



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104095875 B

(45) 授权公告日 2016.06.29

(21) 申请号 201410377785.4

(22) 申请日 2014.08.04

(73) 专利权人 烟台荣昌制药股份有限公司

地址 264006 山东省烟台市经济技术开发区  
荣昌路1号

(72) 发明人 张永光 熊晓滨 逯忠祥 柳莉  
张丽

(51) Int. Cl.

A61K 31/426(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2009095210 A1, 2009.08.06, 12页.

CN 1768744 A, 2006.05.10, 12-14页.

审查员 吴泰宗

权利要求书3页 说明书17页

(54) 发明名称

法莫替丁钙镁咀嚼片

(57) 摘要

本发明涉及法莫替丁钙镁咀嚼片,该法莫替丁钙镁咀嚼片中包含法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁。具体地讲,本发明属于医药技术领域,涉及一种用于治疗胃病的药物组合物,特别是涉及法莫替丁(Famotidine)、碳酸钙、氢氧化镁的复方药物组合物,更特别地是涉及一种具有优良药学性质的包含法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁的法莫替丁钙镁咀嚼片。本发明法莫替丁钙镁咀嚼片不但具有优良的制剂学性质,而且具有优良的化学稳定性。本发明法莫替丁钙镁咀嚼片在临床上可用于反酸、胃酸、烧心(胃灼热)、胃痛、胃胀、嗝气以及其他胃部不适的治疗或预防。本发明还涉及所述法莫替丁钙镁咀嚼片的制备方法。

1. 法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中包含:

法莫替丁10重量份、

碳酸钙750~850重量份、

氢氧化镁150~180重量份、

山梨醇30~70重量份、

蔗糖素3~10重量份、

乳糖25~250重量份、

淀粉25~250重量份、

蔗糖粉200~500重量份、

铝色淀0.1~1重量份、

薄荷油1~15重量份、

香精1~15重量份、

硬脂酸镁10~50重量份、和

聚维酮, 其是作为粘合剂的用量添加的。

2. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中相对于每10重量份的法莫替丁而言, 碳酸钙的量为780~820重量份。

3. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中相对于每10重量份的法莫替丁而言, 碳酸钙的量为800重量份。

4. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中相对于每10重量份的法莫替丁而言, 氢氧化镁的量为155~175重量份。

5. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中相对于每10重量份的法莫替丁而言, 氢氧化镁的量为165重量份。

6. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 其中所述的山梨醇和蔗糖素是与法莫替丁一起充分混合后再添加到该片剂的其它物料中的。

7. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中乳糖的量为50~200重量份。

8. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中乳糖的量为75~150重量份。

9. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中淀粉的量为50~200重量份。

10. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中淀粉的量为75~150重量份。

11. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中蔗糖粉的量为 250~450重量份。

12. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中蔗糖粉的量为300~400重量份。

13. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 所述的铝色淀是胭脂红铝色淀。

14. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片, 相对于每10重量份的法莫替丁而言, 其中铝色淀的量为0.2~0.75重量份。

15. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中铝色淀的量为0.3~0.7重量份。

16. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中薄荷油的量为2~12重量份。

17. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中薄荷油的量为2~8重量份。

18. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中薄荷油的量为2~6重量份。

19. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,所述的香精是桔子香精。

20. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中香精的量为2~12重量份。

21. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中香精的量为3~8重量份。

22. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中香精的量为4~6重量份。

23. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中硬脂酸镁的量为20~40重量份。

24. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,所述的聚维酮是聚维酮K-30、聚维酮K-15、或聚维酮K-60。

25. 权利要求1的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中所述聚维酮是用水配制成浓度8~12%的溶液后作为粘合剂的用量添加的。

26. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有小于110°的接触角。

27. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有小于100°的接触角。

28. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有小于90°的接触角。

29. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有40~90°的接触角。

30. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有40~85°的接触角。

31. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其在密封包装条件下,置于40℃、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时相对于0月时的相对含量(%)即6月时的残余含量(%)大于95%。

32. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其在密封包装条件下,置于40℃、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时相对于0月时的相对含量(%)即6月时的残余含量(%)为95%~102%。

33. 权利要求1至25任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片,其在密封包装条件下,置于40℃、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时相对于0月时的相对含量(%)即6月时的残余含量(%)为96%~101%。

34. 制备权利要求1-33任一项的法莫替丁钙镁咀嚼片的方法,其包括以下步骤:

(1) 配制浓度为8~12%的聚维酮溶液,备用;

(2) 将各固体物料分别粉碎,过120目筛;

(3) 取处方量的薄荷油、淀粉混合均匀,放置一天,备用;

- (4)取处方量的法莫替丁、蔗糖素、山梨醇三者充分地混合均匀,备用;
- (5)取处方量的蔗糖粉、碳酸钙、氢氧化镁充分地混合均匀,再在相对湿度85%湿空气流通条件下混合至少5小时,备用;
- (6)取处方量的铝色淀和乳糖混合均匀,备用;
- (7)将以上步骤(4)~(6)所得物料混合均匀,用步骤(1)所得聚维酮溶液为粘合剂,湿法制粒,将所得湿颗粒转移到鼓风干燥箱中,60~80℃干燥2~4小时,整粒,得干颗粒;
- (8)将步骤(3)所得混合物与步骤(7)所得干颗粒以及处方量的硬脂酸镁、处方量的香精混合均匀,得终混颗粒;
- (9)按每片含法莫替丁10mg的规格,将步骤(8)所得终混颗粒在压片机上压片,得到法莫替丁钙镁咀嚼片。
35. 权利要求34的方法,该方法所制备得到的法莫替丁钙镁咀嚼片具有小于110°的接触角。
36. 权利要求34的方法,该方法所制备得到的法莫替丁钙镁咀嚼片具有小于100°的接触角。
37. 权利要求34的方法,该方法所制备得到的法莫替丁钙镁咀嚼片具有小于90°的接触角。
38. 权利要求34的方法,该方法所制备得到的法莫替丁钙镁咀嚼片具有40~90°的接触角。
39. 权利要求34的方法,该方法所制备得到的法莫替丁钙镁咀嚼片具有40~85°的接触角。

## 法莫替丁钙镁咀嚼片

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,涉及一种用于治疗胃病的药物组合物,特别是涉及法莫替丁(Famotidine)、碳酸钙、氢氧化镁的复方药物组合物,更特别地是涉及一种具有优良药理学性质的包含法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁的法莫替丁钙镁咀嚼片。本发明法莫替丁钙镁咀嚼片不但具有优良的制剂学性质,而且具有优良的化学稳定性。本发明法莫替丁钙镁咀嚼片在临床上可用于反酸、胃酸、烧心(胃灼热)、胃痛、胃胀、嗝气以及其他胃部不适的治疗或预防。

### 背景技术

[0002] 胃病是十分常见的疾患,发作时通常有上腹部不适、腹痛或烧灼感、烧心感、腹胀、恶心等胃部不适症状。据有关资料显示,消化系统疾病的国外发病率在20%左右,我国发病率约30%,这极大地影响着人们正常的学习和工作,因此,保护自己的胃,防止胃病的发生或复发对保持人们正常的生活质量有着十分重要的意义。

