

[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 200610113479.5

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

[43] 公开日 2008年4月2日

[11] 公开号 CN 101152154A

[22] 申请日 2006.9.29

[21] 申请号 200610113479.5

[71] 申请人 北京德众万全药物技术开发有限公司

地址 100097 北京市海淀区四季青金庄3号

万全大厦

[72] 发明人 莫良侃

权利要求书1页 说明书8页

[54] 发明名称

盐酸决奈达隆口服药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明提供了一种固体药物组合物，其中含有微粒化的盐酸决奈达隆、表面活性剂和作为助溶剂的亲水性聚合物。主要用于治疗心律失常。

1. 一种药物组合物，其特征在于含有微粒化的决奈达隆或其药学上可以接受的盐、表面活性剂和作为助溶剂的亲水聚合物。
2. 如权利要求1的药物组合物，其特征在于决奈达隆可以以盐酸盐、醋酸盐、马来酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐形式存在，优选其盐酸盐。
3. 如权利要求1-2的药物组合物，其特征在于相对于所述药物组合物盐酸决奈达隆的量在10-45%（重量），优选15-30%。
4. 如权利要求1的药物组合物，其特征在于所述亲水聚合物可选自聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和明胶或其混合物，优选聚乙烯吡咯烷酮。
5. 如权利要求4的药物组合物，其特征在于亲水聚合物占组合物重量的2-10%，优选为3-7%。
6. 如权利要求1的药物组合物，其特征在于表面活性剂是月桂基硫酸钠。
7. 如权利要求6的药物组合物，其特征在于表面活性剂占组合物重量的1-10%，优选为3-7%重量。
8. 如权利要求任一项的药物组合物，其特征在于微粒化盐酸决奈达隆颗粒的平均粒径低于或等于15 μm ，优选低于或等于8 μm 。
9. 如权利要求1-8任一项所述的固体药物组合物的制备方法，包括下列步骤：
 - (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径小于15 μm 的微粒；
 - (2) 将表面活性剂和亲水聚合物完全溶解于水中，再将(1)所得微粒化的盐酸决奈达隆悬浮其中，得到混悬液；
 - (3) 将惰性水溶性支持物悬浮在流化床造粒机中，将(2)所得的混悬液喷雾到惰性水溶性支持物中进行造粒，得到颗粒；
 - (4) 将第(3)步所得颗粒，加入其他赋型剂，进一步制备成胶囊或片剂。

盐酸决奈达隆口服药物组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种新型的固体药物组合物，尤其是含有决奈达隆或药学上可以接受的盐的药物组合物。

背景技术

决奈达隆(Dronedarone)化学名为2-正丁基-3-[4-(3-二-正丁基-氨基丙氧基)苯甲酰基]-5-甲基磺胺苯并呋喃，分子式为 $C_{31}H_{44}N_2O_5S$ ，分子量为556.765。

盐酸决奈达隆是由赛诺菲-先德纳宝公司(Sanofi-Synthelabo)最新开发的治疗心律失常药物。本品为不含碘的苯并呋喃类衍生物，结构和特征与胺碘酮类似，但决奈达隆不含碘，亲脂性较低，因此即保持了胺碘酮的疗效，而没有胺碘酮的心外不良反应，且半衰期为1~2天，更便于调整药物剂量。

盐酸决奈达隆在含水介质中溶解度很低，特别的是它的溶解度在室温下呈现pH依赖性，在pH值3到5的范围内有最大溶解度，约是1-2mg/ml，在pH约6到7下溶解度变的很低，因为它在pH=7下溶解度是只有10 μ g/ml。

正因为盐酸决奈达隆的溶解特点，导致其胃肠道给药的生物利用率低，因为从胃到肠道的过程是一个pH逐渐升高的过程，这意味着盐酸决奈达隆的溶解度逐渐降低，这就导致盐酸决奈达隆在肠道较高的pH环境下无法从固体制剂中溶出或溶出度很低。为提高盐酸决奈达隆的生物利用度，必须找到能提高盐酸决奈达隆溶出度途径。

US20040044070 公开了盐酸决奈达隆的注射剂。此发明在缓冲系统（pH值范围为3-5）中加入了 β -环糊精衍生物，从而提高了有效成分的溶解度。但是这种提高盐酸决奈达隆的溶解度的方法，制造过程复杂，而且稳定性可能较差。

WO9858643 公开了一种含苯并呋喃衍生物的固体药物组合物，其发现泊洛沙姆类非离子型表面活性剂与决奈达隆或其盐酸盐，可以使这种活性成分保持中性 pH 值 6-7 中而不会析出沉淀，提高了盐酸决奈达隆的生物利用度。

发明内容

申请人令人惊奇地发现：将已微粒化的有效成分分散于包含表面活性剂和亲水聚合物的水溶液中制成混悬液，然后喷雾到惰性的水溶性载体上来制备新的药物组合物，这种新方法能成功解决盐酸决奈达隆的溶出度问题。

