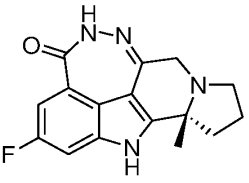
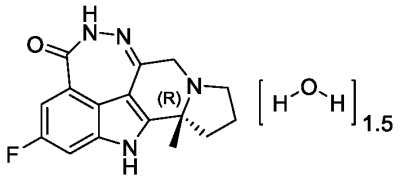
一种 PARP 抑制剂微丸制剂及其制备工艺

技术领域

本披露属于药物领域，涉及了一种 PARP 抑制剂微丸制剂及其制备方法，具体涉及(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮及其药学可接受的盐或水合物的微丸制剂及其制备方法。

背景技术

二磷酸腺苷核糖多聚酶(Poly(ADP-Ribose) Polymerase，PARP)是一类具有重要生理功能的蛋白酶。存在于真核细胞的核中。PARP 家族包含多种 PARP 酶，其中较为重要的是 PARP-1。一方面，PARP-1 是丰富的 DNA 缺口敏感的蛋白酶，该分子一旦结合到 DNA 缺口，便激活 PARP 将 NAD+切割为烟酰胺和 ADP-核糖并将后者聚合到包括组蛋白，转录因子和 PARP 本身的核受体蛋白上。二磷酸腺苷核糖多聚化对 DNA 修复和基因组稳定性起着重要作用。另一方面，氧化压力诱导的 PARP 过激活消耗了 NAD+，随之又消耗了 ATP,累积造成细胞功能失调或坏死。这种细胞内的自杀机制蕴涵在许多疾病的病理机制中，如中风、心肌梗死、糖尿病、糖尿病相关的心血管功能失调、休克、创伤性中枢神经系统损伤、关节炎、肠炎、过敏性脑脊髓炎和各种其他形式的炎症。PARP 作为恶性肿瘤治疗的靶标引起了世界范围的广泛关注。奥拉帕尼(Olabprib)是全球第一个 PARP 抑制剂，该药物已经在欧洲和美国上市。

WO2013/097225A1 公开了作为聚(ADP-核糖基)转移酶(PARPs)抑制剂，并具体公开了化合物，即(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮，该化合物是一种聚二磷酸腺苷(ADP)核糖聚合酶(PARP)的抑制剂，其对 PARP-1/2 具有高选择性，并能有效抑制具有 BRCA1/2 突变或其它 HR 缺陷的细胞系的增殖。WO2017/032289A1 公开了(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，其具有如下结构：，该倍半水合物具有优良的化学稳定性，被称为 Pamiparib。临床前研究表明 Pamiparib 与奥拉帕尼和美国 FDA 进入临床 III 期的其他 PARP 抑制剂(比如 Veliparib)相比安全性和有效性有显著优势：具有更强的 DNA 捕获活性；在 BRCA 变异的体外异种移植模型的实验中，Pamiparib 比奥拉帕尼的活性强约 16 倍；且具有较好的 PARP1/2 选择性，啮齿类动物对 Pamiparib 有很好的耐受性并有约 10

倍的治疗窗；此外，该药物没有 CYP 抑制活性并表现出较强的联合用药活性和优异的药物代谢动力学性质：具有卓越的 DMPK 性质和显著的脑渗透性。

然而，Pamiparib 的流动性较差，在制剂生产过程中，难以直接灌装生产。因此，需要开发出克服 Pamiparib 流动性差而且适合大规模生产的制剂。

发明内容

为了克服 Pamiparib 原料药在制备制剂时所遇到的理化性质方面的不足，发明人在 Pamiparib 制剂开发方面进行了大量的尝试，并发现，将 Pamiparib 开发为微丸制剂，成功地降低了原料药在制剂方面的难度，提高了产品的流动性和稳定性，使得大批量商业生产成为可能，便于运输和贮藏，制备工艺简便，对设备无特殊要求，并且最终获得的成品稳定性良好，适合规模化生产。此外，发明人意料不到地发现，将所制备的微丸与一定量的润滑剂如滑石粉混合，有效地降低了微丸之间的静电作用，从而能够工业化生产微丸制剂。

因此，本发明的发明人在将 Pamiparib 制备为微丸后，成功地改善了原料药粉末的流动性；而且将微丸与润滑剂如滑石粉混合后，防止了微丸之间产生的静电作用，从而有利于胶囊剂的封装。

