



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102429886 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 02

(21) 申请号 201110444090. X

(22) 申请日 2011. 12. 27

(71) 申请人 合肥立方制药股份有限公司

地址 230088 安徽省合肥市长江西路 669 号
立方厂区

(72) 发明人 季俊虬 高美华 陈军 夏军

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006. 01)

A61K 9/36 (2006. 01)

A61K 31/404 (2006. 01)

A61K 47/34 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 7/10 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 13 页

(54) 发明名称

一种吲哚帕胺渗透泵制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种吲哚帕胺单层渗透泵片缓释片剂,包括片芯和控释膜衣层,片芯含有吲哚帕胺、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂和润滑剂,控释膜衣层包括控释膜成膜材料、增塑剂和/或致孔剂,其中的填充剂包括琼脂粉,片芯中含有主药 0.5%-2%,填充剂 1-20%、促渗剂 50-90%、粘合剂 1-15%、释放调节剂 1-20% 和润滑剂 0.5-3%。

1. 一种吲哒帕胺渗透泵片,其是一种单层渗透泵片,包括片芯和控释膜衣层,其中片芯含有吲哒帕胺、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂和润滑剂,控释膜衣层包括控释膜成膜材料、增塑剂和 / 或致孔剂。

2. 根据权利要求 1 的片剂,填充剂选自海藻酸钠,琼脂粉,阿拉伯胶,瓜儿豆胶,海藻酸丙二醇酯,聚丙烯酸钠,羧甲基纤维素、 β -环糊精、糊精、淀粉或它们的混合物;促渗剂选自糖类和 / 或盐类,糖类包括甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖或它们的混合物,盐类包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、硫酸盐、磷酸盐或它们的混合物;粘合剂选自淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或它们的混合物;润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸锌、聚乙二醇、滑石粉、微粉硅胶、苯甲酸钠、硫酸月桂酸钠、硫酸月桂酸镁、醋酸钠、油酸钠、硼酸、石蜡或它们的混合物;释放调节剂选自聚氧乙烯、分子量 100 万~400 万的卡波姆、分子量 1 万~10 万的羟丙甲纤维素、分子量 10 万~70 万的羧甲基纤维素钠;

控释膜成膜材料选自醋酸纤维素、乙基纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素或其混合物;增塑剂选自邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸乙酯、聚乙二醇、甘油、柠檬酸三乙酯、甘油三酯或它们的混合物;致孔剂选自甘油、丙二醇、聚乙烯醇、水溶性无机盐、聚乙二醇或它们的混合物。

3. 根据权利要求 2 的片剂,其中的填充剂包括琼脂粉。

4. 根据以上任一项权利要求的片剂,其中片芯中含有主药 0.5%-2%,填充剂 1-20%、促渗剂 50-90%、粘合剂 1-15%、释放调节剂 1-20% 和润滑剂 0.5-3%。

5. 根据以上任一项权利要求的片剂,其中的促渗剂包括氯化钠与蔗糖的混合物。

6. 权利要求 5 的片剂,其中氯化钠与蔗糖的比例为 1 : 100-100 : 1。

7. 根据以上任一项权利要求的片剂,其中释放调节剂选自聚氧乙烯。

8. 根据以上任一项权利要求的片剂,片剂的外表面进一步包括外薄膜包衣层。

9. 根据权利要求 1 的片剂,由以下重量百分比的成分组成:

(1) 片芯为:

吲达帕胺	1.5%
甘露醇	30%
蔗糖	35%
琼脂粉	8%
聚氧乙烯	15%
羟丙基甲基纤维素	10%
硬脂酸镁	0.5%

(2) 控释膜衣为:

醋酸纤维素	90%
聚乙二醇-1500	5%
柠檬酸三乙酯	5%

或者

(1) 片芯为:

吲达帕胺	1%
------	----

蔗糖	75%
琼脂粉	8%
聚氧乙烯	10%
聚维酮	5%
硬脂酸镁	1.0%

(2) 控释膜衣为：

醋酸纤维素	80%
聚乙二醇-1500	20%

或者

(1) 片芯为：

吲达帕胺	1.5%
蔗糖	72.7%
氯化钠	7.3%
琼脂粉	5%
聚氧乙烯	5%
聚维酮	7.5%
硬脂酸镁	1.0%

(2) 控释膜衣为：

醋酸纤维素	80%
聚乙二醇-1500	20%

或者

(1) 片芯为：

吲达帕胺	0.5%
蔗糖	50%
氯化钠	10%
琼脂粉	15%
聚氧乙烯	15%
聚维酮	8.5%
硬脂酸镁	1.0%

(2) 控释膜衣为：

醋酸纤维素	80%
聚乙二醇-1500	20%

或者

(1) 片芯为：

吲达帕胺	1%
蔗糖	68%
氯化钠	7%
琼脂粉	8%
聚氧乙烯	7%

聚维酮 8%
硬脂酸镁 1%

(2) 控释膜衣为：

醋酸纤维素 80%
聚乙二醇 -1500 20%

或者

(1) 片芯为：

吲达帕胺 1%
蔗糖 60%
氯化钠 10%
甘露醇 2%
琼脂粉 5%
聚氧乙烯 5%
聚维酮 15%
微粉硅胶 1%
硬脂酸镁 1%

(2) 控释膜衣为：

醋酸纤维素 80%
聚乙二醇 -1500 20% 。

10. 以上任一项权利要求的片剂的制备方法,包括以下步骤：

- 1) 除润滑剂外,将主药、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂等片芯成分混合,制粒,干燥,加入润滑剂,混匀；
- 2) 压片机压片；
- 3) 对片芯进行控释膜包衣；
- 4) 在包衣片两侧打孔。