本发明提供了一种药物组合物，其中含有微粒化的决奈达隆或其药学上可以接受的盐、表面活性剂和作为助溶剂的亲水聚合物。

本发明也提供了制备该种药物组合物的方法，该方法包括下列几个步骤：

- (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径小于或等于 15nm 的微粒化盐酸决奈达隆；
- (2) 将表面活性剂和亲水聚合物完全溶解于水中，再将 (1) 所得微粒化的盐酸决奈达隆悬浮其中，得到混悬液；
- (3) 将惰性水溶性支持物悬浮在流化床造粒机中，将 (2) 所得的混悬液喷雾到赋型剂中进行造粒，得到颗粒；
- (4) 将第 (3) 步所得颗粒，加入其他赋型剂，进一步制备成胶囊或片剂。

本发明也提供了在亲水聚合物和表面活性剂中的，粒子平均粒径小于或等于 15 μ m 的微粒化形式盐酸决奈达隆的混悬液。

本发明涉及作为活性成分的决奈达隆是以药学上可以接受盐的形式处在，优选其盐酸盐。

本发明涉及的微粒化盐酸决奈达隆可以通过流化床气流粉碎技术得到，调节分级轮至 40 赫兹，得平均粒径为 100nm-15 μ m 的盐酸决奈达隆。流化床气流粉碎的有关参数为分级轮频率为 40 赫兹；清洗压力 0.6Mpa；密封压力为

0.08Mpa; 气进气压 0.8Mpa; 捕集器反吹阀在 0.6Mpa; 螺旋加料器为 150 转/分。

本发明使用的微粒化盐酸决奈达隆颗粒的平均粒径低于或等于 15 μm 。

对一般不溶性药物而言, 粒径越小溶解度越大。本发明经过比较发现当盐酸决奈达隆微粒的平均粒径大于 15 μm 时, 会导致用相同步骤制备的组合物的溶出度得不到明显的改善。但是过小的粒径, 必然增加粉碎过程的耗能, 这对产品的工业化是不利的。

优选的微粒化的盐酸决奈达隆颗粒的平均粒径为低于或等于 8 μm 。

微粒化盐酸决奈达隆的含量为 10%-40% (重量), 优选 15%-30%。

本发明中使用的亲水聚合物是指任何高分子量物质, 该物质对水具有高的亲和性并能溶解于其中, 这样的聚合物的例子如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素和明胶等, 聚合物的混合物也是适用的。

优选的亲水聚合物是聚乙烯吡咯烷酮。

亲水聚合物占组合物重量的 2-10%, 优选为 3-7%。

本发明的表面活性剂以通常的意义使用, 任何表面活性剂都是适合的, 选自在室温下呈固态或液态的表面活性剂, 例如月桂基硫酸钠、吐温类和司盘类, 优选月桂基硫酸钠。

表面活性剂占组合物重量的 1-10%, 优选为 3-7% 重量。

在本发明中使用的惰性水溶性支持物是指任何赋型剂, 一般是亲水的、药学上惰性的、结晶或无定形的、颗粒形式的、在所使用的操作条件下不产生化学反应, 而且在含水介质中是可溶的。这样的赋型剂的例子是糖的衍生物, 如乳糖、蔗糖、麦芽糖糊精等。混合物也是适用的。

按照本发明的组合物还可以包含有任何通常用于药物和化学领域的赋型剂, 该赋型剂要与有效成分相容, 如粘合剂、润湿剂、崩解剂、矫味剂等, 例如

能用于本发明的赋型剂可以列举：微晶纤维素、预胶化淀粉、硬脂酸镁、交联聚维酮、交联羧甲纤维素钠、滑石粉、微粉硅胶等。

本发明的方法包括使用流化床造粒技术的原则，但是用特定的起始材料，以达到提高溶出度和生物利用度。具体地说，本发明使用了在亲水性聚合物和表面活性剂的溶液中的微粒化有效成分的混悬液。

流化床造粒技术广泛应用于药物工业制备胶囊或片剂，按照现有技术，通常将粉末或粉末的混合物（有效成分+赋型剂）放在造粒机中的流化床内悬浮，将粘合剂和表面活性剂的溶液喷雾到该床上以形成颗粒。流化床造粒技术对本领域的技术人员是熟知的。

本发明包括将微粒化有效成分、表面活性剂与亲水聚合物的混悬液喷雾于惰性载体上，造粒后，形成的粒状物包含，例如，分离的乳糖晶体、粘付在晶体表面的有效成分和聚乙烯吡咯烷酮的颗粒。

获得的粒状物可以直接灌装胶囊或压缩呈片剂，也可以加入其他赋型剂制备成胶囊或压缩成片剂。

重要的起始物质是有效成分的混悬液，该混悬液通过将微粒化的有效成分悬浮在包含亲水性聚合物和表面活性剂的溶液中来制备的。将亲水性聚合物和表面活性剂在搅拌下溶解在溶剂中，然后加入微粒化的有效成分，用匀浆机匀浆得到均一的混悬液。

