



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105126110 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201510460617. 6

(22) 申请日 2015. 07. 29

(71) 申请人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路
135 号

(72) 发明人 吴传斌 董品 陆明

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理
有限公司 44224

代理人 林青中 万志香

(51) Int. Cl.

A61K 47/34(2006. 01)

A61K 9/14(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 31/10(2006. 01)

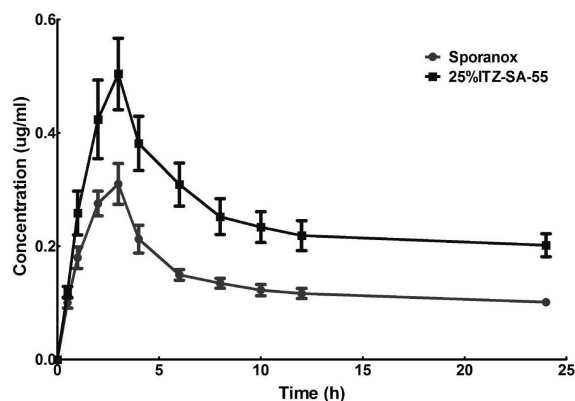
权利要求书1页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

伊曲康唑的固体分散体及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及一种伊曲康唑的固体分散体及其制备方法,所述固体分散体由作为活性成分的伊曲康唑和共混聚合物二元载体制备而成,所述共混聚合物二元载体由质量比为 3:7-7:3 的析晶抑制剂和物理稳定剂组成,其中析晶抑制剂为聚乙二醇 / 乙烯基己内酰胺 / 醋酸乙烯酯共聚物。所述固体分散体由热熔挤出技术制得,伊曲康唑以非结晶态存在固体分散体中。该固体分散体中的共混聚合物二元载体不仅能提高伊曲康唑过饱和溶液的浓度,抑制伊曲康唑在胃肠道的重结晶,从而提高生物利用度,而且能提高非结晶态伊曲康唑固体分散体的贮存物理稳定性。



1. 一种伊曲康唑的固体分散体,其特征在于,所述固体分散体由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 10-40%、共混聚合物二元载体 60-90%,所述共混聚合物二元载体由质量比为 3:7-7:3 的析晶抑制剂和物理稳定剂组成,所述析晶抑制剂为聚乙二醇 / 乙烯基己内酰胺 / 醋酸乙烯酯共聚物。

2. 根据权利要求 1 所述的伊曲康唑的固体分散体,其特征在于,所述物理稳定剂为聚丙烯酸树脂、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙甲纤维素。

3. 根据权利要求 1 所述的伊曲康唑的固体分散体,其特征在于,所述固体分散体由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25-40%、共混聚合物二元载体 60-75%。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的伊曲康唑的固体分散体,其特征在于,所述析晶抑制剂和物理稳定剂的质量比为 4:6-5:5。

5. 根据权利要求 4 所述的伊曲康唑的固体分散体,其特征在于,所述析晶抑制剂和物理稳定剂的质量比为 4:6 或 5:5。

6. 一种权利要求 1-5 任一项所述的伊曲康唑的固体分散体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:按配比称取伊曲康唑、析晶抑制剂和物理稳定剂,混合均匀,加入双螺杆热熔挤出机中,挤出混合物,冷却后粉碎,即得所述伊曲康唑的固体分散体。

7. 根据权利要求 6 所述的伊曲康唑的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 150℃ -170℃,螺杆转速为 80-170 转 / 分钟。

8. 根据权利要求 7 所述的伊曲康唑的固体分散体的制备方法,其特征在于,所述双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃ -165℃,螺杆转速为 100-150 转 / 分钟。

9. 权利要求 1-5 任一项所述的伊曲康唑的固体分散体在制备伊曲康唑的制剂中的应用。

10. 根据权利要求 9 所述的应用,其特征在于,所述制剂的剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或干混悬剂。

伊曲康唑的固体分散体及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,特别是涉及一种伊曲康唑的固体分散体及其制备方法和应用。

背景技术

[0002] 伊曲康唑是一种三氮唑高效广谱抗真菌药物,其具有强亲脂性,极难溶于水。伊曲康唑为弱碱性难溶性药物,其溶解度具有 pH 依赖性,在中性 pH 条件下其水溶液的饱和溶解度约为 1ng/ml,在 pH = 1 的盐酸溶液中,饱和溶解度约为 5ug/ml。由于伊曲康唑在水中的溶解度极低,其在胃肠道中的溶解速率很小,口服生物利用度低。市售产品斯皮仁诺(Sporanox[®]胶囊)是采用固体分散体技术提高伊曲康唑的溶解度(美国专利:US5633015),但该制剂的口服吸收受胃内环境影响较大,口服生物利用度个体差异显著。原因如下:非结晶态固体分散体虽然提高了难溶性药物伊曲康唑的溶解度,但其在胃肠道中迅速释放药物后形成的过饱和溶液属热力学不稳定体系,药物会自发从过饱和溶液中析出晶体,使得药物的表观溶解度降低,导致生物利用度降低。尤其是弱碱性难溶性药物伊曲康唑过饱和状态的形成依赖于胃液的酸度,即酸性环境下,伊曲康唑质子化,溶解度增加,这样便通过药物间的静电斥力和药物本身溶解度的增加就避免了药物晶体析出。随着药物进入小肠, pH 由酸性变为中性/偏碱性,伊曲康唑的平衡溶解度降低,过饱和度增大,加速伊曲康唑从过饱和溶液中重结晶,从而导致其生物利用度个体差异显著(Gu C-H, Rao D, Gandhi RB, Hilden J, Raghavan K. Using a novel multicompart ment dissolution system to predict the effect of gastric pH on the oral absorption of weak bases with poor intrinsic solubility. J Pharm Sci, 2005, 94(1):199-208.)。

