



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103222960 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 31

(21) 申请号 201310178489. 7

A61P 9/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2013. 05. 15

(71) 申请人 中国药科大学

地址 211198 江苏省南京市江宁区龙眠大道
639 号

申请人 泰州越洋医药开发有限公司

(72) 发明人 吴正红 张子崑 祁小乐 李向波

主雪华 钦佳怡 秦晓雪 单其磊

芦瑾 闻晓光 王姝

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61K 47/32 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种马来酸依那普利口服定时释放微丸及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种马来酸依那普利口服定时释放微丸及其制备方法,属医药科技领域,该制剂由丸芯和包衣层构成。其中的丸芯含有马来酸依那普利原料药、琥珀酸、乳糖、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素构成。包衣层含有聚甲丙烯酸铵酯 II,其增重为丸芯的 10%~70%。实验表明。该制剂在 37°C、900mL 的纯净水中能够实现 4h 时滞后,药物迅速释放,达到治疗浓度。有效节省了多层包衣的时间和成本,实现了让患者在睡前服用,在次日凌晨药物定时释放,达到预防和治疗高血压的目的,为马来酸依那普利制剂的开发提供了一种可供选择的剂型。

1. 一种马来酸依那普利口服定时释放微丸,其特征在于:该制剂为单层包衣制剂,由丸芯和包衣层构成。

2. 根据权利要求1所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:丸芯由马来酸依那普利、有机酸、乳糖、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素构成;所述的含药丸芯1小时内释药达到90%以上。

3. 根据权利要求1或2所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:丸芯中的有机酸包括琥珀酸、柠檬酸和酒石酸。

4. 根据权利要求1所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:丸芯中含有马来酸依那普利10%。

5. 根据权利要求1或2所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:丸芯中有机酸占重量比为10%~40%,乳糖占重量比为10%~20%,微晶纤维素占重量比为40%~70%。

6. 根据权利要求1所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:包衣层含有聚甲丙烯酸铵酯II。

7. 根据权利要求1或6所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:包衣层含有聚甲丙烯酸铵酯II,包衣增重量为含药速释丸芯重量的10%~70%。

8. 根据权利要求1或6或7所述的定时释放微丸制剂,其特征在于:包衣层还含有增塑剂和抗粘剂;其增塑剂包括柠檬酸三乙酯和聚乙二醇6000;抗粘剂为滑石粉。

9. 一种如权利要求1至8所述的马来酸依那普利口服定时释放微丸的制备方法,其特征在于,它采用如下步骤:

a. 将所述处方量的马来酸依那普利和药用辅料过筛混匀,加粘合剂制成湿料,置于挤出滚圆机内制备微丸,干燥筛分后,备用;

b. 称取处方量的聚甲丙烯酸铵酯II,与增塑剂和抗粘剂混合、搅拌至均匀,即得包衣液;

c. 采用流化床包衣技术,调节各工艺参数,底喷法包衣。

一种马来酸依那普利口服定时释放微丸及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型口服定时释放制剂及其制备方法,主要用于治疗有昼夜节律的疾病,可以在一定的时滞后迅速释放药物。本发明特别涉及一种马来酸依那普利口服定时释放微丸,属医药技术领域。

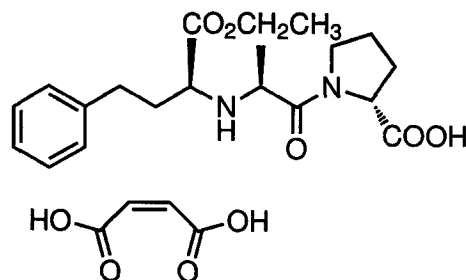
背景技术

[0002] 随着时间生物学的发展,人们认识到人体的许多生理现象,如体温、心率、血压、肾功能、胃酸分泌、激素分泌等,均呈周期性节律变化。其中最常见的是以 24 小时为一周期的昼夜节律 (Circadian rhythm)。随着时间药理学的发展,人们了解到与生物体正常生理功能的昼夜节律变化相对应,许多常见病的发生也呈近似昼夜波动的现象。因此,按照时间生物学的原理,根据人体生理、病理节律和治疗方法本身时间节律的特点,制订出最适时间的治疗方案,选用合适的剂型,从而降低药物的毒副作用,同时到最佳疗效,是目前研究“老药新型”的方法之一。

