



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102499909 A

(43) 申请公布日 2012. 06. 20

(21) 申请号 201110443219. 5

(22) 申请日 2011. 12. 27

(71) 申请人 哈尔滨三联药业有限公司

地址 150025 黑龙江省哈尔滨市利民开发区
北京路

(72) 发明人 张忠斌 阎鑫宇 关成山 于代涛

(74) 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理
有限责任公司 11139

代理人 孙皓晨

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 31/10 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

伊曲康唑分散片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种具有改进溶解性的伊曲康唑分散片及其制备方法。该方法包括：将伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮和二氯甲烷按重量比 1 : (1-5) : (1-5) : (10-20) 混合均匀，充分溶解，温度控制在 40-80℃；将环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和乙醇按重量比 1 : (0.1-1) : (0.1-2) : (3-6) 混合均匀，充分溶解，温度控制在 40-60℃；将上述混合物混合均匀至伊曲康唑完全溶解，干燥，造粒，得到伊曲康唑复合粉体；将复合粉体和药用辅料混合均匀，压片，即得。本发明伊曲康唑分散片水溶性好、易于分散、溶出度高，解决了伊曲康唑不易溶于水、生物利用度低的难题。

1. 一种伊曲康唑分散片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
 - (1) 将伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮和二氯甲烷按重量比 1 : (1-5) : (1-5) : (10-20) 混合均匀,充分溶解,温度控制在 40-80℃ ;
 - (2) 将环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和无水乙醇按重量比 1 : (0.1-1) : (0.1-2) : (3-6) 混合均匀,充分溶解,温度控制在 40-60℃ ;
 - (3) 将所述步骤 (1)、(2) 分别得到的混合物混合均匀至伊曲康唑完全溶解,干燥,造粒,得到伊曲康唑复合粉体 ;
 - (4) 将步骤 (3) 得到的复合粉体和药用辅料混合均匀,压片,即得。
2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于 :所述步骤 (3) 中,所述干燥用喷雾干燥器干燥,入口温度为 170-190℃,出口温度为 70-90℃。
3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于 :所述步骤 (3) 中,所述造粒用离心制粒机造粒,转速为 350-450rpm,入口温度为 70-90℃,出口温度为 45-55℃。
4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于 :所述步骤 (3) 中,所述造粒用流化床制粒机造粒,入口温度为 85-95℃,出口温度为 45-55℃。
5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于 :所述步骤 (4) 中的药用辅料包括乳糖、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁。
6. 根据权利要求 5 所述的方法,其特征在于 :所述步骤 (4) 中复合粉体与乳糖、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁的重量比为 1 : (0.15-0.25) : (0.15-0.25) : (0.10-0.15) : (0.0025-0.01)。
7. 权利要求 1-6 任一项所述的方法得到的伊曲康唑分散片。
8. 根据权利要求 7 所述的伊曲康唑分散片,其特征在于 :其溶出度为 80-90%。
9. 根据权利要求 7 所述的伊曲康唑分散片,其特征在于 :其完全分散的时间为 1-3 分钟。

伊曲康唑分散片及其制备方法

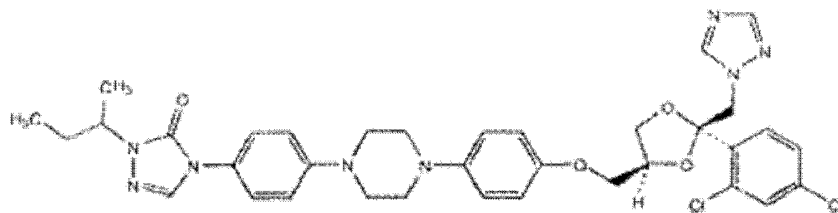
技术领域

[0001] 本发明涉及伊曲康唑,特别是涉及一种具有改进溶解性的伊曲康唑分散片及其制备方法。

背景技术

[0002] 伊曲康唑是难溶于水的三唑类抗真菌药物,对深部真菌与浅表真菌都有抗真菌作用,因其具有活性强,抗菌谱广,治愈率高等特点被广泛使用。其结构式如下:

[0003]



[0004] 研究表明伊曲康唑水溶性差,片剂分散难度高,溶出过程是伊曲康唑分散片的工作难点。由于其水溶性较低 ($1 \mu\text{g/ml}$ 以下),故在口服给药时存在生物利用度非常低的问题。

[0005] 为了提高伊曲康唑的水溶性以改善其生物利用度,专利 ZL98806999.7 公开了一种直径为 $0.5\text{--}10 \mu\text{m}$,无定形形式的伊曲康唑颗粒。但是将该伊曲康唑颗粒与药用赋形剂制成片剂后,不能短时间分散,存在分散困难的问题。

