



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102198111 A

(43) 申请公布日 2011. 09. 28

(21) 申请号 201110163850. X

(22) 申请日 2011. 06. 17

(71) 申请人 哈尔滨乐泰药业有限公司

地址 150025 黑龙江省哈尔滨市利民经济技术
开发区北京路中段

(72) 发明人 郎伟君

(74) 专利代理机构 哈尔滨市松花江专利商标事
务所 23109

代理人 金永焕

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/137 (2006. 01)

A61K 47/36 (2006. 01)

A61P 31/10 (2006. 01)

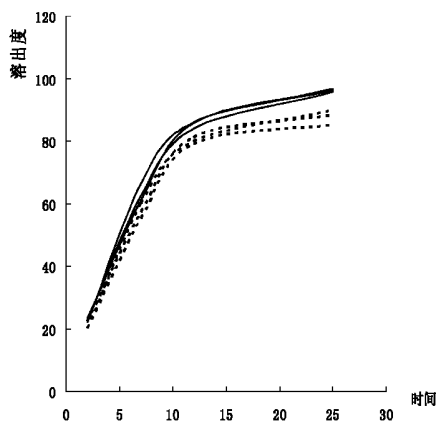
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种抗真菌药物片剂的制备方法

(57) 摘要

一种抗真菌药物片剂的制备方法,它涉及一种抗真菌药物的制备方法。本发明解决了现有盐酸特比萘芬片剂的制备存在工艺复杂、成本高和质量不易控制的问题。方法:一、称取盐酸特比萘芬、黏合剂、羧甲淀粉钠、淀粉和硬脂酸镁;二、将盐酸特比萘芬、淀粉和部分羧甲淀粉钠置于混合槽内混合,然后加黏合剂混合制软材,制粒,干燥后整粒,加入硬脂酸镁和余量的羧甲淀粉钠,混合后压制成片,即完成。本发明抗真菌药物片剂的制备方法,选用复合粘合剂可提高药物颗粒的可压性和促进药物的崩解,压片紧,粘合力又好,压出的片光亮,无粘冲,且崩解度大幅下降,提高药物溶出度,制备工艺简单易行,每片产品原辅料成本不足 1 元,价格低廉,产品质量易于控制。



1. 一种抗真菌药物片剂的制备方法,其特征在于抗真菌药物片剂的制备方法按以下步骤进行:一、按重量份数比称取 100 ~ 150 份的盐酸特比萘芬、4 ~ 8 份的黏合剂、8 ~ 15 份的羧甲淀粉钠、50 ~ 60 份的淀粉和 0.5 ~ 3 份的硬脂酸镁;二、将称取的盐酸特比萘芬、淀粉和 6 ~ 10 份的羧甲淀粉钠置于混合槽内混合 20min,然后加入黏合剂混合制软材,再过 14 目筛制粒,干燥后过 14 目筛整粒,加入称取的硬脂酸镁和余量的羧甲淀粉钠,混合后压制成片,即完成抗真菌药物片剂的制备;其中步骤一中黏合剂由质量浓度为 1% ~ 10% 的羟丙甲纤维素溶液和质量浓度为 4% ~ 10% 的淀粉浆按照体积比 3 : 10 混合而成。

2. 根据权利要求 1 所述的一种抗真菌药物片剂的制备方法,其特征在于步骤一中按重量份数比称取 110 ~ 140 份的盐酸特比萘芬、5 ~ 7 份的黏合剂、9 ~ 13 份的羧甲淀粉钠、52 ~ 58 份的淀粉和 1 ~ 2 份的硬脂酸镁。

3. 根据权利要求 1 所述的一种抗真菌药物片剂的制备方法,其特征在于步骤一中按重量份数比称取 120 份的盐酸特比萘芬、6 份的黏合剂、11 份的羧甲淀粉钠、53 份的淀粉和 1.5 份的硬脂酸镁。

4. 根据权利要求 1 所述的一种抗真菌药物片剂的制备方法,其特征在于步骤一中按重量份数比称取 125 份的盐酸特比萘芬、6.5 份的黏合剂、12 份的羧甲淀粉钠、55 份的淀粉和 1.5 份的硬脂酸镁。

