

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/216

A61K 9/16



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00810146.9

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1204885C

[22] 申请日 2000.7.7 [21] 申请号 00810146.9

[30] 优先权

[32] 1999. 7. 9 [33] FR [31] 99/08923

[86] 国际申请 PCT/FR2000/001971 2000.7.7

[87] 国际公布 WO2001/003693 法 2001.1.18

[85] 进入国家阶段日期 2002.1.9

[71] 专利权人 埃迪克埃迪法姆药品实验室

地址 法国乌当

[72] 发明人 B·克里尔 P·苏普列

P·切尼维尔

审查员 刘启明

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

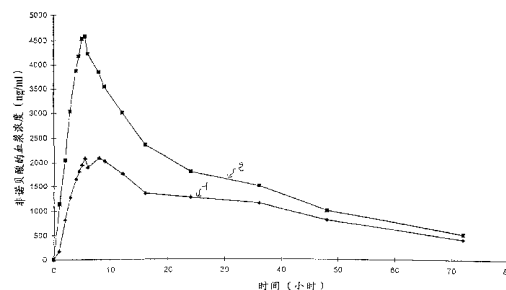
代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图 4 页

[54] 发明名称 含有非诺贝特的药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及含有微粉化的非诺贝特、表面活性剂和作为增溶助剂的粘合性纤维素衍生物(优选羟丙基甲基纤维素)的药物组合物。所述纤维素衍生物在组合物中的含量小于 20% 重量。微粉化的非诺贝特与作为增溶助剂的粘合性纤维素衍生物以及表面活性剂的结合可提高活性成分的生物利用度。本发明还涉及在不使用任何有机溶剂的条件下制备所述组合物的方法。



1. 一种药物组合物，其中含有微粉化非诺贝特、表面活性剂和作为增溶助剂的粘合性纤维素衍生物，其特征在于非诺贝特的含量大于或等于 60 % 重量，其中作为增溶助剂的粘合性纤维素衍生物是羟丙基甲基纤维素，非诺贝特/HPMC 的质量比为 5/1-15/1。

2. 如权利要求 1 的组合物，其特征在于羟丙基甲基纤维素的表观粘度为 2.4-18cP。

3. 如权利要求 2 的组合物，其特征在于羟丙基甲基纤维素的表观粘度为 2.4-3.6cP。

4. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于相对于所述组合物重量非诺贝特的含量大于或等于 70 % 重量。

5. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于表面活性剂选自 Polysorbate[®] 80、Montane[®] 20 和月桂基硫酸钠。

6. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于相对于非诺贝特的重量表面活性剂以重量计为 1-10%。

7. 如权利要求 6 的组合物，其特征在于相对于非诺贝特的重量表面活性剂以重量计为 3-5%。

8. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于粘合性纤维素衍生物占组合物重量的 2-15%。

9. 如权利要求 8 的组合物，其特征在于粘合性纤维素衍生物占组合物重量的 5-12%。

10. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于至少含有一种赋形剂，选自稀释剂、消泡剂或润滑剂。

11. 如权利要求 10 的组合物，其特征在于稀释剂是乳糖，消泡剂是 Dimethicone[®]或 Simethicone[®]，和润滑剂是滑石。

12. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于非诺贝特颗粒的平均粒径低于 15 μ m。

13. 如权利要求 12 的组合物，其特征在于非诺贝特颗粒的平均粒

径低于 $8\mu\text{m}$ 。

14. 如权利要求 1-3 之一的组合物，其特征在于其是含有粉末或颗粒的明胶胶囊形式。

15. 制备如前述权利要求任一项的组合物的方法，其特征在于通过在中性颗粒上组装，喷雾含有表面活性剂、纤维素衍生物增溶粘合剂和微粉化非诺贝特的水性混悬液而制备。

16. 制备如权利要求 1-14 之一的组合物的方法，其特征在于采用水性润湿液，对含有微粉化非诺贝特、表面活性剂和纤维素衍生物的粉末进行湿法制粒，然后干燥并校准。

