



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105213346 B

(45)授权公告日 2019.03.26

(21)申请号 201510730079.8

A61K 47/32(2006.01)

(22)申请日 2015.11.02

A61P 5/20(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105213346 A

(56)对比文件

(43)申请公布日 2016.01.06

WO 2008/064202 A2,2008.05.29,参见实施例5,说明书第16页第19行至第17页第2行.

(73)专利权人 北京泰德制药股份有限公司

地址 100176 北京市大兴区经济技术开发区荣京东街8号

CN 102198108 A,2011.09.28,参见权利要求1-5.

CN 102885792 A,2013.01.23,参见权利要求1-10.

(72)发明人 赵焰平 高莹 吴昀 杨芳 卢迪  
刘亚男

CN 104721164 A,2015.06.24,参见实施例1-6.

(51)Int.Cl.

A61K 9/28(2006.01)

A61K 31/137(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61K 47/36(2006.01)

A61K 47/22(2006.01)

杨文涛等.盐酸西那卡塞固体分散体片的制备及溶出度评价.《中国药剂学杂志》.2014,第12卷(第2期),参见全文.

审查员 张朝磊

权利要求书1页 说明书11页 附图1页

(54)发明名称

一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物及其制备方法,组合物中含有盐酸西那卡塞和特定的表面活性剂及其他药学上可接受的赋形剂,如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂.本发明的采用湿法制粒薄膜包衣的工艺,通过对制剂配方中辅料的精简,不仅提高了用药的安全性,同时简化了生产工艺,缩短了生产周期,降低了生产成本,制备所得的盐酸西那卡塞片,外观优良,溶出效果显著提高。

1. 一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物,组合物中含有主药盐酸西那卡塞和其他药学上可接受的药物赋形剂,其中所述的赋形剂含有填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂,按重量百分比计算其含量为:填充剂40% ~60%、崩解剂2 ~11.6%、润滑剂0.6 ~ 6%,其特征在于该组合物中还含有特定组分表面活性剂;

表面活性剂选自甲基纤维素和聚山梨醇、甲基纤维素和聚乙烯醇、吐温和聚山梨醇、吐温和聚乙烯醇组合物中的一种,其重量比为2% ~ 8%;

其中甲基纤维素和聚山梨醇或聚乙烯醇的比例为6:1 ~ 1:6,吐温和聚山梨醇或聚乙烯醇的比例为7:1~1:2.2;

其中粘合剂为纯化水;

其中填充剂为微晶纤维素和预胶化淀粉,其用量比为1:2 ~ 2:1;

润滑剂为硬脂酸镁;

该组合物采用对崩解剂内外加料的方法进行制备。

2. 根据权利要求1所述的盐酸西那卡塞的药物组合物,其特征在于采用湿法制粒工艺,制备工艺如下:

(1) 预混合:将处方量的盐酸西那卡塞、填充剂、内加量崩解剂混合均匀;

(2) 将上述混合均匀的原辅料加入粘合剂制软材,20 目筛制粒,置烘箱中烘干,过24目筛整粒;

(3) 将上述所得物料加入外加量崩解剂和处方量的润滑剂、表面活性剂混合均匀,压片,制得片芯,控制片芯和硬度;

(4) 薄膜包衣,得盐酸西那卡塞片。

3. 根据权利要求2 所述的盐酸西那卡塞的药物组合物,其特征在于盐酸西那卡塞片的硬度介于5 ~ 9kp 范围。

4. 根据权利要求2 所述的盐酸西那卡塞的药物组合物,其特征在于薄膜包衣时所用包衣液的浓度为10% ~14%,包衣至片芯增重2% ~ 5%。

5. 根据权利要求2所述的盐酸西那卡塞的药物组合物,其特征在于薄膜包衣时进风温度为50℃ ~ 70℃,片床温度控制为35℃ ~ 50℃。

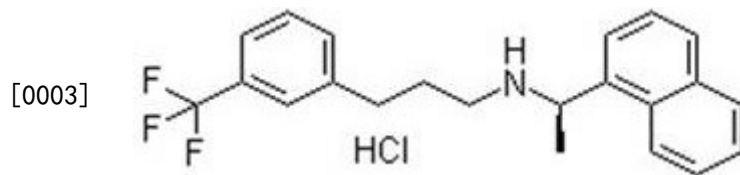
## 一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂领域,尤其涉及一种含有盐酸西那卡塞药物组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 盐酸西那卡塞(Cinacalcet Hydrochlorid)化学名为N-((1R)-1-(1-(三氟甲基)乙基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙-1-胺)盐酸盐,其结构式为:



