



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106943367 B

(45)授权公告日 2020.07.14

(21)申请号 201610006272.1

(22)申请日 2016.01.06

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106943367 A

(43)申请公布日 2017.07.14

(73)专利权人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路1号

(72)发明人 张贵民 陈小伟 耿兴锴 闫勋栋

(51)Int.Cl.

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

审查员 宗金锐

权利要求书1页 说明书11页

(54)发明名称

一种马来酸阿法替尼片及其制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种马来酸阿法替尼片及其制备方法,制剂中不含崩解剂,由马来酸阿法替尼、薄荷脑乙醇溶液降温析晶,得到了复合物晶体,将复合物晶体与水溶性填充剂及润滑剂混合压片,然后通过加热处理除去大部分薄荷脑,并包胃溶薄膜衣制备而成。本发明制备所得马来酸阿法替尼片溶出迅速、稳定性好。

1. 一种马来酸阿法替尼片,其特征在于,制剂中不含崩解剂,由马来酸阿法替尼、薄荷脑、水溶性填充剂、润滑剂及胃溶薄膜包衣粉组成,其中马来酸阿法替尼与薄荷脑结合形成复合物晶体;所述马来酸阿法替尼与薄荷脑的重量比为1:0.5~1.5。

2. 如权利要求1所述马来酸阿法替尼片,其特征在于,所述水溶性填充剂选自适合直接压片用的乳糖、甘露醇、山梨醇。

3. 如权利要求1所述马来酸阿法替尼片,其特征在于,所述的润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠、硬脂酸钙。

4. 如权利要求1所述马来酸阿法替尼片,其特征在于,它采用以下方法进行制备:

i 将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温析晶,得到了复合物晶体,称取复合物晶体与水溶性填充剂混合均匀,加入润滑剂混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

ii 将i制备的混粉压片;

iii 将制备的片剂放入烘箱中进行加热处理,除去大部分薄荷脑;

iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣,包装,即得。

5. 如权利要求4所述马来酸阿法替尼片,其特征在于,步骤iii所述加热处理温度为40~60℃,热处理时间为8~12h。

一种马来酸阿法替尼片及其制备方法

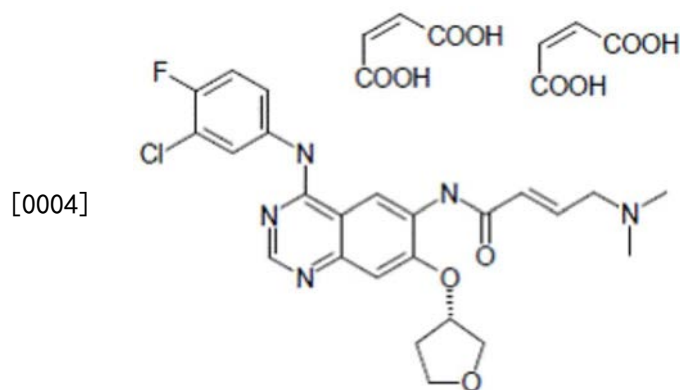
技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种马来酸阿法替尼片及其制备方法。

背景技术

[0002] 马来酸阿法替尼的原研厂家为德国勃林格殷格翰公司,于2013年7月分别获得FDA和EMA批准,剂型为薄膜包衣片剂,规格有20mg、30mg和40mg。在欧盟马来酸阿法替尼以GIOTRIF为商品名获准应用于伴有表皮生长因子受体(EGFR)突变的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗。在美国以GILOTRIF为商品名获得批准,作为一线治疗药物应用于经FDA批准的检测方法检出存在表皮生长因子受体(EGFR)外显子19缺失或外显子21(L858R)替代突变的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。

[0003] 马来酸阿法替尼为白色至黄棕色粉末,略有引湿性,水溶性较好,在水及pH6.0以下介质中具有较高的溶解度(大于50mg/ml),在pH6~7之间溶解度显著降低,但仍大于1mg/ml。化学名为(2E)-N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[[(3S)-四氢-3-呋喃基]氧基]-6-喹唑啉基]-4-(二甲基氨基)-2-丁烯酰胺二马来酸盐,分子式: $C_{32}H_{33}ClFN_5O_{11}$,分子量:718.08。结构式如下:



[0005] 马来酸阿法替尼流动性较差,不适合直接压片;马来酸阿法替尼稳定性较差,尤其对高湿稳定性较差,不适合采用湿法制粒工艺;存储过程中易吸湿发生降解反应,处方中不宜使用具有较强引湿性的辅料。

[0006] FDA和EMA公开资料显示,原研制剂GIOTRIF采用将原料先进行干法制粒,然后与其它辅料混合压片的工艺进行制备。

[0007] 专利CN102056589A涉及包含活性物质BIBW2992二马来酸盐的药物剂型,通过干法制粒工艺进行片剂制备,并对制备颗粒的粒径进行控制。干法制粒颗粒均匀性较差,粒度及硬度差异较大,进而导致片重差异较大。干法制粒还易于导致局部过热,导致有关物质增加。

[0008] 专利CN104892584A涉及一种阿法替尼双马来酸盐无定型态及其制备方法、制剂。无定性状态为最不稳定状态,引湿性更强,制剂稳定性更差。

[0009] 上述相关资料中,马来酸阿法替尼片的处方中均含有崩解剂,而常用崩解剂均具有较强的引湿性,从而导致马来酸阿法替尼片存储过程中发生降解反应。然而,片剂中不含

崩解剂,一般难以保证药物的快速溶出。

[0010] 专利CN102451169A采用冷冻干燥法进行冻干片的制备,制剂中不含崩解剂,所用辅料均为水溶性。由于冻干制备的片剂具有较高的孔隙率,片剂能够较快溶解,达到速释效果。但冻干片,硬度很小,脆碎度高,运输过程中片剂易破碎。同时,冻干工艺复杂,生产周期长,效率低,成本较高,难以大规模生产。而且,马来酸阿法替尼在水溶液中稳定性差,不易采用该工艺进行制备。

[0011] 现有技术中尚未能提供一种稳定性好、溶出迅速、制备工艺简单的马来酸阿法替尼片。

发明内容

[0012] 鉴于现有技术的不足,发明人拟提供一种稳定性好、溶出迅速、制备工艺简单的马来酸阿法替尼片。

[0013] 一般地,片剂的制备过程中均加入崩解剂,通过其吸水膨胀作用、毛细管作用,或泡腾剂的产气作用等促进药物的崩解。但崩解剂及泡腾剂均具有较强的引湿性,影响马来酸阿法替尼的稳定性。

[0014] 另一方面,若制剂中均采用水溶性的辅料,可通过辅料的溶解来达到药物释放的目的。但是,为保证片剂的脆碎度符合要求,一般要求片剂具有一定的硬度,这样辅料的溶解速度变慢,难以达到速释的目的。因此,采用大量水溶性辅料的片剂中通常也需要加入一定量的崩解剂。发明人尝试将马来酸阿法替尼与水溶性填充剂混合压片,片剂溶出较慢,15min溶出度不足80%。

[0015] 由冻干片高孔隙率速释得到启示,发明人通过提高片剂的孔隙率来达到速释目的。薄荷脑为制剂中常用的矫味剂,具有清凉的口感,但加热易于挥发。发明人利用这一特点,将马来酸阿法替尼、薄荷脑及水溶性填充剂混合压片,然后加热使薄荷脑挥发,薄荷脑挥发后在片剂中留下的毛细管通道使水分极易渗入片芯,促使片剂快速溶出,达到速释的目的。

[0016] 由于马来酸阿法替尼流动性较差,采用上述工艺制备的片剂片重差异较大。发明人将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温析晶,得到了流动性较好的复合物晶体,解决了片重差异的问题。

[0017] 进一步地,发明人筛选了薄荷脑的用量,片剂热处理的温度,兼顾了片剂的脆碎度、溶出及有关物质。

[0018] 更进一步地,在片剂外包衣胃溶薄膜衣,提高片剂的防潮效果。

[0019] 本发明具体技术方案如下:

[0020] 一种马来酸阿法替尼片,制剂中不含崩解剂,由马来酸阿法替尼、薄荷脑、水溶性填充剂、润滑剂及胃溶薄膜包衣粉组成。

[0021] 所述马来酸阿法替尼片及其制备方法,其中,所述水溶性填充剂选自适合直接压片用的乳糖、甘露醇、山梨醇。

[0022] 所述马来酸阿法替尼片及其制备方法,其中,所述的润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂富马酸钠、硬脂酸钙。

[0023] 所述马来酸阿法替尼片采用以下方法进行制备:

[0024] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温析晶,得到了复合物晶体,称取复合物晶体与水溶性填充剂混合均匀,加入润滑剂混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0025] ii 将i制备的混粉压片;

[0026] iii将制备的片剂放入烘箱中进行加热处理,除去大部分薄荷脑;

[0027] iv将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣,包装,即得。

[0028] 所述马来酸阿法替尼片及其制备方法,其中,所述的马来酸阿法替尼压片用混粉中马来酸阿法替尼与薄荷脑的重量比为1:0.5~1.5。

[0029] 所述马来酸阿法替尼片及其制备方法,其中,所述加热处理温度为40~60℃,热处理时间为8~12h。

[0030] 与现有技术相比,本发明具有以下先进性:

[0031] 1、提高了药物的溶出度:制备的片剂经加热处理后,薄荷脑迅速挥发,使片剂具有较高的孔隙率,保证制剂在没有崩解剂的情况下能够迅速释放药物,本发明制备的片剂在3min即可溶出完全。

[0032] 2、制剂中不含崩解剂,减小了制剂的引湿性,极大地提高了制剂在高湿环境下的稳定性。

[0033] 3、本发明采用马来酸阿法替尼、薄荷脑混合溶液降温共析晶的方法,改善了原料的流动性,使直接压片能够顺利进行,避免了干法制粒工艺带来的一系列问题。

具体实施方式

[0034] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的制备过程和实施效果。

[0035] 实施例1

[0036] 处方:

马来酸阿法替尼	30g
薄荷脑	15g
乙醇	1L
[0037] 甘露醇	150g
硬脂酸镁	2g
胃溶薄膜包衣粉	6g
水	100g

[0038] 制备工艺:

[0039] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶,得到了复合物晶体,称取复合物晶体与甘露醇混合均匀,加入硬脂酸镁混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0040] ii 将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片;

[0041] iii将制备的片剂放入烘箱中进行40℃加热处理12h;

[0042] iv将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣,包装,即得。

[0043] 实施例2

[0044] 处方：

马来酸阿法替尼 30g

薄荷脑 30g

[0045] 乙醇 1.5L

乳糖 150g

硬脂酸镁 2g

胃溶薄膜包衣粉 6g

[0046] 水 100g

[0047] 制备工艺：

[0048] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液，在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶，得到了复合物晶体，称取复合物晶体与乳糖混合均匀，加入硬脂酸镁混合均匀，得马来酸阿法替尼压片用混粉；

[0049] ii将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；

[0050] iii将制备的片剂放入烘箱中进行50℃加热处理10h；

[0051] iv将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。

[0052] 实施例3

[0053] 处方：

马来酸阿法替尼 30g

薄荷脑 45g

乙醇 2L

[0054] 山梨醇 150g

硬脂酸钙 2.5g

胃溶薄膜包衣粉 6g

水 100g

[0055] 制备工艺：

[0056] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液，在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶，得到了复合物晶体，称取复合物晶体与山梨醇混合均匀，加入硬脂酸钙混合均匀，得马来酸阿法替尼压片用混粉；

