



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102228451 A

(43) 申请公布日 2011. 11. 02

(21) 申请号 201110172410. 0

(22) 申请日 2011. 06. 24

(71) 申请人 北京万生药业有限责任公司

地址 101113 北京市通州区通州工业开发区
广源东街 8 号

(72) 发明人 耿玉先 黄河

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006. 01)

A61K 31/18 (2006. 01)

A61P 13/08 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 1 页

(54) 发明名称

盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法,采用将主药成分分散在溶剂中,单一辅料分两步与其混合均匀,然后将部分所得混合物置于离心造粒机内起母,剩余混合物作为供粉造粒的方法制备含药丸芯,采用两种包衣材料混合的方法制备包衣液并对含药丸芯包衣,本发明提供的盐酸坦洛辛缓释制剂制备方法简单易操作,解决了微量制剂主药与辅料难以充分混匀的难题,药物释放平稳,满足质量标准的要求。

1. 一种盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

制备含药丸芯

(1) 将盐酸坦洛辛溶解在溶剂中,加入 20-40% 重量的稀释剂,混匀,干燥,粉碎,得混合物 a;

(2) 将混合物 a 与剩余量的稀释剂混合均匀,得混合物 b;

(3) 将 20-40% 重量的混合物 b 置于离心造粒机内,喷加粘合剂溶液进行起母,得母核;

(4) 将剩余量的混合物 b 作为供粉,在离心造粒机内向步骤 (3) 所得母核喷加粘合剂同时供粉进行造粒,得含药丸芯;

含药丸芯包衣

(1) 将润滑剂溶于水,加入消泡剂和增塑剂并混合均匀,然后向所得混合物中加入包衣材料 1,搅拌均匀,再缓慢加入包衣材料 2 的水溶液,混匀得包衣液;

(2) 用所得包衣液对含药丸芯包衣,干燥,老化,装入胶囊。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,基于制剂总重,盐酸坦洛辛重量为 0.02% -0.4%。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述稀释剂为微晶纤维素。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述溶剂为乙醇,丙醇,异丙醇中的一种或几种。

5. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述粘合剂为羟丙甲基纤维素,聚维酮,乙基纤维素中的一种或多种。

6. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述润滑剂为滑石粉;消泡剂为二甲基硅油;增塑剂为柠檬酸三乙酯。

7. 根据权利要求 1 所述的方法,其特征在于,所述包衣材料 1 为尤特奇 NE 30D,包衣材料 2 为尤特奇 L30D-55。

8. 根据权利要求 1 或 7 所述的方法,其特征在于,包衣材料 1 与包衣材料 2 重量比为 10-15 : 1。

盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法

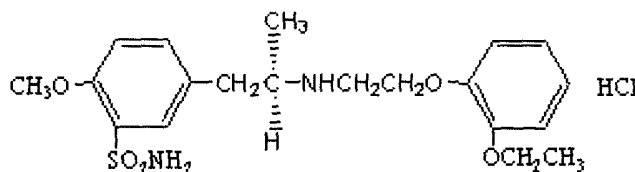
技术领域

[0001] 本发明涉及一种缓释制剂的制备方法,具体的说,涉及长效 $\alpha 1$ 肾上腺能受体阻滞剂盐酸坦洛辛缓释胶囊的制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸坦洛辛,化学名为 5-[(2R)-2-[2-(2-乙氧基苯氧基)乙基]氨基]丙基]-2-甲氧基苯磺酰胺盐酸盐,化学结构式为:

[0003]



[0004] 由日本山之内制药公司开发,是第一个针对前列腺增生疾病的长效 $\alpha 1$ 肾上腺能受体阻滞剂,可选择性阻断交感神经 $\alpha 1$ 受体,从而对尿道、膀胱及前列腺平滑肌有高选择性的阻断作用,抑制尿道内压力上升的能力是抑制血管舒张压力上升能力的 13 倍,从而降低前列腺部尿道内压,明显改善前列腺增生引起的排尿障碍。目前,盐酸坦洛辛已被广泛的应用于前列腺增生、老年前列腺炎,还可应用于早泻的治疗和由于前列腺增生导致的尿频、尿潴留等疾病的治疗。

