



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111617047 B

(45) 授权公告日 2021.06.22

(21) 申请号 201910143739.0

(22) 申请日 2019.02.27

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111617047 A

(43) 申请公布日 2020.09.04

(73) 专利权人 广州喜鹊医药有限公司

地址 510700 广东省广州市黄埔区科学城

揽月路3号广州国际企业孵化器F610
室

(72) 发明人 刘伟 孙业伟 王玉强

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任
公司 32218

代理人 杜静

(51) Int. Cl.

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 107417631 A, 2017.12.01

WO 2018/177420 A1, 2018.10.04

CN 105963298 A, 2016.09.28

CN 101987081 A, 2011.03.23

CN 104922086 A, 2015.09.23

CN 101269049 A, 2008.09.24

CN 108815128 A, 2018.11.16

黎赛等. 川芎嗪硝酮衍生物在脑缺血模型大
鼠脑中浓度.《中国临床药理学杂志》.2011, 第27
卷(第6期), 第446-453页.

卢会芬等. 雷贝拉唑钠肠溶片处方筛选及评
价.《河北工业科技》.2016, 第33卷(第4期), 第
314-318页.

审查员 罗晓彤

权利要求书3页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物
及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含TBN或其盐或其水合物的
药物组合物及其制备方法,其包含:(1)含有活
性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物以及
碱化剂形成的片芯;(2)在所述片芯之外的肠溶
层,所述肠溶层含有遮光剂和包衣材料.本发明
所述药物组合物,肠溶衣成膜性好,可提高TBN在
体内的生物利用度.临床上可用于治疗因自由基
过量产生/血栓形成引起疾病的新药。

1. 一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物,其特征在于,包含:
 - (1) 含有活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物以及碱化剂形成的片芯;所述的碱化剂选自碳酸氢钠、氧化镁和碳酸镁的一种或几种;
 - (2) 在所述片芯之外的肠溶层,所述肠溶层含有遮光剂和包衣材料;所述片芯与肠溶层之间设有隔离层;所述的肠溶层增重0.5~20%;隔离层增重2~15%。
2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述的肠溶层增重1~15%。
3. 根据权利要求2所述的药物组合物,其特征在于,所述的肠溶层增重1~11%。
4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述片芯还包含粘合剂和/或崩解剂和/或填充剂和/或润滑剂;所述肠溶层还包含增塑剂和/或抗粘剂。
5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述隔离层包含包衣和抗粘剂。
6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,隔离层增重2~10%。
7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,隔离层与肠溶层之间还设有防潮层。
8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,防潮层增重为3~5%。
9. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述的碱化剂为碳酸氢钠。
10. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与碱化剂的重量比为(90~110):(5~30)。
11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与碱化剂的重量比为(90~110):(10~25)。
12. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中所述的遮光剂为二氧化钛;所述包衣材料为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、尤特奇L30D-55、尤特奇L100、尤特奇NE30D中的一种或几种。
13. 根据权利要求12所述的药物组合物,其特征在于,所述包衣材料为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的一种或几种。
14. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,遮光剂和包衣材料的重量比为(0.5~2.5):(5~20)。
15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其特征在于,遮光剂和包衣材料的重量比为1:(10~20)。
16. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,所述的粘合剂选自羟丙基纤维素、聚维酮K30、羟甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或几种;活性成分与粘合剂的重量比为(90~110):(5~30);所述的崩解剂选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉钠或低取代羟丙基纤维素中的一种或几种;活性成分与崩解剂的重量比为(90~110):(3~30);所述填充剂选自甘露醇、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、硫酸钙、碳酸钙、磷酸氢钙或轻质氧化镁中的一种或几种;活性成分与填充剂的重量比为(90~110):(60~200);所述的润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、氢化植物油、山嵛酸甘油酯或微粉硅胶中的一种或几种;活性成分与润滑剂的重量比为(90~110):(0.2~2)。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,所述的粘合剂选自羟丙基纤维素或聚维酮K30。

18. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与粘合剂的重量比为(90~110):(10~30)。

19. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,所述的崩解剂选自交联聚维酮或羧甲基淀粉钠。

20. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与崩解剂的重量比为(90~110):(5~25)。

21. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂选自甘露醇、微晶纤维素、乳糖或预胶化淀粉中的一种或几种。

22. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂选自甘露醇或预胶化淀粉。

23. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与填充剂的重量比为(90~110):(70~150)。

24. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与填充剂的重量比为(90~110):(75~140)。

25. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,所述的润滑剂为硬脂酸镁。

26. 根据权利要求16所述的药物组合物,其特征在于,活性成分与润滑剂的重量比为(90~110):(0.5~1.5)。

27. 根据权利要求4所述的药物组合物,其特征在于,片芯包括活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物、碱化剂、粘合剂、崩解剂、填充剂和润滑剂,其中:活性成分:碱化剂:粘合剂:崩解剂:填充剂:润滑剂的重量比为(90~110):(5~30):(5~30):(3~30):(60~200):(0.2~2)。

28. 根据权利要求27所述的药物组合物,其特征在于,活性成分:碱化剂:粘合剂:崩解剂:填充剂:润滑剂的重量比为(90~110):(10~25):(10~30):(5~25):(70~150):(0.5~1.5)。

29. 根据权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中的增塑剂为枸橼酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、PEG4000、PEG6000、乙酰基枸橼酸三乙酯、聚山梨酯-80中的一种或几种;肠溶层中的抗粘剂为滑石粉、单硬脂酸甘油酯、微粉硅胶中的一种或几种;所述的隔离层的包衣材料为羟丙基纤维素或乙基纤维素中的一种或几种,所述的隔离层的抗粘剂为滑石粉、氧化镁、单硬脂酸甘油酯、微粉硅胶中的一种或几种;隔离层包衣材料和抗粘剂的重量比为(1~10):1;所述的防潮层材料为欧巴代。

