

(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
2015 年 12 月 30 日 (30.12.2015) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2015/196956 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/138 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/082033
- (22) 国际申请日: 2015 年 6 月 23 日 (23.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410283652.0 2014 年 6 月 23 日 (23.06.2014) CN
- (71) 申请人: 中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 (INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES P.L.A. CHINA) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。
- (72) 发明人: 高春生 (GAO, Chunsheng); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 王玉丽 (WANG, Yuli); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 杨美燕 (YANG, Meiyan); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 单利 (SHAN, Li); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 代静静 (DAI, Jingjing); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 钱勇 (QIAN, Yong); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。 邱艳 (QIU, Yan); 中国北京市海淀区太平路 27 号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: METOPROLOL SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 美托洛尔缓释组合物及其制备方法

(57) Abstract: Disclosed are a metoprolol sustained-release composition, comprising a blank pellet core, an active constituent layer and a sustained-release coating layer containing the active constituent, a method for preparing the metoprolol sustained-release composition, a combination product containing the metoprolol sustained-release composition and hydrochlorothiazide, and a use of the metoprolol sustained-release composition and the joint product in the preparation of drugs for treating or preventing diseases such as hypertension and the like.

(57) 摘要: 美托洛尔缓释组合物, 其包含空白丸芯、活性成分层和缓释包衣层, 所述缓释包衣层中含有活性成分。美托洛尔缓释组合物的制备方法。含有美托洛尔缓释组合物和氢氯噻嗪的联合产品。美托洛尔缓释组合物以及所述联合产品在制备用于预防或治疗高血压等疾病的药物中的用途。



WO 2015/196956 A1

美托洛尔缓释组合物及其制备方法

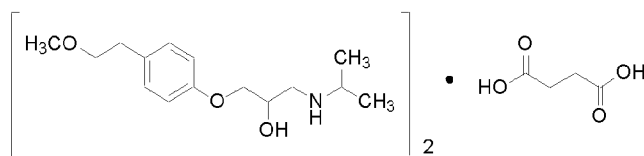
技术领域

本发明涉及药物的缓释组合物，具体涉及美托洛尔缓释组合物及其制备方法，本发明还涉及含有美托洛尔缓释组合物和氢氯噻嗪的药用组合物的联合产品。

背景技术

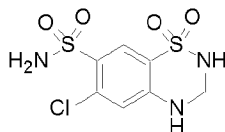
心血管疾病是一类严重危害人类健康的疾病，近年来，随着人类生活水平的不断提高，在世界范围内，该类疾病的发病率和死亡率都呈明显上升态势。高血压是当今世界最常见的心血管疾病之一，它是一种长期慢性病，其可以引发全身细小动脉在初期发生痉挛而在后期发生动脉粥样硬化，进而引起心肌梗死、脑卒中及肾衰竭等重要器官的病损，严重威胁人类的健康和生命。高血压的患病率达 10% 左右，有的发达国家甚至达到 20%，据统计，全球有高血压患者超过 10 亿人。我国现已成为高血压发病率较高的国家，近 20 年中发病率一直以较大的比例上升。今后，随着社会生活节奏的不断加快，体力劳动日益减少，饮食结构趋于高热高脂，高血压患者人数明显上升的趋势将会在很长时间内持续。

目前钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、ACE 抑制剂、血管紧张素拮抗剂是国际降压药市场的四大主力药物。其中 β 受体阻滞剂是继钙拮抗剂如氨氯地平之后排名第二的畅销药物。琥珀酸美托洛尔（1-异丙氨基-3-[对-(2-甲氧乙基)苯氧基]-2-丙醇 L(+)-琥珀酸盐）（式 I）为第二代 β -受体阻滞剂类抗高血压药物，对心脏具有高度选择性，具有降低血压、减慢心率、改善心肌缺血、改善心功能的作用，被广泛用于治疗高血压、冠心病、心律失常、慢性心功能不全。



式 I

氢氯噻嗪(6-氯-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物, 式 II) 是一种利尿剂, 噻嗪类影响肾小管的电解质再吸收机制, 增加钠离子和氯离子的排泄, 氢氯噻嗪的利尿作用间接减少了血浆容积, 血浆肾素的活性随之增加, 醛固酮系统的活性随之增加, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换增加, 血清中的钾随之减少。噻嗪类利尿剂的降压机制尚不明确, 一般认为主要是排钠的作用。可单独或与其他降压药联合应用, 主要用于治疗原发性高血压。JNC 7 建议氢氯噻嗪作为降压治疗的基础用药, 当有两种药物联合用药时, 推荐利尿剂与 ACEI 或 ARB 或 β 受体阻断剂中的一种联合, 联合用药时可降低氢氯噻嗪的剂量(医学研究与教育, 2012, 29(2): 69-71)。



式 II

琥珀酸美托洛尔和氢氯噻嗪的复方制剂在抗高血压方面显示了协同作用。 β 受体阻断剂通过介导减少心排出量和抑制肾素的活性而使血压降低, 当 β 受体阻断剂和噻嗪类的利尿剂联合用药时, 对醛固酮系统活性的抑制作用减弱, 所以他们的复方制剂在抗高血压作用方面表现出协同作用, 而且利尿剂的同时使用, 增加了 β 受体阻断剂对黑种人和低肾素型高血压病人的作用效果 (J Am Soc Hypertens, 2010, 4(2): 90-98)。

专利(公开号 CN103142618A)公开了一种琥珀酸美托洛尔氢氯噻嗪缓释胶囊的制备方法, 其中的美托洛尔缓释微丸采用微丸包衣技术, 其中缓释包衣处方比较复杂, 包衣处方不够合理。采用水不溶性的包衣材料制备缓释微丸时, 其成膜性好, 但是渗透性差, 需要与其他水溶性的物质(下称致孔剂)联合使用, 才能保证活性药物以理想的释药速率

释放。但当致孔剂为传统的亲水性高分子辅料时，能造成药物释放初期的滞后相。当该类缓释制剂经口服遇到胃肠道消化液时，水分经控释薄膜由外渗透到膜内，溶解药物，药物逐步溶解并逐步升高渗透压力，当渗透压力升高至一定程度时，药物开始由膜内向膜外扩散，药物释放开始发生。因此，该类缓释制剂经口服后不能立即释放药物，需要经历一个“水份渗透、药物溶解、渗透压形成”的“滞后”相。该类缓释制剂的这种延迟释药现象的存在，可能会影响它的疗效（*International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 411:43-48）。因此，本领域仍需要一种制备方法简便、释药理想的美托洛尔类药物缓释组合物。

发明内容

本发明的发明人通过付出大量创造性劳动，提供了一种释药理想且制备方法简单的美托洛尔缓释组合物，以及包含该缓释组合物和氢氯噻嗪药用组合物的联合产品，由此完成了本发明。

本发明第一方面涉及美托洛尔缓释组合物，其包含空白丸芯、活性成分层和缓释包衣层，其特征在于所述缓释包衣层中含有活性成分，其中所述活性成分选自美托洛尔游离碱、美托洛尔光学异构体或美托洛尔药学上可接受的盐。

