



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103372216 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201210124793. 9

审查员 康鹏程

(22) 申请日 2012. 04. 26

(73) 专利权人 北京京卫燕康药物研究所有限公
司

地址 100070 北京市丰台区星火路9号七层

(72) 发明人 李鹏飞 曹宇 戚强龙 张严源
张盈盈

(51) Int. Cl.

A61K 47/34(2006. 01)

A61K 31/635(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/047752 A2, 2004. 06. 10, 权利要求
1 - 82.

CN 1516581 A, 2004. 07. 28, 权利要求 1-31.

CN 101217939 A, 2008. 07. 09, 权利要求
1-11.

CN 102238941 A, 2011. 11. 09, 权利要求
1-17.

CN 102000018 A, 2011. 04. 06, 权利要求
1-10.

权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

一种含有塞来昔布的固体药物组合物

(57) 摘要

提供一种含有塞来昔布的口服药物组合物，
其还包含可用于制药的液态溶剂及其它辅料。该
组合物以固体的形式存在。

1. 一种含有塞来昔布的固体药物组合物, 包含塞来昔布、液态溶剂和其它药用辅料, 其中所述液态溶剂为所述塞来昔布及辅料成分所吸附, 组合物呈现固体形态; 所述液态溶剂选自聚乙二醇 100、聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600 中的一种或几种, 所述液态溶剂在组合物中的用量范围为 2 重量%~10 重量%, 制备所述固体药物组合物的工艺包括制粒步骤。

2. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物, 其中所述液态溶剂为聚乙二醇 200。

3. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物, 其中所述塞来昔布的粒径为 D90 大于 200 μm 。

4. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物, 其最终被制成口服固体制剂。

5. 如权利要求 4 所述的固体药物组合物, 所述口服固体制剂包括颗粒剂、胶囊剂、片剂。

一种含有塞来昔布的固体药物组合物

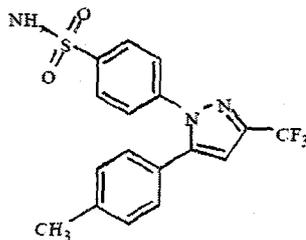
技术领域

[0001] 本发明涉及采用优选的液态溶剂与低水溶性药物塞来昔布的药物组合物。更具体地涉及其中塞来昔布主要以固体形式存在的该类组合物,并且能明显改善药物组合物中塞来昔布的溶出,以及制备该类组合物的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 化合物塞来昔布具有如下的化学结构:

[0004]



[0005] 该化合物在水中几乎不溶解,其在药物制剂中的用量为 50 ~ 400mg。辉瑞公司上市的 CELEBREX™规格包括 50mg、100mg、200mg、400mg。考虑到塞来昔布在水中几乎不溶的特性,如何将如此多的塞来昔布从药物中释放出来就是其中至关重要的技术门槛。除此之外,该物质还具有其它一些明显的性质特点,如其粘结性、低堆密度和低压缩性等,这些都决定了粉末状的塞来昔布很难有好的流动性,相对于一般的物质其粉碎的难度也较高。

[0006] 专利 CN1154490、CN1299683 都公开了一种组合物,其主要表现在 10mg 到 1000mg 塞来昔布与辅料的混合物,其中塞来昔布粒径必须是 $D_{90} \leq 200 \mu\text{m}$ 。这个方案中水溶性低的药物塞来昔布是通过控制其粒径的方式,使原料呈尽可能的小粒子状态以达到顺利溶出的效果。事实上,按此工艺生产的胶囊剂,溶出度的改善是有限的,并且由于对塞来昔布微粒化的较高要求也增加了工艺的复杂性。在实际的操作过程中发现,塞来昔布具有较高的韧性及一定的粘结性,刚性不好,这使得其粉碎有较大的困难,不利于产业化。

