



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104721827 A

(43) 申请公布日 2015.06.24

(21) 申请号 201310694132.4

(22) 申请日 2013.12.18

(71) 申请人 博瑞生物医药技术(苏州)有限公司

地址 215123 江苏省苏州市工业园区星湖街
218号生物纳米园C27幢

(72) 发明人 袁建栋 徐安佗

(51) Int. Cl.

A61K 47/38(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书7页 附图2页

(54) 发明名称

一种难溶性抗真菌药物固体分散体及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂领域,具体涉及一种泊沙康唑的固体分散体及该固体分散体的制备方法。更具体的,本发明提供了一种泊沙康唑的固体分散体,由泊沙康唑和羟丙甲基纤维素(HPMC)组成,其中,泊沙康唑与HPMC重量比为1:0.5~20,HPMC优选羟丙基含量为4%~12%(wt),甲氧基含量为19.0%~30.0%(wt),在20℃,2%(wt)水溶液中的黏度为5~15mpa.s的HPMC,更优选HPMC29105mpa.s。本发明所提供的泊沙康唑固体分散体,能显著增加泊沙康唑在胃肠道的溶解性,并提高其生物利用度。用本发明所提供的固体分散体制备药物制剂简便、并易于保证药物制剂的品质。

1. 一种泊沙康唑固体分散体,其特征在于,由泊沙康唑和羟丙基甲基纤维素组成。
2. 如权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,泊沙康唑与羟丙基甲基纤维素的重量比为1:0.5~20。
3. 如权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,泊沙康唑与羟丙基甲基纤维素的重量比为1:11~20。
4. 如权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,泊沙康唑与羟丙基甲基纤维素的重量比为1:1~5。
5. 如权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,泊沙康唑与羟丙基甲基纤维素的重量比为1:1.5。
6. 如权利要求1~5任一所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述羟丙基甲基纤维素中羟丙基含量为4%~12% (wt),甲氧基含量为19.0%~30.0% (wt)。
7. 如权利要求6所述的泊沙康唑固体分散体,其特征在于,所述羟丙基甲基纤维素在20°C,2% (wt)水溶液中的黏度为5~15 mpa. s。
8. 一种药物组合物,其特征在于,包含权利要求1所述的泊沙康唑固体分散体,和至少一种可药用辅料。
9. 如权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为片剂或胶囊。
10. 一种权利要求1所述泊沙康唑固体分散体在治疗和/或预防哺乳动物真菌感染中的用途。

一种难溶性抗真菌药物固体分散体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于制药技术领域,具体涉及一种难溶性抗真菌药物固体分散体及其制备方法,更具体的,涉及一种泊沙康唑的固体分散体及该固体分散体的制备方法和药物应用。

背景技术

[0002] 泊沙康唑 (posaconazole, 商品名为 Noxafil) 是 2006 年 9 月 15 日由美国 FDA 批准的一种广谱的三唑类抗真菌药,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),该药由美国 Schering-Plough 公司研制上市,是一种新的化学分子实体,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,属于高亲脂性抗真菌药,与其他唑类抗菌药物相同,该药也是通过与羊毛甾醇 14 α -脱甲基酶 (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。泊沙康唑克服了第一代三唑类药物抗菌谱窄、生物利用度低及耐药性等问题,其抗真菌的作用无论是在体内和体外都已经被证实具有广谱的活性,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较大活性。

[0003] 含结晶形式的泊沙康唑(40 毫克/毫升)的悬浮液尤其在美国和欧洲已作为 Noxafil[®] 被批准用于口服治疗侵入性真菌感染,例如治疗 oropharyngyl 念珠菌病,包括耐受其它唑类抗真菌剂治疗的感染,和用作预防性治疗以预防由于严重免疫缺失而非常可能发生这些感染的患者,如具有移植物抗宿主病 (GVHD) 的造血干细胞移植 (HSCT) 受体或具有来自化疗的长期嗜中性白血球减少症的血液恶性肿瘤患者中的真菌感染。

