

固体药物制剂及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于药物制剂领域，具体地，涉及一种包含食欲素受体拮抗剂化合物的固体药物制剂及其制备方法和在制备治疗与食欲素有关疾病的药物中的应用。

背景技术

食欲素(食欲肽)包括下丘脑中所产生的两种神经肽：食欲素A (OX-A) (33个氨基酸的肽)和食欲素B (OX-B) (28个氨基酸的肽)(Sakurai T.等人，Cell, 1998, 92, 573-585)。人们发现，食欲素能够在大鼠中刺激食物消耗，这说明，在调节摄食行为的中心反馈机制中，这些肽具有作为介质的生理学作用(Sakurai T.等人，Cell, 1998, 92, 573-585)。食欲素能够调节睡眠和失眠的状态，潜在地提出了治疗发作性睡眠或失眠症患者的新方法(Chemelli R.M.等人，Cell, 1999, 98, 437-451)。食欲素还在觉醒、激励、学习和记忆中起一定作用(Harris, 等人，Trends Neurosci., 2006, 29(10), 571-577)。在哺乳动物中，已经克隆和表征了两种食欲素受体：食欲素-1受体和食欲素-2受体。它们属于G蛋白偶联受体超家族 (Sakurai T.等人，Cell, 1998, 92, 573-585)，其中食欲素-1受体(OX或OX1R)对OX-A具有选择性，食欲素-2受体(OX2或OX2R)能够与OX-A以及OX-B结合。人们认为，食欲素所参与的生理作用是通过OX1受体和OX2 (作为食欲素受体的两个亚型)的其中一个或两个的表达来实现的。

在温血动物脑中可以发现食欲素受体，并且食欲素受体与例如下列病变有关：忧郁症；焦虑症；成瘾；强迫性的强制病症；情感性神经症；抑郁性神经症；焦虑性神经症；精神抑郁病症；行为失常；心情病症；性功能紊乱；性心理的功能紊乱；性别病症；精神分裂症；躁狂性忧郁症；精神错乱；痴呆；严重的智力迟钝和运动障碍，例如亨丁顿舞蹈症和妥瑞症；进食障碍，例如厌食，贪食症，恶病体质和肥胖症；上瘾性摄食行为；狂吃狂泻的摄食行为；心血管性疾病；糖尿病；食欲/味觉失调；呕吐，呕，恶心；哮喘；癌症；帕金森氏症；库兴氏综合症/疾病；嗜碱细胞腺瘤；泌乳素瘤；高催乳素血症；脑下垂体肿瘤/腺瘤；下丘脑疾病；炎症性肠病；胃机能障碍；胃溃疡；肥胖性生殖器退化；腺垂体疾病；脑下垂体疾病；腺垂体机能减退；腺垂体机能亢进；下丘脑的性腺机能减退；卡尔曼氏综合症(嗅觉缺失，嗅觉减退)；功能性或心因性闭经；垂体机能减退；下丘脑的甲状腺机能减退；下丘脑-肾上腺功能紊乱；突发性的、高催乳素血症；下丘脑病的生长激素缺乏；突发性的生长缺乏；侏儒症；巨人症；肢端肥大症；受到干扰的生物和昼夜节律；与疾病例如神经错乱、神经性疼痛和多动腿综

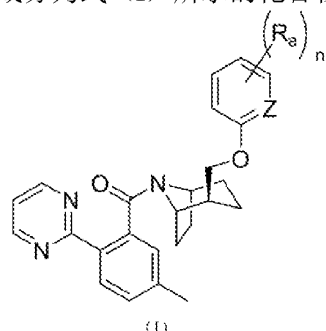
合征相关的睡眠障碍；心脏和肺疾病，急性和充血性心力衰竭；低血压；高血压症；尿储留；骨质疏松症；心绞痛；急性心肌梗死；缺血性或出血性中风；蛛网膜出血；溃疡；变态反应；良性前列腺肥大；慢性肾衰竭；肾病；葡糖耐量削弱；偏头痛；痛觉过敏；疼痛；对疼痛敏感性增强或夸张，例如痛觉过敏、灼痛和触摸痛；急性疼痛；灼伤性疼痛；非典型性的面部疼痛；神经性疼痛；背痛；复合区域疼痛综合症I和II；关节炎疼痛；运动创伤疼痛；与感染例如HIV相关的疼痛，化疗后疼痛；中风后的疼痛；手术后的疼痛；神经痛；呕吐，恶心，呕；与内脏疼痛相关的病症，例如过敏性肠综合症和心绞痛；偏头痛；膀胱失禁，例如急迫性尿失禁；对麻醉剂或戒除麻醉剂的耐受性；睡眠障碍；睡眠呼吸暂停；嗜眠病；失眠；深眠状态；时差综合症；和神经变性的病症，包括疾病分类实体，例如抑制解除-痴呆-震颤性麻痹-肌萎缩综合征；癫痫；癫痫发作病症及其它与普通食欲素系统功能紊乱相关的疾病。

CN106414439A公开了一类作为食欲素受体拮抗剂的哌啶衍生物，其对OX1和OX2 GPCR受体具有明显的抑制作用，在研究中发现，将其制备成固体药物组合物时，存在溶出速率和溶出度较低，以及生物利用度较低和体内半衰期较高的不足，而对于治疗失眠类药物而言较长的半衰期显然存在不利的影响，例如会产生第二天残留效应，从而对患者造成不良后果。因此有必要将其开发成具有较高溶出速率和溶出度，以及较高的生物利用度和较低的半衰期的固体药物剂型以满足更广泛的临床给药需求。

发明内容

本发明的目的是提供一种稳定性好、溶出效果好且具有良好生物利用度的包含式I化合物的固体药物制剂。

本发明第一方面提供了一种固体药物制剂，其中，所述固体药物制剂包含活性成分，该活性成分为式(I)所示的化合物或其药学上可接受盐，或二者的混合物；



其中 R_a 为氢、氟、氯、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或

异丙氧基；

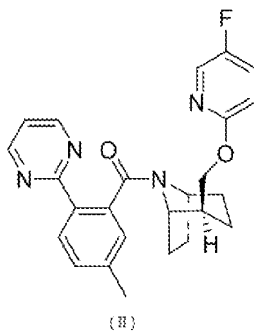
Z 为 N 或 CR₀；R₀ 为氢、卤素或 C₁₋₃ 烷基；

n 为 0、1 或 2；

并且所述活性成分的粒径为 D₉₀≤50μm。

在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀≤35μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀≤30μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀≤20μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀≤10μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀=1μm~30μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀=1μm~20μm。在另一优选例中，所述活性成分的粒径为 D₉₀=1μm~10μm 或为 D₉₀=10μm~20μm。

