



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104644589 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201510109303. 1

(22) 申请日 2015. 03. 12

(71) 申请人 王菊明

地址 211200 江苏省南京市溧水区永阳镇经济开发区 18 号优健药业

(72) 发明人 王菊明

(74) 专利代理机构 北京精金石专利代理事务所
(普通合伙) 11470

代理人 严令耕

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 31/34(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/04(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种单硝酸异山梨酯缓释片及其制备工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种单硝酸异山梨酯缓释片及其制备工艺,该制剂采用介孔碳及膜控包衣相结合的方法达到缓释的目的。其工艺是,首先制备介孔碳-单硝酸异山梨酯复合物,然后以乙基纤维素为缓释包衣材料,以羟乙基纤维素为致孔剂,采用流化床进行底喷包衣,制备缓释包衣微丸,再与其它药学上可接受的辅料混合压制成片剂。本发明的缓释片具有药物释放平稳,存储过程中不发生膜老化、释药稳定性好,生物利用度高,制备工艺简单的优点。

1. 一种单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,该制剂由缓释包衣微丸与药学上可接受的辅料混匀后压片而成,所述的缓释包衣微丸是在单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物上包裹含有致孔剂的乙基纤维素膜而得。

2. 根据权利要求1所述的单硝酸异山梨酯缓释片,所述的单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物是单硝酸异山梨酯进入介孔碳孔道后通过物理结合而成的复合物,所述的介孔碳是比表面积为 $1018 \sim 1058 \text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51 \sim 0.86 \text{cm}^3/\text{g}$ 的介孔碳。。

3. 根据权利要求1或2所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,单硝酸异山梨酯与介孔碳的质量比为 $1:0.5-3$ 。

4. 根据权利要求3所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,所述的乙基纤维素膜占单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物的质量百分比为 $8-15\%$ 。

5. 根据权利要求4所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,所述的致孔剂为羟乙基纤维素,乙基纤维素与羟乙基纤维素的质量比为 $1:0.1-0.3$ 。

6. 根据权利要求1所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,所述药学上可接受的辅料为填充剂、崩解剂和润滑剂。

7. 根据权利要求6所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其特征在于,所述的填充剂选自乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉和淀粉中的一种或几种;崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠中的一种或几种;润滑剂选自硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸富马酸钠和滑石粉中的一种或几种。

8. 一种根据根据权利要求1的单硝酸异山梨酯缓释片的制备工艺,其特征在于该工艺包括如下步骤:

①将单硝酸异山梨酯溶于水,加入介孔碳,持续搅拌,超声,待药物进入介孔碳孔道达到平衡后,喷雾干燥除去溶剂,得单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物;

②将单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物加入流化床中,以含有致孔剂的乙基纤维素溶液底喷包衣,制备缓释包衣微丸;

③将缓释包衣微丸与药学上可接受的辅料混合均匀,压片,即得。

一种单硝酸异山梨酯缓释片及其制备工艺

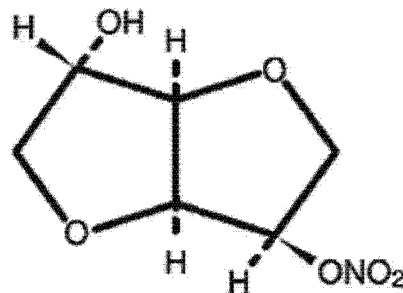
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体而言,涉及一种固体口服制剂,尤其涉及一种含有单硝酸异山梨酯的缓释片及其制备工艺。

背景技术

[0002] 单硝酸异山梨酯(isosorbide mononitrate)为新一代硝酸酯类抗心绞痛药物,化学名为1,4,3,6-二脱水-D-山梨糖醇-5-硝酸酯,分子式 $C_6H_9NO_6$,分子量191.14,结构式如下:

[0003]



[0004] 单硝酸异山梨酯为白色针状结晶或结晶性粉末,在甲醇或丙酮中易溶,在三氯甲烷或水中溶解,在己烷中几乎不溶。单硝酸异山梨酯在 pH1.0-pH6.8 各介质中溶解度均超过 250mg/ml,属于高溶解性药物。

[0005] 单硝酸异山梨酯是硝酸异山梨酯的主要生物活性代谢物,是一种治疗冠心病和心绞痛的硝酸酯类药物,适用于冠心病的长期治疗;心绞痛的预防;心肌梗死后持续心绞痛的治疗;与洋地黄和/或利尿剂联合应用,治疗慢性充血性心力衰竭;冠心病的长期治疗和预防心绞痛发作,也适用于心肌梗死后的治疗。临床研究结果表明,该药不但具有吸收迅速、无首过效应、生物利用度高、有效浓度范围宽、药物作用持续时间长、临床疗效高等特点,还具有个体差异小、毒性低等突出优点,是目前防治心绞痛最好的药物之一。目前上市的单硝酸异山梨酯口服制剂有 20mg、30mg、40mg、50mg、60mg 等多种规格,剂型有片剂、分散片、缓释胶囊、缓释片等。

