



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108066289 A

(43)申请公布日 2018.05.25

(21)申请号 201711495634.9

A61K 31/496(2006.01)

(22)申请日 2017.12.28

A61P 31/10(2006.01)

(71)申请人 广州玻思韬控释药业有限公司

地址 510000 广东省广州市高新技术产业  
开发区科学城开源大道11号C2栋第六  
层

(72)发明人 梁兆丰 童伟勤 赖颖强

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11371

代理人 侯小锋

(51)Int.Cl.

A61K 9/16(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 9/36(2006.01)

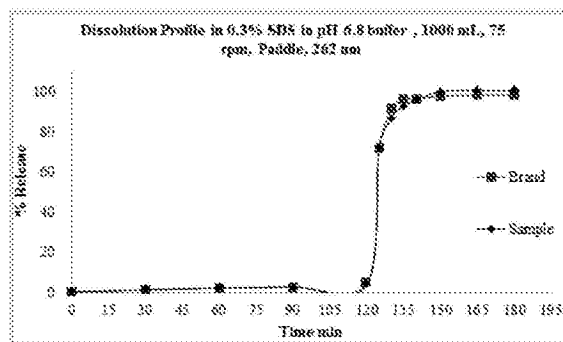
权利要求书2页 说明书9页 附图2页

(54)发明名称

一种泊沙康唑固体分散体及其制备方法和  
泊沙康唑肠溶制剂

(57)摘要

本发明公开了一种泊沙康唑固体分散体及其制备方法和泊沙康唑肠溶制剂,涉及泊沙康唑制剂领域。本发明公开的泊沙康唑固体分散体其由原料经热熔、喷雾、冷冻后制备而成,所述原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~200份、肠溶材料300~400份以及增塑剂1~15份。该泊沙康唑固体分散体在肠道具有较好的溶出速率,更低含量的杂质成分,提高了泊沙康唑的生物利用度。



1. 一种泊沙康唑固体分散体,其特征在于,其由原料经热熔、喷雾、冷冻以及固化后制备而成,所述原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~200份、肠溶材料300~400份以及增塑剂1~15份。

2. 根据权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述原料按重量份计包括:所述泊沙康唑活性成分100~125份,所述肠溶材料300~325份以及所述增塑剂5~10份。

3. 根据权利要求1或2所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述肠溶材料选自纤维素类肠溶材料和丙烯酸树脂类肠溶材料中的一种或两种;

优选地,所述纤维素类肠溶材料选自醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙甲基纤维素醋酸琥珀酸酯以及羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯中的一种或几种;

优选地,所述丙烯酸树脂类肠溶材料选自商品名为Eudragit<sup>®</sup>E100、Eudragit<sup>®</sup>L100-55、Eudragit<sup>®</sup>L100以及Eudragit<sup>®</sup>S100的丙烯酸树脂类肠溶材料中的一种或几种。

4. 根据权利要求1或2所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述增塑剂选自羟丙甲基纤维素E3、羟丙甲基纤维素E5、羟丙甲基纤维素E15、羟丙纤维素EXF、羟丙纤维素ELF、羟丙纤维素LXF、羟丙纤维素JXF、羟丙纤维素HXF、聚维酮K17、聚维酮K30以及聚维酮K90中的一种或几种。

5. 根据权利要求1或2所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述泊沙康唑活性成分为泊沙康唑溶剂化物、泊沙康唑前体药物、晶体形式泊沙康唑、无定形泊沙康唑、或晶体形式泊沙康唑和无定形泊沙康唑的混合物。

6. 如权利要求1-5任一项所述的泊沙康唑固体分散体的制备方法,其特征在于,其包括:

将由泊沙康唑活性成分、肠溶材料以及增塑剂混合而成的物理混合物进行热熔处理,得到热熔混合物;

将所述热熔混合物经雾化处理、冷冻处理以及固化处理,即得泊沙康唑固体分散体。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,热熔处理的温度为135-145℃;

优选地,雾化处理的雾化压力为0.18bar~0.24bar;

优选地;冷冻处理的冷凝温度为-16℃~0℃。

8. 一种泊沙康唑肠溶制剂,其特征在于,其包括权利要求1-5中任一项所述的泊沙康唑固体分散体和药学上可接受的辅料。

9. 根据权利要求8所述的泊沙康唑肠溶制剂,其特征在于,所述辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及包衣材料;

优选地,所述填充剂选自乳糖-水合物、无水乳糖、微晶纤维素、淀粉、部分预胶化淀粉以及甘露醇中的一种或几种;

优选地,所述粘合剂选自羟丙甲基纤维素E3、羟丙甲基纤维素E5、羟丙甲基纤维素E15、羟丙纤维素EXF、羟丙纤维素ELF、羟丙纤维素LXF、羟丙纤维素JXF、羟丙纤维素HXF、聚维酮K17、聚维酮K30以及聚维酮K90中的一种或几种;

优选地,崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠以及交联聚维酮中的一种或多种;

优选地, 润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠、滑石粉以及二氧化硅中的一种或几种。

10. 根据权利要求8或9所述的泊沙康唑肠溶制剂, 其特征在于, 按重量份计, 所述辅料包括: 填充剂50~100份, 优选为50~80份;

