



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102008456 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 14

(21) 申请号 200910169819. X

(22) 申请日 2009. 09. 04

(73) 专利权人 鲁南制药集团股份有限公司  
地址 276005 山东省临沂市红旗路 209 号

(72) 发明人 赵志全

(51) Int. Cl.

A61K 9/24(2006. 01)

A61K 9/28(2006. 01)

A61K 31/138(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61K 47/12(2006. 01)

A61P 9/12(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

A61P 9/06(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004069234 A1, 2004. 08. 19, 说明书第 1-16 页.

US 5464633 A, 1995. 11. 07, 说明书第 1-6 栏, 图 1.

王霁辉, 等. 多层片给药系统在定位和控制

释药中的应用. 《药学进展》. 2008, 第 32 卷 (第 7 期), 303-308.

李长军, 等. 多层片释药系统的研究进展. 《中国新药杂志》. 2008, 第 17 卷 (第 2 期), 100-104, 118.

李军, 等. 美托洛尔新剂型一倍他乐克缓释片. 《中南药学》. 2007, 第 5 卷 (第 6 期), 571-573.

审查员 魏永燕

权利要求书2页 说明书13页

(54) 发明名称

含有美托洛尔琥珀酸盐的新型骨架缓释片

(57) 摘要

本发明提供了一种含有美托洛尔琥珀酸盐的新型骨架缓释片, 涉及一种具有可辅助调节释放速度的辅助层的美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片。本发明所述的新型骨架缓释片技术, 通过传统骨架片的基础上增加了辅助调节释放速度的辅助层, 成功的制备了美托洛尔琥珀酸盐的长效缓释制剂, 所得到的美托洛尔琥珀酸盐缓释片的释放速度令人惊奇地表现出良好的线性, 完全符合美国药典 USP30 标准, 与阿斯利康的上市品相比, 其体外释放行为非常接近, 而且工艺简单、成本低。

CN 102008456 B

1. 一种含有美托洛尔琥珀酸盐的双层骨架缓释片,其特征是片芯包括一个含有美托洛尔琥珀酸盐的缓释层和一个用于辅助调节美托洛尔琥珀酸盐释放速度的辅助层,其中缓释层由美托洛尔琥珀酸盐、骨架缓释材料和其他辅料组成,辅助层由骨架缓释材料和其他辅料组成;

所述双层骨架缓释片中美托洛尔琥珀酸盐为 R,S-美托洛尔琥珀酸盐或 S-美托洛尔琥珀酸盐;

所述缓释层占整个片芯的重量百分数为 51-80%,辅助层占 20-49%;

所述缓释层的组成具有下述重量百分数:

美托洛尔琥珀酸盐 4-25%

骨架缓释材料 40-75%

缓释层中其他辅料 余量;

所述辅助层的组成具有下述重量百分数:

骨架缓释材料 40-80%

辅助层中其他辅料 余量;

所述骨架缓释材料为亲水凝胶骨架材料和不溶性蜡质骨架材料相互混合构成的混合骨架缓释材料,所述混合骨架缓释材料中不溶性蜡质骨架材料为硬脂酸,所述缓释层的亲水凝胶骨架缓释材料为羟丙基甲基纤维素 K4M 和 K15M 的混合物或仅使用羟丙基甲基纤维素 K4M;辅助层的亲水凝胶骨架缓释材料为羟丙基甲基纤维素 K4M 或 K100 或二者的混合物;

所述缓释层中其他辅料为粘合剂、润滑剂、填充剂中的一种或多种,所述辅助层中其他辅料为粘合剂、润滑剂、填充剂、致孔剂中的一种或多种。

2. 如权利要求 1 所述的一种含有美托洛尔琥珀酸盐的双层骨架缓释片,其特征是所述填充剂为微粉硅胶。

3. 如权利要求 1 所述的一种含有美托洛尔琥珀酸盐的双层骨架缓释片的制备方法,包括如下步骤:

1) 缓释层:将美托洛尔琥珀酸盐与缓释层的润滑剂除外的其它组分,放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,制备得到缓释层颗粒;

2) 辅助层:将润滑剂除外的各组分放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,与制备好的缓释层颗粒一起压成双层片,即得。

4. 如权利要求 3 所述的一种含有美托洛尔琥珀酸盐的双层骨架缓释片的制备方法,包括如下步骤:

1) 缓释层:将美托洛尔琥珀酸盐与缓释层的润滑剂除外的其它组分,放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,制备得到缓释层颗粒;

2) 辅助层:将润滑剂除外的各组分放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,与制备好的缓释层颗粒一起压成双层片,即得;

