



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101843596 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 201010135502.7

(22) 申请日 2010.03.26

(71) 申请人 中国人民解放军广州疗养院  
地址 510515 广东省广州市广州大道北  
1849 号解放军广州疗养院

(72) 发明人 王晓云 邵荣姿 洪波 刘锋  
李焕宇

(74) 专利代理机构 广州三辰专利事务所 44227  
代理人 范钦正

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 25/30(2006.01)

A61P 25/36(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 1 页

(54) 发明名称

盐酸美沙酮分散片及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了盐酸美沙酮分散片,包括:100 重量份的美沙酮;130-960 重量份的微晶纤维素;80-120 重量份的微粉硅胶;280-380 重量份的粘结剂;15-25 重量份的隔湿润滑剂硬脂酸镁或硬脂酸钙;和 60-110 重量份的调味剂(枸橼酸等)。粘结剂优选是羧甲基淀粉钠。还公开了分散片的两种制备方法,即全粉工艺法:按照配方将成分混合后直接压成片剂;或制粒压片法:预先将粘结剂用水或乙醇-水溶液调成糊状(浆液),再加入到由粉末形式的其它成分制成的混合物内以制成颗粒,压成片剂。其中微粉硅胶用作隔湿分散剂,必要时,用它对美沙酮进行预处理。

1. 盐酸美沙酮分散片,其特征在于该分散片包括:

100 重量份的美沙酮;

130-960 重量份的微晶纤维素;

80-120 重量份的微粉硅胶;

280-380 重量份的粘结剂;

15-25 重量份的隔湿润滑剂硬脂酸镁或硬脂酸钙;和

60-110 重量份的调味剂,其中该调味剂包括枸橼酸。

2. 根据权利要求 1 的分散片,其中该调味剂进一步包括甜味剂和香精类矫味剂,枸橼酸:甜味剂:香精类矫味剂三者的重量比是 15-25 : 3-8 : 1。

3. 根据权利要求 1 或 2 的分散片,其中分散片还包括:

1-40 重量份的着色剂,该着色剂选自于着色剂水果绿、水果蓝或水果橙。

4. 根据权利要求 1-3 中任何一项的分散片,其中粘结剂选自羧甲基淀粉钠,或预胶化淀粉,或淀粉浆,或糊精粘结剂。

5. 制备权利要求 1-4 中任何一项的盐酸美沙酮分散片的方法,该方法包括以下步骤:

步骤 1) 原料准备:(1) 称取占处方量 30-45wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶加入处方量的盐酸美沙酮中,混匀,粉碎,过 90-110 目(约 170-140 微米)筛,得到原料(1),密封备用;(2) 称取占处方量的 30-45wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶加入枸橼酸中,混匀,粉碎,过 90-110 目筛,得到辅料(2),密封备用;(3) 将除硬脂酸镁和剩余的占处方量 10-40wt% 的微粉硅胶以外的其它辅料即微晶纤维素、粘结剂、任选的甜味剂、任选的着色剂和任选的香精类矫味剂混匀,粉碎,过 70-90 目(约 210-170 微米)筛,得到辅料(3),备用;

步骤 2) 原料混合:将预处理的原料(1)、辅料(2)、辅料(3)和剩余的占处方量 10-40wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶混匀,得到混合物;

步骤 3) 压片:在临压片前在步骤 2) 的混合物中加入处方量的硬脂酸镁,直接压片。

6. 制备权利要求 1-4 中任何一项的盐酸美沙酮分散片的方法,该方法包括以下步骤:

步骤 1) 原料准备:(1) 称取处方量的盐酸美沙酮、粘结剂、枸橼酸、微晶纤维素和任选的甜味剂、任选的着色剂分别粉碎过 60-100 目(250-150 微米)筛,备用;(2) 盐酸美沙酮预处理:将处方量的盐酸美沙酮用占处方量 40-60wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶处理,即两者在一个密闭的容器中滚动混合或在除湿的干燥环境中搅拌混合,以便让微粉硅胶附着在盐酸美沙酮外表面;再把附着有微粉硅胶的盐酸美沙酮粉碎或微粒化、过 30-50 目(600-300 微米)筛;然后再用占处方量的 40-60wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶与以上同样地处理已粉碎或微粒化的盐酸美沙酮,待用;和(3) 将占处方量的 10-40wt% 的粘结剂用水或任意浓度的乙醇-水溶液制成粘结剂浓度为 1.0-4.5% (w/w) (基于水或该乙醇-水溶液的重量)的粘结剂浆液,备用;

步骤 2) 原料混合:将预处理过的盐酸美沙酮、任选的甜味剂、任选的着色剂、微晶纤维素、枸橼酸和剩下用量的占处方量 90-60wt% 的粘结剂混合均匀得到混合物,加入以上粘结剂浆液,搅拌均匀,制成呈现软材形式的混合物;

步骤 3) 制粒烘干:软材经 10-20 目筛子过筛制湿颗粒,于 60±5℃ 烘干制备干颗粒;

步骤 4) 压片:干颗粒经 10-20 目筛整粒,然后任选地加入处方量的香精类矫味剂混匀,

然后再加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压片。

7. 根据权利要求 6 的方法,其中如果以上步骤 2) 所得混合物偏干或偏湿,则可以分别进一步添加水或添加额外少量的已粉碎过 60-100 目(250-150 微米)筛的粘结剂来调节混合物的状态为软材状态。

8. 根据权利要求 5 或 6 的方法,其中粘结剂选自羧甲基淀粉钠,或预胶化淀粉,或淀粉浆,或糊精粘结剂。

9. 由权利要求 5 或 6 的方法获得的分散片。

10. 权利要求 9 的分散片,其特征在于它的平均分散时间 $< 60$  秒,10 分钟溶出均匀性 $> 90\%$ 。

## 盐酸美沙酮分散片及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为戒毒药物使用的盐酸美沙酮 (Methadone Hydrochloride, MTDH) 分散片剂型及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 现有技术中,国内未见有关于以盐酸美沙酮为原料而制成的分散片的报道,国外仅美国有商品名为 DISKETS<sup>®</sup> (Dispersible Tablets CII, USP, 2007) 的报道,但未报道处方组分 (用量配比) 及其制备方法。

[0003] 美沙酮是长效的阿片受体激动剂,它“占据”了受海洛因影响的脑内受体部位,阻断了伴随海洛因渴求感带来的成瘾性。滥用者用海洛因后即刻产生“上冲”感 (rush) 和为时很短的欣快感 (euphoria),后者很快消失。带来的欣快“破灭”感 (crash) 使滥用者产生强烈渴求 (craving) 再度用海洛因去终止破灭感和再度呈现“上冲”和欣快感,这种“上冲→欣快→破灭→渴求”循环周期在一天中要反复多次,形成了一个成瘾性和行为障碍的循环,使成瘾者在一天中体验到海洛因的效应反反复复,来了又去,这种波动严重破坏了许多机体功能。

