



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103340834 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 09

(21) 申请号 201310275510. 5

(22) 申请日 2013. 07. 02

(71) 申请人 山东罗欣药业股份有限公司

地址 276017 山东省临沂市罗庄区罗七路
18 号

(72) 发明人 刘延珍 陈磊 牛洪芬 韩云龙

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 赵青朵 冯琼

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006. 01)

A61K 31/4365 (2006. 01)

A61K 47/38 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及医药制剂领域,具体公开了一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法。本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂药物有效成分头包括硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇。本发明优选氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇作为硫酸氢氯吡格雷片剂的药物有效成分,相互协同作用提高硫酸氢氯吡格雷的稳定性能并降低粘冲程度,有利于临床药品的品质、安全使用和长期储存。

1. 一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂,其特征在于,药物有效成分包括硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇。

2. 根据权利要求 1 所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂,其特征在于,以重量份计,所述药物有效成分包括 80-110 份硫酸氢氯吡格雷、45-55 份微晶纤维素、20-40 份乳糖、20-40 份海藻酸钠、20-40 份羧甲基淀粉、5-20 份乙醇乙酯或丙二醇、5-20 份交联聚维酮、5-25 份聚乙二醇 6000、5-10 份三硅酸镁、5-20 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 100-130 份 85% 乙醇。

3. 根据权利要求 2 所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂,其特征在于,以重量份计,所述药物有效成分包括 98 份硫酸氢氯吡格雷、50 份微晶纤维素、30 份乳糖、25 份海藻酸钠、25 份羧甲基淀粉、15 份乙醇乙酯或丙二醇、10 份交联聚维酮、12 份聚乙二醇 6000、10 份三硅酸镁、10 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 115 份 85% 乙醇。

4. 一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂的制备方法,其特征在于,以硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯或丙二醇、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇为药物有效成分,将各有效成分分别过 100 目筛备用;称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀,用乙醇乙酯或丙二醇制软材、18 目筛湿法制粒,将颗粒在 50℃ 左右鼓风干燥,干颗粒 18 目整粒,加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混,然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片,最后取胃溶性薄膜包衣预混剂,加 85% 乙醇制成包衣液,用空气流连续喷雾,干燥即得。

5. 根据权利要求 4 所述制备方法,其特征在于,以重量份计,各药物有效成分含量为:

80-110 份硫酸氢氯吡格雷、45-55 份微晶纤维素、20-40 份乳糖、20-40 份海藻酸钠、20-40 份羧甲基淀粉、5-20 份乙醇乙酯或丙二醇、5-20 份交联聚维酮、5-25 份聚乙二醇 6000、5-10 份三硅酸镁、5-20 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 100-130 份 85% 乙醇。

6. 根据权利要求 5 所述制备方法,其特征在于,以重量份计,各药物有效成分含量为:

98 份硫酸氢氯吡格雷、50 份微晶纤维素、30 份乳糖、25 份海藻酸钠、25 份羧甲基淀粉、15 份乙醇乙酯或丙二醇、10 份交联聚维酮、12 份聚乙二醇 6000、10 份三硅酸镁、10 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 115 份 85% 乙醇。

7. 权利要求 4-6 任意一项所述制备方法制备的硫酸氢氯吡格雷组合物片剂。

一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法

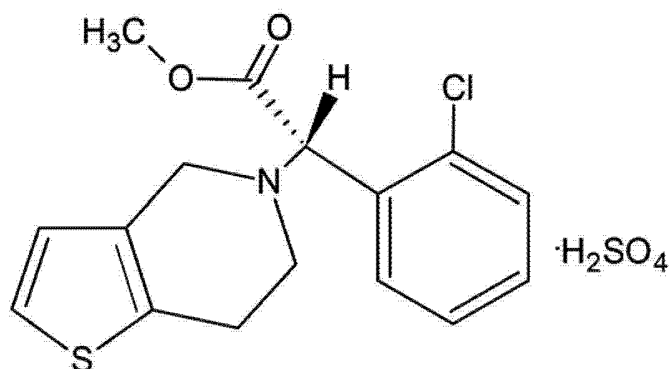
技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂领域,具体涉及一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 硫酸氢氯吡格雷,其化学名称为甲基(+)-(S)- α -(2-氯苯基)-6,7-二氢噻吩并(3,2-碳)嘧啶-5(4H)-醋酸盐的硫酸氢盐.,结构式如下:

[0003]



[0004] 硫酸氢氯吡格雷是一种血小板聚集抑制剂,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GPIIb/IIIa复合物的活化,因此可抑制血小板聚集。硫酸氢氯吡格雷必须经生物转化才能抑制血小板的聚集。除ADP外,硫酸氢氯吡格雷还能阻断其它激动剂通过释放ADP引起血小板活性的增强,从而抑制其引起的血小板聚集。

[0005] 因此,硫酸氢氯吡格雷用于以下患者的预防动脉粥样硬化血栓形成事件:

[0006] (1)心肌梗死患者(从几天到小于35天)、缺血性卒中患者(从7天到小于6个月)或确诊外周动脉性疾病的患者;

[0007] (2)急性冠脉综合症的患者:

[0008] 用于非ST段抬高性急性冠脉综合症(不稳定性心绞痛或非Q波心肌梗死)患者,包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者,与阿司匹林合用。

[0009] 用于ST段抬高性急性冠脉综合症,与阿司匹林联合,可合并溶栓治疗中使用。

[0010] 现有硫酸氢氯吡格雷多为片剂,如杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司的波利维以及深圳信立泰药液股份有限公司的硫酸氢氯吡格雷片。但是,硫酸氢氯吡格雷片剂在生产中存在两个主要问题:(1)硫酸氢氯吡格雷具有羧酸酯结构,对湿热不稳定,容易水解脱脂,形成氯吡格雷酸,其需要合适恰当的有效成分维持其稳定性。而且,现有片剂常用的润滑剂硬脂酸镁会加速硫酸氢氯吡格雷形成氯吡格雷酸,这一报道记载在欧洲专利EP1310245中。申请号为201110226019.4的中国专利公开了一种硫酸氢氯吡格雷的片剂及其制备方法,其3个实施例均公开了采用硬脂酸镁作为组分的硫酸氢氯吡格雷片剂,这无疑会影响药品的稳定性。虽然国外一些专利试图以其他物质代替硬脂酸镁,但是要么效果

欠佳要么所替代的物质在国内没有药用批文,无法进行生产,无法解决国内硫酸氢氯吡格雷片剂生产中的问题。(2)由于硫酸氢氯吡格雷原料的粘度较大,其片剂的生产过程中易出现严重的粘冲问题,导致成品质量较差,这同样需要合适恰当的有效成分来避免粘冲现象。上述原因制约着现有硫酸氢氯吡格雷片剂产品品质,无法保证硫酸氢氯吡格雷片剂在临床上的安全使用和长期存放。因此需要提供一种新型的硫酸氢氯吡格雷组合物片剂来维持硫酸氢氯吡格雷的稳定性。

发明内容

[0011] 有鉴于此,本发明的目的在于提供一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法,使得所述硫酸氢氯吡格雷片剂能够提高硫酸氢氯吡格雷的稳定性(如氯吡格雷酸含量、标示量、左旋物含量等方面)以及避免生产过程中的粘冲现象。

[0012] 为实现上述目的,本发明提供如下技术方案:

[0013] 一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂,药物有效成分包括硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇。

[0014] 作为优选,以重量份计,所述药物有效成分包括 80-110 份硫酸氢氯吡格雷、45-55 份微晶纤维素、20-40 份乳糖、20-40 份海藻酸钠、20-40 份羧甲基淀粉、5-20 份乙醇乙酯或丙二醇、5-20 份交联聚维酮、5-25 份聚乙二醇 6000、5-10 份三硅酸镁、5-20 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 100-130 份 85% 乙醇。

