



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111096955 A

(43)申请公布日 2020.05.05

(21)申请号 202010051785.0 *A61K 47/36*(2006.01)  
(22)申请日 2019.08.21 *A61K 47/10*(2006.01)  
(62)分案原申请数据 *A61K 31/4245*(2006.01)  
201910772903.4 2019.08.21 *A61P 9/12*(2006.01)

(71)申请人 北京阳光诺和药物研究有限公司  
地址 102299 北京市昌平区超前路29号

(72)发明人 罗桓 利虔 刘宇晶 郑柏松  
赵小君 李惠 谌宗永

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 关畅

(51)Int.Cl.  
*A61K 9/28*(2006.01)  
*A61K 47/32*(2006.01)  
*A61K 47/38*(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种阿齐沙坦片的制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种阿齐沙坦片的制备方法,为:将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解,得到浓度3%-8%的溶液1;将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混,加入溶液1,搅拌,制粒;将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;将干燥后的颗粒取出,加入50%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;将薄膜包衣预混剂用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,向所得包衣液中加入余下的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,对制得的片剂进行包衣。

1. 一种阿齐沙坦片,其原料包括下述质量份的物质:阿齐沙坦100份,乳糖120-140份,玉米淀粉210-220份,羟丙基纤维素6-10份,共聚维酮S630 1-4份,醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 0-3,聚乙二醇6000 20-25份,低取代羟丙纤维素140-160份、微晶纤维素PH101 3-7份,硬脂酸镁3-7份,胃溶型薄膜包衣预混剂55-75份。

2. 制备权利要求1所述的阿齐沙坦片的方法,包括:

1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛,乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛,硬脂酸镁过80目筛,备用;

2) 将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解,得到浓度3%-8%的溶液1;

3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混3-8min,加入溶液1,搅拌,制粒;

4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;

5) 将干燥后的颗粒取出,加入50%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;

6) 将胃溶型薄膜包衣预混剂用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,向所得包衣液中加入余下的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,对制得的片剂进行包衣。

3. 一种制备阿齐沙坦片的方法,所述阿齐沙坦片,其原料包括下述质量份的物质:阿齐沙坦100份,乳糖135份,玉米淀粉215份,羟丙基纤维素8份,共聚维酮S630 2份,醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 2份,聚乙二醇6000 23份,低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份,硬脂酸镁5份,胃溶型薄膜包衣预混剂65份;

所述方法,包括:

1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛,乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛,硬脂酸镁过80目筛,备用;

2) 将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解,得到浓度3%-8%的溶液1;

3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混3-8min,加入溶液1,搅拌,制粒;

4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;

5) 将干燥后的颗粒取出,加入50%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;

6) 将胃溶型薄膜包衣预混剂用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,向所得包衣液中加入余下的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,对制得的片剂进行包衣。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其特征在于:所述包衣的增重控制在2%~4%之间。

## 一种阿齐沙坦片的制备方法

[0001] 本申请是申请号为201910772903.4、申请日为2019年08月21日、发明创造名称为“阿齐沙坦片及其制备方法”的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于医药领域,具体涉及一种阿齐沙坦片的制备方法。

### 背景技术

[0003] 阿齐沙坦英文名称:Azilsartan,是新一代的选择性AT1亚型血管紧张素II受体拮抗剂类抗高血压药物。阿齐沙坦片剂由日本武田工业株式会社于2012年4月在日本正式上市,上市规格为20mg和40mg,于2014年5月日本武田工业株式会社又上市10mg规格片剂。

[0004] 阿齐沙坦属血管紧张素II受体抑制剂,通过阻断血管紧张素II受体的活动而达到降低血压的效果。对于很多患者,已上市多个ARBs中,仅抑制肾素醛固酮系统(RAS)活性并不能很好的控制血压和降低心血管疾病及糖尿病的风险。而新一代选择性AT1亚型血管紧张素II受体拮抗剂阿齐沙坦与血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类降压药物相比,具有平稳降压、不会引起干咳的优点。

