

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680049204.8

[43] 公开日 2009 年 1 月 14 日

[11] 公开号 CN 101346140A

[22] 申请日 2006.12.22

[21] 申请号 200680049204.8

[30] 优先权

[32] 2005.12.27 [33] KR [31] 10-2005-0130531

[86] 国际申请 PCT/KR2006/005658 2006.12.22

[87] 国际公布 WO2007/075009 英 2007.7.5

[85] 进入国家阶段日期 2008.6.25

[71] 申请人 韩美药品株式会社

地址 韩国京畿道

[72] 发明人 禹钟守 池文赫 金用镒 李鸿基

[74] 专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限公司

代理人 梁兴龙 王维玉

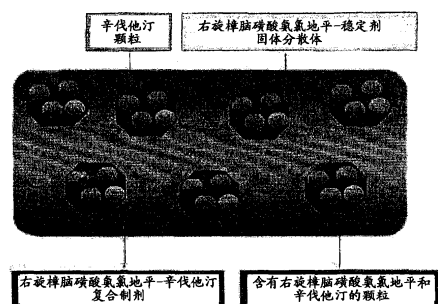
权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 7 页

[54] 发明名称

含有右旋樟脑磺酸氨氯地平 和 辛伐他汀 的复合制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种含有右旋樟脑磺酸氨氯地平 和 辛伐他汀 的口服用复合制剂及其制备方法。含有右旋樟脑磺酸氨氯地平、辛伐他汀 和 稳定剂 的本发明的复合制剂可有效用于预防和治疗诸如高脂血症、动脉粥样硬化症、高血压及心血管病等疾病。



1. 一种口服用复合制剂，其含有右旋樟脑磺酸氨氯地平、辛伐他汀和稳定剂。

2. 如权利要求1所述的复合制剂，其中右旋樟脑磺酸氨氯地平的量以所述复合制剂的重量计为0.5~20重量%。

3. 如权利要求1所述的复合制剂，其中辛伐他汀的量以所述复合制剂的重量计为0.5~50重量%。

4. 如权利要求1所述的复合制剂，其中所述稳定剂选自丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、异抗坏血酸、抗坏血酸、生育酚及其混合物。

5. 如权利要求1所述的复合制剂，其中所述稳定剂的量以右旋樟脑磺酸氨氯地平的重量计为0.001~100重量%。

6. 如权利要求1所述的复合制剂，还包括选自微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉乙醇酸钠、硬脂酸镁及其混合物的药学上可接受的添加剂。

7. 一种制备如权利要求1所述的复合制剂的方法，其包括：

1) 在有机溶剂中溶解右旋樟脑磺酸氨氯地平和稳定剂，得到溶液，并从所得溶液中除去所述有机溶剂，得到固体分散体；和

2) 将步骤1得到的固体分散体与辛伐他汀和药学上可接受的添加剂混合，得到混合物，并用湿磨法使所述混合物粒化，得到颗粒，然后将所述颗粒配制成制剂。

8. 如权利要求7所述的方法，其中步骤1)中除去所述有机溶剂通过喷雾干燥法、溶剂蒸发法、微粉碎-润湿法、熔融法或冷冻干燥法进行。

9. 如权利要求 7 所述的方法, 还包括用膜层涂布所述复合制剂的外表面的步骤。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述膜层由选自羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)、聚甲基丙烯酸酯、Kollicoat[®] (BASF, 德国)和 Opadry[®] (Colorcon, 美国)的水溶性材料形成。

11. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述膜层是遮光膜层、防潮膜层或糖膜层。

12. 如权利要求 9 所述的方法, 其中所述膜层的量以所述复合制剂的重量计为 0.5~20 重量%。

含有右旋樟脑磺酸氨氯地平 and 辛伐他汀的复合制剂及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种含有右旋樟脑磺酸氨氯地平 and 辛伐他汀的口服用复合制剂及其制备方法。

背景技术

高脂血症或血清脂质水平升高与心血管疾病和动脉粥样硬化的发生有关。高脂血症包括高胆固醇血症、家族性 β 脂蛋白不良血症、糖尿病血脂异常、肾脏血脂异常和家族性复合高脂血症。

作为高脂血症代表性例子的高胆固醇血症是由升高的血清 LDL (低密度脂蛋白)-胆固醇和总胆固醇水平引起的, 并且通过降低血清脂质水平, 特别是降低 LDL-胆固醇水平, 来治疗高胆固醇血症, 可以降低发生心血管紊乱的风险, 从而导致延迟的动脉粥样硬化进程(*American diabetes association, Diabetic care, 23 (suppl.), S57-S65, 2000*)。因此, 已经对延迟动脉粥样硬化进程或缓解动脉粥样硬化的脂质降低疗法进行了很多研究, 以此来降低被诊断为高脂血症或高胆固醇血症的患者中发生心血管紊乱(例如冠心病)的风险。

