



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103565788 A

(43) 申请公布日 2014. 02. 12

(21) 申请号 201310456365. 0

(22) 申请日 2013. 09. 30

(71) 申请人 北京德众万全药物技术开发有限公司

地址 100089 北京市海淀区西三环北路 11
号海通时代商务中心 AII 栋 202

(72) 发明人 贾煜娇 孟旻 郭夏

(51) Int. Cl.

A61K 31/343 (2006. 01)

A61P 25/24 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

一种治疗抑郁症的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药领域,具体涉及一种治疗抑郁症的药物组合物及其制备方法,该制剂为一种口服固体制剂,本品中含有通式为(S)-1-[3-(二甲基氨基)丙基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈草酸盐(EscitalopramOxalate)的活性成分,微晶纤维素和可压性赋形剂,所述制剂具有快速溶出的特性,对于治疗抑郁症具有重要的意义。

1. 一种治疗抑郁症的口服固体制剂,其特征在于其药物组合物中含有草酸艾司西酞普兰、微晶纤维素、崩解剂、润滑剂和其他可药用的赋形剂。
2. 该口服固体单位制剂中包括权利要求 1 中所述的治疗抑郁症的药物组合物,其特征在于将此药物组合物通过干法制粒成的口服固体制剂。
3. 权利要求 1 的口服固体单位制剂,其特征在于草酸艾司西酞普兰的比重为 10%-20%。
4. 根据权利要求 1 所述的口服固体制剂,其特征在于含有可药用的赋形剂选自木糖醇、喷雾干燥用甘露醇、预胶化淀粉、无水磷酸氢钙、淀粉、羟丙纤维素、聚维酮、羟丙甲纤维素中的一种或几种。
5. 权利要求 1 所述的口服固体单位制剂,其特征在于所述的崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或几种。
6. 权利要求 1 所述的口服固体单位制剂,其特征在于,按其重量为 100% 计,所述润滑剂选自硬脂酸镁金属盐、氢化蓖麻油、滑石粉和胶态二氧化硅的一种或几种,用量为 0.5%-1.5%。

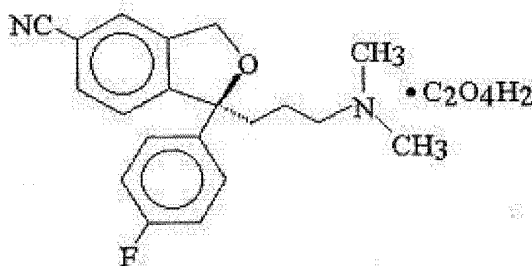
一种治疗抑郁症的药物组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,涉及一种治疗抑郁症的口服固体制剂,该制剂的活性成分为草酸艾司西酞普兰,INN 命名为依地普仑的草酸盐,通用名为(S)-1-[3-(二甲基氨基)丙基-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-5-异苯并呋喃甲腈]草酸盐。

背景技术

[0002] 随着生活节奏的加快,人们的精神健康得到越来越多的关注。草酸艾司西酞普兰是消旋西酞普兰的 S- 异构体,其结构式为:



是一种具有选择性的口服 5- 羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),用于治疗重症抑郁症和广泛性焦虑。

[0003] 草酸艾司西酞普兰是由美国 Forest Laboratories 和丹麦灵北制药厂联合开发的产品,口服固体片剂现进口国内的产品为丹麦灵北制药厂生产,西安扬森分装的草酸艾司西酞普兰片,商品名为来士普(Lexapro)。

[0004] 美国专利 US7420069 中公开了草酸艾司西酞普兰晶体的制备及固体制剂单位可通过与药用赋形剂的混合物直接压缩而制得。直接压片对于药用赋形剂和设备的要求很高,且容易造成物料的浪费和粉层飞扬,制备过程中无形中增加了产品的成本。

[0005] 中国专利号为 CN200910078081.6 的专利中采用湿法制粒,加入赋形剂,粘合剂和润滑剂制备颗粒后,制备常规口服固体制剂。此方法中采用粘合剂的优选浓度为 1%-5%,烘干温度为 40-80℃,干燥时间 1-4 小时。

[0006] 本专利采用干法制粒,能够避免药物在湿热条件下有关物质增高的可能,同时较湿法制粒相比操作更方便。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种治疗抑郁症的稳定的口服制剂及其制备方法,该固体口服制剂中具体含有草酸艾司西酞普兰、微晶纤维素和可药用赋形剂的组合物;且此发明采用干法技术制备颗粒,制备方法稳定,保证了药物的含量均匀性,不产生粉尘,适用于大生产。

[0008] 本发明的目的是通过以下技术方案完成的:

一种治疗抑郁症的药物组合物所包括的成分,其固体单位制剂含有各组分的质量比为草酸艾司西酞普兰 1%-60%,微晶纤维素 20%-80%,可药用赋形剂 2%-50%。

