

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510013162. X

[51] Int. Cl.

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 2 日

[11] 公开号 CN 1810237A

[22] 申请日 2005.1.28

[21] 申请号 200510013162. X

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 王亚静 李章才

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司

代理人 朱红星

权利要求书 2 页 说明书 7 页

[54] 发明名称

一种氨溴索盐类缓释片及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种氨溴索盐类缓释片及其制备方法。由 10% ~ 60% 氨溴索盐，10% ~ 50% 阻滞剂，其余药用辅料成分为余量组成，该缓释片在水、缓冲液或模拟的生理环境中具有特定的体外释放度。本发明制备的氨溴索盐类缓释片，不需要复杂设备即能够制造，药物释放易于控制，药物的释放速度受胃肠道的生理因素，pH 值变化及蠕动速度等影响较小，发生崩释的可能性小，服用安全，毒副作用小，生物利用度高，可满足不同患者的需要。

- 1、一种氨溴索盐类缓释片，由如下成分按重量百分比组成：氨溴索盐10%~60%，阻滞剂为10%~50%，药用辅料成分为余量。
- 2、根据权利要求1所述的氨溴索盐类缓释片，其中所述的氨溴索盐类可以是生理可接受的盐。
- 3、根据权利要求1所述的氨溴索盐类缓释片，其中所述的阻滞剂为纤维素衍生物、惰性蜡质、脂肪酸及其酯类物质或其它具有延缓药物释放作用的物质。
- 4、根据权利要求1所述的氨溴索盐类缓释片，其中所述的药用辅料为：致孔剂、粘合剂、润滑剂。
- 5、根据权利要求4所述的氨溴索盐类缓释片，其中所述的致孔剂为糖类、电解质或其它具有调节速度作用的物质。
- 6、一种氨溴索盐类缓释片的制备方法，其特征在于：将原辅料混匀后由粉末直接压制成片剂；或制成颗粒后与润滑剂混匀再压制成片剂；或先取部分原料与辅料混匀，制成速释部分，余量的原料与阻滞剂混匀，作为缓释部分，压制成同时具有速释层和缓释层的双层或多层片剂。
- 7、一种氨溴索盐类缓释片，该缓释片在水、pH6.8和7.4缓冲液或模拟的生理环境中具有的药物释放特性为：

时间 (h)	累计释放 %
1	15 % ~ 45 %
2	25 % ~ 75 %
4	40 % ~ 95 %

8	55 % ~ 100 %
12	70 % ~ 100 %
24	85 % ~ 100 % 。

一种氨溴索盐类缓释片及其制备方法

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体的说，是一种氨溴索盐类缓释片及其制备方法。

背景技术

盐酸氨溴索化学名为：反式 4-[(2-氨基-3, 5 二溴-苯基)甲基-氨基]环己醇盐酸盐。其制备方法参见 GB1991, 2239242。

盐酸氨溴索 (ambroxol hydrochloride, Amb) 为溴己新的活性代谢产物，是一种新的粘痰溶解药，能促进支气管纤毛排空运动，有利于气道分泌物排出。它毒性低，祛痰和改善肺功能作用强，是最常用的祛痰药物之一。

市售氨溴索片，每日需服药 3 次。为提高患者顺应性，张立超等在《第二军医大学学报》2000 年第 21 卷第 4 期中提到采用小丸膜控技术制备盐酸氨溴索缓释胶囊。膜孔小丸缓释胶囊具有较好的释药一致性，在胃肠道的吸收不受食物节律的影响等优点，但由于膜控技术要通过多层包衣来完成，因此制备周期较长，生产效率难以提高，成本较高。

潘卫三等人在 2003 年中国专利（公开号 CN1415287）给出了制备氨溴索渗透泵型控释制剂的方法，制法中包含片芯，包衣膜和释药孔三个组成部分，利用渗透压原理控制药物的释放。片芯中含高渗透压物质，片芯外包控速半渗透膜，膜上用激光开一个或一个以上的释药小孔，口服后胃肠道的水分通过半透膜进入片芯，使药物溶解成饱和溶液或混悬液，加之片芯内高渗物质

