



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105232475 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 13

(21) 申请号 201510800698. X

(22) 申请日 2015. 11. 19

(71) 申请人 哈尔滨圣吉药业股份有限公司

地址 150000 黑龙江省哈尔滨市松北区巨宝
一路 239 号

(72) 发明人 马玉国 张昕 任萃文 江延辉
马凌风 王海涛

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/04(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 25/16(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种吡贝地尔缓释微丸及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种吡贝地尔缓释微丸及其制备方法,包括包衣层、含药微丸;尤特奇 NE30D,滑石粉,十二烷基硫酸钠或聚乙二醇;吡贝地尔,空白丸芯,填充剂,润滑剂,粘合剂。本发明采用的比较新颖的缓释制剂和微丸制剂,缓释是指通过延缓药物从该剂型中的释药速率,降低药物进入机体的吸收速率,从而起到更加稳定的治疗效果;微丸具有药物在胃肠道表面分布面积增大,可减少刺激性,提高生物利用度,同时不受胃排空因素影响,药物体内吸收均匀,个体差异小;两种先进的技术同时应用更加增强了本药的技术优势。

1. 一种吡贝地尔缓释微丸,包括包衣层、含药微丸;其特征在于:所述包衣层包裹在含药微丸外侧;所述包衣层包括:35-175mg 尤特奇 NE30D,5-53mg 滑石粉;所述含药微丸包括:50mg 吡贝地尔,80mg 空白丸芯,150-200mg 填充剂,15-50mg 润滑剂,5-25mg 粘合剂。

2. 根据权利要求1所述的一种吡贝地尔缓释微丸,其特征在于:所述包衣层中还包括痕量的十二烷基硫酸钠、聚乙二醇其中的一种或两种。

3. 根据权利要求1所述的一种吡贝地尔缓释微丸,其特征在于:所述包衣层中优选的重量配比为:132mg 尤特奇 NE30D,7mg 滑石粉。

4. 根据权利要求1所述的一种吡贝地尔缓释微丸,其特征在于:所述含药微丸中优选的重量配比为:50mg 吡贝地尔,80mg 空白丸芯,180mg 填充剂,30mg 润滑剂,10mg 粘合剂。

5. 根据权利要求1、4所述的一种吡贝地尔缓释微丸,其特征在于:所述填充剂是微晶纤维素,润滑剂是滑石粉,粘合剂是羟丙甲纤维素。

6. 根据权利要求1所述的一种吡贝地尔缓释微丸的制备方法,其特征在于:包含如下工序:

步骤1:备料:按上述质量配比,将吡贝地尔使用粉碎机粉碎,过100目筛;

步骤2:混合:按照上述质量配比称取吡贝地尔、微晶纤维素放入三维混合机中混合30分钟,制成药物细粉,取出备用;

步骤3:粘合剂的配制:按上述质量配比称取适量的羟丙甲纤维素,加适量的热水配制成浓度为2%的粘合剂,备用;

步骤4:制丸:将药物细粉放入离心制丸机的加料槽中,粘合剂放入供液槽中,把空白丸芯放入离心制丸机中,开启机器,调整参数,开始喷液,当丸芯有潮湿感时开始供粉,当含药粉全部供完后,在加料槽中加入滑石粉,继续供粉,当滑石粉全部撒完后,出料;然后使用流化床干燥机烘干,首先用凉风干燥,待表皮干燥后,开启热风加热,进风温度在50-55摄氏度,烘干后使用14、24目筛过筛,取14-24目大小的含药微丸备用;

步骤5:包衣剂的配制:按上述质量配比称取尤特奇 NE30D、滑石粉、十二烷基硫酸钠、纯化水,首先将十二烷基硫酸钠加入到纯化水中搅匀溶解,再加入尤特奇 NE30D 搅匀后,边搅拌边加入滑石粉,搅拌10分钟后备用;

步骤6:包衣:将14-24目大小的含药微丸,放入流化床包衣机中,将包衣剂放入供液槽中,时时搅拌,开启机器,调整参数,开始包衣,待包衣剂用完后,开始升温保持物料温度在40摄氏度以上,烘干30分钟,降温,出料,关闭机器;

步骤7:灌装:将上述包衣后的含药微丸使用胶囊灌装机,将药物微丸装入0#胶囊中;

