



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102198113 A

(43) 申请公布日 2011.09.28

(21) 申请号 201110127555.9

(22) 申请日 2011.05.17

(71) 申请人 四川大学

地址 610065 四川省成都市一环路南一段  
24 号

(72) 发明人 李晖 贾桂琼 刘海峰

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

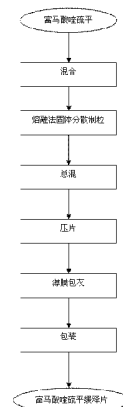
权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种富马酸喹硫平缓释片制备工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种富马酸喹硫平缓释片制备工艺,属于药物缓控释制剂的制备技术领域。该工艺采用溶蚀性缓释辅料为阻滞剂,采用熔融法固体分散技术制备缓释颗粒,压片。为缓释骨架片,外包速释薄膜包衣工艺制备。本发明富马酸喹硫平体外释放特征为:0.1NHC1750m12 小时 0-2 小时 0-35%,加入 250m1K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 2-8 小时 35-60%,8-12 小时 60-80%,12-20 小时 80-100%。该工艺过程简单、安全、质量可控、成本低、生产周期短,适合大规模工业生产。



1. 一种富马酸喹硫平缓释片,其特征是:以富马酸喹硫平作为主药,以川蜡粉、氢化蓖麻油、Kollicoat MAE 100P、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁为辅料。

2. 如权利要求1所述缓释片,其特征组成为:富马酸喹硫平 38.40-46.08%,川蜡粉 5.00-5.83%、氢化蓖麻油 10.00-10.00%、Kollicoat MAE 100P 11.60-13.92%、乳糖 22.00-30.00%、微粉硅胶 2.00-3.33%、硬脂酸镁 0.84-1.00%。

3. 如权利要求1所述缓释片,其重要组成为:川蜡粉 5.00-5.83%、氢化蓖麻油 10.00-10.00%、Kollicoat MAE 100P 11.60-13.92%。

4. 如权利要求1所述缓释片,薄膜衣组成:胃溶型包衣粉用量为缓释片重量的 2-3%。

5. 如权利要求1所述缓释片,50 mg, 200mg, 300mg, 400mg 剂量规格富马酸喹硫平缓释片芯为同一配方按照比例片重压片。

6. 如权利要求1所述缓释片,富马酸喹硫平缓释片体外释放特征为:0.1N HCl 750ml 2小时 0-2小时 0-35%,加入 250ml  $K_3PO_4$  2-8小时 35-60%, 8-12小时 60-80%, 12-20小时 80-100%。

7. 如权利要求1或2、3、4、5所述缓释片的制备工艺,其特征是:

1) 将富马酸喹硫平过 100 目筛,将氢化蓖麻油过 100 目筛,将川蜡粉过 100 目筛、Kollicoat MAE 100P,加入三维混合机中混合 15 分钟,将混合物料均匀平铺在不锈钢盘上;

2) 将操作 1) 的不锈钢盘放入烘箱中加热至物料 100℃,继续加热 2 小时,从烘箱中取出不锈钢盘自然冷却至室温,过 20 目筛整粒;

3) 将 2) 颗粒加入三维混合器中,将乳糖、微粉硅胶过 60 目筛加入三维混合器中混合 10 分钟;

将硬脂酸镁过 60 目筛加入三维混合器中混合 5 分钟;

4) 将 3) 颗粒用适宜方法制成片剂;

5) 包衣:胃溶型包衣粉,水为介质配制成 10% 包衣液包衣,薄膜包衣增重 2-3%。

## 一种富马酸喹硫平缓释片制备工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种富马酸喹硫平缓释片制备工艺,属于药物缓控释制剂的制备技术领域。

[0002]

