



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102579392 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201210090102. 8

A61K 47/32 (2006. 01)

(22) 申请日 2012. 03. 30

A61P 13/08 (2006. 01)

(71) 申请人 重庆科瑞制药(集团)有限公司

地址 400060 重庆市南岸区经济技术开发区
大石支路2号

(72) 发明人 马滔 刘俊敏 苏其果 蒋倩杨

陈孜知 杨莲清 黄小琴

(74) 专利代理机构 重庆市恒信知识产权代理有

限公司 50102

代理人 刘小红

(51) Int. Cl.

A61K 9/36 (2006. 01)

A61K 9/32 (2006. 01)

A61K 31/18 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 47/36 (2006. 01)

A61K 47/44 (2006. 01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂,是包括包衣和包裹在包衣内的素片的组合物。本发明还提供一种根据上述配方制备盐酸坦索罗辛的缓释制剂的方法,该方法采用新药物配方,采用现有的设备,即可完成缓释剂的制备。本发明制备的盐酸坦索罗辛缓释制剂,能有效地控制药物在体内释放,一日仅需服药一次,减少服药次数,体内血药浓度平稳,从而保证了患者服药期间体内血药浓度平稳而有效,从根本上提高了药物的安全性和有效性。

1. 一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂,是包括包衣和包裹在包衣内的素片的组合物,其特征在于:所述组合物由按重量百分比计的下列物质:

盐酸坦索罗辛 1~20%,缓释材料 5~60%,成膜材料 0.5~10%,润滑剂 0.1~5%,表面活性剂 0~10%,填充剂 0~55%,粘合剂 0~20%,着色剂 0~5%,湿润剂 0~45%;

所述缓释材料选自:羟丙甲基纤维素、苏丽丝水分散体、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、十六醇、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡和/或羟甲基纤维素;

所述成膜材料选自:乙基纤维素、淀粉、乙基纤维素水分散体、甲基纤维素、醋酸纤维素、丙烯酸树脂、欧巴代和/或苏丽丝;

所述湿润剂选自:水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素。

2. 根据权利要求1所述的一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂,其特征在于:

所述表面活性剂选自:十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、泊洛沙姆和/或吐温,

所述填充剂选自:聚乙烯醇、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、聚苯乙烯、聚羧乙烯、聚氯乙烯、十八烷醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、聚乙二醇、海藻酸钠、壳聚糖、明胶、虫胶、果胶、瓜尔胶、蔗糖、乳糖、淀粉、糊精、糖粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉和/或二氧化钛,

所述粘合剂选自:水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素,

所述着色剂选自:氧化铁红、氧化铁红、苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红、柠檬黄、日落黄、靛黄和/或亮蓝,

所述润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类和/或月桂醇硫酸镁。

3. 一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂的制备方法,包括A~C步骤:

A) 素片制备:

a) 取盐酸坦索罗辛加湿润剂搅拌使其溶解,再向溶液中加入粘合剂,充分搅拌搅拌,获得主药溶液;所述湿润剂选自:水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素,所述粘合剂选自:水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素;

b) 将填充剂搅拌使混合均匀,混匀后加入步骤a)所制得的主药溶液,用湿润剂冲洗容器壁获得混合物;将所述混合物加入制粒机中,继续搅拌使成颗粒,取出所述颗粒用12目筛进行湿整粒,再将所述颗粒于60℃以下通风干燥后用12目筛整粒;

c) 将b)所制得的颗粒与润滑剂混合均匀后,用9mm浅凹冲压片,硬度控制在3~15KG范围内;

B) 包衣液制备:将成膜材料加至水中,加水后搅拌45分钟,使所述成膜材料全部溶解分散;

C) 包衣:将A)所制得的素片置于高效包衣机中,进风温度加热至50℃~80℃左右,匀

速喷入 B) 所制得的包衣液进行包衣, 片床温度保持在 35 ~ 45℃。

一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,特别是一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸坦索罗辛又名盐酸坦洛新或盐酸坦索罗新或盐酸坦索洛新,化学名称 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。本品用于治疗前列腺增生症,属肾上腺素 α_1 受体亚型 α_{1A} 的阻断剂,其对 α_1 受体的亲和力较 α_2 受体强 5400-24000 倍。由于尿道、膀胱颈部及前列腺存在的 α_1 受体主要为 α_{1A} 受体,故本品对尿道、膀胱颈及前列腺平滑肌就具有高选择性阻断作用,成为临床首选药物。

