



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107362161 B

(45)授权公告日 2020.05.29

(21)申请号 201710689863.8

A61K 31/4422(2006.01)

(22)申请日 2017.08.14

A61K 47/38(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/32(2006.01)

申请公布号 CN 107362161 A

A61K 9/56(2006.01)

A61K 9/62(2006.01)

(43)申请公布日 2017.11.21

A61P 9/12(2006.01)

(73)专利权人 黄河科技学院

(56)对比文件

地址 450000 河南省郑州市二七区航海中路94号

李武营等.复方卡托普利脉冲缓释微丸的制备及释放度考察.《河南大学学报(医学版)》.2014,第33卷(第1期),第24-29页 D1.

(72)发明人 杨小云 黄涛 陈洪轩 信建豪  
王高峰

杨宗发等.脉冲释药微丸口服给药系统的研究进展.《中国药业》.2012,第21卷(第1期),第79-80页 D2.

(74)专利代理机构 郑州市华翔专利代理事务所  
(普通合伙) 41122

审查员 武波

代理人 徐文婷

(51)Int.Cl.

A61K 31/401(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

(54)发明名称

一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂及其制备方法,所述的制剂包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸;其中卡托普利脉冲控释微丸实现药物两次脉冲释放。本发明技术方案是采用时辰药理学的原理和方法,根据人体的节律性变化和高血压发生的昼夜节律而研制出的一种卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸混装的复方胶囊制剂。本发明能实现定时释放,既可使高峰血压降至正常范围,又不会使非高峰时段的血压低于正常范围,以达到最佳的药物疗效和最小的不良反应。本发明是在傍晚服药,在清晨血压最高以脉冲形式药物释放出来,既能使患者自身生物节律与疗效间达到较好的平衡,又可减少服药次数。较传统制剂更安全、方便有效。

1. 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,其特征在于,包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸;其中卡托普利脉冲控释微丸实现药物两次脉冲释放;

所述的卡托普利脉冲控释微丸包括速释部分与控释部分,控释部分包括含药素丸、溶胀层、控释层,速释部分为含药速释层;以微丸重量计,包括以下重量百分比的原料:

含药素丸:卡托普利5-10%、黏合剂1-3%、空白丸芯40-55%;

溶胀层:溶胀材料8.0-15%、黏合剂1-3%;

控释层:控释材料15-30%、致孔剂0-4%;

含药速释层:卡托普利2-10%,黏合剂1-2%;

所述的硝苯地平缓释微丸包括含药素丸、缓释层;以微丸重量计,包括以下重量百分比的原料:

含药素丸:硝苯地平10-19%、黏合剂1-3%、空白丸芯58-71%;

缓释层:缓释材料15-30%、致孔剂0-1.2%、抗黏剂0-3%;

所述的空白丸芯为微晶纤维素或蔗糖-淀粉;

所述的黏合剂为羟丙甲纤维素、聚维酮和甲基纤维素中的一种;

所述的致孔剂为乳糖或表面活性剂;

所述的表面活性剂为吐温-20或PEG600;

所述的溶胀材料为低取代羟丙甲纤维素、羧甲基淀粉钠和交联聚维酮中的一种;

所述的抗黏剂为滑石粉;

所述的控释材料为丙烯酸类高分子或乙基纤维素及其水分散体;

所述的缓释材料为丙烯酸类高分子或乙基纤维素及其水分散体;

所述的丙烯酸类高分子为Eudragit NE30D或Eudragit RL100;乙基纤维素水分散体为Surelease;

每个制剂单位含活性成分卡托普利的量15-75mg,含活性成分硝苯地平的量为10-20mg;卡托普利脉冲控释微丸中速释部分与控释部分药物量比值为1:1-1:5。

2. 根据权利要求1所述的复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,其特征在于,所述的卡托普利脉冲控释微丸中速释部分的药物在1h内释放量不少于90%,时滞时间为9-11h,之后控释部分的药物在3h内释放量不少于75%;所述的硝苯地平缓释微丸制剂在2h内释放量小于15%,6h内释放量25-38%,12h内释放量45-55%,20h内释放量大于85%。

