



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102058552 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201010600932. 1

(22) 申请日 2010. 12. 22

(73) 专利权人 天津药物研究院药业有限责任公司

地址 300193 天津市南开区玉泉路 96 号

(72) 发明人 马克 刘亚梅 杨昕 周学海

(74) 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司 12207

代理人 王小静

(51) Int. Cl.

A61K 31/192 (2006. 01)

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

JP 9-301879 A, 1997. 11. 25, 权利要求 1-3,

实施例 1.

CN 1120435 A, 1996. 04. 17, 权利要求 1-2, 实施例.

CN 1919196 A, 2007. 02. 28, 权利要求书.

审查员 王晶晶

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

索法酮缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种索法酮缓释片及其制备方法。它的各成份的质量组成:索法酮 30-50%,缓释材料 10-40%;填充剂 30-50%;增溶剂 1-10%;润滑剂 1-4%。首先将索法酮、缓释材料和填充剂粉碎过筛后加入混合制粒机中混合均匀。再将增溶剂加到水或乙醇(或水与乙醇的混合溶液)中,搅拌至溶解,作为润湿剂备用。然后将润湿剂加入混合制粒机内进行制粒。将制得的颗粒进行干燥。最后将干燥后的颗粒和润滑剂混合后按要求压制成片剂,即制得索法酮缓释片。通过采用缓释技术将索法酮制成缓释片,既可以达到缓释制剂平稳血药浓度,降低副作用的效果,又可以减少服药次数,增加患者顺应性。

1. 一种索法酮缓释片,其特征在于它的各组份的质量组成为:

索法酮 :30-50%

缓释材料 :10-40%

填充剂 :30-50%

增溶剂 :1-10%

润滑剂 :1-4% ;

所述的缓释材料为羟丙甲基纤维素 E50、E100、K100、K4M、K15M 中的一种或几种 ;

所述的填充剂为微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖中的一种或几种 ;

所述的增溶剂为吐温 80、十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆中的一种或几种 ;

所述的润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶中的一种或几种。

2. 一种索法酮缓释片,其特征在于它的各组份的质量组成为:

索法酮 :30-50%

羟丙甲基纤维素 :10-40%

微晶纤维素 :30-50%

吐温 80 :1-10%

硬脂酸镁 :1-4%

其中,羟丙甲基纤维素为 E50 : K4M = 1 : 1.5-2.5。

3. 一种权利要求 1 所述的索法酮缓释片的制备方法,其特征在于包括如下的步骤:

1) 按处方计量,将索法酮、缓释材料和填充剂粉碎过筛后加入混合制粒机内,混合均匀;

2) 将增溶剂加到水或乙醇溶液中,搅拌至溶解,作为润湿剂备用;

3) 将溶好的增溶剂溶液加到混合制粒机中,启动高速搅拌,制粒 2 分钟,然后倒入沸腾干燥机中,调整进风温度 65℃,约 10 分钟后,待物料温度达到 35℃-37℃时,停止干燥,将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒;

4) 将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟,测定中间体含量,按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

4. 按照权利要求 1 所述的方法,其特征在于所述的乙醇溶液为 50%乙醇水溶液。

索法酮缓释片及其制备方法

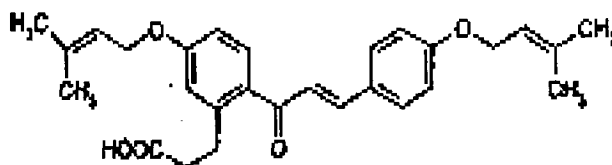
技术领域

[0001] 本发明涉及一种索法酮缓释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 索法酮 (sofalcone) 是含有异戊烯基骨架的查耳酮衍生物, 其化学名为 2'- 羟甲氧基 -4,4' - 双 (3- 甲基 -2- 丁氧基) 查耳酮, 分子式: $C_{27}H_{30}O_6$, 分子量: 450.54。索法酮 (sofalcone) 是一种胃黏膜保护剂和组织修复剂, 可用于胃溃疡、急慢性胃炎的治疗, 由日本大正制药公司研制开发, 1984 年 3 月在日本上市, 基于该药的有效性及安全性, 日本厚生省于 1999 年正式将该药列为 OTC 药品管理, 结构式如下:

