



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114767652 B

(45) 授权公告日 2024.05.10

(21) 申请号 202210431862.4

A61K 31/78 (2006.01)

(22) 申请日 2022.04.22

A61P 37/08 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 1/00 (2006.01)

申请公布号 CN 114767652 A

A61P 1/12 (2006.01)

A61P 1/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.07.22

(73) 专利权人 苏州中化药品工业有限公司

地址 215151 江苏省苏州市高新区永安路
66号

(72) 发明人 陆好茜

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理
有限公司 11250

专利代理师 闫聪彦

(56) 对比文件

JP 2004224758 A, 2004.08.12

US 2011158930 A1, 2011.06.30

US 5380522 A, 1995.01.10

US 5618527 A, 1997.04.08

审查员 冯瑶瑶

(51) Int. Cl.

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

(54) 发明名称

一种聚卡波非钙干混悬剂及其制备方法与
应用

(57) 摘要

本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种聚卡波非钙干混悬剂及其制备方法与应用。本发明的干混悬剂的原料组成包括,聚卡波非钙30%-60%、葡聚糖20%-50%、稀释剂5%-30%、矫味剂1%-10%、助流剂0-3%。本发明通过将聚卡波非钙原料与葡聚糖混合后共同粉碎,使得葡聚糖包裹在原料微粒表面,进而可在原料微粒周围形成水化膜,提高了混悬剂的稳定性,同时还增加了溶液的粘度,进一步提高了混悬剂的稳定性,有效改善口感,提高顺应性,更重要的是还有助于原料在酸性条件下脱钙完全,而后在中性条件下充分吸水膨胀,使得本发明的干混悬剂能最大程度发挥疗效,优于其他固体剂型。

1. 一种聚卡波非钙干混悬剂,其特征在于,以质量百分含量计,所述聚卡波非钙干混悬剂的原料组成为:

聚卡波非钙30%-60%

葡聚糖20%-50%

稀释剂5%-30%

矫味剂1%-10%

助流剂0-3%;

所述聚卡波非钙的粒径小于 $100\mu\text{m}$,所述葡聚糖的粒径小于 $80\mu\text{m}$;

所述稀释剂为乳糖、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇中的一种或多种;

所述聚卡波非钙干混悬剂的制备方法,包括如下步骤:将聚卡波非钙粉碎至粒径小于 $100\mu\text{m}$,加入葡聚糖混合形成第一混合物,将所述第一混合物粉碎至粒径小于 $80\mu\text{m}$,得第二混合物;

对稀释剂进行整粒处理,而后与所述第二混合物混合,形成第三混合物;

分别对矫味剂、助流剂进行整粒处理,而后与所述第三混合物混合,形成第四混合物;

将所述第四混合物分装。

2. 根据权利要求1所述的聚卡波非钙干混悬剂,其特征在于,所述聚卡波非钙干混悬剂的原料组成为:

聚卡波非钙50%

葡聚糖31.3%

稀释剂12.5%

矫味剂5%

助流剂1.2%。

3. 根据权利要求1所述的聚卡波非钙干混悬剂,其特征在于,所述聚卡波非钙的粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$,所述葡聚糖的粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求1或2所述的聚卡波非钙干混悬剂,其特征在于,所述矫味剂为甜橙味香精、香草味香精、草莓味香精、牛奶味香精、香蕉味香精、樱桃味香精中的一种或多种;和/或

所述助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁中的一种或多种。

5. 一种制备权利要求1-4任一项所述的聚卡波非钙干混悬剂的方法,其特征在于,包括如下步骤:

将聚卡波非钙粉碎至粒径小于 $100\mu\text{m}$,加入葡聚糖混合形成第一混合物,将所述第一混合物粉碎至粒径小于 $80\mu\text{m}$,得第二混合物;

对稀释剂进行整粒处理,而后与所述第二混合物混合,形成第三混合物;

分别对矫味剂、助流剂进行整粒处理,而后与所述第三混合物混合,形成第四混合物;

