



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106924256 B

(45) 授权公告日 2022. 08. 19

(21) 申请号 201510988362.0

A61K 9/48 (2006.01)

(22) 申请日 2015.12.25

A61P 7/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 薛姣

申请公布号 CN 106924256 A

(43) 申请公布日 2017.07.07

(73) 专利权人 深圳市药欣生物科技有限公司

地址 518057 广东省深圳市南山区高新中  
一道10号生物孵化器2-303

(72) 发明人 王泽人 赵玉兰 王立江 张晓

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

专利代理师 杨青 穆德骏

(51) Int. Cl.

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

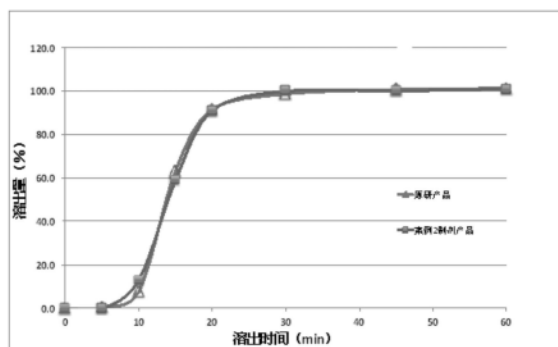
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种口服的药物组合物,其包含:a)药学上可接受的其表面被改性的酸性药用辅料,b)达比加群酯,或其药学上可接受的盐或水合物;该药物组合物的制备方法和用途;以及所述酸性药用辅料的改性方法,包括:配制药学上可接受的改性用碱性物质的水溶液,添加至酸性药用辅料粉末颗粒中,使酸性药用辅料粉末颗粒的表面形成中性盐层,从而使得达比加群酯的制剂配方中既可以使用酸性辅料助溶,又可避免达比加群酯被酸性辅料破坏。此技术也可用于对碱性药用辅料进行表面改性,使得碱性药用辅料的表面形成中性盐层,从而避免碱性药用辅料对药用活性成分的破坏。



1. 一种口服的药物组合物,其包含:

a) 药学上可接受的其表面被改性的酸性药用辅料,包含中性盐层和酸性药用辅料,其中通过使用改性用碱性物质的水溶液处理所述酸性药用辅料形成所述中性盐层,以及其中所述改性用碱性物质的水溶液的浓度大于1%,且pH大于或等于9;

b) 甲磺酸3-[(2-{4-(己氧羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基}-甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基]-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯,其也被称为甲磺酸达比加群酯,

其中酸性药用辅料为粒径0.4-1.5mm的酒石酸粉末颗粒,且甲磺酸达比加群酯与酒石酸之重量比为1:9或8:2,以及

其中所述改性用碱性物质为药学上可接受的水溶性的有机弱酸的碱性盐,选自醋酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸及乳酸的碱性盐中的一种或其水合物。

2. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述酸性药用辅料为药学上可接受的水溶性的酸性固体。

3. 根据权利要求2的药物组合物,其中所述酸性药用辅料为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的有机酸。

4. 根据权利要求2或3的药物组合物,使用所述酸性药用辅料配置的1%水溶液的pH值应小于或等于5。

5. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述改性用碱性物质与需改性的酸性药用辅料的重量之比为0.1%至10%。

6. 根据权利要求1的药物组合物,其中所述改性用碱性物质的水溶液的浓度范围为1wt%至其饱和浓度。

7. 根据权利要求6的药物组合物,其中所述改性用碱性物质的水溶液的浓度范围为5-40wt%。

8. 根据权利要求1-7任一项所述的组合物在制备药物中的应用,其中所述药物用于人工膝或股关节置换术后防止深静脉血栓形成和肺动脉栓塞,为此术后需常规使用抗凝血药物;用于预防心节律异常患者中风和血栓的发生。

9. 制备权利要求1-7任一项的药物组合物的方法,其包括将药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料与甲磺酸达比加群酯混合的步骤。