[0007] 专利 CN1230167 提到将药物制剂中的原料(塞来昔布),分成两部分,第一部分药物为溶解于溶剂内的溶液形式,或为 $D_{50} < 5 \mu\text{m}$ 的微粒,第二部分为 $D_{90} \geq 25 \mu\text{m}$ 的粒子形式存在,做成缓控释制剂,其中第一部分溶解药物用的溶剂为聚乙二醇。显然,这个技术方案,以溶液态塞来昔布或小粒径 ($D_{50} < 5 \mu\text{m}$) 作为较快释放药物的组分,而 $D_{90} \geq 25 \mu\text{m}$ 这个方案是用来延缓药物释放的,并以此两组份来达到控制释放速度的目的。

[0008] 专利 CN100335136 公开了一种口服药物组合物。该药物组合物由塞来昔布,二醇或二醇醚(包括聚乙二醇),羟丙甲基纤维素纤维素组成。其中塞来昔布相当大部分溶解于聚乙二醇中,剩下部分在药物溶液中悬浮。该技术方案的目的防止药物溶出后的析出。该技术中,聚乙二醇用量要求很高,而以液体或半固体状态形式灌装硬胶囊存在很大的工业化困难,比如硬胶囊密封不严的液体渗出,高粘性液体或半固体小装量灌装不准,甚至于难以灌装等等。

[0009] 包括以上这些技术方案在内的诸多提供塞来昔布口服固体药物相关技术方案中,均存在很明显的弊端。比如要将难以细粉的塞来昔布进行细粉,或将塞来昔布溶解、将塞来

昔布悬浮在液体当中。在实际的研究过程中,我们意外地发现,根本不用将塞来昔布进行刻意细化,只需要添加相对很少量的特定液态溶剂就能达到比现有技术更好的制剂效果。

发明内容

[0010] 本发明涉及一种塞来昔布固体组合物,其中添加了少量的液态溶剂,该液态溶剂可以促进塞来昔布在溶出环境中的溶出。在组合物中,塞来昔布以固体的表现形式存在。组合物可以制备成固体颗粒,也可以方便地应用于填充胶囊或压片。

[0011] 本发明涉及一种含有塞来昔布的固体药物组合物,其还包含液态溶剂和其它可用于药用的辅料成分,其中所述液态溶剂为所述塞来昔布及辅料成分所吸附,组合物呈现固体形态。

[0012] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态溶剂为液态聚乙二醇或这些液态聚乙二醇的混合物,或者固态聚 L 二醇与液态聚乙二醇在混合后呈液体状态的混合物。

[0013] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态聚乙二醇为分子量小于或等于 600 的聚乙二醇。

[0014] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态聚乙二醇为聚乙二醇 100、聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600。

[0015] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态聚乙二醇为聚乙二醇 200。

[0016] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述固态聚乙二醇为分子量大于或等于 1000 的聚乙二醇。

[0017] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述塞来昔布的粒径为 D_{90} 大于 $200 \mu\text{m}$ 。

[0018] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态溶剂在组合物中的用量范围为 1 重量%~20 重量%。

[0019] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,其中所述液态溶剂在组合物中的用量范围为 2 重量%~10 重量%。

[0020] 在本发明的含有塞来昔布的固体药物组合物中,最终被制成口服固体制剂,包括颗粒剂、胶囊剂或片剂。

附图说明

[0021] 图 1 为不同液体添加物工艺溶出曲线的比较。

[0022] 图 2 为工艺流程图 1。

[0023] 图 3 为工艺流程图 2。

[0024] 图 4 为塞来昔布添加液态溶剂后制剂与控制原料粒径工艺和未进行特殊处理制剂溶出行为对比图。

[0025] 图 5 为处方 A 制备产品的溶出曲线。

[0026] 图 6 为处方 H 制备产品的溶出曲线。

具体实施方式

[0027] 本发明中对塞来昔布的粒径无特殊要求,相对于必须将原料细粉化的工艺,具有更好的产业化可操作性,工艺更简洁。本发明研究中,塞来昔布均未经过特殊的粉碎或研磨处理,塞来昔布的粒径为 D_{90} 大于 $200\ \mu\text{m}$,通过对内含液态溶剂用量和种类的调节,可以做到与细粉化工艺制得的产品溶出行为相似,也可以做到比细粉工艺制得产品的溶出更快、更完全。

