



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 106389367 B

(45) 授权公告日 2020.12.18

(21) 申请号 201611031093.X

A61P 25/08 (2006.01)

(22) 申请日 2016.11.16

审查员 马冰

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106389367 A

(43) 申请公布日 2017.02.15

(73) 专利权人 杭州朱养心药业有限公司

地址 310018 浙江省杭州市经济技术开发区11号大街10号朱养心药业

(72) 发明人 李阅东 沈如杰 何海珍 郭艳超

刘秋敏 马雯霞

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

权利要求书4页 说明书19页

(54) 发明名称

吡仑帕奈包衣片剂药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及吡仑帕奈包衣片剂药物组合物。具体涉及呈片剂形式的药物组合物,包括:吡仑帕奈、赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂。其中,赋形剂选自:乳糖、蔗糖、葡萄糖、玉米淀粉、甘露醇、山梨醇、淀粉、磷酸氢钙等;崩解剂选自:琼脂、柠檬酸钙、糊精、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等;粘合剂选自:聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等;润滑剂选自:硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉、聚乙二醇、胶体二氧化硅等。还涉及该组合物的制法和用途。本发明药物组合物具有如说明书所述优异性质。

1. 呈包衣的片剂形式的药物组合物,该包衣片剂的片芯组成为:吡仑帕奈1~15重量份、乳糖50~100重量份、淀粉10~30重量份、微晶纤维素20~40重量份、低取代羟丙基纤维素5~25重量份、聚乙烯吡咯烷酮3~10重量份、硬脂酸镁0.2~2重量份;

所述片剂的片芯是通过包括如下步骤的方法制备得到的:

(i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

(ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

(iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

(iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

(v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

其中,所述包衣的包衣剂是薄膜衣材料,该薄膜衣材料选自:羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇;并且所述薄膜衣材料中还包括下述中的一种或多种:滑石粉、二氧化钛、着色剂。

2. 根据权利要求1的药物组合物,所述片芯组成为:吡仑帕奈2~12重量份、乳糖50~80重量份、淀粉10~20重量份、微晶纤维素20~30重量份、低取代羟丙基纤维素10~20重量份、聚乙烯吡咯烷酮4~8重量份、硬脂酸镁0.5~1重量份。

3. 根据权利要求1的药物组合物,所述着色剂是选自下列中的一种或多种:三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、磷酸核黄素钠、铝色淀。

4. 根据权利要求1的药物组合物,所述包衣的包衣剂是肠溶衣材料。

5. 根据权利要求1的药物组合物,所述包衣的包衣剂是胃溶衣材料。

6. 根据权利要求1的药物组合物,其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为1~15mg。

7. 根据权利要求1的药物组合物,其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2~12mg。

8. 根据权利要求1的药物组合物,其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2mg、4mg、6mg、8mg、10mg或12mg。

9. 根据权利要求1的药物组合物,所述包衣重量占片芯重量的2~10%。

10. 根据权利要求1的药物组合物,所述包衣重量占片芯重量的3~7%。

11. 根据权利要求1的药物组合物,其由如下吡仑帕奈片(1)至吡仑帕奈片(8)任一项所示处方和制法制成:

吡仑帕奈片(1):

片芯处方:吡仑帕奈6mg、乳糖65mg、淀粉15mg、微晶纤维素25mg、低取代羟丙基纤维素15 mg、聚乙烯吡咯烷酮6mg、硬脂酸镁0.75mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素15重量份、聚乙二醇3重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充

分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%;

吡仑帕奈片(2):

片芯处方:吡仑帕奈12mg、乳糖80mg、淀粉20mg、微晶纤维素20mg、低取代羟丙基纤维素20mg、聚乙烯吡咯烷酮8mg、硬脂酸镁1mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素12重量份、聚乙二醇4重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、铝色淀0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重3%;

吡仑帕奈片(3):

片芯处方:吡仑帕奈2mg、乳糖50mg、淀粉10mg、微晶纤维素30mg、低取代羟丙基纤维素10mg、聚乙烯吡咯烷酮4mg、硬脂酸镁0.5mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素15重量份、聚乙二醇5重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度7%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重7%;

吡仑帕奈片(4):

片芯处方:吡仑帕奈4mg、乳糖60mg、淀粉12mg、微晶纤维素25mg、低取代羟丙基纤维素16 mg、聚乙烯吡咯烷酮5mg、硬脂酸镁0.75mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素基薄膜包衣混合粉,使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充

分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重6%;

吡仑帕奈片(5):

片芯处方:吡仑帕奈8mg、乳糖75mg、淀粉10mg、微晶纤维素25mg、低取代羟丙基纤维素18 mg、聚乙烯吡咯烷酮7mg、硬脂酸镁0.9mg;

包衣材料处方:E型Eudragit基胃溶包衣混合粉,使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重4%;

吡仑帕奈片(6):

片芯处方:吡仑帕奈10mg、乳糖60mg、淀粉15mg、微晶纤维素25mg、低取代羟丙基纤维素15 mg、聚乙烯吡咯烷酮6mg、硬脂酸镁0.75mg;

包衣材料处方:L型Eudragit基肠溶包衣混合粉,使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重3%;

吡仑帕奈片(7):

片芯处方:吡仑帕奈1mg、乳糖50mg、淀粉10mg、微晶纤维素20mg、低取代羟丙基纤维素5mg、聚乙烯吡咯烷酮3mg、硬脂酸镁0.2mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素12重量份、聚乙二醇4重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充

分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%;

吡仑帕奈片(8):

片芯处方:吡仑帕奈15mg、乳糖100mg、淀粉30mg、微晶纤维素40mg、低取代羟丙基纤维素25 mg、聚乙烯吡咯烷酮10mg、硬脂酸镁2mg;

包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素16重量份、聚乙二醇2重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液;

片芯制法:(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu\text{m}$ 的粉末;(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片;

包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%。

12. 制备权利要求1-11任一项所述药物组合物的方法,所述片剂的片芯是通过包括如下步骤的方法制备得到的:

(i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

(ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

(iii)将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu\text{m}$ 的粉末;

(iv)将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

(v)将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

13. 权利要求1-11任一项所述药物组合物在制备用于癫痫患者部分性发作的辅助治疗且无论患者是否有继发性全身性癫痫发作的药物中的用途。

## 吡仑帕奈包衣片剂药物组合物

### 技术领域

[0001] 本发明属于制药技术领域,涉及一种治疗精神疾病的药剂制备方法,特别是涉及一种制备治疗癫痫病的包含吡仑帕奈的片剂的方法,更特别的是涉及一种制备具有优异药剂学性能的吡仑帕奈包衣片剂药物组合物的方法。吡仑帕奈已在临床上成功的用于12岁以上癫痫患者部分性发作的辅助治疗,无论患者是否有继发性全身性癫痫发作,此外,吡仑帕奈已在临床上成功的用于12岁以上癫痫患者的原发性全身性强直阵挛发作。

