



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103705480 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201310744328. X

(22) 申请日 2013. 12. 31

(71) 申请人 郑州大明药物科技有限公司

地址 450000 河南省郑州市金水区朝阳路
16 号

(72) 发明人 刘志庆 贾晓璐 王翠侠 朱赞梅
苗海敏 蒲薇薇 王娜

(74) 专利代理机构 郑州大通专利商标代理有限公司 41111

代理人 陈勇

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 31/165 (2006. 01)

A61P 25/14 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

盐酸胍法辛缓释制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸胍法辛缓释制剂及其制备方法。所述盐酸胍法辛缓释制剂由盐酸胍法辛、填充剂、药物载体材料、pH 调节剂、润滑剂和崩解剂制成。首先将盐酸胍法辛、填充剂、pH 调节剂和药物载体材料分别粉碎过筛；然后将盐酸胍法辛与填充剂、pH 调节剂和药物载体材料放入混合机中混合均匀；然后依次将润滑剂和崩解剂分别加入到混合机中混合均匀；最后按照常规方法压片，制成各种规格的盐酸胍法辛缓释片产品。利用本发明制备盐酸胍法辛缓释制剂，可有效简化操作过程，降低成品制剂中的杂质产生，提高药物的安全性。制备的盐酸胍法辛缓释制剂具有较好的稳定性和溶出特性。

1. 一种盐酸胍法辛缓释制剂,其特征在于:以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,所述每片盐酸胍法辛缓释制剂由盐酸胍法辛 1.14mg,填充剂 40 ~ 57mg,药物载体材料 66.2 ~ 86.2mg, pH 调节剂 17 ~ 24mg,润滑剂 3.4 ~ 5.4mg 和崩解剂 4.26 ~ 6.8 mg 制成;

所述填充剂为预胶化淀粉或山梨醇;所述药物载体材料为羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素钠和尤特奇 100 中的至少一种;所述 pH 调节剂为酒石酸、柠檬酸、苹果酸或富马酸;所述润滑剂为聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000 或月桂醇硫酸镁;所述崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素钠。

2. 一种权利要求 1 所述盐酸胍法辛缓释制剂的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括以下步骤:

a、按照权利要求 1 所述盐酸胍法辛缓释制剂的原辅料配比配制各种原辅料,首先将主药盐酸胍法辛粉碎过 100 目筛,将填充剂、pH 调节剂和药物载体材料粉碎过 80 目筛;

b、将主药盐酸胍法辛与填充剂、pH 调节剂和药物载体材料放入混合机中进行混合,混合均匀;

c、然后依次将润滑剂和崩解剂分别加入到混合机中混合,混合后得到均匀的混合粉体;最后按照常规方法压片,制成各种规格的盐酸胍法辛缓释片产品。

3. 根据权利要求 2 所述的盐酸胍法辛缓释制剂的制备方法,其特征在于:所述盐酸胍法辛缓释片的片重为 150 或 300mg;所得产品盐酸胍法辛缓释片中游离胍法辛的有效剂量为 1mg 或 2mg。

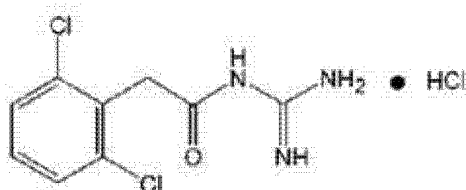
盐酸胍法辛缓释制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制药领域关于药物制剂技术,具体涉及一种盐酸胍法辛缓释制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 美国 FDA 批准了盐酸胍法辛缓释片用于治疗 6 ~ 17 岁儿童和青少年注意力缺乏和多动症。它是迄今在全球范围内获准治疗这一适应证的第一个选择性 α_2a - 肾上腺能受体激动剂。盐酸胍法辛化学名称为 N- 胍基 -2- (2,6- 二氯苯基) 乙酰胺单盐酸盐,其分子式为 $C_9H_9Cl_2 N_3O \cdot HCl$, 分子量为 282.55, 结构式为:



盐酸胍法辛为白色至类白色结晶粉末,难溶于水和乙醇,在甲醇中有相对较高的溶解度(>30mg/mg)。

[0003] 临床前研究发现,盐酸胍法辛能直接与前额叶皮层中的受体结合,而突触后 α_2a - 受体的兴奋就可能产生增强工作记忆、减少分心程度、改善注意力调节、提高行为抑制力和增强冲动控制等效果。

