



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114209669 A

(43) 申请公布日 2022.03.22

(21) 申请号 202210108925.2

(22) 申请日 2022.01.28

(71) 申请人 皮摩尔新药(辽宁)有限公司
地址 110168 辽宁省沈阳市浑南区文溯街
6-4号(2-22-2)

(72) 发明人 王朋

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 张拥 张广育

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

权利要求书3页 说明书12页 附图1页

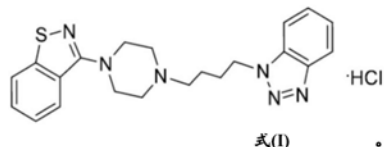
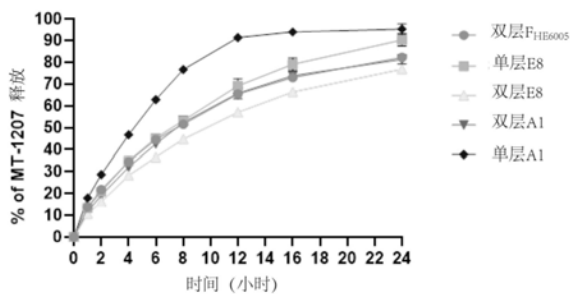
(54) 发明名称

一种缓释制剂及其制备方法与应用

(57) 摘要

本发明涉及一种MT-1207盐酸盐缓释制剂及其制备方法与应用,该缓释制剂包括以下重量份的各组分:MT-1207盐酸盐30份;D-乳糖一水合物50~120份;聚乙烯吡咯烷酮0~40份;羟丙基甲基纤维素40~80份;乙基纤维素1~50份;

Kollidon®SR 0~80份,三氧化铁0.5~1.5份;二氧化硅2~8份;硬脂酸镁0.2~0.8份;MT-1207盐酸盐的结构式如式(I)所示。该盐酸盐缓释制剂中的MT-1207盐酸盐在体外测试中于一天24小时内持续释放出MT-1207,可达到缓释的要求。



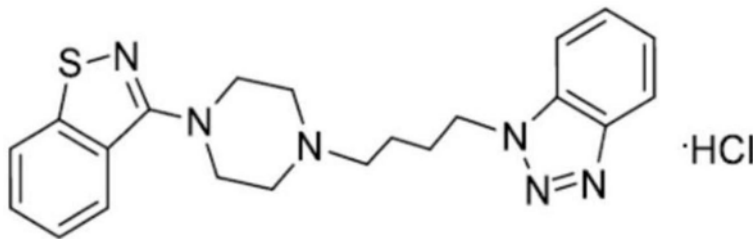
1. 一种MT-1207盐酸盐缓释制剂,其特征在于,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

MT-1207 盐酸盐	30 份;
D-乳糖一水合物	50~120 份;
聚乙烯吡咯烷酮	0~40 份;
羟丙基甲基纤维素	40~80 份;
乙基纤维素	0~50 份;
Kollidon® SR	0~80 份
三氧化二铁	0~2 份;
二氧化硅	2~8 份;
硬脂酸镁	0.2~0.8 份;

其中, **Kollidon® SR**包括聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%和十二烷基硫酸钠0.8%;

聚乙烯吡咯烷酮的重均分子量为35,000~54,000,羟丙基甲基纤维素的重均分子量为550,000~650,000,二氧化硅的粒径为1~100 μm ;

其中,所述MT-1207盐酸盐的结构式如式(I)所示:



式(I)

2. 根据权利要求1所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂,其特征在于,MT-1207盐酸盐的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$1.0 \leq \text{MT-1207盐酸盐} / \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} \times \text{羟丙基甲基纤维素})}{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})} \leq 2.0。$$

3. 根据权利要求1或2所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂,其特征在于,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$8 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 20;$$

更优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$9 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 19;$$

进一步优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$10 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 18。$$

4. 根据权利要求1-3之一所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂,其特征在于,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

MT-1207 盐酸盐	30 份;
D-乳糖一水合物	50~110 份;
聚乙烯吡咯烷酮	0~30 份;
羟丙基甲基纤维素	45~75 份;
乙基纤维素	1~40 份;
Kollidon® SR	0~70 份;
三氧化二铁	0~1.5 份;
二氧化硅	3~7 份;
硬脂酸镁	0.3~0.7 份;

更优选地,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

MT-1207 盐酸盐	30 份;
D-乳糖一水合物	60~100 份;
聚乙烯吡咯烷酮	0~20 份;
羟丙基甲基纤维素	50~70 份;
乙基纤维素	2~30 份;
Kollidon® SR	0~60 份;
三氧化二铁	0~1.2 份;
二氧化硅	4~6 份;
硬脂酸镁	0.4~0.6 份。

5. 根据权利要求1-4之一所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂,其特征在于,所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、丸剂或膜剂。

6. 一种制备如权利要求1-5任一项所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,其特征在于,包括以下步骤:

将MT-1207盐酸盐、二氧化硅、D-乳糖一水合物、**Kollidon® SR**或聚乙烯吡咯烷酮,以及羟丙基甲基纤维素,任选地乙基纤维素和三氧化二铁混合,搅拌后将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂滴入粉末状混合物中,搅拌后得到混合湿料;

