

一种西达本胺药物组合物及其制备方法和用途

本申请是以 CN 申请号为 201910803057.8, 申请日为 2019 年 8 月 28 日的申请为基础, 并主张其优先权, 该 CN 申请的公开内容在此作为整体引入本申请中。

5

技术领域

本发明涉及药物技术领域, 具体涉及一种西达本胺药物组合物及其制备方法和用途。

背景技术

10 西达本胺是深圳微芯生物科技股份有限公司独家发现的新分子实体药物, 作用机制新颖, 是全球首个亚型选择性组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂和全球首个获批治疗外周 T 细胞淋巴瘤的口服药物, 属于表观遗传调控剂类药物。

西达本胺在水中的溶解度极小, 生物利用度低, 带来临床上药物吸收差、服用剂量高、消化道毒性较高等缺点。因此, 提高西达本胺生物利用度以减少药物用量、降低药物生产
15 成本、降低消化道毒性方面具有重要意义。

CN201310364845.4 公开了一种西达苯胺固体分散制剂, 含有活性成分以及聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。其采用口服方式给药, 用药方便, 但并未研究和改进西达本胺的溶解度, 稳定性以及生物利用度。

CN201410016221.8 公开了一种西达本胺固体分散体及其制备方法与应用, 优选剂型为
20 由西达本胺与聚维酮 K30 按重量比为 1:5 制成的固体分散体的片剂, 所述固体分散体中西达本胺可以以分子形式或无定形态高度分散在水溶性载体材料中。结果显示, 所述固体分散体在水中的溶解度为 $66.7 \mu\text{g/mL}$, 溶出度为 79.1%。市售西达本胺固体分散体片剂采用的即是该配方。

CN201610855106.9 公开了一种 E 构型苯甲酰胺类化合物的固体分散体, 通过使西达本
25 胺与共聚维酮 (尤其按重量比 1:2~1:10) 进行组合, 式 (I) 化合物可以以分子形式或无定形态高度分散在共聚维酮中, 改善了式 (I) 化合物的水溶性, 提高其溶出速率, 并且还提高了所形成的固体分散体的稳定性。

本领域对获得具有更高生物利用度的西达本胺制剂仍有巨大需求。

发明内容

有鉴于此，本发明的目的在于提供一种西达本胺药物组合物及其制备方法，以提高西达本胺的生物利用度。所述药物组合物和制备方法可应用于与西达本胺相关的药物制备、疾病治疗等领域。

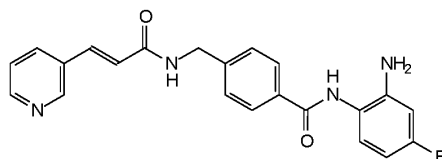
5 本文所用术语“载体”是指用于包埋西达本胺的材料，其可使西达本胺溶解或分散于该材料中。

本文所用术语“固体分散体”是指药物以分子、无定型、微晶态等高度分散状态均匀分散或分布于分散介质(例如本文所述载体)中形成的一种以固体形式存在的分散系统。

为实现上述发明目的，本发明提供如下技术方案：

10 在一个方面,本发明提供一种西达本胺药物组合物,其含有西达本胺和作为载体的药用肠溶辅料。

本发明所述西达本胺具有式(1)所示结构,其化学名称为 N-(2-氨基-4-氟苯基)-4-[N-[(E)-3-(3-吡啶)丙烯酰基]氨基]苯甲酰胺,在其结构式中,3-吡啶丙烯酰基的构型为 E 型。



式 (1)

在一些实施方案中，本发明提供了提高生物利用度效果较佳的药用肠溶辅料，选自醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯、醋酸纤维素酞酸酯、聚乙烯醇酞酸酯、醋酸纤维素苯三酸酯、羟丙甲基纤维素酞酸酯和丙烯酸树脂中的一种或两种以上。

20 在一些实施方案中,所述西达本胺与药用肠溶辅料的质量比为 1:1-1:100,更优选为 1:1-1:20,最优选 1:1-1:10,例如为 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 1:60, 1:70, 1:80, 1:90 或 1:100。在一些具体实施方式中,该质量比为 1:3、1:5、1:8、1:50 或 1:100。

