



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108078936 A

(43)申请公布日 2018.05.29

---

(21)申请号 201810004619.8 *A61K 47/38*(2006.01)

(22)申请日 2018.01.03 *A61K 47/26*(2006.01)

(71)申请人 浙江昂利康制药股份有限公司 *A61K 47/36*(2006.01)  
地址 312400 浙江省绍兴市嵊州市嵊州大 *A61P 1/14*(2006.01)  
道北1000号 *A61P 1/08*(2006.01)  
*A61P 1/00*(2006.01)

(72)发明人 伊骏 李欣 严立勇 徐成苗 *A61P 1/10*(2006.01)  
蒋震山 杨国栋 方南平 *A61P 1/12*(2006.01)

(74)专利代理机构 绍兴市知衡专利代理事务所  
(普通合伙) 33277  
代理人 张媛

(51)Int.Cl.  
*A61K 9/20*(2006.01)  
*A61K 31/24*(2006.01)  
*A61K 47/04*(2006.01)  
*A61K 47/02*(2006.01)

权利要求书2页 说明书8页

---

(54)发明名称

马来酸曲美布汀分散片及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种马来酸曲美布汀分散片及其制备方法,属于以所用非有效成分为特征的医用配置品技术领域。由马来酸曲美布汀、辅料和用于调整片剂整体均匀性和分散性的助剂构成,辅料、助剂均以马来酸曲美布汀为基准进行添加,辅料由乳糖、淀粉、羟丙甲纤维素E5构成。将本申请应用于胃肠道功能紊乱制剂的加工,具有不同体外环境下释放性能稳定、生物利用度高等优点。

1. 马来酸曲美布汀分散片,其特征在于,由马来酸曲美布汀、辅料和用于调整片剂整体均匀性和分散性的助剂构成,辅料、助剂均以马来酸曲美布汀为基准进行添加,辅料由乳糖、淀粉、羟丙甲纤维素E5构成,每100g马来酸曲美布汀中添加添加质量比的各组分:

乳糖	50-70,
预胶化淀粉	10-30,
酒石酸	15-20,
羟丙甲纤维素E5	6-18,
助剂	1-30。

2. 如权利要求1所述的马来酸曲美布汀分散片,其特征在于:所述的乳糖为一水乳糖。

3. 如权利要求1所述的马来酸曲美布汀分散片,其特征在于,所述的助剂包括润滑剂、崩解剂和助流剂,每100g马来酸曲美布汀中添加添加质量比的各组分:

乳糖	50-70,
预胶化淀粉	10-30,
酒石酸	15-20,
羟丙甲纤维素E5	6-18,
崩解剂	10-20,
润滑剂	1-3,
助流剂	2-5。

4. 如权利要求1所述的马来酸曲美布汀分散片,其特征在于:所述的润滑剂选自山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸棕榈酸甘油酯中的任一种或多种。

5. 如权利要求1所述的马来酸曲美布汀分散片,其特征在于:所述的崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的任一种或多种。

6. 如权利要求1所述的马来酸曲美布汀分散片,其特征在于:所述的助流剂为滑石粉、胶态二氧化硅中的任一种或多种。

7. 如权利要求1-6任一项所述马来酸曲美布汀分散片的制备方法,其特征在于,以马来酸曲美布汀分散片作为原料,乳糖、淀粉、羟丙甲纤维素E5作为辅料,配以助剂进行如下步骤的制备:

1) 按照处方量称取原辅料,辅料过筛;

2) 称取处方量的纯化水,加入处方量的羟丙基纤维素E5,搅拌溶解配置成浓度1%-15%的粘合剂;

3) 按先后顺序将马来酸曲美布汀、乳糖、预胶化淀粉以及酒石酸加入湿法制粒机预混,然后加入粘合剂湿法制粒;

4) 烘箱干燥后过筛整粒,并将助剂加入进行总混;

