

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710102706.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

[43] 公开日 2008年10月22日

[11] 公开号 CN 101288670A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)

[22] 申请日 2007.4.20

[21] 申请号 200710102706.9

[71] 申请人 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

地址 050051 河北省石家庄市中山西路276号

[72] 发明人 王金戌 白敏 刘海丽 陈素锐

杜旭召 陈玉洁 杨汉煜 庄红林

[74] 专利代理机构 石家庄海天知识产权代理有限公司

代理人 田文其

权利要求书2页 说明书13页

[54] 发明名称

一种阿托伐他汀和左旋氨氯地平的组合物及其制备方法

[57] 摘要

一种阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物,由左旋氨氯地平或其可药用盐、阿托伐他汀或其可药用盐、碱性金属盐、环糊精及其衍生物、填充剂、崩解剂、润滑剂组成,提高了阿托伐他汀和左旋氨氯地平复方的稳定性和生物利用度。

1、一种阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：以重量百分比计，主要由左旋氨氯地平或其可药用盐 0.1~10%、阿托伐他汀或其可药用盐 1~30%、碱性金属盐 1~35%、环糊精及其衍生物 1~60%、填充剂 5~80%、崩解剂 0.1~15%和润滑剂 0.1~10%组成，填充剂选预胶化淀粉，或粒径范围在 18~100 目的微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、山梨醇或甘露醇，或以上两种或两种以上物质的混合物。

2、根据权利要求 1 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：以重量百分比计，由左旋氨氯地平或其可药用盐 0.1~10%、阿托伐他汀或其可药用盐 3~30%、碱性金属盐 3~10%、环糊精及其衍生物 5~30%、填充剂 10~50%、崩解剂 0.1~10%和润滑剂 0.1~5%组成。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：左旋氨氯地平可药用盐选马来酸盐、苯磺酸盐、盐酸盐、甲酸盐、乙酸盐、氢溴酸盐、天冬酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：阿托伐他汀和其可药用盐选无定形或结晶型，或以上两种的混合物，阿托伐他汀可药用盐为半钙盐。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：碱性金属盐选碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、硅酸钠、磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、硅酸钠、氧化钙、碳酸钙、碳酸镁、碳酸氢镁、柠檬酸钠或柠檬酸镁，或以上两种或两种以上物质的混合物。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的特征在于：环糊精或环糊精衍生物选 α -环糊精、 β -环糊精、 γ -环糊

精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、二羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、葡萄糖环糊精、麦芽糖环糊精、麦芽三糖环糊精、羟甲基环糊精或磺烷基环糊精，或以上两种或两种以上物质的混合物。

7、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合，其特征在于：崩解剂选微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素或羧甲基淀粉钠，或以上两种或两种以上物质的混合物。

8、根据权利要求 1 或 2 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合，其特征在于：润滑剂选硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶，或以上两种物质的混合物。

9、根据权利要求 1 所述的阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物的制备方法，其特征在于将各原辅料按等量递加法混合均匀，压片，包衣；或混粉直接填充胶囊；或添加适量矫味剂，混合后直接分装成袋。

一种阿托伐他汀和左旋氨氯地平的组合物及其制备方法

技术领域

本发明涉及一种阿托伐他汀（atorvastatin）或其可药用盐与左旋氨氯地平或其可药用盐的组合物，以及该药物组合物的制备方法。

技术背景

高血压和高血脂不仅都是导致动脉粥样硬化、心绞痛、心肌梗死、脑梗塞、肾损害等疾病的两个重要危险因素，而且两者之间关系还很密切。两者都较易发生于体形肥胖者；嗜好高脂、高盐、高糖饮食，或嗜好烟酒者；生活无规律，压力大，精神紧张者；有高血压或高血脂家庭病史者。还有大量研究资料表明，许多高血压病人伴有脂质代谢紊乱，血中胆固醇和甘油三酯的含量较正常人显著增高。另一方面，许多高脂血症也常合并高血压，两者呈因果关系，但何为因何为果，目前尚不十分清楚。

1998年8月11日辉瑞公司申请的CN98808460.0公开了氨氯地平和阿托伐他汀的联合使用，用于治疗心绞痛、动脉粥样硬化、高血压和高脂血症。我公司经过进一步研究发现，阿托伐他汀(atorvastatin)与左旋氨氯地平联合使用能协同用于治疗高血压和高血脂，并于2005年4月8日申请了CN200510065440.6。2005年4月30日石家庄制药集团欧意药业有限公司申请的CN200510012488.0公开了阿托伐他汀与左旋氨氯地平的联合使用作用优于阿托伐他汀与消旋氨氯地平。

