



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103214382 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201310144366. 1

(22) 申请日 2013. 04. 24

(73) 专利权人 四川省惠达药业有限公司
地址 610015 四川省成都市青羊区东胜街
39 号医药大厦 5 楼 502-509 号

(72) 发明人 梁宏平

(74) 专利代理机构 北京元中知识产权代理有限
责任公司 11223

代理人 王明霞

(56) 对比文件

CN 101747215 A, 2010. 06. 23,
CN 100998585 A, 2007. 07. 18,
CN 102875397 A, 2013. 01. 16,
CN 1951501 A, 2007. 04. 25,
WO 9900358 A1, 1999. 01. 07,
CN 1548042 A, 2004. 11. 24, 全文.
US 6997194 B2, 2006. 02. 14, 全文.

审查员 方庭

(51) Int. Cl.

C07C 219/06 (2006. 01)

C07C 213/10 (2006. 01)

A61K 31/216 (2006. 01)

A61P 25/26 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

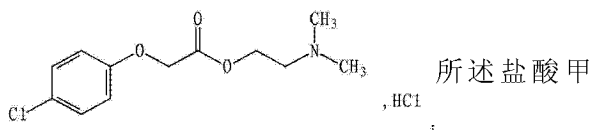
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸甲氯芬酯化合物及其药物组合物

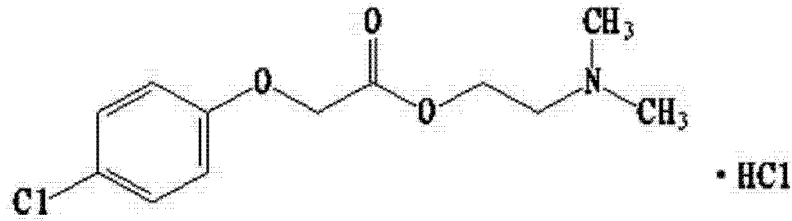
(57) 摘要

一种盐酸甲氯芬酯化合物, 所述
盐酸甲氯芬酯化合物的结构式为:



氯芬酯化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。本发明还提供了一种所述的盐酸甲氯芬酯化合物的制备方法以及含所述的盐酸甲氯芬酯化合物的药物组合物。所述的盐酸甲氯芬酯药物组合物为无菌粉针剂、冻干粉针剂、分散片、片剂和口服液。本发明提供的盐酸甲氯芬酯化合物及其药物组合与现有技术相比, 具有更好的储存稳定性以及流动性, 极大地提高了患者的用药安全。

1. 一种盐酸甲氯芬酯晶体化合物,其特征在于,所述盐酸甲氯芬酯化合物的结构式为:



所述盐酸甲氯芬酯化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

2. 一种权利要求 1 所述的盐酸甲氯芬酯晶体化合物的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:将盐酸甲氯芬酯原料药溶于正丁醇中,置于 50-60 $^{\circ}$ C 水浴保温,搅拌 20-30 分钟,缓慢滴加丙酮,继续搅拌 20-30 分钟,活性炭脱色,静置 24h 以上,挥发溶剂并养晶,降温至 0-5 $^{\circ}$ C,过滤,得到滤饼,洗涤滤饼,再减压干燥 2~4h,即得白色微晶粉末。

3. 根据权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于,每 1g 盐酸甲氯芬酯原料药溶于 3-5ml 正丁醇中;所述丙酮与正丁醇的体积比为 1:5-8。

4. 一种含有权利要求 1 所述的盐酸甲氯芬酯晶体化合物的药物组合物。

5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物为无菌粉针剂、冻干粉针剂、口服液、片剂和胶囊。

6. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,按质量百分含量计,所述无菌粉针剂包括 99.8%~99.9% 的盐酸甲氯芬酯和 0.1%~0.2% 的苯甲酸钠。

7. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述冻干粉针剂包括盐酸甲氯芬酯和冻干支持剂,所述盐酸甲氯芬酯和冻干支持剂的质量比为 1:0.8~1.2。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物,其特征在于,所述冻干支持剂包括甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、水解明胶、甘氨酸、右旋糖苷中的一种或多种。

9. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述口服液包括盐酸甲氯芬酯 100 份、甜菊糖甙 0.1-0.3 份、羧甲基纤维素钠 1-3 份、枸橼酸 8-10 份、薄荷脑 1-3 份、水 400-500 份。

10. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述的片剂包括盐酸甲氯芬酯 100 份、淀粉 150-250 份、滑石粉 7-10 份。

11. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,所述的片剂为分散片,按重量份计,所述分散片包括盐酸甲氯芬酯 240 份、羟丙基纤维素 110~130 份、二氧化硅 27~32 份,微晶纤维素 8~10 份。

12. 根据权利要求 5 所述的药物组合物,其特征在于,按重量份计,所述胶囊包括盐酸甲氯芬酯 100 份、淀粉 80-120 份、羧甲基纤维素钠 80-120 份、聚乙烯吡咯烷酮 35-45 份、滑石粉 8-10 份。

一种盐酸甲氯芬酯化合物及其药物组合物

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种盐酸甲氯芬酯化合物、该盐酸甲氯芬酯化合物的制备方法及其药物组合物。

背景技术

[0002] 盐酸甲氯芬酯,英文名称 Meclofenoxate Hydrochloride,化学名称为 2-(二甲基氨基)乙基对氯苯氧基乙酸酯盐酸盐,为白色结晶性粉末,极易溶于水。

[0003] 盐酸甲氯芬酯主要作用于大脑皮质,它能促进脑细胞的氧化还原,调节神经细胞的代谢,增加对糖类的利用对受抑制的中枢神经有兴奋作用。临床上用作中枢神经兴奋药,能调节神经细胞的代谢和促进其兴奋性。研究表明还有延缓衰老,预防老年痴呆症和提高学习和记忆能力等作用。其主要药理作用如下:1. 促进脑代谢;2. 清除细胞中脂褐素(Lipofuscin);3. 增加脑血流量;4. 提高记忆能力;5. 抗缺氧作用;6. 可促进蛋白同化作用,增强其他蛋白同化药物在体内的功效;7. 增加脑内 5-羟色胺量;8. 促进介于视床下部一下垂体—付肾系之间的付肾皮质激素的分泌作用;9. 激活脑干网状结构。

[0004] CN101747215A 公开了一种盐酸甲氯芬酯无菌原料药的制备方法,具体是:将盐酸甲氯芬酯以一定的配比溶于异丙醇,然后经过脱色、无菌过滤、减压浓缩后析晶,过滤,干燥,即得盐酸甲氯芬酯无菌成品。

[0005] CN102875397A 提供了一种盐酸甲氯芬酯的制备方法,该方法采用一步法酯化成盐,并且采用了相转移催化法进行工艺改进,本发明方法原料易得,副产物少,反应条件温和且容易控制,成本较低,易实现工业化,生产能力大,所得产品纯度高,质量稳定,符合药典规定,该发明提供了一条更环保的盐酸甲氯芬酯的合成途径。

[0006] 《盐酸甲氯芬酯的合成》:赵普,齐鲁药事, Qilu Pharmaceutical Affairs 2012 Vol. 31, No. 12,以对氯苯氧乙酸和 N,N-二甲基乙醇胺为起始原料,在对甲苯磺酸的催化下,通过甲苯与水共沸分水制备甲氯芬酯的碱基,以分出的水量计算,反应能转化 90% 以上。后处理通过饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤,除掉未反应的对氯苯氧乙酸。在成盐酸盐的步骤中,采用氯化亚砷和异丙醇反应制备干燥的氯化氢,并且能直接在异丙醇中成盐,大大简化了成盐步骤。

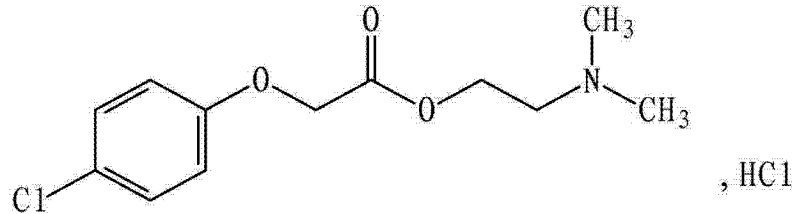
[0007] 盐酸甲氯芬酯分子中因含酯键,水溶液不稳定,易水解。水溶液 pH 升高,水解速度加快。上述专利以及现有技术中提供的盐酸甲氯芬酯基本都是在异丙醇中结晶得到,该盐酸甲氯芬酯的稳定性差,长时间储存,杂质含量不断增加,活性成分盐酸甲氯芬酯的含量减少,增大了患者的用药风险。