在另一优选例中，式 (I) 所示的化合物为式 (II) 化合物：



((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮。如专利 CN106414439A 中所记载的，通过 FLIPR 检测细胞内钙信号变化，以化合物的 IC₅₀ 值为指标，来评价式 (II) 化合物对 OX1 和 OX2GPCR 受体的抑制作用，其活性分别为 20 nM(hOX1R)和 36 nM(hOX2R)。

本发明所述药学上可接受的盐包括药学可接受的酸加成盐和药学可接受的碱加成盐。其中药学上可接受的酸加成盐是指能够保留游离碱的生物有效性而无其他副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和水杨酸盐等。这些盐可通过本技术领域已知的方法制备。药学可接受的碱加成盐包括但不限于无机碱的盐如钠盐，钾盐，钙盐和镁盐等。包括但不限于有机碱的盐，比如铵盐，三乙胺盐，赖氨酸盐，精氨酸盐等。这些盐可通过本技术领域已知的方法制备。

本发明所述的式(I)和式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐可以是任意形式，具体形式包括但不限于无定形、任意晶型、水合物、溶剂合物等。在一些实施方案中，式(II)

所示化合物以结晶形式 A 存在, 其 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图解析如下, 其结构如图 6 所示。

衍射角 2 θ	相对强度(%)	衍射角 2 θ	相对强度(%)
10.428	60.0	25.533	8.2
11.968	100.0	26.083	11.0
13.542	17.8	27.133	3.1
14.238	3.4	27.506	17.7
14.767	12.1	28.316	3.0
15.851	73.9	29.557	2.2
16.818	72.0	30.740	4.2
18.003	9.2	31.846	5.1
19.087	2.1	32.550	2.0
19.755	47.6	33.775	3.1
20.900	25.7	34.682	2.2
22.652	2.9	36.422	3.4
23.858	49.2	36.953	3.4
24.844	23.2	38.569	3.0

在一些实施方案中, 式(II)所示化合物以结晶形式 B 存在, 其 Cu-K α 辐射的 XRPD 谱图解析如下, 其结构如图 7 所示。

衍射角 2 θ	相对强度(%)	衍射角 2 θ	相对强度(%)
8.611	100.0	23.953	2.6
10.330	70.6	24.370	32.3
12.284	13.4	26.501	29.4
13.703	23.9	26.915	8.7
14.057	5.6	27.663	11.0
14.351	4.8	27.939	15.5
14.848	9.2	29.499	2.6
15.576	7.5	30.604	2.2
16.602	31.6	31.727	13.3
17.250	71.3	32.969	2.6
17.902	90.7	33.378	2.8
18.277	42.4	33.777	3.0
19.149	6.5	34.825	1.6
20.625	21.7	36.399	5.3
21.550	42.7	37.366	4.3
22.124	2.3	39.357	3.3
23.307	33.4		

本发明中提及的结晶形式 A 和结晶形式 B 可参照专利 CN107709318A 中记载的方法进行制备和表征。在一些实施方案中，式(II)所示化合物以结晶形式存在，其单晶 X 射线衍射表明式(II)化合物具有如图 10 所示的一种立体结构椭球图。

在另一优选例中，所述活性成分的含量为 1%–15%，更佳地为 4%–10%，更佳地为 9.5%–10%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

在另一优选例中，所述固体药物制剂还包括粘合剂，所述粘合剂选自羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、海藻酸钠、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种，所述粘合剂的含量为 0.5%–10%，更佳地为 1.5%–3%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

在另一优选例中，所述粘合剂选自羟丙甲纤维素-E5、羟丙甲纤维素-K4M、羟丙甲纤维素-E50、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种。

在另一优选例中，所述粘合剂选自羟丙甲纤维素-E5。

在另一优选例中，所述固体药物制剂还包括填充剂，所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、纤维素乳糖复合物、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙中的一种或多种，所述填充剂的含量为 60%至 90%，更佳地为 73%至 85%，更佳地为 73%–82.5%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

在另一优选例中，所述填充剂为微晶纤维素和乳糖。

在另一优选例中，所述固体药物制剂还包括崩解剂，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素-K4M、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的一种或多种，所述崩解剂的含量为 5%–15%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

在另一优选例中，所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素-K4M。

在另一优选例中，所述固体药物制剂还包括润滑剂，所述润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸富马酸钠中的一种或多种，所述润滑剂的含量为 0.1%–1%，更佳地为 0.4%–0.5%，更佳地为 0.48%–0.5%，所述百分比是以固体药物制剂的总干燥重量计。

在另一优选例中，所述固体药物制剂为片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、滴丸剂或膜剂，优选为片剂。

在另一优选例中，所述固体药物制剂包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分：a) 活性成分：((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮，或其药学上可接受的盐，或二者的混合物；所述活性成分的含量为 1%–15%，更佳地为 4%–10%，更佳地为 9.5%–10%；

b) 填充剂，选自微晶纤维素、乳糖、纤维素乳糖复合物、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙中的一种或多种，所述填充剂的含量为 60%–90%，更佳地为 73%–85%，更佳地为

73%–82.5%;

c) 粘合剂, 选自羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、海藻酸钠、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种, 所述粘合剂的含量为 0.5%–10%, 更佳地为 1.5%–3%;

d) 崩解剂, 选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素-K4M、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的一种或多种, 所述崩解剂的含量为 5%–15%;

e) 润滑剂, 选自硬脂酸镁、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸富马酸钠中的一种或多种, 所述润滑剂的含量为 0.1%–1%, 更佳地为 0.4%–0.5%, 更佳地为 0.48%–0.5%; 其中所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 35 \mu\text{m}$ 。

在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 30 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中, 所述活性成分的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ 或为 $D_{90} = 10 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$ 。