[0003] 常见的可提高伊曲康唑溶解度或溶出速率的制剂有纳米混悬剂(CN 201310208879.4),复合粉体(CN 200910076988.9),分散片(CN201110443219.5),纳米结晶(CN 200910063819.1)等。但是以上制剂都是通过人体胃-肠的 pH 转变形成伊曲康唑的过饱和溶液,以提高其生物利用度。显然,基于人体胃-肠的 pH 转变设计的弱碱性难溶药物制剂受限于人体的胃肠道生理环境。经调查, HIV 感染者的胃酸过少,研究表明此类制剂在胃酸过少的人群中生物利用度低。另外,胃酸分泌不足的人群服用此类制剂也可能会出现吸收减少的情况。研究还发现,如果将弱碱性难溶性药物阿扎那韦(Atazanavir)与质子泵抑制剂兰索拉唑(Lansoprazole)共同服用会使阿扎那韦的生物利用度降低(Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, DiFrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E, et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. Pharmacotherapy: J Hum Pharmac Drug Therapy, 2006, 26(3):341-346.)。Jaruratanasirikul 等人经研究建议病人用酸性饮料送服Sporanox[®]胶囊,有利于药物吸收(Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage(Coca-Cola) on the absorption of itraconazole. E J Clin Pharmacol, 1997, 52(3):235-237.)。由此表明,弱碱性难溶药物在人体中的吸收易受胃液

酸度的影响,因此,急需研究非 pH 依赖型的伊曲康唑过饱和体系。

[0004] 同时,非结晶态的伊曲康唑固体分散体存在贮存老化的问题。研究表明,伊曲康唑在载体中的固相溶解度很低,不能满足临床需要,即很多非结晶态的伊曲康唑固体分散体的载药量远高于药物在聚合物载体中的固相溶解度,因此属于热力学不稳定体系,有自发析出晶体的热力学趋势。如果贮存条件不当或药物本身结晶速度较快,可能会在贮存期发生重结晶,导致生物利用度降低 (Janssens S, De Zeure A, Paudel A, Van Humbeeck J, Rombaut P, Van den Mooter G. Influence of preparation methods on solid state supersaturation of amorphous solid dispersions: a case study with itraconazole and eudragit el100. Pharm Res, 2010, 27 (5): 775-785.)。

[0005] 针对无定形固体分散体贮存老化和胃肠道析晶的瓶颈,研究者们通过筛选最佳的物理稳定剂和析晶抑制剂来解决,但是单一聚合物载体往往无法同时抑制无定形固体分散体的贮存老化和胃肠道析晶。

发明内容

[0006] 基于此,本发明的目的之一是提供一种伊曲康唑的共混聚合物固体分散体,该固体分散体中的共混聚合物二元载体能够同时抑制非晶态伊曲康唑的贮存老化和胃肠道析晶。

[0007] 为实现上述发明目的,具体技术方案如下:

[0008] 一种伊曲康唑的固体分散体,所述固体分散体由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 10-40%、共混聚合物二元载体 60-90%,所述共混聚合物二元载体由质量比为 3:7-7:3 的析晶抑制剂和物理稳定剂组成,所述析晶抑制剂为聚乙二醇/乙烯基己内酰胺/醋酸乙烯酯共聚物。

[0009] 在其中一些实施例中,所述物理稳定剂为聚丙烯酸树脂、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙甲纤维素。

[0010] 在其中一些实施例中,所述固体分散体由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25-40%、共混聚合物二元载体 60-75%。

[0011] 在其中一些实施例中,所述析晶抑制剂和物理稳定剂的质量比为 4:6-5:5。

[0012] 在其中一些实施例中,所述析晶抑制剂和物理稳定剂的质量比为 4:6 或 5:5。

[0013] 本发明的目的之二在于提供一种上述伊曲康唑的固体分散体的制备方法。

[0014] 具体技术方案如下:

[0015] 一种上述伊曲康唑的固体分散体的制备方法,包括以下步骤:按配比称取伊曲康唑、析晶抑制剂和物理稳定剂,混合均匀,加入双螺杆热熔挤出机中,挤出混合物,冷却后粉碎过筛,即得所述伊曲康唑的固体分散体。

