



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103271908 A

(43) 申请公布日 2013.09.04

(21) 申请号 201310204699.9

(22) 申请日 2013.05.23

(71) 申请人 浙江华海药业股份有限公司

地址 317024 浙江省临海市汛桥开发区

(72) 发明人 施祥杰 胡李斌 陈浩 李巧霞

胡功允

(51) Int. Cl.

A61K 31/442(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61K 31/4184(2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

(54) 发明名称

含有替米沙坦和苯磺酸氨氯地平口服片剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含有替米沙坦和苯磺酸氨氯地平的口服片剂,该特征在于该片剂包括替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层。本复方包衣片剂解决了氨氯地平和替米沙坦两主药不相容而引起的稳定性问题和溶出曲线匹配问题。本发明提供的替米沙坦苯磺酸氨氯地平片片面美观,质量稳定。本发明还提供所述该口服片剂的制备方法,工艺简单,成本较低,更适合商业化生产。

1. 含有替米沙坦和苯磺酸氨氯地平口服片剂,其特征在于该片剂包括替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层组成,以及两者之间不含隔离层。

2. 根据权利要求1所述的口服片剂,其特征在在于氨氯地平包衣层之外不含保护衣层。

3. 根据权利要求1所述的口服片剂,其特征在在于所述替米沙坦片芯包含:

替米沙坦	10%~20%
氢氧化钠	1%~3%
粘合剂	3%~8%
填充剂	60%~80%
崩解剂	2%~8%
润滑剂	0.5%~2%

4. 根据权利要求3所述的口服片剂,其特征在在于与替米沙坦片芯的填充剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、玉米淀粉中的一种或多种;崩解剂选自羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种;粘合剂选自羟丙基纤维素、聚维酮、羟丙纤维素中的一种或多种;润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂富马酸钠中的一种或多种。

5. 根据权利要求4所述的口服片剂,其特征在在于与替米沙坦片芯的填充剂选自甘露醇和玉米淀粉;崩解剂选自羧甲基纤维素钙;粘合剂选自聚维酮;润滑剂选自硬脂酸镁。

6. 根据权利要求1所述的口服片剂,其特征在在于氨氯地平包衣层包括活性物质苯磺酸氨氯地平包衣材料,或者还加入辅料增塑剂、抗粘剂、着色剂中的一种或几种;所述的活性物质为苯磺酸氨氯地平;包衣材料为具有成膜性的药学上可接受辅料 HPMC、HPC、PVA 或 PVP。

7. 根据权利要求6所述的口服片剂,其特征在在于氨氯地平包衣层的包衣溶液包含 1%~15%重量比的活性物质苯磺酸氨氯地平,2%~35%重量比的成膜材料和 50%~97%重量比的可挥发性溶剂,或者还包括包衣辅料;活性物质苯磺酸氨氯地平与包衣溶液中其他固体物质的质量比为 1:0.5~1:5。

8. 一种如权利要求1所述的替米沙坦氨氯地平片口服片剂的制备方法,包括以下步骤:

- 1) 替米沙坦、碱性试剂溶解在水中,得到均匀溶液
- 2) 将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中,喷以上述均匀溶液制粒,并干燥;
- 3) 将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀,然后进行压片,制得替米沙坦片芯;
- 4) 将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣,包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。

利 CN101052381 公开了采用双层片技术将氨氯地平与替米沙坦分开从而增加了该复方制剂的稳定性。但是这种片剂结构需要特殊的压片设备双层压片机。

[0009] 文献《替米沙坦薄膜衣片制备工艺的研究》(田景萱,魏建平.现代生物学进展,2006,6(10);42-45)提出了稳定的替米沙坦薄膜衣片的处方,它采用碱性试剂增溶,并采用喷雾干燥制粒。该文献制备替米沙坦片剂时采用的是比较费时费力的喷雾干燥方法,而且需要特殊的设备。

