



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112274513 B

(45) 授权公告日 2021.03.26

(21) 申请号 202011573509.7

A61K 47/04 (2006.01)

(22) 申请日 2020.12.28

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112274513 A

(56) 对比文件

CN 103351387 A, 2013.10.16

CN 105189501 A, 2015.12.23

(43) 申请公布日 2021.01.29

(73) 专利权人 上海日馨生物科技有限公司

地址 201321 上海市浦东新区琥珀路215弄1号

审查员 夏宇祥

(72) 发明人 张寰

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 李莹辉 叶子浓

(51) Int. Cl.

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

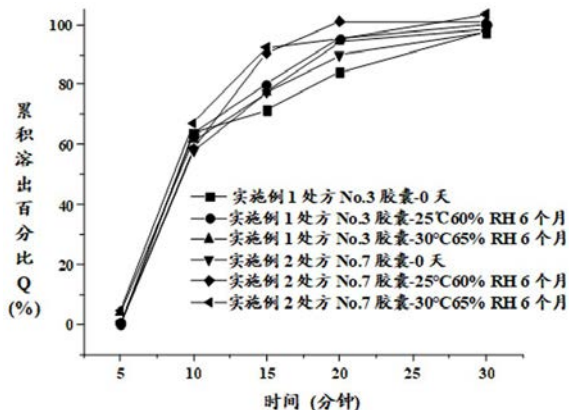
权利要求书2页 说明书19页 附图5页

(54) 发明名称

含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、胶囊剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、胶囊剂及其制备方法,所述药物组合物包含:吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物1.0重量份;和药学上可接受的辅料,所述药学上可接受的辅料包括:胶态二氧化硅0.16重量份至0.48重量份。本发明提供的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、及含有该组合物的胶囊剂及其制备方法,能保证吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型具有较好的稳定性和溶出效果,且能保证每单位制剂具有较高含药量的同时尽量减少了辅料的用量,方便老年患者服用,提高了老年患者服药的依从性。



1. 一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含:

吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 1.0重量份;和药学上可接受的辅料;

所述药学上可接受的辅料包括:

胶态二氧化硅 0.16重量份至0.48重量份;

所述药学上可接受的辅料还包括:

其他药学上可接受的辅料 1.0重量份至5.0重量份;

所述其他药学上可接受的辅料选自淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、共聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁中的一种或者多种;

其中,所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物为晶体形式,所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物以 $2\theta$ 衍射角表示的X射线粉末衍射图谱在 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 位置显示有特征衍射峰;

所述含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物用于通过干法制粒的制备方法来制备含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂。

2. 如权利要求1所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,所述胶态二氧化硅 0.2重量份至0.4重量份;所述其他药学上可接受的辅料 2.0重量份至4.0重量份。

3. 如权利要求2所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,所述其他药学上可接受的辅料包括:预胶化淀粉 0.6重量份至4重量份;微晶纤维素 0.36重量份至0.96重量份;硬脂酸镁 0重量份至0.06重量份。

4. 如权利要求1所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,所述胶态二氧化硅可通过内加法加入或内外加法加入;所述其他药学上可接受的辅料可通过内加法加入或内外加法加入。

5. 如权利要求4所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,采用所述内外加法加入胶态二氧化硅时,内加胶态二氧化硅和外加胶态二氧化硅的重量比大于3:1;采用所述内外加法加入其他药学上可接受的辅料时,内加其他药学上可接受的辅料和外加其他药学上可接受的辅料的重量比大于3:1。

6. 如权利要求4所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,其特征在于,所述可以采用内加法加入的其他药学上可接受的辅料选自淀粉、乳糖、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、共聚维酮、硬脂酸镁中的一种或者多种;所述可以采用外加法加入的其他药学上可接受的辅料选自微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁中的一种或者多种。

7. 一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,其特征在于,所述含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂包含权利要求1至6任意一项所述的药物组合物。

8. 如权利要求7所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,其特征在于,所述胶囊材料可选自明胶胶囊、羟丙甲纤维素胶囊、普鲁兰多糖胶囊、淀粉胶囊中的任意一种。

9. 如权利要求8所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,其特征在于,所述胶囊材料为羟丙甲纤维素胶囊。

10. 如权利要求7所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,其特征在于,所

述胶囊剂中,每粒胶囊剂中包含吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的含量为5mg至100mg。

11. 如权利要求10所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,其特征在于,所述每粒胶囊剂中包含吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的含量为20mg至75mg。

12. 一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂的制备方法,其特征在于,所述制备方法用于制备如权利要求7所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂。

13. 如权利要求12所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂的制备方法,其特征在于,当所述药学上可接受的辅料通过内加法加入时,所述制备方法包括:

根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料;

将所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料混合;

将混合后的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料进行干法制粒,先辊压成薄片再整粒成颗粒;

将颗粒进行胶囊灌装,即得所述胶囊剂。

14. 如权利要求12所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂的制备方法,其特征在于,当所述药学上可接受的辅料通过内外加法加入时,所述制备方法包括:

根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和药学上可接受的辅料;

将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药、内加的药学上可接受的辅料混合;

将混合后的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和内加的药学上可接受的辅料进行干法制粒,先辊压成薄片再整粒成颗粒;

将干法制粒后的颗粒和外加的药学上可接受的辅料混合;

对和外加的药学上可接受的辅料混合后的颗粒进行胶囊灌装,即得所述胶囊剂。

## 含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、胶囊剂及其制备方法

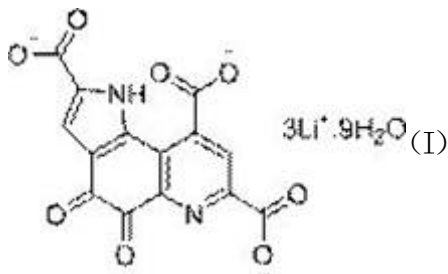
### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂技术领域,具体涉及含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、及含有该组合物的胶囊剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 式(I)所示化合物为吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物,化学名4,5-二氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[2,3-f]喹啉-2,7,9-三羧酸锂盐九水化合物,分子式 $C_{14}H_3Li_3N_2O_8 \cdot 9H_2O$ ,分子量510.14,是一款有望用于治疗帕金森病和老年性痴呆等多种神经变性疾病候选药物。

[0003]



[0004] 中国发明专利申请200910048873.9和201310270885.2分别公开了吡咯喹啉醌化合物的锂盐盐型和九水化合物晶型。根据中国发明专利申请201310270885.2所述,式(I)所示化合物晶型在粉末X射线衍射(Powder X-ray diffraction, PXRD)的衍射角度 $2\theta=6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 及 $23.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 等位置有特征衍射峰。研究还发现,该九水化合物结晶水含量高达31.8%,对温度敏感,在40℃时发生结晶水的损失,在高于60℃温度下会发生快速不可逆的失水。

[0005] 由于吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的晶体原料药存在易聚集成团、堆密度低、流动性差以及容易粘附设备表层等缺陷,因此需通过制粒手段增加堆密度和流动性,以实现后续胶囊灌装工艺的准确性。研究发现,湿法制粒烘干除溶剂工艺会导致吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物发生结晶水部分或完全失去,造成晶型的改变。而干法制粒无需使用溶剂,可避免因加热所导致的晶型改变的风险。但吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物为含高比例结晶水的金属盐,同很多金属盐一样,受压后容易形成刚性坚硬的结构。干法制粒是将药物与辅料混匀后,先辊压制成薄片,再破碎成颗粒的工艺过程。如果该金属盐在辊压后形成刚性结构的薄片,不仅使得后续处理困难、生产效率降低,而且长时间的辊压和反复粉碎还会使设备发热,影响吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型的稳定性。此外,强制整粒会使得制备的颗粒坚硬,还会造成溶出速率的下降。如果采用增加辅料用量,减少金属盐原料粒子间的物理接触,从而减少刚性结构的形成,则又会因辅料用量过多,导致相同规格的制剂终产品的尺寸偏大。这对本身就有吞咽困难且又需要终生用药的神经变性疾病老年患者来说,容易造成心理上和生理上的双重服药障碍。

