



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101711738 B

(45) 授权公告日 2012.09.05

(21) 申请号 200810167197.2

(22) 申请日 2008.10.08

(73) 专利权人 中国人民解放军军事医学科学院  
毒物药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

(72) 发明人 全东琴 葛蔓

(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 11038

代理人 袁志明

(51) Int. Cl.

A61K 9/107(2006.01)

A61K 9/66(2006.01)

A61K 31/215(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

(56) 对比文件

EP 1242047 B1, 2004.09.22, 摘要.

WO 2004002414 A2, 2004.01.08, 权利要求  
1-16.

Ashok R. Patel, Pradeep R. Vavia.

Preparation and In Vivo Evaluation of  
SMEDDS (Self-Microemulsifying Drug Delivery

System) Containing Fenofibrate. 《The AAPS  
Journal》. 2007, 第 9 卷 (第 3 期), E344-E352.

刘明星 等. 自微乳药物传递系统的研  
究进展. 《药学进展》. 2006, 第 30 卷 (第 9  
期), 397-403.

审查员 谌侃

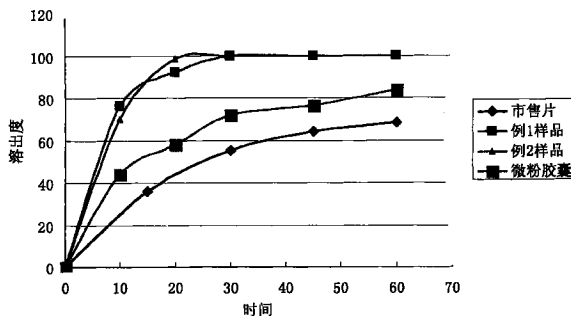
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

(54) 发明名称

非诺贝特的口服药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了非诺贝特的口服药物组合物,  
其包含 i) 呈溶解状态的非诺贝特、ii) 混合油、  
iii) 表面活性剂和 iv) 助表面活性剂。本发明还  
提供了所述药物组合物的制备方法。本发明的药  
物组合物,在较短时间内具有高度的溶出度,而且  
在动物体内也具有明显更高的生物利用度。



1. 一种口服药物组合物,其包含 i) 呈溶解状态的非诺贝特、ii) 混合油、iii) 表面活性剂和 iv) 助表面活性剂;并且按总重量计,其包含 i) 0.1% -15% 的非诺贝特、ii) 10% -70% 的混合油、iii) 5% -60% 的表面活性剂和 iv) 10% -40% 的助表面活性剂;其中所述的混合油是中链脂肪酸甘油三酯和油酸的用量比为 1 : 0.2 ~ 1 : 3 的混合物;所述的表面活性剂选自聚山梨醇酯类、聚氧乙烯蓖麻油类、聚氧乙烯氢化蓖麻油类和泊洛沙姆类;所述的助表面活性剂选自聚乙二醇-400、聚乙二醇-600、异丙醇、1,2-丙二醇和乙醇。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的表面活性剂选自聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 和吐温-80。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述的非诺贝特的含量是 1% -10%,所述混合油是中链脂肪酸甘油三酯和油酸的 1 : 0.3 ~ 1 : 2 的混合物,所述表面活性剂是含量为 10% -30% 的聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 和 / 或吐温-80,所述助表面活性剂是含量为 10% -30% 的聚乙二醇-400 和 / 或 1,2-丙二醇。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 任一项所述的药物组合物,其按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 X C “溶出度测定法第一法”,用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质,在 37℃ 下以 75rpm 的转速测定,含有相当于 50mg 非诺贝特的所述药物组合物在 30min 时的溶出度大于 80%。

5. 根据权利要求 1 ~ 3 任一项所述的药物组合物,其按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 X C “溶出度测定法第一法”,用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质,在 37℃ 下以 75rpm 的转速测定,含有相当于 50mg 非诺贝特的所述药物组合物在 30min 时的溶出度大于 85%。

6. 根据权利要求 1 ~ 3 任一项所述的药物组合物,其按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 X C “溶出度测定法第一法”,用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质,在 37℃ 下以 75rpm 的转速测定,含有相当于 50mg 非诺贝特的所述药物组合物在 30min 时的溶出度大于 90%。

7. 根据权利要求 1 ~ 3 任一项所述的药物组合物,其按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 X C “溶出度测定法第一法”,用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质,在 37℃ 下以 75rpm 的转速测定,含有相当于 50mg 非诺贝特的所述药物组合物在 30min 时的溶出度大于 95%。

8. 权利要求 1 ~ 7 任一项所述药物组合物的制备方法,其包括将所述非诺贝特溶解在混合油和表面活性剂的混合物中,以及加入所述助表面活性剂的步骤。

## 非诺贝特的口服药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体地说涉及非诺贝特口服药物组合物,以及制备所述药物组合物的方法和含有该非诺贝特口服药物组合物的制剂特别是硬胶囊或软胶囊制剂。

### 背景技术

[0002] 许多药物的缺点是在含水介质中溶解性低、溶出度不足,导致在口服之后生物体内的生物利用度低。这样,需要服用的治疗剂量必须增加,以克服这一缺点。对于许多降血脂有效成分,如属于贝特类 (fibrate) 的有效成分更是如此。

