



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114209668 B

(45) 授权公告日 2023.01.31

(21) 申请号 202210038041.4

A61K 47/36 (2006.01)

(22) 申请日 2022.01.13

A61K 47/14 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 13/08 (2006.01)

申请公布号 CN 114209668 A

审查员 张恺佳

(43) 申请公布日 2022.03.22

(73) 专利权人 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 张贵民 王宜尚 刘阿利 亓凤
刘月静

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

权利要求书1页 说明书14页 附图1页

(54) 发明名称

一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于缓释制剂领域,具体涉及一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂及其制备方法。本发明提供的盐酸阿夫唑嗪缓释制剂,包括载药微丸、缓释包衣层、药用辅料层,所述载药微丸包含盐酸阿夫唑嗪、填充剂、增塑剂、缓释骨架材料、润滑剂、稳定剂;缓释包衣层包括成膜材料,增塑剂,润滑剂,纯化水。药用辅料层包括填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂。

1. 一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂,包括载药微丸、缓释包衣层、药用辅料层,其特征在于,所述载药微丸包含盐酸阿夫唑嗪、填充剂、增塑剂、缓释骨架材料、润滑剂、稳定剂,所述的填充剂为淀粉、微晶纤维素、蔗糖中的一种或多种;所述的润滑剂为硬脂酸钙和/或滑石粉,所述的缓释骨架材料为乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素,所述的稳定剂为海藻糖和/或黄原胶,其中按重量百分比计,盐酸阿夫唑嗪5%,填充剂85%,增塑剂1%,缓释骨架材料4%,润滑剂3%,稳定剂2%;缓释包衣层包括成膜材料、增塑剂、润滑剂;所述的增塑剂为丙二醇、三乙酸甘油酯、柠檬酸甘油酯、二乙酰单甘油酯中的一种或多种,所述成膜材料为Eudragit NE30D,其中按重量百分比计,成膜材料40%-60%,增塑剂1%-5%,润滑剂1%-6%,纯净水30%-55%,药用辅料层包括填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂。

2. 根据权利要求1所述的盐酸阿夫唑嗪缓释制剂,其特征在于,所述的缓释包衣层按重量百分比计包含:成膜材料50%,增塑剂3%,润滑剂4%,纯净水43%。

3. 一种制备权利要求1所述的盐酸阿夫唑嗪缓释制剂的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 载药丸制备:将盐酸阿夫唑嗪预溶解于纯化水中,与填充剂、润滑剂、稳定剂倒入制粒机中,混合,加入缓释骨架材料、增塑剂、适量的纯化水,制粒,挤出,滚圆,干燥;

(2) 缓释包衣层制备,流化床包衣;

(3) 微丸压片。

4. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述步骤(1)中滚圆过程转盘转速100rpm、10min,得到微丸粒度范围0.4-0.8mm;所述步骤(2)中缓释包衣液制备过程为:将润滑剂、增塑剂加入到纯化水中,搅拌,将成膜材料倒入,搅拌,得到包衣液,包衣增重为3.0%~5.0%;所述步骤(3)中微丸压片过程:将载药微丸与填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂混合均匀后,压片。

一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于缓释制剂领域,具体涉及一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂及其制备方法。

背景技术

[0002] 前列腺增生(BPH)又称良性前列腺肥大是中老年男性常见疾病之一,其发病原因与人体内雄激素与雌激素的平衡失调有关。病变起源于后尿道黏膜下的中叶或侧叶的腺组织、结缔组织及平滑肌组织,形成混合性圆球状结节。以两侧叶和中叶增生为明显,突入膀胱或尿道内,压迫膀胱颈部或尿道,引起下尿路梗阻

