[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/4453
A61K 9/20 A61P 35/00

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95100822.6

[43] 授权公告日 2003 年 1 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1098684C

[22] 申请日 1995.2.27 [21] 申请号 95100822.6

[30] 优先权

[32] 1994.3.2 [33] US [31] 204915

[71] 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 L·L·吉布森 K·J·哈托尔

J·L·斯托维尔斯

S·A·斯威塔那 A·L·塞卡

[56] 参考文献

US4418068 1983.11.29 A61K31/445

审查员 姜晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 1 页 说明书 18 页

[54] 发明名称 可口服给药的药物制剂

[57] 摘要

本发明提供了可以口服给药的药物制剂，该药物制剂包含雷洛昔芬、其醚或酯、或其可药用的盐，以及与之结合的亲水载体组合物。

ISSN1008-4274

知识产权出版社出版

1. 一种可以口服给药的药物制剂，该药物制剂包含雷洛昔芬盐酸盐、以及与之结合的表面活性剂、聚乙烯基吡咯烷酮和水溶性稀释剂，

其中表面活性剂是脱水山梨糖醇脂肪酸酯或聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯，水溶性稀释剂是多元醇或糖。

2. 权利要求 1 的制剂，其中表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯。

3. 权利要求 1 或 2 的制剂，其中表面活性剂是多乙氧基醚。

4. 权利要求 3 的制剂，其中水溶性 稀释剂是乳糖。

5. 权利要求 4 的制剂，还包含润滑剂和崩解剂。

6. 权利要求 5 的制剂，其中所述的润滑剂是硬脂酸镁或硬脂酸，和所述的崩解剂是交联聚乙烯吡咯烷酮。

7. 一种可以口服给药的药物制剂，包含雷洛昔芬盐酸盐以及与之结合的多氧基醚、乳糖、聚乙烯基吡咯烷酮和硬脂酸镁。

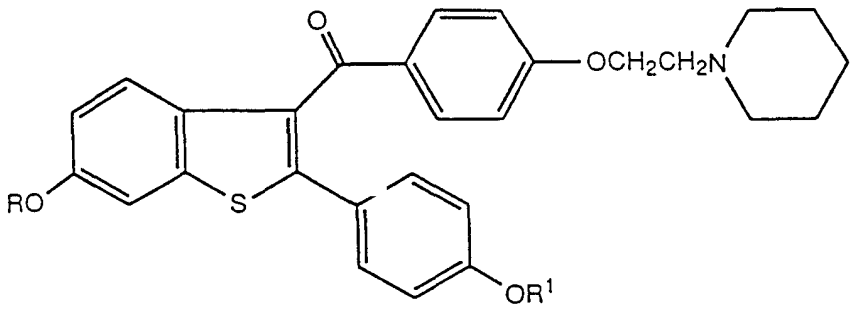
8. 权利要求 7 的制剂，还进一步包含崩解剂。

9. 权利要求 8 的制剂，其中所述崩解剂是交联聚乙烯基吡咯烷酮。

10. 权利要求 4 的制剂，还包含薄膜敷层。

可口服给药的药物制剂

某些式Ⅰ的苯并噻吩类化合物或其可药用盐是非甾族的抗雌激素类和抗雄激素类，



Ⅰ

其中R和R^1独立地是氢、COR^2、或R^3；

R^2是氢、C_1－C_{14}烷基、C_1－C_3氯代烷基、C_1－C_3氟代烷基、C_5－C_7环烷基、C_1－C_4烷氧基、苯基、或被C_1－C_4烷基、C_1－C_4烷氧基、羟基、硝基、氯、氟、或三（氯或氟）甲基单取代或双取代的苯基；