5) 压片。

8. 如权利要求7所述的马来酸曲美布汀分散片的制备方法,其特征在于:步骤(1)中,过筛不超过80目。

9. 如权利要求7所述的马来酸曲美布汀分散片的制备方法,其特征在于:步骤(2)中,粘合剂的浓度为5-10%。

10. 如权利要求7所述的马来酸曲美布汀分散片的制备方法,其特征在于:步骤(4)中,

过筛不超过15目。

## 马来酸曲美布汀分散片及其制备方法

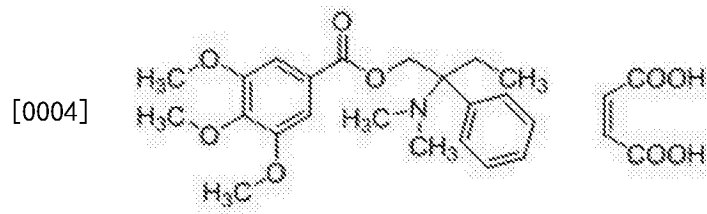
### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种马来酸曲美布汀分散片及其制备方法,属于以所用非有效成分为特征的医用配置品技术领域。

### 背景技术

[0002] 马来酸曲美布汀是辉瑞公司原研,现已经在世界各地上市。它是一种非竞争性解挛药,具有明显的抗5-羟色胺作用,不影响胃肠的正常运动,可以双向调节非正常运动。适用于胃肠道功能紊乱引起的胃肠道运动功能紊乱引起的食欲不振、恶心、呕吐、嗝气、腹胀、腹鸣、腹痛、腹泻、便秘等症状的改善,肠道易激惹综合征,疗效较好。

[0003] 马来酸曲美布汀的化学名为3,4,5-三甲氧基苯甲酸(2-二甲氨基-2-苯基)丁酯马来酸盐,其分子式为 $C_{22}H_{29}NO_5 \cdot C_4H_4O_4$ ,分子量为503.54,其结构式为:



[0005] 马来酸曲美布汀的剂型有片剂、胶囊及干混悬剂。这些技术虽然较为成熟,但仍存在不少缺点。口服固体制剂进入体内后,均需经过溶出过程才能透过生物膜被机体吸收。但是,现有的马来酸曲美布汀溶出速度较慢,起效慢。为此,研制一种释放速度较快,生物利用度高且生产工艺简单的马来酸曲美布汀分散制剂是非常有现实意义的。

[0006] CN1507861A的中国专利公开了一种马来酸曲美布汀片及其制备方法。该专利技术制备的片剂配方简单,生产成本低,但在不同的体外环境中释放不完全,生物利用度较低。

[0007] CN1927185A的中国专利公开了一种具速释部分的马来酸曲美布汀缓释片及其制备工艺,制备工艺包括双层片以及分布造粒、混合压片制成的缓释片,工艺复杂,成本较高。

[0008] CN1839816A的中国专利公开了一种马来酸曲美布汀分散片及其制备方法。马来酸曲美布汀味苦,该专利技术制备的片剂,通过采用矫味剂和甜味剂复合,能完全掩盖马来酸曲美布汀的苦味,但马来酸曲美布汀易降解,该方法制备的马来酸曲美布汀分散片稳定性不高。

[0009] 基于此,做出本申请。

### 发明内容

[0010] 技术的不足,本申请首先提供了一种溶出迅速、质量稳定的马来酸曲美布汀分散片剂。

[0011] 为实现上述目的,本申请采取的技术方案如下:

[0012] 马来酸曲美布汀分散片,由马来酸曲美布汀、辅料和用于调整片剂整体均匀性和分散性的助剂构成,辅料、助剂均以马来酸曲美布汀为基准进行添加,辅料由乳糖、淀粉、羟

丙甲纤维素E5构成,每100g马来酸曲美布汀中添加如下质量百分比的各组分:

[0013] 乳糖 50-70,

[0014] 预胶化淀粉 10-30,

[0015] 酒石酸 15-20,

[0016] 羟丙甲纤维素E5 6-18,

[0017] 助剂 1-30。

[0018] 进一步的,作为优选:

[0019] 所述的乳糖为一水乳糖。

[0020] 所述的助剂包括润滑剂、崩解剂和助流剂,崩解剂、润滑剂、助流剂相对马来酸曲美布汀的添加质量比为:崩解剂:10-20,润滑剂:1-3,助流剂:2-5,助剂的设置,用于调整片剂的整体均匀性和分散性。

[0021] 更优选的:

[0022] 所述的润滑剂选自山嵛酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸棕榈酸甘油酯中的任一种或多种,优选为硬脂酸镁。

[0023] 所述的崩解剂选自低取代羟丙基纤维素、微晶纤维素、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的任一种或多种,优选为羧甲基淀粉钠。

[0024] 所述的助流剂为滑石粉、胶态二氧化硅中的任一种或多种,优选为胶态二氧化硅。助流剂可以降低颗粒与颗粒、药片与模孔壁之间的摩擦力,赋予片剂表面光滑美观的特性,在选用滑石粉、胶态二氧化硅中的一种或两者的混合物作为助流剂,尤其是选用胶态二氧化硅作为助流剂时,不仅可以改善颗粒的流动性,赋予片表光滑美观的效果,当其吸水量达自重40%时,还仍能保持粉末状态,在非极性和低极性的介质中仍能有效地稠化,提高了其内包裹的药物活性成分的稳定性。

[0025] 同时,本申请还提供了一种具有上述特征马来酸曲美布汀分散片的制备方法,以马来酸曲美布汀分散片作为原料,乳糖、淀粉、羟丙甲纤维素E5作为辅料,配以助剂进行如下步骤的制备:

[0026] 1) 按照处方量称取原辅料,辅料过筛。过筛目数不超过80目;

[0027] 2) 称取处方量的纯化水,加入处方量的羟丙基纤维素E5,搅拌溶解配置成浓度1%-15%的粘合剂;

[0028] 3) 按先后顺序将马来酸曲美布汀、乳糖、预胶化淀粉以及酒石酸加入湿法制粒机预混,然后加入粘合剂湿法制粒;

[0029] 4) 烘箱干燥后过筛整粒(过筛目数不超过18目),并将助剂加入进行总混;

[0030] 5) 压片。

[0031] 进一步的,作为优选:

[0032] 步骤(2)中,粘合剂的浓度为5-10%。在生产过程中,我们发现,当粘合剂浓度过低(5%以下)时,由于各成分之间的粘合作用较弱,导致其片剂成型效果差,容易出现散粒,这些散粒也导致片剂与空气的接触较多,有效成分中多易发生氧化作用而导致变质,因而片剂的药性稳定性较差;随着粘合剂浓度的提升,当粘合剂浓度控制在5-10%时,各组分之间具有很好的分散性和粘结性,在此基础上进行后续的制粒、干燥、整粒、压片,即可得到药性稳定的片剂;当粘合剂的浓度超过10%时,会出现严重的粘冲现象,严重影响生产。

[0033] 在该浓度阶段中我们进行了多次实验,并在实验过程中意外的发现:当粘合剂的浓度为5%时,可以充分发挥羟丙甲纤维素水溶液的表面活性,从而赋予片剂非常良好的分散性和粘结性,此时,其存放稳定性达到最佳。

[0034] 因此,与现有技术相比,本申请所提供的马来酸曲美布汀分散片具有如下优点和显著进步性:

[0035] (1) 药物溶出迅速,质量稳定。本申请所制备的马来酸曲美布汀主要由原料、辅料和助剂三部分构成,原料作为药物活性成分存在,辅料中,羟丙甲纤维素E5与水混合后作为粘合剂与原料以及其他组分进行混合,通过与乳糖(优选一水乳糖)、预胶化淀粉的配合下,赋予片剂内芯良好的物理稳定性和药性稳定性;而后原料和辅料形成的颗粒再与助剂进行总混合、压片,压片在保持片剂光滑、硬度的同时,其与内芯的配合,也确保了片剂良好的溶出性。

[0036] (2) 制备方法简单,不需包衣,工艺简单,降低成本;不需要复杂的制剂设备,易于工业化大生产。在片剂的制备过程中,所涉及到的设备只有湿法制粒机、压片机,因此,无需复杂的值机设备,因此,工艺的普适性较强,有利于工业化展开生产。

