(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115671069 A
(43)申请公布日 2023.02.03

(21)申请号 202211486138.8

(22)申请日 2022.11.24

(71)申请人 北京鑫开元医药科技有限公司
地址 101102 北京市通州区中关村科技园区通州园金桥科技产业基地景盛南四街15号20号楼二层B

(72)发明人 霍志强 段丽颖 赵苗静 吕永磊 戴信敏

(74)专利代理机构 北京嘉科知识产权代理事务所(特殊普通合伙) 11687
专利代理师 陈美君

(51)Int.Cl.
A61K 9/28(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种瑞卢戈利片剂及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及医药技术领域，提供了一种瑞卢戈利片剂及其制备方法。该片剂包括如下重量百分比的组分：瑞卢戈利20%～40%、填充剂40%～70%、崩解剂1%～10%、粘合剂2%～8%、润滑剂0.1%～2%；其中，所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米。本发明提供的瑞卢戈利片剂具有较好的体外溶出度，在体外30min溶出即可达到85%以上，溶出效果好，生物利用度高，更有利于体内吸收，且稳定性良好。

CN 115671069 A

1.一种瑞卢戈利片剂,其特征在于,包括如下重量百分比的组分:

瑞卢戈利20%～40%、

填充剂40%～70%、

崩解剂1%～10%、

粘合剂2%～8%、

润滑剂0.1%～2%,

其中,所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米。

2.根据权利要求1所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述瑞卢戈利的D90为15～47微米。

3.根据权利要求1所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述填充剂为一水乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、玉米淀粉中的至少一种。

4.根据权利要求3所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述填充剂为甘露醇,所述甘露醇的平均粒径为10～50微米。

5.根据权利要求1所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述崩解剂为羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮中的至少一种。

6.根据权利要求1所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述粘合剂为羟丙基纤维素、明胶、淀粉浆中的至少一种。

7.根据权利要求1所述的瑞卢戈利片剂,其特征在于,所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬质富马酸钠中的至少一种。

8.根据权利要求1～7任一项所述的瑞卢戈利片剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

称取瑞卢戈利,将所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米;

将粉碎后的瑞卢戈利、填充剂、崩解剂进行混合,再加入所述粘合剂进行湿法制粒,得到颗粒;

将所述颗粒与所述润滑剂进行混合,压片,得到素片;

对所述素片进行包衣,得到所述瑞卢戈利片剂。

9.根据权利要求8所述的瑞卢戈利片剂的制备方法,其特征在于,所述包衣增重2%～3%。

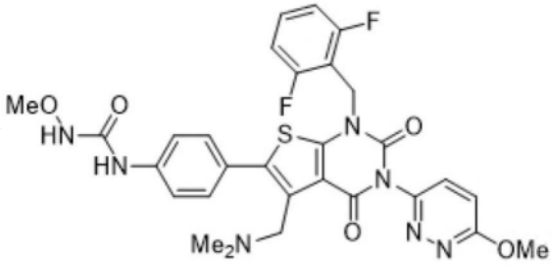
一种瑞卢戈利片剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域，尤其涉及一种瑞卢戈利片剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 瑞卢戈利(Relugolix)是一种口服非肽促性腺激素释放激素(GnRH)受体拮抗剂，与垂体GnRH受体竞争性结合，与受体结合会减少促黄体生成素(LH)和促卵泡刺激素(FSH)的释放，从而导致睾酮的释放减少，可用于治疗晚期前列腺癌的成年患者。瑞卢戈利的化学名称为N-(4-(1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-3-(6-甲氧基-3-哒嗪基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶- 6-基)苯基)-N'-甲氧基脲，分子式为$C_{29}H_{27}F_2N_7O_5S$，分子量为623.63，化学结构式为



。

[0003] 瑞卢戈利是一种难溶的无水结晶游离碱药物，不利于药物在体内吸收，而现有的瑞卢戈利片剂仍存在溶出度较低、稳定性较差的问题。因此，亟需提供一种溶出度较高且稳定性更好的瑞卢戈利片剂，以更好的满足临床与市场的需求。