粘合剂50~100份, 优选为50~80份;

崩解剂10~40份, 优选为20~30份;

以及润滑剂1~10份, 优选为2~5份。

## 一种泊沙康唑固体分散体及其制备方法和泊沙康唑肠溶制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及泊沙康唑制剂领域,具体而言,涉及一种泊沙康唑固体分散体及其制备方法和泊沙康唑肠溶制剂。

### 背景技术

[0002] 侵袭性真菌感染,又称深部真菌感染或系统性真菌感染。近年来,随着大剂量免疫抑制剂、化疗药物以及广谱抗生素的滥用,使得免疫抑制的患者逐渐增多。

[0003] 泊沙康唑(Posaconazole),商品名为Noxafil<sup>®</sup>,是由美国先灵葆雅公司(现默沙东制药)研制的一种新型三唑类抗真菌药物,于2006年9月15日获FDA批准上市,用于难治性疾病或其他药物耐药所引起的真菌感染,如曲霉菌病、结核菌病和镰刀菌病等。泊沙康唑是第一个被FDA批准的用于预防由侵袭性曲霉菌引起病变的抗菌药物,与其他唑类抗菌药物相同,该药也是通过羊毛甾醇14 $\alpha$ -脱甲基霉(CYP51或Erg11p)活性部位的血红素辅助因子结合,抑制真菌麦角甾醇的生物合成,破坏细胞膜的形成和完整性而起到抗菌作用。

[0004] 泊沙康唑克服了第一代三唑类药物抗菌谱窄和耐药性问题,其广谱抗真菌的作用已在体内外被证实,对念珠菌、各种曲霉菌及其他常见的和非常见的致病真菌均有作用。

[0005] 泊沙康唑为弱碱性化合物,在胃酸性环境中溶解度较高,约为0.8mg/ml,但当溶解在胃中的泊沙康唑到达肠道时(pH约为6.5),大量已溶解的泊沙康唑沉淀析出,溶解度小于1 $\mu$ g/ml。而肠道正是泊沙康唑吸收的主要部位,在肠道较差的溶解性造成了泊沙康唑的生物利用度低。

[0006] 因此,制备泊沙康唑口服制剂迄今受制于泊沙康唑在肠道中较差的溶解性。

[0007] 鉴于此,特提出本发明。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种泊沙康唑固体分散体,其由原料经热熔、喷雾、冷冻后制备而成,该泊沙康唑固体分散体在肠道具有较好的溶出速率,更低含量的杂质成分,提高了泊沙康唑的生物利用度。

[0009] 本发明的另一目的在于提供上述泊沙康唑固体分散体的制备方法。

[0010] 本发明的另一目的在于提供一种泊沙康唑肠溶制剂,其包括上述泊沙康唑固体分散体。

[0011] 本发明是这样实现的:

[0012] 一种泊沙康唑固体分散体,其由原料经热熔、喷雾、冷冻以及固化后制备而成,上述原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~200份、肠溶材料300~400份以及增塑剂1~15份。

[0013] 如上所述的泊沙康唑固体分散体的制备方法,其包括:

[0014] 将由泊沙康唑活性成分、肠溶材料以及增塑剂混合而成的物理混合物进行热熔处理,得到热熔混合物;

[0015] 将上述热熔混合物经雾化处理、冷冻处理以及固化处理,即得泊沙康唑固体分散体。

[0016] 一种泊沙康唑肠溶制剂,其包括如上所述的泊沙康唑固体分散体和药学上可接受的辅料。

[0017] 本发明具有以下有益效果:

[0018] 本发明提供的泊沙康唑固体分散体,其由原料经热熔、喷雾、冷冻以及固化后制备而成,该原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~200份、肠溶材料300~400份以及增塑剂1~15份。该泊沙康唑固体分散体在肠道具有较好的溶出速率,提高了泊沙康唑的生物利用度;

[0019] 此外,本发明提供泊沙康唑固体分散体的制备方法,其采用热熔喷雾冷冻技术,将由泊沙康唑活性成分、肠溶材料以及增塑剂混合而成的物理混合物进行热熔处理,再将得到的热熔混合物经雾化处理、冷冻处理以及固化处理,即得泊沙康唑固体分散体;通过该制备方法使得杂质含量降低,中间体的质量可控,并克服了热熔挤出工艺中效率低,损失率高的缺点,具有颗粒粒度更为均匀,收率高的特点。

### 附图说明

[0020] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0021] 图1为本发明实施例1提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与泊沙康唑原研制剂Noxafil<sup>®</sup>体外溶出曲线对比结果;

[0022] 图2为本发明实施例1-3和对比例1提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与泊沙康唑原研制剂Noxafil<sup>®</sup>体外溶出曲线对比结果;

[0023] 图3为本发明实施例1和4以及对比例2提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与泊沙康唑原研制剂Noxafil<sup>®</sup>体外溶出曲线对比结果。

### 具体实施方式

[0024] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0025] 下面对本发明实施例的一种泊沙康唑固体分散体及其制备方法和泊沙康唑肠溶制剂进行具体说明。

