



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103271899 A

(43) 申请公布日 2013.09.04

(21) 申请号 201210592912.3

(22) 申请日 2012.12.30

(71) 申请人 北京阜康仁生物制药科技有限公司
地址 100070 北京市丰台区科技园2号楼2
层 B216

(72) 发明人 不公告发明人

(51) Int. Cl.

A61K 31/27(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

瑞替加滨粉碎粒度在制剂中的应用

(57) 摘要

瑞替加滨粉碎粒度在制剂中的应用,瑞替加滨体外溶出度的大小主要依靠原料药的粉碎粒径。原料药粉碎粒径大,体外溶出度高,原料药粉碎粒径小。体外溶出低。本发明提供一个合适的粒度要求。

1. 一种瑞替加滨固体制剂,其特征是原料药的平均粉碎粒径要求在 $1\sim 200\ \mu\text{m}$ 。
2. 根据权利要求 1 所述的瑞替加滨的原料药粒径,优选于 $50\sim 150\ \mu\text{m}$ 。
3. 根据权利要求 1-2 所述的瑞替加滨的原料药粒径,优选于 $70\sim 100\ \mu\text{m}$ 。
4. 根据权利要求 1-3 所述的瑞替加滨的原料药粒径,其特征在于原料药的粉碎粒度 d_{10} 要求在 $1\sim 30\ \mu\text{m}$, d_{50} 要求在 $30\sim 100\ \mu\text{m}$, d_{90} 要求在 $100\sim 200\ \mu\text{m}$ 。
5. 根据权利要求 1-4 所述瑞替加滨原料药粉碎粒度优选于 d_{10} 要求在 $10\sim 20\ \mu\text{m}$, d_{50} 要求在 $60\sim 80\ \mu\text{m}$, d_{90} 要求在 $110\sim 170\ \mu\text{m}$ 。

瑞替加滨粉碎粒度在制剂中的应用

技术领域

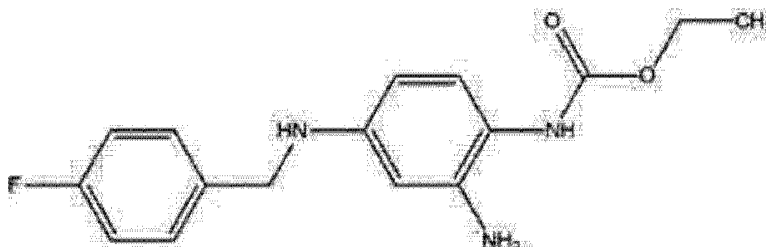
[0001] 本发明具体涉及瑞替加滨粉碎粒度在制剂中的应用,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 瑞替加滨(Retigabine),为一种神经元钾通道开放剂和 GABA 增强剂,可降低神经元兴奋剂,抗惊厥作用具有多重制剂。它的作用机制不同于钠通道、钙通道、GABA 受体的抗惊厥药物,临床用于癫痫局部发作和带状疱疹引起的神经痛的治疗。

[0003] 瑞替加滨(Retigabine),化学名,2-氨基-4-(4-氟苄基氨基)-1-乙氧基羧基氨基苯,分子式为 C₁₆H₁₈FN₃O₂,其分子量为 303.33。化学式为:

[0004]



[0005] 2011 年,瑞替加滨片剂在欧盟上市。原研厂家是葛兰素史克,商品名为 Trobal[®]。分为 3 个规格,分别为 50mg、100mg 和 200mg。

发明内容

[0006] 本发明的目的,公开了瑞替加滨在制剂中原料药粉碎粒径的要求。

[0007] 现结合本发明的目的,对本发明内容进行具体描述。

[0008] 粒度分布是用筛分、光子相关光谱法或激光衍射(国际标准 ISO13320-1)或电子传感区(electronic sensing zone)、光阻塞(light obstruction)、沉降或显微镜法来测量的,这些方法都是本领域技术人员众所周知的方法。激光衍射法是使用最广泛的测量粒径分布的方法,以快速、准确著称。

[0009] 本发明中使用测定粒径分布的实验仪器是 GSL-101BI 激光颗粒分布测定仪,以水为介质。

[0010] 本发明中用溶出仪测定体外溶出度。溶出条件为:

[0011] 溶出介质:水、0.1N HCL、pH6.8、pH4.5

[0012] 转速:50rpm

[0013] 取样时间点为:5min、10min、15min、30min、45min、60min

[0014] 温度为 37℃。

[0015] 用以上溶出方法对葛兰素史克生产的 50mg 规格的瑞替加滨片剂进行体外溶出度检测,检测结果如下表所示:

[0016]

介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
水	5.9	13.1	19.4	31.8	39.1	44.2
pH6.8	4.8	12.2	18.2	30.5	38.4	43.4
pH4.5	5.2	12.6	19.7	31.8	38.7	43.4
0.1N HCL	39.9	71.0	94.9	102.1	104.1	104.9

[0017] 从上表可以看出,葛兰素史克生产的瑞替加滨片在水、pH6.8、pH4.5 三条介质中溶出曲线几乎一致。

[0018] 本发明中的瑞替加滨的片剂是由原料药经粉碎机粉碎后,和赋形剂、崩解剂混合,经湿法制粒工艺制成颗粒,和润滑剂进行总混,最后压片包衣而得。

[0019] 其中,赋形剂是微晶纤维素和乳糖,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,粘合剂为羟丙甲纤维素的水溶液,润滑剂为硬脂酸镁。

[0020] 在同种工艺条件下,瑞替加滨体外溶出度随着原料药粒径的不同而变化。

[0021] 在 0.1N HCL 介质中,瑞替加滨的溶解度很高,在一定范围内,不随原料药的平均粉碎粒径变化而变化,在水和 pH6.8、pH4.5 这三种介质中,瑞替加滨的溶解度随原料药的平均粉碎粒径的变化而变化。原料药的平均粉碎粒径变小,溶出度高,原料药的平均粉碎粒径大,溶出度低。

[0022] 在不同工艺条件下,瑞替加滨原料药的平均粉碎粒径不变,其体外溶出度变化不大。

具体实施方式

[0023] 实施例 1

[0024] 为制备 50mg 大小的瑞替加滨片,用相当于以下量 / 单位的量制备 0.8kg (10000 片) 的批量:

[0025]

组分	每单位的量 (mg)	批量 (kg)
瑞替加滨	50	0.5
微晶纤维素	26	0.26
交联羧甲基纤维素钠	2	0.02
羟丙甲纤维素	0.5	0.005
硬脂酸镁	0.5	0.005
每片或每批总重量	80	0.8

[0026]

[0027] 将瑞替加滨粉碎,使其平均粉碎粒径为 90um。将羟丙甲纤维素制成水溶液作为粘合剂,将瑞替加滨和微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,用粘合剂制软材,过 20 目

筛制粒, 50℃干燥, 过 20 目筛整粒, 再和硬脂酸镁混合均匀, 压片。片重 80mg。硬度 50N。

[0028] 其溶出度如下表:(其溶出度曲线图见附图 1)

[0029]

介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
水	2.0	4.0	13.0	20.8	34.2	41.5
pH6.8	4.0	13.0	20.8	34.2	41.5	46.9
pH4.5	2.8	10.6	17.8	29.9	37.8	43.5
0.1N HCL	38.4	87.2	92.2	92.5	97.9	101.7

[0030] 实施例 2

[0031] 将瑞替加滨原料药的粉碎粒径控制在 116um, 其余可以应用实施例 1 中的方法来制备。

[0032] 其溶出度如下表:(其溶出度曲线图见附图 2)

介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
水	1.3	2.7	8.7	13.9	22.8	27.7
pH6.8	2.7	8.7	13.9	22.8	27.7	31.3
pH4.5	1.9	7.1	11.9	19.9	25.2	29.0
0.1N HCL	37.4	85.5	90.4	90.5	96.9	100.7

[0034] 实施例 3

[0035] 将瑞替加滨原料药的粉碎粒径控制在 75um, 其余可以应用实施例 1 中的方法来制备。

[0036] 其溶出度如下表:(其溶出度曲线图见附图 3)

介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
水	3.7	7.5	24.3	38.8	63.8	77.5
pH6.8	7.5	24.3	38.8	63.8	77.5	87.5
pH4.5	5.2	19.8	33.2	55.8	70.6	81.2
0.1N HCL	39.8	90.4	95.6	95.9	101.5	105.5

[0039] 实施例 4

[0040] 为制备 50mg 大小的瑞替加滨片, 用相当于以下量/单位的量制备 0.8kg (10000 片) 的批量:

[0041]

