

一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的药物组合物及其应用

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的药物组合物及其应用。

背景技术

本发明所涉及的化合物是一种取代的吡啶-5-酚衍生物，是申请人自主研发的用于调节蛋白激酶和治疗蛋白激酶介导的疾病的化合物，主要作为多靶点广谱抗癌药。针对本发明所涉及的相关化合物，参见化合物专利：ZL 201380069244.9 和 ZL 201480026101.4，其相关内容可引用至本专利申请中。

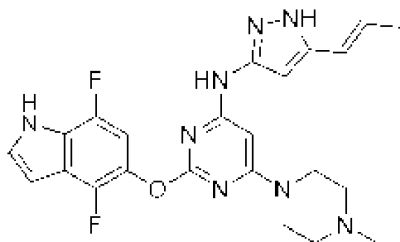
为了增加新药发现、研究的效率，申请人一直致力于寻找新的药物设计和药物筛选的方法，抑制剂的分子设计、合成和抗癌活性研究。针对肿瘤特异性靶蛋白设计并合成基于新的药理机制的小分子抗肿瘤药物。申请人解析了多个蛋白激酶或蛋白激酶-复合物的晶体结构，应用计算机辅助设计和基于片段的药物设计方法，设计新的激酶小分子抑制剂。进而确定治疗的疾病目标和作用的靶标；历经模型确定，苗头化合物发现，先导化合物认定，先导化合物优化等，最终获得优良的化合物—候选药物。随后进行了其开发工作，包括药物靶点的进一步确认，化合物的放大合成，工艺优化，药物的评估及制剂的开发。

目前，现有技术中尚未见本发明所要求保护的一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的药物组合物及其应用的相关报道。

发明内容

有鉴于此，本发明提供了一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的第一药物组合物，该第一药物组合物包含

(a) 治疗有效量的式 (I) 化合物，或其药学上可接受盐；和



(I)

(b) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料。

进一步地，该高分子材料选自以下的一种或多种：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟烷基纤维素、聚维酮、共聚维酮、聚丙烯树脂、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和聚乙二醇。进一步地，该醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯为醋酸羟丙

甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP 和/或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MF。进一步地, 该羟烷基纤维素为羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素和/或羟乙基纤维素。进一步地, 该羟丙基纤维素为羟丙基纤维素 EXF、羟丙基纤维素 HXF 和/或羟丙基纤维素 LXF。进一步地, 该羟丙甲纤维素为羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E5 和/或羟丙甲纤维素 E15。进一步地, 该聚维酮为聚维酮 K25、聚维酮 K30、聚维酮 K-12 和/或聚维酮 K-17。进一步地, 该共聚维酮为共聚维酮 S630。进一步地, 该聚丙烯树脂为聚丙烯树脂 E100。进一步地, 该聚乙二醇为聚乙二醇 4000 和/或聚乙二醇 6000。进一步地, 该高分子材料为聚维酮 K30、羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E15、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP、羟丙基纤维素 EXF、共聚维酮 S630、聚乙二醇 4000、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或聚丙烯树脂 E100。进一步地, 该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:10。进一步地, 该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:6。进一步地, 该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:3~1:6。

进一步地, 该第一药物组合物进一步包含一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧剂。进一步地, 该抗氧剂选自以下的一种或多种: 丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、焦亚硫酸钠、维生素 E、维生素 E 醋酸酯和 L-抗坏血酸棕榈酯。进一步地, 该抗氧剂为焦亚硫酸钠。进一步地, 以该第一药物组合物的重量计, 该抗氧剂以 0.01%~3% 的量存在, 例如约 0.2%。

进一步地, 该第一药物组合物采用固体分散体形式。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种包含上述第一药物组合物的第二药物组合物, 该第二药物组合物进一步包含 (1) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种填充剂; (2) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种崩解剂; (3) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种表面活性剂; (4) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种助流剂; (5) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种润滑剂; 和 (6) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种薄膜包衣预混剂。

进一步地, 该填充剂选自以下的一种或多种: 乳糖 (例如一水乳糖或无水乳糖)、淀粉、磷酸氢钙 (例如无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙)、二水硫酸钙、甘露醇、山梨醇和微晶纤维素。进一步地, 该微晶纤维素为微晶纤维素 PH101。进一步地, 该崩解剂选自以下的一种或多种: 交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮 (例如交联聚维酮 XL-10、交联聚维酮 CL)、预胶化淀粉和羧甲基淀粉钠。进一步地, 该表面活性剂为十二烷基硫酸钠。进一步地, 该助流剂为胶态二氧化硅。进一步地, 该润滑剂为硬脂酸镁和/或三山嵛酸甘油酯。

进一步地, 以该第二药物组合物的重量计, 该填充剂以 30%~70% 的量存在。进一步地, 以该第二药物组合物的重量计, 该填充剂以 55%~65% 的量存在, 例如约

58.5%。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该崩解剂以 6%~20% 的量存在。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该崩解剂以 10%~20% 的量存在，例如约 15%。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该表面活性剂以 1%~6% 的量存在。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该助流剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1%。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该润滑剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1.5%。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该薄膜包衣预混剂以 0.5%~5% 的量存在，例如约 3%。进一步地，以该第二药物组合物的重量计，该抗氧剂以 0.01%~1% 的量存在，例如约 0.1%。

进一步地，该第二药物组合物采用口服制剂形式。进一步地，该第二药物组合物采用固体口服制剂形式，例如片剂或胶囊剂。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；(b) 喷雾干燥该混合溶液，得到混合粉末；以及 (c) 真空干燥或双锥干燥该混合粉末，得到该第一药物组合物。

进一步地，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷。进一步地，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷。进一步地，该溶剂为水、甲醇、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷。进一步地，该丙酮与该甲醇的质量之比为 1:1~3:1，例如约 2:1。进一步地，该溶剂为约 70% 的丙酮与甲醇以及约 30% 的水。进一步地，该溶剂为约 40% 的丙酮与甲醇以及约 60% 的二氯甲烷。

进一步地，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3。进一步地，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 90:10~94:6。

进一步地，该喷雾干燥的条件为：设定进风温度 70°C~90°C，出风温度 45°C~55°C，泵功率为 20%~45%，冷凝器温度 -15°C~-5°C，雾化气体流量 3 kg/h~12kg/h。进一步地，该真空干燥的条件为：待真空度稳定在 ≤ -0.1 MPa 之后，在 55°C~65°C 下干燥 12h~48h。进一步地，该双锥干燥的条件为：待真空度稳定在 ≤ -0.1 MPa 之后，在 55°C~65°C 下干燥 4h~24h。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种增塑剂，过筛并混匀，得到混合物；以及 (b) 设置热熔挤出机螺杆各段温度，调整进料速度为

5 rpm~20 rpm, 螺杆转速 20 rpm~80 rpm, 进行热熔挤出, 可选地冷却并粉碎, 得到第一药物组合物。

进一步地, 该增塑剂选自以下的一种或多种: 癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、普流尼克 F-68、普流尼克 F-127、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、辛丁酯磺酸钠、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、吐温 80、维生素 E-TPGS。

进一步地, 该温度为初始段温度为 20°C~40°C, 传输段温度为 110°C~130°C, 混合段温度 160°C~180°C, 啮合段温度 160°C~180°C, 传输出料段温度 150°C~170°C。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法, 该方法包括以下步骤: (a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料, 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂, 一起混合并溶解, 形成混合溶液; 以及 (b) 使用旋转蒸发仪于在 45°C~65°C 下除去溶剂, 将旋干后的混合物粉碎, 并过 18 目~80 目筛, 得到该第一药物组合物。

进一步地, 该溶剂选自以下的一种或多种: 水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷。进一步地, 该溶剂选自以下的一种或多种: 水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷。进一步地, 该溶剂为水、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷。进一步地, 该丙酮与该甲醇的质量之比为 1:1~3:1, 例如约 2:1。进一步地, 该溶剂为约 70% 的丙酮与甲醇以及约 30% 的水。进一步地, 该溶剂为约 40% 的丙酮与甲醇以及约 60% 的二氯甲烷。

进一步地, 该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3。进一步地, 该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 90:10~94:6。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种用于制备上述第二药物组合物的方法, 该方法包括以下步骤: (a) 配制含有本发明的化合物 (即, 式 (I) 化合物, 简称 API) 及一种或多种高分子材料 (可选的, 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂) 的混合溶液, 将该混合溶液喷至适量的填充剂和/或崩解剂中, 干燥后筛分得到第一药物混合物; 以及 (b) 将该第一药物混合物与合适的填充剂、崩解剂和润滑剂等进行混合, 进一步压片、填充胶囊或者分装成颗粒剂, 分别得到该第二药物组合物的片剂、胶囊或颗粒剂。

进一步地, 该方法包括以下步骤: (a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料, 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂, 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂, 一起混合并溶解, 形成混合溶液; (b) 将该填充剂和该崩解剂加入至流化床中, 预热; (c) 将该第一药物组合物的混合溶液喷入该流化床中, 干燥, 将得到的颗粒进行筛分; (d) 将筛分后的颗粒与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和/或润滑剂进行混合, 得到第二药物混合物; 以及 (e) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、压片, 得到该第二药物组合物的片剂;

(f) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、填充胶囊, 得到该第二药物组合物的胶囊剂; (g) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、装袋, 得到该第二药物组合物的颗粒剂。

进一步地, 该一步制粒的条件包括流化床进风温度为 45°C~75°C, 流化床物料温度为 35°C~55°C, 流化床进风风量为 15 m³/h~80 m³/h, 流化床喷液速度为 5 g/min~50 g/min 以及流化床雾化压力为 0.05 bar~1.0 bar。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种用于制备上述第二药物组合物的方法, 其特征在于, 该方法包括以下步骤: (a) 将该第一药物组合物与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂进行第一次混合, 得到第一药物混合物; (b) 将该第一药物混合物干法制粒, 得到颗粒物; (c) 将该颗粒物与适量的崩解剂和润滑剂进行第二次混合, 得到第二药物混合物; 以及 (d) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、压片, 得到该第二药物组合物的片剂; (e) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、填充胶囊, 得到该第二药物组合物的胶囊剂; (f) 可选地, 将该第二药物混合物进行分料、装袋, 得到该第二药物组合物的颗粒剂。

进一步地, 该第一次混合的转速为 10 rpm~20 rpm, 混合时间为 10 min~15 min。
进一步地, 该第二次混合的转速为 10 rpm~20 rpm, 混合时间为 2 min~10 min。

进一步地, 在步骤 (a) 中, 该崩解剂为交联聚维酮和预胶化淀粉。进一步地, 在步骤 (c) 中, 该崩解剂为交联聚维酮。

进一步地, 在步骤 (a) 中加入的交联聚维酮与在步骤 (c) 中加入的交联聚维酮之间的质量比值为约 1。

进一步地, 在步骤 (a) 中加入的润滑剂与在步骤 (c) 中加入的润滑剂之间的质量比值为约 2。

进一步地, 该干法制粒的条件为: 液压为 18 bar~50 bar, 压辊转速 3.4 rpm~14.8 rpm, 压辊间距 1 mm~4 mm, 二级造粒转速 24.9 rpm~108.4 rpm, 一级造粒转速 10 rpm~90 rpm。

进一步地, 该干法制粒的一级整粒筛网的规格为 2.0 mm, 二级整粒筛网的规格为 0.8 mm。

根据本发明的一个方面, 本发明提供了一种上述第一药物组合物或上述第二药物组合物在制备用于调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理的药物中的用途。

进一步地, 该疾病、紊乱和/或病理为癌症、血管病症、缺氧病症、骨质疏松症或影响细胞运动性、粘附和细胞周期进展的疾病。

进一步地, 该癌症为白血病、肺癌、肝癌、子宫内膜癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌。

进一步地，该血管病症为心肌梗死、卒中或缺血。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例中的技术方案，下面将对实施例描述中所需要使用的附图作简单地介绍，显而易见地，下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例，对于本领域普通技术人员来讲，还可以根据这些附图获得其他的附图，而并不超出本发明要求保护的范围。

图1为API+PVP物理混合物以及API+PVP固体分散体的溶出曲线示意图。

图2为片剂实验阶段的溶出曲线示意图。

图3为填充剂筛选用片剂处方溶出曲线示意图。

图4为填充剂种类及加入方式筛选用片剂处方在不同溶出介质中的溶出曲线示意图(1)。

图5为填充剂种类及加入方式筛选用片剂处方在不同溶出介质中的溶出曲线示意图(2)。

图6为崩解剂P.Starch的用量和加入方式考察用的片剂处方的溶出曲线示意图。

图7为崩解剂交联聚维酮的用量和加入方式考察用的片剂处方的溶出曲线示意图。

具体实施方式

下面将结合本发明实施例中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例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，本领域技术人员在没有做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。

