



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110198705 A

(43)申请公布日 2019.09.03

(21)申请号 201880008094.3

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

(22)申请日 2018.01.23

代理人 吴小明

(30)优先权数据

10-2017-0010532 2017.01.23 KR

(51)Int.Cl.

A61K 9/24(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 9/20(2006.01)

2019.07.23

A61K 31/4365(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2018/001033 2018.01.23

A61K 31/505(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2018/135932 KO 2018.07.26

(71)申请人 同和药品株式会社

地址 韩国首尔

(72)发明人 白男贤 崔旻寿 金慈英 禹志映

成承圭 宋永准 徐基洙 许芸

郑泰盛

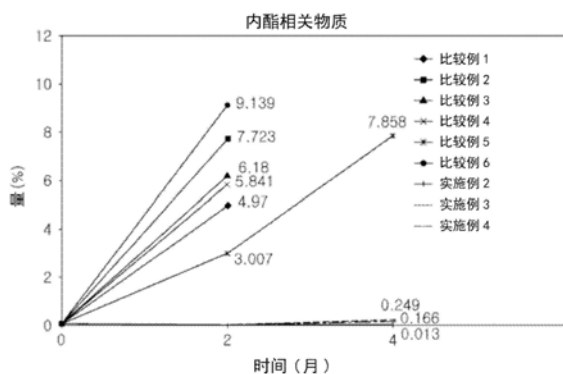
权利要求书3页 说明书21页 附图4页

(54)发明名称

包含HMG-CoA还原酶抑制剂和氯吡格雷的复合制剂

(57)摘要

本发明涉及包含氯吡格雷、HMG-CoA还原酶抑制剂和含有疏水化合物的分离膜的复合制剂。更特别地,本发明的一个目的是提供包含氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂的复合制剂,其中所述复合制剂旨在用于预防或治疗心血管疾病,其通过防止HMG-CoA还原酶抑制剂的稳定性的降低而具有优异的储存稳定性。



1. 一种复合制剂,其包含:
 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;
 HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;和
 含有疏水化合物的分离膜。
2. 根据权利要求1所述的复合制剂,其中所述复合制剂包括:包含第一活性组分的第一含活性组分层,含有疏水化合物的分离膜层,和包含第二活性组分的第二含活性组分层;
 其中所述第一活性组分和第二活性组分彼此不同;并且
 其中所述第一活性组分和第二活性组分是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。
3. 根据权利要求2所述的复合制剂,其中所述复合制剂包含:
 - a) 含有所述第一活性组分的第一层;
 - b) 在所述第一层上形成并且含有疏水化合物的第二层即分离膜;和
 - c) 在所述第二层上形成并且包含所述第二活性组分的第三层。
4. 根据权利要求2或3所述的复合制剂,其中所述分离膜防止所述第一活性组分和第二活性组分彼此接触。
5. 根据权利要求1所述的复合制剂,其中所述复合制剂包括:包含第一活性组分的第一颗粒,包含第二活性组分的第二颗粒,和含有疏水化合物的分离膜;
 其中所述含有疏水化合物的分离膜使所述第一颗粒与所述第二颗粒彼此分离,并且因此防止所述第一活性组分和第二活性组分彼此接触;并且
 其中所述第一活性组分和第二活性组分是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。
6. 根据权利要求5所述的复合制剂,其中所述分离膜在第一颗粒或第二颗粒中的一个或多个上形成。
7. 根据权利要求5所述的复合制剂,其中所述复合制剂包括:
 - a) 包含药用载体的非活性丸粒;
 - b) 包含在所述丸粒上形成的第一活性组分的第一颗粒;
 - c) 在所述第一颗粒上形成的含有疏水化合物的分离膜;和
 - d) 与所述第一颗粒物理分离并且包含第二活性组分的第二颗粒。
8. 根据权利要求7所述的复合制剂,其中所述第二颗粒仅由活性组分组成。
9. 根据权利要求7所述的复合制剂,其中所述第二颗粒包含活性组分和药用载体。
10. 根据权利要求1所述的复合制剂,其中所述复合制剂包含所述第一活性组分、所述第二活性组分和包含含有疏水化合物的分离膜的颗粒,所述分离膜防止所述第一活性组分和所述第二活性组分彼此接触;并且
 其中所述颗粒包括:
 包含所述第一活性组分的第一层;
 包含所述第二活性组分的第二层;和

在所述第一层和第二层之间存在的分离膜。

11. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述氯吡格雷的药用盐是选自由以下组成的组的一种或多种:硫酸氢盐、盐酸盐、萘二磺酸盐、苯磺酸盐、溴酸盐、牛磺胆酸盐和乙酸盐。

12. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是选自由以下组成的组的一种或多种:瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、匹伐他汀、柏伐他汀、达伐他汀、格伦伐他汀,其盐及其异构体。

13. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述HMG-CoA还原酶抑制剂是选自由以下组成的组的一种或多种:瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀,其盐及其异构体。

14. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中以75至300mg的量包括所述氯吡格雷,其药用盐,其水合物或溶剂化物,其旋光异构体,或它们的混合物。

15. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述分离膜包含疏水化合物。

16. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述分离膜包含疏水化合物,其量为0.01至0.8重量份/1重量份分离膜。

17. 根据权利要求16所述的复合制剂,其中所述疏水化合物是选自由以下组成的组的一种或多种:棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈酸鲸蜡酯、卵磷脂、单油酸甘油酯、硬脂酸、十六十八醇、鲸蜡醇、硬脂醇、巴西棕榈蜡、蜂蜡和微晶蜡。

18. 根据权利要求16所述的复合制剂,其中所述疏水化合物是选自由以下组成的组的一种或多种:山嵛酸甘油酯、硬脂酰富马酸钠、巴西棕榈蜡和卵磷脂。

19. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述分离膜以0.2至0.99重量份/1重量份分离膜的量包含亲水化合物。

20. 根据权利要求19所述的复合制剂,其中所述亲水化合物是选自由以下组成的组的一种或多种:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,羟乙基甲基纤维素、瓜尔胶、刺槐豆胶、黄耆胶、角叉菜胶、金合欢胶、阿拉伯胶、结冷胶、黄原胶、明胶、酪蛋白、玉米醇溶蛋白、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯、聚(甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯-甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)共聚物、聚乙二醇、聚氧化乙烯和卡波姆。

21. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述分离膜以1:10至3:1重量份的量包含疏水化合物和亲水化合物。

22. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述复合制剂还包含选自由以下组成的组的一种或多种添加剂:稳定剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、包衣剂、pH调节剂、溶解助剂和表面活性剂。

23. 根据权利要求22所述的复合制剂,其中所述稳定剂是抗氧化剂、碱金属盐、有机盐或其混合物。

24. 根据权利要求23所述的复合制剂,其中所述稳定剂是碳酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、氧化镁、碳酸镁、柠檬酸钠、葡甲胺、三乙醇胺、精氨酸、甘氨酸、丁基化羟基甲苯(BHT)、二丁基羟基甲苯(DHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、磷酸钙或其混合物。

25. 根据权利要求1或5的复合制剂,其中所述制剂是素片、包衣片剂、多层片剂、包芯片剂、粉末制剂、颗粒剂制剂、丸粒制剂或胶囊制剂。

26. 根据权利要求1或5所述的复合制剂,其中所述复合制剂旨在用于预防或治疗选自以下组成的组的心血管疾病:心绞痛、高血压、动脉痉挛、深静脉、脑梗塞、心肥大、充血性心力衰竭和心肌梗死。

27. 一种用于制备复合制剂的方法,其中所述方法包括以下步骤:

- (a) 制备包含第一活性组分的素片;
- (b) 通过用包含疏水化合物的组合物涂覆所述素片的表面来形成分离膜;以及
- (c) 在所述分离膜上形成包含第二活性组分的膜,

其中所述第一活性组分和第二活性组分彼此不同;并且

其中所述第一活性组分和第二活性组分是以下中的一者:i) 氯吡格雷,其药用盐,其水合物或溶剂化物,其旋光异构体,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其水合物或溶剂化物,其旋光异构体,或它们的混合物。

包含HMG-CoA还原酶抑制剂和氯吡格雷的复合制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及包含氯吡格雷(clopidogrel)、HMG-CoA还原酶抑制剂和含有疏水化合物的分离膜的复合制剂。特别地,本发明涉及用于预防或治疗心血管疾病的复合制剂,其包含氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂,其通过使用含有疏水化合物的分离膜而具有优异的储存稳定性。

背景技术

[0002] HMG-CoA还原酶抑制剂已被用作治疗高脂血症的药物达数十年。其活性组分具有在人体内降低总胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)胆固醇并且升高高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平的作用。HMG-CoA还原酶抑制剂以这样的方式发挥治疗效果:该抑制剂在胆固醇生物合成期间将HMG-CoA转化为甲羟戊酸的早期阶段抑制HMG-CoA还原酶的活性,从而减少胆固醇的产生,并且为了补偿这样的损失,该抑制剂增加LDL受体的数量,并且因此从血液中带来了更多的LDL,从而降低血液中的LDL浓度。作为HMG-CoA还原酶抑制剂,有辛伐他汀(simvastatin)(美国专利号4,448,784)、洛伐他汀(lovastatin)(美国专利号4,231,938)、美伐他汀(mevastatin)(美国专利号3,983,140)、普伐他汀(pravastatin)(美国专利号4,450,171)、氟伐他汀(fluvastatin)(美国专利号5,260,440)、西立伐他汀(cerivastatin)(美国专利号6,218,403)、阿托伐他汀(atorvastatin)(美国专利号5,627,176)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)(美国专利号7,842,807)、匹伐他汀(pitavastatin)(美国专利号5,856,336)、柏伐他汀(bervastatin)(美国专利号5,082,859)、达伐他汀(dalvastatin)(美国专利号4,863,957)、格伦伐他汀(glenvastatin)(美国专利号4,925,852)等。

[0003] HMG-CoA还原酶抑制剂的问题在于该抑制剂在某些环境中、特别是在酸性环境中容易分解。因此,HMG-CoA还原酶抑制剂不易与其他酸性活性组分或酸式盐替代物配制成复合制剂,因而降低了生产成复合制剂并且作为复合制剂储存的稳定性。作为代表性的酸分解产物,有(3R,5S)内酯(在下文中称为“内酯”),并且所述内酯以在酸性环境中与碳-碳双键相邻的羟基被氧化成酮官能团的方式生成。

