



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115463097 B

(45) 授权公告日 2024. 04. 19

(21) 申请号 202110650785.7

A61K 9/48 (2006.01)

(22) 申请日 2021.06.11

A61K 9/20 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115463097 A

(56) 对比文件

CN 101537184 A, 2009.09.23

CN 104473907 A, 2015.04.01

(43) 申请公布日 2022.12.13

CN 1055110 A, 1991.10.09

(73) 专利权人 杭州中美华东制药有限公司

CN 105663092 A, 2016.06.15

地址 310011 浙江省杭州市拱墅区莫干山路866号

CN 107595784 A, 2018.01.19

审查员 陈鸿儒

(72) 发明人 张银龙 白效静 陈丽娜 岳一军

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

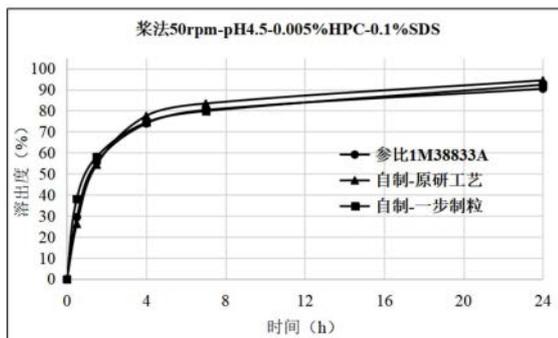
权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺

(57) 摘要

本发明属于医药制剂领域,具体地涉及一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺。所述工艺克服了他克莫司缓释胶囊中间体颗粒制备工艺复杂,制备时间长,颗粒收率低的问题,提供了一种工艺简单,耗时短,收率高的制备工艺。本发明通过多功能流化床一步制粒,通过控制骨架材料加入方式、溶剂和填充剂比例,大大提升了缓释颗粒中间体收率,所得颗粒收率在95%以上,此外,本发明还缩短了工时、简化了生产工序。本发明应用于工业生产,可进一步降低成本。



1. 一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺,其包括以下步骤:  
步骤 1、将他克莫司溶于有机溶剂,加入缓释包衣材料,溶解,得到他克莫司分散液;  
步骤 2、将步骤 1 所述他克莫司分散液通过蠕动泵喷入流化床,将骨架材料和填充剂投入多功能流化床中,一步制粒得到他克莫司缓释中间体颗粒;  
所述缓释包衣材料为乙基纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物中的一种或几种,所述的缓释包衣材料对于他克莫司的重量比为 0.3:1;  
所述骨架材料为羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、羟乙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或几种,所述的骨架材料对于他克莫司的重量比为0.3:1;  
所述填充剂为乳糖、蔗糖、甘露醇中的一种或几种,所述填充剂相对于他克莫司的重量比为 2~11:3。
2. 根据权利要求 1 所述他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺,其特征在于,所述有机溶剂是乙醇、二氯甲烷中的一种或几种。
3. 根据权利要求 2 所述他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺,其特征在于,所述有机溶剂相对于他克莫司的重量比为 2~4:1。
4. 根据权利要求 1 所述他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺,其特征在于,步骤 2 中流化床进风温度 50~60℃,蠕动泵转速 5.0~9.0rpm,喷液压力 1.0~2.0bar。
5. 一种他克莫司缓释制剂,其特征在于,所述的缓释制剂包括由权利要求 1-4所述的制备工艺制备得到的他克莫司缓释颗粒以及其他药学上可接受的辅料,所述的制剂选自胶囊、片剂或微丸。
6. 一种如权利要求 1-4 任意一项所述的他克莫司缓释中间体颗粒的应用,其特征在于将上述他克莫司缓释中间体颗粒与其他药学上可接受的辅料混合后制备成胶囊、片剂或微丸。

## 一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体地涉及一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺。

### 背景技术

[0002] 他克莫司是肝移植常用的钙调磷酸酶抑制 (CKI) 类免疫抑制剂,目前已成为器官移植的一线用药之一,主要用于:(1) 成人肾脏或肝脏同种异体移植受者的移植排斥反应的预防;(2) 成年患者对其他免疫抑制药物治疗有抗药性的同种异体移植排斥反应的治疗。他克莫司为窄治疗窗药物,需要根据患者体内血药浓度进行个体化给药,以保证患者血药浓度维持在治疗窗范围内。他克莫司的不良反应与内体血药浓度有关,超过治疗窗上限浓度,可以带来过度免疫抑制,从而引发一系列不良反应。相比他克莫司速释制剂,他克莫司缓释制剂每天给药一次,患者顺应性更好,血药浓度更加平稳,可以一定程度减少患者的不良反应发生率。