30. 根据权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中遮光剂与增塑剂的重量比为1:0.5~10。

31. 根据权利要求30所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中遮光剂与增塑剂的重量比为1:0.5~7。

32. 根据权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中遮光剂与抗粘剂的重量比为1:0.5~10。

33. 根据权利要求32所述的药物组合物,其特征在于,肠溶层中遮光剂与抗粘剂的重量

比为1:0.5~5。

34. 根据权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,所述的隔离层的抗粘剂为滑石粉或氧化镁。

35. 根据权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,所述的隔离层的抗粘剂为滑石粉。

36. 根据权利要求29所述的药物组合物,其特征在于,隔离层包衣材料和抗粘剂的重量比为(1~5):1。

37. 一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 将含有活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物与碱化剂和/或粘合剂和/或崩解剂和/或填充剂过筛,直接混合或混合后再制粒,和或不和润滑剂混合,压片得片芯;

(2) 将步骤(1)的片芯于40-50℃包肠溶层,取出,即得TBN肠溶片。

38. 根据权利要求37所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)于40-50℃包肠溶层之前,片芯先在于45-65℃包隔离衣,取出,再于40-50℃包肠溶层。

39. 权利要求1~36任一项所述的药物组合物在用于制备治疗神经系统疾病或心脑血管疾病的药物中的应用。

一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物及其制备方法

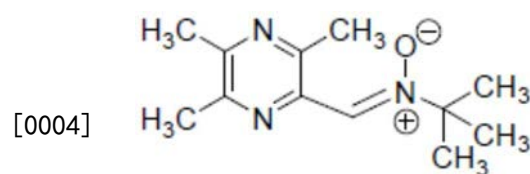
技术领域

[0001] 本发明设计药物制剂领域,具体是一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 目前临床上用于脑中风治疗仍没有特效药,所上市的大部分的药物因为疗效不佳或毒副作用大而未能满足要求。

[0003] 本发明所述硝酮化合物是在TMP的基础上进行结构修饰的一种硝酮化合物TBN,它的化学名为(顺)-2-甲基-N-[(3,5,6-三甲基吡嗪-2-)次甲基]2-丙胺氧化物,具有下式所示的化学结构:



TBN

[0005] TBN在保持溶栓能力的同时,提高抗氧化能力,临床上可用于神经退行性疾病、心脑血管疾病等的治疗。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物,TBN属于化学一类创新药,结构完全创新,具有很大的开发前景。

[0007] 本发明提供的一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物,其包含:

[0008] (1) 含有活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物以及碱化剂形成的片芯;

[0009] (2) 在所述片芯之外的肠溶层,所述肠溶层含有遮光剂和包衣材料。

[0010] 本发明的组合物中,所述片芯还可进一步包含粘合剂和/或崩解剂和/或填充剂和/或润滑剂;所述肠溶层还可进一步包含增塑剂和/或抗粘剂。

[0011] 本发明的组合物中,片芯与肠溶层之间可进一步设有隔离层,更进一步优选的,隔离层与肠溶层之间还可进一步设有防潮层。

[0012] 进一步优选的,所述隔离层包含包衣和抗粘剂。

[0013] 进一步优选的,本发明所述的肠溶层增重0.5~20%,优选1~15%,更优选1~11%(以片芯重量计,或在隔离层存在的情况下以片芯和隔离层总量计,或在隔离层和防潮层存在的情况下以片芯、隔离层和防潮层总量计)。

[0014] 进一步优选的,本发明所述的碱化剂可以选自碳酸氢钠、氧化镁和碳酸镁的一种或几种,为了提高活性成分的稳定性,本发明所述的碱化剂优选为碳酸氢钠,发明人发现,相对于其他碱化剂,碳酸氢钠可进一步提高活性成分的稳定性,特别是在高温湿条件下,其稳定性效果明显优于其他碱化剂。

[0015] 进一步优选的,本发明活性成分与碱化剂的重量比为(90~110):(5~30),优选的,重量比为(90~110):(10~25)。

[0016] 进一步优选的,本发明所述的遮光剂可以为本领域常用的遮光剂,为了提高活性成分的稳定性,本发明所述的遮光剂为二氧化钛。

[0017] 本发明肠溶层中的包衣材料可以为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP,HP-55)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,AS-HG)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,AS-LG) 尤特奇L30D-55、尤特奇L100、尤特奇NE30D中的一种或几种;优选为甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP,HP-55)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS,AS-HG)中的一种或几种。

[0018] 进一步优选的,本发明遮光剂和包衣材料的重量比为(0.5~2.5):(5~20),优选的,重量比为1:(10~20)。

[0019] 本发明所述的粘合剂可以选自羟丙基纤维素、聚维酮K30、羟甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的一种或几种,优选羟丙基纤维素或聚维酮K30。

[0020] 进一步优选的,本发明活性成分与粘合剂的重量比为(90~110):(5~30),优选的,重量比为(90~110):(10~30)。发明人发现,当粘合剂含量低于此配比时,芯片边缘易磨损,导致包衣无法进行。

[0021] 本发明所述的崩解剂可以选自交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、羟丙基淀粉钠或低取代羟丙基纤维素中的一种或几种;优选交联聚维酮或羧甲基淀粉钠。

[0022] 进一步优选的,本发明活性成分与崩解剂的重量比为(90~110):(3~30),优选的,重量比为(90~110):(5~25)。

[0023] 本发明所述填充剂可以选自甘露醇、微晶纤维素、乳糖、木糖醇、蔗糖、葡萄糖、山梨醇、淀粉、预胶化淀粉、硫酸钙、碳酸钙、磷酸氢钙或轻质氧化镁中的一种或几种;优选甘露醇、微晶纤维素、乳糖或预胶化淀粉中的一种或几种,更优选甘露醇或预胶化淀粉。

