



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105582011 A

(43) 申请公布日 2016.05.18

(21) 申请号 201410576732.5 *A61K 47/04*(2006.01)

(22) 申请日 2014.10.24 *A61K 9/20*(2006.01)

A61P 1/10(2006.01)

(71) 申请人 江苏国丹生物制药有限公司

地址 225300 江苏省泰州市中国医药城口泰
路东侧、新阳路北侧(G44幢)

(72) 发明人 常天安 周晓星 刘大鹏 钱丽娜
金晶 王珍 程稳 项斌 王晓星

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事
务所(普通合伙) 11201

代理人 李志东

(51) Int. Cl.

A61K 31/485(2006.01)

A61K 47/12(2006.01)

A61K 47/20(2006.01)

A61K 47/18(2006.01)

权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

溴甲纳曲酮固体组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种溴甲纳曲酮固体组合物及其制备方法,所述固体组合物的成分包括溴甲纳曲酮和酸性稳定剂,所述溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比为10:1~1:10。本发明处方工艺先进,且产品质量稳定,可以完美的解决溴甲纳曲酮在制备过程中出现的稳定性问题及含量均匀度问题,也可以完美的解决溴甲纳曲酮制剂在存放过程中出现的稳定性问题。且本课题组发明的溴甲纳曲酮固体组合物,固体制剂与上市的溴甲纳曲酮注射液具有同样疗效,改成口服给药,提高病人的服药顺应性,并且降低生产成本,降低产品售价,减轻患者的经济负担。从而为阿片类药物引起便秘的患者提供一种经济、安全、有效、方便的治疗药物,可产生良好的社会效益和经济效益。

1. 一种溴甲纳曲酮固体组合物,其特征在于,所述固体组合物包括溴甲纳曲酮和酸性稳定剂,所述溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比为 10:1 ~ 1:10。

2. 根据权利要求 1 所述的固体组合物,其特征在于,所述溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比优选为 5:1 ~ 1:5,更优选为 3:1 ~ 1:1。

3. 根据权利要求 1 所述的固体组合物,其特征在于,所述酸性稳定剂为有机酸和/或无机酸;其中所述有机酸为选自酒石酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、马来酸、乳酸、山梨酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、水杨酸、草酸、苯磺酸、盐酸半胱氨酸、L-天冬氨酸、谷氨酸中的至少一种,优选为酒石酸、柠檬酸、苹果酸、盐酸半胱氨酸、L-天冬氨酸中的至少一种,最优选为酒石酸、柠檬酸、L-天冬氨酸中的至少一种;所述无机酸为选自盐酸、硫酸、磷酸中的至少一种,优选为磷酸。

4. 根据权利要求 1 所述的固体组合物,其特征在于,所述组合物含有填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或其他药学上可接受的辅料。

5. 根据权利要求 4 所述的固体组合物,其特征在于,所述填充剂选自蔗糖、淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、糊精中的至少一种,优选为乳糖、微晶纤维素、甘露醇中的至少一种,更优选为甘露醇。

6. 根据权利要求 4 所述的固体组合物,其特征在于,所述粘合剂选自淀粉浆、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇中的至少一种,优选为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的至少一种,更优选为羟丙基纤维素。

7. 根据权利要求 4 所述的固体组合物,其特征在于,所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的至少一种,优选为交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素中的至少一种,更优选为交联羧甲基纤维素钠,

可选地,所述润滑剂选自滑石粉、十二烷基硫酸钠、二氧化硅、硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 中的至少一种,优选为滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁中的至少一种,更优选为硬脂酸镁、滑石粉中的至少一种。

8. 根据权利要求 1 所述的固体组合物,其特征在于,包括:

溴甲纳曲酮	(5~30 重量份)
酸性稳定剂	(0.8~86 重量份)
填充剂	(7~90 重量份)
粘合剂	(1~10 重量份)
崩解剂	(1~10 重量份)
润滑剂	(0.1~1.5 重量份),

任选地,所述的固体组合物包括:

溴甲纳曲酮	(8~24 重量份)
酸性稳定剂	(2~24 重量份)
填充剂	(20~75 重量份)
粘合剂	(2~8 重量份)
崩解剂	(2~5 重量份)
润滑剂	(0.5~1.0 重量份)。