在此基础上，发明人还通过大量创造性实验研究发现，原料药 Pamiparib 的 D_{90} 对最终产品的质量属性有一定的影响，作为意外的惊喜，当 D_{90} 小于 30μm 时，能获得理想质量属性的终产品。

本发明涉及一种 PARP 抑制剂微丸组合物及其制备方法；使用微丸组合物制备的制剂；以及使用微丸组合物及其制剂用于治疗/预防与 PARP 相关的疾病或病症的用途。

第一方面，本发明涉及一种 PARP 抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：微丸和任选的外加赋形剂，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含药层以及(3)任选的保护层；所述的含药层包含(a)活性成分和(b)粘合剂；当所述组合物包含保护层时，所述的保护层包含(c)包衣材料；所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物。

在一些实施方式中，本发明涉及一种 PARP 抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：微丸和任选的外加赋形剂，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含药层；所述的含药层包含(a)活性成分和(b)粘合剂；(3)任选的保护层；所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物。

在一些实施方式中，本发明涉及一种 PARP 抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：微丸和任选的外加赋形剂，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含药层以及(3) 任选的保护层；所述的含药层包含(a)活性成分和(b)粘合剂；所述的保护层包含(c)包衣材料；所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物。

优选地，所述微丸从内至外依次为(1)微丸丸芯，(2)含药层和(3)任选的保护层。

在上述微丸组合物中，所述任选的外加赋形剂包含包括但不限于填充剂、润滑剂及其他常规使用的赋形剂。优选地所述的外加赋形剂包含填充剂、润滑剂中的一种或几种，更优选地所述的外加赋形剂包含润滑剂。

任选地，所述外加赋形剂与包含(1)微丸丸芯；(2)含药层以及(3) 任选的保护层的微丸混合在一起。

在上述微丸组合物中，所述的微丸丸芯为空白丸芯，选自蔗糖微丸丸芯、微晶纤维素微丸丸芯，淀粉微丸丸芯中的一种或几种。

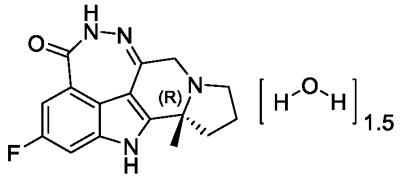
在上述微丸组合物中，所述的微丸丸芯占微丸组合物总重的重量百分比为50%~90%，优选 60%~85%(w/w)。

在上述微丸组合物中，所述的活性成分优选(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的 A-L 晶型或(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的水合物。

优选地，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的 C 晶型。

所述的 A-L 晶型可参照 WO2017/032289A1 制备。

优选地，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，其具有如下结构：



。

作为本发明额外的部分，发明人发现活性成分 Pamiparib 的 D_{90} 对最终产品的质量属性有影响。

优选地，所述的活性成分的 D_{90} 小于 100μm，优选为 D_{90} 小于 50μm。

作为意外的惊喜，当 D_{90} 小于 30μm，最终产品将获得理想的终产品含量(99%以上)，因此，最优选地活性成分的 D_{90} 小于 30μm。。

优选地，所述的活性成分占微丸组合物总重的重量百分比为 5%-50%，优选 10%-25%，进一步优选为 10-20%(w/w)。

作为优选地，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的 C 晶型，粒径 D_{90} 小于 30μm，所述的活性成分占微丸组合物总重的重量百分比为 10%-25%(w/w)，更优选 10%~20%。

作为优选地，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的倍半水合物，粒径 D_{90} 小于 30μm，所述的活性成分占微丸组合物总重的重量百分比为 10%-25%(w/w)，更优选 10%~20%。

在上述微丸组合物中，所述的粘合剂包含但不限于卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮中的一种或多种。

在上述微丸组合物中，所述的粘合剂占微丸组合物总重的重量百分比为1%~20%，优选1%~10%，更优选3%~8%，最优选地3%~6%(w/w)。

优选地，所述的粘合剂选自羟丙甲纤维素，羟丙甲纤维素钠以及聚维酮。

更优选地，所述的粘合剂为占微丸组合物总重的重量百分比为3%~8%(w/w)的羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠。

在上述微丸组合物中，所述的包衣材料包含但不限于卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮中的一种或几种。

