

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710048739.X

[51] Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/136 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/14 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 10 月 1 日

[11] 公开号 CN 101273973A

[22] 申请日 2007.3.28

[21] 申请号 200710048739.X

[71] 申请人 成都康弘科技实业(集团)有限公司

地址 610036 四川省成都市金牛区蜀西路 36 号

[72] 发明人 郭礼新 杨旗明

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

一种含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及一种适于用粉末直接压片制备的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物及其制备方法。该药物组合物除含有活性成分枸橼酸莫沙必利外,还含有崩解剂、稀释剂、润滑剂、助流剂、粘合剂。所述药物组合物适于制备分散片剂,该分散片在 19℃~21℃ 水中,2 分钟全部崩解并通过 2 号筛,硬度为 8~11Kg,溶出度符合有关规定;解决了湿法制粒制备的枸橼酸莫沙必利分散片有关物质偏高、质量不稳定,包装困难的问题。

1. 一种含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物，其特征在于，该组合物是由以下重量百分比组分组成的：

枸橼酸莫沙必利	1.25-5.0%
崩解剂	2.0-10.0%
羟丙纤维素	5.0-15.0%
微晶纤维素	20.0-45.0%
乳糖	45.0-70.0%
微粉硅胶	1.0-3.0%
硬脂酸镁	0.5-2.0%

所述的崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲淀粉钠或交联羧甲纤维素钠；乳糖与微晶纤维素的重量比例在 1.0-3.5 之间。

2. 根据权利要求 1 所述的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物，其中所述的重量百分比组成为：

枸橼酸莫沙必利	1.5-3.5%
崩解剂	2.0-5.0%
羟丙纤维素	6.0-10.0%
微晶纤维素	20.0-30.0%
乳糖	50.0-60.0%
微粉硅胶	1.5-2.5%
硬脂酸镁	0.60-1.0%

3. 根据权利要求 3 所述的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物，其中所述的重量百分比组成为：

枸橼酸莫沙必利	3.33%
崩解剂	2.0-5.0%
羟丙纤维素	6.0-10.0%
微晶纤维素	20.0-30.0%
乳糖	50.0-60.0%
微粉硅胶	1.5-2.5%
硬脂酸镁	0.60-1.0%

4. 根据权利要求 3 所述的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物，其中所述的重量百分比组成为：

枸橼酸莫沙必利	3.33%
---------	-------

交联聚维酮	3.00%
羟丙纤维素	8.00%
微晶纤维素	25.0%
乳糖	57.87%
微粉硅胶	2.00%
硬脂酸镁	0.80%

5. 一种制备权利要求 1—4 中任一项所述的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物的制备方法，采用粉末直接压片，制备过程为：取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛，羟丙纤维素过 100 目筛备用；取过筛后配方量羟丙纤维素与配方量崩解剂、微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁合并，过筛，混合均匀，得辅料混合物；取过筛后配方量枸橼酸莫沙必利，以等量递加法与辅料混合物混合均匀；测定混合物含药量，计算片重，压片，硬度为 8~11Kg，即得。

一种含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物及其制备方法

发明领域

本发明涉及药物制剂领域，具体地作为一种含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物及其制备方法。

背景技术

枸橼酸莫沙必利，即（±）—4—氨基—5—氯—2—乙氧基—N—{[4—（4—氟苄基）—2—吗啉]甲基}苯甲酰胺枸橼酸盐二水合物，为大日本制药株式会社开发的第三代胃动力药，参见例如日本专利 JP3090274，欧洲专利 EP0243959，美国专利 US4870074。枸橼酸莫沙必利为新型胃动力药，强效选择性 5-HT₄ 受体激动剂，使神经末梢的乙酰胆碱释放增加，从而促进胃排空 [Katayama K, Morio Y, Haga K, et al. cisapride. a gastroprokinetic agent, binds to 5-HT₄ receptors [J]. Nippon Yakurigaku Zasshi, 1995, 105(6):461---468.]。临床用于慢性胃炎，功能性消化不良，反流性食管炎及手术伴随的一系列胃肠道症状的缓解。[金华、张铁军，枸橼酸莫沙必利——新型胃动力药，药学进展，2000，24（5）：306—308]。

