



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106692095 A

(43) 申请公布日 2017. 05. 24

(21) 申请号 201510773604. 4

(22) 申请日 2015. 11. 13

(71) 申请人 天津市汉康医药生物技术有限公司

地址 300409 天津市北辰区北辰科技园区华  
实道 88 号

(72) 发明人 严洁 李轩

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 9/52(2006. 01)

A61K 31/4015(2006. 01)

A61P 25/08(2006. 01)

权利要求书1页 说明书3页

### (54) 发明名称

一种布瓦西坦药物口服缓释制剂及其制备方法

### (57) 摘要

本发明涉及含有机有效成分的医药配制品技术领域,具体为布瓦西坦药物口服制剂及其制备方法。布瓦西坦的口服制剂由布瓦西坦、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和粘和剂组成,其中布瓦西坦通过特殊处理达到超细的粒径,85%粒径在30微米以下99%粒径在50微米以下,分布较窄,极大的增加了药物制剂的溶解性、稳定性、溶出以及溶出速度,不用加任何助溶剂,就能有效迅速地释放,使药物的生物利用度大大提高,适合大规模生产。

1. 一种活性成分为布瓦西坦的药物口服缓释制剂,其特征在于,该制剂包含 85%粒径在 50 微米以下。
2. 一种活性成分为布瓦西坦的药物口服缓释制剂,其特征在于,该制剂包含 99%粒径在 30 微米以下的布瓦西坦。
3. 根据权利要求 2 所述的布瓦西坦药物口服缓释制剂,其特征在于,其剂型为片剂或硬胶囊。
4. 一种活性成分为布瓦西坦的药物口服缓释制剂,其特征在于,所述制剂的成分及质量配比为:布瓦西坦 11~48%、填充剂 45~85%、崩解剂 0.5~2%、润滑剂 0.5~1.5%、助流剂 0~1%、粘和剂 1~4.5%。
5. 根据权利要求 1 所述的布瓦西坦药物口服缓释制剂,其特征在于,该制剂溶出完全时间为 10-12 小时。
6. 根据权利要求 1 或 2 所述的布瓦西坦药物口服缓释制剂,其特征在于,其制备工艺如下:先将布瓦西坦经过气流粉碎等方式进行微粉化,经过检测,使粒径达到要求后备用,然后称取处方量的布瓦西坦,以及处方量的其他辅料完成后续的工艺。

## 一种布瓦西坦药物口服缓释制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有机有效成分的医药配制品技术领域,具体为布瓦西坦口服缓释制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 癫痫(epilepsy)即俗称的“羊角风”或“羊癫风”,是大脑神经元突发性异常放电,导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。据中国最新流行病学资料显示,国内癫痫的总体患病率为7.0%,年发病率为28.8/10万,1年内有发作的活动性癫痫患病率为4.6%。据此估计中国约有900万左右的癫痫患者,其中500~600万是活动性癫痫患者,同时每年新增加癫痫患者约40万,在中国癫痫已经成为神经科仅次于头痛的第二大常见病。

[0003] 目前,抗癫痫药物按照发展史可以分为三代,第一代传统经典AEDs,包括苯妥英钠、卡马西平和西戊酸钠等;第二代为现代AEDs,包括苯妥英钠、卡马西平、左乙拉西坦和加巴喷丁等;第三代为新型AEDs,包括布瓦西坦、卡拉博沙、瑞替加滨等。

[0004] 其中的布瓦西坦,通过SV2A高亲和作用和钠离子通道的抑制作用,显著提高了抗癫痫活性,具有良好的安全性和药动学性质,特别是中枢神经系统的良好的耐受性方面明显优于其他的抗癫痫药物。本品曾于2005年5月获得FDA批准作为罕见病用药用于症状性肌阵挛的治疗;同年8月又在欧洲获得作为治疗渐进性肌阵挛发作的罕见病用药资格。

[0005] CN200980120221提供了一种布瓦西坦缓释片剂的制备方法,但由于溶出时间过长,导致服药后短时间释放药量过大,对于需要较大量服用药剂的患者不利。所以仍然需要一种释放时间相对较短,但是药量释放较为平稳,同时溶出效果很好的片剂。

[0006] CN201510202995提供了一种布瓦西坦口腔崩解片,溶出速度快,但是日常服用仍然需要寻求一种布瓦西坦的缓释片剂。

[0007] 为了达到和国外制剂接近的溶出效果,发明人采取了对原料布瓦西坦进行特殊处理的方式,利用高压气流粉碎对原料药进行了气流粉碎的方式,然后按照普通的制剂工艺制粒压片或者灌胶囊,从而极大地解决了这一难题,在不加任何助溶剂的情况下,经过实验对比,达到了和已有专利制剂最接近的最终释放效果。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供一种溶出效果好,制备工艺简单,适合癫痫病人服用的口服缓释制剂,主要为片剂以及硬胶囊,达到了控制溶出时间的目的,溶出时间适合临床需要,生物利用度高,而且适合工业化生产。

[0009] 本发明中所述布瓦西坦药物口服缓释制剂的剂型为片剂或硬胶囊。

[0010] 本发明中所述的布瓦西坦药物口服缓释制剂的成分和质量配比为:布瓦西坦11~48%、填充剂45~85%、崩解剂0.5~2%、润滑剂0.5~1.5%、助流剂0~1%、粘和剂1~4.5%。