步骤8:铝塑:将上述胶囊使用铝塑泡罩包装机,包装成铝塑板,包装成品。

一种吡贝地尔缓释微丸及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化药缓释制剂领域,具体涉及一种吡贝地尔缓释微丸及其制备方法。

背景技术

[0002] 老年痴呆症,又称阿尔茨海默病 (Alzheimers disease, AD) 是发生在老年期及老年前期的一种原发性退行性脑病,指的是一种持续性高级神经功能活动障碍,即在没有意识障碍的状态下,记忆,思维,分析判断,视空间辨认,情绪等方面的障碍。其特征性病理变化为大脑皮层萎缩,并伴有 β -淀粉样蛋白沉积,神经原纤维缠结,大量记忆性神经元数目减少,以及老年斑的形成。目前尚无特效治疗或逆转疾病进展的治疗药物。也是四大常见的神经退行性疾病之一(其它三种为亨廷顿氏病,卢伽雷氏症,帕金森氏病)。

[0003] 据中国阿尔茨海默病协会 2011 年的公布调查结果显示,全球有约 3650 万人患有痴呆症,每七秒就有一个人患上此病,平均生存期只有 5.9 年,是威胁老人健康的“四大杀手”之一。在中国 65 岁以上的老人患病率高达 6.6% 以上,年龄每增加 5 岁,患病率增长一倍,3 个 85 岁以上的老人中就有一个是老年痴呆。保守估计全国老年痴呆患病人数高达 800 万以上。

[0004] 目前,市场上治疗阿尔茨海默病的药物中,存在药物释放稳定效果低,对胃肠道刺激性大,生物利用度低,包装、运输、贮藏不便,及制备方法复杂等不足。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种适用于老年患者的慢性病理性认知和感觉神经障碍的辅助性症状性治疗的化药缓释微丸及其制备方法。

[0006] 为了实现本发明的目的,本发明是通过以下技术方案实现的:一种吡贝地尔缓释微丸,包括包衣层、含药微丸;所述包衣层包裹在含药微丸外侧;所述包衣层包括:35-175mg 尤特奇 NE30D,5-53mg 滑石粉;所述含药微丸包括:50mg 吡贝地尔,80mg 空白丸芯,150-200mg 填充剂,15-50mg 润滑剂,5-25mg 粘合剂。

[0007] 所述包衣层中还包括痕量的十二烷基硫酸钠、聚乙二醇其中的一种或两种。

[0008] 所述包衣层中优选的重量配比为:132mg 尤特奇 NE30D,7mg 滑石粉。

[0009] 所述含药微丸中优选的重量配比为:50mg 吡贝地尔,80mg 空白丸芯,180mg 填充剂,30mg 润滑剂,10mg 粘合剂。

[0010] 所述填充剂是微晶纤维素,润滑剂是滑石粉,粘合剂是羟丙甲纤维素。

[0011] 其制作方法包含如下工序:

步骤 1:备料:按上述质量配比,将吡贝地尔使用粉碎机粉碎,过 100 目筛;

步骤 2:混合:按照上述质量配比称取吡贝地尔、微晶纤维素放入三维混合机中混合 30 分钟,制成药物细粉,取出备用;

步骤 3:粘合剂的配制:按上述质量配比称取适量的羟丙甲纤维素,加适量的热水配制成浓度为 2% 的粘合剂,备用;

步骤4:制丸:将药物细粉放入离心制丸机的加料槽中,粘合剂放入供液槽中,把空白丸芯放入离心制丸机中,开启机器,调整参数,开始喷液,当丸芯有潮湿感时开始供粉,当含药粉全部供完后,在加料槽中加入滑石粉,继续供粉,当滑石粉全部撒完后,出料;然后使用流化床干燥机烘干,首先用凉风干燥,待表皮干燥后,开启热风加热,进风温度在50-55摄氏度,烘干后使用14、24目筛过筛,取14-24目大小的含药微丸备用;

步骤5:包衣剂的配制:按上述质量配比称取尤特奇 NE30D、滑石粉、十二烷基硫酸钠、纯化水,首先将十二烷基硫酸钠加入到纯化水中搅匀溶解,再加入尤特奇 NE30D 搅匀后,边搅拌边加入滑石粉,搅拌10分钟后备用;

