

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2010 年 7 月 8 日 (08.07.2010)

PCT

(10) 国际公布号
WO 2010/075664 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2009/001299
- (22) 国际申请日: 2009 年 11 月 23 日 (23.11.2009)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
200810242994.2 2008 年 12 月 31 日 (31.12.2008) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏大学 (JIANGSU UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省镇江市丹徒路 301 号, Jiangsu 212013 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 徐希明 (XU, Ximing) [CN/CN]; 中国江苏省镇江市丹徒路 301 号, Jiangsu 212013 (CN)。 余江南 (YU, Jiangnan) [CN/CN]; 中国江苏省镇江市丹徒路 301 号, Jiangsu 212013 (CN)。 朱源 (ZHU, Yuan) [CN/CN]; 中国江苏省镇江市丹徒路 301 号, Jiangsu 212013 (CN)。 曹霞 (CAO, Xia) [CN/CN]; 中国江苏省镇江市丹徒路 301 号, Jiangsu 212013 (CN)。
- (74) 代理人: 南京知识律师事务所 (ZHISHI LAW FIRM OF INTELLECTUAL PROPERTY); 中国江

苏省南京市新模范马路 5 号南京科技广场 9 楼 B 座, Jiangsu 210009 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: A HIGHLY EFFICIENT AND LONG-ACTING SLOW-RELEASE FORMULATION OF POORLY SOLUBLE DRUGS AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 难溶性药物高效长效缓释制剂及其制法

(57) Abstract: A slow-release formulation of poorly soluble drugs is disclosed. It consists of a solid dispersion of poorly soluble drugs, silicon dioxide nanoparticles carrying poorly soluble drugs, slow-release skeleton materials and a release accelerator in the mass ratio of 1:0.5-1.25:0.1-0.3:0.1-0.3. The solid dispersion of poorly soluble drugs comprises poorly soluble drugs, povidone K30, soybean lecithin and acrylic resin IV in the mass of 1:1-3:0.3-0.8:0.2-0.5.

(57) 摘要:

一种难溶性药物缓释制剂, 由难溶性药物的固体分散体、载有难溶性药物的二氧化硅纳米粒、缓释骨架材料和促释放剂组成, 其质量比为 1:0.5-1.25:0.1-0.3:0.1-0.3。难溶性药物的固体分散体包含难溶性药物、聚维酮 K30、大豆磷脂和丙烯酸树脂 IV 号, 其质量比为 1:1-3:0.3-0.8:0.2-0.5。



WO 2010/075664 A1

难溶性药物高效长效缓释制剂及其制法

技术领域

本发明涉及高效长效缓释药物制剂及其制法，具体地说，是一种能够实现 72 小时缓释作用、并提高口服制剂生物利用度的难溶性药物缓释制剂及其制法。

背景技术

将有序介孔纳米粒制备技术、亲水凝胶骨架材料制备技术、固体分散技术三者相结合，可以实现 72 小时缓释、并提高难溶性药物口服制剂的生物利用度。

难溶性药物 (poorly water-soluble drug) 因其在水中溶解度小，药物难以被机体吸收，体内消除速度较快，血药浓度容易出现峰谷现象，口服制剂生物利用度低，且难以实现剂型的多样化。缓控释制剂 (sustained or controlled release dosage forms) 具有减少用药总剂量和用药次数、避免血浓峰谷现象、降低毒副作用、提高病人顺应性等优点，在临床上应用日益广泛 [参见：Kathy W.Y. Lee, Tri-Hung Nguyen, Tracey Hanley, et al. Nanostructure of liquid crystalline matrix determines *in vitro* sustained release and *in vivo* oral absorption kinetics for hydrophilic model drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 365 (1-2): 190.; Jie-Xin Wang, Zhi-Hui Wang, Jian-Feng Chen, et al. Direct encapsulation of water-soluble drug into silica microcapsules for sustained release applications. *Materials Research Bulletin*, 2008, 43 (12): 3374.]。将难溶性药物增溶后制备成缓控释制剂，可以弥补药物增溶后产生的血药浓度波动较大、频繁给药等缺点。难溶性药物在制备缓控释制剂时，由于其溶解度小，难以完全溶出，一般先将其增溶，再以增溶后的制剂作为制备缓释制剂的原料制备成各种缓释制剂。难溶性药物增溶技术主要包括：固体分散技术、环糊精包合技术、胶束增溶技术、微乳增溶技术等 [参见：沈松，徐希明，余江南. 难溶性药物的增溶及其缓/控释制剂研究进展. *中国药事*, 2007, 21 (3): 196; Guo Sheng-rong, Guo Li. Effects of PVP K30 on Aqueous Solubility and Dissolution Properties of Daidzein. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 2004, 13(1): 42; Z. Zuo, Y.K. Tam, J. Diakur, et al. Hydroxypropyl -beta- cyclodextrin -flutamide inclusion complex. II. Oral and intravenous pharmacokinetics of flutamide in the rat. *J Pharm Sci*, 2002, 5 (3): 292 ; C.M. Fernandes, M.T. Vieira, F.J.B. Veiga. Physicochemical characterization and in

vitro dissolution behaviour of nicardipine-cyclodextrins inclusion compounds[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002, 15(1): 79; Kang Moo Huh, Sang Cheon Lee, Yong Woo Cho. Hydrotropic polymer micelle system for delivery of paclitaxel. Journal of Controlled Release, 2005, 101(1-3):59;]。固体分散技术由于其制备方法简单, 增溶效果显著等优点, 目前, 应用较为广泛[参见: Zhen-ping Wei, Shi-rui Mao, Dian-zhou Bi, et al. Dissolution improvement of cisapride by solid dispersion with HPMC. Journal of Chinese Pharmaceutical Science, 2004, 13(4): 254.; Fude Cui, Mingshi Yang, Yanyan Jiang. Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method. *Journal of Controlled Release*, 2003, 97(3): 375.]。