在很多情况下高血压伴随着高脂血症, 这可能引发心脏紊乱, 例如心绞痛。因此, 当患者患有冠心病时, 控制高血压与胆固醇水平非常重要, 以此可以降低起因于心血管紊乱的风险或致命性。

例如, Kramsch 等人已经公开了可以将诸如氨氯地平(一种抗高血压药)等钙通道阻断剂与脂质降低剂一起给予而增强对动脉粥样硬化症的治疗效果(Kramsch 等人, *Journal of Human Hypertension, Suppl. 1, 53-59, 1995*), Lichtlen P. R.等人已经报道了人的早期动脉粥样硬化症可通过同时给予钙通道阻断剂得到有效治疗(Lichtlen P. R.等人, *Lancet, 335, 1109-1139, 1990*; 和 Waters D.等人, *Circulation, 82, 1940-1953, 1990*)。

此外,美国专利号 4,681,893 公开了包括阿托伐他汀在内的一些他汀类药物用于治疗动脉粥样硬化症,并且据报道,在与钙通道阻断剂(氨氯地平)一起给予他汀类药物(普伐他汀或洛伐他汀)的情况下,通过两种药物的协同作用可以更好地治疗动脉粥样硬化症(Jukema 等人, *Circulation*, Suppl. 1, 1-197, 1995; Orekhov 等人, *Cardiovascular Drug and Theraphy*, 11, 350, 1997)。然而,作为市售的阿托伐他汀-苯磺酸氨氯地平复合制剂(其中阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶抑制剂,苯磺酸氨氯地平是高血压治疗剂)的 Caduet® (Pfizer)存在的问题是苯磺酸氨氯地平的耐光性差,这意味着苯磺酸氨氯地平在该复合制剂储存期间可能易降解。

本发明者已经发现含有右旋樟脑磺酸氨氯地平的口服用复合制剂其耐光性优于苯磺酸氨氯地平,并显示出改进的稳定性。

发明内容

因此,本发明的目的是提供一种含有右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀的复合制剂及其制备方法,其中右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀分别是高血压和高脂血症的治疗剂。

根据本发明的一个方面,提供了一种含有右旋樟脑磺酸氨氯地平、辛伐他汀和稳定剂的口服用复合制剂。

附图说明

由本发明的以下描述并结合附图可以清楚地理解本发明的上述和其他目的以及特征,附图分别显示:

图 1: 含有右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀的本发明复合制剂的示意图;

图 2: 接触日光时,苯磺酸氨氯地平含量和右旋樟脑磺酸氨氯地平含量的变化图;

图 3: 接触日光时,苯磺酸氨氯地平的降解产物和右旋樟脑磺酸氨氯地平的降解产物的量;

图 4: 接触白炽灯光时,苯磺酸氨氯地平的降解产物和右旋樟脑磺

酸氨氯地平降解产物的量；

图 5：在对比较例 1 和实施例 1~4 制备的固体分散体进行稳定性试验时，氨氯地平含量的变化；

图 6：在对比较例 1 和实施例 1~4 制备的固体分散体进行稳定性试验时，所产生的氨氯地平降解产物的量；

图 7：在对比较例 2 和实施例 5~7 制备的复合制剂进行稳定性试验的过程中，氨氯地平含量的变化；

图 8：在对比较例 2 和实施例 5~7 制备的复合制剂进行稳定性试验的过程中，氨氯地平的降解产物的量；

图 9：在对实施例 7 和比较例 3 制备的复合制剂进行稳定性试验的过程中，氨氯地平含量的变化；

图 10：在对实施例 7 和比较例 3 制备的复合制剂进行稳定性试验的过程中，氨氯地平的降解产物的量；

图 11：在对比较例 2 和 3 及实施例 5~7 制备的复合制剂进行稳定性试验的过程中，辛伐他汀含量的变化；

图 12：在对实施例 7 制备的复合制剂和对照制剂 Caduet®进行稳定性对比试验的过程中，氨氯地平含量的变化；和

图 13：在对实施例 7 制备的复合制剂和对照制剂 Caduet®进行稳定性对比试验的过程中，氨氯地平的降解产物的量。

具体实施方式

如图 1 所示，本发明的复合制剂其特征在于，它含有右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀，其中右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀分别是高血压和高脂血症的治疗剂。

