



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102319224 B

(45) 授权公告日 2013.03.20

(21) 申请号 201110211128.9

(22) 申请日 2011.07.27

(73) 专利权人 赛乐医药科技(上海)有限公司
地址 201301 上海市浦东新区周浦镇周祝公路 337 号 9 幢 203 室

(72) 发明人 王诺 田武 郑礼亮

(74) 专利代理机构 北京科龙寰宇知识产权代理
有限责任公司 11139

代理人 孙皓晨

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/522(2006.01)

A61P 11/14(2006.01)

A61K 31/4741(2006.01)

A61K 31/4402(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

审查员 赵保忠

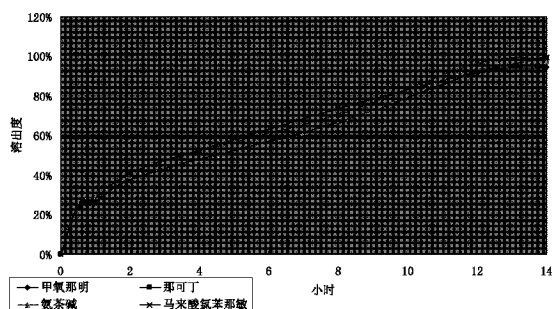
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 1 页

(54) 发明名称

复方甲氧那明的速释-缓释渗透泵制剂

(57) 摘要

本发明公开一类含有药物成分为甲氧那明或其盐酸盐、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏的速释-缓释渗透泵片剂,其特征在于该制剂包含两个释药部分,一部分为速释部分,含有 1-70% 的有效成分,包裹于渗透泵片剂表面,使得药物在进入胃部可快速释放;另一部分为缓释部分,含有 30-99% 的有效成分,包含于渗透泵片剂内部,控制药物的持续释放可达 8 小时至 24 小时。



1. 一种复方甲氧那明的速释 - 缓释渗透泵片剂, 其特征在于其配方为:

| 原辅料名称 | 剂量 (mg/片) |
|-------------|-----------|
| 片芯—含药层: | |
| 盐酸甲氧那明 | 26.25 |
| 那可丁 | 14.7 |
| 氨茶碱 | 52.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 4.2 |
| 聚氧乙烯 N80 | 145 |
| 硬脂酸镁 | 2 |
| 片芯—助推层: | |
| 聚氧乙烯 WSR301 | 140 |
| 氯化钠 | 40 |
| 氧化铁 | 0.5 |
| 硬脂酸镁 | 1 |
| 半透膜包衣层: | |
| 醋酸纤维素 | 38 |
| 聚乙二醇 | 2 |
| 速释包衣层: | |
| 盐酸甲氧那明 | 11.25 |
| 那可丁 | 6.3 |
| 氨茶碱 | 22.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 1.8 |
| 羟丙甲基纤维素 | 10 |
| 薄膜衣包衣层: | |
| 欧巴代 II | 15 |

2. 一种复方甲氧那明的速释 - 缓释渗透泵片剂, 其特征在于其配方为:

| 原辅料名称 | 剂量 (mg/片) |
|----------|-----------|
| 片芯—含药层: | |
| 盐酸甲氧那明 | 63.75 |
| 那可丁 | 35.7 |
| 氨茶碱 | 127.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 10.2 |
| 聚氧乙烯 N80 | 200 |
| 硬脂酸镁 | 4 |
| 片芯—助推层: | |

| | |
|-------------|-------|
| 聚氧乙烯 WSR301 | 156 |
| 氯化钠 | 42 |
| 氧化铁 | 0.6 |
| 硬脂酸镁 | 1.2 |
| <hr/> | |
| 半透膜包衣层: | |
| 醋酸纤维素 | 38 |
| 聚乙二醇 | 2 |
| <hr/> | |
| 速释包衣层: | |
| 盐酸甲氧那明 | 11.25 |
| 那可丁 | 6.3 |
| 氨茶碱 | 22.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 1.8 |
| 羟丙甲基纤维素 | 15 |
| 薄膜衣包衣层: | |
| 欧巴代 II | 15 |