[0004] 同时,作为引起动脉硬化的机制,有血栓形成。通过血小板和血浆凝血因子之间的相互作用,在受损血管中形成血凝块,从而引起动脉硬化。

[0005] 氯吡格雷(5-甲基- α -(4,5,6,7,-四氢[2,3-c]噻吩并吡啶基)(2-氯苯基)乙酸酯)(美国专利号6,504,030)直接抑制二磷酸腺苷(在下文中称为“ADP”)与ADP受体的结合(已知这在血栓形成中起重要作用),并且直接抑制糖蛋白GPIIb/IIIa复合物的ADP活化,从而特异性地抑制血小板凝集。因此,氯吡格雷用于预防和治疗血栓栓塞,诸如卒中或心肌梗死。

[0006] 氯吡格雷游离碱是油性组分,其溶解度低并且难以配制成固体制剂,并且因此该游离碱难以保持高纯度并且稳定性低。因此,通常用于药物制剂中的氯吡格雷以这样的形式使用,其被酸式盐诸如硫酸氢盐、盐酸盐、萘二磺酸盐、苯磺酸盐、乙酸盐、萘磺酸盐等替代。作为代表性的酸式盐,通过使用在制备过程中浓缩的强酸来制备氯吡格雷硫酸氢盐,以替代为酸式盐。由于当时使用酸性物质,所以氯吡格雷硫酸氢盐的特征在于具有强酸性。当

制备复合制剂时,由于其与其他活性组分的相互作用,这样的酸性对复合制剂的稳定性具有负面影响,因此难以配制复合制剂。

[0007] 同步摄入HMG-CoA还原酶抑制剂和氯吡格雷可以同时实现各自的药物作用,从而可以有效地治疗各种原因的心血管疾病;摄入的便利性可能比单个制剂增加更多;并且由于组合施用,可以预期协同作用。然而,HMG-CoA还原酶抑制剂的特征在于其在酸性环境中的稳定性急剧下降,并且因此在与氯吡格雷配制成复合制剂方面存在限制。

[0008] 因此,氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂的复合制剂需要特殊类型的剂型以增强其稳定性。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] (专利文献1) 美国专利号4,448,784

[0012] (专利文献2) 美国专利号4,231,938

[0013] (专利文献3) 美国专利号3,983,140

[0014] (专利文献4) 美国专利号4,450,171

[0015] (专利文献5) 美国专利号5,260,440

[0016] (专利文献6) 美国专利号6,218,403

[0017] (专利文献7) 美国专利号5,627,176

[0018] (专利文献8) 美国专利号7,842,807

[0019] (专利文献9) 美国专利号5,856,336

[0020] (专利文献10) 美国专利号6,504,030

[0021] (专利文献11) 美国专利号5,082,859

[0022] (专利文献12) 美国专利号4,863,957

[0023] (专利文献13) 美国专利号4,925,852

[0024] 发明详述

[0025] 技术问题

[0026] 本发明的一个目的是提供复合制剂,所述复合制剂包含氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂作为有效组分,并且包含含有疏水化合物的分离膜。

[0027] 本发明的另一个目的是提供用于制备复合制剂的方法,所述复合制剂包含氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂作为有效组分,并且包含含有疏水化合物的分离膜。

[0028] 技术方案

[0029] 本发明提供一种复合制剂,所述复合制剂包含氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;和含有疏水化合物的分离膜。

[0030] 在本发明的复合制剂中,所述氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;和HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物可以通过所述分离膜彼此物理分离,并且可以不相互接触。

[0031] 根据本发明的所述复合制剂通过防止由来源于氯吡格雷酸式盐的质子(H⁺)引起的HMG-CoA稳定性降低而具有优异的储存稳定性,并且可以用作用于预防或治疗心血管疾病的有价值的复合制剂。

[0032] 本发明的复合制剂包括:包含第一活性组分的第一活性组分隔室;含有疏水化合物的分离膜;和包含第二活性组分的第二活性组分隔室。

[0033] 所述分离膜使所述第一活性组分隔室和第二活性组分隔室分离,并且因此防止所述第一活性组分和第二活性组分彼此接触,使得该分离膜可以起到抑制由氯吡格雷酸式盐引起的HMG-CoA还原酶抑制剂稳定性降低的作用。

[0034] 所述第一活性组分和第二活性组分彼此不同,并且所述第一活性组分和第二活性组分可以是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。

[0035] 本发明的复合制剂涉及复合制剂,其中所述复合制剂包括:包含第一活性组分的第一含活性组分层;含有疏水化合物的分离膜层;和含有第二活性组分的第二含活性组分层,其中所述第一活性组分和第二活性组分彼此不同,并且其中所述第一活性组分和第二活性组分是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。

[0036] 根据本发明的示例性实施方案,本发明可以是复合制剂,其包含:第一含活性组分层;第二含活性组分层;和含有疏水分离膜的分离膜层,所述疏水分离膜存在于所述第一含活性组分层和所述第二含活性组分层之间。特别地,本发明包括:a) 包含第一活性组分的第一层;b) 在所述第一层上形成并且包含含有疏水化合物的分离膜的第二层;和c) 包含第二活性组分的第三层,其中所述第一层和第三层的第一活性组分和第二活性组分可以彼此不同。

[0037] 在本发明的复合制剂中,所述第一活性组分和第二活性组分可以通过所述分离膜而物理分离,并且因此可以不相互接触。在本发明中,“物理分离”是指这样的状态,其中多个活性组分彼此分离以便在储存其制剂时不引起彼此的任何相互作用。本发明的复合制剂具有优异的储存稳定性,因为每种活性组分是物理分离的,以防止由来源于氯吡格雷酸式盐的质子(H⁺)引起的HMG-CoA稳定性的降低。

[0038] 本发明的复合制剂还可以包含在所述活性组分层和分离膜层之间的涂层。例如,所述涂层可以在第一或第二活性组分层中的一者上形成,并且可以在第一活性组分层和第二活性组分层二者上形成。所述另外包含的涂层可以具有本领域通常使用的涂层基质,并且特别地可以包括来自聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、明胶和树胶的一种或多种物质,但是不限于此。

[0039] 所述第一活性组分和第二活性组分可以是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。

[0040] 本发明的复合制剂可以由以下组成的片剂:素片(plain tablet)形式的第一层,其包含第一活性组分;涂在所述第一层上的第二层分离膜,其含有疏水化合物;和涂在所述分离膜层上的第三层,其包含第二活性组分,其中所述第一层可以呈现为将第一活性组分与药用载体混合的形式。

[0041] 在本发明的示例性实施方案中,素片形式的所述第一层可以包括:包含药用载体的非活性核;和在所述非活性核上形成的第一含活性组分层。

[0042] 在本发明的其他示例性实施方案中,素片形式的所述第一层可以是以将药用载体与第一活性组分混合的方式形成的第一层。

[0043] 根据本发明的示例性实施方案,所述片剂可以是多层片剂。

[0044] 根据本发明的其他示例性实施方案,本发明的片剂包含含有疏水化合物的分离膜,其具有非常优异的储存稳定性,因为该片剂具有极低量的内酯相关物质和总相关物质,它们是HMG-CoA还原酶抑制剂的酸分解产物(表7以及图1和2)。

[0045] 在本发明中,所述药用载体是指药用赋形剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂,它们通常在本领域中使用。例如,这样的赋形剂可以包括来自乳糖、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、硅酸酐、磷酸钙、糊精、右旋糖、葡聚糖(dextrate)、甘露醇、麦芽糖、山梨糖醇、蔗糖或其混合物的一种或多种物质;这样的粘合剂可以包括来自聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、树胶或其混合物的一种或多种物质;这样的崩解剂可以包括来自交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、预糊化淀粉、谷物淀粉或其混合物的一种或多种物质;并且这样的润滑剂可以包括来自硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、硬脂酰富马酸钠、十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆或其混合物的一种或多种物质,但是不限于此。

[0046] 特别地,本发明的复合制剂可以包括:包含药用载体的非活性核;在所述非活性核上形成的第一含活性组分层;在所述第一含活性组分层上形成的含有疏水化合物的分离膜层;和在所述分离膜层上形成的包含第二活性组分的第二含活性组分层,并且该复合制剂可以呈现为将所述非活性核与第一活性组分混合在一起的形式。

[0047] 更特别地,如果第一活性组分是氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,则第二活性组分可以是HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。此外,如果第一活性组分是HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,则第二活性组分可以是氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。例如,所述第一活性组分可以是氯吡格雷的酸式盐,并且第二活性组分是HMG-CoA还原酶抑制剂或其药用盐,其可以是瑞舒伐他汀或其药用盐。

[0048] 本发明的复合制剂涉及复合制剂,其中所述复合制剂包括:包含第一活性组分的第一颗粒;含有疏水化合物的分离膜;和包含第二活性组分的第二颗粒,其中所述第一活性组分和第二活性组分彼此不同,并且其中所述第一活性组分和第二活性组分是以下中的一者:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或 ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。

[0049] 在本发明中,含有疏水物质的所述分离膜使所述第一颗粒与第二颗粒分离,并且因此可以起到防止所述第一活性组分和第二活性组分彼此接触和彼此渗透的作用。

[0050] 在本发明中,所述第一颗粒和第二颗粒可以呈现为粉末、丸粒(pellet)、颗粒剂(granule)、片剂等形式,其可以呈现为彼此相同或不同的颗粒形式。例如,所述第一颗粒和第二颗粒可以全部是粉末,全部是丸粒,全部是颗粒剂或全部是片剂,并且一者可以是丸粒

而另一者可以是颗粒剂、粉末或片剂,但是不限于此,并且如有需要可以进行适当调整。

[0051] 根据本发明的示例性实施方案,复合制剂可以是胶囊制剂:包括包含第一活性组分的第一颗粒;含有疏水化合物的分离膜;和包含第二活性组分的第二颗粒。

[0052] 所述胶囊制剂包含分离膜,从而不引起第一颗粒和第二颗粒彼此混合的现象,并且因此第一颗粒和第二颗粒可以在胶囊内彼此分离的状态存在。所述分离膜可以在第一或第二颗粒中的一者上形成,并且可以在第一颗粒和第二颗粒二者上形成。

[0053] 在本发明的示例性实施方案中,所述颗粒可以是丸粒,并且所述丸粒可以是以将活性组分涂覆在非活性丸粒上的方式形成的丸粒。

[0054] 特别地,本发明的复合制剂可以是胶囊制剂,其包括:包含药用载体的非活性丸粒;包含在所述丸粒上形成的第一活性组分的第一颗粒;含有在所述第一颗粒上形成的疏水化合物的分离膜;和与第一颗粒物理分离并且包含第二活性组分的第二颗粒。在这种情况下,所述第二颗粒可以是所述第二活性组分的粉末本身,或者第二颗粒可以包含第二活性组分和药用载体。