将混合湿料第一次过筛,然后干燥,得到干燥后的颗粒;

将干燥后的颗粒以过筛的目数逐次递增的方式进行第二次过筛,得到过筛后的颗粒;

将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合,搅拌后得到颗粒状混合物;

将混合物经旋转压片机进行一步压缩制备单层片,或进行两步压缩制备双层片,得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂。

7. 根据权利要求6所述的制备MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,其特征在于,所述得到混合湿料的步骤包括:

将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖一水合物混合2~8min后加入**Kollidon®** SR或聚乙烯吡咯烷酮,以及羟丙基甲基纤维素,任选地乙基纤维素和三氧化二铁混合10~20min后形成混合物,将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂加入混合物中,得到混合湿料;

所述MT-1207盐酸盐与所述溶剂的质量体积比为(4~6):1,单位为mg/mL。

8. 根据权利要求6或7所述的制备MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,其特征在于,还包括以下步骤:

将混合湿料与硬脂酸镁混合后加入模具,使用旋转压片机进行预压缩,将颗粒状药物层添加在预压缩的颗粒状粉末上,以压缩力逐次递增的方式得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂的片剂。

9. 根据权利要求6-8之一所述的制备MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,其特征在于,所述第一次过筛的目数为10~14目;

和/或,所述干燥的条件为50~70℃下干燥1~3h;

和/或,所述第二次过筛为逐次用20~30目、40~50目和140~200目的筛网进行过筛;

和/或,所述将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合的时间为2~8min。

10. 一种如权利要求1-5任一项所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂在制备预防、治疗及延缓高血压、高血压引起的靶器官损伤及高血压相关疾病的药物中的应用。

一种缓释制剂及其制备方法与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂技术领域,尤其涉及一种MT-1207盐酸盐缓释制剂及其制备方法与应用。

背景技术

[0002] MT-1207盐酸盐具有降压效果确切、起效快、降压伴有轻度心率减慢、不影响心脏传导系统、对血流动力学产生有利的影响、长期用药对高血压引起的器官损伤有保护作用的优点。MT-1207盐酸盐发挥药效时最好能够确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐的有效水平并能达到一天24小时内持续呈现线性溶出的效果。但是现有技术中的MT-1207盐酸盐制剂无法达到上述缓释的要求。因此,需要对MT-1207盐酸盐制剂的处方进行优化以达到一天一次给药的缓释的要求。

发明内容

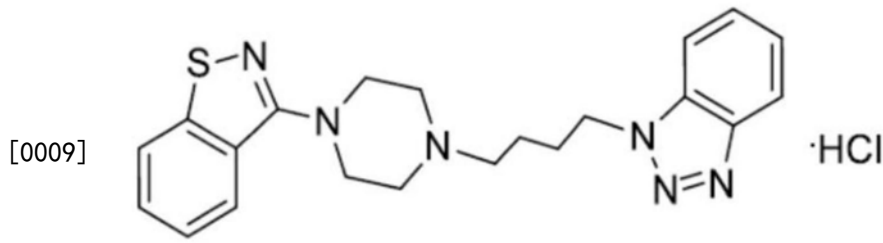
[0003] 有鉴于此,本发明的目的是提出一种MT-1207盐酸盐缓释制剂及其制备方法与应用,该MT-1207盐酸盐缓释制剂能够使MT-1207盐酸盐的在溶出时能在一天24小时内持续溶出。

[0004] 基于上述目的,本发明的一个方面提供了一种MT-1207盐酸盐缓释制剂,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
	D-乳糖一水合物	50~120 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~40 份;
[0005]	羟丙基甲基纤维素	40~80 份;
	乙基纤维素	0~50 份;
	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~80 份;
	三氧化二铁	0~2 份;
[0006]	二氧化硅	2~8 份;
	硬脂酸镁	0.2~0.8 份;

[0007] 其中,聚乙烯吡咯烷酮的重均分子量为35,000~54,000,羟丙基甲基纤维素的重均分子量为550,000~650,000,二氧化硅的粒径为1~100 μm ;

[0008] 其中,所述MT-1207盐酸盐的结构式如式(I)所示:



式(I)

[0010] 在本发明的优选的实施方案中,MT-1207盐酸盐的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量(用量按前述比例的重量份,下同)存在如下关系:

$$[0011] \quad 1.0 \leq \text{MT-1207盐酸盐} / \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} \times \text{羟丙基甲基纤维素})}{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})} \leq 2.0;$$

[0012] 在本发明的优选的实施方案中,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0013] \quad 8 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 20;$$

[0014] 更优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0015] \quad 9 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 19;$$

[0016] 进一步优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0017] \quad 10 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 18;$$

[0018] 在本发明的优选的实施方案中,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
	D-乳糖一水合物	50~110 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~30 份;
	羟丙基甲基纤维素	45~75 份;
	乙基纤维素	1~40 份;
[0019]	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~70 份;
	三氧化二铁	0~1.5 份;
	二氧化硅	3~7 份;
	硬脂酸镁	0.3~0.7 份;