的溶解，片剂膜内形成高渗溶液。在膜内外大的渗透压差的推动下，药物溶液通过释药小孔持续泵出。包衣膜的厚度、渗透性及释药孔孔径的大小是药物释放速率的技术关键，包衣膜的渗透性大，水分进入膜内快，则释药速度快。释药小孔的孔径小，将降低释药速度，孔径大则产生过高的释药结果，因此释药小孔的大小必须合适，才会获得理想的释药速率。包衣膜的厚度也对药物释出影响较大，膜过薄则牢度不够，一旦破裂，药物将倾泻而出产生崩释，引起药物过量的危险，膜过厚，释药速率过慢，则难以保证持续有效的血浓度。因此渗透泵型控释制剂生产需要严格控制的环节较多，对生产者及生产条件的要求较高，一般需采用专用设备，成本较高。

刘国良等在2004年《沈阳药科大学学报》第21卷第2期中提到以生物可溶蚀性的山榆酸甘油酯(Compritol 888 AT0)为基本骨架制备盐酸氨溴索缓释片，在家犬身上呈良好的体内外相关性，与已上市的盐酸氨溴索缓释胶囊生物等效。生物可溶蚀性缓释骨架片中药物的释放是由于固体酯类物质在体内生理环境中被逐渐消化水解而逐渐溶蚀，一些生理因素如消化液的pH、消化酶等会很大程度地影响酯类的水解溶蚀的速度，因而药物从其中释放出来的速率也会受到这些生理因素的影响。

鉴于上述已有剂型存在的不同程度的缺陷与不足，本发明的目的在于提供一种制造工艺相对简单，不需要复杂设备即能够制造，药物释放易于控制，药物的释放速度受胃肠道的生理因素、pH值变化及蠕动速度等影响较小，发生崩释的可能性小，服用安全，毒副作用小，生物利用度高的氨溴索盐类缓释片剂及其制备方法。

发明内容

本发明的氨溴索盐类缓释片，由如下成分按重量百分比组成：氨溴索盐 10

% ~ 60%，阻滞剂为 10% ~ 50%，其余辅料成分为余量。较好为氨溴索盐 20% ~ 60%，阻滞剂为 10% ~ 40%，其余药用辅料成分为余量，优选氨溴索盐 30% ~ 50%，阻滞剂为 15% ~ 30%，其余药用辅料成分为余量。

本发明所述的氨溴索药用盐为生理可接受的盐类，可以是无机盐，如盐酸盐，硫酸盐等，也可以是有有机盐，如马来酸盐或甲磺酸盐等。优选盐酸盐或甲磺酸盐。

本发明所述的阻滞剂可以是纤维素衍生物：如乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素等，惰性蜡质、脂肪酸及其酯类物质：如硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十八醇等。其它具有延缓药物释放作用的物质，还可以是聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷、丙烯酸树脂等。

本发明所述的其余药用辅料可以是可调节释药速度的致孔剂、粘合剂和润滑剂。其中致孔剂为糖类、电解质或其它有调节速度作用的物质。糖类物质为乳糖、蔗糖、果糖、山梨醇或甘露糖醇等；电解质类物质为氯化钠、氯化钾等；其它可调节释药速度的物质为：聚乙二醇系列如聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000、聚乙烯吡咯烷酮、微晶纤维素和水溶性表面活性剂等。

本发明所述的其余辅料还包括粘合剂、润滑剂。如乳糖、蔗糖、淀粉、纤维素等等；其中粘合剂为水或醇、或水和醇的混合溶液、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素衍生物的干粉或其水醇的混合溶液等；润滑剂为硬脂酸镁（或钙）、滑石粉、微粉硅胶、十二烷基硫酸钠或镁等等。

本发明氨溴索盐类缓释片的制备方法，包括：将原辅料混匀后由粉末直接压制成片剂；或制成颗粒后与润滑剂混匀再压制成片剂；或先取部分原料与辅料混匀，制成速释部分，余量的原料与阻滞剂混匀，作为缓释部分，压制同时具有速释层和缓释层的双层或多层片剂。

本发明的特点在于配方中含有骨架型阻滞材料。阻滞材料可以是可被消化液中的水分、酸、碱、酶溶蚀的阻滞材料，也可以是对消化液中的水分、

酸、碱、酶等稳定的不溶性阻滞材料。阻滞材料优选亲水凝胶型（水溶蚀型）骨架材料如羟丙基甲基纤维素等以及不溶性的乙基纤维素等。原辅料的混合可以是氨溴索盐类、阻滞剂、填充剂等干粉混合，也可以是混合后，在醇水溶液的润湿下制成含药颗粒，在一定温度下烘干，过筛，然后与润滑剂混匀压成片剂。采用普通片剂设备即可进行生产，生产成本较低，工艺较简单，易于工业化生产。