复方甲氧那明的速释—缓释渗透泵制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一类含有药物成分为甲氧那明或其盐酸盐、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏,1-70%为速释制剂,99-30%为缓释制剂的渗透泵片剂。其特征在于该制剂包含两个释药部分,一部分为速释部分,包裹于渗透泵片剂表面,使得药物在进入胃部可快速释放;另一部分为缓释部分,包含于渗透泵片剂内部,控制药物的持续释放可达8小时至24小时。

背景技术

[0002] 复方甲氧那明为平喘药,用于支气管哮喘和喘息性支气管炎。盐酸甲氧那明可抑制支气管痉挛,缓解哮喘发作时的咳嗽。那可丁为外周性止咳药,可抑制咳嗽。氨茶碱亦可抑制支气管痉挛,还可抑制支气管粘膜肿胀,缓解哮喘发作时的咳嗽,使痰易咳出。马来酸氯苯那敏具抗组胺作用。本品的配伍不仅可以减轻咽喉及支气管炎等引起的咳嗽,而且可缓解哮喘发作时的咳嗽,有利于排痰。目前复方甲氧那明产品的服用方法为口服一次2粒,一日3次。

[0003] 中国专利200410065967.4公布了含有甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏的口服固体制剂的制备方法,使用该方法制得的复方甲氧那明产品不具备缓释释放的功效。按照现有的市售药品服用方法,不仅服用剂量较大,而且服用次数多,不利于保障病患者按时吃药。长效缓释制剂可以弥补速释制剂的缺陷。但是单纯的普通长效缓释制剂虽能维持长时间的药效,但有起效慢、血药浓度峰谷现象、释药速率易受胃肠道环境因素(如PH值、胃肠道蠕动等)影响的缺点。而平喘止咳药有迅速起效缓解病患症状、并能稳定维持长时间的药效的需求。渗透泵长效缓释制剂能够使药物以零级速度释放、相对于普通制剂药物恒速释放时间明显延长(通常为12~24小时)、释药速度不受胃肠蠕动、pH、胃排空时间等因素影响的优点。基于现有制剂产品的缺点以及平喘止咳药既要起效快,又要维持长效的需求,本发明提供了一种将有效成分1-70%为速释制剂,99-30%为缓释制剂,缓释释放达8至24小时的复方甲氧那明的速释—缓释渗透泵制剂。本发明可实现药物迅速发挥药效,且能维持药效达8至24小时。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种有效成分为甲氧那明或其盐酸盐、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏的速释—缓释渗透泵固体制剂。

[0005] 本发明的目的可以通过以下措施来达到:

[0006] 有效成分为甲氧那明或其盐酸盐、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏。本发明的速释功效来源于速释部分,其组成为有效成分本身,或是与其它可选的辅料制成的混合物;本发明的缓释功效来源于速释—缓释制剂的缓释部分,其特征为缓释部分为渗透泵片,包含药层和助推层。