步骤6:包衣:将14-24目大小的含药微丸,放入流化床包衣机中,将包衣剂放入供液槽中,时时搅拌,开启机器,调整参数,开始包衣,待包衣剂用完后,开始升温保持物料温度在40摄氏度以上,烘干30分钟,降温,出料,关闭机器;

步骤7:灌装:将上述包衣后的含药微丸使用胶囊灌装机,将药物微丸装入0#胶囊中;

步骤8:铝塑:将上述胶囊使用铝塑泡罩包装机,包装成铝塑板,包装成品。

[0012] 本发明的有益效果:本发明所述以吡贝地尔为有效成分的缓释微丸,主要用适用于老年患者的慢性病理性认知和感觉神经障碍的辅助性症状性治疗。采用的比较新颖的缓释制剂和微丸制剂,缓释-是指通过延缓药物从该剂型中的释药速率,降低药物进入机体的吸收速率,从而起到更加稳定的治疗效果;微丸具有药物在胃肠道表面分布面积增大,可减少刺激性,提高生物利用度,同时不受胃排空因素影响,药物体内吸收均匀,个体差异小;两种先进的技术同时应用更加增强了本药的技术优势。与口服液相比,具有药物稳定性好,包装,运输,贮藏方便等优点,其制备方法简单易行,适用于工业生产。

[0013] 本发明经两组临床验证,其中一组为治疗组使用本发明,每天使用一次,7天为一个疗程,另一组对照使用现有美多巴,每组选择门诊病人120例,其中男65例,女55例,量大年龄70岁,最小年龄20岁,每天使用一次,7天为一个疗程,临床表现为记忆减退,判断能力下降,失语,失用,失认,表一为服用一个疗程后的对照数据:

表1 服用前后两组疗程比较(单位:人)

体征	对照组			治疗组		
	服药前	服药后有 效人数	有效率 %	服药前	服药后有 效人数	有效率 %
记忆减退	30	18	60	32	30	93.8
判断能力下降	25	16	64	26	24	92.3
失语	20	12	60	22	20	90.9
失用	23	12	52.2	20	18	90
失认	22	11	50	20	18	90

治疗组和对照组有显著差异,从而可以看出本发明在临床上的应用有显著的疗效。

[0014] 本发明的工艺特点:1、选择原料科学,生产工艺先进,其产品方便存放和使用;2、产品中药物成分易被人体吸收;3、原料来源广泛,工艺线路短,产品易加工制造。

[0015] 具体实施方式:

实施例 1

一种吡贝地尔缓释微丸,包括包衣层、含药微丸;所述包衣层包裹在含药微丸外侧;所述包衣层包括:35-175mg 尤特奇 NE30D,5-53mg 滑石粉;所述含药微丸包括:50mg吡贝地尔,80mg 空白丸芯,150-200mg填充剂,15-50mg 润滑剂,5-25mg 粘合剂。

[0016] 所述包衣层中还包含痕量的十二烷基硫酸钠、聚乙二醇其中的一种或两种。

[0017] 所述包衣层中优选的重量配比为:132mg尤特奇 NE30D,7mg 滑石粉。

[0018] 所述含药微丸中优选的重量配比为:50mg吡贝地尔,80mg 空白丸芯,180mg 填充剂,30mg 润滑剂,10mg 粘合剂。

[0019] 所述填充剂是微晶纤维素,润滑剂是滑石粉,粘合剂是羟丙甲纤维素。

[0020] 实施例 2

其制作方法包含如下工序:

步骤 1:备料:按上述质量配比,将吡贝地尔使用粉碎机粉碎,过 100 目筛;

步骤 2:混合:按照上述质量配比称取吡贝地尔、微晶纤维素放入三维混合机中混合 30 分钟,制成药物细粉,取出备用;

步骤 3:粘合剂的配制:按上述质量配比称取适量的羟丙甲纤维素,加适量的热水配制成浓度为 2% 的粘合剂,备用;

步骤 4:制丸:将药物细粉放入离心制丸机的加料槽中,粘合剂放入供液槽中,把空白丸芯放锅中,开启机器,调整参数,开始喷液,当丸芯有潮湿感时开始供粉,当含药粉全部撒完后,在加料槽中加入滑石粉,继续供粉,当滑石粉全部撒完后,出料;然后使用流化床干燥机烘干,首先用凉风干燥,待表皮干燥后,开启热风加热,进风温度在 50-55 摄氏度,烘干后使用 14、24 目筛过筛,取 14-24 目大小的含药微丸备用;

