



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101478966 B

(45) 授权公告日 2013.08.21

(21) 申请号 200780023617.3

A61P 9/12 (2006.01)

(22) 申请日 2007.06.26

A61P 43/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

176146/2006 2006.06.27 JP

(56) 对比文件

W0 2005042022 A2, 2005.05.12, 第7页第
23-25行, 第10页, 第4-19行.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.12.23

审查员 陈晏晏

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2007/062734 2007.06.26

(87) PCT申请的公布数据

W02008/001734 JA 2008.01.03

(73) 专利权人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 矢田修一 长谷川晋 谷本充英

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张轶东 李平英

(51) Int. Cl.

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

压缩制剂

(57) 摘要

公开了一种具有改善的洗脱性质的含有奥美沙坦酯的药物制剂。还公开了一种制备含有奥美沙坦酯的制剂的方法,包括压缩组合物的步骤。

1. 一种提高含有奥美沙坦酯的药物产品的溶解性方法,其特征在于所述方法包括压缩含有奥美沙坦酯的组合物的过程,其中所述压缩组合物的过程采用 $60-400\text{N/mm}^2$ 的压力。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述压缩组合物的过程采用 $141-400\text{N/mm}^2$ 的压力。
3. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中所述压缩组合物的过程是制片过程。
4. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中所述药物产品为粉末、细粒或颗粒。
5. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中所述药物产品为片剂。
6. 根据权利要求 1 或 2 的方法,其中所述组合物包含改善溶解性的试剂。

压缩制剂

【技术领域】

[0001] 本发明涉及一种制备具有改善的溶解性的含有奥美沙坦酯药物产品的方法。

【背景技术】

[0002] 奥美沙坦酯是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂,其可以用作用于治疗或预防高血压的药物的活性成分。但是,制备含有奥美沙坦酯的药物产品时需要能提高奥美沙坦酯溶解性的制剂技术。

[0003] 在制备含有微溶的活性成分的药物产品时,通常要使用提高所述活性成分的溶解性的制剂技术,例如加入增溶剂。同时,在制备含有贫溶活性成分的药物产品时,压缩组合物的方法被认为是一种不适宜的技术,因为这种方法延迟药物产品的崩解速度并因此使溶解性恶化。

[0004] [专利文献 1] 日本专利号 2082519

[0005] [专利文献 2] U. S. 专利号 5616599

[0006] [非专利文献 1] J. Med. Chem. , 39, 323-338 (1996)

[0007] [非专利文献 2] Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. (Sankyo Kenkyusho Nempo) 55, 1-91 (2003)

【发明的公开】

【本发明要解决的问题】

[0010] 本发明的目的是提供一种含有奥美沙坦酯的具有改善的溶解性的药物产品。

【解决问题的手段】

[0012] 本发明的发明者对能够改善奥美沙坦酯溶解性的制剂技术进行了广泛的研究,结果惊讶地发现采用被认为会使溶解性恶化的压缩组合物的方法反而改善了溶解性,从而完成了本发明。