10. 根据权利要求9的方法,其中所述药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料通过下述步骤制备:配制药学上可接受的改性用碱性物质的水溶液,将所述改性用碱性物质的水溶液添加到酸性药用辅料中,快速搅拌使改性物质的水溶液均匀分布在需改性的酸性药用辅料表面上,然后干燥。

11. 根据权利要求9的方法,其中所述药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料通过下述步骤制备:配制药学上可接受的改性用碱性物质的水溶液,在流化床中,将所述改性用碱性物质的水溶液喷洒至所需改性的酸性药用辅料表面上,同时进行干燥。

## 药物组合物及其制备方法

### 技术领域

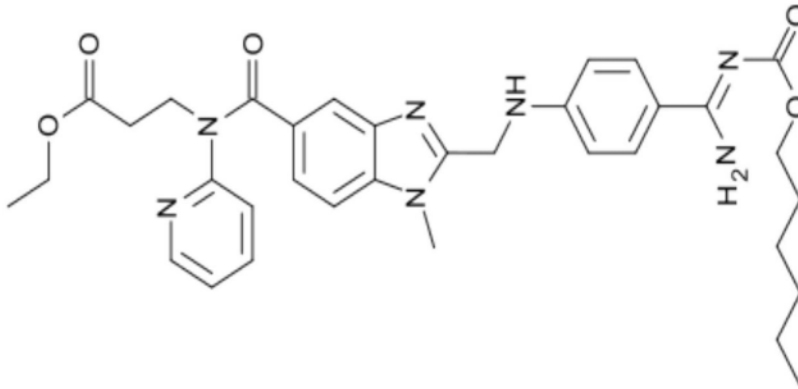
[0001] 本发明涉及一种药物组合物,其含有药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料。特别的,本发明涉及一种药物组合物,其含有达比加群酯(活性物质)或其药学上可接受的盐、水合物以及药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料。

### 背景技术

[0002] 许多药物遇酸性或碱性物料会发生化学反应,从而使得药物发生化学降解。一般的情况下,这些遇酸或遇碱分解的药物在制剂产品中会尽量避免使用这些酸性或碱性物料。然而,在一些特殊的情况下,这些不稳定的药物可能需要一些酸性或碱性物料,使得这些药物的制剂产品达到一定的要求。

[0003] 达比加群酯(dabigatran etexilate)就是其中一例,其化学结构为3-[ (2- {4- (己氧羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基}-甲基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯,该化合物的分子式如下式(I)所示:

[0004]



式(I)

[0005] 达比加群酯由德国勃林格殷格翰公司开发,于2008年4月在德国和英国率先上市,于2010年10月19日在美国批准上市。该药的英文商品名为Pradaxa,该药的英文通用名为dabigatran etexilate mesylate,中文通用名为甲磺酸达比加群酯。

[0006] 该分子是一个二元前体药。该分子的两边都是酯。进入体内后两边的酯都会被酶水解后形成二元酸,即达比加群(dabigatran),其是真正起药效的药物分子。但达比加群分子结构的极性太强,无法透过肠壁细胞,因而口服后的生物利用度极低,须成酯后才能透过肠壁细胞,从而可以口服。

[0007] 达比加群酯是一种新型的且是唯一口服的直接凝血酶抑制剂,是达比加群的前体药物,属非肽类的凝血酶抑制剂。口服经胃肠吸收后,在体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。达比加群结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点,阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。达比加群可以从纤维蛋白-凝血酶结合体上解离,发挥可逆的抗凝作用。与现有其他抗凝血药和血小板抑制剂的靶点比较,

此药的作用靶点更接近于反应链的末端,因而作用机理更明确,选择性更好。

[0008] 达比加群酯的溶解性差,为了增加其溶解性,故以盐的形式开发成制剂在临床上使用(甲磺酸达比加群酯)。甲磺酸达比加群酯的溶解性具有强烈的pH依赖性,在酸性介质中具有高溶解度,在中性和碱性介质中具有非常差的溶解度,在生理条件下,即接近pH7.0的肠道中,实质上不溶,则导致生物利用度较差。

