



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110354093 A

(43)申请公布日 2019.10.22

(21)申请号 201910698839.X

A61K 47/32(2006.01)

(22)申请日 2019.07.31

A61K 31/5375(2006.01)

(71)申请人 常州恒邦药业有限公司

A61P 1/14(2006.01)

地址 213022 江苏省常州市新北区黄河西
路268号902室

A61P 1/08(2006.01)

A61P 1/04(2006.01)

(72)发明人 樊继涛 董礼 杨宝海 韩颜

(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

A61K 9/28(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/14(2006.01)

A61K 47/44(2017.01)

A61K 47/38(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页 附图1页

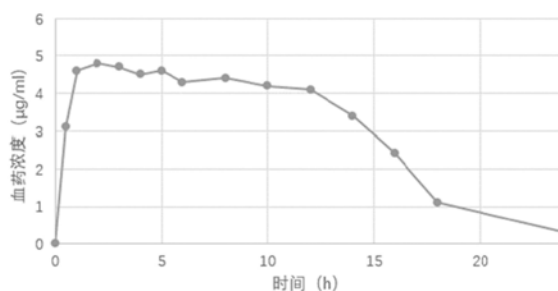
(54)发明名称

一种枸橼酸莫沙必利药物组合物

(57)摘要

本发明公开了一种枸橼酸莫沙必利药物组合物,该组合物包含枸橼酸莫沙必利、缓释剂、稀释剂、助流剂、润滑剂等。该组合物释放速度平缓,不会发生突释效应,稳定性良好,能改善病人的用药顺应性,用药安全性高,毒副作用小。

血药浓度



1. 一种枸橼酸莫沙必利药物组合物,其特征在于,该组合物含有缓释剂,所述缓释剂由缓释骨架与缓释成分组成,所述缓释成分为两种或两种以上物质组成的复合物。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述缓释剂为药物组合物总重量的5%~85%。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述缓释成分包含羟乙基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇中的至少一种。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述缓释成分还包含聚醋酸乙烯酯、乙基纤维素、醋酸纤维素、硬脂酸中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述缓释骨架包含黄原胶、山嵛酸甘油酯、壳聚糖、蜂蜡、巴西棕榈蜡等中的一种或多种。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,枸橼酸莫沙必利以5%~45%的量存在,以药物组合物的总重量计。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,该组合物除缓释剂外,还包括稀释剂、助流剂和润滑剂。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述稀释剂包含乳糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、甘露醇或磷酸氢钙中的一种或多种。

9. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述助流剂包含滑石粉、二氧化硅中的一种或多种。

10. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述润滑剂包含硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠、氢化植物油、十二烷基硫酸钠中的一种或多种。

11. 根据权利要求1-10任一项所述的药物组合物,其特征在于,组合物可以是片剂、胶囊、粉剂或者分散体。

12. 根据权利要求11所述的药物组合物,其特征在于,当组合物为片剂时,可用胃溶型包衣材料涂覆所述片剂。

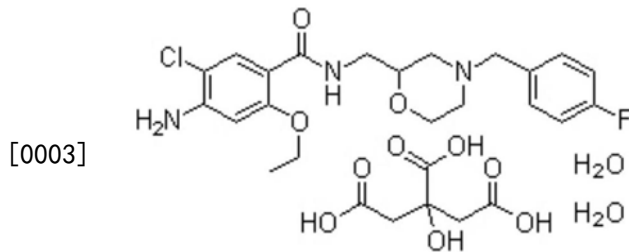
一种枸橼酸莫沙必利药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂的技术领域,具体涉及一种枸橼酸莫沙必利的药物组合物。

背景技术

[0002] 枸橼酸莫沙必利(式1),化学名称(±)-4-氯-氨基-5-氯-2-乙氧基-N-[[4-(4-氟苄基)-2-吗啉基]甲基]苯甲酰胺二水合物枸橼酸盐,为选择性5-羟色胺4(5-HT₄)受体激动剂,通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的5-HT₄受体,促进乙酰胆碱的释放,从而增强胃肠道运动,改善功能性消化不良病人的胃肠道症状,且不影响胃酸的分泌。临床用于功能性消化不良伴有胃灼热、嗝气、恶心、呕吐、早饱、上腹胀等消化道症状;也可用于胃食管反流性疾病、糖尿病性胃轻瘫及部分胃切除患者的胃功能障碍。



