



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108403661 A

(43)申请公布日 2018.08.17

(21)申请号 201810336624.9

(22)申请日 2018.04.16

(71)申请人 包宝金

地址 010000 内蒙古自治区呼和浩特市新
城区鼎盛华世纪广场

(72)发明人 包宝金

(51)Int.Cl.

A61K 9/50(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54)发明名称

一种治疗非小细胞肺癌的药物微囊制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明属于医药制剂技术领域,涉及一种治疗非小细胞肺癌的药物微囊制剂,具体涉及一种盐酸埃克替尼微囊制剂及其制备方法。本发明以主药盐酸埃克替尼和辅料壳聚糖为囊心物,加入囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯制成盐酸埃克替尼微囊,然后将微囊和其他辅料混合均匀,制备成盐酸埃克替尼微囊制剂。本发明的微囊制剂载药量大,包封率好,显著地提高了盐酸埃克替尼的稳定性,降低了盐酸埃克替尼的不良反应,使药物在体内平稳释放,更好的发挥盐酸埃克替尼的作用,适合工业化大生产。

1. 一种盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於它由主药盐酸埃克替尼和辅料壳聚糖为囊心物,醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯为囊材和其它辅料组成,重量比如下:

盐酸埃克替尼 10~20 份;

壳聚糖 5~9 份;

醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 70~90 份;

其他辅料 15~25 份。

2. 如权利要求1所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,各组分重量比如下:

盐酸埃克替尼 15 份;

壳聚糖 7 份;

醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;

其他辅料 20 份。

3. 如权利要求1所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,所述微囊的平均粒径为20~100 μm 。

4. 如权利要求1所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,所述的其他辅料为崩解剂和稀释剂。

5. 如权利要求4所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,所述的崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、微晶纤维素、共聚维酮S-630、淀粉或天然硅胶中的一种或多种。

6. 如权利要求4所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,所述的稀释剂为磷酸氢钙、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、微粉硅胶、预胶化淀粉、甘露醇、糖粉、蔗糖、糊精、羧甲基纤维素钠或淀粉中的一种或多种。

7. 如权利要求1所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,所述的微囊制剂为口服固体制剂。

8. 如权利要求7所述的盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在於,其制备方法包括以下步骤:

①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65 $^{\circ}\text{C}$;

②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1~5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。

③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;

④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的崩解剂及稀释剂混合均匀,常规工艺制备,即得。

9. 如权利要求8所述的制备方法,其特征在於步骤③所述的囊材溶液为囊材质量百分

比为1~5%的丙酮溶液。

一种治疗非小细胞肺癌的药物微囊制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,涉及一种治疗非小细胞肺癌的药物微囊制剂,具体涉及一种盐酸埃克替尼微囊制剂及其制备方法。

技术背景

[0002] 肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第1位。非小细胞型肺癌包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞癌,与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚。非小细胞肺癌约占所有肺癌的80%,约75%的患者发现时已处于中晚期,5年生存率很低。

[0003] 肿瘤的分子靶向治疗(Molecular targeted therapy)是以肿瘤细胞中的特异性分子作为靶点,利用分子靶向药物能特异性阻断该靶点的生物学功能,从而从分子水平逆转肿瘤细胞的恶性生物学行为,达到抑制肿瘤生长的目的,是近年来最具有活力、倍受关注的领域。分子靶向药物主要有表皮生长因子受体(EGFR)家族抑制剂等。

[0004] 表皮生长因子受体(EGFR)为上皮细胞表面表达的170千道尔顿(kDa)膜结合蛋白质。EGFR属于蛋白质酪氨酸激酶的生长因子受体家族。EGFR为生长促进致癌基因erbB/erbB2或erbB1的蛋白质产物,其为家族原癌基因(protooncogenes)的ERBB家族的一个成员,据信在人类许多癌症的发生和发展中起关键作用。尤其是在乳腺癌、膀胱癌、肺癌及成胶质细胞瘤中观察到了EGFR增强的表达。致癌基因的ERBB家族编码四种结构上相关的跨膜受体,即EGFR、HER-2/neu(erbB2)、HER-3(erbB3)和HER-4(erbB4)。临床上,已有报告肿瘤中的ERBB致癌基因扩增和/或受体过度表达与疾病的复发和患者预后差相关,以及与疗法的响应相关(L.Harris等,1999,Int.J.Biol.Markers,14:8-15和J.Mendelsohn和J.Baselga,2000,Oncogene,19:6550-6565)。