[0003] 阿夫唑嗪盐酸盐(AlfuzosineHCl)是阿尔法肾上腺素受体的强有力阻滞剂,是广泛用于治疗良性前列腺增大的制剂。但是阿夫唑嗪盐酸盐体内半衰期较为短暂,且在十二指肠和空肠阶段具有极强的吸收率。因此,初期开发出的制剂需要每天投药2~3次,非常不方便。盐酸阿夫唑嗪口服缓释制剂给药后以预定的速度恒定缓慢释放,而不像传统制剂会快速释放药物。与相应的普通制剂,如速释片,胶囊,口服液相比,可以提高患者的顺应性并增加药物疗效。缓释制剂的主要优点是可以减少服药频率以及避免服用普通制剂出现的血药浓度峰谷现象。缓释制剂可以在相对较长的时间内保持血药浓度稳定在有效血药浓度范围内,从而提高药物的安全性。

发明内容

[0004] 为克服现有技术的不足,本发明的第一个目的在于提供一种稳定性高、释放效果优、含量均匀度高的盐酸阿夫唑嗪缓释制剂,采用骨架型和膜控型协同控制,有利于药物的释放,避免了血药浓度的峰谷现象,使盐酸阿夫唑嗪达到持续释放的效果,解决了释放效果差、稳定性以及含量均匀性低、部分患者用药困难的问题,提高药物的安全性和有效性,增大药物适用范围,释放曲线重现性好,适合工业大生产。

[0005] 具体而言,本发明的技术方案如下:

[0006] 本发明提供了一种盐酸阿夫唑嗪缓释制剂,包括载药微丸、缓释包衣层、药用辅料层,所述载药微丸包含盐酸阿夫唑嗪、填充剂、增塑剂、缓释骨架材料、润滑剂、稳定剂;药用辅料层包括填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂。

[0007] 进一步的,所述的增塑剂为丙二醇、三乙酸甘油酯、柠檬酸甘油酯、二乙酰单甘油酯中的一种或多种;所述的填充剂为糊精、乳糖、淀粉、微晶纤维素、蔗糖中的一种或多种;所述的润滑剂为硬脂酸硬脂酸钙和/或滑石粉。

[0008] 进一步的,所述的增塑剂为三乙酸甘油酯、柠檬酸甘油酯、二乙酰单甘油酯中的一种或多种。

[0009] 进一步的,所述的缓释骨架材料为乙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

[0010] 进一步的,成膜材料为丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物水分散体,优选为EudragitNE30D。

[0011] 具体的,所述的稳定剂为海藻糖和/或黄原胶,优选为海藻糖:黄原胶=1:1。。

[0012] 具体的,所述的载药微丸按百分比计包含:优选为,盐酸阿夫唑嗪5%,填充剂85%,增塑剂1%,缓释骨架材料4%,润滑剂3%,稳定剂2%。

[0013] 具体的,所述的缓释包衣层按百分比计包含:成膜材料40%-60%,增塑剂1%-5%,润滑剂1%-6%,纯净水30%-55%;优选为成膜材料50%,增塑剂3%,润滑剂4%,纯净水43%。

[0014] 本发明的第二个目的在于提供一种制备盐酸阿夫唑嗪缓释制剂的方法,首先通过挤出滚圆工艺制备出含主药的微丸,采用干燥箱对微丸进行干燥,在流化床中底喷包衣。

[0015] 所制备的载药微丸采用挤出滚圆工艺进行制备,采用流化床对载药微丸进行包衣,具体包括如下步骤:

[0016] (1) 载药丸制备:将盐酸阿夫唑嗪预溶解于纯化水中,与填充剂、润滑剂、稳定剂倒入制粒机中,混合,加入缓释骨架材料、增塑剂、适量的纯化水,制粒,挤出,滚圆,干燥;

[0017] (2) 缓释包衣层制备;

[0018] (3) 微丸压片。

[0019] 具体的,所述步骤(1)中滚圆过程为转盘转速100rpm、10min;得到微丸粒度范围0.4-0.8mm;所述步骤(2)中缓释包衣层制备为:将润滑剂、增塑剂加入到纯化水中,匀化搅拌,将成膜材料倒入,搅拌,得到包衣液,包衣增重为3.0%~5.0%。所述步骤(3)中微丸压片过程:将载药微丸与填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂混合均匀后,压片。

