

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07D403/12
A61K 31/41



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 98806999.7

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1129598C

[22] 申请日 1998.6.16 [21] 申请号 98806999.7
[30] 优先权
[32] 1997.6.16 [33] KR [31] 1997/24938
[86] 国际申请 PCT/KR98/00164 1998.6.16
[87] 国际公布 WO98/57967 英 1998.12.23
[85] 进入国家阶段日期 2000.1.7
[71] 专利权人 东亚制药株式会社
地址 韩国汉城
[72] 发明人 车奉晋 吴峻教 金秀彦
[56] 参考文献
US4267179 1981.05.12 A61K31/495
审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 巫肖南

权利要求书 1 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称 具有改进溶解性的伊曲康唑、其制备方法和含有伊曲康唑的口服药物组合物

[57] 摘要

通过减小不溶性药物伊曲康唑的颗粒直径和将其结晶性从晶体改为不定形形式而增加其水溶性和溶解速度。改进的伊曲康唑可用于口服药物中。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 具有改进生物利用度的伊曲康唑，其中伊曲康唑的颗粒直径在 0.5 至 10 μm 的范围内且伊曲康唑为无定形形式。
- 5 2. 权利要求 1 的伊曲康唑，其中伊曲康唑的平均颗粒直径是约 3.7 μm 。
3. 制备颗粒直径为 0.5 至 10 μm 且为不定形形式的改进的伊曲康唑的方法，包括下列步骤：
 - 将伊曲康唑溶解在有机溶剂中；
 - 将混合物进行溶解 - 诱导干燥。
- 10 4. 权利要求 3 的方法，其中伊曲康唑的平均颗粒直径是约 3.7 μm 。
5. 权利要求 3 的方法，其中溶解 - 诱导干燥步骤是用选自喷雾干燥器、流化床制粒机和离心制粒机的机器进行的。
6. 用于口服的药物组合物，该组合物含有颗粒直径为 0.5 至 10 μm 且为无定形形式的改进的伊曲康唑作为活性成分。
- 15 7. 权利要求 6 的药物组合物，其中伊曲康唑的平均颗粒直径为约 3.7 μm 。
8. 权利要求 6 的药物组合物，进一步含有载体或药用赋形剂。

具有改进溶解性的伊曲康唑、其制备方法
和含有伊曲康唑的口服药物组合物

5

相关申请的交叉参考

本申请基于 1997 年 6 月 16 日在韩国工业产权局提出的第 97 - 24938 号申请, 其内容引入此引作参考。

发明的背景技术

10

(a)发明领域

本发明涉及伊曲康唑(itraconazole), 更具体地, 涉及具有改进溶解性的伊曲康唑, 其制备方法和含有它的药物组合物。

(b)相关技术的描述

15 由于吡咯型抗真菌剂如伊曲康唑的水溶性差, 当将药物给患者口服时, 含有吡咯型抗真菌剂的药物的生物利用度就较低。已经作了许多研究试图增加吡咯型抗真菌剂的溶解性和生物利用度。WO85/02767 和美国专利 4,764,604 公开了通过与环糊精或其衍生物配合以增加化合物的水溶性和生物利用度。WO94/05263 又报道了用水溶性聚合物和伊曲康唑配制成珠型药物的方法。

20

作为吡咯型抗真菌剂, 伊曲康唑被广泛地使用着。伊曲康唑的分子式为 $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$ 且分子量为 705.64。伊曲康唑为浅黄色粉末并且不溶于水(溶解度小于 $1\mu\text{g/ml}$), 微溶于乙醇($300\mu\text{g/ml}$)和易溶于二氯甲烷(239mg/ml)。伊曲康唑为弱碱性化合物($\text{pK}_a=3.7$)而且只在低 pH 值下, 如在胃液中才可被离子化。伊曲康唑在正辛醇和 pH 为 8.1 的缓冲水溶液中的 log 分配系数为 5.66, 说明其具有很高的亲脂性。该特性会影响其血浆蛋白结合和组织分布。而且, 已知伊曲康唑是公开于美国专利 4,267,179 中的被开发作口服、非肠道给药和/或局部给药的广谱抗真菌化合物。