[0006] 单硝酸异山梨酯生物半衰期为 4-5 小时,普通制剂需要日服 2-3 次,口服几周后容易产生耐药性。缓释制剂可有效克服其耐药性,现单硝酸异山梨酯缓释片剂已广泛用于临床。

[0007] 专利 CN102688212B 公开了一种以羟丙甲纤维素 K4M 为缓释骨架材料制备单硝酸异山梨酯缓释片的方法;期刊文献“单硝酸异山梨酯缓释片的制备工艺筛选及体外释放”报道了以羟丙甲纤维素(HPMC K4M)、丙烯酸树脂为缓释材料制备缓释片的方法;期刊文献“单硝酸异山梨酯缓释片的制备及质量控制”报道了以羟丙甲纤维素为缓释材料制备缓释片的方法。以上均采用缓释骨架材料制备单硝酸异山梨酯缓释骨架片,由于单硝酸异山梨酯水溶性较好,该方法存在药物突释的风险,而为了降低该风险必然要加大缓释骨架材料的用量,进而导致药物最终释放不完全。

[0008] 期刊文献“微丸压片法制备单硝酸异山梨酯缓释片”（赵星星，食品与药，2014 年 4 期）报道了挤出滚圆法制备单硝酸异山梨酯丸芯，以 Eudragit NE30D 为缓释包衣材料包衣，在于其它辅料混合压片制备缓释片的方法。该方法存在存储过程中包衣膜易老化，导致释放变慢的问题。

[0009] 专利 CN103127000A 公开了单硝酸异山梨酯择时缓释微丸片释药系统及其制备方法。该制剂采用包衣微丸片为主要制剂形式，片芯由含药缓释微丸、稀释剂、润滑剂混合后压制而成；片芯外的包衣层由内向外依次为隔离层、膨胀层和控释层。该发明存在存储过程中包衣膜老化，药物释放变慢、最终药物释放不完全的问题。

[0010] 专利 CN103211768A 公开了一种单硝酸异山梨酯膜控缓释微丸及采用其的单硝酸异山梨酯速释-缓释微丸胶囊，其缓释微丸的缓释衣膜采用 Eudragit RS 30D 作为成膜材料，缓释微丸的丸芯中含有高膨胀性的羧甲基淀粉钠，以及药学上可接受的缓释微丸常用的赋形剂。由于含有具有遇水高膨胀性的羧甲基淀粉钠的丸芯，吸水后会明显膨胀，导致缓释衣膜被撑大，厚度变薄，透水微孔的孔径变大，通透性变好，补偿了膜老化产生的通透性下降，从而使得中后期释放速度基本恒定，末期残留小，能够在有效期内始终保持稳定的释放性能。该发明以含高膨胀性的羧甲基淀粉钠的丸芯来补偿了膜老化产生的通透性下降，释放变慢的问题，但极易导致初期药物释放过快，有突释的风险。

[0011] 综上所述，现有技术是通过骨架扩散、包衣膜扩散或二者的联合应用控制药物的扩散速率，从而达到缓效效果。临床上应用广泛的单硝酸异山梨酯缓释制剂包括骨架片、膜控释片、缓释微丸等，其缓释释放机制主要还是传统的骨架型释药或膜控型释药。骨架型缓释片存在释药不均一、易发生突释或释药不完全的问题；而膜控型缓释制剂存在包衣膜老化，长期放置释药变慢等问题。

发明内容

[0012] 鉴于现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种药物释放平稳、稳定性高的单硝酸异山梨酯缓释片。

[0013] 本发明采用介孔材料及膜控释两种方法联合使用达到缓释的目的。经大量试验筛选，介孔材料选用介孔碳，膜控释材料选用乙基纤维素作为缓释材料，羟乙基纤维素作为致孔剂。

[0014] 介孔碳是一类新型的非硅基介孔材料，具有巨大的比表面积和孔体积，无生理毒性。本发明创造性地选用介孔碳作为介孔材料制备单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物，发现该复合物具有一定的缓释效果，但不足以达到 12h 缓释制剂的要求。因此，发明人想到将介孔材料及膜控释两种方法相结合。

