

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710013444.9

[43] 公开日 2007 年 8 月 8 日

[11] 公开号 CN 101011362A

[22] 申请日 2007.2.1

[21] 申请号 200710013444.9

[71] 申请人 山东益康药业有限公司

地址 277513 山东省滕州市益康大道 3288 号

[72] 发明人 高肇林 张兴柱 满其永 史永强

[74] 专利代理机构 济南圣达专利商标事务所

代理人 李健康

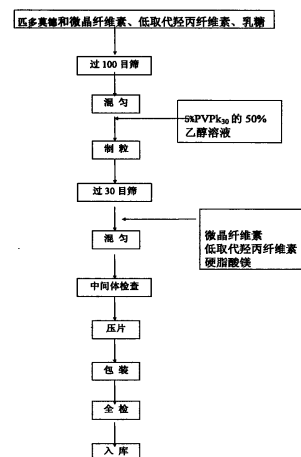
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 1 页

[54] 发明名称

匹多莫德分散片及其制备方法和应用

[57] 摘要

本发明属于制药领域，涉及匹多莫德分散片及其制备方法和应用。本发明提供一种匹多莫德分散片，包括活性成分匹多莫德、粘合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂和甜味剂。还提供其制备方法和应用。本发明的匹多莫德分散片具有分散状态佳、崩解时间短、药物溶出迅速；吸收快、生物利用度高；服用方便，可吞服、咀嚼含吮或用水分散后服用，尤其适合老人、中风患者及吞服困难的患者服用等的优点。



1. 一种匹多莫德分散片，包括活性成分匹多莫德、以及医学上可接受的药用辅料。
2. 一种如权利要求1所述的匹多莫德分散片，其特征是，所述辅料包括粘合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂和甜味剂。
3. 一种如权利要求1或2所述的匹多莫德分散片，其特征是，所述的匹多莫德分散片配方如下：

匹多莫德	380-420 份
崩解剂	30-100 份
粘合剂	10-30 份
填充剂	10-30 份
润滑剂	2-3 份
甜味剂	2-3 份

均为重量份。

4. 一种如权利要求3所述的匹多莫德分散片，其特征是，崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、羧甲基淀粉钠、PVPP、cCMC-Na、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素中的一种或几种；

填充剂选自乳糖、可压性淀粉、糊精、糖粉、微晶纤维素中的一种或几种；

粘合剂选自聚维酮（PVP）、HPMC、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或几种；

润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种；

甜味剂选自阿司巴坦、甜菊糖、蛋白糖中的一种或几种。

5. 一种如权利要求3所述的匹多莫德分散片，其特征是，制粒时颗粒的粒度应控制在30目以下。

6. 一种如权利要求3所述的匹多莫德分散片的制备方法，步骤如下：

1) 按处方量，准确称取所有原料和辅料，过30~120目筛；其中崩解剂和填充剂分为内加和外加部分，内加和外加部分的比例为1~4:1，重量比；内加和外加部分分别称量，并做好标记；

2) 将匹多莫德原料及所有内加辅料共置混合机中混合均匀；加入粘合剂，继续混合，制成软材，30目筛制粒；

3) 将颗粒于50℃~55℃烘干后，30目筛整粒；

4) 按处方加入所有外加辅料, 充分混匀; 测定颗粒含量, 计算片重; $\varnothing 10\text{mm}$ 浅凹冲压片, 铝塑包装后即得。

7. 如权利要求 6 所述的匹多莫德分散片的制备方法, 其特征是, 崩解剂和填充剂为微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素; 粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

8. 如权利要求 7 所述的匹多莫德分散片的制备方法, 其特征是, 所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮的 50% 的乙醇溶液; 浓度为 2%~10% 。

9. 如权利要求 8 所述的匹多莫德分散片的制备方法, 其特征是, 粘合剂浓度为 5% 。

匹多莫德分散片及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于制药领域，涉及匹多莫德分散片及其制备方法和应用。