[0004] 盐酸西那卡塞有一个手性中心,活性成份为R构型。盐酸西那卡塞为白色或类白色的无引湿性结晶性粉末,在常温下有一个稳定的晶型。本品水溶解性非常低,但极易溶于某些有机溶剂,例如甲醇和乙醇。同时原料的粒度和晶型对制剂的溶出和生物利用度影响较大。

[0005] 盐酸西那卡塞由美国NPS Pharmaceuticals公司研发的拟钙剂,2004年3月8日FDA批准Amgen公司(NPS制药公司该产品的许可权受让人)生产的盐酸西那卡塞上市,商品名为Sensipar;同年10月在欧盟批准上市;2008年1月,协和麒麟公司生产的盐酸西那卡塞在日本上市,商品名为REGPARA,规格为25mg、75mg(以西那卡塞计)。盐酸西那卡塞主要用于治疗肾病透析患者的继发性甲状旁腺机能亢进,或者甲状旁腺癌所致的高钙血症。

[0006] 继发性甲状旁腺功能亢进症(SHPT)是慢性肾脏病(CKD)常见的并发症,慢性肾脏病导致患者矿物质和骨代谢异常,其严重性主要是导致心血管钙化,与透析患者的生存预后密切相关。活性维生素D类药物用于临床治疗继发性甲状旁腺功能亢进症常常伴发高血钙、高血磷而增加心血管钙化的危险。多数药物治疗无效的继发性甲状旁腺功能亢进症患者只能接受甲状旁腺切除术治疗。钙感受受体激动剂的问世改变了继发性甲状旁腺功能亢进症药物治疗的难题,使多数重症继发性甲状旁腺功能亢进症患者避免了手术风险。

[0007] 西那卡塞是被称为拟钙剂的新一类化合物中第一个药物,能激活甲状旁腺中的钙受体,从而降低甲状旁腺素(PTH)的分泌。它调节甲状旁腺钙受体的行为,通过增强受体对血流中钙水平的敏感性,降低甲状旁腺激素、钙、磷和钙-磷复合物的水平。西那卡塞不仅能够有效降低SHPT患者血清PTH、钙、磷及钙磷乘积水平,改善骨代谢紊乱,预防血管及软组织钙化,而且耐受性好,不良反应少。

[0008] 本领域技术人员可知,西那卡塞的水溶性较差,中性pH下在水中的溶解度小于约1 $\mu$ g/mL。如pH在约3至5范围内,西那卡塞的溶解度可达1.6mg/mL,当pH约为1时,溶解度减少至0.1mg/mL。这种有限的溶解度可减少西那卡塞可用的制剂与给药选项的数目,也可能导致西那卡塞的生物利用度降低。近年来也有相关报道(CN200480032795、CN200780037397、CN201110128239、CN20120385915、W02013/107503),公开了含有药物活性

成分西那卡塞的组合物及其制备方法,在所公开的文献中,研究人员为了克服西那卡塞溶出度低的缺陷,提出了各种改进方案,但依然没有有效解决西那卡塞溶出度低的问题。

[0009] 本发明的技术人员经过大量的试验研究,在盐酸西那卡塞组合物中特定组分的表面活性剂,此类表面活性剂能与原料药在空间上形成稳定的氢键,有效与原料药结合,同时该表面活性剂中含有大量的亲水性基团,该类基团能降低药物界面张力的作用,增加片剂的润湿性,使水分借毛细管作用迅速渗透到片芯起崩解作用,从而大大提高片剂的溶出性,同时还能使固体药物与胃肠道体液间的接触角变小,加速药物的吸收可有效提高药物溶出性,促进药物吸收。在盐酸西那卡塞药物组合物中添加该类表面活性剂以提高药物溶出度的文献还未见报道。

[0010] 本发明技术人员在此基础上采用了湿法制粒薄膜包衣的制备工艺,开发了一种稳定性强、溶出速度快、溶出度高的盐酸西那卡塞片。

### 发明内容

[0011] 一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物,组合物中含有盐酸西那卡塞其他药学上可接受的药物赋形剂,其中组合物中含有特定的表面活性剂。

