

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510103592.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 11/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100404026C

[22] 申请日 2005.9.23

[21] 申请号 200510103592.0

[73] 专利权人 北京德众万全药物技术开发有限公司

地址 100089 北京市海淀区四季青金庄 3 号万全大厦

[72] 发明人 李 铮 贾建锋 廖 娟

[56] 参考文献

CN1463698A 2003.12.31

CN1254558A 2000.5.31

CN1511033A 2004.7.7

审查员 楼杜鹃

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称

一种含福多司坦的口服药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种含福多司坦的口服药物组合物及其制备工艺。其特征为，药物组合物中的填充剂选自无机盐类和/或天然矿物质类，该药物组合物以粉末或颗粒的形式存在，可以使制剂稳定性好而且长期存放也不会变色。

-
- 1、一种药物组合物，其特征为含有福多司坦、填充剂、崩解剂和润滑剂，所述填充剂选自磷酸氢钙、硫酸钙、硅藻土或白陶土，所述崩解剂选自羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮，所述润滑剂选自硬脂酸镁与滑石粉的混合物。
 - 2、权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于此组合物为片剂或硬胶囊。
 - 3、权利要求 1 所述的药物组合物，其中填充剂用量为组合物总重量的 10-95%。
 - 4、权利要求 1 所述的药物组合物，其中填充剂用量为组合物总重量的 20-60%。

一种含福多司坦的口服药物组合物

技术领域

本发明涉及一种药物组合物。具体而言，本发明涉及一种由含有福多司坦（化学名为（-）-（R）-2-氨基-3-（3-羟基丙基巯基）丙酸）的药物组合物制成的口服片剂和胶囊剂的处方和制备工艺。该药物组合物可以克服福多司坦与其他辅料组合而导致的变色问题。

背景技术

目前在临床中应用比较广泛的具有祛痰作用的化学药品如溴己新、乙酰半胱氨酸、羧甲基半胱氨酸等，均具有不同程度的粘痰调节作用。但其药理或临床应用中存在下述缺陷：(1)、分子结构中游离的巯基会吸附胃肠道粘蛋白，口服后会产生胃肠道局部损伤，副作用较大；(2)、会减弱青霉素、头孢类抗生素、红霉素、四环素等的抗菌活性，不宜联合用药；(3)、会影响茶碱的体内过程而不宜与茶碱合用。

福多司坦是一种新型的祛痰药，其基本药理作用是杯状细胞增生抑止作用和使支气管分泌物中粘蛋白的二硫键断裂作用及对呼吸道的粘液、粘膜正常状态的调节作用，是一种高效低毒的祛痰药，预计将成为乙酰半胱氨酸、羧甲基半胱氨酸等同类药的更新换代产品。

福多司坦是一种及其稳定的化合物，当其单独存在于空气中时，即使湿度较高也很稳定，而且无变色现象发生。但是，当其与固体制剂中经常使用的填充剂，如各种糖类、纤维素类、糖醇类在一起使用时会发生变色。这种变色现象不仅影响药品的外观，有时候还会引起含量的降低，故设计本发明中的药物组合物配方来对抗这种变色行为。

本发明所涉及的福多司坦其片剂最早是由爱诗制药株式会社开发研制的并于 2001 年上市。针对该药物与固体制剂中经常使用的填充剂，如各种糖类、纤维素类、糖醇类在一起使用时会发生变色的性质，爱诗制药株式会社在 CN 1155373C 中详细阐述了一种福多司坦片的处方组成及其制备工艺。该处方组成中，填充剂为玉米淀粉或土豆淀粉，用量为福多司坦的 0.01-8 倍。

在研究过程中我们发现，该处方组成所用的填充剂，即玉米淀粉或土豆淀粉，可压性和

流动性差，易吸湿而影响制剂的长期稳定性，在大规模生产过程中易引发大量粉尘而不利于劳动保护。

而中国已公开的专利 CN1463698A 中详细阐述了另一种福多司坦片的处方组成及其制备工艺。该处方组成中，填充剂为羧甲基淀粉钠，用量为福多司坦的 0.01—5 倍。

在研究过程中我们发现，该处方组成所用的粘合剂即高粘度羧甲基淀粉钠很难购得，而且该处方中羧甲基淀粉钠的比例也限制较大，对于较小规格的制剂不适用。

技术内容

根据现有辅料和生产条件，在保证具有较低的生产成本及简单易行的制备工艺，以适于大规模的工业化生产的前提下，有必要研究出一种适宜的处方组成及制备工艺，使福多司坦具有良好的长期存放也不会变色的药物稳定性。

