

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102138911 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201110075637. 3

(22) 申请日 2011. 03. 28

(73) 专利权人 孙卫东

地址 450001 河南省郑州市高新区冬青街 7 号生物医药产业园 A 座 18 楼

(72) 发明人 孙卫东 李学明

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所 11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/20(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/34(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/44(2006. 01)

A61P 25/08(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 03/103635 A1, 2003. 12. 18, 权利要求书.

CN 1335769 A, 2002. 02. 13, 说明书表 4.

CN 1921838 A, 2007. 02. 28, 说明书第 4 页及

表 3 实施例 2.

YIHONG QIU et al. Once-a-Day Controlled-Release Dosage Form of Divalproex Sodium I: Formulation Design and In Vitro/In Vivo Investigations. 《JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES》. 2003, 第 92 卷 (第 6 期), 1167 页“实验”部分至 1172 页“结果及讨论”部分.

审查员 湛侃

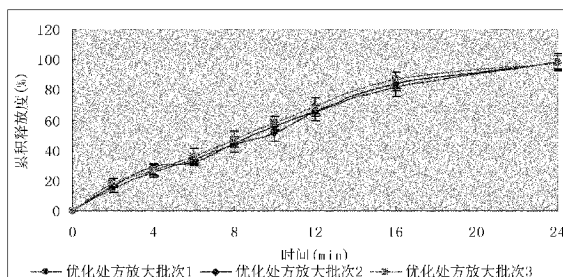
权利要求书 1 页 说明书 9 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种双丙戊酸钠缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种双丙戊酸钠缓释片及其制备方法,本发明制得的缓释片由双丙戊酸钠、阻滞剂、稀释剂、崩解剂、粘合剂、pH 调节剂、润滑剂、抗粘剂等组成。



1. 一种双丙戊酸钠缓释片,其特征在于,缓释片中各成分的含量如下:

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲纤维素	110.0g
卡波姆	50.0g
乳糖	80.0g
微晶纤维素	100.0g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g
无水乙醇	适量
制成 1000 片。	

## 一种双丙戊酸钠缓释片及其制备方法

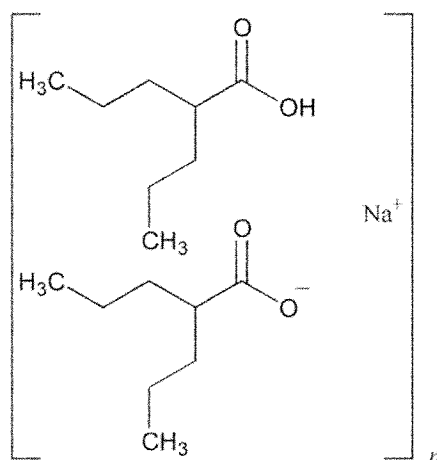
### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,具体地说,涉及一种双丙戊酸钠缓释制剂及其制备方法,本发明还公开了其制备工艺的相关参数。

### 技术背景

[0002] 双丙戊酸钠是中枢神经系统类药物,又称二-(2-丙基戊酸)氢钠,是由一分子丙戊酸和一分子丙戊酸钠形成的离子化合物。它是分子式为:  $C_{16}H_{31}O_2Na$ 。分子量为 310.41,结构式为:

[0003]



[0004] 双丙戊酸钠为白色纤维状结晶或粉末,无臭,味微涩;略有引湿性。本品溶于乙醇、在水中略溶解,在乙醚中几乎不溶。

[0005] 双丙戊酸钠最早是由 Abbot 实验室研发上市的抗癫痫药物,系广谱抗癫痫药物,主要作用于中枢神经系统。对动物的药理研究发现本品对各种癫痫的实验模型(全身性和部分性)均有抗惊厥作用。同样本品被发现对人的各种类型癫痫发作有抑制作用,其主要作用机理可能与增加  $\gamma$ -氨基丁酸的浓度有关。