[0004] 2009 年 SHIRE 公司首次在 FDA 获得了盐酸胍法辛缓释制剂的批准,由于缓释剂型能有效减少血药峰值浓度,延长药物作用时间,可用于新的适应症—注意力缺陷多动障碍 (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的治疗,疗效显著,对那些同时患有 ADHD 和行为障碍的儿童尤其有用,并有相关的美国专利保护该盐酸胍法辛缓释用药的治疗方法。盐酸胍法辛在不同 pH 的溶液中溶解度明显不同,具有显著的 pH 依赖性,在酸中溶解度较好,随着 pH 的升高,溶解度显著降低。因此,普通制备方法所得到的缓释制剂之间常常存在如下问题:批间差异大、释放度稳定性差、体内生物利用度等药物动力学参数不理想。

发明内容

[0005] 本发明要解决的技术问题是提供一种盐酸胍法辛缓释制剂及其制备方法。利用本发明技术方案制备盐酸胍法辛缓释制剂,可有效简化操作过程,降低成品制剂中的杂质产生,提高药物的安全性。利用本发明技术方案制备的盐酸胍法辛缓释制剂具有较好的稳定性和溶出特性。

[0006] 为了解决上述问题,本发明采用的技术方案为:

本发明提供一种盐酸胍法辛缓释制剂,以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,所述每片盐酸胍法辛缓释制剂由盐酸胍法辛 1.14mg,填充剂 40 ~ 57mg,药物载体材料 66.2 ~ 86.2mg, pH 调节剂 17 ~ 24mg,润滑剂 3.4 ~ 5.4mg 和崩解剂 4.26 ~ 6.8

mg 制成；

所述填充剂为预胶化淀粉或山梨醇；所述药物载体材料为羟乙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素钠和尤特奇 100 中的至少一种；所述 pH 调节剂为酒石酸、柠檬酸、苹果酸或富马酸；所述润滑剂为聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 8000 或月桂醇硫酸镁；所述崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮或交联羧甲基纤维素钠。

[0007] 一种盐酸胍法辛缓释制剂的制备方法,所述制备方法包括以下步骤：

a、按照上述盐酸胍法辛缓释制剂的原辅料配比配制各种原辅料,首先将主药盐酸胍法辛粉碎过 100 目筛,将填充剂、pH 调节剂和药物载体材料粉碎过 80 目筛；

b、将主药盐酸胍法辛与填充剂、pH 调节剂和药物载体材料放入混合机中进行混合,混合均匀；

c、然后依次将润滑剂和崩解剂分别加入到混合机中混合,混合后得到均匀的混合粉体；最后按照常规方法压片,制成各种规格的盐酸胍法辛缓释片产品。

[0008] 根据上述的盐酸胍法辛缓释制剂的制备方法,所述盐酸胍法辛缓释片的片重为 150 或 300mg；所得产品盐酸胍法辛缓释片中游离胍法辛的有效剂量为 1mg 或 2mg。

[0009] 本发明的积极有益效果：

1、利用本发明技术方案制备盐酸胍法辛缓释制剂,可有效简化操作过程,降低成品制剂中的杂质产生,提高药物的安全性。

[0010] 2、本发明技术方案具有良好的重现性,适用于工业化大生产,由于简化操作过程,可有效降低生产能源消耗,降低生产成本。

[0011] 3、利用本发明技术方案生产出的盐酸胍法辛缓释制剂具有较好的稳定性和溶出特性。采用现有盐酸胍法辛缓释片作为参比制剂,参考美国药典收录的盐酸胍法辛片的释放度测定条件,通过释放度测定,证实本发明产品盐酸胍法辛缓释片的体外溶出度与参比制剂一致,有效保证药物的安全性和有效性。

[0012] 以下通过实验数据进一步说明本发明的有益效果：

利用本发明实施例 1 制成的 1mg 盐酸胍法辛缓释片进行试验,依据释放度测定法(附录 X D 第一法),采用溶出度测定法(附录 X D 第二法)装置,通过外标法,证实本发明盐酸胍法辛缓释制剂具有很好的稳定性,与现有产品及现有技术相比具有显著效果。