在另一优选例中, 所述固体制剂为片剂。

在另一优选例中, 所述活性成分的含量为 5mg~100mg。在另一优选例中, 所述活性成分的含量为 10mg~50mg。在另一优选例中, 所述活性成分的含量为 10mg、20mg 或 40mg。

在另一优选例中, 所述粘合剂选自羟丙甲纤维素-E5、羟丙甲纤维素-K4M、羟丙甲纤维素-E50、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种。

在另一优选例中, 所述粘合剂选自羟丙甲纤维素-E5。

在另一优选例中, 所述填充剂为微晶纤维素和乳糖。

在另一优选例中, 所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠和羟丙甲纤维素-K4M。

在另一优选例中, 所述固体药物制剂包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分: a) 活性成分: ((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐, 或二者的混合物; 所述活性成分的含量为 4%–10%;

b) 微晶纤维素, 含量为 24%–27.5%;

c) 乳糖, 含量为 48.5%–56.5%;

d) 羟丙甲纤维素-E5, 含量为 1.5%–3%;

e) 交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M, 含量为 5%–15%;

f) 硬脂酸镁, 含量为 0.4%–0.5%;

其中所述活性成分的粒径为 $D_{90} \leq 35 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 30 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 30 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$, 或为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$, 或为

D90=10 μ m~20 μ m。

在另一优选例中，包含以固体药物制剂的总干燥重量计的下述组分：

a) 活性成分：((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受的盐，或二者的混合物；所述活性成分的含量为 9.5%–10%；

b) 微晶纤维素，含量为 24%–27.5%；

c) 乳糖，含量为 48.5%–56.5%；

d) 羟丙甲纤维素-E5，含量为 1.5%–3%；

e) 交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M，含量为 5%–15%；

f) 硬脂酸镁，含量为 0.48%–0.5%；

其中所述活性成分的粒径为 D90=1 μ m~30 μ m，或为 D90=1 μ m~20 μ m，或为 D90=1 μ m~10 μ m，或为 D90=10 μ m~20 μ m，所述固体制剂为片剂。

在另一优选例中，所述乳糖为 200 目、100 目、50 目等。更佳的是乳糖为 200 目。

在另一优选例中，所述填充剂为微晶纤维素和乳糖；微晶纤维素和乳糖的重量比为 (24–27.5) : (48.5–56.5)。

在另一优选例中，所述固体药物制剂包括制备例中的任一片剂。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：约 10mg、约 20mg 或约 40mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；约 25mg 至约 150mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；约 50mg 至约 300mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；约 1mg 至约 15mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；约 10mg 至约 50mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）或羟丙甲纤维素（例如 HPMC-K4M）；约 0.5mg 至约 3mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 D90=1 μ m~20 μ m；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 D90=1 μ m~10 μ m 或为 D90=10 μ m~20 μ m。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：约 10mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；约 25mg 至约 26mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；约 51mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；约 3mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；约 10mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；约 0.5mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 D90=1 μ m~20 μ m；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 D90=1 μ m~10 μ m 或为 D90=10 μ m~20 μ m。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：约 20mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；约 51mg 的微晶纤维素（例如

微晶纤维素 PH101)；约 102mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；约 6mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；约 20mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；约 1mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ ；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 或为 $D_{90}=10\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：约 40mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；约 102mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；约 204mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；约 12mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；约 40mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；约 2mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ ；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 或为 $D_{90}=10\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：8mg 至 12mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；20mg 至 30mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；46mg 至 56mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；2mg 至 4mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；5mg 至 15mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；0.3mg 至 0.7mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ ；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 或为 $D_{90}=10\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：18mg 至 22mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；46mg 至 56mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；97mg 至 107mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；5mg 至 7mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；15mg 至 25mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；0.8mg 至 1.2mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ ；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 或为 $D_{90}=10\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

在另一方面，本发明提供了一种单位剂型，以该单位剂型的总重量计，该单位剂型包含：38mg 至 42mg 的活性成分，该活性成分为式 (II) 化合物；97mg 至 107mg 的微晶纤维素（例如微晶纤维素 PH101）；199mg 至 209mg 的乳糖（例如 Granulac 200）；11mg 至 13mg 的羟丙甲纤维素（例如羟丙甲纤维素 E5）；35mg 至 45mg 交联羧甲基纤维素钠（例如交联羧甲基纤维素钠 SD711）；1.8mg 至 2.2mg 的硬脂酸镁，其中所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ ；在一些实施方案中，所述活性成分的粒径为 $D_{90}=1\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ 或为 $D_{90}=10\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

在一些实施方案中，本发明所提供的上述任一单位剂型中，作为活性成分的式 (II)

化合物可以任意形式存在，包括无定形、任意结晶形式、水合物、溶剂合物等。在一些实施方案中，作为活性成分的式(II)化合物是以无定形形式、结晶形式A或结晶形式B存在。在一些实施方案中，作为活性成分的式(II)化合物以结晶形式A存在。

在一些实施方案中，上述单位剂型为片剂或胶囊剂。在一些实施方案中，上述单位剂型为片剂。在一些实施方案中，上述单位剂型为片剂并且进一步包含包衣。

片剂可以通过常规的压制、湿法制粒或干法制粒方法来制备。在一些实施方案中，本发明的剂型是湿法制粒方法制备得到的片剂。片剂还可以包括一种或多种表面包衣，例如澄清包衣和/或有颜色的包衣。各种包衣及其应用方法是本领域已知的，包括在Remington's Pharmaceutical Sciences(第17版，马克(Mack)出版公司，伊斯顿，Pa.，1985)中公开的那些。当存在适量的包衣时，片剂的重量通常会增重2%~3%，因此片剂通常可以在约50mg至约1000mg之间，在一些实施方案中，片剂的重量为约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg等，这取决于治疗用途所需的剂量。

本发明上述单位剂型中的重量数值前所使用的“约”字表示 $\pm 10\text{mg}$ ，或 $\pm 5\text{mg}$ ，或 $\pm 2\text{mg}$ ，或 $\pm 1\text{mg}$ ，或 $\pm 0.5\text{mg}$ ，或 $\pm 0.2\text{mg}$ ，或 $\pm 0.1\text{mg}$ 的范围值。

