



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102107007 A

(43) 申请公布日 2011.06.29

(21) 申请号 201110030660.0

(22) 申请日 2011.01.28

(71) 申请人 广州朗圣药业有限公司

地址 510530 广东省广州市高新技术产业开发区科学城金峰园路3号

(72) 发明人 杨伟 谢恒 杨舒隽 杨丽雯

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006.01)

A61K 9/22(2006.01)

A61K 9/52(2006.01)

A61K 31/573(2006.01)

A61K 31/575(2006.01)

A61K 31/567(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 15/06(2006.01)

A61P 15/18(2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 1 页

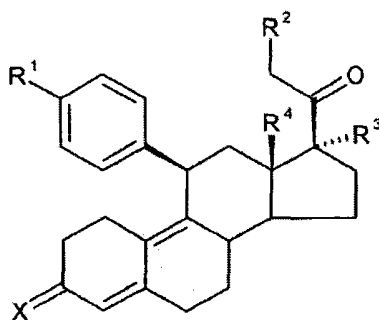
### (54) 发明名称

甾体类抗孕激素组合物及其制备方法

### (57) 摘要

本发明提供了一种甾体类抗孕激素药物组合物,其包含速释微丸和缓释黏附微丸,其中速释微丸中包含抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。本发明所提供的抗孕激素药物组合可以提高甾体抗孕激素药物的吸收,提高生物利用度及疗效。

1. 一种抗孕激素药物组合物,其包含速释微丸和缓释黏附微丸。
2. 如权利要求 1 所述的抗孕激素药物组合物,其包括重量比为 0.29-2.21 : 1 的速释微丸和缓释黏附微丸两部分,其中速释微丸中包含抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。
3. 如权利要求 2 所述的抗孕激素药物组合物,其中速释微丸中包含重量比为 4-50 : 0-67 : 0-33 : 4-90 : 0.5-5 的抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含重量比为 70-95 : 4-16 : 1-10 : 0-5 : 0-5 所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。
4. 如权利要求 3 所述的抗孕激素药物组合物,其中速释微丸中包含重量比为 10-30 : 10-40 : 5-10 : 10-50 : 0.5-2 的抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含重量比为 80-90 : 6-12 : 4-8 : 0-2 : 0-2 所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。
5. 如权利要求 2 所述的抗孕激素药物组合物,其中速释微丸中包含重量比为 20-25 : 25-30 : 5-10 : 35-40 : 0.5-2 的抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含重量比为 80-90 : 6-12 : 4-8 : 0 : 0 所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。
6. 如权利要求 4 所述的抗孕激素药物组合物,其中抗孕激素具有以下结构通式。



其中

- $R^1$  是选自  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NC}_4\text{H}^8$ ,  $-\text{NC}_5\text{H}_{10}$  或  $-\text{NC}_4\text{H}_8\text{O}$ ;
- $R^2$  选自氢, 卤素, 烷基, 酰基, 羟基, 烷氧基, 酰氧基, 烷基碳酸酯基, 环戊丙酰基氧基, S-烷基, SCN, S-酰基或  $\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ , 其中  $\text{R}^6$  选自烷基、烷氧基酯或烷氧基;
- $\text{R}^3$  选自烷基-烷氧基或酰氧基; $\text{R}^4$  选自氢和烷基;
- X 选自  $=\text{O}$  或  $=\text{N}-\text{OR}^5$ , 其中  $\text{R}^5$  选自氢或烷基。
7. 如权利要求 5 所述的抗孕激素药物组合物,其中抗孕激素为米非司酮。
  8. 如权利要求 5 所述的抗孕激素药物组合物,其中抗孕激素为赛米司酮。
  9. 如权利要求 5 所述的抗孕激素药物组合物,其中抗孕激素为 CDB-2914。
  10. 如权利要求 5 所述的抗孕激素药物组合物,其中抗孕激素为 CDB-4124。
  11. 如权利要求 5-9 任一项所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于速释微丸中所述的分散剂选自:CELUCIRE 35/10、37/02、44/14、50/13、WL2514CS、LABRASOL、PEG8000、PEG6000、PEG4000、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、氢化植物蓖麻油一种或多种,更优选的是 PEG8000、PEG6000、PEG4000。
  12. 如权利要求 6 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于速释微丸中所述的崩解剂

选自羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种,更优选的是羧甲基淀粉钠和 / 或交联羧甲基纤维素钠。

13. 如权利要求 7 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于速释微丸中所述的填充剂选自微晶纤维素、乳糖、淀粉、糖粉、糊精中的一种或两种以上混合,更优选的是微晶纤维素。

14. 如权利要求 8 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于速释微丸中所述的粘合剂选自低粘度羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等纤维素衍生物、聚乙烯吡咯烷酮的一种或两种以上混合。

15. 如权利要求 9 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于缓释黏附微丸中所述的缓释剂选自聚丙烯酸树脂、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 (HPMCP) 中的一种或多种,优选聚丙烯酸树脂。

