



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110603035 A

(43)申请公布日 2019.12.20

(21)申请号 201880029667.0

(22)申请日 2018.04.30

(30)优先权数据

10-2017-0056115 2017.05.02 KR

10-2018-0049305 2018.04.27 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2018/004997 2018.04.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/203636 KO 2018.11.08

(71)申请人 株式会社三养生物制药

地址 韩国首尔

(72)发明人 朴庠曄 任惠廷 李思元 徐敏孝

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 蒋洪之 任玮静

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

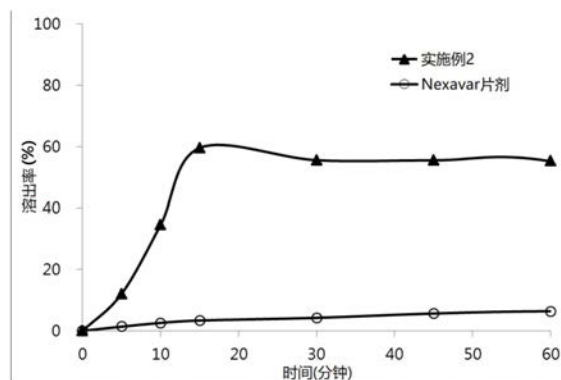
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54)发明名称

具有改善的水溶解度及生物利用率的组合物

(57)摘要

本发明公开了一种包含索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物的具有改善的水溶解度及生物利用率的组合物及其制备方法。



1. 一种具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物,其包含索拉非尼或其药学上可接受的盐和聚甲基丙烯酸酯共聚物。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物是具有甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的阳离子型高分子。

3. 根据权利要求2所述的组合物,其中,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物是聚(甲基丙烯酸丁酯-共聚-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯)。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物具有3,000~200,000克/摩尔的重均分子量。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物为颗粒或粉末状态。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中,相对于1重量份的索拉非尼,所述组合物包含0.05~5重量份的聚甲基丙烯酸酯共聚物。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中,所述索拉非尼的药学上可接受的盐是甲苯磺酸索拉非尼。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中,所述组合物为固体口服制剂形态。

9. 权利要求1至6中任一项所述的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物的制备方法,其包括以下步骤:

- 1) 将索拉非尼或其药学上可接受的盐与聚甲基丙烯酸酯共聚物混合;以及
- 2) 用步骤1)的混合物形成口服用制剂。

## 具有改善的水溶解度及生物利用率的组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种包含水难溶性药物索拉非尼(sorafenib)和聚甲基丙烯酸酯共聚物(polymethacrylate copolymer)的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 索拉非尼(4-{4-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)-脲基]-苯氧基}-吡啶-2-羧酸甲酰胺)是用于肾细胞癌、肝细胞癌、甲状腺癌的酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitor,TKI)系列的靶向抗癌剂,在国内外以口服用片剂出售。

[0003] 韩国授权专利第1335932号公开了一种用于治疗包括癌症在内的过度增生性障碍的药物组合物,所述药物组合物是相对于组合物的重量包含55%以上的索拉非尼的对甲苯磺酸盐的片剂,并且具体公开了一种药物组合物,相对于组合物的重量,其包含3~20%的微晶纤维素作为填充剂、5~12%的交联羧甲基纤维素钠作为崩解剂、0.5~8%的羟丙甲纤维素作为粘合剂、0.2~0.8%的硬脂酸镁作为润滑剂及0.1~2%的月桂基硫酸钠作为表面活性剂。

[0004] 但是,索拉非尼在水中的溶解度为0.00171mg/ml,非常低,并且人体中的绝对生物利用率是未知的,但是与口服溶液剂(oral solution)相比,片剂的相对生物利用率为38~49%,相当低。

[0005] 为了提高索拉非尼的低的水溶解度和生物利用率,进行了各种研究。

### 发明内容

[0006] 要解决的技术问题

[0007] 本发明的目的在于提供一种包含索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物。

[0008] 本发明的另一个目的在于提供一种包含索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物的制备方法。