[0003]



[0004] 索法酮按照生物药剂学分类系统, 该药属于 II 类药物, 即低溶解度, 高渗透性。健康人单次口服 100mg 后 C_{max} 为 $1.27 \pm 0.51 \mu g \cdot mL^{-1}$, T_{max} 为 $0.9 \pm 0.3 h$, $t_{1/2}$ 为 $2.17 \pm 0.32 h$, $AUC_0 \sim \infty$ 为 $4.134 \pm 1.08 h \cdot \mu g \cdot mL^{-1}$ 。索法酮的主要副作用有便秘、口渴、烧心等。这些副作用与药物血浆浓度成比例, 所以制成缓释制剂后随着药物峰谷浓度差的降低, 可以降低这些副作用发生的频率和程度。该药物体内代谢快, 半衰期仅 2 小时, 所以临床使用时需要频繁给药。常用剂型为片剂, 用法用量为口服, 每次 100mg, 每日 3 次。制成缓释制剂后可以每天服用两次, 减少服用次数, 增加患者顺应性。

发明内容

[0005] 本发明目的是提供一种索法酮缓释片及其制备方法, 可以克服现有技术的缺陷, 通过采用缓释技术将索法酮制成缓释片, 既可以达到缓释制剂平稳血药浓度, 降低副作用的效果, 又可以减少服药次数, 增加患者顺应性。

[0006] 本发明提供的一种索法酮缓释片的各组份的质量组成为:

[0007] 索法酮: 30-50%

[0008] 缓释材料: 10-40%

[0009] 填充剂: 30-50%

[0010] 增溶剂: 1-10%

[0011] 润滑剂: 1-4%

[0012] 所用各组分总和为 100%。

[0013] 制备工艺: 首先将索法酮、缓释材料和填充剂粉碎过筛后加入混合制粒机中混合均匀。再将增溶剂加到水或乙醇水溶液中, 搅拌至溶解, 作为润湿剂备用。然后将润湿剂加入混合制粒机内进行制粒。将制得的颗粒进行干燥。最后将干燥后的颗粒和润滑剂混合后

按要求压制成片剂,即制得索法酮缓释片。

[0014] 其中缓释材料包括羟丙甲基纤维素 E50, E100, K100, K4M, K15M 中的一种或几种,优选 E50 : K4M = 1 : 1.5-2.5。

[0015] 填充剂包括微晶纤维素,预胶化淀粉,乳糖中的一种或几种。

[0016] 增溶剂包括吐温 80,十二烷基硫酸钠,泊洛沙姆中的一种或几种。

[0017] 润滑剂包括硬脂酸镁,滑石粉,微粉硅胶中的一种或几种。

[0018] 本发明提供的一种索法酮缓释片的各组份的质量组成为:

[0019] 索法酮 :30-50%

[0020] 羟丙甲基纤维素 :10-40%

[0021] 微晶纤维素 :30-50%

[0022] 吐温 80 :1-10%

[0023] 硬脂酸镁 :1-4%。

[0024] 其中,羟丙甲基纤维素为 E50 : K4M = 1 : 1.5-2.5。

[0025] 本发明提供的索法酮缓释片的制备方法包括如下的步骤:

[0026] 1) 按处方计量,将索法酮、缓释材料和填充剂粉碎过筛后加入混合制粒机内,混合均匀。

[0027] 2) 将增溶剂加到水或乙醇溶液中,搅拌至溶解,作为润湿剂备用。

[0028] 3) 将溶好的增溶剂溶液加到混合制粒机中,启动高速搅拌,制粒 2 分钟。然后倒入沸腾干燥机中,调整进风温度 65℃,约 10 分钟后,待物料温度达到 35℃ -37℃时,停止干燥。将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒。