下面详细说明本发明制剂的各成分：

1) 药理学活性成分

根据本发明的复合制剂的药学活性成分包括右旋樟脑磺酸氨氯地

平, 其是钙通道阻断剂, 用于治疗高血压; 和辛伐他汀(美国专利 No.: 4,448,784 和 4,450,171), 其是 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 通过降低血液中的脂蛋白或脂质水平来治疗高脂血症和动脉粥样硬化症。右旋樟脑磺酸氨氯地平耐光性优于苯磺酸氨氯地平, 而苯磺酸氨氯地平是至今为止已知的最适宜的氨氯地平盐。

右旋樟脑磺酸氨氯地平的用量以复合制剂的总重量计可以为 0.5~20 重量%, 优选 1~10 重量%。当用量小于 0.5 重量%时, 不能达到预期的治疗效果, 当用量大于 20 重量%时, 因为超出了容许的日剂量而会出现安全问题。

辛伐他汀的用量以复合制剂的总重量计可以为 0.5~50 重量%, 优选 1~40 重量%。当用量小于 0.5 重量%时, 不能达到预期的治疗效果, 当用量大于 50 重量%时, 因为超出了容许的日剂量而会出现安全问题。

2) 稳定剂

根据本发明的复合制剂包括稳定剂, 其防止用作药学活性成分的右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀发生氧化。

用于本发明的稳定剂可以是任何一种已知的稳定剂, 示例性的稳定剂包括丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基茴香醚(BHA)、异抗坏血酸、抗坏血酸、生育酚等。

在本发明中, 稳定剂的用量以右旋樟脑磺酸氨氯地平的重量计可以为 0.001~100 重量%, 优选 0.002~50 重量%。当用量小于右旋樟脑磺酸氨氯地平的 0.001 重量%时, 很难达到预期的药物稳定性, 当大于右旋樟脑磺酸氨氯地平的重量时, 因为超出了容许的日剂量而会出现安全问题。

3) 药学上可接受的添加剂

为了制备适于口服给予的固体制剂, 本发明的缓释制剂还可以包含至少一种已知的药学上可接受的添加剂, 例如分散剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、赋形剂等。药学上可接受的添加剂的代表性例子可以包括药学中常用的任何一种粘合剂, 例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、明胶、羟丙基纤维素和共聚维酮(Copovidone), 以及药学中常用的任何一种润滑剂, 例如

蔗糖脂肪酸酯、滑石、轻质无水硅酸、硬脂酸的锌盐和镁盐等。

可以通过以下步骤制备含有所述成分的本发明的口服用复合制剂：

- 1) 在有机溶剂中溶解右旋樟脑磺酸氨氯地平和稳定剂，得到溶液，并从所述溶液中除去所述有机溶剂，得到固体分散体；和
- 2) 将步骤 1 得到的固体分散体与辛伐他汀和药学上可接受的添加剂混合，得到混合物，并用湿磨法使所述混合物粒化，得到颗粒，然后将所述颗粒配制成制剂。

在步骤 1)中，有机溶剂可以是甲醇、乙醇、二氯甲烷、氯仿等，固体分散体可以通过诸如喷雾干燥法、溶剂蒸发法、微粉碎-润湿法、熔融法和冷冻干燥法等常规方法制备。

在步骤 2)中，在含有复合制剂的药学活性成分(即右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀)的颗粒的制备中，可以使用溶剂例如水、乙醇和二氯甲烷形成粘合剂溶液。

此外，根据本发明的上述方法还可以包括用膜层涂布得到的复合制剂的步骤，用于防止制剂受到变质因素(例如光和水分)的影响并且用于增强患者依从性(例如，通过阻断苦味)。外膜层可以是遮光膜层、防潮膜层或糖膜层。

优选的膜层可含有至少一种已知的水溶性成膜材料，例如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、乙基纤维素(EC)、甲基纤维素(MC)、聚甲基丙烯酸酯、Kollicoat[®] (BASF, 德国)和 Opadry[®] (Colorcon, 美国)。

水溶性膜层的用量以本发明的复合制剂重量计可以为 0.5~20 重量%，优选 1~10 重量%。当用量小于 0.5 重量%时，膜变得不稳定，当大于 20 重量%时，其对药物释放产生不利影响。

此外，水溶性膜层还可以含有增塑剂，例如聚乙二醇(PEG)、甘油三乙酸酯和乙酰化甘油单酸酯。

使用上述方法制备的本发明的右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀复

合制剂通过快速释放其药学活性成分而具有改进的药学活性成分效果，并且通过包含稳定剂而具有改进的右旋樟脑磺酸氨氯地平 and 辛伐他汀的稳定性。当以单剂量每天口服给予一次时，本发明的复合制剂可有效用于预防和治疗高脂血症、动脉粥样硬化症、高血压、心血管病及它们的组合疾病。