同时，辉瑞公司申请的 CN98808460.0 公开了悬浮液、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂的口服给药形式，辅料是常规的赋形剂、崩解剂、粘合剂，其中赋形剂为柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂，崩解剂为淀粉，优选马铃薯淀粉或木薯淀粉和某种复合硅酸盐，以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。

而我公司申请的 CN200510065440.6 仅在说明书中提到了使用片剂给药形式，没有给出明确的组成。

CN200510012488.0 在实施例中提到了阿托伐他汀与左旋氨氯地平合用制成片剂，该片剂是以 β -环糊精对左旋氨氯地平进行包合，仅改善左旋氨氯地平的溶出度。

我公司申请的 CN200710007667.4 公开了以碱性金属盐增加阿托伐他汀钙稳定性、以环糊精衍生物改善氨氯地平溶出度的复方制剂，本方法采用湿法造粒工艺，能够顺利完成片剂制备，但此工艺过程中采用乙醇作为粘合剂，操作过程较繁琐，增加了工艺成本，并带来一定的安全隐患。

因此，需要提供一种工艺更简单、成本更低、更易于产业化的组合物及其制备方法，既能保证各种形式的阿托伐他汀或其可药用盐在制备治疗高血压和高血脂的复方联用上的稳定性，又能增加两种活性成份的溶出度。

发明内容

为了克服以上剂型的缺点，本发明提供了一种阿托伐他汀或其可药用盐与左旋氨氯地平或其可药用盐的组合物。

一种阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合物是由下列成分及其重量百

分含量组成的：

组成	重量百分含量 (%)
左旋氨氯地平或其可药用盐	0.1~10
阿托伐他汀或其可药用盐	1~30
碱性金属盐	1~35
环糊精及其衍生物	1~60
填充剂	5~80
崩解剂	0.1~15
润滑剂	0.1~10

本发明进一步是由下列成分及其重量百分含量组成的：

组成	重量百分含量 (%)
左旋氨氯地平或其可药用盐	0.1~10
阿托伐他汀或其可药用盐	3~30
碱性金属盐	3~10
环糊精及其衍生物	5~30
填充剂	10~50
崩解剂	0.1~10
润滑剂	0.1~5

其中左旋氨氯地平可药用盐选马来酸盐、苯磺酸盐、盐酸盐、甲酸盐、乙酸盐、氢溴酸盐、天冬酸盐、甲磺酸盐、硫酸盐或酒石酸盐。左旋氨氯地平可药用盐优选为马来酸盐、苯磺酸盐。

阿托伐他汀或其可药用盐可以为无定形或结晶，或者以上两者的混合物，可药用盐为半钙盐。

碱性金属盐选碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、硅酸钠、磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、硅酸钠、氧化钙、碳酸钙、碳酸镁、碳酸氢镁、

柠檬酸钠或柠檬酸镁，或以上两种或两种以上的混合物。

环糊精或环糊精衍生物选 α -环糊精、 β -环糊精或 γ -环糊精、羟乙基- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、二羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、葡萄糖环糊精、麦芽糖环糊精、麦芽三糖环糊精、羟甲基环糊精或磺烷基环糊精，或以上两种或两种以上的混合物。

填充剂选预胶化淀粉，或粒径范围在 18~100 目的微晶纤维素、乳糖、磷酸氢钙、山梨醇或甘露醇，或以上两种或两种以上的混合物。

崩解剂选微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、低取代羟丙基纤维素或羧甲基淀粉钠，或以上两种或两种以上的混合物。

润滑剂选硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶，或以上任意两种的混合物。

一种阿托伐他汀与左旋氨氯地平的组合剂可以是片剂、胶囊剂等口服给药剂型。制备方法：将各原辅料按等量递加法混合均匀，压片，包衣；或混粉直接填充胶囊；或添加适量矫味剂，混合后直接分装成袋。

本发明优点在于：联合使用碱性金属盐和环糊精衍生物，配合适当粒径的填充剂，使得制备工艺更简单，压片或填充更顺利，且阿托伐他汀钙和左旋氨氯地平组合物的有关物质明显降低，含量和溶出度均有明显提高。

具体实施方式

用下文的实施例来进一步说明本发明，所述实施例不应当构成对本发明的限制。

实施例 1：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平片

处方:

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	2.5	1.67
阿托伐他汀钙	10	6.67
碳酸钙	1.5	1
β -环糊精	15	10
微晶纤维素 PH101	67	44.67
预胶化淀粉	43.5	29
交联羧甲基纤维素钠	9	6
硬脂酸镁	1.5	1
总重量	150g	
欧巴代包衣粉	适量	