[0029] 4) 将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟,测定中间体含量。按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

[0030] 本发明制备的缓释片与现有的普通制剂相比,由于本剂型缓慢释放的特点,可以持续在 12 小时内释药,降低了血药浓度峰谷波动,减少了副作用的发生率和程度;减少了给药次数,提高了患者的顺应性。本发明制得的缓释片维持较为平稳的血药浓度和更长的作用时间,还具有毒副作用减小、服用更加方便的特点。因此,开发研制本品必将取得广泛的社会效益和经济效益。

附图说明:

[0031] 图 1:单剂量索法酮普通片剂和实施例 1 中处方 1 在健康人体内血药浓度-时间曲线。

[0032] 图 2:实施例 1 中处方 1、2、3、4 体外释放度曲线。

[0033] 图 3:实施例 2 中处方 1、2、3、4 体外释放度曲线。

[0034] 图 4:实施例 3 中处方 1、2、3、4 体外释放度曲线。

[0035] 图 5:实施例 4 中处方 1、2、3 体外释放度曲线。

[0036] 图 6:索法酮普通片剂和实施例 1 中处方 1 体外释放度曲线。

具体实施方式:

[0037] 实施例 1

[0038] 表 1 索法酮缓释片处方:(质量比)

[0039]

处方号	1	2	3	4
索法酮(%)	40	40	40	40
羟丙甲基纤维素 E50(%)	10	15	10	10
羟丙甲基纤维素 K4M(%)	19	30	10	10
微晶纤维素(%)	25	12	34	39
十二烷基硫酸钠(%)	5	2	5	0
硬脂酸镁(%)	1	1	1	1

[0040] 索法酮缓释片制备方法:

[0041] 按表 1 中处方 1 所示配比,将索法酮粉碎过 100 目筛,将羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、微晶纤维素过 80 目筛。将索法酮、羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、微晶纤维素加入混合制粒机中,混合 5 分钟至混合均匀。将十二烷基硫酸钠溶于其质量 5 倍的 50%乙醇水溶液中。将十二烷基硫酸钠溶液加入混合制粒机中,启动高速搅拌,制粒 2 分钟。将颗粒倒入沸腾干燥机中,调整进风温度 65℃,约 10 分钟后,待物料温度达到 35℃-37℃时,停止干燥。将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒。将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟,测定中间体含量。按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

[0042] 同样的按表 1 中处方 2,3,4 所示配比,按上述方法可以制备各自对应的索法酮缓释片。

[0043] 测试和结果:

[0044] 实施例 1 中 4 个处方制备的缓释片,其体外释放实验方法如下:选用中国药典 2010 版附录 XC 溶出度测定法的 II 法,以 900ml 0.1% 十二烷基硫酸钠水溶液为释放介质,转速为 75 转/分,在规定的的时间点(1,2,4,8,12,16h)取样,测定索法酮的浓度。以时间为横坐标,累计释放度为纵坐标,绘制释放曲线。四个处方所得样品的释放曲线见附图 2。

[0045] 图 3 为表 1 中处方 1 所得样品和索法酮普通片剂体外释放度曲线。该图已经清晰的显示出与普通片剂相比,本发明制得的缓释片具有明显的缓释效果,显著的延长了释放时间。

[0046] 表 1 中处方 1 制备的缓释片,其健康人体内药物代谢动力学实验方法如下:选择健康的志愿者 10 人,随机分为两组,每组 5 人,分别口服索法酮普通片 1 片和本发明制得的缓释片 1 片。间隔 7 天后,以相同剂量自身交叉给药。在在规定的的时间点(0.5,1,2,4,6,10,16,24h)抽取静脉血进行血药浓度检测。以时间为横坐标,浓度为纵坐标,绘制血药浓度-时间曲线。