[0016] 在其中一些实施例中,所述热熔挤出机的挤出温度为 150℃-170℃,热熔挤出机的螺杆转速为 80-170 转/分钟。

[0017] 在其中一些实施例中,所述热熔挤出机的挤出温度为 160℃-165℃,热熔挤出机的螺杆转速为 100-150 转/分钟。

[0018] 本发明的目的之三为提供上述伊曲康唑固体分散体的应用。

[0019] 具体技术方案如下:

[0020] 一种上述伊曲康唑的固体分散体在制备伊曲康唑的制剂中的应用。

[0021] 在其中一些实施例中,上述伊曲康唑的固体分散体与其他药用辅料可进一步制备成片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂或干混悬剂。

[0022] 本发明的原理如下:

[0023] 根据成核速率公式,伊曲康唑从过饱和溶液中析晶的速率 J_n 与溶液的过饱和度 S 成正比。过饱和度是指药物在溶液中的表观溶解度与其结晶态的平衡溶解度的比值。本发明所述伊曲康唑的固体分散体中共混聚合物二元载体中的析晶抑制剂聚乙二醇/乙烯基己内酰胺/醋酸乙烯酯共聚物临界可以形成胶束,增加伊曲康唑的平衡溶解度,从而降低过饱和度。同时,本发明所得伊曲康唑的固体分散体可以控制伊曲康唑在胃液中的释放,因此当伊曲康唑的过饱和溶液进入肠时,由 pH 导致的过饱和度增加幅度减小。因此,本发明的伊曲康唑无定形固体分散体可以维持伊曲康唑在胃肠道的过饱和效果,降低伊曲康唑从过饱和溶液中的析晶速率。

$$[0024] \quad J_n = N_0 v \exp\left(\frac{-\Delta G^*}{k_b T}\right) = N_0 v \exp\left(\frac{-16\pi v^2 \gamma_{ns}^3}{3(k_b T)^3 (\ln(S))^2}\right)$$

[0025] 其中 ΔG^* 为形成临界晶核的吉布斯自由能, k_b 为玻尔兹曼常数, v 为形成晶核的体积, γ_{ns} 为界面自由能。

[0026] 而对于贮存稳定性而言,伊曲康唑是弱碱性难溶性药物,因此其与羟丙甲纤维素有氢键相互作用且与弱酸性的肠溶性药用辅料有更强的分子间相互作用力。研究表明,药物与载体间强的分子间相互作用力能抑制药物分子运动,从而抑制药物分子聚集析晶。因此本发明所述的伊曲康唑的固体分散体中共混聚合物二元载体中的物理稳定剂聚丙烯酸树脂、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙甲纤维素能起到抑制伊曲康唑药物分子的聚集析晶,提高非晶态伊曲康唑贮存稳定性的作用。

[0027] 因此,本发明具有以下有益效果:

[0028] 发明人经过大量创造性的实验,得到本发明所述伊曲康唑的固体分散体,伊曲康唑以非晶态形式存在于固体分散体中。本发明的固体分散体以析晶抑制剂(聚乙二醇/乙烯基己内酰胺/醋酸乙烯酯共聚物)和物理稳定剂的共混聚合物作为伊曲康唑的二元载体,实验证明共混聚合物二元载体制备的伊曲康唑固体分散体的贮存物理稳定性优于单载体制备的伊曲康唑固体分散体。本发明的固体分散体不仅能解决贮存过程中的老化问题,提高非晶态伊曲康唑在固体分散体中的贮存物理稳定性,而且能提高伊曲康唑过饱和溶液的浓度,抑制伊曲康唑在胃肠道的重结晶,从而提高生物利用度。本发明所述的伊曲康唑固体分散体,其贮存稳定性和胃肠道过饱和效果优于上市制剂 **Sporanox[®]** 胶囊。且利用热熔挤出技术制备所得,制备方法简单,无溶剂残留,环境友好,适于工业化生产。

附图说明

[0029] 图1为实施例1中伊曲康唑原料药、Soluplus 原料粉末、尤特奇 L00-55 原料粉末、伊曲康唑固体分散体粉末的 DSC 曲线图;