[0020] 更优选地,所述盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
	D-乳糖一水合物	60~100 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~20 份;
	羟丙基甲基纤维素	50~70 份;
	乙基纤维素	2~30 份;
[0021]	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~60 份;
	三氧化二铁	0~1.2 份;
	二氧化硅	4~6 份;
	硬脂酸镁	0.4~0.6 份。

[0022] 在本发明的优选的实施方案中,所述的MT-1207盐酸盐缓释制剂为片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、丸剂或膜剂。

[0023] 基于相同的发明构思,本发明的另一个方面提供了制备上述MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,包括以下步骤:

[0024] 将MT-1207盐酸盐、二氧化硅、D-乳糖一水合物、**Kollidon® SR**或聚乙烯吡咯烷酮,以及羟丙基甲基纤维素,任选地乙基纤维素和三氧化二铁混合,搅拌后将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂滴入粉末状混合物中,搅拌后得到混合湿料;

[0025] 将混合湿料第一次过筛,然后干燥,得到干燥后的颗粒;

[0026] 将干燥后的颗粒以过筛的目数逐次递增的方式进行第二次过筛,得到过筛后的颗粒;

[0027] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合,搅拌后得到颗粒状混合物;

[0028] 将混合物经旋转压片机进行一步压缩制备单层片,或进行两步压缩制备双层片,得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂。

[0029] 在本发明的优选的实施方案中,所述得到混合湿料的步骤包括:

[0030] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖一水合物混合2~8min后加入**Kollidon® SR**或聚乙烯吡咯烷酮,以及羟丙基甲基纤维素,任选地乙基纤维素和三氧化二铁混合10~20min后形成混合物,将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂加入混合物中,得到混合湿料;

[0031] 所述MT-1207盐酸盐与所述溶剂的质量体积比为(4~6):1,单位为mg/mL。

[0032] 在本发明的优选的实施方案中,制备上述MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法还包括以下步骤:

[0033] 将混合物经旋转压片机进行两步压缩制备双层片,得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂的片剂。

[0034] 在本发明的优选的实施方案中,所述第一次过筛的目数为10~14目;

[0035] 和/或,所述干燥的条件为50~70℃下干燥1~3h;

[0036] 和/或,所述第二次过筛为逐次用20~30目、40~50目和140~200目的筛网进行过

筛；

[0037] 和/或,所述将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合的时间为2~8min。

[0038] 基于相同的发明构思,本发明的再一个方面提供了上述MT-1207盐酸盐缓释制剂在制备预防、治疗及延缓高血压、高血压引起的靶器官损伤及高血压相关疾病的药物中的应用。

[0039] 从上面所述可以看出,本发明提供一种盐酸盐缓释制剂及其制备方法与应用,该盐酸盐缓释制剂中的MT-1207盐酸盐在体外测试中于一天24小时内持续释放出MT-1207,可达到缓释的要求,能够确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐的有效水平。

附图说明

[0040] 图1为本发明的对比实施例和实施例1、2、3、4中MT-1207盐酸盐体外溶出情况;其中,以时间(h)为横坐标、MT-1207的溶出率为纵坐标绘制了体外溶出度曲线。

具体实施方式

[0041] 需要说明的是,除非另外定义,本说明书一个或多个实施例使用的技术术语或者科学术语应当为本公开所属领域内具有一般技能的人士所理解的通常意义。

[0042] 在本发明中,如无相反说明,则所有操作在室温、常压条件实施。

[0043] 在本发明中,如无相反说明,则制剂中各组分之间的含量比例按重量计。

[0044] 如背景技术部分所述,MT-1207盐酸盐具有降压效果确切、起效快、降压伴有轻度心率减慢、不影响心脏传导系统、对血流动力学产生有利的影响、长期用药对高血压引起的器官损伤有保护作用的优点。MT-1207盐酸盐发挥药效时最好能够确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐在一天24小时内持续达到有效水平,从而达到一天一次给药的效果,这就要求MT-1207盐酸盐制剂能够达到缓释的目的。但是现有技术中的MT-1207盐酸盐制剂无法达到上述缓释的要求。因此,需要对MT-1207盐酸盐制剂的处方进行优化以达到缓释的要求。

[0045] 羟丙基甲基纤维素(HPMC)K系列有K4M、K15M和K35M等不同规格,不同规格的HPMC具有不同的重均分子量,例如HPMC K4M的重均分子量为400,000;HPMC K15M的重均分子量为575,000;HPMC K35M的重均分子量为675,000,均购自亚什兰化工(南京)有限公司。

[0046] 本发明的发明人尝试在现有技术中的MT-1207盐酸盐制剂中将HPMC K4M替换成HPMC K15M,发现溶出速度明显减缓。本发明的发明人继续尝试加入**Kollidon®SR**(聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%,十二烷基硫酸钠0.8%),同样发现溶出速度明显减缓。在此基础上,发明人通过大量的试验确定了本发明所提供的MT-1207盐酸盐缓释制剂的处方,并进行了体外溶出试验以及体内药物代谢动力学试验,溶出试验结果表明,当使用本发明提供的MT-1207盐酸盐缓释制剂的处方时,该MT-1207盐酸盐缓释制剂的MT-1207盐酸盐在一天24小时之内持续溶出,可达到缓释的要求,同时能够确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐的有效水平。