在上述微丸组合物中，所述的包衣材料占微丸组合物总重的重量百分比为1%~25%，优选1%~10%，更优选1.5%~8%，最优选3%~6%(w/w)。

优选地，所述的包衣材料选自羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠。

更优选地，所述的包衣材料为占微丸组合物总重的重量百分比为1.5%~8%(w/w)的羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠。

在上述微丸组合物中，所述的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、滑石粉的一种或几种。

在上述微丸组合物中，所述的润滑剂占微丸组合物总重的重量百分比为0.1%~5.0%，优选0.1%~2%。更优选0.5%~1.5%(w/w)。

在将Pamiparib制备为微丸后，该微丸成功改善了原料药粉末的流动性，该流动性足以满足制备需求，而无需再额外使用润滑剂来改善物料流动性。而且发明人始料未及地发现微丸之间产生了静电作用，该作用对胶囊剂的灌装产生一定的影响。为了避免静电问题的产生，发明人惊喜地发现在微丸中混入一定的润滑剂，特别是滑石粉可有效降低微丸的静电作用，使得制剂大批量商业生产成为可能。因此，优选地，所述润滑剂选自滑石粉。

优选地，所述的润滑剂选自占微丸组合物总重的重量百分比为0.1%~2%的滑石粉。

第二方面，本发明还涉及一种PARP抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：(1)活性成分，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、药物上可接受的盐及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)粘合剂；(4)任选的包衣材料；以及(5)任选的外加赋形剂。

在一些实施方式中，本发明涉及一种PARP抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：(1)活性成分，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)粘合剂；以及(4)任选的外加赋形剂。

在另一些实施方式中，本发明涉及一种PARP抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：(1)活性成分，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂

环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)粘合剂；(4)包衣材料；以及(5)任选的外加赋形剂。

在上述微丸组合物中，所述的活性成分、微丸丸芯、粘合剂、包衣材料以及外加赋形剂的种类、含量及特性如前述所定义。

第三方面，本发明涉及微丸组合物的制备方法。

一种微丸组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

1） 将活性成分分散于粘合剂溶液中，制备含药混悬液；

2） 将步骤 1)所述的含药混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸；

3） 制备包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成保护层微丸，该步骤任选执行；

4） 将步骤 2)或步骤 3)所得到的微丸与外加赋形剂混合，制备成总混微丸，该步骤任选执行。

在一些实施方式中，本发明涉及一种微丸组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

1) 将活性成分分散于粘合剂溶液中，制备含药混悬液；

2) 将步骤 1)所述的含药混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸；

3) 制备包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成保护层微丸即得微丸组合物。

在一些实施方式中，本发明涉及一种微丸组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

1） 将活性成分分散于粘合剂溶液中，制备含药混悬液；

2） 将步骤 1)所述的含药混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸；

3） 将步骤 2)所得到的微丸与外加赋形剂混合，制备成总混微丸即得微丸组合物。

在一些实施方式中，本发明涉及一种微丸组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

1） 将活性成分分散于粘合剂溶液中，制备含药混悬液；

2） 将步骤 1)所述的含药混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸；

3） 制备包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成保护层微丸；

4） 将步骤 3)所得到的微丸与外加赋形剂混合，制备成总混微丸，即得微丸组合物。

本发明的方法进一步包括将所述总混微丸封装为胶囊。

在上述微丸组合物中，所述的活性成分、微丸丸芯、粘合剂、包衣材料以及外加赋形剂的种类、含量及特性如前述所定义。

第四方面，本发明涉及一种 PARP 抑制剂口服制剂，所述的口服制剂由上述微丸组合物制备。

一种 PARP 抑制剂口服制剂，所述的口服制剂由前述微丸组合物制备，所述口服制剂为片剂、胶囊、颗粒剂，优选胶囊。

当所述口服制剂为胶囊时，所述胶囊包括胶囊壳。所述胶囊壳选自明胶空心胶囊壳、羟丙甲纤维素空心胶囊壳，优选明胶空心胶囊壳。

当口服制剂为胶囊时，可根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

第五方面，本发明涉及一种治疗和/或预防对 PARP 相关的疾病的方法，所述的方法使用本发明所述的微丸组合物或有所述微丸组合物制备的口服制剂。

本发明还涉及所述微丸组合物或微丸组合物制备的口服制剂在制备用于治疗和/或预防哺乳动物 PARP 相关疾病的药物中的用途。

本发明所述的与 PARP 相关的疾病包括但不限于：肿瘤血管发生；慢性炎性疾病，诸如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化；皮肤病，诸如银屑病和硬皮病；糖尿病诱导的皮肤病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关的变性色斑、癌症，血管瘤、胶质瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌；肺癌，包括小细胞肺癌；胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌和皮肤肿瘤，以及它们的并发症。

