



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103142583 A

(43) 申请公布日 2013.06.12

(21) 申请号 201110404166.6

A61P 25/08(2006.01)

(22) 申请日 2011.12.07

(71) 申请人 北大方正集团有限公司

地址 100871 北京市海淀区成府路 298 号中
关村方正大厦 5 层

申请人 方正医药研究院有限公司
北大国际医院集团有限公司

(72) 发明人 郑少辉 易崇勤 任爱国 孟宏涛
杨俊

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理
有限公司 11112

代理人 丁业平 张天舒

(51) Int. Cl.

A61K 31/4015(2006.01)

A61K 47/26(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/48(2006.01)

权利要求书1页 说明书11页 附图3页

(54) 发明名称

含有左乙拉西坦的药物组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了含有左乙拉西坦的药物组合物及其制备方法。本发明的药物组合物包含：以重量份计，左乙拉西坦 74-95 份；乳糖 2.5-25 份；崩解剂 0.01-9.0 份；粘合剂 0.5-10 份；以及润滑剂 0-10 份。本发明的药物组合物与现有技术相比具有以下优点和积极效果：本发明采用湿法制粒的方法。本发明所制备的片剂具有出色的硬度和脆碎度，符合生产中关于片剂的硬度和脆碎度的要求。本发明所制备的片剂具有出色的溶出特性，放置 6 个月后，15 分钟时的溶出度仍在 90% 以上。

1. 一种含有左乙拉西坦的药物组合物,其包含:以重量份计,
左乙拉西坦 74-95 份;
乳糖 2.5-25 份;
崩解剂 0.01-9.0 份;
粘合剂 0.5-10 份;以及
润滑剂 0-10 份。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述的乳糖的含量为 4-10 重量份。
3. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述的乳糖的含量为 6-8 重量份。
4. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述的粘合剂选自水、醇类、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、蔗糖溶液和淀粉浆中的一种或几种。
5. 根据权利要求 4 所述的药物组合物,其中,所述的粘合剂为羟丙基甲基纤维素。
6. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述的崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素中的一种或几种。
7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物,其中,所述的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。
8. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中,所述的润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 和微粉硅胶中的一种或几种。
9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的药物组合物,其中,所述的药物组合物是通过湿法制粒制备得到的。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合物,其中,所述的药物组合物的剂型为片剂或胶囊剂。
11. 一种制备根据权利要求 1-10 中任一项所述的药物组合物的方法,其包括:
 - 1) 将配方量的所述左乙拉西坦、配方量的所述填充剂和占其配方量的 x%的所述崩解剂混合均匀后,加入配方量的所述粘合剂,制颗粒并干燥;以及
 - 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与占其配方量的 (100-x)%的所述崩解剂以及任选的配方量的所述润滑剂混合,制得混合物;
其中,所述的 x 的数值范围为 0-100。
12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述的方法还包括:
 - 3) 将步骤 2) 所得的混合物进行压片,从而得到左乙拉西坦片。
13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中,所述的方法还包括:
 - 4) 将步骤 3) 所得的左乙拉西坦片进行包衣,从而得到左乙拉西坦包衣片。
14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中,所述的方法还包括:
 - 3') 将步骤 2) 所得的混合物装入胶囊,从而得到含有左乙拉西坦的胶囊。

含有左乙拉西坦的药物组合物及其制备方法

技术领域

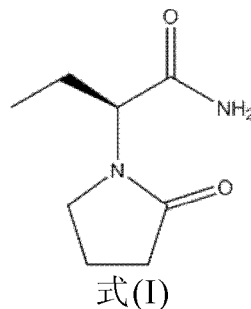
[0001] 本发明属于药物制剂领域,具体而言,涉及一种含有左乙拉西坦的药物组合物及其制备方法。

背景技术

[0002] 左乙拉西坦 (Levetiracetam) 是一种高效广谱的抗癫痫药物,由比利时 UCB 公司研制,商品名为开浦兰,目前已在欧洲医药评价署 (EMEA) 和美国食品与药物管理局 (FDA) 注册,并已应用于临床。左乙拉西坦作用机制独特,疗效持续时间长,不良反应较小,安全性及耐受性好,可用于多种类型癫痫发作的加用治疗、辅助用药或单药治疗,有广泛的临床应用前景。

[0003] 左乙拉西坦的化学名为:(S)- α -乙基-2-氧代-1-吡咯烷乙酰胺;其英文名为:(S)- α -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide;其分子式为: $C_8H_{14}N_2O_2$,分子量为:170.21,结构式如式(I)所示:

[0004]



[0005] 左乙拉西坦的常用剂型为片剂,常规制备方法为干法制粒,例如,在 Rote Liste Service GmbH “Rote Liste 2003,2002,ECV-Editio Cantor,Aulendorf,Germany” 中记载了含有 250mg、500mg 或 1000mg 左乙拉西坦的薄膜包衣片的处方,成分是玉米淀粉、聚维酮 K₃₀、滑石粉、胶体无水二氧化硅、硬脂酸镁和包衣中的羟丙甲纤维素、聚乙二醇 4000、二氧化钛。

