



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102085196 A

(43) 申请公布日 2011.06.08

(21) 申请号 200910241406.8

(22) 申请日 2009.12.08

(71) 申请人 北京科信必成医药科技发展有限公司

地址 100190 北京市海淀区知春路63号卫
星大厦1410室

(72) 发明人 李育巧

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书 3 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种盐酸奈福泮双层缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种盐酸奈福泮双层缓释片及其制备方法,其特征在于所述双层缓释片是由速释层和缓释层共同压制成双层片,其中速释层与缓释层中含有主药盐酸奈福泮的比重为1:1-1:5。属于医药制剂技术领域。本发明的目的是提供一种既能快速止痛、又能均匀、持久止痛、镇痛的盐酸奈福泮双层缓释片及其制备方法,该双层缓释片不仅减少了因盐酸奈福泮普通制剂对胃肠道的副作用,同时也减少了患者的服药次数,减少不良反应,提高了患者依从性。

1. 一种盐酸奈福泮双层缓释片,其特征在于所述双层缓释片是由速释层和缓释层构成,其中速释层与缓释层中含有主药盐酸奈福泮的比重为 1 : 1-1 : 5,速释层含主药和崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂;缓释层含主药和缓释材料、稀释剂、粘合剂、润滑剂。

2. 权利要求 1 所述的双层缓释片,其特征在于速释层按重量百分比计:

盐酸奈福泮占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;

稀释剂占 15 ~ 60%,优选 30 ~ 50%,更优选 35 ~ 45%;

崩解剂占 5 ~ 40%,优选 10 ~ 30%,更优选 15 ~ 35%;

粘合剂占 1 ~ 20%,优选 2 ~ 15%,更优选 5 ~ 13%;

润滑剂占 0 ~ 5%。

3. 权利要求 1 所述的双层缓释片,其特征在于缓释层按重量百分比计:

盐酸奈福泮占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;

缓释材料占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;

稀释剂占 5 ~ 50%,优选 10 ~ 40%,更优选 20 ~ 30%;

粘合剂占 1 ~ 20%,优选 5 ~ 15%;

润滑剂占 0 ~ 5%。

4. 权利要求 1-3 中所述的双层缓释片,其特征在于:

所述缓释材料可选用苏丽丝水分散体、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、羟甲基纤维素中的一种或一种以上,优选羟丙甲基纤维素。

所述稀释剂可选用微晶纤维素、甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙醇中的一种或一种以上,优选微晶纤维素、预胶化淀粉。

所述崩解剂可选用交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或一种以上,优选羧甲基淀粉钠。

所述粘合剂可选用水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素中的一种或一种以上,优选聚维酮。

所述润滑剂剂可选用硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、聚乙二醇类、月桂醇硫酸镁中的一种或一种以上,优选硬脂酸镁。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的双层缓释片,其特征在于按重量计,其组成为:

速释层:	
盐酸奈福泮	15g
预胶化淀粉	20g
羧甲基淀粉钠	10g
聚维酮 K ₃₀	4g
硬脂酸镁	0.5g

缓释层：	
盐酸奈福泮	45g
羟丙甲基纤维素 K100LV	34g
羟丙甲纤维素 E5	12g
微晶纤维素 101	34g
聚维酮 K ₃₀	12g
硬脂酸镁	2g
共制成	1000 片

6. 权利要求 1-4 中任一项所述的双层缓释片,其特征在于按重量计算,其组成为:

速释层：	
盐酸奈福泮	10g
微晶纤维素 101	15g
羧甲基淀粉钠	8g
聚维酮 K ₃₀	4g
硬脂酸镁	0.5g
缓释层：	
盐酸奈福泮	20g
羟丙甲基纤维素 K100LV	26g
微晶纤维素 101	20g
聚维酮 K ₃₀	10g
硬脂酸镁	1g
共制成	1000 片

7. 权利要求 1-6 中任一项所述的双层缓释片,其特征在于包含如下制备步骤:

(1) 速释颗粒制备

将处方中各组份分别过 100 目筛,备用。将处方量稀释剂、1/2 量崩解剂充分混匀,再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀,以粘合剂制软材,20 目筛制湿颗粒,50℃鼓风干燥,20

目筛整粒,加入 1/2 量崩解剂、润滑剂混匀,测定中间体含量,计算出片重。

(2) 缓释颗粒制备

将处方中各组份分别过 100 目筛,备用。将处方量缓释材料与稀释剂的混合粉以等量递增法充分混匀,再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀,以粘合剂制软材,20 目筛制湿颗粒,50℃鼓风干燥,20 目筛整粒,加入润滑剂混匀,测定中间体含量,计算出片重。

(3) 压片用 (1) 和 (2) 制得的两种颗粒压制双层片。

一种盐酸奈福泮双层缓释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸奈福泮双层缓释片及其制备方法,其特征在于所述双层缓释片是由速释层和缓释层共同压制成双层片,其中速释层与缓释层中含有主药盐酸奈福泮的比重为 1 : 1-1 : 5。属于医药制剂技术领域。

背景技术

[0002] 盐酸奈福泮是一种新型的非成瘾性强效镇痛药,具有轻度的解热和肌松作用。作为镇痛药,早在 20 世纪 70 年代初期已广泛应用于临床,盐酸奈福泮在结构与药理方面不同于阿片类镇痛和非甾体抗炎药,其无麻醉性,无耐受性,无依赖性;非阿片受体激动剂,其镇痛作用不被阿片受体拮抗剂纳洛酮对抗;无阿司匹林对胃肠道的刺激作用,不引起出血倾向;镇痛作用强,用于中重度疼痛,与吗啡镇痛作用的时间曲线相似,且互不拮抗,互不产生交叉耐药性;对呼吸抑制作用较轻,也不抑制循环系统功能,不良反应明显低于其他常用镇痛药;可与多种药物联合应用,无配伍禁忌。该药在国内外被广泛应用于临床,对中度和重度疼痛有良好的镇痛作用。主要用于术后止痛、癌瘤痛、急性外伤痛,亦用于急性胃炎、胆道蛔虫症、输尿管结石等内脏平滑肌绞痛。

[0003] 盐酸奈福泮常用剂型为普通片,因其为常释制剂,服药后在 45 分钟左右能达到有效血药浓度,且作用时间短,对长期性疼痛如癌症病痛者,需长期坚持服药次数和用药量,才能达到治疗效果,此外普通片血药浓度峰值波动度大,易产生不良反应。鉴于普通片存在以上不足,为了更好的控制盐酸奈福泮血药浓度,确保临床疗效,减少服药次数,提高依从性,降低不良反应的发生,研制开发了盐酸奈福泮双层缓释片。

[0004] 有益效果

[0005] 1、盐酸奈福泮双层缓释片发扬了其优势,改善常用剂型的不足,因它由速释层和缓释层组成,口服后速释层中盐酸奈福泮迅速溶出、达到有效血药浓度,从而起到快速止痛、镇痛效果,缓释层则缓慢释放,可在较长时间内保持有效、平稳的血药浓度,达到均匀、持久的止痛作用,使止痛作用维持 12-24 小时之久。

[0006] 2、可减少药物对胃肠道的副作用。常规制剂由于口服后在胃肠道中崩解溶出,对胃肠道刺激大,制成缓释制剂可减少副作用。

[0007] 3、使药物释放时间明显延长,因此减少了服药次数,提高患者顺应性,减轻刺激和不良反应。

发明内容

[0008] 本发明的一个目的是提供一种既能快速止痛、又能均匀、持久止痛、镇痛的盐酸奈福泮双层缓释片,该双层缓释片不仅减少了因盐酸奈福泮普通制剂对胃肠道的副作用,同时也减少了患者的服药次数,减少不良反应,提高了患者依从性。

[0009] 本发明的另一目的是提供了所述的盐酸奈福泮双层缓释片的制备方法。

[0010] 本发明涉及一种盐酸奈福泮双层缓释片,其特征在于所述双层缓释片是由速释层

和缓释层构成,其中速释层与缓释层中含有主药盐酸奈福泮的比率为 1 : 1-1 : 5,速释层含主药和崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂;缓释层含主药和缓释材料、稀释剂、粘合剂、润滑剂。