现枸橼酸莫沙必利的剂型有 2.5mg、5mg 片剂和 10mg/袋散剂。使用散剂有如下一些限制和不足之处：

- 1、使用不便。
- 2、不易保存，易变质和污染。

另一方面，枸橼酸莫沙必利的普通片剂也存在缺点：普通片剂存在溶解速度慢，溶解度小的缺点，对药物的吸收有一定的影响。

现有技术中，中国专利“枸橼酸莫沙必利的制药用配方”（CN 01133743.5）公开了制备枸橼酸莫沙必利分散片的组方和制备方法。该专利配方中用了大量崩解剂，并采用了湿法制粒，干燥，压片的制备方法，其缺点在于：首先，用该专利制备枸橼酸莫沙必利分散片过程中枸橼酸莫沙必利不稳定，会产生较多的有关物质，室温条件下长期贮存过程中有关物质增加也相对较快，产品不够稳定，为保证产品质量，有效期会较短；其次，用该专利制备枸橼酸莫沙必利分散片工艺过程复杂，生产周期长，生产成本低；第三，用该专利制备的枸橼酸莫沙必利分散片硬度低，包装设备需要特殊改进才能适应包装的要求。因此寻找一种能克服现有技术的以上缺点，能将枸橼酸莫沙必利制备成分散片的药物组合物和制备方法显得非常重要。

发明内容

本发明一方面提供了一种新的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物，具体地作为一种新的枸橼酸莫沙必利分散片，它采用粉末直接压片而成；为适应粉末直接压片工艺，本发明提供该药物组合物各组分的配方及比例。

本发明另一方面提供了该药物组合物的制备方法。

本发明的枸橼酸莫沙必利药物组合物由于采用粉末直接压片并对药物组合物各组分进行了选择，解决了上述现有技术中枸橼酸莫沙必利分散片存在的技术问题。

本发明采用以下技术方案：

枸橼酸莫沙必利是本发明配方中的活性成分。枸橼酸莫沙必利可按例如日本专利 JP3090274，欧洲专利 EP0243959，美国专利 US4870074 中所述方法制备。

本发明涉及的含有枸橼酸莫沙必利的药物组合物采用粉末直接压片以保证活性物质枸橼酸莫沙必利在制备过程中和长期贮存过程中质量稳定，最少量地产生分解产物，有关物质可控。本发明提供的适合制备分散片的组方，除了含有活性成分枸橼酸莫沙必利外，还含有崩解剂、稀释剂、润滑剂、助流剂、粘合剂。

本发明药物组合物各组分的比例如下：

枸橼酸莫沙必利	1.25-5.0%
崩解剂	2.0-10.0%
羟丙纤维素	5.0-15.0%
微晶纤维素	20.0-45.0%
乳糖	45.0-70.0%
微粉硅胶	1.0-3.0%
硬脂酸镁	0.5-2.0%

本发明的优选方案为：

枸橼酸莫沙必利	1.5-3.5%
崩解剂	2.0-5.0%
羟丙纤维素	6.0-10.0%
微晶纤维素	20.0-30.0%
乳糖	50.0-60.0%
微粉硅胶	1.5-2.5%
硬脂酸镁	0.60-1%

本发明的进一步优选方案为：

枸橼酸莫沙必利	3.33%
交联聚维酮	2.0-5.0%
羟丙纤维素	6.0-10.0%
微晶纤维素	20.0-30.0%
乳糖	50.0-60.0%
微粉硅胶	1.5-2.5%
硬脂酸镁	0.60-1.0%

本发明的最优选方案为：

枸橼酸莫沙必利	3.33%
交联聚维酮	3.00%
羟丙纤维素	8.00%
微晶纤维素	25.0%
乳糖	57.87%
微粉硅胶	2.00%
硬脂酸镁	0.80%

所述的崩解剂可以选自交联羧甲淀粉钠 (CCMS-Na)、交联羧甲纤维素钠 (CCMC-Na)、交联聚维酮 (PVPP)。稀释剂为乳糖与微晶纤维素的混合物，乳糖与微晶纤维素的比例在 1.0-3.5 之间。粘合剂为羟丙纤维素 (HPC)。助流剂为微粉硅胶。润滑剂为硬脂酸镁。

本发明的药物组合物采用的制备方法为粉末直接压片，制备过程为：

- (1) 取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛，羟丙纤维素过 100 目筛，备用；
- (2) 取过筛后的羟丙纤维素与崩解剂、微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁合并，过筛，混合均匀，得辅料混合物。
- (3) 取过筛后的枸橼酸莫沙必利，以等量递加法与辅料混合物混合均匀。
- (4) 测定混合物含药量，计算片重，压片，即得。

分散片是指在水中能迅速崩解均匀分散的片剂，根据中国药典 2005 版，定义分散片的关键参数为分散均匀性，要求如下：

分散均匀性 取分散片 2 片，置 100ml 水中振摇，在 $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 水中，3 分钟应全部崩解并通过 2 号筛。

