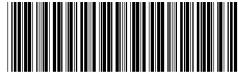


(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102579344 A

(43) 申请公布日 2012.07.18

---

(21) 申请号 201210052449.3

(22) 申请日 2012.03.02

(71) 申请人 海南美兰史克制药有限公司

地址 570216 海南省海口市南海大道 168 号  
海口保税区 6 号路

(72) 发明人 杨明贵

(74) 专利代理机构 北京远大卓悦知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11369

代理人 刘冬梅

(51) Int. Cl.

A61K 9/127(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61K 47/28(2006.01)

A61K 47/24(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

---

权利要求书 2 页 说明书 10 页 附图 1 页

(54) 发明名称

氯沙坦钾脂质体固体制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种氯沙坦钾脂质体固体制剂及其制法，通过选用特定重量配比的氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂、胆固醇，制成品质量优良的氯沙坦钾脂质体，再将氯沙坦钾脂质体以一般的制剂方法制成固体制剂。与现有的制剂相比，本发明提供的脂质体固体制剂包封率高，粒径均匀，药物在血液循环中保留时间长，明显提高了制剂产品稳定性和生物利用度，提高了制剂产品质量，减少了毒副作用。

1. 一种氯沙坦钾脂质体, 其特征在于主要由以下重量配比的成分制成 :

氯沙坦钾	50 份
磷脂酰肌醇	20-60 份
二肉豆蔻酰卵磷脂	4-24 份
胆固醇	4-40 份。

2. 根据权利要求 1 所述的氯沙坦钾脂质体, 其特征在于主要由以下重量配比的成分制成 :

氯沙坦钾	50 份
磷脂酰肌醇	21-48 份
二肉豆蔻酰卵磷脂	7-16 份
胆固醇	8-28 份。

3. 一种氯沙坦钾脂质体固体制剂, 其特征在于主要由以下重量配比的成分制成 :

氯沙坦钾	50 份
磷脂酰肌醇	20-60 份
二肉豆蔻酰卵磷脂	4-24 份
胆固醇	4-40 份
其他药学上常用辅料	20-160 份。

4. 根据权利要求 3 所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂, 其特征在于主要由以下重量配比的成分制成 :

氯沙坦钾	50 份
磷脂酰肌醇	21-48 份
二肉豆蔻酰卵磷脂	7-16 份
胆固醇	8-28 份
其他药学上常用辅料	28.5-122 份。

5. 根据权利要求 3 或 4 所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂, 其特征在于该固体制剂的规格为 50mg/ 粒或片、100mg/ 粒或片, 优选为片剂和胶囊剂。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯沙坦钾脂质体, 其特征在于磷脂酰肌醇和二肉豆蔻酰卵磷脂的重量组分优选为 3 : 1。

7. 根据权利要求 3-5 任一项所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂, 其特征在于磷脂酰肌醇和二肉豆蔻酰卵磷脂的重量组分优选为 3 : 1。

8. 根据权利要求 3-5 任一项所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂, 其特征在于氯沙坦钾 50 份、磷脂酰肌醇 21-48 份、二肉豆蔻酰卵磷脂 7-16 份、胆固醇 8-28 份、其他药学上常用辅料 28.5-122 份, 其中, 所述其他药学常用辅料选自稀释剂 22-108 份、崩解剂 4-8 份、粘合剂 2-4 份、润滑剂 0.5-2.0 份。

9. 一种权利要求 3-5 中任一项的所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂的制备方法, 其特征在于包括如下步骤 :

(1) 氯沙坦钾脂质体的制备 : 将氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂和胆固醇一

起制备成脂质体粉末；

(2) 氯沙坦钾脂质体固体制剂的制备：将脂质体粉末和其他药学上常用辅料混合制备氯沙坦钾脂质体固体制剂。

10. 根据权利要求 9 所述的氯沙坦钾脂质体固体制剂的制备方法，其特征在于，

其中步骤(1)中氯沙坦钾脂质体的制备包括如下步骤：

(a) 按组分称取氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂和胆固醇溶于适量的有机溶剂中，得类脂溶液；

(b) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中，于 40–50°C 恒温水浴中旋转蒸发除去有机溶剂，瓶壁上形成均匀类脂薄膜；

(c) 将缓冲溶液倒入梨形瓶中轻摇，使类脂薄膜洗脱并分散到缓冲溶液中溶解，即得脂质体混悬液；

(d) 将上述混悬液以孔径为 0.45 μm 滤膜过滤，收集滤液，将滤液置于 -20°C 的冰箱中冷冻 10–24 小时，反复冻融两次，冷冻干燥，得氯沙坦钾脂质体粉末；

