

[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 200610095133.7

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 3 月 7 日

[11] 公开号 CN 1923182A

[22] 申请日 2006.9.16

[21] 申请号 200610095133.7

[71] 申请人 魏郁梦

地址 400016 重庆市渝中区医学院路 1 号重  
庆医科大学研究生院 38 信箱

[72] 发明人 赵 领 魏郁梦 涂吉银

[74] 专利代理机构 重庆华科专利事务所

代理人 夏 洪

权利要求书 2 页 说明书 12 页

[54] 发明名称

拉西地平口腔崩解片制剂及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗心血管疾病的拉西地平口腔崩解片制剂及其制备方法。该制剂的型剂为口腔崩解片，由拉西地平及填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂、助流剂等组成，可采用湿法制粒工艺或直接压片工艺制备，其崩解时间为 30 ~ 55 秒，以去离子水为溶出介质，30 分钟溶出为 70 ~ 80%。该制剂服用方便，口感良好，为吞咽困难或者取水不便的患者的服用提供了方便，并能够迅速吸收起效并提高其生物利用度，其制备工艺简单，易实现工业化生产，仅采用常规普通片剂的制药生产设备即可。

1、一种拉西地平口腔崩解片制剂，其特征在于：该制剂的型剂为口腔崩解片，其配方按重量百分比组成如下：

拉西地平	4 ~ 8%，
聚乙烯吡咯烷酮	4 ~ 6%
乳糖或甘露醇或其混合物	40 ~ 67%
微晶纤维素	15 ~ 25%
交联聚乙烯吡咯烷酮	5 ~ 12%
低取代羟丙基纤维素	3 ~ 6%
阿斯巴甜	0.25 ~ 0.5%
薄荷香精	0.25 ~ 0.5%
硬脂酸镁	0.5 ~ 2%
二氧化硅	0.5 ~ 2% 。

2、根据权利要求1所述的拉西地平口腔崩解片制剂的制备方法，其特征在于：将配方中各组份分别粉碎过100目筛备用；将拉西地平与聚乙烯吡咯烷酮溶解于无水乙醇中，得拉西地平的乙醇溶液；将乳糖或甘露醇或其混合物，以及配方量50-80%的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素混合均匀，得混合物A，在搅拌条件下将上述拉西地平乙醇溶液加入混合物A中，制粒、干燥，得干燥颗粒；在所得干燥颗粒中加入配方中剩余量的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素，以及阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，整粒，混合均匀；将混合均匀的颗粒压片，即得拉西地平口腔崩解片。

3、一种拉西地平口腔崩解片制剂，其特征在于：该制剂的型剂为口腔崩解片，其配方按重量百分比组成如下：

拉西地平	4 ~ 8%，
乳糖或蔗糖或甘露醇或其混合物	70 ~ 80%
羧甲基淀粉钠	4 ~ 8%

---

微晶纤维素	5 ~ 15%
交联聚乙烯吡咯烷酮	4 ~ 9%
阿斯巴甜	0.25 ~ 0.5%
薄荷香精	0.25 ~ 0.5%
硬脂酸镁	0.5 ~ 2%
二氧化硅	1.0 ~ 2% 。

4、根据权利要求3所述的拉西地平口腔崩解片制剂的制备方法，其特征在于：将拉西地平与乳糖或蔗糖或甘露醇或其混合物和羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理，得混合均匀的粉末混合物，向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，并混合均匀；将混合均匀的粉末压片，即得拉西地平口腔崩解片。

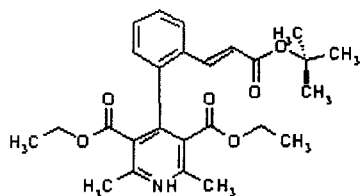
## 拉西地平口腔崩解片制剂及其制备方法

### 技术领域

本发明涉及一种治疗心血管疾病的药物制剂及其制备方法，特别是拉西地平口腔崩解片制剂及其制备方法。

### 技术背景

拉西地平(Lacidipine)是一种新型的二氢吡啶类钙拮抗剂，其化学名称为：(E)-4-[2-[3-(羧叔丁基)-3-氧代-1-丙烯基]苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶-二甲酸二乙酯，分子式：C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>0</sub>O<sub>6</sub>，分子量：455.59，结构式为：



拉西地平属于第三代长效二氢吡啶类钙离子拮抗剂(CCB)，具高度选择性作用于平滑肌的钙通道，主要扩张周围动脉，减少外周阻力，降压作用强而持久，临床主要用于治疗高血压，其特点是疗效显著，起效平缓，用药量少、药效持久(每日只服一次，2-6mg)，不良反应少，它有效地克服了以往同类产品作用时间短，降压不稳定，不良反应多等缺点，并且有额外的利尿和抗氧化作用。正因为拉西地平具有这些独特的药理、药效作用，现已被越来越多的高血压患者认可，成为治疗高血压的首选药物之一。