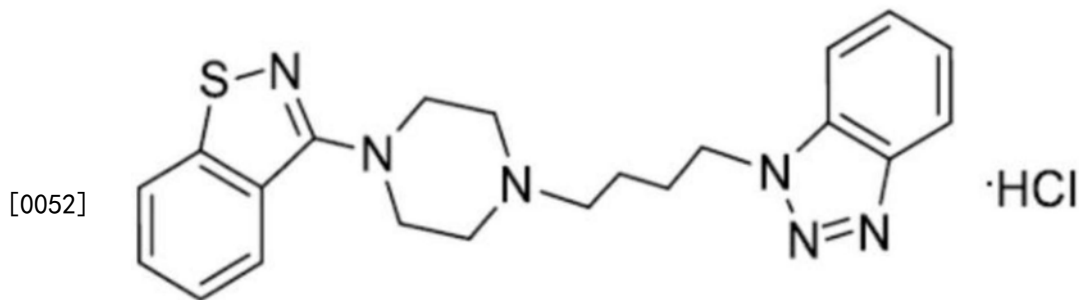
[0047] 本发明的一个方面提供了一种MT-1207盐酸盐缓释制剂,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

[0048] 所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组分:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
	D-乳糖一水合物	50~120 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~40 份;
	羟丙基甲基纤维素	40~80 份;
[0049]	乙基纤维素	0~50 份;
	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~80 份;
	三氧化二铁	0~2 份;
	二氧化硅	2~8 份;
	硬脂酸镁	0.2~0.8 份;

[0050] 其中,聚乙烯吡咯烷酮的重均分子量为35,000~54,000,羟丙基甲基纤维素的重均分子量为550,000~650,000,优选570,000-600,000,二氧化硅的粒径为1~100 μm ;

[0051] 其中,所述MT-1207盐酸盐的结构式如式(I)所示:



式(I)

[0053] MT-1207盐酸盐的化学名称:3-(4-(4-(1H-苯并三唑-1-基)丁基)哌嗪-1-基)苯并异噻唑盐酸盐,分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{SN}_6 \cdot \text{HCl}$,分子量:428.98,外观呈白色粉末状。

[0054] 在本发明的优选的实施方案中,MT-1207盐酸盐的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0055] \quad 1.0 \leq \text{MT-1207盐酸盐} / \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} \times \text{羟丙基甲基纤维素})}{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})} \leq 2.0;$$

[0056] 在本发明的优选的实施方案中,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0057] \quad 8 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 20;$$

[0058] 更优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0059] \quad 9 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 19;$$

[0060] 进一步优选地,二氧化硅的用量与聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素的用量存在如下关系:

$$[0061] \quad 10 \leq \frac{(\text{聚乙烯吡咯烷酮} + \text{羟丙基甲基纤维素})}{\text{二氧化硅}} \leq 18。$$

[0062] 在本发明的优选的实施方案中,所述MT-1207盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组份:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
	D-乳糖一水合物	50~110 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~30 份;
	羟丙基甲基纤维素	45~75 份;
	乙基纤维素	1~40 份;
[0063]	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~70 份;
	三氧化二铁	0~1.5 份;
	二氧化硅	3~7 份;
	硬脂酸镁	0.3~0.7 份;

[0064] 更优选地,所述盐酸盐缓释制剂包括以下重量份的各组份:

	MT-1207 盐酸盐	30 份;
[0065]	D-乳糖一水合物	60~100 份;
	聚乙烯吡咯烷酮	0~20 份;
	羟丙基甲基纤维素	50~70 份;
	乙基纤维素	2~30 份;
[0066]	Kollidon® SR (聚醋酸乙烯酯 80%, 聚乙烯吡咯烷酮 19%, 十二烷基硫酸钠 0.8%)	0~60 份;
	三氧化二铁	0~1.2 份;
	二氧化硅	4~6 份;
	硬脂酸镁	0.4~0.6 份。

[0067] 需要说明的一点,本发明所提供的盐酸盐缓释制剂的处方经过试验验证均可解决本发明所要解决的技术问题,能够保证在溶出中一天24小时之内持续性释放出MT-1207盐酸盐。在本发明所提供的盐酸盐缓释制剂的处方中,实施例2是本发明的盐酸盐缓释制剂的一个优选实施例,实施例2制得的片剂中的MT-1207盐酸盐持续线性溶出达24小时。这是最

理想的,因为它可以确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐的恒定有效水平。

[0068] 在本发明中,D-乳糖一水合物的名称也可为D-乳糖(一水)或 α -D-乳糖(一水),具体为:0- β -D-吡喃半乳糖基-(1 \rightarrow 4)- α -D-吡喃葡萄糖一水合物,分子式 $C_{12}H_{22}O_{11}H_2O$,分子量360.13,购自上海迈瑞尔化学技术有限贵公司。

[0069] 聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包括K15、K30、K60和K90等种类,不同种类PVP具有不同的重均分子量,例如PVP K30的重均分子量为35,000~54,000,可购自广州全奥生物化工有限公司。