### 背景技术

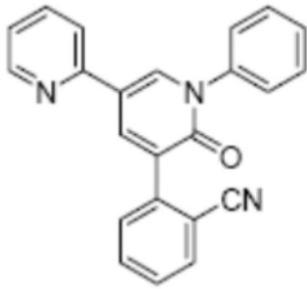
[0002] 癫痫是慢性反复发作性短暂脑功能失调综合征,以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为特征。癫痫是神经系统常见疾病之一,患病率仅次于脑卒中。据中国最新流行病学资料显示,国内癫痫的总体患病率为7.0‰,年发病率为28.8/10万,1年内有发作的活动性癫痫患病率为4.6‰。据此估计中国约有900万左右的癫痫患者,其中500~600万是活动性癫痫患者,同时每年新增加癫痫患者约40万,在中国癫痫已经成为神经科仅次于头痛的第二大常见病。癫痫这种常见的精神疾病,可发生于各个年龄段。谷氨酸是中枢神经系统主要的兴奋性递质,涉及一系列过度兴奋的神经系统疾病。谷氨酸受体分为两类:一类为离子型受体,包括:N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、海人藻酸受体(KAR)和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(AMPA),它们与离子通道偶联,形成受体通道复合物,介导快信号传递;另一类属于代谢型受体(mGluRs),它与膜内G-蛋白偶联,这些受体被激活后通过G-蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用,产生较缓慢的生理反应。

[0003] 吡仑帕奈(Perampanel)是一种非竞争性的 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸型谷氨酸(AMPA)受体拮抗剂,它通过抑制突触后AMPA受体谷氨酸活性,减少神经元过度兴奋。这是FDA批准的首个具有该作用机理的抗癫痫药物,已在临床上成功的用于12岁以上癫痫患者部分性发作的辅助治疗,无论患者是否有继发性全身性癫痫发作,此外,吡仑帕奈还在临床上成功的用于12岁以上癫痫患者的原发性全身性强直阵挛发作。由日本卫材(Eisai)研发上市,于2012年10月获美国食品与药品监督管理局(FDA)批准上市,商品名为Fycompa。该批准令主要基于3项关键的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量递增的3期临床试验数据,共纳入1480例部分发作患者。这些伴有或无继发性全身发作的部分发作患者的发作频率显著减少。

[0004] 吡仑帕奈是一种广受欢迎的抗癫痫药物,因为通过其他治疗方法,有很多的部分性发作患者不能得到有效控制。目前的一线抗癫痫药物通过抑制突触后谷氨酸AMPA受体发挥作用,而目前认为突触后谷氨酸AMPA受体参与了癫痫发作。吡仑帕奈是高度选择性和非竞争性的AMPA型谷氨酸盐受体拮抗剂。3项临床试验结果显示,与服用安慰剂的患者相比,服用吡仑帕奈的患者可更好地控制癫痫发作。这是FDA批准的首个具有该作用机理的抗癫痫药物。

[0005] 吡仑帕奈,Perampanel,化学名:3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮,英文化学名:2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-3-

y1) benzonitrile, 其CAS号:380917-97-5, 分子式:C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O, 分子量:349.4, 其化学结构式为:



[0006]

[0007] 目前临床有使用吡仑帕奈的3/4水合物, 即C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O · 3/4H<sub>2</sub>O。

[0008] 吡仑帕奈是白色至灰白色粉末, 易溶于N-甲基吡咯烷酮, 溶于乙腈和丙酮, 略溶于甲醇、乙醇和乙酸乙酯, 极微溶于辛醇和乙醚, 不溶于庚烷和水。

[0009] 吡仑帕奈由日本卫才公司开发, 用于12岁以上癫痫患者部分性发作的辅助治疗, 无论患者是否有继发性全身性癫痫发作; 以及用于12岁以上癫痫患者的原发性全身性强直阵挛发作。吡仑帕奈已于2012年在美国上市, 一种商品名为FYCOMPA的片剂。

[0010] 通常, 吡仑帕奈FYCOMPA片的推荐剂量为每天一次2mg, 于睡前服用。可以以间隔一周的时间增加剂量, 增加量为每天2mg。在未使用酶诱导的AEDs的情况下, 推荐维持剂量为每天8mg至12mg。

[0011] 已有诸多文献报道了与吡仑帕奈有关的制剂技术。例如, CN104644592A (中国专利申请号201310602300.2, 汉康) 公开了吡仑帕奈片药物组合物的制备方法, 据信该制剂形式能够被安全地施用于患者, 并且不仅可改善吡仑帕奈的稳定性而且改善通过胃肠道的吸收性。具体而言, 该发明涉及包含无定形吡仑帕奈和倍他环糊精的药物组合物的制备方法, 其通过将吡仑帕奈和倍他环糊精在碱性条件下研磨, 干燥, 粉碎, 获得100-200目的细粉, 与适宜辅料混合, 制成颗粒, 压片, 包衣, 即得。据信该发明的吡仑帕奈组合物不但能较大程度提高体外释放度, 从而提高生物利用度; 而且能有效治疗癫痫的发作, 而且口服方便, 掩蔽不良味道, 崩解快, 吸收快, 携带方便。

[0012] CN105640900A (中国专利申请号201410627566.7, 汉康) 公开了涉及一种吡仑帕奈药物组合物及其制备方法, 选取特定比例的辅料预胶化淀粉和甘露醇, 即预胶化淀粉与甘露醇的重量比在1.6-3.5之间, 据信该发明所提供的片剂药物组合物能较大程度提高体外释放度, 从而提高生物利用度, 并且提供了具有良好稳定性的制剂。

[0013] CN105287411A (中国专利申请号201510604754.2, 美吉斯) 公开了一种吡仑帕奈分散片及其制备方法, 吡仑帕奈分散片包含以下重量百分比的组分: 吡仑帕奈1-15%, 填充剂20-90%, 崩解剂10-80%, 润滑剂及助流剂1-10%, 粘合剂1-10%, 矫味剂0-10%, 采用湿法制粒工艺。其中, 吡仑帕奈原料药需经过微粉化, D<sub>90</sub>应小于50μm, 优选D<sub>90</sub>小于10μm, 控制吡仑帕奈的粒径据信能显著提高吡仑帕奈分散片的溶出度。该分散片在临床上主要用于治疗12岁及12岁以上的部分发作性癫痫患者。该分散片具有质量稳定, 有利于药物溶出吸收, 起效快。据信该吡仑帕奈分散片服用方便, 可加水分散后口服, 也可将其含于口中吮服或吞服。

