



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105343030 A

(43) 申请公布日 2016. 02. 24

(21) 申请号 201510946549. 4

(22) 申请日 2015. 12. 16

(71) 申请人 钟柏根

地址 523000 广东省东莞市东城区东城西路  
雍华庭都市 E 站写字楼

(72) 发明人 钟柏根

(74) 专利代理机构 北京中誉威圣知识产权代理  
有限公司 11279

代理人 宛文鸣 胡耀成

(51) Int. Cl.

A61K 9/48(2006. 01)

A61K 31/635(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书6页

(54) 发明名称

一种塞来昔布胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种塞来昔布胶囊及其制备方法,由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 25 ~ 35 份,崩解剂 5 ~ 10 份,粘合剂 1.2 ~ 3 份,润滑剂 0.5 ~ 1.5 份。制备方法包括:(1) 分别称原辅料过筛;(2) 湿法制粒;(3) 湿粒送入干燥;(4) 整粒后送入混合机中,与润滑剂进行混合;(5) 灌装胶囊。本发明通过合理选用的原辅料及其用量、以及制备工艺的控制来制得胶囊,该胶囊性质稳定,溶出度由原来的 75% 左右提高至 98% 以上,溶出度效果改善显著,从而有效增加了塞来昔布胶囊在人体内的释放和吸收。

1. 一种塞来昔布胶囊,其特征在于由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 25 ~ 35 份,崩解剂 5 ~ 10 份,粘合剂 1.2 ~ 3 份,润滑剂 0.5 ~ 1.5 份。

2. 根据权利要求 1 所述塞来昔布胶囊,其特征在于由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 32 ~ 34 份,崩解剂 6 ~ 8 份,粘合剂 1.5 ~ 2.8 份,润滑剂 1 ~ 1.4 份。

3. 根据权利要求 2 所述塞来昔布胶囊,其特征在于由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 33 份,崩解剂 6.6 份,粘合剂 2.75 份,润滑剂 1.3 份。

4. 根据权利要求 2 所述塞来昔布胶囊,其特征在于由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 32.5 份,崩解剂 7.5 份,粘合剂 1.85 份,润滑剂 1.2 份。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 任一所述塞来昔布胶囊,其特征在于:所述塞来昔布的粒径过 50 ~ 100 目筛;

所述填充剂为粉状纤维素、微晶纤维素、乳糖、淀粉、可直接压片淀粉、甘露醇、葡萄糖、磷酸氢钙、硫酸钙、硫酸氢钙、碳酸钙中的一种或几种;

所述崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮中的一种或几种;

所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素中的一种或几种;

所述润滑剂为滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂酸富马酸钠、十二烷基硫酸钠中的一种或几种。

6. 根据权利要求 5 所述塞来昔布胶囊,其特征在于:由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100g,乳糖 33g,交联羧甲基纤维素钠 6.6g,聚乙烯吡咯烷酮 2.75g,硬脂酸镁 1.3g。

7. 一种权利要求 1 ~ 6 任一所述塞来昔布胶囊的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 分别称取塞来昔布、填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂,塞来昔布过 50 ~ 100 目筛,其余辅料过 60 ~ 100 目筛,备用;

(2) 将塞来昔布、填充剂、崩解剂、粘合剂依次加入湿法制粒机中,预混 3 ~ 10min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入乙醇进行湿法制粒,制粒 1 ~ 10min;

(3) 湿粒送入鼓风干燥箱干燥,干燥温度 50 ~ 80℃,控制颗粒水分为 0.5 ~ 1%;

(4) 将烘干后的颗粒进行整粒、然后送入混合机中,与润滑剂进行混合,混合 2 ~ 8min;

(5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

8. 如权利要求 7 所述的一种塞来昔布胶囊的制备方法,其特征在于:所述步骤 1 中,塞来昔布过 80 目筛,其余辅料过 70 目筛;所述步骤 2 中,预混时间为 4 ~ 8min,湿法制粒用乙醇为无水乙醇,无水乙醇的用量为原辅料总量的 25 ~ 40%,制粒时间 2 ~ 5min;所述步骤 4 中,混合时间 3 ~ 6min。

9. 如权利要求 8 所述的一种塞来昔布胶囊的制备方法,其特征在于:所述步骤 2 中,预混时间为 5min,无水乙醇的用量为原辅料总量的 30 ~ 38%;制粒时间 3min;所述步骤 4 中,混合时间 5min。

