



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117503719 A

(43) 申请公布日 2024.02.06

(21) 申请号 202311663314.5 *A61K 47/32* (2006.01)

(22) 申请日 2023.12.06 *A61K 47/26* (2006.01)

(71) 申请人 烟台万润药业有限公司 *A61K 47/02* (2006.01)

地址 264006 山东省烟台市开发区大季家 *A61K 47/04* (2006.01)

工业园太原路60号 *A61P 9/12* (2006.01)

(72) 发明人 韩志鹏 张凤云

(74) 专利代理机构 北京中创博腾知识产权代理
事务所(普通合伙) 11636

专利代理师 初晓玮

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/69 (2017.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

(54) 发明名称

一种美阿沙坦钾片剂及制备方法

(57) 摘要

本发明涉及药物制剂技术领域,具体涉及一种美阿沙坦钾片剂及制备方法,所述美阿沙坦钾片剂包括微粉化的美阿沙坦钾、助流剂、糊精、填充剂、崩解剂和润滑剂。所述制备方法为:将微粉化的美阿沙坦钾与助流剂、糊精进行混合均匀,制备美阿沙坦钾环糊精包合物;将美阿沙坦钾环糊精包合物与填充剂、崩解剂混匀,再加入润滑剂混合均匀,直接压片,得到所述美阿沙坦钾片剂。所述美阿沙坦钾片剂的药物溶出快,药物活性保持稳定,而且制备方法适用于工业化生产。

1. 一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述美阿沙坦钾片剂包括微粉化的美阿沙坦钾、助流剂、糊精、填充剂、崩解剂和润滑剂。
2. 根据权利要求1所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,按照重量份数计,所述美阿沙坦钾片剂包括:所述微粉化的美阿沙坦钾23-24份;所述助流剂2-3份;所述糊精15-30份;所述填充剂35-50份;所述崩解剂5-10份;所述润滑剂0.5-1.5份。
3. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述微粉化的美阿沙坦钾粒径D90不超过40um。
4. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述助流剂为二氧化硅、滑石粉中的任意一种或两种混合。
5. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述糊精为 α -糊精、 β -糊精、羟丙基- α -糊精的任意一种或几种组合。
6. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述填充剂为无水乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、甘露醇的任意一种或几种组合。
7. 根据权利要求6所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述填充剂为微晶纤维素和甘露醇,按照重量份数计,所述微晶纤维素20-45份,所述甘露醇5-10份。
8. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述崩解剂为交联聚维酮、羧丙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠中的任意一种。
9. 根据权利要求1或2所述一种美阿沙坦钾片剂,其特征在于,所述润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇的任意一种或几种组合。
10. 一种根据权利要求1-9任意一项所述一种美阿沙坦钾片剂的制备方法,其特征在于,所述制备方法为:
 - S1、将微粉化的美阿沙坦钾与助流剂、糊精进行混合均匀,制备美阿沙坦钾环糊精包合物;
 - S2、将美阿沙坦钾环糊精包合物与填充剂、崩解剂混匀,再加入润滑剂混合均匀,直接压片,得到所述美阿沙坦钾片剂。

一种美阿沙坦钾片剂及制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种美阿沙坦钾片剂及制备方法,属于药物制剂技术领域。

背景技术

[0002] 美阿沙坦钾是阿齐沙坦的前体药物,也可以称为阿齐沙坦酯钾盐,在吸收过程中会在胃肠道内水解为阿齐沙坦,是日本武田药品开发的一类降血压药,美阿沙坦钾属于血管紧张素 II 受体抑制剂,通过选择性阻断血管紧张素 II 与血管平滑肌AT1受体的结合而阻断血管紧张素 II 的收缩血管作用,从而达到降低血压的效果。不仅能很好的控制血压,同时能降低并发心血管疾病及糖尿病的风险。

[0003] 美阿沙坦钾在水中几乎不溶,当其制为口服制剂时,只有美阿沙坦钾能快速溶于水才能在胃肠进行良好的吸收,否则,对于它的吸收和生物利用度将受到很大的阻碍。

[0004] 中国专利申请CN101528262A公开了一种稳定和具有优良溶出性质的阿齐沙坦药物组合物,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。

