

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510015340.2

[51] Int. Cl.

C07D 311/22 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 4 月 11 日

[11] 公开号 CN 1944420A

[22] 申请日 2005.10.9

[21] 申请号 200510015340.2

[71] 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

[72] 发明人 梅林雨 梁忠信 王杏林 高 晶

[74] 专利代理机构 天津市杰盈专利代理有限公司
代理人 朱红星

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 12 页

[54] 发明名称

艾拉莫德结晶形态及其组合物

[57] 摘要

本发明涉及 N - [3 - (甲酰胺基) - 4 - 氧 - 6 - 苯氧基 - 4H - 1 - 苯并吡喃 - 7 - 基] - 甲烷磺酰胺的 5 种结晶形态 (艾拉莫德) 。 另外本发明还涉及艾拉莫德结晶形态在治疗风湿关节炎药物方面的应用, 含有艾拉莫德结晶形态的药物组合物以及 5 种结晶形态艾拉莫德的制备方法。

1、一种艾拉莫德结晶形态，其特征在于，所述的艾拉莫德形态 1 其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱在约 26.00、约 24.56、约 20.80、约 19.56、约 17.54、约 10.92 和约 6.88 有峰。

2、一种艾拉莫德结晶形态，其特征在于，所述的艾拉莫德形态 2 其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱在约 24.48、约 22.60、约 21.76、约 19.52、约 10.84、约 18.08、约 17.56、约 16.92、约 11.20、约 9.36、约 8.64、约 7.48、约 6.84、约 6.52 和约 5.60 有峰。

3、一种艾拉莫德结晶形态，其特征在于，所述的艾拉莫德形态 3 其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱在约 27.28、约 25.68、约 25.24、约 24.40、约 24.04、约 23.08、约 20.16、约 17.52、约 10.56 和约 6.00 有峰。

4、一种艾拉莫德结晶形态，其特征在于，所述的艾拉莫德形态 4 其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱在约 20.72、约 19.52、约 18.88、约 17.56、约 10.84、约 9.04 和约 6.80 有峰。

5、一种艾拉莫德结晶形态，其特征在于，所述的艾拉莫德形态 5 其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱在约 28.00、约 26.08、约 25.64、约 24.36、约 23.6、约 22.92、约 22.56、约 20.64、约 20.00、约 19.52、约 18.32、约 17.60、约 16.36、约 11.52、约 9.32 和约 6.00 有峰。

6、如权利要求 1-5 所述的艾拉莫德结晶形态，其中，艾拉莫德红外吸收光谱在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，其 DSC 吸热转变在约 236-240 $^{\circ}\text{C}$ 。

7、一种制备权利要求 1-5 所述艾拉莫德的方法，其特征在于：将艾拉莫德原料加

入到结晶化溶剂中，加热、回流、过滤，滤液室温放置或冷冻 18-24 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，制得结晶形态艾拉莫德。

8、如权利要求 7 所述的制备方法，其特征在于所述的结晶化溶剂选自（1）乙醇（2）乙腈（3）二甲基甲酰胺（4）丙酮（5）二氯甲烷。

9、一种药物组合物，该组合物含权利要求 1-5 所定义的结晶形态艾拉莫德和一种或多种药用赋形剂。

10、权利要求 1-5 所定义的结晶形态艾拉莫德作为活性成分在制备治疗风湿关节炎药物方面的应用。

艾拉莫德结晶形态及其组合物

技术领域

本发明属自身免疫调节药物技术领域，更具体的说，本发明涉及艾拉莫德结晶形态其制备方法及其用于制备药物制剂的用途。

背景技术

风湿关节炎 (rheumatoid arthritis RA) 是一种致残性较强的系统性自身免疫性疾病，如不积极有效的治疗，一般在 1 至 2 年内将发生关节侵蚀性病变。目前，RA 治疗为两大类药物，非甾体类抗炎镇痛药 (NSAIDs) 和改变病程抗风湿药 (DMARDs)。NSAIDs 主要作用是减轻 RA 患者的关节疼痛、肿胀及改善关节功能，但并不改变疾病的进展，也不能防止关节的破坏，其对胃肠道的严重不良反应限制了它的使用。与 NSAIDs 相比，DMARDs 的起效较慢、不良反应较多，且随服药时间延长，疗效下降，但可阻止病程进展，防止关节破坏。为克服上述缺陷，天津药物研究研发了抑制细胞因子(包括白介素-1, 6, 8)的产生、抑制淋巴细胞的增生抑制细胞因子(包括白介素-1, 6, 8)的产生和抑制淋巴细胞的增生的非甾体抗炎药艾拉莫德(Iguratimod, T-614)，研究结果表明，艾拉莫德对首次应用病情改善抗风湿药 (DMARDs) 治疗的患者和对此类药物耐药的患者来说均有效。

艾拉莫德的通用名为 Iguratimod，化学名为 N-[3-(甲酰胺基)-4-氧-6-苯氧基-4H-1-苯并吡喃-7-基]-甲烷磺酰胺，英文名称为：N-[3-(formylamino)-4-oxo-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-7-yl]-methanesulfonamide，其化学结构、制造方法、用途在日本特开 2001-240540 的特许公报已有收载，日本特开平 2-49778 号和日本再共表平 6-623714 号公开发表了艾拉莫德解热镇痛、抗关节炎作用，免疫调节作用，对自身免疫疾病的预防、治疗作用。

艾拉莫德是一种治疗关节炎的新型药物，不仅能选择性抑制 COX-2，而且能调节 T-细胞，具有自身免疫调节作用，比现存疗法具有更好的疗效和更少的副

作用。Chem. Pharm. Bull. 48<1> 131-139. 2000. 和日本专利 No97840 叙述了艾拉莫德粉末制备。关于艾拉莫德结晶形态，迄今未见有关晶型的文献报道。

发明内容

本发明的目的在于提供一种或多种艾拉莫德晶型，用于治疗关节炎。

本发明的另一个目的在于提供适合工业化生产的艾拉莫德晶型的制备法。

本发明的再一个目的在于提供含有艾拉莫德晶型的药物组合物。

本发明还有一个目的是公开了含有艾拉莫德晶型的药物组合物在制备治疗风湿关节炎药物方面的应用。

本发明人在实验中意外的发现艾拉莫德具有多种结晶形态，与公开的艾拉莫德粉末相比，不同的晶体表现出优良的理化性质，溶媒回收经济，含水量相对稳定并可直接用于药物的制剂如胶囊和颗粒剂中从而改善了制剂的性能。本发明基于上述发现得以完成。

本发明所公开的 1-5 种结晶形态具有良好的熔点和质量，其质量纯度至少为 99.5%。结晶形态的艾拉莫德晶型具有大规模合成或配制成治疗用制剂所需的性能，对光、湿、热稳定，便于生产、储存。

为实现本发明的上述目的，采用如下技术方案：

本发明所述的艾拉莫德新结晶形态，主要包括：乙醇溶剂化形（以下称“形态 1”），乙腈溶剂化形（以下称“形态 2”），二甲甲酰胺溶剂化形（以下称“形态 3”），丙酮溶剂化形（以下称“形态 4”），二氯甲烷溶剂化形（以下称“形态 5”）。

其中，艾拉莫德形态 1，其使用 Cu-K α 辐射，以度 2θ 表示的 X 射线粉末衍射光谱（“XRD”）在约光谱基本上在约 26.00、约 24.56、约 20.80、约 19.56、约 17.54、约 10.92 和约 6.88 有一个或多个（以任何组合）峰；