[0004] 美沙酮用药后作用逐步出现,无“上冲”感,并且作用消失缓慢,不会产生破灭感,因而不会出现明显波动状态。因此美沙酮维持治疗能明显减弱对海洛因的渴求。美沙酮维持有如下好处:(1) 治疗依从性较其它方法好;(2) 可降低渴求感,减少觅药和用药行为;(3) 减少非法药物的用量和用药频度;(4) 减少注射使用毒品和经血液传播疾病(特别是艾滋病)的机会;(5) 降低非法药物交易,减少犯罪;(6) 为心理和行为等综合治疗提供机会;(7) 改善健康状况,减低了医疗开支;(8) 恢复和改善个人功能、家庭功能和社会功能。

[0005] 1972年,美国食品药品监督管理局(FDA)通过美沙酮可用于阿片类物质成瘾的治疗,使其迅速变成了阿片类物质成瘾治疗的主要药物。我国从90年代初期开始至今,美沙酮一直是我国阿片类物质依赖的脱毒治疗的重要药物。上世纪九十年代初国内只有盐酸美沙酮原料,没有一个合适的制剂,因此严重影响我国戒毒工作的开展。

[0006] 因为盐酸美沙酮注射液操作不便,易过量致呼吸抑制,急性中毒表现为呼吸抑制;盐酸美沙酮片剂及胶囊剂难以防止药物在服用过程被丢弃、转移,甚至在口腔被藏匿,难以适宜剂量递减程序,有的个体患者剂量会出现非整数,片剂及胶囊剂难以分割成正确的用药剂量。国内外都普遍选定美沙酮口服液为戒毒治疗药物,因而盐酸美沙酮口服液是唯一指定用于海洛因成瘾者社区药物维持治疗的药物,每次治疗均能在医护人员监视下当面服下,患者无法藏匿,并可无级分割取用正确剂量。本专利申请人,中国人民解放军广州疗养院,2002年获得“戒毒药口服液及其生产工艺”的发明专利,ZL 96 1 19180.5。

[0007] 但是随着海洛因成瘾药物维持治疗在全国大面积推广应用美沙酮口服溶液的缺陷逐渐显露,主要在于:口服液在运输中易破碎,一旦破裂或破碎药液便外泄,不可回收。尽管生产、物流、监管、公安和医药行政采取种种措施但仍然只能回收破损的药品包装,无法证明流失的药液是正常损耗还是人为故意。对于必须严管的盐酸美沙酮这一特殊麻醉药

品来说此种态势仍然十分严峻。

[0008] Cebert Pharmaceuticals, Inc. 于 2007 年推出美沙酮分散片 -Diskets® Dispersible Tabs, 每片含盐酸美沙酮 40 毫克 (0.116mmol)。每种片剂还包含微晶纤维素、预胶化淀粉、一磷酸钾、胶质二氧化硅 (微粉硅胶类物质)、硬脂酸、硬脂酸镁, 橙色料、菠萝 - 橙香精 (Each Disket contains 40mg(0.116mmol)methadone hydrochloride. Each tablet also contains microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, potassium phosphate monobasic, colloidal silicon dioxide, stearic acid, magnesium stearate, orange lake color and orange-pineapple flavor.)。但是迄今为止没有公开该分散片的配方及其制备方法。在本发明盐酸美沙酮分散片研制过程中, 曾完全按照 Diskets® 报道提供的主、辅料, 设计了多个处方配比, 但均未获成功。

[0009] 国产盐酸美沙酮是粉末性针状结晶, 晶形特殊; 且有很大引湿性, 在生产过程中极易吸潮结块, 要么压不成片子, 要么压成的片子很难分散。制剂技术看似简单, 各种类型的主、辅料配方好像差异不大, 但往往在药效及药动学上有本质的不同, 特别是公开的文献有意隐蔽了某些关键数据。

[0010] 本发明的目的是研制用国产原、辅料生产盐酸美沙酮分散片。分散片是固体制剂, 制成铝塑膜包装的分散片更便于贮运, 即便在贮运过程中出现破损仍然可颗粒无损的回收, 作为专账凭证以供侦查, 杜绝人为故意。盐酸美沙酮分散片在治疗时在医护人员监视下投入一定量的饮用水中, 3 分钟内立刻分散于液中, 可当面让患者服下而无法藏匿, 还可正确无级分取剂量。

[0011] 本发明的目的

[0012] 在一个方面, 本发明的盐酸美沙酮分散片包括美沙酮以及其它辅料。

[0013] 在另一个方面, 本发明的盐酸美沙酮分散片包括盐酸美沙酮, 和作为辅料的下列组分: 微晶纤维素、微粉硅胶、粘合剂 (羧甲基淀粉钠, 预胶化淀粉, 淀粉浆, 羟丙基甲基纤维素或糊精等), 和任选使用的其它辅料。

[0014] 一般的制备工艺如下: 全粉工艺法: 将上述成分混合后直接压成片剂; 或制粒压片法: 把羧甲基淀粉钠 (或预胶化淀粉, 或淀粉浆, 羟丙基甲基纤维素或糊精等粘合剂) 加适量水 (或水的乙醇溶液) 调成糊状, 再加入到由粉末形式的其它成分制成的混合物内以制成颗粒, 压成片剂。

[0015] 在本发明中, 微晶纤维素用作崩解剂, 微粉硅胶用作隔湿分散剂, 羧甲基淀粉钠用作粘合剂。

[0016] 在上述制备工艺中可以使用作为隔潮分散剂的微粉硅胶和 / 或作为隔潮润滑剂的硬脂酸镁将美沙酮进行预处理。

[0017] 本发明的叙述

[0018] 本发明制备的剂型的通用名: 盐酸美沙酮 (Methadone Hydrochloride, MTDH) 分散片。英文名: Methadone Hydrochloride Dispersible Tablets。

[0019] 活性成分盐酸美沙酮: 4,4-二苯基-6-(二甲氨基)-3-庚酮盐酸盐, 分子式:  $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ , 分子量: 345.91。

[0020] 本发明的盐酸美沙酮分散片使用下列组分作为辅料: 微晶纤维素、微粉硅胶、粘合剂 (选自羧甲基淀粉钠, 或预胶化淀粉, 或淀粉浆, 或糊精粘合剂)、甜味剂 (阿斯巴甜或安