[0005] 中国专利申请CN103705510A公开了一种阿齐沙坦固体组合物的制备方法,其特征在于将阿齐沙坦制备成混悬溶液后进行湿法制粒,采用喷入的方式加入到辅料中,制备阿齐沙坦制剂。由于阿齐沙坦结构中含有酰胺键,对湿度较为敏感,采用湿法制粒可能会导致阿齐沙坦有关物质极具增加,影响用药安全性。

[0006] 中国专利申请CN101677961A报道了一种阿齐沙坦酯钾盐的固体制剂,通过加入一定的pH控制剂富马酸和氢氧化钠的组合调节制备及释放过程中的pH环境,从而提高药物的稳定性,但对于阿齐沙坦酯,除提高稳定性,还需要加快药物的溶出性能和增加溶解性。

[0007] 中国专利申请CN102138899A介绍了一种阿齐沙坦酯的脂质体固体制剂,通过脂质体的保护作用,提高药物的稳定性。脂质体的封闭结构能在一定程度上保护药物活性成分,但脂质体在制备过程中容易破裂,导致药物泄露,导致生物利用度不高。

[0008] 中国专利申请中CN105456210A介绍了一种高生物利用度阿齐沙坦组合物,是将阿齐沙坦与药用辅料混合并微粉化,提高了阿齐沙坦的生物利用度,在药用辅料中提到了羟丙基- β -糊精和增溶剂的应用,其中,羟丙基- β -糊精本身具有一定的粘性,经过粉碎后,粘性加大,容易造成物料混合不均匀、压片粘冲以及溶出度降低等问题;其次,增溶剂的应用虽然能够促进溶出,但是,大多在体内会造成一定的刺激性,不利于在临床上使用。因此,制备一种溶出快、药物活性保持稳定且工艺适用于工业化生产的美阿沙坦钾制剂非常重要。

发明内容

[0009] 本发明针对现有技术存在的不足,提供一种美阿沙坦钾片剂及制备方法,所述美阿沙坦钾片剂的药物溶出快,药物活性保持稳定,而且制备方法适用于工业化生产。

[0010] 本发明解决上述技术问题的技术方案如下:一种美阿沙坦钾片剂,所述美阿沙坦

钾片剂包括微粉化的美阿沙坦钾、助流剂、糊精、填充剂、崩解剂和润滑剂。

[0011] 进一步的,按照重量份数计,所述美阿沙坦钾片剂包括:所述微粉化的美阿沙坦钾23-24份;所述助流剂2-3份;所述糊精15-30份;所述填充剂35-50份;所述崩解剂5-10份;所述润滑剂0.5-1.5份。

[0012] 进一步的,所述微粉化的美阿沙坦钾粒径D90不超过40 μm 。

[0013] 进一步的,所述助流剂为二氧化硅、滑石粉中的任意一种或两种混合。

[0014] 优选的,所述助流剂为二氧化硅。

[0015] 进一步的,所述糊精为 α -糊精、 β -糊精、羟丙基- α -糊精的任意一种或几种组合。

[0016] 优选的,所述糊精为 β -糊精。

[0017] 进一步的,所述填充剂为无水乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、甘露醇的任意一种或几种组合。

[0018] 优选的,所述填充剂为微晶纤维素和甘露醇,按照重量份数计,所述微晶纤维素20-45份,所述甘露醇5-10份。

[0019] 进一步的,所述崩解剂为交联聚维酮、羧丙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠中的任意一种。

[0020] 优选的,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0021] 进一步的,所述润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇的任意一种或几种组合。

[0022] 优选的,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0023] 本发明还公开了一种美阿沙坦钾片剂的制备方法,所述制备方法为:

[0024] S1、将微粉化的美阿沙坦钾与助流剂、糊精进行混合均匀,制备美阿沙坦钾环糊精包合物;

[0025] S2、将美阿沙坦钾环糊精包合物与填充剂、崩解剂混匀,再加入润滑剂混合均匀,直接压片,得到所述美阿沙坦钾片剂。

[0026] 本发明的有益效果是:

[0027] 本发明所述美阿沙坦钾片剂及制备方法中,将微粉化的美阿沙坦钾与适量的助流剂、糊精混合后,制备美阿沙坦钾环糊精包合物,该包合物可以保证药物活性成分的稳定性,也促进药物在制剂中的溶出。

