



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117547536 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 13

(21) 申请号	202311520705.1	A61K 47/32 (2006.01)
(22) 申请日	2023.11.15	A61K 47/10 (2017.01)
(71) 申请人	江苏艾力斯生物医药有限公司	A61K 47/02 (2006.01)
地址	226000 江苏省南通市启东经济开发区华石路666号	A61K 47/04 (2006.01)
		A61K 47/12 (2006.01)
		A61K 47/14 (2017.01)
(72) 发明人	李庆翔 张辉 徐晖 万亚君 沈伟	A61K 47/44 (2017.01)
		A61K 47/06 (2006.01)
(74) 专利代理机构	南通云创慧泉专利代理事务所(普通合伙) 32585	A61P 35/00 (2006.01)
专利代理师	王丹东	
(51) Int. Cl.		
	A61K 31/506 (2006.01)	
	A61K 47/38 (2006.01)	
	A61K 47/26 (2006.01)	
	A61K 47/36 (2006.01)	

权利要求书2页 说明书20页

(54) 发明名称

一种药物组合物、其制备方法及应用

(57) 摘要

本发明公开了一种药物组合物、其制备方法及应用,提供了一种含活性成分N- {2- {[2- (二甲氨基) 乙基] (甲基) 氨基} -6- (2,2,2-三氟乙氧基) -5- {[4- (1-甲基-1H-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基} 吡啶-3-基} 丙烯酰胺或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的辅料的药物组合物,该药物组合物具有良好的稳定性、药物溶出度,以及更好的药效学和药代动力学优势,制备工艺简单,适宜工业化生产。

1. 一种药物组合物,其特征在于,包括作为活性成分的N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]吡啶-3-基}丙烯酰胺的甲磺酸盐,以及填充剂、崩解剂、粘合剂、抗粘合剂、崩解助剂和润滑剂;

所述药物组合物重量百分含量为10%-50%活性成分、30%-70%填充剂、5%-10%崩解剂、1%-10%抗粘合剂、7%-8.5%粘合剂、1%-10%崩解助剂、1%-5%润滑剂。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述填充剂为微晶纤维素和乳糖,所述微晶纤维素和乳糖的质量比(mg:mg)为21.0:32.0、18.0:35.0、15.0:38.0、12.0:41.0、26.0:27.0、31.0:22.0、36.0:17.0、41.0:12.0。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述崩解剂为羟乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、甲基纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠中的一种或多种。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述粘合剂为聚乙二醇4000,所述崩解助剂为氯化钠。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述抗粘合剂为粉状纤维素、三硅酸镁、胶态二氧化硅、二氧化硅、滑石粉中的一种或多种。

6. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油、矿物油中的一种或多种。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物由下列重量百分比的成份组成:内加活性成分式(I)化合物甲磺酸盐22.0%,内加填充剂微晶纤维素21.0%以及乳糖32.0%,内加崩解剂交联羧甲基纤维素钠3.05%,内加粘合剂聚乙二醇40008.4%,内加抗粘合剂胶态二氧化硅3.05%,内加崩解助剂氯化钠4.1%,外加崩解剂交联羧甲基纤维素钠3.05%,外加抗粘合剂胶态二氧化硅2.05%,外加润滑剂硬脂富马酸钠1.3%。

8. 一种药物组合物的制备方法,用于制备权利要求1-7任意一项所述的药物组合物,其特征在于,包括以下步骤:

S1、原料辅料备料过筛:根据药物组合物配方称取物料过筛,备用;

S2、粘合剂溶液配制:在配液桶中加入纯化水和粘合剂,混合,备用;

S3、制粒:将S1中处理好的活性成分、崩解剂、填充剂、抗粘剂、崩解助剂送入制粒机先进行干混处理;然后加入S2中制备好粘合剂溶液,进行制粒;

S4、干燥:将S3中的物料送入流化床进行干燥处理;

S5、整粒:将S4中所得干燥物料颗粒进行整粒;

S6、混合:在S5的基础上,先外加抗粘剂进行混合并过筛,后外加崩解剂进行混合并过筛;

S7、润滑:在S6的基础上,加入润滑剂进行混合并过筛,完成润滑;

S8、压片:在S7的基础上,将完成润滑的物料进行压片处理得到所述药物组合物。

9. 根据权利要求8所述的药物组合物的制备方法,其特征在于,具体步骤为:

S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1-2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

S3、制粒:搅拌桨转速75rpm-120rpm,切割刀转速1450rpm-1550rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在120-180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm-350rpm边整粒边出料;

S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥后,流化床进风温度50-80℃,进风风量为700-900m³/h,水分≤3.0%后出料。

S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300-400rpm;

S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间10-15min和混合转速10-20rpm混合;

S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间3-5min和混合转速10-20rpm,进行润滑混合;