[0006] 专利 ZL200610065136.6 公开了一种口服给药含有伊曲康唑的组合物,所述组合物含有 40–69.9wt% 固体分散体,0.1–30wt% 的渗透诱导剂,0.1–30wt% 的崩解剂,所述固体分散体通过将 1 重量份的伊曲康唑分散在 0.1–10 重量份的羟丙基甲基纤维素和 0.01–5 重量份的吸收促进剂混合物中而以非晶形制备。该组合物的制备方法需先将伊曲康唑制备成伊曲康唑分散体,再将该分散体和其他辅料混合造粒、压片,并且对于组合物中各分散体、渗透诱导剂、崩解剂等的加入量进行严格控制,以达到较佳的溶出度和生物利用度,制备工艺复杂。

[0007] 专利 ZL200910076988.9 公开了一种伊曲康唑复合粉体及其制备方法,将伊曲康唑药物先溶解在有机溶剂中,加入亲水性辅料的水溶液,沉淀出伊曲康唑颗粒的混悬液,干燥后得到粉体,粉体粒径为 $0.5\text{--}15 \mu\text{m}$,将粉体分散在水中获得的伊曲康唑颗粒的粒径为 $100\text{nm}\text{--}1 \mu\text{m}$ 。该复合粉体具有较高的溶出度,但以聚乙烯吡咯烷酮为亲水性载体,具有较高的成本。

[0008] 专利 ZL200910305827.2 公开了一种伊曲康唑组合物及其制备方法,该组合物由伊曲康唑、淀粉、甘露醇、蔗糖、甜菊素组成,制备工艺简单,所用的药用辅料安全、不含对人体有害的有机溶剂,成本较低,稳定性好,但溶出度要达到 85% 以上,需要 100 多分钟的时间,溶出速率还有待提高。

发明内容

[0009] 本发明要解决的技术问题是提供一种工艺简单、成本较低的伊曲康唑分散片的制备方法,及由此方法得到的伊曲康唑分散片,该分散片具有溶出度高、易于分散的特点。

[0010] 为达上述目的,本发明一种伊曲康唑分散片的制备方法,包括以下步骤:

[0011] (1) 将伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮(交联聚乙烯基吡咯烷酮, Crosslinking polyvinylpyrrolidone, PVPP) 和二氯甲烷按重量比 1 : (1-5) : (1-5) : (10-20) 混合均匀,充分溶解,温度控制在 40-80℃;

[0012] (2) 将环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和无水乙醇按重量比 1 : (0.1-1) : (0.1-2) : (3-6) 混合均匀,充分溶解,温度控制在 40-60℃;

[0013] (3) 将所述步骤 (1)、(2) 分别得到的混合物混合均匀至伊曲康唑完全溶解,干燥,造粒,得到伊曲康唑复合粉体;

[0014] (4) 将步骤 (3) 得到的复合粉体和药用辅料混合均匀,压片,即得。

[0015] 本发明所述的伊曲康唑分散片的制备方法,其中优选所述步骤 (3) 中,干燥用喷雾干燥器干燥,入口温度为 170-190℃,出口温度为 70-90℃。

[0016] 本发明所述的伊曲康唑分散片的制备方法,其中优选所述步骤 (3) 中,造粒用离心制粒机制粒,离心制粒机的转速为 350-450rpm,入口温度为 70-90℃,出口温度为 45-55℃。

[0017] 本发明所述的伊曲康唑分散片的制备方法,其中优选所述步骤 (3) 中,造粒用流化床制粒机制粒,流化床制粒机的入口温度为 85-95℃,出口温度为 45-55℃。

[0018] 本发明所述的伊曲康唑分散片的制备方法,其中所述步骤 (4) 中药用辅料为本领域常规的药用辅料,属于市售产品,其规格符合国家药用辅料标准即可。优选含有乳糖、羧甲基淀粉钠 (Carboxymethyl starch sodium, CMS-Na)、羟丙基纤维素 (Hydroxypropyl cellulose) 和硬脂酸镁。更优选所述步骤 (4) 中复合粉体与乳糖、羧甲基淀粉钠 (营口奥达制药有限公司)、羟丙基纤维素 (湖州展望药业有限公司) 和硬脂酸镁 (营口奥达制药有限公司) 的重量比为 1 : (0.15-0.25) : (0.15-0.25) : (0.10-0.15) : (0.0025-0.01)。

