



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107213138 A

(43)申请公布日 2017.09.29

(21)申请号 201710664741.3

A61P 9/12(2006.01)

(22)申请日 2017.08.07

(71)申请人 北京罗诺强施医药技术研发中心有限公司

地址 101111 北京市大兴区经济技术开发区
科创六街88号亦庄生物医药园3号
楼908室

(72)发明人 魏世峰 汪鹤龄

(51)Int.Cl.

A61K 9/62(2006.01)

A61K 9/50(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 31/4422(2006.01)

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/401(2006.01)

权利要求书3页 说明书18页

(54)发明名称

定时释放药物治疗高血压的方法和药物组合物

(57)摘要

本发明涉及定时释放药物治疗高血压的方法和药物组合物。具体地说,本发明涉及一种用于定时释放药物治疗高血压的药物组合物,该药物组合物呈小丸的形式,包括第一释放相部分和第二释放相部分,其中第一释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和任选的包衣层;第二释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和调节药物释放的包衣层。本发明定时释放药物治疗高血压的方法以及该方法中使用的药物组合物是一种临床上高血压时间治疗学的优良工具。

1. 用于定时释放药物治疗高血压的药物组合物,该药物组合物呈小丸的形式,包括第一释放相部分和第二释放相部分;其中,

所述第一释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和任选的包衣层;

所述第二释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和调节药物释放的包衣层。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述活性药物是降血压药;例如是选自下列的降血压药:缬沙坦,氨氯地平及其药用盐例如马来酸盐、苯磺酸盐、门冬氨酸盐、甲磺酸盐,卡托普利等。

3. 根据权利要求1的药物组合物,其中第一释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的30%~50%,所述第二释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的50%~70%。

4. 根据权利要求1的药物组合物,其中:

第一释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合;

第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份;

第一释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合;

第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份;

第一释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合;

第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份;

第一释放相部分的包衣层是能够在胃酸环境中溶解的包衣层;具体的包衣材料的实例例如Eudragit E、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)等;

第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为10~30重量份,例如为15~25重量份;

第一释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径;和/或

所述第一释放相部分的小丸照如下的溶出度测定法A测定,其在30min时,在四种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%,所述溶出度测定法A的操作如下:取相当于含活性药物(例如缬沙坦)50mg的小丸适量,填充到空心胶囊中,照《中国药典》2015年版四部通则0931第一法,分别用pH1.2盐酸溶液、pH4.0磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g,加水溶解成1000mL,用磷酸或氢氧化钠调节pH值至4.0)、pH6.8磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g与氢氧化钠0.90g,加水溶解成1000mL,调节pH值至6.8)、水四者各1000ml为溶出介质,转速为每分钟100转,依法操作,在规定的时间点取溶液适量,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每1ml中约含活性药物16 μ g的溶液,照紫外-可见分光光度法,在250nm的波长处测定吸光度;另取活性药物对照品适量,精密称定,加溶出介质溶解并定量稀释制成每1ml中约含16 μ g的溶液,同法测定,计算每粒胶囊的在不同溶出介质中的溶出

量。

5. 根据权利要求1的药物组合物,其中

第二释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合;

第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份;

第一释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合;

第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份;

第二释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合;

第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份;

第二释放相部分的包衣层是不能在胃酸环境中溶解的包衣层;例如该包衣层所用的包衣材料是胃溶型包衣材料;典型的包衣材料的实例例如醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯(HPMCP)、聚乙烯醇酯酞酸酯(PVAP)、Eudragit L、Eudragit S、丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂IV、甲基丙烯酸共聚物等;和/或

第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为20~50重量份,例如为20~40重量份。

6. 根据权利要求1的药物组合物,其中第二释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径。

7. 根据权利要求1的药物组合物,其中第二释放相部分的小丸照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的10%;

在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的15%;

在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%。

8. 根据权利要求1的药物组合物,其照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于0.5小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

在0.5小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的90~120%(例如90~110%);

在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140%(例如100~125%);

在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140%(例如100~130%);

在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中药物量的85%以

上(例如90%以上)。

9. 根据权利要求1-8任一项的药物组合物,其中所述第一释放相部分的小丸和第二释放相部分的小丸各自独立的是照包括如下步骤的方法制备得到的:

(1) 取活性药物,加入所述稀释剂和崩解剂,混匀,粉碎;

(2) 将粘合剂用水配制成浓度为3~5%的粘合剂溶液,对上一步骤的得物料制软材;

(3) 采用挤压-滚圆成丸法或离心-流化造丸法制备微丸,干燥,得到丸芯;

(4) 对步骤(3)所得第二释放相部分的小丸进行包衣,第一释放相部分的小丸任选的进行包衣;

(5) 将所得两种小丸按比例混合,装入空心胶囊中,得到呈硬胶囊制剂形式的药物组合物。

10. 权利要求1-9任一项所述药物组合物在制备用于定时释放药物治疗高血压的药物中的用途;例如所述定时释放药物治疗高血压是给有需要的高血压患者于晚上临睡前施用治疗有效量的所述药物组合物。

定时释放药物治疗高血压的方法和药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,特别是属于定时释放药物来治疗高血压的制剂技术领域。具体的说,本发明涉及定时释放药物治疗高血压的方法,以及用于这种定时释放药物治疗高血压的方法的药物组合物。本发明定时释放药物治疗高血压的方法以及该方法中使用的药物组合物是一种临床上的高血压的时间治疗学的优良工具。本发明涉及的降压药物例如缬沙坦、氨氯地平及其药用盐、卡托普利等等。

