



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105343029 B

(45)授权公告日 2018.10.12

(21)申请号 201510897618.7

(22)申请日 2015.12.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105343029 A

(43)申请公布日 2016.02.24

(73)专利权人 上海朝晖药业有限公司
地址 201908 上海市宝山区抚远路2151号

(72)发明人 周建伟 王燕 杨照秀

(74)专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任
公司 31203

代理人 陆林辉

(51)Int.Cl.

A61K 9/48(2006.01)

A61K 31/7072(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

US 4071680 ,1978.01.31,
EP 0189755 A1,1986.08.06,
CN 1634117 A,2005.07.06,
CN 1712016 A,2005.12.28,
CN 1943559 A,2007.04.11,

审查员 于莉

权利要求书2页 说明书15页

(54)发明名称

一种去氧氟尿苷胶囊及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种去氧氟尿苷胶囊,其特征在于,所述胶囊内容物由下列重量配比的成分组成,每1000粒:去氧氟尿苷200.00g、淀粉108.00g、低取代羟丙纤维素70.00g、羧甲淀粉钠20.00g、47.5%乙醇水溶液220-300g、硬脂酸镁1.50-2.50g。本发明提供改进的去氧氟尿苷胶囊及其制备方法,消除了产品因装量差异而导致的临床风险,降低了因装量差异引发的不良反应,确保产品的安全有效,使产品更有利于临床使用。本发明方法操作简单,不增加新的成本,宜于规模化工业生产,有较大的应用价值。

1. 一种去氧氟尿苷胶囊,其特征在于,所述胶囊内容物由下列重量配比的成分组成每1000粒:

序号	原辅料品名	1000 粒配方量
1	去氧氟尿苷	200.00g
2	淀粉	108.00g
3	低取代羟丙纤维素	70.00g
4	羧甲淀粉钠	20.00g
5	47.5%乙醇水溶液	220-300g
6	硬脂酸镁	1.50-2.50g

上述去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

2. 如权利要求1所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,该方法包括下列步骤:

(1)、预处理:去氧氟尿苷60目过筛;低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛;

(2)、配制:原辅料按配方量配料;

(3)、制粒:

(3.1)、将过筛的去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机混和,开启空压系统,开低速搅拌2min后,开高速搅拌3min;

(3.2)、加入47.5%乙醇溶液后,低速搅拌、制粒;

(3.3)、湿颗粒用摇摆机18目尼龙网制粒;

(3.4)、湿颗粒进入烘箱、干燥;

(3.5)、干燥后颗粒用摇摆机18目镀锌硬网整粒;

(4)、总混:将干颗粒加入三维混合机中,同时加入硬脂酸镁混匀,混合,混合时间15分钟;

(5)、充填:使用全自动硬胶囊填充机进行充填,每15分钟检查一次装量,即得去氧氟尿苷胶囊。

3. 根据权利要求2所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(3.1)低速搅拌为转速120转/每分钟,高速搅拌为转速180转/分钟。

4. 根据权利要求2所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(3.2)47.5%乙醇溶液通过95%乙醇与纯化水等重量混合制得,加入47.5%乙醇溶液为220g-300g;低速搅拌时间3min-6min,制粒时间为2min-5min。

5. 根据权利要求4所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(3.2)加入47.5%乙醇溶液260g;低速搅拌时间为3min-4min,制粒时间为2min-3min。

6. 根据权利要求2所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(3.4)干燥温度为60℃~70℃,干燥时间为2.5小时~4.0小时。

7. 根据权利要求2所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)加入硬脂酸镁为1.50-2.50g。

8. 根据权利要求7所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,其特征在于,所述步骤(4)加入硬脂酸镁为2.00g。

一种去氧氟尿苷胶囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂,具体涉及药物制备方法,尤其涉及一种去氧氟尿苷胶囊及其制备方法。

背景技术

[0002] 去氧氟尿苷胶囊的主要成分为去氧氟尿苷,临床用于治疗乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、鼻咽癌。去氧氟尿苷是一种氟尿嘧啶类衍生物,由肿瘤组织中高活性的嘧啶核苷磷酸化酶转化成氟尿嘧啶(5-Fu),发挥其选择性抗肿瘤作用。试验显示去氧氟尿苷的治疗指数高于5-Fu,去氧氟尿苷作为一种前体药物,由于其有更好的靶向性,因此临床上表现为较好的治疗效果,更低的毒副作用,对于增加患者的顺应性有着显著的临床意义。