将所述第四混合物分装。

6. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,将聚卡波非钙粉碎至粒径小于 $80\mu\text{m}$ 后再与葡聚糖混合形成第一混合物,将所述第一混合物粉碎至粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$,得第二混合物。

7. 根据权利要求5所述的方法,其特征在于,采用等量递增的方式将经整粒处理后的矫味剂和助流剂与所述第三混合物混合。

8. 根据权利要求5-7任一项所述的方法,其特征在于,经整粒处理后的稀释剂的粒径为不超过 $300\mu\text{m}$,经整粒处理后的矫味剂的粒径为不超过 $250\mu\text{m}$,经整粒处理后的助流剂的粒径为不超过 $250\mu\text{m}$ 。

9. 权利要求1-4任一项所述的聚卡波非钙干混悬剂或者由权利要求5-8任一项所述的方法制备的聚卡波非钙干混悬剂在制备治疗过敏性肠症候群药物中的应用。

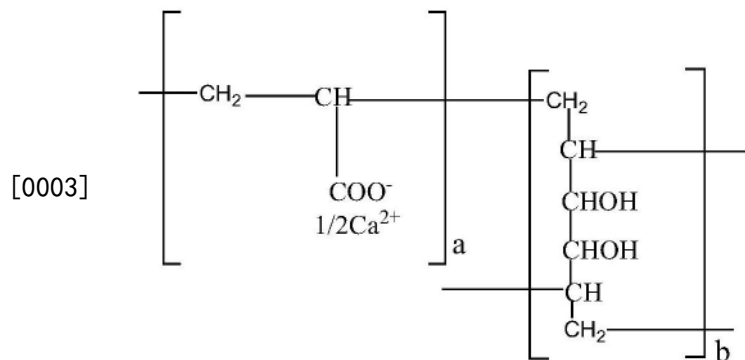
一种聚卡波非钙干混悬剂及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及一种聚卡波非钙干混悬剂及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] 聚卡波非钙是一种吸湿性的微黄白色粉末,熔点是510℃,几乎不溶于水或乙醇。聚卡波非钙的化学名为3,4-二羟基-1,5-己二烯交联聚丙烯酸钙,分子式为 $(C_3H_3O_2)_a \cdot (C_6H_{10}O_2)_b \cdot Ca$,分子量238.20,结构式为:



[0004] 聚卡波非钙是一种过敏性肠症候群治疗剂,聚卡波非钙在酸性条件下(例如胃)迅速脱钙,形成聚卡波非,聚卡波非在中性条件下(例如小肠和大肠)具有高吸水性和保水性,吸水后膨胀、凝胶化。因此腹泻时,聚卡波非在消化道中吸水凝胶化延长了内容物的通过时间,减少排便次数,同时也促进粪便中水分吸收,改善粪便性状;另一方面,便秘时,由于聚卡波非在消化道中吸水膨胀,通过软化内容物或增加其体积缩短排便时间,增加排便次数,同时通过保持水分,抑制了粪便中水的减少并且改善粪便性状。

[0005] 目前已上市的聚卡波非钙制剂有片剂、胶囊剂、咀嚼片和颗粒剂,片剂和胶囊剂不适于吞咽困难的病人服用,并且若片剂在胃内不及时崩解,会使得聚卡波非钙脱钙不完全进而影响疗效;而聚卡波非钙颗粒剂在服用前加水分散,极易沉底,服用时有砂砾感,而咀嚼片在口中咀嚼后也会有砂砾感,患者顺应性差。因此,有必要提供一种新的聚卡波非钙制剂以治疗腹泻或便秘。

发明内容

[0006] 鉴于此,本发明的首要目的是提供一种聚卡波非钙干混悬剂,以解决现有剂型顺应性差的问题。干混悬剂是指难溶药物与适宜辅料制成的粉状物或粒状物,临用时加水振摇即可分散成混悬液供口服的液体制剂。干混悬剂加水分散后,其中微粒分散均匀,沉降缓慢,沉降后轻轻振摇能再分散。干混悬剂既有固体制剂的特点,方便携带、运输方便、稳定性好,又有液体制剂的优势,方便服用、适于吞咽困难的患者。