[0003] 非诺贝特 (fenofibrate, 化学名: 2-(4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基)-2-甲基丙酸异丙酯) 是氯贝丁酯类的熟知的降血脂药物,其降脂作用明确,反复用药无蓄积作用,是一种安全有效的降血脂药。该药物的不同剂量形式 (100 和 300mg, 例如 Secalip®) 有市售,但是这些形式往往导致有效成分的生物利用度低。事实上,由于非诺贝特在水中几乎不溶,所以药物的溶解为其吸收的限速步骤。目前普通制剂的口服剂量大,生物利用度低,且受饮食影响较大,并且经常因人而异。

[0004] 为了改善非诺贝特的溶出特性和其生物利用度,从而降低所要求服用的剂量,增加其溶出度使其能达到接近 100% 的水平是非常有益的。

[0005] EP-A-0330532 公开了一种用于提高非诺贝特的生物利用度的方法。该专利描述了将非诺贝特与表面活性剂如十二烷基硫酸钠共微粒化,以提高非诺贝特的溶解性,由此增加其生物利用度。该专利说明:非诺贝特与固体表面活性剂共微粒化提高非诺贝特生物利用度的程度,比通过添加表面活性剂或通过仅微粒化非诺贝特或通过充分混合分别微粒化的非诺贝特与表面活性剂要大得多。所使用的溶出方法是通常的旋转叶片技术 (欧洲药典):在固定体积的溶出介质中再标准化的装置搅拌下测量产物溶出动力学;还使用欧洲药典的一种替代技术,即持续流动室法进行了试验。EP-A-0330532 中的方法导致一种新的制剂形式的形成,其中的有效成分与固体表面活性剂共微粒化提高了非诺贝特的溶出度,这样就增加了生物利用度,使得对于给定水平的效果可以降低药物的每日剂量:分别是 67mg 和 200mg 而不是 100mg 和 300mg。然而,在该专利中的制备方法不完全令人满意,因为它不能导致有效成分完全的生物利用度,而且有几个缺点。非诺贝特与固体表面活性剂共微粒化的技术确实提高了有效成分的溶出度,但是这种溶出度仍然是不完全的。即现有技术中非诺贝特在较短时间内的溶出度尚难以达到接近完全,例如在 30 分钟内达到 80% 以上,优选在 30 分钟内达到 85% 以上,更在 30 分钟内达到 90% 以上的水平。

[0006] 自微乳化药物传递系统 (SMEDDS, 下文简称自微乳) 是由表面活性剂、油相、助表面活性剂等形成的固体或液体释药体系,该系统可以在胃肠道内或在轻微搅拌 (37°C 下) 的情况下自发形成水包油型微乳 (粒径  $\leq 100\text{nm}$ )。自微乳的将难溶性药物包裹于 O/W 型微乳中,以增加药物的溶解性,自微乳处方在体内经过轻微的搅拌后能自发形成粒径小于 100nm 的微乳。水相能够很快的渗透到处方中最终分散成有巨大的表面积的微粒,使得疏水

性药物的释放速度大大加快。此外,自微乳处方中的脂质在体内能够在一定程度上,通过刺激产生脂蛋白和乳糜微粒增强淋巴药物转运,避免药物肝门静脉的首过效应。自微乳化技术在开发高生物利用度药物的研究中已有诸多尝试。

[0007] 提供一种在较短时间内达到接近完全的溶出度的非诺贝特口服药物组合物,仍是本领域技术人员急待解决的问题。

## 发明内容

[0008] 本发明目的是提供一种在较短时间内达到接近完全的溶出度的非诺贝特口服药物组合物。本发明的另一目的是提供制备所述药物组合物的方法以及提供包含所述药物组合物的药物制剂。

[0009] 本发明人令人意外地发现,通过自乳化制剂技术,将非诺贝特与不同极性的混合油、表面活性剂及助表面活性剂混合,可大大增加非诺贝特的溶解度,可得到含非诺贝特的透明溶液,所得透明溶液经溶出度实验证实可以显著提高药物的溶出度。

[0010] 概括地说,本发明第一方面提供了非诺贝特的口服药物组合物,其包含 i) 呈溶解状态的非诺贝特、ii) 混合油、iii) 表面活性剂和 iv) 助表面活性剂。

[0011] 在一个实施方案中,按所述药物组合物总重量计,其包含 i) 0.1% -15% 的非诺贝特、ii) 10% -70% 的混合油、iii) 5% -60% 的表面活性剂和 iv) 10% -40% 的助表面活性剂。

[0012] 在进一步的实施方案中,其中所述的混合油是选自橄榄油、玉米油、芝麻油、花生油、椰子油、大豆油、棉籽油、油酸、亚油酸、长链脂肪酸甘油酯、中链脂肪酸甘油酯、合成油、肉豆蔻异丙酯、油酸乙酯和聚氧乙烯油酸甘油三酯中两种或更多种的任意比例的混合物。