其中，步骤(2)中氯沙坦钾脂质体固体制剂的制备包括如下步骤：

(e) 将氯沙坦钾脂质体粉末和稀释剂、崩解剂混合，过 80 目筛混合均匀，加入粘合剂溶液制备软材，过 20 目筛制粒，干燥；

(f) 将干颗粒和润滑剂混合均匀，过 20 目筛整粒；

(g) 压片或填充胶囊，制得氯沙坦钾脂质体固体制剂。

## 氯沙坦钾脂质体固体制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种氯沙坦钾的新的固体制剂，具体涉及一种氯沙坦钾脂质体的固体制剂及其制法，属于医药技术领域。

### 背景技术

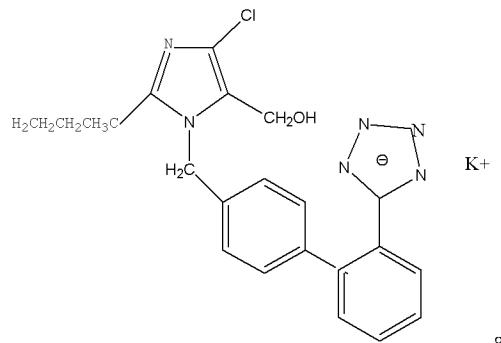
[0002] 高血压是当今世界上最常见的的心血管疾病之一，是成年人死亡和伤残的首要病因。由于人们的生活水平提高，工作竞争日益紧张，高血压患病人数大大增加。我国高血压患病率明显上升，据我国资料统计显示，我国已成为世界上高血压危害最严重的国家。高血压可引发心、脑、肾等器官的损伤，严重威胁人类的健康和生命。

[0003] 沙坦类药物是抗高血压一线治疗用药，具有全新的降压机理，降压平稳、疗效好、作用时间长、患者耐受性好，沙坦家族包括氯沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、他索沙坦、依普沙坦、替米沙坦、缬沙坦等。氯沙坦 (Losartan) 是由默克公司开发的第一代口服非肽类血管紧张素 II 受体抑制剂，在全球沙坦类药物中名列榜首，1994 年 6 月氯沙坦钾首先在瑞典上市，1996 年获得中国行政保护。

[0004] 血管紧张素 II (Ang II) 受体有四种亚型，即 AT1、AT2、AT3 和 AT4，在人体心血管、肾上腺皮质和肾脏中，AT1 受体占绝对优势，目前用于临床治疗的药物是具有选择性的 AT1 受体抑制剂，比如氯沙坦，可以阻断内源性及外源性的血管紧张素 II 所产生的各种药理作用（包括促使血管收缩，醛固酮释放等作用），还可选择性地作用于 AT1 受体，不影响其他激素受体或心血管中重要的离子通道的功能，也不抑制降解缓激肽的血管紧张素转化酶（激肽酶 II），不影响血管紧张素 II 及缓激肽的代谢过程。氯沙坦作为抗高血压的一线用药，其药效强、作用时间长、耐受性好、具有极少发生干咳不良反应的优点，同时还具有对肾脏的保护作用机制。

[0005] 氯沙坦钾其化学名称为 2- 丁基 -4- 氯 -1-[ [2' -(1H- 四唑 -5- 基 ) [1,1' - 联苯基 ]-4- 基 ] 甲基 ]-1H- 吡唑 -5- 甲醇单钾盐，分子式 :C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>C1KN<sub>6</sub>O，分子量 :461.01，结构式如下：

[0006]



[0007] 氯沙坦钾是由德国默克公司开发上市的第一代口服非肽类血管 II 受体抑制剂，1994 年首先在瑞典上市，于 1998 年在我国正式上市。现已在全球 70 多个国家作为临床治疗药物广泛应用，是治疗原发性高血压的一线用药。其药效强、作用时间长、耐受性好、具有

极少发生干咳不良反应的优点，同时还具有对肾脏的保护作用机制。

[0008] 目前国内外上市的氯沙坦钾的剂型主要有片剂、胶囊剂，单剂口服氯沙坦钾的生物利用度低。

[0009] 在高血压的病理生理过程中，血管紧张素 II 在多种组织内与 AT1 受体结合（如血管平滑肌、肾上腺、肾脏和心脏），产生包括血管收缩和醛固酮释放在内的多种重要的生物学效应。同时，它还能够刺激平滑肌细胞增殖。氯沙坦钾是为合成的、强效口服活性药物，结合试验和药理学生物检测证明它能与 AT1 受体选择性结合不影响其他激素受体或心血管中重要的离子通道的功能，也不抑制降解缓激肽的血管紧张素转化酶（激肽酶 II）。体内外研究表明：氯沙坦钾及其具有药理活性的羧酸代谢产物（E-3174）可以阻断任何来源或任何途径合成的血管紧张素 II 所产生的相应的生理作用。与其他肽类的血管紧张素 II 拮抗剂相比，氯沙坦钾无激动作用。

