



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108078934 A

(43)申请公布日 2018.05.29

(21)申请号 201711433563.X

(22)申请日 2017.12.26

(71)申请人 南京工业大学

地址 211816 江苏省南京市浦口区浦珠南路30号

(72)发明人 薛序 任丽莉 陈国广

(74)专利代理机构 南京汇恒知识产权代理事务所(普通合伙) 32282

代理人 王月霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/20(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 47/32(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

权利要求书1页 说明书14页 附图3页

(54)发明名称

一种盐酸齐拉西酮固体分散片及其热熔挤出方法

(57)摘要

本发明公开了一种盐酸齐拉西酮固体分散片及其热熔挤出方法。以盐酸齐拉西酮为主要成分,以共聚维酮S630(CopovidoneS630)或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-HF)中的一种或两种混合载体为基础,加入包衣材料,同时也可以降低挤出混合物的玻璃化温度。再加入表面活性剂。所述的盐酸齐拉西酮固体分散片是将以上的原辅料用三维立体混匀机混匀以后,经热熔挤出机高温挤出后粉碎至合适尺寸的粉末,再与固定量的填充剂,崩解剂,润滑剂充分混匀直接压片制备而成。本发明制得的盐酸齐拉西酮固体分散片解决了盐酸齐拉西酮体外溶出差的问题,并提高其在空腹下的生物利用度,最终提高了药物的治疗效果。

1. 一种盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述固体分散片是将盐酸齐拉西酮与载体,及功能性辅料经热熔挤出机,挤出后粉碎;与其他辅料再次充分混匀后,用单冲式压片机直接压片制得,所述盐酸齐拉西酮固体分散片中各组分及其质量分数如下:

盐酸齐拉西酮 12%-15%,载体 20%-25%,功能性辅料 18%-20%,其他辅料 45%-50%。

2. 根据权利要求1所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述载体为共聚维酮S630或HPMCAS。

3. 根据权利要求1所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述功能性辅料包括包衣材料和表面活性剂。

4. 根据权利要求1所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述的其他辅料包括填充剂,润滑剂,崩解剂。

5. 根据权利要求3所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述的包衣材料是尤特奇L100,尤特奇S100,尤特奇FS30D,尤特奇E100,尤特奇EPO中的一种。

6. 根据权利要求4所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述的表面活性剂是泊洛沙姆188,PVP-K30,soluplus,十二烷基硫酸钠中的一种。

7. 根据权利要求4所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:其特征在于:所述的填充剂是乳糖,环糊精,预胶化淀粉,微晶纤维素,甘露醇中的一种。

8. 根据权利要求4所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其特征在于:所述的润滑剂是聚乙二醇,硬脂酸镁,淀粉,硬脂酸钙,硬脂酰富马酸钠中的一种。

9. 权利要求1-8中任意一项所述的盐酸齐拉西酮固体分散片的热熔挤出工艺,其特征是包括以下步骤:

1) 分别将原料、载体以及功能性辅料过60~100目筛后用三维立体混匀机混匀,制成物理混合物;

2) 预热热熔挤出机30min,设置热熔挤出温度为140~185℃,螺杆转速设置为45~75rpm,待温度达到设定温度后,将物理混合物均匀地加入挤出机填料斗中,经挤出机螺杆熔融,混匀,挤压,挤出条状固体物;

3) 待挤出条状物冷却后,用粉碎机粉碎成大小合适的颗粒物,颗粒物过40~80目筛,得到盐酸齐拉西酮固体分散体;

4) 将制得的盐酸齐拉西酮固体分散体与其他辅料充分混匀后,用单冲式压片机直接压片,制得盐酸齐拉西酮固体分散片。

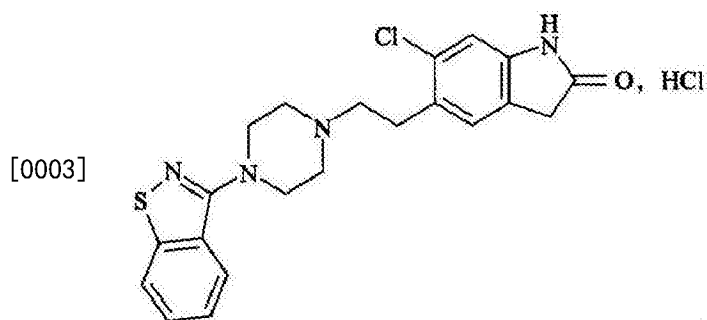
## 一种盐酸齐拉西酮固体分散片及其热熔挤出方法

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种热熔挤出方法,用于制备盐酸齐拉西酮固体分散体。

### 背景技术

[0002] 盐酸齐拉西酮(式一)是第二代非典型抗精神病类药物的一种。临床上用于治疗精神分裂症、双向情感障碍躁狂发作和精神分裂症患者的极性期激越症状。与典型抗精神病药物不同,研究表明它是通过对D2、5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2C</sub>和5-HT<sub>1</sub>受体的拮抗来影响的。由于其对5-HT<sub>2A</sub>受体的亲和力比较高,使得锥外体系反应ESP发生的几率大大降低。



