



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103610650 B

(45) 授权公告日 2015. 11. 04

(21) 申请号 201310664646. 5

A61P 9/04(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 12. 09

(56) 对比文件

(73) 专利权人 珠海润都制药股份有限公司
地址 519041 广东省珠海市金湾区三灶镇机
场北路 6 号

CN 101143140 A, 2008. 03. 19,
CN 102670543 A, 2012. 09. 19,
CN 103127000 A, 2013. 06. 05,
CN 103211768 A, 2013. 07. 24,

(72) 发明人 谢斌 张志刚 杨刘增 黄积勇
黄俊鹏

审查员 段洁

(74) 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
(普通合伙) 11130

代理人 王为 孟旭

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 9/22(2006. 01)

A61K 9/52(2006. 01)

A61K 31/34(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/26(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

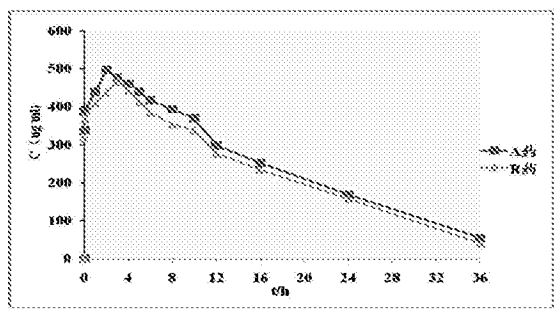
权利要求书1页 说明书34页 附图1页

(54) 发明名称

一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物领域,特别涉及一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法。该缓释微丸由空白丸芯、载药层、缓释层和速释层组成;载药层由单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂组成;缓释层由缓释材料、致孔剂、抗粘剂、增塑剂、第二粘合剂组成;速释层由单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂组成。本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠,生物利用度高,可避免由于单硝酸异山梨酯析晶造成的药物体外释放度的显著变化,提高了单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂的稳定性。



1. 一种单硝酸异山梨酯缓释微丸,其特征在于,由空白丸芯、载药层、缓释层和速释层组成:

所述载药层由单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂组成;

所述缓释层由缓释材料、致孔剂、抗粘剂、增塑剂、第二粘合剂组成;

所述速释层由单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂组成;

其中,空白丸芯、载药层、缓释层与速释层的质量比为 500:(200 ~ 280):(140.6 ~ 262.5):(82.5 ~ 120);

载药层中,单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂的质量比为 175:25 ~ 50:28 ~ 32;

所述载药层使用的第一填充剂选自乳糖;所述第一粘合剂选自:聚维酮。

2. 根据权利要求 1 所述的微丸,其特征在于,缓释层中的缓释材料选自 Eudragit[®] NE 30D、乙基纤维素、Eudragit[®] L、Eudragit[®] S、Eudragit[®] RL 30D、Eudragit[®] RS 30D、Kollicoat[®] SR 30D;致孔剂选自:羟丙基纤维素、聚乙二醇;抗粘剂选自:滑石粉、微粉硅胶;增塑剂选自:柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇;第二粘合剂选自:聚维酮、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素。

3. 根据权利要求 1 所述的微丸,其特征在于,缓释层中的缓释材料选自 Eudragit[®] NE 30D;致孔剂选自:HPC-L;第二粘合剂选自:PVP K90。

4. 根据权利要求 1 所述的微丸,其特征在于,速释层中的填充剂选自:乳糖、微晶纤维素;粘合剂选自:聚维酮、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素。

5. 根据权利要求 1 所述的微丸,其特征在于,速释层中的填充剂选自一水乳糖;粘合剂选自 PVP K90。

6. 根据权利要求 1 所述的微丸,其特征在于,速释层中,单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂的质量比为 75:10 ~ 20:7.5 ~ 15。

7. 权利要求 1 所述的微丸的制备方法,包括以下步骤:

取单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得载药层溶液;

取缓释材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂、第二粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得缓释层溶液;

取单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得速释层溶液;

取载药层溶液包被空白丸芯,经干燥,获得载药微丸;

取缓释层溶液包被载药微丸,经干燥,获得含缓释层的微丸;

取速释层溶液包被含缓释层的微丸,经干燥,即得。

8. 一种药物制剂,其特征在于,由权利要求 1 至 6 中任一所述微丸和药学上可接受的辅料组成。

一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,特别涉及一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法。

背景技术

[0002] 我们常说的单硝酸异山梨酯是 5-单硝酸异山梨酯的简称,它是采用山梨醇脱水、硝化,生产 2,5-二硝酸异山梨酯,然后进一步还原反应生成 5-单硝酸异山梨酯。5-单硝酸异山梨酯是新一代抗心绞痛药物,用于血管扩张和缓解、预防心绞痛,也用于充血性心力衰竭。实验证明,其与硝酸甘油有类似的扩张血管和平滑肌的作用,但效果比硝酸甘油显著,且持续时间长,能明显的增加冠脉流量,降低血压。它具有 2,5-二硝酸异山梨酯同样的功能,因为 2,5-二硝酸异山梨酯进入人体后需进一步反应生成 5-单硝酸异山梨酯后才能被人体吸收。而 5-单硝酸异山梨酯可直接被人体吸收,因此具有疗效快、持续时间长、副作用小等优点(郑连义,李振亚,田宝勇等.5-单硝酸异山梨酯的合成.河北科技大学学报,Vol. 23,2002(4),25-27.)。目前,5-单硝酸异山梨酯缓释胶囊已用于冠心病的长期治疗,心绞痛(包括心肌梗塞后)的长期治疗和预防,以及与利尿剂和洋地黄合并治疗慢性充血性心力衰竭。

[0003] 1992年,德国许瓦兹制药公司在我国取得了单硝酸异山梨酯缓释胶囊的上市许可,中文商品名为“异乐定”,英文商品名为“Elantan”,规格有 25mg 和 50mg 两种。1997年,珠海许瓦兹制药有限公司正式成立。2000年,珠海许瓦兹制药有限公司通过 GMP 认证。2006年,比利时的 UCB 公司以 44 亿英镑的价格收购了德国许瓦兹(Schwarz)制药公司 87% 的股份。2008年,UCB 公司和珠海许瓦兹制药有限公司完成了合并。2012年,珠海许瓦兹制药有限公司成为 UCB 公司的独资企业。迄今为止,珠海许瓦兹制药有限公司一直是从德国进口单硝酸异山梨酯缓释微丸,在珠海许瓦兹制药有限公司进行填充胶囊。

[0004] 上海爱的发制药有限公司为法国的一家独资企业,也是一家专业从事缓控释微丸研发和生产的制药企业。1999年,该公司在我国也取得了单硝酸异山梨酯缓释胶囊的上市许可,中文商品名为“艾狄莫尼”,规格有 20mg、40mg 和 60mg 三种规格。

[0005] 经国家食品药品监督管理局(以下简称 CFDA)网站查询,国内批准的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的生产厂家有 11 家,包括珠海许瓦兹制药有限公司(IV,25mg 和 50mg)、上海爱的发制药有限公司(III,20mg、40mg 和 60mg)、武汉乐欣药业有限公司(III,20mg、40mg 和 60mg)、北京红林制药有限公司(II,40mg)、上海旭东海普药业有限公司(I,40mg)、广东惠德勤药业有限公司(I,50mg)、华润赛科药业有限责任公司(I,40mg)、华裕(无锡)制药有限公司(I,50mg)、哈药集团制药总厂(40mg)、珠海润都制药股份有限公司(40mg 和 50mg)、远大医药(中国)有限公司(40mg)。但是,各企业的质量标准不尽相同,至少有 4 种标准,主要表现为“释放度”项下的要求不同:本品每粒在 1 小时、4 小时与 8 小时时的释放量应分别为标示量的 10%~40%、40%~75% 和 70% 以上,均应符合规定。

[0006] 经文献检索和分析,单硝酸异山梨酯缓释片在美国已上市多年,但是,一直未见有

单硝酸异山梨酯缓释胶囊上市。经 CFDA 网站查询,国内最早取得单硝酸异山梨酯缓释小丸的企业为 Schwarz Pharma AG,规格为 50 毫克 /104.8 毫克,取得进口许可的日期(发证日期)为 1999 年 3 月 25 日,注册证号为 X19990131。2000 年 7 月 14 日,法国 Ethypharm Industries 在国内也取得了单硝酸异山梨酯缓释颗粒的进口许可,规格为 152.3 毫克 /克,注册证号为 X20000264。迄今为止,珠海许瓦兹制药有限公司(现为 UCB 公司的独资公司)生产的单硝酸异山梨酯缓释胶囊是从德国 Aesica Pharmaceuticals GmbH(现隶属于比利时 UCB 制药公司)进口的单硝酸异山梨酯缓释小丸(规格为 50mg/104.8mg,注册证号 H20120116,发证日期 2012-03-12)填充得到的,因此,我们把珠海许瓦兹制药有限公司生产的异乐定(50mg)作为原研品。此外,2012 年 12 月 6 日,德国 SCHWARZ PHARMA Produktions GmbH 在我国也取得了单硝酸异山梨酯缓释胶囊(Isosorbide Mononitrate Sustained-release Capsules,中文商品名:异乐定;英文商品名:Elantan)的进口注册证,注册证号为 H20120521,规格为 50mg。

[0007] 经过大量和深入的研究,我们发现,市场上已经销售的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(50mg)在技术上存在明显的缺陷和不足,主要是稳定性不好,具体表现为:经过 3-6 个月的加速试验(40℃ ±2℃、RH75%±5%),产品的体外释放度明显加快,已经不符合其制定的质量标准,3-6 个月的长期稳定性试验(25℃ ±2℃、RH60%±10%)结果也有下降。我们考察单硝酸异山梨酯缓释胶囊的稳定性主要从两个方面考虑,一是产品的加速试验,二是产品的长期试验。我们知道,加速试验的目的就是考察药品在极端条件下的变化,为制定有效期奠定坚实的基础。

