



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101703512 A

(43) 申请公布日 2010.05.12

(21) 申请号 200910219747.5

(22) 申请日 2009.11.10

(71) 申请人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路
103 号

(72) 发明人 王东凯 邱立朋 李翔

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

A61K 31/58(2006.01)

A61K 31/18(2006.01)

A61K 9/32(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种复方坦洛新和非那雄胺控释片及制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,涉及一种复方坦洛新和非那雄胺控释片及制备方法,包括坦洛新和非那雄胺两种主要活性物质,坦洛新的用量为每单位剂量为 0.01mg-10mg,非那雄胺的用量为每单位剂量为 1mg-50mg,坦洛新和非那雄胺的重量比为 1 : 1-1 : 100。本发明采用先压制片芯,然后在片芯上包一层不溶性半透膜,再在半透膜上打至少一个小孔使活性物质从半透膜内释放出来。本复方控释制剂用于治疗良性前列腺增生症,使血药浓度波动小,降低了副作用,提高疗效,一天仅服一次,提高了患者的顺应性。

1. 一种复方坦洛新和非那雄胺控释片, 包含片芯, 不溶性半透膜衣和至少一个释药小孔, 其特征在于, 其中片芯包含以下成分: 其各成分重量百分比为:

- a) 坦洛新或其药学上可接受的盐 0.01% -5% ;
- b) 非那雄胺 0.1% -10% ;
- c) 填充剂 60% -95% ;
- d) 粘合剂 1% -20% ;
- e) 润滑剂 1% -10% ;
- f) 助流剂 1% -5% ;

不溶性半透膜衣包括: 半透膜衣材料, 增塑剂和致孔剂, 其重量百分比如下:

- a) 半透膜衣材料 70% -90% ;
- b) 致孔剂 10% -30% ;
- c) 增塑剂 0% -10% 。

2. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述坦洛新包括药学上可接受的盐, 所述的盐包括盐酸盐, 氢碘酸盐, 氢溴酸盐, 富马酸盐的一种或多种。

3. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的坦洛新的用量为每单位剂量为 0.01mg-10mg, 所述的非那雄胺的用量为每单位剂量为 1mg-50mg。

4. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的坦洛新和非那雄胺的重量比为 1 : 1-1 : 100。

5. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的粘合剂是羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、糖浆、明胶、糊精、聚乙二醇、海藻酸钠中的一种或多种及其它们的混合物, 所述的填充剂是微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、淀粉、蔗糖、糊精、甘露醇、山梨醇、硫酸钙; 所述的助流剂是: 微粉硅胶、滑石粉的一种或多种及其它们的混合物; 所述的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠的一种或多种及其它们的混合物。

6. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的半透膜衣材料是丙烯酸树脂类、乙烯-醋酸乙烯共聚物、醋酸纤维素和乙基纤维素的一种或多种及它们的混合物。

7. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的致孔剂为蔗糖、氯化钠、各种表面活性剂、甲基纤维素、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、黄原胶、聚乙烯吡咯烷酮、苯二甲酸纤维素类的一种或多种及它们的混合物。

8. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的增塑剂为甘油、丙二醇、聚乙二醇、玉米油、液体石蜡、甘油醋酸酯类、苯二酸二乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三酯的一种或多种及其它们的混合物。

9. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片, 其特征在于, 所述的小孔孔径为 0.1mm-1.0mm。

10. 如权利要求 1 所述的复方坦洛新和非那雄胺控释片的制备方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

将处方量的坦洛新、非那雄胺和填充剂过筛混匀, 与粘合剂制软材, 制粒, 干燥, 整粒, 加入润滑剂或助流剂混匀, 压制成片芯; 再配置半透膜包衣液对片芯进行包衣, 最后用激光

打孔器在包衣片上打至少一个小孔,然后选择薄膜衣材料再包一层保护膜衣,即得。

一种复方坦洛新和非那雄胺控释片及制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种复方坦洛新和非那雄胺控释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 良性前列腺增生症(BPH)是中老年男性最常见的慢性疾病,也是中老年男性排尿困难的最常见病因。许多前列腺增生症引起尿道阻塞以及膀胱功能的逐渐丧失,这会导致膀胱不能完全排空。其在临床上多表现为排尿的变化,如尿弱、尿急、尿频。资料显示,51-60岁的男性50%会发生组织学上的前列腺增生,60岁以上达70%,80岁以上高达90%,其中25%需要接受各种治疗。患者一般需要长期甚至终身服药。