S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

10. 权利要求1-7任意一项所述的药物组合物或权利要求8-9任一项所述的方法制备得到的药物组合物在制备治疗肺癌的药物中的应用。

一种药物组合物、其制备方法及应用

技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,具体涉及一种药物组合物、其制备方法及应用。

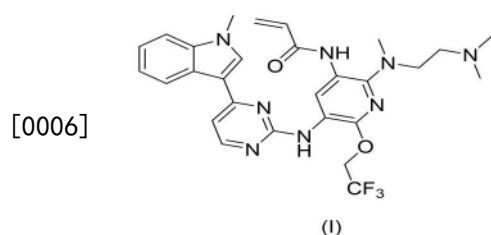
背景技术

[0002] 肺癌是世界范围内最常见且死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中70~80%的病例为非小细胞肺癌。由于肺癌本身的疾病特性,导致很多肺癌患者在疾病确诊时已发生转移,失去了手术根治的机会,其生存率也降低。近年来,随着分子诊断技术的发展和靶向药物的研发,肺癌的治疗模式已经不再局限于传统的化疗。其中,EGFR-TKI治疗在具有EGFR基因激活突变的肺癌人群中疗效显著。

[0003] 目前EGFR-TKIs治疗为具有EGFR突变的肺腺癌患者的一线标准治疗,其中包括一代EGFR-TKIs如吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼和二代EGFR-TKIs如阿法替尼、达克替尼。但所有患者仍然不可避免的产生耐药。

[0004] 三代EGFR-TKIs伏美替尼是表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂,对EGFR耐药或激活突变(T790M、L858R和De1 19)具有不可逆抑制作用,IC₅₀约为1nM左右。伏美替尼对上述突变EGFR抑制的IC₅₀较野生型EGFR低,对于携带上述相关突变的肿瘤细胞抑制作用强于野生型肿瘤细胞。

[0005] 在中国专利(申请号CN201810626680.6)中公开了吡啶胺基嘧啶衍生物的晶型及其制备方法,其中作为表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂的N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]吡啶-3-基}丙烯酰胺(式I化合物)的晶型、盐型,具有良好的稳定性,对其进行药物制剂研发,开发具有较高稳定性和生物利用度的药物制剂,具有重要的临床意义和应用前景。



发明内容

[0007] 为解决上述问题,本发明的一种药物组合物、其制备方法及应用,目的在于提供一种含活性成分N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]吡啶-3-基}丙烯酰胺或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的辅料的药物组合物,该药物组合物具有良好的稳定性、药物溶出度,以及更好的药效学和药代动力学优势,制备工艺简单,适宜工业化生产。

[0008] 本发明提供的技术方案如下:

[0009] 一方面,一种药物组合物,包括作为活性成分的N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]吡啶-

3-基}丙烯酰胺的甲磺酸盐,以及填充剂、崩解剂、粘合剂、抗粘合剂、崩解助剂和润滑剂;

[0010] 药物组合物重量百分含量为10%-50%活性成分、30%-70%填充剂、5%-10%崩解剂、1%-10%抗粘合剂、7%-8.5%粘合剂、1%-10%崩解助剂、1%-5%润滑剂。

[0011] 在一些实施方式中,填充剂为微晶纤维素和乳糖,微晶纤维素和乳糖的质量比(mg:mg)为21.0:32.0、18.0:35.0、15.0:38.0、12.0:41.0、26.0:27.0、31.0:22.0、36.0:17.0、41.0:12.0。

[0012] 在一些实施方式中,崩解剂为羟乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、甲基纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠中的一种或多种。

[0013] 在一些实施方式中,粘合剂为聚乙二醇4000,崩解助剂为氯化钠。

[0014] 在一些实施方式中,抗粘合剂为粉状纤维素、三硅酸镁、胶态二氧化硅、二氧化硅、滑石粉中的一种或多种。

[0015] 在一些实施方式中,润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油、矿物油中的一种或多种。

[0016] 在一些实施方式中,药物组合物由下列重量百分比的成份组成:内加活性成分式(I)化合物甲磺酸盐22.0%,内加填充剂微晶纤维素21.0%以及乳糖32.0%,内加崩解剂交联羧甲基纤维素钠3.05%,内加粘合剂聚乙二醇40008.4%,内加抗粘合剂胶态二氧化硅3.05%,内加崩解助剂氯化钠4.1%,外加崩解剂交联羧甲基纤维素钠3.05%,外加抗粘合剂胶态二氧化硅2.05%,外加润滑剂硬脂富马酸钠1.3%。

[0017] 另一方面,一种药物组合物的制备方法,用于制备上述药物组合物,包括以下步骤:

[0018] S1、原料辅料备料过筛:根据药物组合物配方称取物料过筛,备用;

[0019] S2、粘合剂溶液配制:在配液桶中加入纯化水和粘合剂,混合,备用;

[0020] S3、制粒:将S1中处理好的活性成分、崩解剂、填充剂、抗粘接剂、崩解助剂送入制粒机先进行干混处理;然后加入S2中制备好粘合剂溶液,进行制粒;

[0021] S4、干燥:将S3中的物料送入流化床进行干燥处理;

[0022] S5、整粒:将S4中所得干燥物料颗粒进行整粒;

[0023] S6、混合:在S5的基础上,先外加抗粘接剂进行混合并过筛,后外加崩解剂进行混合并过筛;

[0024] S7、润滑:在S6的基础上,加入润滑剂进行混合并过筛,完成润滑;