[0013] 本发明提供了一种制备含有奥美沙坦酯的药物产品的方法,其特征在于所述方法包括压缩组合物的过程。

[0014] 本发明包括下列内容。

[0015] (1) 一种制备含有奥美沙坦酯的药物产品的方法,其特征在于所述方法包括压缩组合物的过程。

[0016] (2) 根据 (1) 的制备方法,其中所述压缩组合物的过程采用 20N/mm^2 或更高的压力。

[0017] (3) 根据 (1) 的制备方法,其中所述压缩组合物的过程采用 $40\text{--}600\text{N/mm}^2$ 的压力。

[0018] (4) 根据 (1) 的制备方法,其中所述压缩组合物的过程采用 $60\text{--}400\text{N/mm}^2$ 的压力。

[0019] (5) 根据 (1)–(4) 的制备方法,其中所述压缩组合物的过程是制片过程。

[0020] (6) 根据 (1)–(4) 的制备方法,其中所述药物产品为粉末、细粒或颗粒。

[0021] (7) 根据 (1)–(5) 的制备方法,其中所述药物产品为片剂。

[0022] (8) 根据 (1)–(7) 的制备方法,其中所述组合物包含改善溶解性的试剂。

[0023] (9) 由根据 (1)–(8) 的方法制备的含有奥美沙坦酯的药物产品。

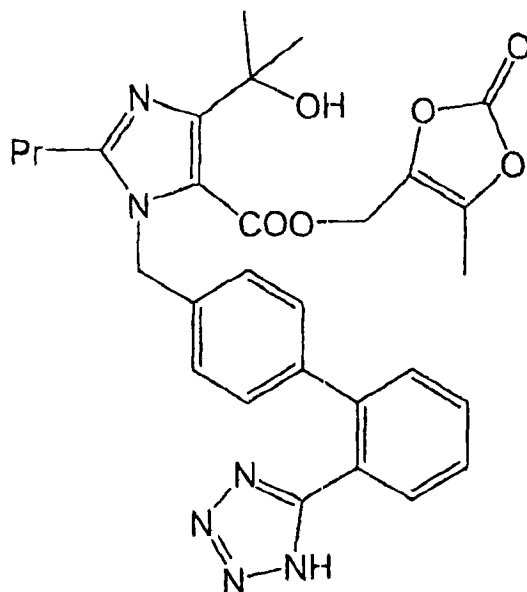
[0024] 【发明效果】

[0025] 根据本发明,可以提供一种制备含有奥美沙坦酯的药物产品的方法,其特征在于所述方法包括压缩组合物的过程。

[0026] 【实施发明的最佳方式】

[0027] 奥美沙坦酯是用于本发明的制备方法中的活性成分,其可以根据日本专利号 2082519 (U. S. 专利号 5, 616, 599) 中描述的方法容易地制得。

[0028]



奥美沙坦酯

[0029] 就根据本发明的制备含有奥美沙坦酯的药物产品的方法而言,对于其它过程没有特殊限制,只要该方法包括“压缩组合物的过程”即可,而且可以采用例如 Powder Technology and Pharmaceutical Processes (D. Chulia 等人, Elsevier Science Pub Co (1993 年 11 月 1 日)) 的出版物中描述的一般方法进行制备。

[0030] 就本发明的“压缩组合物的过程”而言,对于施加压力的手段没有限制,只要所述过程可以向含有奥美沙坦酯的组合物施加外部压力即可。例如,可以提及的有:通过施加机械压力而混合或搅拌组合物的过程、对组合物混合物进行颗粒化的压缩过程、借助机械压力或通过剪切力而粉碎组合物的粉碎过程、将组合物压缩和模塑成片剂等的制片过程。优选地,所述“压缩组合物的过程”是制造片剂的制片过程。

[0031] 虽然对于在“压缩组合物的过程”中施加于所述组合物的压力值没有特殊限制,只要该值能够提高活性成分的溶解性即可,但是优选压力等于 20N/mm^2 或更高,更优选压力等于 $40\text{--}600\text{N/mm}^2$,最优选压力等于 $60\text{--}400\text{N/mm}^2$ 。

[0032] 如果必要,本发明的药物产品可以含有添加剂,例如适当的药理可接受的赋型剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂、乳化剂、稳定剂、调味剂或稀释剂。

[0033] 就所用的“赋型剂”而言,可以提及的有:有机赋型剂,包括糖衍生物,例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇或山梨糖醇;淀粉衍生物,例如玉米淀粉、马铃薯淀粉、 α -淀粉或糊精;纤维素衍生物,例如结晶纤维素;阿拉伯树胶;右旋糖苷;和支链淀粉;和无机赋型剂,包括

硅酸盐衍生物,例如轻无水硅酸、合成硅酸铝、硅酸钙或偏硅酸铝酸镁;磷酸盐,例如二碱价磷酸氢钙;碳酸盐,例如碳酸钙;和硫酸盐,例如硫酸钙。

[0034] 就所用的“润滑剂”而言,可以提及的有:硬脂酸;硬脂酸金属盐,例如硬脂酸钙或硬脂酸镁;滑石;硅胶;蜡,例如蜂蜡或鲸油;硼酸;己二酸;苯甲酸钠;D,L-亮氨酸;月桂基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠或月桂基硫酸镁;硅酸,例如硅酸酐或水合硅酸盐;和上面提及的淀粉衍生物。

[0035] 就所用的“粘结剂”而言,可以提及的有:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇和类似于上面提及的赋型剂的化合物。

[0036] 就所用的“崩解剂”而言,可以提及的有:纤维素衍生物,例如低取代的羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙或内部交联的羧甲基纤维素钠;交联的聚乙烯基吡咯烷酮;或者化学改性的淀粉/纤维素,例如羧甲基淀粉或羧甲基淀粉钠。