[0012] 盐酸西那卡塞组合物中的赋形剂含有填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂,按重量百分比计算其含量为:填充剂40% ~ 60%、崩解剂2~ 11.6%、润滑剂0.6 ~ 6%。

[0013] 该组合物中表面活性剂可选自聚山梨醇、甲基纤维素、聚乙烯醇、吐温中的一种或几种,其中表面活性剂的重量比为2% ~ 8%。

[0014] 该组合物中表面活性剂还可选自甲基纤维素和聚山梨醇或聚乙烯醇、吐温和聚山梨醇或聚乙烯醇组合物中的一种。

[0015] 其中甲基纤维素和聚山梨醇或聚乙烯醇的比例为6:1~1:6,吐温和聚山梨醇或聚乙烯醇的比例为7:1~1:2.2。

[0016] 其中填充剂可选自微晶纤维素、预胶化淀粉、乳糖、甘露醇、蔗糖中的一种或多种。

[0017] 其中填充剂为微晶纤维素和预交化淀粉,二者比例为1:2~2:1。

[0018] 其中润滑剂可选自硬脂酸镁、微粉硅胶和滑石粉中的一种或几种,优选硬脂酸镁。

[0019] 盐酸西那卡塞药物组合物采用湿法制粒工艺,制备工艺如下:

[0020] (1) 预混合:将处方量的盐酸西那卡塞、填充剂、内加量崩解剂混合均匀;

[0021] (2) 将上述混合均匀得原辅料加入粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中60℃烘干,过24目筛整粒;

[0022] (3) 将上述所得物料加入外加量崩解剂和处方量的润滑剂、表面活性剂混合均匀,压片,制得片芯,控制片芯和硬度;

[0023] (4) 薄膜包衣,得盐酸西那卡塞片。

[0024] 在盐酸西那卡塞组合物片剂制备过程中,盐酸西那卡塞片的硬度介于5 ~ 9kp范围,包衣液的浓度为10% ~ 14%,包衣至片芯增重2% ~ 5%,薄膜包衣时进风温度为50℃ ~ 70℃,片床温度控制为35℃~ 50℃。

[0025] 本发明研究人员在制剂过程中使用纯化水作为粘合剂,不仅减少了辅料的应用,增大了药物的用药安全,同时也简化了生产工艺。通过对填充剂的大量筛选,本发明选用比例为1:2 ~ 2:1的微晶纤维素和预胶化淀粉为填充剂,使制得的颗粒的外观、流动性和可压

性都得到了显著改善。在崩解剂的用量筛选时,通过大量的试验研究,发明人通过对崩解剂用量的控制,采用内外加料的方法,所制得的颗粒崩解速度快,有效的提高了药物的溶出速率,采用薄膜包衣工艺不仅使所制得的包衣片外观优良、便于患者吞咽,同时还起到了矫味的作用,掩盖了原料的苦味而引起的患者的不适,极大的提高了患者对药物的顺应性。在制剂过程中加入特定的表面活性剂,不仅提高了药物的稳定性,同时加快了药物的崩解速率,有效提高了药物的溶出率。

[0026] 综上,本发明提供了一种含有盐酸西那卡塞的药物组合物及其制备工艺,采用湿法制粒薄膜包衣的工艺制备,精简了辅料种类,简化了生产工艺,降低了生产成本。制得的盐酸西那卡塞片产品溶出度高、稳定性好,有效的提高了药物的体内生物利用度。

### 附图说明

[0027] 图1 为实施例1~ 6和比较例1~ 5的西那卡塞片的溶出释药曲线图。

[0028] 下面结合具体实施方式的实施例、比较例和说明书附图对本发明做进一步说明。

### 具体实施方式

[0029] 实施例1

[0030] 制剂处方:25mg剂量

[0031]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	21.5	26.9%
微晶纤维素	21.5	26.9%
交联聚维酮-内加	3.125	3.9%
交联聚维酮-外加	1.875	2.3%
纯化水	30.0	--
甲基纤维素	3.0	3.7%
聚山梨醇	0.5	0.6%
硬脂酸镁	1.0	1.3%
片芯	80	100%

[0032] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚山梨醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0033] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0034] 实施例2

[0035] 制剂处方:25mg剂量

[0036]