[0006] 因此,目前尚未出现含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶体的相关制剂及其制备

工艺,从而保证吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型的稳定性和较好的溶出效果,且在保证每单位制剂具有较高含药量的同时尽量减少辅料的用量,方便老年患者服用,从而提高老年患者服药的依从性。

## 发明内容

[0007] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、及含有该组合物的胶囊剂及其制备方法,本发明提供的药物组合物、及含有该组合物的胶囊剂及其制备方法,能保证吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型具有较好的稳定性和溶出效果,且能保证每单位制剂具有较高含药量的同时尽量减少了辅料的用量,方便老年患者服用,提高了老年患者服药的依从性。

[0008] 本发明提供的一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,所述药物组合物包含:

[0009] 吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 1.0重量份;和药学上可接受的辅料;

[0010] 所述药学上可接受的辅料包括:

[0011] 胶态二氧化硅 0.16重量份至0.48重量份;

[0012] 其中,所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物为晶体形式,所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物以 $2\theta$ 衍射角表示的X射线粉末衍射图谱在 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 位置显示有特征衍射峰。

[0013] 可选地,所述药学上可接受的辅料还包括:

[0014] 其他药学上可接受的辅料 1.0重量份至5.0重量份;

[0015] 所述其他药学上可接受的辅料选自淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、乳糖、乳糖淀粉复合物、乳糖纤维素复合物、甘露醇、甘露醇淀粉复合物、山梨醇、聚维酮、共聚维酮、羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠、滑石粉、硬脂酸中的一种或者多种。

[0016] 可选地,所述胶态二氧化硅 0.2重量份至0.4重量份;所述其他药学上可接受的辅料 2.0重量份至4.0重量份。

[0017] 可选地,所述其他药学上可接受的辅料包括:预胶化淀粉 0.6重量份至4重量份;微晶纤维素 0.36重量份至0.96重量份;硬脂酸镁 0重量份至0.06重量份。

[0018] 可选地,所述胶态二氧化硅可通过内加法加入或内外加法加入;所述其他药学上可接受的辅料可通过内加法加入或内外加法加入。

[0019] 可选地,采用所述内外加法加入胶态二氧化硅时,内加胶态二氧化硅和外加胶态二氧化硅的重量比大于3:1;采用所述内外加法加入其他药学上可接受的辅料时,内加其他药学上可接受的辅料和外加其他药学上可接受的辅料的重量比大于3:1。

[0020] 可选地,所述可以采用内加法加入的其他药学上可接受的辅料选自淀粉、乳糖、微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、共聚维酮、硬脂酸镁中的一种或者多种;所述可以采用外加法加入的其他药学上可接受的辅料选自微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁中的一种或者多种。

[0021] 本发明还提供一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,所述含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂包含本发明所述的药物组合物。

[0022] 可选地,所述胶囊材料可选自明胶胶囊、羟丙甲纤维素胶囊、普鲁兰多糖胶囊、淀粉胶囊中的任意一种。

[0023] 可选地,所述胶囊材料为羟丙甲纤维素胶囊。

[0024] 可选地,所述胶囊剂中,每粒胶囊剂中包含吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的含量为5mg至100mg。

[0025] 可选地,所述每粒胶囊剂中包含吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的含量为20mg至75mg。

[0026] 另外,本发明还提供一种含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂的制备方法,用于制备本发明所述的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂,所述制备方法为干法制粒制备胶囊剂的方法。

[0027] 可选地,当所述药学上可接受的辅料通过内加法加入时,所述制备方法包括:

[0028] 根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料;

[0029] 将所述吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料混合;

[0030] 将混合后的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所述药学上可接受的辅料进行干法制粒,先辊压成薄片再整粒成颗粒;

[0031] 将颗粒进行胶囊灌装,即得所述胶囊剂。

[0032] 可选地,当所述药学上可接受的辅料通过内外加法加入时,所述制备方法包括:

[0033] 根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和药学上可接受的辅料;

[0034] 将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药、内加的药学上可接受的辅料混合;

[0035] 将混合后的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和内加的药学上可接受的辅料进行干法制粒,先辊压成薄片再整粒成颗粒;

[0036] 将干法制粒后的颗粒和外加的药学上可接受的辅料混合;

[0037] 对和外加的药学上可接受的辅料混合后的颗粒进行胶囊灌装,即得所述胶囊剂。

[0038] 本发明实施例所提供的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物、及含有该组合物的胶囊剂及其制备方法,与现有技术相比,具有以下优点:

[0039] 本发明提供的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,通过联合使用适当比例的胶态二氧化硅和适当比例的其他药学上可接受的辅料,利用胶态二氧化硅高比表面积和低密度(相当于含有高比例的空气),配合其他药学上可接受的辅料稀释作用,有效缓解了吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物因干法制粒易形成刚性不易整粒薄片的缺陷,所得干法制粒后薄片疏松易整粒,提高了生产效率和收率,为商业化生产放大提供了可能。同时由于胶态二氧化硅比表面积大,抗黏效果好,能较好解决易聚集成团、容易粘附设备表层的问题。

[0040] 另外,通过本发明组合物及其胶囊剂制备工艺制备的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊,使吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型具有较好的稳定性和溶出效果。实验结果表明,所述胶囊剂在30℃下能够长期保存,在25℃、60%相对湿度和30℃、65%相对湿度环境下长期和加速6个月后均能保持较好的溶出效果,有关物质均未检出,PXRD特征峰和几何拓扑图形与0天保持一致,表明采用本发明工艺制备的所述含有药物组合物的胶囊剂具有很好

的化学稳定性。而且由于所用辅料比例合理,避免了使用过多的辅料,使得制备的胶囊剂适合老年患者吞咽,方便老年患者服用,提高了老年患者服药的依从性。

#### 附图说明

- [0041] 图1为吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药显微镜观察结果;
- [0042] 图2为实施例1处方No.1~No.4胶囊的溶出曲线;
- [0043] 图3为实施例2处方No.5~No.8胶囊的溶出曲线;
- [0044] 图4为实施例3处方No.9~No.12胶囊的溶出曲线;
- [0045] 图5为实施例4处方No.13~No.16胶囊的溶出曲线;
- [0046] 图6为对比实施例1处方No.1~No.2胶囊的溶出曲线;
- [0047] 图7为对比实施例2处方No.3~No.6胶囊的溶出曲线;
- [0048] 图8为对比实施例3处方No.7~No.10胶囊的溶出曲线;
- [0049] 图9为实施例1处方No.3胶囊和实施例2处方No.7胶囊的稳定性6月考核前后的溶出曲线;
- [0050] 图10为实施例1处方No.3胶囊和实施例2处方No.7胶囊经6个月考核前后的PXRD测定结果。

#### 具体实施方式

[0051] 如背景技术所述,吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物结晶水含量高达31.8%,而且对温度敏感,在超过40℃时发生结晶水的损失,在超过60℃时发生快速不可逆的失水。吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药呈现短棒状,药物粒子易聚集成团(显微镜观察结果如图1所示,虚线圈内为团聚的药物粒子),制剂开发过程发现该原料药存在堆密度低、流动性差以及容易粘附设备表层等缺陷。

[0052] 发明人在进一步研究后发现,由于吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物易聚集成团,因此需要较高比例的辅料稀释分散。但如果辅料用量过大,则会导致制剂体积偏大,影响吞咽性(适应症以老年患者为主)。吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物为金属锂盐,如果处方中辅料比例较低,药物未充分稀释分散,则由于辊压所得薄片坚硬,不易粉碎处理(很多金属盐的共性)。如经高转速反复粉碎,摩擦发热还会影响水合物的稳定性。