[0004] 目前国内外已开发枸橼酸莫沙必利的多种速释剂型,包括片剂、胶囊、分散片、口服溶液、颗粒剂、口崩片等。根据PMDA公布的速释制剂药动学研究结果可知,本品半衰期($t_{1/2}$)为2小时,每天需要给药3次才能维持有效血药浓度,顺应性较差,不利于老年人等记忆力较差的患者群体用药,同时速释制剂具有明显的血药浓度高峰值和低谷值,副作用大。

[0005] 公开号为CN102335154A的专利公开了一种枸橼酸莫沙必利缓释片,该缓释片具有12小时的缓释作用,该缓释片由枸橼酸莫沙必利、缓释材料、稀释剂、粘合剂、润滑剂和包衣材料组成,该缓释片释放度从实验室到大生产的重复性好,经过6月的稳定性考察,释放度基本保持不变。但该缓释片化学稳定性不好,长期放置过程中有关物质增加明显。

[0006] 授权公告号为CN103356498B的专利公开了一种枸橼酸莫沙必利缓释片,该缓释片具有12小时的缓释作用,化学稳定性好。该缓释片由枸橼酸莫沙必利、缓释材料、稳定剂、粘合剂、润滑剂、包衣材料组成。根据PMDA公布的IF(Interview Form)文件可知,该药物服用后需快速起效,在 0.8 ± 0.1 小时达峰,但上述专利的缓释片前1小时释放过于缓慢(1小时仅释放5~9%),1小时的释放量不足以产生有效血药浓度,易导致患者服药后起效过慢,不利于药效的发挥。

[0007] 公开号为CN102548544A的专利公开了一种同时具有速释特性和长效特性的药物组合物。制备过程分为具有长效特性颗粒的制备及具有速释特性颗粒的制备,长效特性颗粒制备方法为将粘合剂溶液喷雾到活性药物成分、释放控制基质和药学上可接受的载体的混合物上,并进行两次包衣,从而制备具有长效特性的缓释部分。速释特性颗粒制备方法为向速释混合物喷雾粘合剂溶液以制备速释颗粒。将赋形剂、崩解剂和润滑剂加入已制备好

的两种颗粒中,压片制得具有缓释及速释特性的产品。该专利公布的制备工艺繁琐,重现性差,能耗高,与现今节能环保的大趋势不符,也不利于商业化生产。另外该专利产品在酒精存在情况下,极易发生突释效应,会导致严重的不良反馈。

[0008] 本发明的目的在于解决上述存在的问题,提供一种释放平缓、化学性质稳定、无突释效应、制备工艺简单、可改善病人用药顺应性、提高用药安全性、降低毒副作用的枸橼酸莫沙必利组合物。

发明内容

[0009] 本发明提供一种枸橼酸莫沙必利药物组合物,其特征在于,组合物包含缓释骨架与缓释成分组成的缓释剂;

[0010] 所述缓释剂为药物组合物重量的5%–85% (wt/wt),例如,可以是5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、21%、22%、23%、24%、25%、26%、27%、28%、29%、30%、31%、32%、33%、34%、35%、36%、37%、38%、39%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%等;

[0011] 所述缓释骨架包含黄原胶、山嵛酸甘油酯、壳聚糖、蜂蜡、巴西棕榈蜡等中的一种或多种;

[0012] 所述缓释成分是两种或两种以上物质组成的复合物,所述复合物包含羟乙基纤维素、聚维酮、聚乙烯醇中的至少一种,所述复合物还包含聚醋酸乙烯酯、乙基纤维素、醋酸纤维素、硬脂酸中的至少一种;

[0013] 所述缓释成分由两种物质组成时,其重量比为(1–10):(10–1),例如,可以是1:10、1.5:10、2:10、2.5:10、3:10、3.5:10、4:10、4.5:10、5:10、5.5:10、6:10、6.5:10、7:10、7.5:10、8:10、8.5:10、9:10、9.5:10、1:1、10:9.5、10:9、10:8.5、10:8、10:7.5、10:7、10:6.5、10:6、10:5.5、10:5、10:4.5、10:4、10:3.5、10:3、10:2.5、10:2、10:1.5、10:1等;