[0003] 盐酸坦索罗辛的缓释制剂具有药速率平稳、对胃肠道的副作用小、半衰期长的特点。现有技术中有多种配方和工艺制备盐酸坦索罗辛的缓释片(剂),这些方法具有各自的优缺点,如 CN101128190A 所公开的含盐酸坦索罗辛的控释制剂,均能在一定程度解决缓释剂的制备。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂配方,能够有效控制盐酸坦索罗辛在体内的释放。

[0005] 本发明的另一目的是提供一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂的制备方法,该方法采用新药物配方,采用现有的设备,即可完成缓释剂的制备。

[0006] 为实现本发明目的而采用的技术方案是这样的,一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂,是包括包衣和包裹在包衣内的素片的组合物,所述组合物由按重量百分比计的下列物质:

盐酸坦索罗辛 1~20%,缓释材料 5~60%,成膜材料 0.5~10%,润滑剂 0.1~5%,表面活性剂 0~10%,填充剂 0~55%,粘合剂 0~20%,着色剂 0~5%,湿润剂 0~45%;

所述缓释材料选自:羟丙甲基纤维素、苏丽丝水分散体、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、十六醇、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡和/或羟甲基纤维素;

所述成膜材料选自:乙基纤维素、淀粉、乙基纤维素水分散体、甲基纤维素、醋酸纤维素、丙烯酸树脂、欧巴代和/或苏丽丝;

所述湿润剂选自:水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素。

[0007] 一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂的制备方法,包括 A~C 步骤:

A) 素片制备 :

a) 取盐酸坦索罗辛加湿润剂搅拌使其溶解,再向溶液中加入粘合剂,充分搅拌搅拌,获得主药溶液;所述湿润剂选自:水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素,所述粘合剂选自:水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素;

b) 将填充剂与骨架材料搅拌使混合均匀,混匀后加入步骤 a) 所制得的主药溶液,用湿润剂冲洗容器壁获得混合物;将所述混合物加入制粒机中,继续搅拌使成颗粒,取出所述颗粒用 12 目筛进行湿整粒,再将所述颗粒于 60℃ 以下通风干燥后用 12 目筛整粒;

c) 将 b) 所制得的颗粒与润滑剂混合均匀后,用 9mm 浅凹冲压片,硬度控制在 3 ~ 15KG 范围内;

B) 包衣液制备:将成膜材料加至水中,加水后搅拌 45 分钟,使所述成膜材料全部溶解分散;

C) 包衣:将 A) 所制得的素片置于高效包衣机中,进风温度加热至 50℃ ~ 80℃ 左右,匀速喷入 B) 所制得的包衣液进行包衣,片床温度保持在 35 ~ 45℃。

[0008] 本发明所公开的盐酸坦索罗辛制成缓释制剂配方及其工艺具有以下优势:

1)、缓释制剂释药速率平稳,接近零级速度过程,能克服普通制剂多剂量给药后所产生的“峰谷”现象。

[0009] 2)、可使体内有效血药浓度维持时间长,且平稳,药物利用率可达 80 ~ 90%,而常规药物的利用率仅为 40 ~ 60%;

3)、可减少药物对胃肠道的副作用。常规制剂由于口服后在肠道中迅速崩解溶出,对胃肠道刺激大,本发明的控释制剂可减少该副作用;

4)、使药物恒速释放时间明显延长,因此减少了服药次数,提高患者顺应性,减轻刺激和不良反应。

具体实施方式

[0010] 下面结合实施例对本发明作进一步说明,但不应该理解为本发明上述主题范围仅限于下述实施例。在不脱离本发明上述技术思想的情况下,根据本领域普通技术知识和惯用手段,作出各种替换和变更,均应包括在本发明范围内。

[0011] 具体地,一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂,是包括包衣和包裹在包衣内的素片的组合物,所述组合物由按重量百分比计的下列物质:盐酸坦索罗辛 1 ~ 20%,缓释材料 5 ~ 60%,成膜材料 0.5 ~ 10%,润滑剂 0.1 ~ 5%,表面活性剂 0 ~ 10%,填充剂 0 ~ 55%,粘合剂 0 ~ 20%,着色剂 0 ~ 5%,湿润剂 0 ~ 45%;所述缓释材料选自:羟丙甲基纤维素、苏丽丝水分散体、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、十六醇、单硬脂酸甘油酯、巴西棕榈蜡和/或羟甲基纤维素;所述成膜材料选自:乙基纤维素、淀粉、乙基纤维素水分散体、甲基纤维素、醋酸纤维素、丙烯酸树脂、欧巴代和/或苏丽丝;所述湿润剂选自:水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和/或羟丙甲基纤维素。

[0012] 本发明的实施例中,所述表面活性剂选自:十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁、泊