25 本发明以西达本胺制剂常规药用辅料聚乙炔吡咯烷酮 K30（在其他药物中 K30 具备提高生物利用度的作用）为载体制备固体分散剂，以其为对照和本发明所述西达本胺药物组合物进行生物利用度的对比，结果显示，固体分散剂的 AUC（药时曲线下面积）仅为本发明药物组合物 AUC 的 60%左右，药物最大浓度仅为 836.1 ng/ml，而本发明药物组合物的最大浓度可达 2059.9 ng/ml。另一方面，与市售爱谱沙西达本胺固体分散剂对比，本发明药物组合物在不同时间点的血浆中药物浓度均显著高于市售药物。

基于以上显著的技术优势，本发明提供所述药物组合物在制备西达本胺制剂和/或用于治疗与组蛋白去乙酰化酶作用机制相关疾病的药物中的用途。

在一些实施方案中，所述与组蛋白去乙酰化酶作用机制相关疾病选自癌症、病毒性疾病、自身免疫疾病和血液系统疾病。

5 在上述应用基础上，本发明的另一个方面还提供了一种西达本胺制剂，包含本发明所述西达本胺药物组合物。在一些实施方案中，基于所述制剂中包含的所有物质的总重量，所述制剂包含 20%-60%重量范围的前文所述西达本胺药物组合物，例如，20%，25%，30%，35%，40%，45%，50%，55%或 60%重量。

10 在一些实施方案中，所述制剂包括前文所述西达本胺药物组合物和药学上可接受的辅料。在一些实施方案中，所述制剂为片剂、胶囊剂、丸剂、口服液体制剂、颗粒剂、散剂、膏剂或滴丸剂。在一些实施方案中，所述制剂均可制备为缓释药剂、控释药剂等任何释放形式的药剂。

所述药学上可接受的辅料可根据需要制备的剂型进行调整选择。在本发明中所述辅料选自填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂中的一种或两种以上。填充剂的量可以是 0%-90%，
15 优选 30%-80%，例如 40%-80%，5%-20%，再例如 5%，10%，15%，20%，25%，30%，35%，40%，45%，50%，55%，60%，65%，70%，75%或 80%；崩解剂的量可以是 0%-10%，优选 3%-8%，例如 0.5%-6%，再例如 0.5%，1%，1.5%，2%，2.5%，3%，3.5%，4%，4.5%，5%，5.5%，6%，6.5%，7%，7.5%，8%，8.5%，9%，9.5%或 10%；粘合剂的量可以是 0%-20%，优选 0%-5%，例如 0%，0.5%，1%，1.5%，2%，2.5%，3%，3.5%，4%，4.5%或 5%；pH 调节剂的量可以是
20 0%-20%，优选 0%-5%；润滑剂的量可以是 0%-5%，优选 0.2%-1%，例如 0%，0.5%，1%，1.5%，2%，2.5%，3%，3.5%，4%，4.5%或 5%。

在一些实施方案中，所述填充剂选自乳糖、玉米淀粉、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、十六醇、十八醇、乙基纤维素、预胶化淀粉、蔗糖、微晶纤维素、甘露醇、磷酸氢钙、磷酸钙、黄原胶和胶体二氧化硅中的一种或两种以上；

25 所述崩解剂选自淀粉、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素中的一种或两种以上；

所述粘合剂选自水、乙醇、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和共聚维酮中的一种或两种以上；

所述润滑剂选自硬脂酸、硬脂酸镁、硬酯富马酸钠、聚乙二醇 4000-8000、微粉硅胶
30 和滑石粉中的一种或两种以上。

在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为胶囊剂，基于所述胶囊剂的总重量，所述胶囊剂包含：

- i) 25%-35%重量的本文所述的药物组合物；
 ii) 62%-72%重量的填充剂；
 5 iii) 1%-3%重量的崩解剂；和
 iv) 1%-2%重量的润滑剂；
 或者，
 25%-35%重量的本文所述的药物组合物以及空白丸芯；优选地，所述空白丸芯为微晶纤维素空白丸芯。

10 在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为胶囊剂，基于所述胶囊剂的总重量，每 1000 粒所述胶囊剂包含：

西达本胺	5g
丙烯酸树脂 L100-55	15g
甘露醇	20g
15 微晶纤维素	35g
交联羧甲基纤维素钠	2g
羟丙甲基纤维素	2g；和
硬脂酸镁	1g。

