



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111110683 B

(45) 授权公告日 2023.08.15

(21) 申请号 201911028974.X

(22) 申请日 2019.10.28

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111110683 A

(43) 申请公布日 2020.05.08

(66) 本国优先权数据  
201811286994.2 2018.10.31 CN

(73) 专利权人 广东东阳光药业股份有限公司  
地址 523808 广东省东莞市松山湖园区工业北路1号

(72) 发明人 汪志辉 黄心 游劲松 黄芳芳

(51) Int. Cl.  
A61K 31/49 (2006.01)  
A61K 47/40 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 106474089 A, 2017.03.08  
US 2010137358 A1, 2010.06.03  
CN 105919963 A, 2016.09.07  
CN 104379127 A, 2015.02.25  
US 2005287211 A1, 2005.12.29  
WO 2011030351 A2, 2011.03.17  
CN 103096881 A, 2013.05.08

陈仙等. 直接压片法制备琥珀酸索利那新片的混合工艺考察.《中国医药工业杂志》.2016, 第47卷(第12期), 第1542-1545页.

审查员 王莹

权利要求书1页 说明书12页 附图4页

(54) 发明名称

一种索利那新掩味组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药制剂领域, 主要涉及一种索利那新掩味组合物及其制备方法。该组合物含有索利那新及环糊精或其衍生物, 其中环糊精或其衍生物为:  $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精或其混合物。该药物组合物可进一步加入其他药学可接受的辅料, 制备成颗粒剂、咀嚼片、口崩片等。该组合物具有不会影响药物溶出, 口感良好, 质量稳定, 制备工艺简单易行等优势。

1. 一种索利那新掩味组合物,所述组合物包含索利那新或其盐、环糊精,其中,所述索利那新或其盐与所述环糊精的质量比为1:3-1:60。
2. 根据权利要求1所述组合物,其中,所述索利那新或其盐与所述环糊精的质量比为1:7-1:30。
3. 根据权利要求1所述组合物,其中,所述环糊精选自 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精或其混合物。
4. 根据权利要求1所述组合物,其中,所述索利那新或其盐与所述环糊精通过物理混合得到所述组合物。
5. 根据权利要求4所述组合物,其中,所述索利那新或其盐与所述环糊精的物理混合时间不少于20分钟。
6. 根据权利要求1-5任一项所述组合物,其中,所述组合物任选地含有填充剂、崩解剂、矫味剂和/或润滑剂。
7. 根据权利要求6所述组合物,其中,所述填充剂为微晶纤维素、甘露醇、乳糖或其混合物;所述崩解剂为交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素或其混合物;所述矫味剂为安赛蜜、阿斯巴甜、三氯蔗糖、一水柠檬酸、酒石酸、香精或其混合物;所述润滑剂为微粉硅胶、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸镁或其混合物。
8. 根据权利要求7所述组合物,其中,所述组合物可进一步制备为颗粒剂、咀嚼片或口崩片。
9. 一种制备索利那新掩味组合物的方法,其中,所述方法包括将索利那新或其盐、环糊精物理混合不少于20分钟,得到所述组合物。
10. 根据权利要求9所述方法,其中,所述方法包括将索利那新或其盐、环糊精,并任选地加入填充剂、崩解剂和/或矫味剂,通过物理混合不少于20分钟,任选地加入润滑剂,得到所述组合物。

## 一种索利那新掩味组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体地,涉及一种索利那新掩味组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 索利那新是目前治疗膀胱过度活动症的一线药物。琥珀酸索利那新原料药的麻味明显,同时由于它的高水溶解度,在口腔中会迅速溶解,故普通的掩味技术难以实现较好的掩味效果。

[0003] 掩盖药物不良味道最常见有效的方法就是建立物理屏障,通过阻滞活性成分在口腔中的溶出,从而能够达到掩盖药物不良味道的效果。这种技术虽然能较好的掩盖药物的不良味道,但由于不能保证药物在胃肠道中达到正常的释放,因此存在降低生物利用度的风险。原研日本安斯泰来制药集团在专利申请TW200539902A中提到了一种基于盐析掩味技术的索利那新口崩片,该掩味技术虽然能较好的掩盖琥珀酸索利那新的不良味道,但工艺操作繁杂,技术要求高,并且会影响药物的溶出。专利申请CN 103585123A中提到了一种含有琥珀酸索利那新的口腔崩解片,该发明采用湿法制粒,将粘合剂和崩解剂分为内、外加,内加物料制粒烘干再与外加辅料混合均匀制备得到口腔崩解片。该崩解片的琥珀酸索利那新不良味道仍然明显。专利申请CN 105919963A中公开了琥珀酸索利那新与环糊精(重量比1:1-1:1.6)及其他药物辅料一起混合制备成索利那新组合物,该组合物不能达到掩盖琥珀酸索利那新不良味道的效果,药物的不良味道明显。专利申请US 20100137358A1中公开了采用环糊精与琥珀酸索利那新(用量重量比1:1或1:0.5)的环糊精包合制备稳定的无定型包合物,该包合物不能达到掩盖琥珀酸索利那新不良味道的效果,且该包合物采用有机溶剂溶解制备工艺,该工艺污染环境且生产成本低。故为获得具有良好口感的索利那新组合物,解决现有技术均不能掩盖琥珀酸索利那新的强烈麻味,并探究制备索利那新掩味组合物的简单易行方法,是药学工作者亟待解决待解决的技术难题。

### 发明内容

[0004] 发明概述

[0005] 申请是基于发明人对以下问题和事实的发现而提出的:

[0006] 琥珀酸索利那新相对分子质量480.55,在水中具有较高的溶解度(12.9mg/mL),高溶解度导致药物在口腔中会快速溶解,不良味道麻味十分明显,且持续很长时间,给颗粒剂、口崩片等有掩味要求的药物剂型开发带来很大的困难。基于此,本发明提出了索利那新掩味组合物,掩味材料采用环糊精或其衍生物能掩盖琥珀酸索利那新的不良味道。

[0007] 在本发明的第一方面,本发明提出了一种索利那新掩味组合物。

[0008] 一些实施例中,所述索利那新掩味组合物包含索利那新或其盐、环糊精或其衍生物,其中,所述索利那新或其盐与所述环糊精或其衍生物的质量比为1:3-1:60。在该用量范围内环糊精能够掩盖琥珀酸索利那新的不良味道,且不会影响药物溶出,当索利那新或其盐与环糊精或其衍生物的质量比大于1:3时,掩味效果差;当索利那新或其盐与环糊精或其

衍生物的质量比小于1:60时,辅料用量太大,使得后续制剂难以成型。优选琥珀酸索利那新和环糊精质量比为1:7-1:30,将二者经过物理混合后,环糊精能很好的掩盖琥珀酸索利那新的不良味道,且不会影响药物溶出。进一步优选琥珀酸索利那新和环糊精质量比为1:7-1:15,将二者经过物理混合后,环糊精能很好的掩盖琥珀酸索利那新的不良味道,且不会影响药物溶出。

[0009] 发明人通过研究发现,相比于 $\alpha$ -环糊精( $\alpha$ -CD)、 $\gamma$ -环糊精( $\gamma$ -CD)、磺丁基- $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD)及其它环糊精衍生物,环糊精选自 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)、羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)中的一种或其混合物制备得到的索利那新掩味组合物能更好掩盖琥珀酸索利那新的不良味道。

[0010] 根据本发明的实施例,索利那新或其盐与环糊精或其衍生物通过物理混合得到索利那新掩味组合物,其掩味效果优于包合物。

[0011] 本发明的“物理混合”是指两种或以上物料的物理的充分混合,物料之间未发生化学反应,不影响药物活性成分如索利那新或其盐的晶体结构。

[0012] 包合物是指一种(药物)分子被包嵌于另一物质分子(构成)的空穴结构中形成的包合体,或称为“分子胶囊”。环糊精包合物的制备方法最通用的步骤是将客分子或其溶液与环糊精水溶性溶液(冷的或温的;中性或酸性)进行搅拌或振摇,达到平衡后通过冷冻干燥法、喷干法或其他适当方法除掉其中的水,或通过过滤使母液得到分离,得到无定型的包合物。而本发明的技术方案是无需加入任何溶剂,减少药物的降解、降低制备组合物的成本。

[0013] 一些实施例中,索利那新或其盐单独与环糊精或其衍生物物理混合(并未加入其他辅料如填充剂、崩解剂、润滑剂等),环糊精能很好的掩盖琥珀酸索利那新的不良味道,且不会影响药物溶出。

[0014] 一些实施例中,索利那新或其盐与环糊精或其衍生物的物理混合时间不少于20分钟。索利那新与环糊精或其衍生物充分的混合后制备得到的组合物的掩味效果优于包合物。

[0015] 一些实施例中,索利那新掩味组合物,任选地,含有填充剂、崩解剂、矫味剂和/或润滑剂。

[0016] 根据本发明的实施例,填充剂可以为微晶纤维素、甘露醇、乳糖或其混合物;崩解剂可以为交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素或其混合物;矫味剂可以为安赛蜜、阿斯巴甜、三氯蔗糖、一水柠檬酸、酒石酸、香精或其混合物;润滑剂可以为微粉硅胶、硬脂酸富马酸钠、硬脂酸镁或其混合物。发明人通过研究发现,优选的索利那新和环糊精质量比,及一定的物理混合方式和物理混合时间的前提下,加入第三种辅料,所有辅料混合顺序对环糊精掩味效果没有影响,比如将琥珀酸索利那新和环糊精一起先混合,或者另外添加一种或其它几种必要的药学上可接受的辅料,如填充剂微晶纤维素、甘露醇、或乳糖等,如具有快速崩解性能的崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素等,如矫味剂安赛蜜、阿斯巴甜、三氯蔗糖、一水柠檬酸、酒石酸和香精中的一种或两种以上的组合,所有组分物理混合一定时间后,对掩味效果没有不良影响。

[0017] 根据本发明的实施例,索利那新掩味组合物可以进一步制备成颗粒剂、咀嚼片或

口崩片。

[0018] 在本发明的第二方面,本发明提出了一种索利那新掩味组合物的制备方法。该制备方法制备得到的组合物不会影响药物溶出,掩味效果较好,制备方法简单易行,可以用于工业化生产中,具有非常广阔的应用前景。

[0019] 根据本发明的实施例,一种索利那新掩味组合物的制备方法包括将索利那新或其盐、环糊精或其衍生物物理混合不少于20分钟,得到索利那新掩味组合物。

[0020] 根据本发明的实施例,制备方法包括将索利那新或其盐、环糊精或其衍生物,并任选地,加入填充剂、崩解剂和/或矫味剂通过物理混合不少于20分钟后,任选地,加入润滑剂,得到索利那新掩味组合物。

[0021] 根据本发明的实施例,其中,物理混合方式包括但不限于涡旋混合、高剪切制粒混合、整粒机混合、混合桶混合、研磨混合、粉碎混合。琥珀酸索利那新水溶性良好,发明人采用X-射线粉末衍射(XRD)图谱分析证明本发明制得的索利那新掩味组合物并不是形成了包合物。

