

一种药用组合物及其制备方法和用途

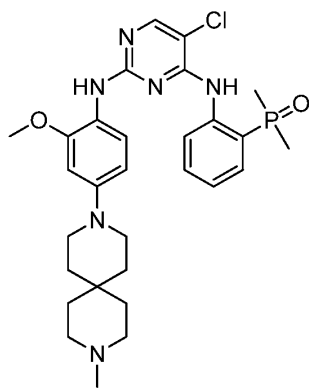
本申请要求于 2021 年 7 月 5 日提交中国专利局、申请号为 202110757316.5、发明名称为“螺环芳基磷氧化物的药用组合物及其制备方法”的中国专利申请，以及于 2022 年 6 月 13 日提交中国专利局、申请号为 202210660192.3、发明名称为“一种药用组合物及其制备方法和用途”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及一种药用组合物及其制备方法和用途。

背景技术

螺环芳基磷氧化物，其结构如下式所示，化学名称为：(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧磷，分子量 569.08，是一种高选择性间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂。在分子水平上测定了其对主要激酶靶点 ALK 野生型、ALK 突变型 (ALK^{L1196M}、ALK^{C1156Y}) 及 EGFR 突变型 EGFR^{T790M/L858R} 酶活性的抑制作用。螺环芳基磷氧化物对 4 个主要激酶靶点的抑制活性与 AP26113 相当或略优；对其它相关的丝氨酸，苏氨酸和酪氨酸蛋白酶，除了 EGFR 野生型外，在检测浓度范围内抑制活性低，显示出具有高的激酶选择性。根据作用机制和临床前试验结果，螺环芳基磷氧化物可用于治疗经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受克唑替尼的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者，或未使用过 ALK 抑制剂的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。



螺环芳基磷氧化物为白色或类白色粉末，几乎无引湿性；在二氯甲烷中易溶；在甲醇中略溶，在水、乙醇或乙腈中微溶；在 1mol/L 氢氧化钠溶液中几乎不溶或不溶。但在 1mol/L 盐酸溶液中易溶，为高溶解度化合物。而药物的溶解性直接影响含有该药物的组合物的溶

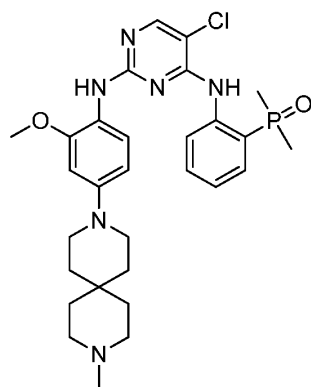
出速度，进而影响该药物组合物的生物利用度。因此，如何提高含有螺环芳基磷氧化物的药物组合物在除盐酸以外的溶剂中的溶出速度成为亟待解决的问题。

发明内容

本领域知晓一般药物的粒径大小对药物溶出行为没有显著性影响。但是本发明人研究
5 发现，虽然螺环芳基磷氧化物的粒径大小对药物体外溶出具有显著性影响，但粒径过大或过小都会导致螺环芳基磷氧化物溶出降低，只有控制螺环芳基磷氧化物的粒径在一定范围内才能保证药物溶出符合要求。所以为了提高螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的溶出速度，应适当控制其粒径范围，从而有效地控制含有螺环芳基磷氧化物的制剂中螺环芳基磷氧化物的溶出速度，进一步提高螺环芳基磷氧化物的在体内的生物利用度。

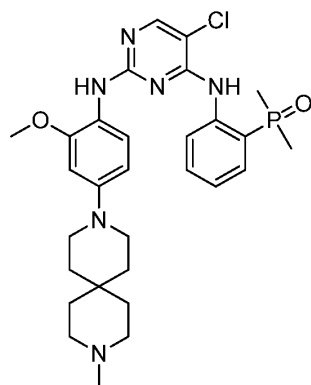
10 有鉴于此，本发明的目的在于提供一种药用组合物及其制备方法和用途，螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐具有特定范围的粒径能够提高药用组合物的溶出速率，进而提高生物利用度。