## 一种塞来昔布胶囊及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种风湿性、类风湿性关节炎治疗药物,具体涉及一种塞来昔布胶囊及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 塞来昔布 (celecoxib 塞来昔布胶囊及其制备方法),化学名为 4-[5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺,其分子式为  $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$ ,分子量为 381.38;是美国西尔 (Searle) 公司开发的第一个特异性环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂,于 1998 年 12 月首先在美国获准上市,用于骨关节炎和类风湿性关节炎的治疗,是目前全球处方量最大的非甾体抗炎镇痛药。

[0003] 塞来昔布具有独特的作用机制即特异性地抑制 COX-2。炎症的刺激可以诱导人体内 COX-2 的生成,因而导致炎性 PG 类物质 (尤其是前列腺素 E2) 的合成和聚积,引起炎症、水肿和疼痛。塞来昔布通过抑制 COX-2 的生成、来阻止 PG 类物质的产生,达到抗炎、镇痛退热的作用。体外及体内试验表明,塞来昔布与基础表达的 COX-1 的亲合力极微弱,治疗剂量的塞来昔布不影响有 COX-1 激活的 PG 类物质的合成,因此不干扰组织 (尤其是胃、肠、血小板和肾等组织) 中与 COX-1 相关的正常生理过程。

[0004] 塞来昔布为白色至类白色结晶性粉末,在水中几乎不溶,属于难溶性药物。由于其晶体结构的原因,使得塞来昔布的理化性质表现为极差的制剂制备性能。这种特性表现为:第一,在水中几乎不溶,25℃ 下水中溶解度约为 0.007mg/ml,在常用溶出介质中溶出缓慢,如果直接将未经粉碎的药物填充胶囊,将导致药物口服吸收很慢,影响生物利用度;第二,质地轻,堆密度低,容易凝聚成块,导致采用微粉化工艺提高溶解度和生物利用度的方法变得非常困难,当其与辅料混合时,也容易聚结成块,与辅料分离,不但导致制剂药物含量均匀度不合格,而且影响吸收。

[0005] 目前在我国已上市销售的塞来昔布胶囊剂,多采用传统的湿法制粒,生产过程中使用水作为溶剂,溶出度不甚理想。众所周知,药物的溶出是发挥治疗作用的前提,如何促进塞来昔布快速而完全的溶出,是本领域技术人员需要着力解决的问题。为了提高塞来昔布的溶出,近年来技术人员采用了多种不同的解决方法,将原料制成无定型结构或固体分散体是最常用的方法。

[0006] 中国专利 CN99802185.7 公开了一种通过粉碎制备塞来昔布制剂的方法,专利中提及将塞来昔布原料药粉碎到  $D_{90} \leq 200$  微米,优选 1~10 微米,最优选 5~7 微米时,按常规方法制成制剂,能够在较短的时间内达到有效治疗血液。中国专利 CN102949403A 公开了一种塞来昔布药物组合物,含有一种或多种可口服释放的剂量单位,每个剂量单位含有约 50mg~500mg 的塞来昔布  $D_{97}$  颗粒和一种或多种可药用赋形剂的混合物,并且塞来昔布颗粒最大范围的  $D_{97}$  低于 200  $\mu m$ 。该专利通过控制塞来昔布粒径的方式,使原料呈尽可能的小粒子状态以达到顺利溶出的效果。事实上,按上述工艺生产的胶囊剂,溶出度的改善是有限的,并且由于对塞来昔布微粒化的较高要求也增加了工艺的复杂性。在实际的操作

过程中,由于塞来昔布的堆密度低、质量轻,具有较高的韧性及一定的粘结性、刚性不好,这使得其粉碎时易粘附在容器壁上或粘结成团,难以微粉,不利于产业化。

[0007] 为了解决上述技术问题,中国专利 102764264A 提供了一种具有高溶出度的塞来昔布固体组合物、制备方法及应用;通过将塞来昔布溶解于一种或多种药学上可接受的溶剂中,用药学上可接受的辅料进行吸附干燥后,得到塞来昔布无定型组合物。该技术方案试图通过溶剂-吸附-干燥过程获得无定型的塞来昔布,但是经实验发现,载体的吸附效果往往没有预期那么理想,干燥后的塞来昔布无定型组合物中塞来昔布的分布不均匀,无法达到分子形态的溶解释放效果,溶出速度受到限制。

