

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510077337.3

[51] Int. Cl.

*A61K 31/381 (2006.01)*

*A61K 9/20 (2006.01)*

*A61P 25/24 (2006.01)*

*A61P 25/02 (2006.01)*

*A61P 3/10 (2006.01)*

[43] 公开日 2006年12月27日

[11] 公开号 CN 1883473A

[22] 申请日 2005.6.22

[21] 申请号 200510077337.3

[71] 申请人 北京德众万全医药科技有限公司

地址 100089 北京市海淀区四季青金庄3号  
万全大厦

[72] 发明人 莫良侃

权利要求书2页 说明书9页

[54] 发明名称

一种度洛西汀肠溶片

[57] 摘要

本发明提供了一种抗抑郁药度洛西汀及其光学纯对映体或药学上可以接受的盐的肠溶制剂, 通过片芯包裹肠溶衣膜的形式, 使其在小肠中释放活性成分, 掩盖了药物的不良口味, 减少药物胃部刺激症状, 提高了药物的稳定性。其中隔离层包含羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙基纤维素(HPC)中的一种或几种, 肠溶衣层包含丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)或醋酸纤维素酞酸酯(CAP)的一种或几种。

1. 一种度洛西汀肠溶片，其特征在于包括 a)由度洛西汀及其光学纯对映体或药学上可以接受的盐和可药用赋型剂构成的片芯； b)含有羟丙基甲基纤维素和可药用的赋形剂的隔离层； c)含有丙烯酸树脂和可药用的赋形剂的肠溶衣层。
2. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于该药物组合物含有 0.1% 至 60%的度洛西汀及其光学纯对映体或药学上可以接受的盐。
3. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于该药物组合物包含的肠溶衣材料包括丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）或醋酸纤维素酞酸酯（CAP）的一种或几种，肠溶衣的量为片重的 5%-20%。
4. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于包含羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羟丙基纤维素（HPC）中的一种或几种与一种或多种赋型剂，加上柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、蓖麻油、邻苯二甲酸酯、硅油中的一种或几种组成的隔离衣层。隔离衣的量为片重的 3%-10%。
5. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于其中所述片芯的赋型剂为乳糖、预胶化淀粉、交联聚维酮中的一种或几种。
6. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片， 其特征在于其中所述的肠溶包衣材

料含有丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）或醋酸纤维素酞酸酯（CAP）的一种或几种与一种或多种，加上柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、甘油三醋酸酯中的一种或几种组成的肠溶包衣层。

7. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于其中所述片芯包含柠檬酸盐、醋酸盐、磷酸盐中的一种或几种。
8. 如权利要求 1 所述的度洛西汀肠溶片，其特征在于其制备方法包括下列步骤：
  - (1) 将主药与多种赋形剂组合，然后加入润湿剂制颗粒、干燥、整粒；
  - (2) 将(1)的颗粒与润滑剂混合；
  - (3) 将(2)用普通压片机或高速压片机压片；
  - (4) 将羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、二氧化钛、滑石粉混合，用水溶解稀释后，给片剂包隔离衣层。其重量占片剂总重量的 5-10%；
  - (5) 将丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯及滑石粉混合，以水或乙醇溶解为肠溶衣液，给片剂包肠溶衣，其重量占片剂总重量的 5-20%。

## 一种度洛西汀肠溶片

### 技术领域

本发明属于药物制剂技术领域。具体涉及含盐酸度洛西汀的普通肠溶制剂及其制备方法。

### 背景技术

度洛西汀(duloxetine), 即(+)-N-甲基-3-(1-萘氧基)-2-噻吩丙胺, 其对抑郁症, 糖尿病性周围神经病引起疼痛以及紧张性尿失禁等均有一定疗效。所述的度洛西汀的抗抑郁作用为抑制 5HT 和去甲肾上腺素再摄取。

目前国外度洛西汀的药物剂型主要为肠溶胶囊剂等, Eli Lilly 公司在中国申请了度洛西汀的肠溶丸剂的专利 (CN 1128141A)。

度洛西汀有强烈的苦味和其他令人不愉快的味道, 口服普通固体制剂影响患者味觉, 在胃局部浓度过高刺激胃黏膜造成恶心、呕吐等副作用, 且度洛西汀在酸性溶液中的稳定性较差。

对于肠溶制剂, 目前在制备度洛西汀的常规肠溶制剂中存在一些困难, 主要是发现度洛西汀与许多肠溶包衣反应形成溶解缓慢甚至不溶的衣层。

### 发明目的

本发明的目的是克服上述不足之处, 提供临床上需要的度洛西汀新的肠溶剂型, 可方便患者给药, 减少胃部刺激症状。

本发明的另一目的是增加药物稳定性, 提高度洛西汀的生物利用度。

本发明提供了一种度洛西汀肠溶片剂, 活性组分在片剂的中心部分, 外面包有膜或薄膜, 即“肠溶衣”, 它通过患者的胃时不起变化, 当被胃排空进入小

肠时，其溶解并迅速地释放出活性组分，减少了胃部刺激症状并增加了药物稳定性。

### 实施发明的技术措施

本发明提供了一种度洛西汀肠溶片剂，其包括 a)由度洛西汀及其光学纯对映体或药学上可以接受的盐和可药用赋型剂构成的片芯； b)含有羟丙基甲基纤维素和可药用的赋形剂的隔离层； c)含有丙烯酸树脂和可药用的赋形剂的肠溶衣层。