一种吲哒帕胺渗透泵制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及吲达帕胺缓控释制剂,特别涉及一种吲达帕胺口服渗透泵制剂。

背景技术

[0002] 高血压是常见病、多发病,同时它还会导致心脑血管、肾脏等病变,是目前世界上导致人类死亡率最高的疾病之一。人类使用利尿药降压始于 1948 年,长期以来,噻嗪类利尿药一直是抗高血压药物的主力军之一,不论单用或与其他抗高血压药物联用,都有明确的疗效。几十年来国际大规模临床试验结果进一步确定了它在降压治疗中的地位。欧美几个高血压处理原则委员会都建议无并发症的高血压病人以利尿剂为首选药物。美国 JNC7 指南中也认为噻嗪类利尿剂具有独特地位。2010 年《中国高血压防治指南》推荐,利尿药(噻嗪类)及二氢吡啶类钙离子拮抗剂(DHP)是老年高血压和单纯收缩期高血压治疗的理想降压药物。2009 年,我国各类别抗高血压药物当中,利尿剂约占 3.22% 的市场份额,呈上升趋势。

[0003] 吲达帕胺(Indapamide,分子式 $C_{16}H_{16}C_1N_3O_3S$)为一种磺胺的衍生物,具有吲哚环结构,药理学上与噻嗪类利尿剂相关,通过抑制肾皮质稀释段对钠的再吸收达到利尿效果,口服吸收后与血浆蛋白结合,选择性的集中在血管平滑肌,抑制细胞的内向钙离子流,降低血管收缩,以及血管对升压物质的反应性,从而使血管阻力下降,而产生降压活性。

[0004] 吲达帕胺是一种具有降压利尿双重作用的非噻嗪类吲哚衍生物,吸收后选择性的集中在血管平滑肌,抑制细胞的内向钙离子流,降低血管收缩,以及血管对升压物质的反应性,从而改善动脉的顺应性,降低小动脉和整个外周循环阻力,并且可以逆转高血压引起的左心室肥厚。吲达帕胺还能改善与高血压病伴随的其它致动脉粥样硬化危险因素,如血脂异常、糖尿病、肥胖、高尿酸血症、肾功能下降及左心室肥厚等。有脑卒中或一过性脑缺血发作史的患者服用吲达帕胺后可使血压降低,减少致命及非致命脑卒中的发生,且患者智力降低不明显。吲达帕胺对高血压患者的近端肾小管损伤有修复作用,能使患者的肌酐清除率增加,并能降低尿微量白蛋白的排泄率,改善和修复已受损的肾功能。对一组老年单纯收缩期高血压患者服用吲达帕胺的观察显示,该药对动态血压有良好控制作用,能恢复患者紊乱的昼夜节律,有效降低清晨血压峰值。研究显示,吲达帕胺对中枢性尿崩症也有效果。

[0005] 目前市售的吲达帕胺缓释片(纳催离)是法国 Servier(施维亚)公司开发的口服长效利尿降压药物,临床上主要用于轻、中度高血压的治疗。该药于 1975 年首先在瑞士、比利时、爱尔兰和南非上市,现已在全世界多个国家广泛用于高血压的治疗,其普通片剂在美国于 1996 年由多家仿制药公司仿制并上市。2000 年始,由法国 Servier 公司将吲达帕胺缓释片引入中国,并于 2002 年获批,商品名“纳催离”,规格为 1.5 mg,每日服用一次。2005 年以后, SFDA 已批准济南高华制药厂、宁夏康亚药业和湖北汇瑞药业等多家企业生产吲达帕胺缓释片。但是,已有产品均为基质型缓释片,在体内的释药会受到进食、胃排空、胃肠道 pH、蠕动以及片剂在肠道的滞留时间等多种因素影响,给治疗效应带来不确定性,也会影响到平稳降压。

[0006] 针对吡啶帕胺制剂,现有技术已经进行了众多研究和探索。CN101756927A、CN1221252C、CN1394604A 均公开了包衣型吡啶帕胺缓释片,由片芯和包衣液组成,体外可达到缓释效果。CN1330295C 也公开了一种吡啶帕胺双层片剂,由不含主药的空白层和含主药的缓释层叠合而成,能延缓药物的释放。

[0007] CN101756930A 公开了一种吡啶帕胺渗透泵控释片,包含双层片芯和包衣膜,其中片芯是由含药层和助推层组成。然而,以上公开的制剂体内释放效果不稳定,缓控释效果仍不理想。而且,双层片剂制备工艺比例复杂,需要特殊设备,成本也相对较高。

[0008] 因此,医药领域急需一种具有良好的缓控释效果和体内外相关性,且工艺简单,成本低,质量稳定的吡啶帕胺口服缓控释制剂。

发明内容

[0009] 本发明的目的在于提供一种口服吡啶帕胺缓控释制剂,其是一种渗透泵片剂,包括片芯和控释膜衣层,其中片芯含有吡啶帕胺、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂和润滑剂。本发明的渗透泵片剂是一种单层片芯渗透泵片,每日一次给药即可达到治疗效果。本发明的渗透泵片剂在体内缓慢、稳定地释放活性药物,疗效可持续 24 小时以上。

[0010] 本发明的组合物具有良好的缓释效果,体外在 2 小时、8 小时与 14 小时的释放量分别为标示量的 30% 以下、30%~65% 和 70% 以上,优选地,2 小时、8 小时与 14 小时的释放量分别为 5%~25%、35%~65% 和 75% 以上,最优选地,2 小时、8 小时与 14 小时的释放量分别为 10%~20%、40%~60% 和 80% 以上。本发明的组合物在 20 小时的累积释放大于 90%。