[0070] 本发明的二氧化硅为药用辅料二氧化硅,粒径为1~100 μ m,购自浙江中维药业股份有限公司。

[0071] 本发明的硬脂酸镁,购自浙江中维药业股份有限公司。

[0072] 本发明缓释制剂的各组分混合后按照制剂常规方法制成药学允许的任意剂型。所述剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、丸剂或膜剂。更优选地,所述缓释制剂的剂型为片剂,每片MT-1207缓释制剂中含有15~30mg MT-1207盐酸盐。

[0073] 如上所述,本发明盐酸盐缓释制剂的各组分混合后按照制剂常规方法制成药学允许的任意剂型,更优选地,所述盐酸盐缓释制剂的剂型为片剂,片剂是先将原料和辅料进行混合,形成总混粉,然后用总混粉直接压片来制备的。为了保证原辅料能够均匀的分散在片剂中,因此直接压片对总混粉的流动性有很高的要求。参考美国药典相关信息,本发明的发明人对现有技术中MT-1207盐酸盐制剂的总混粉的流动性进行评价,发现其流动性并不能达到要求。因此,发明人尝试用湿法制粒的方法来改善MT-1207盐酸盐的总混粉的流动性。

[0074] 基于相同的发明构思,本发明的另一个方面提供了制备上述MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法,包括以下步骤:

[0075] 将聚环氧乙烯8M, **Kollidon®** SR(聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%,十二烷基硫酸钠0.8%),喷雾干燥乳糖,羟丙基甲基纤维素K100M,二氧化硅混合15min后,硬脂酸镁加入混合物,进一步混合5min得到胃滞留层;

[0076] 将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂与MT-1207盐酸盐、二氧化硅、D-乳糖一水合物、聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素混合,得到混合湿料;

[0077] 将混合湿料第一次过筛,然后干燥,得到干燥后的颗粒;

[0078] 将干燥后的颗粒以过筛的目数逐次递增的方式进行第二次过筛,得到过筛后的颗粒;

[0079] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合铺在胃滞留层上,得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂。

[0080] 在湿法制粒中,有很多种有机溶剂可以有助于改变颗粒的大小从而达到增加流动性的目的。在本发明中,首先使用了水作为溶剂进行制粒,但在混合过程中发生了结块,而后改用乙腈、异丙醇或乙醇中的一种作为溶剂,根据美国药典<467>,异丙醇是低毒性物质,被划分为第三类溶剂。

[0081] 在本发明的优选的实施方案中,所述得到混合湿料的步骤包括:

[0082] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖一水合物混合2~8min后加入聚乙烯吡咯烷酮以及羟丙基甲基纤维素,混合10~20min后形成混合物,将选自乙腈、异丙醇或乙醇中的一种溶剂加入混合物中,得到混合湿料;

[0083] 所述MT-1207盐酸盐与所述溶剂的质量体积比为(4~6):1,单位为mg/mL。

[0084] 在本发明的优选的实施方案中,制备上述MT-1207盐酸盐缓释制剂的方法还包括以下步骤:

[0085] 将聚环氧乙烯8M, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%), 喷雾干燥乳糖, 羟丙基甲基纤维素K100M, 二氧化硅混合15min后, 硬脂酸镁加入混合物, 进一步混合5min, 得到胃滞留层。

[0086] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁的混合物铺在胃滞留层上进行两步压片, 得到所述MT-1207盐酸盐缓释制剂的片剂。

[0087] 在本发明的优选的实施方案中, 所述第一次过筛的目数为10~14目更优选地, 目数为12目;

[0088] 和/或, 所述干燥的条件为50~70℃下干燥1~3h, 更优选地, 60℃下干燥2h;

[0089] 和/或, 所述第二次过筛为逐次用20~30目、40~50目和140~200目的筛网进行过筛; 更优选地, 第二次过筛为逐次用25目、45目和170目的筛网进行过筛, 此时所述过筛后的颗粒中, 粒径<90 μ m的颗粒的百分比含量为3~10%, 90 μ m<粒径<315 μ m的颗粒的百分比含量为32~46%, 粒径>315 μ m的颗粒的百分比含量为48~62%; 粒径>315 μ m的颗粒占大部分, 而含量低于10%的这部分颗粒, 很有可能有助于总混粉的流动性和压缩成型性。

[0090] 和/或, 所述将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合的时间为2~8min, 更优选地, 混合的时间为5min。

[0091] 在本发明中, 所述共粉物指的是将MT-1207盐酸盐和二氧化硅进行微粉化, 至原料粒径<10 μ m得到的混合物。

[0092] 在本发明中, 总混粉指的是压片之前的所有组分的混合物。

[0093] 本发明提供的MT-1207盐酸盐缓释制剂的各处方可在优化湿法制粒后, 进行压片, 得到片剂。本发明的发明人尝试在整粒之后, 加入羟丙基甲基纤维素 (HPMC K15M) 作为缓释剂, 而后进行压片。依据美国药典, 对MT-1207片 (对比实施例) 的含量均匀度, 流动性, 硬度和体外溶出情况 (UPS溶出仪, 0.1M磷酸盐, pH 6.8, 0.2%w/v十二烷基钠) 进行试验。对比实施例的片剂在12h内即达到最大溶出率, 并没有达到缓释的目的, 当加入**Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%) 并减少D-乳糖一水合物、聚乙烯吡咯烷酮的用量 (实施例1), 溶出速度明显减缓。经过优化研究, MT-1207片剂的一种处方 (实施例2) 不但可以达到缓释的要求, 而且是最理想的, 因为它可以确保药物通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐的恒定有效水平并在24小时内持续溶出, 实施例3和实施例4虽然不是最理想的, 但也可以达到缓释的要求, 也能够确保MT-1207在24小时内持续溶出, 通过胃肠道吸收后血浆中MT-1207盐酸盐持续保持在有效水平。