[0009] 技术方案

[0010] 本发明的一个方面涉及一种包含索拉非尼或其药学上可接受的盐和聚甲基丙烯酸酯共聚物的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物。

[0011] 本发明的另一个方面涉及一种具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物的制备方法,其包括以下步骤:1)将索拉非尼或其药学上可接受的盐与聚甲基丙烯酸酯共聚物混合;以及2)用步骤1)的混合物形成口服用制剂。

[0012] 有益效果

[0013] 本发明的包含索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物的口服用组合物中的索拉非尼的水溶解度和生物利用率得到改善,因此即使使用相对少量的药物,也能够体内发挥相同的效果。并且,已知这种组合物受饮食的影响较小,而且由于吸收的个体差异也小,可能

会发生的副作用相对少,因此对患者非常有益,并且使用少量的高价药物,因此具有经济益处。即,通过聚甲基丙烯酸酯共聚物,索拉非尼的水溶解度及生物利用率得以显著改善,即使减少药物的用量,也能够开发具有同等生物利用率的制剂,因此能够提供一种向患者给予同等的功效和效果但副作用减少且制备成本降低的制剂。

## 附图说明

[0014] 图1是示出在pH 1.2下对实施例2的固体分散体和Nexavar<sup>®</sup>片剂进行溶出试验的结果的曲线图(相当于200mg的索拉非尼)。

## 具体实施方式

### [0015] 术语的定义

[0016] 除非另有明确说明,本说明书全文中使用的几种术语可以定义为如下。

[0017] 除非在本说明书全文中另有说明,“包含”或“含有”是指包含任何组成要素(或组成成分)而没有特别限制,并且不应解释为排除其它组成要素(或组成成分)的添加。

[0018] “索拉非尼”包含索拉非尼游离碱、药物的异构体或它们的混合物。“索拉非尼的药学上可接受的盐”包含将索拉非尼作为有效成分的药学上可接受的所有种类或形态的盐。在每种情况下,可以形成各种水合物或各种晶型。例如,“索拉非尼的药学上可接受的盐”可以是甲苯磺酸索拉非尼,也可以是甲苯磺酸索拉非尼的非晶型、晶型I、晶型II、晶型III或它们的混合物。

### [0019] 技术方案的发现

[0020] 为了改善水难溶性药物的水溶解度和生物利用率,使用了各种方式。主要使用以下方式:制备盐或晶型、前体药物(prodrug)等药物本身的修饰,制备微乳液或纳米乳液、固体分散体,通过减小药物的粒径的微粉化或纳米化,形成胶束等。但是,就水难溶性药物而言,每种药物的溶解度、pH、pKa、熔点、分子量、官能团、立体结构、结晶度、透过率、吸收部位、分解性、有效的药物剂量等药物的特性相互不同,因此一种技术不能共同应用于所有药物,应通过大量的努力寻找最适合于特定药物的方式。另外,除了药物本身的修饰之外,非常重要的事情之一是寻找改善水难溶性药物的水溶解度和生物利用率所必需的物质或物质组合。

[0021] 为了改善索拉非尼的水溶解度和生物利用率进行了许多尝试,但是未曾尝试利用聚甲基丙烯酸酯共聚物。

[0022] 本发明人为了评价各种物质对索拉非尼的水溶解度所产生的影响而做出大量努力的结果,发现了对改善索拉非尼的水溶解度和生物利用率具有显著效果的聚甲基丙烯酸酯共聚物。

### [0023] 详细的说明

[0024] 本发明提供一种包含索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物的具有改善的水溶解度及生物利用率的口服用组合物及其制备方法。

[0025] 本发明的口服用组合物优选可以为固体口服制剂,尤其可以为片剂或胶囊剂的形式。

[0026] 所述索拉非尼可以为各种形态,尤其可以是微粉化为几微米至几十微米的尺寸的

形态。更优选地,可以是微粉化为几微米尺寸的形态。进一步优选地,可以是纳米化为几百纳米尺寸的形态。随着药物的粒径减小,提升溶解速度,从而能够增加水溶解度及生物利用率。