在本发明中，其中所述的美托洛尔药学上可接受的盐选自美托洛尔琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、山梨酸盐、月桂酸盐、盐酸盐。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中所述缓释包衣层中的缓释材料可以为本领域公知的任何缓释材料，其包括但不限于纤维素类化合物（例如乙基纤维素）、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D 或者它们的混合物，优选为不同粘度水平的乙基纤维素，最优选粘度范围在 9mPa.s -22mPa.s 的乙基纤维素，如型号为 standard 10 premium 乙基纤维素。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中所述的活性成分层中含有或不含有粘合剂。

在本发明中，所述的粘合剂可以为本领域公知的任何粘合剂，其

包括但不限于淀粉浆、糖浆、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮，PVP，如 PVP K30）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、高取代的羟丙基纤维素（H-HPC）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、羧甲基纤维素钠、明胶、阿拉伯胶中的一种或两种以上的混合物。在不含粘合剂对空白丸芯进行载药时，载药时间短，载药量高，可以使药物提供恒定的释药速率。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中所述缓释包衣层中含有一定比例的活性成分，所含有的活性成分与任选的其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）共同作为致孔剂，即该活性成分单独作为致孔剂，或者该活性成分与其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）共同作为致孔剂。

在本发明中，所述其它具有致孔作用的物质是指非活性成分的致孔剂，其包括但不限于聚乙二醇类、聚维酮、蔗糖、盐类、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、活性药物等或它们的混合物。在本发明的实施方案中，所述其它具有致孔作用的物质为羟丙基纤维素，优选粘度范围在 75cpc-150cpc 的羟丙基纤维素（HPC），如型号为 Klucel LF 的羟丙基纤维素。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中缓释包衣层中的缓释材料与致孔剂（即缓释层中单独作为致孔剂的活性成分，或，活性成分和其它致孔剂的联合）的重量比为 1:0.1 ~ 1:0.4，例如为 1:0.1 ~ 1:0.3，例如为 1:0.1 ~ 1:0.25，例如为 1:0.1 ~ 1:0.225，例如为 1:0.1 ~ 1:0.2，例如为 1:0.1 ~ 1:0.15，例如为 1:0.15 ~ 1:0.3，例如为 1:0.15 ~ 1:0.25，例如为 1:0.1 ~ 1:0.225，例如为 1:0.1 ~ 1:0.2，例如为 1:0.2 ~ 1:0.3，例如为 1:0.2 ~ 1:0.25，例如为 1:0.225 ~ 1:0.3，例如为 1:0.225 ~ 1:0.25，例如为 1:0.25 ~ 1:0.3，例如为 1:0.25。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中缓释包衣层中的活性成分与其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）的重量比为 1:3 ~ 3:1，例如为 1:2 ~ 2:1，例如为 1:1，例如为 1:0.8。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中缓释包衣增重为 20% ~ 60%，例如为 30% ~ 50%，例如为 35% ~ 45%。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中活性成分层中的活性成分占缓释组合物总重量的 40%~70%，例如 45%~65%，例如 50%~60%，例如 50%~55%。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中所述的空白丸芯的种类为本领域所公知，例如选自蔗糖丸芯、淀粉丸芯、微晶纤维素丸芯、或二氧化硅丸芯等。所述空白丸芯可以从市售渠道购得，还可以采用挤出滚圆法、流化床法等本领域常规的方法制得。

根据本发明第一方面任一项的缓释组合物，其中所述的空白丸芯的粒径为 200 μ m~900 μ m，例如为 200 μ m~350 μ m。

在本发明中，所述活性成分层还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是润滑剂、表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂等中的一种或多种。其中，所述润滑剂包括但不限于富马酰硬脂酸钠、氢化植物油、月桂醇硫酸镁、高熔点蜡、玉米淀粉或它们的混合物，优选富马酰硬脂酸钠；所述的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、聚氧乙烯 40 单硬脂酸酯、聚氧乙烯 50 硬脂酸酯、环氧乙烷三嵌段共聚物、环氧丙烷三嵌段共聚物、去水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘-40)、脱水山梨醇单硬脂酸酯(司盘-60)、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯硬脂酸酯等或它们的混合物；所述崩解剂包括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；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等。

在本发明中，所述缓释包衣层还可以进一步包括润滑剂、增塑剂、

抗粘剂、着色剂、遮光剂、芳香剂、甜味剂等中的一种或数种。其中，所述润滑剂包括但不限于富马酰硬脂酸钠、氢化植物油、月桂醇硫酸镁、高熔点蜡、玉米淀粉或它们的混合物，优选富马酰硬脂酸钠；所述增塑剂包括但不限于甘油、丙二醇、聚乙二醇、三醋酸甘油酯、枸橼酸三乙酯、邻苯二甲酸酯和癸二酸二丁酯等或它们的混合物，优选三醋酸甘油酯；抗粘剂包括但不限于滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶等或它们的混合物，优选滑石粉；遮光剂包括但不限于二氧化钛等；着色剂包括但不限于铁黄、铁红、胭脂红、柠檬黄、日落黄、靛蓝等；芳香剂包括但不限于薄荷香精、柠檬香精、桔子香精、桉叶醇、丁香醇等；或甜味剂包括但不限于阿司巴甜、香兰素、山梨醇、甘露醇、人造香精等或它们的混合物。

在本发明中，所述的缓释组合物为缓释微丸。

在本发明中，单位制剂中美托洛尔的含量可以是 1mg ~ 500mg，优选 5mg ~ 300mg，更优选 10mg ~ 250mg，最优选 20mg ~ 200mg，最佳是 23.75mg ~ 190mg。在本发明的一个实施方式中，单位制剂中含有琥珀酸美托洛尔 23.75mg，在另一个实施方式中，单位制剂中含有琥珀酸美托洛尔 47.5mg，在又一个实施方式中，单位制剂中含有琥珀酸美托洛尔 95mg。

本发明第一方面任一项的缓释组合物，其在 1 小时内释放度达到 1~30wt%，4 小时内达到 30~55wt%，8 小时内达到 50~85wt%，20 小时可接近完全释放，例如 80wt%以上，例如 85wt%以上，例如 90wt%以上，例如 95wt%以上，例如 99wt%以上，例如 100wt%，其中所述释放度基于缓释组合物总重量得到。

本发明第一方面任一项的缓释组合物，与等剂量的普通制剂或常规的缓释制剂相比，相对口服生物利用度提高至 80%~120%，例如 85%~115%，例如 90%~110%；本发明第一方面任一项的缓释组合物相较于参比制剂（对比实施例 1），达峰时间 T_{max} 提前约 30min。

本发明第二方面涉及本发明第一方面任一项的缓释组合物的制备方法，其包括以下步骤：

1) 取活性成分及任选的其它活性成分层辅料, 加入适量溶剂溶解, 用所得药液对空白丸芯进行上药包衣, 得到载药微丸;

2) 将缓释包衣材料、活性成分以及任选的其它具有致孔作用的物质、以及缓释包衣层辅料溶解于溶剂中, 用所得溶液对步骤 1) 的载药微丸进行缓释包衣。

根据本发明第二方面任一项的制备方法, 其中所述溶剂选自水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物, 所述混合物例如为水和乙醇的混合物。