在本申请提及的哺乳动物中，优选人类。

所述疾病优选自 BRCA1 和 BRCA2 突变体肿瘤，诸如 BRCA1 和 BRCA2 突变体乳腺癌、卵巢癌以及它们的并发症。

上述预防或治疗疾病的方法还可与任何化学疗法(例如，替莫唑胺(temozolomide, TMZ)和多西他赛(docetaxel))、生物疗法或放射疗法联合使用。

技术术语

除非另有定义，本发明所使用的技术和科学术语具有所属技术领域人员通常理解的相同的含义。

本发明所用的单数形式“一(a/an)”和“这(the)”包括复数指示物。

本发明所使用的术语“包含“、”包括“或其语法变型表示所述组合物和方法等包括所列举的要素且不排除其它。

本发明所述的组合物包括活性成分与其他化学成分的混合物。

本发明所述的任选地(的)，表示可以选择或不选择，如任选的外加赋形剂表示含有外加赋形剂或不含有外加赋形剂。

本发明所述的润滑剂，包括常规使用的润滑剂和/或常规使用的助流剂。

本发明提供一种 PARP 抑制剂微丸组合物和制备工艺以及使用该微丸组合物制备的口服制剂(如胶囊剂)。其中，将(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮活性成分制备成载药微丸，成功地改善原料药的理化性质不足，提高了产品的流动性和稳定性使得大批量商业生产成为可能，便于运输和贮藏，制备工艺简便，最终成品和中间产品稳定性良好。并且，中间产品微丸载药量高可根据临床适应症调节不同的给药剂量，方便患者服用。

在微丸中混入一定量的润滑剂如滑石粉可有效降低微丸的静电作用，使得制剂大批量商业生产成为可能。

当 D_{90} 小于 30μm，最终产品将获得理想质量属性的终产品。

附图说明

图 1.是 Pamiparib 原料药电子显微镜图。

图 2.为实施例 1 微丸的电子显微镜图

具体实施方式

下面的实施例可以帮助本领域的技术人员更全面地理解本发明，但不以任何方式限制本发明。所属原料均可市售获得。

实施例 1

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 80.50 g

含药层：Pamiparib 12.08 g；聚维酮 4.02 g

保护层：羟丙甲纤维素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(4.02g)的聚维酮配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 12.08g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(2.90g)的包衣材料羟丙甲纤维素配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)和处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

说明书附图 1 为 Pamiparib 原料药的电子显微镜图，由于 BGB290 原料药含有结晶水，极容易聚团，流动性很差，不利于胶囊填充，影响制剂的工艺化大生产。而说明书附图 2 为实施例 1 的微丸电子显微镜图片，由图片可知，微丸形状圆整，可均匀地平铺在电子显微镜视野之下，流动性良好。可满足胶囊的填充。

实施例 2

100g 微丸制剂的处方：

蔗糖微丸丸芯 77.28 g

含药层：Pamiparib 11.60 g；羟丙甲纤维素 7.73 g

保护层：聚维酮 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(7.73g)的羟丙甲纤维素配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 11.60g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的蔗糖微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(2.90g)的包衣材料聚维酮配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)和处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 3

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 80.50 g

含药层：Pamiparib 12.08 g；羟丙甲纤维素 4.02 g

保护层：羟丙甲纤维素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(4.02g)羟丙甲纤维素配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 12.08g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(2.90g)的包衣材料羟丙甲纤维素配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)和处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 4

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 79.91 g

含药层：Pamiparib 12.13 g；羟甲基纤维素钠 4.04 g

保护层：羟甲基纤维素钠 2.42g

滑石粉 1.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(4.04g)的羟甲基纤维素钠配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 12.13g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(2.42g)的包衣材料羟甲基纤维素钠配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 5

100g 微丸制剂的处方：

蔗糖微丸丸芯 80.50 g

含药层：Pamiparib 12.08 g；羟甲基纤维素钠 4.02 g

保护层：卡波姆 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(4.02g)的羟甲基纤维素钠配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 12.08g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的蔗糖微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(2.90g)的包衣材料卡波姆配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 6