[0024] 进一步优选的,本发明活性成分与填充剂的重量比为(90~110):(60~200),优选的,重量比为(90~110):(70~150),更优选为(90~110):(75~140)。

[0025] 本发明所述的润滑剂可以选自硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉、氢化植物油、山嵛酸甘油酯或微粉硅胶中的一种或几种;优选硬脂酸镁。

[0026] 进一步优选的,本发明活性成分与润滑剂的重量比为(90~110):(0.2~2),优选的,重量比为(90~110):(0.5~1.5)。

[0027] 在本发明一种优选的实施方式中,本发明的片芯包括活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物、碱化剂、粘合剂、崩解剂、填充剂和润滑剂,其中:活性成分:碱化剂:粘合剂:崩解剂:填充剂:润滑剂的重量比为(90~110):(5~30):(5~30):(3~30):(60~200):(0.2~2);优选的,重量比为(90~110):(10~25):(10~30):(5~25):(70~150):(0.5~1.5)。

[0028] 本发明肠溶层中的增塑剂可以为枸橼酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、PEG4000、PEG6000、乙酰基枸橼酸三乙酯、聚山梨酯-80中的一种或几种。优选的,肠溶层中遮光剂与增塑剂的重量比为1:0.5~10,优选1:0.5~7。

[0029] 本发明肠溶层中的抗粘剂可以为滑石粉、单硬脂酸甘油酯、微粉硅胶中的一种或

几种。优选的,肠溶层中遮光剂与抗粘剂的重量比为1:0.5~10,优选1:0.5~5。

[0030] 在本发明一种优选的实施方式中,本发明的肠溶层包括遮光剂、包衣材料、增塑剂和抗粘剂,其中遮光剂、包衣材料、增塑剂和抗粘剂的重量比可以同上所述。

[0031] 进一步优选的,本发明所述的隔离层增重2~15%,优选2~10% (以片芯重量计)。

[0032] 本发明所述的隔离层可以包含隔离层包衣材料和/或抗粘剂。

[0033] 本发明的隔离层包衣材料可以为羟丙基纤维素或乙基纤维素中的一种或几种。

[0034] 本发明隔离层所用的抗粘剂可以为滑石粉、氧化镁、单硬脂酸甘油酯、微粉硅胶中的一种或几种,优选为滑石粉或氧化镁。

[0035] 在本发明一种优选的实施方式中,本发明的隔离层包含隔离层包衣材料和抗粘剂,其中隔离层包衣材料和抗粘剂的重量比为(1~10):1,优选(1~5):1。

[0036] 本发明所述的防潮层材料为欧巴代,如欧巴代(81W680001)或欧巴代(21K58794)中的一种或几种。优选的,防潮层增重为3~5% (以片芯重量计,或在隔离层存在的情况下以片芯和隔离层总量计)。

[0037] 本发明所述的组合物可以按照现有技术常用的肠溶片制备方法进行制备,在本发明的一种实施方式中,还提供一种含TBN或其盐或其水合物的药物组合物的制备方法,包括以下步骤:

[0038] (1) 将含有活性成分TBN或其药学上可接受的盐或水合物与碱化剂和/或粘合剂和/或崩解剂和/或填充剂过筛,直接混合或混合后制粒,和或不和润滑剂混合,压片得片芯;

[0039] (2) 将步骤(1)的片芯于40-50℃包肠溶层,取出,即得TBN肠溶片。

[0040] 在本发明步骤(2)于40-50℃包肠溶层之前,片芯可以先在于45-65℃包隔离衣,取出,再于40-50℃包肠溶层。

[0041] 关于片芯、隔离层、肠溶层的构成或重量比等,同前所述。

[0042] 本发明所述药物组合物的制备过程中,未详细记载的技术方案为本领域的常规技术方案,如步骤(1)的制粒可以为本领域常见的干法制粒;再如步骤(1)的混合时间可以为常规的时间,例如在本发明的一种实施例中,混合20~40min,混合的方法可以使用常规方法,如料斗混合机。

[0043] 本发明还提供本发明所述的含TBN或其盐或其水合物的药物组合物在用于治疗神经退行性疾病、心脑血管疾病中的应用。

[0044] 本发明所述的神经退行性疾病可以包括但不限于:癫痫、帕金森症、亨廷顿氏病、肌萎缩性(脊髓)侧索硬化、阿尔茨海默病、多发性硬化症等。

[0045] 本发明所述的心脑血管疾病可以包括但不限于:脑中风、心脏缺血或再灌注、心肌炎、动脉粥样硬化、心肺侧流、呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺疾病、冠心病或突发性心脏病等。

[0046] 本发明所述的“药学上可接受的盐”表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括:与酸成盐,通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得,无机酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等,有机酸包括乙酸、三氟乙酸、丙酸、丙烯酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、草酸、(D)或(L)苹果酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、 γ -羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺

酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、肉桂酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、天冬氨酸、硬脂酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

[0047] 本发明的有益效果：

[0048] (1) 本发明所述的药物组合物，可明显提高活性成分的稳定性。

[0049] (2) 本发明所述的药物组合物，可提高TBN体内的生物利用度，与TBN原料药相比，肠溶片生物利用度提高2倍以上。

[0050] (3) 本发明所述的药物组合物，肠溶衣成膜性好，易实现工业化大生产。

附图说明

[0051] 图1为比格犬口服给予肠溶片后的药物浓度-时间曲线。

[0052] 图2为比格犬口服给予TBN原料药后的药物浓度-时间曲线；

具体实施方式

[0053] 以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均为自常规生化试剂商店购买得到的。

[0054] 实施例1

[0055] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛，备用。称取100gTBN原料药，70g甘露醇，70g预胶化淀粉，7.5g聚维酮K30，5g交联聚维酮，10g碳酸氢钠，于实验室料斗混合机混合30min，再加1g硬脂酸镁，一起混合1min，直接压片，得1000片规格为100mg，平均片重为0.2635g的TBN片芯。

