



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103393619 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 20

(21) 申请号 201310330419. 9

A61P 25/00(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 08. 01

A61P 27/02(2006. 01)

A61P 27/16(2006. 01)

(71) 申请人 黄焱

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路  
103 号药大金杯楼 502 室

(72) 发明人 黄焱

(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 9/48(2006. 01)

A61K 31/4375(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

长春西汀软胶囊及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及长春西汀软胶囊及其制备方法和用途,属于医药技术领域。所述的软胶囊由囊壳和内容物组成,内容物中含有长春西汀、分散介质、助悬剂,囊壳中含有胶料 100-130g,增塑剂 20-60g,水 80-130g,内容物中长春西汀 5-30g,分散介质 100-300g,助悬剂 5-20g,所述的分散介质选自聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、植物油中的一种或几种,,所述的助悬剂选自聚乙二醇 6000、乙基纤维素、蜂蜡、羟丙基纤维素、单硬脂酸铝中的一种或几种。本发明的长春西汀软胶囊与市场  
上的长春西汀片剂剂型相比有良好的稳定性、生物利用度高、药物起效快、疗效更好、含量准确、外形美观、便于吞咽等特点,可用于预防和治疗脑血管疾病、糖尿病并发症、精神神经疾病和眼科疾病、耳聋等疾病。

1. 一种长春西汀软胶囊,包括囊壳和内容物,其特征在于,每 1000 粒胶囊中:囊壳的重量组成为:胶料 100-130g,增塑剂 20-60g,水 80-130g;

内容物的重量组成为:长春西汀 5-30g,分散介质 100-300g,助悬剂 5-20g,所述的胶料为明胶或阿拉伯胶;

所述的增塑剂选自甘油、山梨醇、枸橼酸、PEG-400 中的一种或几种;

所述的分散介质选自聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、植物油中的一种或几种;

所述的助悬剂选自聚乙二醇 6000、乙基纤维素、蜂蜡、羟丙基纤维素、单硬脂酸铝中的一种或几种。

2. 根据权利要求 1 所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述增塑剂为甘油与 PEG-400 的混合物、甘油与山梨醇和枸橼酸的混合物时,PEG-400、山梨醇和枸橼酸的用量为明胶用量的 3%-20%,优选 6-10%;山梨醇与枸橼酸的重量比为 15-20:8-10。

3. 根据权利要求 1 所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述囊壳的重量组成为:每 1000 粒中含:明胶 100-130g,甘油 10-50g,PEG-400 3-15g,水 80-130g。

4. 根据权利要求 1 所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述囊壳的重量组成为:每 1000 粒含明胶 100-130g,甘油 10-50g,山梨醇 3-15g,枸橼酸 2-6g,水 80-130g。

5. 根据权利要求 1-4 任何一项所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述的分散介质为植物油或植物油与 PEG-400 的混合物。

6. 根据权利要求 1-4 任何一项所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述的助悬剂为蜂蜡。

7. 根据权利要求 1-6 任何一项所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,所述囊壳中加入 0.1-0.4g 防腐剂和 0.5-2g 遮光剂,所述防腐剂选自尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、苯甲醇、丙二醇中一种或几种;所述遮光剂选自氧化铁、二氧化钛一种或两种。

8. 根据权利要求 1-6 任何一项所述的长春西汀软胶囊,其特征在于,内容物中含有润湿剂,所述的润湿剂选自吐温-80,司盘 20,聚甘油酯或蔗糖酯。

9. 一种如权利要求 1 所述的长春西汀软胶囊的制备方法,其特征在于,将胶料、增塑剂、水置化胶罐中混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,混合均匀,抽真空,过滤,保温静置,备用;取处方量的长春西汀、分散介质、助悬剂,加热融化,充分混合;脱气后于软胶囊制造机中压制,洗涤干燥后即得。

10. 权利要求 1-8 任何一项所述的长春西汀软胶囊在制备预防和治疗脑血管疾病、糖尿病并发症、精神神经疾病、眼科疾病或耳聋疾病药物中的用途。

## 长春西汀软胶囊及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂技术领域,涉及一种长春西汀软胶囊及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 长春西汀(Vinpocetine)是从夹竹桃科植物小蔓长春花中提取的吲哚类生物碱生物碱长春胺的衍生物,具有选择性扩张脑部血管、主动改善葡萄糖代谢、增加氧的供给、保护神经元等药理作用。长春西汀临床上用于脑梗塞后遗症、脑出血后遗症以及脑动脉硬化症等诱发的各种症状、糖尿病并发症、老年性和血管性痴呆、眼底病变、突发性或神经性耳聋的治疗(参见张兰华等,近年来长春西汀临床研究及应用进展,中华中医药杂志 2010 年 12 月第 25 卷第 12 期)。由于长春西汀疗效确切、作用机理明确,副作用小,体内无蓄积,临床开发和应用前景广阔。