说明书和所附权利要求中所用的单数形式“一个”，“一种”和“所述”包括复数指示物，除非上下文另有明确规定。

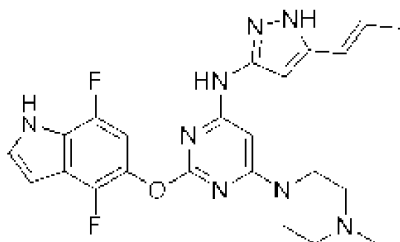
除非另外说明，本文所用的所有技术和科学术语和缩略语具有本发明领域或该术语应用领域中普通技术人员通常所理解的含义。虽然本发明实施过程中可使用类似于或等价于本文公开的那些的任何方法、条件、物质或材料，但本文描述了优选的方法、条件物质或材料。

在本发明中，术语“包括”与“包含”同义。本文中所用的术语“包含”、“包括”、“具有”、“含有”或其任何其它变形，意在覆盖非排它性的包括。例如，包含所列要素的组合物、药材、组分、步骤、方法、制品或装置不必仅限于那些要素，而是可以包括未明确列出的其它要素或此种组合物、药材、组分、步骤、方法、制品或装置所固有的要素。

本发明所涉及的辅料仅是列举式的，本发明实际使用的辅料并不限于本发明所列举的哪些辅料，辅料的使用情况可根据实际应用的情况进行调整，均能实现本发明的效果，且均在本发明的保护范围内。

正如背景技术部分所描述的，现有技术中尚未见本发明所要求保护的一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的药物组合物及其应用的相关报道。为了解决上述问题，本发明提供了一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的第一药物组合物，该第一药物组合物包含

(a) 治疗有效量的式 (I) 化合物，或其药学上可接受盐；和



(I)

(b) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料。

在一种优选的实施方式中，该高分子材料选自以下的一种或多种：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟烷基纤维素、聚维酮、共聚维酮、聚丙烯树脂、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和聚乙二醇。在一种优选的实施方式中，该醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP 和/或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MF。在一种优选的实施方式中，该羟烷基纤维素为羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素和/或羟乙基纤维素。在一种优选的实施方式中，该羟丙基纤维素为羟丙基纤维素 EXF、羟丙基纤维素 HXF 和/或羟丙基纤维素 LXF。在一种优选的实施方式中，该羟丙甲纤维素为羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E5 和/或羟丙甲纤维素 E15。在一种优选的实施方式中，该聚维酮为聚维酮 K25、聚维酮 K30、聚维酮 K-12 和/或聚维酮 K-17。在一种优选的实施方式中，该共聚维酮为共聚维酮 S630。在一种优选的实施方式中，该聚丙烯树脂为聚丙烯树脂 E100。在一种优选的实施方式中，该聚乙二醇为聚乙二醇 4000 和/或聚乙二醇 6000。在一种优选的实施方式中，该高分子材料为聚维酮 K30、羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E15、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP、羟丙基纤维素 EXF、共聚维酮 S630、聚乙二醇 4000、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或聚丙烯树脂 E100。在一种优选的实施方式中，该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:10。在一种优选的实施方式中，该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:6。在一种优选的实施方式中，该式 (I) 化合物与该高分子材料之间的质量之比为 1:3~1:6。

在本发明中，质量之比、质量占比、体积占比、功率、流量、时间、压强、速度、压力、风量、转速、间距、浓度、波长、温度、流速、重量份或者其它值或参数以范围、优选范围、或一系列上限优选值和下限优选值限定的范围表示时，这应当被理解为具体公开了由任何范围上限或优选值与任何范围下限或优选值的任一配对所形成的所有范围，而不论该范围是否单独公开了。例如，当公开了范围例如“1:1~1:10”时，除非另外说明，否则该范围意图包括其端值和在该范围内的所有整数和分数，即至少包括了 1:1、1:1.5、1:2、1:2.5、1:3、1:3.5、1:4、1:4.5、1:5、1:5.5、1:6、1:6.5、1:7、1:7.5、1:8、1:8.5、1:9、1:9.5、1:10。

在一种优选的实施方式中，该第一药物组合物进一步包含一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂。在一种优选的实施方式中，该抗氧化剂选自以下的一种或多种：丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、焦亚硫酸钠、维生素 E、维生素 E 醋酸酯和 L-抗坏血酸棕榈酯。在一种优选的实施方式中，该抗氧化剂为焦亚硫酸钠。在一种优选的实施方式中，以该第一药物组合物的重量计，该抗氧化剂以 0.01%~3% 的量存在，例如约 0.2%。

在本发明中，“约”是指一个特定值的±5%范围的值。例如，“约 0.2”包括 0.2 的±5%，即从 0.19 到 0.21。

在一种优选的实施方式中，该第一药物组合物采用固体分散体形式。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种包含上述第一药物组合物的第二药物组合物，该第二药物组合物进一步包含（1）一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种填充剂；（2）一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种崩解剂；（3）可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种表面活性剂；（4）可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种助流剂；（5）可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种润滑剂；和（6）可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种薄膜包衣预混剂。

在一种优选的实施方式中，该填充剂选自以下的一种或多种：乳糖（例如一水乳糖或无水乳糖）、淀粉、磷酸氢钙（例如无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙）、二水硫酸钙、甘露醇、山梨醇和微晶纤维素。在一种优选的实施方式中，该微晶纤维素为微晶纤维素 PH101。在一种优选的实施方式中，该崩解剂选自以下的一种或多种：交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮（例如交联聚维酮 XL-10、交联聚维酮 CL）、预胶化淀粉和羧甲基淀粉钠。在一种优选的实施方式中，该表面活性剂为十二烷基硫酸钠。在一种优选的实施方式中，该助流剂为胶态二氧化硅。在一种优选的实施方式中，该润滑剂为硬脂酸镁和/或三山嵛酸甘油酯。

在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该填充剂以 30%~70% 的量存在。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该填充剂以 55%~65% 的量存在，例如约 58.5%。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物

的重量计，该崩解剂以 6%~20% 的量存在。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该崩解剂以 10%~20% 的量存在，例如约 15%。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该表面活性剂以 1%~6% 的量存在。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该助流剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1%。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该润滑剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1.5%。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该薄膜包衣预混剂以 0.5%~5% 的量存在，例如约 3%。在一种优选的实施方式中，以该第二药物组合物的重量计，该抗氧剂以 0.01%~1% 的量存在，例如约 0.1%。

在本发明中，“约”是指一个特定值的 $\pm 5\%$ 范围的值。例如，“约 58.5”包括 58.5 的 $\pm 5\%$ ，即从 55.575 到 61.425；“约 15”包括 15 的 $\pm 5\%$ ，即从 14.25 到 15.75；“约 1”包括 1 的 $\pm 5\%$ ，即从 0.95 到 1.05；“约 1.5”包括 1.5 的 $\pm 5\%$ ，即从 1.425 到 1.575；“约 3”包括 3 的 $\pm 5\%$ ，即从 2.85 到 3.15；“约 0.1”包括 0.1 的 $\pm 5\%$ ，即从 0.095 到 0.105。

在一种优选的实施方式中，该第二药物组合物采用口服制剂形式。在一种优选的实施方式中，该第二药物组合物采用固体口服制剂形式，例如片剂。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；(b) 喷雾干燥该混合溶液，得到混合粉末；以及 (c) 真空干燥或双锥干燥该混合粉末，得到该第一药物组合物。

在一种优选的实施方式中，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该溶剂为水、甲醇、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该丙酮与该甲醇的质量之比为 1:1~3:1，例如约 2:1。在一种优选的实施方式中，该溶剂为约 70% 的丙酮与甲醇以及约 30% 的水。在一种优选的实施方式中，该溶剂为约 40% 的丙酮与甲醇以及约 60% 的二氯甲烷。

在本发明中，“约”是指一个特定值的 $\pm 5\%$ 范围的值。例如，“约 2:1”包括 2:1 的 $\pm 5\%$ ，即从 1.9:1 到 2.1:1；“约 70”包括 70 的 $\pm 5\%$ ，即从 66.5 到 73.5；“约 30”包括 30 的 $\pm 5\%$ ，即从 28.5 到 31.5；“约 40”包括 40 的 $\pm 5\%$ ，即从 38 到 42；“约 60”包括 60 的 $\pm 5\%$ ，即从 57 到 63。

本发明的化合物在不同溶剂/介质中的饱和溶解度如表 1 所示（检测方法：将适量过量的 API 置于适量溶剂中，室温下振摇 24h，将样品溶液进行处理后进行分析检测）。其中，甲醇和丙酮是最优的选择。

表 1 本发明的化合物在不同溶剂/介质中的饱和溶解度

溶剂或介质名称	溶解度（mg/mL）	溶解性
甲醇	8.36	微溶
乙醇	5.17	微溶
异丙醇	2.34	微溶
丙酮	5.99	微溶
乙腈	1.22	微溶
乙酸乙酯	4.98	微溶
丙二醇	2.22	微溶

能够同时溶解本发明的化合物及载体材料的溶剂组成如表 2 所示。API 在不同溶剂组合中的溶解度检测方法如下：称取 20 mg 的本发明的化合物，分别加入到 4mL 不同溶剂或溶剂组合中，轻轻振摇，观察溶解现象，如溶解完全，则再加入少量 API 至上述溶液中，继续振摇，观察溶解现象，结果显示：在表 2 中所列溶剂组合中 API 溶解度均大于 5mg/ml。表 2 中所列载体材料均可溶于所选溶剂或溶剂组合。

表 2 能够同时溶解本发明的化合物与载体的溶剂组成

载体	溶剂 (w/w)	本发明的化合物+载体材料/溶剂或 溶剂组合比例
醋酸羟丙甲纤维素 琥珀酸酯	丙酮： 甲醇 2:1	3:97~15:85
羟丙纤维素 E15	70%（丙酮： 甲醇 2:1） +30%水	3:97~10:90
羟丙纤维素 E5	40%（丙酮： 甲醇 2:1） +60%二氯甲烷	3:97~10:90
聚维酮 K30	丙酮： 甲醇 2:1	3:97~15:85
聚丙烯树脂 E100	丙酮： 甲醇 2:1	3:97~15:85
共聚维酮 S630	丙酮： 甲醇 2:1	3:97~15:85
Soluplus	丙酮： 甲醇 2:1	3:97~15:85
聚维酮 K30	丙酮： 甲醇 1:1	3:97~12:88
聚维酮 K30	丙酮： 甲醇 1:2	3:97~12:88
聚维酮 K30	丙酮： 甲醇 4:1	3:97~12:88

聚维酮 K30	丙酮： 甲醇 1:4	3:97~12:88
聚维酮 K30	丙酮： 乙醇 1:1	3:97~12:88
聚维酮 K30	丙酮： 乙醇 2:1	3:97~12:88
聚维酮 K30	丙酮： 乙醇 4:1	3:97~12:88

在一种优选的实施方式中，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3。在一种优选的实施方式中，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 90:10~94:6。

在一种优选的实施方式中，该喷雾干燥的条件为：设定进风温度 70℃~90℃，出风温度 45℃~55℃，泵功率为 20%~45%，冷凝器温度 -15℃~5℃，雾化气体流量 3kg/h~12kg/h。在一种优选的实施方式中，该真空干燥的条件为：待真空度稳定在≤0.1 MPa 之后，在 55℃~65℃下干燥 12h~48h。在一种优选的实施方式中，该双锥干燥的条件为：待真空度稳定在≤0.1 MPa 之后，在 55℃~65℃下干燥 4h~24h。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：（a）将式（I）化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种增塑剂，过筛并混匀，得到混合物；以及（b）设置热熔挤出机螺杆各段温度，调整进料速度为 5 rpm~20 rpm，螺杆转速 20 rpm~80 rpm，进行热熔挤出，可选地冷却并粉碎，得到第一药物组合物。

本发明的化合物（API）的熔点为 195~198℃，为高熔点化合物，需要选择合适的玻璃态转化温度的载体材料进行热熔挤出工艺的开发。

为了降低热熔挤出所需温度及改善熔融态流动性，在一种优选的实施方式中，该增塑剂选自以下的一种或多种：癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、普流尼克 F-68、普流尼克 F-127、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、辛丁酯磺酸钠、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、吐温 80、维生素 E-TPGS。

在一种优选的实施方式中，该热熔挤出温度为初始段温度为 20℃~40℃，传输段温度为 110℃~130℃，混合段温度 160℃~180℃，啮合段温度 160℃~180℃，传输出料段温度 150℃~170℃。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第一药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：（a）将式（I）化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；以及（b）使用旋转蒸发器于在 45℃~65℃下除去溶剂，将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，使用研钵进行研磨，并过 18 目~80 目筛，得到该第一药物组合物。