[0053] 为了解决上述技术问题,本发明提供的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的药物组合物,通过联合使用适当比例的胶态二氧化硅和适当比例的其他药学上可接受的辅料,利用胶态二氧化硅高比表面积和低密度(相当于含有高比例的空气),配合其他药学上可接受的辅料稀释作用,有效缓解了吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物因干法制粒易形成刚性不易整粒薄片的缺陷,所得干法制粒后薄片疏松易整粒,提高了生产效率和收率,为商业化生产放大提供了可能。同时由于胶态二氧化硅比表面积大,抗黏效果好,能较好解决易聚集成团、容易粘附设备表层的问题。

[0054] 另外,通过本发明组合物及其胶囊剂制备工艺制备的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊,使吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶型具有较好的稳定性和溶出效果。实验结果表明,所述胶囊剂在30℃下能够长期保存,在25℃、60%相对湿度和30℃、65%相对湿度环境下长期和加速6个月后均能保持较好的溶出效果,有关物质均未检出,表明采用本发明工艺制

备的所述含有药物组合物的胶囊剂具有很好的化学稳定性。而且由于所用辅料比例合理，避免了使用过多的辅料，也使得制备的胶囊剂适合老年患者吞咽，方便老年患者服用，提高了老年患者服药的依从性。

[0055] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更为明显易懂，下面结合附图及具体实施方式对本发明进行详细说明。

[0056] 本发明实施例中所使用的原料、样品、试剂和设备等除特殊注明外皆为市售品，皆可于市场购得。

[0057] 1. 原料

[0058] 原料药吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物晶体可参考中国发明专利授权文本CN103351387B(申请号为201310270885.2,公开日为2013.10.16)中的制备方法制备得到，在此不再赘述。通过上述制备方法制备得到的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物以 $2\theta$ 衍射角表示的X射线粉末衍射图谱在 $6.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $7.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 位置显示有特征衍射峰。

[0059] 2. 辅料

[0060] 实施例1至实施例4和对比实施例1至对比实施例3所用辅料规格和供应商信息如下：胶态二氧化硅，预胶化淀粉(Starch 1500,Colorcon)，微晶纤维素(VIVAPUR 101,JRS)，硬脂酸镁(MF2V,辽宁奥达)，乳糖(granulac200,MEGGLE)，甘露醇(160C,ROQUETTE)，无水磷酸氢钙(Fujicalin-SG,Fuji chemical)，硅酸铝镁(Neusilin UFL2,Fuji chemical)，交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol,FMC BioPolymer)；共聚维酮(VA64 fine,BASF)。空心囊壳：羟丙甲纤维素空心胶囊(Vcaps Plus,Capsugel)；明胶空心胶囊(Coni-Snap,Capsugel)。

[0061] 其中，胶态二氧化硅又称微粉硅胶或气相二氧化硅，通常由四氯化硅在氢气与氧气火焰中反应制得(中国药典2020版四部胶态二氧化硅项，P719页)。胶态二氧化硅英文名称有Colloidal Anhydrous Silica、Light Anhydrous Silicic Acid、Silica Colloidal Anhydrous、Colloidal Silicon Dioxide或者Fumed Silica Powder等不同描述。常见的市售药用产品有赢创德固赛(Evonik Degussa)公司的Aerosil系列，瓦克(Wacker)公司的HDK系列，卡博特(CABOT)公司的CAB-0-SIL系列，以及中国湖北汇富纳米材料股份有限公司的药用级胶态二氧化硅系列等，其松密度范围通常为 $0.02 \sim 0.05 \text{g/cm}^3$ ，振实密度范围通常为 $0.03 \sim 0.22 \text{g/cm}^3$ 。胶态二氧化硅在药用辅料中通常作为润滑剂(助流剂)、吸附剂、稳定性、稳定剂和增稠剂。在口服固体制剂中，通常最常做助流剂，常规用量为 $0.1\% \sim 0.3\%$ (方亮主编，《药剂学》第8版，人民卫生出版社，P127页)。作为润滑剂(glidant)，用量范围为 $0.1\% \sim 1.0\%$ (Raymond C Rowe,Paul J Sheskey,Marian E Quinn主编，《Handbook of Pharmaceutical Excipients》，第6版，Pharmaceutical Press和the American Pharmacists Association联合出版，P186页)。

[0062] 上述辅料和胶囊的型号和供应商信息的例举仅为更好地表述实施例的比例范围和效果，本发明专利的辅料和囊壳的种类及供应商并不限于此。

[0063] 3. 设备

[0064] TF-MINI型干法制粒机(厂家：日本Freund Industrial)；HD-5型多向运动混合机(厂家：上海天祥健台)；Z25型胶囊填充机(厂家：山东新马)；DPP80型自动泡罩包装机(厂家：江南制药机械)。上述设备的型号和供应商信息的例举仅为更好地表述实施例的实施效

果,本发明专利的制备工艺所用的设备型号及供应商并不限于此。

[0065] 实施例1至实施例4含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的组合物、胶囊剂及其制备

[0066] 表1 实施例1的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.1	处方 No.2	处方 No.3	处方 No.4
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		25.0	25.0	25.0	25.0
胶态二氧化硅 (II)		4.0	5.5	7.5	12.0
其他 辅料	预胶化淀粉	100.0	75.0	50.0	100.0
	微晶纤维素	24.0	24.0	16.5	23.5
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.5
	总量 (III)	125.0	100.0	67.5	125.0
I : II : III		1: 0.16: 5.0	1: 0.22: 4.0	1: 0.30: 2.7	1: 0.48: 5.0

[0068] 注:处方No.1、No.2、No.3和No.4制备的内容物,分别灌入3号、3号、4号和3号的羟丙甲纤维素空心胶囊。

[0069] 表2 实施例2的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.5	处方 No.6	处方 No.7	处方 No.8
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		50.0	50.0	50.0	50.0
胶态二氧化硅 (II)		8.0	11.0	15.0	24.0
其他 辅料	预胶化淀粉	30.0	50.0	100.0	30.0
	微晶纤维素	19.0	29.0	33.5	19.0
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.5	1.0
	总量 (III)	50.0	80.0	135.0	50.0
I : II : III		1: 0.16: 1.0	1: 0.22: 1.6	1: 0.30: 2.7	1: 0.48: 1.0

[0071] 注:处方No.5、No.6、No.7和No.8制备的内容物,分别灌入4号、3号、3号和3号的羟丙甲纤维素空心胶囊。

[0072] 表3 实施例3的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.9	处方 No.10	处方 No.11	处方 No.12
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		5.0	20.0	75.0	100.0
胶态二氧化硅 (II)		2.0	8.0	15.0	20.0
[0073] 其他 辅料	预胶化淀粉	16.0	60.0	100.0	133.0
	微晶纤维素	4.0	19.0	49.0	65.0
	硬脂酸镁	0	1.0	1.0	2.0
	总量 (III)	20.0	80.0	150.0	200.0
I : II : III		1 : 0.40 : 4.0	1 : 0.40 : 4.0	1 : 0.20 : 2.0	1 : 0.20 : 2.0

[0074] 注：处方No.9、No.10和No.12制备的内容物，分别灌入4号、4号和2号的羟丙甲纤维素空心胶囊。处方No.11制备的内容物，灌入2号明胶空心胶囊。

