



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109771387 A

(43)申请公布日 2019.05.21

(21)申请号 201711109041.4

(22)申请日 2017.11.11

(71)申请人 河南天晟泰丰医药科技有限公司  
地址 450000 河南省郑州市郑州航空港区  
建设路3号101室

(72)发明人 沙薇 杨静 吕艳歌

(51)Int.Cl.

A61K 9/36(2006.01)

A61K 31/4365(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

一种硫酸氢氯吡格雷片及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂及其制备方法。该片由下列重量百分比的组分制成：硫酸氢氯吡格雷II晶型、填充剂、崩解剂、抗氧化剂、粘合剂适量和润滑剂适量。本发明提高了所得制剂的稳定性，所得制剂具有均匀性好，片表面光滑，片重差异小等特点，且溶出性能均符合临床用药要求，从而保证了临床用药的有效性和安全性。结合制备工艺还保证了在压片过程不存在粘冲问题。

1. 本发明设计一种硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂的制备方法。
2. 根据权利要求1所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂, 主要由硫酸氢氯吡格雷晶型II和其他辅料组成。
3. 根据权利要求1所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂, 其特征在于, 所述填充剂选自淀粉、乳糖、糊精、可压性淀粉、微晶纤维素和糖粉中的一种或几种, 优选微晶纤维素。
4. 根据权利要求1所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂, 其特征在于, 所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和海藻酸钠中的一种或几种, 优选低取代羟丙基纤维素。
5. 根据权利要求1所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂, 其特征在于, 所述粘合剂选自淀粉、预胶化淀粉、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素和聚维酮中一种或几种, 优选预胶化淀粉。
6. 根据权利要求1所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂, 其特征在于, 所述润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇6000和氢化蓖麻油中的一种或几种, 优选聚乙二醇6000和氢化蓖麻油。
7. 权利要求1-7所述的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂的制备方法, 其特征在于, 该方法包括如下步骤: 将处方量的硫酸氢氯吡格雷晶型II、甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素和聚乙二醇6000混合, 干法制粒, 过30-40目筛整粒, 向整好的干颗粒中加入氢化蓖麻油混合均匀, 控制水分 $<10\%$ ; 测硫酸氢氯吡格雷颗粒含量, 确定片重, 压片; 采用常规的包衣工艺进行包衣, 包衣结束后进行干燥, 即得。

## 一种硫酸氢氯吡格雷片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于硫酸氢氯吡格雷制剂领域,具体涉及到硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 心脑血管血栓性疾病是一种严重威胁人类身体健康的疾病。血小板聚集是正常凝血机制中的一个重要环节,血小板的黏附、聚集、释放反应往往容易导致血栓形成。因此,抑制血小板聚集药物在治疗血栓病中发挥着重要作用。氯吡格雷是一种血液中血小板聚集抑制剂和抗血栓药物活性成分,它通过选择性抑制二磷酸腺苷(ADP)与其血小板受体结合及继发的ADP介导的GP II b/ IIIa 复合物的活化,抑制血小板聚集。此外还能通过阻断由释放的ADP引起的血小板活化的扩增,抑制其他动剂诱导的血小板聚集。广泛应用于治疗心肌梗死发作、动脉粥样硬化、急性冠脉综合征、中风、预防冠脉内支架植入术后再狭窄和血栓性并发症等。

[0003] 硫酸氢氯吡格雷常用的晶型有两种:EP281459公开了晶型I,US6429210公开了晶型II。晶型II与晶型I相比:粉末紧密性强,热稳定性强,静电弱,制剂加工性能较好,因此晶型II是非常有潜力的临床应用晶型。

[0004] 目前,硫酸氢氯吡格雷片剂的生产过程中存在的主要问题:(1) 稳定性较差: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;(2) 易粘冲:硫酸氢氯吡格雷原料具有吸湿性,极易吸附在金属表面,受到摩擦和积压则迅速产生粘结,引起粘冲导致产品质量差。这些严重限制了硫酸氢氯吡格雷药的大规模生产。