含有非诺贝特的药物组合物及其制备方法

本发明涉及含有非诺贝特(fenofibrate)的新药物组合物。

非诺贝特被推荐用于治疗成人内源性高脂血症、高胆固醇血症和高甘油三酯血症。每天给予 300-400mg 的非诺贝特可使胆固醇血症降低 20-25%，并可使甘油三酯血症降低 40-50%。

非诺贝特在血浆中的主要代谢物为非诺贝酸(fenofibric acid)。非诺贝酸的血浆消除半衰期约为 20 小时。平均在给药 5 小时后，可达到其最大血药浓度。每天给予 300mg 的非诺贝特，所得的平均血药浓度约为 15 μ g/ml。这一浓度在整个治疗期间是稳定的。

非诺贝特是一种水溶性较差的活性成分，它在消化道中的吸收有限。提高其溶解度和溶出速度可促进其在消化道中更好地吸收。

已有各种方法用来提高非诺贝特的溶出：将活性成分微粉化、加入表面活性剂，和将非诺贝特与表面活性剂共微粉化。

EP 256933 描述了非诺贝特颗粒剂，其中将非诺贝特微粉化以提高其生物利用度。晶体非诺贝特微粒的粒径低于 50 μ m。所用粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。该专利也建议了其他粘合剂，例如甲基丙烯酸聚合物、纤维素衍生物和聚乙二醇。EP 256933 实施例中描述的颗粒剂系采用有机溶剂的方法制得。

EP 330532 公开了用于提高非诺贝特生物利用度的方法，所述方法是将其与表面活性剂如月桂基硫酸钠共微粉化。共微粉后再湿法制粒，可改善粉末的流动性并使其易于装入明胶胶囊中。与 EP 256933 描述的非诺贝特微粉化相比，这种共微粉化显著提高了非诺贝特的生物利用度。该专利描述的颗粒剂含有聚乙烯吡咯烷酮作为粘合剂。

该专利教导，与添加表面活性剂、微粉化非诺贝特、或将微粉化的非诺贝特和表面活性剂混合的技术相比，非诺贝特与固体表面活性剂的共微粉化显著提高了非诺贝特的生物利用度。

WO 98/31361 公开了用于改善非诺贝特生物利用度的方法，所述方法是将水分散性惰性载体与微粉化的非诺贝特、亲水性聚合物和任选表面活性剂结合。所述亲水性聚合物为聚乙烯吡咯烷酮，其量至少占组合物总重的 20%。

这种方法有可能提高非诺贝特的溶出速度和生物利用度。然而，该专利的制备分方法却不令人十分满意，因为需要大量 PVP 和其他赋形剂。其实实施例中组合物仅含 17.7%重量比的非诺贝特。如此低的含药量将导致最终制剂的体积过大，给予所需剂量的非诺贝特将变得困难，或只好给予 2 片。

本发明发现，将用作粘合剂和增溶助剂的纤维素衍生物掺入含有微粉化非诺贝特和表面活性剂的组合物中，所得组合物的生物利用度高于含有共微粉化非诺贝特和表面活性剂的组合物。

本发明的一个目的是提供含有微粉化非诺贝特、表面活性剂和纤维素衍生物的组合物，其中用作粘合剂和增溶助剂的纤维素衍生物优选为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

本发明组合物适于以粉末或颗粒（优选颗粒）形式装入明胶胶囊中。所述颗粒的制备尤其可通过在中性微粒上组装(assembly)制得，将含有表面活性剂、纤维素衍生物增溶粘合剂和微粉化非诺贝特的水性混悬液喷雾，或采用水性润湿液，对尤其含有微粉化非诺贝特、表面活性剂和纤维素衍生物组分的粉末进行湿法制粒，然后干燥并测径(calibrate)。

