

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101537184 B

(45) 授权公告日 2011.04.20

(21) 申请号 200910098087.X

A61P 35/00(2006.01)

(22) 申请日 2009.04.30

审查员 张朝磊

(73) 专利权人 杭州中美华东制药有限公司

地址 310011 浙江省杭州市文二路 391 号西湖国际科技大厦 C901 华东医药

(72) 发明人 韩敏 龚翼飞 姚忠立

(51) Int. Cl.

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/34(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 9/14(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 31/436(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61K 31/454(2006.01)

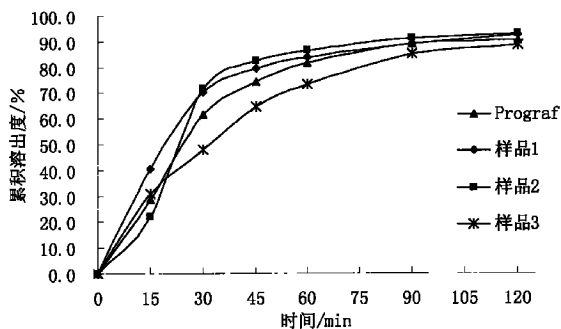
权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种含水难溶高活性药物的组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含水难溶高活性药物的组合物及其制备方法。通过将水难溶高活性药物溶于有固体分散载体的有机溶剂中,采用流化床使其均匀地喷在填充剂或空白丸芯表面,并干燥。本发明实现了水难溶高活性药物的固体分散体制备、造粒和干燥一步完成,工艺简便、无粉尘污染,有效避免了高活性药物对生产人员健康的不利影响。本发明制备的颗粒粒度均匀、流动性好、压缩成形性好,可进一步制成口服固体制剂。本发明制备的组合物药物溶出度好,口服吸收和生物利用度高。



1. 一种含他克莫司的组合物，其特征在于将他克莫司与固体分散载体溶于有机溶剂中，采用流化床使其均匀地喷在填充剂或空白丸芯表面，并干燥；其中所述的固体分散载体为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素或乙基纤维素、聚维酮、聚丙烯酸树脂中的一种或几种；所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚中的一种或几种；填充剂为乳糖、淀粉、蔗糖、甘露醇或麦芽糖中的一种或几种；空白微丸芯为蔗糖型药用丸芯、淀粉型药用丸芯或微晶纤维素型药用丸芯中的一种或几种，粒径为 20 ~ 80 目；其中所述的他克莫司与固体分散载体的重量比例为 1 : 0.5 ~ 1 : 10，采用流化床喷后的填充剂或空白丸芯增重量为 0.1% ~ 20%。

2. 按权利要求 1 的所述的组合物，其特征是所述的组合物可进一步制成口服固体制剂。

3. 按权利要求 2 所述的组合物，其特征是所述的口服固体制剂为胶囊、片剂或干混悬剂。

4. 一种制备如权利要求 1 所述的组合物的方法，其特征在于将他克莫司与固体分散载体溶于有机溶剂中，采用流化床使其均匀地喷在填充剂或空白丸芯表面，并干燥。

一种含水难溶高活性药物的组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域，具体描述了一种含水难溶高活性药物的组合物及其制备方法。

技术背景

[0002] 水难溶高活性药物是指在水中溶解度很小而其生物活性很高的药物。溶解度是药物的一种物理性质，1g 药物在 10000ml 水中不能完全溶解则为水难溶性药物。高活性药物的生物活性很高，小剂量就能产生很强的药理作用。

[0003] 例如，他克莫司（英文名：Tacrolimus），也称 FK506，在水中的溶解度大约 $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ ，口服剂量 $0.1 \sim 0.3\text{mg/kg/天}$ 。他克莫司是一种具有强免疫抑制活性的大环内酯类抗生素，临床应用于器官移植术后的排斥反应和自身免疫性疾病，其作用效力比环孢素强 $10 \sim 100$ 倍。

