



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102772384 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 14

(21) 申请号 201210278526. 7

(22) 申请日 2012. 08. 07

(71) 申请人 四川百利药业有限责任公司

地址 611130 四川省成都市温江区成都温江
海峡两岸科技产业开发园区

(72) 发明人 王一茜 廖彬

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 31/65(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61P 17/10(2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 7 页

(54) 发明名称

一种盐酸米诺环素缓释片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种盐酸米诺环素缓释片,由下述重量配比的组分构成:盐酸米诺环素 40-90 份、羟丙甲纤维素 80-120 份、乳糖 200-260 份、二氧化硅 3-8 份、硬脂酸镁 2-6 份、包衣材料 4-10 份。本发明还公开了上述缓释片的制备方法。本发明盐酸米诺环素缓释片减少了已知的米诺环素引起的急性前庭不良事件,药物释放稳定;制备方法构思巧妙、流程简单,工艺稳定,操作简便,生产周期短,提高了产品收率及产品稳定性,降低了生产成本。

1. 一种盐酸米诺环素缓释片,其特征在于,由下述重量配比的组分构成:

盐酸米诺环素	40-90 份
羟丙甲纤维素	80-120 份
乳糖	200-260 份
二氧化硅	3-8 份
硬脂酸镁	2-6 份
包衣材料	4-10 份。

2. 根据权利要求 1 所述的一种盐酸米诺环素缓释片,其特征在于,由下述重量配比的组分构成:

盐酸米诺环素	45-80 份
羟丙甲纤维素	95-115 份
乳糖	230 份
二氧化硅	5 份
硬脂酸镁	3.5 份
包衣材料	7.8 份。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的一种盐酸米诺环素缓释片,其特征在于:所述包衣材料为胃溶型薄膜包衣预混剂、纯化水。

4. 一种根据权利要求 1 或 2 所述的盐酸米诺环素缓释片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

A、将盐酸米诺环素过 100-120 目筛,辅料过 80-100 目筛,备用;

B、取处方量盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素、乳糖,混合均匀,采用干法制粒机干压制粒,筛取 16 目-30 目颗粒;

C、将步骤 B 中的筛取的颗粒,加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片;

D、称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成 10% 的包衣液;

E、取步骤 C 中的素片,筛去细粉,置包衣锅内,缓慢升温至片床温度 35-40℃时,对素片进行包衣,制得盐酸米诺环素缓释片。

5. 根据权利要求 4 所述的一种盐酸米诺环素缓释片的制备方法,其特征在于:步骤 B 中,所述制粒机的挤压速度为 20-25r/min,压力为 2.5-3.0Mpa。

6. 根据权利要求 4 所述的一种盐酸米诺环素缓释片的制备方法,其特征在于:步骤 B 中,筛出的细粉循环加入制粒。

7. 根据权利要求 4 所述的一种盐酸米诺环素缓释片的制备方法,其特征在于:步骤 E 中,片剂增重约 2% 时,停止包衣,继续吹 45-50℃热风 10 分钟,取出包衣片。

一种盐酸米诺环素缓释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学制药技术领域,涉及一种盐酸米诺环素缓释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 寻常痤疮是一种皮脂腺的慢性炎症性皮肤病,12-24岁青少年中痤疮的发病率高达85%,男性多在14-19岁发病,女性多在10-17岁发病,多数在25岁前痊愈,只有少部分可持续到45岁及以后。痤疮不仅是一种躯体疾病,其在社交、心理、情绪等方面对患者的影响不亚于严重的哮喘、癫痫、糖尿病、腰腿痛、关节炎等疾病,因此,痤疮是一种不容忽视的心身疾病。