[0006] 由于双丙戊酸钠普通剂型释药速率过快使血药浓度峰值偏高,易产生副作用,尤其以胃肠道反应最为常见;由于主要用药人群为癫痫患者,病人往往不能很好自我控制按时服药,普通在给药中常常出现漏服等情况从而使得治疗效果下降或不明显。本发明中所涉及的处方及其制备方法有效的解决了上述问题。

[0007] 文献报道 Venkatramana M. Rao 等人研究了以尤特奇 E100 和美多秀 K4M 为复合缓释骨架材料的双丙戊酸钠缓释片,能提高双丙戊酸钠在低 pH 环境的释放速度使其给药后迅速起效,减小了缓释片释放度的体内外差异,但该环视骨架缓释时间只能达到 8 个小时,病患每天仍需要多次给药,癫痫患者容易出现漏服;有两篇与双丙戊酸钠缓释片制备有关的中国专利 CN99814629 和 CN200580005453.2,和一篇美国专利 US2004/0037880,如专利 99814629 和 200580005453.2 中都要求双丙戊酸钠缓释组合物中高粘度羟丙甲基纤维素的用量在 20-40%,产生丙戊酸离子的物质占总重的 50~55%。其使用的制备工艺涉及到湿

法制粒和干法制粒；干法制粒由于其产率较低（通常低于 60%），常出现颗粒均一度不好、片重差异大、含量差异大、批间释放度差异大等问题，一般不作为首选方法；双丙戊酸钠对酸、湿度等外界环境因素不太敏感，湿法制粒作为最常用的制粒方法，很适用于双丙戊酸钠缓释片的制备，但由于丙戊酸钠和双丙戊酸钠在吸湿以后会出现其物理化学性质变化难以将其干燥进行进一步的压片，本发明中所采用的处方适合湿法制粒，同时采用的制备工艺不会出现前述专利中制备方法可能出现的双丙戊酸钠吸湿的问题，大大提高了制备工艺的产率。

## 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种双丙戊酸钠缓释制剂及其制备方法，提高用药顺应性，避免癫痫患者漏服重复服用药品情况发生，减少药物带来的毒副作用。

[0009] 本发明的另一个目的是解决双丙戊酸钠口服缓释制剂体积过大不易于吞服的问题。

[0010] 本发明是双丙戊酸钠普通制剂的改进，其人体内实验表明每日服用一次双丙戊酸钠缓释制剂可保证 24 小时体内药浓度处于有效治疗窗内，并能稳定控制血浆药物浓度峰值，减少药物带来的副作用，提高药物的生物利用度以保证疗效。按中国药典 2010 版中对制剂稳定性的要求进行试验考察，其释放性能稳定均一，选取三个批次进行体外释放度实验测定，批间释放度相对标准误差小于 3%，体内实验表明体外释放百分数与体内吸收有良好的线性关系。

[0011] 本发明采用的技术方案为：

[0012] 一种双丙戊酸钠缓释制剂，其特征在于所述制剂具有一定缓释性能，其缓释原理主要为骨架型缓释片。所选用的辅料与制备方法均易得可行，且方法重现性好，适宜工业化生产。

[0013] 为此，本发明提供一种双丙戊酸钠缓释片组合物，其特征在于，由双丙戊酸钠、阻滞剂、粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、抗粘剂、pH 调节剂组成。本发明的优选组合物，各组分的质量百分比为：

[0014]

双丙戊酸钠	5%-70%
阻滞剂	5%-60%
粘合剂	0.1%-30%
稀释剂	1%-50%
崩解剂	1%-50%
润滑剂	1%-50%
抗粘剂	0.1%-20%
pH 调节剂	0.1%-20%。

[0015] 本发明更优选的组成中，其中阻滞剂为两种不同的成分，为阻滞剂 1 和阻滞剂 2，

两者在组合物中的质量百分比分别为：

[0016] 阻滞剂 1 5% -35%

[0017] 阻滞剂 2 3% -15%。

[0018] 本发明的组成中,其中所述阻滞剂 1 选用乙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚丙烯酸、硬脂酸、棕榈蜡、壳聚糖中的一种或者几种的混合物。优选羟丙甲纤维素,其中对其甲基和羟丙基的取代度有要求,甲基取代比在 15% -25%,羟丙基取代比在 5% -15%,其 2% 的水溶液粘度应大于 10000 厘泊。