[0010] 然而，具有过早和大量释放该抗高血压药氯沙坦的这一高变异性可带来严重的后果。首先，具有非常大振幅的早期浓度峰值的患者将遭受严重的低血压。第二，在两次给药期间的末了，极低的氯沙坦钾浓度水平反映出在峰值后血浆浓度的早期降低。因此，在经受相当于峰值的过高的氯沙坦浓度之后，快速群体患者将在两次给药期间末治疗不足。最后，该高变异性使得医师限制处方剂量，某些患者不能得到正确的治疗。

[0011] 因此，获得氯沙坦钾的有用的口服药物剂型，特别是获得每日给药剂型是有益的，其可以避免两种患者存在的血浆浓度特征的不稳定性。换言之，所述药物剂型产生均一的血浆浓度特征，而没有氯沙坦钾的大量和 / 或早期和 / 或快速释放是有利的。因此，如何寻找延缓释放氯沙坦钾且具有良好的生物利用度的新剂型成为临床迫切的需求。

[0012] 脂质体 (liposomes) 最初是由英国学者 Bangham 和 Standish 将磷脂分散在水中进行电镜观察时发现的。脂质体是指将药物包封于类脂质双分子形成的薄膜中间所制成的超微型球状定向药物载体制剂，属于靶向给药系统的一种新剂型。20 世纪 60 年代末 Rahman 等人首先将脂质体作为药物载体应用，近年来，随着生物技术的不断进展，脂质体制备工艺逐步完善，脂质体作用机制进一步阐明，脂质体作为药物载体，具有诸多优点：如脂质体既能包封脂溶性药物，又能包封水溶性药物；减轻变态反应和免疫反应；延缓释放，降低体内消除速度；能有效地保护被包裹药物，提高生物利用度；改变药物在体内的分布，并能靶向性释药，能降低药物的毒副作用；适合多途径给药等。

[0013] 如果能将氯沙坦钾制成脂质体，则有望克服现有的氯沙坦钾制剂存在的一系列问题，提高药物的溶解性和稳定性，延长药物在体内的保留时间，提高生物利用度，降低毒副作用，改进治疗速度和治疗效果。

[0014] 不过，制备脂质体的挑战在于选择适当的脂质体组成成分和制法。由于脂质体的性质如稳定性、包封率、起效时间、在体内的循环时间、生物利用度和毒副作用等与脂质体的组成直接地密切相关，而脂质体的组成与所要包封的药物性质直接地密切相关，因此，选择什么样的成分形成具有良好品质的氯沙坦钾脂质体是亟待解决的课题。

## 发明内容

[0015] 为了形成品质优良的氯沙坦钾脂质体固体制剂，重要的是寻找能与氯沙坦钾良好相容从而将其良好包封且不渗漏的成膜材料，以便形成品质优良的氯沙坦钾脂质体，使得

该脂质体的溶出性优异且生物利用度高,以及寻找能与氯沙坦钾脂质体形成固体制剂的药用辅料。

[0016] 本发明人经过长期认真地研究,发现将氯沙坦钾和磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂、胆固醇制成脂质体,再和适于制备固体制剂的其他可药用赋形剂制成固体制剂,很大程度上提高了氯沙坦钾制剂的生物利用度,而且还提高了制剂的稳定性,本发明制得脂质体粒径均一,包封率高,渗漏率低,提高了制剂产品质量,减少了毒副作用。

[0017] 本发明解决的技术方案如下:

[0018] 本发明提供了一种氯沙坦钾脂质体固体制剂,该固体制剂主要由氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂、胆固醇以及适合于制备固体制剂的其他可药用辅料制成。

[0019] 本发明提供了一种氯沙坦钾脂质体固体制剂,该固体制剂先是主要由氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂、胆固醇制成氯沙坦钾脂质体,再加上适合于制备固体制剂的其他可药用辅料共同制成。