16. 如权利要求 10 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于缓释黏附微丸中所述的致孔剂选自乳糖、糖粉、PEG 等水溶性辅料的一种或多种;优选糖粉。

17. 如权利要求 11 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于缓释黏附微丸中所述的发泡剂选自碳酸盐,包含但不限于碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙中的一种或多种;优选碳酸钠。

18. 如权利要求 12 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于缓释黏附微丸中所述的黏附剂选自羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素,卡波姆、聚维酮、聚丙烯酸树脂、明胶、黄原胶、羧甲基纤维素钠中的一种或多种,优选羟丙基甲基纤维素和 / 或卡波姆。

19. 如权利要求 13 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于速释微丸和缓释黏附微丸的丸的直径为 0.2mm ~ 2mm。

20. 如权利要求 14 所述的抗孕激素药物组合物,其特征在于该药物组合物中单独存在的速释微丸与缓释黏附微丸中存在的速释微丸的重量比为 3 : 7-7 : 3。

21. 如权利要求 1-20 任意一项权利要求所述的抗孕激素药物组合物,其为胶囊或片剂。

22. 一种如权利要求 1-21 任意一项权利要求所述的抗孕激素药物组合物的制备方法,其包括速释微丸的制备和缓释黏附微丸的制备,其中速释微丸的制备,方法一:将抗孕激素、崩解剂加入到加热融化的分散剂中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与填充剂、粘合剂混合,再加入水或有机溶剂如乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;方法二:将抗孕激素加入到加热融化的分散剂中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与崩解剂、填充剂、粘合剂混合,再加入水或有机溶剂如乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;方法三:将抗孕激素加入到分散在水或有机溶剂如乙醇的分散剂中,混合均匀后,喷雾干燥制粒,将干燥颗粒与填充剂、崩解剂、粘合剂混合,再加入水或乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;其中所述的缓释黏附微丸制备:

- 1) 取缓释剂、发泡剂、致孔剂溶于水或有机溶剂如乙醇中制备缓释包衣液,
- 2) 取黏附剂分散于有机溶剂如乙醇中后加水制备黏附包衣液,
- 3) 取速释微丸作为丸芯,在丸芯外层包缓释包衣液干燥即得缓释微丸,
- 4) 在缓释微丸外层再包黏附包衣液,干燥即得缓释黏附微丸,

将速释微丸与缓释黏附微丸按比例混合即得本发明所述的抗孕激素药物组合物。

23. 如权利要求 21 所述的抗孕激素药物组合物的制备方法,将速释微丸与缓释黏附微丸按重量比例混合装入胶囊壳即得胶囊剂。

24. 如权利要求 21 所述的抗孕激素药物组合物的制备方法,将一定重量比的速释微丸与缓释黏附微丸与润滑剂、填充剂、崩解剂混合在一起,压片即得片剂。

## 甾体类抗孕激素组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本品发明涉及一种甾体抗孕激素药物组合物及包含该组合物的制剂,该组合物及药物制剂包含速释微丸和缓释黏附微丸。本发明的抗孕激素药物制剂能使抗孕激素在胃内充分吸收,提高了生物利用度,降低了不良反应。

### 背景技术

[0002] 抗孕激素能与孕酮受体结合,具有终止早孕、抗着床、诱导月经及促进宫颈成熟等作用。目前已经成功开发并上市的有米非司酮、醋酸优利普司酮(CDB-2914),另外赛米司酮(cymipristone)、CDB-4124 等仍在研究中。米非司酮和醋酸优利普司酮均可以作为紧急避孕使用,使广大妇女受益。赛米司酮目前正在开发与米索前列醇联合用于流产,使妇女免受人工流产之苦。

[0003] 其中,米非司酮上市已经有 20 余年,临床研究也相当多。研究发现,米非司酮的个体差异很大,如采用米非司酮制剂制备的样品进行人体生物利用度研究,AUC 标准偏差值大于 30%。AUC 个体差异的巨大,也导致了临床结果的显著差异。

[0004] 临床试验表明米非司酮口服生物利用度约为 70%,约有 30% 的药物没有被吸收,本发明人通过大量研究发现,主要有以下 2 个原因:1) 米非司酮的溶解度在  $\text{pH} < 3$  时有较高的溶解度,但是当  $\text{pH}$  增加至 3 时显著降低,特别是 4 以上时基本不溶解。米非司酮口服后,有部分药物尚未胃解离就被快速排空到肠道,由于肠道的  $\text{pH}$  值较高 ( $> 4$ ),进入肠道的米非司酮不能溶解,因而不能被人体吸收。2) 部分米非司酮在胃内完全溶解,因快速排空部分尚未吸收的米非司酮直接排空到肠道,由于肠道  $\text{pH}$  值显著升高,导致溶解的米非司酮在进入肠道后再次析出,因而不能被人体吸收。