[0008] 为了获得一种稳定性更好的盐酸甲氯芬酯化合物,特提出本发明。

发明内容

[0009] 本发明的第一目的在于提供一种盐酸甲氯芬酯化合物,该盐酸甲氯芬酯化合物具有更好的储存稳定性。

- [0010] 本发明第二目的在于提供一种上述盐酸甲氯芬酯化合物的制备方法。
- [0011] 本发明的第三目的在于提供一种含有上述盐酸甲氯芬酯化合物的药物组合物。
- [0012] 为了实现上述发明目的,本发明采取如下技术方案:
- [0013] 一种盐酸甲氯芬酯化合物,所述盐酸甲氯芬酯化合物的结构式为:
- [0014]



[0015] 所述盐酸甲氯芬酯化合物使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图如图 1 所示。

[0016] 化合物的内部固态结构对其理化性能有非常大的影响,同一种化合物,其晶型不同,导致其晶格能不同,从而导致其物理性能也不同,所以不同的晶型的化合物,其晶格对分子的束缚力大小的不同从而导致其稳定性也不同。据于此,发明人试图通过改变盐酸甲氯芬酯化合物的固体你内部分子结构,从而改善盐酸甲氯芬酯化合物的稳定性,以期得到一种理化性能更好的盐酸甲氯芬酯化合物。

[0017] 本发明提供的盐酸甲氯芬酯化合物与现有技术的盐酸甲氯芬酯相比具有更高的晶格能,晶格对盐酸甲氯芬酯分子的束缚性更强,从而提高了盐酸甲氯芬酯化合物的稳定性。发明人通过稳定性实验,结果表明本发明所提供的盐酸甲氯芬酯化合物的特殊结晶形式与现有技术的盐酸甲氯芬酯的固体形式相比,具有更强的储存稳定性,这极大地提高了患者的用药安全。

[0018] 本发明还提供了一种前面所述的盐酸甲氯芬酯化合物的制备方法,所述制备方法包括:将盐酸甲氯芬酯原料药溶于正丁醇中,置于 50-60 $^{\circ}$ C 水浴保温,搅拌 20-30 分钟,缓慢滴加丙酮,继续搅拌 20-30 分钟,活性炭脱色,静置 24h 以上,挥发溶剂并养晶,降温至 0-5 $^{\circ}$ C,过滤,得到滤饼,洗涤滤饼,再减压干燥 2~4h,即得白色微晶粉末。

[0019] 为了获得一种盐酸甲氯芬酯的全新晶型,发明人做了大量的实验,包括不断改变结晶方法以及包括压力、温度、溶剂、pH、反溶剂等结晶条件,最终得到了一种具有全新晶型的盐酸甲氯芬酯化合物,其 X-RD 谱图表明,本发明提供的盐酸甲氯芬酯化合物的固体内部分子结构与现有技术中的盐酸甲氯芬酯化合物不同。

[0020] 上述制备方法中,每 1g 盐酸甲氯芬酯原料药溶于 3-5ml 正丁醇中。

[0021] 上述制备方法中,其特征在于,所述丙酮与正丁醇的体积比为 1:5-8。

[0022] 上述制备方法中,滴加丙酮时的搅拌速率为 27~28rpm。

[0023] 所述的加入活性炭脱色为本领域常用技术手段,可以参见任何的脱色处理,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0024] 上述制备方法中,优选的,加入活性炭的量为药液总体积的 0.2-0.3g/ml。

[0025] 一种前面所述的盐酸甲氯芬酯的药物组合物。

[0026] 本发明通过改变盐酸甲氯芬酯化合物的固体结构,得到的盐酸甲氯芬酯化合物具

有更高的储存稳定性,进而改善了含有盐酸甲氯芬酯化合物的药物组合物的储存稳定性,与现有技术的盐酸甲氯芬酯药物组合物相比,本发明提供的含有盐酸甲氯芬酯的药物组合物具有更好的储存稳定性,极大地提高了患者的用药安全。

[0027] 本发明的药物组合物可以制备成各种剂型,如液体制剂、固体制剂,优选的,所述药物组合物为无菌粉针剂、冻干粉针剂、口服液、片剂和胶囊。

[0028] 按质量百分含量计,所述无菌粉针剂包括 99.8%~99.9% 的盐酸甲氯芬酯和 0.1%~0.2% 的苯甲酸钠。

[0029] 所述冻干粉针剂包括盐酸甲氯芬酯和冻干支持剂,所述盐酸甲氯芬酯和冻干支持剂的质量比为 1:0.8~1.2。

[0030] 优选的,所述冻干支撑剂包括甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、水解明胶、甘氨酸、右旋糖苷中的一种或多种。