难溶药物增溶后, 既可按常规的缓/控释制剂制备方法加以制备; 也可直接与适当比例的缓/控释材料混匀制备成骨架型、渗透泵型或膜控型缓/控释制剂。

近年来, 具有特殊结构和特殊形貌的介孔材料研究备受关注。介孔 (Mesopore) 材料是孔径为 2-50nm 的多孔材料, 根据介孔是否有序, 介孔材料可分为无序介孔材料和有序介孔材料两类。有序介孔材料结构具有以下特点: 1. 长程结构有序; 2. 孔径分布窄并可在 1.5-10nm 之间调节和控制; 3. 比表面高达 1000m²/g; 4. 孔隙率高; 5. 表面富含不饱和基团等。有序介孔材料作为药物载体具有以下优点: 1. 本身无毒、无生理活性, 生物相容; 2. 具有均匀可调的孔道, 丰富的硅烷基可作为和有机客体分子反应的新的活性位点, 有利于结合在活性位点上的药物均匀地分散在孔道内, 使有序介孔材料吸附药物并具有缓释作用; 3. 能够保持药物结构的完整性。有序介孔材料作为疏水性药物的控释载体, 能够获得理想的控释效果; 不同孔道结构的有序介孔材料, 控释效果不同。

本发明基于固体分散体的速释、亲水凝胶骨架材料的普通缓释、有序介孔纳米材料的长效缓释“三重释药”机理, 提出一种兼具速释与双重缓释特征、高效与长效双重优点, 能够实现 72 小时缓释作用、并提高口服制剂生物利用度的难溶性药物缓释制剂的新的制备方法。

发明内容

将固体分散技术、有序介孔纳米粒制备技术、亲水凝胶骨架材料制备技术三者相结合, 提出一种兼具速释与双重缓释特征、高效与长效双重优点, 能够实现 72 小时缓释作用、并提高口服制剂生物利用度的难溶性药物缓释制剂的新的制备方法。以水飞蓟宾、水飞蓟素、尼群地平、罗红霉素作为难溶性药物的模型药, 研究高效长效缓释制剂的有

益效果。

本发明的技术方案如下：

一种难溶性药物高效长效缓释制剂，它由难溶性药物的固体分散体、载有难溶性药物的二氧化硅纳米粒、缓释骨架材料及促释放剂组成，它们之间的质量比为：难溶性药物固体分散体：载有难溶性药物的二氧化硅纳米粒：缓释骨架材料：促释放剂 = 1 : 0.5~1.25 : 0.1~0.3 : 0.1~0.3，难溶性药物固体分散体中包含聚维酮 K30、大豆磷脂、丙烯酸树脂IV号，药物与其它辅料的质量比为：难溶性药物 : 聚维酮 K30 : 大豆磷脂 : 丙烯酸树脂iv号 = 1: 1~3 : 0.3~0.8 : 0.2~0.5。

上述的难溶性药物高效长效缓释制剂为片剂或胶囊。

一种制备上述难溶性药物高效长效缓释制剂的方法，它基本上由下列步骤组成：

步骤 1. 称取难溶性药物 1g，PVP-K30 1-3g，大豆磷脂 0.3-0.8g，丙烯酸树脂IV号 0.2-0.5g，加入 20-40ml 无水乙醇溶解（必要时可置于 70℃水浴中加速溶解）后，于 60℃水浴，90rpm 旋转蒸发至近干，于 70℃水浴完全挥去溶剂，置-20℃冰箱中 2h 后，放置 60℃烘箱 12h，粉碎，过 80 目筛，得难溶性药物固体分散体，备用。

步骤 2. 取 20-80ml 环己烷，加入 NP-10 4-8ml，混匀；加入 1-3ml 正己醇，25.6% 氨水 1-3ml，室温搅拌 1h；缓慢滴加正硅酸四乙酯 3-5ml，室温搅拌 24h；加入无水乙醇 40-80ml，超声 1h；在 15000rpm，离心 15min，沉淀用蒸馏水洗三次；加入适量水冷冻干燥，得到二氧化硅纳米粒粉末 8g-32g。

取 1g 二氧化硅纳米粒加入 0.6mol/L 的 Na_2CO_3 溶液 1000ml，60-70℃，200W 分别超声 4-5min，15000rpm，离心 15min，蒸馏水洗涤三次；加入 10ml 蒸馏水，冷冻干燥，得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 2g 难溶性药物，溶于 10-20ml 无水乙醇，加入 1g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时，15000rpm 离心 15min，沉淀用无水乙醇洗三次，加入 10ml 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒 2g。

步骤 3. 取难溶性药物固体分散体 1g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.2-0.3g、低取代羟丙基纤维素 0.1-0.2g，混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 1。

步骤 4. 取难溶性药物固体分散体 1g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.1-0.2g、低取代羟丙基纤维素 0.2-0.3g，载药二氧化硅纳米粒 1.25-2.5g 混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 2。

步骤 5. 缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 1: 2.75~1: 4 的比例混合后, 压片, 压力控制在 40-60N, 制得片剂。

