



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115487162 A

(43) 申请公布日 2022.12.20

(21) 申请号 202211253863.0

A61P 9/10 (2006.01)

(22) 申请日 2022.10.13

(71) 申请人 山东力诺制药有限公司

地址 250000 山东省济南市经十东路30766号

(72) 发明人 王紫娟 陈昌 李冉冉 宿晓文

(74) 专利代理机构 济南法友专利代理事务所
(普通合伙) 37315

专利代理师 陈利超

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

权利要求书2页 说明书5页

(54) 发明名称

一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法

(57) 摘要

本申请属于药物制剂技术领域,具体为一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,制备步骤如下:(1) 备料:将质量比为1:1的单硝酸异山梨酯和磷酸氢钙混合均匀得预混料;(2) 制粒:将羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素和磷酸氢钙于湿法混合制粒机中进行预混合300S,预混合完毕后,二次混合600S,二次混合完成后,开启蠕动泵,以雾化加液的方式加入纯化水,出料得湿颗粒;(3) 干燥:将湿颗粒干燥至失重2.5%-3.5%;(4) 整粒:干燥后颗粒用整粒机进行整粒;(5) 总混:将整粒和羟丙甲纤维素于8r/min的速度下混合时间5分钟,后加入硬脂酸镁、二氧化硅,再次以8r/min的速度混合5min得总混物料;(6) 压片;(7) 包衣;(8) 内包装;(9) 外包装。

1. 一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,制备步骤如下:(1) 备料:将质量比为1:1的单硝酸异山梨酯和磷酸氢钙于8rpm的转速下混合5min,混合后物料经粉碎机粉碎至过60目筛,后再于8rpm的转速下混合5min,得预混料;(2) 制粒:将羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素和磷酸氢钙于湿法混合制粒机中进行预混合300S,预混合完毕后,清理湿法混合制粒机内壁,二次混合600S,二次混合完成后,开启蠕动泵,以雾化加液的方式加入纯化水,出料得湿颗粒;(3) 干燥:将湿颗粒干燥至失重2.5%-3.5%;(4) 整粒:干燥后颗粒用整粒机进行整粒;(5) 总混:将整粒和羟丙甲纤维素于8r/min的速度下混合时间5分钟,后加入硬脂酸镁、二氧化硅,再次以8r/min的速度混合5min得总混物料;(6) 压片:使用 $\phi=8\text{mm}$ 的圆形浅凹冲对总混物料进行压片得片芯;(7) 包衣:安装连接蠕动泵和喷枪系统,开启压缩空气,调节喷枪开关使喷出的包衣液成雾状,扇形,喷枪系统调试好后,把待包衣片加入到包衣锅内,开启包衣锅对片芯进行预热,调节喷枪位置,使喷枪垂直于片床,距离片床25-40cm,片芯预热约10min后开启蠕动泵及喷枪进行初始包衣,包衣20~30分钟后,增加转速及蠕动泵速度进行加深包衣,控制片床温度为30~45℃,包衣增重2~4%且外观达到要求后,停止喷液,降低转速,关闭加热,进排风系统仍开启,使包衣锅继续转动到片床温度与室温一致且片剂干燥后,安装出料装置,即得单硝酸异山梨酯缓释片;(8) 内包装:使用聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔泡罩包装;(9) 外包装:将经过内包装的单硝酸异山梨酯缓释片和说明书放入一个纸盒内。

2. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素、磷酸氢钙的质量比为4.5-5.5:7-8:18-22:3-3.5:15-20;所述预混合的设定参数为:切碎(800rpm)、搅拌(120rpm);所述二次混合设定的参数为:切碎(1800rpm)、搅拌速度(200rpm);所述蠕动泵的转速为85-95rpm,雾化加液的压力为0.3Mpa,雾化加液的时间为600S;所述纯化水与预混料的质量比为8-10:18-22。

3. 如权利要求2所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(2)中羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素、磷酸氢钙的质量比为5.09:7.5:20:3.25:17.64;所述纯化水与预混料的质量比为9:20。

4. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(3)所述的干燥温度为50-55℃。

5. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)中所述整粒的筛网孔径为2mm,转速500转/分钟。

6. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)中加入羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅与步骤(1)中加入单硝酸异山梨酯的质量比为65-70:1.8-2.2:1.8-2.2:45-55。