[0037] 就所用的“乳化剂”而言,可以提及的有:胶质粘土,例如膨润土或蜂胶;金属氢氧化物,例如氢氧化镁或氢氧化铝;阴离子表面活性剂,例如月桂基硫酸钠或硬脂酸钙;阳离子表面活性剂,例如苯扎氯化铵;或者非离子表面活性剂,例如聚氧化乙烯烷基醚、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯或蔗糖脂肪酸酯。

[0038] 就所用的“稳定剂”而言,可以提及的有:对羟基苯甲酸酯,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯;醇,例如氯丁醇、苄醇或苯基乙醇;苯扎氯铵;酚,例如苯酚或甲酚;硫柳汞;脱氢醋酸;或山梨酸。

[0039] 就所用的“调味剂”而言,可以提及的有:甜味剂,例如糖精钠或天冬甜素;酸味剂,例如柠檬酸、苹果酸或酒石酸;或者香料,例如薄荷醇、柠檬或橙味香料。

[0040] 就所用的“稀释剂”而言,可以提及的有:乳糖、甘露醇、葡萄糖、蔗糖、硫酸钙、磷酸钙、羟丙基纤维素、微晶纤维素、水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甘油、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮、偏硅酸铝酸镁或其混合物。

[0041] 本发明的特征在于,通过采用“压缩组合物的过程”,无需使用“增溶剂”就可以改善活性成分的溶解性。但是,本发明的药物产品可以包括“增溶剂”,从而确保具有进一步改善的溶解性的药物产品的生产。

[0042] 就所用的“增溶剂”而言,可以提及的有水溶性聚合物、表面活性剂等。

[0043] 就“水溶性聚合物”而言,可以提及例如纤维素衍生物,例如羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠;合成聚合物,例如聚乙烯基吡咯烷酮、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、羧基乙烯基聚合物、聚乙烯醇和聚乙二醇;HA “Sankyo”、阿拉伯树胶、琼脂、明胶和藻酸钠,优选羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠,更优选羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素和羧甲基纤维素钠,尤其优选甲基纤维素和/或羟丙基纤维素。在本发明中,这些物质可以单独使用,或者可以两类或多类组合使用。优选地可以包括占制剂重量的1-90wt%,更优选5-85wt%量的水溶性聚合物。

[0044] 就“表面活性剂”而言,可以提及月桂基硫酸钠、聚乙二醇、聚多乙氧基醚80等。在本发明中,这些物质可以单独使用,或者可以两种或多种类型组合使用。

[0045] 此外,在本发明中,如果必要还可以包括其它活性成分。就何种活性成分而言,可以提及例如,利尿药物,如氢氯噻嗪、甲基氯噻嗪、苄基氢氯噻嗪、三氯噻嗪、环戊噻嗪、泊利

噻嗪、乙噻嗪、环噻嗪、苄氟噻嗪和氢氟噻嗪；钙拮抗剂，例如阿折地平、氨氯地平、贝尼地平、尼群地平、马尼地平、尼卡地平、硝苯地平、尼索地平、西尼地平、乐卡地平、尼莫地平、阿雷地平、依福地平、巴尼地平、非洛地平和尼伐地平；胰岛素抗性缓解试剂，例如吡格列酮、罗格列酮、利格列酮、MCC-555、NN-2344、BMS-298585、AZ-242、LY-519818 和 TAK-559；HMG-CoA 还原酶抑制剂，例如普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、罗伐他汀、西立伐他汀、匹伐他汀和氟伐他汀；ACAT 抑制剂，例如 SMP-797 和帕替麦布；等。本文中并不限于这些物质。

[0046] 对这些活性成分的量没有特殊限制，可以使用常用于片剂的量。

[0047] 就本发明的“药物产品”而言，可以提及例如，片剂（包括舌下片剂和口中崩解的片剂）、胶囊（包括软胶囊和微胶囊）、颗粒、细粒、粉末、丸剂和锭剂，优选粉末、细粒、颗粒、胶囊或片剂，最优选片剂。

[0048] 本发明的片剂可以通过如下方式获得：将药物基质与赋型剂、粘结剂等一起造粒、干燥并筛选、使所得的颗粒与润滑剂等混合，之后将其形成片剂，这是所属领域已知的方法。在本文中，造粒可以通过湿法造粒、干法造粒或热造粒中的任何一种来进行，尤其是例如使用高速混合造粒机、流化床干燥器、挤出造粒机或滚筒压缩机进行造粒。此外，在造粒之后，如果必要还可以进行诸如干燥和调整颗粒的操作。还可以将药物基质、赋型剂、粘结剂、润滑剂等的混合物直接制成片剂。