[0004] 固体制剂物理化学稳定性好、生产制造成本较低、服用与携带方便，在药物制剂中占有较高的比例。对于水难溶性药物，其溶出速度的快慢和溶出量的多少将成为影响、限制药物吸收的主要因素。通常将水难溶性药物制成固体分散体，使药物以分子或离子形式分散在易溶性的载体中，以改善其吸收和生物利用度。然而，传统的固体分散体制备过程中需将干燥后的固体分散体进行粉碎，会产生较大的粉尘。高活性药物在小剂量时就能产生很强的作用力，例如他克莫司具有强免疫抑制性，粉碎过程中产生的粉尘，对生产人员的健康及其不利。目前在工业生产上，一般采用大量的资金投入添置防护器具和设施来加强劳动保护。因此急需一种环保的高效的制剂工艺技术来解决生产过程中的粉尘污染问题，并降低生产成本。

[0005] 传统的流化床一步制粒法是将药物粉末与各种辅料在流化状态下混合均匀，然后喷入粘合剂进行制粒，干燥后出料送至下一步工序，无粉尘污染。然而，水难溶性药物采用传统的流化床一步制粒法制备，其溶出度无法达到要求，导致生物利用度差。高活性药物因其服用剂量低，需要添加大量的辅料制成合适的剂型。当药物与辅料的比例较为悬殊时，采用传统的流化床制备方法很容易导致混合不均匀。因此需要结合新的工艺技术来弥补上述不足。

发明内容

[0006] 本发明的目的是克服现有技术中水难溶高活性药物在工业生产中产生的粉尘污染，提供一种环保的，适合产业化的含水难溶高活性药物的组合物。

[0007] 本发明提供了一种含水难溶高活性药物的组合物，它可以通过以下的方法制备得到：将水难溶高活性药物与固体分散载体溶于有机溶剂中，采用流化床使其均匀地喷在填充剂或空白丸芯表面，并干燥。

[0008] 其中所述的固体分散载体为纤维素衍生物、表面活性剂或高分子聚合物中的一种或多种；其中纤维素衍生物选自羟丙甲纤维素（HPMC）、羟丙纤维素（HPC）、甲基纤

纤维素 (MC) 或乙基纤维素 (EC) 中的一种或几种；表面活性剂为泊洛沙姆 (Poloxamer)，十二烷基硫酸钠 (Sodium Lauryl Sulfate) 或硬脂酸聚氧乙烯酯 (Polyoxyethylene Stearates) 中的一种或几种；高分子聚合物为聚乙二醇 (PEG)、聚维酮 (PVP)、聚丙烯酸树脂 (Eudragit)、聚乙烯醇 (PVA) 或聚氧乙烯 (Polyethylene Oxide) 中的一种或几种。其中优选纤维素衍生物作为固体分散体，特别是羟丙甲纤维素 (HPMC)。

[0009] 其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚中的一种或几种。

[0010] 其中所述的填充剂为乳糖、淀粉、蔗糖、甘露醇或麦芽糖中的一种或几种；空白微丸芯为蔗糖型药用丸芯、淀粉型药用丸芯或微晶纤维素型药用丸芯中的一种或几种，粒径为 20 ~ 80 目。

[0011] 其中水难溶高活性药物与固体分散载体的重量比例 1 : 0.5 ~ 1 : 10，药层增重量为 0.1% ~ 20%。

[0012] 水难溶高活性药物均可以以此工艺制备制剂，比如说他克莫司、来曲唑、阿那曲唑、来那度胺、西沙必利、替尼泊苷或足叶乙甙等。

[0013] 制备得到的含水难溶高活性药物的组合物，可添加制药学上可接受的稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、矫味剂等，按常规的制剂工艺，进一步制成口服固体制剂用于临床，并以胶囊、片剂、或干混悬剂为优选。

[0014] 本发明还提供了一种制备含难溶高活性药物组合物的方法，其方法是：将水难溶高活性药物与固体分散载体溶于有机溶剂中，采用流化床使其均匀地喷在填充剂或空白丸芯表面，并干燥。更具体的说，其制备方法为：

