



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115381788 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 25

(21) 申请号 202211137244.5 *A61P 19/02* (2006.01)

(22) 申请日 2022.09.19 *A61P 37/02* (2006.01)

*A61P 19/04* (2006.01)

(71) 申请人 苏州弘森药业股份有限公司

地址 215000 江苏省苏州市太仓港港口开发区石化区协鑫西路12号

(72) 发明人 陆红彬 樊超 杨颖栋

(74) 专利代理机构 苏州市中南伟业知识产权代

理事务所(普通合伙) 32257

专利代理师 杨慧林

(51) Int. Cl.

*A61K 9/28* (2006.01)

*A61K 47/10* (2006.01)

*A61K 47/38* (2006.01)

*A61K 31/519* (2006.01)

*A61P 29/00* (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法,属于类风湿性关节炎药物的制剂领域。所述枸橼酸托法替布制剂包括枸橼酸托法替布和药学上或药理上能接受的辅料。所述辅料包括稀释剂、粘合剂、崩解剂、抗氧化剂、多元醇、润滑剂和包衣粉。

1. 一种枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述枸橼酸托法替布制剂包括枸橼酸托法替布和药学上或药理上能接受的辅料。

2. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述枸橼酸托法替布的质量浓度为30-65%。

3. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述药学上或药理上能接受的辅料包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、抗氧化剂、多元醇、润滑剂和包衣粉。

4. 根据权利要求3所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,各辅料的组分如下所示,以质量百分数计:稀释剂20-40%、粘合剂1-2%、崩解剂6-10%、抗氧化剂0.02-0.09%、多元醇1-5%、润滑剂1-5%和包衣粉5-20%。

5. 根据权利要求3所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述稀释剂为微晶纤维素、乳糖、淀粉和预胶化淀粉中的一种或多种;所述粘合剂为羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮一种或两种;所述润滑剂为硬脂酸镁;所述包衣粉为欧巴代;所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠中的一种或多种。

6. 根据权利要求3所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述抗氧化剂选自焦亚硫酸钠、半胱氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、维生素C钠、维生素E、二叔丁基甲基酚、叔丁基甲氧基苯酚或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

7. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述多元醇选自丙二醇或聚乙二醇;其中,所述聚乙二醇的聚合度为200-500。

8. 根据权利要求1所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述制剂的剂型为固体口服药物制剂。

9. 根据权利要求8所述的枸橼酸托法替布制剂,其特征在于,所述固体口服药物制剂为片剂。

10. 根据权利要求1-9任一项所述的枸橼酸托法替布制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;

(2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;

(3)、将(2)步骤的混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;

(4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、干燥、过筛整粒,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;

(5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

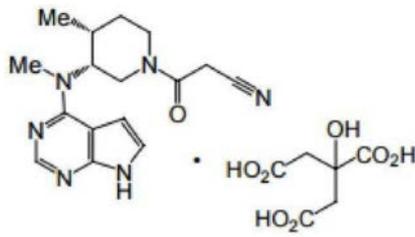
## 一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及类风湿性关节炎药物的制剂领域,尤其是指一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 枸橼酸托法替布,化学名称:(3R,4R)-4-甲基-3-(甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)-β-氧代-1-哌啶丙腈枸橼酸盐,分子式: $C_{16}H_{20}N_6 \cdot C_6H_8O_7$ ,分子量:504.5,形状为白色至类白色结晶性分泌,易溶于DMSO,微溶于水和甲醇中,在乙腈中不溶解。结构式为:



辉瑞成功开发了一种新型JAK抑制剂,即枸橼酸托法替布片

(5mg/片)和枸橼酸托法替布控释片(11mg/片),其中枸橼酸托法替布片(商品名:XELJANZ)于2012年11月,枸橼酸托法替布控释片(XELJANZ XR)与2016年2月于美国FDA批准用于治疗对甲氨蝶呤应答不足或不耐受的中度至重度的成年RA患者,口服治疗类风湿性关节炎,其适应症同Xeljanz。其中,枸橼酸托法替布片中的非活性成分有山梨醇、羟乙基纤维素、硬脂酸镁、醋酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,羟丙甲纤维素,二氧化钛,三醋酸甘油酯,和氧化铁红。

[0003] 类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis,RA)是一种临床发病率及致残率均较高的慢性自身免疫性疾病,其主要病理特征是慢性进展性滑膜炎,可发生于任何年龄。RA临床可引起多种症状,其主要表现为手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎,经常伴有有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性,从而导致关节畸形及功能丧失。