[0003] 高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素,脑卒中、心肌梗死、心力衰竭及慢性肾脏病是其重要并发症。正常人血压呈明显的昼夜节律性,为峰-谷型。即夜间血压最低,清晨起床后迅速上升,在凌晨 4:00 ~ 6:00 为包括高血压在内的一些心血管疾病的高发时段。其原因是清晨觉醒时,体内的儿茶酚胺水平和肾上腺素的分泌增高,收缩压、舒张压和心率增高,晚间各激素水平又降低,血压和心率随之下降。因此,理想的给药方案是定时释放式给药:睡前服用药物,经过夜间一段时滞后,在血压和心率增高前期快速释放药物,可以有效降低人体对药物的耐受性,达到高效治疗的目的。马来酸依那普利是治疗高血压的一种常见药。

[0004] 马来酸依那普利 (Enalapril Maleate) 为依那普利的马来酸盐,中文别名:益压利;悦宁定, N-[(S)-1-(乙氧羰基)-3-苯丙基]-L-丙氨酰-L-脯氨酸马来酸盐,分子式为 $C_{24}H_{32}N_2O_9$, 分子量为 492.52, 其结构式如下:

[0005]



[0006] 马来酸依那普利主治各期原发性高血压、肾血管性高血压、各级心力衰竭,对于症状性心衰病人,该品也适用于提高生存率、延缓症状性心衰的进展、减少因心衰而导致的病情加重;预防症状性心衰,对于无症状性左心室功能不全病人,预防左心室功能不全病人冠状动脉缺血事件,能减少心肌梗塞的发生率,减少不稳定型心绞痛所导致的住院。马来酸依那普利为血管紧张素转换酶抑制剂。口服后在体内水解成依那普利拉 (Enalaprilat),后者

强烈抑制血管紧张素转换酶,降低血管紧张素 II 含量,造成全身血管舒张,引起降压。对 II 肾型高血压、I 肾型高血压及自发性高血压大鼠模型均有明显降压作用。目前上市的产品主要是普通片和胶囊。CN101721383A、CN1650859 和 CN101269042 分别公开了马来酸依那普利普通片、分散片和缓释滴丸的制备方法。前二者能迅速释放达到治疗浓度,但释药时间与高血压高发时段不吻合;后者采用药物缓释技术,能够长时间保持药物浓度,使患者在觉醒前达到最大治疗浓度,但容易产生耐受性,并使患者的血压在睡眠中本来就很低的情况下,进一步降低而产生低血压的危险。

[0007] 因此,将马来酸依那普利制成定时释放制剂,让患者在睡前服用,在次日凌晨释放达到预防和治疗高血压的目的,是十分有必要的。

发明内容

[0008] 为了克服以上技术的不足,本发明提供了一种能够在一定时滞够,释放药物,达到最大治疗浓度的定时释放剂型,并提供了一种相对简单的制备工艺。

[0009] 本发明的一个目的是提供一种马来酸依那普利口服定时释放微丸的制备方法,可以实现药物在特定时滞后释放和包衣制备工艺的简化。

[0010] 本发明的具体技术方案如下:

[0011] 一种马来酸依那普利口服定时释放微丸,由内层丸芯和外层包衣层构成。在药物释放的初期,由于包衣层的阻滞作用,使水分极缓慢的渗透,药物的初始释放速率极低;随着时间的延长,水分透过包衣层,进入丸芯的量增大,水化作用加剧,同时激发了丸芯中有机酸和包衣层中聚甲丙烯酸铵酯 II 的化学反应,导致包衣膜的结构发生改变,药物实现释放。

[0012] 所述丸芯由马来酸依那普利、有机酸、乳糖、微晶纤维素和羟丙基甲基纤维素构成。有机酸可以是琥珀酸,柠檬酸和酒石酸,优选为琥珀酸。各组分含量按重量计的百分比如下:

[0013]