[0013] 在进一步的实施方案中,其中所述的混合油是中链脂肪酸甘油三酯和油酸的任意比例的混合物。

[0014] 在进一步的实施方案中,其中所述的中链脂肪酸甘油三酯和油酸的用量比为 1:0.2 ~ 1:3。

[0015] 在进一步的实施方案中,其中所述的表面活性剂选自聚山梨醇酯类、聚氧乙烯蓖麻油类、聚氧乙烯氢化蓖麻油类和泊洛沙姆类。

[0016] 在进一步的实施方案中,其中所述的表面活性剂选自聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 和吐温 -80。

[0017] 在进一步的实施方案中,其中所述的助表面活性剂选自聚乙二醇 -400、聚乙二醇 -600、异丙醇、1,2-丙二醇和乙醇。

[0018] 在进一步的实施方案中,按所述药物组合物的总重量计,其中所述的非诺贝特的含量是 1% -10%,所述混合油是中链脂肪酸甘油三酯和油酸的 1:0.3 ~ 1:2 的混合物,所述表面活性剂是含量为 10% -30% 的聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 和 / 或吐温 -80,所述助表面活性剂是含量为 10% -30% 的聚乙二醇 -400 和 / 或 1,2-丙二醇。

[0019] 在进一步的实施方案中,根据上述任一实施方案的药物组合物,其按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC “溶出度测定法第一法”,用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质,在 37°C 下以 75rpm 的转速测定,含有相当于 50mg 非诺贝特的所述药物组合物在 30min 时的溶出度大于 80%、大于 85%、大于 90% 或大于 95%。

[0020] 本发明第二方面提供了本发明第一方面所述药物组合物的制备方法,其包括将所述非诺贝特溶解在混合油和表面活性剂的混合物中的步骤。

[0021] 下面进一步详细地描述本发明。

[0022] 在本发明第一方面,提供了非诺贝特的口服药物组合物,其包含 i) 呈溶解状态的非诺贝特、ii) 混合油、iii) 表面活性剂和 iv) 助表面活性剂。其中所述的混合油是指至少两种油以任意比例的混合物,例如组成混合油中的一种油占该混合油的 0.1 ~ 99.9%,又例如占 1 ~ 99%,再例如占 5 ~ 95%。在本发明的上下文中,用到“%”时,是指重量百分比 (w/w)。

[0023] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的呈溶解状态的非诺贝特占所述药物组合物总重量的 0.1% -15%,更优选 1% -10%,再更优选 2.5% -7.5%。此药物容量比对于临床用药而言是非常有利的,例如为了达到有效治疗剂量,患者服用的药物体积较小;又例如,此一药物容量比对于不同情形(例如不同年龄、性别、体重、人种等)下可以适用的给药体积变化范围较大。在制成单位给药制剂(例如用软胶囊或硬胶囊分装,形成软胶囊剂或硬胶囊剂)的情况下,优选每单位剂量中含有 50mg 的非诺贝特。

[0024] 如本文所述的,术语“呈溶解状态”是指非诺贝特以分子状态分散在所述的药物组合物中。优选地,本发明药物组合物中的非诺贝特在室温下保存至少 6 个月仍然呈溶解状态而未结晶析出。更优选地,本发明药物组合物中的非诺贝特在室温下保存 12 个月仍然呈溶解状态而未结晶析出。再更优选地,本发明药物组合物中的非诺贝特在室温下保存 18 个月仍然呈溶解状态而未结晶析出。再进一步优选地,本发明药物组合物中的非诺贝特在室温下保存 24 个月仍然呈溶解状态而未结晶析出。

[0025] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的油非限制性地选自植物油(例如橄榄油、玉米油、芝麻油、花生油、椰子油、大豆油、棉籽油等)、不同碳链的不饱和脂肪酸(例如油酸、亚油酸等)、精制植物油、长链脂肪酸甘油酯、中链脂肪酸甘油酯、合成油、和含有不同碳链的脂肪酸甘油酯(例如肉豆蔻异丙酯、油酸乙酯、聚氧乙烯油酸甘油三酯)。此外,所述的油还可以包括苯甲酸苄酯等非水溶媒。优选地,根据本发明的药物组合物,所述的油非限制性地选自:不饱和脂肪酸,例如油酸、亚油酸等,特别是油酸;中链脂肪酸甘油酯,例如中链脂肪酸甘油三酯(简写作 MCT),例如辛酸/癸酸甘油酯等,特别是例如辛酸/癸酸甘油三酯。

