



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104739776 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 01

(21) 申请号 201510177275. 7

A61K 47/40(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 04. 15

(71) 申请人 福州乾正药业有限公司

地址 350008 福建省福州市仓山区建新镇后
巷路 6 号金山工业集中区浦上片仓山
园 25 号楼二层

(72) 发明人 张耿元 王保红 唐湘成

(51) Int. Cl.

A61K 9/16(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 31/205(2006. 01)

A61K 47/10(2006. 01)

A61K 47/26(2006. 01)

A61K 47/36(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

权利要求书4页 说明书10页

(54) 发明名称

左卡尼汀的固体分散体组合物及其制备方法和药物应用

(57) 摘要

本发明提供左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体组合物以及其制备方法,所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙,并且糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合,所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐;本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性,对于产品质量或品质的提高具有重要意义。

1. 左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体组合物,所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙,并且糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合,优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~35):1的比例组合,所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐。

2. 权利要求1所述的固体分散体组合物的制备方法,它包括:

分别取左卡尼汀或其盐和糖醇类物质,分别粉碎过80目筛,优选过100目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、烘干、整粒,而得到固体分散体,其中所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙;或者

将左卡尼汀或其盐溶解于乙醇或乙醇-水溶液,将该溶液均匀喷洒于糖醇类物质,进行湿法制粒,制软材、制粒、干燥、整粒,即得到固体分散体,其中所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙;或者

取左卡尼汀或其盐和糖醇类物质,加入溶剂,于20℃至溶剂沸点温度范围下,搅拌使左卡尼汀或其盐和糖醇类物质溶解或分散于溶剂中,混合均匀后从该混合物中除去溶剂,并干燥和粉碎而得到固体分散体,其中所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙;所述溶剂选自乙醇、水或乙醇水溶液;

在上述制备中,除去溶剂和干燥的方法可采取旋转蒸发仪蒸除、减压蒸除、减压干燥、真空干燥、冷冻干燥、喷雾干燥、流化床干燥、加热烘干中的一种或几种。

3. 一种左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体和其它药用载体的固体分散体组合物,所述组合物的药物剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型;其中所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分:果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙,并且糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合,优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~20):1的比例组合,所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐。

4. 一种含有左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,所述糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合,优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~

35):1 的比例组合 ;其中所述所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分 :果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基 - β - 环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙 ;所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐,进一步的,其制备方法包括 :将糖醇类物质分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于糖醇类物质的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得 ;

或者,其制备方法包括 :取左卡尼汀、糖醇类物质,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

5. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有 :

左卡尼汀或其酒石酸盐	2% ~ 10%,
聚葡萄糖	25% ~ 55%,
果糖或木糖醇	45% ~ 65% ;

其制备方法包括 :将聚葡萄糖、果糖或木糖醇分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于聚葡萄糖与果糖或木糖醇的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得 ;

或者,其制备方法包括 :分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、聚葡萄糖、果糖或木糖醇,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

6. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有 :

左卡尼汀或其酒石酸盐	2% ~ 10%,
低聚果糖	25% ~ 55%,
抗性糊精	50% ~ 75% ;

其制备方法包括 :将低聚果糖、抗性糊精分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于低聚果糖和抗性糊精的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得 ;

或者,其制备方法包括 :分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、低聚果糖和抗性糊精,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

7. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有 :

左卡尼汀或其酒石酸盐	5% ~ 15%,
低聚甘露糖	5% ~ 10%,
山梨糖醇	50% ~ 75% ;

其制备方法包括 :将低聚甘露糖、山梨糖醇分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称

取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于低聚甘露糖和山梨糖醇的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、低聚甘露糖、山梨糖醇,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

8. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐	2% ~ 15%,
异麦芽酮糖醇	75% ~ 95%,
羧甲基淀粉钠	3% ~ 10%;

其制备方法包括:将异麦芽酮糖醇、羧甲基淀粉钠分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于异麦芽酮糖醇和羧甲基淀粉钠的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、异麦芽酮糖醇、羧甲基淀粉钠,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

9. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐	2% ~ 15%,
蔗糖或葡萄糖	75% ~ 95%,
羧甲基淀粉钠	2% ~ 8%,
聚乙烯吡咯烷酮	1% ~ 5%;

其制备方法包括:将蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠和聚乙烯吡咯烷酮的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70°C 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

10. 一种左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,其处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐	2% ~ 15%,
甘露醇	35% ~ 65%,
乳糖	25% ~ 55%;

其制备方法包括:将甘露醇、乳糖分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于甘露醇和乳糖的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70°C 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、甘露醇、乳糖,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70℃干燥、整粒,装袋,密封,即得。

左卡尼汀的固体分散体组合物及其制备方法和药物应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种健康品组合物,及其制备方法和应用,具体是左卡尼汀的固体分散体组合物,以及其制备方法和应用。本发明所述的健康品组合物,包括但不限于药物、营养健康品、医用食品、保健食品或功能食品、普通食品等。

背景技术

[0002] 左卡尼汀,又称左旋肉碱,是哺乳动物和人体内能量代谢中必需的体内天然物质,其主要功能是促进脂类代谢。在缺血、缺氧时,脂酰-CoA 堆积,线粒体内的长链脂酰卡尼汀也堆积,游离卡尼汀因大量消耗而减低。缺血、缺氧导致 ATP 水平下降,细胞膜和亚细胞膜通透性升高,堆积的脂酰 CoA 可致膜结构改变,膜相崩解而导致细胞死亡。另外,缺氧时以糖无氧酵解为主,脂肪酸等堆积导致酸中毒,离子紊乱,细胞自溶死亡,足够量的游离卡尼汀可以使堆积的脂酰-CoA 进入线粒体内,减少其对腺嘌呤核苷酸转位酶的抑制,使氧化磷酸化得以顺利进行。左旋卡尼汀是肌肉细胞尤其是心肌细胞的主要能量来源,脑、肾等许多组织器官亦主要靠脂肪酸氧化供能。卡尼汀还能增加 NADH 细胞 C 色素还原酶、细胞色素氧化酶的活性、加速 ATP 的产生,参与某些药物的解毒作用。对于各种组织缺血缺氧,左旋卡尼汀通过增加能量产生而提高组织器官的供能。左旋卡尼汀的其他功能有:中等长链脂肪酸的氧化作用;脂肪酸过氧化物酶的氧化作用;对结合的辅酶 A 和游离辅酶 A 二者比率的缓冲作用;从酮类物质、丙酮酸、氨基酸(包括支链氨基酸)中产生能量,去除过高辅酶 A 的毒性,调节血中氨浓度。另外,研究表明,左卡尼汀也是精液营养物质的重要能量来源。人体因肉碱缺乏产生的一系列症状,临床表现如心肌病、骨骼肌病、心律失常、高脂血症,以及低血压和透析中肌痉挛,以及男性少、弱、畸精子症等。

[0003] 左卡尼汀还包括其化合物盐,例如左卡尼汀酒石酸盐、左卡尼汀盐酸盐,等等。

[0004] 然而,不利的是,左卡尼汀及其盐,很容易吸潮,这对于其制剂的制备、储存、流通等带来严重不良影响,尤其是对于生产加工和储存颗粒剂、粉剂产品非常不利。

发明内容

[0005] 发明人惊喜地发现,糖醇类物质有一定的吸湿保护性,在日常湿度环境中,当左卡尼汀或其盐与糖醇类物质以一定比例混合形成固体分散体组合物,能很好的改善左卡尼汀或其盐的吸湿性,提高其制剂的稳定性。

[0006] 基于以上的研究和实践,本发明提供了以下方面的技术内容:

第一方面,提供了左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体、及其制备方法,组合物应用及制备;

第二方面,提供了一种左卡尼汀或其盐与糖醇类物质和其它药用载体的固体分散体,以及它的制备方法、应用。

[0007] 本发明所述“固体分散体”是指将左卡尼汀或其盐高度均匀分散于固体载体(分散体材料),例如糖醇类物质中形成的一种以固体形式存在的分散系统,或者高度分散于

