



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107412198 A

(43)申请公布日 2017.12.01

(21)申请号 201710186547.9

A61P 3/10(2006.01)

(22)申请日 2017.03.27

A61P 25/02(2006.01)

A61P 13/00(2006.01)

(71)申请人 北京万全德众医药生物技术有限公
司

地址 102206 北京市昌平区生命科学园博
达大厦南楼

(72)发明人 刘冲 王宇杰

(51)Int.Cl.

A61K 9/58(2006.01)

A61K 9/62(2006.01)

A61K 31/381(2006.01)

A61K 47/69(2017.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61P 25/24(2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54)发明名称

盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种含盐酸度洛西汀的肠溶缓释颗粒剂及其制备方法。本发明的制剂先将盐酸度洛西汀制备成包合物,然后再制备成肠溶颗粒。包括盐酸度洛西汀包合物及可接受的辅料共同组成,其中所述辅料成分中至少包括高分子缓释材料、释放速度调节成分及肠溶性外层包覆材料,该药物在肠道溶蚀释放,作用时间持久,显著减少服药后药量迅速释放的副反应发生率,使血药浓度和药物作用更为平稳持久,增强病人用药顺应性和临床治疗效果。

1. 盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,包括有效成分盐酸度洛西汀,高分子缓释材料,释放速度调节成分及肠溶性外层包覆材料。

2. 如权利要求1所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其特征在于所述盐酸度洛西汀为包合物,包合材料为羟丙基 β -环糊精,且盐酸度洛西汀与包合材料的重量比为1:1~1:3。

3. 如权利要求1所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其特征在于所述的高分子缓释材料为羟丙基甲基纤维素,乙基纤维素,聚丙烯酰胺树脂及硬脂酸中的一种或几种,优选羟丙基甲基纤维素与硬脂酸,盐酸度洛西汀与高分子缓释材料重量比为3.2:1.5。

4. 如权利要求1 所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其特征在于所述的释放速度调节成分为羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素一种或几种,优选交联聚维酮与微晶纤维素,盐酸度洛西汀与释放速度调节成分重量比为2.7:7.5。

5. 如权利要求1 所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其特征在于所述的肠溶性包衣材料包括甲基丙烯酸酯共聚物、醋酸纤维素、羟丙甲纤维素酞酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸树脂其中的一种或几种,优选甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲纤维素酞酸酯,盐酸度洛西汀与肠溶性包衣材料重量比为1.5:1。

6. 根据权利要求1~5任何一项所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其制备方法包括如下步骤:

(1) 制备药物包合物:首先配制盐酸度洛西汀药物溶液,然后加入羟丙基 β -环糊精搅拌,进行包合,包合结束后过滤,干燥,即得包合微粒;

(2) 微粒制备:将上述得到的包合物与高分子骨架材料及速度调节成分混合,采用湿法制粒得到盐酸度洛西汀缓释微粒;

(3) 肠溶缓释颗粒制备:将上述制备得到的缓释微粒采用肠溶材料进行包衣,即得盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒。

盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,具体而言,涉及一种盐酸度洛西汀肠溶颗粒及其制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸度洛西汀(Duloxetine Hydrochloride)为一种对5-羟色胺(5-HT)和去甲肾上腺素(NE)的摄取有双重抑制作用的化合物。现有的研究资料已经表明,该药对抑郁症、糖尿病性周围神经病引起的疼痛以及紧张性尿失禁等均有一定疗效。

[0003] 盐酸度洛西汀为白色或类白色结晶性粉末,光稳定性较差,在水中溶解性较差且在酸性环境下不稳定,易于降解。鉴于此,为了保证药物不与酸性物质发生反应,盐酸度洛西汀适宜制成肠溶制剂,因此需要一种既能增加药物溶解性又能保证不与酸发生反应的制剂及其制备方法。

[0004] CN1759829A公开了一种度洛西汀肠溶微丸胶囊及其制备方法,所述微丸由空白丸芯和包裹在空白丸芯外的包衣层组成,所述的包衣层包括含有主药以及辅料的主药层、包裹在主药层外的隔离层和包裹在隔离层外的肠溶层。该肠溶微丸胶囊尽管可以达到在小肠内迅速释放的优点,但是肠溶微丸制备工艺参数要求严格,而且工艺繁琐,制备时间长,不利用工业化大生产。

[0005] 本发明提供的盐酸度洛西汀缓释颗粒,采用包合工艺增加了药物的水溶性,且药物释放速度稳定,释药时间长,避免了多次给药带来的顺应性问题。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,该肠溶缓释颗粒制备工艺简单,便于患者服用,较少用药次数,改善病人的服药顺应性。又能有效控制延缓药物在体内的吸收,血药浓度平稳,作用持久,疗效稳定。

[0007] 所述盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,有效成分为盐酸度洛西汀,还包括高分子缓释材料,释放速度调节成分及肠溶性外层包覆材料的辅料组分。其中盐酸度洛西汀由盐酸度洛西汀与包合材料制成包合物,且盐酸度洛西汀与包合材料的重量比为1:1~1:3,优选方案是1:2。

