

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/47
A61K 9/48
A61K 47/44
A61K 47/30
A61P 35/00



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 00814659.4

[45] 授权公告日 2005 年 4 月 27 日 [11] 授权公告号 CN 1198616C

[22] 申请日 2000.10.2 [21] 申请号 00814659.4 [30] 优先权 [32] 1999.10.22 [33] GB [31] 9925127.4 [86] 国际申请 PCT/EP2000/009647 2000.10.2 [87] 国际公布 WO2001/030351 英 2001.5.3 [85] 进入国家阶段日期 2002.4.22 [71] 专利权人 法玛西雅意大利公司 地址 意大利米兰 [72] 发明人 L·马格提 A·马提尼 P·西瓦罗里 C·詹姆斯 审查员 任 怡	[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 唐晓峰
权利要求书 2 页 说明书 15 页	

[54] 发明名称 抗肿瘤化合物的口服制剂

[57] 摘要

本发明涉及半固体填充基质，其中包括喜树碱衍生物；可药用载体基质聚乙二醇化甘油酯；和有效量的一种或多种可降低稠度并促进稳定的药用赋形剂。

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

1. 一种适于经口服给药的药物组合物，其中包括喜树碱衍生物，可药用载体基质聚乙二醇化甘油酯，和至少一种选自磷脂、和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯的药用赋形剂。

2. 如权利要求 1 的组合物，其中所述喜树碱衍生物为 CPT-II、盐酸拓扑特肯、SN-22、SN-38、9-氨基-20(S)喜树碱或 9-硝基-20(S)喜树碱..

3. 如权利要求 1 或 2 的组合物，其中喜树碱衍生物为 CPT-11。

4. 如权利要求 1 的组合物，其中聚乙二醇化甘油酯为 Gelucire 44/14。

5. 权利要求 1 的组合物，其中药用赋形剂为卵磷脂。

6. 如权利要求 5 的组合物，其中卵磷脂为富含磷脂酰胆碱的大豆卵磷脂。

7. 权利要求 1 的组合物，其中包括 CPT-11、Gelucire 44/14 和富含磷脂酰胆碱的大豆卵磷脂。

8. 如权利要求 1 的组合物，还包括分散剂，和/或增溶剂，和/或表面活性剂，和/或粘度调节剂，和/或口服吸收促进剂，和/或化学稳定促进剂。

9. 一种口服制剂，包括空胶囊和如权利要求 1-8 之一的组合物作为填充物。

10. 如权利要求 9 的口服制剂，用于人恶性肿瘤的治疗。

11. 喜树碱衍生物、聚乙二醇化甘油酯和选自磷脂的药用赋形剂和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯药用赋形剂在制备用于治疗肿瘤的口服给药的药物中的用途。

12. 磷脂、或饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯作为赋形剂在制备含有聚乙二醇化甘油酯和喜树碱衍生物的药物组合物中的用途。

13. 权利要求 13 的用途，其中的赋形剂为卵磷脂。

14. 权利要求 13 的用途，其中赋形剂为富含磷脂酰胆碱的卵磷脂，

并且聚乙二醇化甘油酯为 Gelucire 44/14 和喜树碱衍生物为 CPT-11。

15. 制备如权利要求 1 的药物组合物的方法，包括向聚乙二醇化甘油酯中的喜树碱衍生物溶液或分散体中加入有效量的所述药用赋形剂。

16. 制备如权利要求 1 的药物组合物的方法，包括将喜树碱衍生物分散或溶于聚乙二醇化甘油酯与所述药用赋形剂的熔融均匀混合物中。

17. 如权利要求 1 的组合物，还包括一种或多种附加的活性药物：抗癌抗生素；胸核苷酸合酶抑制剂；上皮生长因子受体抑制剂；抗微管剂；血管生成抑制剂；化学增敏剂；环氧合酶-2(COX-2)抑制剂；芳构化酶抑制剂；烷化剂；抗代谢物；激素类；铂类似物；善得定；谷酰胺和亚叶酸。