结晶形态 2 的艾拉莫德其以度 2θ 表示的使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射光谱（“XRD”）基本上在约 24.48、约 22.60、约 21.76、约 19.52、约 10.84、约 18.08、约 17.56、约 16.92、约 11.20、约 9.36、约 8.64、约 7.48、约 6.84、约 6.52 和约 5.60 有一个或多个（以任何组合）峰；

结晶形态 3 的艾拉莫德其以度 2θ 表示的使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射光谱（“XRD”）基本上在约 27.28、约 25.68、约 25.24、约 24.40、约 24.04、

约 23.08、约 20.16、约 17.52、约 10.56 和约 6.00 有一个或多个（以任何组合）峰；

结晶形态 4 的艾拉莫德其以度 2θ 表示的使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射光谱（“XRD”）基本上在约 20.72、约 19.52、约 18.88、约 17.56、约 10.84、约 9.04 和约 6.80 有一个或多个（以任何组合）峰

结晶形态 5 的艾拉莫德其以度 2θ 表示的使用 Cu-K α 辐射的 X 射线粉末衍射光谱（“XRD”）基本上在约 28.00、约 26.08、约 25.64、约 24.33、约 23.6、约 22.92、约 22.56、约 20.64、约 20.00、约 19.52、约 18.32、约 17.60、约 16.36、约 11.52、约 9.32 和约 6.00 有峰。

本发明所述 1-5 种结晶形态的艾拉莫德红外吸收光谱在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，其 DSC 吸热转变在约 236-240 $^{\circ}\text{C}$ 。

本发明提供的晶状艾拉莫德 1-5 种形态，测试方法如下：

1. X-射线粉末衍射：

仪器：日本理学 D/MAX-2500 X 射线多晶粉末衍射仪

靶：Cu-K α 辐射（ $\lambda = 1.5405\text{\AA}$ ）， $2\theta = 2-40^{\circ}\text{C}$

阶跃角：0.04 $^{\circ}$

计算时间：0.5 秒

管压：40KV

管流：100mA

扫描速度：8 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$

滤片：石墨单色器

2. 差示扫描量热法（DSC）：

仪器：日本理学标准型 TG-DTA 分析仪

温度范围：室温~400 $^{\circ}\text{C}$

升温速度：10 $^{\circ}\text{C}/\text{分钟}$

新结晶形态的晶状艾拉莫德 1-5 种晶体，其吸热转变在约 236-240 $^{\circ}\text{C}$ 。

3. 红外光谱（IR）：

仪器：PE-983G 红外光谱仪

样品制备：KBr 压片

新结晶形态晶状艾拉莫德 1-5 种晶体（溴化钾压片）的红外光谱波数为（ cm^{-1} ）为：在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，

4. 熔点：

仪器：YTR-3 型熔点仪（天津大学精密仪器厂）

新结晶形态晶状艾拉莫德 1-5 种晶体熔点为 237-238℃。

本发明制备 1-5 种结晶形态艾拉莫德的方法，包括将艾拉莫德原料加入结晶化溶剂中，加热、回流、过滤，滤液室温放置冰箱 18-24 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，制得 晶状艾拉莫德。其中所述的结晶化溶剂选自（1）乙醇（2）乙腈（3）二甲基甲酰胺（4）丙酮（5）二氯甲烷。

结晶形态艾拉莫德理化性质及其药效学研究

一、艾拉莫德 1-5 种结晶形态的稳定性

取 1-5 种结晶形态的艾拉莫德于称量瓶中，分别于 60℃、4500±500LX 光照，和 75%相对湿度下放置，于 5 天、10 天取样，HPLC 法测定有关物质，结果如表 1

表 1 1-5 种结晶形态的艾拉莫德影响因素测定结果

放置条件		原有粉末	新形态 1-5
	时间	杂质总量%	杂质总量%
	0 天	未检出	未检出
60℃	5 天	0.064	0.31
60℃	10 天	0.072	0.48
光照	5 天	0.018	0.10
光照	10 天	0.040	0.19
92.5%湿度	5 天	0.016	0.09
92.5%湿度	10 天	0.010	0.11

结论：1-5 种结晶形态的艾拉莫德在 60℃、4500±500LX 光照和 92.5%相对湿度下放置 10 天，有关物质均未见明显增加。

二、大鼠口服艾拉莫德五种晶型原料后的药代动力学

本本发明提供了风湿关节炎的治疗方法，该方法是对患者给与药理学上有效量的结晶形态的艾拉莫德。

本发明的结晶形态艾拉莫德在制备治疗风湿关节炎药物方面显现出较高的生物活性。

试验材料和方法

1. 受试原料:

天津药物研究合成的艾拉莫德乙醇晶型、乙腈晶型、丙酮晶型、二甲基甲酰胺晶型、二氯甲烷晶型。

2 分组给药

选用 Wistar 大鼠 30 只，按体重随机分为 5 组，每组 6 只，雌雄兼用，禁食 16 小时后，各组分别口服灌胃艾拉莫德五种晶型（乙醇晶型、乙腈晶型、丙酮晶型、DMF 晶型、二氯甲烷晶型），剂量各为 10mg/kg。分别于给药后 0.17、0.5、1、2、3、4、6、8、12、18 和 24 小时眼眶取血，分离血清，-20℃保存待测。

3 色谱条件

固定相：Diamonsil™ C₁₈ 柱，10 μm，250×4.6mm (I.D.)，柱温 30℃。

流动相：乙腈：0.1%磷酸=40：60，流速：1ml/min。

检测波长：257nm，灵敏度：0.005AUFs。

进样量：20 μl。

4 血样处理

取大鼠血清 200 μl，加入内标（艾拉莫德中间体 200 μg/ml）10 μl，混匀后加入 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 200 μl，振荡 10min，放置 30 分钟，以 10000 转/min 的速度离心 10min，取上清液 20 μl 进样。

5 血药浓度测定

测定标准曲线后，得出直线回归方程 ($y=ax+b$)。测定大鼠给药后血样所得峰面积的比值，根据直线回归方程计算出血药浓度，并经 3P97 药代计算程序计算药代参数。

6 仪器

HPLC 测试系统：岛津 SPD-10A UV 检测器，Hi-Tech P4000 高压泵，LabAlliance AS1000 自动进样器，ANASTAR 色谱工作站。

HT-230A 柱温箱：天津市恒奥科技发展有限公司生产。

TGL-16G 台式高速离心机：上海安亭科学仪器厂制造。

WX-80A 微型旋涡混合仪：上海沪西分析仪器厂生产。

7. 研究结果

药物	C_{max} (ng/ml)	AUC($_{0-Tn}$) (ng·hr /ml)	T _{peak} (min)
形态 1-5	1783.8±359.4	4863.2±1332.3	45±9.5
原粉末	1904.0±683.4	4955.0±1533.3	60±59.2

注：表中数据为平均数±标准差(n=6)。

结论：大鼠口服艾拉莫德五种晶型原料后的药代动力学研究表明，大鼠口服灌胃 10mg/kg 的艾拉莫德五种晶型，从药代参数可见，五种晶型的不同参数之间可能存在一定差异，但基本都在同一个数量级范围内，五种晶型均可以开发成新的药物，五种晶型的结构稳定，在动物体内的吸收、消除基本一致。

