



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102836156 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 26

(21) 申请号 201210321734. 0

(22) 申请日 2012. 09. 03

(71) 申请人 天津红日药业股份有限公司

地址 301700 天津市武清区天津新技术产业
园区武清开发区泉发路西

(72) 发明人 董凯 李宝齐 王瑞卿

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
11130

代理人 王为

(51) Int. Cl.

A61K 31/44 (2006. 01)

A61P 25/04 (2006. 01)

A61P 29/02 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 8 页

(54) 发明名称

一种含马来酸氟吡汀的胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种含有马来酸氟吡汀药物组合物及其制备方法, 本发明的马来酸氟吡汀组合物包含有马来酸氟吡汀的固体干颗粒及颗粒外加药学上可以接受的辅料, 该组合物呈现高储存稳定性。

1. 一种含有马来酸氟吡汀的药物组合物,其特征在于,由以下成分组成:

成分	百分含量(重量比)%
马来酸氟吡汀	20-60
磷酸氢钙	30-70
交联聚维酮	1-5
二氧化硅	1-8
硬脂酸镁	1-5

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,由以下成分组成:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	50
磷酸氢钙	157
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,由以下成分组成:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	100
磷酸氢钙	107
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,由以下成分组成:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	200
磷酸氢钙	214
二氧化硅	40
硬脂酸镁	26
交联聚维酮	20
共制成	1000 粒

5. 权利要求 1-4 任一所述的药物组合物为胶囊剂。

6. 权利要求 1 所述的药物组合物的制备方法,其特征在于不,包括以下步骤:、

1) 将磷酸氢钙,过 100 目筛,备用;

2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛,备用;

3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及部分二氧化硅,硬脂酸镁混合均匀;

4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料,并经摇摆制粒机打碎为干颗粒;

5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 60 目不锈钢筛网,收集 60 目筛网上方部分,为合格颗粒;

6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,及剩余的二氧化硅,硬脂酸镁,混合均匀;

7) 装胶囊。

7. 权利要求 2 所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,步骤如下:

处方:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	50
磷酸氢钙	157
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒
制剂重量	250mg/粒

工艺:

1) 将磷酸氢钙,过 100 目筛,备用;

2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛,备用;

3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 10g 二氧化硅,10g 硬脂酸镁混合均匀;

4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料,并经摇摆制粒机打碎为干颗粒;

5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网,收集 80 目筛网上方部分,为合格颗粒;

6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,10g 二氧化硅,3g 硬脂酸镁,混合均匀;

7) 装胶囊。

8. 权利要求 3 所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,步骤如下:

处方:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	100
磷酸氢钙	107
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒
制剂重量	250mg/粒

工艺:

1) 将磷酸氢钙,过 100 目筛,备用;

2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛,备用;

3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 10g 二氧化硅,10g 硬脂酸镁混合均匀;

4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料,并经摇摆制粒机打碎为干颗粒;

5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网,收集 80 目筛网上方部分,为合格颗粒;

6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,10g 二氧化硅,3g 硬脂酸镁,混合均匀;

7) 装胶囊。

9. 权利要求 4 所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,步骤如下:

处方:

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	200
磷酸氢钙	214
二氧化硅	40
硬脂酸镁	26
交联聚维酮	20
共制成	1000 粒
制剂重量	500mg/粒

- 1) 将磷酸氢钙, 过 100 目筛, 备用 ;
- 2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛, 备用 ;
- 3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 20g 二氧化硅, 20g 硬脂酸镁混合均匀 ;
- 4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料, 并经摇摆制粒机打碎为干颗粒 ;
- 5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网, 收集 80 目筛网上方部分, 为合格颗粒 ;
- 6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮, 20g 二氧化硅, 6g 硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- 7) 装胶囊。

一种含马来酸氟吡汀的胶囊及其制备方法

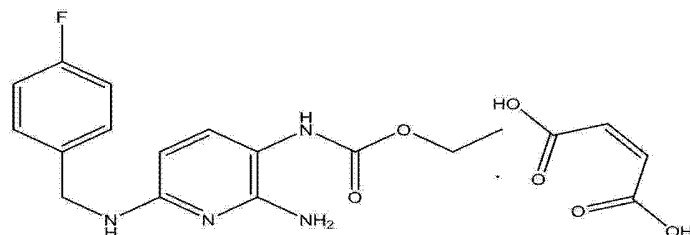
技术领域

[0001] 本发明属于医药领域，具体涉及一种含有马来酸氟吡汀的胶囊及其制备方法。

[0002] 发明背景

[0003] 马来酸氟吡汀 (Katadolon®; 2-氨基-6-[(4-氟苄基)氨基]吡啶-3-氨基甲酸乙酯) 为中枢作用的非阿片类镇痛药。结构如下：

[0004]



[0005] 氟吡汀以马来酸盐的形式，多年来已经被成功地用于治疗例如神经痛、与关节变性病有关的疼痛、头痛和手术后疼痛。按照 DE4122166AI，马来酸氟吡汀也可以被用作控制病症或病理性症状的药剂，所述病症或症状基于肌肉紧张或是肌肉紧张的结果。