[0022] 在本发明的上下文中,当使用或者无论是否使用“大约”或“约”等字眼时,表示在给定的值或范围的10%以内,适当地在5%以内,特别是在1%以内。或者,对于本领域普通技术人员而言,术语“大约”或“约”表示在平均值的可接受的标准误差范围内。每当公开一个具有N值的数字时,任何具有 $N\pm 1\%$ , $N\pm 2\%$ , $N\pm 3\%$ , $N\pm 5\%$ , $N\pm 7\%$ , $N\pm 8\%$ 或 $N\pm 10\%$ 值以内的数字会被明确地公开,其中“+/-”是指加或减。

[0023] 术语定义

[0024] 本发明中, $^{\circ}\text{C}$ 表示摄氏度,mg表示毫克, $\mu\text{L}$ 表示微升, $\mu\text{m}$ 表示微米,mL表示毫升,mmol/L表示毫摩尔/升,s表示秒,min表示分钟,h表示小时。

## 附图说明

[0025] 图1是电子舌的检测流程图;

[0026] 图2是不同研磨物理混合时间的索利那新掩味组合物的XRD图谱;

[0027] 图3是对比例3、对比例4、对比例5和对比例6索利那新掩味冻干物的XRD图谱;

[0028] 图4是琥珀酸索利那新原料药(API)的XRD图谱。

## 具体实施方式

[0029] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面进一步披露一些非限制实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0030] 本发明所使用的试剂均可以从市场上购得或者可以通过本发明所描述的方法制备而得。

[0031] 本发明除另有说明以外,X-射线粉末衍射(XRD)分析条件为扫描范围 $3^{\circ}\sim 40^{\circ}$ ,扫描步长 $0.0168^{\circ}$ ,扫描速度:10秒/步。

[0032] 实施例1-16

[0033] 实施例1-16按照表1制备索利那新掩味组合物。

[0034] 表1:

[0035]

实施例	环糊精种类	琥珀酸索利那新与环糊精的重量比	混合方式	混合时间(分钟)
1	$\beta$ -环糊精	1:3	混合桶混合	30
2	HP- $\beta$ -环糊精	1:3	混合桶混合	30
3	$\alpha$ -环糊精	1:3	混合桶混合	30
4	$\gamma$ -环糊精	1:3	混合桶混合	30
5	$\beta$ -环糊精	1:7	混合桶混合	30
6	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	5
7	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	10
8	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	20
9	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	30
10	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	40
11	$\beta$ -环糊精	1:13	混合桶混合	60
12	$\beta$ -环糊精	1:30	研磨混合	30
13	$\beta$ -环糊精	1:30	高剪切混合	30
14	$\beta$ -环糊精	1:30	高剪切混合	60
15	$\beta$ -环糊精	1:30	混合桶混合	60
16	$\beta$ -环糊精	1:60	研磨混合	30

[0036] 制备方法:按照表1处方比例和处理方法,称取预定量的琥珀酸索利那新和环糊精,经过混合一定时间,即得琥珀酸索利那新掩味组合物。

[0037] 实施例17:琥珀酸索利那新掩味口崩片的制备

[0038] 表2:

[0039]

组分	处方量(mg)
琥珀酸索利那新	2.50
$\beta$ -环糊精	32.50
微晶纤维素	40.38
甘露醇	12.46
低取代羟丙基纤维素	9.04

[0040]	交联羧甲基纤维素钠	3.10
	一水柠檬酸	1.40
	阿斯巴甜	5.06
	橙子香精	0.52
	微粉硅胶	0.90
	硬脂酸富马酸钠	0.52

[0041] 制备方法:按照表2处方比例,优选的琥珀酸索利那新和环糊精质量比(质量比为1:13),和一定的混合方式和混合时间的前提下,加入第三种辅料,具体操作是将琥珀酸索利那新、 $\beta$ -环糊精、微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、一水柠檬酸、阿斯巴甜、橙子香精一起加入混合桶物理混合2h,然后加入处方量的微粉硅胶和硬脂酸富马酸钠,混合5min,压片制得口崩片。溶出结果见表6。

[0042] 实施例18:琥珀酸索利那掩味口崩片的制备

[0043] 表3:

组分	处方量 (mg)
实施例8索利那新掩味组合物	35.00
微晶纤维素	40.38
甘露醇	12.46
低取代羟丙基纤维素	9.04
交联羧甲基纤维素钠	3.10
一水柠檬酸	1.40
阿斯巴甜	5.06
橙子香精	0.52
微粉硅胶	0.90
硬脂酸富马酸钠	0.52

[0045] 制备方法:按照表3处方比例,将预定量的按照实施例8所述方法制得的索利那新掩味组合物,以及微晶纤维素、甘露醇、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、一水柠檬酸、阿斯巴甜、橙子香精、微粉硅胶后混合10min,然后加入处方量的硬脂酸富马酸钠,混合10min,压片制得口崩片。溶出数据见表6。

[0046] 对比例1-8

[0047] 对比例1-8按照表4制备索利那新组合物。

[0048] 表4:

[0049]

对比例	原料药	环糊精种类	原料药与环糊精的重量比	制备工艺
1	琥珀酸索利那新	$\beta$ -环糊精	1:2	原料药和环糊精混合桶物理混合 20 分钟
2	琥珀酸索利那新	$\beta$ -环糊精	1:1.6	原料药和环糊精混合桶混合 20 分钟
3	琥珀酸索利那新	$\beta$ -环糊精	1:1	原料药和环糊精溶于适量纯化水中, 搅拌至澄清, 冷冻干燥 24 小时得到包合物
4	琥珀酸索利那新	羟丙基- $\beta$ -环糊精	1:1	原料药和环糊精溶于纯化水中, 搅拌至澄清, 冷冻干燥 24 小时得到包合物
5	琥珀酸索利那新	$\beta$ -环糊精	1:30	原料药和环糊精溶于纯化水中, 搅拌至澄清, 冷冻干燥 24 小时得到包合物
6	琥珀酸索利那新	羟丙基- $\beta$ -环糊精	1:30	原料药和环糊精溶于纯化水中, 搅拌至澄清, 冷冻干燥 24 小时得到包合物
7	瑞舒伐他汀钙	$\beta$ -环糊精	1:30	原料药和环糊精经过混合桶混合 2 小时
8	盐酸阿考替胺	$\beta$ -环糊精	1:30	原料药和环糊精经过混合桶混合 2 小时