[0005] CDB-2914、赛米司酮、CDB-4124 等甾体抗孕激素也存在同样的问题。为了解决抗孕激素溶解和吸收对  $\text{pH}$  的依赖性,生物利用度低的问题,目前国内学者提供了以下解决方案:

[0006] CN 1311000A 公开了一种米非司酮胶丸及其制备方法,其特征在于米非司酮以溶液形式存在于药物制剂中,当药物进入胃部释放时,胶丸溶解后,米非司酮迅速释放。但是胃部有限的吸收能力无法在短时间内将溶解的米非司酮吸收完全,未吸收部分进入肠道后因溶解度低会再次析出而无法吸收,生物利用度提高不多。

[0007] CN1846703A 公开了一种米非司酮阴道给药制剂和制备方法,其特点在于米非司酮经阴道吸收,可以避免肝脏的首过效应,提高药物的生物利用度。但其也存在用药不方便和个体间阴道吸收的缺点。

[0008] 临床研究还显示,米非司酮阴道给药的生物利用度明显低于口服给药的生物利用度。(Pharmacokinetics of Mifepristone following intragastric or Vaginal Administration in Rats by High Performance Liquid Chromatography)。

[0009] CN200780048031.2 公开了一种抗孕激素的方法和制剂,其特点在于将抗孕激素的非水溶液细致地喷洒到载体基质上来制备。该发明的目的在于提高抗孕激素的生物利用

率,但是从说明书中找不到任何关于提高生物利用度的数据,因此无法判断是否实现了此目的。

[0010] 尚未找到其它关于提高米非司酮、CDB-2914、赛米司酮和 CDB-4124 等其它抗孕激素的提高生物利用度的方案。

[0011] 上述所有的专利均在围绕同一个主体在开展研究,即提高药物的溶出度,从而提高药物的吸收,提高生物利用度。然而,上述专利均没有意识到抗孕激素溶解度对 pH 依赖性的问题,不能解决抗孕激素因胃排空进入肠道后因溶解度降低而重新析出的问题,因此生物利用度并没有显著提高。

## 发明内容

[0012] 本发明目的是为了解决现有技术中存在的抗孕激素由于溶解及吸收对 pH 的依赖性,导致生物利用度低的问题,提供了一种新的抗孕激素药物组合物,该药物组合物包括速释微丸和缓释黏附微丸两部分。人体服用后,仅速释微丸在胃中快速释放,立即达到起效浓度,而缓释黏附微丸黏附在胃内缓慢释放,增加抗孕激素在胃部的滞留时间,使大部分抗孕激素在胃部完全释放及吸收。同时本发明提供的抗孕激素组合物,还大大提高了抗孕激素在较高 pH 值 (3-5) 的溶解度,因此即使有部分分子状态的抗孕激素进入肠道,也不会因溶解度降低而再次析出,从而使抗孕激素充分吸收,提高生物利用度及降低不良反应。

[0013] 因此,本发明目的之一是提供一种抗孕激素药物组合物,其包括速释微丸和缓释黏附微丸两部分,其中两者的重量比优选为 0.29-2.21 : 1,其中速释微丸中包含抗孕激素、分散剂、

[0014] 崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。

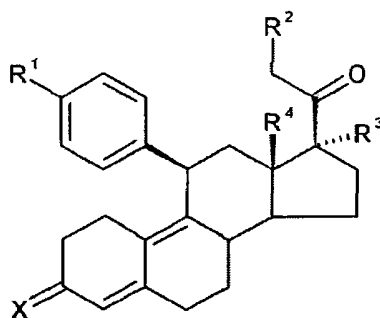
[0015] 优选,本发明提供的一种抗孕激素药物组合物,其包括重量比为 0.29-2.21 : 1 的速释微丸和缓释黏附微丸两部分,其中速释微丸中包含重量比为 4-50 : 0-67 : 0-33 : 4-90 : 0.5-5 的抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;缓释黏附微丸中包含重量比为 70-95 : 4-16 : 1-10 : 0-5 : 0-5 所述的速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂。

[0016] 上述本发明提供的抗孕激素药物组合物中,速释微丸中包含重量比为 4-50 : 0-67 : 0-33 : 4-90 : 0.5-5 的抗孕激素、分散剂、崩解剂、填充剂和粘合剂;更为优选的重量比为 10-30 : 10-40 : 5-10 : 10-50 : 0.5-2,最优选的重量比为 20-25 : 25-30 : 5-10 : 35-40 : 0.5-2 : 。

[0017] 上述本发明提供的抗孕激素药物组合物中,缓释黏附微丸中包含重量比为 70-95 : 4-16 : 1-10 : 0-2 : 0-2 所述速释微丸、缓释剂、黏附剂、发泡剂和致孔剂,更为优选的重量比为 80-90 : 6-12 : 4-8 : 0-2 : 0-2,最优选的重量比为 80-90 : 6-12 : 4-8 : 0 : 0。