25

发明概述

30 本发明的一个目的是提供具有通过减小颗粒的尺寸和使其结晶性从晶体到无定形的改变而改进溶解性的伊曲康唑。

本发明的另一目的是提供通过溶解-诱导干燥法(dissolution-induced

drying)制备伊曲康唑的方法。

本发明的另一个目的是提供口服伊曲康唑的药物组合物。

上述目的和其它目的可以通过具有改进溶解性的伊曲康唑来实现，其中伊曲康唑的颗粒直径为约 0.5 至约 10 μ m 并且为无定形形式。

- 5 本发明进一步包括制备具有改进溶解性的伊曲康唑的方法。该方法包括将伊曲康唑溶解在有机溶剂中和溶解-诱导干燥混合物的步骤。

本发明进一步包括含有具有改进溶解性的伊曲康唑为活性成分的药物组合物。

附图的简要说明

- 10 通过参考下面的详细描述并结合附图，可以显而易见地并且更易于理解本发明更完整的价值和所具有的有益效果。其中：

图 1 是进行或未进行溶解-诱导干燥的伊曲康唑对时间的溶解曲线；和图 2 是进行或未进行溶解-诱导干燥的伊曲康唑的 X-射线衍射图

本发明的详细说明

- 15 如果要将固体药物通过上皮细胞吸收入循环系统，则固体药物必须溶解于水中。由于不溶于水的药物只能缓慢地从固体制剂中溶解出来，因此药物的溶解步骤就是药物吸收中的限速步骤。由此，药物的效价和作用时间、效价持续时间均取决于药物的溶解速度。

- 血药浓度取决于其吸收率和清除率。因此，随着药物溶解速度的降低，20 药物的吸收率也降低。结果，虽然药物在人体中吸收的总量是恒定的，但要达到其在血液中的有效浓度的时间就延长了并且其在血液中的最大浓度也降低了。这样，不溶于水的药物的生物利用度和溶解性就降低了。

- 为了克服上述缺陷并提高生物利用度和溶解性，就需要提高不溶于水药物的溶解速度。为此，可以缩小药物颗粒的尺寸，或使用药物的多晶型，25 配合物形式，无定形形式，固体溶液，共熔混合物，共轭化合物，溶剂化物和常用的药物添加剂。

本发明提供具有减小了颗粒尺寸和结晶性从晶体变为无定形的改进的伊曲康唑。改进的伊曲康唑显示有良好的水溶性，因此提高了生物利用度。

下面更详细地说明改进的伊曲康唑的制备方法。

- 30 将伊曲康唑溶解在有机溶剂中并进行溶解-诱导干燥得到伊曲康唑粉末。伊曲康唑在有机溶剂中的量为 2 至 6%重量且优选 4%重量。优选的有

机溶剂是对伊曲康唑为优良溶剂的二氯甲烷。溶解-诱导干燥步骤用喷雾干燥器、离心制粒机或流化床制粒机进行。在溶解-诱导干燥步骤中，可以使用载体，例如乳糖或其它药用赋形剂。药用赋形剂可以包括粘合剂、崩解剂、可以增加粘性的试剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、电解质、复合物和配合物或其它活性材料。

在制备过程中，重要的是控制溶解-诱导干燥的速度。如果溶解-诱导干燥的速度太慢，溶剂就会蒸发得太快以至损失大量的药物。相反，如果溶解-诱导干燥速度太快，微粒就会在蒸发前相互缠绕从而加大颗粒的尺寸。优选的溶解-诱导干燥速度在开始时控制缓慢然后在控制下使其逐渐加快。

颗粒的大小取决于雾化空气的压力和溶解-诱导干燥速度。雾化空气压力低会导致形成大颗粒制剂和增加聚集的倾向。雾化空气压力高可能会带来药物溶液溶解-诱导干燥的风险，但发现这不成为一个问题。因此，雾化空气的压力应控制在接近最大值水平。

伊曲康唑的物理变化可以通过差式扫描量热法(DSC)和 X-射线晶体学来确认。

用本发明方法制备的伊曲康唑的颗粒直径为约 0.5 至约 10 μ m 并且平均颗粒直径为约 3.7 μ m。伊曲康唑可以包括痕量的直径小于 0.5 μ m 的颗粒。

