



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101468023 B

(45) 授权公告日 2011.02.02

(21) 申请号 200710173063.7

(22) 申请日 2007.12.26

(73) 专利权人 上海复星医药(集团)股份有限公司

地址 200010 上海市复兴东路2号

专利权人 上海朝晖药业有限公司

(72) 发明人 熊洁 蔡胜 包玉林

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司
31213

代理人 王巍

(51) Int. Cl.

A61K 31/5685(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

A61P 15/14(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1407896 A, 2003.04.02, 第4页.

CN 1729002 A, 2006.02.01, 第13页.

US 4808616 A, 1989.02.28, 实施例8,9.

傅翔等. 依西美坦片在不同介质中的溶出

特性.《药学服务与研究》.2005,第5卷(第1期),54-55.

樊青霞等.依西美坦片治疗绝经后晚期乳腺癌II期临床观察.《河南肿瘤学杂志》.2002,第5卷(第6期),第435页.

审查员 周静

权利要求书 1页 说明书 4页

(54) 发明名称

依西美坦片及其制备工艺

(57) 摘要

本发明提供了依西美坦片剂及制备方法。本发明减少羧甲淀粉钠和羟丙纤维素的用量,增加微晶纤维素的量,对依西美坦进行微粉化,克服了现有工艺的不足,并且产品质量提高,溶出度好,利于规模型的工业化生产。

1. 一种依西美坦片剂,其特征在于该制剂由下列重量配比的成份组成:

每 1000 片:

依西美坦	25g
乳糖	90g
羧甲淀粉钠	3.6g
羟丙纤维素	5.5g
微晶纤维素	50g
硬脂酸镁	1.0g
8% PVP 乙醇溶液	40.0g。

2. 一种依西美坦片剂的制备工艺,其特征在于该工艺包括下列步骤:

(1) 配方 每 1000 片

依西美坦	25g
乳糖	90g
羧甲淀粉钠	3.6g
羟丙纤维素	5.5g
微晶纤维素	50g
硬脂酸镁	1.0g
8% PVP 乙醇溶液	40g

(2) 制备工艺

1) 依西美坦微粉化 10-25um 和乳糖混合均匀过 80 目筛;羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 100 目筛;

2) 将过筛后的依西美坦、乳糖、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素和微晶纤维素投入高速湿法制粒机,开低速 120 转/分搅拌 3min,高速 180 转/分搅拌 2min,加入 8 % PVP 乙醇溶液 40g 制粒,低速 120 转/分搅拌 2min,低速 120 转/分制粒 1min;

3) 在 60 ~ 70℃通风干燥 1.5 ~ 2.5 小时,16 目筛整粒;

4) 加入硬脂酸镁,每分钟 3 转,混合 50 转后,取样测定中间体的含量和干燥失重;

5) 依据中间体含量测定结果,按每片素片含依西美坦 25mg 计算素片重量;

6) 压片;

7) 包衣。

依西美坦片及其制备工艺

技术领域：

[0001] 本发明涉及药物制剂。具体涉及依西美坦片及其制备工艺。

背景技术：

[0002] 乳腺癌是世界妇女常见的恶性肿瘤之一。发病率正逐年增长,在当今老年人群中,年龄高于 65 岁的女性,患乳腺癌的约占 26%,其中约 1/3 的肿瘤生长需要高雌激素水平维持,即有雌激素依赖性的特征。雌激素依赖型乳腺癌好发于绝经后妇女。雌激素依赖型乳腺癌患者常用抗雌激素药,他莫昔芬已作为一线治疗药,但是他莫昔芬开始使用时效果较好,而长期使用就容易产生耐药性,导致病情复发。另一类作用机理不同于他莫昔芬的芳香化酶抑制剂,则对上述耐药患者有效。目前疗效较好的芳香化酶抑制剂是福美司坦,已在国内外临床使用,但福美司坦只能注射给药,口服无效。

[0003] 依西美坦是一种强效、专一、不可逆芳香化酶抑制剂,适用于治疗雌激素依赖型的转移肿瘤及绝经期妇女乳腺癌患者,且口服有效,毒副作用小,易为患者所接受。

[0004] 现有的依西美坦片的配方及其制备方法如下：

[0005] 一、配方

[0006]	原料名称	用量
[0007]	依西美坦	25g
[0008]	乳糖	90g
[0009]	羧甲淀粉钠	9.0g
[0010]	羟丙纤维素	20g
[0011]	微晶纤维素	30g
[0012]	硬脂酸镁	1.0g
[0013]	<u>8% PVP(聚乙烯吡洛烷酮)乙醇溶液</u>	<u>40g</u>