[0020] 与现有技术相比,本发明的有益效果在于:

[0021] (1) 采用双层控制,有利于控制药物的释放,药效更持久。

[0022] (2) 优选增塑剂的种类和配比,增强柔韧性,使得药物不易脆碎,提高药品质量;

[0023] (3) 优选稳定剂种类和比例,使得药物稳定性提高,含量均匀性高,释放曲线重现性好;

[0024] (4) 采用挤出滚圆制备载药微丸,流化床包衣,优化滚圆工艺和包衣增重范围,提高药品含量均匀性高。

[0025] (5) 采用微丸压片工艺,物料流动性好,成品剂量可控,适用人群更广。

附图说明

[0026] 图1本发明实施例1-5体外累积释放度图

[0027] 图2本发明对比实施例1-7体外累积释放度图

具体实施方式

[0028] 为了使本发明的目的、技术方案更加清楚明白,以下结合实施例,对本发明做进一步的说明,但是本发明的保护范围并不限于这些实施例,实施例仅用于解释本发明。本领域技术人员应该理解的是,凡是不背离本发明构思的改变或等同替代均包括在本发明的保护范围之内。

[0029] 实施例1:20000片

[0030] 微丸处方

	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
[0031]	盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
	乙基纤维素	115.2	4%	硬脂酸钙	2.4	4%
	三乙酸甘油酯	28.8	1%	滑石粉	2.4	
	海藻糖	28.8	2%	柠檬酸甘油酯	1.2	3%
	黄原胶	28.8		二乙酰单甘油酯	1.2	
	硬脂酸钙	86.4	3%	三乙酸甘油酯	1.2	
[0032]	微晶纤维素	2448	85%	纯净水	51.6	43%

[0033] 微丸制备方法:

[0034] (1) 制软材:将盐酸阿呋唑嗪预溶解于纯化水中,将填充剂、润滑剂、稳定剂先在制粒机中混合均匀,混合,然后加入含有原料的溶液,随后加入缓释骨架材料、增塑剂、适量的纯化水,制粒得到合适的软材;

[0035] (2) 挤出:将步骤(1)中得到的软材倒入挤出机中进行挤出,得到碎颗粒;

[0036] (3) 滚圆:将步骤(2)中得到颗粒倒入滚圆机中滚圆,转盘转速100rpm、10min;

[0037] (4) 干燥:将步骤(3)中得到的湿微丸在干燥箱中干燥得到干燥微丸;

[0038] (5) 包衣:配制包衣液包衣,包衣增重为4%;

[0039] (6) 微丸压片:将上述载药微丸与填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂混合均匀后,压片。

[0040] 微丸压片:

组分	含量 (g)
微丸	144
微晶纤维素102	86.4
羧甲基淀粉钠	23.04
胶态二氧化硅	5.76
硬脂酸钙	7.2
蔗糖	21.6

[0042] 制备方法:将上述载药微丸与填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂混合均匀后,压片。

[0043] 实施例2:50000片

载药微丸			缓释包衣层		
组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
[0044] 盐酸阿呋唑嗪	90	3%	Eudragit NE30D	60	40%
乙基纤维素	180	6%	硬脂酸钙	3.75	5%
三乙酸甘油酯	60	2%	滑石粉	3.75	
海藻糖	45	3%	柠檬酸甘油酯	2	4%
黄原胶	45		二乙酰单甘油酯	2	