背景技术

[0002] 人体的血压在24小时内呈现节律性的变化:清晨醒后数小时内血压迅速升至峰值,半夜至凌晨降至谷值。晨峰现象是血压的两个重要特征之一。

[0003] 根据近年来时辰药理学的研究表明,人在夜晚的时候心率和血压都处于低谷,因此这段时间心绞痛高血压发作的凡率较低,此时血液中基本不需要提供药物,而在清晨醒后几个小时内人的心率和血压都升高,故心绞痛高血压多发生在这段时间,此时若血液中能同步保持一定的血药浓度峰值,则可有效预防和减少心血管疾病的发作,适用于上述时辰节律性的择时释药系统,将使病人受药后心率和血压全天处于平稳较低的状态,对心绞痛高血压病人的长期治疗具有十分有益的临床意义。

[0004] 血压受神经体液中的多种因素调控,交感神经系统活性、肾素、血管紧张素II、醛固酮等水平同样呈节律性变化,这些物质的活性在清晨明显增高是导致血压晨峰现象的主要原因。与其相一致,多项临床研究和荟萃分析显示,心肌梗死、心肌缺血、猝死、卒中等心脑血管事件均好发于清晨。

[0005] 认识血压的节律性变化规律及其与心脑血管事件的关系,对临床上进行高血压的治疗具有重要的指导意义。理想的降压药物,除具有良好的顺应性外,应能在24小时内平稳降压,显著降低患者清晨血压,使高血压患者安全度过心脑血管事件高发时段;能够恢复患者“正常”的血压模式,降低血压变异性,有效保护靶器官功能。这就是高血压的“时间治疗学”。

[0006] “时间治疗学”是一个较新的治疗概念。“时间治疗学”针对人体的时间生物学特点,选择合适的药物制剂及合理的给药时间或通过特定的给药技术,使药物作用与疾病发生的节律相一致,从而达到优化治疗效果、降低药物不良反应的目的。目前国内外的科研人员依据高血压的时间治疗学原理正积极进行降压药物的开发。

[0007] 对于卡托普利等药物的一般制剂来说,由于不经肝脏代谢起作用,在体内代谢较快,口服后15~30分钟即起效,半衰期约2小时,而且持续时间只有4~8个小时,应1日数次用药才能达到较好降压效果。目前卡托普利缓释片的研究报道,如《广东药学院学报》1997年,13(2),73~74,林华庆等编著的《卡托普利缓释片的三维溶出特性和体内外相关性的研究》中报道了卡托普利缓释片,旨在延长半衰期,减少病人服药次数,但不能控制其延迟释放。目前还没有一种能延迟释放的卡托普利控释制剂,针对“晨峰现象”;目前的常规卡托普利制剂,很难使高血压患者避开清晨危险时刻,而凌晨起床服药又给患者生活带来

了诸多不便。所以有必要设计一种卡托普利控释制剂,临睡前(晚上9~11:00)服用,次日凌晨3:00开始并持续释放有效剂量药物,使药物作用与疾病发生的节律一致,使高血压患者安全度过心脑血管事件高发时段。由此,所设计剂型应延迟释放4~6小时,最好即时滞5小时,然后持续释放一段时间,来延缓药物释放时间,并增加药物持续时间。

[0008] 其它药物也同样的存在上述要求,即在晚上临睡前(晚上9:00~10:00)服药后至次日早晨起床的这段时间里通常不会服药,但是在次日凌晨3:00~4:00时左右的晨醒期却是需要加强药物剂量的时段。因此,提供一种具有两个释药相的药物对于实现此晚间至清晨阶段定时释放药物治疗高血压的方法是有重要意义的,例如在服药后1~2小时之内在胃液中释放一部分,然后在6~7小时时在肠液条件下释放另一部分药物,以满足两个时间段的用药需求,仍是本领域技术人员迫切期待的。

发明内容

[0009] 本发明目的在于提供一种定时释放药物治疗高血压的方法,以及用于这种定时释放药物治疗高血压的方法的药物组合物。期待本发明定时释放药物治疗高血压的方法以及该方法中使用的药物组合物成为临床上的高血压的时间治疗学的优良工具。本发明治疗高血压的方法中所涉及的降压药物例如缬沙坦、氨氯地平及其药用盐、卡托普利等等。

[0010] 为此,本发明第一方面提供了用于定时释放药物治疗高血压的药物组合物,该药物组合物呈小丸的形式,包括第一释放相部分和第二释放相部分;其中,

[0011] 所述第一释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和任选的包衣层;

[0012] 所述第二释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和调节药物释放的包衣层。

[0013] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述活性药物是降压药。

[0014] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述活性药物是选自下列的降压药:缬沙坦,氨氯地平及其药用盐例如马来酸盐、苯磺酸盐、门冬氨酸盐、甲磺酸盐,卡托普利等。

[0015] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的30%~50%,所述第二释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的50%~70%。

[0016] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合。

[0017] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份。

[0018] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合。

[0019] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份。

[0020] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、淀粉浆、羟丙甲纤维素、水及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素,其用水配制成粘合剂溶液(本领域通常使用的此类粘合剂溶液浓度通常为3~8%)使用。

[0021] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份。

[0022] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分的包衣层是能够在胃酸环境中溶解的包衣层。具体的包衣材料的实例例如Eudragit E、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)等。