[0005] EGF或TGF- α 与EGFR的结合激活信号转导通路并且导致细胞增殖。EGFR分子的二聚、构象变化和内化起传导细胞内信号的作用,引起细胞生长调节。影响生长因子受体功能调节或导致受体和/或配体过度表达的遗传学改变,引起细胞增殖。另外,已经确定EGFR在细胞分化、细胞运动性的增强、蛋白质分泌、新血管形成、癌细胞对化学治疗剂和放射线的入侵、转移和耐药性方面起作用(M.-J.Oh等,2000,Clin.CancerRes.,6:4760-4763)。

[0006] 盐酸埃克替尼(Icotinib Hydrochloride)为口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂,由中国贝达药业(Beta)开发,于2011年6月由CFDA批准上市,主要用于治疗非小细胞肺癌。临床前研究显示,盐酸埃克替尼是一种高效特异性的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)。在对85种激酶的筛查中,盐酸埃克替尼可强有力地选择性抑制EGFR及其3个突变体,但对剩余81种激酶均无明显的抑制作用。

[0007] 近期的两项I/IIa期临床试验对于盐酸埃克替尼治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的疗效及安全性进行了研究。该药与国外目前已上市的两个药吉非替尼和盐酸厄洛替尼相比,在化学结构、分子作用机理、疗效等方面类似,但具有更好的安全性。

[0008] 现市场所售仅为盐酸埃克替尼普通片,溶出度速度快,血药浓度存在明显的波峰,

每日需服用2-3次。本品还有皮疹、腹泻、ALT和(或)AST升高、恶心等不良反应,特别是服用过量时不良反应(主要是皮疹和腹泻)的发生率和严重程度均增加。这些不良反应限制了盐酸埃克替尼的临床应用。

[0009] 微囊是利用天然的或合成的高分子材料作为囊膜,将固体或液体药物作为囊心物包裹而成的贮库型微型胶囊。将药物微囊化有很多优势,主要表现为:①提高药物的稳定性;②使药物具有缓释或控释性能,靶向性;③掩盖药物的不良气味及口味;④防止药物在胃内失活或减少对胃的刺激;⑤避免复方制剂中某些药物的配伍禁忌或有利于复方药物的配伍;⑥使液态药物固体化,便于贮存或再制成各种剂型等。将盐酸埃克替尼做成微囊制剂,能使药物在体内平稳释放,降低盐酸埃克替尼的不良反应。

[0010] 微囊是近三十多年来发展起来的一种新剂型,目前存在载药量低、包封率差等问题,这限制了此方法的广泛使用。

发明内容

[0011] 针对现有技术中存在的问题,本发明提供一种盐酸埃克替尼微囊制剂。按照本发明生产的微囊制剂载药量大,包封率好,显著地提高盐酸埃克替尼的稳定性,使药物在体内平稳释放,降低盐酸埃克替尼的不良反应,更好的发挥盐酸埃克替尼的作用,适合工业化大生产。

[0012] 本发明提供一种盐酸埃克替尼微囊制剂,其特征在于它由主药盐酸埃克替尼和辅料壳聚糖为囊心物、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯为囊材和其它辅料组成,重量比如下:

盐酸埃克替尼 10~20 份;

壳聚糖 5~9 份;

[0013] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 70~90 份;

其他辅料 15~25 份。

[0014] 优选为以下重量比组成:

盐酸埃克替尼 15 份;

壳聚糖 7 份;

[0015] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;

其他辅料 20 份。

[0016] 其中,所述微囊的平均粒径为20~100 μm 。

[0017] 所述的其他辅料为崩解剂和稀释剂。

[0018] 所述的崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、微晶纤维素、共聚维酮S-630、淀粉或天然硅胶中的一种或多种。

[0019] 所述的稀释剂为磷酸氢钙、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、微粉硅胶、预胶化淀粉、甘露醇、糖粉、蔗糖、糊精、羧甲基纤维素钠或淀粉中的一种或多种。