[0008] 所述的高分子缓释材料为羟丙基甲基纤维素,乙基纤维素,聚丙烯酰胺树脂及硬脂酸中的至少一种。优选羟丙基甲基纤维素与硬脂酸,其中盐酸度洛西汀与高分子缓释材料重量比为3.2:1.5。

[0009] 所述的释放速度调节成分为羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素一种或几种,优选交联聚维酮与微晶纤维素,其中盐酸度洛西汀与释放速度调节成分重量比为2.7:7.5。

[0010] 所述的肠溶性包衣材料包括甲基丙烯酸酯共聚物、醋酸纤维素、羟丙甲纤维素酞酸酯、聚乙酸乙烯酯、聚丙烯酸树脂其中的一种或几种,优选甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲

纤维素酞酸酯,其中盐酸度洛西汀与肠溶性包衣材料重量比为1.5:1。

[0011] 本发明所述的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒的制备方法具体步骤为:

(1) 制备药物包合物:首先配制盐酸度洛西汀药物溶液,然后加入羟丙基 β -环糊精搅拌,进行包合,包合结束后过滤,干燥,即得包合微粒;

(2) 微粒制备:将上述得到的包合物与高分子骨架材料及速度调节成分混合,采用湿法制粒得到盐酸度洛西汀缓释微粒;

(3) 肠溶缓释颗粒制备:将上述制备得到的缓释微粒采用肠溶材料进行包衣,即得盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒。

[0012] 本发明所提供的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,采用包合工艺制备药物包合物,并采用湿法制粒制备缓释颗粒,有效地实现了药物的缓释作用,再将颗粒用肠溶材料进行包衣。避免药物在胃内酸性环境中降解,减少服药次数,改善了病人的服药顺应性,成本较低,适合于工业化生产。

具体实施例

[0013] 本申请提供了一种盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒,其处方组成如下所示。

实施例

[0014] 盐酸度洛西汀:羟丙基 β -环糊精为1:2

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	3.2	30份
	硬脂酸	1.5	
释放速度调节成分	交联聚维酮	2.7	30份
	微晶纤维素	7.5	
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备工艺:

含50%乙醇水介质中,按处方比例,将盐酸度洛西汀与羟丙基 β -环糊精反应,将所得溶

液经微孔滤膜过滤至澄清,从混合物中分离出包合物将盐酸度洛西汀包合物过100目筛,将其余辅料粉碎过80目筛;准确称取处方量的原辅料,混合均匀,加适量水将混合物制成湿物料在制粒机上以18目筛制粒,60℃干燥,得到的颗粒在流化床中经过肠溶材料包衣,即得肠溶缓释颗粒。

[0015] 在本申请中,选用特定辅料制备盐酸度洛西汀包合物肠溶缓释颗粒。其中所述高分子缓释材料为甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲纤维素酞酸酯,二者重量比例为3.2:1.5;释放速度调节成分崩解剂为交联聚维酮和交联羧甲基纤维素钠的组合物,二者重量比例为2.7:7.5;肠溶衣材料为甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲纤维素酞酸酯的组合物,二者重量比例为1.5:1。

[0016] 实验证明,并非任意常规辅料都适合制备盐酸度洛西汀包合物肠溶缓释颗粒,选用此特定辅料制备得到的盐酸度洛西汀肠溶颗粒在溶解速度、稳定性、溶出度等方面的效果远远好于其他辅料制备得到的盐酸度洛西汀包合物肠溶缓释颗粒。

[0017]

对比实施例1

盐酸度洛西汀:羟丙基β-环糊精为1:2

名称	重量比	重量	
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基β-环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	1	30份
	硬脂酸	1	
释放速度调节成分	交联聚维酮	2.7	30份
	微晶纤维素	7.5	
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备方法同上。

[0018] 对比实施例2

盐酸度洛西汀:羟丙基β-环糊精为1:2

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	3.2	30份
	硬脂酸	2.5	
释放速度调节成分	交联聚维酮	1	30份
	微晶纤维素	1	
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备方法同上。

[0019] 对比实施例3

盐酸度洛西汀:羟丙基 β -环糊精为1:2

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	—	30份
释放速度调节成分	交联聚维酮	2.7	30份
	微晶纤维素	7.5	
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备方法同上。

[0020] 对比实施例4

盐酸度洛西汀:羟丙基 β -环糊精为1:2

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	3.2	30份
	硬脂酸	1.5	
释放速度调节成分	交联聚维酮	—	30份
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备方法同上。

[0021] 对比实施例5

盐酸度洛西汀:羟丙基 β -环糊精为1:2

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	—	30份
释放速度调节成分	交联聚维酮	—	30份
肠溶性外层包覆材料	甲基丙烯酸酯共聚物	1.5	5份
	羟丙甲纤维素酞酸酯	1	

制备方法同上。

[0022] 不同肠溶衣材料对盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒的影响。

[0023] 试验方法：将不同肠溶衣材料制备得到的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒分别在模拟胃液环境和模拟肠道环境内测定溶解率，结果见表 1。

