

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/517

A61K 9/20

A61P 13/08



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410090728.4

[43] 公开日 2005年7月6日

[11] 公开号 CN 1634066A

[22] 申请日 2004.11.10

[21] 申请号 200410090728.4

[30] 优先权

[32] 2004.8.30 [33] CN [31] 200410057364.X

[71] 申请人 鲁南制药股份有限公司

地址 276003 山东省临沂市临西一路107号

[72] 发明人 赵志全

权利要求书1页 说明书9页 附图3页

[54] 发明名称 盐酸阿夫唑嗪分散片

[57] 摘要

本发明属医药技术，特别是一种盐酸阿夫唑嗪的分散片剂型。本发明的盐酸阿夫唑嗪分散片与现有的盐酸阿夫唑嗪普通片相比较，显著的提高了药物的吸收速率，使得其临床疗效更为迅速；生物利用度也有很大提高，这在胃肠道吸收功能下降的老年患者中可能更为明显。本发明克服了现有技术中关于阿夫唑嗪的普通片剂即可达到迅速改善症状的目的，没有开发速效剂型的必要和余地的技术偏见，解决了老年良性前列腺增生患者在服用盐酸阿夫唑嗪时根据症状调节用药的时间和用量的剂量个体化的问题，既迅速缓解了患者的症状，又避免了体位性低血压等严重不良反应的发生。本发明方便老人和儿童患者服用，且制剂稳定，吸收快，生物利用度高，不良反应少。

ISSN 1008-4274

- 1、一种盐酸阿夫唑嗪的药物剂型，其特征在于它是分散片。
- 2、如权利要求1所述的盐酸阿夫唑嗪分散片，其特征在于其中含有：
 - (1) 活性成分盐酸阿夫唑嗪，和
 - (2) 崩解剂，所述的崩解剂为淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基淀粉、羧甲基纤维素钙、海藻酸钠、羟乙酸纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基丙烯酸、二乙烯苯共聚酯、IRP-88、瓜耳胶、苍耳胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钙中的一种或多种。
- 3、权利要求2所述的分散片剂型，其特征在于每片所述的盐酸阿夫唑嗪分散片中盐酸阿夫唑嗪的量为0.1~100mg。
- 4、权利要求1、2所述的分散片剂型，其特征在于每片所述的崩解剂的含量为1~80%。

盐酸阿夫唑嗪分散片

技术领域

本发明属于医药制剂技术。

背景技术

良性前列腺增生 (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) 是老年男性常见病, 是造成男性排尿障碍的最常见病因, 发病率随年龄增加而增加, 60 岁者有 50%, 80 岁者则有 88% 的老年人组织学检查发现前列腺增生, 其中部分可发展成有临床症状的 BPH。前列腺增生可引起膀胱颈梗阻, 影响泌尿系统的正常功能, 产生不同程度的排尿障碍, 最终引起膀胱及肾脏病变, 导致肾功能损害, 使患者的生活质量受到严重影响。

盐酸阿夫唑嗪亦系喹唑啉衍生物, 为选择性 α_1 受体阻断剂, 具有以下优点:

1、对泌尿生殖道的 α_1 -受体选择性强

在动物体内模型中, 盐酸阿夫唑嗪与哌唑嗪和特拉唑嗪相比, 对泌尿生殖道 α_1 -受体更具有选择性, 对血压和心率作用最小的剂量下即可明显降低尿道阻力。

2、起效快、临床疗效持久

盐酸阿夫唑嗪能快速改善尿流率和缓解症状。单次口服盐酸阿夫唑嗪 2.5mg, 1.5h 内最大尿流率显著改善。长期给药 (≤ 30 个月) 可维持疗效, 疗效与 α_1 -受体拮抗剂哌唑嗪相当。