[0025] S8、压片:在S7的基础上,将完成润滑的物料进行压片处理得到药物组合物。

[0026] 在一些实施方式中,上述方法的具体步骤为:

[0027] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0028] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1-2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0029] S3、制粒:搅拌桨转速75rpm-120rpm,切割刀转速1450rpm-1550rpm,均匀加入粘合

剂溶液,粘合剂加入时间控制在120-180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm-350rpm边整粒边出料;

[0030] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥后,水分 $\leq 3.0\%$ 后出料。

[0031] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300-400rpm;

[0032] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间10-15min和混合转速10-20rpm混合;

[0033] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间3-5min和混合转速10-20rpm,进行润滑混合;

[0034] S8、压片:采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0035] 在一些实施方式中,步骤S4中流化床进风温度50-80 $^{\circ}\text{C}$,进风风量为700-900 m^3/h 。

[0036] 本发明还提供了根据上述药物组合物或制备方法制备得到的药物组合物在制备治疗肺癌的药物中的应用。

[0037] 综上所述,本发明的有益效果是:

[0038] (1) 本发明通过组合物辅料使用最优化,如简化了处方成分,降低了生产成本,且这些组合物的物理性质更优,制得的片剂外观性状通过简单工艺即可符合质量要求,在储存时产品的物理性质更稳定,组合物中杂质含量相对较少。

[0039] (2) 本发明的药物组合物具有良好的稳定性、药物溶出度,以及更好的药效学和药代动力学优势,制备工艺简单,适宜工业化生产。

具体实施方式

[0040] 为了加深对本发明的理解,下面将结合实施例对本发明作进一步详述,以下实施例仅用于解释本发明,并不构成对本发明保护范围的限定。

[0041] 定义:如无特出说明,本发明中的重量百分比均为重量占总投料量的重量百分比(不包括配制粘合剂溶液中纯化水的重量)。

[0042] 本发明中所有范围的公开应当视为对范围内所有子范围和所有点值的公开。例如:10%-50%活性成分的公开应当视为也公开了10%-20%、20%-30%、30%-40%、40%-50%等范围,同时也公开了15%、20%、28%、36%、45%等点值。

[0043] 在本发明中,除非另有说明,否则本文中使用的科学和技术名词具有本领域技术人员所通常理解的含义。并且,本文中所用的相关术语和实验室操作步骤均为相应领域内广泛使用的术语和常规步骤。同时,为了更好地理解本发明,下面提供相关术语的定义和解释。

[0044] 如本文所用,术语“内加”指的是在湿法制粒过程中加入的物料。

[0045] 如本文所用,术语“外加”指的是将物料加入压片之前的混合和润滑颗粒中。

[0046] 本发明的药物载体和辅料,能够更好地与活性成分(例如,式I化合物)配适,制得药物制剂具有符合标准的溶出度、贮藏稳定性和杂质含量等。

[0047] 本发明的目的在于提供一种含活性成分N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]胺基]吡啶-3-基}

丙烯酰胺或其药学上可接受的盐,以及填充剂、崩解剂、粘合剂、抗粘合剂、崩解助剂和润滑剂的药物组合物,该药物组合物具有良好的稳定性、药物溶出度,以及更好的药效学和药代动力学优势,制备工艺简单,适宜工业化生产。

[0048] 本申请针对活性成分N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]吡啶-3-基}丙烯酰胺或其药学上可接受的盐制备了本文所述的药物组合物,对辅料与活性成分的相容性进行了研究,考察不同药物组合物崩解时间、溶出速率或片剂硬度等的变化及其对产品性能(例如制剂外观性状、生物利用度等)的影响。

[0049] 药物组合物重量百分含量为10%-50%活性成分、30%-70%填充剂、5%-10%崩解剂、1%-10%抗粘合剂、7%-8.5%粘合剂、1%-10%崩解助剂、1%-5%润滑剂。

[0050] 在一些具体实施方式中,作为活性成分的(N-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)-5-[[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基]吡啶-3-基}丙烯酰胺的药学上可接受的盐选自甲磺酸盐。

[0051] 当然,其药学上可接受的盐还可以是苯磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、乙磺酸盐、盐酸盐或硫酸盐。

[0052] 在一些具体实施方式中,填充剂选自纤维素、微晶纤维素、淀粉、磷酸氢钙、蔗糖、乳糖、甘露醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糊精中的一种或多种。

[0053] 崩解剂为羟乙酸淀粉钠、羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素、甲基纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠中的一种或多种。

[0054] 粘合剂为聚乙二醇4000。

[0055] 抗粘合剂为粉状纤维素、三硅酸镁、胶态二氧化硅、二氧化硅、滑石粉中的一种或多种。

[0056] 抗粘合剂为胶态二氧化硅。

[0057] 崩解助剂为氯化钠。

[0058] 润滑剂为硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、豆蔻酸、棕榈酸、硬脂富马酸钠、滑石粉、氢化植物油、矿物油中的一种或多种。