[0006] 但是在现有技术中,制备含有左乙拉西坦的药物组合物中存在以下两方面的技术问题:

[0007] (1) 由于左乙拉西坦为结晶性粉末,流动性差,压缩成形性较差,而且是剂量规格较大,能够加入的辅料比例小,因此难以通过干法制粒以外的制粒工艺进行工业化生产,但是干法制粒工艺过程复杂,影响因素繁多,特别是所制备的颗粒的压实性和粒径分布会对产品质量产生重大的影响,不利于工业化大生产的质量控制。以上因素限制了左乙拉西坦的应用。

[0008] (2) 在放置的过程中,左乙拉西坦制剂中的活性成分——左乙拉西坦的溶出动力学随着时间推移而发生改变,这可能导致活性成分左乙拉西坦的溶出变慢,并且因此使制剂的稳定性降低,而这种稳定性降低的结果之一是使药物更早失效。

[0009] 中国专利申请 CN 200680001279.9(申请人 UCB 医药有限公司)公开了含有左乙

拉西坦的药物组合物及其制备方法。该组合物包括作为活性成分的左乙拉西坦和相对于药物组合物总重量的 2.0 ~ 9.0% 重量的崩解剂、0.0 ~ 3.0% 重量的助流剂、0.5 ~ 6.0% 重量的粘合剂和 0.0 ~ 1.0% 重量的润滑剂, 并使用干法制粒的工艺进行制备。虽然该中国专利申请中公开的方法在一定程度上提高了药物溶出动力学的稳定性, 但是其使用的方法仍然是干法制粒。

[0010] 此外, 该中国专利申请还公开了通过湿法制粒的工艺制备的组合物, 其包括作为活性成分的左乙拉西坦, 和相当于药物组合物总重量的: 17.3% 的玉米淀粉, 2.2% 的聚乙烯吡咯烷酮, 1.2% 的无水胶体二氧化硅, 1.5% 的滑石粉, 0.1% 的硬脂酸镁, 以及 3.0% 的 Opadry® 包衣材料。并通过实验证明通过该湿法制粒工艺制备的左乙拉西坦组合物泡罩包装后在 40°C 和相对湿度为 75% 的条件下储存 6 个月后, 其溶出动力学明显变差, 具体表现在 15 分钟时的溶出度显著降低, 因此存在不稳定的缺陷, 本领域技术人员根据该中国专利申请公开的内容可以得出以下结论: 湿法制粒不适合用于制备稳定的、符合药剂学要求的含有左乙拉西坦的药物组合物。

[0011] 中国专利申请 CN 200910236406 公开了一种左乙拉西坦的药物组合物及其制备方法, 该发明通过添加流动性较好的赋形剂以改善主药的流动性及可压性, 采用直接压片法制成片剂, 或以粉末直接填充法制成胶囊剂。该方法易造成飞尘, 环境污染大, 对操作工人健康产生严重威胁; 而且, 粉末压片容易造成裂片, 所得片剂或胶囊剂重量差异较大。

[0012] 此外, 该中国专利申请通过添加流动性较好的赋形剂以改善主药的流动性及可压性而实现直接压片, 但左乙拉西坦规格增加到 500mg/ 片或 1000mg/ 片时, 可添加的辅料的比例将会明显降低, 从而使药物流动性变差, 片重差异增大, 易造成裂片等问题, 甚至无法实现粉末直接压片; 同时该方法需配备专用的设备, 生产成本大大增加。

发明内容

[0013] 为解决上述现有技术中存在的问题, 本发明提供了一种可适用于湿法制粒的左乙拉西坦药物组合物及其制备方法。

[0014] 具体而言, 本发明提供:

[0015] (1) 一种含有左乙拉西坦的药物组合物, 其包含: 以重量份计,

[0016] 左乙拉西坦 74-95 份;

[0017] 乳糖 2.5-25 份;

[0018] 崩解剂 0.01-9.0 份;

[0019] 粘合剂 0.5-10 份; 以及

[0020] 润滑剂 0-10 份。

[0021] (2) 根据 (1) 所述的药物组合物, 其中, 所述的乳糖的含量为 4-10 重量份。

[0022] (3) 根据 (1) 所述的药物组合物, 其中, 所述的乳糖的含量为 6-8 重量份。

[0023] (4) 根据 (1) 所述的药物组合物, 其中, 所述的粘合剂选自水、醇类、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、蔗糖溶液和淀粉浆中的一种或几种。

[0024] (5) 根据 (4) 所述的药物组合物, 其中, 所述的粘合剂为羟丙基甲基纤维素。

[0025] (6) 根据 (1) 所述的药物组合物, 其中, 所述的崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、

羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮和低取代羟丙基纤维素中的一种或几种。

[0026] (7) 根据 (6) 所述的药物组合物,其中,所述的崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0027] (8) 根据 (1) 所述的药物组合物,其中,所述的润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 和微粉硅胶中的一种或几种。

[0028] (9) 根据 (1)-(8) 中任一项所述的药物组合物,其中,所述的药物组合物是通过湿法制粒制备得到的。

[0029] (10) 根据 (1)-(9) 中任一项所述的药物组合物,其中,所述的药物组合物的剂型为片剂或胶囊剂。

[0030] (11) 一种制备根据 (1)-(10) 任一项所述的药物组合物的方法,其包括:

[0031] 1) 将配方量的所述左乙拉西坦、配方量的所述填充剂和占其配方量的 $x\%$ 的所述崩解剂混合均匀后,加入配方量的所述粘合剂,制颗粒并干燥;以及

[0032] 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与占其配方量的 $(100-x)\%$ 的所述崩解剂以及任选的配方量的所述润滑剂混合,制得混合物;

[0033] 其中,所述的 x 的数值范围为 0-100。

[0034] (12) 根据 (11) 所述的方法,其中,所述的方法还包括:

[0035] 3) 将步骤 2) 所得的混合物进行压片,从而得到左乙拉西坦片。

[0036] (13) 根据 (12) 所述的方法,其中,所述的方法还包括:

[0037] 4) 将步骤 3) 所得的左乙拉西坦片进行包衣,从而得到左乙拉西坦包衣片。

[0038] (14) 根据 (11) 所述的方法,其中,所述的方法还包括:

[0039] 3') 将步骤 2) 所得的混合物装入胶囊,从而得到含有左乙拉西坦的胶囊。

[0040] 本发明的药物组合物及其制备方法与现有技术相比具有以下优点和积极效果:

[0041] 1. 本发明提供的左乙拉西坦的药物组合物的配方,通过选择适宜的原辅料及配比,极大的改善了混合物料的粉体学性质,解决了现有技术中无法通过湿法制粒制得符合生产要求并具有溶出动力学稳定性的左乙拉西坦片剂的技术难题。

[0042] 2. 本发明所述用量范围的乳糖明显改善了物料的压缩成形性,可以使由本发明制备的片剂具有出色的硬度和脆碎度,同时具有出色的溶出,即使是在长期放置后,根据本发明所制备的片剂仍具有出色的溶出度。

[0043] 3. 根据本发明制备的片剂具有出色的溶出特性,即使是在长期放置后,根据本发明所制备的片剂仍具有较好的溶出动力学稳定性,放置 6 个月后,15 分钟时的溶出度仍在 90% 以上。

附图说明

[0044] 图 1 为片 X 与片 A 及片 E 在制备后的即时溶出动力学 ($t = 0$) 的比较图;

[0045] 图 2 为片 X 与片 A 及片 E 在制备后六个月的溶出动力学 ($t = 6$ 个月) 的比较图;

[0046] 图 3 为片 Y 与片 B 及片 F 在制备后的即时溶出动力学 ($t = 0$) 的比较图;

[0047] 图 4 为片 Y 与片 B 及片 F 在制备后六个月的溶出动力学 ($t = 6$ 个月) 的比较图;

[0048] 图 5 为片 Z 与片 D 及片 H 在制备后的即时溶出动力学 ($t = 0$) 的比较图;

[0049] 图 6 为片 Z 与片 D 及片 H 在制备后六个月的溶出动力学 ($t = 6$ 个月) 的比较图;

[0050] 图 7 为市售开浦兰® 250mg 片剂与实施例 5 的片 X 在 Beagle 犬体内的血药浓

度-时间曲线图。

具体实施方式

[0051] 以下通过具体实施方式的描述并参照附图对本发明作进一步说明,但这并非是对本发明的限制,本领域技术人员根据本发明的基本思想,可以做出各种修改或改进,但是只要不脱离本发明的基本思想,均在本发明的范围之内。

[0052] 除非另外说明,本文中的术语“湿法制粒”是将药物和辅料的粉末混合均匀后加入粘合剂制备颗粒的方法。

[0053] 本文中的术语“填充剂”也称稀释剂,主要作用是填充片剂的重量和体积,从而便于压片。

[0054] 本文中的术语“崩解剂”是使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒的物质。

[0055] 本文中的术语“润滑剂”是指助流剂、抗粘剂、狭义的润滑剂的总称;助流剂是降低颗粒之间摩擦力,从而改善粉末流动性的物质;抗粘剂是防止原辅料粘着于冲头表面的物质;狭义的润滑剂是指降低药片与冲模孔壁之间摩擦力的物质。

[0056] 本文中的术语“粘合剂”包括润湿剂、狭义的粘合剂;能够将药物粉末本身固有的粘性诱发出来的液体称为润湿剂;狭义的粘合剂是指能使药物粉末结合起来的粘性物质。