[0003] 由于痤疮的炎性皮损——丘疹、脓疱、结节或囊肿与毛囊皮脂腺导管的异常角化、皮脂分泌增多、痤疮丙酸杆菌大量繁殖及其引起的炎症反应均有关系,所以治疗应包括抗角化、去脂和抗感染。一般对于轻度寻常痤疮的炎性皮损(仅有少量丘疹/脓疱,无结节囊肿),可采用局部抗角化、去脂(同上)和局部抗菌药物(如过氧苯甲酰、红霉素、克林霉素、壬二酸等)。但是,应注意局部外用抗生素是造成痤疮丙酸杆菌耐药的重要因素之一,特别是皮损周边药物浓度明显低于皮损中央,易诱导耐药。对于中至重度寻常痤疮的炎性皮损(以丘疹/脓疱为主,无或有少量结节囊肿)则需要以抗感染为主,抗粉刺为辅,可选用口服抗生素加外用维A酸。对于以结节/囊肿为主的重度寻常痤疮,则需要口服异维A酸加口服抗生素或口服雌激素加口服抗生素,必要时可合用一定量的皮质类固醇激素,其中,口服异维A酸是治疗严重痤疮的标准方法,但不能与四环素类同时应用;口服雌激素仅适用于女性患者,而流行病学显示男性痤疮患者一般多于女性。因此,在盐酸米诺环素缓释片国外临床试验中,未纳入以结节/囊肿为主要炎性皮损的寻常痤疮患者,而是纳入了以丘疹/脓疱为主要炎性皮损(结节或囊肿<2个)的寻常痤疮患者,所以盐酸米诺环素缓释片的适应症限定为治疗非结节性中度至重度寻常痤疮的炎性皮损,这基本符合临床实践的现状。

[0004] 目前临床用于治疗寻常痤疮可供选择的口服抗生素有四环素类、大环内酯类、克林霉素、复方新诺明和喹诺酮类。

[0005] 米诺环素具有吸收迅速且几近完全(给药剂量的95%以上)、半衰期长(15-25h)、脂溶性更高(脂/水分配系数为39.9,而四环素为0.102、多西环素为0.63),进而向富脂质组织渗透性和分布性更好(更有可能渗透入微粉刺)、以及与食物同服时较其它四环素类更易吸收、给药方便等优点,在第二代四环素类药物中不失为一佼佼者。但是,虽然米诺环素是目前治疗痤疮的首选药物,已经证实高度有效,其不良事件尤其是急性前庭不良事件(如恶心、呕吐、头晕、眩晕或耳鸣)的发生率严重限制了该药的使用。对米诺环素常释制剂的临床观察提示与米诺环素相关的急性前庭不良事件更常发生在体形(平均体表面积)较小的患者中。而且,有些临床医生建议使用时使用低初始剂量以减少米诺环素的急性前庭不良事件。这些重要的观察提示根据体重计算剂量可能有益,治疗开始时迅速吸收和高血药浓度可能是引起临床急性前庭不良事件的原因。

[0006] 米诺环素缓释片的研发是为了减少已知的米诺环素引起的急性前庭不良事件。较

慢达血药峰浓度和较低的血药峰浓度可以相应减少米诺环素透过血脑屏障进入中枢神经系统的速率及药量,从而允许前庭器官适应米诺环素的存在,降低前庭不良事件的发生率。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于针对现有技术中存在的不足,提供一种的盐酸米诺环缓释片。该缓释片减少了已知的米诺环素引起的急性前庭不良事件,药物释放稳定。

[0008] 本发明的另一个目的是提供上述盐酸米诺环缓释片的制备方法。该制备方法工艺稳定,操作简便,生产周期短,提高了产品收率及产品稳定性,降低了生产成本。

[0009] 为实现上述目的,本发明解决其技术问题所采用的技术方案是:

一种盐酸米诺环素缓释片,由下述重量配比的组分构成:

盐酸米诺环素	40-90 份
羟丙甲纤维素	80-120 份
乳糖	200-260 份
二氧化硅	3-8 份
硬脂酸镁	2-6 份
包衣材料	4-10 份。

[0010] 作为优选方式,由下述重量配比的组分构成:

盐酸米诺环素	45-80 份
羟丙甲纤维素	95-115 份
乳糖	230 份
二氧化硅	5 份
硬脂酸镁	3.5 份
包衣材料	7.8 份。

[0011] 进一步优选,所述包衣材料为胃溶型薄膜包衣预混剂、纯化水。

[0012] 一种盐酸米诺环素缓释片的制备方法,包括以下步骤:

A、将盐酸米诺环素过 100-120 目筛,辅料过 80-100 目筛,备用;

B、取处方量盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素、乳糖,混合均匀,采用干法制粒机干压制粒,筛取 16 目-30 目颗粒;

C、将步骤 B 中的筛取的颗粒,加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片;

