



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104069086 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201410349906. 4

(22) 申请日 2014. 07. 22

(71) 申请人 周有财

地址 150000 黑龙江省哈尔滨市南岗区三姓街 134 号 4 单元 303 室

(72) 发明人 周有财

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 赵青朵 冯琼

(51) Int. Cl.

A61K 9/48(2006. 01)

A61K 47/34(2006. 01)

A61K 31/495(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 1/08(2006. 01)

A61P 25/06(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及医药技术领域,公开了一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法。本发明所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊包括盐酸氟桂利嗪、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸镁、乳糖和淀粉。本发明改变辅料组成,将盐酸氟桂利嗪加入到熔融状态下的聚乙二醇中,然后在和其他辅料等量递加混匀,使制得的最终产品在溶出度和流动性方面得到显著改善。

1. 一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,其特征在于,包括盐酸氟桂利嗪、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸镁、乳糖和淀粉。

2. 根据权利要求1所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,其特征在于,以重量份计,包括11.8份盐酸氟桂利嗪、25份滑石粉、75份乳糖、47.2份淀粉和1份硬脂酸镁。

3. 根据权利要求1所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,其特征在于,所述盐酸氟桂利嗪为直径小于 $10\mu\text{m}$ 的超微粉。

4. 根据权利要求1所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,其特征在于,所述滑石粉、乳糖、淀粉、硬脂酸镁粒径均过150目筛。

5. 根据权利要求1所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,其特征在于,所述聚乙二醇为聚乙二醇6000。

6. 一种制备权利要求1所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊的方法,其特征在于,将超微粉碎的盐酸氟桂利嗪加入到熔融状态下的聚乙二醇中,用均质机充分分散,迅速放入冷冻干燥机的冻干箱中,冻干为腊状固体,粉碎过150目筛备用;

淀粉、乳糖、滑石粉以及硬脂酸镁干燥、粉碎后备用;

将乳糖和淀粉混合均匀用等量递加法与粉碎后的蜡状固体混匀,然后加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀,然后填装到空心胶囊中,获得盐酸氟桂利嗪组合物胶囊。

7. 根据权利要求6所述方法,其特征在于,以重量份计,各原料重量份为:11.8份盐酸氟桂利嗪、25份滑石粉、75份乳糖、47.2份淀粉和1份硬脂酸镁。

8. 根据权利要求6所述方法,其特征在于,所述盐酸氟桂利嗪为直径小于 $10\mu\text{m}$ 的超微粉。

9. 根据权利要求6所述方法,其特征在于,所述滑石粉、乳糖、淀粉、硬脂酸镁粒径均过150目筛。

10. 根据权利要求6所述方法,其特征在于,所述聚乙二醇为聚乙二醇6000。

## 一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 盐酸氟桂利嗪是一种选择性钙通道阻滞剂,是保护脑细胞的选择性钙内流阻滞剂。它通过拮抗前庭耳蜗核的细胞内钙超载,从而阻滞或减轻其他缺血性损伤,达到脑保护及抗眩晕作用。它可以缩小脑梗死体积。降低脑损害程度,抑制血管平滑肌收缩,扩张血管,增加小动脉血流量,改善微循环。

[0003] 在临床上,盐酸氟桂利嗪主要治疗脑血管疾病,如缺血性脑血管疾病、偏头痛和眩晕等;对于耳鸣、不安腿综合征等常见的临床症状有很好的疗效;利用盐酸氟桂利嗪的扩张血管作用,可用于治疗某些血管疾病,如寒冷性脉管性皮肤病等。由于盐酸氟桂利嗪的不良反应比较小、安全可靠,比较适应于长期使用,具有较大的临床意义。

[0004] 现有专利 CN1839838A 公开了一种盐酸氟桂利嗪的胶囊,其由盐酸氟桂利嗪、淀粉、乳糖、滑石粉以及硬脂酸镁组成,利用内装直径小于 10  $\mu\text{m}$  的盐酸氟桂利嗪超微粉提高了生物利用度。由于盐酸氟桂利嗪很难溶于水,该产品虽然生物利用度得到提高,但是其药物溶出度仍不够理想,而且由于制备工艺的原因,各组分微粉化后颗粒间由于静电吸附易再次凝结,造成药物的流动性较差。