背景技术

匹多莫德(pidotimod)，是一种全新合成的免疫调节剂，其结构类似于二肽。药效学研究表明，匹多莫德为免疫促进剂，既能促进非特异性免疫反应，也能促进特异性免疫反应。动物试验及临床试验表明，尽管匹多莫德无直接的抗菌和抗病毒活性，但通过促进机体的免疫功能可发挥显著的治疗细菌及病毒感染的作用，对于大肠杆菌、普通变形杆菌、特异变形杆菌等细菌感染的动物具有强保护作用，并可显著延长感染门果病毒、疱疹病毒及甲型流感病毒动物的生存时间。临床上，匹多莫德用于治疗反复发作的呼吸道感染、耳鼻喉反复感染、泌尿生殖系统反复感染的患者，可用于预防感染急性期病症，缩短病程，减轻疾病的严重程度，减少反复发作次数，也可用于急性感染时抗菌药物治疗的辅助用药。

匹多莫德是一种人工合成的高纯度二肽，是唯一一种具有口服生物活性的免疫促进剂，20世纪80年代后期由意大利Poli industria chimica S.P.A化学公司成功合成，并于1993年获准上市用于临床，国内现由太阳石（唐山）药业有限公司生产片剂，苏州长征-欣凯制药有限公司生产原料和口服溶液剂，浙江仙琚制药股份有限公司生产颗粒剂。

匹多莫德原料和片剂的质量标准均收载于新药转正标准35册。

CN1526390公开了一种匹多莫德的颗粒剂及其制备方法，内含匹多莫德及聚维酮K30；碳酸钠；蔗糖；椰子香精等辅料经制软材，再制成颗粒剂。其中以碳酸钠、蔗糖为稀释剂；聚维酮K30为粘合剂；蔗糖、碳酸钠、椰子香精为矫味剂。主要用于治疗免疫功能缺陷的各类患者的免疫功能促进剂。

CN1680427公开了易于水溶解的匹多莫德复盐及其制备方法。CN1868464公开了一种匹多莫德软胶囊制剂及其制备方法，是将活性成分匹多莫德和稀释剂、助溶剂、增溶剂、助悬剂、表面活性剂中的一个和/或多个，混合制得内容物，采用软胶囊制备方法制备软胶囊，软胶囊经冷风固化、干燥，用适当的溶剂洗丸、终干，即得。

但是，匹多莫德的临床应用剂型只有普通片剂、口服溶液和颗粒剂，为增加临床应用的选择，我们开发了匹多莫德分散片。

发明内容

本发明的目的是提供一种服用方便、生物利用度高的匹多莫德分散片及其制备方法。

处方工艺设计依据:

匹多莫德原料为白色结晶性粉末, 无臭、味酸。本品在二甲基甲酰胺中溶解, 在水中略溶, 在甲醇或乙醇中微溶、在氯仿中几乎不溶。根据中国药典 2005 年版二部附录 I A 中有关分散片的质量要求, 分散片应在水 (100ml、20℃±1℃) 中, 3 分钟应全部溶解, 并通过 2 号筛。

因此, 在处方筛选和工艺设计中重点从以下几方面考虑:

- (1) 应用的优质崩解剂和助悬剂;
- (2) 采用亲水性较强的粘合剂;
- (3) 选择甜味剂改善片剂口味。

本发明提供一种匹多莫德分散片, 包括活性成分匹多莫德、以及医学上可接受的药用辅料。

所述辅料包括粘合剂、崩解剂、填充剂、润滑剂和甜味剂。

所述的匹多莫德分散片, 配方如下:

匹多莫德	380-420 份
崩解剂	80-400 份
粘合剂	10-30 份
填充剂	10-30 份
润滑剂	2-3 份
甜味剂	2-3 份

均为重量份。

优选的, 崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素中的一种或几种。

优选的, 填充剂选自乳糖、可压性淀粉、糊精、糖粉、微晶纤维素中的一种或几种。

优选的, 粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠中的一种或几种。

优选的, 润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉中的一种或几种。

优选的, 甜味剂选自阿司巴坦、甜菊糖、蛋白糖中的一种或几种。

优选的, 为满足分散片分散均匀性的要求, 制粒时颗粒的粒度应控制在 30 目以下。

本次提供处方为最佳处方 (按 1000 支用量):

匹多莫德	400
------	-----

微晶纤维素	230
低取代羟丙基纤维素	60g
5% 聚乙烯吡咯烷酮（50%的乙醇溶液）	15g
乳 糖	20g
硬脂酸镁	1.0%
阿司巴坦	1.0%
<hr/>	
制成	1000 片