[0009] 由于甲磺酸达比加群酯的这些物理化学和生物药学特性,所以进行了一些努力以获得稳定的甲磺酸达比加群酯组合物,并提供期望的生物利用度。

[0010] 专利号ZL03805473.6公开了一种制剂配方和工艺方法,其特点是在医药上可接受的有机酸构成或含有该有机酸的近似球形的酸芯材料上涂覆隔离层和活性物质(包含达比加群酯或其药学上可接受的盐,优选甲磺酸达比加群酯)层,其中酸芯材料中包含的有机酸在20℃的水中溶解度大于1g/250ml,有机酸芯材料和活性物质层通过隔离层彼此分开。通过该方法制备的制剂(含有机酸)比传统制剂(不含有机酸)具有显著提高的生物利用度,这是由于在传统制剂中添加有机酸可在胃肠道的水溶液中产生一种可溶解甲磺酸达比加群酯的酸性微环境(也可称酸性小气候),从而使甲磺酸达比加群酯被溶解后在体内吸收。

[0011] 如在此专利中所提出的,甲磺酸达比加群酯遇酸非常不稳定,但是在其制剂产品中又必须需要添加有机酸,从而提高其制剂产品的生物利用度。在此专利中使用高分子聚合物在做成微丸的外表包裹一层薄膜,形成隔离层,然后在隔离层的外表再涂上甲磺酸达比加群酯。该工艺通过在有机酸芯材料表面流化上药,即将药物配制成混悬液进行上药,该工艺方法具有上药率低、药物损失量大、上药不均匀、上药量不确定、工艺操作复杂等缺点,而且对所制备的有机酸丸芯的球形程度、分离层涂膜的完善程度、活性药物与分离层的结合程度等都需要严格控制,因此生产成本低,生产周期长。

## 发明内容

[0012] 本发明是鉴于现有技术中存在的上述问题而做出的,本发明的目的在于提供一种用于口服的达比加群酯或其盐或水合物的药物组合物,其含有药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料。该药物组合物是化学稳定的,并获得了较高的溶解度,提供了期望的生物利用度。同时,该药物组合物的制备工艺简单、生产成本低,解决了现有技术工艺方法中的诸多问题。本发明的药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料也可应用于其他对酸或碱不稳定而在制剂中又需要使用酸性辅料或碱性辅料的药物组合物中。

[0013] 具体地,本发明提供了一种药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料或碱性药用辅料,其可应用于对酸或碱不稳定而在制剂中又需要使用酸性药用辅料或碱性药用辅料的药物组合物中。

[0014] 更具体地,本发明提供了一种用于口服的药物组合物,其包含:a) 药学上可接受的其表面被改性的酸性药用辅料,b) 3-[ (2- {4- (己氧羰基氨基-亚氨基-甲基)-苯基氨基]-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-羰基)-吡啶-2-基-氨基]-丙酸乙酯,其也被称为达比加群酯,或其药学上可接受的盐或水合物。

[0015] 优选的,所述达比加群酯的药学上可接受的盐为甲磺酸达比加群酯。

[0016] 在一个实施方案中,所述药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料或碱性药用辅料是通过使用改性用碱性物质或改性用酸性物质的水溶液处理的。具体地,配制药学上

可接受的改性用碱性物质或药学上可接受的改性用酸性物质的水溶液,将酸性药用辅料或碱性药用辅料粉末颗粒添加到所述改性用碱性物质或改性用酸性物质的水溶液,使所述酸性药用辅料或碱性药用辅料粉末颗粒的表面形成中性盐层。