发明内容

[0004] 为了克服现有技术中存在的上述不足，本发明的目的在于提供一种瑞卢戈利片剂及其制备方法，以解决现有的瑞卢戈利片剂仍存在溶出度较低、稳定性较差的问题。

[0005] 本发明实施例的第一方面，提供了一种瑞卢戈利片剂，包括如下重量百分比的组分：

[0006] 瑞卢戈利20%～40%、

[0007] 填充剂40%～70%、

[0008] 崩解剂1%～10%、

[0009] 粘合剂2%～8%、

[0010] 润滑剂0.1%～2%，

[0011] 其中，所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米。

[0012] 本发明实施例提供的瑞卢戈利片剂，通过气流粉碎技术，将瑞卢戈利粉碎至D90小于50微米，再将粉碎至特定粒径的瑞卢戈利与其他组分复配后采用湿法制粒工艺制备瑞卢戈利片剂，制得的瑞卢戈利片剂具有较好的体外溶出度，在体外30min溶出即可达到85%以上，溶出效果好，生物利用度高，更有利于体内吸收，且稳定性良好。

[0013] 本发明实施例的第二方面，提供了一种如第一方面所述的瑞卢戈利片剂的制备方法，包括如下步骤：

[0014] 称取瑞卢戈利，将所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米；

[0015] 将粉碎后的瑞卢戈利、填充剂、崩解剂进行混合，再加入所述粘合剂进行湿法制粒，得到颗粒；

[0016] 将所述颗粒与所述润滑剂进行混合，压片，得到素片；

[0017] 对所述素片进行包衣，得到所述瑞卢戈利片剂。

[0018] 本发明实施例提供的制备方法，工艺简单，操作方便，适合大规模工业化生产，制得的瑞卢戈利片剂的溶出度较好，在体外30min溶出即可达到85％以上，溶出效果好，生物利用度高，更有利于体内吸收，且稳定性良好。

具体实施方式

[0019] 为了使本发明要解决的技术问题、技术方案及有益效果更加清楚明白，以下结合实施例，对本发明作出进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，但本发明的实施方式不限于此。

[0020] 除另有定义外，以下实施例中所用的技术术语具有与本发明所属领域技术人员普遍理解的相同含义。以下实施例中所用的实验试剂，如无特殊说明，均为常规生化试剂；所述实验试剂用量，如无特殊说明，均为常规实验操作中试剂用量；所述实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。

[0021] 第一方面，本实施例提供了一种瑞卢戈利片剂，包括如下重量百分比的组分：

[0022] 瑞卢戈利20％～40％、

[0023] 填充剂40％～70％、

[0024] 崩解剂1％～10％、

[0025] 粘合剂2％～8％、

[0026] 润滑剂0.1％～2％，

[0027] 其中，所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米。

[0028] 进一步地，所述瑞卢戈利的D90为15～47微米，例如，可以是15微米、20微米、25微米、30微米、35微米、40微米或47微米等。

[0029] 气流粉碎，是利用物料的自磨作用，用压缩空气产生的高速气流或热蒸汽对物料进行冲击，使物料相互间发生强烈的碰撞和摩擦作用，以达到细碎的目的。本发明实施例通过采用气流粉碎技术将瑞卢戈利粉碎至D90小于50微米，可以有效地提高制得的片剂的体外溶出度。当瑞卢戈利的D90大于50微米时，制得的片剂的体外溶出度较低。

[0030] 在上述任一方案优选的是，所述填充剂为一水乳糖、甘露醇、磷酸氢钙、微晶纤维素、玉米淀粉中的至少一种。

[0031] 更为优选的，所述填充剂为甘露醇，所述甘露醇的平均粒径为10～50微米。

[0032] 在上述任一方案优选的是，所述崩解剂为羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮中的至少一种。

[0033] 更为优选的，所述崩解剂为羧甲基淀粉钠。本发明经大量试验研究发现，羧甲基淀粉钠的用量对片剂的体外溶出度和稳定性影响较大。当羧甲基淀粉钠的用量小于1％时，制得的片剂的体外溶出度较低；当羧甲基淀粉钠的用量超过10％时，制得的片剂的体外溶出度较低，且稳定性较差。

