



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103070840 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 01

(21) 申请号 201210438212. 9

(22) 申请日 2012. 10. 31

(71) 申请人 北京正大绿洲医药科技有限公司

地址 北京市经济技术开发区宏达北路 12 号
创新大厦 B 座

(72) 发明人 曲韵智 王金 强振君

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/485(2006. 01)

A61K 47/34(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法

(57) 摘要

本发明为盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法,本发明涉及一种缓解中度到重度疼痛的药物盐酸羟考酮缓释制剂及其制备方法。本发明采用固体分散体技术,制备缓释滴丸,目的在于解决口服制剂生物利用度低等不足,提供一种具有生物利用度高,奏效迅速,作用时间长,服药次数少,服用方便,毒、副作用少,便于贮存及运输,可口服用药的盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法。

1. 本发明涉及一种缓解中度到重度疼痛的药物盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法。以盐酸羟考酮为原料,按一定组分构成,与作为基质的亲水性骨架材料和疏水性骨架材料的可药用载体一起制备而成,其特征在于:

1.1 所述亲水性骨架材料:由聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙二醇 10000、羧甲基淀粉钠中的两种或三种混合而成;

1.2 所述疏水性骨架材料:由单硬脂酸甘油酯或硬脂酸或它们的混合物组成;

1.3 所述组分构成:按照重量百分比计算,本发明所涉及的盐酸羟考酮缓释滴丸由 10-30%;盐酸羟考酮和 50-90%的基质组成,基质包括 35-45%亲水性骨架材料和 30-60%疏水性骨架材料。

2. 根据权利要求 1 所述的盐酸羟考酮缓释滴丸由下述方法制备而成:

2.1 按重量百分比计算,先称取所述的亲水性骨架材料和疏水性骨架材料,置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌,使用滴丸机,在保温条件下,使成熔融液和 / 或乳浊液和 / 或混悬液备用;

2.2 调整滴丸机的温度控制系统,使滴丸机的滴头温度加热并保持在 55℃~90℃,冷凝剂冷却并使底部温度保持在 -4-10℃,顶部温度保持在 10-35℃;

2.3 待滴丸机的温度分别稳定达到所要求的数值时,将含有盐酸羟考酮和基质的熔融液和 / 或乳浊液和 / 或混悬液,置于滴丸机的滴头罐内,滴入冷凝剂中,收缩成型,成型后取出,擦去滴丸表面的冷凝液,既得。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于:所述加热熔融时的温度为 55℃~85℃。

4. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于:所述冷凝液是大于 100# 二甲基硅油或液体石蜡或植物油。

盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种缓解中度到重度疼痛的药物盐酸羟考酮缓释制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 盐酸羟考酮是一种含有 $C_{18}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ 的阿片类化合物, 分子量为 351.83, 其化学名为: 4,5-环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-酮盐酸盐。

[0003] 白色无味的结晶性粉末

[0004] 盐酸羟考酮 (oxycodone hydrochloride) 是由美国 Lehigh Valley Technologies 公司开发的强效阿片类半合成镇痛药物, 于 2010 年 10 月 20 日通过美国 FDA 的新药审批, 用于缓解人体持续的中度到重度疼痛。盐酸羟考酮属于吗啡的半合成衍生物, 其镇痛作用机制比较特殊, 不仅作用于中枢神经系统内的 μ -阿片受体, 某些条件下还能作用于 κ -阿片受体, 该药在体内对 μ -阿片受体的亲和力弱于吗啡和美沙酮, 但其活性代谢物 oxymorphone 对 μ -阿片受体具有更强的亲和力。一项针对肿瘤患者肌肉疼痛的缓解实验表明, oxymorphone 产生的总镇痛效应是吗啡的 8-7 倍, 峰值镇痛效应是吗啡的 13 倍。此外, 与吗啡相比, 盐酸羟考酮还具有更高的口服生物利用度。

[0005] 盐酸羟考酮作为一项非专利药物, 现已有多家制药企业以不同的商品名及剂型上市, 因其具有潜在的滥用风险而被美国 DEA 和 FDA 列为 II 类管制药品 (schedule II controlled substance)。卢森堡 Euro-Celtique 公司于 1996 年 4 月 16 日获得美国专利授权 (us5508042), 用于保护盐酸羟考酮控释片剂的成分及制备方法。Texas 大学 Austin 分校的 McGinity JW 等人用热熔挤压法制备了盐酸羟考酮的一种非膜控释制剂, 于 2002 年 12 月 3 日获得美国专利授权 (us6488963)。美国 Purdue Pharma 公司分别于 2010 年 3 月 9 日和 23 日获得美国专利授权 (us7674799、us7674800、us7683072), 该三项专利对盐酸羟考酮的合成工艺、其缓释片剂与胶囊剂的成分及制备方法等进行了相应的保护。此外, 为了防止药物被滥用, 德国 Grunenthal Gm bH 公司发明了一种能够防止人为提取盐酸羟考酮成分的片剂和胶囊剂, 并于 2010 年 8 月 17 日获得美国专利授权 (us7776314)。