具体制备方法如下：将氨氯地平粉碎过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 2：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平片

处方:

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	2.5	1.25
阿托伐他汀钙	20	10
碳酸钙	6	3
β -环糊精	40	20
微晶纤维素 PH301	94.5	47.25
乳糖 (粒径 > 100 目)	25	12.50
交联聚维酮	10	5

硬脂酸镁	2	1
总重量	200	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 3：阿托伐他汀和苯磺酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
苯磺酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	2.5	0.78
阿托伐他汀钙	40	12.50
碳酸钙	16	5
甲基-β-环糊精	32	10
微晶纤维素 PROSOLV® HD90	210.3	65.72
交联聚维酮	16	5
硬脂酸镁	1.92	0.60
微粉硅胶	1.28	0.40
总重量	320	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 4：阿托伐他汀和马来酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	5	3.33

阿托伐他汀钙	10	6.67
碳酸氢钠	15	10
β -环糊精	7.5	5
微晶纤维素 PROSOLV SMCC® 90	40.5	27
磷酸氢钙（粒径>100 目）	63	42
交联聚维酮	7.5	5
硬脂酸镁	1.5	1
总重量	150	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 5：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	5	2
阿托伐他汀钙	20	8
氧化钙	50	20
β -环糊精	75	30
微晶纤维素 VIVAPUR® 200	47.5	19
甘露醇（粒径>100 目）	35	14
交联羧甲基纤维素钠	15	6
滑石粉	2	0.80
硬脂酸镁	0.5	0.20
总重量	250	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 6：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	5	1.43
阿托伐他汀钙	40	11.43
碳酸氢钠	70	20
羟丙基-β-环糊精	17.5	5
微晶纤维素 VIVAPUR® 12	100	28.57
山梨醇 (粒径>18 目)	93	26.57
交联羧甲基纤维素钠	21	6
滑石粉	2.1	0.60
微粉硅胶	1.4	0.40
总重量	350	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 7：阿托伐他汀钙和苯磺酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
苯磺酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	5	1
阿托伐他汀钙	80	16

碳酸钙	175	35
羟丙基- β -环糊精	5	1
微晶纤维素 EMCOCEL [®] LP200	150	30
乳糖（粒径>80目）	67.5	13.50
交联聚维酮	12.5	2.50
硬脂酸镁	5	1
总重量	500	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 8：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平颗粒

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	10	6.67
阿托伐他汀钙	10	6.67
乳酸钙	7.5	5
羟丙基- β -环糊精	60	40
乳糖（20目>粒径>100目）	30	20
甘露醇（粒径>100目）	22.75	15.17
交联聚维酮	7.5	5
阿斯巴甜	0.75	0.50
滑石粉	1.5	1
总重量	150	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，按装量分装即得。

实施例 9：阿托伐他汀钙和苯磺酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
苯磺酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	10	4
阿托伐他汀钙	20	8
磷酸钠	12.5	5
羟乙基- β -环糊精	125	50
微晶纤维素 PROSOLV [®] HD90	70.25	28.10
交联聚维酮	9.75	3.90
硬脂酸镁	2.5	1
总重量	250	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 10：阿托伐他汀钙和马来酸左旋氨氯地平片

处方：

名称	用量 (g)	重量百分比 (%)
马来酸左旋氨氯地平 (相当于左旋氨氯地平)	10	2.50
阿托伐他汀钙	40	10
硅酸钠	20	5
β -环糊精	240	60
微晶纤维素 PH302	25	6.25
预胶化淀粉	20	5

乳糖（粒径>100目）	21	5.25
交联羧甲基纤维素钠	20	5
硬脂酸镁	4	1
总重量	400	
欧巴代包衣粉	适量	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，压片，包衣，得包衣片。

实施例 11：阿托伐他汀和苯磺酸左旋氨氯地平胶囊

处方：

名称	用量（g）	重量百分比（%）
苯磺酸左旋氨氯地平 （相当于左旋氨氯地平）	10	2.50
阿托伐他汀钙	80	20
碳酸氢钠	40	10
羟丙基-β-环糊精	20	5
微晶纤维素 PROSOLV® HD90	126	31.50
乳糖（粒径>100目）	100	25
交联羧甲基纤维素钠	20	5
滑石粉	4	1
总重量	400	