抗肿瘤化合物的口服制剂

发明领域

本发明提供用于喜树碱衍生物的口服剂型，所述喜树碱衍生物例如伊立替康(7-乙基-10-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]羧氧基喜树碱或其可药用盐，尤其是盐酸盐(CPT-11)；或拓扑特肯(9-二甲氨基甲基-10-羟基-喜树碱)或其可药用盐，尤其是盐酸盐。

发明背景

喜树碱是一类新的细胞毒素剂，对其已进行了临床前和临床抗各种实体瘤试验。与其他拓扑异构酶一样，核酶拓扑异构酶 I (Topo I) 对 DNA 复制期间的拓扑结构有影响。这些酶是喜树碱及其衍生物的靶标。喜树碱及其衍生物是中国珙桐科植物喜树 (*Camptotheca acuminata*) 提取物的衍生物，最初发现其具有抗 L1210 鼠白血病的活性 (Wall, M. E., Wani, M. C., CoY, C. E., Palmer, K. H., MCP hail, A. T. 和 Sim, G. A.: 植物抗肿瘤剂. 1. 来源于珙桐科植物喜树的新颖生物碱-白血病和肿瘤抑制剂喜树碱的分离和结构, *J. Chem. Soc.*, 88: 3888, 1966)。进一步的研究证实，将喜树碱加到组织培养物的细胞中可使碱性的不稳定 DNA (单链) 断裂，而除去药物后这种断裂会迅速再连接。这些 DNA 单链断裂表示在喜树碱稳定基因组 DNA 与修复性核酶 topo I 间的共价加合物时形成了切口 (Horwitz, S. B., Chang. C. S. C. K. 和 Grollman, A. P.: 有关喜树碱的研究. 1. 对核酸和蛋白质合成的影响。 *Mol. Pharmacol*, 7: 632, 1971; Hsiang, Y. H. 和 Liu, L. F: 对抗癌剂喜树碱的胞内靶点-哺乳动物 DNA 拓扑异构酶 I 的鉴定。 *Cancer Res.*, 48: 1722, 1988)。较早的研究也显示出喜树碱具有最大的 S-期毒性，缔和 topo I 的 DNA 单链切口会造成更多的双链 DNA 断裂，这最终可导致细胞死亡。喜树碱还表现出其他细

胞毒作用，其价值在于对具有典型较低S-期部分的人肿瘤异种移植表现出活性，但是这些作用需明确地定义。

已开发出许多更稳定且毒性低的喜树碱类似物，其中CPT-11和盐酸拓扑特肯业已上市。盐酸拓扑特肯用于卵巢转移性癌一线或后继化疗失败后的治疗，并可用于小细胞肺癌敏感疾病一线化疗失败后的治疗。

对CPT-11进行的广泛的临床前和临床试验表明，它对多种试验性肿瘤模型具有良好的抗肿瘤活性(Kunimoto, T., Nitta, K., Tanaka, T. Uchara, N., Baga, H., Takeuchi, M., Yokokura, T., Sawada, S., Miyasaka, T. 和 Mutai, M.: 7-乙基-10-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]羧氧基喜树碱对鼠肿瘤的抗肿瘤活性。 *Cancer Res.*, 47: 5944, 1987)。它最近已获得FDA批准用于结肠癌的治疗。

1983年开发出的CPT-11是喜树碱的半合成衍生物，它是一种前药，经肝中水解可转换成7-乙基-10-羧基-喜树碱(SN-38)。

已开发的CPT-11静脉内给药制剂用于结肠直肠癌的治疗。

众所周知，抗肿瘤药例如喜树碱衍生物的非肠道给药存在着内在的不利和缺点，例如病人不适或必需在医院用药，这些都可使病人感到不便。

因此，有必要研制抗肿瘤药物的口服制剂，它们可克服非肠道给药给病人带来的不便和不适。

典型的口服制剂例如固体口服剂型，是可经口服给予固体剂量单位的给药系统，它们包括片剂、胶囊剂、扁囊剂、和丸剂，及散装(bulk)或单位-剂量的散剂和粒剂。它们是最常见的给药剂型，其中以片剂和胶囊剂居多。