20 在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为胶囊剂，基于所述胶囊剂的总重量，每 1000 粒所述胶囊剂包含：

西达本胺	5g；
醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯	40g；和
微晶纤维素空白丸芯	100g。

25 在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为片剂，基于所述片剂的总重量，所述片剂包含：

- i) 20%-50%重量的本文所述的药物组合物；
 ii) 40%-70%重量的填充剂；
 iii) 3%-8%重量的崩解剂；
 iv) 0.5%-2%重量的润滑剂；
 30 v) 0-5%重量的粘合剂。

在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为片剂，基于所述片剂的总重量，每 1000 片所述片剂包含：

	西达本胺	5g;
	羟丙甲基纤维素酞酸酯	25g;
	甘露醇	40g;
	微晶纤维素	51g;
5	羧甲基淀粉钠	5g;
	聚乙烯吡咯烷酮	3g; 和
	硬脂酸镁	1g。

在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为片剂，基于所述片剂的总重量，每 1000 片所述片剂包含：

10	西达本胺	5g;
	醋酸纤维素苯三酸酯	50g;
	磷酸氢钙	15g;
	玉米淀粉	40g;
	交联聚维酮	5g;
15	羟乙基纤维素	3g;
	硬酯富马酸钠	1g;
	尤特奇 L100-55	4.5g;
	柠檬酸三乙酯	0.45g; 和
	滑石粉	1.1g。

20 在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为颗粒剂，基于所述颗粒剂的总重量，所述颗粒剂包含：

- i) 50%-60%重量的本文所述的药物组合物；
- ii) 30%-50%重量的填充剂；和
- iii) 1%-5%重量的崩解剂。

25 在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为颗粒剂，基于所述颗粒剂的总重量，每 1000 粒所述颗粒剂包含：

	西达本胺	5g;
	聚乙烯醇酞酸酯	250g;
	乳糖	200g;
30	羟丙基纤维素	10g;
	低取代羟丙基纤维素钠	5g; 和
	二氧化硅	2g。

在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为干混悬剂，基于所述干混悬剂的总重量，所述干混悬剂包含：

- i) 40%-50%重量的本文所述的药物组合物；
- ii) 40%-60%重量的填充剂；和
- 5 iii) 0.2%-1%重量的崩解剂。

在一些实施方案中，所述西达本胺制剂为干混悬剂，基于所述干混悬剂的总重量，每 1000 粒所述干混悬剂包含：

	西达本胺	5g；
	醋酸纤维素酞酸酯	500g；
10	甘露醇	500g；
	羧甲基纤维素钠	5g；
	黄原胶	5g； 和
	二氧化硅	5g。

15 此外，在另一个方面，本发明还提供了所述药物组合物的制备方法，其包括将西达本胺和本文所述药用肠溶辅料以溶剂挥发法或热熔挤出法制备所述药物组合物的步骤。

在一些实施方案中，本发明采用溶剂挥发法制备所述药物组合物，其中的溶剂选自药学上可用的醇、丙酮、四氢呋喃或其任意混合。

20 在一些实施方案中，所述醇为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇和丙醇中的一种或两种以上。

在一些具体实施方式中，所述药物组合物的制备方法为：将西达本胺和所述药用肠溶辅料溶于溶剂中，将获得的溶液进行旋蒸或者喷雾干燥，即得。

25 在另一个方面，本发明提供所述西达本胺药物组合物或西达本胺制剂在制备 HDAC 抑制剂中的用途。

在另一个方面，本发明提供所述一种抑制 HDAC 的方法，其包括向有此需要的受试者施用有效量的本文所述西达本胺药物组合物或西达本胺制剂的步骤。

30 在另一个方面，本发明提供一种治疗与组蛋白去乙酰化酶作用机制相关疾病的方法，其包括向有此需要的受试者施用有效量的本文所述西达本胺药物组合物或西达本胺制剂的步骤。

在一些实施方案中，所述与组蛋白去乙酰化酶作用机制相关疾病选自癌症、病毒性疾病、自身免疫疾病和血液系统疾病。

由以上技术方案可知，本发明提供了含有西达本胺和特定药用肠溶辅料的药物组合物，组合物中西达本胺作为客体分子，药用肠溶辅料为载体分子，本发明通过动物口服药代试验证明了西达本胺和药用肠溶辅料组合物的生物利用度有大幅提高，同时降低药物在胃肠道造成的不良反应，在保持疗效的情况下，可降低服用剂量，较市售西达本胺片具有更重要的临床意义。

