

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200810216985.6

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 4 月 1 日

[11] 公开号 CN 101396350A

[22] 申请日 2008.10.29

[21] 申请号 200810216985.6

[71] 申请人 深圳海王药业有限公司

地址 518054 广东省深圳市南山区南油大道
海王大厦 A 座 25 层

[72] 发明人 周玉平 李 勇 王彦青 王志国
张德福 冯汉林

[74] 专利代理机构 深圳市金阳行专利商标事务所
代理人 杨大庆

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称

硫酸氢氯吡格雷分散片及其制备方法

[57] 摘要

本发明公开了一种抗血小板聚集药硫酸氢氯吡格雷分散片及其制备方法,所述硫酸氢氯吡格雷分散片含有重量百分比为 30~55% 的硫酸氢氯吡格雷,45~70% 的辅料,辅料包括崩解剂、填充剂、润滑剂和矫味剂,其中崩解剂用量占总配方重量百分比的 5~20%。硫酸氢氯吡格雷分散片制备方法为湿法制粒压片法或粉末直接压片法。本发明和其他剂型相比,具有分散状态佳、崩解时间短、药物溶出迅速、服用方便、生产成本低,携带方便及稳定等优点。

1、一种硫酸氢氯吡格雷分散片，其特征在于，含有重量百分比为 30~55% 的硫酸氢氯吡格雷，其余为辅料；所述辅料含有崩解剂、填充剂、润滑剂，所述崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或两种的混合物，占总重量百分比为 5~20%；填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉中的一种或它们的混合物，占总重量百分比为 25~60%；润滑剂选自硬脂酸、氢化蓖麻油、微粉硅胶中的一种或它们的混合物，占总重量百分比为 1~5%。

2、根据权利要求 1 的硫酸氢氯吡格雷分散片，其特征是含有重量百分比为 35~45% 的硫酸氢氯吡格雷，55~65% 的辅料，其中崩解剂占总重量百分比为 5~20%，润滑剂占总重量百分比为 1~5%。

3、根据权利要求 2 的硫酸氢氯吡格雷分散片，其特征是含有重量百分比为 35% 的硫酸氢氯吡格雷和 65% 的辅料，其中崩解剂占总重量百分比为 10%，润滑剂占总重量百分比为 1%。

4、一种权利要求 1 所述的硫酸氢氯吡格雷分散片的制备方法，采用粉末直接压片，即将硫酸氢氯吡格雷与填充剂、崩解剂、润滑剂和甜味剂混合均匀后压片。

5、一种权利要求 1 所述的硫酸氢氯吡格雷分散片的制备方法，采用湿法制粒压片，即将硫酸氢氯吡格雷和填充剂、不加或加部分或全部崩解剂、甜味剂混合，加入粘合剂制成软材，制粒，40~50℃烘干，整粒，加入另外部分或全部崩解剂和润滑剂，混合均匀后压片。

6、根据权利要求 5 所述硫酸氢氯吡格雷分散片的制备方法，其特征在于：所用的粘合剂选自羟丙基甲基纤维素或吐温-80 的乙醇溶液中的一种或它们的混合物。

硫酸氢氯吡格雷分散片及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种抗血小板聚集药硫酸氢氯吡格雷分散片及其制备方法。

背景技术

氯吡格雷作为新一代的抗血小板药物，在肝内经细胞色素 P450 生物转化成活性代谢产物，选择性地抑制二磷酸腺苷（ADP）与它的血小板受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化，从而抑制血小板的聚集。在临床上用于治疗动脉粥样硬化疾病、急性冠脉综合症、预防冠脉内支架植入术后支架内再狭窄和血栓性并发症等。