[0056] 实施例2

[0057] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠、硬脂酸镁过40目筛，备用。称取100gTBN原料药，70g甘露醇，70g预胶化淀粉，7.5g聚维酮K30，5g交联聚维酮，20g碳酸氢钠，于实验室料斗混合机混合30min，再加1g硬脂酸镁，一起混合1min，直接压片，得1000片规格为100mg，平均片重为0.2735g的TBN片芯。

[0058] 实施例3

[0059] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、氧化镁、硬脂酸镁过40目筛，备用。称取100gTBN原料药，70g甘露醇，70g预胶化淀粉，7.5g聚维酮K30，5g交联聚维酮，20g氧化镁，于实验室料斗混合机混合30min，再加1g硬脂酸镁，一起混合1min，直接压片，得1000片规格为100mg，平均片重为0.2735g的TBN片芯。

[0060] 实施例4

[0061] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸镁和硬脂酸镁过40目筛，备用。称取100gTBN原料药，70g甘露醇，70g预胶化淀粉，7.5g聚维酮K30，5g交联聚维酮，20g碳酸镁，于实验室料斗混合机混合30min，再加1g硬脂酸镁，一起混合1min，直接压片，得1000片规格为100mg，平均片重为0.2735g的TBN片芯。

[0062] 实施例5

[0063] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛，备用。称取100gTBN原料药，70g甘露醇，70g预胶化淀粉，15g聚维酮K30，5g交联聚维酮，20g

碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为100mg,平均片重为0.281g的TBN片芯。

[0064] 实施例6

[0065] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,60g甘露醇,60g预胶化淀粉,30g聚维酮K30,5g交联聚维酮,20g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为100mg,平均片重为0.276g的TBN片芯。

[0066] 实施例7

[0067] 将TBN原料药、甘露醇、羟丙纤维素、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,231g甘露醇,75羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为300mg,平均片重为0.72g的TBN片芯。

[0068] 实施例8

[0069] 将TBN原料药、甘露醇、羟丙纤维素、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为300mg,平均片重为0.72g的TBN片芯。

[0070] 实施例9

[0071] 将TBN原料药、甘露醇、羟丙纤维素、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,干法制粒,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,得1000片规格为300mg,平均片重为0.72g的TBN片芯。

[0072] 实施例10

[0073] 将TBN原料药、甘露醇、羧甲基淀粉钠、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,272g甘露醇,75g羟丙纤维素,40g羧甲基淀粉钠,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为300mg,平均片重为0.75g的TBN片芯。

[0074] 实施例11

[0075] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,272g甘露醇,75g羟丙纤维素,40g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为300mg,平均片重为0.75g的TBN片芯。

[0076] 实施例12

[0077] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,231g甘露醇,75g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片,得1000片规格为300mg,平均片重为0.72g的TBN片芯。

[0078] 实施例13

[0079] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,

备用。称取100gTBN原料药,60g甘露醇,60g预胶化淀粉,30g聚维酮K30,5g交联聚维酮,10g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0080] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中4.81g羟丙基纤维素及4.81g滑石粉,无水乙醇70.55g,增重3.62%,再加防潮层液欧巴代12.68g,纯水66.57g,增重4.60%。完成后加肠溶衣液,其中30.76g羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯,2.46g柠檬酸三乙酯,1.54g二氧化钛,5.42g滑石粉,275.30g无水乙醇,68.83g纯水,肠溶衣增重10.67%,得TBN肠溶片。

[0081] 实施例14

[0082] 将TBN原料药、甘露醇、预胶化淀粉、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,60g甘露醇,预胶化淀粉60g,30g聚维酮K30,5g交联聚维酮,10g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0083] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中6.73g乙基纤维素及1.12g氧化镁,无水乙醇100.89g,增重2.95%,再加防潮层液欧巴代9.58g,纯水50.32g,增重3.50%。完成后加肠溶衣液,其中25.74g羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯,2.06g柠檬酸三乙酯,1.29g二氧化钛,4.70g滑石粉,230.33g无水乙醇,57.58g纯水,肠溶衣增重9.08%,得TBN肠溶片。

[0084] 实施例15

[0085] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min制粒,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,得TBN片芯。再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中55.6g羟丙基纤维素及16.4g滑石粉,隔离层增重10%,肠溶层配方同实施例24,肠溶衣增重6%,得TBN肠溶片。

[0086] 实施例16

[0087] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min制粒,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,得TBN片芯。再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中27.8g羟丙基纤维素及8.2g滑石粉,隔离层增重5%,肠溶层配方同实施例24,肠溶衣增重6%,得TBN肠溶片。

[0088] 实施例17

[0089] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0090] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中8.78g羟丙基纤维素及8.78g滑石粉,无水乙醇128.77g,增重5.93%,再加防潮层液欧巴代(81W680001)14.49g,纯水76.07g,增重4.62%。完成后加肠溶衣液,其中27.39g羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,2.19g柠檬酸三乙酯,1.37g二氧化钛,5.00g滑石粉,245.14g无水乙醇,61.29g纯水,肠溶衣增重8.35%,得TBN肠溶片。

[0091] 实施例18

[0092] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取

100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0093] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中8.78g羟丙基纤维素及8.78g滑石粉,无水乙醇128.77g,增重5.93%,再加防潮层液欧巴代(21K58794)6.33g,纯水14.88g,无水乙醇84.29,增重2.02%。完成后加肠溶衣液,其中27.39g羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,2.19g柠檬酸三乙酯,1.37g二氧化钛,5.00g滑石粉,245.07g无水乙醇,61.27g纯水,肠溶衣增重8.56%,得TBN肠溶片。

