



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112007004 A

(43) 申请公布日 2020.12.01

(21) 申请号 202010980034.7

A61P 29/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.09.17

A61P 19/02 (2006.01)

(71) 申请人 山东鲁抗医药股份有限公司

地址 272000 山东省济宁市高新区德源路
88号

(72) 发明人 刘鹏程 侯金升 高峰伟 胡志宇

(74) 专利代理机构 北京高沃律师事务所 11569

代理人 苏士莹

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

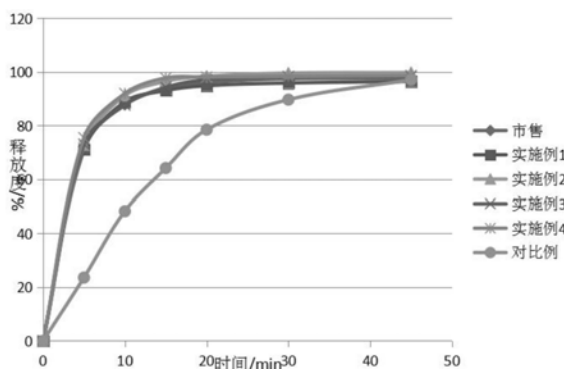
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种枸橼酸托法替布片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种枸橼酸托法替布片及其制备方法,属于药物制剂技术领域,包括2~8份枸橼酸托法替布和92~98份药用辅料;药用辅料包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料,所述填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料的质量比为60~90:1~5:2~6:0.1~5:1~4。本发明提供的枸橼酸托法替布片在较短的时间内能够快速溶出。制备方法不需要添加表面活性剂或原料不需要微粉化和过筛处理,就可以达到与参比制剂一致的溶出度,同时提高了片剂的含量均匀度;该工艺有利于增强口服吸收,提高生物利用度;处方工艺简单,易于工业化生产;解决了枸橼酸托法替布水溶性差,渗透性低,限制了其口服生物利用度的问题。



1. 一种枸橼酸托法替布片,其特征在于,包括以下重量份数的组分:2~8份枸橼酸托法替布和92~98份药用辅料;

所述药用辅料包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料,所述填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料的质量比为60~90:1~5:2~6:0.1~5:1~4。

2. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布片,其特征在于,所述填充剂包括糊精、乳糖、微晶纤维素、淀粉和甘露醇中的一种或几种。

3. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布片,其特征在于,所述黏合剂包括羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素和玉米淀粉中的一种或几种。

4. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布片,其特征在于,所述崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠中的一种或几种。

5. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布片,其特征在于,所述润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇和微粉硅胶中的一种或几种。

6. 权利要求1~5任一项所述的枸橼酸托法替布片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

1) 将所述枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂总质量的30%高压均质,得到润滑溶液;

2) 将所述填充剂、黏合剂总质量的70%和崩解剂混合,得到预混辅料;

3) 将所述步骤1)得到的润滑溶液和步骤2)得到的预混辅料混合、制粒,得到颗粒,将所述颗粒与润滑剂混合、压片,得到压片料;

4) 将所述步骤3)得到的压片料经包衣材料进行包衣,得到枸橼酸托法替布片。

7. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述步骤1)枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂的质量比为1:5~15:0.5~1.5。

8. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述步骤1)高压均质的条件包括:在纯化水中加入枸橼酸托法替布和黏合剂超声处理5~10min,再5000~20000rpm转速剪切5~10min,再在1000~2000bar压力下高压均质3~5次。

9. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述步骤2)混合的时间为10~20min。

10. 根据权利要求6所述的制备方法,其特征在于,所述步骤3)混合的时间为3~8min。

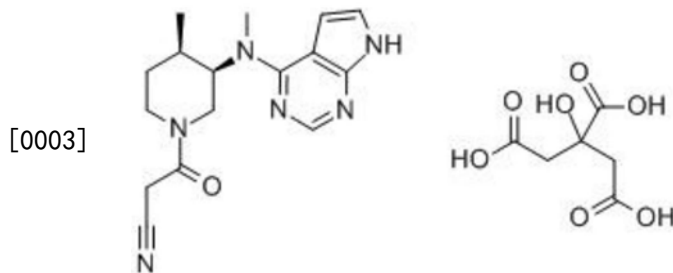
一种枸橼酸托法替布片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,尤其涉及一种枸橼酸托法替布片及其制备方法。

