



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106265780 B

(45)授权公告日 2019.12.03

(21)申请号 201610950613.0

A61K 47/10(2006.01)

(22)申请日 2016.10.25

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106265780 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2017.01.04

CN 1651007 A,2005.08.10,

CN 1651007 A,2005.08.10,

(73)专利权人 北京汉典制药有限公司

CN 104274416 A,2015.01.14,

地址 101500 北京市密云县经济开发区水源路232号

审查员 张娜

(72)发明人 林德良 张礼

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理
事务所(普通合伙) 11371

代理人 吴啸寰

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 36/16(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

银杏酮酯滴丸及其制备方法、系统

(57)摘要

本发明提供了一种银杏酮酯滴丸及其制备方法、系统。一种银杏酮酯滴丸,所述滴丸的含水量在3wt%以下,溶出度在98%以上。制备方法是:使基质在熔融状态下与银杏酮酯喷干粉在真空均质机中混合均质,所述真空均质机的工作条件为:真空度70KPa-90KPa,转速2500r/min-3000r/min;在所述均质结束后,进行滴丸。本发明解决了现有产品丸重波动较大,溶出度偏低的技术问题,所述制备方法解决了现有工艺生产效率低、设备复杂、产品质量不均一的问题。

1. 一种银杏酮酯滴丸,其特征在于,所述滴丸由下述方法制备:

将基质在熔融状态下与银杏酮酯喷干粉在真空均质机中混合均质,所述真空均质机的工作条件为:真空度70KPa-90KPa,转速2500r/min-3000r/min;所述均质的步骤为:先在70KPa-90KPa的真空度下保持30min-60min,然后在2500r/min-3000r/min下均质5min-8min;在所述均质结束后,进行滴丸;

所述滴丸的含水量在3wt%以下,丸重的标准偏差在0.6以下,有效成分溶出度 $\geq 96\%$ 。

2. 根据权利要求1所述的银杏酮酯滴丸,其特征在于,所述滴丸的含水量在2wt%以下。

3. 根据权利要求1或2所述的银杏酮酯滴丸,其特征在于,所述滴丸的有效成分溶出度为97%以上。

4. 根据权利要求3所述的银杏酮酯滴丸,其特征在于,所述滴丸的有效成分溶出度为98%以上。

5. 权利要求1-4任一项所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,包括下列步骤:

使基质在熔融状态下与银杏酮酯喷干粉在真空均质机中混合均质,所述真空均质机的工作条件为:真空度70KPa-90KPa,转速2500r/min-3000r/min;

在所述均质结束后,进行滴丸。

6. 根据权利要求5所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质的步骤为:先在70KPa-90KPa的真空度下保持30min-60min,然后在2500r/min-3000r/min下均质5min-8min。

7. 根据权利要求5或6所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质的转速为2800r/min-3000r/min。

8. 根据权利要求5或6所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质的真空度为80KPa-85KPa。

9. 根据权利要求7所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质的真空度为80KPa-85KPa。

10. 根据权利要求5、6或9中任一项所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述基质为聚乙二醇,所述均质时的温度为85℃-90℃。

11. 根据权利要求7所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述基质为聚乙二醇,所述均质时的温度为85℃-90℃。

12. 根据权利要求8所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述基质为聚乙二醇,所述均质时的温度为85℃-90℃。

13. 根据权利要求5、6、9、11或12中任一项所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质以梯度进行。

14. 根据权利要求7所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质以梯度进行。

15. 根据权利要求8所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质以梯度进行。

16. 根据权利要求10所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述均质以梯度进行。

17. 根据权利要求13所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述梯度为:先在

70KPa-80KPa的真空度下保持10min-30min,然后在80KPa-90KPa的真空度下保持20min-40min,之后在2500r/min-2700r/min下均质2min-5min,最后在2800r/min-3000r/min下均质3min-5min。

18. 根据权利要求14、15或16中任一项所述的银杏酮酯滴丸的制备方法,其特征在于,所述梯度为:先在70KPa-80KPa的真空度下保持10min-30min,然后在80KPa-90KPa的真空度下保持20min-40min,之后在2500r/min-2700r/min下均质2min-5min,最后在2800r/min-3000r/min下均质3min-5min。