[0055] 根据本发明的示例性实施方案,所述胶囊制剂还可以包含药用载体以及第一颗粒和第二颗粒。所述药用载体是指药用赋形剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂,其通常在本领域中使用,并且其具体实例如上所述。

[0056] 此外,本发明的复合制剂可以是包括以下的复合制剂:第一颗粒,其包含在包含药用载体的非活性丸粒上形成的第一活性组分;第二颗粒,其包含在包含药用载体的非活性丸粒上形成的第二活性组分;和在所述第一颗粒或第二颗粒中的一个或多个上形成的分离膜,其中所述分离膜可以在第一颗粒和第二颗粒二者上形成,或者可以在选自第一颗粒和第二颗粒的仅一者上形成。

[0057] 此外,本发明的复合制剂可以包含第一活性组分、第二活性组分和包含分离膜的颗粒,所述分离膜防止所述第一活性组分和所述第二活性组分彼此接触并且包含疏水化合物。特别地,本发明的复合制剂可以包括:包含所述第一活性组分的第一层;包含所述第二活性组分的第二层;和包含存在于所述第一层和所述第二层之间的分离膜的颗粒。更特别地,本发明的复合制剂可以是胶囊制剂,其包括:第一层,其包含在包含药用载体的非活性丸粒上形成的第一活性组分;第二层,其包含在包含药用载体的非活性丸粒上形成的第二活性组分;和包含存在于所述第一层和所述第二层之间的分离膜的颗粒。

[0058] 更特别地,如果第一活性组分是氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,则第二活性组分可以是HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。此外,如果第一活性组分是HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,则第二活性组分可以是氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物。例如,所述第一活性组分可以是氯吡格雷的酸式盐,并且第二活性组分可以是HMG-CoA还原酶抑制剂或其药用盐,其可以是瑞舒伐他汀或其药用盐。

[0059] 根据本发明的示例性实施方案,本发明的胶囊制剂包含含有疏水化合物的分离膜,其具有非常优异的储存稳定性,因为该胶囊制剂具有极少量的内酯相关物质和总相关物质,它们是HMG-CoA还原酶抑制剂的酸分解产物(表8以及图3和4)。

[0060] 在本发明中,所述第一颗粒和第二颗粒可以包含一种或多种药用载体,并且所述

载体可以与第一颗粒和第二颗粒混合或者可以作为第一活性组分和第二活性组分的核而存在。所述载体的类型没有特别限制,并且可以彼此相同或不同。例如,载体是指药用赋形剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。特别地,这样的赋形剂可以是来自乳糖、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、硅酸酐、磷酸钙、糊精、右旋糖、葡聚糖(dextrate)、甘露醇、麦芽糖、山梨糖醇、蔗糖或其混合物的一种或多种物质;这样的粘合剂可以是来自聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、树胶或其混合物的一种或多种物质;这样的崩解剂可以是来自交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、预糊化淀粉、谷物淀粉或其混合物的一种或多种物质;这样的润滑剂可以是来自硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、硬脂酰富马酸钠、十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆或其混合物的一种或多种物质,但是不限于此。

[0061] 氯吡格雷是用于本发明的药理活性组分,其是用于预防和治疗心血管疾病诸如卒中、心肌梗死、动脉硬化等的药物,并且氯吡格雷还通过直接抑制ADP与ADP受体的结合以及直接抑制糖蛋白GPIIb/IIa复合物的ADP活化而特异性地抑制血小板凝集。

[0062] 可以用作本发明的有效组分的氯吡格雷是指氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,并且特别地可以是选自由以下酸式盐组成的组的至少一种:氯吡格雷硫酸氢盐、盐酸盐、萘二磺酸盐、苯磺酸盐、溴酸盐、牛磺胆酸盐或乙酸盐,其旋光异构体及其水合物或溶剂化物,但是不限于此。

[0063] 根据本发明,所包含的所述氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物可以是氯吡格雷的量为75至300mg/制剂,并且可以通过以颗粒剂、丸粒、片剂、薄膜等药用形式制备来使用。

[0064] 本发明的HMG-CoA还原酶抑制剂是通过降低血液中脂蛋白或脂质的浓度来治疗和预防高脂血症和动脉硬化的药物。根据本发明,HMG-CoA还原酶抑制剂是指HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,并且特别地可以是选自由以下组成的组的至少一种:瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、美伐他汀、拉伐他汀(lavastatin)、氟伐他汀、西立伐他汀、匹伐他汀、柏伐他汀、达伐他汀、格伦伐他汀,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,及它们的混合物,并且更特别地可以是瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,但是不限于此。

[0065] 根据本发明,所述HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物可以包含在内容物中,其通常可用作高脂血症的治疗剂;可以作为活性组分例如以1至80mg的量包含;并且可以通过以颗粒剂、丸粒、片剂、薄膜等药学上可用的形式制备来使用。

[0066] 本发明的含有疏水化合物的分离膜防止来源于氯吡格雷酸式盐的酸性物质(诸如质子等)对HMG-CoA还原酶抑制剂的影响或使该影响最小化。不同于pH依赖性肠溶分离膜,所述分离膜是非pH依赖性膜,其中pH不影响分离膜的性能。特别地,所述分离膜可以在酸性环境中容易地溶解或分解。因此,所述含有疏水化合物的分离膜抑制来源于氯吡格雷酸式盐的酸性物质与HMG-CoA还原酶抑制剂的相互作用以及对稳定性的降低,并且还使氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂在体内施用时不受pH影响的情况下能够容易地在胃肠道中同时崩解和溶出(洗脱,elute)。

[0067] 根据本发明的示例性实施方案,包含含有疏水化合物的分离膜的本发明复合制剂在短时间段内崩解(表6)并且使活性组分(即氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂)能够在类似于胃肠道的pH条件下在短时间段内溶出(表9以及图5和6)。

[0068] 此外,根据本发明的其他示例性实施方案,与市售的活性组分的单一制剂(比较例7和8)相比,包含含有疏水化合物的分离膜的本发明复合制剂在体内的PK参数方面不具有任何显著差异,并且因此可以用作用于心血管疾病的优异治疗剂(表11以及图7和8)。

[0069] 本发明的复合制剂中包含的分离膜具有疏水化合物。特别地,除疏水化合物以外,所述分离膜还可以包含亲水化合物,并且所述分离膜可以包含重量比为1:10至3:1并且更特别是重量比为1:2至2:1的所述疏水化合物和亲水化合物。

[0070] 在本发明中,所述疏水化合物的含量可以是约0.01至0.8重量份/1重量份分离膜,特别是约0.1至0.5重量份/1重量份分离膜。如果疏水化合物少于0.01重量份,则来源于氯吡格雷酸式盐的酸性物质与HMG-CoA还原酶抑制剂相互作用,并且因此引起稳定性降低的担忧。如果疏水化合物多于0.8重量份,则分离膜不能平稳地崩解和溶解,并且因此药物释放无法发生或过度延迟,使得这样的释放在体内也可能大大延迟。

[0071] 在本发明中,所述疏水化合物是这样的化合物,其起到抑制来源于氯吡格雷酸式盐的酸性物质(诸如质子(H⁺)等)与HMG-CoA还原酶抑制剂的相互作用的作用;是指根本不溶于水或以极少量溶于水的物质,例如这样的物质需要1000ml以上的水来溶解1g或1ml的疏水化合物;并且还指药用物质。特别地,所述疏水化合物可以是选自以下组成的组的一种或多种化合物:脂肪酸和脂肪酸酯、脂肪酸醇、蜡及其混合物。更特别地,疏水化合物可以是脂肪酸酯、脂肪酸醇、蜡或其混合物,更特别是脂肪酸酯、蜡或其混合物。例如,所述疏水化合物可以是:脂肪酸和脂肪酸酯,诸如棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯,山嵛酸甘油酯、棕榈酸鲸蜡酯、卵磷脂、单油酸甘油酯或硬脂酸;脂肪酸醇,诸如十六十八醇、鲸蜡醇、硬脂醇等;蜡,诸如巴西棕榈蜡、蜂蜡、微晶蜡等;或其混合物,并且特别地可以是山嵛酸甘油酯、硬脂酰富马酸钠、巴西棕榈蜡、卵磷脂或其混合物,但是不限于此。

[0072] 在本发明中,所述亲水化合物是这样的化合物,其起到促进疏水化合物附着的作用,并且是指控制(调节)药物释放的水溶性化合物和药用物质。所述亲水化合物的含量可以是约0.2至0.99重量份/1重量份分离膜,特别是约0.5至0.9重量份/1重量份分离膜。本发明的亲水化合物可以是,例如,纤维素衍生物、树胶、蛋白质、聚乙烯基衍生物、聚甲基丙烯酸酯共聚物、聚乙烯衍生物、羧乙烯聚合物或其混合物。特别地,所述亲水化合物可以是纤维素衍生物、聚乙烯基衍生物、羧乙烯聚合物、聚乙烯衍生物或其混合物,更特别是羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、卡波姆、聚氧化乙烯或其混合物,并且更加特别是共聚维酮,但是不限于此。例如,所述亲水化合物可以是纤维素衍生物,诸如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,羟乙基甲基纤维素等;树胶,诸如瓜尔胶、刺槐豆胶、黄蓍胶、角叉菜胶、金合欢胶(acacia gum)、阿拉伯胶(arabic gum)、结冷胶、黄原胶等;蛋白质,诸如明胶、酪蛋白、玉米醇溶蛋白(zein)等;聚乙烯基衍生物,诸如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乙酸酯(polyvinyl acetal diethylamino acetate)等;聚甲基丙烯酸酯共聚物,诸如聚(甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯-甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙

酯)共聚物等;聚乙烯衍生物,诸如聚乙二醇、聚氧化乙烯等;作为羧乙烯聚合物的卡波姆;及其混合物,但是不限于此。

[0073] 如有需要,本发明的复合制剂还可以包含药用添加剂。例如,通过包含在不破坏本发明效果的范围内的添加剂诸如药用稳定剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稀释剂、包衣剂、pH调节剂、溶解助剂、表面活性剂等,可以将这样的复合制剂配制成制剂。

[0074] 根据本发明的复合制剂还可以包含稳定剂以改善HMG-CoA还原酶抑制剂的稳定性,并且所述稳定剂是能够使对酸不稳定的HMG-CoA还原酶抑制剂稳定的组分,其中可以使用本领域中常规使用的药用物质。例如,所述稳定剂可以一起包含在含有HMG-CoA还原酶抑制剂的层中。