[0011] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述缓释材料可选用苏丽丝水分散体、羟丙甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、羟甲基纤维素中的一种或一种以上,优选羟丙甲基纤维素。

[0012] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述稀释剂可选用微晶纤维素、甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯醇、聚乙二醇、乙醇中的一种或一种以上,优选微晶纤维素、预胶化淀粉。

[0013] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述崩解剂可选用交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或一种以上,优选羧甲基淀粉钠。

[0014] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述粘合剂可选用水、乙醇、无水乙醇、淀粉浆、聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素中的一种或一种以上,优选聚维酮。

[0015] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述润滑剂可选用硬脂酸镁、微粉硅胶、滑石粉、聚乙二醇类、月桂醇硫酸镁中的一种或一种以上,优选硬脂酸镁。

[0016] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述速释层按重量百分比计:盐酸奈福泮占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;稀释剂占 15 ~ 60%,优选 30 ~ 50%,更优选 35 ~ 45%;崩解剂占 5 ~ 40%,优选 10 ~ 30%,更优选 15 ~ 35%;粘合剂占 1 ~ 20%,优选 2 ~ 15%,更优选 5 ~ 13%;润滑剂占 0 ~ 5%。

[0017] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于所述缓释层按重量百分比计:盐酸奈福泮占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;缓释材料占 10 ~ 50%,优选 20 ~ 40%,更优选 25 ~ 35%;稀释剂占 5 ~ 50%,优选 10 ~ 40%,更优选 20 ~ 30%;粘合剂占 1 ~ 20%,优选 5 ~ 15%;润滑剂占 0 ~ 5%。

[0018] 本发明所述的双层缓释片,其特征在于包含如下制备步骤:

[0019] (1) 速释颗粒制备

[0020] 将处方中各组份分别过 100 目筛,备用。将处方量稀释剂、1/2 量崩解剂充分混匀,再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀,以粘合剂制软材,20 目筛制湿颗粒,50℃ 鼓风干燥,20 目筛整粒,加入 1/2 量崩解剂、润滑剂混匀,测定中间体含量,计算出片重。

[0021] (2) 缓释颗粒制备

[0022] 将处方中各组份分别过 100 目筛,备用。将处方量缓释材料与稀释剂的混合粉以等量递增法充分混匀,再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀,以粘合剂制软材,20 目筛制湿颗粒,50℃ 鼓风干燥,20 目筛整粒,加入润滑剂混匀,测定中间体含量,计算出片重。

[0023] (3) 压片 用 (1) 和 (2) 制得的两种颗粒压制双层片。

具体实施例

[0024] 实施例 1

[0025]

速释层：	
盐酸奈福泮	15g
预胶化淀粉	20g
羧甲基淀粉钠	10g
聚维酮 K ₃₀	4g
硬脂酸镁	0.5g
缓释层：	
盐酸奈福泮	45g
羟丙甲基纤维素 K100LV	34g
羟丙甲纤维素 E5	12g
微晶纤维素 101	34g
聚维酮 K ₃₀	12g
硬脂酸镁	2g
共制成	1000 片

[0026]

[0027] 制备工艺

[0028] (1) 速释颗粒制备

[0029] 将处方中各组份分别过 100 目筛, 备用。将处方量预胶化淀粉、1/2 量羧甲基淀粉钠充分混匀, 再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀, 以 10% 聚维酮 K₃₀ 水溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制湿颗粒, 50℃ 鼓风干燥, 20 目筛整粒, 加入 1/2 量羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混匀, 测定中间体含量, 计算出片重。