氯吡格雷以硫酸氢盐的形式给药，目前已公开的氯吡格雷制剂有片剂、胶囊、滴丸剂、注射剂。尚未见硫酸氢氯吡格雷分散片的相关文献报道。氯吡格雷在中性水中几乎不溶，且遇水后易形成粘度较大的不溶性聚集物，因此其固体制剂在用水作润湿剂进行湿法制粒时易导致含量不均匀。另外还存在氯吡格雷降解为氯吡格雷酸的问题。专利 US6914141 中指出润滑剂硬脂酸镁会与氯吡格雷发生相互作用而引起硫酸氢氯吡格雷的降解。中国专利 CN200610063151.7 公开了一种氯吡格雷硫酸盐的固体制剂及其制备方法，组分中使用甘油棕榈酸硬脂酸脂作为润滑剂解决氯吡格雷降解为氯吡格雷酸的问题，但是效果不甚理想。其片剂的制备采用干法压片，为了使药物得到充分的混合，加入了大量的辅料和通过十分复杂的工艺最终制得规格为 25mg 的片剂，这无疑会增加药物生产成本和周期，另外氯吡格雷片在临床上的常规服用剂量为 75mg/次，相当于 25mg 规格片剂需要一次服用三片，显然不利于提高患者的顺应性。现有剂型中普通片剂常因崩解和溶出缓慢而影响药物的充分吸收；液体制剂虽然吸收快，但是需注射，使用不方便，且稳定性差，包装，运输，贮存均不方便。因此有必要开发一种新型的氯吡格雷制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种硫酸氢氯吡格雷分散片及其制备方法，其具有组分合理，工艺简单、崩解时间短、药物溶出迅速、吸收快并能提高药物生物利用度的特点，同时也使得老人、吞服困难患者及在缺水情况下的服药变得更为方便。

为达到上述目的，本发明采用如下技术方案：

一种硫酸氢氯吡格雷分散片，按重量百分比含有如下组分：

硫酸氢氯吡格雷 30 ~ 55%

辅料 余量。

优选：

硫酸氢氯吡格雷 35 ~ 45%

辅料 55 ~ 65%

其中，所述的辅料包括崩解剂、填充剂、润滑剂、矫味剂。

崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或两种的混合物，占总重量百分比为 5 ~ 20%。崩解剂可以混合时内加或压片时外加或内外均加。

填充剂选自乳糖、甘露醇、微晶纤维素、预胶化淀粉中的一种或几种的混合物，占总重量百分比为 25 ~ 60%。

润滑剂选自硬脂酸、氢化蓖麻油、微粉硅胶中的一种或两种的混合物，占总重量百分比为 1 ~ 5%。

硫酸氢氯吡格雷分散片的制备方法可以是粉末直接压片法和湿法制粒法。

1、粉末直接压片法：将硫酸氢氯吡格雷与填充剂、崩解剂、润滑剂和甜味剂混合均匀后压片。

2、湿法制粒压片法：将硫酸氢氯吡格雷和填充剂混合，不加或加部分或全部崩解剂、矫味剂混合，加入粘合剂制成软材，制粒，40 ~ 50℃烘干，整粒，加入另外部分或全部崩解剂，再加入润滑剂混匀，压片。其中粘合剂采用羟丙基甲基纤维素或吐温-80的乙醇溶液中的一种或它们的混合物。

所述的硫酸氢氯吡咯雷分散片的制备中，原料、辅料均需过 80 目筛。

制备工艺的优选方案为：将原料和其他辅料分别过 80 目筛，按组分量称取硫酸氢氯吡咯雷、填充剂、崩解剂、润滑剂和甜味剂，按等量递增法混合后再过 80 目筛两次，压片，即得。

在试验研究过程中，本发明对湿法制粒压片和粉末直接压片的制备工艺分别进行了考察验证。结果显示在湿法制粒过程中硫酸氢氯吡咯雷遇水后即发粘且会产生聚集性，采用粘合剂水溶液制粒易导致所压制的片剂含量不均匀，相应地，溶出度均一性也较差。实验研究中发现，改用乙醇作润湿剂时，药物湿颗粒的粘性明显降低，制粒过程相对较容易。为提高药物的溶解性并有利于颗粒的成型，本发明采用羟丙基甲基纤维素或吐温-80 的乙醇溶液作粘合剂，氯吡咯雷分散片的分散均匀性和溶出度均得到明显改善。采用粉末直接压片的工艺相对较为简单，在制备过程中不接触溶剂，也无需加热，因此相应地提高了制剂的稳定性。但粉末直接压片对辅料的流动性要求较高，原辅料混合后需达到一定的流动性才不会引起较大的片重差异。