[0005] 综上所述,在临床应用上需要一种稳定性更好的硫酸氢氯吡格雷口服片剂来保证患者用药的有效性和安全性。尤其是为了降低成本,本文开发一种稳定的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂成为迫切需要。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种稳定性良好的硫酸氢氯吡格雷晶型II片剂,同时一种该片剂的制备方法。

[0007] 为了实现以上目的,本发明所采用以下技术方案:硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂,以重量份计,其成分为:硫酸氢氯吡格雷98份、甘露醇45-60份、预胶化淀粉30-50份、微晶纤维素25-30份、低取代羟丙基纤维素25-35份、聚乙二醇60002-15份、氢化蓖麻油2-10份、包衣材料1000份。

[0008] 所述甘露醇为填充剂;所述预胶化淀粉为填充剂、崩解剂;所述微晶纤维素为填充剂;所述崩解剂为低取代羟丙基纤维素;所述聚乙二醇6000、氢化蓖麻油为润滑剂;所述包衣材料选自常用的市售或自制的包衣材料,如欧巴代、羟丙甲纤维素等。

[0009] 本发明所采用的技术方案还在于提供一种硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂的制备方法,包括以下步骤:

1) 将微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇80℃烘干至水分<10% ;聚乙二醇6000过100目筛,备用;

2) 包衣液的制备:将包衣材料,加入到80%(V/V)乙醇溶液中,搅拌溶解备用;

3) 颗粒制造 将硫酸氢氯吡格雷II晶型、甘露醇、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素和聚乙二醇6000混合,干法制粒机制粒;

4) 总混 用振动筛将步骤3)制得的颗粒过30-40目筛整粒,向整好的干颗粒中加入氢化蓖麻油混合均匀,控制水分<10%;

5) 测硫酸氢氯吡格雷颗粒含量,确定片重,压片;

6) 包衣 包衣液进行包衣,包衣结束后进行干燥,得到硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂。

[0010] 本发明对硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂的辅料种类及用量进行了优化,通过在制粒过程中,各种辅料选择和配比的优化最终保证制得的硫酸氢氯吡格雷II晶型片剂有较高的稳定性,从而更好地保证了临床用药的有效性和安全性;外加法加入氢化蓖麻油、干法制粒进一步保证了在压片过程不存在粘冲问题。本发明制备的硫酸氢氯吡格雷片表面光滑、洁净,具有较强的稳定性。本发明工艺简单、操作方法,易于工业化推广。

[0011] 本发明其中,辅料甘露醇具有络合作用,能起到抗氧增效的作用,能有效防止右旋异构体会的转化;聚乙二醇6000在本方案中作为润滑剂,压片后均匀性好,片表面光滑,片重差异小。

### 具体实施方式

[0012] 下边结合实施例,对本发明的一种硫酸氢氯吡格雷片及其制备方法进一步说明,下述实施例是说明性的,不是限定性的,不能以下述实施例来限定本发明的保护范围。凡是在本发明的精神和原则之内所作出的任何修改、等同的替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

#### [0013] 实施例1

处方(制备1000 片)

1. 项目	2. 质量份
3. 硫酸氢氯吡格雷II晶型(以C16H16ClN02S计)	4.98
5. 预胶化淀粉	6.30
7. 甘露醇	8.50
9. 微晶纤维素	10.25
11. 低取代羟丙基纤维素	12.30
13. PEG6000	14. 5
15. 氢化蓖麻油	16. 5
17. 包衣材料	18. 1000

制备时的具体步骤如下:

1) 将微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇80℃烘干至水分分别为<10% ;用振动筛将聚乙二醇6000过100目筛,备用;

2) 包衣液的制备 将适量包衣材料加入到其重量1.2倍的80%乙醇溶液中,充分搅拌使其溶解,备用;