[0008] 我们通过对已上市销售的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的剖析发现,产品在不同 pH 溶出介质中 15 分钟时,其释放度均在 30% 左右,相差非常小,据此判断,单硝酸异山梨酯缓释微丸的最外层应为速释层,且速释层含药量在 30% 左右。因此,单硝酸异山梨酯缓释微丸从外到内的结构可能为速释层(30%)、膜控层、载药层(70%)、空白丸心。通过 World Standard Drug Database,我们查到了单硝酸异山梨酯缓释胶囊药品说明书,该说明书提供了产品的处方信息:蔗糖、玉米淀粉、一水乳糖、精制滑石粉、乙基纤维素、聚乙二醇 20000、羟丙基纤维素、二氧化钛、三氧化二铁、四氧化二铁、明胶。分析以上各辅料在处方中的作用,蔗糖、玉米淀粉为药用微丸丸芯(蔗糖型),一水乳糖为单硝酸异山梨酯制备过程防暴剂(专利 US20040029959)、填充剂,滑石粉为防粘剂,乙基纤维素为缓释包衣材料,聚乙二醇 20000 为阻滞剂、羟丙基纤维素粘合剂、包衣致孔剂、单硝酸异山梨酯抑晶剂,二氧化钛为遮光剂、三氧化二铁、四氧化二铁为色料,明胶为硬胶囊壳材料。

[0009] 在我国,关于单硝酸异山梨酯缓释微丸方面的专利申请非常少。经专利网站查询,仅有一篇,为 2012 年 1 月北京天衡药物研究院申请的“单硝酸异山梨酯缓释微丸及采用其的单硝酸异山梨酯速释-缓释微丸胶囊”,申请号为 201210016309.0。该专利采用 Eurdragit RS30D 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药用辅料,羧甲基淀粉钠吸水后会明显膨胀,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。

[0010] 对于膜控型缓释制剂来说,稳定性不好的主要原因包括:老化工工艺存在缺陷,缓释包衣材料的选择不对,以及处方设计存在缺陷等。正如上面提到的中国专利

201210016309.0 一样,膜控型缓释制剂的膜老化是常见问题。但是,从公开的处方资料来看,国内已经上市的绝大多数单硝酸异山梨酯缓释胶囊的缓释包衣材料均选用乙基纤维素,因为乙基纤维素是一种很常用的缓释包衣材料,其配方也相对成熟,因此,其老化工艺存在缺陷的可能性较小,缓释包衣材料的选择也没问题,由此,我们可以初步推断,单硝酸异山梨酯缓释微丸的稳定性不好应为处方设计存在缺陷和不足。我们知道,乳糖的作用除了 US20040029959 中所述的“防爆剂”之外,它还具有其它作用,如稀释剂、填充剂,以及促进药物的溶出等作用。除此之外,我们在研究中发现,乳糖还有稳定剂的作用,特别值得一提的是,乳糖在本处方中还具有抑制单硝酸异山梨酯结晶的作用,对保持处方和释放度的稳定应发挥着重要作用。在单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备工艺中,我们是采用混悬液上药法在空白丸心的表面包被一层单硝酸异山梨酯药物。在混悬液上药的过程中,我们发现,单硝酸异山梨酯在放置的过程中有大量的晶体析出,在上药的过程中也是如此,特别是流化床包衣机的抖料袋上面,更是覆盖了一层针状的结晶。经检测,我们证实了这些针状结晶就是单硝酸异山梨酯。此外,我们在单硝酸异山梨酯缓释胶囊的影响因素试验和长期试验中也发现,单硝酸异山梨酯缓释胶囊在 50℃ 的高温试验后,释放度明显加快,而 3-6 个月的加速试验和长期试验后,释放度有一定的下降,这也符合单硝酸异山梨酯在放置过程中析晶的推断。我们知道,单硝酸异山梨酯略溶于水,脂溶性和穿透性较强,属于生物药剂学系统(BCS)分类 II 药物,即低溶解性和高渗透性药物。单硝酸异山梨酯在水溶液中的溶出速度与其表面积呈正相关。单硝酸异山梨酯缓释微丸制备完成,在长期放置的过程中晶体逐渐长大,表面积也逐渐减小,溶出度下降。然而,在 50℃ 的高温环境放置过程中,单硝酸异山梨酯与辅料之间也不排除生成共熔物的可能性,当然,也可能发生晶型之间的变化,导致熔点降低。由于温度升高,单硝酸异山梨酯析出的晶体又慢慢融化,变成更小的颗粒,表面积增大,溶出度上升。基于此,我们认为,单硝酸异山梨酯的析晶正是单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度不稳定的根本原因。

[0011] 基于单硝酸异山梨酯在放置过程中会出现析晶问题,我们针对这个问题,找到了一些解决办法,如在处方设计中,我们在处方中增加了乳糖作为稳定剂,将乳糖的用量增加到 20-30%。此外,我们知道聚维酮具有抑制结晶的作用,如我们使用 PVP K30 制备药物的固体分散体,可以大幅提高药物的溶出度和生物利用度。HARSH CHAUHAN 等在“Correlating the Behavior of Polymers in Solution as Precipitation Inhibitor to its Amorphous Stabilization Ability in Solid Dispersions(JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 102, NO. 6, JUNE2013. 1924-1935.)”中,比较了 PVP K90、HPMC、Eudragit E100、Eudragit S100、Eudragit L100、PEG8000 对双嘧达莫抑制沉淀(析晶)的作用,结果表明,PVP K90、Eudragit S100、Eudragit L100、PEG8000 的作用较为明显。我们知道,PVP K90 为具有网状结构的聚合物,它除了发挥粘合剂的作用之外,更重要的是,它像一个编织得非常密的网,将单硝酸异山梨酯装入其网孔中,抑制了单硝酸异山梨酯的结晶,增加了单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度的稳定性。在单硝酸异山梨酯缓释微丸在混悬液上药过程中,既可以作为抑晶剂,又可以作为粘合剂使用的,当然非 PVP K90 莫属了。基于此,我们选择了 PVP K90 作为单硝酸异山梨酯的粘合剂,同时,又可以发挥抑制单硝酸异山梨酯析晶的作用,一举两得,非常巧妙。基于 PVP K90 为聚维酮的一种,因此,我们将单硝酸异山梨酯的抑晶剂延伸至聚维酮、共聚维酮等。

[0012] 为此,以乳糖为稳定剂、PVP K90 为抑晶剂,采用单因素实验设计,设计了多个处方,对制备的样品进行对比研究,结果证实了上述理论。以乳糖为稳定剂、PVP K90 为抑晶剂制备的单硝酸异山梨酯缓释微丸,在 3-6 个月的加速试验和长期试验中,单硝酸异山梨酯缓释微丸在各种溶出介质中的体外释放度均保持稳定。因此,与北京天衡药物研究院申请的中国专利 201210016309.0 的设计思路完全不同,我们以乳糖为稳定剂、PVP K90 为代表的聚维酮、共聚维酮等为抑晶剂,解决了单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度不稳定的缺陷,这也是本发明的创新之处。

[0013] 另外,我们从市场上取得了多家生产企业生产的单硝酸异山梨酯缓释胶囊,经过反复对比研究发现,这些厂家生产的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在影响因素试验中,在 50℃ 的高温环境中,产品的体外释放度明显加快,已经不符合其制定的质量标准,3-6 个月的加速试验(40℃ ±2℃、RH75%±10%)和长期试验(25℃ ±2℃、RH60%±10%)结果也有下降,相对长期试验的体外释放度结果来说,经过加速试验的样品,其体外释放度变化更为明显。我们知道,加速试验的目的就是考察药品在极端条件下的变化,为制定有效期奠定坚实的基础。加速试验和长期试验,特别是加速试验是考察产品质量稳定性的重要依据。因此,我们从市场上取得的这些单硝酸异山梨酯缓释胶囊产品稳定性不好,存在明显的缺陷和不足。

[0014] 经过广泛的调查和深入的研究,我们发现:在单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备工艺中,我们是采用混悬液上药法在空白丸心的表面包被一层单硝酸异山梨酯药物。在混悬液上药的过程中,单硝酸异山梨酯在放置的过程中有大量的晶体析出,在上药的过程中也是如此,特别是流化床包衣机的抖料袋上面,更是覆盖了一层针状的结晶。经检测,我们证实了这些针状结晶就是单硝酸异山梨酯。此外,我们在药物的加速试验和长期试验中也发现,单硝酸异山梨酯缓释胶囊在 50℃ 的高温试验后,释放度明显加快,而 3-6 个月的加速和长期试验后,释放度有一定的下降,这也符合单硝酸异山梨酯在放置过程中析晶的推断。我们知道,单硝酸异山梨酯属于生物药剂学系统(BCS)分类 II 药物,即低溶解性和高渗透性药物。单硝酸异山梨酯在水溶液中的溶出速度与其表面积呈正相关。单硝酸异山梨酯缓释微丸制备完成,在长期放置的过程中晶体逐渐长大,表面积也逐渐减小,溶出度下降。然而,在加速试验过程中,由于温度和湿度的升高,单硝酸异山梨酯析出的晶体又慢慢融化,变成更小的颗粒,表面积增大,溶出度上升。基于此,我们认为,单硝酸异山梨酯的析晶正是单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度不稳定的根本原因。

[0015] 针对单硝酸异山梨酯在放置过程中容易产生的析晶问题,我们找到了解决办法。那就是,在载药层和速释层中增加了乳糖为稳定剂、PVP K90 为代表的聚维酮、共聚维酮等为粘合剂和抑晶剂,可以解决单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度不稳定的缺陷,这也是本发明的创新之处。

发明内容

[0016] 有鉴于此,本发明提供了一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法。

[0017] 本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠,生物利用度高,可避免由于单硝酸异山梨酯析晶造成的药物体外释放度的显著变化,提高了单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂的稳定性。该制备方法操作简单,适于工业化生产。

[0018] 为了实现上述发明目的,本发明提供以下技术方案:

- [0019] 本发明提供了一种质子泵抑制剂肠溶微丸,由空白丸芯、载药层、缓释层和速释层组成;
- [0020] 载药层由单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂组成;
- [0021] 缓释层由缓释材料、致孔剂、抗粘剂、增塑剂、第二粘合剂组成;
- [0022] 速释层由单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂组成。
- [0023] 作为优选,空白丸芯、载药层、缓释层与速释层的质量比为 500:(200~280):(140.6~262.5):(82.5~120)。
- [0024] 优选地,空白丸芯、载药层、缓释层与速释层的质量比为 500:(220~260):(150~250):(90~110)。
- [0025] 在本发明提供的一些实施例中,空白丸芯为蔗糖-淀粉微球。
- [0026] 作为优选,蔗糖-淀粉微球的粒径为 0.6~0.8mm。
- [0027] 在本发明提供的一些实施例中,载药层由单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂组成。
- [0028] 作为优选,在载药层中,单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂的质量比为 175:(0~70):(25~35)。。
- [0029] 优选地,在载药层中,单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂的质量比为 175:(25~50):(28~32)。
- [0030] 作为优选,载药层中的填充剂为乳糖、微晶纤维素。
- [0031] 优选地,载药层中中的填充剂为乳糖。
- [0032] 在本发明提供的一些实施例中,乳糖选用一水乳糖。
- [0033] 作为优选,载药层中的粘合剂为聚维酮、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素。
- [0034] 优选地,载药层中中的粘合剂为聚维酮。
- [0035] 在本发明提供的一些实施例中,聚维酮选用 PVP K90。
- [0036] 在本发明提供的一些实施例中,缓释层由缓释材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂、第二粘合剂组成。
- [0037] 作为优选,在缓释层中,所述载药微丸、缓释材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂、第二粘合剂的质量比为(676.8~759.6):(54.6~125):(0~5.5):(0~5.5):(55~125):(12.5~20)。
- [0038] 优选地,在缓释层中,所述载药微丸、缓释材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂、第二粘合剂的质量比为(680~750):(60~120):(0~5.5):(0~5.5):(60~120):(15~18)。
- [0039] 作为优选,缓释层使用的缓释材料为 Eudragit[®] NE30D、乙基纤维素、Eudragit[®] L、Eudragit[®] S、Eudragit[®] RL30D、Eudragit[®] RS30D、Kollicoat[®] SR30D 等,以及这些缓释材料的任意组合物,优选 Eudragit[®] NE30D 和乙基纤维素。
- [0040] 在本发明提供的一些实施例中,Eudragit 选用 Eudragit[®] NE30D。
- [0041] 作为优选,缓释层中的致孔剂为羟丙基纤维素、聚乙二醇。

- [0042] 优选地,缓释层中的致孔剂为羟丙基纤维素。
- [0043] 在本发明提供的一些实施例中,羟丙基纤维素选用 HPC-L。
- [0044] 作为优选,缓释层中的抗粘剂为滑石粉、微粉硅胶。
- [0045] 优选地,缓释层中的致孔剂为滑石粉。
- [0046] 在本发明提供的一些实施例中,滑石粉选用超过 300 目的超细滑石粉。
- [0047] 作为优选,缓释层中的增塑剂为柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、聚乙二醇。
- [0048] 优选地,缓释层中的增塑剂为柠檬酸三乙酯。
- [0049] 作为优选,缓释层中的粘合剂为聚维酮、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素。
- [0050] 优选地,载药层中中的粘合剂为聚维酮。
- [0051] 在本发明提供的一些实施例中,聚维酮选用 PVP K90。
- [0052] 在本发明提供的一些实施例中,速释层由单硝酸异山梨酯、第二填充剂和第三粘合剂组成。
- [0053] 作为优选,在速释层中,所述缓释微丸、单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂的质量比为(875.2 ~ 952.7):75:(0 ~ 30):(7.5 ~ 15)。
- [0054] 优选地,在速释层中,所述缓释微丸、单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂的质量比为(875.2 ~ 952.7):75:(10 ~ 20):(10 ~ 12)。
- [0055] 作为优选,速释层中的填充剂为乳糖、微晶纤维素。
- [0056] 优选地,速释层中中的填充剂为乳糖。
- [0057] 在本发明提供的一些实施例中,乳糖选用一水乳糖。
- [0058] 作为优选,速释层中的粘合剂为聚维酮、共聚维酮、羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素。
- [0059] 优选地,速释层中中的粘合剂为聚维酮。
- [0060] 在本发明提供的一些实施例中,聚维酮选用 PVP K90。
- [0061] 在本发明提供的一些实施例中,载药层中的第一填充剂可以与速释层中的第二填充剂相同,也可以不同。
- [0062] 在本发明提供的一些实施例中,载药层中的第一粘合剂可以与缓释层中的第二粘合剂、速释层中的第三粘合剂相同,也可以不同。
- [0063] 作为优选,所述载药层溶液的包被温度为 35℃ ~ 50℃。
- [0064] 作为优选,所述缓释层溶液的包被温度为 20℃ ~ 35℃。
- [0065] 作为优选,所述速释层溶液的包被温度为 35℃ ~ 50℃。
- [0066] 优选的,本发明的微丸组成如下:
- [0067]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
空白丸芯	空白丸芯	500
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯
	第一填充剂	一水乳糖
	第一粘合剂	HPMC E3 或 PVP K90
	溶剂	水
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D 或乙基纤维素
	致孔剂	HPC-L
	增塑剂	柠檬酸三乙酯
	抗粘剂	滑石粉
	第二粘合剂	PVP K90
	溶剂	水或 95%乙醇水溶液
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯
	第二填充剂	一水乳糖
	第三粘合剂	PVP K90
	溶剂	水或 50%乙醇水溶液

[0068] 进一步优选的,本发明的微丸组成如下:

[0069]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
空白丸芯	空白丸芯	500

[0070]

载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯	175
	第一填充剂	一水乳糖	25~70
	第一粘合剂	PVP K90	25~35
	溶剂	水	适量
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D 或乙基纤维素	125
	致孔剂	HPC-L	0~5.5
	增塑剂	柠檬酸三乙酯	0~5.5
	抗粘剂	滑石粉	55~125
	第二粘合剂	PVP K90	12.5~20
	溶剂	水或 95%乙醇水溶液	适量
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75
	第二填充剂	一水乳糖	10~30
	第三粘合剂	PVP K90	7.5~15
	溶剂	水或 50%乙醇水溶液	适量

[0071] 本发明还提供了一种药物制剂,包括本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸和药学上可接受的辅料组成。在本发明中,药物制剂中单硝酸异山梨酯缓释微丸与药学上可接受的辅料的质量比在此不做限定,本领域技术人员认为可行的原辅料质量比均在本发明的保护范围之内。

[0072] 药物制剂中单硝酸异山梨酯缓释微丸的含量为 0.01-99.99%,药物可接受的辅料含量为 99.99-0.01%。

[0073] 在本发明提供的一些实施例中,药物制剂的剂型为片剂或胶囊剂。

[0074] 在本发明提供的一些实施例中,药学上可接受的辅料选自填充剂、崩解剂、助流剂或润滑剂。

[0075] 在本发明提供的一些实施例中,填充剂为乳糖和微晶纤维素的混合物,但本领域技术人员认为可行的填充剂均在本发明的保护范围之内,填充剂种类并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0076] 作为优选,乳糖选自 Tablettose80 或 Cellactose80。

[0077] 作为优选,微晶纤维素选自 Ceolus PH102、Ceolus PH301 或 Ceolus PH302。

[0078] 在本发明提供的一些实施例中,崩解剂选自交联羧甲纤维素钠或交联 PVP,但本领域技术人员认为可行的崩解剂均在本发明的保护范围之内,填充剂种类并不局限于此,本

发明在此不做限定。

[0079] 在本发明提供的一些实施例中,助流剂为微粉硅胶,但本领域技术人员认为可行的助流剂均在本发明的保护范围之内,助流剂种类并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0080] 作为优选,微粉硅胶为气相微粉硅胶。

[0081] 在本发明提供的一些实施例中,润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁或硬脂富马酸钠,但本领域技术人员认为可行的润滑剂均在本发明的保护范围之内,润滑剂种类并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0082] 作为优选,润滑剂为硬脂酸镁。

[0083] 在本发明提供的一些实施例中,胶囊剂由单硝酸异山梨酯缓释微丸和药学上可接受的辅料组成。

[0084] 在本发明提供的一些实施例中,胶囊剂中的单硝酸异山梨酯缓释微丸与药学上可接受的辅料的质量比为 99.8:0.2,但本领域技术人员认为可行的原辅料质量比均在本发明的保护范围之内,单硝酸异山梨酯缓释微丸与药学上可接受的辅料的质量比并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0085] 在本发明提供的一些实施例中,胶囊剂中药学上可接受的辅料由助流剂和润滑剂组成。

[0086] 在本发明提供的一些实施例中,助流剂与润滑剂的质量比为 1:1,但本领域技术人员认为可行的助流剂与润滑剂的质量比均在本发明的保护范围之内,助流剂与润滑剂的质量比并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0087] 在本发明提供的一些实施例中,片剂由单硝酸异山梨酯缓释微丸和药学上可接受的辅料组成。

[0088] 在本发明提供的一些实施例中,作为优选,片剂中的单硝酸异山梨酯缓释微丸与药学上可接受的辅料的质量比为(968.2 ~ 1025.1):(414.9 ~ 1067),但本领域技术人员认为可行的原辅料质量比均在本发明的保护范围之内,单硝酸异山梨酯缓释微丸与药学上可接受的辅料的质量比并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0089] 在本发明提供的一些实施例中,片剂中药学上可接受的辅料由填充剂、崩解剂、助流剂和润滑剂组成。

[0090] 在本发明提供的一些实施例中,填充剂、崩解剂、助流剂与润滑剂的质量比为(359.6 ~ 941.4):(27.7 ~ 104.6):(10.5 ~ 13.8):(10.5 ~ 13.8),但本领域技术人员认为可行的辅料之间的质量比均在本发明的保护范围之内,填充剂、崩解剂、助流剂与润滑剂的质量比并不局限于此,本发明在此不做限定。

[0091] 本发明提供了一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂的制备方法。

[0092] 本发明所述的单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备方法,包括如下步骤:

[0093] 取单硝酸异山梨酯、第一填充剂、第一粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得载药层溶液;