[0003] 胃病的发生与胃酸有着密切的关系,胃酸是由胃粘膜的壁细胞分泌,具有多种功能:激活胃蛋白酶原,促使其转化为胃蛋白酶,这种酶能水解蛋白质,以利于小肠的分解和吸收;杀死随食物进入胃内的细菌以免对人体造成危害;促进小肠对铁和钙制吸收,长期缺少胃酸会引起缺铁性贫血和低血钙;胃酸进入小肠后,可促进胰液、肠液和胆汁的分泌。虽然胃酸在消化系统中有着非常重要的作用,但过多的胃酸则会对人体造成一定的危害。

[0004] 临床研究显示,由于胃酸过多生成,或胃酸到了不该去的地方(如胃食管反流)是发生胃病的根本原因。当然,也有人虽然胃酸的生成量并未增多,但由于存在胃酸排泄功能障碍,使胃酸停留时间过长,或者由于机体对酸的敏感性较强,使得实际并不过多的胃酸对胃产生刺激,从而产生各种不适症状。所以,控制胃酸是护胃的关键。胃酸过多的病人,由于胃酸的刺激,胃部有烧灼感,即俗话说的烧心症状,这是由于胃酸返流入食管引起的胸部间断或持续性疼痛,通常发生于夜间。

[0005] 市场上作用于胃酸的药物主要有两大类:一类是抗酸剂,直接中和胃酸,常用的药物(含复方制剂)有氢氧化铝,碳酸钙,氧化镁,三硅酸镁,硅酸铝,磷酸铝,氢氧化铝镁等。另外一类是抑酸剂,发挥治本效应,作用较慢,不直接参与中和胃酸,主要有H<sub>2</sub>受体拮抗剂如西咪替丁、雷尼替丁和法莫替丁等,这类药物作用强度较大,主要用于胃溃疡等严重胃肠道疾病的治疗。

[0006] 2000年,强生-默克制药公司推出了经FDA批准的用于治疗烧心和胃酸分泌过多型消化不良的Pepcid Complete咀嚼片,该咀嚼片是非处方药,由10mg法莫替丁、800mg碳酸钙和165mg氢氧化镁所组成,是世界上第一个也是唯一的集长效和短效胃酸作用药物于一身的胃酸完全抑制剂,从而从根本上克服了单独使用抗酸剂只能暂时中和胃酸,而制酸剂又需要一定时间才能开始起效的矛盾局面。该咀嚼片具有如下几个特点:1、作用迅速,服用以后迅速中和胃酸,缓解症状。2、长效,服用后抑制胃酸分泌可达12小时以上。3、使用方便,只服用一片即可解决问题。4、提供两种作用机制,既抑制胃酸分泌,又可立即中和胃酸。

[0007] Pepcid Complete是一种既可快速起效,又可保持症状不复发的治疗烧心的复合物。在此药物之前,约一亿多有烧灼感症状的美国人中,大多数人使用了一种以上的药物缓解症状,他们既要考虑快速起效又要考虑药效持续时间,现在用Pepcid Complete就无需交替使用其它药物了,消费者只服用一片就可一举两得,既可快速奏效,又可维持较长的时间。

[0008] 波士顿医学院、波士顿大学医学中心的胃肠病学部主任 Michael Wolfe医学博士解释道:没有什么能比Pepcid Complete能更快地控制胃酸,另外,也没有其它药物比Pepcid Complete具有更强的阻止烧灼感及胃酸分泌过多型消化不良的复发的作用。

[0009] Pepcid Complete咀嚼片含10mg法莫替丁,是继西咪替丁和雷尼替丁之后出现的第三代H<sub>2</sub>受体拮抗剂。法莫替丁在1981年由日本山之内(Yamanouchi)制药株式会社研制开发,1985年生产并上市,目前在世界60多个国家和地区应用。法莫替丁的作用强度比西咪替丁大32倍,比雷尼替丁大9倍,作用时间也比西咪替丁和雷尼替丁长1/3。法莫替丁能阻断组胺与胃壁细胞膜上的H<sub>2</sub>受体结合,从而剂量相关性地抑制基础胃酸分泌及由食物、五肽胃泌素、组织胺、胰岛素及咖啡因刺激的胃酸分泌。晚上服用20、40mg法莫替丁后,胃酸的分泌分别被抑制86%和94%,早上服用20、40mg法莫替丁3~5小时后,胃酸的分泌分别被抑制76%和84%,8~10小时后为25%和30%。在本品中,法莫替丁可持续控酸达12小时。

[0010] 法莫替丁口服后不完全吸收,2~3小时达血药峰值,t<sub>1/2</sub>约为3小时。法莫替丁在体内广泛分布,在消化道、肾、肝、颌下腺及胰腺有高浓度分布,但不透过胎盘屏障,口服生物利用度约为40~45%,血浆蛋白结合率为15~20%。法莫替丁的清除半衰期为2.5~3.5小时,65~70%的给药剂量通过肾脏排泄,肾清除量为250~450ml/min,25~30%以原型出现于尿液中。法莫替丁的胆汁排泄量少,可自乳汁中排出。另外,法莫替丁的清除半衰期和肾清除量有密切关系,肾清除量<10ml/min患者的清除半衰期将延至20小时以上。

[0011] 该复方咀嚼片中含碳酸钙800mg,碳酸钙是国外一类很普通的用于胃肠道疾病治疗的药物,它具有良好的疗效和安全性。国内目前已有多家药厂生产碳酸钙,用于补钙或抗酸药。碳酸钙可中和胃酸,对胃酸分泌无直接抑制作用,主要是通过提高胃酸pH而消除胃酸对壁细胞分泌的反馈性抑制,具体作用机制为:1、中和H<sup>+</sup>,减少H<sup>+</sup>向胃粘膜的反弥散;2、提高胃液pH值,降低胃酸和胃蛋白酶的活性。

[0012] 碳酸钙服用后,在胃内与盐酸结合生成易溶性的氯化钙,90%的氯化钙与小肠中的次碳酸作用形成不溶性的钙盐,剩余10%的氯化钙与次碳酸结合后被吸收进入体循环。碳酸钙主要由肠道吸收,在碱性肠液或有大量脂肪酸存在时,易形成钙皂而减少吸收。80%的剂量从粪便排泄,20%从尿液排泄。与空腹条件下服用碳酸钙相比,餐后1小时或睡前服用其作用持续的时间更长。

[0013] 该复方咀嚼片还含有氢氧化镁165mg,其抗酸作用较碳酸氢钠强,中和胃酸作用缓慢而持久,不产生二氧化碳。服用后与胃酸作用生成可溶性氯化镁,放出镁离子,镁离子刺激胃肠蠕动,具有轻泻作用,适用于伴有便秘的胃酸过多症;对于不伴便秘者,本品极少作为单一抗酸药物使用,一般与碳酸钙合用以消除其轻泻效应。