在制药工业中，胶囊剂是许多活性剂口服给药的适宜剂型，因为它生产相对容易(与其他口服剂型例如片剂相比)，并且其大小和剂量可调。胶囊剂传统上用于容纳粉末或颗粒制剂，但是近年来发展产可容纳糊剂、半固体或液体制剂。

CPT-11和盐酸拓扑特肯为I类细胞毒素剂，其口服剂型任何形式

的渗漏都会带来安全性问题。

在生产和销售过程中，细胞毒素剂从制剂例如片剂或粉末填充的胶囊剂中渗漏的风险是非常高的。

因此，从上述有关安全性处理的角度考虑，将药物配制于半固体填充基质是较为可取的，这种半固体填充便于填入并保持在胶囊剂中，而不会出现渗漏问题。

具体地说，热塑性热熔型胶囊制剂适于提高稳定性并使内容物的渗漏最小化。

在生产填有半固体基质、尤其是制剂中含有高浓度活性剂例如喜树碱衍生物的胶囊剂的过程中，应着手解决半固体基质的粘度增加(即变稠)的问题。半固体基质的变稠，不仅对制剂的生产有影响(例如，可造成制剂不均匀或无法将制剂填充到胶囊中)，而且对制剂中活性成分释放特征的重现性也有影响。

另一个将要面临的问题是半固体填充基质老化而带来的化学和物理稳定性问题。科学文献中描述了几个这样实例，其中的半固体基质体系随着时间和不同的湿度/温度贮存条件会改变物理状态及其药用特性。例如 SanVicente 等明确地指出甘油酯基质中的药物溶出度随时间而降低(第二届国际 APGI/APV 会议记录汇编，巴黎，19985 月 25-28 日，261-2 页)；和 Sutananta W. 等通过 DSC 和拉伸强度试验明确地证实了老化对类似基质的影响 (*International Journal of Pharmaceutics*, 111(1994)51-62)。

在生产用于喜树碱衍生物的半固体基质、尤其是其中含有高浓度喜树碱衍生物的半固体基质的过程中，均会面临上述问题。

因此，有必要开发出新的制剂方法，它可克服变稠问题并在生产或贮存过程中保持半固体填充基质的物化特性。

令人惊奇地发现，向分散或溶有喜树碱衍生物的载体基质中加入有效量的选自卵磷脂、磷脂、药用油、聚乙二醇和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯的一种或多种赋形剂，可解决上述问题。

发明内容

本发明提供适于经口服给药的药物组合物，其中包括喜树碱衍生物，可药用载体基质聚乙二醇化(polyglycolized)甘油酯，和选自卵磷脂、磷脂、可药用油、聚乙二醇和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯的至少一种药用赋形剂。

本发明组合物中典型地含有有效量的所述药用赋形剂，它可降低稠度并提高喜树碱衍生物与载体基质联用的稳定性。

本发明药物组合物具有半固体稠度，适于用作经口服给药胶囊剂的填充物。以下该组合物指半固体填充基质。

优选地，本发明组合物采用的赋形剂是选自不同类型市售卵磷脂的卵磷脂。

本发明组合物赋形剂选自卵磷脂、磷脂、可药用油、聚乙二醇和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯，它们可有效地降低分散或溶有喜树碱衍生物的载体基质的稠度，并提高其稳定性。

本发明提供制备所述药物组合物的第一种方法，该方法包括将有效量的药用赋形剂加到含有喜树碱衍生物的聚乙二醇化甘油酯中。本发明还提供制备所述药物组合物的第二种方法，该方法包括将喜树碱衍生物分散或溶于聚乙二醇化甘油酯与药用赋形剂的均匀熔融混合物中。由于存在所述赋形剂，这两个方法实施方案制得的组合物稳定并具有可控的粘度。