3. 一种如权利要求1所述的复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 卡托普利脉冲控释微丸的制备:

(a) 称取卡托普利 15g,加入200mL无水乙醇中,搅拌溶解,向其中缓慢加入质量浓度2%的黏合剂水溶液350mL,边加边搅拌,即得上药包衣溶液,备用;取160g空白丸芯,置于流化床底喷包衣桶中,38℃预热5min,调节雾化压力于0.08-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于25-30Hz、包衣温度于38-41℃、恒流泵流速0.6-0.9mL/min,进行包衣,包衣过程中始终调节流化状态,包衣结束后60℃干燥6h,过30目筛网,除去细粉和粘连的微丸,得到卡托普利含药素丸,备用;

(b) 称取溶胀材料36g,加入适量的蒸馏水搅拌均匀,使其质量浓度为8%,备用;将黏合剂 9g加入到溶胀材料中,混匀;取卡托普利含药素丸,置于流化床底喷包衣桶中,40℃预

热5min,调节雾化压力于 $0.08-0.1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、鼓风频率于22-30Hz、包衣温度于 $38-41^\circ\text{C}$ 、恒流泵流速 $0.7-0.9\text{mL}/\text{min}$ ,进行包衣,包衣过程中不停地用磁力搅拌器搅拌包衣液,随时调节流化状态;包衣结束后, $60^\circ\text{C}$ 干燥1h,得到包溶胀衣的微丸,备用;

(c) 将质量浓度为30%的控释材料用蒸馏水稀释成质量浓度为10%的控释材料,加入致孔剂2g,恒温磁力搅拌30min,备用;取包溶胀衣的微丸,置于流化床底喷包衣桶中, $38^\circ\text{C}$ 预热10min,调节雾化压力于 $0.06-0.1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、鼓风频率于22-28Hz、包衣温度于 $35-38^\circ\text{C}$ 、恒流泵流速 $0.9-1.1\text{mL}/\text{min}$ ,进行包衣,包衣过程中低速搅拌,包衣结束后, $60^\circ\text{C}$ 干燥1h,得到不含速释层的卡托普利脉冲控释微丸,备用;

(d) 称取卡托普利 10g,加入200mL无水乙醇中,搅拌溶解,向其中缓慢加入浓度4%的黏合剂水溶液150mL,边加边搅拌,即得速释层包衣溶液,备用;称取步骤(c)制得的微丸,置于流化床底喷包衣桶中, $38^\circ\text{C}$ 预热5min,调节雾化压力于 $0.08-0.1\text{kg}/\text{cm}^2$ 、鼓风频率于25-30Hz、包衣温度于 $38-41^\circ\text{C}$ 、恒流泵流速 $0.6-0.9\text{mL}/\text{min}$ ,进行包衣,包衣过程中始终调节流化状态,包衣结束后 $60^\circ\text{C}$ 干燥1h,即得卡托普利脉冲控释微丸;

(2) 硝苯地平缓释微丸的制备:

将硝苯地平黏合剂溶液混合均匀,通过流化床包衣法制备硝苯地平含药素丸;再将硝苯地平含药素丸预热,然后在含药素丸上喷缓释层包衣液,制得硝苯地平缓释微丸;

(3) 将上述步骤(1)和步骤(2)制得的卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸按规定剂量比例混合,装入硬胶囊,即得到复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂;

以上各部分包衣液中包含该部分的原料。

## 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于制药技术领域,特别涉及一种由化学原料药卡托普利、硝苯地平所组成的复方脉冲缓释制剂及其制备方法,它属于一种治疗高血压的复方择时释放制剂。