本发明药物组合物含有高比例的非诺贝特，这样就可以提供比现有技术体积更小的制剂，更便于给药。

组合物中非诺贝特的含量大于或等于组合物总重的 60wt. %，优选大于或等于 70wt. %，更优选大于或等于 75wt. %。

本发明非诺贝特不与表面活性剂共微粉化，而是先单独微粉化后再与表面活性剂及粘合性纤维素衍生物组合，其中的纤维素衍生物为增溶助剂。

表面活性剂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、Polysorbate[®] 80 或 Montane[®] 20, 优选为月桂基硫酸钠。

优选非诺贝特/HPMC 的比例为 5/1-15/1。

表面活性剂相对于非诺贝特以重量计为 1-10%, 优选为 3-5%。

粘合性纤维素衍生物占组合物总重的 2-15%, 优选为 5-12%。

优选羟丙基甲基纤维素, 其表观粘度为 2.4-18cP, 甚至更优选为 2.4-3.6 cP, 例如 Pharmacoat 603[®]。

非诺贝特颗粒的平均粒度小于 15 μm , 优选 10 μm , 更优选小于 8 μm 。

本发明的组合物至少含有一种赋形剂, 例如稀释剂如乳糖, 消泡剂如 Dimethicone[®]和 Simethicone[®], 或润滑剂如滑石粉。

本发明药物组合物含有剂量为 50-300mg、优选为 200mg 的非诺贝特颗粒比较有利。

本发明还涉及制备上述粉末或颗粒、组合物的方法。该方法不使用有机溶剂。

根据第一个变型方案, 颗粒是通过在中性微粒上组装制得。

中性微粒的粒径为 200-1000 μm , 优选为 400-600 μm 。

所述组装在糖包衣锅、多孔的包衣锅或流化床, 优选为流化床中进行。

将含有表面活性剂、纤维素衍生物增溶粘性剂和微粉化非诺贝特的水性混悬液喷雾, 可进行在中性微粒上的组装。

根据本发明的第二个变型方案, 颗粒是由粉末湿法制粒制得。制粒可使粉末密实并改善其流动性。由于未混杂其他组分, 保持了颗粒的均质性。

将微粉化的非诺贝特、表面活性剂、纤维素衍生物和任选的赋形剂混合、制粒、干燥并测径。润湿溶液可以是水或含有纤维素粘合剂和/或表面活性剂的水性溶液。

在一个特定实施方案中, 用行星式搅拌器混合非诺贝特和其它赋形剂。将润湿液直接加到混合物中。将所得湿块用摇摆式制粒机制粒, 然后在烘箱中干燥。经过测径器得到所述颗粒。

图 1 为实施例 1C 制剂和先有技术制剂在禁食个体体内的释放曲线。

图 2 为实施例 1C 制剂和先有技术制剂在刚进食后个体体内的释放曲线。

图 3 为实施例 2B 制剂和先有技术制剂在禁食个体体内的释放曲线。

图 4 为对比实施例 3 制剂和先有技术制剂在刚进食后个体体内的释放曲线。

以下实施例旨在说明本发明，对本发明绝无任何限制。

实施例 1：颗粒

1A) 微颗粒 (XFEN 1735)

将水性混悬液喷雾到中性核心上得到微颗粒。组成如下表所示：

配方	量(%质量)
微粉化非诺贝特	64.5
中性微颗粒	21
HPMC (Pharmacoat 603®)	11.2
Polysorbate® 80	3.3
非诺贝特含量	645 mg/g

体外溶出的测定采用连续流室法，0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min。比较本发明制剂和先有技术 Lipanthyl 200M 的溶出百分率随时间的变化，结果示于下表中。

时间 (分钟)	15	30
实施例 1A (% 溶解)	73	95
Lipanthyl 200 M (% 溶解)	47.3	64.7

与 Lipanthyl 200 M 相比，制剂 1A 的溶出更快。

1B) 微颗粒 (X FEN 1935)