[0005] 阿齐沙坦作为新一代双重功能ARBs,不仅拮抗血管紧张素II的1型受体(AT1受体),还可能通过多种机制降低心血管疾病及糖尿病的风险。临床试验证明,阿齐沙坦具有较好疗效,且不良反应发生率较低,依从性较好的特点。

[0006] 阿齐沙坦几乎不溶于水,在水中的溶解度小于9ug/ml,难溶性药物在制成药物制剂时,往往需要特殊的处理,提高其体外的溶出速度,保证药物在血液中能到达有效浓度且实现所期望的临床疗效。

[0007] 例如为了提高阿齐沙坦的溶出度,中国专利CN101528262A公开了一种稳定和具有优良溶出性质的药物组合物,其特征不在于含有低熔点的油状物,低粘度的粘合剂,其主要特点是采用低粘度的粘合剂来提高阿齐沙坦的溶出,但是采用低粘度的粘合剂来提高阿齐沙坦的体外溶出往往有限;

[0008] 中国专利CN102895205A公开了一种快速溶出的阿齐沙坦药物制剂,其特征不在于为了进一步提高溶出度,将阿齐沙坦微粉化,虽然体外溶出度在一定程度上有所改善,但是工艺复杂,产尘量大,不利于环境保护和工业化生产;

[0009] 中国专利CN103705510A公开了一种阿齐沙坦片固体组合物的制备方法,其特征不在于将阿齐沙坦制备混悬溶液后进行湿法粉碎,采用喷入的方法加入辅料中,干燥制备成阿齐沙坦药物组合物的颗粒和粉末;最后将颗粒和粉末制备成阿齐沙坦制剂。由于阿齐沙坦结构中含有酰胺键,对湿度较为敏感,采用湿法粉碎可能会导致阿齐沙坦有关物质急剧增大,影响用药安全性;

[0010] 中国专利CN104523632A公开了一种阿齐沙坦片,其特征不在于将阿齐沙坦片溶解在二乙二醇单乙基醚,再用气相二氧化硅吸附后再与其他辅料混合后压片获得。然而其引入了新溶剂二乙二醇单乙基醚,高沸点、有微毒,用气相二氧化硅吸附后可能残留在微丸中,

极大影响了用药安全性；

[0011] 因此，迫切需要寻找一种既能提高阿齐沙坦的溶出度的同时避免引入有毒溶剂，又能保持阿齐沙坦稳定性的阿齐沙坦片的制备方法。

## 发明内容

[0012] 本发明的目的是提供一种阿齐沙坦片及其制备方法。

[0013] 本发明所提供的阿齐沙坦片，其原料包括下述质量份的物质：阿齐沙坦100份，乳糖120-140份，玉米淀粉210-220份，羟丙基纤维素6-10份，共聚维酮S630 1-4份，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 0-3，聚乙二醇6000 20-25份，低取代羟丙纤维素140-160份、微晶纤维素PH101 3-7份，硬脂酸镁3-7份，薄膜包衣预混剂(胃溶型)55-75份。

[0014] 具体地，所述阿齐沙坦片，其原料包括下述质量份的物质：阿齐沙坦100份，乳糖135份，玉米淀粉215份，羟丙基纤维素8份，共聚维酮S630 2份，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 2份，聚乙二醇6000 23份，低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份，硬脂酸镁5份，薄膜包衣预混剂(胃溶型)65份。

[0015] 上述阿齐沙坦片通过包括如下步骤的方法制备得到：

[0016] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛，乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛，硬脂酸镁过80目筛，备用；

[0017] 2) 将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解，得到浓度3%-8% (W/V) 的溶液1；

[0018] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中；预混3-8min，加入溶液1，搅拌，制粒；

[0019] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥，进风温度60-65℃，取样检测水分，如果水分<4%后，停止加热；

[0020] 5) 将干燥后的颗粒取出，加入50%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯，余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片；

[0021] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液，向所得包衣液中加入余下的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯，对制得的片剂进行包衣。

