



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106913548 A

(43) 申请公布日 2017. 07. 04

(21) 申请号 201511003852. 7

(22) 申请日 2015. 12. 28

(71) 申请人 药源药物化学(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张江高科技园
区李冰路 67 弄 12 号

(72) 发明人 周鹏举 周林伟 何训贵 周海波
王元

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限
公司 11225

代理人 朱梅 李海明

(51) Int. Cl.

A61K 9/20(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

权利要求书2页 说明书13页 附图2页

(54) 发明名称

一种阿立哌唑口崩片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种阿立哌唑口崩片及其制备方法。所述阿立哌唑口崩片包含如下组分:2-30重量份的阿立哌唑、30-200重量份的亲水性稀释剂、20-100重量份的疏水性稀释剂、2-10重量份的崩解剂、0.5-5重量份的矫味剂、0.5-5重量份的润滑剂和0.5-5重量份的助流剂,其中,所述阿立哌唑的 $D_{90} \leq 200 \mu\text{m}$,优选为 $D_{90} \leq 100 \mu\text{m}$,更优选为 $D_{90} \leq 75 \mu\text{m}$ 。

1. 一种阿立哌唑口崩片,其包含如下组分:

组分	用量
阿立哌唑	2-30 重量份
亲水性稀释剂	30-200 重量份
疏水性稀释剂	20-100 重量份
崩解剂	2-10 重量份
矫味剂	0.5-5 重量份
润滑剂	0.5-5 重量份
助流剂	0.5-5 重量份

其中,所述阿立哌唑的 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$;

在制备过程中,先将阿立哌唑与亲水性稀释剂进行物理混合,再与疏水性稀释剂、崩解剂、矫味剂和助流剂混合,采用干法制粒制得颗粒后,然后加入润滑剂混合压制成片。

2. 根据权利要求1所述的阿立哌唑口崩片,其中,所述阿立哌唑的 $D_{90} \leq 100\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求1所述的阿立哌唑口崩片,其中,所述阿立哌唑的 $D_{90} \leq 75\mu\text{m}$ 。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的阿立哌唑口崩片,其中,

所述亲水性稀释剂选自乳糖、甘露醇、山梨醇、蔗糖、木糖醇、糖醇类和聚乙二醇2000-6000中的一种或多种;

所述崩解剂选自淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羧甲基纤维素钙中的一种或多种;

所述矫味剂选自阿司帕坦、赤糖藻醇、甜蜜素、安赛蜜、酒石酸、甘草甜素、甜菊苷、蔗糖、单糖浆、糖精、甘油、山梨醇、甘露醇和香精中的一种或多种;

所述润滑剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸钠和月桂醇硫酸镁中的一种或多种;

所述助流剂选自硬脂酸镁、微粉硅胶、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸钠和月桂醇硫酸镁中的一种或多种,

所述疏水性稀释剂选自淀粉、微晶纤维素、可压性淀粉、赤藓糖和无机钙盐中的一种或多种。

5. 根据权利要求1所述的阿立哌唑口崩片,其中,所述口崩片包含如下组分:

组分	用量
阿立哌唑	2-30 重量份
甘露醇或木糖醇	30-200 重量份
微晶纤维素	20-100 重量份
交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮	2-10 重量份
阿司帕坦	1-4 重量份
香精	0-1 重量份
二氧化硅	0.5-4 重量份
硬脂酸镁	0.5-1 重量份。

6. 根据权利要求1所述的阿立哌唑口崩片,其中,所述口崩片包含如下组分:

组分	用量
阿立哌唑	3-20 重量份
木糖醇或甘露醇	30-200 重量份
微晶纤维素	20-80 重量份
交联羧甲基纤维素钠或交联聚维酮	3-8 重量份
阿司帕坦	1-4 重量份
香精	0.1-1 重量份
二氧化硅	1-2 重量份
硬脂酸镁	1-3 重量份。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的阿立哌唑口崩片,其中,所述阿立哌唑口崩片包含增溶剂。

8. 根据权利要求6所述的阿立哌唑口崩片,所述增溶剂选自泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠和吐温中的一种或多种。

9. 一种制备根据权利要求1-8中任一项所述的阿立哌唑口崩片的方法,其包括以下步骤:

- 1) 将阿立哌唑原料粉碎使得其 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$,其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用;
- 2) 将阿立哌唑与亲水性稀释剂混合均匀,作为预处理混合物;
- 3) 将上述预处理混合物与疏水性稀释剂、崩解剂、矫味剂、助流剂和任选的增溶剂采用干法制粒机进行制粒得到颗粒;
- 4) 将所述颗粒与润滑剂混合,并将得到的混合物料压制成片。

