

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710038189.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 8 月 22 日

[11] 公开号 CN 101019847A

[22] 申请日 2007.3.19

[21] 申请号 200710038189.3

[71] 申请人 上海慈瑞医药科技有限公司

地址 200240 上海市闵行区剑川路 951 号

[72] 发明人 金 幸 汤 磊 袁文艳 王 琰

[74] 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司

代理人 翁若莹

权利要求书 2 页 说明书 6 页

[54] 发明名称

二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法,其特征在于,二乙酰大黄酸缓释片的制备工艺:取二乙酰大黄酸,淀粉,乳糖,交联羧甲基纤维素钠(CC-Na),用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制软材,进行干燥,加硬脂酸镁混匀,即得速释颗粒;取二乙酰大黄酸和羟丙基甲基纤维素充分混匀,用乙醇制软材,干燥,加硬脂酸镁混匀;将两种颗粒充分混匀,称重,压片;二乙酰大黄酸缓释胶囊的制备工艺为:取二乙酰大黄酸,低取代羟丙基纤维素,甘露醇,羧甲基淀粉钠混合均匀,制丸后干燥,按乙基纤维素,聚乙二醇,枸橼酸三乙酯取料,用乙醇配制包衣醇浆液,将制得的含药丸芯移至包衣制粒机,喷入制得的包衣醇浆液,进行微丸包衣,将制得的微丸通过胶囊填充机,装进硬胶囊壳,即得二乙酰大黄酸缓释胶囊。本发明的优点是

制得的二乙酰大黄酸缓释片和缓释胶囊,具有良好的缓释效果,每天只需服用一次,且制备工艺简单,原辅料易得,适于工业批量生产。

1. 一种二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法, 其特征在于, 其制备工艺为:

一. 二乙酰大黄酸缓释片的制备工艺:

第一步: 将二乙酰大黄酸、淀粉、乳糖和交联羧甲基纤维素钠(CC-Na)、羟丙基甲基纤维素分别粉碎, 过 60-120 目筛;

第二步: 取二乙酰大黄酸 1 份, 淀粉 1-2.5 份, 乳糖 3-5 份, 0.1-0.3 份交联羧甲基纤维素钠(CC-Na), 充分混匀, 用 0.8-1.2 份聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制软材, 用 20 目筛制粒, 放入干燥机内在 55℃-65℃温度下进行干燥, 18 目筛整粒, 加 0.04-0.06 份硬脂酸镁混匀, 即得速释颗粒;

第三步: 将羟丙基甲基纤维素粉碎, 过 60-120 目筛;

第四步: 取二乙酰大黄酸 7 份, 羟丙基甲基纤维素 8-10 份, 充分混匀, 用 70-90%乙醇制软材, 用 20 目筛制粒, 50-60℃干燥, 18 目筛整粒, 加 0.6-1.5 份硬脂酸镁混匀;

第五步: 将第二步制得的速释颗粒和第四步制得的缓释颗粒充分混匀, 称重, 移至压片机, 压片, 片剂硬度控制在 4-6Kg, 即得本发明的二乙酰大黄酸缓释片;

二. 二乙酰大黄酸缓释胶囊的制备工艺为:

第一步: 将二乙酰大黄酸、低取代羟丙基纤维素、甘露醇和羧甲基淀粉钠分别粉碎, 过 60-120 目筛;

第二步: 取二乙酰大黄酸 1 份, 低取代羟丙基纤维素 0.4-0.6 份, 甘露醇 0.9-1.1 份, 羧甲基淀粉钠 0.25-0.5 份 混合均匀, 移至包衣制粒机, 制丸, 待微丸长至 18-22 目大小时, 取出, 放入干燥机内在 55℃-65℃温度下进行干燥, 即得含药丸芯;

第三步: 按乙基纤维素浓度 15-25%, 聚乙二醇<sub>1000</sub> 浓度 7-9%, 枸橼酸三乙酯 0.01-0.5%取料, 用 70—90%乙醇配制包衣醇浆液;