附图说明

图 1 所示为西达本胺药物组合物大鼠药代实验结果；

图 2 所示为市售西达本胺片剂、实施例 4 西达本胺片剂、实施例 6 西达本胺胶囊剂、实施例 8 西达本胺胶囊剂犬血浆中平均血药浓度-时间曲线图。

具体实施方式

本发明公开了一种西达本胺药物组合物及其制备方法和应用，本领域技术人员可以借鉴本文内容，适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是，所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。本发明所述药物组合物及其制备方法和应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述药物组合物及其制备方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。

以下就本发明所提供的一种西达本胺药物组合物及其制备方法和应用做进一步说明。

实施例 1：对照西达本胺固体分散制剂

以聚乙烯吡咯烷酮 K30 为载体制备西达本胺固体分散体，其中西达本胺：聚乙烯吡咯烷酮 K30 比例为 1:5，西达本胺固体分散体制备方法如下：

处方：

西达本胺	2g
聚乙烯吡咯烷酮 K 30	10g
乙醇	适量

制备方法如下：

(1) 准确称量西达本胺和聚乙烯吡咯烷酮 K 30, 90℃水浴, 溶于适量乙醇中, 形成透明溶液;

(2) 将步骤(1)形成的溶液 90℃旋蒸, 干燥, 形成固体分散体;

(3) 将步骤(2)所得的固体分散体取出粉碎, 制备成西达本胺固体分散体粉末。

5

实施例 2: 本发明西达本胺药物组合物

以醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯为载体制备西达本胺药物组合物, 其中西达本胺: 醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯比例为 1:3, 西达本胺药物组合物制备方法如下:

处方:

10	西达本胺	2g
	醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯	6g
	乙醇	适量

制备方法如下:

(1) 准确称量西达本胺和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯, 90℃水浴, 溶于适量乙醇
15 中, 形成透明溶液;

(2) 将步骤(1)形成的溶液 90℃旋蒸, 干燥, 形成固体分散体;

(3) 将步骤(2)所得的固体分散体取出粉碎, 制备成西达本胺药物组合物粉末。

实施例 3: 大鼠药代动力学试验

20 选择健康大鼠 12 只, 随机分成 2 组, 每组 6 只 (雌性 3 只, 雄性 3 只), 分别为西达本胺固体分散体组、西达本胺-醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (1:3) 组。试验期间, 大鼠给药前禁食过夜, 给药前眼眶取血, 分离血浆, 作为 0h 的血药浓度样品。灌胃液采用纯化水分散, 灌胃液为浓度 2mg/ml, 每只大鼠分别灌服剂量西达本胺 20mg/kg。给药后, 分别在 15min, 0.5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h 采集血样, 每个样品采集约 0.5ml, 肝素钠抗
25 凝, 采集后放置冰上, 并于 1 小时之内离心分离血浆, -80℃保存待测。用 LC-MS/MS 测其血浆中药物浓度。检测结果见表 1 和图 1。

表 1 大鼠药代数据对比表

参数 (ng/ml)	实施例 1	实施例 2
AUC (0-t)	2271.4	3716.4
Cmax	836.1	2059.9

根据表 1 和图 1 的检测结果可见, 与西达本胺固体分散体片相比, 含有醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯的西达本胺药物组合物, 能显著提高西达本胺的生物利用度。

实施例 4：含有本发明所述西达本胺药物组合物的片剂

以羟丙甲基纤维素酞酸酯为载体制备西达本胺药物组合物，其中西达本胺：羟丙甲基纤维素酞酸酯比例为 1:5，西达本胺片剂及制备方法如下：

处方

5	西达本胺	5g
	羟丙甲基纤维素酞酸酯	25g
	甘露醇	40g
	微晶纤维素	51g
	羧甲基淀粉钠	5g
10	聚乙烯吡咯烷酮	3g
	硬脂酸镁	1g
	乙醇	适量
	水	适量
	制成	1000 片（粒）

15 制备方法：

（1）准确称量西达本胺和羟丙甲基纤维素酞酸酯，并将其溶于乙醇中，溶解形成透明溶液；

（2）将步骤（1）所得的溶液进行喷雾干燥，制得西达本胺-羟丙甲基纤维素酞酸酯组合物；

20 （3）将步骤（2）所得的组合物与甘露醇、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮混合均匀，加水进行湿法制粒，制得软材；