在本发明的一个实施方案中, 所述美托洛尔缓释组合物的制备工艺如下:

a. 取缓释剂量的活性成分(美托洛尔游离碱、美托洛尔光学异构体或美托洛尔药学上可接受的盐), 用水溶解, 配制成浓度为 37.5% (w/v) 的含药包衣溶液。取空白丸芯置于流化床一步制粒包衣锅中, 将上述药液在搅拌状态下进行上药包衣, 得载药微丸。

b. 将缓释包衣材料乙基纤维素溶于乙醇溶液, 其浓度在 5-12% (w/v) 范围内, 优选为 8-10% (w/v) 范围内, 并加入相应剂量的美托洛尔, 在搅拌状态下加热溶解, 搅匀, 过 100 目筛, 将其雾化喷入流化床底喷包衣锅中的载有美托洛尔活性药物层的载药微丸上进行缓释包衣, 即得到美托洛尔缓释组合物。

在流化床内上药包衣以及缓释包衣的工艺参数可以根据实际情况进行调整, 优选的工艺参数为:

上药包衣-进风温度为 60 ~ 70℃ (使锅内温度保持在 50±2℃); 进风压力为 0.3 ~ 0.5bar; 雾化压力为 1.0 ~ 2.0bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min。

缓释包衣-进风温度为 40 ~ 45℃ (使锅内温度保持在 30 ~ 35℃); 进风压力为 0.3 ~ 0.5bar; 雾化压力为 1.0 ~ 2.0bar; 喷液速率为 3 ~ 12g/min。

本发明第三方面涉及药物组合物, 其含有本发明第一方面任一项

的缓释组合物，以及任选的药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明第四方面涉及联合产品，其含有本发明第一方面任一项的缓释组合物和氢氯噻嗪药用组合物。

根据本发明第四方面任一项的联合产品，其中所述的美托洛尔缓释组合物和氢氯噻嗪药用组合物可以装胶囊制成胶囊剂，或者压片制成片剂，其中所述片剂例如为常规片剂、双层片剂、咀嚼片剂或口腔崩解片剂。

在本发明的实施方案中，所述的氢氯噻嗪药用组合物包含活性药物氢氯噻嗪、填充剂和/或粘合剂，并且还可以进一步包含其他药学可接受辅料，例如可以是表面活性剂、崩解剂、芳香剂、甜味剂、抗粘剂、遮光剂、增塑剂等。

本发明还涉及本发明第一方面任一项的缓释组合物或者第三方面任一项的联合产品在制备用于预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病的药物中的用途。

本发明还涉及预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病的方法，所述方法包括给予有需要的受试者预防或治疗有效量的本发明第一方面任一项的缓释组合物或者第三方面任一项的联合产品的步骤。

本发明第一方面任一项的缓释组合物或者第三方面任一项的联合产品，其用于预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病。

本发明提供了一种美托洛尔缓释组合物，其是由以下三部分组成：

a.空白丸芯；b.活性成分层即药物层；c.缓释包衣层（图1），在其缓释包衣层中含有一定比例的活性药物即美托洛尔，即活性成分分别以速释部分和缓释部分两种形式存在，并且活性成分的速释部分存在于控释膜内，因而能够在释放初期提供一定的释药速率，消除了高水溶性药物常规膜控型缓释制剂常见的释放初期药物延迟释放的现象（*International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 411:43-48），达到速释和缓释的有效结合，因而具有稳定、理想的释药行为。

同时，缓释包衣层中一定剂量的活性成分还能起到致孔剂的作用，以调节药物的释放，而且该活性成分不仅可以单独作为致孔剂，还可以和其它非活性成分的致孔剂按一定比例混合，共同作为致孔剂，以更好的调节药物释放，获得更为理想的药物释放曲线。

并且，活性成分存在于缓释包衣膜内，还能消除高分子薄膜包衣过程中的静电吸附，使包衣顺畅。

另外，采用本发明的技术方案还可减少辅料的使用，有效提高制剂的载药量，从而缩小制剂体积，方便患者服用。

本发明的缓释组合物还同时具有处方简单、易操作、质量稳定、可控性强、重现性好等优点。

在本发明中，当单独使用“美托洛尔”时，如未特别指明，即是指美托洛尔类药物，例如美托洛尔游离碱、美托洛尔光学异构体或美托洛尔药学上可接受的盐。

本发明所述美托洛尔游离碱是指美托洛尔不与其它有机或无机酸成盐，而是以游离的单分子或多分子聚集体的形式存在。

本领域技术人员应当意识到，美托洛尔具有一个手性中心，本发明所述美托洛尔光学异构体包括其R或S构型的光学异构体，在本发明的实施方案中，所述美托洛尔光学异构体具有一定的光学纯度，其ee值例如大于50%，例如大于60%，例如大于70%，例如大于80%，例如大于90%，例如大于95%，例如大于98%，例如大于99%，例如大于99.9%，例如为100%。

在本发明中，所述缓释微丸或氢氯噻嗪药用组合物颗粒的粒径可

以是 150 μ m ~ 1500 μ m, 例如 300 μ m ~ 1000 μ m, 例如 400 μ m ~ 850 μ m, 例如 610 μ m ~ 750 μ m。

在本发明中, 所用术语“药学上可接受的”通常是指制药领域可使用, 对产品或者对哺乳动物无害, 或具有合理的或可接受的利益/风险比。

在本发明中, 所用术语“载体”或“赋形剂”可以是制药领域中任何常规的载体和赋形剂。具体的载体和赋形剂的选择将取决于用于治疗特定患者的给药方式或疾病类型和状态。用于特定给药模式的合适药物组合物的制备方法完全在药物领域技术人员知识范围内。例如, 可以作为药学上可接受的载体或赋形剂包括药学领域常规的载体、赋形剂、稀释剂、填充剂、溶剂、支持剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体和润滑剂等。必要时, 还可以包括香味剂、防腐剂和甜味剂等。

在本发明中, 所用术语“受试者”是指本发明第一方面任一项的缓释组合物、第三方面任一项的药物组合物或第四方面任一项的联合产品的施用对象; 在本发明的一个实施方案中, 所述受试者为哺乳动物, 例如为人、犬科动物、鼠科动物、猫科动物、牛科动物、马科动物或者羊科动物; 在优选的实施方案中, 所述受试者为人。

在本发明中, 所述缓释组合物或联合产品优选地通过口服给予受试者。

本发明第一方面任一项的缓释组合物、本发明第三方面任一项的药物组合物或本发明第四方面任一项的联合产品其给药剂量取决于许多因素, 例如所要预防或治疗疾病的性质和严重程度, 患者或动物的性别、年龄、体重, 敏感性及个体反应, 所用的具体化合物, 给药途径, 给药次数以及所希望达到的治疗效果等。上述剂量可以单一剂量形式或分成几个, 例如二、三、四个剂量形式给药。单个最大剂量一般不超过 30mg/Kg 体重, 例如 0.001-30mg/Kg, 优选 0.01-5mg/Kg, 较佳剂量范围为 0.5-2mg/Kg 体重。但是, 在某些情况下, 也可能使用 30mg/Kg 体重以上或者 0.001mg/Kg 以下的单个剂量。

