

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910093377.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月17日

[11] 公开号 CN 101669942A

[22] 申请日 2009.9.29

[21] 申请号 200910093377.5

[71] 申请人 北京华禧联合科技发展有限公司

地址 102206 北京市昌平区马池口镇西坨村

[72] 发明人 胡淑娟 谢晓东 毕 华

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

[54] 发明名称

难溶性药物组合物

[57] 摘要

本发明公开了一种难溶性药物组合物。该组合物的药物活性成分为来曲唑，组合物中加入了表面活性剂并减小了来曲唑粒径，二者共同作用极大地提高了来曲唑的溶出度。本发明的优点在于制备工艺简单，不需要特殊设备，操作方便，适合工业化生产。

1. 一种难溶性药物组合物，其特征在于：该组合物包含药物活性成分来曲唑以及按一定量加入以使含来曲唑的组合物溶出度提高的增溶剂。
2. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂为十二烷基硫酸钠、聚山梨酯 80、泊洛沙姆等表面活性剂。
3. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂为十二烷基硫酸钠。
4. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂为聚山梨酯 80。
5. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂为泊洛沙姆。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂用量为处方量的 0.1~5%。
7. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的难溶性药物组合物，其特征在于：增溶剂用量为处方量的 0.5~2%。
8. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：来曲唑进行粉碎至少过 150 目筛的处理。
9. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：来曲唑进行粉碎过 150 目或 170 目或 200 目筛的处理。
10. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：来曲唑进行粉碎过 200 目筛的处理。
11. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物组合物，其特征在于：活性成分为粉碎过 200 目筛的处理的来曲唑，且增溶剂为处方量 0.5~2%的十二烷基硫酸钠。
12. 根据权利要求 1 及 11 中任一项所述的难溶性药物组合物，其特征在于：该组合物为颗粒剂、片剂和胶囊剂。

难溶性药物组合物

技术领域

本发明涉及一种提高难溶性药物来曲唑溶出度的药物组合物。

背景技术

来曲唑(Letrozole)化学名为4,4'-(1H-1,2,4-三氮唑-1-次甲基)二苯甲腈(1),为人工合成的苕基三氮唑类衍生物,体内活性比第一代芳香化酶抑制剂氨鲁米特强150~250倍。由于其选择性较高,不影响糖皮质激素、盐皮质激素和甲状腺功能,大剂量使用对肾上腺皮质类固醇类物质分泌无抑制作用,具有较高的治疗指数,与其他芳香化酶抑制剂和抗雌激素药物相比,来曲唑的抗肿瘤作用更强。来曲唑主要用于雌激素依赖性肿瘤,尤其是乳腺癌患者的治疗。越来越多的动物实验和临床研究表明,来曲唑在诸多雌激素依赖性疾病如子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、子宫内膜癌、卵巢肿瘤中发挥重要作用。

来曲唑是瑞士诺华有限公司(Norvatis)首先开发的第三代芳香化酶抑制剂,1996年首次在英国上市。1997年在美国上市,目前已在30多个国家和地区上市用于一线治疗晚期乳腺癌,并广泛用作乳腺癌的二线用药。诺华公司的来曲唑于2003年在我国上市,商品名弗隆。国内江苏恒瑞医药股份有限公司于1999年取得生产批文,商品名芙瑞。目前国内上市的来曲唑剂型只有片剂。

来曲唑在水中几乎不溶,在固体制剂中难以溶出,严重影响其生物利用度,进而影响治疗效果。CN101099724公开了一种微粉化来曲唑及其组合物,主要通过气流粉碎、胶体磨、球磨机等将来曲唑微粉来提高从制剂中溶出的速度,但微粉化对设备要求较高,且微粉过程中原料药损失较大。CN101467971公开了一种含有来曲唑的分散片,采用固体分散技术克服主药溶出慢的问题,但其工艺繁琐,不适合工业化生产。

发明内容

本发明的目的在于提供一种难溶性药物组合物,有效提高了难溶性药物来曲唑的溶出度。其特点在于将组合物中加入一定量的表面活性剂作为增溶剂和减小来曲唑的粒径两种方法结合起来,共同改善来曲唑的溶出度。该组合物制备工艺简单,不需要特殊设备,操作方便,适合工业化生产。