[0031] 按重量份计,所述口服液包括按重量份计,所述口服液包括盐酸甲氯芬酯 100 份、甜菊糖甙 0.1-0.3 份、羧甲基纤维素钠 1-3 份、枸橼酸 8-10 份、薄荷脑 1-3 份、水 400-500 份。

[0032] 按重量份计,所述的片剂包括盐酸甲氯芬酯 100 份、淀粉 150-250 份、滑石粉 7-10 份。

[0033] 所述的片剂为分散片,按重量份计,所述分散片包括盐酸甲氯芬酯 240 份、羟丙基纤维素 110~130 份、二氧化硅 27~32 份,微晶纤维素 8~10 份。

[0034] 按重量份计,所述胶囊包括盐酸甲氯芬酯 100 份、淀粉 80-120 份、羧甲基纤维素钠 80-120 份、聚乙烯吡咯烷酮 35-45 份、滑石粉 8-10 份。

[0035] 本发明中,所述的无菌粉针剂、冻干粉针剂、片剂、分散片、胶囊和口服液可采用现有技术的制备方法,本领域技术人员无需付出任何的创造性劳动,即可根据其自身掌握的现有技术进行适当的选择,并实现本发明目的。

[0036] 与现有技术相比,本发明提供的盐酸甲氯芬酯化合物及其药物组合物具有如下优点:

[0037] (1) 本发明的盐酸甲氯芬酯化合物长时间储存杂质含量少,储存稳定性好;

[0038] (2) 本发明的含有盐酸甲氯芬酯的药物组合物储存稳定性好,安全性能更高。

附图说明

[0039] 图 1 为本发明实施例 1 制备的盐酸甲氯芬酯化合物的 X-粉末衍射谱图。

具体实施方式

[0040] 以下用实施例对本发明的技术方案作进一步的说明,将有助于对本发明的技术方案的优点,效果有更进一步的了解,实施例不限定本发明的保护范围,本发明的保护范围由权利要求来决定。

[0041] 实施例 1

[0042] 盐酸甲氯芬酯化合物的制备:

[0043] 将盐酸甲氯芬酯原料药 50 溶于 150ml 正丁醇中,置于 60℃ 水浴保温,搅拌 30 分钟,缓慢滴加丙酮,滴加丙酮时的搅拌速率为 27rpm,所述丙酮与正丁醇的体积比为 1:5,

滴加完毕后继续搅拌 20 分钟,加入活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.2%g/ml,搅拌 20min,过滤,静置 24h 以上,挥发溶剂并养晶,降温至 0℃,过滤,得到滤饼,洗涤滤饼,再减压干燥 4h,即得白色微晶粉末。收率 71.2%,HPLC 含量 99.85%。mp :182-185℃。

[0044] 使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射谱图为图 1 所显示。

[0045] 实施例 2

[0046] 盐酸甲氯芬酯化合物的制备:

[0047] 将盐酸甲氯芬酯原料药 50 溶于 250ml 正丁醇中,置于 50℃水浴保温,搅拌 20 分钟,缓慢滴加丙酮,滴加丙酮时的搅拌速率为 28rpm,所述丙酮与正丁醇的体积比为 1:8,滴加完毕后继续搅拌 30 分钟,加入活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.3%g/ml,搅拌 20min,过滤,静置 24h 以上,挥发溶剂并养晶,降温至 5℃,过滤,得到滤饼,洗涤滤饼,再减压干燥 2h,即得白色微晶粉末。收率 70.9%,HPLC 含量 99.88%。mp :182-185℃。

[0048] 使用 Cu-K α 射线测量得到的 X-射线粉末衍射图谱图与实施例 1 的结果一致。

[0049] 实施例 3

[0050] 盐酸甲氯芬酯无菌粉针剂

[0051] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的盐酸甲氯芬酯 998g、苯甲酸钠 2g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含盐酸甲氯芬酯 0.25g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0052] 实施例 4

[0053] 盐酸甲氯芬酯无菌粉针剂

[0054] 在无菌条件下称取实施例 1 制备的盐酸甲氯芬酯 999g、苯甲酸钠 1g,置于固体粉末混合机中均匀混合,所得原料转入无菌制剂车间,精密计量分装,每瓶含盐酸甲氯芬酯 0.5g,加塞、轧盖,成品包装入库并送检。