[0003] 2007年4月24日,安斯泰来 (Astellas) 开发的他克莫司缓释胶囊在EMA获批,2010年国内获批。该产品一日一次,清晨服用,提高了患者的顺应性。

[0004] 原研专利W009949863/CN99806415.7 (申请人为藤泽药品工业株式会社) 公开了一种含固体分散组合物的延释制剂。即将藤霉素或其组合物溶解于含有羟丙甲基纤维素和乙基纤维素的有机溶液中,在该溶液中羟丙甲基纤维素为悬浮状态。接着,以乳糖作为赋形剂进行制粒,再通过真空干燥24小时将有机溶剂脱气制成固体分散体。然后将其粉碎至一定粒径,再与赋形剂和润滑剂混合并封装于胶囊。由于该有机溶液中,羟丙甲基纤维素为悬浮状态,易滞留在配液罐壁和底部造成活性成分含量降低。通常,可通过再加入有机溶剂润洗配液罐以减少其残留。但过量地加入有机溶剂,往往会造成制粒过程中乳糖糊化,难以形成颗粒且干燥时间延长,干燥后产物易粘结成块等问题。因此,为了解决上述问题,其制备过程需要使用到特定设备真空干燥箱,并相对延长干燥时间。这不仅大大增加了生产成本,也不利于工业化推广。

[0005] CN105663092A公开了一种含有他克莫司固体分散体的缓释胶囊及其制备方法。所述缓释胶囊包含:他克莫司1重量份、聚维酮K30和乙基纤维素共0.6~6.0重量份、乳糖、赋形剂和润滑剂。制备方法为(a) 将他克莫司与固体分散载体聚维酮K30和乙基纤维素分散或溶于有机溶剂得到溶液;(b) 采用湿法制粒方式,使上述溶液与乳糖混合均匀,并形成颗粒;(c) 将上述颗粒采用普通烘箱干燥后得到固体分散体,将其粉碎过筛,然后与赋形剂和润滑剂混匀再填充胶囊。采用该方法制备得到的缓释胶囊存在与参比制剂体内不等效的风险。

[0006] 工业生产中原研制备工艺存在工序较多,制备时间长,颗粒收率低等问题,仍需开发一种提高他克莫司缓释颗粒中间体及成品收率,缩短生产时间,提高生产效率的他克莫司缓释颗粒及成品的制备工艺。制备一种具有与现有市售他克莫司缓释胶囊等效甚至更高效的释放性能且具有优异质量性质的他克莫司缓释制剂特别是其缓释胶囊制剂,仍然是本领域技术人员迫切期待的。

## 发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服他克莫司缓释胶囊中间体颗粒制备工艺复杂、制备时间长、颗粒收率低的问题,提供了一种工艺简单,耗时短,收率高且与原研制剂体外等效的制备工艺。

[0008] 本发明提供了一种他克莫司缓释颗粒的制备工艺,其包括以下步骤:

[0009] 步骤1、将他克莫司溶于有机溶剂,加入缓释包衣材料,溶解至形成无颗粒物、无絮状物、透明均一的溶液,得到他克莫司分散液。

[0010] 步骤2、将步骤1所述他克莫司分散液通过蠕动泵喷入流化床,将骨架材料和填充剂投入到多功能流化床中,开启风量,使物料流化状态良好,一步制粒得到他克莫司缓释中间体颗粒。

[0011] 具体地,所述缓释包衣材料包含:乙基纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物中的一种或几种。

[0012] 具体地,所述骨架材料包含:羟丙基甲基纤维素、羟丙纤维素、羟乙纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或几种。