背景技术

[0002] 枸橼酸托法替布,化学名称:(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-β-氧代-1-哌啶丙腈枸橼酸盐,分子式 $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$,相对分子量504.5。其结构式如下:



[0004] 枸橼酸托法替布,也称为枸橼酸托法替尼,是由美国辉瑞制药公司开发的一种治疗类风湿关节炎药物,用于对氨甲喋呤治疗应答不充分或不耐受的中至重度活动性类风湿关节炎(RA)成人患者,是一种Janus激酶抑制剂。与目前多数其他RA治疗药物主要作用于细胞外靶点不同的是,托法替布以细胞内信号传导通路为靶点,作用于细胞因子网络的核心部分。托法替布对JAK3的抑制强度是对JAK1及JAK2的5-100倍。托法替布是开发用于类风湿性关节炎治疗的首创药物,FDA于2012年11月6日批准了JAK抑制剂用于治疗成人活动期及对甲氨蝶呤反应不佳的中至重度类风湿关节炎患者。

[0005] 众所周知,胃肠道是药物进入机体发挥治疗作用最理想的给药途径,该途径用药最安全、使用最方便、剂量准确、工艺简单以及稳定性好等特点,一直是最受临床欢迎和推崇的剂型。因此,如何能够设计和生产出具有最佳疗效的片剂一直是药品制造业所关注的焦点。

发明内容

[0006] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种枸橼酸托法替布片及其制备方法,本发明提供的枸橼酸托法替布片在较短的时间内能够快速溶出。

[0007] 为了实现上述发明目的,本发明提供了以下技术方案:

[0008] 本发明提供了一种枸橼酸托法替布片,包括以下重量份数的组分:2~8份枸橼酸托法替布和92~98份药用辅料;

[0009] 所述药用辅料包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料,所述填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料的质量比为60~90:1~5:2~6:0.1~5:1~4。

[0010] 优选的,所述填充剂包括糊精、乳糖、微晶纤维素、淀粉和甘露醇中的一种或几种。

[0011] 优选的,所述黏合剂包括包括羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素和玉米淀粉中的一种或几种。

[0012] 优选的,所述崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠中的一种或几种。

[0013] 优选的,所述润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇和微粉硅胶中的一种或几种。

[0014] 本发明提供了上述技术方案所述的枸橼酸托法替布片的制备方法,包括以下步骤:

[0015] 1) 将所述枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂总质量的30%高压均质,得到润滑溶液;

[0016] 2) 将所述填充剂、黏合剂总质量的70%和崩解剂混合,得到预混辅料;

[0017] 3) 将所述步骤1)得到的润滑溶液和步骤2)得到的预混辅料混合、制粒,得到颗粒,将所述颗粒与润滑剂混合、压片,得到压片料;

[0018] 4) 将所述步骤3)得到的压片料经包衣材料进行包衣,得到枸橼酸托法替布片。

[0019] 优选的,所述步骤1)枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂的质量比为1:5~15:0.5~1.5。

[0020] 优选的,所述步骤1)高压均质的条件包括:在纯化水中加入枸橼酸托法替布和黏合剂超声处理5~10min,再5000~20000rpm转速剪切5-10min,再在1000~2000bar压力下高压均质3~5次。

[0021] 优选的,所述步骤2)混合的时间为10~20min。

[0022] 优选的,所述步骤3)混合的时间为3~8min。

[0023] 本发明提供了一种枸橼酸托法替布片,包括以下重量份数的组分:2~8份枸橼酸托法替布和92~98份药用辅料;所述药用辅料包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料,所述填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料的质量比为60~90:1~5:2~6:0.1~5:1~4。本发明提供的枸橼酸托法替布片能够在较短的时间内实现枸橼酸托法替布的快速溶出。