[0003] 长春西汀为长春胺的衍生物,理化性质不稳定,易被氧化,而目前临床上应用长春西汀片剂和注射剂较多,但片剂制剂类型比较传统,且易受空气中氧化,影响了用药安全性,而且,其崩解时间长,吸收缓慢,生物利用度低,影响了药物疗效的发挥。注射剂由于临床使用方便性差,从而限制了其临床使用的范围。因此开发一种具有更好的生物利用度的口服长春西汀的制剂可以使患者具有较好的依从性,并能使药物的药效得到更好的发挥。

[0004] 长春西汀软胶囊不但可以提高药物的稳定性而且可以提高其生物利用度,现有技术中没有关于长春西汀软胶囊的相关报道。

### 发明内容

[0005] 本发明旨在解决长春西汀稳定性差和生物利用度低的问题,通过制备长春西汀软胶囊增加长春西汀稳定性和提高长春西汀生物利用度,更好的发挥药物疗效。本发明还提供了该胶囊剂的制备方法和用途。

[0006] 本发明是通过如下技术方案实现的:

本发明的长春西汀软胶囊包括囊壳和内容物,其囊材包括胶料、增塑剂、水。

[0007] 其 1000 粒软胶囊中:

囊壳的重量组成为:

胶料 100-130g

增塑剂 20-60g

水 80-130g

所述的胶料为明胶或阿拉伯胶;

所述的增塑剂选自甘油、山梨醇、枸橼酸、PEG-400 中的一种或几种,优选甘油、甘油与 PEG-400 的混合物、甘油与山梨醇和枸橼酸的混合物;当增塑剂为甘油与 PEG-400、山梨醇和枸橼酸的混合物时,PEG-400、山梨醇和枸橼酸的用量为明胶用量的 3%-20%,优选 6-10%;山梨醇与枸橼酸的重量比为 15-20:8-10,优选 5:2。

[0008] 所述囊壳的优选处方组成为:

明胶	100-130g
甘油	20-60g
水	80-130g
或	
明胶	100-130g
甘油	10-50g
PEG-400	3-15g
水	80-130g
或	
明胶	100-130g
甘油	10-50g
山梨醇	3-15g
枸橼酸	2-6g
水	80-130g

所述的囊壳中还加入 0.1-0.4g 防腐剂,所述的防腐剂选自尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、苯甲醇、丙二醇中一种或几种。还可以添加 0.5-2g 遮光剂,所述的遮光剂选自氧化铁、二氧化钛中的一种或两种。

[0009] 本发明的内容物包括长春西汀、分散介质、助悬剂。所述的分散介质选自聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、植物油中的一种或几种, , 优选植物油、植物油与 PEG-400 的混合物。所述的助悬剂选自聚乙二醇 6000、乙基纤维素、蜂蜡、羟丙基纤维素、单硬脂酸铝中的一种或几种, 优选蜂蜡。

[0010] 其内容物的重量组成为 :

长春西汀	5-30g
分散介质	100-300g
助悬剂	5-20g
优选组成 :	
长春西汀	5-30g
分散介质	150-250g
助悬剂	10-20g
更优选为 :	
长春西汀	5-30g
分散介质	200-235g
助悬剂	10-20g

所述的内容物中添加润湿剂,所述的润湿剂选自吐温类,司盘类,优选吐温 -80,司盘 20,聚甘油酯或蔗糖酯。

[0011] 所述的内容物中还可加入抗氧剂,所述的抗氧剂为维生素 E。

[0012] 本发明的软胶囊通过如下方法制备 :

一). 按所述内容物配比取囊壳中各原辅料,置化胶罐中混匀,再将此混合物加热至 70-80℃ 左右,混合均匀,真空去泡,取样测定水分和粘度,检验合格后在 50-70℃ 保温待用。