3) 进行薄膜包衣。

## 含有美托洛尔琥珀酸盐的新型骨架缓释片

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种含有美托洛尔琥珀酸盐的新型骨架缓释片,具体地说涉及一种具有可调节释放速度的辅助层的美托洛尔琥珀酸盐骨架缓释片,所述美托洛尔琥珀酸盐包括 R, S- 美托洛尔琥珀酸盐和 S- 美托洛尔琥珀酸盐。

### 背景技术

[0002] 美托洛尔 (metoprolol) 是一种选择性的  $\beta$ -受体阻断剂,化学名为 1-[4-(2-甲基乙基)苯氧基]-3-异丙氨基丙醇,是具有 1 个手性碳原子的手性分子,目前上市的有 R, S- 美托洛尔的盐以及 S- 美托洛尔琥珀酸盐。临床主要用于治疗轻、中度高血压、稳定性心绞痛及心律失常。

[0003] 最早上市的美托洛尔及制剂,是阿斯利康公司的酒石酸美托洛尔,为普通片(商品名:倍他乐克)。患者服用普通片后,因其消除半衰期较短,约 3~4h,故血浆药物浓度波动较大,且每天需 2~4 次服药。为了克服这些缺点,随后市场上出现了几种酒石酸美托洛尔缓控释制剂,采用传统的技术,通过将药物直接分散在高分子材料形成的缓释骨架中制成骨架缓释片,或者用控释薄膜包裹制成控释薄膜衣片。这些制剂服用后血药浓度波动幅度相对于普通片而言变小,但仍有明显的峰谷现象,原因是由于酒石酸美托洛尔在水中的溶解度非常大,实测可达 1.7g/ml,导致制剂的释放速度初期太快,后期药物释放量不足,最终导致有效治疗浓度不能维持 24h,并且末段残留较大。

[0004] 为获得缓慢而持久地释放美托洛尔的目的,阿斯利康公司通过采用溶解度相对较小的琥珀酸盐替代酒石酸盐,推出了琥珀酸美托洛尔缓释片(商品名:BetaloC ZOK,倍他乐克缓释片)。由于美托洛尔琥珀酸盐在水中的溶解度为 270mg/ml,只有大约酒石酸盐的六分之一,从而显著延缓了溶解速度。另外,倍他乐克缓释片虽然名称是缓释片,其实是一种多单元控释小丸系统,也称多微粒给药系统,每片 100mg 的药片中含有大约 1600~1800 粒小丸。小丸内部是琥珀酸美托洛尔药芯,小丸外表面是由乙基纤维素等物质制成的控释膜包衣。制备工艺上采用了缓释微丸压片技术,其方法为先制备含药的微丸,进行缓释包衣,与空白辅料混合,压片。口服后迅速崩解,小丸释出并广泛分布于胃肠道内。每粒小丸都是一个独立的释药单元,在通过胃肠道的全过程中恒速释放琥珀酸美托洛尔。释药方式为膜控性,小丸与胃肠液接触后,膜上存在的致孔剂遇水部分溶解或脱落,在包衣膜上形成无数肉眼不可见的微孔或弯曲小道,使包衣膜具有通透性。胃肠液体通过这些微孔渗入膜内,溶解美托洛尔药芯,最终表现为零级速率释放。其优点在于将药物分散在上百个微丸中,通过缓释包衣来控制其释放,减少了因单个微丸突释或不释放带来的制剂整体突释或不释放的可能性。

[0005] 倍他乐克缓释片通过采用溶解度较小的琥珀酸盐,结合缓释微丸压片技术,其释放曲线较为理想,其标准已经载入美国药典 USP30 版,可以作为研究同类制剂的参考依据。但是如前所述,其制备方法繁琐,对于微丸在压片过程中的完整性有很高的要求,此外,微丸的密度和直径对于混合均匀性有较大的影响,生产工艺非常难于控制,目前世界上也只

有极少数缓释产品采用此工艺。

[0006] 上述美托洛尔缓释制剂均采用采用的是 R,S- 美托洛尔的盐,由 R- 和 S- 两种光学异构体组成。由于 S- 美托洛尔相对 R,S- 美托洛尔具有药学上的优势,2005 年 4 月,印度 Emcure 公司在印度上市了 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释片,商品名 :METPURE-XL,规格以 S- 酒石酸美托洛尔计为 12.5、25、50mg (以 S- 美托洛尔琥珀酸盐计为 11.875、23.75、47.5mg),其技术为传统骨架缓释片。