[0004] 式一:Ziprasidone hydrochloride。

[0005] 然而盐酸齐拉西酮在生物药剂学分类系统中属于II类,是一种水溶性差的药物,溶解度低,导致其口服生物利用度降低。常用的用于解决难溶性药物水溶性差的制剂技术有纳米结晶,微粉化和反溶剂法制备固体分散体等。纳米结晶技术虽然能显著地提高盐酸齐拉西酮的水溶性,并且提高生物利用度。但是由于其稳定性差,容易重结晶,导致保存时间短。同时工业化大生产困难,只适合实验室小批量生产。微粉化技术使得药物的表面自由能增加,使得微粉之间有自发集聚的现象,性质并不稳定可靠。传统的制备固体分散体方法有溶剂法、熔融法,喷雾干燥法等。但是这些传统的方法制备工艺复杂,限制条件多,过程难于控制以及溶剂残留中的杂质难以去除等缺点,使得这些技术难以普遍推广。近些年出现热熔挤出技术在药物制剂领域中的应用引起了国内外的广泛关注。得益于其制备工艺简单,过程可控制,无有机杂质引入,固体分散体稳定性高等优点,更重要的是可以运用于实际,进行批量式的工业化生产。现已上市的固体分散体药物中利用到热熔挤出技术的有地塞米松,利托那韦,非诺贝特,阿奇霉素等。其缺点首先在于热稳定差的药物不能运用此技术,使用范围受限。其次是中试放大生产投料量大,实验成本高。

[0006] 盐酸齐拉西酮为白色至淡粉色粉末,熔点大于300℃,微溶于甲醇和三氯甲烷,不溶于水和无水乙醇。其水溶性很低约为0.3ug/ml,pKa值为6,溶解度表现出明显的pH依赖型。

[0007] 本发明针对盐酸齐拉西酮进行热熔挤出技术的应用,使用CopovidoneS630或HPMCAS-HF作为药物的热熔挤出载体,两种载体均为热熔挤出技术常用的且有优良性能的高分子聚合物,使得药物在胃肠道的药物溶出和吸收都增加。提高药物的生物利用度。

## 发明内容

[0008] 为了改进此前盐酸齐拉西酮药物制剂技术的缺陷与不足,本发明的目的在于:提供一种盐酸齐拉西酮固体分散片及其热熔挤出方法,采用热熔挤出技术,以 CopovidoneS630或HPMCAS-HF为载体,再加入其它功能性载体充分混匀后,经热熔挤出工艺加工后,明显改善盐酸齐拉西酮的各个pH条件下的溶解度,体外溶出度和空腹条件下生物利用度。

[0009] 本发明的技术方案如下:

[0010] 一种盐酸齐拉西酮固体分散片,所述固体分散片是将盐酸齐拉西酮与载体,及功能性辅料经热熔挤出机,挤出后粉碎;与其他辅料再次充分混匀后,用单冲式压片机直接压片制得,所述盐酸齐拉西酮固体分散片中各组分及其质量分数如下:

盐酸齐拉西酮	13%-15%
载体	20%-25%
[0011] 功能性辅料	18%-20%
其他辅料	45%-50%

[0012] 所述载体为共聚维酮S630 (CopovidoneS630) 或HPMCAS。

[0013] 所述功能性辅料包括包衣材料和表面活性剂。

[0014] 所述的其他辅料包括填充剂,润滑剂,崩解剂。

[0015] 所述的包衣材料是尤特奇L100,尤特奇S100,尤特奇FS30D,尤特奇E100,尤特奇EPO中的一种。

[0016] 所述的表面活性剂是泊洛沙姆188,PVP-K30,soluplus,十二烷基硫酸钠中的一种。

[0017] 所述的填充剂是乳糖,环糊精,预胶化淀粉,微晶纤维素,甘露醇中的一种。

[0018] 所述的润滑剂是聚乙二醇,硬脂酸镁,淀粉,硬脂酸钙,硬脂酰富马酸钠中的一种。

[0019] 一种盐酸齐拉西酮固体分散片,由热熔挤出物粉碎,过60目-80目筛后和填充剂,崩解剂,润滑剂充分混匀以后,经直接粉末压片后,测得片剂硬度在3Kg-4Kg之间即可,具备包括如下步骤:

[0020] 1) 分别将盐酸齐拉西酮原料药、载体以及功能性辅料过60~100目筛后用三维立体混匀机混匀,制成物理混合物,载体是共聚维酮S630或HPMCAS。

[0021] 2) 预热热熔挤出机30min,设置热熔挤出温度为140~185℃,待温度达到设定温度后,将物理混合物均匀地加入挤出机填料斗中,经挤出机螺杆熔融,混匀,挤压,挤出条状固体物。

[0022] 3) 待挤出条状物冷却后,用粉碎机粉碎成大小合适的颗粒物,颗粒物过40~80目筛,得到盐酸齐拉西酮固体分散体。

[0023] 4) 将制得的盐酸齐拉西酮固体分散体与上述所提及的填充剂,崩解剂,润滑剂充分混匀后,用单冲式压片机直接压片,制得盐酸齐拉西酮固体分散体。

[0024] 优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是共聚维酮S630单一载体,处方中盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630的重量比为1:2-5。

[0025] 进一步优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是共聚维酮S630单一载体,处方中盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630的重量比为1:2-3。

[0026] 优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是HPMCAS-HF单一载体,处方中盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF的重量比为1:2-5。

[0027] 进一步优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是HPMCAS-HF单一载体,处方中盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF的重量比为1:2-3。

[0028] 优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是共聚维酮S630与HPMCAS组成的混合载体,混合载体处方中盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630的重量比为1:1-2,盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF的重量比为1:1-2。

[0029] 进一步优选地,上述的盐酸齐拉西酮固体分散片,载体是共聚维酮S630与HPMCAS组成的混合载体,混合载体处方中盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630的重量比为1:1-1.5,盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF的重量比为1:1-1.5。载体成膜性实验结果如表1所示。

[0030] 表1:

载体	载体/药物	成膜性	颗粒感
Eudragit EPO	1:1	乳白色不透明薄膜	明显
	3:1	乳白色不透明薄膜	明显
	5:1	乳白色不透明薄膜	明显
Plasdone-S630	1:1	透明膜	轻微
	3:1	透明膜	无
	5:1	透明膜	无
HPMCAS-HF	1:1	乳白色不透明薄膜	明显
	3:1	透明膜	轻微
	5:1	透明膜	无
PVP-K30	1:1	乳白色不透明薄膜	明显
	3:1	乳白色不透明薄膜	明显
	5:1	乳白色不透明薄膜	明显

[0033] 结果:通过四种载体不同比例的成膜性考察,我们可以看出,EudragitEPO和PVPK30这两种载体成膜性较差,颗粒感明显,不考虑其作为盐酸齐拉西酮的热熔挤出载体,而Plasdone-S630和HPMCAS-HF的成膜性较好,Plasdone-S630在各个比例的成膜性均良好,只是在1:1比例会出现轻微的膜表面颗粒感;HPMCAS-HF在1:1比例会出现明显的膜颗粒感,结合在不影响治疗效果的前提下,药用辅料用量越少越经济,毒副作用也越小的理念,将Plasdone-S630,HPMCAS-HF和药物的用量比控制在1.5-3:1以内。

[0034] 本发明所述的盐酸齐拉西酮固体分散片,其辅料包含药用级辅料有填充剂,崩解

剂, 润滑剂表面活性剂, 所述的填充剂选自乳糖, 环糊精, 预胶化淀粉, 微晶纤维素, 甘露醇中的一种或多种。所述的填充剂优选的是微晶纤维素。所述的崩解剂选自交联聚维酮, 微晶纤维素, 交联羧甲基纤维素钠, 海藻酸中的一种或多种。所述的崩解剂优选的是交联羧甲基纤维素钠。

[0035] 所述的润滑剂选自聚乙二醇, 硬脂酸镁, 淀粉, 硬脂酸钙, 硬脂酰富马酸钠中的一种或多种。所述的润滑剂优选的是硬脂酸镁。

[0036] 本发明在于利用热熔挤出技术, 并运用热熔挤出混合载体, 制备成性质稳定, 溶出良好, 无溶剂残留, 可工业化生产的盐酸齐拉西酮固体分散体。相对于其他技术制备而成的固体分散体有很多优势。处方中载体添加量的多少直接影响药物的溶出和稳定性。通过药物的溶出度和引入杂质的量作为衡量标准来确定载体最佳比例。两种载体的混合运用, 其一是 Copovidone S630 的使用可以增加药物的累积溶出度, 其二是 HPMCAS-HF 的使用可以获得便于贮存的稳定的固体分散片。