[0057] 本文中的术语“低取代羟丙基纤维素”是纤维素的羟丙基醚化物(羟丙基含量为7%~19%)。

[0058] 本发明的目的在于提供一种含有左乙拉西坦的组合物,该药物组合物能够通过药剂学上称作湿法制粒的工艺制备。

[0059] 本发明人通过大量实验发现:通过改变左乙拉西坦的药物组合物中各组分及其含量,可以改善混合物料的粉体学性质以及物料的压缩成形性,从而解决了现有技术中无法通过湿法制粒制得符合生产要求并具有溶出动力学稳定性的左乙拉西坦片剂的技术难题。

具体技术方案如下:

[0060] 本发明一方面提供了一种左乙拉西坦的药物组合物,其中,所述的药物组合物包含以下重量份的

- | | | |
|--------|-------|-------------|
| [0061] | 左乙拉西坦 | 74-95 份, |
| [0062] | 填充剂 | 2.5-25 份, |
| [0063] | 崩解剂 | 0.01-9.0 份, |
| [0064] | 粘合剂 | 0.5-10 份,以及 |
| [0065] | 润滑剂 | 0-10 份。 |

[0066] 所述的药物组合物优选含有 4-10 重量份的填充剂。所述的药物组合物更优选含有 6-8 重量份的填充剂。

[0067] 所述的填充剂可选自乳糖、糖粉、淀粉、预胶化淀粉、微晶纤维素、无机钙盐和甘露醇中的一种或几种。所述的填充剂优选为乳糖。

[0068] 所述的粘合剂可选自水、醇类、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、聚维酮、甲基纤维素、蔗糖溶液和淀粉浆中的一种或几种。所述的粘合剂优选为羟丙基甲基纤维素。所述醇类优选为甲醇、乙醇、异丙醇和 / 或丙二醇中的一种或几种。

[0069] 所述的崩解剂可选自交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮

和低取代羟丙基纤维素中的一种或几种。所述的崩解剂优选为交联羧甲基纤维素钠。

[0070] 所述的润滑剂可选自硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇 4000、聚乙二醇 6000 和微粉硅胶中的一种或几种。

[0071] 优选地,所述的药物组合物是通过湿法制粒制备得到的。

[0072] 所述的药物组合物的剂型可包括片剂或胶囊剂。

[0073] 本发明的另一个方面提供了制备所述的药物组合物的方法,其包括:

[0074] 1) 将配方量的左乙拉西坦、配方量的填充剂和占其配方量的 $x\%$ 的崩解剂混合均匀后,加入配方量的粘合剂,制颗粒并干燥;以及

[0075] 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与占其配方量的 $(100-x)\%$ 的崩解剂以及任选的配方量的所述润滑剂混合,制得混合物;

[0076] 其中,所述的 x 的数值范围为 0-100。

[0077] 在本发明的一个实施方案中,所述方法包括:

[0078] 1) 将配方量的左乙拉西坦、配方量的填充剂、配方量的崩解剂混合均匀后,加入配方量的粘合剂,制颗粒并干燥;以及

[0079] 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与配方量的润滑剂混合,制得混合物。(即 $x = 100$ 。)

[0080] 在本发明的另一个实施方案中,所述方法包括:

[0081] 1) 将配方量的左乙拉西坦、配方量的填充剂混合均匀后,加入配方量的粘合剂,制颗粒并干燥;以及

[0082] 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与配方量的崩解剂和配方量的润滑剂混合,制得混合物。(即 $x = 0$ 。)

[0083] 在本发明的另一个实施方案中,所述方法包括:

[0084] 1) 将配方量的左乙拉西坦、配方量的填充剂、占其配方量 5-95% 的崩解剂混合均匀后,加入配方量的粘合剂,制颗粒并干燥;以及

[0085] 2) 将步骤 1) 所得的干燥后的颗粒与占其配方量 95-5% 的崩解剂和配方量的润滑剂混合,制得混合物。

[0086] 优选地,所述的方法还包括:3) 将步骤 2) 所得的混合物进行压片,从而得到左乙拉西坦片。更优选地,所述的方法还包括:4) 将步骤 3) 所得的左乙拉西坦片进行包衣,从而得到左乙拉西坦包衣片。

[0087] 优选地,所述的方法还包括:3') 将步骤 2) 所得的混合物装入胶囊,从而得到含有左乙拉西坦的胶囊。

[0088] 以下通过例子进一步解释或说明本发明内容,但这些例子不应被理解为对本发明保护范围的限制。

[0089] 以下实施例中所用的左乙拉西坦及各种辅料等是本领域已知的,可通过商购得到。例如,本发明的包衣片剂中可采用购自上海卡乐康 (Colorcon) 公司的 Opadry® 包衣剂,也可采用购自天津爱勒易医药材料科技有限公司的易释丽™ 包衣剂;本发明中所用的左乙拉西坦可购自上海雅本化学有限公司;微晶纤维素可购自日本旭化成公司;乳糖可购自河南裕泰食品添加剂有限公司;羧甲基淀粉钠可购自杭州中香化学有限公司;硬脂酸镁可购自郑州蓝宇化工有限公司;微粉硅胶可购自郑州福润德生物工程有限公司。