[0050] 其中, 对比例2按照专利申请CN 105919963A处方工艺制备组合物, 对比例3-4按照专利申请US20100137358A1处方工艺制备组合物。

[0051] 对比例9:琥珀酸索利那新口崩片的制备

[0052] 表5:



	组分	处方量(mg)
[0053]	琥珀酸索利那新	2.50
	微晶纤维素 PH102	7.00
	交联聚维酮 XL-10	4.00
[0054]	甘露醇	25.35
	微晶纤维素 PH102(外加)	7.00
	交联聚维酮 XL-10(外加)	4.00
	二氧化硅(外加)	0.25
	硬脂酸镁(外加)	0.25

[0055] 制备方法:按照专利申请CN 103585123A(表5)处方工艺,称取处方中琥珀酸索利那新,微晶纤维素PH102,交联聚维酮XL-10混合,过80目筛3次,混合均匀后,加水,用研钵研磨混合均匀后,用24目筛制粒。于50℃烘箱烘干2h,30目筛网整粒后,测算干颗粒的实际含量,按处方加入折算后的微晶纤维素PH102,交联聚维酮XL-10后混合3min,然后按处方加入折算后的二氧化硅和硬脂酸镁,压片制得口崩片。

[0056] 实施例19:口感评价

[0057] 19.1感官评价小组评价

[0058] 实施例1-5,实施例8,实施例12-18,对比例1,对比例5-9,对其口感进行测试,其中对于口感的评价主要以口味如何和是否有苦味为指标进行打分评价。口感评价前,应禁食不少于0.5h。期间,不能吃带甜味、咸味、苦味、辣味和麻味等刺激性食物,应正常饮水,保持足量的水摄取,以免其它食物等因素对味觉的影响。

[0059] 10名志愿者进行测试,正式开始口感评价前,请志愿者用不少于100mL水漱口,每位志愿者口感评价前喝水(体积不少于50mL)浸润口腔和喉咙,分别取实施例1-5,实施例8,实施例12-16,对比例1,对比例5-8的等规格粉末放入口中,约1min后用水漱口,记录志愿者的口感感受。另外分别取等规格的实施例17口崩片、实施例18口崩片和对比例9口崩片置于舌头部位,待崩解完全后用水漱口,记录志愿者的口感感受。评价时,按相应标准在表格中打分,并进行平均分统计,结果分别见表6。

[0060] 麻味打分标准:1分:非常麻,不能接受;2分:麻,不太能接受;3分:有点麻,但可以接受;4分:不麻。

[0061] 苦味打分标准:1分:非常苦,不能接受;2分:苦,不太能接受;3分:有点苦,但可以接受;4分:不苦。

[0062] 口感模型建立过程中,统计表明相同味觉间打分差值相差大于或等于0.5分时,即表现为有明显的口感差异。

[0063] 表6:实施例1-5,实施例8,实施例12-18,对比例1,对比例5-9的口感评价表

	麻味(分)	苦味(分)	总分(分)
[0064] 实施例 1	2.4	3.1	5.5

[0065]

实施例 2	2.5	3.2	5.7
实施例 3	1.0	2.9	3.9
实施例 4	0.8	2.8	3.6
实施例 5	3.0	3.3	6.3
实施例 8	3.3	3.4	6.7
实施例 12	3.7	3.5	7.2
实施例 13	3.8	3.5	7.3
实施例 14	3.6	3.7	7.3
实施例 15	3.6	3.5	7.1
实施例 16	3.8	3.8	7.6
实施例 17	3.7	3.5	7.2
实施例 18	3.7	3.6	7.3
对比例 1	0.9	3.0	3.9
对比例 5	1.0	2.9	3.9
对比例 6	0.9	2.9	3.8
对比例 7	3.5	0.9	4.4
对比例 8	3.7	1.0	4.7
对比例 9	0.8	3.0	3.8

[0066] 口感评价结果表明:1.琥珀酸索利那新和环糊精质量比下(用量质量比1:3-1:60),相比于专利申请CN103585123A公开的索利那新组合物,本发明的索利那新掩味组合物可以很好的掩盖琥珀酸索利那新的不良麻味道,并随着环糊精用量的加大,环糊精掩味效果更加明显;2.对于瑞舒伐他汀钙和盐酸阿考替胺分别采用环糊精(用量质量比1:30)掩味时,环糊精没有掩味效果,瑞舒伐他汀钙和盐酸阿考替胺苦味明显;3.在使用环糊精或其衍生物为掩味材料情况下,物理混合比包含方式的掩味效果好;4.优选的物理混合时间下,不同的物理混合方式的索利那新掩味组合物掩味效果差别不大。

[0067] 19.2日本INSENT电子舌(日本INSENT公司,型号:SA-402B)检测

[0068] 电子舌是专门针对味觉分析技术而设计的,其分析原理和人类味觉完全类似。

[0069] 本发明采用日本INSENT智能味觉分析系统,即电子舌对味觉指标进行定量分析,利用软件的味觉分析能够直接给出样品各滋味差异大小。

[0070] 分析采用原料药样品为参照样品,最终味觉指标值能够与感官评价小组得到的数据进行比较,具体测试流程如图1所示。

[0071] 实验以原料药样品为参照样品,以与原料药样品的相对距离大小判断其他样品的综合滋味与原料药的差异大小。

[0072] 索利那新INSENT电子舌检测:

[0073] 实验过程中分别称取适量索利那新原料药和实施例1,实施例5-12,对比例2-6,和

对比例9样品,加入50mL的10mmol/L氯化钾(10mmol/LKCl),配成0.4mg/mL溶液,匀速分散后用滤头及时过滤,过滤液放置于INSENT电子舌专用烧杯中(25mL)待测。结果见表7-表9。索利那新为弱碱性药物,检测碱性苦味值评估掩味效果;苦度值越高,味道越苦。空白的KCl溶液苦味值为0,原料药溶液的苦味值为109.56。日本INSENT电子舌模型建立过程中,结合口尝实验,索利那新组合物碱性苦味值(B-bitterness<sub>2</sub>)减少20%时,说明具有较好的掩味效果,碱性苦味值(B-bitterness<sub>2</sub>)减少30%时,认为掩味效果更加明显,进一步,当碱性苦味值(B-bitterness<sub>2</sub>)减少40%时,认为具有显著性的掩味效果。碱性苦味值减少量计算公式如下:

$$[0074] \quad CV\% = 1 - \frac{W_t}{W}$$

[0075] 其中, CV%为碱性苦味(B-bitterness<sub>2</sub>)减少值, W为原料药的碱性苦味数值, W<sub>t</sub>为掩味样品的碱性苦味数值。

[0076] 表7:琥珀酸索利那新原料药, 实施例1, 实施例5, 实施例8、实施例12, 和对比例9味觉指标值

测试样品	B-bitterness <sub>2</sub>
10mmol/LKCl	0
原料药	109.56
实施例1	83.24
实施例5	70.67
实施例8	65.22
实施例12	59.27
对比例9	98.05

[0078] 电子舌检测数据显示:1.随着环糊精比例的增加,索利那新掩味组合物的苦味值减小;2.索利那新掩味组合物的苦味值明显低于按照专利申请CN 103585123A的方法制得的口崩片。

[0079] 表8:琥珀酸索利那新原料药, 实施例12, 对比例2-6味觉指标值

测试样品	B-bitterness <sub>2</sub>
10mmol/LKCl	0
原料药	109.56
实施例12	59.27
对比例2	97.23
对比例3	109.50
对比例4	106.87
对比例5	96.21
对比例6	97.19

[0082] 电子舌检测数据显示:按质量比1:30制备的得到的琥珀酸索利那新掩味组合物与

按照专利申请CN 105919963A和专利申请US 20100137358A1制备得到的组合物相比,琥珀酸索利那新与环糊精物理混合对原料药(API)的掩味效果较好。

[0083] 表9:琥珀酸索利那新原料药,实施例6-11味觉指标值

[0084]	测试样品	B-bitterness2
	10mmol/LKCl	0
	原料药	109.56
	实施例6	92.24
	实施例7	89.85
	实施例8	65.22
	实施例9	64.91
	实施例10	63.79
	实施例11	61.89

[0085] 由表9可知,通过对不同混合桶物理混合时间制备得到的索利那新掩味组合物(5min/10min/20min/30min/40min/60min)的苦味值进行考察。电子舌检测数据显示:同一物理混合方式下,混合时间对索利那新掩味组合物有影响。结合口感评价数据,当混合时间大于等于20min时,环糊精对API的掩味效果较好。

[0086] 瑞舒伐他汀钙INSENT电子舌实验:

[0087] 分别称取适量瑞舒伐他汀钙原料药和对比例7样品,加入50mL蒸馏水,匀速分散,60s后用滤纸及时过滤,过滤液放置于INSENT电子舌专用烧杯中(25mL)待测。结果见表10。

[0088] 表10:瑞舒伐他汀钙原料药和对比例7味觉指标值

[0089]	测试样品	B-bitterness2
	10mmol/LKCl	0
	原料药	5.53
	对比例7	6.82

[0090] 瑞舒伐他汀钙采用环糊精方案掩味时,与原料药相比碱性苦度值没有降低,说明环糊精对于瑞舒伐他汀钙没有掩味效果。

[0091] 盐酸阿考替胺INSENT电子舌实验:

[0092] 分别称取适量盐酸阿考替胺原料药和对比例8样品,加入50mL蒸馏水,匀速分散,60s后用滤纸及时过滤,过滤液放置于INSENT电子舌专用烧杯中(25mL)待测。结果见表11。

[0093] 表11:盐酸阿考替胺原料药和对比例8味觉指标值

[0094]	测试样品	B-bitterness2
	10mmol/LKCl	0
	原料药	12.47
	对比例8	11.07

[0095] 阿考替胺采用环糊精掩味时,与原料药相比碱性苦度值没有降低,说明环糊精对于阿考替胺没有掩味效果。

[0096] 上述实验结果显示,并不是所有药物与环糊精或其衍生物物理混合后,就能够掩盖药物的不良味道,如瑞舒伐他汀钙或盐酸阿考替胺和环糊精质量比为1:3-1:60,且物理

混合时间大于等于30min时,相同操作下环糊精并不能掩盖瑞舒伐他汀钙(对比例7)或盐酸阿考替胺(对比例8)的不良味道。

[0097] 根据上述表6-表11电子舌口感评价结果可知:1.本发明制得的索利那新掩味组合物可以很好的掩盖琥珀酸索利那新的不良味道;2.随着混合时间的延长,环糊精对API有良好的掩味效果,优选混合时间大于20分钟(20min);3.并不是所有的药物都可以通过环糊精或其衍生物掩味。

[0098] 实施例20:固态分析XRD考察琥珀酸索利那新的存在形式

[0099] 具体操作步骤为:按质量比1:3称取处方量的琥珀酸索利那新和 $\beta$ -环糊精,通过制备不同研磨物理混合时间的索利那新掩味组合物(0min/10min/30min/50min)进行考察,X-射线粉末衍射(XRD)图谱如图2所示,结果表明不同研磨物理混合时间均不影响琥珀酸索利那新的晶体结构。