一种阿立哌唑口崩片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体涉及一种阿立哌唑口崩片及其制备方法。

背景技术

[0002] 口崩片可在唾液中在几秒至几十秒之内快速溶解,或在口腔内快速崩解。此种新颖剂型对儿童、老年、卧床不起和严重伤残病人最适宜。对要求立即进行药物治疗又找不到水的情况下使用,该剂型也非常有效。口崩片有以下特点:(1)吸收快,生物利用度高。口腔崩解片可影响药物的溶解速率,特别是对难溶药物溶解速率的影响,故制成口腔崩解片可提高药物的生物利用度。(2)口腔崩解片不必用水送服,唾液即可使其崩解或溶解,既可按普通片剂吞服,又可放于水中崩解后送服,还可不需用水吞咽服药,尤其给儿童、老人、吞咽困难的病人及取水不便者服药提供了方便,如果在制备时采用一定的方法改善制剂的口感,则可大大提高儿童患者的服药依从性,解决儿童服药难的问题。(3)由于口腔崩解片在口中迅速崩解,除大部分随吞咽动作进入胃肠道外,也有相当部分经口腔吸收,因而起效快,首过效应小。

[0003] 目前,口崩片的主要制备方法为冻干法、湿法制粒法、粉末直接压片法、干法制粒法等。此外,国外还采用固体溶液技术、闪流技术等方法制备口崩片,但此两种技术往往比较复杂,对设备要求高,且不易大规模生产。冻干法制备口崩片,具有以下缺点:(1)必须在冻干前形成药物的溶液或稳定的混悬液;(2)活性成分必须对水稳定;(3)该工艺费时费力,制得的口崩片遇湿后,会变软;(4)增加包装和运输的成本。粉末直接压片虽然工艺简单,但其对辅料性质要求很严,对于阿立哌唑口崩片而言,还存在含量不均匀的风险。湿法制粒制备口崩片,崩解效果一般比较差,且工艺步骤比较多,工艺参数不易控制。而干法制粒压片工艺,制备工艺相对而言比较简单、易控,对辅料要求不高,且能很好地解决阿立哌唑口崩片含量不均匀的问题。

[0004] 对于难溶性药物而言,药物溶出的快慢直接影响到该药物在体内的吸收,从而影响生物利用度,进而影响临床疗效。

发明内容

[0005] 在制备阿立哌唑口崩片的过程中,本发明的发明人惊奇地发现,当将阿立哌唑粉碎至 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$,优选为 $D_{90} \leq 100\mu\text{m}$,更优选为 $D_{90} \leq 75\mu\text{m}$ 时,与亲水性稀释剂如甘露醇混合均匀,再与其他组分混合均匀后,干法制粒压片,制得的片剂溶出速度得到显著提高,且含量均匀度符合2015年版中国药典要求。基于此,做出了本发明。

[0006] 本发明的一个目的是提供一种以阿立哌唑为活性成分的口崩片,该口崩片具有快速崩解并溶出;以及产品质量稳定、均一性好的特点,同时还应满足适合工业化生产的需求。

[0007] 本发明的另一目的为提供制备所述口崩片的方法。

[0008] 根据本发明的一个方面,提供了一种阿立哌唑口崩片,其包含如下组分:

[0009]

组分	用量
阿立哌唑	2-30重量份
亲水性稀释剂	30-200重量份
疏水性稀释剂	20-100重量份
崩解剂	2-10重量份
矫味剂	0.5-5重量份
润滑剂	0.5-5重量份
助流剂	0.5-5重量份

[0010] 其中,阿立哌唑为活性成分,其 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$,优选为 $D_{90} \leq 100\mu\text{m}$,更优选为 $D_{90} \leq 75\mu\text{m}$ 。

[0011] 当阿立哌唑的粒度在上述范围内时,本发明的口崩片能够获得快速崩解并溶出的特点,并且产品质量稳定、均一性好。当阿立哌唑的粒度不在上述范围内时,可能导致口崩片崩解速率慢,并且活性成分含量不均一。

[0012] 优选地,在制备过程中,先将阿立哌唑与亲水性稀释剂进行物理处理后,再与疏水性稀释剂、崩解剂、矫味剂和助流剂混合,采用干法制粒制得颗粒后,然后加入润滑剂混合压制成片。所述物理处理的方式包括一起粉碎或者一起研磨或剧烈混合。由该法得到的片剂溶出与崩解速度快,含量均匀度合格。

