

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410025666.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年4月29日

[11] 授权公告号 CN 100482227C

[22] 申请日 2004.7.1

[21] 申请号 200410025666.9

[73] 专利权人 范敏华

地址 310004 浙江省杭州环城北路167号
9号楼5楼

[72] 发明人 范敏华

[56] 参考文献

CN 1301534 A 2001.7.4

HPLC法同时测定复方氯雷他定缓释胶囊中
两组分含量. 黄薇薇等. 儿科药学杂志, 第8
卷第4期. 2002

审查员 刘桂英

[74] 专利代理机构 杭州丰禾专利事务所有限公司
代理人 王晓峰

权利要求书2页 说明书7页

[54] 发明名称

一种复方缓释胶囊及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种药物的剂型, 尤其涉及一种复方缓释胶囊及其制备方法。本发明一种复方缓释胶囊, 每粒胶囊由一片地氯雷他定片和若干伪麻黄碱缓释颗粒组成, 其中含有活性成分地氯雷他定 2.5mg ~ 5mg、伪麻黄碱 120mg ~ 240mg。本发明一种复方缓释胶囊, 其内容物中同时包含由伪麻黄碱所组成的缓释微丸和能够保证一天释放一次的地氯雷他定的片剂所构成, 该伪麻黄碱缓释微丸可以维持 12 小时以上的释放效果, 可以和地氯雷他定同时到达并维持一个有效的血药浓度, 提高了生物利用度和患者的依从性, 而且一天服用一次即可。

1. 一种复方缓释胶囊，其特征在于每粒胶囊由一片地氯雷他定片和若干伪麻黄碱或其具有药理活性的盐的缓释颗粒填充到胶囊壳中组成，其中含有活性成分地氯雷他定 2.5mg~5mg、伪麻黄碱或其具有药理活性的盐 120mg~240mg；所述的地氯雷他定片由地氯雷他定素片和素片包衣组成，其中地氯雷他定素片包括地氯雷他定、地氯雷他定保护剂、粘合剂、润滑剂和助流剂，素片包衣包括成膜材料、膜改良剂、抗粘剂和消泡剂；所述的缓释颗粒是膜控缓释的微丸或骨架缓释的微丸或膜控缓释和骨架缓释结合的微丸；所述的地氯雷他定保护剂是磷酸氢钙。
2. 根据权利要求1所述的复方缓释胶囊，其特征在于膜控缓释的微丸由素丸、第一层包衣和第二层包衣组成，素丸包括伪麻黄碱或其具有药理活性的盐、赋形剂和空白丸心，第一层包衣包括具有缓释作用的包衣材料、增塑剂、消泡剂和致孔剂，第二层包衣包括包衣材料、增塑剂和消泡剂。
3. 根据权利要求1所述的复方缓释胶囊，其特征在于骨架缓释的微丸由硫酸伪麻黄碱、赋形剂、粘合剂和骨架缓释材料组成。
4. 根据权利要求3所述的复方缓释胶囊，其特征在于骨架缓释材料是蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸、十八醇、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、黄耆胶、虫胶中的一种或多种。
5. 根据权利要求1所述的复方缓释胶囊，其特征在于每粒胶囊中的地氯雷他定片含有地氯雷他定5mg、淀粉27mg、磷酸氢钙9mg、聚维酮1mg、羧甲基淀粉钠9mg、微粉硅胶0.5mg、硬脂酸镁0.5mg；缓释颗粒中含有240mg的硫酸伪麻黄碱。
6. 根据权利要求1所述的复方缓释胶囊的制备方法，其特征在于包括地氯雷他定片的制备和缓释颗粒的制备，然后将得到的地氯雷他定片和缓释颗粒填充

于胶囊壳中得到；其中，地氯雷他定片的制备包括以下步骤：

(1) 地氯雷他定素片的制备：将地氯雷他定和其他辅料过筛，然后混合制软材、制粒、整粒、压片得到；

(2) 素片包衣：将得到的地氯雷他定素片用包衣液包衣制得，然后将得到的地氯雷他定片和缓释颗粒填充于胶囊壳中得到；

缓释颗粒的制备包括以下步骤：

(1) 素丸的制备：首先制备含有伪麻黄碱或其具有药理活性的盐的溶液，然后取空白丸芯放在流化床中采用侧喷工艺将上述溶液加载到空白丸芯的表面；

(2) 第一层包衣：首先配制包衣液，然后取素丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到素丸表面进行包衣，再干燥得到；

(3) 第二层包衣：首先配制包衣液，然后取第一层包衣得到的微丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到上述微丸表面进行包衣，再干燥得到；

(4) 衣膜固化：将步骤(3)中得到的微丸进行固化。

一种复方缓释胶囊及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种药物的剂型，尤其涉及一种复方缓释胶囊及其制备方法。