[0007] 由于 S- 美托洛尔琥珀酸盐在水中的溶解度明显大于消旋美托洛尔琥珀酸盐,实测达 1.6g/ml,与酒石酸美托洛尔相当,因此,在采用传统缓释技术,例如骨架缓释技术或控释薄膜包衣技术,其结果同酒石酸美托洛尔一样,血药浓度有明显的峰谷现象,原因是制剂的释放速度初期太快,后期药物释放量不足,最终导致有效治疗浓度不能维持 24h,并且末段残留较大。

[0008] 而采用倍他乐克缓释片的缓释微丸压片技术,其制备方法繁琐,对于微丸在压片过程中的完整性有很高的要求,此外,微丸的密度和直径对于混合均匀性有较大的影响,生产工艺非常难于控制。另外,使用该技术制备溶解度远远大于消旋琥珀酸美托洛尔的 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释制剂时,技术难度更大,工艺要求更高。

[0009] 目前市售美托洛尔缓释制剂释放度标准比较比较如下:

[0010] 表 1 市售美托洛尔缓释制剂释放度标准比较

[0011]

项目	酒石酸美托洛尔 缓释片 规格 100/150mg	酒石酸美托洛尔 控释片 规格 25/50/100mg	琥珀酸美托洛尔 缓释片 TOPROL-XL metoprolol succinate tablet, extended release 23.75, 47.5, 95 and 190mg	
生产企业	江西南昌济生制药、四川省瑞康 制药、西南药业股份有限公司、 阿斯利康(无锡)制药、江苏晨 牌药业、苏州愈氏制药等	广州天心制药股份有限 公司	AstraZeneca LP (阿斯利 康)	
出处	中国药典 CP2005	中国国家药品标准 WS1-(X-017)-2005Z	美国药典 USP30 版	
释 放 度	方法	桨法, 50rpm	篮法, 100rpm	桨法, 50rpm
	介质	水, 900ml	水, 900ml/450ml	pH6.8 磷酸 500ml
	取样点	1h、4h、8h	1、5、10、20h	1h、4h、8h、20h
	限度	1h: 25~45% 4h: 40~75% 8h: >75%	1h: 10~25% 5h: 35~55% 10h: 55~75% 20h: >80%	1h: <25% 4h: 20~40% 8h: 40~60% 20h: >80%
	检测方法	UV	UV	HPLC
	$\lambda$ max	274nm	274nm	280nm

[0012] 其中,按照中国药典 CP2005 标准生产的酒石酸美托洛尔传统骨架缓释片,释放限度 8h :> 75%,明显偏快,不适合做 24 小时缓释的长效制剂。阿斯利康公司研发生产的琥珀酸美托洛尔缓释片,其释放曲线较为理想,其标准已经载入美国药典 USP30 版,可以作为研究的参考依据。

[0013] 广州天心制药股份有限公司采用控释薄膜衣技术制备的酒石酸美托洛尔控释片,为 24h 长效制剂,但是其标准中释放限度的取样时间点采用 1h、5h、10h 和 20h,而不是 24h 长效制剂通常采用的 1h、4h、8h 和 20h。当采用使用美国药典 USP30 方法,取样时间采用 1h、4h、8h 和 20h 测定其释放,由释放数据可以看出,其 4h 和 8h 释放度均超出合理的释放限度,表明该制剂采用的技术并不能有效地控制药物释放,

[0014] 印度 Emcure 公司在印度上市了 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释片,为传统骨架缓释片,实际测试结果表明,其前期 (1-8h) 释放效果尚可,但是中后期偏慢,20h 时残留很大,其 25mg 和 50mg 规格缓释片的 20h 累计释放甚至还没有达到 80%。

#### 发明内容

[0015] 为克服现有技术的不足,本发明提供了一种含有美托洛尔琥珀酸盐的新型骨架缓

释片,具体地说涉及一种具有可辅助调节释放速度的辅助层的美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片。本发明所述的新型骨架缓释片技术,通过传统骨架片的基础上增加了辅助调节释放速度的辅助层,成功的制备了美托洛尔琥珀酸盐的长效缓释制剂,所得到的美托洛尔琥珀酸盐缓释片的释放速度令人惊奇地表现出良好的线性,完全符合美国药典 USP30 标准,与阿斯利康的上市品相比,其体外释放行为非常接近,而且工艺简单、成本低。

[0016] 本发明提供了一种含有美托洛尔琥珀酸盐的双层骨架缓释片,其特征是片芯具有一个缓释层和一个用于调节释放速度的辅助层。缓释层由 S 美托洛尔琥珀酸盐、骨架缓释材料和其他辅料组成,可按照一般骨架缓释片的要求来选择辅料的种类和用量;辅助层由骨架缓释材料和其他辅料组成。