[0014] 所述缓释骨架与缓释成分的重量比为(0.1–10):(10–0.1);例如,可以是0.1:10、0.5:10、1:10、1.5:10、2:10、2.5:10、3:10、3.5:10、4:10、4.5:10、5:10、5.5:10、6:10、6.5:10、7:10、7.5:10、8:10、8.5:10、9:10、9.5:10、1:1、10:9.5、10:9、10:8.5、10:8、10:7.5、10:7、10:6.5、10:6、10:5.5、10:5、10:4.5、10:4、10:3.5、10:3、10:2.5、10:2、10:1.5、10:1、10:0.5、10:0.1等;

[0015] 所述药物组合物中,枸橼酸莫沙必利的成分含量为5%–45%,例如,可以是5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%等;

[0016] 所述药物组合物可以是片剂、胶囊、粉剂或者分散体;

[0017] 所述药物组合物中,除了缓释剂和活性成分外,还可以包括稀释剂、助流剂和润滑剂等;

[0018] 所述稀释剂可以是乳糖、淀粉、预胶化淀粉、糊精、微晶纤维素、甘露醇或磷酸氢钙中的一种或多种;占药物组合物总重量的10–70%;例如,可以是10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%等;

[0019] 所述助流剂可以是滑石粉、二氧化硅中的一种或多种；占药物组合物总重量的0-5%，例如，可以是0.01%、0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%；

[0020] 所述润滑剂可以是硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠、氢化植物油、十二烷基硫酸钠中的一种或多种；占药物组合物总重量的0-5%；例如，可以是0.01%、0.1%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%；

[0021] 另外，本发明提供了一种枸橼酸莫沙必利药物片剂的制备工艺：

[0022] ①将原辅料进行预处理；

[0023] ②将枸橼酸莫沙必利与缓释剂、稀释剂进行混合；

[0024] ③加入助流剂混合；

[0025] ④加入润滑剂总混；

[0026] ⑤将所得颗粒压片；

[0027] ⑥将上述获得的片芯，用欧巴代溶液喷涂，获得膜包衣片剂。

[0028] 本发明所制备的枸橼酸莫沙必利药物组合物释放平缓，稳定性良好，无突释现象，可有效提高患者用药的顺应性和安全性，制备工艺简单、能耗低、重现性好，适于商业化生产。

附图说明

[0029] 图1是实施例1处方在beagle犬体内不同时间的血药浓度情况图。

具体实施方式

[0030] 下面将结合具体实施例，对本发明的实施方案进行详细描述。下面实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。以下实施例中的辅料可以用药学上可接受的辅料替换，或者增加、减少。

[0031] 实施例1

[0032] (1) 处方

[0033]

成分	占比
枸橼酸莫沙必利	20.21%
黄原胶	18%
聚醋酸乙烯酯	9%
羟乙基纤维素	8%
甘露醇	42.79%
二氧化硅	1%
滑石粉	1%

[0034] (2) 制备

[0035] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理，聚醋酸乙烯酯和羟乙基纤维素进行湿法制粒并干燥处理，将处理后的枸橼酸莫沙必利与湿法制粒干燥产物、黄原胶、甘露醇加入料斗混合机，以15rpm混合40min，加入二氧化硅，以15rpm混合10min，加入滑石粉，混合5min，按

照中控含量进行压片,用欧巴代包衣。

[0036] 实施例2

[0037] (1) 处方

[0038]

成分	实施例 2-1	实施例 2-2	实施例 2-3
----	---------	---------	---------

[0039]

	占比		
枸橼酸莫沙必利	15%	15%	15%
山嵛酸甘油酯	15%	15%	20%
聚醋酸乙烯酯	40%	7.5%	16%
聚维酮	9.5%	10%	10%
乳糖	20%	50%	35%
二氧化硅	0.1%	1%	2%
十二烷基硫酸钠	0.4%	1.5%	2%