[0026] 固体分散技术是常用的增加难溶性药物溶出度及生物利用度的方法。热熔挤出技术(Hot Melt Extrusion, HME)是一种在高温熔融状态下将原料药和载体辅料混合挤出制备难溶性药物固体分散体的固体分散技术。先灵葆雅公司研制的泊沙康唑肠溶片(Noxafil<sup>®</sup>)采用热熔挤出技术,以肠溶材料HPMC-AS为热熔挤出载体,制备了泊沙康唑固

体分散体,提高了其在肠道的溶解和吸收。

[0027] 但现有技术存在以下几个问题:

[0028] 1、热熔挤出的剪切混合过程涉及高强度的机械力,易使物料分子结构遭到破坏而变性,导致有关物质的含量增加。且HPMC-AS的稳定性用于热熔挤出时易受挤出过程的转速和温度的影响,Sarode等发现,在热熔挤出过程中,随着转速由100r/min增至300r/min,温度由160℃增加至200℃,HPMC-AS的游离琥珀酸和乙酸的含量明显增加,挤出物的颜色明显加深,其制得的固体分散体的溶出速率也相应减慢,降低泊沙康唑的生物利用度;

[0029] 2、热熔挤出工艺得到的热熔挤出中间体需粉碎成颗粒,粉碎工艺降低了工艺整体的连续性,且粉碎步骤易产热,需要间断粉碎和加入干冰或液氮保护,使工艺可操作难度增大,效率降低。粉碎时产生的热量会使颗粒重新热熔黏附在腔体壁上,这样一是会造成物料损失,难回收;二是黏壁的物料很难再被粉碎,因而对粒度的控制难度较大。

[0030] 热熔喷雾冷冻技术是在喷雾干燥基础上发展起来的一门制剂技术,与喷雾干燥最大的区别在于热熔喷雾冷冻是采用冷气流来固化产品,且不需使用任何溶剂。它可将药物活性成分分散在熔融材料中,随后利用雾化器将其喷洒在冷却塔中,与冷却塔中的空气进行热交换后固化得到半成品或成品。

[0031] 热熔喷雾冷冻技术的基本原理是:在一定温度下将混合均匀的熔融辅料和其他物料通过雾化器分散成雾状液滴,并在冷冻室内与冷空气充分接触进行热交换,使雾状液滴迅速凝固,在旋风分离器内完成气固分离得到极细粉体或细颗粒半成品或成品。

[0032] 基于此,为克服上述问题,本发明提供了一种采用热熔喷雾冷冻技术而成的泊沙康唑固体分散体及其制备方法和泊沙康唑肠溶制剂。

[0033] 一方面,本发明提供了一种泊沙康唑固体分散体,其由原料经热熔、喷雾、冷冻后制备而成,原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~200份、肠溶材料300~400份以及增塑剂1~15份。

[0034] 优选地,在本发明的一些实施方案中,原料按重量份计包括:泊沙康唑活性成分100~125份,肠溶材料300~325份以及增塑剂5~10份。

[0035] 在此配比范围内制备得到的颗粒粒度均匀,溶出效果理想。

[0036] 进一步地,在本发明的一些实施方案中,肠溶材料选自纤维素类肠溶材料和丙烯酸树脂类肠溶材料中的一种或两种。

[0037] 优选地,在本发明的一些实施方案中,纤维素类肠溶材料选自醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙甲基纤维素醋酸琥珀酸酯以及羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯中的一种或几种。

[0038] 优选地,在本发明的一些实施方案中,丙烯酸树脂类肠溶材料选自商品名为Eudragit<sup>®</sup>E100、Eudragit<sup>®</sup>L100-55、Eudragit<sup>®</sup>L100以及Eudragit<sup>®</sup>S100的丙烯酸树脂类肠溶材料中的一种或几种。

[0039] 进一步地,在本发明的一些实施方案中,增塑剂选自羟丙甲基纤维素E3、羟丙甲基纤维素E5、羟丙甲基纤维素E15、羟丙纤维素EXF、羟丙纤维素ELF、羟丙纤维素LXF、羟丙纤维素JXF、羟丙纤维素HXF、聚维酮K17、聚维酮K30以及聚维酮K90中的一种或几种。

[0040] 增塑剂的作用是调节溶出速率,改善熔融物料流变性,其主要作用体现在:1)在热熔喷雾阶段降低混合物料的熔点,软化物料,降低熔融物粘度,提高其流变性,减少机械阻力,便于生产;2)由于选用的增塑剂大多为亲水性材料,在片剂内可形成亲水通道,起到

引湿作用,因此可在溶出阶段提高产品的溶出。

[0041] 进一步地,在本发明的一些实施方案中,泊沙康唑活性成分为泊沙康唑溶剂化物、泊沙康唑前体药物、晶体形式泊沙康唑、无定形泊沙康唑、或晶体形式泊沙康唑和无定形泊沙康唑的混合物。

[0042] 但需要说明的是,泊沙康唑活性成分并不限于上述形式,也可以是以其他形式存在的泊沙康唑,其均属于本发明的保护范围。

[0043] 另一方面,本发明提供了上述泊沙康唑固体分散体的制备方法,其包括:

[0044] 将由泊沙康唑活性成分、肠溶材料以及增塑剂混合而成的物理混合物进行热熔处理,得到热熔混合物;

[0045] 将热熔混合物经雾化处理、冷冻处理以及固化处理,即得泊沙康唑固体分散体。

[0046] 通过上述制备方法得到的泊沙康唑固体分散体和外加辅料混合均匀后,制备成相应的泊沙康唑肠溶制剂。例如采用干法直压得到泊沙康唑肠溶固体口服片剂或填充成胶囊剂。

[0047] 进一步地,在本发明的一些实施方案中,热熔处理的温度为135-145℃;

[0048] 优选地,雾化处理的雾化压力为0.18bar~0.24bar;

[0049] 优选地;冷冻处理的冷凝温度为-16℃~0℃。

[0050] 在上述参数的范围值内,可使制备得到泊沙康唑固体分散体具有颗粒均匀、回收率高、溶出效果理想、杂质含量低等特性。

[0051] 在本发明的一些实施方案中,热熔处理的温度可以是135℃、136℃、137℃、138℃、139℃、140℃、141℃、142℃、143℃、144℃以及145℃等中的任意一者或任意两者之间的范围。

[0052] 在本发明的一些实施方案中,雾化处理的雾化压力可以是0.18bar、0.19bar、0.20bar、0.21bar、0.22bar、0.23bar以及0.24bar等中的任意一者或任意两者之间的范围。

[0053] 在本发明的一些实施方案中,冷冻处理的冷凝温度为-16℃、-14℃、-12℃、-10℃、-8℃、-6℃、-4℃、-2℃以及0℃等中的任意一者或任意两者之间的范围。

[0054] 优选地,在本发明的一些实施方案中,热熔处理的温度为140℃、雾化处理的雾化压力为0.18bar、冷冻处理的冷凝温度为-8℃。

[0055] 再一方面,本发明提供了一种泊沙康唑肠溶制剂,其包括上述的泊沙康唑固体分散体和药学上可接受的辅料。

[0056] 进一步地,在本发明的一些实施方案中,辅料包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂以及包衣材料。

[0057] 优选地,在本发明的一些实施方案中,按重量份计,辅料包括:填充剂50~100份,优选为50~80份;粘合剂50~100份,优选为50~80份;崩解剂10~40份,优选为20~30份以及润滑剂1~10份,优选为2~5份。

[0058] 优选地,在本发明的一些实施方案中,填充剂选自乳糖-水合物、无水乳糖、微晶纤维素、淀粉、部分预胶化淀粉以及甘露醇中的一种或几种。

[0059] 优选地,在本发明的一些实施方案中,粘合剂选自羟丙甲基纤维素E3、羟丙甲基纤维素E5、羟丙甲基纤维素E15、羟丙纤维素EXF、羟丙纤维素ELF、羟丙纤维素LXF、羟丙纤维素JXF、羟丙纤维素HXF、聚维酮K17、聚维酮K30以及聚维酮K90中的一种或几种。

[0060] 优选地,在本发明的一些实施方案中,崩解剂选自纤维素衍生物中的低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、淀粉类衍生物的羧甲基淀粉钠以及聚维酮类的交联聚维酮中的一种或多种。

[0061] 优选地,在本发明的一些实施方案中,崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠中的一种或两种。

[0062] 优选地,在本发明的一些实施方案中,润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂富马酸钠、十二烷基硫酸钠、滑石粉以及二氧化硅中的一种或几种。

[0063] 进一步地,在发明的一些实施方案中,上述泊沙康唑肠溶制剂为固体口服片剂或胶囊剂。

[0064] 优选地,在本发明的一些实施方案中,肠溶材料为具有肠溶功能的丙烯酸树脂、增塑剂为羟丙基纤维素、填充剂为微晶纤维素、粘合剂为羟丙基纤维素、崩解剂为交联羧甲基纤维素钠、润滑剂为硬脂酸镁。

[0065] 优选地,在本发明的一些实施方案中,丙烯酸树脂可溶解pH环境为pH 5.0~pH 7.0;

[0066] 其中,作为肠溶材料的丙烯酸树脂对应的商品型号为 **Eudragit<sup>®</sup> E100**、**Eudragit<sup>®</sup> S100**、**Eudragit<sup>®</sup> L100**或**Eudragit<sup>®</sup> L100-55**。

[0067] 其中,作为增塑剂的羟丙基纤维素EXF,对应的商品名为**Klucel<sup>®</sup> HPC EXF**。

[0068] 还有一方面,本发明提供了上述泊沙康唑肠溶制剂的制备方法,其包括:

[0069] 将上述泊沙康唑固体分散体与填充剂、粘合剂、崩解剂进行初步混合,得到的初混合物加入润滑剂进行总混,得到总混合物。

[0070] 进一步地,在发明的一些实施方案中,上述制备方法还包括:将总混合物进行压片,制得片芯,将片芯进行薄膜包衣处理,得成品片剂。

[0071] 当然,在发明的一些实施方案中,将总混合物制粒,将颗粒填充至胶囊中,得到成品胶囊剂。

[0072] 需要说明的是,泊沙康唑肠溶制剂的剂型可以根据实际需求例如服用方式进行合理选择。

[0073] 综上,本发明提供的泊沙康唑固体分散体,其由原料经热熔、喷雾、冷冻以及固化后制备而成,其具有较低含量的杂质例如脱羟泊沙康唑、苯甲基化泊沙康唑等,在肠道具有较好的溶出速率,有效地提高了泊沙康唑的生物利用度。