[0059] 本发明通过组合物辅料使用最优化,使药物组合物具有良好的稳定性、药物溶出度,以及更好的药效学和药代动力学优势,制备工艺简单,适宜工业化生产。

[0060] 本发明要求保护的另一方面,一种药物组合物的制备方法,用于制备上述的药物组合物,包括以下步骤:

[0061] S1、原料辅料备料过筛:根据药物组合物配方称取物料过筛,备用;

[0062] S2、粘合剂溶液配制:在配液桶中加入纯化水和粘合剂,混合,备用;

[0063] S3、制粒:将S1中处理好的活性成分、崩解剂、填充剂、抗粘接剂、崩解助剂送入制粒机先进行干混处理;然后加入S2中制备好粘合剂溶液,进行制粒;

[0064] S4、干燥:将S3中的物料送入流化床进行干燥处理;

[0065] S5、整粒:将S4中所得干燥物料颗粒进行整粒;

[0066] S6、混合:在S5的基础上,先外加抗粘接剂进行混合并过筛,后外加崩解剂进行混

合并过筛；

[0067] S7、润滑：在S6的基础上，加入润滑剂进行混合并过筛，完成润滑；

[0068] S8、压片：在S7的基础上，将完成润滑的物料进行压片处理得到药物组合物。

[0069] 更进一步的，S1、原料辅料备料过筛：微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛，氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛，活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混，再用高能筛分机过60目筛2遍；

[0070] S2、粘合剂溶液配制：常温纯化水先加入到配液桶中，开启搅拌，再缓慢加入聚乙二醇4000，加料结束后继续搅拌时间1-2小时，且目测无明显不溶物时停止搅拌；

[0071] S3、制粒：搅拌桨转速75rpm-120rpm，切割刀转速1450rpm-1550rpm，均匀加入粘合剂溶液，粘合剂加入时间控制在120-180秒，粘合剂加入后，继续搅拌并切割制粒180秒，湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm，整粒转速250rpm-350rpm边整粒边出料；

[0072] S4、干燥：制得的片粒通过流化床干燥，流化床进风温度50-80℃，进风风量为700-900m³/h，水分≤3.0%后出料。

[0073] S5、整粒：整粒筛网孔径为0.6mm，整粒转速300-400rpm；

[0074] S6、混合：在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛，得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛，时间10-15min和混合转速10-20rpm混合；

[0075] S7、润滑：混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目，混合时间3-5min和混合转速10-20rpm，进行润滑混合；

[0076] S8、压片：采用φ8.0mm圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0077] 本发明还提供了根据上述药物组合物或制备方法方法制备得到的药物组合物在制备治疗肺癌的药物中的应用，肺癌为具有表皮生长因子受体(EGFR)外显子19缺失或外显子21(L858R)置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，既往经EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展，并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性NSCLC成人患者的治疗。

[0078] 下面通过具体实施例对本申请的技术方案进行进一步解释。

[0079] 实施例投料量按照测试顺序由少到多，以便节约测试原料。

[0080] 实施例1：片剂(以1万片批量计算投料)

[0081] 包含212g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分)，内加纤维素876g，内加木糖醇256g，内加羟乙酸淀粉钠107.4g，内加粉状纤维素107.4g，内加氯化钠131.7g，内加聚乙二醇4000169g，外加羟乙酸淀粉钠127.7g，外加粉状纤维素88.2g，外加硬脂酸44.6g。

组成		投料量 (g)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		212	10
[0082] 内加辅料	纤维素	876	41.32
	木糖醇	256	12.08
	羟乙酸淀粉钠	107.4	5.07
	粉状纤维素	107.4	5.07
	氯化钠	131.7	6.21
	聚乙二醇 4000	169	7.97
外加辅料	羟乙酸淀粉钠	127.7	6.02
	粉状纤维素	88.2	4.16
	硬脂酸	44.6	2.10
小计		2120	100

[0083] 制备工艺:

[0084] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0085] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0086] S3、制粒:搅拌桨转速75rpm,切割刀转速1450rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在120秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm边整粒边出料;

[0087] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50℃,进风风量为700m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0088] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300rpm;

[0089] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间10min和混合转速10rpm混合;

[0090] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间3min和混合转速10rpm,进行润滑混合;

[0091] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0092] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5MIN;制备得到的片剂在溶出介质中30MIN溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0093] 实施例2:片剂(以1万片批量计算投料)

[0094] 包含1060g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),淀粉313.2g,内加乳糖醇252g,内加甲基纤维素、玉米淀粉70g,内加胶态二氧化硅、滑石粉70g,内加氯化钠65.3g,内加聚乙二醇4000151.5g,外加甲基纤维素、玉米淀粉74.1g,外加胶态二氧化硅、滑石粉42.6g,外加硬脂酸钙、氢化植物油21.3g。

组成		投料量(g)	重量百分比(%)
活性成分式(I)化合物甲磺酸盐		1060	50
[0095] 内加辅料	淀粉	313.2	14.77
	乳糖醇	252	11.89
	甲基纤维素、玉米淀粉	70	3.30
	胶态二氧化硅、滑石粉	70	3.30
	氯化钠	65.3	3.08
	聚乙二醇 4000	151.5	7.15
[0095] 外加辅料	甲基纤维素、玉米淀粉	74.1	3.50
[0096]	胶态二氧化硅、滑石粉	42.6	2.01
	硬脂酸钙、氢化植物油	21.3	1.00
	小计	2120	100