洛沙姆和 / 或吐温。所述填充剂选自 : 聚乙烯醇、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、聚苯乙烯、聚羧乙烯、聚氯乙烯、十八烷醇、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二辛酯、聚乙二醇、海藻酸钠、壳聚糖、明胶、虫胶、果胶、瓜尔胶、蔗糖、乳糖、淀粉、糊精、糖粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉和 / 或二氧化钛。所述粘合剂选自 : 水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和 / 或羟丙甲基纤维素。所述着色剂选自 : 氧化铁红、氧化铁红、苋菜红、胭脂红、赤藓红、新红、甜菜红、紫胶红、越桔红、辣椒红、红米红、柠檬黄、日落黄、靛黄和 / 或亮蓝。所述润滑剂选自 : 硬脂酸镁、硬脂酸、微粉硅胶、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇类和 / 或月桂醇硫酸镁。

[0013] 实施例还提供一种含有盐酸坦索罗辛的缓释制剂的制备方法, 包括 A ~ C 步骤 :

A) 素片制备 :

a) 取盐酸坦索罗辛加湿润剂搅拌使其溶解, 再向溶液中加入粘合剂, 充分搅拌搅拌, 获得主药溶液 ; 所述湿润剂选自 : 水、甲醇、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、三氯甲烷、丙酮、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和 / 或羟丙甲基纤维素, 所述粘合剂选自 : 水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮和 / 或羟丙甲基纤维素。b) 将填充剂与骨架材料搅拌使混合均匀, 混匀后加入步骤 a) 所制得的主药溶液, 用湿润剂冲洗容器壁获得混合物 ; 将所述混合物加入制粒机中, 继续搅拌使成颗粒, 取出所述颗粒用 12 目筛进行湿整粒, 再将所述颗粒于 60℃ 以下通风干燥后用 12 目筛整粒。c) 将 b) 所制得的颗粒与润滑剂混合均匀后, 用 9mm 浅凹冲压片, 硬度控制在 3 ~ 15KG 范围内。

[0014] B) 包衣液制备 : 将成膜材料加至水中, 加水后搅拌 45 分钟, 使所述成膜材料全部溶解分散。

[0015] C) 包衣 : 将 A) 所制得的素片置于高效包衣机中, 进风温度加热至 50℃ ~ 80℃ 左右, 匀速喷入 B) 所制得的包衣液进行包衣, 片床温度保持在 35 ~ 45℃。

[0016] 以下通过实施例 1 ~ 4 列举了采用本发明的配方和方法制备缓释片, 采用国家药品质量标准中释放度测定方法检测, 结果表明 :

	释放度 (%)			
	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时
实施例 1	20.18	64.75	78.16	92.13
实施例 2	16.88	41.57	54.96	87.12
实施例 3	20.20	55.49	84.16	98.02
实施例 4	14.47	38.42	56.12	73.74

实施例 1 :

配方 :

盐酸坦索罗辛	10g
共聚维酮	20g
微晶纤维素	40
蔗糖	80g

羟丙甲纤维素	50g
硬脂酸镁	2g
甲醇	适量
欧巴代	10g
水	适量
制成	1000 片

制剂工艺：

1 素片制备工艺

1.1 制备含主药粘合剂

取盐酸坦索罗辛 10g 加甲醇 60g 搅拌使溶解,再加入 20g 共聚维酮搅拌使溶解,避光放置备用。

[0017] 1.2 制粒

将蔗糖粉碎,过 80 目筛,再与微晶纤维素、羟丙甲纤维素一同装入湿法混合制粒机中,搅拌使混合均匀,混匀后加入含主药的粘合剂制粒,用适量甲醇冲洗容器壁,并加入制粒机中,继续搅拌使成颗粒,取出颗粒用 12 目筛进行湿整粒,颗粒于 50℃ 以下通风干燥后用 12 目筛整粒,备用。

[0018] 1.3 压片

将制得的颗粒与配方量的硬脂酸镁,混合均匀后,检测含量确定片重,用 9mm 浅凹冲压片,硬度控制在 5 ~ 10KG 范围内。

[0019] 2 包衣工艺

2.1 包衣液的配制

将配方量欧巴代加至水中,并加水适量,搅拌 45 分钟,使全部溶解分散,配制成欧巴代浓度为 15% 的均一水分散体,备用。

[0020] 2.2 包衣

将制得的素片置高效包衣机中,进风温度加热至 60℃ ~ 90℃ 左右,匀速喷入包衣液包衣,片床温度保持在 30 ~ 45℃,包衣增重约 5%,即得。

[0021] 实施例 2：

配方：

盐酸坦索罗辛	15g
聚维酮	20g
微晶纤维素	40g
蔗糖	40g
乙基纤维素	40g
淀粉	40g
滑石粉	2g
乙醇	适量
欧巴代	5g
水	适量
制成	1000 片

