



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102885810 A

(43) 申请公布日 2013.01.23

(21) 申请号 201210424430.7

A61P 9/12(2006.01)

(22) 申请日 2012.10.30

A61P 13/12(2006.01)

(71) 申请人 台州职业技术学院

地址 318000 浙江省台州市经济开发区学院
路 788 号

(72) 发明人 范长春 陈建军 朱燕妮 傅璐仙
徐飞瑶 张戈辉

(74) 专利代理机构 台州市方圆专利事务所
33107

代理人 蔡正保 张智平

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184(2006.01)

A61K 9/52(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

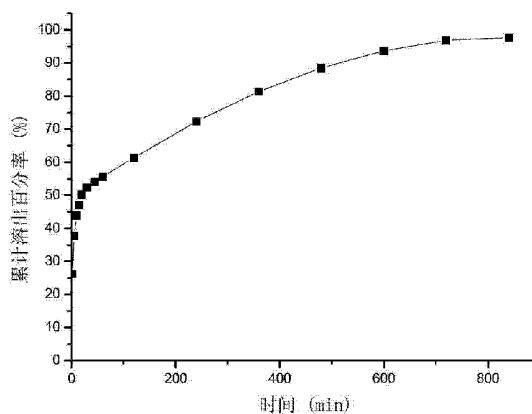
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法,属于药物制剂技术领域。为了解决现有技术中坎地沙坦酯制剂溶出速度慢,起效时间短和血药浓度持续性差的技术问题,提供一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法,其中,该坎地沙坦酯双释胶囊的每颗胶囊的内容物由速释颗粒和缓释颗粒组成,其中,速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1.0 : 0.5 ~ 2.0,该方法是将速释颗粒和缓释颗粒混合均匀后填装到胶囊壳的囊体内,盖上囊盖得坎地沙坦酯双释胶囊。本发明的坎地沙坦酯双释胶囊具有溶出速度快、实现提高起效时间的作用和实现持续稳定血药浓度的效果,相应的制备方法具有工艺简单、易于操作的优点。



1. 一种坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,每颗胶囊的内容物由速释颗粒和缓释颗粒组成,其中,速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1:0.5 ~ 2.0。

2. 根据权利要求 1 所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的内容物中含有活性成分坎地沙坦酯的量为 2mg ~ 32mg。

3. 根据权利要求 1 所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的速释颗粒主要由速释坎地沙坦酯固体分散体和药学上可接受的药用辅料组成;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成:

坎地沙坦酯:1.0 重量份;

水溶性载体:2.0 ~ 10 重量份;

所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。

4. 根据权利要求 1 所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的缓释颗粒由速释颗粒经过包衣制成。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的缓释颗粒主要由缓释坎地沙坦酯固体分散体和药学上可接受的药用辅料组成;所述的缓释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成:

坎地沙坦酯:1.0 重量份;

水不溶性载体:2.0 ~ 8.0 重量份,所述的水不溶性载体选自乙基纤维素、硬脂酸、聚丙烯酸树脂中的一种或几种;

水溶性载体:0.5 ~ 8.0 重量份,所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。

6. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的缓释颗粒主要由速释固体分散体和缓释阻滞剂组成;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成:

坎地沙坦酯:1.0 重量份;

水溶性载体:2.0 ~ 10 重量份;

所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。

7. 根据权利要求 6 所述的坎地沙坦酯双释胶囊,其特征在于,所述的缓释阻滞剂选自羟丙甲纤维素、卡波姆、聚丙烯酸树脂中的一种或几种。

8. 一种坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

A、将速释颗粒和缓释颗粒混合均匀成混合物,其中,使混合物中速释颗粒与缓释颗粒中的活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1:0.5 ~ 2.0;

B、将上述混合物填装到胶囊壳的囊体内,然后盖上囊帽,即得相应的坎地沙坦酯双释胶囊。

9. 根据权利要求 8 所述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法,其特征在于,步骤 A 中所述的速释颗粒主要由速释坎地沙坦酯固体分散体和药学上可接受的药用辅料组成;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体按照以下方法制备得到:

a、称取 2.0 ~ 10 重量份的水溶性载体加入到无水乙醇溶剂中,加热至溶解,得第一溶液;

b、称取 1.0 重量份的坎地沙坦酯加入的丙酮和无水乙醇的混合溶剂使溶解得第二溶

液；

c、将上述得到的第二溶液和第一溶液混合均匀后，在温度为 45℃～80℃的条件下蒸馏除去溶剂，将得到的固体粉碎、烘干，得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

10. 根据权利要求 8 所述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法，其特征在于，步骤 A 中所述的缓释颗粒采用以下方法制备得到：

采用包衣液对速释颗粒进行包衣制成；或者

主要由速释固体分散体和缓释阻滞剂制成；或者

由缓释坎地沙坦固体分散体和药学上可接受的药用辅料制成。

一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物制剂,更具体的说,涉及一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法,属于药物制剂技术领域。