附图说明

图 1 为本发明的缓释微丸结构示意图；

图 2 为实施例 6 琥珀酸美托洛尔缓释微丸不同批次的释放度曲线重现性试验；

图 3 为实施例 6 缓释微丸（缓释膜中含活性成分琥珀酸美托洛尔）与对比实施例 1（缓释膜中不含活性成分琥珀酸美托洛尔）释放度比较；

图 4 为实施例 6 缓释微丸（缓释膜中含活性成分琥珀酸美托洛尔）与对比实施例 1（缓释膜中不含活性成分琥珀酸美托洛尔）体内吸收动力学比较。

具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员将会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

以下具体方式中除非特别指出，否则所得参数均按下式计算：

微丸上药率（%）= $(W_{\text{微丸总重量}} - W_{\text{空白丸芯量}}) / W_{\text{原料药用量}} \times 100\%$ ；

缓释包衣增重(%)= $(W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} - W_{\text{缓释包衣前微丸总重量}}) / W_{\text{缓释包衣后微丸总重量}} \times 100\%$ ；

微丸粘连度= $(W_{\text{包衣后微丸总重量}} - W_{\text{未粘连微丸总重量}}) / W_{\text{包衣后微丸总重量}} \times 100\%$ 。

在本发明的缓释微丸实施例中，除非特别指出，均采用以下方法测定。按照中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法（附录 X C）第二法（浆法）装置，以水（500ml，琥珀酸美托洛尔）或水（1000ml，氢氯噻嗪）为释放介质，37℃，转速为每分钟 100 转，于规定的不同时间取样（同时补充等量介质），滤过，取续

滤液为供试品溶液，分析。

其中，美托洛尔缓释微丸的主药含量测定采用紫外分光光度法（中国药典 2010 版二部附录 IV A），于 274nm 波长处测定其吸收度；另取琥珀酸美托洛尔对照品（市场上购买，USP 标准对照品），同法测定，计算不同时间药物的累积释放百分率。

其中，氢氯噻嗪药用组合物颗粒的主药含量测定采用紫外分光光度法（中国药典 2010 版二部附录 IV A），于 272nm 波长处测定其吸收度；另取氢氯噻嗪对照品，同法测定，计算不同时间药物的累积释放百分率。

实施例 1

称 800g 琥珀酸美托洛尔原料，加入水 1350ml，在加热状态下搅拌，溶解，即得含药包衣溶液。

分别称取粒径为 200 μ m ~ 350 μ m 蔗糖丸芯、淀粉丸芯以及微晶纤维素丸芯各 200g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 70℃（使锅内温度保持在 50 $\pm$ 2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5 ~ 15g/min（根据流化状态随时调整）。在空白丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于空白丸芯表面，上药结束后，物料于 70℃继续流化 5 分钟，得到不同粒径的琥珀酸美托洛尔载药微丸，分别过 80 目和 40 目筛，弃去细粉和粘合物，称重，记录上药微丸的总重量 $W_{\text{微丸总重量}}$ ，计算载药微丸的上药率和粘连度。具体试验结果见表 1。

表 1 不同空白丸芯包衣载药结果

处方	考察指标		
	微丸上药率 (%)	上药时间 (min)	粘连度 (%)
处方 1（蔗糖丸芯）	84.8	263	8.9
处方 2（淀粉丸芯）	95.7	205	3.1
处方 3（微晶纤维素丸芯）	95.8	190	2.8

实施例 2

处方

载药微丸处方（药物缓释部分）：

琥珀酸美托洛尔（g）：800；

蔗糖丸芯（200~350 μ m）（g）：200；

缓释包衣层配方（药物速释部分）：

处方 (序号)	乙基纤维素（10cps） (g)	琥珀酸美托洛尔 (g)
处方 4	200	60
处方 5	200	40
处方 6	200	20

制备方法：

（1）称取 800g 琥珀酸美托洛尔原料（按文献工艺合成，江西化工，2003（1）：4-6），加水 1350ml，在 60℃-70℃加热状态下搅拌，溶解，过 200 目筛，即得含药包衣溶液。

称取 200 μ m~350 μ m 蔗糖丸芯 200g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 70℃（使锅内温度保持在 50 $\pm$ 2℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 5~15g/min（根据流化状态随时调整）。在蔗糖丸芯处于流化状态下，将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于蔗糖丸芯表面，上药结束后，物料于 70℃继续流化 5 分钟，取出，分别过 80 目和 40 目筛，弃去细粉和粘着物，得琥珀酸美托洛尔载药微丸。

（2）称取上述处方量的乙基纤维素（EC），加适量 95%乙醇溶解，再加入处方量的琥珀酸美托洛尔溶解得缓释包衣液。

（3）取以上琥珀酸美托洛尔载药微丸各 500g，分别置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40~45℃（使锅内温度保持在 30~35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3~12g/min。在载药微丸处于流化状态下，将上述 3 个处方（处方 4，处

方 5, 处方 6) 的缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于载药微丸表面, 得到含琥珀酸美托洛尔的缓释微丸, 缓释包衣增重分别为 33.1%、31.6%、30.8%, 分别对应于处方 7、8、9。

所制备的琥珀酸美托洛尔缓释微丸的药物释放度测定结果见表 2。

表 2 乙基纤维素 (EC) 与琥珀酸美托洛尔不同比例缓释微丸的释放度结果

处方	释放度 (%)					
	1 小时	4 小时	8 小时	12 小时	16 小时	20 小时
处方 7	17.1	44.5	72.5	92.4	99.1	100.4
处方 8	13.5	38.2	65.4	85.1	95.5	100.2
处方 9	11.8	35.6	60.9	81.1	90.7	98.2

实施例 3

取按实施例 2 方法制备的琥珀酸美托洛尔载药微丸 500g, 进行缓释包衣, 包衣工艺同实施例 2, 依据包衣液消耗体积计, 得到不同缓释包衣增重 (包衣液全部消耗包衣增重为 40%) 的缓释微丸, 其药物释放度见表 3。

缓释包衣层配方:

乙基纤维素 (10cps) (g): 200;

琥珀酸美托洛尔 (g): 45;

表 3 不同包衣增重缓释微丸的释放度评价结果

处方	缓释包衣增重 (%)	释放度 (%)			
		1 小时	4 小时	8 小时	20 小时
处方 10	20	25.4	52.6	85.7	99.9
处方 11	25	21.2	46.9	75.1	99.3
处方 12	35	16.1	40.7	63.5	98.7
处方 13	40	14.2	33.9	56.4	95.6

实施例 4

取按实施例 2 方法制备的琥珀酸美托洛尔载药微丸 500g, 进行缓释包衣, 包衣工艺同实施例 2, 缓释包衣处方组成如下, 依据包衣液消耗体积计, 得到不同缓释包衣增重的缓释微丸, 其药物释放度见表 4。

缓释包衣层处方:

乙基纤维素 (10cps) (g): 200;

琥珀酸美托洛尔 (g): 25;

羟丙基纤维素 (Klucel LF) (g): 20。

表 4 不同包衣增重缓释微丸的释放度评价结果

处方	缓释包衣增重 (%)	释放度 (%)			
		1 小时	4 小时	8 小时	20 小时
处方 14	20	20.7	45.9	74.3	96.6
处方 15	25	16.1	40.5	62.2	95.9
处方 16	35	12.2	31.3	52.4	91.4
处方 17	40	10.1	27.6	50.4	87.5