[0008] 因此,研发一种新的制备简便、溶出度高的塞来昔布胶囊是十分必要的。

## 发明内容

[0009] 为了解决现有技术中塞来昔布胶囊的溶出速度低、生物利用率不高的问题,本发明的目的在于提供一种制备方法简单、溶出度高的塞来昔布胶囊及其制备方法。

[0010] 为实现上述目的,本发明所采用的技术方案为:

[0011] 一种塞来昔布胶囊,由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100 份,填充剂 25 ~ 35 份,崩解剂 5 ~ 10 份,粘合剂 1.2 ~ 3 份,润滑剂 0.5 ~ 1.5 份。

[0012] 塞来昔布胶囊的组分优选为:塞来昔布 100 份,填充剂 32 ~ 34 份,崩解剂 6 ~ 8 份,粘合剂 1.5 ~ 2.8 份,润滑剂 1 ~ 1.4 份。

[0013] 塞来昔布胶囊的组分进一步优选为:塞来昔布 100 份,填充剂 32.5 ~ 33.5 份,崩解剂 6.5 ~ 7.8 份,粘合剂 1.8 ~ 2.5 份,润滑剂 1.2 ~ 1.3 份。

[0014] 塞来昔布胶囊的组分最优选为:塞来昔布 100 份,填充剂 33 份,崩解剂 6.6 份,粘合剂 2.75 份,润滑剂 1.3 份。

[0015] 塞来昔布胶囊的组分最优选为:塞来昔布 100 份,填充剂 32.5 份,崩解剂 7.5 份,粘合剂 1.85 份,润滑剂 1.2 份。

[0016] 所述塞来昔布的粒径过 50 ~ 100 目筛,优选过 60 ~ 80 目筛。

[0017] 所述填充剂为粉状纤维素、微晶纤维素、乳糖、淀粉、可直接压片淀粉、甘露醇、葡萄糖、磷酸氢钙、硫酸钙、硫酸氢钙、碳酸钙中的一种或几种;

[0018] 所述崩解剂为低取代羟丙纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、交联聚维酮中的一种或几种;

[0019] 所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素中的一种或几种;

[0020] 所述润滑剂为滑石粉、硬脂酸镁、聚乙二醇、氢化植物油、硬脂酸富马酸钠、十二烷基硫酸钠中的一种或几种。

[0021] 进一步地,本发明所述塞来昔布胶囊,优选由下列重量份的成分组成:塞来昔布 100g,乳糖 33g,交联羧甲基纤维素钠 6.6g,聚乙烯吡咯烷酮 2.75g,硬脂酸镁 1.3g。

[0022] 进一步地,本发明还提供了一种所述塞来昔布胶囊的制备方法,包括以下步骤:

[0023] (1) 分别称取塞来昔布、填充剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂,塞来昔布过 50 ~ 100 目筛,其余辅料过 60 ~ 100 目筛,备用;

[0024] (2) 将塞来昔布、填充剂、崩解剂、粘合剂依次加入湿法制粒机中,预混 3 ~ 10min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入乙醇进行湿法制粒,制粒 1 ~ 10min;

[0025] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱干燥,干燥温度 50 ~ 80℃,控制颗粒水分为 0.5 ~ 1%;

[0026] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒、然后送入混合机中,与润滑剂进行混合,混合 2 ~ 8min;

[0027] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0028] 所述步骤 1 中,塞来昔布过 80 目筛,其余辅料过 70 目筛;

[0029] 所述步骤 2 中,预混时间为 4 ~ 8min,优选为 5min;湿法制粒用乙醇为无水乙醇,无水乙醇的用量为原辅料总量的 25 ~ 40%,优选为原辅料总量的 30 ~ 38%;制粒时间 2 ~ 5min,优选为 3min;

[0030] 所述步骤 4 中,混合时间 3 ~ 6min,优选为 5min。

[0031] 本发明的有益效果是:

[0032] (1) 本发明提供了一种塞来昔布胶囊及其制备方法,通过合理选用的原辅料及其用量、以及制备工艺的控制来制得胶囊,该胶囊性质稳定、不易发黄变色,溶出度由原来的 75%左右提高至 98%以上,溶出度效果改善显著,从而有效增加了塞来昔布胶囊在人体内的释放和吸收。