塞蜜（即 A-K 糖）等）、着色剂（例如水果绿，水果蓝，水果橙）、矫味剂（枸橼酸，或枸橼酸和薄荷脑两者）、硬脂酸镁等。其中甜味剂和矫味剂统称调味剂，即调味剂包括甜味剂和矫味剂。

[0021] 所有这些辅料选用适合于药物应用的商购产品。

[0022] 在本发明的第一个实施方案中，本发明提供盐酸美沙酮分散片，该分散片包括（处方量）：

[0023] 100 重量份的美沙酮粉末；

[0024] 130-960 重量份，优选 140-860 重量份，更优选 140-350 重量份，再更优选 140-250 重量份的微晶纤维素；

[0025] 80-120 重量份，优选 90-110 重量份，更优选 95-105 重量份，再更优选 98-104 重量份的微粉硅胶；

[0026] 280-380 重量份，优选 290-360 重量份，更优选 300-340 重量份，再更优选 310-320 重量份的粘结剂；

[0027] 15-25 重量份，优选 12-22 重量份，更优选 10-18 重量份的隔湿润滑剂硬脂酸镁或硬脂酸钙；和

[0028] 60-110 重量份，优选 70-100 重量份，更优选 70-100 重量份，再更优选 80-90 重量份的调味剂，其中该调味剂包括（或是）枸橼酸（它是非香精类矫味剂）。

[0029] 在第二个实施方案中，以上在第一个实施方案中所述的分散片包括：

[0030] 60-110 重量份，优选 70-100 重量份，更优选 70-100 重量份，再更优选 80-90 重量份的调味剂，其中该调味剂进一步包括甜味剂（优选 A-K 糖或阿斯巴甜等）和香精类矫味剂（优选薄荷脑等），即调味剂是枸橼酸（非香精类矫味剂）、甜味剂和香精类矫味剂三者的结合，枸橼酸：甜味剂：香精类矫味剂三者的重量比是 15-25 : 3-8 : 1，优选 20 : 6 : 1。

[0031] 在第三个实施方案中，以上在第一个或第二个实施方案中所述的分散片还可以包括：

[0032] 1-40 重量份，优选 2-35 重量份，更优选 5-30 重量份，再更优选 10-25 重量份的着色剂。该着色剂选自于着色剂水果绿、水果蓝或水果橙。

[0033] 在第四个实施方案中，以上在第一个或第二个或第三个实施方案中所述的分散片还可以包括：

[0034] 1-7 重量份，优选 2-6 重量份，更优选 2-5，再更优选 2-4 重量份的羟丙基甲基纤维素。

[0035] 在本发明的第五个实施方案中，本发明提供利用全粉工艺法制备上述盐酸美沙酮分散片的方法，该方法包括以下步骤：

[0036] 步骤 1) 原料准备：(1) 称取占处方量 30-45wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶加入处方量的盐酸美沙酮中，混匀，粉碎，过 90-110 目（优选 100 目）筛，得到预处理的原料 (1)，密封备用；(2) 称取占处方量的 30-45wt% 的 60-110 微米平均粒度的微粉硅胶加入枸橼酸中，混匀，粉碎，过 90-110 目（优选 100 目）筛，得到辅料 (2)，密封备用；(3) 将除硬脂酸镁和剩余的占处方量 10-40wt% 的微粉硅胶以外的其它辅料即微晶纤维素、粘结剂、任选的甜味剂、任选的着色剂和任选的香精类矫味剂混匀，粉碎，过 70-90 目（优选 80 目）

筛,得到辅料(3),备用;

[0037] 步骤2) 原料混合:将预处理的原料(1)、辅料(2)、辅料(3)和剩余的占处方量10-40wt%的60-110微米平均粒度的微粉硅胶混匀,得到混合物;

[0038] 步骤3) 压片:在临压片前在步骤2)的混合物中加入处方量的硬脂酸镁,直接压片。

[0039] 在优选的情况下,通过调节配方,由以上第五个实施方案的方法获得的分散片或第一个实施方案的分散片含有以下成分:

[0040]

成分	g/1000片
盐酸美沙酮	30
微晶纤维素	101±20
微粉硅胶	22±4
羧甲基淀粉钠	20±5
A-K糖	6±1

[0041]

果绿着色剂	2.5±0.5
枸橼酸	15±3
薄荷脑	1±0.3
硬脂酸镁	3±0.5

[0042] 在上表中“±”表示范围或变化范围,例如“101±20”表示81-121。

[0043] 在本发明的第六个实施方案中,本发明提供利用制粒压片法制备盐酸美沙酮分散片的方法,该方法包括以下步骤:

[0044] 步骤1) 原料准备:(1)称取处方量的盐酸美沙酮、粘结剂、枸橼酸、微晶纤维素和任选的甜味剂(安塞蜜或阿斯巴甜)、任选的着色剂(水果绿,水果蓝或水果橙)分别粉碎过60-100目(250-150微米)筛,备用;(2)盐酸美沙酮预处理:将处方量的盐酸美沙酮用占处方量40-60wt%的60-110微米平均粒度的微粉硅胶(隔潮性分散剂)处理(即两者在一个密闭的容器中滚动混合或在除湿的干燥环境中搅拌混合),让微粉硅胶附着在盐酸美沙酮外表面;再把附着有微粉硅胶的盐酸美沙酮粉碎或微粒化、过30-50目(优选40目)筛;然后再用占处方量的40-60wt%的60-110微米平均粒度的微粉硅胶(隔潮性分散剂)类似地处理已粉碎或微粒化的盐酸美沙酮,待用;和(3)将占处方量的10-40wt%(优选35-15wt%)的粘结剂用水或任意浓度(例如乙醇浓度为5-95wt%,优选10-75wt%)的乙醇-水溶液制成粘结剂浓度为1.0-4.5%(w/w)(优选2.5-3.5%(w/w),更优选3%w/w)(基于水或该乙醇-水溶液的重量)的粘结剂浆液(糊状物),备用;

[0045] 步骤2) 原料混合:将预处理过的盐酸美沙酮、任选的甜味剂、任选的着色剂、微晶纤维素、枸橼酸和剩下用量的占处方量60-90wt%(优选65-85wt%)的粘结剂混合均匀得到混合物,加入以上粘结剂浆液,搅拌均匀,制成呈现软材形式的混合物;

[0046] 步骤3) 制粒烘干:软材经10-20目(例如16目)筛子过筛制湿颗粒,于60±5℃烘干制备干颗粒;

[0047] 步骤4) 压片:干颗粒经10-20目(例如14目)筛整粒,然后任选地加入处方量的香精类矫味剂(例如薄荷脑)混匀,然后再加入处方量的(任选地,过60-100目(250-150微米)筛)的硬脂酸镁,混匀,压片。