[0015] 将水难溶高活性药物与固体分散载体以 1 : 0.5 ~ 1 : 10 重量比的比例，溶于适量有机溶剂中；

[0016] 将上述混合物均匀地喷在流化床内的填充剂或空白丸芯表面，药层增重量为 0.1% ~ 20%；

[0017] 直接在流化床内干燥后出料。

[0018] 其中所述的固体分散载体为纤维素衍生物、表面活性剂或高分子聚合物中的一种或多种；其中纤维素衍生物选自羟丙甲纤维素 (HPMC)、羟丙纤维素 (HPC)、甲基纤维素 (MC) 或乙基纤维素 (EC) 中的一种或几种；表面活性剂为泊洛沙姆 (Poloxamer)，十二烷基硫酸钠 (Sodium Lauryl Sulfate) 或硬脂酸聚氧乙烯酯 (Polyoxyethylene Stearates) 中的一种或几种；高分子聚合物为聚乙二醇 (PEG)、聚维酮 (PVP)、聚丙烯酸树脂 (Eudragit)、聚乙烯醇 (PVA) 或聚氧乙烯 (Polyethylene Oxide) 中的一种或几种。其中优选纤维素衍生物作为固体分散体，特别是羟丙甲纤维素 (HPMC)。

[0019] 其中所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯或乙醚中的一种或几种。

[0020] 其中所述的填充剂为乳糖、淀粉、蔗糖、甘露醇或麦芽糖中的一种或几种；空白微丸芯为蔗糖型药用丸芯、淀粉型药用丸芯或微晶纤维素型药用丸芯中的一种或几种，粒径为 20 ~ 80 目。

[0021] 水难溶高活性药物均可以以此工艺制备制剂，比如说他克莫司、来曲唑、阿那曲唑、来那度胺、西沙必利、替尼泊苷或足叶乙甙等。

[0022] 制备得到的含水难溶高活性药物的组合物，可添加制药学上可接受的稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、矫味剂等，按常规的制剂工艺，进一步制成口服固体制剂用于临床，并以胶囊、片剂、或干混悬剂为优选。

[0023] 本发明提供的水难溶高活性药物的组合物，根据《中国药典 2005 版》规定，在 45 分钟溶出度不小于 70%，稳定性考察（40℃、相对湿度 75%），六个月后，外观、含量、溶出度均无明显变化。

[0024] 本发明结合了固体分散体技术和流化床技术各自的优点，将水难溶性高活性药物制成固体分散的形式，省去固体分散体制备的粉碎工序，用流化床一步制粒法取代，从而有效解决了水难溶高活性药物溶出度和粉尘两大问题。本发明制备的水难溶高活性药物的组合物溶出度高、加工性好，在生产过程中无粉尘污染，大大减少了高活性药物对生产人员健康的不利影响。且制备方法工艺简便。

[0025] 本发明制备的组合物药物溶出度好，口服吸收和生物利用度高，加工性好，可进一步制成胶囊、片剂、干混悬剂等口服固体制剂。

附图说明

[0026] 附图 1：利用本发明技术方案制备的 FK506 胶囊与对照品（Prograf）的体外溶出曲线

[0027] 附图 2：22 名受试者单次口服本发明技术方案制备的 FK506 胶囊与对照品（Prograf）的平均血药浓度经时曲线

具体实施方式

[0028] 以下实施例仅是本发明的进一步说明，不应理解为对本发明的限制。

[0029] 实施例 1：以 FK506 为活性成份的胶囊、片剂

[0030] FK506 1g

[0031] HPMC 1g

[0032] 乳糖 63g

[0033] 将 FK506 溶于 10mL 乙醇中，加入 HPMC 充分分散，加入 15mL 二氯甲烷使其溶解。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的乳糖颗粒表面，鼓风压力 0.1MPa，喷液速度 1mL/min，喷液压力 0.05MPa，上药完毕后干燥 5min 出料。

[0034] 可将制得的组合物添加 66.5g 淀粉、7g 交联羧甲基纤维素钠和 1.5g 硬脂酸镁，混合均匀后填装在 4 号胶囊，制成标示量为 1mg 的胶囊，即样品 1。

[0035] 可将制得的组合物添加 160g 可压性淀粉、60g 微晶纤维素、14g 交联羧甲基纤维素钠和 1g 硬脂酸镁，混合均匀后压成片剂，片重 300mg，标示量为 1mg。