本发明还提供一种口服制剂，其中包括空胶囊和填充物即上述药物组合物。该口服制剂可制成胶囊剂。另一方面，本发明的口服制剂用于人恶性肿瘤的治疗。

本发明尤其适于制备口服固体剂型，它可采用标准技术将本发明药物组合物(半固体基质)填充到胶囊中。本发明的另一目的是提供包括空胶囊和胶囊填充物的胶囊，其中填充物包括上述药物组合物。

本发明所用喜树碱衍生物的示例包括：伊立替康及其可药用盐，尤其是盐酸盐(CPT-11)；拓扑特肯及其可药用盐，尤其是盐酸盐，SN-22，SN38，9-氨基-20(S)-CPT，9-硝基-20(S)-CPT(rubitecan)；

优选为 CPT-11 或盐酸拓扑特肯；更优选为 CPT-11。

本发明也可采用 US5,843,954(Kabushik Kaisha Yakult Honsha 和 Daiichi Pharm. 有限公司)中描述的喜树碱衍生物。

按照本发明，每单剂量中喜树碱衍生物的含量约为 1-100 mg，优选约 5-100 mg。

本发明组合物所用的载体基质为聚乙二醇化甘油酯。所述聚乙二醇化甘油酯通常为已知的单-、二-和三-甘油酯和聚乙二醇(平均分子量约为 200-6000)的单酯和二酯的混合物。用已知反应用聚乙二醇对甘油三酯进行部份酯交换，或者用脂肪酸对甘油和聚乙二醇进行酯化，可制得上述物质。所述脂肪酸优选含有 8-22 个碳原子、尤其是含有 8-18 个碳原子。可采用的天然植物油类示例包括但不限于棕榈仁油和棕榈油。适宜的多元醇分子量约为 200-6000 并优选含有聚乙二醇，也可采用其他多元醇例如聚甘油和山梨醇。上述产品的商标为 Gelucire[®]，可购自 Gattefoss s. a., Saint Priest, 法国。

另外，可混合两种或多种聚乙二醇化甘油酯，从而经其亲水-亲油平衡值(HLB)和熔点调节到预期水平。通过加入其他组分例如聚乙二醇、聚乙二醇脂肪酸酯和脂肪酸醇，进一步调节组合物的 HLB 和熔点。按照本发明，本领域普通技术人员通过混合聚乙二醇化甘油酯即可达到预期的 HLB 值和熔点。

HLB 值(亲水-亲油平衡值)以 0-14 的数字表示，其中较低值表示物质的亲油性更强，较高值表示物质的亲水性更强。

许多聚乙二醇化甘油酯可供选择，用作制备具备所需释放特性的制剂的适宜基质。例如，利用聚乙二醇化甘油酯基质的发热量(thermal)和 HLB 特性，可达到速释或缓释的效果。

按照本发明，载体基质的含量约占药物组合物的 70-99.9%(w/w)，优选约 80-95%(w/w)。

具体地说，本发明采用商品名为 Gelucire 44/14[®]的饱和聚乙二醇化甘油酯为载体基质。

当将喜树碱衍生物例如 CPT-11 分散或溶于熔融的聚乙二醇化甘

油酯基质中时，会出现增稠现象(即粘度随时间而增加)。在这种情况下，制备胶囊几小时后增稠现象会使胶囊的填充变得十分困难，这对制剂的研制非常不利。当高浓度的喜树碱衍生物例如 CPT-11 或盐酸拓扑特肯分散或溶于聚乙二醇化甘油酯中时，这一问题尤其严重。事实上，特别是半固体基质中含有大量活性药物时，会对基质的物理特性产生很大的影响。

此外，尽管聚乙二醇化甘油酯是具有良好长期稳定性的化学惰性物质，仍有文献报道其存在老化现象。这种现象可使基质在贮存期间发生物理性能变化，这对药物释放特性的重现性有很大影响。总之，本领域普通技术人员会面临制剂的生产和不稳定问题。

我们对此进行了广泛的研究并发现，一种或多种适宜的赋形剂可在生产和贮存过程中使半固体填充基质的稠度较低，并提高(即保持)其物化特性的稳定性，它们选自：卵磷脂；磷脂；药用油例如大豆油等，聚乙二醇和饱和或不饱和单-、二-或三-甘油酯。优选的赋型剂是选自不同类型的市售卵磷脂，尤其是商品名为 Epikuron 135F®的卵磷脂。