### 发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法,使得所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊的溶出效果更佳、药物流动性更好。

[0006] 为实现以上发明目的,本发明提供如下技术方案:

[0007] 一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊,包括盐酸氟桂利嗪、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸镁、乳糖和淀粉。

[0008] 针对现有技术中产品的溶出度以及流动性较差的问题,本发明改变辅料组成以及调整制备工艺,使制得的最终产品在溶出度和流动性方面得到显著改善。

[0009] 其中,作为优选,以重量份计,包括 11.8 份盐酸氟桂利嗪、25 份滑石粉、75 份乳糖、47.2 份淀粉和 1 份硬脂酸镁。

[0010] 作为优选,所述盐酸氟桂利嗪为直径小于 10  $\mu\text{m}$  的超微粉。

[0011] 作为优选,所述滑石粉、乳糖、淀粉、硬脂酸镁粒径均过 150 目筛。

[0012] 作为优选,所述聚乙二醇为聚乙二醇 6000。

[0013] 此外,本发明还提供一种制备本发明所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊的方法,将超微粉碎的盐酸氟桂利嗪加入到熔融状态下的聚乙二醇中,用均质机充分分散,迅速放入冷冻干燥机的冻干箱中,冻干为腊状固体,粉碎过 150 目筛备用;

[0014] 淀粉、乳糖、滑石粉以及硬脂酸镁干燥、粉碎后备用;

[0015] 将乳糖和淀粉混合均匀用等量递加法与粉碎后的蜡状固体混匀,然后加入滑石粉和硬脂酸镁混合均匀,然后填装到空心胶囊中,获得盐酸氟桂利嗪组合物胶囊。

[0016] 经过申请人的研究,将盐酸氟桂利嗪加入到熔融状态下的聚乙二醇中,然后在和其他辅料等量递加混匀,有利于解决本发明的问题。其中,作为优选,以重量份计,各原料重量份为:11.8份盐酸氟桂利嗪、25份滑石粉、75份乳糖、47.2份淀粉和1份硬脂酸镁。

[0017] 作为优选,所述盐酸氟桂利嗪为直径小于 $10\mu\text{m}$ 的超微粉。

[0018] 作为优选,所述滑石粉、乳糖、淀粉、硬脂酸镁粒径均过150目筛。

[0019] 作为优选,所述聚乙二醇为聚乙二醇6000。

[0020] 本发明所制备的盐酸氟桂利嗪组合物胶囊和专利CN1839838A制备的盐酸氟桂利嗪胶囊进行溶出度和流动性的对比检测,结果显示,本发明溶出效果明显好于对照的产品,且代表流动性的休止角明显小于对照产品。

[0021] 由以上技术方案可知,本发明改变辅料组成,将盐酸氟桂利嗪加入到熔融状态下的聚乙二醇中,然后在和其他辅料等量递加混匀,使制得的最终产品在溶出度和流动性方面得到显著改善。

#### 附图说明

[0022] 图1所示为本发明所述组合物胶囊的溶出度曲线;

[0023] 图2所示为现有专利的胶囊的溶出度曲线。

#### 具体实施方式:

[0024] 本发明公开了一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的产品和方法已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0025] 下面就本发明提供的一种盐酸氟桂利嗪组合物胶囊及其制备方法作进一步说明。

[0026] 实施例1:制备本发明所述盐酸氟桂利嗪组合物胶囊

[0027] 将11.8份盐酸氟桂利嗪超微粉碎至直径小于 $10\mu\text{m}$ ,然后加入到熔融状态下的聚乙二醇6000中,用均质机充分分散,迅速放入冷冻干燥机的冻干箱中,冻干为腊状固体,粉碎过150目筛备用;

[0028] 淀粉、乳糖、滑石粉以及硬脂酸镁干燥、粉碎过150目筛后备用;

[0029] 将75份乳糖和47.2份淀粉混合均匀用等量递加法与粉碎后的蜡状固体混匀,然后加入25份滑石粉和1份硬脂酸镁混合均匀,然后填装到空心胶囊中,获得盐酸氟桂利嗪组合物胶囊。