R^3是C_1－C_4烷基、C_5－C_7环烷基、或苄基。

这些化合物可用于治疗乳房和前列腺肿瘤，以及治疗乳房和前列腺纤维囊性疾病。式Ⅰ化合物在美国专利4418068（1983年11月29日

授权）中被描述过。该专利描述了这些化合物的制备，以及它们在抗雌激素和抗雄激素疗法中的应用。该专利也描述了用于抗雌激素和抗雄激素疗法中的药物组合物的制备。

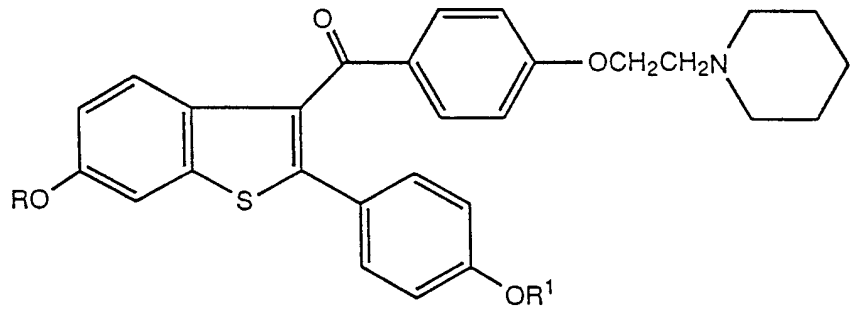
雷洛昔芬，即6－羟基－2－（4－羟基苯基）－3－[4－（2－哌啶子基乙氧基）苯甲酰基]苯并[b]噻吩，是该类苯并噻吩类化合物中特别有用的化合物。在许多体外和体内试验模型中雷洛昔芬可竞争性地抑制雌激素作用。Black，Jones，和Falcone，Life Sci.，32，1031－1036（1983）；Knecht，Tsai－Morris，和Catt，Endocrinology，116，1771－1777（1985）；和Simard 和 Labrie，Mol．Cell．Endocrinology，39，141－144（1985）。除了其雌激素拮抗作用外，该化合物也显示出某些类似雌激素的作用，Ortmann，Emons，Knuppen和Catt，Endocrinology，123，962－968（1988）。最近的报告表明，雷洛昔芬可以用于治疗经绝后妇女的骨质疏松症，Turner，Sato，和Bryant，Journal of Clinical Investigation（正付印中）。

式Ⅰ化合物可以以可药用盐给药。雷洛昔芬的特别有用的可药用盐是盐酸盐。该盐形式可以容易地通过向雷洛昔芬在有机溶剂，如四氢呋喃或甲醇中的溶液中加入氯化氢来制备。但是，雷洛昔芬盐酸盐的水溶解度要比含两个酚式羟基基团的有机盐酸盐所期望的水溶解度低得多。这种差的溶解性对这种优选的盐形式的生物利用度具有某些限制。雷洛昔芬盐酸盐的最佳的和连续的吸收的另一明显障碍是其疏水性。

为了克服有限的生物利用度，本发明提供了可口服给药的药物制剂，该制剂包含雷洛昔芬，其酯或醚，或其可药用盐，以及与之结合

的亲水载体组合物，这种制剂在水介质中具有增强的溶解性能。更具体地讲，本发明提供了一种可口服给药的药物制剂，该制剂包含雷洛昔芬，其酯或醚，或其可药用盐，以及与之结合的表面活性剂，水溶性稀释剂，和任选的亲水性粘合剂。本发明还提供了还可以进一步包含润滑剂和崩解剂的药物制剂。

本发明提供了可以口服给药的包含雷洛昔芬，其酯或醚，或其可药用盐，以及与之结合的表面活性剂，水溶性稀释剂，和任选的亲水性粘合剂的药物制剂。雷洛昔芬，其酯和其醚用下式Ⅰ表示：



Ⅰ

其中R和R^1独立地是氢、COR^2、或R^3；

R^2是氢、C_1-C_{14}烷基、C_1-C_3氯代烷基、C_1-C_3氟代烷基、C_5-C_7环烷基、C_1-C_4烷氧基、苯基、或被C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、羟基、硝基、氯、氟、或三（氯或氟）甲基单取代或双取代的苯基；