[0048] 如果以上步骤 2) 所得混合物偏干或偏湿,则可以分别进一步添加水或任意浓度(例如乙醇浓度为 5-95wt%,优选 10-75wt%)的乙醇-水溶液或添加额外少量的已粉碎过 60-100 目(250-150 微米)筛的粘结剂来调节混合物的状态为软材状态。软材是湿软物或具备可塑性的湿混合物。

[0049] “额外”指超出处方量另外使用的量。

[0050] 在优选的情况下,通过调节配方,由第六个实施方案的方法获得的分散片或第一个实施方案的分散片含有以下成分:

[0051]

成分	g/1000 片
盐酸美沙酮	30
微晶纤维素	60±10
微粉硅胶	15±3
羧甲基淀粉钠	40±5
阿斯巴甜	2±0.3
果绿	2±0.2
枸橼酸	6±1
薄荷脑	0.2±0.05
硬脂酸镁	2±0.4

[0052] 在上表中“±”表示范围或变化范围。

[0053] 需要说明的是,在制备方法中的处方量与前面在本发明的第一个实施方案中分散片的含量相同或大约相同(误差在允许的范围(即±0.5wt%)内)。

[0054] 以上所述的粘结剂选自羧甲基淀粉钠,或预胶化淀粉,或淀粉浆,或糊精粘结剂。优选该粘结剂是羧甲基淀粉钠。

[0055] 重要的是在制备方法中对盐酸美沙酮作预处理:将盐酸美沙酮用处方量的第一部分(例如占处方量的 30-45wt%或 30-50wt%)微粉硅胶(隔潮性分散剂)处理,把微粉硅胶附着在盐酸美沙酮外表面;再把附着有微粉硅胶的盐酸美沙酮粉碎或微粒化、过筛;然后再用第二部分(例如占 30-45wt%或 30-50wt%)的微粉硅胶(隔潮性分散剂)处理已粉碎或微粒化的盐酸美沙酮,待用。如果使用该预处理,则在其它步骤例如原料混合步骤中所使用的二氧化硅(即微粉硅胶)相应减少用量或不使用(当第一部分和第二部分的总和已达到处方量的 100%时)。

[0056] 例如,在全粉工艺法中,首先将处方量的美沙酮作上述预处理:第一部分使用占硅胶处方量的 30-40wt%,第二部分使用占硅胶处方量的 30-40wt%,然后将预处理的美沙酮与剩下的占硅胶处方量 20-40wt%的硅胶以及全部其它成分混合,直接压成片剂。

[0057] 例如,在制粒压片法中,首先将处方量的美沙酮作上述预处理:第一部分使用占硅胶处方量的 30-40wt%,第二部分使用占硅胶处方量的 30-40wt%,然后在上述步骤 3) 中使用预处理的美沙酮与剩下的占硅胶处方量 20-40wt%的硅胶,以及全部其它成分。如果预处理用的第一部分和第二部分的总和是处方量的 100wt%,则在后续的原料混合步骤中不再使用硅胶。这里所谓的“处理”可以是放在一个密闭的容器中滚动混合,也可在除湿的干燥环境中搅拌混合。

[0058] 在上述制备工艺中还可以使用作为隔潮分散剂的微粉硅胶和/或作为隔潮润滑剂的硬脂酸镁或硬脂酸钙将美沙酮进行预处理,即硬脂酸镁或硬脂酸钙与微粉硅胶配合



使用,且用量也相应地分为第一部分和第二部分,第一部分占硬脂酸镁或硬脂酸钙处方量的 30-45wt% 或 30-50wt%, 和第二部分占硬脂酸镁或硬脂酸钙处方量的 30-45wt% 或 30-50wt%, 此时在其它步骤例如原料混合步骤中所使用的硬脂酸镁或硬脂酸钙相应减少用量或不使用(当第一部分和第二部分的总和已达到处方量的 100% 时)。

[0059] 在本发明的备选的实施方案中,提供一种全粉工艺法,它包括将配方中的粉末形式的全部成分进行混合,这些成分包括美沙酮、微晶纤维素、微粉硅胶、羧甲基淀粉钠、阿斯巴甜、果绿、枸橼酸、薄荷脑和硬脂酸镁等,然后直接压成片剂。

[0060] 在本发明的备选的实施方案中,提供一种制粒压片法,它包括把羧甲基淀粉钠(或预胶化淀粉,或淀粉浆,或糊精等粘合剂)加适量水(或任意乙醇浓度的乙醇-水溶液)调成糊状,再加到其它成分的混合物内制成颗粒,然后压成片剂。在一般情况下,该方法包括以下步骤:1)、将盐酸美沙酮、阿斯巴甜、果绿、羧甲基淀粉钠、枸橼酸和硬脂酸镁分别粉碎过 100 目筛,微晶纤维素粉碎过 60 目筛,备用;2)、将羧甲基淀粉钠用适量的水或任意浓度(例如乙醇浓度 5-95wt%, 优选 10-75wt%) 的乙醇-水溶液制成羧甲基淀粉钠浓度(基于水或该乙醇-水溶液的重量)为 2.5-3.5% (w/w) 的浆液,备用;3)、称取处方量的盐酸美沙酮、阿斯巴甜、果绿、微晶纤维素、枸橼酸和微粉硅胶(或二氧化硅)混合均匀,加入适量的羧甲基淀粉钠溶液,搅拌均匀,制成软材;“适量”是使得可以将混合物形成湿软物(即具备可塑性的混合物)的用量。4)、软材经 16 目筛过筛制湿颗粒,于  $60 \pm 5^\circ\text{C}$  烘干制备干颗粒;5)、干颗粒经 14 目筛整粒,先加入处方量的薄荷脑,混匀,再加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压片。

[0061] 在本发明的备选的实施方案中,将上述成分混合后直接压成片剂;或把粘结剂(选自羧甲基淀粉钠,或预胶化淀粉,或淀粉浆,或糊精粘结剂)加适量的水或任意浓度(例如乙醇浓度为 5-95wt%, 优选 10-75wt%) 的乙醇-水溶液制成调成糊状,再加到其它成分的混合物内制成颗粒,压成片剂。结果上述处方,工艺简单,对生产条件的要求不高,适合大批量生产。下面以颗粒工艺为例简单说明如下。

[0062] (1) 将盐酸美沙酮、阿斯巴甜、果绿、部分粘结剂、枸橼酸和硬脂酸镁分别粉碎过 100 目筛,微晶纤维素粉碎过 60 目,备用;

[0063] (2) 将占处方量的一部分的粘结剂用水或任意浓度(例如乙醇浓度为 5-95wt%, 优选 10-75wt%) 的乙醇-水溶液制成粘结剂浓度为 3% (w/w) (基于水或该乙醇-水溶液的重量) 的粘结剂浆液,备用;