[0020] 本发明所述的微囊制剂为口服固体制剂。

[0021] 本发明的另一目的在于提供适合盐酸埃克替尼微囊制剂的制备方法。

[0022] 本发明提供的制备方法能够显著地提高盐酸埃克替尼微囊的载药量和包封率,显著地提高盐酸埃克替尼的稳定性,降低盐酸埃克替尼的不良反应,使药物在体内平稳快速释放,适合工业化大生产,具体包括以下步骤:

[0023] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;

[0024] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1~5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。

[0025] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;

[0026] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的崩解剂及稀释剂混合均匀,常规工艺制备,即得。

[0027] 上述方法中,步骤③所述的囊材溶液为囊材质量百分比为1~5%的丙酮溶液。

[0028] 发明人通过一系列的实验研究,最终选择将盐酸埃克替尼和壳聚糖为囊心物,以醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯为囊材,使其包衣后在胃肠道内能够平稳释放,采用喷雾干燥法制备盐酸埃克替尼微囊,在流化床内对盐酸埃克替尼进行悬浮包衣,并在热气流中干燥,该方法条件温和,制备的微囊载药量大,包封率好,可提高主药的稳定性,增加主药的流动性和可压性,便于制备口服固体制剂。

[0029] 本发明与现有技术相比具有以下优点:

[0030] (1) 本发明工艺条件温和,操作简单,制备的微囊载药量大,包封率好,适合工业化大生产。

[0031] (2) 本发明中,发明人在盐酸埃克替尼囊心物中创造性的使用了壳聚糖,使药物溶出时平稳,且溶出度高,避免了血药浓度严重的峰谷现象,提高了药物的生物利用度,并降低了盐酸埃克替尼的副作用,增强了盐酸埃克替尼的治疗效果。

[0032] (3) 本发明将主药制备成微囊后,避免了药物在储藏和使用时的吸湿、分解等问题,提高了主药的稳定性,增强了用药的安全性。

附图说明

[0033] 图1:盐酸埃克替尼普通片剂和盐酸埃克替尼微囊制剂(实施例1-5,对比

[0034] 实施例1)的药物溶出曲线图。

具体实施例

[0035] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的有益效果,应理解为这些实施例仅用

[0036] 于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明

[0037] 所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

[0038] 实施例1:本发明盐酸埃克替尼片剂的制备

- 盐酸埃克替尼 10 份；
- 壳聚糖 5 份；
- [0039] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 70 份；
- 乳糖 7 份；
- 低取代羟丙纤维素 8 份；
- [0040] 制备工艺：
- [0041] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目，置于流化床中，通入热空气，使之悬浮流化，热空气的温度是60~65℃；
- [0042] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中，配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0043] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床，雾化压力为0.2~0.4Mpa；输送速度为45~55r/min；溶液喷完后持续进风干燥，去除溶剂，停止加热，冷却出料，获得盐酸埃克替尼微囊；
- [0044] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的低取代羟丙纤维素及乳糖混合均匀，直接压片，得到本发明的盐酸埃克替尼微囊片剂。
- [0045] 实施例2：本发明盐酸埃克替尼微囊片剂的制备
- 盐酸埃克替尼 20 份；
- 壳聚糖 9 份；
- [0046] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 90 份；
- 磷酸氢钙 12 份；
- 交联羧甲基纤维素钠 13 份；
- [0047] 制备工艺：
- [0048] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目，置于流化床中，通入热空气，使之悬浮流化，热空气的温度是60~65℃；
- [0049] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中，配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0050] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床，雾化压力为0.2~0.4Mpa；输送速度为45~55r/min；溶液喷完后持续进风干燥，去除溶剂，停止加热，冷却出料，获得盐酸埃克替尼微囊；
- [0051] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的交联羧甲基纤维素钠及磷酸氢钙混合均匀，直接压片，得到本发明的盐酸埃克替尼微囊片剂。
- [0052] 实施例3：本发明盐酸埃克替尼微囊片剂的制备

