



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101804037 A

(43) 申请公布日 2010.08.18

(21) 申请号 200910078071.2

(22) 申请日 2009.02.13

(71) 申请人 北京以岭生物工程有限公司

地址 101500 北京市密云县经济技术开发区
科技路 23 号

(72) 发明人 金平 李云鹏 安军永 李向军

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/22 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

阿昔洛韦分散片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种阿昔洛韦的分散片及其制备方法,本发明含有阿昔洛韦主成分和崩解剂、填充剂、矫味剂等辅助成分。阿昔洛韦分散片剂型的优点在于遇水能迅速形成均匀混悬液,具有服用方便、吸收快、生物利用度高等特点,可提高患者适应性,增加医师和患者临床用药的选择。

1. 阿昔洛韦分散片,其原辅料重量份比例为:

阿昔洛韦 100、乳糖 22、微晶纤维素 60、低取代羟丙基纤维素 15、聚乙烯吡咯烷酮 K30 1-2、硬脂酸镁 1、阿司帕坦 1.5。

2. 根据权利要求 1 所述的阿昔洛韦分散片的制备方法,其特征在于阿昔洛韦分散片是经过如下步骤制得的:

(a) 前处理:阿昔洛韦粉碎过 100 目筛,聚乙烯吡咯烷酮 K30 溶于 50%乙醇中,配制成重量体积比为 5%的聚乙烯吡咯烷酮 K30 的 50%乙醇溶液;

(b) 配料:按比例称取阿昔洛韦、乳糖、一半量的微晶纤维素和一半量的低取代羟丙基纤维素混合均匀,得混合物料;

(c) 制粒:在步骤(b)所得混合物料中加入聚乙烯吡咯烷酮 K30 的乙醇溶液,混合制粒,湿粒于 $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥,以 30 目筛整粒;

(d) 总混:将步骤(c)所得颗粒与余量的微晶纤维素、余量的低取代羟丙基纤维素、比例量的硬脂酸镁及阿司帕坦混合均匀;

(e) 半成品化验,压片即得。

阿昔洛韦分散片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿昔洛韦分散片及其制备方法,属于药物制剂技术领域。

背景技术

[0002] 阿昔洛韦是一种抗病毒药,体外对单纯性疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒等具抑制作用。

[0003] 分散片是已日益引起人们关注的新型片剂。分散片制备工艺简单,片剂投入水中可迅速崩解形成均匀的混悬液,成品既可置水中分散后口服,也可吞服、咀嚼或含吮服用。分散片为《国家级药物制剂新产品开发指南》推荐开发的剂型。我国药典 2005 版二部也收录了分散片。

[0004] 单纯疱疹脑炎、生殖器疱疹病毒感染、皮肤粘膜的单纯疱疹病毒感染、水痘、带状疱疹病毒感染和巨细胞病毒 (CMV) 感染等病毒感染性疾病已经成为严重威胁人类健康的重大疾病。阿昔洛韦为英国葛兰素威康公司合成的具有嘌呤母核的核苷类抗病毒药,能进入宿主细胞,被磷酸化成为活性型无环鸟苷三磷酸酯,成为病毒 DNA 聚合酶抑制剂和底物,抑制病毒 DNA 合成和复制,但不影响正常细胞。1981 年,该药首次在英国上市,对皮肤和眼科的各种疱疹病毒,特别是单疱 I、II 型病毒,巨细胞病毒和乙型肝炎抗原阳性的慢性肝炎等疾病有效。作为第二代抗病毒药比第一代抗病毒药疱疹净作用强 10 倍,比阿糖腺苷作用强 160 倍,开创了一个治疗病毒药物的里程碑,具有抗病毒谱较广、作用强、选择性高、安全、口服生物利用度较高等特点,是目前临床上用于治疗单纯疱疹病毒感染的首选药物。阿昔洛韦在病毒感染的细胞内,被病毒脱氧核苷胸腺密啶激酶和细胞激酶磷酸化再转化为二磷酸脂和三磷酸脂,而阿昔洛韦三磷酸脂可干扰 DNA 的聚合酶,干扰、抑制病毒 DNA 合成,从而取得抗病毒作用。阿昔洛韦可有效治疗单纯疱疹脑炎、生殖器疱疹病毒感染、皮肤粘膜的单纯疱疹病毒感染、水痘、带状疱疹病毒感染和巨细胞病毒 (CMV) 感染等病毒感染性疾病。该药具有疗效确切,使用方便,安全可靠,临床上不良反应较轻等优点,是目前临床上抗病毒治疗的首选药物之一。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种阿昔洛韦分散片及其制备方法。