[0047] 图 1 可以清晰的显示出与普通片剂相比,本发明制得的缓释片显著的降低最大血

药浓度,延长了代谢半衰期的时间,而曲线下面积无显著性差异。

[0048] 实施例 2

[0049] 表 2 索法酮缓释片处方:(质量比)

[0050]

处方号	1	2	3	4
索法酮(%)	40	40	40	40
羟丙甲基纤维素 E50(%)	10	15	10	10
羟丙甲基纤维素 K4M(%)	19	30	10	10
乳糖(%)	25	12	34	39
十二烷基硫酸钠(%)	5	2	5	0
硬脂酸镁(%)	1	1	1	1

[0051] 索法酮缓释片制备方法:

[0052] 按表 2 中处方 1 所示配比,将索法酮粉碎过 100 目筛,将羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、乳糖过 80 目筛。将索法酮、羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、乳糖加入混合制粒机中,混合 5 分钟至混合均匀。将十二烷基硫酸钠溶于其质量 5 倍的 50% 乙醇水溶液中。将十二烷基硫酸钠溶液加入混合制粒机中,启动高速搅拌,制粒 2 分钟。将颗粒倒入沸腾干燥机中,调整进风温度 65℃,约 10 分钟后,待物料温度达到 35℃-37℃时,停止干燥。将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒。将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟,测定中间体含量。按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

[0053] 同样的按表 2 中处方 2,3,4 所示配比,按上述方法可以制备各自对应的索法酮缓释片。

[0054] 测试和结果:

[0055] 实施例 2 中 4 个处方制备的缓释片,其体外释放实验方法如下:选用中国药典 2010 版附录 XC 溶出度测定法的 II 法,以 900ml 0.1% 十二烷基硫酸钠水溶液为释放介质,转速为 75 转/分,在规定的的时间点(1,2,4,8,12,16h)取样,测定索法酮的浓度。以时间为横坐标,累计释放度为纵坐标,绘制释放曲线。见附图 3。

[0056] 实施例 3

[0057] 表 3 索法酮缓释片处方:(质量比)

[0058]

处方号	1	2	3	4
索法酮(%)	40	40	40	40

羟丙甲基纤维素 E50(%)	10	15	10	10
羟丙甲基纤维素 K4M(%)	19	30	10	10
微晶纤维素 (%)	25	12	34	39
吐温 80(%)	5	2	5	0
硬脂酸镁 (%)	1	1	1	1

[0059] 索法酮缓释片制备方法：

[0060] 按表 3 中处方 1 所示配比,将索法酮粉碎过 100 目筛,将羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、微晶纤维素过 80 目筛。将索法酮、羟丙甲基纤维素 E50、羟丙甲基纤维素 K4M、微晶纤维素加入混合制粒机中,混合 5 分钟至混合均匀。将吐温 80 溶于其质量 5 倍的 50%乙醇水溶液中。将吐温 80 溶液加入混合制粒机中,启动高速搅拌,制粒 2 分钟。将颗粒倒入沸腾干燥机中,调整进风温度 65℃,约 10 分钟后,待物料温度达到 35℃ -37℃时,停止干燥。将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒。将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟,测定中间体含量。按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

[0061] 同样的按按表 3 中处方 2,3,4 所示配比,按上述方法可以制备各自对应的索法酮缓释片。

[0062] 测试和结果：

[0063] 实施例 3 中 4 个处方制备的缓释片,其体外释放实验方法如下:选用中国药典 2010 版附录 XC 溶出度测定法的 II 法,以 900ml0.1%十二烷基硫酸钠水溶液为释放介质,转速为 75 转 / 分,在规定的时间点 (1,2,4,8,12,16h) 取样,测定索法酮的浓度。以时间为横坐标,累计释放度为纵坐标,绘制释放曲线。见附图 4。

[0064] 实施例 4

[0065] 索法酮缓释片处方:(质量比)

[0066] 表 4

[0067]