[0018] 本发明中适用的抗孕激素优选为具有下列结构通式的化合物:

[0019]



[0020] 其中

[0021]  $R^1$  是选自下列的基团： $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NC_4H_9$ ,  $-NC_5H_{10}$  或  $-NC_6H_{13}$ ；

[0022]  $R^2$  选自氢, 卤素, 烷基, 酰基, 羟基, 烷氧基, 酰氧基, 烷基碳酸酯基, 环戊丙酰基氧基, S-烷基, SCN, S-酰基或  $OC(O)R^6$ , 其中  $R^6$  是选自烷基、烷氧基酯或烷氧基；

[0023]  $R^3$  选自烷基-烷氧基或酰氧基； $R^4$  选自氢或烷基；

[0024] X 选自  $=O$  和  $=N-OR^5$ , 其中  $R^5$  选自氢或烷基。

[0025] 适于本发明最优的抗孕激素为米非司酮、赛米司酮、CDB-2914、CDB-4124 等。

[0026] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述速释微丸中适用的分散剂选自: CELUCIRE 35/10、37/02、44/14、50/13、WL2514CS、LABRASOL、PEG8000、PEG6000、PEG4000、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、氢化植物蓖麻油一种或多种; 最为优选的是 PEG8000、PEG6000、PEG4000。

[0027] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述速释微丸中适用的崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种, 更优选的是羧甲基淀粉钠和 / 或交联羧甲基纤维素钠。

[0028] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述速释微丸中适用填充剂选自: 微晶纤维素、乳糖、淀粉、糖粉、糊精中的一种或两种以上混合, 更优选的是微晶纤维素。

[0029] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述速释微丸中适用粘合剂选自低粘度羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮的一种或两种以上混合。

[0030] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述缓释黏附微丸中缓释剂选自聚丙烯酸树脂、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP)、邻苯二甲酸羟丙基纤维素 (HPMCP) 中的一种或多种, 优选的是聚丙烯酸树脂。

[0031] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述缓释黏附微丸中致孔剂选自乳糖、糖粉、PEG 等水溶性辅料的一种或多种, 优选的是糖粉。

[0032] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述缓释黏附微丸中发泡剂选自碳酸盐, 包括但不限于碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙中的一种或多种。优选的是碳酸钠。

[0033] 本发明抗孕激素药物组合物中, 所述缓释黏附微丸中黏附剂选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、聚维酮、聚丙烯酸树脂、明胶、黄原胶、羧甲基纤维素钠中的一种或多种, 优选羟丙基甲基纤维素和 / 或卡波姆。

[0034] 本发明抗孕激素药物组合物中, 除了速释微丸和缓释黏附微丸之外, 还可添加润滑剂、填充剂、崩解剂等其它成型辅料: 包括硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶、预胶化淀粉、乳糖、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素 (L-HPC)、交联羧甲基纤维素钠等。

[0035] 本发明所述的抗孕激素药物组合物,在更为优选的方案中速释微丸和缓释黏附微丸的丸的直径为 0.2mm ~ 2mm。

[0036] 本发明所述的抗孕激素优选为经过微粉化的粒径为 300nm ~ 500 μ m 的抗孕激素,具体可以包括米非司酮、赛米司酮、CDB-2914、CDB-4124 等。

[0037] 本发明所述的抗孕激素药物组合物,单独存在的速释微丸与缓释黏附微丸中存在的速释微丸的重量比为 3 : 7-7 : 3。

[0038] 本发明的另一目的是提供一种本发明抗孕激素药物组合物的制备方法,其包括速释微丸的制备和缓释黏附微丸的制备,其中速释微丸的制备,方法一:将抗孕激素、崩解剂加入到加热融化的分散剂中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与填充剂、粘合剂混合,再加入水或有机溶剂如乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;方法二:将抗孕激素加入到加热融化的分散剂中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与崩解剂、填充剂、粘合剂混合,再加入水或有机溶剂如乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;方法三:将抗孕激素加入到分散在水或有机溶剂如乙醇的分散剂中,混合均匀后,喷雾干燥制粒,将干燥颗粒与填充剂、崩解剂、粘合剂混合,再加入水或乙醇水溶液制软材,挤出,置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸;其中所述的缓释黏附微丸制备:

[0039] 5) 取缓释剂、发泡剂、致孔剂溶于水或有机溶剂如乙醇中制备缓释包衣液,

[0040] 6) 取黏附剂分散于有机溶剂如乙醇中后加水制备黏附包衣液,

[0041] 7) 取速释微丸作为丸芯,在丸芯外层包缓释包衣液干燥即得缓释微丸,

[0042] 8) 在缓释微丸外层再包黏附包衣液,干燥即得缓释黏附微丸,

[0043] 将速释微丸与缓释黏附微丸按比例混合即得本发明所述的抗孕激素药物组合物。

[0044] 本发明还提供了用发明所述抗孕激素药物组合物制备的胶囊或者片剂。在制备含抗孕激素素组合物胶囊的时候,可以将抗孕激素组合物直接按规格装入胶囊壳即得。

[0045] 在制备含抗孕激素组合物片剂的时候,可以取抗孕激素组合物与一定量的成型辅料如润滑剂、填充剂和崩解剂混合在一起,压片即得。其中常用的润滑剂包括但不限于为:硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、微粉硅胶;常用的填充剂包括但不限于淀粉、乳糖淀粉、甘露醇、微晶纤维素等辅料;常用的崩解剂包括但不限于羧甲基淀粉纳、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮等。

[0046] 本发明提供的抗孕激素的组合物,其中速释微丸可以快速释放,确保药物能够快速达到起效浓度,而缓释黏附微丸通过缓慢释放,从而延长抗孕激素在胃内的滞留时间,使大部分抗孕激素在低 pH 值的胃内充分吸收。同时本发明提供的抗孕激素组合物及制剂提高了抗孕激素在较高 pH 值 (> 3) 时的溶解度,因此可以避免进入肠道的抗孕激素再次析出,使进入肠道的抗孕激素也能够充分吸收,提高生物利用度。另外,由于提高了较高 pH 值下的溶解度,可以使部分胃内 pH 值较高的人群也能够充分吸收,从而降低个体差异。本发明通过控制速释微丸和缓释黏附微丸的比例以及通过选用特定辅料制备速释微丸和缓释黏附微丸来实现对药物释放速度的控制。

[0047] 用本发明提供的抗孕激素组合物或者制备的片剂或者胶囊,与现有的抗孕激素制剂相比具有如下特点:

[0048] (1) 本发明提供的抗孕激素组合物,含有一定比例的速释微丸和缓释黏附微丸,可



以控制药物一部分快速释放和吸收,一部分缓慢释放和吸收,从而保证药物在快速达到药物起效浓度以后,可以较长时间维持稳定的血药浓度,避免局部药物浓度过高带来的副作用或者降低药物的吸收。

[0049] (2) 本发明提供的抗孕激素组合物,其血药浓度相对于现有抗孕激素制剂更加平稳。

[0050] (3) 本发明提供的抗孕激素组合物,能够提高现有抗孕激素制剂的生物利用度。

[0051] (4) 本发明提供的抗孕激素组合物,能降低个体差异。

[0052] 本发明抗孕激素组合物或含该组合物的制剂的日使用剂量为 5-50mg。

## 附图说明

[0053] 图 1. 样品 1-6 米非司酮制剂与普通米非司酮片溶出度曲线比较研究。

## [0054] 实施方式

[0055] 以下结合具体实施例对本发明进行详细说明,本发明所提供的实施例仅是用以帮助理解本发明所提供的技术方案,而不能限定本发明的保护范围;本发明可以由权利要求限定和覆盖的多种不同方式实施。

[0056] 实施例 1:

[0057] (1) 速释微丸的制备:

[0058] 取微粉化的粒径为  $2\mu\text{m}$  抗孕激素米非司酮 40g、加入到加热融化的分散剂聚乙二醇 600032g 中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与崩解剂羧甲基淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠各 18g、填充剂乳糖 72g、粘合剂低取代羟丙基甲基纤维素 8g 混合,再加入有机溶剂乙醇水溶液制软材,以 0.5mm 挤出孔板挤出,迅速置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸 188g。

[0059] (2) 缓释黏附微丸的制备:

[0060] 取缓释剂聚丙烯酸树脂 4g,溶于有机溶剂乙醇中制备成缓释包衣液。取步骤 1 制得的速释微丸 120g 作为丸芯,在丸芯外层包一层缓释包衣液,得缓释微丸。另取黏附剂 HPMCK100M 和卡波姆 974P 各 3g 分散于有机溶剂乙醇中后加水制备得到黏附包衣液。取缓释微丸,在缓释微丸外层再包一层黏附包衣液,干燥即得缓释黏附微丸 130.6g。

[0061] (3) 取速释微丸 60g,缓释黏附微丸 130.6g 混合,按含抗孕激素米非司酮 25mg/粒装入胶囊壳中,即得样品 1。

[0062] 实施例 2:

[0063] 1) 速释微丸的制备:

[0064] 取抗孕激素米非司酮 20g、崩解剂羧甲基淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠各 10g 加入到加热融化的分散剂泊洛沙姆 40g 中,混合均匀后,喷雾冷却制粒;干燥颗粒与填充剂微晶纤维素 380g、粘合剂低取代 HPMC30g 混合,再加入一定量的水制软材,以 0.4mm 挤出孔板挤出,迅速置于滚圆锅中滚圆,出料,干燥即得速释微丸 490g。

[0065] 2) 缓释黏附微丸的制备:

[0066] 取缓释剂邻苯二甲酸醋酸纤维素 40g、发泡剂碳酸氢钠 10g、致孔剂糖粉 20g 分散于有机溶剂乙醇中后加水制备得到缓释包衣液。另取黏附剂聚维酮 20g,溶于有机溶剂乙醇中制备得到黏附包衣液。取步骤 1 制得的速释微丸 300g 作为丸芯,在丸芯外层包一层缓释

包衣液,得缓释微丸。取缓释微丸,在缓释微丸外层再包一层黏附包衣液,干燥即得缓释黏附微丸。

[0067] 3) 取速释微丸 180g,缓释黏附微丸 390g 混合,加入填充剂乳糖淀粉 500g、润滑剂硬脂酸 5g 及崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮 50g,按含抗孕激素米非司酮 25mg/片压片,即得样品 2。

[0068] 实施例 3:

[0069] 制备方法同实施例 1,米非司酮 60g,其中分散剂替换为聚乙二醇 800012g,崩解剂替换为交联聚乙烯吡咯烷酮 6g,填充剂替换为糖粉 90g,粘合剂替换为 PVP K3033g,缓释剂替换为乙基纤维素分散体 9g,发泡剂替换为碳酸钙 0.3g,致孔剂替换为聚乙二醇 0.6g,黏附剂替换为黄原胶 9g。

[0070] 取速释微丸 81g,缓释黏附微丸 129g 混合,按含抗孕激素米非司酮 25mg/粒装入胶囊壳中,即得样品 3。

[0071] 实施例 4:

[0072] 制备方法同实施例 1,其中抗孕激素替换为米非司酮 10g,分散剂替换为聚乙二醇 8000140g,崩解剂替换为羧甲基淀粉钠 20g,填充剂替换为糊精 80g,粘合剂替换为低粘度羟丙基纤维素 5g,缓释剂替换为邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 20g,发泡剂替换为碳酸钠 6g,致孔剂替换为糖粉 5g,黏附剂替换为聚丙烯酸树脂 15g。

[0073] 取速释微丸 120g,缓释黏附微丸 166g 混合,按含抗孕激素米非司酮 25mg/粒装入胶囊壳中,即得样品 4。

[0074] 实施例 5:

[0075] 制备方法同实施例 1,其中抗孕激素替换为米非司酮 100g,分散剂替换为氢化植物蓖麻油 10g,崩解剂替换为交联羧甲基纤维素钠 10g,填充剂替换为糖粉 60g,粘合剂替换为 PVP K3020g,缓释剂替换为乙基纤维素 20g,发泡剂替换为碳酸氢钠 4g,致孔剂替换为乳糖 4g,黏附剂替换为卡波姆 974P 1g。

[0076] 取速释微丸 100g,缓释黏附微丸 99g 混合,按含抗孕激素米非司酮 25mg/粒装入胶囊壳中,即得样品 5。

[0077] 实施例 6:

[0078] 制备方法同实施例 1,其中抗孕激素替换为米非司酮 10g,分散剂替换为聚乙二醇 400010g,崩解剂替换为交联聚乙烯吡咯烷酮 10g,填充剂替换为糊精 220g,粘合剂替换为低粘度羟丙基甲基纤维素 10g,缓释剂替换为聚丙烯酸树脂 5g,发泡剂不加,致孔剂不加,黏附剂替换为羟丙基甲基纤维素 8g。

[0079] 取速释微丸 150g,缓释黏附微丸 113.2g 混合,按含抗孕激素米非司酮 25mg/粒装入胶囊壳中,即得样品 6。

[0080] 实施例 7:

[0081] 制备方法同实施例 1,其中抗孕激素替换为 CDB-412480g,分散剂替换为聚乙二醇 800072g,崩解剂替换为交联聚乙烯吡咯烷酮 40g,填充剂替换为微晶纤维素 32g,粘合剂替换为 PVPK304g,缓释剂替换为邻苯二甲酸羟丙甲纤维素 32,发泡剂替换为碳酸钙 10g,致孔剂替换为聚乙二醇 40008g,黏附剂替换为羧甲基纤维素钠 16g。

[0082] 取速释微丸 140g,缓释黏附微丸 168g 混合,按含 CDB-412425mg/粒装入胶囊壳中,

即得样品 7。

[0083] 实施例 8：

[0084] 制备方法同实施例 1, 其中抗孕激素替换为 CDB-291460g, 分散剂替换为聚乙二醇 6000160g, 崩解剂替换为交联聚乙烯吡咯烷酮 20g, 填充剂替换为乳糖 20g, 粘合剂不加, 缓释剂替换为邻苯二甲醋酸纤维素 8, 发泡剂不加, 致孔剂替换为糖粉 1g, 黏附剂替换为聚维酮 1g。