[0023] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为10~30重量份,例如为15~25重量份。

[0024] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述第一释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径。

[0025] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述第一释放相部分的小丸照如下的溶出度测定法A测定,其在30min时,在四种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%;

[0026] 所述溶出度测定法A的操作如下:取相当于含活性药物(例如缬沙坦)50mg的小丸适量,填充到空心胶囊中,照《中国药典》2015年版四部通则0931第一法,分别用pH1.2盐酸溶液、pH4.0磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g,加水溶解成1000mL,用磷酸或氢氧化钠调节pH值至4.0)、pH6.8磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g与氢氧化钠0.90g,加水溶解成1000mL,调节pH值至6.8)、水四者各1000ml为溶出介质,转速为每分钟100转,依法操作,在规定的取溶液时间点取溶液适量,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每1ml中约含活性药物16 μ g的溶液,照紫外-可见分光光度法,在250nm的波长处测定吸光度;另取活性药物对照品适量,精密称定,加溶出介质溶解并定量稀释制成每1ml中约含16 μ g的溶液,同法测定,计算每粒胶囊的在不同溶出介质中的溶出量。

[0027] 本发明第一释放相部分的小丸快速释放药物是必要的,这部分药物在制剂服药之后迅速起效,以产生常规的降压药物治疗效果。

[0028] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合。

[0029] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份。

[0030] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合。

[0031] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份。

[0032] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、淀粉浆、羟丙甲纤维素、水及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素,其用水配制成粘合剂溶液(本领域通常使用的此类粘合剂溶液浓度通常为3~8%)使用。

[0033] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份。

[0034] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分的包衣层是不能在胃酸环境中溶解的包衣层。例如该包衣层所用的包衣材料是胃溶型包衣材料。典型的包衣材料的实例例如醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯(HPMCP)、聚乙烯醇酯酞酸酯(PVAP)、Eudragit L、Eudragit S、丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂IV、甲基丙烯酸共聚物等。

[0035] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为20~50重量份,例如为20~40重量份。

[0036] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述第二释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径。

[0037] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其中所述第二释放相部分的小丸照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

[0038] 在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的10%;

[0039] 在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的15%;

[0040] 在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%。

[0041] 本发明第二释放相部分的小丸在低pH值的介质中在4小时内基本不释放,在中性介质中在2小时内仅释放非常少的量但是在3小时时能够释放绝大部分的药物。这样,第二释放相部分的小丸在服药后经过胃时(通常为2小时的时程)药物不释放,在2小时后进入肠道后的2小时之内仍然仅有微小量的释放,大约在肠道中3小时时药物能够绝大部分的释放,即,此第二释放相部分的小丸大约会在服药后5小时才能大部分的释放,在通常晚上临睡前(晚上9:00~10:00)服药的情况下,此第二释放相部分的小丸中的药物大约会在5小时之后呈现绝大部分突释的现象,从而在凌晨3:00~4:00左右的晨醒期到来之前药物吸收入血以控制该晨醒期的血压升高。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案所述的药物组合物,其照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于0.5小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

[0043] 在0.5小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释

放相部分药物量的90~120% (例如90~110%) ;

[0044] 在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140% (例如100~125%) ;

[0045] 在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140% (例如100~130%) ;

[0046] 在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中药物量的85%以上 (例如90%以上) 。

[0047] 由此,本发明提供的药物组合物在整个胃肠道中呈现两个释放阶段,其中第一释放阶段在胃液在能够很快释放第一部分药物但是基本上不释放第二部分药物,药剂在进入肠道后2小时之间仍然基本上不释放药物,而在大约3小时后可以释放总剂量的85%以上,这样就为晚间常规服药降压与凌晨的晨醒期降压两个目的提供了可能。已经出人意料的发现,当在对第二释放相部分的小丸进行包衣时,向包衣液中添加少许包衣助剂液状石蜡 (例如其添加量是所述包衣材料重量的1~3%,例如2%) 时,能够使得所述第二释放相部分的小丸在pH6.8和水两种中性溶出介质中,在2小时内溶出量均小于该小丸中主药含量的15%而在3小时溶出量均大于该小丸中主药含量的80%。如果未添加此包衣助剂时则所得第二释放相部分的小丸在pH6.8和水两种中性溶出介质中在1小时时药物就会大部分溶出。因此,在本发明的一个实施方案中,所述第二释放相部分的包衣层中还包含上述包衣助剂,其量是该包衣层中包衣材料重量的5~10%。

[0048] 进一步的,本发明第二方面提供了一种定时释放药物治疗高血压的方法,该方法包括给有需要的高血压患者于晚上临睡前 (通常可以是在晚上9:00~10:00前后) 施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物呈小丸的形式,包括第一释放相部分和第二释放相部分;其中,

[0049] 所述第一释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和任选的包衣层;

[0050] 所述第二释放相部分的小丸包括:活性药物、稀释剂、崩解剂、粘合剂和调节药物释放的包衣层。

[0051] 或者,换言之,本发明第二方面提供的是所述药物组合物例如本发明任一方面任一实施方案的药物组合物在制备用于定时释放药物治疗高血压的药物中的用途。例如所述定时释放药物治疗高血压是给有需要的高血压患者于晚上临睡前 (通常可以是在晚上9:00~10:00前后) 施用治疗有效量的所述药物组合物。

[0052] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述活性药物是降血压药。

[0053] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述活性药物是选自下列的降血压药:缬沙坦,氨氯地平及其药用盐例如马来酸盐、苯磺酸盐、门冬氨酸盐、甲磺酸盐,卡托普利等。