[0011] 进一步地,所述填充剂为乳糖、淀粉、微晶纤维素、甘露醇、羟丙纤维素中的一种或

者几种的组合物。所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸、富马酸硬脂酸、滑石粉中的一种或者两种。所述助流剂为微粉硅胶。所述崩解剂为羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠中的一种或几种的组合物。所述粘和剂为羟丙甲纤维素、淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠中的一种。

[0012] 本发明所述布瓦西坦药物口服缓释制剂的溶出完全时间为 10-12 小时。最终溶出度在 92% 以上。

[0013] 布瓦西坦在临床上的疗效和其制剂的溶出迅速、生物利用度高有很大的关系。单纯地依靠辅料的帮助完全不能解决溶出度的问题,为了解决这一问题,我们采用了将布瓦西坦原料通过高压气流粉碎进行微粉化,并且筛选出最合适的粒径分布范围:85%粒径在 30 微米以下,99%粒径在 50 微米以下,从而极大的改善了制剂的溶出度以及控制了溶出速度。

[0014] 然后按如下的工艺进行操作:将处理过的微粉化原料称取处方量,再加入处方量的填充剂、崩解剂混合均匀,加入粘和剂进行湿法制粒,再加入处方量的润滑剂、助流剂混合均匀后进行压片或者灌胶囊,在压片的工艺中也可采取不制颗粒直接压片,在制备颗粒的过程中也可采取崩解剂内外分加的方式进行压片。本发明人同时对片剂的外观以及胶囊外观、颗粒流动性、含量均匀度进行了综合考察,按以下标准确定外观的好坏:

外观主要从表面光洁度、酥脆度等来综合考虑:优为 +++++、良为 ++++、一般为 ++、差为 +

结果表明:本发明组合物外观能达到要求,并且极大的改善了布瓦西坦口服缓释制剂的溶出速率,使布瓦西坦的溶出速度更符合需要,药物在体内持续起效,让临床效果变得更好。

[0015] 具体实施方式:

对比实施例

按 CN200980120221 中实施例 1 的制备方法制备,取布瓦西坦原料 50g 羟丙基甲基纤维素 90g 乳糖 103.7g 微晶纤维素 51.8g 二氧化硅 1.5g 硬脂酸镁 3g,通过湿法制粒制备,每片约 300mg。

[0016] 硬度 5.1kg

外观 +++

实施例 1 将布瓦西坦原料经过气流粉碎,使粒径分布范围 85%以上小于 30 微米,99%以上小于 50 微米,备用。按 1000 片量称取处理过的布瓦西坦原料 50 克、一水乳糖 200 克、微晶纤维素 25 克、交联聚维酮 12 克混合均匀,加入 5%羟丙甲纤维素适量作为粘合剂制备湿颗粒,烘干,整粒后加入硬脂酸镁 2 克、微粉硅胶 2 克混合均匀,压片,压力控制在 4.5kg ~ 10kg,每片约 300mg。

[0017] 硬度 :6.4kg

外观 :++++

实施例 2

将布瓦西坦原料经过气流粉碎,使粒径分布范围 85%以上小于 30 微米,99%以上小于 50 微米,备用。按 1000 片量称取处理过的布瓦西坦原料 50 克、淀粉 150 克、微晶纤维素 180 克、羧甲基淀粉钠 18 克混合均匀,加入浓度为 10%淀粉浆适量作为粘合剂制备湿颗粒,烘干,整粒后加入硬脂酸镁 4 克、微粉硅胶 2 克混合均匀,压片,压力控制在 4.5kg ~ 10kg,每

片约 423mg。

[0018] 硬度 :4.8kg

外观 :+++ 实施例 3 将布瓦西坦原料经过气流粉碎,使粒径分布范围 85%以上小于 30 微米,99%以上小于 50 微米,备用。按 1000 片量称取处理过的布瓦西坦原料 150 克、乳糖 60 克、微晶纤维素 100 克、交联聚维酮 3 克混合均匀,加入浓度为 5% (W/V) 羟丙甲纤维素水溶液适量作为粘合剂制备湿颗粒,烘干,整粒后加入硬脂酸镁 4 克混合均匀,压片,压力控制在 4.5kg ~ 10kg,每片约 321mg。

[0019] 硬度 :8.5kg

外观 :++++

实施例 4

将布瓦西坦原料经过气流粉碎,使粒径分布范围 85%以上小于 30 微米,99%以上小于 50 微米,备用。按 1000 片量称取处理过的布瓦西坦原料 150 克、羟丙纤维素 100 克、微晶纤维素 110 克、淀粉 10 克、交联聚维酮 10 克混合均匀,加入浓度为 5% (W/V) 聚维酮乙醇溶液,适量作为粘合剂制备湿颗粒,烘干,整粒后加入硬脂酸镁 6 克、微粉硅胶 2 克混合均匀,压片,压力控制在 4.5kg ~ 10kg,每片约 400mg。

[0020] 硬度 :7.1kg

外观 :+++

溶出释放考察结果

样品名称	释放度						
	30 分钟	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时
对比实施例	10	21	34	47	61	74	89
实施例 1	12	25	44	59	74	97	98
实施例 2	15	29	49	61	77	96	96
实施例 3	14	26	43	60	75	96	97
实施例 4	17	29	50	62	78	97	97