在本发明的第一方面提供一种粒径分布满足 D90 在 40.3 μ m 至 79.6 μ m 范围内的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐，螺环芳基磷氧化物具有如下结构：



15 在本发明的第二方面提供一种粒径分布满足 D50 在 13.0 μ m 至 23.8 μ m 范围内的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐或者，提供一种粒径分布满足 D50 在 13.0 μ m 至 18.2 μ m 范围内的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐。

20 本发明第三方面提供一种包含特定粒径的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体的药用组合物，螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐作为活性成分，所述特定粒径满足 D90 在 40.3 μ m 至 79.6 μ m 范围内，螺环芳基磷氧化物具有如下结构：



本发明的一些方案中,螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的 D50 满足在 13.0 μ m 至 23.8 μ m 范围内。

在本发明的一些方案中,螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐 D50 在 13.0 μ m 至 18.2 μ m 范围内。在一些实施方案中,本发明的药用组合物中的螺环芳基磷氧化物的晶型为晶型 A。

在优选的一些方案中,本发明的药用组合物中的螺环芳基磷氧化物的晶型 A,使用 Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $8.5\pm 0.20^\circ$ 、 $10.1\pm 0.20^\circ$ 、 $12.1\pm 0.20^\circ$ 、 $14.6\pm 0.20^\circ$ 、 $17.7\pm 0.20^\circ$ 、 $18.7\pm 0.20^\circ$ 、 $20.4\pm 0.20^\circ$ 、 $21.2\pm 0.20^\circ$ 处有特征峰。

在优选的一些方案中,本发明的药用组合物中的螺环芳基磷氧化物的晶型 A,使用 Cu-K α 辐射,以 2θ 角度表示的 X-射线粉末衍射在 $8.5\pm 0.20^\circ$ 、 $9.3\pm 0.20^\circ$ 、 $10.1\pm 0.20^\circ$ 、 $12.1\pm 0.20^\circ$ 、 $13.7\pm 0.20^\circ$ 、 $14.6\pm 0.20^\circ$ 、 $15.7\pm 0.20^\circ$ 、 $16.5\pm 0.20^\circ$ 、 $17.7\pm 0.20^\circ$ 、 $18.7\pm 0.20^\circ$ 、 $20.0\pm 0.20^\circ$ 、 $20.4\pm 0.20^\circ$ 、 $21.2\pm 0.20^\circ$ 、 $23.6\pm 0.20^\circ$ 、 $25.1\pm 0.20^\circ$ 、 $25.6\pm 0.20^\circ$ 有特征峰。

在更优选的一些方案中,本发明的药用组合物中的螺环芳基磷氧化物的晶型 A,所述晶型 A 具有基本如图 4 所示的 X-射线粉末衍射图谱。

在一些实施方案中,药学上可接受的载体包含填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂及润滑剂。

在优选的一些方案中,所述填充剂选自淀粉、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、无机盐中之一或组合,优选微晶纤维素和预胶化淀粉组合物。上述无机盐可以包括但不限于硫酸钙(含两个分子的结晶水)、磷酸氢钙、碳酸钙等。

在优选的一些方案中,所述崩解剂选自干淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中之一或组合,优选羧甲基淀粉钠。

在优选的一些方案中,所述粘合剂选自蒸馏水、乙醇、淀粉浆、糖粉和糖浆、羟丙甲

纤维素、聚维酮、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠中之一或组合，优选羟丙甲纤维素。

在优选的一些方案中，所述助流剂选自微粉硅胶、滑石粉中之一或组合，优选微粉硅胶。

- 5 在优选的一些方案中，所述润滑剂选自硬脂酸镁、氢化植物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、硬脂富马酸钠中之一或组合，优选硬脂酸镁。

在一些实施方案中，本发明特定粒径的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的药用组合物为口服制剂，通过口服给药经胃肠道吸收。

在优选的一些方案中，本发明的药用组合物是片剂形式的。

- 10 在优选的一些方案中，本发明的药用组合物是薄膜包衣的片剂。

在一些实施方案中，本发明的药用组合物，所述螺环芳基磷氧化物或其可药用盐在组合物中占比为 1.0%~50.0%重量比。

- 15 在一些优选的方案中，本发明的药用组合物，各组分按重量百分比为：螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐占比 1%~50%，填充剂 1%~90%，崩解剂 1%~10%，助流剂 0.1%~1%，润滑剂 0.5%-5%。