本发明的伊曲康唑可以在口服药物组合物中用作活性成分。

药物组合物进一步包括载体如以乳糖为载体，或其它药用赋形剂。

药用赋形剂可以包括粘合剂、崩解剂、增加粘性的试剂、润滑剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、电解质、复合物和配合物或其它活性材料。

本发明的伊曲康唑可用于各种类型的口服药物。各种类型的药物是片剂、胶囊、颗粒剂和细颗粒剂。一片或一个胶囊可以含有 50mg 至 100mg 的伊曲康唑。

本发明更详细的解释可以参考下列实施例。这些实施例并不限制本发明。

实施例 1

准确称取 12g 伊曲康唑并将其溶解在 200ml 二氯甲烷中。然后将混合物用喷雾干燥器进行溶解-诱导干燥得到伊曲康唑粉末。将喷雾干燥器入口和出口处的空气温度分别控制在 80 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C 和 60 $\pm$ 5 $^{\circ}$ C。溶解-诱导干燥速

度在开始时控制缓慢然后控制使其逐渐加快。

实施例 2

准确称取 12g 伊曲康唑并将其溶解在 200ml 二氯甲烷中。然后将混合物用流化床制粒机进行溶解-诱导干燥。将流化床制粒机入口和出口处的空气温度分别控制在 $80\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $60\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。溶解-诱导干燥速度在开始时控制缓慢然后控制使其逐渐加快。在溶解-诱导干燥过程中，干燥步骤进行到溶剂完全被蒸发。

实施例 3

准确称取 12g 伊曲康唑并将其溶解在 200ml 二氯甲烷中。然后将混合物用 C/F 制粒机进行溶解-诱导干燥制备其粉末。将 C/F 制粒机入口和出口处的空气温度分别控制在 $80\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $60\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。C/F 制粒机转子的转动速度为 200rpm。溶解-诱导干燥速度在开始时控制缓慢，然后在控制下逐渐加快。在溶解-诱导干燥过程中，干燥步骤进行到溶剂完全被蒸发。

实施例 4：片剂的制备

将实施例 1 制备的伊曲康唑、乳糖、羧甲基纤维素钙和羟丙基甲基纤维素均匀地混合。将混合物用辊式压实机干燥制粒以制备颗粒。将颗粒与硬脂酸镁和润滑剂混合。将混合物压片制备片剂。每片中所含的各个成分的量如下：

	伊曲康唑	100mg
20	乳糖	279mg
	羧甲基纤维素钙	250mg
	硬脂酸镁	1mg
	羟丙基甲基纤维素	20mg

25 实施例 5：胶囊的制备

将实施例 1 制备的伊曲康唑、乳糖、羧甲基纤维素钙和羟甲基纤维素均匀地混合。将混合物用辊式压实机干燥制粒以制备颗粒。将颗粒与硬脂酸镁和润滑剂混合并将其装入第 0 号硬胶囊中。每个成分的用量如下：

	伊曲康唑	100mg
30	乳糖	179mg
	羧甲基纤维素钙	200mg

硬脂酸镁	1mg
羟丙基甲基纤维素	20mg

实验 1：溶解性的测定

- 5 分别将过量的实施例 1 制备的伊曲康唑和没有进行溶解-诱导干燥制备的常规伊曲康唑加入 pH1.2 的人造胃液中并在 37 °C 振摇 2 小时。将各混合物通过孔径为 0.45 μ m 的膜过滤并将滤液进行高效液相色谱，最后得到在胃液中的溶解性。

结果列于表 1 中。

10 表 1：溶解性(37 °C，2 小时，pH1.2)

	μ g/ml
没有进行溶解-诱导干燥的常规伊曲康唑	3.5
实施例 1 制备的伊曲康唑	218.6

如表 1 所示，实施例 1 制备的伊曲康唑的溶解性比没有进行溶解-诱导干燥得到的伊曲康唑的溶解性大 62 倍。因此，这说明本发明的伊曲康唑的溶解性比没有进行溶解-诱导干燥的常规伊曲康唑显著地提高了。