[0030] 图2为实施例4中单载体伊曲康唑固体分散体和二元载体伊曲康唑固体分散体在

高温高湿条件下放置两个月的 DSC 曲线图；

[0031] 图 3 为市售制剂 **Sporanox[®]** 胶囊和实施例 4 中的伊曲康唑固体分散体 C 在高温高湿下放置 3 个月的 DSC 曲线图；

[0032] 图 4 中 (A) 为伊曲康唑原料药以及各药用辅料的 X 射线衍射图谱；(B) 为各伊曲康唑固体分散体的 X 射线衍射图谱；

[0033] 图 5 为实施例 1 中的伊曲康唑固体分散体和上市制剂 **Sporanox[®]** 胶囊的模拟胃-肠道过饱和曲线图；

[0034] 图 6 为实施例 3 中的伊曲康唑固体分散体和上市制剂 **Sporanox[®]** 胶囊的模拟胃-肠道过饱和曲线图；

[0035] 图 7 为实施例 4 中的伊曲康唑固体分散体 C 和上市制剂 **Sporanox[®]** 胶囊的模拟胃-肠道过饱和曲线图；

[0036] 图 8 为实施例 6 中的伊曲康唑胶囊和上市制剂 **Sporanox[®]** 胶囊在比格犬体内的伊曲康唑血药浓度-时间曲线图；

[0037] 图中, ITZ 表示伊曲康唑原料药, SH 表示共混聚合物二元载体 Soluplus 和 HPMC, SP 表示共混聚合物二元载体 Soluplus 和 HPMCP, SL 表示共混聚合物二元载体 Soluplus 和尤特奇 L00-55, SA 表示共混聚合物二元载体 Soluplus 和 HPMCAS, ITZ 前面的百分数表示伊曲康唑在固体分散体中的重量百分比, SH、SP、SL 以及 SA 后面的数字表示 Soluplus 和相应物理稳定剂的质量比。

具体实施方式

[0038] 为了更好地理解本发明的实质,下面结合具体实施例对本发明作进一步的阐述。

[0039] 本发明实施例所用原料如下：

[0040] 伊曲康唑为市售产品；

[0041] 聚乙二醇 / 乙烯基己内酰胺 / 醋酸乙烯酯共聚物 (Soluplus) 购自德国巴斯夫公司；

[0042] 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 购自美国 Asland 公司；

[0043] 羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP) 购自日本信越公司；

[0044] 羟丙甲纤维素 (HPMC) 购自卡乐康公司；

[0045] 聚丙烯酸树脂尤特奇 L00-55 购自德国德固赛公司。

[0046] 实施例 1

[0047] 本实施例一种伊曲康唑固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25%、共混聚合物二元载体 75%,共混聚合物二元载体由 Soluplus 与尤特奇 L00-55 组成, Soluplus 与尤特奇 L00-55 的质量比为 4:6。

[0048] 该伊曲康唑固体分散体的制备方法如下：

[0049] 称取 3g 伊曲康唑, 3.6g Soluplus, 5.4g 尤特奇 L00-55, 混合均匀, 得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃, 达到预设温度后启动螺杆, 螺杆转速为 150 转 / 分钟。将制成的物理混合物加入到双螺杆热熔挤出机中, 混合物经过螺杆呈条状挤出。热

熔挤出的条状物冷却后经粉碎处理,过 80 目筛,得到伊曲康唑固体分散体。

[0050] 本实施例制备得到的固体分散体差示扫描热分析 DSC 曲线(图 1)显示伊曲康唑以无定形或分子态分散在载体材料中。

[0051] 实施例 2

[0052] 本实施例一种伊曲康唑的固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25%、共混聚合物二元载体 75%,共混聚合物二元载体由 Soluplus 与羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)组成,Soluplus 与 HPMCP 的质量比为 4:6。

[0053] 该伊曲康唑的固体分散体的制备方法如下:

[0054] 取 3g 伊曲康唑,3.6g Soluplus,5.4g HPMCP,混合均匀,得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃,达到预设温度后启动螺杆,螺杆转速为 100 转/分钟,将制成的物理混合物加入到挤出机中,混合物经过螺杆呈条状挤出。热熔挤出的条状物冷却后经粉碎处理,过 80 目筛,得到伊曲康唑固体分散体。

[0055] 实施例 3

[0056] 本实施例一种伊曲康唑的固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 40%、共混聚合物二元载体 60%,共混聚合物二元载体由 Soluplus 与羟丙甲纤维素(HPMC)组成,Soluplus 与 HPMC 的质量比为 3:7。

[0057] 该伊曲康唑的固体分散体的制备方法如下:

[0058] 取 8g 伊曲康唑,3.6g Soluplus,8.4g HPMC,混合均匀,得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 165℃,达到预设温度后启动螺杆,螺杆转速为 100 转/分钟。将制成的物理混合物加入到挤出机中,混合物经过螺杆呈条状挤出。热熔挤出的条状物冷却后经粉碎处理,过 80 目筛,得到伊曲康唑固体分散体。

[0059] 实施例 4

[0060] 1) 一种伊曲康唑的固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25%,Soluplus 75%。

[0061] 该伊曲康唑的固体分散体制备方法如下:

[0062] 取 4g 伊曲康唑,12g Soluplus,混合均匀,得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃,达到预设温度后启动螺杆,螺杆转速为 100 转/分钟。将制成的物理混合物加入到挤出机中,混合物经过螺杆呈条状挤出。热熔挤出的条状物冷却后经粉碎处理,过 80 目筛,得到无定形伊曲康唑固体分散体 A。

[0063] 2) 一种伊曲康唑的固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25%,HPMCAS 75%。

[0064] 该伊曲康唑的固体分散体制备方法如下:

[0065] 取 4g 伊曲康唑,12g HPMCAS,混合均匀,得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃,达到预设温度后启动螺杆,螺杆转速为 100 转/分钟。将制成的物理混合物加入到挤出机中,混合物经过螺杆呈条状挤出。热熔挤出的条状物冷却后经粉碎处理,过 80 目筛,得到无定形伊曲康唑固体分散体 B。