[0040] (2) 制备

[0041] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理,聚醋酸乙烯酯和聚维酮进行喷雾干燥处理,将处理后的枸橼酸莫沙必利与喷雾干燥所得产物、山嵛酸甘油酯、乳糖加入料斗混合机,以15rpm 混合40min,加入二氧化硅,以15rpm混合10min,加入十二烷基硫酸钠,混合5min,按照中控含量进行压片,用欧巴代包衣,增重2%。

[0042] 实施例3

[0043] (1) 处方

[0044]

成分	实施例 3-1	实施例 3-2	实施例 3-3
	占比		
枸橼酸莫沙必利	8%	8%	8%
壳聚糖	20%	30%	10%
聚醋酸乙烯酯	29%	10%	7%
聚乙烯醇	30%	20%	3%
乳糖	12%	29%	66%
二氧化硅	0.50%	1.50%	3.00%
硬脂酸镁	0.50%	1.50%	3.00%

[0045] (2) 制备

[0046] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理,聚醋酸乙烯酯和聚乙烯醇进行喷雾干燥处理,将处理后的枸橼酸莫沙必利与喷雾干燥所得产物、壳聚糖、乳糖加入料斗混合机,以

15rpm 混合40min,加入二氧化硅,以15rpm混合10min,加入硬脂酸镁,混合5min,按照中控含量进行压片,用欧巴代包衣,增重2%。

[0047] 实施例4

[0048] (1) 处方

[0049]

成分	占比
枸橼酸莫沙必利	25%
蜂蜡	25%
聚醋酸乙烯酯	6%
聚维酮	7%
预胶化淀粉	35%
二氧化硅	1%
硬脂富马酸钠	1%

[0050] (2) 制备

[0051] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理,聚醋酸乙烯酯和聚维酮进行湿法制粒并干燥,将蜂蜡在80℃水浴中加热使融化,加入处理后的枸橼酸莫沙必利,搅拌使分散均匀,待冷却后粉碎过筛处理,将湿法制粒干燥产物、粉碎过筛的枸橼酸莫沙必利及蜡质材料、预胶化淀粉加入料斗混合机,以15rpm混合40min,加入二氧化硅,以15rpm混合10min,加入硬脂富马酸钠,混合5min,按照中控含量进行压片,用欧巴代包衣。

[0052] 对比例1

[0053] (1) 处方

[0054]

成分	占比
枸橼酸莫沙必利	15%
羟丙甲纤维素	20%
聚醋酸乙烯酯	10%
乳糖	53%
二氧化硅	1%
硬脂酸镁	1%

[0055] (2) 制备

[0056] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理,将处理后的枸橼酸莫沙必利与聚醋酸乙烯酯、羟丙甲纤维素、乳糖加入料斗混合机,以15rpm混合40min,加入二氧化硅,以15rpm混合10min,加入硬脂酸镁,混合5min,按照中控含量进行压片,用欧巴代包衣,增重2%。

[0057] 对比例2

[0058] (1) 处方

[0059]

成分	占比
枸橼酸莫沙必利	10%

[0060]

聚醋酸乙烯酯	15%
聚乙烯醇	10%
甘露醇	64%
二氧化硅	0.5%
硬脂酸镁	0.5%

[0061] (2) 制备

[0062] 将枸橼酸莫沙必利进行气流粉碎处理,聚醋酸乙烯酯和聚乙烯醇进行喷雾干燥,将处理后的枸橼酸莫沙必利与喷雾干燥产物、甘露醇加入料斗混合机,以15rpm混合40min,加入二氧化硅,以15rpm混合10min,加入硬脂酸镁,混合5min,按照中控含量进行压片,用欧巴代包衣,增重2%。

[0063] 产品检测

[0064] 一、稳定性考察

[0065] 实施例1-4样品置于加速条件下进行考察,温度40℃,湿度75%,考察结果如下:

[0066]