[0054] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的30%~50%,所述第二释放相部分中的活性药物占该药物组合物中活性药物总量的50%~70%。

[0055] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合。

[0056] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份。

[0057] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合。

[0058] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份。

[0059] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、淀粉浆、羟丙甲纤维素、水及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素,其用水配制成粘合剂溶液(本领域通常使用的此类粘合剂溶液浓度通常为3~8%)使用。

[0060] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份。

[0061] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分的包衣层是能够在胃酸环境中溶解的包衣层。具体的包衣材料的实例例如Eudragit E、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)等。

[0062] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中,以每30重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为10~30重量份,例如为15~25重量份。

[0063] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述第一释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径。

[0064] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述第一释放相部分的小丸照如下的溶出度测定法A测定,其在30min时,在四种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%;

[0065] 所述溶出度测定法A的操作如下:取相当于含活性药物(例如缬沙坦)50mg的小丸适量,填充到空心胶囊中,照《中国药典》2015年版四部通则0931第一法,分别用pH1.2盐酸溶液、pH4.0磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g,加水溶解成1000mL,用磷酸或氢氧化钠调节pH值至4.0)、pH6.8磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾6.80g与氢氧化钠0.90g,加水溶解成1000mL,调节pH值至6.8)、水四者各1000ml为溶出介质,转速为每分钟100转,依法操作,在规定的时间点取溶液适量,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每1ml中约含活性药物16 μ g的溶液,照紫外-可见分光光度法,在250nm的波长处测定吸光度;另取活性药物对照品适量,精密称定,加溶出介质溶解并定量稀释制成每1ml中约含16 μ g的溶液,同法测定,计算每粒胶囊的在不同溶出介质中的溶出量。

[0066] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中的稀释剂选自:微晶纤维素、淀粉、糊精、乳糖、磷酸氢钙及其组合。

[0067] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述稀释剂的重量为30~80重量份,例如为30~60重量份。

[0068] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第一释放相部分中的崩解剂选自:交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠及其组合。

[0069] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述崩解剂的重量为5~30重量份,例如为10~20重量份。

[0070] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中的粘合剂选自:聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉浆、羟丙甲纤维素、明胶、聚乙二醇、海藻酸钠、水、乙醇及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、淀粉浆、羟丙甲纤维素、水及其组合。在一个实施方案中,所述粘合剂选自聚维酮、羟丙甲纤维素,其用水配制成粘合剂溶液(本领域通常使用的此类粘合剂溶液浓度通常为3~8%)使用。

[0071] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述粘合剂的重量为2~10重量份,例如为3~8重量份。

[0072] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分的包衣层是不能在胃酸环境中溶解的包衣层。例如该包衣层所用的包衣材料是胃溶型包衣材料。典型的包衣材料的实例例如醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素酞酸酯(HPMCP)、聚乙烯醇酯酞酸酯(PVAP)、Eudragit L、Eudragit S、丙烯酸树脂I、丙烯酸树脂II、丙烯酸树脂IV、甲基丙烯酸共聚物等。

[0073] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中第二释放相部分中,以每50重量份的活性药物计,所述包衣层的重量为20~50重量份,例如为20~40重量份。

[0074] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述第二释放相部分的小丸具有0.2~2mm的平均直径,例如具有0.5~1.5mm的平均直径,例如具有0.5~1.2mm的平均直径,例如具有0.5~0.8mm的平均直径。

[0075] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述第二释放相部分的小丸照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

[0076] 在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的10%;

[0077] 在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的15%;

[0078] 在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%。

[0079] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,所述药物组合物照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于0.5小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,其中:

[0080] 在0.5小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的90~120%(例如90~110%);

[0081] 在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140%(例如100~125%);

[0082] 在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140%(例如100~130%);

[0083] 在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中药物量的85%以上(例如90%以上)。

[0084] 根据本发明任一方面的任一实施方案,其中所述药物组合中第一释放相部分的小丸和第二释放相部分的小丸各自独立的是照包括如下步骤的方法制备得到的:

[0085] (1) 取活性药物,加入所述稀释剂和崩解剂,混匀,粉碎;

[0086] (2) 将粘合剂用水配制成浓度为3~5%的粘合剂溶液,对上一步骤的得物料制软材;

[0087] (3) 采用挤压-滚圆成丸法或离心-流化造丸法制备微丸,干燥,得到丸芯;

[0088] (4) 对步骤(3)所得第二释放相部分的小丸进行包衣,第一释放相部分的小丸任选的进行包衣;

[0089] (5) 将所得两种小丸按比例混合,装入空心胶囊中,得到呈硬胶囊制剂形式的药物组合物。

[0090] 本发明任一方面或该任一方面的任一实施方案所具有任一技术特征同样适用其它任一实施方案或其它任一方面的任一实施方案,只要它们不会相互矛盾,当然在相互之间适用时,必要的话可对相应特征作适当修饰。下面对本发明的各个方面和特点作进一步的描述。