如 Martindale 药典所述，卵磷脂“是一种从天然植物油来源分离出来的磷脂，由不溶于丙酮的磷脂酰基酯(磷脂)复杂混合物构成，其主要组成包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇，并结合有不同量的其他物质例如甘油三酯、脂肪酸和碳水化合物。天然卵磷脂和精制卵磷脂的稠度均可呈塑性(plastic)至流体状态，这取决于游离脂肪酸及油的含量和是否存在其他稀释剂”。

具体地说，本发明半固体填充基质含有至少一种富含磷脂酰胆碱的大豆卵磷脂，例如购自 LUCAS MEYER GmbH & Co-Hamburg-Germany 的 Epikuron 135F®。

按照本发明，赋形剂的含量约占半固体填充基质的 0.1-30%(w/w)，优选约 5-15% w/w。

在优选实施方案中，本发明提供的半固体填充基质包括 CPT-11, Gelucire 44/14, 和富含磷脂酰胆碱的大豆卵磷脂，例如 Epikuron

135F[®]。

半固体填充基质可任选含有分散剂和/或增溶剂，和/或表面活性剂，和/或粘度调节剂，和/或口服吸收促进剂。

分散剂包括纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素和天然树胶；增溶/口服吸收促进剂包括环糊精，乙醇，甘油三乙酸酯，丙二醇，甘油酯，中等和长链脂肪酸，聚氧乙烯氢化或非氢化植物油衍生物；表面活性剂包括泊洛沙姆，中等链长甘油三酯，乙氧基化酯，聚甘油酯，聚氧乙烯烷基醚，脱水山梨醇酯，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯；粘度调节剂包括氢化或非氢化植物油，甘油酯，聚甘油酯和丙二醇酯。

本发明半固体填充基质还可任选含有化学稳定促进剂，例如抗氧化剂和螯合剂。

半固体填充基质可任选含有一种或多种附加的活性药物：抗癌抗生素例如蒽环霉素；胸核苷酸合酶抑制剂例如卡培他滨；上皮生长因子受体抑制剂；抗微管剂，例如紫杉烷包括例如紫杉醇和紫杉特尔和长春花生物碱；血管生成抑制剂包括如沙利度胺，SU 5416 和 SU 6668；化学增敏剂(chemosensitiser)；环氧合酶-2(COX-2)抑制剂包括如塞乐昔布(celecoxib)，戊地昔布(valdecoxib)，泮来昔布(parecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)；芳构化酶抑制剂；烷化剂包括如雌莫司汀磷酸盐；抗代谢物；激素类 包括如他莫昔芬；铂类似物包括如顺铂，卡铂和奥沙利铂；善得定；谷酰胺和亚叶酸。

可采用本领域普通技术人员熟知的常规技术制备本发明半固体填充基质。

典型地，通过混合或均化，将活性成分掺入热软化性热熔型惰性载体中，即得到半固体填充基质分散体或溶液，采用流体填充泵可将这种液状基质填充到胶囊中，并可在环境温度下固化。这种半固体基质的主要优点是生产时安全，因为药物分散或溶于液态基质中。这种制剂在外界条件下会固化，由此可提供更好的化学稳定性并使渗漏问题最小化。

例如，可将喜树碱衍生物加到聚乙二醇化甘油酯与适宜赋形剂如卵磷脂的熔融均匀混合物中，制得用于填充胶囊的半固体基质。然后再用标准技术混合熔融基质并填充胶囊。

按照本发明，明胶、明胶-PEG、淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)或酪蛋白空胶囊均可用于填充半固体填充基质的口服剂型。

本发明药物组合物可给予对本发明喜树碱衍生物制剂有需要的哺乳动物包括人。本发明胶囊可用于治疗各种恶性肿瘤，其中包括但不限于：人结肠癌、乳房癌、肺癌、前列腺癌、黑瘤癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、脑癌、肾癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和尿道癌。