[0027] 所述聚甲基丙烯酸酯共聚物优选可以是具有甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯的阳离子型高分子(cationic polymer with dimethyl-aminoethyl methacrylate),更优选可以是聚(甲基丙烯酸丁酯-共聚-(2-二甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯)。

[0028] 所述聚甲基丙烯酸酯共聚物的重均分子量可以为3,000~200,000克/摩尔,优选可以为5,000~150,000克/摩尔,更优选可以为10,000~100,000克/摩尔,进一步优选可以为20,000~80,000克/摩尔,最优选可以为37,000~57,000克/摩尔。重均分子量小于3,000克/摩尔时,水溶解度的改善效果可能会差,重均分子量超过200,000克/摩尔时,崩解可能会延迟。

[0029] 对所述聚甲基丙烯酸酯共聚物的状态没有特别限制,可以是颗粒或粉末状态。

[0030] 作为具体实例,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物可以是 Eudragit<sup>®</sup> E PO(赢创公司,德国)或 Eudragit<sup>®</sup> E 100(赢创公司,德国)。作为具体实例,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物的重均分子量可以为约47,000克/摩尔。Eudragit<sup>®</sup> E 高分子是常规的包衣剂,其使用目的是在需要保护药物免受潮气或患者的服药依从性降低时,封装敏感的药物或者屏蔽药物的味道和气味以缓解患者对服用药物的抗拒心理,并提供柔软且有光泽的表面以使药物易于吞咽,但是在本发明中用作改善索拉非尼的水溶解度和生物利用率的添加剂。

[0031] 以1重量份的索拉非尼或其药学上可接受的盐为基准,所述聚甲基丙烯酸酯共聚物例如可以以0.05~5重量份的量,优选可以以0.1~4重量份的量,更优选可以以0.2~3重量份的量,进一步优选可以以0.25~2重量份的量使用。聚甲基丙烯酸酯共聚物的量少于上述的下限范围时,索拉非尼的水溶解度及生物利用率的改善程度微乎其微,效果会降低,聚甲基丙烯酸酯共聚物的量超出上述的上限范围时,制剂(例如,片剂)变得过大,患者在服用时会引起不便。

[0032] 除了索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物之外,本发明还可以包含其它附加的组成成分。其它附加的组成成分的实例包括稀释剂、崩解剂、润滑剂及包衣剂。

[0033] 所述稀释剂例如可以是选自乳糖(酞或水合物,例如一水合物)、纤维素粉末、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、淀粉、磷酸二钙、磷酸三钙、三硅酸镁、甘露醇、麦芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇、乳糖、右旋糖、麦芽糖、蔗糖、葡萄糖、果糖、麦芽糊精及它们的混合物中的一种以上,但并不限于此。优选地,可以选择乳糖、微晶纤维素或它们的混合物。最优选地,可以选择淀粉、乳糖和微晶纤维素的混合物。也存在稀释剂同时起到粘合剂的作用的情况。

[0034] 以100重量份的整个制剂(例:片剂)的重量为基准,所述稀释剂例如可以以0.1~50重量份的量,优选可以以1~30重量份的量,更优选可以以2~15重量份的量使用。稀释剂的量少于上述的下限范围时,难以制成制剂,如压片性降低等,稀释剂的量超出上述的上限范围时,制剂变得过大,患者在服用时会引起不便。

[0035] 所述崩解剂例如可以是选自交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose sodium, CrosCMC-Na)、羧甲基纤维素、交联聚维酮(交联的聚乙烯吡咯烷酮)、L-HPC(低取代度羟丙基纤维素)、淀粉(小麦、大米、玉米或马铃薯淀粉)、羧甲基淀粉钠、马铃薯淀粉的乙醇酸钠、