[0019] 所述阻滞剂 2 选用羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、预胶化淀粉、醋酸纤维素、乙基纤维素、聚谷氨酸、卡波姆。优选卡波姆,并选用高纯度级别的口服型卡波姆,如卡波姆 934P、卡波姆 974P。

[0020] 所述稀释剂选自以下辅料中选择一种或几种的混合物:乳糖、淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇、壳聚糖、糊精,优选的稀释剂为预胶化淀粉。

[0021] 所选粘合剂选自聚维酮、水、无水乙醇、不同比例的乙醇和水的混合物、淀粉浆、一定比例的羟丙甲纤维素的水溶液分散体;优选乙醇溶液,浓度在 80% -99%。

[0022] 所述润滑剂选用硬脂酸镁、滑石粉、氢化植物油、硬脂醇中的一种或几种的混合物,优选滑石粉。

[0023] 所述抗粘剂选用滑石粉、微粉硅胶、硬脂醇、硬脂酸镁,优选微粉硅胶,优选微粉硅胶。

[0024] 所述 pH 调节剂选用磷酸三钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、磷酸氢钾、磷酸二氢钾、碳酸氢钠或类似的磷酸盐、碳酸盐。

[0025] 本发明特别优选的组合物,其特征在于,各组分的质量为:制成 1000 片双丙戊酸钠缓释片处方

[0026]

双丙戊酸钠	125-250mg
羟丙甲纤维素	60-150mg
卡波姆	5-70mg
善达	80-160mg
微晶纤维素	20-140mg
硬脂酸镁	1-10mg
微粉硅胶	1-10mg
磷酸氢钙	5-50mg
无水乙醇	适量

[0027] 本发明最优选的组合物,其特征在于,各组分的质量为:制成 1000 片双丙戊酸钠缓释片处方

[0028]

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲基纤维素	100.0g
卡波姆	50.0g
善达	150.0g
微晶纤维素	40.0g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g
无水乙醇	适量

[0029] 本发明优选的配方是经过筛选获得的,筛选过程如下:

[0030] 本发明以安博特实验室在美国上市的DEPAKOTE® ER 产品作为参比制剂,通过进行释放度测定实验,以相似因子  $F_2$  为评价指标,通过正交设计和中心-响应面法优化处方设计,用软件拟合了各个影响因素(羟丙甲基纤维素用量、预胶化淀粉用量、卡波姆用量等)与响应值释放度相似因子( $F_2$ )的方程。筛选出多种辅料及其用量配比,包括:淀粉、微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、磷酸三钙、预胶化淀粉等填充剂;聚维酮 K30、5%低粘度羟丙甲基纤维素溶液、无水乙醇、60~95%乙醇等粘合剂;羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、卡波姆 934P 等阻滞剂;微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁等助流剂。

[0031] 本发明关于填充剂的实验结果(主要是硬度、脆碎度、释放度指标)发现,淀粉和预胶化淀粉对双丙戊酸钠缓释片的崩解速度后期比乳糖和微晶纤维素慢,但片剂硬度和出片力低于微晶纤维素和乳糖,不利于片剂包衣、运输、储藏的要求。

[0032] 本发明关于润湿剂的实验结果发现,聚维酮、60%乙醇/水溶液、5%低粘度羟丙甲基纤维素用于其制粒将易导致粉体润湿不均匀,难以制粒或是制得的颗粒粒径分布广,不适合放大生产压片(有片重差异超标的潜在风险);优选出的 80%-90%乙醇能很好的使粉末间形成粒子,产率较高(高于 70%)制得的颗粒粒径分布窄(主要指标考察 D50),适宜压片。