[0074] 本发明提供的泊沙康唑固体分散体的制备方法,其采用热熔喷雾冷冻技术将原料制成固体分散体,该制备方法使得泊沙康唑固体分散体中的杂质含量降低,中间体的质量可控,并克服了热熔挤出工艺中效率低,损失率高的缺点,具有颗粒粒度更为均匀,收率高的特点。

[0075] 本发明提供的泊沙康唑固体分散体制剂,其由上述的泊沙康唑固体分散体与药学上可接受的辅料混合制备而成,同样具有较低含量的杂质例如脱羟泊沙康唑、苯甲基化泊沙康唑等,在肠道具有较好的溶出速率,有效地提高了泊沙康唑的生物利用度。

[0076] 以下结合实施例对本发明的特征和性能作进一步的详细描述。

[0077] 实施例1



[0078] 本实施例提供了一种泊沙康唑肠溶固体口服片剂,其由泊沙康唑固体分散体与辅料混合制成;

[0079] 其中,泊沙康唑固体分散体由100g泊沙康唑、325g丙烯酸树脂 (Eudragit<sup>®</sup> L100-55) 以及5g羟丙基纤维素 (Klucel<sup>®</sup> HPC EXF) 经热熔、喷雾、冷冻以及固化后制备而成;

[0080] 辅料包括:70g羟丙基纤维素 (Klucel<sup>®</sup> HPC EXF)、70g微晶纤维素、28g交联羧甲基纤维素钠、2g硬脂酸镁、16g欧巴代<sup>®</sup>黄色包衣材料以及适量的纯化水,纯化水用于包衣液的配制。

[0081] 本实施例提供了上述泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法,其包括如下步骤:

[0082] 1制备泊沙康唑固体分散体

[0083] 1.1.将泊沙康唑、丙烯酸树脂以及羟丙基纤维素脂过30目筛网后按上述配方用量一起置于混合罐体中,以20rpm/min速度混合10分钟,得物理混合物。

[0084] 1.2.将上述物理混合物转入热熔喷雾制粒机 (MS-220型) 的混合室内,热熔温度设置为140℃,循环泵的泵速设置为15,开动搅拌桨,300rpm/min搅拌8分钟,得到熔融混合物。

[0085] 与此同时,开启冷冻系统,冷冻温度设置为-8℃。

[0086] 1.3.启动雾化器 (二流体气流式雾化器),雾化压力设置为0.18Bar,风机转速为2500rpm,在料筒中收集物料,即得泊沙康唑固体分散体。

[0087] 2制备成品泊沙康唑肠溶制剂

[0088] 2.1将得到的泊沙康唑固体分散体、上述配方用量的微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠一起置于混合罐体中,以20rpm/min速度混合10分钟后,加入硬脂酸镁进行润滑,以20rpm/min速度混合5分钟后得终混合物。

[0089] 2.2将上述终混合物在旋转压片机 (C&C800) 上进行压片,采用17mm×8mm模具进行压片,得泊沙康唑片,片剂经欧巴代<sup>®</sup>黄色进行薄膜包衣后,即得泊沙康唑肠溶固体口服片剂。

[0090] 溶出效果检测

[0091] 1溶出试验

[0092] 将上述制得的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与泊沙康唑原研制剂Noxafil<sup>®</sup>进行体外溶出对比,参照美国FDA推荐的体外溶出方法,泊沙康唑肠溶固体口服片剂需先在750mL的0.01N的盐酸介质中进行2h的溶出,然后加入250mL 0.2M磷酸盐缓冲溶液,使溶出体系为1000mL pH值为6.8±0.05,继续溶出1h,溶出方法如下:

	溶出装置 App	转速 rpm	介质 Medium	体积 Volume	取样时间 Sampling Time
[0093] 第一阶段	II 法	75	0.01 N 盐酸	750mL	120 分钟
第二阶段	II 法	75	0.37% (w/w) 吐温-80 的 pH 6.8 缓冲液	1000mL	10, 15, 20, 30, 45 分钟

[0094] 参考美国FDA公布的体外溶出度方法进行内部方法开发,使用十二烷基硫酸钠

(SDS)作为表面活性剂,操作步骤如下:

[0095] 第一阶段:取实例1制得的泊沙康唑肠溶固体口服片剂样品6粒,于上述溶出度试验条件下进行耐酸性试验,经2小时后各取10mL介质,过0.22 $\mu$ m微孔滤膜,弃去8mL保留2mL并转移到2mm的石英比色皿上,在262nm波长下进行检测,以浓度为0.1mg/mL对照溶液进行计算,溶出度(耐酸性)检测的公式如下:

[0096] 溶出度(耐酸性)% = (样品吸光值  $\times$  对照品浓度  $\times$  溶出介质体积) / (对照品吸光值  $\times$  标示量)  $\times$  100%