成分	用量(g)	比重%
----	-------	-----

盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	30.0	37.5%
微晶纤维素	15.0	18.7%
交联聚维酮-内加	1.5	1.9%
交联聚维酮-外加	1.5	1.9%
纯化水	30.0	--
甲基纤维素	0.5	0.6%
聚山梨醇	3.0	3.7%
硬脂酸镁	1.0	1.3%
片芯	80	100%

[0037] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚山梨醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0038] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0039] 实施例3

[0040] 制剂处方:

[0041]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	15.0	18.7%
微晶纤维素	30.0	37.5%
交联聚维酮-内加	2.0	2.5%
交联聚维酮-外加	1.0	1.3%
纯化水	30.0	--
甲基纤维素	2.0	2.5%
聚乙烯醇	2.0	2.5%
硬脂酸镁	0.5	0.6%
片芯	80	100%

[0042] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0043] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0044] 实施例4

[0045] 制剂处方:75mg

## [0046]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	82.5	34.4%
预胶化淀粉	64.5	26.9%
微晶纤维素	64.5	26.9%
交联聚维酮-内加	9.0	3.7%
交联聚维酮-外加	6.0	2.5%
纯化水	60.0	--
甲基纤维素	7.5	3.1%
聚乙烯醇	3.0	1.2%
硬脂酸镁	3.0	1.3%
片芯	240	100%

[0047] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入60g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0048] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

## [0049] 实施例5

[0050] 制剂处方:75mg

## [0051]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	82.5	34.4%
预胶化淀粉	62.75	26.1%
微晶纤维素	62.75	26.1%
交联聚维酮-内加	10.0	4.2%
交联聚维酮-外加	10.0	4.2%
纯化水	60.0	--
吐温	2.5	1.0%
聚山梨醇	5.5	2.3%
硬脂酸镁	4.0	1.7%
片芯	240	100%

[0052] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入60g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入吐温、聚山梨醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0053] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

## [0054] 实施例6

[0055] 制剂处方:75mg

[0056]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	82.5	34.4%
预胶化淀粉	84.0	35.0%
微晶纤维素	42.0	17.5%
交联聚维酮-内加	9.0	3.7%
交联聚维酮-外加	6.0	2.5%
纯化水	60.0	--
吐温	9.0	3.8%
聚乙烯醇	6.0	2.5%
硬脂酸镁	1.5	0.6%
片芯	240	100%

[0057] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入60g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入吐温、聚乙烯醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0058] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0059] 实施例7

[0060] 制剂处方:25mg

[0061]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	16.0	20.0%
微晶纤维素	16.0	20.0%
交联聚维酮-内加	6.2	7.7%
交联聚维酮-外加	3.1	3.9%
纯化水	30.0	--
吐温	5.6	7.0%
聚山梨醇	0.8	1.0%
硬脂酸镁	4.8	6.0%
片芯	80	100%

[0062] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入吐温、聚山梨醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0063] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。



[0064] 实施例8

[0065] 制剂处方:75mg

[0066]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	82.5	34.4%
预胶化淀粉	96.0	40.0%
微晶纤维素	48.0	20.0%
交联聚维酮-内加	2.4	1.0%
交联聚维酮-外加	2.4	1.0%
纯化水	60.0	--
吐温	2.4	1.0%
聚乙烯醇	2.4	1.0%
硬脂酸镁	3.9	1.6%
片芯	240	100%

[0067] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入60g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入吐温、聚乙烯醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0068] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0069] 比较例1

[0070] 制剂处方:

[0071]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	21.5	26.9%
微晶纤维素	21.5	26.9%
交联聚维酮-内加	5.0	6.2%
交联聚维酮-外加	--	--
纯化水	30.0	--
甲基纤维素	3.5	4.3%
硬脂酸镁	1.0	1.3%
片芯	80	100%

[0072] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0073] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0074] 比较例2

[0075] 制剂处方:

[0076]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	27.5	34.4%
预胶化淀粉	21.5	26.9%
微晶纤维素	21.5	26.9%
交联聚维酮-内加	4.4	5.5%
交联聚维酮-外加	2.6	3.2
纯化水	30.0	--
甲基纤维素	0.2	0.2%
聚山梨醇	1.3	1.2%
硬脂酸镁	1.0	1.3%
片芯	80	100%

[0077] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入30g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚山梨醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0078] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0079] 比较例3

[0080] 制剂处方:75mg

[0081]