[0049] 在本文中，造粒是指将例如粉末、块、溶液或熔融液体形式的原料制成性状和粒度几乎均匀的颗粒的操作。造粒包括提供最终产品，例如颗粒、粉末和细粒的步骤，和加工中间产品使其随后可用于制备片剂、胶囊等的步骤。

[0050] 可以将如此获得的颗粒化产品调整至希望的粒度，可以将其成型为粉末、细粒或颗粒形式的药物产品。还可以通过将这些药物产品填充在胶囊中而将其制成胶囊，或者如果必要可以进一步补充崩解剂、润滑剂等并通过使用压片机而将其压缩模制成片剂形式的药物产品。混合和造粒操作都广泛地用在制剂领域中，所属领域熟练技术人员能够适当地实施它们。此外，还可以在片剂上提供至少一个薄膜衣层。

[0051] 例如可以使用薄膜包衣机来进行包衣。作为薄膜包衣基质，可以提及例如，糖包衣基质、水溶性薄膜包衣基质、肠薄膜包衣基质和持续释放的薄膜包衣基质。

[0052] 就“糖包衣基质”而言，使用蔗糖，其可以与一种或多种选自滑石、沉淀碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、凝胶、阿拉伯树胶、聚乙烯基吡咯烷酮和普鲁兰多糖的添加剂组合使用。

[0053] 就“水溶性薄膜包衣基质”而言，可以提及纤维素衍生物，例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、甲基羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠；合成聚合物，例如二乙基氨基醋酸聚乙烯醇缩乙醛酯、氨基烷基甲基丙烯酸共聚物和聚乙烯基吡咯烷酮；和多糖，例如支链淀粉。

[0054] 就“肠薄膜包衣基质”而言，可以提及纤维素衍生物，例如邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、羧甲基乙基纤维素和醋酸邻苯二甲酸纤维素；丙烯酸衍生物，例如甲基丙烯酸共聚物 L、甲基丙烯酸共聚物 LD 和甲基丙烯酸共聚物 S；和天然物质，例如紫胶。

[0055] 就“持续释放的薄膜包衣基质”而言，可以提及纤维素衍生物，例如乙基纤维素；和丙烯酸衍生物，例如甲基丙烯酸氨基氨基酯共聚物 RS、丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物乳液。

[0056] 可以通过将两种或多种不同的包衣基质以适当比例混合而使用上述包衣基质。此外,如果必要,所述包衣基质还可以含有适当的药理可接受的添加剂,例如增塑剂、赋型剂、润滑剂、乳浊剂、着色剂或防腐剂。

[0057] 当奥美沙坦酯作为本发明的药物产品的活性成分时,其剂量可以根据不同因素,例如病人的症状、年龄和体重而变化。虽然其剂量根据症状、年龄等变化,但是成年人通常口服给药 5-40mg,每日一次。优选含有 5mg、10mg、20mg 或 40mg 的片剂口服给药每日一次。

[0058] 本发明的药物产品可有效地预防或治疗高血压或由高血压引起的疾病(更具体地说,高血压、心脏病[心绞痛、心肌梗塞、心率失常、心机能不全或心脏肥大]、肾疾病[糖尿病性肾病、肾小球肾炎或肾硬化],或者脑血管疾病[脑梗死或脑出血]等)。

[0059] 【实施例】

[0060] 将通过实施例等对本发明作更详细地描述;但是,本发明并不限于此。

[0061] (实施例 A-1) 制剂 A, 制片压力 28N/mm^2 (冲孔:9.5mm 直径的平面孔)

[0062] 在研钵中混合除硬脂酸镁之外的制剂 A 中列出的组分,之后加入硬脂酸镁,将各组分混在袋中,从而获得用于制片的粉末混合物。采用 28N/mm^2 的制片压力将所得的制片用的粉末混合物制成片剂。

[0063] 制剂 A

[0064] 奥美沙坦酯 20mg

[0065] 乳糖 106mg

[0066] L-HPC 20mg

[0067] HPC-L 3mg

[0068] Avicel 10mg

[0069] 硬脂酸镁 1mg

[0070] -----

[0071] 160mg

[0072] (实施例 A-2) 制剂 A, 制片压力 85N/mm^2 (冲孔:9.5mm 直径的平面孔)