[0017] 在一个实施方案中,所述酸性药用辅料为药学上可接受的水溶性酸性固体。在一个优选实施方案中,所述酸性药用辅料为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的有机酸。进一步地,使用所述酸性药用辅料配制的1%的水溶液的pH值应小于或等于5。在一个优选实施方案中,所述酸性药用辅料包括但不限于药学上可接受的水溶性有机酸如酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、乳酸和苹果酸等其中的一种或其水合物或酸性盐。在一个优选实施方案中,所述酸性药用辅料还包括但不限于药学上可接受的水溶性酸性氨基酸如谷氨酸及天冬氨酸等其中的一种或其水合物或酸性盐,或其它药学上可接受的水溶性氨基酸的酸性盐如甘氨酸、丙氨酸及丝氨酸等的酸性盐。在一个优选实施方案中,所述酸性药用辅料还包括但不限于药学上可接受的水溶性无机酸的酸性盐如磷酸二氢盐和硫酸氢盐等其中的一种或其水合物。

[0018] 在一个实施方案中,所述碱性药用辅料为药学上可接受的水溶性碱性固体。在一个优选实施方案中,所述碱性药用辅料为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的碱性物质。进一步地,使用所述碱性药用辅料配制的1%的水溶液的pH值应大于或等于9。在一个优选实施方案中,所述碱性药用辅料包括但不限于药学上可接受的水溶性有机碱如葡甲胺及三羟甲基氨基甲烷等其中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,所述碱性药用辅料包括但不限于药学上可接受的水溶性的碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸及组氨酸等其中的一种或其水合物或碱性盐,或其它药学上可接受的水溶性氨基酸的碱性盐如甘氨酸、丙氨酸及丝氨酸等的碱性盐。在一个优选实施方案中,所述碱性药用辅料包括但不限于药学上可接受的水溶性的无机酸的碱性盐如碳酸和磷酸等碱性盐中的一种或其水合物。

[0019] 在一个实施方案中,所述改性用碱性物质为药学上可接受的水溶性的碱性固体或液体。在一个优选实施方案中,所述改性用碱性物质为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的碱性物质。进一步地,使用所述改性用碱性物质配制的1%的水溶液的pH值应大于或等于9。在一个优选实施方案中,所述改性用碱性物质包括但不限于药学上可接受的水溶性的无机碱性物质如氢氧化物的盐、水溶性的碳酸的碱性盐及水溶性的磷酸的碱性盐等其中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,所述改性用碱性物质,包括但不限于药学上可接受的水溶性的有机碱性物质如氨水、葡甲胺及三羟甲基氨基甲烷等其中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,所述改性用碱性物质,包括但不限于药学上可接受的水溶性的有机弱酸的碱性盐如醋酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸及乳酸等的碱性盐中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,改性用碱性物质,包括但不限于一些药学上可接受的碱性氨基酸如赖氨酸、精氨酸及组氨酸等中的一种或其水合物或碱性盐,或其它水溶性氨基酸的碱性盐如甘氨酸、丙氨酸及丝氨酸等的碱性盐。

[0020] 在一个实施方案中,所述改性用酸性物质是药学上可接受的水溶性的酸性固体或液体。在一个优选实施方案中,所述改性用酸性物质为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的酸性物质。进一步地,使用所述改性用酸性物质配制的1%水溶液的pH值应小于或等于5。在一个优选实施方案中,所述改性用酸性物质,包括但不限于药学上可接受的水溶

性有机酸如酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸及苹果酸等中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,所述改性用酸性物质,包括但不限于药学上可接受的酸性氨基酸如谷氨酸及天冬氨酸中的一种或其水合物或酸性盐,或其它水溶性氨基酸的酸性盐如甘氨酸、丙氨酸及丝氨酸等的酸性盐。在一个优选实施方案中,所述改性用酸性物质,包括但不限于药学上可接受的水溶性无机酸或其酸性盐如盐酸、硫酸、硫酸氢盐、磷酸、磷酸二氢盐及溴酸等中的一种或其水合物。在一个优选实施方案中,所述改性用酸性物质,包括但不限于药学上可接受的水溶性有机碱的酸性盐如葡甲胺及三羟甲基氨基甲烷的酸性盐等中的一种或其水合物。

