

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610153364.9

A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 27 日

[11] 公开号 CN 1985810A

[22] 申请日 2006.9.12

[21] 申请号 200610153364.9

[30] 优先权

[32] 2006.7.28 [33] CN [31] 200610029543.1

[71] 申请人 中国人民解放军第二军医大学

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路 800 号

[72] 发明人 高 申 吴 娟 丁雪鹰 邹 豪
高 静 尹东锋 李国栋 储 藏

[74] 专利代理机构 上海正旦专利代理有限公司
代理人 吴桂琴

权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

盐酸哌甲酯缓控释胶囊及其制备方法

[57] 摘要

本发明属制药领域，具体涉及一种以盐酸哌甲酯为主药的缓控释胶囊制剂及其制备方法。本发明由胶囊外壳和小丸组成，包括速效小丸、中效小丸和长效小丸分别占小丸总量的 5 - 50%，10 - 60%，5 - 40%；所述速效小丸由空白丸芯、载药层和保护层组成，中效小丸和长效小丸由空白丸芯、载药层和缓控释包衣层组成，本缓控释胶囊的剂量为 10 - 40mg。经释放度测试，结果表明，在服药后迅速发挥疗效，体外持续释放药物 12 小时达 90% 以上，与普通盐酸哌甲酯片相比较，每日只需服药一次，能明显减少日服用次数，降低药物的毒副作用，提高患者的顺应性，不易发生药物的滥用情况。

1. 一种盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 由胶囊外壳和小丸组成; 其特征在于所述小丸包括速效小丸、中效小丸和长效小丸, 所述速效小丸、中效小丸、长效小丸分别占所述小丸总量的 5-50%, 10-60%, 5-40%; 其中, 速效小丸由空白丸芯、载药层和保护层组成, 中效小丸和长效小丸由空白丸芯、载药层和缓控释包衣层组成; 所述的缓控释胶囊的剂量为 10-40mg。
2. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所述的中效小丸的缓控释包衣层相对载药小丸增重 1-10%; 所述的长效小丸的缓控释包衣层相对载药小丸增重 2-30%;
3. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所述的空白丸芯选自蔗糖丸芯、微晶纤维素丸芯或它们的混合物或可制成小丸状的药用赋形剂。
4. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所述的空白丸芯直径为 0.3-2.5mm。
5. 按权利要求 1 或 4 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所述的空白丸芯直径为 0.5-1.5mm。
6. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所述的速效、中效或长效小丸的载药层, 其中含有粘和剂, 选自甲基纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮的一种或数种。
7. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于的速效、中效或长效小丸的载药层, 相对空白丸芯增重 10-80%。
8. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所说的速效小丸的保护层材料选自甲基纤维素, 羟丙纤维素或羟丙甲基纤维素中的一种或数种。
9. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所说的速效小丸的保护层相对载药小丸增重 0.1-5%。
10. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所说的中效或长效小丸的缓控释包衣层材料选自丙烯酸树脂、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素或醋酸纤维素的一种或数种。
11. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所说的乙基纤维素

选自乙基纤维素水分散体 Aquacoat®或 Surelease®; 所说的丙烯酸树脂选自丙烯酸树脂 EudragitRS、EudragitRL、EudragitL、EudragitS 或 EudragitE30D。

12. 按权利要求 1 所述的盐酸哌甲酯缓控释胶囊, 其特征在于所说的速效小丸的保护层或中效或长效小丸的缓控释包衣层中含有增塑剂或致孔剂, 所述增塑剂选自柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、三醋酸甘油酯、聚乙二醇或精馏椰子油; 所述致孔剂选自果糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、乳糖、聚乙二醇、滑石粉、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素或羟丙纤维素。

13. 权利要求 1 的盐酸哌甲酯缓控释胶囊的制备方法, 其特征是通过下述步骤: 将药物溶液或混悬溶液喷射到空白丸芯上, 制成载药小丸; 在部分载药小丸上喷射保护性材料制备速效小丸; 在其余部分载药小丸上喷射缓控释包衣液制备中效和长效小丸; 将制备好的速效, 中效, 长效小丸按处方比例装入胶囊中, 制得盐酸哌甲酯缓控释胶囊。

