



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101757623 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200810224000.4

(22) 申请日 2008.10.09

(71) 申请人 北京德众万全药物技术开发有限公
司

地址 100097 北京市海淀区四季青金庄 3 号
万全大厦

(72) 发明人 袁箐

(51) Int. Cl.

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种 5-HT 受体激动剂固体药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种含有 5-HT 受体激动剂的
固体药物组合物,用于偏头痛的治疗。

1. 一种含有 5-HT 受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物的固体药物组合物,其特征在于含有一种或多种包衣材料。
2. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物,其特征在于所述的 5-HT 受体激动剂包括舒马曲坦、佐米曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物。
3. 如权利要求 2 所述的固体药物组合物,其特征在于其所述的 5-HT 受体激动剂是那拉曲坦及其药学上可接受的盐。
4. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物,其特征在于所述的包衣材料为水溶性的药用辅料。
5. 如权利要求 4 所述的固体药物组合物,其特征在于其所述的水溶性的包衣材料包括羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素、明胶、阿拉伯胶中的一种或几种。
6. 如权利要求 1 所述的固体药物组合物,其特征在于所述的包衣材料还包括二氧化钛。
7. 如权利要求 1-6 所述的固体药物组合物,其特征在于还含有其它药学上可接受的载体成分,包括填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂。
8. 如权利要求 1-7 所述的固体药物组合物,其特征在于将活性成分用包衣材料包合后加入到其它载体成分中再制成各种形式的固体药物组合物。

一种 5-HT 受体激动剂固体药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗偏头痛的口服固体药物组合物,具体涉及一种含有 5-HT 受体激动剂的固体药物组合物。

背景技术

[0002] 偏头痛病理生理特征是神经冲动从血管收缩焦点的扩布性抑制,然后血管舒张。文献报道,5-HT 是偏头痛发病机制中的关键介质,因此,5-HT 受体激动剂已成为治疗急性偏头痛的主要手段。目前,5-HT 受体激动剂主要包括舒马曲坦、佐米曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物。其中那拉曲坦相对于其它 5-HT 受体激动剂而言具有吸收更慢,半衰期更长,可延长作用时间从而减少偏头痛的复发的显著优势。

[0003] 然而,此类治疗偏头痛的药物在高湿环境中容易发生降解,从而引入降解杂质,降低了活性成分的含量,不利于疾病的治疗。同时,光照条件对活性成分的稳定性也有一定的影响。

[0004] CN03803580 和 CN03803419 采用吉兰糖胶对片剂进行包衣,在保证硬度不太高的片剂的外观不易磨损的前提下,同时保证速释制剂的迅速释放和吸收。CN200480039662 针对此类药物,特别是舒马曲坦受潮降解的问题采取了用蜡状物质包衣的方式进行防潮处理,达到了较好的效果。

[0005] 然而,那拉曲坦的半衰期较长,吸收较慢。采用难溶性的蜡状物质进行包衣,虽然解决了药物的湿稳定性差的问题,却带来了药物难以溶出的问题,从而影响偏头痛急性发作的治疗效果。

[0006] 因此,寻找有效的途径,在保证药物迅速释放的前提下,寻找有效的方法,提高那拉曲坦的湿稳定性和光稳定性迫在眉睫。

发明内容

[0007] 本发明制备了一种 5-HT 受体激动剂固体药物组合物,有效地解决了现有 5-HT 受体激动剂制剂的不足,同时通过特定的方式解决了包括那拉曲坦光和湿稳定性差的问题。得到的口服固体药物组合物处方工艺简单,重现性好,溶出度,高,稳定性好。

[0008] 本发明公开了一种含有 5-HT 受体激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物的固体药物组合物,其含有一种或多种包衣材料。

[0009] 本发明公开的固体药物组合物,其中所述的 5-HT 受体激动剂包括舒马曲坦、佐米曲坦、那拉曲坦、佐米曲坦、阿莫曲坦和夫罗曲坦及其药学上可接受的盐、溶剂合物或衍生物。

[0010] 本发明公开的固体药物组合物,其中所述的 5-HT 受体激动剂是那拉曲坦及其药学上可接受的盐。

[0011] 本发明公开的固体药物组合物,其中的包衣材料为水溶性的药用辅料。这些水溶

性的包衣材料包括羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素、明胶、阿拉伯胶中的一种或几种。

[0012] 本发明公开的固体药物组合物,其中包衣材料除水溶性的包衣成分外,还包括二氧化钛,用作遮光剂。

[0013] 本发明公开的固体药物组合物,其中还含有其它药学上可接受的载体成分,包括填充剂、崩解剂、助流剂、润滑剂。

[0014] 本发明公开的固体药物组合物,采用的是将活性成分用包衣材料包合后,加入到其它载体成分中,再制成各种形式的固体药物组合物。

[0015] 附图说明:

[0016] 附图1为本发明的药物组合物的溶出曲线。在5分钟溶解约70%那拉曲坦;在10分钟溶解约85%那拉曲坦;在15分钟溶解克利贝特那拉曲坦基本溶出完全。

具体实施方式

[0017] 下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明,但并不局限于下述的实施例。

[0018] 实施例1

[0019]	组分	用量
	利扎曲坦	10.0 g
	明胶	30.0 g
	二氧化钛	0.50 g
	乳糖	53.0 g
	低取代羟丙基纤维素	15.0 g
	微晶纤维素	40.0 g
	硬脂酸镁	1.50 g
	制成 1000 片	