[0015] 更优选地,包括 98 份硫酸氢氯吡格雷、50 份微晶纤维素、30 份乳糖、25 份海藻酸钠、25 份羧甲基淀粉、15 份乙醇乙酯或丙二醇、10 份交联聚维酮、12 份聚乙二醇 6000、10 份三硅酸镁、10 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 115 份 85% 乙醇。

[0016] 针对现有硫酸氢氯吡格雷片剂稳定性不高和产生粘冲现象的缺陷,本发明经过长期深入研究,考量了各种药物有效成分之间的影响,优化了硫酸氢氯吡格雷片剂的组成配方,选择硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇作为药物有效成分,增强了其在极端环境下的稳定性以及避免了在制备过程中的粘冲现象。

[0017] 本发明采用的各种组分,不仅协同作用增加了硫酸氢氯吡格雷片剂的稳定性,而且其各自还具有一些优势,如微晶纤维素是一种无味、极细微的白色短棒状多孔状颗粒,它可以帮助消化达到减少或预防消化系统疾病的目的。微晶纤维素具有如下优势:(1)易于崩解,即药物进入胃后容易崩解而为人体的吸收。(2)不易发霉,这是因为纤维素是 β 型葡萄糖构型而淀粉是属于 α 型构型。一般淀粉酶只攻击纤维素。(3)纤维素不为人体所吸收对所承载的药物有不容易起反应,因此更为安全。(4)由于微晶纤维素分子之间存在氢键,受压时氢键缔合,固具有高度的可压性。本发明所述的磷酸二甲啡烷片组合物中的微晶纤维素,大大提高了片剂的硬度、崩解性及可压性。

[0018] 乳糖中的寡糖有抗感染作用,含有 N-乙酰氨基葡萄糖的寡糖及糖果蛋白对肠道一些非病原菌有“生长因子”的活性,促进其在肠道内繁殖并有效地抑制病原菌的生长,对抗感染有益。本发明加入乳糖而制成的药物服用后容易被人体吸收,从而极大的提高了药用效果。当冻干制品外型不饱满或萎缩成团粒时,加入乳糖,起固体支持作用,使干燥残留

物能基本保持原来的体积,并维持足够的强度,避免贮存时破碎。

[0019] 海藻酸盐在胃肠里具有吸水性、吸附性、阳离子的交换和凝胶过滤等作用,调节人体新陈代谢;可阻碍人体对胆固醇的吸收和降低血浆胆固醇,预防人体发胖及动脉硬化。海藻酸钠大分子结构内主要嵌段之一的多聚古络糖醛酸对一些有毒金属离子有选择性地吸收作用,它是迄今为止发现能抑制放射性锶吸收的最有效药物。据此许多学者尝试利用它排除人体中 Ba、Pb、Cd 等重金属离子和放射性元素所引起的病患取得了一定效果,而体内的海藻酸与钙等有益金属离子结合力很小,故不会影响体内的钙平衡。此外,海藻酸盐是一种可食用而又不易被人体消化的高分子多糖,可增加饱腹感,加快肠胃蠕动。可以说海藻酸钠是一种提高生活质量、有益身体健康的安全性物质。

[0020] 此外,本发明还提供一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂的制备方法,以硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯或丙二醇、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇为药物有效成分,将各有效成分分别过 100 目筛备用;称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀,用乙醇乙酯或丙二醇制软材、18 目筛湿法制粒,将颗粒在 50℃ 左右鼓风干燥,干颗粒 18 目整粒,加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混,然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片,最后取胃溶性薄膜包衣预混剂,加 85% 乙醇制成包衣液,用空气流连续喷雾,干燥即得。

[0021] 作为优选,以重量份计,各药物有效成分含量为:

[0022] 80-110 份硫酸氢氯吡格雷、45-55 份微晶纤维素、20-40 份乳糖、20-40 份海藻酸钠、20-40 份羧甲基淀粉、5-20 份乙醇乙酯或丙二醇、5-20 份交联聚维酮、5-25 份聚乙二醇 6000、5-10 份三硅酸镁、5-20 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 100-130 份 85% 乙醇。

[0023] 更优选地,以重量份计,各药物有效成分含量为:

[0024] 98 份硫酸氢氯吡格雷、50 份微晶纤维素、30 份乳糖、25 份海藻酸钠、25 份羧甲基淀粉、15 份乙醇乙酯或丙二醇、10 份交联聚维酮、12 份聚乙二醇 6000、10 份三硅酸镁、10 份胃溶性薄膜包衣预混剂和 115 份 85% 乙醇。

[0025] 本发明将所制备的硫酸氢氯吡格雷组合物片剂和申请号为 201110226019.4 的专利公开的产品进行加速试验和长期试验,结果显示,在加速试验和长期试验时,主药标示量、氯吡格雷酸含量以及左旋物含量等指标较稳定,与现有技术制备的对照样品相比,本发明在各方面的变化幅度均要小于对照样品的变化幅度,稳定性更强。同时,在粘冲对比试验中,本发明产品的表面光洁度好于对照品,同样没有出现粘冲现象。由此,本发明还提供一种由本发明制备方法制备的硫酸氢氯吡格雷组合物片剂。

[0026] 由以上技术方案可知,本发明优选氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠、羧甲基淀粉、乙醇乙酯和丙二醇两者中的一种、交联聚维酮、聚乙二醇 6000、三硅酸镁、胃溶性薄膜包衣预混剂和 85% 乙醇作为硫酸氢氯吡格雷片剂的药物有效成分,相互协同作用提高硫酸氢氯吡格雷的稳定性能并降低粘冲程度,有利于临床药品的品质、安全使用和长期储存。

具体实施方式

[0027] 本发明公开了一种硫酸氢氯吡格雷组合物片剂及其制备方法,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明所述方法已经通过

较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的化合物和制备方法进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

[0028] 下面结合实施例,进一步阐述本发明。

[0029] 实施例 1:制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0030]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	80g
微晶纤维素	45g
乳糖	20g
海藻酸钠	20g
羧甲基淀粉	20g
乙醇乙酯	5g
交联聚维酮	5g
聚乙醇 6000	5g
三硅酸镁	5g
胃溶性薄膜包衣预混剂	7g
85%乙醇	110g

[0031] 将各有效成分分别过 100 目筛备用;称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀,用乙醇乙酯制软材、18 目筛湿法制粒,将颗粒在 50℃左右鼓风干燥,干颗粒 18 目整粒,加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混,测定硫酸氢氯吡格雷的含量,根据含量确定片重。然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片,最后取胃溶性薄膜包衣预混剂,加 85% 乙醇制成包衣液,用空气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%,干燥,包装、全检、入库。

[0032] 实施例 2:制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0033]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	110g
微晶纤维素	55g
乳糖	40g
海藻酸钠	40g
羧甲基淀粉	40g
乙醇乙酯	20g
交联聚维酮	20g
聚乙醇 6000	25g
三硅酸镁	10g
胃溶性薄膜包衣预混剂	20g
85%乙醇	130g

[0034] 将各有效成分分别过 100 目筛备用；称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀，用乙醇乙酯制软材、18 目筛湿法制粒，将颗粒在 50℃ 左右鼓风干燥，干颗粒 18 目整粒，加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混，测定硫酸氢氯吡格雷的含量，根据含量确定片重。然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片，最后取胃溶性薄膜包衣预混剂，加 85% 乙醇制成包衣液，用气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%，干燥，包装、全检、入库。

[0035] 实施例 3：制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0036]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	80g

[0037]