制剂工艺：

1 素片制备工艺

1.1 制备含主药粘合剂

取盐酸坦索罗辛 15g 加乙醇 70g 搅拌使溶解,再加入 20g 聚维酮搅拌使溶解,避光放置

备用。

[0022] 1.2 制粒

将蔗糖粉碎,过 80 目筛,再与微晶纤维素、乙基纤维素、淀粉一同装入湿法混合制粒机中,搅拌使混合均匀,混匀后加入含主药的粘合剂制粒,用适量乙醇冲洗容器壁,并加入制粒机中,继续搅拌使成颗粒,取出颗粒用 12 目筛进行湿整粒,颗粒于 60℃ 以下通风干燥。对干燥颗粒进行水份检测,检测合格(颗粒水份小于 3%)后用 12 目筛整粒,备用。

[0023] 1.3 压片

将制得的颗粒与配方量的滑石粉,混合均匀后,检测含量确定片重,用 9mm 浅凹冲压片,硬度控制在 6 ~ 14KG 范围内。

[0024] 2 包衣工艺

2.1 包衣液的配制

将配方量欧巴代加至水中,并加水适量,搅拌 60 分钟,使全部溶解分散,配制成欧巴代浓度为 20% 的均一水分散体,备用。

[0025] 2.2 包衣

将制得的素片置高效包衣机中,进风温度加热至 60℃ ~ 80℃ 左右,匀速喷入包衣液包衣,片床温度保持在 30 ~ 45℃,包衣增重约 2.5%,即得。

[0026] 实施例 3:

配方:

盐酸坦索罗辛	10g
共聚维酮	20g
聚乙二醇	40g
蔗糖	52g
海藻酸钠	75g
硬脂酸	2g
三氯甲烷	适量
苏丽丝	6g
水	适量
制成	1000 片

制剂工艺:

1 素片制备工艺

1.1 制备含主药粘合剂

取盐酸坦索罗辛 10g 加三氯甲烷 53g 搅拌使溶解,再加入 20g 共聚维酮搅拌使溶解,避光放置备用。

[0027] 1.2 制粒

将蔗糖粉碎,过 80 目筛备用。取配方量的蔗糖粉与聚乙二醇过 40 目筛预混,再与淀粉海藻酸钠一同装入湿法混合制粒机中,搅拌使混合均匀,混匀后加入含主药的粘合剂制粒,用适量三氯甲烷冲洗容器壁,并加入制粒机中,继续搅拌使成颗粒,取出颗粒用 12 目筛进行湿整粒,颗粒于 50℃ 以下通风干燥后用 12 目筛整粒,备用。

[0028] 1.3 压片

将制得的颗粒与配方量的硬脂酸,混合均匀后,检测含量确定片重,用 9mm 浅凹冲压片,硬度控制在 3 ~ 7KG 范围内。

[0029] 2 包衣工艺

2.1 包衣液的配制

将配方量苏丽丝加至水中,并加水适量,搅拌 45 分钟,使全部溶解分散,配制成苏丽丝浓度为 5% 的均一水分散体,备用。

[0030] 2.2 包衣

将制得的素片置高效包衣机中,进风温度加热至 50℃~80℃ 左右,匀速喷入包衣液包衣,片床温度保持在 35~45℃,包衣增重约 3%,即得。

[0031] 实施例 4

配方：

素片配方：	
盐酸坦索罗辛	5g
聚维酮	20g
蔗糖	110g
羟丙基纤维素	65g
甲基纤维素	5g
聚乙二醇 6000	0.5g
月桂醇硫酸镁	2g
氧化铁	0.5g
无水乙醇	适量
制成	1000 片

制备工艺：

取配方量盐酸坦索罗辛粉碎加入 90ml 无水乙醇中超声溶解,加入配方量聚维酮,搅拌溶解后备用。将配方量蔗糖粉碎后与羟丙基纤维素投入湿法混合造粒机干混 2min,加入盐酸坦索罗辛聚维酮无水乙醇溶液制成颗粒,60℃ 烘干,整粒后混入月桂醇硫酸镁混匀后 9mm 冲压片。取甲基纤维素 5g,聚乙二醇 6000 0.5g,溶于 100ml 无水乙醇,混入氧化铁 0.5g 备用。在包衣锅温达到 40℃ 时开始喷入包衣液,配合热风吹干,包衣后包装即得。