[0015] 发明人经大量试验，膜控释材料选用乙基纤维素作为缓释薄膜衣，羟乙基纤维素作为致孔剂。其中，羟乙基纤维素除作为致孔剂外，还可以增加膜韧性的作用，起到增塑剂的效果，避免压片过程中微丸膜破裂，影响药物的释放；同时，最为重要的是羟乙基纤维素能够防止微丸存储过程中膜的老化，保证药物释放的稳定性。

[0016] 具体而言，本发明的目的是通过如下技术方案实现的：

[0017] 一种单硝酸异山梨酯缓释片，该制剂由缓释包衣微丸与药学上可接受的辅料混匀后压片而成，所述的缓释包衣微丸是在单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物上包裹含有致孔剂

的乙基纤维素膜而得。

[0018] 需要说明的是,本发明所采用的介孔碳是比表面积为 $1018 \sim 1058 \text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51 \sim 0.86 \text{cm}^3/\text{g}$ 的介孔碳。

[0019] 优选地,如上所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其中的单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物是单硝酸异山梨酯进入介孔碳孔道后通过物理结合而成的复合物。

[0020] 进一步优选地,如上所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其中的单硝酸异山梨酯与介孔碳的质量比为 $1:0.5-3$ 。

[0021] 再进一步优选地,如上所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其中的乙基纤维素膜占单硝酸异山梨酯-介孔复合物的质量百分比为 $8-15\%$ 。

[0022] 再进一步优选地,如上所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其中的致孔剂为羟乙基纤维素,乙基纤维素与羟乙基纤维素的质量比为 $1:0.1-0.3$ 。

[0023] 本发明所述的单硝酸异山梨酯缓释片,其中药学上可接受的辅料为填充剂、崩解剂和润滑剂。进一步地,所述的填充剂选自乳糖、微晶纤维素、预胶化淀粉和淀粉中的一种或几种;崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素和羧甲基淀粉钠中的一种或几种;润滑剂选自硬脂酸镁、二氧化硅、硬脂酸富马酸钠和滑石粉中的一种或几种。

[0024] 另外,本发明还提供一种上述单硝酸异山梨酯缓释片的制备工艺,该工艺包括如下步骤:

[0025] ①将单硝酸异山梨酯溶于水,加入介孔碳,持续搅拌,超声,待药物进入介孔碳孔道达到平衡后,喷雾干燥除去溶剂,得单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物;

[0026] ②将单硝酸异山梨酯-介孔碳复合物加入流化床中,以含有致孔剂的乙基纤维素溶液底喷包衣,制备缓释包衣微丸;

[0027] ③将缓释包衣微丸与药学上可接受的辅料混合均匀,压片,即得。

[0028] 与现有技术相比,本发明涉及的单硝酸异山梨酯缓释片具有药物释放平稳,存储过程中不发生膜老化、释药稳定性好,生物利用度高,制备工艺简单的优点,适合工业化大生产。

具体实施方式

[0029] 现通过以下实施例来进一步描述本发明制剂的制备过程和实施效果,但本发明的保护范围并不局限于以下实施例。

[0030] 实施例 1

[0031]

单硝酸异山梨酯	40g
介孔碳	25g
乙基纤维素	8g
羟乙基纤维素	1.5g
乳糖	100g
预胶化淀粉	50g
交联聚维酮	5g
硬脂酸镁	2g

[0032] 制备工艺：

[0033] ①将原料单硝酸异山梨酯溶于水，加入介孔碳（比表面积为 $1018\text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51\text{cm}^3/\text{g}$ ），持续搅拌，超声，待药物进入介孔碳孔道达到平衡后，喷雾干燥除去溶剂，得原料-介孔碳复合物；

[0034] ②将原料-介孔碳复合物加入流化床中，预热至物料温度 34°C 左右，以乙基纤维素、羟乙基纤维素的丙酮-水（体积比 8:2）溶液（固含量为 5%）底喷包衣，制备缓释包衣微丸，包衣增重至 14.6%（包衣膜占原料-介孔碳复合物重量百分比）；

[0035] ③将缓释包衣微丸与乳糖、预胶化淀粉、交联聚维酮、硬脂酸镁混合均匀， $\Phi 9\text{mm}$ 冲压片，控制硬度 40-60N 左右，即得。

[0036] 实施例 2

[0037]

单硝酸异山梨酯	40g
介孔碳	80g
乙基纤维素	12g
羟乙基纤维素	2.4g
微晶纤维素	100g
羧甲基淀粉钠	10g
硬脂酸镁	2g

[0038] 制备工艺：

[0039] ①将原料单硝酸异山梨酯溶于水，加入介孔碳（比表面积为 $1058\text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.86\text{cm}^3/\text{g}$ ），持续搅拌，超声，待药物进入介孔碳孔道达到平衡后，喷雾干燥除去溶剂，得原料-介孔碳复合物；