本发明中活性成分的粒径D₉₀表示一个样品的累计粒度分布百分数达到90%时所对应的粒径。

可用于本发明制剂的薄膜包衣是本领域已知的并且通常包含聚合物(通常是纤维素型聚合物)、着色剂和增塑剂。另外的成分如糖、矫味剂、油和润滑剂可以包括在薄膜包衣配制物中以给予薄膜包衣某些特性。还可以将本文的组合物和制剂合并和处理为固体，然后置于胶囊形式如明胶胶囊中。

应当理解，本发明的制剂的一些组分可以具有多重功能。例如，给定的组分既可以用作填充剂，又可以用作崩解剂。在一些这类情况中，给定组分的功能可以被认为是单一的，尽管其性质可以允许多功能性。

本发明中，乳糖可以选自适用药学领域的可市购的乳糖，包括Flow100、Granulac 200、Tabletose 100、Spherolac 100等。微晶纤维素可以选自适用药学领域的可市购的微晶纤维素，包括pH101、pH102、pH301、pH302、KG1000、KG802、UF702、UF711等。预胶化淀粉(又称改性淀粉)可以选自适用药学领域的可市购的预胶化淀粉，包括Starch 1500、PC10等。羟丙甲纤维素可以选自适用药学领域的可市购的羟丙甲纤维素，包括HPMC E3、HPMC E5、HPMC K4M、HPMC E15等。聚维酮可以选自适用药学领域的可市购的聚维酮，包括聚维酮K30、聚维酮K90。交联聚维酮可以选自适用药学领域的可市购的交联聚维酮，包括PVPP XL-10、PVPP VL-10、PVPP XL。交联羧甲基纤维素

钠可以选自适用药理学领域的可市购的交联羧甲基纤维素钠，包括 RC-A591NF、SD-711 等。

本发明第二方面提供了一种片剂的制备方法，所述方法包括下述步骤：

- (a) 将活性成分颗粒、填充剂、粘合剂和第一崩解剂混合后湿法制粒；
- (b) 将步骤 (a) 所得产物干燥；
- (c) 将步骤 (b) 所得产物、第二崩解剂和润滑剂干混合；和
- (d) 将步骤 (c) 所得产物压制成片；

其中活性成分为((1S,2R,5S)-2-(((5-氟吡啶-2-基)氧基)甲基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)(5-甲基-2-(嘧啶-2-基)苯基)甲酮或其药学上可接受盐，或二者的混合物；

活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 50 \mu\text{m}$ 。

第一崩解剂和第二崩解剂可以相同，也可以不同。

在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 35 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 30 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 30 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} = 1 \mu\text{m} \sim 10 \mu\text{m}$ 。在另一优选例中，活性成分颗粒的粒径为 $D_{90} = 10 \mu\text{m} \sim 20 \mu\text{m}$ 。

在另一优选例中，所述填充剂选自微晶纤维素、乳糖、纤维素乳糖复合物、预胶化淀粉、磷酸氢钙、碳酸钙中的一种或多种。

在另一优选例中，所述粘合剂选自羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、聚维酮、海藻酸钠、卡波普、聚乙烯醇中的一种或多种。

在另一优选例中，所述第一和第二崩解剂各自独立地选自交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素-K4M、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠中的一种或多种。

在另一优选例中，所述润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸富马酸钠中的一种或多种。

在另一优选例中，按照步骤 (c) 所得混合物的总干燥重量计，活性成分的含量为 4%–10%。

在另一优选例中，按照步骤 (c) 所得混合物的总干燥重量计，填充剂的含量为 73%–82.5%。

在另一优选例中，按照步骤 (c) 所得混合物的总干燥重量计，粘合剂的含量为 1.5%–3%。

在另一优选例中，按照步骤 (a) 中所有组分的干燥重量计，第一崩解剂的含量为

2%–10%，更佳地为5%–6%；按照步骤（c）中所有组分的总干燥重量计，第二崩解剂的含量为5%–10%。

在另一优选例中，按照步骤（c）中所有组分的总干燥重量计，润滑剂的含量为0.1%–1%，更佳地为0.4%–0.5%，更佳地为0.48%–0.5%。

在另一优选例中，所述方法还包括步骤（e），对步骤（d）的产物进行包衣。

在另一优选例中，所述步骤（e）中包衣材料为胃溶型薄膜包衣预混剂，包衣液浓度为10%–20%。

在另一方面，本发明还提供了本文所述方法的产物。

本发明第三方面提供了本发明第一方面所述的固体药物制剂在制备治疗与食欲素有关疾病的药物中的应用。

更佳地，所述与食欲素有关疾病包括失眠、慢性阻塞性肺病、阻塞性睡眠呼吸暂停、嗜睡、焦虑、强迫、恐慌、尼古丁依赖或饮食混乱障碍。

本文提出的材料、方法和实例意欲是说明性的，而非意欲限制本发明的范围。本文提到的所有出版物、专利申请、专利和其它参考文献整体引入作为参考。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

图1为制备例1-1、1-2、1-3和1-4处方的溶出曲线图。

图2为制备例2-1、2-2、2-6和2-7处方的溶出曲线图。

图3为制备例2-1、2-2、2-3、2-4和2-5处方的溶出曲线图。

图4为制备例3、2-1和2-4处方的溶出曲线图。

图5为制备例4-1、4-2和4-3处方的溶出曲线图。

图6为以结晶形式A存在的式（II）化合物的Cu-K α 辐射的XRPD谱图。

图7为以结晶形式B存在的式（II）化合物的Cu-K α 辐射的XRPD谱图。

图8为制备例2-8和制备例6处方以pH6.8的磷酸盐缓冲液作为溶出介质的体外溶出曲线图。

图9为制备例2-8和制备例6处方以0.1N HCl作为溶出介质的体外溶出曲线图。

图10为一种式II化合物单晶立体结构椭球图。

制备方法

本发明所述的固体药物制剂可以通过本领域公知的方法进行制备。例如在颗粒剂的情况下，可根据需要将式(I)或式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐以及赋形剂、粘合剂、崩解剂、润湿剂等混合进行搅拌制粒、挤出制粒、转动制粒、喷雾一步制粒等来制造，直接干法制粒亦可。此外也可采用微丸上药方式制备。此外也可根据需要进行整粒、粉碎。进而也可进一步向上述颗粒剂中加入赋形剂、崩解剂、粘合剂、抗氧剂、着色剂等进行压片。