[0075] 特别地,这样的稳定剂可以是抗氧化剂、碱金属盐、有机盐或其混合物,并且更特别地可以是碳酸钙、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氧化镁、碳酸镁、柠檬酸钠、乙酸钙、葡甲胺、三乙醇胺、精氨酸甘氨酸、丁基化羟基甲苯(BHT)、二丁基羟基甲苯(DHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、没食子酸丙酯、磷酸钙或其混合物,但是不限于此。

[0076] 作为所述粘合剂,在制药工业中常规使用的粘合剂全部可以是可用的。例如,以下物质可以用作粘合剂:淀粉、微晶纤维素、高分散二氧化硅、甘露醇、蔗糖、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、预糊化淀粉、天然树胶、合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚维酮、共聚维酮、明胶、它们的混合物等,但是不限于此。粘合剂的含量可以由本领域技术人员适当地选择。例如,这样的含量可以在0.0001至200重量份/1重量份活性组分的范围内适当地选择。

[0077] 作为所述崩解剂,在制药工业中常规使用的崩解剂全部可以是可用的。例如,以下物质可以用作崩解剂:淀粉或改性淀粉,诸如羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉、预糊化淀粉等;粘土,诸如膨润土、蒙脱石、硅酸镁铝(veegum)等;纤维素,诸如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素等;藻胶(algins),诸如海藻酸钠、海藻酸等;交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠等;树胶,诸如瓜尔胶、黄原胶等;交联聚合物,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)等;和泡腾剂,诸如碳酸氢钠、柠檬酸等,或其混合物,但是不限于此。崩解剂的含量可以由本领域技术人员适当地选择。例如,这样的含量可以在0.0001至200重量份/1重量份活性组分的范围内适当地选择。

[0078] 作为所述润滑剂,在制药工业中常规使用的润滑剂全部可以是可用的。以下物质可以用作润滑剂:滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、十二烷基硫酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、硬脂酰富马酸钠、山嵛酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、聚乙二醇或其混合物、十二烷基硫酸镁、苯甲酸钠、聚氧乙烯单硬脂酸酯、三乙酸甘油酯、蔗糖单月桂酸酯、硬脂酸锌、硬化植物油、轻质液体石蜡、石蜡、铅等,但是不限于此。润滑剂的含量可以由本领域技术人员适当地选择。例如,这样的含量可以在0.0001至100重量份/1重量份活性组分的范围内适当地选择。

[0079] 作为所述稀释剂,在制药工业中常规使用的稀释剂全部可以是可用的。例如,以下物质可以代表性地用作稀释剂:乳糖、微晶纤维素、淀粉、甘露醇等。此外,以下物质可以用作稀释剂:白糖、山梨糖醇和无机盐(诸如磷酸氢钙、磷酸钙、硅酸铝、硫酸钙)等,但是不限于此。稀释剂的含量可以由本领域技术人员适当地选择。例如,这样的含量可以在0.0001至

200重量份/1重量份活性组分的范围内适当地选择。

[0080] 根据本发明的复合制剂可以配制成口服制剂,诸如片剂(诸如素片、包衣片剂、多层片剂、包芯片剂(cored tablet)等)、粉末制剂、颗粒剂制剂、丸粒制剂、胶囊制剂等。

[0081] 所述粉末、颗粒剂或丸粒可以是1500 μm 以下,特别是1000 μm 以下。如果粉末、颗粒剂或丸粒的尺寸大于1500 μm ,则两种药理活性组分之间的混合程度可能降低,并且因此含量均匀性可能降低。

[0082] 本发明的复合制剂旨在用于预防或治疗心血管疾病,其中心血管疾病包括高血压;或患有所谓代谢综合症(以复杂的方式发展糖尿病、肥胖、高脂血症、冠状动脉疾病等)的那些人的所有高血压、并发症等,并且心血管疾病还包括心绞痛、高血压、动脉痉挛、深静脉、脑梗塞、心脏肥大、充血性心力衰竭、心肌梗死等。

[0083] 本发明提供一种用于制备复合制剂的方法,包括以下步骤:(a)制备包含第一活性组分的第一活性组分隔室;(b)制备包含疏水化合物的分离膜;和(c)制备包含第二活性组分的第二活性组分隔室。

[0084] 本发明的制备方法可以包括以下步骤:制备包含第一活性组分的第一活性组分层;在所述第一活性组分层上形成包含疏水化合物的分离膜;和在所述分离膜上制备包含第二活性组分的第二活性组分层。

[0085] 特别地,本发明可以包括以下步骤:(a)制备包含第一活性组分的素片;(b)通过用包含疏水化合物的组合物涂覆所述素片的表面形成分离膜;和(c)在所述分离膜上形成包含第二活性组分的膜。

[0086] 在本发明中,所述制备方法还可以包括形成包衣膜的步骤。例如,所述包衣膜可以在第一活性组分层或第二活性组分层中的一者上形成,并且可以在第一活性组分层和第二活性组分层二者上形成。所述包衣膜可以包含一种或多种本领域通常使用的涂层基质,例如聚维酮、共聚维酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、明胶和树胶,但是不限于此。

[0087] 在本发明的制备方法中,所述第一活性组分层可以通过混合药用载体和第一活性组分而形成,或者可以通过用包含第一活性组分的组合物涂覆由载体制成的非活性核来制备,并且所述载体可以是本领域通常使用的药用载体。

[0088] 在本发明的制备方法中,所述第一活性组分和第二活性组分可以是:i) 氯吡格雷的药用酸式盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物;或ii) HMG-CoA还原酶抑制剂,其药用盐,其旋光异构体,其水合物或溶剂化物,或它们的混合物,其中所述第一活性组分和第二活性组分可以彼此不同。

[0089] 用于制备根据本发明的复合制剂的方法可以基于制药工业的常规方法进行。根据本发明的制备方法,可以通过本领域的一般涂覆方法进行涂覆,并且特别地可以通过流化床造粒机进行这样的涂覆。例如,所述包含疏水化合物的分离膜可以通过以下方式形成:借助于流化床造粒机,用包含疏水化合物的涂覆溶液涂覆含有所述第一活性组分的载体(核)。此外,包含所述第二活性组分的包衣膜可以通过以下方式形成:借助于流化床造粒机,用包含第二活性组分的涂覆溶液涂覆所述疏水分离膜。

[0090] 此外,根据本发明的复合制剂可以通过片剂包衣机涂覆。例如,所述包含疏水化合物的分离膜可以通过以下方式形成:借助于片剂包衣机,用包含疏水化合物的涂覆溶液涂

覆含有所述第一活性组分的素片。此外,所述包含第二活性组分的包衣膜可以通过以下方式形成:借助于片剂包衣机,用包含第二活性组分的涂覆溶液涂覆所述疏水分离膜。

[0091] 本发明的制备方法可以包括以下步骤:(a) 制备包含第一活性组分的第一颗粒;(b) 制备包含第二活性组分的第二颗粒;和(c) 形成含有疏水化合物的分离膜。

[0092] 特别地,本发明的制备方法可以包括以下步骤:(a) 制备包含第一活性组分的第一颗粒;(b) 制备包含第二活性组分的第二颗粒;和(c) 用含有疏水化合物的分离膜涂覆一个或多个所述第一颗粒和第二颗粒。

[0093] 在本发明的示例性实施方案中,所述制备方法可以包括以下步骤:(a) 制备包含第一活性组分的第一颗粒;(b) 用含有疏水化合物的分离膜涂覆所述第一颗粒的表面;和(c) 混合涂覆有分离膜的所述第一颗粒和包含第二活性组分的第二颗粒。

[0094] 在本发明的制备方法中,所述第一颗粒或第二颗粒可以通过使用药用载体形成,其中所述载体如上所述。

[0095] 在本发明的制备方法中,所述第一活性组分和第二活性组分如上所述。

[0096] 如果不相互矛盾,则在本发明的制剂中提及的事项也可以同样地应用于制备方法。

[0097] 有益效果

[0098] 根据本发明的复合制剂可以通过同时包含氯吡格雷和HMG-CoA还原酶抑制剂来有效地治疗各种原因的心血管疾病;通过防止由来源于氯吡格雷酸式盐的质子(H⁺)引起的HMG-CoA还原酶抑制剂稳定性降低而具有优异的储存稳定性;并且因此可以用作用于预防或治疗心血管疾病的有价值的复合制剂。

[0099] 附图简述

[0100] 图1示出了作为在加速条件下对本发明复合制剂(片剂)进行稳定性测试4个月的结果的瑞舒伐他汀的内酯相关物质的含量。

[0101] 图2示出了作为在加速条件下对本发明复合制剂(片剂)进行稳定性测试4个月的结果的瑞舒伐他汀的总相关物质的含量。

[0102] 图3示出了作为在加速条件下对本发明复合制剂(胶囊制剂)进行稳定性测试1个月的结果的瑞舒伐他汀的内酯相关物质的含量。

[0103] 图4示出了作为在加速条件下对本发明复合制剂(胶囊制剂)进行稳定性测试1个月的结果的瑞舒伐他汀的总相关物质的含量。

[0104] 图5示出了本发明复合制剂和10mg可定(Crestor)片之间瑞舒伐他汀在pH 1.2的比较溶出速率。

[0105] 图6示出了本发明复合制剂和75mg波立维(Plavix)片之间氯吡格雷在pH 1.2的比较溶出速率。

[0106] 图7示出了在口服施用本发明复合制剂和10mg可定片后比格犬血液中瑞舒伐他汀浓度的变化。

[0107] 图8示出了在口服施用本发明复合制剂和75mg波立维片后比格犬血液中氯吡格雷浓度的变化。

具体实施方式

[0108] 参考下文详细描述的例子性实施方案,本发明的特征和优点以及实现它们的方法将是显而易见的。然而,本发明不限于下文公开的例子性实施方案,而是将以各种不同的形式实现。在下文中,将提出以下例子性实施方案以更好地理解本发明,并且仅为了向本领域技术人员完全说明本发明的范围而提供以下例子性实施方案,并且因此本发明将仅由权利要求的范围限定。

[0109] <实施例1>氯吡格雷素片的制备

[0110] 按照下表1所示的组分和含量,将氯吡格雷、L-HPC、乳糖、共聚维酮、胶体二氧化硅、滑石和硬脂酸镁混合、压制并且制成素片。此时,借助于压片机(ERWEKA APPARATEBAU)制备素片。

[0111] [表1]