3) 颗粒制造 调节风机频率30-50HZ,调节喷枪气压在0-0.2MPa之间,打开进料阀将处方量的硫酸氢氯吡格雷II晶型、乳糖、预胶化淀粉、低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素和聚乙二醇6000用混合机进行制粒操作的预热混合,预热混合时间为10-20分钟;待物料温度上升到设定温度60℃时,调节供液频率8-20HZ,喷枪气压0-0.2Mpa,启动蠕动泵喷雾,喷入粘合剂制粒,控制物料温度在40-60℃之间,将上述混合物制成颗粒;待颗粒成型时,停止供应粘合剂;对湿颗粒进行流化烘干,烘干温度应控制在60-70℃,时间为10-20分钟,干燥后的颗粒应为白色颗粒,无杂点;

4) 总混 用振动筛将步骤3)制得的颗粒过30-40目筛整粒,向整好的干颗粒中加入氢化蓖麻油在混合机内充分混合30分钟,控制水分<10%;

5) 压片 照高效液相色谱法(中国药典2015年版四部通则0512)测硫酸氢氯吡格雷颗粒含量,确定片重。用直径8.5mm浅凹冲压片,控制硬度为80N,压片,表面光滑;

6) 包衣 包衣工艺采用常规的包衣工艺,设置进风温度55-65℃,出风温度40-60℃,雾化压力0.3-0.4Mpa;物料温度上升至40℃时,喷入包衣液,控制物料温度为35-40℃,视包衣情况调整锅转速每分钟2-6转,包薄膜衣后的片重应增重为原素片重的2-5%,包衣结束后进行热风干燥,温度35-40℃。

#### [0014] 实施例2

##### 处方(制备1000 片)

19. 项目	20. 质量份
21. 硫酸氢氯吡格雷II晶型(以C16H16C1N02S计)	22. 98
23. 预胶化淀粉	24. 25
25. 甘露醇	26. 55
27. 微晶纤维素	28. 30
29. 低取代羟丙基纤维素	30. 20
31. PEG6000	32. 10
33. 氢化蓖麻油	34. 5
35. 包衣材料	36. 1000

制备时的具体步骤如下:

1) 将微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇80℃烘干至水分分别为<10% ;用振动筛将聚乙二醇6000过100目筛,备用;

2) 包衣液的制备 将适量包衣材料加入到其重量1.2倍的80%乙醇溶液中,充分搅拌使其溶解,备用;

3) 颗粒制造 调节风机频率30-50HZ,调节喷枪气压在0-0.2MPa之间,打开进料阀将处方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、微晶纤维素和聚乙二醇6000用混合机进行制粒操作的预热混合,预热混合时间为10-20分钟;待物料温度上升到设定温度60℃时,调节供液频率8-20HZ,喷枪气压0-0.2Mpa,启动蠕动泵喷雾,喷入粘合剂制粒,控制物料温度在40-60℃之间,将上述混合物制成颗粒;待颗粒成型时,停止供应粘合剂;对湿颗粒进行烘干,烘干温度应控制在60-70℃,时间为10-20分钟,干燥后的颗粒应为白色颗粒,无杂点,表面光滑;

4) 总混 用振动筛将步骤3)过30-40目筛整粒,向整好的干颗粒中加入氢化蓖麻油在混合机内充分混合30分钟,控制水分<10%;

5) 压片 照高效液相色谱法(中国药典2015年版四部通则0512)测硫酸氢氯吡格雷颗粒含量,确定片重。用直径8.5mm浅凹冲压片,控制硬度为80N,压片;

6) 包衣 包衣工艺采用常规的包衣工艺,设置进风温度55-65℃,出风温度40-60℃,雾化压力0.3-0.4Mpa;物料温度上升至40℃时,喷入包衣液,控制物料温度为35-40℃,视包衣情况调整锅转速每分钟2-6转,包薄膜衣后的片重应增重为原素片重的2-5%,包衣结束后进行热风干燥,温度35-40℃。

#### [0015] 实施例3

处方(制备1000 片)