表 1：本发明盐酸胍法辛缓释制剂在高温条件下的稳定性考察

时间 (天)	性状	pH=1.0 介质中释放度 (%)				含量	有关物质	
		45min	3h	8h	24h		单杂	总杂
0	内容物为白色片剂	22.6	36.4	63.6	82.9	100.0	<0.2%	<2%
5	内容物为白色片剂	22.9	36.8	63.1	82.2	100.5	<0.2%	<2%
10	内容物为白色片剂	22.2	36.0	63.8	82.0	99.9	<0.2%	<2%

表 2: 本发明盐酸胍法辛缓释制剂在高湿条件下的稳定性考察

时间 (天)	性状	pH=1.0 介质中释放度 (%)				含量	有关物质	
		45min	3h	8h	24h		单杂	总杂
0	内容物为白色片剂	22.7	36.1	63.2	82.8	99.8	<0.2%	<2%
5	内容物为白色片剂	22.1	36.6	63.5	82.4	100.0	<0.2%	<2%
10	内容物为白色片剂	22.4	36.9	63.0	82.9	99.9	<0.2%	<2%

表 3: 盐酸胍法辛缓释制剂在强光照条件下的稳定性考察

时间 (天)	性状	pH=1.0 介质中释放度 (%)				含量	有关物质	
		45min	3h	8h	24h		单杂	总杂
0	内容物为白色片剂	22.8	36.2	63.3	82.7	100.4	<0.2%	<2%
5	内容物为白色片剂	22.5	36.7	63.7	82.1	100.1	<0.2%	<2%
10	内容物为白色片剂	23.0	36.3	63.9	82.0	99.9	<0.2%	<2%

[0013] 上述关于本发明的释放度实验条件:溶出度第二法装置,转速为 50rpm,温度为 37℃,释放介质为 500ml, pH1.0 的盐酸缓冲液,检测方法为高效液相色谱法。

[0014] 附图说明:

图 1 本发明实施例 1 所得三批不同样品在 pH1.0 条件下的体外释放度图;

图 2 本发明实施例 1 所得三批不同样品在 pH4.5 条件下的体外释放度图;

图 3 本发明实施例 1 所得三批不同样品在 pH6.8 条件下的体外释放度图;

图 4 本发明实施例 1 所得三批不同样品在水中的的体外释放度图。

[0015] 具体实施方式:

以下结合实施例进一步阐述本发明,但并不限制本发明的内容。

[0016] 实施例 1:

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,每片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为:盐酸胍法辛 1.14mg、预胶化淀粉 41.6mg、羟甲基纤维素钠 46mg、羟乙基纤维素 36mg、柠檬酸 17mg、月桂醇硫酸镁 4mg 和交联羧甲基纤维素钠 4.26mg。

[0017] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为:盐酸胍法辛 5.7g、预胶化淀粉 208g、羟甲基纤维素钠 230g、羟乙基纤维素 180g、柠檬酸 85g、月桂醇硫酸镁 20g 和交联羧甲基纤维素钠 21.3g。

[0018] 另外,按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0019] 实施例 2:

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,每片盐酸胍法辛缓释片的原

料组成为：盐酸胍法辛 1.14mg、预胶化淀粉 40mg、羟甲基纤维素钠 49.4mg、羟乙基纤维素 30mg、酒石酸 20.6mg、聚乙二醇 4000 4.4mg 和交联聚乙烯吡咯烷酮 4.26mg。

[0020] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 5.7g、预胶化淀粉 200g、羟甲基纤维素钠 247g、羟乙基纤维素 150g、酒石酸 103g、聚乙二醇 4000 22g 和交联聚乙烯吡咯烷酮 21.3g。

[0021] 另外，按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0022] 实施例 3：

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，每片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 1.14mg、预胶化淀粉 57mg、尤特奇 100 80.8mg、苹果酸 22.86mg、聚乙二醇 4000 5.4mg 和交联羧甲基纤维素钠 6mg。

[0023] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 5.7g、预胶化淀粉 285g、尤特奇 100 404g、苹果酸 114.3g、聚乙二醇 4000 27g 和交联羧甲基纤维素钠 30g。

[0024] 另外，按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0025] 实施例 4：

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，每片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 1.14mg、山梨醇 48.26mg、羟乙基甲基纤维素 40mg、羟乙基纤维素 26.2mg、酒石酸 24mg、聚乙二醇 4000 4mg 和交联羧甲基纤维素钠 6.4mg。