实施例 5 琥珀酸美托洛尔载药微丸制备的工艺重现性实验

称取 800g 琥珀酸美托洛尔原料, 加水 1350ml, 在 60℃ ~ 70℃ 加热状态下搅拌, 溶解, 过 200 目筛, 即得含药包衣溶液。

称取 200μm ~ 350μm 蔗糖丸芯 200g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 70℃ (使锅内温度保持在 50±2℃); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于蔗糖丸芯表面, 上药结束后, 物料于 70℃ 继续流化 5 分钟, 取出, 分别过 80 目和 40 目筛, 弃去细粉和粘结物, 得到琥珀酸美托洛尔载药微丸, 称重, 记录上药结束后微丸的总重量 $W_{\text{微丸总重量}}$, 计算微丸的上药率和出品率, 见表 5。

表 5 琥珀酸美托洛尔载药微丸的工艺重现性结果

样品 批次	制备规模 (制剂单位/批)	主药投料 量(g/批)	蔗糖丸芯 量(g/批)	载药微丸出 品量(g/批)	上药率 (%)	出品率 (%)
----------	------------------	----------------	----------------	------------------	------------	------------

1	16800	800	200	964	95.5	96.4
2	16800	800	200	962	95.2	96.2
3	16800	800	200	963	95.3	96.3

备注：每个制剂单位的琥珀酸美托洛尔剂量按 47.5mg 计；出品率为载药微丸量除以原辅料投料总量。

实施例 6 琥珀酸美托洛尔缓释微丸制备的工艺重现性实验

称取乙基纤维素（10cps）200g，加适量 95%乙醇，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，再加入琥珀酸美托洛尔约 50g，在 40℃-50℃加热状态下搅拌，溶解，搅匀，加 95%乙醇至 2152ml，即得缓释包衣液。

取实施例 5 制备的载药微丸 500g 置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40～45℃（使锅内温度保持在 30～35℃）；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3～12g/min。在载药微丸处于流化状态下，将缓释包衣溶液以底喷的方式喷雾于载药微丸表面，得到三批琥珀酸美托洛尔缓释微丸，缓释包衣增重分别为 32.1%，31.8%，和 32.0%。结果见表 6。释放曲线见图 2。

表 6 琥珀酸美托洛尔缓释包衣微丸的工艺重现性试验结果

样品 批次	载药 微丸量 (g/批)	乙基 纤维素量 (g/批)	琥珀酸 美托洛尔量 (g/批)	美托洛尔 缓释微丸 (g/批)	成品 率 %	释放度（%）			
						1 小 时	4 小 时	8 小 时	20 小 时
1	500	200	46	736	98.7	12.4	39.2	68.5	99.4
2	500	200	46	733	98.3	13.1	41.6	69.5	99.8
3	500	200	46	735	98.5	12.9	39.1	68.8	99.4

实施例 7 单位制剂释放差异性实验

取实施例 6 制备的琥珀酸美托洛尔缓释微丸，灌装于空心明胶胶囊，得琥珀酸美托洛尔缓释胶囊。

取实施例 3 处方 13 的琥珀酸美托洛尔缓释微丸，用等量的微晶纤维素（PH102 型）混合，混匀，再加入 0.3%富马酰硬脂酸钠为润滑剂，混匀，压制硬度为 10kg-15kg 的片剂，得琥珀酸美托洛尔缓释片。

取上述制备的琥珀酸美托洛尔缓释胶囊和琥珀酸美托洛尔缓释片各 18 粒（或片），分别测定其药物释放度，并计算其相对标准偏差（RSD），结果见表 7。

表 7 琥珀酸美托洛尔缓释胶囊和琥珀酸美托洛尔缓释片的释放度评价结果

取样时间 (h)	琥珀酸美托洛尔缓释胶囊		琥珀酸美托洛尔缓释片	
	释放度(%)	RSD(%)	释放度(%)	RSD(%)
1	11.6	4.7	12.3	18.6
4	38.7	3.2	40.5	9.4
8	62.7	1.1	65.4	6.8
12	85.7	1.5	86.9	4.6
16	93.7	0.8	94.1	4.2
20	99.8	1.2	100.7	4.9

实施例 8

处方 18

载药微丸处方（缓释药物部分）：

琥珀酸美托洛尔（g）：770；

微晶纤维素（g）：200；

羟丙甲纤维素（g）：1；

缓释包衣层处方（速释药物部分）：

乙基纤维素（10cps）（g）：200；

琥珀酸美托洛尔（g）：30。

制备方法：

（1）称取过 80 目筛的琥珀酸美托洛尔 770g，与 180g 微晶纤维素混合均匀，以 3%(W/V)的羟丙甲纤维素(HPMC)水溶液约 33 mL 为黏合剂制得适宜的软材，将软材置于挤出滚圆机内，设定挤出速度 30 rpm、滚圆速度 350 rpm 及滚圆时间 5 min，制得的微丸在 40℃烘箱中

干燥 4h，筛分，得 400 ~ 550 μ m 的目标微丸，即为琥珀酸美托洛尔载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素 (EC)，加适量 95%乙醇溶解，再加入处方量的琥珀酸美托洛尔，溶解，得缓释包衣液。

取以上琥珀酸美托洛尔载药微丸 500g，置于流化床底喷包衣锅中，设置进风温度为 40 ~ 45℃ (使锅内温度保持在 30 ~ 35℃)；进风压力为 0.35bar；雾化压力为 1.5bar；喷液速率为 3 ~ 12g/min。在载药微丸处于流化状态下，将上缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于载药微丸表面，得到琥珀酸美托洛尔缓释微丸。

所制备的琥珀酸美托洛尔缓释微丸的药物释放度测定结果见表 8。

表 8 琥珀酸美托洛尔缓释微丸的释放度评价结果

取样点	释放度 (%)
1 小时	11.2
4 小时	31.8
8 小时	56.5
12 小时	78.4
16 小时	95.5
20 小时	99.7

实施例 9 熔融法制备氢氯噻嗪药用组合物颗粒

处方 19

氢氯噻嗪 (g)：250；

微晶纤维素 (g)：375g；

聚乙二醇 6000 (g)：375g。

制备方法：氢氯噻嗪与处方量的微晶纤维素混合均匀，将处方量的聚乙二醇 6000 在 70℃条件下熔融，将氢氯噻嗪与微晶纤维素的混合物加入后，搅拌均匀，趁热过 20 目筛，即得。

实施例 10 热熔挤出法制备氢氯噻嗪药用组合物颗粒

处方 20

氢氯噻嗪 (g) : 150;

PVP-VA64 (g) : 350。

制备方法: 设定热熔挤出机各区温度均为 180℃, 转速为 25rpm, 平衡 30min。取处方量的氢氯噻嗪与 PVP-VA64 混合均匀, 置于热熔挤出机加料斗中, 1min 后, 物料由机头模孔以条状物挤出, 盛接于不锈钢盘中, 室温条件下放置 4h 后, 粉碎, 过 30 目筛, 即得。