[0028] 微粉化的美阿沙坦钾对溶出度是有利的,但是微粉化的美阿沙坦钾很容易有静电,会影响片剂的加工过程,本发明中通过内加助流剂,可以有效解决美阿沙坦钾的静电问题,同时解决美阿沙坦钾自身容易出现粘冲以及与其它辅料混合不均匀的问题。

具体实施方式

[0029] 下面对本发明的具体实施方式做详细说明。本发明能够以很多不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进,因此本发明不受公开的具体实施例的限制。

[0030] 除非另有定义,本文所使用的所有技术和科学术语与本发明所属技术领域的技术人员通常理解的含义相同。所使用的术语只为描述具体实施方式,不为限制本发明。

[0031] 一种美阿沙坦钾片剂,所述美阿沙坦钾片剂包括微粉化的美阿沙坦钾、助流剂、糊精、填充剂、崩解剂和润滑剂。

[0032] 具体的,按照重量份数计,所述美阿沙坦钾片剂包括:所述微粉化的美阿沙坦钾23-24份;所述助流剂2-3份;所述糊精15-30份;所述填充剂35-50份;所述崩解剂5-10份;所述润滑剂0.5-1.5份。

[0033] 具体的,所述微粉化的美阿沙坦钾粒径D90不超过40 μm 。

[0034] 具体的,所述助流剂为二氧化硅、滑石粉中的任意一种或两种混合。

[0035] 更具体的,所述助流剂为二氧化硅。

[0036] 具体的,所述糊精为 α -糊精、 β -糊精、羟丙基- α -糊精的任意一种或几种组合。

[0037] 更具体的,所述糊精为 β -糊精。

[0038] 具体的,所述填充剂为无水乳糖、玉米淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、甘露醇的任意一种或几种组合。

[0039] 更具体的,所述填充剂为微晶纤维素和甘露醇,按照重量份数计,所述微晶纤维素20-45份,所述甘露醇5-10份。

[0040] 具体的,所述崩解剂为交联聚维酮、羧丙基纤维素和交联羧甲基纤维素钠中的任意一种。

[0041] 更具体的,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0042] 具体的,所述润滑剂为硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇的任意一种或几种组合。

[0043] 更具体的,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0044] 本发明还公开了一种美阿沙坦钾片剂的制备方法,所述制备方法为:

[0045] S1、将微粉化的美阿沙坦钾与助流剂、糊精进行混合均匀,制备美阿沙坦钾环糊精包合物;

[0046] S2、将美阿沙坦钾环糊精包合物与填充剂、崩解剂混匀,再加入润滑剂混合均匀,直接压片,得到所述美阿沙坦钾片剂。

[0047] 更具体的,使用气流粉碎的方法使美阿沙坦钾微粉化使其粒径D90不超过40 μm ,其中气流粉碎的条件为:进料压力0.3mpa,粉碎压力0.5mpa。

[0048] 实施例1

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾(粒度 d (90) < 40 μm)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
β -糊精	25.5	15.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	68.0	40.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0049] 制备步骤:

[0051] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0052] 实施例2

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
β -糊精	34.0	20.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	59.5	35.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0054] 制备步骤:

[0055] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0056] 实施例3

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
β -糊精	42.5	25.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	51.0	30.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0058] 制备步骤:

[0059] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0060] 实施例4

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
β -糊精	51.0	30.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	42.5	25.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0062] 制备步骤:

[0063] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0064] 实施例5

	组分	mg/片	处方比例/%
[0065]	美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
	二氧化硅	5.1	3.0
	β -糊精	25.5	15.0
	甘露醇	17.0	10.0
	微晶纤维素	66.3	39.0
	交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
	硬脂酸镁	2.0	1.2

[0066] 制备步骤:

[0067] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0068] 实施例6

	组分	mg/片	处方比例/%
[0069]	美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
	二氧化硅	3.4	2.0
	β -糊精	25.5	15.0
	甘露醇	8.5	5.0
	微晶纤维素	76.5	45.0
	交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
	硬脂酸镁	2.0	1.2