[0026] 如用于本文的,术语“中链脂肪酸甘油酯”通常是指具有  $C_6 \sim C_{14}$  链长的脂肪酸甘油酯,更优选地是指  $C_8 \sim C_{12}$  的脂肪酸甘油酯;如以具有  $C_8 \sim C_{12}$  饱和脂肪酸制备的脂肪酸甘油酯,如中链脂肪酸甘油一酯、中链脂肪酸甘油二酯、中链脂肪酸甘油三酯中的一种或多种的混合物,其中前二者统称为中链脂肪酸甘油部分酯,英文名为 Medium Chain Partial Glycerides。更优选地可用中链脂肪酸甘油三酯(简称 MCT、GTCC;欧洲药典名 medium Chain Triglycerides;日本药典名 Caprylic/Capric Triglyceride)。中链脂肪酸甘油部分酯可选用德国 SASOL 公司的产品 **IMWITOR**<sup>®</sup> 742。中链脂肪酸甘油三酯可用购自德国 CONDEA 化学品公司 (CONDEA Chemie GmbH) 的产品 **MIGLYOL**<sup>®</sup> 812 或 **MIGLYOL**<sup>®</sup> 810 等;或购自法国 GATTEFOSSE 公司的产品 LABRAFAC CC 等;或购自美国 LONZA 公司的产品 **ALDO**<sup>®</sup> MCT 等。这些不同品牌的产品在辛酸 ( $C_8$ ) 和癸酸 ( $C_{10}$ ) 的比例方面稍有差别,如 **MIGLYOL**<sup>®</sup> 812 含辛酸 50 ~ 65%、癸酸 30 ~ 45%;**MIGLYOL**<sup>®</sup> 810 含辛酸 65 ~

80%、癸酸 20 ~ 35% ;LABRAFAC CC 含辛酸 50 ~ 80%、癸酸 20 ~ 50% ;**ALDO**<sup>®</sup> MCT 含辛酸 65 ~ 80%、癸酸 20 ~ 35%。但它们在酸值、皂化值、碘值、羟值、粘度、凝固点、水分等理化性质方面基本相同,并且两种脂肪酸比例的差别不会对制剂性质产生明显的影响。当然,以制药领域中“杂质”的概念理解的少量的其他脂肪酸是允许存在的,这在概念上并不违背本发明的精神。

[0027] 另外优选地,根据本发明的药物组合物,所述的油为任意比例的两种所述油的混合物。再更优选地,所述的混合油由中链脂肪酸甘油酯和油酸组成。并且再更优选地,所述的中链脂肪酸甘油酯和油酸的用量比为 1:0.2 ~ 1:3,优选为 1:0.3 ~ 1:2。

[0028] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述油占所述药物组合物总重量的 10% -70% (w/w),优选 20% -50% (w/w)。所述的油对于本发明而言有重要作用,例如为非诺贝特提供充分溶解的空间、增加药物与小肠上皮细胞的亲和性等。

[0029] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的表面活性剂是指可适用于口服给药制剂的各种表面活性剂,其包括但不限于:聚山梨醇酯类例如吐温 -20、吐温 -40、吐温 -60、吐温 -65、吐温 -80、吐温 -85;聚氧乙烯蓖麻油类例如聚氧乙烯 (20) 蓖麻油 (又称 EL-20)、聚氧乙烯 (35) 蓖麻油 (又称 EL-35)、聚氧乙烯 (40) 蓖麻油 (又称 EL-40)、聚氧乙烯 (80) 蓖麻油 (又称 EL-80)、聚氧乙烯 (90) 蓖麻油 (又称 EL-90);聚氧乙烯氢化蓖麻油类例如聚氧乙烯 (40) 氢化蓖麻油 (又称 HCO-40)、聚氧乙烯 (90) 氢化蓖麻油 (又称 HCO-90),泊洛沙姆类例如 Pluronic-188 (也称为 F68)、P108 等。优选地,所述的表面活性剂选自吐温 -80、聚氧乙烯蓖麻油类和聚氧乙烯氢化蓖麻油类。更优选地,所述的表面活性剂选自吐温 -80 和聚氧乙烯蓖麻油类。再更优选地,所述的表面活性剂选自吐温 -80 和 EL-35。

[0030] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的表面活性剂占所述药物组合物总重量的 5% -60%,优选 15% -55%,更优选 30% -50%。

[0031] 根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的助表面活性剂 (cosurfactant) 通常是指能够提高液体的表面活性的物质,其通常还能增强界面膜的流动性,使界面膜的弯曲更加容易,有利于微乳液的形成。本发明所述的助表面活性剂可以使用适用于口服给药的各种助表面活性剂,其包括但不限于聚乙二醇 -200、聚乙二醇 -400、聚乙二醇 -600、异丙醇、1,2-丙二醇和乙醇。根据本发明第一方面的药物组合物,其中所述的助表面活性剂一般为所述药物组合物总重量的 10% -40%,优选 10% -30%。

[0032] 根据本发明第一方面的药物组合物,其优选含有 1% -10% 的非诺贝特, 20% -50% 的混合油, 30% -50% 的表面活性剂和 10% -30% 的助表面活性剂。根据本发明第一方面的药物组合物,更优选的,其中所述混合油是中链脂肪酸甘油酯和油酸以 1:0.3 ~ 1:2 比例的混合物,其中所述的表面活性剂是 EL-35,其中所述的助表面活性剂选自 PEG-400 和 1,2-丙二醇。

[0033] 根据本发明第一方面的药物组合物,其还可以含有少量选自矫味剂类、防腐剂类、抗氧剂类、增粘剂类的添加剂。所述的矫味剂类,可以改善产品口味,如薄荷醇、薄荷油、牛奶巧克力香精 (如 BFL1227 型, International Flavors & Fragrances 公司产品)、山梨醇等。所述的抗氧剂类,可以提高产品化学稳定性,如对羟基叔丁基茴香醚 (BHA)、二叔丁基对甲苯酚 (BHT) 等。本领域中的技术人员可以轻易地确定这些添加剂的用量。