37. 项目	38. 质量份
39. 硫酸氢氯吡格雷II晶型(以C16H16ClN02S计)	40. 98
41. 预胶化淀粉	42. 30
43. 甘露醇	44. 45
45. 微晶纤维素	46. 30
47. 低取代羟丙基纤维素	48. 25
49. PEG6000	50. 10
51. 氢化蓖麻油	52. 5
53. 包衣材料	54. 1000

制备时的具体步骤如下:

1) 将微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇80℃烘干至水分分别为<10% ;用振动筛将聚乙二醇6000过100目筛,备用;

2) 包衣液的制备 将适量包衣材料加入到其重量1.2倍的80%乙醇溶液中,充分搅拌使其溶解,备用;

3) 颗粒制造 调节风机频率30-50HZ,调节喷枪气压在0-0.2MPa之间,打开进料阀将处方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、微晶纤维素和聚乙二醇6000用混合机进行制粒操作的预热混合,预热混合时间为10-20分钟;待物料温度上升到设定温度60℃时,调节供液频率8-20HZ,喷枪气压0-0.2Mpa,启动蠕动泵喷雾,喷入粘合剂制粒,控制物料温度在40-60℃之间,将上述混合物制成颗粒;待颗粒成型时,停止供应粘合剂;对湿颗粒进行流化烘干,烘干温度应控制在60-70℃,时间为10-20分钟,干燥后的颗粒应为白色颗粒,无杂点,表面光滑;

4) 总混 用振动筛将步骤3)制得的颗粒过30-40目筛整粒,向整好的干颗粒中加入氢化蓖麻油在混合机内充分混合30分钟,控制水分<10%;

5) 压片 照高效液相色谱法(中国药典2015年版四部通则0512)测硫酸氢氯吡格雷颗粒含量,确定片重。用直径8.5mm浅凹冲压片,控制硬度为80N,压片;

6) 包衣 包衣工艺采用常规的包衣工艺,设置进风温度55-65℃,出风温度40-60℃,雾化压力0.3-0.4Mpa;物料温度上升至40℃时,喷入包衣液,控制物料温度为35-40℃,视包衣情况调整锅转速每分钟2-6转,包薄膜衣后的片重应增重为原素片重的2-5%,包衣结束后进行热风干燥,温度35-40℃。

#### [0016] 实施例6

溶出度考察

按照药典标准,对实施例1-3制得的硫酸氢氯吡格雷片进行溶出度测定。方法:取本品,

照溶出度与释放度测定法(中国药典2015年版通则0931第二法),以pH2.0盐酸缓冲液(取0.2mol/l氯化钾溶液250ml,加0.2mol/l盐酸溶液65.0ml,加水稀释至1000ml)1000ml为溶出介质,转速为每分钟50转,依法操作,经30分钟时,取溶液,滤过,精密量取续滤液适量,用溶出介质定量稀释制成每1ml约含氯吡格雷25 $\mu$ g的溶液,摇匀,作为供试品溶液;另取硫酸氢氯吡格雷照品适量,精密称定,加甲醇20ml使溶解,用溶出介质溶解稀释制成每1ml中约含氯吡格雷25 $\mu$ g的溶液,作为对照品溶液;取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典2015年版通则0401),在240nm的波长处测定吸光度,计算每片的溶出量。结果见下表:

55. 项目	56. 30分钟溶出度(%)
57. 实施例1	58. 98.5
59. 实施例2	60. 99.2
61. 实施例3	62. 99.2

#### 实施例7

#### 稳定性考察

按照药典标准,将实施例1-3得硫酸氢氯吡格雷片剂包装后进行稳定性考察,总杂含量变化结果见下表:

63. 项目	64. 0月(%)	65. 3月(%)	66. 6月(%)
67. 实施例1	68. 0.35	69. 0.34	70. 0.38
71. 实施例2	72. 0.41	73. 0.35	74. 0.36
75. 实施例3	76. 0.38	77. 0.37	78. 0.33

可以看出,本发明实施例1-3所得制剂在储存过程中具有较高的稳定性。