本发明提供的药物组合物含有结晶形态的艾拉莫德和药学上可接受的载体。

本发明结晶形态的艾拉莫德，适于口服给药制剂，如片剂包括速释片、咀嚼片、分散片、泡腾片、缓释片、控释片、肠溶片等；胶囊剂包括硬胶囊、软胶囊、缓释胶囊、控释胶囊、肠溶胶囊等；颗粒剂包括混悬颗粒、泡腾颗粒、肠溶颗粒、缓释颗粒、控释颗粒等；口服溶液剂；口服混悬剂；糖浆剂等等。本发明的艾拉莫德微粉，还适于外用制剂如凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、糊剂、贴剂等等。制备口服固体制剂时，可将艾拉莫德和适宜药用辅料制成颗粒装袋或装入明胶胶囊或压制成片。

药理学上可接受的载体包括一种或多种药用赋形剂，例如粘合剂、稀释剂、崩解剂、防腐剂、分散剂、助流剂和润滑剂。组合物可含 12.5-125mg（通常为 25-75mg）的结晶形态的艾拉莫德。本组合物经口给药的最佳形式为片剂，片剂一般每片含 12.5-125mg（通常为 25-75mg）的结晶形态的艾拉莫德。最佳为每片含 25mg 结晶形态的艾拉莫德。

附图说明：

图 1 是形态 1 的结晶的 XRD 图，图 2 是对形态 1 的结晶进行差示扫描量热测定而得到的差示热分析图，图 3 是形态 1 的结晶的红外光谱图，图 4 是形态 2

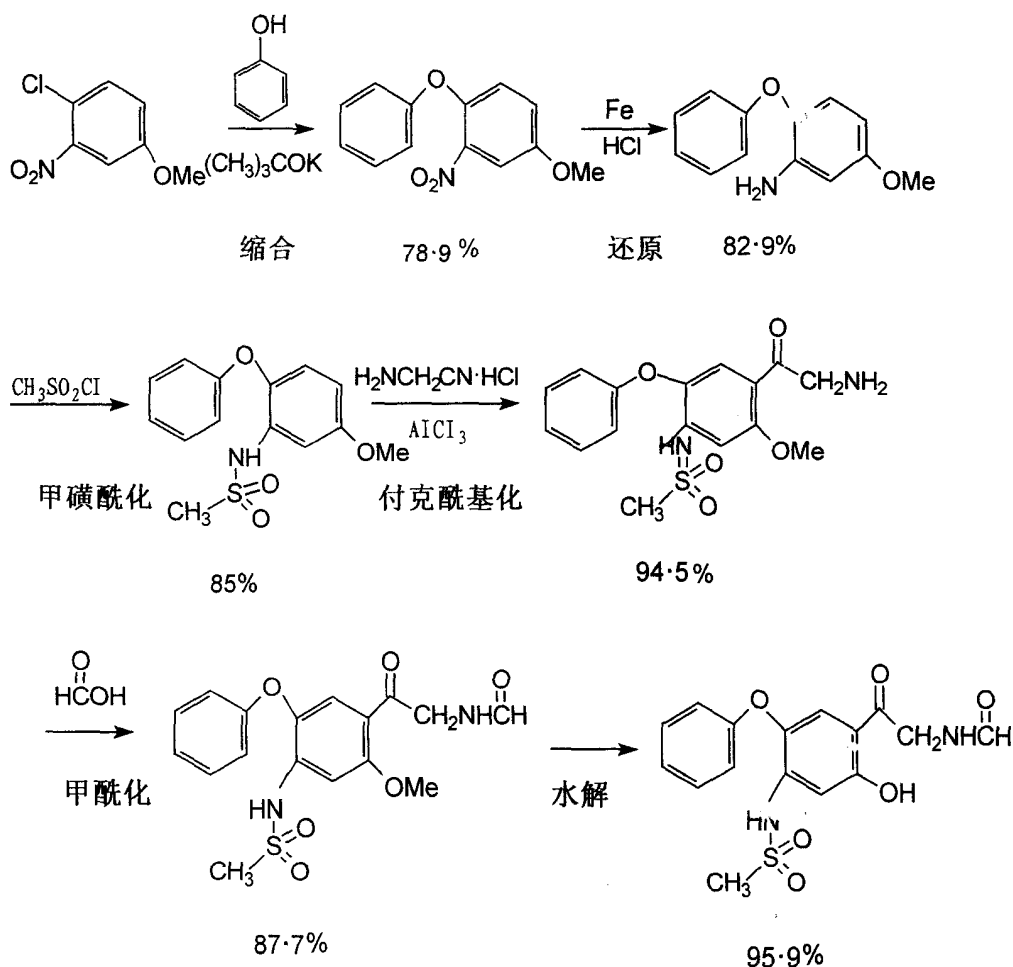
的结晶的 XRD 图, 图 5 是形态 3 的结晶的 XRD 图, 图 6 是形态 4 的结晶的 XRD 图, 图 7 是形态 5 的结晶的 XRD 图。

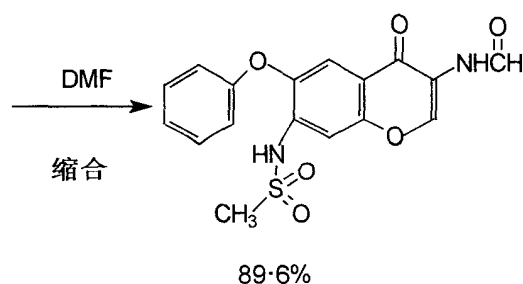
具体实施方式

下面的实施例是对本发明的进一步举例说明, 而不是限定。

除非另有说明, 在本文中, 温度是指摄氏温度(°C), 室温是指约 18-23°C。本发明者已鉴别出几种不同的结晶艾拉莫德形态, 已用几种方法(通常是用 XRD、DSC 和 IR) 对它们的特性进行表征。

按照 Chem. Pharm. Bull. 48<1> 131-139. 2000. 和日本专利 No97840 的叙述, 以 4-氯-3-硝基苯甲醚为起始原料, 与苯酚反应, 生成 4-苯氧基-3-硝基苯甲醚, 铁粉还原反应得 4-苯氧基-3-氨基苯甲醚, 经甲磺酰氯酰化反应生成 3-甲磺酰胺-4-苯氧基苯甲醚, 再与氨基乙腈盐酸盐反应, 经酰化、环和, 共 7 步反应制备艾拉莫德。合成路线如下:





艾拉莫德

实施例 1. 形态 1 制备：取艾拉莫德 10 克置入 2000 毫升园底烧瓶中，加入 1000-1500 毫升分析纯乙醇及活性炭，加热、回流、过滤，滤液室温放置 18 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，得 9.8 克形态 1，熔点 237-238℃。

形态 1 的 XRD 图在约 26.00、约 24.56、约 20.80、约 19.56、约 17.54、约 10.92 和约 6.88 有峰，其 DSC 吸热转变在约 236-240℃；该红外吸收光谱(IR) (KBr, cm^{-1}) 在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，见图 1-3。

实施例 2. 形态 2 制备：取艾拉莫德 10 克置入 1000 毫升园底烧瓶中，加入 500-1000 毫升分析纯乙腈及活性炭，加热、回流、过滤，滤液室温放置 24 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，得 9.5 克形态 2。熔点 237-238℃。

形态 2 的 XRD 图在约 24.48、约 22.60、约 21.76、约 19.52、约 10.84、约 18.08、约 17.56、约 16.92、约 11.20、约 9.36、约 8.64、约 7.48、约 6.84、约 6.52 和约 5.60 有峰，其 DSC 吸热转变在约 236-240℃；该 IR(KBr, cm^{-1}) 在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，差示热分析图，红外光谱图与形态 1 相同，见图 2-3。

实施例 3. 形态 3 制备：取艾拉莫德 10 克置入 100 毫升园底烧瓶中，加入 20 毫升分析纯二甲基甲酰胺及活性炭，加热、回流、过滤，滤液室温放置冰箱 18 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，得 9.5 克形态 3。熔点 237-238℃。