[0026] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 5.7g、山梨醇 241.3g、羟乙基甲基纤维素 200g、羟乙基纤维素 131g、酒石酸 120g、聚乙二醇 4000 20g 和交联羧甲基纤维素钠 32g。

[0027] 另外，按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0028] 实施例 5：

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，每片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 1.14mg、山梨醇 46.06mg、尤特奇 100 76.2mg、苹果酸 17mg、月桂醇硫酸镁 4mg 和交联聚乙烯吡咯烷酮 5.6mg。

[0029] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 5.7g、山梨醇 230.3g、尤特奇 100 381g、苹果酸 85g、月桂醇硫酸镁 20g 和交联聚乙烯吡咯烷酮 28g。

[0030] 另外，按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0031] 实施例 6：

以每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准，每片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为：盐酸胍法辛 1.14mg、山梨醇 41.4mg、羟乙基甲基纤维素 46mg、羟乙基纤维素

29.4mg、柠檬酸 22mg、月桂醇硫酸镁 3.4mg 和交联羧甲基纤维素钠 6.8mg。

[0032] 本实施例按照上述每片缓释制剂中游离胍法辛有效含量 1mg 规格为基准,生产 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成为:盐酸胍法辛 5.7g、山梨醇 207g、羟乙基甲基纤维素 230g、羟乙基纤维素 147g、柠檬酸 110g、月桂醇硫酸镁 17g 和交联羧甲基纤维素钠 34g。

[0033] 另外,按照 5000 片盐酸胍法辛缓释片的原料组成可制备成游离胍法辛有效含量 2mg 的盐酸胍法辛缓释片 2500 片。

[0034] 上述实施例 1~6 本发明盐酸胍法辛缓释片的制备方法:

按照上述实施例 1~6 任一所述盐酸胍法辛缓释片的原辅料配比配制各种原辅料,首先将主药盐酸胍法辛粉碎过 100 目筛,将填充剂、pH 调节剂和药物载体材料粉碎过 80 目筛;首先将主药盐酸胍法辛与填充剂、pH 调节剂和药物载体材料放入混合机中进行混合 30min,混合均匀;再依次将润滑剂和崩解剂分别加入到混合机中混合 30min,混合后得到均匀的粉体;最后按照常规方法压片,制成游离胍法辛有效含量为 1mg 或 2mg 规格的盐酸胍法辛缓释片。