[0014] CN104706604A (中国专利申请号201310692519.6, 星昊) 公开了一种吡仑帕奈冻干口崩片及其制备方法, 该吡仑帕奈冻干口崩片包括: 骨架支撑剂1~20重量份, 粘合剂1~50

重量份,冻干保护剂0.1~8重量份,吡仑帕奈2~12重量份。据信该发明的吡仑帕奈冻干口崩片便于患者服用,提高了癫痫病人服药的顺应性,且其制备方法简单,用时短。

[0015] CN101914057A(中国专利申请号201010246226.1,卫材)这份晶型专利文献的说明书表1中,公开了包含(3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮)即吡仑帕奈的片剂药物组合物,其2mg规格片的制剂组成为:吡仑帕奈2mg、赋形剂乳糖78.5mg、内加崩解剂低取代羟丙基纤维素9.0mg、粘合剂聚乙烯吡咯烷酮5.0mg、外加崩解剂低取代羟丙基纤维素5.0mg、润滑剂硬脂酸镁0.5mg、包衣剂(羟丙基甲基纤维素、滑石粉、聚乙二醇6000、氧化钛和黄色三氧化二铁的混合物)5.0mg,合计105mg。该片剂的制备方法如下:将化合物(3-(2-氰基苯基)-5-(2-吡啶基)-1-苯基-1,2-二氢吡啶-2-酮)、乳糖、低取代羟丙基纤维素混合后,使用聚乙烯吡咯烷酮溶解于适量的蒸馏水中所形成的溶液,进行湿式制粒;将此制粒物干燥后整粒,将低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁加入到所得的颗粒中混合后,压片;用包衣剂(羟丙基甲基纤维素、滑石粉、聚乙二醇6000、氧化钛和黄色三氧化二铁的混合物)的水溶液对所得的片剂实施薄膜包衣。

[0016] 美国FDA公开的卫材FYCOMPA片剂说明书中,亦明确记载了FYCOMPA这种圆形双凸面薄膜衣片的处方组成,每片包括:吡仑帕奈2~12mg,片芯辅料乳糖一水合物、低取代羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、维晶纤维素、硬脂酸镁,包衣材料羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、滑石粉、二氧化钛以及为不同剂量配备的三氧化二铁和/或铝色淀等着色剂。

[0017] 尽管现有技术据信解决了一些吡仑帕奈制剂药物组合物的技术问题,然而本领域仍然期待有新的方法来制备具有优异药学性质的吡仑帕奈制剂药物组合物。

## 发明内容

[0018] 本发明的目的在于提供一种新的方法以制备具有优异药学性能的吡仑帕奈片剂。期待这种方法能够呈现一种或多种有益效果。

[0019] 为此,本发明第一方面提供了一种呈片剂形式的药物组合物,其包括:吡仑帕奈、赋形剂(亦可称为稀释剂)、崩解剂、粘合剂、润滑剂。

[0020] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述赋形剂,例如但不限于下列中的一种或多种:乳糖、蔗糖、葡萄糖、玉米淀粉、甘露醇、山梨醇、淀粉、 $\alpha$ 化淀粉、糊精、微晶纤维素、轻质无水硅酸、硅酸铝、硅酸钙、硅酸铝镁、磷酸氢钙等。

[0021] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述崩解剂,例如但不限于下列中的一种或多种:琼脂、明胶、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0022] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述粘合剂,例如但不限于下列中的一种或多种:聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等。

[0023] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述润滑剂,例如但不限于下列中的一种或多种:硬脂酸镁、硬脂酸钙、延胡索酸硬脂酰钠、滑石粉、聚乙二醇、胶体二氧化硅等。

[0024] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述片剂表面还进一步被



包衣剂包衣。

[0025] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述包衣剂是薄膜衣材料。薄膜衣成膜材料是本领域技术人员公知的。示例性的薄膜衣成膜材料例如但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇等。

[0026] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述薄膜衣材料中还包括下述中的一种或多种:滑石粉、二氧化钛、着色剂等。

[0027] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述薄膜衣材料中的着色剂例如但不限于下列中的一种或多种:三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、磷酸核黄素钠、铝色淀等。

[0028] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述包衣剂是肠溶衣材料。肠溶衣是本领域技术人员公知的。示例性的肠溶衣成膜材料例如但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物特别是L、S型的Eudragit。

[0029] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述包衣剂是胃溶衣材料。胃溶衣是本领域技术人员公知的。示例性的胃溶衣成膜材料例如但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物特别是E型的Eudragit。

[0030] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中还可以任选的包括下述一种或者多种:着色剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浊剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂、促进吸收剂。

[0031] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述着色剂,例如但不限于下列中的一种或多种:三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、氧化钛、滑石粉、磷酸核黄素钠、黄色铝沉淀色料等允许添加于药品中的物质。

[0032] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述矫味矫嗅剂,例如但不限于下列中的一种或多种:可可粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、龙脑、桂皮粉等。

[0033] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述乳化剂或表面活性剂,例如但不限于下列中的一种或多种:硬脂酰三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、单硬脂酸甘油酯、脂肪酸蔗糖酯、脂肪酸甘油酯等。

[0034] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述助溶剂,例如但不限于下列中的一种或多种:聚乙二醇、丙二醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、聚山梨酯80、烟酰胺等。

[0035] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述悬浊剂,除前述表面活性剂外,例如但不限于下列中的一种或多种:聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水性高分子。

[0036] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述等渗剂,例如但不限于下列中的一种或多种:葡萄糖、氯化钠、甘露醇、山梨醇等。

[0037] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述缓冲剂,例如但不限于下列中的一种或多种:磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等缓冲液。

[0038] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述防腐剂,例如但不限于下列中的一种或多种:对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、

脱氢醋酸、山梨酸等。

[0039] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述抗氧化剂,例如但不限于下列中的一种或多种:亚硫酸盐、抗坏血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

[0040] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述稳定剂,可以举出通常用于药物中的物质,它们能够赋予活性成分物理或者化学性质更加稳定的性质。

[0041] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述吸收促进剂,可以举出通常用于药物中的物质,它们能够赋予活性成分更加容易地吸收进行体内的性质。

[0042] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其为包衣的片剂,其片芯包括:

[0043] 吡仑帕奈1~15重量份、

[0044] 乳糖50~100重量份、

[0045] 微晶纤维素20~40重量份、

[0046] 低取代羟丙基纤维素5~25重量份、

[0047] 聚乙烯吡咯烷酮3~10重量份、

[0048] 硬脂酸镁0.2~2重量份。

[0049] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其为包衣的片剂,其片芯包括:

[0050] 吡仑帕奈2~12重量份、

[0051] 乳糖50~80重量份、

[0052] 微晶纤维素20~30重量份、

[0053] 低取代羟丙基纤维素10~20重量份、

[0054] 聚乙烯吡咯烷酮4~8重量份、

[0055] 硬脂酸镁0.5~1重量份。

[0056] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其为包衣的片剂,其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为1~15mg,例如其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2~12mg。例如其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2mg、4mg、6mg、8mg、10mg、12mg。

[0057] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其为包衣的片剂,其片芯中还包包括淀粉。在一个实施方案中,以吡仑帕奈每2~12重量份的量计,所述淀粉的量是10~30重量份,例如所述淀粉的量是10~20重量份。

[0058] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述片剂的片芯是通过包括如下步骤的方法制备得到的:

[0059] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0060] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0061] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0062] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0063] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0064] 已经出人意料地发现,在使活性成分预先与少量的淀粉和微晶纤维素混合均匀,制湿颗粒,再进行微粉化,由此所得微粉化粉末再与赋形剂、崩解剂、粘合剂等采用常规方法制备片剂,不但得到的片剂具有极其优异含量均匀度,而且在普通溶出介质中的溶出度亦呈现极其优良的效果,更为重要的是,这种片芯具有极低的吸湿性,特别是例如在片剂包衣的过程中片剂基本不吸湿,这对于片剂工艺控制是极为有利的。

[0065] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所制得的片芯进一步被包衣。在一个实施方案中,所述包衣重量占片芯重量的2~10%,例如3~7%。

[0066] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中对所述片芯进行包衣所用的包衣液是以水为溶剂配制的包衣液。上述具有极低吸湿性的片芯,对于使用以水为溶剂配制的包衣液进行包衣是有利的。由于吡仑帕奈不溶于水,但是在乙腈、丙酮、甲醇、乙醇等溶剂中有一定的溶解性,因此对于吡仑帕奈片剂包衣而言,是不适合采用这些有机溶剂作为包衣液溶剂的。而在采用水为包衣溶液溶剂的情况下,赋予片剂上述极低吸湿性是非常有利的。

[0067] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述片芯或者包衣片照中国药典2015年版四部通则“0923片剂脆碎度检查法”项下的方法测定片剂的脆碎度,无断裂、龟裂及粉碎的片,并且减失重量小于1%,例如小于0.8%,例如小于0.5%。

[0068] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述片芯照如下方法测定其吸湿率,吸湿率小于1%(例如小于0.5%,例如小于0.2%):取总重量10~12g的片剂,精密称重;使其平铺并曝露在温度25℃、相对湿度75%条件下达24小时,精密称重;按下式计算吸湿率:

[0069]  $\text{吸湿率} = [(\text{吸湿处理后片重} - \text{吸湿处理前片重}) \div \text{吸湿处理前片重}] \times 100\%$ 。

[0070] 根据本发明第一方面任一实施方案的药物组合物,其中所述片芯或者包衣片照中国药典2015年版四部通则“0931溶出度与释放度测定法”之第二法,以中性介质(0.02mol/L的磷酸氢二钠溶液并用磷酸调节至pH6.8)900ml为溶出介质,转速50转/分钟,在45分钟时溶出度大于75%,例如大于85%。

[0071] 在本发明中,提及片芯时,是指各种物料在经历压片工艺后所得的片剂。这种片芯(本质上亦是片剂)可以直接包装并用于临床;或者为了美观需要、或者为了通过外观色彩区分不同片剂含药量的需要、或者出于使片剂与外界空气/湿气隔离的需要,可以将这种片芯进一步进行包衣,如本发明所述的包裹薄膜衣。

[0072] 进一步的,本发明第二方面提供了一种制备本发明第一方面任一实施方案所述药物组合物的方法,所述药物组合物为包衣或未包衣的片剂,该片剂的片芯是通过包括如下步骤的方法制备得到的:

[0073] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0074] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0075] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu\text{m}$ 的粉末;

[0076] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂

对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0077] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0078] 或者,本发明第二方面提供了一种制备呈片剂形式的药物组合物的方法,所述药物组合物包括:吡仑帕奈、赋形剂(亦可称为稀释剂)、崩解剂、粘合剂、润滑剂,该方法包括制备所述片剂片芯的如下步骤:

[0079] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0080] (ii) 使吡仑帕奈、稀释剂(例如淀粉和微晶纤维素)混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0081] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0082] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与稀释剂(例如乳糖)、崩解剂(例如处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素)充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用粘合剂(例如4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂)对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0083] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的崩解剂(例如低取代羟丙基纤维素)以及润滑剂(例如硬脂酸镁)混合均匀,压片。

[0084] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述赋形剂,例如但不限于下列中的一种或多种:乳糖、蔗糖、葡萄糖、玉米淀粉、甘露醇、山梨醇、淀粉、 $\alpha$ 化淀粉、糊精、微晶纤维素、轻质无水硅酸、硅酸铝、硅酸钙、硅酸铝镁、磷酸氢钙等。

[0085] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述崩解剂,例如但不限于下列中的一种或多种:琼脂、明胶、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉、羧甲基淀粉钠等。

[0086] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述粘合剂,例如但不限于下列中的一种或多种:聚乙烯醇、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇等。

[0087] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述润滑剂,例如但不限于下列中的一种或多种:硬脂酸镁、硬脂酸钙、延胡索酸硬脂酰钠、滑石粉、聚乙二醇、胶体二氧化硅等。

[0088] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述片剂表面还进一步被包衣剂包衣。

[0089] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述包衣剂是薄膜衣材料。薄膜衣成膜材料是本领域技术人员公知的。示例性的薄膜衣成膜材料例如但不限于羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基羟乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇等。

[0090] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述薄膜衣材料中还包括下述中的一种或多种:滑石粉、二氧化钛、着色剂等。

[0091] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述薄膜衣材料中的着色剂

例如但不限于下列中的一种或多种：三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、磷酸核黄素钠、铝色淀等。

[0092] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述包衣剂是肠溶衣材料。肠溶衣是本领域技术人员公知的。示例性的肠溶衣成膜材料例如但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物特别是L、S型的Eudragit。

[0093] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述包衣剂是胃溶衣材料。胃溶衣是本领域技术人员公知的。示例性的胃溶衣成膜材料例如但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物特别是E型的Eudragit。

[0094] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中还可以任选的包括下述一种或者多种：着色剂、矫味矫嗅剂、乳化剂、表面活性剂、助溶剂、悬浊剂、等渗剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、稳定化剂、促进吸收剂。

[0095] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述着色剂，例如但不限于下列中的一种或多种：三氧化二铁、黄色三氧化二铁、胭脂红、焦糖、 $\beta$ -胡萝卜素、氧化钛、滑石粉、磷酸核黄素钠、黄色铝沉淀色料等允许添加于药品中的物质。