优选地，当胶囊剂含有 CPT-11 时，它可用于治疗结肠癌、特别是结肠直肠癌。

尽管所述实施例中采用了 CPT-11，但是这种制剂也适于其他喜树碱衍生物。

以下实施例旨在说明本发明，对本发明范畴并无限制。

实施例 1

制备方法

对于每一制剂，60℃磁力搅拌下将一定量的所选 Gelucire® 熔融。用手工吸量管(例如 Brand-Transferpettor 等)量取所需量的熔融 Gelucire® (5 mL)，并加入所需量的 CPT-11(500 mg)。60℃磁力搅拌 2 小时，将药物分散到熔化基质中。

用手工吸量管将所得的分散体填充到 0 号硬明胶胶囊中 (0.5 mL/胶囊)。

按 USP 转篮法，100 rpm，采用 37℃ 的人工胃液(pH 1.2, 不含酶)，测得上述胶囊的溶出度。

结果

表 1 列出了含 Gelucire® 系统中 CPT-11 的释放特征。赋形剂的亲水性越强(HLB 值越大，赋型剂的亲水性就越强)，制剂的释放就越快。

试验结果以制剂中活性成分的释放百分率(相对于理论值)作时间

函数表示。每一制剂的标识量为 50 mg CPT-11(分散于 0.5 ml 适宜 Gelucire®中)/胶囊。

表 1

时间 (分钟)	% CPT-11 释放 (理论值的百分率)			
	Gelucire® 44/14	Gelucire® 50/13	Gelucire® 35/10	Gelucire® 46/07
15	29. 51	0. 53	1. 20	0. 0
30	74. 82	2. 15	2. 68	0. 21
60	87. 7 6	4. 33	7. 15	0. 53
120	91. 73	9. 78	17. 72	1. 07
180	92. 53	15. 94	26. 60	1. 64

实施例 2

下述实施例,考察了负载 CPT-11 的半固体基质系统出现或不出现增稠现象的条件。

制备方法

按实施例 1, 制备仅含 Gelucire®为单一成分的制剂。

对于每一不同组分混合物的制剂, 于 60℃磁力搅拌 15 分钟混合所选材料, 制得半固体基质。

用手工吸量管(例如 Brand-Transferpettor 等)量取所需量的熔融半固体基质(5 mL), 并加入所需量的 CPT-11(500 mg)。于 60℃磁力搅拌, 将药物分散到熔化基质中。

2、24 和 48 小时后, 如果基质可以量取, 则用手工吸量管量取 0.5ml 熔融基质样品并填充到硬明胶胶囊中。

结果

胶囊制备 2、24 或 48 小时后, 某些制剂无法进行实验(表 2)。

样品无法量取, 是由于基质变稠, 这表明半固体基质发生物理变

化, 使任何含有此类组分的剂型的生产变得困难或无法进行。然而, 仅对赋型剂(不含活性成分)进行上述实验, 则未出现变稠现象, 这清楚地表明赋形剂与 CPT-11 间发生了物理作用。

表 2

批号	半固体基质	60℃时的加工性 (量取时间)		
		2 小时	24 小时	48 小时
ND01645	Gelucire44/14	Y	N	—
ND01648	Gelucire44/14 : Gelucire46/07 1 : 1(v/v)	Y	N	—
ND01649	Gelucire50/13	Y	N	—
ND01653	Gelucire35/10	Y	N	—
ND01671	Gelucire44/14 : AkolineMCM 9 : 1(v/v)	Y	Y	Y
ND01672	Gelucire44/14 : Epikuron135F 9: 1(v/v)	Y	Y	Y
ND01673	Gelucire44/14 : Emultop 9: 1(w/w)	Y	Y	Y
ND01681	Gelucire44/14 : RyloMG18 9: 1(w/w)	Y	Y	Y
ND01691	Gelucire44/14: Epikuron135F 95: 5(v/v)	Y	Y	Y
ND01692	Gelucire44/14: Epikuron135F 98 : 2(v/v)	Y	Y	Y