[0017] 其中,缓释层占整个片芯的重量百分数为 51-80%,辅助层占 20-49%。

[0018] 所述骨架缓释材料的选择同一般骨架缓释片,可选自不溶性骨架缓释材料、蜡质骨架缓释材料、亲水凝胶骨架缓释材料和混合材料骨架缓释材料。常用的不溶性骨架材料有:乙基纤维素、聚乙烯、聚丙烯、聚硅氧烷和聚氧乙烯等。为了调节释药速率可在处方中加入电解质(如氧化钠、氧化钾或硫酸钠等)、糖类(如乳糖、果糖、蔗糖或甘露糖醇等)和亲水凝胶(如羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素钠或西黄蓍胶等)。常用的蜡质骨架材料有:蜂蜡、氢化植物油、合成蜡、硬脂酸丁酯、硬脂酸、巴西棕榈蜡、甘油硬脂酸酯、丙二醇-硬脂酸酯和十八烷醇等,与之同时使用的常用骨架致孔剂有聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇-1500、-1400、-600 和水溶性表面活性剂。亲水凝胶骨架材料可分四类①纤维素衍生物(甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素和羧甲基纤维素钠等)②非纤维素多糖(如葡萄糖、壳多糖、脱乙酰壳多糖和半乳糖甘露聚糖等)③天然胶(果胶、海藻酸钠、海藻酸钾、琼脂、角叉等胶、刺槐豆胶、爪耳树胶和西黄蓍胶等)④乙烯基聚合物或丙烯酸聚合物等(如聚乙烯醇和聚羟乙烯 934 等。)混合材料骨架缓释片是将药物与上述两种以上的不溶性蜡质和亲水凝胶骨架材料相互混合后制成的。优选采用亲水凝胶骨架材料和不溶性蜡质骨架材料相互混合构成的混合骨架材料。混合骨架材料中,亲水凝胶骨架材料优选羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素中的一种或两种,最优选羟丙基甲基纤维素;所述羟丙基甲基纤维素,优选为不同分子量的羟丙基甲基纤维素的混合物;其中,缓释层的优选为羟丙基甲基纤维素 K4M 和 K15M 的混合物,辅助层优选为羟丙基甲基纤维素 K4M 和 K100 的混合物。不溶性蜡质骨架材料优选硬脂酸。

[0019] 上述的骨架缓释片,所述其他辅料包括粘合剂、润滑剂、填充剂、致孔剂。其中缓释层中其他辅料包括粘合剂、润滑剂、填充剂,视需要,致孔剂可加可不加;辅助层中其他辅料包括粘合剂、润滑剂、填充剂、致孔剂。

[0020] 填充剂包括微粉硅胶、淀粉、乳糖、预胶化淀粉、微晶纤维素、磷酸氢钙、甘露醇、淀粉乳糖混合物、甘露醇淀粉混合物;当骨架缓释材料采用亲水凝胶骨架材料时,优选微粉硅胶作为填充剂,同时起到一定的阻滞作用,与骨架缓释材料共同决定释放行为。

[0021] 粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮(又名聚维酮, PVP)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素中的一种或几种;优选 PVP K30 的含水乙醇溶液,最优选 10% PVP K30 85%乙醇溶液,可同时起润湿作用。

[0022] 润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸、PEG、滑石粉中的一种或几种,优选硬脂酸镁。

[0023] 致孔剂包括自蔗糖、山梨醇、甘露醇、葡萄糖、乳糖、果糖、氯化钠、氯化钾、硫酸镁、硫酸钾、硫酸钠之一种或多种,优选乳糖。

[0024] 作为本发明的优选方案之一,骨架缓释材料为不同分子量的羟丙基甲基纤维素与硬脂酸的混合物,其中,缓释层的骨架缓释材料优选为羟丙基甲基纤维素 K4M 和 K15M 与硬脂酸的混合物,辅助层由骨架缓释材料优选为羟丙基甲基纤维素 K4M 和 K100 与硬脂酸的混合物;填充剂为微粉硅胶,同时起到一定的阻滞作用;润滑剂为硬脂酸镁;粘合剂为 PVP K30 的含水乙醇溶液,例如 10% PVP K30 85%乙醇溶液,可同时起润湿作用;致孔剂为乳糖。这些材料不仅能够保证实现本发明的优异效果,而且均为常用辅料,在国内供应充足,价格合理,性能稳定、质量可靠,适于工业化大规模生产。

[0025] 本发明所述的美托洛尔琥珀酸盐骨架缓释片,缓释层的组成具有下述重量百分数:

[0026] 美托洛尔琥珀酸盐 4-25%

[0027] 骨架缓释材料 40-75%

[0028] 其它辅料 余量

[0029] 辅助层的组成具有下述重量百分数:

[0030] 骨架缓释材料 40-80%

[0031] 其它辅料 余量

[0032] 本发明的美托洛尔琥珀酸盐骨架缓释片的制备方法,包括如下步骤:

[0033] 1) 缓释层:将美托洛尔琥珀酸盐与缓释层的其它组分(润滑剂除外)放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,制备软材,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,待阻滞层颗粒一起压片;

[0034] 2) 辅助层:将各组分(润滑剂除外)放入湿法制粒机中混合均匀,加入处方量的粘合剂,混合均匀,制备软材,过筛,制成湿颗粒,烘干,加入处方量的润滑剂,混合均匀,与制备好的缓释层颗粒一起压成双层片,即得。

[0035] 可选步骤:

[0036] 3) 包薄膜衣:将压得的片芯置于包衣锅中,使用常用包衣粉配成的包衣液进行包衣。优选条件:包衣液的喷速为 1~2ml/min,雾化压力为 0.7~0.9bar,锅速为 6~10rpm,片床温度 32~35℃,进风温度 50~55℃;包衣增重约 1~3%。

[0037] 本发明所述的美托洛尔琥珀酸盐双层缓释片,其优点在于有效克服了普通缓控释片剂存在的前期释放过快、末期残留大的缺陷,同时与缓释微丸压片技术相比,工艺更简单,生产工艺控制难度更低,成本更低,因而更适于工业化大生产,可取得更大的经济效益。

#### 具体实施方式:

[0038] 下实施例用来说明本发明的技术方案的具体实施方式,但不用于限制本发明的保护范围。

[0039] 对比实施例 1 市售酒石酸美托洛尔控释片释放度测定

[0040] 生产厂家:广州白云山天心制药有限公司

[0041] 规格:50mg

[0042] 批号:081101(生产日期:2008.11.19)



[0043] 释放度测定:按照中国国家药品标准 WS1-(X-017)-2005Z,测定结果如下表 2:

[0044] 表 2 市售酒石酸美托洛尔控释片释放度测定结果

取样时间 (h)	限度 (%)	释放度测定结果 (%)
1	10~25	17.4
5	35~55	47.6

[0045]

[0046]

10	55~75	70.6
20	>80	92.1

[0047] 参考美国药典 USP30 中琥珀酸美托洛尔缓释片检测方法, (一法, 100rpm, 450ml 水, HPLC:  $\lambda = 223\text{nm}$ ), 变更取样时间点进行测定, 测定结果如下表 3:

[0048] 表 3 市售酒石酸美托洛尔控释片释放度测定结果 (美国药典 USP30 法)

[0049]

取样时间 (h)	USP30 限度 (%)	释放度测定结果 (%)
1	< 25	19.2
4	20 ~ 40	42.7
8	40 ~ 60	62.1
20	> 80	91.0

[0050] 结果表明, 在取样时间点为 1、5、10、20 小时, 市售酒石酸美托洛尔控释片的释放数据符合其质量标准的规定, 但是其质量标准中将取样时间点定为 1、5、10、20 小时非常不合理, 参照美国药典 USP30 中琥珀酸美托洛尔缓释片的标准, 将取样时间点改为 1、4、8、20 小时后, 结果表明其 1-8 小时的释放速度, 与 USP30 中琥珀酸美托洛尔缓释片的释放限度相比依旧偏快。

[0051] 对比实施例 2 阿斯利康的琥珀酸美托洛尔缓释片释放度测定结果

[0052] 生产厂家:阿斯利康制药有限公司

[0053] 规格:47.5mg

[0054] 批号:KB3861 (生产日期:2008.2)

[0055] 释放度检查:按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准, 结果见下表 4:

[0056] 表 4 阿斯利康琥珀酸美托洛尔缓释片释放度测定结果

[0057]

取样时间 (h)	USP30 限度 (%)	释放度测定结果 (%)
1	< 25	11.2

4	20 ~ 40	31.4
8	40 ~ 60	55.3
20	> 80	94.4

[0058] 结果表明,阿斯利康的琥珀酸美托洛尔缓释片的释放行为较为理想,前期释放合理,末期残留很小。

[0059] 对比实施例 3 印度 Emcure 公司的 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释片释放度测定

[0060] 生产厂家:印度 Emcure 公司

[0061] 规格:12.5、25、50mg(以 S- 酒石酸美托洛尔计,若以 S- 美托洛尔琥珀酸盐计为 11.875、23.75、47.5mg)