液体载体中而制成固体制剂的分散系统，后者如颗粒剂、粉剂。

[0008] 第一方面，本发明的目的是提供一种左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体组合物，所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙，并且糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合；

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~20):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~45):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(17~40):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(18~38):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(20~35):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(22~30):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~50):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~45):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~40):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~34):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~35):1的比例组合；

具体的，例如优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1或50:1等比例组合，所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐。

[0009] 本发明还提供了左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体的三种制备方法：

方法一．干混法，该方法包括：分别取左卡尼汀或其盐和糖醇类物质，分别粉碎过80目筛，优选过100目筛，按照等量递增混合均匀，或干法制粒、烘干、整粒，而得到固体分散体，其中所述所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙；

方法二．湿法制粒法，该方法包括：将左卡尼汀或其盐溶解于乙醇或乙醇-水溶液，将该溶液均匀喷洒于糖醇类物质，进行湿法制粒，制软材、制粒、干燥、整粒，即得到固体分散体，其中所述所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙；

方法三．溶剂法，该方法包括：取左卡尼汀或其盐和糖醇类物质，加入溶剂，于20℃

至溶剂沸点温度范围下，搅拌使左卡尼汀或其盐和糖醇类物质溶解或分散于溶剂中，混合均匀后从该混合物中除去溶剂，并干燥和粉碎而得到固体分散体，其中所述所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙；所述溶剂选自乙醇、水（例如蒸馏水或纯化水）或乙醇水溶液。在上述制备中，除去溶剂和干燥的方法可采取旋转蒸发仪蒸除、减压蒸除、减压干燥、真空干燥、冷冻干燥、喷雾干燥、流化床干燥、加热烘干中的一种或几种。

[0010] 本发明上述的制备方法均能将左卡尼汀或其盐与所述糖醇类物质均匀分散，所得到的固体分散体，是高度分散的固体粉末或颗粒，左卡尼汀或其盐高度分散在糖醇类物质中，在糖醇类物质的共混分散的作用下，而且糖醇类物质改变了左卡尼汀或其盐分子的聚集或晶态形式，能够使得左卡尼汀或其盐的吸湿性得到显著改善，左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体可以看作是一种具有药理活性的成分，用这种固体分散体来制备药物制剂显得十分简便和易于保证药物制剂的品质。

[0011] 进一步的，本发明提供可以通过任意合适的途径给药本发明所述的左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体，但通常通过口服途径。为了进行这类应用，左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体可以通过添加适宜的药用载体制备为药剂学上可接受的任何药物剂型，不过，该组合物的确切形式自然取决于给药形式。

[0012] 第二方面，提供了一种左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体和其它药用载体的固体分散体组合物，以及它的制备方法；所述组合物的药物剂型是药剂学上可以接受的任何药物剂型；其中所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙，并且糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合；

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~20):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~45):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(17~40):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(18~38):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(20~35):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(22~30):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~50):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~45):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~40):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~34):1的比例组合，

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~35):1的比例组合；

具体的，例如优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、

33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1 或 50:1 等比例组合,所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐;

并且进一步的,使用相应的药用载体或辅料,采用不同的制备工艺可制成不同的复方药物制剂。应当理解的,复方制剂是指将左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体作为药物活性成份而制成单独的制剂,可以是药剂学上能够接受的任何药物剂型,优选口服制剂,例如片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片,等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、软胶囊剂、颗粒剂、粉剂、干混悬剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、干糖浆剂、散剂、口服溶液剂、口服混悬液、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,等等;也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、胞腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的口服溶液剂、片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)。所述左卡尼汀还包括其化合物盐,例如左卡尼汀酒石酸盐、左卡尼汀盐酸盐,等等。

[0013] 通常可以以左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体形式给予药物组合的活性组分,但优选以药用组合物形式给予。本发明药用组合物包含左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体,以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的本发明的药物组合。这些载体必须是可接受的,即可与配方的其它组分相容,并对其接受者无毒。当单独给予该组合物的各个组分时,它们一般各自是药用组合物形式;除另有说明,本发明所指的组合物是指含有左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体的药物组合。所述左卡尼汀还包括其化合物盐,例如左卡尼汀酒石酸盐、左卡尼汀盐酸盐,等等。

