



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103211791 A

(43) 申请公布日 2013.07.24

(21) 申请号 201210014374. X

A61P 25/24 (2006.01)

(22) 申请日 2012.01.18

(71) 申请人 北京天衡药物研究院

地址 100141 北京市丰台区蒋家坟 329 号北
京天衡药物研究院

(72) 发明人 姜庆伟 狄媛 吕玉珠 葛振中

李帅 唐亚坤 刘俊轶

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

权利要求书2页 说明书11页

(54) 发明名称

盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其微丸的缓释衣膜采用 Kollicoat SR30D 作为成膜材料,丸芯中含有高膨胀性的低取代羟丙纤维素,以及药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂,赋形剂优选微晶纤维素,其中,丸芯中低取代羟丙纤维素占丸芯重量的百分比为 10 ~ 40%。缓释衣膜包含 Kollicoat SR30D、增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂滑石粉,其比例优选为 Kollicoat SR30D : 柠檬酸三乙酯 : 滑石粉 = 30 : 1 : 4,包衣增重优选为 21 ~ 39%。由于含有具有遇水高膨胀性的低取代羟丙基纤维素的丸芯,吸水后会明显膨胀,导致缓释衣膜被撑大,厚度变薄,透水微孔的孔径变大,通透性变好,补偿了膜老化产生的通透性下降,从而使得中后期释放速度基本恒定,末期残留小,能够在有效期内始终保持稳定的释放性能。

1. 一种盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其特征是微丸的缓释衣膜采用 Kollicoat SR 30D 作为成膜材料,丸芯含有低取代羟丙纤维素和其他药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂。

2. 如权利要求 1 所述盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,特征是所述药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂为微晶纤维素。

3. 如权利要求 1 或 2 所述盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其特征是丸芯中低取代羟丙纤维素占丸芯重量的百分比为 10-40%。

4. 如权利要求 3 所述盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其特征是微丸的缓释衣膜包含 KollicoatSR 30D、增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂滑石粉。

5. 如权利要求 4 所述盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其特征是微丸的缓释衣膜 KollicoatSR30D : 柠檬酸三乙酯 : 滑石粉 = 30 : 1 : 4,包衣增重为 21 ~ 39%。

6. 一种盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其特征是以 1000 粒胶囊计,微丸具有如下处方:

丸芯处方

处方组成	用量
盐酸文拉法辛	84.9 g
微晶纤维素 PH101	80~140 g
低取代羟丙纤维素	25~110 g
2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

缓释衣膜处方

处方组成	用量
Kollicoat SR 30D	30g
柠檬酸三乙酯	1g
滑石粉	4g
水	65g

其中缓释衣膜包衣增重为 21 ~ 39%。

7. 一种改善水分散体包衣的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊抗老化性能的方法,其特征是微丸的缓释衣膜采用 Kollicoat SR 30D 作为成膜材料,丸芯含有低取代羟丙纤维素和药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂。

8. 如权利要求 7 所述方法,其特征是所述药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂为微晶纤维素。

9. 如权利要求 7 或 8 所述方法,其特征是丸芯中低取代羟丙纤维素占丸芯重量的百分比为 10-40%,缓释衣膜包含 Kollicoat SR 30D、增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂滑石粉且重量比为 Kollicoat SR30D : 柠檬酸三乙酯 : 滑石粉 = 30 : 1 : 4,包衣增重为 21 ~ 39%。

10. 如权利要求 9 所述方法,其特征是以 1000 粒胶囊计,微丸采用如下处方:
丸芯处方

处方组成	用量
盐酸文拉法辛	84.9 g
微晶纤维素 PH101	80-140 g
低取代羟丙纤维素	25-110 g
2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

缓释衣膜处方

处方组成	用量
Kollicoat SR 30D	30g
柠檬酸三乙酯	1g
滑石粉	4g
水	65g

缓释衣膜包衣增重为 21 ~ 39%。

盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊, 具体来说, 涉及一种丸芯含有低取代羟丙纤维素的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊, 属于药物制剂领域。