[0007] 其缓释部分即渗透泵片包含有效成分、功能性辅料及可选辅料。有效成分是指甲

氧那明或其盐酸盐、那可丁、氨茶碱和马来酸氯苯那敏,功能性辅料包含半透膜材料、助推剂、混悬剂和渗透压活性剂中的一种或几种;并包含或不包含其它辅料,其他辅料包括:填充剂、粘合剂、增塑剂、着色剂、润滑剂。所述的半透膜材料是指:纤维素酯类,纤维素醚类和纤维素酯-醚类如醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、丙酸纤维素、醋酸丙酸纤维素、醋酸丁酸纤维素、三戊酸纤维素、对三醋酸纤维素、三棕榈酸酯纤维素、纤维素三辛酰酯、三丙酸纤维素、二琥珀酸纤维素、二棕榈酸酯纤维素、纤维素二辛酰酯、纤维素二辛酸酯、醋酸戊酸纤维素,琥珀酸醋酸纤维素、琥珀酸丙酸纤维素、醋酸辛酸纤维素、戊酸棕榈酸酯纤维素、醋酸庚酸纤维素、乙二甲缩醛纤维素;聚氨基甲酸乙酯醋酸纤维素;聚氨基甲酸甲酯醋酸纤维素;二甲氨酸乙酸酯纤维素;聚酰胺半透膜;聚氨酯半透膜;磺化聚苯乙烯半透膜;乙基纤维素等其中的一种或几种;混悬剂是指:羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、羟丙乙基纤维素、羟丙丁基纤维素、羟丙戊基纤维素、海藻酸钠、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯、聚环氧乙烷、聚氧乙烯、阿拉伯胶、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普等其中的一种或几种;渗透压活性剂是指:氯化钠、氯化钾、硫酸镁、硫酸钠、乳糖、果糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖、磷酸氢二钠、氯化锂、氯化镁、硫酸钾、硫酸锂、磷酸钾、尿素、肌醇、琥珀酸镁、酒石酸、棉籽糖,山梨糖、无机盐、有机盐和糖类等其中的一种或几种;助推剂是指:高分子量聚环氧乙烷、交联羧甲基纤维素碱;聚丙烯酸(如商品名为 Good-rite®的聚丙烯酸),分子量在 80000 至 200000;丙烯酸多糖聚合物(如聚葡萄糖,商品名为 Aqua-Keep®,聚丙烯酸葡萄糖二酯);聚丙烯酰胺(商品名为 Cyanamer®)、羧甲基淀粉钠、乙醇淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联吡咯烷酮、低取代羟丙基甲基纤维素等其中的一种或几种;填充剂是指:微晶纤维素、二氧化硅化微晶纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙、甘露醇、果糖、蔗糖等其中的一种或几种;粘合剂是指:聚乙烯吡咯烷酮、纤维素类衍生物如羟甲基纤维素钠等、淀粉及预胶化淀粉等其中的一种或几种;增塑剂是指:聚乙二醇、邻苯二甲酸甲酯、邻苯二甲酸乙酯、邻苯二甲酸丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸酯等其中的一种或几种;着色剂是指:各种天然及合成色淀、金属化合物如氧化铁红等其中的一种或几种;润滑剂是指:二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、山嵛酸甘油酯等其中的一种或几种。

[0008] 本发明所述的复方速释-缓释渗透泵片制剂的制备方法如下:

[0009] 片剂制备方法一:

[0010] 1. 片剂为渗透泵片,由缓释片芯、半透膜材料包衣层、速释药层、和可选的普通薄膜包衣层组成;

[0011] 2. 缓释片芯为渗透泵片,包含有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏);含有助推剂、混悬剂、渗透压活性剂等辅料中的一种或几种,并包含或不包含其它辅料,其它辅料包括:填充剂、粘合剂、润滑剂和着色剂;将该缓释片芯物料压制成片剂;

[0012] 3. 将由 2) 制得的片剂以半透膜材料包衣;

[0013] 4. 在半透膜衣膜上以激光或者机械方法在一面或者双面打一个或多个释药孔;

[0014] 5. 将速释部分的有效成分和粘合剂溶于溶剂中,配制成含有有效成分的溶液,用该溶液将有效成分包裹于上述打好孔的渗透泵片表面;

[0015] 6. 可选的,将上述制备完成的渗透泵片包普通薄膜衣。

[0016] 片剂制备方法二：

[0017] 1. 片剂为渗透泵片，由片芯、半透膜材料包衣层、速释药层、和可选的普通薄膜包衣层组成；

[0018] 2. 片芯包含一层助推层和一层含药层；含药层含有效成分（盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏）；助推层含有助推剂、混悬剂、渗透压活性剂中的一种或几种；并且片芯包含或不包含其它辅料，其它辅料包括：填充剂、粘合剂、润滑剂和着色剂；将含药层和助推层压制成双层片；

[0019] 3. 将由含药层和助推层制成的双层片剂以半透膜材料包衣；

[0020] 4. 在含药侧的半透膜衣膜上以激光或者机械方法打一个或多个释药孔；

[0021] 5. 将速释部分的有效成分和粘合剂溶于溶剂中，配制成含有有效成分的溶液，用该溶液将有效成分包裹于上述打好孔的渗透泵片表面。

[0022] 6. 可选的，将上述制备完成的渗透泵片包普通薄膜衣。

[0023] 片剂制备方法三：

[0024] 1. 片剂为渗透泵片，由片芯、半透膜材料包衣层、速释药层、和可选的普通薄膜包衣层组成；

[0025] 2. 片芯包含一层助推层和两层含药层；含药层含有效成分（盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏）；助推层含有助推剂、混悬剂、渗透压活性剂中的一种或几种；并包含或不包含其它辅料，其它辅料包括：填充剂、粘合剂、润滑剂和着色剂；将两层含药层和一层助推层压制成中间为助推层、上下为含药层的三层片剂