[0013] 所述亲水性稀释剂包括但不限于:乳糖、甘露醇、山梨醇、蔗糖、木糖醇、糖醇类和聚乙二醇2000-6000,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0014] 所述疏水性稀释剂包括但不限于:淀粉、微晶纤维素、可压性淀粉、赤藓糖和无机钙盐,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0015] 所述崩解剂包括但不限于:淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羧甲基纤维素钙,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0016] 所述矫味剂包括但不限于:阿司帕坦、赤糖藻醇、甜蜜素、安赛蜜、酒石酸、甘草甜素、甜菊苷、蔗糖、单糖浆、糖精、甘油、山梨醇、甘露醇和香精,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0017] 所述助流剂包括但不限于:硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉、微粉硅胶、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸钠和月桂醇硫酸镁,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0018] 所述润滑剂包括但不限于:硬脂酸镁、二氧化硅、滑石粉、微粉硅胶、氢化植物油、聚乙二醇类、月桂醇硫酸钠和月桂醇硫酸镁,优选为选自上述组中的一种或多种。

[0019] 本发明所述的口崩片不含有薄膜衣。

[0020] 优选地,所述口崩片包含如下组分:

组分	用量
阿立哌唑	2-30 重量份
甘露醇或木糖醇	30-200 重量份
微晶纤维素	20-100 重量份
交联羧甲基纤维素钠 或交联聚维酮	2-10 重量份
阿司帕坦	1-4 重量份
香精	0-1 重量份
二氧化硅	0.5-4 重量份
硬脂酸镁	0.5-1 重量份

[0021] 进一步优选地,所述口崩片包含如下组分:

组分	用量
阿立哌唑	3-20 重量份

木糖醇或甘露醇	30-200 重量份
微晶纤维素	20-80 重量份
交联羧甲基纤维素钠 或交联聚维酮	3-8 重量份
阿司帕坦	1-4 重量份
香精	0.1-1 重量份
二氧化硅	1-2 重量份
硬脂酸镁	1-3 重量份

[0022] 本发明所述的口崩片可进一步包含增溶剂,所述增溶剂包括但不限于泊洛沙姆、十二烷基硫酸钠和吐温。

[0023] 根据本发明的另一方面,提供了一种阿立哌唑口崩片的制备方法,其包括以下步骤:

[0024] 1)将阿立哌唑原料例如用中药快速粉碎机粉碎使得其 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$,其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用;

[0025] 2)将阿立哌唑与亲水性稀释剂混合均匀(例如用60目药典标准筛,过筛2-5遍)后作为预处理混合物;

[0026] 3)将上述预处理混合物与疏水性稀释剂、崩解剂、矫味剂、助流剂和任选的增溶剂混合,采用干法制粒机进行制粒得到颗粒;

[0027] 4)将所述颗粒与润滑剂混合,并将得到的混合物料压制成片。

[0031] 在所述方法中,所述亲水性稀释剂、疏水性稀释剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂助流剂和增溶剂的定义如上所述。

[0032] 本发明中所述的阿立哌唑为水难溶性药物,具有较强的疏水性,因此控制其粒径为 $D_{90} \leq 200\mu\text{m}$,优选为 $D_{90} \leq 100\mu\text{m}$,更优选为 $D_{90} \leq 75\mu\text{m}$ 。

[0033] 进一步优选地,

[0034] 在步骤1)中将阿立哌唑原料粉碎,使得其 $D_{90} \leq 100\mu\text{m}$,更优选为 $D_{90} \leq 75\mu\text{m}$;

[0035] 在干法制粒的过程中,碾轮压力优选为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz。

[0036] 在本发明中,阿立哌唑与亲水性稀释剂的预处理的关键点在于采用物理方式使阿立哌唑和亲水性稀释剂充分结合,在不改变阿立哌唑化学性质的前提下提高阿立哌唑的溶解性。同时由于避免采用微粉化的特殊工艺,降低了工艺难度,更有利于实际生产。

[0037] 通常而言,粉末直压工艺的难点在于对压片物料的流动性、可压性具有很高的要求,同时对规格较小的产品而言,特别是阿立哌唑这种5mg规格的制剂而言,粉末直压很容易产生含量均匀度差的问题,为产品质量埋下隐患。研究中发现,采用干法制粒机进行制粒后,得到的物料具有流动性高,压制的片子具有良好的含量均匀的特点。

[0038] 本发明中描述的粉碎指采用实验室常用的中药快速粉碎机或者工厂常用的万能粉碎机粉碎。本发明中描述的一起研磨指采用实验室常用的研钵研磨或者工厂常用的球磨机研磨。本发明中描述剧烈混合指采用实验室或工厂常用的V型、锥形或三维混合机进行,或采用高速剪切制粒机进行混合。