隔室	组分	组分量(mg/片)
[0112] (1)氯吡格雷素片	氯吡格雷硫酸氢盐	97.9
	L-HPC	25.0
	乳糖	110.1
	共聚维酮	12.0
	胶体二氧化硅	2.5
	滑石	4.0
	硬脂酸镁	3.5
固体含量		255.0

[0113] <实施例2至5>包含含有疏水化合物的分离膜的片剂

[0114] 按照下表2所示的组分和含量,分别制备(2)用于含有疏水化合物的疏水分离膜的涂覆溶液和(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液,之后用(2)用于疏水分离膜的涂覆溶液和(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液依次涂覆(1)实施例1的氯吡格雷素片,从而制备涂层。此时,通过使用片剂包衣机(FREUND HCT-30),以58-72°C的入口温度、20g/min的喷雾速度进行涂覆180分钟。

[0115] [表2]

[0116]

隔室	组分	组分量(mg/片)			
		实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5
(1)氯吡格雷素片	实施例 1	255.0	255.0	255.0	255.0
(2)用于疏水分离膜的涂覆溶液	山嵛酸甘油酯	10.0			
	硬脂酰富马酸钠		10.0		
	巴西棕榈蜡			10.0	
	卵磷脂				10.0
	共聚维酮	10.0	10.0	10.0	10.0

[0117]

	氧化钛	0.5	0.5	0.5	0.5
	滑石	0.5	0.5	0.5	0.5
	纯净水(挥发)	75.0	75.0	75.0	75.0
	乙醇(挥发)	300.0	300.0	300.0	300.0
(3)瑞舒伐他汀涂覆溶液	瑞舒伐他汀钙	10.4	10.4	10.4	10.4
	共聚维酮	59.6	59.6	59.6	59.6
	滑石	1.0	1.0	1.0	1.0
	纯净水(挥发)	70.0	70.0	70.0	70.0
	乙醇(挥发)	200.0	200.0	200.0	200.0
固体含量		347.0	347.0	347.0	347.0

[0118] <比较例1至3>不具有分离膜的片剂或包含pH依赖性分离膜的片剂

[0119] 按照下表3所示的组分和含量,分别制备(4)用于pH依赖性分离膜的涂覆溶液和(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液,之后用(4)用于pH依赖性分离膜的涂覆溶液和(3)瑞舒伐他汀涂覆溶液依次涂覆(1)实施例1的氯吡格雷素片。然而,在比较例1中复合制剂不具有分离膜的情况下,省略对于分离膜的涂覆,并且用(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液进行涂覆。此时,通过使用片剂包衣机(FREUND HCT-30),以58-72℃的入口温度、20g/min的喷雾速度进行涂覆180分钟。

[0120] [表3]

[0121]

隔室	组分	组分量(mg/片)		
		比较例 1	比较例 2	比较例 3
(1)氯吡格雷素片	实施例 1	255.0	255.0	255.0
(4)用于无分离膜和 pH 依赖性分离膜的涂覆溶液	丙烯酸树脂 (Eudragit)EPO		15.0	
	丙烯酸树脂 L100			17.0
	十二烷基硫酸钠		1.5	
	三乙酸乙酯			1.5

[0122]

	硬脂酸		2.0	
	滑石		7.5	7.5
	纯净水(挥发)		150.0	150.0
(3)瑞舒伐他汀涂覆溶液	瑞舒伐他汀钙	10.4	10.4	10.4
	共聚维酮	59.6	59.6	59.6
	滑石	1.0	1.0	1.0
	纯净水(挥发)	70.0	70.0	70.0
	乙醇(挥发)	200.0	200.0	200.0
固体含量		321.0	347.0	347.0

[0123] <比较例4至6>包含亲水分离膜的片剂

[0124] 按照下表4所示的组分和含量,分别制备(5)用于不含有疏水化合物的亲水分离膜的涂覆溶液和(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液,之后用(5)用于亲水分离膜的涂覆溶液和(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液依次涂覆(1)实施例1的氯吡格雷素片。此时,通过使用片剂包衣机(FREUND HCT-30),以58-72℃的入口温度、20g/min的喷雾速度进行涂覆180分钟。

[0125] [表4]

[0126]

隔室	组分	组分量(mg/片)		
		比较例 4	比较例 5	比较例 6
(1)氯吡格雷素片	实施例 1	255.0	255.0	255.0
(5)用于亲水分离膜的涂层	聚维酮	20.0		
	共聚维酮		20.0	
	PVA			20.0
	氧化钛	0.5	0.5	0.5
	滑石	0.5	0.5	0.5
	纯净水(挥发)	75.0	75.0	75.0
	乙醇(挥发)	300.0	300.0	300.0
(3)瑞舒伐他	瑞舒伐他汀钙	10.4	10.4	10.4

[0127]

汀涂层	共聚维酮	59.6	59.6	59.6
	滑石	1.0	1.0	1.0
	纯净水(挥发)	70.0	70.0	70.0
	乙醇(挥发)	200.0	200.0	200.0
固体含量		347.0	347.0	347.0

[0128] <比较例7和8>单一片剂

[0129] 购买并且使用市售的瑞舒伐他汀制剂(可定片,10mg,AstraZeneca,比较例7)和氯吡格雷制剂(波立维片,75mg,Sanofi-Aventis,比较例8)。

[0130] <实施例6>包含疏水分离膜的胶囊制剂

[0131] 按照下表5所示的组分和含量,分别制备(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液和(2)用于含有疏水化合物的疏水分离膜的涂覆溶液,之后用(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液和(2)用于疏水分离膜的涂覆溶液依次涂覆非活性丸粒(种子丸粒),然后与氯吡格雷硫酸氢盐粉末混合,然后填入胶囊中。此时,通过以底部模式使用流化床包衣机(FREUND GPC-G1),以35-65℃的入口温度、20-50mg/min的喷雾速度进行丸粒涂覆10小时。

[0132] <比较例9>不具有分离膜的胶囊制剂

[0133] 按照下表5所示的组分和含量,省略用于疏水分离膜的涂层,并且用(3)含有瑞舒伐他汀的涂覆溶液涂覆非活性丸粒(种子丸粒),然后与氯吡格雷硫酸氢盐粉末混合,然后填入胶囊中。此时,通过以底部模式使用流化床包衣机(FREUND GPC-G1),以35-65℃的入口

温度、20-50mg/min的喷雾速度进行丸粒涂覆10小时。

[0134] [表5]

[0135]

隔室	组分	组分量(mg/胶囊)	
		实施例 6	比较例 9
非活性丸粒	微晶纤维素丸粒	150.0	150.0
(3)瑞舒伐他	瑞舒伐他汀钙	10.4	10.4

[0136]

汀涂覆溶液	共聚维酮	20.6	20.6
	滑石	4.0	4.0
	纯净水(挥发)	80.0	80.0
	乙醇(挥发)	170.0	170.0
(2)用于疏水分 离膜的涂 覆溶液	Opaglos (卵磷脂=6.1% w/w)	50.0 (卵磷脂=3.05 mg/片)	-
	聚维酮 K30	50.0	-
	纯净水(挥发)	900.0	-
	乙醇(挥发)	100.0	-
氯吡格雷	氯吡格雷硫酸氢盐	97.9	97.9
胶囊		胶囊编号 1	胶囊编号 1
固体含量(不包括胶囊)		382.9	282.9

[0137] <实验例1>崩解测试

[0138] 在上述实施例2至5和比较例1至6的情况下,使用用于韩国药典的崩解测试方法的第一测试溶液在pH 1.2进行崩解测试。崩解测试方法如下,并且其结果在下表6中示出。

[0139] [测试方法]

[0140] 1. 崩解测试的依据:韩国药典第10版中一般测试方法的崩解测试

[0141] 2. 测试方法:将6个样品中的每一个插入测试机的玻璃管中,并且使测试机运转2小时,测试溶液设定在 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0142] 3. 测试溶液:用于韩国药典的崩解测试方法的第一测试溶液(pH 1.2)

[0143] 4. 分析方法:测量所有6个样品所有物(properties)完全消失的时间点。

[0144] [测试结果]

[0145] [表6]

		崩解时间
[0146]	实施例 2	15 分 17 秒
	实施例 3	13 分 48 秒
	实施例 4	25 分 12 秒
	实施例 5	21 分 30 秒
	比较例 1	10 分 26 秒
[0147]	比较例 2	23 分 31 秒
	比较例 3	超时
	比较例 4	10 分 15 秒
	比较例 5	10 分 21 秒
	比较例 6	10 分 50 秒

[0148] 如上表6所示,在根据本发明的实施例2至5和比较例1、2和4至6的情况下,在类似于胃肠道的pH 1.2下,崩解时间为30分钟左右,并且因此已证实药物可以容易地溶解在胃肠道中。

[0149] 另一方面,在比较例3的情况下,在pH 1.2下未在2小时内完成崩解,并且因此延迟了活性组分的溶出。作为上述比较例3的分离膜基质,丙烯酸树脂L100可以在pH 6.0以上溶解,并且因此可以证实丙烯酸树脂L100作为氯吡格雷和HMG-CoA抑制剂(其需要在胃肠道中释放)的分离膜是不理想的。

[0150] <实验例2>稳定性测试

[0151] 在实施例2至4和比较例1至6的情况下,将每一种片剂与硅胶一起装入HDPE瓶中,然后在加速条件下储存,然后在0个月(初始)、2个月和4个月后取出,然后通过测量瑞舒伐他汀内酯相关物质和总相关物质的量进行评价,这些物质是在HMG-CoA还原酶抑制剂中瑞舒伐他汀的代表性酸分解产物。稳定性测试方法如下,并且其结果在下表7以及图1和2中示出。

[0152] [测试方法]

[0153] 1. 稳定性测试的依据:食品药品安全部第2014-59号通知中的加速测试项目

[0154] 2. 测试方法:将30片中的每一片与硅胶一起装入100mL HDPE瓶中,然后在加速条件下(40±2℃,相对湿度75±5%)储存在稳定室中,然后在0个月(初始)、2个月和4个月后打开,然后进行分析。此时,如果总相关物质的量超过5%,则结束测试。

[0155] 3. 分析方法:按照瑞舒伐他汀相关物质的分析方法,对作为代表性酸分解产物的内酯相关物质和总相关物质的量进行分析。

[0156] [测试结果]

[0157] [表7]

[0158]

