

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103948570 A

(43) 申请公布日 2014. 07. 30

---

(21) 申请号 201410157922. 3

(22) 申请日 2014. 04. 18

(71) 申请人 赵辉

地址 266000 山东省青岛市市南区莱阳路  
57 号

(72) 发明人 赵辉 赵冠淇 苏天慧 胡晓川

(74) 专利代理机构 北京众合诚成知识产权代理  
有限公司 11246

代理人 龚燮英

(51) Int. Cl.

A61K 9/52(2006. 01)

A61K 31/5685(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

---

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种依西美坦缓释胶囊

(57) 摘要

一种依西美坦缓释胶囊，是由依西美坦、赋形剂、薄膜包衣材料、润湿剂、和粘合剂组成，其中各组分按重量比计依西美坦为 5 ~ 20%，赋形剂为 58 ~ 95%，薄膜包衣材料为 3 ~ 10%，润湿剂为 0 ~ 10% 和粘合剂 1 ~ 2%；其制备方法采用 (1) 挤出滚圆法；(2) 粉末包衣法；(3) 液相沉积法；来制备得到依西美坦缓释胶囊。

1. 一种依西美坦缓释胶囊，其由依西美坦、赋形剂、薄膜包衣材料、润湿剂、和粘合剂组成，其中各组分按重量比计依西美坦为5～20%，赋形剂为58～95%，薄膜包衣材料为3～10%，润湿剂为0～10%和粘合剂1～2%。
2. 根据权利要求1所述的依西美坦缓释胶囊，其为一种具有缓释作用的小丸剂。
3. 根据权利要求1所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的赋形剂是纤维素类、淀粉、乳糖和碳酸氢钙中的一种或几种组合。
4. 根据权利要求3所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的纤维素类赋形剂是乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂III或丙烯酸树脂IV。
5. 根据权利要求1所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的薄膜包衣材料是乙基纤维素水分散体和丙烯酸树脂水分散体中的一种或两种组合。
6. 根据权利要求1所述的依西美坦缓释胶囊，其中所述的依西美坦缓释胶囊中的润湿剂是水或乙醇中的一种或两种的混合。
7. 根据权利要求1所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的粘合剂是纤维素类、树脂类、糖类、明胶中的一种或几种组合。
8. 根据权利要求7所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的纤维素类粘合剂是羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素的水或醇溶液。
9. 根据权利要求7所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的树脂类粘合剂是丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂III或丙烯酸树脂IV。
10. 根据权利要求7所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的糖类粘合剂是麦芽糖。

## 一种依西美坦缓释胶囊

### 发明领域

[0001] 本发明涉及一种缓释胶囊，特别涉及一种依西美坦缓释胶囊。

[0002] 发明背景

[0003] 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。

[0004] 乳腺癌细胞的生长可依赖于雌激素的存在，女性绝经期后循环中的雌激素（雌酮和雌二醇）主要由外周组织中的芳香酶将肾上腺和卵巢中的雄激素（雄烯二酮和睾酮）转化而来。通过抑制芳香酶来阻止雌激素生成是一种有效的选择性治疗绝经后激素依赖性乳腺癌的方法。依西美坦为一种不可逆性甾体芳香酶灭活剂，结构上与该酶的自然底物雄烯二酮相似，为芳香酶的伪底物，可通过不可逆地与该酶的活性位点结合而使其失活，从而明显降低绝经妇女血液循环中的雌激素水平。

[0005] 据文献报告，绝经的健康女性口服放射标记的依西美坦后，吸收迅速，至少 42% 的依西美坦在胃肠道被吸收；食用高脂肪餐后，血浆中依西美坦(Exemestane)水平上升约 40%。依西美坦在各组织中广泛分布，其血浆蛋白结合率为 90%。依西美坦的代谢率广泛，主要通过 6-位亚甲基的氧化和 17-位酮基还原进行代谢，代谢产物无活性或抑制芳香酶活性较弱，其代谢物主要从尿和粪中排泄，约各占 40% 左右，尿中排出的原形药物低于给药量的 1%。依西美坦的平均终末半衰期为 24 小时。乳腺癌晚期绝经后女性的吸收较健康绝经女性快，达峰时间分别为 1.2 小时和 2.9 小时。重复给药后，乳腺癌晚期患者的平均口服清除率较健康绝经女性低 45%，而循环中的水平较高；其平均 AUC 是健康女性的 2 倍。