[0011] 本发明的组合物中,通常选用具有增稠作用的辅料作为填充剂,这些填充剂包括海藻酸钠,琼脂粉,阿拉伯胶,瓜儿豆胶,海藻酸丙二醇酯,聚丙烯酸钠(10 万-20 万),羧甲基纤维素、 β -环糊精、糊精、淀粉等或它们的混合物,其中优选海藻酸钠、羧甲基纤维素、琼脂粉,最优选琼脂粉;促渗剂包括糖类和/或盐类,糖类包括甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖等或它们的混合物,盐类包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、硫酸盐、磷酸盐等或它们的混合物,最优选糖类与盐类及其混合物,更优选蔗糖、氯化钠或它们的混合物;粘合剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等或它们的混合物,优选聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素或它们的混合物;润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸锌、聚乙二醇、滑石粉、微粉硅胶、苯甲酸钠、硫酸月桂酸钠、硫酸月桂酸镁、醋酸钠、油酸钠、硼酸、石蜡等或它们的混合物,优选硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸;释放调节剂为遇水可以迅速膨胀的辅料,用以增加药物的释放动力,其包括非离子型聚合物和离子型聚合物,包括但不限于聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)、高粘度级别的羟丙甲基纤维素、卡波姆、羧甲基纤维素钠,优选分子量 10 万~1000 万聚氧乙烯、分子量 100 万~400 万的卡波姆、分子量 1 万~10 万的羟丙甲基纤维素、分子量 10 万~70 万的羧甲基纤维素钠。

[0012] 本发明的组合物中所述的控释膜衣层包括控释膜成膜材料、增塑剂和/或致孔剂。控释膜成膜材料包括纤维素聚合物,例如,可以是醋酸纤维素、乙基纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素等或其混合物,优选醋酸纤维素、乙基纤维素;增塑剂可以是公知的增塑剂中的一种或多种的混合物,例如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸乙酯、聚乙二醇、甘油、柠檬酸三乙酯、甘油三酯等或它们的混合物,优选邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、聚乙二

醇或它们的混合物；致孔剂可能是一种物质或多种的混合物，如甘油、丙二醇、聚乙烯醇、水溶性无机盐、聚乙二醇等或它们的混合物，优选甘油、聚乙二醇或它们的混合物。

[0013] 该含半透性薄膜材料的渗透泵制剂中，在其半透膜上优选至少有一个通道连接含药层和外部使药物能够释放出，该孔通常采用激光从外部打通到含药层，孔的直径一般为 0.2mm ~ 1.2mm，优选 0.3mm ~ 1.0mm，更优选 0.4mm ~ 0.8mm。

[0014] 任选地，本发明的渗透泵片剂在控释包衣层的表面，还可以进一步地包括外薄膜包衣层。该薄膜包衣层仅起到保护作用，对药物的释放特性无影响。其中，该薄膜包衣层的成膜材料选自水溶性的具有一定粘性的聚合物，选自纤维素醚类、丙烯酸聚合物和其他水溶性聚合物。纤维素醚类选自羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 例如 Dow 公司的 Methocel, 适用粘度 5 ~ 50cps)、羟丙基纤维素 (HPC)、甲基纤维素 (MC)、羟乙基纤维素 (HEC) 或主要含有以上纤维素的包衣预混剂；丙烯酸聚合物选自甲基丙烯酸胺基酯共聚物（例如国内生产的丙烯酸树脂 IV 或主要含丙烯酸树脂的预混剂，Degussa-Rohm 公司的 Eudragit 尤特奇 E100）；其他水溶性聚合物选自聚维酮（优选聚维酮 K30）及共聚聚维酮或主要含聚维酮及共聚聚维酮的包衣预混剂、聚乙烯醇 / 聚乙二醇接枝共聚物或主要含聚乙烯醇 / 聚乙二醇接枝共聚物的包衣预混剂（例如巴斯夫 BASF 公司的 Kollicoat IR、Kollicoat IR white、Kollicoat IR protect）和聚乙二醇 (PEG)。其中所述的包衣预混剂是指市售的已经配制好的、方便使用的、主要含有上述膜材（另外还可能含有少量增塑剂、抗粘剂、着色剂和增亮剂）的预先已经混合好的包衣混合剂，例如 Colocorn 公司的胃溶型欧巴代、上述巴斯夫公司的 Kollicoat IR、Kollicoat IR white 以及 Kollicoat IR protect、国内公司生产的各种胃溶型包衣预混剂。

[0015] 除以上成分外，本发明的组合物还可以任选地进一步包括崩解剂、表面活性剂、矫味剂、芳香剂、着色剂、遮光剂等，这些均可以是药剂领域公知的崩解剂、表面活性剂、矫味剂、芳香剂、着色剂、遮光剂等，例如，崩解剂可以是但不限于微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素钠，交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉、海藻酸、淀粉、泡腾崩解剂等或它们的混合物；芳香剂包括但不限于薄荷醇、桉叶醇、丁香醇等；矫味剂包括阿司巴甜、香兰素、人造香精等；表面活性剂包括阴离子型表面活性剂、阳离子型表面活性剂、两性离子型表面活性剂及非离子表面活性剂，包括但不限于十二烷基硫酸钠、十六醇硫酸钠、十八醇硫酸钠、十二烷基苯磺酸钠、二辛基琥珀酸酯磺酸钠、二己基琥珀酸磺酸钠、卵磷脂、脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、氧乙烯氧丙烯聚合物等；着色剂可以是公知的着色剂中的一种或多种，例如胭脂红、日落黄、靛蓝、亮绿、红氧化铁、黄氧化铁、黑氧化铁等；遮光剂可能是一种物质或多种的混合物，如二氧化钛、滑石粉、微粉硅胶。这些任选的成分可以根据实际需要加入到片芯、控释包衣层和 / 或外薄膜包衣层中，这是本领域技术人员根据公知技术不需要付出创造性劳动就可以完成的。