以下实施例意图进一步解释本发明而不限其范围。

实施例 1~4 和比较例 1：制备含有右旋樟脑磺酸氨氯地平 and 稳定剂的固体分散体

按照表1记载的量，将活性成分右旋樟脑磺酸氨氯地平 and 稳定剂BHT (UENO Fine Chemical, 美国)分别溶解于乙醇和二氯甲烷(2:8, w/w)的100 ml混合物中，将所得的混合物进行喷雾干燥，得到固体分散体。

<表 1>

组分 (mg/片)	比较例1	实施例1	实施例2	实施例3	实施例4
右旋樟脑磺酸氨氯地平	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84
BHT	-	0.001	0.01	0.05	0.1

喷雾干燥过程的条件：

- 1) 设备：Buchi Mini喷雾干燥器B-191
- 2) 温度：流入温度：80°C，流出温度：52°C
- 3) 气流：500 NI/h
- 4) 泵(%): 12% (以120 ml/小时的量进行喷雾)

实施例5~7和比较例2：制备右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的口服用复合制剂

用表2记载的组分制备口服用复合制剂。将实施例1~4和比较例1制备的固体分散体分别与治疗高脂血症的活性成分辛伐他汀、微晶纤维素、甘露醇、磷酸二钙和淀粉乙醇酸钠混合。然后，将通过在约50 ml纯化水中溶解3 mg聚维酮(BASF, 德国)制得的粘合剂溶液加到混合物中，通过

湿磨法粒化得到颗粒。将颗粒干燥并通过750 μm 筛子。将作为润滑剂的硬脂酸镁加到颗粒中，通过常规制片方法制备右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的口服用复合制剂。

<表2>

组分 (mg/片)		比较例2	实施例5	实施例6	实施例7
颗粒部分	右旋樟脑磺酸氨氯地平	7.84	7.84	7.84	7.84
	辛伐他汀	20	20	20	20
	BHT	-	0.1	0.2	0.5
	微晶纤维素	47	47	47	47
	磷酸二钙	50	50	50	50
	甘露醇	60	60	60	60
	淀粉乙醇酸钠	10	10	10	10
	聚维酮	3	3	3	3
粒化后的混合	硬脂酸镁	2	2	2	2

比较例3：制备右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的口服用复合制剂

使用表3所列的组分制备口服用复合制剂。将辛伐他汀、微晶纤维素、甘露醇、磷酸二钙和淀粉乙醇酸钠一起混合，向其中加入通过在约50 ml 纯化水中溶解3 mg聚维酮(BASF, 德国)制得的粘合剂溶液。通过湿磨法将所得的混合物粒化得到颗粒。将颗粒干燥并通过750 μm 筛子。将通过实施例1~4的方法制备的含有右旋樟脑磺酸氨氯地平和BHT的固体分散体加到筛过的颗粒中。然后，将作为润滑剂的硬脂酸镁加到所得混合物中，通过常规制片方法制备右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的口服用复合制剂。

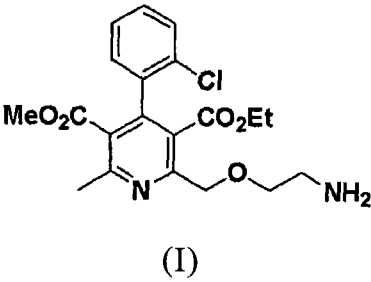
<表3>

组分 (mg/片)		比较例3
颗粒部分	辛伐他汀	20
	微晶纤维素	47
	磷酸二钙	50
	甘露醇	60
	淀粉乙醇酸钠	10
	聚维酮	3
粒化后的混合	右旋樟脑磺酸氨氯地平	7.82
	BHT	0.5
	硬脂酸镁	2

参考例：苯磺酸氨氯地平和右旋樟脑磺酸氨氯地平的稳定性对比试验

在40℃和75%相对湿度下，使右旋樟脑磺酸氨氯地平

和苯磺酸氨氯地平接触日光或白炽灯光(220 V, 100 W)。在表4记载的条件下测量氨氯地平含量和氨氯地平降解产物(即，式(I)化合物)的量的变化。结果如图2~4所示。