[0094] 取缓释材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂、第二粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得缓释层溶液;

[0095] 取单硝酸异山梨酯、第二填充剂、第三粘合剂,与水溶液或乙醇水溶液混合,获得速释层溶液;

- [0096] 取载药层溶液包被空白丸芯,经干燥,获得载药微丸;
- [0097] 取缓释层溶液包被载药微丸,经干燥,获得含缓释层的微丸;
- [0098] 取速释层溶液包被含缓释层的微丸,经干燥,即得同时含有缓释层和速释层的微丸,即单硝酸异山梨酯缓释微丸制剂中间体。
- [0099] 其中,所述载药层溶液的包被温度为 35℃~50℃。
- [0100] 其中,所述缓释层溶液的包被温度为 20℃~35℃。
- [0101] 其中,所述速释层溶液的包被温度为 35℃~50℃。
- [0102] 将单硝酸异山梨酯缓释微丸与常规辅料混合,按照指制剂学的方法制备成片剂或者胶囊。

[0103] 本发明的有益效果主要体现在以下几个方面:

[0104] 该单硝酸异山梨酯缓释微丸由空白丸芯、载药层、缓释层和速释层组成;载药层由单硝酸异山梨酯、第一填充剂和第一粘合剂组成,缓释层由包衣材料、致孔剂、增塑剂、抗粘剂和第二粘合剂组成;速释层由单硝酸异山梨酯、第二填充剂和第三粘合剂组成。本发明的创新点在于,在载药层和速释层中增加了乳糖为稳定剂、PVP K90 为代表的聚维酮、共聚维酮等为粘合剂和抑晶剂,解决了单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度不稳定的缺陷和不足。本品 3-6 个月的加速试验和长期试验结果表明,按照本发明的方法制备的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂,无论是体外释放度,还是有关物质、含量等,均表现出较好的稳定性。由此可见,本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠,较市场上销售单硝酸异山梨酯缓释胶囊产品的质量稳定性有显著性的提高。

附图说明

[0105] 图 1 示实施例 1 提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸的结构示意图。其中,1 示空白丸芯,2 示载药层,3 示缓释层,4 示速释层。

[0106] 图 2 单次口服试验药物与参比药物后 5- 单硝酸异山梨酯的平均血药浓度-时间曲线(n=22)。其中,1 示实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(R 药),2 示实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(A 药)。

具体实施方式

[0107] 本发明公开了一种单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用程序进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0108] 本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂、制备方法中所用原料药或辅料均可由市场购得;其中蔗糖-淀粉微球购自杭州高成生物营养技术有限公司;流化床制粒包衣机购自重庆精工制药机械有限责任公司,型号为 DPL-1。

[0109] 下面结合实施例,进一步阐述本发明:

[0110] 实施例 1 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0111] 取 25g HPMC E3 加入 500g50℃的纯化水中,搅拌溶胀至澄清,并冷却至室温待用;

加入 175g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 250g 纯化水冲洗干净,再加入 500g 纯化水,搅拌均匀,获得载药层溶液。将 500g 蔗糖-淀粉微球(粒径 0.6 ~ 0.8mm)填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 50 ~ 70℃、物料温度 40 ~ 50℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转/分钟进行上药操作(包被),直至载药层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有载药层的微丸 676.8g。

[0112] 取 12.5g HPMC 加入 500g50℃的纯化水中,搅拌溶胀至澄清,冷却至室温待用;称取 416.7g 的 Eudragit[®] NE30D (相当于 Eudragit[®] NE30D 固化物 125g)和 12.5g 滑石粉,在搅拌 HPMC 溶液的同时,依次加入上述物质,搅拌 1h,过 80 目筛,用 750g 的纯化水洗涤残留,持续搅拌至均匀,获得缓释层溶液,总重为 1804.2g。将上述 676.8g 的包被有载药层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 25 ~ 30℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转/分钟进行上药操作,直至缓释层溶液喷完。设定物料温度 30℃,将包被有保护层的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集微丸粒径在 16 ~ 30 目之间的微丸,用 PE 袋封装,得到包被有缓释层的微丸 919.3g。

[0113] 取 7.5g HPMC E3 加入 150g50℃的纯化水中,搅拌溶胀至澄清,冷却至室温待用;加入 75g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 100g 纯化水冲洗干净,再加入 125g 纯化水,搅拌均匀,获得速释层溶液。将 919.3g 包被有缓释层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 30 ~ 40℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转/分钟进行上药操作(包被),直至速释层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上速释层的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%。然后,置温度 40℃的温箱中老化 24 个小时,收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有速释层的微丸 968.2g。其结构示意图见图 1。在制备过程中,原料与辅料的投料量如表 1 所示。

[0114] 表 1 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0115]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
空白丸芯	空白丸芯 ($\phi 0.6 \sim 0.8\text{mm}$)	500
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯
	第一填充剂	一水乳糖
	第一粘合剂	HPMC E3
	溶剂	水
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D (固化物)
	致孔剂	HPC-L
	增塑剂	柠檬酸三乙酯
	抗粘剂	滑石粉
	第二粘合剂	HPMC E3
	溶剂	水
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯
	第二填充剂	一水乳糖

[0116]

	第三粘合剂	HPMC E3	7.5
	溶剂	水	375

[0117] 注:溶剂在制备过程中被去除。

[0118] 实施例 2 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0119] 取 25g HPMC E3 加入 500g50℃的纯化水中,搅拌溶胀至澄清,并冷却至温室待用;取一水乳糖 43.8g,加入上述溶液中搅拌溶解;加入 175g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 250g 纯化水冲洗干净,再加入 500g 纯化水,搅拌均匀,获得载药层溶液。将 500g 蔗糖-淀粉微球(粒径 0.6 ~ 0.8mm)填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 50 ~ 70℃、物料温度 40 ~ 50℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作(包被),直至载药层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有载药层的微丸 716.2g。

[0120] 取 12.5g HPMC 加入 500g50℃的纯化水中,搅拌溶胀至澄清,冷却至温室待用;称

取 416.7g 的 Eudragit[®] NE30D (相当于 Eudragit[®] NE30D 固化物 125g) 和 12.5g 滑石粉, 在搅拌 HPMC 溶液的同时, 依次加入上述物质, 搅拌 1h, 过 80 目筛, 用 750g 的纯化水洗涤残留, 持续搅拌至均匀, 获得缓释层溶液, 总重为 1804.2g。将上述 716.2g 的包被有载药层的微丸填入流化床制粒包衣机中, 风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 25 ~ 35℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作, 直至缓释层溶液喷完。设定物料温度 30℃, 将包被有保护层的微丸流化干燥 2 个小时, 烘至水分小于 2.5%, 收集微丸粒径在 16 ~ 30 目之间的微丸, 用 PE 袋封装, 得到包被有缓释层的微丸 943.5g。

[0121] 取 7.5g HPMC E3 加入 150g 50℃ 的纯化水中, 搅拌溶胀至澄清, 冷却至室温待用; 称取一水乳糖 18.8g, 加入上述溶液中搅拌溶解; 加入 75g 的单硝酸异山梨酯, 搅拌均匀, 获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛, 并用 100g 纯化水冲洗干净, 再加入 125g 纯化水, 搅拌均匀, 获得速释层溶液。将 943.5g 包被有缓释层的微丸填入流化床制粒包衣机中, 风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 30 ~ 40℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作 (包被), 直至速释层溶液喷完。设定物料温度 40℃, 将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时。然后, 置 40℃ 的烘箱中, 老化 24 个小时, 收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸, 用 PE 袋封装, 称量得到包被有速释层的微丸 1019.6g。其结构示意图见图 1。在制备过程中, 原料与辅料的投料量如表 2 所示。

[0122] 表 2 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0123]

类别	原辅料名称	投料量 (g)	
空白丸芯	空白丸芯 (φ0.6~0.8mm)	500	
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯	175
	第一填充剂	一水乳糖	43.8
	第一粘合剂	HPMC E3	25
	溶剂	水	1250
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D (固化物)	125
	致孔剂	HPC-L	0
	增塑剂	柠檬酸三乙酯	0
	抗粘剂	滑石粉	125
	第二粘合剂	HPMC E3	12.5
	溶剂	水	1250
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75
	第二填充剂	一水乳糖	18.8
	第三粘合剂	HPMC E3	7.5

[0124]

	溶剂	水	375
--	----	---	-----

[0125] 注:溶剂在制备过程中被去除。

[0126] 实施例 3 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0127] 取 25g PVP K90 加入 500g25℃ 的纯化水中, 搅拌溶解至澄清待用; 取一水乳糖 43.8g, 加入上述溶液中搅拌溶解; 加入 175g 的单硝酸异山梨酯, 搅拌均匀, 获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛, 并用 250g 纯化水冲洗干净, 再加入 500g 纯化水, 搅拌均匀, 获得载药层溶液。将 500g 蔗糖-淀粉微球(粒径 0.6~0.8mm)填入流化床制粒包衣机中, 风机频率 20~40Hz、进风温度 50~70℃、物料温度 40~50℃、雾化气压 0.05~0.10MPa、喷液泵速 10~30 转/分钟进行上药操作(包被), 直至载药层溶液喷完。设定物料温度 40℃, 将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时, 烘至水分小于 2.5%, 收集粒径在 16~30 目的微丸, 用 PE 袋封装, 称量得到包被有载药层的微丸 724.4g。

[0128] 取 12.5g PVP K90 加入 500g25℃ 的纯化水中, 搅拌溶解至澄清待用; 称取 416.7g

的 Eudragit® NE30D (相当于 Eudragit® NE30D 固化物 125g) 和 12.5g 滑石粉, 在搅拌 PVP K90 水溶液的同时, 依次加入上述物质, 搅拌 1h, 过 80 目筛, 用 750g 的纯化水洗涤残留, 持续搅拌至均匀, 获得缓释层溶液, 总重为 1804.2g。将上述 724.4g 的包被有载药层的微丸填入流化床制粒包衣机中, 风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 25 ~ 35℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作, 直至缓释层溶液喷完。设定物料温度 30℃, 将包被有保护层的微丸流化干燥 2 个小时, 烘至水分小于 2.5%, 收集微丸粒径在 16 ~ 30 目之间的微丸, 用 PE 袋封装, 得到包被有缓释层的微丸 952.7g。