9. 一种制备权利要求 1-8 任一项所述的溴甲纳曲酮固体组合物的方法,包括:配制粘合剂溶液;将溴甲纳曲酮和酸性稳定剂加入所述粘合剂溶液中混合;制软材;制粒;干燥;压片,

其中,进一步包括:在进行所述制软材之前,向加入所述溴甲纳曲酮和酸性稳定剂的粘合剂溶液中加入填充剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂的至少一种,

任选地,所述制粒为过 20 目或者 24 目筛,优选过 24 目筛;

任选地,所述压片时采用的压力为 40 ~ 100N,优选 50 ~ 70N。

10. 权利要求 1-8 任一项所述溴甲纳曲酮固体组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗接受姑息疗法的进展性疾病患者因使用阿片类药物引起的便秘。

溴甲纳曲酮固体组合物及其制备方法

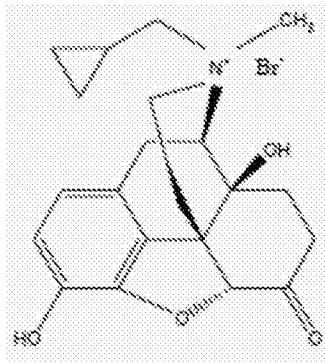
技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂领域,具体而言,本发明涉及一种溴甲纳曲酮固体组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 溴甲纳曲酮 (Methylnaltrexone Bromide, 商品名 Relistor) 化学名为溴化-17-(环丙基甲基)-4,5 α -环氧-3,14-二羟基-17-甲基-6-氧代吗啡喃。由美国惠氏 Wyeth 制药公司子公司和 Progenics Pharmaceuticals 公司联合研究开发,为外周 μ 阿片受体拮抗剂,不穿过血脑屏障,可维持病人的正常胃肠机能,提高晚期病人的生活质量。本品用于治疗接受姑息疗法的进展性疾病患者因阿片类药物引起的便秘而使用缓泻药物无效的情况。

[0003]



溴甲纳曲酮

[0004] 2008年4月加拿大卫生部和美国FDA分别批准溴甲纳曲酮注射剂上市,皮下注射,用于治疗阿片类药物引起的便秘 (opioid-induced constipation, OIC) 而使用轻泻药又无效的情况。加拿大卫生部率先在全球批准了此新颖的药品。溴甲纳曲酮是在欧盟范围内获准用于阿片类药物诱导便秘的第一个药物,但其禁忌用于已知或疑有机械性胃肠道阻塞患者。

[0005] 然而,注射剂给药给病人带来疼痛,且皮下注射常会对皮肤产生刺激性,影响病人服药的顺应性。同时,溴甲纳曲酮由于本身不稳定,在制备及储存过程中易发生降解,影响产品质量,产生用药安全隐患。

[0006] 另一方面,在疼痛治疗中,阿片类镇痛药约占镇痛药物的7成,且患者接受阿片类药物治疗时,多数都会遭遇便秘,溴甲纳曲酮因其优秀的匹配治疗效果而具有巨大的市场潜力,然目前的注射剂制作成本较高,造成了产品上市价格较贵,给许多病人带来经济负担。

[0007] 因此,目前的溴甲纳曲酮药物制剂仍有待改进。

发明内容

[0008] 本发明旨在至少在一定程度上解决相关技术中的技术问题之一。为此,本发明的一个目的在于提出一种溴甲纳曲酮固体组合物,处方工艺先进,且产品质量稳定,可以完美的解决溴甲纳曲酮在制备过程中出现的稳定性问题及含量均匀度问题,也可以完美的解决溴甲纳曲酮制剂在存放过程中出现的稳定性问题。且本课题组发明的溴甲纳曲酮固体组合物,固体制剂与上市的溴甲纳曲酮注射液具有同样疗效,改成口服给药,提高病人的服药顺应性,并且降低生产成本,降低产品售价,减轻患者的经济负担。从而为阿片类药物引起便秘的患者提供一种经济、安全、有效、方便的治疗药物,可产生良好的社会效益和经济效益。