盐酸哌甲酯缓控释胶囊及其制备方法

技术领域

本发明属制药领域，涉及缓控释药物制剂，具体涉及一种以盐酸哌甲酯为主药的缓控释胶囊制剂及其制备方法。

背景技术

注意缺陷多动障碍(Attention-deficit/hyperactivity disorder ADHD)是最常见的儿童时期精神发育障碍性疾病，中国精神疾病诊断分类称为儿童多动症。该症以注意障碍、行为冲动、容易分心以及活动过度为主要特征，常伴有学习困难和品行障碍。国内调查发现患病率 1.5-10%，由于该病长期得不到足够重视实际发病率更高。

盐酸哌甲酯为目前治疗 ADHD 的一线药物，是一种比较安全同时有效的治疗 ADHD 的药物，对大约 78-80% 的 ADHD 的儿童患者有效。

但在临床应用中发现盐酸哌甲酯尚存在不少问题：如，半衰期短，需每日服药 2-3 次；副作用明显，包括头痛、胃疼、失眠、食欲不振；患者漏服药的情况较常见，顺应性差；超出治疗剂量的情况下有成瘾的危险。

发明内容

本发明的目的是克服现有技术的缺陷，提供一种以盐酸哌甲酯为主药的缓控释胶囊制剂。

本发明的另一目的是提供上述缓控释胶囊制剂的制备方法。

本发明盐酸哌甲酯缓控释胶囊由胶囊外壳和小丸组成。所述小丸包括速效小丸、中效小丸和长效小丸；速效小丸、中效小丸、长效小丸分别占小丸总量的 5-50%，10-60%，5-40%。其中，所述的速效小丸由空白丸芯、载药层和保护层组成；所述的中效小丸或长效小丸由空白丸芯、载药层和缓控释包衣层组成。

将上述速效、中效和长效小丸分别按总丸重的 5-50%，10-60%，5-40% 装入空胶囊中，即制得本发明盐酸哌甲酯缓控释胶囊。

本发明盐酸哌甲酯缓控释胶囊的剂量为 10-40mg。

本发明的盐酸哌甲酯缓控释胶囊,经测试,体外持续释放药物 12 小时达 90% 以上,能使盐酸哌甲酯在服药后迅速发挥疗效,并且持续 12 小时控制 ADHD 症状。每日只需早晨服药一次,既可控制患者白天的症状,不影响夜间睡眠。

与普通盐酸哌甲酯片相比较,本发明的缓控释制剂能明显减少日服用次数,降低药物的毒副作用,提高患者的顺应性,而且,不易发生药物的滥用情况。

本发明通过下述方法制备速效、中效和长效小丸:

将处方量的药物与聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇-4000 溶于水中制得溶液,将此溶液喷射到空白丸芯上,干燥即得载药小丸;

将处方量的羟丙甲基纤维素和聚乙二醇-4000 溶于水制得溶液,将溶液喷射到部分载药小丸上,干燥,制得速效小丸;

将处方量的 Surelease®加水稀释成缓控释包衣液,将此缓控释包衣液喷射到其余载药小丸上,干燥后制得中效和长效小丸。

本发明中,除有另外说明,所有数字表达方式均以重量/重量为单位。

本发明盐酸哌甲酯缓控释胶囊,其中所说的空白丸芯选自蔗糖丸芯、微晶纤维素丸芯或它们的混合物或选用可制成小丸状的任何药用赋形剂,包括蜡质、植物胶等。所述的空白丸芯优选蔗糖丸芯(市售)。

所述的空白丸芯直径为 0.3-2.5mm,优选 0.5-1.5mm;丸芯占盐酸哌甲酯小丸总重的 10-90%。

制备载药小丸:将处方量的粘和剂溶于水中,搅拌下将微粉化后的盐酸哌甲酯均匀分散于粘和剂溶液中制成溶液,将上述溶液均匀喷射至空白丸芯上,干燥后即得载药小丸,过筛后待用。所述载药小丸相对空白丸芯增重 10-80%。

所述粘和剂选自:甲基纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙二醇或聚乙烯吡咯烷酮中的一种或数种。