[0010] 因此目前仍有必要提供一种新的解决方案来克服以上缺点,使得替米沙坦氨氯地平片片面美观,质量合格,同时替米沙坦和氨氯地平具有良好的稳定性和溶出行为,且价格低廉,有利于商业化生产。

发明内容

[0011] 本发明的目的是为了解决氨氯地平与替米沙坦的碱性赋形剂接触而引起的稳定性问题以及替米沙坦和氨氯地平两组分溶出曲线匹配问题,提供一种具有良好性能的口服复方治疗高血压的药物。

[0012] 发明人研究发现,德国勃林格殷格翰公司开发的替米沙坦氨氯地平双层片(商品名为 Twynsta),在 pH1.0 盐酸缓冲液、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH7.5 磷酸盐缓冲液三种介质中替米沙坦和氨氯地平有着截然不同的溶出行为,替米沙坦层是一种溶蚀状态,而氨氯地平层快速崩解,氨氯地平 5min 溶出即达到 90% 以上。因此制备替米沙坦氨氯地平双层片不仅能解决氨氯地平与替米沙坦层碱性辅料的不相容性问题,同时有利于保持两组份各自独立的溶出行为。根据原研的替米沙坦和氨氯地平的溶出行为,发明人认为该溶出行为与普通薄膜衣片溶出行为相似,即薄膜衣迅速溶解,而片芯保持着相对独立的溶出行为,同时采用薄膜衣片有助于减少替米沙坦层片芯和氨氯地平的接触面积,从而有利于氨氯地平的稳定性,因此制备替米沙坦氨氯地平包衣片可以达到与双层片相同的目的。压制双层片需要特殊的生产设备双层压片机,而替米沙坦氨氯地平包衣片使用目前普通的压片机即能满足生产需要,有利于商业化生产。

[0013] 《替米沙坦薄膜衣片制备工艺的研究》提出采用碱性试剂增溶,并采用喷雾干燥制粒制备替米沙坦片。该文献制备替米沙坦片剂时采用的是比较费时费力的喷雾干燥方法,而且需要特殊的设备。本发明人研究发现一种替米沙坦层片芯的制备方法,包括以下步骤:

[0014] 1) 替米沙坦、碱性试剂溶解在水中,得到均匀溶液

[0015] 2) 将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中,喷以上述均匀溶液制粒,并干燥;

[0016] 3) 将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀,然后进行压片,制得替米沙坦片芯;

[0017] 采用该技术制备替米沙坦层不需要特殊喷雾造粒设备,生产所需用时也更短,更有利于商业化生产。

[0018] 因此本发明首先提供了一种替米沙坦片芯,含有:

[0019]

替米沙坦	10%~20%
氢氧化钠	1%~3%
粘合剂	3%~8%
填充剂	60%~80%
崩解剂	2%~8%
润滑剂	0.5%~2%

[0020] 根据本发明填充剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇、玉米淀粉中的一种或多种；崩解剂选自羧甲基纤维素钙、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或多种；粘合剂选自羟丙基纤维素、聚维酮、羟丙纤维素中的一种或多种；润滑剂选自硬脂酸镁、硬质富马酸钠中的一种或多种。片芯的替米沙坦片具有溶蚀的特征。

[0021] 根据本发明含有替米沙坦和苯磺酸氨氯地平口服片剂，其特征在于该片剂包括替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层组成，以及两者之间不含隔离层。由于本发明的替米沙坦氨氯地平片由替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层组成，替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层的接触面积即为两层之间的接触面积，氨氯地平包衣层中含有大量的包衣材料，从而可以进一步减少替米沙坦层和氨氯地平之间的接触比例，因此本发明的替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层之间不需要隔离层，即可达到氨氯地平稳定的要求。另外减少替米沙坦片芯和氨氯地平包衣层之间的隔离层可以减少生产工艺步骤，提高生产效率，降低生产成本。

[0022] 根据本发明，根据本发明氨氯地平粒径 $D(V, 0.9) \geq 60 \mu\text{m}$ 具有如下的含义，即当 $D(V, 0.9) = 60 \mu\text{m}$ 时，表示在所描述的整个颗粒群体中，有占总体积 90% 的粒子的粒径小于等于 $60 \mu\text{m}$ 。