[0034] 在上述任一方案优选的是，所述粘合剂为羟丙基纤维素、明胶、淀粉浆中的至少一种。

[0035] 更为优选的，所述粘合剂为羟丙基纤维素。

[0036] 在实际应用中，可以先将羟丙基纤维素用纯化水配置成浓度为4%～8%的羟丙基纤维素溶液作为粘合剂使用。通过控制羟丙基纤维素溶液的浓度在 4%～8%，可以保证制备的颗粒硬度适中，且可以提高整粒的收率，同时提高了颗粒的可压型。当羟丙基纤维素溶液的浓度低于4%时，粘合性差，颗粒中细粉比例变大，流动性差，可压性差，收率低，制得的颗粒的硬度偏低。当羟丙基纤维素溶液的浓度高于8%时，粘度太大，制粒、整粒较困难，成品收率低，不利于压片成型，制得的片剂的片面不符合该类片剂的相关的规定。

[0037] 当粘合剂为聚维酮时，粘合性会变差，颗粒松散，可压性不好，硬度小，成品收率变低。

[0038] 在上述任一方案优选的是，所述润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬质富马酸钠中的至少一种。

[0039] 更为优选的，所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0040] 第二方面，本发明实施例还提供了一种如第一方面所述的瑞卢戈利片剂的制备方法，包括如下步骤：

[0041] 称取瑞卢戈利，将所述瑞卢戈利通过气流粉碎至D90小于50微米；

[0042] 将粉碎后的瑞卢戈利、填充剂、崩解剂进行混合，再加入所述粘合剂进行湿法制粒，得到颗粒；

[0043] 将所述颗粒与所述润滑剂进行混合，压片，得到素片；

[0044] 对所述素片进行包衣，得到所述瑞卢戈利片剂。

[0045] 进一步地，在所述湿法制粒步骤中：可以将粉碎后的瑞卢戈利、填充剂、崩解剂投入流化床中进行混合，再加入粘合剂进行湿法制粒，流化床参数条件如下：雾化压力为0.2～0.4Mpa，例如，可以是0.2Mpa、0.25Mpa、0.3Mpa、0.35Mpa 或0.4Mpa；物料温度为30～40℃，例如，可以是30℃、32℃、35℃、38℃或 40℃；进风频率为20～40Hz，例如，可以是20Hz、25Hz、30Hz、35Hz或40Hz。

[0046] 采用流化床进行湿法制粒，可一边制粒一边干燥，制粒效率高且颗粒流动性好。

[0047] 进一步地，在进行湿法制粒之后，将湿颗粒干燥至水分为2～3%，例如，干燥至2%、2.5%或3%；之后再过20目筛整粒，得到颗粒。

[0048] 进一步地，在对素片进行包衣的工艺中，控制包衣增重为2%～3%。素片采用薄膜包衣，有利于提高片剂的稳定性、防潮性和遮光性。

[0049] 本发明先后进行过多次试验，现举一部分试验结果作为参考对发明进行进一步详细描述，下面结合具体实施例进行详细说明。

[0050] 实施例1

[0051] 本实施例提供的瑞卢戈利片剂的配方如下：

[0052] 瑞卢戈利23%、填充剂(平均粒径为40微米的甘露醇)67%、崩解剂(羧甲基淀粉钠)5%、粘合剂(羟丙基纤维素)4%、润滑剂(硬脂酸镁)1%。

[0053] 瑞卢戈利片剂的制备方法如下：

[0054] S1、先将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为47微米，得到瑞卢戈利粉末，备用。

S2、称取处方量的瑞卢戈利粉末、甘露醇、羧甲基淀粉钠，投入流化床中进行混合3～5min，再往流化床中加入浓度为6％羟丙基纤维素溶液进行湿法制备湿颗粒，流化床的参数条件为：雾化压力0.2Mpa，物料温度30℃，进风频率20Hz，将制得的湿颗粒干燥至水分约为2％，将得到的干颗粒过20 目筛整粒，得到颗粒。S3、将上述步骤S2制备的颗粒和硬脂酸镁加入三维混合机进行混合，混合转数为10转/分钟，混合8min，得到中间颗粒，再将中间颗粒折算含量后进行压片，控制硬度为6～10kg，得到素片。S4、采用高效包衣机对上述步骤S3制得的素片进行包衣，控制包衣增重2～3％，得到瑞卢戈利片剂。

