

(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
2016年10月13日 (13.10.2016) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2016/161990 A2

- (51) 国际专利分类号: 无分类
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/090136
- (22) 国际申请日: 2016年7月15日 (15.07.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510564484.7 2015年9月8日 (08.09.2015) CN
- (71) 申请人: 深圳信立泰药业股份有限公司 (SHENZHEN SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层, Guangdong 518040 (CN)。 山东信立泰药业有限公司 (SHANDONG SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD) [CN/CN]; 中国山东省德州市临邑经济开发区, Shandong 251500 (CN)。 惠州信立泰药业有限公司 (HUIZHOU SALUBRIS PHARMACEUTICALS CO. LTD) [CN/CN]; 中国广东省惠州市大亚湾经济技术开发区石化大道西 42 号, Guangdong 516083 (CN)。
- (72) 发明人: 蔡燕霞 (CAI, Yanxia); 中国广东省深圳市福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层知识产权及信息部, Guangdong 518040 (CN)。 王蓓 (WANG, Bei); 中国广东省深圳福田区深南大道 6009 号车公庙绿景广场主楼 37 层知识产权及信息部, Guangdong 518040 (CN)。 麦水梅 (MAI, Shuimei); 中国广东省深圳福田区深南大道 6009 号

车公庙绿景广场主楼 37 层知识产权及信息部, Guangdong 518040 (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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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。
- (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, ST, 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, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 根据申请人的请求, 在条约第 21 条(2)(a)所规定的期限届满之前进行。
- 不包括国际检索报告, 在收到该报告后将重新公布(细则 48.2(g))。

(54) Title: SOLID PREPARATION USED FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASE

(54) 发明名称: 用于治疗心血管疾病的固体制剂

(57) Abstract: Provided are a coating formulation and coating process applicable to both clopidogrel bisulphate and allisartan isoproxil. The formulation has a better isolation effect compared to the prior art, enables a preparation to also remain stable in extreme environments, enables a preparation to be preserved under conventional storage conditions for a longer period of time, and is beneficial for extending the expiration date of a product.

(57) 摘要: 本发明提供了一种同时适用于硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯的包衣处方及包衣工艺, 所述处方具有较现有技术具有更好的隔离效果, 使得制剂在极端环境下亦可保持稳定, 进而使得制剂在常规储存条件下可以实现更长时间的保存, 有利于延长产品有效期。



WO 2016/161990 A2

说明书

用于治疗心血管疾病的固体制剂

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体的，本发明涉及用于治疗心血管疾病的固体制剂，包括包衣处方及包衣工艺。

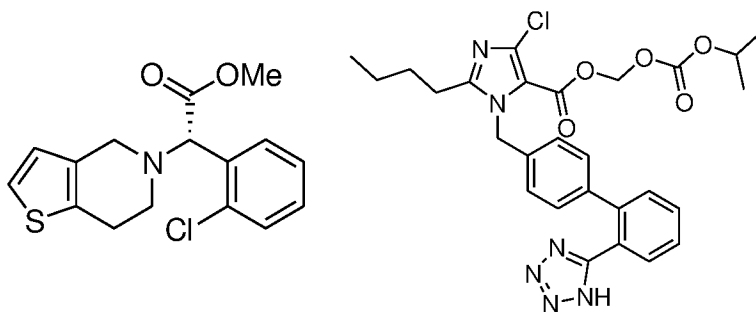
背景技术

随着我国国民生活水平的提高，中国心血管病患病率今年处于持续上升阶段，据 2014 年心血管病报告，目前全国有心血管疾病患者约 2.9 亿，其中高血压 2.7 亿，脑卒中至少 700 万，心肌梗死 250 万，心力衰竭 450 万，肺心病 500 万，风心病 250 万，先心病 200 万，每 5 个成年人中即有 1 人患有心血管疾病。由以上数据可以看出高血压、脑卒中及心肌梗死患者在心血管疾病患者中占比最大。

氯吡格雷(又称右旋氯吡格雷, CAS: 113665-84-2), 分子式: $C_{16}H_{16}ClNO_2S$, 是临床口服抗凝血用药, 具有诱导性的血小板凝集抑制作用, 通过抑制血小板凝集减少了动脉阻塞的机会, 达到预防中风和心脏病发作的疗效, 并能有效地治疗和预防动脉粥样硬化。氯吡格雷临床以硫酸盐形式给药, 目前市场上氯吡格雷的制剂产品主要有波利维 (Plavix) 和深圳信立泰药业股份有限公司的泰嘉。