微晶纤维素	45g
乳糖	20g
海藻酸钠	20g
羧甲基淀粉	20g
丙二醇	5g
交联聚维酮	5g
聚乙醇 6000	5g
三硅酸镁	5g
胃溶性薄膜包衣预混剂	5g
85%乙醇	100g

[0038] 将各有效成分分别过 100 目筛备用；称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀，用丙二醇制软材、18 目筛湿法制粒，将颗粒在 50℃左右鼓风干燥，干颗粒 18 目整粒，加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混，测定硫酸氢氯吡格雷的含量，根据含量确定片重。然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片，最后取胃溶性薄膜包衣预混剂，加 85% 乙醇制成包衣液，用空气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%，干燥，包装、全检、入库。

[0039] 实施例 4：制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0040]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	110g
微晶纤维素	55g
乳糖	40g
海藻酸钠	40g
羧甲基淀粉	40g
丙二醇	20g
交联聚维酮	20g
聚乙醇 6000	25g
三硅酸镁	10g
胃溶性薄膜包衣预混剂	20g
85%乙醇	130g

[0041]

[0042] 将各有效成分分别过 100 目筛备用；称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀，用丙二醇制软材、18 目筛湿法制粒，将颗粒在 50℃左右鼓

风干燥,干颗粒 18 目整粒,加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混,测定硫酸氢氯吡格雷的含量,根据含量确定片重。然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片,最后取胃溶性薄膜包衣预混剂,加 85% 乙醇制成包衣液,用空气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%,干燥,包装、全检、入库。

[0043] 实施例 5 :制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0044]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	100g
微晶纤维素	50g
乳糖	35g
海藻酸钠	25g
羧甲基淀粉	30g
丙二醇	15g
交联聚维酮	15g
聚乙醇 6000	10g
三硅酸镁	7g
胃溶性薄膜包衣预混剂	10g
85%乙醇	115g

[0045] 将各有效成分分别过 100 目筛备用 ;称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀,用丙二醇制软材、18 目筛湿法制粒,将颗粒在 50℃ 左右鼓风干燥,干颗粒 18 目整粒,加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混,测定硫酸氢氯吡格雷的含量,根据含量确定片重。然后 $\Phi 10\text{mm}$ 浅凹冲模压片,最后取胃溶性薄膜包衣预混剂,加 85% 乙醇制成包衣液,用空气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%,干燥,包装、全检、入库。

[0046] 实施例 6 :制备本发明所述硫酸氢氯吡格雷组合物片剂

[0047]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	98g
微晶纤维素	50g
乳糖	30g
海藻酸钠	25g
羧甲基淀粉	25g
乙醇乙酯	15g
交联聚维酮	10g
聚乙醇 6000	12g
三硅酸镁	10g
胃溶性薄膜包衣预混剂	10g
85%乙醇	115g

[0048] 将各有效成分分别过 100 目筛备用；称取硫酸氢氯吡格雷、微晶纤维素、乳糖、海藻酸钠和羧甲基淀粉充分混匀，用乙醇乙酯制软材、18 目筛湿法制粒，将颗粒在 50℃ 左右鼓风干燥，干颗粒 18 目整粒，加入交联聚维酮、三硅酸镁和聚乙二醇 6000 总混，测定硫酸氢氯吡格雷的含量，根据含量确定片重。然后 Φ10mm 浅凹冲模压片，最后取胃溶性薄膜包衣预混剂，加 85% 乙醇制成包衣液，用空气流连续喷雾至膜增重量为素片的 2%-4%，干燥，包装、全检、入库。

[0049] 实施例 7：产品检测结果

[0050] 取本发明实施例 1-6 样品与 201110226019.4 专利实施例 3 产品(对照品 1)，进行产品检测，结果见表 1。

[0051] 表 1 产品检测结果

[0052]