[0004] 适用于制备口服固体剂型的包含泊沙康唑的固体组合物的供给迄今受制于泊沙康唑游离碱化合物的差可溶性和弱碱性。泊沙康唑在低 pH 下可溶。例如,在胃的环境中(大约 pH 1),泊沙康唑游离碱具有大约 0.8 毫克/毫升的溶解度。但是,当溶解在胃液中的泊沙康唑到达肠环境(通常酸性小于大约 pH6.4)时,显著量的已溶解的泊沙康唑沉淀,从而阻碍肠中的吸收。已经确定,在 pH 为大约 pH 6.4 或更碱性的环境中,泊沙康唑游离碱的溶解度小于大约 1 微克/毫升。

[0005] 固体分散体 (SD) 是指将药物高度分散于固体载体中形成的一种以固体形式存在的分散系统。是常用的加速亲脂性和难溶性药物的溶出和增加其生物利用度的方法。载体的存在不仅防止具有较高固液表面张力的单个药物颗粒的聚集/黏附,而且也构建了其中药物的溶解度较高的一个微环境,从而增加难溶性药物的溶解度。尽管药学文献经常报道固体分散体的应用,但由于这些结构物理不稳定性(老化作用),储存期间,相分离,结晶生长或无定型(亚稳态)向晶态转化,均不可避免地导致溶解度和溶出速率降低。因此,针对具体的药物选择合适的载体以防止再结晶非常重要。

发明内容

[0006] 本发明的目的是克服现有技术中三唑类抗真菌药物泊沙康唑在小肠溶解性差,生物利用度低的缺点,提供一种新型泊沙康唑固体分散体及其制备方法和其药物应用。

[0007] 针对上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

本发明提供了一种泊沙康唑固体分散体,其特征在于,由泊沙康唑和羟丙甲纤维素(HPMC)组成。

[0008] 本发明提供的泊沙康唑固体分散体中,其中泊沙康唑与羟丙基甲基纤维素的重量比为 1:0.5~20,优选泊沙康唑与 HPMC 的重量比为 1:11~20 或 1:1~5,更进一步的,优选泊沙康唑与 HPMC 的重量比为 1:1.5。

[0009] 当本发明的固体分散体中泊沙康唑与 HPMC 的重量比低于 1:0.5 时,发现泊沙康唑不能完全分散在载体 HPMC 中,而当泊沙康唑与 HPMC 的重量比超过 1:20 时候,制备获得固体分散体表面黏度增加,并且将所制备的固体分散体进一步成型时,在含有有效剂量的泊沙康唑时,使得制备的片剂尺寸过大或难以装填进胶囊。因此,确定泊沙康唑与 HPMC 的重量比为 1:0.5~20。

[0010] 其中,本发明中所使用的 HPMC 含有足够的甲氧基和羟丙基以保证其具有很好的水溶性,所述的 HPMC 优选含有羟丙基含量为 4%~12% (wt),甲氧基含量为 19.0%~30.0% (wt)。进一步的,优选所述的 HPMC 中甲氧基含量为 28%~30% (wt),羟丙基含量为 7%~12% (wt)。

[0011] 羟丙基甲基纤维素别名为羟丙甲纤维素,纤维素羟丙基甲基醚,按照甲氧基和羟丙基的含量不同美国药典(USP32)中规定了四种 HPMC 的规格,即:HPMC1828、HPMC2208、HPMC2906 和 HPMC2910。其中,HPMC1828、HPMC2208、HPMC2906 和 HPMC2910 中甲氧基含量分别为 16.5-20.0%、19.0-24.0%、27.0-30.0%、28.0-30.0%,羟丙基含量分别为 23.0-32.0%、4.0-12.0%、4.0-7.5%、7.0-12.0%。

[0012] 规格为 HPMC2208、HPMC2906 和 HPMC2910 的羟丙基含量为 4%~12% (wt),甲氧基含量为 19.0%~30.0% (wt),优选作为本发明所述的 HPMC;进一步的本发明所述的 HPMC 优选 HPMC2910。