[0026] 3. 将由含药层和助推层制成的三层片剂以半透膜材料包衣；

[0027] 4. 在含药两侧的半透膜衣膜上以激光或者机械方法各打一个或多个释药孔；

[0028] 5. 将速释部分的有效成分和粘合剂溶于溶剂中，配制成含有有效成分的溶液，用该溶液将有效成分包裹于上述打好孔的渗透泵片表面。

[0029] 6. 可选的，将上述制备完成的渗透泵片包普通薄膜衣。

附图说明

[0030] 图 1 表示实施例 1 所得速释 - 缓释渗透泵片剂的溶出度曲线图；

[0031] 图 2 表示实施例 2 所得速释 - 缓释渗透泵片剂的溶出度曲线图。

具体实施方式

[0032] 下面列举一些具体实施例对本发明做进一步详细的说明，但不仅仅局限于下述实施例：

[0033] 实施例 1：

[0034]

| 原辅料名称 | 百分比 (%) | 剂量 (mg/片) |
|-----------|---------|-----------|
| 片芯 - 含药层: | | |
| 盐酸甲氧那明 | 4.9 | 26.25 |
| 那可丁 | 2.8 | 14.7 |

[0035]

| | | |
|-------------|------|-------|
| 氨茶碱 | 9.8 | 52.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 0.8 | 4.2 |
| 聚氧乙烯 N80 | 27.2 | 145 |
| 硬脂酸镁 | 0.4 | 2 |
| 片芯 - 助推层: | | |
| 聚氧乙烯 WSR301 | 26.3 | 140 |
| 氯化钠 | 7.5 | 40 |
| 氧化铁 | 0.1 | 0.5 |
| 硬脂酸镁 | 0.2 | 1 |
| 半透膜包衣层: | | |
| 醋酸纤维素 | 7.1 | 38 |
| 聚乙二醇 | 0.4 | 2 |
| 速释包衣层: | | |
| 盐酸甲氧那明 | 2.1 | 11.25 |
| 那可丁 | 1.2 | 6.3 |
| 氨茶碱 | 4.2 | 22.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 0.3 | 1.8 |
| 羟丙甲基纤维素 | 1.9 | 10 |
| 薄膜衣包衣层: | | |
| 欧巴代 II | 2.8 | 15 |

[0036] 制备工艺:

[0037] 按照上述配方量的比例,用干混,或干法制粒,或湿法制粒工艺制成片芯含药层混合物。

[0038] 干混工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌均匀;加入硬脂酸镁,搅拌成均匀制成片芯含药层混合物。

[0039] 干法制粒工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌制成均匀混合物,将上述混合物挤压成片状或块状物;再将所述片状或块状物粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯含药层混合物。

[0040] 湿法制粒工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌制成均匀混合物,在混合物中加入适量的乙醇溶液,搅拌制成颗粒并烘干;再将烘干后的颗粒粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯含药层混合物。

[0041] 按照上述配方量的比例,用干混,或干法制粒,或湿法制粒工艺制成片芯助推层混合物。

[0042] 干混工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌均匀;加入硬脂酸镁,搅拌成均匀制成片芯助推层混合物。

[0043] 干法制粒工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌制成均匀

混合物,将上述混合物挤压成片状或块状物;再将所述片状或块状物粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯助推层混合物。

[0044] 湿法制粒工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌制成均匀混合物;在混合物中加入适量的水或乙醇溶液,搅拌制成颗粒并烘干;再将烘干后的颗粒粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯助推层混合物。

[0045] 将片芯含药层混合物等分成 2 份,和片芯助推层混合物采用特定的三层片压片机,压制成三层药片,其中含药层在上下两层,中间为助推层;

[0046] 将醋酸纤维素和聚乙二醇加入丙酮和乙醇比例为 3 : 1 的溶剂中,配制成半透膜包衣溶液。将上述由含药层和助推层制成的三层片剂以半透膜材料包衣;

[0047] 在两侧含药层的半透膜衣膜上以激光或者机械方法打一直径为 0.8mm 的释药孔;