本发明还提供所述的匹多莫德分散片的制备方法，步骤如下：

1) 按处方量，准确称取所有原料和辅料，过 30~120 目筛；其中崩解剂和填充剂分为内加和外加部分，内加和外加部分的比例为 1~4: 1，重量比；内加和外加部分分别称量，并做好标记；

2) 将匹多莫德原料及所有内加辅料共置混合机中混合均匀；加入粘合剂，继续混合，制成适宜的软材，30 目筛制粒；

3) 将颗粒于 50℃~55℃烘干后，30 目筛整粒；

4) 按处方加入所有外加辅料，充分混匀；测定颗粒含量，计算片重； ϕ 10mm 浅凹冲压片，铝塑包装后即得。

优选的，崩解剂和填充剂为微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素；粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮；

更优选的，粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮的 50%的乙醇溶液；浓度为 2%~10%，优选浓度为 5%。

本发明的优点是：具有分散状态佳、崩解时间短、药物溶出迅速；吸收快、生物利用度高；服用方便，可吞服、咀嚼含吮或用水分散后服用，尤其适合老人、中风患者及吞服困难的患者服用等优点。

附图说明

图 1 为匹多莫德分散片制备工艺流程图。

具体实施方式

以下实施例是对本发明的进一步说明，但本发明并不局限于此。

实施例 1：匹多莫德分散片的制备方法

(1) 按本发明提供的最佳处方量，准确称取所有原料和辅料，原料粉碎过 100 目筛；制湿粒时过 30 目筛，并用 30 目筛整粒。

(2) 采用微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素崩解剂和填充剂, 并采用内加和外加结合的方法以提高片剂的崩解速度及匹多莫德的溶出度, 微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素分为内加和外加部分, 内加和外加的比例为内加: 外加=2: 1, 重量比。

(3) 使用聚乙烯吡咯烷酮的 50%乙醇溶液做粘合剂, 使用浓度一般为 2%~10%。

(4) 加入配方量的乳糖作为填充剂, 改善片剂外观。

(5) 由于甜味剂在处方中的用量非常小, 且对制剂的性能几无影响, 因此, 在通过正交试验筛选出最佳处方后再进行甜味剂的选择。

(6) 润滑剂暂定硬脂酸镁。

(7) 将匹多莫德原料及所有内加辅料共置混合机中混合均匀, 加入 5%的聚乙烯吡咯烷酮的 50%的乙醇溶液适量, 继续混合, 制成适宜的软材, 30 目筛制粒; 将颗粒于 50℃~55℃烘干后, 30 目筛整粒;

(8) 按处方加入所有外加辅料, 充分混匀; 测定颗粒含量, 计算片重; $\phi 10\text{mm}$ 浅凹冲压片, 铝塑包装后即得。

实施例 2: 匹多莫德分散片的制备

1) 按本发明提供的最佳处方量, 准确称取所有原料和辅料, 原料过 120 目筛、辅料过 100 目筛; 其中微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素分为内加和外加部分, 微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素内加和外加部分分别称量, 并做好标记; 微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素内加和外加部分的比例为 3: 1, 重量比;

2) 将匹多莫德原料及所有内加辅料共置混合机中混合均匀; 加入 5%的聚乙烯吡咯烷酮的 50%的乙醇溶液适量, 继续混合, 制成适宜的软材, 30 目筛制粒;

3) 将颗粒于 50℃~55℃烘干后, 30 目筛整粒;

4) 按处方加入所有外加辅料, 充分混匀; 测定颗粒含量, 计算片重; $\phi 10\text{mm}$ 浅凹冲压片, 铝塑包装后即得。

片剂生产过程中制粒的方法分为湿法制粒和干法制粒, 实际生产中以湿法制粒较多见。本发明通过正交实验对本品处方进行筛选。

实施例 3: 正交实验

取匹多莫德 40g 和药用辅料 (辅料指的就是微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮), 以微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素用量, 聚乙烯吡咯烷酮浓度及内加、外加辅料的比例 (内加、外加辅料的比例为 2: 1) 为因素, 设计三个水平进行筛选, 结果见表 1。