[0024] 本发明还提供了所述枸橼酸托法替布片的制备方法,不需要添加表面活性剂或原料不需要微粉化和过筛处理,就可以达到与参比制剂一致的溶出度,同时提高了片剂的含量均匀度;该工艺有利于增强口服吸收,提高生物利用度;处方工艺简单,易于工业化生产;解决了枸橼酸托法替布水溶性差,渗透性低,限制了其口服生物利用度的问题。

附图说明

[0025] 图1为市售、实施例和对比例的溶出曲线。

具体实施方式

[0026] 本发明提供了一种枸橼酸托法替布片,包括以下重量份数的组分:2~8份枸橼酸托法替布和92~98份药用辅料;所述药用辅料包括填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料,所述填充剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料的质量比为60~90:1~5:2~6:0.1~5:1~4。

[0027] 本发明对所述枸橼酸托法替布的来源没有特殊限定,采用常规市售即可。

[0028] 在本发明中,所述填充剂优选包括糊精、乳糖、微晶纤维素、淀粉和甘露醇中的一

种或几种。在本发明中,所述填充剂优选占枸橼酸托法替布片总重量的60~90%。

[0029] 在本发明中,所述黏合剂包括优选包括羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素和玉米淀粉中的一种或几种。在本发明中,所述黏合剂优选占枸橼酸托法替布片总重量的1~5%,更优选为2~4%。

[0030] 在本发明中,所述崩解剂优选包括交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠中的一种或几种。在本发明中,所述崩解剂优选占枸橼酸托法替布片总重量的2~6%。

[0031] 在本发明中,所述润滑剂优选包括硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇和微粉硅胶中的一种或几种。在本发明中,所述润滑剂优选占枸橼酸托法替布片总重量的0.5~5%,更优选为0.2~2%。

[0032] 本发明还提供了上述技术方案所述的枸橼酸托法替布片的制备方法,包括以下步骤:

[0033] 1) 将所述枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂总质量的30%高压均质,得到润滑溶液;

[0034] 2) 将所述填充剂、黏合剂总质量的70%和崩解剂混合,得到预混辅料;

[0035] 3) 将所述步骤1)得到的润滑溶液和步骤2)得到的预混辅料混合、制粒,得到颗粒,将所述颗粒与润滑剂混合、压片,得到压片料;

[0036] 4) 将所述步骤3)得到的压片料经包衣材料进行包衣,得到枸橼酸托法替布片。

[0037] 本发明将所述枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂总质量的30%高压均质,得到润滑溶液。

[0038] 在本发明中,所述枸橼酸托法替布与纯化水、黏合剂的质量比优选为1:5~15:0.5~1.5。在本发明中,所述高压均质的条件优选包括:在纯化水中加入枸橼酸托法替布和黏合剂超声处理5~10min,再5000~20000rpm转速剪切5~10min,再在1000~2000bar压力下高压均质3~5次。在本发明中,所述超声处理使得药物充分分散在纯化水中。本发明优选使用高速分散器进行剪切,本发明优选使用高压均质机进行均质。

[0039] 本发明将所述填充剂、黏合剂总质量的70%和崩解剂混合,得到预混辅料。本发明优选将填充剂、黏合剂和崩解剂在混合机中混合10~20min。

[0040] 本发明将得到的润滑溶液和得到的预混辅料混合、制粒,得到颗粒,将所述颗粒与润滑剂混合、压片,得到压片料。本发明优选将预混辅料置于流化床中,预热5~15min,将得到的润湿溶液通过蠕动泵匀速加入流化床喷枪,温度设置50℃,制粒结束后加入润滑剂,总混3~8min。本发明优选使用 ϕ 8mm浅凹冲模将总混后物料进行压片。

