



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102038658 A

(43) 申请公布日 2011.05.04

(21) 申请号 200910213181.5

(22) 申请日 2009.10.20

(71) 申请人 江苏联环药业股份有限公司

地址 225009 江苏省扬州市广陵区文峰路
21 号江苏联环药业股份有限公司

(72) 发明人 贺曾佑

(74) 专利代理机构 北京连和连知识产权代理有限公司 11278

代理人 贺小明

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 47/40 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

一种高溶出度的爱普列特片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种高溶出度的爱普列特片,其包含组分:爱普列特、乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基 β -环糊精和硬脂酸镁,组分按重量份为:爱普列特 4.8 份、乳糖 33.5 份、淀粉 31.9 份、微晶纤维素 0.48 份、羧甲基纤维素钠 0.5 份、羟丙基 β -环糊精 28.8 份、硬脂酸镁 0.02 份。本发明还提供上述高溶出度的爱普列特片的制备方法。本发明所述的爱普列特片的溶出度明显提高。

1. 一种高溶出度的爱普列特片,其特征在于,包含组分:爱普列特、羟丙基 β -环糊精和药用辅料。

2. 根据权利要求1所述的高溶出度的爱普列特片,其特征在于,所述药用辅料包括乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁。

3. 根据权利要求2所述的高溶出度的爱普列特片,其特征在于,各组分按重量份为:爱普列特4.8份、乳糖33.5-47.9份、淀粉31.9-46.3份、微晶纤维素0.48份、羧甲基纤维素钠0.5份、羟丙基 β -环糊精14.4-28.8份、硬脂酸镁0.02份。

4. 根据权利要求3所述的高溶出度的爱普列特片,其特征在于,爱普列特与羟丙基 β -环糊精形成爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物。

5. 一种爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其特征在于,包含以下步骤:将羟丙基 β -环糊精溶解于水中,制得羟丙基 β -环糊精水溶液,将爱普列特溶于乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液,并将该爱普列特乙醇溶液加入上述羟丙基 β -环糊精水溶液中得混合液,研磨所得混合液,浓缩、真空干燥,得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物。

6. 根据权利要求5所述的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其特征在于,所述羟丙基 β -环糊精水溶液通过将羟丙基 β -环糊精溶解于2-8倍量的水中得到。

7. 根据权利要求5或6所述的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其特征在于,所述羟丙基 β -环糊精水溶液的温度为25-75℃。

8. 根据权利要求7所述的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其特征在于,所述羟丙基 β -环糊精水溶液的温度为50℃。

9. 根据权利要求8所述的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其特征在于,所述爱普列特乙醇溶液通过将爱普列特溶于3-10倍量的95%乙醇溶液中得到。

10. 权利要求1所述的高溶出度的爱普列特片的制备方法,其特征在于,包含以下步骤:

a. 将羟丙基 β -环糊精溶解于水中,制得羟丙基 β -环糊精水溶液,将爱普列特溶于乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液,并将该爱普列特乙醇溶液加入上述羟丙基 β -环糊精水溶液中得混合液,研磨所得混合液,浓缩、真空干燥,制得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物;

b. 将步骤a制得的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物与药用辅料混合,过筛,制粒、压片制得所述高溶出度爱普列特片。

一种高溶出度的爱普列特片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种治疗良性前列腺增生的药物及制备方法,更具体地说涉及一种高溶出度的爱普列特片及制备方法。

背景技术

[0002] 良性前列腺增生是常见于中老年男性的疾病,主要临床症状有尿频、尿急、尿痛、排尿不尽,可继发感染,引起结石,进而使肾功能受损。其发病率随年龄的增加而升高,由于生活水平不断提高,医疗卫生事业迅速发展,人类平均寿命逐年增长,故该病发病人数日趋增多。良性前列腺增生病因学研究标明,前列腺增生与体内性激素代谢失衡有关,双氢睾酮在组织中的积聚是良性前列腺增生的重要致病因素,因双氢睾酮是前列腺雄激素的活性形式,它能促进前列腺分化、生长,形成增生变化,而前列腺内的睾酮在 5α 还原酶的作用下,可转化为双氢睾酮,双氢睾酮与前列腺细胞内雄激素受体结合,促使前列腺增生。

[0003] 对大多数良性前列腺增生患者来说,服用药物是最为安全有效的治疗方法,爱普列特,又称依立雄胺,化学名 17β (N-叔丁基-氨基-甲酰基) 雄甾-3,5 二烯-3-羧酸,是一种新型 5α 还原酶抑制剂,它通过与甾体 5α 还原酶和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸形成三元复合物,抑制睾酮向双氢睾酮的转化,从而降低前列腺内双氢睾酮的含量,导致增生的前列腺萎缩。临床应用显示,爱普列特在改善排尿症状、增加尿流率、减少残余尿量和缩小前列腺体积等方面具有较好的疗效,不良反应发生率低,是一种理想的良性前列腺增生治疗药物。