组分	每单位的量 (mg)	批量 (kg)
瑞替加滨	50	0.5
乳糖	26	0.26
交联羧甲基纤维素钠	2	0.02
羟丙甲纤维素	0.5	0.005
硬脂酸镁	0.5	0.005
每片或每批总重量	80	0.8

[0042] 将瑞替加滨粉碎,使其平均粉碎粒径为 90 μ m。将羟丙甲纤维素制成水溶液作为粘合剂,将瑞替加滨和乳糖、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,用粘合剂制软材,过 20 目筛制粒,50℃干燥,过 20 目筛整粒,再和硬脂酸镁混合均匀,压片。片重 80mg。硬度 50N。

[0043] 其溶出度如下表:(其溶出度曲线图见附图 4)

[0044]

介质	5min	10min	15min	30min	45min	60min
水	2.2	4.3	14.1	22.5	37.1	45.0
pH6.8	4.3	14.1	22.5	37.1	45.0	50.8
pH4.5	3.0	11.5	19.3	32.4	41.0	47.1
0.1N HCL	41.6	84.3	89.1	89.4	94.6	98.3

[0045] 实施例 5 瑞替加滨治疗癫痫的疗效研究

[0046] 成年 SD 大鼠 30 只,雌雄各半,体重 170~250g。大鼠随机分为模型组,瑞替加滨片组(实施例 1)、卡马西平片组,每组 10 只,各组均灌胃给药,每日两次,连续 7 天,模型组则不喂药,仅按正常状况给予饲料与水。给药结束后,采用红藻氨酸(KA)腹腔注射的方法制备癫痫模型,经预备试验确定剂量为 10mg/kg 体重。KA 腹腔注射后对 SD 大鼠进行连续 2h 的行为观察和记录。

[0047] 实验结果如下:瑞替加滨片组的大鼠癫痫发作潜伏期明显长于卡马西平片,而且 2h 内大鼠湿狗样甩动次数也明显的小于卡马西平片组,说明相比卡马西平,瑞替加滨能更有效的控制癫痫发作,疗效显著。

[0048] 表 1 大鼠癫痫发作潜伏期的比较($\bar{x} \pm S$, min)

[0049]

分组	潜伏时间
模型组	25.3 \pm 11.0
卡马西平片组	32.7 \pm 10.9
瑞替加滨片组	50.6 \pm 9.8

[0050] 表 2 造模后大鼠湿狗样甩动次数的比较 ($\bar{x} \pm s$, 次)

[0051]

分组	0-60min	61-90min	91-120min	0-120min
模型组	47.5 ± 25.9	41.5 ± 33.2	20.6 ± 24.3	109.6 ± 67.3
卡马西平片组	31.2 ± 30.1	28.5 ± 22.4	11.3 ± 20.0	71.0 ± 60.3
瑞替加滨片组	18.1 ± 22.3	13.2 ± 8.9	4.2 ± 6.7	35.5 ± 21.9

