



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103720697 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 16

(21) 申请号 201310752433. 8

A61P 15/12(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 12. 31

A61P 15/18(2006. 01)

(71) 申请人 武汉九珑人福药业有限责任公司

地址 436070 湖北省武汉市葛店经济技术开发区

(72) 发明人 乔炜俊 刘俊勇 喻华耀 陶曙

(74) 专利代理机构 湖北武汉永嘉专利代理有限公司 42102

代理人 乔宇

(51) Int. Cl.

A61K 31/57(2006. 01)

A61K 47/32(2006. 01)

A61K 47/38(2006. 01)

A61P 15/00(2006. 01)

A61P 13/08(2006. 01)

A61P 17/10(2006. 01)

权利要求书1页 说明书9页 附图2页

(54) 发明名称

醋酸环丙孕酮药物制剂及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种醋酸环丙孕酮药物制剂及其制备方法。它是以醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和粘合剂的溶液为原料制备而成,制得的制剂以干重计各组分的质量百分数为:醋酸环丙孕酮微粉 17% ~ 40%,填充剂 40% ~ 75%,崩解剂 1% ~ 15%,润滑剂 0 ~ 2%,助流剂 0% ~ 2%,粘合剂 0.5% ~ 11%,所述原料醋酸环丙孕酮微粉颗粒经激光粒度分析仪测定 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在 5  $\mu$ m 以下。其可最大限度地提高醋酸环丙孕酮药物制剂的溶出,从而提高醋酸环丙孕酮药物制剂的生物利用度;工艺简单,易于工业化生产。

1. 一种醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:它是以醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和粘合剂的溶液为原料制备而成,制得的制剂以干重计各组分的质量百分数为:醋酸环丙孕酮微粉 17%~40%,填充剂 40%~75%,崩解剂 1%~15%,润滑剂 0~2%,助流剂 0%~2%,粘合剂 0.5%~11%,所述原料醋酸环丙孕酮微粉颗粒经激光粒度分析仪测定 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在 5 $\mu$ m 以下。

2. 根据权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:所述原料中粘合剂的溶液为 10~30wt% 的聚维酮水溶液、1~4wt% 的羟丙基甲基纤维素水溶液或 30~50wt% 的蔗糖水溶液。

3. 根据权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:所述原料中粘合剂的溶液为 10~20wt% 的聚维酮水溶液或 1~3wt% 的羟丙基甲基纤维素水溶液。

4. 根据权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒是将醋酸环丙孕酮原料在下述溶剂中加热溶解,浓缩后再冷却结晶,过滤,将滤饼洗涤,然后干燥去除溶剂、粉碎、筛分而得到的,其中所述的溶剂为乙醇、三氯甲烷、乙酸乙酯或甲苯。

5. 根据权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:所述的填充剂为淀粉、乳糖、糊精、硫酸钙、微晶纤维素、羟丙基纤维素或乙基纤维素;所述的崩解剂为交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或预胶化淀粉;所述的助流剂为微粉硅胶或滑石粉;所述的润滑剂为硬脂酸或硬脂酸镁。

6. 根据权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:所述的醋酸环丙孕酮制剂按照国家食品药品监督管理局标准 YBH19892005 的方法检测,30 分钟溶出率为 90% 以上。

7. 如权利要求 1 所述的醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法,其特征在于:它是将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒,经过筛、干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀,压片而得。

## 醋酸环丙孕酮药物制剂及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物制剂及其制备方法,具体涉及一种醋酸环丙孕酮药物制剂及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 醋酸环丙孕酮英文名称:Cyproterone Acetate,化学名:6-氯-1,2-亚甲基-4,6-二烯-3,20-二孕酮醋酸酯,其他名称:环丙孕酮醋酸酯,环丙孕酮酯,色普龙,色普龙醋酸酯,Androcur,Andro-Diane,SH-80714。它由德国 Shering 公司开发,1982 年首次上市,现已经在 15 个国家注册,英国、意大利和欧洲等国药典均有收载。该品为 17 $\alpha$  羟基孕酮类衍生物,其是一种雄性激素拮抗剂,具有很强的抗雄性激素作用,也有孕激素活性。临床可用于治疗男性性欲异常、前列腺肥大及前列腺癌,青春期早熟、妇女多毛症、痤疮、绝经期综合征与戊酸雌二醇联合序贯应用激素替代疗法等。现广泛用作于其他孕激素配伍成复方避孕药剂。