[0066] 3) 一种伊曲康唑的固体分散体,由以下重量百分比的组分制备而成:伊曲康唑 25%,共混聚合物二元载体 75%,共混聚合物二元载体由 Soluplus 与 HPMCAS 组成,Soluplus 与 HPMCAS 的质量比为 5:5。

[0067] 该伊曲康唑的固体分散体制备方法如下：

[0068] 取 4g 伊曲康唑, 6g Soluplus, 6g HPMCAS, 混合均匀, 得物理混合物。设定双螺杆热熔挤出机的挤出温度为 160℃, 达到预设温度后启动螺杆, 螺杆转速为 100 转 / 分钟。将制成的物理混合物加入到挤出机中, 混合物经过螺杆呈条状挤出。热熔挤出的条状物冷却后粉碎处理, 过 80 目筛, 得到无定形伊曲康唑固体分散体 C。

[0069] 将本实施例中的三种 A、B、C 样品置于高温高湿条件 (40℃ / 75% RH) 下两个月后, 采用差示扫描量热法对各固体分散体中伊曲康唑的物相进行表征 (图 2)。结果表明, 以单载体 Soluplus 制备的伊曲康唑固体分散体 A 在高温高湿条件下放置两个月后, DSC 曲线上出现了伊曲康唑的熔融峰, 说明无定形伊曲康唑已经出现了重结晶; 以单载体 HPMCAS 制备的伊曲康唑固体分散体 B 在高温高湿条件下放置两个月后, DSC 曲线上出现了很大的热焓松弛峰, 说明该伊曲康唑固体分散体老化严重; 然而, 以共混聚合物二元载体 Soluplus 和 HPMCAS 制备的伊曲康唑固体分散体 C 在高温高湿条件下放置两个月后, 伊曲康唑仍然保持非晶态。由此证明以共混聚合物二元载体制备的伊曲康唑固体分散体的贮存稳定性优于单载体制备的伊曲康唑固体分散体。

[0070] 实施例 5

[0071] 取实施例 3 制备的伊曲康唑固体分散体 50g, 加入直压甘露醇 **Pearlitol**[®] 200SD 50g, 混匀后直接压片, 制备伊曲康唑片剂。

[0072] 实施例 6

[0073] 取实施例 4 中伊曲康唑固体分散体 C 50g, 加入 **CapsuLac**[®] 6050g, 混匀后填充胶囊壳, 制备伊曲康唑胶囊剂。

[0074] 实施例 7 高温高湿物理稳定性实验

[0075] 在 40℃ 75% RH 条件下将本发明实施例 4 中的伊曲康唑固体分散体 C 和市售制剂 **Sporanox**[®] 胶囊 (拆包装) 贮存 3 个月后, 采用差示扫描量热法对各处方中伊曲康唑的物相进行表征。

[0076] 实验方法: 取固体分散体 5-10mg, 置于铝坩埚中, 并以空白铝坩埚为参比物, 在 40ml/min 的氮气流中, 以 10℃ / min 的升温速率, 从室温升至 180℃。记录样品随温度变化的吸热或放热情况。

[0077] 实验结果: 如图 3 所示, 结果表明市售制剂 **Sporanox**[®] 胶囊拆包装前伊曲康唑以非晶态存在, 在高温高湿条件下放置 3 个月后, DSC 曲线上出现了结晶态伊曲康唑的熔融峰, 表明伊曲康唑在 **Sporanox**[®] 胶囊中已经重结晶。然而, 本发明中的伊曲康唑固体分散体在高温高湿条件下放置三个月后, 伊曲康唑仍然保持非晶态。证明本发明的伊曲康唑固体分散体的物理稳定性优于市售制剂 **Sporanox**[®] 胶囊。

[0078] 实施例 8 伊曲康唑在固体分散体中的状态

[0079] 本实施例用粉末 X 射线衍射 (PXRD) 评价伊曲康唑固体分散体中的各物质状态: 采用 X 射线衍射分析法对辅料, 伊曲康唑原料药, 不同载药量的伊曲康唑固体分散体进行表征, 分析结果如图 4 所示。从 X 射线图谱可以观察到伊曲康唑原料药里有明显的晶体衍射峰, 制备的伊曲康唑固体分散体, 其中伊曲康唑占固体分散体的质量百分比为 40%, 均无晶

体衍射峰,说明伊曲康唑以一种高度分散的非晶状态分散在二元载体中。

[0080] 实施例 9 体外模拟胃-肠过饱和实验

[0081] 实验方法:精密称取各伊曲康唑固体分散体以及市售制剂Sporanox[®]胶囊中的小丸适量(含伊曲康唑 37.5mg),过饱和度为 10,转速 100 转/分钟,水浴温度 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 。前 2 小时溶出介质为 $\text{pH} = 1$ 的盐酸溶液 750ml,接着加入 0.2M 磷酸钠溶液 250ml,将 pH 调为 6.8。分别在 120,125,150,180,240,300 分钟时取样 5ml。用 $0.22 \mu\text{m}$ 聚四氟乙烯滤膜过滤,弃掉初滤液 3ml,取滤液 $500 \mu\text{l}$,用甲醇稀释 2 倍后,用高效液相色谱测定不同时间点伊曲康唑在溶液中的浓度。