[0129] 取 7.5g PVP K90 加入 150g 25℃ 的纯化水中, 搅拌溶解至澄清待用; 称取水乳糖 18.8g, 加入上述溶液中搅拌溶解; 加入 75g 的单硝酸异山梨酯, 搅拌均匀, 获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛, 并用 100g 纯化水冲洗干净, 再加入 125g 纯化水, 搅拌均匀, 获得速释层溶液。将 952.7g 包被有缓释层的微丸填入流化床制粒包衣机中, 风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 30 ~ 40℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作 (包被), 直至速释层溶液喷完。设定物料温度 40℃, 将包被速释层的微丸流化干燥 2 个小时。然后, 置 40℃ 的烘箱中, 老化 24 个小时, 收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸, 用 PE 袋封装, 称量得到包被有速释层的微丸 1025.1g。其结构示意图见图 1。在制备过程中, 原料与辅料的投料量如表 3 所示。

[0130] 表 3 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0131]

类别	原辅料名称	投料量 (g)	
空白丸芯	空白丸芯 (φ0.6~0.8mm)	500	
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯	175
	第一填充剂	一水乳糖	43.8
	第一粘合剂	PVP K90	25
	溶剂	水	1250
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D (固化物)	125
	致孔剂	HPC-L	0
	增塑剂	柠檬酸三乙酯	0
	抗粘剂	滑石粉	125
	第二粘合剂	PVP K90	12.5
	溶剂	水	1250
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75
	第二填充剂	一水乳糖	18.8
	第三粘合剂	PVP K90	7.5
	溶剂	水	375

[0132] 注:溶剂在制备过程中被去除。

[0133] 实施例 4 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0134] 取 35g PVP K90 加入 500g25℃的纯化水中,搅拌溶解至澄清待用;取一水乳糖 70g,加入上述溶液中搅拌溶解;加入 175g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 250g 纯化水冲洗干净,再加入 500g 纯化水,搅拌均匀,获得载药层溶液。将 500g 蔗糖-淀粉微球(粒径 0.6~0.8mm)填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20~40Hz、进风温度 50~70℃、物料温度 40~50℃、雾化气压 0.05~0.10MPa、喷液泵速 10~30 转/分钟进行上药操作(包被),直至载药层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集粒径在 16~30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有载药层的微丸 759.6g。

[0135] 取 20g HPMC E3 加入 500g25℃的 95% 乙醇水溶液水中,搅拌溶解至澄清待用;称取 54.6g 的乙基纤维素,用 750g 的 95% 乙醇水溶液搅拌溶解;分别称取 5.5g 的 HPC-L、5.5g 的柠檬酸三乙酯,以及 55g 的滑石粉,在搅拌 HPMC E3 乙醇水溶液的同时,依次加入上述物

质,搅拌 1h,过 80 目筛,用 500g 的 95% 乙醇水溶液洗涤残留,持续搅拌至均匀,获得缓释层溶液,总重为 1890.6g。将上述 759.6g 的包被有载药层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 20 ~ 30℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作,直至缓释层溶液喷完。设定物料温度 30℃,将包被有保护层的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集微丸粒径在 16 ~ 30 目之间的微丸,用 PE 袋封装,得到包被有缓释层的微丸 875.2g。

[0136] 取 15g HPMC E3 加入 150g25℃的 50% 乙醇水溶液中,搅拌溶解至澄清待用;称取一水乳糖 30g,加入上述溶液中搅拌溶解;加入 75g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 100g 纯化水冲洗干净,再加入 125g 的 50% 乙醇水溶液,搅拌均匀,获得速释层溶液。将 875.2g 包被有缓释层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 30 ~ 40℃、雾化气压 0.05 ~ 0.10MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作(包被),直至速释层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时。然后,转移至 40℃的烘箱中,老化 2 个小时,收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有速释层的微丸 971.8g。其结构示意图见图 1。在制备过程中,原料与辅料的投料量如表 4 所示。

[0137] 表 4 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0138]

类别	原辅料名称	投料量 (g)	
空白丸芯	空白丸芯 (φ0.6~0.8mm)	500	
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯	175
	第一填充剂	一水乳糖	70
	第一粘合剂	HPMC E3	35
	溶剂	水	1250
缓释层溶液	缓释材料	乙基纤维素 (固化物)	54.6
	致孔剂	HPC-L	5.5
	增塑剂	柠檬酸三乙酯	5.5
	抗粘剂	滑石粉	55
	第二粘合剂	HPMC E3	20
	溶剂	95%乙醇	1750
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75
	第二填充剂	一水乳糖	30
	第三粘合剂	HPMC E3	15
	溶剂	50%乙醇	375

[0139] 注:溶剂在制备过程中被去除。

[0140] 实施例 5 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0141] 取 35g PVP K90 加入 500g25℃的纯化水中,搅拌溶解至澄清待用;取一水乳糖 70g,加入上述溶液中搅拌溶解;加入 175g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 250g 纯化水冲洗干净,再加入 500g 纯化水,搅拌均匀,获得载药层溶液。将 500g 蔗糖-淀粉微球(粒径 0.6~0.8mm)填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20~40Hz、进风温度 50~70℃、物料温度 40~50℃、雾化气压 0.05~0.10MPa、喷液泵速 10~30 转/分钟进行上药操作(包被),直至载药层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被上载药层溶液的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集粒径在 16~30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有载药层的微丸 757.3g。

[0142] 取 20g HPMC E3 加入 500g25℃的 95%乙醇水溶液中,搅拌溶解至澄清待用;称取 54.6g 的乙基纤维素,用 750g 的 95%乙醇水溶液搅拌溶解;分别称取 5.5g 的 HPC-L、5.5g 的柠檬酸三乙酯,以及 55g 的滑石粉,在搅拌 HPMC E3 乙醇水溶液的同时,依次加入上述物

质,搅拌 1h,过 80 目筛,用 500g 的 95% 乙醇水溶液洗涤残留,持续搅拌至均匀,获得缓释层溶液,总重为 1890.6g。将上述 757.3g 的包被有载药层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 20 ~ 30℃、雾化气压 0.05 ~ 0.1MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作,直至缓释层溶液喷完。设定物料温度 30℃,将包被有保护层的微丸流化干燥 2 个小时,烘至水分小于 2.5%,收集微丸粒径在 16 ~ 30 目之间的微丸,用 PE 袋封装,得到包被有缓释层的微丸 880.9g。

[0143] 取 15g PVP K90 加入 150g 25℃ 的 50% 乙醇水溶液中,搅拌溶解至澄清待用;称取一水乳糖 30g,加入上述溶液中搅拌溶解;加入 75g 的单硝酸异山梨酯,搅拌均匀,获得混悬液。将上述混悬液过 80 目筛,并用 100g 的 50% 乙醇水溶液冲洗干净,再加入 125g 的 50% 乙醇水溶液,搅拌均匀,获得速释层溶液。将 880.9g 包被有缓释层的微丸填入流化床制粒包衣机中,风机频率 20 ~ 40Hz、进风温度 40 ~ 50℃、物料温度 30 ~ 40℃、雾化气压 0.05 ~ 0.1MPa、喷液泵速 10 ~ 30 转 / 分钟进行上药操作(包被),直至速释层溶液喷完。设定物料温度 40℃,将包被速释层的微丸流化干燥 2 个小时。然后,转移至 40℃ 的烘箱中,老化 24 个小时,收集粒径在 16 ~ 30 目的微丸,用 PE 袋封装,称量得到包被有速释层的微丸 982.3g。其结构示意图见图 1。在制备过程中,原料与辅料的投料量如表 5 所示。

[0144] 表 5 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0145]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
空白丸芯	空白丸芯 (φ0.6~0.8mm)	500
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯
	第一填充剂	一水乳糖
	第一粘合剂	PVP K90
	溶剂	水
缓释层溶液	缓释材料	乙基纤维素 (固化物)
	致孔剂	HPC-L
	增塑剂	柠檬酸三乙酯
	抗粘剂	滑石粉
	第二粘合剂	HPMC E3
	溶剂	95%乙醇水溶液
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯
	第二填充剂	一水乳糖
	第三粘合剂	PVP K90
	溶剂	50%乙醇水溶液

[0146] 注:溶剂在制备过程中被去除。

[0147] 实施例 6 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的制备

[0148] 取实施例 1 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 968.2g, 加入 1g 气相微粉硅胶和 1g 滑石粉混合均匀, 填充胶囊, 折合每粒胶囊内容物 209.2mg, 每粒胶囊含单硝酸异山梨酯 50mg。其处方如表 6 所示。

[0149] 表 6 单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方

[0150]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
载药微丸	实施例 1 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸	968.2
助流剂	气相微粉硅胶	1.0
润滑剂	滑石粉	1.0

[0151] 实施例 7 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的制备

[0152] 取实施例 2 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 1019.6g, 加入 1g 气相微粉硅胶和 1g 滑石粉混合均匀, 填充胶囊, 折合每粒胶囊内容物 221.2mg, 每粒胶囊含单硝酸异山梨酯 50mg。其处方如表 7 所示。

[0153] 表 7 单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方

[0154]

类别	原辅料名称	投料量(g)
载药微丸	实施例 2 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸	1019.6
助流剂	气相微粉硅胶	1.0
润滑剂	滑石粉	1.0

[0155] 实施例 8 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的制备

[0156] 取实施例 3 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 1025.1g, 加入 1g 气相微粉硅胶和 1g 滑石粉混合均匀, 填充胶囊, 折合每粒胶囊内容物 221.2mg, 每粒胶囊含单硝酸异山梨酯 50mg。其处方如表 8 所示。

[0157] 表 8 单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方

[0158]

类别	原辅料名称	投料量(g)
载药微丸	实施例 3 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸	971.8
助流剂	气相微粉硅胶	1.0

[0159]

