



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103006663 A

(43) 申请公布日 2013.04.03

(21) 申请号 201110285404.6

(22) 申请日 2011.09.23

(71) 申请人 重庆药友制药有限责任公司

地址 401121 重庆市渝北区人和镇星光大道  
100 号

(72) 发明人 江月

(51) Int. Cl.

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 5 页

(54) 发明名称

一种瑞舒伐他汀钙的药物组合物

(57) 摘要

本发明提供一种瑞舒伐他汀钙的药物组合物,其中包含 1.0%-10.0% 的瑞舒伐他汀钙,75%-97.5% 的低水分填充剂,0%-5.0% 的干粘合剂,1.0%-5.0% 的崩解剂,0.5%-5.0% 的润滑剂。在生产过程中采用上述低水分辅料的处方能够使瑞舒伐他汀钙和辅料易于混合均匀后采用直接压片或者干法制粒压片,既避免了湿法制粒中水的引入,又节约了生产能耗,保证了产品的稳定性,降低了成本。

1. 一种瑞舒伐他汀钙的药物组合物,其中含有 1.0%-10.0% 的瑞舒伐他汀钙,75%-97.5% 的低水分填充剂,0%-5.0% 的干粘合剂,1.0%-5.0% 的崩解剂,0.5%-5.0% 的润滑剂,其中所述低水分填充剂的水分含量或干燥失重 $\leq$  1.5%。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于低水分填充剂选自低水分微晶纤维素、无水乳糖、无水磷酸氢钙、低水分甘露醇。

3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其特征在于组合物的制备采用干法制粒或直接压片法。

## 一种瑞舒伐他汀钙的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物领域,涉及一种瑞舒伐他汀钙的药物组合物,特别涉及一种含有低水分辅料,并采用干法制粒压片或直接压片工艺制备的瑞舒伐他汀钙药用组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 瑞舒伐他汀是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶抑制剂是转变 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 为甲戊酸盐—胆固醇的前体—的限速酶。瑞舒伐他汀的主要作用部位是肝—降低胆固醇的靶向器官。瑞舒伐他汀增加了肝 LDL 细胞表面受体数目,促进 LDL 的吸收和分解代谢,抑制了 VLDL 的肝合成,由此降低 VLDL 和 LDL 微粒的总数。

[0003] 小规格的瑞舒伐他汀钙片为 5mg (以瑞舒伐他汀计),主药在制剂产品中所占比例低,一般 $\leq 10\%$ ,从而在制备固体制剂过程中,瑞舒伐他汀钙与药用辅料难以混合均匀,极易造成固体制剂产品含量不均,而湿法制粒能很好的解决这个问题。但目前,瑞舒伐他汀钙片上市产品的包装形式为双铝包装,说明产品对湿不稳定,贮存时需要注意防潮。另外,据本领域技术人员所知,湿法制粒跟其他制备方法相比,属于能耗较高、影响参数较多的一个工艺,对生产过程中的质量控制要求较高。瑞舒伐他汀钙的降解产物主要有两个,一个是氧化杂质,一个是内酯杂质。水分的存在会加速降解反应,对产品的质量产生很大的影响。

[0004] 本专利需解决的技术问题是提供一种含有低水分辅料的瑞舒伐他汀的药用组合物,并在生产过程中能够使主药和辅料易于混合均匀后采用直接压片或者干法制粒压片,既避免了水的引入,又节约了生产能耗,保证了产品的稳定性。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种包含低水分辅料,采用干法制粒或者直接混合制得的瑞舒伐他汀钙药用组合物及其制备方法。大规模生产时,采用该方法制得的瑞舒伐他汀钙固体制剂能达到良好的稳定性。

[0006] 本发明通过瑞舒伐他汀钙原料药与低水分的辅料一起混合,如果剂量小可采用等量递加的方法混合均匀。然后加入适量的其他辅料,制成固体制剂形式。克服了瑞舒伐他汀钙对水不稳定的特性,保证了产品质量。

[0007] 本发明所述的瑞舒伐他汀钙药用组合物,包含 1.0%-10.0% 的瑞舒伐他汀钙,75%-97.5% 的低水分填充剂,0%-5.0% 的干粘合剂,1.0%-5.0% 的崩解剂,0.5%-5.0% 的润滑剂,以上含量均以重量百分比计。

[0008] 所述所有的低水分填充剂的水分含量或者干燥失重 $\leq 1.5\%$ 。

[0009] 所述低水分填充剂选自低水分微晶纤维素、无水乳糖、无水磷酸氢钙、低水分甘露醇。

[0010] 所述崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素。

[0011] 处方中可加入干粘合剂增加物料间的粘附力,促进颗粒成型。适合的干粘合剂有共聚维酮、羟丙基纤维素和羟丙甲基纤维素,若处方所用填充剂本身具有良好可压性,也可不加入干粘合剂。