[0045] 硬脂酸钙	120	4%	三乙酸甘油酯	2	
微晶纤维素	2460	82%	纯净水	76.5	51%

[0046] 微丸处方及制备过程同实施例1

[0047] 微丸压片：

组分	含量 (g)
[0048] 微丸	152
微晶纤维素102	82
羧甲基淀粉钠	28
胶态二氧化硅	4
硬脂酸钙	9
蔗糖	25

[0049] 制备方法：同实施例1的制备方法。

[0050] 实施例3：20000片

[0051] 微丸处方

载药微丸			缓释包衣层		
组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
[0052] 盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
羟丙基甲基纤维素	115.2	4%	硬脂酸钙	2.4	4%
柠檬酸甘油酯	28.8	1%	硬脂酸钙	2.4	
海藻糖	57.6	4%	柠檬酸甘油酯	1.2	3%
滑石粉	86.4	3%	二乙酰单甘油酯	2.4	
微晶纤维素	2448	85%	纯净水	51.6	43%

[0053] 制备过程同实施例1

[0054] 微丸压片：

[0055]	组分	含量 (g)
	微丸	152
	微晶纤维素 102	75.8
	羧甲基淀粉钠	24.6
[0056]	胶态二氧化硅	6.2
	硬脂酸钙	9.0
	蔗糖	32.6

[0057] 制备方法：同实施例1的制备方法。

[0058] 实施例4：20000片

[0059] 微丸处方

[0060]	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
	盐酸阿呋唑嗪	155.16	6%	Eudragit NE30D	56	40%
	乙基纤维素	129.3	5%	硬脂酸钙	8.4	6%
	丙二醇	51.72	2%			
	黄原胶	77.58	3%	柠檬酸甘油酯	7	5%
	滑石粉	103.444	4%			
	淀粉	2068.8	80%	纯净水	68.6	49%

[0061] 制备过程同实施例1

[0062] 微丸压片：

	组分	含量 (g)
[0063]	微丸	144

	微晶纤维素 102	86.4
	羧甲基淀粉钠	23.04
[0064]	胶态二氧化硅	5.76
	硬脂酸钙	7.2
	蔗糖	21.6

[0065] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0066] 实施例5:20000片

[0067] 微丸处方

	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
	盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
	羟丙基甲基纤维素	115.2	4%	硬脂酸钙	2.4	4%
[0068]	柠檬酸甘油酯	28.8	1%	滑石粉	2.4	
	海藻糖	28.8	2%	二乙酰单甘油酯	2.4	3%
	黄原胶	28.8				
	滑石粉	86.4	3%	三乙酸甘油酯	1.2	
	微晶纤维素	2448	85%	纯净水	51.6	43%

[0069] 制备过程同实施例1

[0070] 微丸压片:

	组分	含量 (g)
[0071]	微丸	128
[0072]	微晶纤维素 102	78.6
	羧甲基淀粉钠	27.6
	胶态二氧化硅	6.23
	硬脂酸钙	6.4
	蔗糖	23.8

[0073] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0074] 对比实施例1:20000片

[0075] 微丸处方

	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
[0076]	盐酸阿呋唑嗪	240	8%	Eudragit NE30D	54.6	42%
	乙基纤维素	270	9%	硬脂酸钙	5.2	8%
	三乙酸甘油酯	60	2%	滑石粉	5.2	
	海藻糖	75	5%	柠檬酸甘油酯	2.6	6%
	黄原胶	75		二乙酰单甘油酯	2.6	
	硬脂酸钙	180	6%	三乙酸甘油酯	2.6	
	微晶纤维素	2100	70%	纯净水	57.2	44%

[0077] 制备过程同实施例1

[0078] 微丸压片:

	组分	含量 (g)
	微丸	144
[0079]	微晶纤维素 102	86.4
	羧甲基淀粉钠	23.04
	胶态二氧化硅	5.76
	硬脂酸钙	7.2
[0080]	蔗糖	21.6