[0005] 盐酸坦洛辛在体内快速吸收可导致盐酸坦洛辛的血液浓度过分升高,从而会引起诸如直立性低血压、心率加快等副作用,因此较适合将其制备成缓控释制剂。与单一缓控释片剂相比,缓释微丸作为多单元型给药系统具有很大的优势,其释药行为是组成一个剂量的多个单元释药行为的总和,当其中个别单元出现突释行为,不会影响整体释放效果,因此,盐酸坦洛辛优选制成微丸缓释胶囊。由于此产品规格很小仅为 0.2mg,属微量制剂,将非常少量的盐酸坦洛辛活性成分与大量的辅料混合,难以将其混合均匀,若辅料种类较多,主辅料之间混合均匀更加难以保证,生产过程不容易精确控制,易产生含量不均匀现象,或需要昂贵精密的混匀设备,造成生产成本提高。同样由于其规格小,不适宜采用空白丸芯包被的方法,因为将有效成分包被在空白丸芯上,含药层厚度难以精确控制,大量丸粒之间的含药层厚度差异化难以确保其含量均匀,因此优选含药丸芯包被缓释包衣层的制备工艺。另外,盐酸坦洛辛缓释制剂在胃肠道吸收,要求活性成分在胃内 2 小时释放度在 12-39%,肠道内释放度应大于 70%,对包衣工艺提出较高的技术要求。

[0006] CN101695478A 公开盐酸坦洛辛缓释微丸制剂及其制备方法,将微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠混合均匀,再将盐酸坦洛辛溶于水并与辅料混合物混匀,加水制软材,挤出滚圆制成含药素丸,含药素丸外两层包衣,第一层用乙基纤维素包衣液进行包衣,干燥后再用 Kolicoat MAE 30 DP 包衣液进行第二层包衣,制得盐酸坦洛辛缓释微丸制剂。此工艺首先将主药在溶剂中分散,再与辅料混合,有利于主辅料混合均匀,但由于使用了多种辅料成分,难以保证主辅料充分混匀,制成含药素丸后进行双层包衣,此工艺需进行多步干

燥,包衣等步骤,工艺耗时长,生产效率低。

[0007] CN101669912A 公开一种含坦洛辛的缓释组合物及制备方法,将坦洛辛,稀释剂以及一种或多种速率控释聚合物,如甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物,在适宜的容器中制成混合物,将混合物制成球形含药丸芯,干燥,用聚合物包衣,膜老化,充填或压制,此专利将速率控制聚合物与活性成分混合制成含药丸芯,再用聚合物包衣,但未公开其包衣液处方,难以保证释放度。

发明内容

[0008] 本专利发明人通过大量实验,开发出一种盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法,有效解决了现有制剂制备工艺存在的问题,如含量均匀度、药物合理稳定释放等。本方法将盐酸坦洛辛固体溶解在溶剂中,使其大面积分散,然后分两次加入稀释剂,首次加入 20-40% 的稀释剂,活性成分的溶液与稀释剂能够较容易混合均匀,然后将含有活性成分和部分稀释剂的液体混合物干燥去溶剂、粉碎,所得固体混合物再与剩余量的稀释剂混合,常规条件下即可实现制剂含量均匀,且步骤简单易操作,避免使用昂贵的专用设备,降低了生产成本和生产周期,另外,在本发明方法中盐酸坦洛辛缓释制剂含药丸芯只用微晶纤维素一种辅料,不仅将辅料的使用种类降至最低,消除多种辅料与主药成分之间的相互作用的可能性,并解决了多种成分之间混合均匀的难题。针对盐酸坦洛辛缓释制剂肠胃吸收的特点,开发出一种更加简单方便的包衣工艺,将两种包衣材料混合制备包衣液,并根据包衣材料的性质特点,适当增加了消泡剂,抗粘剂和增塑剂,按照本发明提供的包衣液制备方法,不使用有机溶剂,步骤少,包衣过程无泡沫影响,包衣厚度易于控制,所得缓释制剂释放行为稳定合理,适合工业化生产。