[0019] 本发明由上述方法得到的伊曲康唑分散片,其具有溶出度高、易于分散的特点,其溶出度为 80-90%,完全分散的时间为 1-3 分钟。

[0020] 本发明方法,通过将伊曲康唑溶解在有机溶剂(交联聚维酮、二氯甲烷、聚乙二醇 4000 (北京海淀会友精细化工公司)、乙醇等)中并加入表面活性剂(十二烷基硫酸钠),将伊曲康唑溶液导入水溶性较好的羟基包合物溶液中并进行搅拌,均匀后将药液进行喷雾干燥或冷冻干燥,得到伊曲康唑复合粉体,将伊曲康唑复合粉体与一定比例的崩解剂(羧甲基淀粉钠)、助流剂(硬脂酸镁)、填充剂(无水乳糖(德国美剂乐公司))等混合,进行压片获得伊曲康唑分散片。此外,关于药用辅料还可以含有二氧化硅(山东聊城阿华制药有限公司)、微晶纤维素(日本旭化成株式会社)等本领域常用的辅料,本发明方法工艺简单,成本较低,得到的伊曲康唑分散片,水溶性好、易于分散、溶出度高、易于工业化生产,解决了伊曲康唑不易溶于水、生物利用度低的难题。

具体实施方式

[0021] 以下结合实施例和试验数据,对本发明上述的和另外的技术特征和优点作更详细的说明。

[0022] 实施例 1

[0023] 准确称量以下原料：

[0024] 伊曲康唑 100g(山东寿光富康制药有限公司)，羟丙基甲基纤维素 100g(安徽山河药用辅料公司)，交联聚维酮(购自巴斯夫公司)100g，二氯甲烷 1000g(天津福晨化学试剂厂)。将原料混合均匀，控制溶液温度为 40℃，让伊曲康唑等固体溶解在液体二氯甲烷中。

[0025] 准确称量以下原料：

[0026] 环糊精 100g，十二烷基硫酸钠 10g，聚乙二醇 4000 10g，无水乙醇 300g。将原料混合均匀，控制溶液温度为 40℃，让环糊精等固体溶解在液体乙醇中。

[0027] 将上述两种溶液混合均匀至伊曲康唑完全溶解，用喷雾干燥器干燥，干燥器入口温度为 170℃，出口温度为 70℃；干燥后用离心制粒机制粒，造粒机转速为 350rpm，入口温度为 70℃，出口温度为 45℃，得到伊曲康唑复合粉体。

[0028] 准确称量以下原料：

[0029] 上述步骤得到的伊曲康唑复合粉体 420g，乳糖 63g，羧甲基淀粉钠 63g，羟丙基纤维素 42g，硬脂酸镁 1.05g，将该原料混合均匀，用压片机压 100 片，即得伊曲康唑分散片。

[0030] 实施例 2 至 9，如表 1 所示；操作步骤同实施例 1，不同之处在于各组分的添加量不同。另外，对于本发明制备方法中的工艺条件(如前述发明内容所述的各步骤的溶解温度、干燥器出入口温度、制粒机的出入口温度，造粒机的选择类型等)，是可以根据添加组分的量或实际操作情况进行简单调整的，对于得到的伊曲康唑分散片的性能基本无影响。

[0031] 本发明伊曲康唑分散片的制备方法中各组分的选择及其重量配比，是发明人进过查阅大量的文献和无数次的试验得到的较佳的范围值，即当伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮和二氯甲烷的重量比符合 1 : (1-5) : (1-5) : (10-20) 的范围，环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和乙醇的重量比符合 1 : (0.1-1) : (0.1-2) : (3-6) 的范围值时，可使得到的伊曲康唑片的溶出度较好，可达 80-90%，分散时间较短，为 1-3 分钟。当将上述原料组分中去除某一种组分或其含量不在上述范围内，则溶出度降低，分散均匀性较差，分散时间也延长，仅举以下对比例说明。

[0032] 对比例 1

[0033] 在实施例 1 中去除羟丙基甲基纤维素，其他条件不变，压片后检测溶出度为 43%，结论为羟丙基甲基纤维素的使用与否会直接影响其溶出度。当羟丙基甲基纤维素的添加量降低至 50g(即伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮和二氯甲烷的重量比为 1 : 0.1 : 1 : 10)，压片后检测溶出度为 67.7%，溶出度较实施例 1 降低。

[0034] 对比例 2

[0035] 在实施例 1 中去除交联聚维酮，其他条件不变，压片后检测分散均匀性不合格，结论为交联聚维酮的使用与否会直接影响分散均匀性。当交联聚维酮的添加量降低至 50g(即伊曲康唑、羟丙基甲基纤维素、交联聚维酮和二氯甲烷的重量比为 1 : 1 : 0.1 : 10)，压片后检测溶出度为 81.6%，溶出度较实施例 1 降低。

[0036] 对比例 3

[0037] 在实施例 1 中去除十二烷基硫酸钠，其他条件不变，压片后检测溶出度为 61%，结论为十二烷基硫酸钠的使用与否会直接影响其溶出度。当十二烷基硫酸钠的添加量降低至 8g(即环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和乙醇的重量比 1 : 0.08 : 0.1 : 3)，压