[0039] 本发明的积极进步效果在于:

[0040] (1)本发明的制备方法采用了实验室和工厂常用的设备达到了需采用特殊的微粉设备后才能提高阿立哌唑溶出度的效果,极大简化了设备要求;

[0041] (2)本发明的制备方法解决了粉末直接压片制备阿立哌唑固体制剂时,压片过程中阿立哌唑含量变化的问题,制得的片剂含量均匀度合格;

[0042] (3)采用本发明的制备方法操作简单,易于工业化生产,可以提高生产效率,降低生产成本;

[0043] (4)本发明的制备方法制得的阿立哌唑口崩片具有较好的稳定性和含量均匀度。崩解时间远小于2015年版药典口崩片项下规定的60秒。

附图说明

[0044] 图1为根据本发明的实施例2制备的阿立哌唑口崩片在四种介质中的溶出结果的图;

[0045] 图2为根据本发明的实施例2和对比实施例1制备的阿立哌唑口崩片在水中的溶出结果的图。

[0046] 图3为根据本发明的实施例2和对比实施例3制备的阿立哌唑口崩片在水中的溶出结果的图。

[0047] 图4为根据本发明的实施例3和实施例4制备的阿立哌唑口崩片在水中的溶出结果的图。

具体实施方式

[0048] 以下通过实施例,进一步详细地说明本发明,但这些实施例只是本发明的举例,并不能作为本发明的进一步限制。

[0049] 除特殊说明外,实施例中采用的方法、设备、原料等均为本领域常规的方法、设备、原料。

[0050] 实施例1

[0051] 阿立哌唑口崩片(规格:5mg)

[0052]

组分	用量
阿立哌唑	5g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g
硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0053] 制备方法:

[0054] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛($D_{90} \leq 75\mu\text{m}$),其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用;

[0055] (2)将阿立哌唑和甘露醇,用60目药典标准筛,过筛3遍,混合均匀,再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟;

[0056] (3)在干法制粒机上,制粒;碾轮压力为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz;

[0057] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片。

[0058] 实验结果:

[0059] (1)崩解时限(中国药典2015年版第四部0921崩解时限检查法)

[0060] 仪器装置:主要结构为一能升降的支架与下端镶有筛网的不锈钢管。升降的支架上下移动距离为 $10\text{mm} \pm 1\text{mm}$,往返频率为每分钟30次。崩解篮为不锈钢管,管长30mm,内径13.0mm,不锈钢筛网(镶在不锈钢管底部)筛孔内径 $710\mu\text{m}$

[0061] 检查法:将不锈钢管固定于支架上,浸入1000ml杯中,杯内盛有温度为 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的水约900ml,调节水位高度使不锈钢管最低位时筛网在水面下 $15\text{mm} \pm 1\text{mm}$ 。启动仪器。取实施例1制备的口崩片1片,置上述不锈钢管中进行检查,应在60秒钟内全部崩解并通过筛网,如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,可作符合规定论。检测三片样品,测定结果如下表1:

[0062] 表1

[0063]

实施例1样品	第1片	第2片	第3片
崩解时限	24秒	28秒	25秒

[0064] 实施例2

[0065] 阿立哌唑口崩片(规格:10mg)

[0066]

组分	用量
阿立哌唑	10g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g
硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0067] 制备方法:

[0068] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛($D_{90} \leq 75\mu\text{m}$),其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用;

[0069] (2)将阿立哌唑和甘露醇,用60目药典标准筛,过筛3遍,混合均匀,再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟;

[0070] (3)在干法制粒机上,制粒;碾轮压力为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz;

[0071] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片。

[0072] 实验结果:

[0073] (1)崩解时限(中国药典2015年版第四部0921崩解时限检查法)

[0074] 仪器装置:主要结构为一能升降的支架与下端镶有筛网的不锈钢管。升降的支架上下移动距离为 $10\text{mm} \pm 1\text{mm}$,往返频率为每分钟30次。崩解篮为不锈钢管,管长30mm,内径13.0mm,不锈钢筛网(镶在不锈钢管底部)筛孔内径 $710\mu\text{m}$

[0075] 检查法:将不锈钢管固定于支架上,浸入1000ml杯中,杯内盛有温度为 $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ 的水约900ml,调节水位高度使不锈钢管最低位时筛网在水面下 $15\text{mm} \pm 1\text{mm}$ 。启动仪器。取实施例2制备的口崩片1片,置上述不锈钢管中进行检查,应在60秒钟内全部崩解并通过筛网,如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,可作符合规定论。检测三片样品,测定结果如下表2:

[0076] 表2

[0077]

实施例2样品	第1片	第2片	第3片
崩解时限	27秒	28秒	23秒

[0078] (2)溶出度情况

[0079] 溶出度测定方法:取实施例2中制备的口崩片,根据溶出度测定法(中国药典2015年版四部0931溶出度与释放度测定法第二法),分别以900ml含0.5%SDS的水、pH 1.0盐酸溶液、pH4.0醋酸盐缓冲液、含0.5%SDS的pH 6.8磷酸盐缓冲液作为溶出介质,转速为每分钟75转,依法操作,分别经5、10、15、20、30、45、60分钟取样2ml,经0.45 μ m滤膜滤过。取续滤液置进样瓶中,作为供试品溶液;另精密称定阿立哌唑对照品25mg,用100ml甲醇做稀释剂完全溶解阿立哌唑对照品,用溶出介质将上述溶液稀释至1ml中约含5 μ g阿立哌唑作为对照品溶液。分别取供试品溶液及对照品溶液,采用高效液相色谱法(中国药典2015年版四部0512高效液相色谱法)检测,检测波长为280nm。计算溶出度并绘制累积溶出曲线。测定结果如下表3和图1:

[0080] 表3

溶出介质/时间 (min)	溶出度 (%)						
	5	10	15	20	30	45	60
[0081] pH=1.0	86.5	96.1	98.6	98.9	99.7	99.1	99.4
pH=4.0	70.2	86.3	92.9	95.6	97.6	98.7	100.6
pH=6.8 (0.5%SDS)	82.3	89.6	95.3	96.5	97.4	98.1	97.8
水(0.5%SDS)	60.7	72.2	81.7	87.3	91.7	96.7	98.9

[0082] (3)含量均匀度

[0083] 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;以枸橼酸盐缓冲液(取枸橼酸二铵9.6g,枸橼酸1.6g及十二烷基硫酸钠2.0g,加水溶解并稀释至1000ml,用氨水调节pH值至4.7)-乙腈(55:45)为流动相;检测波长为255nm。取杂质I、杂质II与阿立哌唑对照品各适量,加甲醇溶解并稀释制成每1ml中分别含5 μ g的混合溶液,作为系统适用性溶液,量取10 μ l注入液相色谱仪,记录色谱图,出峰顺序依次为杂质I、杂质II与阿立哌唑,各色谱峰之间的分离度均应大于3.0。

[0084] 取实施例2的口崩片1片,加甲醇使阿立哌唑溶解并定量稀释制成每1ml含0.2mg的溶液,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。精密量取10 μ l注入液相色谱仪,记录色谱图;另取阿立哌唑对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定量稀释制成每1ml中含0.2mg的溶液,同法测定,按外标法以峰面积计算,即得。结果:A+2.2S小于15,符合药典要求。具体检测结果如下表:

[0085] 下表4显示测量10片实施例2制备的口崩片中测定的阿立哌唑含量与投料的阿立哌唑的量的比率。

[0086] 表4

阿立哌唑口崩片含量 (%)		
[0087]	1	100.92
	2	99.59
	3	98.29
	4	97.00
	5	102.37
[0088]	6	103.98
	7	98.89
	8	93.75
	9	104.73
	10	102.38
	平均	100.19
	A	0.19
	S	3.37
	A+2.2S	7.6

[0089] 对比实施例1

[0090] 阿立哌唑口崩片(规格:10mg)

[0091]

组分	用量
阿立哌唑	10g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g
硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0092] 制备方法:

[0093] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛($D_{90} \leq 75\mu\text{m}$),其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用。

[0094] (2)将阿立哌唑和甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟。

[0095] (3)在干法制粒机上,制粒。碾轮压力为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz。

[0096] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片。测定溶出度。

[0097] 对比实施例2

[0098] 阿立哌唑口崩片(规格:10mg)

[0099]

组分	用量
阿立哌唑	10g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g
硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0100] 制备方法:

[0101] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛($D_{90} \leq 75\mu\text{m}$),其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用。

[0102] (2)将阿立哌唑和甘露醇,用60目药典标准筛,过筛3遍,混合均匀,再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟。

[0103] (3)将上述细粉和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机,直接粉末压片。

[0104] 压片过程中,不同时间点取样检测药品中阿立哌唑含量。

[0105] 对比实施例3

[0106] 阿立哌唑口崩片(规格:10mg)

[0107]

组分	用量
阿立哌唑	10g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g
硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0108] 制备方法:

[0109] (1)除阿立哌唑原料,其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用。

[0110] (2)将阿立哌唑(未粉碎, $D_{90} \geq 200\mu\text{m}$)和甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟。

[0111] (3)在干法制粒机上,制粒。碾轮压力为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为

15Hz,整粒转速为10Hz。

[0112] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片。并测定溶出度。

[0113] 实施例2采用阿立哌唑先与甘露醇混合均匀后,再与其他组分混合,对比实施例1采用阿立哌唑直接与包括甘露醇在内的其他组分混合。实施例2在水介质中的溶出度明显快于对比实施例1在水介质中的溶出度,结果示于图2。

[0114] 实施例2采用干法制粒压片,对比实施例2采用粉末直接压片,实施例2中的阿立哌唑含量均匀度明显优于对比实施例2的含量均匀度。下表5显示实施例2在压片不同时间点测定的阿立哌唑含量与投料的阿立哌唑的比率。

[0115] 表5

[0116]

时间	实施例 2 阿立哌唑口崩片含量 (%)	对比实施例 2 阿立哌唑口崩片含量 (%)
5 分钟	98	121
10 分钟	101	113
15 分钟	105	104
20 分钟	103	99
25 分钟	101	107
30 分钟	100	84
含量均匀度 (A+2.2S)	6.7	32.5 (不合格)

[0117] 实施例2采用将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛,对比实施例3采用未粉碎的阿立哌唑原料。实施例2在水介质中的溶出度明显快于对比实施例3在水介质中的溶出度,结果示于图3。

[0118] 下表6显示10片在实施例2和对比实施例3制备的口崩片的阿立哌唑含量均匀度的A+2.2S。从表中可以看出:实施例2中片剂的阿立哌唑含量均匀度明显优于对比实施例3的含量均匀度,实施例2中A+2.2S=7.6,小于药典规定的15,而对比实施例3中A+2.2S=19.3,超过了药典规定的15。

[0119] 表6

	实施例 2 含量 (%)	对比实施例 3 含量 (%)
1	100.92	98.6
2	99.59	92.8
3	98.29	85.9
4	97.00	98.9
5	102.37	104.5
6	103.98	102.1
7	98.89	88.3
8	93.75	90.7
9	104.73	93.6
10	102.38	106.9
平均	100.19	96.23
A	0.19	3.77
S	3.37	7.06
A+2.2S	7.6	19.3

[0120]

[0121] 实施例3

[0122] 阿立哌唑口崩片(规格:20mg)

组分	用量
阿立哌唑	20g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g

[0123]

硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000 片

[0124]

[0125] 制备方法:

[0126] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎30秒,过200目筛($D_{90} \leq 75\mu\text{m}$),其他组分用80目药典标准筛,过筛,备用;

[0127] (2)将阿立哌唑和甘露醇,用60目药典标准筛,过筛3遍,混合均匀,再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟;

[0128] (3)在干法制粒机上,制粒。碾轮压力为35kg/cm²,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz;

[0129] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片;

[0130] 实验结果:

[0131] (1)崩解时限(中国药典2015年版第四部0921崩解时限检查法)

[0132] 仪器装置:主要结构为一能升降的支架与下端镶有筛网的不锈钢管。升降的支架上下移动距离为10mm±1mm,往返频率为每分钟30次。崩解篮为不锈钢管,管长30mm,内径13.0mm,不锈钢筛网(镶在不锈钢管底部)筛孔内径710μm

[0133] 检查法:将不锈钢管固定于支架上,浸入1000ml杯中,杯内盛有温度为37℃±1℃的水约900ml,调节水位高度使不锈钢管最低位时筛网在水面下15mm±1mm。启动仪器。取实施例3制备的口崩片1片,置上述不锈钢管中进行检查,应在60秒钟内全部崩解并通过筛网,如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,可作符合规定论。检测三片样品,测定结果如下表7:

[0134] 表7

[0135]

实施例3样品	第1片	第2片	第3片
崩解时限	27秒	27秒	25秒

[0136] (2)溶出度情况

[0137] 溶出度测定方法:取实施例3中的样品,照溶出度测定法(中国药典2015年版四部0931溶出度与释放度测定法第二法),分别以900ml含0.5%SDS的水作为溶出介质,转速为每分钟75转,依法操作,分别经5、10、15、20、30、45、60分钟取样2ml,经0.45μm滤膜滤过。取续滤液置进样瓶中,作为供试品溶液;另精密称定阿立哌唑对照品25mg,用100ml甲醇做稀释剂完全溶解阿立哌唑对照品,用溶出介质将上述溶液稀释至1ml中约含5μg阿立哌唑作为对照品溶液。分别取供试品溶液及对照品溶液,采用高效液相色谱法(中国药典2015年版四部0512高效液相色谱法)检测,检测波长为280nm。计算溶出度并绘制累积溶出曲线。溶出曲线图见图4。