具体的制备方法如下：将氨氯地平粉碎，过 100 目筛备用；称取处方量原辅料，按等量递加法混合均匀，装胶囊，得胶囊剂。

实施例 12：质量检测标准

根据现行药典，制定了本发明的检测方法（以片剂为例），项目及检测方法如下：

1、溶出度

取本品，照溶出度测定法（中国药典 2005 年版二部附录 X C 第二法）以磷酸盐缓冲液为溶剂，转速为每分钟 75 转，依法操作。经 30 分钟时，取溶液 5ml，滤过，取续滤液作为供试品溶液；照含量测定项下的方法测定，分别计算出每片中左旋氨氯地平和阿托伐他汀钙的溶出量，限度均为标示量的 75%，应符合规定。

2、有关物质

取含量测定项下细粉，精密称取适量，加流动相稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。精密量取对照溶液注入液相色谱仪，调节检测灵敏度，使阿托伐他汀钙主成分峰高约为满量程的 20%~25%，再精密量取上述两种溶液注入液相色谱仪，记录色谱图至阿托伐他汀钙峰保留时间的 2 倍，各杂质峰面积之和不得大于对照溶液阿托伐他汀钙峰面积的 2 倍。

3、含量测定

取本品 10 片，精密称定，研细，精密称取适量，加流动相稀释至刻度，摇匀，滤过，取续滤液 20 μ l 注入液相色谱仪，记录色谱图按外标法以峰面积分别计算出供试品中左旋氨氯地平和阿托伐他汀钙的含量。

实施例 13：对比试验

将实施例 1~11 中所得样品（样品编号依次为处方 1-处方 11）与我公司申请的 CN200710007667.4 中公开的各实施例所得样品（样品编号依次为处方 12-处方 22）在同等条件下进行影响因素考察，并对其含量、有关物质、溶出度进行检测，具体检测方法参照实施例 12，结果见下表。

实验结果

结果 处方	0天					10天(60℃)				
	含量(%)		有关物 (%)	溶出度(%)		含量(%)		有关物 (%)	溶出度(%)	
	AM	AT		AM	AT	AM	AT		AM	AT
处方1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
处方2	101.3	99.8	0.63	98.2	97.5	97.6	95.9	1.12	95.8	93.1
处方3	99.2	99.4	0.47	97.1	95.6	98.4	97.5	0.75	92.5	90.8
处方4	100.6	99.5	0.52	91.8	90.3	97.8	96.0	1.06	87.3	86.5
处方5	98.2	100.5	0.64	99.5	97.1	96.2	95.9	1.02	95.8	93.9
处方6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
处方7	99.9	99.7	0.69	85.6	86.8	94.1	95.9	1.67	78.5	79.2
处方8	99.3	100.2	0.49	98.9	99.2	97.5	98.5	0.62	95.7	96.5
处方9	99.5	99.8	0.50	98.6	98.8	96.4	98.2	0.67	94.4	95.3
处方10	101.6	99.2	0.52	99.3	96.6	98.5	97.6	0.72	95.8	94.5
处方11	100.1	100.7	0.48	99.0	98.1	97.4	96.1	0.69	94.7	95.6
处方12	98.2	99.5	0.81	90.5	94.7	92.7	90.3	2.81	83.5	92.5
处方13	99.5	100.2	0.73	92.8	96.5	94.3	95.2	1.36	84.3	89.9
处方14	100.7	99.6	0.60	91.2	93.8	95.1	96.7	1.12	86.9	88.6
处方15	99.4	99.8	0.61	81.7	83.1	95.2	94.4	1.31	74.8	80.4
处方16	99.9	100.1	0.74	92.8	96.5	94.9	95.0	2.26	82.6	87.9
处方17	99.7	99.5	0.72	82.6	85.3	95.7	95.3	2.20	77.7	86.5
处方18	100.3	98.9	0.85	76.7	82.1	92.5	94.1	3.96	70.9	74.3
处方19	99.5	100.3	0.60	92.6	95.8	95.6	95.2	1.33	87.4	92.3
处方20	99.8	101.1	0.59	93.9	95.5	95.2	93.8	1.24	90.6	93.5
处方21	98.5	99.8	0.62	94.2	94.8	94.5	96.7	1.27	89.2	92.7
处方22	100.4	100.8	0.64	82.9	85.6	94.8	93.9	1.29	76.8	81.9

注：处方1 辅料粉末过细，流动性差，不能顺利压片，未测定上述各指标；处方2 中部分辅料颗粒太大，压制所得片剂含量均匀度不合格，未测定上述各指标。

样品各项指标检测结果显示，本专利中所采用工艺较我公司申请的CN200710007667.4 中公开的配方和工艺更优，其对应实施例所制备样品的有关物质明显降低，含量及溶出度均有明显提高。