[0082] 实验结果:图 5 为实施例 1 制备的伊曲康唑固体分散体的结果,结果显示伊曲康唑固体分散体在模拟胃液中释放全部药物形成过饱和溶液,当 pH 转变为 6.8 时,伊曲康唑的浓度略有降低,这是因为溶出介质体积增加的原因,而非伊曲康唑从过饱和溶液中析晶,表明 Soluplus 与尤特奇 L00-55 的共混聚合物二元载体能维持伊曲康唑在胃肠道的过饱和状态。相比之下,上市制剂Sporanox[®]胶囊在 pH 转为 6.8 时,伊曲康唑的浓度降低,伊曲康唑从过饱和溶液中重结晶,表明上市制剂Sporanox[®]胶囊维持伊曲康唑在胃肠道过饱和状态的效果较差。

[0083] 图 6 为实施例 3 制备的伊曲康唑的固体分散体其体外模拟胃-肠过饱和实验结果,结果显示:伊曲康唑固体分散体比市售制剂Sporanox[®]胶囊能更好地维持伊曲康唑在胃肠道过饱和状态。

[0084] 图 7 为实施例 4 中的伊曲康唑的固体分散体 C 的结果,可以看到市售制剂Sporanox[®]胶囊在由模拟胃液 $\text{pH} 1$ 转为模拟肠液 $\text{pH} 6.8$ 后,伊曲康唑的溶液浓度急剧下降,这是因为Sporanox[®]胶囊在模拟胃液中释放了所有的药物,当高浓度的伊曲康唑溶液进入模拟肠液时,由于伊曲康唑在模拟肠液中的溶解度不到 1ng/ml ,由此导致伊曲康唑溶液在模拟肠环境中的过饱和度急剧增加,从而促使伊曲康唑从溶液中重结晶,使得其溶液浓度降低。相比之下,以 Soluplus 和 HPMCAS 为二元载体的伊曲康唑固体分散体,能够控制伊曲康唑在模拟胃液中的释放,并且能维持伊曲康唑在模拟肠液中持续释放且能够维持伊曲康唑过饱和浓度高于Sporanox[®]胶囊。

[0085] 实施例 10 比格犬体内药物动力学实验

[0086] 实验方法:6 条健康成年比格犬,雌雄各半,体重范围 15kg-20kg。在试验前两周及试验期间不得服用其他药物,试验前禁食 12 小时,随机分为两组,于后肢静脉采血。采用单剂量自身交叉试验,给药剂量为 100mg 伊曲康唑。分别吞服实施例 6 制备的伊曲康唑胶囊(受试制剂)和市售Sporanox[®]胶囊(参比制剂),间隔清洗期为两周。服药后,于 0.5,1,2,3,4,6,8,10,12,24h 分别采血 4ml 于 5ml 肝素钠真空采血管中。3500rpm 离心 5 分钟,分离上层血浆,加入酮康唑为内标。采用 1MNaOH 溶液处理血浆,经甲基叔丁基醚萃取后,25 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥。残留物用流动相溶解,离心后注入高效液相色谱仪(岛津 LC-20AT)检测血药浓度。

[0087] 色谱条件 :HPLC-UV 测定, 色谱柱 : Phenomenex[®] Luna 色谱柱 (C18, 100 Å, 150×4.6mm, 5u) ;流动相 :乙腈-12.5mM 磷酸盐缓冲液, 梯度洗脱。0-10min, 50%乙腈-60%乙腈, 10-17min, 60%乙腈, 17-32min 50%乙腈 ;检测波长 :262nm ;流速 :1.0ml/min ;柱温 :40℃ ;进样量 :50 μl。

[0088] 实验结果 :伊曲康唑的血药浓度-时间曲线如图8所示, 应用本发明的伊曲康唑固体分散体制备的伊曲康唑胶囊在比格犬体内的血药浓度高于市售制剂 Sporanox[®] 胶囊, 证明本发明中的伊曲康唑固体分散体能更好地维持伊曲康唑在胃肠道中的过饱和浓度, 从而提高生物利用度。

[0089] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合, 为使描述简洁, 未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述, 然而, 只要这些技术特征的组合不存在矛盾, 都应当认为是本说明书记载的范围。

[0090] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式, 其描述较为具体和详细, 但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是, 对于本领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明构思的前提下, 还可以做出若干变形和改进, 这些都属于本发明的保护范围。因此, 本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