[0064] (3) 称取处方量的盐酸美沙酮、阿斯巴甜、果绿、微晶纤维素、枸橼酸、微晶纤维素和剩下部分的粘结剂混合均匀,加入适量粘结剂浆液,搅拌均匀,制成软材;

[0065] (4) 软材经 16 目制湿颗粒, $60 \pm 5^\circ\text{C}$  烘干;

[0066] (5) 干颗粒经 14 目筛整粒,先加入处方量的薄荷脑,混匀,再加入处方量的硬脂酸镁,混匀,压片;

[0067] (6) 包装,检验合格后入库。

[0068] 本发明制得的分散片的平均分散时间  $< 60$  秒,和 / 或 10 分钟溶出均匀性  $> 90\%$ 。

[0069] 原料说明

[0070] 作为微晶纤维素,各公司生产的产品规格甚多,型号不同作用和用途相差很大,其结果会直接影响盐酸美沙酮分散片生产,应把型号不同的微晶纤维素视为不同辅料。如美

国 FMC-AVICEL®PH(微晶纤维素 MCC) 系列产品系列品名规格(均符合 USP/NF, Eur., Ph, JP 药典标准)如下:

[0071]

MCC 商品名/牌号	级别	粒径 ( $\mu\text{m}$ )	水份%	堆积密度 $\text{g}/\text{cm}^3$
AVICEL® PH-101 NF	标准型, 湿法造粒	50	3.0-5.0	0.26-0.31
AVICEL® PH-102 NF	较大颗粒, 直接压片用	90	3.0-5.0	0.28-0.33
AVICEL® PH-103 NF	低水分, 湿度灵敏性高	50	NMT*3.0	0.26-0.31
AVICEL® PH-105 NF	小粒子, 高可压性	20	3.0-5.0	0.20-0.30
AVICEL® PH-112 NF	低水分, 湿度灵敏性高	90	NMT*1.5	0.28-0.34
AVICEL® PH-113 NF	低水分, 湿度灵敏性高	50	NMT*1.5	0.27-0.34
AVICEL® PH-102 SCG*	流动性好, 直接压片用	150	3.0-5.0	0.28-0.34
AVICEL® PH-200 NF	流动性好, 直接压片用	180	3.0-5.0	0.29-0.36
AVICEL® PH-301 NF	高密度, 流动快, 崩解快	50	3.0-5.0	0.34-0.45
AVICEL® PH-302 NF	高密度, 流动快, 崩解快	90	3.0-5.0	0.35-0.46

[0072] 德国 JRS Pharma 公司的微晶纤维素产品系列 PROSOLV® 三种微晶纤维素的产品和指标列表如下:

[0073]

微晶纤维素, Ph. Eur., USP/NF, (可直接压片)				
一种多功能性的辅料, 在处方中具有良好的流动性, 可压性和分散性。当用于直接压片时, 在省去制粒工序的同时, 还可以大大减少辅料的种类和用量。				
级别	平均粒径 ( $\mu\text{m}$ )	堆密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	主要应用	
PROSOLV® SMCC 50	60	0.25-0.37	需要改善可压性的配方	
PROSOLV® SMCC 90	110	0.25-0.37	需要改善流动性和可压性的配方中	
PROSOLV® HD90	110	0.35-0.50	需要获得最佳流动性和成形性的配方中	

[0074] 其它辅料采用在制药领域中常用的那些辅料。这里不作规定。因为这些辅料在规定的用量范围内基本上不影响压片操作和产品性质。

[0075] 实施例

[0076] 一、处方选择依据:

[0077] 1)、剂量选择依据: 戒毒和海洛因成瘾者社区药物维持治疗的剂量是个体化的, 盐酸美沙酮初始剂量一般为 40mg, 最高不超过 60mg, 以后的递减程序是 30mg, 25mg, 20mg, 16mg, 13mg, 10mg, 9mg, 8mg, 7mg, 6mg, 5mg, 4mg, 3mg, 2mg, 1mg, 0。盐酸美沙酮分散片设计为 30、20、10mg 划痕片, 5~60mg 剂量取用 2~1/2 片即可。至于分散到已知量的饮用水中后更可无级分取正确剂量给患者服用。

[0078] 2)、剂型选择依据：本品设计为分散片剂，为了便于贮运，即便在贮运过程中出现破损仍然可颗粒无损的回收，作为专账凭证以供侦查，杜绝人为故意；同时为使盐酸美沙酮即刻（3分钟内）分散于液中，在医护人员监视下让患者服下而无法藏匿，更且顺应性。

[0079] 3)、处方辅料选择依据

[0080] 筛选主要基于以下原则：

[0081] (1) 辅料与主药之间配伍稳定。

[0082] (2) 制成品的分散片速释均匀性应符合中国药典对分散片的要求。

[0083] (3) 快速释放。

[0084] (4) 能矫正主药或其它辅料的不良口感，具有果绿特殊色泽；保证产品中盐酸美沙酮的含量均匀性合格。

[0085] (5) 辅料用量应适合分散片生产的工艺要求。

[0086] 4)、处方筛选过程

[0087] 处方筛选是在经验处方的基础上，以分散均匀性和溶出度为主要评价指标，同时兼顾辅料对鉴别反应的影响、生产工艺的可操作性、尽可能减少辅料成分和用量等几方面的因素，综合进行处方筛选。

[0088] 在本申请的实施例中，微晶纤维素、微粉硅胶、羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁都使用浙江省湖州市的湖州展望化学药业有限公司（或湖州展望药业有限公司）的“湖菱”牌系列产品，除非另有说明。当然，还可以使用其它公司的原料。

[0089] 二、制备工艺

[0090] 实施例 1- 全粉工艺法配方（用于制备 1000 片的分散片）：

[0091]

成分	g/1000 片	%	作用
盐酸美沙酮	30	14.96	主药，活性成分
微晶纤维素	101	50.37	无活性，粘合 - 崩解双重作用
微粉硅胶	22	10.97	无活性，隔湿分 散剂
羧甲基淀粉钠	20	9.98	无活性，粘合剂
A-K 糖	6	2.99	无活性，调味剂
果绿着色剂	2.5	1.25	无活性，调味剂
枸橼酸	15	7.48	无活性，调味剂
薄荷脑	1	0.50	无活性，调味剂
硬脂酸镁	3	1.50	无活性，隔湿润 滑剂
Σ	200.5	100.00	