[0034] 在一个优选的实施方案中,按所述药物组合物总重量计,其包含 i) 0.1% -15% 的

非诺贝特, ii) 10% -70% 的混合油, iii) 5% -60% 的表面活性剂和 iv) 10% -40% 的助表面活性剂。

[0035] 在一个优选的实施方案中, 其中所述的非诺贝特是 1% -10%, 所述混合油是中链脂肪酸甘油三酯和油酸的 1:0.3 ~ 1:2 的混合物, 所述表面活性剂是 10% -30% 的聚氧乙烯蓖麻油 EL-35 和 / 或吐温 -80, 所述助表面活性剂是 10% -30% 的聚乙二醇 -400 和 / 或 1,2- 丙二醇。

[0036] 根据本发明第一方面的药物组合物, 其可以是呈适宜给药的任何形式, 例如溶液剂 (如滴剂)、软胶囊剂或硬胶囊剂。更优选是以软胶囊剂或硬胶囊剂的单元制剂形式使用。

[0037] 根据本发明第一方面的药物组合物, 按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC “溶出度测定法第一法”, 用 500mL 的 0.1mol/L 盐酸溶液作为溶出介质, 在 37°C 下以 75rpm 的转速测定, 含有相当于 50mg 非诺贝特的本发明药物组合物在 30min 时的溶出度大于 80%。优选地, 在上述条件下, 含有相当于 50mg 非诺贝特的本发明药物组合物在 30min 时的溶出度大于 85%。优选地, 在上述条件下, 含有相当于 50mg 非诺贝特的本发明药物组合物在 30min 时的溶出度大于 90%。优选地, 在上述条件下, 含有相当于 50mg 非诺贝特的本发明药物组合物在 30min 时的溶出度大于 95%。

[0038] 在本发明第二方面, 提供了一种上文任一项所述药物组合物的制备方法, 其包括: 将所述非诺贝特溶解在混合油和表面活性剂的混合物中的步骤, 和加入所述助表面活性剂的步骤。在进一步的实施方案中, 所述的助表面活性剂任选是在非诺贝特溶解之前或溶解之后加入的。

[0039] 在本发明第三方面, 提供了一种药物制剂, 其包含治疗有效量的如本发明上述任一项的药物组合物。在再进一步的方面, 所述的药物制剂是溶液剂、软胶囊剂、硬胶囊剂、滴剂等。所述的制剂可以是单剂量形式, 或者呈多剂量形式。

[0040] 根据本发明的药物组合物, 其与市售产品相比, 不但在较短时间内具有令人意外的高溶出度, 而且在动物体内也具有明显更高的生物利用度。

## 附图说明

[0041] 图 1 是本发明药物组合物与市售产品的溶出度试验曲线。

[0042] 图 2 是本发明药物组合物与市售产品的溶出度试验曲线。

[0043] 图 3 是非诺贝特口服药物组合物体内评价研究的药物—时间曲线。

## 具体实施方式

[0044] 下面通过具体的实施例进一步说明本发明, 但是, 应当理解为, 这些实施例仅仅是用于更详细具体地说明之用, 而不应理解为用于以任何形式限制本发明。

[0045] 在以下实施例中, 所用的 MCT 是德国 CONDEA 化学品公司 (CONDEA Chemie GmbH) 的产品 **MIGLYOL**<sup>®</sup> 812, EL-35 是德国 BASF 公司的产品 Cremophor-35。

[0046] 实施例 1、非诺贝特的口服药物组合物

[0047] 成分 量

[0048] 非诺贝特 50mg

|        |         |       |
|--------|---------|-------|
| [0049] | MCT     | 300mg |
| [0050] | 油酸      | 100mg |
| [0051] | EL-35   | 400mg |
| [0052] | 1,2-丙二醇 | 200mg |

[0053] 将处方量的 MCT、油酸和 EL-35 混合均匀,得到混合溶液,往该混合溶液中加入处方量的非诺贝特,搅拌溶解,得到透明溶液,再加入处方量的 1,2-丙二醇,得到透明溶液,即成为本发明的非诺贝特口服药物组合物。

[0054] 将以上药物组合物进一步分装于软胶囊或硬胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 50mg,即本发明药物组合物呈单位剂量的药物制剂形式。

#### [0055] 实施例 2、非诺贝特的口服药物组合物

| [0056] | 成分      | 量     |
|--------|---------|-------|
| [0057] | 非诺贝特    | 50mg  |
| [0058] | MCT     | 100mg |
| [0059] | 油酸      | 200mg |
| [0060] | EL-35   | 500mg |
| [0061] | PEG-400 | 200mg |

[0062] 按与实施例 1 所述类似的方法,将处方量的 MCT、油酸和 EL-35 混合均匀,得到混合溶液,往该混合溶液中加入处方量的非诺贝特,搅拌溶解,得到透明溶液,再加入处方量的 PEG-400,得到透明溶液,然后将所得透明溶液分装于软胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 50mg,即为呈单位剂量软胶囊形式的本发明药物组合物。