[0013] HPMC 分子量大小对固体分散体的溶出曲线和药物的物理性质也有一定影响,为获得理想的药物释放曲线,在速释药物中,优选低分子量的 HPMC;而在缓控释药物中优选高分子量的 HPMC。水溶性纤维素醚,例如 HPMC 的分子量常用 2% 重量的所述纤维素醚在 20℃ 水溶液中的表观黏度表示。适用于本发明的 HPMC 优选黏度为 1~100 mPa.s 的 HPMC,进一步优选黏度为 3~15 mPa.s 的 HPMC,更进一步优选黏度为 5 mPa.s 的 HPMC。更优选的黏度为 5 mPa.s 所述 HPMC 的是可商品获得的规格为 HPMC2910,黏度为 5 mPa.s 的 HPMC。

[0014] HPMC 的粒度分布是另一个影响固体分散体的质量的因素,本发明所述的 HPMC 优选粒度为 100 目通过率大于 98.5%,80 目通过率大于 100%。

[0015] 另一方面,本发明还提供了一种泊沙康唑固体分散体的制备方法,包括以下步骤:

将泊沙康唑与一种或多种混合的 HPMC 干掺合,形成均匀的掺合物;将所述掺合物在预先设置的温度(例如 70~280℃)、搅拌速度条件下加热,获得均匀的熔融体;将所述熔融体通过机头模孔挤出,冷却,粉碎获得泊沙康唑固体分散体。

[0016] 本发明所提供的泊沙康唑固体分散体可以由上述熔融挤出方法制备获得,也可以按照本技术领域技术人员已知的固体分散体的常规制备方法如热压混合法、喷雾干燥法、共沉淀法、冷冻干燥法、共研磨法和超临界法等制备获得。

[0017] 说明性的,采用冷冻干燥法制备本发明所述的泊沙康唑固体分散体的步骤包括:

将泊沙康唑与 HPMC 分别溶于有机溶剂中;将两种溶液混合物并搅拌 2h,得到澄清溶液,过滤、冷冻、冻干,得到溶解或分子分散 HPMC 中的白色固体粉末。

[0018] 其中所述有机溶剂为甲醇、乙醇或异丙醇的酸性水溶液,其浓度为 85%~100%;酸为浓盐酸、硫酸或冰醋酸,优选浓盐酸;有机溶剂与酸的用量优选 10:1 (v/v);所述有机溶剂还可以为二氯甲烷。所述的冷冻可以使用液氮进行冷冻,冷冻时间约为 48h。

[0019] 本发明所述的泊沙康唑固体分散体作为活性成分用于治疗时,可以直接给予患者单纯的泊沙康唑固体分散体,如将泊沙康唑固体分散体以散剂的形式或直接灌装空胶囊给予患者口服。为了保证药物品质和药物剂型的多样性,也可将本发明的泊沙康唑固体分散体与一种或多种可药用辅料混合并将该混合物压成片剂剂型或将该混合物装入胶囊的形式给予患者服用,其中在固体分散体和药用辅料制备的药物制剂中,泊沙康唑含量为 100~500mg,优选泊沙康唑含量为 200mg。

[0020] 本发明所述的药用辅料是指进行制剂生产时所需要添加的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、调味剂、pH 调节剂等,这些药物辅料的添加属于本领域技术人员的常规技术手段,加入量属于不影响本发明效果的范围。

[0021] 所述的填充剂包括乳糖、淀粉、微晶纤维素、糊精、预胶化淀粉等;所述的粘合剂包括羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、淀粉浆、聚乙二醇、聚维酮等;所述的崩解剂包括低取代的羟丙基纤维素、交联聚维酮、羧甲淀粉钠、泡腾崩解剂等;所述的润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、二氧化硅、微粉硅胶、聚乙二醇等;所述的着色剂包括甜菜红、紫胶红、越桔红、木薯叶粉、柠檬核素等;所述的调味剂包括麦芽糖醇、甜菊素、果糖、橘子香精等;所述的 pH 调节剂包括磷酸盐缓冲液、柠檬酸、柠檬酸钠、醋酸盐缓冲液、氢氧化钠、稀盐酸、碳酸钠等;两外还可包括其他常规的、恰当的添加剂,如润湿剂或乳化剂等。