[0033] (2) 进一步地,本发明还对各种辅料的种类和用量进行了优选,在这些优选范围内,塞来昔布胶囊的溶出效果进一步加强,从而得到更加显著的改善效果。

[0034] (3) 本发明还提供了一种塞来昔布的制备方法,使用乙醇作为溶剂进行湿法制粒,并对湿法制粒参数进行了严格控制,从而控制了胶囊质量,确保了塞来昔布胶囊溶出行为的一致性和其生物疗效。该制备方法工艺简单,设备常见,非常适合工业化生产。

## 具体实施方式

[0035] 下面通过具体实施例对本发明作进一步详细说明,但实施例不是本发明保护范围的限制。

[0036] 实施例 1

[0037] 一种塞来昔布胶囊,由下列成分组成:塞来昔布 100g,乳糖 33g,交联羧甲基纤维素钠 6.6g,聚乙烯吡咯烷酮 2.75g,硬脂酸镁 1.3g。

[0038] 制备工艺为:

[0039] (1) 分别称取塞来昔布、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁,塞来昔布过 80 目筛,其余辅料过 100 目筛,备用;

[0040] (2) 将塞来昔布、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮依次加入湿法制粒机中,预混 5min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入 50g 无水乙醇进行湿法制粒,制粒 2min;

[0041] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱干燥,干燥温度 70℃,直至颗粒水分为 0.6%;

[0042] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒,然后送入混合机中,与硬脂酸镁进行混合,混合 5min;

[0043] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0044] 实施例 2

[0045] 一种塞来昔布胶囊,由下列成分组成:塞来昔布 100g,微晶纤维素 32.5g,低取代羟丙纤维素 7.5g,羧甲基纤维素钠 1.85g,硬脂酸富马酸钠 1.2g。

[0046] 制备工艺为:

[0047] (1) 分别称取塞来昔布、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羧甲基纤维素钠、硬脂酸富马酸钠,塞来昔布过 100 目筛,其余辅料过 80 目筛,备用;

[0048] (2) 将塞来昔布、微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、羧甲基纤维素钠依次加入湿法制粒机中,预混 5min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入 42.9g 无水乙醇进行湿法制粒,制粒 2min;

[0049] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱进干燥,干燥温度 50℃,控制颗粒水分为 0.8%;

[0050] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒,然后送入混合机中,与硬脂酸富马酸钠进行混合,混合 7min;

[0051] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0052] 实施例 3

[0053] 一种塞来昔布胶囊,由下列成分组成:塞来昔布 100g,乳糖 32g,羧甲基淀粉钠 8g,羟丙甲纤维素 1.5g,硬脂酸镁 1g。

[0054] 制备工艺为:

[0055] (1) 分别称取塞来昔布、乳糖、羧甲基淀粉钠、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁,塞来昔布过 80 目筛,其余辅料过 60 目筛,备用;

[0056] (2) 将塞来昔布、乳糖、羧甲基淀粉钠、羟丙甲纤维素依次加入湿法制粒机中,预混 3min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入 54.2g 无水乙醇进行湿法制粒,制粒 5min;

[0057] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱进干燥,干燥温度 60℃,控制颗粒水分为 1%;

[0058] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒,然后送入混合机中,与硬脂酸镁进行混合,混合 5min;

[0059] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0060] 实施例 4

[0061] 一种塞来昔布胶囊,由下列成分组成:塞来昔布 100g,淀粉 34g,交联羧甲基纤维素钠 6g,甲基纤维素 2.8g,硬脂酸镁 1.4g。

[0062] 制备工艺为:

[0063] (1) 分别称取塞来昔布、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、硬脂酸镁,塞来昔布过 50 目筛,其余辅料过 60 目筛,备用;

[0064] (2) 将塞来昔布、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、甲基纤维素依次加入湿法制粒机中,预混 10min;开启搅拌慢速和切刀慢速,缓慢加入 57.7g 无水乙醇进行湿法制粒,制粒 2min;

[0065] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱进干燥,干燥温度 80℃,控制颗粒水分为 0.5%;

[0066] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒,然后送入混合机中,与硬脂酸镁进行混合,混合 5min;

[0067] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0068] 实施例 5

[0069] 一种塞来昔布胶囊,由下列成分组成:塞来昔布 100g,可直接压片淀粉 35g,预胶

化淀粉 5g, 聚乙烯吡咯烷酮 3g, 滑石粉 1.5g。

[0070] 制备工艺为：

[0071] (1) 分别称取塞来昔布、可直接压片淀粉、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、滑石粉, 塞来昔布过 100 目筛, 其余辅料过 60 目筛, 备用；