[0096] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述矫味矫嗅剂，例如但不限于下列中的一种或多种：可可粉、薄荷醇、芳香散、薄荷油、龙脑、桂皮粉等。

[0097] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述乳化剂或表面活性剂，例如但不限于下列中的一种或多种：硬脂酰三乙醇胺、月桂基硫酸钠、月桂基氨基丙酸、卵磷脂、单硬脂酸甘油酯、脂肪酸蔗糖酯、脂肪酸甘油酯等。

[0098] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述助溶剂，例如但不限于下列中的一种或多种：聚乙二醇、丙二醇、苯甲酸苯甲酯、乙醇、胆固醇、三乙醇胺、碳酸钠、柠檬酸钠、聚山梨酯80、烟酰胺等。

[0099] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述悬浊剂，除前述表面活性剂外，例如但不限于下列中的一种或多种：聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素等亲水性高分子。

[0100] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述等渗剂，例如但不限于下列中的一种或多种：葡萄糖、氯化钠、甘露醇、山梨醇等。

[0101] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述缓冲剂，例如但不限于下列中的一种或多种：磷酸盐、醋酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐等缓冲液。

[0102] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述防腐剂，例如但不限于下列中的一种或多种：对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苯甲醇、苯乙醇、脱氢醋酸、山梨酸等。

[0103] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述抗氧化剂，例如但不限于下列中的一种或多种：亚硫酸盐、抗坏血酸、 $\alpha$ -生育酚等。

[0104] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述稳定剂，可以举出通常用于药物中的物质，它们能够赋予活性成分物理或者化学性质更加稳定的性质。

[0105] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述吸收促进剂，可以举出通常用于药物中的物质，它们能够赋予活性成分更加容易地吸收进行体内的性质。

[0106] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法，其中所述药物组合物为包衣的片

剂,其片芯包括:

[0107] 吡仑帕奈1~15重量份、

[0108] 乳糖50~100重量份、

[0109] 微晶纤维素20~40重量份、

[0110] 低取代羟丙基纤维素5~25重量份、

[0111] 聚乙烯吡咯烷酮3~10重量份、

[0112] 硬脂酸镁0.2~2重量份。

[0113] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述药物组合物为包衣的片剂,其片芯包括:

[0114] 吡仑帕奈2~12重量份、

[0115] 乳糖50~80重量份、

[0116] 微晶纤维素20~30重量份、

[0117] 低取代羟丙基纤维素10~20重量份、

[0118] 聚乙烯吡咯烷酮4~8重量份、

[0119] 硬脂酸镁0.5~1重量份。

[0120] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述药物组合物为包衣的片剂,其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为1~15mg,例如其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2~12mg。例如其每片中包含的活性成分吡仑帕奈的量为2mg、4mg、6mg、8mg、10mg、12mg。

[0121] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述药物组合物为包衣的片剂,其片芯中还包括淀粉。在一个实施方案中,以吡仑帕奈每2~12重量份的量计,所述淀粉的量是10~30重量份,例如所述淀粉的量是10~20重量份。

[0122] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述药物组合物为包衣的片剂,该片剂的片芯是通过包括如下步骤的方法制备得到的:

[0123] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0124] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0125] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0126] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2~3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4~6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0127] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0128] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所制得的片芯进一步被包衣。在一个实施方案中,所述包衣重量占片芯重量的2~10%,例如3~7%。

[0129] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中对所述片芯进行包衣所用的包衣液是以水为溶剂配制的包衣液。

[0130] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述片芯或者包衣片照中国

药典2015年版四部通则“0923片剂脆碎度检查法”项下的方法测定片剂的脆碎度,无断裂、龟裂及粉碎的片,并且减失重量小于1%,例如小于0.8%,例如小于0.5%。

[0131] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述片芯照如下方法测定其吸湿率,吸湿率小于1%(例如小于0.5%,例如小于0.2%):取总重量10~12g的片剂,精密称重;使其平铺并曝露在温度25℃、相对湿度75%条件下达24小时,精密称重;按下式计算吸湿率:

[0132]  $\text{吸湿率} = [(\text{吸湿处理后片重} - \text{吸湿处理前片重}) \div \text{吸湿处理前片重}] \times 100\%$ 。

[0133] 根据本发明第二方面任一实施方案所述的方法,其中所述片芯或者包衣片照中国药典2015年版四部通则“0931溶出度与释放度测定法”之第二法,以中性介质(0.02mol/L的磷酸氢二钠溶液并用磷酸调节至pH6.8)900ml为溶出介质,转速50转/分钟,在45分钟时溶出度大于75%,例如大于85%。

[0134] 进一步的,本发明第三方面提供了本发明第一方面任一实施方案所述药物组合物在制备用于癫痫患者部分性发作的辅助治疗且无论患者是否有继发性全身性癫痫发作的药物中的用途。

[0135] 或者,本发明第三方面提供了本发明第一方面任一实施方案所述药物组合物在制备用于癫痫患者的原发性全身性强直阵挛发作的药物中的用途。

[0136] 在本发明上述制备方法的步骤中,虽然其描述的具体步骤在某些细节上或者语言描述上与下文具体实施方式部分的制备例中所描述的步骤有所区别,然而,本领域技术人员根据本发明全文的详细公开完全可以概括出以上所述方法步骤。

[0137] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与本发明其它任一实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于本发明其它任一实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0138] 下面对本发明作进一步的描述。

[0139] 本发明所引述的所有文献,它们的全部内容通过引用并入本文,并且如果这些文献所表达的含义与本发明不一致时,以本发明的表述为准。此外,本发明使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义,即便如此,本发明仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释,提及的术语和短语如有与公知含义不一致的,以本发明所表述的含义为准。

[0140] 吡仑帕奈的药动力学参数在健康志愿者与癫痫部分发作患者相似,半衰期约105h,达稳态需2~3周,单剂量给予0.2~12mg和多次给药1~12mg后,剂量与AUC呈线性关系。

[0141] 吡仑帕奈口服吸收快速而完全,几乎没有首关效应。空腹服用 $T_{\max} = 0.5 \sim 2.5\text{h}$ ,食物不影响吸收程度,但减慢吸收速度。进食后服用 $C_{\max}$ 可降低28%~40%, $T_{\max}$ 延迟2~3h。体外实验表明20~200ng.ml范围内,蛋白结合率95%~96%,主要与白蛋白及 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白结合。