本文中，除非另有说明，所有百分比、比率、比例等都是以重量单位计，所示肠溶产物的比例是指在除去溶解或分散了许多组分的水以后所得的干产物。

本发明的片剂含有：

(1)由度洛西汀及其光学纯对映体或药学上可以接受的盐和一种或多种赋形剂组成的片芯

盐酸度洛西汀	22.45-22.46mg
乳糖	20-70mg
预胶化淀粉	5-25mg
交联聚维酮	3-15mg
柠檬酸钠	0.3-2mg
硬脂酸镁	0.1-1mg

(2)含有 HPMC、PVP、HPC 中的一种或几种与一种或多种赋型剂，加上柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、甘油三醋酸酯、蓖麻油、邻苯二甲酸酯、硅油中的一种或几种组成的隔离衣层。

HPMC	1.5-6mg
PEG	0.15-0.6mg
二氧化钛	0.3-0.8mg
滑石粉	0.5-1.5mg

(3)含有丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）或醋酸纤维素酞酸酯（CAP）的一种或几种与一种或多种，加上柠檬酸三乙酯、聚乙二醇、甘油三醋酸酯中的一种或几种组成的肠溶包衣层。

丙烯酸树脂	3-20mg
柠檬酸三乙酯	0.3-2mg
滑石粉	1-2mg

本发明涉及主药与多种赋型剂采用湿法制粒工艺而形成包含全部活性成分的颗粒；以颗粒压制成的片芯包含颗粒、调味剂等可有可无的其他赋形剂；本发明还涉及普通薄膜隔离衣层和肠溶衣层。

本发明提供了一种度洛西汀肠溶片的制备方法，该方法包括以下步骤：

- (1) 将主药与多种赋形剂组合，然后加入润湿剂制颗粒、干燥、整粒；
- (2) 将(1)的颗粒与润滑剂混合；
- (3) 将(2)用普通压片机或高速压片机压片；
- (4) 将羟丙基甲基纤维素（HPMC）、聚乙二醇（PEG）、二氧化钛、滑石粉混合，用水溶解稀释后，给片剂包隔离衣层。其重量占片剂总重量的 5-10%；
- (5) 将丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯及滑石粉混合，以水或乙醇溶解为肠溶衣液，给(4)包肠溶衣，其重量占片剂总重量的 5-20%。

本发明通过增塑剂的加入降低高分子聚合物的玻璃化变化温度(Tg)和软化温度，提高薄膜衣在室温时的柔韧性，增加其抗撞击强度，改善衣层的光滑度和圆整度。隔离层的增塑剂优选 PEG，肠溶衣层的增塑剂优选柠檬酸三乙酯。

薄膜衣的粗糙程度随所用包衣液的粘度增加而增加，与聚合物型号有关。本发明优选羟丙基甲基纤维素（HPMC E5-E15），优选丙烯酸树脂 L30D-55 或 L100 或 L100-55。通常在肠溶衣层中加入粉末状赋形剂如滑石粉等以增加衣层

的厚度，使其坚固、减少静电以降低颗粒粘性，使包衣顺利进行。

## 实施例

下面结合实施例对本发明作进一步的详细说明。

结合实施例具体说明本发明，但并不局限于下述的实施例。

### 实施例 1

原辅料	剂量 (mg)
片芯	
盐酸度洛西汀	22.46
乳糖	64.14
预胶化淀粉	3.45
交联聚维酮	8.45
柠檬酸钠	0.50
硬脂酸镁	1.00
隔离层	
HPMC	1.88
PEG	0.19
二氧化钛	0.38
滑石粉	0.56
肠溶衣层	
丙烯酸树脂	12.50
柠檬酸三乙酯	1.25
滑石粉	1.25

制备工艺：

- 1.将枸橼酸钠溶于适量的水中，作为润湿剂。
- 2.将盐酸度洛西汀、乳糖、预胶化淀粉、交联聚维酮混合均匀，加入 1 获得的润湿剂制粒、50℃干燥、20 目筛整粒。
- 3.将 2 获得的颗粒与硬脂酸镁混合均匀。
- 4.将 3 获得的混合物在压片机上压片，从而获得硬度为 35-50N 的圆形片剂。
- 5.将 HPMC、PEG、滑石粉混匀，以水为溶媒制成隔离层包衣液，给 4 所得

片剂包普通薄膜衣。

6.将丙烯酸树脂、柠檬酸三乙酯及滑石粉混合，以水或乙醇作为溶媒制成肠溶包衣液，给5所得的片剂包肠溶衣。

该实施例所述制备方法，颗粒流动性、可压性好，片剂外观光洁，压片过程顺利，收率较高；包衣工艺可行，隔离层和肠溶衣层光滑、致密，韧性及强度均达到要求。

所得片剂特征如下：

1. 包衣前片重：100mg±5%，硬度 35-50N；
2. 片芯脆碎度：<0.5%
3. 片芯崩解时限：1-2min。
4. 包衣后片重：118mg±5%。
5. 符合中国药典 2000 年版肠溶制剂的质量标准要求。