[0021] 在一个实施方案中,所述改性用碱性物质或改性用酸性物质的水溶液的浓度范围为1wt%至其饱和浓度,优选5-40wt%,更优选为20wt%。所述改性用碱性物质或改性用酸性物质的水溶液的饱和浓度取决于用于表面改性的碱性物质或酸性物质在水中的溶解度。

[0022] 在一个实施方案中,所述酸性药用辅料或碱性药用辅料粉末颗粒的粒径为0.4-1.5mm,经过40目~60目筛。

[0023] 在一个实施方案中,所述药物组合物装入羟丙基甲基纤维素胶囊中。

[0024] 在一个实施方案中,所加入的改性用碱性或酸性物质与需改性的酸性或碱性药用辅料固体的重量之比为0.1%至10%.,固体之比优选为0.67%~4%,更优选为2%。

[0025] 可引入到本发明的组合物中的可药用赋形剂包括但不限于:粘合剂、崩解剂、稀释剂、表面活性剂、助流剂、润滑剂等或其组合。

[0026] 下面具体举例粘合剂、崩解剂、稀释剂、表面活性剂、助流剂、润滑剂等需要在此处公开一些药用赋形剂,因为后面的实施例中公开了部分赋形剂。

[0027] 本发明中所使用的术语“药学上可接受的盐”指的是根据医学判断,适合于人和其它哺乳动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、变态反应等的那些盐。这些药学上可接受的盐是本领域公知的。

[0028] 另一方面,本发明还提供了制备含有达比加群酯或其药学上可接受的盐、水合物的药物组合物的方法,其包括将药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料与达比加群酯、或其药学上可接受的盐或水合物以及任选的至少一种药学上可接受的赋形剂混合的步骤。进一步,所述药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料通过下述方法制备:根据改性用碱性物质在水中的溶解度,配制浓度为1wt%至其饱和浓度(优选5-40wt%,更优选20wt%)的药学上可接受的改性用碱性物质的水溶液,取一定体积的上述配制好的药学上可接受的改性用碱性物质的水溶液,将粒径为0.4-1.5mm,优选0.5mm的酸性药用辅料添加至其中,采用上述改性用碱性物质的水溶液对酸性药用辅料粉末颗粒的表面进行碱化,使酸性药用辅料粉末颗粒的表面形成中性盐层。所述酸性药用辅料为药学上可接受的20℃水中溶解度大于1%的有机酸,作为酸性药用辅料的有机酸选自酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸及天冬氨酸中的一种或其水合物或酸盐,优选酒石酸。进行碱化的该药学上可接受的改性用碱性物质为药学上可接受的改性用碱性物质,药学上可接受的改性用药学上可接受的改性用碱性物质为碳酸钠、碳酸钾、醋酸钠、醋酸钾、硬脂酸钠、硬脂酸钾、赖氨酸、精氨酸及组氨酸中的一种或其水合物,优选碳酸钠。在本发明中,除了碳酸钠之外,只要是在水溶液中呈碱性的弱酸强碱型盐均可使用,并没有特别限定。

[0029] 具体地,可按照下列方法制备药学上可接受的表面被改性的酸性药用辅料:首先

配制浓度约为20% (质量百分数) 的碳酸钠水溶液, 在搅拌情况下, 向酒石酸粉末颗粒中添加10%的上述配制的浓度约为20%的碳酸钠水溶液, 酒石酸粉末颗粒的粒径经40~60目筛得到, 经过搅拌后, 将酒石酸粉末颗粒置入干燥箱或流化床等干燥设备进行干燥, 获得改性后的酒石酸粉末颗粒。