[0097] 制备工艺:

[0098] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0099] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0100] S3、制粒:搅拌桨转速120rpm,切割刀转速1550rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速350rpm边整粒边出料;

[0101] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50-80℃,进风风量为900m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0102] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速400rpm;

[0103] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间15min和混合转速20rpm混合;

[0104] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间5min和混合转速

20rpm,进行润滑混合;

[0105] S8、压片:采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0106] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5min;制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0107] 实施例3:片剂(以1万片批量计算投料)

[0108] 包含318g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素451.7g,内加乳糖785g,内加交联聚维酮80g,内加二氧化硅80g,内加氯化钠86g,内加聚乙二醇4000 182.3g,外加交联聚维酮65g,外加二氧化硅44g,外加单硬脂酸甘油酯28g。

组成		投料量(g)	重量百分比(%)
活性成分式(I)化合物甲磺酸盐		318	15
[0109] 内加辅料	微晶纤维素	451.7	21.31
	乳糖	785	37.03
	交联聚维酮	80	3.77
	二氧化硅	80	3.77
	氯化钠	86	4.06
	聚乙二醇 4000	182.3	8.60
外加辅料	交联聚维酮	65	3.07
	二氧化硅	44	2.08
	单硬脂酸甘油酯	28	1.32
小计		2120	100

[0110] 制备工艺:

[0111] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0112] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1.5小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0113] S3、制粒:搅拌桨转速100rpm,切割刀转速1500rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在140秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速300rpm边整粒边出料;

[0114] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度65℃,进风风量为800m³/h,水分 $\leq 3.0\%$ 后出料。

[0115] S5、整粒：整粒筛网孔径为0.6mm，整粒转速350rpm；

[0116] S6、混合：在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛，得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛，时间12min和混合转速15rpm混合；

[0117] S7、润滑：混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目，混合时间4min和混合转速15rpm，进行润滑混合；

[0118] S8、压片：采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0119] 制得的片剂表面光洁，脆碎度小于1.0%，检查合格；崩解时间小于5min；制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%，满足释放要求。

[0120] 实施例5：片剂(以1万片批量计算投料)

[0121] 包含402.8g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分)，内加微晶纤维素363.2g，内加乳糖782g，内加交联羧甲基纤维素钠83g，内加胶态二氧化硅83g，内加氯化钠86g，内加聚乙二醇4000183g，外加交联羧甲基纤维素钠65g，外加胶态二氧化硅44g，外加硬脂富马酸钠28g。

组成		投料量(g)	重量百分比(%)
[0122]	活性成分式(I)化合物甲磺酸盐	402.8	19
	微晶纤维素	363.2	17.13
	乳糖	782	36.89
	交联羧甲基纤维素钠	83	3.92
[0123]	胶态二氧化硅	83	3.92
	氯化钠	86	4.06
	聚乙二醇 4000	183	8.63
	交联羧甲基纤维素钠	65	3.07
	胶态二氧化硅	44	2.08
	硬脂富马酸钠	28	1.32
	小计	2120	100

[0124] 制备工艺：

[0125] S1、原料辅料备料过筛：微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛，氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛，活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混，再用高能筛分机过60目筛2遍；

[0126] S2、粘合剂溶液配制：常温纯化水先加入到配液桶中，开启搅拌，再缓慢加入聚乙二醇4000，加料结束后继续搅拌时间2小时，且目测无明显不溶物时停止搅拌；

[0127] S3、制粒：搅拌桨转速120rpm，切割刀转速1550rpm，均匀加入粘合剂溶液，粘合剂加入时间控制在180秒，粘合剂加入后，继续搅拌并切割制粒180秒，湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm，整粒转速350rpm边整粒边出料；

[0128] S4、干燥：制得的片粒通过流化床干燥，流化床进风温度50-80℃，进风风量为900m³/h，水分≤3.0%后出料。

[0129] S5、整粒：整粒筛网孔径为0.6mm，整粒转速400rpm；

[0130] S6、混合：在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛，得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛，时间15min和混合转速20rpm混合；

[0131] S7、润滑：混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目，混合时间5min和混合转速20rpm，进行润滑混合；

[0132] S8、压片：采用φ8.0mm圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0133] 制得的片剂表面光洁，脆碎度小于1.0%，检查合格；崩解时间小于5min；制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%，满足释放要求。

[0134] 实施例6：片剂(以1万片批量计算投料)

[0135] 包含530g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分)，内加微晶纤维素253.6g，内加乳糖768.4g，内加交联羧甲基纤维素钠81g，内加胶态二氧化硅81g，内加氯化钠86g，内加聚乙二醇4000 183g，外加交联羧甲基纤维素钠65g，外加胶态二氧化硅44g，外加硬脂富马酸钠28g。

[0136]