处方号	1	2	3
索法酮 (%)	40	40	40
羟丙甲基纤维素 E50(%)	40	0	0
羟丙甲基纤维素 K100(%)	0	30	0
羟丙甲基纤维素 K4M(%)	0	0	15
微晶纤维素 (%)	14	24	39

十二烷基硫酸钠 (%)	5	5	5
硬脂酸镁 (%)	1	1	1

[0068] 索法酮缓释片制备方法：

[0069] 按表 4 中处方 1 所示配比，将索法酮粉碎过 100 目筛，将羟丙甲基纤维素 E50、微晶纤维素过 80 目筛。将索法酮、羟丙甲基纤维素 E50、微晶纤维素加入混合制粒机中，混合 5 分钟至混合均匀。将十二烷基硫酸钠溶于其质量 5 倍的 50% 乙醇水溶液中。将十二烷基硫酸钠溶液加入混合制粒机中，启动高速搅拌，制粒 2 分钟。将颗粒倒入沸腾干燥机中，调整进风温度 65℃，约 10 分钟后，待物料温度达到 35℃ -37℃ 时，停止干燥。将干燥后的颗粒使用 20 目筛网进行整粒。将整后颗粒与润滑剂加入混合机中混合 5 分钟，测定中间体含量。按含量计每片含索法酮 150mg 压制成片剂即制得索法酮缓释片。

[0070] 同样的按按表 4 中处方 2, 3 所示配比，按上述方法可以制备各自对应的索法酮缓释片。

[0071] 测试和结果：

[0072] 实施例 4 中 3 个处方制备的缓释片，其体外释放实验方法如下：选用中国药典 2010 版附录 XC 溶出度测定法的 II 法，以 900ml 0.1% 十二烷基硫酸钠水溶液为释放介质，转速为 75 转 / 分，在规定的时间点 (1, 2, 4, 8, 12, 16h) 取样，测定索法酮的浓度。以时间为横坐标，累计释放度为纵坐标，绘制释放曲线。见附图 5。