[0048] 将速释部分的有效成分和羟丙甲基纤维素溶于水或者乙醇溶剂中,配制成含有有效成分的包衣溶液,用该溶液包裹于将上述打好孔的渗透泵片的表面。

[0049] 将欧巴代 II 溶于水中,配制成薄膜衣包衣溶液,用该溶液将上述渗透泵片包衣。

[0050] 实施例 2:

[0051]

| 原辅料名称 | 百分比 (%) | 剂量 (mg/片) |
|-------------|---------|-----------|
| 片芯 - 含药层: | | |
| 盐酸甲氧那明 | 8.1 | 63.75 |
| 那可丁 | 4.5 | 35.7 |
| 氨茶碱 | 16.2 | 127.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 1.3 | 10.2 |
| 聚氧乙烯 N80 | 25.4 | 200 |
| 硬脂酸镁 | 0.5 | 4 |
| 片芯 - 助推层: | | |
| 聚氧乙烯 WSR301 | 19.8 | 156 |
| 氯化钠 | 5.3 | 42 |
| 氧化铁 | 0.1 | 0.6 |
| 硬脂酸镁 | 0.2 | 1.2 |
| 半透膜包衣层: | | |

[0052]

| | | |
|---------|-----|-------|
| 醋酸纤维素 | 8.9 | 38 |
| 聚乙二醇 | 0.5 | 2 |
| 速释包衣层: | | |
| 盐酸甲氧那明 | 1.4 | 11.25 |
| 那可丁 | 0.8 | 6.3 |
| 氨茶碱 | 2.9 | 22.5 |
| 马来酸氯苯那敏 | 0.2 | 1.8 |
| 羟丙甲基纤维素 | 1.9 | 15 |
| 薄膜衣包衣层: | | |
| 欧巴代 II | 1.9 | 15 |

[0053] 制备工艺:

[0054] 按照上述配方量的比例,用干混,或干法制粒,或湿法制粒工艺制成片芯含药层混合物。

[0055] 干混工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌均匀;加入硬脂酸镁,搅拌成均匀制成片芯含药层混合物。

[0056] 干法制粒工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌制成均匀混合物,将上述混合物挤压成片状或块状物;再将所述片状或块状物粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯含药层混合物。

[0057] 湿法制粒工艺制备方法:将有效成分(盐酸甲氧那明、那可丁、氨茶碱、马来酸氯苯那敏)加入聚氧乙烯 N80,搅拌制成均匀混合物,在混合物中加入适量的乙醇溶液,搅拌制成颗粒并烘干;再将烘干后的颗粒粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯含药层混合物。

[0058] 按照上述配方量的比例,用干混,或干法制粒,或湿法制粒工艺制成片芯助推层混合物。

[0059] 干混工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌均匀;加入硬脂酸镁,搅拌成均匀制成片芯助推层混合物。

[0060] 干法制粒工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌制成均匀混合物,将上述混合物挤压成片状或块状物;再将所述片状或块状物粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯助推层混合物。

[0061] 湿法制粒工艺制备方法:将聚氧乙烯 WSR301、氯化钠、氧化铁混合,搅拌制成均匀混合物;在混合物中加入适量的水或乙醇溶液,搅拌制成颗粒并烘干;再将烘干后的颗粒粉碎,使之能全部通过中国药典二号筛;过筛后的颗粒加入硬脂酸镁,搅拌均匀;制成片芯助推层混合物。

[0062] 将片芯含药层混合物和片芯助推层混合物采用特定的双层压片机,压制成双层药片;

[0063] 将醋酸纤维素和聚乙二醇加入丙酮和乙醇比例为 3 : 1 的溶剂中,配制成半透膜包衣溶液。将上述由含药层和助推层制成的双层片剂以半透膜材料包衣;

[0064] 在含药层一侧的半透膜衣膜上以激光或者机械方法打一直径为 0.8mm 的释药孔;