实施例	时间	考察项目	
		总杂/%	含量/%
实施例 1	0 月	0.09	100.1
	1 月	0.08	100.0
	2 月	0.09	100.2
	3 月	0.11	100.1
	6 月	0.10	99.8
实施例 2-1	0 月	0.13	99.6
	1 月	0.12	99.8
	2 月	0.13	99.9
	3 月	0.11	99.8
	6 月	0.12	99.5
实施例 2-2	0 月	0.11	100.3
	1 月	0.14	100.5
	2 月	0.12	100.2
	3 月	0.13	100.1
	6 月	0.15	100.0
实施例 2-3	0 月	0.09	99.5
	1 月	0.10	99.4
	2 月	0.13	99.6
	3 月	0.12	99.5
	6 月	0.13	99.4
实施例 3-1	0 月	0.09	100.2
	1 月	0.10	100.3

[0067]

	2月	0.09	100.0
	3月	0.11	100.1
	6月	0.12	99.7
实施例 3-2	0月	0.11	99.5
	1月	0.08	99.7
	2月	0.09	99.6
	3月	0.09	99.5
实施例 3-3	6月	0.10	99.3
	0月	0.11	100.0
	1月	0.10	99.8
	2月	0.12	99.6
实施例 4	3月	0.11	99.9
	6月	0.13	100.1
	0月	0.10	99.9
	1月	0.09	100.0
	2月	0.09	100.0
	3月	0.11	99.9
	6月	0.10	99.8

[0068] 二、释放度考察

[0069] 1. 释放度测定方法:

[0070] 取样品,照溶出度测定法(中国药典2015年版四部附录0931第二法),以0.1mol/L盐酸溶液900ml为溶出介质,转速为每分钟75rpm,依法操作,经1、2、4、6、8、12小时,取溶液10ml,过滤,取滤液作为供试品溶液。同时补充0.1mol/L盐酸溶液10ml。另取枸橼酸莫沙必利对照品,精密称取65mg,置100ml容量瓶中,加入甲醇稀释定容,用移液管精密移取5ml溶液至100ml容量瓶中,加入甲醇稀释定容,用移液管精密移取5ml溶液至10ml容量瓶中,加入甲醇稀释定容,摇匀,作为对照品溶液。取上述两种溶液,以HPLC进行检测,计算出每片累积释放度,应符合规定。

[0071] (1) 释放度结果如下:

[0072]

时间/h	累积释放度/%									
	实施例								对比例	
	1	2-1	2-2	2-3	3-1	3-2	3-3	4	1	2
1	26	26	25	27	25	22	21	24	47	45
2	34	33	30	34	35	38	35	36	54	53
4	49	51	53	55	49	47	52	56	71	64
6	61	62	59	64	65	69	62	67	94	81

[0073]

8	79	77	78	75	78	78	73	76	96	97
12	98	98	95	99	98	100	96	99	99	99

[0074] 2. 酒精突释试验:

[0075] 取样品,照释放度测定项下,以0.1mol/L盐酸中分别含有0%、5%、20%、40%酒精溶液为释放介质,在15min、30min、45min、60min、90min、120min,取溶液10ml,过滤,取滤液作为供试品溶液。同时补充相应溶液10ml。对照品配制方法同释放度测定中的配制方法一致。取上述两种溶液,以HPLC进行检测,计算出每片累积释放度,应符合规定。

[0076] 实施例1结果:

[0077]

酒精浓度 时间/min	累积释放度/%			
	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)
15	4	6	6	5
30	10	13	11	12
45	21	23	21	23
60	26	25	29	28
90	30	31	32	30
120	34	37	36	37

[0078] 实施例2结果:

[0079]

酒精浓度 时间/ min	实施例 2-1				实施例 2-2				实施例 2-3			
	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)
15	6	5	3	6	4	3	5	4	2	3	6	5
30	11	9	12	13	12	10	8	8	9	11	14	10
45	20	17	21	20	17	19	21	20	19	16	25	20
60	26	26	26	24	25	23	27	25	27	25	29	27
90	29	29	30	28	28	28	31	28	29	30	33	32
120	33	34	36	36	30	34	34	35	34	33	36	37

[0080] 实施例3结果:

[0081]