非诺贝特颗粒的平均粒径为 $6.9 \pm 0.7 \mu\text{m}$ 。

将水性混悬液喷雾到中性核心上得到微颗粒。水性混悬液中含有微粉化非诺贝特、月桂基硫酸钠和 HPMC。

采用 Huttlin 流化床(转动流化床(rotoprocess))进行所述组装。

配方如下:

配方	量(%质量)
微粉化非诺贝特	65.2
中性微颗粒	20.1
HPMC (Pharmacoat 603 [®])	11.4
月桂基硫酸钠	3.3
非诺贝特含量	652 mg/g

中性微颗粒的粒径为 $400-600 \mu\text{m}$ 。

1C) 含有微颗粒的明胶胶囊 (Y FEN 001)

按 1A) 方法制备含以下组成的微颗粒:

原料	量(%质量)
微粉化非诺贝特	67.1
中性微颗粒	17.2
Pharmacoat 603 [®] (HPMC)	11.7
月桂基硫酸钠	3.3
35% 二甲聚硅氧烷乳液	0.2
滑石	0.5
非诺贝特含量	671 mg/g

将所得微颗粒装入 1 号明胶胶囊中, 每个胶囊中含有 200mg 非诺贝特。

体外溶出的测定采用连续流室法, 0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min。比较本发明制剂和先有技术 Lipanthyl 200M 的溶出百分率随时间的变化, 结果如下表所示:

时间（分钟）	15	30
实施例 1C（% 溶解）	76	100
Lipanthyl 200 M（% 溶解）	47.3	64.7

与 Lipanthyl 200 M 相比，制剂 1C 的溶出更快。

将明胶胶囊于 40℃/75%相对湿度下贮存 6 个月。颗粒在这些加速贮存条件下是稳定的。测定体外溶出（采用连续流室法，0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min）。测定明胶胶囊在贮存 1、3 和 6 个月后溶出百分率随时间的变化，结果如下表所示：

溶出时间 (分钟)	保存时间		
	1 个月 (% 溶解的产品)	3 个月 (% 溶解的产品)	6 个月 (% 溶解的产品)
5	25.1	23.0	20.1
15	71.8	65.6	66.5
25	95.7	88.7	91.0
35	104.7	98.7	98.2
45	106.4	100.2	99.1
55	106.7	100.5	99.5
65	106.8	100.6	99.7

活性成分的含量在贮存期间的变化如下表所示：

含量 (mg/明胶胶囊)	保存时间			
	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
	208.6	192.6	190.8	211.7

在禁食个体中进行的药动学研究

比较含有 YFEN 01 颗粒的明胶胶囊（含 200mg 非诺贝特）和市售商标为 Lipanthyl 200M 的明胶胶囊的体内释放特性。

试验采用 9 个个体。在固定时间间隔采集血样，并分析非诺贝酸。结果见下表和图 1。

药动学参数	Lipanthyl 200 M	实施例 1C
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	76	119
AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)	96	137
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	2.35	4.71
T_{max} (小时)	8.0	5.5
K_e (1/小时)	0.032	0.028
$Elim_{1/2}$ (小时)	26.7	24.9

其中所用缩略语的含义如下:

C_{max} : 最大血药浓度,

T_{max} : 达到 C_{max} 所需的时间,

$Elim_{1/2}$: 血浆浓度半减期,

AUC_{0-t} : 0-t 时曲线下面积,

$AUC_{0-\infty}$: 0- ∞ 时曲线下面积,

K_e : 消减速率常数,

$Elim_{1/t}$: 消减半衰期。

Lipanthyl 200 M 及实施例 1C 产品的结果分别如图 1 的曲线 1 和 2 所示。

结果表明, 本发明组合物较之 Lipanthyl 200 M 在禁食个体中生物利用度更大。

在刚进食个体中进行的药动学研究

比较含有 YFEN 01 颗粒的明胶胶囊 (含 200mg 非诺贝特) 和市售商标为 Lipanthyl 200 M 的明胶胶囊的体内释放特性。

试验采用 18 个个体。在固定时间间隔采集血样, 并分析非诺贝酸。结果见下表和图 2。

药动学参数	Lipanthyl 200 M	实施例 1C
AUC_{0-t} ($\mu g \cdot h/ml$)	244	257
AUC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	255	270
C_{max} ($\mu g /ml$)	12	13
T_{max} (小时)	5.5	5.5
K_e (1/小时)	0.04	0.04
$Elim_{1/2}$ (小时)	19.6	19.3

Lipanthyl 200 M 及实施例 1C 产品的结果分别如图 2 的曲线 1 和 2 所示。

结果表明, 本发明组合物较之 Lipanthyl 200 M 在刚进食个体中生物等效。

实施例 2: 粉末

2A) 颗粒 (X FEN 1992)

制备具有以下组成的颗粒:

配方	量(%质量)
微粉化非诺贝特	71
乳糖	21.5
HPMC (Pharmacoat 603 [®])	5
月桂基硫酸钠	2.5

采用行星式搅拌器混合微粉化非诺贝特、HPMC 和乳糖。在月桂基硫酸钠溶液存在下, 将混合物制粒。

颗粒的流动时间为 7 秒。下表给出了压缩容量 (compacting capacity) 和粒度分布数据, 系按欧洲药典标准测定。

压缩容量 (X FEN 1992)	
V0	204 ml
V10	186 ml
V500	168 ml
V1250	164 ml
V10-V500	22 ml

粒度分布 (X FEN 1992)	
筛孔尺寸(mm)	% 筛上物
0.6	8
0.5	9
0.355	12
0.2	30
0.1	23
0	18

2B) 含有颗粒的明胶胶囊 (Y FEN 002)

•制备

采用 PMA 混合器 (Niro Fielder) 将微粉化非诺贝特与乳糖及 HPMC 混合, 然后用月桂基硫酸钠水性溶液润湿。将所得湿块用摇摆式制粒机制粒, 然后干燥并用 1.25mm 的筛校准, 得到所述颗粒。

将所得颗粒装入 1 号明胶胶囊中, 每个胶囊中含有 200mg 非诺贝特。

所得颗粒具有以下组成:

配方	量(%质量)
微粉化非诺贝特	70
乳糖	21.5
Pharmacoat 603 [®] (HPMC)	5
月桂基硫酸钠	3.5
含量	700mg/g

●颗粒的性质

颗粒的流动时间为 6 秒。下表给出了压缩容量和粒度分布数据，系按欧洲药典标准测定。

压缩容量 (Y FEN 002)	
V0	216 ml
V10	200 ml
V500	172 ml
V1250	170 ml
V10-V500	28 ml

粒度分布 (Y FEN 002)	
筛孔尺寸 (mm)	% 筛上物
0.6	5
0.5	7
0.355	11
0.2	30
0.1	25
0	22

体外溶出的测定采用连续流室法，0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min。将本发明制剂与先有技术的制剂 Lipanthyl 200 M 比较，结果如下表所示：

时间 (分钟)	15	30
实施例 2B (% 溶解)	82.2	88.5
Lipanthyl 200 M (% 溶解)	47.3	64.7

与 Lipanthyl 200 M 相比，制剂 2B 的溶出更快。

●稳定性试验

于 40℃/75%相对湿度下贮存 6 个月的明胶胶囊是稳定的。

进行体外溶出实验（采用连续流室法，0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min）。测定明胶胶囊在贮存 1、3 和 6 个月后产品溶出百分率随时间的变化，结果如下表所示：