### 背景技术

[0002] 世界卫生组织报告指出,以高血压为代表的心脑血管疾病,严重损害人类健康,被称为“人类健康的头号刽子手”,高血压会引起患者心、脑、肾等器官损害,并与糖、脂代谢紊乱和糖尿病有密切关系,明显降低患者生活质量,严重时甚至危及生命。目前,高血压的治疗药物常用的有6大类:利尿剂、 $\beta$ 受体阻断药、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂、周围血管扩张药。但目前高血压的治疗正在遭遇60%的患者单药控制不理想的瓶颈期,这种情况下同时使用2种或2种以上降压药有其需要和价值,因此,对于高血压治疗药物的联合应用的研究越来越引起国内外医药界的重视。

[0003] 长期以来,药物传递系统的设计一直是基于生物体内环境自身平衡理论,所以大多数治疗药物都被设计成为等时间间隔、等剂量多次给药或缓、控释制剂,以期获得恒定的血药浓度,保证药物的长效。然而,近年来时辰生物学、时辰病理学、时辰药理学以及时辰治疗学的研究表明许多疾病的发作、症状的加重与缓解都有其自身节律性,维持恒定的血药浓度并非总是可取的。例如高血压呈现昼夜波动性,在神经-激素的条件下,患者24h的血压曲线有一个或两个高峰,分别是早上的6:00-8:00时及黄昏的18:00-20:00两个时段。而在正午的12:00时和午夜24:00时相对较低。对高血压而言,药物释放治疗应是“定时”而不是“控速”,即在治疗时必须考虑时间因素的影响,才能制订出更合理的用药方案。因而,现代控释制剂的开发观念正在发生转变,重点从按控速释药模式转向择时释药模式。由于择时释药模式对于治疗具有时辰发生规律疾病的重大意义,目前,世界上越来越多的药学工作者都在致力于择时释药模式的给药系统的研究与开发,而属择时释药模式之一的脉冲给药系统就成为了近年来研究的热点。这种脉冲释药系统不同于按零级释药的控释制剂,其目的不是要维持稳定的血药浓度,而是按照人体生理节律的需要,间隔特定的时间释放药物,血液中出现脉冲式的药物峰而达到治疗,预防疾病的目的。国外已有大量有关口服脉冲释药系统的研究报道,研究的剂型主要包括包衣片、双层片、胶囊剂、微丸剂等,有的已进入临床试验阶段,国内近两年也有脉冲片剂、脉冲微丸的报道。

[0004] 据文献报道,在降血压方面,钙通道阻滞剂与血管紧张素转化酶抑制剂有良好的协同作用,一方面钙通道阻滞剂激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS),刺激肾素释放和交感神经兴奋,可导致下肢体液漏出、水肿、头痛和心率加快;而ACEI可以有效的抑制RASS系统和抑制交感神经递质的释放,减轻体液淤积,缓解下肢水肿,使其体液神经水平的不良反应几乎不出现。两药联合所诱发糖尿病的发生率低,明显低于 $\beta$ 受体阻断药及利尿剂,也不影响肾功能及脂质代谢,另外两药合用尚可改善高血压合并的心室肥厚、肾损伤、内皮功能损伤和动脉粥样硬化等进程。两药联合应用是高血压患者或伴有糖尿病患者的最佳选择,两者组成复方,主要用于顽固性高血压、顽固性心力衰竭、肾性高血压疗效较好,尤