按本发明技术方案得到的分散片具下列技术特性：

在 $19^{\circ}\text{C} \sim 21^{\circ}\text{C}$ 水中，2 分钟内全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 8~11Kg。

下面通过对照试验对本发明的技术方案进行进一步描述

一、辅料的选择

(一) 崩解剂的选择

分散片的关键参数是它们在水中的崩解速度，能否用普通包装设备包装的关键参数为分散片的硬度，选择合适的崩解剂是最重要的技术环节。本发明组方中的崩解剂有交联羧甲淀粉钠(CCMS-Na)、交联羧甲纤维素钠(CCMC—Na)、交联聚维酮(PVPP)。崩解剂的含量为总配方重量的 2-10%。

在对崩解剂的选择上，发明人经过大量实验发现：采用低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、羟甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙钠作为单一的崩解剂不能满足本技术方案的要求，只有交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、交联羧甲淀粉钠作为单一的崩解剂在组方中可行。具体试验情况如下：

本发明采用组方：枸橼酸莫沙必利 3.50%、崩解剂 3.00%、微晶纤维素 25.00%、乳糖 57.70%、羟丙纤维素 8.00%、微粉硅胶 2.00%、硬脂酸镁 0.80%，采用进行粉末直接压片，素片硬度分别为 2-4 公斤、5-7 公斤、8-11 公斤。崩解剂的编号分别为：1 低取代羟丙基纤维素、2 羧甲基纤维素钠、3 预胶化淀粉、4 羧甲基淀粉钠、5 羧甲基纤维素钙、6 交联羧甲纤维素钠、7 交联聚维酮、8 交联羧甲淀粉钠。

实验结果表明采用低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钙作为崩解剂，压制的分散片硬度为 2-4 公斤时，崩解时间为 3 分钟以内，符合分散片的技术要求，但硬度太低，难以包装和运输。而以交联羧甲纤维素钠、交联聚维酮、交联羧甲淀粉钠为崩解剂制备的分散片硬度为 2-4 公斤时，崩解时间为 60s，分散片硬度为 5-7 公斤时，崩解时间为 80s。分散片硬度高达 8-11 公斤时，崩解时间仅为 100s，完全满足普通包装设备的要求。具体数据见表 1：

表 1 不同崩解剂组方在不同硬度下的崩解时间（分散均匀度）

崩解剂	1	2	3	4	5	6	7	8
硬度 2-4 公斤	160s	175s	180s	180s	180s	60s	60s	60s
硬度 5-7 公斤	190s	200s	210s	210s	210s	80s	80s	80s
硬度 8-11 公斤	200s	210s	230s	240s	250s	100s	100s	100s

（二）粘合剂的选择

本发明采用直接压片制备方法，粘合剂的选择非常重要，粘合剂在组方中主要解决片剂的成型性和硬度问题，作为本发明组方中粘合剂选择为羟丙纤维素（HPC），其含量为总配方重量的 5-15%。

制备分散片可选择的粘合剂较多，发明人对本发明组方中粘合剂进行了研究，发现聚维酮 k30、羟丙甲纤维素（HPMC）、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、乙基纤维素都不能作为本发明的粘合剂。

发明人对羟丙纤维素（HPC）和聚维酮 k30 进行了对比研究，结果表明以聚维酮 k30 为粘合剂的组合物（配方 5、6、7），其质量不符合分散片的要求，而以羟丙纤维素（HPC）为干粘合剂的组合物（1、2、3、4），其质量完全符合分散片的要求，在 19℃~21℃水中，2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。具体的结果见表 2 和表 3：

表 2 聚维酮 K30 和羟丙纤维素的组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	1.25	3.33	3.00	1.25	3.33	3.00
交联聚维酮	3.00	2.00	9.90	5.00	2.00	9.90	5.00
微晶纤维素	25.00	20.35	21.00	30.00	20.35	21.00	30.00
乳糖	57.87	69.00	54.57	45.20	69.00	54.57	45.20
羟丙纤维素	8.00	5.5	8.00	14.00	-	-	-
聚维酮 K30	-	-	-	-	5.5	8.00	14.00
微粉硅胶	2.00	1.00	2.60	2.00	1.00	2.60	2.00
硬脂酸镁	0.80	1.90	0.60	0.80	1.90	0.60	0.80

表 3 不同粘合剂的组合物配方的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
硬度	8-10	8-11	8-11	8-11	6-8	6-8	>12
崩解	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格
综合评价	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格