在更优选的一些方案中，本发明的药用组合物，各组分按重量百分比为：螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐 5.0%，微晶纤维素 26.0%，预胶化淀粉 59.5%，羧甲淀粉钠 5%，羟丙甲纤维素 3.0%，微粉硅胶 0.5%，硬脂酸镁 1%。

- 20 本发明的第四方面提供一种上述任一方案中的药用组合物的制备方法，其包括如下步骤：

1) 将螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐和部分内加辅料充分混合后，再制粒，所述部分内加辅料包括填充剂、粘合剂和崩解剂；

2) 外加其他辅料后，充分混合，所述其他辅料包括填充剂、崩解剂和润滑剂；

3) 压片包衣。

- 25 在本发明的一些方案中，提供一种药用组合物，其含有有效量的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。药用组合物能配制用于特定给药途径，如口服给药、胃肠外给药和直肠给药等。口服给药可以包括但不限于口服、舌下给药、含服，口服给药可以通过但不限于片剂（薄膜包衣的片剂）、胶囊剂(包括持续释放或定时释放处方)、丸剂、散剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬液(包括纳米混悬液、微

米混悬液、喷雾干燥分散剂)、糖浆剂或乳剂;胃肠外给药可以包括但不限于注射、输注,以及经鼻或其它局部给药,具体地,可以通过但不限于皮下、静脉内、肌内或胸骨内的注射;输注技术,例如作为无菌可注射水溶液或非水溶液或混悬液;经鼻,包括对鼻粘膜给药,例如通过吸入喷雾;局部,例如以乳膏或软膏的形式给药。直肠给药,例如以栓剂的形式。上述给药方式可单独给药,但通常会与根据所选择的给药途径和标准药理学操作选择的药学载体一起给药。

本发明的第五方面提供一种上述任一方案中的药用组合物或上述任一方案中的方法制备的药用组合物用于治疗癌症的用途。上述癌症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、急性髓细胞白血病(AML)、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

在一些方案中,上述癌症为非小细胞肺癌。

在一些方案中,上述用途为用于未经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受克唑替尼的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。

在一些方案中,上述用途为用于未使用过 ALK 抑制剂的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。

本发明的第六方面提供一种治疗癌症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的前述任一方案中的药用组合物。上述癌症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、急性髓细胞白血病、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。

在一些方案中,上述癌症为非小细胞肺癌。

在一些方案中,上述方法用于未经克唑替尼治疗后疾病进展或不能耐受克唑替尼的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。

在一些方案中,上述方法用于未使用过 ALK 抑制剂的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。

在本发明中,D50 是指从小粒径测起,螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐累计体积分布百分数达到 50%时所对应的粒径;D90 是指从小粒径测起,螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐累计体积分布百分数达到 90%时所对应的粒径。

有益技术效果:

本发明提供包含具有特定粒径范围的螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的药用组合物，能够提高药用组合物的溶出速率，提高生物利用度。

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子，例如钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，具体包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还涵盖氨基酸的盐，例如精氨酸盐、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐，包括无机酸盐或有机酸盐，无机酸盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、碳酸盐、碳酸氢根盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢碘酸盐、氢溴酸盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐；所述有机酸盐包括如乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、萘甲酸盐、苯磺酸盐、甲

10 苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。

15

20

术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂、稀释剂、防腐剂、流动调节剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多

25

种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的这样的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。术语“赋形剂”通常是指配制有效的药用组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

术语“治疗有效量”是指本发明药用组合物以适用于任何医学治疗的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的药用组合物。但应认识到,本发明组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者,具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定,所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率;治疗持续时间;与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物;及医疗领域公知的类似因素。

附图说明

为了更清楚地说明本发明实施例和现有技术的技术方案,下面对实施例和现有技术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,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

图1为表2中的样品1-样品8在溶解度测试中在混悬液中剩余固体螺环芳基磷氧化物的X射线粉末衍射测试图;