为进一步说明，本发明的未包衣片剂(素片)或包衣片剂可根据处方不同，改变加入量或对应成分采用以下制备工艺进行制备。所述制备工艺包括：原料药粉碎，辅料过筛，称量，混合制粒，湿整粒，干燥，干整粒，终混，压片，包衣(制备包衣片剂时需要)。

原料药粉碎：合格的原料药(式(I)或式(II)化合物、其药学上可接受的盐，或二者的混合物)自身粒径为120~150 μm ，通过粉碎设备不同的参数调节达到原料粒径需求。

(1)粒径控制 $D_{90}\leq 10\mu\text{m}$ 、 $D_{90}\leq 20\mu\text{m}$ 或 $D_{90}\leq 30\mu\text{m}$ ：取合格的原料药(式(I)或式(II)化合物、其药学上可接受的盐，或二者的混合物)过筛后加入气流粉碎机粉碎，通过控制加料机转速100~500 rpm，调节进料压力3~7 bar，粉碎压力2~7 bar，控制粉碎后检测原料药的粒径，用激光粒度分布仪测量粒径分布应满足粒径 $D_{90}\leq 10\mu\text{m}$ 、 $D_{90}\leq 20\mu\text{m}$ 、 $D_{90}\leq 30\mu\text{m}$ ；(2)粒径控制 $D_{90}\leq 50\mu\text{m}$ ：取合格的原料药(式(I)或式(II))，用实验室剪切粉碎机粉碎，粉碎3min，间歇5min，粉碎一定时间后，取样检测原料药粒径。用激光粒度分布仪测量粒径分布应满足 $D_{90}\leq 50\mu\text{m}$ 。

辅料过筛：领取检验合格的辅料乳糖(Granulac 200目)。

称量：称取原料药(已粉碎)、微晶纤维素(PH101)、乳糖(Granulac 200目)(已过筛)、羟丙甲纤维素-E5、交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M(内加崩解剂)。

混合制粒：制浆，即粘合剂配制：称取300g纯化水，边搅拌边加入羟丙甲纤维素-E5 30g，持续搅拌直至溶解，配制得到的10%羟丙甲纤维素-E5水溶液，过60目筛，备用。混合，即：将原料药(已粉碎)、乳糖(已过筛)依次加入至湿法混合制粒机开始搅拌混合，搅拌速度300~500 rpm(例如300rpm或400rpm)，切碎速度350~400rpm或400~500 rpm(例如400rpm)，搅拌时间300秒；打开物料锅盖，继续将交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M(内加崩解剂)，微晶纤维素(PH101)依次加入锅内；开始搅拌混合，搅拌速度300~500 rpm(例如350rpm或400rpm)，切碎速度400~500rpm(优选400rpm)，搅拌时间600秒。制软材，整个制软材分为两个阶段，第一阶段：开启湿法混合制粒机中预先设定参数后，设置搅拌速度为350~500rpm(例如350rpm)，切割速度为1000~1500 rpm(例如1000rpm)，运行10S后向湿法混合制粒机中缓慢加入全部的

10%(w/w)羟丙甲纤维素-E5水溶液粘合剂，加完粘合剂溶液后继续开启搅拌桨和切碎刀使制成的湿颗粒均匀，且无明显团块，制粒时间(加浆时间)为 ≤ 300 秒(例如60s)；第二阶段：设置搅拌速度为500rpm或350rpm，切割速度为1500rpm或1000rpm，同时开启搅拌切割，继续搅拌切割60s，制成适宜湿颗粒。

湿整粒：将制得的湿颗粒用摇摆式整粒机经18目不锈钢筛整粒或用20目筛网进行手工湿整粒。

干燥：将整粒后的湿颗粒均匀摊布于烘盘中，铺盘厚度应为 $1.5\text{cm} \pm 0.5\text{cm}$ ，将铺好湿颗粒烘盘推入烘箱开始干燥，使干燥温度在 $65.0^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 。每干燥30min分别进行翻盘及颗粒水分检测，干燥终点为干燥后颗粒水分应 $\leq 2.0\%$ 。

干整粒：将干燥后的颗粒用摇摆式整粒机经20目不锈钢筛整粒。

终混：将交联羧甲基纤维素钠或羟丙甲纤维素-K4M(外加崩解剂)、干整后的颗粒、硬脂酸镁同时投入到混合机中混合300秒，混合桶转速16rpm。总混后，总颗粒水分应 $\leq 3.0\%$ 。

压片：领取原料药片终混颗粒，用旋转压片机进行压片。

包衣：对压制得到的素片进行包衣，目标包衣增重为2%~3%。选用胃溶型薄膜包衣预混剂为包衣材料，包衣液浓度为15%，具体配制方法为：称取30g的包衣粉，加入到200g的纯化水中，搅拌使分散均匀即得(按照增重3%的200%配制)，然后运用高效包衣机进行包衣。包衣可采用如下工艺参数进行。

进风温度($^{\circ}\text{C}$)	55.0~65.0
出风温度($^{\circ}\text{C}$)	45.0~50.0
加热($^{\circ}\text{C}$)	70.0~75.0
风量(m^3/h)	80.0~85.0
流速(g/min)	85~90
主机转速(rpm)	3.0~5.5
喷枪压力(bar)	0.11 或 0.9

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

单晶结构采用 D8 Venture X 射线单晶衍射仪测试。光源：Cu 靶，X 射线：Cu-K α (=1.54178Å)，探测器：CMOS 面探测器，分辨率 0.8 Å，电流电压：50kV，1.2mA，曝光时间 10s，面探测器至样品距离 40mm，测试温度 150(2)K。

除非另有说明，对本文公开的固体药物制剂的活性成分、填充剂组分、粘合剂组分、崩解剂组分和润滑剂组分所提出的重量百分数是各组分占最终固体药物制剂的百分数，而不包括任意表面覆盖物，例如片剂包衣（如任意澄清或有颜色的包衣）或胶囊。尽管以下具体实施例中的包衣片剂因将包衣重量计算在内，使得其中活性成分、填充剂组分、粘合剂组分、崩解剂组分和润滑剂组分的重量百分数计算稍有变化，但这仅用于说明本发明而不能用于限制本发明的范围。除非另有说明，以下制备例中具体处方中的活性成分式（II）化合物均以结晶形式 A 存在，微晶纤维素选自微晶纤维素 PH101，乳糖选自乳糖 Granulac 200 目，交联羧甲基纤维素钠选自交联羧甲基纤维素钠 SD711。