背景技术

[0002] 盐酸文拉法辛是抗抑郁药, 能显著抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素在神经突触部位的重摄取, 用于治疗各种类型的抑郁症, 包括伴有焦虑的抑郁症以及广泛性焦虑症。临床对这类药的基本要求是能长效控制症状。

[0003] 盐酸文拉法辛在水中的溶解度很好, 最早上市的普通制剂每天需服用 2-3 次, 血药浓度波动大, 峰浓度过高, 不良反应严重。

[0004] 美国惠氏公司上市的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊为膜控型缓释胶囊, 其微丸的缓释包衣膜系使用有机溶剂溶解包衣材料后进行溶液包衣, 有机溶剂用量大, 包衣过程中的环境污染很大, 并且易燃易爆, 安全性较低。

[0005] 为了克服有机溶剂包衣液的污染和安全性问题, 水分散体包衣技术得到广泛使用, 常用的水分散体有乙基纤维素水分散体、丙烯酸树脂类水分散体、醋酸纤维素水分散体等, 例如聚醋酸乙烯酯水分散体 Kollicoat SR 30D、丙烯酸树脂类水分散体优特奇 RL/RS 30D、优特奇 NE30D 以及乙基纤维素水分散体 Aquacoat 和 Surelease, 然而采用水分散体包衣制备的盐酸文拉法辛膜控型缓释微丸胶囊, 在刚制备好的一段时间内, 其释放性能良好, 然而储存一段时间后, 其释放性能开始下降, 储存时间越长, 下降越明显, 往往在药品规定的有效期后半期, 释放性能明显下降。分析原因, 是因为包衣膜在放置的过程中由于水分散体微粒继续互相结合导致逐渐紧致, 造成膜通透性下降, 使释放变慢, 通俗的说法为老化。

发明内容

[0006] 为了解决水分散体包衣制备的盐酸文拉法辛膜控型缓释微丸的膜老化带来的释放下降的问题, 本发明提供了一种能够在有效期内始终保持稳定的释放性能的膜控型盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊, 特点在于微丸的丸芯中含有具有遇水高膨胀性的低取代羟丙基纤维素, 通过吸水膨胀使得缓释包衣膜发生形变, 从而抵消了膜的老化。

[0007] 目前膜控型缓释微丸常用的水分散体包衣材料, 例如 Kollicoat SR 30D, 包衣材料中的高分子本身并不溶于水, 而是以微粒形式分散在水中, 和增塑剂、抗粘剂等混合后制得水分散体包衣液, 经喷枪喷在微丸表面, 这一操作被称为包衣; 包衣刚开始时, 微丸表面的这些水分散体以大量的不连续的颗粒形态存在, 随着包衣液喷入增加, 这些颗粒相互接触、变形、凝聚, 最后相互部分融合, 形成一个不连续的膜; 然后进行热处理, 水挥发后, 聚合物颗粒则彼此相连、完全融合形成包衣膜。热处理对水分散体包衣的膜控缓释微丸的释放性能影响非常大: 热处理不够的话, 例如时间过短或者温度过低, 包衣层中聚合物颗粒之间还含有微量的水, 其在后续的贮存期内会继续挥发出来, 颗粒之间继续结合, 膜变得更加紧致, 通透性下降导致释放变慢; 为了避免这种情况, 通常采用增大热处理强度的方法来克

服,例如增加热处理时间或者提高热处理温度,但是这种处理很容易导致热处理过头,造成膜过于干燥和紧致,即使初期释放合格,然而其在后续的贮存期内,原来紧致的膜会由于从环境中吸水以及成膜高分子材料的蠕变而变松弛,通透性上升,导致释放变快。对于膜控型盐酸文拉法辛缓释微丸而言,由于药物释放完全靠扩散,因而对膜老化导致的通透性下降非常敏感。实践表明,通过热处理工艺做到恰到好处来保证在有效期内始终保持稳定的释放性能是很困难的,往往后期释放明显变慢。