阿利沙坦酯 (CAS: 947331-05-7), 化学名: 2-丁基-4-氯-1-[2'-(1H-四唑-5-基)-1,1'-联苯基-甲基]-咪唑-5-羧酸, 1-[(异丙氧基)-羰氧基]-甲酯, 是临床抗高血压药, 具有血管紧张素 II 受体拮抗作用, 阿利沙坦酯是由深圳信立泰药业股份有限公司上市的 1.1 类新药, 商品名: 信立坦, 与同类型其他降压产品(如氯沙坦) 相比, 阿利沙坦酯具有毒性小、降压效果优等特点。

硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯均以口服给药为主要给药形式, 其常见的剂型在去除包衣后均为白色或类白色。



氯吡格雷

阿利沙坦酯

药物的稳定性是制剂领域需要解决的重要问题之一，在储存过程中，由于制剂质量发生变化，从制剂外观方面可能体现为颜色的变化进而影响临床用药。具体的，对于硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯，其制剂暴露在高温高湿环境下时均存在不同程度的制剂质量变化和/或变色现象。在药物制剂领域，解决以上技术问题的技术手段多样，如调整制剂处方、内外包装、包衣处方工艺等等，其中改进包衣处方工艺是一种行之有效的解决方案。现有技术多采用单一的羟丙甲纤维素或市售包衣材料进行包衣，如欧巴代（Opadry）等，其组成多为：单一的羟丙甲纤维素、二氧化钛、乳糖等等，而且市售的包衣材料配方固定，难以做到根据产品特点进行调整。

因此，寻找一种同时适用于硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯包衣处方及对应的包衣工艺，使得所得硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯制剂在极端环境下（如高温高湿环境）依然保持稳定，是现有技术未解决的技术问题。

发明内容

本发明的第一个目的在于提供同时适用于硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯的包衣处方，该处方具有较现有技术具有更好的隔离效果，使得制剂在极端环境下（如高温高湿环境）亦可保持稳定，进而使得制剂在常规储存条件下可以实现更长时间的保存，有利于延长产品有效期。

本发明的上述有益效果通过以下技术方案实现：

一种用于硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂的包衣处方包含羟丙甲纤维素 I 和羟丙甲纤维素 II，所述羟丙甲纤维素 I 与羟丙甲纤维素 II 的质量比为 1:1~5。

所述羟丙甲纤维素 I 为粘度为 30~60mPa.s 的羟丙甲纤维素，所述羟丙甲纤维素 II 为粘度为 2.2~10mPa.s 的羟丙甲纤维素。

对于硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯产品，其包衣膜需要有较好的隔离效果及防潮性，还要满足一定的粘附性和韧性，市售包衣材料多为固定处方，如欧巴代 (Opadry) 等，其处方通常包含成膜材料 (如羟丙甲纤维素、丙烯酸树脂、聚乙烯醇等)、增塑剂 (如聚乙二醇 6000，柠檬酸三乙酯等)、抗粘剂 (如滑石粉)、遮光剂 (如二氧化钛) 等，市售的制剂包衣材料由于粘附性、韧性、隔离效果等性质中至少一项不符合要求，使得其并不能满足硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯产品更高的质量储存需求。具体的，由于硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂片芯处方中均含有较多崩解剂，使得片剂具有较强吸潮性能，当采用常规薄膜包衣处方包衣时，由于衣膜隔离效果的限制，所得产品易受极端储存条件影响而变质，表现为片剂在除去包装后在高湿 (RH92.5%) 条件下放置一段时间后，包衣膜通常会出现开裂；而在高温高湿条件下 (RH75%，40℃) 放置一段时间后，包衣膜开通常裂后片芯表面变黄，即便采用增加包衣厚度或采用多层包衣工艺均无法解决该技术问题。

研究发现采用不同粘度的羟丙甲纤维素混合物包衣处方可以解决通过包衣手段进一步延长硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端环境下稳定储存的技术问题。具体的，所述用于硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂的包衣处方，该处方包含高粘度的羟丙甲纤维素 I 和低粘度的羟丙甲纤维素 II，其特征在于所述羟丙甲纤维素 I 与羟丙甲纤维素 II 的质量比为 1:1~5，其中，羟丙甲纤维素 I 为粘度为 30~60mPa.s 的羟丙甲纤维素，所述羟丙甲纤维素 II 为粘度为 2.2~10mPa.s 的羟丙甲纤维素。具体的，相同条件下高粘度羟丙甲纤维素所形成包衣膜的致密性及衣膜强度均优于低粘度羟丙甲纤维素，但高粘度羟丙甲纤维素包衣膜会使制剂溶出度降低，其包衣效率也不佳；而低粘度羟丙甲纤维素则可配成较高浓度溶液，进而提高包衣效率，但低粘度羟丙甲纤维素通常衣膜强度不佳，在极端储存条件下无法实现较好的隔离效果；研究发现，当采用特定粘度范围和特定比例的高粘度的羟丙甲纤维素 I 和低粘度的羟丙甲纤维素 II 混合所得的混合包衣材料，可以兼顾高粘度羟丙甲纤维素和低粘度的羟丙甲纤维素的优点，包衣处方适用于硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯制剂产品