[0009] 本发明涉及的固体单位剂型中含有以草酸艾司西酞普兰计算的 1%-60% 的活性成分,特别是以草酸艾司西酞普兰计算的 5%-50% 的活性成分,更特别是以草酸艾司西酞普兰计算的 10%-40% 的活性成分。更特别是本发明的固体单位制剂中含有 10%-20% 的活性成分。

[0010] 本发明的固体单位制剂的填充剂采用微晶纤维素,其中还可含有以下可压性较强的药用赋形剂,如木糖醇、喷雾干燥用甘露醇、预胶化淀粉、无水磷酸氢钙、淀粉、羟丙纤维素、聚维酮、羟丙甲纤维素。在优选方案中,本发明中可采用上述辅料中的一种和几种。

[0011] 除了含有草酸艾司西酞普兰的组合物外,本发明提及的固体单位制剂中还含有其他改善产品质量的赋形剂,如崩解剂、少量的润滑剂和矫味剂。

[0012] 本发明涉及的固体单位制剂中的崩解剂包括低取代羟丙基纤维素,交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠。其中优选羧甲基纤维素钠和其中的一种或几种。

[0013] 本发明中使用的润滑剂可适当地选择硬脂酸镁金属盐、氢化蓖麻油、滑石粉和胶态二氧化硅的一种或几种,使用量百分比优选为 0.5%-2% 实施例 1 中要体现,更优选为 0.7%-1.5%。

[0014] 本发明涉及的口服固体制剂的剂型包括片剂、胶囊、颗粒剂。其中片剂使用含有羟丙甲纤维素、二氧化钛和遮光剂的包衣液进行包衣。

[0015]

具体实施方式

[0016] 实施例 1

草酸艾司西酞普兰	10.2%
滑石粉	5.5%
微晶纤维素	79.6%
交联羧甲基纤维素钠	4.0%
硬脂酸镁	0.7%

制备工艺:首先将草酸艾司西酞普兰和滑石粉混合均匀,然后加入处方量微晶纤维素混合均匀后干法压大片制粒。另加入交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀后,压片测定片重、硬度。

[0017] 实施例 2

草酸艾司西酞普兰	10.2%
二氧化硅	6%
微晶纤维素	77.8%
交联羧甲基纤维素钠	5.0%
硬脂酸镁	1.0%

制备工艺:首先将草酸艾司西酞普兰和二氧化硅混合均匀,然后加入处方量微晶纤维素混合均匀后干法压大片制粒。另加入交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀后,压片测定片重、硬度。

[0018] 实施例 3

草酸艾司西酞普兰	10.2%
滑石粉	5.5%
微晶纤维素	65.3%
甘露醇	12.0%
交联羧甲基纤维素钠	6.0%
硬脂酸镁	1.0%

制备工艺：首先将草酸艾司西酞普兰和滑石粉混合均匀，然后加入处方量微晶纤维素和甘露醇混合均匀后干法压大片制粒。另加入交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀后，压片测定片重、硬度。

[0019] 实施例 4

草酸艾司西酞普兰	10.2%
滑石粉	5.5%
微晶纤维素	73.8%
聚维酮	3.5%
羧甲基淀粉钠	5.0%
硬脂酸镁	2.0%

制备工艺：首先将草酸艾司西酞普兰和滑石粉混合均匀，然后加入处方量微晶纤维素和聚维酮混合均匀后干法压大片制粒。另加入交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀后，压片测定片重、硬度。

[0020] 实施例 5

草酸艾司西酞普兰	10.2%
滑石粉	5.5%
微晶纤维素	73.8%
聚维酮	3.5%
交联羧甲基纤维素钠	5.0%
硬脂酸镁	2.0%

制备工艺：首先将草酸艾司西酞普兰和滑石粉混合均匀，然后加入处方量微晶纤维素、聚维酮和部分交联羧甲基纤维素钠混合均匀后干法压大片制粒。另加入另一部分交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀后，压片测定片重、硬度。实施例 6

表 1 各实施例的动态崩解时限

实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
动态崩解时限	42 秒	38 秒	44 秒	47 秒	29 秒

采用固体圆锥底法(注入法)进行休止角的测定，即取一定量的待测粉末，在一定振动强度下使粉末通过漏斗均匀流出，直到获得最高的圆锥体为止，测量圆锥体斜面与平面的夹角即为休止角。

[0021] 表 2 各实施例的休止角测定

实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
休止角	42.4	39.8	34.7	31.6	30.3

结论：通过此药物组合物制备的口服固体单位制剂又有良好的流动性，并且崩解时间较短，有利于药物溶出。同时此制备方法具有工艺稳定、操作简单、节约成本的特点，由此说明本专利涉及的药物组合物具有优良的性质。