



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105106145 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201510537650. 4

(22) 申请日 2015. 08. 27

(71) 申请人 济川药业集团有限公司

地址 225441 江苏省泰州市泰兴市大庆西路
宝塔湾济川药业集团有限公司

(72) 发明人 曹龙祥 董自波 杭夏清 邵建国
李萍

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/436(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/08(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/26(2006. 01)

A61P 37/06(2006. 01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

一种依维莫司片剂及其制备方法

(57) 摘要

一种依维莫司片剂,其特征在于,其由以下成分组成:依维莫司、抗氧化剂、助溶剂、载体、致孔剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。其中抗氧化剂为二丁基羟基甲苯、助溶剂为丙酮和无水乙醇、载体为羟丙甲纤维素、致孔剂为乳糖、崩解剂为交聚维酮、稀释剂为无水乳糖、润滑剂为硬脂酸镁。本品在适宜条件下,稳定性较好,依维莫司的理化性质、和生物特性好,适合临床应用,适合产业化生产,其产品质量可以达到均已、稳定,质量可控的要求。

1. 一种依维莫司片剂,其特征在於,其由以下成分组成:

依维莫司、抗氧化剂、助溶剂、载体、致孔剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

2. 如权利要求 1 所述的依维莫司片剂,其中抗氧化剂为二丁基羟基甲苯、助溶剂为丙酮和无水乙醇、载体为羟丙甲纤维素、致孔剂为乳糖、崩解剂为交聚维酮稀释剂为无水乳糖、润滑剂为硬脂酸镁。

3. 如权利要求 1 所述的依维莫司片剂,其特征在於,按重量百分比计,其由如下成分组成,

依维莫司 5~10 份
二丁基羟基甲苯 0.1~0.2 份
丙酮 适量
无水乙醇 适量
羟丙甲纤维素 45~90 份
乳糖 4.9~9.8 份
交聚维酮 20~40 份
无水乳糖 173.8~347.6 份
硬脂酸镁 1.3~ 2.6 份。

4. 如权利要求 1 所述的依维莫司片剂,其特征在於,按重量百分比计,其由如下成分组成,

依维莫司 5 份
二丁基羟基甲苯 0.1 份
丙酮 适量
无水乙醇 适量
羟丙甲纤维素 45 份
乳糖 4.9 份
交聚维酮 20 份
无水乳糖 173.8 份
硬脂酸镁 1.3 份。

5. 如权利要求 1 所述的依维莫司片剂,其特征在於,按重量百分比计,其由如下成分组成,

依维莫司 10 份
二丁基羟基甲苯 0.2 份
丙酮 适量
无水乙醇 适量
羟丙甲纤维素 90 份
乳糖 9.8 份
交聚维酮 40 份
无水乳糖 347.6 份
硬脂酸镁 2.6 份。

6. 如权利要求 1-5 所述的依维莫司片剂的制备方法,其特征在於,其包括如下步骤:

(1) 向配料桶中加入已准确称量的丙酮和无水乙醇,搅拌均匀后加入处方量 BHT 搅拌至完全溶解,加入处方量依维莫司溶解,待用;

(2) 将处方量的羟丙甲纤维素 603 与乳糖湿法混合制粒,开启搅拌、切碎 1 分钟后加入开始制软材,粘合剂全部加入后继续搅拌 2-3min,软材制备完成后停机(根据软材成型状况,可在高速搅拌过程中适当补加少量丙酮-无水乙醇混合溶液);

(3) 将所制软材经摇摆式颗粒机制粒;

(4) 干燥,将干燥,颗粒厚度不超过 1.5cm,设定干燥温度为 $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$,每 1 小时翻颗粒一次,干燥 4 小时后取样检测水分,以后每 1 小时测 1 次;待颗粒干燥失重 $\leq 2.0\%$,关闭蒸汽阀,待颗粒冷却至常温,出料;

(5) 过筛、整粒,将干燥后的颗粒经 $\Phi 1.5\text{mm}$ 的筛网整粒得固体分散体颗粒;