5. 根据权利要求 1、2、3 或 4 所述的一种抗真菌药物片剂的制备方法,其特征在于步骤二中干燥是置于干燥箱中于 70℃ 下干燥。

一种抗真菌药物片剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种抗真菌药物的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸特比萘芬可干扰真菌的新陈代谢。它可以特异性地抑制真菌的角鲨烯环氧化酶,最终使细胞膜破裂以达到杀灭真菌的作用。口服吸收好,并主要以高浓度分布于皮肤角质层,它对浅部真菌感染作用较强,外用或短期口服可以治愈绝大部分皮肤真菌病,同时对哺乳动物的正常细胞没有影响,这是盐酸特比萘芬及其他丙烯胺类抗真菌药独有的杀菌方式。

[0003] 盐酸特比萘芬是一个亲脂亲角质性化合物,因此它容易扩散至皮肤和甲。特比萘芬作为第一个可以有效治疗甲真菌病的药物在全球范围被广泛地推广。特比萘芬具有属于抗真菌类药,耐受性好、疗程短、疗效好等特点,同时也是迄今为止唯一一个可根治甲真菌病的有效药物,盐酸特比萘芬因此为全世界建立了治疗皮肤、头发以及甲真菌感染的黄金标准。皮肤病的发病率很高,据有关资料统计,全国总患病率为 1.23%,即约有 1.6 亿人患有不同程度的皮肤病。至今已有超过 1,000 万的患者接受了盐酸特比萘芬片剂的治疗,同时有近 5,000 万人通过使用盐酸特比萘芬治疗其所患的皮肤癣病。

[0004] 盐酸特比萘芬现已开发制成软膏剂、溶液剂、凝胶剂和片剂等剂型,广泛用于皮肤真菌病的治疗。目前,该品种存在药物选用剂型制备过程复杂、成本较高生产厂家较少、辅料添加不当致使崩解时间延长、溶出限度低的问题。国内生产厂家少,药品价格较高,溶出度不易控制,市场推广困难。

发明内容

[0005] 本发明的目的是为了解决现有盐酸特比萘芬片剂的制备存在工艺复杂、成本高、质量不易控制,辅料添加不当致使崩解时间延长、溶出限度低的问题,而提供一种抗真菌药物片剂的制备方法。

[0006] 抗真菌药物片剂的制备方法按以下步骤进行:一、按重量份数比称取 100~150 份的盐酸特比萘芬、4~8 份的黏合剂、8~15 份的羧甲淀粉钠、50~60 份的淀粉和 0.5~3 份的硬脂酸镁;二、将称取的盐酸特比萘芬、淀粉和 6~10 份的羧甲淀粉钠置于混合槽内混合 20min,然后加入黏合剂混合制软材,再过 14 目筛制粒,干燥后过 14 目筛整粒,加入称取的硬脂酸镁和余量的羧甲淀粉钠,混合后压制成片,即完成抗真菌药物片剂的制备;其中步骤一中黏合剂由质量浓度为 1%~10%的羟丙甲纤维素溶液和质量浓度为 4%~10%的淀粉浆按照体积比 3:10 混合而成。

[0007] 本发明制备的抗真菌药物片剂,其主要特点是选用的复合粘合剂,可提高药物颗粒的可压性和促进药物的崩解,压片紧,粘合力又好,压出的片光亮,无粘冲,且崩解度大幅下降,提高药物溶出度,可以保证盐酸特比萘芬片作为口服片剂剂型,具有较好的成型性与质量稳定性,利于定时定量服用,利于提高临床患者使用的依从性。本发明一种抗真菌药物

片剂的制备方法具有制剂制备工艺简单易行,所需原料、辅料均为常见,均有合法来源,每片产品原辅料成本不足 1 元,价格低廉;产品质量易于控制,服用方便、费用低廉的优点。口服吸收好,并主要以高浓度分布于皮肤角质层,它对浅部真菌感染作用较强,短期口服可以治愈绝大部分皮肤真菌病,该品种生产厂家较少,市场竞争力强,市场前景广阔。

[0008] 本发明针对盐酸特比萘芬为结晶性粉末,其流动性较差的特点,采用制粒后压片的工艺,本发明制粒采用的是在药物粉末中加入淀粉浆和羟丙甲纤维素溶液混合的黏合剂制粒,淀粉浆和羟丙甲纤维素溶液混合后会产生架桥作用,在颗粒内液体以索带状存在(适当增加液体量 $0.3 < S < 0.8$ 时,液体桥相连,液体成连续相,空隙变小,空气成分散相,称索带状),在湿法制粒时产生的架桥液经干燥后固化,形成一定强度的颗粒,干燥时粘合剂溶液中的溶剂蒸发除去,残留的粘合剂固结成为固体架桥。粘合剂的架桥作用可以协同淀粉浆和羟丙甲纤维素的粘结作用使粉末聚结在一起而便于制备颗粒,本发明较不加粘合剂仅靠范德华力或只加一种粘合剂仅靠粘结作用使粉末聚结在一起的方法更利于制备颗粒,配合助流剂硬脂酸镁,制成的颗粒具有很好的流动性和可压性。产物外形美观、流动性好、耐磨性较强、压缩成形性好。选用羧甲淀粉钠为崩解剂,羧甲基淀粉钠吸水膨胀作用非常显著,性能优良,价格较低,生物利用度高,避免了粘合剂对溶出度的影响。