图2为实施例1-实施例4、对比例1-对比例4在pH6.8磷酸盐缓冲液中溶出曲线对比;

图3为实施例1-实施例4、对比例1-对比例4在纯化水加0.5%吐温20中溶出曲线对比;

图4为螺环芳基磷氧化物晶型A的X-射线粉末衍射图谱。

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,以下参照附图并举实施例,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。

在本发明实施例中,螺环芳基磷氧化物的晶型为晶型A,该原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

螺环芳基磷氧化物溶解度测定

测定螺环芳基磷氧化物在不同 pH 值缓冲液中的溶解度。分别称取 4 mg 供试品 9 份加入到 1.5 mL 的样品瓶中,然后分别加入 1 mL 不同的溶媒(0.1 mol/L HCl, 0.01 mol/L HCl, pH3.5 醋酸盐缓冲液, pH4.5 醋酸盐缓冲液, pH5.5 磷酸盐缓冲液, pH6.5 磷酸盐缓冲液, pH6.8 磷酸盐缓冲液, pH7.5 磷酸盐缓冲液, 水), 根据溶解情况, 不断加入原料化合物, 使之形成饱和溶液。将磁子加入到上述饱和溶液中, 然后置于磁力搅拌器上(温度为 37 ℃, 避光)进行搅拌。搅拌 24 小时后取样离心, 下层残留固体样品进行 X 射线粉末衍射(XRPD)测试。上层样品用滤膜过滤, 测定滤液的最终 pH 值, 并用高效液相色谱 (HPLC) 测定该化合物的饱和溶解度。测定结果见表 1, XRPD 测试结果见图 1。

10 表 1 螺环芳基磷氧化物在不同 pH 值缓冲液中溶解度测定结果

溶媒	状态(24 hrs)	溶解度 (mg/mL)	剂量/溶解度 (mL,以 60mg 规格计)	结论	XRPD
0.1 mol/L HCl (pH 1.02)	黄色混悬液	53.4	1.12	溶解	无变化
0.01 mol/L HCl (pH2.02)	白色混悬液	6.9	8.69	微溶	无变化
pH 3.5 缓冲液 (pH 3.53)	深黄色的溶液	279.4	0.22	易溶	无变化
pH 4.5 缓冲液 (pH 4.49)	黄色混悬液	108.0	0.56	易溶	无变化
pH 5.5 缓冲液 (pH 5.47)	白色混悬液	7.1	8.45	微溶	无变化
pH 6.5 缓冲液 (pH 6.45)	白色混悬液	11.1	5.41	略溶	无变化
pH 7.5 缓冲液 (pH 7.53)	白色混悬液	0.85	70.59	极微溶	无变化
pH 6.8 缓冲液 (pH 6.83)	白色混悬液	3.6	16.67	微溶	无变化
水 (pH 6.33)	白色混悬液	0.06	>250	几乎不溶	无变化

注：表 1 中的易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶分别是指 1g 的螺环芳基磷氧化物分别能在 1ml~不到 10ml、10ml~不到 30ml、30ml~不到 100ml、100ml~不到 1000ml、1000ml~不到 10000ml 的溶剂中溶解，几乎不溶是指 1g 的螺环芳基磷氧化物在 10000ml 溶剂中不能完全溶解。

15 从表 1 可以看出，螺环芳基磷氧化物在不同 pH 值缓冲液中的溶解度变化与 pH 相关，能溶解于 0.1mol/L 盐酸溶液，在 pH3.5 缓冲液、pH4.5 缓冲液中易溶，在 0.01mol/L 盐酸溶液、pH5.5 缓冲液和 pH6.8 缓冲液中微溶，在 pH6.5 缓冲液中略溶，在 pH7.5 缓冲液中