[0040] ②将原料-介孔碳复合物加入流化床中，预热至物料温度 34°C 左右，以乙基纤维素、羟乙基纤维素的丙酮-水（体积比 8:2）溶液（固含量为 5%）底喷包衣，制备缓释包衣微丸，包衣增重至 12%（包衣膜占原料-介孔碳复合物重量百分比）；

[0041] ③将缓释包衣微丸与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混合均匀， $\Phi 9\text{mm}$ 冲压片，控制硬度 40-60N 左右，即得。

[0042] 实施例 3

[0043]

单硝酸异山梨酯	40g
介孔碳	120g
乙基纤维素	12g
羟乙基纤维素	1.2g
微晶纤维素	130g
淀粉	20g
交联羧甲基纤维素钠	10g
硬脂酸富马酸钠	3g

[0044]

二氧化硅	3g
------	----

[0045] 制备工艺：

[0046] ①将原料单硝酸异山梨酯溶于水，加入介孔碳（比表面积为 $1018\text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.51\text{cm}^3/\text{g}$ ），持续搅拌，超声，待药物进入介孔碳孔道达到平衡后，喷雾干燥除去溶剂，得原料-介孔碳复合物；

[0047] ②将原料-介孔碳复合物加入流化床中，预热至物料温度 34°C 左右，以乙基纤维素、羟乙基纤维素的丙酮-水（体积比 8:2）溶液（固含量为 5%）底喷包衣，制备缓释包衣微丸，包衣增重至 7.5%（包衣膜占原料-介孔碳复合物重量百分比）；

[0048] ③将缓释包衣微丸与微晶纤维素、淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸富马酸钠和二氧化硅混合均匀， $\Phi 10\text{mm}$ 冲压片，控制硬度 40-60N 左右，即得。

[0049] 对比例 1

[0050]

单硝酸异山梨酯	40g
介孔碳	80g
微晶纤维素	100g
羧甲基淀粉钠	10g
硬脂酸镁	2g

[0051] 制备工艺：

[0052] ①将原料单硝酸异山梨酯溶于水，加入介孔碳（比表面积为 $1058\text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.86\text{cm}^3/\text{g}$ ），持续搅拌，超声，待药物进入介孔碳孔道达到平衡后，喷雾干燥除去溶剂，得原料-介孔碳复合物；

[0053] ②将原料-介孔碳复合物与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混合均匀， $\Phi 9\text{mm}$ 冲压片，控制硬度 40-60N 左右，即得。

[0054] 对比例 2

[0055]

单硝酸异山梨酯	40g
介孔碳	80g
乙基纤维素	12g
聚维酮 k30	2.4g
微晶纤维素	100g
羧甲基淀粉钠	10g
硬脂酸镁	2g

[0056] 制备工艺：

[0057] ①将原料单硝酸异山梨酯溶于水，加入介孔碳（比表面积为 $1058\text{m}^2/\text{g}$ 、孔体积为 $0.86\text{cm}^3/\text{g}$ ），持续搅拌，超声，待药物进入介孔碳孔道达到平衡后，喷雾干燥除去溶剂，得原料-介孔碳复合物；

[0058] ②将原料-介孔碳复合物加入流化床中，预热至物料温度 34°C 左右，以乙基纤维素、聚维酮 k30 的丙酮-水（体积比 8:2）溶液（固含量为 5%）底喷包衣，制备缓释包衣微丸，包衣增重至 10%（包衣膜占原料-介孔碳复合物重量百分比）；

[0059] ③将缓释包衣微丸与微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁混合均匀， $\Phi 9\text{mm}$ 冲压片，控制硬度 40-60N 左右，即得。

[0060] 对比例 3

[0061] 单硝酸异山梨酯 60g、羟丙甲纤维素 K4M 105g、微晶纤维素 130.5g、二氧化硅 3g、十二烷基硫酸钠 1g。共制备成 1000 片。

[0062] 制备工艺：

[0063] 1) 单硝酸异山梨酯过 30 目筛与处方量一半的羟丙甲纤维素混合后 80 目筛粉碎，得到单硝酸异山梨酯和羟丙甲纤维素混合粉，剩余的羟丙甲纤维素过 80 目筛，备用。