[0006] 分散片不仅服用方便,而且投入水中可迅速崩解形成均匀的混悬液,分散粒度小于 $710\mu\text{m}$ 。药物总体表面积增大,吸收加快、生物利用度提高。阿昔洛韦原料为白色结晶性粉末,无臭,无味。在冰醋酸或热水中溶解,在水中极微溶解,在稀氢氧化钠溶液中溶解,特别适于研究开发为分散片,有利于生物利用度的提高。分散片特别适合老年和吞咽困难的病人服用。

[0007] 阿昔洛韦分散片作为安全、有效的抗病毒药和特别方便病患者服用的新的剂型。

[0008] 本发明阿昔洛韦分散片由如下重量份的原辅料药制成:

[0009] 阿昔洛韦 100、乳糖 22、微晶纤维素 60、低取代羟丙基纤维素 15、聚乙烯吡咯烷酮

K301-2、硬脂酸镁 1、阿司帕坦 1.5。

[0010] 本发明的另一目的是提供阿昔洛韦分散片的制备方法,本发明阿昔洛韦分散片的制备方法如下:

[0011] (a) 前处理:阿昔洛韦粉碎过 100 目筛,聚乙烯吡咯烷酮 K30 溶于 50%乙醇中,配制成重量体积比为 5%的聚乙烯吡咯烷酮 K30 的 50%乙醇溶液;

[0012] (b) 配料:按比例称取阿昔洛韦、乳糖、一半量的微晶纤维素和一半量的低取代羟丙基纤维素混合均匀,得混合物料;

[0013] (c) 制粒:在步骤 (b) 所得混合物料中加入聚乙烯吡咯烷酮 K30 的乙醇溶液,混合制粒,湿粒于 $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥,以 30 目筛整粒;

[0014] (d) 总混:将步骤 (c) 所得颗粒与余量的微晶纤维素、余量的低取代羟丙基纤维素、比例量的硬脂酸镁及阿司帕坦混合均匀;

[0015] (e) 半成品化验,压片即得。

[0016] 本发明所述阿昔洛韦分散片的原辅料重量比例及制备方法是经过大量严格筛选试验,工艺验证,稳定性研究后才得到的,并非通过制剂教材或其它参考资料就可以直接得到的,经过筛选试验,工艺验证,稳定性研究证实本发明原辅料比例合理,制备工艺稳定,成品制剂稳定,符合制剂学以及国家食品药品监督管理局对于分散片的制剂指导原则要求。原辅料配方及制剂工艺筛选过程如下:

[0017] 阿昔洛韦原料为白色结晶性粉末,无臭,无味。在冰醋酸或热水中溶解,在水中极微溶解,在稀氢氧化钠溶液中溶解。由此可见阿昔洛韦在水中溶解性较差,因此,在制剂制备过程中采用优良崩解剂改善其溶出性是配方工艺设计中的一个关键。

[0018] 根据阿昔洛韦分散片的质量标准(《国家食品药品监督管理局国家药品标准》WS₁-(X-054)-2003Z,33-158 页)及中国药典 2000 年版二部附录 I A 中有关分散片的质量要求,可知分散片配方设计的出发点是使片剂遇水后在尽可能短的时间(小于 3 分钟)内崩解成很小的颗粒(通过 2 号筛)并形成均匀的混悬液。为此,认为在工艺配方设计过程中应着重注意以下几点:(1) 联合应用较大的优质崩解剂;(2) 应用适当的助悬剂;(3) 采用亲水性较强的粘合剂;(4) 选择适当的矫味剂。(5) 工艺过程中注意原料的细度及颗粒的粒度。

[0019] 分散片制备常用优质崩解剂有羧甲基淀粉钠(CMC-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、微晶纤维素(MCC)等;常用助悬剂为微晶纤维素(MCC)和天然粘土硅酸铝镁(Veegum);常用亲水性较强的粘合剂为聚维酮(PVP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);初步选择阿司巴坦为矫味剂;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。