[0014] 氢氧化镁是非吸收性抗酸药物,服用后有极少量在胃内转变为可溶性氯化镁,少量吸收后经肾排出。

[0015] 临床对照试验显示,与其他抗酸产品或抑酸产品相比,Pepcid Complete咀嚼片具

有两大特点:1、起效快:服用药物后30分钟,Pepcid Complete咀嚼片组(1205位)、法莫替丁组(1229位)、抗酸药物(碳酸钙及氢氧化镁)(1212位)及安慰剂组(1217位)的烧灼感缓解率分别为45.3%、37.8%、40.9%和33.0%。2、作用持续时间长:服用药物7小时后,Pepcid Complete咀嚼片组、法莫替丁组、抗酸药物(碳酸钙及氢氧化镁)及安慰剂组的缓解率分别为70.4%、68.3%、61.3%和59.0%。

[0016] 在上述复方咀嚼片中,鉴于每片中碳酸钙的量高达800mg和氢氧化镁的量高达165mg,而的量仅有法莫替丁10mg,而且法莫替丁的化学稳定性相对比较敏感,因此,制备该复方咀嚼片存在诸多技术困难。

[0017] 因此,本领域仍然期待具有优良性质的法莫替丁/碳酸钙/氢氧化镁复方制剂例如其咀嚼片,例如特别期待这种咀嚼片不但具有优良的制剂性能而且具有优良的稳定性。

### 发明内容

[0018] 本发明的目的在于提供一种具有优良性质的法莫替丁/碳酸钙/氢氧化镁复方制剂例如其咀嚼片,例如特别期待这种咀嚼片具有优良的制剂性能和/或具有优良的稳定性。本发明出人意料地发现,具有本发明特征的法莫替丁/碳酸钙/氢氧化镁复方咀嚼片具有优良的制剂性能和/或具有优良的稳定性,本发明基于此发现而得以完成。

[0019] 为此,本发明第一方面提供了一种法莫替丁钙镁咀嚼片,其中包含法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁。

[0020] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中包含法莫替丁10重量份、碳酸钙750~850重量份(例如780~820重量份,例如约800重量份)、氢氧化镁150~180重量份(例如155~175重量份,例如约165重量份)。

[0021] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含山梨醇。

[0022] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中山梨醇的量为10~100重量份,例如20~80重量份,例如30~70重量份。

[0023] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含蔗糖素。

[0024] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中蔗糖素的量为1~20重量份,例如2~15重量份,例如3~10重量份。已经出人意料地发现,当使法莫替丁与充分量的山梨醇和蔗糖素一起充分混合再添加到该片剂的其它物料中之后,所得片剂中的法莫替丁具有显著优良的化学稳定性,但是山梨醇用量过大时会引发片剂脆碎度不足的新问题。

[0025] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中所述的山梨醇和蔗糖素是与法莫替丁一起充分混合后再添加到该片剂的其它物料中的。

[0026] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含乳糖。

[0027] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中乳糖的量为25~250重量份,例如50~200重量份,例如75~150重量

份。

[0028] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含淀粉。

[0029] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中淀粉的量为25~250重量份,例如50~200重量份,例如75~150重量份。

[0030] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含蔗糖粉。

[0031] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中蔗糖粉的量为200~500重量份,例如250~450重量份,例如300~400重量份。

[0032] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含铝色淀。在一个实施方案中,所述的铝色淀可以是胭脂红铝色淀。

[0033] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中铝色淀的量为0.1~1重量份,例如0.2~0.75重量份,例如0.3~0.7重量份。

[0034] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含薄荷油。

[0035] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中薄荷油的量为1~15重量份,例如2~12重量份,例如2~8重量份,例如2~6重量份。

[0036] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含香精。在一个实施方案中,所述的香精可以是桔子香精。

[0037] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中香精的量为1~15重量份,例如2~12重量份,例如3~8重量份,例如4~6重量份。

[0038] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含硬脂酸镁。

[0039] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中硬脂酸镁的量为10~50重量份,例如20~40重量份。

[0040] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中还包含聚维酮。在一个实施方案中,所述的聚维酮是聚维酮K-30、聚维酮K-15、或聚维酮K-60。

[0041] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中所述聚维酮是作为粘合剂的用量添加的。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中所述聚维酮是用水配制成浓度8~12%的溶液后作为粘合剂的用量添加的。

[0043] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其具有小于110°的接触角,例如其具有小于100°的接触角,例如具有小于90°的接触角,例如40~90°的接触角,特别是具有40~85°的接触角。

[0044] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中所述碳酸钙、氢氧化镁与蔗糖粉三者是在混合均匀后,再在相对湿度85%湿空气流通条件下混合至少5小时后,再与其它制备片剂用的物料混合而加入到所述片剂中的。已经出人意料地发现,如果碳酸钙、氢氧化镁不进行上述在相对湿度85%湿空气流通条件下的混合,或者在此相对湿度85%湿空气流通条件下的混合时间不足时,所制得的片剂的接触角均大于 $95^{\circ}$ ;已经发现,对于低含量药物法莫替丁的含量均匀度,接触角小于 $90^{\circ}$ 的物料所压制的片剂具有极其优良的含量均匀度,而当物料的接触角大于 $95^{\circ}$ 后,这种物料压制的片剂的法莫替丁含量均匀度通常仅仅能达到药典可接受的限度甚至是不合格。

[0045] 本文所述接触角是指与水的接触角。具体地,接触角是指滴加于片剂等固体制剂组合物表面的水滴与组合物表面接触的角度。本领域技术人员知晓有许多测定接触角的方法和装置,在本发明中,一个示例性的测定方法如下:在针头(例如型号为SNS052/026;HAMILTON公司产,不锈钢制、内径0.26mm、外径0.52mm;或者也可用具有类似规格的针头)的针尖形成 $1\mu\text{l}$ 纯水(MILLI-Q;MILLIPORE公司)液滴,再通过接触角测定装置(例如OCA-15型,Data physics公司;或者具有类似功能的其它品牌或型号的接触角测定装置)测定水滴加到片剂表面60毫秒后的接触角。片剂表面有曲率时,在解析时要校正为直线后再测定接触角;通常是室温下测定。在本发明中,如未另外说明,本发明所述接触角是由以下方法测定的:在室温下,在针头(SNS052/026;HAMILTON公司产,不锈钢制、内径0.26mm、外径0.52mm)的针尖形成 $1\mu\text{l}$ 纯水(MILLI-Q;MILLIPORE公司)液滴,再通过接触角测定装置(OCA-15型,Data physics公司)测定水滴加到片剂表面60毫秒后的接触角。由于以上述类似条件测定得到的接触角,在不同环境(例如不同实验室)、不同设备(例如使用其它公司生产的接触角测定装置),这些结果不会有明显的区别,因此在定义本发明所述组合物的接触角时,无需对接触角的具体测定过程和测定条件作限定。

