

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(43) 国际公布日
2012年11月29日 (29.11.2012)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/159552 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/20 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/075716
- (22) 国际申请日: 2012年5月18日 (18.05.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110139235.5 2011年5月23日 (23.05.2011) CN
201110144722.0 2011年5月26日 (26.05.2011) CN
201110162022.4 2011年6月16日 (16.06.2011) CN
- (71) 申请人(对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人; 及
(75) 发明人/申请人(仅对美国): 徐坚 (XU, Jian) [NZ/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。周晓堂 (ZHOU, Xiaotang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。宋阳 (SONG, Yang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。刘晓枫 (LIU, Xiaofeng) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。张春红 (ZHANG, Chunhong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市开发区第十工业小区, Jiangsu 222047 (CN)。
- (74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层, Beijing 100738 (CN)。
- (81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,

[见续页]

(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 包含苯并咪唑衍生物的固体药物组合物

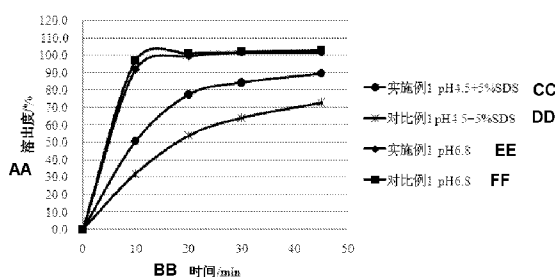
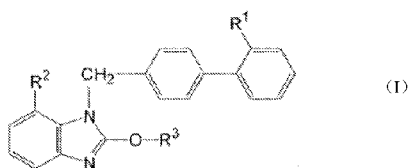


图1 / FIG. 1

AA Degree of dissolution
BB Time
CC Embodiment 1 pH 4.5+5%SDS
DD Comparison 1 pH 4.5+5%SDS
EE Embodiment 1 pH 6.8
FF Comparison 1 pH 6.8



(57) Abstract: A solid pharmaceutical composition containing a benzimidazole derivative and preparation method therefor, said solid pharmaceutical composition being used for regulating degrees of drug dissolution and/or improving stability, and the uses of same in the preparation of drugs for treating circulatory diseases.

(57) 摘要: 一种调节药物溶出度和/或提高稳定性的包含苯并咪唑衍生物的固体药物组合物及其制备方法, 以及该组合物用于制备治疗循环系统疾病药物中的用途。



WO 2012/159552 A1



KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

包含苯并咪唑衍生物的固体药物组合物

5 技术领域

本发明涉及提高药物溶出度和/或稳定性的固体药物组合物及其制备方法，以及用于制备抗高血压药物中的用途。

背景技术

10 循环系统疾病，又称心血管疾病，是指心脏、血管和调节血液循环的神经机构的疾病。以心脏病、高血压最多见。循环系统疾病是常见病，尤其在内科疾病中所占比重甚大。心脏病常迁延不愈，影响生活和劳动，病死率亦高，随着传染病的控制，心血管疾病在人口死亡原因中所占地位更为突出。循环系统疾病可分为先天性和后天性两大类。先天性心血管病为心脏大血管在胎儿期中发育异常所致。15 后天性心血管病，如冠状动脉硬化性心脏病、风湿性心脏病、高血压和高血压性心脏病。

血管紧张素 II 通过细胞膜上的血管紧张素 II 受体引起血管收缩并升高血压。由此，血管紧张素 II 受体拮抗剂可以是治疗循环系统疾病比如高血压等的有效药物。肾素-血管紧张素系统与醛固酮系统一起在内稳态中参与控制全身血压、体液量、电解质平衡等。基于具有有效血管收缩作用的血管紧张素 II 通过位于细胞膜上的血管紧张素 II 受体升高血压的事实，现已揭示出肾素-血管紧张素和高血压之间的关系，由此，血管紧张素 II 的拮抗剂已被用于治疗血管紧张素诱发的高血压。20 迄今为止，临床业已通过口服给药施用具有血管紧张素 II 拮抗活性的药物，作为强烈表达血管紧张素 II 拮抗活性的优选化学结构，已知在联苯基侧链上具有酸基比如四唑基、羧基等的结构，临床上使用了具有这样结构特征的药物如氯沙坦、坎地沙坦西酯、奥美沙坦 medoxomil 等 (Ruth R. Wexler 等, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 39, p. 625 (1996), JP-A-4-364171、JP-A-5-78328 等)。JP-A-5-271228 描述了其中在联苯基侧链上的酸基为 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二吐-3-基的化合物，口服给药后其显示了长期且强烈的血管紧张素 II 拮抗活性和降压活性。此外，25 W003/047573 描述了 JP-A-5-271228 中所述的苯并咪唑衍生物除了血管紧张素 II 受体拮抗活性外还具有胰岛素敏化活性。

阿齐沙坦 (英文名称 Azilsartan) 是一种正处于研发中的治疗高血压症的血管紧张素 II 受体拮抗剂药物，通过选择性阻断血管紧张素 II 与血管平滑肌 AT1 受体的结合而阻断血管紧张素 II 的收缩血管作用，多用于治疗高血压症，也是目前唯一处于末期临床的血管紧张素 II 受体拮抗剂 (沙坦类) 药物。35

药物产品需要具有有效性、安全性和稳定性。药物产品的有效性、安全性和稳定性，不仅和药效成分本身的有效性和安全性密切相关，而且受来自制备药剂

性质的影响，比如药效成分在制剂中的稳定性、药物从制剂中的溶出特性等的影响都是非常重要的。例如，即使制剂在刚制备后满足一定水平的质量，如果在制剂中的药效成分随时间分解，那么根据药物产品的有效性和安全性该制剂是有问题的。对于药物从制剂中的溶出特性，当药物从制剂中溶出太慢时，该药物在血液

5 液中可能不能达到有效浓度且可能不能实现所期望的效果。当药物溶出太快时，可能导致体内血药浓度迅速增加，副作用的风险也可能增加。

对于提高药效成分在制剂中的稳定性的方法，加入 pH 调节剂是已知的，专利文献 CN101677961A 中仅公开了采用富马酸与氢氧化钠，或富马酸单钠作为稳定剂的方法，同时使用活性成分为阿齐沙坦酯钾盐。同时，该专利文献声称改善了

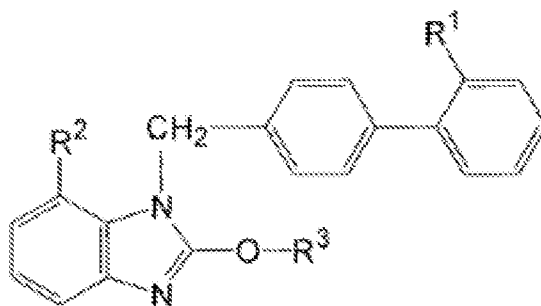
10 药物的溶出度，但是其给出的具体实施方式均为高 pH (pH 6.8) 条件下的溶出度实验，未能证明其在人体环境中的溶出优势。测定该专利申请所提供的药物组合物在低 pH 条件下的溶出度，可知其改善效果十分有限。