[0097] 第二阶段:2小时后在原介质上加入等温度的含SDS的磷酸盐介质250mL,使表面活性剂质量浓度为0.3%且pH值为6.8 $\pm$ 0.05,在不同取样时间点各取10mL介质,过0.22 $\mu$ m微孔滤膜,弃去7mL保留2mL并转移到2mm的石英比色皿上,在262nm波长下进行检测,以浓度为0.1mg/mL对照溶液进行计算,溶出度检测的公式如下:

[0098] 溶出度计算

[0099] 溶出度% = (样品吸光值  $\times$  对照品浓度  $\times$  溶出介质体积) / (对照品吸光值  $\times$  标示量)  $\times$  100%

[0100] 结果如表1和表2所示。

[0101] 表1

溶出方法	浆法	比色皿厚度	2mm		转速		75 rpm	
溶出介质	0.01 NHCl+0.3% SDS in pH 6.8		溶出体积		1000 mL		检测波长	262 nm
时间 (min)	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD (%)
0	0	0	0	0	0	0	0.00	-
30	1.01	1.22	1.11	0.98	1.00	1.05	1.06	8.50
60	1.98	2.02	2.01	1.88	1.97	2.01	1.98	2.62
90	2.44	2.53	2.50	2.41	2.49	2.56	2.49	2.24
120	5.96	4.62	4.10	4.40	4.30	4.80	4.70	14.18
125	69.82	72.25	78.09	69.03	69.57	73.15	71.98	4.73
130	88.76	91.19	98.74	89.40	87.17	92.73	91.33	4.50
135	90.15	93.19	100.66	109.83	89.31	94.94	96.34	8.04
140	93.29	95.30	104.01	97.65	91.74	97.21	96.53	4.46
150	94.64	96.79	105.54	100.71	91.62	98.94	98.04	4.96
165	93.76	96.29	104.33	102.60	93.16	100.20	98.39	4.76
180	94.51	96.84	104.86	103.16	92.05	98.96	98.39	5.03

[0102] 表2

溶出方法	浆法	比色皿厚度	2mm		转速		75 rpm	
溶出介质	0.01 NHCl+0.3% SDS in pH 6.8		溶出体积		1000 mL		检测波长	262 nm
时间 (min)	1	2	3	4	5	6	平均值	RSD (%)
0	0	0	0	0	0	0	0.00	-
30	1.10	1.33	1.21	1.07	1.09	1.15	1.16	8.50
60	2.16	2.21	2.20	2.05	2.15	2.20	2.16	2.62
90	2.67	2.77	2.73	2.63	2.72	2.80	2.72	2.24
120	4.19	4.60	3.23	3.10	2.96	3.37	3.58	18.57

[0104]

	125	60.97	76.05	75.38	76.58	69.38	76.18	72.42	8.59
	130	82.76	87.27	87.00	90.84	84.17	90.58	87.10	3.76
	135	88.91	92.63	92.36	98.30	90.31	95.41	92.99	3.67
[0105]	140	91.63	97.29	96.24	101.40	91.09	96.97	95.77	4.04
	150	96.11	101.65	100.98	105.37	96.34	101.06	100.25	3.51
	165	96.87	103.17	101.49	105.75	96.85	101.06	100.87	3.48
	180	97.87	101.79	100.49	104.50	97.85	100.81	100.55	2.50

[0106] 由表1和表2可知,采用本发明实施例1方法制得的泊沙康唑肠溶制剂与原研制剂体外溶出行为一致,在优化工艺的同时不会影响药物的疗效。

[0107] 2杂质检测

[0108] 泊沙康唑工艺过程产生的杂质主要有以下三种:羟基三唑类杂质、脱羟泊沙康唑、苯甲基化泊沙康唑。实施例1制得的泊沙康唑肠溶片与原研制剂在有关物质方面的对比如下表3。

[0109] 表3

[0110]

有关物质	原研制剂	实施例1
总杂质	2.2%	1.5%
羟基三唑类杂质	0.5%	0.6%
脱羟泊沙康唑	0.7%	0.3%
苯甲基化泊沙康唑	0.5%	0.3%

[0111] 脱羟泊沙康唑和苯甲基化泊沙康唑可能与工艺过程的机械力有关,外部作用的机械力催化了泊沙康唑的基团反应。实施例1提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂制备方法的气流作用对泊沙康唑的影响远小于热熔挤出工艺,因此产生的脱羟泊沙康唑和苯甲基化泊沙康唑低于原研制剂。

[0112] 综合上述结果可知,本发明实施例1提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与市面上的泊沙康唑肠溶制剂具有一致的溶出效果,但同时还具有更低含量的杂质例如脱羟泊沙康唑和苯甲基化泊沙康唑。

[0113] 实施例2

[0114] 本实施例提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法与实施例1基本相同的,不同的是,所用增塑剂羟丙基纤维素 Klucel<sup>®</sup>HPC EXF的用量为10g。

[0115] 本实施例得到的泊沙康唑肠溶固体口服片剂溶出实验结果见图2。

[0116] 实施例3

[0117] 本实施例提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法与实施例1基本相同的,不同的是,所用增塑剂羟丙基纤维素 Klucel<sup>®</sup>HPC EXF的用量为15g。