[0037] 有益效果:

[0038] 与现有的制剂技术相比较, 本发明涉及的热熔挤出法制备盐酸齐拉西酮固体分散体具有如下几个优点: (1) 热熔载体 HPMCAS-HF 对盐酸齐拉西酮在胃肠道内有明显的滞留作用, 增加药物的释放时间, 等同于增加药物的  $AUC_{0-\infty}$ , 延长疗效, 提高了在空腹下的生物利用度, 最终提高了药物的治疗效果。(2) 生产工艺简单, 易操作, 重现性好, 控制得当时引入杂质量少。(3) 正常储备条件下稳定性高, 无定型药物不会重结晶。(4) 体内外表现均得到提高 (5) 可批量化生产, 可放大再生产。

## 附图说明

[0039] 图1 实施例8中盐酸齐拉西酮原料药 (A), Copovidone-S630 (B), HPMCAS-HF (C), 盐酸齐拉西酮物理混合物 (D) 以及盐酸齐拉西酮固体分散体处方 (E) 的红外光谱图; 红外光谱测定波长范围:  $500-4000\text{cm}^{-1}$ ;

[0040] 图2 实施例10中盐酸齐拉西酮固体分散片处方在四种溶出介质中的累积溶出曲线图; 四种介质分别为 pH1.2 的盐酸介质, pH4.5 的醋酸-醋酸钠介质, pH6.8 的 PBS 介质和水介质;

[0041] 图3: 盐酸齐拉西酮市售胶囊在四种溶出介质中的累积溶出曲线;

[0042] 图4: 实施例8中盐酸齐拉西酮固体分散体处方的稳定性, 测定其挤出初样品和在高温高湿条件下放置六个月后的样品在 pH6.8 PBS 介质中的累积溶出曲线图; 其高温高湿条件为:  $60^{\circ}\text{C}$ , 75% 相对湿度。

[0043] 图5: 实施例2中盐酸齐拉西酮固体分散体处方的稳定性, 测定其挤出初样品和在高温高湿条件下放置六个月后的样品在 pH6.8 PBS 介质中的累积溶出曲线图; 其高温高湿条件为:  $60^{\circ}\text{C}$ , 75% 相对湿度。

[0044] 图6: 盐酸齐拉西酮固体分散片 (ZH-SD, 实施例12) 和盐酸齐拉西酮市售胶囊 (Zelldox) 在比格犬体内空腹条件下的药时曲线图比较。

## 具体实施方式

[0045] 以下结合附图和具体实施案例对本发明进一步说明。应该明白的是, 以下附图和

案例仅是为了阐述本发明,并不对其内容进行限定。

[0046] Soluplus为聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物,购自BASF化工有限公司;

[0047] Eudragit EP0为尤特奇EP0,购自赢创工业集团;

[0048] CopovidoneS630购自信越化学工业株式会社;

[0049] 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-HF)购自信越化学工业株式会社。

[0050] 热熔挤出机预热30min,设置热熔挤出温度为140~185℃,螺杆转速设置为45~75rpm,待温度达到设定温度后,将物理混合物均匀地加入挤出机填料斗中,经挤出机螺杆熔融,混匀,挤压,挤出条状固体物;

[0051] 实施例1

[0052] 处方:

盐酸齐拉西酮	22.2g
CopovidoneS630	44.4g
EudragitEP0	50.g
Soluplus	10.g
[0053] 微晶纤维素	100g
交联羧甲基纤维素钠	60g
硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0054] 制法:将盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630,EudragitEP0,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0055] 实施例2

[0056] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	CopovidoneS630	88.8g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
[0057]	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0058] 制法:将盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0059] 实施例3

[0060] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	CopovidoneS630	66.6g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
[0061]	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0062] 制法:将盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0063] 实施例4

[0064] 处方:



	盐酸齐拉西酮	22.2g
	CopovidoneS630	31.4g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
[0065]	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0066] 制法:将盐酸齐拉西酮和CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0067] 实施例5

[0068] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	31.4g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
[0069]	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0070] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0071] 实施例6

[0072] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	44.4g
	EudragitEPO	50. g
[0073]	Soluplus	10. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0074] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0075] 实施例7