同时发明人还对羟丙甲纤维素（HPMC）、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、乙基纤维素作为粘合剂在本发明中的使用进行了研究，结果表明：采用以上不同粘合剂的组合物（见表4），分别采用硬度为2-4公斤、硬度为5-7公斤、硬度为8-10公斤进行直接压片，所获得的片剂的性质与分散片的技术要求比较，采用羟丙甲纤维素、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、乙基纤维素配方素片硬度为2-4公斤时，符合分散片的要求。分散片硬度为5-7公斤时，崩解时间达到了190-210s，分散片片硬度为8-10公斤时，崩解时间为220-240s，不符合分散片的技术要求。具体数据见表5：

表4 不同粘合剂的组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7	8
枸橼酸莫沙必利	1.25	3.33	1.25	3.33	1.25	3.33	1.25	3.33
交联聚维酮	2.00	9.90	2.00	9.90	2.00	9.90	2.00	9.90
微晶纤维素	20.35	21.00	20.35	21.00	20.35	21.00	20.35	21.00
乳糖（甘露醇）	69.00	54.57	69.00	54.57	69.00	54.57	69.00	54.57
羟丙甲纤维素	5.5	8.00	-	-	-	-	-	-
低取代羟丙基纤维素	-	-	5.5	8.00	-	-	-	-
羧甲基淀粉钠	-	-	-	-	5.5	8.00	-	-
乙基纤维素	-	-	-	-	-	-	5.5	8.00
微粉硅胶	1.00	2.60	1.00	2.60	1.00	2.60	1.00	2.60
硬脂酸镁	1.90	0.60	1.90	0.60	1.90	0.60	1.90	0.60

表5 不同粘合剂配方在不同硬度下的崩解时间（分散均匀度）

配方	1	2	3	4	5	6	7	8
硬度2-4公斤	177s	175s	180s	180s	180s	178s	172s	180s
硬度5-7公斤	190s	200s	215s	215s	220s	220s	210s	210s
硬度8-10公斤	220s	2250s	230s	230s	240s	235s	230s	230s

以上实验结果可以看出，聚维酮k30、羟丙甲纤维素（HPMC）、低取代羟丙基纤维素、羧甲基淀粉钠、乙基纤维素不能作为本发明的粘合剂。

(三) 稀释剂的选择

本发明采用直接压片制备方法，因此稀释剂的选择非常重要，稀释剂在组方中主要解决片剂的硬度和崩解问题，作为本发明组方中稀释剂选择为乳糖（甘露醇）和微晶纤维素，乳糖（甘露醇）作为可溶性成分，有助溶的作用；微晶纤维素有一定的辅助崩解的作用。其含量为总配方重量的 65-90%。

制备分散片可选择的稀释剂较多，文献报道预胶化淀粉、淀粉、硫酸钙、乳糖、甘露醇和微晶纤维素等都可以作为分散片的稀释剂，发明人对以上稀释剂作为本发明的稀释剂的情况进行充分的实验发现，预胶化淀粉、淀粉、硫酸钙的不能作为本发明的稀释剂，只有乳糖、甘露醇和微晶纤维素才可以作为本发明的稀释剂。

通过以下具体的实验对本发明作进一步的说明，采用以上不同稀释剂的组合物（见表 6），有预胶化淀粉（组合物配方 4、6）、淀粉（组合物配方 3）、硫酸钙（组合物配方 5、7）、联合微晶纤维素、乳糖为稀释剂的组合物，其质量不符合分散片的要求，表明预胶化淀粉、淀粉、硫酸钙不适合作为本发明的稀释剂。而采用微晶纤维素和乳糖（组合物配方 1）以及采用微晶纤维素和甘露醇（组合物配方 2）为联合稀释剂的组合物其质量完全符合分散片的要求，在 19℃~21℃水中，2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。其结果见表 7。

表 6 不同稀释剂的药物组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33
交联聚维酮	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
微晶纤维素	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	-	-
乳糖	57.87	-	-	-	-	25.00	25.00
甘露醇	-	57.87	-	-	-	-	-
淀粉	-	-	57.87	-	-	-	-
预胶化淀粉	-	-	-	57.87	-	57.87	-
硫酸钙	-	-	-	-	57.87	-	57.87
羟丙纤维素	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
微粉硅胶	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

表 7 不同稀释剂的组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
-------	---	---	---	---	---	---	---