[0014] 制成 1000 片

[0015] 二、制备工艺

[0016] 1) 依西美坦微粉化 10 ~ 25um 和乳糖混合均匀过 80 目筛;羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 100 目筛；

[0017] 2) 将依西美坦、乳糖、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素投入高速湿法制粒机开低速(120 转/分)搅拌 3min,高速(180 转/分)搅拌 2min,加入 8% PVP 乙醇溶液约 40g 制粒,低速(120 转/分)搅拌 2min,低速(120 转/分)制粒 1min；

[0018] 3) 在 60 ~ 70℃通风干燥 1.5 ~ 2.5 小时,16 目筛整粒；

[0019] 4) 加入硬脂酸镁,每分钟 3 转,混合 50 转后,取样测定中间体的含量和干燥失重；

[0020] 5) 依据中间体含量测定结果,按每片素片含依西美坦 25mg 计算素片重量；

[0021] 6) 压片；

[0022] 7) 包衣。

[0023] 在对依西美坦片进行全项检查时,发现溶出度只有 65% ~ 75% 之间(低于法定标

准 75%)，并且，包衣后薄膜衣片表面不光洁，有麻点等问题。

[0024] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处，研究设计适于工业化生产的依西美坦片的配方及其制备方法。

[0025] 发明内容：

[0026] 本发明的配方及其制备方法基于下列试验：

[0027] 配方筛选

[0028] 1、配方筛选

[0029] 依西美坦片在筛选配方时主要考察片剂的溶出和薄膜衣片性状等特性，以确定最佳配方。本发明提供了一种依西美坦片制剂，该制剂由下列成份组成，每 1000 片：

[0030] 依西美坦片在筛选配方时主要考察片剂的溶出和薄膜衣片性状等特性，以确定最佳配方。本发明提供了一种依西美坦片制剂，该制剂由下列成份组成，每 1000 片：

[0031]	依西美坦	25g
[0032]	乳糖	90g
[0033]	羧甲淀粉钠	3.6g
[0034]	羟丙纤维素	5.5g
[0035]	微晶纤维素	50g
[0036]	硬脂酸镁	1.0g
[0037]	8% PVP 乙醇溶液	40g。

[0038] 本发明另一目的是提供了一种依西美坦片制剂的制备工艺，该工艺包括下列步骤：

[0039] 一、配方 每 1000 片

[0040]	依西美坦	25g
[0041]	乳糖	90g
[0042]	羧甲淀粉钠	3.6g
[0043]	羟丙纤维素	5.5g
[0044]	微晶纤维素	50g
[0045]	硬脂酸镁	1.0g
[0046]	8% PVP 乙醇溶液	40g

[0047] 二、制备工艺

[0048] (2) 制备工艺

[0049] 1) 依西美坦微粉化 (10-25um) 和乳糖混合均匀过 80 目筛；羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 100 目筛；

[0050] 2) 将过筛后的依西美坦、乳糖、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素和微晶纤维素投入高速湿法制粒机，开低速 (120 转 / 分) 搅拌 3min，高速 (180 转 / 分) 搅拌 2min，加入 8% PVP 乙醇溶液约 40g 制粒，低速搅拌 (120 转 / 分) 2min，低速 (1200 转 / 分) 制粒 1min；

[0051] 3) 在 60 ~ 70℃ 通风干燥 1.5 ~ 2.5 小时，16 目筛整粒；

[0052] 4) 加入硬脂酸镁，混合 50 转 (3 转 / 分钟) 后，取样测定中间体的含量和干燥失重；

[0053] 5) 依据中间体含量测定结果，按每片素片含依西美坦 25mg 计算素片重量；

[0054] 6) 压片；

[0055] 7) 包衣

[0056] 本发明与现有技术相比较具有下列特点：

[0057] (1) 减少羧甲淀粉钠和羟丙纤维素的量，增加微晶纤维素的量。

[0058] (2) 对依西美坦进行微粉化。微粉化技术在制剂中的运用比较广泛，尤其是难溶性药物，通过微粉化技术可以达到增加溶出的目的。固体剂型的溶出理论可用 Noyes-Whitney 方程描述，