[0023] 氨氯地平包衣层，即含有氨氯地平活性成分能迅速崩解的薄膜衣层；该层包括活性物质苯磺酸氨氯地平和包衣材料，或者还加入辅料增塑剂、抗粘剂、着色剂中的一种或几种；所述的活性物质为苯磺酸氨氯地平；包衣材料为具有成膜性的药学上可接受辅料 HPMC、HPC、PVA 或 PVP。薄膜衣配方可具有弱酸性、中性或碱性，优选中性薄膜衣配方。在制备氨氯地平包衣层的包衣溶液中，可选择包衣溶剂有纯化水，乙醇，以及乙醇水混合溶液等，优选乙醇水溶液。可选择的包衣材料有 HPMC、HPC、PVP、PVA 等。另外尚可加入包衣辅料例如增塑剂、抗粘剂、着色剂、崩解剂等。氨氯地平包衣层的包衣溶液包含 1%~15% 重量比的活性物质，优选 3%~5% 质量比的活性物质；2%~35% 重量比的成膜材料，优选 7%~15% 重量比的成膜材料；50%~97% 重量比的可挥发性溶剂，优选 80%~90% 重量比的可挥发性溶剂；或者还可包含少量包衣辅料例如增塑剂、抗粘剂、着色剂、崩解剂。

[0024] 根据本发明氨氯地平层包衣层外不含保护衣层。

[0025] 本发明替米沙坦片芯中含有 20~100mg 的替米沙坦，优选剂量为 40mg 到 80mg；所述氨氯地平包衣层中含有 1~15mg 的氨氯地平，优选剂量为 5mg 到 10mg，目前的优选组合包括 40/5mg, 40/10mg, 80/5mg, 80/10mg 的替米沙坦和氨氯地平的包衣片剂。

[0026] 本发明采用常规的顶喷制粒工艺制备替米沙坦片芯，然后替米沙坦片芯外包氨氯地平包衣层的替米沙坦苯磺酸氨氯地平片，不需要特殊的生产设备，工艺简单，成本节约，更适合商业化生产。

具体实施方式

[0027] 为了更充分理解本发明,特给出以下具体实施例,但本发明不限于以下实施例。

[0028] 实施例 1:

名称	mg/片	%替米沙坦-片芯	%氨氯地平-包衣层
替米沙坦	40	16.67	
氢氧化钠	4.32	1.8	
水	适量	适量	
聚维酮	19.2	8	
甘露醇	121.78	50.74	
玉米淀粉	36	15	
[0029] 羧甲基纤维素钙	14.4	6	
硬质酸镁	4.3	1.8	
替米沙坦片芯总计	240		
水	适量	适量	
苯磺酸氨氯地平	6.934		49.8
羟丙甲纤维素	7		50.2
包衣层-总计	14		
片重总计	254		

[0030] 制备方法为:替米沙坦、碱性试剂溶解在水中,制成均匀溶液备用;将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中,喷以上述均匀溶液制粒,并干燥;将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀,然后进行压片,制得替米沙坦片芯;将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣,包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。

[0031] 根据溶出度测定方法(中国药典 2010 版附录 XC 第二法),pH7.5 缓冲液作为溶出介质,转速为 75m,对实施例 1 片子和进口替米沙坦氨氯地平片(生产厂家:德国勃林格殷格翰)进行溶出测定,测定结果见表 1。

[0032] 表 1:

[0033]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203775 40/5mg	替米沙坦	40	65	84	93	94	95	95	
	氨氯地平	53	69	75	79	82	86	88	
实施例 1	替米沙坦	45	70	88	94	95	96	96	68
	氨氯地平	48	73	78	83	85	89	90	71