[0013] 具体地,所述的缓释包衣材料对于他克莫司的重量比为1:0.3。

[0014] 具体地,所述的骨架材料对于他克莫司的重量比为1:0.3。

[0015] 具体地,所述填充剂包含:乳糖、蔗糖、甘露醇的一种或几种。

[0016] 具体地,所述有机溶剂是指:乙醇、二氯甲烷或其含水混合物。

[0017] 具体地,所述有机溶剂相对于他克莫司的重量比为2~4:1。

[0018] 具体地,所述填充剂相对于他克莫司的重量比为2~11:3。

[0019] 具体地,步骤2中流化床进风温度50~60℃,蠕动泵转速5.0~9.0rpm,喷液压力1.0~2.0bar。

[0020] 本发明还提供了所述他克莫司缓释中间体颗粒的应用。

[0021] 具体地,所述应用是指将他克莫司缓释中间体颗粒与填充剂、润滑剂混合后进行灌装制胶囊、压片、或制成微丸。

[0022] 本发明还提供了一种由本发明所述的制备工艺制备得到他克莫司缓释颗粒。

[0023] 本发明还提供了一种他克莫司缓释制剂,所述的缓释制剂包括本发明所述的制备工艺制备得到的他克莫司缓释颗粒以及其他药学上可接受的辅料。

[0024] 具体地,所述的其他药学上可接受的辅料选自填充剂、润滑剂、着色剂、甜味剂、pH调节剂等。

[0025] 具体地,所述的制剂选自胶囊、片剂或微丸。

[0026] 本发明的有益效果:

[0027] 本发明提供了一种他克莫司缓释中间体颗粒的制备工艺,采用本发明技术方案,利用多功能流化床一步制粒,通过控制骨架材料加入方式、溶剂和填充剂比例,大大提升了缓释颗粒中间体收率,所得颗粒收率在95%以上,此外,本发明还缩短了工时、简化了生产工序。本发明应用于工业生产,可进一步降低成本。

## 附图说明

[0028] 图1为本发明缓释中间体颗粒灌装胶囊与他克莫司缓释胶囊参比制剂(生产商:

Astellas, 商品名:新普乐可复,规格:1mg) 溶出曲线对比图

### 具体实施方式

[0029] 以下将结合具体实施方式详细说明本发明内容,但本发明的范围不限于此。

[0030] 以下具体实施例中,如无具体说明,使用的试剂和仪器都是本领域常用试剂和仪器,可以通过商购的方式获得;所使用的方法为本领域常规方法,本领域技术人员根据实施例内容可以知道如何具体实现所述方法,并实现相应的结果。

[0031] 实施例1.

[0032] (1) 颗粒制备 (1.5万粒)

[0033] 按处方量将他克莫司(杭州中美华东制药有限公司生产,批号:171201FK)溶于乙醇,加入乙基纤维素溶解,溶解至溶液中无颗粒物、无絮状物,呈透明均一溶液,将处方量的羟丙甲纤维素(外加)和乳糖,投入到多功能流化床(常州创志机电FLZB-0.5)中,开启风量,设置风量 $8.0 \sim 25.0 \text{ m}^3/\text{h}$ ,使物料流化状态良好;

[0034] 将上述他克莫司分散液,通过蠕动泵喷入流化床内进行一步制粒,设置进风温度 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ ,蠕动泵转速 $5.0 \sim 9.0 \text{ rpm}$ ,喷液压力 $1.0 \sim 2.0 \text{ bar}$ , $50 \sim 60 \text{ min}$ 内得他克莫司缓释中间体颗粒。

[0035] (2) 筛分粒度,计算收率

[0036] 用 $0.4 \text{ mm}$ 的粉碎整粒机整粒,收集整粒后颗粒,称重,记为 $W_{\text{总}}$ ;

[0037] 将投入的固态原辅料总重量记为 $W_{\text{投}}$ 。

[0038] 颗粒总收率( $\%$ ) =  $W_{\text{总}}/W_{\text{投}} * 100\%$ , 按此计算颗粒总收率。

[0039] 具体如下表:

[0040] 表1

实施例1	用量 (g)	百分比
他克莫司* <sup>1</sup>	15.3	28.39%
EC (10cp)	4.50	8.26%
HPMC (E3)	4.50	8.26%
乳糖 (200目)	30	55.09%
无水乙醇* <sup>2</sup>	60	/
颗粒收率	99.67%	/

[0042] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物;

[0043] \*2:无水乙醇在干燥过程中被除去

[0044] 实施例2

[0045] 改变上述实施例1中他克莫司缓释中间体颗粒处方中乳糖和无水乙醇用量,其中乳糖、无水乙醇与他克莫司原料药约为3:1,按上述实施例1的方法步骤制备他克莫司缓释中间体颗粒, $30 \sim 40 \text{ min}$ 内得到他克莫司缓释中间体颗粒,具体处方用量及收率结果如下表:

[0046] 表2

实施例2	用量 (g)	百分比
他克莫司* <sup>1</sup>	15.3	22.26%

EC(10cp)	4.50	6.48%
HPMC(E3)	4.50	6.48%
乳糖(200目)	45	64.79%
无水乙醇* <sup>2</sup>	45	/
颗粒收率	98.55%	/

[0048] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物;

[0049] \*2:无水乙醇在干燥过程中被除去

[0050] 实施例3

[0051] 改变上述实施例1中他克莫司缓释中间体颗粒处方中乳糖和无水乙醇用量,其中乳糖与他克莫司原料药约为11:3、无水乙醇与他克莫司原料药约为2:1,按上述实施例1的方法步骤制备他克莫司缓释中间体颗粒,20min左右可得到他克莫司缓释中间体颗粒,具体处方用量及收率结果如下表:

[0052] 表3

实施例3	用量(g)	百分比
他克莫司* <sup>1</sup>	15.3	19.46%
EC(10cp)	4.50	5.66%
HPMC(E3)	4.50	5.66%
乳糖(200目)	55	69.22%
无水乙醇* <sup>2</sup>	30	/
颗粒收率	99.81%	/

[0054] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物;

[0055] \*2:无水乙醇在干燥过程中被除去

[0056] 对比实施例1.

[0057] (1) 颗粒制备(1.5万粒)

[0058] 称取处方量的他克莫司一水合物和乙基纤维素(EC-10cp),加入到处方量的无水乙醇中,搅拌溶解,然后依次加入羟丙甲纤维素(HPMC-E3)、乳糖,用高速均质机均质(德国IKA,T25,9000rpm,20min),制得他克莫司中间体糊状物;

[0059] 将上述糊状物转移至真空干燥箱(50℃)干燥2~4小时后,关闭真空泵,中间体于真空干燥箱中放置过夜,取出。

[0060] (2) 筛分粒度,计算收率

[0061] 用0.4mm的粉碎整粒机整粒,收集整粒后颗粒,称重,记为W<sub>总</sub>。

[0062] 具体处方用量如下表4:

[0063] 表4

物料名称	用量(g)	百分比(%)
他克莫司* <sup>1</sup>	15.3	28.2
HPMC(E3)	4.50	8.3

[0064]

[0065]	EC (10CP)	4.50	8.3
	乳糖 (200 目)	30.00	55.2
	无水乙醇* <sup>2</sup>	36.00	/
	收率	67.46%	/

[0066] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物,所有用量单位:g;

[0067] \*2无水乙醇在干燥过程中被除去

[0068] (2) 筛分粒度,计算收率

[0069] 颗粒总收率(%) =  $W_{总投} / W_{投} * 100\%$ ,其中, $W_{投}$ 为投入的固态原辅料总重量。

[0070] 根据W009949863公开方法,采用Astellas他克莫司缓释中间体颗粒制备工艺可得到他克莫司缓释中间体颗粒的收率是67.46%,限制粒径收率进一步降低,所用时间在一天以上。

[0071] 对比实施例2

[0072] (1) 颗粒制备 (1.5万粒)

[0073] 按处方量将他克莫司溶于乙醇,加入乙基纤维素溶解,溶解至形成无颗粒物、无絮状物、透明均一溶液,加入羟丙甲纤维素(内加),分散均匀,得到他克莫司分散液。

[0074] 将处方量的乳糖,投入多功能流化床中,开启风量,设置风量 $8.0 \sim 25.0 \text{ m}^3/\text{h}$ ,使物料流化状态良好,将上述他克莫司分散液,通过蠕动泵喷入流化床内进行一步制粒,设置进风温度 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ ,蠕动泵转速 $5.0 \sim 9.0 \text{ rpm}$ ,喷液压力 $1.0 \sim 2.0 \text{ bar}$ , $60 \sim 70 \text{ min}$ 内得他克莫司缓释中间体颗粒。

[0075] (2) 筛分粒度,计算收率

[0076] 用 $0.4 \text{ mm}$ 的粉碎整粒机整粒,收集整粒后颗粒,称重,记为 $W_{总}$ ;将投入的固态原辅料总重量记为 $W_{投}$ 。