[0013] 二). 取处方量的长春西汀、分散介质、助悬剂,加热融化,充分混合,保温备用。

[0014] 三). 根据主药含量确定内容物的装量。

[0015] 四). 于软胶囊制造机中压制后制备软胶囊。

[0016] 五). 制得的软胶囊置于转动干燥器内定型干燥,用 95% 乙醇洗去表面的油层,再将软胶囊置烘箱内干燥既得成品。

[0017] 本发明还提供了长春西汀软胶囊在制备预防和治疗脑血管疾病药物中的用途。

[0018] 长春西汀为吲哚类生物碱长春胺的衍生物,理化性质不稳定,易被氧化。本发明制备的软胶囊剂型提供一封闭体系包裹药物有效成分长春西汀,使长春西汀隔绝空气接触,大大提升了长春西汀的稳定性; 长春西汀为难溶性药物,本发明通过制备软胶囊剂型尽可能的包容长春西汀,使其溶解度增加,易于附着和通过胃肠壁的水化层,增加通透性,促进吸收和提高生物利用度。本发明制备的软胶囊 10 分钟溶出达 50% 以上,30 分钟溶出达 90% 以上,崩解时间为 6-8min,明显短于市售片的崩解时间。

[0019] 本发明的长春西汀软胶囊克服了已有剂型的缺点,具有很好的稳定性,生物利用度好、药物起效快、疗效更好,含量准确、外形美观、便于吞咽等特点,可用于预防和治疗脑血管疾病、糖尿病并发症、精神神经疾病和眼科疾病、耳聋等疾病,病人依从性好,特别适合老年人群服用。

[0020] 具体实施方式:

下面结合实施例对本发明作进一步详细说明,但本发明的范围非仅限于这些实施例的范围。

[0021] 实施例 1:

囊壳处方:

明胶	100g
甘油	30g
水	130g

内容物处方:

长春西汀	5g
蜂蜡	10g
植物油	235g

囊壳配制:称取处方量的明胶、甘油、水,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃ 左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0022] 内容物配制:将处方量的长春西汀、植物油、蜂蜡混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0023] 软胶囊的制备:将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊,经干燥后即得。

[0024] 实施例 2:

囊壳处方:

明胶	130g
甘油	20g
水	80g
尼泊金乙酯	0.4g

二氧化钛	2g
内容物处方：	
长春西汀	10g
蜂蜡	15g
植物油	200g

囊壳配制：称取处方量的明胶、甘油、水、尼泊金乙酯、二氧化钛，置化胶罐中搅拌混匀，再将此混合物加热至 70-80℃左右，溶胶，脱气，保温待用。

[0025] 内容物配制：将处方量的长春西汀、植物油、蜂蜡混合，加热充分搅匀，保温待用。

[0026] 软胶囊的制备：将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊，经干燥后即得。

[0027] 实施例 3：

其囊壳处方：

明胶	120g
甘油	60g
水	90g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方：

长春西汀	30g
蜂蜡	20g
植物油	300g

囊壳配制：称取处方量的明胶、甘油、水、尼泊金乙酯、二氧化钛，置化胶罐中搅拌混匀，再将此混合物加热至 70-80℃左右，溶胶，脱气，保温待用。

[0028] 内容物配制：将处方量的长春西汀、植物油、蜂蜡混合，加热充分搅匀，保温待用。

[0029] 软胶囊的制备：将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊，经干燥后即得。

[0030] 实施例 4：

其囊壳处方：

明胶	100g
甘油	30g
水	130g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方：

长春西汀	5g
蜂蜡	20g
植物油	100g

囊壳配制：称取处方量的明胶、甘油、水、尼泊金乙酯、二氧化钛，置化胶罐中搅拌混匀，再将此混合物加热至 70-80℃左右，溶胶，脱气，保温待用。

[0031] 内容物配制 :将处方量的长春西汀、植物油、蜂蜡混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0032] 软胶囊的制备 :将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊,经干燥后即得。

[0033] 实施例 5 :

其囊壳处方 :

明胶	100g
甘油	30g
PEG-400	6g
水	130g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方 :

长春西汀	15g
PEG6000	5g
PEG400	180g

囊壳配制 :称取处方量的明胶、甘油、水、尼泊金乙酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0034] 内容物配制 :将处方量的长春西汀、PEG6000、PEG400 混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0035] 软胶囊的制备 :将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊,经干燥后既得。