检查项	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	对照品 1
溶出度 (%)	98.02	98.11	97.96	97.98	98.38	99.25	97.87
微生物限度	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定	符合规定
左旋物%	0.12	0.13	0.11	0.10	0.11	0.09	0.21
氯吡格雷酸%	0.02	0.04	0.03	0.02	0.03	0.01	0.07
表面光洁度	好	好	好	好	好	好	一般
压片物黏于冲模表面量	无	无	无	无	无	无	无

[0053] 由上表可知，本发明制备的产品在未进行各种极端环境下的试验前，其左旋物含量、氯吡格雷酸含量均低于对照品 1，而药品表面光洁度要优于对照品 1，和对照品 1 同样避免了粘冲现象，表明本发明制备的硫酸氢氯吡格雷片剂质量符合现有的标准，部分指标优

于对照品 1。

[0054] 实施例 8 :加速试验

[0055] 取本发明实施例 6 样品与 201110226019.4 专利实施例 3 产品(对照样品 1),分别在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $75\% \pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月,分别于第 1、2、3、6 个月末取样一次,按稳定性重点考察项目进行测定。试验结果见表 2。

[0056] 表 2 加速试验结果

[0057]

	时间(月)	性状	左旋物 (%)	氯吡格雷酸 (%)	标示量 (%)	微生物 限度
实施 例 6	0	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.10	0.02	100.3	符合规 定
	1	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.11	0.02	100.3	符合规 定
	2	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.13	0.03	99.8	符合规 定
	3	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.13	0.04	99.2	符合规 定
	6	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.15	0.05	98.9	符合规 定
对照 品 1	0	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.20	0.07	100.2	符合规 定
	1	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.22	0.08	99.4	符合规 定
	2	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.24	0.10	98.2	符合规 定
	3	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.25	0.12	97.0	符合规 定
	6	薄膜衣片,除去包衣 后显白色	0.27	0.16	95.5	符合规 定

[0058]

[0059] 由表 2 数据可以看出,本发明实施例 6 产品在温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $75\% \pm 5\%$ 的条件下,在左旋物含量、标示量、氯吡格雷酸含量等方面均要比对照样品 1 稳定。

[0060] 实施例 9 :长期试验

[0061] 取本发明实施例 6 样品与 201110226019.4 专利实施例 3 产品(对照样品 1),分别在温度为 25°C ,相对湿度为 $60\% \pm 10\%$ 的条件下放置 36 个月,分别于第 3、6、9、12、18、24、36 个月末取样一次,按稳定性重点考察项目进行测定。试验结果见表 3。

[0062] 表 3 长期试验结果

[0063]

	时间(月)	性状	左旋物 (%)	氯吡格雷酸 (%)	标示量 (%)	微生物 限度
实施 例 6	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.10	0.02	100.3	符合规定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.10	0.01	100.3	符合规定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.12	0.01	100.2	符合规定
	9	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.13	0.02	100.1	符合规定
	12	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.15	0.04	99.97	符合规定
	18	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.17	0.05	99.91	符合规定
	24	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.17	0.07	99.88	符合规定
	36	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.18	0.09	99.76	符合规定
对照 品 1	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.20	0.07	100.2	符合规定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.22	0.07	100.1	符合规定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.25	0.09	99.95	符合规定
	9	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.27	0.11	99.61	符合规定
	12	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.27	0.14	99.21	符合规定
	18	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.28	0.16	98.74	符合规定
	24	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.29	0.19	98.12	符合规定
	36	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.31	0.25	96.43	符合规定

[0064]

[0065] 由表 3 数据可以看出, 本发明实施例 6 产品在温度为 25℃, 相对湿度为 60%±10% 的条件下, 在左旋物含量、标示量、氯吡格雷酸含量等方面均要比对照样品 1 稳定。

[0066] 实施例 10 : 不同配方产品的稳定性(加速试验) 和粘冲对比试验

[0067] 1、试验分组 :

[0068] 本发明实施例 5 样品

[0069] 对照样品 2 (比实施例 5 少添加三硅酸镁, 将三硅酸镁用量并入到聚乙二醇 6000, 其他相同);