流动性	合格	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	不合格	合格	不合格	合格	合格
硬度	8-11	8-11	8-11	8-11	8-10	6-8	>12
崩解	合格	合格	不合格	不合格	不合格	不合格	不合格
综合评价	合格	合格	不合格	不合格	不合格	不合格	不合格

二、辅料比例的选择

(一) 崩解剂用量的选择

发明人经过具体的实验研究发现,按表8中的不同组合物比例的配方进行实验,配方2崩解剂的用量小于2%、配方4、6崩解剂的用量大于10%,其质量不符合分散片的技术要求,表明崩解剂的用量在2-10%范围之外时,其组合物的配方不适合本发明;配方1、3、5、7的崩解剂的用量在2-10%范围内,其质量完全符合分散片的要求,在19℃~21℃水中,2分钟全部崩解并通过2号筛,其结果见表9。崩解剂可以采用交联羧甲淀粉钠(CCMS-Na)、交联羧甲纤维素钠两种进行等量替换。其结果见表10和表11。

表8 不同比例的崩解剂组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33
交联聚维酮	3.00	1.50	2.00	11.00	10.00	15.00	5.00
微晶纤维素	25.00	26.50	26.00	21.00	22.00	20.00	24.00
乳糖	57.87	57.87	57.67	53.87	53.87	50.87	56.87
羟丙纤维素	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
微粉硅胶	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	0.8	0.80	0.80	0.80	0.80

表9 不同崩解剂组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格

片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	不合格	合格
硬度	8-11	>11	8-11	5-7	8-11	6-8	8-11
崩解	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格
综合评价	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格

表 10 以交联羧甲淀粉钠为崩解剂的组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	不合格	合格
硬度	8-11	>11	8-11	5-7	8-11	6-8	8-11
崩解	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格
综合评价	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格

表 11 以交联羧甲纤维素钠为崩解剂的组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	不合格	合格
硬度	8-11	>11	8-11	5-7	8-11	6-8	8-11
崩解	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格
综合评价	合格	不合格	合格	不合格	合格	不合格	合格

(二) 粘合剂比例的选择

发明人经过具体的实验研究发现, 按表 12 中的不同比例的羟丙纤维素组合物的进行实验, 组合物 4 羟丙纤维素的比例为 4.5, 小于 5%、组合物 6 羟丙纤维素的比例为 15.5%、组合物 7 羟丙纤维素的比例为 17%, 大于 15%, 其质量不符合分散片的技术要求, 表明粘合剂羟丙纤维素的用量在 5-15% 范围之外时, 其组合物的配方不适合本发明; 组合物 1 羟丙纤维

素的比例为 8%、组合物 2 羟丙纤维素的比例为 5.5%、组合物 3 羟丙纤维素的比例为 5%、组合物 5 羟丙纤维素的比例为 15%，全部在 5-15%范围内，其质量完全符合分散片的要求，在 19℃~21℃水中，2 分钟全部崩解并通过 2 号筛，其结果见表 13。本发明组方中粘合剂的用量必须在 5-15%范围内。

表 12 不同比例的羟丙纤维素组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33	3.33
交联聚维酮	3.00	2.00	3.00	3.00	8.00	8.00	9.00
微晶纤维素	25.00	25.00	21.00	25.00	25.00	25.00	22.00
乳糖	57.87	61.37	64.87	61.37	45.87	45.37	45.87
羟丙纤维素	8.00	5.50	5.00	4.50	15.00	15.50	17.00
微粉硅胶	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80

表 13 不同比例羟丙纤维素的组合物配方的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
硬度	8-10	8-11	8-11	6-8	8-11	6-8	>12
崩解	合格	合格	合格	不合格	合格	不合格	不合格
综合评价	合格	合格	合格	不合格	合格	不合格	不合格

（三）稀释剂比例的选择

在本技术方案中，稀释剂比例的选择非常关键，在采用粉末直接压片的方法中，作为本发明配方的合适稀释剂为：含有总配方重量的 45-70%的乳糖和总配方重量的 20-45%微晶纤维素二者的混合物，并且稀释剂微晶纤维素与乳糖之间的比例为 1.0-3.5。

以具体的实验来对本发明进一步的说明，以表 14 的不同比例的组合物，组合物 5 微晶纤维素与乳糖的比例为 7.29、组合物 6 微晶纤维素与乳糖的比例为 3.66，组合物 7 微晶纤维素与乳糖的比例为 0.6，组合物 5、6、7 乳糖与微晶纤维素的比值在 1.0-3.5 之外，其质量不