[0020] 1 配方中辅料的选择及配方工艺设计

[0021] 采用 MCC、LS-HPC 做助悬剂和崩解剂,并采用内加和外加结合的方法以即提高片剂颗粒间的崩解速度又使颗粒能够尽快崩解为细小的颗粒并通过 2 号筛;通过正交试验设计对二者的使用比例及二者内加与外加的比例进行优选;使用不同浓度的 PVP 的 50%稀乙醇溶液做粘合剂并通过正交试验设计优选出最佳浓度;选用水溶性乳糖作为填充剂,调整片重至约 200mg;制备过程中原料粉碎过 100 目筛;制湿粒时过 30 目筛,并用 30 目筛整粒。由于矫味剂在配方中的用量非常小,且对制剂的性能几无影响,因此,在通过正交试验筛选

出最佳配方后再进行矫味剂的选择。

[0022] 据此我们设计了正交试验进行配方优选,并在试验前首先进行了辅料的相容性试验。

[0023] 2 辅料相容性试验

[0024] 试验方法:取阿昔洛韦原料及各种辅料,分别按一定的比例混合,分别置于强光(4500LX)、高温(60℃)、高湿(相对湿度90±5%)的条件下放置10天,考察光、热、湿条件下辅料对药物的稳定性的影响,试验方法及考察指标分别见表1、表2:

[0025] 表1 阿昔洛韦与辅料混合相容性试验配比

[0026]	序号	辅料名称	主药与各辅料的配比
	1	乳糖	1:5
	2	微晶纤维素	1:5
	3	低取代羟丙基纤维素	1:5
	4	硬脂酸镁	20:1
	5	阿司巴坦	20:1
	6	PVPk30	20:1

[0027] 表2 阿昔洛韦与辅料混合相容性试验结果

[0028]	条件	项目	性状	鸟嘌呤%	有关物质%	含量%	吸湿增重%
	0 天	(1)	白色粉末	0.67	1.17	99.46	—
		(2)	白色粉末	0.67	1.13	100.40	—
		(3)	白色粉末	0.66	1.16	100.06	—
		(4)	白色粉末	0.68	1.20	100.80	—
		(5)	白色粉末	0.67	1.15	100.74	—
		(6)	白色粉末	0.67	1.17	100.30	—
	高温 10 天	(1)	白色粉末	0.73	1.30	99.49	—
		(2)	白色粉末	0.75	1.32	100.43	—
		(3)	白色粉末	0.68	1.24	100.04	—
		(4)	白色粉末	0.69	1.18	100.73	—
		(5)	白色粉末	0.70	1.25	100.49	—
		(6)	白色粉末	0.67	1.20	100.48	—
	高湿 10 天	(1)	白色粉末	0.75	1.33	99.38	4.02
		(2)	白色粉末	0.71	1.25	100.29	4.87
		(3)	白色粉末	0.67	1.18	100.04	3.06
		(4)	白色粉末	0.71	1.26	100.62	2.29
		(5)	白色粉末	0.71	1.28	100.71	3.12

[0029]	光照 10 天	(6)	白色粉末	0.65	1.24	100.31	4.37
		(1)	白色粉末	0.75	1.30	99.39	—
		(2)	白色粉末	0.71	1.22	100.31	—
		(3)	白色粉末	0.66	1.14	100.00	—
		(4)	白色粉末	0.68	1.18	100.65	—
		(5)	白色粉末	0.69	1.20	100.59	—
		(6)	白色粉末	0.67	1.19	100.33	—

[0030] 结果：由表 2 可见上述各辅料在强光、高湿、高热条件下对阿昔洛韦含量及有关物质等的影响很小，可做为阿昔洛韦分散片的辅料。

[0031] 3 配方筛选

[0032] 3.1 正交试验设计

[0033] 正交试验设计及结果见表 3 表 4。

[0034] 表 3 配方优化四因素水平

水平	因素			
	A(MCC)	B(MCC:L-HPC)	C(内加:外加)	D(PVPk30 浓度)
[0035] 1	30mg	4:1	1:2	2%
2	40mg	6:1	1:1	5%
3	60mg	8:1	2:1	10%

[0036] 表 4 正交试验结果分析

[0037]