[0028] 本发明中,塞来昔布占组合物成分大部分,液态溶剂只占小部分,在整个组合物中,液态溶剂为塞来昔布及其它少量辅料所吸附,组合物呈现固体形态。在制成颗粒后,可以具有很好的流动性。液态溶剂在组合物总质量中的质量百分比 $< 25\%$,优选地,液态溶剂在组合物总质量中的质量百分比甚至 $< 10\%$ 。不使用过多的液态溶剂,在于过多的液态溶剂将会影响组合物的固化成型,制得的产物将出现性状不佳的状况,呈硬度极低的固体、半固体或甚至是液体状,而这是完全不必要的。

[0029] 本申请使用的液态溶剂是指呈液体状态的非水溶剂,可以选自液态聚乙二醇和这些液态聚乙二醇的混合物、固态聚乙二醇与液态聚乙二醇的呈液体状态的混合物,或丙二醇等其它液体二醇类溶剂。这些溶剂除制剂效果优良外,还具有性质稳定、安全可药用,有明确的质量控制方法等特点。

[0030] 液态聚乙二醇可为小分子量聚乙二醇,即聚乙二醇 600 和分子量低于聚乙二醇 600 的聚乙二醇,例如聚乙二醇 100、200 和 400。

[0031] 固态聚乙二醇可为大分子量聚乙二醇 (≥ 1000)。

[0032] 优选地,本申请使用的液态溶剂为液态聚乙二醇或这些液态聚乙二醇的混合物,例如使用单独的聚乙二醇 100、聚乙二醇 200、聚乙二醇 400、聚乙二醇 600,或它们之中两种或两种以上的混合溶剂。

[0033] 除非另外规定,在本申请中提及的“液态”、“液体”是指在室温和一个大气压呈液态。

[0034] 除非另外规定,在本申请中提及的“固态”是指在室温和一个大气压呈固态。

[0035] 在以往制剂工艺里曾有人尝试将主流的表面活性剂聚山梨酯用于口服固体制剂当中,比如说阿托伐他汀钙片中加入吐温 80。而试验显示除聚乙二醇以外的其它液态溶剂,均难以使得塞来昔布获得与使用相对小分子量聚乙二醇相同的溶出效果。尝试使用液态聚山梨酯、液态聚氧乙烯蓖麻油等等,均不能获得使塞来昔布制剂获得相似或接近的溶出效果,见图 1。

[0036] 如最终选择的剂型是胶囊剂,所选用的液态溶剂应与明胶胶囊壳具有良好的相容性,其相容性表现除对药物品质不能有影响这些正常的药学研究要求外,还不能有潜在造成明胶胶囊壳形变的威胁。实验证实,将市售的药用明胶胶囊壳分别浸泡在聚乙二醇 100、200、400 中,4 个月内都没有发现有任何形变,胶囊壳形状保持完整,弹性,胶囊帽封盖严实程度,与新胶囊壳无明显差异。而同样的试验条件下,丙二醇在数天内就造成了明胶胶囊壳的膨胀,融化。所以实际操作中,虽然加入丙二醇也能获得一定的促进溶出的效果,但是却难以适用于胶囊剂中。

[0037] 液态溶剂的加入方法采用与固体粉末直接混合后制粒或溶于水中喷洒入固体粉末中进行制粒。考虑到,液态成分加入组合物中较大地影响了粉末的流动性,即使是能将粉