第四步: 将第二步制得的含药丸芯移至包衣制粒机, 控制温度在 30℃-35℃, 喷入第三步制得的包衣醇浆液, 进行微丸包衣, 当微丸增重达 1.8-2.2%

---

后取出；

第五步：根据每粒胶囊含二乙酰大黄酸 1 份计算，将第四步制得的微丸通过胶囊填充机，装进硬胶囊壳，即得二乙酰大黄酸缓释胶囊。

## 二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法,用于治疗退行性关节炎及相关疾病引起的疼痛和关节功能障碍等症状,属于制药技术领域。

### 背景技术

二乙酰大黄酸,化学名 4,5-二乙酰-9,10-二氢-9,10-二氧-2-蒽羧酸,也称双醋瑞因(Diacerein),为骨关节炎 IL-1 抑制剂,可诱导软骨生成,具有止痛、抗炎及退热作用。临床上用于治疗退行性关节炎及相关疾病引起的疼痛和关节功能障碍等症状。

目前临床上应用的二乙酰大黄酸制剂主要为普通片剂和普通胶囊剂。这两种普通胶囊剂的药物释放速率属常态释放,为保证有效的血药浓度,每天需服药两次。服药次数多会给病人带来诸多不便。

### 发明内容

本发明的目的是提供一种的可延缓药物释放速率,降低药物进入机体吸收速率,可减少每天服药次数,但不降低治疗效果的二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法。

为实现以上目的,本发明的技术方案是提供一种二乙酰大黄酸缓释制剂及其制备方法,其特征在于,其制备工艺为:

#### 一、二乙酰大黄酸缓释片的制备工艺:

第一步:将二乙酰大黄酸、淀粉、乳糖和交联羧甲基纤维素钠(CC-Na)、羟丙基甲基纤维素分别粉碎,过 60-120 目筛;

#### 第二步:速释层制备

取二乙酰大黄酸 1 份,淀粉 1-2.5 份,乳糖 3-5 份,0.1-0.3 份交联羧甲基纤维素钠(CC-Na),充分混匀,用 0.8-1.2 份聚乙烯吡咯烷酮(PVP)制软材,用 20 目筛制粒,放入干燥机内在 55℃-65℃温度下进行干燥,18 目筛整粒,加 0.04-0.06 份硬脂酸镁混匀,即得速释颗粒;

第三步：将羟丙基甲基纤维素粉碎，过 60-120 目筛；

第四步：取二乙酰大黄酸 7 份，羟丙基甲基纤维素 8-10 份，充分混匀，用 70-90% 乙醇制软材，用 20 目筛制粒，50-60℃干燥，18 目筛整粒，加 0.6-1.5 份硬脂酸镁混匀；

第五步：将第二步制得的速释颗粒和第四步制得的缓释颗粒充分混匀，称重，移至压片机，压片，片剂硬度控制在 4-6Kg，即得本发明的二乙酰大黄酸缓释片；

二、二乙酰大黄酸缓释胶囊的制备工艺为：

第一步：将二乙酰大黄酸、低取代羟丙基纤维素、甘露醇和羧甲基淀粉钠分别粉碎，过 60-120 目筛；

第二步：取二乙酰大黄酸 1 份，低取代羟丙基纤维素 0.4-0.6 份，甘露醇 0.9-1.1 份，羧甲基淀粉钠 0.25-0.5 份 混合均匀，移至包衣制粒机，制丸，待微丸长至 18-22 目大小时，取出，放入干燥机内在 55℃-65℃温度下进行干燥，即得含药丸芯；

第三步：按乙基纤维素浓度 15-25%，聚乙二醇<sub>1000</sub> 浓度 7-9%，枸橼酸三乙酯 0.01-0.5%取料，用 70—90%乙醇配制包衣醇浆液；

第四步：将第二步制得的含药丸芯移至包衣制粒机，控制温度在 30℃-35℃，喷入第三步制得的包衣醇浆液，进行微丸包衣，当微丸增重达 1.8-2.2% 后取出；

第五步：根据每粒胶囊含二乙酰大黄酸 1 份计算，将第四步制得的微丸通过胶囊填充机，装进硬胶囊壳，即得二乙酰大黄酸缓释胶囊。

本发明的优点是：

1. 将固体分散技术用于本发明，使难溶于水的二乙酰大黄酸与基质混匀后熔融，通过滴制和骤冷凝固，使药物呈分子、胶体或微晶状分散于基质中，所制得的滴丸崩解溶散快，溶出度高，生物利用度高，起效快，既可吞服，也可舌下含服；