崩解速度是分散片的关键参数，因此崩解剂的选择非常重要。本发明对组分中崩解剂的种类和用量进行了大量的试验研究。在现有文献报道的技术基础上分别考察了羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠几种崩解剂。结果显示，以羧甲基淀粉钠为崩解剂压片放置一段时间后，片剂会发黄。通过原辅料的相容性研究发现，将氯吡咯雷和羧甲基淀粉钠粉末混合置影响因素条件下放置十天后，粉末会由原来的白色变为棕色，以高温条件下最为明显，因此崩解剂羧甲基淀粉钠予以排除。经过反复试验，最终确定优选的崩解剂为低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠中的一种或两种或混合物，占总重量百分比为 5~20%。而当崩解剂的百分比用量控制在 7~15% 范围内时，其分散片的分散均匀性和溶出度最佳。

另外，有文献显示硫酸氢氯吡咯雷制剂在使用硬脂酸镁作润滑剂时会产生氯吡咯雷降解的问题。因此，本发明对润滑剂的使用也作了初步筛选，分别对硬脂酸、富马酸硬脂酸钠、氢化蓖麻油三种润滑剂进行了考察。在原辅料的相容性试验中发现，富马酸硬脂酸钠与硫酸氢氯吡咯雷一起使用会出现

降解变色的问题。而硬脂酸、氢化蓖麻油与硫酸氢氯吡咯雷配伍使用后较稳定，粉末性状均未发生明显变化，其制剂经含量和有关物质测定均符合规定。

综上所述，本发明的积极效果是，在对崩解剂种类和用量进行筛选优化的基础上，通过较为简单的直接粉末压片或湿法制粒压片的工艺制成稳定的硫酸氢氯吡咯雷分散片，其生产工艺不需要特殊设备，生产成本较低，而且与普通片剂相比，具有更优越的崩解和溶出性能。

下面结合具体实施方式对本发明作进一步详细的说明。

具体实施方式

以下实施例组分中硫酸氢氯吡咯雷分散片的规格均为 75mg/片(以氯吡咯雷计算)。

实施例 1 硫酸氢氯吡咯雷分散片的制备(片重: 220mg)

组分	用量(g)
硫酸氢氯吡格雷	97.875
乳糖	60
微晶纤维素	36
低取代羟丙基纤维素	15.4
微粉硅胶	5
矫味剂	适量
硬脂酸	5
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、微粉硅胶、矫味剂以及硬脂酸过 80 目筛混合均匀，粉末直接压片即得。

实施例 2 硫酸氢氯吡咯雷分散片的制备(片重: 250mg)

组分	用量(g)
硫酸氢氯吡格雷	97.875
甘露醇	71
微晶纤维素	50

交联羧甲基纤维素钠	20
微粉硅胶	5
矫味剂	适量
氢化蓖麻油	5
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、微粉硅胶、矫味剂以及氢化蓖麻油过 80 目筛混合均匀，粉末直接压片即得。

实施例 3 硫酸氢氯吡格雷分散片的制备（片重：280mg）

组分	用量（g）
硫酸氢氯吡格雷	97.875
乳糖	85
预胶化淀粉	58
低取代羟丙基纤维素	16.8
交联羧甲基纤维素钠	11.2
微粉硅胶	5
矫味剂	适量
硬脂酸	5
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、微粉硅胶、矫味剂以及硬脂酸过 80 目筛混合均匀，粉末直接压片即得。

实施例 4 硫酸氢氯吡格雷分散片的制备（片重：180mg）

组分	用量（g）
硫酸氢氯吡格雷	97.875
乳糖	30
微晶纤维素	20
低取代羟丙基纤维素	27

矫味剂	适量
硬脂酸	5
5%HPMC 乙醇溶液	适量
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、矫味剂混匀，加适量 5%HPMC 乙醇溶液制软材，30 目筛制粒，40℃烘干，20 目筛整粒，加入硬脂酸，混匀，压片，即得硫酸氢氯吡格雷片。