附图说明

[0009] 图 1 为具体实施方式八中溶出度曲线图,其中实现“——”表示本实施方式制备的抗真菌药物的溶出度曲线,虚线“---”表示市场现有商品的溶出度曲线。

具体实施方式

[0010] 本发明技术方案不局限于以下所列举具体实施方式,还包括各具体实施方式间的任意组合。

[0011] 具体实施方式一:本实施方式抗真菌药物片剂的制备方法按以下步骤进行:一、按重量份数比称取 100 ~ 150 份的盐酸特比萘芬、4 ~ 8 份的黏合剂、8 ~ 15 份的羧甲淀粉钠、50 ~ 60 份的淀粉和 0.5 ~ 3 份的硬脂酸镁;二、将称取的盐酸特比萘芬、淀粉和 6 ~ 10 份的羧甲淀粉钠置于混合槽内混合 20min,然后加入黏合剂混合制软材,再过 14 目筛制粒,干燥后过 14 目筛整粒,加入称取的硬脂酸镁和余量的羧甲淀粉钠,混合后压制成片,即完成抗真菌药物片剂的制备;其中步骤一中黏合剂由质量浓度为 1% ~ 10% 的羟丙甲纤维素溶液和质量浓度为 4% ~ 10% 的淀粉浆按照体积比 3 : 10 混合而成。

[0012] 本实施方式中羧甲淀粉钠作为崩解剂使用。

[0013] 本实施方式制备的片剂规格为 0.125g(以盐酸特比萘芬计)。

[0014] 具体实施方式二:本实施方式与具体实施方式一不同的是步骤一中按重量份数比称取 100 份的盐酸特比萘芬、4 份的黏合剂、8 份的羧甲淀粉钠、50 份的淀粉和 0.5 份的硬脂酸镁。其它步骤及参数与具体实施方式一相同。

[0015] 具体实施方式三:本实施方式与具体实施方式一不同的是步骤一中按重量份数比称取 150 份的盐酸特比萘芬、8 份的黏合剂、15 份的羧甲淀粉钠、60 份的淀粉和 3 份的硬脂酸镁。其它步骤及参数与具体实施方式一相同。

[0016] 具体实施方式四:本实施方式与具体实施方式一不同的是步骤一中按重量份数

比称取 110 ~ 140 份的盐酸特比萘芬、5 ~ 7 份的黏合剂、9 ~ 13 份的羧甲淀粉钠、52 ~ 58 份的淀粉和 1 ~ 2 份的硬脂酸镁。其它步骤及参数与具体实施方式一相同。

[0017] 具体实施方式五：本实施方式与具体实施方式一不同的是步骤一中按重量份数比称取 120 份的盐酸特比萘芬、6 份的黏合剂、11 份的羧甲淀粉钠、53 份的淀粉和 1.5 份的硬脂酸镁。其它步骤及参数与具体实施方式一相同。

[0018] 具体实施方式六：本实施方式与具体实施方式一不同的是步骤一中按重量份数比称取 125 份的盐酸特比萘芬、6.5 份的黏合剂、12 份的羧甲淀粉钠、55 份的淀粉和 1.5 份的硬脂酸镁。其它步骤及参数与具体实施方式一相同。

[0019] 具体实施方式七：本实施方式与具体实施方式一至六之一的不同的是步骤二中干燥是置于干燥箱中于 70℃ 下干燥。其它步骤及参数与具体实施方式一至六之一相同。

[0020] 具体实施方式八：本实施方式抗真菌药物片剂的制备方法按以下步骤进行：一、按重量份数比称取 125 份的盐酸特比萘芬、6.5 份的黏合剂、12 份的羧甲淀粉钠、55 份的淀粉和 1.5 份的硬脂酸镁；二、将称取的盐酸特比萘芬、淀粉和 8 份的羧甲淀粉钠置于混合槽内混合 20min，然后加入黏合剂混合制软材，再过 14 目筛制粒，干燥后过 14 目筛整粒，加入称取的硬脂酸镁和余量的羧甲淀粉钠，混合后压制成片，即完成抗真菌药物片剂的制备；其中步骤一中黏合剂由质量浓度为 5% 的羟丙甲纤维素溶液和质量浓度为 8% 的淀粉浆按照体积比 3 : 10 混合而成。