其适用于合并有糖尿病及胰岛素抵抗、左心室肥厚、心力衰竭、急性心肌梗死的高血压患者。

[0005] 在以上研究基础上,最终选择血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利(CAP)和钙通道阻滞剂硝苯地平(NF)为模型药物。卡托普利是第一代血管紧张素转换酶抑制剂,是治疗高血压及充血性心衰的首选药物之一,降压作用主要通过抑制周围和组织的血管紧张素I转化酶,减少血管紧张素II(Ang II)生成和缓激肽的降解,导致血管扩张,血压下降,发挥其降压及对心血管的保护作用。其生物半衰期短(1.9h),需要多次服药,单剂量口服50mg,峰浓度可达600ng/ml以上,而其治疗浓度为50ng/ml,这种较大的峰谷浓度差别可能是引起眩晕、头痛、胃肠道紊乱等不良反应,临床常用剂型为普通片或糖衣片,国外已有Cap缓释胶囊上市;硝苯地平是一种钙通道阻滞剂,其降压机制是通过阻滞Ca<sup>2+</sup>通道,使进入细胞内的Ca<sup>2+</sup>总量减少,导致小动脉平滑肌松弛,外周阻力降低,血压随之下降。口服吸收快而完全,但首过效应强。一次口服10-40mg后5-20分钟发挥作用,对外周小动脉和冠状动脉的扩张作用强,降压迅速,增加冠脉血流量,但作用时间短。长期服用会升高肾素活性和交感神经兴奋,易致踝部水肿,心悸等副作用,采用与血管紧张素受体拮抗剂或ACEI类连用时,会消除或减轻此副作用,临床常用剂型为片剂或与其他降压药物合用。另外,采用硝苯地平缓释制剂也可明显减少不良反应发生率和严重程度。

[0006] 目前市售的卡托普利口服制剂主要为普通片,这类制剂存在生物利用度低,起效慢,服用次数频繁等缺点,影响药效的发挥。硝苯地平已有缓释片和控释片上市,但两药单独使用时,降压效果不理想。临床上联合用药治疗高血压时,通常是上午硝苯地平控释片1片、卡托普利1片,下午卡托普利1片,据临床报道降压效果也不好,尤其对于老年人高血压患者使用也很不方便。因此亟需研发一种质量稳定、服用方便的择时释放的口服降压制剂。

## 发明内容

[0007] 为了解决上述问题,本发明的目的是提供一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂及其制备方法,该脉冲缓释制剂能够减少服药次数,定时释放药物,降低峰谷浓度差,减少药物副作用。

[0008] 为了实现上述目的,本发明所采用的技术方案是:

[0009] 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸;其中卡托普利脉冲控释微丸实现药物两次脉冲释放。

[0010] 每个制剂单位含活性成分卡托普利的量15-75mg,含活性成分硝苯地平的量为10-20mg;卡托普利脉冲控释微丸中速释部分与控释部分药物量比值为1:1-1:5。

[0011] 所述的卡托普利脉冲控释微丸中速释部分的药物在1h内释放量不少于90%,时滞时间为9-11h,之后控释部分的药物在3h内释放量不少于75%;所述的硝苯地平缓释微丸制剂在2h内释放量小于15%,6h内释放量25-38%,12h内释放量45-55%,20h内释放量大于85%。

[0012] 所述的卡托普利脉冲控释微丸包括速释部分与控释部分,控释部分包括含药素丸、溶胀层、控释层,速释部分为含药速释层;以微丸重量计,包括以下重量百分比的原料:

[0013] 含药素丸:卡托普利5-10%、黏合剂1-3%、空白丸芯40-55%;

[0014] 溶胀层:溶胀材料8.0-15%、黏合剂1-3%;