[0020] 作为本发明的一个优选实施方案,本发明所述的氯沙坦钾脂质体主要由以下重量配比的成分制成:氯沙坦钾 50 份、磷脂酰肌醇 20-60 份、二肉豆蔻酰卵磷脂 4-24 份、胆固醇 4-40 份。

[0021] 作为用于形成脂质体的磷脂,其种类繁多,常用的有天然磷脂和合成磷脂。天然磷脂包括  $\beta$ -谷固醇、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺、蛋黄卵磷脂、氢化蛋黄磷脂、蛋黄磷脂酰甘油、蛋黄磷脂酰丝氨酸、蛋黄磷脂酰肌醇、大豆卵磷脂、氢化大豆磷脂、大豆磷脂酰甘油、大豆磷脂酰丝氨酸、和大豆磷脂酰肌醇等。合成磷脂包括硬脂酰胺、二油酰磷脂酰胆碱、二硬脂酸磷脂酰胆碱、二棕榈酰磷脂酰胆碱、二豆蔻酰磷脂酰胆碱、二月桂酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甘油、二硬脂酰磷脂酰甘油、二棕榈酰磷脂酰甘油、二肉豆蔻酰磷脂酰甘油、二月桂酰磷脂酰甘油等。

[0022] 本发明人经过长期认真的研究,经过大量的筛选试验,发现采用一般的磷脂和附加剂为膜材制备的厄贝沙坦脂质体在高温 40°C、相对湿度 75% ± 5% 的加速试验下,稳定性和包封率不佳。

[0023] 作为本发明的一个更优选实施方案,本发明所述的氯沙坦钾脂质体主要由以下重量配比的成分制成:氯沙坦钾 50 份、磷脂酰肌醇 21-48 份、二肉豆蔻酰卵磷脂 7-16 份、胆固醇 8-28 份。

[0024] 所述的其他药学上常用辅料选自稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂及其组合;优选为稀释剂 22-108 份、崩解剂 4-8 份、粘合剂 2-4 份和润滑剂 0.5-2.0 份。

[0025] 作为本发明一个优选的实施方案,一种氯沙坦钾脂质体固体制剂,主要由基于以下重量配比的成分制成:氯沙坦钾 50 份、磷脂酰肌醇 21-48 份、二肉豆蔻酰卵磷脂 7-16 份、胆固醇 8-28 份、其他药学上常用辅料 28.5-122 份,其中,所述其他药学常用辅料选自稀释剂 22-108 份、崩解剂 4-8 份、粘合剂 2-4 份、润滑剂 0.5-2.0 份。

[0026] 本发明中,所述的磷脂酰肌醇和二肉豆蔻酰卵磷脂的优选重量份为 3 : 1。

[0027] 本发明提供了一种制备氯沙坦钾脂质体固体制剂的方法,包括以下步骤:

[0028] (1) 氯沙坦钾脂质体的制备:将氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂和胆固醇一起制备成脂质体粉末;

[0029] (2) 氯沙坦钾脂质体固体制剂的制备:将脂质体粉末和其他药学上常用辅料混合

制备氯沙坦钾脂质体固体制剂。

[0030] 本发明的目的之一是提供一种制备氯沙坦钾脂质体的方法，其特征在于包括以下步骤：

[0031] (1) 按组分称取氯沙坦钾、磷脂酰肌醇、二肉豆蔻酰卵磷脂和胆固醇溶于适量的有机溶剂中，得类脂溶液；

[0032] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中，于 40–50°C 恒温水浴中，且旋转蒸发除去有机溶剂，瓶壁上形成均匀类脂薄膜；

[0033] (3) 将缓冲溶液倒入梨形瓶中轻摇，使类脂薄膜洗脱并分散到缓冲溶液中溶解，即得脂质体混悬液；

[0034] (4) 将上述混悬液以孔径为 0.45 μm 滤膜过滤，收集滤液，将滤液置于 -20°C 的冰箱中冷冻 10–24 小时，反复冻融两次，冷冻干燥得氯沙坦钾脂质体粉末。