[0046] 对于不是片剂的固体制剂,例如胶囊剂、颗粒剂、散剂等,或者本发明咀嚼片剂在压片之前的最终混合物料,可以通过将制剂中含有的粉末、颗粒、半固体物质等压制成片剂形状,再进行测定,例如对于胶囊剂,可通过取出胶囊内容物,取其中约200mg压制成直径8mm、厚度3.5mm的表面平坦且光滑的片剂来测定接触角。即使对于不能有效反映其真实属性的片剂,例如包薄膜衣、肠溶衣或者糖衣的片剂,也可以通过将片剂表面上的衣层刮去,然后再将片剂研碎,再参照上述胶囊剂的方式,将片剂研碎所得粉末重新压制成片后再测定。对于本发明组合物,其在制备未压制成片时,可以取粉末适量压制成片后进行测定;其在制备成未包衣的素片时,可以直接进行测定;其在经包衣制成包衣片时,可以将片剂表面上的衣层刮去,然后再将片剂研碎,再将所得粉末重新压制成片后测定。

[0047] 已经发现,制备具有优良的法莫替丁含量均匀度的本发明咀嚼片可通过获得具有低接触角的物料来实现。尽管本发明使用上述方式可以显著地降低本发明咀嚼片剂物料的接触角,然而申请人相信仍然会有诸多方法可以降低物料的接触角,即获得优良法莫替丁含量均匀度的方法可通过具有如本发明所述低接触角的物料而实现,而不局限于本发明上述对碳酸钙、氢氧化镁与蔗糖粉三者的处理方式。即以低接触角这一技术方案限定的本发明法莫替丁钙镁咀嚼片将呈现优良的法莫替丁含量均匀度效果。

[0048] 一个示例性的【接触角测定法】如下:

[0049] 针头:型号为SNS052/026;HAMILTON公司产,不锈钢制、内径0.26mm、外径0.52mm;

- [0050] 纯水:MILLI-Q(MILLIPORE公司产)制纯水;
- [0051] 接触角测定装置:CA-15型,Data physics公司产;
- [0052] 测定方法:在针尖形成1 $\mu$ l纯水液滴,测定其滴到压制成片的表面60毫秒后的接触角。
- [0053] 试样处理:压片前的物料先将其压制成平面药片;已经压制成形的药片直接测定,但在计算时对片剂表面的曲率作校正;对于已经包衣的片,将衣层完全刮除,再研成细粉,然后再压制成平面药片。
- [0054] 在下文的各实例样品,对于每一批样品,其在压片前的最终混合颗粒、压制成片的咀嚼片,二种试样测得的接触角基本相同(相差不超过3 $^{\circ}$ )。例如实施例1的样品,最终混合颗粒、压制成片的咀嚼片二者测得的接触角分别为73 $^{\circ}$ 、71 $^{\circ}$ 。
- [0055] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其中包含:
- [0056] 法莫替丁10重量份、
- [0057] 碳酸钙750~850重量份(例如780~820重量份,例如约800重量份)、
- [0058] 氢氧化镁150~180重量份(例如155~175重量份,例如约165重量份)、
- [0059] 山梨醇10~100重量份(例如20~80重量份,例如30~70重量份)、
- [0060] 蔗糖素1~20重量份(例如2~15重量份,例如3~10重量份)、
- [0061] 乳糖25~250重量份(例如50~200重量份,例如75~150重量份)、
- [0062] 淀粉25~250重量份(例如50~200重量份,例如75~150重量份)、
- [0063] 蔗糖粉200~500重量份(例如250~450重量份,例如300~400重量份)、
- [0064] 铝色淀0.1~1重量份(例如0.2~0.75重量份,例如0.3~0.7重量份)、
- [0065] 薄荷油1~15重量份(例如2~12重量份,例如2~8重量份,例如2~6重量份)、
- [0066] 香精的量为1~15重量份(例如2~12重量份,例如3~8重量份,例如4~6重量份)、
- [0067] 硬脂酸镁的量为10~50重量份,例如20~40重量份、和
- [0068] 适量聚维酮。
- [0069] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其在密封包装条件下,置于40 $^{\circ}$ C、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时相对于0月时的相对含量(%)即6月时的残余含量(%)大于95%,例如为95%~102%,例如为96%~101%。
- [0070] 根据本发明第一方面任一实施方案提供的法莫替丁钙镁咀嚼片,其在密封包装条件下,置于40 $^{\circ}$ C、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时杂质A增加百分量(%)小于75%,例如为20~100%,例如为30~80%,例如为30~75%。
- [0071] 进一步地,本发明第二方面提供了一种制备法莫替丁钙镁咀嚼片的方法。
- [0072] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中包含法莫替丁、碳酸钙、氢氧化镁。
- [0073] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中包含法莫替丁10重量份、碳酸钙750~850重量份(例如780~820重量份,例如约800重量份)、氢氧化镁150~180重量份(例如155~175重量份,例如约165重量份)。
- [0074] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中还包含山梨醇。
- [0075] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,

相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中山梨醇的量为10~100重量份,例如20~80重量份,例如30~70重量份。

[0076] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含蔗糖素。

[0077] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中蔗糖素的量为1~20重量份,例如2~15重量份,例如3~10重量份。

[0078] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,所述的山梨醇和蔗糖素是与法莫替丁一起充分混合后再添加到该片剂的其它物料中的。

[0079] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含乳糖。

[0080] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中乳糖的量为25~250重量份,例如50~200重量份,例如75~150重量份。

[0081] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含淀粉。

[0082] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中淀粉的量为25~250重量份,例如50~200重量份,例如75~150重量份。

[0083] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含蔗糖粉。

[0084] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中蔗糖粉的量为200~500重量份,例如250~450重量份,例如300~400重量份。

[0085] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含铝色淀。在一个实施方案中,所述的铝色淀可以是胭脂红铝色淀。

[0086] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中铝色淀的量为0.1~1重量份,例如0.2~0.75重量份,例如0.3~0.7重量份。

[0087] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含薄荷油。

[0088] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中薄荷油的量为1~15重量份,例如2~12重量份,例如2~8重量份,例如2~6重量份。

[0089] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含香精。在一个实施方案中,所述的香精可以是桔子香精。

[0090] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中香精的量为1~15重量份,例如2~12重量份,例如3~8重量份,例如4~6重量份。

[0091] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含硬脂酸镁。

[0092] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,相对于每10重量份的法莫替丁而言,其中硬脂酸镁的量为10~50重量份,例如20~40重量份。

[0093] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,还包含聚维酮。在一个实施方案中,所述的聚维酮是聚维酮K-30、聚维酮K-15、或聚维酮K-60。

[0094] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,所述聚维酮是作为粘合剂的用量添加的。

[0095] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,所述聚维酮是用水配制成浓度8~12%的溶液后作为粘合剂的用量添加的,并且由于是采用湿法制粒,本领域技术人员通常不对粘合剂的具体用量作明确限制,而只是通常根据经验达到获得满意的颗粒即可。

[0096] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片具有小于110°的接触角,例如其具有小于100°的接触角,例如具有小于90°的接触角,例如40~90°的接触角,特别是具有40~85°的接触角。

[0097] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,所述碳酸钙、氢氧化镁与蔗糖粉三者是在混合均匀后,再在相对湿度85%湿空气流通条件下混合至少5小时后,再与其它制备片剂用的物料混合而加入到所述片剂中的。

[0098] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片中,包含:

[0099] 法莫替丁10重量份、

[0100] 碳酸钙750~850重量份(例如780~820重量份,例如约800重量份)、

[0101] 氢氧化镁150~180重量份(例如155~175重量份,例如约165重量份)、

[0102] 山梨醇10~100重量份(例如20~80重量份,例如30~70重量份)、

[0103] 蔗糖素1~20重量份(例如2~15重量份,例如3~10重量份)、

[0104] 铝色淀0.1~1重量份(例如0.2~0.75重量份,例如0.3~0.7重量份)、

[0105] 乳糖25~250重量份(例如50~200重量份,例如75~150重量份)、

[0106] 蔗糖粉200~500重量份(例如250~450重量份,例如300~400重量份)、

[0107] 薄荷油1~15重量份(例如2~12重量份,例如2~8重量份,例如2~6重量份)、

[0108] 淀粉25~250重量份(例如50~200重量份,例如75~150重量份)、

[0109] 香精的量为1~15重量份(例如2~12重量份,例如3~8重量份,例如4~6重量份)、

[0110] 硬脂酸镁的量为10~50重量份,例如20~40重量份、和

[0111] 适量聚维酮。

[0112] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片具有本发明第一方面任一实施方案所述的特征。

[0113] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其包括以下步骤:

[0114] (1)配制浓度为8~12%的聚维酮溶液,备用;

[0115] (2)将各固体物料分别分别粉碎,过120目筛;

- [0116] (3)取处方量的薄荷油、淀粉混合均匀,放置一天,备用;
- [0117] (4)取处方量的法莫替丁、蔗糖素、山梨醇三者充分地混合均匀,备用;
- [0118] (5)取处方量的蔗糖粉、碳酸钙、氢氧化镁充分地混合均匀,再在相对湿度85%湿空气流通条件下混合至少5小时,备用;
- [0119] (6)取处方量的铝色淀和乳糖混合均匀,备用;
- [0120] (7)将以上步骤(4)~(6)所得物料混合均匀,用步骤(1)所得聚维酮溶液为粘合剂,湿法制粒,将所得湿颗粒转移到鼓风干燥箱中,60~80°C干燥2~4小时,整粒,得干颗粒;
- [0121] (8)将步骤(3)所得混合物与步骤(7)所得干颗粒以及处方量的硬脂酸镁、处方量的香精混合均匀,得终混颗粒;
- [0122] (9)按每片含法莫替丁10mg的规格,将步骤(8)所得终混颗粒在压片剂上压片,得到法莫替丁钙镁咀嚼片。
- [0123] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片在密封包装条件下,置于40°C、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时相对于0月时的相对含量(%)即6月时的残余含量(%)大于95%,例如为95%~102%,例如为96%~101%。
- [0124] 根据本发明第二方面任一实施方案提供的方法,其中所述莫替丁钙镁咀嚼片在密封包装条件下,置于40°C、避光条件下放置6个月,该法莫替丁钙镁咀嚼片在6月时杂质A增加百分量(%)小于75%,例如为20~100%,例如为30~80%,例如为30~75%。
- [0125] 在本发明上述制备方法的步骤中,虽然其描述的具体步骤在某些细节上或者语言描述上与下文具体实施方式部分的制备例中所描述的步骤有所区别,然而,本领域技术人员根据本发明全文的详细公开完全可以概括出以上所述方法步骤。
- [0126] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。下面对本发明作进一步的描述。
- [0127] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。
- [0128] 在本发明中,本发明的法莫替丁钙镁咀嚼片亦可称为复方法莫替丁咀嚼片或者其它类似称谓。
- [0129] 本品法莫替丁钙镁咀嚼片所含主成份法莫替丁,是继西咪替丁和雷尼替丁之后出现的第三代H<sub>2</sub>受体拮抗剂,其作用强度比西咪替丁大32倍,比雷尼替丁大9倍,作用时间也比西米替丁和雷尼替丁长1/3。法莫替丁能阻断组胺与胃壁细胞膜上的H<sub>2</sub>受体结合,从而剂量相关性地抑制基础胃酸分泌及由食物、五肽胃泌素、组织胺、胰岛素及咖啡因刺激的胃酸分泌。晚上服用20、40mg法莫替丁后,胃酸的分泌分别被抑制86%和94%,早上服用20、40mg法莫替丁3~5小时后,胃酸的分泌分别被抑制76%和84%,8~10小时后为25%和30%。在本品中,法莫替丁可持续控酸达12小时。
- [0130] 本品每片含碳酸钙和氢氧化镁,这两种成份可中和胃酸,对胃酸分泌无直接抑制作用,主要是通过提高胃酸pH而消除胃酸对壁细胞分泌的反馈性抑制,具体作用机制为:1、

中和H<sup>+</sup>,减少H<sup>+</sup>向胃粘膜的反弥散;2、提高胃液pH值,降低胃酸和胃蛋白酶的活性。

[0131] 氢氧代镁和与碳酸钙一般合用以消除镁的轻泻效应。

[0132] 在对本发明法莫替丁钙镁咀嚼片进行的健康志愿者复方法莫替丁咀嚼片单剂给药的药代动力学试验中,测定了复方法莫替丁咀嚼片主要成分法莫替丁经时血浓度,计算法莫替丁主要药代动力学参数,了解法莫替丁在人体内的吸收、分布、消除规律,为复方法莫替丁咀嚼片II期临床试验提供安全、有效、合理的试验方案。

[0133] 健康志愿者10名,男女各半,分别于试验当日晨空腹一次服用复方法莫替丁咀嚼片2片,于药前和药后0.5,1.0,1.5,2,2.5,3,3.5,4,6,8,10,12,15小时取肘静脉血 4ml,置肝素抗凝试管中,3000转/分钟离心10分钟,取血浆分双份于-20<sup>0</sup>C贮存备测。法莫替丁血浓度-时间数据经《DAS实用药代动力学计算程序》处理,得法莫替丁的药代动力学参数。结果显示,法莫替丁主要药代动力学参数t<sub>1/2</sub>为4.013±0.332h,T<sub>max</sub>为1.950±0.284h,C<sub>max</sub>为63.597±17.703μg/ml,AUC<sub>0~15</sub>为327.837±73.647μg/ml·h,AUC<sub>0~∞</sub>为394.937±75.533μg/ml·h,K<sub>e</sub>为0.174±0.016h<sup>-1</sup>,MRT为6.552±0.635h。表明复方法莫替丁咀嚼片中法莫替丁口服约2 h达血浓度峰值,平均消除半衰期4 h,与文献报道基本一致。制剂中其他成分不影响其体内过程。

[0134] 在对本发明法莫替丁钙镁咀嚼片进行的多中心临床研究中,评价了复方法莫替丁咀嚼片缓解酸相关性疾病(消化性溃疡、胃食管返流病、反流性食管炎、慢性胃炎等)引起的烧心、返酸、胃痛等临床症状的临床疗效及其安全性,并与法莫替丁片进行对照比较。

[0135] 主要的有效性评价指标包括:临床症状总分、首剂后症状缓解时间。首剂后症状缓解时间=服药第一天(首剂)用药后烧心、反酸等症状完全缓解的时间,根据患者日记卡记录判断。