[0020] 制备方法:

[0021] 将处方量的明胶和二氧化钛配制成水溶液,与活性成分利扎曲坦置流化床包衣、干燥。将利扎曲坦的载体物质与其它辅料混合均匀,压片或直接填充胶囊壳,即得。

[0022] 实施例2

[0023]	组分	用量
	阿莫曲坦	12.5 g
	羧甲基纤维素	40.0 g
	二氧化钛	0.70 g
	乳糖	45.3 g
	微晶纤维素	40.0 g
	低取代羟丙基纤维素	15.0 g
	硬脂酸镁	1.50 g

制成 1000 片

[0024] 制备方法：

[0025] 将处方量的羧甲基纤维素和二氧化钛配制成水溶液，与活性成分阿莫曲坦置流化床包衣、干燥。将阿莫曲坦的载体物质与其它辅料混合均匀，压片或直接填充胶囊壳，即得。

[0026] 实施例 3

[0027]	组分	用量
	那拉曲坦	2.50 g
	羟丙甲基纤维素	8.00 g
	二氧化钛	0.30 g
	乳糖	48.2 g
	微晶纤维素	30.0 g
	低取代羟丙基纤维素	10.0 g
	硬脂酸镁	1.00 g

制成 1000 片

[0028] 制备方法：

[0029] 将处方量的羟丙甲基纤维素和二氧化钛配制成水溶液，与活性成分那拉曲坦置流化床包衣、干燥。将那拉曲坦的载体物质与其它辅料混合均匀，压片或直接填充胶囊壳，即得。

[0030] 对比实施例 1

[0031]	组分	用量
	那拉曲坦	2.50 g
	乳糖	56.5 g
	微晶纤维素	30.0 g
	低取代羟丙基纤维素	10.0 g
	硬脂酸镁	1.00 g

制成 1000 片

[0032] 制备方法：

[0033] 称取处方量的原辅料，混合均匀，压片，即得。

[0034] 对比实施例 2

	组分	用量
	那拉曲坦	2.50 g
	巴西棕榈蜡	8.00 g
[0035]	乳糖	48.5 g
	微晶纤维素	30.0 g
	低取代羟丙基纤维素	10.0 g
	硬脂酸镁	1.00 g

制成 1000 片

[0036] 制备方法：

[0037] 将处方量的活性成分那拉曲坦与熔融的巴西棕榈蜡混合，制成那拉曲坦载体物质。将那拉曲坦的载体物质与其它辅料混合均匀，压片，即得。

[0038] 将实施例 3 和对比实施例 1 和对比实施例 2 置于相对湿度 75% 和光照强度 $4500 \pm 500 \text{lx}$ 的条件下进行考察。结果见下表。

[0039] 表 1 相对湿度 75% 的考察结果

[0040]

	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
实施例 3	-	-	-	-	-
对比实施例 1	-	+	+	++	++
对比实施例 2	-	-	-	-	-

[0041] 表 2 光照强度 $4500 \pm 500 \text{lx}$ 的考察结果

[0042]

	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
实施例 3	-	-	-	-	-
对比实施例 1	-	+	+	++	++
对比实施例 2	-	-	+	+	++

[0043] 注：-：有关物质增长与 0 天相比不超过 0.05%

[0044] +：有关物质增长与 0 天相比超过 0.1%

[0045] ++：有关物质增长与 0 天相比超过 0.5%

[0046] 因此，从表 1 和表 2 所示的结果可以看出，本发明的含有那拉曲坦的药物组合物相对稳定，同时其他各项检验结果也证明由该组合物制备的制剂很稳定，因此是一种优良的

制剂。

[0047] 将实施例 3 和对比实施例 2 做体外的溶出度比较,溶出方法为篮法 100 转,溶出介质为 500ml 的水。

[0048] 该曲线给出实施例 3 在 15 分钟溶出基本完全。对比实施例 2 中的样品的 30 分钟仍未完全溶出。

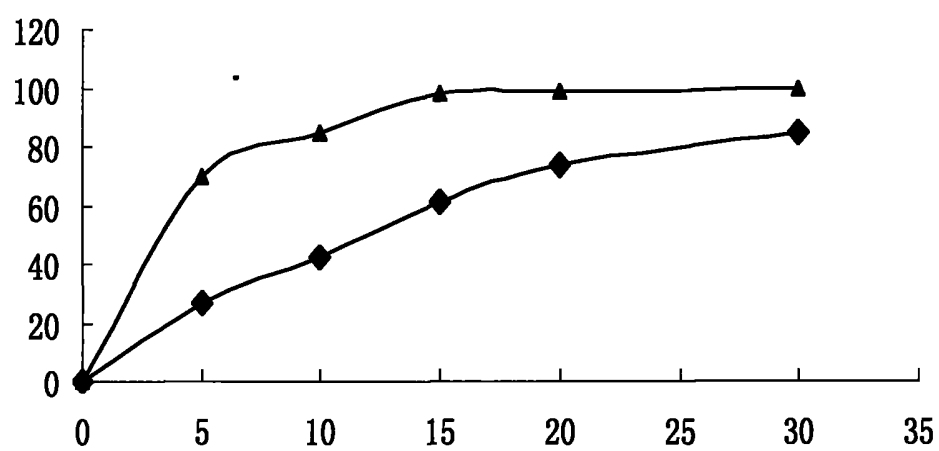


图 1