制备例1-1 未包衣的素片处方

包含式（II）化合物的片剂处方（质量百分比）：

式（II）化合物	4%
微晶纤维素	26.16%
乳糖	56.32%
羟丙甲纤维素-E5	3.04%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.48%

将式（II）化合物过20目筛，过筛后的原料药加入气流粉碎机中，设置粉碎压力为6~7 bar，进气压力为7~8 bar，进料压力为6~7 bar，进料转速为100~150rpm，粉碎结束后，取样检测，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径D₉₀≤10μm（D₉₀= 7.461μm）。将粒径D₉₀≤10μm（D₉₀= 7.461μm）的式（II）化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分≤2.0%。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分≤3.0%。压片。制得规格为500mg的未包衣的素片片剂。

制备例1-2 未包衣的素片处方

包含式（II）化合物的片剂处方（质量百分比）：

式（II）化合物	4%
微晶纤维素	26.16%

乳糖	56.32%
羟丙甲纤维素-E5	3.04%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.48%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片。制得规格为500mg的未包衣的素片片剂。

制备例1-3 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	4%
微晶纤维素	26.16%
乳糖	56.32%
羟丙甲纤维素-E5	3.04%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.48%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为2~4 bar,进气压力为4~5 bar,进料压力为3~4 bar,进料转速为300~400rpm,粉碎结束后,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 35\mu\text{m}$ ($D_{90} = 30.7\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 35\mu\text{m}$ ($D_{90} = 30.7\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片。制得规格为500mg的未包衣的素片片剂。

制备例1-4 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	4%
微晶纤维素	26.16%
乳糖	56.32%
羟丙甲纤维素-E5	3.04%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.48%

将式(II)化合物过20目筛后,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 144.5 \mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 150 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 144.5 \mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片。制得规格为500mg的未包衣的素片片剂。

制备例2-1 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片,用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣,制得规格为205mg的片剂。

制备例2-2 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片,用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣,制得规格为410mg的片剂。

制备例2-3 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为6~7 bar,进气压力为7~8 bar,进料压力为6~7 bar,进料转速为100~150rpm,粉碎结束后,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 10\mu\text{m}$ ($D_{90} = 7.461\mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 10\mu\text{m}$ ($D_{90} = 7.461\mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,

干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片，用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣，制得规格为205mg的片剂。

制备例2-4 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛，用实验室剪切粉碎机粉碎，粉碎3min，间歇5min，粉碎10min后，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ ($D_{90} = 45.71\mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 50\mu\text{m}$ ($D_{90} = 45.71\mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片，用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣，制得规格为205mg的片剂。

制备例2-5 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛后，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 150\mu\text{m}$ ($D_{90} = 144.5\mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 150\mu\text{m}$ ($D_{90} = 144.5\mu\text{m}$)的式(II)化合物、

乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片，用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣，制得规格为205mg的片剂。

制备例2-6 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	10%
微晶纤维素	25.5%
乳糖	51%
羟丙甲纤维素-E5	3%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.5%

将式(II)化合物过20目筛后，过筛后的原料药加入气流粉碎机中，设置粉碎压力为4~6bar，进气压力为6~7 bar，进料压力为5~6 bar，进料转速为200~300rpm，取样检测，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90}=17.89\mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90}=17.89\mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片。制得规格为200mg的未包衣片剂。

制备例2-7 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	10%
微晶纤维素	25.5%
乳糖	51%
羟丙甲纤维素-E5	3%
交联羧甲基纤维素钠	10%
硬脂酸镁	0.5%

将式(II)化合物过20目筛后，过筛后的原料药加入气流粉碎机中，设置粉碎压力为4~6bar，进气压力为6~7 bar，进料压力为5~6 bar，进料转速为200~300rpm，取样检

测，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片，制得规格为400mg的未包衣片剂。

制备例2-8 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	9.76%
微晶纤维素	24.88%
乳糖	49.76%
羟丙甲纤维素-E5	2.93%
交联羧甲基纤维素钠	9.76%
硬脂酸镁	0.49%
薄膜包衣预混剂	2.44%

将式(II)化合物过20目筛，过筛后的原料药加入气流粉碎机中，设置粉碎压力为6~7 bar，进气压力为7~8 bar，进料压力为6~7 bar，进料转速为100~150rpm粉碎结束后，取样检测，用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 8.93 \mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 8.93 \mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合，再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合，然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒，湿整粒，烘箱干燥，干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒，将所得干整后的颗粒，交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混，终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片，用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣，制得规格为205mg的片剂。

制备例3 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比)：

式(II)化合物	4%
微晶纤维素	26.2%
乳糖	56.3%
羟丙甲纤维素-E5	3%
交联羧甲基纤维素钠	10%

硬脂酸镁 0.48%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为6~7 bar,进气压力为7~8 bar,进料压力为6~7 bar,进料转速为100~150rpm,粉碎结束后,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 7.461 \mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 10 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 7.461 \mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖、微晶纤维素加入湿法混合制粒机搅拌混合,再缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$,压片。制得规格为500mg的片剂。

制备例4-1 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	10%
微晶纤维素	24.3%
乳糖	48.7%
羟丙甲纤维素-E5	1.5%
羟丙甲纤维素-K4M	15%
硬脂酸镁	0.5%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20 \mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89 \mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖、微晶纤维素、羟丙甲纤维素-K4M加入湿法混合制粒机搅拌混合,再缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,羟丙甲纤维素-K4M和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$,压片。制得规格为200mg的片剂。

制备例4-2 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	10%
微晶纤维素	27.5%
乳糖	55%
羟丙甲纤维素-E5	2%
羟丙甲纤维素-K4M	5%

硬脂酸镁 0.5%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖、微晶纤维素、羟丙甲纤维素-K4M加入湿法混合制粒机搅拌混合,再缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,羟丙甲纤维素-K4M和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$,压片。制得规格为200mg的片剂。