	加速测试期 (月)	内酯相关物 质 (%)	总相关物质 (%)	批注 (分离膜形式)	
比较例 1	0 (初始)	0.050	0.304	无分离膜	
	2	4.970	5.130		
比较例 2	0 (初始)	0.050	0.304	pH 依赖性分离膜	
	2	7.723	7.923		
比较例 3	0 (初始)	0.051	0.385		
	2	6.180	6.378		
比较例 4	0 (初始)	0.051	0.307		
	2	5.841	6.115		
比较例 5	0 (初始)	0.055	0.366	不含有疏水化合物的亲水分离膜	
	2	3.007	3.661		
	4	7.858	8.994		
比较例 6	0 (初始)	0.062	0.491		
	2	9.139	10.168		
实施例 2	0 (初始)	0.050	0.377		含有疏水化合物的分离膜
	2	0.000	0.555		
	4	0.013	0.688		
实施例 3	0 (初始)	0.050	0.377		
	2	0.000	0.475		
	4	0.249	0.914		
实施例 4	0 (初始)	0.050	0.377		

[0159]

	2	0.000	0.460	
	4	0.166	0.864	

[0160] 如上表7和图1所示,对于本发明的实施例2至4,已证实在加速条件下4个月,内酯

相关物质的生长率非常低低至小于1%。

[0161] 相反,对于比较例1至6,已证实在加速条件下2个月内,内酯相关物质大大增加3%以上。

[0162] 特别地,在比较例2至5的情况下,内酯相关物质增加更多。这是因为质子(H⁺)在pH依赖性分离膜和不含有疏水化合物的亲水水溶性分离膜中积聚,并且因此在酸中具有低稳定性的内酯相关物质大大增加。

[0163] <实验例3>胶囊制剂的稳定性测试

[0164] 在实施例6和比较例9的情况下,将胶囊制剂中的每一个用Alu-Alu泡罩单独地包装,然后在加速条件下储存,然后在0个月(初始)和1个月后取出,然后通过测量瑞舒伐他汀内酯相关物质和总相关物质的量进行评价,这些物质是在HMG-CoA还原酶抑制剂中瑞舒伐他汀的代表性酸分解产物。稳定性测试方法如下,并且其结果在下表8以及图3和4中示出。

[0165] [测试方法]

[0166] 1. 稳定性测试的依据:食品药品安全部第2014-59号通知中的加速测试项目

[0167] 2. 测试方法:将胶囊制剂中的每一个用Alu-Alu泡罩包装,然后在加速条件下(40±2℃,相对湿度75±5%)储存在稳定室中,然后在0个月(初始)和1个月后打开,然后进行分析。

[0168] 3. 分析方法:按照瑞舒伐他汀相关物质的分析方法,对作为代表性酸分解产物的内酯相关物质和总相关物质的量进行分析。

[0169] [测试结果]

[0170] [表8]

[0171]

	加速测试期 (月)	内酯相关物质 (%)	总相关物质 (%)	批注 (分离膜形式)
实施例 6	0 (初始)	0.113	0.332	疏水分离膜

[0172]

	1	0.192	0.309	
比较例 9	0 (初始)	0.145	0.368	无分离膜
	1	0.512	0.710	

[0173] 如上表8和图3所示,对于本发明的实施例6,已证实在加速条件下1个月,内酯相关物质的增加量非常低低至小于0.08%。

[0174] 相反,对于比较例9,已证实在加速条件下早在1个月时,内酯相关物质的增加量为0.36%以上,并且这样的大幅增加是实施例6的至少4.5倍。因此,还证实了即使在填充有涂有疏水分离膜的丸粒的胶囊制剂中,内酯相关物质的增加也可以被抑制。

[0175] <实验例4>溶出测试

[0176] 使用上述实施例2和比较例7和8的四种片剂中的每一种进行比较溶出测试。比较

溶出测试的方法如下,并且其结果在下表9以及图5和6中示出。

[0177] [测试方法]

[0178] 1. 溶出测试的依据:韩国药典第10版中一般测试方法的溶出测试方法

[0179] 2. 测试方法:浆法,37±0.5℃,50转/min,n=4

[0180] 3. 测试溶液:900ml的用于韩国药典的崩解测试方法的第一测试溶液 (pH 1.2)

[0181] 4. 分析方法:用于分析瑞舒伐他汀和氯吡格雷的溶出(含量)的方法

[0182] [测试结果]

[0183] [表9]

[0184]

			0	5	10	15	30	45	60	90	120
			min	min	min	min	min	min	min	min	min
瑞舒伐他汀溶出	实施例2	平均	0.0	16.5	47.3	71.3	87.2	90.9	93.2	96.0	96.3
		S.D.	0.0	5.5	9.5	7.3	4.9	4.0	4.8	3.5	3.1
	比较例	平	0.0	49.9	77.5	90.1	97.2	98.7	98.5	99.3	99.1

[0185]

速率 (%)	7	均									
		S.D.	0.0	2.3	3.0	3.1	2.7	2.2	1.8	1.3	1.3
氯吡格雷溶出速率 (%)	实施例2	平均	0.0	0.0	2.1	7.8	46.8	80.7	95.3	98.1	98.7
		S.D.	0.0	0.0	0.5	2.3	8.4	7.6	5.1	2.0	1.1
	比较例8	平均	0.0	22.4	46.4	67.9	86.1	91.6	93.9	94.5	95.4
		S.D.	0.0	6.2	8.5	9.9	8.9	6.1	5.4	5.2	2.9

[0186] 如表9和图5所示,在本发明的实施例2和比较例7二者的情况下,瑞舒伐他汀的药物在30分钟内溶出,并且两种制剂在30分钟内溶出80%以上,该时间短于约2小时(即胃肠道中的一般药物停留时间)。然而,在本发明实施例2的情况下,瑞舒伐他汀的溶出速率在上述条件下快于比较例7,这似乎是因为实施例2的包衣瑞舒伐他汀可以比比较例7的片剂的瑞舒伐他汀更快地释放到溶出物(eluate)中。

[0187] 同时,如表9和图6所示,在本发明的实施例2和比较例8二者的情况下,氯吡格雷在60分钟内溶出80%以上,该时间短于约2小时(即胃肠道中的一般药物停留时间)。然而,在实施例2的情况下,氯吡格雷的溶出速率在上述条件下慢于比较例8,这是因为归因于实施例2的制剂的结构性质,氯吡格雷在瑞舒伐他汀涂层和分离膜完全溶解后溶出。

[0188] <实验例5>血药浓度测试

[0189] 对于上述实施例2(测试组)和比较例7和8(对照组),将各制剂口服给施用至比格犬,然后根据本发明对测试组和对照组进行血药浓度测试。

[0190] 同时,对于测试组和对照组,每组四只比格犬以两周的无药物间隔进行两次交叉配对测试(2x 2)。详细的实验条件如下表10所示。此外,对于对照组和测试组,瑞舒伐他汀和氯吡格雷的血液浓度测试的结果如表11以及图7和8所示。

[0191] [表10]

[0192]

标题	在比格犬上针对疏水分离膜基质和瑞舒伐他汀/氯吡格雷的单一/组合制剂的口服 PK 测试
----	--

[0193]

测试设计	<p>本测试的设计如下。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 对照组: 两片 10 mg 瑞舒伐他汀(10 mg 可定片) + 两片 75 mg 氯吡格雷(75 mg 波立维片) - 测试组: 两片实施例 2 中制备的疏水分离膜 <p>对照组和测试组中的每一者以两周的无药物间隔进行两次交叉配对测试。</p>
评价方法	<p>血液中药物浓度的评价:</p> <p>在施用测试药物后,通过 LC/MS/MS 测量血液中瑞舒伐他汀和氯吡格雷的浓度,并且将下列项目作为参数来比较和评价各组之间的差异。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 直至采血的最后可测量点的血药浓度-时间曲线下的面积: AUC_{last} - 从采血的最后可测量点到无穷时间通过外推法计算的 血药浓度-时间曲线下的面积: AUC_{inf} - 最大血药浓度: C_{max} - 达到最大血药浓度的时间: T_{max} - 药物半衰期: $T_{1/2}$

[0194] [测试结果]

[0195] [表11]

[0196]

PK 参数	瑞舒伐他汀		氯吡格雷	
	对照组	测试组	对照组	测试组
C_{\max} (ng/ml)	138.563 ±24.745	121.908 ±47.555	249.14 ±90.056	223.618 ±107.886
T_{\max} (hr)	1.6±0.3	1.4±0.8	1.4±0.5	1.4±0.6
AUC_{last} (ng/ml)	462.246 ±106.647	422.990 ±213.641	435.725 ±196.644	364.373 ±137.952

[0197]

AUC_{inf} (ng/ml)	552.449 ±138.648	513.212 ±244.548	448.219 ±200.370	381.545 ±142.895
$t_{1/2}$ (hr)	2.3±0.6	2.5±0.5	1.2±0.5	1.6±0.8

[0198] 根据表11以及图7和8,在本发明的测试组(实施例2)和对照组(比较例7和8)的情况下,瑞舒伐他汀和氯吡格雷的AUC、 C_{\max} 、 T_{\max} 和 $T_{1/2}$ 值不存在显著差异。

[0199] 在上述实验例3的情况下,实施例2和比较例7和8的溶出速率略有不同。然而,在对比格犬进行PK测试的情况下,AUC、 C_{\max} 、 T_{\max} 和 $T_{1/2}$ 值不存在显著差异。因此,通过体内实验可以证实药物的药代动力学参数不存在大幅变化。

[0200] 在本发明的含有HMG-CoA还原酶抑制剂和氯吡格雷的复合制剂中,本发明的用含有疏水物质的分离膜涂覆的制剂可以为复合制剂提供优异的储存稳定性,而活性成分在体内不出现任何PK变化,并且因此可以用作具有优异稳定性的心血管疾病治疗剂。