符合分散片的要求；组合物1微晶纤维素与乳糖的比例为2.31、组合物2微晶纤维素与乳糖的比例为3.14、组合物3微晶纤维素与乳糖的比例为1、组合物4微晶纤维素与乳糖的比例为3.5、有较好的效果，其质量完全符合分散片的要求。该实验表明：微晶纤维素与乳糖的配比有一个适当的比例（1.0-3.5）才能满足本发明的要求，具体见表15。组合物中的乳糖可以采用甘露醇等量替换，其结果见表16。

表14 不同比例的乳糖与微晶纤维素的组合物

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	1.25	1.25	3.33	3.33	3.33
交联聚维酮	3.00	3.00	2.00	2.00	3.00	3.00	3.00
微晶纤维素	25.00	20.00	45.00	20.00	10.00	18.00	51.00
乳糖	57.87	62.87	45.00	70.00	72.87	65.87	31.87
羟丙纤维素	8.00	8.00	5.00	5.00	8.00	8.00	8.00
微粉硅胶	2.00	2.00	1.00	1.00	2.00	2.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	0.75	0.75	0.80	0.80	0.80

表15 不同比例组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
硬度	8-11	8-11	8-11	8-11	4-6	4-6	>12
崩解	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格
综合评价	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格

表16 含不同比例甘露醇组合物的崩解和相关性质的情况

项目\配方	1	2	3	4	5	6	7
流动性	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	合格
可压性	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格
片剂外观	合格	合格	合格	合格	合格	合格	合格

硬度	8-11	8-11	8-11	8-11	4-6	4-6	>12
崩解	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格
综合评价	合格	合格	合格	合格	不合格	不合格	不合格

通过以上具体的说明可以看出，本发明对崩解剂、粘合剂、稀释剂的种类和比例的经过大量的研究，取得了较好效果。

本发明的有益效果：

1、解决了有关物质偏高的问题：采用湿法制粒压片，需加粘合剂制软材，粘合剂含大量的水，再经高温干燥，有关物质增加较大。本发明采用粉末直接压片，并通过对辅料及其比例的选择，成功解决了有关物质稳定性问题。

2、解决包装难的问题：相对于现有技术中枸橼酸莫沙必利湿法制粒，本发明的技术方案使用的设备为一般普通片的压片设备，不需要制粒设备和干燥设备，生产周期短，生产成本相对湿法颗粒压片要低。所压的片子硬度在 8-11Kg，与普通片的硬度相当，解决一般分散片硬度不够，包装困难的问题。本发明成功解决采用普通的包装机包装分散片的问题。

为考察湿法制粒压片和粉末直接压片制剂在高温高湿条件对有关物质的影响，发明人进行了对比研究，具体的实验结果如下：

参比实施例 1：

实验方法：组合物配方如下：

枸橼酸莫沙必利	3%
淀粉	10%
乳糖	48%
微晶纤维素	17%
低取代羟丙基纤维素	17%
羟丙甲纤维素	1.3%
硬脂酸镁	0.7%
微粉硅胶	3%

采用湿法制粒压片的制备方法如下：

活性成分枸橼酸莫沙必利过 180 目筛，所有辅料过 120 目筛备用。

1. 称取配方量的淀粉、乳糖、微晶纤维素和崩解剂，用适宜的混合器混合均匀。

2. 称取以上配方量的枸橼酸莫沙必利, 将其以等量递加稀释法加入混合辅料中, 每次充分混合过 40 目筛直至完全混合均匀。

3. 用 2%HPMC40%乙醇液制备软材, 18 目筛制湿颗粒。

4. 将上项所得湿颗粒于 60℃通风干燥, 2 小时取出后 18 目筛整粒。

5. 称取以上配方量微粉硅胶及硬脂酸镁混合上项颗粒, 充分混匀。

6. 于压片机上用 8mm 冲压制, 即得。

得到的分散片具下列特性:

在 19℃~21℃水中, 3 分钟全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 5~7Kg。

溶出度 符合规定

用相同的枸橼酸莫沙必利原料, 采用参比实施例 1 和本发明的实施例 1 两种不同的制备方法制备的分散片, 其有关物质有较大的差异, 湿法制剂的有关物质高出干法制剂制剂 2 倍多, 具体数据见表 17, 而两种制剂最大的区别就是在湿法制剂的制备过程中采用了高温高湿的条件。

同时对两种不同的制备方法制备的分散片进行高温高湿的加速试验, 方法如下:

① 高温条件 样品置 60℃恒温箱内, 分别于第 5、10 天取样测定。

② 高湿条件 样品置 92.5%湿度条件下, 于第 5、10 天取样测定。

有关物质、含量的测定方法:

有关物质 取本品细粉适量(约相当于枸橼酸莫沙必利 5mg), 置 25ml 容量瓶中, 加流动相约 15ml, 振摇使枸橼酸莫沙必利溶解, 并用流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。精密量取 2ml, 置 100ml 容量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。照高效液相色谱法(中国药典 2005 版二部附录 V D)测定, 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以 0.05mol/L 枸橼酸溶液(用氢氧化钠试液调节 PH 值至 4.0)-乙腈(70: 30)为流动相; 检测波长为 274nm。理论踏板数按枸橼酸莫沙必利峰计算不低于 2000。取对照溶液 10ul 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高约为满量程的 20%, 再精密量取供试品溶液与对照溶液各 10ul, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间的 2 倍。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰, 扣除与主峰相对保留时间小于 0.20 的色谱峰后, 单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 1/2, 各杂质峰面积的和不得大于对照溶液峰面积。

含量测定 取本品适量, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于枸橼酸莫沙必利 5mg), 置 50ml 容量瓶中, 加乙醇适量, 超声处理 15 分钟, 使枸橼酸莫沙必利溶解, 并用乙醇稀释

至刻度，摇匀，滤过，精密量取续滤液 5ml，置 25ml 容量瓶中，加乙醇稀释至刻度，摇匀；照紫外-可见分光光度法（中国药典 2005 年版二部附录ⅣA）在 274nm 波长处测定吸收值；另精密称取枸橼酸莫沙必利对照品适量，加乙醇制成 20ug/ml 的溶液，同法测定，计算，即得。

湿法制剂的有关物质高出干法制剂制剂 2 倍多，在高温因素条件 10 天后，湿法制剂的有关物质高出干法制剂 1 倍多，见表 17；在高湿因素条件 10 天后，湿法制剂的有关物质高出干法制剂制剂 2 倍多，见表 18。从表 17 和 18 可以看出，高温高湿对有关物质的影响较大，所以采用干法制剂，避免了高温高湿的条件，很好的解决了有关物质偏高的难题，采用粉末直接压片的制剂的有关物质的增加远小于湿法制粒压片，有显著的差异。

同时，也可以从长期稳定性实验有关物质的数据得到应证，湿法制粒压片和粉末直接压片制得制剂的长期稳定性实验表明有关物质的增加情况见表 19：

表 17 高温因素实验结果

时间（天）	湿法制剂		干法制剂	
	有关物质（%）	含量（%）	有关物质（%）	含量（%）
0	0.95	98.58	0.30	99.69
5	1.21	98.34	0.39	99.39
10	1.55	97.26	0.72	98.41

表 18 高湿因素实验结果

时间（天）	湿法制剂		干法制剂	
	有关物质（%）	含量（%）	有关物质（%）	含量（%）
0	0.95	98.58	0.30	99.69
5	1.35	98.44	0.34	99.35
10	1.85	97.36	0.52	98.43

表 19 长期稳定性实验结果

时间（月）	湿法制剂		干法制剂	
	有关物质（%）	含量（%）	有关物质（%）	含量（%）
3	0.95	98.58	0.30	99.69
6	1.35	98.34	0.39	99.39

12	1.85	97.26	0.75	98.41
----	------	-------	------	-------

可以看出, 本发明成功解决了有关物质大幅增加的情况, 采用本发明案获得的制剂质量更加稳定可靠。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进一步描述, 但不应视为对本发明做出的任何限制。

实施例 1 到 7, 见表 20: (按重量计算)

表 20 实施例 1 到 7

组分\不同配比	1	2	3	4	5	6	7
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	1.25	3.33	5.00	1.25	3.00
交联聚维酮	3.00	2.20	2.00	9.90	4.00	2.00	5.00
微晶纤维素	25.00	25.00	20.35	21.00	21.00	45.00	30.00
乳糖	57.87	57.87	69.00	54.57	52.00	45.00	45.20
羟丙纤维素	8.00	8.00	5.5	8.00	14.50	5.00	14.00
微粉硅胶	2.00	2.80	1.00	2.60	2.50	1.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	1.90	0.60	1.00	0.75	0.80

以上实施例的制备方法:

所采用粉末直接压片, 其制备过程为:

- (1) 取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛, 羟丙纤维素过 100 目筛, 备用;
- (2) 取过筛后的羟丙纤维素与交联聚维酮、微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁合并, 过筛, 混合均匀, 得辅料混合物。
- (3) 取过筛后的枸橼酸莫沙必利, 以等量递加法与辅料混合物混合均匀。
- (4) 测定混合物含药量, 计算片重, 压片, 即得。