制备例4-3 未包衣的素片处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	10%
微晶纤维素	25.8%
乳糖	51.7%
羟丙甲纤维素-E5	2%
羟丙甲纤维素-K4M	10%
硬脂酸镁	0.5%

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖、微晶纤维素、羟丙甲纤维素-K4M加入湿法混合制粒机搅拌混合,再缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,羟丙甲纤维素-K4M和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$,压片。制得规格为200mg的片剂。

制备例5 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	9.8%
微晶纤维素	25%
乳糖	50%
羟丙甲纤维素-E5	2.94%
交联羧甲基纤维素钠	9.8%

硬脂酸镁	0.49%
------	-------

薄膜包衣预混剂	1.96%
---------	-------

将式(II)化合物过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为4~6bar,进气压力为6~7 bar,进料压力为5~6 bar,进料转速为200~300rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)。将 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 17.89\mu\text{m}$)式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片,用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣,制得规格为102mg的片剂。

制备例6 包衣的片剂处方

包含式(II)化合物的片剂处方(质量百分比):

式(II)化合物	9.76%
----------	-------

微晶纤维素	24.88%
-------	--------

乳糖	49.76%
----	--------

羟丙甲纤维素-E5	2.93%
-----------	-------

交联羧甲基纤维素钠	9.76%
-----------	-------

硬脂酸镁	0.49%
------	-------

薄膜包衣预混剂	2.44%
---------	-------

将式(II)化合物(以结晶形式B存在)过20目筛,过筛后的原料药加入气流粉碎机中,设置粉碎压力为6~7 bar,进气压力为7~8 bar,进料压力为6~7 bar,进料转速为100~150rpm,取样检测,用激光粒度分布仪测量粒径分布满足粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 10.09\mu\text{m}$)。将粒径 $D_{90} \leq 20\mu\text{m}$ ($D_{90} = 10.09\mu\text{m}$)的式(II)化合物、乳糖加入湿法混合制粒机搅拌混合,再加入微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠搅拌混合,然后向湿法混合制粒机中缓慢加入10%(质量百分比)羟丙甲纤维素-E5水溶液进行湿法制粒,湿整粒,烘箱干燥,干燥后颗粒水分 $\leq 2.0\%$ 。然后进行干整粒,将所得干整后的颗粒,交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁在混合机中进行终混,终混后总颗粒水分 $\leq 3.0\%$ 。压片,用胃溶型薄膜包衣预混剂包衣,制得规格为205mg的片剂。

测试例1 体外溶出测试

根据中国药典2015年版四部通则0931第二法,对上述制备例中制得的片剂处方进行体外溶出试验,检测其在pH6.8的磷酸缓冲液中的溶出情况,其中溶出装置为桨法,

溶出介质为pH6.8缓冲液，水浴温度为 $37.0 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，溶出体积为900ml，转速为每分钟50转，取样时间为5min、10min、15min、20min、30min、45min、60min，取样体积为5ml，滤膜为聚醚砜过滤器。试验结果如下表1-1至1-5和图1至图5所示。

表1-1 制备例1-1至1-4的体外溶出结果

T, min	制备例1-4		制备例1-3		制备例1-2		制备例1-1	
	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD
0	0	0	0	0	0.0	0	0	0
5	11	10.1	35.6	2.6	29.6	2.1	38.8	6.5
10	30.3	48.3	47.5	4.1	48.0	1.9	52.5	2.1
15	27.9	1.2	54.6	4.5	58.6	1.0	61.5	1.8
20	33.3	3.1	59.3	0.1	65.9	0.4	68.2	0.7
30	41.4	1.3	66.8	1.0	75.4	1.2	75.4	0.6
45	47.1	0.9	75.7	0.9	82.0	0.4	82.4	0.6
60	51.3	3.9	79.5	0.7	86.5	1.0	86.9	0.8

表1-2 制备例2-1、2-2、2-6和2-7的体外溶出结果

T, min	制备例2-6		制备例2-1		制备例2-7		制备例2-2	
	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD
0	0	0	0	0	0.0	0	0	0
5	33.5	2.8	26.8	11.0	25.8	6.4	28.6	8.5
10	50.1	4.6	45.8	6.4	40.4	3.1	42.4	4.7
15	61.3	1.6	57.8	5.7	50.0	1.9	51.1	2.9
20	67.3	1.9	64.9	3.9	55.9	1.3	56.0	2.0
30	75.3	1.3	73.3	2.0	62.6	0.8	62.6	0.9
45	81.5	0.5	79.5	1.5	68.3	0.3	68.1	1.1
60	84.8	0.7	83.0	1.4	71.0	0.5	70.3	1.0

表1-3 制备例2-1至2-5的体外溶出结果

T, min	制备例2-1		制备例2-2		制备例2-3		制备例2-5		制备例2-4	
	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD
0	0	0	0	0	0.0	0	0	0	0	0
5	33.5	2.8	25.8	6.4	29.8	13.3	13.1	12.2	17.9	9.3
10	50.1	4.6	40.4	3.1	51.8	4.5	24.3	6.8	31.9	3.1
15	61.3	1.6	50.0	1.9	63.7	3.3	32.0	3.3	40.8	1.5
20	67.3	1.9	55.9	1.3	71.5	2.6	36.7	2.8	46.7	0.9
30	75.3	1.3	62.6	0.8	80.7	1.7	44.2	1.2	55.1	1.2
45	81.5	0.5	68.3	0.3	86.8	1.4	51.4	1.5	62.5	0.7
60	84.8	0.7	71.0	0.5	90.6	1.5	56.3	0.8	67.6	1.8

表1-4 制备例3、2-1和2-4的体外溶出结果

T, min	制备例3		制备例2-1		制备例2-4	
	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD
0	0	0	0	0	0	0
5	38.8	6.5	33.5	2.8	17.9	9.3
10	52.5	2.1	50.1	4.6	31.9	3.1
15	61.5	1.8	61.3	1.6	40.8	1.5
20	68.2	0.7	67.3	1.9	46.7	0.9
30	75.4	0.6	75.3	1.3	55.1	1.2
45	82.4	0.6	81.5	0.5	62.5	0.7
60	86.9	0.8	84.8	0.7	67.6	1.8