[0057] ii将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；

[0058] iii将制备的片剂放入烘箱中进行60℃加热处理8h；

[0059] iv将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。

[0060] 实施例4

[0061] 处方：

	马来酸阿法替尼	30g
[0062]	薄荷脑	12g
	乙醇	2L
	木糖醇	150g
[0063]	硬脂酸钙	2.5g
	胃溶薄膜包衣粉	6g
	水	100g

[0064] 制备工艺：

[0065] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液，在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶，得到了复合物晶体，称取复合物晶体与木糖醇混合均匀，加入硬脂酸钙混合均匀，得马来酸阿法替尼压片用混粉；

[0066] ii 将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；

[0067] iii将制备的片剂放入烘箱中进行60℃加热处理8h；

[0068] iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。

[0069] 对比例1

[0070] 处方：

	马来酸阿法替尼	30g
	乳糖	150g
[0071]	硬脂酸镁	2g
	胃溶薄膜包衣粉	6g
	水	100g

[0072] 制备工艺：

[0073] 将马来酸阿法替尼与乳糖混合均匀，加入硬脂酸镁混合均匀，采用Φ9mm浅弧冲压片，将制得的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。

[0074] 对比例2

[0075] 处方：

	马来酸阿法替尼	30g
	薄荷脑	30g
	乳糖	150g
[0076]	硬脂酸镁	2g
	胃溶薄膜包衣粉	6g
	水	100g

[0077] 制备工艺：

[0078] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑与乳糖混合均匀,加入硬脂酸镁混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0079] ii 将i制备的混粉采用 Φ 9mm浅弧冲压片;

[0080] iii 将制备的片剂放入烘箱中进行50℃加热处理10h;

[0081] iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣,包装,即得。

[0082] 对比例3

[0083] 处方:

马来酸阿法替尼	30g
---------	-----

薄荷脑	30g
-----	-----

乙醇	1.5L
----	------

[0084] 乳糖	150g
-----------	------

硬脂酸镁	2g
------	----

胃溶薄膜包衣粉	6g
---------	----

水	100g
---	------

[0085] 制备工艺:

[0086] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶,得到了复合物晶体,称取复合物晶体与乳糖混合均匀,加入硬脂酸镁混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0087] ii 将i制备的混粉采用 Φ 9mm浅弧冲压片;

[0088] iii 将制备的片剂放入烘箱中进行35℃加热处理6h;

[0089] iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣,包装,即得。

[0090] 对比例4

[0091] 处方:

马来酸阿法替尼	30g
---------	-----

薄荷脑	30g
-----	-----

乙醇	1.5L
----	------

[0092] 乳糖	150g
-----------	------

硬脂酸镁	2g
------	----

胃溶薄膜包衣粉	6g
---------	----

[0093] 水	100g
----------	------

[0094] 制备工艺:

[0095] i将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液,在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶,得到了复合物晶体,称取复合物晶体与乳糖混合均匀,加入硬脂酸镁混合均匀,得马来酸阿法替尼压片用混粉;

- [0096] ii 将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；
[0097] iii 将制备的片剂放入烘箱中进行70℃加热处理13h；
[0098] iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。
[0099] 对比例5

[0100] 处方：

马来酸阿法替尼	30g
薄荷脑	10g
乙醇	1.5L
乳糖	150g
硬脂酸镁	2g
胃溶薄膜包衣粉	6g
水	100g

[0102] 制备工艺：

[0103] i 将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液，在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶，得到了复合物晶体，称取复合物晶体与乳糖混合均匀，加入硬脂酸镁混合均匀，得马来酸阿法替尼压片用混粉；

- [0104] ii 将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；
[0105] iii 将制备的片剂放入烘箱中进行50℃加热处理10h；
[0106] iv 将iii热处理后的片剂包胃溶薄膜衣，包装，即得。
[0107] 对比例6

[0108] 处方：

马来酸阿法替尼	30g
薄荷脑	60g
乙醇	2.5L
乳糖	150g
硬脂酸镁	2g
胃溶薄膜包衣粉	6g
水	100g

[0111] 制备工艺：

[0112] i 将马来酸阿法替尼、薄荷脑溶于乙醇溶液，在持续搅拌条件下将溶液降温至-5℃析晶，得到了复合物晶体，称取复合物晶体与乳糖混合均匀，加入硬脂酸镁混合均匀，得马来酸阿法替尼压片用混粉；