片后检测溶出度为 69.4%，溶出度较实施例 1 降低。

[0038] 对比例 4

[0039] 在实施例 1 中去除聚乙二醇 4000，其他条件不变，压片后检测溶出度为 27%，结论为聚乙二醇 4000 的使用与否会直接影响其溶出度。当聚乙二醇 4000 的添加量降低至 8g（即环糊精、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇 4000 和乙醇的重量比 1 : 0.1 : 0.08 : 3），压片后检测溶出度为 53.6%，溶出度较实施例 1 降低。

[0040] 对比例 5

[0041] 在实施例 1 中，药用辅料的主要成分是乳糖，羧甲基淀粉钠，羟丙基纤维和硬脂酸镁，此外在其他的实施方式中还可添加有微晶纤维素、二氧化硅等本领域常用的药用辅料，各成分之间的重量比为本领域通常比例，不限于本发明所述的重量配比，如本对比例中实施例 1 得到的复合粉体与乳糖、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、硬脂酸镁、微晶纤维素、二氧化硅的重量比为 1 : 0.1 : 0.1 : 0.05 : 0.002 : 0.05 : 0.05，压片后检测溶出度为 80.6%，结论为药用辅料的选择及其配比对本发明伊曲康唑片的分散性影响不是很大，当选用本领域常规辅料时，伊曲康唑片也能达到较好的溶出度（80%以上），但当采用本发明所述的药用辅料时，本发明的伊曲康唑片分散性更好，如表 1 中数据所示。

[0042] 对比例 6

[0043] 在实施例 1 中去除羧甲基淀粉钠，其他条件不变，压片后检测分散均匀性基本合格，溶出度为 81.1%。

[0044] 对比例 7

[0045] 在实施例 1 中去除羟丙基纤维素，其他条件不变，压片后检测分散均匀性基本合格，溶出度为 80.7%。

[0046] 试验例

[0047] 实验仪器：D800-LS 智能药物溶出仪，天大天发科技有限公司，本试验例的结果见表 1。

[0048] 溶出度：以盐酸溶液（4 → 1000）1000ml 为溶出介质，转速为每分钟 50 转，（2010 版药典规定为：9 → 1000 的盐酸，转速为 75 转。比较两种方法，本发明的试验条件更苛刻。）

[0049] 取本品，照溶出度测定法，以盐酸溶液（4 → 1000）1000ml 为溶出介质，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 45 分钟时，取溶液 10ml，滤过，精密量取续滤液 2ml，置于 10ml 量瓶中，用 5%（v/v）甲醇 - 盐酸溶液（4 → 1000）稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取伊曲康唑对照品约 10mg，精密称定，置 100ml 量瓶中，加甲醇 20ml，于 40℃ 水浴中超声使溶解，放冷，再用盐酸溶液（4 → 1000）稀释至刻度，摇匀，精密量取 2ml，置于 10ml 量瓶中，加盐酸溶液（4 → 1000）稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。取上述两种溶液，用紫外 - 可见分光光度法测定，在 254nm 的波长处分别测定吸收度，计算出每片的溶出量。

[0050] 以上所述的实施例仅仅是对本发明的优选实施方式进行描述，并非对本发明的范围进行限定，在不脱离本发明设计精神的前提下，本领域普通技术人员对本发明的技术方案作出的各种变形和改进，均应落入本发明权利要求书确定的保护范围内。

[0051]

表 1 实施例 1-9 各原料组分的添加量及分散均匀性和溶出度的检测结果

物料 序号	伊曲康 唑	羟丙基 甲基纤 维素	交联聚 维酮	二氯甲 烷	环糊精	十二烷 基硫酸 钠	聚乙二 醇 4000	无水乙 醇	复合粉 体	乳糖	羧甲基 淀粉钠	羟丙基 纤维素	硬脂酸 镁	检测项目	
														分散均 匀性	溶出度
实施例 1	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	10g	300g	420g	63g	63g	42g	1.05g	合格	84.3%
实施例 2	100g	500g	100g	2000g	100g	10g	10g	300g	820g	123g	123g	82g	2.05g	合格	86.1%
实施例 3	100g	100g	500g	2000g	100g	10g	10g	300g	820g	123g	123g	82g	2.05g	合格	86.7%
实施例 4	100g	100g	100g	1000g	100g	100g	10g	600g	510g	76.5g	76.5g	51g	1.3g	合格	91.9%
实施例 5	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	100g	600g	510g	76.5g	76.5g	51g	1.3g	合格	89.4%
实施例 6	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	10g	300g	420g	105g	63g	42g	1.05g	合格	88.0%
实施例 7	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	10g	300g	420g	63g	105g	42g	1.05g	合格	87.2%
实施例 8	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	10g	300g	420g	63g	63g	63g	1.05g	合格	87.7%
实施例 9	100g	100g	100g	1000g	100g	10g	10g	300g	420g	63g	63g	42g	4.2g	合格	85.2%