[0094] 实施例19

[0095] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0096] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中8.78g羟丙基纤维素及8.78g滑石粉,无水乙醇128.77g,增重5.93%,再加防潮层液欧巴代14.49g,纯水76.07g,增重4.62%。完成后加肠溶衣液,其中27.39g羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯,2.19g柠檬酸三乙酯,1.37g二氧化钛,5.00g滑石粉,245.14g无水乙醇,61.29g纯水,肠溶衣增重8.35%,得TBN肠溶片。

[0097] 实施例20

[0098] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0099] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中8.78g羟丙基纤维素及8.78g滑石粉,无水乙醇128.77g,增重5.93%,再加防潮层液欧巴代14.49g,纯水76.07g,增重4.62%。完成后加肠溶衣液,其中28.31g醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, AS-HG),2.26g柠檬酸三乙酯,1.42g二氧化钛,5.17g滑石粉,63.34g无水乙醇,253.37g纯水,肠溶衣增重8.63%,得TBN肠溶片。

[0100] 实施例21

[0101] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0102] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中8.78g羟丙基纤维素及8.78g滑石粉,无水乙醇128.77g,增重5.93%,再加防潮层液欧巴代14.49g,纯水76.07g,增重4.62%。完成后加肠溶衣液,其中27.16g醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS, AS-LG),2.17g柠檬酸三乙酯,1.36g二氧化钛,4.96g滑石粉,60.17g无水乙醇,243.08g纯水,肠溶衣增重8.28%,得TBN肠溶片。

[0103] 实施例22

[0104] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取100gTBN原料药,100g甘露醇,10g聚维酮K30,25g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加1g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。

[0105] 再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中6.61g羟丙基纤维

素及6.61g滑石粉,无水乙醇101.37g,增重4.67%,再加防潮层液欧巴代15.71g,纯水82.47g,增重5.07%。完成后加肠溶衣液,其中23.70g尤特奇L100-55,2.37g柠檬酸三乙酯,2.37g二氧化钛,11.85g滑石粉,95%乙醇354.69g,肠溶衣增重7.28%,得TBN肠溶片。

[0106] 实施例23

[0107] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,直接压片。再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中27.8g羟丙基纤维素及8.2g滑石粉,隔离层增重5%,再加肠溶衣液,其中32.3g甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,3.2g枸橼酸三乙酯,3.2g二氧化钛,滑石粉6.5g,肠溶衣增重6%,得TBN肠溶片。

[0108] 实施例24

[0109] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,加入辊压制粒机进行制粒,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,压片。再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中27.8g羟丙基纤维素及8.2g滑石粉,隔离层增重5%,再加肠溶衣液,其中32.3g甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,3.2g枸橼酸三乙酯,3.2g二氧化钛,滑石粉6.5g,肠溶衣增重6%,得TBN肠溶片。

[0110] 实施例25

[0111] 将TBN原料药、甘露醇、交联聚维酮、碳酸氢钠、羟丙基纤维素和硬脂酸镁过40目筛,备用。称取300gTBN原料药,248.4g甘露醇,57.6g羟丙纤维素,51g交联聚维酮,60g碳酸氢钠,于实验室料斗混合机混合30min,加入辊压制粒机进行制粒,再加3g硬脂酸镁,一起混合1min,压片。再将片芯加入到高效包衣机中,加入已配制好的隔离衣液,其中27.8g羟丙基纤维素及8.2g滑石粉,隔离层增重5%,再加肠溶衣液,其中16.2g甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物,1.6g枸橼酸三乙酯,1.6g二氧化钛,滑石粉3.3g,肠溶衣增重3%,得TBN肠溶片。

[0112] 性能测试:

[0113] (1) 将实施例1和实施例2制备的片芯分别放置在高湿和高温条件下放置10天考察其稳定性,具体实验方法参考《化学药物稳定性研究技术指导原则》。结果如下表1所示。

[0114] 表1 TBN片芯高温和高湿条件下稳定性结果

处方	放置条件	时间(天)	RRT(%)			总杂质(%)
			1.21(吡嗪 甲醛)	1.73	1.88	
[0115] 实施例1	冷冻、密闭	0	0.03	0.04	0.03	0.19
	60℃ RH75%	10	0.01	0.04	0.03	0.18
	室温、RH92.5%	10	0.07	0.04	0.03	0.24
实施例2	冷冻、密闭	0	0.03	0.04	0.03	0.18
	60℃/RH75%	10	0.01	0.04	0.03	0.20
	室温、RH92.5%	10	0.06	0.04	0.03	0.23

[0116] 备注:本表格中只体现 $\geq 0.03\%$ 的单个杂质。

[0117] 结果显示:实施例中有关物质均无显著增加,稳定性较好。

[0118] (2) 将实施例5和实例6处方制备片芯,测定性能指标,具体实验方法参考《2015版

中国药典制剂通则》，结果见下表2。

[0119] 表2主要观察指标及结果

[0120]	观察指标	实施例5	实施例6
	可压性	好	好
	是否顶裂	无	无
	流动性	好	好
	硬度	50-60N	60-70N
	崩解时限	5-7min	6-8min
	粘冲、涩冲	无	无
	脆碎度	0.61%	0.22%

[0121] 结果显示：粘合剂增加用量对崩解时间影响不大。

[0122] (3) 将实施例7和实施例9处方制备片芯，测定性能指标，具体实验方法参考《2015版中国药典制剂通则》，结果见下表3。

[0123] 表3硬度指标及结果

	名称	实施例 7	实施例 9
[0124]	片子硬度 (N)	130-150(主压力: 15KN)	126-158 (主压力: 13-18KN)
	制备工艺	直接压片	干法制粒