2. 二乙酰大黄酸与基质加热熔融后，滴入不相溶的冷却液中形成滴丸，药物与空气接触少，不易氧化，基质为非水物，不易引起药物水解，使药物稳定性

增加，有效期和保质期更长；

3. 本发明工艺简单，生产周期短，成本低，效率高。

#### 具体实施方式

以下结合实施例对本发明作进一步说明。

##### 实施例 1.

##### 二乙酰大黄酸缓释片制备

处方：二乙酰大黄酸	80g
淀粉	18g
乳糖	40g
CC-Na	1.5g
PVP	0.3 g
硬脂酸镁	1g
羟丙基甲基纤维素	90g

---

制成 1000 片

##### 工艺：

将二乙酰大黄酸、淀粉、乳糖、CC-Na 和羟丙基甲基纤维素分别粉碎，过 80 目筛。

取二乙酰大黄酸 10 g，淀粉 18 g，乳糖 40 g，1.5 g CC-Na，充分混匀，用 0.3 g PVP 用 80%乙醇配成溶液，制软材，用 20 目筛制粒，放入干燥机内在 60℃温度下干燥，18 目筛整粒，加 0.2 g 硬脂酸镁混匀，即得速释颗粒；

取二乙酰大黄酸 70 g，羟丙基甲基纤维素 90 g，充分混匀，用 80%乙醇制软材，用 20 目筛制粒，放入干燥机内在 55℃温度下干燥，18 目筛整粒，加 0.8g 硬脂酸镁混匀；

将以上两种颗粒充分混匀，称重，置压片机内压片，片剂硬度控制在 5Kg。即得本发明二乙酰大黄酸缓释片。

二乙酰大黄酸缓释片释药率测定

分别取二乙酰大黄酸缓释片和普通片，研细，取相当于二乙酰大黄酸约 50mg 的细粉，精密称定，置 50ml 量瓶中，加二甲基甲酰胺 40ml，超声波振荡 10 分钟，冷却至室温后，加二甲基甲酰胺稀释至刻度，摇匀，立即精密量取 5ml，置 50ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图，另取二乙酰大黄酸对照品约 10mg，精密称定，置 100ml 量瓶中，加二甲基甲酰胺 10ml 溶解后，立即用流动相稀释至刻度，摇匀，作对照品溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算。结果如下：

二乙酰大黄酸缓释片与普通片不同时间的累积释药率

样品		累积释药率（%）						
		1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时
1	缓释片	5.37	19.21	57.63	65.17	78.59	87.05	95.12
	普通片	5.52	21.05	65.38	91.82	92.76		
2	缓释片	6.51	20.78	55.86	66.29	77.35	86.17	95.83
	普通片	5.90	22.13	66.58	92.33	92.86		
3	缓释片	5.86	20.02	56.72	66.87	75.91	88.21	93.51
	普通片	6.67	22.56	67.23	92.52	94.18		
4	缓释片	6.63	21.52	57.14	65.51	76.92	87.16	95.15
	普通片	5.27	22.26	67.53	92.86	94.75		
5	缓释片	5.10	20.53	56.13	67.18	77.13	86.35	93.86
	普通片	6.75	21.08	66.03	94.75	94.08		
6	缓释片	5.98	19.17	57.55	66.54	78.17	85.18	95.08
	普通片	5.02	20.85	67.81	92.68	95.23		
平均值	缓释片	5.91	20.21	56.84	66.26	77.35	86.69	94.76
	普通片	5.86	21.66	66.76	92.83	93.98		

结果表明，本发明二乙酰大黄酸缓释片的累积释药率明显慢于普通片剂，达到了缓释效果。

本发明二乙酰大黄酸缓释片经 55 例骨关节炎患者服用，由原来每天服药两次普通片（每次一片），改为每天服一次缓释片（一片），达到同样治疗效果。

实施例 2.