背景技术

[0002] 坎地沙坦酯是血管紧张素 II 型受体(AT1)拮抗剂,通过拮抗 AT1 阻断了循环与局部组织中 AT1 所致血管收缩、交感神经兴奋和压力感受器敏感性达到降压的作用,临床上除用于治疗高血压、心力衰竭、心肌梗死等外,还用于高血压合并左心室肥厚、糖尿病肾病等。由于坎地沙坦酯选择性好(对 AT1 受体的亲和性比 AT2 受体高 10000 倍以上),具有比血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂更优越的特点且不增加 ACE 酶所致缓激肽作用,因而不会引起咳嗽副作用、降压作用效果强和使用剂量小的优点,但是,由于坎地沙坦酯的水溶性较差,溶出速度慢,且制成普通口服制剂其吸收及起效时间都相对较慢,生物利用度低(绝对生物利用度为 15%,相对生物利用度为 42%)。坎地沙坦酯的降压作用虽然能够维持在 24 小时以上,但给药 24 小时后血药浓度在峰值的 15% 左右,降压作用明显下降(50% 的抑制作用),血药浓度维持性不高。而目前坎地沙坦酯口服制剂用法都是一天一次,但高血压发作有昼夜节律的特点,清晨是心血管意外发生的高峰,即所谓的清晨高压现象,这时由于现有的坎地沙坦酯制剂使用后的血药浓度的持续性不高而使药物降压作用大幅降低对患者非常不利。

发明内容

[0003] 本发明针对以上现有技术中存在的问题,提供一种坎地沙坦酯双释胶囊及其制备方法,解决的技术问题是能够实现坎地沙坦酯溶出速度快,实现快速起效和血药浓度维持性高的效果,且具有工艺方法具有简单,易于操作的效果。

[0004] 本发明的目的之一是通过以下技术方案得以实现的,一种坎地沙坦酯双释胶囊,每颗胶囊的内容物由速释颗粒和缓释颗粒组成,其中,速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1.0 :0.5 ~ 2.0。

[0005] 本发明通过将坎地沙坦酯制成坎地沙坦酯双释胶囊,其中胶囊的内容物中所述的速释颗粒在口服后能够使坎地沙坦酯迅速溶出,实现快速起效的作用,本发明的胶囊的起效时间比普通片剂更快;而本发明的胶囊中加入缓释颗粒则能够缓慢释放活性药物坎地沙坦酯,从而使用后能够实现血药浓度维持性高的效果和有效性,使得在一个服药周期内降压作用更加有效。

[0006] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,作为优选,所述的速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1.0 :1.0 ~ 1.5。

[0007] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的内容物中含有活性成分坎地沙坦酯的量为 2.0mg ~ 32mg。

[0008] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的速释颗粒主要由速释坎地沙坦酯固体分

散体和药学上可接受的药用辅料组成 ;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成 :

[0009] 坎地沙坦酯 :1.0 重量份 ;

[0010] 水溶性载体 :2.0 ~ 10 重量份,所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。现有技术中也有将坎地沙坦酯与药学上可接受的药用辅料一起制成固体分散体的制剂,但是,其主要是为了解决现有制剂中活性成分坎地沙坦酯易分解和稳定性差的问题 ;而本发明将水溶性差的活性成分坎地沙坦酯制备成速释坎地沙坦酯固体分散体,使活性药物分子坎地沙坦酯以无定形的状态分散于水溶性聚合物载体中,实现有效的提高药物的溶出速度和生物利用度的作用,解决活性成分坎地沙坦酯溶出度差、起效时间长的问题。采用固体分散体技术和缓释技术相结合使用可以更好的发挥提高药物生物利用度的作用,有效的提高坎地沙坦酯的利用率,同样的降压效果可以使用更低的药物剂量,从而使药物副作用也相应减少。

[0011] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的药学上可接受的药用辅料包括填充剂和粘合剂。作为优选,所述的填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉中的一种或几种 ;作为优选,所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

[0012] 作为优选,在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成 :

[0013] 坎地沙坦酯 :1.0 重量份 ;

[0014] PEG6000 :4.0 ~ 6.0 重量份 ;

[0015] 泊洛沙姆 188 :1.0 ~ 2.0 重量份。

[0016] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的缓释颗粒由速释颗粒经过包衣制成。通过包衣技术对速释颗粒进行包衣能够起到缓释的作用,实现活性成分药物的持续释放,维持药物的血药浓度,增加药物的作用时间。

[0017] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的缓释颗粒主要由缓释坎地沙坦固体分散体和药学上可接受的药用辅料组成,所述的缓释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成 :

[0018] 坎地沙坦酯 :1.0 重量份 ;

[0019] 水不溶性载体 :2.0 ~ 8.0 重量份,所述的水不溶性载体选自乙基纤维素、硬脂酸、聚丙烯酸树脂中的一种或几种 ;

[0020] 水溶性载体 :0.5 ~ 8.0 重量份,所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。采用固体分散体技术和缓释技术相结合使用同样可以更好的发挥提高药物生物利用度的作用,有效的提高坎地沙坦酯的利用率。通过加入水不溶性载体能够使活性成分坎地沙坦酯起到缓释的作用,实现药物的持续释放时间,增加药物的有效的作用时间。所述的药学上可接受的药用辅料包括填充剂和粘合剂。作为优选,所述的填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉中的一种或几种 ;作为优选,所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