[0016] 在本发明的一个优选的实施方式中，片芯中的填充剂包含琼脂粉。申请人经过大量创造性劳动发现，采用琼脂粉作为填充剂，与其他填充剂相比，可以使本发明渗透泵控释片中活性成分吡啶帕胺释放得更加完全，产生了意想不到的技术效果。因此，本发明进一步提供了一种吡啶帕胺渗透泵片，包含片芯和控释膜衣层，其中片芯含有吡啶帕胺、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂和润滑剂。其中，所述填充剂包含琼脂粉，除琼脂粉外，还

可以进一步加入海藻酸钠,阿拉伯胶,瓜儿豆胶,海藻酸丙二醇酯,聚丙烯酸钠(10万-20万),羧甲基纤维素、 β -环糊精、糊精、淀粉等其他填充剂或它们的混合物,优选的,填充剂为琼脂粉;促渗剂包括糖类和/或盐类,糖类包括甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖等或它们的混合物,盐类包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、硫酸盐、磷酸盐等或它们的混合物;粘合剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素等或它们的混合物;润滑剂包括药剂领域常用的所有润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸锌、聚乙二醇、滑石粉、微粉硅胶、苯甲酸钠、硫酸月桂酸钠、硫酸月桂酸镁、醋酸钠、油酸钠、硼酸、石蜡等或它们的混合物;释放调节剂为遇水可以迅速膨胀的辅料,用以增加药物的释放动力,其包括非离子型聚合物和离子型聚合物,包括但不限于聚氧乙烯(polyethylene oxide,PEO)、羟丙甲基纤维素、卡波姆、羧甲基纤维素钠,优选分子量10万~1000万聚氧乙烯、分子量100万~400万的卡波姆、分子量1万~10万的羟丙甲基纤维素、分子量10万~70万的羧甲基纤维素钠。该渗透泵片剂在控释包衣层的表面,还可以任选地进一步地包括外薄膜包衣层。并且组合物中还可以进一步包括崩解剂、表面活性剂、矫味剂、芳香剂、着色剂、遮光剂等。

[0017] 在另一个优选实施方式中,本发明的吡啶帕胺渗透泵片进一步选用含有盐类与糖类及其混合物作为促渗剂,特别是以氯化钠与蔗糖混合物作为促渗剂。以氯化钠和蔗糖作为促渗剂,相对于其它的促渗剂,能使药物的释放一致性更好,达到更好的缓控释效果。其中,氯化钠和蔗糖比例优选是1:100-100:1,更优选是1:50-50:1,最优选是1:1-1:20,特别优选1:5-1:10。

[0018] 在本发明的特别的实施方式中,还优选地使用了聚氧乙烯作为渗透调节剂。选用的聚氧乙烯的分子量可以是10万~1000万,优选10万~800万,最优选10万~500万,特别优选200万~500万。

[0019] 本发明吡啶帕胺渗透泵片剂,优选的片芯中含有:主药0.5%-2%,填充剂1%-20%、促渗剂50%-90%、粘合剂1%-15%、释放调节剂1%-20%和润滑剂0.5%-3%;更优选地,片芯含有主药0.5%-1.5%,填充剂5%-15%、促渗剂60%-80%、粘合剂5%-15%、释放调节剂1%-10%和润滑剂0.5%-2%。所压制的片剂硬度应满足药典的要求,优选50N-90N。优选地,本发明吡啶帕胺渗透泵片剂控释包衣膜含有:控释膜成膜材料65%-95%,增塑剂和/或致孔剂5%-35%;更优选地,含有控释膜成膜材料75%-90%,增塑剂和/或致孔剂10%-25%。控释包衣膜的重量占片芯重量的3%~15%,优选4%~12%,更优选5%~10%。控释膜衣上激光孔的直径一般为0.2mm~1.2mm,优选0.3mm~1.0mm,更优选0.4mm~0.8mm。本发明的吡啶帕胺渗透泵片任选地在控释包衣膜的外表面有一层外薄膜包衣层,可起到美观、隔湿防潮等保护渗透泵片而不影响渗透泵片释放特性的作用,其膜材可采用本领域常规的薄膜包衣材料,包衣增重量的确定也是本领域技术人员通过简单试验就可以获得的,例如,可以增重0.5%~6%,优选是1%~5%,更优选2%~4%。

[0020] 本发明的另一目的,还提供了上述吡啶帕胺渗透泵片的制备方法,包括以下步骤:

1) 除润滑剂外,将主药、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂等片芯成分混合,制粒,干燥,加入润滑剂,混匀;

2) 压片机压片;

3) 对片芯进行控释膜包衣；

4) 在包衣片两侧打孔。

[0021] 任选地,本发明的制备方法还包括在打孔片包外保护薄膜衣的步骤。

[0022] 优选地,本发明的吡啶帕胺渗透泵片的制备方法包括以下步骤:

1) 除润滑剂外,将主药、填充剂、促渗剂、粘合剂、释放调节剂等片芯组成成分混合,加乙醇制软材,30目~40目筛制粒,干燥,加入润滑剂,混匀;

2) 将制成颗粒用压片机压片;