[0072] (2) 将塞来昔布、可直接压片淀粉、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮依次加入湿法制粒机中, 预混 8min；开启搅拌慢速和切刀慢速, 缓慢加入 36.1g 无水乙醇进行湿法制粒, 制粒 5min；

[0073] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱进干燥, 干燥温度 70℃, 控制颗粒水分为 0.9%；

[0074] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒, 然后送入混合机中, 与滑石粉进行混合, 混合 5min；

[0075] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0076] 实施例 6

[0077] 一种塞来昔布胶囊, 由下列成分组成: 塞来昔布 100g, 乳糖 25g, 交联羧甲基纤维素钠 10g, 聚乙烯吡咯烷酮 1.2g, 硬脂酸镁 0.5g。

[0078] 制备工艺为：

[0079] (1) 分别称取塞来昔布、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁, 塞来昔布过 80 目筛, 其余辅料过 70 目筛, 备用；

[0080] (2) 将塞来昔布、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮依次加入湿法制粒机中, 预混 5min；开启搅拌慢速和切刀慢速, 缓慢加入 43.7g 无水乙醇进行湿法制粒, 制粒 2min；

[0081] (3) 湿粒送入鼓风干燥箱进干燥, 干燥温度 65℃, 控制颗粒水分为 0.6%；

[0082] (4) 将烘干后的颗粒进行整粒, 然后送入混合机中, 与硬脂酸镁进行混合, 混合 5min；

[0083] (5) 将混好的颗粒直接灌装胶囊即可。

[0084] 对比例 1

[0085] 本对比例技术方案与实施例 1 基本相同, 其区别在于: 步骤 2 中, 加入 50g 纯水进行湿法制粒。

[0086] 对比例 2

[0087] 本对比例技术方案与实施例 2 基本相同, 其区别在于: 步骤 2 中, 加入 42.9g 纯水进行湿法制粒。

[0088] 取实施例 1 ~ 实施例 6, 对比例 1 和对比例 2 中所制备的塞来昔布胶囊、以及市售塞来昔布胶囊西乐葆 (辉瑞制药), 测试其溶出度。具体测试方法为：

[0089] 按《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法测定溶出度。溶出条件: 分别以 0.1mol/L 盐酸溶液 (内含 0.5% 十二烷基硫酸钠)、pH4.5 磷酸盐缓冲液 (内含 0.5% 十二烷基硫酸钠)、pH6.8 磷酸盐缓冲液 (内含 0.5% 十二烷基硫酸钠) 为溶出介质, 体积 1000ml, 转速 75 转 /min, 经 30 分钟取溶出液, 照高效液相色谱法 (中国药典 2010 年版二部附录 V D) 试验, 用苯基键合硅胶为填充剂 (SUPELCO SIL LC-DP 250\*4.6mm), 以磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钾 2.7g, 加水 1000ml 溶解, 用磷酸调节 pH 至 3.0) - 甲醇 - 乙腈 (6:6:1) 为流动相, 柱温 60℃, 检测波长为 215nm, 流速为每分钟 1.5ml。按外标法以峰面积计算累积溶出

百分率。

[0090] 溶出度测试结果见表 1。

[0091] 表 1 塞来昔布胶囊的溶出度测试结果

[0092]

	0.1mol/L 盐酸溶液	pH4.5 磷酸盐缓冲液	pH6.8 磷酸盐缓冲液
实施例 1	99.9	98.4	95.3

[0093]

实施例 2	99.8	99.1	93.8
实施例 3	99.3	98.5	93.4
实施例 4	99.6	99.0	94.1
实施例 5	99.9	98.2	92.6
实施例 6	99.5	98.3	93.2
对比例 1	71.2	81.4	75.5
对比例 2	70.8	79.5	72.1
西乐葆	72.7	83.2	77.1

[0094] 由上述表格中数据可以看出,本发明塞来昔布胶囊的溶出度显著高于市售的西乐葆胶囊、以及用水做溶剂进行湿法制粒的对比例 1、对比例 2 产品,溶出度提高了 30%以上,效果十分显著。

[0095] 上述实施例用来解释说明本发明,而不是对本发明进行限制,在本发明权利要求的保护范围内,对本发明作出的任何修改和改变,都落入本发明的保护范围。