润滑剂	滑石粉	1.0
-----	-----	-----

[0160] 实施例 9 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的制备

[0161] 取实施例 4 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 971.8g, 加入 1g 气相微粉硅胶和 1g 滑石粉混合均匀, 填充胶囊, 折合每粒胶囊内容物 208.3mg, 每粒胶囊含单硝酸异山梨酯 50mg。其处方如表 9 所示。

[0162] 表 9 单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方

[0163]

类别	原辅料名称	投料量(g)
载药微丸	实施例 4 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸	971.8
助流剂	气相微粉硅胶	1.0
润滑剂	滑石粉	1.0

[0164] 实施例 10 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的制备

[0165] 取实施例 5 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 971.8g, 加入 1g 气相微粉硅胶和 1g 滑石粉混合均匀, 填充胶囊, 折合每粒胶囊内容物 208.3mg, 每粒胶囊含单硝酸异山梨酯 50mg。其处方如表 10 所示。

[0166] 表 10 单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方

[0167]

类别	原辅料名称	投料量(g)
载药微丸	实施例 5 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸	971.8
助流剂	气相微粉硅胶	1.0
润滑剂	滑石粉	1.0

[0168] 实施例 11 单硝酸异山梨酯缓释片剂的制备

[0169] 取实施例 1 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 968.2g、乳糖(Tabletose80) 138.3g、微晶纤维素(Ceolus PH-102) 221.3g、交联羧甲纤维素钠 27.7g、微粉硅胶 13.8g、硬脂酸镁 13.8g 混合, 在粉末直压型压片机上压片, 即得单硝酸异山梨酯缓释片剂, 片重为 110.5mg, 每片含单硝酸异山梨酯 20mg。

[0170] 实施例 12 单硝酸异山梨酯缓释片剂的制备

[0171] 取实施例 3 制得的单硝酸异山梨酯缓释微丸 1025.1g、乳糖(Tabletose80) 418.4g、微晶纤维素(Ceolus PH-102) 523.0g、交联羧甲纤维素钠 104.6g、微粉硅胶 10.5g、硬脂酸镁 10.5g 混合, 在粉末直压型压片机上压片, 即得单硝酸异山梨酯缓释片剂, 片重为 502.1mg, 每片含单硝酸异山梨酯 60mg。

[0172] 实施例 13 单硝酸异山梨酯缓释微丸制剂的体外释放度试验

[0173] 取实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊作为试验组对象, 分别置于 pH1.2 的盐酸溶液、pH7.0 的水、pH4.0 的磷酸盐缓冲溶液、pH6.8 的磷酸盐缓冲溶液中, 按照溶出度测定法(《中国药典》2010 年版二部附录 X C 第一法, 篮法) 进行操作: 取本品, 照释放度测定法(附录 X D 第一法), 采用溶出度测定法(附录 X C 第一法)的装置, 以水 500ml 为释放介质, 转速为每分钟 50 转, 依法操作, 经 1 小时、4 小时和 8 小时时, 分别取溶液 5ml, 滤过, 并即时补充相同温度、相同体积的释放介质, 照含量测定项下的色谱条件, 分别精密量取续滤液 20 μ l, 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取另精密称取在五氧化二磷干燥器中减压干燥至恒重的单硝酸异山梨酯对照品(购自美国 USP 公司, 批号: F0G155, 纯度为 99.9%), 精密称定, 加水溶解并定量稀释制成每 1ml 中约含 40 μ g (20mg 规格)、80 μ g (40mg 规格)、100 μ g (50mg 规格) 或 120 μ g (60mg 规格) 的溶液, 作为对照品溶液, 同法测定。按外标法以峰面积分别计算每粒胶囊在不同时间的释放量。本品每粒在 1 小时、4 小时与 8 小时时的释放量应分别为标示量的 15%-40%、40%-75% 和 75% 以上, 应符合规定。测定结果见表 11。

[0174] 表 11 单硝酸异山梨酯缓释胶囊在不同 pH 溶出介质中的平均累积溶出度(n=12)

[0175]

取样时间 (min/h)	pH1.0		水		pH4.0		pH6.8	
	释放度	RSD	释放度	RSD	释放度	RSD	释放度	RSD

[0176]

	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
0min	0	0	-0.3	0	0	0	30.7	5.46
15min	30.2	4.80	31.3	4.11	32.4	2.81	32.8	4.95
30min	31.8	5.15	32.6	4.73	33.9	2.69	37.1	5.05
1h	35.2	5.41	37.1	5.78	37.4	2.91	46.0	4.94
2h	42.7	6.17	46.7	6.85	48.4	3.44	54.3	4.83
3h	49.5	6.10	55.7	6.13	58.3	3.96	62.1	4.36
4h	56.4	5.54	65.2	6.78	66.8	3.91	69.3	4.16
5h	63.6	5.18	73.3	5.96	75.3	3.80	75.8	3.75
6h	70.2	4.62	80.1	5.06	81.4	3.85	81.2	3.61
7h	76.4	3.93	85.5	5.00	86.3	2.87	84.9	3.45
8h	81.0	3.53	89.3	4.66	89.3	2.89	89.7	3.58
10h	87.6	3.13	93.6	4.88	91.6	2.56	92.2	3.50
12h	91.4	2.67	96.0	4.81	94.1	2.78	96.8	3.84

[0177] 实施例 14 单硝酸异山梨酯缓释微丸制剂的影响因素试验

[0178] 分别取实施例 6、实施例 7、实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊, 对其进行铝塑泡罩包装后, 于高温 ($40 \pm 2^\circ\text{C}$)、高湿 ($\text{RH}75\% \pm 5\%$)、强光 ($4500\text{l x} \pm 500\text{l x}$) 条件下分别放置 10 天后检查其含量、体外释放度及有关物质, 结果如表 12、表 13 和表 14 所示。

[0179] 体外释放度测定方法: 体外释放度测定方法同实施例 13。

[0180] 含量测定方法: 取本品 20 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量 (约相当于单硝酸异山梨酯 25mg), 置 25ml 量瓶中, 加流动相适量, 振摇 20 分钟, 使单硝酸异山梨酯溶解, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 精密量取续滤液 5ml, 置 50ml 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀。按照高效液相色谱法 (《中国药典》2010 年版二部附录 V D), 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂, 以甲醇-水 (25:75) 为流动相; 检测波长为 210nm。精密量取 $20 \mu\text{l}$, 注入液相色谱仪, 记录色谱图; 另取单硝酸异山梨酯对照品, 同法测定。按外标法以峰面积计算, 即得。

[0181] 有关物质测定方法: 取本品的细粉适量 (约相当于单硝酸异山梨酯 50mg), 精密称定, 置 50ml 量瓶中, 加流动相约 35ml, 振摇 20 分钟, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 离心, 取上清液, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液; 另取硝酸异山梨酯对照品和 2- 单硝酸异山梨酯对照品, 精密称定, 加流动相溶解并定量稀释制成每 1ml 中各约含 $5 \mu\text{g}$ 的混合溶液作为对照品溶液。照单硝酸异山梨酯有关物质项下的方法测定, 供试品溶液的色谱图中, 如有与硝酸

异山梨酯峰和 2- 单硝酸异山梨酯峰保留时间一致的色谱峰, 按外标法以峰面积计算, 均不得过单硝酸异山梨酯标示量的 0. 5%。

[0182] 表 12 实施例 6 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的影响因素试验结果

[0183]

放置条件	考察指标	0 天			10 天		
高温	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		26.4	55.7	86.4	31.8	61.7	88.9
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.29			0.31		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		99.8			99.7		
高湿	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		26.4	55.7	86.4	22.7	50.8	80.4
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.29			0.30		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		99.8			99.7		
强光	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		26.4	55.7	86.4	24.1	52.7	83.1
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.29			0.33		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		99.8			99.8		

[0184]

	(%)	99.8	99.8
--	-----	------	------

[0185] 表 13 实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的影响因素试验结果

[0186]

放置条件	考察指标	0 天			10 天		
高温	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		28.4	59.1	92.5	31.1	62.7	93.1
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.30			0.32		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		100.1			100.0		
高湿	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		28.7	58.6	88.2	26.4	55.7	86.4
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.30			0.31		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		100.1			100.1		
强光	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		26.4	55.7	86.4	25.3	54.2	85.5
	有关物质 (%)	0 天			10 天		
		0.30			0.32		
	含量 (%)	0 天			10 天		
		100.1			99.9		

[0187] 表 14 实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的影响因素试验结果

[0188]

放置条件	考察指标	0 天			10 天		
高温	释放度 (%)	1h	4h	7h	1h	4h	7h
		28.7	58.6	88.2	26.4	55.7	86.4

[0189]

	有关物质	0 天			10 天		
	(%)	0.28			0.29		
	含量	0 天			10 天		
	(%)	99.6			99.5		
高湿	释放度	1h	4h	7h	1h	4h	7h
	(%)	28.7	58.6	88.2	27.8	57.6	86.5
	有关物质	0 天			10 天		
	(%)	0.28			0.30		
	含量	0 天			10 天		
	(%)	99.6			99.6		
强光	释放度	1h	4h	7h	1h	4h	7h
	(%)	26.4	55.7	86.4	25.8	54.5	84.9
	有关物质	0 天			10 天		
	(%)	0.28			0.29		
	含量	0 天			10 天		
	(%)	99.6			99.6		

[0190] 由表 12、表 13 和表 14 的研究结果可知,本发明实施例 6、实施例 7 和实施例 8 制得的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在高温、高湿和强光条件下放置 10 天,其性状、有关物质、含量均未见明显变化,但是,体外释放度的变化情况不完全相同。实施例 6 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在高温、高湿和强光条件下放置 10 天,其体外释放度变化大:高温条件下,体外释放度明显加快;高湿和强光条件下均有较为明显的下降。但是,实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度变化相对较小,而实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度几无变化。

[0191] 实施例 7 相对实施例 6 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的处方仅增加了乳糖作为填充剂,这个对比研究表明,乳糖在处方中不仅仅起到填充剂的作用,还有稳定剂的作用,对单硝酸异山梨酯的结晶具有抑制作用。实施例 8 相对实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的处方仅改变了粘合剂,即把实施例 7 中的粘合剂 HPMC E3 替换成了 PVP K90,这个对比研究表明,PVP K90 的加入增加了单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度的稳定性,PVP K90 在处方中不仅仅起到了粘合剂的作用,还起到增溶作用和抑晶作用。