R^3是C_1-C_4烷基、C_5-C_7环烷基、或苄基。

雷洛昔芬是其中的R和R^1是氢的化合物。该化合物的制备在美

国专利4418068 中描述过，该专利并入本文中作为参考文献。药物化学家会很容易认识到该化合物可以作为在一个或两个酚式羟基上形成的醚或酯而有效地给药。这些酯和醚的制备也在美国专利4418068 中描述过。

在上式中使用的普通化学术语具有它们通常的含义。术语“C_1－C_{14}烷基”表示具有1至14个碳原子的直链或支链烷基。典型的C_1－C_{14}烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、2－甲基戊基、正辛基、癸基、2－甲基癸基、2,2－二甲基癸基、十一烷基、十二烷基等等。术语“C_1－C_{14}烷基“在其范围内包括术语“C_1－C_4烷基”。典型的C_1－C_4烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

术语“C_1－C_3氯代烷基”和“C_1－C_3氟代烷基”表示被氯或氟原子任何程度取代的从一个原子到全部取代的甲基、乙基、丙基、和异丙基。典型的C_1－C_3氯代烷基包括氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2－氯乙基、2,2－二氯乙基、2,2,2－三氯乙基、1,2－二氯乙基、1,1,2,2－四氯乙基、1,2,2,2－四氯乙基、五氯乙基、3－氯丙基、2－氯丙基、3,3－二氯丙基、2,3－二氯丙基、2,2－二氯丙基、3,3,3－三氯丙基、和2,2,3,3,3－五氯丙基。典型的C_1－C_3氟代烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2－氟乙基、2,2－二氟乙基、2,2,2－三氟乙基、1,2－二氟乙基、1,1,2,2－四氟乙基、1,2,2,2－四氟乙基、五氟乙基、3－氟丙基、2－氟丙基、3,3－二氟丙基、2,3－二氟丙基、2,2－二氟丙基、3,3,3－三氟丙基、和2,2,3,3,3－五氟丙基。

术语“C_5-C_7 环烷基”表示含有五至七个碳原子的环烃基。C_5-C_7 环烷基是环戊基、环己基、和环庚基。

术语“C_1-C_4 烷氧基”表示诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等基团。

术语“可药用的盐”表示生理上适合药用的雷洛昔芬、其酯、或其醚的盐形式。该可药用盐可以作为 与雷洛昔芬、其酯或其醚的酸加成伯、仲、叔、或季铵盐，碱金属盐，或碱土金属盐存在。一般地，酸加成盐通过使酸与式Ⅰ化合物反应制备，其中R、R^1、R^2 和 R^3 如前面所定义。碱金属和碱土金属盐一般由所需金属盐的金属氢氧化物与式Ⅰ化合物反应制备，其中R和R^1 中至少有一个是氢。

通常用于形成这种酸加成盐的酸包括无机酸诸如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、和磷酸，以及有机酸诸如甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸，和类似的无机和有机酸。因此这种可药用的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、铵盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、己酸盐（caprolate）、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、subarate、癸二酸盐、富马酸盐、马尿酸盐、马来酸盐、丁炔－1,4－二酸盐、己炔－1,6－二酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、α－羟基丁酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘－1－磺酸盐、萘－2－磺酸盐、扁桃酸盐、铵盐、镁盐、四

甲基铵盐、钾盐、三甲基铵盐、钠盐、甲基铵盐、钙盐、等盐。

术语“亲水性粘合剂”表示通常用于药物制剂中的粘合剂，诸如聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、蔗糖、右旋糖、玉米糖浆、多糖类（包括阿拉伯胶、黄蓍胶、瓜耳胶、和藻酸盐）、明胶、和纤维素衍生物（包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、和羧甲基纤维素钠）。

术语“表面活性剂”，正如在本文中使用的那样，表示通常用于药物制剂中的离子型和非离子型表面活性剂或湿润剂，诸如乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化（polyglycolyzed）甘油酯、乙酰化的单酸甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、poloxamers、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、甘油二酯或其聚氧乙烯衍生物、sodium docusate、 月桂基硫酸钠、胆酸或其衍生物、卵磷脂类、和磷脂类。