[0036] 实施例 2：以 FK506 为活性成份的胶囊、片剂、干混悬剂

[0037] FK506 1g

[0038] PVP 0.5g

[0039] HPMC 1.5g

[0040] 蔗糖丸芯 62g

[0041] 将 FK506 溶于 12mL 甲醇中，加入 PVP 充分溶解，再加入 HPMC 充分分散，加

入 18mL 氯仿使其溶解。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的蔗糖丸芯表面，鼓风压力 0.15MPa，喷液速度 1mL/min，喷液压力 0.05MPa，上药完毕后干燥 5min 出料。

[0042] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯，混合均匀后填装在 4 号胶囊，制成标示量为 1mg 的胶囊，即样品 2。

[0043] 可将制得的组合物添加 235g 空白丸芯，混合均匀后压成片剂，片重 300mg，标示量为 1mg。

[0044] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯，6g 海藻酸钠和 0.5g 草莓香精，混合均匀后分装成干混悬剂，标示量为 1mg。

[0045] 实施例 3：以 FK506 为活性成份的胶囊、片剂、干混悬剂

[0046] FK506 1g

[0047] HPC 5g

[0048] Eudragit 2g

[0049] 微晶纤维素丸芯 57g

[0050] 将 FK506 溶于 25mL 乙醇中，加入 HPC 和 Eudragit 充分溶解。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的微晶纤维素丸芯表面，鼓风压力 0.15MPa，喷液速度 1mL/min，喷液压力 0.05MPa，上药完毕后干燥 5min 出料。

[0051] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯，混合均匀后填装在 4 号胶囊，制成标示量为 1mg 的胶囊，即样品 3。

[0052] 可将制得的组合物添加 235g 空白丸芯，混合均匀后压成片剂，片重 300mg，标示量为 1mg。

[0053] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯，4g 阿拉伯胶、2g 西黄蓍胶和 0.5g 可香精，混合均匀后分装成干混悬剂，标示量为 1mg。

[0054] 实施例 4：以来曲唑为活性成份的胶囊、片剂

[0055] 来曲唑 2.5g

[0056] PEG400 8g

[0057] 淀粉 69.5g

[0058] 将来曲唑溶于 5mL 丙酮中，加入 PEG400 充分混匀。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的淀粉表面，鼓风压力 0.1MPa，喷液速度 1mL/min，喷液压力 0.05MPa，上药完毕后干燥 5min 出料。

[0059] 可将制得的组合物添加 51.5g 淀粉、7g 交联羧甲基纤维素钠和 1.5g 硬脂酸镁，混合均匀后填装在 4 号胶囊，制成标示量为 2.5mg 的胶囊。

[0060] 可将制得的组合物添加 145g 可压性淀粉、60g 微晶纤维素、14g 交联羧甲基纤维素钠和 1g 硬脂酸镁，混合均匀后压成片剂，片重 300mg，标示量为 2.5mg。

[0061] 实施例 5：以阿那曲唑为活性成份的胶囊、片剂、干混悬剂

[0062] 阿那曲唑 1g

[0063] 泊洛沙姆 3.5g

[0064] 淀粉丸芯 60.5g

[0065] 将阿那曲唑溶于 20mL 乙醇中，加入泊洛沙姆使其溶解。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的淀粉丸芯表面，鼓风压力 0.15MPa，喷液速度 1mL/min，喷液压力

0.05MPa, 上药完毕后干燥 5min 出料。

[0066] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯, 混合均匀后填装在 4 号胶囊, 制成标示量为 1mg 的胶囊。

[0067] 可将制得的组合物添加 235g 空白丸芯, 混合均匀后压成片剂, 片重 300mg, 标示量为 1mg。

[0068] 可将制得的组合物添加 75g 空白丸芯, 6g 海藻酸钠和 0.5g 草莓香精, 混合均匀后分装成干混悬剂, 标示量为 1mg。

[0069] 实施例 6: 以来那度胺为活性成份的胶囊、片剂

[0070] 来那度胺 2.5g

[0071] PVP 2g

[0072] Eudragit 3g

[0073] 乳糖 57.5g

[0074] 将来那度胺溶于 25mL 乙醇中, 加入 PVP 和 Eudragit 使其溶解。将上述溶液均匀地喷洒在流化床中的乳糖表面, 鼓风压力 0.1MPa, 喷液速度 1mL/min, 喷液压力 0.05MPa, 上药完毕后干燥 5min 出料。