[0014] 使用相应的、不同的药用载体和制备工艺,可以将本发明药物组合物制成不同的药物剂型。本领域内的技术人员可以理解到的是,这些药用载体是为了便于生产加工成各种剂型、确保药物的安全、有效与稳定等因素,以及根据不同的药物剂型和药物自身的理化性质来选用的。药用载体的选择使用是本发明领域内的技术人员熟知和显而易见的。

[0015] 应当理解,对于口服剂,按照本领域熟知的方法,通常根据不同的药剂来选用或组合使用的药用载体,可选择性的包括赋形剂或稀释剂,例如微晶纤维素、甘露醇、植脂末、乳糖、预胶化淀粉、淀粉、糊精、环糊精、羟丙基- β -环糊精、磷酸钙、磷酸氢钙、羟丙基甲基纤维素、蔗糖、右旋糖酐、泊洛沙姆、氯化钠、山梨醇、葡萄糖、聚葡萄糖、低聚果糖、低聚甘露糖、抗性糊精、果糖、水、聚乙二醇、丙二醇、甘油、环糊精、羟丙基- β -环糊精及其衍生物、咖啡、奶粉、植物蛋白粉,等等;对于口服固体制剂,还可以选择性的包括粘合剂,例如聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、明胶、瓜耳胶、黄原胶,等等;还包括润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、硬脂基富马酸钠、十二烷基硫酸钠,等等;还可选择性的包括崩解剂,例如羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基淀粉钠、预胶化淀粉,等等;还可选择性的包括表面活性剂或助溶剂,例如十二烷基硫酸钠、聚山梨酯-80,等等;还可包括 pH 值调节剂或缓冲剂或助溶剂,例如磷酸盐缓冲液、柠檬酸、柠檬酸钠、醋酸盐缓冲液、稀盐酸、乳酸、碳酸钠、氢氧化钠,碱性有机化合物,如精氨酸、赖氨酸、葡甲胺、氨丁三醇,等等;还可选择性的包括防腐剂,例

如苯甲酸钠、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯,等等;还可选择性的包括稳定剂和抗氧剂,例如金属络合剂选用乙二胺四乙酸及其盐(依地酸钙钠、依地酸二钠)等、亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、维生素 C、维生素 E,等等;还可选择性的包括口味调节剂,例如麦芽糖醇、果糖、蔗糖、糖精钠、桔子香精、草莓香精,等等;另外还可包括其它常规的、恰当的添加剂。还应当理解,物剂型是片剂或胶囊剂时,可以是膜包衣的。用于膜包衣的材料,包括适合的包衣剂,例如羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素邻苯二甲酸酯(肠溶包衣材料),等等;还可包含增塑剂,例如聚乙二醇、柠檬酸三乙酯,等等;还可选择性的包括适宜的增溶剂,如聚山梨醇酯-80;还可包含适宜的色素,如二氧化钛、各种氧化铁、桃红色色素,等等。应当理解,上述“可选择性的包括”是指即可以视需要选择使用,也可以不使用。

[0016] 本发明申请中,“组合物”是指所述的一种或多种化合物或其生理上/药学上可接受的盐或前药,与其它化学成分,例如生理上/药学上可接受的载体或赋形剂形成的混合物,药物组合物的目的是有利于药物的施用、携带、保存;这里所说的“给药”是指为了预防或者治疗疾病而向有机体(包括患者或健康人群)投送所述的化合物、其可药用的盐或其溶剂化物。