[0142] 本品主要通过氧化及葡萄糖酸化进行代谢,氧化代谢主要由CYP3A4和/或CYP3A5介导。给予放射性标记的吡仑帕奈,循环中原型约75%~80%,仅有痕量的代谢产物。从尿中回收占放射性产物22%,粪便中48%。尿和粪便中主要为氧化产物和共扼代谢产物的混合物。清除率约为12ml/min。

[0143] 轻度肝损害者暴露量约增加50%,中度肝损害者暴露量增加2.55倍, $t_{1/2}$ 延长至

约300h。轻度肾损害者较健康志愿者清除率低27%，AUC升高37%，但无需调节剂量。目前尚无重度肾功能损害者研究报道。男性(0.730L/h)清除率大于女性(0.605L/h)，无需根据性别调整剂量。

[0144] 吡仑帕奈的临床试验方面。多中心、双盲、安慰剂对照试验中，388名患者(年龄大于12岁，使用1~3种抗癫痫药，仍存在发作)随机以(1:1:1)的比例接受安慰剂或吡仑帕奈8mg, 12mg。6周的洗脱期后，患者开始为期13周的双盲试验，随后进入滴定期。经过治疗，三组平均癫痫发作频率分别下降21.0%、26.3% ( $p < 0.05$ ) 和34.5% ( $p < 0.05$ )。到支持期，50%响应率分别为26.4%、37.6%和36.1%。与治疗相关的不良反应常见头晕、激惹、嗜睡、头痛、跌倒、共济失调。试验认为与其他抗癫痫药合用可增加部分发作的控制率，不良反应患者可以耐受。

[0145] 一项多中心、国际性、随机、双盲、安慰剂对照III期临床试验研究顽固性部分发作癫痫的有效性及安全性。纳入患者为使用两种以上抗癫痫药仍然发作的12岁以上癫痫患者，以1:1:1的比例随机接受吡仑帕奈8mg, 12mg或安慰剂，qd。患者首先接受19周的双盲治疗，然后6周的滴定期，每周增加剂量2mg，最后为期13周的支持期。首要终点是反应率和治疗每28d时发作频率较基线降低的百分比。

[0146] 386例患者中321例完成试验，安慰剂、吡仑帕奈8mg组、12mg组50%响应率分别为14.7%、33.3%和33.9% ( $p$ 均小于0.001)。对于复杂性部分发作合并部分性发作，降低发作率分别为32.7% (8mg,  $p < 0.001$ )、21.9% (12mg,  $p < 0.01$ ) 和8.1% (安慰剂)。不良反应为头晕、疲乏及头痛，除头痛外，其他不良反应呈剂量依赖性。

[0147] 在吡仑帕奈与其他抗癫痫药合用的安全性和有效性的试验中，纳入病例为部分发作正在使用1~3种其他抗癫痫药仍发作者癫痫患者。706例患者经6周的洗脱期后，随机接受2, 4, 8mg/d吡仑帕奈和安慰剂，期间继续服用原来所用抗癫痫药。每周以2mg/d滴定吡仑帕奈的剂量，到维持剂量后，继续治疗13周。首要终点是发作频率降低百分率及50%反应率。623例完成试验，发作频率分别降低10.7% (安慰剂)、13.6% (2mg)、23.3% (4mg,  $p < 0.01$ )、30.8% (8mg,  $p < 0.0001$ )，50%响应率为17.9%、20.6%、28.5%和34.9%。试验显示吡仑帕奈与其他抗癫痫药合用可有效降低发作频率。不良反应主要为头晕。

[0148] 长期开放性II期临床试验患者138例，经过4年治疗，未发现新的不良反应。

[0149] 本发明通过向口腔崩解片中添加少量的枸橼酸钠，可以通过湿法制粒压片法直接获得具有优异硬度和脆碎度指标的口崩解的片剂，而且这种硬度和脆碎度指标具有优异的稳定性，更为可贵的是，在具有优异硬度和脆碎度指标的前提下，本发明片剂具有优异的崩解性能。

### 具体实施方式

[0150] 通过下面的实施例可以对本发明进行进一步的描述，然而，本发明的范围并不限于下述实施例。本领域的专业人员能够理解，在不背离本发明的精神和范围的前提下，可以对本发明进行各种变化和修饰。本发明对试验中所使用到的材料以及试验方法进行一般性和/或具体的描述。虽然为实现本发明目的所使用的许多材料和操作方法是本领域公知的，但是本发明仍然在此作尽可能详细描述。以下实施例进一步说明本发明，而不是限制本发明。



[0151] 下面的各种试验中,可以以每片片剂中的各种物料量列明,但此时在实际制备片剂时,至少是以1万片的量投料。

[0152] 以下各种试验中,如未特别说明,使用的吡仑帕奈为其3/4水合物。另外,本发明人在补充试验中,使用无水物吡仑帕奈、或者CN 101914057B权利要求1结晶、或者CN 104649962A实施例1所载吡仑帕奈倍半水合物时,参照以下实施例1-8制备片剂,所得片芯和包衣片剂均与它们相应的片剂性质相似,表明本发明制备片剂方法适用于吡仑帕奈的各种形式。

[0153] 片剂的评价方法:

[0154] 活性成分的含量测定:采用HPLC法测定各种物料中活性成分吡仑帕奈的含量,参照刘晶晶等的文献中的HPLC方法进行(刘晶晶,等,吡仑帕奈原料药有关物质研究,中国药物化学杂志,2016年04期),该HPLC法可以用于测定各种物料中的活性成分含量,还可用于测定杂质含量。

[0155] 稳定性处置:将片剂在模拟上市的密封包装条件下,置40℃温度下放置6个月(此过程在本发明中可称为稳定性处置),测定在0月时的相关参数(该0月值通常等于片剂制成后测定的值)以及在6月时的相关参数,对相关参数0月和6月值进行比较,以评价片剂的稳定性。

[0156] 含量均匀性:这是判断小剂量固体药物制剂在不同药剂单元中的含量差异的常规方法,特别是本发明活性成分具有极低的溶解性而需要尽量使活性成分微粉化以保证制剂具有优良溶出性能,此种微粉化会对制剂含量均匀性产生潜在的不良影响。可以用变异系数CV%表征不同药片中活性成分的均匀性。该CV%是测定10个或者20个药片中每粒活性成分的含量,然而计算它们之间的变异系数,即得CV%值。通常来讲CV%越小越好且小于3%是令人满意的,而CV%大于3%时认为不能接受。含量均匀性考察片芯即可。

[0157] 脆碎度:照中国药典2015年版四部通则“0923片剂脆碎度检查法”项下的方法(100转)测定片剂的脆碎度,无断裂、龟裂及粉碎的片,并且减失重量(通常亦可称为“磨损度”)小于规定值例如小于1%时,通常认为合格。对于需要包衣的片剂而言,片芯具有良好的脆碎度指标是必要的,因为这种片芯需要经历后续的包衣,如果脆碎度性质不良,会在包衣过程中产生片剂磨损。脆碎度考察片芯即可。