[0075] 可将制得的组合物添加 4g 交联羧甲基纤维素钠和 1g 硬脂酸镁, 混合均匀后填装在 4 号胶囊, 制成标示量为 5mg 的胶囊。

[0076] 可将制得的组合物添加 47g 可压性淀粉、30g 微晶纤维素、7g 交联羧甲基纤维素钠和 1g 硬脂酸镁, 混合均匀后压成片剂, 片重 300mg, 标示量为 5mg。

[0077] 实验例 7: 体外溶出试验

[0078] 本试验采用《中国药典》2005 版附录 XC 溶出度测定法中的第二法, 浆法, 溶出介质: 含 0.005% 羟丙基纤维素 (HPC), pH 值 4.5, 900mL, 转速 50 转 /min, 温度 $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。分别在 15min, 30min, 45min, 60min, 90min 和 120min 时取样, 测定浓度并计算累积溶出度。

[0079] 浓度采用高效液相色谱法测定, 色谱柱用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 0.1% 磷酸水溶液: 乙腈 (40 : 60) 为流动相; 流速 1.0mL/min; 进样量 100 μL ; 柱温 50°C ; 检测波长 210nm。

[0080] 对照药品为普乐可复 (Prograf) 1mg 胶囊 (批号 1D5152A), 日本藤泽公司 (Fujisawa) 出品。

[0081] 样品 1、样品 2、样品 3 和 Prograf 的体外溶出曲线见附图 1, 样品 1 (带菱形线) 与 Prograf (带三角形线) 体外溶出曲线相似因子 $F_2 = 58.7$; 样品 2 (带正方形线) 与 Prograf 体外溶出曲线相似因子 $F_2 = 59.3$; 样品 3 (带米型线) 与 Prograf 体外溶出曲线相似因子 $F_2 = 55.1$ 。

[0082] 附图及数据说明, 以本发明提供的技术方案制备的他克莫司胶囊的溶出与 Prograf 相一致。

[0083] 实验例 8: 生物等效性试验

[0084] 采用随机开放、自身对照, 分 2 阶段交叉试验设计。所有受试者随机分为 2 组, 每组 11 名, 每名受试者分为 2 个阶段服药, 每阶段至少间隔 14 天, 每一受试者将随机分 2 阶段服用以下任一种试验用药: 他克莫司胶囊 (样品 1), 普乐可复 (Prograf) 1mg 胶囊

(批号 1D5152A)，日本藤泽公司 (Fujisawa) 出品。

[0085] 每一服药阶段观察 72 小时以获得血药浓度曲线，22 名受试者单次口服 5mg 量的测试品 (样品 1) 或对照品 (Prograf) 的平均血药浓度经时曲线见图 2。

[0086] 22 名受试者单次口服 5mg 量的测试品 (样品 1，带正方形线) 或对照品 (Prograf，带三角形线) 的平均药物动力学参数见下表。

[0087]

参数	测试品	对照品
$AUC_{0-\infty} \pm SD (h \cdot ng/mL)$	437.017 ± 239.3502	394.944 ± 186.3394
$AUC_{0-t} \pm SD (h \cdot ng/mL)$	366.996 ± 191.2464	330.274 ± 143.4726
$C_{max} \pm SD (ng/mL)$	49.41 ± 22.21	41.30 ± 19.63
$T_{max} \pm SD (h)$	1.20 ± 0.40	1.70 ± 0.77
$T_{1/2} \pm SD (h)$	31.00 ± 11.36	31.43 ± 9.04

[0088] AUC、Cmax 经对数转换后统计分析表明两者具有生物等效性，测试品的平均相对生物利用度以 AUCinf 计算为 $114.125 \pm 50.137\%$ ；测试品的平均相对生物利用度以 AUCt 计算为 $114.754 \pm 48.690\%$ 。说明样品 1 与 Prograf 的生物利用度相一致。