[0009] 一种盐酸坦洛辛缓释制剂的制备方法,包括如下步骤:

[0010] 制备含药丸芯

[0011] (1) 将盐酸坦洛辛溶解在溶剂中,加入 20-40% 的稀释剂,混匀,干燥,粉碎,得混合物 a;

[0012] (2) 将混合物 a 与剩余量的稀释剂混合均匀,得混合物 b;

[0013] (3) 将 20-40% 重量的混合物 b 置于离心造粒机内,喷加粘合剂溶液进行起母,得母核;

[0014] (4) 将剩余量的混合物 b 作为供粉,在离心造粒机内向步骤 (3) 所得母核喷加粘合剂同时供粉进行造粒,得含药丸芯;

[0015] 含药丸芯包衣

[0016] (1) 将润滑剂溶于水,加入消泡剂和增塑剂并混合均匀,然后向所得混合物中加入包衣材料 1,搅拌均匀,再缓慢加入包衣材料 2 的水溶液,混匀得包衣液;

[0017] (2) 用所得包衣液对含药丸芯包衣,干燥,老化,装入胶囊。

[0018] 其中,盐酸坦洛辛重量为 0.02% -0.4%;稀释剂仅使用微晶纤维素一种;溶剂为乙醇,丙醇,异丙醇中的一种或几种;粘合剂为羟丙甲基纤维素,聚维酮,乙基纤维素中的一种或多种;润滑剂为滑石粉;消泡剂为二甲基硅油;增塑剂为柠檬酸三乙酯;包衣材料 1 为尤特奇 NE 30D,包衣材料 2 为尤特奇 L30D-55;其重量比为 10-15 : 1。

[0019] 按照本发明提供的制备方法制成的盐酸坦洛辛缓释制剂,同时具有如下优点:(1)

克服了主药成分含量低,不易与辅料混合均匀导致的含量均匀度问题,丸粒载药量均匀;(2) 辅料种类单一,工艺步骤简单;(3) 采用含药粉末起母然后长大的方法制丸芯,保证不同粒径的微丸载药量均匀;(4) 包衣步骤简单易操作,终产品缓释效果好,达到质量标准的

附图说明

[0020] 图 1:实施例样品与对照品累计释放曲线示意图

[0021] 从图中可以看出,实施例样品释放行为稳定合理,达到了质量标准的

具体实施方式

[0022] 实施例 1

[0023]

| | 组分 | 重量 (g) |
|-----|-------------|--------|
| 丸芯 | 盐酸坦洛辛 | 2.0 |
| | 微晶纤维素 | 1500 |
| 溶剂 | 乙醇 | 100ml |
| 粘合剂 | 羟丙甲基纤维素 | 40 |
| 包衣液 | 滑石粉 | 110 |
| | 二甲基硅油 | 0.6 |
| | 柠檬酸三乙酯 | 1 |
| | 尤特奇 NE 30D | 334 |
| | 尤特奇 L30D-55 | 28 |

[0024] 制备方法:

[0025] (1) 盐酸坦洛辛 2.0g 加入乙醇 100ml,加热溶解,与 500g 微晶纤维素混合均匀,60℃烘箱中干燥 2h,粉碎、过 100 目筛,然后与剩余微晶纤维素混合均匀,得含药混合物,过 100 目筛,备用。

[0026] (2) 取 (1) 所得含药混合物置于离心造粒锅体中,2.5%羟丙甲基纤维素的水溶液为粘合剂,喷浆速度为 25-75ml/min,药粉形成球形微丸,至丸芯长大至 40-50 目时,出料,60℃烘干。

[0027] (3) 将滑石粉 110g 加入 500g 水中,加入二甲基硅油 0.6g 和柠檬酸三乙酯 1g,匀浆机匀化,形成混悬液,将此混悬液加入尤特奇 NE 30D 334g 中,搅拌均匀,搅拌下缓慢加