术语“水溶性稀释剂”表示典型地用于药物制剂中的化合物，诸如糖类（包括乳糖、蔗糖、和右旋糖）、多糖类（包括右旋糖酐（dextrates）和麦芽糖糊精）、多元醇（包括甘露糖醇、木糖醇、和山梨糖醇）、和环糊精类。

术语“崩解剂”表示化合物如淀粉类、粘土类、纤维素类、藻酸盐类、树胶类、交联聚合物（如交联聚乙烯吡咯烷酮和交联羧甲基纤维素钠）、淀粉甘醇酸钠、低取代羟丙基纤维素、和大豆多糖类。优选的崩解剂是交联聚合物，更优选的是交联聚乙烯吡咯烷酮。

术语“润滑剂”表示在药物制剂中常常用作润滑剂或glidants的化合物，如滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、胶体二氧化硅、碳酸镁、氧化镁、硅酸钙、微晶纤维素、淀粉类、矿物油、蜡、山萮酸甘油酯、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、硬脂

酰富马酸钠、和氢化植物油类。优选的润滑剂是硬脂酸镁或硬脂酸，更优选的是硬脂酸镁。

由于本发明的所有制剂在水介质中具有增强的溶解性能，因此，可望它们具有更大的生物利用度，某些制剂是优选的。优选的表面活性剂是阴离子型或非离子型表面活性剂。在该类优选的表面活性剂中代表性的表面活性剂包括月桂基硫酸钠、sodium docusate、乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化（polyglycolyzed）甘油酯、乙酰化的单酸甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、poloxamers、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、和甘油二酯或其聚氧乙烯衍生物。优选的水溶性稀释剂是糖或多羟基化合物。当有亲水性粘合剂存在时，优选的粘合剂是蔗糖、右旋糖、玉米糖浆、明胶、纤维素衍生物、或聚乙烯吡咯烷酮。

本发明的某些制剂是更优选的。更优选的表面活性剂是非离子型表面活性剂，诸如乙氧基化蓖麻油、聚乙二醇化（polyglycolyzed）甘油酯、乙酰化的单酸甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、poloxamers、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯衍生物、单酸甘油酯或其乙氧基化衍生物、和甘油二酯或其聚氧乙烯衍生物。更优选的水溶性稀释剂是糖，诸如乳糖、蔗糖、和右旋糖。更优选的亲水性粘合剂是纤维素衍生物或聚乙烯吡咯烷酮。

本发明的某些制剂是最优选的。最优选的表面活性剂是聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、如多乙氧基醚。最优选的水溶性稀释剂是乳糖。如果存在的话，最优选的亲水性粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮。

本发明的可口服给药组合物根据药物化学中公知的方法制备和给药。参见Remington's Pharmaceutical Sciences，第17版（A.

Osol ed.，1985）。例如，本发明的组合物可以利用固体剂型如片剂和胶囊给药。优选将组合物制成片剂。这些片剂通过润湿制粒法、干燥制粒法、或直接压片制备。

本发明的片剂利用常规的压片技术制备。一般的生产方法包括掺合雷洛昔芬、其酯、醚或盐，水溶性稀释剂，和任选的部分崩解剂。然后将该掺合物用亲水性粘合剂和表面活性剂在水和／或有机溶剂，诸如甲醇、乙醇、异丙醇、二氯甲烷、和丙酮中的溶液颗粒化，如果需要的话进行碾磨。将颗粒干燥并粉碎至适当的尺寸。将任何其他成分，如润滑剂（如硬脂酸镁）和另外的崩解剂，加入该颗粒中并混合。然后用常规的压片机如旋转压片机将该混合物压成适当的尺寸和形状。片子可以用本领域公知的技术涂覆薄膜包衣。