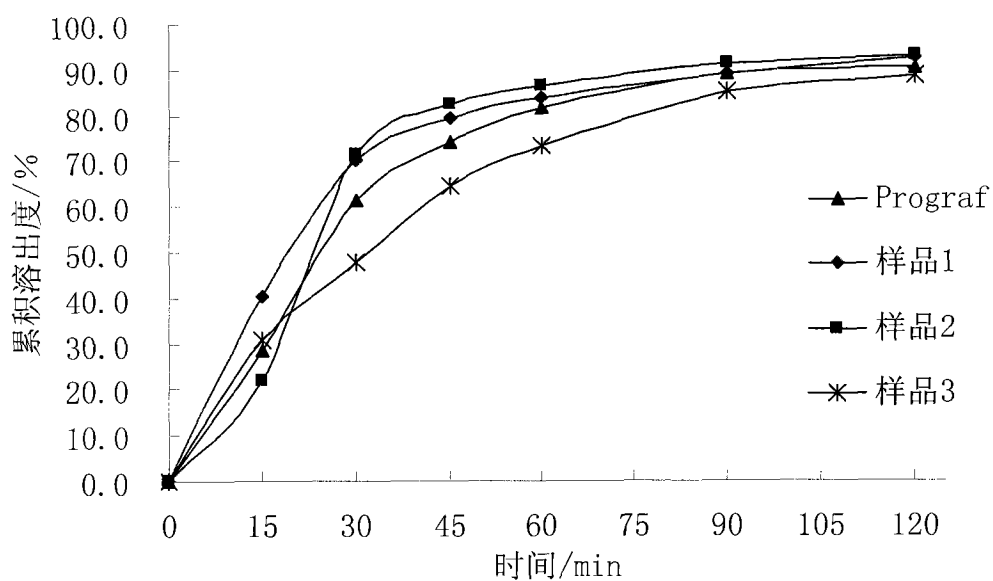


图 1

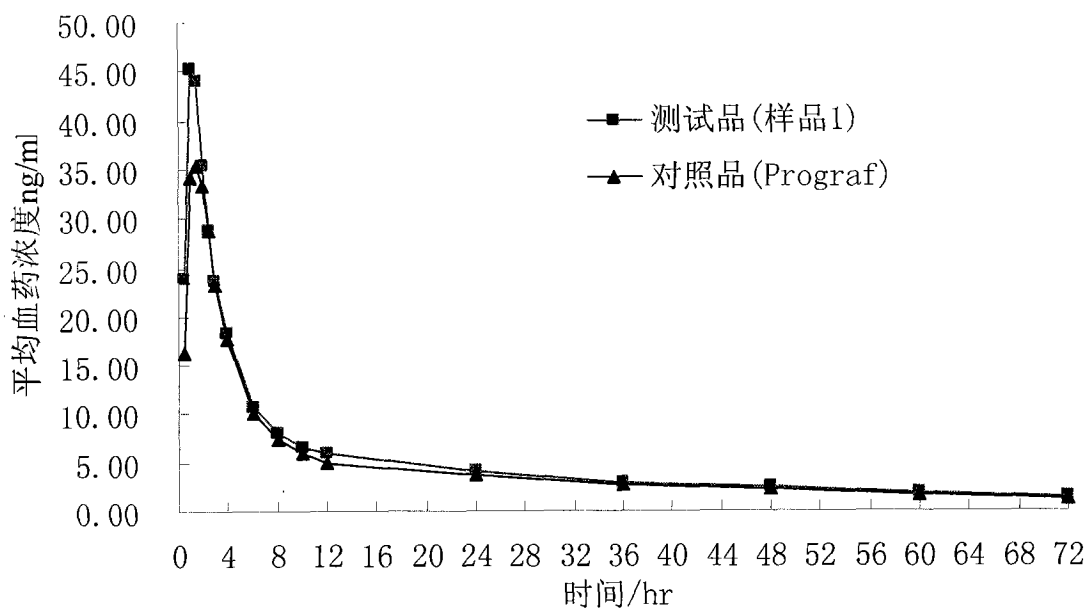


图 2