[0003] 现有的去氧氟尿苷胶囊配方及其制备:

[0004]

序号	原辅料品名	1000粒处方量
1	去氧氟尿苷	200.00g
2	淀粉	108.00g
3	低取代羟丙纤维素	70.00g

[0005]

4	羧甲淀粉钠	20.00g
5	47.5 乙醇	180.00g
6	硬脂酸镁	2.00g

[0006] 备注:去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0007] 1、预处理:去氧氟尿苷60目过筛,低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛。

[0008] 2、配制:原辅料按处方量配料。

[0009] 3、制粒:

[0010] 3.1、将去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机混和,开启空压系统,开低速搅拌2min后,开高速搅拌3min。

[0011] 3.2、加入47.5%乙醇液后,低速搅拌2min,制粒1min。

- [0012] 3.3、湿颗粒用摇摆机18目尼龙网制粒。
- [0013] 3.4、湿颗粒进入烘箱,设置干燥温度为60~70℃,干燥时间为2.5~4.0小时。
- [0014] 3.5、干燥后颗粒用摇摆机18目镀锌硬网整粒。
- [0015] 4、总混:将干颗粒加入三维混合机中,同时加入硬脂酸镁混匀。混合转数50转,混合时间15分钟。
- [0016] 5、充填:使用全自动硬胶囊填充机进行充填。每15分钟检查一次装量。
- [0017] 6、内包装。
- [0018] 7、外包装。
- [0019] 由于去氧氟尿苷为难溶性药物,生物利用度相对较低,因此在现有设计配方时加入了较多的崩解剂(低取代羟丙纤维素,约占处方量的17.5%;羧甲淀粉钠,约占处方量的5%)以此提高药物的溶出度。但是大量崩解剂的加入使得颗粒缺乏内聚力,在干燥过程中大量颗粒易破碎,因此在生产过程中往往发现干燥后细粉多,流动性不佳。由于去氧氟尿苷原料呈纤维状或针状结构,可压性较差,上述因素导致生产所得的颗粒中间体流动性较差,胶囊灌装的装量差异较大。虽然通过外加硬脂酸镁、二氧化硅等助流剂能略微改善这种情况,但是无法彻底解决流动性不佳的问题,给连续稳定的生产带来一定影响,亟待改进。

发明内容

- [0020] 本发明所要解决的技术问题在于克服上述不足之处,研究设计装量差异在可控范围内的工艺质量稳定、更为安全有效的临床用去氧氟尿苷胶囊的配方及其制备方法。
- [0021] 本发明提供了一种去氧氟尿苷胶囊。
- [0022] 所述胶囊内容物由下列重量配比的成分组成(每1000粒):
- [0023]

序号	原辅料品名	1000 粒配方量
1	去氧氟尿苷	200.00g

[0024]

2	淀粉	108.00g
3	低取代羟丙纤维素	70.00g
4	羧甲淀粉钠	20.00g
5	47.5%乙醇水溶液	220-300g
6	硬脂酸镁	1.50-2.50g

- [0025] 备注:去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0026] 本发明的另一目的是提供了所述去氧氟尿苷胶囊的制备方法,该方法包括下列步骤:

[0027] (1)、预处理:去氧氟尿苷60目过筛;低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛;

[0028] (2)、配制:原辅料按配方量配料;

[0029] (3)、制粒:

[0030] (3.1)、将过筛的去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机混和,开启空压系统,开低速搅拌2min后,开高速搅拌3min;

[0031] (3.2)、加入47.5%乙醇溶液后,低速搅拌、制粒;

[0032] (3.3)、湿颗粒用摇摆机18目尼龙网制粒;

[0033] (3.4)、湿颗粒进入烘箱、干燥;

[0034] (3.5)、干燥后颗粒用摇摆机18目镀锌硬网整粒;

[0035] (4)、总混:将干颗粒加入三维混合机中,同时加入硬脂酸镁混匀,混合,混合时间15分钟;

[0036] (5)、充填:使用全自动硬胶囊填充机进行充填,每15分钟检查一次装量;

[0037] (6)、内包装;

[0038] (7)、外包装。

[0039] 本发明所述步骤(3.1)低速搅拌转速为120转/每分钟,高速搅拌转速为180转/每分钟。

[0040] 本发明所述步骤(3.2)加入47.5%乙醇溶液为220g-300g;优选加入47.5%乙醇溶液260g。所述47.5%乙醇溶液通过95%乙醇和纯化水等重量混合制得。