[0022] 本发明所述的药物组合物为含有药物活性成分和药用辅料成分的半成品、制剂、制剂组合物,通常可以生产的制剂剂型包括片剂、胶囊、颗粒剂、散剂、混悬剂等。固体制剂还可以通过涂覆膜包衣,以掩盖药物相关的味道或进一步提高产品稳定性。本发明所述的药物组合物优选为口服制剂,所述口服制剂优选片剂或胶囊。片剂上的薄膜涂层更进一步有助于被吞咽。

[0023] 如本领域已知的,片剂掺合物可以在制片之前以干式制粒或湿法制粒。制片方法本身是标准的,并且可使用常规片剂压力形成适当性质的片剂。本发明的片剂可进一步薄膜包衣以改良味道,方便吞咽,并且获得良好的外观。合适的薄膜包衣材料是本领域已知的,优选 HPMC,进一步优选 HPMC 2910 5mPa. s。其他的薄膜包衣材料包括 HPMC 和丙烯酸酯-甲基丙烯酸酯共聚物,也可以用于本发明。

[0024] 本发明所述的泊沙康唑固体分散体,是泊沙康唑高度分散在 HPMC 中的固体粉末,采用低黏度、水溶性好的 HPMC 作为固体分散体的载体,显著增加了泊沙康唑在胃肠道的溶解性,从而克服由于泊沙康唑溶解性低导致的生物利用度低的缺陷。采用泊沙康唑与 HPMC 以 1:0.5~20 的比例,尤其是泊沙康唑与 HPMC 2910 5mPa. s 以 1:1.5 的比例制备获得的固体分散体,性质稳定,不易老化,在胃肠道溶解性显著提高。

[0025] 用本发明所提供的固体分散体制备药物制剂制备方法简便、并易于保证药物制剂

的品质,用本发明提供的固体分散体制备的片剂成型性好,在保证泊沙康唑有效剂量条件下,片剂尺寸适宜。与上市的泊沙康唑口服混悬剂(商品名:Noxafil)相比,本发明所提供的固体分散体或药物组合物溶出速率显高、稳定性好,并且显著提高了泊沙康唑的生物利用度。

[0026] 下列附图和实施例进一步说明了本发明的其它方面和优点。

附图说明

[0027] 图1显示按照实施例2方法制备的泊沙康唑固体分散体的X—射线粉末衍射图谱,图谱显示,泊沙康唑以无定型状态存在。

[0028] 图2显示按照实施例1、2、3的方法制备的泊沙康唑固体分散体以及按照实施例7制备的片剂溶出度曲线。

具体实施例

[0029] 为了使本发明所解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白,以下结合具体实施例,对本发明做进一步说明。

[0030] HPMC 购买于 Dow Chemical 公司。其他试剂及辅料如无特殊说明均为常用试剂及辅料,可市购获得。

[0031] 实施例1 含泊沙康唑与 HPMC 的固体分散体的制备

将 100g 泊沙康唑溶解于 500ml 甲醇中,1100g 的羟丙甲基纤维素 (HPMC 2208 15mPa.s) 充分溶于 2000g 二氯甲烷中,将两种溶液混合,搅拌均匀,采用喷雾干燥器 (B-191 微型喷雾干燥器, Buchi Co., 瑞士) 对泊沙康唑和 HPMC 混合溶液进行喷雾,以形成泊沙康唑分散于 HPMC 中的固体分散体,生成白色非晶型粉末。泊沙康唑:HPMC 重量比为 1:11。