7. 如权利要求6所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(5)中加入羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅与步骤(1)中加入单硝酸异山梨酯的质量比为67.85:2:2:50.4。

8. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(6)中压片时的加料速度为55~65rpm,压片过程中的压力为13~32KN,压片速度为单轨道8~10万片/h。

9. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(7)所用的包衣液制备如下:将包衣粉加入纯化水中,搅拌45min,制备质量浓度为8-12%且过120目筛的包衣液;所述预热过程设置包衣锅转速为2~5rpm,进风温度为50~70℃;所述初始包衣的雾化压力为0.5-0.7MPa,蠕动泵速度为1.5~4rpm;所述加深包衣时包衣锅转速为2~7rpm,蠕动泵速度为1.5~8rpm。

10. 如权利要求1所述的一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,所述步骤(8)内包装包装机的上加热温度为100~120℃、下加热温度为118~138℃、热封温度为180~200℃、批号温度为150~170℃。

一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法

技术领域

[0001] 本申请属于药物制剂技术领域,具体为一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法。

背景技术

[0002] 单硝酸异山梨酯 (ISMN) 为硝酸异山梨酯的主要生物活性代谢物,主要药理作用是松弛血管平滑肌。ISMN 释放氧化氮 (NO), NO 与内皮舒张因子相同,激活鸟苷酸环化酶,使平滑肌细胞内的环鸟苷酸 (cGMP) 增多,从而松弛血管平滑肌,使外周动脉和静脉扩张,对静脉的扩张作用更强。静脉扩张使血液滞留在外周,回心血量减少,左室舒张末压和肺毛细血管楔嵌压 (前负荷) 减低。冠状动脉扩张,使冠脉灌注量增加。总的效应是使心肌耗氧量减少,供氧量增加多,心绞痛得以缓解。然而,现有的单硝酸异山梨酯缓释片作用时间短,溶出行为差。

发明内容

[0003] 为了解决现有技术的问题,本申请提供了一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,本申请是通过下述方案实现的:

[0004] 一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,制备步骤如下:(1) 备料:将质量比为1:1的单硝酸异山梨酯和磷酸氢钙于8rpm的转速下混合5min,混合后物料经粉碎机粉碎至过60目筛,后再于8rpm的转速下混合5min,得预混料;(2) 制粒:将羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素和磷酸氢钙于湿法混合制粒机中进行预混合300S,预混合完毕后,清理湿法混合制粒机内壁,二次混合600S,二次混合完成后,开启蠕动泵,以雾化加液的方式加入纯化水,出料得湿颗粒;(3) 干燥:将湿颗粒干燥至失重2.5%-3.5%;(4) 整粒:干燥后颗粒用整粒机进行整粒;(5) 总混:将整粒和羟丙甲纤维素于8r/min的速度下混合时间5分钟,后加入硬脂酸镁、二氧化硅,再次以8r/min的速度混合5min得总混物料;(6) 压片:使用 $\phi=8\text{mm}$ 的圆形浅凹冲对总混物料进行压片得片芯;(7) 包衣:安装连接蠕动泵和喷枪系统,开启压缩空气,调节喷枪开关使喷出的包衣液成雾状,扇形,喷枪系统调试好后,把待包衣片加入到包衣锅内,开启包衣锅对片芯进行预热,调节喷枪位置,使喷枪垂直于片床,距离片床25-40cm,片芯预热约10min后开启蠕动泵及喷枪进行初始包衣,包衣20~30分钟后,增加转速及蠕动泵速度进行加深包衣,控制片床温度为30~45℃,包衣增重2~4%且外观达到要求后,停止喷液,降低转速,关闭加热,进排风系统仍开启,使包衣锅继续转动到片床温度与室温一致且片剂干燥后,安装出料装置,即得单硝酸异山梨酯缓释片;(8) 内包装:使用聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔泡罩包装;(9) 外包装:将经过内包装的单硝酸异山梨酯缓释片和说明书放入一个纸盒内。