[0041] 本发明所述步骤(3.2)低速搅拌时间为3min-6min,制粒时间为2min-5min;优选低速搅拌时间为3min-4min,制粒时间为2min-3min。

[0042] 本发明所述步骤(3.4)干燥温度为60℃~70℃,干燥时间为2.5小时~4.0小时。

[0043] 本发明步骤(4)加入硬脂酸镁为1.50-2.50g;优选加入2.00g硬脂酸镁。

[0044] 本发明提供改进的去氧氟尿苷胶囊及其制备方法,消除了产品因装量差异而导致的临床风险,降低了因装量差异引发的不良反应,确保产品的安全有效,使产品更有利于临床使用。本发明方法操作简单,不增加新的成本,宜于规模化工业生产,有较大的应用价值。

具体实施方式

[0045] 以下实施例所用原料市售得到。

[0046] 实例1制备去氧氟尿苷胶囊:

[0047]

序号	原辅料品名	1000 粒配方量	实际批量 (5 万粒)
1	去氧氟尿苷	200.00g	10.00kg
2	淀粉	108.00g	5.40kg
3	低取代羟丙纤维素	70.00g	3.50kg
4	羧甲淀粉钠	20.00g	1.00kg
5	47.5%乙醇	220g	11.00kg
6	硬脂酸镁	1.50g	0.075kg

[0048] 备注：去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0049] 1、预处理：去氧氟尿苷60目过筛，低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛。

[0050] 2、配制：原辅料按配方量配料。

[0051] 47.5%乙醇溶液通过95%乙醇和纯化水等重量混合制得。

[0052] 3、制粒：

[0053] 3.1、将去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机(GHL-120)混和，开启空压系统，开低速(120转/每分钟)搅拌2min后，开高速(180转/每分钟)搅拌3min。

[0054] 3.2、加入11.00kg 47.5%乙醇溶液后，低速(120转/每分钟)搅拌3min，制粒2min。

[0055] 3.3、湿颗粒用摇摆机YK-16018目尼龙网制粒。

[0056] 3.4、湿颗粒进入烘箱JCT-C-I，设置干燥温度为65℃，干燥时间为2.5小时。

[0057] 3.5、干燥后颗粒用摇摆机(型号YK-160)18目镀锌硬网整粒。

[0058] 4、总混：将干颗粒加入三维混合机(型号GH-200)中，同时加入硬脂酸镁0.075kg混匀。混合时间15分钟。

[0059] 5、充填：使用全自动硬胶囊填充机(型号YJF-800)进行充填。每15分钟检查一次装量。(检测内控标准：±5%；国家标准：±7.5%；检验方法参见中国药典2010版二部附录I A)

[0060] 6、内包装。

[0061] 7、外包装。

[0062] 实例2制备去氧氟尿苷胶囊：

[0063]

序号	原辅料品名	1000 粒配方量	实际批量 (5 万粒)
1	去氧氟尿苷	200.00g	10.00kg
2	淀粉	108.00g	5.40kg

[0064]

3	低取代羟丙纤维素	70.00g	3.50kg
4	羧甲淀粉钠	20.00g	1.00kg
5	47.5%乙醇溶液	260g	13.00kg
6	硬脂酸镁	2.00g	0.10kg

[0065] 备注：去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0066] 1、预处理：去氧氟尿苷60目过筛，低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛。

[0067] 2、配制：原辅料按配方量配料。

[0068] 3、制粒：

[0069] 3.1、将去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机GHL-120混和，开启空压系统，开低速搅拌120转/每分钟2min后，开高速搅拌180转/每分钟3min。

[0070] 3.2、加入13.00kg 47.5%乙醇溶液后，低速搅拌4min120转/每分钟，制粒3min。

[0071] 3.3、湿颗粒用摇摆机YK-16018目尼龙网制粒。

[0072] 3.4、湿颗粒进入烘箱JCT-C-I，设置干燥温度为65℃，干燥时间为3.0小时。

[0073] 3.5、干燥后颗粒用摇摆机YK-16018目镀锌硬网整粒。

[0074] 4、总混：将干颗粒加入三维混合机GH-200中，同时加入硬脂酸镁0.10kg混匀，混合时间15分钟。

[0075] 5、充填：使用全自动硬胶囊充填机YJF-800进行充填。每15分钟检查一次装量。内控标准：±5%；国家标准：±7.5%；检验方法参见中国药典2010版二部附录I A