[0004] 现有技术中,工艺比较复杂,需经过以下步骤:部分辅料混合,湿法制粒,整粒,湿颗粒与大部分辅料混合,加入润滑剂总混,压片,包衣。湿法制粒后还需要加入大量辅料改善流动性才能压片;同时由于颗粒与外加辅料粉末物理性质差异较大,存在混合时难以均匀、压片时压缩变形差异大问题。而且控释制剂需要大剂量以实现长效作用,药物释放存在很多不可预测性;并且口服药物需要先通过肠胃吸收再到达治疗病灶,起效过程易发生不可控制的变化。因此无论是常规口服制剂或者是缓控释制,起效过程存在不可控性。因此急需一种新型的制备工艺合成枸橼酸托法替布制剂。

[0005] 中国专利CN108066319 B公开了一种枸橼酸托法替布肠溶缓释微丸及其制备方法。具体包括所述的枸橼酸托法替布肠溶缓释微丸含有骨架型含药丸芯和包覆在丸芯上的肠溶性包衣,但是存在辅料种类复杂,工艺流程繁琐等问题,导致所得缓释片存在的缓释效果存在不均一性的问题。

## 发明内容

[0006] 为解决上述技术问题,本发明提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法。本发明所述制剂的溶出度好,生物利用度高,药物释放具有较好的缓释效果,安全可靠,使用方便。

[0007] 本发明的第一个目的在与于提供一种枸橼酸托法替布制剂,所述枸橼酸托法替布制剂包括枸橼酸托法替布和药学上或药理上能接受的辅料。

[0008] 在本发明的一个实施例中,所述枸橼酸托法替布的质量浓度为30-65%。

[0009] 在本发明的一个实施例中,所述药学上或药理上能接受的辅料包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、抗氧剂、多元醇、润滑剂和包衣粉。

[0010] 在本发明的一个实施例中,各辅料的组分如下所示,以质量百分数计:稀释剂20-40%、粘合剂1-2%、崩解剂6-10%、抗氧剂0.02-0.09%、多元醇1-5%、润滑剂1-5%和包衣粉5-20%。

[0011] 在本发明的一个实施例中,各辅料的组分如下所示,以质量百分数计:稀释剂8-10%、粘合剂1-1.5%、崩解剂5-8%、抗氧剂0.05-0.08%、多元醇2-5%、润滑剂1-4%和包衣粉10-20%。

[0012] 在本发明的一个实施例中,所述稀释剂为微晶纤维素、乳糖、淀粉和预胶化淀粉中的一种或多种。

[0013] 在本发明的一个实施例中,所述粘合剂为羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮一种或多种。

[0014] 在本发明的一个实施例中,所述润滑剂为硬脂酸镁。

[0015] 在本发明的一个实施例中,所述包衣粉为欧巴代。

[0016] 在本发明的一个实施例中,所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮和羧甲基淀粉钠中的一种或多种。

[0017] 在本发明的一个实施例中,所述崩解剂优选为交联羧甲基纤维素钠和\或低取代羟丙基纤维素。

[0018] 在本发明的一个实施例中,所述抗氧剂选自焦亚硫酸钠、半胱氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、维生素C钠、维生素E、二叔丁基甲基酚、叔丁基甲氧基苯酚或其药学上可接受的盐中的一种或多种。

[0019] 在本发明的一个实施例中,所述抗氧剂优选焦亚硫酸钠、半胱氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、维生素C钠和维生素E中的一种或多种。

[0020] 在本发明的一个实施例中,所述多元醇选自丙二醇或聚乙二醇;其中,所述聚乙二醇的聚合度为200-500。

[0021] 在本发明的一个实施例中,所述聚乙二醇优选为聚乙二醇200、聚乙二醇300、聚乙二醇400、聚乙二醇500。

[0022] 在本发明的一个实施例中,所述制剂的剂型为固体口服药物制剂。

[0023] 在本发明的一个实施例中,所述固体口服药物制剂为片剂。

[0024] 本发明的第二个目的在与于提供所述的枸橼酸托法替布制剂的制备方法,包括以下步骤:

[0025] (1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧剂,然后进行

混合；

[0026] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;

[0027] (3)、将(2)步骤混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;

[0028] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、干燥、过筛整粒,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;

[0029] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0030] 在本发明的一个实施例中,步骤(1)中,所述过筛处理的筛网大小为15-50目。