部分水解淀粉及它们的混合物中的一种以上,但并不限于此。优选地,可以是交联羧甲基纤维素钠或L-HPC(低取代度羟丙基纤维素)或它们的混合物。

[0036] 以100重量份的整个制剂(例:片剂)的重量为基准,所述崩解剂例如可以以1~30重量份的量,优选可以以2~20重量份的量使用。崩解剂的量少于上述的下限范围时,崩解速度的延迟导致溶出速度延迟,崩解剂的量超出上述的上限范围时,存在压片障碍等生产性问题。

[0037] 所述润滑剂例如可以是选自硬脂酸镁、富马酸、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、聚乙二醇、淀粉(小麦、大米、玉米或马铃薯淀粉)、滑石、高分散型(胶体型)二氧化硅、氧化镁、碳酸镁、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁及它们的混合物中的一种以上,但并不限于此。优选地,可以是硬脂酸镁。

[0038] 以100重量份的整个制剂(例:片剂)的重量为基准,所述润滑剂例如可以以0.1~3重量份的量,优选可以以0.2~3重量份的量,更优选可以以0.5~2重量份的量使用。润滑剂的量少于上述的下限范围时,存在压片障碍等生产性问题,润滑剂的量超出上述的上限范围时,溶出延迟或存在生产性问题。

[0039] 所述包衣剂是亲水性高分子,例如可以是选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(钠盐及钙盐)、乙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、L-HPC(低取代度HPC)、聚乙烯醇、丙烯酸及其盐的聚合物、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(例如, **Kollidon**<sup>®</sup> VA64, 巴斯夫(BASF)公司)、Polycoat IR、明胶、瓜尔胶、部分水解淀粉、藻酸盐、黄原胶及它们的混合物中的一种以上,但并不限于此。优选地,可以是聚乙酸乙烯酯(PVA)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、Polycoat IR。

[0040] 以100重量份的包衣前的片剂(未包衣片剂)为基准,所述包衣剂例如可以以0.2~10重量份的量,优选可以以0.5~7重量份的量,更优选可以以1~5重量份的量使用。亲水性高分子的量少于上述的下限范围时,存在未包衣片剂的整个表面的一部分没有被包衣剂覆盖的问题,亲水性高分子的量超出上述的上限范围时,存在溶出速度过度延迟的问题。

[0041] 在如上所述的制备包衣片剂的过程中,为了包衣的效率性、药物的稳定性、外观、颜色、保护、保持、粘合、性能改善、制备工艺改善等附加目的,可以进一步使用各种生物惰性成分。

[0042] 根据一个具体实施方案,可进一步包含于所述包衣层中的生物惰性成分可以是选自增塑剂、润滑剂、着色剂、芳香剂、表面活性剂、稳定剂、抗氧化剂、发泡剂、消泡剂、防潮剂(例如,石蜡、蜡)等中的一种以上。例如,相对于各包衣层中使用的全部高分子的干重,所述增塑剂的含量可以为100重量%以下(例如,0.1~100重量%),具体可以为50重量%以下(例如,0.1~50重量%),更具体可以为30重量%以下(例如,0.1~30重量%)。

[0043] 例如,所述增塑剂可以是选自柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、癸二酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、丙二醇、三乙酸甘油酯、聚乙二醇、鲸蜡醇、硬脂醇及鲸蜡硬脂醇中的一种以上,但并不限于此。

[0044] 相对于各包衣层中使用的全部高分子的干重,所述润滑剂的含量可以为100重量%以下(例如,0.1~100重量%)。

[0045] 具体而言,所述润滑剂例如可以是选自硬脂酸镁、富马酸、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂

富马酸钠、聚乙二醇、淀粉(小麦、大米、玉米或马铃薯淀粉)、滑石、高分散型(胶体型)二氧化硅、氧化镁、碳酸镁、山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二氧化硅、硅酸钙、硅酸镁及它们的混合物中的一种以上,但并不限于此。