Y = 可以量取

N =由于基质变稠而无法量取

AkolineMCM =中等链长脂肪酸(主要为辛酸和癸酸)的一/二甘油酯

Emultop =大豆卵磷脂

RyloMG18 = 甘油一硬脂酸酯

如表 2 所示, 由于其明显的增稠现象, Gelucires®不能单独用于配制 CPT-11。Gelucires®与 Akoline MCM、Epikuron 135F、Emultop 和 RyloMG18 的混合物未出现这种增稠现象。

实施例 3

表 3 列出了实施例 2 的 ND01671 号制剂中 CPT-11 的溶出度随制备时间的变化, 其中含有 9:1(v/v)的 Gelucire®44/14 和 AkolineMCM 为半固体基质组分。从 60℃搅拌 2 小时(柱'A')和 48 小时(柱'B')后的熔融基质中量取 0.5 ml, 分配到胶囊中。

溶出度实验采用 USP 转篮法, 100 rpm, 采用 37℃的人工胃液(pH 1.2, 不含酶)。数据以制剂中活性物质的释放百分率表示。单位剂量的标识浓度为 50 mg CPT-11/胶囊。

结果表明, 60℃搅拌的熔融基质越迟于分配到胶囊中, 溶出度实验中胶囊制剂的释放就越低。

当制备过程中采用对照品时, 上述现象就尤其明显, 由此可以推断是制剂发生了老化作用。

表 3

时间 (分钟)	制剂中 CPT-11 释放百分率	
	' A'	' B'
15	59.40	0.86
30	84.97	2.33
60	86.72	13.95
120	86.54	43.85
180	87.27	70.27
240	87.77	84.13

实施例 4

表 4 列出了实施例 2 的 ND01681 号制剂中 CPT-11 的溶出度随制备时间的变化,其中含有 9:1(w/w)的 Gelucire[®]44/14 和 RyloMG18 为半固体基质组分。从 60℃ 搅拌 2 小时(柱'A')和 48 小时(柱'B')后的熔融基质中量取 0.5 ml, 分配到胶囊中。

溶出度实验采用 USP 转篮法, 100 rpm, 采用 37℃ 的人工胃液(pH 1.2, 不含酶)。数据以制剂中活性物质的释放百分率表示。单位剂量的标识浓度为 50 mg CPT-11/胶囊。

结果表明, 60℃ 搅拌的熔融基质越迟于分配到胶囊中, 溶出度实验中胶囊制剂的释放就越低。

当制备过程中采用对照品时, 上述现象就尤其明显, 由此可以推断是制剂发生了老化作用。

表 4

时间 (分钟)	制剂中 CPT-11 释放百分率	
	' A'	' B'
15	9.74	3.32
30	28.31	13.73
60	61.12	36.85
120	87.18	67.53
180	87.47	81.63
240	87.45	83.63

实施例 5

表 5 列出了实施例 2 的 ND01672 号制剂中 CPT-11 的溶出度随制备时间的变化,其中含有 9:1(v/v)的 Gelucire[®]44/14 和 Epikuron135F 为半固体基质组分。从 60℃ 搅拌 2 小时(柱'A')和 48 小时(柱'B')后的熔融基质中量取 0.5 ml, 分配到胶囊中。

溶出度实验采用 USP 转篮法, 100 rpm, 采用 37℃ 的人工胃液(pH 1.2, 不含酶)。数据以制剂中活性物质的释放百分率表示。单位剂量的

标识浓度为 50 mg CPT-11/胶囊。

结果表明，熔融基质在分配到胶囊中之前的搅拌时间对药物的溶出度没有影响。事实上，60℃搅拌 2 小时(柱'A')和 48 小时(柱'B')后制备的胶囊的释放特征是类似的(superimposable)。

当制备过程中采用对照品时，上述现象就尤其明显，由此可以推断是制剂发生了老化作用。

表 5

时间 (分钟)	制剂中 CPT-11 释放百分率	
	' A'	' B'
15	16. 01	31. 86
30	54. 28	64. 71
60	88. 07	87. 72
120	91. 73	89. 10
180	91. 98	89. 16
240	92. 45	89. 59