[0055] 实施例2

[0056] 本实施例提供的瑞卢戈利片剂的配方如下：

[0057] 瑞卢戈利31％、填充剂(平均粒径为25微米的甘露醇)56.25％、崩解剂 (羧甲基淀粉钠)8％、粘合剂(羟丙基纤维素)4％、润滑剂(硬脂酸镁)0.75％。

[0058] 瑞卢戈利片剂的制备方法如下：

[0059] S1、先将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为28微米，得到瑞卢戈利粉末，备用。S2、称取处方量的瑞卢戈利粉末、甘露醇、羧甲基淀粉钠，投入湿法制粒机中进行混合8min，再往湿法制粒机中加入浓度为4.5％羟丙基纤维素溶液进行湿法制备湿颗粒，湿颗粒过24目筛，之后将制得的湿颗粒采用热风循环风箱进行干燥，控制干燥温度50℃，将制得的湿颗粒干燥至水分约为2％，将得到的干颗粒过20目筛整粒，得到颗粒。S3、将上述步骤S2制备的颗粒和硬脂酸镁加入三维混合机进行混合，混合转数为12转/分钟，混合10min，得到中间颗粒，再将中间颗粒折算含量后进行压片，控制硬度为6～10kg，得到素片。S4、采用高效包衣机对上述步骤S3制得的素片进行包衣，控制包衣增重 2～3％，得到瑞卢戈利片剂。

[0060] 实施例3

[0061] 本实施例提供的瑞卢戈利片剂的配方如下：

[0062] 瑞卢戈利36％、填充剂(平均粒径为25微米的甘露醇)55.5％、崩解剂(羧甲基淀粉钠)5％、粘合剂(羟丙基纤维素)3％、润滑剂(硬脂酸镁)0.5％。

[0063] 瑞卢戈利片剂的制备方法如下：

[0064] S1、先将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为15微米，得到瑞卢戈利粉末，备用。S2、称取处方量的瑞卢戈利粉末、甘露醇、羧甲基淀粉钠，投入湿法制粒机中进行混合5min，再往湿法制粒机中加入浓度为7.5％羟丙基纤维素溶液进行湿法制备湿颗粒，湿颗粒过24目筛，之后将湿颗粒采用流化床进行干燥，控制物料温度为40℃，将制得的湿颗粒干燥至水分约为2％，将得到的干颗粒过20目筛整粒，得到颗粒。S3、将上述步骤S2制备的颗粒和硬脂酸镁加入三维混合机进行混合，混合转数为10转/分钟，混合8min，得到中间颗粒，再将中间颗粒折算含量后进行压片，控制硬度为6～10kg，得到素片。S4、采用高效包衣机对上述步骤S3制得的素片进行包衣，控制包衣增重2～3％，得到瑞卢戈利片剂。

[0065] 实施例4

[0066] 本实施例提供的瑞卢戈利片剂的配方如下：

[0067] 瑞卢戈利40％、填充剂(一水乳糖)45.5％、崩解剂(羧甲基淀粉钠)7％、粘合剂(羟丙基纤维素)5.5％、润滑剂(硬脂酸镁)2％。

[0068] 瑞卢戈利片剂的制备方法如下：

[0069] S1、先将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为20微米，得到瑞卢戈利粉末，备用。

S2、称取处方量的瑞卢戈利粉末、一水乳糖、羧甲基淀粉钠，投入湿法制粒机中进行混合5min，再往湿法制粒机中加入浓度为8％羟丙基纤维素溶液进行湿法制备湿颗粒，湿颗粒过24目筛，之后将湿颗粒采用流化床进行干燥，控制物料温度为30℃，将制得的湿颗粒干燥至水分约为2％，将得到的干颗粒过20目筛整粒，得到颗粒。S3、将上述步骤S2制备的颗粒和硬脂酸镁加入三维混合机进行混合，混合转数为10转/分钟，混合8min，得到中间颗粒，再将中间颗粒折算含量后进行压片，控制硬度为6～10kg，得到素片。S4、采用高效包衣机对上述步骤S3制得的素片进行包衣，控制包衣增重2～3％，得到瑞卢戈利片剂。

