

[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 200810215512.4

[51] Int. Cl.

*A61K 31/522 (2006.01)*

*A61K 9/00 (2006.01)*

*A61K 9/48 (2006.01)*

*A61P 31/12 (2006.01)*

[43] 公开日 2009 年 8 月 12 日

[11] 公开号 CN 101502521A

[22] 申请日 2008.9.4

[21] 申请号 200810215512.4

[71] 申请人 山东淄博新达制药有限公司

地址 255087 山东省淄博市高新区鲁太大道 1 号

[72] 发明人 贺同庆 贾法强 安 英 张慧英  
张玲玲

权利要求书 1 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一组阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法，主要由阿昔洛韦原料药、药用缓释材料及适当其他辅料制成。本发明提供的阿昔洛韦缓释制剂可以延缓主药的释放速度，减少药品的服用次数，提高病人的顺应性。本发明提供的阿昔洛韦缓释制剂组合物制备工艺质量可控性和稳定性好。

1、一组阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法，其特征在于：按重量百分比该制剂组合物含有如下成分：

阿昔洛韦 100 份

缓释材料 5 ~200 份

其他辅料 0~ 600 份；

阿昔洛韦缓释制剂组合物规格为 50~1000mg；

阿昔洛韦缓释制剂组合物制备方法：在成型的素颗粒上，再包上缓释材料制成缓释颗粒剂，或者将缓释材料作为缓释的骨架掺和到成型的其他辅料中按干法或湿法制粒工艺制粒、干燥、整粒成颗粒，即得缓释颗粒剂；缓释胶囊剂可将组合物制成含缓释材料的适当混合颗粒填入到普通硬胶囊中；也可将阿昔洛韦、粘合剂等混合物，置于离心制粒机中制得素微丸，再将素微丸用缓释材料包衣制成缓释微丸，填入到普通硬胶囊中即得缓释微丸胶囊剂。

2、按照权利要求 1 所述，其特征在于缓释材料选自以下物质中的一种或多种：羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙烯类、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、山榆酸甘油酯等。

3、按照权利要求 1 所述，其特征在于辅料为填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、增溶剂、乳化剂、致孔剂、增塑剂等。

4、根据权利要求 3 所述的辅料，其特征在于：其中的粘合剂选自以下物质中的一种或多种：淀粉、明胶、糖如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖、合成胶、海藻酸钠、羟甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙基纤维素、水、蜡、醇等。

5、根据权利要求 3 所述的辅料，其特征在于：其中润滑剂可以选自以下物质中的一种或多种：滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇等。

6、根据权利要求 3 所述的辅料，其特征在于：其中增溶剂可以选用酒石酸、柠檬酸、聚乙二醇等的一种或多种；乳化剂可以选用 span80、span85 等的一种或多种；致孔剂可以选用糖类、甘露醇、淀粉、滑石粉、二氧化硅、水溶性盐类等的一种或多种。

7、根据权利要求 3 所述的辅料，其特征在于：其中增塑剂可以选自丙二醇、甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、乙酰单甘油酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等中的至少一种。

## 阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法

### 技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及到一组阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法。

### 背景技术

阿昔洛韦为嘌呤核苷衍生物，目前属非处方药管理范畴。据报导，阿昔洛韦体内和体外对单纯性疱疹病毒 I 型(HSV-1)、II 型(HSV-2)及水痘-带状疱疹病毒(VZV)均有抑制作用。细胞培养结果表明，本品对 HSV-1 病毒的抑制作用最强，其次为 HSV-2 和 VZV 病毒。由于本品对由 HSV 和 VZV 编码的胸苷激酶(TK)具有亲和力，使得其具有高选择性的抑制作用。此类病毒酶将氯雷他定转化成阿昔洛韦单磷酸盐，即核苷类似物。单磷酸盐进一步被细胞中的鸟苷酸激酶转化成二磷酸盐，再通过细胞中的多种酶转变为三磷酸盐。在体外，阿昔洛韦三磷酸盐中止疱疹病毒 DNA 复制是以下三种方式完成：1) 竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶；2) 进入并终止延长的病毒 DNA 链；3) 灭活病毒 DNA 聚合酶。与 VZV 相比，本品对 HSV 的抗病毒活性更强，这是因为病毒的胸苷激酶(TK)的磷酸化作用更强。

