



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104337782 A

(43) 申请公布日 2015. 02. 11

(21) 申请号 201310335228. 1

(22) 申请日 2013. 08. 02

(71) 申请人 山东新时代药业有限公司

地址 273400 山东省临沂市费县北外环路 1
号

(72) 发明人 赵志全 郝贵周 蒋新利

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006. 01)

A61K 31/506 (2006. 01)

A61K 47/30 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一种甲磺酸伊马替尼片剂

(57) 摘要

本发明公开了一种甲磺酸伊马替尼片剂, 由包含如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成: 甲磺酸伊马替尼 1 份、微粉硅胶 0. 1-1 份、填充剂 2-8 份、崩解剂 0. 1-1 份和润滑剂 0. 05-1 份。本发明涉及的甲磺酸伊马替尼片采用直接压片技术, 粉末流动性较好, 片重稳定, 外观光洁良好, 并且药物溶出迅速, 生产成本低, 适合工业化大生产。

1. 一种甲磺酸伊马替尼片剂,其特征在于由包含如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.1-1 份
填充剂	2-8 份
崩解剂	0.1-1 份
润滑剂	0.05-1 份。

2. 根据权利要求 1 所述的甲磺酸伊马替尼片剂,其特征在于由包含如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.2-0.6 份
填充剂	3-5 份
崩解剂	0.3-0.7 份
润滑剂	0.1-0.3 份。

3. 根据权利要求 1、2 所述的含甲磺酸伊马替尼片剂,其特征在于由如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.4 份
填充剂	4 份
崩解剂	0.5 份
润滑剂	0.2 份。

4. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的甲磺酸伊马替尼片剂,其特征在于:所述的填充剂选自以下的一种或多种:预胶化淀粉、乳糖、甘露醇和微晶纤维素;所述的崩解剂选自以下的一种或多种:羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和低取代羟丙基纤维素;所述的润滑剂选自以下的一种或两种:硬脂酸镁、滑石粉。

5. 根据权利要求 4 所述的甲磺酸伊马替尼片剂,其特征在于:所述的填充剂为微晶纤维素;所述的崩解剂为交联聚维酮;所述的润滑剂为硬脂酸镁。

一种甲磺酸伊马替尼片剂

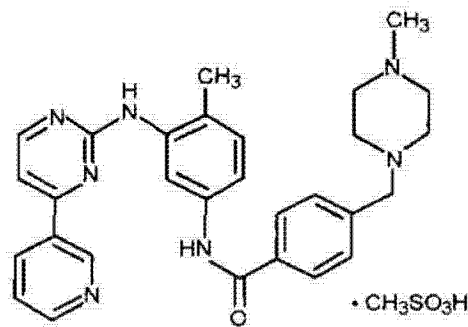
技术领域

[0001] 本发明属于医药制剂技术领域,具体而言,涉及一种甲磺酸伊马替尼片剂。

背景技术

[0002] 甲磺酸伊马替尼片原研单位为瑞士诺华公司,2001年5月获得FDA批准,化学名:4-[(4-甲基-1-哌嗪)甲基]-N-[4-甲基-3-[4-(3-吡啶)-2-嘧啶]氨基]苯基]-苯胺甲磺酸盐,结构式如下:

[0003]



[0004] 甲磺酸伊马替尼为白色至微黄色结晶性粉末;无味,无臭。在水、0.1mol/L盐酸、冰醋酸中易溶,在甲醇中微溶,在乙醇中极微溶解,在0.1mol/L氢氧化钠溶液、乙腈中几乎不溶。由于甲磺酸伊马替尼本身的物理化学性质,导致采用干法制粒进行片剂的生产,原料吸潮后粘度增加,在干法制粒机上堵塞通道,生产过程需经常停机清理,影响生产效率,并且在生产中产尘量大,不利于生产者的健康防护,另外干法制成的颗粒硬度大,难以做到快速溶出。

[0005] CN101653424A公开了用水湿法制粒的工艺,但是甲磺酸伊马替尼遇到水会产生较大粘性,容易在制粒中成团,影响后续生产。CN102349875A公开了一种湿法制粒方法,以有机溶剂或体积浓度大于70%的有机溶剂溶液为制粒溶液,并且片剂中水不溶性填充剂占片剂总重量的比例小于20%,但是工艺中用到了大量有机溶剂,不但会残存在制剂中,也不利于劳动保护。CN102552268A公开了一种制备方法,采用98-100%的甲醇、乙醇和异丙醇作为粘合剂制粒,同样会造成制剂中溶剂的残留。

发明内容

[0006] 为克服现有技术中的缺陷,发明人经过大量试验,惊奇的发现,当处方中微粉硅胶和甲磺酸伊马替尼重量比在0.1-1:1时,采用直接压片技术,粉末流动性较好,并且药物溶出迅速。

[0007] 本发明的目的是这样实现的:

[0008] 一种甲磺酸伊马替尼片剂,由包含如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

[0009]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.1-1 份
填充剂	2-8 份
崩解剂	0.1-1 份
润滑剂	0.05-1 份。

[0010] 优选地,所述的甲磺酸伊马替尼片剂,由包含如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

[0011]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.2-0.6 份
填充剂	3-5 份
崩解剂	0.3-0.7 份
润滑剂	0.1-0.3 份。