此外，拉西地平还能治疗心绞痛，具有潜在的抗动脉粥样硬化的作用，是现有抗高血压药物中疗效最好的药物之一。目前医药市场上仅有该药物的普通片剂型。

普通片剂崩解较慢，生物利用度较低，需要通过饮水并借助吞咽动作来完成服药过程，由于部分患者(如老年人和儿童)吞服较为困难，并且用药受到一些特殊条件(如缺乏饮用水)的制约，从而使片剂的推广使用在一定程度上受到限

制。故现有的拉西地平普通片剂不能满足所有患者的用药需要。

口腔崩解片 (Orally disintegrating tablets) 是近年出现的药物新剂型, 该剂型无需用水 (或只需少量水) 也无需咀嚼, 药物置于舌上, 遇唾液迅速溶解或崩解后, 借吞咽动作入胃起效, 故特别适合于一些老年人、儿童和吞咽困难的患者, 以及无水条件下的病人服用, 其具有起效快、生物利用度高的特点。

#### 发明内容

本发明的目的是提供一种制备工艺简单、服用方便, 崩解迅速且生物利用度高的拉西地平口腔崩解片制剂, 使一些老年人、儿童和吞咽困难的患者能够方便地服用拉西地平药物。

本发明的另一目的是提供拉西地平口腔崩解片制剂的制备方法。

本发明提供的拉西地平口腔崩解片制剂, 其型剂为口腔崩解片, 其配方按重量百分比组成如下:

拉西地平	4 ~ 8%,
聚乙烯吡咯烷酮	4 ~ 6%
乳糖或甘露醇或其混合物	40 ~ 67%
微晶纤维素	15 ~ 25%
交联聚乙烯吡咯烷酮	5 ~ 12%
低取代羟丙基纤维素	3 ~ 6%
阿斯巴甜	0.25 ~ 0.5%
薄荷香精	0.25 ~ 0.5%
硬脂酸镁	0.5 ~ 2%
二氧化硅	0.5 ~ 2%。

其中聚乙烯吡咯烷酮为粘合剂, 乳糖、甘露醇为填充剂, 微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素为崩解剂, 阿斯巴甜、薄荷香精为矫味剂, 硬脂酸镁为润滑剂, 二氧化硅为助流剂。

该配方特别适合湿法制粒工艺, 其制备方法为:

将配方中各组份分别粉碎过 100 目筛备用; 将拉西地平与聚乙烯吡咯烷酮溶

解于无水乙醇中，得拉西地平的乙醇溶液；将乳糖或甘露醇或其混合物，以及配方量 50-80% 的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素混合均匀，得混合物 A，在搅拌条件下将上述拉西地平乙醇溶液加入混合物 A 中，制粒、干燥，得干燥颗粒；在所得干燥颗粒中加入配方中剩余量的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素，以及阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，整粒，混合均匀；将混合均匀的颗粒压片，即得拉西地平口腔崩解片。

拉西地平为水难溶性药物，口服生物利用度低。该技术方案是将拉西地平与亲水性聚合物——聚乙烯吡咯烷酮共同溶于乙醇中，同时将配方中全部填充剂和部分崩解剂混合均匀，然后在高速搅拌下将拉西地平的乙醇液高度分散在这些混合的辅料上面，从而大幅度增大拉西地平的表面积；同时再在配方中使用适量的崩解剂，二者协同就可大幅度提高拉西地平的溶出度。

本发明提供的拉西地平口腔崩解片制剂，其型剂为口腔崩解片，其配方按重量百分比组成如下：

拉西地平	4~8%，
乳糖或蔗糖或甘露醇或其混合物	70~80%
羧甲基淀粉钠	4~8%
微晶纤维素	5~15%
交联聚乙烯吡咯烷酮	4~9%
阿斯巴甜	0.25~0.5%
薄荷香精	0.25~0.5%
硬脂酸镁	0.5~2%
二氧化硅	1.0~2%。

其中乳糖、甘露醇、蔗糖为填充剂，羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂、阿斯巴甜、薄荷香精为矫味剂，硬脂酸镁为润滑剂，二氧化硅为助流剂。

该配方特别适合直接压片工艺，其制备方法为：

将拉西地平与乳糖或蔗糖或甘露醇或其混合物和羧甲基淀粉钠混合作微

粉化处理，得混合均匀的粉末混合物，向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，并混合均匀；将混合均匀的粉末压片，即得拉西地平口腔崩解片。

拉西地平为水难溶性药物，口服生物利用度低。该技术方案是将拉西地平与水溶性辅料——乳糖、甘露醇、蔗糖以及崩解剂——羧甲基淀粉钠共同微粉化处理，从而达到减小拉西地平的粒径，增大表面积，同时还避免了单纯采用拉西地平微粉化而使粒子聚集的问题；再加上处方中适量的崩解剂，二者协同就可以大幅度提高拉西地平的溶出度。