3、副作用小

口服盐酸阿夫唑嗪 7.5~10mg/天 30 个月的临床试验表明, 盐酸阿夫唑嗪的副作用发生率与安慰剂相似, 与血管扩张相关的副作用发生率低于哌唑嗪。

虽然阿夫唑嗪用于治疗良性前列腺增生具有如此良好的效果和很低的不良反应, 但能够供临床使用的剂型仅有普通的片剂和缓释片剂。

由于良性前列腺增生的发病患者多为老年患者, 且发病率随年龄的增加而增加, 大于 80 岁的老年男性几乎都能够找到前列腺增生的组织学证据, 有很多的老年人的良性前列腺增生表现出一定的临床症状。因而对于很多老年患者来说, 阿夫唑嗪的口服片剂可能存在服用困难的情况, 不方便病人服用。现在市场上有阿夫唑嗪的普通片和缓释片。对阿夫唑嗪的药代动力学试验表明, 对健康志愿者

的口服生物利用度为 64%，在临床用药实际中，服用患者均为老年人，而老年人随着年龄的增加，胃肠道的吸收功能下降，其生物利用度可能更低。因此，从药剂学的角度开发一种能够提高老年患者生物利用度的新型制剂，是很有必要的。为广大的良性前列腺增生患者开发研制多种疗效好、起效快、服用方便的药物，是制药企业的奋斗目标，也符合广大患者的利益。

另外，老年人的胃肠道吸收功能和肝肾功能个体差异比较大，实行用药的个体化，对在有效发挥盐酸阿夫唑嗪的药效的前提下，最大程度的减小盐酸阿夫唑嗪的因血药浓度过高引起的毒性不良反应有着重要的意义。但用药的个体化在临床实践中却因血药浓度测定的繁琐和难以普及而很难实行。盐酸阿夫唑嗪在血药浓度过高的情况下可产生严重的体位性低血压，根据临床症状和不良反应的情况进行用药量和用药时间的调节，不失为一种有效的方式。

盐酸阿夫唑嗪于 1979 年获德国和美国专利，专利号为 Ger. Pat. 2,904,445 和 U.S. Pat. 4315,007。我国于 2000 年进口盐酸阿夫唑嗪缓释片（5mg），商品名为桑塔，注册证号为 X20000454。鲁南制药股份有限公司有限公司于 2003 年获盐酸阿夫唑嗪原料及片剂（2.5mg）的新药证书，批准文号分别为：H20030065 和 H20030066。成人的常用剂量为一次 1 片（2.5mg），一日 3 次，老年患者起始剂量每日早晚各 1 片（2.5mg），最多增至一日 4 片（10mg）。

发明内容

如前所述，阿夫唑嗪具有起效快的优点，口服阿夫唑嗪的普通片剂 2.5 mg 后，1.5 小时内即可显著改善最大尿流速率，明显改善前列腺增生患者的排尿困难症状。年轻健康志愿者单次口服本品 5mg 的血浆消除半衰期为 3.19 ± 0.60 h。它主要经肝脏代谢，仅有 11% 以原形药物形式由肾脏排泄。因此现有技术认为，阿夫唑嗪的普通片剂即可达到迅速改善症状的目的，没有开发速效剂型的必要和余地，而其半衰期相对较短，可以制备成为缓释制剂以减少服用次数。因而阿夫唑嗪自研制成功的 20 多年来，只有普通的片剂和缓释片等少数剂型在临床上使用，并没有分散片的剂型被开发出来。

本发明根据老年良性前列腺增生患者用药个体化的实际需要，克服了上述的现有技术偏见，开发出阿夫唑嗪的分散片，达到了对良性前列腺增生患者疗效更为迅速的目的，另外，本发明还具有以下优势：

1. 阿夫唑嗪普通的片剂具有恶心、胃痛和腹泻等消化道不良反应，本发明的分散片剂型进一步改善了主药溶解度，即遇水能迅速形成均匀粘性混悬液，可在

胃肠道迅速崩解分散成小颗粒，使药物分布面积增大，吸收点增多，避免普通制剂在胃肠道局部药物浓度过高，刺激胃肠粘膜等缺点，减少了不良反应，大大提高了患者用药的依从性。