[0012] 所述润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酸富马酸钠、氢化蓖麻油。

[0013] 本发明所述的瑞舒伐他汀钙药用组合物可制成片剂、胶囊等适当的口服给药制剂。

[0014] 本发明所述的瑞舒伐他汀钙药用组合物的制备方法,可有两种。

[0015] 制备方法一(干法制粒压片): (a) 将瑞舒伐他汀钙原料与内加物料混合均匀,干法制粒。

[0016] (b) 将步骤(a)制得的混合物与外加物料,混合混匀。

[0017] (c) 压片,制得所需产品。

[0018] 其中,如果加入物料后混合物的流动性较好,易混合均匀,可将(a)和(b)合并成一次混合,再制粒。

[0019] 制备方法二(直接压片): (a) 将瑞舒伐他汀钙原料与辅料混合均匀。

[0020] (b) 直接压片,制得所需产品。

[0021] 其中,步骤(a)根据加入物料后混合物的流动性、均匀度不好,也可分几步混合。

[0022] 另外,对于以上两方法,若组分比例相差悬殊时,则不易混合均匀,此时常采用等量递加混合法。

[0023] 本发明的优点在于采用了低水分的辅料,利于均匀混合后采用干法制粒或直接压片生产,保证了产品的稳定性,避免湿法制粒使用的水(特别是液态水)以及有机溶剂的加入,从而减少了湿热过程,还使生产能耗减少,且利于生产过程中的质量控制及成本节约及增强工人顺应性。在整个制备过程中不需要特殊处理,如防止潮气与颗粒接触,因此也不需特别控制环境湿度条件,降低了成本。

## 具体实施方式

[0024] 实施例中主要使用的设备如下。

设备	型号	厂家
混合机	HDB-10	迦南科技
干法制粒机	WP120Pharma	亚历山大
压片剂	8MxEU-B/D	IMA

[0025] 下列实施例目的在于举例说明本发明,但对本发明的范围或精神并无限制。

[0026] 实施例 1

处方 1

	物料	比例	mg/片
内加	瑞舒伐他汀钙	3.47%	5.2
	无水磷酸氢钙	15.00%	22.5
	无水乳糖	58.48%	87.725
	交联聚维酮	1.00%	1.5
	硬脂酸镁	0.55%	0.825
外加	低水分微晶纤维素	20.00%	30
	交联聚维酮	1.00%	1.5
	硬脂酸镁	0.50%	0.75
总计		100.00%	150

#### 制备工艺

1、将除硬脂酸镁以外的内加物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法),再加入硬脂酸镁混合均匀。

[0027] 2、加入制粒机中干法制粒。

[0028] 3、颗粒加入外加微晶纤维素、交联聚维酮,混合均匀;再加入硬脂酸镁混合均匀。

[0029] 4、压片制得所需产品。

[0030] 实施例 2

#### 处方 2

	物料	比例	mg/片
内加	瑞舒伐他汀钙	5.20%	10.4
	低水分甘露醇	67.80%	135.6
	羧甲基淀粉钠	3.00%	6
	共聚维酮	2.00%	4
	硬脂酸	2.00%	4
外加	低水分微晶纤维素	15.00%	30
	羧甲基淀粉钠	2.00%	4
	硬脂酸	3.00%	6
总计		100.00%	200

#### 制备工艺

1、将所用内加物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法)。

[0031] 2、加入制粒机中干法制粒。

[0032] 3、颗粒加入外外加物料混合均匀。

[0033] 4、压片制得所需产品。

[0034] 实施例 3

处方 3

	物料	比例	mg/片
内加	瑞舒伐他汀钙	10.00%	10.4
	低水分微晶纤维素	55.00%	57.2
	羟丙基纤维素	5.00%	5.2
	交联聚维酮	3.00%	3.12
	硬脂酸富马酸钠	2.00%	2.08
外加	低水分微晶纤维素	20.00%	20.8
	交联聚维酮	2.00%	2.08
	硬脂酸富马酸钠	3.00%	3.12
总计		100.00%	104

制备工艺

1、将除硬脂酸镁以外的内加物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法),再加入硬脂富马酸钠混合均匀。

[0035] 2、加入制粒机中干法制粒。

[0036] 3、颗粒加入外加物料混合均匀。

[0037] 4、压片制得所需产品。

[0038] 实施例 4

处方 4

物料	比例	mg/片
瑞舒伐他汀钙	1.00%	5.2
无水乳糖	60.00%	312
低水分微晶纤维素	37.50%	195
交联羧甲基纤维素钠	1.00%	5.2
硬脂酸镁	0.50%	2.6
总计	100.00%	520

制备工艺

1、将除硬脂酸镁外的物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法)。

[0039] 2、加入硬脂酸镁,混合均匀。

[0040] 3、压片制得所需产品。

[0041] 实施例 5

处方 5

物 料	比例	mg/ 片
瑞舒伐他汀钙	5.20%	5.2
低取代羟丙基纤维素	5.00%	5
低水分微晶纤维素	87.80%	87.8
氢化蓖麻油	2.00%	2
总计	100.00%	100

## 制备工艺

1、将所用物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法)。

[0042] 2、压片制得所需产品。

[0043] 实施例 6

## 处方 6

物 料	比例	mg/ 片
瑞舒伐他汀钙	5.20%	5.2
交联羧甲基纤维素钠	3.00%	3
无水乳糖	89.30%	89.3
羟丙基纤维素	2.00%	2
硬脂酸镁	0.50%	0.5
总计	100.00%	100

## 制备工艺

1、将除硬脂酸镁外的物料混合均匀(如有必要可采用等量递加法)。

[0044] 2、加入硬脂酸镁,混合均匀。

[0045] 3、压片制得所需产品。