

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510082937.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 1 月 10 日

[11] 公开号 CN 1891225A

[22] 申请日 2005.7.7

[21] 申请号 200510082937.9

[71] 申请人 天津帝士力投资控股集团有限公司

地址 300402 天津市北辰科技园区新宜白大道
辽河东路 1 号

[72] 发明人 陈建明 张广明 王国成 郭立民

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所

代理人 王 为

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

阿德福韦酯自乳化制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种阿德福韦酯自乳化制剂及其制备方法，其制剂的组分按重量配比为阿德福韦酯 0.5 ~ 5 份，中链油 56 ~ 85 份，乳化剂 10 ~ 45 份；将各组分加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，压制成软胶囊。本发明的阿德福韦酯自乳化制剂稳定性好，生物利用度高，服用剂量小，简便易行。

1. 一种阿德福韦酯自乳化制剂，其组分包括阿德福韦酯、油和乳化剂。
2. 根据权利要求1所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述组分的重量配比为阿德福韦酯0.5~5份，油56~85份，乳化剂10~45份。
3. 根据权利要求1所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述组分的重量配比为阿德福韦酯1~4份，油65~80份，乳化剂15~30份。
4. 根据权利要求1~3任一权利要求所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述油相选自中链脂肪酸酯或油酸乙酯。
5. 根据权利要求4所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述中链脂肪酸酯选自椰子油 C_8 甘油单酯、椰子油 C_8 甘油双酯、椰子油 C_8 甘油三酯、椰子油 C_{10} 甘油单酯、椰子油 C_{10} 甘油双酯、椰子油 C_{10} 甘油三酯、椰子油 C_8 丙二醇双酯、辛酸甘油三酯、辛酸甘油单酯、癸酸甘油三酯或辛癸酸甘油酯。
6. 根据权利要求1~3任一权利要求所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述乳化剂是聚氧乙烯蓖麻油或聚氧乙烯氢化蓖麻油。
7. 根据权利要求6所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，所述聚氧乙烯蓖麻油选自聚氧乙烯（40）蓖麻油或聚氧乙烯（60）蓖麻油，所述聚氧乙烯氢化蓖麻油选自聚氧乙烯（40）氢化蓖麻油或聚氧乙烯（60）氢化蓖麻油。
8. 根据权利要求1~3任一权利要求所述的阿德福韦酯自乳化制剂，其特征在于，是软胶囊制剂，其内容物为阿德福韦酯、油和乳化剂制成的溶液。
9. 根据权利要求8所述的阿德福韦酯自乳化制剂的制备方法，包括以下步骤：
取阿德福韦酯、油和乳化剂，恒温水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，压制成软胶囊。
10. 根据权利要求9的制备方法，其特征在于，所述水浴温度为50~85℃。

阿德福韦酯自乳化制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种药物制剂，特别是涉及一种抗病毒药物阿德福韦酯的新的制剂—自乳化制剂及其制备方法。

背景技术

阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil) 是由美国 Gilead Sciences 公司开发的一种抗病毒药物，对于治疗乙型肝炎有较好的疗效，它是一种核酸类似物，通过抑制乙型肝炎 DNA 聚合酶的活性，来抑制乙型肝炎病毒的复制与增殖。且对于拉米夫定（贺普丁）具有抗药性的病毒突变株以及另一种在亚太地区约有 50% 乙型肝炎患者感染的被称为 “precore mutant” 的乙型肝炎病毒突变株有相当好的抑制作用。

阿德福韦酯是一种具有无定型及多晶型的难溶于水的固体物，故而制剂存在以下两方面的问题：第一，普通片剂、滴丸剂、胶囊剂等剂型在自然条件下贮存时因有效成份（阿德福韦酯的无定型物）稳定性差易降解，而导致药效下降；第二，因其水溶性差而导致口服生物利用度不佳，服用剂量大。中国专利（公开号 1429555A）公开了阿德福韦酯的软胶囊剂型，该剂型虽然在一定程度上提高了阿德福韦酯的稳定性，但生物利用度仍然较低；另一中国专利（公开号 CN1546046A）公开了一种阿德福韦酯分散片，该制剂一定程度上提高了其生物利用度，但没有解决阿德福韦酯的稳定性问题，而且工艺比较复杂，不适合工艺化生产。

自乳化药物传递系统 (Self—Emulsifying Drug Delivery System, SEDDS) 是乳剂形成的前体，为包含药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂的固体或均一、透明的液体剂型，这一系统的基本特征是在胃肠道内或在环境温度（通常指体温 37℃）及温和搅拌的情况下能自发形成水包油乳剂，从而依靠细小油滴的比表面积的大幅增大而显著改善水不溶性药物在胃肠道中的溶出度，大大增加药物的生物利用度，同时形成的乳剂还可减少药物对胃肠道的刺激。本发明针对现有技术的不足，提供了一种适合于阿德福韦酯的自乳化制剂配方，克服了现有阿德福韦酯制剂不稳定、生物利用度低，及其制备工艺繁琐、服用剂量大等方面的问题。