[0003] 但醋酸环丙孕酮几乎不溶于水,因此在水中的溶出度很低,服用后或影响疗效或疗效不稳定。醋酸环丙孕酮目前多用于与其他孕激素配伍制成复方避孕药剂,但未见有增加醋酸环丙孕酮溶出的处方的报道,因此发明一种增加醋酸环丙孕酮溶出的处方制剂是十分必要的。

### 发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术不足,提供一种醋酸环丙孕酮药物制剂及其制备方法。其可最大限度地提高醋酸环丙孕酮药物制剂的溶出,从而提高醋酸环丙孕酮药物制剂的生物利用度;工艺简单,易于工业化生产。

[0005] 为了解决上述技术问题,本发明采用的技术方案如下:

[0006] 一种醋酸环丙孕酮药物制剂,其特征在于:它是以醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂和粘合剂的溶液为原料制备而成,制得的制剂以干重计各组分的质量百分数为:醋酸环丙孕酮微粉 17%~40%,填充剂 40%~75%,崩解剂 1%~15%,润滑剂 0~2%,助流剂 0%~2%,粘合剂 0.5%~11%,所述原料醋酸环丙孕酮微粉颗粒经激光粒度分析仪测定 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在 5 $\mu$ m 以下。

[0007] 按上述方案,所述原料中粘合剂的溶液为 10~30wt% 的聚维酮水溶液、1~4wt% 的羟丙基甲基纤维素水溶液或 30~50wt% 的蔗糖水溶液。

[0008] 按上述方案,所述原料中粘合剂的溶液优选为 10~20wt% 的聚维酮水溶液或 1~3wt% 的羟丙基甲基纤维素水溶液。

[0009] 按上述方案,所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒是将醋酸环丙孕酮原料在下述溶剂中加热溶解,浓缩后再冷却结晶,过滤,将滤饼洗涤,然后干燥去除溶剂、粉碎、筛分而得到的,其中所述的溶剂为乙醇、三氯甲烷、乙酸乙酯甲苯。

[0010] 按上述方案,所述的填充剂为淀粉、乳糖、糊精、硫酸钙、微晶纤维素、羟丙基纤维

素或乙基纤维素；所述的崩解剂为交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素或预胶化淀粉；所述的助流剂为微粉硅胶或滑石粉；所述的润滑剂为硬脂酸或硬脂酸镁。

[0011] 按上述方案，所述的醋酸环丙孕酮制剂按照国家食品药品监督管理局标准 YBH19892005 的方法检测，30 分钟溶出率为 90% 以上，远远超出了现行醋酸环丙孕酮片质量标准要求（75%）。

[0012] 上述醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法，其特征在于：它是将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒，经过筛、干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀，压片而得。

[0013] 本发明的有益效果：本发明提供的醋酸环丙孕酮制剂溶出性能优异，30min 溶出度可达到 90% 以上；稳定性好，经加速试验和长期留样试验质量都未见明显下降，可用于工业化生产；制备方法简单，制造成本低。

#### 附图说明

[0014] 图 1 是本发明实施例 1-2 及对比例 1-2 的醋酸环丙孕酮片溶出曲线，图中：◆为对比例 1 每 5 分钟溶出度测定值；■为对比例 2 每 5 分钟溶出度测定值；▲为实施例 1 每 5 分钟溶出度测定值；\* 为实施例 2 每 5 分钟溶出度测定值；

[0015] 图 2 是本发明实施例 1-4 及对比例 3-4 的醋酸环丙孕酮片溶出曲线，图中：▲为实施例 1 每 5 分钟溶出度测定值；□为实施例 2 每 5 分钟溶出度测定值；●为对实施例 3 中每 5 分钟溶出度测定值；\* 为实施例 4 中每 5 分钟溶出度测定值；- 为对比例 3 每 5 分钟溶出度测定值；■为对比例 4 每 5 分钟溶出度测定值。