[0021] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,作为优选,所述的缓释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成 :

[0022] 坎地沙坦酯 :1.0 重量份 ;

- [0023] 乙基纤维素 :2.0 ~ 4.0 重量份 ;
- [0024] PEG6000 :1.5 ~ 2.5 重量份 ;
- [0025] 泊洛沙姆 188 :1.0 ~ 2.0 重量份。
- [0026] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的缓释颗粒主要由速释固体分散体和缓释阻滞剂组成 ;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成 :
- [0027] 坎地沙坦酯 :1.0 重量份 ;
- [0028] 水溶性载体 :2.0 ~ 10 重量份,所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。
- [0029] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊中,所述的缓释阻滞剂选自羟丙甲纤维素、卡波姆、聚丙烯酸树脂中的一种或几种。
- [0030] 本发明的上述坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法采用本领域常规的方法制备即可。
- [0031] 本发明的另一个目的是通过以下技术方案得以实现的 :一种坎地沙坦双释胶囊的制备方法,该方法包括以下步骤 :
- [0032] A、称取一定量的速释颗粒和缓释颗粒混合均匀,其中,速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯的重量比为 1.0 :0.5 ~ 2.0 ;
- [0033] B、将上述混合物填装到胶囊壳的囊体内,然后盖上囊帽,即得相应的坎地沙坦酯双释胶囊。
- [0034] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 A 中所述的速释颗粒主要由速释坎地沙坦酯固体分散体和药学上可接受的药用辅料组成 ;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体按照以下方法制备得到 :
- [0035] a、称取 2.0 ~ 10 重量份的水溶性载体加入到无水乙醇溶剂中,加热至溶解,得第一溶液 ;
- [0036] b、称取 1.0 重量份的坎地沙坦酯加入到丙酮和无水乙醇的混合溶剂使溶解得第二溶液 ;
- [0037] c、将上述得到的第二溶液和第一溶液混合均匀后,在温度为 45℃ ~ 80℃ 的条件下蒸馏除去溶剂,将得到的固体粉碎、烘干、过筛,得到速释坎地沙坦酯固体分散体。
- [0038] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 a 中所述的无水乙醇的加入量与水溶性载体的重量比为 2.0 ~ 4.0 :1.0。
- [0039] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 b 中所述的混合溶剂的加入量与坎地沙坦酯的重量比为 4.0 ~ 6.0 :1.0。采用丙酮与无水乙醇的混合溶剂是为了提高坎地沙坦酯的溶解性和提高混合溶剂的沸点,减少溶剂的挥发量。
- [0040] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,作为优选,步骤 c 中所述的温度为 50℃ ~ 60℃。
- [0041] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 A 中所述的缓释颗粒采用包衣液对速释颗粒进行包衣制得 ;上述所述的包衣液主要由以下成分的重量份组成 :
- [0042] 缓释包衣材料 :3.5 ~ 5.0 重量份,所述的缓释包衣材料选自乙基纤维素、醋酸纤维素、聚丙烯酸树脂中的一种或几种 ;
- [0043] 致孔剂 :0.5 ~ 4.0 重量份 ;
- [0044] 遮光剂 :0 ~ 1.0 重量份 ;

[0045] 有机溶剂:25 ~ 30 重量份。采用上述包衣液能够避免坎地沙坦酯的降解,避免固体分散体的稳定性受影响。

[0046] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,作为优选,所述的包衣液中的致孔剂选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种;

[0047] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,作为优选,所述的包衣液中的遮光剂选自二氧化钛或滑石粉。能够起到防止颗粒受光而发生质量变化,提高药物的稳定性。

[0048] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,作为优选,所述的包衣液中的有机溶剂为无水乙醇或丙酮溶剂。采用无水乙醇等有机溶剂,使体系中不含水,能够进一步提高药物的稳定性。

[0049] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 A 中所述的缓释颗粒主要由速释固体分散体和缓释阻滞剂制得;所述的速释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成:

[0050] 坎地沙坦酯:1.0 重量份;

[0051] 水溶性载体:2.0 ~ 10 重量份,所述的载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。

[0052] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,所述的缓释阻滞剂选自羟丙甲纤维素、卡波姆、聚丙烯酸树脂中的一种或几种。

[0053] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 A 中所述的缓释颗粒由缓释坎地沙坦固体分散体和药学上可接受的药用辅料制得,所述的缓释坎地沙坦酯固体分散体由以下成分的重量份组成:

[0054] 坎地沙坦酯:1.0 重量份;

[0055] 水不溶性载体:2.0 ~ 8.0 重量份,所述的水不溶性载体选自乙基纤维素、硬脂酸、聚丙烯酸树脂中的一种或几种;

[0056] 水溶性载体:2.0 ~ 8.0 重量份;所述的水溶性载体选自 PEG4000、PEG6000、泊洛沙姆 188 中的一种或几种。

[0057] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,缓释颗粒中所述的药学上可接受的药用辅料包括填充剂和粘合剂。作为优选,所述的填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、淀粉中的一种或几种;作为优选,所述的粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮。