(6) 总混固体分散体颗粒、无水乳糖、交聚维酮,硬脂酸镁总混,混合转速 1200r/min,混合 15-20min,出料;

(7) 压片。

7. 如权利要求 6 所述的依维莫司片剂的制备方法,其特征在於,步骤 (1) 中丙酮和无水乙醇质量比为 1:10。

8. 如权利要求 6 所述的依维莫司片剂的制备方法,其特征在於,开启搅拌 200r/min、切碎 (600-800r/min)1 分钟。

9. 如权利要求 6 所述的依维莫司片剂的制备方法,其特征在於,粘合剂用量与羟丙甲纤维素 603 和乳糖混合物的质量比为 0.6kg ~ 0.7kg:1.0kg。

一种依维莫司片剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种依维莫司片剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 是一种起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤,其发生比例约占所有肾脏肿瘤的85%。尽管手术治疗可治愈大部分早期肾细胞癌患者,但仍有约三分之一的局限性肾细胞癌患者在术后发生复发转移。此外,因早期肾细胞癌常无明显症状,有四分之一的肾细胞癌患者在初诊时已是局部晚期或伴有远处转移而无法接受手术治疗。因肾细胞癌对化疗和放疗均不敏感,晚期肾细胞癌治疗手段的选择非常有限。长久以来,基于白介素-2(interleukin-2, IL-2) 和干扰素(interferon, IFN) 的免疫治疗是晚期肾细胞癌主要的治疗方法。然而接受免疫治疗的患者反应率低,毒副反应大,仅有一小部分病人能从中获益,这限制了免疫治疗的应用。转移性肾细胞癌患者的五年生存率仅为5%^[1]。

[0003] 近年来随着对肾细胞癌遗传分子生物学的深入研究,人们意识到血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生的生长因子及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 可以成为转移性肾细胞癌抗肿瘤治疗的理想靶点,多种分子靶向药物已被批准用于晚期肾细胞癌的治疗。当前,临床应用中的分子靶向药物主要分为两类:一类是血管生成抑制剂,包括索拉菲尼(商品名多吉美,拜耳公司)、舒尼替尼(商品名索坦,辉瑞公司)、贝伐单抗(商品名阿伐斯汀,基因泰克/罗氏公司)、帕唑帕尼(Votrient,葛兰素史克公司)和阿西替尼(AG-013736,辉瑞公司);另一类是特异性 mTOR 激酶抑制剂,包括坦西莫司(Torisel,辉瑞公司)和依维莫司(Afinitor,诺华制药公司)。肾细胞癌的分子靶向治疗(molecularly targeted therapies, MTTs) 已成为当前的主要研究热点之一^[1]。

[0004] 依维莫司(everolimus),是由瑞士诺华公司(Novartis) 最先研制开发的 mTOR 抑制剂。2003年,依维莫司在欧洲被批准用于治疗器官移植后排异反应,并作为 Certican 推向市场。2009年3月30日,该药通过 FDA 的快速审批,用于晚期肾癌患者的治疗。2013年6月,依维莫司通过 CFDA 批准,其商品名为飞尼妥(Afinitor),用于治疗既往接受舒尼替尼或索拉菲尼治疗失败的晚期肾细胞癌患者。但目前的依维莫司制剂在水中溶解性差,稳定性不好。

发明内容

[0005] 由于依维莫司在水中溶解性差,稳定性不好,本发明提供一种依维莫司片剂,其由以下成分组成:依维莫司、抗氧化剂、助溶剂、载体、致孔剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0006] 所述的依维莫司片剂,其中抗氧化剂为二丁基羟基甲苯、助溶剂为丙酮和无水乙醇、载体为羟丙甲纤维素、致孔剂为乳糖、崩解剂为交聚维酮、稀释剂为无水乳糖、润滑剂为硬脂酸镁。所述的依维莫司片剂,优选地,按重量百分比计,其由如下成分组成,

