



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106619552 B

(45)授权公告日 2018.05.25

(21)申请号 201710002979.X

A61K 31/4184(2006.01)

(22)申请日 2017.01.04

A61K 47/26(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 47/04(2006.01)

申请公布号 CN 106619552 A

A61P 9/12(2006.01)

(43)申请公布日 2017.05.10

(56)对比文件

(73)专利权人 北京汇诚瑞祥医药技术有限公司

IN 201300115 I3,2016.07.22,德温特摘要.

地址 101111 北京市通州区次渠光机电一

WO 2012055941 A1,2012.05.03,权利要求1、8-9, 实施例5.

体化产业基地兴光四街5号一轻研究院4号楼

CN 101947219 A,2011.01.19,权利要求1,说明书第0023-0060段.

(72)发明人 卢骏 姜艳 冯岩 吴涛 师健鑫

CN 104188968 A,2014.12.10,权利要求1-2,说明书第0005-0019段.

(74)专利代理机构 北京精金石专利代理事务所

CN 102488690 A,2012.06.13,摘要,实施例4, 说明书第0013段.

(普通合伙) 11470

代理人 刘晔

CN 102274223 A,2011.12.14,摘要,权利要求1-4和9,说明书第0009-0038段,实施例3.

(51)Int.Cl.

A61K 9/22(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/4422(2006.01)

审查员 豆波建

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种替米沙坦氨氯地平速释片及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种替米沙坦氨氯地平速释片,包含替米沙坦层、隔离层和氨氯地平层,其中:(a)、替米沙坦层包含替米沙坦固体分散体、葡甲胺、填充剂、崩解剂和润滑剂;(b)、隔离层包含淀粉、糊精、乙基纤维素和润滑剂;(c)、氨氯地平层包含苯磺酸氨氯地平微粉、填充剂、崩解剂和润滑剂。该片剂不仅能同时快速释放替米沙坦和苯磺酸氨氯地平,并且片剂的储存稳定性好。

1. 一种替米沙坦氨氯地平速释片, 包含替米沙坦层、隔离层和氨氯地平层, 其特征在于:

(a)、替米沙坦层包含160-300mg替米沙坦固体分散体、15-30mg葡甲胺、120-300mg填充剂、35-85mg崩解剂和1.0-5.0mg润滑剂;

(b)、隔离层包含30-60mg淀粉、10-40mg糊精、1.0-2.0mg乙基纤维素和1.0-1.5mg润滑剂;

(c)、氨氯地平层包含10-30mg苯磺酸氨氯地平微粉、40-80mg填充剂、15-30mg崩解剂和0.5-2.5mg润滑剂;

所述填充剂选自乳糖、微晶纤维素、甘露醇中的一种或多种, 所述崩解剂选自交联羧甲基淀粉钠、交联聚维酮中的一种或两种, 所述润滑剂选自硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇4000中的一种或多种;

替米沙坦固体分散体由40-80mg替米沙坦和120-220mg泊洛沙姆188制成, 其制备方法为: 将泊洛沙姆188置于60-80°C水浴加热熔化, 加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦, 搅拌至透明, 然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至6.8-7.2, 冰浴搅拌5-10分钟, 冷冻干燥20-30小时, 研磨, 过100-200目筛, 即得;

苯磺酸氨氯地平微粉由4-8mg苯磺酸氨氯地平和6-22mg微粉硅胶制成, 其制备方法为: 将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中, 加入微粉硅胶, 搅拌均匀, 真空干燥10-20h除去溶剂, 研磨, 过100-200目筛, 即得;

所述隔离层是将淀粉、糊精过60-80目筛混合均匀, 制粒, 干燥, 用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣, 干燥, 然后和润滑剂混合均匀, 备用。

2. 如权利要求1所述的一种替米沙坦氨氯地平速释片, 其特征在于: 替米沙坦层中的填充剂为微晶纤维素, 崩解剂为交联羧甲基淀粉钠, 润滑剂为十二烷基硫酸钠。

3. 如权利要求1所述的一种替米沙坦氨氯地平速释片, 其特征在于: 氨氯地平层中的填充剂为乳糖或甘露醇, 崩解剂为交联聚维酮, 润滑剂为聚乙二醇4000。

4. 如权利要求1-3之一所述的替米沙坦氨氯地平速释片的制备方法, 其特征在于包含以下步骤:

(1)、替米沙坦层混合粉的制备: 将替米沙坦固体分散体过100-200目筛, 葡甲胺、填充剂、崩解剂和润滑剂分别过60-80目筛, 混合均匀, 备用;

