

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200710139318.8

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 12 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 100563636C

[22] 申请日 2007.8.31

[21] 申请号 200710139318.8

[73] 专利权人 石药集团欧意药业有限公司

地址 050051 河北省石家庄市中山西路
276 号

[72] 发明人 郭卫芹 张 育 李国聪

[56] 参考文献

CN1625390A 2005.6.8

US4610870 1986.9.9

CN1579369A 2005.2.16

阿西美辛缓释片释药因素考察及处方筛选.
岳红坤等. 河北医科大学学报, 第 26 卷第 6 期.
2005

壳聚糖/黄原胶凝胶化性能的研究. 何东
保等. 武汉大学学报(理学版), 第 47 卷第 6
期. 2001

审查员 何朝辉

[74] 专利代理机构 石家庄冀科专利商标事务所有
限公司

代理人 李羨民 周晓萍

权利要求书 1 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

阿西美辛缓释制剂及制备方法

[57] 摘要

一种阿西美辛缓释制剂及制备方法，属医药技术领域，用于解决阿西美辛血浆半衰期短、维持治疗作用时间短的问题。它由阿西美辛药芯和包裹药芯的控释层构成，所述控释层由黄原胶 - 壳聚糖混合物组成，其中，黄原胶含量占黄原胶 - 壳聚糖总重量的百分比为 20% ~ 80%。本发明在阿西美辛药芯外包裹多层控释层，通过增加控释层的层数或包裹率使药物释放速度减缓。试验表明，该制剂与常规剂型相比能够很好的控制药物的释放，以每日一次的给药方式即能在 24 小时内保持治疗量的血药浓度。它克服了现有技术的不足，提供了一种能够长时间控制药物稳定释放、延长药物疗效、减少不良反应，基本上不出现药物释放不完全现象的口服制剂型。

1. 一种阿西美辛缓释制剂，其特征在于：它由阿西美辛药芯和包裹药芯的控释层构成，所述控释层由黄原胶—壳聚糖混合物组成，其中，黄原胶含量占黄原胶—壳聚糖总重量的百分比为 20%~80%；所述控释层重量为药芯重量的 4~150%。
2. 根据权利要求 1 所述的阿西美辛缓释制剂，其特征在于：所述阿西美辛药芯是以微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物为载体承载药用活性成分阿西美辛，其中，阿西美辛、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的比例以重量计为 1: 1.5: 0.1。
3. 根据权利要求 2 所述的阿西美辛缓释制剂，其特征在于：所述控释层的层数为 1~30 层。
4. 根据权利要求 3 所述的阿西美辛缓释制剂，其特征在于：所述控释层的层数为 4~15 层，控释层重量为药芯重量的 10~90%。
5. 根据权利要求 4 所述阿西美辛缓释制剂，其特征在于：所述阿西美辛药芯为颗粒、球状、微型片状。
6. 一种制备如权利要求 1、2、3、4 或 5 所述阿西美辛缓释制剂的方法，其特征在于，它采用如下步骤：

a、将所述配方量阿西美辛、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素混合，用水调匀制备药芯；

b、将黄原胶—壳聚糖混合物用 95%乙醇配制成为溶液，用包衣装置喷雾包衣在所制备的药芯上，真空干燥后，可得具有一层控释层的颗粒；若制备多层控释层，则在所得包衣层上再用不同含量的黄原胶—壳聚糖混合物溶液进行喷雾包衣，上述过程反复进行，直至得到所需层数控释层的阿西美辛缓释制剂。

阿西美辛缓释制剂及制备方法

技术领域

本发明涉及一种缓释药品制剂及其制备方法，特别涉及一种阿西美辛缓释制剂，属医药技术领域。

背景技术

阿西美辛 (Acemetacin)，化学名称为 1-(4-氯苯甲酰基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚-3-乙羧酸甲基酯，为非甾体类抗炎药，可通过抑制前列素的合成产生抗炎、镇痛、解热作用。阿西美辛主要用于治疗：1、类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊椎炎；2、肩周炎、滑囊炎、肌腱及腱鞘炎；3、腰背痛、扭伤、劳损及其他软组织损伤；4、急性痛风；5、痛经、牙痛和术后疼痛。口服阿西美辛后，血液中主要以吲哚美辛和微量阿西美辛存在。阿西美辛吸收半衰期 0.86h，消除半衰期 2.92h，达峰时间 2.79h，达峰浓度为 1.49 μg/ml。经尿排泄的代谢物达 99% 以上，排泄的主要代谢物是吲哚美辛、去对氯苯甲酰基阿西美辛及去对氯苯甲酰基吲哚美辛。由于阿西美辛血浆半衰期较短，几小时后活性化合物被排泄或代谢掉，血药浓度也随之下降至不足以起治疗作用的水平，因此需要增加药物的用量，即增加每日服药的次数，但随之增加了患者发生恶心、呕吐、腹痛、腹泻、食欲不振、便潜血（个别病例可能导致贫血）、消化道溃疡（有时伴有出血和穿孔）、头痛、头晕、嗜睡/疲劳、耳鸣等不良症状的几率，给患者带来了不便。因此，临床应用中，迫切需要一种能够长时间控制药物稳定释放、延长药物疗效、减少不良反应，而基本上不会出现药物释放不完全现象的阿西美辛口服剂型。