阿昔洛韦口服吸收仅 15~30%，血药浓度低，只能抑制单纯疱疹病毒(HSV)。本品适用于治疗急性带状疱疹、初发和复发的生殖器疱疹、水痘，是治疗 HSV 脑膜炎的首选药物，并对器官移植患者预防 CMV 感染有效。

阿昔洛韦，其化学名称为 9-(2-羟乙氧甲基)鸟嘌呤。作为一个长期应用广泛的非处方药，阿昔洛韦在治疗市场上已取得了良好的临床治疗效果，但因药物自身特性引发消化系统反应包括恶心、呕吐、腹泻等。这些问题令医患双方对该药品使用安全性不甚满意。因此，寻找到一种较现有普通阿昔洛韦口服制剂更能满足医患双方更合理安全的临床使用要求制剂，是必需解决的问题。

但现有技术将阿昔洛韦制备成普通胃溶片或胶囊剂，由于阿昔洛韦的代谢半衰期短，这就需要病人长期每天多次用药(一日 3~5 次)，这样会导致较差的患者顺应性而难以保证治疗效果。因此，寻找到能解决此问题的适合制剂，是本发明的目标任务。我们经过反复探索，开发研制了阿昔洛韦缓释制剂，这些缓释剂型的优点在于：既起效相对较快，又可以延缓药品的释放速度，减少药品的服用次数，提高病人的顺应性，保持有效血药浓度，提高疗效，减少副作用。

经相关专利和现有技术、文献检索结果显示，已有关于阿昔洛韦缓释片(阿昔洛韦缓释片：国药准字 H20010200、国药准字 H20073215 厦门星鲨制药有限公司)的报道，还未见阿昔洛韦缓释颗粒、阿昔洛韦缓释胶囊和阿昔洛韦缓释微丸胶囊的报道。

## 发明内容

为了克服阿昔洛韦每日多次服药，导致较差的患者顺应性等缺点，本发明提供了阿昔洛韦缓释制剂。其可以延缓药品的释放速度，减少药品的服用次数，提高病人的顺应性，保持有效血药浓度，提高疗效，减少副作用。

本发明的目的在于提供一组阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法。

本发明的技术方案为：一组阿昔洛韦缓释制剂组合物及其制备方法，其特征在于：按重量百分比该制剂组合物含有如下成分：

阿昔洛韦 100 份

缓释材料 5 ~200 份

其他辅料 0~ 600 份；

阿昔洛韦缓释制剂组合物规格为 50~1000mg。

所述的缓释材料选自以下物质中的一种或多种：羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚羧乙烯类、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、山榆酸甘油酯等。

所述的阿昔洛韦缓释制剂组合物，还可进一步含有制药工业上常用的辅料，如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、增溶剂、乳化剂、致孔剂、增塑剂等。

所述的粘合剂选自以下物质中的一种或多种：淀粉、明胶、糖如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖、合成胶、海藻酸钠、羟甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、乙基纤维素、水、蜡、醇等。

所述的润滑剂可以选自以下物质中的一种或多种：滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、氢化植物油、聚乙二醇等。

所述增溶剂可以选用酒石酸、柠檬酸、聚乙二醇等的一种或多种；乳化剂可以选用 span80、span85 等的一种或多种；致孔剂可以选用糖类、甘露醇、淀粉、滑石粉、二氧化硅、水溶性盐类等的一种或多种。

所述增塑剂可以选自丙二醇、甘油、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、乙酰单甘油酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等中的至少一种。

阿昔洛韦缓释制剂组合物制备方法：在素颗粒，再包上缓释材料制成缓释颗粒剂，或者将缓释材料作为缓释的骨架掺和到成型的其他辅料中按干法或湿法制粒工艺制备，制粒后干燥、整粒成颗粒，即得缓释颗粒剂；缓释胶囊剂可将组合物制成含缓释材料的适当混合颗粒填入到普通硬胶囊中；也将阿昔洛韦、粘合剂等混合物，置于离心制粒机中制得素微丸，再