上述的难溶性药物高效长效缓释制剂的制备方法, 它可以将步骤 3 制得的缓释颗粒 1 和步骤 4 制得的缓释颗粒 2 按照缓释颗粒 1: 缓释颗粒 2 = 1: 2.75~1: 4 的比例混合后灌装胶囊, 制得本发明的难溶性药物高效长效缓释胶囊。

本发明的有益效果:

1. 本发明基于固体分散体的速释、亲水凝胶骨架材料的普通缓释、有序介孔材料的长效缓释“三重释药”机理, 以速释与普通缓释相结合的“双释药”缓释制剂制备技术为基础, 又充分利用有序介孔材料具有高的比表面和大的孔体积, 有利于吸附药物, 能够长时间缓慢释放药物的优点, 选择有序介孔二氧化硅纳米粒为载体材料, 将固体分散技术、有序介孔纳米粒制备技术、亲水凝胶骨架材料制备技术三者相结合, 制备先速释、后缓释、再长效缓释的难溶性药物高效长效缓释制剂, 使其具有速释与双重缓释特征。用本发明的难溶性药物高效长效缓释制剂及对照制剂经 Beagle 犬体内药动学研究, 结果表明: 本发明的难溶性药物高效长效缓释制剂体内半衰期延长 2.3~14.8 倍, MRT 延长 7.94~4.52 倍, 难溶性药物在 Beagle 犬体内释药曲线显示其释放平稳, 实现了 72 小时的长效缓释效果, 结果见图 3 和图 4。

2. 本发明采用固体分散技术与纳米技术的结合, 一方面在制备难溶性药物速释固体分散体时加入了大豆磷脂, 可促进难溶性药物的体内吸收; 另一方面, 由于纳米粒的运用, 纳米化后显著增加了难溶性药物在机体内吸收的速度和程度, 同样有利于提高难溶性药物长效缓释制剂的生物利用度。因此, 用本发明的方法获得的难溶性药物缓释制剂既是一种长效缓释制剂, 也是一种高效制剂, 是兼具“高效与长效”双重优点的新型缓释制剂。用本发明的方法制备的水飞蓟宾长效缓释制剂及对照制剂经 Beagle 犬体内药动学研究, 结果表明: 本发明的方法制备的水飞蓟宾长效缓释制剂相对生物利用度为 383%。可用于 3 天给药 1 次的现代高效长效缓释制剂的开发。

3. 二氧化硅生物相容, 安全无毒, 来源广泛; 用本发明的方法制备二氧化硅纳米粒, 具有制备方法简单、不需要特殊设备、制备过程中影响因素少、重现性好等优点。

附图说明

图 1 本发明制备的介孔二氧化硅纳米粒的透射电镜图;

图 2 本发明制备的介孔二氧化硅纳米粒的粒径分布图;

图3 本发明制备的水飞蓟宾高效长效缓释制剂 Beagle 犬体内药时曲线;

图4 为本发明制备的水飞蓟素高效长效缓释制剂 Beagle 犬体内药时曲线。

具体实施方式

5 以下实施例所用材料和仪器

实验材料: 聚维酮 K30 (上海胜浦新型材料有限公司); 大豆磷脂 (上海太伟药业有限公司); IV号丙烯酸树脂 (淮南山河药用辅料有限公司); 正硅酸四乙酯 (国药集团化学试剂有限公司); 羟丙甲纤维素 K4M (上海卡乐康包衣技术有限公司); 低取代羟丙基纤维素 (上海卡乐康包衣技术有限公司);

10 实验仪器: 旋转蒸发仪 (Heidolph 公司, 德国); H66025 超声清洗机 (无锡超声电子设备厂); ADP 单冲压片机 (上海天祥健台制药机械有限公司)

实施例一

称取水飞蓟宾 1g, PVP-K30 1g, 大豆磷脂 0.2g, 丙烯酸树脂IV号 0.1g, 加入 20ml
15 无水乙醇溶解 (必要时可置于 70℃水浴中加速溶解) 后, 于 60℃水浴, 90rpm 旋转蒸发至近干, 于 70℃水浴完全挥去溶剂, 置-20℃冰箱中 2h 后, 放置 60℃烘箱 12h, 粉碎, 过 80 目筛, 得水飞蓟宾固体分散体, 备用。

取 30mL 环己烷, 加入 NP-10 4mL, 混匀; 加入 1ml 正己醇, 25.6%氨水 1mL, 室温搅拌 1h; 缓慢滴加正硅酸四乙酯 3mL, 室温搅拌 24h; 加入无水乙醇 40mL, 超声 1h;
20 在 15000rpm, 离心 15min, 沉淀用蒸馏水洗三次; 加入适量水冷冻干燥, 得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 2g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 3000mL, 60℃, 65℃, 70℃, 200W 分别超声 4 分 20 秒, 4 分 10 秒, 4 分, 15000rpm, 离心 15min, 蒸馏水洗涤三次; 加入 1mL 蒸馏水, 冷冻干燥, 得到介孔二氧化硅纳米粒。

25 取 3g 水飞蓟宾, 溶于 20ml 无水乙醇, 加入 1.5g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时, 15000rpm 离心 15min, 沉淀用无水乙醇洗三次, 加入 1mL 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

取水飞蓟宾固体分散体 1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.2g、低取代羟丙基纤维素 0.2g, 混匀后, 加入适量 70%的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃烘 30 分钟后
30 取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 1。