[0058] 在上述的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法中,步骤 B 中所述的胶囊壳包括囊体和囊帽,所述的胶囊壳采用本领域常规的胶囊壳就能够实现,如采用 0[#] 胶囊壳、1[#] 胶囊壳、2[#] 胶囊壳等。

[0059] 综上所述,本发明与现有技术相比,具有以下优点:

[0060] 1. 本发明的坎地沙坦酯双释胶囊,通过将坎地沙坦酯制成速释颗粒与缓释颗粒后混合填装入胶囊中,加入的速释颗粒能够实现提高坎地沙坦酯的溶出速度,具有溶出速度快的效果,实现提高起效时间的作用,加入的缓释颗粒能够缓慢的释放药物,从而在使用后能够实现血药浓度维持性高的效果。

[0061] 2. 本发明的坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法工艺简单、采用一般的方法将速释颗粒与缓释颗粒混合后装入胶囊壳囊体内,盖上囊盖,制成胶囊即可,易于操作的效果。

附图说明

[0062] 图 1 是本发明的坎地沙坦酯双释胶囊的累计溶出百分率—时间曲线图；

[0063] 图 2 是普通坎地沙坦酯片剂的累计溶出百分率—时间曲线图。

具体实施方式

[0064] 下面通过具体实施例结合附图,对本发明的技术方案作进一步具体的说明,但是本发明并不限于这些实施例。

[0065] 实施例 1

[0066] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0067] 处方：

[0068] 坎地沙坦酯 :6g

[0069] PEG6000 :30g

[0070] 泊洛沙姆 188 :6g

[0071] 无水乙醇 :90mL

[0072] 丙酮 :15mL

[0073] 速释坎地沙坦酯固体分散体具体按以下方法制备得到：

[0074] 将称取的 30gPEG6000、6g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中,然后加入 75mL 无水乙醇,适当加热至 35℃并搅拌至溶解,得到第一溶液；

[0075] 将称取的 6g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后加入 15mL 无水乙醇和 15mL 丙酮的混合溶剂,在常温下搅拌至溶解澄清,得到第二溶液；

[0076] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,加热升温至 45℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0077] 速释颗粒的制备方法

[0078] 处方：

[0079] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :21g

[0080] 乳糖 :64g

[0081] 甘露醇 :6g

[0082] 微晶纤维素 :15g

[0083] 羧甲基淀粉钠 :4g

[0084] 速释颗粒的具体制备方法如下：

[0085] 将上述所用量的坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入 64g 乳糖、6g 甘露醇、15g 微晶纤维素和 4g 羧甲基淀粉钠,混匀,然后在搅拌条件下,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到速释颗粒。

[0086] 缓释颗粒的制备：

[0087] 处方：

[0088] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :21g

[0089] 乳糖 :24g

[0090] 羟丙甲纤维素 :44g

[0091] 甘露醇 :6g

[0092] 微晶纤维素 :15g

[0093] 称取本实施例中得到的速释坎地沙坦酯固体分散体 21g 进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入乳糖 24g、羟丙甲纤维素 44g、甘露醇 6g 和微晶纤维素 15g,搅拌,混合均匀,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到缓释颗粒。

[0094] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和缓释颗粒混合均匀;选用药用 1[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内,然后将相应的囊帽盖在囊体上,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 6mg 活性成分坎地沙坦酯,且每颗胶囊中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1:1。

[0095] 实施例 2

[0096] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0097] 处方:

[0098] 坎地沙坦酯 :6g

[0099] PEG6000 :24g

[0100] 泊洛沙姆 188 :12g

[0101] 无水乙醇 :90mL

[0102] 丙酮 :15mL

[0103] 速释坎地沙坦酯固体分散体具体按以下方法制备得到:

[0104] 将称取的 24gPEG6000、12g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中,然后加入 75mL 无水乙醇,适当加热至 35℃并搅拌至溶解,得到第一溶液;

[0105] 将称取的 6g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后加入 15mL 无水乙醇和 15mL 丙酮的混合溶剂,在常温下搅拌至溶解澄清,得到第二溶液;

[0106] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,加热升温至 55℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0107] 速释颗粒的制备方法

[0108] 处方:

[0109] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :42g

[0110] 乳糖 :128g

[0111] 甘露醇 :12g

[0112] 微晶纤维素 :30g

[0113] 羧甲基淀粉钠 :8g

[0114] 速释颗粒的具体制备方法如下:

[0115] 将上述所用量的坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入 128g 乳糖、12g 甘露醇、30g 微晶纤维素和 8g 羧甲基淀粉钠,混匀,然后在搅拌条件下,均匀喷洒

含有 5% (wt%) 聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液, 使制成软材, 然后过 20 目筛制粒, 然后在 35℃ 下真空烘干, 再过 18 目筛整粒, 得到速释颗粒。

[0116] 缓释颗粒采用包衣液对速释颗粒进行包衣制得, 其中所述的包衣液由以下成分的重量份组成;

[0117] 乙基纤维素 :5g

[0118] PEG6000 :2g

[0119] 泊洛沙姆 188 :1g

[0120] 二氧化钛 :1.5g

[0121] 无水乙醇 :30mL

[0122] 取本实施例中制备得到的速释颗粒一半的量, 采用上述包衣液进行包衣, 得到缓释颗粒。

[0123] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和缓释颗粒混合均匀, 得速释颗粒与缓释颗粒的混合物, 选用药用明胶胶囊壳的 1[#] 胶囊壳采用上述混合均匀后的混合物填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内, 然后盖上相应的囊帽, 整理, 得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 6mg 活性成分坎地沙坦酯, 且每颗胶囊中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1:1。