3) 将控释膜成膜材料、增塑性和/或致孔剂溶于溶剂中,对片芯进行控释膜包衣;

4) 在包衣片两侧各打一释药孔;

任选地,本发明的制备方法还包括在打孔片包外保护薄膜衣的步骤。

[0023] 其中,所述填充剂包括海藻酸钠,琼脂粉,阿拉伯胶,瓜儿豆胶,海藻酸丙二醇酯,聚丙烯酸钠(10万-20万),羧甲基纤维素、 β -环糊精、糊精、淀粉等或它们的混合物,其中优选海藻酸钠、羧甲基纤维素、琼脂粉,最优选琼脂粉;促渗剂包括糖类和/或盐类,糖类包括甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖等或它们的混合物,盐类包括氯化钠、氯化钾、氯化钙、硫酸盐、磷酸盐等或它们的混合物,最优选糖类与盐类及其混合物,更优选蔗糖、氯化钠或它们的混合物;粘合剂包括淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等或它们的混合物,优选聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素或它们的混合物;润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸锌、聚乙二醇、滑石粉、微粉硅胶、苯甲酸钠、硫酸月桂酸钠、硫酸月桂酸镁、醋酸钠、油酸钠、硼酸、石蜡等或它们的混合物,优选硬脂酸镁、滑石粉、硬脂酸;释放调节剂为遇水可以迅速膨胀的辅料,用以增加药物的释放动力,其包括非离子型聚合物和离子型聚合物,包括但不限于聚氧乙烯(polyethylene oxide, PEO)、高粘度级别的羟丙甲纤维素、卡波姆、羧甲基纤维素钠,优选分子量10万~1000万聚氧乙烯、分子量100万~400万的卡波姆、分子量1万~10万的羟丙甲纤维素、分子量10万~70万的羧甲基纤维素钠;控释膜成膜材料包括纤维素聚合物,例如,可以是醋酸纤维素、乙基纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素等或其混合物,优选醋酸纤维素、乙基纤维素;增塑剂可以是公知的增塑剂中的一种或多种的混合物,例如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸乙酯、聚乙二醇、甘油、柠檬酸三乙酯、甘油三酯等或它们的混合物,优选邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、聚乙二醇或它们的混合物;致孔剂可能是一种物质或多种的混合物,如甘油、丙二醇、聚乙烯醇、水溶性无机盐、聚乙二醇等或它们的混合物,优选甘油、聚乙二醇或它们的混合物。

[0024] 所述的溶剂选自丙酮、乙醇、异丙醇、二氯甲烷,及其它们的组合物;优选丙酮、异丙醇。

[0025] 所述孔的直径为0.2mm~1.2mm,优选0.3mm~1.0mm,更优选0.4mm~0.8mm。

[0026] 制粒、压片、打孔和包衣工艺均可采用现有技术中已公开的技术。例如,压片可采用单冲压片机、旋转式压片机等设备;包衣可采用但不限于包衣锅、高效包衣锅、埋管包衣锅、流化床、悬浮包衣机等设备;打孔可采用激光打孔机、灼烧、物理方法打孔等。

[0027] 上述制得的渗透泵制剂的优点是能够在一定时间范围内以恒定的释药速率释放出治疗药物,并且不受介质环境pH值、胃肠蠕动以及食物等因素的影响,具有较好的体内相关性,可避免普通口服制剂造成的血药浓度波动较大的现象,减少服药次数,极大地提

高药物的安全性、有效性和顺应性。

具体实施方式

[0028] 除非特别说明,以下实施例中采用的预混化薄膜包衣材料为 Colocorn 公司的胃溶型欧巴代 II 型(市售),薄膜包衣采用乙醇溶解,选用的聚氧乙烯分子量为 500 万,聚维酮为聚维酮 K30。然而,以下实施例仅用于说明本发明,并非用于限定本发明的实施范围。本领域技术人员在理解本发明的技术内容后,完全可以根据本领域普通技术知识对辅料及其用量、制备方式进行相应的变换,这些均应在本发明保护的范围之内。

[0029] 实施例 1

处方:

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1.5
甘露醇	30	30
蔗糖	35	35
琼脂粉	8	8
聚氧乙烯(200 万)	15	15
羟丙基甲基纤维素	10	10
硬脂酸镁	0.5	0.5

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	7.2	90
聚乙二醇-1500	0.4	5
柠檬酸三乙酯	0.4	5

制备工艺:

将待制备量的吲达帕胺、甘露醇、蔗糖、琼脂粉、聚氧乙烯(200 万)、羟丙基甲基纤维素过 80 目筛并充分混合,加乙醇制软材;软材以 30 目筛制粒;干燥后 30 目筛整粒,然后加入硬脂酸镁,混匀;将制好颗粒用压片机压片;将控释膜衣组成原料溶于丙酮中,对片芯进行控释膜包衣,包衣增重 5%~7%;用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个 0.4~0.8mm 的小孔。

[0030] 实施例 2

处方:

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1
蔗糖	112.5	75
琼脂粉	12	8
聚氧乙烯(200 万)	15	10
聚维酮	7.5	5
硬脂酸镁	1.5	1.0

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺:

将待制备量的吲达帕胺、蔗糖、琼脂粉、聚氧乙烯(200万)、聚维酮过80目筛并充分混合,加乙醇制软材;软材以30目筛制粒;干燥后30目筛整粒,然后加入硬脂酸镁,混匀;将制好颗粒用压片机压片;将控释膜衣组成原料溶于丙酮中,对片芯进行控释膜包衣,包衣增重5%~7%;用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个0.4~0.8mm的小孔。