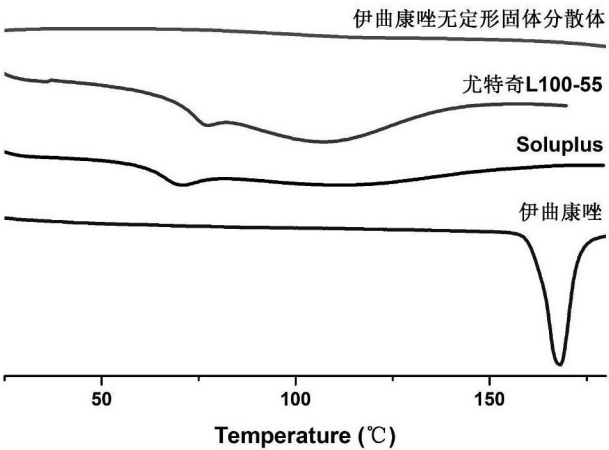


图 1

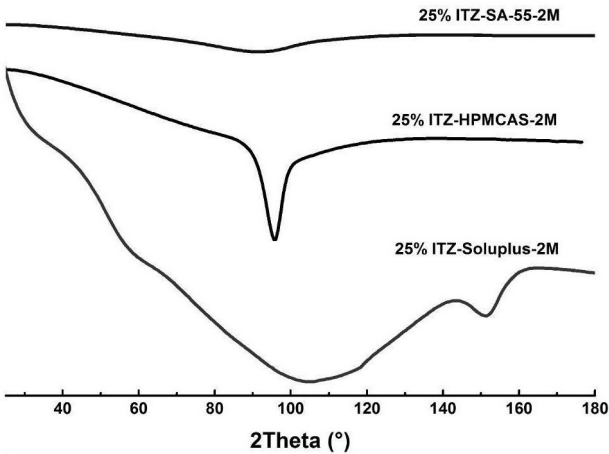


图 2

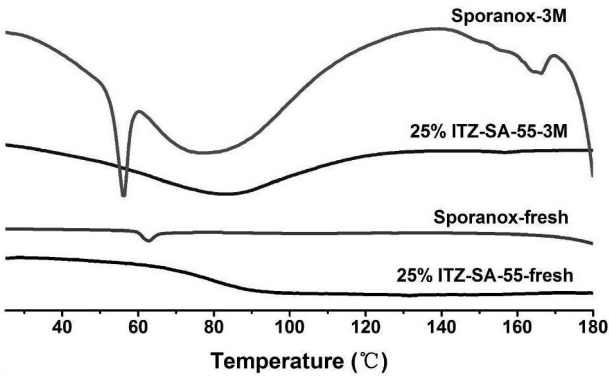


图 3

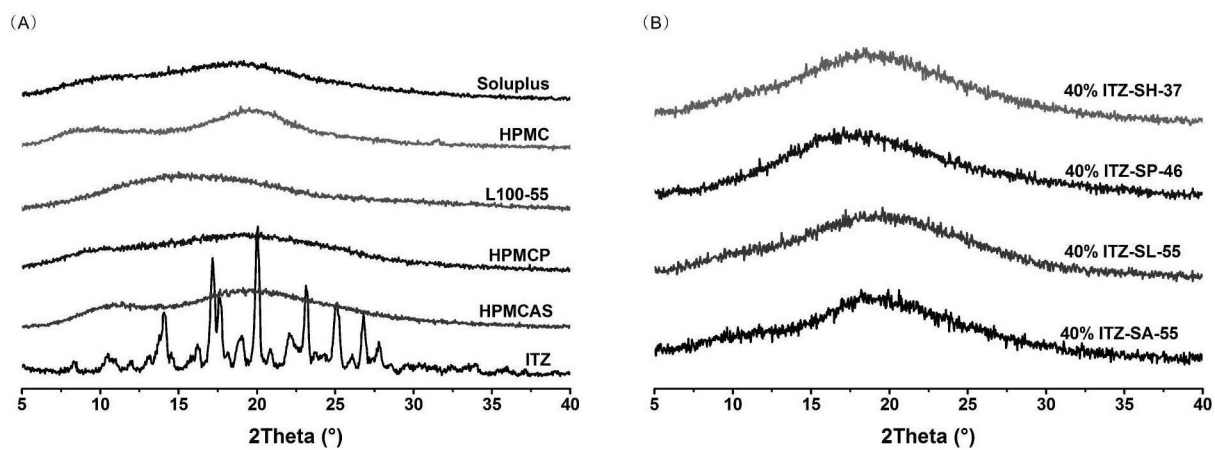


图 4