发明内容

本发明用于克服现有技术之缺陷、提供一种能够长时间控制药物稳定释放、延长药物疗效、减少不良反应，而且基本上不会出现药物释放不完全现象的阿西美辛口服缓释剂型及制备方法。

本发明所称问题是以下技术方案解决的：

一种阿西美辛缓释制剂，它由阿西美辛药芯和包裹药芯的控释层构成，所述控释层由黄原胶—壳聚糖混合物组成，其中，黄原胶含量占黄原胶—壳聚糖总重量的百分比为 20%~80%。

上述阿西美辛缓释制剂，所述阿西美辛药芯采用微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的混合物为载体、承载药用活性成分阿西美辛，其中，阿西美辛、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素的重量比为 1:

1.5: 0.1。

上述阿西美辛缓释制剂，所述控释层的层数为1~30层，包裹率为药芯重量的4~150%。

上述阿西美辛缓释制剂，所述控释层的层数为4~15层，包裹率为药芯重量的10~90%。

上述阿西美辛缓释制剂，所述阿西美辛药芯为颗粒、球状或微型片状。

一种阿西美辛缓释制剂的制备方法，它采用以下步骤制备：

a、将配方量阿西美辛、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素混合，用水调匀制备药芯；

b、将黄原胶—壳聚糖混合物用95%乙醇配成溶液，浓度为50mg/ml，用包衣装置喷雾包衣在药芯上，真空干燥，可得一层控释层的颗粒；若制备多层控释层，则在所得包衣层上再用不同含量的黄原胶—壳聚糖混合物溶液再次进行喷雾包衣，上述过程反复进行，直至得到所需层数控释层的阿西美辛缓释制剂。

本发明制剂针对现有阿西美辛血浆半衰期短、药物活性化合物在人体内排泄或代谢快、维持治疗作用时间短的问题进行了改进，在阿西美辛药芯外包裹由黄原胶—壳聚糖混合物组成的控释层，可以控制药物的释放，此外通过增加层数或包裹率可以得到不同释放特性的剂型。采用本发明方法制备的制剂无论药芯的粒径大小、形状如何，均可以达到有效控制药物释放的目的。试验表明，本发明与常规剂型相比能够很好的控制药物的释放，以每日一次的给药方式即能在24小时内保持治疗量的血药浓度。服用本发明制剂可得到较平坦的血药浓度—时间曲线，并且与每日多次给药相比能更好地控制治疗量的血药浓度范围。它克服了现有技术的不足，提供了一种能够长时间控制药物稳定释放、延长药物疗效、减少不良反应，基本上消除了药物释放不完全的现象。

具体实施方式

本发明制剂由阿西美辛药芯和包裹药芯的控释层构成，其中控释层由黄原胶—壳聚糖混合物组成。本发明可以通过增加控释层的包裹率（包裹率：控释层相对于药芯的%重量）或维持控释层每层的包裹率不变，增加控释层的层数调节药物的释放速度，以达到不同的释放特性。因此无论药芯的粒径大小、形状如何，使用本发明所述的黄原胶—壳聚糖混合物包裹药物均可以达到有效控制药物释放的目的。本发明通过考察阿西美辛的理化性质、黄原胶和壳聚糖的理化特性等，确定了控释层的层数、包裹率，以获得所需的药物释放参数。控释层的层数为1~30层，包裹率为4~150%重量，优选层数4~15层，包裹率为10~90%重量。其中当控释层为2层以上时，以多层控释层中黄原胶的含量为参照物，该多层控释层由紧贴药芯层至远离药芯层，黄源胶的含量可以递减，可以递增，可以先减后增、先增后减，也可以呈现无规律性分布。

本发明中的阿西美辛缓释制剂可以与其他活性成分、药用赋形剂一起进一步制成口服剂型。所

述其他活性成分制剂包括阿西美辛的其他制剂如速释制剂、药理上与阿西美辛有协同治疗作用的其他活性成分的制剂。所述药用赋形剂如崩解剂、稀释剂、润滑剂、黏合剂等常规药用辅料。