入尤特奇 L30D-55 30%的水溶液,搅拌均匀,得包衣液。

[0028] (4) 用步骤 (3) 所得包衣液对步骤 (2) 所得丸芯包衣,包衣增重 30%,干燥,加入 2.5g 微分硅胶,混匀,老化,装入胶囊。

[0029] 实施例 2

[0030]

| | 组分 | 重量 |
|-----|-------------|------|
| 丸芯 | 盐酸坦洛辛 | 2.0 |
| | 微晶纤维素 | 1500 |
| 溶剂 | 异丙醇 | 90ml |
| 粘合剂 | 聚维酮 | 38 |
| 包衣液 | 滑石粉 | 100 |
| | 二甲基硅油 | 0.5 |
| | 柠檬酸三乙酯 | 1.2 |
| | 尤特奇 NE 30D | 330 |
| | 尤特奇 L30D-55 | 27 |

[0031] 制备方法如实施例 1

[0032] 实施例 3

[0033]

| | 组分 | 重量 |
|-----|-------------|-------|
| 丸芯 | 盐酸坦洛辛 | 2.0 |
| | 微晶纤维素 | 1500 |
| 溶剂 | 丙醇 | 100ml |
| 粘合剂 | 乙基纤维素 | 42 |
| 包衣液 | 滑石粉 | 120 |
| | 二甲基硅油 | 0.8 |
| | 柠檬酸三乙酯 | 1.4 |
| | 尤特奇 NE 30D | 350 |
| | 尤特奇 L30D-55 | 29 |

[0034] 制备方法如实施例 1

[0035] 以 CN101695478A 工艺制备的样品为对照品,对上述实施例所得样品进行含量均匀度试验,结果如下:

[0036]

| 含量均匀度 序号 | 实施例 1 | 实施例 2 | 实施例 3 | 对照品 |
|-------------|--------|---------|---------|--------|
| 1 | 99.01 | 99.93 | 100.02 | 98.10 |
| 2 | 99.95 | 100.10 | 100.01 | 97.05 |
| 3 | 100.23 | 100.23 | 100.25 | 96.09 |
| 4 | 100.01 | 99.99 | 99.98 | 98.48 |
| 5 | 99.99 | 100.01 | 99.99 | 98.19 |
| 6 | 100.03 | 100.02 | 100.06 | 97.10 |
| 平均值 | 99.87% | 100.04% | 100.05% | 97.50% |

[0037] 试验结果表明,按照本发明提供的盐酸坦洛辛缓释制剂制备方法制得的样品,活性成分分散均匀,含量均匀度符合要求。

[0038] 对上述实施例所得样品进行不同 PH 环境释放度试验

[0039] 取每实施例样品 6 粒,照溶出度测定法以 PH 为 1.2 盐酸溶液 100ml 模拟人工胃液环境,加 1ml 聚山梨醇酯 80 (3 → 200) 为溶剂,转速为每分钟 100 转,依法操作,经 2 小时,

取溶液 10ml, 滤过, 迅速将杯中溶液置换成 PH6.8 的磷酸缓冲液 100ml, 继续试验。在 3、5 小时分别取溶液 5ml, 滤过, 并即时在操作容器中补充上述溶液 5ml, 另精密称取盐酸坦洛辛适量用流动相制成每 ml 含 $2\mu\text{g}$ 溶液照含量测定项下的色谱条件与系统适用性试验的规定, 用外标法测定。计算出每粒样品在不同时间的溶出量, 并以市售品为对照品。实验表明, 本品在 2、3、5 小时的溶出量应分别为 12 ~ 39%、44 ~ 70% 和 70% 以上, 与对照品释放行为一致, 达到质量标准的要求。