在一种优选的实施方式中，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该溶剂为水、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷。在一种优选的实施方式中，该丙酮与该甲醇的质量之比为 1:1~3:1，例如约 2:1。在一种优选的实施方式中，该溶剂为约 70%的丙酮与甲醇以及约 30%的水。在一种优选的实施方式中，该溶剂为约 40%的丙酮与甲醇以及约 60%的二氯甲烷。

在一种优选的实施方式中，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3。在一种优选的实施方式中，该溶剂与该第一药物组合物的质量之比为 90:10~94:6。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第二药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：（a）配制含有本发明的化合物（API）及一种或多种高分子材料（可选的，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧剂）的混合溶液，将该混合溶液喷至适量的填充剂和/或崩解剂中，干燥后筛分得到第一药物混合物；以及（b）将该第一药物混合物与合适的填充剂、崩解剂和润滑剂等进行混合，进一步压片、填充胶囊或者分装成颗粒剂，分别得到该第二药物组合物的片剂、胶囊或颗粒剂。

在一种优选的实施方式中，该方法包括以下步骤：（a）将式（I）化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂一起混合并溶解，形成混合溶液；（b）将该填充剂和该崩解剂加入至流化床中，预热；（c）将该第一药物组合物的混合溶液喷入该流化床中，干燥 10~30min，将得到的颗粒进行筛分；（d）将筛分后的颗粒与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和/或润滑剂进行混合，得到第二药物混合物；以及（e）可选地，将该第二药物混合物进行分料、压片，得到该第二药物组合物的片剂；（f）可选地，将该第二药物混合物进行分料、填充胶囊，得到该第二药物组合物的胶囊剂；（g）可选地，将该第二药物混合物进行分料、装袋，得到该第二药物组合物的颗粒剂。

在一种优选的实施方式中，该一步制粒的条件包括流化床进风温度为 45°C~75°C，流化床物料温度为 35°C~55°C，流化床进风风量为 15 m³/h~80 m³/h，流化床喷液速度为 5 g/min~50 g/min 以及流化床雾化压力为 0.05 bar~1.0 bar。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种用于制备上述第二药物组合物的方法，该方法包括以下步骤：（a）将该第一药物组合物与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂进行第一次混合，得到第一药物混合物；（b）将该第一药物混合物干法制粒，得到颗粒物；（c）将该颗粒物与适量的崩解剂和润滑剂进行第二次混合，得到第二药物混合物；以及（d）可选地，将该第二药物混合物进行分料、压片，得到该第二

药物组合物的片剂；(e) 可选地，将该第二药物混合物进行分料、填充胶囊，得到该第二药物组合物的胶囊剂；(f) 可选地，将该第二药物混合物进行分料、装袋，得到该第二药物组合物的颗粒剂。

在一种优选的实施方式中，该第一次混合的转速为 10 rpm~20 rpm，混合时间为 10 min~15 min。在一种优选的实施方式中，该第二次混合的转速为 10 rpm~20 rpm，混合时间为 2 min~10 min。

在一种优选的实施方式中，在步骤 (a) 中，该崩解剂为交联聚维酮和预胶化淀粉。在一种优选的实施方式中，在步骤 (c) 中，该崩解剂为交联聚维酮。

在一种优选的实施方式中，在步骤 (a) 中加入的交联聚维酮与在步骤 (c) 中加入的交联聚维酮之间的质量比值为约 1。

在一种优选的实施方式中，在步骤 (a) 中加入的润滑剂与在步骤 (c) 中加入的润滑剂之间的质量比值为约 2。

在一种优选的实施方式中，该干法制粒的条件为：液压为 18 bar~50 bar，压辊转速 3.4 rpm~14.8 rpm，压辊间距 1 mm~4 mm，二级造粒转速 24.9 rpm~108.4 rpm，一级造粒转速 10 rpm~90 rpm。

在一种优选的实施方式中，该干法制粒的一级整粒筛网的规格为 2.0 mm，二级整粒筛网的规格为 0.8 mm。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种上述第一药物组合物或上述第二药物组合物在制备用于调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理的药物中的用途。

在一种优选的实施方式中，该疾病、紊乱和/或病理为癌症、血管病症、缺氧病症、骨质疏松症或影响细胞运动性、粘附和细胞周期进展的疾病。

在一种优选的实施方式中，该癌症为白血病、肺癌、肝癌、子宫内膜癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌。

在一种优选的实施方式中，该血管病症为心肌梗死、卒中或缺血。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种上述第一药物组合物或上述第二药物组合物，用于调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理。

根据本发明的一个方面，本发明提供了一种调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理的方法，包括向该受试者施用有效量的上述第一药物组合物或上述第二药物组合物。

在本发明中，术语“受试者”是哺乳动物。哺乳动物可以是人、非人灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、马或牛，但不限于这些实例。除人以外的哺乳动物可以有利地用作代表调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理模型的受试者。优选地，该受试者是人。

本发明所用的药物组合物或制剂的“有效量”可以获得所需要的治疗和/或预防效果。对此用途有效的量将取决于例如药物组合物、给药方式、治疗的疾病的阶段和严重性、个体体重和总体健康状况、以及处方医师的判断。剂量的给予可以每周一次，或两天或每天一次，或甚至每天几次。可以在短期（例如数周至数月）或更长时间段（数月至数年）给予剂量单元。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或制造厂商所建议的条件。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本专利说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

实施例

1.使用聚维酮制备固体分散体的实施例

1.1 处方组成

表 3 使用聚维酮制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例（w/w）%							
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	实施例 8
本发明的化合物（API）	66.7	50.0	33.3	25.0	20.0	16.7	14.3	9.09
聚维酮 K30	/	50.0	66.7	75.0	80.0	83.3	85.7	90.91
聚维酮 K90	33.3	/	/	/	/	/	/	/
所用溶剂	/	/	丙酮： 甲醇 =2:1	丙酮： 甲醇 =2:1	丙酮： 甲醇 =2:1	丙酮： 甲醇 =2:1	丙酮： 甲醇 =2:1	丙酮： 甲醇 =2:1
	丙酮： 乙醇 =4:1	丙酮： 乙醇 =4:1	/	/	/	/	/	/
固含量	6%	6%	6%	8%	10%	6%	6%	10%

注：该表 3 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

1.2 制备方法

1.2.1 实施例 1 的制备方法

称取 API 及聚维酮 K90 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：乙醇=4:1（w/w）混合溶剂，确保 API 及 PVP K90 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎，并过 24 目筛后即得。

1.2.2 实施例 2 的制备方法

称取 API 及聚维酮 K30 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：乙醇=4:1（w/w）混合溶剂，确保 API 及 PVP K30 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎，并过 40 目筛后即得。

1.2.3 实施例 3~6 的制备方法

- 1) 备料：按处方量称量 API、辅料和溶剂。
- 2) 药液制备：按丙酮：甲醇=2：1 配制混合溶剂，将 API 加入该混合溶剂中，磁力搅拌至溶液澄清后，再加入 PVP K30，继续搅拌至溶解，得到澄清溶液。
- 3) 喷雾干燥：

a. 启动并设定风机功率 80%~90%，氮气流量阀 30~40mm，进行系统平衡。

b. 系统平衡后，设置进风温度 85℃（70~85℃）进行预热，待实测温度达到设定温度后，喷入丙酮甲醇的混合溶剂，调整泵功率在 20%~45%，平衡系统至出风温度 45~55℃。

c. 喷入药液制备固体分散体。
- 4) 真空干燥：收取样品，转移至真空干燥箱，60℃真空干燥 24h~48h。

1.2.4 实施例 7~8 的制备方法

称取 API 及 PVP K30 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1（w/w）混合溶剂，确保 API 及 PVP K30 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎，并过 24 目筛后即得。

1.3 溶解度检测

称取相当于 50mgAPI 重量的实施例 1~7 粉末至 10mL 西林瓶中，加入 5mL 不同 pH 值的介质，使样品溶液中 API 理论浓度大约为 10mg/mL，于摇床中振摇 24h，测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 4 所示。

表 4 使用聚维酮制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 6	实施例 7	实施例 3	实施例 4	实施例 5	本发明的化合物 (API)
-----	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	---------------

样品中 API 理论浓度		约 10mg/mL				过饱和			过饱和
介质	时间	溶解度（mg/mL）							
0.1mol/L HCl	4h	1.2	2.6	8.9	9.3	11.0	9.6	8.9	0.05
	24h	0.8	1.1	9.0	9.2	3.0	7.9	7.9	
pH6.8	4h	0.07	1.2	9.1	9.6	0.1	1.2	2.6	0.00 （低于 检测 限）
	24h	0.05	1.0	9.2	9.9	0.4	1.3	3.2	

结果显示，使用聚维酮制备的固体分散体，当药辅比在 1:0.5~1:10 之间时，均可对 API 增溶。优选药辅比为 1:1~1:6，更优选比例为 1:3~1:6。1.4 比较 API+PVP 物理混合物以及 API+PVP 固体分散体的溶出曲线

API:PVP K30=1:6 物理混合物制备方法：称取一份本发明的化合物与六份聚维酮 K30 混合均匀，得到二者的物理混合物。

溶出方法为：浆法，75RPM，37°C±0.5°C，900mL 的 0.1mol/L HCl 介质。溶出结果如表 5 和图 1 所示。

表 5 溶出结果

累积溶出度 (%)	时间/min					
	0	10	20	30	45	60
实施例 4 固体分散体	0	88.0	96.5	99.7	99.9	101.1
实施例 7 固体分散体	0	91.6	97.0	97.7	98.4	98.7
API: PVP=1:6 物理混合物	0	33.5	29.8	39.2	28.9	32.3

结果显示，在 0.1mol/L HCl 介质中，API 和聚维酮 K30 的物理混合物溶出不完全，而形成固体分散体后则可在短时间内达到完全溶出。

1.5 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 2~8 均形成了无定形物。

2. 使用羟丙甲纤维素制备固体分散体的实施例

2.1 处方组成

表 6 使用羟丙甲基纤维素制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例 (w/w) %
------	------------

	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
本发明的化合物 (API)	50	25	20	14.3	25
HPMC E5	50	75	80	85.7	/
HPMC E15	/	/	/	/	75
所用溶剂	(丙酮: 甲醇 =2:1): 二氯甲烷 =4:6	(丙酮: 甲醇 =2:1): 二氯甲烷 =4:6	(丙酮: 甲醇 =2:1): 二氯甲烷 =4:6	(丙酮: 甲醇 =2:1): 二氯甲烷 =4:6	/
	/	/	/	/	(丙酮: 甲醇 =2:1): 纯化水 =7:3
固含量	4%	4%	4%	4%	5.8%

注：该表 6 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

2.2 制备方法

2.2.1 实施例 9~12 的制备方法

称取 API 及 HPMC E5 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1（w/w）+二氯甲烷的混合溶剂（比例为 4:6（w/w）），确保 API 及 HPMC E5 完全溶解、使用旋转蒸发仪于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后并过 24 目筛备用。

2.2.2 实施例 13 的制备方法

溶解：称量处方量的原辅料，将羟丙纤维素 E15 加入（丙酮：甲醇 2:1）：水=7:3 混合溶剂中，搅拌使溶解，溶液澄清后再加入 API，搅拌直至 API 完全溶解得到类黄色澄明溶液。

喷干：将药液设定风机频率为 75%~85%，氮气流量为 590~710 L/h，进风温度为 90~125℃，喷液速度为 3~5g/min 进行喷干。

干燥：喷干结束后收集样品于 60℃真空干燥箱中干燥 24h（至溶残合格）后取出物料。

2.3 溶解度检测

称取相当于 50mgAPI 重量的实施例 9~13 粉末至 10mL 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/mL（实施例 13 的样品溶

液中 API 的理论浓度约为 5mg/ml)，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 7 所示。

表 7 使用 HPMC 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	API
样品浓度		约 10mg/mL				约 5mg/mL	
介质	时间	溶解度 (mg/mL)					
0.1mol/L HCl	4h	0.4	2.2	8.2	7.8	3.3	0.05
	24h	0.2	0.7	8.1	8.5	3.6	
pH6.8	4h	0.04	0.06	0.1	0.19	0.03	0.00（低于检测限）
	24h	0.03	0.08	0.1	0.2	0.06	

结果显示，使用 HPMC E5 和 HPMC E15 制备的固体分散体，当药辅比在 1:1~1:6 之间时，均可对 API 增溶。优选地，药辅比在 1:4~1:6 之间时，增溶效果最佳。

2.4 XRPD 图谱

XRPD 图谱显示实施例 9~13 均形成了无定形物。

3. 使用羟丙基纤维素制备固体分散体的实施例

3.1 处方组成

选择 HPC EXF 作为载体材料进行固体分散体的制备，具体如表 8 所示。

表 8 使用羟丙基纤维素制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例 (w/w) %		
	实施例 14	实施例 15	实施例 16
本发明的化合物 (API)	50.0	16.7	14.3
HPC EXF	50.0	83.3	85.7
所用溶剂	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1
固含量	6%	6%	6%