[0092] 制备过程

[0093] (1) 取 7.33g 微粉硅胶（1/3 处方量）加入 30g 盐酸美沙酮中，混匀，粉碎，过 100 目筛，密封备用；

[0094] (2) 取 7.33g 微粉硅胶（1/3 处方量）加入 15g 枸橼酸中，混匀，粉碎，过 100 目筛，密封备用；

[0095] (3) 将除硬脂酸镁和剩余的 1/3 处方量微粉硅胶以外的其它辅料（即微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、A-K 糖、果绿和薄荷脑）混匀，粉碎，过 80 目筛，备用；

[0096] (4) 将预处理的原料（1）、辅料（2）、（3）和剩余的 1/3 处方量（即 7.33g）微粉硅胶混匀；

[0097] (5) 在临压片前加入处方量的硬脂酸镁，直接压片。

[0098] 实施例 2- 湿法制粒压片法

[0099] 配方（用于制备 1000 片的分散片）：

[0100]

	g/1000 片	%
盐酸美沙酮	30	19.08
微晶纤维素	60	38.17
微粉硅胶	15	9.54
羧甲基淀粉钠	40	25.44
阿斯巴甜	2	1.27
果绿	2	1.27
枸橼酸	6	3.82
薄荷脑	0.2	0.13
硬脂酸镁	2	1.27
Σ	157.2	100.0

[0101] 制备过程：

[0102] (1) 将 30g 盐酸美沙酮、2g 阿斯巴甜、2g 果绿、40g 羧甲基淀粉钠、6g 枸橼酸粉碎和 60g 微晶纤维素分别粉碎，过 60 目，备用；

[0103] (2) 盐酸美沙酮预处理：将 30g 盐酸美沙酮用处方量的第一部分 7g 微粉硅胶（隔潮性分散剂）处理（即两者一个密闭的容器中滚动混合或在除湿的干燥环境中搅拌混合），让微粉硅胶附着在盐酸美沙酮外表面；再把附着有微粉硅胶的盐酸美沙酮粉碎或微粒化、过 40 目筛；然后再用第二部分 8g 的微粉硅胶（隔潮性分散剂）类似地处理已粉碎或微粒化的盐酸美沙酮，待用。

[0104] (3) 将 10g 的羧甲基淀粉钠用乙醇浓度为 50wt% 的乙醇-水溶液制成羧甲基淀粉钠浓度为 3% (w/w)（基于该乙醇-水溶液的重量）的浆液，备用；

[0105] (4) 将以上预处理的盐酸美沙酮（30g）、2g 阿斯巴甜、2g 果绿、30g 羧甲基淀粉钠、60g 微晶纤维素和 6g 枸橼酸混合均匀，加入全部量的以上羧甲基淀粉钠浆液，搅拌均匀，制成软材；

[0106] (5) 软材经 16 目筛制湿颗粒，60±5℃烘干；

[0107] (6) 干颗粒经 14 目筛整粒，先加入处方量（0.2g）的薄荷脑，混匀，再加入处方量（2g）的硬脂酸镁，混匀，压片；

[0108] 实施例 3- 制粒压片法

[0109] 重复实施例 2，只是乙醇浓度为 50wt% 的乙醇-水溶液被替换成相同用量的纯净水。制得同样的分散片。

[0110] 试验和结果

[0111] 工艺研究和辅料选择结果：

[0112] 按照实施例 1（全粉工艺法）制备三批样品，批号为：090501、090502 和 090503。

[0113] 同时按照实施例 2 制备三批样品，批号为：090501b、090502b 和 090503b。

[0114] a. 微粉硅胶、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、阿巴斯甜、果绿、枸橼酸、薄荷脑和硬脂酸镁等均不与主药盐酸美沙酮发生反应；b. 微粉硅胶、微晶纤维素和羧甲基淀粉钠使用得当能起到速释作用，体外释放更快；d. 阿巴斯甜（甜味剂）、枸橼酸和薄荷脑（两者为矫味剂）为食用调味剂，符合国家食品标准，能对盐酸美沙酮苦味起矫味作用；e. 果绿为食用着色剂，符合国家食品标准，能使分散片和分散后的药液呈果绿色，不但便于辨认而且对企

图注射给药的行为起到警示作用；f. 微晶纤维素、羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁等辅料用量适合片剂的制剂工艺，根据片重制备的颗粒易于混合均匀，便于准确填装和压片。

[0115] 分散均匀性和溶出度测定结果表明，药物以上述处方制成的颗粒压片后，分散均匀性和溶出度均符合规定，辅料不影响主药的释放。

[0116] 处方工艺验证

[0117] 产品检查

[0118] 《中国药典》2005 年版盐酸美沙酮片质量标准检查项下仅要求符合普通片剂通则要求 [ 中华人民共和国药典 (2005) 二部, 附录 5-6 ], 我们考虑到盐酸美沙酮分散片用于戒毒的特殊性和社会医学要求增加了含量均匀度检查、分散均匀性检查和溶出度测定检查 [ 中华人民共和国药典 (2005) 二部, 附录 5-6 ]。

[0119] 1) 含量均匀度检查 : 按照《中国药典》2005 年版二部附录 X E 要求 [ 中华人民共和国药典 (2005) 二部, 附录 75-76 ], 本实施例 1 的三个产品批次 090501、090502 和 090503 以及实施例 2 的三个产品批次 090501b、090502b 和 090503b 进行盐酸美沙酮的含量均匀度检查, 经检验 3 批样品的 A+1.80S 分别为 4.42、4.49、3.00, 均符合规定。实施例 2 的三个产品批次 090501b、090502b 和 090503b 的 A+1.80S 分别为 4.5、4.6、4.7。

[0120] 2) 分散均匀性检查 : 参照 2005 年版中国药典附录 I A 对分散片的要求 [ 中华人民共和国药典 (2005) 二部, 附录 5 ], 测定了实施例 1 的 3 批样品的崩解时限, 结果分别为 48、48、35 秒, 符合 3 分钟以内崩解的要求, 且均能通过 2 号筛。实施例 2 的 3 批样品的崩解时限, 结果分别为 38、42、36 秒。

[0121] 3) 溶出度测定 : 参照 2005 年版中国药典附录 X C 第二法的要求, 分别研究了实施例 1 的 3 批样品中盐酸美沙酮的溶出曲线和溶出均一性 [ 中华人民共和国药典 (2005) 二部, 附录 73-74 ]。根据质量标准研究的结果, 本法采用以 0.1mol/L 盐酸为溶剂, 转速定为 50 转 /min。盐酸美沙酮按照以下 4) 的含量测定法测定, 研究结果证实该方法的线性和线性范围、回收率、精密度等均符合方法学的要求, 三批样品的溶出 - 时间数据见表 1。

[0122] 表 1 样品的溶出曲线 ( 溶出量 % )