[0085] 取速释微丸 180g, 缓释黏附微丸 88g 混合, 按含 CDB-291425mg/粒装入胶囊壳中, 即得样品 8。

[0086] 实施例 9：

[0087] 制备方法同实施例 1, 其中抗孕激素替换为赛米司酮 30g, 分散剂替换为聚乙二醇 600060g, 崩解剂替换为交联羧甲基纤维素钠 50g, 填充剂替换为微晶纤维素 60g, 粘合剂替换为低粘度羟丙基甲基纤维素 4g, 缓释剂替换为聚丙烯酸树脂 10g, 发泡剂不加, 致孔剂不加, 黏附剂替换为卡波姆 8g。

[0088] 取速释微丸 130g, 缓释黏附微丸 88g 混合, 按含赛米司酮 25mg/粒装入胶囊壳中, 即得样品 9。

[0089] 实施例 10：

[0090] 制备方法同实施例 1, 其中抗孕激素替换为 CDB-412430g, 分散剂替换为聚乙二醇 800020g, 崩解剂替换为交联聚乙烯吡咯烷酮 20g, 填充剂替换为糊精 80g, 粘合剂替换为低取代羟丙基纤维素 7g, 缓释剂替换为聚丙烯酸树脂 9g, 发泡剂和致孔剂不加, 黏附剂替换为聚维酮 4g。

[0091] 取速释微丸 90g, 缓释黏附微丸 58g 混合, 按含 CDB-412425mg/粒装入胶囊壳中, 即得样品 10。

[0092] 实验结果：

[0093] 由于目前抗孕激素中仅米非司酮在国内有上市, 因此我们选择本发明提供的含米非司酮的抗孕激素组合物或者其制剂来进行相关对比实验, 对照选用市售米非司酮片 (25mg/片, 对照 1)

[0094] 1、药学试验

[0095] 1.1 溶出度测定实验

[0096] (1) 实施例 1-6 样品与对照 1 的溶出度曲线比较研究。

[0097] 方法：照中国药典 2010 版米非司酮片测定方法测定。原方法采用 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml 为溶出介质, 本试验中采用 PH4.0 的磷酸盐缓冲液 900ml 为溶出介质, 其余条件同原测定方法。

[0098] 采用上述溶出度测定方法对实施例 1 至 6 样品进行溶出度比较研究, 实验结果表明本发明所提供的样品溶出度曲线比较一致。溶出度曲线比较研究的结果可以得出如下结论：与对照 1 相比, 本发明提供的米非司酮制剂能够延长溶出时间, 但是最终的总溶出度均在 90% 左右, 显著高于对照 1, 说明本工艺可以提高米非司酮的溶出度。结果见图 1。

[0099] 1.2 溶解度实验

[0100] 通过调节溶液的 PH 值, 考察实施例样品 1-6 及对照 1 米非司酮溶解度随 PH 的变化, 用于模拟米非司酮由胃部排空到肠道后溶解度随着体内环境的变化而发生的改变, 结

果表明当  $P H \leq 1$  时,样品 1-6 的溶解度与对照 1 的溶解度均为 100%,但是当 PH 升高至 3.0、4.0 及 5.0 时,样品 1-6 的溶解度显著高于对照 1,因此即使有部分抗孕激素排空到肠道,样品 1-6 也能够很好的吸收,而对照 1 因为溶解度降低不能吸收。

[0101] 实施例样品 1-6 及对照 1 溶解度 (%) 研究

[0102]

样品编号	剂量 (mg)	PH 1.0 盐 酸 溶 液 25ml	调节 PH 值 至 3.0	调节 PH 值 至 4.0	调节 PH 值 至 5.0
1	25	100%	90%	64%	25%
2	25	100%	92%	65%	19%
3	25	100%	88%	66%	20%
4	25	100%	93%	58%	16%
5	25	100%	87%	58%	17%
6	25	100%	91%	72%	15%
对照 1	25	100%	70%	40%	2%

[0103] 2、药效学实验

[0104] 1.1 米非司酮胶囊 (对照) 的抗早孕作用测定

[0105] 取妊娠大鼠于妊娠 7-9 天按下表剂量灌胃给予对照 1,每天 1 次,共 3 次。妊娠第 14 天观察胚胎情况,来测定半数有数量 ( $ED_{50}$ ) 结果见下表:

[0106]

剂量 ( $\mu g/kg$ )	受孕动物 (n)	受孕抑制 (n)	受孕抑制率
480	20	19	95%
240	20	17	85%
120	20	14	70%
60	20	9	45%
30	20	6	30%
经计算机用 Bilss 方法计算,得到: $ED_{50}=63.238\mu g/kg$ , 95%(37.904-90.378 $\mu g/kg$ )			

[0107] 从上表可知,对照 1 的  $ED_{50}$  为 63.238  $\mu g/kg$ 。

[0108] 1.2 实施例样品 1-6 与市售米非司酮片 (对照 1) 的相同剂量下 (63 $\mu g/kg$ ) 的抗早孕作用比较 (方法同 1.1)