D、称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成 10% 的包衣液;

E、取步骤 C 中的素片,筛去细粉,置包衣锅内,缓慢升温至片床温度 35-40℃时,对素片进行包衣,制得盐酸米诺环素缓释片。

[0013] 作为优选方式,步骤 B 中,所述制粒机的挤压速度为 20-25r/min,压力为 2.5-3.0Mpa。

[0014] 作为优选方式,步骤 B 中,筛出的细粉循环加入制粒。

[0015] 作为优选方式,步骤 E 中,片剂增重约 2% 时,停止包衣,继续吹 45-50℃热风 10 分钟,取出包衣片。

[0016] 本发明米诺环素缓释片药物释放稳定,较慢达到血药峰浓度和较低的血药峰浓度可以相应减少米诺环素透过血脑屏障进入中枢神经系统的速率及药量,从而允许前庭器官

适应米诺环素的存在,降低前庭不良事件的发生率。

[0017] 由于盐酸米诺环素对湿热不稳定,采用湿法制粒及其它工艺制备有关杂质明显增加,特别是差向米诺环素增加明显,药物质量不易控制,本发明采用干法制粒工艺,一步制粒,减少了湿法制粒与干燥工序,避开了干燥过程及湿热对产品质量的影响,提高了成品的质量,药物释放稳定。提高了产品收率及增加了产品的稳定性。工艺稳定,操作简便,生产周期短,降低节生产成本。

[0018] 本发明的有益效果在于:本发明盐酸米诺环缓释片减少了已知的米诺环素引起的急性前庭不良事件,药物释放稳定;制备方法构思巧妙、流程简单,工艺稳定,操作简便,生产周期短,提高了产品收率及产品稳定性,降低了生产成本。

具体实施方式

[0019] 本说明书中公开的所有特征,或公开的所有方法或过程中的步骤,除了互相排斥的特征和/或步骤以外,均可以以任何方式组合。

[0020] 对比例:一种盐酸米诺环素缓释片,其处方如下:

盐酸米诺环素	45.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	95.0g
乳糖	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方:

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备方法:

(1) 将盐酸米诺环素过 100 目筛,辅料过 80 目筛,备用。

[0021] (2) 称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖,混合均匀,加入纯化水制备软材,过 20 目筛制粒,50℃干燥,过 20 目筛整粒。

[0022] (3) 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片。

[0023] (4) 称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成 10% 的包衣液,备用。

[0024] (5) 取素片,筛去细粉,置包衣锅内,徐徐吹热风至片床温度约 35℃时,对素片进行包衣,待片剂增重约 2% 时,停止包衣,继续吹热风 10 分钟,取出包衣片。

[0025] 实施例 1:一种盐酸米诺环素缓释片,其处方如下:

盐酸米诺环素	45.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	95.0g
乳糖	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方:

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备工艺：

(1) 将盐酸米诺环素过 100 目筛，辅料过 80 目筛，备用。

[0026] (2) 称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖，混合均匀，用干法制粒机干压制粒(挤压速度:20r/min;压力:3.0MPa)，筛取 16 目-30 目颗粒，筛出的细粉循环加入制粒。

[0027] (3) 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀，压素片。

[0028] (4) 称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂，用纯化水配制成 10% 的包衣液，备用。

[0029] (5) 取素片，筛去细粉，置包衣锅内，徐徐吹热风至片床温度约 35℃ 时，对素片进行包衣，待片剂增重约 2% 时，停止包衣，继续吹热风 10 分钟，取出包衣片。

[0030] 实施例 2：一种盐酸米诺环素缓释片，其处方如下：

盐酸米诺环素	45.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	95.0g
甘露醇	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方：

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备工艺：

(1) 将盐酸米诺环素过 100 目筛，辅料过 80 目筛，备用。

[0031] (2) 称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、甘露醇，混合均匀，用干法制粒机干压制粒(挤压速度:20r/min;压力:3.0MPa)，筛取 16 目-30 目颗粒，筛出的细粉循环加入制粒。

[0032] (3) 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀，压素片。

[0033] (4) 称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂，用纯化水配制成 10% 的包衣液，备用。

[0034] (5) 取素片，筛去细粉，置包衣锅内，徐徐吹热风至片床温度约 35℃ 时，对素片进行包衣，待片剂增重约 2% 时，停止包衣，继续吹热风 10 分钟，取出包衣片。