CN101528262A 公开了包含药物有效成分、低熔点油脂状物质和低粘度粘合剂的固体药物组合物，以及改善药物有效成分由固体组合物中溶出的方法。其中，

15 包含低熔点油脂状物质的固体剂型的药物溶出性质得到改善，但是其给出的具体实施方式均为高 pH (pH 6.8) 条件下的溶出度实验，未能证明其在人体环境中的溶出优势。测定该专利申请所提供的药物组合物在低 pH 条件下的溶出度，可知其改善效果十分有限。

20 发明内容

本发明的目的在于提供一种固体药物组合物，其包含式 (I) 表示的化合物，其特征在于能够调节药物的溶出度和/或稳定性，



(I)

25 其中，

R^1 为单环含氮杂环基，该杂环基具有能被脱质子化的氢原子， R^2 为羧基，且 R^3 为低级烷基，优选式 (I) 化合物为阿齐沙坦；

所述溶出度调节量为 5%~100%，优选 10%~90%。所述调节量为增加量或降低量，所述溶出度为 pH 1~10 溶出介质中的溶出度，优选 pH 为 4~8。

30 其中包含至少一种非活性成分来调节溶出度，所述的非活性成分选自乙基纤维素、醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、纤维素乙酸酯邻苯二甲酸

酯、羧甲基乙基纤维素、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、羟丙基纤维素乙酸酯琥珀酸酯和/或聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯，所述非活性成分可存在于药物组合物的表面或分散在药物组合物内部。

发明人惊喜地发现，加入助溶剂可很好地提高阿齐沙坦的溶出。所述助溶剂选自碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢钙、碳酸镁、氢氧化镁等，优选碳酸钠、碳酸氢钠。

在本发明优选的实施方案中，所述助溶剂加入量为固体药物组合物总重量的0.01%-20%，优选0.01%-10%。

一些稳定剂的加入，可提高固体药物组合物的稳定性，如马来酸与氢氧化钠、富马酸与氢氧化钠、柠檬酸与氢氧化钠、酒石酸与氢氧化钠、马来酸单钠、富马酸单钠、酒石酸钠、柠檬酸单钠、没食子酸丙酯、乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸二钠、丁基羟基茴香醚、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和/或抗坏血酸，优选马来酸与氢氧化钠、富马酸与氢氧化钠、柠檬酸与氢氧化钠、马来酸单钠、富马酸单钠和/或柠檬酸单钠。

在本发明优选的实施方案中，所述稳定剂加入量为固体药物组合物总重量的0.01%-20%，优选0.01%-10%。

本发明另一方面提供了一种含有阿齐沙坦的固体药物组合物，其中阿齐沙坦的粒径 $d(0.5)$ 在1-50 μm 之间， $d(0.9)$ 小于或等于150 μm ；优选 $d(0.5)$ 在1-20 μm 之间， $d(0.9)$ 小于或等于80 μm ；更优选 $d(0.5)$ 在1-10 μm 之间， $d(0.9)$ 小于或等于40 μm ；最优选 $d(0.5)$ 在1-5 μm 之间， $d(0.9)$ 小于或等于15 μm 。

阿齐沙坦在高pH（如pH6.8）下的溶出良好，但在低pH（如pH4.5）下溶出效果较差，然而阿齐沙坦在人体中最主要的吸收部位为空肠和十二指肠，pH值为4-7左右。发明人惊喜地发现，将阿齐沙坦处理成上述的粒径范围，可有效地改善其在低pH下的溶出。

在本发明优选的实施方案中，所述固体药物组合物还含有聚乙二醇，优选PEG4000或PEG6000，更优选PEG6000。当阿齐沙坦的粒径变小后，所述固体药物组合物有不稳定的倾向，发明人发现聚乙二醇类的加入，有效地改变了这一状况，起到了使组合物稳定的效果。所述聚乙二醇的含量没有特别限制，在本发明进一步优选的实施方案中，其占组合物总重量的0.01%-20%，优选0.01%-10%。

在本发明另一个优选的实施方案中，所述固体药物组合物还含有柠檬酸、柠檬酸钠，或它们的混合物。发明人注意到，柠檬酸、柠檬酸钠，或它们的混合物可大幅提高阿齐沙坦的生物利用度。所述柠檬酸、柠檬酸钠，或它们的混合物含量没有特别限制，在本发明进一步优选的实施方案中，其为组合物总重量的0.01%-20%，优选0.01%-10%。

在本发明另一个优选的实施方案中，所述固体药物组合物还含有促渗剂，所述促渗剂选自十二烷基硫酸钠（简称 SDS）、十二烷基肌氨酸钠、泊洛沙姆、吐温、司盘、聚氧乙烯氢化蓖麻油、蓖麻油聚炔氧酯；泊洛沙姆可以是泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 407；吐温可以是吐温 20、吐温 60、吐温 80。促渗剂的加入，使得阿齐沙坦在体内的吸收得到改善，也提高了其生物利用度。促渗剂的含量没有特别限制，在本发明进一步优选的实施方案中，其为组合物总重量的 0.01%-20%，更优选 0.01%-10%。

本发明的另一个优选方案是式 (I) 化合物被包藏于环糊精及其衍生物的空穴结构内形成包合物，其中所述环糊精及其衍生物选自 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精、2,6 二甲基 β -环糊精、2,6 三甲基 β -环糊精、单糖基 β -环糊精、双糖基 β -环糊精、麦芽三糖基 β -环糊精、二单糖基 β -环糊精、二双糖基 β -环糊精、2,3,6-三甲氧基 β -环糊精、2-氧-(2-羟丙基)- β -环糊精和/或羟丙基- β -环糊精，优选为 β -环糊精和/或羟丙基- β -环糊精。进一步，式 (I) 表示的化合物与环糊精重量比为 1:20~1:2；优选为 1:10~1:4；更优选为 1:8~1:4。

本发明的另一目的在于一种制备所述的药物组合物的方法，其特征在于将式 (I) 表示的化合物分散和/或包埋于组合物中各组份内，形成固体组合物的方法。

本发明的另一目的在于提供所述的药物组合物在制备治疗循环系统疾病的药物中的用途，所述疾病优选高血压。

附图说明

- 图 1: 原料粒径对制剂溶出行为的影响
 图 2: 包合物对制剂溶出行为的影响
 图 3: 助溶剂对制剂溶出行为的影响
 图 4: 实施例 3 和对比例 2 溶出行为的对比
 图 5: 原料粒径对制剂溶出行为的影响 2

具体实施方式

实施例 1

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=2.61\mu\text{m}$, $d(0.9)=5.24\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (64g)，与甘露醇 (200g)、微晶纤维素 (30g)、交联羧甲基纤维素钠 (16g) 混合均匀，采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂，制粒，流化床干燥，1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3.3g，混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 159.6mg)

| | |
|------|-------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 100mg |

| | |
|-----------|-------|
| 羟丙基纤维素 | 3.0mg |
| 微晶纤维素 | 15mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 8mg |
| 硬脂酸镁 | 1.6mg |