[0031] 实施例3

处方:

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1.5
蔗糖	72.7	72.7
氯化钠	7.3	7.3
琼脂粉	5	5
聚氧乙烯	5	5
聚维酮	7.5	7.5
硬脂酸镁	1.0	1.0

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺:

将待制备量的吲达帕胺、蔗糖、氯化钠、琼脂粉、聚氧乙烯、聚维酮过80目筛并充分混合,加乙醇制软材;软材以30目筛制粒;干燥后30目筛整粒,然后加入硬脂酸镁,混匀。将制好颗粒用压片机压片;将控释膜衣组成原料溶于丙酮中,对片芯进行控释膜包衣,包衣增重5%~7%;用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个0.4~0.8mm的小孔。

[0032] 实施例4

处方:

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	0.5
蔗糖	150	50
氯化钠	30	10
琼脂粉	45	15
聚氧乙烯	45	15
聚维酮	25.5	8.5
硬脂酸镁	3	1.0

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺:

将吲达帕胺、蔗糖、氯化钠、琼脂粉、聚氧乙烯、聚维酮过80目筛并充分混合,加乙醇制软材;软材以30目筛制粒;干燥后30目筛整粒,然后加入硬脂酸镁,混匀。将制好颗粒用压片机压片;将控释膜衣组成原料溶于丙酮中,对片芯进行控释膜包衣,包衣增重5%~7%;用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个0.4mm~0.8mm的小孔。

[0033] 实施例5

处方：

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1
蔗糖	102	68
氯化钠	10.5	7
琼脂粉	12	8
聚氧乙烯	10.5	7
聚维酮	12	8
硬脂酸镁	1.5	1

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺：

将吲达帕胺、蔗糖、氯化钠、琼脂粉、聚氧乙烯、聚维酮过 80 目筛并充分混合，加乙醇制软材；软材以 30 目筛制粒；干燥后 30 目筛整粒，然后加入硬脂酸镁，混匀。将制好颗粒用压片机压片；将控释膜衣组成原料溶于丙酮中，对片芯进行控释膜包衣，包衣增重 5%~7%；用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个 0.4mm~0.8mm 的小孔。

[0034] 实施例 6

处方：

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1
蔗糖	90	60
氯化钠	15	10
甘露醇	3	2
琼脂粉	7.5	5
聚氧乙烯	7.5	5
聚维酮	22.5	15
微粉硅胶	1.5	1
硬脂酸镁	1.5	1

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺：

将吲达帕胺、蔗糖、氯化钠、甘露醇、琼脂粉、聚氧乙烯、聚维酮过 80 目筛并充分混合，加乙醇制软材；软材以 30 目筛制粒；干燥后 30 目筛整粒，然后加入微粉硅胶、硬脂酸镁，混匀。将制好颗粒用压片机压片；将控释膜衣组成原料溶于丙酮中，对片芯进行控释膜包衣，包衣增重 5%~7%；用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个 0.4mm~0.8mm 的小孔。在打孔片上按常规包衣工艺包外保护薄膜衣。

[0035] 对比实施例 1

处方：

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	1
蔗糖	102	68
氯化钠	10.5	7
淀粉	12	8
聚氧乙烯	10.5	7
聚维酮	12	8
硬脂酸镁	1.5	1

(2) 控释膜衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
醋酸纤维素	6.4	80
聚乙二醇-1500	1.6	20

制备工艺：

将待制备量的吲达帕胺、氯化钠、蔗糖、海藻酸钠、聚氧乙烯、聚维酮过 80 目筛并充分混合，加乙醇制软材；软材以 30 目筛制粒；干燥后 30 目筛整粒，然后加入硬脂酸镁，混匀。将制好颗粒用压片机压片；对片芯进行控释膜包衣，包衣增重 5% ~ 7%；用激光打孔机在控释膜包衣片两侧各打一个 0.4 ~ 0.8mm 的小孔。

[0036] 对比实施例 2

(1) 片芯组成

原辅料组成	用量 (mg)	比例 (%)
吲达帕胺	1.5	0.7
一水乳糖	129	64.4
HPMC (E5LV)	3.42	1.7
HPMC (K4M)	65	32.5
硬脂酸镁	0.95	0.5
无水硅胶	0.41	0.2

(2) 外包衣组成

组成	用量 (mg)	比例 (%)
胃溶型欧巴代 II 型	3	100
80% 乙醇*	适量	—

* 乙醇在包衣过程和干燥期间去除

制备工艺：

1) 将待制备量的吲达帕胺、一水乳糖、HPMC (E5 LV)、HPMC (K4M) 领料备用，各物料均需通过 80 目筛；

2) 将处方量的一水乳糖、HPMC (E5 LV)、HPMC (K4M)、吲达帕胺加入湿法制粒机中，搅拌，加入无水乙醇，制软材；将软材以 30 目筛制粒；干燥后 30 目筛整粒，然后加入硬脂酸镁，混匀；

3) 压片机压片，控制硬度在 50N ~ 90N；

4) 用高效包衣锅对片芯进行薄膜包衣，包衣增重 2% ~ 4%，40℃ 下通风干燥 2 小时。

[0037] 实验例 1 药物释放度的测定

将实施例 1-6 及对比实施例 1-2 制备的制剂进行释放度测定，对实施例和对比实施例在 2-14 小时的释放曲线进行线性拟合，考察释放线性情况；并对实施例和对比实施例在 20 小时的累积释放度进行考察。

