



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110772490 A

(43)申请公布日 2020.02.11

(21)申请号 201911050803.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2019.10.31

A61K 9/28(2006.01)

(71)申请人 宁波高新区美诺华医药创新研究院
有限公司

A61K 31/4545(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

地址 315000 浙江省宁波市高新区冬青路
378号1幢4-5层

(72)发明人 苏尼尔·库马尔·潘达

巴苏德夫·保罗 唐冬 汪宜俊
张建林 李晶晶 张启慧 余昌仲
余睿 姚成志 曹倩 冯定军
叶连挺 王睿

(74)专利代理机构 宁波市鄞州甬致专利代理事
务所(普通合伙) 33228

代理人 李迎春

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种阿哌沙班片剂的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种阿哌沙班片剂的制备方法,具体包括以下步骤:1)将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液;2)将步骤1)中制备的阿哌沙班溶液、填充剂、润湿剂和崩解剂混合均匀后采用流化床进行湿法制粒;3)将步骤2)制备的物料颗粒与润滑剂混合均匀,得到总混颗粒;4)将所述总混颗粒进行压片,制得片芯,硬度范围为20-100N;5)将得到的片芯进行包衣,得到阿哌沙班片剂;本发明生物利用度不受阿哌沙班原料粒径影响。

1. 一种阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,具体包括以下步骤:

1) 将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液;其中,异丙醇和二氯甲烷的混合液中异丙醇和二氯甲烷的体积比为1:(0.1-9),所述阿哌沙班溶液中阿哌沙班的浓度为0.5-5wt%;

2) 将步骤1)中制备的阿哌沙班溶液、填充剂、润湿剂和崩解剂混合均匀后采用流化床进行湿法制粒,制得的颗粒平均粒径为25-500 μm ;

3) 将步骤2)制备的物料颗粒与润滑剂混合均匀,得到总混颗粒;

4) 将所述总混颗粒进行压片,制得片芯,硬度范围为20-100N;

5) 将得到的片芯进行包衣,得到阿哌沙班片剂。

2. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,步骤2)按照有效成分重量比计算,阿哌沙班:填充剂:润湿剂:崩解剂=2.5:(70-95):(0.5-5):(0.5-5)。

3. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,步骤3)中,按照重量比计算,物料颗粒:润滑剂=(15-125):1。

4. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,所述填充剂为淀粉、乳糖、糊精、可压性淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、碳酸钙,磷酸钙中的一种或多种的混合物。

5. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,所述润湿剂为乙醇、甘油、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80中的一种或多种的混合物。

6. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,所述崩解剂为干淀粉、低取代纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或多种的混合物。

7. 根据权利要求1所述的阿哌沙班片剂的制备方法,其特征在于,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸、富马酸硬质酸钠、微粉硅胶、氢化植物油、月桂醇硫酸镁中的一种或多种的混合物。

一种阿哌沙班片剂的制备方法

[0001]

技术领域

[0002] 本发明涉及西药制剂技术领域,具体讲是一种阿哌沙班片剂的制备方法。

背景技术

[0003] 阿哌沙班(apixaban)化学名为1-(4-甲氧基苯基)-7-氧代-6[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶[3,4-c]吡啶-3-甲酰胺,临床上用于预防静脉血栓栓塞事件(VTE)。

[0004] 由于阿哌沙班原料本身不溶于水,现有湿法制粒工艺中,整个制粒过程原料阿哌沙班为固体状态,为了达到和原研制剂相同的溶出度,专利CN104490834A所描述的配方和工艺对一定粒径范围内的阿哌沙班原料适用,当原料粒径大于该范围时,采用该专利中描述的配方和工艺制备的产品,溶出行为将和原研制剂产生明显的区别,从而导致当阿哌沙班原料粒径过大时,和原研制剂相比,可能无法实现生物利用度等效。

发明内容

[0005] 本发明所要解决的技术问题是,克服以上现有技术的缺点:提供一种生物利用度不受阿哌沙班原料粒径影响的阿哌沙班片剂的制备方法。

[0006] 本发明的技术解决方案如下:一种阿哌沙班片剂的制备方法,具体包括以下步骤:

- 1) 将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液;其中,异丙醇和二氯甲烷的混合液中异丙醇和二氯甲烷的体积比为1:(0.1-9),所述阿哌沙班溶液中阿哌沙班的浓度为0.5-5wt%;
- 2) 将步骤1)中制备的阿哌沙班溶液、填充剂、润湿剂和崩解剂混合均匀后采用流化床进行湿法制粒,制得的颗粒平均粒径为25-500 μm ;
- 3) 将步骤2)制备的物料颗粒与润滑剂混合均匀,得到总混颗粒;
- 4) 将所述总混颗粒进行压片,制得片芯,硬度范围为20-100N;
- 5) 将得到的片芯进行包衣,得到阿哌沙班片剂。

[0007] 步骤2)按照有效成分重量比计算,阿哌沙班:填充剂:润湿剂:崩解剂=2.5:(70-95):(0.5-5):(0.5-5)。

[0008] 步骤3)中,按照重量比计算,物料颗粒:润滑剂=(15-125):1。

[0009] 所述填充剂为淀粉、乳糖、糊精、可压性淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、碳酸钙,磷酸钙中的一种或多种的混合物。

[0010] 所述润湿剂为乙醇、甘油、十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80中的一种或多种的混合物。