的包衣。所述羟丙甲纤维素 I 采用市售的粘度在 30~60 mPa.s 的羟丙甲纤维素即可，如 HPMC 60RT50、HPMC E50 等，所述羟丙甲纤维素 II 采用市售的粘度在 2.2~10mPa.s 的羟丙甲纤维素即可，如 HPMC 606、HPMC E5、HPMC E6、HPMC VLV 等，如无特别说明，本发明所述粘度指代将待测物制备成水溶液检测得到，所述粘度的检测均为采用旋转式粘度计，采用中国药典（2010 版）附录 VI G 第二法检测得到（具体方法记载于中国药典 2010 版第二部关于羟丙甲纤维素的质量标准）。发明人通过大量实验发现，当特定粘度范围内的高粘度羟丙甲纤维素 I 和低粘度羟丙甲纤维素 II 混合使用，并保证在一定比例范围内时，所得混合的羟丙甲纤维素能在保证包衣效率的同时，对制剂溶出度几无影响，并在极端储存条件下依然可以实现较好的隔离效果。优选的，所述羟丙甲纤维素 I 与羟丙甲纤维素 II 的质量比为 1:2~4。

所述包衣处方可以进一步含有遮光剂，所述遮光剂为本领域常见的遮光剂，如二氧化钛、氧化锌、氧化铁等，所述遮光剂的用量遵从本领域惯用的用量，优选的，所述遮光剂的用量与羟丙甲纤维素 I 的质量比为 1~2:1。

前述包衣处方已经可以解决提高硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端条件下储存质量的技术问题，但是为了进一步优化技术方案，所述包衣处方还可以进一步含有增塑剂、抗粘剂等辅料，所述增塑剂为本领域常用的增塑剂，如聚乙二醇 6000，柠檬酸三乙酯等，所述增塑剂的用量遵从本领域惯用的用量，优选的，所述增塑剂的用量与羟丙甲纤维素 I 的质量比为 0.1~0.5:1；所述抗粘剂为本领域常用的抗粘剂，如滑石粉等，所述抗粘剂的用量遵从本领域惯用的用量。

本发明的一个优选的技术方案，所述处方如下：

名称	用量（质量份）
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0

本发明的一个优选的技术方案，所述处方如下：

名称	用量（质量份）
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0

二氧化钛	1.5
------	-----

本发明的一个优选的技术方案，所述处方如下：

名称	用量（质量份）
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5
柠檬酸三乙酯	0.4

本发明所述的包衣处方用于所有现有技术的硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯片芯中均可以达到提高硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端条件下储存质量的技术效果，优选的，本发明所述的包衣处方可用于专利 CN200610063151.7 、 CN200710129305.2 、 CN201010579305.4 、 CN201010543097.2、CN201410324788.1 等公开的处方工艺制备得到的硫酸氢氯吡格雷片芯，以及专利 CN200880001668.0 等公开的处方工艺制备得到的阿利沙坦酯片芯中。所述硫酸氢氯吡格雷和阿利沙坦酯的片芯可为常见的临床使用规格，具体的，所述硫酸氢氯吡格雷的片芯可为 25 mg、75 mg、300 mg 等规格，所述阿利沙坦酯的片芯可为 80 mg、240 mg 等规格。

本发明的第二个目的在于提供一种包衣工艺，所述包衣工艺在硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯制剂中使用，有利于辅助、配合前述包衣处方实现包衣效果，并解决提高硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端条件下储存质量的技术问题。

所述工艺的上述有益效果通过以下技术方案实现：

一种包衣工艺，所述包衣工艺包含如下步骤：

- 1、将除羟丙甲纤维素外其他辅料加入处方量的乙醇中分散均匀；
- 2、加入处方量的羟丙甲纤维素分散均匀；
- 3、加入处方量的纯化水搅拌均匀，得包衣液；
- 4、将片芯加到包衣机中，预热，设置进风温度、包衣锅转速，喷入步骤 3 所得包衣液进行包衣，包衣增重为 0.5%-5%。