[0031] 在本发明的一个实施例中,步骤(1)中,所述过筛处理的筛网大小为20-30目。

[0032] 在本发明的一个实施例中,步骤(2)中,所述枸橼酸托法替布的粒径为5-15 $\mu\text{m}$ 。

[0033] 在本发明的一个实施例中,步骤(2)中,所述枸橼酸托法替布的粒径为10-15 $\mu\text{m}$ 。

[0034] 在本发明的一个实施例中,步骤(2)中,所述过筛筛网大小为15-60目。

[0035] 在本发明的一个实施例中,步骤(3)中,所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5-8%。

[0036] 在本发明的一个实施例中,步骤(4)中,所述干燥温度为40 $^{\circ}\text{C}$ -45 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0037] 本发明的上述技术方案相比现有技术具有以下优点:

[0038] 本发明所述的多元醇中的醇可以与崩解剂协同增强片剂的缓释能力,增强缓释的调控性,使得药物在体内缓慢释放,释放速度稳定,同时提高生物相容性,提高药物的作用效果。且制备工艺简单,产品稳定,有利于工业化大生产。

### 具体实施方式

[0039] 下面结合具体实施例对本发明作进一步说明,以使本领域的技术人员可以更好地理解本发明并能予以实施,但所举实施例不作为对本发明的限定。

[0040] 在本发明中,除非另有说明,枸橼酸托法替布制剂中各组分的配比范围和替换方案可以相互组合形成新的配制方案。

[0041] 在本发明中,除非另有说明,枸橼酸托法替布制剂的制备过程都是顺序进行的。

[0042] 在本发明中,除非另有说明,枸橼酸托法替布制剂的制备都是在常温常压条件下进行的。

[0043] 本发明的第一个目的在与于提供一种枸橼酸托法替布制剂,所述枸橼酸托法替布制剂包括枸橼酸托法替布和药学上或药理上能接受的辅料。

[0044] 在本发明的一个实施例中,所述枸橼酸托法替布的质量浓度为30-65%。

[0045] 在本发明的一个实施例中,所述药学上或药理上能接受的辅料包含稀释剂、粘合剂、崩解剂、抗氧剂、多元醇、润滑剂和包衣粉。

[0046] 在本发明的一个实施例中,各辅料的组分如下所示,以质量百分数计:稀释剂20-40%、粘合剂1-2%、崩解剂6-10%、抗氧剂0.02-0.09%、多元醇1-5%、润滑剂1-5%和包衣粉5-20%。

[0047] 在本发明的一个实施例中,所述多元醇选自丙二醇或聚乙二醇;其中,所述聚乙二

醇的聚合度为200-500。

[0048] 在本发明的一个实施例中,所述制剂的剂型为固体口服药物制剂。

[0049] 在本发明的一个实施例中,所述固体口服药物制剂为片剂。

[0050] 本发明的第二个目的在与于提供所述的枸橼酸托法替布制剂的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0051] (1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;

[0052] (2)按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;

[0053] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;

[0054] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、干燥、过筛整粒,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;

[0055] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0056] 实施例1

[0057] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0058] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布65g,稀释剂20g(淀粉),粘合剂(羟丙基纤维素)1.98g,崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)6g、抗氧化剂(半胱氨酸)0.02g、多元醇(聚乙二醇200)1g、润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0059] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为30目。

[0060] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0061] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0062] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0063] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0064] 实施例2

[0065] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0066] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布55g,稀释剂(微晶纤维素)25g,粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)1.98g,崩解剂(羧甲基淀粉钠)6g、抗氧化剂(半胱氨酸)0.02g、多元醇(丙二醇)1g、润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)10g。

[0067] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为20目。

[0068] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合

物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为30目。

[0069] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为8%。

[0070] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、45℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在2.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为30目。

[0071] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0072] 实施例3

[0073] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0074] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布65g,稀释剂(预胶化淀粉)20g,粘合剂(羟丙甲基纤维素)1.98g,崩解剂(羧甲基淀粉钠)6g,抗氧化剂(维生素E)0.02g,多元醇(丙二醇)1g,润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0075] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为30目。

[0076] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0077] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0078] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0079] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0080] 实施例4

[0081] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0082] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布35g,稀释剂(预胶化淀粉)40g,粘合剂(羟丙基纤维素)1.98g,崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)10g,抗氧化剂(焦亚硫酸钠)0.09g,多元醇(聚乙二醇400)1g,润滑剂(硬脂酸镁)1.99g和包衣粉(欧巴代)12g。

