



(21) 申请号 202310347092.X

(22) 申请日 2023.04.04

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 116492336 A

(43) 申请公布日 2023.07.28

(73) 专利权人 迪沙药业集团有限公司

地址 264200 山东省威海市经济技术开发
区青岛南路1号

(72) 发明人 杨德斌 侯笑梅

(51) Int. Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/14 (2017.01)

A61K 47/10 (2017.01)

A61P 9/12 (2006.01)

(56) 对比文件

JP 2014037356 A, 2014.02.27

CN 106176604 A, 2016.12.07

审查员 张冲

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种坎地沙坦酯药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及一种坎地沙坦酯药物组合物及制备方法,属于医药技术领域。本发明所述药物组合物,含有坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、羧甲纤维素钙、硬脂酸镁,其中坎地沙坦酯的D90为25-50 μm ,坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯及丙二醇三者的质量比为1: (1.25-2) : (1-1.5)。本发明提供了一种应用大粒度原料药且与参比制剂体内生物等效的坎地沙坦酯药物组合物及制备方法。

1. 一种坎地沙坦酯片剂组合物,其特征在于由坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、羧甲纤维素钙、硬脂酸镁组成,所述坎地沙坦酯的D90为25-50 μm ,其中坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯及丙二醇三者的质量比为1:(1.25-2):(1-1.5)。

2. 根据权利要求 1所述坎地沙坦酯片剂组合物,其特征在于每片含有坎地沙坦酯 8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯 10-16mg、丙二醇 8-12mg、乳糖 55-65mg、微晶纤维素 18-38mg、羟丙纤维素 4mg、羧甲纤维素钙 6mg、硬脂酸镁 1mg。

3. 根据权利要求 1所述坎地沙坦酯片剂组合物,其特征在于每片含有坎地沙坦酯 8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯 13mg、丙二醇 10mg、乳糖 60mg、微晶纤维素 28mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙 6mg、硬脂酸镁 1mg。

4. 制备权利要求 1所述坎地沙坦酯片剂组合物的方法,其特征在于包括以下步骤:

第一步:将辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、羟丙纤维素加入到纯化水中,制备含羟丙纤维素浓度为 5%的溶液;

第二步:将坎地沙坦酯、乳糖、微晶纤维素投至流化床中,用第一步溶液进行一步制粒和干燥,用 0.8mm孔径筛网进行整粒;

第三步:将整理后的混粉放至总混桶中,加入羧甲基纤维素钙,混合 15min,再加入硬脂酸镁,混合 5min;

第四步:用 ϕ 7mm圆形冲模进行压片,硬度不低于 45N。

一种坎地沙坦酯药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种坎地沙坦酯药物组合物及制备方法,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 坎地沙坦酯是一种前体药,在吸收过程中迅速、完全转化为活性代谢产物坎地沙坦,适用于原发性高血压的治疗。

[0003] 坎地沙坦酯存在多晶型现象,其中晶型I具有生物利用度高等优点,为市售制剂普遍应用,但是晶型I受外力挤压(如粉碎等)容易发生结晶结构转变进而导致有关物质升高。

[0004] 原研专利ZL93100008.4公开了其制剂组合物中加入熔点范围为20-90℃的油性化合物作为保护剂,提高产品的稳定性,作用机理是融化的油性物质可以减轻坎地沙坦酯晶体之间,以及与辅料之间的摩擦,降低了有关物质的生成。ZL201910676668.0公开了一种应用大粒度坎地沙坦酯原料药(D90=49-57 μm)制备片剂的方法,其中保护剂聚乙二醇6000与原研药品(必洛斯)中应用一致,属于油性化合物的保护范畴,但用量较原研专利偏多,虽然能够保证有关物质控制水平,但同时会带来溶出度下降及生产粘冲等风险;此外实践证明聚乙二醇6000对难溶性药物的增溶效果极其有限,若无其他增溶辅料,难以保证应用大粒度原料药的制剂溶出和体内吸收。

[0005] 原料药粒度分布是难溶性药物制剂的关键质量属性之一,一般来说粒度越大其溶解和吸收速率越慢,因此获悉参比制剂中原料药粒度对难溶性药物开发至关重要。借助拉曼光谱指纹识别的唯一性,逆向剖析得知坎地沙坦酯片参比制剂中原料药的分布尺寸大多在2-25 μm ,因此在仿制药一致性评价开发过程中优选粒度分布接近的原料药,有助于与参比制剂体内生物等效。