[0100] 通过对对比例3的XRD图谱(见图3)和对比例4的XRD图谱(见图3),并结合API的XRD图谱中的晶型特征峰(见图4)分析,结果表明冷冻干燥工艺会改变琥珀酸索利那新的晶体,API呈无定型,是形成了包合物。通过对对比例5的XRD图谱(见图3)和对比例6的XRD图谱(见图3)进行分析,结果同样表明冷冻干燥工艺会改变琥珀酸索利那新的晶体存在形式,API呈无定型。

[0101] 实施例21:溶出数据测定

[0102] 取实施例18样品、参比制剂(琥珀酸索利那新口崩片,来源:日本安斯泰来制药集团公司),参照中国药典和美国药典的溶出度检查法(桨法),分别以pH 6.8磷酸盐缓冲液900mL为溶出介质,转速为每分钟50转,依法操作,于5、10、15、20、30、45和60min取溶液适量,同时补充相同温度、相同体积的空白介质。所取溶液用0.45 $\mu$ m水系微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。另取琥珀酸索利那新对照品适量,以溶出介质溶解,制成对照品溶液。精密量取对照品溶液与供试品溶液各20 $\mu$ L注入高效液相色谱仪,按外标法计算供试品中琥珀酸索利那新的浓度,计算每片的溶出量,结果见表12。

[0103] 表12:实施例18口崩片和参比口崩片的溶出数据

样品	介质	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	60 min
[0104] 实施例18	pH6.8	87 $\pm$ 1.53	96 $\pm$ 2.65	96 $\pm$ 3.00	94 $\pm$ 1.15	97 $\pm$ 2.08	97 $\pm$ 2.52	97 $\pm$ 1.15
[0105] 参比制剂	pH6.8	4 $\pm$ 1.00	19 $\pm$ 1.53	50 $\pm$ 4.00	86 $\pm$ 4.73	99 $\pm$ 5.57	100 $\pm$ 3.51	100 $\pm$ 3.21

[0106] 常用的物理掩味包衣通过阻滞活性成分在口腔中的溶出,从而能够达到掩盖药物不良味道的效果,这些掩味方式通常都会降低药物溶出。琥珀酸索利那新在不同介质中均为高溶,参比制剂(口崩片)在pH 6.8介质中不能达到快速溶出,15min溶出量仅为溶出平台的50%。对比参制剂(口崩片),本发明制得的琥珀酸索利那新掩味组合物在较好掩盖琥珀酸索利那新不良味道的同时,对活性成分的溶出速率和溶出平台并没有明显抑制作用,仍为快速溶出。

[0107] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特

点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0108] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