[0007] 依维莫司 5~10份

- [0008] 二丁基羟基甲苯 0.1 ~ 0.2 份
- [0009] 丙酮 适量
- [0010] 无水乙醇 适量
- [0011] 羟丙甲纤维素 45 ~ 90 份
- [0012] 乳糖 4.9 ~ 9.8 份
- [0013] 交聚维酮 20 ~ 40 份
- [0014] 无水乳糖 173.8 ~ 347.6 份
- [0015] 硬脂酸镁 1.3 ~ 2.6 份。
- [0016] 所述的依维莫司片剂,优选地,按重量百分比计,其由如下成分组成,
- [0017] 依维莫司 5 份
- [0018] 二丁基羟基甲苯 0.1 份
- [0019] 丙酮 适量
- [0020] 无水乙醇 适量
- [0021] 羟丙甲纤维素 45 份
- [0022] 乳糖 4.9 份
- [0023] 交聚维酮 20 份
- [0024] 无水乳糖 173.8 份
- [0025] 硬脂酸镁 1.3 份。
- [0026] 所述的依维莫司片剂,优选地,按重量百分比计,其由如下成分组成,
- [0027] 依维莫司 10 份
- [0028] 二丁基羟基甲苯 0.2 份
- [0029] 丙酮 适量
- [0030] 无水乙醇 适量
- [0031] 羟丙甲纤维素 90 份
- [0032] 乳糖 9.8 份
- [0033] 交聚维酮 40 份
- [0034] 无水乳糖 347.6 份
- [0035] 硬脂酸镁 2.6 份。
- [0036] 本发明还提供一种所述的依维莫司片剂的制备方法,其特征在于,其包括如下步骤:
- [0037] (1) 向配料桶中加入已准确称量的丙酮和无水乙醇,搅拌均匀后加入处方量 BHT 搅拌至完全溶解,加入处方量依维莫司溶解,待用;
- [0038] (2) 将处方量的羟丙甲纤维素 603 与乳糖湿法混合制粒,开启搅拌、切碎 1 分钟后加入开始制软材,粘合剂全部加入后继续搅拌 2-3min,软材制备完成后停机(根据软材成型状况,可在高速搅拌过程中适当补加少量丙酮-无水乙醇混合溶液);
- [0039] (3) 将所制软材制粒;
- [0040] (4) 干燥,将干燥,颗粒厚度不超过 1.5cm,设定干燥温度为 $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$,每 1 小时翻颗粒一次,干燥 4 小时后取样检测水分,以后每 1 小时测 1 次;待颗粒干燥失重 $\leq 2.0\%$,关闭蒸汽阀,待颗粒冷却至常温,出料;

- [0041] (5) 过筛、整粒,将干燥后的颗粒经 $\Phi 1.5\text{mm}$ 的筛网整粒得固体分散体颗粒;
- [0042] (6) 总混固体分散体颗粒、无水乳糖、交聚维酮,硬脂酸镁总混,混合转速 $1200\text{r}/\text{min}$,混合 $15\text{--}20\text{min}$,出料;
- [0043] (7) 压片。
- [0044] 所述的依维莫司片剂的制备方法,优选地,步骤(1)中丙酮和无水乙醇质量比为 $1:10$ 。
- [0045] 所述的依维莫司片剂的制备方法,优选地,开启搅拌 $200\text{r}/\text{min}$ 、切碎 ($600\text{--}800\text{r}/\text{min}$) 1 分钟。所述的依维莫司片剂的制备方法,优选地,粘合剂用量与羟丙甲纤维素 603 和乳糖混合物的质量比为 $0.6\text{kg} \sim 0.7\text{kg}:1.0\text{kg}$ 。
- [0046] 本品在适宜条件下,稳定性较好,依维莫司的理化性质、和生物特性好,适合临床应用,适合产业化生产,其产品质量可以达到均已、稳定,质量可控的要求。

具体实施方式

[0047] 实施例 1

[0048] 处方 1

[0049] 依维莫司 5 份

[0050] 二丁基羟基甲苯 0.1 份

[0051] 丙酮 适量

[0052] 无水乙醇 适量

[0053] 羟丙甲纤维素 45 份

[0054] 乳糖 4.9 份

[0055] 交聚维酮 20 份

[0056] 无水乳糖 173.8 份

[0057] 硬脂酸镁 1.3 份

[0058] 制备方法:

[0059] 称量

[0060] 凭领料单到车间原辅料暂存库领取原辅料,转入称量室核对其品名、批号、数量及外观质量,合格后按批生产指令单称取依维莫司、BHT、羟丙甲纤维素 603、乳糖、丙酮、无水乙醇、无水乳糖、交聚维酮、硬脂酸镁。

[0061] 3.2 混合、制粒

[0062] (1) 向配料桶中加入已准确称量的丙酮和无水乙醇(质量比为 $1:10$),搅拌均匀后加入处方量 BHT 搅拌至完全溶解,加入处方量依维莫司溶解,待用。

[0063] (2) 将处方量的羟丙甲纤维素 603 与乳糖加入湿法混合制粒机内开启搅拌 ($200\text{r}/\text{min}$)、切碎 ($600\text{--}800\text{r}/\text{min}$) 1 分钟后加入粘合剂(含主药的丙酮-无水乙醇混合溶液)开始制软材,粘合剂全部加入后继续搅拌 $2\text{--}3\text{min}$,软材制备完成后停机(根据软材成型状况,可在高速搅拌过程中适当补加少量丙酮-无水乙醇混合溶液)。

[0064] 粘合剂用量与羟丙甲纤维素 603 和乳糖混合物的质量比为 $0.6\text{kg} \sim 0.7\text{kg}:1.0\text{kg}$

[0065] (3) 将所制软材经摇摆式颗粒机 24 目制粒。

[0066] 3.3 干燥

[0067] 将所制颗粒推入干燥室摊盘,颗粒厚度不超过 1.5cm,自上而下放到推车上。将推车推进烘箱内,设定干燥温度为 $60 \pm 5^{\circ}\text{C}$,每 1 小时翻颗粒一次。干燥 4 小时后取样检测水分,以后每 1 小时测 1 次;待颗粒干燥失重 $\leq 2.0\%$ (快速水分测定仪),关闭蒸汽阀,待颗粒冷却至常温,关闭风机,按电源停止按钮。打开烘箱门,出料,装桶。

[0068] 3.4 过筛、整粒

[0069] 将干燥后的颗粒加至整粒机中,设定整粒机电机频率 $20 \pm 5\text{Hz}$,经 $\Phi 1.5\text{mm}$ 的筛网整粒。将整粒后的固体分散体装桶(双层塑料袋贮存),称重,贴签,计算收得率、物料平衡,转入中转站,挂待验牌,请验。

[0070] 3.5 固体分散体检验

[0071] 领取适量整粒后的固体分散体颗粒按照依维莫司固体分散体质量标准检验。

[0072] 3.6 总混

[0073] 凭领料单、合格的固体分散体检验报告单领取固体分散体颗粒、无水乳糖、交聚维酮、硬脂酸镁,加入三维运动混合机中总混,设定转速 $1200\text{r}/\text{min}$,混合 15-30min,出料,装桶(双层塑料袋贮存),请验,称重,贴签,转入中转站,填写货位卡,挂“待验”牌,登记中转站台帐,待中间体检验合格后,更换状态牌“待验”为“合格”。

[0074] 3.7 中间体检验

[0075] 领取适量总混后的颗粒按照依维莫司片中间体质量标准检验。

[0076] 3.8 压片

[0077] (1) 安装好相应的冲头冲模,凭领料单、批生产指令单、合格的中间体检验报告单领取总混后中间体颗粒。

[0078] (2) 将依维莫司片中间体颗粒倒入料斗中,开启压片机进行调试,调整好片重、并控制压片压力在 10-15KN 进行压片。

[0079] (3) 压片过程中随时检查半成品的外观。并每隔 15min 取样一次,检测平均片重。

[0080] (4) 压片完成后,将半成品贴上状态标志,转入中转站,待验。

[0081] 实施例 2

[0082] 依维莫司 10 份

[0083] 二丁基羟基甲苯 0.2 份

[0084] 丙酮 适量

[0085] 无水乙醇 适量

[0086] 羟丙甲纤维素 90 份

[0087] 乳糖 9.8 份

[0088] 交聚维酮 40 份

[0089] 无水乳糖 347.6 份

[0090] 硬脂酸镁 2.6 份

[0091] 制备方法:

[0092] 称量

[0093] 凭领料单到车间原辅料暂存库领取原辅料,转入称量室核对其品名、批号、数量及外观质量,合格后按批生产指令单称取依维莫司、BHT、羟丙甲纤维素 603、乳糖、丙酮、无水乙醇、无水乳糖、交聚维酮、硬脂酸镁。

[0094] 混合、制粒

[0095] (1) 向配料桶中加入已准确称量的丙酮和无水乙醇(质量比为1:10),搅拌均匀后加入处方量BHT搅拌至完全溶解,加入处方量依维莫司溶解,待用。

[0096] (2) 将处方量的羟丙甲纤维素603与乳糖加入湿法混合制粒机内开启搅拌(200r/min)、切碎(600-800r/min)1分钟后加入粘合剂(含主药的丙酮-无水乙醇混合溶液)开始制软材,粘合剂全部加入后继续搅拌2-3min,软材制备完成后停机(根据软材成型状况,可在高速搅拌过程中适当补加少量丙酮-无水乙醇混合溶液)。

[0097] (粘合剂用量与羟丙甲纤维素603和乳糖混合物的质量比为0.6kg~0.7kg:1.0kg)

[0098] (3) 将所制软材经摇摆式颗粒机(24目)制粒。

[0099] 干燥

[0100] 将所制颗粒推入干燥室摊盘,颗粒厚度不超过1.5cm,自上而下放到推车上。将推车推进烘箱内,设定干燥温度为 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$,每1小时翻颗粒一次。干燥4小时后取样检测水分,以后每1小时测1次;待颗粒干燥失重 $\leq 2.0\%$ (快速水分测定仪),关闭蒸汽阀,待颗粒冷却至常温,关闭风机,按电源停止按钮。打开烘箱门,出料,装桶。

[0101] 过筛、整粒

[0102] 将干燥后的颗粒加至整粒机中,设定整粒机电机频率 $20\pm 5\text{Hz}$,经 $\Phi 1.5\text{mm}$ 的筛网整粒。将整粒后的固体分散体装桶(双层塑料袋贮存),称重,贴签,计算收得率、物料平衡,转入中转站,挂待验牌,请验。

[0103] 固体分散体检验

[0104] 领取适量整粒后的固体分散体颗粒按照依维莫司固体分散体质量标准检验。

[0105] 总混

[0106] 凭领料单、合格的固体分散体检验报告单领取固体分散体颗粒、无水乳糖、交聚维酮、硬脂酸镁,加入三维运动混合机中总混,设定转速1200r/min,混合15-30min,出料,装桶(双层塑料袋贮存),请验,称重,贴签,转入中转站,填写货位卡,挂“待验”牌,登记中转站台帐,待中间体检验合格后,更换状态牌“待验”为“合格”。

[0107] 中间体验检

[0108] 领取适量总混后的颗粒按照依维莫司片中间体质量标准检验。

[0109] 压片

[0110] (1) 安装好相应的冲头冲模,凭领料单、批生产指令单、合格的中间体验检报告单领取总混后中间体颗粒。

[0111] (2) 将依维莫司片中间体颗粒倒入料斗中,开启压片机进行调试,调整好片重、并控制压片压力在15-20KN进行压片。

[0112] (3) 压片过程中随时检查半成品的外观。并每隔15min取样一次,检测平均片重。

[0113] (4) 压片完成后,将半成品贴上状态标志,转入中转站,待验。

[0114] 实施例3 无水乙醇、丙酮用量筛选

[0115] 根据原辅料相容性试验结果,参照原研制剂基本信息,以250mg片重,设计空白试验如表1。

[0116] 表1 无水乙醇、丙酮用量筛选方案

[0117]