本发明选用优良的填充剂和崩解剂，并采用恰当的制剂工艺制成的口腔崩解片，在片剂入口后能够迅速崩解成细小粉末，其崩解时间为30~55秒，从而使拉西地平口服后大面积的分布在胃肠道，以达到迅速吸收起效并提高其生物利用度，以去离子水为溶出介质，30分钟溶出为70~80%。

由于该口腔崩解片能够迅速崩解，故服用方便，其口感良好，为吞咽困难或者取水不便的患者的服用提供了方便。

并且该口腔崩解片制备工艺简单，易实现工业化生产，仅采用常规普通片剂的制药生产设备即可。

#### 具体实施方式

实施方式一：

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成：

拉西地平	4g
聚乙烯吡咯烷酮	6g
乳糖	45g
甘露醇	15g
微晶纤维素	15g
交联聚乙烯吡咯烷酮	8.5g
低取代羟丙基纤维素	4.5g
阿斯巴甜	0.25g

薄荷香精	0.25g
硬脂酸镁	0.5g
二氧化硅	1.0g

其制备方法为:

将配方中各组份分别粉碎过 100 目筛备用;将拉西地平与聚乙烯吡咯烷酮溶于无水乙醇中,得拉西地平的乙醇溶液;将乳糖和甘露醇,以及微晶纤维素 10.5g、交联聚乙烯吡咯烷酮 4.3g、低取代羟丙基纤维素 2.3g 混合均匀,得混合物 A,在高速搅拌条件下,将上述拉西地平乙醇溶液缓慢加入混合物 A 中高度分散并制粒、干燥,得干燥颗粒;在所得干燥颗粒中加入配方中剩余量的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素,以及阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,整粒,混合均匀;将混合均匀的颗粒采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果:

片剂硬度: 2.0~3.0kg

崩解时间: 30~55 秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质,30 分钟溶出为 80%

口腔内崩解时间及口感: 45 秒崩解,无沙砾感,无异物感,无不良味道。

实施方式二:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	6g
聚乙烯吡咯烷酮	6g
乳糖	50g
微晶纤维素	20g
交联聚乙烯吡咯烷酮	9.3g
低取代羟丙基纤维素	6g
阿斯巴甜	0.35g
薄荷香精	0.35g



硬脂酸镁	1g
二氧化硅	1g

其制备方法为:

将配方中各组份分别粉碎过 100 目筛备用;将拉西地平与聚乙烯吡咯烷酮溶解于无水乙醇中,得拉西地平的乙醇溶液;将乳糖,以及微晶纤维素 10g、交联聚乙烯吡咯烷酮 4.7g、低取代羟丙基纤维素 3g 混合均匀,得混合物 A,在高速搅拌条件下,将上述拉西地平乙醇溶液缓慢加入混合物 A 中高度分散并制粒、干燥,得干燥颗粒;在所得干燥颗粒中加入配方中剩余量的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素,以及阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,整粒,混合均匀;将混合均匀的颗粒采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果:

片剂硬度: 1.5-3.0kg

崩解时间: 30-50 秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质, 30 分钟溶出为 75%

口腔内崩解时间及口感: 40 秒崩解, 无沙砾感, 无异物感, 无不良味道。

实施方式三:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	8g
聚乙烯吡咯烷酮	5g
甘露醇	51g
微晶纤维素	20g
交联聚乙烯吡咯烷酮	8g
低取代羟丙基纤维素	3g
阿斯巴甜	0.5g
薄荷香精	0.5g
硬脂酸镁	2g

二氧化硅 2g

其制备方法为:

将配方中各组份分别粉碎过 100 目筛备用;将拉西地平与聚乙烯吡咯烷酮溶解于无水乙醇中,得拉西地平的乙醇溶液;将甘露醇,以及微晶纤维素 10g、交联聚乙烯吡咯烷酮 4g、低取代羟丙基纤维素 2.4g 混合均匀,得混合物 A,在高速搅拌条件下,将上述拉西地平乙醇溶液缓慢加入混合物 A 中高度分散并制粒、干燥,得干燥颗粒;在所得干燥颗粒中加入配方中剩余量的微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素,以及阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,整粒,混合均匀;将混合均匀的颗粒采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果:

片剂硬度: 1.5-3.0kg

崩解时间: 30-55 秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质, 30 分钟溶出为 70%

口腔内崩解时间及口感: 40 秒崩解, 无沙砾感, 无异物感, 无不良味道。

实施方式四:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	6g
乳糖	52g
甘露醇	10g
蔗糖	8g
羧甲基淀粉钠	6g
微晶纤维素	7g
交联聚乙烯吡咯烷酮	9g
阿斯巴甜	0.5g
薄荷香精	0.5g
硬脂酸镁	0.5g