[0021] 本实施方式制备的抗真菌药物片剂，通过工艺处方的研究、验证及稳定性的研究，质量研究结果表明，国家质量标准可以控制产品的内在质量，产品的各项检测指标符合标准规定；溶出曲线显示产品的溶出行为符合法定标准（见表 1 和图 1，溶出度曲线图），溶出曲线进行对比研究表明，在 15min 内，溶出为 90%（大于 85%），可证明其体内生物利用度符合法定标准；在生产和贮藏过程中，有关物质没有明显增加；本实施方式制剂工艺处方可行，药品质量稳定性良好。

[0022] 本实施方式制备的抗真菌药物片剂用法用量为：口服，成人每次 0.25 克，每日一次，疗程 2 ~ 6 周左右，在真菌学治愈几周，才可见到皮肤外观完全正常以及感染症状消失；用于甲癣绝大多数患者的疗程为 6 周 ~ 3 个月；某些患者，特别是那些大拇指（趾）甲感染的患者，可能需 6 个月或更长的时间；在真菌学治愈和停止治疗后几个月，可看到病情继续好转至甲板外观完全正常；作为口服片剂剂型，使盐酸特比萘芬具有较好的成型性与质量稳定性，利于定量服用，制备成 0.125g 的规格更利于临床患者使用的依从性。

[0023] 本实施方式制备的抗真菌药物片剂，其价格（见表 2）与现有的盐酸特比萘芬片及乳膏的价格（见表 3 和 4）进行对比，可知，盐酸特比萘芬片每次服用量（250 毫克）市场价格在 12 ~ 20 元间不等，乳膏制剂每 50 毫克价格在 4 ~ 14 元不等，价格相对更高，而本实施方式所用制备方法的每片产品原辅料成本不足 1 元，价格低廉，成本具有明显优势。

[0024] 表 1 本实施方式制备的抗真菌药物与市场现有商品的溶出度比较

[0025]

	第一组		第二组		第三组	
时间	自制品	购买品	自制品	购买品	自制品	购买品
2	22.1	20.1	23.2	22.4	23.4	20.1
7	66.6	55.3	62.7	57.3	61.2	60.2
12	86.2	79.2	84.2	81.2	85.9	80.1
25	96.2	85.4	95.8	88.3	96.7	90

[0026] 表 2 本实施方式制备的抗真菌药物片剂原辅料价格一览表

[0027]

序号	辅料名称	价格(元/KG)	单价 元 (片/125mg)
1	盐酸特比萘芬	800	0.10
2	药用羟丙甲纤维素	50	0.01
3	羧甲淀粉钠	53	0.01
4	药用淀粉	10	0.05
5	药用硬脂酸镁	21	0.01
		合计 (元/片) 125 毫克	0.18

[0028]

[0029] 表 3 现有的盐酸特比萘芬片市售价格一览表

[0030]

序号	规格包装	生产企业	零售价格 (元)	平均每片价格(元)
1	125mg×14 片×1 板/盒	齐鲁制药有限公司	93.8	6.7
2	125mg×6 片×1 板/盒	保定步长天浩制药有限公司	41.3	6.883333
3	125mg×6 片×1 板/盒	河南蜀中制药有限公司	45.2	7.533333
4	125mg×6 片×1 板/盒	齐鲁制药有限公司	45.2	7.533333
5	125mg×6 片×1 板/盒	西安步长医药有限公司	45.2	7.533333
6	125mg×7 片×2 板/盒	保定步长天浩制药有限公司	93.8	6.7
7	250mg×14 片×1 板/盒	南京臣功制药有限公司	159	11.35714
8	250mg×14 片×1 板/盒	诺氏制药(吉林)有限公司	275	19.64286
9	250mg×6 片×1 板/盒	南京臣功制药有限公司	70.4	11.733333
10	250mg×7 片×1 板/盒	北京诺华制药有限公司	120	17.14286
11	250mg×7 片×1 板/盒	中美史克	140	20

[0031] 表 4 现有的盐酸特比萘芬乳膏市售价格一览表

[0032]