[0022] 所述包衣的增重控制在2%~4%之间。

[0023] 本发明在阿齐沙坦片的辅料中加入共聚维酮S630和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF，与羟丙基纤维素、玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101等协同作用，有效地提高阿齐沙坦的溶出度，并确保了阿齐沙坦片在储存过程中的稳定性，保证了用药安全。

## 具体实施方式

[0024] 下面通过具体实施例对本发明进行说明，但本发明并不局限于此。

[0025] 下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法；下述实施例中所用的试剂、材料等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

[0026] 实施例1、制备20mg的阿齐沙坦片5000片

[0027] 阿齐沙坦100g，乳糖135g，玉米淀粉215g，羟丙基纤维素8g，共聚维酮S630 2g，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 2g，聚乙二醇6000 23g，低取代羟丙纤维素155g、微晶纤维素PH101 5g，硬脂酸镁5g，薄膜包衣预混剂(胃溶型)65g。

[0028] 通过包括如下步骤的方法制备：

[0029] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛，乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛，硬脂酸镁过80目筛，备用；

[0030] 2) 将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解，得到浓度5% (W/V) 的溶液1；

[0031] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中；预混8min，加入溶液1，搅拌，制粒；

[0032] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥，进风温度60-65℃，取样检测水分，如果水分<4%后，停止加热；

[0033] 5) 将干燥后的颗粒取出，加入50%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯，余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片；

[0034] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液，向所得包衣液中加入余下的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯，对制得的片剂进行包衣。

[0035] 实施例2、制备20mg的阿齐沙坦片5000片

[0036] 阿齐沙坦100g，乳糖120g，玉米淀粉220份，羟丙基纤维素10份，共聚维酮S6301份，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 1，聚乙二醇6000 25份，低取代羟丙纤维素160份、微晶纤维素PH101 7份，硬脂酸镁6份，薄膜包衣预混剂(胃溶型) 65份。

[0037] 制备工艺同实施例1。

[0038] 实施例3、制备20mg的阿齐沙坦片5000片

[0039] 阿齐沙坦100g，乳糖140g，玉米淀粉210份，羟丙基纤维素6份，共聚维酮S6304份，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 3，聚乙二醇6000 24份，低取代羟丙纤维素150份、微晶纤维素PH101 7份，硬脂酸镁6份，薄膜包衣预混剂(胃溶型) 65份。

[0040] 制备工艺同实施例1。

[0041] 对比例1、制备20mg的阿齐沙坦片5000片

[0042] 阿齐沙坦100份，乳糖135份，玉米淀粉215份，羟丙基纤维素10份，聚乙二醇6000 25份，低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份，硬脂酸镁5份，薄膜包衣预混剂(胃溶型) 65份。

[0043] 通过包括如下步骤的方法制备：

[0044] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛，乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛，硬脂酸镁过80目筛，备用；

[0045] 2) 将羟丙基纤维素用乙醇溶解，得到浓度5% (W/V) 的溶液1；

[0046] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中；预混8min，加入溶液1，搅拌，制粒；

[0047] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥，进风温度60-65℃，取样检测水分，如果水分<4%后，停止加热；

[0048] 5) 将干燥后的颗粒取出，加入余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片；

[0049] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液，对制得的片剂进行包衣。

[0050] 对比例2、

[0051] 阿齐沙坦100份，乳糖135份，玉米淀粉215份，羟丙基纤维素8份，共聚维酮S630 2

份,聚乙二醇6000 25份,低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份,硬脂酸镁5份,薄膜包衣预混剂(胃溶型)65份。

[0052] 通过包括如下步骤的方法制备:

[0053] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛,乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛,硬脂酸镁过80目筛,备用;

[0054] 2) 将羟丙基纤维素、共聚维酮S630用乙醇溶解,得到浓度5% (W/V) 的溶液1;

[0055] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混8min,加入溶液1,搅拌,制粒;

[0056] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;

[0057] 5) 将干燥后的颗粒取出,加入余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;