极微溶解，在水中几乎不溶。从图 1 可以看出，螺环芳基磷氧化物在不同溶媒中，其晶型未发生变化。

- 含不同粒径螺环芳基磷氧化物的药用组合物的制备及工艺
- 5 测试含有不同粒径的螺环芳基磷氧化物的药用组合物的含量均匀度及体外溶出速率。

表 2：不同粒径螺环芳基磷氧化物样品

粒径	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6	样品 7	样品 8
D90(μm)	11.6	27.1	40.3	62	69	79.6	122	193
D50(μm)	5.4	10.1	13.0	23.8	16.1	18.2	47.9	63.1
D10(μm)	0.7	1.3	1.6	5.0	1.8	2.3	6.8	7.8

表 3 螺环芳基磷氧化物固体组合物

处方	
单位	mg/片
螺环芳基磷氧化物	60.0
微晶纤维素 PH101	46.8
预胶化淀粉	110.4
羧甲淀粉钠	12.0
羟丙甲纤维素	7.2
二氧化硅	1.2
硬脂酸镁	2.4
总计	240

- 实施例 1-实施例 4
- 10 制备工艺：
- 将表 2 中的样品 3 至样品 6 不同粒径的螺环芳基磷氧化物分别按照表 3 中的处方和以下制备步骤得到不同的药用组合物样品 3A、样品 4A、样品 5A、样品 6A：
- 将不同粒径的螺环芳基磷氧化物与微晶纤维素、预胶化淀粉、羟丙甲纤维素、一半处
- 方量的羧甲淀粉钠加入到高剪切搅拌机（High shear mixer）中，混合时间 5min；加入纯化
- 15 水制粒，搅拌 8min。
- 采用整粒机进行湿整粒；流化床进行烘干；采用整粒机进行过筛。

将剩余羧甲淀粉钠和二氧化硅过筛加入到颗粒中，混合；外加硬脂酸镁过筛，混合，压片。

对比例 1-对比例 4

除了将螺环芳基磷氧化物依次替换成表 2 所示的样品 1、样品 2、样品 7 和样品 8 以外，其余与实施例 1 相同。

各实施例和对比例的药用组合物含量均匀度及溶出速率测试

1) 含量均匀度检测

各实施例和对比例的药用组合物的含量均匀度检测参考中国药典 2015 版“附录 XE 含量均匀度检查法”，结果见表 4。

10表 4 含量均匀度

		平均含量 (%)	含量均匀度 ($A+2.20S\leq 15.0$)
实施例 1	样品 3A	100.0	4.7
实施例 2	样品 4A	100.1	6.1
实施例 3	样品 5A	98.8	5.9
实施例 4	样品 6A	99.7	4.5
对比例 1	样品 1A	98.9	5.2
对比例 2	样品 2A	99.8	4.6
对比例 3	样品 7A	99.4	5.4
对比例 4	样品 8A	99.0	4.3

根据含量均匀度结果可知，当原料药粒径在不大于 200 μm 且不小于 10 μm 范围内药用组合物的含量均匀度均满足质量标准要求。

2) 溶出度检测

15各实施例和对比例的药用组合物的溶出性能按照溶出度测定法（中国药典 2015 年版四部 0512）测试，具体地，转速为每分钟 50 转，保持 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}\text{C}$ ，考察药用组合物的溶出曲线，溶出数据见下表 5 和表 6。

表 5 螺环芳基磷氧化物固体组合物在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中溶出数据

	原料粒径	溶出曲线对比 (%)					
		5min	10min	15min	30min	45min	60min
实施例 1	样品 3A	40.5	80.7	91.2	96.8	98.2	99.4
实施例 2	样品 4A	42.3	82.9	92.6	97.6	99.7	99.7
实施例 3	样品 5A	43.6	83.1	94.7	97.8	99.2	99.6

实施例 4	样品 6A	42.7	82.6	93.4	96.1	98.7	99.3
对比例 1	样品 1A	19.7	41.7	62.4	86.9	91.5	91.2
对比例 2	样品 2A	26.9	52.5	71.2	88.6	93.4	92.1
对比例 3	样品 7A	29.4	69.7	81.2	90.4	93.4	94.7
对比例 4	样品 8A	37	66.5	75.9	86.1	89	91