### 背景技术

[0003] 富马酸喹硫平用于治疗精神分裂症。

[0004] 每日两次给药,饭前饭后均可。成人前 4 天治疗期的日总剂量为 50 毫克(第一日),100 毫克(第二日),200 毫克(第三日)和 300 毫克(第四日)。从第四日以后,将近剂量逐渐增加到有效剂量范围,一般为 300—450 毫克/日。可根据病人的临床反应和耐受性将剂量在 150—750 毫克/日之间调整。用于治疗精神分裂症。

[0005] 注意事项

心血管疾病可能会导致直立性低血压,尤其是在最初的加药期;在老年患者中上述现象较年轻患者多见。在临床试验中,使用喹硫平不伴发持久性 QTc 间期的延长。但与其它抗精神病药一样,如果效喹硫平与其它已知会延长 QTc 间期的药物合用时就在当谨慎,尤其是用于老年人时。应慎用已知有心血管疾病、脑血管疾病或其它有低血压倾向的病人。抽搐:在临床对照试验中,服用“思瑞康”的病人的抽搐发生率与服用安慰剂的病人无区别。与其它抗精神病药物一样,当用于治疗有抽搐病史的患者时应予以注意。神经阻滞剂恶性综合征:抗精神病药物治疗会伴发神经阻滞剂恶性综合征。临床表现包手高热、精神状态改变、肌肉强直、植物神经功能紊乱以及肌酸磷酸激酶活性增加。若出现此种情况,应停用。并给予适当的治疗。迟发性运动障碍:与其它抗精神病药物一样,长期服用治疗也有导致迟发性运动障碍的可能性。如果出现迟发性运动障碍的体征和症状,应考虑减少剂量或停用。

[0006] 2008 年 11 月,阿斯利康公司(Astra Zeneca)宣布其一日 1 次用富马酸喹硫平缓释片(quetiapine fumarate, Seroquel XR, 思瑞康 XR)和富马酸喹硫平(quetiapine fumarate, Seroquel, 思瑞康)获欧盟批准用于治疗双相情感障碍。此前,富马酸喹硫平及其缓释片已获准用于治疗抑郁发作的双相情感障碍,而富马酸喹硫平缓释片也已经获准用于治疗中度至重度躁狂发作的双相情感障碍。

[0007] 2010 年 9 月,欧盟委员会批准了 AstraZeneca 公司的富马酸喹硫平(quetiapine fumarate)缓释片 Seroquel XR 一新适应证,即用作虽在接受抗抑郁药物治疗、但未获最适响应的成人严重抑郁症患者的附加治疗药物。Seroquel XR 为一日 1 次口服用药,这一新适应证先前已获得美国 FDA 的批准。富马酸喹硫平(Quetiapine Fumarate)由 Astrazeneca 研发上市,商品名为思瑞康(Seroquel),普通片剂 1998 年获得 FDA 批准在美国上市,次年即进入美国药品销售 top200,2009 年美国销售额 31.2 亿美元。缓释剂 2007 年获批,2009 年进入美国药品销售 top200 销售额 3.5 亿美元。喹硫平是目前唯一被 FDA 批准单药可用于治疗双相躁狂急性发作,又可治疗双相抑郁急性发作的非典型抗精神病药物。目前富马酸喹硫平缓释片在美国拥有 11 项专利,到期日跨度自 2010 年 5 月 17 日到 2012 年 12 月 2

日。在 FDA 登记的专利两项,到期日分别为:2012 年 3 月 26 日,2017 年 11 月 28 日

中国专利 CN200910056480.2 公开了有关富马酸喹硫平片剂及其制备方法,所述片剂由一定比例的富马酸喹硫平、填充剂、崩解剂、聚维酮和硬脂酸镁组成。将富马酸喹硫平、填充剂、崩解剂经湿法制粒,再加入聚维酮制粒,制成软材;所述软材经过筛、干燥、整粒,加入硬脂酸镁混和,在经含量测定,计算片重,分别进行压片和包衣制得所述的富马酸喹硫平片剂。所述片剂可用于治疗精神分裂症。本发明提供的处方克服了现有技术在制粒时颗粒流动性差的缺点。