[0032] 实施例2 含泊沙康唑与 HPMC 的固体分散体的制备

制备方法:将 100g 泊沙康唑溶解于 500ml 甲醇中,然后,将 150g 的羟丙甲基纤维素 (HPMC 2906 15mPa.s) 充分溶于 300ml 二氯甲烷中,将两种溶液混合,搅拌均匀,采用喷雾干燥器 (B-191 微型喷雾干燥器, Buchi Co., 瑞士) 对泊沙康唑和 HPMC 的混合溶液进行喷雾,然后冷却至 22℃ 粉碎,过 80 目筛后,以形成泊沙康唑分散于 HPMC 中的固体分散体,生成白色非晶型粉末(图1是泊沙康唑固体分散体的 X- 粉末衍射图谱)。泊沙康唑:HPMC 的重量比为 1:1.5。

[0033] 实施例3 含泊沙康唑与 HPMC 固体分散体的制备

将泊沙康唑与 HPMC (HPMC 2910 5mPa.s) 以 33.3:166.7 的重量比混合物均匀,然后采用同向双螺杆挤出机 TE-20 (德国科倍隆科亚公司),设定各区段至机头的温度,平衡 20Min 后,设定螺杆转速为 25r/min,将上述泊沙康唑与 HPMC 的物理混合物 200g 投入加料斗中,1min 后,物料机头模孔以条状挤出,将挤出物盛接于玻璃板上,冷却至室温条件下放置 4h 后,粉碎,过 80 目筛,得到白色粉末。泊沙康唑:HPMC 的重量比为 1:5。

[0034] 实施例4 含泊沙康唑与 HPMC 的固体分散体的制备

将 100g 泊沙康唑溶解于 500ml 甲醇中,然后,将 50g 的 HPMC (HPMC 2910 5mPa.s) 150ml 二氯甲烷中,将两种溶液混合,搅拌均匀,经减压干燥除去溶剂,然后烘干、冷却至 25℃ 粉碎,过 80 目筛后,得到泊沙康唑固体分散体。泊沙康唑:HPMC 的重量比为 1:0.5。

[0035] 实施例 5 含泊沙康唑与 HPMC 的固体分散体的制备

将 100g 泊沙康唑溶解于 500ml 甲醇中,然后将 100g 的 HPMC (HPMC 2910 5mPa. s)和 300ml 二氯甲烷中,将两种溶液混合,搅拌均匀,采用喷雾干燥器(B-191 微型喷雾干燥器, Buchi Co., 瑞士)对泊沙康唑和 HPMC 的混合溶液进行喷雾,然后冷却至 22℃ 粉碎,过 80 目筛后,以形成泊沙康唑分散于 HPMC 中的固体分散体。泊沙康唑 :HPMC 的重量比为 1: 1。

[0036] 实施例 6 含泊沙康唑与 HPMC 固体分散体的制备

将泊沙康唑与 HPMC (HPMC 2910 5mPa. s)以 10:200 的重量比混合均匀,然后采用同向双螺杆挤出机 TE-20(德国科倍隆科亚公司),设定各区段至机头的温度,平衡 20Min 后,设定螺杆转速为 25r/min,将上述泊沙康唑与 HPMC 的物理混合物 210g 投入加料斗中,1min 后,物料机头模孔以条状挤出,将挤出物盛接于玻璃板上,冷却至室温条件下放置 4h 后,粉碎,过 80 目筛,得到白色粉末。泊沙康唑 :HPMC 的重量比为 1:20。

[0037] 实施例 7 片剂的制备、

将实施例 2 制得的泊沙康唑固体分散体与胶态二氧化硅通过 30 目的网筛筛分并充分混合。然后,向其中加入下列表 1 中除硬脂酸镁和滑石以外的其他组分,混合,干燥并造粒,通过 25 目网筛得到尺寸均匀的颗粒。随后,向其中加入硬脂酸镁和滑石并充分混合均匀,将混合物制成片剂。