附图说明

[0052] 1、图 1 为实施例 1 瑞替加滨片在四种介质溶出度曲线图；

[0053] 2、图 2 为实施例 2 瑞替加滨片在四种介质溶出度曲线图；

[0054] 3、图 3 为实施例 3 瑞替加滨片在四种介质溶出度曲线图；

[0055] 4、图 4 为实施例 4 瑞替加滨片在四种介质溶出度曲线图。

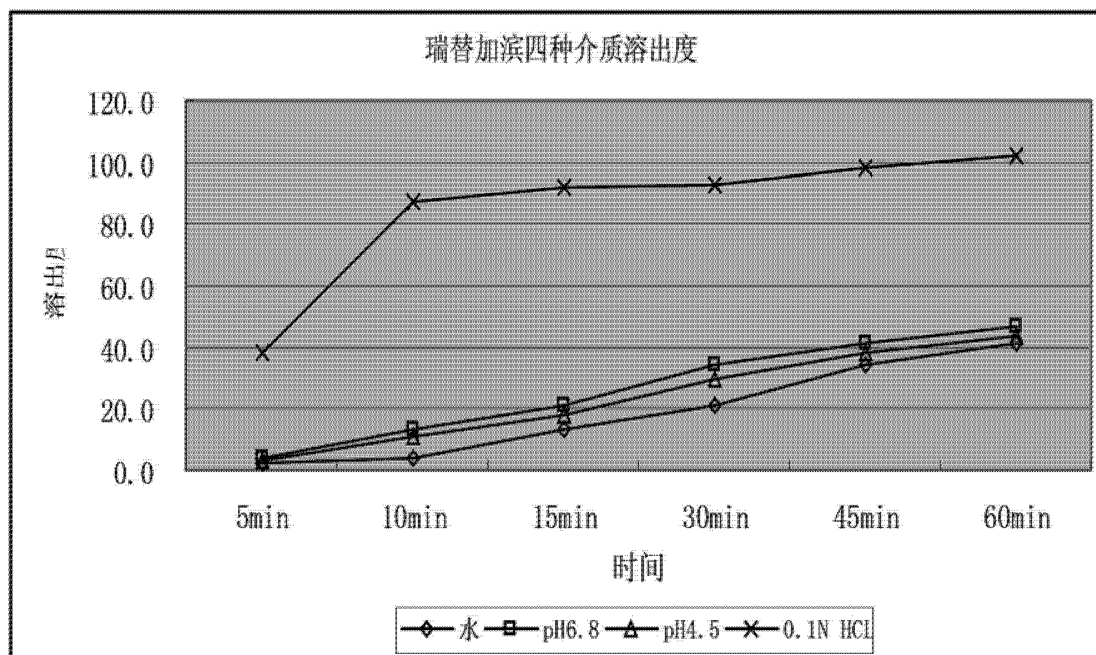


图 1

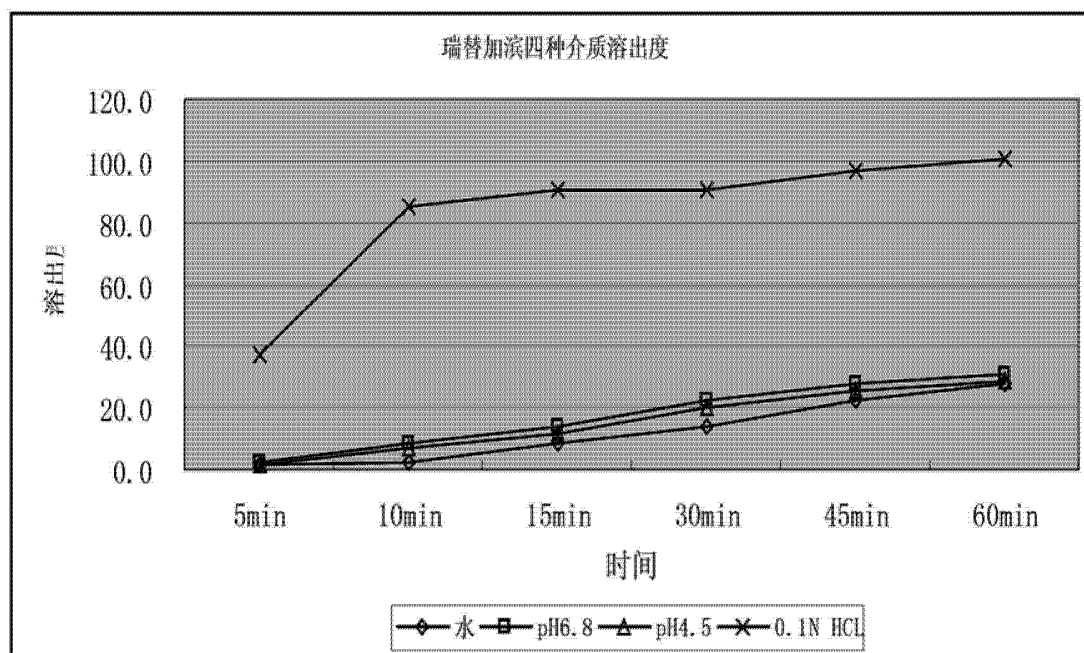


图 2

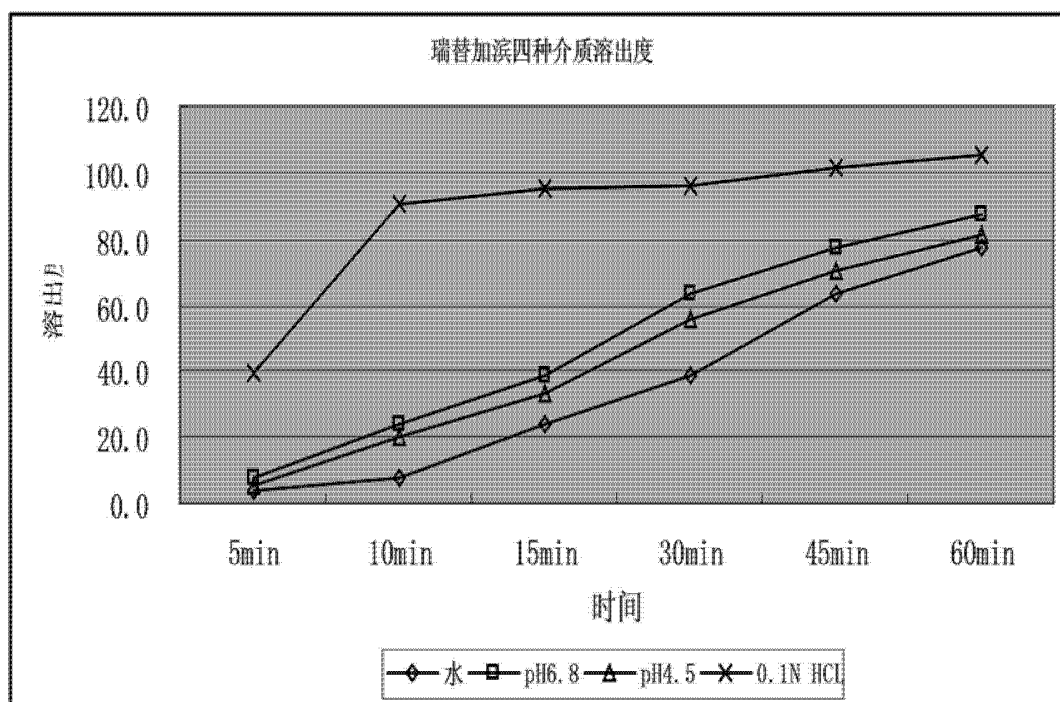


图 3

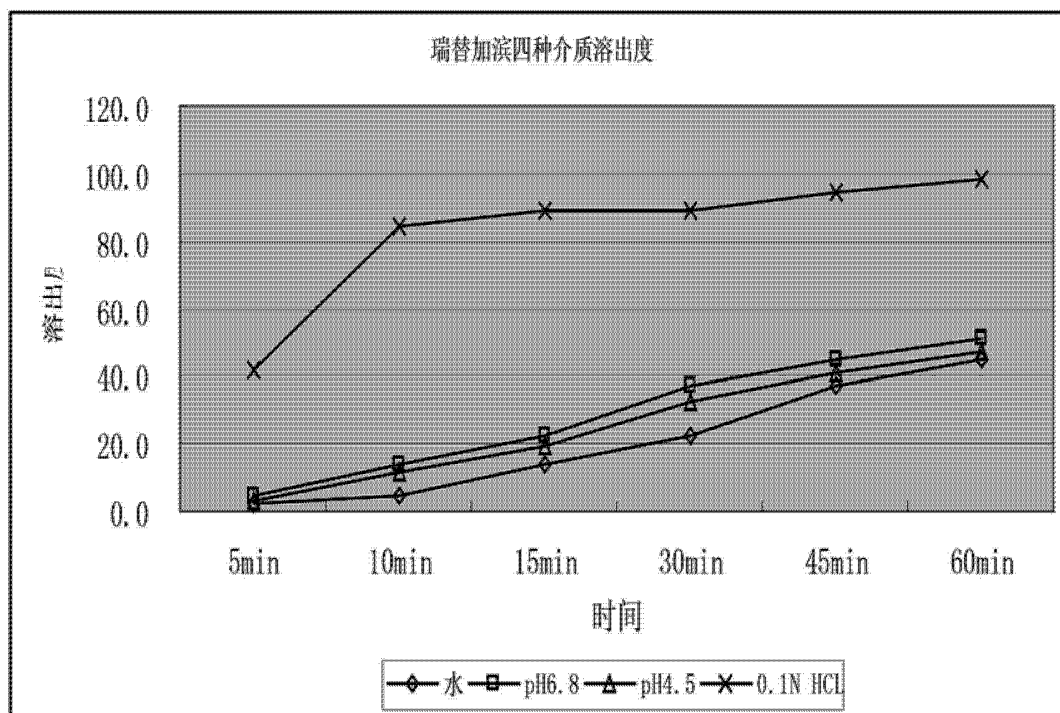


图 4