(2)、隔离层混合粉的制备: 将淀粉、糊精过60-80目筛混合均匀, 制粒, 干燥, 用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣, 干燥, 然后和润滑剂混合均匀, 备用;

(3)、氨氯地平层混合粉的制备: 将苯磺酸氨氯地平微粉过100-200目筛, 填充剂、崩解剂和润滑剂分别过60-80目筛, 混合均匀, 备用;

(4)、片剂的压制: 将替米沙坦层混合粉、隔离层混合粉和氨氯地平层混合粉依次填充入压片机中, 压制, 即得;

(5)、任选地, 将步骤(4)制成的片剂包薄膜衣。

一种替米沙坦氨氯地平速释片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药领域药物制剂技术。更具体地,涉及一种替米沙坦氨氯地平速释片及其制备方法。

背景技术

[0002] 替米沙坦(Telmisartan)是一种特异性血管紧张素II受体(AT1型)拮抗剂,化学名称是4- {[2-正丙基-4-甲基-6-(1-甲基苯并咪唑-2-基)苯并咪唑-1-基]甲基}联苯基-2-羧酸。替米沙坦替代血管紧张素II受体与AT1受体亚型(已知的血管紧张素II作用位点)高亲和性结合。替米沙坦在AT1受体位点无任何部位激动剂效应,替米沙坦选择性与AT1受体结合,该结合作用持久。替米沙坦对其他受体(包括AT2和其它特征更少的AT受体)无亲和力。替米沙坦不抑制人体血浆肾素,亦不阻断离子通道。替米沙坦不抑制血管紧张素转换酶II,该酶亦可降解缓激肽作用增强导致的不良反应。在人体给予80mg替米沙坦几乎可完全抑制血管紧张素II引起的血压升高。抑制效应持续24小时,在48小时仍可测到。首剂替米沙坦后3小时内降压效应逐渐明显。在治疗开始后4周可获得最大降压效果,并可在长期治疗中维持。替米沙坦治疗如突然中断,数天后血压逐渐恢复到治疗前水平,而不出现反弹性高血压。

[0003] 苯磺酸氨氯地平是二氢吡啶类钙拮抗剂,化学名为3-乙基-5-甲基-2-(2-氨乙氧甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氢-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸酯苯磺酸盐。氨氯地平选择性抑制钙离子跨膜进入平滑肌细胞和心肌细胞,对平滑肌的作用大于心肌。其与钙通道的相互作用决定于它和受体位点结合和解离的渐进性速率,因此药理作用逐渐产生。属于外周动脉扩张剂,直接作用于血管平滑肌,降低外周血管阻力,从而降低血压。治疗剂量下,体外实验可观察到负性肌力作用。截止目前大量的临床应用都证实了本品的抗高血压作用。轻中度高血压患者每日服药一次,可以24小时降低卧位和立位血压,长期使用不引起心率或血浆儿茶酚胺显著改变。在中国专利申请CN 200510052246中,申请人指出替米沙坦和氨氯地平可以联合使用,治疗原发性高血压。

[0004] 作为一种联合使用的治疗药物,合理、方便的使用剂型是达到最佳治疗效果的关键步骤之一。替米沙坦是白色结晶粉末,几乎不溶于水,溶于强碱。因此,为了使替米沙坦在体内得到良好的溶出,通常需要和碱性辅料共同组成组合物,达到提高溶解度的目的。但是,碱性物质会显著影响氨氯地平的稳定性,造成有关杂质的增加,也降低了氨氯地平的有效含量。

[0005] 在中国专利申请CN200580033928中,采用胶囊、膜衣和双层片技术将碱性的替米沙坦制剂与氨氯地平分开。但是,由于替米沙坦层中强碱性物质的含量较大,且没有对替米沙坦层和氨氯地平层进行有效的隔离,因此仍然存在氨氯地平稳定性受影响的风险,并且两种活性物质的溶出速率没有达到满意的水平。

[0006] 在中国专利申请CN201110419520中,将替米沙坦与药学上可接受的辅料作为素片,苯磺酸氨氯地平分散在包衣材料中,在素片与包衣材料之间,存在含有乳糖或者氯化钠

或者乙基纤维素或者山梨醇的包衣材料。该申请指出可有效阻止替米沙坦素片中含有的碱性物质对苯磺酸氨氯地平造成的降解,并能出乎意料的到达药物快速溶出的目的。但是,由于含苯磺酸氨氯地平的包衣材料包覆于含替米沙坦的素片外,导致两种活性物质不能同时迅速溶出,从而影响了药物的协同使用效果。