[0125] 结果显示：本发明所述组合物即可使用直接压片的方法制备，又可选用干法制粒进行制备。

[0126] (4) 对实施例10-12所制备的片芯进行崩解时限测定，具体实验方法参考《2015版中国药典制剂通则》，结果如下表4。

[0127] 表4崩解时限指标及结果

[0128]	名称	实施例10	实施例11	实例12
	崩解时间 (min)	15-17	14-17	12-13

[0129] 结果显示：均可满足药用要求。

[0130] (5) 将实施例13制备的肠溶片分别放置在高湿和高湿条件下放置10天考察其稳定性，具体测定方法同性能测试(1)中所示，结果如下表5所示。

[0131] 表5 TBN片剂高温和高湿条件下稳定性结果

	处方	放置条件	时间 (天)	RRT		总杂质 (%)
				1.21 (吡嗪甲醛)	1.71	
[0132]	实施例 13	冷冻密封	0	0.07	0.00	0.07
		60℃ RH75%	10	0.37	0.06	0.44

[0133] 结果显示：本发明所述隔离层配方可有效提高肠溶片的稳定性。

[0134] (6) 对实施例15和16中TBN肠溶片进行溶出度测定，具体实验方法参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》，结果如下表6。

[0135] 表6溶出度测定

[0136]	名称	实施例15	实施例16
--------	----	-------	-------

缓冲液阶段:60分钟溶出度Q等于70%	100	101
---------------------	-----	-----

[0137] 结果显示:隔离层包衣增重对溶出没有明显影响。

[0138] (7) 对实施例17和18中TBN肠溶片放置在50℃RH75%条件下放置60天和40℃RH75%条件下放置90天考察其稳定性,进行有关物质测定如下表7。

[0139] 表7 TBN肠溶片有关物质测定数据

[0140]

处方	规格	放置条件	时间(天)	RRT		总杂质(%)
				1.21(吡嗪甲醛)	1.71	
实施例 17	100mg	冷冻密封	0	0.04	<0.01	0.04
			10	0.07	<0.01	0.07
		50℃ RH75%	20	0.08	<0.01	0.08
			30	0.09	<0.01	0.09
			60	0.09	<0.01	0.09
			30	0.06	<0.01	0.06
		40℃ RH75%	60	0.07	<0.01	0.07
			90	0.08	<0.01	0.08
			60	0.12	<0.01	0.12
实施例 18	300mg	冷冻密封	0	0.04	<0.01	0.04
			10	0.06	<0.01	0.06
		50℃ RH75%	20	0.07	<0.01	0.07
			30	0.10	<0.01	0.10
			60	0.12	<0.01	0.12
			60	0.12	<0.01	0.12

[0141]

		40℃ RH75%	30	0.04	<0.01	0.04
			60	0.08	<0.01	0.08
			90	0.08	<0.01	0.08

[0142] 结果显示:实施例17和实施例18均具有良好的稳定性。

[0143] (8) 将实施例19-22制备的肠溶片放置在50℃RH75%条件下放置30天和40℃RH75%条件下放置90天考察其稳定性,检测方法同性能测试(7),测定结果见表8。

[0144] 表8 TBN肠溶片有关物质测定数据

[0145]

处方	规格	放置条件	时间（天）	RRT		总杂质（%）
				1.21（吡嗪甲醛）	1.71	
实施例 19	100mg	冷冻密封	0	0.04	<0.01	0.04
		50℃ RH75%	30	0.09	<0.01	0.09
		40℃ RH75%	30	0.06	<0.01	0.06
			60	0.07	<0.01	0.07
			90	0.08	<0.01	0.08
实施例 20	100mg	冷冻密封	0	0.04	<0.01	0.04
		50℃ RH75%	30	0.08	<0.01	0.08
		40℃ RH75%	30	0.06	<0.01	0.06
			60	0.07	<0.01	0.07
			90	0.09	<0.01	0.09
实施例 21	100mg	冷冻密封	0	0.04	<0.01	0.04
		50℃ RH75%	30	0.10	<0.01	0.10
		40℃ RH75%	30	0.06	<0.01	0.06
			60	0.08	<0.01	0.08
			90	0.08	<0.01	0.08
实施例 22	100mg	50℃ RH75%	0	0.09	<0.01	0.09
			30	0.10	<0.01	0.10
		40℃ RH75%	30	0.07	<0.01	0.07
			60	0.09	<0.01	0.09
			90	0.09	<0.01	0.09

[0146] 结果显示：是个处方在40℃RH75%条件下三个月的的有关物质和50℃RH75%条件下一个月的有关物质变化不明显，说明TBN以上四种材料为肠溶层包衣材料稳定性良好。

[0147] (9) 对按照实施例25制备的TBN肠溶片进行溶出度测定，检测方法同性能测试(6)，结果如下表9。

[0148] 表9溶出度测定

[0149]

名称	实施例25
缓冲液阶段：60分钟溶出度Q等于70%	88
工艺	干法制粒

[0150] 结果显示：溶出结果符合要求。

[0151] (10) 生物利用度检测：TBN原料药和肠溶片在比格犬的药代动力学研究

[0152] 6只比格犬随机分成2组，每组3只，每只实验动物灌胃给药，TBN原料药组给药的剂量为175mg，肠溶片组剂量为实施例17的配比方法制备的规格175mg的肠溶片1片，在不同时间点(0.08、0.25、0.5、1、1.5、2、4、8、12、24h)采集血液样品，运用LC-MS/MS分析测定，绘制药物浓度-时间曲线，计算药代动力学参数。