取水飞蓟宾固体分散体 1.8g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.36g、低取代羟丙基纤维素 0.4g, 载药二氧化硅纳米粒 2g 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃ 烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 1: 2 的比例混合后, 压片, 压力控制在 40-60N, 制得水飞蓟宾高效长效缓释片剂。

实施例二

称取水飞蓟宾 1g, PVP-K30 3g, 大豆磷脂 0.8g, 丙烯酸树脂 IV 号 0.5g, 加入 40ml 无水乙醇溶解 (必要时可置于 70℃ 水浴中加速溶解) 后, 于 60℃ 水浴, 90rpm 旋转蒸发至近干, 于 70℃ 水浴完全挥去溶剂, 置 -20℃ 冰箱中 2h 后, 放置 60℃ 烘箱 12h, 粉碎, 过 80 目筛, 得水飞蓟宾固体分散体, 备用。

取 80mL 环己烷, 加入 NP-10 8mL, 混匀; 加入 3ml 正己醇, 25.6% 氨水 3mL, 室温搅拌 1h; 缓慢滴加正硅酸四乙酯 5mL, 室温搅拌 24h; 加入无水乙醇 80mL, 超声 1h; 在 15000rpm, 离心 15min, 沉淀用蒸馏水洗三次; 加入适量水冷冻干燥, 得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 3g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 3000mL, 60℃, 65℃, 70℃, 200W 分别超声 4 分 20 秒, 4 分 10 秒, 4 分, 15000rpm, 离心 15min, 蒸馏水洗涤三次; 加入 1mL 蒸馏水, 冷冻干燥, 得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 3g 水飞蓟宾, 溶于 20ml 无水乙醇, 加入 1.5g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时, 15000rpm 离心 15min, 沉淀用无水乙醇洗三次, 加入 1mL 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

取水飞蓟宾固体分散体 1.8g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.4g、低取代羟丙基纤维素 0.4g, 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃ 烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 1。

取水飞蓟宾固体分散体 1.8g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.36g、低取代羟丙基纤维素 0.4g, 载药二氧化硅纳米粒 3g 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃ 烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 2: 3 的比例混合后灌装胶囊, 制得水飞蓟宾高效长效缓释胶囊。

实施例三

称取水飞蓟素 1g, PVP-K30 1.2g, 大豆磷脂 0.4g, 丙烯酸树脂IV号 0.3g, 加入 25ml 无水乙醇溶解(必要时可置于 70℃水浴中加速溶解)后, 于 60℃水浴, 90rpm 旋转蒸发至近干, 于 70℃水浴完全挥去溶剂, 置-20℃冰箱中 2h 后, 放置 60℃烘箱 12h, 粉碎, 过 80 目筛, 得水飞蓟素固体分散体, 备用。

取 30ml 环己烷, 加入 NP-10 5ml, 混匀; 加入 1.2ml 正己醇, 25.6%氨水 1.5ml, 室温搅拌 1h; 缓慢滴加正硅酸四乙酯 3.5ml, 室温搅拌 24h; 加入无水乙醇 50ml, 超声 1h; 在 15000rpm, 离心 15min, 沉淀用蒸馏水洗三次; 加入适量水冷冻干燥, 得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 1g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 1000ml, 65℃, 200W 分别超声 4.5min, 15000rpm, 离心 15min, 蒸馏水洗涤三次; 加入 10ml 蒸馏水, 冷冻干燥, 得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 2g 水飞蓟素, 溶于 20ml 无水乙醇, 加入 1g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时, 15000rpm 离心 15min, 沉淀用无水乙醇洗三次, 加入 10ml 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

取水飞蓟素固体分散体 1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.2g、低取代羟丙基纤维素 0.2g, 混匀后, 加入适量 70%的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 1。

取水飞蓟素固体分散体 1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.1g、低取代羟丙基纤维素 0.3g, 载药二氧化硅纳米粒 2g 混匀后, 加入适量 70%的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 2: 3 的比例混合后, 压片, 压力控制在 40-60N, 制得水飞蓟素高效长效缓释片剂。

实施例四

称取水飞蓟素 1g, PVP-K30 1.5g, 大豆磷脂 0.5g, 丙烯酸树脂IV号 0.4g, 加入 30ml 无水乙醇溶解(必要时可置于 70℃水浴中加速溶解)后, 于 60℃水浴, 90rpm 旋转蒸发至近干, 于 70℃水浴完全挥去溶剂, 置-20℃冰箱中 2h 后, 放置 60℃烘箱 12h, 粉碎, 过 80 目筛, 得水飞蓟素固体分散体, 备用。

取 50ml 环己烷, 加入 NP-10 6ml, 混匀; 加入 2.2ml 正己醇, 25.6%氨水 1.8ml,

室温搅拌 1h；缓慢滴加正硅酸四乙酯 4.2ml，室温搅拌 24h；加入无水乙醇 60ml，超声 1h；在 15000rpm，离心 15min，沉淀用蒸馏水洗三次；加入适量水冷冻干燥，得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 1g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 1000ml，65℃，200W 分别超声 4.5min，
5 15000rpm，离心 15min，蒸馏水洗涤三次；加入 10ml 蒸馏水，冷冻干燥，得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 2g 水飞蓟素，溶于 20ml 无水乙醇，加入 1g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时，15000rpm 离心 15min，沉淀用无水乙醇洗三次，加入 10ml 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

10 取水飞蓟素固体分散体 1g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.22g、低取代羟丙基纤维素 0.22g，混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃ 烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 1。