[0075] 表4 实施例4的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.13	处方 No.14	处方 No.15	处方 No.16
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		25.0	25.0	50.0	50.0
胶态二氧化硅	内加 (IV)	7.5	6.5	15.0	13.0
	外加	0	1.0	0	2.0
	合计 (II)	7.5	7.5	15.0	15.0
	内加: 外加	—	6.5:1	—	6.5:1
其他辅料	淀粉 (内加)	22.0	22.0	0	0
	乳糖 (内加)	0	0	86.0	86.0
	微晶纤维素 (内加)	0	0	40.0	30.0
	微晶纤维素 (外加)	0	0	0	10.0
	甘露醇 (内加)	44.0	44.0	0	0
	交联羧甲基纤维素钠 (内加)	0	0	6.0	4.0
	交联羧甲基纤维素钠 (外加)	0	0	0	2.0
	共聚维酮 (内加)	0.5	0.5	0	0
	硬脂酸镁 (内加)	1.0	0.7	3.0	2.0
	硬脂酸镁 (外加)	0	0.3	0	1.0
	内加总量 (V)	67.5	67.2	135.0	122.0
	总量 (III)	67.5	67.5	135.0	135.0
	内加: 外加	—	224:1	—	9.38:1
I: II: III		1: 0.3: 2.7	1: 0.3: 2.7	1: 0.3: 2.7	1: 0.3: 2.7
I: IV: V		1: 0.30: 2.7	1: 0.26: 2.7	1: 0.30: 2.7	1: 0.26: 2.4

[0077] 注:处方No.13、No.14、No.15和No.16制备的内容物,分别灌入4号、4号、3号和3号的羟丙甲纤维素空心胶囊中。I:IV:V为内加进行干法制粒的比例,该比例用于后续的效果实施例1研究。

[0078] 制备方法:

[0079] 实施例1(处方No.1~No.4)、实施例2(处方No.5~No.8)、实施例3(处方No.9~No.12)、实施例4(处方No.13和处方No.15)的制备方法:

[0080] (1)原料预处理:对吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药进行30目过筛处理,对辅料进行40目过筛处理;

[0081] (2)配料:根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和辅料;

[0082] (3)预混:将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所有辅料加入到多向运动混合机中,以20转/分钟的转速混合15分钟,使混合均匀;

[0083] (4)干法制粒:在温度15℃~25℃,相对湿度45%~55%环境下,将混合均匀的吡咯

喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和所有辅料加入到干法制粒机中,进行干法制粒,制粒参数为:辊压压力 $5.0\text{MPa} \pm 1.0\text{MPa}$ ,饲料速度 $15\text{rpm} \sim 30\text{rpm}$ ,辊轮速度 $4\text{rpm} \sim 8\text{rpm}$ ,以设备自带装置过20目整粒;

[0084] (5) 中间体测定:对干法制粒后的颗粒取样,进行含量等项目的中间体检测;

[0085] (6) 胶囊填充:在温度 $15^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $45\% \sim 55\%$ 环境下,根据中间体含量和理论填充量计算实际装填量,选择合适的胶囊规格。将检测合格的物料和空心胶囊分别置于胶囊填充机粉料盘和胶囊盘中,以1.8万粒/小时的速度进行胶囊的填充,并控制胶囊的平均装量差异 $\leq \pm 5.0\%$ 和单粒装量差异 $\leq \pm 7.5\%$ 。

[0086] (7) 包装:在DPP80型自动泡罩包装机中,将填充完成的胶囊包装,以1200板/小时速度于双铝泡罩包装之中。

[0087] (8) 保存:将包装后的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊置于室温(小于 $30^{\circ}\text{C}$ )保存。

[0088] 实施例4(处方No.14和处方No.16)的制备方法:

[0089] (1) 原料预处理:对吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药进行30目过筛处理,对辅料进行40目过筛处理;

[0090] (2) 配料:根据工艺处方比例,称取吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和辅料辅料包括内加的辅料和外加的辅料;

[0091] (3) 预混:将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和内加的辅料加入到多向运动混合机中,以20转/分钟的转速混合15分钟,使混合均匀;

[0092] (4) 干法制粒:在温度 $15^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $45\% \sim 55\%$ 环境下,将混合均匀的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物原料药和内加的辅料加入到干法制粒机中,进行干法制粒,制粒参数为:辊压压力 $5.0\text{MPa} \pm 1.0\text{MPa}$ ,饲料速度 $15\text{rpm} \sim 30\text{rpm}$ ,辊轮速度 $4\text{rpm} \sim 8\text{rpm}$ ,以设备自带装置过20目整粒;

[0093] (5) 总混:将干法制粒后的颗粒和外加的辅料加入到多向运动混合机中,以20转/分钟的转速混合15分钟;

[0094] (6) 中间体测定:对总混后的颗粒取样,进行含量等项目的中间体检测;

[0095] (7) 胶囊填充:在温度 $15^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $45\% \sim 55\%$ 环境下,根据中间体含量和理论填充量计算实际装填量,选择合适的胶囊规格。将检测合格的物料和空心胶囊分别置于胶囊填充机粉料盘和胶囊盘中,以1.8万粒/小时的速度进行胶囊的填充,并控制胶囊的平均装量差异 $\leq \pm 5.0\%$ 和单粒装量差异 $\leq \pm 7.5\%$ 。

[0096] (8) 包装:在DPP80型自动泡罩包装机中,将填充完成的胶囊包装,以1200板/小时速度于双铝泡罩包装之中。

[0097] (9) 保存:将包装后的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊置于室温(小于 $30^{\circ}\text{C}$ )保存。

[0098] 对比实施例1至对比实施例3

[0099] 表5 对比实施例1的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg	
		处方 No.1	处方 No.2
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		25.0	50.0
胶态二氧化硅 (II)		7.5	0
硅酸铝镁 (IV)		0	15.0
[0100] 其他辅料	预胶化淀粉	0	100.0
	微晶纤维素	16.5	33.5
	无水磷酸氢钙 (V)	50.0	0
	硬脂酸镁	1.0	1.5
	总量 (III)	67.5	135.0
(I+IV): II: III		1: 0.30: 2.7	1: 0: 2.1
(I+V): II: (III-V)		1: 0.10: 0.2	1: 0: 2.7
I: IV: III		—	1: 0.30: 2.7

[0101] 注:处方No.1和No.2制备的内容物,分别灌入4号和2号的羟丙甲纤维素空心胶囊。

[0102] 表6 对比实施例2的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.3	处方 No.4	处方 No.5	处方 No.6
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		25.0	50.0	25.0	50.0
胶态二氧化硅 (II)		0.3	2.0	13.0	30.0
[0103] 其他辅料	预胶化淀粉	50.0	100.0	50.0	100.0
	微晶纤维素	16.5	33.0	16.5	33.0
	硬脂酸镁	1.0	2.0	1.0	2.0
	总量 (III)	67.5	135.0	67.5	135.0
I: II: III		1: 0.01: 2.7	1: 0.04: 2.7	1: 0.52: 2.7	1: 0.60: 2.7

[0104] 注:处方No.3、No.4、No.5和No.6制备的内容物,分别灌入4号、3号、4号和2号的羟丙甲纤维素空心胶囊。

[0105] 表7 对比实施例3的处方组成

组合物处方		每粒胶囊中各组分的含量/mg			
		处方 No.7	处方 No.8	处方 No.9	处方 No.10
吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物 (I)		50.0	50.0	50.0	50.0
胶态二氧化硅 (II)		8.0	8.0	8.0	8.0
其他 辅料	预胶化淀粉	30.0	23.0	178.0	267.0
	微晶纤维素	9.6	6.7	119.0	178.5
	硬脂酸镁	0.4	0.3	3.0	4.5
	总量 (III)	40.0	30.0	300.0	450.0
I : II : III		1 : 0.16 : 0.8	1 : 0.16 : 0.6	1 : 0.16 : 6.0	1 : 0.16 : 9.0

[0107] 注：处方No.7、No.8、No.9和No.10制备的内容物，分别灌入4号、4号、1号和0号的羟丙甲纤维素空心胶囊。

[0108] 制备方法：

[0109] 对比实施例1(处方No.1和处方No.2)、对比实施例2(处方No.3至No.6)和对比实施例3(处方No.7至No.10)的制备方法同实施例1。

[0110] 实施例1至实施例4与对比实施例1至对比实施例3制备结果对比

[0111] 将对比实施例2处方No.5和对比实施例2处方No.6进行干法制粒比较发现，由于胶态二氧化硅加入比例过高，所得薄片过于松软，容易在辊轴表层产生物料黏附，无法实现连续压制。而实施例1至4处方和对比实施例1至3的其他处方，干法制粒过程中均未发现明显的辊轴表层黏附现象。