注：该表 8 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

3.2 制备工艺

称取 API 及 HPC EXF 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1 (w/w) 混合溶剂，搅拌使 API 及 HPC EXF 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 45~55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后过 24 目筛。

3.3 溶解度检测

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 14~16 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 9 所示。

表 9 使用 HPC 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 14	实施例 15	实施例 16	API
样品浓度		约 10mg/ml			
介质	时间	溶解度 (mg/ml)			
0.1mol/L HCl	4h	0.25	2.63	2.78	0.05
	24h	0.23	5.06	5.67	
pH6.8	4h	0.08	0.13	0.09	0.00
	24h	0.11	0.09	0.1	(低于检测限)

结果显示，使用 HPC EXF 制备的固体分散体，当药辅比在 1:1~1:6 之间时均可对 API 增溶。

3.4 XRPD 图谱

XRPD 图谱显示实施例 14~16 均形成了无定形物。

4. 使用共聚维酮制备固体分散体的实施例

4.1 处方组成

表 10 使用共聚维酮 S630 制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例 (w/w) %				
	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21
本发明的化合物 (API)	50.0	33.3	25.0	20.0	14.3
共聚维酮 S630	50.0	66.7	75.0	80.0	85.7
所用溶剂	/	/	丙酮：甲 醇=2:1	丙酮：甲 醇=2:1	丙酮：甲 醇=2:1
	丙酮	丙酮	/	/	/
固含量	6%	6%	6%	6%	6%

注：该表 10 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

4.2 制备工艺

4.2.1 实施例 17~18 的制备方法

称取 API 及共聚维酮 S630 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮，确保 API 及共聚维酮 S630 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 45℃~55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后过 24 目筛。

4.2.2 实施例 19 的制备方法

- 1) 备料：按处方量称量 API、辅料和溶剂。
- 2) 药液制备：将 API 与共聚维酮 S630 加入丙酮：甲醇=2：1 的混合溶剂中，搅拌至完全溶解，得到澄明溶液。
- 3) 喷雾干燥：

a. 启动并设定风机功率 80%~90%，氮气流量阀 30~40mm，进行系统平衡。

b. 系统平衡后，设置进风温度 85℃（70~85℃）进行预热，待实测温度达到设定温度后，喷入丙酮甲醇的混合溶剂，调整泵功率在 20%~45%，平衡系统至出风温度 45~55℃。

c. 喷入药液制备固体分散体。
- 4) 真空干燥：收取样品，转移至真空干燥箱，60℃真空干燥 24h~48h。

4.2.3 实施例 20~21 的制备方法

称取 API 及共聚维酮 S630 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1（w/w）混合溶剂，确保 API 及共聚维酮 S630 完全溶解，使用旋转蒸发仪于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后过 24 目筛。

4.3 溶解度检测

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 17~21 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 11 所示。

表 11 使用共聚维酮 S630 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 17	实施例 18	实施例 20	实施例 21	实施例 19	API
样品浓度		约 10mg/mL				约 5mg/ml	
介质	时间	溶解度（mg/ml）					
0.1mol/L HCl	4h	1.5	9.0	9.1	8.4	>5	0.05
	24h	1.0	8.8	8.9	9.1	>5	
pH6.8	4h	0.4	0.3	1.1	4.2	0.2	0（低于检测限）
	24h	0.5	0.9	1.4	4.7	0.3	

结果显示，使用共聚维酮 S630 制备的固体分散体，当药辅比在 1:1~1:6 之间时，均可对 API 增溶。优选地，药辅比为 1:3~1:6。

4.4 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 17~21 均形成了无定形物。

5. 使用 HPMC AS 制备固体分散体的实施例

5.1 处方组成

表 12 使用 HPMC AS 制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例 (w/w) %		
	实施例 22	实施例 23	实施例 24
本发明的化合物 (API)	50.0	25.0	14.3
HPMC AS	50.0	75.0	85.7
所用溶剂	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1
固含量	5%	8%	5%

注：该表 12 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

5.2 制备工艺

5.2.1 实施例 22 及实施例 24 的制备方法

称取 API 及 HPMC AS 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1 (w/w) 混合溶剂，确保 API 及 HPMC AS 完全溶解，使用旋转蒸发器于 55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后过 24 目筛。

5.2.2 实施例 23 的制备方法

- 1) 备料：按处方量称量 API、辅料和溶剂。
- 2) 药液制备：按丙酮：甲醇=2：1 配制混合溶剂，将 API 加入该混合溶剂中，磁力搅拌至溶液澄清后，再加入 HPMC AS，继续搅拌至溶解，得到澄清溶液。
- 3) 喷雾干燥：

a. 启动并设定风机功率 80%~90%，氮气流量阀 30~40mm，进行系统平衡。

b. 系统平衡后，设置进风温度 85℃（70~85℃）进行预热，待实测温度达到设定温度后，喷入丙酮甲醇的混合溶剂，调整泵功率在 20%~45%，平衡系统至出风温度 45~55℃。

c. 喷入药液制备固体分散体。
- 4) 真空干燥：收取样品，转移至真空干燥箱，60℃真空干燥 24h~48h。

5.3 溶解度测定

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 22~24 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振荡 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度，结果如表 13 所示。

表 13 使用 HPMC AS 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 22	实施例 23	实施例 24	API
样品浓度		约 10mg/ml		约 5mg/ml	
介质	时间	溶解度 (mg/ml)			
0.1mol/L HCl	4h	4.60	0.24	1.79	0.05
	24h	2.21	0.92	0.62	
pH6.8	4h	0.01	0.02	0.02	0（低于检测限）
	24h	0.01	0.02	0.04	

结果显示，使用 HPMC AS 制备的固体分散体，当药辅比在 1:1~1:6 之间时，均可对 API 增溶。

5.4 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 22~24 均形成了无定形物。

6. 使用聚乙二醇（固体，分子量大于 1000）制备固体分散体

6.1 处方组成

表 14 使用聚乙二醇制备固体分散体的实施例处方汇总

物料名称	比例 (w/w) %			
	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
本发明的化合物 (API)	50.0	20.0	14.3	20.0
PEG 4000	50.0	80.0	85.7	/
PEG 6000	/	/	/	80.0
所用溶剂	丙酮：甲醇 =2:1	丙酮：甲醇 =2:1	丙酮：甲醇 =2:1	丙酮：甲醇 =2:1
固含量	10%	10%	10%	10%

注：该表 14 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

6.2 制备工艺

称取 API 及载体材料至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1 (w/w) 混合溶剂，确保 API 及载体材料完全溶解，使用旋转蒸发仪于 45℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，粉碎后过 24 目筛备用。

6.3 溶解度测定

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 25~28 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 15 所示。

表 15 使用聚乙二醇制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28	API
样品浓度		约 10mg/ml				
介质	时间	溶解度 (mg/ml)				
0.1mol/L HCl	4h	0.18	0.3	0.46	0.38	0.05
	24h	0.17	0.25	0.44	0.36	
pH6.8	4h	0.02	0.05	0.07	0.06	0（低于 检测限）
	24h	0.02	0.03	0.05	0.05	

结果显示，使用聚乙二醇制备的固体分散体，当药辅比在 1:1~1:6 之间时制备的固体分散体均可增溶。

6.4 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 25~28 均形成了无定形物。

7. 使用聚丙烯树脂 E100（Eudragit®E100）制备固体分散体

7.1 处方组成

表 16 使用 Eudragit®E100 制备的固体分散体处方汇总

物料名称	比例（w/w）%	
	实施例 29	实施例 30
本发明的化合物（API）	25.0	10.0
Eudragit® E100	75.0	90.0
所用溶剂	丙酮： 甲醇=2:1	丙酮： 甲醇=2:1
固含量	8%	5%

注：该表 16 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

7.2 制备工艺

- 1) 备料：按处方量称量 API、辅料和溶剂。
- 2) 药液制备：按丙酮： 甲醇=2： 1 配制混合溶剂，将 API 加入该混合溶剂中，磁力搅拌至溶液澄清后，再加入 Eudragit®E100，继续搅拌至溶解，得到澄清溶液。
- 3) 喷雾干燥：

a. 启动并设定风机功率 80%~90%，氮气流量阀 30~40mm，进行系统平衡。

b. 系统平衡后，设置进风温度 85℃（70~85℃）进行预热，待实测温度达到设定温度后，喷入丙酮甲醇的混合溶剂，调整泵功率在 20%~45%，平衡系统至出风温度 45~55℃。

c. 喷入药液制备固体分散体。

4) 真空干燥：收取样品，转移至真空干燥箱，60℃真空干燥 24h。

7.3 溶解度检测

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 29~30 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 17 所示

表 17 使用 Eudragit®E100 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 29	实施例 30	API
样品浓度		约 5mg/ml	约 10mg/ml	
介质	时间	溶解度（mg/ml）		0.05
0.1mol/L HCl	2h	4.83	9.12	
	24h	1.23	8.36	0.00（低于 检测限）
pH6.8	2h	0.01	0.08	
	24h	0.01	0.12	

结果显示，实施例 29 和实施例 30 制得的固体分散体可对 API 增溶。

7.4 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 29~30 形成了无定形物。

8. 使用聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus）制备固体分散体的实施例

8.1 处方组成

表 18 使用 Soluplus 制备的固体分散体处方汇总

物料名称	比例（w/w）%		
	实施例 31	实施例 32	实施例 33
本发明的化合物（API）	33.3	20	14.3
Soluplus	66.7	80	85.7
所用溶剂	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1	丙酮：甲醇=2:1
固含量	10%	10%	10%

注：该表 18 中所列实施例的批量为 10 g/批，溶剂用量按照固含量进行计算。

8.2 制备工艺

8.2.1 实施例 31 及实施例 33 的制备方法

称取 API 及 Soluplus 至旋蒸瓶中，加入适量的丙酮：甲醇=2:1（w/w）混合溶剂，确保 API 及 Soluplus 完全溶解、使用旋转蒸发器于 45℃~55℃下除去溶剂。将旋干后的混合物从旋蒸瓶中取出，分散后过 30 目筛备用。

8.2.2 实施例 32 的制备方法

- 1) 备料：按处方量称量 API、辅料和溶剂。
- 2) 药液制备：按丙酮：甲醇=2：1 配制混合溶剂，将 API 加入该混合溶剂中，磁力搅拌至溶液澄清后，再加入 Soluplus，继续搅拌至溶解，得到澄清溶液。
- 3) 喷雾干燥：

a. 启动并设定风机功率 80%~90%，氮气流量阀 30~40mm，进行系统平衡。

b. 系统平衡后，设置进风温度 85℃（70~85℃）进行预热，待实测温度达到设定温度后，喷入丙酮甲醇的混合溶剂，调整泵功率在 20%~45%，平衡系统至出风温度 45~55℃。

c. 喷入药液制备固体分散体。

4) 真空干燥：收取样品，转移至真空干燥箱，60℃真空干燥 24h~48h。

8.3 溶解度检测

称取相当于 API 重量为 50mg 的实施例 31~33 粉末至 10ml 西林瓶中，加入相应体积的不同 pH 值的介质，使得样品溶液中 API 的理论浓度约为 10mg/ml，于摇床中振摇 24h，分别于 4h 和 24h 取样测定溶解度。振摇过程中观察溶液中粉末溶解现象，如溶液清澈，则补加一定量的样品粉末。结果如表 19 所示。

表 19 使用 Soluplus 制备的固体分散体在不同介质中的溶解度

实施例		实施例 31	实施例 33	实施例 32	API
样品浓度		约 10mg/ml		过饱和	
介质	时间	溶解度（mg/ml）			
0.1mol/L HCl	4h	0.24	0.58	0.36	0.05
	24h	0.33	0.65	0.52	
pH6.8	4h	0.01	0.06	0.02	0（低于检测限）
	24h	0.02	0.06	0.02	

结果显示，使用 Soluplus 制备的固体分散体，当药辅比在 1:2~1:6 之间时可对 API 增溶。

8.4 XRPD 图谱

由 XRPD 图谱可知，实施例 31~33 均形成了无定形物。

9. 热熔挤出处方及工艺

使用热熔挤出工艺制备固体分散体的实施例，其批量均为 20 g/批。

9.1 使用聚维酮以热熔挤出法制备固体分散体的实施例

9.1.1 处方组成

表 20 处方汇总表

物料名称	组成% (w/w)				
	实施例 34	实施例 35	实施例 36	实施例 37	实施例 38
本发明的化合物 (API)	50.0	25.0	9.0	20.0	14.3
PVP K-12	50.0	75.0	91.0	/	/
PVP K-17	/	/	/	80.0	85.7

9.1.2 制备工艺

将 API 与辅料过 40 目筛两次，并于自封袋中充分混匀。热熔挤出机螺杆各段温度（如表 21 所示），调整进料速度为 5-20 rpm，螺杆转速 20-80 rpm，进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎，粉碎后的物料可以直接填充胶囊，也可以与其他辅料进行总混后压片。