[0035] 上述所述的制备方法中，其中所述的有机溶剂选自乙醇、正丁醇、异丙醇、丙酮、乙腈、苯甲醇和正己烷中的一种或几种，优选乙醇。

[0036] 上述所述的制备方法中，其中所述的缓冲溶液选自磷酸盐缓冲液、枸橼酸盐缓冲液和碳酸盐缓冲液中的一种，优选 pH 为 5.0 的磷酸盐缓冲溶液。

[0037] 本发明进一步提供了一种制备氯沙坦钾脂质体固体制剂的方法，包括以下步骤：

[0038] (1) 将氯沙坦钾脂质体粉末和稀释剂、崩解剂、甜味剂混合，过 80 目筛混合均匀，加入粘合剂溶液制备软材，过 20 目筛制粒，干燥；

[0039] (2) 将干颗粒和润滑剂混合均匀，过 20 目筛整粒；

[0040] (3) 压片或填充胶囊，制得氯沙坦钾脂质体固体制剂。

[0041] 上述所述的制备方法中，其中所述的稀释剂选自淀粉、预胶化淀粉、乳糖、山梨醇、微晶纤维素、优化微晶纤维素、糊精中的一种或几种，优选为淀粉。

[0042] 上述所述的制备方法中，其中所述的崩解剂选自低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮的一种或几种，优选低取代羟丙纤维素。

[0043] 上述所述的制备方法中，其中所述的粘合剂选自聚维酮 K30、淀粉浆、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄原胶中的一种，优选为阿拉伯胶。

[0044] 上述所述的制备方法中，其中所述的粘合剂溶剂为 20% 的乙醇水溶液。

[0045] 上述所述的制备方法中，其中所述的润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇 4000、硅酸钙中的一种或几种，优选为硅酸钙。

[0046] 作为本发明的一个具体实施方案，一种氯沙坦钾脂质体固体制剂，主要由基于重量份计的以下成分制成：氯沙坦钾 50 份、磷脂酰肌醇 21–48 份、二肉豆蔻酰卵磷脂 7–16 份、胆固醇 8–28 份、稀释剂为淀粉 22–108 份、崩解剂为低取代羟丙纤维素 4–8 份、粘合剂为阿拉伯胶 2–4 份、润滑剂为硅酸钙 0.5–2.0 份。

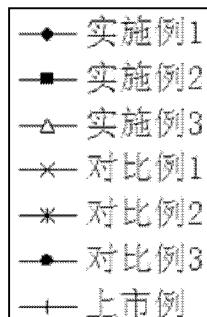
[0047] 本发明提供的氯沙坦钾脂质体固体制剂，优点包括以下几个方面：(1) 大大提高了活性成分氯沙坦钾的稳定性，延长了产品的有效期；(2) 制得的氯沙坦钾脂质体固体制剂符合工业化大生产的要求，制备工艺简单，成本低，脂质体包封率高；(3) 提高了制剂的产品质量，减少了毒副作用。

## 附图说明

[0048] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0049] 图1是氯沙坦钾的释放曲线。

[0050]



## 具体实施方式

[0051] 以下实施例是对本发明的进一步说明,但绝不是对本发明范围的限制。下面参照实施例进一步详细阐述本发明,但是本领域技术人员应当理解,本发明并不限于这些实施例以及使用的制备方法。而且,本领域技术人员根据本发明的描述可以对本发明进行等同替换、组合、改良或修饰,但这些都将包括在本发明的范围内。

[0052] 实施例1 氯沙坦钾脂质体片剂

[0053] 处方(1000片)

[0054]

氯沙坦钾	50g
磷脂酰肌醇	48g
二肉豆蔻酰卵磷脂	16g
胆固醇	28g
淀粉	108g
低取代羟丙纤维素	8g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	2g

[0055] 制备工艺:

[0056] (1) 将50g氯沙坦钾、48g磷脂酰肌醇、16g二肉豆蔻酰卵磷脂和28g胆固醇溶于300ml无水乙醇中,搅拌溶解,得类脂溶液;

[0057] (2) 将上述类脂溶液倒入梨形瓶中,于40~50℃恒温水浴中旋转蒸发除去无水乙醇,瓶壁上形成均匀类脂薄膜;

[0058] (3) 将400ml的pH为5.0的磷酸盐缓冲溶液倒入梨形瓶中轻摇,使类脂薄膜洗脱并分散到缓冲溶液中溶解,即得脂质体混悬液;

[0059] (4) 将上述混悬液以孔径为0.45μm滤膜过滤,收集滤液,将滤液置于-20℃的冰箱中冷冻10~24小时,反复冻融两次,冷冻干燥得氯沙坦钾脂质体粉末;

[0060] (5) 将上述氯沙坦钾脂质体粉末和 108g 淀粉、8g 低取代羟丙纤维素混合, 过 80 目筛混合均匀, 加入溶有 4g 阿拉伯胶的 20% 的乙醇水溶液 25ml 制备软材, 过 20 目筛制粒, 干燥;

[0061] (6) 将干颗粒和 2g 硅酸钙混合均匀, 过 20 目筛整粒;