形态 3 的 XRD 图在约 27.28、约 25.68、约 25.24、约 24.40、约 24.04、约 23.08、约 20.16、约 17.52、约 10.56 和约 6.00 有峰，其 DSC 吸热转变在约 236-240℃；该 IR(KBr, cm^{-1}) 在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、

1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，差示热分析图，红外光谱图与形态 1 相同，见图 2-3。

实施例 4. 形态 4 制备：取艾拉莫德 10 克置入 2000 毫升园底烧瓶中，加入 1000 毫升分析纯丙酮及活性炭，加热、回流、过滤，滤液室温放置 18 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，得 9.7 克形态 4。熔点 237-238℃。

形态 4 的 XRD 图在约 20.72、约 19.52、约 18.88、约 17.56、约 10.84、约 9.04 和约 6.80 有峰，其 DSC 吸热转变在约 236-240℃；该 IR(KBr, cm^{-1}) 在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，差示热分析图，红外光谱图与形态 1 相同，见图 2-3。

实施例 5. 形态 5 制备：取艾拉莫德 10 克置入 2000 毫升园底烧瓶中，加入 1000 毫升分析纯二氯甲烷及活性炭，加热、回流、过滤，滤液室温放置 18 小时，过滤，滤饼洗涤，50-60℃减压干燥，得 9.7 克形态 5。熔点 237-238℃。

形态 5 的 XRD 图在约 28.00、约 26.08、约 25.64、约 24.36、约 23.6、约 22.92、约 22.56、约 20.64、约 20.00、约 19.52、约 18.32、约 17.60、约 16.36、约 11.52、约 9.32 和约 6.00 有峰，其 DSC 吸热转变在约 236-240℃；该 IR(KBr, cm^{-1}) 在约 3342、3276、3123、3065、2869、1687、1621、1531、1489、1425、1358、1264 和 1156 cm^{-1} 有特征性谱带，差示热分析图，红外光谱图与形态 1 相同，见图 2-3。

实施例 6

结晶形态的艾拉莫德片剂制备

一. 处方

艾拉莫德	25g
微晶纤维素 (PH-101)	70.7g
羧甲基淀粉钠	37g
微晶纤维素 (PH-302)	46.6g
十二烷基硫酸钠	3.7g
硬脂酸镁	2g

制成 1000 片

二.制备过程

将艾拉莫德原料药研磨，过 200 目筛，滤过，抽干，60⁰C 干燥，检查有关物质，即得。取处方量的微晶纤维素（PH-101）、羧甲基淀粉钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁过 100 目筛；微晶纤维素（PH-302）过 80 目筛。将处方量的微晶纤维素（PH-101）、十二烷基硫酸钠及 1/2 处方量的羧甲基淀粉钠混匀，过 80 目筛 3 遍。用分步稀释法将艾拉莫德与均匀的辅料研磨混匀，过 60 目筛三次。加 20%HPMC60%的乙醇溶液适量，以 20 目筛制粒。置 60⁰C 干燥，以 30 目筛整粒，称重确定其余辅料加入量，加其余辅料 1/2 处方量羧甲基淀粉钠、微晶纤维素（PH-302）、硬脂酸镁，混合均匀，过 20 目筛 3 次。取样测定含量及有关物质，定片重，压片，制成片剂。

溶出度测定：

照《中国药典》2000 版二部（附录 X C 第二法）要求依法操作，以磷酸盐缓冲液（0.05mol/L pH8）1000ml 为溶剂，调整转速为每分钟 100 转，于 5、10、20、30、45、60 分钟取样，紫外分光光度法测定，样品的溶出度结果如下

艾拉莫德制剂溶出度测定结果(%)

样品	5分钟	10分钟	20分钟	30分钟	45分钟	60分钟
1	80.17	91.80	99.07	101.1	102.0	102.4
2	79.75	92.42	98.23	100.3	101.1	101.1
3	78.92	83.07	98.03	98.65	99.27	99.90
4	74.56	90.76	98.23	98.23	99.69	99.27
5	76.22	95.12	99.69	100.1	100.1	101.8

实施例 7

艾拉莫德速释片的制备

一. 处方

处方组成	样品 1	样品 2	样品 3
艾拉莫德形态 1-3	25g	25g	25g
乳糖	50g	25g	50g
微晶纤维素	50g	50g	25g
甘露醇	/	37.5g	/
交联羧甲基纤维素钠	20g	20g	24g
十二烷基硫酸钠	4.5g	5g	/

聚维酮 K30	适量	适量	适量
硬脂酸镁	3g	3g	2.3g
制成 1000 片			

二.制备过程

(1) 将原、辅料粉碎分别过 200 目筛，备用。

(2) 除聚维酮 K30、硬脂酸镁外，按处方称取处方量，60 目筛混合均匀，加 10%PVP-K30 溶液制软材，30 目筛制粒，60℃干燥 2 小时。

(3) 取上述颗粒，加入处方量的硬脂酸镁，20 目筛整粒。压片，控制压力 3~4 公斤。

溶出度测定：

照中国药典 2000 年版要求，以磷酸盐缓冲液（pH 为 7.8）为溶出介质，浆法，转速为 100 转 / 分，紫外分光光度法测定，样品 1、样品 2 及常规片溶出度测定结果如下：

取样时间 (分)	释放量 (%)			
	样品 1	样品 2	样品 3	常规片
2	93.9	75.0	/	/
5	99.0	96.0	90.0	63.4
10	99.4	99.6	98.7	78.3
15	96.8	100.9	/	/
20	95.3	100.2	101.0	88.1
30			99.0	96.4
45				100.3
60				102.3