[0008] 中国专利 CN200810079934.3 公开了有关富马酸喹硫平分散片制剂及其制备方法,其主要由下述重量份数的原料制成:富马酸喹硫平以喹硫平计 1—300 份、崩解剂 2—400 份、填充剂 5—900 份、助流剂 0—100 份、润滑剂 0.2—50 份。本富马酸喹硫平分散片制剂具有如下优点:1. 可迅速崩解和掩蔽药物不良味道。2. 可分散在水中服用,也可吞服、咀嚼、含吮,服用方便。3. 吸收快,生物利用度高。

[0009] 中国专利 CN200810166425.4 公开了有关富马酸喹硫平口服制剂及其制备方法,其主要由下述重量配比的原料制成:富马酸喹硫平,以喹硫平计 25—300 份、崩解剂 2—100 份、填充剂 5—400 份;本口服制剂制备方法采用下述工艺步骤:(1) 取富马酸喹硫平粉碎,过筛,与矫味剂、崩解剂混匀,加湿润剂制软材;(2) 将上述软材过 20 目筛制粒,干燥,用 20 目筛整粒,加入填充剂、矫味剂、助流剂、润滑剂,混合均匀;(3) 测定上述混合均匀的药物含量,计算片重,压片,即可。本口服制剂不需用水送服,在口腔中可迅速崩解;吸收快,生物利用度高;具有良好口感。

[0010] 中国专利 CN200710043404.9 公开了有关富马酸喹硫平制剂,尤其涉及一种富马酸喹硫平口服缓控释制剂。本发明需要解决的技术问题是公开一种富马酸喹硫平缓(控)释制剂组合物及其应用,以克服现有制剂存在的缺陷,满足人们的需要。本发明的富马酸喹硫平缓(控)释制剂组合物的制备方法包括如下步骤:将富马酸喹硫平、有机酸、水溶性高分子与蜡类混匀,加入重量浓度为 2~5% 的羟丙甲基纤维素浆液制成软材,然后进行制粒,获得颗粒。

[0011] 经专利检索,发现富马酸喹硫平采用溶蚀性缓释辅料为阻滞剂,采用熔融法固体分散技术制备缓释颗粒,压片,制成缓释骨架片,外包速释薄膜包衣工艺制备缓释片技术尚未文献报道。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的是提供一种富马酸喹硫平缓释片制备工艺,解决了富马酸喹硫平缓慢释药,24 小时给药方案问题,减少精神病人服药次数,提高顺应性,使其更有效的发挥治疗作用。

[0013] 本发明中采用如下技术方案:

1. 以富马酸喹硫平作为主药,以川蜡粉、氢化蓖麻油、Kollicoat MAE 100P 为辅料,熔融法固体分散技术工艺制备缓释颗粒。

[0014] 2. 以乳糖、聚维酮 K90、微粉硅胶、硬脂酸镁为辅料,压片制备缓释片。

[0015] 3. 以胃溶型包衣粉为辅料,水为介质,薄膜包衣。

[0016] 本发明中川蜡粉、氢化蓖麻油、Kollicoat MAE 100P 能有效控制富马酸喹硫平释

放速度。

[0017] 上述富马酸喹硫平缓释片,富马酸喹硫平其含量为缓释片重量的 38.40-46.08%。

[0018] 上述辅料中

1. 以川蜡粉含量为缓释片重量的 5.00-5.83%、氢化蓖麻油含量为缓释片重量的 10.00-10.00%、Kollicoat MAE 100P 含量为缓释片重量的 11.60-13.92%、乳糖含量为缓释片重量的 22.00-30.00%、微粉硅胶含量为缓释片重量的 2.00-3.33%、硬脂酸镁含量为缓释片重量的 0.84-1.00%。

[0019] 2. 川蜡粉含量为缓释片重量的 5.00-5.83%、氢化蓖麻油含量为缓释片重量的 10.00-10.00%、Kollicoat MAE 100P 含量为缓释片重量的 11.60-13.92%