- [0015] 控释层:控释材料15-30%、致孔剂0-4%;
- [0016] 含药速释层:卡托普利2-10%,黏合剂1-2%。
- [0017] 所述的硝苯地平缓释微丸包括含药素丸、缓释层;以微丸重量计,包括以下重量百分比的原料:
- [0018] 含药素丸:硝苯地平10-19%、黏合剂1-3%、空白丸芯58-71%;
- [0019] 缓释层:缓释材料15-30%、致孔剂0-1.2%、抗黏剂0-3%。
- [0020] 所述的空白丸芯为微晶纤维素、蔗糖、淀粉、蔗糖-淀粉和二氧化硅中的一种或几种。
- [0021] 所述的黏合剂为欧巴代、羟丙甲纤维素、聚维酮、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙二醇、蔗糖溶液、海藻酸钠、明胶中的一种或几种。
- [0022] 所述的致孔剂为羟丙甲纤维素、聚乙烯醇、聚维酮、甘露醇、乳糖、表面活性剂类、聚乙二醇类、有机酸、NaCl中的一种或几种。
- [0023] 所述的溶胀材料为低取代羟丙甲纤维素、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基纤维素钙、泡腾崩解剂中的一种或几种。
- [0024] 所述的抗粘剂为滑石粉、微粉硅胶、硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂醇中的一种或几种。
- [0025] 所述的控释材料为虫胶、美多秀、山嵛酸甘油酯、丙烯酸类高分子、Kollicoat EMM、Kollicoat SR、乙基纤维素及其水分散体、醋酸纤维素、蜡质类、脂肪酸及其酯类材料中的一种或几种。
- [0026] 所述的缓释材料为丙烯酸类高分子、乙基纤维素及其水分散体、蜡质类、脂肪酸及其酯类材料中的一种或几种。
- [0027] 所述的丙烯酸类高分子为Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit FS30D、Eudragit RS30D、Eudragit RL30D、Eudragit NE30D、Eudragit RL100、Eudragit RS100;乙基纤维素水分散体为Surelease;蜡质类为巴西棕榈蜡、硬脂醇、蜂蜡、蓖麻蜡;脂肪酸及其酯类为氢化植物油、硬脂酸、聚乙二醇单硬脂酯、甘油三酯。
- [0028] 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂的制备方法,包括以下步骤:
- [0029] (1) 卡托普利脉冲控释微丸的制备:
- [0030] 将卡托普利与黏合剂溶液混合均匀,采用流化床包衣法制备卡托普利含药素丸;再将卡托普利含药素丸预热,然后分别依次将溶胀层包衣液、控释层包衣液、含药速释层包衣液喷到该含药素丸上,制得卡托普利脉冲控释微丸;
- [0031] (2) 硝苯地平缓释微丸的制备:
- [0032] 将硝苯地平和黏合剂溶液混合均匀,通过流化床包衣法制备硝苯地平含药素丸;再将硝苯地平含药素丸预热,然后在含药素丸上喷缓释层包衣液,制得硝苯地平缓释微丸;
- [0033] (3) 将上述步骤(1)和步骤(2)制得的卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸按规定剂量比例混合,装入硬胶囊,即得到复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂;
- [0034] 以上各部分包衣液中包含该部分的原料。
- [0035] 本发明的有益效果:
- [0036] 本发明根据高血压发病的时辰规律设计与开发口服复方脉冲微丸,该复方缓释制

剂由卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸,按规定剂量的比例经混合制成。它是将卡托普利和硝苯地平两种降压作用不同的药物联合应用制成的复方脉冲缓释微丸。

[0037] 与上市口服复方降压制剂相比具有以下优势:

[0038] 1、本发明技术方案是采用时辰药理学的原理和方法,根据人体的节律性变化和高血压发生的昼夜节律而研制出的一种卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸混装的复方胶囊制剂。本发明能实现定时释放,既可使高峰血压降至正常范围,又不会使非高峰时段的血压低于正常范围,以达到最佳的药物疗效和最小的不良反应。本发明是在傍晚服药,在清晨血压最高以脉冲形式药物释放出来,既能使患者自身生物节律与疗效间达到较好的平衡,又可减少服药次数。较传统制剂更安全、方便有效。

[0039] 2、本发明在依据钙通道阻滞剂与血管紧张素转化酶抑制剂有良好的协同作用,且分别制丸能避免出现理化配伍禁忌的前提下,首次将卡托普利和硝苯地平组成复方,两药合用既能更有效的控制血压,又能减少单独使用时带来的毒副作用。

[0040] 3、本发明技术方案中卡托普利实现择时释放采用了两种组方形式,即脉冲微丸由速释部分和控释部分组成,实现了药物两次释放。这种释放方式与高血压的“杓型”波动规律(两峰一谷)一致。治疗实践表明高血压患者的最佳给药时间为清晨3点左右,本发明最佳服药时间在下午6点左右,速释部分迅速释药,以控制下午升高的血压,待到凌晨3点左右,控释部分迅速释药。这种释药方式符合高血压的“杓型”波动规律,对机体起到有效的保护作用。