[0090] 实施例 1(左乙拉西坦片 250mg 规格)

[0091] 处方

[0092]

左乙拉西坦	250mg
乳糖	84.5mg
羧甲基淀粉钠	1.69mg
聚维酮 K ₃₀	1.69mg

[0093] 制备方法：

[0094] 将左乙拉西坦和乳糖混合均匀后,加入浓度为 3% (质量百分浓度) 的聚维酮 K₃₀ 的乙醇溶液制颗粒并干燥;将所得颗粒与羧甲基淀粉钠混合均匀,压片,得片剂。

[0095] 实施例 2(左乙拉西坦片 250mg 规格)

[0096] 处方

[0097]

左乙拉西坦	250mg
乳糖	46.9mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	6mg
微粉硅胶	0.3mg
羟丙基纤维素	9.1mg

[0098] 制备方法：

[0099] 将左乙拉西坦和乳糖及 50% 配方量的交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀后,加入浓度为 3% (质量百分浓度) 的羟丙基纤维素的乙醇溶液制软材,过筛制粒,干燥,得颗粒;将上述颗粒与剩余量的交联聚乙烯吡咯烷酮、微粉硅胶混合均匀后压片,得片剂。

[0100] 实施例 3(左乙拉西坦胶囊 250mg 规格)

[0101] 处方

[0102]

左乙拉西坦	250mg
乳糖	29.1mg
低取代羟丙基纤维素	2.9mg
滑石粉	1.5mg
羧甲基纤维素钠	7.5mg

[0103] 制备方法：

[0104] 将左乙拉西坦和乳糖混合均匀后，加入浓度为2%（质量百分浓度）的羧甲基纤维素钠的水溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与低取代羟丙基纤维素、滑石粉混合均匀后灌装至胶囊中，得胶囊剂。

[0105] 实施例 4（左乙拉西坦片 250mg 规格）

[0106] 处方

[0107]

左乙拉西坦	250mg
乳糖	19.5mg
交联羧甲基纤维素钠	2.5mg
羧甲基淀粉钠	1.2mg
硬脂酸镁	0.6mg
羟丙甲纤维素	4.2mg

[0108] 制备方法：

[0109] 将左乙拉西坦和乳糖及交联羧甲基纤维素钠混合均匀后，加入浓度为7%（质量百分浓度）的羟丙甲纤维素的乙醇溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与羧甲基淀粉钠和硬脂酸镁混合均匀，压片，得片剂。

[0110] 实施例 5（片 X，左乙拉西坦包衣片 250mg 规格）

[0111] 处方

左乙拉西坦	250mg
乳糖	11mg
交联羧甲基纤维素钠	5.1mg
硬脂酸镁	0.32mg
羟丙甲纤维素	2.4mg
Opadry®	8.2mg

[0112]

[0113] 制备方法：

[0114] 将左乙拉西坦和乳糖粗混，将混合物粉碎，过筛，加入浓度为8%（质量百分浓度）的羟丙甲纤维素的乙醇溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀，压片，得片剂，用Opadry®包衣，得左乙拉西坦包衣片。

[0115] 实施例 6（片 Y，左乙拉西坦包衣片 500mg 规格）

[0116] 处方

[0117]

左乙拉西坦	500mg
乳糖	19 mg
交联羧甲基纤维素钠	15mg
硬脂酸镁	9mg
羟丙甲纤维素	60mg
Opadry®	18mg

[0118] 制备方法：

[0119] 将左乙拉西坦和乳糖与交联羧甲基纤维素钠粗混,将混合物粉碎,过筛,加入浓度为 10% (质量百分浓度) 的羟丙甲纤维素的乙醇溶液制软材,过筛制粒,干燥,得颗粒;将上述颗粒与硬脂酸镁混合均匀,压片,得片剂,用Opadry®包衣,得左乙拉西坦包衣片。

[0120] 实施例 7(左乙拉西坦片 500mg 规格)

[0121] 处方

[0122]

左乙拉西坦	500mg
乳糖	44.5mg
羧甲基淀粉钠	5.9mg
淀粉浆	5.6mg

[0123] 制备方法：

[0124] 将左乙拉西坦和乳糖与 50% 配方量的羧甲基淀粉钠粗混,将混合物粉碎,过筛,加入浓度为 10% (质量百分浓度) 的淀粉浆制软材,过筛制粒,干燥,得颗粒;将上述颗粒与剩余量的羧甲基淀粉钠混合均匀,压片,得片剂。

[0125] 实施例 8(左乙拉西坦片 500mg 规格)

[0126] 处方

[0127]

左乙拉西坦	500mg
乳糖	26.6mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	0.3mg
聚乙二醇 4000	0.3mg
蔗糖	4.8mg