[0062] 批号:12.5mg:LAA07009(生产日期:2007.3),25mg:LAB07018(生产日期:2007.8),50mg:LAC07009(生产日期:2007.4)

[0063] 释放度检查:按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准,结果见下表 5:

[0064] 表 5 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释片释放度测定结果

取样时间 (h)	USP30 限度 (%)	各规格释放度测定结果 (%)		
		12.5 mg	25 mg	50 mg
1	<25	14.3%	14.0%	13.5%
4	20~40	31.8%	30.3%	30.3%
8	40~60	50.4%	45.0%	44.8%
20	>80	85.2%	76.4%	79.4%

[0065] 上述结果表明,印度 Emcure 公司的 S- 美托洛尔琥珀酸盐缓释片,其前期释放(1、4、8h)尚可,但是 20h 释放明显偏低,25mg 和 50mg 的 20h 释放甚至低于 80%,残留明显。

[0067] 对比实施例 4 自制 S- 美托洛尔琥珀酸盐单层缓释片

[0068] 表 6 自制 S- 美托洛尔琥珀酸盐单层缓释片处方及释放结果

[0069]

处方 编 号	缓释层								释放数据 (%)			
	S-琥珀 酸美托 洛尔	羟丙 甲纤 维素 K4M	羟丙 甲纤 维素 K15M	羟丙 甲纤 维素 K100	微粉 硅胶	硬脂 酸	10% PVP K30 85% 乙醇 溶液	硬 脂 酸 镁				
	1h	4h	8h	20h								
1	23.75	80	-	50	60	10	适量	3	21.2	46.8	67.3	99.8
2	23.75	50	50	-	60	10	适量	3	19.8	46.9	73.2	99.2
3	23.75	60	50	-	50	20	适量	3	18.4	48.8	66.7	99.1
4	23.75	60	40	-	60	15	适量	3	22.9	48.8	69.9	99.7
5	23.75	60	50	-	50	20	适量	3	18.4	41.9	63.0	98.9

[0070]

6	23.75	70	50	-	50	30	适量	3	20.8	46.7	65.6	98.4
7	23.75	70	60	-	50	30	适量	3	19.2	44.2	63.5	96.5
8	23.75	90	70	-	50	30	适量	3	20.6	45.2	65.5	98.3

[0071] 制备方法：

[0072] (1) S-琥珀酸美托洛尔、羟丙甲基纤维素 K4M、羟丙甲基纤维素 K15M 或 K100、硬脂酸分别过 60 目筛；

[0073] (2) 称取处方量的 S-琥珀酸美托洛尔、羟丙甲基纤维素 K4M、羟丙甲基纤维素 K15M 或 K100、微粉硅胶、硬脂酸，置湿法制粒机中混合均匀；

[0074] (3) 加入 10% PVP K30 的 85% 乙醇溶液，用量以可制成合适的软材为准；

[0075] (4) 过 24 目筛制粒，40℃ 干燥，过 24 目筛整粒；

[0076] (5) 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀，即得缓释层颗粒。

[0077] (6) 颗粒用 10mm 圆冲压片。

[0078] 释放度检查：按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准检测。

[0079] 结果表明，传统单层骨架缓释片的前期释放速度过快，其 4h、8h 的结果明显超过合理限度。

[0080] 实施例 1 有辅助层的 S-美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片

[0081] 一、处方

[0082] 1、片芯处方：

[0083] 缓释层：

[0084] S-琥珀酸美托洛尔 11.875g

[0085] 羟丙甲纤维素 K4M 70g

[0086] 羟丙甲纤维素 K15M 50g

[0087] 微粉硅胶 50g

[0088] 硬脂酸 30g

[0089] 10% PVP K30 的 85% 乙醇溶液 适量

[0090] 硬脂酸镁 3g

[0091] 辅助层：

- [0092] 羟甲基纤维素 K4M 30g  
 [0093] 微粉硅胶 30g  
 [0094] 硬脂酸 15g  
 [0095] 10% PVP K30 85%乙醇溶液 适量  
 [0096] 硬脂酸镁 2g  
 [0097] 制成 1000 片  
 [0098] 2、薄膜衣包衣液处方  
 [0099] 小伦包衣粉 10g  
 [0100] 水 100ml  
 [0101] 制成 100ml