[0062] (7) 压片, 制得氯沙坦钾脂质体片剂。

[0063] 对比例 1 氯沙坦钾脂质体片剂

[0064] 处方 (1000 片)

[0065]

氯沙坦钾	50g
磷脂酰肌醇	24g
二肉豆蔻酰卵磷脂	24g
胆固醇	68g
淀粉	108g
低取代羟丙纤维素	8g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	2g

[0066] 制备工艺同实例 1, 选取本发明组分优选范围外的重量份组成, 进行对比例试验, 其试验过程与实施例 1 一样。

[0067] 实施例 2 氯沙坦钾脂质体片剂

[0068] 处方 (1000 片)

[0069]

氯沙坦钾	100g
磷脂酰肌醇	42g
二肉豆蔻酰卵磷脂	14g
胆固醇	16g
淀粉	44g
低取代羟丙纤维素	8g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	1g

[0070] 制备工艺:

[0071] (1) 将 100g 氯沙坦钾、42g 磷脂酰肌醇、14g 二肉豆蔻酰卵磷脂和 16g 胆固醇溶于 600ml 无水乙醇中, 搅拌溶解, 得类脂溶液;

[0072] (2) 将上述类脂溶液倒入梨形瓶中, 于 40~50℃ 恒温水浴中旋转蒸发除去无水乙醇, 瓶壁上形成均匀类脂薄膜;

[0073] (3) 将 800ml 的 pH 为 5.0 的磷酸盐缓冲溶液倒入梨形瓶中轻摇, 使类脂薄膜洗脱并分散到缓冲溶液中溶解, 即得脂质体混悬液;

[0074] (4) 将上述混悬液以孔径为 0.45 μm 滤膜过滤, 收集滤液, 将滤液置于 -20℃ 的冰箱中冷冻 10-24 小时, 反复冻融两次, 冷冻干燥得氯沙坦钾脂质体粉末;

[0075] (5) 将上述氯沙坦钾脂质体粉末和 44g 淀粉、和 8g 低取代羟丙纤维素混合, 过 80 目筛混合均匀, 加入溶有 4g 阿拉伯胶的 20% 的乙醇水溶液 50ml 制备软材, 过 20 目筛制粒, 干燥;

[0076] (6) 将干颗粒和 1g 硅酸钙混合均匀, 过 20 目筛整粒;

[0077] (7) 压片, 制得氯沙坦钾脂质体片。

[0078] 对比例 2 氯沙坦钾脂质体片剂

[0079] 处方 (1000 片)

[0080]

氯沙坦钾	100g
卵磷脂	120g
胆固醇乙酰脂	42g
胆固醇	16g
淀粉	44g
低取代羟丙纤维素	8g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	1 g

[0081] 制备工艺同实施例 2, 选用本发明优选组分之外的成分进行对比例试验, 其试验过程与实施例 2 一样。

[0082] 实施例 3 氯沙坦钾脂质体胶囊剂

[0083] 处方 (1000 粒)

[0084]

氯沙坦钾	100g
磷脂酰肌醇	60g
二肉豆蔻酰卵磷脂	20g
胆固醇	40g
淀粉	100g
低取代羟丙纤维素	10g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	2g

[0085] 制备工艺:

[0086] (1) 将 100g 氯沙坦钾、60g 磷脂酰肌醇、20g 二肉豆蔻酰卵磷脂和 40g 胆固醇溶于 600ml 无水乙醇中, 搅拌溶解, 得类脂溶液;

[0087] (2) 将上述类脂溶液倒入梨形瓶中, 于 40-50℃ 恒温水浴中旋转蒸发除去无水乙醇, 瓶壁上形成均匀类脂薄膜;

[0088] (3) 将 800ml 的 pH 为 5.0 的磷酸盐缓冲溶液倒入梨形瓶中轻摇,使类脂薄膜洗脱并分散到缓冲溶液中溶解,即得脂质体混悬液;

[0089] (4) 将上述混悬液以孔径为 0.45 μm 滤膜过滤,收集滤液,将滤液置于 -20℃的冰箱中冷冻 10-24 小时,反复冻融两次,冷冻干燥得氯沙坦钾脂质体粉末;

[0090] (5) 将上述氯沙坦钾脂质体粉末和 100g 淀粉、和 10g 低取代羟丙纤维素混合,过 80 目筛混合均匀,加入溶有 4g 阿拉伯胶的 20% 的乙醇水溶液 50ml 制备软材,过 20 目筛制粒,干燥;

[0091] (6) 将干颗粒和 2g 硅酸钙混合均匀,过 20 目筛整粒;