[0046] 所述片剂或胶囊中可以混合各种添加剂,以改善片剂或胶囊的物理特性、制备性、可压缩性、外观、适口性、药物的稳定性等。所述添加剂例如可以列举稳定剂、增溶剂、甜味剂、矫味剂、颜料、润湿剂、填充剂、表面活性剂、润滑剂、缓冲剂、吸附剂、粘合剂、悬浮剂、固化剂、抗氧化剂、光泽剂、芳香剂、香味剂、包衣剂、调湿剂、消泡剂、清凉剂、咀嚼剂、抗静电剂、着色剂、糖衣剂、等渗剂、软化剂、乳化剂、增粘剂、增稠剂、发泡剂、pH调节剂、赋形剂、分散剂、崩解剂、防水剂、防腐剂、保存剂、助溶剂、溶剂、助流剂等,但并不限于此,只要是药学上可接受的,则均可以使用。

[0047] 制备方法

[0048] 在口服用组合物的制备中,索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物可以以各种方式进行制剂化。

[0049] 例如,索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物可以通过简单的混合进行制剂化。将这种混合物与其它附加的组成成分混合,以直接压片的方式压片来进行片剂化或者填充于胶囊中来进行胶囊化。

[0050] 例如,可以将索拉非尼和其它附加的组成成分以各种方式进行颗粒化,然后将聚甲基丙烯酸酯共聚物后混合并压片来进行片剂化或者填充于胶囊中来进行胶囊化。各种方式的颗粒化的实例包括湿法制粒、干法制粒等。湿法制粒可以利用高速混合器或流化床制粒机,干法制粒可以利用碾压机、挤出机等。

[0051] 例如,可以将索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物一同混合后以各种方式进行颗粒化,通过后混合将其它附加的组成成分混合并压片来进行片剂化或者填充于胶囊中来进行胶囊化。

[0052] 例如,为了索拉非尼的颗粒化,可以将聚甲基丙烯酸酯共聚物溶解于乙醇等溶剂中,以粘合剂形式使用来制备湿颗粒,然后通过后混合将其它附加的组成成分混合并压片来进行片剂化或者填充于胶囊中来进行胶囊化。

[0053] 例如,可以将索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物混合,然后使用熔融挤出机在合适的温度条件下进行熔融挤出制成小颗粒,然后填充于胶囊中,或者混合其它附加的组成成分并压片来进行片剂化。

[0054] 例如,可以将索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物制剂化为固体分散体,该固体分散体是通过将索拉非尼和聚甲基丙烯酸酯共聚物溶解于合适的溶剂中后以喷雾干燥等方式去除溶剂来获得的。这种固体分散体可以与其它附加的组成成分混合并压片来进行片剂化或者填充于胶囊中来进行胶囊化。

[0055] 以下,为了帮助理解本发明,提出优选的实施例。但是,下述的实施例仅用于例示本发明,并不通过任何方式限制本发明。

[0056] <试验例1:含量试验>

[0057] 为了测试制剂中包含的药物的含量,使用如下的试验方法并通过HPLC进行分析。

[0058] 1) 流动相溶液的制备

[0059] (1) 准备缓冲液:将0.77g的乙酸铵溶解于1000ml的水中,然后使用氨溶液将溶液

的pH调至 $6.8 \pm 0.05$ 。

[0060] (2) 将(1)的缓冲液和乙腈以40:60 (v/v) 混合并用孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的滤纸进行过滤并脱气的溶液作为流动相。

[0061] 2) 稀释液的制备

[0062] 将(1)的缓冲液和乙腈以30:70 (v/v) 混合并作为稀释液。

[0063] 3) 标准液的制备

[0064] 精确地取30mg的甲苯磺酸索拉非尼标准品加入到100ml的容量瓶中,用稀释液充分溶解并调至标线的溶液作为标准液( $300\mu\text{g}/\text{ml}$ )。精确地取1ml的标准液( $300\mu\text{g}/\text{ml}$ ),并添加2ml的稀释液作为标准液( $100\mu\text{g}/\text{ml}$ )。精确地取1ml的标准液( $300\mu\text{g}/\text{ml}$ ),并添加4ml的稀释液作为标准液( $60\mu\text{g}/\text{ml}$ )。精确地取1ml的标准液( $100\mu\text{g}/\text{ml}$ ),并添加4ml的稀释液作为标准液( $20\mu\text{g}/\text{ml}$ )。使用上述四种标准液绘制校准曲线,并用于计算试验液的含量。