[0008] 针对上述机理,本发明人通过研究意外地发现:如果水分散体包衣的盐酸文拉法辛膜控型缓释微丸采用含有高膨胀性的低取代羟丙基纤维素的丸芯,由于低取代羟丙基纤维素吸水膨胀率高达 500%~700%,丸芯吸水后会明显膨胀,使得微丸体积变大,导致缓释膜被撑大,厚度变薄,透水微孔的孔径变大,通透性变好,可以补偿热处理不足导致膜老化所产生的通透性下降,从而使得中后期释放速度基本恒定,末期残留小。此外还可以消除热处理过头导致膜过分紧致的影响,避免日后膜松弛带来的释放性能的改变,从而使得整个有效期内药物释放速度基本恒定。这样可以大大提高水分散体包衣的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸的抗老化性能。由于丸芯中低取代羟丙基纤维素的高膨胀性,膨胀力很大,即使放置时间增加,微丸吸水后的膨胀率也基本不变,可以使得缓释膜被撑大后发生不可逆的塑性形变,无论膜如何变化(变疏松或变紧致)均可以撑大到相似的程度,从而保证膜的通透性基本不变。

[0009] 作为优选,本发明的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊,其微丸的缓释衣膜采用 Kollicoat SR30D 作为成膜材料,丸芯中含有高膨胀性的低取代羟丙基纤维素,以及其他药学上可接受的缓释微丸用的赋形剂,所述赋形剂优选微晶纤维素作为微丸的填充剂,其中,丸芯中低取代羟丙基纤维素占丸芯重量的百分比为 10~40%。缓释衣膜包含 Kollicoat SR30D、增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂滑石粉,其比例优选为 Kollicoat SR 30D:柠檬酸三乙酯:滑石粉=30:1:4,包衣增重优选为 21~39%。

[0010] 作为本发明的优选实施方式之一,本发明的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊的微丸处方如下:

[0011] 一、丸芯处方(1000 粒计)

	处方组成	用量
	盐酸文拉法辛	84.9 g*
[0012]	微晶纤维素 PH101	80~140 g
	低取代羟丙基纤维素	25~110 g
	2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

[0013] *以文拉法辛计为 75g

[0014] 二、缓释衣膜处方

	处方组成	用量
	Kollicoat SR 30D	30g
[0015]	柠檬酸三乙酯	1g
	滑石粉	4g
	水	65g

[0016] 优选缓释衣膜包衣增重为 21 ~ 39%。

[0017] 本发明同时提供了一种改善水分散体包衣的盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊抗老化性能的方法,其特征是微丸的缓释衣膜采用水分散体 Kollicoat SR30D 作为成膜材料,丸芯含有低取代羟丙纤维素和其他缓释微丸常用的赋形剂,所述赋形剂优选微晶纤维素。微丸的丸芯中低取代羟丙纤维素占丸芯重量的百分比为 10 ~ 40%,微丸的缓释衣膜包含水分散体 KollicoatSR30D、增塑剂柠檬酸三乙酯和抗粘剂滑石粉,重量比为 Kollicoat SR30D : 柠檬酸三乙酯 : 滑石粉 = 30 : 1 : 4,包衣增重为 21 ~ 39%。上述方法的优选,是按 1000 粒胶囊计,采用如下处方:

[0018] 一、丸芯处方:

	处方组成	用量
	盐酸文拉法辛	84.9 g*
[0019]	微晶纤维素 PH101	80~140g
	低取代羟丙纤维素	25~110 g
	2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

[0020] * 以文拉法辛计为 75g

[0021] 二、缓释衣膜处方:

	处方组成	用量
[0022]	Kollicoat SR30D	30g
	柠檬酸三乙酯	1g
	滑石粉	4g
[0023]	水	65g

[0024] 优选缓释衣膜包衣增重为 21 ~ 39%。

[0025] 本发明所述的膜控型盐酸文拉法辛缓释微丸的制备方法,可以按照现有技术中膜控型缓释微丸的一般工艺来制备,包括混料、制丸芯、包缓释衣膜等,优选采用挤出滚圆法制备丸芯。将制好的缓释微丸装入 0 号普通胃溶型明胶胶囊,即得到盐酸文拉法辛膜控缓释微丸胶囊。

[0026] 本发明所述的膜控型盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊具有如下的优点：

[0027] 1) 对抗缓释衣膜的老化：以水分散体 Kollicoat SR 30D+ 柠檬酸三乙酯+ 滑石粉组成的缓释衣膜会老化，原因是水分散体微粒结合促进膜老化，造成膜通透性降低，而含有具有遇水高膨胀性的低取代羟丙基纤维素的丸芯，吸水后会明显膨胀，导致缓释衣膜被撑大，厚度变薄，透水微孔的孔径变大，通透性变好，补偿了膜老化产生的通透性下降，从而使得中后期释放速度基本恒定，末期残留小，能够在有效期内始终保持稳定的释放性能。

[0028] 2) 支撑作用：使用具有遇水膨胀性的低取代羟丙基纤维素的丸芯，吸水后会明显膨胀起到支撑作用，可以在体内胃肠道运转过程中避免受胃肠道的挤压而导致的药物突释。

具体实施例

[0029] 实施例 1 普通丸芯的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊

[0030] 一、处方

[0031] 1、丸芯处方（1000 粒）

	处方组成	用量
	盐酸文拉法辛	84.9g*
[0032]	微晶纤维素 PH101	165g
	2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

[0033] * 以文拉法辛计为 75g。

[0034] 2、缓释衣膜包衣液处方

	处方组成	用量
	Kollicoat SR 30D	30g
[0035]	柠檬酸三乙酯	1g
	滑石粉	4g
	水	65g

[0036] 3、0 号胃溶型明胶胶囊壳 1000 粒

[0037] 二、制备工艺：

[0038] 1、丸芯制备工艺：

[0039] (1) 将盐酸文拉法辛过 60 目筛；

[0040] (2) 称取处方量的盐酸文拉法辛、微晶纤维素 PH101，置湿法制粒机中混合均匀；

[0041] (3) 2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液制软材；

[0042] (4) 置挤出机上挤出，筛网孔径为 1.0mm，挤出速度为 20 ~ 30rpm；

[0043] (5) 滚圆，滚圆速度为 900 ~ 1000rpm，流化床中烘干；

[0044] (6) 过筛，取 16 ~ 30 目之间的丸芯。

[0045] 2、缓释衣膜包衣液制备工艺：

[0046] 称取处方量的柠檬酸三乙酯置处方量的水中，搅拌均匀，再加入处方量的滑石粉，搅拌剪切均匀，最后加入 Kollicoat SR 30D，搅拌均匀，即得。

[0047] 3、包衣（缓释衣膜）：

[0048] 将丸芯置于流化床中包衣，控制衣膜增重，包衣增重为 15.7%。

[0049] 4、热处理：

[0050] 将包好缓释衣的微丸在流化床中，在 40℃ /2h 条件下热处理。

[0051] 5、填充胶囊

[0052] 将包衣微丸装填胶囊即得。

[0053] 三、释放度、含量测定及结果

[0054] 【释放度】取本品，照释放度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 X D 第一法），采用溶出度测定法第一法装置，以水 900ml 为溶剂，转速为每分钟 100 转，依法操作，经 2、4、8、12 与 24 小时，分别取溶液 8ml，滤过，并即时在操作容器中补充相同温度、相同体积的水；取续滤液，照紫外-可见分光光度法（中国药典 2005 年版二部附录 IV A），在 274nm 的波长处分别测定吸收度；另精密称取盐酸文拉法辛对照品适量，加释放介质适量使溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含文拉法辛 70 μg 的溶液，同法测定。分别计算出每粒在不同时间的释放量。本品每粒在 2、4、8、12 和 24 小时时的释放量应分别相应为标示量的 30% 以下、30 ~ 55%、55 ~ 80%、65 ~ 90% 和 80% 以上，均应符合规定。