[0007] 本发明的另一个目的是提供一种聚卡波非钙干混悬剂的制备方法,该方法能够提高混悬剂的稳定性,有效改善砂砾状口感,服用时更方便、顺滑,患者顺应性高。

[0008] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的：

[0009] 一方面，本发明提供了一种聚卡波非钙干混悬剂，以质量百分含量计，所述聚卡波非钙干混悬剂的原料组成包括：

聚卡波非钙 30%-60%

葡聚糖 20%-50%

[0010] 稀释剂 5%-30%

矫味剂 1%-10%

助流剂 0-3%。

[0011] 可选地，所述聚卡波非钙干混悬剂的原料组成为：

聚卡波非钙 50%

葡聚糖 31.3%

[0012] 稀释剂 12.5%

矫味剂 5%

助流剂 1.2%。

[0013] 可选地，所述聚卡波非钙的粒径小于 $100\mu\text{m}$ ，所述葡聚糖的粒径小于 $80\mu\text{m}$ 。

[0014] 可选地，所述聚卡波非钙的粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$ ，所述葡聚糖的粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$ 。

[0015] 可选地，所述稀释剂为乳糖、微晶纤维素、蔗糖、甘露醇、山梨醇、赤藓糖醇中的一种或多种。

[0016] 可选地，所述矫味剂为甜橙味香精、香草味香精、草莓味香精、牛奶味香精、香蕉味香精、樱桃味香精中的一种或多种。

[0017] 可选地，所述助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁中的一种或多种。

[0018] 另一方面，本发明提供了一种制备上述聚卡波非钙干混悬剂的方法，包括如下步骤：

[0019] 将聚卡波非钙粉碎至粒径小于 $100\mu\text{m}$ ，加入葡聚糖混合形成第一混合物，将所述第一混合物粉碎至粒径小于 $80\mu\text{m}$ ，得第二混合物；

[0020] 对稀释剂进行整粒处理，而后与所述第二混合物混合，形成第三混合物；

[0021] 分别对矫味剂、助流剂进行整粒处理，而后与所述第三混合物混合，形成第四混合物；

[0022] 将所述第四混合物分装。

[0023] 可选地，将聚卡波非钙粉碎至粒径小于 $80\mu\text{m}$ 后再与葡聚糖混合形成第一混合物，将所述第一混合物粉碎至粒径为 $10\sim 50\mu\text{m}$ ，得第二混合物。

[0024] 可选地，采用等量递增的方式将经整粒处理后的矫味剂和助流剂与所述第三混合物混合。

[0025] 可选地，经整粒处理后的稀释剂的粒径为小于 $300\mu\text{m}$ ，经整粒处理后的矫味剂的粒径为小于 $250\mu\text{m}$ ，经整粒处理后的助流剂的粒径为小于 $250\mu\text{m}$ 。

[0026] 第三方面,本发明还提供了上述聚卡波非钙干混悬剂或者由上述方法制备的聚卡波非钙干混悬剂在制备治疗过敏性肠症候群中的应用。

[0027] 与现有技术相比,本发明的技术方案具有如下优点:

[0028] 1、本发明提供的聚卡波非钙干混悬剂,其原料组成包括:聚卡波非钙30%-60%、葡聚糖20%-50%、稀释剂5%-30%、矫味剂1%-10%、助流剂0-3%。由于聚卡波非钙原料不溶于水,在混悬液中原料微粒表面疏水会使微粒表面水化作用很弱,原料微粒易聚集、沉降,而葡聚糖具有高水溶性和高黏度,正好发挥了润湿剂与助悬剂的作用,这样被葡聚糖包裹后的聚卡波非钙原料微粒周围会形成水化膜,可以阻止原料微粒间的相互聚结,提高了混悬剂的稳定性,同时葡聚糖也增加了溶液的粘度,减小了微粒与介质间的密度差,进一步提高了混悬剂的稳定性,有效改善口感,提高顺应性。