[0158] 吸湿率:取总重量10~12g的片剂,精密称重;使其平铺并曝露在温度25℃、相对湿度75%条件下达24小时,精密称重;按下式计算吸湿率:吸湿率=[(吸湿处理后片重-吸湿处理前片重)÷吸湿处理前片重]×100%。吸湿率考察片芯即可。

[0159] 溶出度:测定包衣片或其片芯的溶出性能。照中国药典2015年版四部通则“0931溶出度与释放度测定法”之第二法,以中性介质(0.02mol/L的磷酸氢二钠溶液并用磷酸调节至pH6.8)900ml为溶出介质,转速50转/分钟,测定并计算45分钟时溶出度。比较理想的吡仑帕奈片剂是,在45分钟时溶出度大于75%,例如大于85%。溶出度可以考察片芯和包衣片。

[0160] 实施例1:制备吡仑帕奈片

[0161] 处方(片芯):

[0162] 吡仑帕奈6mg、

[0163] 乳糖65mg、

[0164] 淀粉15mg、

- [0165] 微晶纤维素25mg、
- [0166] 低取代羟丙基纤维素15mg、
- [0167] 聚乙烯吡咯烷酮6mg、
- [0168] 硬脂酸镁0.75mg。
- [0169] 包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素15重量份、聚乙二醇3重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液。
- [0170] 片芯制法:
- [0171] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;
- [0172] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;
- [0173] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;
- [0174] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;
- [0175] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。
- [0176] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。
- [0177] 片芯和包衣片的性质测定:
- [0178] 含量均匀性:实施例1~8的片芯CV%均在0.31~1.02%范围内;
- [0179] 脆碎度:实施例1~8的片芯均无断裂、龟裂及粉碎,减失重量均在0.28~0.43%范围内;
- [0180] 吸湿率:实施例1~8片芯的吸湿率均小于0.14%。
- [0181] 溶出度:实施例1~8片芯和包衣片的45分钟溶出度均在89~94%范围内。
- [0182] 稳定性考察:实施例1~8片芯和包衣片,置40 $^{\circ}$ C温度下放置6个月,测定并比较各批样品在0月时和6月时的含量、杂质、溶出度等指标,发现这些片剂(包括片芯和包衣片)它们6月时的结果与0月时的结果基本无变化,表明这些片芯和包衣片具有优异的稳定性。
- [0183] 另外,以下比较例1至比较例6所得各种片芯/包衣片经测定:CV%均在3.3~5.7%范围内;脆碎度尚可,例如比较例1的各种片剂与相应的实施例1~8相应无明显差别;吸湿率均在1.3~3.5%范围内;片芯和包衣片的45分钟溶出度均在53~79%范围内。
- [0184] 比较例1:分别参照本发明实施例1~8的配方和制法,不同的是不添加淀粉或者不添加微晶纤维素,在不添加淀粉时将其量用等量的微晶纤维素代替,在不添加微晶纤维素时将其量用等量的淀粉代替,得到8组片芯和包衣片。比较例2:分别参照本发明实施例1~8的配方和制法,不同的是不进行步骤(ii)和步骤(iii)的操作,而是将活性药物在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末,其余各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末,然后将活性药物、淀粉、微晶纤维素三者混合均匀后再在步骤(iv)中与赋形剂和崩解剂一起充分混合均匀,得到8组片芯和包衣片。比较例3(#592):配方:吡仑帕奈45g、倍他环糊精90g、氢氧化钠0.03g、交联羧甲基纤维素钠70g、微晶纤维素250g、乳糖350g、预胶化淀粉

40g、滑石粉2g、5%聚维酮无水乙醇溶液适量、包衣粉200g,制成1000片;制法:1)将吡仑帕奈、倍他环糊精、氢氧化钠置乳钵中,加入少量水研磨成糊状物,50℃以下干燥,粉碎成100-200目细粉,备用;2)将微晶纤维素、乳糖、交联羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉,滑石粉分别过筛,备用;3)将处方量的辅料2)加入1)中,混合均匀,备用;4)取3)中采用5%聚维酮无水乙醇溶液,混匀,制成50-60目颗粒,在50℃以下干燥,整粒,加入润滑剂,混合均匀,压片;5)将4)制得的样品置包衣锅中,包衣,即得。比较例4(#411):配方:吡仑帕奈10g、甘露醇43g、微晶纤维素PH101型20g、低取代羟丙基纤维素20g、硬脂酸镁1g、聚维酮3g、安赛蜜3g,制成1000片;制法:1)将吡仑帕奈微粉化处理,其粒度分布D90小于10 $\mu$ m;辅料分别过100目筛,备用;2)按处方量称取甘露醇、微晶纤维素PH101、内加低取代羟丙基纤维素,加入处方量的吡仑帕奈,混合均匀;3)加入聚维酮混合制成软材,用18-30目筛制粒,颗粒于50-80℃条件下进行干燥;4)颗粒干燥至水分<5%时,20目筛整粒;5)计算收率,加入外加低取代羟丙基纤维素、安赛蜜、硬脂酸镁,混匀;6)取样检测颗粒中吡仑帕奈的含量,折算片重,压片,即得吡仑帕奈片;接着将所得片芯用本发明实施例1包衣配方和包衣方法进行包衣,得包衣片。比较例5(#900):配方:吡仑帕奈4g、预胶化淀粉60g、甘露醇24g、交联聚维酮26g、硬脂酸镁3g、微粉硅胶3g、80%乙醇溶液适量,制成1000片;制法:1)将吡仑帕奈、预胶化淀粉、甘露醇置乳钵中,加入少量水研磨成糊状物,50℃以下干燥,粉碎成60-80目细粉,备用;2)将交联聚维酮过筛,备用;3)将处方量的辅料2)加入1)中,混合均匀,备用;4)取3)中采用80%乙醇溶液,混匀,制成30-40目颗粒,在50℃以下干燥,整粒,加入润滑剂,混合均匀,压片,即得片芯;接着将所得片芯用本发明实施例1包衣配方和包衣方法进行包衣,得包衣片。比较例6:参照CN101914057B说明书表1之2.0mg片剂配方及其相应制法制备,得到片芯和包衣片。以上各比较例中的个别处方和制法所得片剂在某些文献中记载其溶出度可达约99%,本发明人无论如何努力照这些方法也难以达到,这是可以理解的,原因在于本发明活性成分的溶解性非常差,可能是在这些文献中溶出度试验所用溶出介质中添加了助溶剂例如十二烷基硫酸钠、吐温80等,这种试验方法是允许的,但是其结果与本发明所用pH6.8缓冲液测得的溶出度不具可比性。