- 盐酸埃克替尼 15 份;
- 壳聚糖 7 份;
- [0053] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;
- 预胶化淀粉 10 份;
- 羧甲淀粉钠 10 份;
- [0054] 制备工艺:
- [0055] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;
- [0056] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0057] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;
- [0058] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的羧甲淀粉钠及预胶化淀粉混合均匀,直接压片,得到本发明的盐酸埃克替尼微囊片剂。
- [0059] 实施例4:本发明盐酸埃克替尼微囊胶囊剂的制备
- 盐酸埃克替尼 15 份;
- 壳聚糖 7 份;
- [0060] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;
- 微晶纤维素 10 份;
- 木糖醇 10 份;
- [0061] 制备工艺:
- [0062] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;
- [0063] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0064] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;
- [0065] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的羧甲淀粉钠及微晶纤维素混合均匀,装填胶囊,得到本发明的盐酸埃克替尼微囊胶囊剂。
- [0066] 实施例5:本发明盐酸埃克替尼微囊颗粒剂的制备

- 盐酸埃克替尼 15 份;
- 壳聚糖 7 份;
- [0067] 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;
- 共聚维酮 S-630 10 份;
- 微粉硅胶 10 份;
- [0068] 制备工艺:
- [0069] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;
- [0070] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0071] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;
- [0072] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的共聚维酮S-630及微粉硅胶混合均匀,装袋,即得本发明的盐酸埃克替尼微囊颗粒剂。
- [0073] 对比实施例1:盐酸埃克替尼微囊片剂的制备
- [0074] 盐酸埃克替尼 15 份;
- 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 80 份;
- [0075] 预胶化淀粉 10 份;
- 羧甲淀粉钠 10 份;
- [0076] 制备工艺:
- [0077] ①将盐酸埃克替尼粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;
- [0078] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。
- [0079] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊;
- [0080] ④将盐酸埃克替尼微囊和处方量的羧甲淀粉钠及预胶化淀粉混合均匀,直接压片,得到本发明的盐酸埃克替尼微囊片剂。
- [0081] 以下通过实验例进一步说明本发明的效果:
- [0082] 实验例1:囊材筛选试验
- [0083] 微囊(microcapsules)系利用天然的或合成的高分子材料将固体或液体药物包嵌而成的粒径为5~250μm的微型胶囊,简称微囊。视制备方法不同,范围可扩大到0.25~1000

μm。

[0084] 包封率指微囊中的实际含药量占微囊样品中总药量(即载药量)的百分率比,即制得的微囊含药量占系统总含药量的百分比。包封率越高,表明药物被包封的程度越好。本实验中我们以包封率作为微囊一个评价指标对影响微囊制备的处方及工艺因素进行探索。

[0085] 载药量的测定方法:

[0086] 取干燥的微囊适量,于研钵中碾碎,置于50mL容量瓶中,加少量0.4%NaOH溶液充分溶解并定容,超声15min,微孔滤膜(0.25μm)过滤,测定吸收度。由0.4%NaOH溶媒下的标准曲线得出微囊内外总药量D1,载药量计算公式:载药量=(微囊内外总药量D1/微囊的质量)×100%。

[0087] 包封率的具体测定方法:

[0088] 通过每克未成囊药物与每克成囊的药物含量测定结果,可按下式计算每克微囊囊材的含量:每克微囊的囊材重量=1-每克未成微囊的含药量/每克微囊的含药量。

[0089] 在上述方法的基础上,取与上述等量的干燥微囊加水振荡,放置1min,以保证未成微囊的药物全部溶于水中,取上清液微孔滤膜(0.25μm)过滤,测定吸收度。由水溶媒下的标准曲线得出囊外药量D2,包封率计算公式:包封率=(微囊总药量-囊外药量/微囊总药量)×100%=(D1-D2)/D1×100%。

[0090] 1) 囊材种类筛选试验:

[0091] 实验人员在研究过程中发现,不同的囊材对微囊的粒径和包封率均有影响,此处提供一组试验数据,该试验设定的组方为:盐酸埃克替尼15份,壳聚糖7份,囊材80份。

[0092] 工艺步骤:

[0093] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;

[0094] ②配制囊材溶液。

[0095] ③将囊材溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊。

[0096] 表1囊材筛选实验结果

[0097]

序号	囊材	载药量(%)	包封率(%)
1	醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸	94.1	96.5
2	明胶	69.0	77.8
3	淀粉	33.5	48.1
4	硬脂酸	51.4	42.9
5	海藻酸钠	22.9	64.0
6	聚乙二醇	43.0	45.5
7	聚乙烯醇	40.5	76.3
8	聚丙烯酸	32.8	75.8
9	聚乙烯吡咯烷酮	67.0	53.3
10	聚异丁基丙烯酸酯	30.0	75.1

