



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102846566 A

(43) 申请公布日 2013.01.02

(21) 申请号 201110182242.3

(22) 申请日 2011.06.30

(71) 申请人 上海中西制药有限公司

地址 201806 上海市嘉定区外青松公路 446 号

(72) 发明人 谭波 曹智慧 袁少卿 郑斯骥  
冯玉贞

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种度洛西汀肠溶片剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种度洛西汀肠溶制剂,其包括度洛西汀和 / 或其药学上可接受的盐以及辅料,所述的辅料包括 pH 调节剂和 / 或缓冲对,稳定剂等。所述的 pH 调节剂选自 pH 调节剂选自枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、半胱氨酸、氢氧化钠、盐酸中的一种或多种。本发明还公开了所述度洛西汀肠溶制剂的制备方法,本发明制备方法得到的度洛西汀肠溶制剂在长期存储过程中有关物质的量能够维持在较低水平,溶出特性和稳定性好,生物利用度高。

1. 一种度洛西汀肠溶片剂的制备方法,其特征在于包括:
  - (a) 度洛西汀及其盐类的粒径范围为  $D_{50} = 2\mu\text{m} \sim 40\mu\text{m}$ ;
  - (b) 片芯中的辅料包含 pH 调节剂、缓冲对和稳定剂的一种或多种;
  - (c) 片芯和肠溶层之间有隔离层;
  - (d) 在隔离层和缓冲层外面有肠溶层。
2. 如权利要求 1 所述的肠溶片剂,其特征在于片芯中含有 pH 调节剂或缓冲对。
3. 如权利要求 1 所述的肠溶片剂,其特征在于片芯中含有的稳定剂为碳酸钙。
4. 如权利要求 2 所述的肠溶片剂,其特征在于 pH 调节剂选自枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、半胱氨酸、氢氧化钠、盐酸等 pH 调节剂及其盐或酸碱缓冲对。
5. 如权利要求 2 所述的肠溶片剂,其特征在于其 pH 调节剂选自枸橼酸钠、亚硫酸氢钠和氢氧化钠。
6. 如权利要求 2 所述的肠溶片剂,其特征在于 pH 调节剂或缓冲对的 pH 范围为 6.2 ~ 7.8。
7. 如权利要求 3 所述的肠溶片剂,碳酸钙的用量占度洛西汀重量的 10% ~ 60%。
8. 由权利要求 1-7 中任一项所述的制备方法制得的度洛西汀药物片剂。

## 一种度洛西汀肠溶片剂及其制备方法

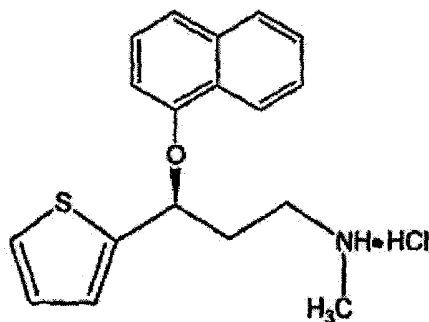
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,涉及一种度洛西汀或其药学上可接受的盐的固体药物制剂,及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 度洛西汀化学名为 (S)-(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-3-(2-噻吩基)-丙胺,在药物治疗领域,通常以盐酸盐的形式使用,盐酸度洛西汀的结构式如下:

[0003]



[0004] 盐酸度洛西汀是一种选择性的 5-羟色胺与去甲肾上腺素双重吸收抑制剂 (SNRIs), 目前国内外的盐酸度洛西汀药物剂型主要为肠溶片剂和肠溶胶囊剂, 可用于抑郁症、压迫性尿失禁和糖尿病周围神经性疼痛等疾病的治疗。