实施例 2

5 将阿齐沙坦 (64g), 与 β-环糊精 (384g) 混合均匀, 加入 768g 水, 研磨 6h 至半固体状, 40℃减压干燥得固体。以适量水、甲醇洗涤所得固体, 减压干燥得到包合物。取包合物适量 (含阿齐沙坦 32g), 与甘露醇 (100g)、微晶纤维素 (15g)、交联羧甲基纤维素钠 (8g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3.3g, 混合均匀。所得混合物通过 10.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 345.5mg)

| | |
|-----------|--------------------|
| 阿齐沙坦包合物 | 216mg (含阿齐沙坦 32mg) |
| 甘露醇 | 100mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.0mg |
| 微晶纤维素 | 15mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 8mg |
| 硬脂酸镁 | 3.5mg |

10

实施例 3

15 将阿齐沙坦 (64g), 与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维素钠 (15g)、碳酸钠 (40g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g, 混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 156mg)

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 羟丙基纤维素 | 5mg |
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |
| 碳酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

实施例 4

将阿齐沙坦 (64g), 与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维

素钠（15g）、碳酸钠（40g）混合均匀，添加硬脂酸镁 3g，混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 151mg）

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |
| 碳酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

5 实施例 5

将阿齐沙坦（64g），与甘露醇（90g）、微晶纤维素（90g）、交联羧甲基纤维素钠（15g）、十二烷基硫酸钠（40g）混合均匀，采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂，制粒，流化床干燥，1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g，混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

10 制剂的组成（每 155mg）

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 羟丙基纤维素 | 4mg |
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

实施例 6

15 将阿齐沙坦（64g），与甘露醇（90g）、微晶纤维素（90g）、交联羧甲基纤维素钠（15g）混合均匀，采用 5%羟丙基纤维素水溶液（含 2.5%柠檬酸，0.83%氢氧化钠）为粘合剂，制粒，流化床干燥，1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g，混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 158.5mg）

| | |
|--------|--------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 羟丙基纤维素 | 4.5mg |
| 柠檬酸 | 2.25mg |
| 氢氧化钠 | 0.75mg |

| | |
|-----------|-------|
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

实施例 7

5 将阿齐沙坦 (64g), 与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维素钠 (15g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含 2.5%马来酸, 0.83%氢氧化钠) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g, 混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 158.5mg)

| | |
|-----------|--------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 羟丙基纤维素 | 4.5mg |
| 马来酸 | 2.25mg |
| 氢氧化钠 | 0.75mg |
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

10 实施例 8

15 将阿齐沙坦 (64g), 与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维素钠 (15g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含 2.5%富马酸, 0.83%氢氧化钠) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g, 混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 158.5mg)

| | |
|-----------|--------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 45mg |
| 羟丙基纤维素 | 4.5mg |
| 富马酸 | 2.25mg |
| 氢氧化钠 | 0.75mg |
| 微晶纤维素 | 45mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 7.5mg |

| | |
|---------|-------|
| 十二烷基硫酸钠 | 20mg |
| 硬脂酸镁 | 1.5mg |

实施例 9

将阿齐沙坦 (64g)，与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维素钠 (15g) 混合均匀，采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含 2.5%富马酸，0.83%氢氧化钠) 为粘合剂，制粒，流化床干燥，1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g，混合均匀。所得混合物通过 9.0mm 冲头压片得到素片。将甲基丙烯酸共聚物 A 型和甲基丙烯酸共聚物 B 型溶于 95%乙醇，不断搅拌至完全溶解，缓缓加入，继续搅拌至溶解，备用。取滑石粉、柠檬酸三乙酯加入至剩余乙醇水溶液，混合后用匀化 10 分钟，然后慢慢加入到共聚物溶液中，继续搅拌 30 分钟。

10 将素片置于高效包衣锅内进行包衣，得到以下组成的包衣片。

片芯的组成 (每 317mg)

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 64mg |
| 甘露醇 | 90mg |
| 羟丙基纤维素 | 9mg |
| 富马酸 | 4.5mg |
| 氢氧化钠 | 1.5mg |
| 微晶纤维素 | 90mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 15mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 40mg |
| 硬脂酸镁 | 3mg |

包衣层的组成 (每 332.9mg)

| | |
|--------------|--------|
| 片芯 | 317mg |
| 甲基丙烯酸共聚物 A 型 | 2.48mg |
| 甲基丙烯酸共聚物 B 型 | 7.44mg |
| 滑石粉 | 4.96mg |
| 柠檬酸三乙酯 | 0.99mg |

实施例 10

15 将阿齐沙坦 (64g)，与甘露醇 (90g)、微晶纤维素 (90g)、交联羧甲基纤维素钠 (15g) 混合均匀，采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含 2.5%富马酸，0.83%氢氧化钠) 为粘合剂，制粒，流化床干燥，1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3g，混合均匀。所得混合物通过 10.0mm 冲头压片得到素片。将甲基丙烯酸共聚物 A 型和甲基丙烯酸共聚物 B 型溶于 95%乙醇，不断搅拌至完全溶解，

20 缓缓加入，继续搅拌至溶解，备用。取滑石粉、柠檬酸三乙酯加入至剩余乙醇水

溶液，混合后用匀化 10 分钟，然后慢慢加入到共聚物溶液中，继续搅拌 30 分钟。将素片置于高效包衣锅内进行包衣，得到以下组成的包衣片。

片芯的组成（每 317mg）

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 64mg |
| 甘露醇 | 90mg |
| 羟丙基纤维素 | 9mg |
| 富马酸 | 4.5mg |
| 氢氧化钠 | 1.5mg |
| 微晶纤维素 | 90mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 15mg |
| 十二烷基硫酸钠 | 40mg |
| 硬脂酸镁 | 3mg |

包衣层的组成（每 320.2mg）

| | |
|--------------|--------|
| 片芯 | 317mg |
| 甲基丙烯酸共聚物 B 型 | 1.98mg |
| 滑石粉 | 0.99mg |
| 柠檬酸三乙酯 | 0.20mg |

5

实施例 11

将阿齐沙坦（64g），甲基丙烯酸共聚物 A 型（18.65g）、甲基丙烯酸共聚物 B 型（55.95g）、硬脂酸镁（1.4g）混合均匀，所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

10 制剂的组成（每 140mg）

| | |
|--------------|---------|
| 阿齐沙坦 | 64mg |
| 甲基丙烯酸共聚物 A 型 | 18.65mg |
| 甲基丙烯酸共聚物 B 型 | 55.95mg |
| 硬脂酸镁 | 1.4mg |

实施例 12

将阿齐沙坦（64g），磷酸氢钙（67.6g）、预胶化淀粉（7g）、硬脂酸镁（1.4g）混合均匀，所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

15 制剂的组成（每 140mg）

| | |
|-------|--------|
| 阿齐沙坦 | 64mg |
| 磷酸氢钙 | 67.6mg |
| 预胶化淀粉 | 7mg |

硬脂酸镁 1.4mg

实施例 13

将阿齐沙坦 (64g), 与羟丙-β-环糊精 (256g) 混合均匀, 加入 512g 水, 研磨 6h 至半固体状, 40℃减压干燥得固体。以适量水、甲醇洗涤所得固体, 减压干燥
5 得到包合物。取包合物适量(含阿齐沙坦 32g), 与甘露醇(100g)、微晶纤维素(15g)、交联羧甲基纤维素钠 (8g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3.3g, 混合均匀。所得混合物通过 10.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 290 mg)

| | |
|-----------|--------------------|
| 阿齐沙坦包合物 | 161mg (含阿齐沙坦 32mg) |
| 甘露醇 | 100mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.0mg |
| 微晶纤维素 | 15mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 8mg |
| 硬脂酸镁 | 3.0mg |