[0006] 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。

[0007] 研究表明，依西美坦溶解性一般，本发明制备的依西美坦缓释胶囊具有 24 小时的缓释功能，能有效的控制药物的释放量，安全性、有效性较好；因是小丸剂，在胃肠道分布面积大，提高了依西美坦溶解性，生物利用度高，刺激性小；可使血药浓度迅速达到疗效浓度，维持平稳、长时间的有效浓度，血药浓度波动小；利于降低药物的毒副作用；减少了病人的服药次数；质量稳定。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种依西美坦缓释胶囊，它能克服目前依西美坦普通制剂型药物释放量并不能有效的控制，导致安全性、有效性较差的缺点，并且可减少用药总剂量且疗效好。具体技术方案如下：

[0009] 一方面，本发明涉及一种依西美坦缓释胶囊，其由依西美坦、赋形剂、薄膜包衣材料、润湿剂、稳定剂和粘合剂组成，其中各组分按重量比计依西美坦为5～20%，赋形剂为58～95%，薄膜包衣材料为3～10%，润湿剂为0～10%和粘合剂1～2%。

[0010] 在一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其为一种具有缓释作用的小丸剂。

[0011] 在一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的赋形剂是纤维素类、淀粉、乳糖和碳酸氢钙中的一种或几种组合。

[0012] 在另一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的纤维素类赋形剂是乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂III或丙烯酸树脂IV。

[0013] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的薄膜包衣材料是乙基纤维素水分散体和丙烯酸树脂水分散体中的一种或两种组合。

[0014] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中所述的依西美坦缓释胶囊中的润湿剂是水或乙醇中的一种或两种的混合。

[0015] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的粘合剂是纤维素类、树脂类、糖类、明胶中的一种或几种组合。

[0016] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的纤维素类粘合剂是羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素的水或醇溶液。

[0017] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的树脂类粘合剂是丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂III或丙烯酸树脂IV。

[0018] 在其中一些实施方案，本发明所述的依西美坦缓释胶囊，其中，所述的依西美坦缓释胶囊中的糖类粘合剂是麦芽糖。

## 具体实施方式

[0019] 上述依西美坦缓释胶囊的制备工艺，它采用以下几种工艺来制备：

[0020] (1) 挤出滚圆法：利用挤出滚圆造粒机，将原料药与赋形剂混合过80目筛网，在挤出滚圆造粒机中用黏合剂将混合粉喷湿后挤出滚圆造丸，干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸。在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得；

[0021] (2) 粉末包衣法：利用无孔包衣锅、荸荠型包衣锅、流化床顶喷(或底喷)包衣机、流化床切线喷制丸机制丸。以荸荠型包衣锅为例：将药粉与赋形剂混合过80目筛网，取一定目数的微丸(蔗糖丸或微晶纤维素丸)放入荸荠型包衣锅中，用黏合剂将微丸表面喷湿后将少量混合粉撒入锅中，使混合粉均匀的包裹在微丸的表面，然后再次喷湿微丸表面再加粉，直至混合粉全部加完，干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸。在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得；

[0022] (3) 液相沉积法：可利用无孔包衣锅、荸荠型包衣锅、流化床顶喷(或底喷)包衣机、流化床切线喷制丸机制丸。以荸荠型包衣锅为例：取一定目数的微丸(蔗糖丸或微晶纤维素丸)放入荸荠型包衣锅中，将药粉与赋形剂溶到黏合剂中，将混合液喷到微丸的表面边喷边

干燥,直至混合液全部喷完,干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸。在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得。

[0023] 实施例

[0024] 实施例 1:

[0025] 一种依西美坦缓释胶囊,其是由 5% 依西美坦、90% 赋形剂、3% 薄膜包衣材料、1% 润湿剂和 1% 粘合剂组成。其中赋形剂是微晶纤维素,薄膜包衣材料是乙基纤维素水分散体,润湿剂是 75% 乙醇溶液,粘合剂是羟丙基甲基纤维素的水溶液。一种依西美坦缓释胶囊的制备工艺,它采用以下工艺来制备:

[0026] 利用挤出滚圆法:利用挤出滚圆造粒机,将原料药与微晶纤维素混合过 80 目筛网,在挤出滚圆造粒机中用羟丙基甲基纤维素的水溶液将混合粉喷湿后挤出滚圆造丸,干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸,在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得。

[0027] 实施例 2

[0028] 一种依西美坦缓释胶囊,其中,所述缓释胶囊由 20% 依西美坦、63% 赋形剂、10% 薄膜包衣材料、5% 润湿剂和 2% 粘合剂组成。其中赋形剂是淀粉,薄膜包衣材料是乙基纤维素水分散体,润湿剂是水溶液,粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮的醇溶液。

[0029] 一种依西美坦缓释胶囊的制备工艺,它采用以下工艺来制备:

[0030] 粉末包衣法:利用无孔包衣锅、荸荠型包衣锅、流化床顶喷(或底喷)包衣机、流化床切线喷制丸机造丸。以荸荠型包衣锅为例:将药粉与淀粉混合过 80 目筛网,取 30-35 目数的微丸(蔗糖丸或微晶纤维素丸)放入荸荠型包衣锅中,用聚乙烯吡咯烷酮的醇溶液将微丸表面喷湿后将少量混合粉撒入锅中,使混合粉均匀的包裹在微丸的表面,然后再次喷湿微丸表面再加粉,直至混合粉全部加完,干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸。在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得。

[0031] 实施例 3

[0032] 一种依西美坦缓释胶囊,其中,所述缓释胶囊由 10% 依西美坦、73% 赋形剂、5% 薄膜包衣材料、10% 润湿剂和 2% 粘合剂组成。其中赋形剂是淀粉,薄膜包衣材料是乙基纤维素水分散体,润湿剂是水溶液,粘合剂是羟丙基甲基纤维素的醇溶液。

[0033] 一种依西美坦缓释胶囊的制备工艺,其采用以下工艺来制备:

[0034] 液相沉积法:可利用无孔包衣锅、荸荠型包衣锅、流化床顶喷(或底喷)包衣机、流化床切线喷制丸机制丸。以荸荠型包衣锅为例:取一定 30-35 目的微丸(蔗糖丸或微晶纤维素丸)放入荸荠型包衣锅中,将药粉与赋形剂溶到黏合剂中,将混合液喷到微丸的表面边喷边干燥,直至混合液全部喷完,干燥后过筛得到一定目数大小的含药微丸。在流化床包衣锅中用乙基纤维素水分散体进行包衣即得。

[0035] 临床病例分析

[0036] 本发明的临床病例分析:本品临床试验,得到较好的安全性、有效性评价,且生物利用度高,在体内可持续 24 小时药物释放。因依西美坦缓释胶囊是小丸剂在胃肠道分布面积大,生物利用度高,故刺激性小,受消化道输送食物节律影响小(如幽门关闭等),可将血药浓度迅速达到疗效浓度,并维持平稳、长时间的有效浓度,血药浓度波动小,有利于降低药物的毒副作用,以下采用几例典型临床病例进行分析:

[0037] 临床病例 1: 患者 A, 女, 55 岁, 患有绝经后晚期乳腺癌, 在医生建议下使用依西美坦缓释胶囊, 每天服用一次, 连续服用 4 周, 症状有明显缓解。由此说明: 依西美坦缓释胶囊药效快, 作用持久, 毒副作用小等特点。

[0038] 临床病例 2: 患者 B, 女, 50 岁, 患有绝经后晚期乳腺癌, 在医生建议下使用依西美坦缓释胶囊, 每天服用一次, 连续服用 4 周, 肿瘤体积有明显减小。由此说明: 依西美坦缓释胶囊药效快, 作用持久, 毒副作用小等特点。

[0039] 临床病例 3: 患者 C, 女, 65 岁, 经诊断绝经后晚期乳腺癌, 在医生的建议下开始服用依西美坦缓释胶囊, 每天服用一次, 连续服用 4 周, 肿瘤体积有明显减小。由此说明: 依西美坦缓释胶囊起效快, 用药量少, 服用方便, 毒副作用小。

[0040] 临床病例 4: 患者 D, 女, 60 岁, 经诊断患有绝经后晚期乳腺癌, 在医生的建议下开始服用依西美坦缓释胶囊, 每天服用一次, 连续服用 4 周, 肿瘤体积有明显减小, 用药量小, 降低药物的毒副作用, 经过治疗患者症状明显改善。

[0041] 本发明的优越性和技术效果在于:(1) 依西美坦缓释胶囊具有 24 小时的缓释功能, 因此能有效的控制药物的释放量, 安全性、有效性较好;(2) 依西美坦缓释胶囊是小丸剂在胃肠道分布面积大, 生物利用度高, 刺激性小;(3) 由于粒径小, 受消化道输送食物节律影响小(如幽门关闭等);(4) 依西美坦控释微丸可使血药浓度迅速达到疗效浓度, 并维持平稳、长时间的有效浓度, 血药浓度波动小;(5) 微丸的流动性好, 大小均匀, 易于处理(如包衣、分剂量);(6) 依西美坦缓释胶囊有利于降低药物的毒副作用;(7) 依西美坦缓释胶囊比该药普通的剂型减少了用药的总剂量, 减少了病人的服药次数;(8) 采用了新的配方, 质量稳定;(9) 依西美坦缓释胶囊的制备过程中可采用骨架结构、膜控结构、或骨架加膜控结构。