[0005] 因为度洛西汀在酸性环境, 如胃液中不稳定, 容易发生降解, 通常将度洛西汀制备成包肠溶衣的药物制剂, 如肠溶片或肠溶胶囊, 从而延迟药物的释放, 保护度洛西汀免受胃酸的降解。度洛西汀的稳定性不太理想, 有文献报道其在和某些药用辅料配伍后容易产生新的杂质 (有关物质), 在长期储存中, 杂质 (有关物质) 还会持续增加。且度洛西汀结构中含有仲氨基, 化学性质较为活泼, 易与脂、酸和酸酐等发生反应, 并且度洛西汀会与许多含有羧基的肠溶材料反应形成溶解较慢或者根本不溶的包衣。有技术文献提出可以有选择性地选择肠溶材料, 或者在肠溶层和药物之间加入含有糖类物质和滑石粉的隔离层来减轻肠溶衣材料与度洛西汀的迁移和互相作用。如伊莱利利公司的中国专利《甲基萘氧噻吩丙胺肠溶丸剂, ZL95108414.3》中披露了采用羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯作为肠溶层的盐酸度洛西汀肠溶丸剂的制备方法。特瓦制药工业有限公司的中国专利《度洛西汀盐酸盐延迟释放配制剂 CN 101448493A》公开了采用包含隔离层的甲基丙烯酸共聚物肠溶包衣方案。阿尔法制药有限公司的中国专利《度洛西汀的缓释药物组合物 CN 101939004A》公开了采用控制度洛西汀粒度来制备度洛西汀肠溶制剂的技术方案。

### 发明内容

[0006] 因为度洛西汀制剂存在上述稳定性问题, 本发明的目的在于除了将度洛西汀制成肠溶制剂以抵御胃液对药物的破坏外, 还应该保证度洛西汀制剂在制备和贮藏过程中的稳定性, 提供一种释放度好、生物利用度高, 稳定性好的度洛西汀肠溶片剂。该制剂能尽可能

减少或避免在存储过程中度洛西汀产生降解或者和制剂中的辅料发生相互作用,保证药品质量。所述的包肠溶衣的度洛西汀片在酸性介质中不溶解,活性成分不释放,在中性至碱性介质中能快速溶解释放,并且在长期存储过程中,其杂质(有关物质)维持在一个较低水平,有着良好的稳定性。

[0007] 为解决上述技术问题,本发明人采用特别的制剂工艺来制备度洛西汀肠溶片。具体的,本发明涉及下述技术方案:

[0008] 本发明涉及一种制备度洛西汀肠溶片的方法,其包括:含有度洛西汀及其盐类的片芯、包覆在片芯上的隔离层和包覆在隔离层外的肠溶层。

[0009] 其中所说的片芯包含主药、粘合剂、赋形剂、润滑剂和稳定剂等。所述的主药为度洛西汀或其盐类,优选盐酸度洛西汀,其在制剂中的浓度范围为片芯重量的8%~30%。因为度洛西汀在水中微溶,而其口服制剂的规格一般为20mg/粒(片)、30mg/粒(片)、40mg/粒(片)和60mg/粒(片),为使其在体内达到良好释放,经试验发现,控制度洛西汀原料的粒径范围为: $D[4,3] = 2\mu m \sim 40\mu m$ ;  $D50 = 2\mu m \sim 40\mu m$ ;  $D90 = 10\mu m \sim 80\mu m$ 时,能够有效地保证在肠液环境中,药物能够在45分钟内基本释放完全,提高了药物的溶解度和生物利用度。

[0010] 因为度洛西汀具有在酸性环境的不稳定,同时具有对某些药用辅料敏感的化学特性。经过实验研究,发现在片芯中加入具有pH调节作用的化合物/缓冲对,或者药用无机盐中的一种或多种,或者微粉硅胶作为稳定剂,可以增加制剂在长期储藏过程中的化学稳定性,控制其有关物质在一个较小量,降低制剂对内包装的要求和依赖。经过试验发现,在采用本领域公知的湿法制粒工艺技术制备片芯时,在粘合剂或润湿剂中加入pH在6.2~7.8的pH调节剂或缓冲对能提高度洛西汀制剂的稳定性。所述的粘合剂或润湿剂为药学上可接受的溶液,如水、乙醇、乙醇水溶液、聚维酮k30的乙醇水溶液等。所述的pH调节剂和缓冲对可从常规的,能起pH调节作用的药用材料中选取,如枸橼酸钠、亚硫酸氢钠、半胱氨酸、氢氧化钠、盐酸等pH调节剂及其盐或酸碱缓冲对。所述的pH调节剂可为单一的pH调节剂,也可由两种以上成分组成的复合pH调节剂和缓冲对,较佳地选自枸橼酸钠和氢氧化钠,其用量为片芯重量的0.1%~5.0%。