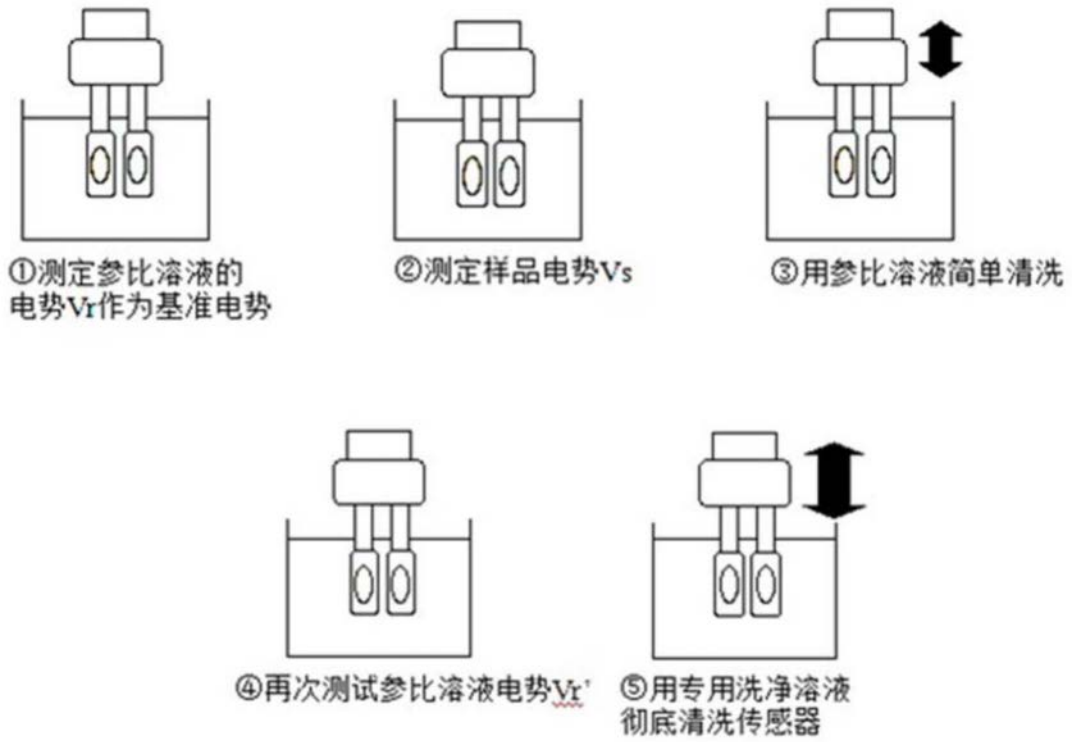


图1

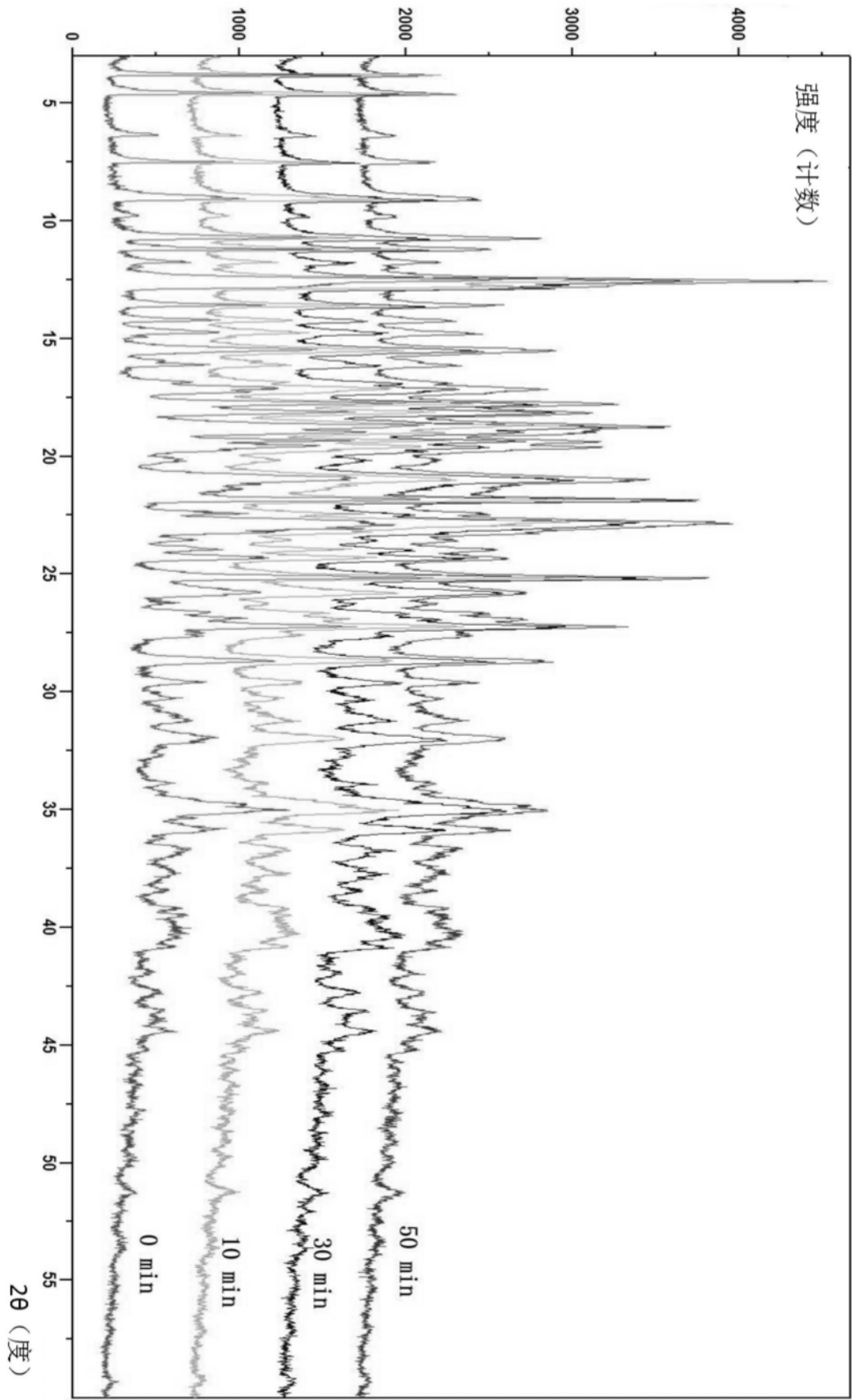


图2