表 6 螺环芳基磷氧化物固体组合物在纯化水+0.5%吐温 20 溶出数据

	样品号	溶出曲线对比（%）						
		5min	10min	15min	30min	45min	60min	90min
实施例 1	样品 3A	14.2	35.2	51	65.4	74.2	76.5	82.7
实施例 2	样品 4A	18.5	43.3	55.7	67.8	74.1	77.8	83
实施例 3	样品 5A	19.7	42.6	56.8	66.3	72.5	78.4	84
实施例 4	样品 6A	15.2	32.4	48.6	63.1	69.8	74.2	78.7
对比例 1	样品 1A	12	29.2	46.7	68.3	74.8	77.7	82.4
对比例 2	样品 2A	11.7	30.1	46.7	65.9	72.4	76.5	81.9
对比例 3	样品 7A	11.5	30	39.3	50.6	55.8	59.2	64.1
对比例 4	样品 8A	19.8	34.4	43	55.4	61.3	65.6	72.2

表 5 以及图 2 的溶出结果表明在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中，当螺环芳基磷氧化物的 D90 在 40.3μm 至 79.6μm 范围内、D50 在 13.0μm 至 23.8μm 范围内，溶出结果基本一致，无明显差异；与其他粒径溶出数据相比，D90 在 40.3μm 至 79.6μm 范围内、D50 在 13.0μm 至 23.8μm 范围内的螺环芳基磷氧化物在药用组合物中溶出最快，当螺环芳基磷氧化物原料药粒径 D90 小于 40.3μm 或 D50 小于 13.0μm，溶出逐渐变慢；D90 大于 79.6μm 或 D50 大于 23.8μm 时，溶出也变慢。

表 6 以及图 3 的溶出结果表明在纯化水+0.5%吐温 20 的介质中，螺环芳基磷氧化物的 D90 在 11.6μm 到 79.6μm 之间、D50 在 5.4μm 至 23.8μm 范围内，溶出基本一致，原料药粒径 D90 超过 100μm、D50 超过 40μm，溶出速率下降。参考表 5 和表 6，当螺环芳基磷氧化物的 D90 在 40.3μm 至 79.6μm 范围内 D50 在 13.0μm 至 23.8μm 范围内，其在 pH6.8 磷酸盐缓冲液和纯化水+0.5%吐温 20 的介质中均具有良好的溶出性能。

15 药用组合物的稳定性考察

1) 影响因素实验

选取本发明实施例 2 制备的药用组合物，分别考察样品在光照、高温（60℃或 40℃）、高湿（RH90%±5%或 RH75%±5%）条件下的总杂质的生成情况。总杂质（%）的计算，是将待测样品和对照品通过液相测定，求两者峰面积比值所得。

表 7 螺环芳基磷氧化物片影响因素数据

影响因素	指标	0 天	5 天	10 天	30 天
光照	总杂质(%)	未检测到	0.15	0.08	0.26
高温 (60℃)	总杂质(%)	未检测到	0.16	0.19	0.29
高温 (40℃)	总杂质(%)	未检测到	0.11	0.14	0.18
高湿试验 (RH90%±5%)	总杂质(%)	未检测到	0.10	0.15	0.11
	干燥失重(%)	3.3	7.8	7.8	8.7
高湿试验 (RH75%±5%)	总杂质(%)	未检测到	0.15	0.10	0.11
	干燥失重(%)	3.3	6.9	7.0	7.3

由表中结果可知，实施例 2 中的药用组合物在光照及高温条件下有关物质略有增长，但含量较低。虽然高湿条件下水分增长很多，但是有关物质基本无变化。从而说明本申请提供的药用组合物在高温、高湿条件下具有良好的稳定性。

5 2) 加速稳定性实验

选取对比例 1、本发明实施例 1 和实施例 2 制备的药用组合物样品 1A、样品 3A、样品 4A，分别考察样品在 40℃ RH75%条件下的有关物质（单杂和总杂）的生成情况。