[0030] 如上所述, 本发明的药物组合物通过在酸性药用辅料或碱性药用辅料表面化学形成中性盐层来将酸性药用辅料或碱性药用辅料与遇酸或遇碱不稳定但在制剂中又需要酸性药用辅料或碱性药用辅料的药物活性成分隔离开, 从而提高了药物的储存稳定性。而且该工艺方法仅通过一步反应对酸性药用辅料或碱性药用辅料表面进行改性, 工艺操作简单、生产成本低。

[0031] 如上制备的含达比加群酯的药物组合物可用于下列临床适应症: 1) 人工(膝或股)关节置换术后防止深静脉血栓形成和肺动脉栓塞, 为此术后需常规使用抗凝血药物; 2) 用于预防心节律异常(心房颤动)患者中风和血栓的发生。

### 附图说明

[0032] 图1示出实施例2得到的药品的溶出与现有产品的溶出达到了相同的效果。

[0033] 图2示出实施例3的甲磺酸达比加群酯原料药与经过改性的酒石酸不同比例制备胶囊后的溶出结果。

### 具体实施方式

[0034] 为使本发明的目的、技术方案和优点更加清楚, 下面, 结合附图对本发明的具体实施方式进行详细描述。

[0035] 下面, 将结合本发明实施例, 对本发明实施例中的技术方案进行详细的描述, 显然, 所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例, 而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例, 本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例, 都属于本发明保护的范围。

[0036] 需要说明的是, 在本文中, 术语“包括”、“包含”或者其任何其他变体意在涵盖非排他性的包含, 从而使得包括一系列要素的过程、方法、物品或者设备不仅包括那些要素, 而且还包括没有明确列出的其他要素, 或者是还包括为这种过程、方法、物品或者设备所固有的要素。同时, 在本发明中溶出使用药典中规定的篮法100转, 溶剂为水, 温度为37℃。

[0037] 图1, 配方二得到的药品的溶出与现有产品的溶出达到了相同的效果。图2为甲磺酸达比加群酯原料药与经过改性的酒石酸不同比例制备胶囊后的溶出结果。

[0038] 第一实施例

[0039] 配方一

	甲磺酸达比加群酯	173.0mg
	酒石酸	173.5mg
[0040]	碳酸钠	3.54mg
	总量	350mg

[0041] 对照组配方:

[0042]	甲磺酸达比加群酯	173.0mg
[0043]	酒石酸	177mg
[0044]	总量	350mg

[0045] 甲磺酸达比加群酯、酒石酸、碳酸钠均为市售原料药。

[0046] 按照配方一中所示,将定量的碳酸钠溶于20mL水中,在搅拌情况下,将粒径为0.4-1.5mm的酒石酸粉末颗粒添加到碳酸钠的水溶液中,经过搅拌后,将酒石酸粉末颗粒置入干燥箱或流化床等干燥设备进行干燥,得到改性后的酒石酸粉末颗粒。

[0047] 将改性后的酒石酸粉末颗粒与配方一中的甲磺酸达比加群酯混合均匀后装入羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 胶囊,将胶囊装入高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶,HDPE内装干燥剂,在75℃和75%RH的储存条件下储存1周和2周后,胶囊样品经HPLC测试,结果如下表。

[0048] 按照对照组配方,将酒石酸粉末颗粒与对照组配方中的甲磺酸达比加群酯混合均匀后装入羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 胶囊,将胶囊装入高密度聚乙烯 (HDPE) 瓶,HDPE内装干燥剂,在75℃和75%RH的储存条件下储存1周和2周后,胶囊样品经HPLC测试,结果如下表。

[0049] 表1

储存时间	总分解产物量 (%)	
	对照组配方	配方 1
0 天	0.31	0.27
1 周	3.6	2.9
2 周	10.9	4.8

[0051] 从上述结果可以看出,添加经过改性的酒石酸的制剂的储存稳定性大大的提高。如表1所示那样,可以看出,随着存储时间的变化,相比于没有被改性的对照组,其稳定性为200%以上。