实施例 5 硫酸氢氯吡格雷分散片的制备（片重：220mg）

组分	用量（g）
硫酸氢氯吡格雷	97.875
乳糖	53
预胶化淀粉	30
低取代羟丙基纤维素	22
交联羧甲基纤维素钠	11
矫味剂	适量
氢化蓖麻油	5
5%吐温-80 乙醇溶液	适量
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、矫味剂混匀，加适量 5%吐温-80 乙醇溶液制软材，30 目筛制粒，50℃烘干，20 目筛整粒，加入交联羧甲基纤维素钠、氢化蓖麻油，混匀，压片，即得硫酸氢氯吡格雷片。

实施例 6 硫酸氢氯吡格雷分散片的制备（片重：250mg）

组分	用量（g）
硫酸氢氯吡格雷	97.875
乳糖	76
微晶纤维素	40
低取代羟丙基纤维素	20（内加）

	10 (外加)
矫味剂	适量
氢化蓖麻油	5
3%HPMC 与 5%吐温 - 80	适量
<u>混合的乙醇溶液</u>	
制成	1000 片

制备方法：取组分量的硫酸氢氯吡格雷、乳糖、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素（内加量）、矫味剂混匀，加适量 3%HPMC 与 5%吐温 - 80 混合的乙醇溶液制软材，30 目筛制粒，40℃烘干，20 目筛整粒，加入低取代羟丙基纤维素（外加量）、氢化蓖麻油，混匀，压片，即得硫酸氢氯吡格雷片。

实验例 硫酸氢氯吡格雷分散片的分散均匀性及体外溶出度试验

本实验例硫酸氢氯吡格雷分散片以国内上市产品硫酸氢氯吡格雷片为对照，对实施例 1 至 6 中的硫酸氢氯吡格雷分散片进行了分散均匀性试验及体外溶出度试验，其试验方法与结果如下：

1、分散均匀性试验

试验条件：取硫酸氢氯吡格雷分散片 2 片，照分散均匀性检查法（中国药典 2005 年版二部附录 I A）在 20℃±1℃的 100ml 水中，振摇 3 分钟，应全部崩解并通过 2 号筛，其试验结果见下表 1：

表 1 分散均匀性试验结果

实施例	试验结果
硫酸氢氯吡格雷片	振摇后不能均匀分散，不能全部通过 2 号筛
实施例 1	2 分 10 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛
实施例 2	1 分 57 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛
实施例 3	1 分 45 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛
实施例 4	2 分 25 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛
实施例 5	2 分 5 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛
实施例 6	1 分 55 秒内全部崩解完全，并通过 2 号筛

试验结果表明本发明的硫酸氢氯吡格雷分散片在 20℃±1℃的水中 3 分钟

内全部崩解并通过2号筛。

2、体外溶出度试验

试验条件：照溶出度测定法（中国药典2005年版二部附录XC第二法）以 pH2.0 缓冲液（取氯化钾 6.57g，加水适量溶解，加 0.1mol/L 盐酸溶液 119.0ml，再加水稀释至 1000ml）1000ml 为溶剂，转速为每分钟 75 转，依法操作，经 20 分钟时，取溶液适量滤过，精密量取续滤液 3.0ml，加 pH2.0 缓冲液稀释至 10ml，摇匀；另取硫酸氢氯吡格雷对照品适量，精密称定，加上述溶剂溶解并稀释制成每 1ml 中约含氯吡格雷 20 μg 的溶液。取上述两种溶液，照分光光度法（中国药典 2005 年版二部附录IVA），在 240nm 的波长处分别测定吸收度，按二者吸收度的比值计算每片的溶出量。其结果见表 2。

表 2 体外溶出度考查结果

实施例	溶出度（%）
硫酸氢氯吡格雷片	80
实施例 1	88
实施例 2	94
实施例 3	96
实施例 4	87
实施例 5	90
实施例 6	92

以上检测结果对照说明：本发明提供的硫酸氢氯吡格雷分散片与市售普通硫酸氢氯吡格雷比较，本品具有快速崩解、溶出、分散均匀，提高药物溶出度和生物利用度等优点。分散片可加水分散后口服片，也可吞服、咀嚼含服，服用携带十分方便，而且本发明工艺简单，能明显降低生产成本。