<表4>

	定量分析条件	降解产物分析条件
检测器	紫外部分(237 nm)吸收分光光度计	紫外部分(237 nm)吸收分光光度计
柱	在不锈钢管(4.6 mm ×15 mm)中装填5 μm的十八烷基甲硅烷基化硅胶的柱	在不锈钢管(4.6 mm × 10 mm)中装填3.5 μm的十八烷基甲硅烷基化硅胶的柱
柱温	25℃	45℃
流动相	甲醇/0.03M磷酸二氢钾溶液=60/40	0 min: A 100% B 0% 14 min: A 35% B 65% 21 min: A 0% B 100% 39 min: A 100% B 0% *A (流动相A)-0.05M高氯酸缓冲溶液(pH 2.75): 乙腈=65:35 *B (流动相B)-0.05M高氯酸缓冲溶液(pH 2.75): 乙腈=35:65
流速	1.5 ml/min	1.0 ml/min
进样体积	20 μl	20 μl
样品预处理	在100 ml流动相中振荡从样品得到的5 mg氨氯地平30 min并在200 ml流动相中过滤	将从样品得到的约32 mg氨氯地平溶解于0.02 M乙酸盐缓冲溶液(pH 5.0): 乙腈=1:1的溶液中并过滤

图 2 示出受日光作用苯磺酸氨氯地平

和右旋樟脑磺酸氨氯地平的降解速率随时间的变化；图 3 示出受日光作用氨氯地平的杂质生成率的大小；图 4 示出接触白炽灯光引发的氨氯地平的杂质生成率。上述结果表明与苯磺酸氨氯地平相比，右旋樟脑磺酸氨氯地平有较优的耐光性。

试验例1：右旋樟脑磺酸氨氯地平-稳定剂的固体分散体的稳定性试验

使比较例1和实施例1~3的固体分散体分别接触日光或白炽灯光(220 V, 100 W), 在表4记载的条件下分析氨氯地平含量和氨氯地平降解产物式(I)化合物的变化。结果如图5和图6所示。

如图5和图6所示, 随稳定剂BHT量的增加, 氨氯地平的稳定性得以改进。

试验例2：右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的固体分散体的稳定性试验

将比较例2和3与实施例5~7的复合制剂分别放入含有约5 g硅胶的HDPE瓶中, 在60°C和75%相对湿度下分析辛伐他汀、氨氯地平 and 氨氯地平降解产物(式(I)的杂质)的含量变化。根据试验例1的方法测定氨氯地平和降解产物的量, 根据美国药典(第28次修正)的“辛伐他汀片剂”项目下记载的方法分析辛伐他汀的含量。

图7和图8分别示出氨氯地平及其降解产物含量的变化, 表明右旋樟脑磺酸氨氯地平的稳定性随稳定剂BHT量的增加而增大。

此外, 从图9和图10可看出, 当先制备含有辛伐他汀的颗粒然后再使右旋樟脑磺酸氨氯地平与颗粒混合时(比较例3), 氨氯地平的稳定性变差。这是因为右旋樟脑磺酸氨氯地平与润滑剂硬脂酸镁直接接触的可能性增大而影响了其稳定性。另一方面, 当右旋樟脑磺酸氨氯地平和辛伐他汀按实施例7所述一起进行粒化时, 氨氯地平的稳定性令人满意, 因为右旋樟脑磺酸氨氯地平与硬脂酸镁接触的机会减少。

图11示出辛伐他汀含量的变化, 表明BHT提高了辛伐他汀的稳定性。

试验例3：与对照制剂相比, 复合制剂的稳定性对比试验

将实施例7的右旋樟脑磺酸氨氯地平-辛伐他汀的复合制剂与目前在美国市场销售的Caduet® (Pfizer)的苯磺酸氨氯地平-阿托伐他汀的复合制剂分别放入含有约5 g硅胶的HDPE瓶中, 并在40°C和75%相对湿度下储存6个月。然后, 根据试验例2的方法分析氨氯地平及其降解产物的含量变

