



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108785268 B

(45) 授权公告日 2021.05.28

(21) 申请号 201810692563.X

(22) 申请日 2018.01.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108785268 A

(43) 申请公布日 2018.11.13

(62) 分案原申请数据
201810043035.1 2018.01.17

(73) 专利权人 威海华新药业集团有限公司
地址 264200 山东省威海市环翠区嵩山路
100-2号

(72) 发明人 李梅

(74) 专利代理机构 北京权智天下知识产权代理
事务所(普通合伙) 11638
代理人 王新爱

(51) Int.Cl.

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 1328453 A, 2001.12.26

CN 104825483 A, 2015.08.12

EP 0454396 A1, 1991.10.30

审查员 李友

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

一种盐酸索他洛尔制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及一种索他洛尔制剂及其制备方法。本发明的索他洛尔片剂由片芯和包衣层组成,片芯的组成包括盐酸索他洛尔、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂;包衣层的组成包括甲基丙烯酸聚合物,甘油三乙酸酯和滑石粉。本发明制备的盐酸索他洛尔片剂的溶出效果好,有关物质的含量较低,本发明缩短了盐酸索他洛尔片剂的制备工艺流程,减少了产品的生产周期,并且解决了压片过程中的粘冲问题,极大地提高了药品的生产效率,进一步提高了产品的质量。

1. 一种盐酸索他洛尔片剂,由片芯和包衣层组成,其特征在于,片芯的组成包括

盐酸索他洛尔:	80份
填充剂:	120份
崩解剂:	10份
粘合剂:	30份
润滑剂:	0.48份。

所述的填充剂为乳糖、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇、葡萄糖中的一种或多种;所述的崩解剂为预交化淀粉、干淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲淀粉钠中的一种或多种;所述的粘合剂为4%羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、低浓度淀粉浆中的一种或者多种;所述的润滑剂为硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石粉中的一种或多种;包衣层由甲基丙烯酸聚合物,甘油三乙酸酯和滑石粉组成,以重量比计算,甲基丙烯酸聚合物:甘油三乙酸酯:滑石粉的比例为:2.6-3:2.5-3:0.5-1,包衣增重2.5%;所述的盐酸索他洛尔片,包括如下步骤:

(1) 盐酸索他洛尔粉碎过60-100目筛,备用;

(2) 步骤(1)的盐酸索他洛尔与填充剂制成的空白小丸与粘合剂混合,然后溶解在的乙醇溶液中,乙醇溶液的pH值为5.0-6.0;旋蒸除去乙醇,干燥后加入崩解剂与粘合剂制粒,过筛,干燥,加入润滑剂制备成片芯;

(3) 使用包衣液对步骤(2)的片芯进行包衣。

2. 如权利要求1所述的盐酸索他洛尔片剂,其特征在于,所述的填充剂为乳糖、微晶纤维素、山梨醇中的一种或多种;所述的崩解剂为低取代羟丙基纤维素、预交化淀粉中的一种或者混合物;所述的粘合剂为4%羟丙甲基纤维素或者聚乙烯吡咯烷酮;所述的润滑剂为硬脂酸镁或者硬脂酸钙。

3. 如权利要求1所述的盐酸索他洛尔片剂,其特征在于,所述的包衣液采用如下方法制备:向配液容器中加入无水乙醇,并进行搅拌,将处方量的甲基丙烯酸聚合物、甘油三乙酸酯、滑石粉混合而成的包衣粉均匀的撒入旋涡液面中,持续搅拌至包衣液混合完全,所得溶液过筛,得到包衣液。

4. 如权利要求1所述的盐酸索他洛尔片,其特征在于,包括如下方法:

(1) 向配液容器中加入无水乙醇,并进行搅拌,将处方量的甲基丙烯酸聚合物、甘油三乙酸酯、滑石粉混合而成的包衣粉均匀的撒入旋涡液面中,持续搅拌至包衣液混合完全,所得溶液过筛,得到包衣液,备用;

(2) 盐酸索他洛尔粉碎过80目筛,备用;