[0136] 用药方法:整个疗程为7天。试验组第一天有症状时先口服法莫替丁模拟片1片,后服用复方法莫替丁咀嚼片1片,第二天及随后几天有症状时服药(服药方法及服药量同上),若无症状,则睡前服药。对照组第一天有症状时先口服法莫替丁片1片,后服用复方法莫替丁咀嚼片模拟片1片,第二天及随后几天有症状时服药(服药方法及服药量同上),若无症状,则睡前服药。

[0137] 结果显示,本发明的复方法莫替丁咀嚼片在用于反酸、胃酸、烧心(胃灼热)、胃痛、胃胀、暖气以及其他胃部不适的治疗或预防方面有效率达95%以上,并且不良反应率极低。

## 具体实施方式

[0138] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述,然而,本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解,在不背离本发明的精神和范围的前提下,可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的,但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。

[0139] 下文制备步骤为了举例的目的,并基于各举例的可比较性而作了某些具体描述,本领域技术人员根据已有知识完全可以从其中概括得到本发明制备水针剂的方法。在下面制备的各种咀嚼片组合中,如未另外说明,每批的总配料量为5万片量,每片中含法莫替丁10mg。在列明配方和制备过程时,对于各种片剂,以每1片中的组成阐明配方和制法。以下制

备组合物的例子中,如未另外说明,各种物料在使用前均进行粉碎并且可以通过120目筛子。

[0140] 一、测试法

[0141] 测试例1、片剂中的法莫替丁含量测定

[0142] 照中国药典2010版二部附录V D高效液相色谱法测定;

[0143] 色谱条件与系统适用性试验:用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以庚烷磺酸钠溶液(取庚烷磺酸钠2.0g,加水900ml溶解后,用冰醋酸调节pH值至3.9,加水至1000ml)—乙腈—甲醇(25:6:1)为流动相;检测波长为254nm;理论板数按法莫替丁峰计算应不低于2000;

[0144] 测定法:取经重量差异测定的样品,研细,精密称取适量(约相当于法莫替丁10mg),置50ml量瓶中,加甲醇适量,振摇使法莫替丁溶解,并用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液1ml,置10ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,作为供试品溶液,量取20 $\mu$ l注入液相色谱仪,记录色谱图;另取经五氧化二磷80 $^{\circ}$ C减压干燥4小时的法莫替丁对照品适量,同法测定;按外标法以峰面积计算,每片中的法莫替丁(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>)含量。

[0145] 测试例2、片剂中的法莫替丁含量均匀度测定

[0146] 照中国药典2010版二部附录X E所示方法以及上述测试例1的片剂中的法莫替丁含量测定法,测定各次试验所制备得到的复方法莫替丁咀嚼片中的法莫替丁含量均匀度。一般地讲,药典规定,A+1.80S $\leq$ 15.0则合格,如果A+1.80S值越小则含量均匀度越好;如果A+1.80S>15.0则不合格。当然A+1.80S接近15.0时,表明制剂工艺是危险的并且是有待提高的。

[0147] 测试例3、片剂中的特定杂质检查

[0148] 照美国药典35版(USP35)第3153页所载法莫替丁片(Famotidine Tablets)中的有关化合物(Related compounds)检测法进行检查,特别严重对其中的相对保留时间约0.4处的杂质A即3-[2-(二氨基亚甲基氨基)-1,3-噻唑-4-基甲基亚磺酰基]-N-氨磺酰基-丙脒,即3-[2-(diaminomethyleneamino)-1,3-thiazol-4-ylmethylsulfinyl]-N-sulfamoyl-propanamidine,已发现此杂质是容易在制剂中增长的并且通常是特别需要关注的。

[0149] 二、片剂制备的实施例1

[0150] 实施例1:制备法莫替丁钙镁咀嚼片

[0151] 处方:

[0152]	法莫替丁	10mg,
[0153]	碳酸钙	800mg,
[0154]	氢氧化镁	165mg,
[0155]	蔗糖素	5mg,
[0156]	山梨醇	50mg,
[0157]	乳糖	100mg,
[0158]	淀粉	110mg,
[0159]	胭脂红铝色淀	0.5mg,
[0160]	蔗糖粉	356mg,
[0161]	薄荷油	4mg,

- [0162] 聚维酮K-30(10%溶液) 适量,
- [0163] 桔子香精 5mg,
- [0164] 硬脂酸镁 30mg。
- [0165] 制法:各原辅料分别粉碎,过120目筛;
- [0166] (1)配制聚维酮溶液,备用;
- [0167] (2)将各固体物料分别分别粉碎,过120目筛;
- [0168] (3)取处方量的薄荷油、淀粉混合均匀,放置一天,备用;
- [0169] (4)取处方量的法莫替丁、蔗糖素、山梨醇三者充分地混合均匀,备用;
- [0170] (5)取处方量的蔗糖粉、碳酸钙、氢氧化镁充分地混合均匀,再在相对湿度85%湿空气流通条件下混合6小时,备用;
- [0171] (6)取处方量的铝色淀和乳糖混合均匀,备用;
- [0172] (7)将以上步骤(4)~(6)所得物料混合均匀,用步骤(1)所得聚维酮溶液为粘合剂,湿法制粒,将所得湿颗粒转移到鼓风干燥箱中,70℃干燥3小时,整粒,得干颗粒;
- [0173] (8)将步骤(3)所得混合物与步骤(7)所得干颗粒以及处方量的硬脂酸镁、处方量的香精混合均匀,得终混颗粒;
- [0174] (9)按每片含法莫替丁10mg的规格,将步骤(8)所得终混颗粒在压片剂上压片,得到法莫替丁钙镁咀嚼片,该片剂试样记为Ex1。
- [0175] 补充例1:
- [0176] 参照实施例1的配方和方法,不同的仅是将其中的山梨醇的量改为0mg、10mg、20mg、30mg、40mg、60mg、70mg、80mg、90mg、120mg,得到10个配方的片剂,分别记为B11、B12、B13、B14、B15、B16、B17、B18、B19、B10。这10批片剂经中国药典2010版二部附录X G所示片剂脆碎度检测法进行脆碎度测定,结果B18、B19、B10用山梨醇量过大的片剂减失重量均大于1.2%,已经超出药典规定应<1.0%以及本领域通常认为<0.8%的优良限度,这是不可取的甚至是不合格的。从这一角度讲,山梨醇的用量超过80mg/片是不可取的。
- [0177] 补充例2:
- [0178] 参照实施例1的配方和方法,不同的仅是将其中的蔗糖素的量改为0mg、1mg、2mg、3mg、6mg、8mg、10mg、12mg、15mg、20mg,得到10个配方的片剂,分别记为B21、B22、B23、B24、B25、B26、B27、B28、B29、B20。这10批片剂经口感比较,显示B21、B22、B23三者较苦,蔗糖素用量过少不能有效地掩盖法莫替丁的苦味;B24、B25、B26、B27四者口感优良,完全掩盖了法莫替丁的苦味;而B28、B29、B20三者过甜甚至有苦的回味感,这是典型的用量过大的原因。
- [0179] 补充例3:
- [0180] 参照B14、Ex1、B17三个试样,不同的仅是将其中的蔗糖素替换为另一种甜味剂阿司巴坦,得到三个试样分别记为B31、B32、B33。
- [0181] 参照B14、Ex1、B17三个试样,不同的仅是将其中的蔗糖素替换为另一种甜味剂糖精钠,得到三个试样分别记为B34、B35、B36。
- [0182] 参照B14、Ex1、B17三个试样,不同的仅是将其中的蔗糖素替换为另一种甜味剂安赛密,得到三个试样分别记为B37、B38、B39。
- [0183] 补充例4:
- [0184] 参照B24、Ex1、B27三个试样,不同的仅是将其中的山梨醇替换为另一种类似辅料