[0029] 2、本发明提供的聚卡波非钙干混悬剂,通过减小聚卡波非钙原料的粒径(不处理的原料粒径在200 μm 左右),以增大其比表面积,这样在混悬液中原料能均匀分散并与介质充分接触,不仅能够显著降低沉降速度、提高混悬剂的稳定性,并且还能有效改善砂砾状口感,服用时更方便、顺滑,更重要的是还有助于原料在酸性条件下脱钙完全,而后在中性条件下充分吸水膨胀即提高吸水力,故本发明的聚卡波非钙干混悬剂能最大程度的发挥疗效,优于其他固体剂型。

[0030] 3、本发明提供的聚卡波非钙干混悬剂的制备方法,将聚卡波非钙原料与葡聚糖混合后共同粉碎,使得葡聚糖包裹在聚卡波非钙微粒表面,而葡聚糖具有高水溶性和高黏度,正好发挥了润湿剂与助悬剂的作用,这样被葡聚糖包裹后的原料微粒周围形成水化膜,阻止了原料微粒间的相互聚结,提高了混悬剂的稳定性。同时葡聚糖还增加了溶液的粘度,减小了微粒与介质间的密度差,进一步提高了混悬剂的稳定性。

具体实施方式

[0031] 提供下述实施例是为了更好地进一步理解本发明,并不局限于所述最佳实施方式,不对本发明的内容和保护范围构成限制,任何人在本发明的启示下或是将本发明与其他现有技术的特征进行组合而得出的任何与本发明相同或相近似的产品,均落在本发明的保护范围之内。

[0032] 实施例中未注明具体实验步骤或条件者,按照本领域内的文献所描述的常规实验步骤的操作或条件即可进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规试剂产品。

[0033] 本发明实施例提供的聚卡波非钙干混悬剂,以质量百分含量计,其原料组成包括:

聚卡波非钙 30%-60%

葡聚糖 20%-50%

[0034] 稀释剂 5%-30%

矫味剂 1%-10%

助流剂 0-3%。

[0035] 可选地,所述聚卡波非钙的粒径小于100 μm ,所述葡聚糖的粒径小于80 μm 。进一步

地,所述聚卡波非钙的粒径为10~50 μm ,所述葡聚糖的粒径为10~50 μm 。

[0036] 本发明通过减小聚卡波非钙原料的粒径(不处理的原料粒径在200 μm 左右),能显著降低沉降速度、提高混悬剂的稳定性,另外也能有效改善砂砾状口感,服用时更方便、顺滑,患者顺应性高,更重要的是还有助于原料在酸性条件下脱钙完全,而后在中性条件下充分吸水膨胀即提高吸水力,故本发明的聚卡波非钙干混悬剂能最大程度的发挥疗效,优于其他固体剂型。

[0037] 可选地,所述稀释剂为乳糖、微晶纤维素、蔗糖、甘露醇、山梨醇、赤藓糖醇中的一种或多种。

[0038] 可选地,所述矫味剂为甜橙味香精、香草味香精、草莓味香精、牛奶味香精、香蕉味香精、樱桃味香精中的一种或多种。

[0039] 可选地,所述助流剂为胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁中的一种或多种。

[0040] 另一方面,本发明实施例还提供了一种制备上述聚卡波非钙干混悬剂的方法,包括如下步骤:

[0041] 1、原料预处理

[0042] 首先使用直径较大的磨球对聚卡波非钙原料进行粉碎研磨,磨球直径需 $>6\text{mm}$,优选 8mm ,当聚卡波非钙原料粒径达到100 μm 以下,优选80 μm 以下后,再加入葡聚糖混合均匀,同时更换直径较小的磨球再次进行粉碎研磨,磨球直径需 $<5\text{mm}$,优选 3mm ,当混合物粒径达到10~50 μm 时结束研磨,取出混粉备用;

[0043] 2、混合

[0044] 对稀释剂进行整粒处理使之粒径为小于300 μm ,而后与上述步骤中的混粉混匀,形成第三混合物;

[0045] 对矫味剂进行整粒处理使其粒径达到小于250 μm ,对助流剂进行整粒处理使其粒径达到小于250 μm ,而后与第三混合物进行等量递增混匀,形成第四混合物;