[0094] 基于相同的发明构思, 本发明的再一个方面提供了上述盐酸盐缓释制剂在制备预防、治疗及延缓高血压、高血压引起的靶器官损伤及高血压相关疾病的药物中的应用。

[0095] 在本发明的优选的实施方案中, 所述的靶器官损伤是高血压引起的心、脑、肾或血管的损伤; 所述高血压相关疾病, 包括动脉粥样硬化、高血脂、肥胖、冠心病、主动脉夹层和高血糖、糖耐量异常、代谢综合征、糖尿病。

[0096] 在本发明的优选的实施方案中, 所述的靶器官损伤是左心室肥厚、脑卒中、肾皮质萎缩或主动脉增厚、心绞痛、心肌梗死、心功能衰竭、肾功能衰竭、视网膜动脉硬化、高血压

眼底病变。

[0097] 下面结合具体的实施例和对比例对本发明提供的技术方案做进一步的描述。下述实施例仅用于对本发明进行说明,并不会对本发明的保护范围进行限制。

[0098] 聚合物分子量以重均分子量计,其测定采用凝胶渗透色谱(GPC)法,按照《中华人民共和国国家标准GB/T 21863-2008》测定(等同于德国标准DIN55672-1:2007《凝胶渗透色谱法(GPC)第1部分:用四氢呋喃(THF)作洗脱溶剂》)。

[0099] 以下实施例涉及的配方总结如表1所示。

[0100] 表1:MT-1207盐酸盐片剂的配方

成分 (mg)	处方				
	对比实施例	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4
MT-1207 盐酸盐	30	30	30	30	30
D-乳糖 (一水)	100	75	74	65	99
聚乙烯吡咯烷酮 K30	20	-	-	20	20
羟丙基甲基纤维素 K15M	70	70	70	60	70
乙基纤维素	-	-	-	5	-
Kollidon® SR	-	45	45	-	-
三氧化二铁	-	-	1	1	1
二氧化硅	6	6	6	6	6
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总重	226.5	226.5	226.5	187.5	226.5

[0103] 实施例1

[0104] 单层片剂原料药和辅料的用量:MT-1207盐酸盐30mg,D-乳糖一水合物75mg,羟丙基甲基纤维素K15M 70mg, **Kollidon® SR** (聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%,十二烷基硫酸钠0.8%) 45mg,二氧化硅6mg,硬脂酸镁0.5mg,总重226.5mg。

[0105] MT-1207盐酸盐缓释制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0106] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖混合5min,而后加入辅料羟丙基甲基纤维素K15M、**Kollidon® SR** (聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%,十二烷基硫酸钠0.8%),混合15min后,将4mL的异丙醇手动加入混合物中得到混合湿料;

[0107] 将混合湿料手动过12目的标准筛,而后平铺于托盘中,进入鼓风干燥机进行干燥,条件为60°C,2h,得到干燥后的颗粒;

[0108] 干燥后的颗粒逐次用25目、45目和170目筛网进行过筛,去除大于170目的颗粒,得到过筛后的颗粒;

[0109] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合,混合时间为5min,而后使用Piccola旋转压

片机进行压片操作 (**Riva®**, Argentina), 得到单层片剂。

[0110] 实施例2

[0111] 胃滞留层辅料的用量: 聚环氧乙烯8M380mg, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%) 228mg, 喷雾干燥乳糖47mg, 羟丙基甲基纤维素K100M16.2mg, 二氧化硅1.5mg, 硬脂酸镁1.5mg。

[0112] 将聚环氧乙烯8M, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%), 喷雾干燥乳糖, 羟丙基甲基纤维素K100M, 二氧化硅混合15min后, 硬脂酸镁加入混合物, 进一步混合5min。

[0113] 缓释药物层原料药和辅料的用量: MT-1207盐酸盐30mg, D-乳糖一水合物74mg, 羟丙基甲基纤维素K15M 70mg, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%) 45mg, 三氧化二铁1mg, 二氧化硅6mg, 硬脂酸镁0.5mg, 总重226.5mg。

[0114] MT-1207盐酸盐缓释制剂的制备方法, 包括以下步骤:

[0115] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖混合5min, 而后加入辅料聚羟丙基甲基纤维素K15M、**Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%) 以及三氧化二铁, 混合15min后, 将4mL的异丙醇手动加入混合物中得到混合湿料;

[0116] 将混合湿料手动过12目的标准筛, 而后平铺于托盘中, 进入鼓风干燥机进行干燥, 条件为60°C, 2h, 得到干燥后的颗粒;