甘露醇,得到三个试样分别记为B41、B42、B43。

[0185] 参照B24、Ex1、B27三个试样,不同的仅是将其中的山梨醇替换为另一种类似辅料乳糖,得到三个试样分别记为B44、B45、B46。

[0186] 参照B24、Ex1、B27三个试样,不同的仅是将其中的山梨醇替换为另一种类似辅料蔗糖,得到三个试样分别记为B47、B48、B49。

[0187] 补充例5:

[0188] 参照实施例1的配方和方法,不同的仅是将步骤(4)的各物料与步骤(3)的各物料混合均匀并照步骤(3)方式处理得到混合物,由此得到的片剂记为B51。

[0189] 参照实施例1的配方和方法,不同的仅是将步骤(4)的各物料与步骤(5)的各物料混合均匀并照步骤(5)方式处理得到混合物,由此得到的片剂记为B52。

[0190] 参照实施例1的配方和方法,不同的仅是将步骤(4)的各物料与步骤(6)的各物料混合均匀并照步骤(6)方式处理得到混合物,由此得到的片剂记为B53。

[0191] 补充例6:

[0192] 照CN1456160A(03118638.6,毛友昌)说明书第1页之“一、复方法莫替丁分散片的处方组成”以及第2页之“二、复方法莫替丁分散片的制备工艺”之工艺一制备片剂(在最后压片时,以每片含法莫替丁10mg的量压片),由此得到的片剂记为B61。

[0193] 照CN1634045A(200310122940.X,信宜)说明书实施例5的配方和制法制备片剂,所用包衣法莫替丁照其中的实施例1的配方和制法得到,由此得到的片剂记为B62。

[0194] 照CN1768744A(200510021853.4,泰华堂)说明书实施例1的配方和制法制备片剂(在最后压片时,以每片含法莫替丁10mg的量压片),由此得到的片剂记为B63。

[0195] 照CN100450481A(200610085742.4,东瑞)说明书实施例7的配方和制法制备片剂,所用法莫替丁环糊精包合物照其中的实施例1的配方和制法得到,由此得到的片剂记为B64。

[0196] 试验例1:考察本发明片剂的稳定性

[0197] 以上各种试样,使用铝塑复合膜代密封包装,置于40°C、避光条件下放置6个月(在本发明中,此种相对于其贮藏温度而言的高温处置方式可称为高温6月、40°C6月、高温6月处置、40°C6月处置等),采用本发明上文测试法部分所述的含量测定法和杂质检查法,测定这些试样在处置前(0月)、后(6月)活性成分相对于标示量的含量,以及在处置前(0月)、后(6月)杂质A的含量。

[0198] 对于每一个试样,用下式计算其在6月时相对于0月时的相对含量(%),其在本发明中亦可称为6月残余含量(%):

[0199] 残余含量(%)=(6月含量÷0月含量)×100%

[0200] 对于每一个试样,用下式计算其在6月时的杂质A增加百分量(%):

[0201] 杂质A增加百分量(%)=[(6月杂质A含量—0月杂质A含量)÷0月杂质A含量]×100%

[0202] 结果:

[0203] (1)残余含量(%):

[0204] 对于Ex1、B14、B15、B16、B17、B18、B19、B10、B24、B25、B26、B27、B28、B29、B20这些同时使用足够量的山梨醇和蔗糖素的片剂,它们的6月残余含量(%)均在98%~101%范围内,例

如Ex1的6月残余含量(%)为99.6%;

[0205] 对于B11、B12、B13、B21、B22、B23、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B41、B42、B43、B44、B45、B46、B47、B48、B49、B51、B52、B53、B61、B62、B63、B64这些未同时使用山梨醇和蔗糖素或者用量不足或者改变山梨醇-蔗糖素混合步骤的片剂,它们的6月残余含量(%)均在86%~92%范围内,例如B21的6月残余含量(%)为87.8%;

[0206] 众所周知,上述高温处置试验是本领域经典的试验,一般而言6月时的残余含量(%)>90%时是可接受的,否则认为产品不能满足要求。从以上结果可见,具有本发明特征的片剂具有优良的稳定性例如残余含量在高温处理6月后仍然非常高,而未采用本发明方案的片剂呈现不合格或者接近不合格的结果。

[0207] (2)杂质A增加百分量(%):

[0208] 对于Ex1、B14、B15、B16、B17、B18、B19、B10、B24、B25、B26、B27、B28、B29、B20这些同时使用足够量的山梨醇和蔗糖素的片剂,它们在6月时杂质A增加百分量(%)均在44~69%范围内,例如Ex1的杂质A增加百分量(%)为48.1%;

[0209] 对于B11、B12、B13、B21、B22、B23、B31、B32、B33、B34、B35、B36、B37、B38、B39、B41、B42、B43、B44、B45、B46、B47、B48、B49、B51、B52、B53、B61、B62、B63、B64这些未同时使用山梨醇和蔗糖素或者用量不足或者改变山梨醇-蔗糖素混合步骤的片剂,它们在6月时杂质A增加百分量(%)均在44~69%范围内,例如Ex1的杂质A增加百分量(%)为168%~273%范围内,例如B11的6月杂质A增加百分量(%)为207.2%。从以上结果可见,具有本发明特征的片剂具有优良的稳定性例如在需要特别监控的杂质A方面增加较小,而未采用本发明方案的片剂呈现杂质A的显示增加。

[0210] 试验例2:考察本发明片剂的性质

[0211] (1)含量均匀度:

[0212] 测定上述实施例1以及补充例1至补充例6所得全部片剂中法莫替丁的含量均匀度(由于法莫替丁在片剂中的相对量非常小,在此情况下通常需要对其含量均匀度进行监控)。

[0213] 结果:实施例1、补充例1、补充例2、补充例3、补充例4、补充例5中制备得到的全部片剂,它们的A+1.80S值均在1.4~6.3范围内;而补充例6制备得到的四个片剂试样的A+1.80S值均在13.6~17.2范围内,接近不合格限度甚至不合格。

[0214] (2)接触角:

[0215] 经测定,实施例1、补充例1、补充例2、补充例3、补充例4、补充例5中制备得到的全部片剂,它们的接触角均在43°~84°的范围内;而补充例6制备得到的四个片剂试样的接触角均在97°~116°的范围内。

[0216] 实施例2:制备法莫替丁钙镁咀嚼片

[0217] 配方同实施例1,制法仅是在步骤(5)中不同,即分别将在相对湿度85%湿空气流通条件下混合的时间分别改为0小时(相对湿度小于50%的条件下混合5小时)、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、8小时、10小时、15小时、20小时,得到10个试样分别记为Ex21、Ex22、Ex23、Ex24、Ex25、Ex26、Ex27、Ex28、Ex29、Ex20。