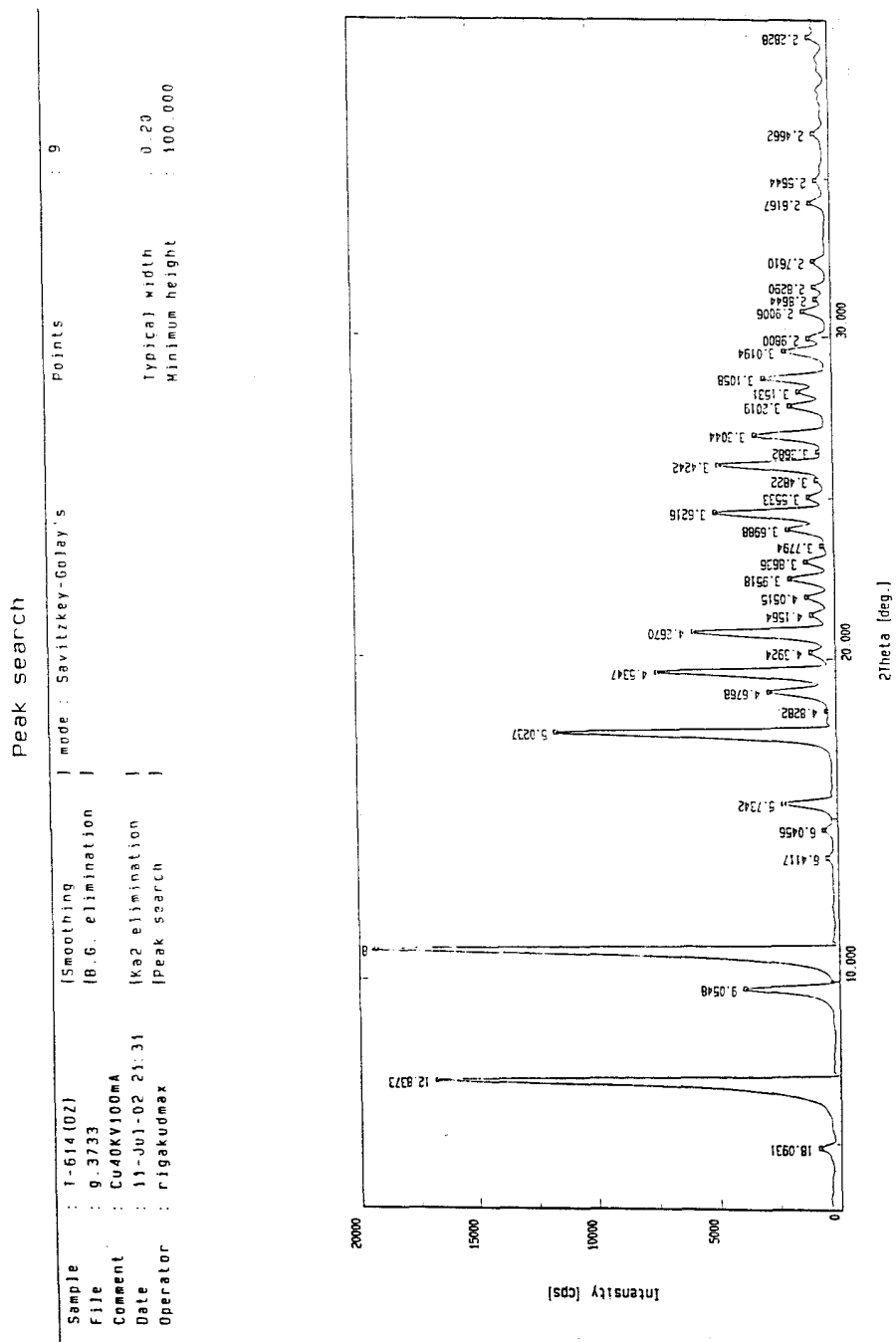


图 1a

Peak search														
Sample	File	Operator	Intensity	I/Io	Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	
Date														
1-6141021	g 3733	rigakudmax												
11-Jul-02 21:31														
Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	4.880	0.235	18.0931	858	4	31	30.800	0.235	2.9006	1176			6	
2	6.880	0.235	12.8373	16729	87	32	31.200	0.188	2.8644	634			3	
3	9.760	0.235	9.0548	3878	20	33	31.600	0.235	2.8290	688			4	
4	10.920	0.235	8.0954	19298	100	34	32.400	0.282	2.7610	688			4	
5	13.800	0.282	6.4117	443	2	35	34.240	0.282	2.6167	831			4	
6	14.640	0.282	6.0456	574	3	36	34.960	0.235	2.5644	567			3	
7	15.440	0.235	5.7342	2228	12	37	36.400	0.329	2.4662	546			3	
8	17.640	0.282	5.0237	11559	60	38	39.440	0.235	2.2828	792			4	
9	18.360	0.188	4.8282	395	2									
10	18.960	0.235	4.6768	2759	14									
11	19.560	0.282	4.5347	7382	38									
12	20.200	0.282	4.3924	1024	5									
13	20.800	0.282	4.2670	5842	30									
14	21.360	0.282	4.1564	972	5									
15	21.920	0.235	4.0515	1160	6									
16	22.480	0.235	3.9518	1860	10									
17	23.000	0.282	3.8636	1190	6									
18	23.520	0.235	3.7794	486	3									
19	24.040	0.235	3.6988	1899	10									
20	24.560	0.282	3.6216	4886	25									
21	25.040	0.282	3.5533	1023	5									
22	25.560	0.188	3.4822	694	4									
23	26.000	0.282	3.4242	4744	25									
24	26.440	0.188	3.3682	608	3									
25	26.960	0.282	3.3044	3205	17									
26	27.840	0.235	3.2019	1756	9									
27	28.280	0.235	3.1531	1406	7									
28	28.720	0.282	3.1058	2838	15									
29	29.560	0.235	3.0194	1962	10									
30	29.960	0.235	2.9800	951	5									