[0011] 所述崩解剂为干淀粉、低取代纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠中的一种或多种的混合物。

[0012] 所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸、富马酸硬质酸钠、微粉硅胶、氢化植物油、月桂醇硫酸镁中的一种或多种的混合物。

[0013] 本发明的有益效果是：本发明采用将阿哌沙班原料药溶解在异丙醇和二氯甲烷中，形成溶液后，采用流化床方式进行湿法制粒，对配方中使用的阿哌沙班原料无粒径要求，异丙醇和二氯甲烷在湿法制粒最后的干燥过程中可除去，从而避免当阿哌沙班原料粒径过大时，和原研制剂相比，可能无法实现生物利用度等效的技术问题。本发明对所有粒径的原料阿哌沙班适用，且在制粒完成后，原料药阿哌沙班以晶体的形式存在配方中，制粒前后不改变原料药阿哌沙班的晶型；和现有技术中采用聚乙二醇和原料制成固体分散体，将原料制备成无定型方式相比，有更好的稳定性，且无在有效期内无定型转化为晶体进而造成溶出和生物等效性降低的风险。

具体实施方式

[0014] 下面用具体实施例对本发明做进一步详细说明，但本发明不仅局限于以下具体实施例。

[0015] 实施例一

1) 将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液；其中，异丙醇和二氯甲烷的混合液中异丙醇和二氯甲烷的体积比为1:3，所述阿哌沙班溶液中阿哌沙班的浓度为5wt%；

2) 将步骤1)中制备的阿哌沙班溶液、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠和交联羧甲基纤维素钠混合均匀后采用流化床进行湿法制粒，制得的颗粒平均粒径为50 μm ；按照有效成分重量比计算，阿哌沙班：微晶纤维素：十二烷基硫酸钠：交联羧甲基纤维素钠=2.5:95:0.5:5。

[0016] 3) 将步骤2)制备的物料颗粒与硬脂酸镁混合均匀，得到总混颗粒；按照重量比计算，物料颗粒：硬脂酸镁=15:1。

[0017] 4) 将所述总混颗粒进行压片，制得片芯，硬度范围为20-100N；

5) 将得到的片芯进行包衣，得到阿哌沙班片剂。

%阿哌沙班溶出 (USP II, 75rpm, 50mM 磷酸缓冲液加 0.05% SLS, pH6.8)		
时间 (minutes)	参比制剂 2.5mg 片	湿法制粒 2.5mg 片
5	54	56
10	87	85
15	93	91
20	95	94
30	97	95
45	99	96
60	98	96

[0018] 实施例二

1) 将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液;其中, 异丙醇和二氯甲烷的混合液中异丙醇和二氯甲烷的体积比为1:9, 所述阿哌沙班溶液中阿哌沙班的浓度为0.5wt%;

2) 将步骤1) 中制备的阿哌沙班溶液、淀粉、聚山梨酯80和低取代纤维素混合均匀后采用流化床进行湿法制粒, 制得的颗粒平均粒径为25 μ m; 按照有效成分重量比计算, 阿哌沙班:淀粉:聚山梨酯80:低取代纤维素=2.5:70:5:0.5。

[0019] 3) 将步骤2) 制备的物料颗粒与硬脂酸镁混合均匀, 得到总混颗粒; 按照重量比计算, 物料颗粒:硬脂酸镁=125:1。

[0020] 4) 将所述总混颗粒进行压片, 制得片芯, 硬度范围为20-100N;

5) 将得到的片芯进行包衣, 得到阿哌沙班片剂。

[0021]

时间 (minutes)	%阿哌沙班溶出 (USP II, 75rpm, 0.1N HCL)	
	参比制剂 2.5mg 片	湿法制粒 2.5mg 片
5	29	29
10	67	71
15	79	84
20	86	87
30	93	90
45	96	91
60	98	91

实施例三

1) 将阿哌沙班溶解于异丙醇和二氯甲烷的混合液中形成阿哌沙班溶液;其中, 异丙醇和二氯甲烷的混合液中异丙醇和二氯甲烷的体积比为1:5, 所述阿哌沙班溶液中阿哌沙班的浓度为3wt%;

2) 将步骤1) 中制备的阿哌沙班溶液、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠和羧甲基淀粉钠混合均匀后采用流化床进行湿法制粒, 制得的颗粒平均粒径为25-500 μ m; 按照有效成分重量比计算, 阿哌沙班:微晶纤维素:十二烷基硫酸钠:羧甲基淀粉钠 = 2.5:80:4:4。

[0022] 3) 将步骤2) 制备的物料颗粒与硬脂酸镁混合均匀, 得到总混颗粒; 按照重量比计算, 物料颗粒:硬脂酸镁=30:1。

[0023] 4) 将所述总混颗粒进行压片, 制得片芯, 硬度范围为20-100N;

5) 将得到的片芯进行包衣, 得到阿哌沙班片剂。

时间 (minutes)	%阿哌沙班溶出 (USP II, 75rpm,pH4.5)	
	参比制剂 2.5mg 片	湿法制粒 2.5mg 片
5	44	52
10	80	83
15	89	90
20	92	93
30	96	95
45	98	96
60	99	96

[0024] 以上仅是本发明的特征实施范例,对本发明保护范围不构成任何限制。凡采用同等交换或者等效替换而形成的技术方案,均落在本发明权利保护范围之内。