[0017] 进一步的,本发明还提供了左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体的药物组合物的制备方法,它包括将左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体和药学上可接受的药用载体混合而制成药剂学上可接受的任何药物制剂,例如左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体和药用载体干粉混合、干法制粒混合(干法制粒机处理)、湿法制粒混合(以水或乙醇溶液湿法制粒)、液态或半固态混合(如软胶囊剂的内容物、滴丸滴液混合)等,优选的药物剂型是颗粒剂、干混悬剂、片剂(包括分散片、肠溶片、咀嚼片、口腔崩解片、泡腾片等)、硬胶囊剂(包括肠溶胶囊)、口服溶液剂、干糖浆剂、散剂、口服混悬液、软胶囊剂、丸剂、微丸剂(包括肠溶微丸)、滴丸剂、以及口服的速释或缓释或控释等剂型,也可以是以上各种剂型的速释、缓释、控释等剂型,例如口服的分散片、缓释片、缓释胶囊、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片、胞腾颗粒,等等。特别地,按本领域已知方法制备,优选用于制备药剂学上使用的片剂(包括分散片、缓控释片、肠溶片、泡腾片、口腔崩解片、异型片)、胶囊剂(包括胃溶、肠溶、缓释胶囊)、口服溶液剂等。

[0018] 优选的,本发明提供一种含有左卡尼汀与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂,所述糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(13~50):1的比例组合;

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~20):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(15~45):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(17~40):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(18~38):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(20~35):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(22~30):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~50):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~45):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~40):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为(25~34):1的比例组合,

优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为 (25 ~ 35):1 的比例组合；

其中所述所述糖醇类物质包括下述一种或多种成分：果糖、木糖醇、聚葡萄糖、低聚果糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖、抗性糊精、山梨糖醇、麦芽糖、异麦芽酮糖醇、低聚甘露糖、糊精、环糊精、羟丙基-β-环糊精、微晶纤维素、羧甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、预胶化淀粉、淀粉、淀粉糖、乳糖、羧甲基淀粉钠、蛋白糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、水苏糖、纽甜、甜菊糖甙；具体的，例如优选糖醇类物质与左卡尼汀以重量比为 13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1、26:1、27:1、28:1、29:1、30:1、31:1、32:1、33:1、34:1、35:1、36:1、37:1、38:1、39:1、40:1、41:1、42:1、43:1、44:1、45:1、46:1、47:1、48:1、49:1 或 50:1 等比例组合，所述左卡尼汀还包括左卡尼汀酒石酸盐或左卡尼汀盐酸盐；进一步的，其制备方法包括：将糖醇类物质分别过 80 目筛，优选过 100 目，按处方量称取后，混合均匀，另将左卡尼汀溶解于 75% 乙醇溶液，将该溶液均匀喷洒于糖醇类物质的混合物中制成软材，湿法制粒，45 ~ 70℃ 干燥，整粒，装袋，密封，即得；

或者，其制备方法包括：取左卡尼汀、糖醇类物质，分别粉碎过 80 目筛，优选过 100 目筛，按照等量递增混合均匀，或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒，装袋，密封，即得。

[0019] 进一步的，本发明左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体在制备治疗心肌病的药物中的应用；在制备治疗男性少、弱、畸精子症的药物中的应用。

[0020] 现已发现，本发明左卡尼汀或其盐与糖醇类物质的固体分散体，显示出出乎意料的优点，很好的改善了左卡尼汀或其盐吸湿性，这对于其制剂的制备、储存、流通等十分重要，尤其是对于生产加工和储存颗粒剂、粉剂产品非常有利，对于产品质量或品质的提高十分有利。

[0021] 具体实施方式 在本发明的实施过程中，本领域普通技术人员在不脱离本发明的范围和精神实质的基础上产生的各种实施方案和修饰是显而易见的并且是容易进行的。通过下面的实施例来对本发明的应用等做进一步具体说明，但并不表示实施例对本发明的限制。

[0022] 实施例 1、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计，含有：

左卡尼汀或其酒石酸盐 2% ~ 10%，优选为左卡尼汀酒石酸盐 3%，

聚葡萄糖 25% ~ 55%，优选为 38%，

果糖或木糖醇 45% ~ 65%，优选为果糖 59%；

其制备方法包括：将聚葡萄糖、果糖或木糖醇分别过 80 目筛，优选过 100 目，按处方量称取后，混合均匀，另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液，将该溶液均匀喷洒于聚葡萄糖与果糖或木糖醇的混合物中制成软材，湿法制粒，45 ~ 70℃ 干燥，整粒，装袋，密封，即得；