实施例 11 氢氯噻嗪药用组合物溶出度比较

分别取处方 19, 处方 20 的氢氯噻嗪药用组合物适量 (相当于氢氯噻嗪 10mg) 照中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法第二法(附录 X C, 浆法), 以 1000ml 水为释放介质, 37℃, 转速为每分钟 50 转, 测定其不同时间的药物溶出量。分别于 5min, 15min, 30min, 45min, 以及 60min 时间取样 5ml(同时补充等量介质), 滤过, 取续滤液为供试品溶液。采用紫外分光光度法 (中国药典 2010 年版二部附录 IV A), 于 272nm 处测定吸收度, 另取氢氯噻嗪对照品, 同法测定, 外标法计算不同时间主药氢氯噻嗪的累积溶出百分率。处方 19, 处方 20 的氢氯噻嗪药用组合物的溶出度结果见表 9。

表 9 不同处方的氢氯噻嗪药用组合物释放度

处方号	释放度 (%)				
	5min	15min	30min	45min	60min
处方 19	5.5	8.9	13.7	45.6	56.7
处方 20	15.6	30.4	56.3	62.5	75.7

实施例 12 琥珀酸美托洛尔缓释/氢氯噻嗪胶囊制备

取实施例 6 制备的琥珀酸美托洛尔缓释微丸, 和实施例 9 制备的氢氯噻嗪药用组合物, 通过含量计算, 将两者按照一定的重量比例, 灌装胶囊, 使每粒胶囊含琥珀酸美托洛尔 47.5mg, 含氢氯噻嗪 12.5mg。

实施例 13 琥珀酸美托洛尔缓释/氢氯噻嗪胶囊制备

取实施例 8 制备的琥珀酸美托洛尔缓释微丸, 和实施例 10 制备的氢氯噻嗪药用组合物, 通过含量计算, 将两者按照一定的重量比例灌装胶囊, 使每粒胶囊含琥珀酸美托洛尔 47.5mg, 含氢氯噻嗪 12.5mg。

对比实施例 1

处方 21:

琥珀酸美托洛尔载药微丸处方:

琥珀酸美托洛尔 (g): 800;

空白蔗糖丸芯 (200 ~ 350 μ m) (g): 200;

缓释层处方

乙基纤维素 (10cps) (g): 200;

羟丙基纤维素(Klucel LF) (HPC) (g): 30。

制备方法:

(1) 称取 800g 琥珀酸美托洛尔原料, 加水 1350ml, 在 60 $^{\circ}$ C-70 $^{\circ}$ C 加热状态下搅拌, 溶解, 过 200 目筛, 即得含药包衣溶液。

称取 200 μ m ~ 350 μ m 蔗糖丸芯 200g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 70 $^{\circ}$ C (使锅内温度保持在 50 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 5 ~ 15g/min (根据流化状态随时调整)。在蔗糖丸芯处于流化状态下, 将含药包衣溶液以底喷的方式喷雾于蔗糖丸芯表面, 上药结束后, 物料于 70 $^{\circ}$ C 继续流化 5 分钟, 取出, 分别过 80 目和 40 目筛, 弃去细粉和粘着物, 得琥珀酸美托洛尔载药微丸。

(2) 称取处方量的乙基纤维素 (EC), 加适量 95%乙醇溶解, 再加入处方量的羟丙基纤维素 (HPC) 溶解得缓释包衣液。

(3) 取以上琥珀酸美托洛尔载药微丸 500g, 置于流化床底喷包衣锅中, 设置进风温度为 40 ~ 45 $^{\circ}$ C (使锅内温度保持在 30 ~ 35 $^{\circ}$ C); 进风压力为 0.35bar; 雾化压力为 1.5bar; 喷液速率为 3 ~ 12g/min。在载药微丸处于流化状态下, 将上缓释包衣溶液以底喷的方式分别喷雾于

载药微丸表面，得到琥珀酸美托洛尔缓释微丸。

实验例 1

取实施例 6 制备的缓释微丸，与对比实施例 1 制备的缓释微丸，按照中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法(附录 X D)第一法(用于缓释制剂或控释制剂)，采用中国药典 2010 年版二部附录溶出度测定法(附录 X C)第二法(浆法)装置，以水(500ml)为释放介质，37℃，转速为每分钟 100 转，于规定的不同时间取样(同时补充等量介质)，滤过，取续滤液为供试品溶液，紫外分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV A)，于 274nm 波长处测定其吸收度；另取琥珀酸美托洛尔对照品，同法测定，计算不同时间药物的累积释放百分率。结果见表 10 及图 3。

表 10 琥珀酸美托洛尔缓释微丸的释放度评价结果

时间(h)	释放度(%)	
	对比实施例 1 处方	实施例 6 处方
1	0.70	4.50
2	3.32	12.82
4	19.20	33.61
6	36.06	51.21
8	51.23	65.91
10	65.25	74.93
12	75.62	80.12
16	87.09	86.95
20	91.41	89.79
24	92.56	91.68

结果显示，采用本技术方案制备的缓释微丸(实施例 6)，较传统方法制备的微丸(对比实施例 1)在 2h 内的释放速率明显增加，消除了传统方法制备工艺所带来的滞后相。

实验例 2 琥珀酸美托洛尔缓释微丸比格犬体内药代动力学研究

六条比格犬双周期随机交叉试验设计, 分别等剂量单次口服试验制剂(实施例 6 中的琥珀酸美托洛尔缓释微丸)和参比制剂(对比实施例 1 的琥珀酸美托洛尔缓释微丸)。采用 HPLC 分析方法测定给药后血浆中琥珀酸美托洛尔的浓度, 用 DAS2.0 程序进行数据 9 处理。

结果, 等剂量单次口服琥珀酸美托洛尔缓释微丸试验制剂和参比制剂(95mg)后的达峰时间(T_{max})分别为 0.92 ± 0.58 h 和 1.42 ± 1.07 h, 峰浓度(C_{max})分别为 79.87 ± 19.98 ng·ml⁻¹ 和 78.78 ± 15.70 ng·ml⁻¹; 血浆清除半衰期($T_{1/2\beta}$)分别为 5.60 ± 5.82 h 和 6.39 ± 4.61 h; AUC_{0-t} 分别为 563.34 ± 203.46 ng·h·ml⁻¹ 和 518.32 ± 111.19 ng·h·ml⁻¹。药时曲线见图 4。

结论, 等剂量单次口服琥珀酸美托洛尔缓释微丸试验制剂相对于参比制剂: (1) 生物利用度为 $108.52\% \pm 25.34\%$, (2) 达峰时间提前约 30min。

通过比较看出, 本发明所制备的缓释微丸解决了传统的乙基纤维素和羟丙基纤维素包衣微丸所固有的体内外释放滞后的现象。此方法工艺简单, 重现性好, 生产参数易于控制, 便于实现工业化生产。

尽管本发明的具体实施方式已经得到详细的描述, 本领域技术人员将会理解。根据已经公开的所有教导, 可以对那些细节进行各种修改和替换, 这些改变均在本发明的保护范围之内。本发明的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

权 利 要 求

1. 美托洛尔缓释组合物，其包含空白丸芯、活性成分层和缓释包衣层，其特征在于所述缓释包衣层中含有活性成分，其中所述活性成分选自美托洛尔游离碱、美托洛尔光学异构体或美托洛尔药学上可接受的盐。