---

二乙酰大黄酸缓释胶囊制备

丸芯处方：二乙酰大黄酸 80g

低取代羟丙基纤维素 40g

甘露醇 80g

羧甲基淀粉钠 30g

---

制成 1000 粒（胶囊）

包衣处方：乙基纤维素 20%；聚乙二醇<sub>1000</sub> 8%；枸橼酸三乙酯 0.08%

工艺：将二乙酰大黄酸、低取代羟丙基纤维素、甘露醇和羧甲基淀粉钠分别粉碎达 80 目细度；

取二乙酰大黄酸 80 g，低取代羟丙基纤维素 40 g，甘露醇 80 g，羧甲基淀粉钠 30 g，混合均匀，置包衣制粒机制丸，待微丸长至 18-22 目大小，取出，放入干燥机内在 55℃温度下干燥；

按乙基纤维素浓度 20%，聚乙二醇<sub>1000</sub> 浓度 8%，枸橼酸三乙酯浓度 0.08% 取料，用 80%乙醇配制包衣醇浆液。

将上述含药丸芯置包衣制粒机，调节控制温度 30-35℃，喷入包衣浆液（喷浆泵转速 2-5 r.min<sup>-1</sup>，主机转速 100-120 r.min<sup>-1</sup>），进行微丸包衣，当微丸增重达 2%后取出。

按每粒胶囊含二乙酰大黄酸 80mg 计算，将包衣微丸通过填充机装进硬胶囊壳。即得本发明二乙酰大黄酸缓释胶囊。

## 二乙酰大黄酸缓释胶囊释药率测定

分别取二乙酰大黄酸缓释胶囊和普通胶囊，研细，取相当于二乙酰大黄酸约 50mg 的细粉，精密称定，置 50ml 量瓶中，加二甲基甲酰胺 40ml，超声波振荡 10 分钟，冷却至室温后，加二甲基甲酰胺稀释至刻度，摇匀，立即精密量取 5ml，置 50ml 量瓶中，用流动相稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。精密量取 20 μ



1 注入液相色谱仪，记录色谱图，另取二乙酰大黄酸对照品约 10mg，精密称定，置 100ml 量瓶中，加二甲基甲酰胺 10ml 溶解后，立即用流动相稀释至刻度，摇匀，作对照品溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算。结果如下：

二乙酰大黄酸缓释胶囊与普通胶囊不同时间的累积释药率

	样品	累积释药率 (%)						
		1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	6 小时	8 小时
1	缓释胶囊	3.10	12.75	33.81	54.62	65.34	75.83	95.13
	普通胶囊	3.15	11.97	47.53	73.85	93.86		
2	缓释胶囊	2.97	11.75	33.07	55.13	67.82	74.53	94.28
	普通胶囊	3.08	12.08	46.91	74.37	94.16		
3	缓释胶囊	3.23	13.18	34.19	53.64	66.15	76.05	94.07
	普通胶囊	2.91	12.73	47.81	75.15	93.19		
4	缓释胶囊	3.07	11.83	32.92	55.08	65.87	74.08	93.06
	普通胶囊	3.18	12.17	48.53	74.91	95.01		
5	缓释胶囊	3.15	12.79	35.02	54.16	67.13	75.11	94.82
	普通胶囊	3.11	11.92	46.73	74.76	93.85		
6	缓释胶囊	3.02	11.72	34.78	55.12	66.25	76.13	94.02
	普通胶囊	3.17	12.03	46.03	73.08	94.03		
平均值	缓释胶囊	3.09	12.34	33.97	54.63	66.43	75.29	94.23
	普通胶囊	3.10	12.15	47.26	74.31	94.02		

结果表明，本发明二乙酰大黄酸缓释胶囊的累积释药率明显慢于普通胶囊，达到了缓释效果。

本发明二乙酰大黄酸缓释胶囊经 50 例骨关节炎患者服用，由原来每天服药两次普通胶囊（每次一粒），改为每天服用一次缓释胶囊（一粒），达到同样治疗效果。