酒精浓度 时间/ min	累积释放度/%											
	实施例 3-1				实施例 3-2				实施例 3-3			
	0% (W/ V)	5% (W/ V)	20% (W/ V)	40% (W/ V)	0% (W/ V)	5% (W/ V)	20% (W/ V)	40% (W/ V)	0% (W/ V)	5% (W/ V)	20% (W/ V)	40% (W/ V)
15	6	8	7	6	5	8	6	7	8	7	9	7
30	11	12	12	13	10	11	8	11	13	10	14	14
45	20	19	17	16	18	20	21	19	17	17	21	20
60	25	25	24	25	22	24	28	28	21	27	27	29
90	29	28	30	30	31	29	31	30	28	30	31	33
120	35	36	35	37	38	36	37	33	35	34	36	36

[0082] 实施例4结果:

[0083]

酒精浓度 时间/min	累积释放度/%			
	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)
15	5	7	6	7
30	9	12	10	11
45	22	24	21	23
60	24	27	25	27
90	31	34	32	31
120	36	37	36	33

[0084] 对比例1结果:

[0085]

酒精浓度 时间/min	累积释放度/%			
	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)
15	41	49	51	55
30	43	61	63	65
45	46	70	74	71
60	47	75	76	79
90	52	80	81	83
120	54	85	87	87

[0086] 对比例2结果:

[0087]

酒精浓度 时间/min	累积释放度/%			
	0% (W/V)	5% (W/V)	20% (W/V)	40% (W/V)
15	41	52	54	57
30	42	59	64	69
45	44	66	76	77
60	45	72	80	81
90	51	79	84	85
120	53	84	88	89

[0088] 从试验结果可以看出,本发明的枸橼酸莫沙必利组合物性质稳定,缓释作用良好,不受酒精含量影响,不存在突释现象,可有效提高患者用药的顺应性和安全性。

[0089] 三、beagle犬中血药浓度测定

[0090] 为了研究本品的缓释效果,对beagle犬给实施例1制备的样品,测定不同时间beagle犬的血药浓度,结果如下表及图1所示,结果显示本品在beagle犬体内释放平缓,具有良好的缓释作用。

[0091]

时间/h	血药浓度 $\mu\text{g/ml}$
0	0
0.5	3.1
1	4.6
2	4.8
3	4.7
4	4.5
5	4.6
6	4.3

8	4.4
10	4.2
12	4.1
14	3.4
16	2.4
18	1.1
24	0.3

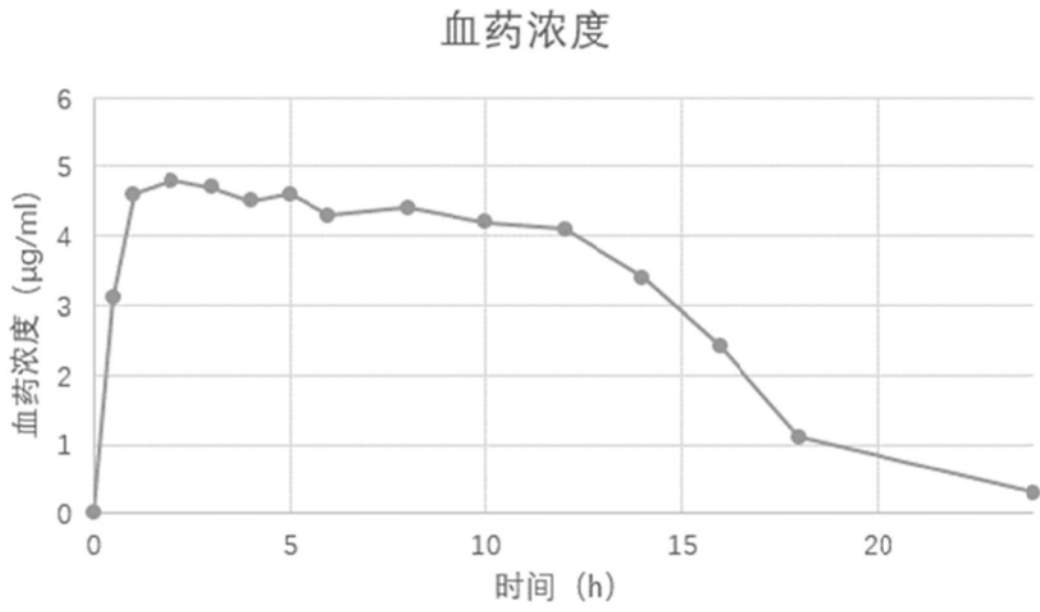


图1