[0009] 在本发明的一个方面,本发明提出了一种溴甲纳曲酮固体组合物,其特征在于:所述固体组合物中包含一种或几种酸性稳定剂,且溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比在10:1~1:10范围内。本固体组合物还包括填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂或其他药学上可接受的辅料。

[0010] 该固体组合物包括的物质及其重量份为:溴甲纳曲酮(5~30),酸性稳定剂(0.8~86),填充剂(7~90),粘合剂(1~10),崩解剂(1~10),润滑剂(0.1~1.5);更优选为溴甲纳曲酮(8~24),酸性稳定剂(2~24),填充剂(20~75),粘合剂(2~8),崩解剂(2~5),润滑剂(0.5~1.0)。

[0011] 本发明人锐意研究,进行了大量实验以提高溴甲纳曲酮的稳定性。结果发现,当在处方中加入一定比例的某种或某些酸性稳定剂,可以保证制备过程中溴甲纳曲酮的稳定性。若不加酸性稳定剂或者加入比例不当,仅在制粒压片过程中溴甲纳曲酮的有关物质即已超标。

[0012] 根据本发明的实施例,所述溴甲纳曲酮固体组合物中,一种或几种酸性稳定剂包括有机酸、无机酸;其中有机酸选自酒石酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸、马来酸、乳酸、山梨酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、水杨酸、草酸、苯磺酸、盐酸半胱氨酸、L-天冬氨酸、谷氨酸中的至少一种,优选为酒石酸、柠檬酸、苹果酸、盐酸半胱氨酸、L-天冬氨酸中的至少一种,最优选为酒石酸、柠檬酸、L-天冬氨酸中的至少一种;所述无机酸选自盐酸、硫酸、磷酸中的至少一种,优选为磷酸。

[0013] 根据本发明的实施例,所述溴甲纳曲酮固体组合物中,溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比优选为5:1~1:5,更优选为3:1~1:1。当溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比在优选范围内,则不仅可以保证制粒压片过程中溴甲纳曲酮的稳定性,而且在存放过程中其有关物质的增幅也较小。而当溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的重量比在更优选范围内时,在存放过程中其有关物质奇迹般的仅有很微小的增加,极大的提高了该制剂的稳定性。

[0014] 根据本发明的实施例,所述填充剂选自蔗糖、淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、糊精中的至少一种,优选为乳糖、微晶纤维素、甘露醇中的至少一种,更优选为甘露醇。

[0015] 根据本发明的实施例,所述黏合剂选自淀粉浆、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇中的至少一种,优选为羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮中的至少一种,更优选为羟丙基纤维素。

[0016] 根据本发明的实施例,所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的至少一种,优选为交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素中的至少一种,更优选为交联羧甲基纤维素钠。

[0017] 根据本发明的实施例,所述润滑剂选自滑石粉、十二烷基硫酸钠、二氧化硅、硬脂

酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 中的至少一种,优选为滑石粉、二氧化硅、硬脂酸镁中的至少一种,更优选为硬脂酸镁、滑石粉中的至少一种。

[0018] 正如本发明的实施例部分所证明的,本发明实施例中加了酸性稳定剂的处方,在制备和储存过程中的稳定性均优于对比实施例中未加酸性稳定剂的处方。

[0019] 在本发明的另一方面,本发明提供了制备溴甲纳曲酮组合物的制备方法。此方法简单可行,又可以保证溴甲纳曲酮稳定、片剂含量均一。

[0020] 根据本发明的实施例,所述制备溴甲纳曲酮固体组合物的方法为湿法制粒压片法。根据本发明的具体实施例,所述湿法制粒过程为配制粘合剂溶液;其余粉末过筛混合;制软材;制粒;干燥;压片。

[0021] 根据本发明的实施例,所述的溴甲纳曲酮固体组合物的制备方法,包括将酸性稳定剂与主药溶解于粘合剂溶液中进行湿法制粒压片,或者仅将酸性稳定剂溶解于粘合剂溶液中,主药与其他辅料混合进行湿法制粒,优选前一种方法。