对于前述步骤 1 中的乙醇，其目的在于均匀分散除羟丙甲纤维素外其他辅料，步骤 1 的乙醇采用体积百分数为 95%及以上的乙醇，如无水乙醇，95%乙

醇等；为使包衣效果更好，可以在分散均匀后将步骤 1 所得乙醇混合液过 80-100 目筛。

步骤 3 中加入纯化水的目的在于溶解羟丙甲纤维素。对于硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯有效成分，包衣液中水的用量需要控制，因此所述步骤 3 最终所得包衣液中乙醇（以无水乙醇计）与水的质量比应为 1~9: 1；步骤 3 中所述羟丙甲纤维素的浓度可以影响包衣工艺，具体的，过高浓度的羟丙甲纤维素会使得包衣液粘度过大，无法实现喷雾及包衣，而过低浓度的羟丙甲纤维素对应过多的溶剂使用，使得形成的包衣膜致密性不佳且包衣时间长，包衣效率低。因此需控制在包衣液中的羟丙甲纤维素质量百分数为 5%~10%。

步骤 4 中所述进风温度、包衣锅转速均为本领域常规的包衣工艺参数，优选的，所述进风温度为 35~60℃、包衣锅转速为 3~15 r/min。

根据片剂的实际需要，可以采用多层包衣的工艺，即重复步骤 1-3，并在步骤 4 中对对应的包衣液进行依次包衣，以期实现更好的包衣效果。具体的，所述包衣层可以是单层包衣，也可以是多层包衣，其中多层包衣可以更好的解决提高硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端条件下储存质量的技术问题，但是过多层的包衣不再对应储存质量的明显提高，另外，过多的包衣工艺也会延长整体制剂工艺，提高制剂成本，因此，所述片剂包衣层优选 1-3 层包衣，更优选 2 层包衣，不同的包衣层可以采用相同的包衣处方及工艺，亦可以根据包衣目的采用不同的包衣处方及工艺。所述每一层包衣的包衣增重优选 1~4%。

本发明的一个优选的包衣工艺，采用双层包衣，其中包衣层 I 为内层包衣，只使用羟丙甲纤维素，由于羟丙甲纤维素的成膜性及粘附力好，保证了片剂的防潮性能，也使得片面光滑，适于进一步包衣；包衣层 II 为外层包衣，其在第一层衣膜处方基础上进一步加入了其它包衣辅料如遮光剂、增塑剂等。该优选的包衣工艺采用前述包衣步骤及工艺参数。

所述包衣层 I 的处方如下：

名称	用量（质量份）
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0

所述包衣层 II 的处方如下：

名称	用量 (质量份)
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5

或

所述包衣层 I 的处方如下:

名称	用量 (质量份)
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	2.0

所述包衣层 II 的处方如下:

名称	用量 (质量份)
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5
柠檬酸三乙酯	0.4

本发明相对于现有技术具有如下的优点及有益效果:

1、提供一种同时适用于硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯的包衣处方, 该处方具有较现有技术具有更好的隔离效果, 使得制剂在极端环境下亦可保持稳定, 进而使得制剂在常规储存条件下可以实现更长时间的保存, 有利于延长产品有效期;

2、提供一种包衣工艺, 所述包衣工艺在硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯制剂中使用, 有利于辅助、配合本发明包衣处方实现包衣效果, 并解决提高硫酸氢氯吡格雷及阿利沙坦酯制剂在极端条件下储存质量的技术问题。

附图说明

图 1 实施例 1 与对比实施例 1 所得片剂在稳定性实验进行 7 天后的外观对比图

具体实施方式

下面结合实施例和附图对本发明作进一步详细的描述,但发明的实施方式不限于此。

实施例 1

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg), 采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

包衣层	名称	用量 (质量份)	用量 (g)
包衣层 I	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	3.0	9.0
包衣层 II	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	3.0	9.0
	二氧化钛	1.5	4.5

1、包衣液配制

包衣层 I: 将羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 依次加入 90.0 g 无水乙醇中分散均匀; 加入 30.0 g 的纯化水, 搅拌均匀, 备用;

包衣层 II: 取 90.0 g 无水乙醇, 边搅拌边加入二氧化钛, 分散均匀后过 100 目筛, 后依次加入处方量羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 分散均匀, 最后加入 30.0 g 纯化水搅拌均匀, 备用。