[0073] 采用 85N/mm^2 的制片压力将实施例 A-1 中所得的制片用的粉末混合物制成片剂。

[0074] (实施例 A-3) 制剂 A, 制片压力 141N/mm^2 (冲孔:9.5mm 直径的平面孔)

[0075] 采用 141N/mm^2 的制片压力将实施例 A-1 中所得的制片用的粉末混合物制成片剂。

[0076] (实施例 A-4) 制剂 A, 制片压力 141N/mm^2 (冲孔:9.5mm 直径的平面孔), 粉末化

[0077] 在研钵中粉碎实施例 A-3 中获得的片剂。

[0078] (实施例 B-1) 制剂 B, 制片压力 28N/mm^2 (冲孔:9.5mm 直径的平面孔)

[0079] 在研钵中混合除硬脂酸镁之外的制剂 B 中列出的组分,之后加入硬脂酸镁,将各组分混合在袋中,从而获得用于制片的粉末混合物。采用 28N/mm^2 的制片压力将所得的制片用粉末混合物制成片剂。

[0080] 制剂 B

[0081] 奥美沙坦酯 20mg

[0082] 赤藻糖醇 139.5mg

[0083] D-甘露糖醇 25mg

[0084] 天冬甜素 7.5mg

- [0085] HPC-SSL 6mg
- [0086] 硬脂酸镁 2mg
- [0087] -----
- [0088] 200mg
- [0089] (实施例 B-2) 制剂 B, 制片压力 85N/mm^2 (冲孔 :9.5mm 直径的平面孔)
- [0090] 采用 85N/mm^2 的制片压力将实施例 B-1 中所得的制片用的粉末混合物制成片剂。
- [0091] (实施例 B-3) 制剂 B, 制片压力 141N/mm^2 (冲孔 :9.5mm 直径的平面孔)
- [0092] 采用 141N/mm^2 的制片压力将实施例 B-1 中所得的制片用的粉末混合物制成片剂。
- [0093] (实施例 B-4) 制剂 B, 制片压力 141N/mm^2 (冲孔 :9.5mm 直径的平面孔), 粉末化
- [0094] 在研钵中粉碎实施例 B-3 中获得的片剂。
- [0095] (比较实施例 C-1) 制剂 A, 混合
- [0096] 使用实施例 A-1 中获得的制片用的粉末混合物。
- [0097] (比较实施例 C-2) 制剂 B, 混合
- [0098] 使用实施例 B-1 中获得的制片用的粉末混合物。
- [0099] (比较实施例 C-3) 奥美沙坦酯的原料药
- [0100] 使用奥美沙坦酯的原料药
- [0101] 通过下列方法测定在实施例和比较实施例中获得的药物产品的溶剂性, 结果示于下表中。
- [0102] (试验实施例)
- [0103] 根据第 14 次修订版的日本药典中描述的溶解性试验 (浆方法) 的方法 2 进行试验, 浆旋转速率为 50 转 / 分钟, 使用 900mL 日本药典溶液 2 (JP-2) 作为试验溶液。在试验开始后的 30 分钟和 60 分钟时取样试验溶液, 通过吸光测量法测定奥美沙坦酯的溶解速率。[Toyama Sangyo Co., Ltd. ;DISSOLUTION TESTER NTR-6000, Shimadzu Corporation : SPECTROPHOTOMETER UV-1600] 对两个片剂进行试验, 显示了平均值。
- [0104] (表 1)

	样品	溶解速率(%)
		30 分钟后 60 分钟后
[0105]	实施例 A-1	65.7 77.5
	实施例 A-2	77.9 87.4
	实施例 A-3	83.1 90.3
	实施例 A-4	79.1 82.9
	实施例 B-1	61.8 74.3
	实施例 B-2	71.4 82.5
	实施例 B-3	81.2 91.4
	实施例 B-4	83.2 91.2

	比较实施例 C-1	60.6 71.0
	比较实施例 C-2	58.5 71.0
	比较实施例 C-3	60.0 68.4

[0106] 如表 1 中所示,与未施用“压缩组合物的过程”的药物产品相比,或者与原料药相比,施用了“压缩组合物的过程”(制片过程)的药物产品提供了更优异的溶解性。

[0107] **【工业实用性】**

[0108] 根据本发明,可以获得具有改善的溶解性的含有奥美沙坦酯的药物产品。