2.对老年患者和吞咽困难的患者，可以在水中分散后与果汁、牛奶并服。

3. 本发明的生产工艺简单，应用普通片剂生产设备即可进行生产。

4. 既有片剂的生产包装成本低，运输、贮存方便的优点，又具有液体制剂的服用方便，生物利用度高的特点。本发明良好的分散和溶出性能对胃肠功能下降的老年患者，更具有实际意义。

5. 盐酸阿夫唑嗪在体内主要经肝脏代谢，少量以原型的形式经肾脏排泄，老年患者的肝肾功能下降，阿夫唑嗪的半衰期可能因此显著延长，与阿夫唑嗪的缓释片相比较，本发明的阿夫唑嗪分散片根据临床症状调节用药次数后，不会产生阿夫唑嗪的体内蓄积，避免了体位性低血压等严重不良反应的发生。

技术方案

本发明盐酸阿夫唑嗪剂型为分散片剂型，主药成分盐酸阿夫唑嗪量优化为0.1~100mg，更优化为1~50mg，最优化为2.5mg。

崩解剂是制备分散片剂型的常用分散片剂型崩解剂，本发明中崩解剂的含量优化为1~80%，更优化为5~20%。

经过大量的实验研究，确定了盐酸阿夫唑嗪分散片的最终工艺处方，并在动物试验中证实本发明确具有上述优点。在试验中，我们选择了多种具有崩解特性的药用崩解剂进行比较，发现并不是所有的可用于分散片剂的崩解剂都能够应用于本发明。本发明解决的技术难题，也是技术特征是对崩解剂的选择，最终选出了崩解剂为淀粉、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基淀粉、羧甲基纤维素钙、海藻酸钠、羟乙酸纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基丙烯酸、二乙烯苯共聚酯、IRP-88、瓜耳胶、苍耳胶、葡聚糖、羧甲基纤维素钙等崩解剂中的一种或多种。

在研究过程中，考察了盐酸阿夫唑嗪分散片的制备工艺，确定了其制备工艺是称取处方量的可药用的辅助添加剂和交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀，然后将处方量的盐酸阿夫唑嗪与其按等量递加法混匀，得一均匀混合粉，制粒烘干后加入处方量润滑剂混匀压片或直接在上述混合粉中加入处方量润滑剂混匀压片，即得。

附图说明：

图 1：处方 A 的体外溶出曲线：图 2：处方 B 的体外溶出曲线：图 3：处方 C 的体外溶出曲线：图 4：处方 D 的体外溶出曲线：图 5：处方 E 的体外溶出曲线：图 6：处方 F 的体外溶出曲线：图 7：处方 G 的体外溶出曲线：图 8：处方 H 的体外溶出曲线：

具体实施方式

实施例（处方量为 1000 片）：

八种具体处方：

处方 A：

盐酸阿夫唑嗪	0.1g
微晶纤维素（填充剂）	48g
羧甲基淀粉钠（崩解剂）	0.5g
硬脂酸镁（润滑剂）	0.9g
微粉硅胶（助流剂）	0.5g

制备工艺：主药过 120 目筛，填充剂、崩解剂过 100 目筛，称取处方量的填充剂、崩解剂混合均匀，然后将处方量的主药与其按等量递加法混匀，加入处方量润滑剂，混匀，压片即得。分散片分散时限为 3.0min。

处方 B：

盐酸阿夫唑嗪	1g
微晶纤维素（填充剂）	80g
羟丙基纤维素（崩解剂）	3g
2% PVP _{k30} 无水乙醇溶液（粘合剂）	30g
硬脂酸镁（润滑剂）	0.8g

制备工艺：主药过 120 目筛，填充剂、崩解剂过 100 目筛，称取处方量的填充剂、崩解剂混合均匀，然后将处方量的主药与其按等量递加法混匀，加入粘合剂适量制粒，干燥后加入处方量润滑剂混匀，压片即得。分散片分散时限为 2.8min。