- [0113] ii 将i制备的混粉采用Φ9mm浅弧冲压片；
[0114] iii 将制备的片剂放入烘箱中进行50℃加热处理10h；

[0115] iv 将 iii 热处理后的片剂包胃溶薄膜衣, 包装, 即得。

[0116] 对比例7

[0117] 处方:

马来酸阿法替尼	30g
交联聚维酮	5g
微晶纤维素	150g
硬脂酸镁	2g
胃溶薄膜包衣粉	6g
水	100g

[0118]

[0119] 制备工艺:

[0120] i 将马来酸阿法替尼、交联聚维酮与微晶纤维素混合均匀, 加入硬脂酸镁混合均匀, 得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0121] ii 将 i 制备的混粉采用 $\Phi 8\text{mm}$ 浅弧冲压片;

[0122] iii 制备的片剂包胃溶薄膜衣, 包装, 即得。

[0123] 对比例8

[0124] 处方:

马来酸阿法替尼	30g
交联聚维酮	5g
微晶纤维素	150g
硬脂酸镁	3g
胃溶薄膜包衣粉	6g
水	100g

[0125]

[0126] 制备工艺:

[0127] i 将马来酸阿法替尼、交联聚维酮、微晶纤维素及 1/2 量硬脂酸镁混合均匀, 采用滚压法干法制粒, 过 20 目筛整粒, 加入剩余量硬脂酸镁混合均匀, 得马来酸阿法替尼压片用混粉;

[0128] ii 将 i 制备的混粉采用 $\Phi 8\text{mm}$ 浅弧冲压片;

[0129] iii 制备的片剂包胃溶薄膜衣, 包装, 即得。

[0130] 试验例1 压片用混粉流动性检测

[0131] 采用 BT1001 智能粉体特性测试仪进行压片用混粉休止角测定, 取 3 次测量平均值, 结果见表 1, 一般认为休止角小于 40° 适合压片要求, 35° 以下流动性较好。

[0132] 表1 马来酸阿法替尼压片用混粉流动性测定结果

[0133]

实施例	休止角($^\circ$)
实施例1	31.23
实施例2	29.10

实施例3	30.58
实施例4	32.83
对比例1	41.82
对比例2	42.17
对比例3	34.21
对比例4	31.83
对比例5	35.52
对比例6	34.11
对比例7	41.79
对比例8	34.23

[0135] 由表中结果可知,实施例1~4中采用马来酸阿法替尼与薄荷脑共析晶的工艺制备,混粉休止角较小,表明混粉流动性较好,适合压片。对比例1~2均采用直接混合压片,混粉流动性较差;对比例3~6采用与实施例相同的工艺,混粉流动性均较好;对比例7采用直接混合压片工艺,混粉流动性较差;对比例8采用干法制粒工艺,混粉流动性较好。

[0136] 试验例2 片芯脆碎度测定

[0137] 按中国药典2015版四部通则0923进行片剂脆碎度检查。

[0138] 表2 马来酸阿法替尼片片芯脆碎度测定结果

[0139]

实施例	脆碎度(%)
实施例1	0.31
实施例2	0.29
实施例3	0.33
实施例4	0.36
对比例1	0.28
对比例2	0.31
对比例3	0.39
对比例4	0.42
对比例5	0.32
对比例6	1.23
对比例7	0.46
对比例8	0.58

[0140] 由表中结果可知,实施例1~4脆碎度较小,符合中国药典要求($<1.0\%$)。对比例中除对比例6含薄荷脑量较大,导致片芯孔隙率较高片脆碎度不符合要求外,其它均符合要求。