本发明的胶囊用常规的胶囊包囊方法制备。一般的生产方法包括掺合雷洛昔芬、其酯、醚或盐，水溶性稀释剂，和任选的部分崩解剂。然后将该掺合物用亲水性粘合剂和表面活性剂在水和／或有机溶剂中的溶液颗粒化，如果需要的话进行碾磨。将颗粒干燥并粉碎至适当的尺寸。将任何其他的成分，如润滑剂（如胶体二氧化硅）加到该颗粒中并混合。然后用常规的胶囊填充机将得到的混合物灌入适当尺寸的硬壳明胶胶囊中。

下列的制剂实施例仅仅是说明本发明，并没有打算在任何方面限制本发明的范围。片剂可以用下列描述的成分和方法制备。

制剂 1

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	200.00
聚乙烯吡咯烷酮	15.75
多乙氧基醚	5.25
无水乳糖	264.62
交联聚乙烯吡咯烷酮	31.50
硬脂酸	5.25
硬脂酸镁	2.63

将雷洛昔芬盐酸盐、乳糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将该颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸、硬脂酸镁、和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。将混合物压成每片重量为525mg的单独的片剂。

制剂 2

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	200.00
聚乙烯吡咯烷酮	15.75
多乙氧基醚	5.75
无水乳糖	132.06
右旋糖	132.06
交联聚乙烯吡咯烷酮	31.50
硬脂酸	5.25
硬脂酸镁	2.63

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、右旋糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的乙醇溶液颗粒化。将该颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸镁、硬脂酸、和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。将混合物压成每片重量为525mg 的单独的片剂。

制剂 3

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	200.00
羟丙基纤维素	16.00
月桂基硫酸钠	10.00
右旋糖	154.00
交联羧甲基纤维素钠	16.00
硬脂酸镁	4.00

将雷洛昔芬盐酸盐、右旋糖、和交联羧甲基纤维素钠的混合物用羟丙基纤维素和月桂基硫酸钠的水溶液颗粒化。将该颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸镁混合。将该混合物压成每片重量为400mg的单独的片剂。

制剂 4

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	30.00
无水乳糖	144.00
经喷雾干燥的含水乳糖	36.00
聚乙烯吡咯烷酮	12.00
多乙氧基醚	2.40
交联聚乙烯吡咯烷酮	14.40
硬脂酸镁	1.20

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、经喷雾干燥的含水乳糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当尺寸，并与硬脂酸镁和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。将混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 5

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	30.00
无水乳糖	160.00
羟丙基纤维素	11.00
poloxamer	7.00
交联羧甲基纤维素钠	23.00
硬脂酸	7.00
硬脂酸镁	2.00

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、和交联羧甲基纤维素钠的混合物

用poloxamer 和羟丙基纤维素的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸和硬脂酸镁混合。然后将该混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 6

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	30.00
乳糖	89.00
右旋糖	89.00
羟丙基甲基纤维素	10.00
月桂基硫酸钠	5.00
交联聚乙烯吡咯烷酮	12.00
硬脂酸	5.00

将雷洛昔芬盐酸盐、乳糖、右旋糖、和交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用羟丙基甲基纤维素和月桂基硫酸钠的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸混合。然后将混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 7

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	60.00
无水乳糖	156.00
聚乙烯吡咯烷酮	7.20
多乙氧基醚	7.20
交联聚乙烯吡咯烷酮	7.20
硬脂酸镁	2.40

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、和交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸镁混合。然后将混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 8

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	60.00
无水乳糖	120.00
经喷雾干燥的含水乳糖	30.00
聚乙烯吡咯烷酮	12.00
多乙氧基醚	2.40
交联聚乙烯吡咯烷酮	14.40
硬脂酸镁	1.20

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、经喷雾干燥的含水乳糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当尺寸，并与硬脂酸镁和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。然后将该混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 9

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	60.00
甘露糖醇	77.00
右旋糖	73.00
羟丙基甲基纤维素	7.00
多乙氧基醚	4.00
淀粉甘醇酸钠	14.00
硬脂酸	4.00
硬脂酸镁	1.00