[0007] 因此,仍然需要对含替米沙坦和苯磺酸氨氯地平的复方制剂进行研究,使得两种药物既能同时快速溶出,并且不会出现储存过程中苯磺酸氨氯地平稳定性降低的问题。

发明内容

[0008] 为了克服现有技术中替米沙坦、苯磺酸氨氯地平溶解速度慢,以及苯磺酸氨氯地平稳定性易受强碱性物质影响的缺陷,本发明提供了一种含替米沙坦和氨氯地平的速释片,该片剂不仅能同时快速释放替米沙坦和苯磺酸氨氯地平,并且片剂的储存稳定性好。本发明是通过以下的技术方案来实现的。

[0009] 一方面,本发明提供了一种替米沙坦氨氯地平速释片,包含替米沙坦层、隔离层和氨氯地平层,其中:

[0010] (a)、替米沙坦层包含替米沙坦固体分散体、葡甲胺、填充剂、崩解剂和润滑剂;

[0011] (b)、隔离层包含淀粉、糊精、乙基纤维素和润滑剂;

[0012] (c)、氨氯地平层包含苯磺酸氨氯地平微粉、填充剂、崩解剂和润滑剂;

[0013] 所述填充剂选自乳糖、微晶纤维素、甘露醇中的一种或多种,所述崩解剂选自交联羧甲基淀粉钠、交联聚维酮中的一种或两种,所述润滑剂选自硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇4000中的一种或多种。

[0014] 优选地,替米沙坦层包含160-300mg替米沙坦固体分散体、15-30mg葡甲胺、120-300mg填充剂、35-85mg崩解剂和1.0-5.0mg润滑剂。

[0015] 优选地,隔离层包含30-60mg淀粉、10-40mg糊精、1.0-2.0mg乙基纤维素和1.0-1.5mg润滑剂。

[0016] 优选地,氨氯地平层包含10-30mg苯磺酸氨氯地平微粉、40-80mg填充剂、15-30mg崩解剂和0.5-2.5mg润滑剂。

[0017] 本申请人发现,将替米沙坦制成固体分散体可大大提高替米沙坦的溶解度,但是并不能使替米沙坦完全溶出,因此需要加入少量的碱性物质以促进替米沙坦的溶出。虽然本发明的替米沙坦层中仍然含有碱性物质,但是所使用的葡甲胺为弱碱性物质,并且与现有技术中替米沙坦制剂所使用的碱性物质用量相比,碱性物质的用量大大减少。更为重要的是,本申请人还发现,利用乙基纤维素包衣的赋形剂颗粒压制后作为隔离层,可有效阻隔替米沙坦层中的碱性物质对苯磺酸氨氯地平的影响,从而提高了复方制剂的稳定性。

[0018] 优选地,替米沙坦固体分散体由40-80mg替米沙坦和120-220mg泊洛沙姆188制成。更优选的是,替米沙坦固体分散体的制备方法为:将泊洛沙姆188置于60-80℃水浴加热熔化,加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦,搅拌至透明,然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至6.8-7.2,冰浴搅拌5-10分钟,冷冻干燥20-30小时,研磨,过100-200目筛,即得。

[0019] 氨氯地平本身的水溶性差且不稳定,将氨氯地平制成苯磺酸盐从一定程度上提高了氨氯地平的溶解性和稳定性。但是,苯磺酸氨氯地平在水中的溶解度有限,影响了其溶出速率。为在提高氨氯地平稳定性的同时进一步提高其溶解度,本申请人利用微粉硅胶将苯

磺酸氨氯地平加工成微粉状,不仅显著提高了苯磺酸氨氯地平的溶出速率,并且对苯磺酸氨氯地平的稳定性也有一定的帮助。

[0020] 优选地,苯磺酸氨氯地平微粉由4-8mg苯磺酸氨氯地平和6-22mg微粉硅胶制成。更优选的是,苯磺酸氨氯地平微粉的制备方法为:将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中,加入微粉硅胶,搅拌均匀,真空干燥10-20h除去溶剂,研磨,过100-200目筛,即得。

[0021] 作为优选的实施方式,在本发明的复方速释片中,替米沙坦层中的填充剂为微晶纤维素,崩解剂为交联羧甲基淀粉钠,润滑剂为十二烷基硫酸钠。氨氯地平层中的填充剂为乳糖或甘露醇,崩解剂为交联聚维酮,润滑剂为聚乙二醇4000。