[0006] 受限于实际生产过程中坎地沙坦酯原料药无法粉碎以及结晶工艺水平的制约,快速获得目标粒度分布较窄的原料药并不容易,因此开发一种应用大粒度原料药(D90 \geq 25 μm)且能获得质量和疗效与参比制剂一致的制剂组合物显得尤为必要。

发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种应用大粒度原料药且与参比制剂体内生物等效的坎地沙坦酯药物组合物及制备方法。

[0008] 本发明借鉴了自乳化和微乳的设计理念并进行了改良,将乳化剂及助乳化剂加入到固体制剂组分中,一方面利用其强大的增溶能力来改善原料药的溶解性,另一方面基于乳化剂中脂肪酸的组成,通过其独特的机制(如抑制p-gp等)来改善药物的吸收。如背景技术中描述,大粒度原料药的溶解和吸收速率偏慢、生物利用度偏低,而乳化剂及助乳化剂的引入提高了药物的生物利用度,当三者以恰当比例进行“此消彼长”的组合后,有望达到目标生物等效性平衡态。

[0009] 本发明的技术方案是:一种坎地沙坦酯药物组合物,含有坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、乳糖、微晶纤维素、羟丙纤维素、羧甲纤维素钙、硬脂酸镁,所述坎地

沙坦酯的D90为25-50 μm ,坎地沙坦酯、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯及丙二醇三者的质量比为1:(1.25-2):(1-1.5)。

[0010] 优选的,本发明所述坎地沙坦酯药物组合物,每片含有坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯10-16mg、丙二醇8-12mg、乳糖55-65mg、微晶纤维素18-38mg、羟丙纤维素4mg、羧甲基纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg。

[0011] 优选的,本发明所述坎地沙坦酯药物组合物,每片含有坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯13mg、丙二醇10mg、乳糖60mg、微晶纤维素28mg、羟丙纤维素4mg、羧甲基纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg。

[0012] 本发明所述组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0013] 第一步:将辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、羟丙纤维素加入到纯化水中,制备含羟丙纤维素浓度为5%的溶液;

[0014] 第二步:将坎地沙坦酯、乳糖、微晶纤维素投至流化床中,用第一步溶液进行一步制粒和干燥,用0.8mm孔径筛网进行整粒;

[0015] 第三步:将整理后的混粉放至总混桶中,加入羧甲基纤维素钙,混合15min,再加入硬脂酸镁,混合5min;

[0016] 第四步:用 ϕ 7mm圆形冲模进行压片,硬度不低于45N。

[0017] 本发明的有益效果是:

[0018] 通过制剂学手段创新了一种新的坎地沙坦酯药物组合物,克服了大粒度坎地沙坦酯原料药无法应用于质量和疗效一致性评价的难题,既避免了常规粉碎带来的杂质问题,也无需对原料药进行返工后小粒度重结晶处理,有效降低了生产成本。同时,为其他同类难溶性药物开发提供了一种新的借鉴途径。

具体实施方式

[0019] 实施例1 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯13mg、丙二醇10mg、乳糖60mg、微晶纤维素28mg、羟丙纤维素4mg、羧甲基纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为40 μm 。

[0020] 制备方法:按下述制备方法制备1000片。

[0021] 第一步:将辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯、丙二醇、羟丙纤维素加入到纯化水中,制备含羟丙纤维素浓度为5%的溶液;

[0022] 第二步:将坎地沙坦酯、乳糖、微晶纤维素投至流化床中,用第一步溶液进行一步制粒和干燥,用0.8mm孔径筛网进行整粒;

[0023] 第三步:将整理后的混粉放至总混桶中,加入羧甲基纤维素钙,混合15min,再加入硬脂酸镁,混合5min;

[0024] 第四步:用 ϕ 7mm圆形冲模进行压片,硬度不低于45N。

[0025] 实施例2 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯16mg、丙二醇12mg、乳糖65mg、微晶纤维素18mg、羟丙纤维素4mg、羧甲基纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为25 μm 。

[0026] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0027] 实施例3 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯10mg、丙二醇8mg、乳糖55mg、

微晶纤维素38mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为50 μ m。

[0028] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0029] 对照例1 坎地沙坦酯8mg、乳糖73mg、微晶纤维素38mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为40 μ m。

[0030] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0031] 对照例2 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯13mg、丙二醇10mg、乳糖60mg、微晶纤维素28mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为20 μ m。

[0032] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0033] 对照例3 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯13mg、丙二醇10mg、乳糖60mg、微晶纤维素28mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为55 μ m。

[0034] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0035] 对照例4 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯17mg、丙二醇13mg、乳糖60mg、微晶纤维素21mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为40 μ m。