[0041] 4、本发明是利用流化床包衣的制备方法来生产微丸。该微丸制备时混合、制丸、干燥、包衣等在同一容器中完成,原辅料几乎无损失,生产周期短,劳动强度小,成品率高,可变因素少,产品质量易控制,可实现自动化。另外,制备的微丸大小均匀,形状较好。

[0042] 5、本发明制得的复方制剂稳定并能实现释药速率灵活调节。微丸粒径一定时,具有较固定的表面积,且球体具有较好的流动性和抗压效果,在胃肠道蠕动挤压中不易破碎,释药面积较颗粒、片剂恒定,将此两种药物制成微丸具有较稳定的释药速率。采用不同释药速率的两种小丸混合,可方便地调节药物的理想释药速度。

[0043] 6、目前为解决治疗晨发性高血压夜间服药难的问题,现多采用缓、控释制剂,而缓、控释制剂使人体长期处于一定的血药浓度中,易使药物受体敏感度降低,使机体的耐药性增加,需要逐渐加大剂量或换其他药物治疗。而该制剂在一定迟滞时间内没有药物释放,大大降低机体产生耐药性的可能,提高用药效率。

[0044] 7、本发明制得的复方制剂能减少药物毒副作用,局部刺激性小。该复方制剂所用的制剂量为普通剂量用量,和普通制剂不同的是释药时间与服药时间分离,而释药行为却近似于普通制剂,剂量并没有增加。相比需增加剂量缓、控释制剂,减少了药物的用量,也就减少了药物对机体产生毒副作用。另外微丸比片剂在体内的分布面积大,对同等释药量而言,片剂易造成局部药物浓度过大,产生局部刺激反应,微丸则以单位小丸广泛分布在胃肠道中释放药物,有效地避免了局部药物浓度过大,降低了药物的刺激性。

[0045] 8、本发明制得的产品生物利用度高。实验表明一般片剂在胃内的滞留时间通常2-4h,而微丸则为4-6h,对在胃中、十二指肠上部有吸收区域的药物,该复方微丸制剂比片剂具有较高的吸收百分率,生物利用度亦高。

[0046] 9、经实验考察,本发明采用脉冲释放技术制备化学药物的复方制剂,能够实现不

同溶解性能药物的同步释放,体外释放效果理想,为解决各种复方制剂的同步释放提供实验依据和技术平台,而且有助于关于药剂学复方给药系统理论、技术的心得发展。脉冲释放行为具有可调节性,通过调节处方,改变迟滞时间或突释时间,使得脉冲微丸制剂应用面更广,也为市场提供了一种可供研发的新制剂。同时工艺简单成熟,使用材料均为常用的商业上易获得药用辅料,易实现工业化生产。

### 具体实施方式

[0047] 以下结合实施例对本发明的具体实施方式作进一步详细说明。

[0048] 实施例1

[0049] 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸胶囊(1000粒),其中每粒胶囊中含卡托普利25mg(控释部分15mg,速释部分10mg),硝苯地平10mg。

[0050] 所述的卡托普利脉冲控释微丸包括速释部分与控释部分,控释部分包括含药素丸、溶胀层、控释层,速释部分为含药速释层;具体原料重量如下:

[0051] 含药素丸:卡托普利15g、羟丙甲纤维素(HPMC E3)7g、微晶纤维素(MCC)丸芯160g;

[0052] 溶胀层:羧甲基淀粉钠36g、羟丙甲纤维素9g;

[0053] 控释层:Surelease 60g、乳糖2g;

[0054] 含药速释层:卡托普利10g、羟丙甲纤维素6g;

[0055] 所述的硝苯地平缓释微丸包括含药素丸、缓释层;具体原料重量如下:

[0056] 含药素丸:硝苯地平10g、聚维酮(PVP)K30 1.5g、蔗糖-淀粉丸芯50g;

[0057] 缓释层:Eudragit NE30D 11.75g、乳糖0.8g、滑石粉0.95g。

[0058] 所述的复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0059] (1)卡托普利脉冲控释微丸的制备:

[0060] (a)称取CAP 15g,加入200ml无水乙醇中,搅拌溶解,向其中缓慢加入质量浓度2%的HPMC E3水溶液350ml,边加边搅拌,即得上药包衣溶液,备用;取160g微晶纤维素(MCC)丸芯,置于流化床底喷包衣桶中,38℃预热5min,调节雾化压力于0.08-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于25-30Hz、包衣温度于38-41℃、恒流泵流速0.6-0.9ml/min,进行包衣,包衣过程中始终调节流化状态,包衣结束后60℃干燥6h,过30目筛网,除去细粉和粘连的微丸,得到卡托普利含药素丸,备用。

[0061] (b)称取羧甲基淀粉钠36g,加入适量的蒸馏水搅拌均匀,使其质量浓度约为8%,备用。将HPMC E3 9g加入到羧甲基淀粉钠溶液中,混匀。取卡托普利含药素丸,置于流化床底喷包衣桶中,40℃预热5min,调节雾化压力于0.08-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于22-30Hz、包衣温度于38-41℃、恒流泵流速0.7-0.9ml/min,进行包衣,包衣过程中不停地用磁力搅拌器搅拌包衣液,随时调节流化状态。包衣结束后,60℃干燥1h,得到包溶胀衣的微丸,备用。

[0062] (c)将质量浓度为30%的Surelease水分散体用蒸馏水稀释成质量浓度为10%的Surelease水分散体,加入乳糖2g,恒温磁力搅拌30min,备用。取包溶胀衣的微丸,置于流化床底喷包衣桶中,38℃预热10min,调节雾化压力于0.06-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于22-28Hz、包衣温度于35-38℃、恒流泵流速0.9-1.1ml/min,进行包衣,包衣过程中低速搅拌,包衣结束后,60℃干燥1h,得到卡托普利脉冲控释微丸(不含速释层),备用。



[0063] (d) 称取CAP 10g,加入200ml无水乙醇中,搅拌溶解,向其中缓慢加入浓度4%的HPMC E3水溶液150ml,边加边搅拌,即得速释层包衣溶液,备用。称取步骤(c)制得的微丸,置于流化床底喷包衣桶中,38℃预热5min,调节雾化压力于0.08-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于25-30Hz、包衣温度于38-41℃、恒流泵流速0.6-0.9ml/min,进行包衣,包衣过程中始终调节流化状态,包衣结束后60℃干燥1h,即得卡托普利脉冲控释微丸。

[0064] (2) 硝苯地平缓释微丸的制备:

[0065] (a) 称取硝苯地平10g,30ml 60%乙醇超声溶解;称取1.5g PVP K30溶解于200ml水中,高速乳匀5min;将PVP K30水溶液缓慢加入硝苯地平溶液中,边加边搅拌,防止沉淀析出,备用;称取50g空白蔗糖-淀粉丸芯,置于流化床底喷包衣桶中,40℃预热5min,调节雾化压力于0.08-0.1kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于22-30Hz、包衣温度于38-41℃、恒流泵流速0.7-0.9ml/min,进行包衣,包衣过程中不停地用磁力搅拌器搅拌包衣液,随时调节流化状态,包衣结束后60℃干燥6h,过24目筛网,除去细粉和粘连的微丸,得到硝苯地平含药素丸,备用。

[0066] (b) 取质量浓度为30%的Eudragit NE30D水分散体用蒸馏水稀释为质量浓度为10%的Eudragit NE30D水分散体,加入乳糖0.8g和滑石粉0.95g,恒温磁力搅拌30min,备用。称取硝苯地平含药素丸,置于流化床底喷包衣桶中,28℃预热10min,调节雾化压力于0.1-0.2kg/cm<sup>2</sup>、鼓风频率于22-30Hz、包衣温度于26-28℃、恒流泵流速0.6-0.8ml/min,进行包衣,包衣过程中低速搅拌,包衣结束后,60℃干燥1h,得到硝苯地平缓释微丸,备用。