[0123]

时间 (min)	5	10	15	20	25	30
090501	94.45	95.30	96.22	97.55	100.30	100.63
090502	95.49	96.88	98.44	98.95	99.63	101.02
090503	95.09	96.65	97.89	98.35	100.19	101.39
平均值	95.01	96.28	97.51	98.28	100.04	101.21

[0124] 从结果可见, 由于盐酸美沙酮极易溶于水, 分散速度快, 所以盐酸美沙酮在 5 分钟时已经溶出 95% 以上。

[0125] 4)、含量测定

[0126] 中国药典 2005 年版二部中盐酸美沙酮及其制剂的含量测定均采用容量法方法。我们参考文献报道采用较先进的 HPLC 测定方法, 并以按盐酸美沙酮峰计算理论塔板数应不低于 6000 来验证系统的稳定性和科学性。

[0127] 4.1 色谱条件固定相 : 十八烷基硅烷键合硅胶, 4.6×250mm, ; 柱温 : 30℃ ; 流动相 :

甲醇-水-三乙胺(88 : 12 : 0.24)(用磷酸调节 pH 值至 7.3);流速:1.0ml/min;检测波长:292nm;进样量:20  $\mu$ l;灵敏度:0.02AUFs。在此色谱条件下,得色谱图。

[0128]

#### [0129] 附图说明

盐酸美沙酮高效液相色谱图 1- 盐酸美沙酮;2- 辅料

[0130] 4.2 线性关系取盐酸美沙酮对照品适量,精密称定,加水制成每 1ml 中含 10mg 的溶液,精密量取 1,3,5,10,15 及 20ml,分别置于 100ml 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀。取 20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,以峰面积(A)对浓度(c)进行线性回归,得线性回归方程为: $c = 2.15 \times 10^{-7}A - 1.15 \times 10^{-2}$ ,  $r = 0.9999$ ( $n = 6$ )。线性范围为 0.1 ~ 2.0mg/ml。

[0131] 4.3 回收率试验按处方配比,在辅料中精密加入一定量的盐酸美沙酮对照品,加水至 50ml 摇匀。取 20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,测定含量,计算回收率(表 1),求得平均回收率为 99.8%,RSD 为 0.85%。

[0132] 表 1 回收率试验结果

[0133]

编号	投入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)
1	50.95	50.89	99.88
2	51.05	50.92	99.74
3	49.27	49.01	99.47
4	50.00	49.23	98.46
5	50.23	50.36	100.25
6	50.91	51.43	101.02

[0134] 4.4 样品的测定

[0135] 精密量取 20  $\mu$ l 样品,注入液相色谱仪,测定,按外标法以峰面积计算,6 批样品经 5 次测定,平均含量分别为 100.7%,96.4%,100.3%,99.9%,98.8%,99.7%。

[0136] 4.5 精密度与重现性

[0137] 取一样品溶液连续进样 6 次,测定日内 RSD 为 0.55% ( $n = 6$ ),同一样品,连续 3d 每天取样测定 1 次,测定日间 RSD 为 0.67% ( $n = 3$ )。三批样品中盐酸美沙酮的含量测定结果见表 2,符合规定。

[0138] 表 2 实施例 1 的 3 批样品的含量测定结果。

[0139] 盐酸美沙酮分散片的含量测定结果(标示量%)

[0140]

批号	090501	090502	090503
相对标示量 (%)	99.87	99.92	101.8

[0141] 研究表明,按照上述的处方和工艺流程制备的样品,分散均匀性和溶出均一性良好,盐酸美沙酮的含量均匀性符合规定,说明本工艺稳定可靠,可重复性强。

[0142] 因素条件对样品稳定性影响:

[0143] 取供试品一批 090501 分散片,分别在强光(4500  $\pm$  500LX)、高温(60 $^{\circ}$ C)、高湿度(RH75%)等条件下放置,并分别于 0、5、10 天取样,检查其外观,测定其重量、含量、有关物质、溶出度等质量指标(方法同上),确定不同的因素条件对本品的影响。结果见下表。

[0144] 初步稳定性考察因素影响试验结果(批号:090501)

[0145]

因素 条件	时间 (天)	外 观	重 量 (g)	溶出度 (%)	分散时间 (秒)	含 量 (标示量%)
强光	0	果绿色光滑片剂	0.0713	98.02	48	99.87
	5	果绿色光滑片剂	0.0715	98.47	45	100.7
	10	果绿色光滑片剂	0.0715	98.02	34	101.4
高湿	0	果绿色光滑片剂	0.0713	98.02	48	99.87
	5	表面粗糙片剂	0.0731	99.25	41	99.48
	10	表面粗糙片剂	0.0745	98.41	36	100.6
高温	0	果绿色光滑片剂	0.0713	98.02	48	99.87
	5	果绿色光滑片剂	0.0705	99.47	36	98.98
	10	果绿色光滑片剂	0.0696	99.95	42	99.27

[0146] 实施例 1 的分散片试样的急性毒性试验：

[0147] 盐酸美沙酮分散片的 LD<sub>50</sub>

[0148] (测试方法：张林媛, 孙金秀：上下增减剂量法与 Horn's 法测定 LD<sub>50</sub> 的研究, 卫生毒理学杂志, 2003, 17(4), 234-236)

[0149]

[0150] 【实验动物】小白鼠, 体重 18-22g, ♀ ♂ 各半, 实验前禁食 12h, 不禁水。

[0151] 【实验器材和药品】电子秤, 量瓶 (50ml、10ml、5ml), 注射器 (0.5ml), 小鼠笼; 盐酸美沙酮分散片, 即实施例 1 的 090501, 每片重 200.5mg, 每片含 30mg 盐酸美沙酮; 空白片, 以乳糖代替盐酸美沙酮其它同盐酸美沙酮分散片。

[0152] 【实验步骤和观察项目】

[0153] 一、预备实验

[0154] 1. 探索剂量范围：根据经验和文献按上下限剂量选定动物 100% 的剂量为：250mg/kg, 0% 死亡的剂量为：65.54mg/kg。

[0155] 2. 确定组数、计算各组剂量：组数：5 组。各组剂量：公比  $r = 0.8$ , 按公比求各组剂量： $D_1 = 200, D_2 = 160, D_3 = 128, D_4 = 102.4, D_5 = 81.92$  (mg/kg)。

[0156] 3. 药液配制

[0157]  $250\text{mg/kg} \cong 0.25\text{mg/g} \cong 5\text{mg}/20\text{g}$ , 给药体积 0.4ml, 则  $5\text{mg}/0.4\text{ml} \cong 12.5\text{mg}/\text{ml} \cong 625\text{mg}/50\text{ml}$ ; 片剂 30mg 重 200.5mg,  $625\text{mg}$  重  $4177.0833\text{mg} = 4.1771\text{g}$ 。