[0038] 表 1 :

| | |
|-----------|---------|
| 泊沙康唑固体分散体 | 500.0mg |
| 微晶纤维素 | 80.0mg |
| 脱水乳糖 | 250.0mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 60.0mg |
| 胶态二氧化硅 | 3.5mg |
| 滑石 | 2.5mg |
| 硬脂酸镁 | 4.0mg |

也可将上述片剂按照本技术领域技术人员已知方法与合适的药用包衣材料混合,采用片剂包衣机制成薄膜包衣、糖包衣或肠溶包衣片剂。

[0039] 说明性,例如,将上述制备的片剂,使用包含下列成分(重量百分比)的悬浮液进行薄膜涂覆 :HPMC 2910 5mPa. s (8.0%),丙二醇(2.0%),滑石粉(1.5%)二氧化钛(2.5%)。将 HPMC 2910 5mPa. s 加入到纯化水中并且混合直到完全分散。静置溶液知道澄清,加入丙二醇混合至均匀。将滑石粉和二氧化钛加到溶液中并且混合物至均匀。将上述制备的片剂放置在涂覆平锅中,将悬浮液喷涂在核心上。平均片重 920g。

[0040] 实施例 8 胶囊剂的制备

将上述实施例 5 制备的固体分散体与下列表 2 所列药物辅料按比率混合,按照胶囊剂的常规制备方法,制备胶囊剂。

[0041] 表 2 :

| | |
|-----------|---------|
| 泊沙康唑固体分散体 | 200.0mg |
| 乳糖 | 22.3mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 6.7mg |
| 交联聚维酮 | 4.5mg |
| 二氧化硅 | 4.5mg |

试验实施例 1 固体分散体体外溶出度测定

按照实施例 1、2、3 的方法制备的泊沙康唑固体分散体以及按照实施例 7 制备的片剂，作为测试组 a；

以市售的泊沙康唑口服混悬剂(Noxafil)为对照组 b。

[0042] 取对照组 a 样品，按照溶出度检测方法(中国药典 2005 年版二部附录 XC 第三法)，采用浆法测定，以磷酸盐缓冲液(pH6.8) 250ml 为溶出介质，转速为每分钟 75 转，在 5、10、15、20、30、45、60、80 分钟时各取出溶出液 10ml，并补液 10ml，以 0.8 μm 微孔滤膜过滤，加溶出介质稀释至刻度，摇匀，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；另精密称取泊沙康唑对照品适量，先用无水甲醇溶解，再加上上述溶剂稀释制成每 1ml 中含有 25 μg 的溶液，同法测定吸收度，每组测 3 组数据，求出溶出度的平均值。试验结果见附图 2，纵坐标为泊沙康唑累计释放量(%)。

[0043] 如图 2 所示，由本发明方法制备的泊沙康唑固体分散体溶出度，在 45 分钟内，累计释放量均超过 80%，其中实施例 2 的方法制备的泊沙康唑固体分散体最好，45 分钟内泊沙康唑的累计释放量达到 91%，显著高于对照品。

[0044] 试验实施例 2 体内生物利用度试验

生物利用度可定义为活性药物成分或治疗部分从服用的剂量形式到被吸收进入体系的循环系统相对于标准品或对照品吸收的速率和程度。 C_{max} 值定义为测得的抗真菌化合物的最高血浆浓度(即：峰值)。AUC_(tf) 为从零时间到最终可测量的取样时间的血药浓度-时间曲线下面积，通过梯形面积方法计算，并按下面的公司推算到无穷值(I)：AUC(I) = AUC_(tf)* $C_{(tf)}$ /K，其中 $C_{(tf)}$ 是用线性回归计算出的在时间 tf 的估计浓度。

[0045] 为测定本发明提供的泊沙康唑的固体分散体和含其的药物制剂的生物利用度，进行如下试验：

按照实施例 2 的方法制备的泊沙康唑固体分散体以及实施例 7 制备的片剂作为测定组 a。

[0046] 以市售的泊沙康唑口服混悬剂(Noxafil)为对照组 b。

[0047] 将 24 只体重均为大约 300g 的 14 或 15 周龄的雄性 Sprague-Dawley 大鼠禁食 12h 后，将其随机分成 3 组，每组含 8 只大鼠。