### 具体实施方式

[0037] 本实施例下面结合实施例作进一步的说明,但此处仅以最优选方案进行举例说明,本申请的内容并不局限于此。

[0038] 其中,下述各实施例中,马来酸曲美布汀购于浙江东亚药业股份有限公司;一水乳糖购于DFE Pharma;预胶化淀粉购于上海卡乐康包衣技术有限公司;酒石酸购于Dr.Mao;羧甲基淀粉钠购于DFE Pharma;羟丙甲纤维素卡乐康,型号为E5;纯化水由浙江昂利康制药股份有限公司制得;硬脂酸镁购于安徽山河药用辅料股份有限公司;胶态二氧化硅购于安徽山河药用辅料股份有限公司。

[0039] 湿法制粒机:富鑫机电科技发展(上海)有限公司,型号为2L-FHSG20;压片机为北京国药龙立科技有限公司,型号为ZP14。

[0040] 实施例1

马来酸曲美布汀 100g,

一水乳糖 61g,

预胶化淀粉 10g,

酒石酸 15g,

[0041] 羟丙甲纤维素 E5 6g,

纯化水 114g,

羧甲基淀粉钠 10g,

硬脂酸镁 1g,

胶态二氧化硅 2g。

[0042] 制备方法:

- [0043] 1) 按照处方量称取原、辅料,辅料过80目筛;
- [0044] 2) 称取处方量的纯化水,加入处方量的羟丙基纤维素,搅拌溶解配置成浓度5%的粘合剂;
- [0045] 3) 按先后顺序将马来酸曲美布汀、一水乳糖、预胶化淀粉以及酒石酸加入湿法制粒机预混,然后加入粘合剂湿法制粒;
- [0046] 4) 烘箱干燥后过18目筛整粒,并将助剂加入进行总混;
- [0047] 5) 压片。

[0048] 实施例2

马来酸曲美布汀 100g,

一水乳糖 49g,

预胶化淀粉 20g,

酒石酸 15g,

[0049] 羟丙甲纤维素 E5 6g,

纯化水 114g,

羧甲基淀粉钠 12g,

硬脂酸镁 1g,

胶态二氧化硅 2g。

[0050] 制备方法:

- [0051] 1) 按照处方量称取原辅料,辅料过80目筛;
- [0052] 2) 称取处方量的纯化水,加入处方量的羟丙基纤维素,搅拌溶解配置成浓度5%的粘合剂;
- [0053] 3) 按先后顺序将马来酸曲美布汀、一水乳糖、预胶化淀粉以及酒石酸加入湿法制粒机预混,然后加入粘合剂湿法制粒;
- [0054] 4) 烘箱干燥后过18目筛整粒,并将助剂加入进行总混;
- [0055] 5) 压片。

[0056] 实施例3

马来酸曲美布汀 150g,

一水乳糖 71g,

[0057] 预胶化淀粉 30g,

酒石酸 22.5g,

	羟丙甲纤维素 E5	9g,
	纯化水	171g,
[0058]	羧甲基淀粉钠	20g,
	硬脂酸镁	2g,
	胶态二氧化硅	3g。

[0059] 制备方法:

[0060] 1) 按照处方量称取原辅料,辅料过80目筛;

[0061] 2) 称取处方量的纯化水,加入处方量的羟丙基纤维素,搅拌溶解配置成浓度5%的粘合剂;

[0062] 3) 按先后顺序将马来酸曲美布汀、一水乳糖、预胶化淀粉以及酒石酸加入湿法制粒机预混,然后加入粘合剂湿法制粒;

[0063] 4) 烘箱干燥后过18目筛整粒,并将助剂加入进行总混;

[0064] 5) 压片。

[0065] 对比实施例1

[0066] 申请号为201510616218.4的专利是制备了一种马来酸曲美布汀缓释制剂的制备。

[0067] 按以下用量称取各组分:

	马来酸曲美布汀	150g,
	丁羟茴醚	200g,
	十六醇	300g,
[0068]	绿坡缕石	200g,
	富马酸	100g,
	乳糖	50g,

[0069] EC醇液占马来酸曲美布汀颗粒总重的3%,

[0070] 硬脂酸镁 7.5g,

[0071] 胶态二氧化硅 5g。

[0072] 制备方法:

[0073] 1) 马来酸曲美布汀、丁羟茴醚、十六醇、绿坡缕石、乳糖、富马酸分别经过粉碎处理,再过100目筛,所得细粉备用;按处方量称取后,预混;

[0074] 2) 将混合物料置于湿法制粒机中,加入处方量的EC醇溶液,混合,制粒;

[0075] 3) 湿颗粒在流化床中干燥后,得到干颗粒,过筛整粒;

[0076] 4) 干颗粒中加入处方量的硬脂酸镁和胶态二氧化硅,总混后得到压片前颗粒;

[0077] 5) 压片。

[0078] 分散均匀性与溶出度试验结果如下:

[0079] 根据中国药典2015版第二部,将实施例1~3对其溶出度及分散均匀性进行检测,对比例1进行溶出度检测。

[0080] 表1实施例1~3的分散均匀性



[0081]

编号	硬度(N)	分散均匀性(min)	分散性
实施例1	36.3	1.8	良好
实施例2	37.5	2.0	良好
实施例3	38.1	2.0	良好

[0082] 表2实施例1~3的溶出度

[0083]

时间(h)	15min	30min
实施例1	91.8%	98.6%
实施例2	92.5%	97.4%
实施例3	91.4%	95.6%

[0084] 表3对比例1的溶出度

[0085]

时间(h)	2	4	6	8	10	12
对比例1	20.1%	25.4%	43.4%	57.4%	69.5%	77.1%

[0086] 通过上述表1-3的对比可以看出,对比例1在12小时的溶出度仍然未达到80%,溶出较慢,吸收慢。对比例为缓释片,主要是起到缓解推迟甚至控制药品中缓释成分在体内释放的作用,维持受药体血液中的药物含量,从而达到延长药效的目的。

[0087] 采用本申请配方所形成的马来酸曲美布汀制剂,将其在水中溶解时,在2min左右即可完全崩解,15分钟溶出度可达到90%以上,而在30分钟时,即可达到98%左右,实现了较高的生物利用度。而本发明申请为分散片,遇水后可迅速崩解形成均匀的粘性悬液。服用方便,吸收快,

[0088] 达到快速起效的目的。

[0089] 粘合剂浓度的影响

[0090] 本申请中,羟丙基纤维素溶于水配置成粘合剂,该粘合剂对片剂的成型、稳定性能均起到非常关键的影响作用。

[0091] 以下以实施例3作为基础,对粘合剂的浓度(质量浓度)进行实验,具体分析如下:

[0092] 表4不同粘合剂浓度下片剂的稳定性

[0093]

粘合剂	含量, %				有关物质, %			
	0	1个月	3个月	6个月	0	1个月	3个月	6个月
0.5%	97.77	97.59	97.30	97.05	0.31	0.70	0.99	1.23
0.8%	97.92	97.71	97.47	97.20	0.31	0.68	0.87	1.08
1%	97.98	97.76	97.51	97.27	0.30	0.56	0.79	0.93
3%	99.13	98.85	98.45	98.03	0.27	0.44	0.61	0.78
4%	99.59	99.35	99.05	98.84	0.23	0.35	0.48	0.52
5%	99.78	99.66	99.48	99.37	0.20	0.30	0.38	0.41
6%	99.72	99.53	99.28	99.01	0.21	0.33	0.40	0.48
7%	98.85	98.70	98.49	98.22	0.23	0.35	0.44	0.55
10%	98.89	98.68	98.55	98.29	0.23	0.38	0.47	0.54
12%	97.56	97.37	97.14	96.91	0.27	0.41	0.58	0.68
15%	95.35	95.12	94.81	94.62	0.26	0.45	0.63	0.73
18%	93.06	92.87	92.56	92.33	0.28	0.51	0.60	0.70
20%	89.88	89.50	89.18	88.97	0.30	0.44	0.61	0.72