[0030] 实施例2:溶出度检测

[0031] 将实施例1的组合物胶囊按照中国药典2010版标准测定胶囊的溶出曲线,重复6次。同时按照CN1839838A实施例1-实施例3(每个重复2次)方法制备胶囊并测定溶出度曲线,结果见图1和图2,对应的表格数据参见表1和表2。

[0032] 对比图1和图2可知,本发明所制备的组合物胶囊,随着时间延长,药物成分逐渐

释放,溶出效果稳定、较好;而对照产品随着时间延长呈现出增加后下降的趋势,溶出效果不够理想,并且没有完全释放出药物成分。

[0033] 表 1 本发明产品溶出度曲线数据

[0034]

	5	10	15	30	45
1	17.84%	60.25%	76.35%	93.76%	95.11%
2	24.86%	68.15%	79.60%	87.84%	90.22%
3	27.31%	61.67%	75.10%	86.56%	91.76%
4	21.92%	68.00%	83.02%	95.22%	98.94%
5	9.73%	57.05%	72.60%	91.29%	95.42%
6	25.86%	57.79%	64.74%	80.48%	85.96%
平均:	21.25%	62.15%	75.24%	89.19%	92.90%

[0035] 表 2 现有专利产品溶出度曲线数据

[0036]

	5min	10min	15min	30min	45min
1	23.73%	66.72%	76.04%	81.84%	77.70%
2	19.96%	71.39%	77.07%	80.25%	76.59%
3	52.91%	79.12%	83.31%	76.13%	75.98%
4	26.25%	68.06%	67.44%	73.61%	76.79%
5	28.43%	64.41%	78.33%	83.04%	77.51%
6	20.45%	67.17%	69.50%	75.92%	68.65%
平均:	28.62%	69.48%	75.28%	78.47%	75.54%

[0037] 实施例 3 :流动性检测

[0038] 固体的流动性无法用单一的特性值来表达,常用休止角 (angle of repose) 表示。通常是指粉体堆积层的自由斜面与水平面所形成的最大角。休止角越小,摩擦力越小,流动性越好,一般认为  $\theta \leq 30$  度时流动性好,  $\theta \leq 40$  度时可以满足生产过程中的流动性需求。粉体的流动性对颗粒剂、胶囊剂、片剂等制剂的重量差异及正常操作影响较大。

[0039] 将实施例 1 的组合物进行休止角的测定,重复 3 次。同时按照 CN1839838A 实施例 1- 实施例 3 方法制备的产品测定休止角,各 1 次。

[0040] 方法采用注入法,将粉体从漏斗上方慢慢加入,从漏斗底部漏出的物料在水平面上形成圆锥状堆积体的倾斜角为休止角,结果见表 3。

[0041] 表 3 休止角对比检测结果

[0042]

本发明实施例 1			现有专利实施例 1	现有专利实施例 2	现有专利实施例 3
31°	32°	30°	38°	38.5°	39°

[0043] 由表 3 可知,本发明所制备的组合物其休止角接近于 30°,而现有专利制备的胶囊产品,其休止角接近 40°,两者相比具有显著差异,表明本发明制备产品在流动性方面更好。