[0041] 本发明将得到的压片料经包衣材料进行包衣,得到枸橼酸托法替布片。本发明优选先将包衣材料配置成薄膜包衣预混剂溶液,固含量为10%~20%,进风温度50~60℃,主机转速5~8rpm,对压片料进行包衣。

[0042] 下面结合实施例对本发明提供的技术方案进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本发明保护范围的限定。

[0043] 实施例1

[0044] 枸橼酸托法替布片的处方:

	枸橼酸托法替布	8.078g
	微晶纤维素	120.551g
	乳糖	59.246g
[0045]	羟丙基纤维素	4.120g
	交联羧甲基纤维素钠	6.000g
	硬脂酸镁	2.000g
	薄膜包衣预混剂	6.000g

[0046] 制备方法:

[0047] (1) 在搅拌下向纯化水中加入枸橼酸托法替布和羟丙基纤维素,超声处理8min,使药物充分分散在水中;然后用高速分散器以10000rpm转速剪切8min,得到混悬液;再在1500bar压力下高压均质机循环4次;

[0048] (2) 预混:将微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠置于混合机中混合25min;

[0049] (3) 制粒:将混合后物料置于流化床中,预热5min,将润湿剂溶液通过蠕动泵泵入流化床喷枪,喷枪雾化压力0.2Mpa,制粒温度50℃;

[0050] (4) 总混:将所得颗粒与硬脂酸镁混合5min;

[0051] (5) 压片:使用 $\phi 8\text{mm}$ 浅凹冲模将总混后物料进行压片;

[0052] (6) 包衣:配置固含量为10%的包衣液,进风温度50-60℃,主机转速5-8rpm,包衣增重2.6%。

[0053] 实施例2

[0054] 枸橼酸托法替布片的处方:

[0055]	枸橼酸托法替布	8.078g
	微晶纤维素	117.688g
	乳糖	58.834g
[0056]	羟丙基纤维素	5.150g
	交联羧甲基纤维素钠	8.240g
	硬脂酸镁	2.000g
	薄膜包衣预混剂	6.000g

[0057] 制备方法:

[0058] 1) 在搅拌下向纯化水中加入枸橼酸托法替布和羟丙基纤维素,超声处理8min,使药物充分分散在水中;然后用高速分散器以10000rpm转速剪切8min,得到混悬液;再在1500bar压力下高压均质机循环4次;

[0059] (2) 预混:将微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠置于混合机中混合25min;

[0060] (3) 制粒:将混合后物料置于流化床中,预热5min,将润湿剂溶液通过蠕动泵泵入流化床喷枪,喷枪雾化压力0.2Mpa,制粒温度50℃;

[0061] (4) 总混:将所得颗粒与硬脂酸镁混合5min;

[0062] (5) 压片:使用 $\phi 8\text{mm}$ 浅凹冲模将总混后物料进行压片;

[0063] (6) 包衣:配置固含量为10%的包衣液,进风温度50-60℃,主机转速5-8rpm,包衣增重2.4%。

[0064] 实施例3

[0065] 枸橼酸托法替布片的处方:

枸橼酸托法替布	8.078g
微晶纤维素	115.628g
乳糖	57.804g
[0066] 羟丙基纤维素	6.180g
交联羧甲基纤维素钠	10.300g
硬脂酸镁	2.000g
薄膜包衣预混剂	6.000g

[0067] 制备方法:

[0068] (1) 在搅拌下向纯化水中加入枸橼酸托法替布和羟丙基纤维素,超声处理8min,使药物充分分散在水中;然后用高速分散器以10000rpm转速剪切8min,得到混悬液;再在1500bar压力下高压均质机循环4次;

[0069] (2) 预混:将微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠置于混合机中混合25min;

[0070] (3) 制粒:将混合后物料置于流化床中,预热5min,将润湿剂溶液通过蠕动泵泵入流化床喷枪,喷枪雾化压力0.2Mpa,制粒温度50℃;

[0071] (4) 总混:将所得颗粒与硬脂酸镁混合5min;