[0128] 制备方法：

[0129] 将左乙拉西坦和乳糖与交联聚乙烯吡咯烷酮粗混,将混合物粉碎,过筛,加入浓度

为 8%（质量百分浓度）的蔗糖的水溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与聚乙二醇 4000 混合均匀，压片，得片剂。

[0130] 实施例 9（片 Z，左乙拉西坦包衣片 1000mg 规格）

[0131] 处方

[0132]

左乙拉西坦	1000mg
乳糖	78mg
交联羧甲基纤维素钠	110mg
硬脂酸镁	26mg
羟丙甲纤维素	79mg
易释丽™	52mg

[0133] 制备方法：

[0134] 将左乙拉西坦和乳糖粗混，将混合物粉碎，过筛，加入浓度为 5%（质量百分浓度）的羟丙甲纤维素的水溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁混合均匀，压片，得片剂，用易释丽™包衣，得左乙拉西坦包衣片。

[0135] 实施例 10（左乙拉西坦片 1000mg 规格）

[0136] 处方

[0137]

左乙拉西坦	1000mg
乳糖	27mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	5.5mg
硬脂酸镁	12mg
甲基纤维素	11mg

[0138] 制备方法：

[0139] 制粒：将左乙拉西坦和乳糖粗混，将混合物粉碎，过筛，加入浓度为 5%（质量百分浓度）的甲基纤维素的水溶液制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与交联聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁混合均匀，压片，得片剂。

[0140] 实施例 11（左乙拉西坦片 1000mg 规格）

[0141] 处方

[0142]

左乙拉西坦	1000mg
乳糖	100mg
交联聚乙烯吡咯烷酮	45mg
聚乙二醇 6000	128mg
水	58mg

[0143] 制备方法：

[0144] 制粒：将左乙拉西坦和乳糖粗混，将混合物粉碎，过筛，加入水制软材，过筛制粒，干燥，得颗粒；将上述颗粒与交联聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇 6000 混合均匀，压片，得片剂。

[0145] 比较例 1

[0146] 按中国专利申请 200680001279.9 所述的方法制备其实实施例 1 中的片 A、B、D 及其实施例 2 中的片 E、F、H。

[0147] 试验例 1（溶出度测定）

[0148] 测定本发明实施例 5、6、9 分别得到的片剂 X、Y、Z 及比较例 1 中的片 A、B、D 和片 E、F、H 中左乙拉西坦的溶出度，所有组合物在制备后即时和制备后 6 个月的溶出度。在这六个月中片剂在 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 和相对湿度为 75% 的条件下保存。

[0149] 按中国药典 2010 年版二部附录 XC 第二法（浆法）测定左乙拉西坦的溶出度，溶液体积为 900ml，转速为 50rpm，温度 37°C 。

[0150] 图 1 至图 6 表示根据本发明制备的药物组合物，与中国专利申请 200680001279.9 所述湿法制粒制备的组合物相比，本发明制备的药物组合物具有更好的溶出动力学稳定性；与中国专利申请 200680001279.9 所述干法制粒制备的组合物相比，本发明制备的药物组合物具有相似的溶出动力学稳定性，更重要的是制备工艺过程简单，影响因素少，利于商业化大生产的质量控制。

[0151] 试验例 2（脆碎度检查）

[0152] 按照中国药典 2010 年版二部附录测定本发明实施例 1、2、4、7、8、10 制备的片剂的脆碎度、及按中国专利申请 200680001279.9 中公开的实施例 1 制备的片 A（不包衣）的脆碎度、及按中国专利申请 200910236406 中公开的实施例 1 的脆碎度，结果见表 1。

[0153] 表 1 脆碎度检查结果

[0154]

	脆碎度 (%)
实施例 1	0.02
实施例 2	0.03
实施例 4	0.05
实施例 7	0.04

实施例 8	0.03
实施例 10	0.03
实施例 11	0.04
中国专利申请 200680001279.9 中片 A	0.09
中国专利申请 200910236406.9 中实施例 1	0.03

[0155] 结果：根据本发明制备的药物组合物，与中国专利申请 200680001279.9 所述干法制粒制备的组合物相比，本发明制备的药物组合物的脆碎度更低；与采用粉末直接压片法制备的中国专利申请 200910236406.9 中实施例 1 的片剂相比具有相似甚至更低的减失重量。

[0156] 试验例 3 (Beagle 犬单次给药体内血药浓度测试)

[0157] 在 Beagle 犬体内药物代谢动力学实验方法如下：选择健康的成年雄性 Beagle 犬 8 只，随机分为两组，每组 4 只，分别口服开浦兰®250mg 片剂 2 片和本发明实施例 5 制得的片 X2 片。间隔 7 天后，以相同剂量自身交叉给药。在规定的的时间点（1 小时、4 小时、8 小时、12 小时、16 小时、24 小时、36 小时、48 小时、72 小时）抽取静脉血进行血药浓度检测。以时间为横轴，血药浓度为纵轴，绘制血药浓度 - 时间曲线，如图 7。