[0011] 除了pH调节剂外,稳定剂还可选自药学上可接受的无机盐的一种或多种,较佳地选自碳酸钙,其用量为度洛西汀重量的10%~60%。

[0012] 本发明中的度洛西汀肠溶制剂片芯选用的赋形剂可为本领域常规的辅料,但应不和主药发生反应或影响其稳定性,如可选用甘露醇、乳糖、淀粉、蔗糖、微晶纤维素等作为主要的赋形剂。

[0013] 润滑剂可选用本领域常用辅料,如硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸钙、聚乙二醇、硬脂富马酸钠、微粉硅胶、二十二烷酸甘油酯中的一种或一种以上,优选硬脂酸镁、微粉硅胶。其中润滑剂的含量较佳的为占片芯重量的0.5%~3.0%。

[0014] 本发明中在片芯颗粒的制备中,还可加入崩解剂,如羟丙纤维素、甲基纤维素;交联聚维酮、羧甲淀粉钠等。

[0015] 片芯的制备可根据需要采取不同的方法,如常规的湿法制粒,所述的湿法制粒可按照本领域属于湿法制粒范畴的各种制粒方法的常规步骤和条件进行,如挤压制粒(如摇摆机挤压、螺旋挤压和旋转挤压等)、搅拌制粒和流化喷雾制粒等。将主药与药用辅料混合

后,加入粘合剂或润湿剂进行制粒。

[0016] 本发明中,隔离层成膜材料可以选用本领域常规的隔离层材料,较佳的选自羟丙甲纤维素或羟丙纤维素或甲基纤维素中的一种,同时还可添加一定比例的填充剂、遮光剂和增塑剂等,如可药用的糖或糖醇和滑石粉能增强隔离作用,加入二氧化钛能起到遮光作用。隔离层包衣液的配制及工艺一般为,将成膜剂,如羟丙甲纤维素分散到水中,加入填充剂和遮光剂等,搅拌后过 60 目筛,制备成隔离层包衣液。将片芯置高效包衣锅中,片床温度约为 30 ~ 60℃,均匀喷入包衣液包衣。

[0017] 本发明中的肠溶层可由药物制剂领域常用的几种肠溶材料、增塑剂等组成。肠溶材料优先选用丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素酸酯琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯中的一种或几种。增塑剂可选用柠檬酸三乙酯、聚乙二醇中的一种或两种。肠溶层包衣液的配制及工艺一般为,将肠溶材料,如丙烯酸树脂分散到水中,加入增塑剂等,搅拌、匀化 5 ~ 10 分钟,制备成肠溶层包衣液。将包好隔离层的片芯置高效包衣锅中,片床温度约为 30 ~ 50℃,均匀喷入包衣液包衣。

[0018] 进一步的,本发明提供了一种由上述方法制得的度洛西汀药物制剂。

[0019] 本发明中,上述各优选条件,可在符合本领域常识的基础上任意组合,即可得本发明各较佳实例。

[0020] 本发明中,所用试剂和原料均市售可得。

[0021] 本发明的积极进步效果在于:

- [0022] (1) 本发明的制备方法得到的度洛西汀药物制剂中有关物质的量能够明显降低。  
(2) 本发明的制备方法得到的度洛西汀药物制剂的溶出特性和稳定性好,生物利用度高。  
(3) 本发明的制备方法操作简便、成本低,无需特殊设备,易应用于工业化生产。

## 具体实施方式

[0023] 下面用实施例来进一步说明本发明,但本发明并不受其限制。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0024] 对比实施例 1 盐酸度洛西汀肠溶片(20mg/片)配方及制备方法:

[0025]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=97 $\mu$ m)
辅料	乳糖 80.0g、蔗糖 138.0g、交联聚维酮 2.56g、硬脂酸镁 1.8g
溶剂	50%乙醇约 15g
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 4g、二氧化钛 1.5g
肠溶层	丙烯酸树脂(L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g
制备工艺	将盐酸度洛西汀、乳糖、蔗糖分别过 80 目筛,然后混合均匀,向其中缓慢加入 50%乙醇溶液搅拌制成软材,挤压制粒后干燥,整粒后与硬脂酸镁、交联聚维酮混合均匀后压片,然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0026] 实施例 1 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法:

[0027]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D[4,3]= 22 $\mu$ m; D50=18 $\mu$ m; D90=40 $\mu$ m)
辅料	乳糖 80.0g、蔗糖 138.0g、交联聚维酮 2.56g、硬脂酸镁 1.8g
溶剂	用氢氧化钠溶液调节 5ml 10%枸橼酸溶液 pH 为 6.5, 并加入乙醇稀释至约 15g
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 4g、二氧化钛 1.5g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g
制备工艺	将乳糖、蔗糖分别过 80 目筛, 然后和盐酸度洛西汀混合均匀, 向其中缓慢加入溶液搅拌制成软材, 挤压制粒后干燥, 整粒后与硬脂酸镁、交联聚维酮混合均匀后压片, 然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0028] 实施例 2 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法:

[0029]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=24 $\mu$ m)
辅料	甘露醇 70.0g、蔗糖 138.0g、碳酸钙 12g、交联聚维酮 2.5g、硬脂酸镁 1.2g、微粉硅胶 1.0g
溶剂	水约 10g
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 2g、蔗糖 8g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g
制备工艺	将甘露醇、碳酸钙和蔗糖分别过 80 目筛, 然后和盐酸度洛西汀混合均匀, 加入水溶液搅拌制成软材, 挤压制粒后干燥, 整粒后与硬脂酸镁、微粉硅胶和交联聚维酮混合均匀后压片, 然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0030] 实施例 3 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法:

[0031]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=30 $\mu$ m)
辅料	甘露醇 40.0g、微晶纤维素 40.0g、蔗糖 138.0g、碳酸钙 4g、聚维酮 k30 3g、 交联聚维酮 2.5g、硬脂酸镁 1.8g
溶剂	50%乙醇溶液约 14g
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 2g、蔗糖 8g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 2g、滑石粉 10g
制备工艺	将甘露醇、微晶纤维素、蔗糖和碳酸钙分别过 80 目筛，然后和盐酸度洛西汀混合均匀，加入聚维酮的乙醇溶液，搅拌制成软材，挤压制粒后干燥，整粒后与硬脂酸镁、交联聚维酮混合均匀后压片，然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0032] 实施例 4 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法

[0033]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=10 $\mu$ m)
辅料	微晶纤维素 80.0g、蔗糖 138.0g、交联聚维酮 2.5g、硬脂酸镁 1.48g
溶剂	用氢氧化钠溶液调节 10ml 20%枸橼酸溶液 pH 为 7.2
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 2g、蔗糖 8g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g、滑石粉 10g、二甲基硅油 2g
制备工艺	将微晶纤维素和蔗糖分别过 80 目筛，然后和盐酸度洛西汀混合均匀，加入上述溶剂搅拌制成软材，挤压制粒后干燥，整粒后与硬脂酸镁、交联聚维酮混合均匀后压片，然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0034] 实施例 5 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法

[0035]

药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=35 $\mu$ m)
辅料	甘露醇 80.0g、蔗糖 120.0g、羧甲淀粉钠 4g、硬脂酸镁 1g、微粉硅胶 1g
溶剂	用氢氧化钠溶液调节 10ml 5%亚硫酸氢钠溶液 pH 为 7.4
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 2g、蔗糖 8g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g
制备工艺	将甘露醇和蔗糖分别过 80 目筛, 然后和盐酸度洛西汀混合均匀, 加入上述溶剂搅拌制成软材, 挤压制粒后干燥, 整粒后与硬脂酸镁、微粉硅胶和羧甲淀粉钠混合均匀后压片, 然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0036] 实施例 6 盐酸度洛西汀肠溶片 (40mg/片) 配方及制备方法