所在列	1	2	3	4	实验结果(分散均匀性)	
因素	MCC	MCC: L-HPC	内加: 外加	PVPk30	崩解时限(秒)	过 2 号筛
实验 1	1	1	1	1	169	全部过筛
实验 2	1	2	2	2	245	几粒未过筛
实验 3	1	3	3	3	317	几粒未过筛
实验 4	2	1	2	3	108	全部过筛
实验 5	2	2	3	1	186	全部过筛
实验 6	2	3	1	2	96	全部过筛
实验 7	3	1	3	2	82	全部过筛
实验 8	3	2	1	3	56	全部过筛
实验 9	3	3	2	1	87	全部过筛
均值 1	243.667	119.667	107.000	147.333		
均值 2	130.000	162.333	146.667	141.000		

[0038]

均值 3	75.000	166.667	195.000	160.333
极差	168.667	47.000	88.000	19.333

[0039] 3.2 制备工艺

[0040] 阿昔洛韦原料粉碎过 100 目筛,按正交设计表,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内外加部分分别称量,并做好标记;将阿昔洛韦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 65℃ 烘干后,30 目筛整粒;按配方加入所有外加辅料,充分混匀;压片即得。

[0041] 3.3 正交试验结果分析:我们以分散片的分散均匀性(包括崩解时限及过筛情况)为评价指标对阿昔洛韦分散片的原辅料配方进行了优选,结果可见因素 A 和 C 的影响较大,其中因素 A 影响最大,因素 D 的影响最小;实验 4、6、7、8、9 的分散均匀性均符合要求且崩解时间较短均在 2 分钟之内,为综合评价各配方所得制剂的基本性能,我们对其制剂制备过程中的颗粒流动性,可压性、所制片剂的硬度、脆碎度、溶出等进行了综合考察。

[0042] 3.4 片剂基本性能评价:结果见表 5

[0043] 表 5 片剂基本性能评价结果

配 方	颗粒流动性 (休止角)	片剂外观	可压性	片硬度 (kg)	分散均匀性	脆碎度 (%)	溶出度 (%)
4	36°	较好	良好	6.6	符合规定	0.19	92.34
[0044] 6	37°	较好	差	5.4	符合规定	0.25	93.28
7	35°	好	好	7.4	符合规定	0.21	92.21
8	39°	好	较好	7.5	符合规定	0.22	91.77
9	38°	略显麻面	较差	6.2	符合规定	0.16	89.34

[0045] 结论:由上表可见,各配方溶出度均符合规定(20 分钟溶出度 > 80%),无太大的差异。以分散均匀性符合规定为前提,配方 7 颗粒流动性、可压性以及成片的外观、硬度、脆碎度、溶出度等各项指标均符合规定,因此我们选择配方 7 即 $A_3B_1C_3$ 为最优配方。

[0046] 3.5 矫味剂的选择

[0047] 根据分散片的剂型特点,为增加临床患者用药的顺应性,我们以不同用量的阿司巴甜作为矫味剂按配方 7 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 6。

[0048] 表 6 阿昔洛韦分散片配方中矫味剂的选择

[0049]

矫味剂用量 实验者口感	0.5%	1%	1.5%	2%
1	40	80	90	50
2	60	85	70	40
3	55	90	100	80
4	60	70	95	80
5	50	80	86	75
平均分	53	81	88.2	65

[0050] 由试验结果可知,选用配方量 1.5% 的阿司巴坦作为矫味剂能取得较好的口感。

[0051] 4 制剂稳定性评价

[0052] 为进一步评价确定的配方工艺的制剂稳定性,我们按确定的配方工艺从新制备 500 片样品,并根据药物稳定性试验指导原则(中国药典 2000 年版二部附录)进行了影响因素试验,方法为分别将供试品裸露置于高温(60℃)、高湿(相对湿度(90%±5%)、强光照射(4500lx±500lx)条件下放置 10 天,于第 0 天、5 天和 10 天取样,考察各项指标的变化情况,试验结果详见表 7。

[0053] 表 7 阿昔洛韦片影响因素试验结果

[0054]

时间	条件	性状	分散均匀性	鸟嘌呤 %	有关物质 %	含量 %	溶出度 %	吸湿 %
0 天		白色片	合格	0.67	1.22	101.69	90.63	-
	高温	白色片	合格	0.70	1.23	101.73	90.69	-
5 天	高湿	白色片	合格	0.69	1.27	101.50	90.40	1.52
	光照	白色片	合格	0.69	1.29	101.58	90.56	-
	高温	白色片	合格	0.75	1.26	101.65	90.29	-
10 天	高湿	白色片	合格	0.77	1.36	101.38	90.19	2.25
	光照	白色片	合格	0.77	1.37	101.50	90.38	-