序号	规格包装	生产企业	零售价格 (元)	平均每 50 毫克 价格(元)
1	50mg/5g/支	四川明欣药业有限责任公司	7.1	7.1
2	50mg/5g/支	中美天津史克制药有限公司	13.8	13.8
3	100mg/10g/支	扬子江药业集团有限公司	11	5.5
4	100mg/10g/支	齐鲁制药有限公司	12	6
5	100mg/10g/支	山东鲁抗辰欣药业有限公司	14.3	7.15
6	100mg/10g/支	哈药集团生物工程有限公司	12	6
7	150mg/15g/支	湖北恒安药业有限公司	13.6	4.53333333
8	150mg/15g/支	哈药集团生物工程有限公司	13.6	4.53333333

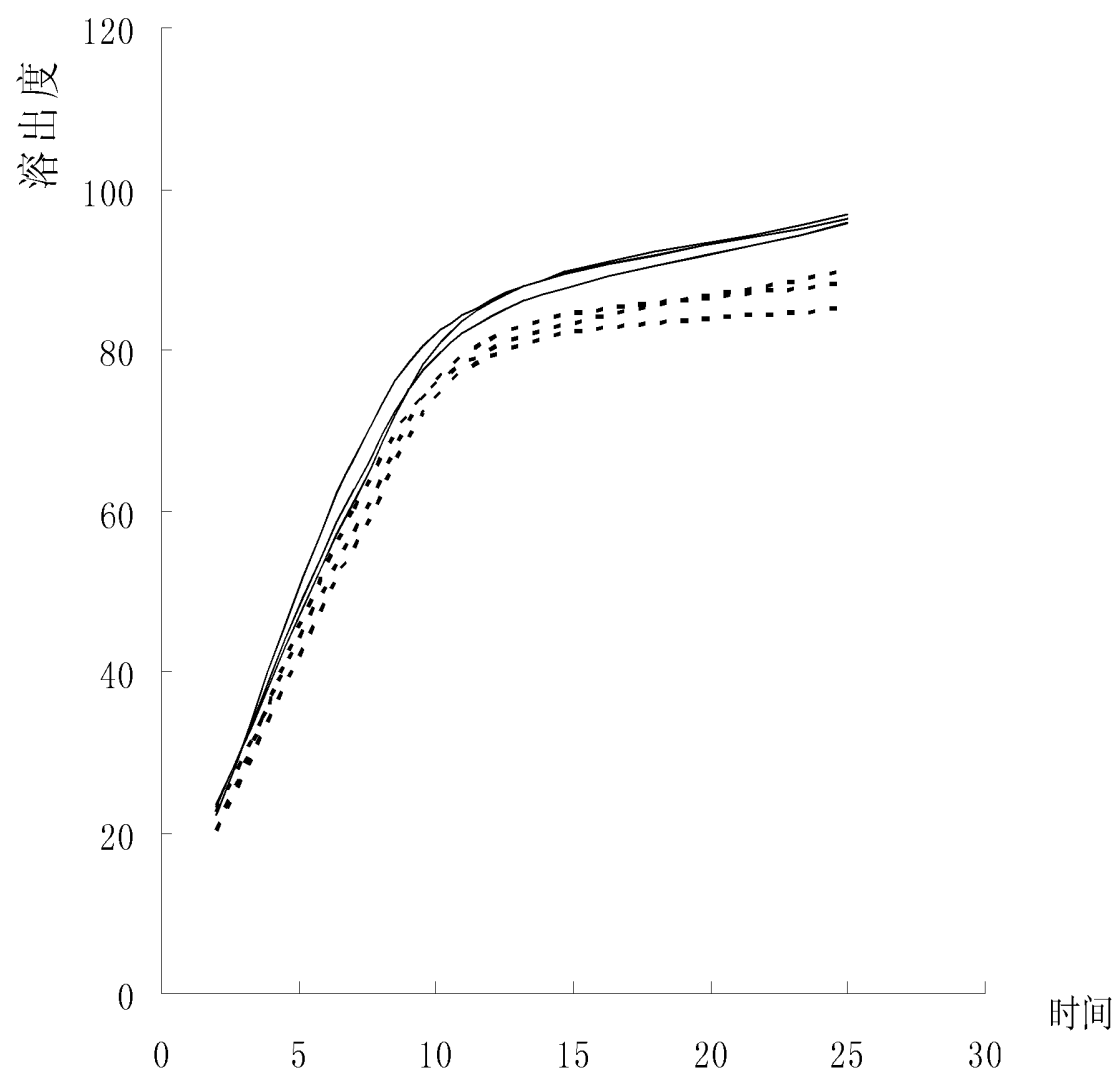


图 1