[0153] 表10比格犬口服给予肠溶片后非房室模型药代动力学参数

参数	101	102	103	平均值	标准偏差
AUC(0-t) (ng/mL*h)	24338.4	22494.0	18404.9	21745.7	3036.7
AUC(0-∞) (ng/mL*h)	24338.5	22494.2	18404.9	21745.9	3036.7
MRT(0-t) (h)	1.30	1.57	1.62	1.50	0.17
Vz/F (L/kg)	0.57	0.62	0.72	0.64	0.08
CLz/F (L/h/kg)	0.58	0.64	0.83	0.68	0.13
T1/2z (h)	0.68	0.68	0.60	0.65	0.04
Tmax (h)	0.50	1.00	1.00	0.83	0.29
Cmax (ng/mL)	19688.09	19226.44	11617.97	16844.17	4531.90
Body Weight (kg)	12.40	12.23	11.52	12.05	0.47
Dosing (mg/kg)	14.11	14.31	15.19	14.54	0.57

[0155] 表11比格犬口服给予原料药后非房室模型药代动力学参数

参数	201	202	203	平均值	标准偏差
AUC(0-t) (ng/mL*h)	5290.7	6935.2	16503.2	9576.4	6054.9
AUC(0-∞) (ng/mL*h)	5294.6	6935.3	16503.3	9577.7	6053.5
MRT(0-t) (h)	0.62	0.89	0.98	0.83	0.18
Vz/F (L/kg)	1.39	1.43	0.85	1.22	0.32
CLz/F (L/h/kg)	2.57	2.02	0.84	1.81	0.89
T1/2z (h)	0.38	0.49	0.71	0.52	0.17
Tmax (h)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.00
Cmax (ng/mL)	7280.25	7291.11	15646.14	10072.50	4826.92
Body Weight (kg)	12.85	12.52	12.69	12.69	0.17
Dosing (mg/kg)	13.62	13.98	13.79	13.80	0.18

[0157] 结果如表10~表11以及图1和图2,数据显示,肠溶片在比格犬体内的 C_{max} 均值约为原料药在比格犬体内 C_{max} 的1.67倍;TBN肠溶片的生物利用度约为原料药的2.3倍左右。

[0158] (11) 实施例25所述配比方法制备的TBN肠溶片药代动力学研究

[0159] 24只比格犬(雌雄各半)随机分为4组(每组含3雌3雄),A组动物静脉注射 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TBN原药溶液,B和D组动物分别灌胃100和900 $\text{mg} \cdot \text{只}^{-1}$ TBN肠溶片,A组给药前及给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24h取血;B和D组给药前及给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、12和24h取血;C组动物每天灌胃300 $\text{mg} \cdot \text{只}^{-1}$ TBN肠溶片,连续七天。C组在第一次和第七次给药前和给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8、12和24h以及第二到第六次给药前及给药后2h分别取血。

[0160] 运用LC-MS/MS方法检测分析,计算药代动力学参数。

[0161] 表12比格犬静脉注射 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TBN药代动力学参数

参数	C_0 (ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)	MRT_{0-inf} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/ml)	CL (ml/kg·min)	VD_{ss} (L/kg)
Mean	12100	0.292	0.298	3560	29.1	0.503
SD	1480	0.138	0.0700	711	6.03	0.0570

[0163] 表13比格犬灌胃100、300和900 $\text{mg} \cdot \text{只}^{-1}$ TBN肠溶片药代动力学参数

	剂量	参数	$t_{1/2}$	T_{max}	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-t-dose} \cdot ng \cdot kg \cdot$	MRT_{0-i}	$F (\%)$
			(h)	(h)	(ng/ml)	(ng·h/ml)	$(ml \cdot mg)^{-1}$	$_{nf} (h)$	
[0164]	100mg · 只 ⁻¹	Mean	0.0804	1.25	4770	5400	424	1.50	71.6
		SD	NA	0.612	3390	4570	328	NA	55.4
	300mg · 只 ⁻¹	Mean	0.673	1.83	15100	24600	634	2.13	107.0
	(首次)	SD	0.161	0.408	9780	13000	296	0.435	50.2
	900mg · 只 ⁻¹	Mean	0.896	2.50	96000	216000	1890	2.24	319.0
		SD	0.105	2.74	45700	83500	697	0.244	118.0
	300mg · 只 ⁻¹	Mean	1.08	2.00	22000	38800	NR	1.86	NR
	(第七次)	SD	0.618	1.10	8760	11200	NR	0.361	NR

[0165] 比格犬静脉注射给予6mg · kg⁻¹TBN后,平均末端消除半衰期($t_{1/2}$)为0.292h、清除率(CL)为29.1mL · kg⁻¹ · min⁻¹、稳态表观分布容积(Vdss)为0.503L · kg⁻¹、药-时曲线下面积(AUC_{0-inf})为3560ng · h · mL⁻¹;比格犬灌胃给予100、300和900mg · 只⁻¹TBN肠溶片后,平均达峰时间(T_{max})分别1.25、1.83和2.50h,峰浓度(C_{max})分别为4770、15100和96000ng · mL⁻¹, AUC_{0-t} 分别为5400、24600和216000ng · h · mL⁻¹,单位剂量药-时曲线下面积($AUC_{0-t-dose}$)分别为424、634和1890ng · h · kg · (mL · mg)⁻¹,口服生物利用度(F)分别为71.6%、107.0%和319.0%,表明TBN肠溶片在比格犬体内口服吸收较快、主要分布在细胞外液中、并能够快速从体内清除,生物利用度随剂量增加而升高,特别是在高剂量组呈现非线性PK特性。

[0166] 比格犬按100、300和900mg · 只⁻¹剂量单次灌胃给予TBN肠溶片后,在100~300mg · 只⁻¹剂量范围内基本呈现剂量相关性线性增长。在300~900mg · 只⁻¹剂量范围内呈现高于剂量相关性线性增长。因此,在100~900mg · 只⁻¹剂量范围内也呈现高于剂量相关性线性增长。