10

实施例 14

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=1.85\mu\text{m}$, $d(0.9)=4.12\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向
15 整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 199.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实施例 15

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=4.47\mu\text{m}$, $d(0.9)=13.28\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向
20 整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得

到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 199.5mg）

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

5 实施例 16

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=8.46\mu\text{m}$, $d(0.9)=25.13\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5% 羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向

10 整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得

到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 199.5mg）

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实施例 17

将采用机械粉碎处理 ($d(0.5)=17.94\mu\text{m}$, $d(0.9)=56.82\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5% 羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向

15 整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得

到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 199.5mg）

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |

| | |
|------|-----|
| 硬脂酸镁 | 2mg |
|------|-----|

实施例 18

将采用机械粉碎处理 ($d(0.5)=46.77\mu\text{m}$, $d(0.9)=83.14\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 199.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

10 实施例 19

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=3.26\mu\text{m}$, $d(0.9)=8.21\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含聚乙二醇 6000) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 205.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 聚乙二醇 6000 | 6mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实施例 20

将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=3.26\mu\text{m}$, $d(0.9)=8.21\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得

到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 199.5mg）

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实施例 21

- 5 将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=3.26\mu\text{m}$, $d(0.9)=8.21\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含柠檬酸/柠檬酸钠) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

10 制剂的组成（每 209.5mg）

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 柠檬酸 | 5mg |
| 柠檬酸钠 | 5mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实施例 22

- 15 将采用气流粉碎处理 ($d(0.5)=3.26\mu\text{m}$, $d(0.9)=8.21\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含泊洛沙姆 188) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成（每 209.5mg）

| | |
|--------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |

| | |
|-----------|------|
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 泊洛沙姆 188 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

对比例 1

5 将采用过 60 目筛的阿齐沙坦 (64g), 与甘露醇 (200g)、微晶纤维素 (30g)、交联羧甲基纤维素钠 (16g) 混合均匀, 采用羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 3.3g, 混合均匀。所得混合物通过 7.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 159.6mg)

| | |
|-----------|-------|
| 阿齐沙坦 | 32mg |
| 甘露醇 | 100mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.0mg |
| 微晶纤维素 | 15mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 8mg |
| 硬脂酸镁 | 1.6mg |

对比例 2

10 参见 CN101528262A 的实施例 1 制备。

对比例 3

15 将采用纳米化处理 ($d(0.5)=290\text{nm}$, $d(0.9)=520\text{nm}$) 的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5% 羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 199.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

20 对比例 4

将采用过 80 目筛处理 ($d(0.5)=61.2\mu\text{m}$, $d(0.9)=144.8\mu\text{m}$) 的阿齐沙坦 (80g),

与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

5 制剂的组成 (每 199.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

对比例 5

10 将采用过 60 目筛的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (含聚乙二醇 6000) 为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

制剂的组成 (每 205.5mg)

| | |
|-----------|---------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 聚乙二醇 6000 | 6mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

15 对比例 6

将采用过 60 目筛的阿齐沙坦 (80g), 与甘露醇 (250g)、微晶纤维素 (37.5g)、交联羧甲基纤维素钠 (20g) 混合均匀, 采用 5%羟丙基纤维素水溶液 (为粘合剂, 制粒, 流化床干燥, 1.0mm 筛网整粒。向整粒后颗粒中添加硬脂酸镁 4.0g, 混合均匀。所得混合物通过 8.0mm 冲头压片得到具有以下组成的素片。

20 制剂的组成 (每 199.5mg)

| | |
|--------|--------|
| 阿齐沙坦 | 40mg |
| 甘露醇 | 125mg |
| 羟丙基纤维素 | 3.75mg |

| | |
|-----------|---------|
| 微晶纤维素 | 18.75mg |
| 交联羧甲基纤维素钠 | 10mg |
| 硬脂酸镁 | 2mg |

实验例 1

测定阿齐沙坦在不同介质中的近似溶解度，如下所示。

参照中国药典 2010 版近似溶解度测定方法：在定量的各介质中加入过量的阿齐沙坦，25℃条件下每 5 分钟强力振摇 30 秒。30 分钟后，用 0.45μm 微孔滤膜过滤，HPLC 测定续滤液中阿齐沙坦浓度。

表 1 阿齐沙坦在不同介质中的近似溶解度

| 介质 | 近似溶解度 (μg/ml) |
|------------------------|---------------|
| 0.1M 盐酸 | 4.92 |
| pH4.5 醋酸盐缓冲液 | 3.7 |
| pH4.5 醋酸盐缓冲液+1%十二烷基硫酸钠 | 54.8 |
| pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠 | 173.0 |
| 水 | 20.0 |
| pH5.8 醋酸盐缓冲液 | 79.02 |
| pH6.0 醋酸盐缓冲液 | 126.8 |
| pH6.2 醋酸盐缓冲液 | 263.8 |
| pH6.8 磷酸盐缓冲液 | 832.73 |

由上述结果可知，pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠可以满足 37mg 以下规格制剂的漏槽条件，pH6.8 磷酸盐缓冲液则可满足 250mg 以下规格制剂的漏槽条件。

实验例 2

实施例 1 和对比例 1 中获得的素片的药物溶出行为评价条件如下：

溶出介质：pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠，pH6.8 磷酸盐缓冲液

溶出介质体积：900ml

溶出方法：参照中国药典 2010 版溶出度测定方法，选择溶出度测定第二法（即浆法），转速为 50rpm。

采用 HPLC 方法测定溶出曲线见图 1。

如图 1 所示，减小原料粒径后可显著改善阿齐沙坦在低 pH 条件（pH4.5）下的溶出行为。

实验例 3

实施例 2 和对比例 1 中获得的素片的药物溶出行为评价条件如下：

溶出介质：pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠

溶出介质体积：900ml

5 溶出方法：参照中国药典 2010 版溶出度测定方法，选择溶出度测定第二法（即浆法），转速为 50rpm。

采用 HPLC 方法测定溶出曲线见图 2。

如图 2 所示，采用 β-环糊精为包合材料制备包合物后可显著改善阿齐沙坦在此条件下的溶出行为。

10

实验例 4

将实施例 2 和对比例 1 中获得的素片进行防潮包装，分别置于 40℃、60℃ 条件下，分别于 7 天、14 天取样，通过 HPLC 方法测定分解产物的增加量，结果见表 2。

15

表 2 包合物对制剂稳定性的影响

| 放置温度 | 放置时间 | 分解产物的增加量% | |
|------|------|-----------|-------|
| | | 实施例 2 | 对比例 1 |
| 40℃ | 7 天 | 0.03% | 0.15% |
| | 14 天 | 0.29% | 0.44% |
| 60℃ | 7 天 | 0.14% | 0.52% |
| | 14 天 | 0.41% | 1.04% |