[0003] 坦洛新是由日本山之内制药株式会社研制的高选择性 α 肾上腺素受体拮抗剂,可减少后尿道的压力,增加尿流率。非那雄胺是一种合成4-氮载体激素化合物,由美国默沙东公司研制。非那雄胺是新的一类5 α -还原酶特异抑制剂,它能不可逆的抑制睾酮代谢成更强效的雄激素双氢睾酮,使增大的前列腺缩小以改善良性前列腺增生带来的症状。

[0004] 治疗良性前列腺增生症时,坦洛新的目的在于改善症状,降低前列腺间质和包膜的张力,而非那雄胺可以限制BPH进程,减少前列腺的体积。因此将两者联用制成复方控释片剂,不但增加前列腺的细胞凋亡,增强药物疗效,还可以控制药物缓慢释放,维持一定得血药浓度,降低副作用。

[0005] 经过查询,未见任何有关本复方控释片剂的文献报道或者专利。

发明内容

[0006] 本发明涉及一种以坦洛新和非那雄胺为药用活性成分的复方控释片及制备方法,包含片芯,不溶性半透膜衣和至少一个释药小孔。其中片芯包含以下成分:其各成分重量百分比为:

[0007] a) 坦洛新或其药学上可接受的盐 0.01%-5%;

[0008] b) 非那雄胺 0.1%-10%;

[0009] c) 填充剂 60%-95%;

[0010] d) 粘合剂 1%-20%;

[0011] e) 润滑剂 1%-10%;

[0012] f) 助流剂 1%-5%;

[0013] 不溶性半透膜衣包括:半透膜衣材料,增塑剂和致孔剂,其重量百分比如下:

[0014] a) 半透膜衣材料 70%-90%;

[0015] b) 致孔剂 10%-30%;

[0016] c) 增塑剂 0%-10%;

[0017] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述坦洛新包括药学上可接受的盐如:盐酸盐,氢碘酸盐,氢溴酸盐,富马酸盐的一种或多种。优选为盐酸盐。

[0018] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的坦洛新的用量为每单位剂量为 0.01mg-10mg。优选为 0.1mg-1mg。

[0019] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的非那雄胺的用量为每单位剂量为 1mg-50mg。优选为 1mg-20mg。

[0020] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂,其特征在于,所述的坦洛新和非那雄胺的重量比为 1 : 1-1 : 100。优选为 1 : 10-1 : 30。

[0021] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的粘合剂是羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉浆、糖浆、明胶、糊精、聚乙二醇、海藻酸钠的一种或多种及其它们的混合物。

[0022] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的填充剂是微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、淀粉、蔗糖、糊精、甘露醇、山梨醇、硫酸钙;助流剂是:微粉硅胶、滑石粉的一种或多种及其它们的混合物。

[0023] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的润滑剂是硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠的一种或多种及其它们的混合物。

[0024] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的助流剂是微粉硅胶或滑石粉的一种及其它们的混合物。

[0025] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的不溶性半透膜衣包括半膜衣材料、致孔剂、增塑剂,其中所述的半透膜衣材料是醋酸纤维素、乙基纤维素或者丙烯酸树脂类。

[0026] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的致孔剂包括蔗糖、氯化钠、各种表面活性剂、甲基纤维素、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、黄原胶、聚乙烯吡咯烷酮、苯二甲酸纤维素类的一种或多种及它们的混合物。

[0027] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的增塑剂包括甘油、丙二醇、聚乙二醇、玉米油、液体石蜡、甘油醋酸酯类、苯二酸二乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三酯的一种或多种及其它们的混合物。