[0055] 【含量测定】照高效液相色谱法（中国药典 2005 年版二部附录 V D）测定。

[0056] 色谱条件与系统适用性试验用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以乙腈-三乙胺缓冲液（取三乙胺 10ml，加水稀释至 1000ml，用磷酸调节 pH 至 3.0）（20 : 80）为流动相，检测波长为 226nm。理论板数按文拉法辛峰计算应不低于 1000，拖尾因子应不大于 2.0。

[0057] 测定法取本品 7 粒，取出内容物，置 250ml 量瓶中，加甲醇适量，超声使小丸完全崩解，放冷，加甲醇稀释至刻度，摇匀，精密量取适量，加流动相定量稀释制成每 1ml 中约含文拉法辛 100 μg 的溶液，滤过，精密量取续滤液 20 μl 注入液相色谱仪，记录色谱图；另取盐酸文拉法辛对照品适量，精密称定，加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含文拉法辛 100 μg 的溶液，同法测定。按外标法以峰面积计算，即得。

[0058] 结果如表 1：

[0059] 表 1 实施例 1 释放度和含量测定结果

[0060]

包衣增重	放置时间	取样时间 (h) 和释放度 (%)					含量 (%)
		2h	4h	8h	12h	24h	
15.7%	0 个月	16.6	38.8	70.6	85.2	97.9	100.1
	6 个月	12.7	35.6	66.7	79.2	94.3	99.8
	12 个月	8.9	31.6	62.4	73.8	87.5	99.7
	24 个月	4.9	26.3	56.7	67.3	79.2	99.9

[0061] 结果表明，实施例 1 丸芯不含膨胀性材料的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊，初始释放好，随着放置时间增加，膜不断老化，释放速度变慢，残留明显增加。

[0062] 四、膨胀率测定

[0063] 测定方法：向 100ml 量瓶中加入预热至 37℃ 的蒸馏水适量，浸于 37℃ 水浴中并用蒸馏水定容到刻度后备用；取 5 只 500ml 烧杯，分别加入 300ml 预热至 37℃ 的蒸馏水，浸泡在 37℃ 水浴中备用；取待测胶囊 10 粒，除去胶囊壳，将胶囊内微丸倾出，置上述 100ml 量瓶中，迅速用最小刻度值为 0.01ml 的移液管吸取量瓶中蒸馏水直至液面回落至量瓶刻度，然后准确读取移液管内水的体积，计算每粒胶囊内微丸的平均体积，记为 V_0 。取 50 粒待测胶囊，分成 5 组，每组 10 粒，除去胶囊壳，将胶囊内微丸倾出，分别置上述 5 只 500ml 烧杯中浸泡，分别在 2h、4h、8h、12h、24h 各取出 1 组，滤过，用滤纸吸干微丸表面残余的水，将其置已重新定容过的上述 100ml 的量瓶中，迅速用上述移液管吸取量瓶中蒸馏水直至液面回落至量瓶刻度，然后准确读取移液管内水的体积，计算每粒胶囊内微丸的平均体积，记为 V_T 。按下式计算每个取样时间点的膨胀率，结果见表 2。

[0064] 计算公式：膨胀率 (%) = $(V_T - V_0) / V_0 \times 100\%$

[0065] 表 2 室温长期放置后的膨胀率结果

包衣增重	放置时间	膨胀率 (%)				
		2h	4h	8h	12h	24h
15.7%	0 个月	20.7	37.2	48.9	52.8	56.4
	6 个月	18.4	34.6	45.6	48.9	52.3
	12 个月	14.9	31.3	41.9	46.7	49.8
	24 个月	11.2	26.2	37.5	43.8	44.2