成分	用量(g)	比重%
盐酸西那卡塞	82.5	34.4%
预胶化淀粉	62.75	26.1%
微晶纤维素	62.75	26.1%
交联聚维酮-内加	5.3	2.2%
交联聚维酮-外加	2.7	1.1%
纯化水	60.0	--
甲基纤维素	19.0	8.0%
聚乙烯醇	2.0	0.8
硬脂酸镁	3.0	1.3%
片芯	240	100%

[0082] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、内加交联聚维酮混合均匀,加入60g纯化水作为粘合剂制软材,20目筛制粒,置烘箱中55 ~ 65℃烘干,过24目筛整粒,加入甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0083] 包衣:配制浓度为10% ~14%的包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液,直至增重2 ~ 5%,进风温度控制在60℃±10

℃,片床温度控制在38℃~ 45℃。

[0084] 比较例4 按照CN200480032795制备

[0085] 制剂处方:30mg

[0086]

成分	用量(g)	比重%(w/w)
盐酸西那卡塞	33.06	18.367%
预胶化淀粉	60.08	33.378%
微晶纤维素	12.02	6.678%
聚乙烯吡咯烷酮	3.68	2.044%
交联聚维酮	2.22	1.233%
纯水	--	--
微晶纤维素	61.74	34.3%
胶体无水二氧化硅	0.9	0.5%
硬脂酸镁	0.6	0.5%
交联聚维酮	5.4	3.0%
片芯	180	100%

[0087] 片芯制备:按处方量称取盐酸西那卡塞、微晶纤维素、预胶化淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、交联聚维酮混合均匀,加入30%~36% w/w纯化水制粒,完成湿法粉碎工艺后,所得颗粒混合物置烘箱中75℃±5℃烘干。干燥的颗粒混合物与微晶纤维素、胶体无水二氧化硅和交联聚维酮预混合均匀,再加入硬脂酸镁混合均匀,压片,制得片芯。

[0088] 包衣:配制包衣液,将片芯放入包衣锅内,开动包衣机,鼓风加热,然后采用喷枪喷入配制好的薄膜包衣液。

[0089] 比较例5

[0090] 制剂处方:90mg

[0091]

成分	用量(g)	比重%(w/w)
盐酸西那卡塞	99	18.33%
预胶化淀粉	110	20.37%
微晶纤维素	299	55.37%
聚乙烯吡咯烷酮	11	2.04%
纯水	--	--
硬脂酸镁	5	0.93%
交联聚维酮	16	2.96%
片芯	540	100%

[0092] 制备方法:(1)将盐酸西那卡塞微粉化,称配,过筛,获得平均粒径在5~15μm 的微粒,制备一定浓度的黏合剂溶液,然后将盐酸西那卡塞与填充剂、崩解剂混合均匀;

[0093] (2)将黏合剂加入混合均匀的主药与赋形剂的粉末中,制粒,整粒,在一定温度下干燥至水分符合要求,即得到干整粒;

[0094] (3)然后加入崩解剂、润滑剂,测定颗粒含量,选择一定型号的冲模压片,得盐酸西

那卡塞片成品；

[0095] (4) 然后使用包衣材料,进行包衣,得到成品。

[0096] 实施例 9

[0097] 试验例1:成品性质测定

[0098] 将以上实施例分别测定颗粒的水分以及药片的外观、硬度、厚度等项目,结果如下:

[0099] 表1 实施例1~8和比较例1~5的制剂性质测定结果

检测项目	外观	颗粒水分 (%)	硬度 (kp)	厚度 (mm)
[0100] 实施例 1	白色片, 色泽均匀, 无附着物, 无破损, 无异物。	2.02	5.9	2.79
实施例 2		2.12	5.8	2.81
实施例 3		2.05	5.8	2.82
实施例 4		2.20	8.8	4.07
实施例 5		2.09	8.6	4.10
实施例 6		2.11	8.7	4.05
实施例 7		2.04	5.8	2.80
实施例 8		2.07	8.8	4.07
比较例 1		2.24	5.9	2.83
比较例 2		2.30	8.5	2.83
比较例 3		2.28	8.6	4.06
比较例 4		2.51	5.2	3.76
比较例 5		2.69	7.9	8.06