[0158] 图 7 可以清晰的显示出尽管两种制剂所用的辅料及制备方法明显不同，但是两种制剂在 Beagle 犬体内随着时间推移的血药浓度变化趋势是相同的，曲线下面积无显著性差异。

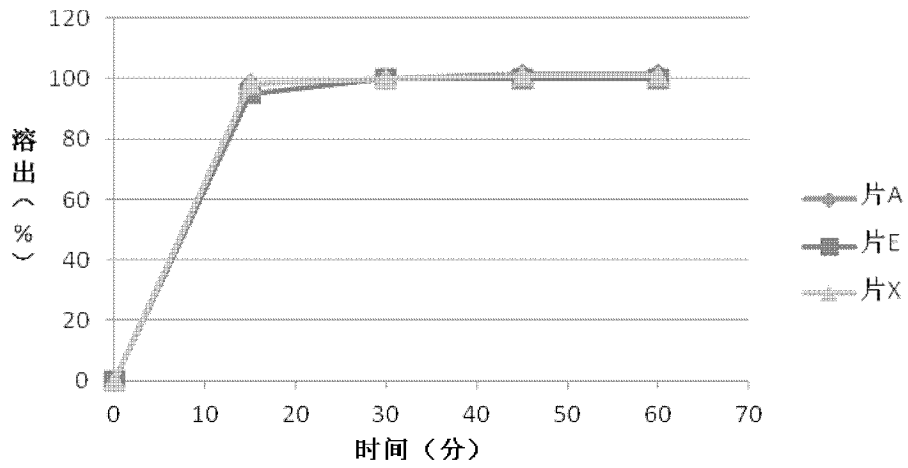


图 1

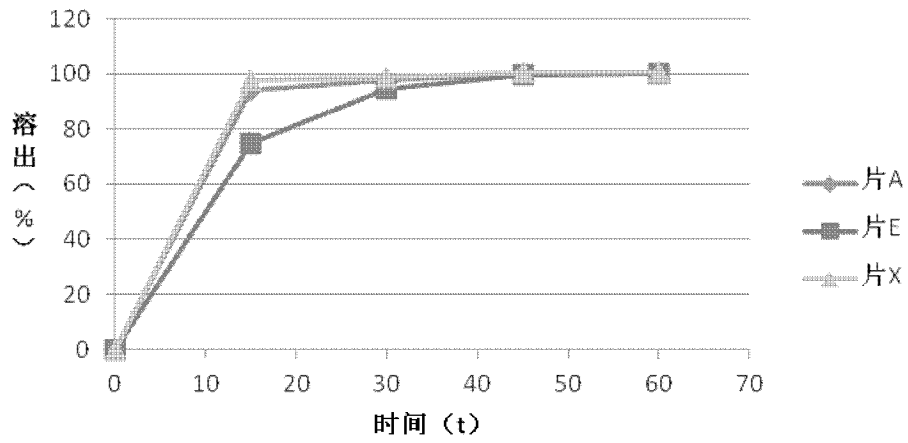


图 2

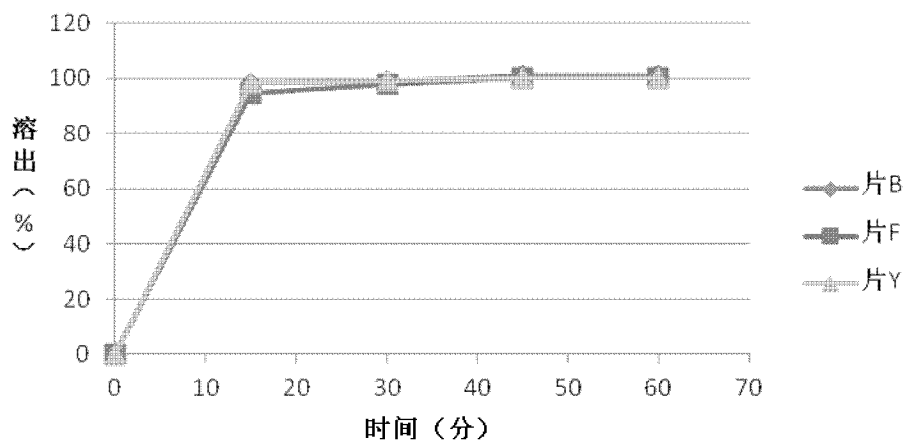