组成	处方 1/g	处方 2/g
羟丙甲纤维素 603	45	45
乳糖	5	5
无水乙醇、丙酮混合液 (10:1) ^[1]	适量	适量
无水乳糖	175	175
交聚维酮	20	20
硬脂酸镁	1.25	1.25
制备方法	分别称取处方量的羟丙甲纤维素 603 和乳糖混匀后, 加入无水乙醇和丙酮制粒, 待所制颗粒手握成团、轻压即散停止加液; 软材过 24 目筛后转移至热风循环烘箱中, 干燥至干燥失重 \leq 2.0%, 整粒得到固体分散体。将固体分散体与剩余辅料混合均匀后, 压片。	分别称取处方量的羟丙甲纤维素 603 和乳糖混匀后, 将粉末置于烧杯中, 加入无水乙醇和丙酮混合液, 边加边搅拌直至液面高度高于粉末后停止加液, 继续搅拌 10min 后转移至真空干燥箱中, 干燥至干燥失重 \leq 2.0%, 将块状物粉碎得到固体分散体。将固体分散体与剩余辅料混合均匀后, 压片。

[0118] 注 [1]: 无水乙醇和丙酮混合液比例参考原研专利中用法。

[0119] 表 2 无水乙醇、丙酮用量筛选评价结果

[0120]

评价指标	处方 1	处方 2
无水乙醇、丙酮混合液用量	35g (辅料与润湿剂质量比 1:0.7)	150g (辅料与润湿剂质量比 1:3)
干燥时间	2h	48h
固体分散体干燥后处理后的固体分散体	具有一定流动性的颗粒 31.5°	坚硬的块状物 (需粉碎) — (无法形成圆锥状堆积体)

[0121]

休止角		
固体分散体堆密度 (g/cm^3)	0.52	0.65
总混后颗粒体休止角	29.7°	42.6° (圆锥状堆积体不完整)
总混后颗粒堆密度 (g/cm^3)	0.51	0.62
压片情况	流动性较好, 压片顺利	流动性较差, 无法正常压片

[0122] 试验结论: 当无水乙醇和丙酮混合液用量较大时, 干燥时间显著延长, 干燥后所得固体分散体较硬, 即使采用球磨机研磨也无法将固体分散体完全粉碎成颗粒或粉末。粉碎后所得粉末流动性较差, 加入最大量硬脂酸镁总混后, 流动性依然无法满足压片的要求。因此, 我们选择处方 1 中无水乙醇和丙酮混合液用量进行下一步研究。

[0123] 实施例 4 载体用量考察

[0124] 载体 HPMC603 的用量直接影响原料药能否被完全吸附, 以及片剂的含量均匀度。现对 HPMC603 的用量进行筛选, 处方设计见表 3, 筛选结果见表 4。

[0125] 表 3 HPMC603 用量筛选处方设计

[0126]

处方组成 (单位处方量)	处方 1/mg	处方 2/mg	处方 3/mg
依维莫司	5	5	5
BHT	0.1	0.1	0.1
HPMC 603	20 (8%)	45 (18%)	60 (28%)
乳糖	5	5	5
无水乙醇、丙酮混合液	适量	适量	适量
无水乳糖	198.75	173.75	148.75
交聚维酮	20	20	20
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25

[0127] 表 4HPMC603 用量筛选结果

[0128]

评价指标	处方 1	处方 2	处方 3
固体分散体吸湿性 (92.5%, 24h)	7.6%	10.2%	15.8%
压片情况	可压性较好	可压性较好	可压性较好
片剂含量均匀度 (A+1.80S)	13.7	8.6	4.6

[0129] 结论:我们选择处方 2 中 HPMC603 的用量进行下一步的研究,原因如下:

[0130] ①随着 HPMC 603 用量增加,固体分散体吸湿性增强(具体研究内容见 3.2.P.2.3.2.1),结合原辅料相容性试验结果可知,固体分散体在高湿环境下其有关物质有所增长,不利于产品质量的稳定性。