[0185] 实施例2:制备吡仑帕奈片

[0186] 处方(片芯):

[0187] 吡仑帕奈12mg、

[0188] 乳糖80mg、

[0189] 淀粉20mg、

[0190] 微晶纤维素20mg、

[0191] 低取代羟丙基纤维素20mg、

[0192] 聚乙烯吡咯烷酮8mg、

[0193] 硬脂酸镁1mg。

[0194] 包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素12重量份、聚乙二醇4重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、铝色淀0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液。

[0195] 片芯制法:

[0196] (i)使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0197] (ii)使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润

滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0198] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0199] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0200] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0201] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重3%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。

[0202] 实施例3:制备吡仑帕奈片

[0203] 处方(片芯):

[0204] 吡仑帕奈2mg、

[0205] 乳糖50mg、

[0206] 淀粉10mg、

[0207] 微晶纤维素30mg、

[0208] 低取代羟丙基纤维素10mg、

[0209] 聚乙烯吡咯烷酮4mg、

[0210] 硬脂酸镁0.5mg。

[0211] 包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素15重量份、聚乙二醇5重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度7%的包衣液。

[0212] 片芯制法:

[0213] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0214] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0215] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0216] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用4%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0217] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0218] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重7%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。

[0219] 实施例4:制备吡仑帕奈片

[0220] 处方(片芯):

[0221] 吡仑帕奈4mg、

[0222] 乳糖60mg、

[0223] 淀粉12mg、

- [0224] 微晶纤维素25mg、
- [0225] 低取代羟丙基纤维素16mg、
- [0226] 聚乙烯吡咯烷酮5mg、
- [0227] 硬脂酸镁0.75mg。
- [0228] 包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素基薄膜包衣混合粉(卡乐康公司售),使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液。
- [0229] 片芯制法:
- [0230] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;
- [0231] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;
- [0232] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;
- [0233] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;
- [0234] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。
- [0235] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重6%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。
- [0236] 实施例5:制备吡仑帕奈片
- [0237] 处方(片芯):
- [0238] 吡仑帕奈8mg、
- [0239] 乳糖75mg、
- [0240] 淀粉10mg、
- [0241] 微晶纤维素25mg、
- [0242] 低取代羟丙基纤维素18mg、
- [0243] 聚乙烯吡咯烷酮7mg、
- [0244] 硬脂酸镁0.9mg。
- [0245] 包衣材料处方:E型Eudragit基胃溶包衣混合粉(卡乐康公司售),使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液。
- [0246] 片芯制法:
- [0247] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;
- [0248] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;
- [0249] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;
- [0250] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用6%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0251] (v) 将步骤 (iv) 所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀，压片。

[0252] 包衣片制法：所制得的片芯置包衣锅内，使用包衣液进行包衣，包衣增重4% (即衣层重量是片芯重量的5%，下同)。

[0253] 实施例6：制备吡仑帕奈片

[0254] 处方 (片芯)：

[0255] 吡仑帕奈10mg、

[0256] 乳糖60mg、

[0257] 淀粉15mg、

[0258] 微晶纤维素25mg、

[0259] 低取代羟丙基纤维素15mg、

[0260] 聚乙烯吡咯烷酮6mg、

[0261] 硬脂酸镁0.75mg。

[0262] 包衣材料处方：L型Eudragit基肠溶包衣混合粉 (卡乐康公司售)，使用时水配制成固形物浓度5%的包衣液。

[0263] 片芯制法：

[0264] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末；

[0265] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀，在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒，干燥至水分低于5%；

[0266] (iii) 将步骤 (ii) 所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末；

[0267] (iv) 将步骤 (iii) 所得粉末与乳糖、处方3/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀，再将该混合物料置混合搅拌造粒机中，使用4%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒，干燥至水分低于3%；

[0268] (v) 将步骤 (iv) 所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀，压片。

[0269] 包衣片制法：所制得的片芯置包衣锅内，使用包衣液进行包衣，包衣增重3% (即衣层重量是片芯重量的5%，下同)。

[0270] 实施例7：制备吡仑帕奈片

[0271] 处方 (片芯)：

[0272] 吡仑帕奈1mg、

[0273] 乳糖50mg、

[0274] 淀粉10mg、

[0275] 微晶纤维素20mg、

[0276] 低取代羟丙基纤维素5mg、

[0277] 聚乙烯吡咯烷酮3mg、

[0278] 硬脂酸镁0.2mg。

[0279] 包衣材料处方：羟丙基甲基纤维素12重量份、聚乙二醇4重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份，用水配制成固形物浓度5%的包衣液。

[0280] 片芯制法:

[0281] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0282] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0283] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0284] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0285] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0286] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。

[0287] 实施例8:制备吡仑帕奈片

[0288] 处方(片芯):

[0289] 吡仑帕奈15mg、

[0290] 乳糖100mg、

[0291] 淀粉30mg、

[0292] 微晶纤维素40mg、

[0293] 低取代羟丙基纤维素25mg、

[0294] 聚乙烯吡咯烷酮10mg、

[0295] 硬脂酸镁2mg。

[0296] 包衣材料处方:羟丙基甲基纤维素16重量份、聚乙二醇2重量份、滑石粉1重量份、二氧化钛1重量份、三氧化二铁0.2重量份,用水配制成固形物浓度5%的包衣液。

[0297] 片芯制法:

[0298] (i) 使各物料分别预先粉碎至可通过120目筛的粉末;

[0299] (ii) 使吡仑帕奈、淀粉和微晶纤维素混合均匀,在混合搅拌造粒机中使用水为润滑剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于5%;

[0300] (iii) 将步骤(ii)所得干颗粒在气流粉碎机上粉碎至粒度分布D90小于20 $\mu$ m的粉末;

[0301] (iv) 将步骤(iii)所得粉末与乳糖、处方2/5量的低取代羟丙基纤维素充分混合均匀,再将该混合物料置混合搅拌造粒机中,使用5%聚乙烯吡咯烷酮溶液为粘合剂对该混合物料进行制湿颗粒,干燥至水分低于3%;

[0302] (v) 将步骤(iv)所得颗粒与余量的低取代羟丙基纤维素以及硬脂酸镁混合均匀,压片。

[0303] 包衣片制法:所制得的片芯置包衣锅内,使用包衣液进行包衣,包衣增重5%(即衣层重量是片芯重量的5%,下同)。

[0304] 以上所述实施例仅是为充分说明本发明而所举的较佳的实施例,本发明的保护范围不限于此。本技术领域的技术人员在本发明基础上所作的等同替代或变换,均在本发明

的保护范围之内。本发明的保护范围以权利要求书为准。