[0070] 实施例5

[0071] 本实施例提供的瑞卢戈利片剂的配方如下：

[0072] 瑞卢戈利28％、填充剂(磷酸氢钙)55.5％、崩解剂(羧甲基淀粉钠)9.3％、粘合剂(羟丙基纤维素)7％、润滑剂(硬脂酸镁)0.2％。

[0073] 瑞卢戈利片剂的制备方法如下：

[0074] S1、先将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为20微米，得到瑞卢戈利粉末，备用。S2、称取处方量的瑞卢戈利粉末、磷酸氢钙、羧甲基淀粉钠，投入湿法制粒机中进行混合5min，再往湿法制粒机中加入浓度为5％羟丙基纤维素溶液进行湿法制备湿颗粒，湿颗粒过24目筛，之后将湿颗粒采用流化床进行干燥，控制物料温度为35℃，将制得的湿颗粒干燥至水分约为2％，将得到的干颗粒过20目筛整粒，得到颗粒。S3、将上述步骤S2制备的颗粒和硬脂酸镁加入三维混合机进行混合，混合转数为10转/分钟，混合8min，得到中间颗粒，再将中间颗粒折算含量后进行压片，控制硬度为6～10kg，得到素片。S4、采用高效包衣机对上述步骤S3制得的素片进行包衣，控制包衣增重2～3％，得到瑞卢戈利片剂。

[0075] 对比例1

[0076] 本对比例与实施例3相比，除了将羟丙基纤维素等量替换为聚维酮之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0077] 对比例2

[0078] 本对比例与实施例3相比，除了将羟丙基纤维素的含量调整为1％之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0079] 对比例3

[0080] 本对比例与实施例3相比，除了将羟丙基纤维素的含量调整为9％之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0081] 对比例4

[0082] 本对比例与实施例3相比，除了将羟丙基纤维素溶液的浓度调整为3％之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0083] 对比例5

[0084] 本对比例与实施例3相比，除了将羟丙基纤维素溶液的浓度调整为9％之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0085] 对比例6

[0086] 本对比例与实施例3相比，除了将羧甲基淀粉钠等量替换为交联羧甲基纤维素钠之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0087] 对比例7

[0088] 本对比例与实施例3相比，除了将羧甲基淀粉钠的含量调整为0.5%之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0089] 对比例8

[0090] 本对比例与实施例3相比，除了将羧甲基淀粉钠的含量调整为11%之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0091] 对比例9

[0092] 本对比例与实施例3相比，除了将瑞卢戈利采用气流粉碎机粉碎至D90为 52微米之外，其余的组分及含量及制备方法均与实施例3相同。

[0093] 产品性能测试：

[0094] (1)溶出度测试试验

[0095] 通过对上述实施例1～5和对比例1～9制得的瑞卢戈利片剂进行溶出度测试试验。溶出度参照溶出度与释放度测定法(中国药典2020年版四部通则0931 第二法)测定。

[0096] 测试仪器：高效液相色谱仪和溶出度测定仪；溶出介质：pH为5.5的柠檬酸盐缓冲液；溶出介质体积：900mL，转速：50转/min；取样时间：5min、10min、 15min、30min、45min、60min。

[0097] 取各个样品，按照溶出度与释放度测定法(中国药典2020年版四部通则0931第二法)，以900mL的pH为5.5的柠檬酸盐缓冲液为溶出介质，桨法每分钟50转，依法操作，经60分钟时，取不同时间点的溶液测定。各组样品的溶出曲线测试结果如下表1所示。

[0098] 表1

[0099]

[0100]

测试样品		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
实施例 1	溶出度（%）	33.4	58.7	72.4	87.2	95.4	98.1
实施例 2	溶出度（%）	31.4	54.1	74.1	91.1	97.4	97.9
实施例 3	溶出度（%）	34.4	57.6	77.1	92.2	96.3	98.9
实施例 4	溶出度（%）	32.1	56.5	75.8	89.3	95.7	98.3
实施例 5	溶出度（%）	31.8	53.8	74.9	89.1	96.0	96.4
对比例 1	溶出度（%）	20.4	47.2	61.3	74.7	83.3	86.4
对比例 2	溶出度（%）	19.1	48.1	62.1	75.5	84.2	88.1
对比例 3	溶出度（%）	15.5	38.7	58.8	79.2	88.7	92.5
对比例 4	溶出度（%）	22.1	51.1	62.2	77.1	84.2	92.3
对比例 5	溶出度（%）	14.1	35.3	56.3	78.8	84.6	93.1
对比例 6	溶出度（%）	17.1	44.7	62.3	82.5	89.7	96.7
对比例 7	溶出度（%）	15.5	34.4	49.9	68.7	80.1	92.2
对比例 8	溶出度（%）	28.6	55.8	70.2	82.3	86.6	90.2
对比例 9	溶出度（%）	13.2	30.3	51.1	65.8	78.2	85.5