[0058] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,对制得的片剂进行包衣。

[0059] 对比例3、

[0060] 阿齐沙坦100份,乳糖135份,玉米淀粉215份,羟丙基纤维素10份,醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 2g,聚乙二醇6000 23份,低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份,硬脂酸镁5份,薄膜包衣预混剂(胃溶型)65份。

[0061] 通过包括如下步骤的方法制备:

[0062] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛,乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛,硬脂酸镁过80目筛,备用;

[0063] 2) 将羟丙基纤维素用乙醇溶解,得到浓度5% (W/V) 的溶液1;

[0064] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混8min,加入溶液1,搅拌,制粒;

[0065] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;

[0066] 5) 将干燥后的颗粒取出,加入醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;

[0067] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,对制得的片剂进行包衣。

[0068] 对比例4、

[0069] 阿齐沙坦100份,乳糖135份,玉米淀粉215份,羟丙基纤维素10份,醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯HF 2g,聚乙二醇6000 23份,低取代羟丙纤维素155份、微晶纤维素PH101 5份,硬脂酸镁5份,薄膜包衣预混剂(胃溶型)65份。

[0070] 通过包括如下步骤的方法制备:

[0071] 1) 将阿齐沙坦粉碎过60目筛,乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、微晶纤维素PH101过60目筛,硬脂酸镁过80目筛,备用;

[0072] 2) 将羟丙基纤维素用乙醇溶解,得到浓度5% (W/V) 的溶液1;

[0073] 3) 将玉米淀粉、聚乙二醇6000、微晶纤维素PH101、阿齐沙坦、乳糖和40%的低取代羟丙纤维素投入湿法制粒机中;预混8min,加入溶液1,搅拌,制粒;

[0074] 4) 将制好的颗粒置于多功能流化床内干燥,进风温度60-65℃,取样检测水分,如果水分<4%后,停止加热;

[0075] 5) 将干燥后的颗粒取出,加入余下的低取代羟丙纤维素和硬脂酸镁混匀后压片;

[0076] 6) 将薄膜包衣预混剂(胃溶型)用纯化水配制成质量浓度13%的包衣液,向所得包衣液中加入醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,对制得的片剂进行包衣。

[0077] 对上述实施例和对比例制备得到的阿齐沙坦片素片(即包衣前的片剂)进行溶出曲线考察,根据阿齐沙坦片在不同pH介质中的溶解情况,选择pH6.8磷酸盐缓冲液为溶出介质,溶出度测定法见中国药典2015年版四部通则0931。

[0078] 各片剂在pH6.8磷酸盐缓冲液中的溶出数据见表1:

[0079] 各片剂在pH6.8磷酸盐缓冲液中的溶出数据

组别	pH6.8 磷酸盐的溶出度 (%)					
	5min	10min	15min	20min	30min	45min
实施例 1	42.23	80.56	96.89	100.0		
实施例 2	41.24	79.81	95.26	99.12	100.0	
[0080] 实施例 3	40.96	79.12	94.89	98.75	100.0	
对比例 1	36.83	74.93	91.41	97.49	98.53	99.99
对比例 2	37.20	75.12	92.65	98.21	99.06	100
对比例 3	37.25	75.34	93.12	98.89	99.12	100
对比例 4	36.80	74.89	91.36	97.35	98.42	99.86

[0081] 上述实施例1-3及对比例1-4制备得到的片剂在加速试验(40℃,RH75%)下6个月的有关物质比较,见表2。

[0082] 表2阿齐沙坦片的杂质含量

组别	相关物质含量 (%)							
	15 天	30 天	45 天	2 个月	3 个月	4 个月	5 个月	6 个月
实施例 1	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
实施例 2	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
[0084] 实施例 3	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
对比例 1	未检出	未检出	0.07	0.12	0.43	0.65	0.89	1.02
对比例 2	未检出	未检出	未检出	0.09	0.23	0.48	0.65	0.88
对比例 3	未检出	未检出	未检出	0.07	0.21	0.47	0.66	0.85
对比例 4	未检出	未检出	未检出	0.08	0.17	0.38	0.59	0.72