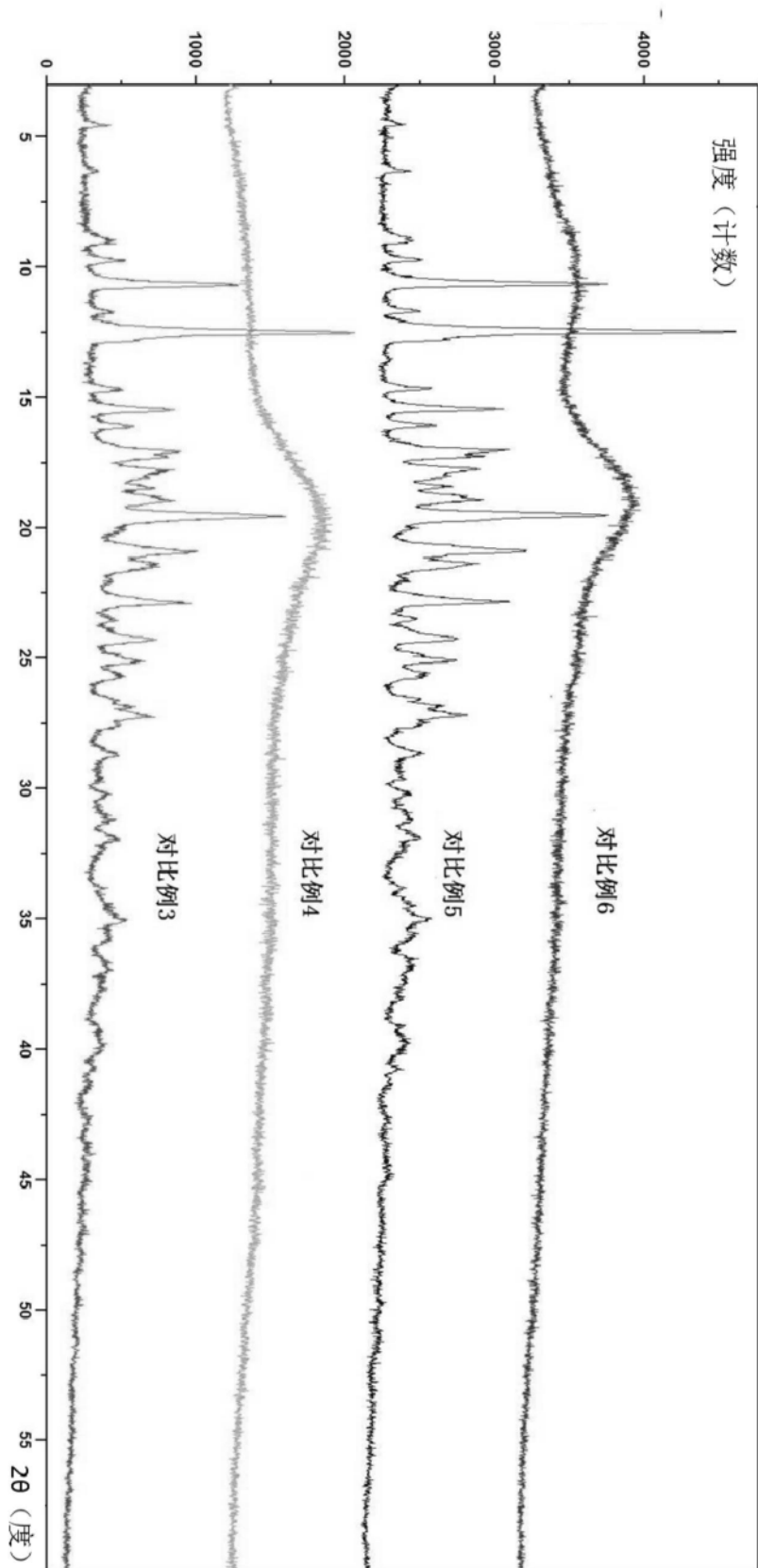


图3

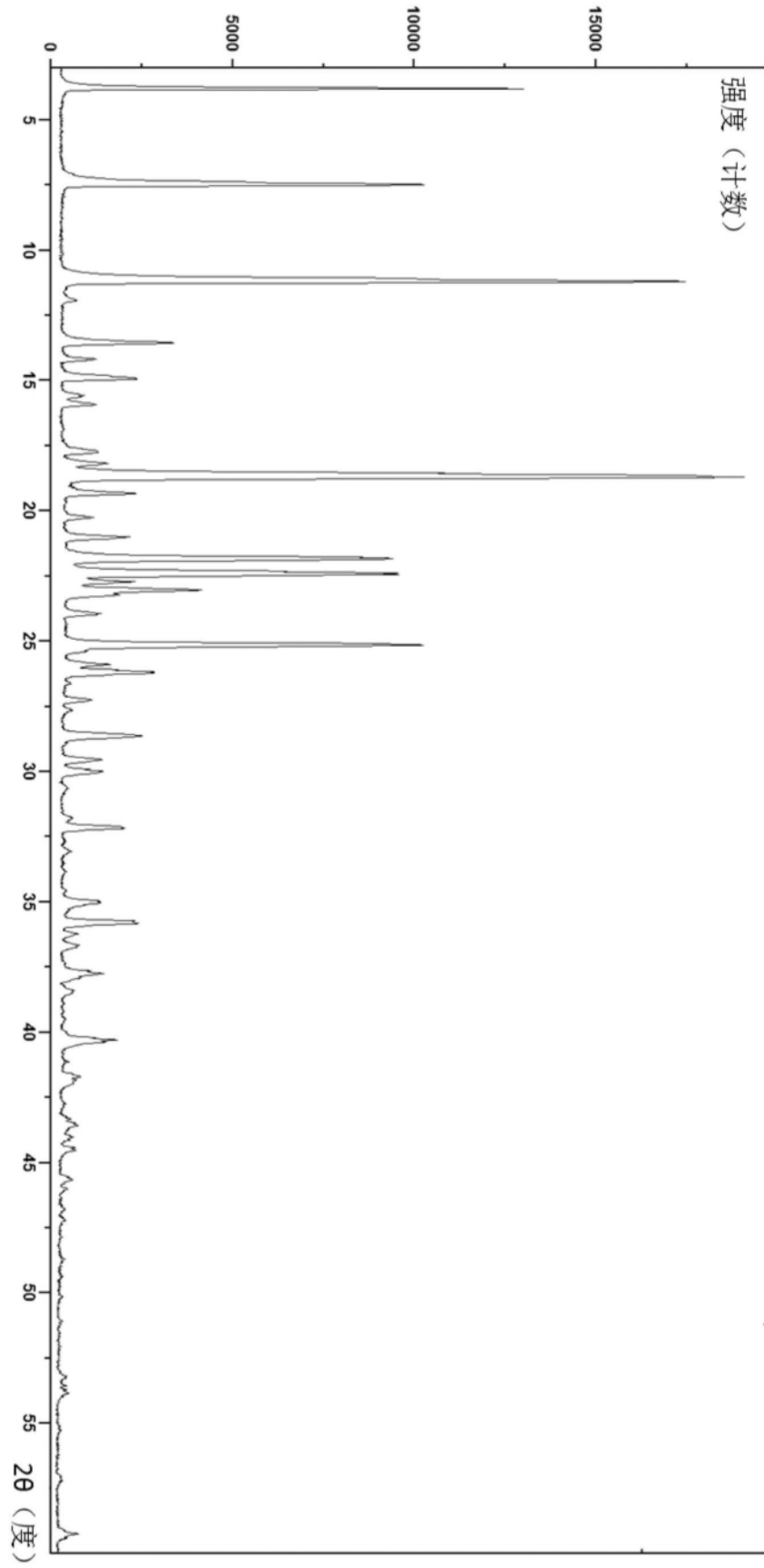


图4