[0094] 在生产过程中,我们发现,当粘合剂浓度过低(1%以下)时,由于各成分之间的粘合作用较弱,导致其片剂成型效果差,容易出现散粒,这些散粒也导致片剂与空气的接触较多,有效成分中多易发生氧化作用而导致变质,因而片剂的药性稳定性较差;随着粘合剂浓度的提升,当粘合剂浓度控制在5-10%时,各组分之间具有很好的分散性和粘结性,在此基础上进行后续的制粒、干燥、整粒、压片,即可得到药性稳定的片剂。

[0095] 在该浓度阶段中我们进行了多次实验,并在实验过程中意外的发现:当粘合剂的浓度为5%时,可以充分发挥羟丙甲纤维素水溶液的表面活性,从而赋予片剂非常良好的分散性和粘结性,此时,其存放稳定性达到最佳。

[0096] 溶出度试验

[0097] 样品1(实施例1)、样品2(实施例2)、样品3(实施例3)、对照品(法国辉瑞),分别在pH1.2、pH4.0、pH6.8的介质中,测定溶出度,结果如下所示。

[0098] 表5 pH1.2介质的溶出度对照表

[0099]

时间(min)	样品1	样品2	样品3	对照品
15	91.8%	92.5%	90.8%	91.4%
30	98.6%	97.4%	95.6%	95.6%
45	98.8%	97.9%	97.3%	98.1%

[0100] 表6 pH4.0介质的溶出度对照表

[0101]

时间 (min)	样品1	样品2	样品3	对照品
15	41.6%	42.9%	44.7%	44.2%
30	43.6%	44.2%	45.8%	45.5%
45	45.9%	46.3%	47.7%	47.1%

[0102] 表7 pH6.8介质的溶出度对照表

[0103]

时间 (min)	样品1	样品2	样品3	对照品
15	18.8%	20.3%	19.2%	19.3%
30	20.4%	22.6%	20.1%	21.6%
45	22.8%	24.7%	23.2%	24.0%

[0104] 通过上述表5-7的对比可以看出,在pH1.2的介质中本发明的马来酸曲美布汀制剂与法国辉瑞原研的制剂溶出度均超过85%;本发明的马来酸曲美布汀制剂在pH1.2、pH4.0、pH6.8三种介质中与原研制剂的溶出特征基本一致,表明本发明的马来酸曲美布汀分散片在不同的环境下效果稳定,不逊色于原研,实现了较高的生物利用度。

[0105] 稳定性试验

[0106] 试验样品:样品1(实施例1)、样品2(实施例2)、样品3(实施例3)、对照品(法国辉瑞)。

[0107] 试验方法:分别在加速稳定性试验条件下放置六个月,以马来酸曲美布汀及有关物质为指标测定含量的变化,分别于第0、1、3、6月取样进行检测,具体参见表8所示。

[0108] 表8不同实施条件下的稳定性参数对照表

[0109]

时间 (月)	样品 1		样品 2		样品 3		对照品	
	含量, %	有关物 质%	含 量, %	有关物 质%	含 量, %	有关物 质%	含 量, %	有关物 质%
0	99.78	0.20	99.59	0.25	99.65	0.31	99.59	0.30
1	99.66	0.30	99.45	0.33	99.59	0.36	99.40	0.39
3	99.48	0.38	99.33	0.40	99.35	0.41	99.27	0.48
6	99.37	0.41	99.28	0.45	99.22	0.49	98.88	0.59

[0110] 从表8中可以看出,在放置6个月的时间后,对照品有关物质的含量为0.66%,含量下降为0.71%;实施例1和实施例2其有关物质含量分别为0.41%、0.45%和0.49%,其含量降低率均在0.5%以下,产品的存放稳定性较好。

[0111] 以上内容是结合本发明创造的优选实施方式对所提供技术方案所作的进一步详细说明,不能认定本发明创造具体实施只局限于上述这些说明,对于本发明创造所属技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明创造构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,都应当视为属于本发明创造的保护范围。