[0124] 实施例 3

[0125] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0126] 处方:

[0127] 坎地沙坦酯 :3g

[0128] PEG6000 :15g

[0129] 泊洛沙姆 188 :3g

[0130] 无水乙醇 :45mL

[0131] 丙酮 :5mL

[0132] 速释坎地沙坦酯固体分散体的具体按以下方法制备得到:

[0133] 将称取的 15gPEG6000、3g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中, 然后加入 40mL 无水乙醇, 适当加热至 35℃ 并搅拌至溶解, 得到第一溶液;

[0134] 将称取的 3g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中, 然后加入 5mL 无水乙醇和 5mL 丙酮的混合溶剂, 在常温下搅拌至溶解澄清, 得到第二溶液;

[0135] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中, 搅拌 15 分钟使混合均匀, 然后, 加热升温至 50℃ 的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂, 蒸馏至干, 冷却至室温, 将所得固体粉碎, 过 12 目筛, 然后将过筛后的固体放入真空干燥器中, 控制温度在 35℃ 条件下真空烘干, 得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0136] 速释颗粒的制备方法

[0137] 处方:

[0138] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :21g

[0139] 乳糖 :64g

[0140] 甘露醇 :6g

[0141] 微晶纤维素 :15g

[0142] 羧甲基淀粉钠 :4g

[0143] 速释颗粒的具体制备方法如下 :

[0144] 将本实施例中得到的坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入 64g 乳糖、6g 甘露醇、15g 微晶纤维素和 4g 羧甲基淀粉钠,混匀,然后在搅拌条件下,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到速释颗粒。

[0145] 缓释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0146] 处方 :

[0147] 坎地沙坦酯 :3g

[0148] 乙基纤维素 :9g

[0149] PEG6000 :6g

[0150] 泊洛沙姆 188 :3g

[0151] 无水乙醇 :45mL

[0152] 丙酮 :5mL

[0153] 具体制备方法如下 :

[0154] 按照上述处方称取 3g 乙基纤维素、9gPEG6000、3g 泊洛沙姆 188 依次加入到反应瓶中,然后加入 30mL 无水乙醇,加热至 35℃的条件下搅拌至溶解,得到第一溶液 ;

[0155] 按照上述处方称取 3g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后再加入无水乙醇 10mL 和丙酮 5mL,搅拌至溶解澄清,得到第二溶液 ;

[0156] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,然后,加热升温至 50℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到缓释坎地沙坦酯固体分散体。

[0157] 缓释颗粒的制备 :

[0158] 处方 :

[0159] 缓释坎地沙坦酯固体分散体 :21g

[0160] 乳糖 :48g

[0161] 羟丙甲纤维素 :20g

[0162] 甘露醇 :6g

[0163] 微晶纤维素 :15g

[0164] 将本实施例中得到的缓释坎地沙坦酯固体分散体 21g 再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入乳糖 48g、羟丙甲纤维素 20g、甘露醇 6g 和微晶纤维素 15g,搅拌,混合均匀,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,再在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到缓释颗粒。

[0165] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和缓释颗粒混合均匀,选用药用 1[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内,然后盖上相应的囊帽,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 6mg 活性成分坎地沙坦酯,且每颗胶囊中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1 :1。

[0166] 实施例 4

[0167] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0168] 处方：

[0169] 坎地沙坦酯 :8g

[0170] PEG6000 :40g

[0171] 泊洛沙姆 188 :8g

[0172] 无水乙醇 :120mL

[0173] 丙酮 :20mL

[0174] 速释坎地沙坦酯固体分散体具体按以下方法制备得到：

[0175] 将称取的 40gPEG6000、8g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中，然后加入 100mL 无水乙醇，适当加热至 35℃并搅拌至溶解，得到第一溶液；

[0176] 将称取的 8g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中，然后加入 20mL 无水乙醇和 20mL 丙酮的混合溶剂，在常温下搅拌至溶解澄清，得到第二溶液；

[0177] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中，搅拌 15 分钟使混合均匀，加热升温至 45℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂，蒸馏至干，冷却至室温，将所得固体粉碎，过 12 目筛，然后将过筛后的固体放入真空干燥器中，控制温度在 35℃条件下真空烘干，得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0178] 速释颗粒的制备方法

[0179] 处方：

[0180] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :21g

[0181] 乳糖 :64g

[0182] 甘露醇 :6g

[0183] 微晶纤维素 :15g

[0184] 羧甲基淀粉钠 :4g

[0185] 速释颗粒的具体制备方法如下：

[0186] 将上述所用量的速释坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎，过 40 目筛，然后再加入 64g 乳糖、6g 甘露醇、15g 微晶纤维素和 4g 羧甲基淀粉钠，混匀，然后在搅拌条件下，均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液，使制成软材，然后过 20 目筛制粒，然后在 35℃下真空烘干，再过 18 目筛整粒，得到速释颗粒。