[0076] 6、内包装。

[0077] 7、外包装。

[0078] 实例3制备去氧氟尿苷胶囊：

[0079]

序号	原辅料品名	1000 粒配方量	实际批量 (5 万粒)
1	去氧氟尿苷	200.00g	10.00kg
2	淀粉	108.00g	5.40kg
3	低取代羟丙纤维素	70.00g	3.50kg
4	羧甲淀粉钠	20.00g	1.00kg
5	47.5%乙醇	300g	15.00kg
6	硬脂酸镁	2.50g	0.125kg

[0080] 备注：去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0081] 1、预处理：去氧氟尿苷60目过筛，低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛。

[0082] 2、配制：原辅料按配方量配料。

[0083] 3、制粒：

[0084] 3.1、将去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机GHL-120混和，开启空压系统，开低速搅拌120转/每分钟2min后，开高速搅拌180转/每分钟3min。

[0085] 3.2、加入15.00kg47.5%乙醇液后，低速搅拌120转/每分钟6min，制粒5min。

[0086] 3.3、湿颗粒用摇摆机YK-16018目尼龙网制粒。

[0087] 3.4、湿颗粒进入烘箱JCT-C-I，设置干燥温度为65℃，干燥时间为4.0小时

[0088] 3.5、干燥后颗粒用摇摆机YK-16018目镀锌硬网整粒。

[0089] 4、总混：将干颗粒加入三维混合机GH-200中，同时加入硬脂酸镁0.125kg混匀，混合时间15分钟。

[0090] 5、充填：使用全自动硬胶囊充填机YJF-800进行充填。每15分钟检查一次装量。内控标准：±5%；国家标准：±7.5%；检验方法参见中国药典2010版二部附录I A

[0091] 6、内包装。

[0092] 7、外包装。

[0093] 对实施例1-3生产的去氧氟尿苷胶囊进行各项指标考察，结果如下：

[0094]

实施 例号	性状	装量差异	标示量	溶出度	总杂质
	国家标准： 本品内容	国家标准： 准：±	国家标准： 应为标示量	国家标准：限 度为标示量的	国家标准： ≤1.5%

[0095]

	物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	7.5%	的 93.0% ~ 107.0%;	80%	
	内控标准： 本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	内 控 标 准：±5%	内控标准： 应为标示量 的 97.5% ~ 102.5%;	内控标准：限 度为标示量的 85%	内控标准： ≤1.5%
实 施 例 1	本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	3.2%	99.8%	101%	0.20%
实 施 例 2	本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉	3.4%	100.2%	99%	0.16%

[0096]

	末				
实施 例 3	本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	1.9%	99.7%	89%	0.17%

[0097] 结果说明,实施例1-3生产的去氧氟尿苷胶囊各项指标都符合标准规定,装量差异、标示量、溶出度、有关物质均符合临床使用要求,生产过程可控,满足规模化连续稳定生产要求。

[0098] 实例4制备去氧氟尿苷胶囊

[0099] 组成和制备同实例1

[0100] 实例5制备去氧氟尿苷胶囊

[0101] 组成和制备同实例2

[0102] 实例6制备去氧氟尿苷胶囊

[0103] 组成和制备同实例3

[0104] 上述实施例1-6制备的去氧氟尿苷胶囊经检测均符合去氧氟尿苷胶囊质量标准(中国国家食品药品监督管理局的国家药品标准WS₁-(X-121)-2006Z)。

[0105] 对比例1-3:以下是按现有制备工艺生产的产品,

[0106] 现有去氧氟尿苷胶囊配方工艺:

[0107]

序号	原辅料品名	1000 粒配方量	生产批量 (5 万粒)
1	去氧氟尿苷	200.00g	10.00kg
2	淀粉	108.00g	5.40kg
3	低取代羟丙纤维素	70.00g	3.50kg
4	羧甲淀粉钠	20.00g	1.00kg
5	47.5%乙醇	180g	9.00kg
6	硬脂酸镁	2.00g	0.10kg

[0108] 备注：去氧氟尿苷胶囊主药量按去氧氟尿苷计算应为标示量的100.0%。

[0109] 1、预处理：去氧氟尿苷60目过筛，低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉、硬脂酸镁100目过筛。