[0081] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0082] 对比实施例2:20000片

[0083] 微丸处方

	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
	盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
	聚氧化乙烯	115.2	4%	月桂醇硫酸镁	2.4	4%
[0084]	邻苯二甲酸二丁酯	28.8	1%	聚乙二醇	2.4	
	山梨醇	28.8	2%	邻苯二甲酸二乙酯	1.2	3%
		28.8		二乙酰单甘油酯	1.2	
	微粉硅胶	86.4	3%	三乙酸甘油酯	1.2	
	磷酸二氢钙	2448	85%	纯净水	51.6	43%

[0085] 制备过程同实施例1

[0086] 微丸压片:

组分	含量 (g)	占比
微丸	144	50
微晶纤维素102	86.4	30
羧甲基淀粉钠	23.04	8
胶态二氧化硅	5.76	2
硬脂酸钙	7.2	2.5
蔗糖	21.6	7.5

[0088] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0089] 对比实施例3:20000片

[0090] 微丸处方

载药微丸			缓释包衣层		
组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
盐酸阿呋唑嗪	288	10%	Eudragit NE30D	66	55%
乙基纤维素	57.6	2%	滑石粉	3.6	3%
			柠檬酸甘油酯	2.4	2%
硬脂酸钙	86.4	3%			
微晶纤维素	2448	85%	纯净水	48	40%

[0093] 制备过程同实施例1

[0094] 微丸压片处方及制备方法:同实施例1的处方及实施例1的制备方法。

[0095] 对比实施例4:50000片

[0096] 微丸处方

载药微丸			缓释包衣层		
组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
乙基纤维素	403.2	14%	硬脂酸钙	2.4	4%
三乙酸甘油酯	28.8	1%	滑石粉	2.4	
海藻糖	28.8	2%	柠檬酸甘油酯	1.2	3%
黄原胶	28.8		二乙酰单甘油酯	1.2	
硬脂酸钙	86.4	3%	三乙酸甘油酯	1.2	
微晶纤维素	2160	75%	纯净水	51.6	43%

[0098] 制备方法:

[0099] (1) 制软材:将盐酸阿呋唑嗪预溶解于纯化水中,将处方量一半的填充剂、稳定剂先在制粒机中混合均匀,混合,然后加入含有原料的溶液,随后加入缓释骨架材料、增塑剂、适量的纯化水,制粒得到合适的软材;

[0100] (2) 挤出:将步骤(1)中得到的软材倒入挤出机中进行挤出,得到碎颗粒;

[0101] (3) 滚圆:将步骤(2)中得到颗粒倒入滚圆机中滚圆,转盘转速100rpm、10min;

[0102] (4) 干燥:将步骤(3)中得到的湿微丸在干燥箱中干燥得到干燥微丸;

[0103] (5) 包衣:配制包衣液包衣,包衣增重为4%;

[0104] (6) 微丸压片:将上述载药微丸与剩余填充剂、蔗糖、润滑剂混合均匀后,压片。

[0105] 对比实施例5:20000片

[0106] 微丸处方

载药微丸			缓释包衣层		
组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
盐酸阿呋唑嗪	288	10%	Eudragit NE30D	40.5	30%
乙基纤维素	259.2	9%	硬脂酸钙	10	10%
[0107] 三乙酸甘油酯	86.4	3%	滑石粉	3.5	
海藻糖	72	5%	柠檬酸甘油酯	6	9%
黄原胶	72		二乙酰单甘油酯	4.15	
硬脂酸钙	172.8	6%	三乙酸甘油酯	2	
微晶纤维素	1929.6	67%	纯净水	68.85	51%

[0108] 制备过程同实施例1

[0109] 微丸压片:

[0110]

组分	含量 (g)
微丸	144
微晶纤维素102	86.4
羧甲基淀粉钠	23.04
胶态二氧化硅	5.76
硬脂酸钙	7.2
蔗糖	21.6

[0111] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0112] 对比实施例6:20000片

[0113] 微丸处方

载药微丸		
组分	用量 (g)	占比
[0114] 盐酸阿呋唑嗪	144	5%
乙基纤维素	115.2	4%
三乙酸甘油酯	28.8	1%
[0115] 海藻糖	28.8	2%
黄原胶	28.8	
硬脂酸钙	86.4	3%
微晶纤维素	2448	85%