处方 C：

盐酸阿夫唑嗪	2.5g
微晶纤维素（填充剂）	90g
交联聚乙烯吡咯烷酮（崩解剂）	5g

5%淀粉浆（粘合剂）	40g
------------	-----

硬脂酸镁（润滑剂）	0.5g
-----------	------

制备工艺同处方 B。分散片分散时限为 2.5min。

处方 D:

盐酸阿夫唑嗪	10g
--------	-----

微晶纤维素（填充剂）	78g
------------	-----

交联聚乙烯吡咯烷酮（崩解剂）	10g
----------------	-----

2% PVP _{k30} 水溶液（粘合剂）	50g
--------------------------------	-----

硬脂酸镁（润滑剂）	1g
-----------	----

制备工艺：主药过 120 目筛，填充剂、崩解剂过 100 目筛，称取处方量的主药、填充剂、崩解剂混合均匀，加入粘合剂适量制粒，干燥后加入处方量润滑剂混匀，压片即得。分散片分散时限为 2.0min。

处方 E:

盐酸阿夫唑嗪	30g
--------	-----

乳糖（填充剂）	48g
---------	-----

羧甲基淀粉钠（崩解剂）	20g
-------------	-----

2% PVP _{k30} 水溶液（粘合剂）	50g
--------------------------------	-----

硬脂酸镁（润滑剂）	1g
-----------	----

制备工艺同处方 D。分散片分散时限为 2.2min。

处方 F:

盐酸阿夫唑嗪	50g
--------	-----

乳糖（填充剂）	34g
---------	-----

交联聚乙烯吡咯烷酮（崩解剂）	60g
----------------	-----

5% PVP _{k30} 无水乙醇溶液（粘合剂）	100g
-----------------------------------	------

硬脂酸镁（润滑剂）	1g
-----------	----

制备工艺同处方 D。分散片分散时限为 1.0min。

处方 G:

盐酸阿夫唑嗪	70g
--------	-----

微晶纤维素（崩解剂）	242g
------------	------

制备工艺：主药过 120 目筛，崩解剂过 100 目筛，称取处方量的主药、崩解剂混合均匀，加入适量无水乙醇量制粒，干燥后压片即得。分散片分散时限为 0.7min。

处方 H:

盐酸阿夫唑嗪	100g
交联聚乙烯吡咯烷酮（崩解剂）	560g
6% PVP _{k30} 水溶液（粘合剂）	500g
硬脂酸镁（润滑剂）	6g
微粉硅胶（助流剂）	4g

制备工艺同处方 D。分散片分散时限为 0.1min。

盐酸阿夫唑嗪分散片分散均匀性及体外溶出度检查

1、盐酸阿夫唑嗪分散片分散均匀性检查

盐酸阿夫唑嗪分散片（处方 A~H），其分散均匀性实验方法如下：取本品 2 片，置 100ml 水中振摇，在 20℃±1℃水中，3 分钟应全部崩解并通过 2 号筛。详见附表说明 1~8。

2、盐酸阿夫唑嗪分散片体外溶出度的测定

盐酸阿夫唑嗪分散片（处方 A~H），其体外溶出度实验方法如下：取本品照溶出度测定法（中国药典 2000 年版二部附录 X C 第二法），以盐酸溶液（9→1000）500ml 为溶剂，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 30 分钟时，取溶液 10ml，滤过，取续滤液作为供试品溶液。照分光光度法（中国药典 2000 年版二部附录 IV A），在 244nm 波长处测定吸收度；另精密称取经 105℃干燥至恒重的盐酸阿夫唑嗪对照品适量，用盐酸溶液（9→1000）溶解并定量稀释制成每 1ml 中含 5μg 的溶液，同法测定吸收度，计算每片的溶出量，限度为标示量的 80%，应符合规定。详见附图说明 1~8。

表 1：处方 A 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	40	54	63	72	85	90
分散时限	3.0min 崩解，并可全部通过 2 号筛					