图 1b

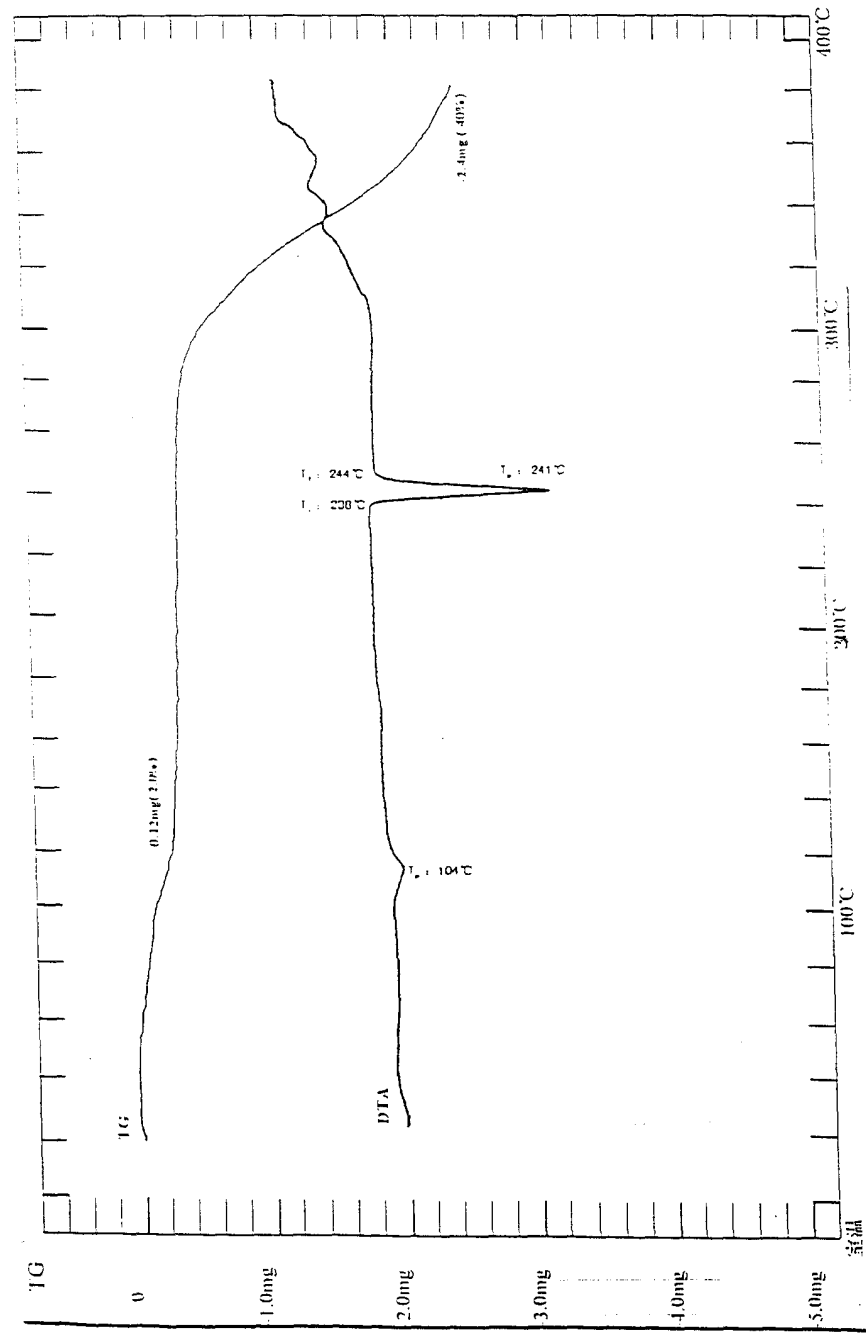
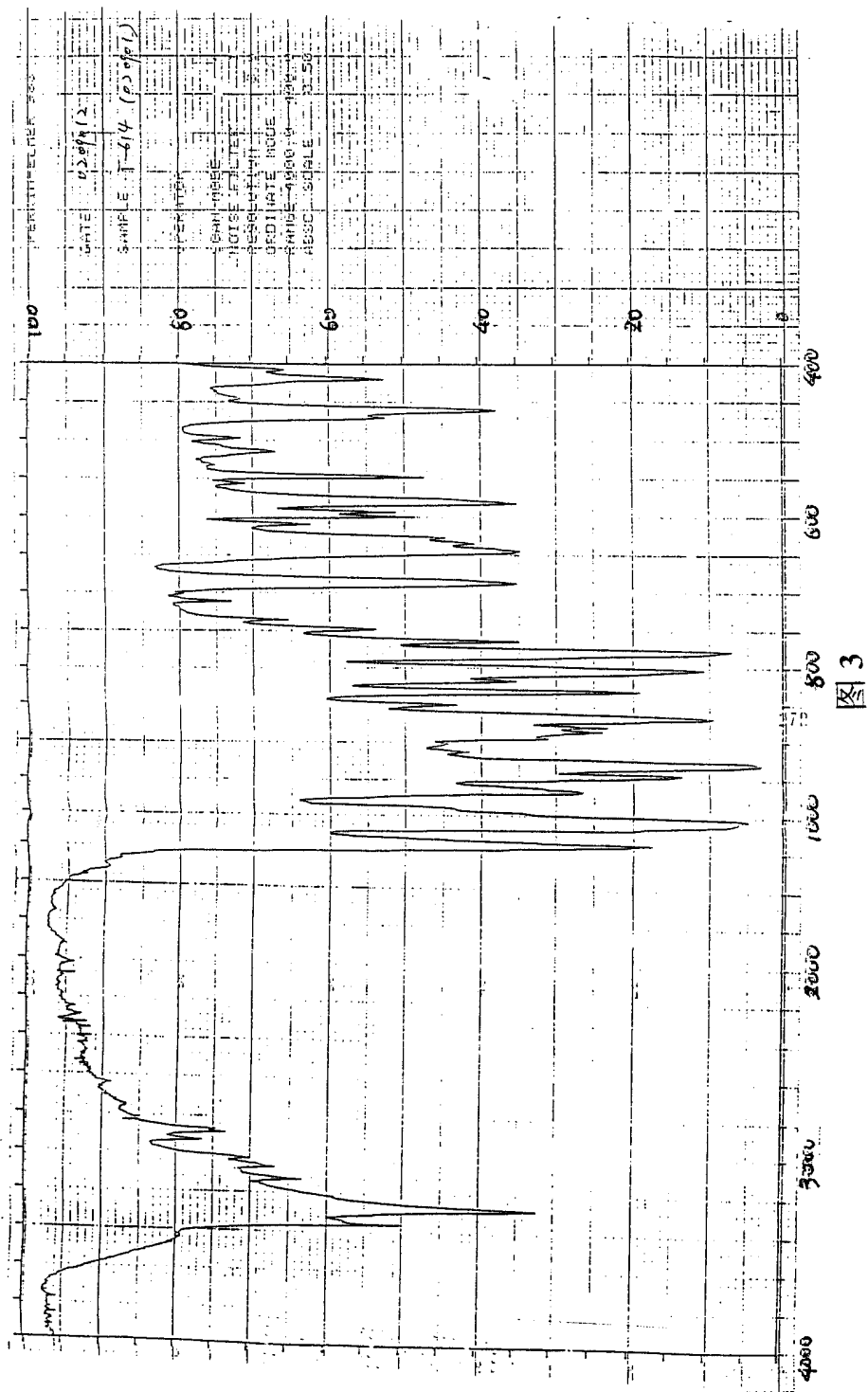
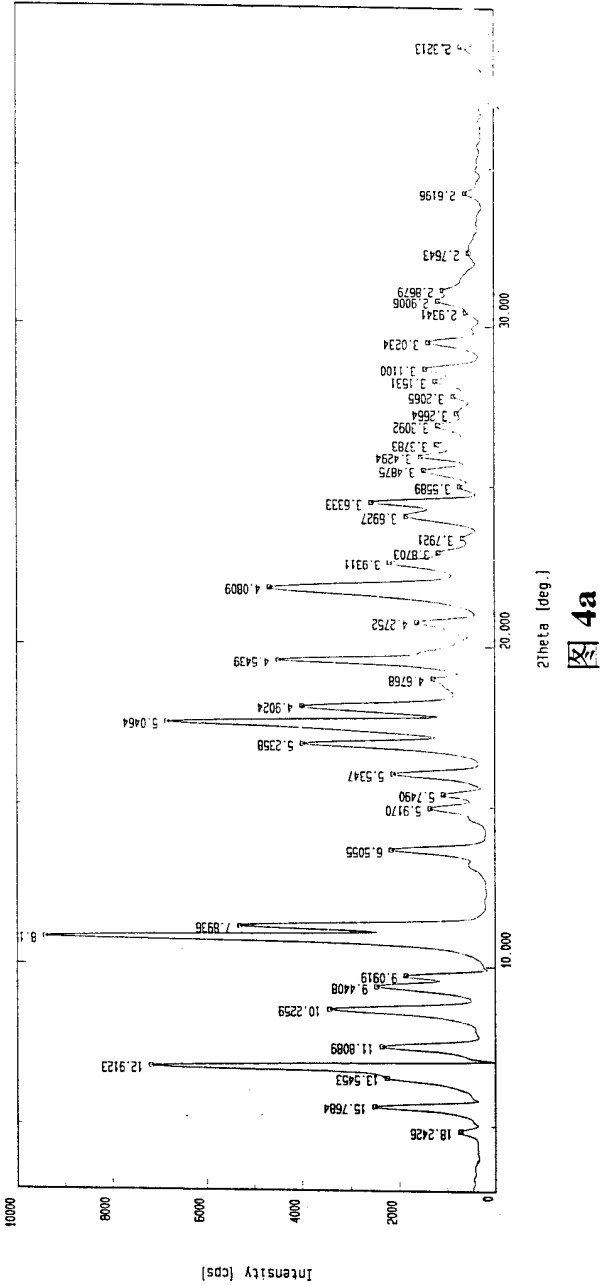


图 2



Peak search				
Sample	: T-614 20020901	[Smoothing] mode : Savitzky-Golay's	Points : 9
File	: 9.4339	[B.G. elimination]	
Comment	: Cu40KV100mA			
Date	: 12-Sep-02 14:12	[K α 2 elimination]	Typical width : 0.20
Operator	: rigakudmax	[Peak search]	Minimum height : 100.000