[0192] 由此可见,乳糖和 PVP K90 可以增加单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度的稳定性,也就是说,本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠。

[0193] 实施例 15 单硝酸异山梨酯缓释微丸制剂的加速试验

[0194] 分别取实施例 6、实施例 7、实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊,对其进行铝塑泡罩包装后,于温度为 $40 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度 $\text{RH}75\% \pm 5\%$ 的恒温恒湿箱中放置,于 0 个月、6 个月

未分别取样一次,检查其性状、含量、溶出度及有关物质,含量、溶出度及有关物质测定方法与实施例 13 和实施例 14 提供的方法相同。试验结果如表 15 所示。

[0195] 表 15 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的加速试验结果

[0196]

样品	考察指标	0 个月			6 个月		
		1h	4h	7h	1h	4h	7h
实施例 6 样品	释放度 (%)	26.4	55.7	86.4	17.8	46.4	81.5
	有关物质 (%)	0 天			6 个月		
		0.29			0.69		
	含量 (%)	0 天			6 个月		
		99.8			98.7		
	实施例 7 样品	释放度 (%)	28.4	59.1	92.5	21.3	53.7
有关物质 (%)		0 天			6 个月		
		0.30			0.55		
含量 (%)		0 天			6 个月		
		100.1			99.4		

[0197]

实施例 8 样品	释放度 (%)	28.7	58.6	88.2	24.6	55.1	87.7
	有关物质 (%)	0 天			6 个月		
		0.28			0.47		
	含量 (%)	0 天			6 个月		
		99.6			99.2		

[0198] 由表 15 的研究结果可知,本发明实施例 6、实施例 7 和实施例 8 制得的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在加速试验(40±2℃, RH75%±5%) 6 个月后,其性状、有关物质、含量均未见明显变化,但是,体外释放度的变化情况不完全相同。实施例 6 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在加速试验(40±2℃, RH75%±5%) 6 个月后,其体外释放度有较为明显的下降。但是,实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度变化相对较小,而实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在加速试验 6 个月前后,其体外释放度无显著性变化。

[0199] 实施例 6 和实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方的差异仅在于一水乳糖,而实施例 7 和实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊处方的粘合剂用量相同,差别只

是粘合剂的种类不同,实施例 7 采用的粘合剂是 HPMC E3,而实施例 8 采用的粘合剂为 PVP K90。

[0200] 由此可见,一水乳糖对于单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度具有稳定作用,而 PVP K90 为具有网状结构的聚合物,它除了发挥粘合剂的作用之外,更重要的是,它像一个编织得非常密的网,将单硝酸异山梨酯装入其网孔中,抑制了单硝酸异山梨酯的结晶,增加了单硝酸异山梨酯缓释微丸的体外释放度的稳定性,也就是说,本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠。

[0201] 实施例 16 单硝酸异山梨酯缓释微丸制剂的长期试验

[0202] 分别取实施例 6、实施例 7、实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊,对其进行铝塑泡罩包装后,于温度为 $25 \pm 2^\circ\text{C}$,湿度 $\text{RH}60\% \pm 10\%$ 的恒温恒湿箱中放置,于 0 个月、6 个月末分别取样一次,检查其性状、含量、溶出度及有关物质,含量、溶出度及有关物质测定方法与实施例 13 和实施例 14 提供的方法相同。试验结果如表 16 所示。

[0203] 表 16 单硝酸异山梨酯缓释胶囊的长期试验结果

[0204]

样品	考察指标	0 个月			6 个月		
		1h	4h	7h	1h	4h	7h
实施例 6 样品	释放度 (%)	26.4	55.7	86.4	21.3	51.9	85.6
	有关物质 (%)	0 天			6 个月		
		0.29			0.42		
	含量 (%)	0 天			6 个月		
		99.8			99.6		
	实施例 7 样品	释放度 (%)	28.4	59.1	92.5	25.6	56.8
有关物质 (%)		0 天			6 个月		
		0.30			0.45		
含量 (%)		0 天			6 个月		
		100.1			99.9		
实施例 8 样品		释放度 (%)	28.7	58.6	88.2	26.6	56.9
	有关物质 (%)	0 天			6 个月		
		0.28			0.44		
	含量 (%)	0 天			6 个月		
		99.6			99.5		

[0205] 由表 16 的研究结果可知,本发明实施例 6、实施例 7 和实施例 8 制得的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在长期试验(25±2℃, RH60%±5%) 6 个月后,其性状、有关物质、含量均未见明显变化,但是,体外释放度的变化情况不完全相同。实施例 6 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在长期试验(6 个月后,其体外释放度有较为明显的下降,但趋势较加速试验减慢。实施例 7 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊的体外释放度变化相对较小,实施例 8 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在加速试验 6 个月前后,其体外释放度无显著性变化,这种释放度下降的趋势均较加速试验减慢。

[0206] 由此可见,长期试验的研究结果与加速试验的研究结果基本一致,只是释放度的下降趋势减慢。长期试验的研究结果,同样可以证明,本发明提供的单硝酸异山梨酯缓释微丸及其制剂性质稳定,质量可靠。

[0207] 实施例 17R 药与 A 药在 SD 大鼠体内的药代动力学对比研究

[0208] 1 材料、对象、方法

[0209] 1.1 药品、试剂与仪器

[0210] 试验药:实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(规格:每粒 50mg,批号:3151305002,珠海润都制药股份有限公司生产);实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(规格:每粒 50mg,批号:3151305001,珠海润都制药股份有限公司生产)。5-单硝酸异山梨酯标准品,批号:F0G155,购自美国 USP 公司;内标化合物为¹³C 标记的 5-单硝酸异山梨酯,购自加拿大 TLC Pharmachem 公司。

[0211] 1100HPLC 液相色谱仪,美国 Agilent 公司产品;

[0212] Quattro Ultima 串联四极杆质谱,Waters 公司产品。

[0213] 1.2 受试动物的选择

[0214] 实验 SD 大鼠 22 只,雌雄各半。受试大鼠于试验前一日晚餐后开始禁食。试验当日晨给予实施例 10 和实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(相当于单硝酸异山梨酯的量为 30mg/kg)。

[0215] 1.3 给药方案与血浆样品采集

[0216] 服药前(0h)及服药后 0.25,0.5,1,2,3,4,5,6,8,10,12,16,24 和 36h 尾静脉采血 0.5ml。血样置于肝素化试管中,离心分离血浆,-20℃冷冻贮存待分析。

[0217] 1.4 测定条件和血浆样品处理

[0218] 色谱条件 Inertsil ODS-4C18 色谱柱(3.0×150mm,2 μm),流动相 A:1.00mmol·L⁻¹乙酸铵,0.02% 乙酸的水溶液;流动相 B:甲醇,比例为 68:32;流速 0.5mL·min⁻¹,柱温 35℃;进样量 20 μL。

[0219] 质谱条件 ESI 离子源温度为 130℃,解簇电压 20V,碰撞能量 25eV,用于定量分析的离子反应对质荷比分别为 m/z249.90 → m/z59.04(5-单硝酸异山梨酯)和 m/z255.97 → m/z59.11(内标)。

[0220] 血浆样品处理取空白血浆 90 μL,加入 10 μL 内标溶液(80 μg/mL¹³C 标记的 5-单硝酸异山梨酯),经乙酸乙酯-正己烷(3:1)提取后将有机层挥干,余下用甲醇-水(50:50)复溶,再进行分析。

[0221] 1.5 方法学验证与评价

[0222] 在上述色谱条件下,按照“血浆样品处理”项下操作,分别考察右旋雷贝拉唑 HPLC

测试方法专属性、标准曲线及线性回归方程、定量下限、精密度与准确度试验、绝对回收率、不同放置条件下的稳定性。

[0223] 专属性试验专属性测得 5- 单硝酸异山梨酯和内标在 7 份不同批号大鼠血浆中的色谱图。在 5- 单硝酸异山梨酯和内标的保留时间处没有检测到明显的干扰峰,说明本实验特异性良好。

[0224] 标准曲线、线性回归方程及定量下限吸取空白血浆 50 μL 于 1.5mL Eppendorf 管中,依次加入 5- 单硝酸异山梨酯标准系列溶液 50 μL 及内标 50 μL ,配制成浓度为 5,10,20,50,100,200,500,1000,5000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的血浆样品,按“血浆样品处理”操作,以浓度(X)为自变量、药物峰面积 / 内标峰面积(Y)为因变量进行工作曲线的拟合。得回归曲线方程: $Y=5.43\times 10^{-3}X+1.39\times 10^{-2}$, $r=0.9992$ 。标准曲线的线性范围为 5 ~ 5000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,定量下限为 5 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

[0225] 精密度与准确度精密度和回收率分别取空白血浆 50 μL 于 1.5mL Eppendorf 管中,加入 5- 单硝酸异山梨酯对照品溶液适量,配成 15,150,4000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低,中,高浓度系列,按“血浆样品处理”操作,连续测定 3d,共 3 批,每批每个浓度做 6 份样品,记录色谱图,计算峰面积 A_s 和内标峰面积 A_i 的比值 f ,代入当天的标准曲线求得实测浓度,计算批内和批间精密度。分别取空白血浆 50 μL 于 1.5mL Eppendorf 管中,加入 5- 单硝酸异山梨酯对照品溶液适量,配成 15,150,4000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的低,中,高浓度系列,同上测定与计算,结果见表 17。

[0226] 表 17 方法的精密度与准确度($n=6$)

[0227]

浓度 ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	日内 ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD (%)	日间 ($\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)	RSD (%)
15	15.75	4.38	14.66	4.68
150	146.58	3.56	152.38	3.22
4000	3967.22	2.31	4026.50	1.91