[0117] 干燥后的颗粒逐次用25目、45目和170目筛网进行过筛, 去除大于170目的颗粒, 得到过筛后的颗粒;

[0118] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合, 混合时间为5min, 而后使用Piccola旋转压片机进行两步压片操作 (**Riva®**, Argentina), 先将胃滞留粉末 (即胃滞留层辅料的混合物) 加入模具中进行预压缩, 进而在胃滞留粉末层上添加颗粒状药物层 (即缓释药物层), 进一步压缩得到双层片剂。

[0119] 实施例3

[0120] 胃滞留层辅料的用量: 聚环氧乙烯8M380mg, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%) 228mg, 喷雾干燥乳糖47mg, 羟丙基甲基纤维素K100M16.2mg, 二氧化硅1.5mg, 硬脂酸镁1.5mg。

[0121] 将聚环氧乙烯8M, **Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%, 聚乙烯吡咯烷酮19%, 十二烷基硫酸钠0.8%), 喷雾干燥乳糖, 羟丙基甲基纤维素K100M, 二氧化硅混合15min后, 硬脂酸镁加入混合物, 进一步混合5min。

[0122] 缓释药物层原料药和辅料的用量: MT-1207盐酸盐30mg, D-乳糖一水合物65mg, 聚乙烯吡咯烷酮K30 20mg, 羟丙基甲基纤维素K15M60mg, 乙基纤维素5mg, 三氧化二铁1mg, 二氧化硅6mg, 硬脂酸镁0.5mg, 总重187.5mg。

[0123] MT-1207盐酸盐缓释制剂的制备方法, 包括以下步骤:

[0124] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖混合5min, 而后加入辅料聚乙烯吡咯烷酮K30、羟丙基甲基纤维素K15M、乙基纤维素以及三氧化二铁, 混合15min后, 将4mL的

异丙醇手动加入混合物中得到混合湿料；

[0125] 将混合湿料手动过12目的标准筛，而后平铺于托盘中，进入鼓风干燥机进行干燥，条件为60℃，2h，得到干燥后的颗粒；

[0126] 干燥后的颗粒逐次用25目、45目和170目筛网进行过筛，去除大于170目的颗粒，得到过筛后的颗粒；

[0127] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合，混合时间为5min，而后使用Piccola旋转压片机进行两步压片操作 (**Riva®**, Argentina)，先将胃滞留粉末 (即胃滞留层辅料的混合物) 加入模具中进行预压缩，进而在胃滞留粉末层上添加颗粒状药物层 (即缓释药物层)，进一步压缩得到双层片剂。

[0128] 实施例4

[0129] 本实施例与实施例3的区别仅在于，D-乳糖一水合物、羟丙基甲基纤维素K15M和乙基纤维素的用量不同，其余均相同，具体为：

[0130] 胃滞留层辅料的用量：聚环氧乙烷8M380mg，**Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%，聚乙烯吡咯烷酮19%，十二烷基硫酸钠0.8%) 228mg，喷雾干燥乳糖47mg，羟丙基甲基纤维素K100M16.2mg，二氧化硅1.5mg，硬脂酸镁1.5mg。

[0131] 将聚环氧乙烷8M，**Kollidon®** SR (聚醋酸乙烯酯80%，聚乙烯吡咯烷酮19%，十二烷基硫酸钠0.8%)，喷雾干燥乳糖，羟丙基甲基纤维素K100M，二氧化硅混合15min后，硬脂酸镁加入混合物，进一步混合5min。

[0132] 缓释药物层原料药和辅料的用量：MT-1207盐酸盐30mg，D-乳糖一水合物99mg，聚乙烯吡咯烷酮K30 20mg，羟丙基甲基纤维素K15M70mg，三氧化二铁1mg，二氧化硅6mg，硬脂酸镁0.5mg，总重226.5mg。

[0133] MT-1207盐酸盐缓释制剂的制备方法，包括以下步骤：

[0134] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖混合5min，而后加入辅料聚乙烯吡咯烷酮K30、羟丙基甲基纤维素K15M、乙基纤维素以及三氧化二铁，混合15min后，将4mL的异丙醇手动加入混合物中得到混合湿料；

[0135] 将混合湿料手动过12目的标准筛，而后平铺于托盘中，进入鼓风干燥机进行干燥，条件为60℃，2h，得到干燥后的颗粒；

[0136] 干燥后的颗粒逐次用25目、45目和170目筛网进行过筛，去除大于170目的颗粒，得到过筛后的颗粒；

[0137] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合，混合时间为5min，而后使用Piccola旋转压片机进行两步压片操作 (**Riva®**, Argentina)，先将胃滞留粉末 (即胃滞留层辅料的混合物) 加入模具中进行预压缩，进而在胃滞留粉末层上添加颗粒状药物层 (即缓释药物层)，进一步压缩得到双层片剂。