[0102] 二、详细制备工艺

[0103] 1、S- 琥珀酸美托洛尔片芯制备工艺：

[0104] 片芯为双层片，一层为缓释层，另一层为辅助层。制备工艺如下：

[0105] 缓释层：

[0106] (1) S- 琥珀酸美托洛尔、羟丙甲基纤维素 K4M、羟丙甲基纤维素 K15M、硬脂酸分别过 60 目筛；

[0107] (2) 称取处方量的 ) S- 琥珀酸美托洛尔、羟丙甲基纤维素 K4M、羟丙甲基纤维素 K15M、微粉硅胶、硬脂酸，置湿法制粒机中混合均匀；

[0108] (3) 加入 10% PVP K30 的 85%乙醇溶液，用量以可制成合适的软材为准；

[0109] (4) 过 24 目筛制粒，40℃干燥，过 24 目筛整粒；

[0110] (5) 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀。即得缓释层颗粒。

[0111] 辅助层：

[0112] (1) 羟丙甲基纤维素 K4M、硬脂酸分别过 60 目筛；

[0113] (2) 称取处方量的羟丙甲基纤维素 K4M、微粉硅胶、硬脂酸，置湿法制粒机中混合均匀；

[0114] (3) 用 10% PVP K30 的 85%乙醇溶液制软材，用量以可制成合适的软材为准；

[0115] (4) 过 24 目筛制粒，40℃干燥，过 24 目筛整粒；

[0116] (5) 加入处方量的硬脂酸镁混合均匀。即得辅助层颗粒。

[0117] 将两部分颗粒用 10mm 圆冲压成双层片；两层均为浅凹冲。

[0118] 2、薄膜衣制备工艺：称取处方量的小伦包衣粉，加入至全量水中，搅拌均匀，即得。

[0119] 3. 包薄膜衣：将压得的片芯置于包衣锅中包衣。包衣液的喷速为 1 ~ 2ml/min，雾化压力为 0.7 ~ 0.9bar，锅速为 6 ~ 10rpm，片床温度 32 ~ 35℃，进风温度 50 ~ 55℃。定时取少量片剂称重，计算包衣增重。待片剂增重达到约 1 ~ 3%时，停止包衣。

[0120] 三、释放度检查：按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准进行，结果如下表 7：

[0121] 表 7 实施例 1 释放数据

[0122]

时间	1h	4h	8h	20h

累积释放度	15.5%	34.4%	52.5%	85.6%
-------	-------	-------	-------	-------

[0123] 实验结果表明,释放行为较为理想,前期释放合理,末期残留小,符合美国药典 USP30 标准。

[0124] 实施例 2 有辅助层的 S- 美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片

[0125] 一、处方

[0126] 1、缓释层和辅助层的处方见下表 8

[0127] 2、薄膜衣包衣液处方同实施例 1。

[0128] 二、制备工艺

[0129] 同实施例 1,区别是辅助层的羟丙甲基纤维素为 K4M 和 / 或 K100。

[0130] 三、释放度检查:按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准进行,结果如下表 9:

[0131] 表 8 实施例 2 处方及释放结果

[0132]

序号	处方													
	缓释层							辅助层						
	S-琥珀酸美托洛尔	羟丙甲纤维素 K4M	羟丙甲纤维素 K15M	微粉硅胶	硬脂酸	10% PVP K30 85% 乙醇溶液	硬脂酸镁	羟丙甲纤维素 K4M	羟丙甲纤维素 K100	微粉硅胶	硬脂酸	乳糖	10% PVP K30 85% 乙醇溶液	硬脂酸镁
1	23.75	70	50	50	30	适量	3	30	-	20	20	-	适量	2
2	23.75	70	50	50	30	适量	3	30	-	10	10	20	适量	2
3	23.75	60	40	60	15	适量	3	20	10	15	10	20	适量	2
4	23.75	60	50	50	20	适量	3	-	55	20	15	-	适量	2
5	23.75	70	50	50	30	适量	3	5	55	25	15	-	适量	2
6	23.75	70	60	50	30	适量	3	5	45	20	10	20	适量	2
7	23.75	90	70	50	30	适量	3	-	60	20	-	10	适量	2
8	11.875	70	50	50	30	适量	3	30	-	20	20	-	适量	2
9	11.875	70	50	50	30	适量	3	30	-	10	10	20	适量	2
10	11.875	60	40	60	15	适量	3	20	10	15	10	20	适量	2
11	11.875	60	50	50	20	适量	3	-	55	20	15	-	适量	2
12	11.875	70	50	50	30	适量	3	5	55	25	15	-	适量	2
13	11.875	70	60	50	30	适量	3	5	45	20	10	20	适量	2
14	11.875	90	70	50	30	适量	3	-	60	20	-	10	适量	2
15	11.875	70	60	50	30	适量	3	15	50	70	15	60	适量	2
16	47.5	70	50	50	30	适量	3	30	-	20	20	-	适量	2