[0141] 试验例3 有关物质检测

[0142] 取本品细粉适量,加乙腈-水(1:1)溶解并稀释制成每1ml中约含马来酸阿法替尼1mg的溶液,作为供试品溶液;精密量取1ml,置100ml量瓶中,用乙腈-水(1:1)稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。照高效液相色谱法(中国药典2010年版二部附录VD)测定。用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以0.05mol/L醋酸钠溶液(用冰醋酸调节pH值至4.5)为流动相A,乙腈为流动相B,按下表进行梯度洗脱。检测波长为238nm,柱温为40℃。

	时间 (min)	A%	B%
	0	70	30
[0143]	40	50	50
	50	50	50
	51	70	30
	60	70	30

[0144] 取对照溶液10 μ l注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高约为满量程的10%。再精密量取供试品溶液与对照溶液各10 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。供试品溶液色谱图中如有杂质峰(除溶剂峰外),单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的0.2倍(0.2%),总杂峰面积不得大于对照溶液主峰面积(1.0%),

[0145] 表3 马来酸阿法替尼片有关物质测定结果

	第 0 天		加速 6 个月	
	最大单杂 (%)	总杂 (%)	最大单杂 (%)	总杂 (%)
实施例 1	0.11	0.25	0.20	0.36
实施例 2	0.09	0.23	0.19	0.37
实施例 3	0.08	0.24	0.17	0.41
实施例 4	0.12	0.24	0.27	0.50
[0146] 对比例 1	0.10	0.24	0.27	0.53
对比例 2	0.16	0.27	0.26	0.50
对比例 3	0.14	0.22	0.25	0.56
对比例 4	0.28	0.43	0.39	0.87
对比例 5	0.15	0.25	0.22	0.41
对比例 6	0.13	0.26	0.27	0.44
对比例 7	0.11	0.28	0.89	2.11
对比例 8	0.24	0.35	1.03	2.35

[0147] 由表中结果可知,实施例1~4、对比例1~3及对比例5~6中均不含崩解剂,加速试验有关物质增加缓慢;对比例6热处理时间较长,初始有关物质增大,导致加速稳定性较实施例差,但好于对比例7~8。对比例7~8含崩解剂,稳定性较差。

[0148] 试验例4 溶出度测定

[0149] 取本品,照溶出度测定法(中国药典2010年版二部附录XC第二法),以pH4.0

Mcilvaine缓冲溶液500ml为溶出介质,转速为每分钟50转,依法操作,经3分钟时,取溶液适量,滤过,精密量取续滤液5ml,置10ml量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,照紫外-可见分光光度法(中国药典2010年版二部附录IVA),在340nm的波长处测定吸光度;另取马来酸阿法替尼对照品适量,精密称定,加pH4.0 Mcilvaine缓冲溶液溶解并稀释制成每1ml中含马来酸阿法替尼0.02mg的溶液,作为对照品溶液。同法测定,计算每片的溶出量。

[0150] 表4 马来酸阿法替尼片溶出度测定结果

[0151]

	第0天(%)	加速6个月(%)
实施例1	93.3	92.8
实施例2	96.5	95.4
实施例3	99.6	98.7
实施例4	90.1	89.2
对比例1	67.8	65.6
对比例2	94.1	93.3
对比例3	87.5	85.3
对比例4	96.2	95.5
对比例5	83.2	81.0
对比例6	97.2	96.1
对比例7	83.2	82.4
对比例8	88.8	85.3

[0152] 由表中结果可知,实施例1~4溶出迅速;对比例1通过水溶性填充剂溶解来释放药物,孔隙率低且无崩解剂,溶出较慢;对比例2具有与实施例类似的溶出效果,但由于混粉流动性差,片重差异大,溶出均匀性差;对比例3热处理时间短,薄荷脑挥发较少,片剂孔隙率低,溶出较慢;对比例4热处理时间长片剂孔隙率高,溶出较快,但有关物质较差;对比例5薄荷脑含量少,导致片剂孔隙率低,溶出较慢;对比例6薄荷脑含量多,导致片剂孔隙率更高,溶出较快,但片脆碎度不合格;对比例7采用直接压片,对比例8采用干法制粒工艺,均含崩解剂,溶出较对比例1快,但较实施例1~4差,且有关物质较差。