银杏酮酯滴丸及其制备方法、系统

技术领域

[0001] 本发明涉及药物技术领域,尤其是涉及一种滴丸制剂及其制备方法、系统;更具体地,本发明涉及一种银杏酮酯滴丸及其制备方法、系统。

背景技术

[0002] 银杏酮酯滴丸活血化瘀通络,主要用于血瘀型胸痹及血瘀型轻度脑动脉硬化引起的眩晕,冠心病,心绞痛。银杏酮酯滴丸是将基质加热熔融后,加入银杏酮酯喷干粉搅拌均匀,使用滴丸机滴入不相混溶的冷凝液中,收缩冷凝而制成的小丸,主要供口服使用。滴丸剂具有如下一些特点:1、设备简单、操作方便、利于劳动保护,工艺周期短、生产率高;2、工艺条件易于控制,质量稳定,剂量准确,受热时间短,易氧化,并且挥发性的药物溶于基质后,可增加其稳定性;3、用固体分散技术制备的滴丸吸收迅速、生物利用度高。

[0003] 现有技术中银杏酮酯滴丸的生产工艺如下:

[0004] 1) 称取处方量的聚乙二醇基质置于有搅拌装置的熔料罐中,油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0005] 2) 称取处方量的银杏酮酯喷干粉,在持续搅拌的状态下,将该银杏酮酯喷干粉缓慢加入熔料罐中,使之与基质充分混合均匀。

[0006] 3) 将熔料罐在80℃保温,停止搅拌,物料静置6小时以上,待熔料罐内漂浮的气泡消失。

[0007] 4) 在80℃保温状态下,将熔料罐内的液态物料经过80目的筛网过滤后输送到有油浴加热的滴制罐内。

[0008] 5) 调整滴丸机参数,开始滴制。

[0009] 以上工艺主要存在下述问题:

[0010] 一、银杏酮酯喷干粉在加至熔融的聚乙二醇的过程中,会有结团的药粉不易分散,因而影响了混合的均一性。

[0011] 二、因熔料罐的搅拌装置无法将结块的银杏酮酯药物粉碎,熔融的物料需要使用筛网过滤后输送到滴制罐中才可以进行滴丸滴制,而过滤操作增加了生产操作步骤和设备需求。

[0012] 三、因银杏酮酯喷干粉内含有空气,混合分散到粘稠的熔融态聚乙二醇中,在搅拌状态下会产生大量不易消散的气泡,需要静置长达6个小时,气泡才会自然消散。6小时的静置时间严重降低了滴丸剂的生产效率。

[0013] 四、上述第三条中所述的长达6小时的静置时间会引入大量水分,导致滴丸剂含水量增高、稳定性变差。

[0014] 针对现有技术的工艺中存在的技术问题,发明人进行了工艺改进,提出本发明。

发明内容

[0015] 本发明的第一目的在于提供一种银杏酮酯滴丸,所述滴丸解决了现有技术的产品

含水量高、不稳定,以及气泡含量高的问题。

[0016] 本发明的第二目的在于提供了上述银杏酮酯滴丸的制备方法,所述制备方法解决了现有技术中的生产工艺生产效率低、设备复杂、产品质量不均一的问题。

[0017] 本发明的第三目的在于提供用于上述制备方法的系统,所述系统占地面积小、操作简单、成本低。

[0018] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

[0019] 一种银杏酮酯滴丸,所述滴丸的含水量在3wt%以下,丸重的标准偏差在0.6以下,有效成分溶出度 $\geq 96\%$ 。

[0020] 现有技术中的生产工艺制作出的银杏酮酯滴丸的含水量通常在5wt%以上,这不仅导致产品不稳定,而且制备滴丸时的粘连现象严重,导致滴丸质量不均一。而本发明将含水量控制在3wt%以下,延长了滴丸的保质期,减小了滴丸批次内差异。

[0021] 经检测,本发明丸重的标准偏差在0.6以下,有效成分溶出度 $\geq 96\%$ 。

[0022] 为了制备具有以上特征的银杏酮酯滴丸,发明人采用了以下制备工艺:

[0023] 将基质在熔融状态下与银杏酮酯喷干粉在真空均质机中混合均质,所述真空均质机的工作条件为:真空度70KPa-90KPa,转速2500r/min-3000r/min;