末分散得很均匀流动性也要受影响,所以组合物制备应该进行制粒。经过制粒、干燥后加入润滑剂,以此来改善组合物的流动性,并用于装袋或填充胶囊或压片。制得的颗粒较为松散,可以为 14 目~40 目范围内的任何粒径的颗粒,也可以呈更细的粉末状小颗粒。在加入润滑剂如硬脂酸、硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、聚乙二醇 6000、氢化蓖麻油等等后,可以获得良好的流动性以满足制剂生产的需求。比如流动性以休止角描述 $\leq 35^\circ$ 。这些组合物的制备方案均适用于颗粒剂及胶囊剂的制备,但是只有少数可以进行压片制备片剂。这是由于组合物的整体性状多数情况下刚性不足,这主要取决于占较高比例的塞来昔布的性状特征,当塞来昔布在组合物内质量百分比 $> 70\%$ 时,组合物颗粒硬度低下,难以压片,液态溶剂的存在会强化这种性质。

[0038] 在本方案中还需要加入适量的其它辅料,以调节塞来昔布颗粒的性状及其它相关制剂性能,例如微晶纤维素、淀粉、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、右旋糖等等。而其中以乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、葡萄糖、右旋糖等水溶性赋性辅料使用时溶出的表现更为优秀,并且有利于颗粒的硬度改善。为改善颗粒疏松的状况,加入水溶性黏合成分,比如聚维酮、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、阿拉伯胶、海藻酸及其盐等等。此外,还可以加入交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素等促进颗粒在水性溶出介质中的崩散。其它一些片剂工艺中常用的辅料,也可以应用在本组合物的制备中。

[0039] 在本发明出现之前,塞来昔布的生产方案中,十二烷基硫酸钠是一种关键的辅料。十二烷基硫酸钠是经典的表面活性剂,经常用在对药品的增溶、润湿等方面。而在采用本发明提供的技术方案制备塞来昔布胶囊后,十二烷基硫酸钠是否加入并不会明显影响产品的最终质量。

[0040] 本方案基本工艺流程有两种形式,见图 2 和图 3。

[0041] 通过本方案虽然解决了塞来昔布制剂产品溶出困难的问题,但对工艺设计的各个环节却并没有额外地提出特殊要求,也没有要求到更特殊的工艺设备。反而减少了细粉化、溶解、悬浮这些复杂的工艺过程。使得最终制成品表现更优异、产品品质的稳定性也更好。

[0042] 本方案制成的产品最终以溶出评价工艺的效果。溶出测定的方法为:照溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部 XC 第二法),以含 1% 十二烷基硫酸钠的 0.04M 磷酸钠溶液(用磷酸或氢氧化钠试液调节 pH 12.0 ± 0.1) 1000ml 为溶剂,转速为每分钟 50 转,依法操作,选取适宜的取样时间点取溶液,经 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤,精密量取续滤液适量,加上上述介质定量稀释制成 0.10mg/ml 的溶液;另精密称取对照品适量,用上述介质制成 0.10mg/ml 的溶液,作为对照品溶液,照(中国药典 2010 年二部附录 VD)测定。溶出取样时间点为 10 分钟、20 分钟、30 分钟、45 分钟和 60 分钟。该溶出方法,与美国 FDA(US Food and Drug Administration) 公布的塞来昔布胶囊一致。

[0043] 图 4 为塞来昔布添加液态溶剂后制剂与控制原料粒径工艺和未进行特殊处理制剂溶出行为对比图。

[0044] 通过本方案制备的胶囊剂其溶出表现是可以在较长的时间内稳定持续的,并不会迅速析出。在对制得品 45 分钟溶出后溶液 24h 的持续跟踪检测,发现溶出液并无析出发现,而其测出测定液的不同时间点测定的溶出度也并无明显差异。

[0045]

45 分钟溶出	0 小时	4 小时	12 小时	24 小时
溶出 (%)	94.7	94.3	95.2	94.5

[0046] 实施例

[0047] 实施例 1

[0048]

组分	A(mg)	B(mg)	C(mg)	D(mg)	F(mg)
塞来昔布	200	200	200	200	200
聚乙二醇 200	30	10	20	25	13
一水乳糖	25	47	41	37	39
聚维酮 (K30)	15	15	15	15	15
交联羧甲基纤维素钠	10	5	0	5	3
十二烷基硫酸钠	3	6	9	3	3
二氧化硅	4	4	4	4	4
硬脂酸镁	3	3	3	3	3
总重 (每粒)	290	290	290	290	280