将雷洛昔芬盐酸盐、甘露糖醇、右旋糖、和淀粉甘醇酸钠的混合物用多乙氧基醚和羟丙基甲基纤维素的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸和硬脂酸镁混合。然后将混合物压成每片重量为240mg 的单独的片剂。

制剂 1 0

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	150.00
无水乳糖	41.00
经喷雾干燥的含水乳糖	10.25
聚乙烯吡咯烷酮	11.50
多乙氧基醚	2.30
交联聚乙烯吡咯烷酮	13.80
硬脂酸镁	1.15

将雷洛昔芬盐酸盐、无水乳糖、经喷雾干燥的含水乳糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与硬脂酸镁和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。然后将该混合物压成每片重量为230mg 的单独的片剂。

制剂 1 1

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	150.00
经喷雾干燥的含水乳糖	56.00
聚乙烯吡咯烷酮	7.00
多乙氧基醚	1.20
交联聚乙烯吡咯烷酮	13.80
硬脂酸镁	2.00

将雷洛昔芬盐酸盐、经喷雾干燥的含水乳糖、和部分交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用聚乙烯吡咯烷酮和多乙氧基醚的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸并与硬脂酸镁和剩余的交联聚乙烯吡咯烷酮混合。然后将该混合物压成每片重量为230mg 的单独的片剂。

制剂 1 2

组分	重量（mg／片）
雷洛昔芬盐酸盐	150.00
无水乳糖	52.40
多乙氧基醚	4.60
聚乙烯吡咯烷酮	11.50
聚乙二醇 8000	11.50

将雷洛昔芬盐酸盐和无水乳糖的混合物用多乙氧基醚和聚乙烯吡咯烷酮的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与聚乙二醇8000混合。然后将该混合物压成每片重量为230mg 的单独的片剂。

胶囊可以用下列描述的组分和方法制备：

制剂 1 3

组分	重量（mg／胶囊）
雷洛昔芬盐酸盐	30.00
经喷雾干燥的含水乳糖	178.30
月桂基硫酸钠	4.60
交联聚乙烯吡咯烷酮	9.20
羟丙基甲基纤维素	6.90
胶体二氧化硅	1.00

将雷洛昔芬盐酸盐、经喷雾干燥的含水乳糖、和交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用月桂基硫酸钠和羟丙基甲基纤维素的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与胶体二氧化硅混合。然后将该混合物用常规的胶囊包囊设备填充入 3 号硬壳明胶胶囊中，制成每个胶囊含有230mg 该最终混合物的胶囊。

制剂 1 4

组分	重量（mg／胶囊）
雷洛昔芬盐酸盐	60.00
经喷雾干燥的含水乳糖	148.30
月桂基硫酸钠	4.60
交联聚乙烯吡咯烷酮	9.20
羟丙基甲基纤维素	6.90
胶体二氧化硅	1.00

将雷洛昔芬盐酸盐、经喷雾干燥的含水乳糖、和交联聚乙烯吡咯烷酮的混合物用月桂基硫酸钠和羟丙基甲基纤维素的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与胶体二氧化硅混合。然后将该混合物用常规的胶囊包囊设备填充入 3 号硬壳明胶胶囊中，制成每个胶囊含230mg 该最终混合物的胶囊。

制剂 1 5

组分	重量（mg／胶囊）
雷洛昔芬盐酸盐	150.00
经喷雾干燥的含水乳糖	58.30
月桂基硫酸钠	4.60
交联聚乙烯吡咯烷酮	9.20
羟丙基甲基纤维素	6.90
胶体二氧化硅	1.00

将雷洛昔芬盐酸盐、经喷雾干燥的含水乳糖、和交联聚乙烯吡咯

烷酮的混合物用月桂基硫酸钠和羟丙基甲基纤维素的水溶液颗粒化。将颗粒干燥，粉碎至适当的尺寸，并与胶体二氧化硅混合。然后将该混合物用常规的胶囊包囊设备填充入3号硬壳明胶胶囊中，制成每个胶囊含230mg 该最终混合物的胶囊。