#### [0063] 实施例 3、非诺贝特的口服药物组合物

| [0064] | 成分      | 量     |
|--------|---------|-------|
| [0065] | 非诺贝特    | 10mg  |
| [0066] | MCT     | 125mg |
| [0067] | 油酸      | 175mg |
| [0068] | EL-35   | 450mg |
| [0069] | PEG-400 | 250mg |

[0070] 按与实施例 1 所述类似的方法处理上述各成分,得到透明溶液,然后将所得透明溶液分装于软胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 10mg,即为呈单位剂量软胶囊形式的本发明药物组合物。

#### [0071] 实施例 4、非诺贝特的口服药物组合物

| [0072] | 成分       | 量     |
|--------|----------|-------|
| [0073] | 非诺贝特     | 50mg  |
| [0074] | MCT      | 150mg |
| [0075] | 油酸       | 150mg |
| [0076] | Tween-80 | 500mg |
| [0077] | PEG-400  | 200mg |

[0078] 按与实施例 1 所述类似的方法处理上述各成分,得到透明溶液,然后将所得透明溶液分装于软胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 50mg,即为呈单位剂量软胶囊形式的本发



明药物组合物。

[0079] 实施例 5、非诺贝特的口服药物组合物

| [0080] | 成分      | 量     |
|--------|---------|-------|
| [0081] | 非诺贝特    | 75mg  |
| [0082] | MCT     | 125mg |
| [0083] | 油酸      | 175mg |
| [0084] | EL-35   | 450mg |
| [0085] | 1,2-丙二醇 | 250mg |

[0086] 按与实施例 1 所述类似的方法处理上述各成分,得到透明溶液,然后将所得透明溶液分装于软胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 75mg,即为呈单位剂量软胶囊形式的本发明药物组合物。

[0087] 实施例 6、非诺贝特的口服药物组合物

| [0088] | 成分      | 量     |
|--------|---------|-------|
| [0089] | 非诺贝特    | 100mg |
| [0090] | MCT     | 300mg |
| [0091] | 油酸      | 300mg |
| [0092] | EL-35   | 300mg |
| [0093] | 1,2-丙二醇 | 100mg |

[0094] 按与实施例 1 所述类似的方法处理上述各成分,得到透明溶液,然后将所得透明溶液分装于软胶囊中,每粒相当于含有非诺贝特 100mg,即为呈单位剂量软胶囊形式的本发明药物组合物。

[0095] 实施例 7、非诺贝特口服药物组合物体外评价研究 -1

[0096] 1、溶出样品:

- [0097] 实施例 1 和 2 的软胶囊 (50mg/粒)
- [0098] 市售普通片剂:100mg/片 (北京益民药业产),
- [0099] 市售微粉胶囊:200mg/粒 (商品名:力平之,法国利博福尼制药公司产)

[0100] 2、试验方法

[0101] 实验方法按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC “溶出度测定法”进行,溶出条件如下:

- [0102] a) 自制样品溶出介质:0.1mol/L 盐酸溶液,500mL,37°C
- [0103] 方法:第一法 (转篮法),搅拌速度 75rpm
- [0104] b) 对照制剂溶出介质:1%的 SDS 溶液,900mL,37°C
- [0105] 方法:第二法 (桨法),搅拌速度 100rpm

[0106] 3、试验结果

[0107] 溶出度结果参见图 1(n = 6)。本发明的软胶囊剂的溶出度明显比市售品高。在 30min 时,普通片剂仅溶出 40%多,微粉胶囊仅溶出 55%;而本发明样品在 30min 时,最低溶出杯的溶出度在 80%以上,实施例 1 的溶出度平均值在 90%以上,实施例 2 的溶出度平均值在 92%以上,最高溶出杯的溶出度在 100%以上。

[0108] 从结果可见,通过本发明的技术方案,可以大大提高非诺贝特口服新剂型的药物

的溶出度。

[0109] 实施例 7、非诺贝特口服药物组合物体外评价研究 -2

[0110] 1、溶出样品：

[0111] 与实施例 6 中的溶出样品相同。

[0112] 2、试验方法

[0113] 实验方法参考实施例 6 所述，按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XC “溶出度测定法”进行，溶出条件如下：

[0114] a) 自制样品溶出介质：0.1mol/L 盐酸溶液，500mL，37℃

[0115] 方法：第一法（转篮法），搅拌速度 75rpm

[0116] b) 对照制剂溶出介质：0.1mol/L 盐酸溶液并加入 0.1% 的 EL-35（相当于自制制剂的试验条件），900mL，37℃

[0117] 方法：第二法（桨法），搅拌速度 100rpm

[0118] 3、试验结果

[0119] 溶出度结果参见图 2(n = 6)。在模拟相似介质的溶出度试验条件下，本发明的软胶囊剂的溶出度明显比市售品高。在 30min 时，普通片剂和进口微粉胶囊溶出度均不足 10%；而本发明样品在 30min 时，最低溶出杯的溶出度在 80% 以上。