[0033] 本发明关于阻滞剂的实验结果发现,乙基纤维素对双丙戊酸钠的缓控释效果最为明显,但存在释放终点太迟,或是预定时间内释放度达不到 80%以上,有部分药物被包裹在乙基纤维素材料中;单独使用羟丙甲基纤维素作为缓控释材料,常存在突释等风险,且单独用其制成双丙戊酸钠缓释片存在 pH 依赖性,较低 pH 药物释放缓慢,pH 升高后释放加速,体内外相关性差;卡波姆系列中有 934P 和 974P 两种型号适合用于缓释片,由于高粘度的羟丙甲基纤维素在常用的湿法制粒过程中粘性太强不适宜用水或 15%聚维酮 K30 溶液等润湿剂制粒,而卡波姆容易被 60-95%的乙醇润湿并产生适宜的粘性,适合湿法制粒并放大至工业化生产中。本发明根据缓释时间需求筛选出 934P 和羟丙甲基纤维素复合凝胶骨架缓释片,辅以微环境 pH 调节剂降低了本发明所述的缓释片的 pH 依赖性以及突释风险,使其骨架在肠道环境下崩解更完全,释放终点比羟丙甲基纤维素骨架缓释片更接近 100%,提高了释

放度的体内相关性,通过使用数据统计软件,采用中心复合-响应曲面法优化出一最优化处方的用量范围;用过采用优化范围内中总重量的处方,可以得到比普通方法更少辅料,更小体积的缓释片,使得大剂量规格的双丙戊酸钠片更适宜吞咽。

[0034] 本发明还包括本发明的组合物的制备方法包括如下步骤:

[0035] 颗粒中间体制备:取处方量的药物与辅料,搅拌混合均匀,加入粘合剂,采用流化床制粒法或是摇摆制粒机制粒法制粒。将所制得的颗粒干燥,一定时间后,将颗粒过筛,选取粒径大小适宜的颗粒,测定其水分含量,水分含量合格后加入处方量的润滑剂,混合均匀,置入压片机,调试压力使之在适宜范围内,压片,取处方量包衣材料配制成包衣溶液,将包衣液雾化进行包衣。包衣结束后干燥一定时间,即得成品双丙戊酸钠缓释片。

[0036] 该方法还包括:直接压片法:取处方量的药物和辅料,分别将其粉碎至一定粒径,通过 80 至 120 目筛网后,混合均匀,置入压片机中,压片。

[0037] 本发明选用优化的处方,采用流化床制粒法、摇摆制粒机制粒法或湿法制粒机制粒中的一种或几种制粒方法,然后采用压片法制备双丙戊酸钠缓释片,也可采用直接干法压片制备缓释片。

[0038] 本发明由于使用多种阻滞剂形成了复合凝胶骨架,阻滞剂 2 可以大大减少阻滞剂 1 的用量;复合阻滞剂比单一阻滞剂具有更好的体内外相关性,符合缓释材料使释放行为更接近零级释放。本发明由于使用了 pH 调节剂,减少了 pH 变化对双丙戊酸钠释放度的影响,从而减少药物释放行为的体内外差异。本发明的缓释片的缓释原理属于骨架控释,此类型缓释片稳定性优于包衣型缓释片,不易因为外层包衣的变化而引起药物的突释。同时薄膜包衣材料能提高缓释片剂的稳定性,保证药品质量稳定,上述薄膜包衣材料可选用欧巴代系类薄膜包衣材料、低粘度羟丙甲基纤维素中的一种或几种。由于采用优化处方比例的辅料与主药在混合搅拌机混合均匀,采用顶喷式流化床喷入粘合剂即可得到适宜粒径的颗粒,也可将粘合剂加入到粉体中后再采用摇摆式制粒机制备颗粒中间体,选择粒径适宜的颗粒中间体,与润滑剂混合后进行压片,片剂性状可选择圆形、椭圆形或胶囊型,优选胶囊型的片剂,便于病患吞咽。

[0039] 本发明的优点在于:

[0040] (1) 本发明之双丙戊酸钠缓释片,制备过程工艺简单易行,在实验室规模下,已完成 10000-30000 单位的放大生产。

[0041] (2) 本发明制备的缓释片,动物体内药代动力学研究,与普通制剂等效,并未产生因缓释作用而减少生物利用度的问题,其释放模型降低了血浆药物浓度峰值,从而减少了毒副作用产生的可能,每日服用一次提高了患者用药的顺应性。

[0042] (3) 本发明之缓释制剂,经加速试验考察,在 40℃、相对湿度 75% 的条件下 6 个月内性状稳定、药物含量、有关物质均在可控范围内,适宜工业化生产。

[0043] 表 1 批次 101105 双丙戊酸钠缓释片的稳定性考察

[0044] 表 2 批次 101103 双丙戊酸钠缓释片的稳定性考察

[0045] 表 3 批次 101101 双丙戊酸钠缓释片的稳定性考察

[0046] 表 4 不同处方的筛选过程(考察硬度、粒径分布、流动性指数、可压性指数与总片重)

[0047] 表 1

[0048]	时间	性状	含量 (%)	干燥失重 (%)	释放度 (%)		
					4h	12h	22h
	0月	白色异形片	100.15	3.1	61.34	83.71	98.75
	3月	白色异形片	100.12	3.1	63.48	84.38	99.31
	6月	白色异形片	100.05	3.2	62.32	85.69	99.42

[0049] 表 2

[0050]	时间	性状	含量 (%)	干燥失重 (%)	释放度 (%)		
					4h	12h	22h
	0月	白色异形片	100.09	3.0	60.64	84.55	98.32
	3月	白色异形片	99.86	3.1	61.84	85.34	98.11
	6月	白色异形片	99.86	3.2	62.32	86.42	98.08

[0051] 表 3

[0052]	时间	性状	含量 (%)	干燥失重 (%)	释放度 (%)		
					4h	12h	22h
	0月	白色异形片	100.03	2.7	60.64	97.43	99.53
	3月	白色异形片	99.92	3.1	61.84	97.54	99.32
	6月	白色异形片	98.88	2.6	62.32	98.14	98.17

[0053] 表 4

	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
双丙戊酸钠 (mg)	269.1	269.1	269.1	269.1	269.1	269.1	269.1	269.1
MCC(mg)	120	120	120	120	120	120	100	80
Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (mg)	0	0	30	0	0	0	0	0
CaHPO <sub>4</sub> (mg)	30	30	0	30	30	30	30	30
Lac(mg)	0	0	0	0	20	80	80	80
Starch(mg)	100	100	80	70	70	0	0	0
HPMC(mg)	110	110	110	110	110	120	110	110
Carbomer(mg)	45	45	45	45	45	45	45	45
[0054] Mg.st(mg)	10	0	10	0	0	0	10	10
Talc(mg)	0	10	0	10	10	10	0	0
硬度 (kN)	3.5	3.7	6	5.1	3.3	4	3.6	3.6
总片重 (mg)	684.1	687.8	670.1	659.2	677.4	678.1	647.7	627.7
颗粒堆密度(g/cm <sup>3</sup> )	0.453	0.423	0.386	0.458	0.353	0.358	0.364	0.349
可压性指数(%)	17	16	15	17	18	14	11	13
流动性指数	1.45	1.36	1.31	1.47	1.22	1.19	1.18	1.18
D50(μm)	800	800	750	700	700	600	600	600
制粒收率	76%	74%	74%	83%	84%	85%	86%	83%

附图说明



- [0055] 图 1 优选处方所得双丙戊酸钠缓释片的体外释放度  
 [0056] 图 2 复合骨架材料的筛选  
 [0057] 图 3 通过软件拟合的主要缓控释辅料用量优化的过程

### 具体实施方式

[0058] 以下为本发明的具体实施方式,所述的实施例是为了进一步描述本发明而不是限制本发明。凡与本发明等效的技术方案均属于本发明的保护范围。

[0059] 实施例 1

[0060] 1000 片双丙戊酸钠缓释片处方

[0061]

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲基纤维素	100.0g
卡波姆	50.0g
善达	150.0g
微晶纤维素	40.0g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g
无水乙醇	适量