取水飞蓟素固体分散体 1g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.15g、低取代羟丙基纤维素 0.25g，载药二氧化硅纳米粒 2g 混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得
15 到湿颗粒，于 60℃ 烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 2:3 的比例混合后灌装颊囊，制得水飞蓟素高效长效缓释胶囊。

实施例五

20 称取罗红霉素 1g，PVP-K30 2g，大豆磷脂 0.5g，丙烯酸树脂 IV 号 0.3g，加入 30ml 无水乙醇溶解（必要时可置于 70℃ 水浴中加速溶解）后，于 60℃ 水浴，90rpm 旋转蒸发至近干，于 70℃ 水浴完全挥去溶剂，置 -20℃ 冰箱中 2h 后，放置 60℃ 烘箱 12h，粉碎，过 80 目筛，得罗红霉素固体分散体，备用。

取 70ml 环己烷，加入 NP-10 6ml，混匀；加入 1ml 正己醇，25.6% 氨水 1.5ml，室
25 温搅拌 1h；缓慢滴加正硅酸四乙酯 6ml，室温搅拌 24h；加入无水乙醇 60ml，超声 1h；在 15000rpm，离心 15min，沉淀用蒸馏水洗三次；加入适量水冷冻干燥，得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 2g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 2000ml，70℃，200W 分别超声 4.5min，15000rpm，离心 15min，蒸馏水洗涤三次；加入 10ml 蒸馏水，冷冻干燥，得到介孔二
30 氧化硅纳米粒。

取 2g 罗红霉素，溶于 15ml 无水乙醇，加入 1g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时，15000rpm 离心 15min，沉淀用无水乙醇洗三次，加入 10ml 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

取罗红霉素固体分散体 1.4g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.5g、低取代羟丙基纤维素 0.2g，混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃ 烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 1。

取罗红霉素固体分散体 2.1g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.4g、低取代羟丙基纤维素 0.4g，载药二氧化硅纳米粒 2g 混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃ 烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 1: 1 的比例混合后，压片，压力控制在 40-60N，制得罗红霉素高效长效缓释片剂。

实施例六

称取尼群地平 1g，PVP-K30 1.8g，大豆磷脂 0.6g，丙烯酸树脂 IV 号 0.2g，加入 30ml 无水乙醇溶解（必要时可置于 70℃ 水浴中加速溶解）后，于 60℃ 水浴，90rpm 旋转蒸发至近干，于 70℃ 水浴完全挥去溶剂，置 -20℃ 冰箱中 2h 后，放置 60℃ 烘箱 12h，粉碎，过 80 目筛，得尼群地平固体分散体，备用。

取 60mL 环己烷，加入 NP-10 5mL，混匀；加入 1ml 正己醇，25.6% 氨水 1.5mL，室温搅拌 1h；缓慢滴加正硅酸四乙酯 5.5mL，室温搅拌 24h；加入无水乙醇 70mL，超声 1h；在 15000rpm，离心 15min，沉淀用蒸馏水洗三次；加入适量水冷冻干燥，得到二氧化硅纳米粒粉末。

取 2g 二氧化硅纳米粒加入 0.6M Na_2CO_3 3000mL，60℃，65℃，70℃，200W 分别超声 4 分 20 秒，4 分 10 秒，4 分，15000rpm，离心 15min，蒸馏水洗涤三次；加入 1mL 蒸馏水，冷冻干燥，得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 2g 尼群地平，溶于 15ml 无水乙醇，加入 1g 介孔二氧化硅纳米粒浸润 24 小时，15000rpm 离心 15min，沉淀用无水乙醇洗三次，加入 1mL 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒。

取尼群地平固体分散体 1.4g，与羟丙甲纤维素 K4M 0.5g、低取代羟丙基纤维素 0.2g，混匀后，加入适量 70% 的糖浆制备软材，过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃ 烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 1。

取尼群地平固体分散体 2.1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.4g、低取代羟丙基纤维素 0.3g, 载药二氧化硅纳米粒 2g 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃ 烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 2。

缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 1: 1 的比例混合后, 压片, 压力控制在 40-60N, 制得尼群地平高效长效缓释片剂。

10

15

20

25

权 利 要 求

1. 一种难溶性药物高效长效缓释制剂, 其特征是: 它由难溶性药物的固体分散体、载有难溶性药物的二氧化硅纳米粒、缓释骨架材料及促释放剂组成, 它们之间的质量比为: 难溶性药物固体分散体: 载有难溶性药物的二氧化硅纳米粒: 缓释骨架材料: 促释放剂 = 1 : 0.5~1.25 : 0.1~0.3 : 0.1~0.3, 难溶性药物固体分散体中包含聚维酮 K30、大豆磷脂、丙烯酸树脂IV号, 药物与其它辅料的质量比为: 难溶性药物 : 聚维酮 K30 : 大豆磷脂 : 丙烯酸树脂iv号 = 1: 1~3 : 0.3~0.8 : 0.2~0.5。

2. 根据权利要求 1 所述的难溶性药物高效长效缓释制剂, 其特征是: 为片剂或胶囊。

3. 一种制备上述难溶性药物高效长效缓释制剂的方法, 其特征是它基本上由下列步骤组成:

步骤 1. 称取难溶性药物 1g, PVP-K30 1-3g, 大豆磷脂 0.3-0.8g, 丙烯酸树脂IV号 0.2-0.5g, 加入 20-40ml 无水乙醇溶解(必要时可置于 70℃水浴中加速溶解)后, 于 60℃水浴, 90rpm 旋转蒸发至近干, 于 70℃水浴完全挥去溶剂, 置-20℃冰箱中 2h 后, 放置 60℃烘箱 12h, 粉碎, 过 80 目筛, 得难溶性药物固体分散体, 备用。

步骤 2. 取 20-80ml 环己烷, 加入 NP-10 4-8ml, 混匀; 加入 1-3ml 正己醇, 25.6% 氨水 1-3ml, 室温搅拌 1h; 缓慢滴加正硅酸四乙酯 3-5ml, 室温搅拌 24h; 加入无水乙醇 40-80ml, 超声 1h; 在 15000rpm, 离心 15min, 沉淀用蒸馏水洗三次; 加入适量水冷冻干燥, 得到二氧化硅纳米粒粉末 8g-32g。

取 1g 二氧化硅纳米粒加入 0.6mol/L 的 Na_2CO_3 溶液 1000ml, 60-70℃, 200W 分别超声 4-5min, 15000rpm, 离心 15min, 蒸馏水洗涤三次; 加入 10ml 蒸馏水, 冷冻干燥, 得到介孔二氧化硅纳米粒。

取 2g 难溶性药物, 溶于 10-20ml 无水乙醇, 加入 1g 二氧化硅介孔纳米粒浸润 24 小时, 15000rpm 离心 15min, 沉淀用无水乙醇洗三次, 加入 10ml 蒸馏水冷冻干燥得载药纳米粒 2g。

步骤 3. 取难溶性药物固体分散体 1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.2-0.3g、低取代羟丙基纤维素 0.1-0.2g, 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材, 过 16 目筛得到湿颗粒, 于 60℃烘 30 分钟后取出, 过 16 目筛整粒, 得缓释颗粒 1。

步骤 4. 取难溶性药物固体分散体 1g, 与羟丙甲纤维素 K4M 0.1-0.2g、低取代羟丙基纤维素 0.2-0.3g, 载药二氧化硅纳米粒 1.25-2.5g 混匀后, 加入适量 70% 的糖浆制备软材,

过 16 目筛得到湿颗粒，于 60℃烘 30 分钟后取出，过 16 目筛整粒，得缓释颗粒 2。

步骤 5. 缓释颗粒 1 和缓释颗粒 2 按照 1: 2.75~1: 4 的比例混合后，压片，压力控制在 40-60N，制得片剂。

4. 根据权利要求 3 所述的难溶性药物高效长效缓释制剂的制备方法，其特征是：

- 5 将步骤 3 制得的缓释颗粒 1 和步骤 4 制得的缓释颗粒 2 按照缓释颗粒 1:缓释颗粒 2 = 1: 2.75~1: 4 的比例混合后灌装胶囊，制得本发明的难溶性药物高效长效缓释胶囊。