二氧化硅 0.5g

其制备方法为:

将拉西地平与乳糖、蔗糖、甘露醇和羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理,得混合均匀的粉末混合物,向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,并混合均匀;将混合均匀的粉末采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为100mg的拉西地平口腔崩解片1000片。

试验结果:

片剂硬度: 1.5-3.0kg

崩解时间: 30-50秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质,30分钟溶出为72%

口腔内崩解时间及口感: 35秒崩解,无沙砾感,无异物感,无不良味道。

实施方式五:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	4g
乳糖	50g
蔗糖	20g
微晶纤维素	8.8g
羧甲基淀粉钠	7g
交联聚乙烯吡咯烷酮	6.5g
阿斯巴甜	0.35g
薄荷香精	0.35g
硬脂酸镁	1.5g
二氧化硅	1.5g

其制备方法为:

将拉西地平与乳糖、蔗糖和羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理,得混合均匀的粉末混合物,向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,并混合均匀;将混合均匀的粉末采用制造普通片剂

的压片机压片，形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果：

片剂硬度：2.0-3.0kg

崩解时间：30-50 秒

溶出度：以去离子水为溶出介质，30 分钟溶出为 73.0%

口腔内崩解时间及口感：35 秒崩解，无沙砾感，无异物感，无不良味道。

实施方式六：

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成：

拉西地平	8g
乳糖	77g
微晶纤维素	5g
羧甲基淀粉钠	4g
交联聚乙烯吡咯烷酮	4g
阿斯巴甜	0.25g
薄荷香精	0.25g
硬脂酸镁	0.5g
二氧化硅	1g

其制备方法为：

将拉西地平与乳糖、羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理，得混合均匀的粉末混合物，向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，并混合均匀；将混合均匀的粉末采用制造普通片剂的压片机压片，形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果：

片剂硬度：2.0-3.0kg

崩解时间：30-50 秒

溶出度：以去离子水为溶出介质，30 分钟溶出为 74.5%

口腔内崩解时间及口感：35 秒崩解，无沙砾感，无异物感，无不良味道。

## 实施方式七:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	8g
蔗糖	68g
微晶纤维素	12g
羧甲基淀粉钠	4g
交联聚乙烯吡咯烷酮	4g
阿斯巴甜	0.25g
薄荷香精	0.25g
硬脂酸镁	1.5g
二氧化硅	2g

其制备方法为:

将拉西地平与蔗糖、羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理,得混合均匀的粉末混合物,向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,并混合均匀;将混合均匀的粉末采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为100mg的拉西地平口腔崩解片1000片。

试验结果:

片剂硬度: 1.5-3.0kg

崩解时间: 30-50秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质,30分钟溶出为72%

口腔内崩解时间及口感: 35秒崩解,无沙砾感,无异物感,无不良味道。

实施方式八:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	5g
甘露醇	70g
微晶纤维素	15g
羧甲基淀粉钠	4g

交联聚乙烯吡咯烷酮	4g
阿斯巴甜	0.25g
薄荷香精	0.25g
硬脂酸镁	0.5g
二氧化硅	1g

其制备方法为:

将拉西地平与甘露醇、羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理,得混合均匀的粉末混合物,向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅,并混合均匀;将混合均匀的粉末采用制造普通片剂的压片机压片,形成片重为100mg的拉西地平口腔崩解片1000片。

试验结果:

片剂硬度: 1.5-3.0kg

崩解时间: 30-50秒

溶出度: 以去离子水为溶出介质,30分钟溶出为70%

口腔内崩解时间及口感: 35秒崩解,无沙砾感,无异物感,无不良味道。

实施方式九:

该拉西地平口腔崩解片由以下组份配制而成:

拉西地平	6g
甘露醇	55g
蔗糖	20g
羧甲基淀粉钠	6g
微晶纤维素	6g
交联聚乙烯吡咯烷酮	4g
阿斯巴甜	0.5g
薄荷香精	0.5g
硬脂酸镁	1g
二氧化硅	1g

其制备方法为：

将拉西地平与蔗糖、甘露醇和羧甲基淀粉钠混合并作微粉化处理，得混合均匀的粉末混合物，向其中加入微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、阿斯巴甜、薄荷香精、硬脂酸镁、二氧化硅，并混合均匀；将混合均匀的粉末采用制造普通片剂的压片机压片，形成片重为 100mg 的拉西地平口腔崩解片 1000 片。

试验结果：

片剂硬度：1.5-3.0kg

崩解时间：30 - 50 秒

溶出度：以去离子水为溶出介质，30 分钟溶出为 71.5 %

口腔内崩解时间及口感：35 秒崩解，无沙砾感，无异物感，无不良味道。