组成		投料量 (g)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		530	25
内加辅料	微晶纤维素	253.6	11.96
	乳糖	768.4	36.25
	交联羧甲基纤维素钠	81	3.82
	胶态二氧化硅	81	3.82
	氯化钠	86	4.06
	聚乙二醇 4000	183	8.63
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	65	3.07
	胶态二氧化硅	44	2.08
	硬脂富马酸钠	28	1.32
小计		42.56	100

[0137] 制备工艺：

[0138] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0139] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1.2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0140] S3、制粒:搅拌桨转速90rpm,切割刀转速1500rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm边整粒边出料;

[0141] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50℃,进风风量为800m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0142] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300rpm;

[0143] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间13min和混合转速15rpm混合;

[0144] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间4min和混合转速15rpm,进行润滑混合;

[0145] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0146] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5min;制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0147] 实施例7:片剂(以1万片批量计算投料)

[0148] 包含470g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素362g,内加乳糖765g,内加交联羧甲基纤维素钠65g,内加胶态二氧化硅65g,内加氯化钠86g,内加聚乙二醇4000178g,外加交联羧甲基纤维素钠65g,外加胶态二氧化硅44g,外加硬脂富马酸钠28g。

组成		投料量 (g)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		470	22.09
[0149] 内加辅料	微晶纤维素	362	17.01
	乳糖	765	35.95
	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	65	3.05
	氯化钠	86	4.04
	聚乙二醇 4000	178	8.36
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	44	2.07
	硬脂富马酸钠	28	1.32
小计		2128	100

[0150] 制备工艺:

[0151] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0152] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0153] S3、制粒:搅拌桨转速75rpm,切割刀转速1450rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在120秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm边整粒边出料;

[0154] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50℃,进风风量为700m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0155] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300rpm;

[0156] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间10min和混合转速10rpm混合;

[0157] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间3min和混合转速10rpm,进行润滑混合;

[0158] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0159] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5MIN;制备得到的片剂在溶出介质中30MIN溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0160] 实施例8:片剂(以1万片批量计算投料)

[0161] 包含468g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素447g,内加乳糖682g,内加交联羧甲基纤维素钠65g,内加胶态二氧化硅65g,内加氯化钠87g,内加聚乙二醇4000178g,外加交联羧甲基纤维素钠65g,外加胶态二氧化硅44g,外加硬脂富马酸钠27g。

组成		投料量(g)	重量百分比(%)
活性成分式(I)化合物甲磺酸盐		468	21.99
[0162] 内加辅料	微晶纤维素	447	21.01
	乳糖	682	32.05
	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	65	3.05
	氯化钠	87	4.09
	聚乙二醇 4000	178	8.36
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	44	2.07
[0163]	硬脂富马酸钠	27	1.27
	小计	2128	100

[0164] 制备工艺:

[0165] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0166] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0167] S3、制粒:搅拌桨转速120rpm,切割刀转速1550rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速350rpm边整粒边出料;

[0168] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50-80℃,进风风量为900m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0169] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速400rpm;

[0170] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间15min和混合转速20rpm混合;

[0171] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间5min和混合转速20rpm,进行润滑混合;

[0172] S8、压片：采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0173] 制得的片剂表面光洁，脆碎度小于1.0%，检查合格；崩解时间小于5min；制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%，满足释放要求。

[0174] 实施例9：片剂(以1万片批量计算投料)

[0175] 包含469g式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分)，内加微晶纤维素489g，内加乳糖638g，内加交联羧甲基纤维素钠65g，内加胶态二氧化硅65g，内加氯化钠87g，内加聚乙二醇4000 178g，外加交联羧甲基纤维素钠65g，外加胶态二氧化硅45g，外加硬脂富马酸钠27g。

[0176]

组成		投料量 (g)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		469	22.04
内加辅料	微晶纤维素	489	22.98
	乳糖	638	29.98
	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	65	3.05
	氯化钠	87	4.09
	聚乙二醇 4000	178	8.36
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	65	3.05
	胶态二氧化硅	45	2.11
	硬脂富马酸钠	27	1.27
小计		2128	100

[0177] 制备工艺：

[0178] S1、原料辅料备料过筛：微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛，氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛，活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混，再用高能筛分机过60目筛2遍；

[0179] S2、粘合剂溶液配制：常温纯化水先加入到配液桶中，开启搅拌，再缓慢加入聚乙二醇4000，加料结束后继续搅拌时间1.5小时，且目测无明显不溶物时停止搅拌；

[0180] S3、制粒：搅拌桨转速100rpm，切割刀转速1500rpm，均匀加入粘合剂溶液，粘合剂加入时间控制在140秒，粘合剂加入后，继续搅拌并切割制粒180秒，湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm，整粒转速300rpm边整粒边出料；

[0181] S4、干燥：制得的片粒通过流化床干燥，流化床进风温度65℃，进风风量为800m³/h，水分≤3.0%后出料。

[0182] S5、整粒：整粒筛网孔径为0.6mm，整粒转速350rpm；

[0183] S6、混合：在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛，得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛，时间12min和混合转速15rpm混合；

[0184] S7、润滑：混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目，混合时间4min和混合转速15rpm，进行润滑混合；

[0185] S8、压片：采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0186] 制得的片剂表面光洁，脆碎度小于1.0%，检查合格；崩解时间小于5min；制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%，满足释放要求。