3. 胃溶型包衣粉用量为缓释片膜重量的 2-3%, 胃溶型包衣液浓度为 10%。

[0020] 上述固体制剂包括:缓释片剂等。

[0021] 本发明提供一种富马酸喹硫平缓释片的制备方法,该方法通过熔融固体分散法制备缓释颗粒,压片,薄膜包衣制备。

[0022] 上述方法为:

1) 将富马酸喹硫平过 100 目筛,将氢化蓖麻油过 100 目筛,将川蜡粉、Kollicoat MAE 100P,加入三维混合机中混合 15 分钟,将混合物料均匀平铺在不锈钢盘上。

[0023] 2) 将操作 1) 的不锈钢盘放入烘箱中加热至物料 100℃,继续加热 2 小时,从烘箱中取出不锈钢盘自然冷却至室温,过 20 目筛整粒。

[0024] 3) 将 2) 颗粒加入三维混合器中,将乳糖、微粉硅胶过 60 目筛加入三维混合器中混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 60 目筛加入三维混合器中混合 5 分钟。

[0025] 4) 将 3) 颗粒用适宜方法制成片剂。

[0026] 5) 包衣:胃溶型包衣粉,水为介质配制成 10% 包衣液包衣,薄膜包衣增重 2-3%。

[0027] 附图说明:

图 1 为本发明的工艺流程图。

具体实施方式

[0028] 实施例 1.

富马酸喹硫平 50 mg, 200mg, 300mg, 400mg 缓释片制备

处方	数量	含量 %
富马酸喹硫平	230.4mgmg	46.08%
KollicoatMAE100P	69.6mg	13.92%
川蜡粉	25mg	5.00%
氢化蓖麻油	50mg	10.00%
乳糖	110mg	22.00%
微粉硅胶	10mg	2.00%
硬脂酸镁	5mg	1.00%
总量	500mg	100%

1) 将富马酸喹硫平过 100 目筛,将氢化蓖麻油过 100 目筛,将川蜡粉、Kollicoat MAE 100P,加入三维混合机中混合 15 分钟,将混合物料均匀平铺在不锈钢盘上。

[0029] 2) 将操作 1) 的不锈钢盘放入烘箱中加热至物料 100℃,继续加热 2 小时,从烘箱中取出不锈钢盘自然冷却至室温,过 20 目筛整粒。

[0030] 3)将 2)颗粒加入三维混合器中,将乳糖、微粉硅胶过 60 目筛加入三维混合器中混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 60 目筛加入三维混合器中混合 5 分钟。

[0031] 5 压片

50 mg	125mg/ 片	200 片
200mg	500mg/ 片	200 片
300 mg	750 mg/ 片	200 片
400mg	1000mg/ 片	200 片

5) 包衣 :胃溶型包衣粉,水为介质配制成 10% 包衣液包衣,薄膜包衣增重 2.0%。

[0032]

实施例 2.

富马酸喹硫平 50 mg, 200mg, 300mg, 400mg 缓释片制备

处方	数量	含量 %
富马酸喹硫平	230.4mg	41.89%
KollicoatMAE100P	69.6mg	12.65%
川蜡粉	30mg	5.46%
氢化蓖麻油	55mg	10.00%
乳糖	145mg	26.36%
微粉硅胶	15mg	2.73%
硬脂酸镁	5mg	0.91%
总量	550mg	100%

1) 将富马酸喹硫平过 100 目筛,将氢化蓖麻油过 100 目筛,将川蜡粉、Kollicoat MAE 100P,加入三维混合机中混合 15 分钟,将混合物料均匀平铺在不锈钢盘上。

[0033] 2) 将操作 1) 的不锈钢盘放入烘箱中加热至物料 100℃,继续加热 2 小时,从烘箱中取出不锈钢盘自然冷却至室温,过 20 目筛整粒。

[0034] 3)将 2)颗粒加入三维混合器中,将乳糖、微粉硅胶过 60 目筛加入三维混合器中混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 60 目筛加入三维混合器中混合 5 分钟。

[0035] 5 压片

50 mg	137.5mg/ 片	200 片
200mg	550mg/ 片	200 片
300 mg	825 mg/ 片	200 片
400mg	1100mg/ 片	200 片

5) 包衣 :胃溶型包衣粉,水为介质配制成 10% 包衣液包衣,薄膜包衣增重 2.0%。

[0036] 实施例 3.