[0049] 这些物料中十二烷基硫酸钠的加入,并不是必须的。其中塞来昔布粒径为 D_{90} 大于 $200 \mu m$, 物料混合均匀后,加入水或其它可在制药中使用的润湿成分,制成颗粒,干燥,加入润滑剂混匀后,填充胶囊即得。聚乙二醇 200 可以直接参与混合,也可以加入水中再加入。

[0050] 处方 A 产品的溶出测定结果:

[0051]

溶出%	0min	10min	20min	30min	45min	60min
1	0	54.69	79.03	89.26	91.92	94.59
2	0	51.26	82.68	94.04	97.20	98.03
3	0	54.35	86.53	90.05	94.42	95.56
4	0	40.85	78.36	89.1	93.97	96.35
5	0	41.97	76.17	89.77	94.59	97.82
6	0	55.72	85.45	93.29	97.26	98.24

平均%	0	49.81	81.37	90.92	94.89	96.77
-----	---	-------	-------	-------	-------	-------

[0052] 溶出曲线图见图 5。

[0053] 实施例 2

[0054]

组分	G(mg)	H(mg)	I(mg)
塞来昔布	200	200	200
聚乙二醇 400	30	10	20
微晶纤维素	35	25	38
聚维酮 (K30)	15	15	15
一水乳糖	0	22	0
羧甲基淀粉钠	10	5	10
十二烷基硫酸钠	3	6	0
二氧化硅	4	4	4
硬脂酸镁	3	3	3
总重	290	290	290

[0055] 本实施例制备的基本过程同实施例 1, 其中塞来昔布粒径为 D_{90} 大于 200

[0056] μm 。由于塞来昔布在制剂中的用量相对很大, 所以制得的成品含量均匀性基本不用过于当心。

[0057] 处方 H 的溶出测定结果:

[0058]

溶出%	0min	10min	20min	30min	45min	60min
1	0	55.59	74.24	82.56	87.27	94.10
2	0	37.32	59.27	72.95	81.70	88.02
3	0	44.16	62.43	75.46	85.37	87.68
4	0	50.44	65.98	80.71	84.39	90.22
5	0	52.07	69.32	81.57	86.24	91.18
6	0	42.16	62.33	78.42	83.21	89.32

平均%	0	46.96	65.59	78.61	84.70	90.09
-----	---	-------	-------	-------	-------	-------

[0059] 溶出曲线图见图 6。

[0060] 实施例 3

[0061]

组分	J(mg)	K(mg)	L(mg)	M(mg)
塞来昔布	100	100	100	400
聚乙二醇 200	8	10	12	25
聚维酮 (K30)	8	6	5	11

[0062]

一水乳糖	45.3	48.3	25.3	39.1
交联羧甲基纤维素钠	2	2	2	3
十二烷基硫酸钠	3	0	2	4
二氧化硅	2	2	2	4.2
硬脂酸镁	1.7	1.7	1.7	4.7
总重	170	170	150	491

[0063] 本实施例制备的基本过程同实施例 1、2, 其中塞来昔布粒径为 D90 大于 200 μm 。本工艺方案在低于 200mg 规格的制剂产品中也能得到较好的效果。而当制剂规格大于等于 400mg 的时候, 虽然也能起到改善溶出的效果, 但是由于装药量过大, 在填充胶囊时会存在一定的困难, 并且选取的大胶囊壳不利于吞咽。