[0048] 向三组大鼠分别灌胃给予本发明实施例 2 制备的固体分散体、实施例 7 制备的片剂和 Noxafil 口服混悬剂，剂量为 20mg 泊沙康唑/kg 大鼠体重。在给药后 0、2、4、6、8、10、12、24、48、72 和 96h，由眼眶取血，然后从中分离出血清，处理，测定泊沙康唑含量。

[0049] 试验结果发现由本发明实施例 3 制备的固体分散体和实施例 7 制备的片剂在给药后 3.6h 达到最大血药浓度，与市售的泊沙康唑口服混悬剂 Noxafil 相比，本发明提供的固体分散体和片剂生物利用度均显著提高，其中实施例 2 制备的固体分散体 C_{max} 和 AUC 与市

售的泊沙康唑口服混悬剂 Noxafil 相比分别提高了 217% 和 211%。实施例 7 制备的片剂与市售的泊沙康唑口服混悬剂 Noxafil 相比, C_{\max} 和 AUC 分别提高 198% 和 192%。

[0050] 按照实施例 4、5、6 的方法制备的固体分散体进行类似的溶出度试验和体内生物利用度试验, 得到与上述基本相同的试验结果。

[0051] 从上述几组试验结果可以得出, 本发明所提供的技术制备的泊沙康唑固体分散体或制剂在溶出速率、生物利用度方面均具有较好的性能。

[0052] 应当说明的是, 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已, 并不用于限制本发明, 凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等, 均应包含在本发明的保护范围之内。