实验 2：颗粒尺寸的测定

- 15 分别将实施例 1 制备的伊曲康唑粉末和没有进行溶解-诱导干燥的常规伊曲康唑粉末均匀地分布在液体石蜡中并测定其颗粒直径。结果列于表 2 至 4。

表 2：没有进行溶解-诱导干燥的常规伊曲康唑

颗粒尺寸(μ m)	颗粒的分布率(%)	累积量(wt%)
~5	2.4	2.4
5~15	21.8	24.2
15~17.5	18.4	40.6
17.5~20	9.9	50.5
20~30	23.9	74.4
30~35	8.0	82.4
35~40	8.1	90.5
40~52.5	9.5	100.0

表 3：实施例 1 制备的伊曲康唑

颗粒尺寸(μm)	颗粒的分布率(%)	累积量(wt%)
~0.5	2.4	2.4
0.5~1.25	25.8	28.2
1.25~2.5	24.0	52.2
2.5~5	34.2	86.4
5~7.5	12.2	98.6
7.5~10	1.4	100.0

表 4：平均颗粒直径

	μm
没有进行溶解 - 诱导干燥的常规伊曲康唑	24.5
实施例 1 的伊曲康唑	3.7

5

本发明的伊曲康唑颗粒的平均直径比没有进行溶解 - 诱导干燥的伊曲康唑小 7 倍。

实验 3：溶解速度试验

10 将实施例 4 制备的伊曲康唑片剂和没有进行溶解 - 诱导干燥的常规伊曲康唑进行溶解速度试验。

分别将实施例 4 制备的伊曲康唑片剂和常规伊曲康唑片剂加入 pH1.2 的作为洗脱溶剂的人造胃液中。在保持 37 $^{\circ}\text{C}$ 的情况下，分别在 5，10，30，60 和 120 分钟时从混合物中取出 5ml 样品。将各样品用 0.45 微米的过滤器过滤并将各滤液进行高效液相色谱。结果示于图 1。

15 如图 1 所示，进行溶解 - 诱导干燥的伊曲康唑的溶解速度和溶解性比没有进行溶解 - 诱导干燥的伊曲康唑均极大地增强了。

实验 4：物理特性试验

20 通过 X - 射线衍射确定的伊曲康唑的物理变化并将结果示于图 2。在图 2 中，样本 A 表示没有进行溶解 - 诱导干燥的伊曲康唑的 X - 射线衍射图。样本 B 是进行溶解 - 诱导干燥的伊曲康唑的 X - 射线衍射图。如图 2