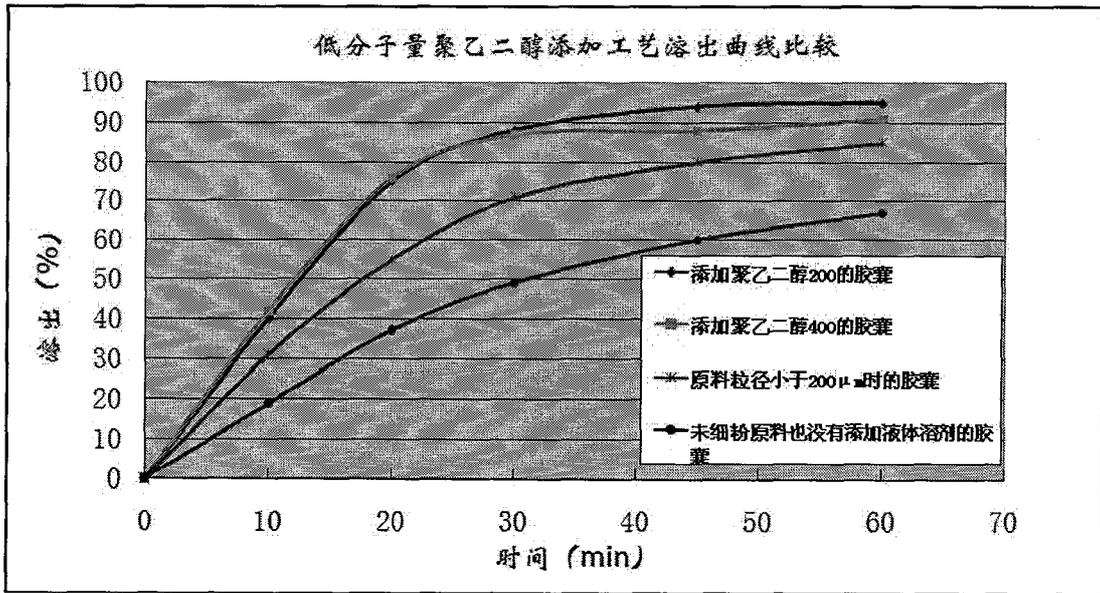


图 1

工艺流程图 1:

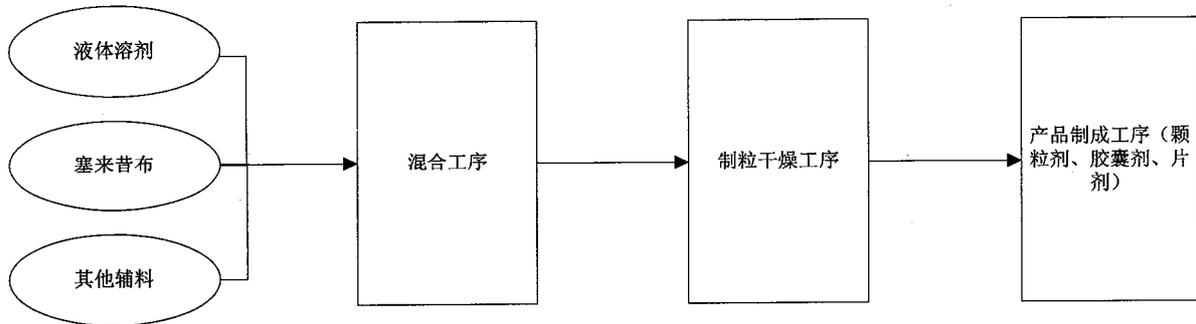


图 2

工艺流程图 2:

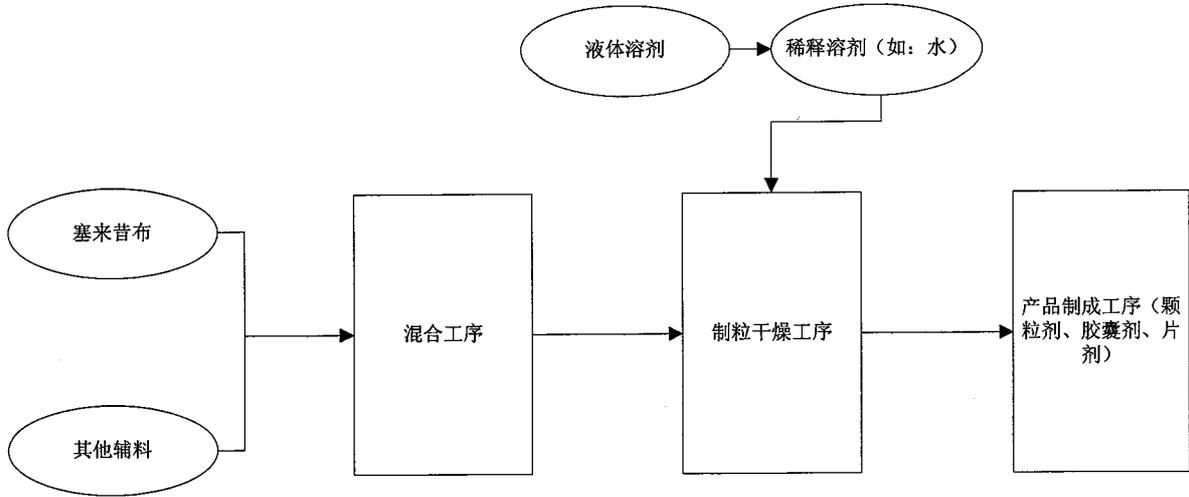


图 3

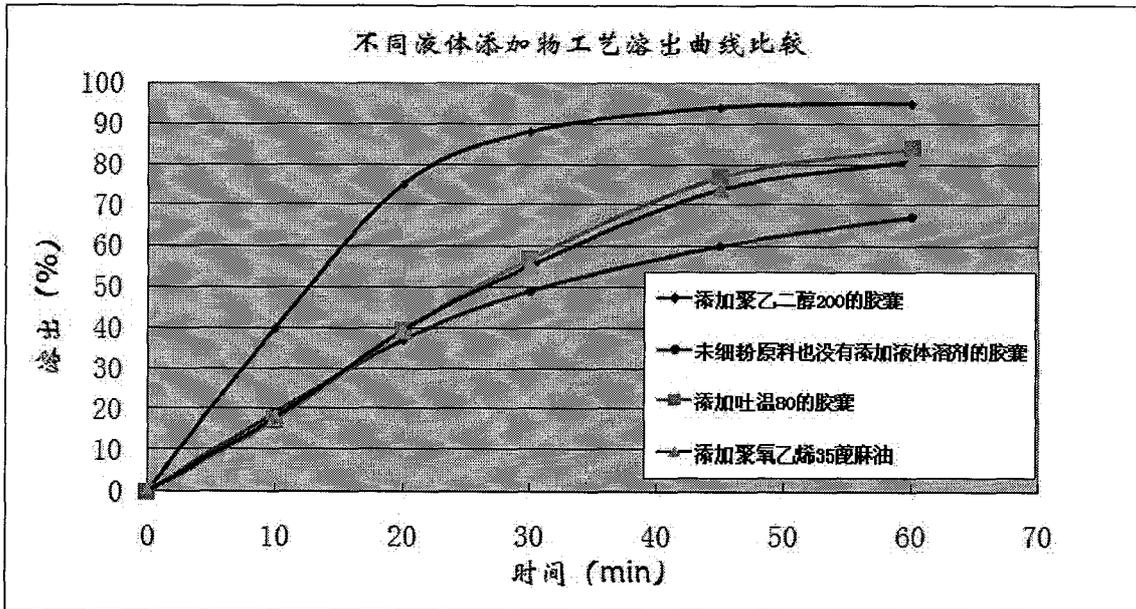


图 4