背景技术

目前治疗表现出与变应性和/或炎症性病症（如普通感冒）相关征兆和症状的病人以及与皮肤或上下呼吸道变应性和/或炎症性病变，例如交应性鼻炎、季节性变应性鼻炎和鼻充血上呼吸道疾病、变应性鼻炎和鼻充血相关的征兆和症状的病人，一般采用地氯雷他定和伪麻黄碱或其具有药理活性作用的盐指的是硫酸伪麻黄碱联合治疗。但是目前的剂型需要一天多次服用，造成患者的依从性较差，而且容易引起漏服现象。由于伪麻黄碱的半衰期与地氯雷他定的半衰期之间的差距比较悬殊。简单的将伪麻黄碱和地氯雷他定组成的复方制剂，则会因为两者无法同时达到并维持一个有效的血药浓度，而不能达到满意的治疗效果。

地氯雷他定，在很多时候也被称做是一去乙酯基氯雷他定 (descarbethoxyloratadine)，是氯雷他定的有效降解物质，作为一种用于抗变应症反应剂的非镇静抗组胺药，在美国专利 US 4659716 中做了描述。美国专利 US 6100274 公开了含有地氯雷他定的组合物。美国专利 US 5595997 公开了使用地氯雷他定治疗季节性变应性鼻炎症状的方法和制剂，地氯雷他定，经口服吸收后，在3位被羧基化而生成代谢产物 3-羟基地氯雷他定。

美国专利 US 4990535 和 5100675 公开了一种一天给药两次缓释包衣片，其中该片剂包衣含有地氯雷他定。亲水聚合物以及聚乙二醇，而该片剂的芯含有扑热息痛、假麻黄碱或其盐、可膨胀亲水性聚合物和可药用赋形剂。

美国专利 US 5314697 公开了一种缓释的片剂, 有含有硫酸伪麻黄碱的基质心以及存在在衣膜中的地氯雷他定。

先灵公司在中国申请的专利CN 00137300中公开了一种膜包衣的缓释固体口服制剂, 在丸芯基质中包含了缓释部分的硫酸伪麻黄碱, 在小丸的表面的衣膜中加载有所需剂量的地氯雷他定。

现有技术没有公开过本发明的每天给药一次的将具有缓释作用的伪麻黄碱的微丸和含有地氯雷他定的片剂共同填充在同一个胶囊之中组成复方的制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种依从性好, 具有缓释功能, 可以使地氯雷他定和伪麻黄碱同时达到并维持有效血药浓度的复方胶囊。

本发明的另一目的在于提供一种复方胶囊的制备方法。

本发明一种复方缓释胶囊, 每粒胶囊由一片地氯雷他定片和若干伪麻黄碱或其具有药理活性的盐的缓释颗粒组成, 其中含有活性成分地氯雷他 2.5mg~5mg、伪麻黄碱或其具有药理活性的盐 120mg~240mg; 所述的地氯雷他定片由地氯雷他定素片和素片包衣组成, 其中地氯雷他定素片包括地氯雷他定、地氯雷他定保护剂、粘合剂、润滑剂和助流剂, 素片包衣包括成膜材料、膜改良剂、抗粘剂和消泡剂; 所述的缓释颗粒是膜控缓释的微丸或骨架缓释的微丸或膜控缓释和骨架缓释结合的微丸。

其中地氯雷他定保护剂是稍微带有碱性的可为药学接受的辅料。

膜控缓释的微丸由素丸、第一层包衣和第二层包衣组成, 素丸包括伪麻黄碱或其具有药理活性的盐、赋形剂和空白丸心, 第一层包衣包括具有缓释作用的包衣材料、增塑剂、消泡剂和致孔剂, 第二层包衣包括包衣材料、增塑剂和消泡剂。

骨架缓释的微丸由硫酸伪麻黄碱、赋形剂、粘合剂和骨架缓释材料组成。

骨架缓释材料是蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸、十八醇、羟丙甲纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、黄耆胶、虫胶中的一种或多种。

所述的包衣材料是乙基纤维素、各类丙烯酸树脂、虫胶、乙基纤维素水分散体、各类丙烯酸树脂的水分散体。

本发明优选每粒胶囊中的地氯雷他定片含有地氯雷他定5mg、淀粉27mg、磷酸氢钙9mg、聚维酮1mg、羧甲基淀粉钠9mg、微粉硅胶0.5mg、硬脂酸镁0.5mg；缓释颗粒中含有240mg的硫酸伪麻黄碱。

本发明还公开一种复方缓释胶囊的制备方法，包括地氯雷他定片的制备和伪麻黄碱或其具有药理活性的盐的缓释颗粒的制备，然后将得到的地氯雷他定片和缓释颗粒填充于胶囊壳中得到。

地氯雷他定片的制备包括：

(1)、地氯雷他定素片的制备：将地氯雷他定和其他辅料过筛，然后混合制软材、制粒、整粒、压片得到；

(2)、素片包衣：将得到的地氯雷他定素片用包衣液包衣制得。

缓释颗粒的制备包括：

(1) 素丸的制备：首先制备含有伪麻黄碱或其具有药理活性的盐的溶液，然后取空白丸芯放在流化床中采用侧喷工艺将上述溶液加载到空白丸芯的表面；

(2) 第一层包衣：首先配制包衣液，然后取素丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到素丸表面进行包衣，再干燥得到；