[0024] 在所述均质结束后,进行滴丸。

[0025] 滴丸之前的均质条件对提高银杏酮酯喷干粉在基质中的分散度,以及去除气泡有重要影响。采用本发明的工艺,可有效消除银杏酮酯喷干粉在熔融的基质中结团的现象,使物料混合更均匀,滴制的丸剂色泽均一;因经过真空均质的熔融物料内部无结团及沉淀物,因此滴制前不需要进行筛网过滤,也不再需要存放过滤液的滴制罐,从而减少了操作步骤和设备数量;同时对熔料罐抽真空可有效消除熔料过程中的气泡,不需要长时间静置消泡,能将目前的生产周期缩短到3小时以内,同时降低了熔料中的含水量。

[0026] 在现有技术的制备工艺中,对成本影响更重要的一点是,在静置去气泡期间必须处于保温状态,以免基质固化,这将导致耗能成本大大提高;而本发明避免了这一工序,大大降低了成本,若在市场上得以推广,必将获得因技术改进而带来的巨大商业成功。

[0027] 均质步骤不仅是从宏观上去除气泡,提高分散度,而且还可以使熔料和粉体微粒化,从而提高滴丸的溶出度。为了使微粒化效果更加显著,转速优选为2800r/min-3000r/min。

[0028] 同样,均质的真空度优选为80KPa-85KPa。

[0029] 本发明所述的制备方法并不受限于基质的类型,针对不同类型的基质,熔融所需的温度不同。以聚乙二醇为例,为了保证在熔融状态下均质,均质时的温度需要达到85℃-90℃。

[0030] 为了使滴丸在含水量、溶出度、丸重偏差等方面具备较佳的综合性能,均质处理步骤优选按梯度进行。例如:

[0031] 先在70KPa-80KPa的真空度下保持10min-30min,然后在80KPa-90KPa的真空度下保持20min-40min;之后在2500r/min-2700r/min下均质2min-5min,最后在2800r/min-3000r/min下均质3min-5min。

[0032] 由上文可知,本发明的制备方法所用的系统非常简单,只需真空均质机和滴丸机即可,真空均质机可以完成熔料、均质两项工序,只需具备加热功能即可。而且本发明的系

统可以实现连续生产。

[0033] 相比之下,现有工艺所对应的系统必须有熔料罐、筛网、滴丸机,而且由于熔料罐中物料静置时间长,无法实现连续生产。

[0034] 综上所述,与现有技术相比,本发明能够实现以下技术效果:

[0035] (1) 滴丸含水量、孔隙率低、批间重量差异小、外观统一;

[0036] (2) 滴丸的制备方法生产效率高、能耗低、可连续生产;

[0037] (3) 滴丸的制备系统简单、功能集中、占地面积小、成本低。

具体实施方式

[0038] 下面将结合具体实施方式对本发明的技术方案进行清楚、完整地说明。本领域技术人员会理解,下述实施例只是能够实现本发明的一部分实施例,而非穷举性的。下述实施例仅用于说明本发明,而不应视为对本发明保护范围的限制。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所获得的所有其他技术方案,都属于本发明保护的范围。实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0039] 实施例1

[0040] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸),主要成分是:每丸含有银杏酮酯8mg,聚乙二醇36mg。

[0041] 设备:使用有效容积为300L的真空均质机,真空均质机与熔料罐为一体设备,每次投料总重量为150Kg,滴丸机。

[0042] 具体工艺步骤如下:

[0043] 第一步:熔料

[0044] 1) 称取122.7Kg的聚乙二醇基质置于容积为300L的有搅拌装置的熔料罐中,90℃油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0045] 2) 称取27.3Kg的银杏酮酯喷干粉,在门式搅拌持续搅拌的状态下,将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中,使之与基质充分混合均匀。

[0046] 3) 熔料罐在85℃-90℃状态下保温,打开真空均质机的真空阀门,使真空度保持在80KPa-85KPa之间,真空保持时间为40min,通过真空均质机的观察视镜查看均质机内部物料状态,待熔料罐内漂浮的气泡消失并且物料内部无气泡持续产生时即可关闭真空阀门。

[0047] 4) 在85℃状态下保温状态下,开动门式搅拌,使转速维持在20r/min-40r/min之间,开动均质器,设定转速为2800r/min,均质时间为6min。

[0048] 5) 均质结束后,排掉真空,持续开动门式搅拌,待熔料罐内物料温度冷却到82℃时,调整滴丸机参数,开始滴制生产。

[0049] 第二步:滴制。

[0050] 第三步:选丸

[0051] 使用滚筒筛丸剂及螺旋选丸机对滴制的成品丸进行筛选,剔除丸重超限及外形畸形的残次品。

[0052] 上述实施例所制备的银杏酮酯滴丸表面光滑亮洁、色泽均一,各项指标均符合相关要求;采用新工艺后,从熔料开始到滴制完成需要2.5小时,比原工艺节约了9小时;新工