11	羧甲基纤维素	32.2	61.6
12	羟乙基纤维素	77.6	81.9
13	羟丙基纤维素	60.2	32.3
14	羟丙基甲基纤维素	45.2	27.6
15	甲基丙烯酸二甲氨基乙酯	20.5	69.9
16	IV型丙烯酸树脂	40.2	70.3
17	甲基丙烯酸酯共聚物	76.1	47.9

[0098] 从上表可以看出,本试验处方的囊材选择为醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯时,载药量和包封率最高。

[0099] 2) 囊材用量筛选试验:

[0100] 实验人员在研究过程中发现,囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯的用量对微囊的粒径和包封率均有影响,此处提供一组试验数据,该试验设定的组方为:盐酸埃克替尼15份,壳聚糖7份,醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯若干份。

[0101] 工艺步骤:

[0102] ①将盐酸埃克替尼和壳聚糖混合粉碎100目,置于流化床中,通入热空气,使之悬浮流化,热空气的温度是60~65℃;

[0103] ②将醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯加入到丙酮中,配制成质量百分比为1-5%的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯丙酮溶液。

[0104] ③将囊材醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯溶液通过流化床的喷嘴雾化连续加入流化床,雾化压力为0.2~0.4Mpa;输送速度为45~55r/min;溶液喷完后持续进风干燥,去除溶剂,停止加热,冷却出料,获得盐酸埃克替尼微囊。

[0105] 表2囊材筛选实验结果

[0106]

序号	囊心物用量	囊材用量	载药量 (%)	包封率 (%)
1	盐酸埃克替尼 15 份, 壳聚糖 7 份	5 份	8.5	9.1
2		10 份	13.6	16.3
3		15 份	18.6	22.9
4		20 份	26.0	29.7
5		25 份	31.7	36.4
6		30 份	37.1	42.7
7		35 份	42.5	50.2
8		40 份	49.9	56.8
9		45 份	57.4	63.6
10		50 份	64.4	70.3
11		55 份	70.8	75.9
12		60 份	77.1	81.8
13		65 份	82.3	87.3
14		70 份	93.7	95.1
15		75 份	92.6	94.6
16		80 份	93.8	96.4
17		85 份	94.1	96.4
18		90 份	92.3	95.5
19		95 份	92.6	95.1
20		100 份	92.5	96.0

[0107] 从上表可以看出,囊材用量少于70份时,载药量和包封率随着囊材用量增加而增加。当囊材用量大于70份时,载药量和包封率达到最好并稳定,且不再随囊材用量增加而增加,故综合成本和质量考虑,优选囊材用量为70-90份。

[0108] 实验例2:溶出度测定

[0109] 参照溶出度测定法(中国药典2015年版二部附录XC第二法),转速为每分钟50转,温度 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,分别于投药后的0min、30min、60min、120min、180min、240min、300min取样,取样10ml,即时补充相同温度、相同体积的溶出介质。样品经0.8um水系微孔滤膜滤过,弃去初滤液3ml,取续滤液,HPLC测定含量。将盐酸埃克替尼普通片和实施例1~3、对比实施例1所得盐酸埃克替尼微囊制剂进行溶出实验,相应数据见表3和图1。

[0110] 表3药物溶出曲线数据

[0111]

名称时间	0min	30min	60min	120mi n	180mi n	240mi n	300mi n
盐酸埃克替尼普通片 (%)	0	64.3	84.1	91.7	91.8	92.0	92.0
实施例 1 (%)	0	9.1	19.0	38.9	59.1	81.5	99.5
实施例 2 (%)	0	10.8	21.5	42.1	61.4	81.4	99.9
实施例 3 (%)	0	9.9	20.7	40.2	59.3	82.3	99.6
对比实施例 1 (%)	0	7.1	16.2	35.5	53.8	80.0	81.1

[0112] 从表3和图1中可以看出:本发明实施例溶出度高,溶出度高,且溶出曲线平稳;对比实施例未使用壳聚糖作为囊心物,溶出平稳,但溶出度差;盐酸埃克替尼普通片为非微囊制剂,溶出过快,且溶出不平稳。溶出度测定结果进一步验证了壳聚糖和原料作为囊心物制备的微囊制剂,溶出度高,溶出平稳。