(3) 第二层包衣：首先配制包衣液，然后取第一层包衣得到的微丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到上述微丸表面进行包衣，再干燥得到；

(4) 衣膜固化：将步骤(3)中得到的微丸进行固化。

本发明的复方缓释胶囊，其内容物中同时包含由伪麻黄碱或其具有药理活性的盐所组成的缓释微丸和能够保证一天释放一次的地氯雷他定的片剂所构成，该缓释微丸可以维持12小时以上的释放效果，可以和地氯雷他定同时到达并维持一个有效的血药浓度，提高了生物利用度和患者的依从性，而且一天服用一次即可。

具体实施方式

实施例：本实施例制备10000粒复方缓释胶囊

1、地氯雷他定素片的制备：

素片处方：地氯雷他定	25g	淀粉	270g
磷酸氢钙	90g	聚维酮	10g
羧甲淀粉钠	90g	微粉硅胶	5g
硬脂酸镁	5g		

a、将地氯雷他定、淀粉过 120 目筛，磷酸氢钙过 100 目筛备用；

b、配制 10%的聚维酮(70%醇溶液)溶液称取地氯雷他定、淀粉磷酸氢钙及

2/3 量的羧甲淀粉钠混合均匀；

c、用 10%聚维酮 K30 醇溶液将混合物料制成均匀软材，经 30 目筛制粒；

d、55℃烘干，经 30 目筛整粒，加入剩余的羧甲基淀粉钠、微粉硅胶、硬脂酸镁，混匀；

e、按照常规的方法压制成片重 50mg 片剂，硬度 3kg/片。

2、地氯雷他定片剂的包衣：

包衣液处方：素片 10000 片

甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 E100	12.5g
-------------------	-------

硬脂酸镁	5g	聚乙二醇 6000	1g
------	----	-----------	----

水	2g	乙醇	160g
---	----	----	------

按照包衣液处方配置好包衣液之后，采用常规的包衣方法进行包衣得到地氯雷他定片。

3、硫酸伪麻黄碱素丸的制备：

素丸处方：蔗糖型药用微丸丸芯 600.0g

硫酸伪麻黄碱	1000.0g	聚维酮	60.0g
--------	---------	-----	-------

羟丙甲纤维素	10.0g	75%乙醇	1400ml
--------	-------	-------	--------

a、取处方量的硫酸伪麻黄碱、聚维酮、羟丙甲纤维素，用 75%的乙醇溶解，的含药的溶液；

b、取处方量的蔗糖丸心放在流化床中采用侧喷的工艺将含药的溶液加载到空白丸心的表面；（进风温度 45 °C 、风量 24HZ 、雾化压力 3.0kg 、流速 10 →15rpm、 转盘转速 10→14→15HZ）

将加载完药物的素丸用流化床顶喷进行干燥（进风温度 50°C，风量 21.6HZ）干燥到水份小于 2%。

4、硫酸伪麻黄碱素丸的第一层包衣：

包衣液处方：

硫酸伪麻黄碱素丸	1670g
----------	-------

乙基纤维素水分散体 Aquacoat ECD	560ml
------------------------	-------

柠檬酸三乙酯	25g
--------	-----

纯水	560ml
----	-------

工艺：a、取处方量的乙基纤维素水分散体 Aquacoat 加水一倍量进行稀释，加入处方量的柠檬酸三乙酯，搅拌 3 小时；

b、取处方量的硫酸伪麻黄碱的素丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到素丸的表面进行包衣操作。（风量 25HZ 进风温度 40 °C 风量 23HZ 雾化压力 3.0kg 流速 6rpm 转盘转速 14HZ）

c 将包完衣的微丸在流化床中顶喷干燥 0.5 小时（进风温度 50°C，风量 22HZ）。

5、硫酸伪麻黄碱缓释微丸的第二层包衣：

包衣液处方：第一层包衣硫酸伪麻黄碱微丸 1835g

乙基纤维素水分散体 Aquacoat ECD 560ml

柠檬酸三乙酯 25g

纯水 560ml

硫酸伪麻黄碱 200mg

工艺：a、取处方量的乙基纤维素水分散体 Aquacoat 加水一倍量进行稀释，搅拌均匀后加入硫酸伪麻黄碱，继续搅拌溶解，加入处方量的柠檬酸三乙酯，搅拌 3 小时；

b、取处方量的硫酸伪麻黄碱的素丸，用流化床侧喷的工艺将包衣液喷雾到素丸的表面进行包衣操作（风量 25HZ 进风温度 40 °C 风量 23HZ 雾化压力 3.0kg 流速 6rpm 转盘转速 14HZ）；

c、将包完衣的微丸在流化床中顶喷干燥 0.5 小时（进风温度 50°C，风量 22HZ）。

6、衣膜固化:

将最后得到的微丸在 60℃条件下固化 24 小时得到伪麻黄碱缓释微丸。

7、填充胶囊:

将得到的地氯雷他定片和伪麻黄碱缓释微丸同时填充于胶囊壳中，使得每粒胶囊中含有地氯雷他定 2.5mg，硫酸伪麻黄碱 120mg。