[0187] 缓释颗粒的制备：

[0188] 处方：

[0189] 速释坎地沙坦酯固体分散体 :35g

[0190] 乳糖 :40g

[0191] 羟丙甲纤维素 :73g

[0192] 甘露醇 :10g

[0193] 微晶纤维素 :25g

[0194] 称取本实施例中得到的速释坎地沙坦酯固体分散体 35g 进行粉碎，过 40 目筛，然后再加入乳糖 40g、羟丙甲纤维素 73g、甘露醇 10g 和微晶纤维素 25g，搅拌，混合均匀，均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液，使制成软材，然后过 20 目筛制粒，然后在 35℃下真空烘干，再过 18 目筛整粒，得到缓释颗粒。

[0195] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和坎地沙坦酯缓释颗粒混合均匀;采用 1[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内,然后盖上相应的囊帽,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 8mg 活性成分坎地沙坦酯,其中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1:1.7。

[0196] 实施例 5

[0197] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0198] 处方:

[0199] 坎地沙坦酯:9g

[0200] PEG4000:36g

[0201] 泊洛沙姆 188:18g

[0202] 无水乙醇:270mL

[0203] 丙酮:20mL

[0204] 速释坎地沙坦酯固体分散体具体按以下方法制备得到:

[0205] 将称取的 36gPEG6000、18g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中,然后加入 250mL 无水乙醇,适当加热至 35℃并搅拌至溶解,得到第一溶液;

[0206] 将称取的 9g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后加入 20mL 无水乙醇和 20mL 丙酮的混合溶剂,在常温下搅拌至溶解澄清,得到第二溶液;

[0207] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,加热升温至 45℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0208] 速释颗粒的制备方法

[0209] 处方:

[0210] 速释坎地沙坦酯固体分散体:21g

[0211] 乳糖:64g

[0212] 甘露醇:6g

[0213] 微晶纤维素:15g

[0214] 羧甲基淀粉钠:4g

[0215] 速释颗粒的具体制备方法如下:

[0216] 将上述所用量的速释坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入 64g 乳糖、6g 甘露醇、15g 微晶纤维素和 4g 羧甲基淀粉钠,混匀,然后在搅拌条件下,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到速释颗粒。

[0217] 缓释颗粒的制备:

[0218] 处方:

[0219] 速释坎地沙坦酯固体分散体:42g

[0220] 乳糖:36g

[0221] 羟丙甲纤维素:80g

[0222] 甘露醇:12g

[0223] 微晶纤维素 :30g

[0224] 称取本实施例中得到的速释坎地沙坦酯固体分散体 42g 进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入乳糖 36g、羟丙甲纤维素 80g、甘露醇 12g 和微晶纤维素 30g,搅拌,混合均匀,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到缓释颗粒。

[0225] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和坎地沙坦酯缓释颗粒混合均匀;然后选药用 0[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物填充到 0[#] 胶囊壳的囊体内,然后盖上相应的囊帽,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 9mg 活性成分坎地沙坦酯,且每颗胶囊中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1 : 2.0。

[0226] 实施例 6

[0227] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 2 中的具体制备方法一致,区别仅在于所述的缓速颗粒的制备方法按照以下方法得到:

[0228] 缓释颗粒采用包衣液对速释颗粒进行包衣制得,其中所述的包衣液由以下成分的重量组成;

[0229] 乙基纤维素 :4g

[0230] PEG4000 :2g

[0231] 泊洛沙姆 188 :2g

[0232] 二氧化钛 :1.0g

[0233] 无水乙醇 :40mL

[0234] 取本实施例中制备得到的速释颗粒的量一半,采用上述包衣液进行包衣,得到缓释颗粒。

[0235] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和缓释颗粒混合均匀后得到速释颗粒与缓释颗粒的混合物,选药用明胶胶囊壳且采用 1[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物按每颗胶囊的量填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内,然后盖上相应的囊帽,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。使得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 6mg 活性成分坎地沙坦酯,其中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1 :1。

[0236] 实施例 7

[0237] 速释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0238] 处方:

[0239] 坎地沙坦酯 :3g

[0240] PEG4000 :10g

[0241] 泊洛沙姆 188 :8g

[0242] 无水乙醇 :55mL

[0243] 丙酮 :10mL

[0244] 速释坎地沙坦酯固体分散体的具体按以下方法制备得到:

[0245] 将称取的 10gPEG4000、8g 泊洛沙姆 188 加入反应瓶中,然后加入 45mL 无水乙醇,适当加热至 35℃并搅拌至溶解,得到第一溶液;

[0246] 将称取的 3g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后加入 10mL 无水乙醇和 10mL 丙酮

的混合溶剂,在常温下搅拌至溶解澄清,得到第二溶液;

[0247] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,然后,加热升温至 50℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到速释坎地沙坦酯固体分散体。

[0248] 速释颗粒的制备方法

[0249] 处方:

[0250] 速释坎地沙坦酯固体分散体:21g

[0251] 乳糖:60g

[0252] 甘露醇:12g

[0253] 微晶纤维素:12g

[0254] 羧甲基淀粉钠:5g

[0255] 速释颗粒的具体制备方法如下:

[0256] 将本实施例中得到的坎地沙坦酯固体分散体再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入 60g 乳糖、12g 甘露醇、12g 微晶纤维素和 5g 羧甲基淀粉钠,混匀,然后在搅拌条件下,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,然后在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到速释颗粒。

[0257] 缓释坎地沙坦酯固体分散体的制备

[0258] 处方:

[0259] 坎地沙坦酯:3g

[0260] 乙基纤维素:12g

[0261] PEG4000:4g

[0262] 泊洛沙姆 188:5g

[0263] 无水乙醇:40mL

[0264] 丙酮:5mL

[0265] 具体制备方法如下:

[0266] 按照上述处方称取 12g 乙基纤维素、4gPEG4000、5g 泊洛沙姆 188 依次加入到反应瓶中,然后加入 35mL 无水乙醇,加热至 35℃的条件下搅拌至溶解,得到第一溶液;

[0267] 按照上述处方称取 3g 坎地沙坦酯加入另一反应瓶中,然后再加入无水乙醇 5mL 和丙酮 5mL,搅拌至溶解澄清,得到第二溶液;

[0268] 将上述得到的第二溶液缓慢加入至第一溶液中,搅拌 15 分钟使混合均匀,然后,加热升温至 50℃的条件下进行减压蒸馏除去体系中的溶剂,蒸馏至干,冷却至室温,将所得固体粉碎,过 12 目筛,然后将过筛后的固体放入真空干燥器中,控制温度在 35℃条件下真空烘干,得到缓释坎地沙坦酯固体分散体。

[0269] 缓释颗粒的制备:

[0270] 处方:

[0271] 缓释坎地沙坦酯固体分散体:21g

[0272] 乳糖:45g

[0273] 羟丙甲纤维素:20g

[0274] 甘露醇 :9g

[0275] 微晶纤维素 :15g

[0276] 将本实施例中得到的缓释坎地沙坦酯固体分散体 21g 再进行粉碎,过 40 目筛,然后再加入乳糖 45g、羟丙甲纤维素 20g、甘露醇 9g 和微晶纤维素 15g,搅拌,混合均匀,均匀喷洒含有 5% (wt%)聚乙烯吡咯酮 K-30 的无水乙醇溶液,使制成软材,然后过 20 目筛制粒,再在 35℃下真空烘干,再过 18 目筛整粒,得到缓释颗粒。

[0277] 将所得的坎地沙坦酯速释颗粒和缓释颗粒混合均匀后得到速释颗粒与缓释颗粒的混合物,选用药用 1[#] 胶囊壳,采用上述混合均匀后的混合物按每颗胶囊的量填充到 1[#] 胶囊壳的囊体内,然后盖上相应的囊帽,整理,得到相应的坎地沙坦酯双释胶囊。得到的每颗坎地沙坦酯双释胶囊中含有 6mg 活性成分坎地沙坦酯,其中速释颗粒与缓释颗粒中活性成分坎地沙坦酯有重量比为 1 :1。

[0278] 实施例 8

[0279] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 6 中的具体制备方法一致,区别仅在于所述的包衣液按照以下成分的重比组成 :

[0280] 缓释包衣材料 :致孔剂 :遮光剂 :丙酮的重量比为 5.0 :1.5 :1.0 :30,其中,所述的缓释包衣材料为醋酸纤维素 ;所述的致孔剂为 PEG4000 ;所述的遮光剂为滑石粉。采用包衣液包衣制成的坎地沙坦酯缓释颗粒中包衣增重 9g。

[0281] 实施例 9

[0282] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 6 中的具体制备方法一致,区别仅在于所述的包衣液按照以下成分的重份组成 :

[0283] 缓释包衣材料 :致孔剂 :遮光剂 :无水乙醇的重量为 5.0 :0.5 :1.0 :25,其中,所述的缓释包衣材料为聚丙烯酸树脂 ;所述的致孔剂为 PEG4000 ;所述的遮光剂为二氧化钛。采用包衣液包衣制成的坎地沙坦酯缓释颗粒中包衣增重 12g。

[0284] 实施例 10

[0285] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 3 中的具体制备方法一致,区别仅在于缓释坎地沙坦固体分散体成分重量比不同,具体采用以下处方的成分的重量比

[0286] 处方 :

[0287] 坎地沙坦酯 :水不溶性载体 :水溶性载体的重量比为 1.0 :

[0288] 8.0 :8.0,其中,坎地沙坦酯的用量为 3g,所述的水不溶性载体为硬脂酸 ;所述的水溶性载体为 PEG6000 和泊洛沙姆 188 的混合物,其中 PEG6000 与泊洛沙姆 188 的重量比为 2 :1。

[0289] 实施例 11

[0290] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 3 中的具体制备方法一致,区别仅在于所述的缓释坎地沙坦固体分散体成分重量比不同,具体为采用以下处方的成分的重量比

[0291] 处方 :

[0292] 坎地沙坦酯 :水不溶性载体 :水溶性载体的重量比为 1.0 :