艺滴制的成品丸水分小于3%，使用相同物料按原工艺滴制的滴丸水分大于5%，水分的降低有利于提高药品的质量稳定性，可有效改善滴丸的粘连现象；使用新工艺后，无需再对熔融的物料进行筛网过滤，物料在熔料罐中即可滴制，不需要另配滴制罐。

[0053] 实施例2

[0054] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸)，主要成分是：每丸含有银杏酮酯8mg，聚乙二醇36mg。

[0055] 设备：使用有效容积为300L的真空均质机，真空均质机与熔料罐为一体设备，每次投料总重量为150Kg，滴丸机。

[0056] 具体工艺步骤如下：

[0057] 第一步：熔料

[0058] 1) 称取122.7Kg的聚乙二醇基质置于容积为300L的有搅拌装置的熔料罐中，90℃油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0059] 2) 称取27.3Kg的银杏酮酯喷干粉，在门式搅拌持续搅拌的状态下，将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中，使之与基质充分混合均匀。

[0060] 3) 熔料罐在85℃-90℃状态下保温，打开真空均质机的真空阀门，使真空度保持在85KPa-90KPa之间，真空保持时间为30min，通过真空均质机的观察视镜查看均质机内部物料状态，待熔料罐内漂浮的气泡消失并且物料内部无气泡持续产生时即可关闭真空阀门。

[0061] 4) 在85℃状态下保温状态下，开动门式搅拌，使转速维持在20r/min-40r/min之间，开动均质器，设定转速为3000r/min，均质时间为5min。

[0062] 5) 均质结束后，排掉真空，持续开动门式搅拌，待熔料罐内物料温度冷却到82℃时，调整滴丸机参数，开始滴制生产。

[0063] 第二步：滴制。

[0064] 第三步：选丸

[0065] 使用滚筒筛丸剂及螺旋选丸机对滴制的成品丸进行筛选，剔除丸重超限及外形畸形的残次品。

[0066] 实施例3

[0067] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸)，主要成分是：每丸含有银杏酮酯8mg，聚乙二醇36mg。

[0068] 设备：使用有效容积为300L的真空均质机，真空均质机与熔料罐为一体设备，每次投料总重量为150Kg，滴丸机。

[0069] 具体工艺步骤如下：

[0070] 第一步：熔料

[0071] 1) 称取122.7Kg的聚乙二醇基质置于容积为300L的有搅拌装置的熔料罐中，90℃油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0072] 2) 称取27.3Kg的银杏酮酯喷干粉，在门式搅拌持续搅拌的状态下，将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中，使之与基质充分混合均匀。

[0073] 3) 熔料罐在85℃-90℃状态下保温，打开真空均质机的真空阀门，使真空度保持在70KPa-75KPa之间，真空保持时间为60min，通过真空均质机的观察视镜查看均质机内部物料状态，待熔料罐内漂浮的气泡消失并且物料内部无气泡持续产生时即可关闭真空阀门。

[0074] 4) 在85℃状态下保温状态下,开动门式搅拌,使转速维持在20r/min-40r/min之间,开动均质器,设定转速为2500r/min,均质时间为8min。

[0075] 5) 均质结束后,排掉真空,持续开动门式搅拌,待熔料罐内物料温度冷却到82℃时,调整滴丸机参数,开始滴制生产。

[0076] 第二步:滴制。

[0077] 第三步:选丸

[0078] 使用滚筒筛丸剂及螺旋选丸机对滴制的成品丸进行筛选,剔除丸重超限及外形畸形的残次品。

[0079] 实施例4

[0080] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸),主要成分是:每丸含有银杏酮酯8mg,聚乙二醇36mg。

[0081] 设备:使用有效容积为300L的真空均质机,真空均质机与熔料罐为一体设备,每次投料总重量为150Kg,滴丸机。

[0082] 具体工艺步骤如下:

[0083] 第一步:熔料

[0084] 1) 称取122.7Kg的聚乙二醇基质置于容积为300L的有搅拌装置的熔料罐中,90℃油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0085] 2) 称取27.3Kg的银杏酮酯喷干粉,在门式搅拌持续搅拌的状态下,将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中,使之与基质充分混合均匀。