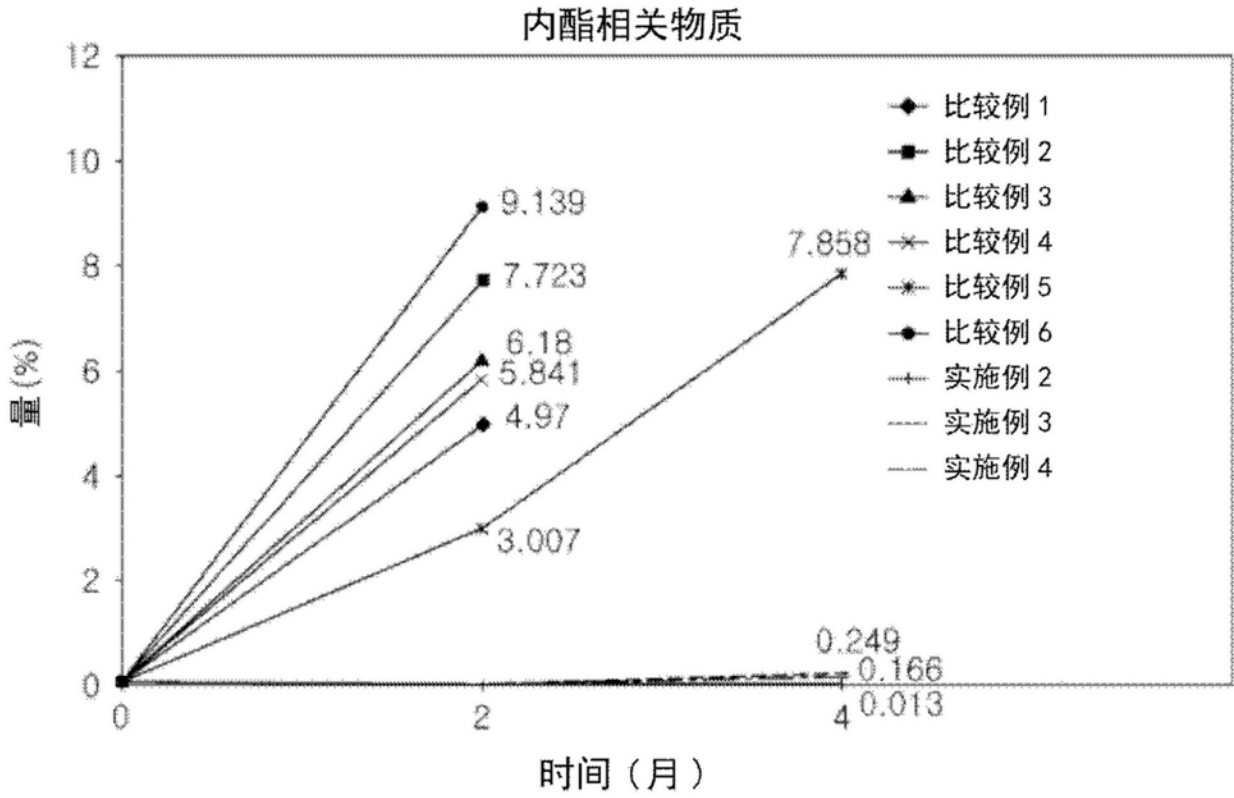


图1

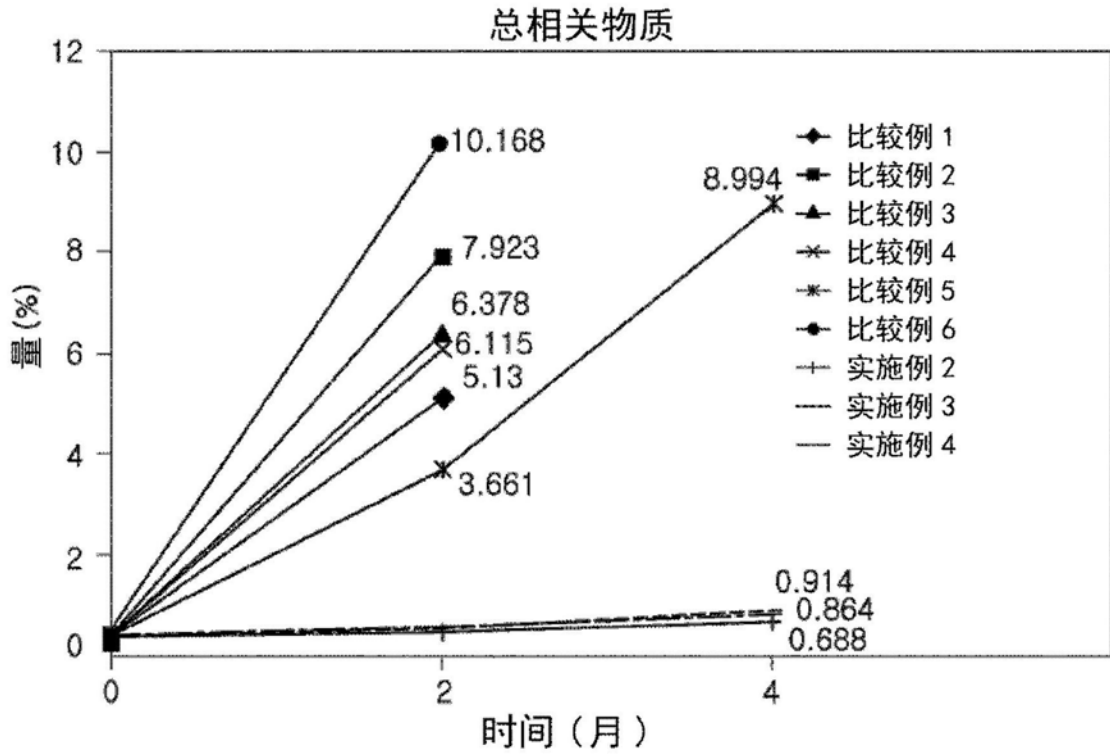


图2

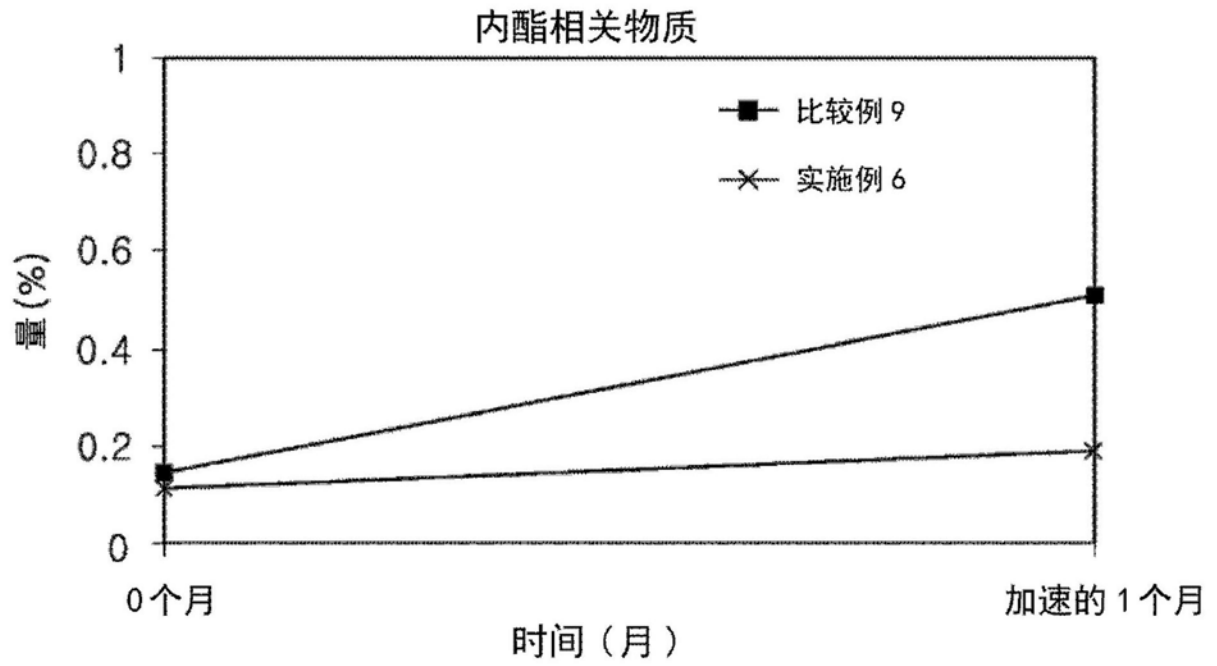


图3

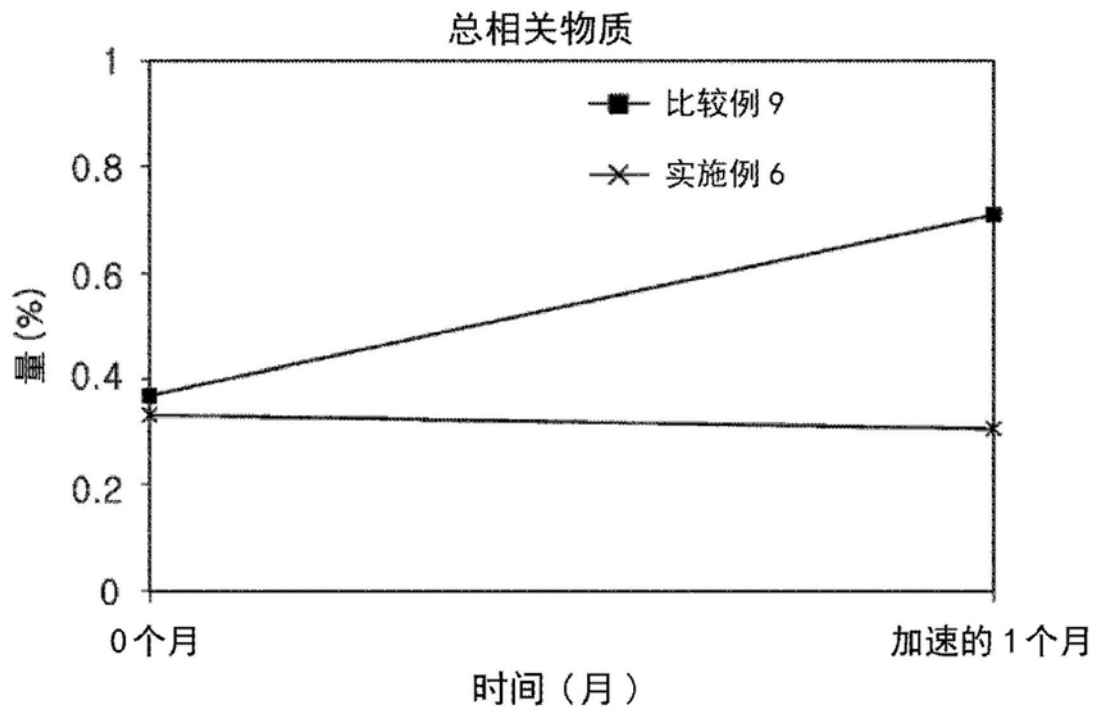


图4

瑞舒伐他汀洗脱率 (pH 1.2)