2、包衣

将 1000 片片芯加到包衣机中, 预热, 设置进风温度为 40~50℃、包衣锅转速为 5~10 r/min, 依次喷入包衣层 I 和包衣层 II 的包衣液进行包衣, 得到硫酸氢氯吡格雷包衣片剂。其中包衣层 I 的包衣增重为 1%-2%, 包衣层 II 的包衣增重为 1%-3%。

实施例 2

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg), 采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

包衣层	名称	用量 (质量份)	用量 (g)
包衣层 I	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	2.0	6.0
包衣层 II	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	3.0	9.0
	二氧化钛	1.5	4.5
	柠檬酸三乙酯	0.4	1.2

1、包衣液配制

包衣层 I: 将羟丙甲纤维素 I (HPMC E50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC E5) 依次加入 75.0 g 无水乙醇中分散均匀; 加入 37.5 g 纯化水, 搅拌均匀, 备用;

包衣层 II: 取 150 g 无水乙醇, 边搅拌边加入二氧化钛和柠檬酸三乙酯, 分散均匀后过 100 目筛, 后依次加入处方量羟丙甲纤维素 I (HPMC E50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC E5) 分散均匀, 最后加入 52.5 g 纯化水搅拌均匀, 备用。

2、包衣

采用与实施例 1 相同的双层包衣工艺, 得到 1000 片硫酸氢氯吡格雷包衣片剂。包衣层 I 的包衣增重为 1%-2%, 包衣层 II 的包衣增重为 1%-3%。

实施例 3

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg), 采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

包衣层	名称	用量 (质量份)	用量 (g)
包衣层 I	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	2.0	6.0
包衣层 II	羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
	羟丙甲纤维素 II	3.0	9.0

1、包衣液配制

包衣层 I: 将羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 依次加入 80.0 g 无水乙醇中分散均匀; 加入 40.0 g 纯化水, 搅拌均匀, 备用;

包衣层 II: 将羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 依次加入 90.0 g 无水乙醇中分散均匀; 加入 30.0 g 纯化水, 搅拌均匀, 备用。

2、包衣

采用与实施例 1 相同的双层包衣工艺, 得到 1000 片硫酸氢氯吡格雷包衣片剂。包衣层 I 的包衣增重为 1%-2%, 包衣层 II 的包衣增重为 1%-3%。

实施例 4

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg), 采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

名称	用量 (质量份)	用量 (g)
羟丙甲纤维素 I	1.0	3.0
羟丙甲纤维素 II	2.5	7.5

1、包衣液配制

将羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 依次加入 80.0 g 无水乙醇中分散均匀; 加入 45.0 g 纯化水, 搅拌均匀, 备用;

2、包衣

将 1000 片片芯加到包衣机中, 预热, 设置进风温度为 40~50°C、包衣锅转速为 5~10 r/min, 喷入包衣液进行包衣, 得到硫酸氢氯吡格雷包衣片剂, 包衣增重为 3%-4%。

对比实施例 1

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg), 采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

采用市售胃溶型薄膜包衣预混剂欧巴代 295F680001 (Opadry295F680001)

对 1000 片所得片芯进行包衣，以质量分数为 75% 的乙醇为溶剂，将包衣粉制备成 8% 的包衣液，采用与实施例 1 相同的双层包衣工艺，得到硫酸氢氯吡格雷包衣片剂。包衣层 I 的包衣增重为 1%-2%，包衣层 II 的包衣增重为 1%-3% 干燥。

对比实施例 2

采用专利 CN200710129305.2 实施例 1 公开的方法制备得到硫酸氢氯吡格雷片芯 (75 mg)，采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

采用与实施例 1 相同的羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 对 1000 片所得片芯进行包衣，以质量分数为 75% 的乙醇为溶剂，将包衣粉制备成 8% 的包衣液，采用与实施例 1 相同的双层包衣工艺，得到硫酸氢氯吡格雷包衣片剂。包衣层 I 的包衣增重为 1%-2%，包衣层 II 的包衣增重为 1%-3%。

实施例 5

采用专利 CN200880001668.0 实施例 D5 公开的方法制备得到阿利沙坦酯片芯 (240 mg)，采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

名称	用量 (质量份)	用量 (g)
羟丙甲纤维素 I	1.0	5.0
羟丙甲纤维素 II	3.5	17.5
二氧化钛	1.5	7.5

1、包衣液配制

包衣层：取 162.5g 无水乙醇，边搅拌边加入二氧化钛，分散均匀后过 100 目筛，后依次加入处方量羟丙甲纤维素 I (HPMC 60RT50) 和羟丙甲纤维素 II (HPMC 606) 分散均匀，最后加入 112.5 g 纯化水搅拌均匀，备用。