#### 具体实施方式

[0016] 实施例 1

[0017] 醋酸环丙孕酮药物制剂，它以干重计各组分的质量百分数为：醋酸环丙孕酮微粉颗粒 30.5%，填充剂 64.6%，崩解剂 1.2%，助流剂 0.9%，润滑剂 0.3%，粘合剂余量，所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下。

[0018] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0019] （1）醋酸环丙孕酮的预处理

[0020] 将 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 60ml 乙醇，升温全溶，浓缩至约 5～10ml，降温冷冻析晶 2 小时，过滤，滤饼用乙醇洗涤，再经  $50^{\circ}\text{C}$  真空干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6.5g，经 HPLC 检测，其含量为 99.85%，熔点为  $208\sim 212^{\circ}\text{C}$ 。再经粉碎、筛分即得 90% 以上醋酸环丙孕酮微粉的粒径均在  $5\mu\text{m}$  以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。经激光粒度分析仪测定该醋酸环丙孕酮微粉的粒径分布测定结果如下表 1 所示：

[0021] 表 1 醋酸环丙孕酮微粉粒径分布

[0022]

编号	粒径 $\mu\text{m}$	累计 %	编号	粒径 $\mu\text{m}$	累计 %
1	0.71	0.00	11	2.24	56.43

2	0.80	0.00	12	2.58	65.29
3	0.89	0.09	13	2.82	77.38
4	1.00	3.66	14	3.17	81.25
5	1.13	9.62	15	3.56	85.64
6	1.26	16.38	16	3.99	92.25
7	1.41	23.15	17	4.48	98.42
8	1.58	33.29	18	5.02	99.08
9	1.79	40.39	19	6.89	99.69
10	2.00	49.56	20	8.06	100.00

[0023] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料：

[0024]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒 50g

填充剂：淀粉 36g；乳糖 70g

崩解剂：交联聚维酮 2g

助流剂：微粉硅胶 1.5g

润滑剂：硬脂酸镁 0.5g

粘合剂：10wt%的聚维酮溶液 40g

[0025] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒，干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀，压片而得，每片片重 160 ~ 170mg。

[0026] 实施例 2

[0027] 醋酸环丙孕酮药物制剂，它以干重计各组分的质量百分数为：醋酸环丙孕酮微粉颗粒 29.8%，填充剂 57.2%，崩解剂 10.7%，润滑剂 0.6%，助流剂 1.2%，粘合剂余量，所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在 5 μm 以下。

[0028] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0029] (1) 醋酸环丙孕酮的预处理

[0030] 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 40ml 甲苯，升温全溶，浓缩至约留 0.5 ~ 4ml 溶剂量，降温冷冻析晶 2 小时，过滤，滤饼用甲苯洗涤，再经 50℃ 真空干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6g，经 HPLC 检测含量为 99.90%，熔点为 208 ~ 212℃。再经粉碎、筛分即得 90% 以上醋酸环丙孕酮微粉的粒径在 5 μm 以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。该醋酸环丙孕酮微粉的粒径分布经激光粒度分析仪测定结果如下表 2 所示：

[0031] 表 2

[0032]

编号	粒径 $\mu\text{m}$	累计 %	编号	粒径 $\mu\text{m}$	累计 %
1	0.71	0.00	11	2.24	62.48
2	0.80	0.20	12	2.58	70.01
3	0.89	2.98	13	2.82	81.38
4	1.00	4.56	14	3.17	85.26
5	1.13	10.80	15	3.56	88.21
6	1.26	17.85	16	3.99	94.15
7	1.41	25.17	17	4.48	99.14
8	1.58	37.16	18	5.02	99.85
9	1.79	44.88	19	6.89	99.91
10	2.00	53.42	20	8.06	100.00

[0033] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料：

[0034]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒	50g
填充剂：淀粉 20g；微晶纤维素 76g	
崩解剂：低取代羟丙基纤维素	18g
助流剂：微粉硅胶	2g
润滑剂：硬脂酸	1g
粘合剂：2wt%的羟丙基甲基纤维素溶液	40g

[0035] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒，干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀，压片而得，每片片重 160 ~ 170mg。

[0036] 实施例 3

[0037] 醋酸环丙孕酮药物制剂，它以干重计各组分的质量百分数为：醋酸环丙孕酮微粉颗粒 31.0%，填充剂 65.7%，崩解剂 1.2%，助流剂 0.9%，润滑剂 0.3%，粘合剂余量，所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下。