表 1. 处方优化四因素三水平表

水平	因素			
	A(MCC)	B(L-HPC)	C(PVPk30 浓度)	D(乳糖)
1	15g	4g	2%	1g
2	20g	5g	5%	2g
3	23g	6g	10%	3g

其中，微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素的用量为总重量，内加、外加辅料的比例为 2: 1。

取匹多莫德和辅料，过 100 目筛，按正交实验表，准确称取所有原辅料，其中微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素的内加和外加部分（内加和外加部分的比例为 2: 1）分别称量，并做好标记；将匹多莫德原料及所有内加辅料混合均匀，加入粘合剂，继续混合，制成适宜的软材，30 目筛制粒；将颗粒于 50-55℃烘干后，30 目筛整粒；按处方加入所有外加辅料，充分混匀；压片即得。制备方法同实施例 1。

表 2 正交试验结果

实验 编号	1	2	3	4	实验结果（分散均匀性）	
	A	B	C	D	崩解时限（秒）	过 2 号筛
实验 1	1	1	1	1	124	全部过筛
实验 2	1	2	2	2	108	全部过筛
实验 3	1	3	3	3	91	未全部过筛
实验 4	2	1	2	3	110	全部过筛
实验 5	2	2	3	1	85	未全部过筛
实验 6	2	3	1	2	64	全部过筛
实验 7	3	1	3	2	58	全部过筛
实验 8	3	2	1	3	33	全部过筛
实验 9	3	3	2	1	16	全部过筛
均值 1	107.67	97.33	73.66	75.00		
均值 2	86.33	75.33	78.00	76.66		
均值 3	35.67	57.00	78.00	78.00		
极差	72.00	40.33	4.34	3.00		

分析表明，各辅料对本品的崩解性能的影响程度为 $A > B > C > D$ ，处方 $A_3B_3C_2D_1$ 的崩解时限最短；考虑到乳糖对本品外观的影响及片重，确定本品处方 $A_3B_3C_2D_2$ 。即匹多莫德 40 份，MCC 23 份，L-HPC 6 份，PVPk30 浓度 5%，乳糖 2 份，重量份。

实施例 4：甜味剂用量考察

由于匹多莫德原料味酸，根据分散片的剂型特点，为增加临床患者用药的顺应性，加不同用量的阿司巴坦作为甜味剂，进行考察。

按上述处方 A₃B₃C₂D₂，即匹多莫德 40 份，MCC 23 份，L-HPC 6 份，PVPk30 浓度 5%，乳糖 2 份，重量份。取原辅料，分别按照实施例 1 的方法加入制成片剂，通过 5 名志愿者的口感实验进行打分，确定最佳用量，结果见表 3。

表 3 匹多莫德分散片处方中甜味剂的选择

实验者编号	甜味剂用量 (g)			
	0.5%	1.0%	1.5%	2.0%
1	4	9	8	7
2	5	8	7	6
3	5	8	7	6
4	4	9	8	8
5	5	7	8	7
平均分	4.6	8.2	7.6	6.8

由试验结果可知，加入 1%阿司巴坦作为甜味剂能取得较好的口感。

实施例 5：硬脂酸镁的用量考察

为保证本品颗粒的流动性，及片剂的光洁，加入适量的硬脂酸镁。一般用量为 0.25%~2.0%。

取匹多莫德 40g，按 A₃B₃C₂D₂ 处方比例，取辅料，照实施例 1 的工艺制粒，干燥，加辅料及甜味剂阿司巴坦 1.5%，混匀，分成 3 份，分别加入硬脂酸镁 0.5%、1.0%、1.5%，混匀，压片，综合评价各处方。结果见表 4。

表 4 片剂基本性能评价结果

处方	硬脂酸镁用量(%)	颗粒流动性(休止角)	可压性	分散均匀性
1	0.5%	37°	偶尔粘冲	符合规定
2	1.0%	35°	较好	符合规定
3	1.5%	34°	较好	符合规定