[0034] 根据溶出度测定方法(中国药典 2010 版附录 XC 第二法),pH1.0 缓冲液作为溶出介质,转速为 75m,对实施例 1 片子和进口替米沙坦氨氯地平片(生产厂家:德国勃林格殷格翰)进行溶出测定,测定结果见表 2。

[0035] 表 2:

[0036]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203775 40/5mg	替米沙坦	19	36	50	60	72	82	93	
	氨氯地平	96	97	96	96	96	95	95	
实施例 1	替米沙坦	16	31	44	56	76	85	97	68
	氨氯地平	97	96	94	94	93	94	93	--

[0037] 根据溶出度测定方法（中国药典 2010 版附录 XC 第二法），pH4.5 缓冲液作为溶出介质，转速为 75m，对实施例 1 片和进口替米沙坦氨氯地平片（生产厂家：德国勃林格殷格翰）进行溶出测定，测定结果见表 3。

[0038] 表 3：

[0039]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203775 40/5mg	替米沙坦	15	23	29	33	38	41	44	
	氨氯地平	91	95	95	96	95	95	95	
实施例 1	替米沙坦	24	28	34	38	42	45	48	66
	氨氯地平	95	96	96	96	96	96	96	--

[0040] 将实施例 1、原研片同时放置在高温高湿下保存 10 天，采用高效液相法检测替米沙坦和苯磺酸氨氯地平杂质变化情况，并比较苯磺酸氨氯地平总杂质变化情况。所得结果见表 4。

[0041] 表 4：

[0042]

时间	实施例 1	原研
0 天	0.34	0.37
10 天	0.45	0.53

[0043]

[0044] 稳定性结果显示，处方 1 高温高湿 10 天苯磺酸氨氯地平的总杂质小于原则，同时总杂质的增长幅度也小于原研。

[0045] 实施例 2

名称	mg/片	%替米沙坦-片芯	%氨氯地平-包衣层
替米沙坦	80	16.67	
氢氧化钠	8.64	1.8	
水	适量	适量	
聚维酮	38.4	8	
甘露醇	243.56	50.74	
玉米淀粉	72	15	
[0046] 羧甲基纤维素钙	28.8	6	
硬质酸镁	8.6	1.8	
替米沙坦片芯总计	480		
水	适量	适量	
苯磺酸氨氯地平	6.934		49.8
羟丙甲纤维素	7		50.2
包衣层-总计	14		
片重总计	494		

[0047] 制备方法为：替米沙坦、碱性试剂溶解在水中，制成均匀溶液备用；将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中，喷以上述均匀溶液制粒，并干燥；将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀，然后进行压片，制得替米沙坦片芯；将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣，包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。

[0048] 根据溶出度测定方法（中国药典 2010 版附录 XC 第二法），pH7.5 缓冲液作为溶出介质，转速为 75m，对实施例 1 片子和进口替米沙坦氨氯地平片（生产厂家：德国勃林格殷格翰）进行溶出测定，测定结果见表 5。

[0049] 表 5：

[0050]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203997 80mg	替米沙坦	28	48	66	79	92	95	95	
	氨氯地平	72	85	90	92	94	95	94	
实施例 2	替米沙坦	32	55	73	85	97	100	100	61
	氨氯地平	75	86	89	90	91	93	93	--

[0051] 根据溶出度测定方法（中国药典 2010 版附录 XC 第二法），pH1.0 缓冲液作为溶出介质，转速为 75m，对实施例 1 片子和进口替米沙坦氨氯地平片（生产厂家：德国勃林格殷格翰）进行溶出测定，测定结果见表 6。

[0052] 表 6：

[0053]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203997 80/5mg	替米沙坦	16	32	41	50	64	74	80	
	氨氯地平	93	94	94	93	93	93	93	
实施例 2	替米沙坦	12	24	35	45	62	82	95	56
	氨氯地平	93	94	93	93	92	93	92	--

[0054] 根据溶出度测定方法（中国药典 2010 版附录 XC 第二法），pH4.5 缓冲液作为溶出介质，转速为 75m，对实施例 1 片子和进口替米沙坦氨氯地平片（生产厂家：德国勃林格殷格翰）进行溶出测定，测定结果见表 7。