[0116] 微丸压片：

[0117]	组分	含量 (g)
	微丸	144
	微晶纤维素102	86.4
	羧甲基淀粉钠	23.04
	胶态二氧化硅	5.76
	硬脂酸钙	7.2
	蔗糖	21.6

[0118] 制备方法

[0119] (1) 制软材：将盐酸阿呋唑嗪预溶解于纯化水中，将填充剂、润滑剂、稳定剂先在制粒机中混合均匀，混合，然后加入含有原料的溶液，加入适量的纯化水，制粒得到合适的软材；

[0120] (2) 挤出：将步骤(1)中得到的软材倒入挤出机中进行挤出，得到碎颗粒；

[0121] (3) 滚圆：将步骤(2)中得到颗粒倒入滚圆机中滚圆，转盘转速100rpm、10min；

[0122] (4) 干燥：将步骤(3)中得到的湿微丸在干燥箱中干燥得到干燥微丸；

[0123] (5) 包衣：配制包衣液包衣，包衣增重为4%；

[0124] (6) 微丸压片：将上述载药微丸与填充剂、崩解剂、矫味剂、润滑剂和助流剂混合均匀后，压片。

[0125] 对比实施例7：50000粒

[0126] 微丸处方

[0127]	载药微丸			缓释包衣层		
	组分	用量 (g)	占比	组分	用量 (g)	占比
	盐酸阿呋唑嗪	144	5%	Eudragit NE30D	60	50%
	三乙酸甘油酯	57.6	2%	硬脂酸钙	2.4	4%
				滑石粉	2.4	
[0128]	硬脂酸钙	86.4	3%	柠檬酸甘油酯	1.2	3%
				二乙酰单甘油酯	1.2	
				三乙酸甘油酯	1.2	
	微晶纤维素	2592	90%	纯净水	51.6	43%

[0129] 制备过程同实施例1

[0130] 微丸压片：

[0131]	组分	含量 (g)
	微丸	152
	微晶纤维素102	85.3
	羧甲基淀粉钠	24.2

胶态二氧化硅	8.6
硬脂酸钙	6.6
蔗糖	18.9

[0132] 制备方法:同实施例1的制备方法。

[0133] 验证实施例

[0134] 释放试验

[0135] 释放度照溶出度与释放度测定法(中国药典2020年版四部通则0931第二法)测定。采用第二法装置,以0.1mol/L的盐酸溶液900ml为溶出介质,转速每分钟50转,依法操作,经1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时分别取样10ml。滤过,并及时在操作容器中补充相同温度的溶出介质10ml,精密量取续滤液5ml,置100ml量瓶中,用0.1mol/L的盐酸溶液稀释至刻度,作为供试品溶液;取利鲁唑对照品适量,精密称定,加0.1mol/L盐酸溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含10 μ g的溶液,作为对照品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液,照紫外-可见分光光度法(中国药典2015年版四部通则0401),在254nm的波长处分别测定吸收度,计算每片在不同时间的释放量。

[0136] 表1 体外累积释放度

	时间 (h)							
	1	2	4	6	8	10	12	14
实施例 1	14.5	30.5	52.5	65.4	78.7	86.6	90.9	96.2
实施例 2	15.2	27.4	50.3	64.8	80.0	88.5	92.8	97.4
实施例 3	18.6	28.9	53.6	63.5	81.3	89.4	94.4	98.5
实施例 4	20.1	32.7	55.2	67.7	83.4	88.4	93.8	97.2
实施例 5	21.0	33.3	57.2	68.3	82.1	87.3	93.7	98.8
[0137] 对比实施例 1	28.5	45.6	68.4	80.3	89.1	95.5	97.8	98.2
对比实施例 2	16.4	22.5	56.5	70.1	88.3	92.4	97.6	98.8
对比实施例 3	18.3	24.1	49.3	73.2	85.1	95.6	96.1	97.6
对比实施例 4	18.6	27.1	49.6	76.2	87.3	93.5	96.4	97.4
对比实施例 5	19.4	25.6	52.4	73.9	90.2	91.2	94.2	98.1
对比实施例 6	15.3	36.5	48.2	79.6	87.1	96.2	97.1	97.9
对比实施例 7	14.7	21.4	34.3	61.8	85.4	96.5	98.0	98.6