结果表明，本品流动性良好，满足工艺要求；硬脂酸镁用量越大，片剂可压性好，外观光洁，考虑到片剂的崩解及溶出，确定硬脂酸镁的用量为 1.0%。

实施例 6：药理作用

匹多莫德为免疫促进剂，既能促进非特异性免疫反应又促进特异性免疫反应。匹多莫德可促进巨噬细胞及中性粒细胞的吞噬活性，提高其趋化性；激活自然杀伤细胞；促进有丝分裂原引起的淋巴细胞增殖，使免疫功能低下时降低的辅助性 T 细胞（ CD_4^+ ）与抑制性 T 细胞（ CD_8^+ ）的比值升高恢复正常；通过刺激白介素-2 和 γ -干扰素促进细胞免疫反应。

动物试验及临床试验均表明匹多莫德尽管无直接的抗菌及抗病毒活性，但通过对机体的免疫功能的促进可发挥显著的治疗细菌（肺炎双球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌等）及病毒（流感病毒、单纯疱疹病毒、鼠脑心肌炎病毒及门果病毒等）感染的疗效。

实施例 7：毒理研究

重复给药毒性：大鼠连续 52 周灌服本品 200、400、800mg/kg/日，中、高剂量组雌性动物体重明显增加，800mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 4.9 倍）组动物尿 pH 值和尿蛋白增高，组织学检查可见高剂量组雄性动物颈淋巴结外皮层细胞增加，少数雌性动物胃、十二指肠膨大部分粘膜增生，可能与给药有关。大鼠连续 4 周灌服本品 1200mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 7.3 倍），可引起少数动物腹泻、镇静、反应性降低、活动减少和甲状腺轻度增大，但无组织学改变。Beagle 犬连续 52 周灌服本品，剂量达 600mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 12.2 倍）时，偶见少数动物腹泻、肾脏重量增加、肾小管轻微扩张和间质纤维增生，血清尿素氮和肌酐轻微增加。

遗传毒性：本品 Ames 试验、L5178Y 细胞基因突变试验、CHO 细胞染色体畸变试验、哺乳动物 Hela S3 细胞 DNA 损伤试验和小鼠微核试验结果均为阴性。

实施例 6：生殖毒性：

一般生殖毒性：雌、雄 SD 大鼠经口给予本品剂量达 600mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床推荐最大剂量的 3.6 倍），对生殖力无影响，对 F1 和 F2 代仔鼠的生育力、躯体运动、行为和神经发育也无影响。

致畸敏感期毒性：致畸敏感期雌性 SD 大鼠灌服剂量达 600mg/kg/日时，未见致畸性；静注 250、500 和 1000mg/kg/日时，母鼠的摄食量减少、体重增加减慢。中、高剂量组动物着床率下降，但对胚胎发育无明显影响，无毒性反应剂量为 250mg/kg/日（按体表面积折算，相当于临床推荐日注射量的 12.2 倍）。新西兰兔在致畸敏感期灌服剂量达 300 mg/kg/日、静注剂量达 500 mg/kg/日，均未见致畸性。

围产期毒性：SD 大鼠从妊娠第 16 天至产后第 21 天连续灌服剂量达 600mg/kg/日、静注剂量达 500 mg/kg/日，对母鼠的一般状况、生育情况、F1 代子鼠的存活、生长发育等均

无影响。

实施例 8：药代动力学

18 名健康男性志愿者单剂量口服本品 800mg 后，血中药物达峰时间为 $1.9 \pm 0.6\text{h}$ ，达峰浓度为 $5.843 \pm 1.968\mu\text{g/ml}$ ，消除半衰期为 $1.65 \pm 0.33\text{h}$ ，曲线下面积为 $24.68 \pm 6.88\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ，各药代参数与从意大利进口的匹多莫德口服液相比均无显著性差异。

实施例 9：适应症

本品为免疫促进剂，适用于：

1. 上下呼吸道反复感染（咽炎、气管炎、支气管炎、扁桃体炎）；
2. 耳鼻喉科反复感染（鼻炎、鼻窦炎、中耳炎）；
3. 泌尿系统感染；
4. 妇科感染；
5. 化疗后细胞免疫功能低下的临床患者。