[0076] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	88.8g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
[0077]	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0078] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0079] 实施例8

[0080] 处方:

[0081]	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	66.6g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0082] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0083] 实施例9

[0084] 处方:

[0085]	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	50g
	EudragitEPO	50. g
	Soluplus	10. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0086] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0087] 实施例10

[0088] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	66.6g
	EudragitEPO	50. g
[0089]	Soluplus	7. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	60g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0090] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0091] 实施例11

[0092] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	66.6g
	EudragitEPO	33. g
[0093]	Soluplus	33. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	100g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0094] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0095] 实施例12

[0096] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	44.4g
	CopovidoneS630	44.4g
	EudragitEPO	33.g
[0097]	Soluplus	33.g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	100g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0098] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0099] 实施例13

[0100] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	60.6g
	CopovidoneS630	22.2g
	EudragitEPO	33.g
[0101]	Soluplus	33.g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	100g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0102] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0103] 实施例14

[0104] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	22.2g
	CopovidoneS630	60.6g
	EudragitEPO	33. g
[0105]	Soluplus	33. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	100g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0106] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0107] 实施例15

[0108] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	31.3g
	CopovidoneS630	31.3g
	EudragitEPO	33. g
[0109]	Soluplus	33. g
	微晶纤维素	100g
	交联羧甲基纤维素钠	100g
	硬脂酸镁	5g

制成 1000 粒

[0110] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0111] 实施例16

[0112] 处方:

	盐酸齐拉西酮	22.2g
	HPMCAS-HF	31.3g
	CopovidoneS630	31.3g
	EudragitEPO	33.g
[0113]	Soluplus	33.g
	微晶纤维素	90g
	交联羧甲基纤维素钠	110g
	硬脂酸镁	3g

制成 1000 粒

[0114] 制法:将盐酸齐拉西酮和HPMCAS-HF,CopovidoneS630,EudragitEPO,Soluplus充分混匀后,经双螺杆热熔挤出机挤出条状物,冷却凝固以后,将其粉碎90S制得固体分散体,再加入填充剂微晶纤维素,崩解剂交联羧甲基纤维素钠和润滑剂硬脂酸镁,再次混匀后,用单冲式压片机直接粉末压片,片剂重量在3~4kg以内,崩解时限在1~2min以内即可。

[0115] 体外溶出度考察条件如下:

[0116] 溶出实验条件:

[0117] 四条溶出介质的选取:

[0118] pH1.2的盐酸:取9ml盐酸,加1000ml水,摇匀即可。

[0119] pH4.5的醋酸-醋酸钠缓冲液:取醋酸钠18g,加冰醋酸9.8ml,再加水稀释至1000ml,即可。

[0120] pH6.8的磷酸盐缓冲液:取0.2mol/l磷酸二氢钾溶液250ml,加0.2mol/l氢氧化钠溶液118ml,用水稀释至1000ml,摇匀,即可。

[0121] 水为去离子水。

[0122] 参比制剂的选取:辉瑞制药-卓乐定

[0123] 溶出仪参数设置:

[0124] 温度:37℃,转速:75rpm,介质体积:900ml,取样总时间:120min,

[0125] 取样时间点:5min、10min、15min、20min、25min、30min、40min、60min、90min、120min。

[0126] 实施例8中盐酸齐拉西酮原料药(A),Copovidone-S630(B),HPMCAS-HF(C),盐酸齐拉西酮物理混合物(D)以及盐酸齐拉西酮固体分散体处方(E)的红外光谱图。如图1。

[0127] 实施例8中的红外光谱测定波长范围:500-4000 $\text{cm}^{-1}$ 。图1中(A)是盐酸齐拉西酮原料药的红外光谱图,其特征峰有3413 $\text{cm}^{-1}$ (N-H),1713 $\text{cm}^{-1}$ (C=O)和738 $\text{cm}^{-1}$ (Ar-Cl),(B)和(C)分别是CopovidoneS630和HPMCAS-HF的红外光谱图。盐酸齐拉西酮的酰胺键对应的特征峰3413 $\text{cm}^{-1}$ (N-H),1713 $\text{cm}^{-1}$ (C=O)在盐酸齐拉西酮固体分散体的红外光谱图(F)中消失了,同时CopovidoneS630的环内酰胺基团的特征峰3500 $\text{cm}^{-1}$ ,1000 $\text{cm}^{-1}$ 和HPMCAS-HF在1100 $\text{cm}^{-1}$ 处的特征峰也在图1(F)中消失了。这就说明了在热熔挤出过程中,药物与载体间发生了分子间作用力,其氨基和羟基作用形成氢键,这就使得药物稳定且均匀地分散在载