[0044] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

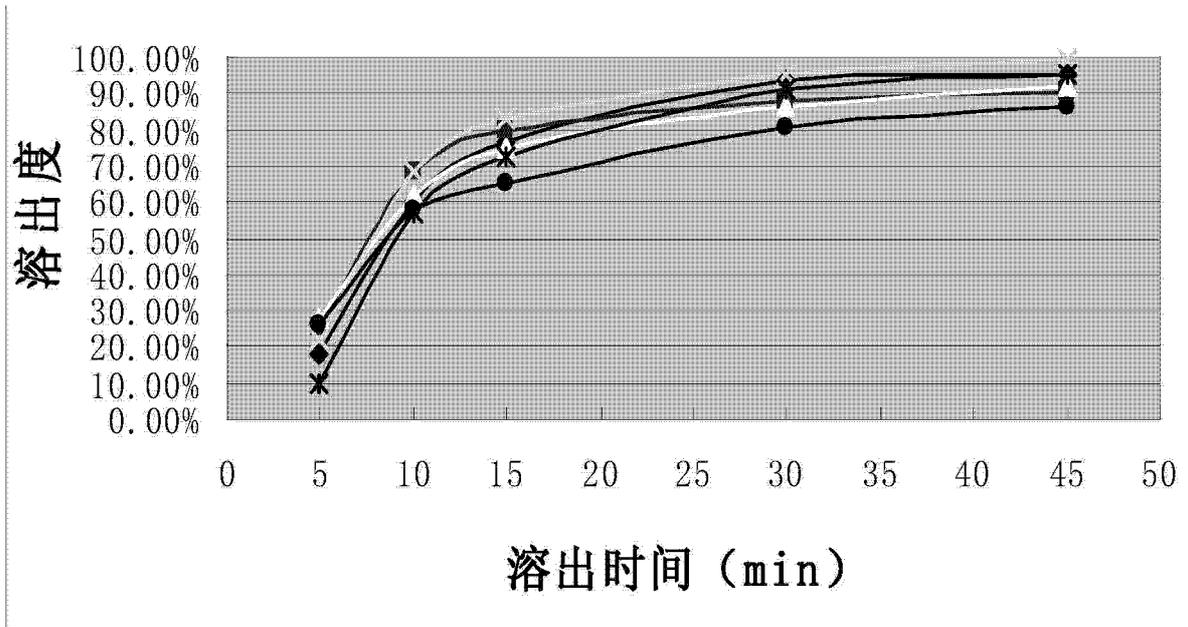


图 1

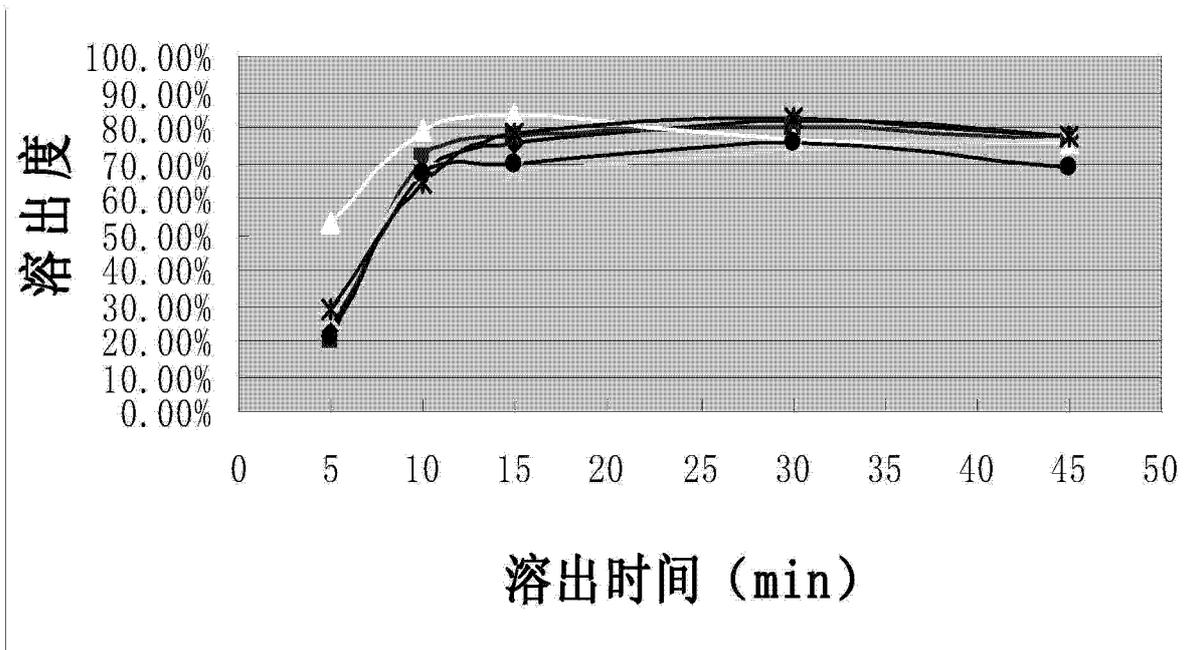


图 2