[0036] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0037] 对照例5 坎地沙坦酯8mg、辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯9mg、丙二醇7mg、乳糖60mg、微晶纤维素35mg、羟丙纤维素4mg、羧甲纤维素钙6mg、硬脂酸镁1mg,其中原料药粒度D90约为40 μ m。

[0038] 制备方法:参照实施例1制备方法制备1000片。

[0039] 试验例1 有关物质研究

[0040] 参照《中国药典》2020年版收载的坎地沙坦酯片项下有关物质检查,用高效液相色谱法(通则0512)测定参比制剂、实施例1-3及对照例1-5在长期试验(30 $^{\circ}$ C \pm 2 $^{\circ}$ C/65%RH \pm 5%RH)条件下12月的有关物质,数据记录于表1。

[0041] 表1 各样品有关物质考察结果

	杂质 A(%)	杂质 B(%)	杂质 F(%)	总杂(%)
限度	0.2	0.8	0.5	2.5
参比制剂	0.03	0.55	0.47	1.62
实施例 1	0.02	0.35	0.22	1.18
实施例 2	0.01	0.30	0.19	1.13
[0042] 实施例 3	0.02	0.41	0.23	1.25
对照例 1	0.05	1.27	0.62	2.94
对照例 2	0.02	0.38	0.25	1.20
对照例 3	0.03	0.37	0.28	1.29
对照例 4	0.02	0.31	0.20	1.17
对照例 5	0.02	0.44	0.29	1.38

[0043] 从表1数据可以看出,辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯和乙二醇的引入能够使制剂样品有关物质水平低于限度要求并优于参比制剂,起到了一定保护剂作用;对照例1组合物中缺

乏保护剂,在长期12月时杂质B、杂质F及总杂均已超出限度要求,因此后续不再进行其他指标的考察。

[0044] 试验例2 溶出曲线研究

[0045] 参照《中国药典》2020年版收载的坎地沙坦酯片项下溶出度介质进行溶出曲线考察,具体如下:以含0.35%聚山梨酯20的pH6.5磷酸盐缓冲液900mL为溶出介质,转速为每分钟50转,分别测定实施例1-3及对照例2-5产品在10min、15min、20min及30min的溶出量,计算与参比制剂的溶出相似因子 f_2 ,数据记录于表2。

[0046] 表2 各样品溶出曲线考察结果

时间	参比	实施例1	实施例2	实施例3	对照例2	对照例3	对照例4	对照例5
10min	31.85	34.81	42.51	25.47	43.80	24.75	44.02	24.24
15min	54.54	55.15	65.18	43.63	71.55	40.98	69.48	41.65
20min	73.91	72.00	83.19	61.04	83.65	57.88	81.38	60.32
30min	94.16	92.19	94.67	89.11	96.71	84.38	95.19	86.94
f_2	/	82	53	51	47	46	49	48

[0048] 注:当 $f_2 \geq 50$ 时,判定溶出曲线相似。

[0049] 从表2数据可以看出,实施例1-3均能保证与参比制剂溶出曲线相似;对照例2-3中原料药粒度超出保护范围,与参比制剂溶出曲线不相似;对照例4-5中辛酸葵酸聚乙二醇甘油酯和乙二醇的用量超出保护范围,与参比制剂溶出曲线不相似。

[0050] 试验例3 餐前空腹试验和餐后试验

[0051] 评估最具代表性的自研制剂实施例1与参比制剂(必洛斯)作用于24例健康成年受试者在空腹和餐后状态下的单中心、开放、随机、单剂量、两周期、两序列、交叉生物等效性研究,数据记录于表3。

[0052] 表3 实施例1与参比制剂生物等效性研究结果

试验	样品	$C_{max}(\text{ng/mL})$	$AUC_{0-t}(\text{ng/ml}\cdot\text{h})$	$AUC_{0-\infty}(\text{ng/ml}\cdot\text{h})$
空腹 试验	参比制剂	78.83±24.47	864.11±169.89	883.72±170.77
	实施例1	77.93±19.85	841.06±215.14	864.18±223.88
	置信区间	84.6%-118.5%	87.4%-105.1%	87.2%-105.9%
餐后 试验	参比制剂	115.83±21.97	834.97±191.12	845.36±194.59
	实施例1	112.27±21.96	896.30±233.49	904.77±235.41
	置信区间	89.5%-104.6%	99.3%-114.6%	99.0%-114.3%

[0054] 从表3数据可以看出,实施例1与参比制剂的各主要药动学参数(C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$)的置信区间均落在80%-125%的法规要求内,因此判定两者生物等效。