表 8 加速稳定性数据

时间	样品 1A (有干燥剂)			样品 1A (无干燥剂)			样品 3A (有干燥剂)			样品 4A (有干燥剂)		
	杂质 1(%)	其他单个杂质 (%)	总杂质 (%)	杂质 1(%)	其他单个杂质 (%)	总杂质 (%)	杂质 1(%)	其他单个杂质 (%)	总杂质 (%)	杂质 1(%)	其他单个杂质 (%)	总杂质 (%)
0 天	0.01	0.03	0.08	0.55	未检出	0.55	0.03	0.04	0.13	0.02	0.03	0.11
加速 1 个月敞口	/	/	/	/	/	/	0.11	0.05	0.24	0.07	0.04	0.2
加速 1 个月闭口	0.01	0.03	0.13	0.56	0.05	0.61	0.07	0.04	0.23	0.06	0.04	0.16
加速 2 个月	0.05	0.03	0.13	0.57	未检出	0.57	0.08	0.04	0.18	0.08	0.06	0.22
加速 3 个月	0.09	0.04	0.17	0.58	未检出	0.58	0.1	0.05	0.2	0.09	0.05	0.21
加速 6 个月	0.1	0.05	0.19	0.58	0.07	0.58	0.14	0.07	0.22	0.14	0.08	0.24

注：表 8 中的“/”表示不存在对应的参数。

样品 1A（有干燥剂）、样品 3A（有干燥剂）、样品 4A（有干燥剂）自制品稳定性放置过程中均加入干燥剂，稳定性基本一致，有关物质增长趋势基本一致；样品 1A（无干燥剂）放置过程中未加入干燥剂，有关物质 0 天较大，但是后期变化也不大。对比样品 1A 加入干燥剂和不加干燥剂的稳定性数据，结果表明放置过程中加入干燥剂后总杂质含量明显更低。

临床试验

1) 处方：

原辅料	样品 9A	样品 10A
单位	mg/片	mg/片
螺环芳基磷氧化物（D90 为 62μm、D50 为 23.8μm、D10 为 5.0μm）	30	60
微晶纤维素	23.4	46.8
预胶化淀粉	55.2	110.4
羧甲淀粉钠	6.0	12.0
羟丙甲纤维素	3.6	7.2
微粉硅胶	0.6	1.2
硬脂酸镁	1.2	2.4
素片重量	120	240
欧巴代包衣粉（白色）	3.6	7.2

2) 药用组合物样品 9A 和 10A 的制备工艺见实施例 1。

10 3) 取样品 9A 和样品 10A，按照以下剂量进行临床试验，数据见下表 9。

表 9 螺环芳基磷氧化物片临床试验数据

给药剂量	60mg	90mg	120mg	180mg
给药方式	60mg/1 片	30mg/1 片+60mg/1 片	60mg/2 片	60mg/3 片
C _{max} (nM)	274.32	356.47	489.22	369.00
T _{max} (hr)	1.328	1.685	1.808	2.288
T _{1/2} (hr)	25.56	21.70	21.87	23.53
AUC _{0-t} (nM.hr)	3377.43	4852.29	7134.80	5835.07

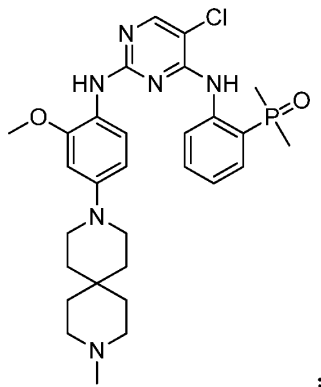
AUC _{0-∞} (nM.hr)	3778.77	5575.31	7437.80	6463.01
MRT _{0-∞} (hr)	28.00	23.79	25.20	27.44

从临床数据分析可得,给药剂量从 60mg 增加至 120mg 时,AUC_{0-∞} 基本是按线性增长,剂量从 60mg 增加 1.5 倍至 90mg 时, AUC_{0-∞} 增加小于 1.5 倍,相对来说 60mg 给药剂量体内生物利用对略高。但是 60mg~120mg 剂量的生物利用度相差不大,统计学上无显著性差异。而 180mg 剂量组生物利用度低于 120mg 剂量组,表明体内生物利用度并不是随给药剂量增加而提高。

本发明的方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明。需要特别指出的是,虽然举例说明和描述了具体实施方案,但所有类似替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明内。