化。结果如图12和图13所示。

从图12和图13可看出，与对照制剂相比，本发明的复合制剂的氨氯地平稳定性得到很大改进。

虽然参照上述具体实施方案对本发明进行了描述，但是应该理解的是，在所附权利要求限定的本发明的保护范围之内，本领域技术人员可对本发明做出各种修改和变化。

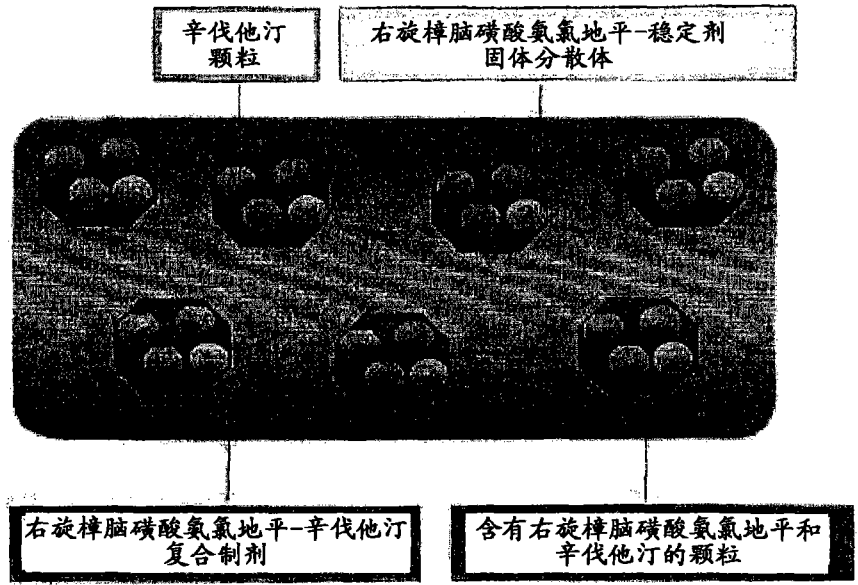


图1

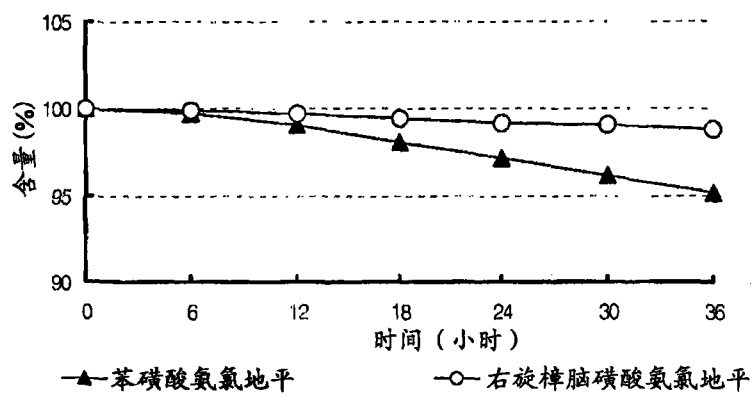


图2