富马酸喹硫平 50 mg, 200mg, 300mg, 400mg 缓释片制备

处方	数量	含量 %
富马酸喹硫平	230.4mgmg	38.40%
KollicoatMAE100P	69.6mg	11.60%
川蜡粉	35mg	5.83%
氢化蓖麻油	60mg	10.00%
乳糖	180mg	30.00%
微粉硅胶	20mg	3.33%
硬脂酸镁	5mg	0.84%
总量	600mg	100%

1) 将富马酸喹硫平过 100 目筛,将氢化蓖麻油过 100 目筛,将川蜡粉、Kollicoat MAE

100P, 加入三维混合机中混合 15 分钟, 将混合物料均匀平铺在不锈钢盘上。

[0037] 2) 将操作 1) 的不锈钢盘放入烘箱中加热至物料 100℃, 继续加热 2 小时, 从烘箱中取出不锈钢盘自然冷却至室温, 过 20 目筛整粒。

[0038] 3) 将 2) 颗粒加入三维混合器中, 将乳糖、微粉硅胶过 60 目筛加入三维混合器中混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 60 目筛加入三维混合器中混合 5 分钟。

[0039] 5 压片

50 mg	150mg/ 片	200 片
200mg	600mg/ 片	200 片
300 mg	900 mg/ 片	200 片
400mg	1200mg/ 片	200 片

5) 包衣 : 胃溶型包衣粉, 水为介质配制成 10% 包衣液包衣, 薄膜包衣增重 3.0%。

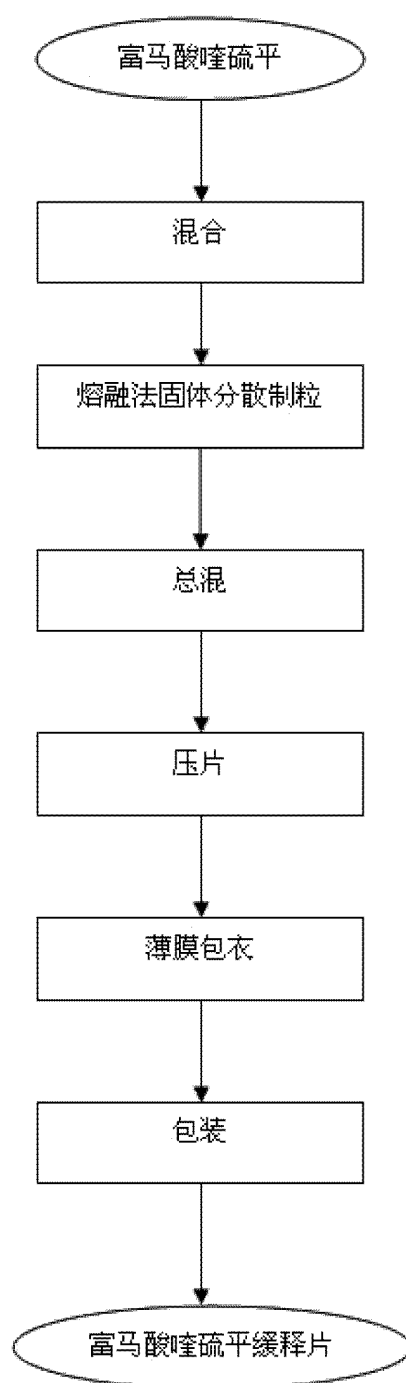


图 1