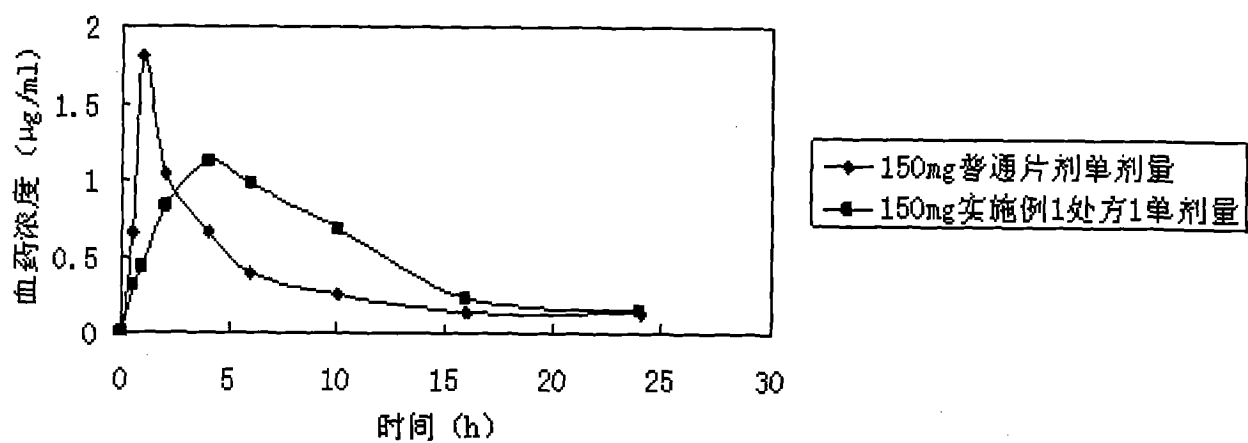


图 1

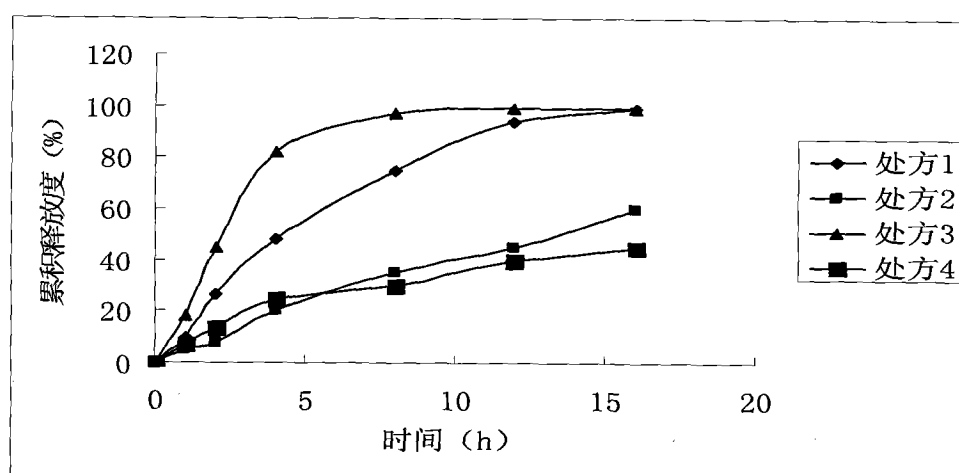


图 2

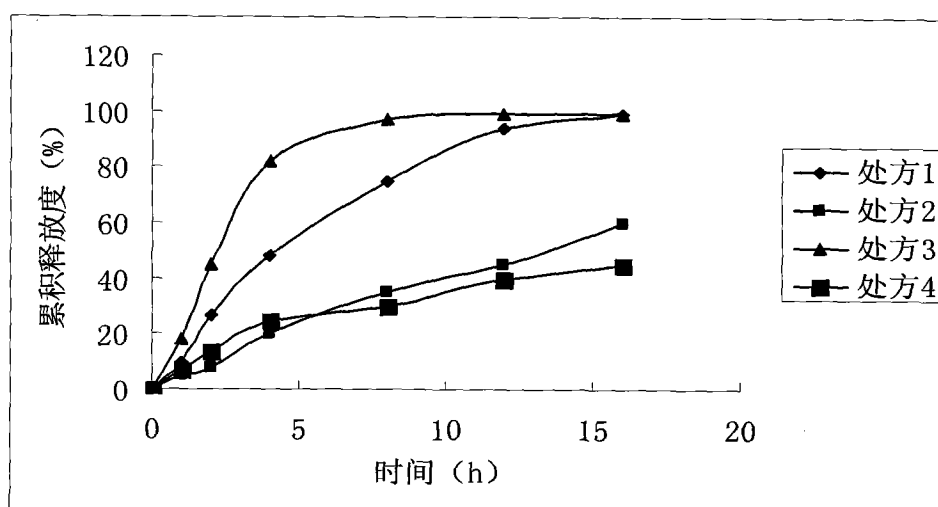


图 3