[0086] 3) 熔料罐在85℃-90℃状态下保温,打开真空均质机的真空阀门,使真空度保持在70KPa-75KPa之间,真空保持时间为10min,在抽真空至真空度为80KPa-90KPa,保持20min,通过真空均质机的观察视镜查看均质机内部物料状态,待熔料罐内漂浮的气泡消失并且物料内部无气泡持续产生时即可关闭真空阀门。

[0087] 4) 在85℃状态下保温状态下,开动门式搅拌,使转速维持在20r/min-40r/min之间,开动均质器,设定转速为2500r/min,均质时间为2min,转速提高至2800r/min,均质时间为5min。

[0088] 5) 均质结束后,排掉真空,持续开动门式搅拌,待熔料罐内物料温度冷却到82℃时,调整滴丸机参数,开始滴制生产。

[0089] 第二步:滴制。

[0090] 第三步:选丸

[0091] 使用滚筒筛丸剂及螺旋选丸机对滴制的成品丸进行筛选,剔除丸重超限及外形畸形的残次品。

[0092] 实施例5

[0093] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸),主要成分是:每丸含有银杏酮酯8mg,聚乙二醇36mg。

[0094] 设备:使用有效容积为300L的真空均质机,真空均质机与熔料罐为一体设备,每次投料总重量为150Kg,滴丸机。

[0095] 具体工艺步骤如下:

[0096] 第一步:熔料

[0097] 1) 称取122.7Kg的聚乙二醇基质置于容积为300L的有搅拌装置的熔料罐中,90℃油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0098] 2) 称取27.3Kg的银杏酮酯喷干粉,在门式搅拌持续搅拌的状态下,将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中,使之与基质充分混合均匀。

[0099] 3) 熔料罐在85℃-90℃状态下保温,打开真空均质机的真空阀门,使真空度保持在75KPa-80KPa之间,真空保持时间为20min,在抽真空至真空度为80KPa-85KPa,保持20min,通过真空均质机的观察视镜查看均质机内部物料状态,待熔料罐内漂浮的气泡消失并且物料内部无气泡持续产生时即可关闭真空阀门。

[0100] 4) 在85℃状态下保温状态下,开动门式搅拌,使转速维持在20r/min-40r/min之间,开动均质器,设定转速为2700r/min,均质时间为5min,转速提高至3000r/min,均质时间为3min。

[0101] 5) 均质结束后,排掉真空,持续开动门式搅拌,待熔料罐内物料温度冷却到82℃时,调整滴丸机参数,开始滴制生产。

[0102] 第二步:滴制。

[0103] 第三步:选丸

[0104] 使用滚筒筛丸剂及螺旋选丸机对滴制的成品丸进行筛选,剔除丸重超限及外形畸形的残次品。

[0105] 对比例:

[0106] 含银杏酮酯的滴丸(规格为44mg/丸),主要成分是:每丸含有银杏酮酯8mg,聚乙二醇36mg。

[0107] 1) 称取处方量(与本发明实施例相同)的聚乙二醇基质置于有搅拌装置的熔料罐中,油浴加热使聚乙二醇完全融化。

[0108] 2) 称取处方量的银杏酮酯喷干粉,在持续搅拌的状态下,将银杏酮酯喷干粉缓慢加入到熔料罐中,使之与基质充分混合均匀。

[0109] 3) 熔料罐在80℃状态下保温,停止搅拌,物料静置6小时以上,待熔料罐内漂浮的气泡消失。

[0110] 4) 在80℃状态下保温状态下,将熔料罐内的液态物料经过80目的筛网过滤后输送到有油浴加热的滴制罐内。

[0111] 5) 调整滴丸机参数,开始滴制。

[0112] 实施例1-5及对比例的滴丸性能及工艺结果如下表1。

[0113] 表1

[0114]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对比例
滴丸平均含水量 wt% (n=13)	2.98%	2.82%	1.93%	1.75%	2.11%	5.2%
重量标准差 (n=13)	0.57	0.52	0.56	0.49	0.42	2.31
平均有效成分溶出度 (n=13)	96%	97%	98%	100%	98%	89%
滴丸收率	99.69%	99.62%	99.59%	99.52%	99.67%	96.78%

[0115] 最后应说明的是：以上各实施例仅用于说明本发明的技术方案，而非对其限制。尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明所保护的范围。