[0055] 实施例 5

[0056] 盐酸甲氯芬酯冻干粉针剂

| | | | |
|--------|----|--------|-----------|
| | 处方 | 盐酸甲氯芬酯 | 100g |
| | | 甘露醇 | 80g |
| [0057] | | 注射用水 | 加至 3000ml |
| | 制成 | | 500 瓶 |

[0058] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中,再加入盐酸甲氯芬酯,搅拌至完全溶解后。加入处方量的甘露醇,继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 0.1mol/L 的盐酸溶液调节药液 pH 值至 3.0,补充注射用水至全量,混和均匀。加入药用活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.2%g/ml,搅拌吸附 20min,脱炭,中间体检测合格后,除菌过滤,所得滤液分装至注射剂西林瓶中,半加塞,放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻:约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃左右,待样品温度达 -35℃时,保温 3 小时,保温结束后,设置搁板温度为 -2℃。一次干燥:将冷凝器温度降至 -50℃以下,打开箱阱阀,抽真空至 10pa 以下,加热搁板(约 1.5 小时)升温至 -2±1℃,保温至冰晶消失后,再保温 3 小时。二次干燥:约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃,保温 1 小时;搁板继续升温至 40℃左右,待样品温度升至 35℃起计时,再保温约 5 小时。检查真空度变化情况,

结束整个冻干过程,全压塞,出箱。

[0059] 实施例 6

[0060] 盐酸甲氯芬酯冻干粉针剂

| | | | |
|--------|----|--------|-----------|
| [0061] | 处方 | 盐酸甲氯芬酯 | 100g |
| | | 葡萄糖 | 120g |
| | | 注射用水 | 加至 3000ml |
| | | 制成 | 1000 瓶 |

[0062] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中,再加入盐酸甲氯芬酯,搅拌至完全溶解后。加入处方量的甘露醇,继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 0.1mol/L 的盐酸溶液调节药液 pH 值至 4.0,补充注射用水至全量,混和均匀。加入药用活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.3%g/ml,搅拌吸附 30min,脱炭,中间体检测合格后,除菌过滤,所得滤液分装至注射剂西林瓶中,半加塞,放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻:约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃ 左右,待样品温度达 -35℃ 时,保温 3 小时,保温结束后,设置搁板温度为 -2℃。一次干燥:将冷凝器温度降至 -50℃ 以下,打开箱阱阀,抽真空至 10pa 以下,加热搁板(约 1.5 小时)升温至 -2±1℃,保温至冰晶消失后,再保温 3 小时。二次干燥:约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃,保温 1 小时;搁板继续升温至 40℃ 左右,待样品温度升至 35℃ 起计时,再保温约 5 小时。检查真空度变化情况,结束整个冻干过程,全压塞,出箱。

[0063] 实施例 7

[0064] 盐酸甲氯芬酯冻干粉针剂

| | | | |
|--------|----|--------|-----------|
| [0065] | 处方 | 盐酸甲氯芬酯 | 100g |
| | | 山梨醇 | 100g |
| | | 注射用水 | 加至 3000ml |
| | | 制成 | 100 瓶 |

[0066] 先加入配液总量的 85% 注射用水于配液罐中,再加入盐酸甲氯芬酯,搅拌至完全溶解后。加入处方量的甘露醇,继续搅拌使溶解成澄明溶液。用 0.1mol/L 的盐酸溶液调节药液 pH 值至 3.5,补充注射用水至全量,混和均匀。加入药用活性炭,活性炭的量为药液总体积的 0.3%g/ml,搅拌吸附 30min,脱炭,中间体检测合格后,除菌过滤,所得滤液分装至注射剂西林瓶中,半加塞,放入冻干机中进行冷冻干燥。冷冻干燥分为预冻、一次干燥和二次干燥三个阶段。预冻:约 1.5 小时将搁板温度降至 -45℃ 左右,待样品温度达 -35℃ 时,保温 3 小时,保温结束后,设置搁板温度为 -2℃。一次干燥:将冷凝器温度降至 -50℃ 以下,打开箱阱阀,抽真空至 10pa 以下,加热搁板(约 1.5 小时)升温至 -2±1℃,保温至冰晶消失后,再保温 3 小时。二次干燥:约 0.5 小时快速将搁板温度升至 15±1℃,保温 1 小时;搁板继续升温至 40℃ 左右,待样品温度升至 35℃ 起计时,再保温约 5 小时。检查真空度变化情况,结束整个冻干过程,全压塞,出箱。