[0070] 制备步骤:

[0071] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0072] 实施例7

	组分	mg/片	处方比例/%
[0073]	美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
	二氧化硅	3.4	2.0
	α -糊精	25.5	15.0
	甘露醇	17.0	10.0
	微晶纤维素	68.0	40.0
	交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
	硬脂酸镁	2.0	1.2

[0074] 制备步骤:

[0075] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 α -糊精混合,制备美阿沙坦钾- α -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0076] 实施例8

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾（粒度 d (90) < 40 μ m）	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
羟丙基- α -糊精	25.5	15.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	68.0	40.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0077] 制备步骤:

[0079] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、羟丙基- α -糊精混合,制备美阿沙坦钾-羟丙基- α -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0080] 实施例9

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾（粒度 d (90) < 40 μ m）	40.0	23.4
滑石粉	5.1	3.0
β -糊精	25.5	15.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	66.3	39.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0081] 制备步骤:

[0083] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与滑石粉、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0084] 实施例10

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾（粒度 d (90) < 40 μ m）	40.0	23.4
滑石粉	3.4	2.0
α -糊精	25.5	15.0
玉米淀粉	82.8	48.6
交联聚维酮	16	9.4
聚乙二醇	2.5	1.5

[0085] 制备步骤:

[0087] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与滑石粉、 α -糊精混合,制备美阿沙坦钾- α -糊精包合物,将包合物与处方量的玉米淀粉、交联聚维酮混合均匀,最后加入处方量的聚乙二醇混匀,用常规压片机进行压片。

[0088] 实施例11

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.5
二氧化硅	3.4	2.0
[0089] 羟丙基- α -糊精	32	18.8
甘露醇	17	10.0
微晶纤维素	68	40.0
羧丙基纤维素	9	5.3
滑石粉	0.8	0.5

[0090] 制备步骤:

[0091] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、羟丙基- α -糊精混合,制备美阿沙坦钾-羟丙基- α -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、羧丙基纤维素混合均匀,最后加入处方量的滑石粉混匀,用常规压片机进行压片。

[0092] 对比例1

[0093] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,减少糊精的用量,具体组成如下表:

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
[0094] β -糊精	17.0	10.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	76.5	45.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0095] 制备步骤:

[0096] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0097] 对比例2

[0098] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,增大糊精的用量,具体组成如下表:

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
[0099] β -糊精	59.5	35.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	34.0	20.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0100] 制备步骤:

[0101] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊

精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0102] 对比例3

[0103] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,减少助流剂二氧化硅的用量,具体组成如下表:

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾(粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	1.7	1.0
β -糊精	25.5	15.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	69.7	41.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0105] 制备步骤:

[0106] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0107] 对比例4

[0108] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,不加入糊精,具体组成如下表:

组分	mg/片	处方比例/%
美阿沙坦钾(粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
二氧化硅	3.4	2.0
甘露醇	17.0	10.0
微晶纤维素	93.5	55.0
交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
硬脂酸镁	2.0	1.2

[0110] 制备步骤:

[0111] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与二氧化硅、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0112] 对比例5

[0113] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,不加入助流剂二氧化硅,具体组成如下表:

	组分	mg/片	处方比例/%
[0114]	美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
	β -糊精	25.5	15.0
	甘露醇	17.0	10.0
	微晶纤维素	71.4	42.0
	交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
	硬脂酸镁	2.0	1.2

[0115] 制备步骤:

[0116] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0117] 对比例6

[0118] 采用实施例1相同的方法制备美阿沙坦钾片剂,不同之处在于,先将美阿沙坦钾(微粉化)与 β -糊精混合制备出包合物后,再加入助流剂二氧化硅。

	组分	mg/片	处方比例/%
[0119]	美阿沙坦钾 (粒度 d (90) < 40 μ m)	40.0	23.4
	二氧化硅	3.4	2.0
	β -糊精	25.5	15.0
	甘露醇	17.0	10.0
	微晶纤维素	68.0	40.0
	交联羧甲基纤维素钠	14.3	8.4
	硬脂酸镁	2.0	1.2

[0120] 制备步骤:

[0121] 将处方量的美阿沙坦钾(微粉化)与 β -糊精混合,制备美阿沙坦钾- β -糊精包合物,将包合物与处方量的二氧化硅、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠混合均匀,最后加入处方量的硬脂酸镁混匀,用常规压片机进行压片。

[0122] 一、对以上实施例和对比例得到的美阿沙坦钾片剂进行相关性质的测定,具体结果如下表1。

[0123] 表1美阿沙坦钾片剂相关性质的测试结果

[0124]

名称	混合均匀度	压片时是否粘冲	片剂外观	片剂均重(g)	片剂平均硬度(N)	崩解时限(min)
实施例 1	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.172	70	1分10秒
实施例 2	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.171	71	1分20秒
实施例 3	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.172	72	1分14秒
实施例 4	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.170	70	1分25秒
实施例 5	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.170	70	1分17秒
实施例 6	符合标准	不粘冲	片面光滑,	0.172	70	1分10秒

[0125]

			色泽均匀, 无分层			
实施例 7	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.171	72	1分30秒
实施例 8	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.172	70	1分20秒
实施例 9	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.171	70	1分15秒
实施例 10	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.170	70	1分17秒
实施例 11	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.170	70	1分20秒
对比例 1	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.171	70	1分50秒
对比例 2	不符合标准	粘冲	片面粗糙	0.170	71	2分40秒
对比例 3	不符合标准	不粘冲	片面轻微粗糙	0.170	70	2分钟
对比例 4	符合标准	不粘冲	片面光滑, 色泽均匀, 无分层	0.170	71	2分05秒
对比例 5	不符合标准	粘冲	片面粗糙	0.170	71	3分钟
对比例 6	不符合标准	粘冲	片面粗糙	0.170	70	1分35秒

[0126] 备注:表1中,混合均匀度的标准为:分别从总混粉的6个位置取样并测定含量,RSD值 $\leq 5.0\%$;崩解时限的测定方法为以脱气磷酸盐缓冲液(pH7.8)900ml为溶出介质,转速为

每分钟50转,记录片剂全部崩解的时间。

[0127] 从以上表1的数据可以看出,实施例1-11采用本发明所述制备方法制备的美阿沙坦钾片剂外观优良、崩解较快,主药的含量均一性好。

[0128] 从对比例1和实施例1的实验数据比对可以看出,如果减少糊精的用量,崩解时间有所增加。

[0129] 从对比例2和实施例1的实验数据比对可以看出,当 β -糊精的用量增加时,会出现含量不均一、压片粘冲现象,且崩解时间有所增加的问题。

[0130] 从对比例3和实施例1的实验数据比对可以看出,如果助流剂二氧化硅的用量减少,会出现含量不均一问题,且崩解时间有所增加的问题。

[0131] 从对比例4和实施例1的实验数据比对可以看出,如果不加入糊精,崩解时间有所增加。

[0132] 从对比例5和实施例1的实验数据比对可以看出,当不加入助流剂二氧化硅时,压片过程中出现严重的粘冲现象。

[0133] 从对比例6和实施例1的实验数据比对可以看出,如果美阿沙坦钾片剂制备过程中,在制备美阿沙坦钾环糊精包合物之后加入二氧化硅,会出现含量不均一问题,片面粗糙,压片时有粘冲问题,且崩解时间增长。

[0134] 二、溶出度的测定

[0135] 将以上实施例和对比例制备的美阿沙坦钾片剂按照溶出度与释放度测定法(CP通则0931第二法),以脱气磷酸盐缓冲液(pH7.8)900ml为溶出介质,转速为每分钟50转,依法操作,测定在该介质下5分钟、10分钟、15分钟、20分钟的溶出度,具体结果如下表2。

[0136] 表2溶出度的测定结果

[0137]