[0055] 结论:经试验,以确定的配方工艺研制的阿昔洛韦分散片对高温(60℃)、高湿(RH92.5%±5%)和强光(4500±500Lx)均较稳定。

[0056] 5、放大试验与初步质量评价

[0057] 按照确定的配方及工艺条件,我公司进行了六批 1 万片的放大试验,成品率见表 8。并根据《国家食品药品监督管理局国家药品标准》WS1-(X-054)-2003Z, 33-158 页阿昔洛韦分散片的质量标准对试验样品进行了质量评价,结果见表 9。

[0058] 表 8 阿昔洛韦分散片放大试验成品率情况表

[0059]

批号	主药投料量(kg)	理论产量(片)	实际产量(片)	成品率(%)
031001	1.0	10000	8935	89.35
031002	1.0	10000	9029	90.29
031003	1.0	10000	9216	92.16
040801	1.0	10000	9236	92.36
040802	1.0	10000	9303	93.03
040803	1.0	10000	9273	92.73

[0060] 表 9 阿昔洛韦分散片放大试验质量评价及与对照药品的对比

[0061]

批号	外观	片重差异	脆碎度	分散均匀性	溶出度(%)	鸟嘌呤	有关物质(%)	含量(%)
031001	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	99.08	0.60	0.99	100.53
031002	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	99.26	0.60	0.99	100.49
031003	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	99.02	0.61	1.02	100.46
040801	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	97.37	0.62	1.05	98.93
040802	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	97.83	0.61	1.02	98.60
040803	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	98.44	0.61	1.03	98.67
对照药品	白色片	符合规定	符合规定	符合规定	98.70	0.72	1.19	99.35

[0062] 由上表可见使用该配方工艺生产的阿昔洛韦分散片,其外观、重量差异、脆碎度、崩解时限、溶出度、有关物质、鸟嘌呤(%)、含量等质量指标稳定,符合阿昔洛韦分散片质量标准,且与对照药品无显著差异,说明阿昔洛韦分散片制剂配方和制备工艺稳定、可行,适于批量生产。

[0063] 本发明阿昔洛韦分散片制剂完成以后,进行了质量研究,制订了各项指标的检验方法,并按照中国药典和新药研究的指导原则进行了各指标检测方法的方法学验证,所有方法均符合制剂分析要求,依照这些方法对研制的阿昔洛韦分散片进行了检测和研究。

具体实施方式

[0064] 下述实施例用于举例说明本发明阿昔洛韦分散片的制备,但其不能对本发明的范围构成任何限制。

[0065] 实施例 1

[0066] 原辅料重量比例:阿昔洛韦 100 克、乳糖 22 克、微晶纤维素 60 克、低取代羟丙基纤维素 15 克、聚乙烯吡咯烷酮 K301.3 克、硬脂酸镁 1 克、阿司帕坦 1.5 克;

[0067] 制备方法:(a) 前处理:阿昔洛韦粉碎过 100 目筛,聚乙烯吡咯烷酮 K30 溶于 50% 乙醇中,配制成重量体积比为 5% 的聚乙烯吡咯烷酮 K30 的 50% 乙醇溶液;

[0068] (b) 配料:按比例称取阿昔洛韦、乳糖、一半量的微晶纤维素和一半量的低取代羟丙基纤维素混合均匀,得混合物料;

[0069] (c) 制粒:在步骤 (b) 所得混合物料中加入聚乙烯吡咯烷酮 K30 的乙醇溶液,混合

制粒,湿粒于 $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ 干燥,以 30 目筛整粒;

[0070] (d) 总混:将步骤(c)所得颗粒与余量的微晶纤维素、余量的低取代羟丙基纤维素、比例量的硬脂酸镁及阿司帕坦混合均匀;

[0071] (e) 半成品化验,压片即得。

[0072] 检验结果:外观:白色片;片重差异:符合规定;脆碎度:符合规定;分散均匀性:符合规定;溶出度:99.12%;鸟嘌呤:0.59%;有关物质:0.89%;含量:100.50%。