[0067] 实施例 8

[0068] 盐酸甲氯芬酯口服液

[0069] 取盐酸甲氯芬酯 100g 加水溶解,再将甜菊糖甙 0.1g、羧甲基纤维素钠 1g 加适量水溶解;将枸橼酸 8g 加水溶解,调节 pH 值至 5.5,加纯化水至 400g,加入薄荷脑 1g,搅匀,过滤,检验合格后分装 100 瓶,灭菌既得盐酸甲氯芬酯口服液。

[0070] 实施例 9

[0071] 盐酸甲氯芬酯口服液

[0072] 取盐酸甲氯芬酯 100g 加水溶解,再将甜菊糖甙 0.3g、羧甲基纤维素钠 3g 加适量水溶解;将枸橼酸 10g 加水溶解,调节 pH 值至 5.5,加纯化水至 500g,加入薄荷脑 3g,搅匀,过滤,检验合格后分装 100 瓶,灭菌既得盐酸甲氯芬酯口服液。

[0073] 实施例 10

[0074] 盐酸甲氯芬酯分散片

[0075] 取盐酸甲氯芬酯 240g、羟丙基纤维素 110g、二氧化硅 27g、微晶纤维素 8g,混匀,用 95% 乙醇为润湿剂制粒,60℃干燥,整粒;检查合格后,压制成 1000 片,分装。

[0076] 实施例 11

[0077] 盐酸甲氯芬酯分散片

[0078] 取盐酸甲氯芬酯 240g、羟丙基纤维素 130g、二氧化硅 32g、微晶纤维素 10g,混匀,用 95% 乙醇为润湿剂制粒,60℃干燥,整粒;检查合格后,压制成 1000 片,分装。

[0079] 实施例 12

[0080] 盐酸甲氯芬酯胶囊

[0081] 称取胸腺五肽 100g、淀粉 80g、羧甲基纤维素钠 120g、聚乙烯吡咯烷酮 35g、滑石粉 10g,混合均匀,装成 200 个胶囊。

[0082] 实施例 13

[0083] 盐酸甲氯芬酯胶囊

[0084] 称取胸腺五肽 100g、淀粉 120g、羧甲基纤维素钠 80g、聚乙烯吡咯烷酮 45g、滑石粉 8g,混合均匀,装成 200 个胶囊。

[0085] 实施例 14

[0086] 盐酸甲氯芬酯片剂

[0087] 称取盐酸甲氯芬酯 100g、淀粉 150g、滑石粉 7g,混合均匀,压成 200 片。

[0088] 实施例 14

[0089] 盐酸甲氯芬酯片剂

[0090] 称取盐酸甲氯芬酯 100g、淀粉 250g、滑石粉 10g,混合均匀,压成 200 片。

[0091] 实验例 1

[0092] 本试验例对实施例 1 ~ 2 所制备的盐酸甲氯芬酯中有关物质进行了检测,本试验按照中国药典 2010 版第二部附录 VIII P 残留溶剂测定法、附录 XIX F 药品杂质分析指导原则进行,其结果见表 1:

[0093] 表 1 有关物质的检验结果

[0094]

| 制剂 | 正丁醇 | 丙酮 | 其它有关物质 |
|----------|------|------|--------|
| 实施例 1 产品 | 符合规定 | 符合规定 | 符合规定 |

| | | | |
|----------|------|------|------|
| 实施例 2 产品 | 符合规定 | 符合规定 | 符合规定 |
|----------|------|------|------|

[0095] 实验例 2

[0096] 本实验例考察了本发明提供的盐酸甲氯芬酯的稳定性

[0097] 本试验按照中国药典 2005 版第二部附录 XIX C 药物稳定性试验指导原则进行, 结果如下:

[0098] 表 2、加速试验含量测定结果

[0099]

| | 0 个月 | 1 个月 | 3 个月 | 6 个月 | 9 个月 | 12 个月 |
|---|---------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 1 | 99.98% | 99.97% | 99.94% | 99.83% | 99.72% | 99.65% |
| 2 | 100.03% | 100.04% | 100.00% | 99.90% | 99.81% | 99.70% |
| 3 | 99.84% | 99.80% | 99.75% | 99.67% | 98.58% | 97.41% |
| 4 | 99.98% | 99.93% | 99.85% | 99.79% | 98.23% | 97.04% |