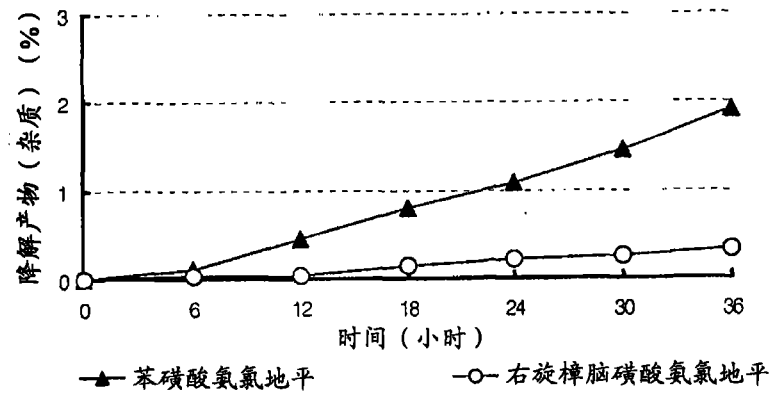


图3

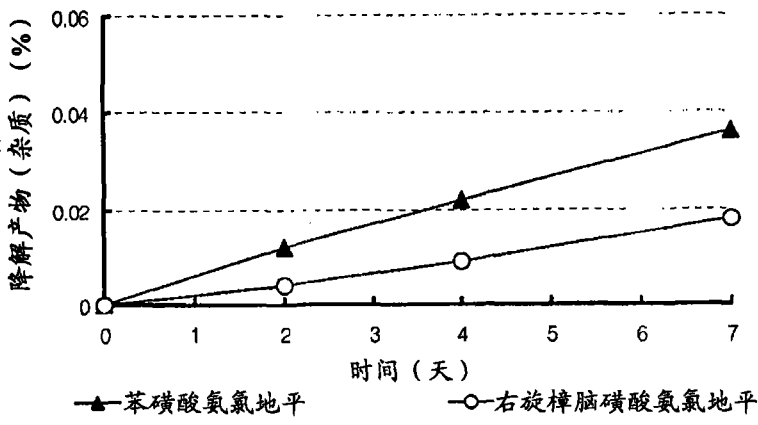


图4

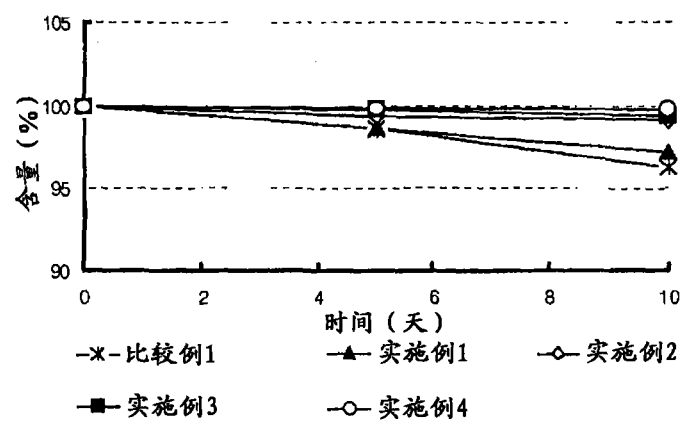


图5

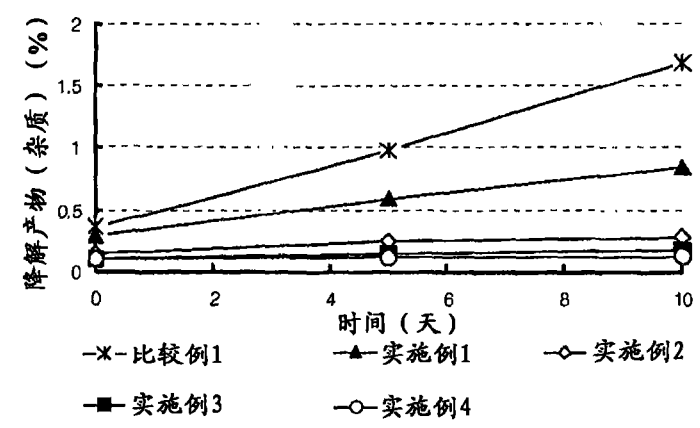


图6

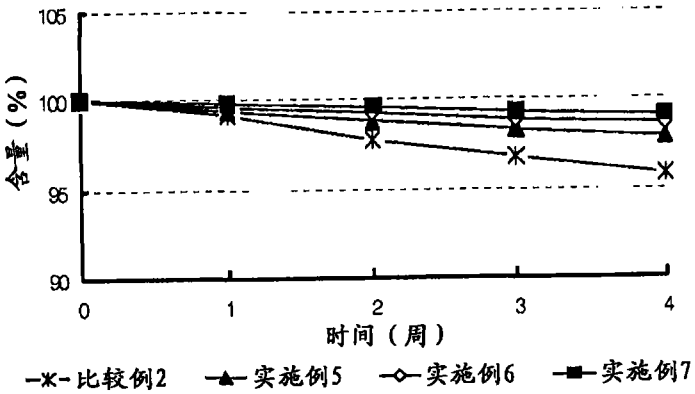


图7

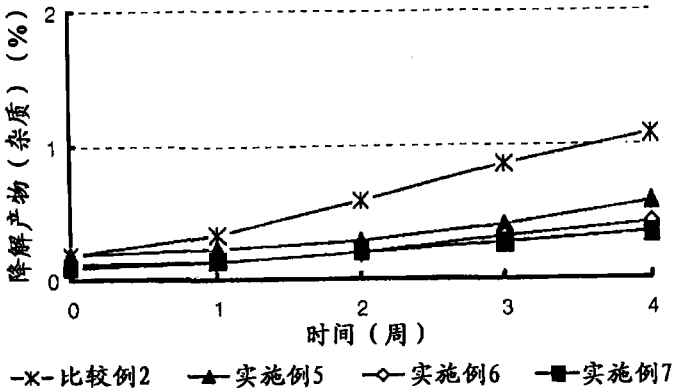