[0005] 优选的,所述步骤(2)中羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素、磷酸氢钙的质量比为4.5-5.5:7-8:18-22:3-3.5:15-20;所述预混合的设定参数为:切碎(800rpm)、搅拌(120rpm);所述二次混合设定的参数为:切碎(1800rpm)、搅拌速度(200rpm);所述蠕动泵的转速为85-95rpm,雾化加液的压力为0.3Mpa,雾化加液的时间为

600S;所述纯化水与预混料的质量比为8-10:18-22。

[0006] 进一步的,所述步骤(2)中羟丙甲纤维素、微晶纤维素、预混料、乙基纤维素、磷酸氢钙的质量比为5.09:7.5:20:3.25:17.64;所述纯化水与预混料的质量比为9:20。

[0007] 更进一步的,所述步骤(3)所述的干燥温度为50-55℃。

[0008] 更进一步的,所述步骤(5)中所述整粒的筛网孔径为2mm,转速500转/分钟。

[0009] 更进一步的,所述步骤(5)中加入羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅与步骤(1)中加入单硝酸异山梨酯的质量比为65-70:1.8-2.2:1.8-2.2:45-55。

[0010] 更进一步的,所述步骤(5)中加入羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅与步骤(1)中加入单硝酸异山梨酯的质量比为67.85:2:2:50.4。

[0011] 更进一步的,所述步骤(6)中压片时的加料速度为55~65rpm,压片过程中的压力为13~32KN,压片速度为单轨道8~10万片/h。

[0012] 更进一步的,所述步骤(7)所用的包衣液制备如下:将包衣粉加入纯化水中,搅拌45min,制备质量浓度为8-12%且过120目筛的包衣液;所述预热过程设置包衣锅转速为2~5rpm,进风温度为50~70℃;所述初始包衣的雾化压力为0.5-0.7MPa,蠕动泵速度为1.5~4rpm;所述加深包衣时包衣锅转速为2~7rpm,蠕动泵速度为1.5~8rpm。

[0013] 更进一步的,所述步骤(8)内包装包装机的上加热温度为100~120℃、下加热温度为118~138℃、热封温度为180~200℃、批号温度为150~170℃。

[0014] 步骤(5)结束后计算总混物料平衡率为97-100%,收率为96-100%;

[0015] 步骤(6)结束后计算片芯平衡率为98-100%,收率为97-100%;

[0016] 步骤(7)结束后计算单硝酸异山梨酯缓释片平衡率为95-100%,收率为95-100%;

[0017] 步骤(9)结束后计算原料总和的平衡率为93-100%;

[0018] 本申请物料平衡率和收率的计算公式如下:

[0019] 物料平衡率=(处理后物料重+废品重)/处理前物料重×100%;

[0020] 收率=处理后物料重/处理前物料重×100%。

[0021] 有益效果:(1)本申请制备的单硝酸异山梨酯缓释片溶出时间长,用水介质作为溶出介质,采用篮法50转/分钟进行溶出考察,压片剂在1小时、4小时和8小时时的溶出量分别为标示量的15%~40%、40%~75%和75%;

[0022] (2)本发明的一种单硝酸异山梨酯缓释片能够在给药初期能迅速起效,达到有效血药浓度后能够维持有效血药浓度;

[0023] (3)通过加入硬脂酸镁、二氧化硅,避免了压片过程中粘冲、片剂硬度低的问题,提高有效成分的稳定性,且能够有效提高药品的稳定性,优化释放效果;

[0024] (4)本申请设计合理,通过优化制备工艺,获得了高平衡率和高收率。

具体实施方式

[0025] 为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将对本申请实施方式作进一步地详细描述。

[0026] 实施例1

[0027] 一种单硝酸异山梨酯缓释片的制备方法,其特征在于,制备步骤如下:

[0028] (1) 备料:将50kg单硝酸异山梨酯和50kg磷酸氢钙于8rpm的转速下混合5min,混合

后物料经粉碎机粉碎至过60目筛,后再于8rpm的转速下混合5min,得预混料;

[0029] (2) 制粒:将羟丙甲纤维素25.45kg、微晶纤维素37.5kg、预混料100.0kg、乙基纤维素16.25kg、磷酸氢钙88.2kg于湿法混合制粒机中进行预混合300S,设定参数为“切碎(800rpm)、搅拌(120rpm)”;预混合完毕后,清理湿法混合制粒机内壁,二次混合600S,设定参数为“切碎(1800rpm)、搅拌速度(200rpm)”,二次混合完成后,开启蠕动泵,以雾化加液(压力0.3Mpa)的方式加入45kg纯化水,出料得湿颗粒;