[0040] 累计释放度测定结果

[0041]

| 时间 (h) 序号 | 2 | | | | 3 | | | | 5 | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|---------|
| | 实施 例 1 | 实施 例 2 | 实施 例 3 | 对照 品 | 实施 例 1 | 实施 例 2 | 实施 例 3 | 对照 品 | 实施 例 1 | 实施 例 2 | 实施 例 3 | 对照 品 |
| 1 | 34.54 | 34.59 | 33.92 | 34.82 | 53.22 | 57.58 | 59.36 | 60.19 | 84.20 | 87.41 | 85.87 | 84.38 |
| 2 | 33.29 | 34.26 | 34.01 | 32.26 | 55.32 | 58.72 | 59.67 | 58.55 | 85.00 | 86.00 | 85.42 | 83.70 |
| 3 | 33.39 | 33.98 | 33.52 | 34.75 | 56.74 | 62.77 | 60.34 | 60.64 | 86.21 | 87.30 | 84.55 | 85.19 |
| 4 | 33.86 | 34.01 | 33.16 | 33.14 | 56.22 | 57.80 | 58.50 | 60.47 | 84.37 | 86.78 | 85.55 | 85.63 |
| 5 | 33.95 | 33.90 | 33.59 | 32.19 | 53.83 | 57.92 | 58.86 | 57.70 | 85.37 | 86.52 | 86.01 | 85.12 |
| 6 | 32.87 | 33.18 | 33.87 | 33.00 | 56.96 | 57.71 | 58.52 | 59.83 | 86.81 | 87.62 | 84.28 | 84.45 |
| 平均值 | 33.65 | 33.99 | 33.68 | 33.36 | 55.38 | 58.75 | 59.21 | 59.56 | 85.33 | 86.94 | 84.61 | 84.75 |

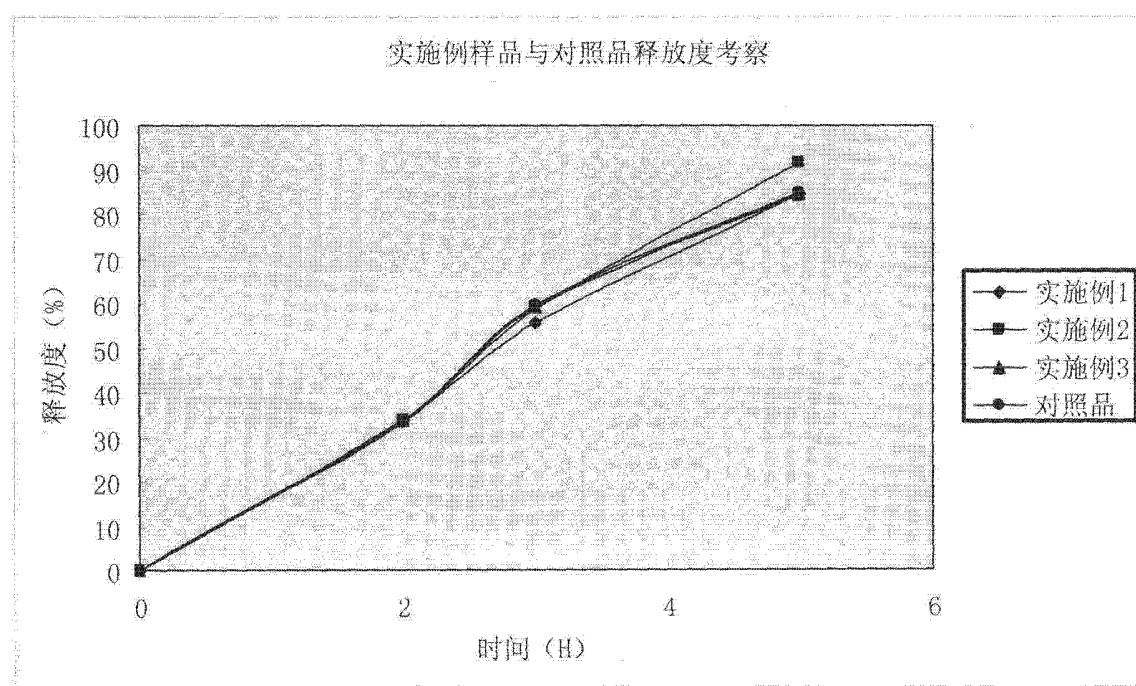


图 1