[0006] 利用现有技术得到的盐酸羟考酮口服制剂, 国内生产的有北京华素制药普通片剂, 进口药物有北京萌蒂制药有限公司生产的缓释片剂和控释片剂两个生产批件。而临床应用上, 患者倾向于使用北京萌蒂制药有限公司分装的进口药品, 占市场份额约 90% 以上, 进口药物价格高, 增加患者的经济负担, 而国内同种剂型具有几乎相同的使用效果。同时, 由于制备技术等原因, 片剂和胶囊剂服用后存在着溶散时限长、溶出度低、吸收较差、肝肠首过效应和生物利用度较低等问题, 从而影响药效的发挥, 也直接影响着治疗的效果。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于解决上述制剂之不足, 提供一种具有生物利用度高, 奏效迅速, 作用时间长, 服药次数少, 服用方便, 毒、副作用少, 便于贮存及运输, 可口服用的盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法。

[0008] 本发明所涉及的盐酸羟考酮缓释滴丸,以盐酸羟考酮为原料,与作为基质的可药用载体一起制备而成。采用以下技术方案进行制备,即可得到本发明所涉及的盐酸羟考酮缓释滴丸:

[0009] [制备方法]

[0010] 1. 处方

[0011] 1.1 原料:盐酸羟考酮

[0012] 1.1.1 化学名:4,5-环氧基-14-羟基-3-甲氧基-17-甲基吗啡烷-6-酮盐酸盐

[0013] 1.1.2 汉语拼音名:yansuanqiangkaotong huanshi diwan

[0014] 1.2 基质:包括亲水性骨架材料和疏水性骨架材料

[0015] 1.2.1 亲水性骨架材料:由聚乙二醇4000、聚乙二醇6000、聚乙二醇10000、羧甲基淀粉钠中的两种或三种混合而成。

[0016] 1.2.2 疏水性骨架材料:由单硬脂酸甘油酯或硬脂酸或它们的混合物组成。

[0017] 2. 组分构成:按照重量百分比计算,本发明所涉及的盐酸羟考酮缓释滴丸由10-30%盐酸羟考酮和40-90%的基质组成,基质包括30-70%亲水性骨架材料和10-25%疏水性骨架材料。

[0018] 3. 制备方法:先称取所述的亲水性骨架材料和疏水性骨架材料,置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有上下不同温度冷凝液的冷凝柱中,成型后取出,即得。

[0019] 4. 上述制备方法中,所述加热熔融时的温度为55℃~85℃。

[0020] 5. 上述制备方法中,所述冷凝液是大于或等于100#的二甲基硅油或液体石蜡或植物油。

[0021] 6. 上述制备方法中,所述冷凝液上部的温度为20℃~35℃,底部的温度为-4℃~10℃。

[0022] [有益效果]

[0023] 盐酸羟考酮是强效阿片类半合成镇痛药物,针对肿瘤患者肌肉疼痛的缓解实验表明,盐酸羟考酮产生的总镇痛效应是吗啡的8-7倍,峰值镇痛效应是吗啡的13倍。目前利用现有技术得到的盐酸羟考酮口服制剂,国内生产的有北京华素制药普通片剂,进口药物有北京萌蒂制药有限公司生产的缓释片剂和控释片剂两个生产批件。由于制备技术等原因,片剂服用后存在着溶散时限长、溶出度低、吸收较差、服药次数多,血药浓度不平稳,肝肠首过效应和生物利用度较低等问题,从而影响药效的发挥,也直接影响着治疗的效果。

[0024] 本发明提供一种具有生物利用度高,奏效迅速,作用时间长,服药次数少,服用方便,毒、副作用少,便于贮存及运输,可口服用的盐酸羟考酮缓释滴丸及其制备方法。

[0025] 另外,与片剂、胶囊的给药方式相比,存在着本质区别。用固体分散技术制备的滴丸,可采用口服和舌下给药,能使药物有效成分与粘膜表面充分接触,通过粘膜上皮细胞吸收,直接进入循环系统。尤其舌下含化给药,可不经胃肠道和肝脏而直接进入循环系统,有效地避免了首过效应,从而具有起效迅速,生物利用度高,副作用小,用药方便等特点。