[0036] 实施例 6 :

其囊壳处方 :

明胶	130g
甘油	10g
PEG-400	15g
水	130g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方 :

长春西汀	5g
羟丙基纤维素	10g
植物油	235g

囊壳配制 :称取处方量的明胶、甘油、水、PEG-400、尼泊金乙酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0037] 内容物配制 :将处方量的长春西汀、羟丙基纤维素、植物油混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0038] 软胶囊的制备 :将上述制得的内容物及囊体物料经软胶囊机制得软胶囊,经干燥后即得。

## [0039] 实施例 7 :

其囊壳处方 :

明胶	130g
甘油	10g
PEG-400	3g
水	130g
尼泊金甲酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方 :

长春西汀	5g
蜂蜡	10g
植物油	235g

囊壳配制 :称取处方量的明胶、甘油、水、PEG-400、尼泊金甲酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0040] 内容物配制 :将处方量的长春西汀、蜂蜡、植物油混合,加热充分搅匀,保温待用。

## [0041] 实施例 8 :

其囊壳处方 :

明胶	130g
甘油	10g
山梨醇	3g
枸橼酸	6g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方 :

长春西汀	5g
蜂蜡	10g
植物油	235g

囊壳配制 :称取处方量的明胶、甘油、水、山梨醇、枸橼酸、尼泊金乙酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0042] 内容物配制 :将处方量的长春西汀、蜂蜡、植物油混合,加热充分搅匀,保温待用。

## [0043] 实施例 9 :

其囊壳处方 :

明胶	130g
甘油	10g
山梨醇	15g
枸橼酸	2g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方 :



长春西汀	5g
蜂蜡	10g
PEG-400	6g
植物油	235g

囊壳配制:称取处方量的明胶、甘油、水、山梨醇、枸橼酸、尼泊金乙酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0044] 内容物配制:将处方量的长春西汀、蜂蜡、PEG-400、植物油混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0045] 实施例 10:

其囊壳处方:

明胶	130g
甘油	10g
山梨醇	10g
枸橼酸	5g
尼泊金乙酯	0.1g
二氧化钛	1g

其内容物处方:

长春西汀	5g
蜂蜡	10g
PEG-400	6g
吐温-80	2g
植物油	235g。

[0046] 囊壳配制:称取处方量的明胶、甘油、水、山梨醇、枸橼酸、尼泊金乙酯、二氧化钛,置化胶罐中搅拌混匀,再将此混合物加热至 70-80℃左右,溶胶,脱气,保温待用。

[0047] 内容物配制:将处方量的长春西汀、蜂蜡、PEG-400、植物油混合,加热充分搅匀,保温待用。

[0048] 实施例 11:长春西汀软胶囊溶出度试验

试验方法:采用 500mL 0.01N HCL 为溶出介质中进行,对实施例 1~10 制备的软胶囊及市售长春西汀片(东北制药总厂生产)的溶出度进行检测,温度  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ,结果见下表。

时间 (min)	溶出度(%, 平均值 $\pm$ SD, n=6)										
	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10	市售 片
10	52.8	63.2	55.7	56.3	59.8	56.5	62.4	57.3	56.8	60.4	32.5
20	74.2	71.8	77.3	78.6	72.4	74.6	75.9	72.8	73.5	77.6	55.2
30	94.2	92.6	93.5	94.6	91.8	92.4	93.8	91.6	92.4	94.6	73.5
45	97.4	98.3	99.5	98.6	95.7	97.3	97.8	96.7	97.5	95.6	82.5

[0049] 由上表可见,与市售长春西汀片相比,本发明所述长春西汀软胶囊溶出度明显提高,溶出速度明显加快。

[0050] 实施例 12:长春西汀软胶囊崩解时间比较试验

试验方法:取实施例制备的软胶囊与市售长春西汀片,置于 40℃ 相对湿度 75% 条件下放置一个月后,检测崩解时间,结果见下表。

[0051] 崩解时间检测结果

时间 (月)	崩解时间 (min)										
	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10	市售 片
0	7.5	7.4	7.3	7.5	6.1	6.3	6.4	6.5	6.3	6.1	15.1
1	14.5	15.5	14.2	13.4	12.4	12.2	13.1	13.2	13.5	13.3	25.4