[0187] 实施例10：片剂(以10万片批量计算投料)

[0188] 包含4.68kg式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分)，内加微晶纤维素4.47kg，内加乳糖6.82kg，内加交联羧甲基纤维素钠0.65kg，内加胶态二氧化硅0.65kg，内加氯化钠0.87kg，内加聚乙二醇4000 1.78kg，外加交联羧甲基纤维素钠0.65kg，外加胶态二氧化硅0.44kg，外加硬脂富马酸钠0.27kg。

组成		投料量 (kg)	重量百分比 (%)
[0189]	活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐	4.68	21.99
	内加辅料	微晶纤维素	4.47
		乳糖	6.82
		交联羧甲基纤维素钠	0.65
		胶态二氧化硅	0.65
[0190]		氯化钠	0.87
		聚乙二醇 4000	1.78
	外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	0.65
		胶态二氧化硅	0.44
		硬脂富马酸钠	0.27
	小计		21.28
			100

[0191] 制备工艺：

[0192] S1、原料辅料备料过筛：微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛，氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛，活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混，再用高能筛分机过60目筛2遍；

[0193] S2、粘合剂溶液配制：常温纯化水先加入到配液桶中，开启搅拌，再缓慢加入聚乙二醇4000，加料结束后继续搅拌时间1-2小时，且目测无明显不溶物时停止搅拌；

[0194] S3、制粒:搅拌桨转速80rpm,切割刀转速1530rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在120-180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速280rpm边整粒边出料;

[0195] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度70℃,进风风量为850m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0196] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速380rpm;

[0197] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间14min和混合转速12rpm混合;

[0198] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间4min和混合转速12rpm,进行润滑混合;

[0199] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0200] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5min;制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0201] 将上述制得的10万片批量的产品取样品进行稳定性试验,详见实施例14。

[0202] 实施例11:片剂(以10万片批量计算投料)

[0203] 包含4.67kg式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素4.48kg,内加乳糖6.81kg,内加交联羧甲基纤维素钠0.65kg,内加胶态二氧化硅0.65kg,内加氯化钠0.88kg,内加聚乙二醇4000 1.78kg,外加交联羧甲基纤维素钠0.65kg,外加胶态二氧化硅0.44kg,外加硬脂富马酸钠0.27kg。

[0204]

组成		投料量(kg)	重量百分比(%)
活性成分式(I)化合物甲磺酸盐		4.67	21.95
内加辅料	微晶纤维素	4.48	21.05
	乳糖	6.81	32.00
	交联羧甲基纤维素钠	0.65	3.05
	胶态二氧化硅	0.65	3.05
	氯化钠	0.88	4.14
	聚乙二醇 4000	1.78	8.36
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	0.65	3.05
	胶态二氧化硅	0.44	2.07
	硬脂富马酸钠	0.27	1.27
小计		21.28	100

[0205] 制备工艺:

[0206] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0207] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0208] S3、制粒:搅拌桨转速110rpm,切割刀转速1480rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在160秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速330rpm边整粒边出料;

[0209] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度60℃,进风风量为750m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0210] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速320rpm;

[0211] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间10min和混合转速20rpm混合;

[0212] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间5min和混合转速20rpm,进行润滑混合;

[0213] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0214] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5min;制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0215] 将上述制得的10万片批量的产品取样品进行稳定性试验,详见实施例14。

[0216] 实施例12:片剂(以20万片批量计算投料)

[0217] 包含9.36kg式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素8.94kg,内加乳糖13.64kg,内加交联羧甲基纤维素钠1.3kg,内加胶态二氧化硅1.3kg,内加氯化钠1.74kg,内加聚乙二醇4000 3.56kg,外加交联羧甲基纤维素钠1.31kg,外加胶态二氧化硅0.88kg,外加硬脂富马酸钠0.53kg。

组成		投料量 (kg)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		9.36	21.99
[0218] 内加辅料	微晶纤维素	8.94	21.01
	乳糖	13.64	32.05
	交联羧甲基纤维素钠	1.3	3.05
	胶态二氧化硅	1.3	3.05
	氯化钠	1.74	4.09
	聚乙二醇 4000	3.56	8.36
外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	1.31	3.08
	胶态二氧化硅	0.88	2.07
	硬脂富马酸钠	0.53	1.25
小计		42.56	100

[0219] 制备工艺:

[0220] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0221] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1.2小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0222] S3、制粒:搅拌桨转速90rpm,切割刀转速1500rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在180秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速250rpm边整粒边出料;

[0223] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度50℃,进风风量为800m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0224] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速300rpm;

[0225] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间13min和混合转速15rpm混合;

[0226] S7、润滑:混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目,混合时间4min和混合转速15rpm,进行润滑混合;

[0227] S8、压片:采用φ8.0mm圆形冲,压片速度在30-60千片/小时,下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm,硬度均值控制在40-75N,单值控制在30-100N。

[0228] 制得的片剂表面光洁,脆碎度小于1.0%,检查合格;崩解时间小于5min;制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%,满足释放要求。