实施例 2：

原辅料	剂量 (mg)
片芯	
盐酸度洛西汀	22.46
乳糖	65.34
预胶化淀粉	4.50
交联聚维酮	6.00
柠檬酸钠	0.70
硬脂酸镁	1.00
隔离层	
HPMC	2.81
PEG	0.45
二氧化钛	0.68
滑石粉	0.56
肠溶衣层	
丙烯酸树脂	7.69
柠檬酸三乙酯	0.77
滑石粉	1.54

按照实施例 1 所述方法制备该产品。

所得片剂特征如下：

1. 包衣前片重：100mg±5%，硬度 35-50N；
2. 片芯脆碎度：<0.5%
3. 片芯崩解时限：1-2min。
4. 包衣后片重：114.5mg±5%。
5. 符合中国药典 2000 年版肠溶制剂的质量标准要求。

实施例 3：

原辅料	剂量 (mg)
片芯	
盐酸度洛西汀	22.46
乳糖	65.54
预胶化淀粉	5.00
交联聚维酮	5.00
柠檬酸钠	1.00
硬脂酸镁	1.00
隔离层	
HPMC	3.01
PEG	0.48
二氧化钛	0.60
滑石粉	0.90
肠溶衣层	
丙烯酸树脂	5.00
柠檬酸三乙酯	0.50
滑石粉	1.50

基本按照实施例 1 所述方法制备该产品。

所得片剂特征如下：

1. 包衣前片重：100mg±5%，硬度 35-50N；
2. 片芯脆碎度：<0.5%
3. 片芯崩解时限：1.5-3min。

4. 包衣后片重：112mg±5%。
5. 符合中国药典 2000 年版肠溶制剂的质量标准要求。

#### 实施例 4:

原辅料	剂量 (mg)
片芯	
盐酸度洛西汀	22.46
乳糖	61.44
预胶化淀粉	10.50
交联聚维酮	3.10
柠檬酸钠	1.50
硬脂酸镁	1.00
隔离层	
HPMC	5.19
PEG	0.52
二氧化钛	0.78
滑石粉	1.04
肠溶衣层	
丙烯酸树脂	3.13
柠檬酸三乙酯	0.31
滑石粉	1.25

按照实施例 1 所述方法制备该产品。

所得片剂特征如下：

1. 包衣前片重：100mg±5%，硬度 35-50N；
2. 片芯脆碎度：<0.5%
3. 片芯崩解时限：3-4min。
4. 包衣后片重：113mg±5%。
5. 符合中国药典 2000 年版肠溶制剂的质量标准要求。

本发明提供如下配方：

1.片芯：

盐酸度洛西汀	22.45-22.46mg
乳糖	20-70mg
预胶化淀粉	5-25mg
交联聚维酮	3-10mg
柠檬酸钠	0.3-2mg
硬脂酸镁	0.1-1mg

2.隔离层：

HPMC	1.5-6mg
PEG	0.15-0.6mg
二氧化钛	0.3-0.8mg
滑石粉	0.5-1.5mg

3.肠溶衣层：

丙烯酸树脂	3-20mg
柠檬酸三乙酯	0.3-2mg
滑石粉	1-2mg

根据上述实施例制备片剂，按中国药典 2000 年版所述肠溶片质量标准进行质量控制，并按药物稳定性指导原则(中国药典 2000 年版二部附录 XIXC)进行影响因素实验、加速实验和长期实验，结果表明，片剂稳定性良好。

释放度实验按照中国药典 2000 年版附录 XD 释放度测定法进行，采用转蓝法，转速 100 转/分，在 900ml 0.1mol/L 盐酸溶液中溶出 2 小时，然后转入 pH6.8 的磷酸盐缓冲液中溶出 45min，酸中 2 小时释放度不大于 10%，碱中 45min 释放度不小于 75%。结果见下表，表明按上述配方制备的度洛西汀肠溶片均符合要求。

### 盐酸度洛西汀肠溶片释放度测定结果

0.1mol/L 盐酸中		120min					衣膜完整	
时间 (min)	pH6.8 磷酸盐缓冲液溶出百分率(%)							
	1	2	3	4	5	6	平均值±SD	
5	0	0	0	0	0	0	0.0 ± 0.0	
10	8.8	10.0	8.9	8.2	6.3	11.4	8.9 ± 1.7	
20	21.4	25.4	23.1	22.9	19.5	20.2	22.1 ± 2.2	
30	75.8	75.1	71.0	69.2	68.7	72.8	72.1 ± 3.0	
45	92.7	91.6	92.4	89.9	90.1	94.4	91.9 ± 1.7	
60	96.1	100.4	101.4	97.2	95.7	98.6	98.2 ± 2.3	