[0070]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	100g
微晶纤维素	50g
乳糖	35g
海藻酸钠	25g
羧甲基淀粉	30g
丙二醇	15g
交联聚维酮	15g
聚乙醇 6000	17g
胃溶性薄膜包衣预混剂	10g
85%乙醇	115g

[0071] 对照样品 3 (比实施例 5 少添加聚乙二醇 6000, 将聚乙二醇 6000 用量并入到三硅酸镁, 其他相同):

[0072]

药物有效成分	处方量
硫酸氢氯吡格雷	100g
微晶纤维素	50g
乳糖	35g
海藻酸钠	25g
羧甲基淀粉	30g
丙二醇	15g
交联聚维酮	15g
三硅酸镁	17g
胃溶性薄膜包衣预混剂	10g
85%乙醇	115g

[0073] 对照样品 4 (比照实施例 5 用硬脂酸镁代替三硅酸镁和聚乙二醇 6000, 用量调整为原两种总用量, 其他相同):

[0074]

药物有效成分	处方量	
硫酸氢氯吡格雷	100g	
微晶纤维素	50g	
乳糖	35g	
海藻酸钠	25g	
羧甲基淀粉	30g	
丙二醇	15g	
交联聚维酮	15g	
硬脂酸镁	17g	
胃溶性薄膜包衣预混剂		10g
85%乙醇	115g	

[0075] 2、加速试验

[0076] 取实施例 5 样品及对照品 2、对照品 3、对照品 4，分别在温度为 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $75\%\pm 5\%$ 的条件下放置 6 个月，分别于第 1、2、3、6 个月取样一次，按稳定性重点考察项目进行测定。试验结果见表 4。

[0077] 表 4 加速试验结果

[0078]

	时间(月)	性 状	左旋物 (%)	氯吡格雷酸 (%)	标示量 (%)	微生物 限度
实施 例 5	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.10	0.03	100.3	符合规 定
	1	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.12	0.03	100.3	符合规 定
	2	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.12	0.04	99.9	符合规 定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.14	0.05	99.6	符合规 定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.16	0.06	99.5	符合规 定
对照 品 2	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.16	0.05	100.1	符合规 定
	1	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.18	0.07	99.6	符合规 定
	2	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.20	0.10	98.7	符合规 定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.21	0.12	98.2	符合规 定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.25	0.16	97.6	符合规 定
对照 品 3	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.15	0.04	100.2	符合规 定
	1	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.16	0.07	99.5	符合规 定
	2	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.19	0.10	99.1	符合规 定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.21	0.14	98.7	符合规 定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.24	0.18	98.2	符合规 定
对照 品 4	0	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.20	0.11	100.3	符合规 定
	1	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.22	0.15	99.6	符合规 定
	2	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.24	0.21	97.9	符合规 定
	3	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.25	0.26	95.9	符合规 定
	6	薄膜衣片, 除去包衣 后显白色	0.27	0.32	94.5	符合规 定

[0079]

[0080] 由表 4 数据可以看出,本发明实施例 5 产品在温度为 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度为 $75\%\pm 5\%$ 的条件下,在左旋物含量、标示量、氯吡格雷酸含量等方面均要要比对照样品 2-4 稳定。表明未按照本发明配方组成和配比制备的产品是无法达到较高的稳定性的。

[0081] 3、粘冲对比试验

[0082] 结果见表 5。

[0083] 表 5 粘冲对比试验

[0084]

检查项	自制样品	对照样品 2	对照样品 3	对照样品 4
表面光洁度	好	一般	一般	差
压片物黏于冲模 表面量	无	少	少	多

[0085] 由表 5 可知,随意替换本发明的组分可引起药片表面光洁度和压片物黏于冲模表面量的变化,表明其他有效成分的选择并不是随意的,需要根据既有的其他成分加以配合方能达到发明目的。

[0086] 以上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。