[0026] 1. 本滴丸制剂体积小、重量轻,更适用于随身携带。含入口腔后,与唾液接触即迅速溶化,并由口腔黏膜吸收,而且不受进食的影响,即饭前饭后均可含化服用。

[0027] 2. 本制剂每个滴丸所含的药物剂量准确、分散均匀,释药缓慢、具有长效作用,以减少患者的用药次数,适于不同疾病、不同病情、不同年龄的患者更灵活准确地掌握用药剂量。

[0028] 3. 制备本制剂-缓释滴丸的生产工艺设备简单、操作方便;工序少、生产周期短、自动化程度高、劳动强度低、生产效率高;生产车间无粉尘、有利于劳动保护和环保;制备滴丸需要采用高科技手段和设备,主药在基质中分散均匀,剂量准确,丸重差异较片剂小;生产成本低于同品种片剂的50%以下。

[0029] 4. 本制剂是由固体药物与基质加热、熔融成液态后,滴入不相混溶的冷凝液中制成的。操作是在液态下进行,无粉尘污染,不易受晶型的影响,从而保证了药品的质量,增加了稳定性。

具体实施方式

[0030] 实施例1:

[0031] 以总重量100g计,称取基质PEG4000 35%,PEG6000 20%,PEG10000 20%,硬脂酸10%,单硬脂酸甘油酯5%,原料盐酸羟考酮10%;将基质置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有二甲基硅油的冷凝柱中,其中,加热熔融时的温度为85℃,冷凝液上部的温度为20℃,底部的温度为-2℃;成型后取出,

[0032] 所得产品,2小时累积释放百分率为36%-53%,6小时累积释放百分率为55%-79%,10小时累积释放百分率为81%~100%,释放度合格,圆整度较好。

[0033] 实施例2:

[0034] 以总重量100g计,称取基质PEG4000 30%,PEG6000 30%,PEG10000 10%,硬脂酸5%,硬脂酸10%,原料盐酸羟考酮15%;将基质于置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有二甲基硅油的冷凝柱中,其中,加热熔融时的温度为90℃,冷凝液上部的温度为15℃,底部的温度为-1℃;成型后取出,

[0035] 所得产品,2小时累积释放百分率为45%-62%,6小时累积释放百分率为63%-73%,10小时累积释放百分率为75%-99%,释放度合格,圆整度较好。

[0036] 实施例3:

[0037] 以总重量100g计,称取基质PEG4000 35%,PEG6000 25%,羧甲基淀粉钠10%,单硬脂酸甘油酯15%,原料盐酸羟考酮20%;将基质于置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有液体石蜡的冷凝柱中,其中,加热熔融时的温度为80℃,冷凝液上部的温度为10℃,底部的温度为-3℃;成型后取出,

[0038] 所得产品,2小时累积释放百分率为51%-65%,6小时累积释放百分率为69%-83%,10小时累积释放百分率为85%-100%,释放度合格,圆整度较好。

[0039] 实施例4:

[0040] 以总重量100g计,称取基质PEG6000 40%,PEG10000 20%,硬脂酸10%,单硬脂酸甘油酯5%,原料盐酸羟考酮10%;将基质于置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入

相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有液体石蜡的冷凝柱中,其中,加热熔融时的温度为 75℃,冷凝液上部的温度为 10℃,底部的温度为 2℃;成型后取出。

[0041] 所得产品,2h 累积释放百分率为 44% -62%,6h 累积释放百分率为 65% -88%,10h 累积释放百分率为 89% -100%,释放度合格,圆整度较好。

[0042] 实施例 5:

[0043] 以总重量 100g 计,称取基质 PEG4000 15%,PEG6000 35%,PEG10000 10%,硬脂酸 5%,单硬脂酸甘油酯 5%,原料盐酸羟考酮 30%;将基质于置于加热容器内加热并搅拌使之熔融,加入相应比例的盐酸羟考酮,充分搅拌均匀后,使用滴丸机,在保温条件下,将熔融或混融的药液滴入盛有二甲基硅油的冷凝柱中,其中,加热熔融时的温度为 75℃,冷凝液上部的温度为 25℃,底部的温度为 0℃;成型后取出。

[0044] 所得产品,2h 累积释放百分率为 51% -71%,6h 累积释放百分率为 73% -82%,10h 累积释放百分率为 84% -100%,释放度合格,圆整度较好。