将素微丸用缓释材料包衣制成缓释微丸，填入到普通硬胶囊中即得缓释微丸胶囊剂。

本发明提供的阿昔洛韦缓释制剂组合物可以延缓主药的释放速度，减少药品的服用次数，提高病人的顺应性。

本发明提供的阿昔洛韦缓释制剂组合物制备工艺质量可控性和稳定性好。

## 具体实施方式

### 实施例 1

#### 缓释胶囊

处方：

阿昔洛韦	200.0g
羟丙基甲基纤维素	40.0g
乙基纤维素	20.0g
乳糖	35.0g
硬脂酸镁	2.0g
4%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液	适量
制 成	1000 粒

#### 制备工艺：

将阿昔洛韦、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、乳糖、硬脂酸镁分别过 80 目筛，按处方量称取阿昔洛韦、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、乳糖、硬脂酸镁，置混合机中混合均匀，4%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液适量制软材，于颗粒机中制粒。将上述制得的颗粒于 60℃ 干燥 1.5h。再通过摇摆式颗粒机，用 20 目筛网整粒。对混合颗粒进行含量测定，并确定普通硬胶囊壳容量范围填充，检查合格后包装。

按上述方法制备的阿昔洛韦缓释胶囊，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。

### 实施例 2

#### 缓释微丸胶囊

处方：素颗粒

阿昔洛韦	100.0g
------	--------

聚乙烯吡咯烷酮	20.0g
微晶纤维素	20.0g
蔗糖粉	10.0g
硬脂酸镁	1.5g
80%乙醇	适量
制 成	1000 粒

处方：缓释包衣液

羟丙基甲基纤维素	15 份
丙二醇	3 份
二氧化钛	2 份
十二烷基硫酸钠	1 份
滑石粉	2 份
水	适量

制备工艺：

将阿昔洛韦、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、蔗糖粉、硬脂酸镁分别过 120 目筛，按处方量称取阿昔洛韦、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素、蔗糖粉、硬脂酸镁置混合机中混合均匀后，置于离心制粒机中，喷入 80%乙醇制素颗粒，按缓释包衣液处方配备包衣液对素颗粒进行包衣，对包衣颗粒进行含量测定，确定普通硬胶囊壳容量范围填充。检查合格后，包装。

按上述方法制备的阿昔洛韦缓释微丸胶囊，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。

### 实施例 3

#### 缓释颗粒剂

处方：

阿昔洛韦	400.0g
羟丙基乙基纤维素	45.0g
乙基纤维素	10.0g
淀粉	37.0g
硬脂酸镁	5.0g
30%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液	适量

制 成

1000 袋

制备工艺：

将阿昔洛韦、羟丙基乙基纤维素、乙基纤维素、淀粉、硬脂酸镁分别过 80 目筛，按处方量称取阿昔洛韦、羟丙基乙基纤维素、乙基纤维素、淀粉、硬脂酸镁，置混合机中混合均匀，30%聚乙烯吡咯烷酮乙醇溶液适量制软材，于颗粒机中制粒。将上述制得的颗粒于 60℃干燥 1.5h。再通过摇摆式颗粒机，用 20 目筛网整粒。对颗粒进行含量测定，检查合格后包装。

按上述方法制备的阿昔洛韦缓释颗粒，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。

实施例 4

缓释颗粒剂

处方：素颗粒

阿昔洛韦	600.0g
聚乙烯吡咯烷酮	50.0g
淀粉	20.0g
乳糖	10.0g
硬脂酸镁	7.5g
80%乙醇	适量
制 成	1000 袋

处方：缓释包衣液

羟丙基甲基纤维素	30 份
丙二醇	5 份
二氧化钛	6 份
滑石粉	4 份
2%乙基纤维素乙醇液	适量

制备工艺：

将阿昔洛韦、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、乳糖、硬脂酸镁分别过 120 目筛，按处方量称取阿昔洛韦、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、乳糖、硬脂酸镁置混合机中混合均匀后，置于离心制粒

机中，喷入 80%乙醇制素颗粒，按缓释包衣液处方配备包衣液对素颗粒进行包衣，对包衣颗粒进行含量测定，检查合格后，包装。

按上述方法制备的阿昔洛韦缓释颗粒，符合《中国药典 2005 年版二部》‘制剂通则’中规定的相关检测项目的要求。