[0059] $dc/dt = kS(C_s - C)$

[0060] dc/dt 为溶出速度， k 为溶出速度常数， S 为药物表面积， C_s 为药物的溶出度， C 为溶液中药物浓度。

[0061] 上式表明，药物从固体剂型中的溶出速率与 k 、药物粒子的表面积、溶解度、溶出介质中的药物浓度梯度 ($C_s - C$) 成正比。对于给定的药物， C_s 不变。上式表明，如增加药物的表面积 S ，如微粉化，就可以增加药物的溶出。因而，采用对依西美坦进行微粉化的方法。这样生产就能够正常连续进行，而且产品质量易于控制，产品的溶出度得到保证。

[0062] 本发明的方法与现有方法进行了溶出度和薄膜衣片性状的比较，见下表，结果显示本发明方法的溶出度高而且数据稳定。

[0063] 本发明的方法与现有方法在不同的工艺条件下的溶出度数据的比较

老方法溶出度 (%)						本发明方法溶出度 (%)					
样品 1	2	3	4	5	6	样品 1	2	3	4	5	6
72.6	70.9	66.5	74.8	68.2	72.1	94.6	96.7	96.2	95.8	94.5	96.0

[0065] 本发明的方法与现有方法在不同的工艺条件下薄膜衣片性状的比较

现有方法薄膜衣片性状		本发明的方法薄膜衣片性状	
样品		样品	
表面不光洁，有麻点		色泽均匀，片面光洁	

具体实施方式：

[0067] 实例 1-3：

[0068] 依西美坦片实例 (1000 片)

[0069]

原辅料 实例 配方	依西美坦 (g)	乳 糖 (g)	羧甲淀粉 钠(g)	羟丙纤维 素(g)	微晶纤 维素(g)	硬 脂 酸 镁 (g)	8%PVP 乙醇 溶液(g)
实例 1	25 (25um)	90 (80 目)	3.6 (100 目)	5.5 (100 目)	50 (100 目)	1.0 (100 目)	40
实例 2	25 (15um)	90 (80 目)	3.6 (100 目)	5.5 (100 目)	50 (100 目)	1.0 (100 目)	40
实例 3	25 (10um)	90 (80 目)	3.6 (100 目)	5.5 (100 目)	50 (100 目)	1.0 (100 目)	40

[0070] 操作过程：

[0071] 1、依西美坦微粉化（10 ~ 25um）和乳糖混合均匀过 80 目筛；羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素、硬脂酸镁分别过 100 目筛。

[0072] 2、将配方量的依西美坦、乳糖、羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素投入高速湿法制粒机开低速（120 转 / 分）搅拌 3min，高速（180 转 / 分）搅拌 2min，加入 8% PVP 乙醇溶液约 40g 制粒，低速搅拌（120 转 / 分）2min，低速（1200 转 / 分）制粒 1min。

[0073] 3、在 60 ~ 70℃通风干燥 1.5 ~ 2.5 小时，16 目筛整粒。

[0074] 4、加入处方量硬脂酸镁，混合 50 转（3 转 / 分钟）后，取样测定中间体的含量和干燥失重。

[0075] 6、依据中间体含量测定结果，按每片素片含依西美坦 25mg 计算素片重量。

[0076] 7、压片。

[0077] 8、包衣。

[0078] 上述实例产品的溶出度测定方法：

[0079] 溶出度取本品，照溶出度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 X C 第一法），以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液 1000ml 为溶剂，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 30 分钟时，取溶液适量，滤过，精密量续取滤液 5ml 置 10ml 量瓶中，用上述溶剂稀释至刻度，摇匀，照分光光度法（中国药典 2005 年版二部附录 IVA），在 250nm 波长处测定吸收度；另精密称取经 105℃干燥至恒重的依西美坦对照品适量，用上述溶剂溶解并稀释制成每 1ml 中含 12.5ug 的溶液，同法测定，计算每片的溶出量。限度为标示量的 75%，应符合规定。

[0080] 本发明产品的溶出度和薄膜衣片性状检测结果：

[0081]

实例号	溶出度结果 (%)						平均
	1	2	3	4	5	6	
实例 1	94.3	93.8	96.2	95.1	94.6	95.0	94.8
实例 2	96.3	95.6	95.1	96.7	94.9	96.5	95.8
实例 3	96.4	95.8	97.1	96.3	95.6	97.4	96.4

[0082]

实例号	薄膜衣片性状
实例 1	色泽均匀，片面光洁
实例 2	色泽均匀，片面光洁
实例 3	色泽均匀，片面光洁

[0083] [0083] 从以上 3 个实例中可以看出，依西美坦微粉化后（25um 以下）和羧甲淀粉钠、羟丙纤维素、微晶纤维素处方量进行调整后，溶出情况良好，溶出度均大于 90%，薄膜衣片色泽均匀，片面光洁。