(3) 步骤(2)的盐酸索他洛尔与填充剂制成的空白小丸粘合剂混合,然后溶解在pH值为5.5乙醇溶液中,旋蒸除去乙醇,干燥后加入崩解剂与粘合剂制粒,过筛,干燥,加入润滑剂制备成片芯;

(4) 过20目筛后,50-60℃干燥2-4h,加入润滑剂混合后压片,然后进行包衣。

一种盐酸索他洛尔制剂及其制备方法

[0001] 本申请为分案申请,原案专利号为:201810043035.1,申请日为2018年1月17日,发明名称为:一种盐酸索他洛尔制剂及其制备方法。

技术领域:

[0002] 本发明涉及一种盐酸索他洛尔制剂及其制备方法,属于化学药物制剂领域。

背景技术:

[0003] 盐酸索他洛尔别名4'-(1-羟基-2-异丙胺乙基)甲磺酰苯胺盐酸盐,是一种同时具有 β 受体阻滞和钾通道阻断特性的抗心律失常药物,由百时美施贵宝研发,最早于1974年在英国获批上市,1993年获得FDA批准在美国上市。对于无器质性心脏病的房颤,索他洛尔是维持窦性心律的一线药物。而且,由于其具有受体阻滞功能,尤其适用于合并冠心病的房颤患者,并可有效降低心室率,减轻房颤发作时的症状。介于其作用机制明确,半衰期长,生物利用度好,疗效稳定,不良反应少,在临床中获得广泛使用。

[0004] 目前以盐酸索他洛尔为原料的制剂有盐酸索他洛尔片、盐酸索他洛尔注射液、注射用盐酸索他洛尔冻干粉针。临床调查表明,注射剂型盐酸索他洛尔注射液虽然起效快,但因在生产过程中需要经过高温灭菌,会使其产品在保质期内有部分降解,导致有关物质升高,有关物质和可溶性微粒超标,存在一定的安全隐患,同时采用静脉推注的方式给药,时间较长,用药不便。

[0005] 专利CN03127653.9,公开了注射用盐酸索他洛尔及其制备方法,本方法起效较快,适用于急性重症患者的使用,但是值得注意的是,注射用索他洛尔在制备过程中为防止细菌的干扰,会在制备过程中采用高温灭菌的操作,高温会导致活性成分的部分降解,影响药物的疗效,同时因其在使用过程中采用静脉推注的方式给药,用药不方便,增加了医生、护士的工作量,给该药的推广应用带来诸多不便。

[0006] 专利CN201410563305.3,提供了一种复溶效果好,特别是复溶时间短的注射用盐酸索他洛尔无菌分装粉针剂,但是此无菌粉针剂对于日常普通用药的患者来说使用不太方便。

[0007] 专利CN201610545505.5,提供一种能将高效降压的水溶性药物索他洛尔药制备成纳米乳剂型,药物分布均匀、稳定性好、渗透性高、溶解度好、生物利用度高的水包油型索他洛尔纳米乳抗高血压药物,但是值得注意的是虽然口服后能从胃肠道吸收,但吸收不完全,另外药物的溶出速率慢,生物利用度差,再加上索他洛尔作用缓慢,使得索他洛尔和杜仲籽油的药效无法得到充分利用。

[0008] 国外关于索他洛尔的报道有US20060105044A1概述了索他洛尔缓释制剂,但是没有涉及具体的配比以及所达到的技术效果;US12231896同样概述了索他洛尔缓释制剂,也是未对其溶出效果以及加速试验的效果进行测定;US12231896主要限定索他洛尔的给药系统为口腔和直肠,仅仅是给药方式的不同,并没有公开片剂的制备以及带来的影响;US09739276主要限定索他洛尔左旋与右旋的比例。US14242624限制索他洛尔口服液中RH的

所含比例。

[0009] 针对目前盐酸索他洛尔药物存在的注射剂与粉针剂药物使用较为麻烦,并且注射剂高温处理容易降解,水包油型药物药效无法得到充分利用的缺陷,盐酸索他洛尔片剂,目前尚没有相关专利的报道,但是现有文献中已经披露了盐酸索他洛尔的片剂,目前使用的盐酸索他洛尔片剂大多溶出度较低,起效较慢,面对一些突发状况,在不能及时都到医生紧急救治的情况下,现有片剂不能解决病人因心律失常引起的病变,因此急需一种溶出时间短,溶出效率高的片剂。