所示, 没有进行溶解-诱导干燥的伊曲康唑为一种结晶形式而进行了溶解-诱导干燥的伊曲康唑为无定形形式。

如上所述, 本发明可以增加不溶药物伊曲康唑的溶解性和溶解速度并且本发明的伊曲康唑可用于固体制剂中。

- 5 当参考了在优选方案中进行详细描述的本发明后, 本领域普通技术人员应该懂得可以得到不背离如所附权利要求书中的本发明精神和范围的各种修饰和替换。

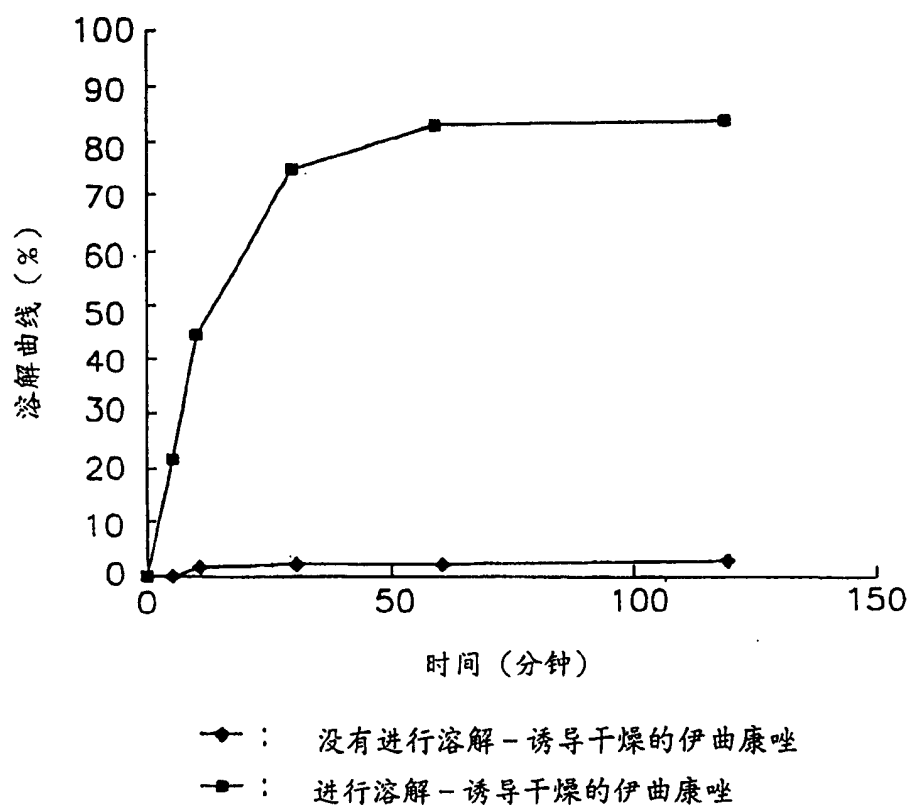


图 1

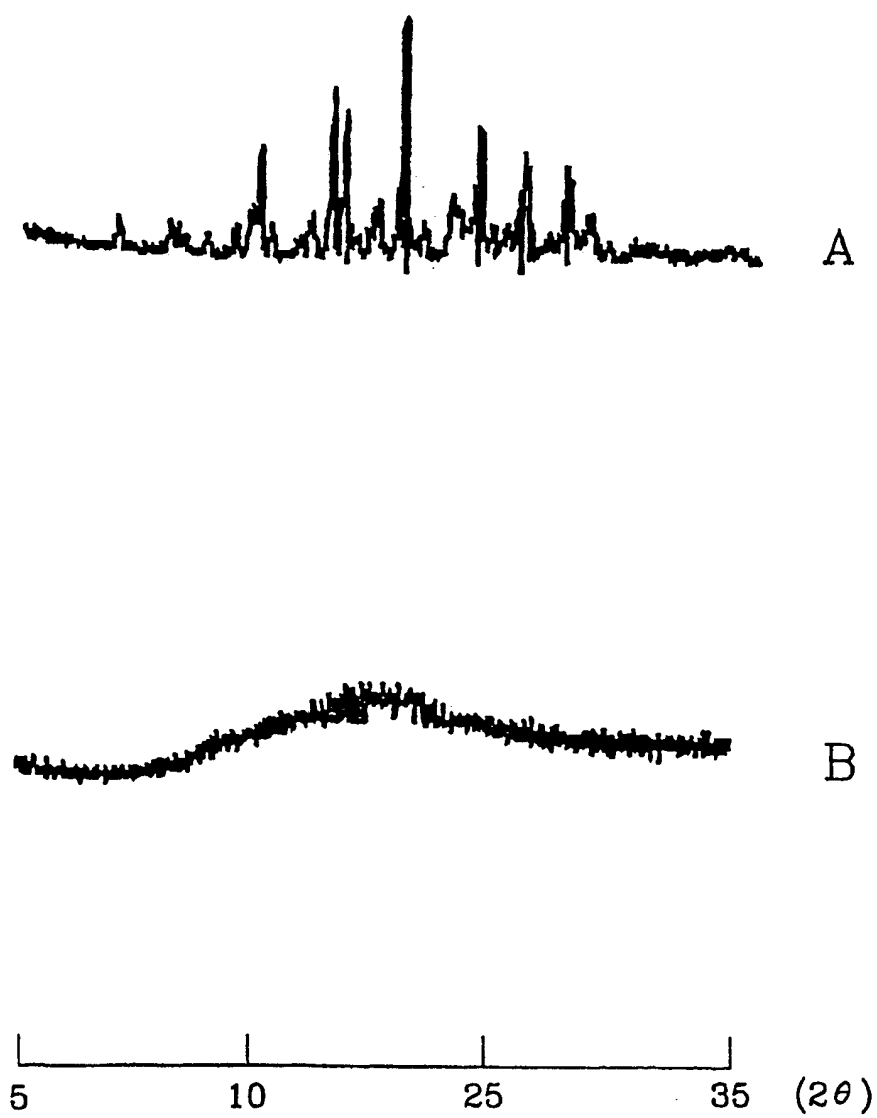


图 2