表1-5 制备例4-1至4-3的体外溶出结果

T, h	制备例4-1		制备例4-2		制备例4-3	
	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD	溶出度%	RSD
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
0.25	3.7	46.2	25.3	15.6	10.3	27.5
0.5	7.5	29.2	45.6	11.6	18.0	30.7
1	12.4	23.9	67.4	6.9	27.9	23.4
2	20.5	18.2	84.2	3.7	42.8	17.2
4	32.0	14.2	96.0	2.5	70.9	6.5
6	41.4	9.8	97.9	2.6	88.1	2.1
8	49.8	8.8	98.9	2.6	96.5	1.6
24	93.8	3.2	101.9	2.4	102.1	1.9

表1-6 制备例2-8和制备例6的体外溶出结果

,T, min	pH6.8				0.1N HCL			
	制备例2-8		制备例6		制备例2-8		制备例6	
	溶出度, %	RSD, %	溶出度, %	RSD, %	溶出度, %	RSD, %	溶出度, %	RSD, %
00	0	0	0.0	0	0	0	0.0	0
55	41.9	7.3	59.3	6.6	59.8	12.6	65.9	14.2
110	62.3	10.8	74.6	3.0	73.6	6.3	82.1	8.2
115	67.7	2.0	81.3	2.6	79.8	7.5	89.5	5.6
220	71.1	1.9	85.0	2.0	82.6	5.1	94.1	2.1
330	75.6	1.2	91.1	2.2	87.8	4.2	99.5	1.5
445	80.1	1.3	96.4	2.0	92.7	2.5	102.7	1.2
660	83.0	2.2	99.3	1.6	94.4	0.6	103.8	1.2

测试例2 稳定性测试

将制备样品放入高温60℃和加速（40℃/75%RH）条件下一段时间后，样品根据中国药典2015年版四部通则0512和0931第二法，检测含量、有关物质和溶出度，考察其稳定性。测试结果如表2-1所示。

表2-1 制备例2-1、2-2和2-4的稳定性结果

制备例	条件	单杂，%		总杂，%	含量，%	溶出度，%
		未知杂质	其他杂质			
		RRT1.08	RRT1.25			
		≤0.30%	≤0.25%	≤1.5%		
制备例2-1	0d	0.07	0.14	0.21	97.7	84.3
	60℃,1M	0.07	0.14	0.21	98.9	/
	40℃/75%RH,1M	0.07	0.14	0.21	98.3	/
	60℃,2M	0.04	0.12	0.16	98.3	/
	40℃/75%RH,2M	0.04	0.13	0.17	98.9	/
制备例2-4	0d	0.05	0.12	0.17	100.9	/
	60℃,1M	0.06	0.12	0.18	98.7	/
	40℃/75%RH,1M	0.06	0.12	0.18	97.4	/
制备例2-2	0d	0.05	0.16	0.21	95.6	/
	60℃,1M	0.05	0.15	0.20	96.1	/
	40℃/75%RH,1M	0.05	0.16	0.21	97.2	/
	60℃,2M	0.04	0.13	0.17	104.1	/
	40℃/75%RH,2M	0.04	0.13	0.17	104.3	/
	40℃/75%RH,2M	0.06	0.13	0.19	97.7	87.5

测试例3 狗口服生物利用度测试

对制备样品进行了狗口服生物利用度研究。按照原国家食品药品监督管理总局（CFDA）的药物非临床药代动力学研究技术指导原则和 ICH M3(R2)进行设计，片剂规格为20mg，1片/1只犬，按照设计的时间点采集样品，采用 HPLC-MS/MS 方法检测样品中活性成分浓度，并计算药代参数。具体试验内容如下：

动物和给药：普通级7-14月龄Beagle犬，体重9.51kg-11.14kg。口服给药，每个给药日单次给药，给药时间8:00-12:00，所有动物每次给药前隔夜禁食，给药后继续禁

食2-3小时，但总禁食时间未超过24小时。

采血：前肢静脉采血，采血时间为每个给药日（即1天，5天，8天，12天和15天）。采血时间点为给药前（0h）、给药后 5 min，15min，30min，1h，2h，4h，6h，8h和24h。收集约1 mL血液于EDTA二钾盐抗凝真空采血管中。采集血液后，轻轻振摇使血液与抗凝剂充分混匀。血液采集后置碎冰中，并于采集后1h内离心（4℃，2000g，10 min）。离心后收集血浆约400μL于一棕色塑料管中，并立即暂存于装有干冰的容器中，之后再转入超低温冰箱（≤-65℃），避光存放。

样品分析：采用 HPLC-MS/MS 方法检测样品中活性成分浓度，采用微软Excel 2013进行数据的处理及计算。分析测定样品在血浆中的浓度后，采用WinNonlin6.3软件绘制浓度-时间曲线，并按非房室模型计算药代动力学参数。相应处方的药代参数结果分别见下表3-1，表3-2和表3-3，同一表中的结果为同一批次下测试得到的，不同表中的结果为不同批次下测试得到的。

表3-1 制备例1-1、1-2和2-4的口服生物利用度

制备例	制备例1-4	制备例1-3	制备例1-2
	2mpk		
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	888	1537	2096
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	1069	1804	2169
T _{max} (h)	1.17	0.667	1.33
C _{max} (ng/mL)	288	708	827
F(%)	53.1	89.7	108

表3-2 制备例2-1、2-3和2-5的口服生物利用度

制备例	制备例2-3	制备例2-1	制备例2-5
T _{max} (h)	1.13 ± 0.737	1.08 ± 0.492	2.25 ± 2.86
C _{max} (ng/mL)	383 ± 372	533 ± 520	143 ± 103
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	1205 ± 1032	1252 ± 990	722 ± 812
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	1297 ± 1121	1272 ± 976	883 ± 1022

表3-3 制备例3、2-1、2-3和2-4的口服生物利用度

制备例	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng*h/mL)
制备例3	1.38	0.875	436	1000

制备例2-1	1.88	1.25	708	1060
制备例2-4	6.17	0.875	393	901
制备例2-3	0.79	1.25	613	927

从上表可以看出处方中活性成分的不同粒径对 Beagle 犬体内的药代参数有不同的影响，例如延长的半衰期或降低的暴露量。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。