[0035] 实施例 3：一种盐酸米诺环素缓释片，其处方如下：

盐酸米诺环素	45.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	95.0g
乳糖	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方：

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备工艺：

(1) 将盐酸米诺环素过 100 目筛，辅料过 80 目筛，备用。

[0036] (2) 称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖，混合均匀，用干法

制粒机干压制粒(挤压速度:20r/min;压力:2.5MPa),筛取16目-30目颗粒,筛出的细粉循环加入制粒。

[0037] (3)加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片。

[0038] (4)称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成10%的包衣液,备用。

[0039] (5)取素片,筛去细粉,置包衣锅内,徐徐吹热风至片床温度约35℃时,对素片进行包衣,待片剂增重约2%时,停止包衣,继续吹热风10分钟,取出包衣片。

[0040] 实施例4:一种盐酸米诺环素缓释片,其处方如下:

盐酸米诺环素	55.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	100.0g
乳糖	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方:

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备工艺:

(1)将盐酸米诺环素过100目筛,辅料过80目筛,备用。

[0041] (2)称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖,混合均匀,用干法制粒机干压制粒(挤压速度:20r/min;压力:2.5MPa),筛取16目-30目颗粒,筛出的细粉循环加入制粒。

[0042] (3)加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片。

[0043] (4)称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成10%的包衣液,备用。

[0044] (5)取素片,筛去细粉,置包衣锅内,徐徐吹热风至片床温度约35℃时,对素片进行包衣,待片剂增重约2%时,停止包衣,继续吹热风10分钟,取出包衣片。

[0045] 实施例5:一种盐酸米诺环素缓释片,其处方如下:

盐酸米诺环素	65.0g (按米诺环素计)
羟丙甲纤维素(E50LV)	105.0g
乳糖	230.0g
二氧化硅	5.0g
硬脂酸镁	3.5g

包衣处方:

胃溶型薄膜包衣预混剂	7.8g
纯化水	70.2ml

制备工艺:

(1)将盐酸米诺环素过100目筛,辅料过80目筛,备用。

[0046] (2)称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖,混合均匀,用干法制粒机干压制粒(挤压速度:20r/min;压力:2.5MPa),筛取16目-30目颗粒,筛出的细粉循环加入制粒。

[0047] (3)加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片。

[0048] (4) 称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成 10% 的包衣液,备用。

[0049] (5)取素片,筛去细粉,置包衣锅内,徐徐吹热风至片床温度约 35℃时,对素片进行包衣,待片剂增重约 2% 时,停止包衣,继续吹热风 10 分钟,取出包衣片。

[0050] 实施例 6 :一种盐酸米诺环素缓释片,其处方如下 :

盐酸米诺环素 80.0g (按米诺环素计)

羟丙甲纤维素(E50LV) 115.0g

乳糖 230.0g

二氧化硅 5.0g

硬脂酸镁 3.5g

包衣处方 :

胃溶型薄膜包衣预混剂 7.8g

纯化水 70.2ml

制备工艺 :

(1) 将盐酸米诺环素过 100 目筛,辅料过 80 目筛,备用。

[0051] (2) 称取处方量的盐酸米诺环素、羟丙甲纤维素(E50LV)、乳糖,混合均匀,用干法制粒机干压制粒(挤压速度 :20r/min ;压力 :2.5MPa),筛取 16 目 -30 目颗粒,筛出的细粉循环加入制粒。

[0052] (3) 加入处方量的二氧化硅、硬脂酸镁混合均匀,压素片。

[0053] (4) 称取处方量的胃溶型薄膜包衣预混剂,用纯化水配制成 10% 的包衣液,备用。

[0054] (5)取素片,筛去细粉,置包衣锅内,徐徐吹热风至片床温度约 35℃时,对素片进行包衣,待片剂增重约 2% 时,停止包衣,继续吹热风 10 分钟,取出包衣片。