[0022] 根据本发明的具体实施例,湿法制粒时过 20 目或者 24 目筛,优选过 24 目筛。

[0023] 根据本发明的具体实施例,压片时片剂压力为 40 ~ 100N,优选 50 ~ 70N。

[0024] 经多次实验研究发现,溴甲纳曲酮固体制剂为小规格制剂,产品的含量均匀度很容易超出限度,造成产品质量的不合格。本发明人经反复试验,在研究过程中惊奇的发现,当在处方中加入一定比例的某种或某些酸性稳定剂,并且采用将酸性稳定剂与主药溶解于粘合剂溶液中进行湿法制粒压片的制备方法,可以完美的解决片剂在制备和储存过程中的稳定性问题,并且可以完美的解决片剂的含量均匀度问题。

[0025] 在本发明的第三方面,本发明提出了溴甲纳曲酮固体组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗接受姑息疗法的进展性疾病患者因阿片类药物引起的便秘而使用缓泻药物无效的情况。

具体实施方式

[0026] 下面详细描述本发明的实施例。下面描述的实施例是示例性的,仅用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。实施例中未注明具体技术或条件的,按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市购获得的常规产品。

[0027] 一般方法

[0028] (一) 溴甲纳曲酮固体组合物有关物质的测定方法

[0029] (1) 色谱条件:

[0030] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以 0.2% 磷酸二氢钾溶液 - 甲醇 (20:80) 为流动相;检测波长为 220nm;流速为每分钟 1.0ml;进样量 20 μ l;

[0031] (2) 供试品溶液配制:

[0032] 取本品适量,加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液;

[0033] (3) 对照品溶液配制:

[0034] 精密量取适量,加流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 5 μ g 的溶液。

[0035] (二) 含量均匀度检查

[0036] (1) 色谱条件:

[0037] 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂；以 0.2% 磷酸二氢钾溶液 - 甲醇 (20:80) 为流动相；检测波长为 280nm；流速为每分钟 1.0ml；进样量 20ul；

[0038] (2) 供试品溶液配制：

[0039] 取供试品 10 片，在研钵中研磨均匀，取适量粉末，加流动相溶解并稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液；

[0040] (3) 对照品溶液配制：

[0041] 精密量取适量，加流动相定量稀释制成每 1ml 中约含 0.5mg 的溶液。

[0042] (三) 质谱条件

[0043] (1) 液相系统：

[0044] Surveyor 高效液相色谱系统，TSQ Quantum Discovery 三重四级杆质谱仪，配有电喷雾离子源 (ESI)，Xcalibur 1.4 液质数据工作站 (美国 Finnigan 公司)；

[0045] (2) 色谱条件：

[0046] 色谱柱为 Attima C18 (2.1mm×100mm, 5um)；流动相为乙腈 -0.02% 三氟乙酸溶液 (50:50)；流速为 0.3ml/min；柱温为 30℃；进样量为 5ul；

[0047] (3) 质谱条件：

[0048] 电喷雾离子源 (ESI 源)，喷雾电压 3500eV；加热毛细管温度 300℃；鞘气 (N₂) 压力 2310kPa，辅助气 (N₂) 压力 1800kPa；碰撞气 (Ar) 压力 0.15Pa；正离子方式检测；扫描方式为选择反应监测 (SRM)，扫描时间均为 0.2S。

[0049] (4) 血浆样品处理：

[0050] 冷冻血浆在室温下融化，在旋涡振荡混合器上涡旋约 30s，取血浆 0.5ml，置 1.5ml 具塞离心管中，加入内标溶液 (2mg/l 的甲醇溶液) 1.0ml，涡旋 3min，10000 r/min (0℃) 离心 15min，取上清液，再于 10000r/min (0℃) 离心 5min，取上清液，进样 5ul，进行 HPLC-MS 分析。

[0051] 本发明专利的具体实施例如下：

[0052] 实施例 1 制备溴甲纳曲酮片

[0053]

溴甲纳曲酮	24g
酒石酸	8g
甘露醇	59g
羟丙基纤维素	6g
交联羧甲基纤维素钠	2g
硬脂酸镁	1g

[0054] 将粘合剂配制成 6% 的浓度，将处方量酒石酸溶解于粘合剂溶液，将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液；其余辅料过 80 目筛，甘露醇和交联羧甲基纤维素钠混合均匀；将粘合剂加入上述混合粉末制软材，过 24 目筛制粒；干燥至水分为 1.34%，将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压片机压片，6 号冲，压力 54N。