得到的分散片具下列特性:

在 19℃~21℃水中, 2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 8~11Kg。

溶出度 符合规定

实施例 8 到 14, 见表 21: (按重量计算)

表 21 实施例 8 到 14

组分\不同配比	8	9	10	11	12	13	14
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	1.25	1.50	5.00	3.50	3.00
交联羧甲淀粉钠	3.00	2.20	2.00	9.90	4.00	5.00	5.00
微晶纤维素	25.00	25.00	20.00	20.00	21.00	39.50	30.00
乳糖	57.87	57.87	70.00	59.50	52.00	45.00	49.20
羟丙纤维素	8.00	8.00	4.85	6.00	14.50	5.00	10.00
微粉硅胶	2.00	2.80	1.00	2.50	2.50	1.50	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	1.90	0.60	1.00	0.50	0.80

以上实施例的制备方法:

采用粉末直接压片, 其制备过程为:

- (1) 取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛, 羟丙纤维素过 100 目筛, 备用;
- (2) 取过筛后的羟丙纤维素与交联羧甲淀粉钠、微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁合并, 过筛, 混合均匀, 得辅料混合物。
- (3) 取过筛后的枸橼酸莫沙必利, 以等量递加法与辅料混合物混合均匀。
- (4) 测定混合物含药量, 计算片重, 压片, 即得。

得到的分散片具下列特性:

在 19℃~21℃水中, 2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 8~11Kg。

溶出度 符合规定

实施例 15 到 21, 见表 22: (按重量计算)

表 22 实施例 15 到 21

组分\不同配比	15	16	17	18	19	20	21
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	1.25	3.33	5.00	1.25	3.00
交联羧甲纤维素钠	3.00	2.20	2.00	9.90	4.00	2.00	5.00
微晶纤维素	25.00	25.00	45.00	21.00	21.00	45.00	30.00
乳糖	57.87	57.87	45.00	54.57	52.00	45.00	45.20
羟丙纤维素	8.00	8.00	4.85	8.00	14.50	5.00	14.00-

微粉硅胶	2.00	2.80	1.00	2.60	2.50	1.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	1.90	0.60	1.00	0.75	0.80

以上实施例的制备方法:

采用粉末直接压片, 其制备过程为:

(1) 取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛, 羟丙纤维素过 100 目筛, 备用;

(2) 取过筛后的羟丙纤维素与交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、乳糖、微粉硅胶、硬脂酸镁合并, 过筛, 混合均匀, 得辅料混合物。

(3) 取过筛后的枸橼酸莫沙必利, 以等量递加法与辅料混合物混合均匀。

(4) 测定混合物含药量, 计算片重, 压片, 即得。

得到的分散片具下列特性:

在 19℃~21℃ 水中, 2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 8~11Kg。

溶出度 符合规定

实施例 22 到 28, 见表 23: (按重量计算)

表 23 实施例 22 到 28

组分\不同配比	22	23	24	25	26	27	28
枸橼酸莫沙必利	3.33	3.33	1.25	3.33	5.00	1.25	3.00
交联聚维酮	3.00	2.20	2.00	9.90	4.00	2.00	5.00
微晶纤维素	25.00	25.00	20.35	21.00	21.00	45.00	30.00
甘露醇	57.87	57.87	69.00	54.57	52.00	45.00	45.20
羟丙纤维素	8.00	8.00	5.5	8.00	14.50	5.00	14.00
微粉硅胶	2.00	2.80	1.00	2.60	2.50	1.00	2.00
硬脂酸镁	0.80	0.80	1.90	0.60	1.00	0.75	0.80

以上实施例的制备方法:

采用粉末直接压片, 其制备过程为:

(1) 取枸橼酸莫沙必利过 120 目筛, 羟丙纤维素过 100 目筛, 备用;

(2) 取过筛后的羟丙纤维素与交联聚维酮、微晶纤维素、甘露醇、微粉硅胶、硬脂酸镁合并, 过筛, 混合均匀, 得辅料混合物。

(3) 取过筛后的枸橼酸莫沙必利, 以等量递加法与辅料混合物混合均匀。

(4) 测定混合物含药量，计算片重，压片，即得。

得到的分散片具下列特性：

在 19℃～21℃水中，2 分钟全部崩解并通过 2 号筛。

硬度为 8～11Kg。

溶出度 符合规定