[0120] 本实验结果同样证明，通过本发明的技术方案，可以大大提高非诺贝特口服新剂型的药物的溶出度。

[0121] 实施例 8、非诺贝特口服药物组合物体内评价研究：犬体内生物利用度试验

[0122] 1、试验样品

[0123] 自制制剂：自制口服非诺贝特软胶囊：50mg/粒

[0124] 参比制剂：进口微粉胶囊，200mg/粒（法国利博福尼制药公司）

[0125] 2、试验方法

[0126] 给药方法：采用双周期交叉给药，雄性比格犬 6 只（10-12kg）分为两组，A 组为本发明自制制剂（根据实施例 2 制得），B 组为市售非诺贝特微粉胶囊作为参比制剂。给药剂量为 200mg/只，清洗周期为 7 天。给药前禁食 12 小时，分别于清晨口服药物后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、8、12、24h 在后肢静脉取血 4mL，置于涂有肝素的塑料试管中，3000r/min 离心 10min，分离血浆样品，置于 -20℃ 冰柜中保存，待测。

[0127] 测试方法：血浆非诺贝特酸浓度的测定方法参考文献（赵永红，非诺贝特胶囊（微粒化）人体生物利用度研究，中国药房，2006 年 17 卷 14 期 1082-1083）进行。即采用高效液相色谱法，以尼泊金丁酯为内标，流动相为 70% 甲醇：30% 水（磷酸调至 pH2.6），流速为 1ml/min，检测波长为 280nm。

[0128] 3、试验结果

[0129] 本发明的非诺贝特软胶囊与市购参比制剂体内药物—时间曲线图参见图 3。从图中结果可见，本发明软胶囊的生物利用度明显高于市购参比制剂。

[0130] 实施例 9、粒径测定

[0131] 实验用样品：实施例 1、2 的组合物，软胶囊剂取内容物进行测定。

[0132] 方法：取内容物 0.1g，分别用 50 倍蒸馏水和 50 倍 0.1mol/L 盐酸稀释，在磁力搅拌上温和搅拌 2min，使其乳化。在激光粒度测定仪上测定其乳化后的粒径。

[0133] 激光粒度测定仪：

[0134] 美国 NICOMP 激光粒度测定仪

[0135] 结果：2 个实施例的各个样品，粒径分布均匀，并且平均粒径均在 50nm 以下。用蒸馏水稀释乳化和用 0.1mol/L 盐酸稀释乳化后的粒径分布和大小无明显变化，其中实施例 1 样品平均粒径为 28nm，实施例 2 样品平均粒径为 33nm。