表 21 热熔挤出机过程参数

热熔挤出机螺杆温度	实施例 34	实施例 35	实施例 36	实施例 37	实施例 38
初始段温度 (°C)	30	30	30	30	30
传输段温度 (°C)	120	120	120	120	120
混合段温度 (°C)	170	165	165	165	160
啮合段温度 (°C)	170	165	165	165	160
传输出料段温度 (°C)	155	155	155	155	150

9.1.33 检测结果

结果显示，使用聚维酮作为载体材料（具体型号为 PVP K-12 和 PVP K-17），药辅比在比例范围如 1:1~1:10 之间时可以通过热熔挤出制备成无定形的固体分散体。

通过 XRPD 结果可知，药辅比为 1:1~1:6 时，API 与载体材料聚维酮（PVP K-12 和 PVP K-17）均形成了无定形物。

9.2 使用共聚维酮以热熔挤出法制备固体分散体的实施例

9.2.1 处方组成

表 22 处方汇总表

物料名称	组成% (w/w)					
	实施例 39	实施例 40	实施例 41	实施例 42	实施例 43	实施例 44
本发明的化合物 (API)	45	30	25	20	14.3	9.1
共聚维酮 S630	45	60	75	80	85.7	90.9
枸橼酸三乙酯	10	10	/	/	/	/

9.2.2 制备工艺:

将 API 与辅料混合均匀。热熔挤出机螺杆各段温度 (如表 23 所示), 调整进料速度为 5-20 rpm, 螺杆转速 20-80 rpm, 进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎, 粉碎后的物料可以直接填充胶囊, 也可以与其他辅料进行总混后压片。

表 23 热熔挤出机过程参数

热熔挤出机螺杆温度	实施例 39	实施例 40	实施例 41	实施例 42	实施例 43	实施例 44
初始段温度 (°C)	30	30	30	30	30	30
传输段温度 (°C)	120	120	120	120	120	120
混合段温度 (°C)	160	160	160	170	170	170
啮合段温度 (°C)	160	160	160	170	170	170
传输出料段温度 (°C)	150	150	150	160	160	160

9.2.3 检测结果

使用共聚维酮 S630 可以在药辅比为 1:1~1:10 的比例范围内, 可以通过热熔挤出制备成无定形的固体分散体。必要时可以加入一定比例的增塑剂如枸橼酸三乙酯进行热熔挤出。

9.3 使用羟丙甲纤维素以热熔挤出法制备固体分散体的实施例

9.3.1 处方组成

表 24 HPMC 类载体材料处方汇总

物料名称	组成% (w/w)					
	实施例 45	实施例 46	实施例 47	实施例 48	实施例 49	实施例 50

本发明的化合物（API）	50.0	25.0	14.3	9.1	25.0	20.0
HPMC E3	50.0	75.0	85.7	90.9	/	/
HPMC E5	/	/	/	/	75.0	80.0

9.3.2 制备工艺

将 API 与辅料混合均匀。热熔挤出机螺杆各段温度（如表 25 所示），调整进料速度为 5-20 rpm，螺杆转速 20-80 rpm，进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎，粉碎后的物料可以直接填充胶囊，也可以与其他辅料进行总混后压片。

表 25 热熔挤出机过程参数

热熔挤出机螺杆温度	实施例 45	实施例 46	实施例 47	实施例 48	实施例 49	实施例 50
初始段温度（℃）	30	30	30	30	30	30
传输段温度（℃）	120	120	120	120	120	120
混合段温度（℃）	165	165	165	170	170	170
啮合段温度（℃）	165	165	165	170	170	170
传输出料段温度（℃）	155	155	155	160	160	160

9.3.3 检测结果

使用 HPMC E3 和 HPMC E5 可以在药辅比为 1:1~1:10 的比例范围内，通过热熔挤出制备成无定形固体分散体。

9.4 使用羟丙基纤维素以热熔挤出法制备固体分散体的实施例

9.4.1 处方组成

表 26 处方汇总

物料名称	比例/（w/w）			
	实施例 51	实施例 52	实施例 53	实施例 54
本发明的化合物（API）	50.0	33.3	20.0	14.3
HPC EXF	50.0	66.7	80.0	85.7

9.4.2 制备工艺

将 API 与辅料过 40 目筛两次，并于自封袋中充分混匀。热熔挤出机螺杆各段温度（如表 27 所示），调整进料速度为 5-20 rpm，螺杆转速 20-80 rpm，进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎，粉碎后的物料可以直接填充胶囊，也可以与其他辅料进行总混后压片。

表 27 热熔挤出机过程参数

热熔挤出机螺杆温度	实施例 51	实施例 52	实施例 53	实施例 54
初始段温度 (°C)	30	30	30	30
传输段温度 (°C)	120	120	120	120
混合段温度 (°C)	170	170	170	170
啮合段温度 (°C)	170	170	170	170
传输出料段温度 (°C)	160	160	160	160

9.4.3 检测结果

XRPD 结果显示，当 API 与 HPC EXF 的比例为 1:1 时，未完全形成无定形物；药辅比为 1:2~1:6 时制得的挤出物为无定形物。

9.5 使用醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯作为载体材料以热熔挤出法制备固体分散体的实施例

9.5.1 处方组成

表 28 处方汇总表

物料名称	组成% (w/w)			
	实施例 55	实施例 56	实施例 57	实施例 58
本发明的化合物 (API)	50.0	33.3	20.0	14.3
HPMC AS-MMP	50.0	66.7	80.0	85.7

9.5.2 制备工艺

将 API 与辅料混合均匀。热熔挤出机螺杆各段温度（如表 29 所示），调整进料速度为 5-20 rpm，螺杆转速 20-80 rpm，进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎，粉碎后的物料可以直接填充胶囊，也可以与其他辅料进行总混后压片。

表 29 热熔挤出机过程参数

热熔挤出机螺杆温度	实施例 55	实施例 56	实施例 57	实施例 58
初始段温度 (°C)	30	30	30	30
传输段温度 (°C)	120	120	120	120
混合段温度 (°C)	170	170	170	170
啮合段温度 (°C)	170	170	170	170
传输出料段温度	160	160	160	160

(°C)				
------	--	--	--	--

9.5.3 检测结果

使用 HPMC AS，在药辅比为 1:1~1:6 或者更宽的范围如 1:1~1:10 的比例范围内，可以通过热熔挤出制备成无定形固体分散体。

10. 第二药物组合物的实施例

通过喷雾干燥法得到的第一组合物通常为疏松性粉末，静电较大，流动性较差，通常需要添加适当的填充剂、崩解剂、润滑剂及助流剂等辅料中的一种或几种，以便改善固体分散体粉末的流动性，提高溶出速度，制成便于口服给药的剂型，如片剂、胶囊剂或颗粒剂等。常用的口服固体制剂辅料（包括但不限于）如表 30 所示。

表 30 常用片剂辅料种类

序号	辅料名称	辅料功能
1	乳糖（一水或无水）	填充剂
2	淀粉	填充剂
3	磷酸氢钙（无水或二水）	填充剂
4	二水硫酸钙	填充剂
5	MCC PH101	填充剂
6	交联羧甲基纤维素钠（CC-Na）	崩解剂
7	交联聚维酮（PVPP XL-10）	崩解剂
8	交联聚维酮（PVPP CL）	崩解剂
9	预胶化淀粉（P.Starch）	崩解剂
10	羧甲基淀粉钠（CMS-Na）	崩解剂
11	十二烷基硫酸钠（SDS）	表面活性剂
12	胶体二氧化硅（SiO ₂ ）	助流剂及抗黏剂
13	硬脂酸镁（Mg.S）	润滑剂及抗黏剂
14	Compritrol 888	润滑剂

具体实施例如下：

10.1 片剂实施例

10.1.1 片剂实施例 59 及 60

处方组成如表 31 所示。

表 31 实施例处方汇总

物料名称	实施例 59		实施例 60	
	处方组成%	mg/片	处方组成%	mg/片

内加	固体分散体	API	12.5	22.5	10.0	22.5
		聚维酮 K30	37.5	67.5	40.0	90.0
	乳糖		25.0	45.0	25.0	56.3
	微晶纤维素		12.0	21.6	12.0	27.0
	预胶化淀粉		10.0	18.0	10.0	22.5
	胶态二氧化硅		2.0	3.6	2.0	4.5
外加	硬脂酸镁		1.0	1.8	1.0	2.3
片芯合计			100.0	180.0	100.0	225.0

实施例 59 及实施例 60 的制备工艺

(1) 制备固体分散体

考虑到使用喷雾干燥法制备固体分散体的收率，固体分散体的批量为 50g/批，再根据片剂所需用量进行称量。

备料：按投料量依次称量聚维酮、焦亚硫酸钠和 API。

药液制备：配制丙酮：甲醇=2：1 的混合溶剂，将称量好的 API 加入搅拌罐中，搅拌至溶液澄清。将称量好的聚维酮加入到上述溶液中，搅拌至溶液澄清，配制成固含量为 10%的药液，备用。

喷雾干燥：设定进风温度 85℃，出风温度 50℃，雾化气体流量 5.5kg/h（3.0kg/h~12.0kg/h），喷入药液，制备固体分散体。

真空干燥：设置真空干燥箱温度为 60℃，真空度≤0.1MPa，干燥 12~48 小时（至溶残检测合格）。

(2) 片剂制备

备料：按投料量依次称量各物料。

预混：将固体分散体及内加辅料乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉、胶态二氧化硅（内加）加入到研钵中，研磨混匀。

干法制粒：（大片法）使用单冲压片机制备毛坯片，将毛坯片粉碎后过 24 目筛后备用。

总混：根据干法后颗粒的重量，折算并称量硬脂酸镁（外加）。将干法后颗粒和硬脂酸镁（外加）于 PE 袋中进行充分混合。

压片：选用 Φ 8mm 圆形冲模，使用单冲压片机压制成片剂。

10.1.2 不同载药量的片剂实施例

处方组成如表 32 所示。

表 32 30 mg 片剂处方汇总表

物料名称	处方占比/%				
	实施	实施	实施	实施	实施例

			例 61	例 62	例 63	例 64	65
30mg 规格素片片重/mg			240	240	300	500	500
内 加	固分体	API	12.5	12.5	10.0	6.0	6.0
		PVP K30	37.5	37.5	30.0	18.0	17.904
		焦亚硫酸钠	——	——	——	——	0.096
	乳糖		25.0	25.0	32.0	39.0	39.0
	微晶纤维素		12.0	13.0	15.5	19.5	19.5
	预胶化淀粉		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	交联聚维酮		——	——	——	2.5	2.5
	胶态二氧化硅		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	硬脂酸镁		0.5	0.5	1.0	1.0	1.0
外 加	交联聚维酮		——	——	——	2.5	2.5
	胶态二氧化硅		1.0	——	——	——	——
	硬脂酸镁		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
薄膜包衣预混剂			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0

制备工艺：

(1) 制备固体分散体：

备料：按投料量依次称量聚维酮、焦亚硫酸钠和 API。

药液制备：配制成丙酮/甲醇（w/w，2:1）的混合溶剂，将称量好的 API 加入搅拌罐中，搅拌至溶液澄清。（实施例 65：将称量好的焦亚硫酸钠溶解在 3 倍量纯化水中，再加入至搅拌罐中。）将称量好的聚维酮加入到搅拌罐中，搅拌至溶液澄清，配制成固含量为 10% 的药液，备用。

喷雾干燥：设定进风温度 85℃（80-90℃），出风温度 50℃（45-55℃），雾化气体流量 6.0kg/h（3.0kg/h-12.0kg/h），喷入药液，开始制备 API 固体分散体。

真空干燥：API 固体分散体放入真空干燥箱内，设置 60℃，真空度≤-0.1MPa，干燥 24~48 小时。

(2) 压片

物料准备：按投料量依次称量各物料。

预混：将 API 固体分散体、乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉、交联聚维酮（内加）、胶态二氧化硅和硬脂酸镁（内加）加入到混合料斗内。设定转速 15rpm，混合时间 12 分钟，收集物料。

干法制粒：一级整粒筛网 2.0mm，二级整粒筛网 0.8mm。设定压辊单元 6.0（3.4~14.8）rpm，压辊间距 1.5（1.0~4.0）mm，液压 19（18~50）bar，二级造粒机 70.0（24.9~108.4）rpm，开启设备进行制粒。

总混：在混合料斗中加入干法后颗粒和交联聚维酮（外加），设定混合转速 15rpm，混合 5min。混合结束后，再加入硬脂酸镁（外加），设定混合转速 15rpm，混合 2min。

压片：实施例 61~62：选用 8mm 圆形冲压制；实施例 63：选用 9mm 圆形冲压制；实施例 64~65：选用 15.8*8.2mm 冲模使用旋转压片机压制。