发明内容

[0010] 本发明提供了一种便于携带与服用的盐酸索他洛尔片剂,本剂具有药物均匀分布、溶出速率快、有关物质含量低的特点。

[0011] 具体而言,盐酸索他洛尔是一种难溶物质,让其快速溶出需加入增溶剂,发明人在研发过程中加入常规增溶剂,比如吐温,聚乙二醇4000等,效果不是很好,规定的时间内只能溶出70%,甚至更低。

[0012] 随后,发明人改变加入辅料成分,效果有所提高,在辅料成分固定的前提下如何在有限的空间促使活性组分最大量的均匀分布成为解决药物溶出度的关键,经过反复的实验我们优选了辅料成分,并且对包衣增重进行了细致的研究,在片芯制备过程中,我们发现将填充剂制备成空白小丸,使用粘合剂将活性组分附着在空白小丸表面可以最大程度的促使原料药均匀的分布,并且溶出速率较快,生物利用率高。

[0013] 本发明采用的技术方案如下:

[0014] 一种盐酸索他洛尔片剂,由片芯和包衣膜组成,其特征在于,片芯的组成包括盐酸索他洛尔、填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂;包衣的组成包括甲基丙烯酸聚合物,甘油三乙酸酯和滑石粉。

[0015] 其中采用的辅料成分以及各辅料的质量配比如下:

盐酸索他洛尔: 50-100 份

填充剂: 80-130 份

[0016] 崩解剂: 5-30 份

粘合剂: 20-60 份

润滑剂: 0-2 份

[0017] 另外还可以采用如下辅料配方

盐酸索他洛尔: 80 份

填充剂: 80-120 份

崩解剂: 5-30 份

[0018] 粘合剂: 30-50 份

润滑剂: 0.1-1 份。

盐酸索他洛尔: 80 份

[0019] 优先的辅料配方为：

填充剂：	120 份
崩解剂：	10 份
[0020] 粘合剂：	30 份
润滑剂：	0.48 份。

[0021] 所述的填充剂为乳糖、微晶纤维素、甘露醇、山梨醇、葡萄糖中的一种或多种；所述的崩解剂为预交化淀粉、干淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲淀粉钠中的一种或多种；所述的粘合剂为4%羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、低浓度淀粉浆中的一种或者多种；所述的润滑剂为硬脂酸镁、山梨醇、硬脂酸钙、滑石粉中的一种或多种。

[0022] 所述的盐酸索他洛尔片剂，其特征在于，所述的填充剂为乳糖、微晶纤维素、山梨醇中的一种或多种；所述的崩解剂为低取代羟丙基纤维素、预交化淀粉中的一种或者混合物；所述的粘合剂为4%羟丙甲基纤维素或者聚乙烯吡咯烷酮；所述的润滑剂为硬脂酸镁或者硬脂酸钙。

[0023] 所述的甲基丙烯酸聚合物，甘油三乙酸酯和滑石粉的重量用量比为：2.6-3:2.5-3:0.5-1。

[0024] 盐酸索他洛尔片剂采用如下的制备方法，

[0025] (1) 盐酸索他洛尔粉碎过60-100目筛，备用；

[0026] (2) 步骤(1)的盐酸索他洛尔与填充剂制成的空白小丸混匀，然后溶解在的乙醇溶液中，旋蒸除去乙醇，干燥后加入崩解剂与粘合剂制粒，过筛，干燥，加入润滑剂制备成片芯

[0027] (3) 使用包衣液对步骤(2)的片芯进行包衣。

[0028] 其中包衣增重1.5%-4%，包衣增重优先2.5%；原料过筛目数优选为80目；乙醇溶液的pH值为5.0-6.0，优选为5.5；所使用的pH调剂为柠檬酸、磷酸二氢钾、磷酸二氢钠中的一种；优选磷酸二氢钾。