10

15

20

附图

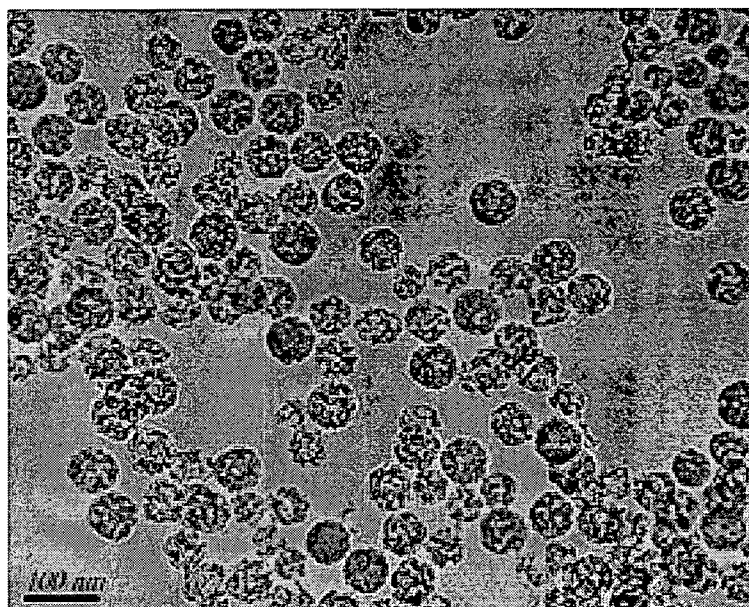


图 1

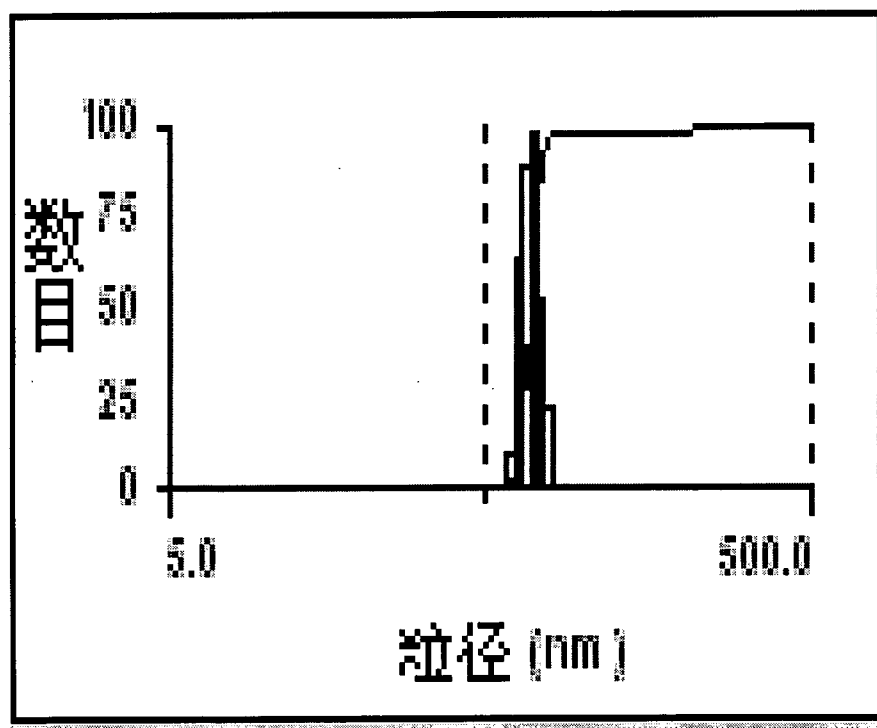


图 2

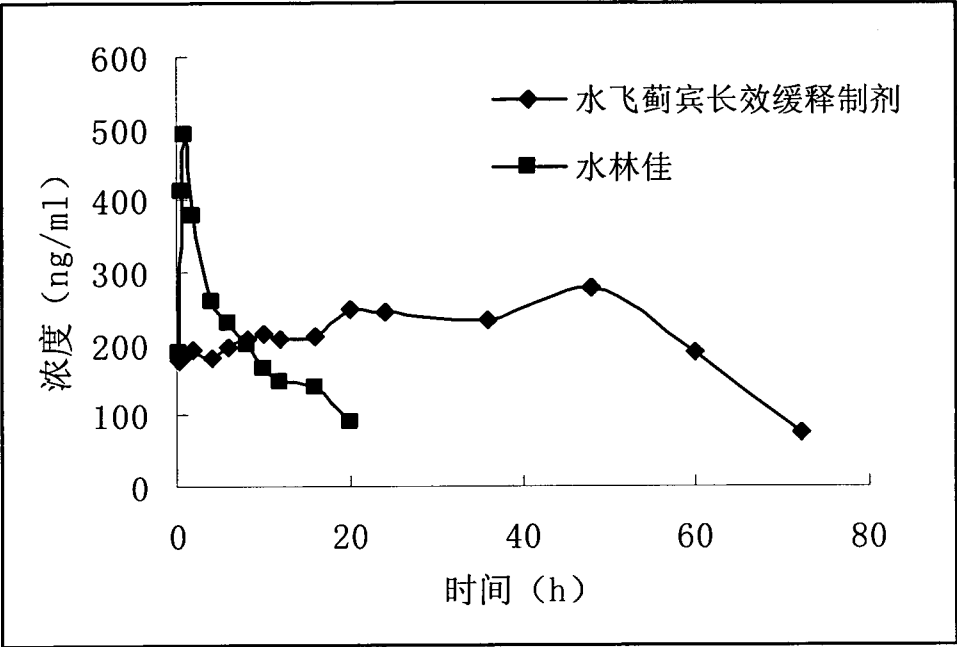


图 3

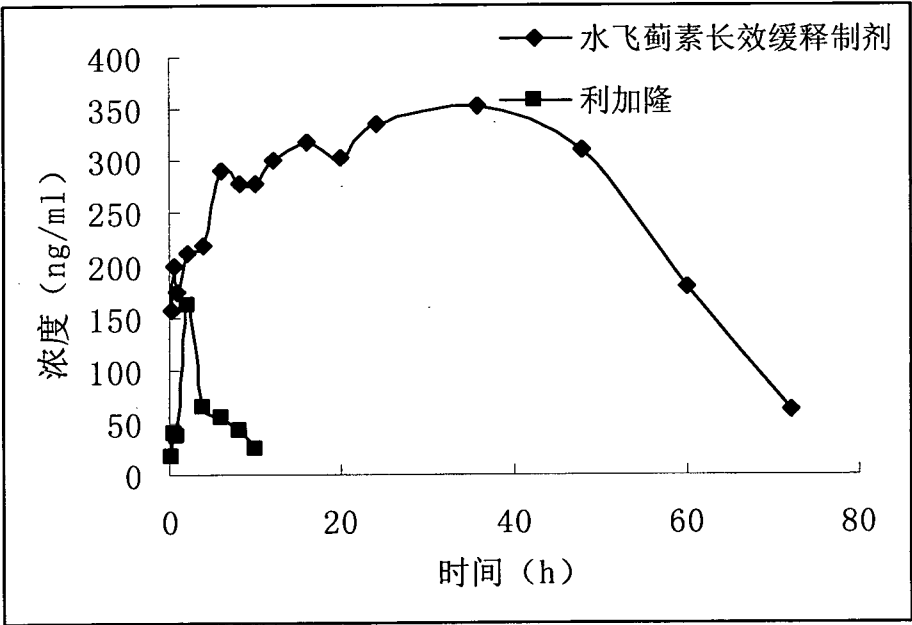


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/001299

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

WPI, EPODOC, CA-ONLINE, EMBASE, CNPAT, CNKI: long acting, sustained release, controlled release, slow release, prolonged release, delayed release, poorly soluble, insoluble, solid dispersion?, silica, silicon dioxide, nanoparticle?, povidone, polyvinyl pyrrolidone, phospholipid?, acrylic resin, hypromellose, hydroxyl propyl methylcellulose, HPMC, PVP, hydroxypropyl cellulose, silicinin, silymarin, roxithromycin