由上表可见,本发明实施例制备的软胶囊崩解时间变化不大。由于实施例 5-10 制备的软胶囊中囊壳添加了 PEG-400, 山梨醇和枸橼酸一种或两种崩解剂,可使软胶囊崩解时间相应加快。同时,本发明所述软胶囊在存放较长时间时,仍能快速崩解释放药物。并且,相比市售片剂崩解释放药物速度快。

[0052] 实施例 13:长春西汀软胶囊 Beagle 犬体内生物利用度研究

1 试验方法:

(1) 试验药物

受试制剂:实施例 1、2、4 制备的长春西汀软胶囊

参比制剂:长春西汀片,东北制药总厂生产,规格:5mg/片

(2) 受试动物:健康成年 Beagle 犬 6 只,雌雄各半。随机分为甲乙两组,每组三只。

[0053] (3) A、第一周期甲组给予本发明自制长春西汀软胶囊实施例 1、乙组给予市售长春西汀片,第二周期甲组给予市售长春西汀片,乙组给予自制长春西汀软胶囊。两周期间隔一周。B、第三周期甲组给予本发明自制长春西汀软胶囊实施例 2、乙组给予市售长春西汀片,第四周期甲组给予市售长春西汀片,乙组给予自制长春西汀软胶囊。两周期间隔一周。C、第五周期甲组给予本发明自制长春西汀软胶囊实施例 4、乙组给予市售长春西汀片,第六周期甲组给予市售长春西汀片,乙组给予自制长春西汀软胶囊。两周期间隔一周。

[0054] (4) 给药途径均为单剂量口服,给药剂量为 5mg。试验前禁食 12h, 服药 4h 后统一进食标准餐。给药当日,于服药前(0h)和服药后 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12h 分别采静脉血 3ml 置肝素化试管中,立即离心(3000rpm)10min, 分离取上层血浆, -20℃ 保存待测。

[0055] 2 试验结果

采用液相质谱-质谱-质谱联用仪,测得血药浓度。根据血药浓度-时间曲线下的面积(AUC<sub>0-12h</sub>)计算出受试制剂(长春西汀软胶囊)与参比制剂(市售长春西汀片)的相对生物利用度。

[0056]  $F = \text{AUC}_{\text{受试}} / \text{AUC}_{\text{参比}} \times 100\%$

结果 A 见下表：

受试犬	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)		F(%)
	参比制剂	受试制剂	
1	160.4	360.5	224.8
2	149.6	325.2	217.4
3	107.5	256.4	238.5
4	86.4	187.8	217.4
5	105.7	231.6	219.1
6	167.0	387.1	231.8

结果 B 见下表：

受试犬	AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL)		F(%)
	参比制剂	受试制剂	
1	125.5	283.2	225.7
2	136.6	305.3	223.5
3	151.1	335.2	221.8
4	136.4	317.4	232.7
5	115.6	271.9	235.2
6	187.8	411.2	219.0

结果 C 见下表：

受试犬	AUC <sub>0-12h</sub> (ng.h/mL)		F(%)
	参比制剂	受试制剂	
1	153.8	343.2	223.1
2	116.9	275.8	235.9
3	141.1	328.2	232.6
4	176.4	389.4	220.7
5	152.1	371.2	244.0
6	146.3	351.5	240.3

由上表结果可知,本发明制备的长春西汀软胶囊实施例 1、2、4 与上市品长春西汀片的相对生物利用度分别为  $224.8 \pm 8.7\%$ 、 $235.2 \pm 6.4\%$ 、 $232.8 \pm 9.3\%$ ,生物利用度显著提高。

[0057] 实施例 14:长春西汀软胶囊稳定性试验

将实施例制备的长春西汀软胶囊和市售长春西汀片剂置于 40℃ 相对湿度 75% 的稳定性试验箱,放置 6 个月后高效液相色谱法测定长春西汀含量,检测结果见下表:

时间 (月)	含量 (%)										
	实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	实施 例 9	实施 例 10	市售 片
0	99.9	98.7	99.5	100.8	100.4	99.5	99.2	100.6	100.2	100.6	99.7
3	99.5	99.6	99.0	99.3	99.7	98.3	98.4	99.5	99.8	99.7	95.0
6	99.1	98.6	98.7	99.6	98.1	97.5	98.0	98.2	99.7	99.4	92.3

由上表可见,本发明制备的长春西汀软胶囊在稳定性试验中含量明显优于市售长春西汀片,有较好的稳定性。