结果表明，采用 β-环糊精为包合材料制备包合物后可改善阿齐沙坦稳定性，抑制降解。

实验例 5

20

实施例 3 和对比例 1 中获得的素片的药物溶出行为评价条件如下：

溶出介质：pH4.5 醋酸盐缓冲液，pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠

溶出介质体积：900ml

溶出方法：参照中国药典 2010 版溶出度测定方法，选择溶出度测定第二法（即浆法），转速为 50rpm。

25

采用 HPLC 方法测定溶出曲线见图 3。

如图 3 所示，采用碳酸钠作为助溶剂可显著改善阿齐沙坦在此条件下的溶出行为。

实验例 6

将实施例 7 和对比例 1 中获得的素片进行防潮包装，分别置于 40℃、60℃ 条件下，分别于 7 天、14 天取样，通过 HPLC 方法测定分解产物的增加量，结果见表 3。

表 3 稳定剂对制剂稳定性的影响

| 放置温度 | 放置时间 | 分解产物的增加量% | |
|------|------|-----------|-------|
| | | 实施例 7 | 对比例 1 |
| 40℃ | 7 天 | 0.06% | 0.15% |
| | 14 天 | 0.21% | 0.44% |
| 60℃ | 7 天 | 0.21% | 0.52% |
| | 14 天 | 0.23% | 1.04% |

5 结果表明，采用马来酸和氢氧化钠为稳定剂可显著改善阿齐沙坦稳定性。

实验例 7

将实施例 6、8 和对比例 1 中获得的素片进行防潮包装，分别置于 40℃、60℃ 条件下，分别于 7 天取样，通过 HPLC 方法测定分解产物的增加量，结果见表 4。

10 表 4 稳定剂对制剂稳定性的影响

| 放置温度 | 放置时间 | 分解产物的增加量% | | |
|------|------|-----------|-------|-------|
| | | 实施例 6 | 实施例 8 | 对比例 1 |
| 40℃ | 7 天 | 0.12% | 0.00% | 0.15% |
| 60℃ | 7 天 | 0.12% | 0.00% | 0.52% |

结果表明，采用富马酸或柠檬酸和氢氧化钠为稳定剂可改善阿齐沙坦稳定性。

实验例 8

15 将实施例 19、20 和对比例 5、6 中获得的素片进行防潮包装，分别置于 60℃ 条件下，分别于 7 天、14 天取样，通过 HPLC 方法测定分解产物的增加量，结果见表 5。

表 5 稳定剂对制剂稳定性的影响

| 放置温度 | 放置时间 | 分解产物的增加量% | | | |
|------|------|-----------|--------|-------|-------|
| | | 实施例 19 | 实施例 20 | 对比例 5 | 对比例 6 |
| 60℃ | 7 天 | 0.39% | 1.06% | 0.30% | 0.46% |
| 60℃ | 14 天 | 0.77% | 2.28% | 0.67% | 0.92% |

结果表明，采用过 60 目筛的原料制备样品时，聚乙二醇 6000 可改善阿齐沙坦稳定性，但效果有限；当采用较小粒径原料药（经气流粉碎）制备样品时，聚

乙二醇 6000 可起到意想不到的稳定剂效果。

实验例 9

实施例 3、对比例 1、2 中获得的素片的药物溶出行为评价条件如下：

5 溶出介质： pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠， pH6.8 磷酸盐缓冲液
溶出介质体积： 900ml

溶出方法：参照中国药典 2010 版溶出度测定方法，选择溶出度测定第二法（即浆法），转速为 50rpm。

采用 HPLC 方法测定溶出曲线见图 4。

10 如图 4 所示，对比例 2 技术方案较对比例 1 在高 pH（pH6.8）条件下溶出行为均相当，低 pH（pH4.5）条件下的改善溶出作用有限，说明加入聚乙二醇 6000 做为助溶剂作用不显著。实施例 3 采用碳酸钠做为助溶剂较对比例 2 在高 pH（pH6.8）条件下溶出行为相当，低 pH（pH4.5）条件下更好的改善阿齐沙坦在的溶出，具有意想不到的效果。

15

实验例 10

实施例 14、15、16、17、18 和对比例 3、4 中获得的素片的药物溶出行为评价条件如下：

溶出介质： pH4.5 醋酸盐缓冲液+5%十二烷基硫酸钠

20 溶出介质体积： 900ml

溶出方法：参照中国药典 2010 版溶出度测定方法，选择溶出度测定第二法（即浆法），转速为 50rpm。

溶出曲线见图 5。

25 如图 5 所示，实施例 14、15、16、17、18 和对比例 4 的溶出行为依次变慢，但对比例 3 的溶出度比实施例 14 低。可见随着阿齐沙坦原料粒径变小溶出速度更快，更充分。但阿齐沙坦原料药粒径减小到一定程度后（如进行纳米化处理）溶出度反而下降，这一点超出本领域持术人员的常识。因此，阿齐沙坦原料粒径应控制在一定范围内。

30 实验例 11

实施例 20 和 21 分别进行人体药代动力学研究。空腹口服 40mg 后，实施例 20 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别为 4025ng/ml 和 26968 ng/ml*h，实施例 21 的 C_{max} 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别为 4436ng/ml 和 36895 ng/ml*h。实施例 21 的 $AUC_{(0-\infty)}$ 是实施例 20 的 1.37 倍，可见柠檬酸/柠檬酸钠的加入提高了制剂的生物利用度。

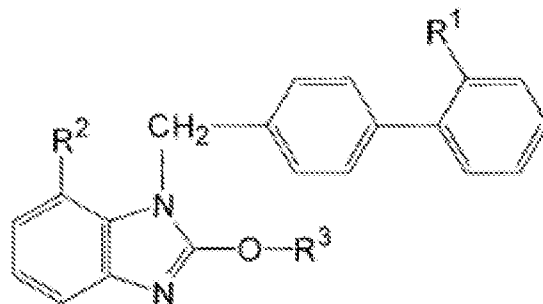
35

实验例 12

实施例 20 和 22 分别进行人体药代动力学研究。空腹口服 40mg 后，实施例 20 的 C_{\max} 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别为 4025ng/ml 和 26968 ng/ml*h，实施例 22 的 C_{\max} 和 $AUC_{(0-\infty)}$ 分别为 4559ng/ml 和 37725 ng/ml*h。实施例 22 的 $AUC_{(0-\infty)}$ 是实施例 20 的 1.40 倍，可见泊洛沙姆 188 的加入提高了制剂的生物利用度。

权利要求书:

- 1、一种固体药物组合物，其包含式 (I) 表示的化合物，其特征在于包含助溶剂，所述助溶剂选自碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸氢钙、碳酸镁、氢氧化镁或它们的混合物，优选碳酸钠、碳酸氢钠或它们的混合物，



(I)

其中，R¹ 为单环含氮杂环基，该杂环基具有能被脱质子化的氢原子，R² 为羧基，且 R³ 为 C₁₋₁₀ 的低级烷基。

10

- 2、根据权利要求 1 所述的固体药物组合物，其中所述式 (I) 化合物为阿齐沙坦。

- 3、根据权利要求 2 所述的固体药物组合物，其中所述助溶剂用量为固体药物组合物总重量的 0.01%-20%，优选 0.01%-10%。

- 4、根据权利要求 1 至 3 任意一项所述的组合物，其特征在于还包含稳定剂，所述稳定剂选自马来酸与氢氧化钠、富马酸与氢氧化钠、柠檬酸与氢氧化钠、马来酸单钠、富马酸单钠和/或柠檬酸单钠；优选所述稳定剂用量为组合物总重量的 0.01%-20%；更优选 0.01%-10%。