[0022] 第二方面,本发明还提供了上述替米沙坦氨氯地平速释片的制备方法,其包含以下步骤:

[0023] (1)、替米沙坦层混合粉的制备:将替米沙坦固体分散体过100-200目筛,葡甲胺、填充剂、崩解剂和润滑剂分别过60-80目筛,混合均匀,备用;

[0024] (2)、隔离层混合粉的制备:将淀粉、糊精过60-80目筛混合均匀,制粒,干燥,用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣,干燥,然后和润滑剂混合均匀,备用;

[0025] (3)、氨氯地平层混合粉的制备:将苯磺酸氨氯地平微粉过100-200目筛,填充剂、崩解剂和润滑剂分别过60-80目筛,混合均匀,备用;

[0026] (4)、片剂的压制:将替米沙坦层混合粉、隔离层混合粉和氨氯地平层混合粉依次填充入压片机中,压制,即得;

[0027] (5)、任选地,将步骤(4)制成的片剂包薄膜衣。

[0028] 优选地,替米沙坦固体分散体的制备方法为:将泊洛沙姆188置于60-80℃水浴加热熔化,加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦,搅拌至透明,然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至6.8-7.2,冰浴搅拌5-10分钟,冷冻干燥20-30小时,研磨,过100-200目筛,即得。苯磺酸氨氯地平微粉的制备方法为:将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中,加入微粉硅胶,搅拌均匀,真空干燥10-20h除去溶剂,研磨,过100-200目筛,即得。

[0029] 与现有技术相比,本发明具有如下的优点:(1)、将替米沙坦制成固体分散体,大大提高了替米沙坦的溶解度,并减少了强碱性物质的含量,同时加入少量弱碱性的葡甲胺,有利于替米沙坦的充分溶出;(2)、利用乙基纤维素包衣的赋形剂颗粒压制后作为隔离层,可有效阻隔替米沙坦层中的碱性物质对苯磺酸氨氯地平的影响,从而提高了复方制剂的稳定性;(3)、利用微粉硅胶将苯磺酸氨氯地平加工成微粉状,不仅显著提高了苯磺酸氨氯地平的溶出速率,并且对苯磺酸氨氯地平的稳定性也有一定的帮助。可以理解的是,本发明复方速释片中的上述组分特征并不是单独应用的,它们经特定组合在一起后,共同发挥改善溶解度和稳定性的作用。

具体实施方式

[0030] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合实施例对本发明的具体实施方式进行清楚、完整地描述

[0031] 实施例1:

[0032] 原料配比:

| | 组分 | 用量 |
|------------|-----------|-------|
| 替米沙坦层 | 替米沙坦 | 40mg |
| | 泊洛沙姆 188 | 160mg |
| | 葡甲胺 | 18mg |
| | 微晶纤维素 | 132mg |
| | 交联羧甲基淀粉钠 | 40mg |
| | 十二烷基硫酸钠 | 2.5mg |
| [0033] 隔离层 | 淀粉 | 45mg |
| | 糊精 | 15mg |
| | 乙基纤维素 | 1.5mg |
| | 硬脂酸镁 | 1.2mg |
| | 淀粉浆 | 适量 |
| 氨氯地平层 | 苯磺酸氨氯地平 | 4mg |
| | 微粉硅胶 | 12mg |
| | 乳糖 | 60mg |
| | 交联聚维酮 | 18mg |
| | 聚乙二醇 4000 | 1.5mg |

[0034] 制备方法:

[0035] (1)、替米沙坦层混合粉的制备:将泊洛沙姆188置于70℃水浴加热熔化,加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦,搅拌至透明,然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至7.0,冰浴搅拌5分钟,冷冻干燥24小时,研磨,过100目筛,即得替米沙坦固体分散体;将替米沙坦固体分散体过100目筛,葡甲胺、微晶纤维素、交联羧甲基淀粉钠和十二烷基硫酸钠分别过80目筛,混合均匀,备用;

[0036] (2)、隔离层混合粉的制备:将淀粉、糊精过80目筛混合均匀,用适量淀粉浆制粒,干燥,用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣,干燥,然后和硬脂酸镁混合均匀,备用;

[0037] (3)、氨氯地平层混合粉的制备:将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中,加入微粉硅胶,搅拌均匀,真空干燥12h除去溶剂,研磨,过100目筛,即得苯磺酸氨氯地平微粉;将苯磺酸氨氯地平微粉过100目筛,乳糖、交联聚维酮和聚乙二醇4000分别过80目筛,混合均匀,备用;