[0293] 6.0 :5.0,其中,其中坎地沙坦酯的用量为 3g,所述的水不溶性载体为聚丙烯酸树脂 ;所述的水不溶性载体为 PEG4000 和泊洛沙姆 188 的混合物,其中 PEG4000 与泊洛沙姆

188 的重量比为 3 : 1。

[0294] 实施例 12

[0295] 本实施例中坎地沙坦酯双释胶囊的制备方法同实施例 4 中的具体制备方法一致, 区别仅在于所述的缓释阻滞剂选自卡波姆、聚丙烯酸树脂中的一种。

[0296] 随机选取本发明的上述实施例中得到的坎地沙坦酯双释胶囊和本领域市售的普通坎地沙坦酯片剂(选用屏山制药有限公司生产的坎地沙坦酯片剂批号 100601)进行测试, 采用溶出度测定法, 以质量含量为 0.5% 的十二烷基硫酸钠溶液 500mL 为溶剂。

[0297] 本发明的坎地沙坦酯双释胶囊采用转篮法转速为 100r/min ;选用的普通坎地沙坦酯片剂采用浆法转速为 50 转 /min。

[0298] 依法操作, 取溶液 6ml 滤过, 同时补充 6mL 溶出介质, 用 0.8 μ m 微孔滤膜滤过, 以空白溶剂(含 0.5% 十二烷基硫酸钠)为对照。

[0299] 照分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV A), 在 256nm 波长处测定吸收度, 绘制溶出曲线。

[0300] 具体测试结果如图 1 和图 2 所示, 从图 1 中可以看出, 本发明的坎地沙坦酯双释胶囊能在前十分钟将速释颗粒中的坎地沙坦酯快速释放, 而在其后的十二小时中将缓释部分中的活性成分连续稳定释放, 可见, 本发明的坎地沙坦酯双释胶囊具有溶出速度快, 从而实现具有药物起效时间快的效果, 且本发明的胶囊能够连续稳定的释放活性药物坎地沙坦酯溶出, 从而能够实现维持血药浓度的稳定性。从图 2 中可以看出其药物的溶出速度较慢, 起效时间慢, 且药物的有效作用时间也相对较差, 血药浓度的稳定性相对较差。

[0301] 本发明中所描述的具体实施例仅是对本发明精神作举例说明。本发明所属技术领域的技术人员可以对所描述的具体实施例做各种各样的修改或补充或采用类似的方式替代, 但并不会偏离本发明的精神或者超越所附权利要求书所定义的范围。

[0302] 尽管对本发明已作出了详细的说明并引证了一些具体实施例, 但是对本领域熟练技术人员来说, 只要不离开本发明的精神和范围可作各种变化或修正是显然的。

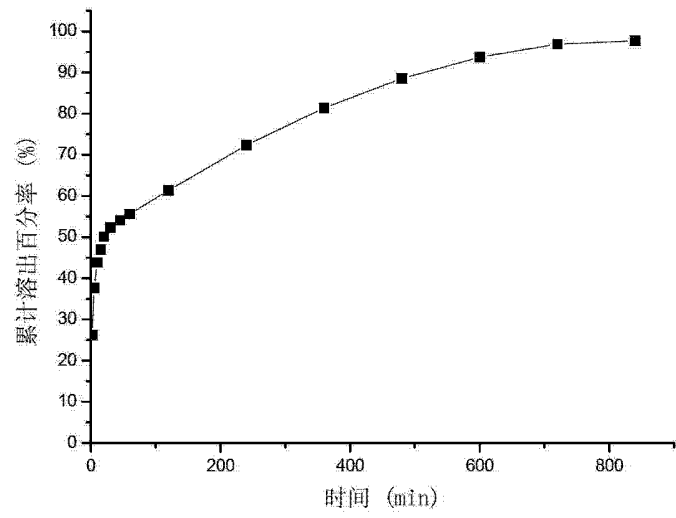


图 1

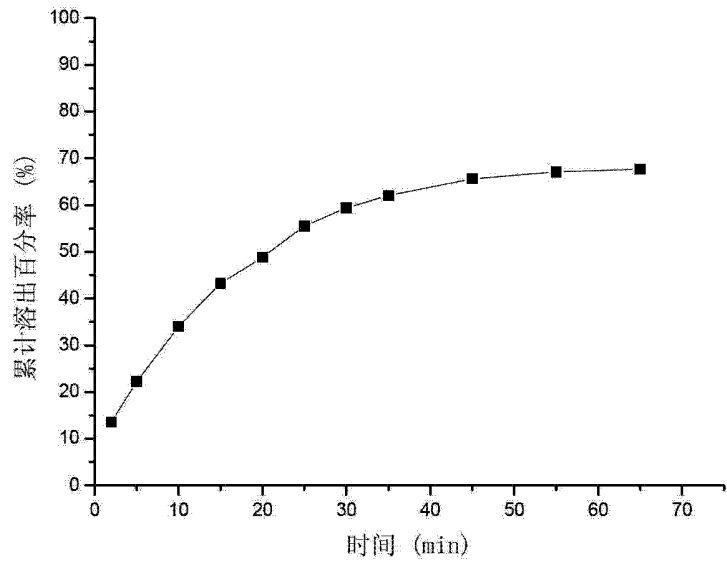


图 2