[0228] 绝对回收率:取空白血浆 80 μL ,按“标准曲线及线性回归方程”项下的方法配制低、中、高三个浓度(单硝酸异山梨酯血浆浓度分别为 15.0,150.0,4000.0 ng/mL)的样品,每一浓度进行 3 样本分析。以处理后待测物色谱峰面积与相同浓度未经处理直接进样获得的色谱峰面积之比,计算单硝酸异山梨酯及内标的绝对回收率。3 种浓度下单硝酸异山梨酯的绝对回收率分别为(92.56 \pm 4.19)%、(91.94 \pm 3.61)%和(93.62 \pm 2.71)%,内标的绝对回收率为(93.26 \pm 2.44)%。

[0229] 稳定性试验:考察未经处理的单硝酸异山梨酯血浆样品室温放置 2h 稳定性,血浆样品经历 3 次冷冻解冻循环的稳定性以及血浆样品 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻放置 20 天的稳定性,取空白血浆 80 μL ,按“标准曲线及线性回归方程”项下的方法配制低、中、高三个浓度的血浆样品,每一种浓度水平每一条件的稳定性考察进行三样本分析,结果表明:样品的冻融稳定性、重新进样稳定性及长期稳定性均良好。

[0230] 上述结果表明:此分析方法符合化学药物制剂生物利用度和生物等效性研究技术

指导原则和生物样品分析国际规范的有关要求,可用于单硝酸异山梨酯缓释胶囊在 SD 大鼠体内药代动力学研究。

[0231] 1.6 数据处理和统计

[0232] 采用 DAS2.0 药动力学软件中的生物等效性评价模块计算程序对数据进行处理,计算受试者用药后的药动力学参数。

[0233] 2 结果

[0234] 2.1 平均血药浓度 - 时间曲线

[0235] 22 只 SD 大鼠单剂量灌胃 5- 单硝酸异山梨酯缓释胶囊后,2 种受试药物的平均血药浓度 - 曲线见图 2。

[0236] 2.2 药代动力学参数

[0237] 22 只 SD 大鼠单剂量灌胃 5- 单硝酸异山梨酯缓释胶囊后,2 种受试药物的在 SD 大鼠体内的 5- 单硝酸异山梨酯的主要药代动力学参数,见表 18。

[0238] 表 18SD 大鼠单次口服 R 药和 A 药的 5- 单硝酸异山梨酯主要药代动力学参数 (n=22)

[0239]

参数	A 药	R 药
$T_{1/2}$ (h)	6.29±0.82	6.03±0.77
C_{max} (mg·L ⁻¹)	496.23±122.61	467.05±119.64
T_{max} (h)	2.58±2.12	2.82±1.97
AUC_{0-t} (mg·h·L ⁻¹)	4208.96±740.26	3956.52±629.81
$AUC_{0-∞}$ (mg·h·L ⁻¹)	4386.32±820.55	4122.06±701.94
F (%)	106.38±13.62	

[0240] 表 19R 药与 A 药的 C_{max} 方差分析表

[0241]

变异来源	SS	DF	MS	F	P	备注
总变异	11.081	43	0.258			
药剂间	0.006	1	0.006	0.034	0.856	无显著差异
周期间	0.336	1	0.336	1.818	0.193	无显著差异
个体间	7.043	21	0.335	1.815	0.094	无显著差异
总误差	3.695	20	0.185			

[0242] 表 20R 药与 A 药的 T_{max} 两药均数与标准差 (配对 Wilcoxon 检验)

[0243]

	N	Mean	SD	Median	U 值	P 值	备注
A 药	22	3.136	1.093	3.250			
R 药	22	2.568	1.038	2.750			
A 药-R	22	0.568	1.490	0	31.000	>0.05	无显著性差

[0244]

药							异
---	--	--	--	--	--	--	---

[0245] 3 结论

[0246] 从表 18 可以看出, 实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(A)在 SD 大鼠体内的血药浓度的峰值 C_{max} 高于实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(R)。实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(A)在 SD 大鼠体内的血药浓度达峰时间 T_{max} 低于实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊(R), 表明实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊在 SD 大鼠体内达峰时间较实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊早一些, 这与实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊使用了 PVP K90 有关。因为 PVP K90 可以促进药物的溶出速度, 这与 A 药和 R 药在体外的释放度研究结果是一致的。

[0247] 从表 19 和表 20 可知, 实施例 10 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊和实施例 9 制备的单硝酸异山梨酯缓释胶囊药物的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 差异无统计学意义, 均满足生物等效性评价标准, A 药与 R 药具有生物等效性。

[0248] 实施例 18 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0249] 表 21 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0250]

类别	原辅料名称	投料量 (g)
空白丸芯	空白丸芯 ($\phi 0.6 \sim 0.8\text{mm}$)	500
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯
	第一填充剂	一水乳糖
	第一粘合剂	PVP K90
	溶剂	水
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D (固化物)
	致孔剂	HPC-L
	增塑剂	柠檬酸三乙酯

[0251]

	抗粘剂	滑石粉	60
	第二粘合剂	PVP K90	15
	溶剂	水	1250
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75
	第二填充剂	一水乳糖	10
	第三粘合剂	PVP K90	10
	溶剂	水	375

[0252] 注：溶剂在制备过程中被去除。

[0253] 制备方法同实施例 3。

[0254] 实施例 19 单硝酸异山梨酯缓释微丸的制备

[0255] 表 21 在制备单硝酸异山梨酯缓释微丸过程中原辅料投料量

[0256]

类别	原辅料名称	投料量 (g)	
空白丸芯	空白丸芯 ($\phi 0.6 \sim 0.8\text{mm}$)	500	
载药层溶液	活性成分	单硝酸异山梨酯	175
	第一填充剂	一水乳糖	50
	第一粘合剂	PVP K90	32
	溶剂	水	1250
缓释层溶液	缓释材料	Eudragit® NE 30D (固化物)	125
	致孔剂	HPC-L	0
	增塑剂	柠檬酸三乙酯	0
	抗粘剂	滑石粉	120
	第二粘合剂	PVP K90	18
	溶剂	水	1250
速释层溶液	活性成份	单硝酸异山梨酯	75

[0257]

	第二填充剂	一水乳糖	20
	第三粘合剂	PVP K90	12
	溶剂	水	375

[0258] 注：溶剂在制备过程中被去除。

[0259] 制备方法同实施例 3。

[0260] 以上所述仅是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

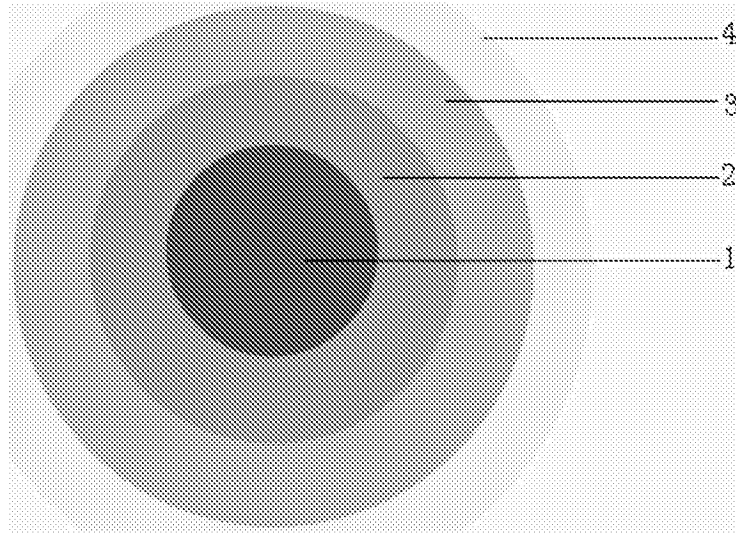


图 1

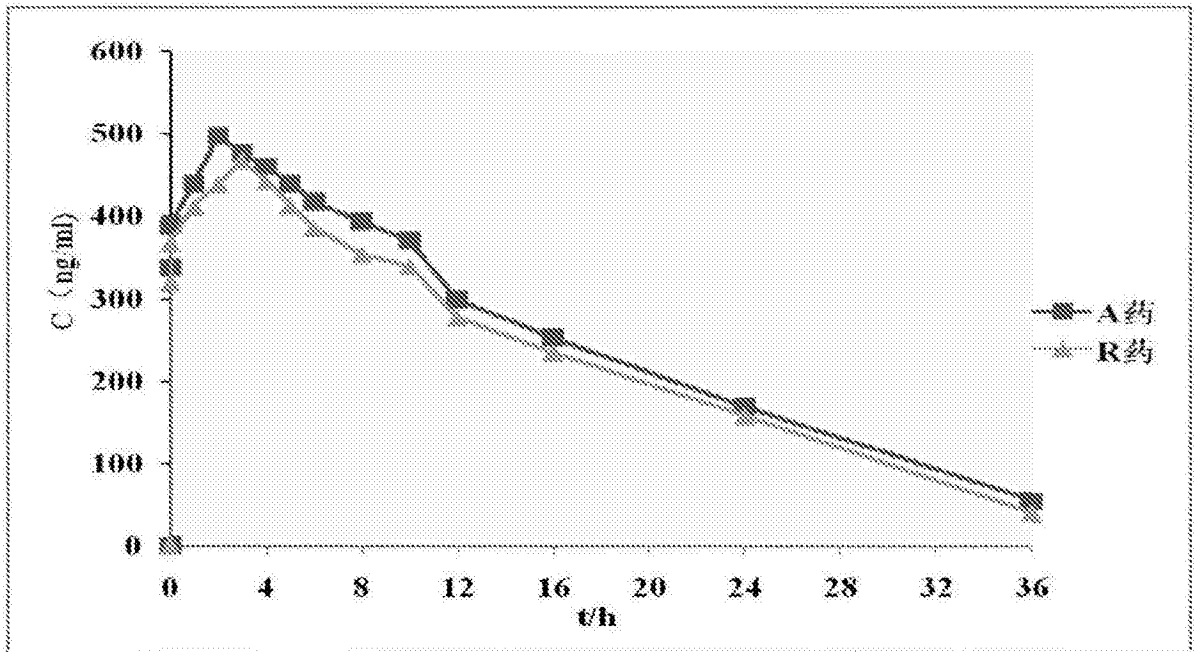


图 2