用于减少急性发作的次数，缩短病程，减轻发作的程度，本品也可作为急性感染时抗生素的辅助用药。

实施例 10：用法用量

成人：

急性期用药：口服。开始两周每次 0.8g，一日二次。随后减为每次 0.8g，一日一次，或遵医嘱。

预防期用药：口服。每次 0.8g，一日一次，连续用药 60 天或遵医嘱。

儿童：

急性期用药：口服。开始二周，每次 0.4g，一日二次。随后减为每次 0.4g，一日一次，连续用药 60 天或遵医嘱。

预防期用药：口服。每次 0.4g，一日一次，连续用药 60 天或遵医嘱。

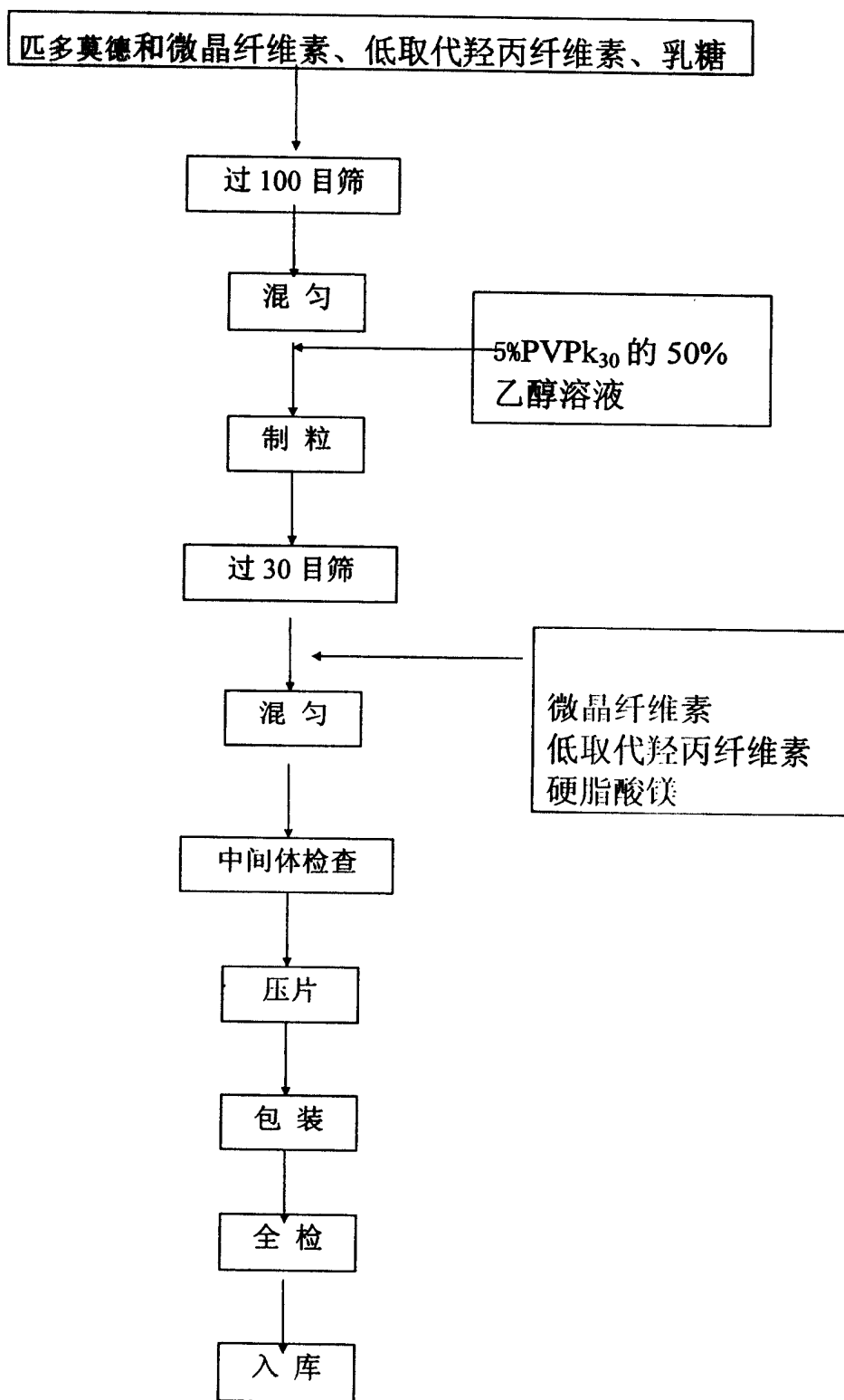


图 1