	5min 溶出度/%	10min 溶出度/%	15min 溶出度/%	20min 溶出度/%
实施例 1	55.92	76.10	84.81	92.61
实施例 2	56.31	76.05	85.21	93.64
实施例 3	57.55	77.14	85.65	93.54
实施例 4	58.10	78.33	86.18	94.17
实施例 5	56.41	75.13	85.71	93.12
实施例 6	54.41	76.23	83.92	92.17
实施例 7	56.92	77.10	83.81	92.61
实施例 8	56.10	77.05	85.21	93.11
实施例 9	57.55	77.14	85.65	94.38
实施例 10	56.35	76.11	85.16	93.22
实施例 11	57.50	77.10	85.24	93.10
对比例 1	49.10	66.33	74.18	86.17
对比例 2	33.41	55.13	65.71	76.12
对比例 3	54.41	74.23	83.14	90.17
对比例 4	43.55	62.43	71.22	82.96
对比例 5	51.51	73.17	81.71	88.15
对比例 6	54.81	75.23	82.91	90.17

[0138] 从以上表2的数据可以看出,实施例1-11采用本发明所述制备方法制备的美阿沙坦钾片剂溶出速度快,20min的溶出度均在90%以上。

[0139] 从对比例1和实施例1的实验数据比对可以看出,如果减少糊精的用量,溶出有所降低。

[0140] 从对比例2和实施例1的实验数据比对可以看出,当 β -糊精的用量增加时,片剂的各个时间点的溶出度均有明显的降低,因为环糊化作用过强,会抑制原料美阿沙坦钾的溶出。

[0141] 分别以对比例3、对比例5、对比例6和实施例1的实验数据对比得出,如果助流剂二氧化硅的用量减少或不加入二氧化硅或在包合物之后加入时,片剂的各个时间点的溶出度也会有所降低,因为二氧化硅可以让美阿沙坦钾充分的分散,防止粘结,也会起到一定促进溶出的作用。

[0142] 三、美阿沙坦钾片剂稳定性测定(加速试验前后美阿沙坦钾片剂有关物质的检测试验)

[0143] 取以上实施例1-9和对比例4制备的美阿沙坦钾片剂作为样品,用药品包装用铝箔和聚氯乙烯固体药用硬片包装(外加复合膜袋包装和干燥剂),进行加速6个月试验,加速试验条件:温度 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $75\pm 5\%$,分别在0月和6月检测有关物质;

[0144] 用常规的HPLC方法检测片剂中的有关物质,检测方法如下:

[0145] 检查方法:HPLC法。

[0146] 色谱条件:

[0147] 色谱柱:用十二烷基硅烷键合硅胶为填充剂(YMC-Pack Pro C18柱; $4.6\times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$ 或柱效相当的色谱柱)

[0148] 检测波长:240nm进样量 $10\mu\text{l}$

[0149] 柱温: 5°C

[0150] 流速:每分钟1.0ml。

[0151] 流动相A:0.05mol/L磷酸盐缓冲液(pH3.0)-乙腈(19:1,v/v);流动相B:以乙腈-0.05mol/L磷酸盐缓冲液(pH3.0)(7:3,v/v)。

[0152] 梯度洗脱条件为:

	时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0-10	92→65	8→35
[0153]	10-90	65→8	35→92
	90-90.1	8→92	92→8
	90.1-105	92	8

[0154] 实施例1-9和对比例1、4片剂加速试验检测结果见表3。

[0155] 表3实施例1-9和对比例1、对比例4片剂加速试验检测结果

实施例	有关物质	
	0天结果 (%)	加速6月结果 (%)
实施例 1	0.41	0.94
实施例 2	0.42	0.92
实施例 3	0.41	0.92
实施例 4	0.43	0.92
[0156] 实施例 5	0.42	0.95
实施例 6	0.44	0.95
实施例 7	0.44	0.94
实施例 8	0.43	0.95
实施例 9	0.42	0.94
对比例 1	0.41	3.37
对比例 4	0.45	5.49

[0157] 从表3加速试验结果来看,在本发明实施例1-9所制备的美阿沙坦钾片剂中,原料均被环糊精包合,在加速试验6个月的试验中,其有关物质未有明显变化。在对比例1和对比例4所制备的美阿沙坦钾片剂中,当处方中环糊精的用量降低或未加入环糊精时,在加速试验6个月的试验中,其有关物质发生了明显变化。

[0158] 综上,通过以上实验数据可以表明,本发明所述美阿沙坦钾片剂片剂外观优良、崩解较快,主药的含量均一性好,而且具有很好的溶出度和稳定性。

[0159] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合穷举,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0160] 对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围,本发明的保护范围以所附权利要求为准。