[0067] (3) 将上述步骤(1)和步骤(2)制得的卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸按规定剂量比例混合,装入硬胶囊,即得到复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂。

[0068] 实施例2

[0069] 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸胶囊(1000粒),其中每粒胶囊中含卡托普利25mg(控释部分15mg,速释部分10mg),硝苯地平10mg。

[0070] 所述的卡托普利脉冲控释微丸包括速释部分与控释部分,控释部分包括含药素丸、溶胀层、控释层,速释部分为含药速释层;具体原料重量如下:

[0071] 含药素丸:卡托普利15g、羟丙甲纤维素(HPMC E3)7g、微晶纤维素(MCC)丸芯160g;;

[0072] 溶胀层:低取代羟丙甲纤维素(L-HPC)36g、羟丙甲纤维素5g;

[0073] 控释层:Eudragit RL100 64g、乳糖2g、吐温-20(表面活性剂)1g;

[0074] 含药速释层:卡托普利10g,羟丙甲纤维素6g;

[0075] 所述的硝苯地平缓释微丸包括含药素丸、缓释层;具体原料重量如下:

[0076] 含药素丸:硝苯地平10g、聚维酮(PVP)K30 1.5g、蔗糖-淀粉丸芯50g;

[0077] 缓释层:Eudragit NE30D 11.75g、乳糖0.8g、滑石粉0.95g。

[0078] 所述的复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂的制备方法,除配方有所区别,制备过程同实施例1。

[0079] 实施例3

[0080] 一种复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂,包括卡托普利脉冲控释微丸和硝苯地平缓释微丸胶囊(1000粒),其中每粒胶囊中含卡托普利35mg(控释部分25mg,速释部分10mg),硝苯地平10mg。

[0081] 所述的卡托普利脉冲控释微丸包括速释部分与控释部分,控释部分包括含药素丸、溶胀层、控释层,速释部分为含药速释层;具体原料重量如下:

[0082] 含药素丸:卡托普利25g、羟丙甲纤维素(HPMC E3) 8g、微晶纤维素(MCC) 丸芯140g;;

[0083] 溶胀层:交联聚维酮30g、甲基纤维素6g;

[0084] 控释层:Surelease 58g、乳糖1g、PEG600(表面活性剂) 1g;

[0085] 含药速释层:卡托普利10g、聚维酮(PVP) K30 3g;

[0086] 所述的硝苯地平缓释微丸包括含药素丸、缓释层;具体原料重量如下:

[0087] 含药素丸:硝苯地平10g、聚维酮(PVP) K30 1.5g、蔗糖-淀粉丸芯50g;

[0088] 缓释层:Surelease 21g、滑石粉1g。

[0089] 所述的复方卡托普利硝苯地平脉冲缓释制剂的制备方法,除配方有所区别,制备过程同实施例1。

[0090] 实验例效果说明

[0091] 本发明实施例1制剂体外溶出曲线的测定:

[0092] 将所制得的复方缓释制剂,参照中国药典2015版二部释放度测定法(中国药典2015版附录XD),采用溶出度测定法第一法装置(附录XC),评估微丸的体外释药性能。

[0093] 试验仪器:SOTAX AT7SMART自动溶出仪

[0094] 试验条件:转篮转速为100r/min,温度控制在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ,释放介质pH6.8的磷酸盐缓冲溶液900ml,测定结果如下:

[0095] 表一:实施例1制剂中卡托普利释放结果

	取样时间 (h)	1	9	12
[0096]	实际累计释放百分数 (%)	26.2±1.0	33.1±0.6	83.6±0.5
	预期累计释放百分数 (%)	20-50	30-55	>75

[0097] 表二:实施例1制剂中硝苯地平释放结果

	取样时间 (h)	2	6	12	20
[0098]	实际累计释放百分数 (%)	9.8±1.3	32.4±0.8	48.7±1.2	90.1±1.1
	预期累计释放百分数 (%)	<15	25-38	45-55	>85

[0099] 以上所述仅为本发明最佳的实施例,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。