包衣：配制 12%浓度的包衣液；预热包衣锅和素片（必要时可加衬片）后，设定主机转速 12.0（6.0-20.0）rpm，进风温度 60℃（55-65℃），进风风量 1000（500-1500）rpm，排风风量 1200（800-2900）rpm，蠕动泵喷液速率 30（10-100）ml/min，雾化压力 0.2（0.1-0.5）MPa，开始喷液，片床温度控制为 37.0-45.0℃，包衣增重控制在 3%左右（2-4%），干燥冷却。

实验的各批次溶出结果如表 33 所示, 溶出曲线如图 2 所示。

表 33 片剂实验阶段溶出结果

时间/min	溶出度/%				
	实施例 61	实施例 62	实施例 63	实施例 64	实施例 65
0	0	0	0	0	0
10	39	35	46	42	24
20	66	61	88	78	53
30	80	75	93	94	83
45	85	84	93	95	102
60	86	84	93	94	102

其中，实施例 61~62 的溶出方法：浆法 75 rpm，0.1mol/L HCl + 0.1% SDS；实施例 63~65 的溶出方法：浆法 75 rpm，0.1mol/L HCl + 0.1%吐温 80。

10.1.3 片剂填充剂筛选的实施例

10.1.3.1 填充剂用量筛选实施例

该部分的片剂实施例，以片剂处方含药量为 6%，规格为 30mg 为例，但该部分的实施例不具有任何限制性，也不代表最终的制剂含药量以及制剂规格，仅以此为例进行阐述。

10.1.3.1.1 处方组成

表 34 填充剂用量筛选用片剂处方汇总

[illegible]

/mg											
内 加	API 固分 体	API	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		PV P K3 0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	乳糖		39.0	58.5	46.8	43.88	29.25	19.5	14.63	11.7	——
	微晶纤维素		19.5	——	11.7	14.63	29.25	39	43.88	46.8	58.5
	预胶化淀粉		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	交联聚维酮		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	胶态二氧化硅		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	硬脂酸镁		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
外 加	交联聚维酮		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	硬脂酸镁		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
薄膜包衣预混剂			3.0	——	——	——	——	——	——	——	——
备注（乳糖/MCC 比例）			2:1	100 %乳 糖	4:1	3:1	1:1	1:2	1:3	1:4	100 %M CC

10.1.3.1.2 制备工艺

（1）制备固体分散体

备料：按投料量依次称量聚维酮、焦亚硫酸钠和 API。

药液制备：配制丙酮：甲醇=2：1 的混合溶剂，将称量好的 API 加入搅拌罐中，搅拌至溶液澄清。将称量好的聚维酮加入到上述溶液中，搅拌至溶液澄清，配制成固含量为 10%的药液，备用。

喷雾干燥：设定进风温度 85℃，出风温度 50℃，雾化气体流量 5.5kg/h（3.0kg/h~12.0kg/h），喷入药液，制备固体分散体。

真空干燥：设置真空干燥箱温度为 60℃，真空度≤0.1MPa，干燥 12~48 小时（至溶残检测合格）。

（2）片剂制备

备料：按投料量依次称量各物料。

预混：将固体分散体及内加辅料加入到混合料斗内，设定转速 15rpm，混合时间 8 分钟，收集物料。

干法制粒：设定液压 20bar（18~230bar），压辊单元 8rpm（3.4~14.8 rpm），压辊间距 1.5mm，一级整粒转速 40rpm，二级整粒转速 50rpm（24.9~108.4rpm），进行制粒。

总混：根据干法后颗粒的重量，折算外加辅料用量并称量。将干法后颗粒和外加辅料（硬脂酸镁除外）于料斗混合机中进行混合，设定混合转速 15rpm，混合 5min。加入硬脂酸镁（外加），设定混合转速 15rpm，混合 2min。

压片：选用 15.8*8.2mm 冲模，使用单冲压片机压制成片剂。

实施例 66~73 的片剂制备工艺均可行。

10.1.3.1.3 检测结果

实施例 64~73 的溶出数据如表 35 和图 3 所示。

表 35 填充剂筛选用片剂处方溶出度数据汇总

时间 /min	溶出度/%								
	实施例 64	实施例 65	实施例 66	实施例 67	实施例 68	实施例 69	实施例 70	实施例 71	实施例 72
	30mg 规格								
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0
10	42	28.8	31	32.2	21.6	32.3	39.4	21.5	35.6
20	78	67.7	61.7	61.8	68.4	61	71.5	77.5	60.1
30	94	91	90.8	92.9	92.2	92.4	90.6	90	90.3
45	95	95.7	97	96.1	96.6	95.2	95.8	96.1	95.1
60	94	101.2	98.1	99.1	100.3	99.2	98.9	100.9	99.6

其中，以上各实施例的溶出方法：桨法 75 rpm，0.1mol/L HCl + 0.1%吐温 80。

10.1.3.2 填充剂种类筛选实施例

10.1.3.2.1 处方组成

选择甘露醇、无水磷酸氢钙等作为填充剂进行片剂制备。结果如表 36 和表 37 所示。

表 36 填充剂种类及用量筛选用处方列表（1）

物料名称	处方占比/%						
	片剂筛选处方						
	实施例 64	实施例 73	实施例 74	实施例 75	实施例 76	实施例 77	实施例 78
30mg 规格素片片重 /mg	500	500	500	500	500	500	500

内加	固分 体	API	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		PVP K30	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	乳糖		39.0	—	—	—	—	19.5	39.0
	微晶纤维素		19.5	19.5	39.0	29.25	—	—	—
	甘露醇		—	39.0	19.5	29.25	58.5	—	—
	无水磷酸氢钙		—	—	—	—	—	39.0	19.5
	山梨醇		—	—	—	—	—	—	—
	预胶化淀粉		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	交联聚维酮		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	胶态二氧化硅		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
外加	硬脂酸镁		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	交联聚维酮		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	硬脂酸镁		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
薄膜包衣预混剂			3.0	—	—	—	—	—	—

表 37 填充剂种类及用量筛选处方列表（2）

物料名称			处方占比/%						
			片剂筛选处方						
			实施例 64	实施例 79	实施例 80	实施例 81	实施例 82	实施例 83	实施例 84
30mg 规格素片片重/mg			500	500	500	500	500	500	500
内加	固分 体	API	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		PVP K30	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	乳糖		39.0	29.25	—	—	—	—	—
	微晶纤维素		19.5	—	—	19.5	39.0	29.25	—
	甘露醇		—	—	—	—	—	—	—
	无水磷酸氢钙		—	29.25	58.5	—	—	—	—
	山梨醇		—	—	—	39.0	19.5	29.25	58.5
	预胶化淀粉		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	交联聚维酮		2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	胶态二氧化硅		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
外加	交联聚维酮	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
薄膜包衣预混剂		3.0	—	—	—	—	—	—

10.1.3.2.2 制备工艺

实施例 74~84 的制备工艺与实施例 66~73 的制备工艺相同。

10.1.3.2.3 检测结果

溶出度结果如表 38、表 39 和图 4 和图 5 所示。

表 38 填充剂种类及加入方式筛选用片剂处方的溶出度数据汇总（1）

时间 /min	溶出度/%						
	实施例 64	实施例 73	实施例 74	实施例 75	实施例 76	实施例 77	实施例 78
	30mg 规格						
0	0	0	0	0	0	0	0
10	42	21.6	26.2	24.5	32.8	25.1	31.4
20	78	79.9	60.4	62.1	74.9	76.2	74.3
30	94	91.8	90.7	91.8	88.8	92.6	88.7
45	95	95.6	96.7	95.3	95.2	94.4	96.8
60	94	99.1	98.5	101.5	99.8	99.1	101

表 39 填充剂种类及加入方式筛选用片剂处方的溶出度数据汇总（2）

时间 /min	溶出度/%						
	实施例 64	实施例 79	实施例 80	实施例 81	实施例 82	实施例 83	实施例 84
	30mg 规格						
0	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	42	37.8	21.5	20.9	36.7	32.5	37.6
20	78	76.4	68.6	60.8	69.1	69.4	72.6
30	94	91.2	88.2	88.2	92	91.5	89.4
45	95	96.5	95.5	94.2	94.8	95.3	94
60	94	101	100.1	98	101.4	101.3	101.8

其中，以上各实施例的溶出方法：桨法 75rpm，0.1mol/L HCl + 0.1%吐温 80。

10.1.4 片剂崩解剂筛选的实施例

0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	42	15.6	22.6	33.2	45	48.6	49.6	42.1
20	78	36.4	48.6	65.7	73.7	76.2	78.2	68.2
30	94	53.9	66.7	80.6	89.4	92.6	95.2	83.6
45	95	73.6	83.1	88.6	98.2	94.4	98.1	93.9
60	94	89.7	95.5	97.2	99.1	99.8	102.0	97.3

其中，以上各实施例的溶出方法：桨法 75 rpm，0.1mol/L HCl + 0.1%吐温 80。

从表 41 可以看出，在 0.1mol/L HCl-0.1%吐温 80 介质中，随 P.Starch 用量的增加，溶出变快。

10.1.4.2 以交联聚维酮为崩解剂的片剂实施例

10.1.4.2.1 处方组成

表 42 崩解剂交联聚维酮的用量及加入方式考察

物料名称			处方占比/%						
			片剂筛选处方						
			实施例 64	实施例 92	实施例 93	实施例 94	实施例 95	实施例 96	实施例 97
30mg 规格素片片重 /mg			500	500	500	500	500	500	500
内加	固分 体	API	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
		PVP K30	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	乳糖		39.0	46.0	45.0	44.0	42.0	41.0	32.0
	微晶纤维素		19.5	23.5	22.5	21.50	21.50	20.5	31.5
	预胶化淀粉		10.0	——	——	——	——	——	——
	交联聚维酮		2.5	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	5.0
	胶态二氧化硅		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	硬脂酸镁		1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	外加								
外加	交联聚维酮		2.5	——	——	——	——	——	5.0
	硬脂酸镁		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

10.1.4.2.2 制备工艺

实施例 85~91 的制备工艺与实施例 66~73 的制备工艺相同。

10.1.4.2.3 检测结果

溶出结果如表 43 和图 7 所示。

表 43 崩解剂交联聚维酮的用量和加入方式考察用的片剂处方的溶出度数据汇总

时间/min	溶出度/%						
	实施例 64	实施例 92	实施例 93	实施例 94	实施例 95	实施例 96	实施例 97
	30mg 规格						
0	0	0	0	0	0	0	0
10	42	24	28.1	47.3	51.9	48.1	38.9
20	78	45	57.1	71	81.3	79.4	64.9
30	94	62.4	79.4	85.1	88.2	92.2	85.6
45	95	82.1	86.9	96.3	95.9	96.8	96.3
60	94	96	99	100	99.6	101	96.6

其中，以上各实施例的溶出方法：桨法 75rpm，0.1mol/L HCl + 0.1%吐温 80。

从表 43 可以看出，在 0.1mol/L HCl-0.1%吐温 80 介质中，随交联聚维酮用量的增加，溶出变快。

10.1.5 片剂处方抗氧化剂筛选的实施例

本发明中的化合物（API）容易被氧化，在制备制剂处方时，可以加入一定量的抗氧化剂以减慢氧化反应的进行。抗氧化剂的加入方式有两种，一种是加在第一药物组合物，即固体分散体中；另一种是加在第二药物组合物除第一药物组合的辅料中。

10.1.5.1 含有抗氧化剂的固体分散体实施例

10.1.5.1.1 处方如表 44 所示。

表 44 处方汇总表

实施例		实施例 98	实施例 99	实施例 100
物料名称		w/w (%)		
固体	本发明的化合物（API）	20	20	20
	PVP K30	80	79.98	79.6
	BHA	——	0.01	——
	BHT	——	0.01	——
	焦亚硫酸钠	——	——	0.4
	总计	100	100	100
溶剂	丙酮：甲醇 2:1	适量	适量	适量
固含量		10%	10%	10%

10.1.5.1.2 制备工艺:

药液制备: 配制丙酮: 甲醇=2: 1 (w/w) 的混合溶剂, 将 API、聚维酮及抗氧化剂溶于丙酮: 甲醇=2: 1 (w/w) 的混合溶剂中, 搅拌至溶液澄清。