[0113] 实验例3:本发明的盐酸埃克替尼微囊制剂影响因素试验

[0114] 将盐酸埃克替尼普通片、实施例1-3所得微囊片剂和对比实施例1所得微囊片剂,按2015《中国药典》二部附录原料药与药物制剂稳定性试验指导原则进行影响因素试验。高温试验:取实施例及对照实施例置60℃温度下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测。高湿试验:取实施例及对照品置RH92.5%±RH5%下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测。强光照射试验:取实施例及对照实施例放在装有日光灯的光照箱内,于照度为4500lx±500lx的条件下放置10天,于第5天和第10天取样,按稳定性重点考察项目进行检测;影响因素试验结果见表4。

[0115] 表4影响因素试验结果

[0116]

样品	检测项目		高温试验			高湿试验		强光照射试验	
			0d	5d	10d	5d	10d	5d	10d
盐酸埃克替尼普通片 (%)	溶出度 (%)		91.7	87.2	79.4	85.4	80.4	87.1	78.0
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.06	0.11	0.07	0.14	0.05	0.10
		总杂	0.12	0.17	0.26	0.19	0.31	0.17	0.25
实施例 1	溶出度 (%)		99.6	99.5	99.5	99.3	99.1	99.6	99.4
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.02	0.02	0.02	0.025	0.02	0.02
		总杂	0.10	0.10	0.11	0.10	0.11	0.10	0.10
实施例 2	溶出度 (%)		99.9	99.9	99.7	99.6	99.6	99.9	99.7
	有关物质 (%)	单杂	0.01	0.01	0.01	0.01	0.015	0.01	0.01
		总杂	0.10	0.10	0.11	0.10	0.11	0.10	0.10
实施例 3	溶出度 (%)		99.7	99.5	99.5	99.4	99.2	99.7	99.7
	有关物质	单杂	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02

[0117]

	(%)	总杂	0.11	0.11	0.11	0.11	0.12	0.11	0.11
对比实施例 1	溶出度 (%)		81.0	76.3	70.7	75.1	70.0	76.9	72.1
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.04	0.09	0.06	0.12	0.05	0.08
		总杂	0.11	0.16	0.21	0.18	0.29	0.18	0.21

[0118] 从表4可以看出：实施例杂质含量低，溶出度稳定，产品质量无不良趋势；对比实施例杂质和溶出度存在不利趋势，稳定性差；盐酸埃克替尼普通片为非微囊制剂，杂质和溶出度存在不良趋势，稳定性差。以上进一步验证了本发明的优越性。

[0119] 实验例4：加速试验稳定性考察：

[0120] 将盐酸埃克替尼普通片、实施例1-3所得微囊片剂和对比实施例1所得微囊片剂，置于同样的包装下置于40℃/RH75%的恒温恒湿箱内贮存6个月，分别于0月和第6个月时分别进行溶出度和有关物质的考察。有关物质和溶出度用HPLC法进行测定，结果见表5。

[0121] 表5加速试验稳定性考察结果

[0122]

样品	检测项目		第 0 个月	第 6 个月
盐酸埃克替尼普通片 (%)	溶出度 (%)		91.7	81.4
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.08
		总杂	0.12	0.24
实施例 1	溶出度 (%)		99.6	99.5
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.02
		总杂	0.10	0.11
实施例 2	溶出度 (%)		99.9	99.6
	有关物质 (%)	单杂	0.01	0.01
		总杂	0.10	0.12
实施例 3	溶出度 (%)		99.7	99.6
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.02
		总杂	0.11	0.12

[0123]

对比实施例 1	溶出度 (%)		81.0	76.3
	有关物质 (%)	单杂	0.02	0.06
		总杂	0.11	0.21

[0124] 如表5所示,加速试验过程中,普通片的溶出度明显变小,有关物质明显变大;而本发明的微囊片剂的溶出基本上未发生变化,有关物质的增加也比普通片剂小得多,说明本发明所制备的微囊片剂能够提高药物的稳定性,延长制剂的货架期。有关物质的控制有利于控制药物的不良反应。