[0092] (7) 填充胶囊,制得氯沙坦钾脂质体胶囊。

[0093] 对比例 3 氯沙坦钾脂质体胶囊剂

[0094] 处方 (1000 粒)

[0095]

氯沙坦钾	100g
磷脂酰肌醇	90g
二肉豆蔻酰卵磷脂	46g
胆固醇	46g
淀粉	100g
低取代羟丙纤维素	10g
阿拉伯胶	4g
硅酸钙	2g

[0096] 制备工艺同实施例 3,分别选用本发明优选组分之外的成分以及本发明组分优选含量配比之外的组合进行对比例试验,其试验过程与实施例 3 一样。

[0097] 试验例 1 脂质体的考察

[0098] 将实施例 1-3 和对比例 1-3 中所制备的样品进行质量考察,主要进行脂质体形态观察、粒径测定和脂质体包封率测定。

[0099] 其中脂质体形态和粒径测定采用光学显微镜法和 statistica5.0 统计软件运算观察约 1000 粒求平均值。包封率测定采用柱层析分离结合分光光度法测定,该方法操作步骤为:用柱层析分离将药物溶液中的脂质体分离出来,利用表面活性剂破坏脂质体双分子层,使药物释放出来后再以 HPLC 法与标准品对照计算出包封率,由公式  $Q \text{ 渗} \% = (W \text{ 包} - W \text{ 贮}) / W \text{ 包} \times 100\%$  计算渗漏率。

[0100] 各项统计结果如下表

[0101] 表 1 脂质体的考察

[0102]

	脂质体形态	平均粒径 (nm)	包封率 (%)	渗漏率 (%)
实施例 1	球形或椭圆形实体	367	87.7	0.60

实施例 2	球形或椭圆形实体	381	86.9	0.62
实施例 3	球形或椭圆形实体	322	87.1	0.70
对比例 1	无规则的杂乱实体	979	51.1	24.6
对比例 2	无规则的杂乱实体	1001	46.3	26.8
对比例 3	无规则的杂乱实体	1507	47.6	31.7

[0103] 以上表 1 中结果充分说明了本发明实施例 1-3 制备的脂质体效果很好, 形态规则, 粒径大小均一, 包封率较高, 渗漏率很低, 证明了本发明的实际可行性。

[0104] 试验例 2 稳定性和溶出度考察

[0105] 将以上实施例 1-3 和对比例 1-3 制备的样品与上市的氯沙坦钾片(浙江华海药业股份有限公司生产, 批号 20100901) 在高温 40℃, 相对湿度 75% ± 5% 条件下 6 个月, 进行加速试验考察, 结果见表 2。

[0106] 表 2 加速试验结果

[0107]

时间	样品	性状	溶出度 (%)	总杂质 (%)	含量 (%)
0 月	实施例 1	类白色片	93.9	0.42	99.7
	实施例 2	类白色片	93.9	0.42	99.7
	实施例 3	内容物为类白色颗粒	95.5	0.43	99.9
	对比例 1	类白色片	83.4	0.50	99.7
	对比例 2	类白色片	84.1	0.52	99.6
	对比例 3	内容物为类白色颗粒	81.9	0.53	99.5
1 月	上市制剂	类白色片	85.3	0.51	99.6
	实施例 1	类白色片	93.8	0.45	99.6
	实施例 2	类白色片	93.1	0.45	99.6
	实施例 3	内容物为类白色颗粒	95.4	0.47	99.6
	对比例 1	类白色片	83.3	0.51	99.4
	对比例 2	类白色片	83.8	0.54	99.3
2 月	对比例 3	内容物为类白色颗粒	81.6	0.55	99.2
	上市制剂	类白色片	85.1	0.52	99.4
	实施例 1	类白色片	93.3	0.47	99.3
	实施例 2	类白色片	93.5	0.47	99.4
	实施例 3	内容物为类白色颗粒	95.3	0.48	99.5
	对比例 1	类白色片	82.9	0.59	99.0

[0108]

	实施例 1	类白色片	92.2	0.49	99.2
	实施例 2	类白色片	92.7	0.49	99.3
	实施例 3	内容物为类白色颗粒	94.1	0.50	99.4
3 月	对比例 1	类白色片	81.1	0.79	98.4
	对比例 2	类白色片	81.5	0.78	98.1
	对比例 3	内容物为类白色颗粒	77.5	0.79	97.9
	上市制剂	类白色片	82.2	0.73	98.8
	实施例 1	类白色片	91.7	0.55	99.1
	实施例 2	类白色片	92.1	0.54	99.0
6 月	实施例 3	内容物为类白色颗粒	92.7	0.54	99.1
	对比例 1	类白色片	76.6	0.91	95.5
	对比例 2	类白色片	78.4	0.89	95.5
	对比例 3	内容物为类白色颗粒	75.5	0.89	95.3
	上市制剂	类白色片	78.9	0.87	96.1