[0067] 实验结果表明，丸芯不含膨胀性材料的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊，微丸膨胀率较小，且随着室温长期放置，膨胀率随之减小，没有抵消缓释衣膜老化的作用。

[0068] 实施例 2 含 10% 的低取代羟丙纤维素的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊

[0069] 一、处方

[0070] 1、丸芯处方 (1000 粒)

[0071]	处方组成	用量
	盐酸文拉法辛	84.9g
	微晶纤维素 PH101	140g
	低取代羟丙纤维素	25g
	2% 羧甲基纤维素钠 10% 乙醇溶液	适量

[0072] 2、缓释衣膜包衣液处方：同实施例 1

[0073] 3、0 号胃溶型明胶胶囊壳 1000 粒

[0074] 二、制备工艺：

[0075] 1、丸芯制备工艺：

[0076] (1) 将盐酸文拉法辛过 60 目筛；

[0077] (2) 称取处方量的盐酸文拉法辛、微晶纤维素 PH101、低取代羟丙纤维素，置湿法制粒机中混合均匀；

[0078] (3) 2% 羧甲基纤维素钠 10% 乙醇溶液制软材；

[0079] (4) 置挤出机上挤出,筛网孔径为 1.0mm,挤出速度为 20 ~ 30rpm;

[0080] (5) 滚圆,滚圆速度为 900 ~ 1000rpm,流化床中烘干;

[0081] (6) 过筛,取 16 ~ 30 目之间的丸芯。

[0082] 2、缓释衣膜包衣液制备工艺:

[0083] 同实施例 1

[0084] 3、包衣(缓释衣膜):

[0085] 将丸芯置于流化床中包衣,控制衣膜增重,包衣增重为 21.0%。

[0086] 4、热处理:同实施例 1

[0087] 5、填充胶囊:

[0088] 将包衣微丸装填胶囊即得。

[0089] 三、释放度、含量测定及结果

[0090] 测定方法:同实施例 1,结果见表 3

[0091] 表 3 实施例 2 释放度和含量测定结果

[0092]

包衣增重	放置时间	取样时间(h)和释放度(%)					含量(%)
		2h	4h	8h	12h	24h	
21.0%	0 个月	15.5	40.0	67.6	82.6	99.8	100.4
	6 个月	15.0	40.2	67.0	82.2	99.0	100.0
	12 个月	14.9	39.8	66.4	82.0	98.5	99.3
	24 个月	14.9	40.0	66.0	81.9	97.4	99.8

[0093] 结果表明,实施例 2 的丸芯含低取代羟丙纤维素 10%的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊初始释放性能均良好,随着放置时间增加,释放效果依然很好,末点释放残留均很小。

[0094] 四、膨胀率试验

[0095] 实验方法:同实施例 1 结果见表 4

[0096] 表 4 室温长期放置后的膨胀率结果

包衣增重	放置时间	膨胀率(%)				
		2h	4h	8h	12h	24h
21.0%	0 个月	35.5	57.5	80.3	92.9	94.5
	6 个月	35.2	57.2	80.7	92.6	94.6
	12 个月	35.9	57.9	80.2	92.4	94.5
	24 个月	35.3	57.3	80.2	92.2	94.5

[0098] 实验结果表明,丸芯含膨胀性材料低取代羟丙纤维素 10%的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊,微丸膨胀率较大,室温长期放置下,膨胀率保持不变,抵消了缓释衣膜的老化。

[0099] 实施例 3 含 20%的低取代羟丙纤维素的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊

[0100] 一、处方

[0101] 1、丸芯处方(1000 粒)

	处方组成	用量
	盐酸文拉法辛	84.9g
[0102]	微晶纤维素 PH101	127g
	低取代羟丙纤维素	53g
	2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