[0167] 比格犬连续7天灌胃给予300mg · 只⁻¹TBN肠溶片后,第7次给药与第1次给药后 AUC_{0-t} 比值为1.58倍,未见明显的药物蓄积。

[0168] TBN静脉给药后,在雌雄比格犬体内暴露水平(C_0 、 AUC_{0-t})不存在明显差异。除低剂量灌胃给药外,中和高剂量TBN肠溶片灌胃给药后在雌雄比格犬的暴露水平(C_{max} 、 AUC_{0-t})不存在显著差异。

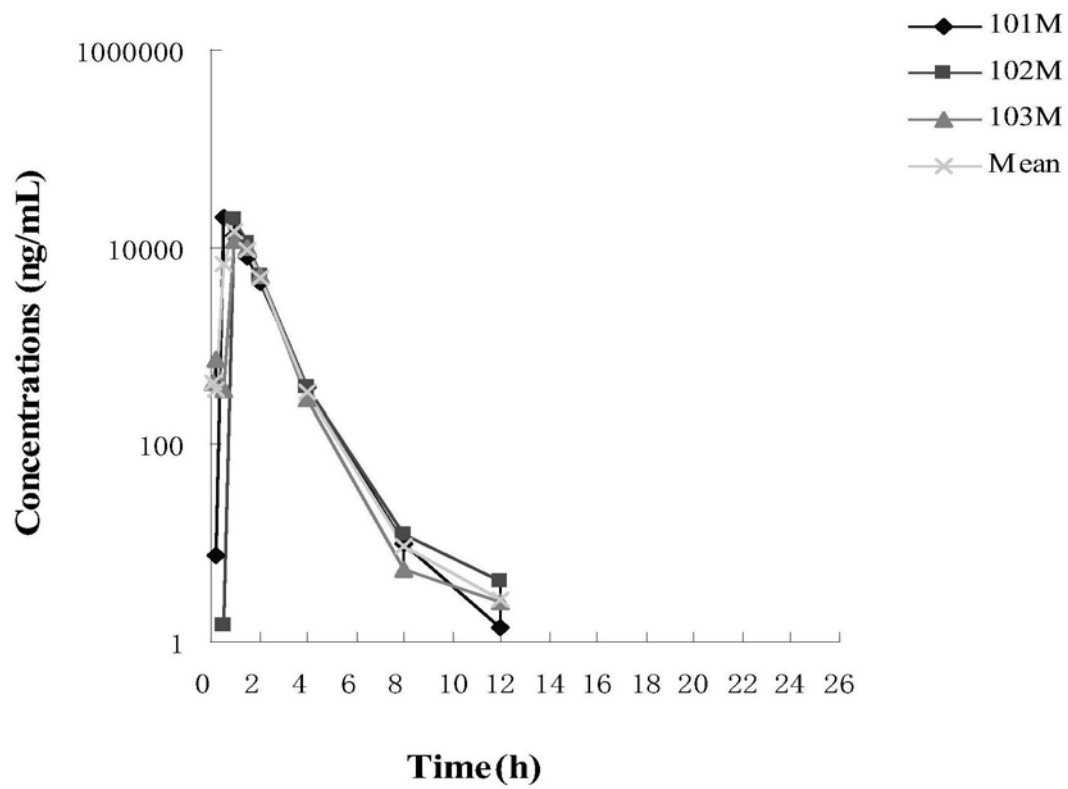


图1

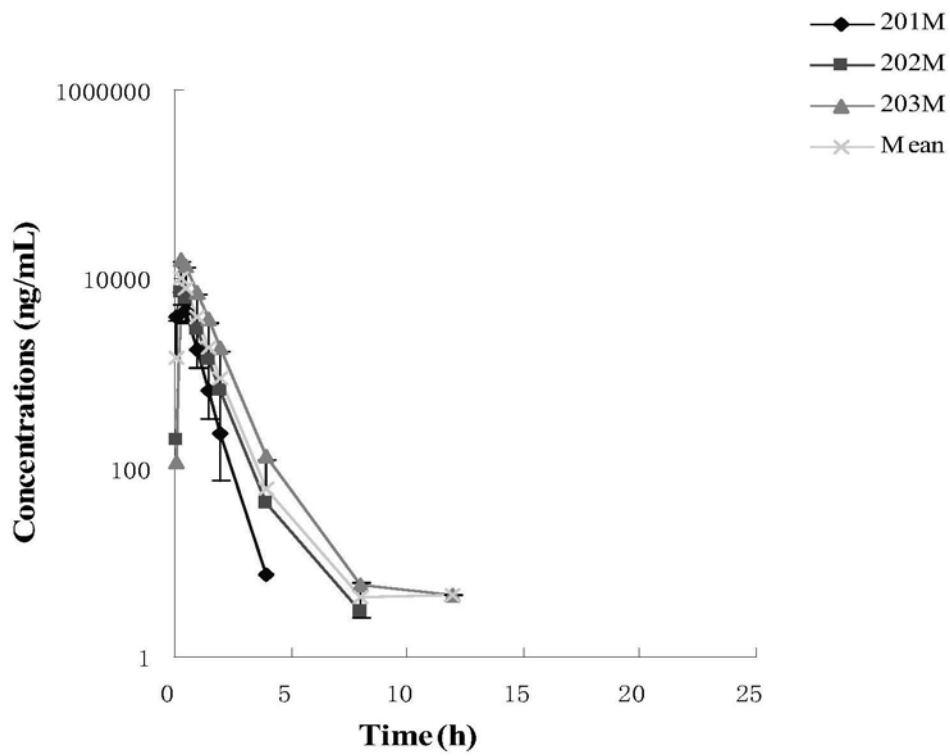


图2