Peak search													
Sample Date		1-614 20020901 12-Sep-02 14.12		File Operator		9.4339 rigakudmax		Comment		Cu40KV100mA			
Peak No.	2 <th>Theta</th> <th>FWHM</th> <th>d-value</th> <th>Intensity</th> <th>I/Io</th> <th>Peak No.</th> <th>2<th>Theta</th><th>FWHM</th><th>d-value</th><th>Intensity</th><th>I/Io</th></th>	Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	Peak No.	2 <th>Theta</th> <th>FWHM</th> <th>d-value</th> <th>Intensity</th> <th>I/Io</th>	Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	4.040	0.235	10.2426	720	0	31	26.920	0.202	3.3092	1175	12		
2	5.600	0.235	15.7604	2516	27	32	27.200	0.329	3.2664	702	0		
3	6.520	0.100	13.5453	2259	24	33	27.000	0.235	3.2065	053	9		
4	6.840	0.235	12.9123	7170	76	34	20.200	0.235	3.1531	1220	13		
5	7.400	0.235	11.0009	2364	25	35	20.600	0.202	3.1100	1439	15		
6	8.640	0.202	10.2259	3442	37	36	29.520	0.202	3.0234	1374	15		
7	9.360	0.235	9.4408	2473	26	37	30.440	0.100	2.9341	589	6		
8	9.720	0.235	9.0919	1863	20	38	30.000	0.235	2.9006	1167	12		
9	10.840	0.235	0.1549	9413	100	39	31.160	0.202	2.0679	1073	11		
10	11.200	0.235	7.0936	5302	56	40	32.360	0.202	2.7643	534	6		
11	13.600	0.202	6.5055	2162	23	41	34.200	0.329	2.6196	607	6		
12	14.960	0.235	5.9170	1356	14	42	30.760	0.202	2.3213	694	7		
13	15.400	0.235	5.7490	1073	11								
14	16.000	0.235	5.5347	2126	23								
15	16.920	0.235	5.2350	3907	42								
16	17.560	0.235	5.0464	6030	73								
17	18.080	0.202	4.9024	3932	42								
18	18.960	0.235	4.6768	1202	14								
19	19.520	0.202	4.5439	4404	40								
20	20.760	0.235	4.2752	1621	17								
21	21.760	0.376	4.0009	4665	50								
22	22.600	0.329	3.9311	2100	23								
23	22.960	0.100	3.0703	1166	12								
24	23.440	0.235	3.7921	667	7								
25	24.080	0.329	3.6927	1041	20								
26	24.480	0.235	3.6333	2561	27								
27	25.000	0.235	3.5509	722	0								
28	25.520	0.329	3.4075	1464	16								
29	25.960	0.235	3.4294	1530	16								
30	26.360	0.329	3.3703	1197	13								

2002-Sep-12 15:40:00 Page-2

2002-Sep-12 15:40:00 Page-2

图 4b

Peak search

Sample : I-514 20020901-1		File : g 4340		Comment : Cu40KV100mA	
Date : 12-Sep-02 14:20		Operator : rigakudmax			
Peak No	2 θ heta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	6.000	0.235	14.7180	5044	46
2	10.560	0.262	8.3705	11025	100
3	12.040	0.235	7.3447	898	8
4	12.520	0.235	7.0642	1114	10
5	14.840	XXXX	5.9646	405	4
6	15.960	0.262	5.5485	569	5
7	16.880	0.235	5.2481	590	5
8	17.520	0.471	5.0578	5574	51
9	18.440	0.262	4.8075	4534	41
10	18.800	0.235	4.7162	2148	19
11	19.600	0.262	4.5255	949	9
12	20.160	0.235	4.4010	2152	20
13	20.720	0.262	4.2833	1689	15
14	21.200	0.262	4.1874	1951	18
15	21.880	0.262	4.0588	1932	18
16	22.240	0.141	3.9939	656	6
17	23.080	0.329	3.8504	3970	36
18	24.040	0.235	3.6988	3764	34
19	24.400	0.235	3.6450	3702	34
20	25.240	0.262	3.5256	3780	34
21	25.680	0.262	3.4662	3822	35
22	26.120	0.188	3.4088	1230	11
23	26.960	0.235	3.3044	2271	21
24	27.280	0.262	3.2664	3927	36
25	28.360	0.262	3.1444	566	5
26	29.120	0.262	3.0640	1583	14
27	29.800	0.262	2.9957	888	8
28	31.960	0.518	2.7980	920	8
29	34.560	0.141	2.5932	525	5
30	38.320	0.188	2.3469	513	5