- 5、一种含有阿齐沙坦的固体药物组合物，其中阿齐沙坦的粒径 d(0.5) 在 1-50μm 之间，d(0.9) 小于或等于 150μm；优选 d(0.5) 在 1-20μm 之间，d(0.9) 小于或等于 80μm；更优选 d(0.5) 在 1-10μm 之间，d(0.9) 小于或等于 40μm；最优选 d(0.5) 在 1-5μm 之间，d(0.9) 小于或等于 15μm。

- 6、根据权利要求 5 所述的组合物，其特征在于还含有聚乙二醇，优选 PEG4000 或 PEG6000，更优选 PEG6000。

- 7、根据权利要求 6 所述的组合物，其特征在于所述聚乙二醇的含量为组合物

总重量的 0.01%-20%，优选 0.01%-10%。

8、根据权利要求 5 所述的组合物，其特征在于还含有柠檬酸或柠檬酸钠，或它们的混合物；优选所述柠檬酸或柠檬酸钠，或它们的混合物含量为组合物总重量
5 的 0.01%-20%，更优选 0.01%-10%。

9、根据权利要求 5 所述的组合物，其特征在于还含有促渗剂，所述促渗剂选自十二烷基硫酸钠、十二烷基肌氨酸钠、泊洛沙姆、吐温、司盘、聚氧乙烯氢化蓖麻油、蓖麻油聚烃氧酯；优选泊洛沙姆为泊洛沙姆 188 和/或泊洛沙姆 407，更
10 优选泊洛沙姆 188；优选吐温为吐温 20、吐温 60 和/或吐温 80，更优选吐温 80。