2. 权利要求 1 的缓释组合物，其中所述的美托洛尔药学上可接受的盐选自美托洛尔琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、山梨酸盐、月桂酸盐、盐酸盐。

3. 权利要求 1 的缓释组合物，其中所述缓释包衣层中的缓释材料选自纤维素类化合物（例如乙基纤维素）、Eudragit NE 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit RL30D 或者它们的混合物。

4. 权利要求 1 的缓释组合物，其中所述的活性成分层中含有或不含有粘合剂。

5. 权利要求 1 的缓释组合物，其中所述缓释包衣层中的活性成分与任选的其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）共同作为致孔剂，即该活性成分单独作为致孔剂，或者该活性成分与其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）共同作为致孔剂。

6. 权利要求 5 的缓释组合物，其中缓释包衣层中的缓释材料与致孔剂的重量比为 1:0.1 ~ 1:0.4，例如为 1:0.15 ~ 1:0.3，例如为 1:0.25。

7. 权利要求 5 或 6 的缓释组合物，其中缓释包衣层中的活性成分与其它具有致孔作用的物质（例如羟丙基纤维素）的重量比为 1:3 ~ 3:1，例如为 1:2 ~ 2:1，例如为 1:1。

8. 权利要求 1-7 任一项的缓释组合物, 其中缓释包衣增重为 20%~60%, 例如为 30%~50%, 例如为 35%~45%。

9. 权利要求 1-8 任一项的缓释组合物, 其中活性成分层中的活性成分占缓释组合物总重量的 40%~70%, 例如 45%~65%, 例如 50%~60%, 例如 50%~55%。

10. 权利要求 1 的缓释组合物, 其中所述的空白丸芯为蔗糖丸芯。

11. 权利要求 1 的缓释组合物, 其中所述的空白丸芯的粒径为 200 μ m~900 μ m, 例如为 200 μ m~350 μ m。

12. 权利要求 1-11 任一项的缓释组合物的制备方法, 其包括以下步骤:

1) 取活性成分及任选的其它活性成分层辅料, 加入适量溶剂溶解, 用所得药液对空白丸芯进行上药包衣, 得到载药微丸;

2) 将缓释包衣材料、活性成分以及任选的其它具有致孔作用的物质、以及缓释包衣层辅料溶解于溶剂中, 用所得溶液对步骤 1) 的载药微丸进行缓释包衣。

13. 权利要求 12 的制备方法, 其中所述溶剂选自水、乙醇、丙酮、丙二醇、氯仿或它们的混合物, 所述混合物例如为水和乙醇的混合物。

14. 药物组合物, 其含有权利要求 1-11 任一项的缓释组合物, 以及任选的药理学上可接受的载体或赋形剂。

15. 联合产品, 其含有权利要求 1-11 任一项的缓释组合物和氢氯噻嗪药用组合物。

16. 权利要求 15 的联合产品，其中所述的缓释组合物和氢氯噻嗪药用组合物可以装胶囊制成胶囊剂，或者压片制成片剂，其中所述片剂例如为常规片剂、双层片剂、咀嚼片剂或口腔崩解片剂。

17. 权利要求 1-11 任一项的缓释组合物或者权利要求 15 或 16 的联合产品在制备用于预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病的药物中的用途。

18. 一种预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病的方法，所述方法包括给予有需要的受试者预防或治疗有效量的权利要求 1-11 任一项的缓释组合物或者权利要求 15 或 16 的联合产品。

19. 权利要求 1-11 任一项的缓释组合物或者权利要求 15 或 16 的联合产品，其用于预防或治疗高血压、心绞痛、心肌梗死、肥厚型心肌病、主动脉夹层、心律失常、甲状腺机能亢进、心脏神经官能症等疾病。