[0112] 干法辊压成薄片后，后续的整粒效果差异见效果实施例1。

[0113] 实施例1至实施例4和对比实施例1至对比实施例3中，除干法制粒步骤外，其他吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊的制备工艺步骤中均未发现异常、或者影响后续生产放大或者稳定性的问题。

[0114] 下面通过对本发明实施例1至实施例4与对比实施例1至对比实施例3成品进行效果测试，来进一步说明本发明含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊剂及其制备方法所具有的优势。

[0115] 效果实施例1

[0116] 为了便于比较说明胶态二氧化硅在改善吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物易受压成坚硬薄片的整粒效果，取实施例1至实施例4和对比实施例1和对比实施例3制备的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物干法制粒后薄片(厚度在0.8mm~1.0mm之间)各20g±2g，置于干法制粒设备自带的整粒设备中，以设备设定的具有固定转速(96转/min，电机功率为0.2KW，单向旋转式整粒)通过20目316L型不锈钢筛网。整粒时间固定为15min，整粒结束后，收集残留于筛网上的物料，称重，记为A(g)，收集通过筛网的物料，称重，记为B(g)。按 $W=B/(A+B) \times 100\%$ ，计算整粒收率。

[0117] 表8 实施例1至实施例4整粒收率

[0118]	组合物处方	实施例 1			
		处方 No.1	处方 No.2	处方 No.3	处方 No.4
	整粒收率 (%)	100.0%	100.0%	100.0%	100.1%
	组合物处方	实施例 2			
		处方 No.5	处方 No.6	处方 No.7	处方 No.8
	整粒收率 (%)	91.1%	96.9%	99.5%	96.7%
	组合物处方	实施例 3			
		处方 No.9	处方 No.10	处方 No.11	处方 No.12
	整粒收率 (%)	98.8%	98.8%	99.5%	97.3%
	组合物处方	实施例 4			
		处方 No.13	处方 No.14	处方 No.15	处方 No.16
	整粒收率 (%)	99.9%	99.9%	99.8%	100.0%

[0119] 表9 对比实施例1至对比实施例3整粒收率

[0120]	组合物处方	对比实施例 1			
		处方 No.1		处方 No.2	
	整粒收率 (%)	46.1%		50.1%	
	组合物处方	对比实施例 2			
		处方 No.3	处方 No.4	处方 No.5	处方 No.6
	整粒收率 (%)	64.1%	67.7%	100.0%	100.0%
	组合物处方	对比实施例 3			
		处方 No.7	处方 No.8	处方 No.9	处方 No.10
	整粒收率 (%)	37.2%	35.8%	99.2%	100.0%

[0121] 整粒结果:由表8和表9结果可知,按实施例1至实施例4所制的处方No.1至No.16胶囊整粒收率均大于90%。将所述的胶态二氧化硅优选为按重量份为0.2重量份至0.4重量份,所述的其他药学上可接受的辅料按重量份优选为2.0重量份至4.0重量份后,如实施例1处方No.2和No.3、实施例2处方No.7、实施例3处方No.9至No.12和实施例4处方No.13至No.16的胶囊整粒收率均大于97%。

[0122] 对比实施例1中,处方No.1的胶囊中,虽然含有胶态二氧化硅,但由于一定比例的其他金属盐如无水磷酸氢钙的加入,使得物料变得坚硬难处理,整粒15min后,收率仅为46.1%。对比实施例1处方No.2中,将实施例2处方No.7胶态二氧化硅更换成同样具有极高比表面积( $300\text{m}^2/\text{g}$ ),低松密度( $0.06\sim 0.11\text{g}/\text{cm}^3$ )和振实密度( $0.10\sim 0.17\text{g}/\text{cm}^3$ )的其他金属盐UFL2型硅酸铝镁,结果整粒收率从99.5%下降至50.1%,造成上述差异的原因为金属盐硅酸铝镁能增加颗粒刚性的效果,而胶态二氧化硅则能起到对抗或降低刚性效果的作用。

[0123] 在对比实施例2中,将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物与其他药学上可接受的辅料固定在1:2.7,更改胶态二氧化硅的比例使其低于0.16,如处方No.3和No.4结果所示,整粒后的收率分别仅为64.1%和67.7%。将胶态二氧化硅用量比例增加至高于0.48,如处方No.5和No.6所示,物料变得酥松易整粒,收率均达到了100.0%,但由于胶态二氧化硅占比过大,

所得薄片过于松软,反而在干法制粒过程中发现了严重的滚轴黏附现象。

[0124] 在对比实施例3中,将吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物与胶态二氧化硅比例固定在1:0.16,更改其他药学上可接受的辅料的比例使其低于1.0,如处方No.7和No.8所示,整粒后的收率分别仅为37.2%和35.8%,说明除胶态二氧化硅之外,维持其他药学上可接受的辅料用量至一定比例也至关重要。而将其他药学上可接受的辅料用量比例增加至高于5.0,如处方No.9和No.10所示,虽然变得酥松易整粒,收率均超过了99.0%,但其他药学上辅料比例提高,同时还需要相应大幅提高内容物辅料比例,相同规格的药物需要扩大胶囊体积尺寸。如对比实施例3处方No.9和No.10,由于物料量多,需要灌入的是1号胶囊和0号胶囊,其胶囊长径为18.5~19.5mm 和20.7~21.7mm,而类似的50mg规格的实施例2处方No.5~No.8灌入的是4号和3号胶囊,其对应的长径分别为13.4~14.3mm和15.0~15.8mm。上述胶囊尺寸上的改变增加了老年患者吞咽的不便性。

[0125] 效果实施例2

[0126] 取实施例1至实施例4,对比实施例1至对比实施例3制备的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊,每个处方各取6粒,以如下描述的方法进行溶出曲线的测定。

[0127] 溶出试验条件:以 $37 \pm 0.2^\circ\text{C}$ , pH1.2的盐酸溶液900mL为溶出介质,转速为每分钟50转,将胶囊置于沉降篮中投入溶出杯,在预设的时间点取样,用混合纤维素酯材质的 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。

[0128] 溶出测定方法:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Welch Ultimate<sup>®</sup> XB-C<sub>18</sub> 4.6\*150mm,5 $\mu\text{m}$ 或与之相当的色谱柱),以10mM磷酸氢二钾-15mM四丁基溴化铵溶液(用磷酸调节pH值至6.8):乙腈=65:35为流动相,流速1.0mL/min,柱温30 $^\circ\text{C}$ ,检测波长250nm。精密量取对照品溶液和供试品溶液各20 $\mu\text{L}$ ,分别注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法以峰面积计算各个时间点的浓度,累积计算各个时间点的累积溶出百分比。

[0129] 溶出结果:由图2至图5、表10~13结果可知,按实施例1至实施例4所制的处方No.1~No.16胶囊均实现了在20min之后累积溶出百分比Q大于80%,且30min之后累积溶出百分比Q大于90%的快速溶出。

[0130] 由表14、图6结果可知,对比实施例1处方No.1中,在组合物的其他药学上可接受的辅料中加入了一定比例其他金属盐无水磷酸氢钙,干法制粒后的硬度增强,所得胶囊的溶出速度降低,20min和30min的累积溶出分别降低至58.3%和84.5%。对比实施例1处方No.2中,将胶态二氧化硅更换成同样具有极高比表面积( $300\text{m}^2/\text{g}$ ),低松密度( $0.06\sim 0.11\text{g}/\text{cm}^3$ )和振实密度( $0.10\sim 0.17\text{g}/\text{cm}^3$ )的UFL2型硅酸铝镁,结果所制备的胶囊在20min和30min之后的累积溶出也分别降低至78.3%和87.7%。