表 2: 处方 B 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	46	59	68	77	87	92
分散时限	2.8min 崩解, 并可全部通过 2 号筛					

表 3: 处方 C 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	50	61	72	80	90	94
分散时限	2.5min 崩解, 并可全部通过 2 号筛					

表 4: 处方 D 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	56	67	75	84	91	95
分散时限	2.0min 崩解, 并可全部通过 2 号筛					

表 5: 处方 E 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	53	62	73	81	90	94
分散时限	2.2min 崩解, 并可全部通过 2 号筛					

表 6: 处方 F 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	69	78	86	91	96	97
分散时限	1.0min 崩解, 并可全部通过 2 号筛					

表 7: 处方 G 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	80	92	95	97	97	98

分散时限	0.7min 崩解，并可全部通过 2 号筛
------	-----------------------

表 8: 处方 H 的体外累积溶出度及分散时限

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
累积溶出度 (%)	92	96	97	97	97	99
分散时限	0.1min 崩解，并可全部通过 2 号筛					

阿夫唑嗪分散片和阿夫唑嗪普通片健康志愿者药代动力学研究比较

一、受试者入选标准: 年龄为 18~40 岁的健康男性, 体重与标准体重相差 $\pm 10\%$, 避免过重或过轻的受试者, 全面体检合格, 精神状态良好, 试验前 2 周停止服用任何药物至试验结束, 不吸烟、不嗜酒。

二、药品及来源

受试制剂: 盐酸阿夫唑嗪分散片, 由山东新时代药业有限公司提供。规格: 2.5mg/片, 上述分散时限和体外溶出度检查均合格, 并符合临床研究用质量标准。

参比制剂: 盐酸阿夫唑嗪片, 由鲁南制药股份有限公司提供, 规格: 2.5mg/片。

三、给药方法

18 名受试者根据体重两两配对, 按随机数字逢单口服参比制剂盐酸阿夫唑嗪片 (2.5mg), 逢双口服受试制剂盐酸阿夫唑嗪分散片 (2.5mg), 一周后交叉服药。

四、样品采集

于实验前一日晚进清淡饮食后开始禁食, 试验当日晨 8:00 空腹按规定剂量服药, 用 250ml 温开水将参比制剂或受试制剂送服, 服药后 2 小时可饮水, 4 小时进行统一清淡饮食。每组受试者分别于药前及药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12、18 小时采集静脉血 3ml, 置于肝素化的试管中, 离心 5min, 取血浆 0.5ml, 分别加入 0.2ml 无水乙醇, 再加入 0.5ml 的 0.1mol/L NaOH 溶液, 涡旋震荡 1 分钟, 加入 4ml 乙醚继续震荡 1 分钟, 离心 (2500 转/分, 20 分钟) 取有机相, 重复提取一次, 置 40℃ 水浴下, N_2 吹干, 残渣用 0.5ml 乙腈-0.02mol/L 磷酸盐缓冲液 (1:9) 溶解进样分析。

五、数据处理与统计分析 盐酸阿夫唑嗪血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 值由梯形法计算, 其中 $AUC_{0\sim 12}$ 由体内血浆样品中阿夫唑嗪实测值计算, $AUC_{12\sim \infty}$ 根据消除相尾部 $\ln c-t$ 直线斜率 k 值和 12 h 点阿夫唑嗪血浆浓度计算。以阿夫唑嗪普通片的 $AUC_{0\sim \infty}$ 为参照, 求算阿夫唑嗪分散片的相对生物利用

度。选择 NDST 5.0 统计分析程序，对主要药代动力学参数 T_{max} 、 C_{max} 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 进行三因素方差分析和双单侧 t 检验（显著性水平 $\alpha = 0.05$ ）。结果见下表。