发明内容

本发明的目的是提供一种稳定性好，生物利用度高，服用剂量小的阿德福韦酯自乳化制剂。

本发明的另一目的是提供上述阿德福韦酯自乳化制剂的制备方法。

本发明的阿德福韦酯自乳化制剂，包含阿德福韦酯、油和乳化剂，其重量配比为：阿德福韦酯 0.5~5 份，油 56~85 份，乳化剂 10~45 份；优选为阿德福韦酯 1~4 份，油 65~80 份，乳化剂 15~30 份。

本发明的油选自中链脂肪酸酯或油酸乙酯；所述中链脂肪酸酯是指脂肪酸碳链中含有 6~12 个碳的脂肪酸酯，包括饱和中链脂肪酸酯和不饱和中链脂肪酸酯；优选中链脂肪酸甘油酯；更优选中链脂肪酸甘油三酯；最佳为饱和中链脂肪酸甘油三酯。

本发明的中链脂肪酸酯可以是椰子油 C_8 甘油单酯、椰子油 C_8 甘油双酯、椰子油 C_8 甘油三酯、椰子油 C_{10} 甘油单酯、椰子油 C_{10} 甘油双酯、椰子油 C_{10} 甘油三酯、椰子油 C_8 丙二醇双酯、辛酸甘油三酯、辛酸甘油单酯、癸酸甘油三酯或辛癸酸甘油酯；优选椰子油 C_8 甘油三酯、椰子油 C_{10} 甘油三酯、椰子油 C_8 甘油双酯或辛癸酸甘油酯；更优选椰子油 C_8 甘油三酯、椰子油 C_{10} 甘油三酯、辛癸酸甘油酯；最佳为辛癸酸甘油酯。

本发明的制剂，其中乳化剂是指聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物；优选聚氧乙烯（10~100）蓖麻油、聚氧乙烯（10~60）氢化蓖麻油；最佳为聚氧乙烯（40）蓖麻油、聚氧乙烯（60）蓖麻油、聚氧乙烯（40）氢化蓖麻油、聚氧乙烯（60）氢化蓖麻油。

本发明的制剂，优选的是软胶囊制剂，本发明的制剂的制备可以采用以下方法：取上述重量配比的阿德福韦酯、油和乳化剂，在恒温水浴 50~85℃ 下加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用常规压制法，制成软胶囊。每粒软胶囊中含有药物活性成分阿德福韦酯 0.2~20mg。

本发明制备的软胶囊制剂，其中制造软胶囊壳的材料是明胶或阿拉伯胶，水，增塑剂和防腐剂。软胶囊壳中明胶或阿拉伯胶与增塑剂的重量比为 1.0: 0.4~1.0，明胶与水的重量比为 1.0: 0.8~1.2，制备时将明胶或阿拉伯胶与增塑剂混合，再加适量防腐剂，制备胶壳，经软胶囊机将配制好的阿德福韦酯、油相和乳化剂溶液作为内容物，根据制剂学常规技术制备成软胶囊，经干燥、清洗、干燥后得到成品阿德福韦酯软胶囊制剂。

本发明的阿德福韦酯自乳化制剂的有益效果表现在：

1、本发明的阿德福韦酯自乳化制剂，阿德福韦酯、油及乳化剂完全互溶为均一透明溶液，并且在低温下保存也未见阿德福韦酯析出、结构变化、降解等，有较好的稳定性。

2、本发明所选用的油为中链脂肪酸酯或油酸乙酯，较天然的植物油具有较好的流动性、溶解性和自乳化性，且用量少，优点突出。

3、本发明所选用的乳化剂是安全，无刺激性的非离子表面活性剂，乳化性能好，用量少。随机选用聚氧乙烯（40）蓖麻油（Cremophor EL40）与最为常用的乳化剂吐温 80(Tween80)比较，本发明所选用的乳化剂制成的自乳化制剂口感好，且体外乳化实验后发现其用量少，乳化效果好，有利于胃肠道吸收，生物利用度高。

体外乳化实验：

方法：将主药、油、乳化剂共计 1g，加入到 50ml 0.1mol/L HCL 的 200ml 烧杯中，37℃ 水浴加热，磁力搅拌器缓慢搅拌，观察乳化效果。

结果：见表 1。体外模拟胃肠道乳化实验后含有乳化剂 Tween80 的配方（1、3、5、7）上层漂浮油花，未乳化，不能达到自乳化制剂的要求。配方 9 虽然能乳化，通过 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，其乳剂平均粒径为 683nm，但分布范围在 122nm~1106nm 之间，分布范围不集中，乳化效果差。体外模拟胃肠道乳化实验后含有乳化剂 EL40 的配方（2、4、6、8、）通过 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，其乳剂平均粒径在 80nm~128nm 之间，且粒径分布集中，有淡蓝色乳光。与配方 9 做对比的处方 10 乳化后的平均粒径 64nm，分布范围在 51nm~92nm 之，分布范围较集中，乳化效果好。