[0101] 由表1可以看出，本发明实施例1～5制得的瑞卢戈利片剂的溶出度好，在体外30min溶出即可达到85%，溶出效果好，生物利用度高，更有利于体内吸收，而对比例1～9制得的瑞卢戈利片剂的溶出度较差，在30min的溶出低于85%。

[0102] (2)稳定性测试试验

[0103] 对上述实施例1～5和对比例1～9制得的瑞卢戈利片剂，按照原料药物与制剂稳定性试验指导原则(中国药典2020版四部指导原则9001原料药物与制剂稳定性试验指导原则药物制剂)要求条件，在温度为40℃，相对湿度为75％的条件下放置3个月，进行加速试验考察，各组样品的溶出度与有关物质测试结果如下表2所示。

[0104] 表2

[0105]

测试项目	溶出度（%）		有关物质（%）	
测试样品	第 0 个月	第 3 个月	第 0 个月	第 3 个月
实施例 1	87.2	89.3	0.51	0.49
实施例 2	91.1	92.3	0.47	0.43
实施例 3	92.2	94.3	0.49	0.47
实施例 4	89.3	90.2	0.48	0.46

[0106]

实施例 5	89.1	91.4	0.50	0.48
对比例 1	74.7	68.5	0.52	0.78
对比例 2	75.5	72.1	0.50	0.55
对比例 3	79.2	75.6	0.48	0.50
对比例 4	77.1	73.3	0.51	0.51
对比例 5	78.8	80.2	0.52	0.53
对比例 6	82.5	77.3	0.48	0.62
对比例 7	68.7	72.2	0.49	0.48
对比例 8	82.3	78.8	0.48	0.57
对比例 9	65.8	73.3	0.50	0.52

[0107] 由表2可以看出，本发明实施例1～5制得的瑞卢戈利片剂经过在温度为 40℃，相对湿度为75％的条件下放置了3个月后，其溶出度和有关物质水平与第0个月时的溶出度和有关物质水平相比变化不大，说明稳定性良好，符合相关要求。对比例1、6、8所制得的瑞卢戈利片剂经3个月的加速试验后，有关物质的含量有明显的增加趋势，稳定性较差。由此可知，将粘合剂替换为聚维酮，或者将崩解剂替换为交联羧甲基纤维素钠，或者增加崩解剂的用量均会使得产品的有关物质水平增大，稳定性下降。

[0108] 此外，本发明经大量试验研究发现，甘露醇的平均粒径对瑞卢戈利片剂的溶出度和稳定性的影响较为显著。具体的，在实施例3的基础上，通过仅调整甘露醇的平均粒径分别为5μm、15μm、25μm、35μm、45μm和55μm，其余的组分及含量及制备方法均保持不变，制得各组瑞卢戈利片剂。参照上述溶出度和稳定性测试的测试方法，对制得的各组瑞卢戈利片剂进行溶出度和稳定性测试，测试结果如下表3所示。

[0109] 表3

[0110]

甘露醇的平均粒径（μm）	5	15	25	35	45	55

[0111]

溶出度（%）	第 0 个月	78.2	89.5	92.2	90.3	91.2	77.3
	第 3 个月	75.3	90.2	94.3	91.0	91.7	76.1
有关物质（%）	第 0 个月	0.53	0.46	0.49	0.50	0.49	0.51
	第 3 个月	0.85	0.48	0.47	0.49	0.50	0.87

[0112] 由表3可以看出，当甘露醇的平均粒径小于10微米或者大于50微米时，制得的瑞卢戈利片剂的溶出度和稳定性均较差。

[0113] 以上实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围，均应包含在本发明的保护范围之内。