[0030] (2) 缓释颗粒制备

[0031] 将处方中各组份分别过 100 目筛, 备用。将处方量羟丙甲基纤维素 100LV 与预胶化淀粉、微晶纤维素 101 的混合物以等量递增法充分混匀, 再以等量递增法与盐酸奈福泮混合均匀, 以 10% 聚维酮 K₃₀ 水溶液为粘合剂制软材, 20 目筛制湿颗粒, 50℃ 鼓风干燥, 20 目筛整粒, 加入硬脂酸镁混匀, 测定中间体含量, 计算出片重。

[0032] (3) 压片 用 (1) 和 (2) 制得的两种颗粒用压制双层片。

[0033] 实施例 2

[0034]

速释层：	
盐酸奈福泮	10g
微晶纤维素 101	15g
羧甲基淀粉钠	8g
聚维酮 K ₃₀	4g
硬脂酸镁	0.5g
缓释层：	
盐酸奈福泮	20g
羟丙甲基纤维素 K100LV	26g
微晶纤维素 101	20g
聚维酮 K ₃₀	10g
硬脂酸镁	1g
共制成	1000 片

[0035]

[0036] 制备工艺：同实施例 1

[0037] 实施例 3

[0038]

速释层：	
盐酸奈福泮	30g
微晶纤维素 101	38g
交联聚乙烯吡咯烷酮	20g
聚维酮 K ₃₀	10g
硬脂酸镁	0.8g
缓释层：	
盐酸奈福泮	30g

羟丙甲基纤维素 K100LV	35g
微晶纤维素 101	26g
聚维酮 K ₃₀	15g
硬脂酸镁	2g
共制成	1000 片

[0039]

[0040] 制备工艺:同实施例 1

[0041] 实施例 4

[0042]

速释层:	
盐酸奈福泮	20g
微晶纤维素 101	14g
甘露醇	12g
羧甲基淀粉钠	12g
聚维酮 K ₃₀	4g
硬脂酸镁	0.5g
缓释层:	
盐酸奈福泮	40g
羟丙甲基纤维素 K100LV	28g
羟丙甲纤维素 K4M	10g
微晶纤维素 101	30g
聚维酮 K ₃₀	10g
硬脂酸镁	2.5g

共制成	1000 片
-----	--------

[0043] 制备工艺 : 同实施例 1

[0044] 实施例 5

[0045]

速释层 :	
盐酸奈福泮	12g
微晶纤维素 101	17g
羧甲基淀粉钠	9g
聚维酮 K ₃₀	5g
硬脂酸镁	0.5g
缓释层 :	
盐酸奈福泮	48g
羟丙甲基纤维素 K100LV	50g
微晶纤维素 101	34g
聚维酮 K ₃₀	14g
硬脂酸镁	2g
共制成	1000 片

[0046]

[0047] 制备工艺 : 同实施例 1

[0048] 实施例 6

[0049]

速释层 :	
盐酸奈福泮	10g
预胶化淀粉	14g
羧甲基淀粉钠	8g
聚维酮 K ₃₀	4g

硬脂酸镁	0.5g
缓释层：	
盐酸奈福泮	50g
羟丙甲基纤维素 K100LV	37g
羟丙甲纤维素 E5	15g
微晶纤维素 101	36g
聚维酮 K ₃₀	14g
硬脂酸镁	2g
共制成	1000 片

[0050] 制备工艺：同实施例 1

[0051] 用实施例 1、2 制备的盐酸奈福泮双层缓释片按照释放度测定法，测定其释放量，并对比购买市售普通的盐酸奈福泮片，测定其溶出量，结果如下：

[0052] 实施例 1、2 制备的盐酸奈福泮双层缓释片释放量

[0053]	释放量 (mg)	时 间	实施例 1 (60mg/片)	实施例 2 (30mg/片)
		0.25h	15.07	14.32
		0.5h	15.54	15.14
		0.45h	16.01	15.76
		1h	16.49	16.07
		3h	22.12	19.13
		6h	27.78	22.89
		12h	47.28	29.38
		16h	59.67	—

[0054] 市售盐酸奈福泮片 (20mg/片) 溶出量

[0055]

时间	0.25h	0.5h	0.45h	1h	3h	6h
溶出量 (mg)	4.19	8.73	15.12	18.21	19.72	—