混悬液中有效成分的浓度是 1-40%（重量），优选 10-25%。

混悬液中亲水聚合物的浓度是 2-20%（重量），优选 5-10%。

混悬液中表面活性剂的浓度是 0.5-10%（重量），优选 2-6%。

本发明将分散已微粒化的有效成分的混悬液，然后喷雾到惰性的水溶性载体上来制备新的药物组合物，解决了盐酸决奈达隆的溶出度问题，取得了满意的效

果。

具体实施方式

本发明通过以下实施例作进一步阐述，但是不是要用其以任何方式来对本发明进行限制。

实施例 1:

成分	百分比%
盐酸决奈达隆	20
月桂基硫酸钠	4
聚乙烯吡咯烷酮 k30	4
乳糖	50
微晶纤维素 PH101	21.5
硬脂酸镁	0.5

- (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径小于 15nm 的微粒化盐酸决奈达隆；
- (2) 将月桂基硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮 k30 完全溶解于水中，再将 (1) 所得的微粒化盐酸决奈达隆悬浮其中，得到混悬液；
- (3) 将乳糖悬浮在流化床造粒机中，将 (2) 所得的混悬液喷雾到乳糖中进行造粒，得到颗粒；
- (4) 将第 (3) 步所得颗粒，外加入微晶纤维素 PH101 和硬脂酸镁，进一步压缩成片剂。

实施例 2:

成分	百分比%
盐酸决奈达隆	20
月桂基硫酸钠	4
聚乙烯吡咯烷酮 k30	4
乳 糖	50
微晶纤维素 PH101	21.5
硬脂酸镁	0.5

- (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径大于 15 μm 而小于 50 μm 的微粒化盐酸决奈达隆；
- (2) 将月桂基硫酸钠和聚乙烯吡咯烷酮 k30 完全溶解于水中，再将 (1) 所得的微粒化盐酸决奈达隆悬浮其中，得到混悬液；
- (3) 将乳糖悬浮在流化床造粒机中，将 (2) 所得的混悬液喷雾到乳糖中进行造粒，得到颗粒；
- (4) 将第 (3) 步所得颗粒，外加入微晶纤维素 PH101 和硬脂酸镁，进一步压缩成片剂。

实施例 3:

成分	百分比%
盐酸决奈达隆	20
聚乙烯吡咯烷酮 k30	5
乳 糖	50
微晶纤维素 PH101	24.5
硬脂酸镁	0.5

- (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径小于 15 μm 的微粒化盐酸决奈达隆；

- (2) 将聚乙烯吡咯烷酮 k30 完全溶解于水中，再将 (1) 所得的微粒化盐酸决奈达隆悬浮其中，得到混悬液；
- (3) 将乳糖悬浮在流化床造粒机中，将 (2) 所得的混悬液喷雾到乳糖中进行造粒，得到颗粒；
- (4) 将第 (3) 步所得颗粒，外加入微晶纤维素 PH101 和硬脂酸镁，进一步压缩成片剂。

实施例 4:

成分	百分比%
盐酸决奈达隆	20
月桂基硫酸钠	4
聚乙烯吡咯烷酮 k30	4
乳糖	50
微晶纤维素 PH101	21.5
硬脂酸镁	0.5

- (1) 将盐酸决奈达隆用流化床气流粉碎，得到平均粒径小于 15 μ m 的微粒化盐酸决奈达隆；
- (2) 将 (1) 步得到的微粒化盐酸决奈达隆、月桂基硫酸钠、聚乙烯吡咯烷酮 k30、乳糖和微晶纤维素 PH101 混合均匀，以水为润湿剂，制粒，干燥，整粒，外加硬脂酸镁，压片。

实施例 5: 溶出度测定

参照中国药典 2005 年版附录 XC，采用浆法，温度为 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C，pH6.7 的磷酸盐缓冲液 900ml 为介质，于 5、10、20、30、45、60 分钟取样，并用紫外分光光度法测定 A 值，计算累积溶出百分率。

时间 (min)	累积溶出百分率 (%)							
	实施例		实施例		实施例 3		实施例	
	1	SD	2	SD	SD	SD	4	SD
5	10.8	1.04	5.36	0.94	7.83	0.47	4.37	0.42
10	36.5	0.36	13.5	0.72	25.47	0.89	13.5	0.49
20	53.4	0.84	20.3	1.24	40.15	0.79	15.3	1.02
30	65.5	0.75	31.8	0.76	58.31	0.53	15.8	0.73
45	85.0	0.96	34.6	0.46	70.14	1.26	15.6	0.91
60	95.2	0.89	34.2	0.77	78.99	1.42	16.2	1.04

从以上溶出度数据可以看出, 将已微粒化盐酸决奈达隆分散于包含表面活性剂和亲水聚合物的水溶液作中制成混悬液, 然后喷雾到惰性的水溶性载体上来制备新的药物组合物, 显著提高了盐酸决奈达隆的溶出度, 取得了满意的效果。