喷雾干燥: 设定进风温度 85℃, 出风温度 50℃, 雾化气体流量 5.5kg/h (3.0kg/h~12.0kg/h), 喷入药液, 制备固体分散体。

真空干燥: 设置真空干燥箱温度为 60℃, 真空度≤-0.1MPa, 干燥 12~48 小时 (至溶残检测合格)。

10.1.5.1.3 检测结果

制备的实施例 98~100 放置于 40℃/75% RH 条件下, 分别在 10 天和 30 天取样检测有关物质, 重点关注氧化杂质的杂质水平。实验结果显示, 实施例 98 的氧化杂质从 0 天的 0.20% 增长至 10 天的 0.33% 和 30 天的 0.41%, 发生显著增长。实施例 99 的氧化杂质从 0 天 0.12% 增长至 10 天的 0.15% 和 30 天的 0.20%, 与未添加抗氧化剂的实施例 98 样品相比, 增长的幅度显著降低, 且 0 天的水平低于实施例 98, 表明在 SDD 中添加抗氧化剂 BHA 和 BHT (比例为 1: 1, 总量占比 0.02% (占固体分散体总量的百分比)) 对该样品发挥了明显的抗氧化作用。实施例 100 (API:PVP K30=1:4, 添加抗氧化剂焦亚硫酸钠 0.4% (占固体分散体总量的百分比)) 的氧化杂质在 0 天、10 天和 30 天均为 0.01%, 表明抗氧化剂焦亚硫酸钠对该 SDD 样品发挥了显著的抗氧化作用。

因此, 在固体分散体处方中添加抗氧剂如 BHA, BHT 以及焦亚硫酸钠等 (单用或合用) 可显著抑制氧化杂质的增长, 抗氧剂添加量为 0.01%~0.5% (占固体分散体总量的比例) 即可发挥抗氧化作用。其他抗氧化剂如 Vitamin E, Vitamin E Acetate, L-抗坏血酸棕榈酯 (L-AP) 等, 也可提供类似的抗氧化作用。

10.1.5.2 含抗氧剂的片剂实施例

10.1.5.2.1 含抗氧剂的片剂实施例处方组成

表 45 含抗氧剂的片剂实施例处方列表

物料名称			实施例 65		实施例 101		实施例 102	
			处方组成 %	mg/片	处方组成 %	mg/片	处方组成 %	mg/片
片芯组成								
内加	固分体	API	6.0	30.0	6.0	30.0	6.0	30.0
		PVP K30	17.904	89.5	17.9904	89.95	18.0	90.0
		焦亚硫酸钠	0.096	0.48	0.0096	0.048	——	——

	乳糖	39.0	195.0	39.0	195.0	39.0	195.0
	微晶纤维素	19.5	97.5	19.5	97.5	19.5	97.5
	预胶化淀粉	10.0	50.0	10.0	50.0	10.0	50.0
	交联聚维酮	2.5	12.5	2.5	12.5	2.5	12.5
	胶态二氧化硅	1.00	5.0	1.00	5.0	1.00	5.0
	硬脂酸镁	1.00	5.0	1.00	5.0	1.00	5.0
外加	交联聚维酮	2.5	12.5	2.5	12.5	2.5	12.5
	硬脂酸镁	0.5	2.5	0.5	2.5	0.5	2.5
合计		100	500	100	500	100	500
包衣							
薄膜包衣预混剂		3.0	15.0	3.0	15.0	3.0	15.0

10.1.5.2.2 制备工艺

实施例 101 和实施例 102 的制备工艺与实施例 65 的制备工艺相同。

10.1.5.2.3 考察片剂中氧化杂质的变化情况

将样品放置在 40°C/75%RH 条件下，样品包装于 HDPE 瓶中密封。通过测定不同时间点样品的有关物质，将氧化杂质的变化汇总如表 46 所示：

表 46 片剂中氧化杂质随时间的变化情况

实施例	氧化杂质%				
	0	1M	2M	3M	6M
实施例 65	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
实施例 101	0.01	0.01	0.02	0.04	0.05
实施例 102	0.08	0.14	0.22	0.28	0.33

实施例 65，实施例 101 和实施例 102 使用同一批次 API 制备成片剂，处方中添加抗氧化剂焦亚硫酸钠的量超过 0.0096%时，即表现出显著的抗氧化效果。

10.2 胶囊剂实施例

10.2.1 处方

表 47 实施例处方列表

物料名称			实施例 103	
			处方组成%	mg/片
内加	固体分散体	API	8.0	40.0
		共聚维酮 S630	32.0	160.0
	乳糖		29.0	145.0
	微晶纤维素		14	70.0

	交联羧甲基纤维素钠	9.0	45.0
	十二烷基硫酸钠	6.0	30.0
	焦亚硫酸钠	1.0	5.0
外加	硬脂酸镁	1.0	5.0
合计		100.0	500

制备工艺：

(1) 固体分散体制备

将 API 与辅料混合均匀。设置热熔挤出温度 160~175℃，调整进料速度为 5-20 rpm，螺杆转速 20-80 rpm，进行热熔挤出。挤出后的物料冷却后进行粉碎，过 40 目筛备用。

(2) 第二药物组合物的制备

备料：按处方量称取内加辅料乳糖、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠。称取焦亚硫酸钠溶于纯化水中，配制成 2% (w/w) 的焦亚硫酸钠水溶液。

流化床一步制粒法制备含焦亚硫酸钠的内加颗粒：将处方量乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和十二烷基硫酸钠加入到流化床中，设定流化床进风温度为 45~75℃，流化床物料温度为 35~55℃，调节进风风量 15~80m³/h，喷液速度 5~50g/min 和雾化压力 0.05~1.0bar，进行流化床一步制粒，喷液完成后干燥 10~30min。

总混：按照固体分散体重量折算含焦亚硫酸钠的内加颗粒，并称重，将固体分散体和含焦亚硫酸钠的内加颗粒加入到料斗混合机中，设定混合转速 15rpm，混合 5~8min；计算并称量外加辅料，加入至上述混合物中，设定混合转速 15rpm，混合 2~3min。

胶囊填充：取总混物，使用胶囊填充机填充明胶硬胶囊，胶囊大小选择 00 号。

10.3 颗粒剂实施例

10.3.1 处方组成

表 48 处方组成表

辅料名称	实施例 104	
	处方组成/%	批处方量 (g)
本发明的化合物 (API)	8.0	80.0
HPC EXF	24.0	240.0
丙酮	/	4053.3
甲醇	/	2026.7
乳糖	38.0	380.0
微晶纤维素	20.0	200.0

羧甲基淀粉钠	8.0	80.0
十二烷基硫酸钠	1.0	10.0
硬脂酸镁	1.0	10.0

10.3.2 制备工艺：

药液配制：将 API 与载体辅料溶于丙酮：甲醇=2：1 的混合溶剂中，搅拌至完全溶解，得到固含量为 5%的药液，备用。

流化床制粒：将乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠及十二烷基硫酸钠加至流化床中，设定流化床进风温度为 45~75℃，流化床物料温度为 35~55℃，调节进风风量 15~80m³/h，喷液速度 5~50g/min 和雾化压力 0.05~1.0bar，进行流化床一步制粒，喷液完成后干燥 10~30min，出料。

总混：将流化床制粒得到的颗粒过筛，与硬脂酸镁于料斗混合机中混合 2~3min，得到总混物，

颗粒剂分装：将总混物分装至铝箔袋中，密封，得到第二药物组合物的颗粒剂。

10.4 流化床一步制粒法制备第二药物组合物的实施例使用流化床制粒（顶喷制粒法）制备第二药物组合物的实施例

10.4.1 实施例 105~106（以批量为 1000g 为例）处方组成

表 49 处方组成汇总

辅料名称	实施例 105		实施例 106	
	处方组成/%	批处方量（g）	处方组成/%	批处方量（g）
本发明的化合物（API）	6.0	60.0	6.0	60.0
聚维酮 K30	17.904	179.04	——	——
共聚维酮 S630	——	——	23.904	239.04
焦亚硫酸钠	0.096	0.96	0.096	0.96
丙酮	——	1440.0	——	1800.0
甲醇	——	720.0	——	900.0
纯化水	——	3.0	——	3.0
乳糖	39.0	390.0	35.0	350.0
微晶纤维素	19.5	195.0	17.5	175.0
预胶化淀粉	12.5	125.0	12.5	125.0
胶态二氧化硅	1.0	10.0	1.0	10.0

硬脂酸镁（内加）	1.0	10.0	1.0	10.0
交联聚维酮（外加）	2.5	25.0	2.5	25.0
硬脂酸镁（外加）	0.5	5.0	0.5	5.0

10.4.2 制备工艺：

（1）流化床一步制粒：

配制药液：将 API 和载体辅料溶于丙酮：甲醇=2：1 的混合溶剂中，将焦亚硫酸钠溶于 3 倍量纯化水中，加入到上述溶液中，混合均匀，得到固含量为 10%的药液，备用。

流化床制粒：将填充剂乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉加入至流化床中，设定流化床进风温度为 45~75℃，流化床物料温度为 35~55℃，调节进风风量 15~80m³/h，喷液速度 5~50g/min 和雾化压力 0.05~1.0bar，进行流化床一步制粒，喷液完成后干燥 10~30min，出料。

干法制粒：将流化床制粒得到的颗粒过筛，与胶态二氧化硅及硬脂酸镁（内加）于料斗混合机中进行混合。将混合后的颗粒使用干法制粒机进行干法制粒。干法制粒参数如下：设定液压 20bar（18~230bar），压辊单元 8rpm（3.4~14.8 rpm），压辊间距 1.5mm，一级整粒转速 40rpm，二级整粒转速 50rpm（24.9~108.4rpm），进行制粒。

总混：根据干法后颗粒的重量，折算外加辅料用量并称量。将干法后颗粒和外加辅料（硬脂酸镁除外）于料斗混合机中进行混合，设定混合转速 15rpm，混合 5min。加入硬脂酸镁（外加），设定混合转速 15rpm，混合 2min。

胶囊填充：将总混物填充明胶硬胶囊或者羟丙甲基纤维素硬胶囊得到胶囊剂，得到第二药物组合物的胶囊剂。

11. 动物 PK 实验

11.1 固体分散体及 API 犬体内生物利用度对比

根据以上固体分散体处方实施例的溶解度，选择 API（给药形式：10mg/mL，混悬液，API 混悬于 0.5%CMC-Na 溶液中）以及使用 PVP K30 制备的固体分散体（药辅比分别为 1:3 及 1:4）进行犬 PK 实验。将固体分散体分别填充于硬胶囊中，按照 5mg/kg 的剂量口服给与比格犬（雄性，禁食，3 只/组），在给药后的 0min、10min、15min、30min、1 h、2h、3h、4h、6h、8h、12h 和 24h 采集 0.3mL 全血。血液样本将被放在抗凝管里，轻轻倒置几次，然后放置在湿冰上，准备离心。在采集后 30 分钟内，将样品以约 2000 x g（力）的速度在 4℃下离心 10 分钟以获得血浆。离心所得血浆样品会立即分离分为 2 份（~75μL 每份）和转移到低温瓶。样品将在整个加工过程

中保持在湿冰上，并在分析前储存在-75±15℃的冰箱中。使用 LC-MS/MS 方法分析血浆样品中测试品的浓度。

表 50 SDD 处方的犬 PK 数据汇总

	药辅比为 1:3 固体分散体粉末（灌装填充胶囊），对应实施例 4	药辅比为 1:4 固体分散体粉末（灌装填充胶囊），对应实施例 5	API（给药形式：10mg/mL，混悬液，API 混悬于 0.5%CMC-Na 溶液中）
剂量（mg/kg）	5	5	5
C _{max} （ng/mL）	59.7	41.0	22.0
AUC（h*ng/mL）	233	162	59

AUC 和 Cmax 数据显示，口服固体分散体和 API 后，活性物质的暴露有显著差别：在为 5mg/kg 的给药剂量下，给予 SDD 的动物的 AUC 增加了 2~3 倍，C_{max} 增加了 1~2 倍，证明形成固体分散体可明显改善活性物质的口服吸收和暴露。

11.2 片剂犬 PK 实验

选择实施例 59、实施例 60 及实施例 65 的片剂处方进行犬 PK 实验。

实施例 59 及实施例 60 按照约 5mg/kg 的剂量口服给与比格犬（雄性，禁食，3 只/组），实施例 65 按照 50mg/动物（接近 5mg/kg）的剂量口服给与比格犬（雌雄各半，禁食，8 只），在给药后的 0min、10min、15min、30min、1 h、2h、3h、4h、6h、8h、12h 和 24h 采集 0.3mL 全血。血液样本将被放在抗凝管里，轻轻倒置几次，然后放置在湿冰上，准备离心。在采集后 30 分钟内，将样品以约 2000 x g（力）的速度在 4℃下离心 10 分钟以获得血浆。离心所得血浆样品会立即分离分为 2 份（~75μL 每份）和转移到低温瓶。样品将在整个加工过程中保持在湿冰上，并在分析前储存在-75±15℃的冰箱中。使用 LC-MS/MS 方法分析血浆样品中测试品的浓度。