或者，其制备方法包括：分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、聚葡萄糖、果糖或木糖醇，分别粉碎过 80 目筛，优选过 100 目筛，按照等量递增混合均匀，或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒，装袋，密封，即得。

[0023] 吸湿性试验：取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂，另配置对照品，对照品为聚葡萄糖与果糖按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体；分别研究其吸湿性；

方法：精密分别称取待试验品适量，平铺于称量瓶底（厚度小于 5mm），敞口置于不同相对湿度的干燥器中，放置 24 小时，取出称重，计算增重率，结果见表 1。

[0024] 表 1 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.75%	1.26%	1.95%
增重	对照品	3.59%	7.51%	11.35%

结果表明，本实施例制得的固体分散体的颗粒剂，其吸湿性远远低于对照品，具有显著差异性，体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0025] 实施例 2、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计，含有：

左卡尼汀或其酒石酸盐 2% ~ 10%，优选为左卡尼汀酒石酸盐 5%，
 低聚果糖 25% ~ 55%，优选为 30%，
 抗性糊精 50% ~ 75%，优选为 65%；

其制备方法包括：将低聚果糖、抗性糊精分别过 80 目筛，优选过 100 目，按处方量称取后，混合均匀，另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液，将该溶液均匀喷洒于低聚果糖和抗性糊精的混合物中制成软材，湿法制粒，45 ~ 70℃ 干燥，整粒，装袋，密封，即得；

或者，其制备方法包括：分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、低聚果糖和抗性糊精，分别粉碎过 80 目筛，优选过 100 目筛，按照等量递增混合均匀，或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒，装袋，密封，即得。

[0026] 吸湿性试验：取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂，另配置对照品，对照品为低聚果糖与抗性糊精按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体；分别研究其吸湿性；

方法：精密分别称取待试验品适量，平铺于称量瓶底（厚度小于 5mm），敞口置于不同相对湿度的干燥器中，放置 24 小时，取出称重，计算增重率，结果见表 2。

[0027] 表 2 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.79%	1.05%	1.25%
增重	对照品	4.11%	7.96%	12.02%

结果表明，本实施例制得的固体分散体的颗粒剂，其吸湿性远远低于对照品，具有显著差异性，体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0028] 实施例 3、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计，含有：

左卡尼汀或其酒石酸盐 5% ~ 15%，优选为左卡尼汀酒石酸盐 10%，
 低聚甘露糖 5% ~ 10%，优选为 7.5%，
 山梨糖醇 50% ~ 75%，优选为 65%；

其制备方法包括：将低聚甘露糖、山梨糖醇分别过 80 目筛，优选过 100 目，按处方量称

取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于低聚甘露糖和山梨糖醇的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70℃ 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、低聚甘露糖、山梨糖醇,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

[0029] 吸湿性试验:取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂,另配置对照品,对照品为低聚甘露糖与山梨糖醇按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体;分别研究其吸湿性;

方法:精密分别称取待试验品适量,平铺于称量瓶底(厚度小于 5mm),敞口置于不同相对湿度的干燥器中,放置 24 小时,取出称重,计算增重率,结果见表 3。

[0030] 表 3 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.83%	1.12%	1.70%
增重	对照品	5.76%	9.68%	16.91%

结果表明,本实施例制得的固体分散体的颗粒剂,其吸湿性远远低于对照品,具有显著差异性,体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0031] 实施例 4、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐 2% ~ 15%, 优选为左卡尼汀酒石酸盐 3%,

异麦芽酮糖醇 75% ~ 95%, 优选为 92%,

羧甲基淀粉钠 3% ~ 10%, 优选为 5%;

其制备方法包括:将异麦芽酮糖醇、羧甲基淀粉钠分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于异麦芽酮糖醇和羧甲基淀粉钠的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70℃ 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、异麦芽酮糖醇、羧甲基淀粉钠,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

[0032] 吸湿性试验:取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂,另配置对照品,对照品为异麦芽酮糖醇与羧甲基淀粉钠按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体;分别研究其吸湿性;