[0109] 由以上结果可知,加速 6 月时,上市制剂和对比例样品溶出度减小,含量降低,有关物质升高;而本发明实施例制备的样品溶出度、含量和有关物质变化均不明显,说明本发明实施例制备的产品较上市制剂有较高的稳定性。

#### [0110] 试验例 3 释放度试验考察

[0111] 将游离的氯沙坦钾、实施例 1-3 和对比例 1-3 所制备的样品进行了释放度检查。该试验按照中国药典 2010 版附录 XD 释放度测定法中的第一法进行,并对统计的各样品试验结果制作了释放曲线,本实验中取样时间点为:0.5、1、2、4、6、8、12、18、24h 小时,溶出曲线见附图 1。

[0112] 结果表明,游离的氯沙坦钾释药速度较快,3 小时便达到了 90% 以上,而实施例释药缓慢,达到了缓释的效果。

#### [0113] 工业实用性

[0114] 根据上述实施例以及实验对比例的结果可知,本发明的氯沙坦钾脂质体固体制剂具有良好的外观,粒径均匀,颗粒小,包封率高,稳定性高,渗漏率低,在体内的停留时间长,生物利用度高,具有良好的工业应用价值。

[0115] 以上通过具体实施方式和实施例对本发明进行了详细说明,这些说明不对本发明的范围构成任何限制,在不偏离本发明的精神和保护范围的情况下,我们对本发明的技术方案及其实施方式进行多种修饰、改进和替换,因为这些都在本发明的保护范围内,请理解。

[0116] 本申请中提及或引用的各个参考文献,在此全文引入作为参考。

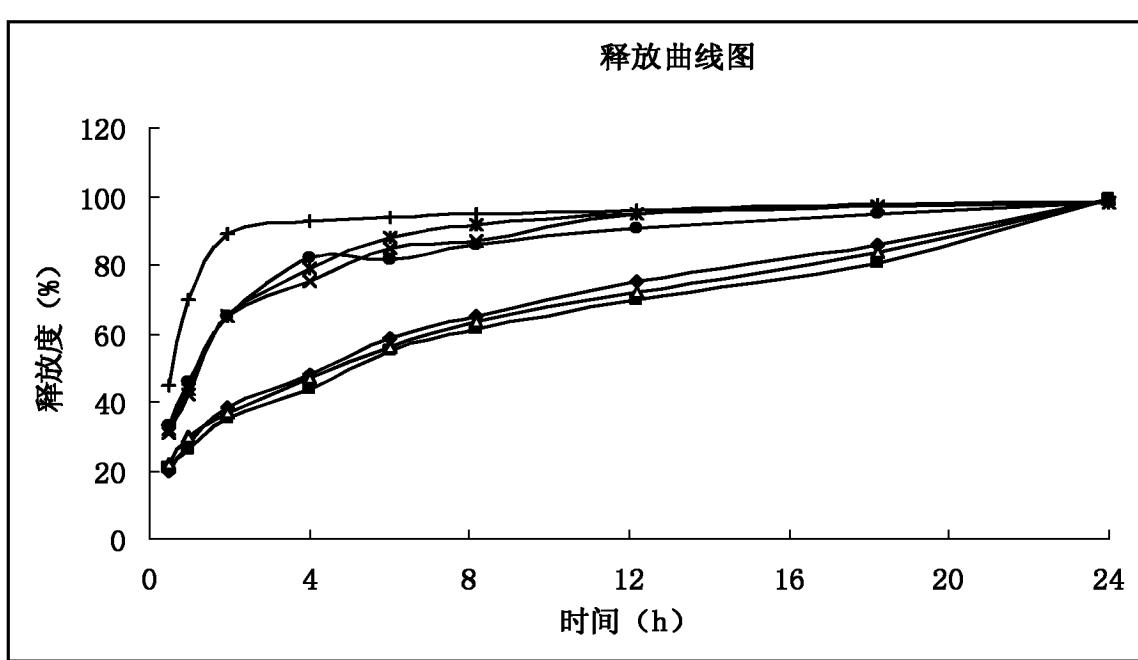


图 1