[0028] 上述的复方坦洛新和非那雄胺控释片剂中,所述的小孔孔径为 0.1mm-1.0mm。

[0029] 本发明还提供了复方坦洛新和非那雄胺控释片的制备方法,包括以下步骤:将坦洛新、非那雄胺和填充剂过筛混匀,与粘合剂制软材,制粒,干燥,整粒,加入润滑剂或助流剂混匀,压制成片芯。再配置半透膜包衣液对片芯进行包衣,最后用激光打孔器在包衣片上打至少一个小孔,然后选择薄膜衣材料再包一层保护膜衣,即得。

[0030] 本发明制备的复方控释片用于治疗良性前列腺增生症,能够使血药浓度波动小,降低了副作用,提高疗效,一天仅服一次,提高了患者的顺应性。

附图说明

[0031] 图 1:处方 A 的盐酸坦洛新和非那雄胺体外累积释放度;

[0032] 图 2:处方 D 的盐酸坦洛新和非那雄胺体外累积释放曲线;

[0033] 图 3:处方 A 中盐酸坦洛新体内血药浓度曲线;

[0034] 图 4:处方 A 中非那雄胺体内血药浓度曲线。

具体实施方式

[0035] 通过以下实例来对本发明的坦洛新和非那雄胺复方控释片剂做进一步说明,但并不限于以下实例。

[0036] 实施例 1:

[0037] 处方 A:1. 片芯成分

[0038] 盐酸坦洛新 0.2mg

[0039] 非那雄胺 5mg

[0040] 乳糖 100mg

[0041] 淀粉 75mg

[0042] 羟丙甲纤维素 10mg

[0043] 硬脂酸镁 5mg

[0044] 2. 半透膜包衣液

[0045] 醋酸纤维素 40mg

[0046] 聚乙二醇 8mg

[0047] 丙酮 适量

[0048] 制备方法:

[0049] 1. 将处方量的坦洛新、非那雄胺和填充剂过筛混匀,与粘合剂制软材,制粒,干燥,整粒,加入润滑剂或助流剂混匀,压制成片芯。

[0050] 2. 称取处方量的醋酸纤维素与聚乙二醇溶于 500ml 丙酮中制成半透膜包衣液,对片芯包衣后,用激光器在片上打至少一个小孔,孔径控制在 0.1mm-1.0mm,再用薄膜衣材料再包一层保护膜衣,即得。

[0051] 处方 B:1. 片芯成分

[0052] 盐酸坦洛新 0.2mg

[0053] 非那雄胺 5mg

[0054] 微晶纤维素 60mg

[0055] 淀粉 40mg

[0056] 聚乙烯吡咯烷酮 10mg

[0057] 聚乙二醇 5mg

[0058] 滑石粉 5mg

[0059] 2. 半透膜包衣液

[0060] 醋酸纤维素 45mg

[0061] 甲基纤维素 9mg

[0062] 甘油 适量

[0063] 制备方法同处方 A

[0064] 处方 C:1. 片芯成分

[0065] 盐酸坦洛新 0.2mg

[0066] 非那雄胺 5mg

[0067] 聚乙烯醇 120mg

[0068]	硫酸钙	180mg
[0069]	淀粉浆	10mg
[0070]	聚乙二醇	3mg
[0071]	微粉硅胶	2mg
[0072]	2. 半透膜包衣液	
[0073]	丙烯酸树脂	35mg
[0074]	羟丙甲纤维素	7mg
[0075]	丙二醇	适量
[0076]	制备方法同处方 A	
[0077]	处方 D :1. 片芯成分	
[0078]	盐酸坦洛新	0. 2mg
[0079]	非那雄胺	5mg,
[0080]	淀粉	60mg
[0081]	碳酸钙	80mg
[0082]	羟丙甲纤维素	15mg
[0083]	聚乙二醇	3mg
[0084]	滑石粉	2mg
[0085]	2. 半透膜包衣液	
[0086]	乙基纤维素	40mg
[0087]	氯化钠	8mg
[0088]	丙酮	适量
[0089]	制备方法同处方 A	
[0090]	处方 E :1. 片芯成分	
[0091]	盐酸坦洛新	0. 2mg
[0092]	非那雄胺	5mg
[0093]	微晶纤维素	60mg
[0094]	甘露醇	80mg
[0095]	聚乙烯吡咯烷酮	10mg
[0096]	硬脂酸镁	2mg
[0097]	滑石粉	2mg
[0098]	2. 半透膜包衣液	
[0099]	乙基纤维素	45mg
[0100]	蔗糖	9mg
[0101]	柠檬酸三酯	适量
[0102]	制备方法同处方 A	
[0103]	处方 F :1. 片芯成分	
[0104]	盐酸坦洛新	0. 2mg
[0105]	非那雄胺	5mg
[0106]	预胶化淀粉	65mg