[0055] 1、有关物质测定(避光操作)。

[0056] 取本品细粉适量,加水制成每 1ml 中含米诺环素 0.5mg 的溶液,过滤,取续滤液作为供试品溶液 ;精密量取适量,加水稀释制成每 1ml 中含米诺环素 5 μ g 的溶液,作为对照溶液。照含量测定项下的色谱条件,取对照溶液 10 μ l 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20% ~ 25% ;再精密量取供试品溶液与对照溶液各 10 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 2.6 倍。供试品色谱图中如有杂质峰,差向米诺环素峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1.2 倍(1.2%),其他单一杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1.2 倍(1.2%),其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的 2 倍(2.0%) (供试品溶液任何小于对照溶液主峰面积 0.05 倍的峰可忽略不计)。

[0057] 2、释放度测定

取本品,照释放度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X D 第一法),采用溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X C 第一法)装置,以 0.01mol/L 盐酸溶液 900ml 为释放介质,转速为每分钟 100 转,依法操作,在 1 小时、2 小时和 4 小时时,分别取溶液 10ml,滤过,并即时补充相同温度的释放介质 10ml ;精密量取续滤液 3ml,置 10ml 量瓶中,加 0.01mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2005 年版二部附录 IV A),在 352nm 的波长处测定吸光度 ;另取盐酸米诺环素对照品适量,精密称定,用释放介质制成每 1ml 中约含米诺环素 15 μ g 的溶液,同法测定,计算每片在不同时间的释放量。本品每片

在 1 小时、2 小时和 4 小时时的释放量分别为标示量的 30% ~ 52%、53% ~ 85% 和 85% 以上，均应符合规定。

[0058] 3、含量测定 照高效液相色谱法(中国药典 2010 年版二部附录 V D)测定。

[0059] 色谱条件与系统适用性试验：

用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以 0.2mol/L 醋酸铵—N,N-二甲基甲酰胺—四氢呋喃(600:398:2, 内含 0.01mol/L 乙二胺四醋酸二钠)为流动相；检测波长为 280nm。取盐酸米诺环素对照品约 10mg, 置 25ml 量瓶中, 加水 5ml 使溶解后, 置沸水浴中加热 60 分钟, 冷却, 加水稀释至刻度, 摇匀, 取 10 μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图。米诺环素峰的拖尾因子应在 0.9 ~ 1.35 之间, 米诺环素峰与差向米诺环素峰(相对保留时间约为 0.8)的分离度应不小于 2.5, 理论板数按米诺环素峰计算应不低于 3000。

[0060] 测定法：取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于米诺环素 50mg), 置 100ml 量瓶中, 加乙醇 10ml, 迅速振摇使样品分散均匀后, 加水 70ml, 边超声边振摇处理 10 分钟, 加水稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液用水精密稀释 5 倍, 作为供试品溶液, 精密量取 10 μl 注入液相色谱仪, 记录色谱图；另取盐酸米诺环素对照品适量, 精密称定, 加乙醇 10ml 及水适量溶解, 并用水稀释制成每 1ml 中约含米诺环素 0.1mg 的溶液, 同法测定, 按外标法以峰面积计算, 即得。

[0061] 对比例及实施例的盐酸米诺环素缓释片质量对比见表 1：

表 1 盐酸米诺环素缓释片质量对比表

	释放度 (%)			有关物质 (%)		含量 (%)	收率 (%)
	1 小时	2 小时	4 小时	差向米诺环素	其它总杂		
对比例	38.9	68.5	99.3	1.26	0.86	98.7	83
实施例 1	36.8	67.5	99.5	0.48	0.56	99.6	94
实施例 2	42.6	75.8	100.1	0.57	0.68	99.2	95
实施例 3	37.5	69.5	98.5	0.52	0.62	100.4	93
实施例 4	35.4	66.5	97.5	0.46	0.70	98.5	93
实施例 5	36.8	64.3	96.3	0.51	0.67	99.4	91
实施例 6	35.9	62.7	95.4	0.53	0.68	98.7	92

从上述实验数据可见, 本发明盐酸米诺环素缓释片释放度、杂质含量等质量参数明显好于现有工艺, 药物释放稳定, 工艺简便, 操作简便, 减少了颗粒干燥工序, 生产周期短, 提高了产品收率及产品稳定性, 降低了生产成本。

[0062] 本发明并不局限于前述的具体实施方式。本发明扩展到任何在本说明书中披露的新特征或任何新的组合, 以及披露的任一新的方法或过程的步骤或任何新的组合。