[0072] (5) 压片:使用 $\phi 8\text{mm}$ 浅凹冲模将总混后物料进行压片;

[0073] (6) 包衣:配置固含量为10%的包衣液,进风温度50-60℃,主机转速5-8rpm,包衣增重2.7%。

[0074] 实施例4

[0075] 枸橼酸托法替布片的处方:

枸橼酸托法替布	8.078g
微晶纤维素	112.888g
乳糖	56.444g
[0076] 羟丙基纤维素	8.240g
交联羧甲基纤维素钠	12.360g
硬脂酸镁	2.000g
薄膜包衣预混剂	6.000g

[0077] 制备方法:

[0078] (1) 在搅拌下向纯化水中加入枸橼酸托法替布和羟丙基纤维素,超声处理8min,使药物充分分散在水中;然后用高速分散器以10000rpm转速剪切8min,得到混悬液;再在1500bar压力下高压均质机循环4次;

[0079] (2) 预混:将微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠置于混合机中混合25min;

[0080] (3) 制粒:将混合后物料置于流化床中,预热5min,将润湿剂溶液通过蠕动泵泵入流化床喷枪,喷枪雾化压力0.2Mpa,制粒温度50℃;

[0081] (4) 总混:将所得颗粒与硬脂酸镁混合5min;

[0082] (5) 压片:使用 $\phi 8\text{mm}$ 浅凹冲模将总混后物料进行压片;

[0083] (6) 包衣:配置固含量为10%的包衣液,进风温度50-60℃,主机转速5-8rpm,包衣增重2.8%。

[0084] 对比例1

[0085] 处方:

	枸橼酸托法替布	8.078g
	微晶纤维素	120.551g
	乳糖	59.246g
[0086]	交联羧甲基纤维素钠	6.000g
	十二烷基硫酸钠	4.120g
	硬脂酸镁	2.000g
	薄膜包衣预混剂	6.000g

[0087] 制备方法:

[0088] (1) 预混:将枸橼酸托法替布、微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠和十二烷基硫酸钠置于混合机中混合25min;

[0089] (2) 总混:加入硬脂酸镁继续混合5min;

[0090] (3) 压片:使用 $\phi 8\text{mm}$ 浅凹冲模将总混后物料进行压片;

[0091] (4) 包衣:配置固含量为10%的包衣液,进风温度50-60℃,主机转速5-8rpm,包衣增重2.7%。

[0092] 制剂检测

[0093] 测定上述实施例1~4和对比例1制备的枸橼酸托法替布片含量均匀度、体外释放结果及释放曲线。

[0094] 各实施例含量均匀度 $A+2.2S$ 均小于3.0,对比例含量均匀度 $A+2.2S$ 为11.12,结果见表1。

[0095] 表1实施例与对比例含量均匀度结果

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	对比例
[0096] 1	100.2	99.7	101.2	100.6	94.5
2	99.6	101.3	99.3	99.7	100.5

[0097]	3	99.9	99.6	100.4	101.1	97.6
	4	101.4	99.9	100.8	99.4	105.8
	5	99.7	99.7	101.2	100.2	93.1
	6	100.1	100.5	99.5	99.3	96.7
	A+2.2S	1.59	1.58	2.23	1.62	11.12

[0098] 以购自PFPRISMC.V.的市售产品枸橼酸托法替布片为参比制剂,商品名:尚杰,厂家产地:PfizerManufacturingDeutschlandGmbH,规格:5mg为参考;自制样品实施例1~4及对比例1的枸橼酸托法替布片也设置为5mg。