图 5b

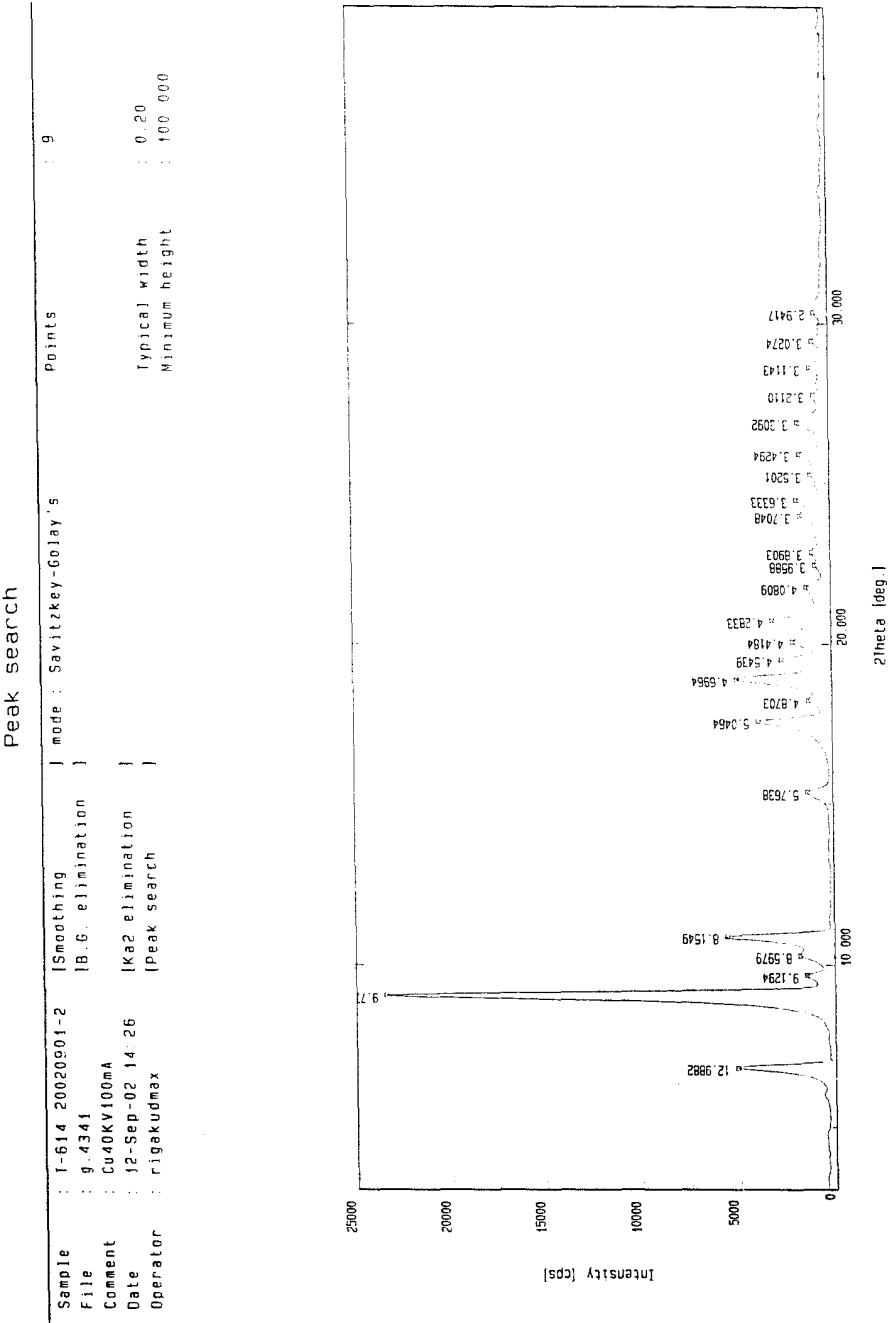


图 6a

Peak search

Sample	: T-614 20020901-2		File	: g_4341		Comment	: Cu40KV100mA						
Date	: 12-Sep-02 14:26		Operator	: rigakudmax									
Peak No.	2 <th>Theta</th> <th>FWHM</th> <th>d-value</th> <th>Intensity</th> <th>I/Io</th> <th>Peak No.</th> <th>2<th>Theta</th><th>FWHM</th><th>d-value</th><th>Intensity</th><th>I/Io</th></th>	Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	Peak No.	2 <th>Theta</th> <th>FWHM</th> <th>d-value</th> <th>Intensity</th> <th>I/Io</th>	Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	6.800	0.282	12.9882	5094	22								
2	9.040	0.282	9.7743	23438	100								
3	9.680	0.235	9.1294	1441	6								
4	10.280	0.235	8.5979	1786	8								
5	10.840	0.282	8.1549	5575	24								
6	15.350	0.329	5.7638	1320	6								
7	17.560	0.282	5.0464	3851	16								
8	18.200	0.282	4.8703	1245	5								
9	18.880	0.329	4.6964	4925	21								
10	19.520	0.235	4.5439	2598	11								
11	20.080	0.282	4.4184	2020	9								
12	20.720	0.329	4.2833	3056	13								
13	21.760	0.376	4.0809	1264	5								
14	22.440	0.282	3.9588	831	4								
15	22.840	0.329	3.8903	956	4								
16	24.000	0.329	3.7048	1570	7								
17	24.480	0.235	3.6333	1743	7								
18	25.280	0.235	3.5201	993	4								
19	25.960	0.282	3.4294	1575	7								
20	26.920	0.282	3.3092	1637	7								
21	27.760	0.376	3.2110	788	3								
22	28.640	0.329	3.1143	984	4								
23	29.480	0.235	3.0274	839	4								
24	30.360	0.188	2.9417	702	3								

图 6b

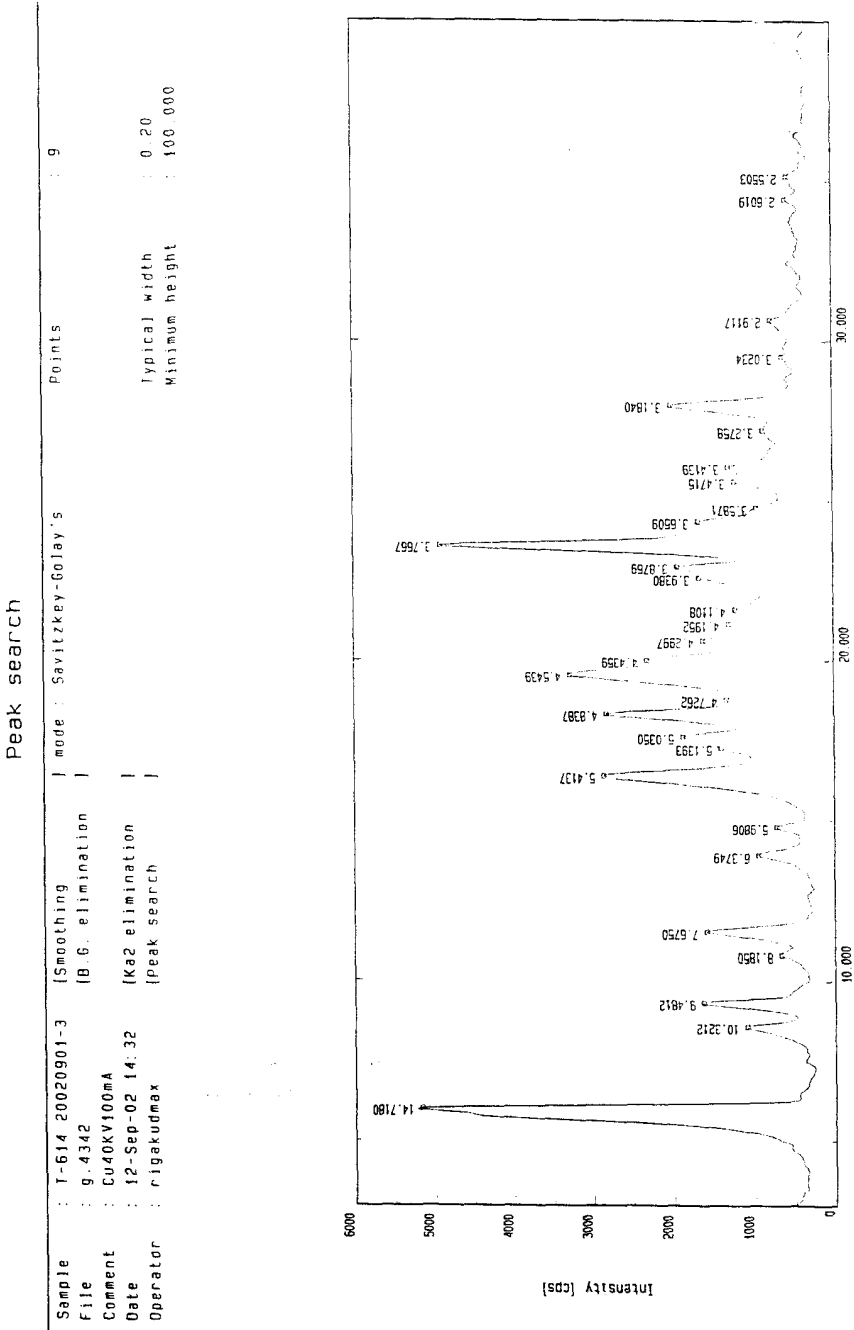


图 7a

Peak search

Sample Date		: T-614 20020901-3 : 12-Sep-02 14:32		File Operator		: g_4342 : rigakudmax		Comment : Cu40Kv100mA			
Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io	Peak No.	2Theta	FWHM	d-value	Intensity	I/Io
1	6.000	0.235	14.7180	5167	100						
2	8.560	0.282	10.3212	1097	21						
3	9.320	0.282	9.4812	1633	32						
4	10.800	xxxxx	8.1850	662	13						
5	11.520	0.376	7.6750	1597	31						
6	13.880	0.282	6.3749	947	18						
7	14.800	0.235	5.9806	714	14						
8	16.360	0.424	5.4137	2856	55						
9	17.240	0.282	5.1393	1405	27						
10	17.600	0.282	5.0350	1879	36						
11	18.320	0.329	4.8387	2818	55						
12	18.760	0.141	4.7262	1338	26						
13	19.520	0.329	4.5439	3280	63						
14	20.000	0.376	4.4359	2312	45						
15	20.640	0.329	4.2997	1629	32						
16	21.160	0.282	4.1952	1303	25						
17	21.600	0.282	4.1108	1223	24						
18	22.560	0.141	3.9380	1669	32						
19	22.920	0.235	3.8769	1938	38						
20	23.600	0.282	3.7667	4904	95						
21	24.360	0.235	3.6509	1680	33						
22	24.800	0.235	3.5871	948	18						
23	25.640	0.329	3.4715	1229	24						
24	26.080	0.282	3.4139	1297	25						
25	27.200	0.141	3.2758	866	17						
26	28.000	0.376	3.1840	2004	39						
27	29.520	0.188	3.0234	626	12						
28	30.680	0.235	2.9117	761	15						
29	34.440	0.329	2.6019	576	11						
30	35.160	0.282	2.5503	551	11						

图 7b