表 1 聚氧乙烯(40)蓖麻油与吐温 80 的体外乳化实验比较

配方	阿德福韦酯	辛癸酸甘油酯	乳化剂	乳化程度
1	0.02g	0.83g	0.15g (Tween80)	未乳化
2	0.02g	0.83g	0.15g (EL40)	乳化、有乳光
3	0.02g	0.73g	0.25g (Tween80)	未乳化
4	0.02g	0.73g	0.25g (EL40)	乳化、有乳光
5	0.02g	0.63g	0.35g (Tween80)	未乳化
6	0.02g	0.63g	0.35g (EL40)	乳化、有乳光
7	0.02g	0.53g	0.45g (Tween80)	未乳化
8	0.02g	0.53g	0.45g (EL40)	乳化、有乳光
9	0.02g	0.43g	0.55g (Tween80)	乳化
10	0.02g	0.43g	0.55g (EL40)	乳化、有乳光

4、本发明的阿德福韦酯自乳化制剂没有使用助表面活性剂，因其助表面活性剂使用长链醇、乙二醇、丙二醇、聚甘油等衍生物，可使囊材软化或溶解，导致药物外渗。

5、本发明的阿德福韦酯自乳化制剂是其乳剂形成的前体，可以避免乳剂应用中常出现分层、絮凝、转相、破裂以及酸败等现象，且乳剂的制备工艺也较复杂。

6、本发明的阿德福韦酯自乳化制剂和其片剂、胶囊剂相比，可以更加快速、均一地将

药物传递到吸收部位，与胃肠液接触时可形成包含有溶解药物的小乳滴，微细乳滴中的药物有较大的界面积且药物在肠中可维持在溶解状态，可更好地穿过肠道粘膜，有很高的生物利用度。

具体实施方式

下面列举实施例进一步详细说明本发明，该实施例仅用于说明本发明而对本发明并没有限制。

实施例一

称取阿德福韦酯 96g、辛癸酸甘油酯 1652g、聚氧乙烯(40)蓖麻油 493g，恒温（80℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 12mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 91nm，分布范围在 80nm~108nm 之间。

实施例二

称取阿德福韦酯 80g、辛癸酸甘油酯 2052 g、聚氧乙烯（60）氢化蓖麻油 533 g，恒温（80℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 10mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 94nm，分布范围在 80nm~140nm 之间。

实施例三

称取阿德福韦酯 48g、辛癸酸甘油酯 2485g、聚氧乙烯(60)蓖麻油 447g，恒温（70℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 6 mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 122nm，分布范围在 102nm~190nm 之间。

实施例四

称取阿德福韦酯 32g、辛酸甘油三酯 2080g、聚氧乙烯(80)蓖麻油 515g，恒温（85℃）

水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 4mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 90nm，分布范围在 75nm~115nm 之间。

实施例五

称取阿德福韦酯 40g、椰子油 C₈ 甘油三酯 1565g、聚氧乙烯(20)氢化蓖麻油 500g，恒温（60℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 5mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 85nm，分布范围在 80nm~105nm 之间。

实施例六

称取阿德福韦酯 80g、椰子油 C₈ 甘油三酯 1615g、聚氧乙烯(40)蓖麻油 605g，恒温（70℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 10mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 87nm，分布范围在 70nm~108nm 之间。

实施例七

称取阿德福韦酯 96g、椰子油 C₁₀ 甘油单酯 1358g、聚氧乙烯(40)蓖麻油 370g，恒温（75℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 12mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 80nm，分布范围在 70nm~98nm 之间。

实施例八

称取阿德福韦酯 32g、癸酸甘油三酯 2632g、聚氧乙烯(40)蓖麻油 368g，恒温（65℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 4mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 130nm，分布范围

在 100nm~200nm 之间。

实施例九

称取阿德福韦酯 72g、油酸乙酯 2215g、聚氧乙烯(60)蓖麻油 658g，恒温（80℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 9mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 118nm，分布范围在 100nm~180nm 之间。

实施例十

称取阿德福韦酯 120g、油酸乙酯 1920g、聚氧乙烯(60)蓖麻油 588g，恒温（65℃）水浴加热至均一、透明的溶液，常温下冷却，采用压制法，用自动旋转扎囊机制备成规格为每单位含有阿德福韦酯为 15mg 的软胶囊。

经 Zetasizer Nano S 型纳米粒度仪测定，该自乳化制剂的平均粒径为 90nm，分布范围在 80nm~120nm 之间。