[0131] 由表15、图7结果可知,对比实施例2中,在固定其他外加辅料重量比例为2.7条件下,含有较低比例或者较高比例的胶态二氧化硅的处方No.3~No.6均实现了20min之后累积溶出均超过了80%且30min之后累积溶出超过了90%,甚至达到了完全溶出,但工艺上,低比例胶态二氧化硅用量下,存在物料坚硬难粉碎的缺陷(见效果实施例1中表9),高比例胶态二氧化硅用量下,存在物料黏辊轴表面的缺陷(见对比实施例2制备结果描述)。

[0132] 由表16、图8结果可知,对比实施例3中,在加入胶态二氧化硅0.16倍条件下,含低比例的其他辅料和含高比例的其他辅料,其溶出均不能实现20min之后累积溶出超过80%且30min之后累积溶出超过90%。

[0133] 表10 实施例1胶囊的溶出结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.1	处方 No.2	处方 No.3	处方 No.4
5	18.1	1.0	0.3	15.9
10	64.9	80.9	63.6	78.6
15	83.5	98.5	71.4	94.5
20	96.5	101.6	84.2	97.5
30	102.3	102.5	97.4	98.4

[0135] 表11 实施例2胶囊的溶出结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.5	处方 No.6	处方 No.7	处方 No.8
5	0.0	0.0	0.0	0.0
10	80.9	49.4	58.0	54.6
15	95.2	86.1	77.3	74.6
20	98.6	99.6	89.7	94.5
30	101.3	103.8	97.2	97.6

[0137] 表12 实施例3胶囊的溶出结果 (n=6)

[0138]

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.9	处方 No.10	处方 No.11	处方 No.12
5	0.0	0.0	83.2	11.9
10	53.8	37.9	94.1	43.2
15	86.2	81.4	96.5	88.7
20	93.1	86.1	97.6	94.6
30	96.4	94.2	98.7	97.5

[0139] 表13 实施例4胶囊的溶出结果 (n=6)

[0140]

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.13	处方 No.14	处方 No.15	处方 No.16
5	1.2	0.5	0.0	0.0
10	15.6	24.6	69.2	54.6
15	68.3	66.4	86.3	74.6
20	93.5	88.9	97.6	94.5
30	98.6	96.8	98.4	97.6

[0141] 表14 对比实施例1胶囊的溶出结果 (n=6)

[0142]

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)	
	处方 No.1	处方 No.2
5	9.0	0.0
10	37.5	27.0
15	47.8	68.6
20	58.3	78.3
30	84.5	87.7

[0143] 表15 对比实施例2胶囊的溶出结果 (n=6)

[0144]

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.3	处方 No.4	处方 No.5	处方 No.6
5	4.5	5.6	6.2	0.7
10	85.9	63.1	73.5	76.0
15	90.4	95.9	94.4	96.1
20	92.1	100.5	98.6	99.8
30	93.1	101.0	100.0	101.2

[0145] 表16 对比实施例3胶囊的溶出结果 (n=6)

时间 (min)	累积溶出百分比 Q (%)			
	处方 No.7	处方 No.8	处方 No.9	处方 No.10
5	0.0	1.3	0.0	0.0
10	12.0	11.7	6.2	2.9
15	29.0	28.9	67.0	56.0
20	49.9	41.0	78.2	72.3
30	70.9	65.4	84.6	84.7

[0146]

[0147] 效果实施例3

[0148] 取实施例1处方No.3和实施例2处方No.7制备的胶囊,双铝泡罩包装下,对其进行在25℃、60%相对湿度和30℃、65%相对湿度下长期和加速6个月的考核后,对考核前后的样品进行溶出曲线、有关物质和PXRD的测定。

[0149] 溶出试验条件:同效果实施例2

[0150] 有关物质测定方法:采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(TCI Kaseisorb LC ODS 2000,4.6\*150mm或效能相当的色谱柱);以10mM磷酸氢二钾-15mM四丁基溴化铵缓冲液(配制方法:取三水合磷酸氢二钾2.28g、四丁基溴化铵4.84g,用水稀释至1L,用磷酸调节pH值至7.4)为流动相A,以乙腈为流动相B,按表9进行梯度洗脱;流速:1.0mL/min,检测波长:250nm,柱温:30℃。

[0151] 表17 液相色谱梯度洗脱条件

时间 (min)	流动相 A(%)	流动相 B (%)
0.0	70	30
35.0	70	30
45.0	35	65
50.0	35	65
50.01	70	30
55.0	70	30

[0152]

[0153] 精密称取胶囊内容物,加30%乙腈水溶液超声稀释制成每1mL中约含吡咯喹啉醌三

锂盐九水化合物0.2mg的溶液,作为供试品溶液。将供试品溶液用30%乙腈水溶液稀释100倍,作为自身对照溶液。精密供试品溶液及自身对照溶液各20 $\mu$ L,分别注入液相色谱仪,记录图谱。按自身对照法计算吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的有关物质。其中将自身对照溶液的0.01倍的峰面积作为单杂的报告限度(reporting threshold)。

[0154] PXRD的测定方法:依据:《中国药典》2015 版第四部通则0451;条件:CuK $\alpha$ 40Kv 40mA,发射狭缝1.0mm,索拉狭缝0.4°,连续扫描,步长:0.02°,速度8°/min,探测器:LynxEye。仪器型号:Bruker D8 ADVANCE。

[0155] 结果:溶出曲线的测定结果如表18和图9所示,经25°C、60%相对湿度和30°C、65%相对湿度(RH)长期和加速6个月的考核,采用实施例1处方No.3和实施例2处方No.7制备的胶囊溶出结果均未发生明显的改变,均能保持20min之后累积溶出超过80%且30min之后累积溶出超过90%。此外,上述胶囊样品,稳定性考察前后,有关物质均未检出,证明本发明工艺制备的含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊具有很好的化学稳定性。PXRD的测定结果见图10,由该结果可知,含有吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物的胶囊内容物经长期和加速6个月后的特征衍射峰强度及几何拓扑图形与0天结果保持一致,说明胶囊中的吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物具有良好的晶型稳定性。

[0156] 表18 吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊的溶出曲线结果(n=6)

时间 (min)	累积溶出百分比Q (%)					
	实施例1 处方 No.3			实施例2 处方 No.7		
	0天	长期6月	加速6月	0天	长期6月	加速6月
5	0.3	0.3	3.7	0.0	0.0	4.6
10	63.6	63.7	61.4	58.0	58.5	66.9
15	71.4	80.1	77.3	77.3	90.5	92.3
20	84.2	95.3	94.2	89.7	101.1	95.2
30	97.4	100.1	98.6	97.2	100.8	103.5

[0157] 表19 吡咯喹啉醌三锂盐九水化合物胶囊的有关物质测定结果

[0159]

名称	有关物质 (%)					
	实施例1 处方 No.3			实施例2 处方 No.7		
	0天	6月		0天	6月	
		长期	加速		长期	加速
单个杂质	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出
总杂	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出	未检出

[0160] 虽然本发明披露如上,但本发明并非限于此。任何本领域技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,均可作各种更动与修改,因此本发明的保护范围应当以权利要求所限定的范围为准。