本发明首先提供了一种包含药物活性成分来曲唑以及按一定量加入以使含来曲唑的组合物溶出度提高的增溶剂的组合物。增溶剂为十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80、泊洛沙姆等表面活性剂,优选十二烷基硫酸钠。增溶剂用量为处方量的0.1~5%,优选用量为处方量的0.5~

2%。制备该药物组合物时，来曲唑进行粉碎至少过 150 目筛的处理，可以选用生产上常用的 150 目、170 目、200 目筛等，优选 200 目筛。

该组合物可为颗粒剂、片剂和胶囊剂。原料药来曲唑用量为处方量的 1~10%，每个单位制剂来曲唑的量可为 2.5mg 或 3.75mg 或 5mg 或 6.25mg 或 10mg。辅料除增溶剂外，还包括崩解剂、填充剂、矫味剂、粘合剂和润滑剂等，辅料可根据剂型的不同而不同。崩解剂可为微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮等，可单独亦可以不同比例混合使用，总用量为处方量的 0~30%。填充剂可为淀粉、蔗糖、乳糖、预胶化淀粉、糊精、甘露醇、山梨醇等，可单独亦可以不同比例混合使用，总用量为处方量的 20~80%。矫味剂可为甜味剂和芳香剂，甜味剂可为蔗糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、木糖醇、山梨醇、甜味素、阿司帕坦、甘草酸二钠、糖精钠等，芳香剂可为天然和人工合成香料，如香蕉香精、菠萝香精、桔子香精、桂皮香精、苹果香精、柠檬香精、樱桃香精、巧克力香精等，可单独亦可以不同比例混合使用，总用量为处方量的 0~50%。粘合剂可为淀粉浆、糖浆、聚维酮 K30 乙醇溶液、羟丙甲纤维素等，总用量为处方量的 1~10%。润滑剂为硬脂酸及其盐、聚乙二醇 6000 等，总用量为处方量的 0.3~5%。

该组合物的制备方法，可为口服固体制剂常用的粉末直接压片/装胶囊，湿法制粒或干法制粒制备颗粒剂、片剂和胶囊剂。增溶剂的加入方式可直接与其它原辅料混合，也可以加入到粘合剂中。

本发明的特点在于将组合物中加入一定量的表面活性剂作为增溶剂和减小来曲唑的粒径两种方法结合起来，共同改善来曲唑的溶出度。处方中若只将来曲唑粉碎过 150 目至 200 目筛不加表面活性剂（见对比实施例 1）和只加入表面活性剂而不减小来曲唑的粒径（见对比实施例 2），对来曲唑的溶出虽有一定的改善作用，但改善溶出效果不显著，只有将二者结合起来才能极大地提高来曲唑的溶出度。将来曲唑粉碎过 150 目至 200 目筛不需要特殊设备，普通的粉碎机和筛分机即可实现。本发明的优点在于制备工艺简单，不需要特殊设备，操作方便，适合工业化生产。

附图说明

图：来曲唑组合物溶出曲线对比图

具体实施方式

本发明可用下面的实施例加以说明

实施例 1：来曲唑颗粒剂

处方:

处方组成	重量份 (%)
来曲唑	1.2
山梨醇	59.9
糊精	27.4
阿司帕坦	1.7
交联聚乙烯吡咯烷酮	7.5
聚山梨酯 80	0.1
羟丙甲纤维素	0.6
桔子香精	1.0
合计	100

制备方法:

(1) 将来曲唑粉碎过 170 目筛, 备用;

(2) 将所有辅料过 80 目筛, 备用;

(3) 称取处方量的山梨醇、糊精、阿司帕坦、交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀, 得物料 I, 取处方量的来曲唑, 等量加入物料 I, 混合均匀, 得物料 II;

(4) 将聚山梨酯 80 加入到 2%羟丙甲纤维素水溶液中制成粘合剂, 将物料 II 加适量粘合剂制成适宜软材, 过 24 目筛制粒, 于 50℃通风干燥, 控制水分小于 3%, 用 20 目筛整粒。

(5) 往干颗粒中加入桔子香精, 混合均匀, 包装即得。

实施例 2: 来曲唑片剂

处方:

处方组成	重量份 (%)
来曲唑	2.5
乳糖	51.0
淀粉	15.5
微晶纤维素	20.0
羧甲基淀粉钠	6.0
十二烷基硫酸钠	1.0
10%淀粉浆 (淀粉量)	3
硬脂酸镁	1.0
合计	100

制备方法:

(1) 将来曲唑粉碎过 200 目筛, 备用;

(2) 将所有辅料过 100 目筛, 备用;

(3) 称取处方量的乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠混合均匀, 得物料 I, 称取处方量的来曲唑和十二烷基硫酸钠混合, 等量加入物料 I, 混合均匀, 得物料 II;

(4) 将物料 II 加 10%淀粉浆适量制成适宜软材, 过 20 目筛制粒, 于 50℃通风干燥, 控制水分小于 3%, 用 20 目筛整粒。

(5) 往干颗粒中加入硬脂酸镁混合均匀, 压片, 包装即得。

实施例 3: 来曲唑胶囊剂

处方:

处方组成	重量份 (%)
来曲唑	5.0
甘露醇	40.2
预胶化淀粉	16.1
交联羧甲纤维素钠	28.9
泊洛沙姆	5.0
聚乙二醇 6000	4.8
合计	100

制备方法:

(1) 将来曲唑粉碎过 150 目筛，备用；

(2) 将所有辅料过 80 目筛，备用；

(3) 称取处方量的甘露醇、预胶化淀粉、交联羧甲纤维素钠、低取代羟丙纤维素填充剂混合均匀，得物料 I，取处方量的来曲唑、泊洛沙姆和聚乙二醇 6000 混合均匀，等量加入物料 I，混合均匀，得物料 II；

(4) 将物料 II 灌装胶囊，包装即得。

对比实施例 1：来曲唑片剂

处方：

处方组成	重量份 (%)
来曲唑	2.8
蔗糖	66.3
微晶纤维素	22.1
低取代羟丙纤维素	5.5
10%淀粉浆	3.0
硬脂酸	0.3
合计	100

制备方法：

(1) 将来曲唑粉碎过 200 目筛，备用；

(2) 将所有辅料过 100 目筛，备用；

(3) 称取处方量的蔗糖、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素混合均匀，得物料 I，称取处方量的来曲唑，等量加入物料 I，混合均匀，得物料 II；

(4) 将物料 II 加 10%淀粉浆适量制成适宜软材，过 20 目筛制粒，于 50℃通风干燥，控制水分小于 3%，用 20 目筛整粒。

(5) 往干颗粒中加入硬脂酸混合均匀，压片，包装即得。

对比实施例 2：来曲唑胶囊

处方：

处方组成	重量份 (%)
来曲唑	4.0
甘露醇	86.3
羧甲基淀粉钠	4.3
十二烷基硫酸钠	2.2
聚乙二醇 6000	3.2
合计	100

制备方法：

- (1) 将所有原辅料粉碎过 100 目筛，备用；
- (2) 称取处方量的来曲唑、十二烷基硫酸钠、羧甲基淀粉钠混合均匀，得物料 I，称取处方量的甘露醇，等量加入物料 I，混合均匀，得物料 II；
- (3) 将物料 II，压成大片，过 20 目筛整粒；
- (4) 往干颗粒中加入聚乙二醇 6000 混合均匀，灌装胶囊，包装即得。

溶出度的测定方法：

分别取市售来曲唑片弗隆、实施例 1、实施例 2、实施例 3、对比实施例 1 和对比实施例 2 各 6 片，采用中国药典 2005 年版二部附录 XC 溶出度测定法中第二法，以 0.1mol/L 盐酸 500mL 为溶出介质，转速为 100 转/min，分别于 5、10、15、30、45 和 60min 取样测定，累积溶出度曲线对比图见附图。

由附图可见，实施例 1、实施例 2、实施例 3 和上市片弗隆在 15min 时溶出度均超过了 85%，可以认为实施例 1、实施例 2 与原研上市片弗隆的溶出度一致。对比实施例 1 处方中只将来曲唑粉碎过了 200 目筛而没有加表面活性剂，15min 时溶出度只达到了 80.2%，对比实施例 2 只加入了表面活性剂而没有减小来曲唑的粒径，15min 时溶出度仅达到了 71.8%。由此可以得出结论，本发明提高来曲唑溶出度的方法是组合物中加入表面活性剂和减小来曲唑粒径共同作用的结果。