体中。

[0128] 实施例10中盐酸齐拉西酮固体分散片处方和市售胶囊在四种溶出介质中的累积溶出曲线图,如图2和图3所示。测定累积溶出曲线的四种介质分别为pH1.2的盐酸介质,pH4.5的醋酸-醋酸钠介质,pH6.8的PBS介质和水介质。图2结果显示自研盐酸齐拉西酮固体分散片在四种溶出介质中的累积溶出度分别为86%,89%,95%和97%,明显好于图3中所示的市售胶囊的溶出效果,其累积溶出度分别对应的是:59%,79%,54%和74%。

[0129] 实施例8中考察盐酸齐拉西酮固体分散体混合载体处方的稳定性,测定其挤出初样品和在高温高湿条件下放置六个月后的样品在pH6.8PBS介质中的累积溶出曲线图,测定盐酸齐拉西酮固体分散体混合载体处方的稳定性,其高温高湿条件为:60℃,75%相对湿度,结果见如图4。从图4中可以看出,在高温高湿条件下存放了六个月之后的样品,其累积释放曲线和原样品的释放曲线的f2因子为68.8,大于50。这就说明其释放行为基本一致,也从侧面反映了载体对药物有稳定性作用。作为对比的图5中,实施例2中共聚维酮单一载体处方的6个月前后累积释放度的比较,从图中可以清楚地看出共聚维酮单一载体6个月后120min的累积释放量不足65%,两条释放曲线的f2因子为24.1,小于50。这说明其释放行为不一致,药物在单一载体中不稳定,出现药物降解或者重结晶等问题。

[0130] 实施例12中考察了盐酸齐拉西酮固体分散片和市售胶囊在比格犬体内的药代动力学比较。从图6中可以看出,在空腹条件下,自研齐拉西酮固体分散体的 $C_{max}$ 和AUC明显高于市售胶囊,由于HPMCAS-HF增加药物在pH相对较高的肠道中的滞留时间和溶解性,使得盐酸齐拉西酮在4-12h之内的药时曲线下面积明显大于市售胶囊,提高了药物在空腹下的生物利用度。