2、包衣

采用与实施例 1 相同的包衣工艺，对 1000 片所得阿利沙坦酯片芯进行单层包衣，包衣增重为 2-4%。

实施例 6

采用专利 CN200880001668.0 实施例 D5 公开的方法制备得到阿利沙坦酯片芯(240 mg)，采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

名称	用量（质量份）	用量（g）
羟丙甲纤维素 I	1.0	5.0
羟丙甲纤维素 II	5.0	25.0
聚乙二醇 6000	0.5	2.5
滑石粉	4.0	20.0
二氧化钛	1.5	7.5

1、包衣液配制

包衣层：将滑石粉、二氧化钛、聚乙二醇 6000 先后加入 300.0 g 无水乙醇中分散均匀后过 100 目筛；依次加入羟丙甲纤维素 I（HPMC E50）和羟丙甲纤维素 II（HPMC E5）分散均匀后加入 150.0 g 纯化水，搅拌均匀，备用；

2、包衣

采用与实施例 1 相同的包衣工艺，对 1000 片所得阿利沙坦酯片芯进行单层包衣，包衣增重为 2-4%。

对比实施例 3

采用专利 CN200880001668.0 实施例 D5 公开的方法制备得到阿利沙坦酯片芯(240 mg)，采用如下包衣处方对所得片芯包衣。

名称	用量（质量份）	用量（g）
羟丙甲纤维素 I	1.5	7.5
二氧化钛	1.5	7.5

1、包衣液配制

包衣层：取 100.0g 无水乙醇，边搅拌边加入二氧化钛，分散均匀后过 100 目筛，后加入与实施例 5 相同的羟丙甲纤维素 I（HPMC 60RT50）分散均匀，最后加入 40.0 g 纯化水搅拌均匀，备用。

2、包衣

采用与实施例 1 相同的包衣工艺，对 1000 片所得阿利沙坦酯片芯进行单层包衣，包衣增重为 2-4%。

实施例 7

稳定性考察

将实施例 1-4, 对比实施例 1-2 所得硫酸氢氯吡格雷片剂去除外包装后置于高温高湿条件下 (RH75%, 40°C), 观察其在极端储存环境下的稳定性情况, 结果如下:

项目	0 天		3 天		7 天	
	总杂	外观*	总杂	外观	总杂	外观
实施例 1	0.36	白色	0.36	白色	0.37	白色
实施例 2	0.36	白色	0.36	白色	0.36	白色
实施例 3	0.35	白色	0.36	白色	0.36	类白
实施例 4	0.36	白色	0.37	类白	0.37	类白
对比实施例 1	0.36	白色	0.38	黄色	0.41	黄色
对比实施例 2	0.35	白色	0.38	黄色	0.44	深黄

*所述外观为去除包衣层后测得

通过对以上检测结果分析可知, 高温高湿条件对氯吡格雷包衣片剂的颜色影响较大, 具体的, 本发明所述包衣处方在实验过程中保持颜色基本不变, 可以实现在高温高湿条件下的稳定储存;

对比实施例 1 采用市售固定处方包衣, 由于在高温高湿条件下包衣膜破裂, 导致产品在实验过程中逐渐变黄, 且片面出现斑点 (实施例 1 与对比实施例 1 所得片剂在稳定性实验进行 7 天后的外观对比图如图 1 所示), 另外杂质也明显有所增长;

对比实施例 2 采用单一的羟丙甲纤维素包衣, 其在高温高湿条件下同样出现包衣膜破裂, 使得产品在实验 7 天后片芯呈深黄色, 且片面出现较多斑点, 杂质含量也对应增长。

将实施例 5-6, 对比实施例 3 所得阿利沙坦酯片剂去除外包装后置于高温高湿条件下 (RH75%, 40°C), 观察其在极端储存环境下的稳定性情况, 结果

如下：

项目	0 天		3 天		7 天	
	总杂	外观*	总杂	外观	总杂	外观
实施例 5	0.47	白色	0.48	白色	0.48	白色
实施例 6	0.48	白色	0.49	白色	0.49	类白色
对比实施例 3	0.48	白色	0.52	白色	0.65	类白色

*所述外观为去除包衣层后测得

通过对以上检测结果分析可知，高温高湿条件对阿利沙坦酯包衣片剂的杂质情况影响较大，具体的，本发明所述包衣处方在实验过程中保持总杂含量基本不变，可以实现在高温高湿条件下的稳定储存；

