剂	羧甲淀粉钠	6.4	4
助流剂	胶态二氧化硅	0.8	0.5
润滑剂	硬脂酸镁	1.28	0.8
润湿剂	水	适量	/
总计		200	100

表 12

式 (I) 化合物	实施例 15-1	实施例 15-2	实施例 15-3	实施例 15-4	实施例 15-5	实施例 15-6	实施例 15-7	实施例 15-8
粒径 D90/ μm	28.9	23	18.1	21.1	34.6	39.8	50.4	59.7

溶出实验

根据溶出度与释放度测定法(中国药典 2015 年版四部通则 0931 第二法，USP<711>)，对实施例 15-1 至 15-8 进行溶出度测定，使用 900 ml 溶出介质（取二水合磷酸二氢钠 7.8 g，加水溶解并稀释至 1000 ml，用 1mol/L 氢氧化钠溶液或 10%稀磷酸调 pH 至 4.50±0.05，加十二烷基硫酸钠 1.0g，搅拌使溶解），在 37.0±0.5 °C下以每分钟 75 转的桨速进行溶出实验。

表12

实施例	溶出度/% ²						相似因子 <i>f</i> ₂
	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	
实施例 15-1	63.6	86.5	91.3	95.3	96.4	97.0	参比
实施例 15-2	71	89	94	98	98	98	71.2
实施例 15-3	74.6	93.0	96.6	99.1	99.3	99.6	60.6
实施例 15-4	71.8	87.8	92.3	95.5	96.7	96.8	72.4
实施例 15-5	58.6	76.2	82.5	89.6	91.7	92.6	58.0
实施例 15-6	62.0	75.8	81.2	87.8	90.1	91.4	55.8
实施例 15-7	67.7	81.7	87.2	93.9	95.3	96.0	73.8
实施例 15-8	42.0	57.2	65.6	77.2	82.8	85.9	34.0

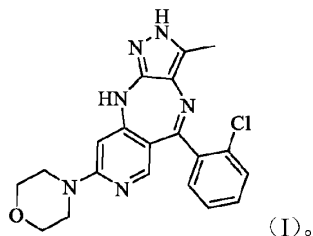
结果表明，实施例 15-2 至 15-7 的片剂，式（I）化合物的溶出速度较快，在 45min 溶出达到 90%以上，且溶出相似因子 *f*₂ 大于 50，证明批次间溶出基本一致。而实施例 15-8 的片剂溶出速度相对较慢，在 45min 溶出仅 82.8%，相似因子 *f*₂ 小于 50，表明批次间溶出不一致。

脆碎度：参考中国药典 2015 年版四部通则 0923 片剂脆碎度检查法。

以上所述仅为本发明的较佳实施例而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本发明保护的范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包含 1wt%-70wt% 的活性成分，所述活性成分为式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体，以及至少一种药用辅料；



2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述药用辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂或润滑剂。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物，其特征在于，所述药用辅料还包括助流剂。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，

含有 1wt%-30wt% 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体；10wt%-90wt% 的填充剂；0.1wt%-10wt% 的粘合剂；1wt%-10wt% 的崩解剂；0.1wt%-2wt% 的润滑剂；0.1wt%-2wt% 的助流剂；

优选地，含有 1wt%-10wt% 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体；80wt%-90wt% 的填充剂；2wt%-5wt% 的粘合剂；2wt%-8wt% 的崩解剂；0.6wt%-1wt% 的润滑剂；0.5wt%-1wt% 的助流剂。

5. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述填充剂选自：一水乳糖、微晶纤维素、玉米淀粉、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、碳酸钙、磷酸氢钙中的一种或几种；优选地，所述填充剂选自一水乳糖和微晶纤维素。

6. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述粘合剂选自：聚维酮、羟丙纤维素、甲基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或几种；优选地，所述粘合剂选自聚维酮。

7. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述崩解剂选自：羧甲淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种；优选地，所述崩解剂选自羧甲淀粉钠。

8. 根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于，所述润滑剂选自：硬脂酸镁、硬脂富马酸钠；所述助流剂选自：胶态二氧化硅、滑石粉。

9. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} < 60\mu\text{m}$ ；优选地， $D_{90} \leq 58\mu\text{m}$ 。

10. 根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于，所述式 (I) 化合物或其药学上

可接受的盐、晶型、异构体的粒径分布范围 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的药物组合物，其特征在于，所述式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、晶型、异构体的含量是 1-20mg。

12. 一种药物制剂，其特征在于，所述药物制剂由权利要求 1-11 任一项所述的药物组合物制备而成。

13. 如权利要求 12 所述的药物制剂，其特征在于，所述药物制剂为片剂。

14. 一种药盒，其特征在于，包含权利要求 12 所述的药物制剂，以及使用说明书。

15. 根据权利要求 1-11 任一项所述的药物组合物或权利要求 12 所述的药物制剂在制备治疗癌症的药物中的用途。

16. 根据权利要求 15 所述的用途，其特征在于，所述癌症包括胆管癌、头颈癌、肝癌、结直肠癌、骨肉瘤、膀胱癌、前列腺癌、胃癌、尿路上皮癌、肺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、甲状腺癌、卵巢癌、腹膜癌、肾癌、B 细胞恶性肿瘤、口腔癌、鼻咽癌。

17. 一种如权利要求 1-11 任一项所述药物组合物或权利要求 12 或 13 所述的药物制剂的制备方法，其特征在于，采用湿法制粒的方法进行制备。