[0006] 马来酸氟吡汀遇光极易降解，且不易保存。我们通过长时间的研究，目前市售的马来酸氟吡汀胶囊保质期短，稳定性差，溶出度低，经过一段时间放置后活性成分含量降低，杂质增多。

发明内容

[0007] 本发明目的在于提供一种稳定性好，溶出度高，质量可靠的马来酸氟吡汀的药物组合物。

[0008] 本发明的药物组合物包含马来酸氟吡汀的固体干颗粒及药学上可以接受的辅料。

[0009] 本发明所述药物组合物，由以下成分加工制成：

[0010]	成分	百分含量（重量比）%
	马来酸氟吡汀	20-60
	磷酸氢钙	30-70
	交联聚维酮	1-5
	二氧化硅	1-8
	硬脂酸镁	1-5

[0011] 根据实施例之一，本发明所述的药物组合物，由以下成分组成：

[0012]

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	50
磷酸氢钙	157
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒

[0013] 根据实施例之一,本发明所述的药物组合物,由以下成分组成:

[0014]

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	100
磷酸氢钙	107
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒

[0015] 根据实施例之一,本发明所述的药物组合物,由以下成分组成:

[0016]

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	200
磷酸氢钙	214
二氧化硅	40
硬脂酸镁	26
交联聚维酮	20
共制成	1000 粒

[0017] 马来酸氟吡汀的量是所期望的固体制剂的强度而定。制剂强度可为 50 mg 至 200mg,其中典型的强度为 50mg、100mg、200mg。

[0018] 本发明的另一个目的在于提供含有马来酸氟吡汀的药物组合物的制备方法。

[0019] 本发明的制备方法,包括以下步骤:

[0020] 1) 将磷酸氢钙,过 100 目筛,备用;

[0021] 2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛,备用;

[0022] 3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及部分二氧化硅,硬脂酸镁混合均匀;

[0023] 4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料,并经摇摆制粒机打碎为干颗粒;

[0024] 5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 60 目不锈钢筛网,收集 60 目筛网上方部分,为合格颗粒;

[0025] 6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,及剩余的二氧化硅,硬脂酸镁,混合均匀;

[0026] 7) 装胶囊;

[0027] 优选的,制备过程湿度控制在 40% 以下。

[0028] 本发明的再一目的在于提供药物组合物在制备治疗神经痛、与关节变性病有关的疼痛、头痛和手术后疼痛的药物中的应用。

[0029] 通过以下实验,对本发明的有益效果进行进一步的说明。

[0030] 实验一、配方筛选实验

[0031] 本发明的药物组合物包含马来酸氟吡汀的固体干颗粒及药学上可以接受的辅料。

[0032] 1、稀释剂:

[0033] 胶囊剂组成所述稀释剂包括但不限于乳糖、预交化淀粉、微晶纤维素、碳酸钙、磷酸氢钙、淀粉、甘氨酸、蔗糖、甘露醇,优选磷酸氢钙。

[0034] 2、崩解剂:

[0035] 本品崩解剂在考察交联聚维酮、玉米淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙纤维素作为崩解剂时候胶囊剂的溶出度对比试验,优选交联聚维酮。

[0036]

处方	溶出度
低取代羟丙纤维素	90.2%/91.2%
羧甲基淀粉钠	90.3%/91.2%
玉米淀粉	93.1%/92.3%
交联聚维酮	99.7%/99.5%

[0037] 由表可知,选择处方交联聚维酮,溶出度好。

[0038] 3、润滑剂及助流剂的选择:

[0039] 作为优选的硬脂酸镁为疏水性润滑剂,易与颗粒混匀,加入二氧化硅达到将颗粒表面的凹陷处填满补平,减低颗粒表面的粗糙性,易于与空白辅料混合均匀。润滑剂是压片前加入的,用以降低颗粒冲模间摩擦力的辅料。因其减少了与冲模的摩擦,可增加颗粒的流动性,使填充良好。

[0040] 硬脂酸镁:为白色粉末,细腻疏松,有良好的附着性于颗粒混合后分布均匀而不宜

分离,润滑作用好,具有抗粘着性且片面光滑美观,应用广泛。

[0041] 二氧化硅:小粒径和大比表面积使它具有期望的流动性,这一特点可在许多过程中用来改善干粉的流动性,主要作为助流剂使用。

[0042] 通过上述配方筛选,得到本发明最优的配方组成:

[0043]	组成	用量(g)
	马来酸氟吡汀	50
	磷酸氢钙	157
	二氧化硅	20
	硬脂酸镁	13
	交联聚维酮	10
	共制成	1000 粒
	制剂重量	250mg/粒

[0044] 实验二、稳定性实验

[0045] 实验组:本发明实施例 1

[0046] 对照组:市场上销售的马来酸氟吡汀胶囊

[0047]