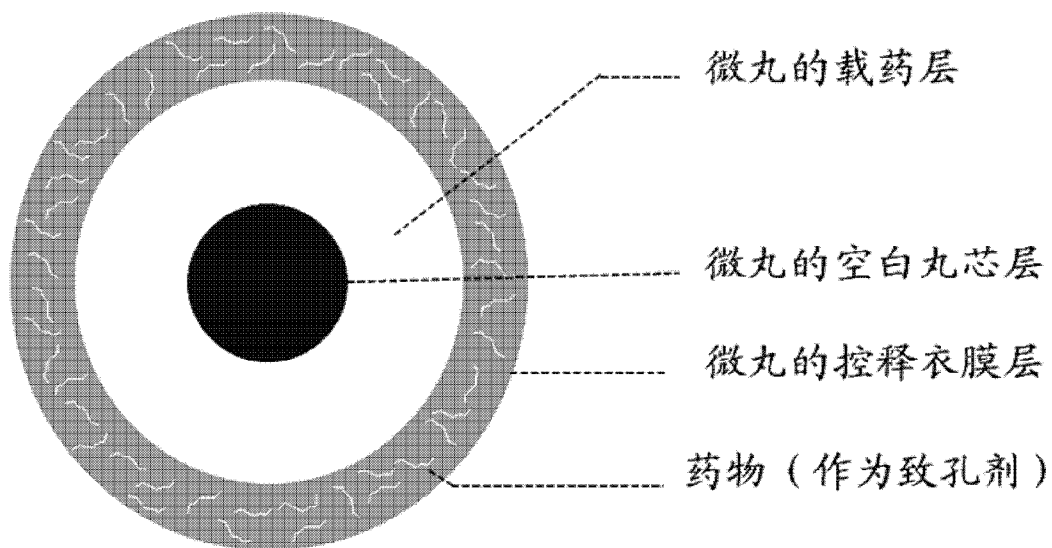


图 1

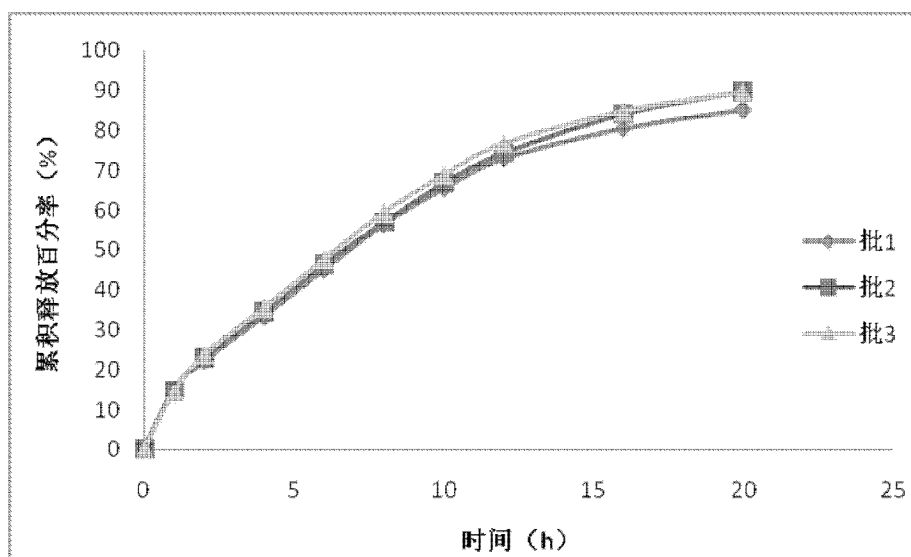


图 2

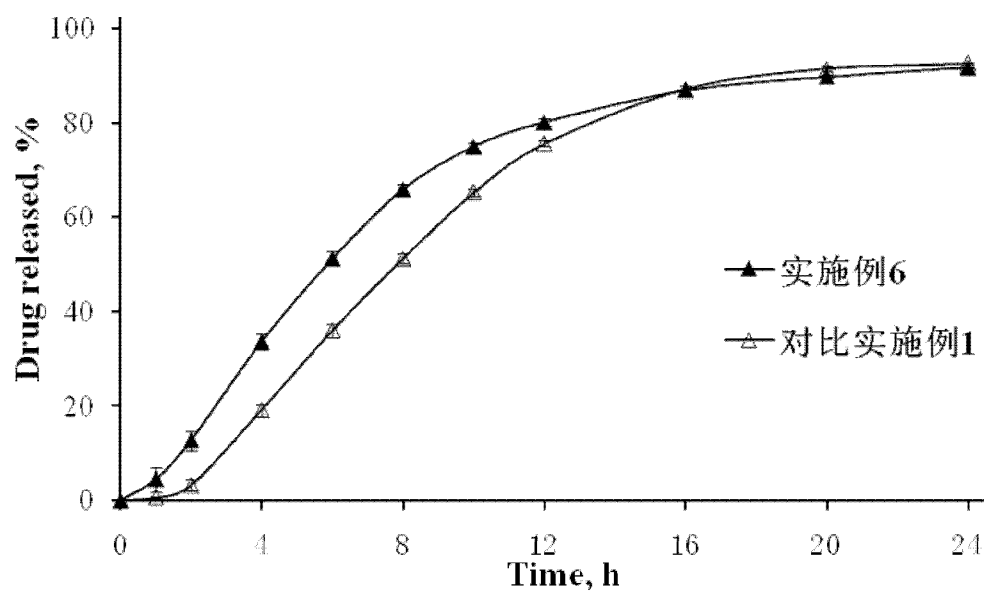


图 3

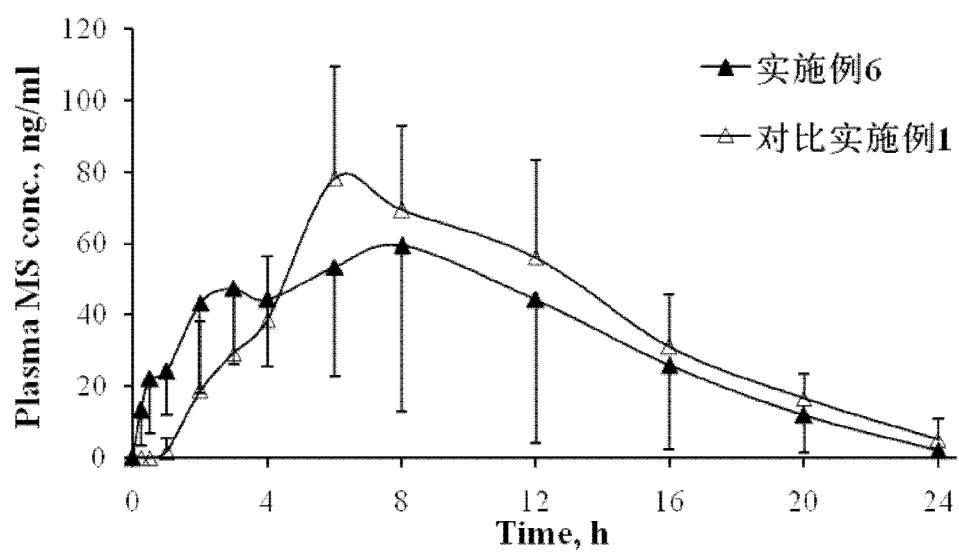


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/082033

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/138 (2006.01) i; A61K 9/16 (2006.01) i; A61P 9/12 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i
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; A61P

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

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.
X	QIAN Yong, "Studies on Metoprolol Succinate Sustained Release Pellets Coated with Ethylcellulose and the Model Drug Itself as a Pore Former", CHINESE MASTER'S THESES FULL-TEXT DATABASE (MEDICINE AND HEALTH SCIENCES), No.2, 15 February 2014 (15.02.2014), ISSN: 1674-0246, pages E079-45.	1-14, 17
Y	QIAN Yong, "Studies on Metoprolol Succinate Sustained Release Pellets Coated with Ethylcellulose and the Model Drug Itself as a Pore Former", CHINESE MASTER'S THESES FULL-TEXT DATABASE (MEDICINE AND HEALTH SCIENCES), No.2, 15 February 2014 (15.02.2014), ISSN: 1674-0246, pages E079-45.	15, 16
Y	CN 103142618 A (GUANGZHOU KEDIXIN MEDICAL TECHNOLOGY CO) 12 June 2013 (12.06.2013) the abstract	15, 16
A	CN 103655480 A (INST PHARM & TOXICOLOGY ACAD MILITARY, BEIJING SHIQIAO BIOPHARMACEUTICAL CO LTD) 26 March 2014 (26.03.2014) the whole document	1-17

☐ 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 21 September 2015	Date of mailing of the international search report 29 September 2015
--	---

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer
SHENG, Qian
Telephone No. (86-10) 62411142

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/082033

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18 and 19 relate to methods of treatment of the human or animal body that belong to subject-matter not required to be searched (Rule 39.1(iv) PCT).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/082033

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103142618 A	12 June 2013	None	
CN 103655480 A	26 March 2014	WO 2014040548 A1	20 March 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/082033

A. 主题的分类

A61K 31/138(2006.01)i; A61K 9/16(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i

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)

A61K, A61P

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))

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
X	钱勇. “模型药物为致孔剂制备琥珀酸美托洛尔缓释微丸的研究” 中国优秀硕士学位论文全文数据库(医药卫生科技辑), 第2期, 2014年 2月 15日(2014-02-15), ISSN: ISSN 1674-0246, 第E079-45页	1-14、17
Y	钱勇. “模型药物为致孔剂制备琥珀酸美托洛尔缓释微丸的研究” 中国优秀硕士学位论文全文数据库(医药卫生科技辑), 第2期, 2014年 2月 15日(2014-02-15), ISSN: ISSN 1674-0246, 第E079-45页	15-16
Y	CN 103142618 A (广州科的信医药技术有限公司) 2013年 6月 12日(2013-06-12) 摘要	15-16
A	CN 103655480 A (中国人民解放军军事医学科学院毒物药物研究所 北京世桥生物制药有限公司) 2014年 3月 26日(2014-03-26) 全文	1-17

☐ 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

2015年 9月 21日

国际检索报告邮寄日期

2015年 9月 29日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

盛倩

电话号码 (86-10)62411142

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 18-19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求18-19涉及预防或治疗疾病的方法，属于不需要检索的主题(PCT实施细则39.1(iv))。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际申请号
PCT/CN2015/082033

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103142618	A	2013年 6月 12日	无			
CN	103655480	A	2014年 3月 26日	WO	2014040548	A1	2014年 3月 20日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)