[0012] 优选地,所述的含甲磺酸伊马替尼片剂,由如下重量份的组分混匀后采用粉末直接压片法制备而成:

[0013]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.4 份
填充剂	4 份
崩解剂	0.5 份
润滑剂	0.2 份。

[0014] 进一步优选地,所述的甲磺酸伊马替尼片剂,其中所述的填充剂选自以下的一种或多种:预胶化淀粉、乳糖、甘露醇和微晶纤维素;所述的崩解剂选自以下的一种或多种:羧甲基淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠和低取代羟丙基纤维素;所述的润滑剂选自以下的一种或两种:硬脂酸镁、滑石粉。

[0015] 再进一步优选地,所述的甲磺酸伊马替尼片剂,其中所述的填充剂为微晶纤维素;所述的崩解剂为交联聚维酮;所述的润滑剂为硬脂酸镁。

[0016] 与现有技术相比,本发明涉及的甲磺酸伊马替尼片采用直接压片技术,粉末流动性较好,片重稳定,外观光洁良好,并且药物溶出迅速,生产成本低,适合工业化大生产。

具体实施方式

[0017] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的有益效果,实施例仅用于例证的目的,不限制本发明的范围,同时本领域普通技术人员根据本发明所做的显而易见的改变和修饰也包含在本发明范围之内。

[0018] 实施例 1

[0019] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0020]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.1 份
微晶纤维素	2 份
交联聚维酮	0.1 份
硬脂酸镁	0.05 份。

[0021] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与其他辅料混合均匀,直接压片,即得。

[0022] 实施例 2

[0023] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0024]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	1 份
微晶纤维素	8 份
交联聚维酮	1 份
硬脂酸镁	1 份。

[0025] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与其他辅料混合均匀,直接压片,即得。

[0026] 实施例 3

[0027] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0028]

甲磺酸伊马替尼	1 份
---------	-----

[0029]

微粉硅胶	0.4 份
微晶纤维素	4 份
交联聚维酮	0.5 份
硬脂酸镁	0.2 份。

[0030] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与其他辅料混合均匀,直接压片,即得。

[0031] 实施例 4

[0032] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0033]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.4 份
预胶化淀粉	3 份
羧甲基淀粉钠	1 份
硬脂酸镁	0.2 份。

[0034] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与其他辅料混合均匀,直接压片,即得。

[0035] 对比实施例 1

[0036] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0037]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.4 份
微晶纤维素	4 份
交联聚维酮	0.5 份
硬脂酸镁	0.2 份。

[0038] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与微粉硅胶、微晶纤维素、交联聚维酮混合均匀,加入适量水,制粒,干燥,整粒,加入硬脂酸镁混合均匀,压片,即得。

[0039] 对比实施例 2

[0040] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0041]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	0.08 份
微晶纤维素	4 份

[0042]

交联聚维酮	0.5 份
硬脂酸镁	0.2 份。

[0043] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与微粉硅胶、微晶纤维素、交联聚维酮混合均匀,直接压片,即得。

[0044] 对比实施例 3

[0045] 甲磺酸伊马替尼片处方及制备工艺

[0046]

甲磺酸伊马替尼	1 份
微粉硅胶	1.2 份
微晶纤维素	4 份
交联聚维酮	0.5 份
硬脂酸镁	0.2 份。

[0047] 甲磺酸伊马替尼过 80 目筛,与微粉硅胶、微晶纤维素、交联聚维酮混合均匀,直接压片,即得。

[0048] 实验实施例

[0049] 溶出度取本品,照溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法),以 0.1mol/L 盐酸溶液 1000ml 为溶剂,转速每分钟 50 转,依法操作,经 15min 时,取溶液适量,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,精密量取滤液 5ml,置 50ml 容量瓶中,加 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀。另取甲磺酸伊马替尼对照品适量,用 0.1mol/L 盐酸溶液制成每 1ml 含 12 μg 的溶液。取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV A),在 264nm 波长处测定吸收度,计算每片的溶出度。限度为标示量的 80%,应符合规定。

[0050]

实施例	片剂物理指标	5 分钟溶出度	15 分钟溶出度
实施例 1	片重稳定,外观光洁,良好	88.2%	99.4%
实施例 2	片重稳定,外观光洁,良好	98.7%	99.8%
实施例 3	片重稳定,外观光洁,良好	97.6%	100.1%
实施例 4	片重稳定,外观光洁,良好	98.8%	98.6%
对比实施例 1	片重稳定,外观光洁,良好	64.2%	84.7%
对比实施例 2	片重差异大	78.5%	94.8%
对比实施例 3	片子有掉盖现象	97.7%	98.5%

[0051]

[0052] 从表中看出,实施例 1-4 溶出迅速,片面较好;对比实施例 1 因为采用湿法制粒压片技术,药物溶出慢;对比实施例 2,尽管采用直接压片工艺,但由于微粉硅胶用量少,所以溶出仍偏慢;对比实施例 3 尽管溶出迅速,但是由于微粉硅胶用量较大,导致片子有掉盖现象。由此可见,当处方中微粉硅胶和甲磺酸伊马替尼重量比在 0.1-1:1 时,采用直接压片技术,粉末流动性较好,并且药物溶出迅速。当处方中微粉硅胶和甲磺酸伊马替尼重量比小于 0.1-1:1 时,粉末流动性差,片重不稳,药物溶出慢;高于此范围,片剂可压性变差,容易裂片。