表 51 片剂的犬 PK 数据汇总

	实施例 59 片剂规格： 22.5mg/片	实施例 60 片剂规格： 22.5mg/片	实施例 65 片剂规格：30 mg/片	API（给药形式： 10mg/mL，混悬液，API 混 悬于 0.5%CMC-Na 溶液 中）
剂量 （mg/kg）	5 mg/kg	5 mg/kg	50 mg/动物 （接近 5mg/kg）	5 mg/kg
C _{max} （ng/mL）	52.5	55.5	69.4	22.0

AUC (h*ng/mL)	169	183	218.8	59
------------------	-----	-----	-------	----

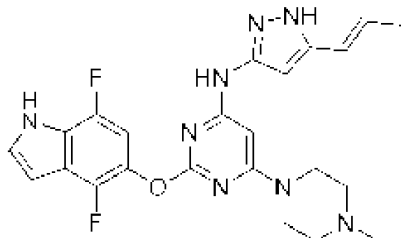
AUC 和 C_{max} 数据显示，口服片剂处方和 API 后，活性物质的暴露有显著差别：在为 5mg/kg 或 50mg/动物的给药剂量下，片剂的 AUC 增加了 2~3 倍，C_{max} 增加了 1.5~2.5 倍，证明使用固体分散体制备的片剂处方可明显改善活性物质的口服吸收和暴露。

以上对本发明实施例进行了详细介绍，本文中应用了具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述，以上实施例的说明仅用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。同时，本领域技术人员依据本发明的思想，基于本发明的具体实施方式及应用范围上做出的改变或变形之处，都属于本发明保护的范围。综上所述，本说明书内容不应理解为对本发明的限制。

权利要求书

1. 一种包含取代的吡啶-5-酚衍生物的第一药物组合物，其特征在于，所述第一药物组合物包含

(a) 治疗有效量的式 (I) 化合物，或其药学上可接受盐；和



(I)

(b) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料。

2. 根据权利要求 1 所述的第一药物组合物，其特征在于，所述高分子材料选自以下的一种或多种：醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟烷基纤维素、聚维酮、共聚维酮、聚丙烯树脂、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和聚乙二醇；

优选地，所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯为醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP 和/或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MF；

优选地，所述羟烷基纤维素为羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素和/或羟乙基纤维素；

优选地，所述羟丙基纤维素为羟丙基纤维素 EXF、羟丙基纤维素 HXF 和/或羟丙基纤维素 LXF；

优选地，所述羟丙甲纤维素为羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E5 和/或羟丙甲纤维素 E15；

优选地，所述聚维酮为聚维酮 K25、聚维酮 K30、聚维酮 K-12 和/或聚维酮 K-17；

优选地，所述共聚维酮为共聚维酮 S630；

优选地，所述聚丙烯树脂为聚丙烯树脂 E100；

优选地，所述聚乙二醇为聚乙二醇 4000 和/或聚乙二醇 6000；

又优选地，所述高分子材料为聚维酮 K30、羟丙甲纤维素 E3、羟丙甲纤维素 E15、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AS-MMP、羟丙基纤维素

EXF、共聚维酮 S630、聚乙二醇 4000、聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物或聚丙烯树脂 E100;

更优选地, 所述式 (I) 化合物与所述高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:10;

更优选地, 所述式 (I) 化合物与所述高分子材料之间的质量之比为 1:1~1:6;

更优选地, 所述式 (I) 化合物与所述高分子材料之间的质量之比为 1:3~1:6。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的第一药物组合物, 其特征在于, 所述第一药物组合物进一步包含一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂;

优选地, 所述抗氧化剂选自以下的一种或多种: 丁基羟基茴香醚、丁基羟基甲苯、焦亚硫酸钠、维生素 E、维生素 E 醋酸酯和 L-抗坏血酸棕榈酯;

更优选地, 所述抗氧化剂为焦亚硫酸钠;

又优选地, 以所述第一药物组合物的重量计, 所述抗氧化剂以 0.01%~3% 的量存在, 例如约 0.2%;

特别优选地, 所述第一药物组合物采用固体分散体形式。

4. 一种包含权利要求 1 至 3 中任一项所述的第一药物组合物的第二药物组合物, 其特在于, 所述第二药物组合物进一步包含

- (1) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种填充剂;
- (2) 一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种崩解剂;
- (3) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种表面活性剂;
- (4) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种助流剂;
- (5) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种润滑剂; 和
- (6) 可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种薄膜包衣预混剂;

优选地, 所述填充剂选自以下的一种或多种: 乳糖 (例如一水乳糖或无水乳糖)、淀粉、磷酸氢钙 (例如无水磷酸氢钙或二水磷酸氢钙)、二水硫酸钙、甘露醇、山梨醇和微晶纤维素;

优选地, 所述微晶纤维素为微晶纤维素 PH101;

优选地，所述崩解剂选自以下的一种或多种：交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮（例如交联聚维酮 XL-10、交联聚维酮 CL）、预胶化淀粉和羧甲基淀粉钠；

优选地，所述表面活性剂为十二烷基硫酸钠；

优选地，所述助流剂为胶态二氧化硅；

优选地，所述润滑剂为硬脂酸镁和/或三山嵛酸甘油酯；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述填充剂以 30%~70% 的量存在；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述填充剂以 55%~65% 的量存在，例如约 58.5%；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述崩解剂以 6%~20% 的量存在；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述崩解剂以 10%~20% 的量存在，例如约 15%；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述表面活性剂以 1%~6% 的量存在；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述助流剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1%；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述润滑剂以 0.5%~3% 的量存在，例如约 1.5%；

更优选地，以所述第二药物组合物的重量计，所述薄膜包衣预混剂以 0.5%~5% 的量存在，例如约 3%；

更优选地，以该第二药物组合物的重量计，所述抗氧剂以 0.01%~1% 的量存在，例如约 0.1%；

又优选地，所述第二药物组合物采用口服制剂形式；

又优选地，所述第二药物组合物采用固体口服制剂形式，例如片剂或胶囊剂。

5. 一种用于制备权利要求 1 至 3 中任一项所述的第一药物组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种抗氧化剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；

(b) 喷雾干燥所述混合溶液，得到混合粉末；以及

(c) 真空干燥或双锥干燥所述混合粉末，得到所述第一药物组合物；

优选地，所述溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂为水、甲醇、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷；

又优选地，所述丙酮与所述甲醇的质量之比为 1:1~3:1，例如约 2:1；

又优选地，所述溶剂为约 70% 的丙酮与甲醇以及约 30% 的水；

又优选地，所述溶剂为约 40% 的丙酮与甲醇以及约 60% 的二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂与所述第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3；

又优选地，所述溶剂与所述第一药物组合物的质量之比为 90:10~94:6；

更优选地，所述喷雾干燥的条件为：设定进风温度 70°C~90°C，出风温度 45°C~55°C，泵功率为 20%~45%，冷凝器温度 -15°C~-5°C，雾化气体流量 3 kg/h~12kg/h；

更优选地，所述真空干燥的条件为：待真空度稳定在 ≤ -0.1 MPa 之后，在 55°C~65°C 下干燥 12h~48h；

更优选地，所述双锥干燥的条件为：待真空度稳定在 ≤ -0.1 MPa 之后，在 55°C~65°C 下干燥 4h~24h。

6. 一种用于制备权利要求 1 至 3 中任一项所述的第一药物组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，可选的一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种增塑剂，过筛并混匀，得到混合物；以及

(b) 设置热熔挤出机螺杆各段温度，调整进料速度为 5 rpm~20 rpm，螺杆转速 20 rpm~80 rpm，进行热熔挤出，可选地冷却并粉碎，得到第一药物组合物；

优选地，所述增塑剂选自以下的一种或多种：癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、普流尼克 F-68、普流尼克 F-127、单硬脂酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、辛丁酯磺酸钠、柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、吐温 80、维生素 E-TPGS；

又优选地，所述温度为初始段温度为 20°C~40°C，传输段温度为 110°C~130°C，混合段温度 160°C~180°C，啮合段温度 160°C~180°C，传输出料段温度 150°C~170°C。

7. 一种用于制备权利要求 1 至 3 中任一项所述的第一药物组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a) 将式 (I) 化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种高分子材料，一种或多种如 1、2、3、4 或 5 种溶剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；以及

(b) 使用旋转蒸发器于在 45°C~65°C 下除去溶剂，将旋干后的混合物粉碎，并过 18 目~80 目筛，得到所述第一药物组合物；

优选地，所述溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、丙酮、乙醇、异丙醇、乙腈、乙酸乙酯、丙二醇和二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂选自以下的一种或多种：水、甲醇、乙醇、丙酮和二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂为水、乙醇、丙酮和/或二氯甲烷；

又优选地，所述丙酮与所述甲醇的质量之比为 1:1~3:1，例如约 2:1；

又优选地，所述溶剂为约 70% 的丙酮与甲醇以及约 30% 的水；

又优选地，所述溶剂为约 40% 的丙酮与甲醇以及约 60% 的二氯甲烷；

又优选地，所述溶剂与所述第一药物组合物的质量之比为 85:15~97:3；

又优选地，所述溶剂与所述第一药物组合物的质量之比为90:10~94:6。

8. 一种用于制备权利要求4所述的第二药物组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：将权利要求1至3中任一项所述的第一药物组合物的混合溶液喷至适量的填充剂和/或崩解剂中，干燥后筛分得到第一药物混合物；以及将该第一药物混合物与合适的填充剂、崩解剂和润滑剂等进行混合，制备得到第二药物组合物；

优选地，所述第二药物组合物的剂型为片剂，胶囊剂或颗粒剂；

优选地，所述方法包括以下步骤：

(a) 将式(I)化合物或其药学上可接受盐与一种或多种如1、2、3、4或5种高分子材料，一种或多种如1、2、3、4或5种溶剂，可选的一种或多种如1、2、3、4或5种抗氧化剂，一起混合并溶解，形成混合溶液；

(b) 将所述填充剂和所述崩解剂加入至流化床中，预热；

(c) 将所述第一药物组合物的混合溶液喷入所述流化床中，干燥10~30min，将得到的颗粒进行筛分；

(d) 将筛分后的颗粒与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和/或润滑剂进行混合，得到第二药物混合物；以及

(e) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、压片，得到所述第二药物组合物的片剂；

(f) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、填充胶囊，得到所述第二药物组合物的胶囊剂；

(g) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、装袋，得到所述第二药物组合物的颗粒剂；

优选地，所述一步制粒的条件包括流化床进风温度为45°C~75°C，流化床物料温度为35°C~55°C，流化床进风风量为15 m³/h~80 m³/h，流化床喷液速度为5 g/min~50 g/min以及流化床雾化压力为0.05 bar~1.0 bar。

9. 一种用于制备权利要求4所述的第二药物组合物的方法，其特征在于，所述方法包括以下步骤：

(a) 将所述第一药物组合物与适量的填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂进行第一次混合，得到第一药物混合物；

(b) 将所述第一药物混合物干法制粒，得到颗粒物；

(c) 将所述颗粒物与适量的崩解剂和润滑剂进行第二次混合，得到第二药物混合物；以及

(d) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、压片，得到所述第二药物组合物的片剂；

(e) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、填充胶囊，得到所述第二药物组合物的胶囊剂；

(f) 可选地，将所述第二药物混合物进行分料、装袋，得到所述第二药物组合物的颗粒剂；

优选地，所述第一次混合的转速为 10 rpm~20 rpm，混合时间为 10 min~15 min；

优选地，所述第二次混合的转速为 10 rpm~20 rpm，混合时间为 2 min~10 min；

更优选地，在步骤 (a) 中，所述崩解剂为交联聚维酮和预胶化淀粉；

更优选地，在步骤 (c) 中，所述崩解剂为交联聚维酮；

更优选地，在步骤 (a) 中加入的交联聚维酮与在步骤 (c) 中加入的交联聚维酮之间的质量比值为约 1；

更优选地，在步骤 (a) 中加入的润滑剂与在步骤 (c) 中加入的润滑剂之间的质量比值为约 2；

又优选地，所述干法制粒的条件为：液压为 18 bar~50 bar，压辊转速 3.4 rpm~14.8 rpm，压辊间距 1 mm~4 mm，二级造粒转速 24.9 rpm~108.4 rpm，一级造粒转速 10 rpm~90 rpm；

又优选地，所述干法制粒的一级整粒筛网的规格为 2.0 mm，二级整粒筛网的规格为 0.8 mm。

10. 权利要求 1 至 3 中任一项所述的第一药物组合物或权利要求 4 所述的第二药物组合物在制备用于调节蛋白激酶和/或治疗蛋白激酶介导的疾病、紊乱和/或病理的药物中的用途；

优选地，所述疾病、紊乱和/或病理为癌症、血管病症、缺氧病症、骨质疏松症或影响细胞运动性、粘附和细胞周期进展的疾病；

更优选地，所述癌症为白血病、肺癌、肝癌、子宫内膜癌、胃癌、直肠癌、结肠癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌；

更优选地，所述血管病症为心肌梗死、卒中或缺血。