[0100] 表 3、长期试验含量测定结果

[0101]

| | 0 个月 | 3 个月 | 6 个月 | 9 个月 | 15 个月 | 24 个月 |
|---|---------|---------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 99.98% | 99.98% | 99.95% | 99.85% | 99.76% | 99.68% |
| 2 | 100.03% | 100.03% | 99.99% | 99.93% | 99.85% | 99.76% |
| 3 | 99.84% | 99.83% | 99.77% | 99.69% | 98.60% | 97.45% |
| 4 | 99.98% | 99.95% | 99.87% | 99.81% | 98.34% | 97.25% |

[0102] 样品 1 为本发明实施例 1 的产品;

[0103] 样品 2 为本发明实施例 2 的产品;

[0104] 样品 3 为参照 CN101747215A 实施例 1 制备的盐酸甲氯芬酯, HPLC 为 99.84%;

[0105] 样品 4 为参照 CN102875397A 实施例 1 制备的盐酸甲氯芬酯, HPLC 为 99.98%;

[0106] 通过本实验例的加速试验和长期试验可知, 与现有技术相比, 本发明提供的盐酸甲氯芬酯的稳定性更好。

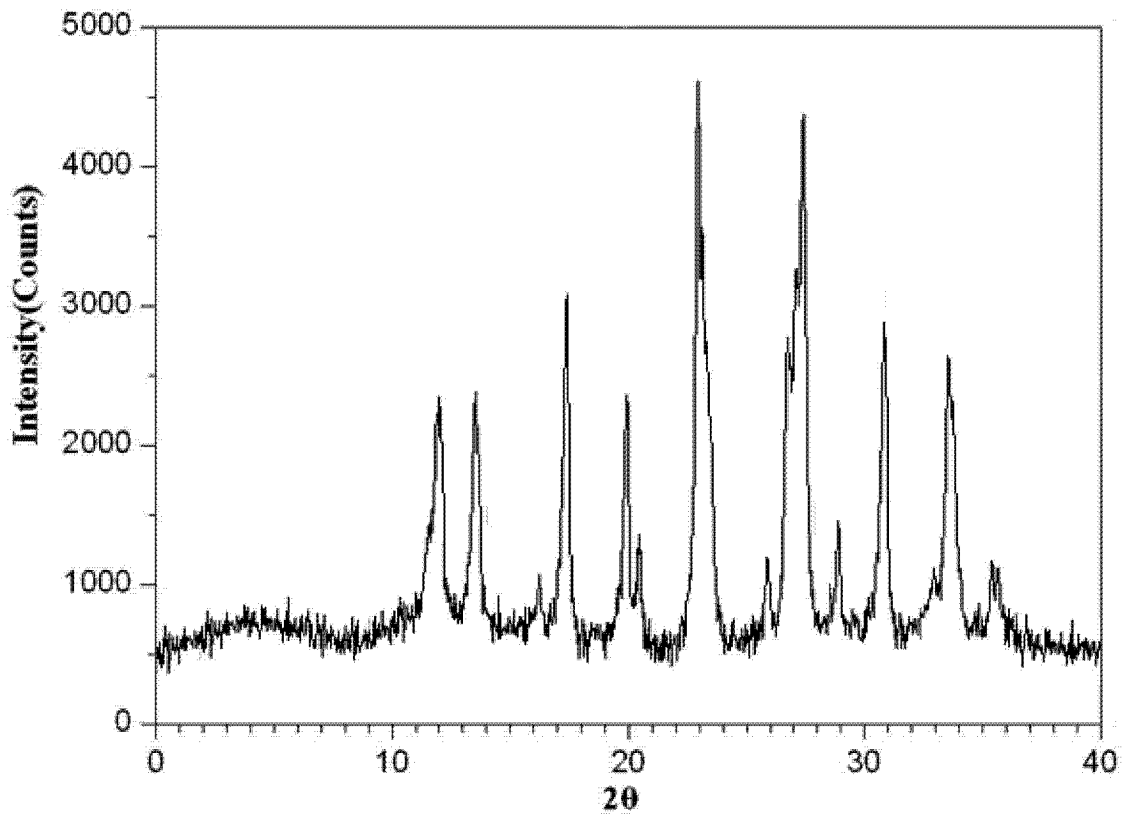


图 1