[0083] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为30目。

[0084] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0085] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0086] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0087] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制

剂。

[0088] 实施例5

[0089] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0090] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布50g,稀释剂30g(淀粉),粘合剂(聚乙烯吡咯烷酮)1.98g,崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)10g,抗氧化剂(半胱氨酸)0.02g,多元醇(聚乙二醇200)2g,润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0091] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为15目。

[0092] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0093] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0094] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为30目。

[0095] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0096] 实施例6

[0097] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0098] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布40g,稀释剂(乳糖)30g,粘合剂(羟丙甲基纤维素)1.95g,崩解剂(羧甲基淀粉钠)10g,抗氧化剂(亮氨酸)0.05g,多元醇(聚乙二醇300)3g,润滑剂(硬脂酸镁)5g和包衣粉(欧巴代)10g。

[0099] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为40目。

[0100] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为30目。

[0101] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0102] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0103] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0104] 实施例7

[0105] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0106] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布65g,稀释剂20g(淀粉),粘合剂(羟丙基纤维素)1.98g,崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)6g,抗氧化剂(二叔丁基甲基酚)0.02g,多元醇(聚乙二醇200)1g,润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0107] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂

和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为20目。

[0108] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为30目。

[0109] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0110] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0111] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0112] 对比例1(和实施例1进行对比,不加多元醇)

[0113] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0114] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布65g,稀释剂20g(淀粉),粘合剂(羟丙基纤维素)1.98g,崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)6g、抗氧化剂(半胱氨酸)0.02g、润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0115] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为30目。

[0116] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0117] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0118] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;过筛的筛网大小为15目。

[0119] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0120] 对比例2(和实施例1进行对比,不加崩解剂)

[0121] 本实施例提供了一种枸橼酸托法替布制剂及其制备方法

[0122] 组分种类与含量:枸橼酸托法替布65g,稀释剂20g(淀粉),粘合剂(羟丙基纤维素)1.98g,抗氧化剂(半胱氨酸)0.02g、多元醇(聚乙二醇200)1g、润滑剂(硬脂酸镁)1g和包衣粉(欧巴代)5g。

[0123] 具体制备方法如下:(1)、将固体原辅料进行过筛处理,按处方量分别称取稀释剂和抗氧化剂,然后进行混合;筛网大小为30目。

[0124] (2)、按处方量称取多元醇和枸橼酸托法替布,进行混合,并加入步骤(1)所得混合物,继续混匀过筛,得到混合物;筛网大小为20目。

[0125] (3)、将(1)步骤所述混合物湿法制粒机中进行润湿,加入处方量的粘合剂水溶液,混匀得到软材;所述粘合剂水溶液中粘合剂的重量百分比为5%。

[0126] (4)、将(3)步骤所述软材进行过筛制粒、40℃干燥处理、过筛制粒,颗粒水分以干燥物计控制在5.0%以内,后加入处方量的崩解剂和处方量的润滑剂混匀、压片,得到素片;

过筛的筛网大小为15目。

[0127] (5)、用包衣粉混悬液对(4)步骤所述素片进行包衣,得到所述枸橼酸托法替布制剂。

[0128] 测试例

[0129] 将实施例1-3和对比例2-3进行释放度的检测。具体操作:取样品,照释放度测定法(中国药典2015版四部制剂通则0931第二法)+沉降篮的装置,溶出介质为pH6.8磷酸盐缓冲液900mL。实验结果见表1。

[0130] 表1

取样时间	枸橼酸托法替布的累计释放度%			
	1h	2.5h	5h	12h
实施例 1	23	50	63	78
[0131] 实施例 2	20	53	66	77
实施例 3	26	61	70	80
对比例 1	35	77	88	91
对比例 2	33	79	86	90

[0132] 由表1可知,本发明实施例具有较好的释放度,可以一定程度减少肠道的酸碱度对药物的影响;且由实施例1和对比例1-2的释放度情况可知,本发明所述的枸橼酸托法替布片剂的释放度持续时间更长,在缺少崩解剂或多元醇的情况下,释放度会有较大的影响,释放度明显加大了,说明了本发明添加的崩解剂与多元醇可以协同增强枸橼酸托法替布片剂的缓慢释放的速度。

[0133] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引申出的显而易见的变化或变动仍处于本发明创造的保护范围之内。