[0107] 蔗糖 180mg

[0108] 海藻酸钠 20mg

[0109] 聚乙二醇 6mg

[0110] 氢化植物油 3mg

[0111] 2. 包衣成分

[0112] 醋酸纤维素 50mg

[0113] 氯化钠 6mg

[0114] 液体石蜡 3mg

[0115] 制备方法同处方 A

[0116] 实施例 2 :

[0117] 表 1 :处方 A 盐酸坦洛新体外累积释放度

[0118]

时间 (小时)	2	4	6	8	12	24
释放度 (%)	18.2	35.7	47.4	66.3	80.6	88.5

[0119] 表 2 :处方 A 非那雄胺体外累积释放度

[0120]

时间 (小时)	2	4	6	8	12	24
释放度 (%)	19.7	38.2	49.0	69.5	75.1	86.9

[0121] 表 3 :处方 D 盐酸坦洛新体外累积释放度

[0122]

时间 (小时)	2	4	6	8	12	24
释放度 (%)	17.6	33.9	50.2	68.4	79.3	91.4

[0123] 表 4 :处方 D 非那雄胺体外累积释放度

[0124]

时间 (小时)	2	4	6	8	12	24
释放度 (%)	15.8	31.6	46.4	63.9	72.1	87.3

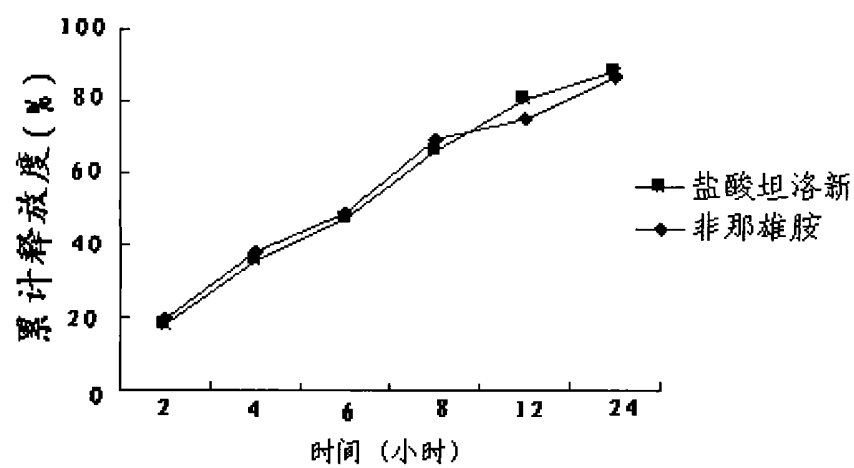


图 1

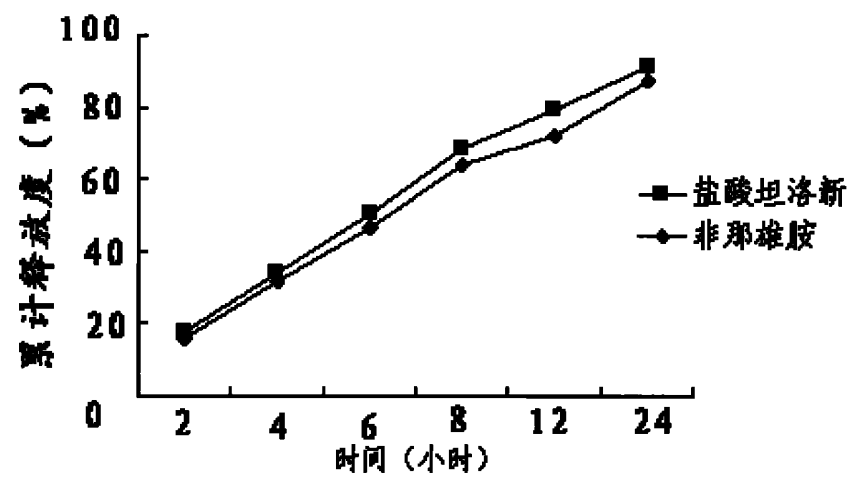


图 2

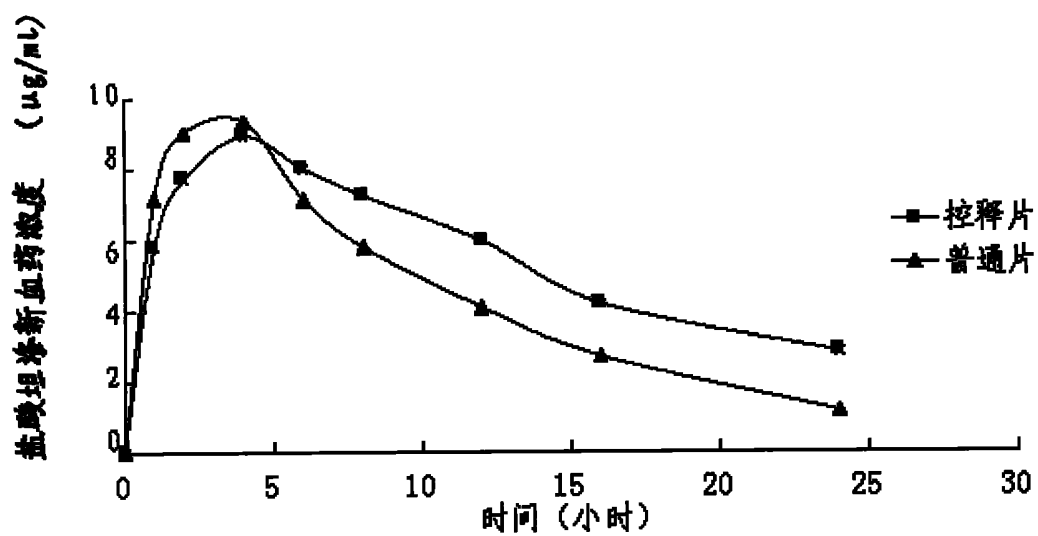


图 3

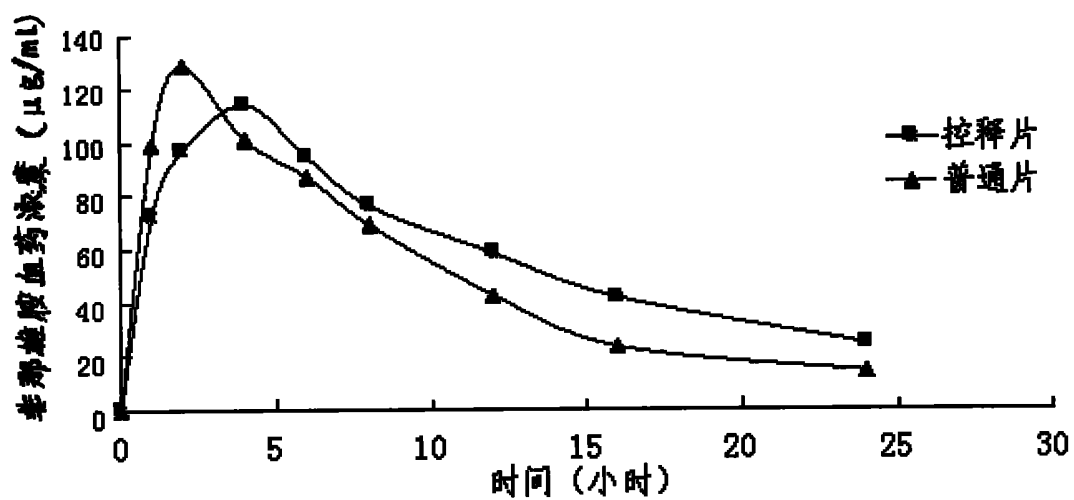


图 4