[0024] 处方：

名称		重量比	重量
盐酸度洛西汀包合物	盐酸度洛西汀	1	35份
	羟丙基 β -环糊精	2	
高分子缓释材料	羟丙基甲基纤维素	3.2	30份
	硬脂酸	1.5	
释放速度调节成分	交联聚维酮	2.7	30份
	微晶纤维素	7.5	
肠溶性外层包覆材料	—	—	5份

表1

组别	肠溶材料	溶出率 (%)	
		模拟胃液环境	模拟肠道环境
1	甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲纤维素酞酸酯 (重量比 1.5:1)	2	99
2	甲基丙烯酸酯共聚物	25	98
3	羟丙甲纤维素酞酸酯	37	99
4	醋酸纤维素	36	99

[0025] 由表1数据可以看出,只有采用甲基丙烯酸酯共聚物与羟丙甲纤维素酞酸酯的组合物作为肠溶衣材料的肠溶颗粒(即实施例)在模拟胃液环境中几乎不溶,在模拟肠道环境中几乎能全部溶出;而其他肠溶衣材料制备得到的肠溶颗粒在模拟胃液环境中溶出率较大,不能使颗粒剂安全通过胃部而到肠道再崩解。因此,本申请的肠溶颗粒采用的是特定的肠溶衣辅料,其他类型的肠溶衣辅料不适合制备成盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒。

[0026]

盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒稳定性试验。

[0027] 对对比实施例及实施例1~5的肠溶颗粒的外观、溶出度、含量及溶解时间进行了影响因素考察。

[0028] 高温试验:取对比实施例实施例1~5样品适量平铺于培养皿中,置于60℃的恒温箱中放置10天,于此期间第0、5、10天,分别取样品测定,测定结果见表2。

[0029] 高湿试验:取样品适量平铺于培养皿中,于25℃相对湿度RH90%±5%的条件下放置10天,于此期间第0、5、10天,分别取样品测定,测定结果见表2。

[0030] 强光照试验,取样品适量平铺于培养皿中,置于光橱中在4500Lx±500LX的条件下光照10天,于此期间第0、5、10天,分别取样品测定,测定结果见表2。

[0031] 表2.各实施例肠溶颗粒高温高湿及强光下稳定性

样品	时间 (天)	模拟肠道环境溶出度%			含量%			模拟肠道环境溶解时间(s)		
		高温	高湿	光照	高温	高湿	光照	高温	高湿	光照
实施例	0	99.8	99.8	99.9	99.8	99.5	99.8	49	47	51
	5	99.8	99.5	99.4	99.6	99.7	99.3	50	49	50
	10	99.5	99.4	99.8	99.9	99.2	99.5	50	50	52
对比实施例1	0	99.8	99.5	99.6	99.4	99.8	99.2	95	98	94
	5	90.5	91.2	90.6	88.6	89.3	89.5	102	112	105
	10	86.5	85.6	85.7	84.6	85.9	82.6	110	125	111
对比实施例2	0	99.8	99.5	99.6	99.4	99.8	99.2	99	102	96
	5	90.5	91.2	90.6	88.6	89.3	89.5	112	119	102
	10	86.5	85.6	85.7	84.6	85.9	82.6	120	135	114
对比实施例3	0	99.5	99.4	99.2	99.8	99.3	99.8	140	145	141
	5	90.7	90.2	91.5	89.3	89.3	89.5	152	165	156
	10	86.5	85.6	85.7	84.6	85.9	82.6	169	183	173
对比实施例4	0	99.8	99.5	99.6	99.4	99.8	99.2	148	145	142
	5	90.5	88.9	88.9	88.6	88.9	89.5	159	167	156
	10	86.5	85.6	85.7	84.6	85.9	82.6	176	198	182
对比实施例5	0	99.8	99.5	99.6	99.4	99.8	99.2	160	167	162
	5	88.5	91.2	88.2	89.7	89.2	88.5	173	192	185
	10	84.2	83.2	82.9	85.5	84.2	83.6	192	216	202

对比实施例1中选用的各成分类型没有改变,但是高分子缓释材料的组合物中二者的重量比例进行了变更;对比实施例2中选用的释放速度调节成分类型没有改变,但是组合物中二者的重量比例进行了改变;对比实施例3中高分子缓释材料变为单一的羟丙基甲基纤维素;对比实施例4中释放速度调节成分变为单一的交联聚维酮;对比实施例5中高分子缓释材料、释放速度调节成分变更为单一的羟丙基甲基纤维素与单一的交联聚维酮。由表2的实验数据可以看出,在各成分用量完全相同的情况下,辅料类型没有改变但改变了组分的

用量比例,制备得到的盐酸度洛西汀肠溶缓释颗粒(对比实施例 1~5)的稳定性相对于实施例均显著降低。上述实验说明,只有本申请所述由特定辅料和特定用量制备得到的盐酸度洛西汀肠溶颗粒才具有预料不到的优良溶解速度、稳定性、溶出度。