[0055] 表 7：

[0056]

NO.	Time	5min	10min	15min	20min	30min	45min	60min	f2
203997 80/5mg	替米沙坦	15	23	29	33	38	41	44	
	氨氯地平	91	95	95	96	95	95	95	
实施例 2	替米沙坦	13	19	22	25	28	31	31	66
	氨氯地平	17	25	29	31	32	31	30	--

[0057] 将实施例 2、原研片同时放置在高温高湿下保存 10 天，采用高效液相法检测替米沙坦和苯磺酸氨氯地平杂质变化情况，并比较苯磺酸氨氯地平总杂质变化情况。所得结果见表 8。

[0058] 表 8：

[0059]

时间	处方 1	原研
0 天	0.44	0.40
10 天	0.67	0.65

[0060] 稳定性结果显示，实施例 2 高温高湿 10 天苯磺酸氨氯地平的总杂质和杂质增长幅度都同原研一致。

[0061] 实施例 3：

名称	mg/片	%替米沙坦-片芯	%氨氯地平-包衣层
替米沙坦	40	16.67	
氢氧化钠	4.32	1.8	
水	适量	适量	
聚维酮	19.2	8	
甘露醇	121.78	50.74	

[0063]

玉米淀粉	36	15	
低取代羟丙基纤维素	14.4	6	
硬质酸镁	4.3	1.8	
替米沙坦片芯总计	240		
水	适量	适量	
苯磺酸氨氯地平	6.934		49.8
羟丙甲纤维素	7		50.2
包衣层-总计	14		
片重总计	254		

[0064] 制备方法为：替米沙坦、碱性试剂溶解在水中，制成均匀溶液备用；将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中，喷以上述均匀溶液制粒，并干燥；将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀，然后进行压片，制得替米沙坦片芯；将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣，包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。

[0065] 实施例 4：

[0066]

名称	mg/片	%替米沙坦-片芯	%氨氯地平-包衣层
替米沙坦	40	16.67	
氢氧化钠	4.32	1.8	
水	适量	适量	
聚维酮	19.2	8	
山梨醇	121.78	50.74	
玉米淀粉	36	15	
低取代羟丙基纤维素	14.4	6	
硬质酸镁	4.3	1.8	
替米沙坦片芯总计	240		
95%乙醇	适量	适量	
苯磺酸氨氯地平	13.868		49.8
羟丙甲纤维素	18		50.2
包衣层-总计	32		
片重总计	272		

[0067] 制备方法为：替米沙坦、碱性试剂溶解在水中，制成均匀溶液备用；将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中，喷以上述均匀溶液制粒，并干燥；将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀，然后进行压片，制得替米沙坦片芯；将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣，包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。

[0068] 实施例 5

[0069]

名称	mg/片	%替米沙坦-片芯	%氨氯地平-包衣层
替米沙坦	80	16.67	
氢氧化钠	8.64	1.8	
水	适量	适量	

	聚维酮	38.4	8
	甘露醇	243.56	50.74
	玉米淀粉	72	15
	羧甲基纤维素钙	28.8	6
	硬质酸镁	8.6	1.8
[0070]	替米沙坦片芯总计	480	
	乙醇	适量	适量
	苯磺酸氨氯地平	13.868	49.8
	羟丙甲纤维素	7	50.2
	包衣层-总计	21	
	片重总计	501	

[0071] 制备方法为：替米沙坦、碱性试剂溶解在水中，制成均匀溶液备用；将替米沙坦片芯中的填充剂、崩解剂、粘合剂过筛混合后置于流化床中，喷以上述均匀溶液制粒，并干燥；将干燥颗粒过筛整粒后加入外加部分的药用辅料混合均匀，然后进行压片，制得替米沙坦片芯；将氨氯地平在包衣溶液中分散均匀后对替米沙坦片芯进行包衣，包衣完成后进行干燥即得替米沙坦氨氯地平片。