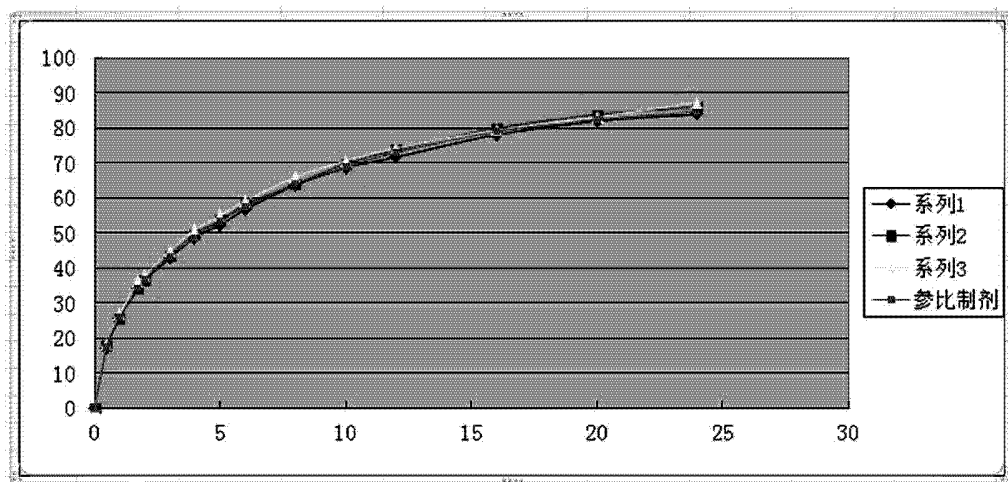


图 1

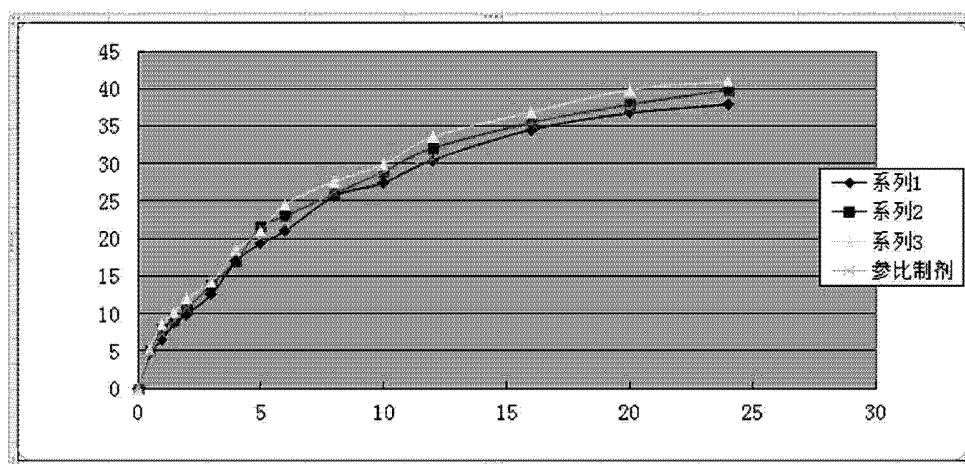


图 2

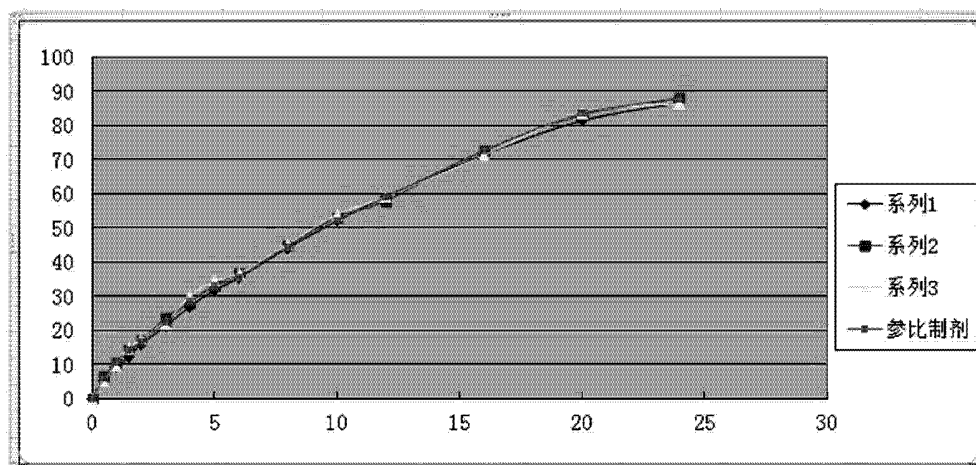


图 3

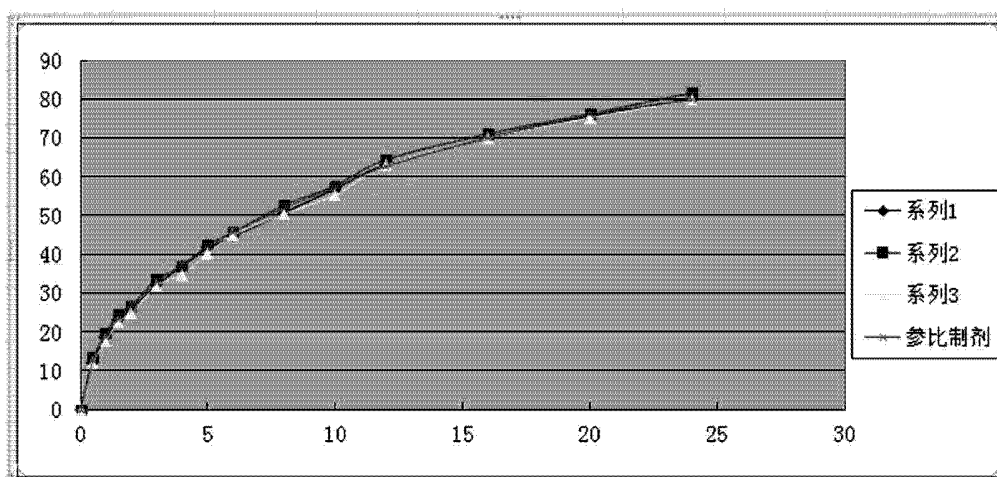


图 4