（4）将步骤（3）所得的软材进行干燥，制得干燥颗粒；

（5）将步骤（4）所得干燥颗粒中加入硬脂酸镁，进行总混；

（6）将步骤（5）所得总混物料经压片制得片剂。

25

实施例 5：含有本发明所述西达本胺药物组合物的颗粒剂

以聚乙烯醇酞酸酯为载体制备西达本胺药物组合物，其中西达本胺：聚乙烯醇酞酸酯比例为 1:50，西达本胺颗粒剂及制备方法如下：

处方

30	西达本胺	5g
	聚乙烯醇酞酸酯	250g
	乳糖	200g
	羟丙基纤维素	10g

低取代羟丙基纤维素钠	5g
二氧化硅	2g
四氢呋喃/乙醇（1：1）	适量
水	适量

5 制成 1000 片（粒）

制备方法：

（1）准确称量西达本胺和聚乙烯醇酞酸酯，并将其溶于四氢呋喃/乙醇（1：1）中，溶解形成溶液；

（2）将步骤（1）所得的溶液进行喷雾干燥，制得西达本胺-聚乙烯醇酞酸酯组合物；

10 （3）将步骤（2）所得的组合物与乳糖、羟丙基纤维素和低取代羟丙甲基纤维素混合均匀，加水制得软材，摇摆颗粒剂制得颗粒；

（4）将步骤（3）所得的颗粒进行干燥，制得干燥颗粒；

（5）将步骤（4）所得干燥颗粒中加入二氧化硅，混合均匀；

（6）将步骤（5）所得混物料经装袋，制得颗粒剂。

15

实施例 6：含有本发明所述西达本胺药物组合物的胶囊剂

以丙烯酸树脂 L100-55 为载体制备西达本胺药物组合物，其中西达本胺：丙烯酸树脂 L100-55 比例为 1:3，西达本胺胶囊剂及制备方法如下：

处方

20 西达本胺	5g
丙烯酸树脂 L100-55	15g
甘露醇	20g
微晶纤维素	35g
交联羧甲基纤维素钠	2g
25 羟丙甲基纤维素	2g
硬脂酸镁	1g
丙酮	适量
水	适量

制成 1000 片（粒）

30 制备方法：

（1）准确称量西达本胺和丙烯酸树脂 L100-55，并将其溶于丙酮中，溶解形成透明溶液；

(2) 将步骤(1)所得的溶液进行真空旋转蒸发, 制得西达本胺-丙烯酸树脂 L100-55 组合物;

(3) 将步骤(2)所得的组合物与甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素混合均匀, 加水制得软材, 摇摆颗粒剂制得颗粒;

5 (4) 将步骤(3)所得的颗粒进行干燥, 制得干燥颗粒;

(5) 将步骤(4)所得干燥颗粒中加入硬脂酸镁, 进行总混;

(6) 将步骤(5)所得总混物料经填充胶囊, 制得胶囊剂。

实施例 7: 含有本发明所述西达本胺药物组合物的干混悬剂

10 以醋酸纤维素酞酸酯为载体制备西达本胺药物组合物, 其中西达本胺: 醋酸纤维素酞酸酯比例为 1:100, 西达本胺干混悬剂及制备方法如下:

处方

	西达本胺	5g
	醋酸纤维素酞酸酯	500g
15	甘露醇	500g
	羧甲基纤维素钠	5g
	黄原胶	5g
	二氧化硅	5g
	丙酮	适量
20	水	适量
	制成	1000 片(粒)

制备方法:

(1) 准确称量西达本胺和醋酸纤维素酞酸酯, 并将其溶于乙醇中, 溶解形成透明溶液;

25 (2) 将步骤(1)所得的溶液进行喷雾干燥, 制得西达本胺-醋酸纤维素酞酸酯组合物;

(3) 在搅拌条件下, 向纯化水中加入羧甲基纤维素钠, 持续搅拌至完全溶解;

(4) 将步骤(2)所得的组合物与甘露醇混合均匀, 加入步骤(3)得到的羧甲基纤维素钠溶液, 进行湿法制粒;