溶出时间 (分钟)	保存时间		
	1 个月 (% 溶解的产品)	3 个月 (% 溶解的产品)	6 个月 (% 溶解的产品)
5	54.2	52.9	49.0
15	81.1	75.8	82.2
25	86.4	79.6	87.2
35	88.8	81.6	89.8
45	90.7	82.9	91.5
55	92.1	83.9	92.7
65	93.2	84.7	93.6

活性成分的含量在贮存期间的变化如下表所示：

含量 (mg/明胶胶囊)	保存时间			
	0 个月	1 个月	3 个月	6 个月
	196.6	190.0	199.8	203.3

在禁食个体中进行的药动学研究

比较含有 YFEN 002 颗粒的明胶胶囊（含 200mg 非诺贝特）和市售商标为 Lipanthyl 200 M 的明胶胶囊的体内释放特性。

试验采用 9 个个体。在固定时间间隔采集血样，并分析非诺贝酸。结果见下表和图 3。

药动学参数	Lipanthyl 200 M	实施例 2B
AUC_{0-t} ($\mu g \cdot h/ml$)	76	70
AUC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	96	82
C_{max} ($\mu g /ml$)	2.35	2.8
T_{max} (小时)	8.0	5.5
K_e (1/小时)	0.032	0.033
$Elim_{1/2}$ (小时)	26.7	23.1

所得 Lipanthyl 200 M 及实施例 2B 产品的结果分别如图 3 的曲线 1 和 2 所示。

结果表明, 实施例 2B 的组合物较之 Lipanthyl 200M 在禁食个体中生物等效。

比较实施例 3: 批次 ZEF 001

该实施例用来说明先有技术水平。

它含有微粉化的非诺贝特, 并添加有表面活性剂。与本发明不同的是, 它采用了由不同于 HPMC 的纤维素衍生物: Avicel PH 101 和聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)组成的粘合性赋形剂混合物。

它采用挤压-球形造粒法(extrusion-spheronization)制备。

●理论配方

产品	理论用量(%)
微粉化非诺贝特	75.08
Montanox 80 [®]	4.72
Avicel PH 101 [®]	5.02
PVP K 30 [®]	4.12
Explotab [®]	11.06

●体外溶出分布特性

体外溶出的测定采用连续流室法, 0.1N 月桂基硫酸钠的流速为 8 ml/min。将本发明制剂与 Lipanthyl 200 M 比较, 结果如下表所示:

时间 (分钟)	15	30
实施例 3 (% 溶解)	24	40
Lipanthyl 200 M (% 溶解)	47.3	64.7

与 Lipanthyl 200 M 相比, 该制剂的溶出更慢。

在禁食个体中进行的药动学研究

比较含有 ZEF 001 颗粒的明胶胶囊 (含 200mg 非诺贝特) 和市售商标为 Lipanthyl 200 M 的明胶胶囊的体内释放特性。

试验采用 5 个禁食个体, 分别给予单剂量。在固定时间间隔采集血样, 并分析非诺贝酸。

结果见下表和图 4。

药动学参数	Lipanthyl 200 M	实施例 3
AUC_{0-t} ($\mu g \cdot h/ml$)	92	47
AUC_{inf} ($\mu g \cdot h/ml$)	104	53
C_{max} ($\mu g /ml$)	3.5	1.7
T_{max} (小时)	5.6	4.6
K_e (1/小时)	0.04	0.038
$Elim_{1/2}$ (小时)	18.9	20.3

所得 Lipanthyl 200 M 及实施例 3 产品的结果分别如图 4 的曲线 1 和 2 所示。

结果表明, 与基于该先有技术的组合物相比, Lipanthyl 200 M 具有更高的生物利用度。

实施例 3 表明, 结合先有技术 (即微粉化或添加表面活性剂) 并不能实现非诺贝特的快速溶出。其生物利用度低于 Lipanthyl 200 M。

与先有技术配方相比, 本发明制得的组合物具有较快的溶出, 并且提高了生物利用度。