[0052] 第二实施例

[0053] 配方二



	甲磺酸达比加群酯	173.0 mg
	酒石酸	166.6 mg
	碳酸钠	3.4 mg
	HPC	10.0 mg
[0054]	微分硅胶	8.0 mg
	SDS	5.0 mg
	乳糖	45.0 mg
	硬酯酸镁	6.0 mg
	总量	420.0 mg

[0055] 按照配方二中所示,将定量的碳酸钠溶于20mL水中,在搅拌情况下,将粒径为0.4-1.5mm的酒石酸粉末颗粒添加到碳酸钠的水溶液中,经过搅拌后,将酒石酸粉末颗粒置入干燥箱或流化床等干燥设备进行干燥,得到改性后的酒石酸粉末颗粒。

[0056] 然后再将甲磺酸达比加群酯与上述经过改性的酒石酸粉末颗粒混合,进一步混入其它药用赋形剂后装入HPMC胶囊,制成药物制剂产品。

[0057] 第三实施例

[0058] 将甲磺酸达比加群酯与经过改性的酒石酸粉末颗粒混合,进一步混入其它药用赋形剂后装入HPMC胶囊,制成药物制剂产品。图2为甲磺酸达比加群酯原料药与经过改性的酒石酸不同比例制备胶囊后的溶出结果。溶出使用药典中规定的篮法100转,溶剂为水,温度为37℃。

[0059] 结果显示添加经过改性的酒石酸后的甲磺酸达比加群酯制剂产品的溶出比没有添加经过改性的酒石酸的制剂的溶出显著提高。

[0060] 综上所述,本发明的药物组合物具有优异的储存稳定性,并获得了较高的溶解度,提供了期望的生物利用度。同时,所述药用辅料表面改性方法仅通过一步反应对酸性药用辅料表面进行改性,工艺简单、生产成本低。

[0061] 以上所述的具体实施方式仅用于具体说明本发明的精神,本发明的保护范围并不局限于此,对于本技术领域的技术人员来说,当然可根据本说明书中所公开的技术内容,通过变更、置换或变型的方式轻易做出其它的实施方式,这些其它的实施方式都应涵盖在本发明的保护范围之内。