10、根据权利要求 9 所述的组合物，其特征在于所述促渗剂含量为组合物总重量的 0.01%-20%，更优选 0.01%-10%。

11、权利要求 1~10 任意一项所述的药物组合物在制备治疗循环系统疾病的药物中的用途，所述疾病优选高血压。
15

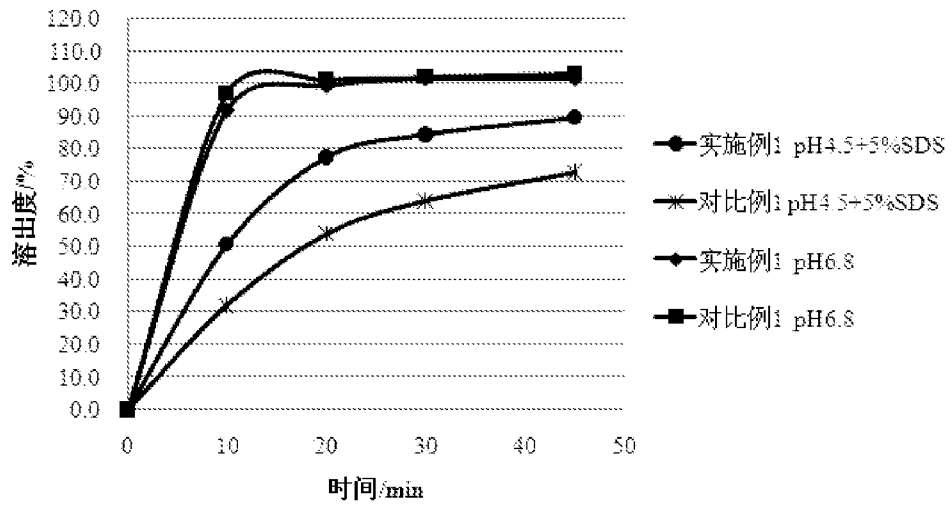


图 1

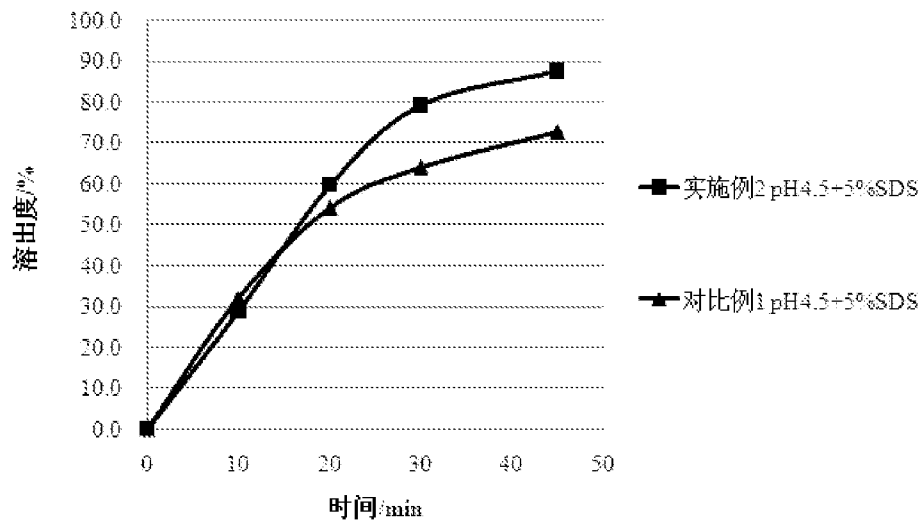


图 2

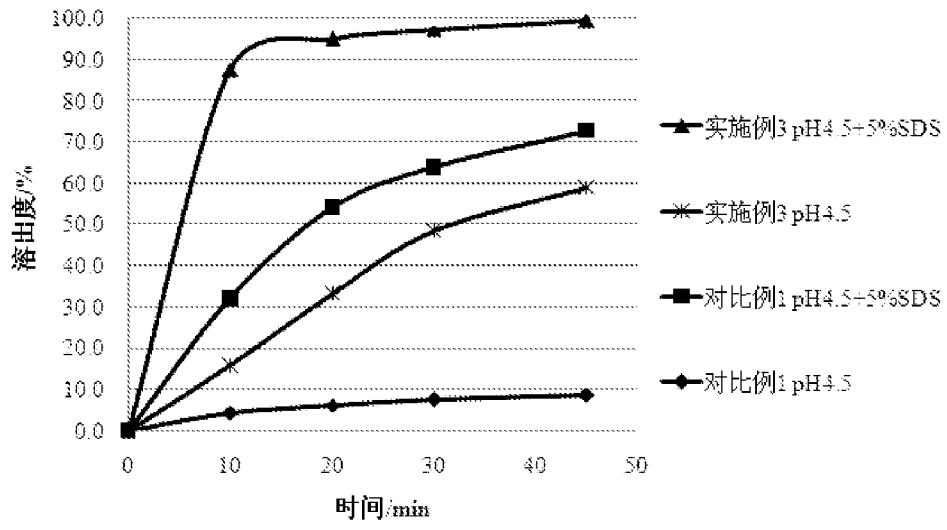


图 3

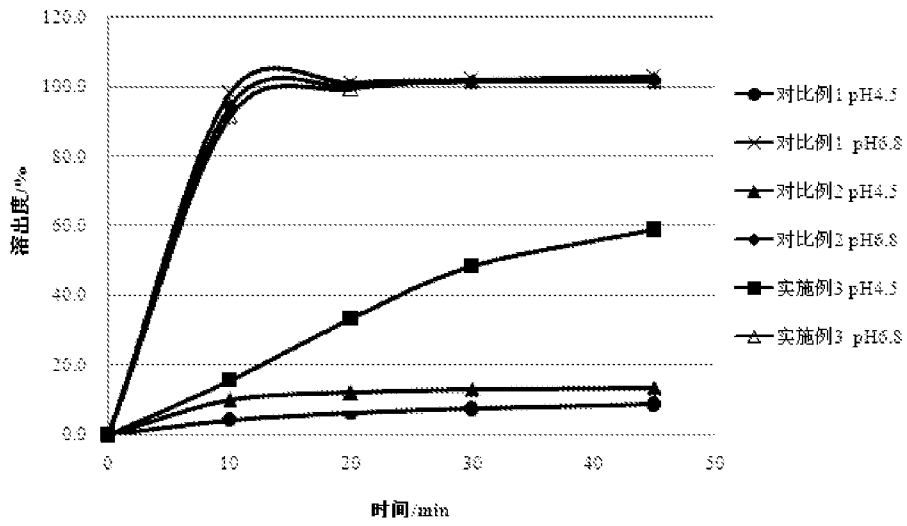


图 4

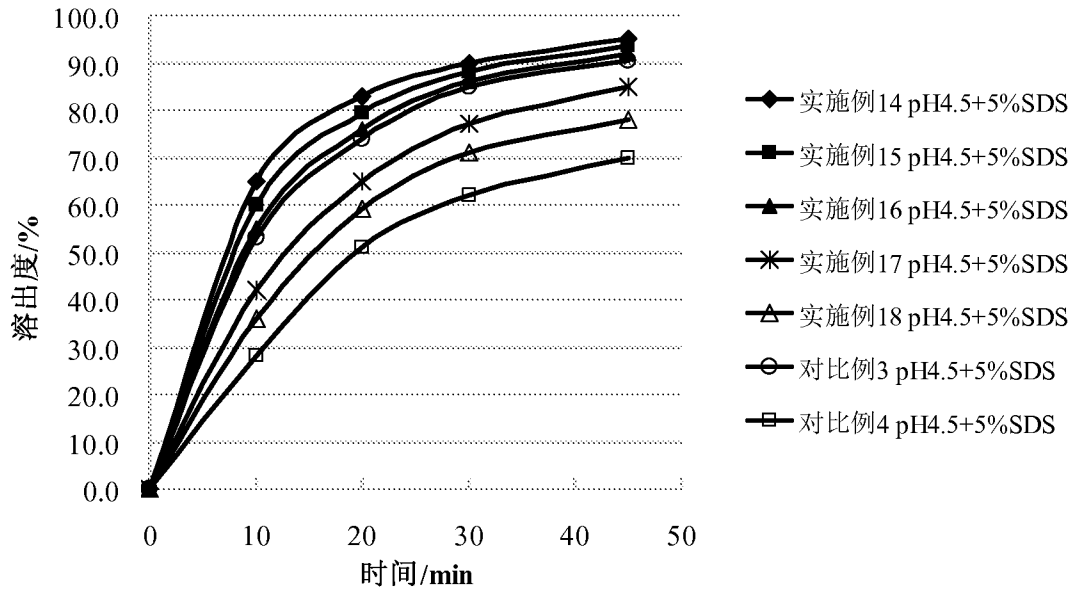


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K 9; A61K 31; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Data bases: CNKI; CNPAT; WPI; EPODOC; CA; ELSEVIER; EMBASE; ISI Web of Knowledge; STN

Search terms: grain size, benzimidazole, Azilsartan, diameter particles, grain, size, soluble, solubility, dissolution, hydrotropy, increasing, enhance, biphenylmethyl, Angiotensin, hypertension, sodium carbonate, sodium bicarbonate, Magnesium carbonate, calcium hydrogen phosphate

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | CN 101217942 A (RUBICON RESEARCH PVT. LTD.), 09 July 2008 (09.07.2008), see claims, and description, page 8, paragraph 7 | 1-11 |
| A | CN 101052381 A (BOEHRINGER INGELHEIM CORPORATION), 10 October 2007 (10.10.2007), see claims | 1-11 |
| D, A | CN 101677961 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 24 March 2010 (24.03.2010), see claims | 1-11 |
| D, A | CN 101528262 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 9 September 2009 (09.09.2009), see claims | 1-11 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

| | |
|---|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p> |
|---|---|

Date of the actual completion of the international search
17 August 2012 (17.08.2012)

Date of mailing of the international search report
30 August 2012 (30.08.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
XIAO, Jing
Telephone No.: (86-10) **62411141**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075716

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | CN 102266328 A (XTAN XINTONG PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD.), 07 December 2011 (07.12.2011), see claims | 1-11 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/075716

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date | | |
|---|------------------|-----------------------|------------------|------------------|------------|
| CN 101217942 A | 09.07.2008 | WO 2006113631 A2 | 26.10.2006 | | |
| | | EP 1877042 A2 | 16.01.2008 | | |
| | | AU 2006236497 A1 | 26.10.2006 | | |
| | | IN MUMNP 200701933 EE | 21.12.2007 | | |
| | | CA 2605183 A1 | 26.10.2006 | | |
| | | JP 2008536929 A | 11.09.2008 | | |
| | | KR 20080042039 A | 14.05.2008 | | |
| | | MX PA 07012947 A | 30.04.2008 | | |
| | | ZA 200709913 A | 26.08.2009 | | |
| | | US 2010119607 A1 | 13.05.2010 | | |
| | | WO 2006113631 A3 | 14.12.2006 | | |
| | | CN 101052381 A | 10.10.2007 | WO 2006048208 A1 | 11.05.2006 |
| | | | | US 2006110450 A1 | 25.05.2006 |
| EP 1814527 A1 | 08.08.2007 | | | | |
| AU 2005300787 A1 | 11.05.2006 | | | | |
| IN DELNP 200702978 EE | 24.08.2007 | | | | |
| KR 20070085801 A | 27.08.2007 | | | | |
| JP 2008518888 A | 05.06.2008 | | | | |
| MX PA 07005235 A | 01.07.2007 | | | | |
| ZA 200702119 A | 30.07.2008 | | | | |
| BR PI 0517809 A | 21.10.2008 | | | | |
| NZ 555284 A | 31.10.2008 | | | | |
| TW 200630094 A | 01.09.2006 | | | | |
| CA 2582049 C | 24.08.2010 | | | | |
| CN 101677961 A | 24.03.2010 | VN 10009157 B | 25.04.2011 | | |
| | | AU 2005300787 B B2 | 26.05.2011 | | |
| | | WO 2008123536 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | AU 2008235790 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | EP 2124903 A1 | 02.12.2009 | | |
| | | KR 20090125846 A | 07.12.2009 | | |
| | | CA 2681143 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | IN KOLNP 200903516 EE | 15.01.2010 | | |
| | | MX PA 09010167 A | 31.10.2009 | | |
| | | US 2010121071 A1 | 13.05.2010 | | |
| | | JP 2010522692 A | 08.07.2010 | | |
| | | PH 12009501834 A | 16.10.2008 | | |
| | | VN 22513 A | 26.04.2010 | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/075716