[0029] 所述的包衣液采用如下方法制备：

[0030] 向配液容器中加入无水乙醇，并进行搅拌，将处方量的甲基丙烯酸聚合物、甘油三乙酸酯、滑石粉混合而成的包衣粉均匀的撒入旋涡液面中，持续搅拌至包衣液混合完全，所得溶液过筛，得到包衣液；

[0031] 将制备完成的片芯加入到包衣锅中，调节包衣锅的转速，利用热风进行预热，将包衣液喷入包衣锅中，控制片芯的包衣程度，当所述片芯全部被包裹并且包衣增重符合要求时停止喷液，然后冷却、固化、干燥。

[0032] 进一步地，本发明盐酸索他洛尔片剂采用如下的制备方法，

[0033] (1) 向配液容器中加入无水乙醇，并进行搅拌，将处方量的甲基丙烯酸聚合物、甘油三乙酸酯、滑石粉混合而成的包衣粉均匀的撒入旋涡液面中，持续搅拌至包衣液混合完全，所得溶液过筛，得到包衣液，备用

[0034] (2) 盐酸索他洛尔粉碎过80目筛，备用；

[0035] (3) 步骤(2)的盐酸索他洛尔与填充剂制成的空白小丸混匀，然后溶解在pH值为5.5乙醇溶液中，旋蒸除去乙醇，干燥后加入崩解剂与粘合剂制粒，过筛，干燥，加入润滑剂制备成片芯；

- [0036] (4) 过20目筛后,50-60℃干燥2-4h,加入润滑剂混合后压片,然后进行包衣,即得。
- [0037] 本发明与现有技术相比较具有如下的优点:
- [0038] (1) 药物活性组分分布均匀,在盐酸索他洛尔片剂的制备过程中,通过采用将活性组分附着在填充剂制成的空白小丸中的制备工艺,大大的增加了活性组分的附着面积,增强了活性组分的平均分布度,进而提高了药物的溶出度。
- [0039] (2) 解决了片剂制粒过程中的粘冲问题,通过实验摸索,在压片过程中,冲头容易粘冲,主要是粘上冲严重,经过多次实验与细致的摸索,采用0.48份的硬脂酸镁可以很好地解决压片过程中的粘冲问题。
- [0040] (3) 本发明通过优选的包衣组分以及包衣重量,经过加速试验发现,获得片剂有关物
- [0041] 质含量低,含有的包衣层能有效的集中在胃肠中发挥作用,并且能在规定的时间崩解。

具体实施例

[0042] 现在,将参考下列实施例对本发明进行更详细地说明。提供这些实施例仅为了说明本发明而不应将其理解为限制本发明的范围和主旨。

[0043] 实施例1:

	片芯: 盐酸索他洛尔	80.0g
	微晶纤维素	100.0g
	乳糖	20.0g
[0044]	低取代的羟丙基纤维素	10.0g
	4%羟丙甲纤维素	30.0g
	硬脂酸镁	0.48g

[0045] 制备工艺:

[0046] 将盐酸索他洛尔粉碎过80目筛,后将盐酸索他洛尔与由微晶纤维素和乳糖的混合物制成的空白小丸充分混合并加入部分4%羟丙甲纤维素,将上述混合物完全溶解在pH值为5.5的乙醇溶液中,搅拌1.0h,旋蒸除去乙醇,干燥后加入崩解剂与剩余的粘合剂制粒,过20目筛后60℃干燥4h,加入润滑剂混合后压片,向配液容器中加入无水乙醇,并进行搅拌,将处方量的甲基丙烯酸聚合物、甘油三乙酸酯、滑石粉混合而成的包衣粉均匀的撒入旋涡液面中,持续搅拌至包衣液混合完全,所得溶液过筛,将制备完成的片芯加入到包衣锅中,调节包衣锅的转速,利用热风进行预热,将包衣液喷入包衣锅中,控制片芯的包衣程度,当所述片芯全部被包裹并且包衣增重符合要求时停止喷液,冷却、固化、干燥,包衣增重2.5%。

[0047] 实施例2:

	片芯:	盐酸索他洛尔	80.0g
		甘露醇	80.0g
[0048]		预交化淀粉	5.0g
		聚乙烯吡咯烷酮	20.0g
		硬脂酸镁	0.2g
[0049]	辅料成分相应改变,包衣增重1.5%,制备工艺同实施例1。		
[0050]	实施例3:		
	片芯:	盐酸索他洛尔	100.0g
		山梨醇	130.0g
[0051]		干淀粉	30.0g
		低浓度淀粉浆	60.0g
		硬脂酸镁	2.0g
[0052]	辅料成分相应改变,包衣增重4%,制备工艺同实施例1。		
[0053]	实施例4:		
	片芯:	盐酸索他洛尔	80.0g
		葡萄糖	80.0g
[0054]		羧甲淀粉钠	5.0g
		低浓度淀粉浆	20.0g
		4%羟丙甲基纤维素	10.0g
		滑石粉	0.4g
[0055]	辅料成分相应改变,制备工艺同实施例1。		
[0056]	实施例5:		
	片芯:	盐酸索他洛尔	80.0g
		微晶纤维素	100.0g
[0057]		葡萄糖	20.0g
		低取代羟丙基纤维素	30.0g
		4%羟丙甲基纤维素	50.0g
		硬脂酸镁	1.0g
[0058]	辅料成分相应改变,制备工艺同实施例1。		
[0059]	对比实施例1:		

	片芯：盐酸索他洛尔	80.0g
	微晶纤维素	100.0g
[0060]	乳糖	20.0g
	低取代的羟丙基纤维素	10.0g
	4%羟丙甲纤维素	30.0g
	硬脂酸镁	0.48g
[0061]	不再将填充剂制备成空白小丸，直接将盐酸索他洛尔与辅料混合压片，其他制备工艺同实施例1。	
[0062]	对比实施例2：	
	片芯：盐酸索他洛尔	80.0g
	微晶纤维素	100.0g
[0063]	乳糖	20.0g
	低取代的羟丙基纤维素	10.0g
	4%羟丙甲纤维素	30.0g
[0064]	辅料成分相应改变，制备工艺同实施例1。	
[0065]	对比实施例3：	
	片芯：盐酸索他洛尔	80.0g
	微晶纤维素	100.0g
[0066]	乳糖	20.0g
	低取代的羟丙基纤维素	10.0g
	4%羟丙甲纤维素	30.0g
	硬脂酸镁	0.48g
[0067]	制备工艺：(1) 将盐酸索他洛尔、微晶纤维素、乳糖与4%羟丙甲纤维素充分混合；	
[0068]	(2) 将步骤(1)得到的混合均匀的颗粒抽入干法制粒机中，制粒；	
[0069]	(3) 向步骤(2)得到的颗粒中加入低取代的羟丙基纤维素和硬脂酸镁总混后压片；	
[0070]	(4) 采用同实施例1一致的包衣方法包衣，包衣增重2.5%。	
[0071]	对比实施例4：	
	盐酸索他洛尔	80.0g
	海藻糖	100.0g
[0072]	交联羧甲基纤维素钠	10.0g
	β -环糊精	30.0g
	微粉硅胶	0.48g