30 (5) 将步骤(4)所得的颗粒进行干燥, 制得干燥颗粒;

(6) 将步骤(5)所得干燥颗粒中加入黄原胶和二氧化硅, 混合整粒;

(7) 将步骤(6)得到干混悬剂粉末分装。

实施例 8：含有本发明所述西达本胺药物组合物的胶囊剂

以醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯为载体制备西达本胺药物组合物，其中西达本胺：醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯比例为 1:8，西达本胺胶囊剂及制备方法如下：

处方

5	西达本胺	5g
	醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯	40g
	微晶纤维素空白丸芯	100g
制成		1000 片（粒）

制备方法：

10 （1）准确称量西达本胺和醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯，并将其溶于乙醇中，溶解形成透明溶液；

（2）将步骤（1）所得的溶液对微晶纤维素空白丸芯进行流化床上药，制得含西达本胺微丸；

（3）将步骤（2）所得微丸经填充胶囊，制得胶囊剂。

15

实施例 9：含有本发明所述西达本胺药物组合物的片剂

以醋酸纤维素苯三酸酯为载体制备西达本胺药物组合物，其中西达本胺：醋酸纤维素苯三酸酯比例为 1:10，西达本胺片剂及制备方法如下：

处方

20	西达本胺	5g
	醋酸纤维素苯三酸酯	50g
	磷酸氢钙	15g
	玉米淀粉	40g
	交联聚维酮	5g
25	羟乙基纤维素	3g
	硬酯富马酸钠	1g
	尤特奇 L100-55	4.5g
	柠檬酸三乙酯	0.45g
	滑石粉	1.1g
30	乙醇	适量
	水	适量
制成		1000 片（粒）

制备方法：

- (1) 准确称量西达本胺和醋酸纤维素苯三酸酯，并混合均匀；
- (2) 将步骤(1)所得混合物热熔挤出，制得西达本胺-羟丙甲基纤维素酞酸酯组合物；
- (3) 将步骤(2)所得的组合物与磷酸氢钙、玉米淀粉、交联聚维酮、羟乙基纤维素
- 5 混合均匀，加水进行湿法制粒，制得软材；
- (4) 将步骤(3)所得的软材进行干燥，制得干燥颗粒；
- (5) 将步骤(4)所得干燥颗粒中加入硬酯富马酸钠，进行总混；
- (6) 将步骤(5)所得总混物料经压片制得片剂；
- (7) 将尤特奇 L100-55，柠檬酸三乙酯和滑石粉加入到适量乙醇中，搅匀，制成肠溶
- 10 包衣液；
- (8) 将步骤(7)配制得肠溶包衣液，对步骤(6)制得的片剂进行包衣，制得西达本胺肠溶包衣片。

实施例 10：比格犬体内的药代动力学研究

- 15 选择健康比格犬 12 条，随机分成四组，每组三只，分别为市售西达本胺片剂组、实施例 1 西达本胺片剂组、实施例 3 西达本胺胶囊剂组和实施例 5 西达本胺胶囊剂组。试验期间，比格犬给药前禁食过夜，给药前采集静脉血，分离血浆，作为 0h 的血药浓度样品。每条犬分别灌服西达本胺 20mg（4 粒，5mg/粒）。给药后，分别在 15min，0.5h，1h，2h，4h，8h 采集血样，每个样品采集约 0.5ml，肝素钠抗凝，采集后放置冰上，并于 1 小时之内
- 20 离心分离血浆，用 LC-MS/MS 测其血浆中药物浓度。检测结果见 2 和图 2。

表 2 LC-MS/MS 测定不同时间点的各组犬血浆中药物浓度 (ng/ml)

时间 (h)	市售片剂	实施例 4 片剂	实施例 6 胶囊剂	实施例 8 胶囊剂
0.25	110.291	754.028	555.006	655.453
0.50	222.878	953.046	1021.364	1036.435
1.00	416.646	1461.740	1236.307	1332.347
2.00	213.347	1049.735	891.904	966.674
4.00	50.908	298.286	336.756	327.331
8.00	19.411	95.123	71.706	74.923

根据表 2 和图 2 的检测结果可见，与市售的西达本胺固体分散体片剂（注册商标爱谱沙）相比，西达本胺与本发明药用辅料形成组合物后，有效提高了西达本胺在生物体内的生物利用度。

以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。