[0131] ②从处方 1、处方 2 可知,HPMC 603 用量较少时,固体分散体总量较低,从而单位质量的固体分散体含主药量较高。由于制备的固体分散体大部分成颗粒状态,与其他辅料混合后含量均匀度存在较大的差异。

[0132] 实施例 5 致孔剂用量考察

[0133] 在确定 HPMC603 用量后,对将致孔剂乳糖的用量进行了详细的筛选,详细处方如下表 5,评价结果见表 6。

[0134] 表 5 致孔剂用量筛选处方设计

[0135]

处方组成 (单位处方量)	处方 1/mg	处方 2/mg	处方 3/mg
依维莫司	5	5	5
BHT	0.1	0.1	0.1
HPMC 603	45	45	45
乳糖	1.9	4.9	7.9
无水乙醇、丙酮混合液	适量	适量	适量
无水乳糖	173.65	173.65	173.65
交聚维酮	20	20	20
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25

[0136] 表 6 致孔剂用量筛选溶出曲线结果

[0137]

溶出介质	时间 (min)	5	10	15	20	30	45	60
水 (0.4%SDS)	参比 (%)	68.0	89.4	98.2	100.6	102.6	102.8	102.8
	处方 1 (%)	40.1	75.2	87.1	92.8	98.8	99.9	100.5
	处方 2 (%)	67.3	90.5	98.6	98.8	98.5	98.0	99.0
	处方 3 (%)	68.6	91.7	97.5	99.1	97.9	97.8	98.8

[0138] 试验结论：由处方 1 和 2 可以判断，随着乳糖用量的增加，前两个时间点溶出速度有所增加，但进一步提高乳糖的用量，产品质量没有明显的提高。故选择处方 2 作为优选处方，进行下一步的处方筛选。

[0139] 实施例 6BHT 用量筛选

[0140] 依维莫司原料药易被空气中的氧气氧化，为了避免固体分散体在制备及贮藏过程中被氧化，需加入适量的抗氧化剂 BHT，现对 BHT 用量进行筛选，

[0141] 表 7BHT 用量筛选处方设计

[0142]

处方组成 (单位处方量)	处方 1/mg	处方 2/mg	处方 3/mg
依维莫司	5	5	5
BHT	0.05 (0.02%)	0.1(0.04%)	0.2 (0.08%)
HPMC 603	45	45	45
乳糖	4.9	4.9	4.9

[0143]

无水乙醇、丙酮混合液	适量	适量	适量
------------	----	----	----

[0144] 制备：将处方量 BHT 溶于无水乙醇、丙酮混合液后加入处方量的依维莫司，搅拌使其溶解；同时称取处方量的 HPMC603 和乳糖，混合均匀后用上述含药溶液制软材，过 24 目筛

制湿颗粒,转移至烘箱,干燥至干燥失重低于 2.0%后,过 24 目筛即得固体分散体,并测定其有关物质。试验结果统计如下:

[0145] 表 8 BHT 用量筛选结果

[0146]

样品	804-95	008-96	005-98	012-99	013-99	未知杂质%	未知总杂%	总杂%
处方 1	0.01	0	0.03	0.01	3.96	0.04	0.05	6.93
处方 2	0	0	0	0	0.87	0	0	2.18
处方 3	0	0	0	0	0.25	0	0	1.50

[0147] 试验结论: BHT 用量达到片剂总量的 0.04% 时,有利于降低主药在制备固体分散体过程中被氧化的程度,结合 FDA 批准口服剂型中 BHT 最大用量和参比制剂中 BHT 含量测定结果,我们选择处方 2 中 BHT 的用量进行下一步研究。

[0148] 实施例 7 崩解剂用量筛选

[0149] 交聚维酮作为崩解剂常规用量范围为 2%~10%,现考察 2%、5%、8%、10% 不同用量的崩解剂对产品溶出行为的影响,处方设计见表 9,评价结果见表 10

[0150] 表 9 崩解剂用量筛选方案

[0151]