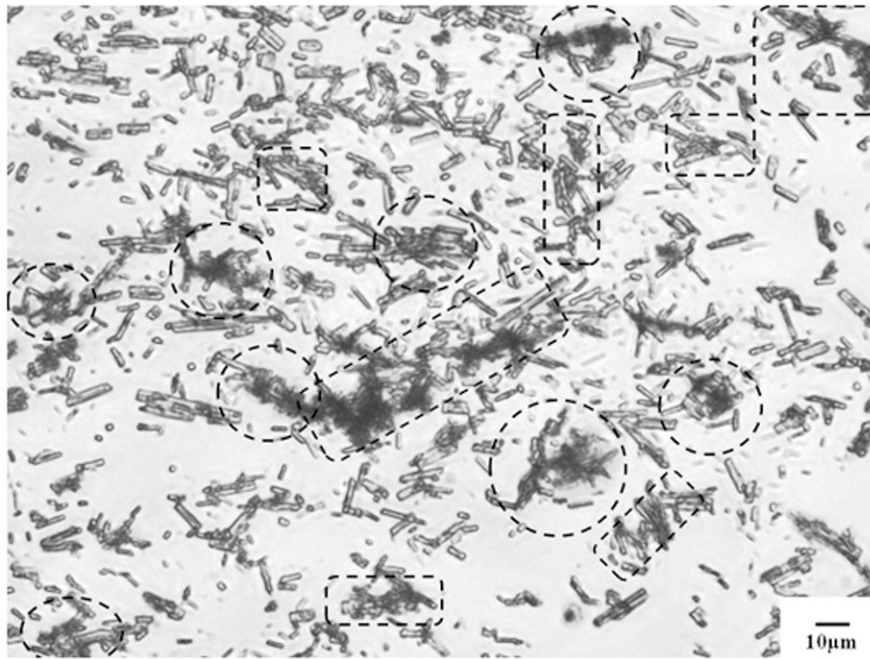


图1

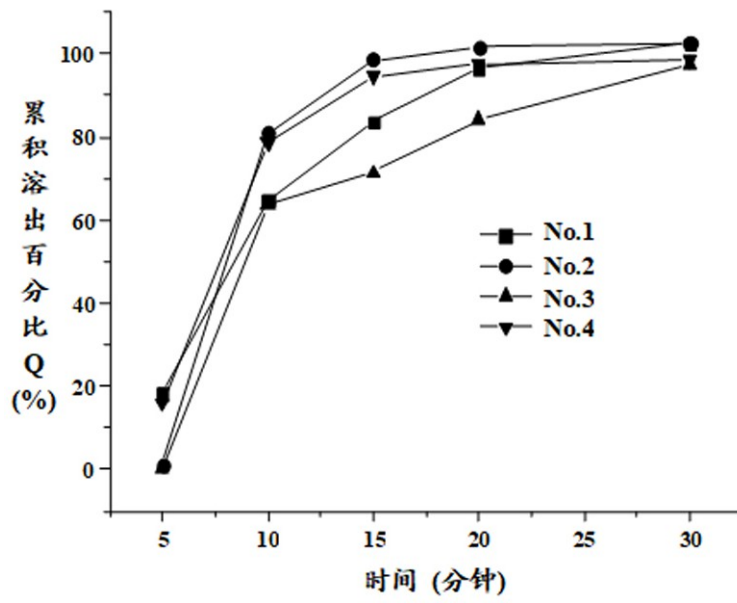


图2

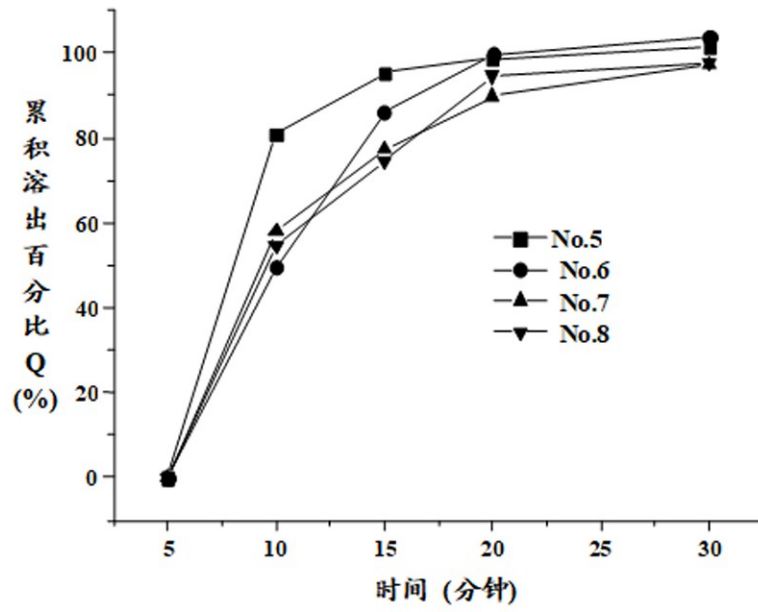


图3

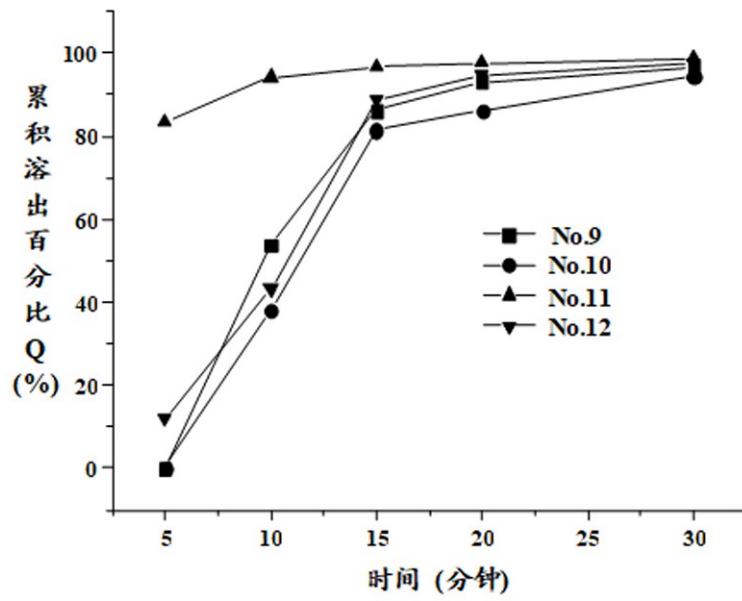


图4

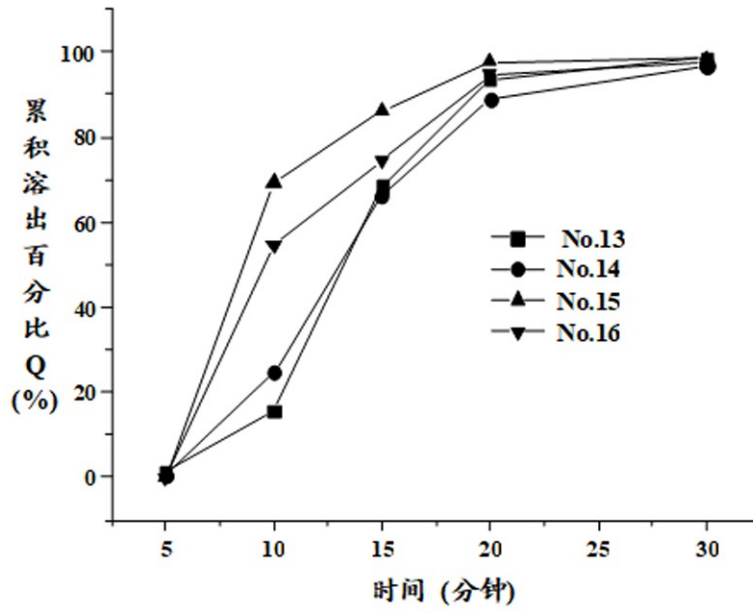


图5