[0136] 以上结果说明，自制样品在温和搅拌下乳化后能够形成粒径很小且分布均匀的微乳，有利于药物的吸收。

[0137] 实施例 10、非诺贝特口服药物组合物的稳定性试验

[0138] 实验用样品：实施例 1～6 组合物

[0139] 方法：将自制样品封于软胶囊中，于室温放置，分别于 6、12、18、24 个月时观察内容物状态。

[0140] 结果：样品状态良好，均无药物晶体析出，外观澄清透明。

[0141] 以上结果说明，在室温条件下，样品稳定性良好，外观澄清透明，无药物晶体析出。

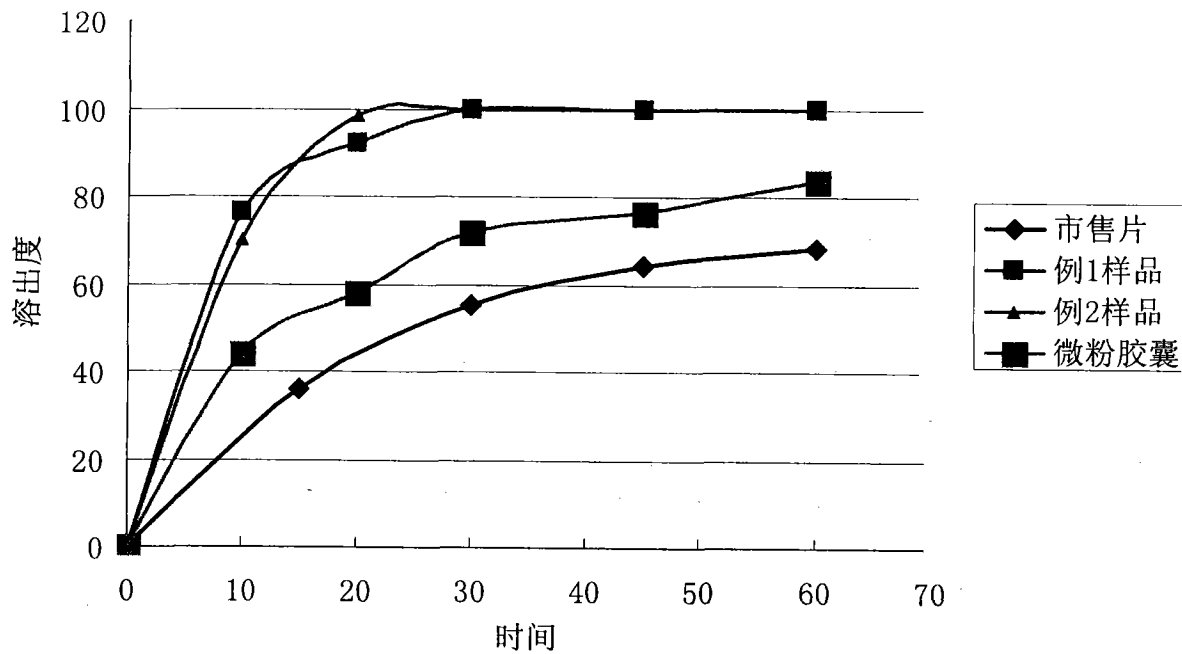


图 1

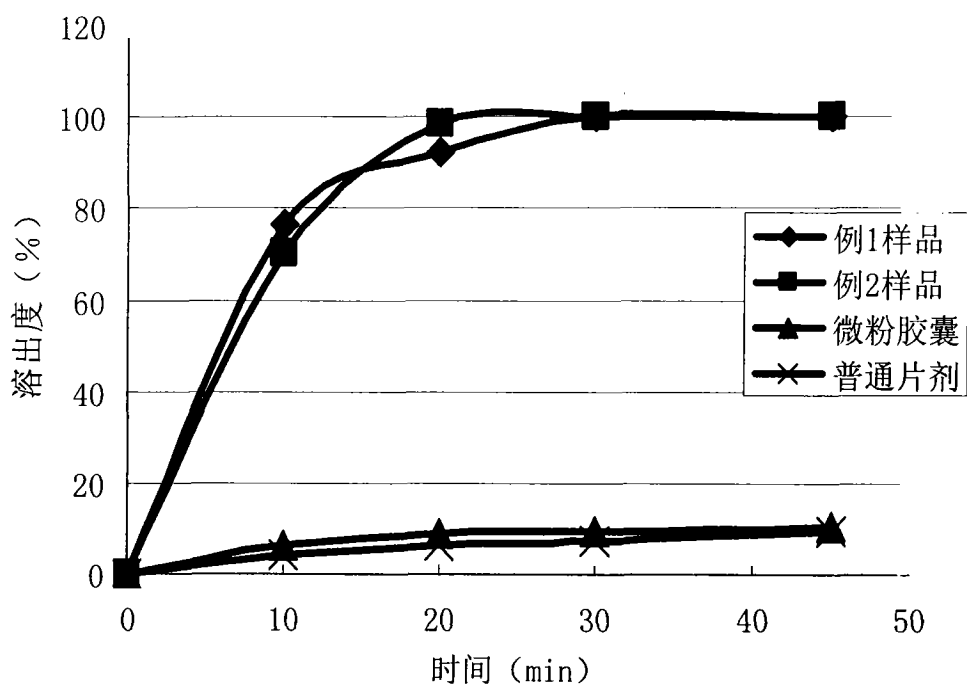


图 2

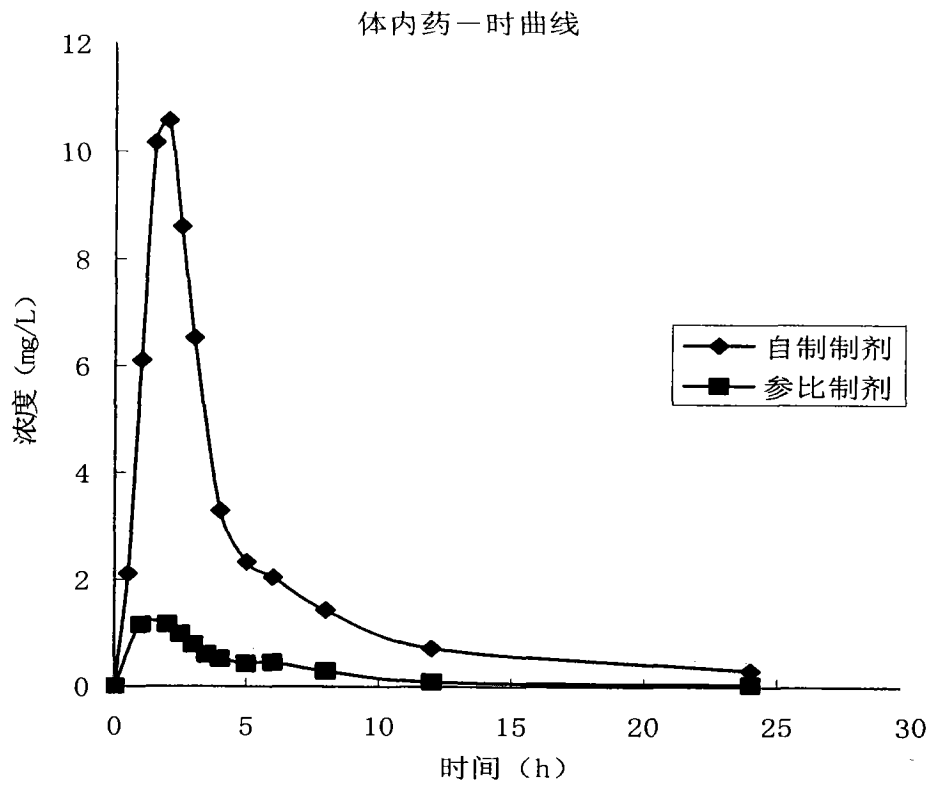


图 3