[0118] 本实施例得到的泊沙康唑肠溶固体口服片剂溶出实验结果见图2。

[0119] 对比例1

[0120] 本对比例提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法与实施例1基本相同的,不同的是,所用增塑剂羟丙基纤维素 Klucel<sup>®</sup>HPC EXF的用量为0g。

[0121] 本对比例得到的泊沙康唑肠溶固体口服片剂溶出实验结果见图2。

[0122] 根据图2可知,实施例1提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂与泊沙康唑原研制剂

Noxafil<sup>®</sup>具有相似的溶出效果,含有增塑剂的羟丙基纤维素Klucel<sup>®</sup>HPC EXF的泊沙康唑肠溶固体口服片剂(实施例1-3)的溶出效果好于不含有增塑剂的泊沙康唑肠溶固体口服片剂(对比例1)。

[0123] 实施例4

[0124] 本实施例提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法与实施例1基本相同的,不同的是,本实施例中,雾化处理的雾化压力为0.24bar。

[0125] 本实施例得到的泊沙康唑肠溶固体口服片剂溶出实验结果见图3。

[0126] 对比例2

[0127] 本对比例提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的制备方法与实施例1基本相同的,不同的是,本实施例中,雾化处理的雾化压力为0.12bar。

[0128] 本对比例得到的泊沙康唑肠溶固体口服片剂溶出实验结果见图3。

[0129] 根据图3可知,实施例1和实施例4提供的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的溶出效果与泊沙康唑原研制剂Noxafil<sup>®</sup>相似,实施例1以0.18bar雾化压力制备的泊沙康唑肠溶固体口服片剂和实施例4以0.24bar雾化压力制备的泊沙康唑肠溶固体口服片剂的溶出效果均好于对比例2以0.12bar雾化压力制备的泊沙康唑肠溶固体口服片剂。

[0130] 综上,本发明实施例提供的泊沙康唑肠溶制剂的其制备方法,通过采用热熔喷雾冷冻技术,将原料先制备成固体分散体,在将其与辅料混合制备成泊沙康唑肠溶固体口服片剂,其与现有技术相比,具有如下有益效果:

[0131] (1) 有关物质含量降低,中间体的质量可控。使用热熔喷雾冷冻技术制备泊沙康唑固体分散体,混合阶段在设备的储料室内进行,由搅拌桨的搅拌混合和雾化器气体的环流运动构成相较于热熔挤出技术,无螺杆对物料的剪切力,保护了泊沙康唑和其辅料在分子结构层面不受机械力的破坏,减少有关物质产生,提高了中间体的质量可控性。

[0132] (2) 克服了热熔挤出工艺中效率低,损失率高的缺点。使用热熔挤出制备固体分散体时,制得的中间体需经过粉碎机粉碎成颗粒,粒度须由粉碎机的筛网孔径控制,大多数情况下粉碎时会产生较多的热量,需要间断粉碎和加入干冰或液氮保护,使工艺可操作难度增大,且粉碎时产生的热量会使颗粒重新热熔黏附在腔体壁上,这样一是会造成物料损失,难回收;二是黏壁的物料很难再被粉碎,因而对粒度的控制难度较大。而使用热熔冷冻喷雾制粒,可一步制粒,颗粒由喷雾时的雾化压力控制,这样制得的颗粒粒度更为均匀,收率高。