[0133]

17	47.5	70	50	50	30	适量	3	30	-	10	10	20	适量	2
18	47.5	60	40	60	15	适量	3	20	10	15	10	20	适量	2
19	47.5	60	50	50	20	适量	3	-	55	20	15	-	适量	2
20	47.5	70	50	50	30	适量	3	5	55	25	15	-	适量	2
21	47.5	70	60	50	30	适量	3	5	45	20	10	20	适量	2
22	47.5	90	70	50	30	适量	3	-	60	20	-	10	适量	2
23	47.5	90	70	50	30	适量	3	25	20	10	10	15	适量	2

[0134] 表 9 实施例 2 释放度测试结果

[0135]

处方序号	1h	4h	8h	20h
1	14.9	33.4	51.5	83.6
2	13.9	32.4	51.4	86.6
3	15.3	35.4	56.1	92.3
4	14.3	32.0	53.8	90.2
5	13.2	31.9	52.7	89.6
6	16.0	34.8	55.6	88.2
7	17.8	37.3	56.4	91.5
8	16.3	35.2	54.7	88.9
9	15.1	33.5	52.6	90.3
10	16.0	36.4	56.8	94.9
11	16.5	33.0	53.8	90.2
12	14.7	32.5	54.7	92.9
13	16.9	35.2	56.5	89.0
14	18.1	38.2	56.8	94.7
15	14.7	32.9	53.6	89.3
16	14.2	32.7	50.5	82.9
17	12.1	31.0	49.7	84.6

18	14.0	33.8	54.5	90.4
19	12.5	30.7	53.0	88.2
20	13.0	31.3	51.1	87.6
21	14.9	32.5	53.8	86.0
22	15.1	33.8	52.5	87.2
23	17.2	34.8	54.9	89.3

[0136] 上述试验结果表明,有辅助层的 S- 美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片,各个规格的释放行为均较为理想,前期释放合理,末期残留小,符合美国药典 USP30 标准。

[0137] 实施例 3 有辅助层的美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片

[0138] 一、处方

[0139] 1、缓释层和辅助层的处方见下表 10

[0140] 2、薄膜衣包衣液处方同实施例 1.

[0141] 二、制备工艺

[0142] 同实施例 1,区别是辅助层的羟丙甲基纤维素为 K4M 和 K100.

[0143] 三、释放度检查:按照美国药典 USP30 琥珀酸美托洛尔缓释片标准进行,结果如下表 11:

[0144] 表 10 实施例 3 片芯处方:(1000 片量,单位:g)

[0145]

处方组成		处方编号					
		1	2	3	4	5	6
含药层	琥珀酸美托洛尔	23.75	23.75	23.75	47.5	47.5	47.5
	羟丙甲纤维素 K4M	100	80	80	80	80	100
	羟丙甲纤维素 K100	-	60	60	55	-	-
	微粉硅胶	60	20	20	20	-	-
	预胶化淀粉	40	-	-	-	-	-
	微晶纤维素	-	40	40	40	-	-
	硬脂酸	-	10	10	10	-	-
	5%PVPK30 80%乙醇	适量	适量	适量	适量	适量	适量
	硬脂酸镁	3	3	3	3	3	3
辅助层	羟丙甲纤维素 K4M	20	10	15	15	10	30
	羟丙甲纤维素 K100	20	50	45	40	45	20
	乳糖	10	20	-	-	20	20
	微粉硅胶	30	10	10	10	10	30
	微晶纤维素	-	-	30	30	-	-
	硬脂酸	-	5	-	-	5	-
	8%PVPK30 70%乙醇	适量	适量	适量	适量	适量	适量
	硬脂酸镁	1	1	1	1	1	1

[0146] 表 11 实施例 3 释放度测试结果

[0147]

处方 序号	取样时间 (h)			
	1	4	8	20
1	16.2	37.2	58.2	84.0
2	14.8	34.3	53.2	86.8
3	15.4	26.2	51.9	86.4
4	16.3	27.2	50.8	87.9
5	15.3	35.2	54.7	90.5
6	16.0	36.2	57.3	86.5

[0148] 本实施例所述美托洛尔琥珀酸盐为 R, S- 美托洛尔琥珀酸盐, 上述试验结果表明, 有辅助层的 R, S- 美托洛尔琥珀酸盐双层骨架缓释片, 各个规格的释放行为均较为理想, 前期释放合理, 末期残留小, 符合美国药典 USP30 标准。