[0065] 4) 试验液的制备

[0066] 为了使内容物中的甲苯磺酸索拉非尼充分溶解及稀释,使用容量瓶和稀释液调成合适的浓度,并用孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的针式过滤器(syringe filter)进行过滤的液体作为试验液。

[0067] 5) 操作及计算

[0068] 在如下的条件下,以适当的时间间隔将标准液和试验液注入各个色谱柱中,并计算峰面积来计算片剂中甲苯磺酸索拉非尼的含量(%)。

[0069] [操作条件]

[0070] 检测器:紫外分光光度计(测量波长265nm)

[0071] 色谱柱:Eclipse XDB-C18,  $4.6\text{mm} \times 150\text{mm}$ ,  $5\mu\text{m}$ 或与其同等的色谱柱

[0072] 流量: $1.0\text{ml}/\text{分钟}$

[0073] 注入量: $20\mu\text{l}$

[0074] 色谱柱温度: $27^\circ\text{C}$

[0075] <实施例1:筛选添加剂>

[0076] 为了寻找有助于增加索拉非尼的水溶解度的添加剂,将100mg的甲苯磺酸索拉非尼(晶型III)加入到微管中,加入10mg的添加剂,加入1ml的pH 1.2的缓冲液,然后在 $37^\circ\text{C}$ 的条件下,以1100rpm振荡(shaking)24小时。之后,用具有 $0.45\mu\text{m}$ 孔径的针式过滤器进行过滤,然后通过HPLC根据试验例1的方式进行含量分析的结果,可以如下确认溶解的药物的量。

[0077] [表1]

	添加剂名称	溶解的索拉非尼浓度( $\mu\text{g/ml}$ )
	无聚合物(No polymer)	0.1
	HPMC 2910	9.4
	HPMC 2208	8.4
	Kollidon K 30	46.3
	Kollidon VA64	28.3
	Soluplus	11.7
	普兰尼克(Pluronic) F127	45.6
[0078]	普兰尼克(Pluronic) F68	1.5
	<b>Eudragit E PO</b>	<b>395.5</b>
	POLYOX WSR N10 (聚氧化乙烯(Polyethylene oxide))	0.2
	羟丙基纤维素(Hydroxy propyl cellulose, HPC)	1.7
	十二烷基硫酸钠(Sodium dodecyl sulphate, SDS)	0.0
	Cremophor RH 40	79.3
	吐温(Tween)20	66.0
	吐温(Tween)80	101.3
	Labrafil M2130CS	0.4
	Gelucire 44/14	35.2
[0079]	Eudragit RS	0.1
	Eudragit S	0.1
	Eudragit L	0.1

[0080] <实施例2:固体分散体的制备>

[0081] 将2.67g的甲苯磺酸索拉非尼(晶型Ⅲ)和5.34g的Eudragit E 100溶解于150ml的EtOH中(37℃),然后利用旋转蒸发器(Rotary evaporator)进行减压蒸馏,并利用真空泵完全去除溶剂。获得在壁面上形成的甲苯磺酸索拉非尼和Eudragit E的固体分散体。收率为65%。

[0082] <实施例3:固体分散体的制备>

[0083] 将2.67g的甲苯磺酸索拉非尼(晶型Ⅲ)和5.34g的Eudragit E 100溶解于150ml的EtOH中(37℃),然后进行喷雾干燥来去除溶剂,获得形成的甲苯磺酸索拉非尼和Eudragit E的固体分散体。收率为73%。