[0064] 2) 单硝酸异山梨酯和羟丙甲纤维素混合粉与剩余的羟丙甲纤维素、处方量微晶纤维素混合 20 分钟后加入处方量的二氧化硅、十二烷基硫酸钠再混合 10 分钟。

[0065] 3) 粉末直接压片，得素片；

[0066] 4) 取其中一半素片进行包衣，取处方量薄膜包衣预混剂欧巴代 II，边搅拌边缓慢加入到处方量纯化水中，搅拌均匀，包衣，使素片增重约 3%。

[0067] 对比例 4

[0068] ①取单硝酸异山梨酯 400g、微晶纤维 300g、蔗糖 100g，混合均匀后，用 3% PVP K30 水溶液作为润湿剂制软材；设定挤出机转速 40rpm，将软材置入挤出机制成挤出物；设定滚圆机转速 500rpm，将挤出物置入滚圆机滚制成丸；最后将制备好的微丸干燥，备用。

[0069] ②取干燥后微丸，以 Eudragit NE30D 为缓释包衣材料，用流化床包衣，流化床参数分别为风量 $80\text{m}^3/\text{h}$ 、进风温度 50°C 、雾化压力 0.2MPa、蠕动泵转速 3rpm，包衣增重 21%。

[0070] ③将包衣后的微丸 800g 与微晶纤维素 600g、乳糖 200g、PVP K3080g、硬脂酸镁 16.8g 混合均匀，压片，控制硬度 50 ~ 60N。

[0071] 试验例：单硝酸异山梨酯缓释片的释放度测定

[0072] 色谱条件：用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，以水-甲醇（25：75）为流动相；检测波长为 210nm。

[0073] 分别抽样取各实施例制备的单硝酸异山梨酯缓释片 10 片，照释放度测定法（中国药典 2010 年版附录 X D 第二法），采用溶出度测定法第二法装置（中国药典 2010 年版附录 X C），以水为溶剂，转速为每分钟 50 转，依法操作，经 1、2、4、6 和 8h 时，分别取溶液 5ml，滤过，并即时在操作容器中补充相同温度、相同体积的释放介质；取续滤液作为供试品溶液；另取单硝酸异山梨酯对照品适量，加水溶解并稀释制成，加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 80 μg 的溶液，作为对照品溶液。精密量取供试品溶液及对照品溶液各 20 μl 注入液相色谱仪，记录色谱图，按外标法以峰面积分别计算每片在不同时间的释放量，各组取所有样品释放度的平均值。释放度测定的统计结果见表 1（加速条件：温度 40℃，湿度 75%）。

[0074] 表 1 单硝酸异山梨酯缓释片释放度测定结果（%）

[0075]

实施例	放置时间	取样时间				
		1h	2h	4h	6h	8h
实施例 1	0 个月	27.8	43.4	60.8	81.5	99.7
	加速 6 个月	28.1	42.6	61.5	82.1	99.3
实施例 2	0 个月	30.5	44.4	60.9	80.8	99.8
	加速 6 个月	29.4	44.9	62.4	81.8	100.1
实施例 3	0 个月	26.7	40.8	63.	83.2	100.3
	加速 6 个月	27.5	40.1	61.9	82.7	99.6
对比例 1	0 个月	40.3	65.9	90.8	99.9	99.4
	加速 6 个月	38.9	64.6	91.3	98.7	99.6
对比例 2	0 个月	35.4	46.7	66.6	89.5	100.5
	加速 6 个月	22.8	34.6	58.7	69.3	87.7
对比例 3	0 个月	38.5	47.1	68.6	79.8	91.6
	加速 6 个月	36.9	45.4	66.8	77.4	85.2
对比例 4	0 个月	28.3	44.7	62.6	80.9	97.9
	加速 6 个月	22.7	36.5	53.7	68.7	81.5

[0076] 从表 1 的释放度测定结果可知，实施例 1-3 有较好的缓释效果，8h 药物基本释放完全，加速 6 个月释放速率基本不变。对比例 1 仅采用介孔碳的缓释作用，具有一定的缓释效果，且加速 6 个月释放速率基本不变，但 4h 释放度已达到 90% 以上，不符合中国药典的要求。对比例 2 将致孔剂羟乙基纤维素换成聚维酮，加速 6 个月后药物释放不完全，原因是包衣膜老化。对比例 3 采用亲水凝胶骨架材料羟丙甲纤维素制备缓释骨架片，前期药物释放较快，后期药物难以释放完全，且加速 6 个月药物释放不完全。对比例 4 采用挤出滚圆法

制备微丸,以 Eudragit NE30D 为缓释包衣材料,用流化床包衣,由于存在膜老化现象,加速 6 个月药物释放不完全。