[0125] 实验例6:片剂引湿性考察

[0126] 鉴于盐酸埃克替尼微有引湿性,为防止环境变化对微囊包封率产生不良影响,实验人员专门设计了其影响因素试验。药物引湿性测定参考2010版药典药物引湿性实验指导原则中的方法和引湿增重界定的标准。测试环境条件为(25±2)℃,相对湿度75%±5%的恒温恒湿箱。以片剂的相对吸湿增重变化表征药物的引湿性改变。实验测定比较了盐酸埃克替尼普通片剂和本发明的微囊片剂引湿性的变化,具体结果见表6。

[0127] 表6不同片剂的引湿性

[0128]

样品	相对引湿增重/%(n=3)	引湿性评价
盐酸埃克替尼普通片	3.83	有引湿性
实施例 1	0.12	不具引湿性
实施例 2	0.11	不具引湿性
实施例 3	0.10	不具引湿性
对比实施例 1	0.12	不具引湿性

[0129] 由表6可见,盐酸埃克替尼普通片剂具有引湿性,而将盐酸埃克替尼制备成微囊,再压制成片,引湿性降低,这解决了片剂在储存过程中的吸潮问题。由此可见,将盐酸埃克替尼制备成微囊,不仅提高了主药的稳定性,而且增强了盐酸埃克替尼制剂用药的安全性。

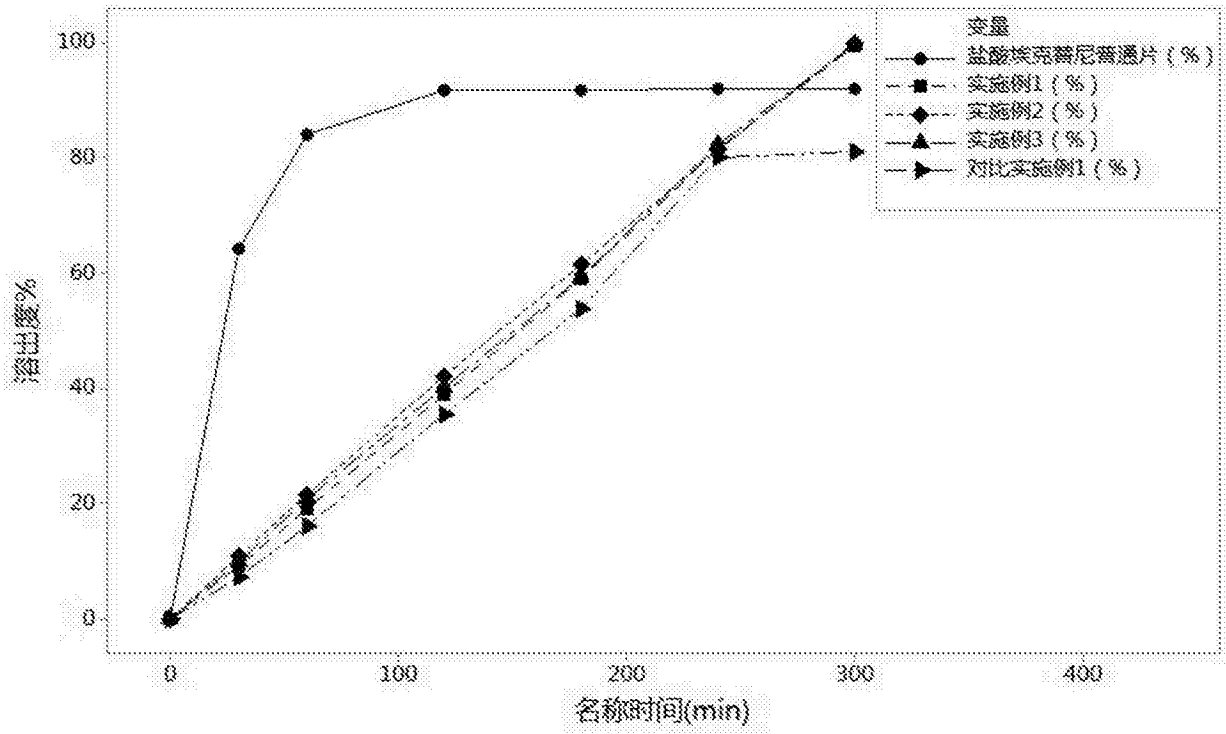


图1