制备速效小丸:称取处方量的保护膜材料:甲基纤维素、羟丙纤维素、羟丙甲基纤维素中的一种或数种及增塑剂溶于水制成保护层包衣液,待用。再称取部分载药小丸,喷上保护层包衣液,干燥后即得表面光滑的,有保护层的速效小丸。保护层的重量相对载药小丸增重 0.1-5%。

制备中效、长效小丸:选以下包衣材料中的一种或数种溶于有机溶媒或水中制得包衣溶液:丙烯酸树脂、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乙基纤维素、

邻苯二甲酸醋酸纤维素、醋酸纤维素。称取一定量的载药小丸，将已加入增塑剂和致孔剂的包衣液均匀喷射到载药小丸上进行包衣。当消耗掉处方量的包衣液时停止包衣，取出小丸干燥制得中效缓控释小丸，过筛待用。再取剩余载药小丸，按处方配制包衣液，均匀喷射到载药小丸表面，干燥后制得长效缓控释小丸，过筛待用。中效缓控释小丸相对载药小丸增重 1-10%，长效缓控释小丸相对载药小丸增重 2-30%。

本发明中将盐酸哌甲酯溶液、保护层溶液、缓控释包衣液喷射到小丸上的设备均是适合工业化生产的设备，如流化床沸腾包衣机、包衣锅等，

本发明包衣液中的增塑剂为以下成分中的一种或数种：柠檬酸酯、邻苯二甲酸酯、三醋酸甘油酯、聚乙二醇、精馏椰子油。缓控释包衣液中的致孔剂为以下成分中的一种或数种：果糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、乳糖、聚乙二醇、滑石粉、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素和羟丙纤维素。

本发明中使用的 Aquacoat®和 Surelease®为商品化的乙基纤维素水分散体缓控释包衣液，其中预先加入一定量的增塑剂和致孔剂，应用时不必再加。EudragitRS、EudragitRL、EudragitL、EudragitS、EudragitE30D 为商品化的丙烯酸树脂。

按照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录规定的第二法进行释放度实验：取适量小丸，相当于盐酸哌甲酯 10-40mg，置于恒温 37℃ 介质 250ml 中，转速 100rpm，于设定时间点取样，0.45um 微孔滤膜过滤，用高效液相色谱法测定浓度并进一步计算累积释放度。溶出介质为蒸馏水。

再参照《中华人民共和国药典》2005 年版二部附录 XIX D 缓，控释制剂指导原则，模拟胃肠道环境考察盐酸哌甲酯缓控释胶囊在胃肠道中的释放：分别以 0.1N HCl 溶液，pH6.8 磷酸盐缓冲液和 pH7.5 磷酸盐缓冲液作为 0-2 小时，2-4 小时，4 小时一结束的释放介质。变换介质的方法是：用 0.1N HCl 溶液为溶出介质，2 小时后将其倒出，加入同体积的 37℃ 的 pH6.8 磷酸盐缓冲液；4 小时后将其倒出，再加入同体积的 37℃ 的 pH7.5 磷酸盐缓冲液直到实验结束。计算盐酸哌甲酯缓控释胶囊在各介质中的释放度。