在影响因素研究中我们发现，福多司坦的变色原因与湿度无关，所以通过减少制剂含水量来达到长期存放也不会变色的方法是不可行的。同时通过实验发现：加入抗氧化剂也不能起到避免其变色，改善其稳定性的作用。

共存组分对福多司坦变色行为的影响很大，当其制剂为口服固体制剂形式，如片剂、胶囊剂时，福多司坦与哪些辅料共存能够达到长期存放也不会变色的目的是处方设计的关键之一。为此我们进行了大量的研究工作，其结果表明无机盐类，如磷酸氢钙、硫酸钙及天然矿物质类，如硅藻土和白陶土，均能显著避免福多司坦在长期保存中的变色行为。

以制剂形式为片剂或胶囊剂为例，在本发明优选的实施例中，选用磷酸氢钙作为填充剂，加速实验 6 个月，长期实验 18 个月均未发生变色，其他各项检验结果也证明这种制剂很稳定。而且，以本发明所述无机盐类、硅藻土、白陶土为处方组成中的填充剂制备口服固体制剂，处方组成中的其余辅料，如崩解用辅料、粘合用辅料、润滑用辅料、助流用辅料、矫味用辅料等常用辅料的选择范围及用量范围较广，不受工艺限制，避免了因为辅料的性质而导致的生产工艺的受限。

本发明提供了一种含有福多司坦、填充剂及其他辅料的药物组合物，其中填充剂选自无机盐类及天然矿物质类，本发明优选磷酸氢钙，用量为组合物重量的 10-95%，最优用量为组合物重量的 20-60%。此组合物制备成片剂、硬胶囊。制备方法可以为制备颗粒后压片或灌装

胶囊或不经制粒直接压片或灌装胶囊。颗粒的制备方法，可以为干法制粒或湿法制粒。其他辅料还包括崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、矫味剂等。

崩解剂选用常用辅料如羧甲基淀粉钠、淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮等，本发明优选羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮；崩解剂用量为1%-20%。

润滑剂可选用如硬脂酸、硬脂酸镁、氢化植物油、滑石粉、聚乙二醇等，本发明优选硬脂酸镁、滑石粉。

本发明提供的混合物或颗粒的制备方法可为该领域已知的任何制备方法。

粉末直接混合及干法制粒制备药物组合物的方法其优点在于方法简便易行。所选用的辅料应该保证所制得的粉末或颗粒具有较好的流动性，使粉末能够顺利填充于冲模中，还必须具备良好的可压性。

湿法制粒方法由于可以显著改善混合物料流动性，因此在除填充剂以外的其他必要辅料的选择上范围较广，但是要注意其他辅料的性质对稳定性的影响。

下面用实施例进一步说明本专利，应该理解的是，本发明的实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。

实施例：

实施例 1:

福多司坦	200g
磷酸氢钙	107g
交联聚乙烯吡咯烷酮	36g
滑石粉	3.5g
硬脂酸镁	3.5g

制成 1000 片



福多司坦粉碎过 80 目筛，与磷酸氢钙、交联聚乙烯吡咯烷酮按处方量在快速搅拌制粒机中混合，加水制粒，烘干后外加滑石粉、硬脂酸镁压片，片重约为 350mg。用 OPADRY Y-1-7000 包衣，增重约为 2%~3%。

实施例 2:

福多司坦	200g
磷酸氢钙	92g
羧甲基淀粉钠	16g
滑石粉	3.5g
硬脂酸镁	3.5g
<hr/>	
制成	1000 粒

制备工艺

福多司坦粉碎过 80 目筛,与磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠按处方量在快速搅拌制粒机中混合,加水制粒,烘干后外加滑石粉、硬脂酸镁在 V 型混合机中混合,填充胶囊,装量约为 315mg。

实施例 3:

福多司坦	200g
硫酸钙	150g
交联聚乙烯吡咯烷酮	40g
滑石粉	5g
硬脂酸镁	5g
<hr/>	
制成	1000 片

制备工艺

处方量福多司坦与辅料等量递加法过 80 目筛混合,在 V 型混合机或三维运动混合机中混合,片重约为 400mg,采用本领域技术人员熟知的粉末直接压片即可。

实施例 4:

福多司坦	100g
硅藻土	150g
交联聚乙烯吡咯烷酮	40g
滑石粉	5g
硬脂酸镁	5g

制成 1000 片

制备工艺

处方量福多司坦与辅料等量递加法过 80 目筛混合，在 V 型混合机或三维运动混合机中混合，片重约为 300mg，采用本领域技术人员熟知的粉末直接压片即可。

实施例 5:

福多司坦	100g
白陶土	150g
交联聚乙烯吡咯烷酮	40g
滑石粉	5g
硬脂酸镁	5g

制成 1000 片

制备工艺

处方量福多司坦与辅料等量递加法过 80 目筛混合，在 V 型混合机或三维运动混合机中混合，片重约为 300mg，采用本领域技术人员熟知的粉末直接压片即可。

对比实施例 1:

福多司坦	200g
微晶纤维素	107g
交联聚乙烯吡咯烷酮	36g
滑石粉	3.5g
硬脂酸镁	3.5g

制成 1000 片

制备工艺

福多司坦粉碎过 80 目筛，与微晶纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮按处方量在快速搅拌制粒机中混合，加水制粒，烘干后外加滑石粉、硬脂酸镁压片，片重约为 350mg。用 OPADRY Y-1-7000 包衣，增重约为 2%~3%。

对比实施例 2:

福多司坦	100g
乳糖	150g
交联聚乙烯吡咯烷酮	40g
滑石粉	5g
硬脂酸镁	5g

制成 1000 片

制备工艺

处方量福多司坦与辅料等量递加法过 80 目筛混合，在 V 型混合机或三维运动混合机中混合，片重约为 300mg，采用本领域技术人员熟知的粉末直接压片即可。

将实施例 1~5、对比实施例 1、2 中生产的制剂在影响因素实验、加速实验（温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ ，湿度 $75\% \pm 5\%$ ）和长期稳定性实验（温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ，湿度 $60\% \pm 5\%$ ）中的变色情况分别示于表 1、表 2 和表 3 中。

表 1. 影响因素实验结果

	高温 (60℃)		高湿 (95%±5%)		光照 (4500lx±500lx)	
实施例 1	—	—	—	—	—	—
实施例 2	—	—	—	—	—	—
实施例 3	—	—	—	—	—	—
实施例 4	—	—	—	—	—	—
实施例 5	—	—	—	—	—	—
对比实施例 1	++	++	+	++	+	+
对比实施例 2	+	++	+	++	+	+

表 2. 加速实验结果

	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
实施例 1	—	—	—	—
实施例 2	—	—	—	—
实施例 3	—	—	—	—
实施例 4	—	—	—	—
实施例 5	—	—	—	—
对比实施例 1	—	+	+	++
对比实施例 2	+	+	++	++

表 3. 长期稳定性实验结果

	0 个月	3 个月	6 个月	9 个月	12 个月	18 个月
实施例 1	—	—	—	—	—	—
实施例 2	—	—	—	—	—	—
实施例 3	—	—	—	—	—	—
实施例 4	—	—	—	—	—	—
实施例 5	—	—	—	—	—	—
对比实施例 1	—	—	+	+	+	++
对比实施例 2	—	+	+	+	+	+

—: 不变色

+: 变色

++: 变色严重

因此, 从表 1~表 3 所示的结果可以看出, 本发明的含有福多司坦的口服药物组合物贮存很长时间也不会变色, 同时其他各项检验结果也证明这种制剂很稳定, 因此是一种优良的制剂。

对比实施例 3 (日本专利处方实施例 1):

福多司坦	200g
乳糖	78g
滑石粉	1g
硬脂酸镁	1g
制成	1000 片

制备工艺

处方量福多司坦与辅料等量递加法过 80 目筛混合, 在 V 型混合机或三维运动混合机中混合, 片重约为 280mg, 采用本领域技术人员熟知的粉末直接压片即可。

将实施例 1 与对比实施例 3 进行颗粒流动性和可压性的对比, 结果分别列于表 4 和表 5 中:

表 4. 实施例 1 与对比实施例 3 颗粒流动性的对比结果

	实施例 1	对比实施例 3
休止角	40.35°	47.17°
压缩度	14.32%	31.80%

表 5 实施例 1 与对比实施例 3 可压性的对比结果

	实施例 1	对比实施例 3
外观	片面光洁, 无涩冲现象	片面光洁, 侧面涩冲
硬度(牛顿)	60.33	50.67
脆碎度(%)	<0.01	1.43

说明: 片重均为 200mg, 片厚为 3.56~3.85mm

因此, 从表 4~表 5 所示的结果可以看出, 本发明所用的处方和工艺在颗粒的流动性和可压性方面优于 CN 1155373C 中阐述的福多司坦片的处方组成及工艺。