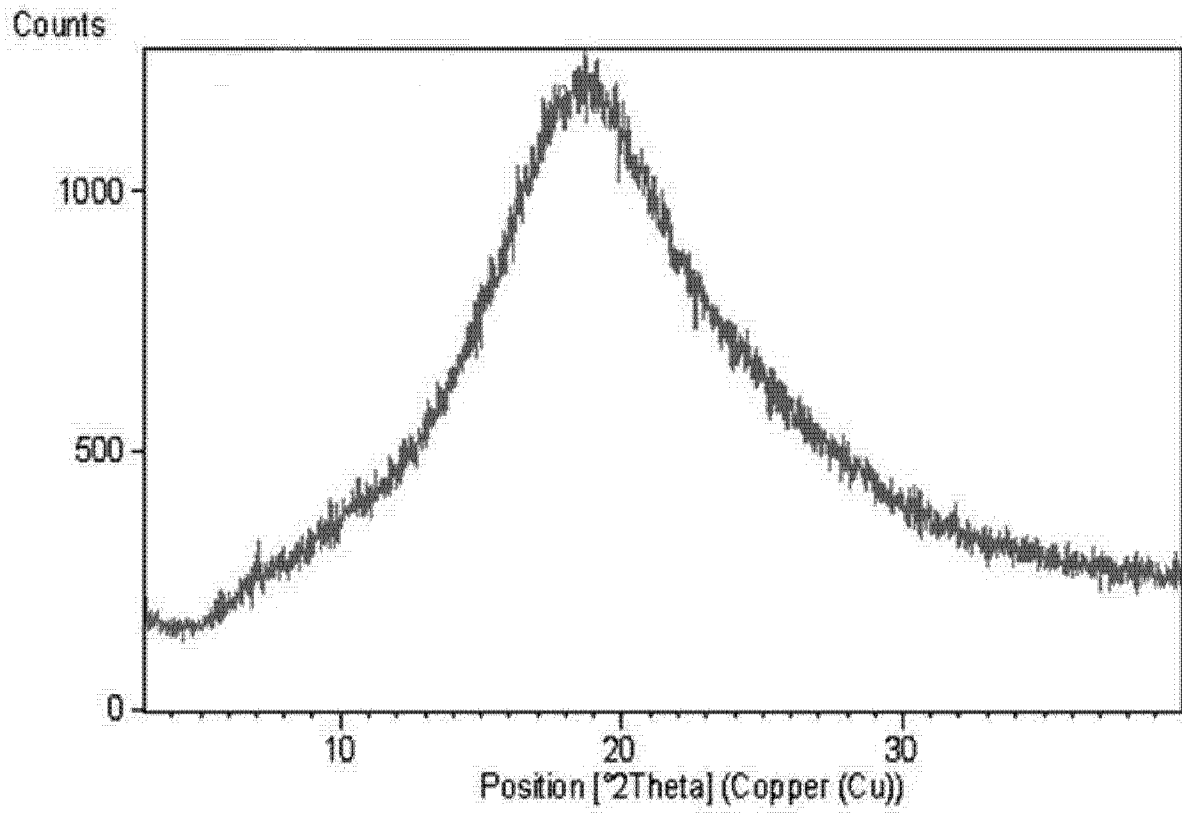


图 1

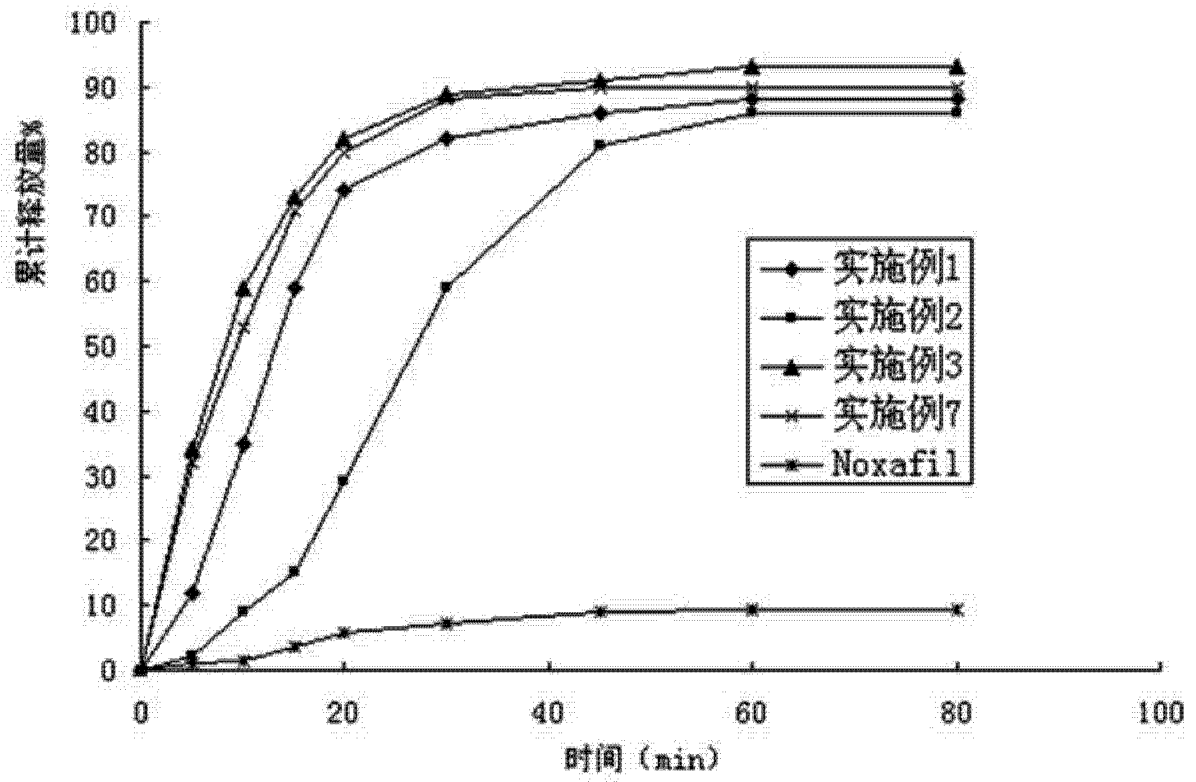


图 2