[0229] 将上述制得的20万片批量的产品取样品进行稳定性试验,详见实施例14。

[0230] 实施例13:片剂(以20万片批量计算投料)

[0231] 包含9.37kg式(I)化合物甲磺酸盐(活性成分),内加微晶纤维素8.98kg,内加乳糖13.61kg,内加交联羧甲基纤维素钠1.3kg,内加胶态二氧化硅1.3kg,内加氯化钠1.74kg,内加聚乙二醇4000 3.56kg,外加交联羧甲基纤维素钠1.31kg,外加胶态二氧化硅0.88kg,外加硬脂富马酸钠0.53kg。

组成		投料量 (kg)	重量百分比 (%)
活性成分式 (I) 化合物甲磺酸盐		9.37	22.01
[0232] 内加辅料	微晶纤维素	8.98	21.09
	乳糖	13.61	31.96
	交联羧甲基纤维素钠	1.3	3.05
	胶态二氧化硅	1.3	3.05
	氯化钠	1.74	4.09
	聚乙二醇 4000	3.56	8.36
[0232] 外加辅料	交联羧甲基纤维素钠	1.31	3.08
	胶态二氧化硅	0.88	2.07
[0233] 硬脂富马酸钠		0.53	1.24
小计		42.58	100

[0234] 制备工艺:

[0235] S1、原料辅料备料过筛:微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠分别用高能筛分机过30目筛,氯化钠用高速粉碎机粉碎后手工过60目筛,活性化合物与胶态二氧化硅合并于药用低密度聚乙烯袋中手工翻动初混,再用高能筛分机过60目筛2遍;

[0236] S2、粘合剂溶液配制:常温纯化水先加入到配液桶中,开启搅拌,再缓慢加入聚乙二醇4000,加料结束后继续搅拌时间1.5小时,且目测无明显不溶物时停止搅拌;

[0237] S3、制粒:搅拌桨转速100rpm,切割刀转速1500rpm,均匀加入粘合剂溶液,粘合剂加入时间控制在140秒,粘合剂加入后,继续搅拌并切割制粒180秒,湿颗粒整粒筛网孔径10mm*10mm,整粒转速300rpm边整粒边出料;

[0238] S4、干燥:制得的片粒通过流化床干燥,流化床进风温度65℃,进风风量为800m³/h,水分≤3.0%后出料。

[0239] S5、整粒:整粒筛网孔径为0.6mm,整粒转速350rpm;

[0240] S6、混合:在整粒后加入交联羧甲基纤维素钠手工过30目筛,得到的干颗粒再加胶态二氧化硅混合后再过30目筛,时间12min和混合转速15rpm混合;

[0241] S7、润滑：混合后物料加硬脂富马酸钠混合后再过60目，混合时间4min和混合转速15rpm，进行润滑混合；

[0242] S8、压片：采用 $\phi 8.0\text{mm}$ 圆形冲，压片速度在30-60千片/小时，下料器转速20-40rpm、主压力均值3.8-4.2KN、药片主压边缘厚度2.0-3.0mm、预压边缘厚度2.5-3.5mm、填充深度6.0-8.0mm，硬度均值控制在40-75N，单值控制在30-100N。

[0243] 制得的片剂表面光洁，脆碎度小于1.0%，检查合格；崩解时间小于5min；制备得到的片剂在溶出介质中30min溶出度(%)大于85%，满足释放要求。

[0244] 将上述制得的20万片批量的产品取样品进行稳定性试验，详见实施例14。

[0245] 实施例14：稳定性试验

[0246] 将实施例10、实施例11、实施例12和实施例13所得产品取样品分别于加速条件(40℃/75%RH)下放置90天、180天后取样检测，考察产品的稳定性。

[0247] 表1稳定性试验结果

[0248]

样品	考察时间	30min 溶出度	含量	总杂	水分
实施例 10	0 月	93%	100.3%	0.25%	2.8%
	3 月	92%	100.2%	0.79%	2.4%
	6 月	90%	98.0%	0.98%	2.5%
实施例 11	0 月	94%	100.2%	0.29%	2.8%
	3 月	93%	100.1%	0.71%	2.6%
	6 月	92%	99.0%	0.92%	2.7%
实施例 12	0 月	93%	100.2%	0.27%	2.7%
	3 月	92%	100.2%	0.75%	2.4%
	6 月	92%	99.3%	0.93%	2.3%
实施例 13	0 月	94%	100.1%	0.28%	2.6%
	3 月	92%	100.2%	0.69%	2.2%
	6 月	93%	98.6%	0.78%	2.3%

[0249] 在上述40℃/75%RH条件下，实施例10、实施例11、实施例12和实施例13的溶出和含量均没有显著变化，样品稳定性良好，溶出度均满足30min大于85%的标准。

[0250] 上述说明示出并描述了本发明的优选实施例，如前所述，应当理解本发明并非局限于本文所披露的形式，不应看作是对其他实施例的排除，而可用于各种其他组合、修改和环境，并能够在本文所述发明构想范围内，通过上述教导或相关领域的技术或知识进行改动。而本领域人员所进行的改动和变化不脱离本发明的精神和范围，则都应在本发明所附权利要求的保护范围内。