- [0073] 制备工艺同实施例1。
- [0074] 对比实施例5：
- | | | |
|--------|--------------|--------|
| [0075] | 盐酸索他洛尔 | 80.0g |
| | 海藻糖 | 100.0g |
| | 交联羧甲基纤维素钠 | 10.0g |
| [0076] | β -环糊精 | 30.0g |
| | 微粉硅胶 | 0.48g |
- [0077] 制备工艺：(1) 将盐酸索他洛尔、海藻糖、乳糖与4%羟丙甲纤维素充分混合；
- [0078] (2) 将步骤(1)得到的混合均匀的颗粒抽入干法制粒机中，制粒；
- [0079] (3) 向步骤(2)得到的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠和微粉硅胶总混后压片；
- [0080] (4) 采用同实施例1一致的包衣方法包衣，包衣增重2.5%。
- [0081] 对比实施例6：
- | | | |
|--------|------------|--------|
| | 片芯： 盐酸索他洛尔 | 80.0g |
| | 微晶纤维素 | 100.0g |
| | 乳糖 | 20.0g |
| [0082] | 低取代的羟丙基纤维素 | 10.0g |
| | 4%羟丙甲纤维素 | 30.0g |
| | 硬脂酸镁 | 0.48g |
- [0083] 制备工艺：(1) 将盐酸索他洛尔、海藻糖、乳糖与4%羟丙甲纤维素充分混合；
- [0084] (2) 将步骤(1)得到的混合均匀的颗粒抽入干法制粒机中，制粒；
- [0085] (3) 向步骤(2)得到的颗粒中加入交联羧甲基纤维素钠和微粉硅胶总混后压片；
- [0086] (4) 包衣液的配置重量用量比，甲基丙烯酸聚合物，甘油三乙酸酯和滑石粉=2:2:1。
- [0087] (5) 实施例1一致的包衣方法包衣，包衣增重2.5%。
- [0088] 对比实施例7：
- | | | |
|--------|------------|-------|
| | 片芯： 盐酸索他洛尔 | 80.0g |
| | 甘露醇 | 80.0g |
| [0089] | 预交化淀粉 | 5.0g |
| | 聚乙烯吡咯烷酮 | 20.0g |
| | 硬脂酸镁 | 0.2g |
- [0090] 辅料成分相应改变，包衣增重4.5%，制备工艺同实施例1。
- [0091] 验证实施例：
- [0092] (1) 外观、崩解时限、粘冲性、水分以及片重差异的考察表1实施例各组的测试结果

实施例	外观	崩解时限 (s) /25℃	粘冲性	水分
实施例 1	片面光洁, 呈白色	32	否	4.3
实施例 2	片面光洁, 呈白色	35	否	4.1
实施例 3	片面光洁, 呈白色	37	否	4.5
实施例 4	片面光洁, 呈白色	36	否	4.4
[0093] 实施例 5	片面光洁, 呈白色	35	否	4.3
对比实施例 1	片面光洁, 呈白色	51	否	4.6
对比实施例 2	片面有麻点、裂片, 呈淡黄色	46	是	6.2
对比实施例 3	片面光洁, 呈白色	65	否	5.1
对比实施例 4	片面有麻点、裂片, 呈淡黄色	67	是	6.4
对比实施例 5	片面有麻点、裂片, 呈淡黄色	63	是	6.7
对比实施例 6	片面有麻点、裂片, 呈淡黄色	55	否	5.8
对比实施例 7	片面有麻点、裂片, 呈淡黄色	85	否	5.8

[0094] 经过加速试验6个月,从新测定上述的结果

[0095] 表2加速试验之后实施例各组的测定结果

实施例	外观	崩解时限 (s) /25℃	粘冲性	水分
实施例 1	片面光洁, 呈白色	36	否	4.6
[0096] 实施例 2	片面光洁, 呈白色	39	否	4.4
实施例 3	片面光洁, 呈白色	45	否	5.0
实施例 4	片面光洁, 呈白色	43	否	4.9
实施例 5	片面光洁, 呈白色	47	否	5.1
对比实施例 1	片面光洁, 呈白色	52	否	4.9

	对比实施例 2	片面有麻点、裂片，呈淡黄色	58	是	7.4
	对比实施例 3	片面光洁，呈白色	78	否	6.9
	对比实施例 4	片面有麻点、裂片，呈淡黄色	76	是	7.6
[0097]	对比实施例 5	片面有麻点、裂片，呈淡黄色	81	是	7.9
	对比实施例 6	片面有麻点、裂片，呈淡黄色	75	否	7.5
	对比实施例 7	片面有麻点、裂片，呈淡黄色	88	否	7.5

[0098] 由表1和表2可以看出,实施例1-4的各项指标均优于对比实施例组,实施例组的片剂片面光洁,呈现白色,崩解时限在50s以内,并且实施例1的效果要明显优于其他组。

[0099] 与实施例1相比较对比实施例2没有加入润滑剂硬脂酸镁,实施例1一切参数良好,但是对比实施例2出现粘冲现象,并且得到的片剂片面有麻点,出现裂痕,片剂呈现淡黄色,说明硬脂酸镁对解决压片过程中中的粘冲问题十分的关键。