[0101] 结果显示,本发明制备的制剂美观、无破损,色泽均匀,同时与比较例制剂相比,本发明制剂含水量低、硬度均匀、厚度适中。

[0102] 实施例10:溶出度的测定

[0103] 参照中国药典2010版二部附录X C溶出度测定法第二法进行考察,溶出介质温度为37℃,转速为50r/min,取样时间0、5、10、15、30、45、60min。采用高效液相色谱法测定药物含量,计算溶出度。

[0104] 以pH=4.5为介质,结果如下:

[0105] 表2 实施例1~8和比较例1~5的制剂溶出度测定结果

[0106]

时间(min)	溶出度%	0	5	10	15	30	45	60
实施例1		0.00	48.90	75.21	85.46	90.56	95.31	98.73
实施例2		0.00	47.65	74.28	84.98	91.24	94.76	97.89
实施例3		0.00	48.56	76.21	86.14	92.14	95.22	99.01

实施例4	0.00	45.12	71.20	81.45	88.12	93.74	95.42
实施例5	0.00	44.82	70.25	80.12	86.97	93.15	96.03
实施例6	0.00	46.20	72.46	83.90	90.06	94.04	96.89
实施例7	0.00	45.11	71.42	80.13	87.51	93.61	95.86
实施例8	0.00	45.21	70.09	81.24	85.94	94.12	95.64
比较例1	0.00	40.01	64.84	72.09	81.27	85.45	88.03
比较例2	0.00	41.78	65.08	73.15	82.34	86.24	89.06
比较例3	0.00	37.58	59.64	69.29	79.28	81.46	85.07
比较例4	0.00	38.19	64.66	68.26	78.75	82.48	84.92
比较例5	0.00	33.84	57.25	65.30	76.40	84.90	87.20

[0107] 表2 中百分号为依托考昔片的溶出百分比。由表2 和图1 可知本发明制备的西那卡塞片,崩解速率快,此后能够保持平稳的释药曲线,药物浓度达到稳态,

[0108] 可以提高体内的生物利用度,与原研药及比较例获得的产品相比,其药物溶出释药度有显著提高。

[0109] 以上参照具体实施方式详细地描述了本发明,对本领域技术人员而言,应当理解的是,上述具体实施方式不应该被理解为限定本发明的范围。因此,在不脱离本发明精神和范围的情况下可以对本发明的实施方案作出各种改变和改进。

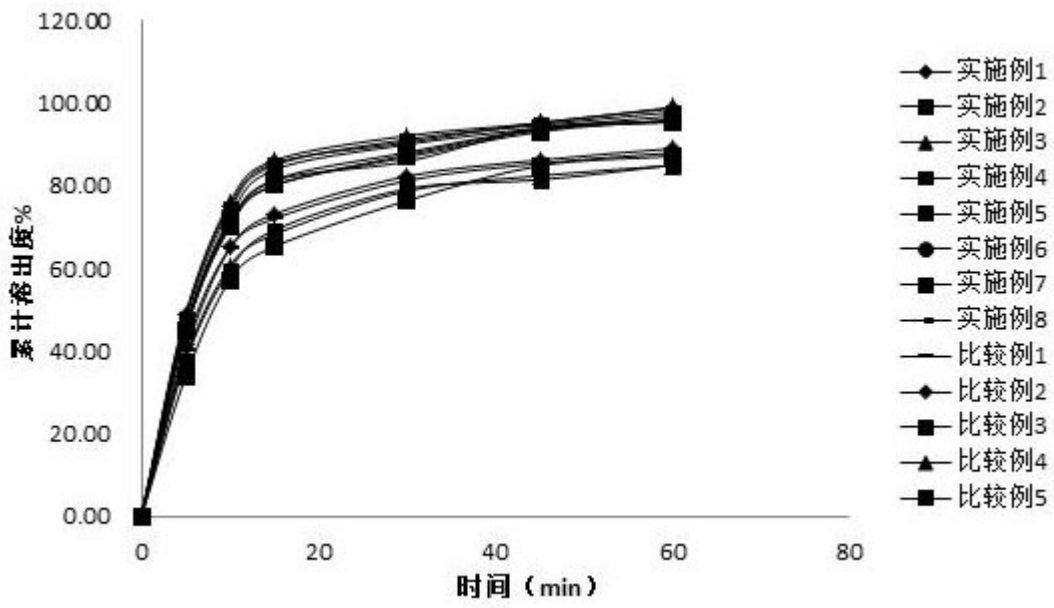


图1