	阿夫唑嗪普通片	阿夫唑嗪分散片
达峰时间 (T_{max} , h)	1.91 ± 0.65	$1.01 \pm 0.39^*$
血药浓度峰值 (C_{max} , $ng \cdot ml^{-1}$)	9.15 ± 3.01	$12.57 \pm 3.21^*$
药时曲线下面积 (AUC , $ng \cdot h \cdot ml^{-1}$)	39.26 ± 9.12	48.35 ± 11.57

与普通片组相比较, $P < 0.05$ 。有显著性差异。

阿夫唑嗪分散片和普通片比较, 相对生物利用度为 123.15%。

六、结论

本发明的盐酸阿夫唑嗪分散片与现有的盐酸阿夫唑嗪普通片相比较, 显著的提高了药物的吸收速率, 使得其临床疗效更为迅速; 这就为患者根据症状调节用药的时间和用量奠定了基础。本发明的生物利用度也有很大提高, 这在胃肠道吸收功能下降的老年患者中可能更为明显。另外, 在 18 名志愿者中, 服用分散片时无一名发生恶心、胃痛和腹泻等消化道不良反应; 二在服用普通片时, 有 2 名志愿者发生恶心和胃痛。这说明盐酸阿夫唑嗪分散片胃肠道刺激性显著减轻。

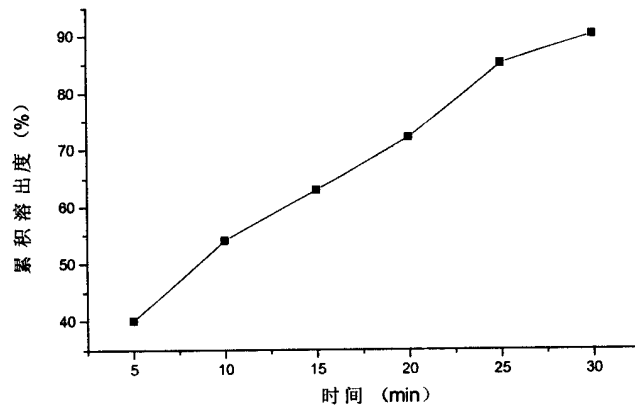


图1

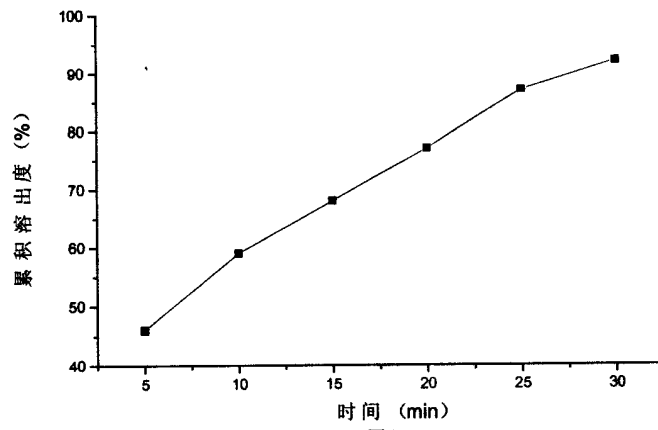


图2

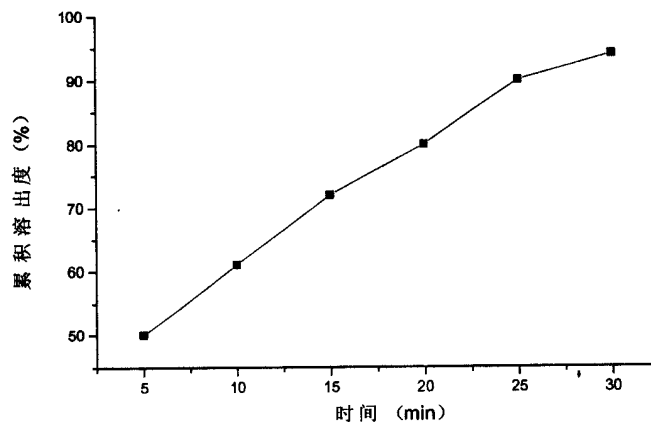


图3