图8

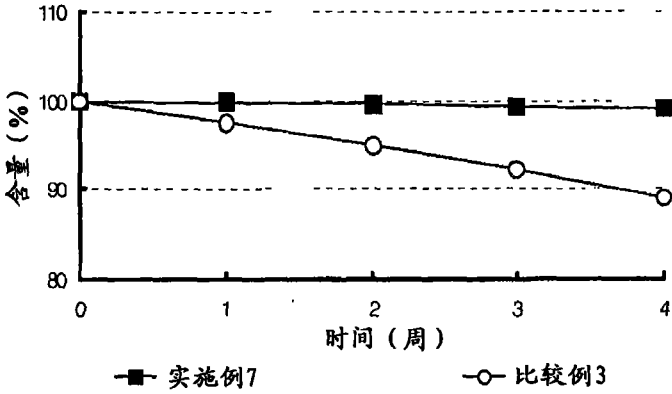


图9

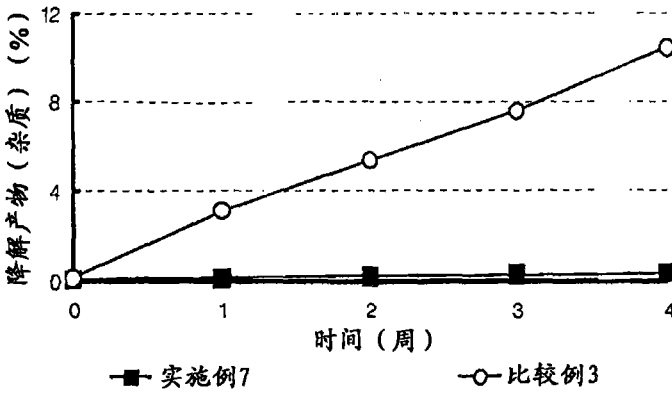


图10

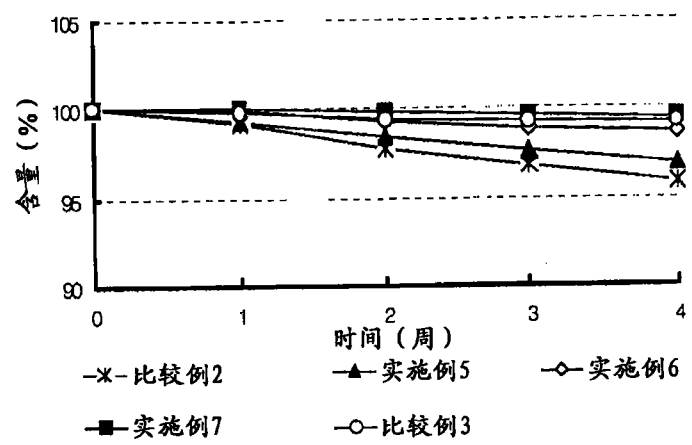


图11

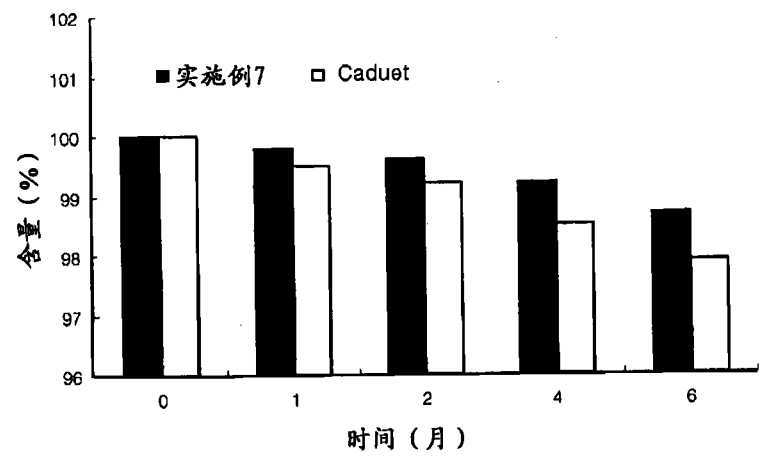


图12

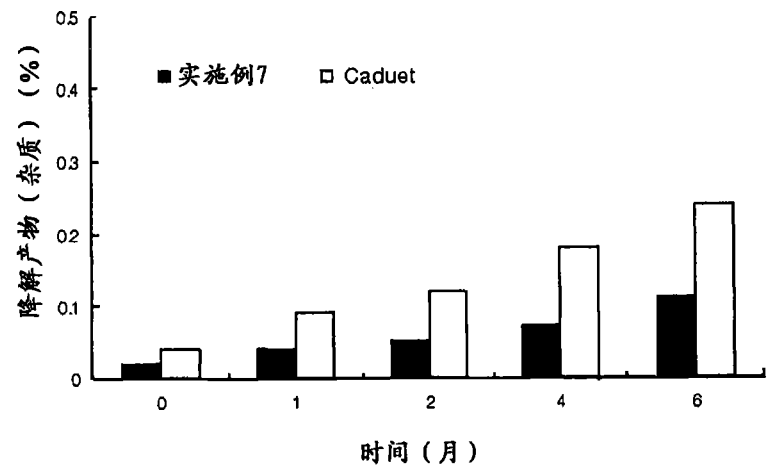


图13