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 68.43 g

含药层：Pamiparib 20.53 g；聚维酮 6.84 g

保护层：羟甲基纤维素钠 3.70 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(6.84g)聚维酮配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 20.53g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(3.70g)的包衣材料羟甲基纤维素钠配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 7

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 89.40 g

含药层：Pamiparib 5.16 g；羟丙基纤维素 1.72 g

保护层：羟丙甲纤维素 3.22 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(1.72g)羟丙纤维素配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 5.16g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(3.22g)的包衣材料羟丙甲纤维素配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 8

100g 微丸制剂的处方：

蔗糖微丸丸芯 81.30 g

含药层：Pamiparib 12.19 g；羟丙甲纤维素 4.06 g

保护层：羟甲基纤维素钠 1.95 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(4.06g)羟丙甲纤维素配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 12.19g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的蔗糖微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(1.95g)的包衣材料羟甲基纤维素钠配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 9

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 78.97 g

含药层：Pamiparib 11.85 g；聚维酮 3.95 g

保护层：羟丙甲纤维素 4.74 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

制备工艺：

1)称取处方量(3.95g)聚维酮配制为 5%浓度的粘合剂溶液，将 11.85g Pamiparib 均匀分散在所述粘合剂溶液中，制备含药层包衣混悬液。

2)取处方量的微晶纤维素微丸丸芯，将所述含药层包衣混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸。取处方量(4.74g)的包衣材料羟丙甲纤维素配制 5%浓度的包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成含保护层的载药微丸。

3)将上述步骤所获得载药微丸(含保护层)与处方量的滑石粉混合，制备成总混微丸。

4)将所述总混微丸填充胶囊。

根据微丸中原料药的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格包括但不限于每粒胶囊含有以化合物无水物重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

实施例 10——原料药粒径对 Pamiparib 微丸胶囊活性成分含量的影响

发明人在制剂开发过程中意外地发现，Pamiparib 原料药的 D_{90} 值对微丸胶囊制剂最终产品的活性成分的含量具有一定影响。采用实施例 3 相同的处方:

100g 微丸制剂的处方：

微晶纤维素微丸丸芯 80.50 g

含药层：Pamiparib 12.08 g；聚维酮 4.02 g

保护层：羟丙甲纤维素 2.90 g

滑石粉 0.50 g

其中 Pamiparib 以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮倍半水合物总重计。

实验组 1：Pamiparib D_{90}=7.87μm

实验组 2：Pamiparib D_{90}=21.9μm

实验组 3：Pamiparib D_{90}=35.6μm

实验组 4：Pamiparib D_{90}=45.5μm

按照实施例 3 所述的方法制备 20mg 含量的胶囊。所述 D90 采用马尔文激光粒度仪 3000，使用激光衍射法测定。

含量测定：称取胶囊内容物微丸 225mg(允许称量范围：158-292mg)，将内容物微丸用稀释剂稀释 250 倍，混匀，用 0.45μm PTFE 针式过滤器，弃去 3ml，收集滤液使用 UV 方法在波长 297nm 处检测/或使用 HPLC 测定，分析含量结果如下。

表 1. 不同粒径原料药制备的产品的含量结果

实验组别	含量%
实验组 1 (D_{90}=7.87μm)	99.2%
实验组 2(D_{90}=21.9μm)	99.9%
实验组 3(D_{90}=35.6μm)	91.5%
实验组 4(D_{90}=45.5μm)	90.6%

由实验结果可知，当 D_{90} 小于 30μm 时，最终的产品具有较高的含量结果。

上文中已经用一般性说明、具体实施方式和试验对本发明做了详尽的描述，在不偏离本发明精神的基础上所做的修改或改进，均属于本发明要求保护的范围。

权利要求书

1. 一种 PARP 抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：微丸和任选的外加赋形剂，所述的微丸包含(1)微丸丸芯；(2)含药层以及(3)任选的保护层；所述的含药层包含(a)活性成分和(b)粘合剂；当所述组合物包含保护层时，所述的保护层包含(c)包衣材料；所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物。