[0065] 将速释部分的有效成分和羟丙甲基纤维素溶于水或者乙醇溶剂中,配制成含有有效成分的包衣溶液,用该溶液包裹于将上述打好孔的渗透泵片的表面。

[0066] 将欧巴代 II 溶于水中,配制成薄膜衣包衣溶液,用该溶液将上述渗透泵片包衣。

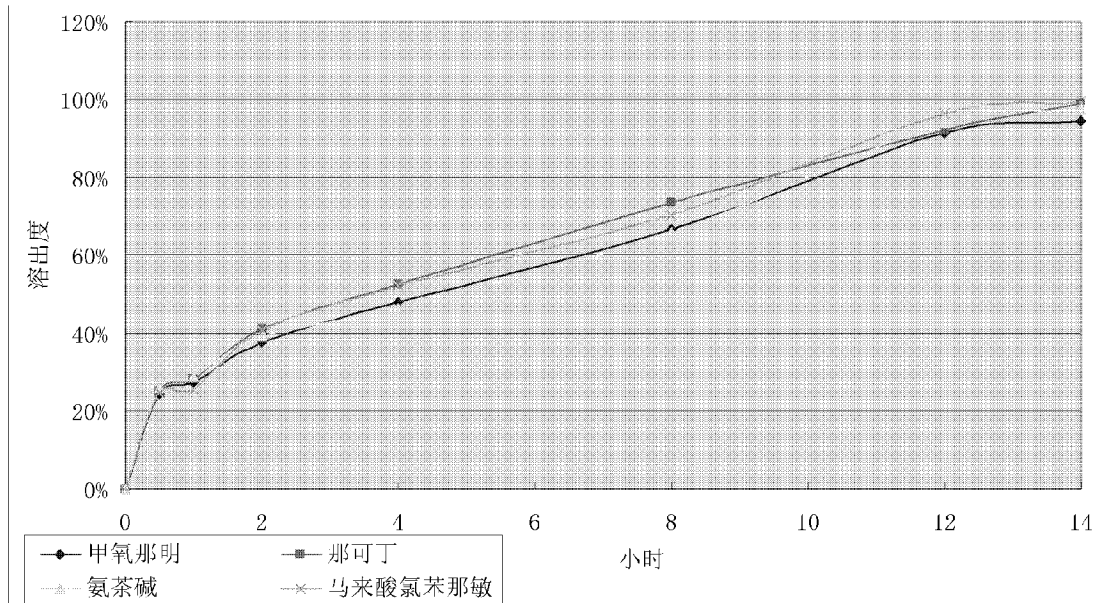


图 1

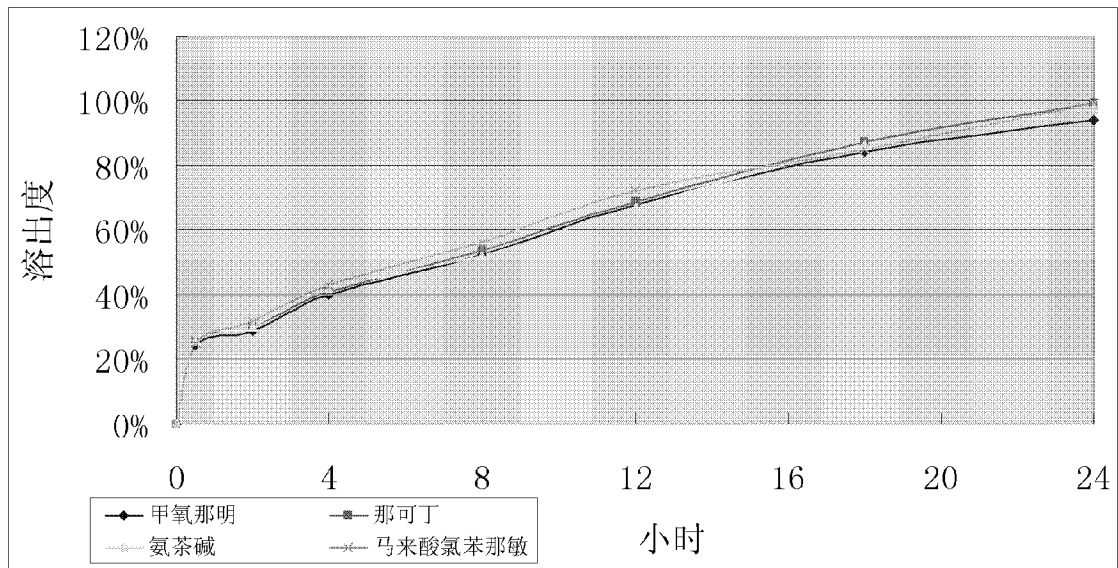


图 2