[0046] 3、分装

[0047] 用分装机,将第四混合物分装。

[0048] 本发明实施例提供的聚卡波非钙干混悬剂的制备方法,将聚卡波非钙原料与葡聚糖混合后共同粉碎,使得葡聚糖包裹在聚卡波非钙微粒表面,而葡聚糖具有高水溶性和高黏度,正好发挥了润湿剂与助悬剂的作用,这样被葡聚糖包裹后的原料微粒周围形成水化膜,阻止了原料微粒间的相互聚结,提高了混悬剂的稳定性。同时葡聚糖还增加了溶液的粘度,减小了微粒与介质间的密度差,进一步提高了混悬剂的稳定性,从而减少砂砾物的产生,有效改善口感,提高顺应性。

[0049] 实施例1

[0050] 处方:

[0051]

原辅料	用量
聚卡波非钙	500g
甘露醇	125g
葡聚糖	312.5g
香蕉味香精	50g
胶态二氧化硅	12.5g

[0052] 制备批量:1万袋。

[0053] 工艺:

[0054] 1、原料预处理

[0055] 用球磨机配置直径8mm的磨球对处方量的聚卡波非钙原料(粒径200 μm)进行粉碎研磨,直至聚卡波非钙原料粒径小于80 μm ,之后加入葡聚糖混合均匀,同时更换直径3mm的磨球进行粉碎研磨,当混合物粒径达到10~50 μm 时结束研磨,取出混粉备用;

[0056] 2、混合

[0057] 对甘露醇进行整粒处理使之粒径为小于300 μm ,而后与上述步骤中的混粉混匀,形成第三混合物;

[0058] 对香蕉粉末香精进行整粒处理使其粒径达到小于250 μm ,对胶态二氧化硅进行整粒处理使其粒径达到小于250 μm ,而后与第三混合物进行等量递增混匀,形成第四混合物;

[0059] 3、分装

[0060] 用分装机,将第四混合物分装成袋。

[0061] 实施例2

[0062] 除以下内容外,其余内容与实施例1相同。

[0063] 将聚卡波非钙原料粉碎至粒径小于100 μm 后加入葡聚糖混合均匀,当混合物粒径在80 μm 以下时结束研磨。

[0064] 实施例3

[0065] 除以下内容外,其余内容与实施例1相同。

[0066] 处方:

原辅料	用量
聚卡波非钙	500g
微晶纤维素	250g
葡聚糖	437.5g
樱桃味香精	12.5g
硬脂酸镁	37.5g

[0068] 实施例4

[0069] 除以下内容外,其余内容与实施例1相同。

[0070] 处方:

原辅料	用量
聚卡波非钙	500g
乳糖	237.5g
葡聚糖	500g
甜橙味香精	68.8g
滑石粉	6.3g

[0072] 实施例5

[0073] 处方:

原辅料	用量

聚卡波非钙	500g
山梨醇	94g
葡聚糖	312g
草莓味香精	75g
胶态二氧化硅	18g

[0075] 对比例1

[0076] 除以下内容外,其余内容与实施例2相同。处方:

原辅料	用量
聚卡波非钙	500g
甘露醇	125g
黄原胶	312.5g
香蕉味香精	50g
胶态二氧化硅	12.5g

[0078] 对比例2

[0079] 处方同实施例1。

[0080] 制备工艺:

[0081] 用球磨机配置直径8mm的磨球对处方量的聚卡波非钙原料进行粉碎,当原料粒径小于100 μm 时取出备用;

[0082] 将甘露醇、葡聚糖整粒处理,粒径分别是小于300 μm 、小于250 μm ,然后与粉碎后的原料进行混合,混匀后备用;

[0083] 将香蕉味香精、胶态二氧化硅分别整粒处理,粒径分别是小于250 μm ,然后与前述步骤得到的混粉进行等量递增混匀;

[0084] 最后用分装机进行分装。

[0085] 对比例3

[0086] 处方:

原辅料	用量
聚卡波非钙	500g
微晶纤维素	175g
羟丙基纤维素	35g
交联羧甲纤维素钠	75g
胶态二氧化硅	5g
硬脂酸镁	5g

[0088] 制备批量:1万片。

[0089] 制备方法如下:

[0090] 1、将聚卡波非钙、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲纤维素钠混匀后干法制粒;

[0091] 2、将胶态二氧化硅、硬脂酸镁加入到步骤1得到的颗粒中混匀,压片。

[0092] 对比例4

[0093] 处方:

	原辅料	用量
[0094]	聚卡波非钙	500g
	微晶纤维素	175g
[0095]	羟丙基纤维素	75g
	交联羧甲纤维素钠	35g
	胶态二氧化硅	5g
	硬脂酸镁	5g

[0096] 制备批量:1万袋。

[0097] 制备方法如下:

[0098] 1、将聚卡波非钙、微晶纤维素、羟丙甲纤维素、交联羧甲纤维素钠混匀后用纯化水湿法制粒;

[0099] 2、将胶态二氧化硅、硬脂酸镁加入到步骤1得到的颗粒中混匀;

[0100] 3、分装:用分装机进行分装。

[0101] 质量评价:

[0102] 1、沉降体积比测试

[0103] 按照《中国药典》2020版第四部通则口服混悬剂的要求,检查沉降体积比,具体方法为:取供试品适量,倒入50ml具塞量筒内,加入水,强力振摇1min后,记录初始高度 H_0 ,静置1、3、5、7、12小时记录其高度 H , H/H_0 应不低于0.9。测试结果如表1所示。

[0104] 表1

时间 (h)	沉降体积比			
	实施例 1	实施例 2	对比例 1	对比例 2
0	0.98	0.97	0.90	0.85
1	0.98	0.97	0.84	0.73
3	0.98	0.96	0.79	0.72
5	0.98	0.95	0.72	0.70
7	0.97	0.95	0.69	0.70
12	0.97	0.94	0.66	0.68

[0106] 由表1可知,本发明的干混悬剂加水后12h内沉降体积比均符合《中国药典》要求,且稳定性良好。而对比例1采用相同工艺、将葡聚糖变更为黄原胶后,混悬剂的稳定性显著下降,对比例2中虽使用葡聚糖做助悬剂,但未采用本发明的制备工艺,其助悬效果也大打

折扣。

[0107] 2、吸水力测试

[0108] 取5袋或5片制剂,分别取片粉或干混悬剂、颗粒剂内容物适量(约含聚卡波非钙200mg),置一已称定重量的具塞离心管中,称重离心管以及内容物的原始总重量,然后加入0.1mol/L盐酸溶液35ml,振摇30分钟,离心20分钟,弃去上清液。再次加入0.1mol/L盐酸溶液35ml并振摇30分钟,离心20分钟,弃去上清液。用水替换0.1mol/L盐酸溶液重复以上步骤。然后加入质量浓度1.5%的碳酸氢钠溶液35ml并振摇,保持通气使释放出产生的二氧化碳,振摇1小时,离心,用注射器抽取上清液。再次加入质量百分含量为1.5%的碳酸氢钠溶液35ml并振摇1小时,静置过夜,离心,弃去上清液,称重离心管及内容物,减去原始总重量,计算得到制剂的吸水重量(相当1g聚卡波非钙原料吸收碳酸氢钠溶液的重量),记录5袋或5片制剂吸水力的平均值,结果如表2所示。

[0109] 表2

[0110]	实施例1	实施例2	对比例3	对比例4
吸水力	65g/g	68g/g	42g/g	45g/g

[0111] 由表2可知,本发明的干混悬剂较聚卡波非钙片剂和颗粒剂拥有更高的吸水力,即更好的吸水膨胀效果。

[0112] 上述测试结果说明本发明的干混悬剂改善了普通固体制剂不适于吞咽困难的病人服用以及口感不佳的问题,同时还提高了制剂的吸水力特性,最大程度地发挥疗效,优于其他固体制剂。

[0113] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。