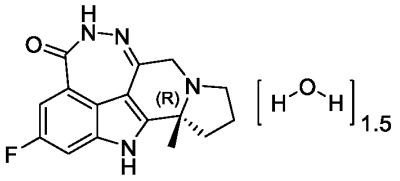
2. 一种 PARP 抑制剂微丸组合物，所述组合物包含：(1)活性成分，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮、其药物上可接受的盐及其水合物；(2)微丸丸芯；(3)粘合剂；(4)任选的包衣材料；以及(5)任选的外加赋形剂。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述外加赋形剂包含填充剂、润滑剂中的一种或几种，更优选地所述的外加赋形剂包含润滑剂。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述的微丸丸芯为空白丸芯，选自蔗糖微丸丸芯、微晶纤维素微丸丸芯，淀粉微丸丸芯中的一种或几种；和/或

所述的微丸丸芯占微丸组合物总重的重量百分比为 50%~90%，优选 60%~85%(w/w)。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述的活性成分为 A-L 晶型或水合物；优选地，所述的活性成分为 C 晶型；优选地，所述的活性成分为倍半水合物，其具有如下结构：



。

6. 根据权利要求 5 所述的微丸组合物，所述的活性成分的粒径的 D_{90} 小于 100μm 之间，优选为 D_{90} 小于 50μm，更优选小于 30μm；和/或所述的活性成分占微丸组合物总重的重量百分比为 5%-50%，优选 10%-25%，进一步优选为 10-20%(w/w)。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述的活性成分为(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮的 C 晶型和/或倍半水合物，粒径为 D_{90} 小于 30μm，所述的活性成分占微丸组合物总重的重量百分比为 10%-25%。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述的粘合剂选自卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠、聚维酮中的一种或多种；优选地，所述的粘合剂选自羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠、聚维酮；和/或所述的粘合

剂占微丸组合物总重的重量百分比为 1%~20%，优选 1%~10%，更优选 3%~8%，最优选地 3%~6%(w/w)。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述的微丸组合物，所述的包衣材料选自卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠、聚维酮中的一种或几种；优选羟丙甲纤维素、羟丙甲纤维素钠；和/或所述的包衣材料占微丸组合物总重的重量百分比为 1%~25%，优选 1%~10%，更优选 1.5%~8%，最优选 3%~6%(w/w)。

10. 根据权利要求 3 所述的微丸组合物，所述的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠、滑石粉的一种或几种，优选滑石粉；和/或所述的润滑剂占微丸组合物总重的重量百分比为 0.1%~5.0%，优选 0.1%~2%。更优选 0.5%~1.5%(w/w)。

11. 权利要求 1-2 任一项所述的微丸组合物的制备方法，所述方法包括以下步骤：

1) 将活性成分分散于粘合剂溶液中，制备含药混悬液；

2) 将步骤 1)所述的含药混悬液喷于微丸丸芯表面形成含药层，制备成载药微丸；

3) 制备包衣材料溶液，将所述包衣材料溶液喷于载药微丸表面作为保护层，制备成保护层微丸，该步骤任选执行；

4) 将步骤 2)或步骤 3)所得到的微丸与外加赋形剂混合，制备成总混微丸，该步骤任选执行。

12. 一种 PARP 抑制剂口服制剂，所述的口服制剂由前述权利要求 1-10 任一项所述的微丸组合物制备，所述口服制剂为片剂、胶囊、颗粒剂，优选胶囊。

13. 根据权利要求 12 所述的口服制剂，所述的所述胶囊包括胶囊壳；所述胶囊壳选自明胶空心胶囊壳、羟丙甲纤维素空心胶囊壳，优选明胶空心胶囊壳；和/或根据微丸中活性成分的含量以及微丸的重量来填充不同规格的胶囊，规格选自每粒胶囊含有以(R)-2-氟-10a-甲基-7,8,9,10,10a,11-六氢-5,6,7a,11-四氮杂环庚三烯并[def]环戊二烯并[a]芴-4(5H)-酮重量计，5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、100mg 活性成分。

14. 一种治疗 PARP 相关疾病的方法，所述方法包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1-11 任一项所述的微丸组合物或权利要求 12-13 任一项所述的口服制剂。

15. 根据权利要求 14 所述的方法，所述 PARP 相关疾病选自肿瘤血管发生、慢性炎性疾病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、皮肤病，银屑病和硬皮病、糖尿病诱导的皮肤病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关的变性色斑、癌症，血管瘤、胶质瘤、卡波西肉瘤、卵巢癌、乳腺癌；肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、结肠癌和皮肤肿瘤，以及它们的并发症。