[0062] 制备过程及工艺(摇摆颗粒机制粒法):

[0063] 取处方量的药物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、善达、磷酸氢钙,通过 80 目筛网后于搅拌混合机中混合 1 小时后备用。取 15% 聚维酮溶液适量,喷入到备用的粉末中搅拌制成软材。打开摇摆制粒机,将软材通过 24 目筛网,挤出形成长度适宜的颗粒,放置于烘箱中 70 摄氏度干燥 60 分钟,进行均匀度和含水量检查,合格后,加入处方量的硬脂酸镁和微粉硅胶,混合 1 小时后加入到压片机中压片,既得双丙戊酸钠缓释片。

[0064] 实施例 2

[0065] 1000 片双丙戊酸钠缓释片处方

[0066]

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲基纤维素	100.0g
卡波姆	30.0g
善达	140.0g
微晶纤维素	70.0g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g

[0067] 8%低粘度羟丙甲基纤维素水溶液适量

[0068] 制备过程及工艺：

[0069] 将药物与处方量的药物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、善达、磷酸氢钙粉碎，通过 80 目筛网后于搅拌混合机中混合 1 小时后，将粉体置于流化床床体中。配置 8%低粘度羟丙甲基纤维素水溶液，加入处方量的微粉硅胶并搅拌使之成混悬液，采用流化床进行制粒，流化床制粒工艺为：蠕动泵输液速度为 3ml/min、空气压缩机压力为 2Bar、流化床进风温度 35℃；流化一段时间后取 20-40 目粒径的颗粒，70 摄氏度干燥 1h 后，进行均匀度和含水量检查，合格后，加入处方量的滑石粉，混合机中混合 1 小时后加入到压片机中进行压片，既得缓释片。

[0070] 实施例 3

[0071] 1000 片双丙戊酸钠缓释片处方

[0072]

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲基纤维素	100.0g
卡波姆	30.0g
善达	80.0g
微晶纤维素	70.0g
乳糖	70g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g
滑石粉	10g

[0073] 制备工艺：

[0074] 缓释片片芯的制备工艺：

[0075] 将药物与取处方量的药物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、乳糖、卡波姆、善达、磷酸氢钙粉碎,通过 80 目筛网后于搅拌混合机中混合 1 小时后,加入处方量的硬脂酸镁和滑石粉,混合机中混合 0.5 小时后加入到压片机中进行直接压片,既得缓释片。

[0076] 实施例 4

[0077] 处方

[0078]

双丙戊酸钠	269.1g
羟丙甲基纤维素	100.0g
卡波姆	30.0g
善达	140.0g
微晶纤维素	70.0g
硬脂酸镁	5.0g
微粉硅胶	5.0g
磷酸氢钙	20g
15%聚维酮水溶液	适量

[0079] 制备工艺:

[0080] 缓释片片芯的制备工艺:

[0081] 将药物与取处方量的药物、微晶纤维素、羟丙基纤维素、卡波姆、善达、磷酸氢钙粉碎,通过 80 目筛网后于搅拌混合机中混合 1 小时后,该粉体备用。配置 15%适量的聚维酮溶液,像溶液中加入处方量的微粉硅胶并搅拌使之成混悬液,加入到药物粉体中制成软材。打开摇摆制粒机,将软材放入通过筛孔,筛孔选择 16-20 目筛网,形成长度适中的颗粒,放置于烘箱中 40 摄氏度干燥 45 分钟,进行均匀度和含水量检查,合格后,加入处方量的滑石粉,混合机中混合 1 小时后加入到压片机中进行压片,既得缓释片。