方法:精密分别称取待试验品适量,平铺于称量瓶底(厚度小于 5mm),敞口置于不同相对湿度的干燥器中,放置 24 小时,取出称重,计算增重率,结果见表 4。

[0033] 表 4 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.61%	0.97%	1.28%
增重	对照品	4.23%	6.14%	8.98%

结果表明,本实施例制得的固体分散体的颗粒剂,其吸湿性远远低于对照品,具有显著差异性,体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0034] 实施例 5、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐 2% ~ 15%, 优选为左卡尼汀酒石酸盐 5%,
 蔗糖或葡萄糖 75% ~ 95%, 优选为蔗糖 90%,
 羧甲基淀粉钠 2% ~ 8%, 优选为 3%,
 聚乙烯吡咯烷酮 1% ~ 5%, 优选为 2%;

其制备方法包括:将蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠和聚乙烯吡咯烷酮的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70℃ 干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、蔗糖或葡萄糖、羧甲基淀粉钠、聚乙烯吡咯烷酮,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70℃ 干燥、整粒,装袋,密封,即得。

[0035] 吸湿性试验:取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂,另配置对照品,对照品为蔗糖、羧甲基淀粉钠与聚乙烯吡咯烷酮按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体;分别研究其吸湿性;

方法:精密分别称取待试验品适量,平铺于称量瓶底(厚度小于 5mm),敞口置于不同相对湿度的干燥器中,放置 24 小时,取出称重,计算增重率,结果见表 5。

[0036] 表 5 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.60%	1.08%	1.38%
增重	对照品	4.90%	5.14%	7.22%

结果表明,本实施例制得的固体分散体的颗粒剂,其吸湿性远远低于对照品,具有显著差异性,体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0037] 实施例 6、左卡尼汀或其酒石酸盐与糖醇类物质的固体分散体的颗粒剂及其制备处方量以重量百分比计,含有:

左卡尼汀或其酒石酸盐 2% ~ 15%, 优选为左卡尼汀酒石酸盐 5%,
 甘露醇 35% ~ 65%, 优选为蔗糖 55%,
 乳糖 25% ~ 55%, 优选为 40%;

其制备方法包括:将甘露醇、乳糖分别过 80 目筛,优选过 100 目,按处方量称取后,混合

均匀,另将左卡尼汀或其酒石酸盐溶解于 75% 乙醇溶液,将该溶液均匀喷洒于甘露醇和乳糖的混合物中制成软材,湿法制粒,45 ~ 70℃干燥,整粒,装袋,密封,即得;

或者,其制备方法包括:分别取左卡尼汀或其酒石酸盐、甘露醇、乳糖,分别粉碎过 80 目筛,优选过 100 目筛,按照等量递增混合均匀,或干法制粒、45 ~ 70℃干燥、整粒,装袋,密封,即得。

[0038] 吸湿性试验:取本实施例中的优选处方制得的固体分散体的颗粒剂,另配置对照品,对照品为甘露醇与乳糖按照本实施例中优选处方量的比例配比的混合物与左卡尼汀酒石酸盐按照重量比为 1:1 制得的固体分散体;分别研究其吸湿性;

方法:精密分别称取待试验品适量,平铺于称量瓶底(厚度小于 5mm),敞口置于不同相对湿度的干燥器中,放置 24 小时,取出称重,计算增重率,结果见表 6。

[0039] 表 6 吸湿性试验结果

相对湿度		40%	60%	75%
吸湿	本实施例固体分散体的颗粒剂	0.81%	1.32%	1.89%
增重	对照品	5.01%	5.82%	6.59%

结果表明,本实施例制得的固体分散体的颗粒剂,其吸湿性远远低于对照品,具有显著差异性,体现出本发明固体分散体组合物具有良好的抗吸湿质量稳定性。

[0040] 实施例 7、

实施例 1 至实施例 6 中任意一项固体分散体的颗粒剂在制备治疗心肌病的药物中的应用;在制备治疗男性少、弱、畸精子症的药物中的应用。