[0091] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。下面对本发明的各个方面作进一步描述。

[0092] 缬沙坦英文名为valsartan,N-戊酰基-N-[[2'-(1H-四氮唑-5-基)[1,1'-联苯]-4-基]甲基]-L-缬氨酸,分子式: $C_{24}H_{29}N_5O_3$,分子量:435.52,其为白色结晶或白色、类白色粉末;有吸湿性。在乙醇中极易溶解,在甲醇中易溶,在乙酸乙酯中略溶,在水中几乎不溶。缬沙坦属于非肽类、口服有效的血管紧张素 II (AT) 受体拮抗剂。它对 I 型受体 (AT1) 有高度选择性,可竞争性地拮抗而无任何激动作用。它还可抑制 AT1 受体所介导的肾上腺球细胞释放醛固酮,但对钾所致的释放,缬沙坦没有抑制作用,这也说明缬沙坦对 AT1 受体的选择性作用。经各种类型的高血压动物模型的体内试验均表明缬沙坦具有良好的降压作用,对心收缩功能及心率无明显影响。对血压正常的动物则不产生降压作用。口服后吸收迅速,生物利用度为 23%。与血浆蛋白结合率为 94%~97%。约有 70% 自粪排出,30% 自肾排泄,均呈原形。 $t_{1/2\beta}$ 约为 9 小时。与食物同时服用并不影响其疗效。高血压病患者一次服用后 2 小时血压开始下降,4~6 小时后达最大降压效应。降压作用可持续 24 小时。连续用药后 2~4 周血压下降达最大效应。可与氢氯噻嗪合用,降压作用可以增强。缬沙坦为非前体药,不需要经过肝脏的生物转化而直接具有药理活性。口服吸收快,进食影响其吸收,生物利用度为 25%,与血浆蛋白结合率为 95%。药物起效快,作用强,口服后 2h 血药浓度达峰值,作用持续 24h 以上。半衰期为 5~9h,以原形经胆道 (70%) 及肾脏 (30%) 排出。缬沙坦抗高血压、轻中度原发性高血压,尤其适用肾脏损害所致继发性高血压。总体上讲缬沙坦是一款血管紧张素 II 受体拮抗剂抗高血压类药物,该药物是起到使血管紧张素 II 的 I 型 (AT1) 受体封闭,血管紧张素 II 血浆水平升高,刺激未封闭的 AT2 受体,同时抗衡 AT1 受体的作用,从而达到扩张血管降低血压的效果。在美国,缬沙坦是一款用于治疗高血压症、充血性心力衰竭、后心肌梗塞的药物。瑞士汽巴-嘉基公司研发生产的代文缬沙坦于 1995 年和 1996 年分别获得美国和欧洲

的相关专利权,并于1996年7月首次在德国上市,此后陆续在欧洲、美国、日本上市。汽巴-嘉基公司与山德士公司在1996年合并成立了诺华公司。缬沙坦具有降血压效果持久稳定,毒副作用小的特点。

[0093] 氨氯地平,英文名Amlodipine,6-甲基-2-(2-氨基乙氧基)甲基-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸甲乙酯,分子式:C₂₀H₂₅ClN₂O₅,分子量:408.88。氨氯地平为硝苯地平类钙拮抗药。抑制钙诱导的主动脉收缩作用是硝苯地平的2倍。其特点为与受体结合和解离速度较慢,因此药物作用出现迟而维持时间长。对血管平滑肌的选择性作用大于硝苯地平。在心肌缺血者本品可增加心输出量及冠脉流量,增加心肌供氧及减低耗氧,改善运动能力。此外,本品可能激活LDL受体,减少脂肪在动脉壁累积及抑制胶原合成,因而具有抗动脉硬化作用。本品对肾脏有一定的保护作用。其制剂有苯磺酸氨氯地平片、甲磺酸氨氯地平片、马来酸左旋氨氯地平片等。氨氯地平适用于轻、中度高血压病的治疗,其疗效与阿替洛尔、卡托普利、地尔硫卓、纳多洛尔等相当。与维拉帕米相比,本品降压作用更为持续稳定,现作为高血压病治疗的二线药物。本品也可用于慢性稳定型心绞痛的治疗(包括对硝酸盐或β受体阻滞药治疗效果不佳者),可显著减少心绞痛发作频率及延长患者运动时间。氨氯地平在临床上用于高血压,可单独使用或与其他抗高血压药联合使用;还可用于慢性稳定性心绞痛或血管痉挛性心绞痛,可单独使用或与其他抗心绞痛药联合使用,如硝酸酯类和(或)β-受体阻滞药。

[0094] 本发明涉及的定时释放药物治疗高血压的方法以及为此提供的药物组合物呈现如本文所述优异的技术效果。

具体实施方式

[0095] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。

[0096] 在以下具体实例部分,如未另外提及,制备制剂组合物时是以每100000个单位制剂或者至少5kg物料的投料量进行制备的。

[0097] 在本发明中,第一释放相部分的小丸在体内迅速释放,因此该部分小丸亦可称之为速释微丸或速释小丸;同样的理由,第二释放相部分的小丸在体内需要延迟释放,因此该部分小丸亦可称之为延释微丸或延释小丸或者亦可称之为缓释微丸或缓释小丸。

[0098] 实施例1、速释微丸的制备

[0099] 处方配比:

[0100] 缬沙坦30重量份

[0101] 淀粉(稀释剂)45重量份

[0102] 羧甲基淀粉钠(崩解剂)15重量份

[0103] 聚维酮(粘合剂)5重量份。

[0104] 小丸制备:

[0105] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目

筛,混匀;

[0106] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为4%的溶液作为粘合剂溶液;

[0107] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0108] 实施例2、速释微丸的制备

[0109] 处方配比:

[0110] 缬沙坦30重量份

[0111] 糊精(稀释剂)30重量份

[0112] 交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)15重量份

[0113] 羟丙甲纤维素(粘合剂)8重量份。

[0114] 小丸制备:

[0115] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0116] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为8%的溶液作为粘合剂溶液;

[0117] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0118] 实施例3、速释微丸的制备

[0119] 处方配比:

[0120] 缬沙坦30重量份

[0121] 微晶纤维素(稀释剂)60重量份

[0122] 低取代羟丙基纤维素(崩解剂)12重量份

[0123] 聚维酮(粘合剂)3重量份。

[0124] 小丸制备:

[0125] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0126] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为3%的溶液作为粘合剂溶液;

[0127] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0128] 实施例4、速释微丸的制备

[0129] 处方配比:

[0130] 缬沙坦30重量份

[0131] 乳糖(稀释剂)80重量份

[0132] 交联聚维酮(崩解剂)20重量份

[0133] 聚维酮(粘合剂) 4重量份。

[0134] 小丸制备:

[0135] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0136] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0137] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0138] 实施例5、速释微丸的制备

[0139] 处方配比:

[0140] 缬沙坦30重量份

[0141] 淀粉/磷酸氢钙(1/2,稀释剂) 40重量份

[0142] 羧甲基淀粉钠/交联羧甲基纤维素钠(1/1,崩解剂) 10重量份

[0143] 聚维酮(粘合剂) 6重量份。

[0144] 小丸制备:

[0145] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0146] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0147] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0148] 实施例6、速释微丸的制备

[0149] 处方配比:

[0150] 缬沙坦30重量份

[0151] 微晶纤维素/淀粉(1/2,稀释剂) 50重量份

[0152] 羧甲基淀粉钠(崩解剂) 15重量份

[0153] 羟丙甲纤维素(粘合剂) 7重量份。

[0154] 小丸制备:

[0155] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0156] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0157] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0158] 实施例7、速释微丸的制备

[0159] 处方配比:

[0160] 缬沙坦30重量份

[0161] 糊精(稀释剂) 45重量份

[0162] 交联羧甲基纤维素钠(崩解剂) 16重量份

[0163] 羟丙甲纤维素(粘合剂) 4重量份。

[0164] 小丸制备:

[0165] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0166] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0167] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0168] 实施例8、速释微丸的制备

[0169] 处方配比:

[0170] 缬沙坦30重量份

[0171] 淀粉/乳糖(1/2,稀释剂) 40重量份

[0172] 交联羧甲基纤维素钠/交联聚维酮(2/1,崩解剂) 5重量份

[0173] 聚维酮(粘合剂) 4重量份。

[0174] 小丸制备:

[0175] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0176] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0177] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0178] 实施例9、速释微丸的制备

[0179] 处方配比:

[0180] 缬沙坦30重量份

[0181] 糊精/淀粉(2/1,稀释剂) 50重量份

[0182] 羧甲基淀粉钠(崩解剂) 10重量份

[0183] 聚维酮(粘合剂) 5重量份。

[0184] 小丸制备:

[0185] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0186] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0187] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干

燥,干燥条件为 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥的微丸即可作为本发明的速释微丸。

[0188] 上述实施例1至实施例9的各速释微丸,用溶出度测定法A测定,在30min时,在四种溶出介质中,这些速释微丸的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%,均在88~95%范围内。

[0189] 实施例10:速释微丸包衣

[0190] 使用市售的羟丙基甲基纤维素基包衣预混粉、Eudragit E基包衣预混粉、羟丙基纤维素基包衣预混粉(均购自卡乐康公司,并按产品说明配制成包衣液)分别对实施例1-3、实施例4-6、实施例7-9三组小丸进行包衣,以每30重量份的活性药物计,所述包衣层在每组小丸中使用的重量分别为20重量份、15重量份、25重量份,得到9种包衣小丸。对它们用溶出度测定法A测定,在30min时,在四种溶出介质中,这些包衣小丸的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%,均在87~95%范围内,并且对于同一实施例所得小丸,包衣前和包衣后二者的溶出度无明显不同(溶出量差均小于1%)。另外,上述这些包衣的速释小丸的平均直径均在0.5~0.8mm范围内。

[0191] 实施例11、延释微丸的丸芯的制备

[0192] 处方配比:

[0193] 缬沙坦50重量份

[0194] 糊精(稀释剂)45重量份

[0195] 羧甲基淀粉钠(崩解剂)15重量份

[0196] 聚维酮(粘合剂)5重量份。

[0197] 丸芯制备:

[0198] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0199] (2)用水将粘合剂配制成浓度为4%的溶液作为粘合剂溶液;

[0200] (3)使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0201] 实施例12、延释微丸的丸芯的制备

[0202] 处方配比:

[0203] 缬沙坦50重量份

[0204] 微晶纤维素(稀释剂)30重量份

[0205] 低取代羟丙基纤维素(崩解剂)15重量份

[0206] 羟丙甲纤维素(粘合剂)8重量份。

[0207] 丸芯制备:

[0208] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0209] (2)用水将粘合剂配制成浓度为8%的溶液作为粘合剂溶液;

[0210] (3)使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转

速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0211] 实施例13、延释微丸的丸芯的制备

[0212] 处方配比:

[0213] 缬沙坦50重量份

[0214] 淀粉(稀释剂)60重量份

[0215] 交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)12重量份

[0216] 聚维酮(粘合剂)3重量份。

[0217] 丸芯制备:

[0218] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0219] (2)用水将粘合剂配制成浓度为3%的溶液作为粘合剂溶液;

[0220] (3)使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0221] 实施例14、延释微丸的丸芯的制备

[0222] 处方配比:

[0223] 缬沙坦50重量份

[0224] 乳糖(稀释剂)80重量份

[0225] 交联聚维酮/羧甲基淀粉钠(1/1,崩解剂)20重量份

[0226] 聚维酮(粘合剂)4重量份。

[0227] 丸芯制备:

[0228] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0229] (2)用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0230] (3)使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0231] 实施例15、延释微丸的丸芯的制备

[0232] 处方配比:

[0233] 缬沙坦50重量份

[0234] 淀粉/磷酸氢钙(2/1,稀释剂)40重量份

[0235] 羧甲基淀粉钠/交联羧甲基纤维素钠(1/2,崩解剂)10重量份

[0236] 聚维酮(粘合剂)6重量份。

[0237] 丸芯制备:

[0238] (1)按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0239] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液；

[0240] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0241] 实施例16、延释微丸的丸芯的制备

[0242] 处方配比:

[0243] 缬沙坦50重量份

[0244] 微晶纤维素/乳糖(2/1,稀释剂)50重量份

[0245] 交联聚维酮(崩解剂)15重量份

[0246] 羟丙甲纤维素(粘合剂)7重量份。

[0247] 丸芯制备:

[0248] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0249] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0250] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0251] 实施例17、延释微丸的丸芯的制备

[0252] 处方配比:

[0253] 缬沙坦50重量份

[0254] 乳糖(稀释剂)45重量份

[0255] 交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)16重量份

[0256] 羟丙甲纤维素(粘合剂)4重量份。

[0257] 丸芯制备:

[0258] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0259] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0260] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0261] 实施例18、延释微丸的丸芯的制备

[0262] 处方配比:

[0263] 缬沙坦50重量份

[0264] 淀粉/乳糖(2/1,稀释剂)50重量份

[0265] 交联羧甲基纤维素钠/交联聚维酮(1/2,崩解剂)15重量份

[0266] 聚维酮(粘合剂)4重量份。

[0267] 丸芯制备:

[0268] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0269] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为4%的溶液作为粘合剂溶液;

[0270] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0271] 实施例19、延释微丸的丸芯的制备

[0272] 处方配比:

[0273] 缬沙坦50重量份

[0274] 糊精/淀粉(2/1,稀释剂)55重量份

[0275] 羧甲基淀粉钠(崩解剂)5重量份

[0276] 聚维酮(粘合剂)5重量份。

[0277] 丸芯制备:

[0278] (1) 按处方配比将活性药物、稀释剂、崩解剂混合均匀,一起粉碎至可通过100目筛,混匀;

[0279] (2) 用水将粘合剂配制成浓度为5%的溶液作为粘合剂溶液;

[0280] (3) 使用粘合剂溶液将步骤(1)的混合粉末制软材,采用挤压-滚圆成丸法制备微丸,将混合湿物料在10-40r/min的挤出速度下挤出条状物,移入滚圆设备,先用40-70Hz转速下切断挤出物,再在30-50Hz转速条件下滚圆10-20分钟,制得微丸。移入干燥间进行干燥,干燥条件为 $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、干燥时间12小时,干燥得丸芯,待包衣。

[0281] 上述实施例11至实施例19的各种丸芯,用溶出度测定法A测定,在30min时,在四种溶出介质中,这些丸芯的溶出量均大于该小丸中主药含量的85%,均在87~96%范围内。

[0282] 实施例20:延释小丸包衣

[0283] 使用市售的醋酸纤维素酞酸酯基包衣预混粉、羟丙甲纤维素酞酸酯基包衣预混粉、聚乙烯醇酞酸酯基包衣预混粉、Eudragit L基包衣预混粉、Eudragit S基包衣预混粉、丙烯酸树脂I基包衣预混粉、丙烯酸树脂II基包衣预混粉、丙烯酸树脂IV基包衣预混粉、甲基丙烯酸共聚物基包衣预混粉共9种包衣预混粉(均购自卡乐康公司,并按产品说明配制成包衣液),分别对实施例11-19九种小丸进行包衣,以每50重量份的活性药物计,所述包衣层在每种小丸中使用的重量分别为20重量份(实施例11-13)、15重量份(实施例14-16)、25重量份(实施例17-19),得到9种包衣小丸。这些包衣材料,例如,甲基丙烯酸共聚物基包衣预混粉的配方为:甲基丙烯酸共聚物200重量份、柠檬酸三乙酯20重量份、滑石粉40重量份,临用时加水1740重量份配制;又例如丙烯酸树脂II基包衣预混粉的配方为:丙烯酸树脂II 300重量份、羟丙基甲基纤维20重量份、二氧化钛50重量份、玉米朊75重量份、聚乙二醇40重量份、甘油15重量份,临用时加水500重量份配制。

[0284] 在本发明的上下文中,进行各种包衣工序时,所用的工艺条件为:使用Glatt流化床包衣机,气流温度 55°C ,微丸温度 32°C ,雾化压力0.25-0.30MPa,喷浆速度150mL/min,包衣增重控制按照配方规定确定。

[0285] 这些包衣小丸的平均直径均在0.5~0.8mm范围内。

[0286] 对这些包衣小丸用溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于1小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,结果:在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的10%,均在2~5%范围内;在1小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均达到该小丸中主药含量的85~91%范围;在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的93%。