- [0103] 2、缓释衣膜包衣液处方：同实施例 1
- [0104] 3、0 号胃溶型明胶胶囊壳 1000 粒
- [0105] 二、制备工艺：
- [0106] 1、丸芯制备工艺：同实施例 2
- [0107] 2、缓释衣膜包衣液制备工艺：
- [0108] 同实施例 1
- [0109] 3、包衣（缓释衣膜）：
- [0110] 将丸芯置于流化床中包衣，控制衣膜增重，包衣增重为 27.5%、30.7%。
- [0111] 4、热处理：同实施例 1
- [0112] 5、填充胶囊
- [0113] 将包衣微丸装填胶囊即得。
- [0114] 三、释放度、含量测定及结果
- [0115] 测定方法：同实施例 1 结果见表 5
- [0116] 表 5 实施例 3 释放度和含量测定结果
- [0117]

包衣增重	放置时间	取样时间 (h) 和释放度 (%)					含量 (%)
		2h	4h	8h	12h	24h	
27.5%	0个月	17.2	44.3	69.4	84.6	99.6	100.6
	6个月	17.0	44.0	68.9	84.7	99.0	100.0
	12个月	16.7	43.7	68.2	84.0	98.4	99.7
	24个月	16.2	43.1	67.5	84.3	97.0	99.6
30.7%	0个月	15.3	42.8	65.1	80.1	97.9	99.3
	6个月	15.0	42.2	64.7	79.6	97.3	99.7
	12个月	14.6	42.4	64.8	79.4	97.0	99.8
	24个月	14.4	42.0	64.3	79.0	97.1	100.0

[0118] 结果表明，丸芯含低取代羟丙纤维素 20% 的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊初始释放性能均良好，随着放置时间增加，释放效果依然很好，末点释放残留均很小。

[0119] 四、膨胀率实验

[0120] 实验方法：同实施例 1 结果见表 6

[0121] 表 6 室温长期放置后的膨胀率结果

[0122]

包衣增重	放置时间	膨胀率 (%)				
		2h	4h	8h	12h	24h
27.5%	0 个月	40.4	63.4	94.6	105.6	107.6
	6 个月	40.4	63.5	94.3	105.2	107.6
	12 个月	40.3	63.2	94.5	105.6	107.7
	24 个月	40.2	63.4	94.3	105.2	107.2
30.7%	0 个月	44.3	64.6	93.4	103.3	105.6
	6 个月	44.3	64.7	93.3	103.2	105.5
	12 个月	44.2	64.6	93.3	103.2	105.4
	24 个月	44.3	64.3	93.1	103.1	105.2

[0123] 实验结果表明,丸芯含低取代羟丙纤维素 20%的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊,微丸膨胀率较大,室温长期放置下,膨胀率保持不变,抵消了缓释衣膜的老化。

[0124] 实施例 4 含 30%的低取代羟丙纤维素的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊

[0125] 一、处方

[0126] 1. 丸芯处方 (1000 粒)

[0127]

处方组成	用量
盐酸文拉法辛	84.9g
微晶纤维素 PH101	104g
低取代羟丙纤维素	81g
2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

[0128] 2. 缓释衣膜包衣液处方:同实施例 1

[0129] 3. 0 号胃溶型明胶胶囊壳 1000 粒

[0130] 二、制备工艺

[0131] 1、丸芯制备工艺:同实施例 2

[0132] 2、缓释衣膜包衣液制备工艺:

[0133] 同实施例 1

[0134] 3、包衣 (缓释衣膜):

[0135] 将丸芯置于流化床中包衣,控制衣膜增重,包衣增重为 35.3%。

[0136] 4、热处理:同实施例 1

[0137] 5、填充胶囊

[0138] 将包衣微丸装填胶囊即得。

[0139] 三、释放度、含量测定及结果

[0140] 测定方法:同实施例 1 结果见表 7

[0141] 表 7 实施例 4 释放度和含量测定结果

[0142]