[0077] 颗粒总收率(%) =  $W_{总} / W_{投} * 100\%$ ,按此计算颗粒总收率。

[0078] 具体处方用量、制粒时间及收率如下表:

[0079] 表5

对比实施例 2	2-1	2-2	2-3
他克莫司* <sup>1</sup>	15.3	15.3	15.3
[0080] EC(10cp)	4.5	4.5	4.5
HPMC(E3)	4.5	4.5	4.5
乳糖 (200 目)	30	45	55

	无水乙醇*2	30	60	45
[0081]	颗粒收率	65.11%	71.09%	73.46%
	制粒时间	65min	64min	70min

[0082] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物,所有用量单位:g;

[0083] \*2:无水乙醇在干燥过程中被除去

[0084] 对比实施例3.

[0085] (1) 颗粒制备 (1.5万粒)

[0086] 按处方量将他克莫司溶于乙醇,加入乙基纤维素溶解,溶解至形成无颗粒物、无絮状物、透明均一溶液,加入羟丙甲纤维素(内加),分散均匀,得到他克莫司分散液。

[0087] 将处方量的羟丙甲纤维素(外加)和乳糖,投入到多功能流化床中,开启风量,设置风量 $8.0 \sim 25.0 \text{ m}^3/\text{h}$ ,使物料流化状态良好,将上述他克莫司分散液,通过蠕动泵喷入流化床内进行一步制粒,设置进风温度 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ ,蠕动泵转速 $5.0 \sim 9.0 \text{ rpm}$ ,喷液压力 $1.0 \sim 2.0 \text{ bar}$ , $35 \sim 65 \text{ min}$ 内得他克莫司缓释中间体颗粒。

[0088] (2) 筛分粒度,计算收率

[0089] 用 $0.4 \text{ mm}$ 的粉碎整粒机整粒,收集整粒后颗粒,称重,记为 $W_{\text{总}}$ ;将投入的固态原辅料总重量记为 $W_{\text{投}}$ 。

[0090] 颗粒总收率( $\%$ ) $=W_{\text{总}}/W_{\text{投}}*100\%$ ,按此计算颗粒总收率。

[0091] 具体处方用量、制粒时间及收率如下表:

[0092] 表6

	对比实施例 3	3-1	3-2	3-3
	他克莫司*1	15.3	15.3	15.3
	EC(10cp)	4.5	4.5	4.5
[0093]	HPMC(E3) (内加)	2.25	2.25	2.25
	HPMC(E3) (外加)	2.25	2.25	2.25
	乳糖 (200 目)	30	45	55

	无水乙醇* <sup>2</sup>	45	30	60
[0094]	颗粒收率	71.37%	74.04%	74.88%
	制粒时间	37min	43min	62min

[0095] 备注:\*1:他克莫司具体是指他克莫司一水合物,所有用量单位:g;

[0096] \*2:无水乙醇在干燥过程中被除去

[0097] 实施例4.

[0098] 按下表7称取上述实施例1工艺制备的他克莫司缓释颗粒、乳糖1、硬脂酸镁于聚乙烯袋混合,然后过30目筛,再加入乳糖2,混合,过30目筛,完成等量递加混合3次;将上述混合物和乳糖4,加入湿法混合制粒机中,设置搅拌速度200rpm,混合10min,出料,得到他克莫司缓释胶囊总混粉末。

[0099] 称取110mg总混粉末灌装4#胶囊,得到通过一步制粒自制的他克莫司缓释胶囊。

[0100] 具体处方用量详见下表7:

[0101]	实施例4	用量 (g)
	他克莫司缓释颗粒	3.62
	乳糖1 (200目)	3.62
	乳糖2 (200目)	7.24
	乳糖3 (200目)	14.48
	乳糖4 (200目)	79.94
	硬脂酸镁	1.10

[0102] 实施例5.