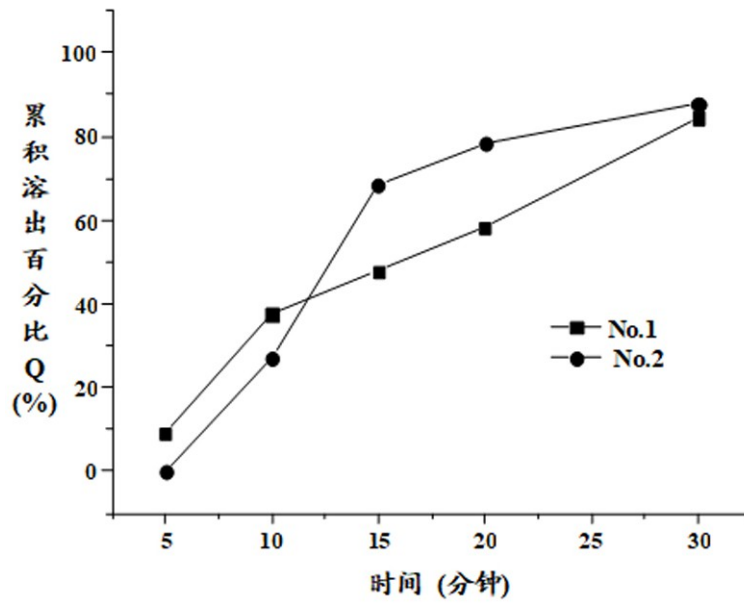


图6

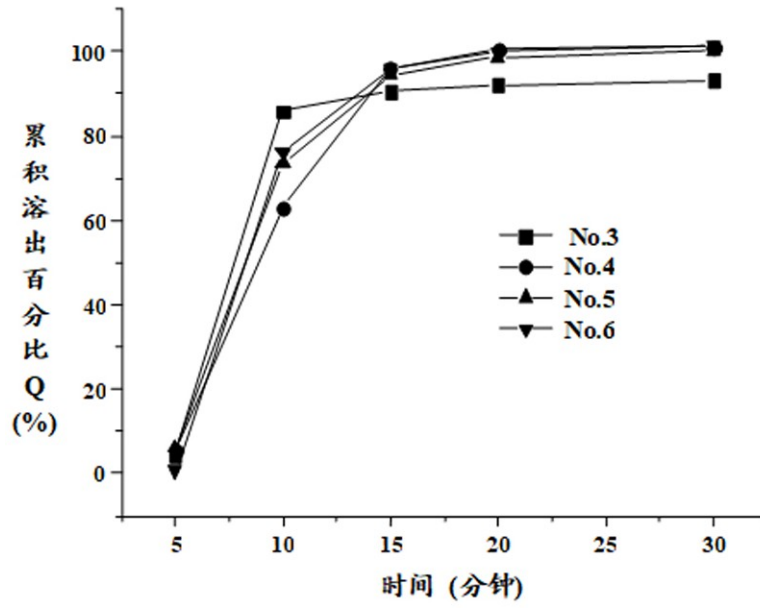


图7

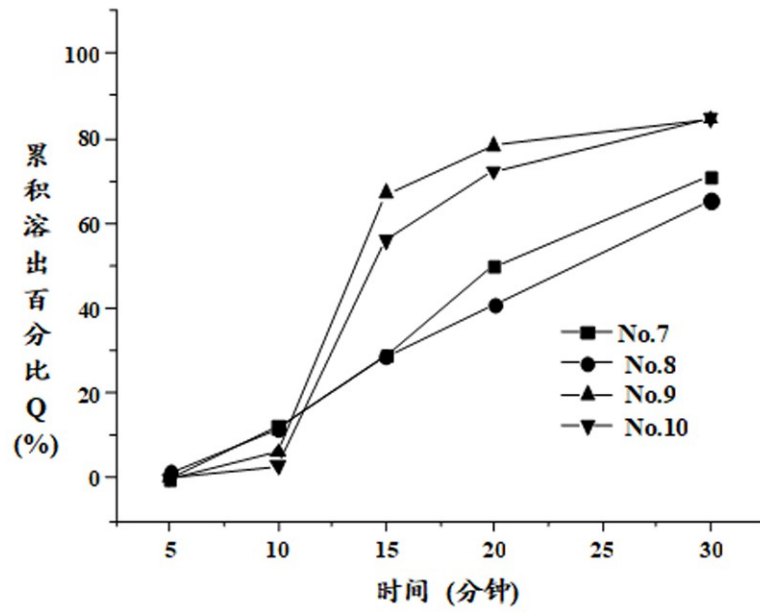


图8

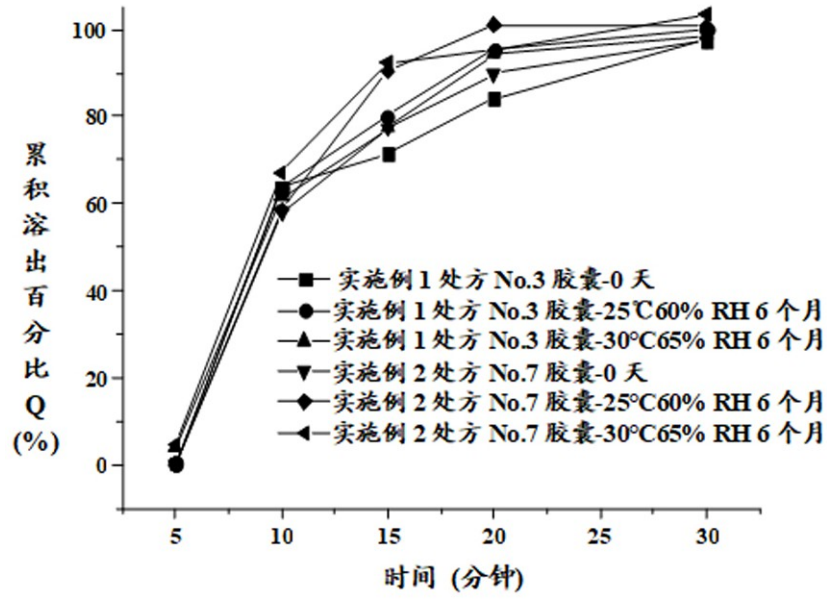


图9

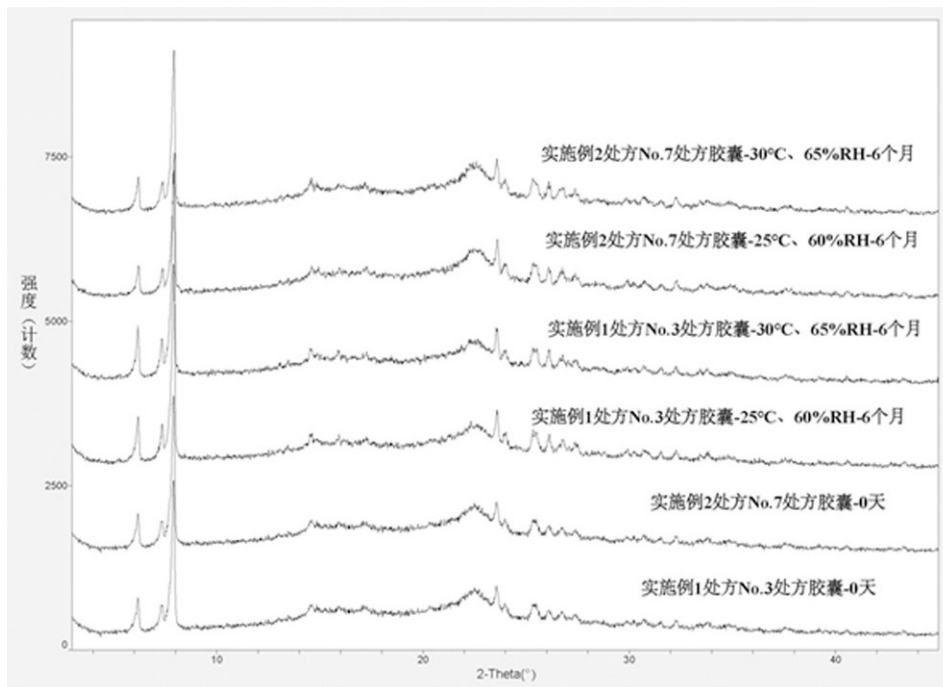


图10