对比实施例 3 采用单一的羟丙甲纤维素包衣，其在高温高湿条件下易发生包衣膜破裂，使得产品在实验过程中总杂含量呈逐渐增多的趋势，并随着实验时间的增长而加速增多。

溶出性能考察

采用《中国药典》（2010 版）附录 XC 溶出度测定方法第二法浆法分别对实施例 1-4 和对比实施例 1-2 所得硫酸氢氯吡格雷片剂的溶出度进行检测，所得结果如下：

项目	30min 溶出度 (%)
实施例 1	97.6
实施例 2	98.0
实施例 3	97.4
实施例 4	98.3
对比实施例 1	97.5
对比实施例 2	98.1

通过对以上检测结果分析可知，包衣层对于硫酸氢氯吡格雷片剂的溶出性能影响较小，本发明所述包衣处方可以实现有效溶出。

采用《中国药典》(2010版)附录XC溶出度测定方法第二法浆法分别对实施例5-6和对比实施例3所得阿利沙坦酯片剂的溶出度进行检测,所得结果如下:

项目	45min 溶出度 (%)
实施例 5	87.6
实施例 6	88.0
对比实施例 3	87.5

通过对以上检测结果分析可知,包衣层对于阿利沙坦酯片剂的溶出性能影响较小,本发明所述包衣处方可以实现有效溶出。

上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

- 1、一种硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂的包衣处方包含羟丙甲纤维素 I 和羟丙甲纤维素 II，所述羟丙甲纤维素 I 与羟丙甲纤维素 II 的质量比为 1:1~5，所述羟丙甲纤维素 I 为粘度为 30~60mPa.s 的羟丙甲纤维素，所述羟丙甲纤维素 II 为粘度为 2.2~10mPa.s 的羟丙甲纤维素。
- 2、根据权利要求 1 所述的硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述羟丙甲纤维素 I 与羟丙甲纤维素 II 的质量比为 1:2~4。
- 3、根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述羟丙甲纤维素 I 为 HPMC60RT50、HPMC E50 的任意一种或两种以上的混合物，所述羟丙甲纤维素 II 为 HPMC606、HPMCE5、HPMCE6、HPMCVLV 的任意一种或两种以上的混合物。
- 4、根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述包衣处方进一步含有遮光剂，所述遮光剂的用量与羟丙甲纤维素 I 的质量比为 1~2:1。
- 5、根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述包衣处方进一步含有增塑剂和抗粘剂，所述增塑剂为聚乙二醇 6000，柠檬酸三乙酯的一种或两种的混合物，所述增塑剂的用量与羟丙甲纤维素 I 的质量比为 0.1~0.5:1。
- 6、根据权利要求 1 所述的硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂，其特征在于所述包衣处方为如下处方之一：

处方一：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0

处方二：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5

处方三：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5
柠檬酸三乙酯	0.4

7、一种包衣工艺，所述包衣工艺采用如权利要求 1-6 任意一项所述硫酸氢氯吡格雷或阿利沙坦酯固体制剂的包衣处方，所述包衣工艺包含如下步骤：

- (1)将除羟丙甲纤维素外其他辅料加入处方量的乙醇中分散均匀；
- (2)加入处方量的羟丙甲纤维素分散均匀；
- (3)加入处方量的纯化水搅拌均匀，得包衣液；
- (4)将片芯加到包衣机中，预热，设置进风温度、包衣锅转速，喷入步骤 3 所得包衣液进行包衣，包衣增重为 0.5%-5%，

所述步骤(3)中最终所得包衣液中乙醇与水的质量比为 1~9:1；所述步骤(3)中包衣液中的羟丙甲纤维素质量百分数为 5%~10%。

8、根据权利要求 7 所述的包衣工艺，其特征在于所述步骤(1)的乙醇采用体积百分数为 95%及以上的乙醇，步骤(1)所得乙醇混合液过 80-100 目筛；所述步骤(4)中进风温度为 35~60℃、包衣锅转速为 3~15r/min；所述包衣工艺所得片剂的包衣层为 1-3 层。

9、根据权利要求 7 或 8 任意一项所述的包衣工艺，其特征在于所述包衣工艺所得片剂的包衣层为 2 层；所述包衣增重为 1~4%；所述包衣工艺所采用的硫酸氢氯吡格雷片芯为采用专利 CN200610063151.7、CN200710129305.2、CN201010579305.4、CN201010543097.2、CN201410324788.1 公开的处方工艺制备得到，所采用的阿利沙坦酯片芯为采用专利 CN200880001668.0 公开的处方工艺制备得到。