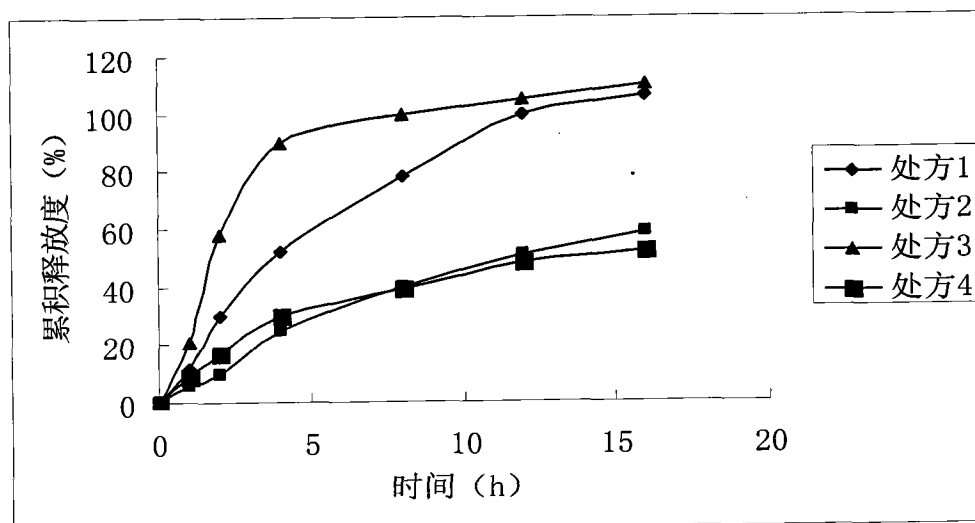


图 4

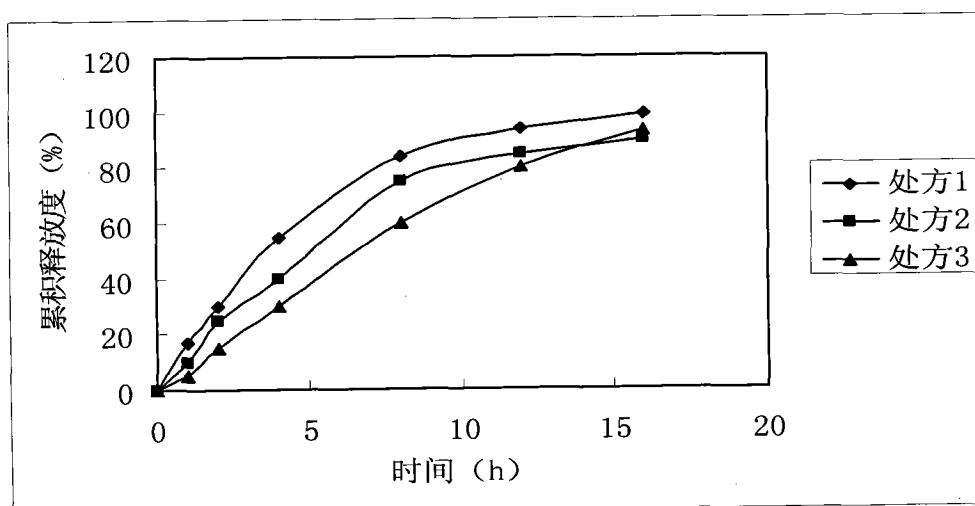


图 5

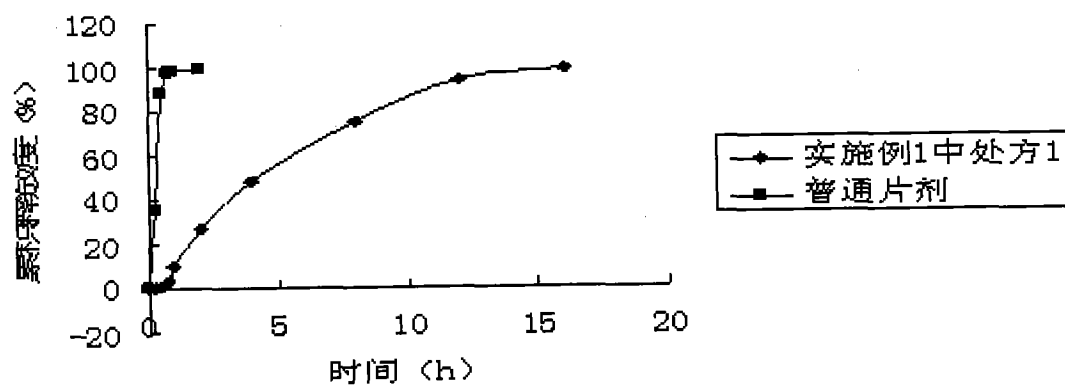


图 6