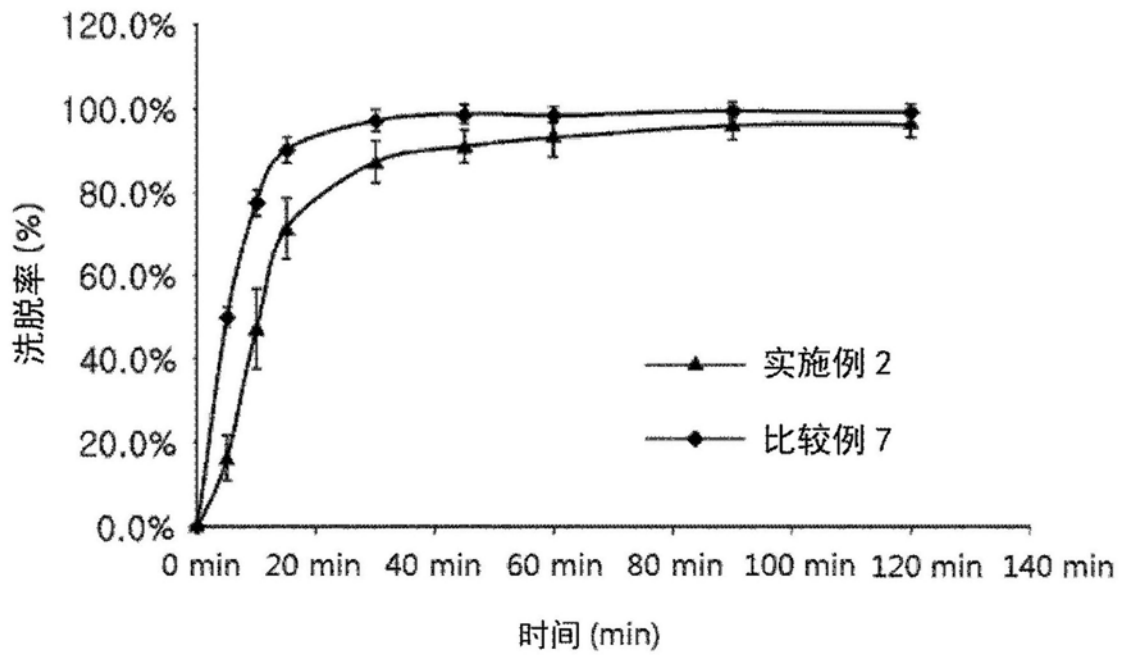


图5

氯吡格雷洗脱率 (pH 1.2)

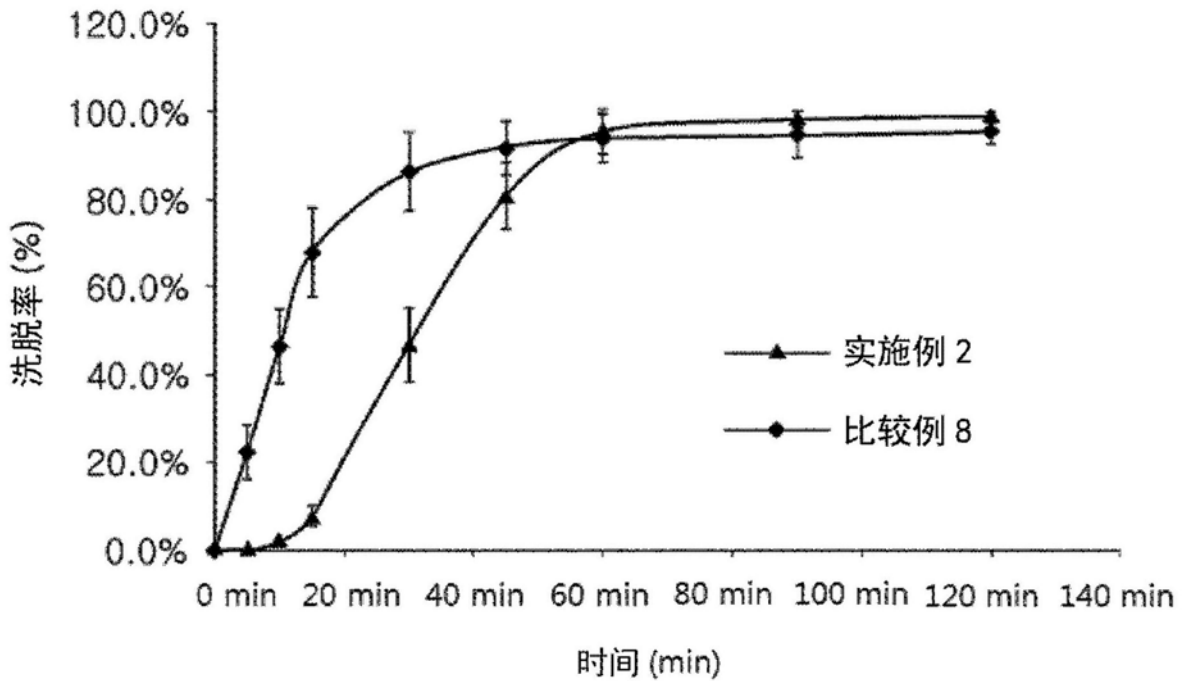


图6

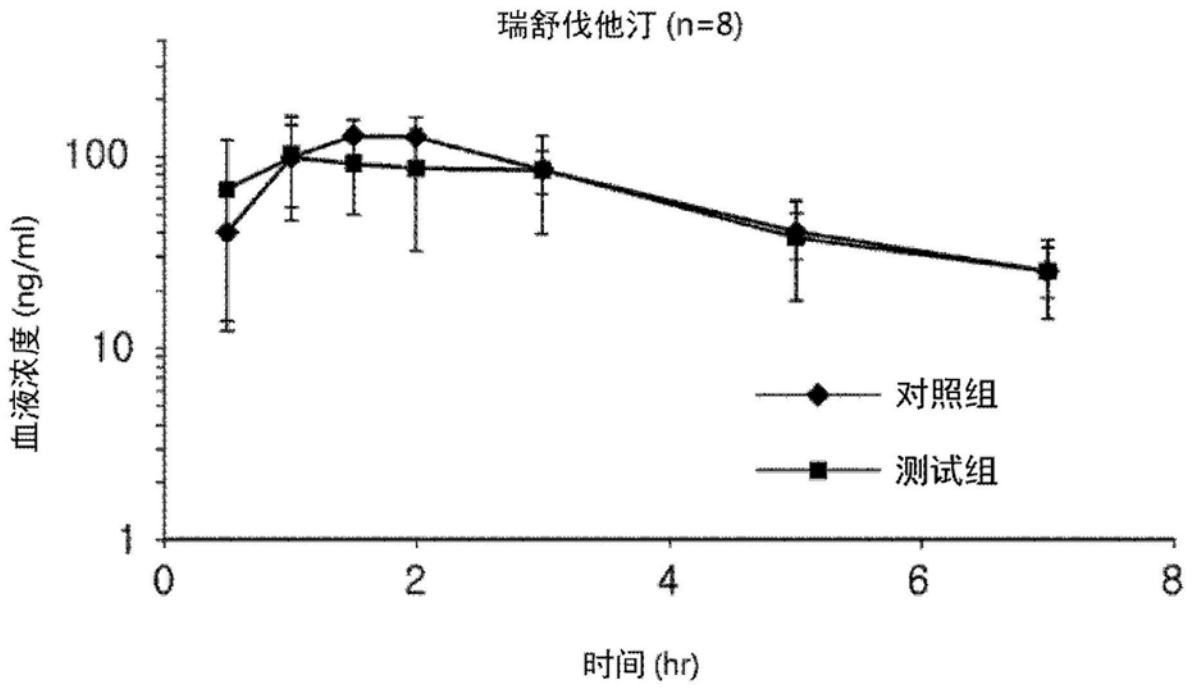


图7

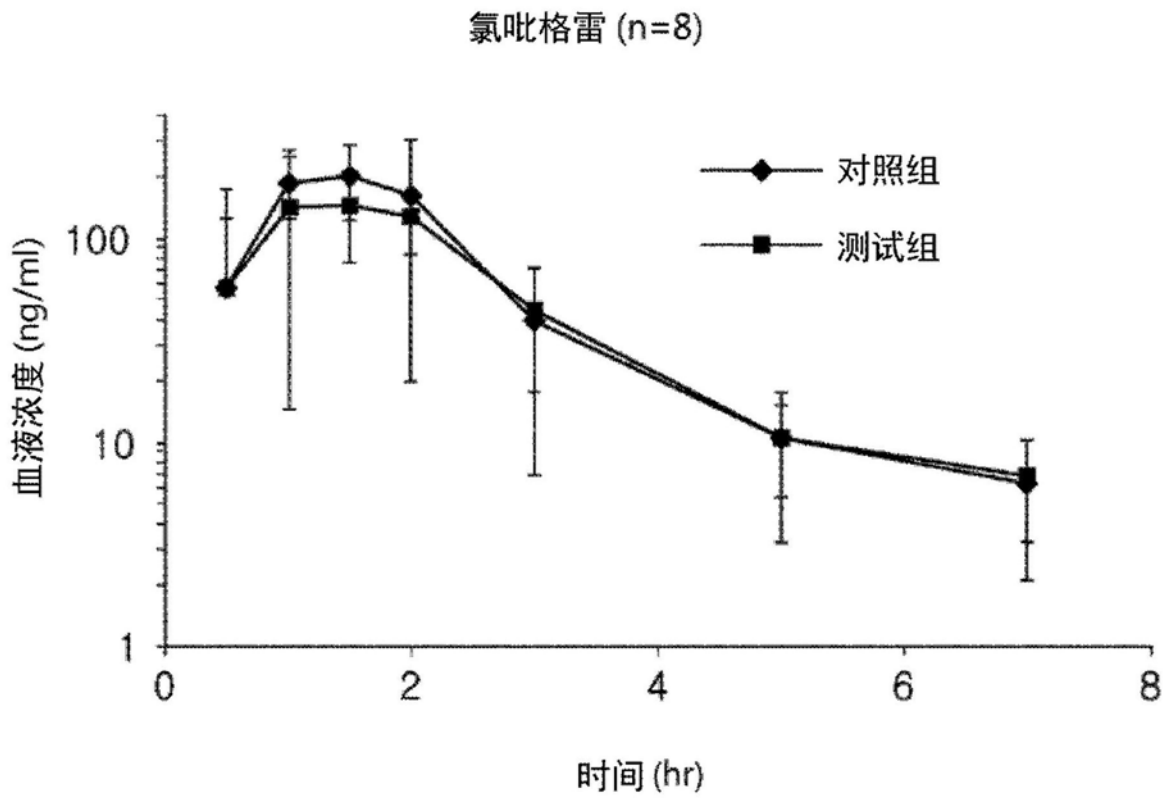


图8