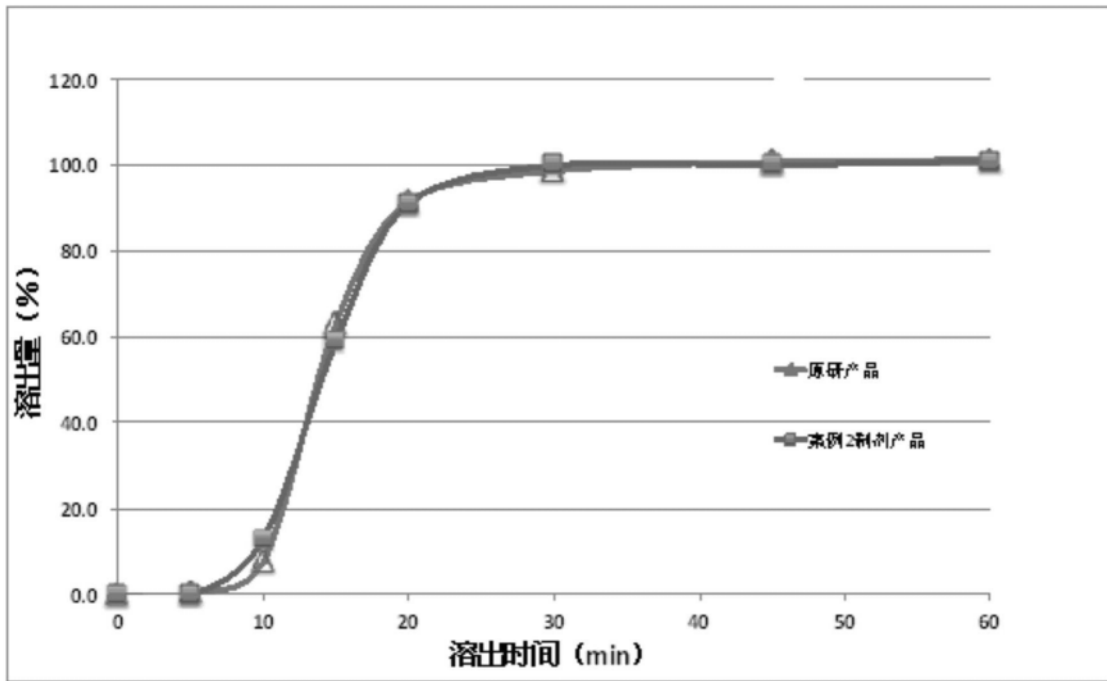


图1

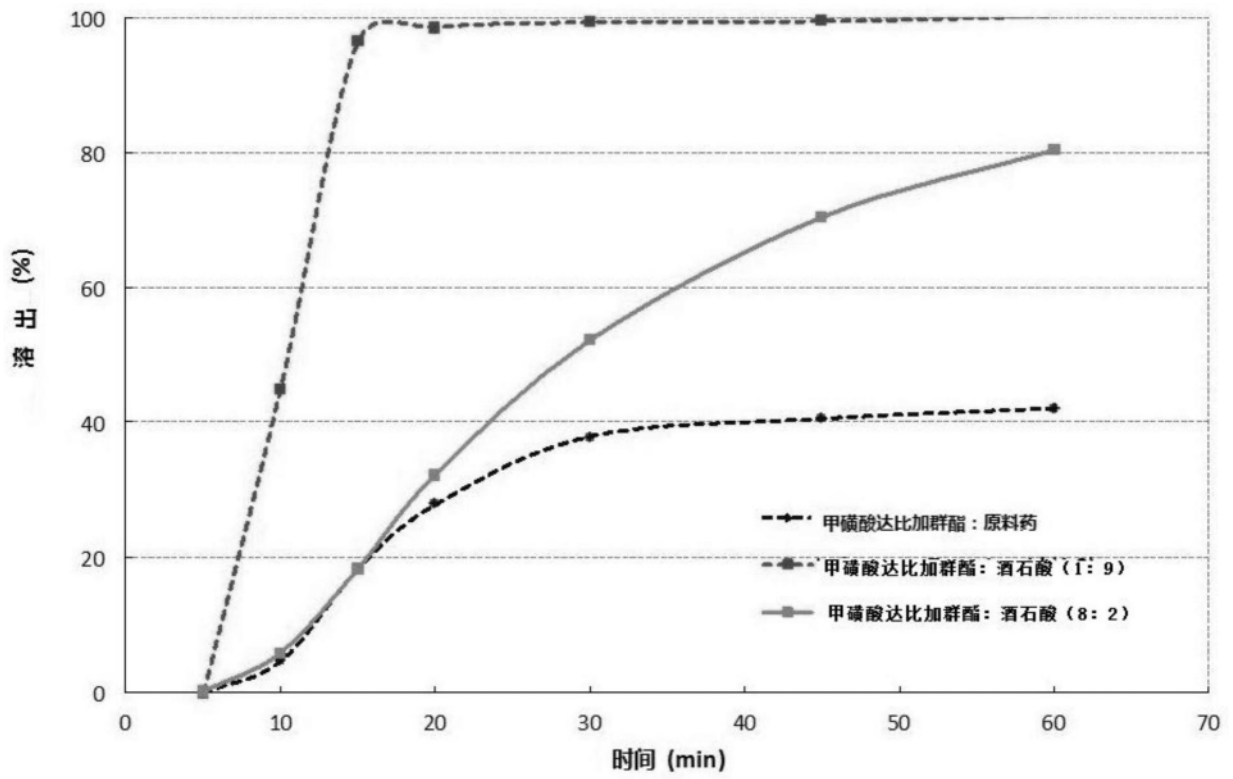


图2