步骤 5:包衣剂的配制:按上述质量配比称取尤特奇 NE30D、滑石粉、十二烷基硫酸钠、纯化水,首先将十二烷基硫酸钠加入到纯化水中搅匀溶解,再加入尤特奇 NE30D 搅匀后,边搅拌边加入滑石粉,搅拌 10 分钟后备用;

步骤 6:包衣:将 14-24 目大小的含药微丸,放入流化床包衣机中,将包衣剂放入供液槽中,时时搅拌,开启机器,调整参数,开始包衣,待包衣剂用完后,开始升温保持物料温度在 40 摄氏度以上,烘干 30 分钟,降温,出料,关闭机器;

步骤 7:灌装:将上述包衣后的含药微丸使用胶囊灌装机,将药物微丸装入 0# 胶囊中;

步骤 8:铝塑:将上述胶囊使用铝塑泡罩包装机,包装成铝塑板,包装成品。

[0021] 实施例 3

本发明适应症:用于老年患者的慢性病理性认知和感觉神经障碍的辅助性症状性治疗(除阿尔茨海默病和其他类型的痴呆)。-用于下肢慢性阻塞性动脉病(第 2 期)所致间歇性跛行的辅助性治疗。注释:这一适应症是鉴于行走距离的改善来确定的。-建议用于眼科的缺血性症状。-用于帕金森病的治疗;可作为单一用药(治疗震颤明显的类型)。或在最初或稍后与多巴胺治疗联合用药,尤其是对伴有震颤的类型。

[0022] 实施例 4

药物相互作用：

禁忌联合使用：

安定类精神安定药(不包括氯氮平)(在非帕金森病患者中):多巴胺能激动剂和精神安定类药品之间存在着拮抗作用,由于服用安定药物出现的锥体外系症状时,患者不应使用多巴胺能激动剂治疗,而应当使用抗胆碱能药物。止吐类精神安定药：

多巴胺能激动剂和精神安定类药品之间存在着拮抗作用,应使用没有锥体外系作用的止吐药品。

[0023] 不适宜的联合用药：

安定类精神安定药(不包括氯氮平)(在非帕金森患者中)：多巴胺能激动剂和精神安定类药品之间存在着拮抗作用,多巴胺能激动剂可以导致或者加重精神紊乱。如果正在使用多巴胺能激动剂进行治疗的帕金森患者必须要使用精神安定类药品,多巴胺能激动剂必须逐渐减少用量直到完全停药(多巴胺能药物的突然停药有可能导致“恶性精神安定药物综合征”的发生)。

[0024] 实施例 5

药理毒理

药理作用：周围血管舒张剂(C：心血管系统)抗帕金森病药物(N：神经系统)。

[0025] 药效学特点：吡贝地尔：多巴胺能激动剂(刺激多巴胺受体和大脑多巴胺能通路)。

[0026] 在人类,临床药理学研究已明确其作用机制：— 刺激清醒和睡眠状态下多巴胺能型皮质电发生。— 多巴胺控制下的不同临床功能,已经通过行为或心理测定量表的测试证明。

[0027] 此外,吡贝地尔增加股动脉血流量(股血管床多巴胺能受体的存在解释了吡贝地尔对周围循环的作用)。

[0028] 实施例 6

药代动力学：吡贝地尔吸收迅速。吡贝地尔口服一小时后达最大浓度。血浆清除为双相,第一时相的特征为半衰期 1.7 小时,第二时相较慢,其特征为半衰期 6.9 小时。吡贝地尔的代谢过程剧烈,产生两种代谢产物：(羟化衍生物和双羟化衍生物)。吡贝地尔基本上经尿液排出：吸收的吡贝地尔有 68%以代谢产物的形式经肾脏排出,25%经胆汁排出。含量为 50 毫克的吡贝地尔缓释片剂在体内逐渐吸收及活性成份逐渐释放。以人为研究对象的动力学研究表明了治疗覆盖面的扩大,其每周期可超过 24 小时。服药的第 24 小时有大约 50%经尿液排出,在第 48 小时全部排出。