[0004] 目前爱普列特在临床使用的是其片剂,每片含爱普列特 5mg, 日服 2 次,每次 1 片。爱普列特是强疏水物质,不溶于水 (1g 爱普列特在 10000ml 水中不溶),按常法制成的爱普列特片,在接近人体胃液的介质中,即在以 9ml 盐酸用水稀释至 1000ml 的介质中,其溶出度 70% 左右。众所周知,溶出度是片剂的一项重要质量指标,它和药物的生物利用度密切相关,如能制备一种高溶出度的爱普列特片,对提高它的生物利用度,更好发挥药物疗效将具有重要意义。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种高溶出度的爱普列特片,其包含组分:爱普列特、羟丙基 β -环糊精和药用辅料。

[0006] 其中所述药用辅料包括乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁

[0007] 本发明所述的高溶出度爱普列特片,其组分按重量份为:爱普列特 4.8 份、乳糖 33.5-47.9 份、淀粉 31.9-46.3 份、微晶纤维素 0.48 份、羧甲基纤维素钠 0.5 份、羟丙基 β -环糊精 14.4-28.8 份、硬脂酸镁 0.02 份。

[0008] 本发明的优选实施例中,组分按重量份为:爱普列特 4.8 份、乳糖 33.5 份、淀粉 31.9 份、微晶纤维素 0.48 份、羧甲基纤维素钠 0.5 份、羟丙基 β -环糊精 28.8 份、硬脂酸镁 0.02 份。

[0009] 本发明还提供一种爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物的制备方法,其主要包含步骤:将羟丙基 β -环糊精溶解于水中,制得羟丙基 β -环糊精水溶液,将爱普列特溶于乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液,并将该爱普列特乙醇溶液加入上述羟丙基 β -环糊精水溶液中得混合液,研磨所得混合液,浓缩、真空干燥,得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物。

[0010] 其中,上述方法中的羟丙基 β -环糊精水溶液可以将羟丙基 β -环糊精溶解于2-8倍量的水中制得。优选为将羟丙基 β -环糊精溶解于5倍量的水中,制得羟丙基 β -环糊精水溶液。

[0011] 上述制得的羟丙基 β -环糊精水溶液的温度为25-75℃,优选为50℃。

[0012] 其中,上述方法中可以将爱普列特溶于3-10倍量的95%乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液。优选将爱普列特溶于6倍量的95%乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液。

[0013] 上述方法所述的研磨时间为30-70分钟,优选为50分钟。

[0014] 本发明还提供上述的高溶出度的爱普列特片的制备方法,其主要包含步骤:

[0015] a. 将羟丙基 β -环糊精溶解于水中,制得羟丙基 β -环糊精水溶液,将爱普列特溶于乙醇溶液中,制得爱普列特乙醇溶液,并将该爱普列特乙醇溶液加入上述羟丙基 β -环糊精水溶液中得混合液,研磨所得混合液,浓缩、真空干燥,制得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物;

[0016] b. 将步骤a制得的爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物与乳药用辅料混合,过筛,制粒、压片制得所述高溶出度爱普列特片。

[0017] 本发明所述的制备方法中,爱普列特为主药,乳糖为稀释剂,淀粉为稀释剂、崩解剂,微晶纤维素为粘合剂,羧甲基纤维素钠为崩解剂,硬脂酸镁为润滑剂,羟丙基 β -环糊精为助溶剂、稳定剂,是改善爱普列特片溶出度的重要成份。将上述物料过筛混匀,湿法制粒,干燥,压片,在上述制备方法中加入羟丙基 β -环糊精,使爱普列特片的30分钟的溶出度从68.2-72.6%,平均70.4%,提高到78.8-82.5%,平均80.6%。

[0018] 本发明的优选实施例中,将爱普列特和羟丙基 β -环糊精分别溶于95%乙醇和水,然后将爱普列特溶液逐渐加入搅拌中的羟丙基 β -环糊精溶液,加毕继续搅拌,胶体磨研磨,减压浓缩,真空干燥,粉碎,得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物,再将爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物和配方中其它物料过筛混匀,湿法制粒,干燥,压片。按羟丙基 β -环糊精配比14.4%制得的爱普列特片,30分钟的溶出度88.1-91.3%,平均89.9%;按羟丙基 β -环糊精配比28.8%制得的爱普列特片,30分钟的溶出度94.4-98.3%,平均96.2%。此样品进行稳定性加速试验6个月,溶出度无变化。