[0055] 实施例 2 制备溴甲纳曲酮片

[0056]

溴甲纳曲酮	8g
柠檬酸	4g
预胶化淀粉	74.5g
聚乙二醇	8g
交联聚维酮	5g
十二烷基硫酸钠	0.5g

[0057] 将粘合剂配制成 8% 的浓度,将处方量柠檬酸溶解于粘合剂溶液,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 80 目筛,预交化淀粉和交联聚维酮混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过 24 目筛制粒;干燥至水分为 2.05%,将上述颗粒与十二烷基硫酸钠混合均匀后压片机压片,6.5 号冲,压力 50N。

[0058] 实施例 3 制备溴甲纳曲酮片

[0059]

溴甲纳曲酮	12g
L-天冬氨酸	12g
乳糖	66.5g
羟丙甲纤维素	5g
低取代羟丙基纤维素	3g
滑石粉	1.5g

[0060] 将粘合剂配制成 5% 的浓度,将处方量 L-天冬氨酸溶解于粘合剂溶液,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 60 目筛,乳糖和羟丙甲纤维素混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过 20 目筛制粒;干燥至水分为 2.17%,将上述颗粒与滑石粉混合均匀后压片机压片,5.5 号冲,压力 62N。

[0061] 实施例 4 制备溴甲纳曲酮片

[0062]

溴甲纳曲酮	12g
磷酸	2.4g
微晶纤维素	73g
聚乙烯吡咯烷酮	7g
羧甲淀粉钠	4g
二氧化硅	1.5g

[0063] 将粘合剂配制成 7% 的浓度,将处方量磷酸溶解于粘合剂溶液,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 100 目筛,微晶纤维素和羧甲淀粉钠混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过 24 目筛制粒;干燥至水分为 1.34%,将上述颗粒与二氧化硅混合均匀后压片机压片,6 号冲,压力 70N。

[0064] 考察溴甲纳曲酮与酸性稳定剂不同比例时,对有关物质的影响(与实施例 1 进行

对比)

[0065] 对比实施例 1 制备溴甲纳曲酮片

[0066]

溴甲纳曲酮	12g
甘露醇	79g
羟丙基纤维素	6g
交联羧甲基纤维素钠	2g
硬脂酸镁	1g

[0067] 将粘合剂配制成 6% 的浓度,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 80 目筛,甘露醇和交联羧甲基纤维素钠混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末,过 24 目筛制粒;干燥至水分为 1.36%,将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压片机压片,6 号冲,压力 56N。

[0068] 对比实施例 2 制备溴甲纳曲酮片

[0069]

溴甲纳曲酮	12g
酒石酸	60g
甘露醇	19g
羟丙基纤维素	6g
交联羧甲基纤维素钠	2g
硬脂酸镁	1g

[0070] 将粘合剂配制成 6% 的浓度,将处方量酒石酸溶解于粘合剂溶液,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 80 目筛,甘露醇和交联羧甲基纤维素钠混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过 24 目筛制粒;干燥至水分为 1.33%,将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压片机压片,6 号冲,压力 54N。

[0071] 对比实施例 3 制备溴甲纳曲酮片

[0072]

溴甲纳曲酮	12g
酒石酸	1.2g
甘露醇	77.8g
羟丙基纤维素	6g
交联羧甲基纤维素钠	2g
硬脂酸镁	1g

[0073] 将粘合剂配制成 6% 的浓度,将处方量酒石酸溶解于粘合剂溶液,将处方量溴甲纳曲酮溶解于上述溶液;其余辅料过 80 目筛,甘露醇和交联羧甲基纤维素钠混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过 24 目筛制粒;干燥至水分为 1.32%,将上述颗粒与硬脂

酸镁混合均匀后压片机压片,6号冲,压力55N。

[0074] 考察湿法制粒不同工艺对溴甲纳曲酮有关物质的影响(与实施例1进行对比)

[0075] 对比实施例4制备溴甲纳曲酮片

[0076]

溴甲纳曲酮	12g
-------	-----

[0077]