[0138] 实施例4

[0139] 阿立哌唑口崩片(规格:20mg)

[0140]

原辅料	用量
阿立哌唑	20g
甘露醇	175g
微晶纤维素	50g
交联羧甲基纤维素钠	5g
阿司帕坦	1g
二氧化硅	1g

硬脂酸镁	1.5g
共制成	1000片

[0141] 制备方法:

[0142] (1)将阿立哌唑原料用中药快速粉碎机粉碎10秒($D_{90}=190\mu\text{m}$),其他辅料用80目药典标准筛,过筛,备用。

[0143] (2)将阿立哌唑和甘露醇,用60目药典标准筛,过筛3遍,混合均匀,再与微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、阿司帕坦、二氧化硅,置三维混合机中混合20分钟。

[0144] (3)在干法制粒机上,制粒。碾轮压力为 $35\text{kg}/\text{cm}^2$,送料速度为10Hz,碾轮转速为15Hz,整粒转速为10Hz。

[0145] (4)将上述颗粒和硬脂酸镁,置三维混合机中,混合3分钟。用国药龙立ZP10A旋转压片机压片。

[0146] 实验结果:

[0147] (1)崩解时限(中国药典2015年版第四部0921崩解时限检查法)

[0148] 仪器装置:主要结构为一能升降的支架与下端镶有筛网的不锈钢管。升降的支架上下移动距离为 $10\text{mm}\pm 1\text{mm}$,往返频率为每分钟30次。崩解篮为不锈钢管,管长30mm,内径13.0mm,不锈钢筛网(镶在不锈钢管底部)筛孔内径 $710\mu\text{m}$

[0149] 检查法:将不锈钢管固定于支架上,浸入1000ml杯中,杯内盛有温度为 $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的水约900ml,调节水位高度使不锈钢管最低位时筛网在水面下 $15\text{mm}\pm 1\text{mm}$ 。启动仪器。取实施例4制备的口崩片1片,置上述不锈钢管中进行检查,应在60秒钟内全部崩解并通过筛网,如有少量轻质上漂或黏附于不锈钢管内壁或筛网,但无硬心者,可作符合规定论。检测三片样品,测定结果如下表8:

[0150] 表8

[0151]

实施例4样品	第1片	第2片	第3片
崩解时限	25秒	23秒	28秒

[0152] (2)溶出度情况

[0153] 溶出度测定方法:取实施例4中的样品,照溶出度测定法(中国药典2015年版四部0931溶出度与释放度测定法第二法),分别以900ml含0.5%SDS的水作为溶出介质,转速为每分钟75转,依法操作,分别经5、10、15、20、30、45、60分钟取样2ml,经 $0.45\mu\text{m}$ 滤膜滤过。取续滤液置进样瓶中,作为供试品溶液;另精密称定阿立哌唑对照品25mg,用100ml甲醇做稀释剂完全溶解阿立哌唑对照品,用溶出介质将上述溶液稀释至1ml中约含 $5\mu\text{g}$ 阿立哌唑作为对照品溶液。分别取供试品溶液及对照品溶液,采用高效液相色谱法(中国药典2015年版四部0512高效液相色谱法)检测,检测波长为280nm。计算溶出度并绘制累积溶出曲线。溶出曲线图见图4。