[0110] 2、配制：原辅料按配方量配料。

[0111] 3、制粒：

[0112] 3.1、将去氧氟尿苷、淀粉、羧甲淀粉钠、低取代羟丙纤维素投入高速湿法制粒机(型号GHL-120)混和，开启空压系统，开低速(120转/每分钟)搅拌2min后，开高速(180转/每分钟)搅拌3min。

[0113] 3.2、加入9.00kg 47.5%乙醇液后，低速(120转/每分钟)搅拌2min，制粒1min。

[0114] 3.3、湿颗粒用摇摆机(型号YK160)18目尼龙网制粒。

[0115] 3.4、湿颗粒进入烘箱JCT-C-I，设置干燥温度为65℃，干燥时间为2.5小时

[0116] 3.5、干燥后颗粒用摇摆机(型号YK-160)18目镀锌硬网整粒。

[0117] 4、总混：将干颗粒加入三维混合机(型号GH-200)中，同时加入硬脂酸镁0.10kg混匀。混合总转数50转，混合时间15分钟。

[0118] 5、充填：使用全自动硬胶囊填充机(型号YJF-800)进行充填。每15分钟检查一次装量。内控标准：±5%；国家标准：±7.5%；检验方法参见中国药典2010版二部附录I A

[0119] 6、内包装。

[0120] 7、外包装。

[0121] 对比例2-3的制备方法与对比例1相同。

[0122] 3批样品各项指标考察结果如下：

[0123]

	性状	装量差异	标示量	溶出度	总杂质
样品号	国家标准： 本品内容物为白色	国家标准： ±7.5%	国家标准： 应为标示量的 93.0%~	国家标准：限 度为标示量的 80%	国家标准： ≤1.5%

[0124]

	或类白色 颗粒或粉 末		107.0%;		
	内控标准： 本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	内 控 标 准：±5%	内控标准： 应为标示量 的 97.5%~ 102.5%;	内控标准：限 度为标示量的 85%	内控标准： ≤1.5%
1	本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	5.6%	99.5%	101%	0.17%
2	本品内容 物为白色 或类白色 颗粒或粉 末	5.8%	99.1%	99%	0.22%

[0125]

3	本品内容物为白色或类白色颗粒或粉末	7.2%	99.2%	100%	0.15%
---	-------------------	------	-------	------	-------

[0126] 从上表看出,三个产品的装量差异较大,不符合内控要求。溶出度和有关物质符合内控标准。

[0127] 实例4制备去氧氟尿苷胶囊

[0128] 组成和制备同实例1

[0129] 实例5制备去氧氟尿苷胶囊

[0130] 组成和制备同实例2

[0131] 实例6制备去氧氟尿苷胶囊

[0132] 组成和制备同实例3

[0133] 上述实施例1-6制备的去氧氟尿苷胶囊经检测均符合去氧氟尿苷胶囊质量标准(中国国家食品药品监督管理局的国家药品标准WS₁-(X-121)-2006Z)

[0134] 上述实例4-6制备的去氧氟尿苷胶囊成品的数据全检结果。

[0135]

	性状	装量 差异	标示量	溶出度	有关物 质	微生物 限度
实 施 例	国家标准：本品内 容物为白色或类 白色颗粒或粉末	国 家 标准： ± 7.5%	国 家 标 准：应 为 标 示 量 的 93.0% ~ 107.0%；	国 家 标 准：限 度 为 标 示 量 的 80%	国 家 标 准：≤ 1.5%	国 家 标 准：应 符 合 规 定
	内控标准：本品内 容物为白色或类 白色颗粒或粉末	内 控 标准： ±5%	内 控 标 准：应 为 标 示 量 的 97.5% ~ 102.5%；	内 控 标 准：限 度 为 标 示 量 的 85%	内 控 标 准：≤ 1.5%	内 控 标 准：应 符 合 规 定
4	本品内容物为白 色或类白色颗粒 或粉末	3.0%	99.8%	100%	0.24%	符 合 规 定
5	本品内容物为白	2.8%	100.4%	101%	0.21%	符 合 规

[0136]

	色或类白色颗粒 或粉末					定
6	本品内容物为白 色或类白色颗粒 或粉末	2.6%	99.5%	92%	0.15%	符合规 定
结论：符合 WS ₁ -(X-121)-2006Z						

9