图 3

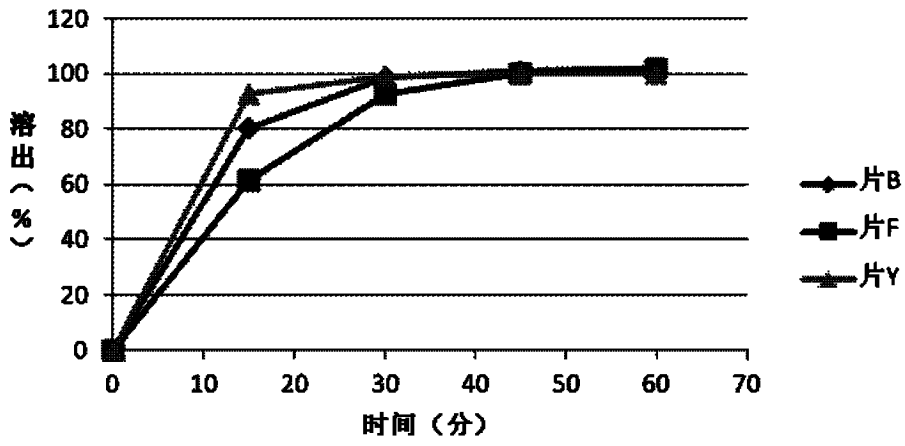


图 4

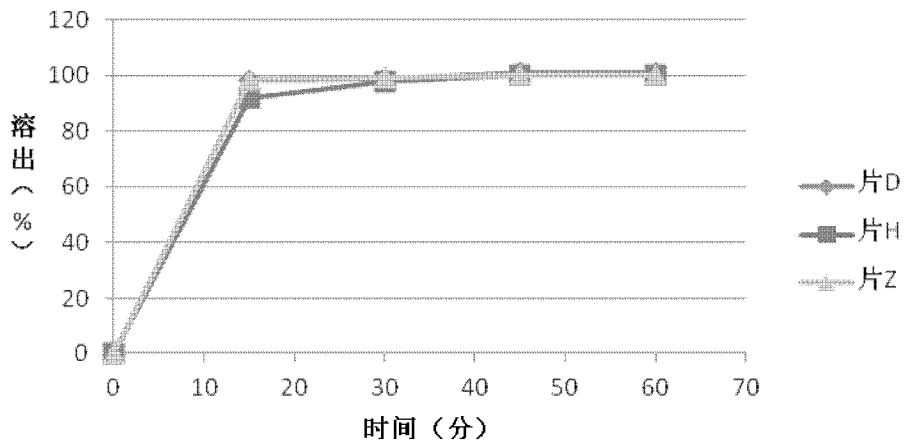


图 5

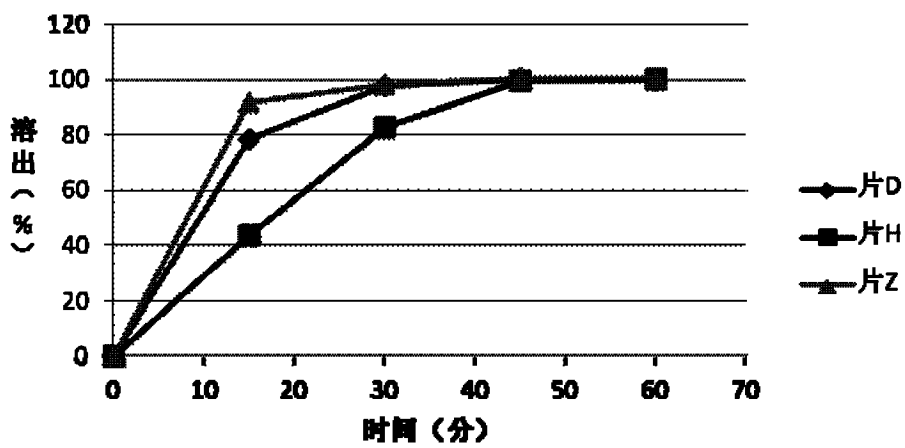


图 6

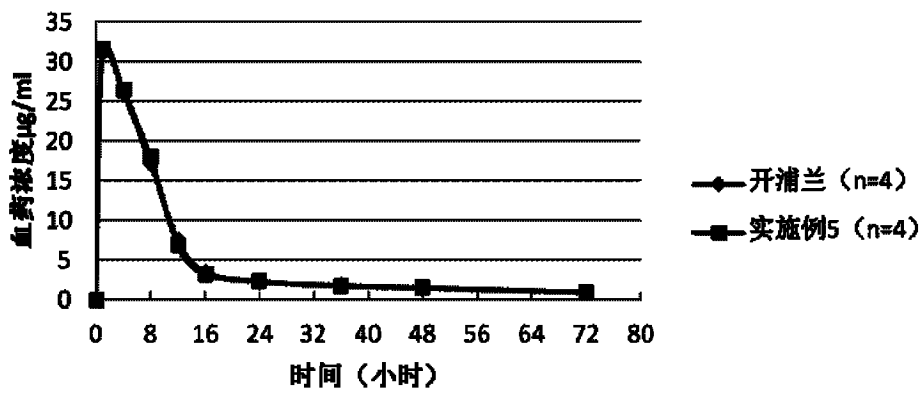


图 7