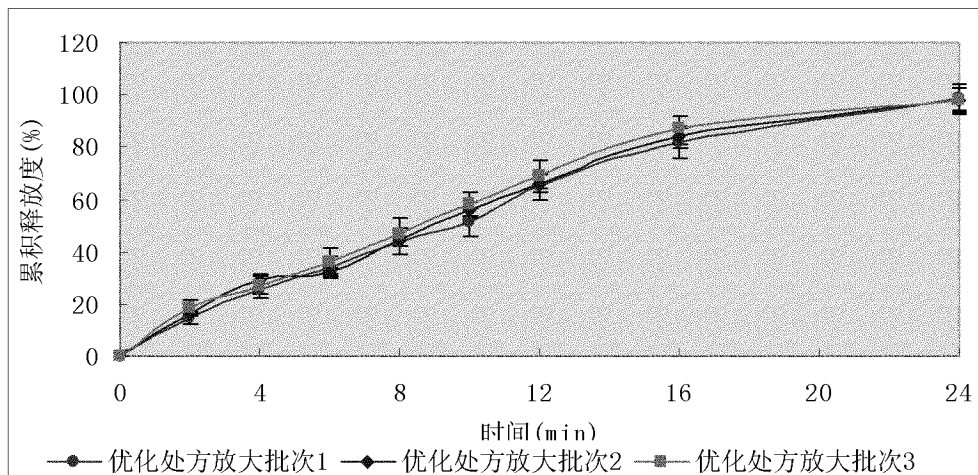


图 1

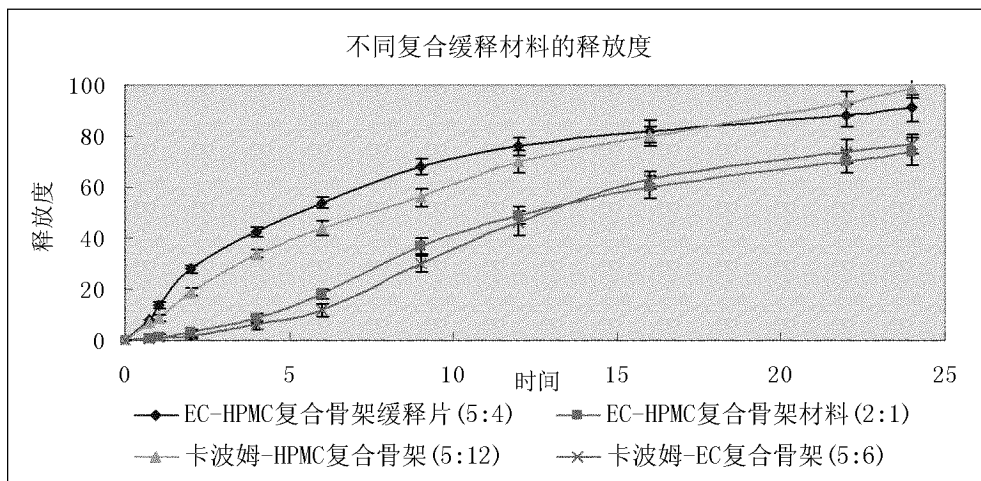


图 2

Design-Expert?Software

F2  
● Design points above predicted value  
○ Design points below predicted value  
71  
20  
X1 = A: K100M  
X2 = B: Acypol

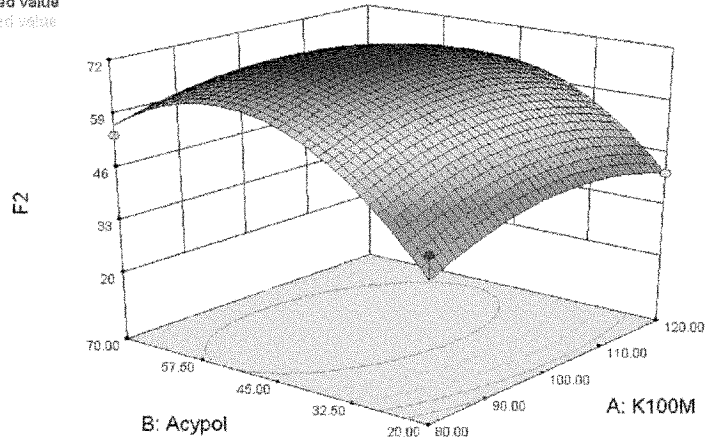


图 3