阿西美辛速释部分由药用活性成分阿西美辛和常规药用辅料，如崩解剂、稀释剂、润滑剂、黏合剂等组成，药用辅料的用量根据主药阿西美辛的用量确定，配制方法可采用湿法制粒、干法制粒、层压制粒或含浸制粒等方法。

所述口服剂型可以是胶囊剂、片剂等药学领域常规口服剂型。

根据《中国药典 2005 版》二部附录 XC 溶出度测定法第二法对本发明制剂与常规制剂的体外溶出度进行了考察对比。溶出试验是在 37℃ 下、以制剂在 900ml 0.05M、PH 值为 6.8 的磷酸缓冲液中进行，使用高效液相色谱仪进行检测。使用光学纤维溶解体系、用波长范围在 283nm 到 289nm 范围的二阶导数校正法对释放速率进行原位测量，溶出度参数如下（下面提及的百分数是重量百分比）：

	本发明制剂	常规制剂
1 小时后	约 7% 的阿西美辛释放	约 30% 的阿西美辛释放
2 小时后	约 20% 的阿西美辛释放	约 55% 的阿西美辛释放
4 小时后	约 35% 的阿西美辛释放	约 85% 的阿西美辛释放
8 小时后	约 60% 的阿西美辛释放	约 90% 的阿西美辛释放
12 小时后	约 85% 的阿西美辛释放	约 95% 的阿西美辛释放
18 小时后	约 90% 的阿西美辛释放	
24 小时后	约 93% 的阿西美辛释放	

可见本发明制剂能够很好的控制药物的释放。本发明所述制剂，以每日一次给药方式即能在 24 小时内保持治疗量的血药浓度，获得较平坦的血药浓度—时间曲线，并且与每日多次给药相比能更好地控制治疗量的血药浓度范围。换言之，本发明提供了一种降低因每日多次服用常规的阿西美辛制剂而导致的血药浓度出现峰谷的方法。测试表明，本发明制剂在约 5~8 小时内阿西美辛的血浆浓度升高，然后在 24 小时期间的残余物开始慢慢地近乎线性下降，但在整个 24 小时之间至少保持了药物临界治疗浓度。与此相反，常规阿西美辛制剂在 2~3 小时内即出现血浆峰值。因此本发明克服了现有技术的不足，提供了一种能够长时间控制药物稳定释放、延长药物疗效、减少不良反应，而基本上不会出现药物释放不完全现象的阿西美辛口服剂型。

以下给出几个具体的实施例：

实施例 1—6 制备 1000 粒/片阿西美辛缓释剂型

药芯组成：

实施例 1 2 3 4 5 6

阿西美辛	70g	80g	90g	100g	110g	120g
微晶纤维素	105g	120g	135g	150g	165	180g
羟丙基甲基纤维素	7g	8g	9g	10g	11g	12g

控释层组成:

组成1 30%的黄原胶、70%的壳聚糖;

组成2 40%的黄原胶、60%的壳聚糖;

组成3 50%的黄原胶、50%的壳聚糖;

组成4 60%的黄原胶、40%的壳聚糖;

组成5 70%的黄原胶、30%的壳聚糖;

组成6 80%的黄原胶、20%的壳聚糖。

上述控释层在喷雾包衣时用95%乙醇配制而成溶液。

制备方法:

本发明实施例中任一药芯组成均可以选择上述多层不同配比的控释层，只要满足相邻两层含有彼此用量不同的黄原胶—壳聚糖即可。

A、制备不同形状的药芯:

取任一配方量的阿西美辛、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素用适量水调匀，所得胶质团通过挤压、团成球状药芯。制粒也可采用高速剪切式制粒机，然后在干燥器中进行干燥，整粒；或者在干燥、整粒后，加入润滑剂，如硬脂酸镁，用压片机压成微型小片。

B、包裹控释层:

根据药芯的重量，确定多层控释层的总包裹率，再根据欲要包裹的层数确定每层的包裹率，用流化包衣装置，在流化状态下将本发明所述的任一黄原胶—壳聚糖组成的控释层进行喷雾包衣在球状药芯、颗粒状药芯或微型片状药芯上，在所得包衣层上用含量与该层包衣层不同黄原胶—壳聚糖组成的控释层再次进行包衣，反复进行该步骤可到所需的多层控释层。

以实施例1为例进行说明:

取阿西美辛70g、微晶纤维素105g、羟丙基甲基纤维素7g，用适量水调匀，所得胶质团通过挤压、团成球状药芯；

药芯重量为182g 在本发明所述控释层1~30层、包裹率为4~150%范围内，为达到释放效果可以进行选择搭配如下：

总包裹率	包裹层数	每层包裹率
4%	2	2%

10%	4	2.5%
40%	4	10%
50%	1	50%
60%	10	6%
75%	15	5%
90%	16	5.6%
120%	30	4%
150%	10	15%

将实施例1中的阿西美辛药芯进行控释层包裹，如包裹条件为总包裹率为60%，包裹10层，则平均每层包裹率为6%：

如第一层用30%的黄原胶、70%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶3.276g、壳聚糖7.644g）进行流化包衣；

在第一层包衣的基础上第二层用50%的黄原胶、50%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶5.46g、壳聚糖5.46g）进行流化包衣；

在第二层包衣的基础上第三层用60%的黄原胶、40%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶6.552g、壳聚糖4.368g）进行流化包衣；

在第三层包衣的基础上第四层用50%的黄原胶、50%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶5.46g、壳聚糖5.46g）进行流化包衣；

在第四层包衣的基础上第五层用45%的黄原胶、55%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶4.914g、壳聚糖6.006g）进行流化包衣；

在第五层包衣的基础上第六层用40%的黄原胶、60%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶4.368g、壳聚糖6.552g）进行流化包衣；

在第六层包衣的基础上第七层用80%的黄原胶、20%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶8.736g、壳聚糖2.184g）进行流化包衣；

在第六层包衣的基础上第七层用70%的黄原胶、30%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶7.644g、壳聚糖3.276g）进行流化包衣；

在第七层包衣的基础上第八层用40%的黄原胶、60%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶4.368g、壳聚糖6.552g）进行流化包衣；

在第八层包衣的基础上第九层用65%的黄原胶、35%的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶7.098g、壳聚糖3.822g）进行流化包衣；

在第九层包衣的基础上第十层用 45% 的黄原胶、55% 的壳聚糖乙醇溶液（黄原胶 4.914g、壳聚糖 6.006g）进行流化包衣；

将该包裹控释层的药芯与硬脂酸镁混合装入胶囊，或与硬脂酸镁、微二氧化硅胶体混合压片。

实施例 7：制备含有本发明阿西美辛缓释制剂与阿西美辛速释制剂的双重释药系统的阿西美辛缓释剂型

阿西美辛速释药制剂处方

阿西美辛 30g 蔗糖粉 40g 微粉硅胶 0.75g 50% 乙醇适量

阿西美辛速释药制剂制备方法

称取阿西美辛、蔗糖粉、微粉硅胶混合均匀，加入 50% 乙醇适量制粒，60±5℃ 干燥，取 20—40 目之间颗粒备用；

阿西美辛双重释药系统制剂的制备

称取阿西美辛速释制剂与本发明缓释制剂，加入硬脂酸镁，混合均匀，装入胶囊或压片。

以下提供一个对比实例：阿西美辛血药浓度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 随时间的变化常规制剂与本发明缓释制剂的对比

下表为初始血药浓度为 0 的男性患者的阿西美辛的血药浓度与时间的比值，一组人服用 90mg 的常规制剂，另一组人服用 90mg 的本发明制剂：

初始血药浓度为 0 的阿西美辛的血药浓度

时间 (小时)	1×90mg 常规制剂	1×90mg 本发明制剂
0	0	0
1	0.87	0.23
1.5	1.12	0.47
3	1.37	0.82
4	1.31	0.94
6	1.29	1.49
8	1.17	1.46
10	1.08	1.41
12	0.92	1.33
14	0.86	1.28
16	0.81	1.21
20	0.72	1.18

24	0.65	1.07
28	0.54	0.91
36	0.43	0.87
48	0.21	0.63

结果表明，本发明阿西美辛缓释制剂给药后 6 小时达到阿西美辛血药浓度峰值。而服用 常规制剂的患者约 3 小时就达到了血药浓度峰值。本发明阿西美辛缓释制剂在间隔 24 小时给药后， 不会出现常规制剂在间隔给药期间出现的血药浓度峰谷现象。

对于本发明所述的阿西美辛缓释制剂，由于控释层的构成不同，可以表现出不同的释放特性 即释放参数，因此，可以根据释放特性及释放参数、剂量的不同，制定相应的服用方法，如每周服 用 1 次，每次 270mg、每 24 小时服用 1 次，每次 180mg、每 12 小时服用 1 次，每次 90mg，等等。

显然，本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例，而并非是对本发明实施方 式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说，在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变 化或变动，这里无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的基本制备原则所引伸出的变 化或变动仍处于本发明的保护范围之中。