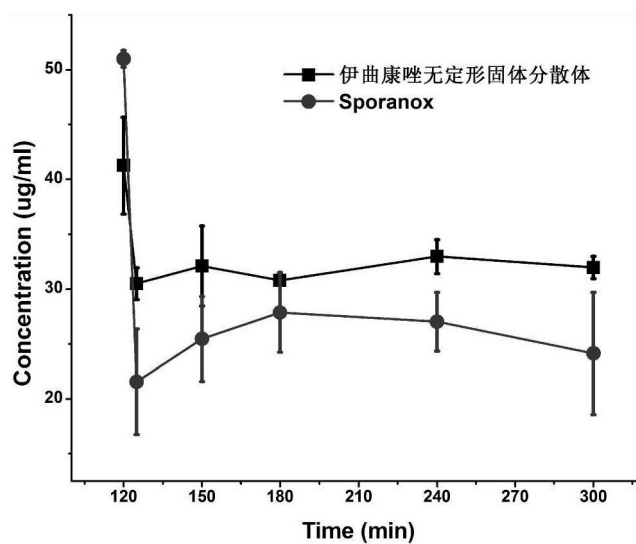


图 5

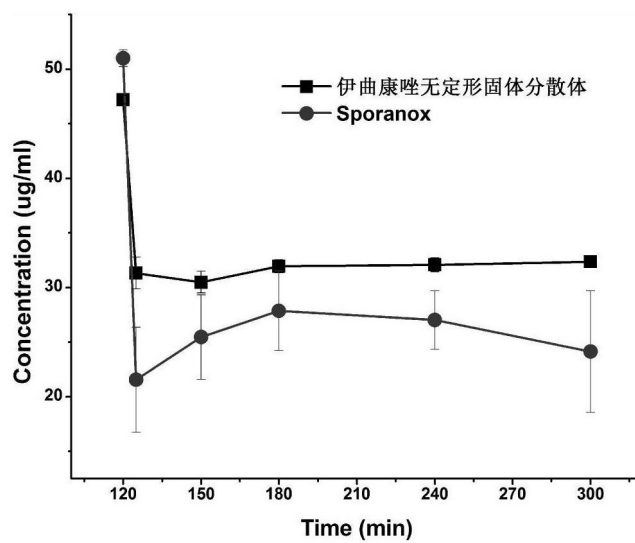


图 6

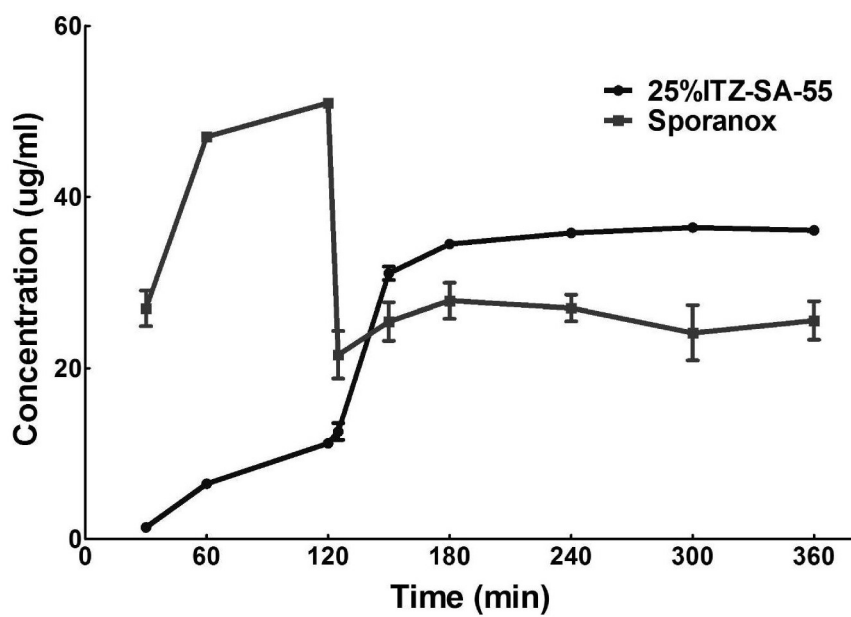


图 7

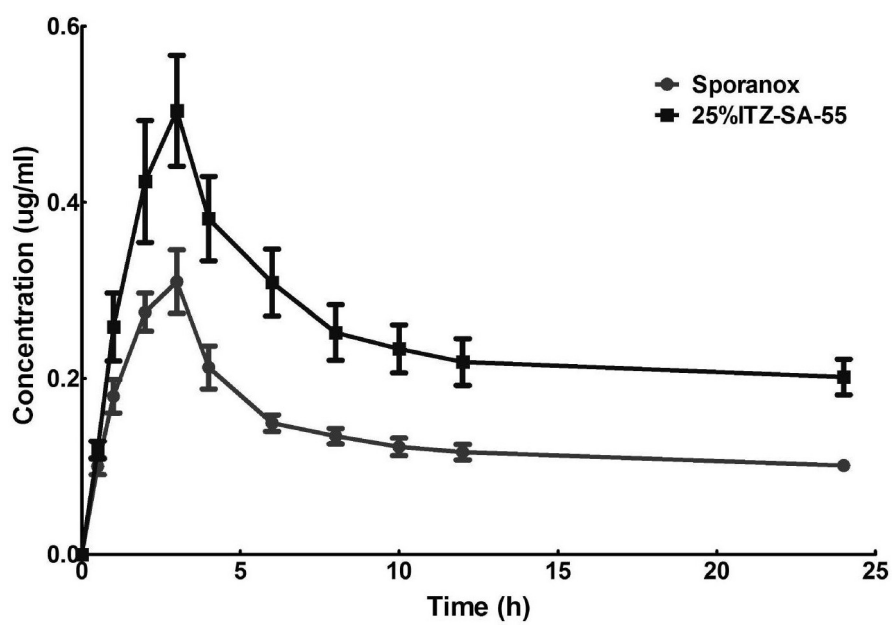


图 8