释放度实验结果表明：本发明的盐酸哌甲酯缓控释胶囊 2 小时释放量小于药物含量的 30%，4~6 小时释放量约为 50%，7~10 小时释放量可达 80%以上，在

12 小时左右基本释放完全，能达到 12 小时持续释药的目的。

附图说明

图 1 是本发明实施例 1 盐酸哌甲酯缓控释胶囊的释放度曲线。

图 2 是本发明实施例 2 盐酸哌甲酯缓控释胶囊的释放度曲线。

图 3 是本发明实施例 3 盐酸哌甲酯缓控释胶囊的释放度曲线。

图 4 是本发明实施例 4 盐酸哌甲酯缓控释胶囊的释放度曲线。

具体实施方式

通过下述实例进一步说明本发明的内容，但不作为对本发明的限定。

实施例 1

按照下述组分配比制备载药小丸

空白丸芯	100g
盐酸哌甲酯	30g
聚乙烯吡咯烷酮	3g
聚乙二醇-4000	0.3g

按照下述组分配比制备速效小丸

载药小丸	100g
羟丙甲基纤维素	2.5g
聚乙二醇-4000	0.5g

按照下述组分配比制备中效小丸

载药小丸	100g
Surelease®	固含量 6g

按照下述组分配比制备长效小丸

载药小丸	100g
Surelease®	固含量 12g

将盐酸哌甲酯微粉化后溶于聚乙烯吡咯烷酮水溶液，搅拌下加入聚乙二醇-4000，超声后制得包衣液。将空白丸芯用流化床包衣，干燥过筛，制得载药小丸。

取羟丙甲基纤维素溶于水中，加入适量聚乙二醇-4000 混合均匀制成保护层

包衣液。取部分载药小丸用流化床包衣，干燥过筛，制得有保护层的速效小丸。

将 Surelease®用水稀释制成缓控释包衣液，取部分载药小丸用流化床包衣，干燥过筛，制得中效小丸。取剩余载药小丸用流化床包衣，干燥过筛，制得长效小丸。

分别取上述速效小丸 100g，中效小丸 100g，长效小丸 100g 混合均匀后按盐酸哌甲酯 20mg 的剂量装入胶囊中，按照胶囊剂的规定进行检查。释放度测试结果表明，盐酸哌甲酯缓控释胶囊无 pH 敏感性，不受胃肠道酸碱环境的影响，12 小时内在全胃肠道中均有释放，释放达 90%以上。

实施例 2

按照下述组分配比制备载药小丸

空白丸芯	100g
盐酸哌甲酯	10g
聚乙烯吡咯烷酮	3g
聚乙二醇-6000	少量

按照下述组分配比制备速效小丸

载药小丸	100g
甲基纤维素	2g
滑石粉	痕量

按照下述组分配比制备中效小丸

载药小丸	100g
醋酸纤维素	3g
柠檬酸三乙酯	0.15g

按照下述组分配比制备长效小丸

载药小丸	100g
醋酸纤维素	5g
柠檬酸三乙酯	0.25g

制备过程与实施例 1 相同，分别取速效小丸 80g，中效小丸 100g，长效小丸 80g 混合均匀后按盐酸哌甲酯 10mg 的剂量装入胶囊壳中。12 小时释放度达 90% 以上。

实施例 3

按照下述组分配比制备载药小丸

空白丸芯	100g
盐酸哌甲酯	80g
羟丙甲基纤维素	3.5g
三醋酸甘油酯	少量

按照下述组分配比制备速效小丸

载药小丸	100g
聚乙烯吡咯烷酮	2g
滑石粉	3g

按照下述组分配比制备中效小丸

载药小丸	100g
EudragitE30D	6g
柠檬酸三乙酯	1.5g
滑石粉	3g

按照下述组分配比制备长效小丸

载药小丸	100g
EudragitE30D	9g
柠檬酸三乙酯	2.5g
滑石粉	4g

制备过程与实施例 1 相同，分别取速效小丸 20g，中效小丸 80g，长效小丸 50g 混合均匀后按盐酸哌甲酯 40mg 的剂量装入胶囊壳。12 小时释放度可达 90% 以上。

实施例 4

按照下述组分配比制备载药小丸

空白丸芯	100g
盐酸哌甲酯	60g
羟丙甲基纤维素	4.5g
邻苯二甲酸二乙酯	少量

按照下述组分配比制备速效小丸

载药小丸	100g
羟丙甲基纤维素	0.5g
滑石粉	痕量

按照下述组分配比制备中效小丸

载药小丸	100g
EudragitRS	4g
EudragitRL	2g
邻苯二甲酸二乙酯	0.25g
滑石粉	1.4g

按照下述组分配比制备长效小丸

载药小丸	100g
EudragitRS	6g
EudragitRL	4g
邻苯二甲酸二乙酯	0.5g
滑石粉	2.8g

制备过程与实施例 1 相同，分别取速效小丸 80g，中效小丸 80g，长效小丸 40g 混合均匀后按盐酸哌甲酯 35mg 的剂量装入胶囊。12 小时释放度可达 90%以上。