[0084] <实施例4:片剂的制备>

[0085] 混合274g的微粉化的甲苯磺酸索拉非尼(晶型Ⅲ,平均 $2\mu\text{m}$ )和137g的Eudragit E PO,然后与30g的微晶纤维素、45g的交联羧甲基纤维素、4.5g的硬脂酸镁混合,并利用单冲压片机,使用长轴为16.4mm、短轴为6.4mm的冲头进行压片,获得具有改善的索拉非尼的水溶解度及生物利用率的片剂。

[0086] <试验例2:溶出试验>

[0087] 对于实施例2中获得的固体分散体和作为对照药物的 Nexavar<sup>®</sup> 片剂,根据韩国药典的通用试验法溶出试验法的浆法,在37℃下,以50rpm在900ml的pH 1.2的缓冲(buffer)溶液中进行溶出试验(相当于200mg的索拉非尼)。分析方法与试验例1的HPLC分析法相同,但标准液的浓度制成304μg/ml并进行测量。

[0088] 将其结果示于图1中。可以确认与对照药物相比,实施例2的固体分散体的溶出得到显著改善。

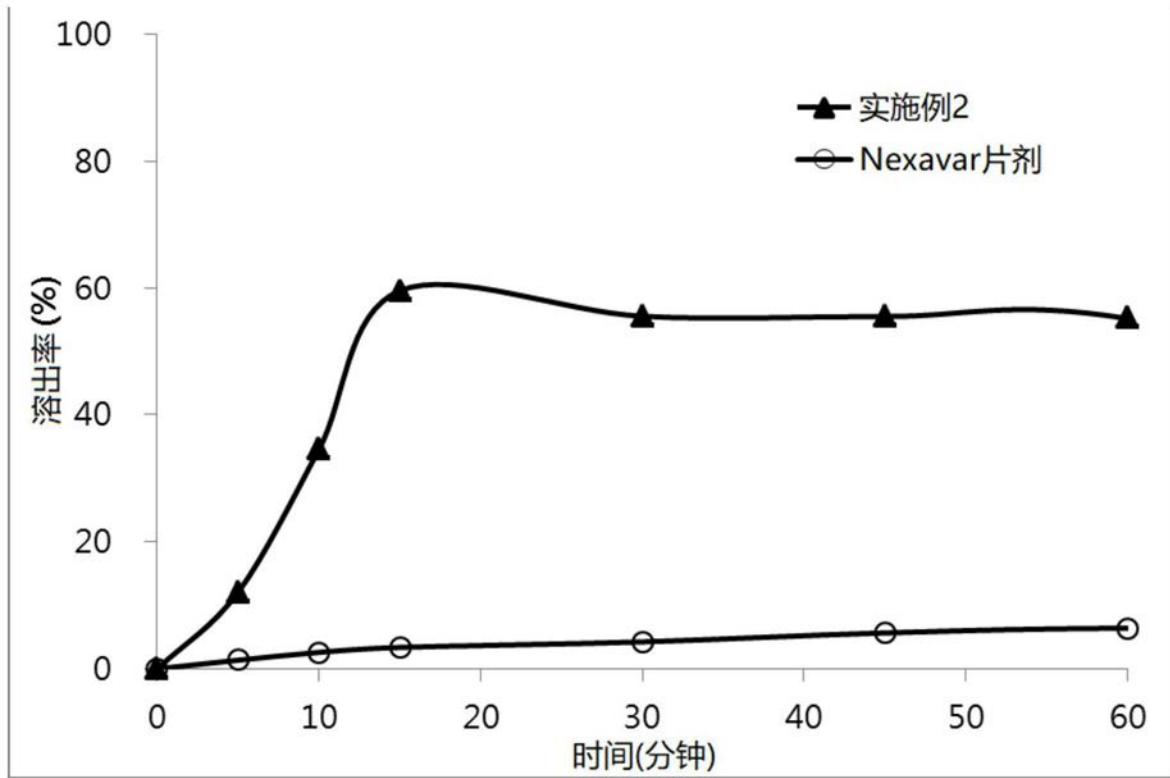


图1