[0103] 按下表8称取上述对比实施例1工艺制备的他克莫司缓释颗粒、乳糖1、硬脂酸镁于聚乙烯袋混合,然后过30目筛,再加入乳糖2,混合,过30目筛,完成等量递加混合3次;将上述混合物和乳糖4,加入湿法混合制粒机中,设置搅拌速度200rpm,混合10min,出料,得到他克莫司缓释胶囊总混粉末。

[0104] 称取110mg总混粉末灌装4#胶囊,得到按照W009949863公开方法、原研Astellas的工艺制备的他克莫司缓释胶囊。

[0105] 具体处方用量详见下表8:

[0106]	实施例5	用量 (g)
	他克莫司缓释颗粒	4.4
	乳糖1 (200目)	4.4
	乳糖2 (200目)	8.8
	乳糖3 (200目)	17.6
	乳糖4 (200目)	97.38
	硬脂酸镁	1.34

[0107] 将上述实施例4、5制备得到的胶囊和购买他克莫司缓释胶囊参比制剂(生产产家:

安斯泰来/Astellas,商品名:新普乐可复,规格:1mg,批号:1M38833A)采用浆法(加沉降篮)进行溶出对比:

[0108] 溶出介质:含0.1%十二烷基硫酸钠和0.005%的羟丙基纤维素,磷酸调pH至4.5;

[0109] 溶出温度: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ,

[0110] 转速50rpm,溶出体积900mL。

[0111] 采用HPLC法进行他克莫司缓释胶囊溶出测定,

[0112] 色谱柱:Agilent poroshell 120EC C18;50mm $\times$ 4.6mm;2.7 $\mu\text{m}$ 色谱柱

[0113] 流动相:乙腈:甲基叔丁基醚:6mM H<sub>3</sub>P<sub>0</sub>4=335:65:600,

[0114] 流速:1.0mL/min,

[0115] 柱温60 $^{\circ}\text{C}$ ,

[0116] 进样体积:400 $\mu\text{L}$ 。

[0117] 通过溶出对比可知,采用原研工艺制备的他克莫司缓释颗粒制备得到的胶囊和采用本技术方案缓释中间体颗粒制备得到的他克莫司缓释胶囊与外购参比制剂的溶出曲线一致(图1)。

[0118] 尽管本发明已经对上述各实施案例进行了描述,但并非因此限制本发明的专利保护范围。因此,基于本发明的创新理念,对本文所述实施案例进行的变更和修改,或利用本发明说明书内容所作的等效结构或等效流程变换,直接或间接地将以上技术方案运用在其他相关技术领域,均包括在本发明的专利保护范围之内。

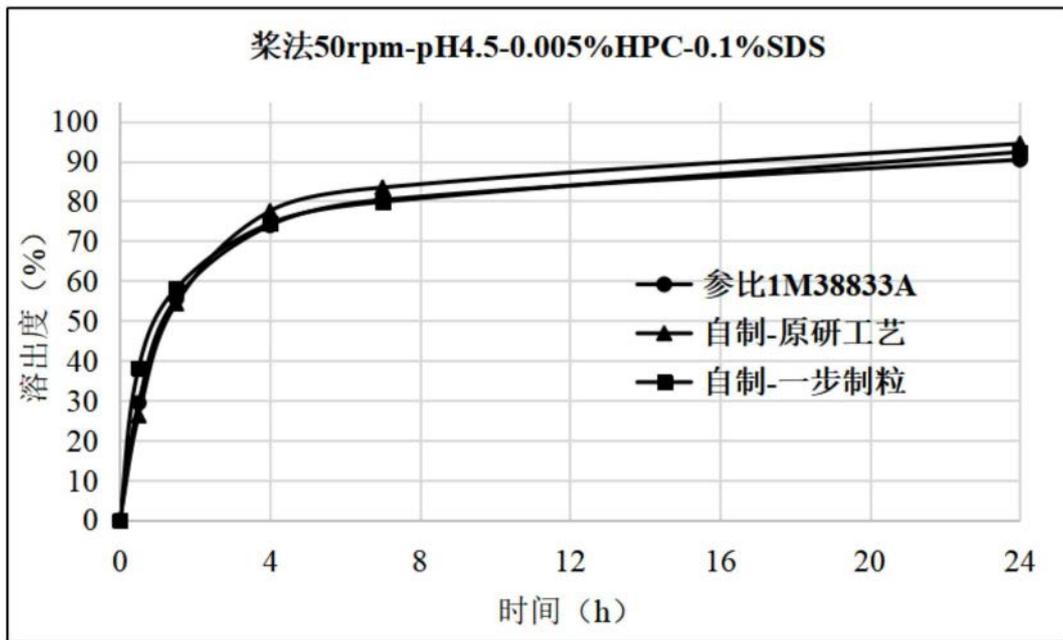


图1