按照本发明的制造方法制得的氨溴索盐类缓释片剂，在水、pH6.8和7.4缓冲液（按中国药典方法配制）或模拟的生理环境（人工胃液中1~2小时，再转入人工肠液）中具有的药物释放特性为：

时间（h）	累计释放 %
1	15 % ~ 45 %
2	25 % ~ 75 %
4	40 % ~ 95 %
8	55 % ~ 100 %
12	70 % ~ 100 %
24	85 % ~ 100 %。

例如以氨溴索盐酸盐为原料，按本发明的制造方法制得的一种盐酸氨溴索缓释片，在水、pH6.8和7.4缓冲液（按中国药典方法配制）或模拟的生理环境（人工胃液中1~2小时，再转入人工肠液）中的药物释放特性为：

时间（h）	累计释放 %
1	25.3 %
2	45.9 %
4	66.7 %
8	78.6 %
12	87.1 %

24 97.0%。

按照本发明的制造方法制得的氨溴索盐类缓释片剂，口服后在胃肠道中遇消化液，首先在片剂表面润湿形成阻滞层，表层药物迅速向消化液中扩散；阻滞层继续水化，骨架溶胀，阻滞层增厚延缓药物释放；片剂骨架同时溶蚀，水分向片芯渗透至骨架完全溶蚀，药物全部释放。由于阻滞层逐渐增厚而使释药速率逐渐减慢，因而药物的释放表现为先快后慢的特点，这对临床使用有益，口服后表面药物大量溶出，使血药浓度迅速达到治疗所需浓度，发挥药效。继而阻滞层增厚使药物缓慢释放，以维持治疗浓度。由于骨架阻滞材料主要为水溶蚀性物质，因而药物的释放速度受胃肠道的生理因素，pH 值变化及蠕动速度等影响较小，因而片间差较小，疗效稳定。因该类缓释片剂发生崩释的可能性极小，故服用安全。

按照本发明制造方法制得的盐酸氨溴索缓释片在家犬体内进行试验，其体外释放度与家犬体内吸收具有显著的相关性，相关系数为 0.974。以市售盐酸氨溴索缓释胶囊为参比，测定家犬体内的血药浓度，该缓释片对参比制剂的相对生物利用度在 80~125%间，峰浓度与参比制剂比在 70~145%间，与参比制剂生物等效，而制造成本和对生产条件的要求较之大大降低，从而降低了患者的治疗费用。

本发明的制造方法，不需要复杂设备即能够制造，药物释放易于控制，药物的释放速度受胃肠道的生理因素，pH 值变化及蠕动速度等影响较小，发生崩释的可能性小，服用安全，毒副作用小，生物利用度高，可满足不同患者的需求。

具体实施方式

下面结合实施例对本发明做进一步的说明，实施例仅为解释性的决不意

味着它以任何方式限制本发明的范围。

实施例 1:

氨溴索盐酸盐	75.0g
乳糖	30.0 g
微晶纤维素	5.0 g
羟丙基甲基纤维素	25.0 g
聚乙二醇 6000	4.0 g
硬脂酸镁	q. s
滑石粉	q. s
微粉硅胶	q. s
80%乙醇	q. s

实施例 2:

氨溴索盐酸盐	75.0 g
乳糖	85.0 g
羟丙基甲基纤维素	80.0 g
磷酸氢钙	10.0 g
硬脂酸镁	q. s
微粉硅胶	q. s
乙醇	q. s

实施例 3:

氨溴索甲磺酸盐	86.0 g
乳糖	180.0 g
微晶纤维素	55.0 g
羟丙基甲基纤维素	80.0 g

乙基纤维素	45.0 g
聚乙二醇 6000	10.0 g
氯化钠	20.0 g
硬脂酸镁	q. s
滑石粉	q. s
微粉硅胶	q. s

制备工艺操作如下:

1. 原辅料粉碎过筛, 取氨溴索盐及其他辅料, 混匀后直接或经干法制粒后压制成片。

2. 原辅料粉碎过筛, 取氨溴索盐及其他辅料, 以适量的乙醇作润湿剂制颗粒, 干燥后与硬脂酸镁等润滑剂混匀, 压制成片剂。

3. 取氨溴索盐处方量的 5% ~ 20%, 与乳糖等辅料混匀, 作为速释部分; 余量的氨溴索盐与羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素等辅料混匀, 作为缓释部分, 压制成同时具有速释层和缓释层的双层或多层片。