[0138] 含量均匀度

[0139] 含量及含量均匀度测定照紫外-可见分光光度法(中国药典2015年版四部通则0401)测定。供试品溶液:取本品20片,精密称定,研细,精密称取细粉适量(约相当于利鲁唑50mg),置250ml量瓶中,加0.1mol/L盐酸溶液使利鲁唑溶解(必要时超声)并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液5ml,置100ml量瓶中,用0.1mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀。对

照品溶液：取利鲁唑对照品适量，精密称定，加0.1mol/L盐酸溶液溶解并定量稀释制成每1ml中约含10 μ g的溶液。测定法：取供试品溶液与对照品溶液，在254nm的波长处分别测定吸光度，计算。

[0140] 表2 含量均匀度表

	含量										平均值	A+2.2 S
[0141] 实施 例 1	98.87	99.05	101.2 2	100.1 0	99.67	99.78	100.1 2	101.1 1	101.0 2	98.99	99.99	1.97
实施 例 2	98.35	98.59	101.1 5	100.6 8	98.74	98.62	100.3 5	101.2 6	100.4 7	99.58	99.78	2.72
实施 例 3	98.65	101.25	100.3 9	101.7 8	98.56	98.25	100.3 6	99.45	98.67	99.56	99.69	2.98
实施 例 4	98.47	99.78	99.42	100.7 8	101.3 8	100.6 8	99.45	99.37	98.49	100.29	99.81	2.32
实施 例 5	100.2 7	100.69	99.43	99.46	100.3 8	99.47	99.24	100.4 7	100.2 5	101.14	100.08	1.49
对比 实施 例 1	100.6 8	98.99	98.75	101.8 9	98.99	100.8	98.89	99.24	101.4 3	102.23	100.12	3.26
对比 实施 例 2	102.3 9	101.02	98.89	101.2 5	97.58	100.3 5	99.56	102.9 3	99.05	99.01	100.20	3.93
对比 实施 例 3	99.56	102.56	102.0 6	98.67	98.01	101.2 6	98.74	96.42	101.2 4	97.87	99.64	4.85
对比 实施 例 4	98.65	102.14	99.78	99.65	98.02	101.7 8	97.82	100.2 5	101.6 8	97.69	99.75	3.99
对比 实施 例 5	100.2 5	101.11	98.22	102.3 9	100.6 8	99.56	100.3 9	100.1 1	98.44	101.53	100.27	3.11
对比 实施 例 6	104.1 2	105.69	99.54	96.75	96.58	98.46	103.7 8	99.63	102.8 7	96.03	100.35	8.09
对比 实施 例 7	102.0 6	97.99	101.0 2	99.78	100.1 3	102.3 5	102.3 9	96.65	103.9 9	98.02	100.44	5.61

[0143] 脆碎度试验

[0144] 片重为0.65g或以下者取若干片，使其总重约为6.5g。用吹风机吹去片剂脱落的粉末，精密称重，置圆筒中，转动100次。取出，同法除去粉末，精密称重，计算细粉占微丸重的质量百分数。

	脆碎度	
[0145]	实施例 1	0.24
	实施例 2	0.33
	实施例 3	0.44
	实施例 4	0.34
	实施例 5	0.41
[0146]	对比实施例 1	0.74
	对比实施例 2	1.26
	对比实施例 3	0.94
	对比实施例 4	0.58
	对比实施例 5	0.72
	对比实施例 6	1.59
	对比实施例 7	0.76