[0138] 对比实施例

[0139] 本对比实施例与实施例4的区别仅在于，三氧化二铁以及D-乳糖一水合物的用量不同，本例为单层片剂，其余均相同，具体为：

[0140] 原料药和辅料的用量：MT-1207盐酸盐30mg，D-乳糖一水合物100mg，聚乙烯吡咯烷酮K30 20mg，羟丙基甲基纤维素K15M 70mg，二氧化硅6mg，硬脂酸镁0.5mg，总重226.5mg。

[0141] MT-1207盐酸盐缓释制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0142] 将MT-1207盐酸盐与二氧化硅的共粉物和D-乳糖和混合5min,而后加入辅料聚乙烯吡咯烷酮K30和羟丙基甲基纤维素K4M,混合15min后,将4mL的异丙醇手动加入混合物中得到混合湿料;

[0143] 将混合湿料手动过12目的标准筛,而后平铺于托盘中,进入鼓风干燥机进行干燥,条件为60℃,2h,得到干燥后的颗粒;

[0144] 干燥后的颗粒逐次用25目、45目和170目筛网进行过筛,去除大于170目的颗粒,得到过筛后的颗粒;

[0145] 将过筛后的颗粒与硬脂酸镁进行混合,混合时间为5min,而后使用Piccola旋转压片机进行压片操作(**Riva®**, Argentina),得到片剂。

[0146] 试验例

[0147] 本试验例对实施例1-4制备的片剂和对比实施例制备的片剂从体外溶出这方面进行比较。

[0148] 1方法

[0149] 1.1MT-1207片剂的体外溶出

[0150] 体外溶出使用的一起是配有桨杆部件的USP II溶出仪(科普利,诺丁汉,英国),转速为75rpm,溶出仪中加入500mL的0.1M的醋酸缓冲液,pH为4.0,设定温度为 $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 。溶出时使用沉降篮,为了防止片剂粘附在容器底部,在溶出后的1h、2h、4h、6h、8h、12h、16h、24h分别取样离心(2300g,10min),然后取1mL上清液转移至样瓶中,用HPLC进行分析。对对比实施例、实施例1-4的片剂的第一、二、三次重现试验均需要体外溶出研究,所有试验均一式三份。

[0151] 2结果

[0152] 2.1MT-1207体外溶出试验

[0153] 不同缓释制剂的MT-1207体外溶出结果如图1所示。实施例1、2、3、4与对比实施例相比,在体外溶出试验中显示MT-1207在12小时内完全溶出,而其余的缓释试剂则将活性药物成分(API)的持续溶出延长到超过24小时。

[0154] 对这四种缓释制剂的溶出研究表明,MT-1207在体内可以在24小时内持续释放。新型缓释片剂通过胃滞留层能够确保体内24小时药物胃滞留,并有助于MT-1207的持续释放。此外,**Kollidon®SR**(聚醋酸乙烯酯80%,聚乙烯吡咯烷酮19%,十二烷基硫酸钠0.8%)有助于延缓单层片剂中MT-1207盐酸盐在体内的溶出。亲水性和疏水性聚合物可能在24小时的缓释制剂中有很好的应用前景。

[0155] 实例1、2、3、4这四个缓释制剂处方被认为可以用于MT-1207盐酸盐的一天一次的口服。

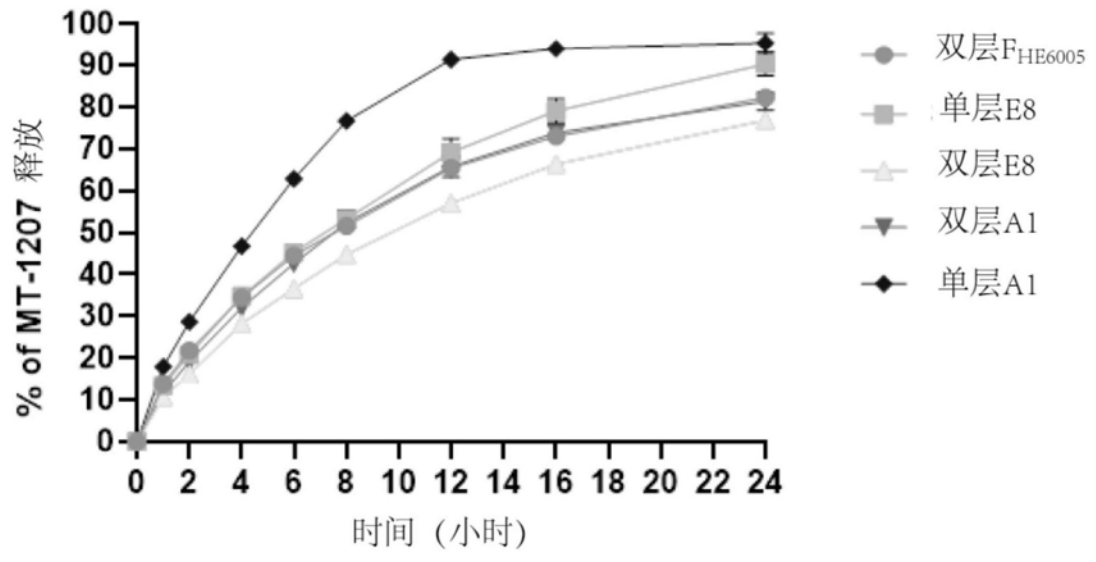


图1