处方组成(单位处方量)	处方 1/mg	处方 2/mg	处方 3/mg	处方 4/mg
依维莫司	5	5	5	5
BHT	0.1	0.1	0.1	0.1
HPMC.603	45	45	45	45
乳糖	4.9	4.9	4.9	4.9
无水乙醇、丙酮混合液	适量	适量	适量	适量
无水乳糖	188.65	181.15	173.75	168.75
交聚维酮	5 (2%)	12.5 (5%)	20 (8%)	25 (10%)
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25	1.25

[0152] 表 10 崩解剂用量筛选溶出曲线

[0153]

溶出介质	时间 (min)	5	10	15	20	30	45	60
水 (0.4%SDS)	处方 1 (%)	36.5	89.1	99.7	100.8	100.4	100.5	100.9
	处方 2 (%)	42.6	90.6	100.9	101.7	101.0	101.0	100.1
	处方 3 (%)	62.6	93.8	100.0	100.6	99.4	99.2	99.7
	处方 4 (%)	64.3	91.8	99.6	100.2	99.8	99.4	99.6

[0154] 试验结论:溶出对比结果表明,崩解剂用量对本品第一个时间点的溶出影响较大,处方 3 和处方 4 的溶出和无显著差异,但交聚维酮具有较强的引湿性,对本品的稳定性具有一定的影响,因此,我们选择处方 3 中交聚维酮的用量进行下一步筛选。

[0155] 实施例 8 润滑剂用量的筛选

[0156] 设计如下处方,以确定润滑剂的最终用量。

[0157] 表 11 润滑剂用量筛选方案

[0158]

处方组成(单位处方量)	处方 1/mg	处方 2/mg	处方 3/mg
依维莫司	5	5	5
BHT	0.1	0.1	0.1
HPMC 603	45	45	45
乳糖	4.9	4.9	4.9
无水乙醇、丙酮混合液	适量	适量	适量
无水乳糖	173.75	173.75	173.75
交聚维酮	20	20	20
硬脂酸镁	0.625 (0.25%)	1.25 (0.5%)	2.5 (1.0%)

[0159] 表 12 润滑剂用量筛选评价结果

[0160]

评价指标	处方 1	处方 2	处方 3
休止角	37.8°	31.2°	30.6°
堆密度 (g/cm ³)	0.54	0.51	0.52
可压性	压片顺利	压片顺利	压片顺利

[0161] 试验结论:从休止角测定结果上看,处方 2、3 流动性较好,但硬脂用量继续增加对颗粒流动性改善程度较小,综合考虑,我们选择处方 2 中硬脂酸镁的用量进行后续的处方开发工作。

[0162] 实施例 9 稳定性考察

[0163] 表 13 稳定性研究结果

[0164]

影响因素	样品	时间	性状	有关物质 (%)								增重%
				804-95	008-96	005-98	012-99	013-99	未知杂质	总未知杂质	总杂质	
—	实施例 1	0 天	白色片剂	0.00	0	0.03	0	0	0.01	0.01	0.08	—
高温 60℃	实施例 1	5 天	白色片剂	0.00	0.02	0.11	0.07	0	0.08	0.08	1.11	—
	实施例 2	10 天	白色片剂	0.08	0	0.03	0	0.02	0.19	0.19	2.31	—
高湿	实施例 1	5 天	白色片剂 (膨胀)	0.00	0.02	0.02	0.01	0	0.13	0.19	1.08	13.2

[0165]

光照	实施例 2	10 天	白色片剂 (膨胀)	0.14	0.03	0.05	0.13	0	0	0	1.11	14.0
	实施例 1	5 天	白色片剂	0.27	0.02	0.39	0.02	0.1	0	0	3.05	—
	实施例 2	10 天	白色片剂	0.08	0.04	0.02	0.02	0	0.17	0.21	1.13	—

[0166] 上述详细说明是针对本发明其中之一可行实施例的具体说明,该实施例并非用以限制本发明的专利范围,凡未脱离本发明所为的等效实施或变更,均应包含于本发明技术方案的范围之内。