包衣增重	放置时间	取样时间 (h) 和释放度 (%)					含量 (%)
		2h	4h	8h	12h	24h	
35.3%	0个月	14.9	40.6	66.4	83.1	98.9	99.3
	6个月	14.8	40.3	66.4	82.9	98.7	99.8
	12个月	14.6	40.6	66.0	82.8	98.6	99.9
	24个月	14.9	40.2	66.1	83.1	98.8	100.0

[0143] 结果表明,丸芯含低取代羟丙纤维素 30% 的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊初始释放性能均良好,随着放置时间增加,释放效果依然很好,末点释放残留均很小。

[0144] 四、膨胀率实验

[0145] 实验方法:同实施例 1 结果见表 8

[0146] 表 8 室温长期放置后的膨胀率

包衣增重	放置时间	膨胀率 (%)				
		2h	4h	8h	12h	24h
35.3%	0 个月	49.4	69.1	98.7	118.7	119.4
	6 个月	49.2	69.0	98.7	118.9	119.7
	12 个月	48.8	68.9	98.6	118.8	119.6
	24 个月	49.0	69.1	98.6	118.7	119.4

[0148] 结果表明,丸芯含低取代羟丙纤维素 30% 的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊,微丸膨胀率较大,室温长期放置下,膨胀率保持不变,抵消了缓释衣膜的老化。

[0149] 实施例 5 含 40% 的低取代羟丙纤维素的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊

[0150] 一、处方

[0151] 1. 丸芯处方 (1000 粒)

处方组成	用量
盐酸文拉法辛	84.9g
微晶纤维素 PH101	80g
低取代羟丙纤维素	110g
2%羧甲基纤维素钠 10%乙醇溶液	适量

[0153] 2. 缓释衣膜包衣液处方:同实施例 1

[0154] 3、0 号胃溶型明胶胶囊壳 1000 粒

[0155] 二、制备工艺

[0156] 1、丸芯制备工艺:同实施例 2

[0157] 2、缓释衣膜包衣液制备工艺:

[0158] 同实施例 1

[0159] 3、包衣 (缓释衣膜):

[0160] 将丸芯置于流化床中包衣,控制衣膜增重,包衣增重为 38.9%。

[0161] 4、热处理:同实施例 1

[0162] 5、填充胶囊

[0163] 将包衣微丸装填胶囊即得。

[0164] 三、释放度、含量测定及结果

[0165] 测定方法：同实施例 1 结果见表 9

[0166] 表 9 实施例 5 释放度和含量测定结果

[0167]

包衣增重	放置时间	取样时间 (h) 和释放度 (%)					含量 (%)
		2h	4h	8h	12h	24h	
38.9%	0 个月	15.8	43.4	70.7	84.8	99.4	100.3
	6 个月	15.7	43.2	70.5	84.5	99.1	100.0
	12 个月	15.2	43.2	70.4	84.6	98.8	99.7
	24 个月	15.5	43.3	70.5	84.4	98.7	99.6

[0168] 结果表明, 丸芯含低取代羟丙纤维素 40% 的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊初始释放性能均良好, 随着放置时间增加, 释放效果依然很好, 末点释放残留均很小。

[0169] 四、膨胀率实验

[0170] 实验方法：同实施例 1 结果见表 10

[0171] 表 10 室温长期放置后的膨胀率

包衣增重	放置时间	膨胀率 (%)				
		2h	4h	8h	12h	24h
38.9%	0 个月	59.5	74.9	104.6	129.7	130.8
	6 个月	59.7	74.6	104.6	129.8	130.9
	12 个月	59.8	74.5	104.8	129.8	131.0
	24 个月	59.6	74.8	104.7	129.9	130.8

[0173] 结果表明, 丸芯含低取代羟丙纤维素 40% 的盐酸文拉法辛缓释微丸胶囊, 微丸膨胀率较大, 室温长期放置下, 膨胀率保持不变, 抵消了缓释衣膜的老化。