酒石酸	4g
-----	----

甘露醇	75g
-----	-----

羟丙基纤维素	6g
--------	----

交联羧甲基纤维素钠	2g
-----------	----

硬脂酸镁	1g
------	----

[0078] 将粘合剂配制成6%的浓度,将处方量溴甲纳曲酮溶解于粘合剂溶液;其余辅料过80目筛,甘露醇、交联羧甲基纤维素钠和酒石酸混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末制软材,过24目筛制粒;干燥至水分为1.36%,将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压片机压片,6号冲,压力53N。

[0079] 考察湿法制粒不同工艺对溴甲纳曲酮含量均匀度的影响(与实施例1进行对比)

[0080] 对比实施例5制备溴甲纳曲酮片

[0081]

溴甲纳曲酮	12g
-------	-----

酒石酸	4g
-----	----

甘露醇	75g
-----	-----

羟丙基纤维素	6g
--------	----

交联羧甲基纤维素钠	2g
-----------	----

硬脂酸镁	1g
------	----

[0082] 将粘合剂配制成6%的浓度,将处方量酒石酸溶解于粘合剂溶液;其余辅料过80目筛,甘露醇、交联羧甲基纤维素钠和酒石酸混合均匀;将粘合剂加入上述混合粉末,过24目筛制粒;干燥至水分为1.36%,将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀后压片机压片,6号冲,压力55N。

[0083] 实施例4影响因素试验考察

[0084] 取实施例1制备的溴甲纳曲酮片与对比实施例2、3、4制备的溴甲纳曲酮片进行影响因素试验,参照中国药典2010年版二部附录XIX C原料药与药物制剂稳定性试验指导原则。分别考察光照4500XL、高温60℃和高湿92.5%条件下的稳定性,详细结果见表1、表2。

[0085] 表1 溴甲纳曲酮与酸性稳定剂不同比例时对有关物质的影响

[0086]

批号	时间(天)	性状	有关物质		含量
			最大单杂 (%)	总杂质 (%)	

[0087]

实施例 1	0	白色片	0.012	0.051	99.8
对比实施例 1	0	白色片	0.912	2.048	98.7
对比实施例 2	0	白色片	0.025	0.301	101.3
对比实施例 3	0	白色片	0.147	0.741	99.5
实施例 1	10-热	白色片	0.025	0.093	100.4
对比实施例 2	10-热	白色片	0.198	0.883	98.3
对比实施例 3	10-热	白色片	0.546	1.493	99.9
实施例 1	10-光	白色片	0.019	0.077	100.8
对比实施例 2	10-光	白色片	0.177	0.649	101.2
对比实施例 3	10-光	白色片	0.485	1.479	100.1
实施例 1	10-湿	白色片	0.013	0.054	98.7
对比实施例 2	10-湿	白色片	0.037	0.214	98.6
对比实施例 3	10-湿	白色片	0.189	0.763	99.6

[0088] 由上表数据可知：当不加酸性稳定剂（对比实施例 1）时，仅在制粒压片过程中溴甲纳曲酮的有关物质就急剧增大，总杂达到 2.048% 而超标，故对比实施例 1 没有再继续放置进行影响因素试验。

[0089] 当溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的比例在 10:1 ~ 1:10 范围内时（对比实施例 3），在制粒压片过程中可以保证溴甲纳曲酮的有关物质不会超标，总杂为 0.741%，但在影响因素试验中热、光放置 10 天，总杂分别达到 1.493%、1.479% 已接近限度。

[0090] 当溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的比例在 5:1 ~ 1:5 范围内时（对比实施例 2），在制粒压片过程中可以保证溴甲纳曲酮的有关物质不会超标，总杂仅为 0.301%，在影响因素试验中，有关物质涨幅也较小。

[0091] 当溴甲纳曲酮与酸性稳定剂的比例在 3:1 ~ 1:1 范围内时（实施例 1），不仅在制粒压片过程中可以保证溴甲纳曲酮的有关物质十分微小，在影响因素试验中，有关物质也奇迹般的基本没有增长。

[0092] 表 2 湿法制粒不同工艺对溴甲纳曲酮有关物质的影响

[0093]

批号	时间(天)	性状	有关物质		含量
			最大单杂 (%)	总杂质 (%)	
实施例 1	0	白色片	0.012	0.051	99.8
对比实施例 4	0	白色片	0.020	0.229	101.3
实施例 1	10-热	白色片	0.025	0.093	100.4