[0019] 为让本发明的上述和其它目的、特征和优点能更明显易懂,下文特举较佳实施例,作详细说明如下。

具体实施方式

[0020] 国家药品标准中,爱普列特片溶出度测定的溶出溶出介质为0.001mol/LNaOH,本发明采用接近人体胃液的介质,即以盐酸(9→1000)为溶出介质,于10、20、30分钟分别测定。

[0021] 具体方法如下:取样品6片,以盐酸(9→1000)800ml为溶出介质,转速每分钟100转,照中国药典2005年版二部附录XC第一法操作,经10、20、30分钟时,分别取溶液

10ml, 过滤, 并及时在操作容器中补充相同溶剂 10ml, 取续滤液, 以紫外 - 可见分光光度法, 在 267nm 波长处测定吸收度; 另精密称定爱普列特对照品约 30mg, 置 100ml 量瓶中, 加乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 2ml, 置 100ml 量瓶中, 用溶出介质稀释至刻度, 摇匀, 同法测定, 计算每片的溶出量。

[0022] 实施例 1

[0023] 处方 (按重量份):

[0024]

爱普列特	4.8 份
乳糖	47.9 份
淀粉	46.3 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0025] 制法:

[0026] 按处方配比取乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠与爱普列特按等量递增法, 混合, 过 120 目筛, 使混匀, 加纯化水制成软材, 20 目筛制粒, 干燥, 加硬脂酸镁, 过 16 目筛整粒, 压片。溶出度测定结果如下:

[0027]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	32. 4	46. 8	70. 6	70. 6
2	28. 9	47. 7	72. 6	72. 6
3	31. 7	42. 8	68. 9	68. 9
4	32. 1	46. 8	69. 8	69. 8
5	26. 4	48. 9	72. 1	72. 1
6	31. 0	43. 4	68. 2	68. 2
平 均	30. 4	46. 0	70. 4	70. 4

[0028]

[0029] 实施例 2

[0030] 处方 (按重量份):

[0031]

爱普列特	4.8 份
乳糖	47.9 份
淀粉	31.9 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
羟丙基 β -环糊精	14.4 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0032] 制法：

[0033] 按处方配比取乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基 β -环糊精与爱普列特按等量递增法，混合，过 120 目筛，使混匀，加纯化水制成软材，20 目筛制粒，干燥，加硬脂酸镁，过 16 目筛整粒，压片。测定数据如下：

[0034]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	35. 2	58. 2	80. 3	80. 3
2	42. 1	56. 3	80. 6	80. 6
3	40. 1	54. 4	81. 2	81. 2
4	32. 8	49. 7	78. 8	78. 8
5	33. 2	50. 1	79. 9	79. 9
6	38. 3	59. 1	82. 5	82. 5
平 均	37. 0	54. 6	80. 6	80. 6

[0035] 实施例 3

[0036] 处方（按重量份）：

[0037]

爱普列特	4.8 份
乳糖	47.9 份
淀粉	31.9 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
羟丙基 β -环糊精	14.4 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0038] 制法：

[0039] 按处方配比,取羟丙基 β -环糊精溶于 5 倍量水中,加热至 50℃,另取爱普列特溶于 6 倍量 95%乙醇中,将爱普列特乙醇溶液逐渐加入搅拌中的羟丙基 β -环糊精水溶液,加毕,胶体磨研磨 50 分钟,减压浓缩至近干,真空干燥,粉碎,得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物,将此包合物与乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠按处方配比混合,过 120 目筛,使混匀,加纯化水制成软材,20 目筛制粒,干燥,加硬脂酸镁,过 16 目筛整粒,压片。溶出度测定结果如下:

[0040]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	39. 3	65. 1	88. 1	88. 1
2	44. 1	68. 2	90. 5	90. 5
3	46. 2	59. 4	89. 2	89. 2
4	45. 9	70. 1	91. 0	91. 0
5	40. 2	72. 3	91. 3	91. 3
6	40. 1	71. 1	89. 4	89. 4
平 均	42. 6	67. 7	89. 9	89. 9

[0041] 实施例 4

[0042] 处方(按重量份):

[0043]

爱普列特	4.8 份
乳糖	47.9 份
淀粉	31.9 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
羟丙基 β -环糊精	14.4 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0044] 制法:

[0045] 按处方配比,取羟丙基 β -环糊精溶于 2 倍量水中,加热至 75℃,另取爱普列特溶于 3 倍量 95%乙醇中,将爱普列特乙醇溶液逐渐加入搅拌中的羟丙基 β -环糊精水溶液,加毕,胶体磨研磨 30 分钟,减压浓缩至近干,真空干燥,粉碎,得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物,将此包合物与乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠按处方配比混合,过 120 目筛,使混匀,加纯化水制成软材,20 目筛制粒,干燥,加硬脂酸镁,过 16 目筛整粒,压片。溶出度测定结果如下:

[0046]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	39.1	60.3	82.4	82.4
2	38.4	61.5	83.6	83.6
3	38.6	59.4	85.2	85.2
4	40.3	60.0	84.9	84.9
5	41.2	61.0	84.0	84.0
6	40.6	59.5	83.8	83.8
平 均	39.7	60.3	84.2	84.2

[0047] 实施例 5

[0048] 处方（按重量份）：

[0049]

爱普列特	4.8 份
乳糖	33.5 份
淀粉	31.9 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
羟丙基 β -环糊精	28.8 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0050] 制法：

[0051] 按处方配比，取羟丙基 β -环糊精溶于 5 倍量水中，加热至 50℃，另取爱普列特溶于 6 倍量 95%乙醇中，将爱普列特乙醇溶液逐渐加入搅拌中的羟丙基 β -环糊精水溶液，加毕，胶体磨研磨 50 分钟，减压浓缩至近干，真空干燥，粉碎，得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物，将此包合物与乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠按处方配比混合过 120 目筛，使混匀，加纯化水制成软材，20 目筛制粒，干燥，加硬脂酸镁，过 16 目筛整粒，压片。溶出度测定结果如下：

[0052]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	50.1	75.2	98.2	98.2
2	49.2	74.3	94.4	94.4
3	46. 2	80.2	96.1	96.1
4	48. 8	76. 1	98.3	98.3
5	47.1	78.1	94.6	94.6
6	45.9	76.3	95.4	95.4
平 均	47.9	76.7	96.2	96.2

[0053] 实施例 6

[0054] 处方（按重量份）：

[0055]

爱普列特	4.8 份
乳糖	33.5 份
淀粉	31.9 份
微晶纤维素	0.48 份
羧甲基纤维素钠	0.5 份
羟丙基 β -环糊精	28.8 份
硬脂酸镁	0.02 份

[0056] 制法：

[0057] 按处方配比，取羟丙基 β -环糊精溶于 8 倍量水中，加热至 25℃，另取爱普列特溶于 10 倍量 95% 乙醇中，将爱普列特乙醇溶液逐渐加入搅拌中的羟丙基 β -环糊精水溶液，加毕，胶体磨研磨 70 分钟，减压浓缩至近干，真空干燥，粉碎，得爱普列特羟丙基 β -环糊精包合物，将此包合物与乳糖、淀粉、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠按处方配比混合过 120 目筛，使混匀，加纯化水制成软材，20 目筛制粒，干燥，加硬脂酸镁，过 16 目筛整粒，压片。溶出度测定结果如下：

[0058]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	44.8	72.5	90.9	90.9
2	45.1	74.0	91.9	91.9
3	42.6	73.0	92.8	92.8
4	43.8	70.8	93.1	93.1
5	44.7	71.9	92.9	92.9
6	45.1	72.6	90.5	90.5
平 均	44.4	72.8	92.0	92.0

[0059] 实施例 7

[0060] 稳定性加速试验

[0061] 目的 考察按实施例 5 制得的爱普列特片的溶出度的稳定性。

[0062] 样品 实施例 5 制得的爱普列特片，铝-铝泡罩包装。

[0063] 试验条件 温度 40℃ \pm 2℃，相对湿度 75% \pm 5%，放置 6 个月。

[0064] 测定方法 在试验期间第 1 个月、3 个月、6 个月末分别取样，按本发明内容中所述溶出度测定方法进行测定。

[0065] 结果 试验样品经 6 个月加速试验，其溶出度无明显变化。测定结果如下：

[0066]

片 号	溶 出 速 率 (%)			溶出度 (%)
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	30 分钟
1	47. 1	74. 1	94. 1	94. 1
2	49. 0	74. 8	98. 3	98. 3
3	45. 2	75. 9	95. 8	95. 8
4	48. 9	80. 4	98. 4	98. 4
5	45. 2	77. 3	94. 0	94. 0
6	46. 1	75. 5	96. 1	96. 1

[0067] 虽然本发明已以较佳实施例披露如上,然其并非用以限定本发明,任何所属技术领域的技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,当可作些许的更动与改进,因此本发明的保护范围当视权利要求所界定者为准。