温度℃	温度℃	湿度%	时间	含量(标示量%)
实验组	25℃	60%	1 个月	98.2%
	25℃	60%	3 个月	98.2%
	25℃	60%	6 个月	97.8%
	25℃	60%	9 个月	97.2%
	25℃	60%	12 个月	97.0%
对照组	25℃	60%	1 个月	97.8%
	25℃	60%	3 个月	97.6%
	25℃	60%	6 个月	96.2%
	25℃	60%	9 个月	95.1%
	25℃	60%	12 个月	93.5%

[0048] 实验结果显示,本发明的马来酸氟吡汀胶囊在 25℃,湿度为 60% 条件下保存 12 个月仍能保持非常高的含量,而且远高于对照组,说明本发明与同类产品相比较具有非常

好的稳定性。

[0049] 实验三、溶出度实验：

[0050] 去胶囊样品，称取计算重量差异，RSD 较小，溶出较理想。

[0051] RSD 溶出度(30 分钟)

[0052]

实施例 1	1.1	99.9%/99.5%
实施例 2	1.5	98.2%/98.9%
实施例 3	1.2	99.5%/99.3%

[0053] 本发明的制备工艺特点在于，将马来酸氟吡汀制成固体干颗粒，然后用空白辅料包裹固体干颗粒，使颗粒剂与外界光照完全隔离，并采用不透明胶囊壳装胶囊，很好地解决了马来酸氟吡汀光照降解的难题，使马来酸氟吡汀的稳定性得到了极大的增强，便于产品存储，运输和使用。具体地，控制颗粒内成份的粒径以使其具有相对的均一性，并且在制备过程中不使用水等溶剂，使得能够生产具有非常理想的储存稳定性的马来酸氟吡汀固体制剂。

具体实施方式

[0054] 通过以下具体实施例对本发明进行进一步的说明，但不作为限制作用。

[0055] 实施例 1、马来酸氟吡汀胶囊处方：

[0056]

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	50
磷酸氢钙	157
二氧化硅	20
硬脂酸镁	13
交联聚维酮	10
共制成	1000 粒
制剂重量	250mg/粒

[0057] 工艺：

[0058] 1) 将磷酸氢钙，过 100 目筛，备用；

[0059] 2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛，备用；

[0060] 3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 10g 二氧化硅，10g 硬脂酸镁混合均匀；

[0061] 4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料，并经摇摆制粒机打碎为干颗粒；

[0062] 5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网,收集 80 目筛网上方部分,为合格颗粒;

[0063] 6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,10g 二氧化硅,3g 硬脂酸镁,混合均匀;

[0064] 7) 装胶囊。

[0065] 实施例 2、马来酸氟吡汀胶囊处方:

[0066]	组成	用量(g)
	马来酸氟吡汀	100
	磷酸氢钙	107
	二氧化硅	20
	硬脂酸镁	13
	交联聚维酮	10
	共制成	1000 粒
	制剂重量	250mg/粒

[0067] 工艺:

[0068] 1) 将磷酸氢钙,过 100 目筛,备用;

[0069] 2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛,备用;

[0070] 3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 10g 二氧化硅,10g 硬脂酸镁混合均匀;

[0071] 4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料,并经摇摆制粒机打碎为干颗粒;

[0072] 5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网,收集 80 目筛网上方部分,为合格颗粒;

[0073] 6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮,10g 二氧化硅,3g 硬脂酸镁,混合均匀;

[0074] 7) 装胶囊。

[0075] 实施例 3、马来酸氟吡汀胶囊处方:

[0076]	组成	用量(g)
	马来酸氟吡汀	200
	磷酸氢钙	214
	二氧化硅	40
	硬脂酸镁	26
	交联聚维酮	20
	共制成	1000 粒
	制剂重量	500mg/粒

- [0077] 1) 将磷酸氢钙, 过 100 目筛, 备用 ;
- [0078] 2) 将马来酸氟吡汀粉碎过 600 目筛, 备用 ;
- [0079] 3) 将马来酸氟吡汀与磷酸氢钙及 20g 二氧化硅, 20g 硬脂酸镁混合均匀 ;
- [0080] 4) 将上述所得物料置干法制粒机中制成干结物料, 并经摇摆制粒机打碎为干颗粒 ;
- [0081] 5) 将所得干颗粒依次通过 24 目和 80 目不锈钢筛网, 收集 80 目筛网上方部分, 为合格颗粒 ;
- [0082] 6) 在上述物料中加入外加辅料交联聚维酮, 20g 二氧化硅, 6g 硬脂酸镁, 混合均匀 ;
- [0083] 7) 装胶囊。
- [0084] 实施例 4、马来酸氟吡汀胶囊处方 :

[0085]	组成	用量(g)
	马来酸氟吡汀	50
	磷酸氢钙	175
	二氧化硅	15
	硬脂酸镁	5
	交联聚维酮	5
	共制成	1000 粒
	制剂重量	250mg/粒

- [0086] 制备方法同实施例 1.
- [0087] 实施例 5、马来酸氟吡汀胶囊处方 :

[0088]

组成	用量(g)
马来酸氟吡汀	150
磷酸氢钙	75
二氧化硅	20
硬脂酸镁	2.5
交联聚维酮	2.5
共制成	1000 粒
制剂重量	250mg/粒

[0089] 制备方法同实施例 1.