[0030] (3) 干燥:将湿颗粒放入智能型沸腾制粒机干燥料斗内,设置进风温度为55℃,干燥至失重3%;

[0031] (4) 整粒:干燥后颗粒用整粒机进行整粒,筛网孔径为2mm,转速500转/分钟;

[0032] (5) 总混:将整粒和羟丙甲纤维素于8r/min的速度下混合时间5分钟,后加入硬脂酸镁、二氧化硅,再次以8r/min的速度混合5min得总混物料;取混合后颗粒进行检测,性状为白色或类白色颗粒或粉末,外观无杂点,颗粒含单硝酸异山梨酯(C₆H₉N₀O₆)为140.1mg/g~154.7mg/g;

[0033] (6) 压片:使用 $\phi=8$ mm的圆形浅凹冲对总混物料进行压片得单硝酸异山梨酯含量为40mg的片芯,压片时的加料速度为55~65rpm,压片过程中的压力为13~32KN,压片速度为单轨道8~10万片/h;压片所得片剂的硬度为70~110N,重量差异为 $\pm 5\%$,脆碎度 $\leq 1\%$,压片结束后取样检测溶出度每片在1小时、4小时和8小时时的溶出量分别为标示量的15%~40%、40%~75%和75%,压片过程中,每30min在每个出片口取10片检测单硝酸异山梨酯缓释片的性状、外观、片重、重量差异情况;此外,每次停机后、改变工艺参数时,也应检查性状、外观、重量差异、硬度、脆碎度,如遇异常情况需执行偏差程序;

[0034] 溶出度测定:用水介质作为溶出介质,采用篮法50转/分钟进行溶出考察;

[0035] (7) 包衣:将包衣粉加入纯化水中,搅拌45min,制备质量浓度为8-12%且过120目筛的包衣液,安装连接蠕动泵和喷枪系统,开启压缩空气,调节喷枪开关使喷出的包衣液成雾状,扇形,喷枪系统调试好后,把待包衣片加入到包衣锅内,开启包衣锅对片芯进行预热,预热过程设置包衣锅转速为2~5rpm,进风温度为50~70℃,调节喷枪位置,使喷枪垂直于片床,距离片床25-40cm,片芯预热约10min后开启蠕动泵及喷枪,雾化压力为0.5-0.7MPa,蠕动泵速度为1.5~4rpm,包衣20~30分钟后,增加转速及蠕动泵速度,使包衣锅转速为2~7rpm,蠕动泵速度为1.5~8rpm,片床温度控制在30~45℃,包衣增重2~4%且外观达到要求后,停止喷液,降低转速,关闭加热,进排风系统仍开启,使包衣锅继续转动到片床温度与室温一致且片剂干燥后,安装出料装置,即得单硝酸异山梨酯缓释片;

[0036] (8) 内包装:使用聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔泡罩包装,包装机的上加热温度为100~120℃、下加热温度为118~138℃、热封温度为180~200℃、批号温度为150~170℃;生产操作人员每隔30分钟检查外观、批号、有效期至打印情况,及时将不合格品剔出单独存放;

[0037] (9) 外包装:将经过内包装的单硝酸异山梨酯缓释片和说明书放入一个纸盒内。

[0038] 步骤(5)结束后计算总混物料平衡率=(总混物料+废品重)/(整粒+羟丙甲纤维素+硬脂酸镁+二氧化硅)为99%,收率为97%;

[0039] 步骤(6)结束后计算片芯平衡率为99%,收率为98%;

[0040] 步骤(7)结束后计算单硝酸异山梨酯缓释片平衡率为99%,收率为98%;

[0041] 步骤(9)结束后计算原料总和的平衡率为99%。

[0042] 单硝酸异山梨酯缓释片生物等效研究结果评估

[0043] 通过单硝酸异山梨酯缓释片在中国成年健康受试者中的一项随机、开放、空腹和餐后单次给药、两制剂、两序列、两周期交叉的生物等效性研究,分析两种制剂的药代动力学参数,评价两制剂的生物等效性以及安全性,为该药的申报及临床用药提供参考依据。