[0094]

对比实施例 4	10-热	白色片	0.163	0.814	98.3
实施例 1	10-光	白色片	0.019	0.077	100.8
对比实施例 4	10-光	白色片	0.152	0.603	101.2
实施例 1	10-湿	白色片	0.013	0.054	98.7
对比实施例 4	10-湿	白色片	0.029	0.107	98.6

[0095] 由上表数据可知：将酸性稳定剂与主药溶解于粘合剂溶液中进行湿法制粒压片，或者仅将酸性稳定剂溶解于粘合剂溶液中，主药与其他辅料混合进行湿法制粒，均可制备出稳定性合格的溴甲纳曲酮固体组合物。但是采用前一种方法制备出的片剂经影响因素考察发现，稳定性要优于后者。

[0096] 实施例 5 含量均匀度实验

[0097] 取实施例 1 制备的溴甲纳曲酮片与对比实施例 5 制备的溴甲纳曲酮片进行含量均匀度实验，参照中国药典 2010 年版二部附录 X E 含量均匀度检查法进行含量均匀度检测。

[0098] 表 3 湿法制粒不同工艺对溴甲纳曲酮含量均匀度的影响

[0099]

批号	含量均匀度
实施例 1	2
对比实施例 5	8

[0100] 由上表数据可知：将主药溶解于粘合剂溶液中进行湿法制粒压片，或者仅将主药与其他辅料混合进行湿法制粒，均可制备出含量均匀度合格的溴甲纳曲酮固体组合物。但是前者制备出的片剂含量均匀度要优于后者。

[0101] 实施例 6 加速实验考察

[0102] 取实施例 1 制备的溴甲纳曲酮片与市售注射液，置于温度 $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 $75\% \pm 5\%$ 环境中，于第 1、2、3、6 月测定有关指标。

[0103] 表 4 溴甲纳曲酮自制片剂与市售注射液加速试验结果

[0104]

批号	时间 (月)	性状	有关物质		含量均匀度
			最大单杂 (%)	总杂质 (%)	
市售	0	无色透明液体	0.017	0.063	2
市售	1	无色透明液体	0.020	0.071	3
市售	2	无色透明液体	0.024	0.086	2

[0105]

市售	3	无色透明液体	0.029	0.099	1
市售	6	无色透明液体	0.043	0.137	2
自制	0	白色片	0.012	0.051	1
自制	1	白色片	0.013	0.055	2
自制	2	白色片	0.015	0.062	2
自制	3	白色片	0.018	0.071	2
自制	6	白色片	0.025	0.093	1

[0106] 由上表数据可知：市售制剂在加速 6 月后最大单杂为 0.043%，总杂为 0.137%，而自制制剂在加速 6 个月后最大单杂为 0.025%，总杂为 0.093%。自制制剂的最大单杂和总杂均小于市售制剂，可见自制制剂的稳定性优于市售制剂。

[0107] 实施例 7 溴甲纳曲酮片在禁食 1 天后的 beagle 犬体内绝对生物利用度的试验

[0108] 受试制剂：实施例 1 溴甲纳曲酮片作为受试制剂；

[0109] 参比制剂：商品名为 RELISTOR 的已上市的溴甲纳曲酮注射液；

[0110] 实验方案：健康雄性 Beagle 犬 6 只（体重 14-15kg），分为 3 组，每组 1 只，采用双交叉设计实验方案，Beagle 犬皮下注射给予参比制剂，口服给药给与受试制剂。给药前禁食 1 天，给药后给予 50ml 自来水，给药 4 小时后可给予饲料。于给药前（即 0 小时），给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、24 小时，经犬前肢静脉丛取血 3mL，经有机溶剂处理后采用液相色谱串联质谱法测定了犬血清中瑞替加滨的浓度，药代动力学参数使用 WinNonlin™(5.3 版)按照非房室模型计算，结果见表 5。

[0111] 表 5 雄性 Beagle 犬口服给予参比制剂或受试制剂后瑞替加滨的药动学参数

[0112]