[0218] 测定这10个片剂试样的接触角和含量均匀度,结果:

[0219] Ex26、Ex27、Ex28、Ex29、Ex20这五个混合时间在5小时以上的片剂它们的接触角均

在 $46^{\circ}$ ~ $83^{\circ}$ 的范围内,并且混合时间越长接触角越小;但Ex21、Ex22、Ex23、Ex24、Ex25这五个混合时间不足5小时的片剂它们的接触角均在 $94^{\circ}$ ~ $119^{\circ}$ 的范围内,并且混合时间越短接触角越大;

[0220] Ex26、Ex27、Ex28、Ex29、Ex20这五个片剂的A+1.80S值均在1.7~6.1范围内;而Ex21、Ex22、Ex23、Ex24、Ex25这五个片剂试样的A+1.80S值均在13.1~16.9范围内,接近不合格限度甚至不合格。

[0221] 照试验例1的方法测定这10个片剂试样经高温6月处置后的残余含量(%)和杂质A增加百分量(%),结果全部试样6月残余含量(%)均在97%~100%范围内,结果全部试样6月杂质A增加百分量(%)均在38~65%范围内。

[0222] 实施例3:制备法莫替丁钙镁咀嚼片

[0223] 处方:

[0224]	法莫替丁	10mg,
[0225]	碳酸钙	750mg,
[0226]	氢氧化镁	180mg,
[0227]	蔗糖素	3mg,
[0228]	山梨醇	70mg,
[0229]	乳糖	50mg,
[0230]	淀粉	200mg,
[0231]	枸橼黄铝色淀	0.2mg,
[0232]	蔗糖粉	250mg,
[0233]	薄荷油	8mg,
[0234]	聚维酮K-15(12%溶液)	适量,
[0235]	柠檬香精	8mg,
[0236]	硬脂酸镁	20mg。

[0237] 制法:参照实施例1的方法进行。

[0238] 实施例4:制备法莫替丁钙镁咀嚼片

[0239] 处方:

[0240]	法莫替丁	10mg,
[0241]	碳酸钙	850mg,
[0242]	氢氧化镁	150mg,
[0243]	蔗糖素	10mg,
[0244]	山梨醇	30mg,
[0245]	乳糖	200mg,
[0246]	淀粉	50mg,
[0247]	枸橼黄铝色淀	0.75mg,
[0248]	蔗糖粉	450mg,
[0249]	薄荷油	2mg,
[0250]	聚维酮K-60(8%溶液)	适量,
[0251]	柠檬香精	3mg,

- [0252] 硬脂酸镁 40mg。
- [0253] 制法:参照实施例1的方法进行。
- [0254] 实施例5:制备法莫替丁钙镁咀嚼片
- [0255] 处方:
- [0256] 法莫替丁 10mg,
- [0257] 碳酸钙 780mg,
- [0258] 氢氧化镁 175mg,
- [0259] 蔗糖素 10mg,
- [0260] 山梨醇 30mg,
- [0261] 乳糖 75mg,
- [0262] 淀粉 150mg,
- [0263] 枸橼黄铝色淀 0.7mg,
- [0264] 蔗糖粉 400mg,
- [0265] 薄荷油 2mg,
- [0266] 聚维酮K-30(9%溶液) 适量,
- [0267] 柠檬香精 4mg,
- [0268] 硬脂酸镁 40mg。
- [0269] 制法:参照实施例1的方法进行。
- [0270] 实施例6:制备法莫替丁钙镁咀嚼片
- [0271] 处方:
- [0272] 法莫替丁 10mg,
- [0273] 碳酸钙 820mg,
- [0274] 氢氧化镁 155mg,
- [0275] 蔗糖素 3mg,
- [0276] 山梨醇 70mg,
- [0277] 乳糖 150mg,
- [0278] 淀粉 75mg,
- [0279] 枸橼黄铝色淀 0.3mg,
- [0280] 蔗糖粉 300mg,
- [0281] 薄荷油 6mg,
- [0282] 聚维酮K-15(11%溶液) 适量,
- [0283] 柠檬香精 6mg,
- [0284] 硬脂酸镁 20mg。
- [0285] 制法:参照实施例1的方法进行。
- [0286] 试验例3:考察本发明片剂的性质
- [0287] 测定实施例3至实施例6所得四个片剂试样的接触角、含量均匀度,结果:四个片剂的接触角均在 $57^{\circ}\sim 78^{\circ}$ 的范围内,四个片剂的A+1.80S值均在2.2~5.4范围内。
- [0288] 照试验例1的方法测定这四个片剂试样经高温6月处置后的残余含量(%)和杂质A增加百分量(%),结果:全部试样6月残余含量(%)均在98%~100%范围内,结果全部试样6月杂

质A增加百分量(%)均在32-54%范围内。

[0289] 补充例7:制备法莫替丁钙镁咀嚼片

[0290] 配方分别为以上实施例3至实施例6四个配方,制法参照B51片剂的制法进行,得到四个片剂试样分别记为B701、B702、B703、B704(法莫替丁混合次序改变)。

[0291] 配方分别为以上实施例3至实施例6四个配方,制法参照B53片剂的制法进行,得到四个片剂试样分别记为B705、B706、B707、B708(法莫替丁混合次序改变)。

[0292] 配方分别为以上实施例3至实施例6四个配方,制法参照Ex21片剂的制法进行,得到四个片剂试样分别记为B709、B710、B711、B712(碳酸钙/氢氧化镁混合方式改变)。

[0293] 配方分别为以上实施例3至实施例6四个配方,制法参照Ex23片剂的制法进行,得到四个片剂试样分别记为B713、B714、B715、B716(碳酸钙/氢氧化镁混合方式改变)。

[0294] 测定本补充例7制备的12个片剂试样的接触角、含量均匀度,结果:B701~B708八个片剂的接触角均在 $57^{\circ}$ ~ $78^{\circ}$ 的范围内,B701~B708八个片剂的A+1.80S值均在2.3~5.4范围内;B709~B716八个片剂的接触角均在 $95^{\circ}$ ~ $108^{\circ}$ 的范围内,B709~B716八个片剂的A+1.80S值均在13.8~17.4范围内。

[0295] 照试验例1的方法测定本补充例7制备的12个片剂试样经高温6月处置后的残余含量(%)和杂质A增加百分量(%),结果:B701~B708八个片剂的6月残余含量(%)均在88%~92%范围内,B709~B716八个片剂的6月残余含量(%)均在96%~99%范围内;B701~B708八个片剂的6月杂质A增加百分量(%)均在173-204%范围内,B709~B716八个片剂的6月杂质A增加百分量(%)均在45-71%范围内。

[0296] 上述结果显示,本发明法莫替丁钙镁咀嚼片具有优良的特性,这种优良特性是多种因素精密调节的结果。

[0297] 以上通过本发明较佳实施例对本发明的精神作了详细阐述。本领域技术人员理解,凡是根据本发明技术实质对以上实施例所作的任何修改、等同变化与修饰,均落在本发明的保护范围内。