10、根据权利要求 7 或 8 任意一项所述的包衣工艺，其特征在于所述包衣工艺所得片剂的包衣层为 2 层，所述包衣层 I 的处方如下：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0

所述包衣层 II 的处方如下：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5

或

所述包衣层 I 的处方如下：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	2.0

所述包衣层 II 的处方如下：

名称	质量份
羟丙甲纤维素 I	1.0
羟丙甲纤维素 II	3.0
二氧化钛	1.5
柠檬酸三乙酯	0.4

。

说明书附图

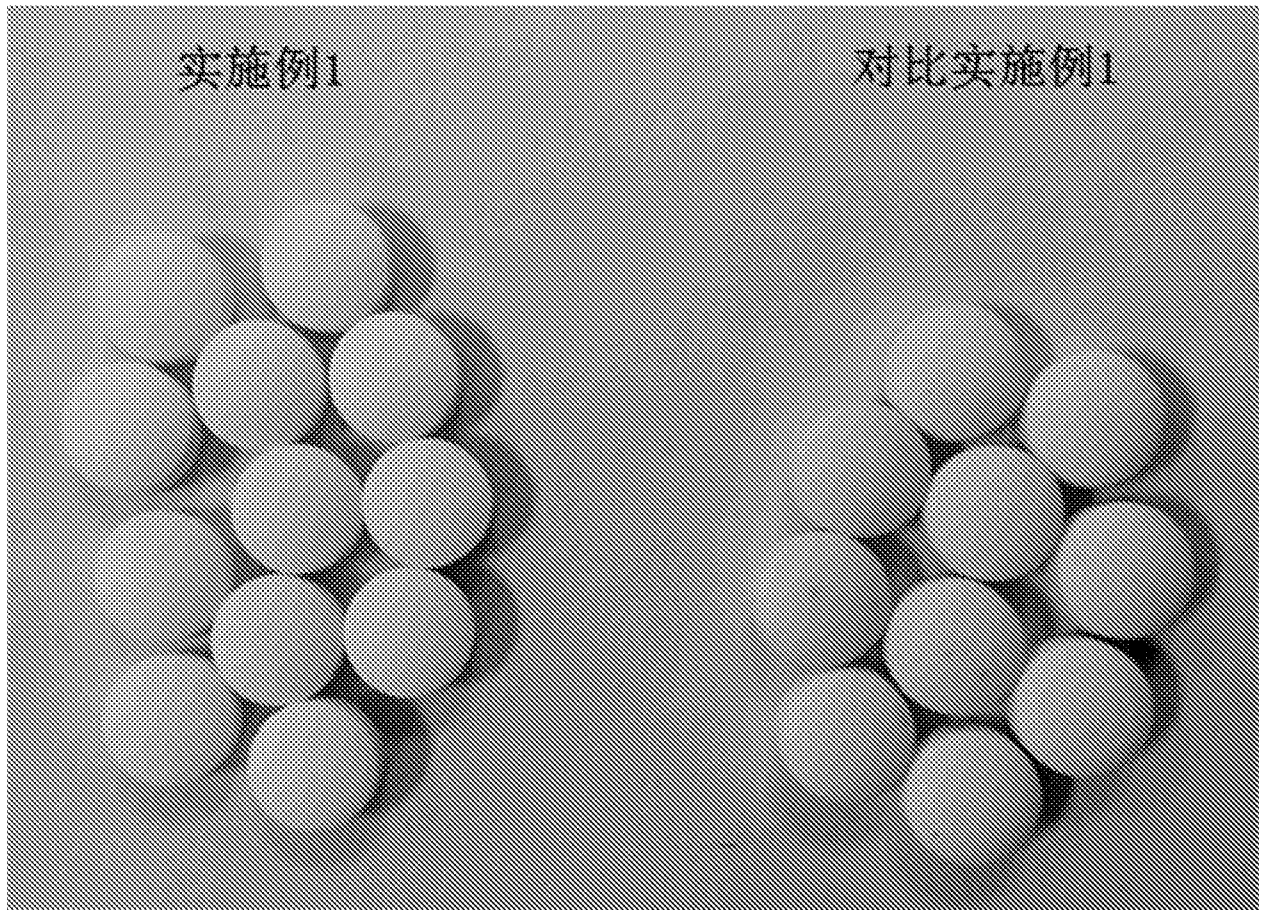


图 1