马来酸依那普利	10%
琥珀酸	10%~40%
乳糖	10%~20%
微晶纤维素	40%~70%
羟丙基甲基纤维素	适量

[0014] 所述的包衣层有聚甲丙烯酸铵酯 II、粘合剂和抗粘剂构成。增塑剂包括柠檬酸三乙酯和聚乙二醇 6000,优选为柠檬酸三乙酯;抗粘剂为滑石粉。包衣增重量为含药速释丸芯重量的 10%~70%。柠檬酸三乙酯为膜材重的 10%~20%,滑石粉膜材重的 2%。

[0015] 一种马来酸依那普利口服定时释放微丸的制备方法,它采用以下步骤制备:

[0016] (1) 将所述处方量的马来酸依那普利和药用辅料过筛混匀,加粘合剂制成湿料,置于挤出滚圆机内制备微丸,干燥筛分后,备用。

[0017] (2) 称取处方量的聚甲丙烯酸铵酯 II,与增塑剂和抗粘剂混合、搅拌至均匀,即得包衣液。

[0018] (3) 采用流化床包衣技术,调节各工艺参数,底喷法包衣。

[0019] 本发明基于高血压患者血压昼夜节律变化的规律,针对现有的马来酸依那普利制剂中没有定时释放微丸制剂,提供了一种由上述方法制得的夜间服用后,在人体内延迟适当时间后,释放药物,达到最大药物浓度的口服定时释放微丸,实现最佳治疗效果。

具体实施方式

[0020] 下面结合实例对本发明更详细地进行解释和说明,应当理解,所给出的实施例只是举例说明性的,其不以任何方式对本发明的范围构成任何限制。

[0021] 实施例 1-4 分别制备 20g 马来酸依那普利口服定时释放微丸

[0022] 丸芯组成:

[0023]

实施例	1	2	3	4
马来酸依那普利	2g	2g	2g	2g
琥珀酸	2g	4g	6g	8g
微晶纤维素	14g	12g	10g	8g
乳糖	2g	2g	2g	2g
羟丙基甲基纤维素	6g	6g	6g	6g
包衣层组成:				w/v (%)
聚丙烯酸铵酯II	5	5	5	5
柠檬酸三乙酯	0.25	0.5	0.75	1
滑石粉	1	1	1	1

[0024] 制备方法:

[0025] (1) 称取处方量的丸芯组分,粉末过 80 目筛后混匀,振摇 10min 混匀,加入 3% 的羟丙基甲基纤维素水溶液制成软材,将软材经挤出机筛板 (0.8mm) 挤出,条状颗粒置滚圆机内滚圆,调整挤出时间和速度,得到的丸芯于 40℃ 干燥 2h,筛分后取 18 ~ 24 目丸芯,备用。

[0026] (2) 聚丙烯酸铵酯 II 5% w/v (%),加水至 100% 后,缓慢加入滑石粉,搅拌,包衣之前加入处方量的柠檬酸三乙酯,搅拌至均匀,备用。

[0027] (3) 采用流化床包衣,出口温度为 $30 \pm 1^\circ\text{C}$,喷气压力为 0.2MPa,恒流泵流速为 60rpm,包衣增重 60%。

[0028] 以下提供一个对比实例:市售马来酸依那普利片(悦宁定)与本发明涉及的定时释放微丸在相同介质中的释放随时间的变化。根据《中国药典》2010 版二部附录 XC 溶出度测定法第一法对本发明制剂与普通片的体外溶出度进行考察对比;溶出试验是在 37℃ 下,以制剂在 900mL 的纯净水中进行,紫外分光光度法进行检测。普通片剂在 30min 内溶出达到 90% 以上,本发明的释放度参数如下(下面提及的百分数是重量百分数):

[0029]

	本发明
1 小时后	释放约 1%
2 小时后	释放约 3%
3 小时后	释放约 5%
4 小时后	释放约 8%
5 小时后	释放约 15%
6 小时后	释放约 34%
7 小时后	释放约 53%
8 小时后	释放约 68%
9 小时后	释放约 82%
10 小时后	释放约 91%
11 小时后	释放约 93%
12 小时后	释放约 94%

[0030] 结果表明,本发明能够实现在 4 个小时的时滞后释放药物,在高血压发病高峰期起到预防和治疗效果。于普通片剂相比,本发明填补了释药时间与高血压高发时段不吻合的缺陷,同时相较于缓释滴丸,本发明降低了药物的耐受性,消除了由于长时间保持药物浓度而造成的低血压的危险。