[0133] 以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

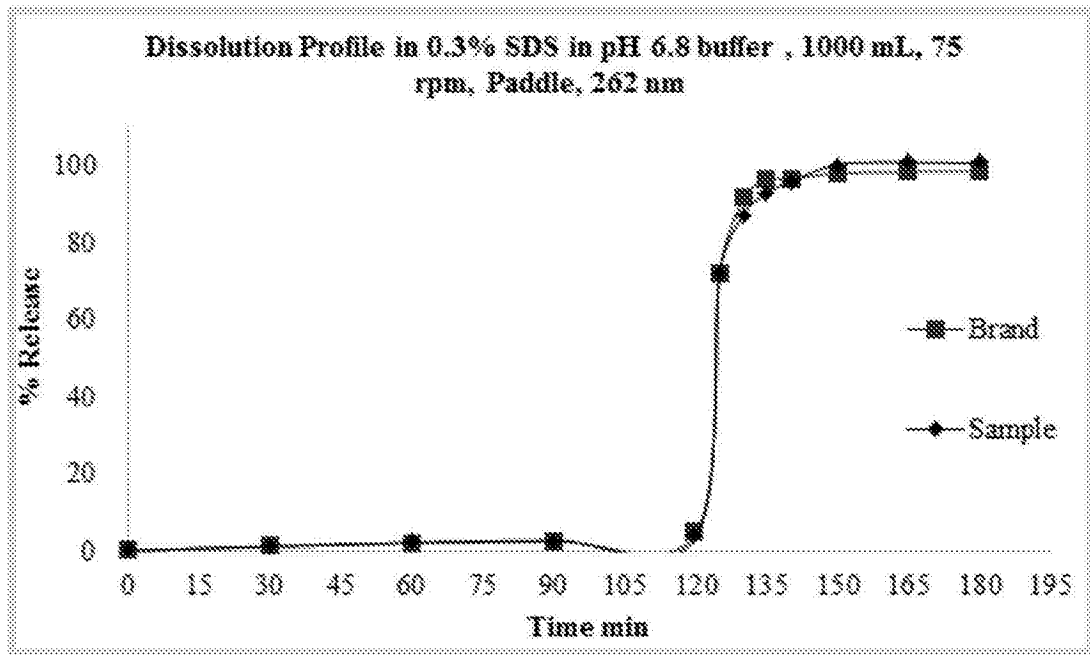


图1

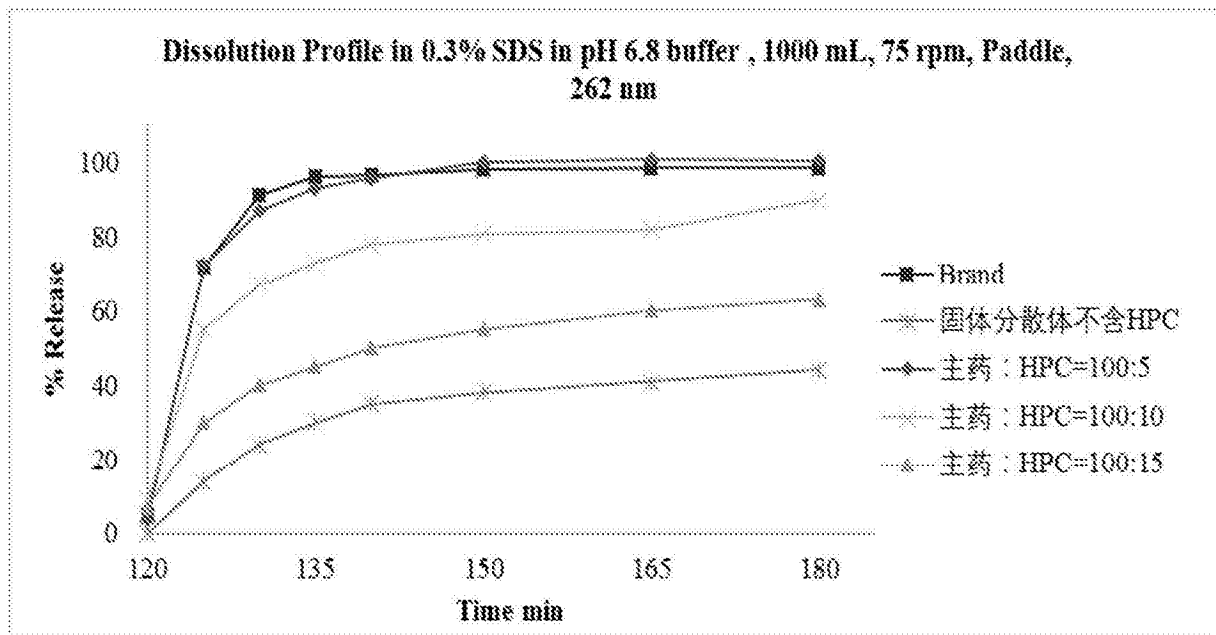


图2

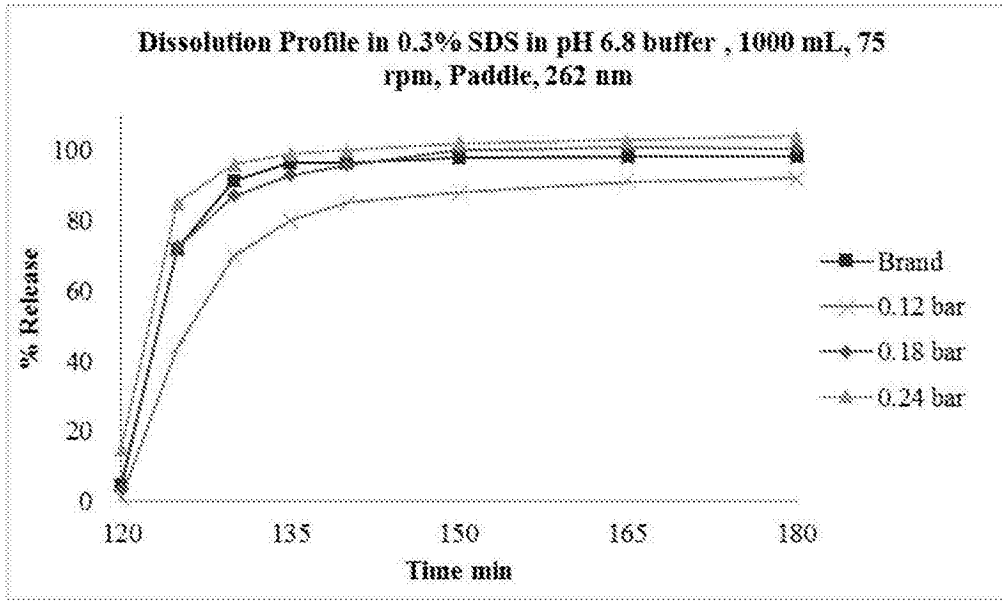


图3