[0038] 药物释放度的测定方法如下：

取本品,照释放度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X D 第一法),采用溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X C)第三法装置,以水 150ml 为溶出介质,转速为每分钟 75 转,依法操作,在 2 小时、5 小时、8 小时、11 小时、14 小时和 20 小时分别取溶液 5 ml,用 0.45 μ m 滤膜滤过,并即时在操作容器中补充水 5ml,取续滤液,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV A),在 240nm 的波长处测定吸光度。另取吡达帕胺对照品适量,精密称定,用水制成每 1ml 中含 10 μ g 的溶液,取续滤液作为对照品溶液,同法测定吸光度,分别计算每片在不同时间点的释放量。

[0039] 本发明中处方实施例的 20 小时累积释放度结果如下,2-14 小时释放曲线线性拟合 R^2 结果如下(其中, R^2 越接近 1,证明其越具有零级释药特性)。

[0040] 实施例 1 :20 小时的累积释放度为 90.4%, R^2 为 0.9838

实施例 2 :20 小时累积释放度为 89.3%, R^2 为 0.9825

实施例 3 :20 小时累积释放度为 93.4%, R^2 为 0.9989

实施例 4 :20 小时累积释放度为 95.1%, R^2 为 0.9989

实施例 5 :20 小时累积释放度为 98.8%, R^2 为 0.9999

实施例 6 :20 小时累积释放度为 93.5%, R^2 为 0.9961

对比实施例 1 :20 小时累积释放度为 80.2%, R^2 为 0.9784

对比实施例 2 :20 小时累积释放度为 98.1%, R^2 为 0.9631。

[0041] 实验例 2 不同 pH 值及不同转速对体外药物释放的影响

(1) 不同 pH 值介质中释放度研究

参考实施例 1 中的释放度测定方法,选择不同 pH 值介质,对本发明实施例 5 的吡达帕胺渗透泵片以及对比实施例 2 (基质型缓释片)中的的释放度进行了比较研究。选择的释放介质分别为 pH=1.2 盐酸溶液、pH=4.5 醋酸盐缓冲液、pH=6.8 磷酸盐缓冲液。结果见下表:

表 1 不同 pH 下本发明制剂与对比实施例 2 释放度对比研究结果

样品名称	平均释放度, % (n=6)				
	2h	5h	8h	11h	14h
pH1.2 基质型缓释片	8.5	24.5	38.3	52.3	67.6
pH1.2 本发明制剂	11.0	31.4	49.3	67.2	83.9
pH 4.5 基质型缓释片	6.3	16.4	27.7	38.6	52.6
pH 4.5 本发明制剂	9.2	26.9	44.6	61.9	78.3
pH 6.8 基质型缓释片	10.6	22.1	37.9	50.5	62.3
pH 6.8 本发明制剂	12.5	29.8	48.1	66.0	81.1

结果表明,本发明产品与对比实施例 2 产品的释放存在较大差异。与标准释放介质条件下的释放度比较,对比实施例 2 在各取样点和累积释放度都下降明显,而本发明制剂总体较好。

[0042] (2) 不同转速对释放度研究

为考察外力对药物释放的影响,对本发明实施例 5 和对比实施例 2 (基质型缓释片) 进行释放相似性评价,以 150ml 水为释放介质,分别在 50rpm、75 rpm 和 100rpm 下进行释放度对比研究,结果见下表。

表 2 不同转速下本发明制剂与对比实施例 2 释放度对比研究

时间(h) 样品名称	平均释放度, % (n=6)				
	2	5	8	11	14
50rpm 本发明制剂	14.6	36.6	57.7	75.2	88.6
50rpm 基质型缓释片	15.0	38.8	62.8	79.1	86.6
75rpm 本发明制剂	16.5	36.2	55.4	74.1	90.5
75rpm 基质型缓释片	18.2	43.1	68.7	85.4	93.3

[0043] 75rpm 是标准释放条件释放度结果。本发明制剂在 50rpm 和 100rpm 下与标准条件 (75rpm) 下释放度测定结果进行 f2 相似因子比较,自制样品的 f2 相似因子分别为 91、88; 对比实施例 2 相似因子分别为 65、62,可见转速对自制样品的释放度影响明显小于对比样品。

[0044] 实验例 3 外薄膜包衣对本发明片剂释放度的影响

将以上实施例制备的吡啶帕胺渗透泵片用高效包衣锅进行外薄膜包衣,包衣条件为:进风温度 55 ~ 65℃,片床温度 40 ~ 55℃,雾化压力 0.3 ~ 0.4bar,包衣锅转速 3 ~ 5rpm,进料流速 40 ~ 50g/min,包衣增重 6%,在 40℃ 下通风干燥 2 小时。外薄膜包衣液处方如下:

表 3 外薄膜包衣处方

组成	用量 (g)
胃溶型欧巴代 II 型	100
80% 乙醇*	1000

* 乙醇在包衣过程和干燥期间去除

胃溶型欧巴代 II 型包衣材料溶出乙醇溶液中,对实施例中制备的渗透泵片进行外薄膜包衣。

[0045] 将外薄膜包衣后的实施例 5 的片剂与未进行外薄膜包衣的实施例 5 的片剂进行释放度测定,测定方法参见实验例 1,结果见下表:

表 4 外薄膜包衣对释放度影响的研究

时间(h) 样品名称	平均释放度, % (n=6)				
	2	5	8	11	14
未包外薄膜衣	16.5	36.2	55.4	74.1	90.5
包外薄膜衣	15.3	35.6	54.2	75.4	90.6

研究结果表明,外包薄膜衣对本发明制剂的释放无影响。

[0046] 实验例 4 释放特性一致性研究

取实施例 5 制备的吡达帕胺渗透泵片 8 片,参照实验例 1 中释放度测定方法,进行释放度测定。具体数据见下表:

表 5 本发明制剂释放度一致性结果

样品	时间(h)	释放度, %				
		2	5	8	11	14
1		13.0	32.2	48.7	69.3	87.8
2		16.3	34.6	53.8	72.7	92.0
3		14.6	32.1	49.4	66.4	85.8
4		14.8	33.1	50.9	66.8	88.6
5		13.5	33.2	51.5	68.7	89.3
6		15.0	34.2	52.6	70.6	90.3
7		15.2	36.4	54.3	73.3	93.3
8		10.7	30.6	48.0	69.6	91.7
平均值±SD		14.1±1.7	33.3±1.8	51.2±2.3	69.7±2.5	89.9±2.5
RSD (%)		12.2	5.3	4.6	3.6	2.7

释放均一性研究结果表明,该样品在各取样点释放一致性较好。

[0047] 实验例 5 体内药物动力学试验

采用双周期随机交叉试验设计,将 8 条 Beagle 犬,随机分为 2 组,为 A 组和 B 组;分别口服本发明制剂和对比实施例 2 制剂,洗脱期为 2 周。

[0048] 单次给药:服药前试验犬禁食过夜,于次日早晨 7:00 空腹服用本发明实施例 5 吡达帕胺片 1 片或对比实施例 2 吡达帕胺缓释片 1 片,分别于给药前(0h)和给药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10, 12, 18, 24, 36, 48h 静脉取血 3ml,离心分离血清后, -20℃ 冷冻待测,2 周后交叉服药。

[0049] 多次给药:首次服药前试验犬禁食过夜,于次日早晨 7:00 空腹服用本发明实施例 5 的吡达帕胺缓释片 1 片或对比实施例 2 吡达帕胺缓释片 1 片,每天相同时间给药一次,连续给药 5 天,从给药第三天起,于每日早上给药前取血一次。最后一天(第五天)于给药前(0h)和给药后 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10, 12, 18, 24, 36, 48h 静脉取血 3ml,分离血清后, -20℃ 冷冻待测。2 周后交叉服药。

[0050] 采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度,色谱条件:色谱柱:Kromasil C18 (150mm×4.6mm, 5 μm);流动相:甲醇-0.5% 甲酸水溶液(90:10),流速 0.5ml/min;进样器温度:10℃。质谱条件:ESI 离子源;喷雾电压(IS):5500V;雾化气压 Gas1(GS1):50psig;辅助气压 Gas2(GS2):40 psig;离子源温度(TEM):550℃;碰撞气压力(CAD):5 psig;气帘气压力(CUR):15 psig;interface heater(Ihe):0N;入口电压(EP):10V;去簇电压(DP):吡达帕胺,地西洋(内标)分别为 40V,60V;碰撞能量(CE):吡达帕胺,地西洋分别为 20V,45V;碰撞室入口电压(CEP):20V;碰撞室出口电压(CXP):2V;正离子方式检测,扫描方式为多反应监测(MRM),用于定量的离子分别为吡达帕胺 m/z:母离子 366.2,子离子 132.2;内标地西洋 m/z:母离子 285.1,子离子 193.3;扫描时间为 0.2s。样品处理方法包括以下步

骤:精密吸取血浆 500 μ L,加甲醇 100 μ L,内标溶液 50 μ L,涡旋,加 0.1M 氢氧化钠溶液 50 μ l, 乙酸乙酯 4ml,离心。取上清液置另一离心管中,氮气流干,残留物加甲醇,溶解,涡旋,离心,取上清液 5 μ l 进样分析。

[0051] 单次给药和多次给药的主要药代动力学参数见表 6、7。

[0052] 表 6 单次给药的主要药动力学参数

参数	本发明制剂	对比实施例 2 制剂
C_{max} (ng/ml)	33.88 \pm 10.97	48.03 \pm 16.78
T_{max} (h)	12.0 \pm 4.0	6.1 \pm 4.3
AUC_{0-48} (ng \cdot h/ml)	677.80 \pm 329.29	654.32 \pm 289.95
$T_{1/2}$ (h)	10.30 \pm 3.76	8.12 \pm 1.54

表 7 多次给药的主要药动力学参数

参数	本发明制剂	对比实施例 2 制剂
C_{max} (ng/ml)	43.24 \pm 7.10	57.39 \pm 13.17
T_{max} (h)	10.8 \pm 1.5	5.4 \pm 1.9
C_{av} (ng/ml)	26.98 \pm 4.41	27.06 \pm 11.38
DF	1.17 \pm 0.09	2.04 \pm 0.72
AUC_{SS} (ng \cdot h/ml)	1295.14 \pm 211.60	1298.06 \pm 545.26

从单次给药的情况可以看出,与对比制剂缓释特征不同,本发明制剂在 4-18h 体内血药浓度维持在一定峰浓度浓度水平并保持平稳,呈平台状药时曲线,呈现出渗透泵缓释制剂的体内特征,同时本发明制剂在体内没有出现突释现象,保证了用药的安全性。经方差分析显示本发明制剂 C_{max} 明显低于对比制剂,且其 T_{max} 明显高于对比制剂,本发明制剂达峰浓度较低,达峰时间较长,具有更持久的药效。本发明制剂 AUC_{0-48} 高于对比制剂。

[0053] 本发明制剂多剂量给药后的 C_{max} 、 T_{max} 以及 DF 经方差分析,有显著差异 ($p < 0.05$),且本发明制剂谷峰浓度波动系数 DF 明显小于对比制剂,血药浓度波动较小,说明本发明制剂血药浓度更加平稳。