[0037]

药物	盐酸度洛西汀 44.8 (D50=24 $\mu$ m)
辅料	微晶纤维素 50.0g、蔗糖 100.0g、碳酸钙 20.0g、聚维酮 2.5g、硬脂酸镁 1.5g、微粉硅胶 0.5g
溶剂	水约 70g
隔离层	羟丙甲纤维素 7.0g、滑石粉 4g、蔗糖 6g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 55g、柠檬酸三乙酯 1.6g
制备工艺	将聚维酮溶于水中配成聚维酮水溶液。微晶纤维素、蔗糖粉、碳酸钙和盐酸度洛西汀置流化喷雾制粒机中, 用蠕动泵将聚维酮水溶液喷于上述物料上进行流化喷雾制粒, 颗粒整粒后与硬脂酸镁和微粉硅胶混合均匀后压片, 然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0038] 实施例 7 盐酸度洛西汀肠溶片 (20mg/片) 配方及制备方法

[0039]



药物	盐酸度洛西汀 22.4g (D50=14 $\mu$ m)
辅料	乳糖 80.0g、蔗糖 128.0g、碳酸钙 10.0g、交联聚维酮 2.5g、硬脂酸镁 1.2g、 微粉硅胶 0.6g
溶剂	用氢氧化钠溶液调节 10ml 20%枸橼酸溶液 pH 为 7.0
隔离层	羟丙甲纤维素 7.5g、滑石粉 2g、蔗糖 8g
肠溶层	丙烯酸树脂 (L30D-55) 60g、柠檬酸三乙酯 1.8g、滑石粉 10g、二甲基硅油 2g
制备工艺	将乳糖、碳酸钙和蔗糖分别过 80 目筛, 然后和盐酸度洛西汀混合均匀, 加入 上述溶剂搅拌制成软材, 挤压制粒后干燥, 整粒后与硬脂酸镁、微粉硅胶和交 联聚维酮混合均匀后压片, 然后进行隔离层、肠溶层包衣。

[0040] 效果实施例 1:

[0041] 根据中国药典 2010 年二部附录的肠溶制剂释放度测定方法, 经过人工胃液后, 以磷酸盐缓冲液 (pH6.8) 900ml 为释放介质, 转速为每分钟 100 转, 测定对比实施例 1 和实施例 1 的盐酸度洛西汀肠溶片的释放度, 计算出每片的溶出量记录于下表:

样品	溶出度 (%)				
	10 min	15min	20 min	30 min	45 min
对比实施例 1	9.7	50.0	81.1	87.9	90.2
实施例 1	12.6	62.5	92.6	94.1	97.8

[0043] 效果实施例 2:

[0044] 将盐酸度洛西汀肠溶片置高密度聚乙烯塑料瓶中, 密封, 放入加速考察箱中, 于温度 40.0 $^{\circ}$ C  $\pm$  2.0 $^{\circ}$ C, 相对湿度 75%  $\pm$  5% 条件下放置六个月, 对比考察其稳定性。

[0045] 测定方法: 以磷酸盐缓冲液 (pH 值 5.8) - 乙腈 (63 : 37) 为流动相, 检测波长为 230nm, 精密量取样品溶液注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍, 其结果数据见下表:

[0046]

实施例	性状		含量 (%)		45min 溶出度 (%)		有关物质 (%)	
	加速前	加速后	加速前	加速后	加速前	加速后	加速前	加速后
对比实施例 1	白色片	白色片	98.4	98.1	90.2	87.5	0.08	0.45
实施例 1	白色片	白色片	99.5	99.0	97.8	95.0	0.06	0.18
实施例 3	白色片	白色片	98.9	98.8	96.8	94.3	0.07	0.20
实施例 7	白色片	白色片	100.4	99.4	98.0	95.5	0.06	0.16