图 1

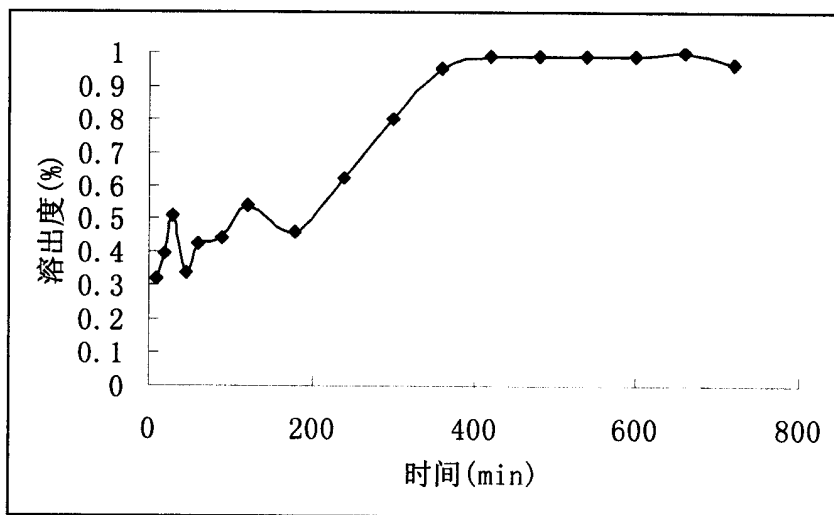


图 2

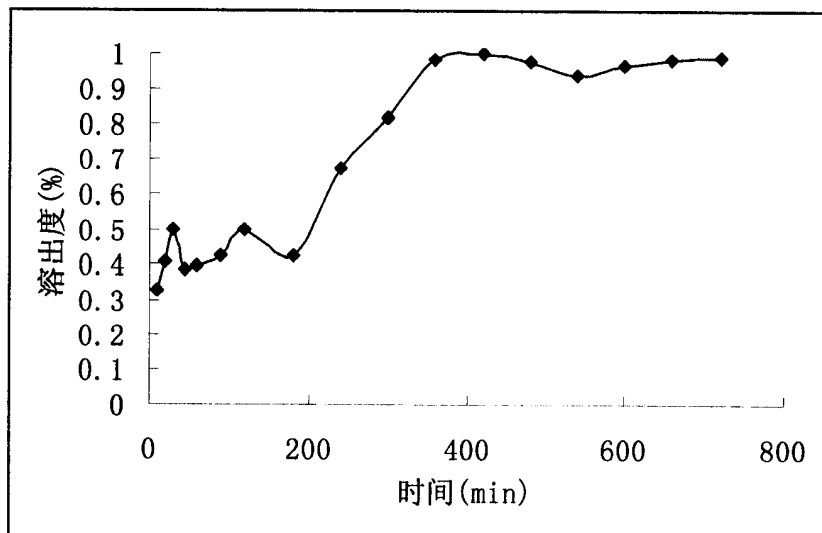


图 3

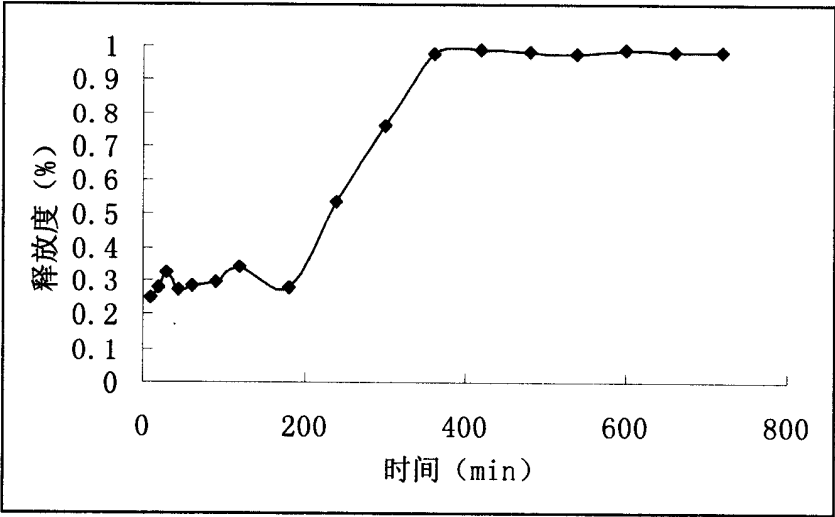


图 4