[0099] 溶出曲线检测方法:按照《中国药典》2015版四部通则0931第一法:篮法进行。取本品,以0.1mol/L盐酸溶液900ml为溶出介质,转速为每分钟50转/min,取样时间:5、10、15、20、30、45min。分别于取样时间点作为供试品溶液,配置枸橼酸托法替布对照品溶液,样品采用HPLC法进行测定,色谱条件为:色谱柱:艾杰尔VenusilC18plus(4.6mm*150mm,3.0 μ m)或效能相当色谱柱,检测波长:287nm,流速:1.0ml/min,柱温:40 $^{\circ}$ C,流动相:0.01mol/L磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节pH值为3.0)-乙腈(80:20)。按外标法以峰面积计算溶出量。结果见表2和图1。

[0100] 表2溶出曲线测定结果

[0101]	时间	市售	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	对比例
	0min	0	0	0	0	0	0
	5min	72.0%	71.1%	72.8%	73.1%	75.5%	23.6%
	10min	87.9%	88.9%	91.2%	87.7%	92.0%	48.3%
	15min	93.8%	93.1%	96.5%	94.3%	97.8%	64.2%
	20min	96.0%	94.9%	98.4%	97.1%	98.1%	78.5%
	30min	97.5%	95.9%	99.6%	98.3%	98.4%	89.7%
	45min	97.6%	96.5%	99.8%	98.4%	98.7%	97.1%

[0102] 从表1、2和图1中可以得出,本发明提供了所述枸橼酸托法替布片的制备方法,不需要添加表面活性剂或原料不需要微粉化和过筛处理,就可以达到与参比制剂一致的溶出度,同时提高了片剂的含量均匀度。

[0103] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

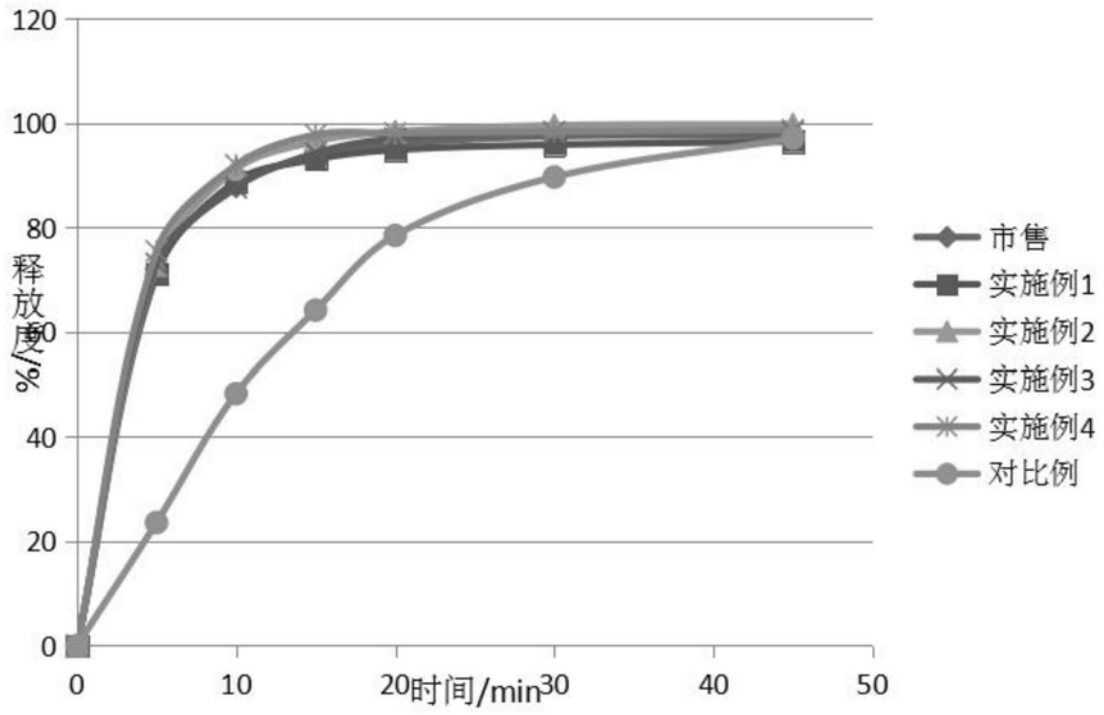


图1