[0044] 1、空腹生物等效研究结果

[0045] 空腹试验共入组28例受试者(TR组、RT组各14例),均全部完成两周期试验。所有28例受试者均被纳入全分析集(FAS)、安全性分析集(SS)、PK浓度集合(PKCS)、PK参数集合(PKPS)以及等效性分析集(BES)。

[0046] 采用ABE方法进行等效性分析,纳入BES集的28例受试者血浆中原形药物单硝酸异山梨酯的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的受试制剂和参比制剂的几何均值比(GMR)的90%置信区间完全落于80.00%~125.00%的生物等效性可接受范围内, AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 几何均值比(GMR)的90%的置信区间依次为:91.00%~96.25%、91.14%~96.44%、88.64%~95.64%。结果表明:受试者空腹状态下单剂量、单次口服受试制剂和参比制剂后,两制剂间具有生物等效性。

[0047] 28例纳入空腹试验SS集的受试者在研究期间共发生12例(42.86%,12例/28例)14例次AE,其中服用受试制剂的受试者共发生4例(14.29%,4例/28例)4例次AE,服用参比制剂的受试者共发生9例(32.14%,9例/28例)10例次AE。其中6例(21.43%,6例/28例)7例次AE与试验药物的因果关系判定为可能无关,1例(3.57%,1例/28例)2例次、5例(17.86%,5例/28例)5例次AE与试验药物相关性分别被判断为肯定有关、很可能有关。绝大多数(32.14%,9例/28例,发生例次为10例次)AE为轻度,仅发生3例(10.71%,3例/28例)4例次中度AE,未发生导致受试者退出的AE及SAE。所有AE均随访至“好转/缓解”或“已恢复/痊愈”。结果表明本品安全性良好。

[0048] 2、餐后生物等效研究结果

[0049] 餐后试验共入组28例受试者(TR、RT序列组各14例),其中25例受试者按方案要求完成两周期试验,3例中途退出(其中RT序列组1例,TR序列组2例)。28例受试者均被纳入安全性数据集(SS);28例受试者均被纳入药代动力学浓度集(PKCS),随机号为218的受试者和随机号为228的受试者仅纳入第一周期浓度数据;27例受试者被纳入药代动力学参数集(PKPS)和生物等效性集(BES),其中随机号为205的受试者因第一周期1h采血后发生呕吐退出试验,故不纳入PKPS和BES。

[0050] 采用ABE方法进行等效性分析,纳入BES集的27例受试者血浆中原形药物单硝酸异山梨酯的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 受试制剂和参比制剂的几何均值比(GMR)的90%置信区间均完全落于生物等效性80.00%~125.00%可接受范围内, AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 几何均值比(GMR)的90%的置信区间依次为:97.89%~103.72%、97.94%~103.73%、104.03%~119.96%。结果表明:受试者餐后状态下单剂量、单次口服受试制剂和参比制剂后,两制剂间具有生物等效性。

[0051] 28例纳入餐后试验SS集的受试者在研究期间共发生14例(50.00%,14例/28例)18例次AE,其中服用受试制剂的受试者共发生7例(25.93%,7例/27例)8例次AE,服用参比制剂的受试者共发生8例(30.77%,8例/26例)10例次AE。其中8例(28.57%,8例/28例)9例次

AE与试验药物的因果关系判定为可能无关,1例(3.57%,1例/28例)1例次、5例(17.86%,5例/28例)7例次、1例(3.57%,1例/28例)1例次AE与试验药物相关性分别被判断为肯定有关、很可能有关、可能有关。绝大多数AE(42.86%,12例/28例,发生例次为16例次)为轻度,仅发生1(3.57%,1例/28例)1例次导致受试者退出的AE(呕吐,与研究药物的关系被判定为“很可能有关”),未发生SAE。除1例次与研究药物可能的AE结局为“未知/失访”外,其余所有AE均随访至“好转/缓解”或“已恢复/痊愈”。结果表明本品安全性良好。

[0052] 最后说明的是,以上实施例仅用以说明本申请的技术方案而非限制,尽管参照较佳实施例对本申请进行了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本申请的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本申请技术方案的宗旨和范围,其均应涵盖在本申请的权利要求范围当中。