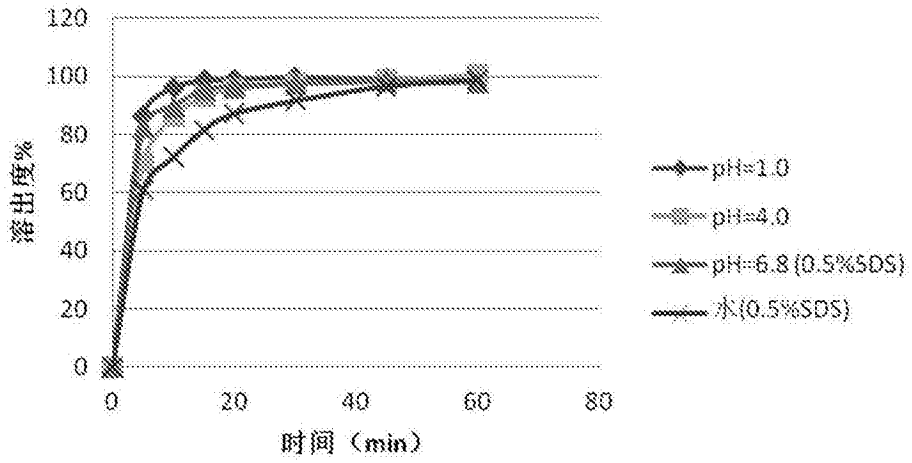


图1

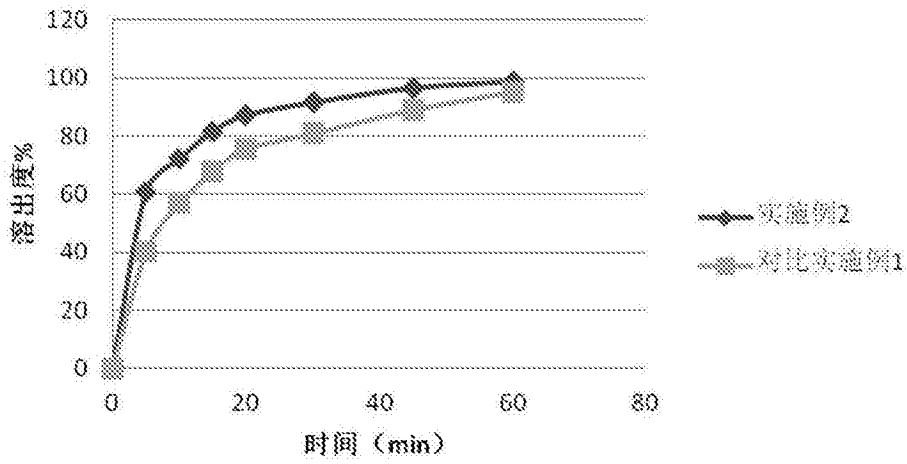


图2

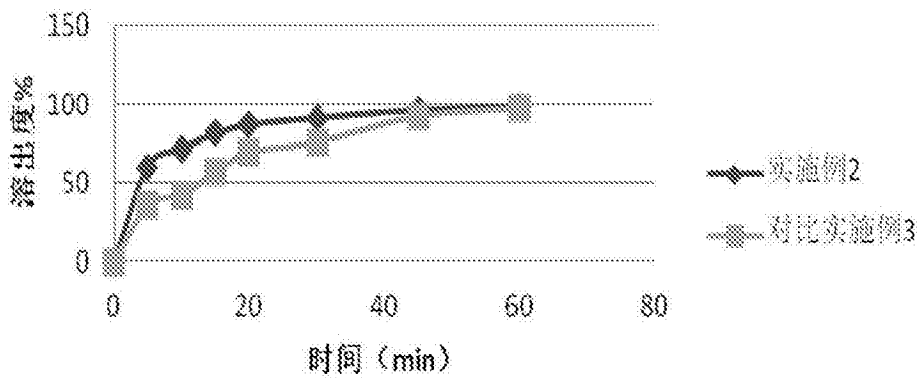


图3

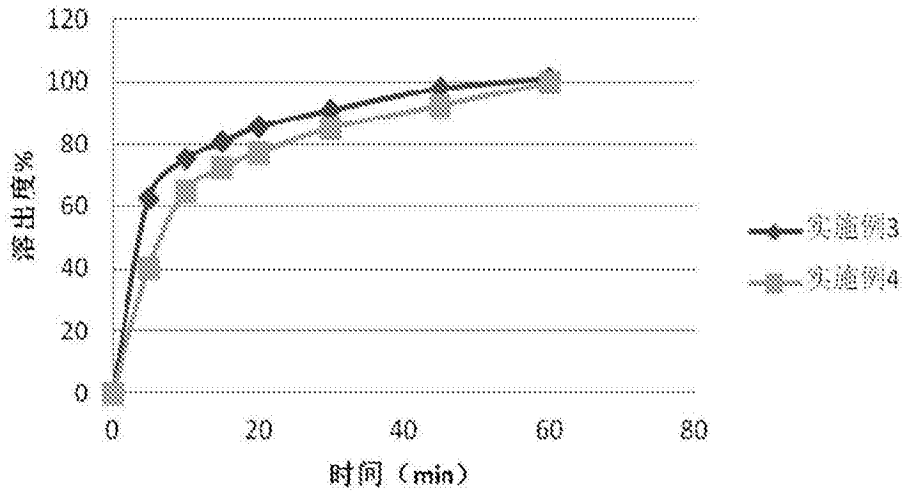


图4