[0100] 对比实施例4的片剂辅料与本发明不一致,崩解时限延长,出现粘冲现象,并且片面有麻点,裂片,达不到本发明的技术效果,说明本发明的辅料组成对片剂的崩解时具有重要的影响。

[0101] 对比实施例5直接改变了辅料组成与制备工艺,得到的片剂崩解时限大大延长,片剂表面不光滑,出现裂片,达不到所述的技术效果。

[0102] 对比实施例6直接改变了包衣的用量比例,得到的片剂崩解时限大大延长,片剂表面不光滑,出现裂片,达不到所述的技术效果。

[0103] 对比实施例7直接改变了包衣的重量,得到的片剂崩解时限大大延长,片剂表面不光滑,出现裂片,达不到所述的技术效果。

[0104] 加速试验说明了本片剂的稳定性较好。

[0105] (2) 溶出度、含量、有关物质的考察

[0106] 检测溶出度的基本条件

[0107] 本发中的溶出度、含量以及有关物质结果的测试均采用中国药典2015版二部,关于盐

[0108] 酸索他洛尔溶出度、含量以及有关物质的测试标准,具体测试结果如下:

[0109] 表3盐酸索他洛尔片剂溶出度实验结果

[0110]	溶出度%				含量%	有关物质%
	5min	10min	15min	20min		
实施例 1	91.9	99.4	99.8	99.8	102.1	0.2

	实施例 2	90.7	96.8	99.2	99.6	100.2	0.4
	实施例 3	88.9	95.2	99.1	99.7	100.1	0.3
	实施例 4	91.2	96.7	99.4	99.5	100.0	0.3
	实施例 5	92.7	97.1	98.9	99.2	100.1	0.4
	对比实施例 1	79.2	87.5	91.3	93.2	94.8	3.2
[0111]	对比实施例 2	82.1	89.6	92.3	95.6	96.6	2.8
	对比实施例 3	42.3	52.5	63.5	85.6	88.2	5.4
	对比实施例 4	37.4	51.6	75.9	81.6	87.7	4.1
	对比实施例 5	31.8	49.2	67.5	79.5	83.4	6.2
	对比实施例 6	34.5	59.2	77.5	84.5	93.4	2.2
	对比实施例 7	30.1	53.5	61.6	74.5	83.4	1.2

[0112] 加速试验之后对溶出度、含量、有关物质进行考察。具体结果如表4。

[0113] 表4加速试验之后盐酸索他洛尔片剂溶出度实验结果

	溶出度%				含量%	有关物质%
	5min	10min	15min	20min		
实施例 1	91.7	99.2	99.7	99.8	100.8	0.2
实施例 2	90.3	95.9	99.1	99.5	100.2	0.5
实施例 3	88.2	93.6	99.0	99.2	100.0	0.3
实施例 4	90.7	96.2	99.2	99.3	100.0	0.4
实施例 5	92.1	96.5	98.7	99.0	100.1	0.5
[0114]	对比实施例 1	77.4	85.7	90.8	93.8	3.5
	对比实施例 2	80.7	87.9	91.4	95.2	3.3
	对比实施例 3	42.1	50.5	61.8	84.2	5.9
	对比实施例 4	35.2	50.2	72.6	80.6	4.7
	对比实施例 5	30.2	47.5	65.2	77.6	7.1
	对比实施例 6	39.3	49.6	75.7	87.1	6.4
	对比实施例 7	28.3	47.5	56.6	68.6	1.4

[0115] 由表3和表4可以看出,实施例1-5经试验论证,15min溶出度就可以达到99.0%以上,在20min时基本全部溶出,相关物质的含量低于0.5%。

[0116] 对比实施例1溶出度远远不及实施例1,有关物质的含量也大大增增加,这说明采用活性物质附着在填充剂制成的空白小丸的技术手段是成功到的,最大程度的增加了溶出度。

[0117] 对比实施例3与实施例相比较,说明本发明的制备工艺对产品的溶出度有重要的影响,采用不同于本发明的制备工艺,达不到本发明的技术效果。