[0109] 相同剂量的米非司酮抗早孕作用

[0110]

样品	受孕动物 (n)	受孕抑制 (n)	受孕抑制率
1	20	14	70%
2	20	13	65%
3	20	10	50%
4	20	12	60%
5	20	12	60%
6	20	10	50%
对照 1	20	9	45.5%

[0111]

[0112] 上述结果表明在相同的用药剂量下,本发明实施例样品的受孕抑制率均高于对照,提高了有效率。

[0113] 1.3 本发明实施例 1-6 产品的抗早孕作用测定 (方法同 1.1)

[0114]

剂量 ( $\mu\text{g}$ /kg)	受孕 动物 (n)	样品 1		样品 2		样品 3		样品 4		样品 5		样品 6	
		受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率	受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率	受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率	受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率	受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率	受孕 抑制 数 (n)	受孕 抑制 率
480	20	20	100%	20	100%	18	90%	19	95%	19	95%	19	95%
240	20	20	100%	20	100%	17	85%	19	95%	18	90%	18	90%
120	20	17	85%	16	85%	14	70%	15	75%	16	80%	16	80%
60	20	15	75%	14	75%	12	60%	12	60%	11	55%	11	55%
30	20	10	50%	10	50%	8	40%	9	45%	9	45%	9	45%
15	20	8	40%	9	40%	4	20%	4	20%	5	25%	5	25%
10	20	5	25%	6	25%	2	10%	2	10%	3	15%	3	15%
Bilss 方法计算所得 ED50 单位: $\mu\text{g}/\text{kg}$		24.593		23.481		51.448		43.048		40.84		52.797	
Bilss 方法计算所得 ED50 单位: $\mu\text{g}/\text{kg}$ (95%可信限)		16.535-- 33.983		14.651-- 33.667		34.958-- 74.597		30.541-- 59.523		27.833— 57.915		35.988— 76.539	

[0115] 从上表可知,本发明所提供的样品的半数有效量 (ED50) 比对照 1 显著降低,提高了有效率。

[0116] 结合以上,本发明所提供的抗孕激素组合物,相对已有上市的抗孕激素产品(如对照 1),通过实现部分速释部分缓释,同时提高抗孕激素在较高 PH 值(3-5)时溶解度及释放度,最终起到提高生物利用度及有效率的作用。

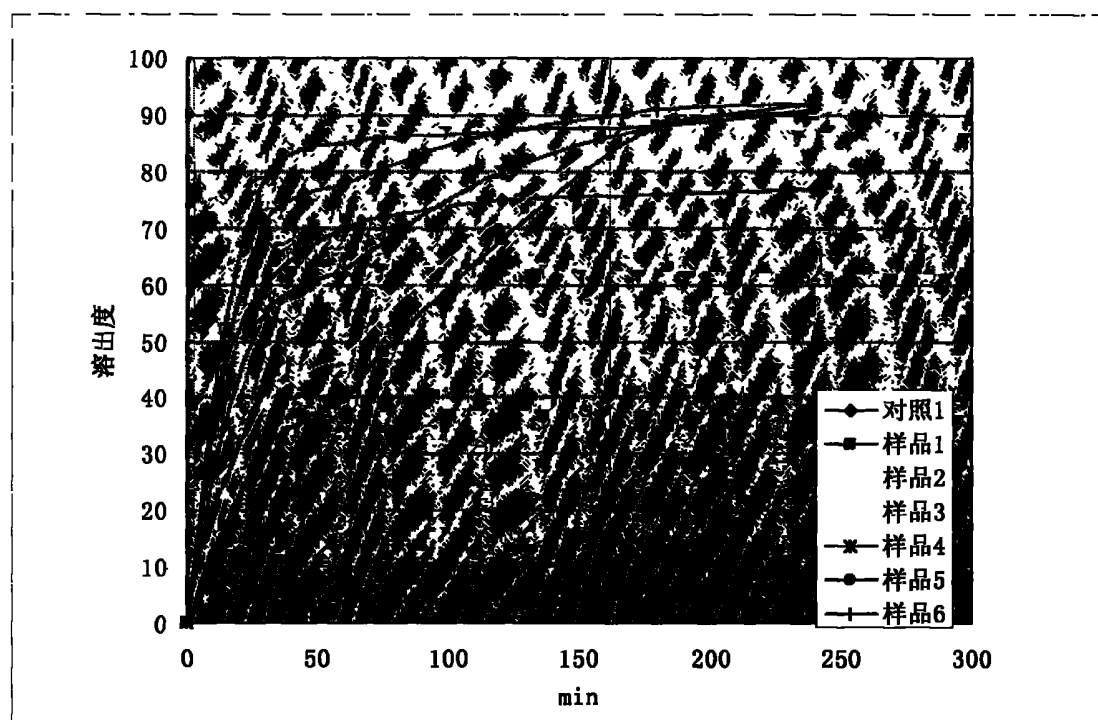


图 1