组别	C _{max}	T _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{0-∞}	t _{1/2}	F
	(ng/ml)	(h)	(ng*h/ml)	(ng*h/ml)	(h)	(%)
参比制剂						
1	147	0.29	251	279	8.96	100
2	126	0.33	214	240	7.18	
3	133	0.27	227	257	8.04	
4	155	0.35	274	283	8.22	
5	119	0.31	196	214	8.53	
6	141	0.24	250	273	7.29	
平均值	137	0.30	235	258	8.03	

[0113]

受试制剂						
1	117	0.88	181	201	8.42	77.87
2	128	1.08	203	227	7.63	
3	109	0.75	160	181	7.21	
4	98	0.94	154	171	8.04	
5	112	1.15	176	189	7.94	
6	136	0.92	225	233	7.62	
平均值	117	0.95	183	200	7.81	

[0114] $F(\text{相对生物利用度}) = \text{AUC}(\text{受试制剂})_{0-24h} / \text{AUC}(\text{参比制剂})_{0-24h} \times 100\%$

[0115] 药理学实验结果表明,受试制剂的绝对生物利用度为 77.87%,即受试制剂较有较高的口服生物利用度,溴甲纳曲酮适合于开发成为口服固体制剂。

[0116] 实施例 8 溴甲纳曲酮固体组合物治疗便秘的疗效研究

[0117] 成年雄性 Wistar 大鼠 30 只,体质量为 (130±10)g。大鼠便秘模型造模,连续 3d 按 3.0mg/kg 体质量灌胃洛哌丁胺(洛哌丁胺溶于 1.0mL 质量分数为 0.9%的生理盐水)造便秘模型。将造模成功的 30 只大鼠,随机分成 3 组,每组 10 只,分别为:第一组(模型对照组)、第二组(市售溴甲纳曲酮注射液)、第三组(自制溴甲纳曲酮固体组合物)。

[0118] 在便秘模型造模 3d 与受试样品灌喂 7d 期间,记录大鼠采食量 (mL)、饮水量 (mL)、体质量增量 (g)、最后 24h 的粪便粒数、粪便鲜质量和干质量,按式 (1) 计算粪便含水率。

[0119]

$$\text{粪便含水率} / \% = \frac{m_f - m_d}{m_f} \times 100$$

[0120] 式中: m_f 为粪便鲜质量 /g; m_d 为粪便干质量 /g。

[0121] 采用 SPSS 20.0 软件包对所得数据进行统计分析, 各组以变异数 (ANOVA) 进行比较, 采用 Duncanny's multiple range test 方法分析。如遇显著差异时再进一步以邓肯氏新多变域分析处理均数间之差异, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0122] 在整个实验期间, 大鼠均正常生长, 实验期间未出现大鼠腹泻现象, 表明 Wistar 大鼠便秘模型造模成功。由表 5 可知, 模型对照组采食量、饮水量、体质量增量、粪便粒数以及粪便含水率均明显低于市售制剂组与自制制剂组 ($P < 0.05$), 这说明两种溴甲纳曲酮制剂均可以很好的治疗便秘。市售制剂组与自制制剂组的采食量、饮水量、体质量增量、粪便粒数以及粪便含水率均无显著性差异 ($P > 0.05$), 这说明两种制剂的疗效无显著性差异。

[0123] 表 6 正常对照组和模型对照组的采食量、饮水量、体质量增量、粪便粒数及粪便含水率比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

[0124]

指标	模型对照组	市售制剂组	自制制剂组
采食量 /g	60.13 ± 7.84	78.56 ± 5.12	80.33 ± 8.36
饮水量 /mL	90.14 ± 18.74	149.52 ± 20.8	147.46 ± 19.7
体质量增量 /g	2.23 ± 5.89	14.89 ± 2.15	14.77 ± 5.62
粪便粒数	20.74 ± 5.61	43.12 ± 8.01	44.38 ± 6.19
粪便含水率 /%	30.45 ± 2.16	56.31 ± 4.41	54.98 ± 6.19

[0125] 在本发明的描述中, 需要理解的是, 术语“第一”、“第二”仅用于描述目的, 而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此, 限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明的描述中, “多个”的含义是两个或两个以上, 除非另有明确具体的限定。

[0126] 在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0127] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。