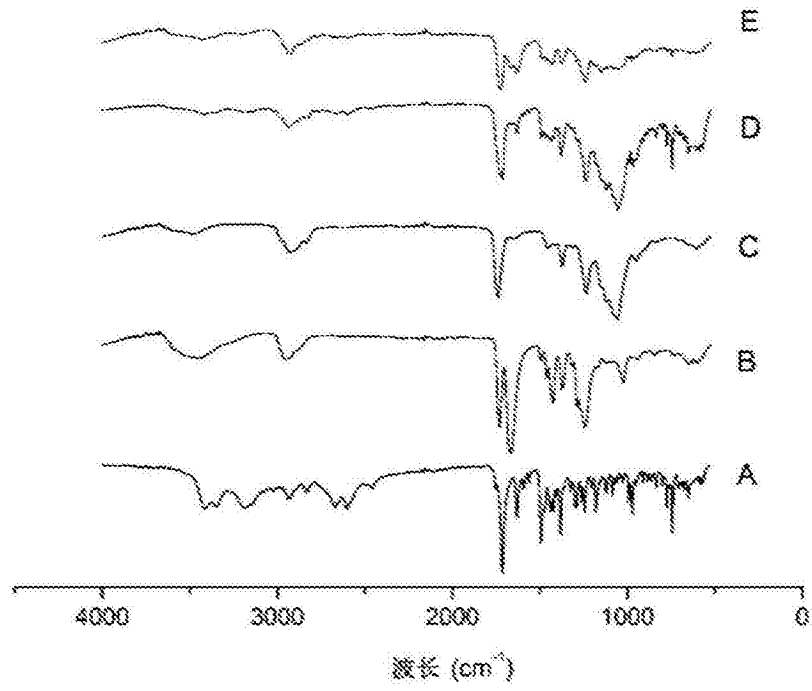


图1

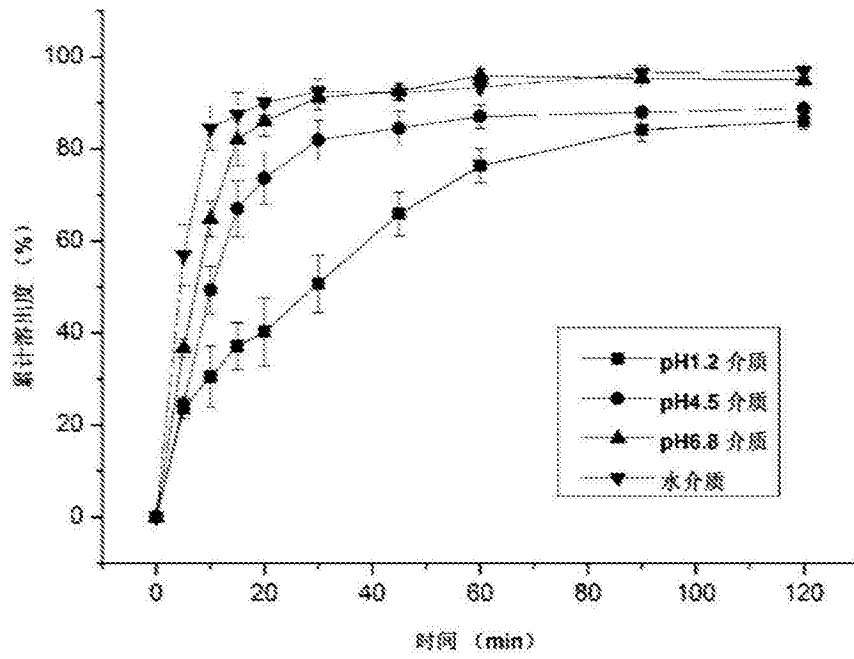


图2

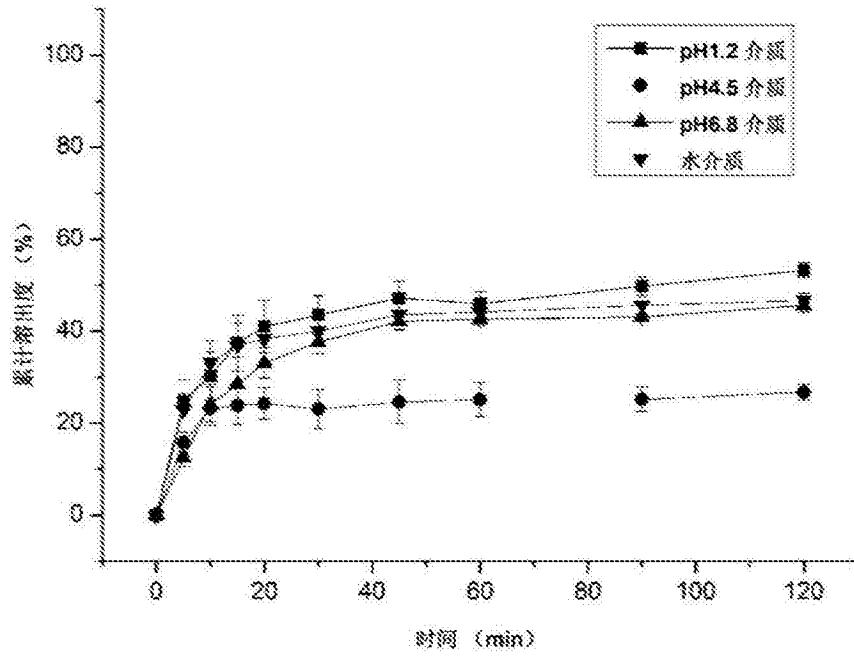


图3