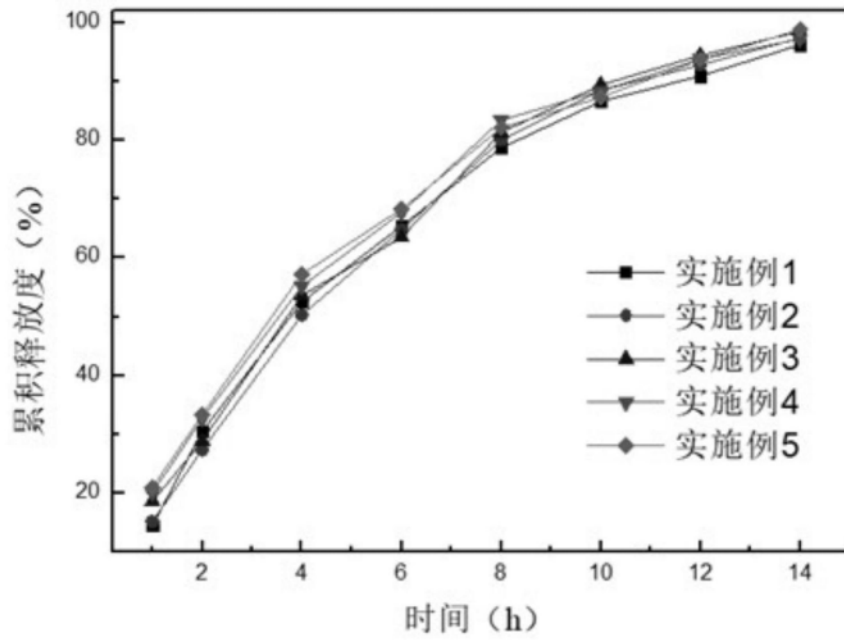


图1

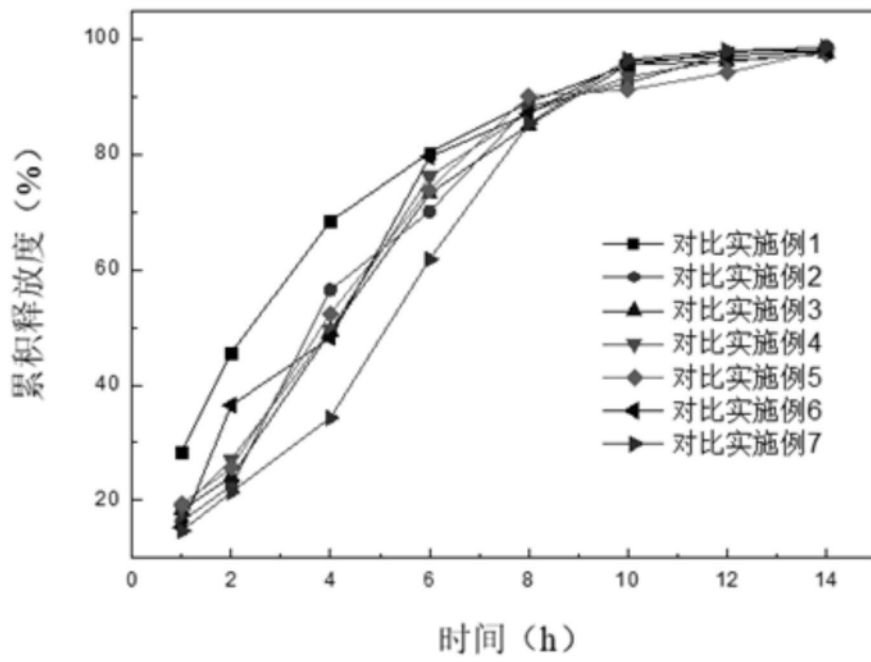


图2