[0038] (4)、片剂的压制:将替米沙坦层混合粉、隔离层混合粉和氨氯地平层混合粉依次填充入压片机中,压制,即得复方速释片。

[0039] 实施例2:

[0040] 原料配比：

| | 组分 | 用量 |
|--------|----------|-------|
| [0041] | 替米沙坦层 | |
| | 替米沙坦 | 60mg |
| | 泊洛沙姆 188 | 200mg |
| | 葡甲胺 | 20mg |
| | 乳糖 | 200mg |
| | 交联羧甲基淀粉钠 | 50mg |
| | 硬脂酸镁 | 3.0mg |
| [0042] | 隔离层 | |
| | 淀粉 | 50mg |
| | 糊精 | 20mg |
| | 乙基纤维素 | 1.5mg |
| | 硬脂酸镁 | 1.2mg |
| | 淀粉浆 | 适量 |
| [0042] | 氨氯地平层 | |
| | 苯磺酸氨氯地平 | 6mg |
| | 微粉硅胶 | 18mg |
| | 甘露醇 | 75mg |
| | 交联聚维酮 | 20mg |
| | 硬脂酸镁 | 1.0mg |

[0043] 制备方法：

[0044] (1)、替米沙坦层混合粉的制备：将泊洛沙姆188置于75℃水浴加热熔化，加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦，搅拌至透明，然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至6.8，冰浴搅拌10分钟，冷冻干燥28小时，研磨，过200目筛，即得替米沙坦固体分散体；将替米沙坦固体分散体过200目筛，葡甲胺、乳糖、交联羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁分别过60目筛，混合均匀，备用；

[0045] (2)、隔离层混合粉的制备：将淀粉、糊精过60目筛混合均匀，用适量淀粉浆制粒，干燥，用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣，干燥，然后和硬脂酸镁混合均匀，备用；

[0046] (3)、氨氯地平层混合粉的制备：将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中，加入微粉硅胶，搅拌均匀，真空干燥20h除去溶剂，研磨，过200目筛，即得苯磺酸氨氯地平微粉；将苯磺酸氨氯地平微粉过200目筛，甘露醇、交联聚维酮和硬脂酸镁分别过60目筛，混合均匀，备用；

[0047] (4)、片剂的压制：将替米沙坦层混合粉、隔离层混合粉和氨氯地平层混合粉依次

填充入压片机中,压制,即得复方速释片。

[0048] 实施例3:

[0049] 原料配比:

| | 组分 | 用量 | |
|--------|-------|----------|-------|
| [0050] | 替米沙坦层 | 替米沙坦 | 80mg |
| | | 泊洛沙姆 188 | 220mg |
| | | 葡甲胺 | 30mg |
| | | 微晶纤维素 | 160mg |
| | | 乳糖 | 20mg |

| | | | | |
|--------|-------|-----------|-----------|-------|
| [0051] | | 交联聚维酮 | 55mg | |
| | | 十二烷基硫酸钠 | 3.0mg | |
| | 隔离层 | | 淀粉 | 50mg |
| | | | 糊精 | 30mg |
| | | | 乙基纤维素 | 1.8mg |
| | | | 聚乙二醇 4000 | 1.2mg |
| | | | 淀粉浆 | 适量 |
| | 氨氯地平层 | | 苯磺酸氨氯地平 | 8mg |
| | | | 微粉硅胶 | 20mg |
| | | | 乳糖 | 60mg |
| | | 交联羧甲基淀粉钠 | 18mg | |
| | | 聚乙二醇 4000 | 2.0mg | |

[0052] 制备方法:

[0053] (1)、替米沙坦层混合粉的制备:将泊洛沙姆188置于80℃水浴加热熔化,加入用0.1mol/L氢氧化钠溶液溶解的替米沙坦,搅拌至透明,然后用3mol/L盐酸溶液调节pH值至7.2,冰浴搅拌5分钟,冷冻干燥20小时,研磨,过100目筛,即得替米沙坦固体分散体;将替米沙坦固体分散体过100目筛,葡甲胺、微晶纤维素、乳糖、交联聚维酮和十二烷基硫酸钠分别过60目筛,混合均匀,备用;

[0054] (2)、隔离层混合粉的制备:将淀粉、糊精过60目筛混合均匀,用适量淀粉浆制粒,干燥,用溶于50% (v/v) 乙醇的乙基纤维素溶液包衣,干燥,然后和聚乙二醇4000混合均匀,备用;