[0158] 3.1 盐酸美沙酮分散片药液配制：取盐酸美沙酮分散片适量, 研成细粉, 精密称取细粉 4.1771g 于 50ml 量瓶中, 用注射用水稀释至刻度, 摇匀, 即为每 0.4ml 含 5mg 的实验药液原液。分别取 4, 3.2, 2.56, 2.05, 1.64, 1.31ml 原液用注射用水稀定溶成 5ml 即为各组剂量实验液。

[0159] 3.2 空白片药液配制：取空白片适量, 研成细粉, 称取细粉 4.2g 用注射用水调剂成 12.5 克的稠状液。

[0160] 二、正式实验：

[0161] 1. 分组编号：随机将小鼠分为五组, 每组 10 只, ♀ ♂ 各半。

[0162] 2. 给药:分别将配制好的等比稀释液按 0.2ml/10g 由 ip 给药。

[0163] 3. 观察记录:记录小鼠死亡数。

[0164] 三、数据处理

[0165]

剂量 mg/kg		对数剂量	动物 数	死亡 数	死亡率(%)	实际机率 单位(P+5)	
250	0.8	2.3979	10	10	100.00%		

[0166]

200	0.8	2.3010	10	9	90.00%	6.280	
160	0.8	2.2041	10	8	80.00%	5.840	
128	0.8	2.1072	10	6	60.00%	5.250	
102.4	0.8	2.0103	10	5	50.00%	5.000	
81.92	0.8	1.9134	10	4	40.00%	4.750	
65.54	0.8	1.8165	10	0	0.00%		
对照片组 0.5g/只			10	0	0.00%		

[0167] 指征观察:

[0168] 1. 凡死亡小鼠均于 2 小时内死亡,死亡前行动缓慢,呼吸深慢,竖尾,继而呼吸频率减慢呼吸困难或费力,喘息,用力呼吸后出现抽搐,呼吸停止,尾部、口和足垫呈现蓝紫色,即时解剖心脏仍有搏动,心、肝、脾、肺、肾未见明显病理改变。

[0169] 2. 2 小时内未死亡小鼠饲养 7 天后处死,未见心、肝、脾、肺、肾明显病理改变。

[0170] 3. 对照片组给空白片最大耐受体积 0.5ml 后实验小鼠未见异常,饲养 7 天后处死,未见心、肝、脾、肺、肾明显病理改变。

[0171]

试验时间: 2009-6-20~2009-06-30

回归方程为:  $Y = -3.056 + 4.0244X$  ( $r = 0.9842$ )

$a = 0.01$  时, 查得  $r$  为: 0.9590

(其中  $Y$  为概率单位加 5 后的值,  $X$  为剂量的对数  $\log x$ )

所以  $LD_{50} = 100.43 \text{ mg/kg}$

置信系数  $a = 0.05$  时的置信区间为:  $88.0602 \leq LD_{50} \leq 114.5310$ , 0.0571

[0172] 本发明的效果总结:

[0173] (1) 辅料与主药之间配伍稳定。(2) 制成品的分散片速释均匀性应符合中国药典对分散片的要求。(3) 快速释放。(4) 能矫正主药或其它辅料的不良口感,具有果绿特殊色泽;保证产品中盐酸美沙酮的含量均匀性合格。(5) 辅料用量应适合分散片生产的工艺要求。



[0174] 实施例 1、2 和 3 的产品总体评价：果绿色光滑片剂，平均分散时间 < 60 秒，10 分钟溶出均匀性 > 90%；取供试品分别在强光（4500±500LX）、高温（60℃）、高湿度（RH75%）等条件下放置，并分别于 0、5、10 天取样，检查其外观，测定其重量、含量、有关物质、溶出度等质量指标，确定不同的因素条件对本品的影响，结果符合要求。

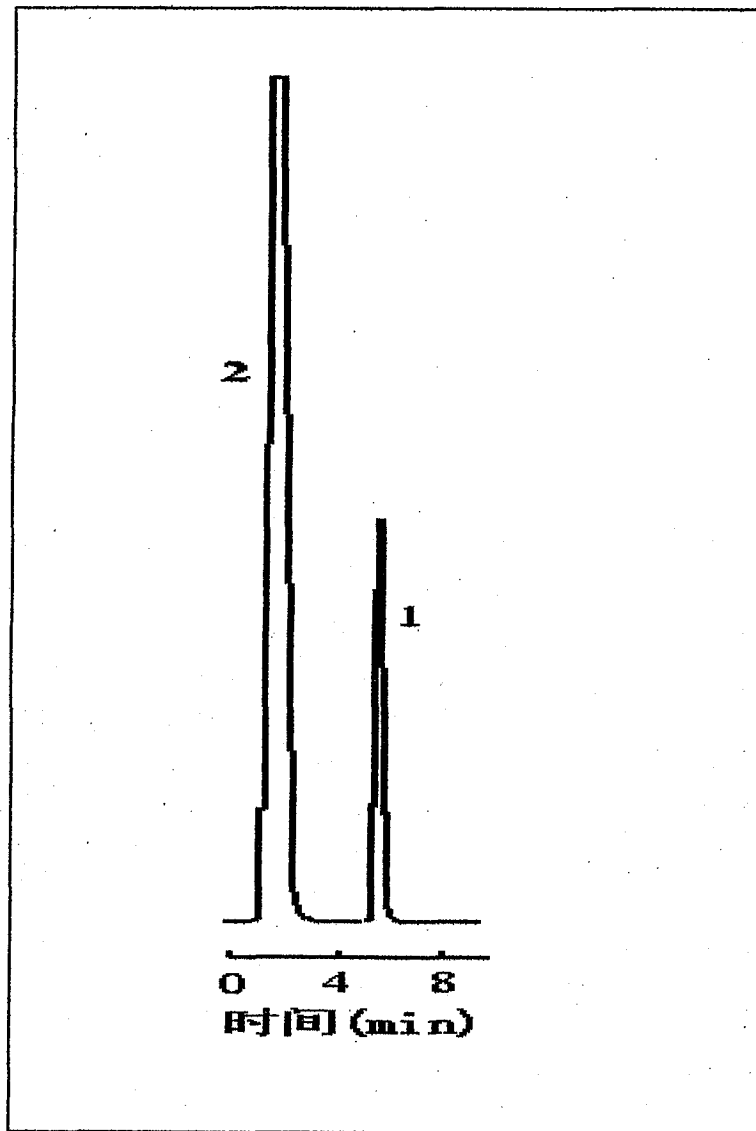


图 1