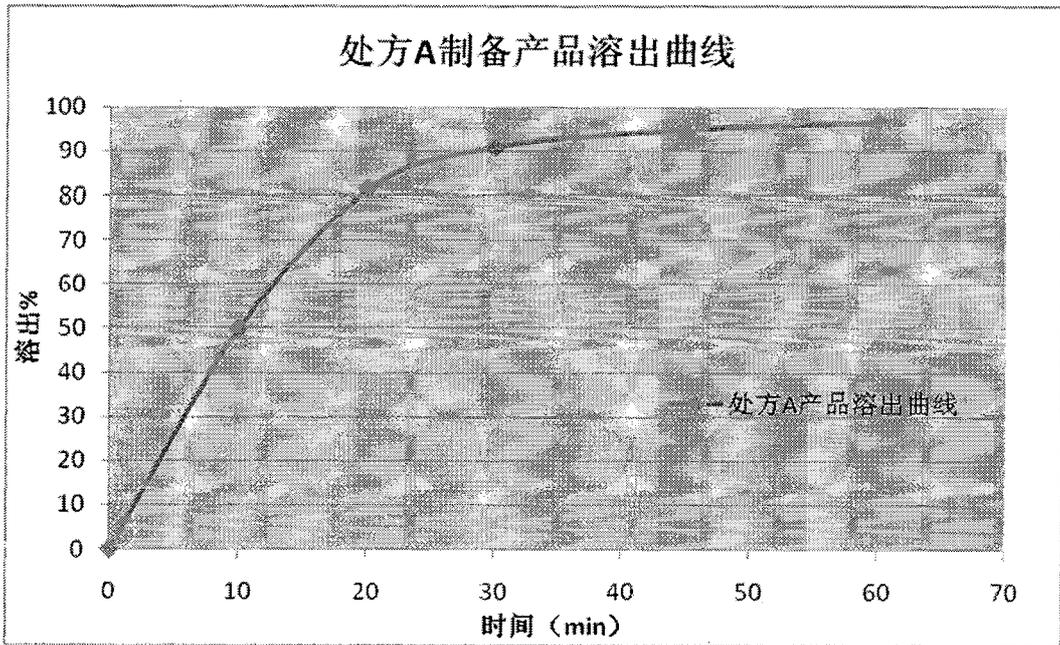


图 5

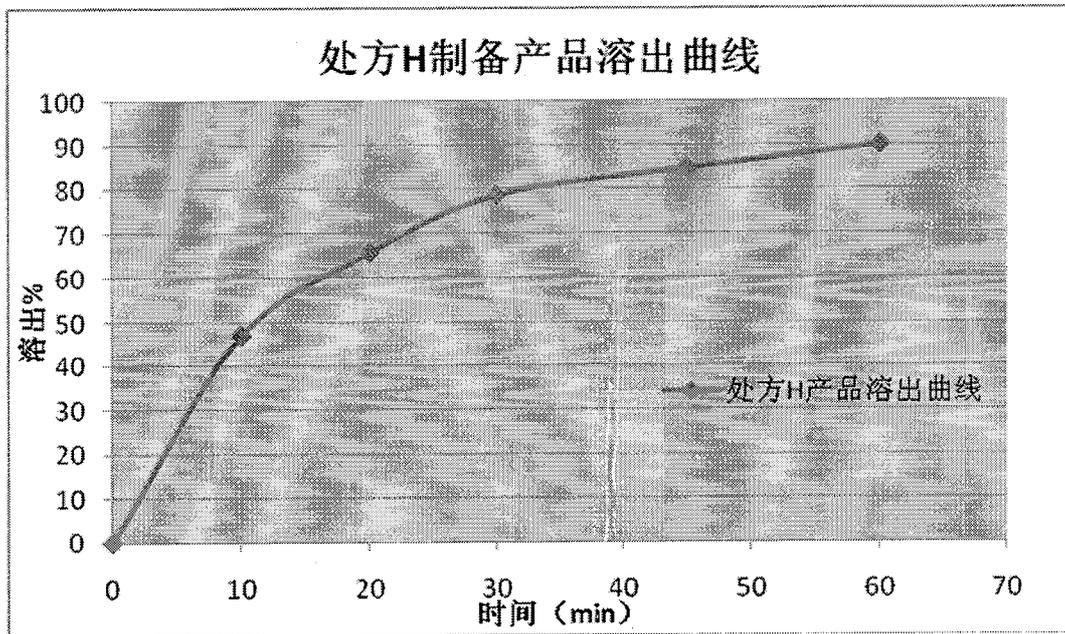


图 6