[0287] 这表明,这些小丸在包衣前后呈现不同的释放模式,在低pH条件下基本上不释放,但是中性介质中在1小时之前已经释放了绝大部分,这种释放模式是不能符合关于控制晨醒期高血压的设计要求的;尽管这种释放模式符合一般的肠溶制剂的释放预期。

[0288] 另外,本实施例20所得这些包衣延释小丸之一在与实施例10所得任一种包衣速释小丸混合(按活性成分比50:30的比例混合),分装在空心胶囊中,每粒含活性成分80mg。这种组合了两种小丸的胶囊剂药物组合物用溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,结果:在0.5小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的90~120%(例如90~110%);在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该药物组合物中第一释放相部分药物量的100~140%(例如100~125%);在1小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均达到该胶囊剂中主药含量的91~95%范围;在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该胶囊剂中主药含量的96%。这些结果表明这两种小丸组合难以获得晚间9时左右服药后在1小时和5小时前呈现两次释药的释药模式。

[0289] 实施例21:延释小丸包衣

[0290] 参照上述实施例20的方法,对实施例11-19九种小丸进行延释小丸包衣,不同的仅是在包衣液中补充添加2%(相对于包衣材料重量的百分数)的包衣助剂,得到9种包衣小丸。

[0291] 对这些包衣小丸用溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,结果:在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的10%,均在3~6%范围内;在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均小于该小丸中主药含量的15%,均在6~11%范围内;在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量均大于该小丸中主药含量的80%,均在88~94%范围内。这些结果表明,本实施例21所得延释包衣小丸在包衣前后呈现不同的释放模式,在低pH条件下基本上不释放,但是中性介质中在2小时之前基本上不释放,到3小时时能够释放绝大部分,这种在肠液环境下延迟的释放模式能够满足关于控制晨醒期高血压的设计要求的。

[0292] 实施例22:制备具有双相释放性质的硬胶囊剂

[0293] 分别使上文实施例21所得延释包衣小丸(作为第二释放相部分的小丸)与实施例10所得各种速释包衣微丸(作为第一释放相部分的小丸)按活性成分重量比7:3、7:4、7:5、5:3、5:4、7:5的比例混合,将所得混合微丸装入硬胶囊中,每粒含缬沙坦80mg,得到具有双相释放性质的硬胶囊剂。这些硬胶囊剂照溶出度测定法A测定,在四种溶出介质中溶出时分别于0.5小时、2小时、3小时、4小时取溶液适量测定在各溶出介质中该时间点的溶出量,结

果:

[0294] 在0.5小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中全部胶囊剂的溶出量为该硬胶囊剂药物组合中第一释放相部分药物量的93~109%;在4小时时在pH1.2和pH4.0两种溶出介质中的溶出量为该硬胶囊剂药物组合中第一释放相部分药物量的103~121%;在2小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该硬胶囊剂药物组合中第一释放相部分药物量的107~129%;在3小时时在pH6.8和水两种溶出介质中的溶出量为该硬胶囊剂药物组合中药物量的85%以上(均在94~97%范围内)。

[0295] 以上结果表明,仅在第二释放相部分包衣液中添加微量包衣助剂时才能使所得延释包衣小丸及双相释放硬胶囊剂呈现如本发明那样典型间隔约5小时的双相释放性能。

[0296] 实施例23:制备具有双相释放性质的硬胶囊剂

[0297] 分别参照上文实施例10的处方和方法,将活性成分改为苯磺酸氨氯地平,得到具有第一释放相部分的性质的速释小丸;分别参照上文实施例21的处方和方法,将活性成分改为苯磺酸氨氯地平,得到具有第二释放相部分的性质的延释小丸。两种类型的小丸照溶出度测定法A测定,结果显示它们的释放模式分别与实施例10和实施例21所述小丸基本一致。将上述两种苯磺酸氨氯地平小丸照实施例22的方式制备具有双相释放性质的硬胶囊剂,每粒胶囊剂含氨氯地平5mg,得到具有双相释放性质的硬胶囊剂。这些硬胶囊剂照溶出度测定法A测定,结果显示它们的释放模式与实施例22所述硬胶囊剂的释放模式基本一致,即:在酸性介质中4小时内仅主要释放第一释放相部分的药物,在中性介质中2小时内仅主要释放第一释放相部分的药物,在中性介质中3小时时第一释放相部分和第二释放相部分的药物基本上全部释放。

[0298] 实施例24:制备具有双相释放性质的硬胶囊剂

[0299] 分别参照上文实施例10的处方和方法,将活性成分改为卡托普利,得到具有第一释放相部分的性质的速释小丸;分别参照上文实施例21的处方和方法,将活性成分改为卡托普利,得到具有第二释放相部分的性质的延释小丸。两种类型的小丸照溶出度测定法A测定,结果显示它们的释放模式分别与实施例10和实施例21所述小丸基本一致。将上述两种卡托普利小丸照实施例22的方式制备具有双相释放性质的硬胶囊剂,每粒胶囊剂含卡托普利50mg,得到具有双相释放性质的硬胶囊剂。这些硬胶囊剂照溶出度测定法A测定,结果显示它们的释放模式与实施例22所述硬胶囊剂的释放模式基本一致,即:在酸性介质中4小时内仅主要释放第一释放相部分的药物,在中性介质中2小时内仅主要释放第一释放相部分的药物,在中性介质中3小时时第一释放相部分和第二释放相部分的药物基本上全部释放。