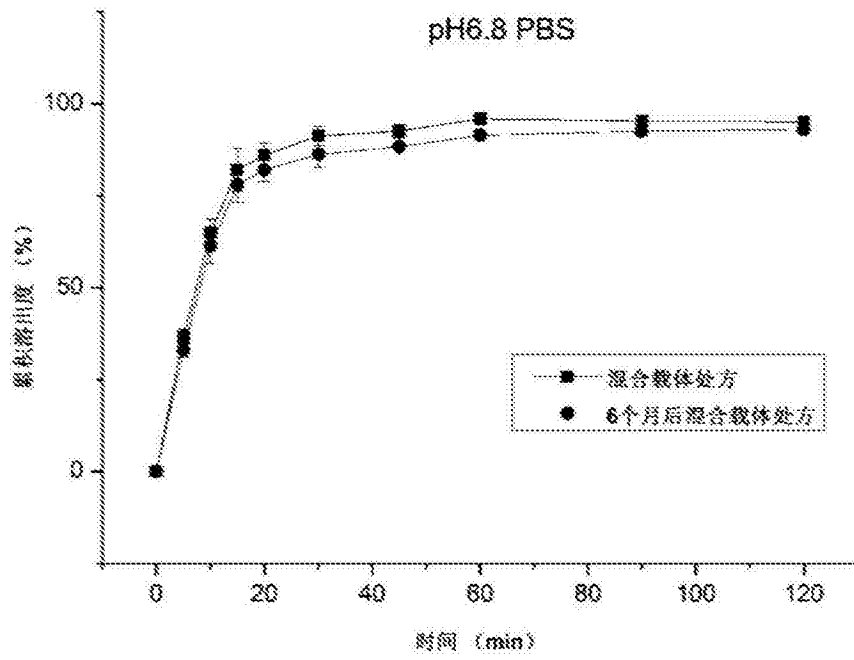


图4

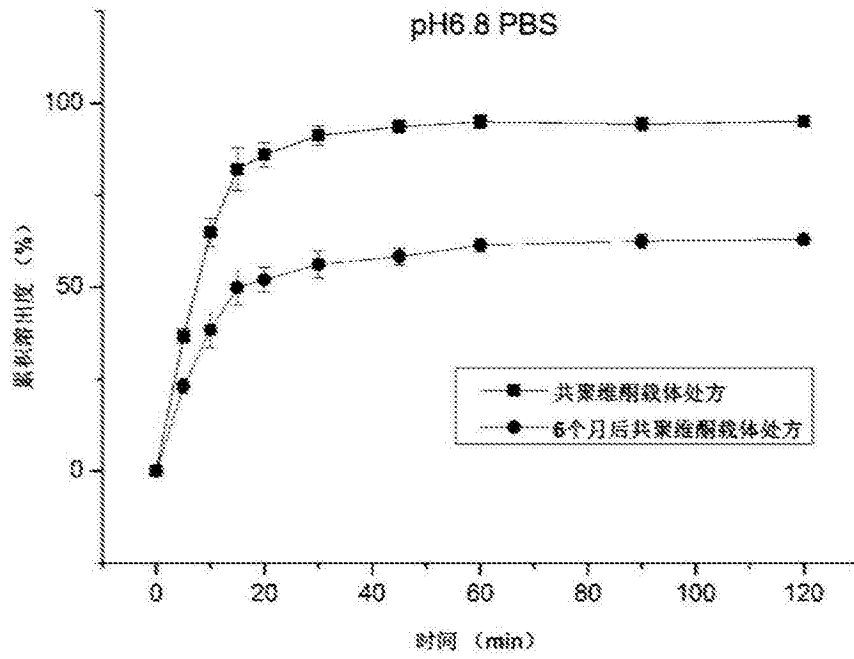


图5

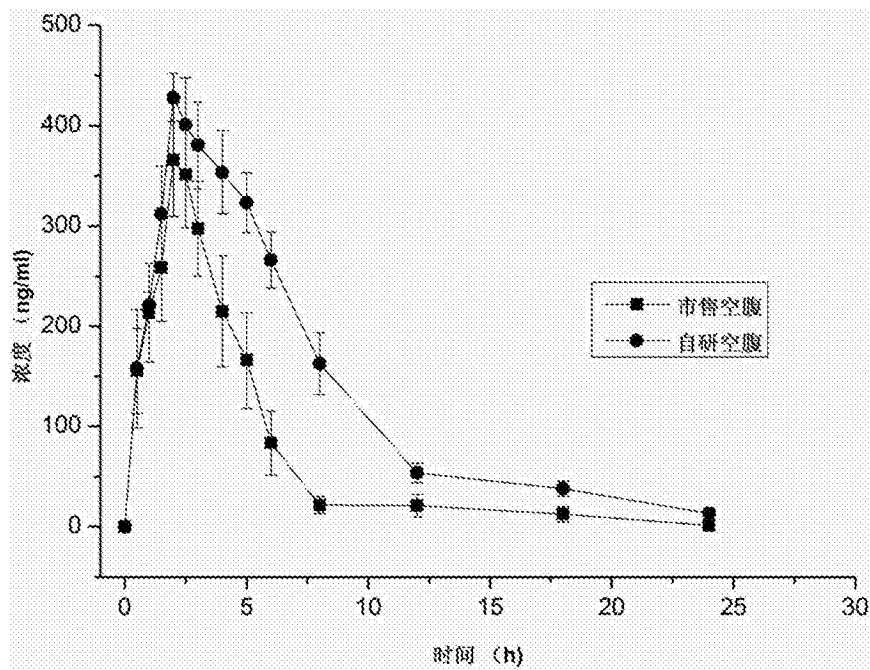


图6