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|--|------------------|-----------------------|------------------|
| CN 101528262 A | 09.09.2009 | WO 2008018569 A1 | 14.02.2008 |
| | | NO 20090759 A | 11.03.2009 |
| | | EP 2058010 A1 | 13.05.2009 |
| | | KR 20090050071 A | 19.05.2009 |
| | | IN KOLNP 200900812 EE | 22.05.2009 |
| | | AU 2007282400 A1 | 14.02.2008 |
| | | MX PA 09001429 A | 28.02.2009 |
| | | CA 2660427 A1 | 14.02.2008 |
| | | JP 2007541230 T2T2 | 07.01.2010 |
| | | US 2010016382 A1 | 21.01.2010 |
| | | ZA 200901075 A | 26.05.2010 |
| | | PH 12009500199 A | 14.02.2008 |
| | | JP 2011168622 A | 01.09.2011 |
| | | NZ 574954 A | 25.11.2011 |
| | | EP 2058010 B1 | 02.05.2012 |
| CN 102266328 A | 07.12.2011 | None | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075716

CONTINUATION: CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 31/4184 (2006.01) i

A61K 47/02 (2006.01) i

A61P 9/00 (2006.01) i

A61P 9/12 (2006.01) i

| | | |
|--|--|---|
| A. 主题的分类 | | |
| 见附加页。 | | |
| 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类 | | |
| B. 检索领域 | | |
| 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) | | |
| IPC: A61K9;A61K31;A61P | | |
| 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 | | |
| 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) | | |
| 数据库: CNKI; CNPAT; WPI; EPODOC; CA; ELSEVIER; EMBASE; ISI Web of Knowledge; STN | | |
| 检索词: 阿齐沙坦, 粒径, 溶出, 溶解度, 助溶, 苯并咪唑, 血管紧张素, 高血压, 碳酸钠, 碳酸氢钠, 碳酸镁, 碳酸氢钙, Azilsartan, diameter particles, grain, size, soluble, solubility, dissolution, hydrotrophy, increasing, enhance, biphenylmethyl, Angiotensin, hypertension, sodium carbonate, sodium bicarbonate, Magnesium carbonate, calcium hydrogen phosphate | | |
| C. 相关文件 | | |
| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
| A | CN101217942A (鲁必康研究私人有限公司) 9.7 月 2008 (09.07.2008) 见权利要求书, 说明书第 8 页第 7 段 | 1-11 |
| A | CN101052381A (贝林格尔·英格海姆国际有限公司) 10.10 月 2007 (10.10.2007) 见权利要求书 | 1-11 |
| D,A | CN101677961A (武田药品工业株式会社) 24.3 月 2010 (24.03.2010) 见权利要求书 | 1-11 |
| D,A | CN101528262A (武田药品工业株式会社) 9.9 月 2009 (09.09.2009) 见权利要求书 | 1-11 |
| <input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在 C 栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。 | | |
| * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 | | |
| 国际检索实际完成的日期 17.8 月 2012 (17.08.2012) | | 国际检索报告邮寄日期 30.8 月 2012 (30.08.2012) |
| ISA/CN 的名称和邮寄地址: 中华人民共和国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088 传真号: (86-10)62019451 | | 受权官员 肖晶 电话号码: (86-10) 62411141 |

| C(续). 相关文件 | | |
|------------|---|---------|
| 类 型 | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 |
| P, X | CN102266328A (西安新通药物研究有限公司), 7.12 月 2011 (07.12.2011) 见权利要求书 | 1-11 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/075716

| 检索报告中引用的 专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 | | |
|----------------------|------------|----------------------|------------|------------------|------------|
| CN 101217942 A | 09.07.2008 | WO 2006113631 A2 | 26.10.2006 | | |
| | | EP 1877042 A2 | 16.01.2008 | | |
| | | AU 2006236497 A1 | 26.10.2006 | | |
| | | IN MUMNP200701933E E | 21.12.2007 | | |
| | | CA 2605183 A1 | 26.10.2006 | | |
| | | JP 2008536929 A | 11.09.2008 | | |
| | | KR 20080042039 A | 14.05.2008 | | |
| | | MX PA07012947 A | 30.04.2008 | | |
| | | ZA 200709913 A | 26.08.2009 | | |
| | | US 2010119607 A1 | 13.05.2010 | | |
| | | WO 2006113631 A3 | 14.12.2006 | | |
| | | CN 101052381 A | 10.10.2007 | WO 2006048208 A1 | 11.05.2006 |
| | | | | US 2006110450 A1 | 25.05.2006 |
| EP 1814527 A1 | 08.08.2007 | | | | |
| AU 2005300787 A1 | 11.05.2006 | | | | |
| IN DELNP200702978E E | 24.08.2007 | | | | |
| KR 20070085801 A | 27.08.2007 | | | | |
| JP 2008518888 A | 05.06.2008 | | | | |
| MX PA07005235 A | 01.07.2007 | | | | |
| ZA 200702119 A | 30.07.2008 | | | | |
| BR PI0517809 A | 21.10.2008 | | | | |
| NZ 555284 A | 31.10.2008 | | | | |
| TW 200630094 A | 01.09.2006 | | | | |
| CA 2582049 C | 24.08.2010 | | | | |
| VN10009157 B | 25.04.2011 | | | | |
| AU2005300787B B2 | 26.05.2011 | | | | |
| CN 101677961 A | 24.03.2010 | WO 2008123536 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | AU 2008235790 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | EP 2124903 A1 | 02.12.2009 | | |
| | | KR 20090125846 A | 07.12.2009 | | |
| | | CA 2681143 A1 | 16.10.2008 | | |
| | | IN KOLNP200903516E E | 15.01.2010 | | |
| | | MX PA09010167 A | 31.10.2009 | | |
| | | US 2010121071 A1 | 13.05.2010 | | |
| | | JP 2010522692 A | 08.07.2010 | | |
| | | PH 12009501834 A | 16.10.2008 | | |
| VN 22513 A | 26.04.2010 | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/075716

| 检索报告中引用的 专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 |
|------------------|------------|----------------------|------------|
| CN 101528262 A | 09.09.2009 | WO 2008018569 A1 | 14.02.2008 |
| | | NO 20090759 A | 11.03.2009 |
| | | EP 2058010 A1 | 13.05.2009 |
| | | KR 20090050071 A | 19.05.2009 |
| | | IN KOLNP200900812E E | 22.05.2009 |
| | | AU 2007282400 A1 | 14.02.2008 |
| | | MX PA09001429 A | 28.02.2009 |
| | | CA 2660427 A1 | 14.02.2008 |
| | | JP 2007541230T2 T2 | 07.01.2010 |
| | | US 2010016382 A1 | 21.01.2010 |
| | | ZA 200901075 A | 26.05.2010 |
| | | PH 12009500199 A | 14.02.2008 |
| | | JP 2011168622 A | 01.09.2011 |
| | | NZ 574954 A | 25.11.2011 |
| | | EP 2058010 B1 | 02.05.2012 |
| CN102266328A | 07.12.2011 | 无 | |

续：主题的分类

A61K 9/20(2006.01)i

A61K 31/4184(2006.01)i

A61K 47/02(2006.01)i

A61P 9/00(2006.01)i

A61P 9/12(2006.01)i