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN1561201A(NOARTIS PHARMA GMBH), 05 Jan. 2005(05.01.2005), see the whole document.	1-4
A	US6204255B1(Hexal AG), 20 Mar. 2001(20.03.2001), see the whole document.	1-4
A	CN1543943A(UNIV SHENYANG PHARM), 10 Nov. 2004 (10.11.2004), see the whole document.	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
28 Jan. 2010 (28.01.2010)

Date of mailing of the international search report
25 Feb. 2010 (25.02.2010)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer
ZHANG Lingling
Telephone No. (86-10)62411136

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2009/001299

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1561201A	05-01-2005	WO03028705A1	10-04-2003
		CA2458455A	10-04-2003
		ECSP024323A	25-04-2003
		CO5390072A	30-04-2004
		NO20041270A	14-06-2004
		EP1432408A1	30-06-2004
		MXPA04002814A	05-07-2004
		BR0212922A	13-10-2004
		ZA200401300A	27-10-2004
		US2004254210A	16-12-2004
		PL367896A	07-03-2005
		JP2005507897T	24-03-2005
		RU2004113205A	20-04-2005
		RU2322970C	27-04-2008
		HU0402394A2	28-09-2005
		TW242449B1	01-11-2005
		NZ531599A	23-12-2005
		CN1951390A	25-04-2007
		NZ542273A	30-11-2007
		KR20040037197A	04-05-2004
		KR100626785B1	21-09-2006
		JP2009102341 A	14-05-2009
		AU2006218279A1	12-10-2006
		AU2002340947A1	14-04-2003
		INCHENP200400626E	13-01-2006
US6204255B1	20-03-2001	CA2254078A	17-09-1998
		AU7033698 A	29-09-1999
		EP0921793AB	16-06-1999
		EP0921793B1	18-10-2000
		JP2000510874T	22-08-2000
		AT196992T	15-11-2000
		AU727521B	14-12-2000
		DK921793T	18-12-2000
		DE69800357T	17-05-2001
		ZA9802108A	26-05-1999
CN1543943A	10-11-2004	CH100427084C	22-10-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2009/001299

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/22(2006.01) i
A61K 9/52(2006.01) i
A61K 47/02(2006.01) i
A61K 47/30(2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2009/001299

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI: 长效, 缓释, 控释, 延迟, 速释, 难溶, 不溶, 固体分散体, 介孔, 二氧化硅, 纳米粒, 骨架, 亲水, 凝胶, 促释放, 释放促进, 聚维酮, 聚乙烯吡咯烷酮, 磷脂, 丙烯酸树脂, 羟丙甲纤维素, 羟丙基纤维素, 生物利用度, 水飞蓟宾, 水飞蓟素, 罗红霉素

WPI, EPODOC, CA-ONLINE, EMBASE: long acting, sustained release, controlled release, slow release, prolonged release, delayed release, poorly soluble, insoluble, solid dispersion?, silica, silicon dioxide, nanoparticle?, povidone, polyvinyl pyrrolidone, phospholipid?, acrylic resin, hypromellose, hydroxyl propyl methylcellulose, HPMC, PVP, hydroxypropyl cellulose, silicinin, silymarin, roxithromycin

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN1561201A(诺瓦提斯公司), 05.1 月 2005(05.01.2005), 参见全文	1-4
A	US6204255B1(Hexal AG), 20.3 月 2001(20.03.2001), 参见全文	1-4
A	CN1543943A(沈阳药科大学), 10.11 月 2004 (10.11.2004), 参见全文	1-4

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

28.1 月 2010 (28.01.2010)

国际检索报告邮寄日期

25.2 月 2010 (25.02.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

张玲玲

电话号码: (86-10) **62411136**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2009/001299

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1561201A	05-01-2005	WO03028705A1	10-04-2003
		CA2458455A	10-04-2003
		ECSP024323A	25-04-2003
		CO5390072A	30-04-2004
		NO20041270A	14-06-2004
		EP1432408A1	30-06-2004
		MXPA04002814A	05-07-2004
		BR0212922A	13-10-2004
		ZA200401300A	27-10-2004
		US2004254210A	16-12-2004
		PL367896A	07-03-2005
		JP2005507897T	24-03-2005
		RU2004113205A	20-04-2005
		RU2322970C	27-04-2008
		HU0402394A2	28-09-2005
		TW242449B1	01-11-2005
		NZ531599A	23-12-2005
		CN1951390A	25-04-2007
		NZ542273A	30-11-2007
		KR20040037197A	04-05-2004
		KR100626785B1	21-09-2006
		JP2009102341 A	14-05-2009
		AU2006218279A1	12-10-2006
		AU2002340947A1	14-04-2003
US6204255B1	20-03-2001	INCHENP200400626E	13-01-2006
		CA2254078A	17-09-1998
		AU7033698 A	29-09-1999
		EP0921793AB	16-06-1999
		EP0921793B1	18-10-2000
		JP2000510874T	22-08-2000
		AT196992T	15-11-2000
		AU727521B	14-12-2000
		DK921793T	18-12-2000
		DE69800357T	17-05-2001
CN1543943A	10-11-2004	ZA9802108A	26-05-1999
		CH100427084C	22-10-2008

主题的分类

A61K 9/22(2006.01) i
A61K 9/52(2006.01) i
A61K 47/02(2006.01) i
A61K 47/30(2006.01) i