权 利 要 求

1. 一种药用组合物，其包含螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐作为活性成分和药学上可接受的载体，所述螺环芳基磷氧化物具有如下结构：



5 并且所述螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的 D90 在 40.3 μ m 至 79.6 μ m 范围内。

2. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其中，所述螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的 D50 在 13.0 μ m 至 23.8 μ m 范围内。

3. 根据权利要求 1 所述的药用组合物，其中，所述螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐的 D50 在 13.0 μ m 至 18.2 μ m 范围内。

10 4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药用组合物，其中，所述螺环芳基磷氧化物的晶型为晶型 A。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药用组合物，其特征在于，所述药学上可接受的载体包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂及润滑剂。

15 6. 根据权利要求 5 所述的药用组合物，其特征在于，所述填充剂选自淀粉、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素、乳糖、预胶化淀粉、无机盐之一或它们的组合。

7. 根据权利要求 6 所述的药用组合物，其特征在于，所述填充剂包括微晶纤维素和预胶化淀粉的组合物。

8. 根据权利要求 5 所述的药用组合物，其特征在于，所述崩解剂选自干淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠之一或它们的组合。

9. 根据权利要求 8 所述的药用组合物，其特征在于，所述崩解剂包括羧甲基淀粉钠。

10. 根据权利要求 5 所述的药用组合物，其特征在于，所述粘合剂选自蒸馏水、乙醇、淀粉浆、糖粉和糖浆、羟丙甲纤维素、聚维酮、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、

羧甲基纤维素钠之一或它们的组合。

11. 根据权利要求 10 所述的药用组合物,其特征在于,所述粘合剂包括羟丙甲纤维素。

12. 根据权利要求 5 所述的药用组合物,其特征在于,所述助流剂选自微粉硅胶、滑石粉之一或它们的组合。

5 13. 根据权利要求 12 所述的药用组合物,其特征在于,所述助流剂包括微粉硅胶。

14. 根据权利要求 5 所述的药用组合物,其特征在于,所述润滑剂选自硬脂酸镁、氢化植物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、硬脂富马酸钠之一或组合。

15. 根据权利要求 14 所述的药用组合物,其特征在于,所述润滑剂包括硬脂酸镁。

10 16. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药用组合物,其特征在于,所述药用组合物是片剂形式的。

17. 根据权利要求 16 所述的药用组合物,其特征在于,所述药用组合物是薄膜包衣的片剂。

15 18. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药用组合物,其特征在于,各组分按重量百分比为:螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐 1%~50%、填充剂 1%~90%、崩解剂 1%~10%、助流剂 0.1~1%、润滑剂 0.5%-5%。

19. 根据权利要求 18 所述的药用组合物,其特征在于,各组分按重量百分比为:螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐 5.0%,微晶纤维素 26.0%,预胶化淀粉 59.5%,羧甲淀粉钠 5%,羟丙甲基纤维素 3.0%,微粉硅胶 0.5%,硬脂酸镁 1%。

20. 一种制备权利要求 1 所述的药用组合物的方法,其包括以下步骤:

20 1) 将螺环芳基磷氧化物或其药学上可接受的盐和部分内加辅料充分混合后,再制粒,所述部分内加辅料包括填充剂、粘合剂和崩解剂;

2) 外加其他辅料后,充分混合,所述其他辅料包括填充剂、崩解剂和润滑剂;

3) 压片包衣。

25 21. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的药用组合物或根据权利要求 20 所述的方法制备的药用组合物用于治疗癌症的用途。

22. 根据权利要求 21 所述的用途,其中,所述癌症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤,黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、急性髓细胞白血病、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发

性骨髓瘤、黑色素瘤。

23. 根据权利要求 22 所述的用途，其中，所述癌症为非小细胞肺癌。

24. 一种治疗癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1-19 中任一项所述的药用组合物，所述癌症包括非小细胞肺癌、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤，黑色素瘤、白血病、胃癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤、急性髓细胞白血病、胆管癌、肾癌、甲状腺癌、间变性大细胞淋巴瘤、间皮瘤、多发性骨髓瘤、黑色素瘤。
25. 根据权利要求 24 所述的方法，所述癌症为非小细胞肺癌。