实施例 6

在下面的实施例中，考察了制剂的稳定性，其中每一胶囊含有 50 mg 分散于 Gelucire®44/14 混合物中的 CPT-11。

制备方法

制备 CPT-11 本体分散体:

- 1) 60℃下，于适宜的容器或小瓶中，磁力搅拌下熔融约 50 mL Gelucire®44/14;
- 2) 用手工吸量管量取 40mL 熔化的 Gelucire®，并将其加到含有预定量 CPT-11(4 g)的恒温容器或小瓶中;
- 3) 60℃下搅拌约 4 小时，将药物分散到熔融的基质中。

填充胶囊:

- 1) 用手工吸量管量取 0.610 ml CPT-11 bulk 分散体样品，填充到胶囊中，期间保持 60℃并高速搅拌;
- 2) 将填充后的胶囊冷却至室温;

3)将制备的胶囊包装于适宜的常规容器中。

对上述制备的胶囊剂进行加速稳定性实验，结果见表 6。

表 6

贮存条件	时间 (月)	测定值 (mg/cps)	总释放物质 (%w/w)	溶出 (60 分钟内%释放物质)
开始		52. 85	0. 58	101
35℃	1	53. 72	0. 68	54
	3	52. 14	0. 87	42
	6	51. 27	0. 86	36
40℃, 75% R. H.	1	52. 55	0. 79	37
	3	50. 07	0. 84	61
	6	50. 22	0. 88	20
限值		45- 55	1. 50	

缩略语：R. H.：相对湿度

mg/cps：毫克/胶囊

w/w：重量/重量

如表 6 所示，含有载体 Gelucire®44/14 的 CPT-11 半固体基质制剂中药物的溶出度明显降低。

实施例 7

在下面的实施例中，考察了制剂的稳定性，其中每一胶囊含有 50 mg 分散于 Gelucire®44/14 与 Epikuron135F 混合物中的 CPT-11。

制备方法

制备 CPT-11 本体分散体：

1)60℃下，于适宜的容器或小瓶中，磁力搅拌下熔融约 80 mL Gelucire®44/14；

2)用手工吸量管量取 72 mL 熔化的 Gelucire®，并将其加到恒温容器或小瓶中；

3) 用手工吸量管精确量取 8 mL Epikuron 加到熔化的 Gelucire® 中;

4) 60℃ 下温和搅拌, 得到均匀混合物;

5) 将 70 mL Gelucire®/Epikuron 熔化基质加到含有预定量 CPT-11 (7 g) 的适宜恒温容器或小瓶中;

6) 60℃ 下温和搅拌约 4 小时, 将药物分散到熔融的基质中。

填充胶囊:

1) 用手工吸量管量取 0.610 ml CPT-11 bulk 分散体样品, 填充到胶囊中, 期间保持 60℃ 并变速搅拌;

2) 将填充后的胶囊冷却至室温;

3) 将制备的胶囊包装于适宜的常规容器中。

对上述制备的胶囊剂进行加速稳定性实验, 结果见表 7。

表 7

贮存条件	时间 (月)	测定值 (mg/cps)	总释放物质 (%w/w)	溶出 (60 分钟内%释放物质)
开始		53. 42	0. 50	97
35℃	1	52. 61	0. 59	97
	3	51. 23	0. 60	104
	6	50. 92	0. 58	100
40℃, 75% R. H.	1	53. 42	0. 55	92
	3	51. 57	0. 69	107
	6	50. 14	0. 73	95
限值		45- 55	1. 50	

缩略语: R. H.: 相对湿度

mg/cps: 毫克/胶囊

w/w: 重量/重量

如上述表 7 所示, 在 gelucire/卵磷脂基质中配制的 CPT-11 制剂, 其溶出特性和化学浓度均无变化, 这与仅在 gelucire 基质中配制的 CPT-11 制剂(实施例 6)形成对照。