[0055] (3)、氨氯地平层混合粉的制备:将苯磺酸氨氯地平溶于适量乙醇溶液中,加入微粉硅胶,搅拌均匀,真空干燥15h除去溶剂,研磨,过100目筛,即得苯磺酸氨氯地平微粉;将

苯磺酸氨氯地平微粉过100目筛,乳糖、交联羧甲基淀粉钠和聚乙二醇4000分别过60目筛,混合均匀,备用;

[0056] (4)、片剂的压制:将替米沙坦层混合粉、隔离层混合粉和氨氯地平层混合粉依次填充入压片机中,压制,得到素片;

[0057] (5)、将步骤(4)制成的素片包薄膜衣,即得复方速释片。

[0058] 试验例1:溶出度和稳定性考察

[0059] 1、试验样品

[0060] 本发明组:按照本申请实施例1-3制备的复方速释片。

[0061] 对照组:按照中国专利申请CN201110419520(实施例6)制备的包衣片。

[0062] 2、测定方法

[0063] 替米沙坦溶出度测定方法:浆法(中国药典溶出度测定第二法),75rpm;溶出介质:pH7.5磷酸盐缓冲液900ml。

[0064] 苯磺酸氨氯地平溶出方法:浆法(中国药典溶出度测定第二法),75rpm;溶出介质:0.01N盐酸溶液500ml。

[0065] 苯磺酸氨氯地平有关物质方法:色谱条件与系统适用性:用十八烷基键合硅胶柱为固定相,室温;流速1.0ml/min;检测波长:237nm;进样量:10 μ l;流动相:乙腈:甲醇:水相(7ml三乙胺,用水稀释置1000ml,磷酸调pH置3.0)-(22:35:50)。取氨氯地平5mg,置5ml量瓶,加30%双氧水定容,70 $^{\circ}$ C水浴45min即得系统适用性样品,要求杂质D与主峰分离度应大于4.5。取相当于50mg氨氯地平的片粉,置50ml量瓶中,加流动相适量超声溶解定容摇匀,滤过,即得供试品。取供试品续滤液3ml,流动相稀释至100ml,再取5ml,流动相稀释至50ml,即得0.3%对照溶液。供试品及0.3%对照溶液各取10 μ l注入液相色谱仪,调整灵敏度置对照品的25%,然后进样测定。杂质按照对照溶液计算百分比含量。

[0066] 对本发明组和对照组制备的样品,测定两种成份的溶出度和苯磺酸氨氯地平的有关物质,并考察样品在加速条件下(40 $^{\circ}$ C、相对湿度75%,高密度聚乙烯瓶包装),苯磺酸氨氯地平有关物质的增加情况。试验结果见表1。

[0067] 表1本发明组和对照组的溶出度及稳定性考察对比数据

[0068]

| 组别 | 替米沙坦溶出度(%) | | | | 苯磺酸氨氯地平溶出度(%) | | | | 苯磺酸氨氯地平有关物质(%) | | | |
|----------|------------|------|------|------|---------------|------|------|------|----------------|------|------|------|
| | 0 | 30d | 60d | 90d | 0 | 30d | 60d | 90d | 0 | 30d | 60d | 90d |
| 实施 例1 | 98.3 | 98.2 | 97.9 | 97.1 | 99.7 | 99.7 | 99.5 | 99.2 | 0.43 | 0.44 | 0.46 | 0.48 |
| 实施 | 98.1 | 97.8 | 97.6 | 97.0 | 99.5 | 99.3 | 99.1 | 98.7 | 0.45 | 0.46 | 0.48 | 0.50 |

[0069]

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 例 2 | | | | | | | | | | | | |
| 实施 例 4 | 98.0 | 97.9 | 97.4 | 97.1 | 99.6 | 99.4 | 99.2 | 98.8 | 0.47 | 0.47 | 0.48 | 0.49 |
| 对照 组 | 92.4 | 94.2 | 92.1 | 94.5 | 96.3 | 93.4 | 96.2 | 90.5 | 0.80 | 0.92 | 0.90 | 0.95 |

[0070] 试验证明,本发明的速释片置于溶出介质后快速崩解溶出,在15分钟内,替米沙坦和苯磺酸氨氯地平的溶出度在标示量的85%以上。由上表1结果可以看出,与对照组相比,本发明组速释片中替米沙坦和苯磺酸氨氯地平的溶出度明显要高,并且在加速条件下储存90天后,苯磺酸氨氯地平有关物质的含量更低,表明本发明的速释片稳定性更好。