[0038] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0039] (1) 醋酸环丙孕酮的预处理

[0040] 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 40ml 甲苯，升温全溶，浓缩至约留 0.5 ~ 4ml 溶剂量，降温冷冻析晶 2 小时，过滤，滤饼用甲苯洗涤，再经  $50^{\circ}\text{C}$  真空干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6g，经 HPLC 检测含量为 99.90%，熔点为  $208 \sim 212^{\circ}\text{C}$ 。再经粉碎、筛分即得 90% 以

上醋酸环丙孕酮微粉的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。

[0041] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料：

[0042]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒	50g
填充剂：淀粉 36g； 乳糖 70g	
崩解剂：交联聚维酮	2g
助流剂：微粉硅胶	1.5g
润滑剂：硬脂酸镁	0.5g
粘合剂：4wt%的 HPMC 水溶液	36g

[0043] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒，干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀，压片而得，每片片重 155 ~ 166mg。

[0044] 实施例 4

[0045] 醋酸环丙孕酮药物制剂，它以干重计各组分的质量百分数为：醋酸环丙孕酮微粉颗粒 18.0%，填充剂 55.7%，崩解剂 15.0%，助流剂 1.8%，粘合剂余量，所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下。

[0046] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0047] (1) 醋酸环丙孕酮的预处理：

[0048] 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 50ml 三氯甲烷，升温全溶，浓缩至约留 8ml，降温冷冻析晶 2 小时，过滤，滤饼用三氯甲烷洗涤，再经  $50^{\circ}\text{C}$  真空干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6g，经 HPLC 检测含量为 99.56%，熔点为  $208 \sim 212^{\circ}\text{C}$ 。再经粉碎筛分即得 90% 以上醋酸环丙孕酮微粉的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。

[0049] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料：

[0050]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒	30g
填充剂：微晶纤维素 75g      乳糖 18g	
崩解剂：低取代羟丙基纤维素	25g
助流剂：硬脂酸镁	3g
粘合剂：40wt%的蔗糖水溶液	40g

[0051] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂、崩解剂和润滑剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒，干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀，压片而得，每片片重 160 ~ 175mg。

[0052] 实施例 5

[0053] 醋酸环丙孕酮药物制剂，它以干重计各组分的质量百分数为：醋酸环丙孕酮微粉颗粒 37.4%，填充剂 40.5%，崩解剂 9.4%，润滑剂 1.2%，助流剂 1.2%，粘合剂余量，所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在  $5\mu\text{m}$  以下。

[0054] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0055] (1) 醋酸环丙孕酮的预处理：

[0056] 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 50ml 三氯甲烷,升温全溶,浓缩至约留 8ml,降温冷冻析晶 2 小时,过滤,滤饼用三氯甲烷洗涤,再经 50℃真空干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6g,经 HPLC 检测含量为 99.56%,熔点为 208 ~ 212℃。再经粉碎筛分即得 90% 以上醋酸环丙孕酮微粉的粒径在 5 μm 以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。

[0057] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料:

[0058]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒	60g
填充剂: 乳糖	65g
崩解剂: 交联聚维酮	15g
助流剂: 微粉硅胶	2g
润滑剂: 滑石粉	2g
粘合剂: 30wt%的蔗糖水溶液	55g

[0059] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒,干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀,压片而得,每片片重 155 ~ 170mg。

[0060] 实施例 6

[0061] 醋酸环丙孕酮药物制剂,它以干重计各组分的质量百分数为:醋酸环丙孕酮微粉颗粒 18.6%,填充剂 74.6%,崩解剂 1.2%,助流剂 0.6%,粘合剂余量,所述的醋酸环丙孕酮微粉颗粒中 90wt% 醋酸环丙孕酮微粉颗粒的粒径在 5 μm 以下。

[0062] 醋酸环丙孕酮药物制剂的制备方法

[0063] (1) 醋酸环丙孕酮的预处理

[0064] 将 10g 醋酸环丙孕酮原料加入 60ml 乙醇,升温全溶,浓缩至约 5 ~ 10ml,降温冷冻析晶 2 小时,过滤,滤饼用乙醇洗涤,再经干燥至恒重。干燥后得到醋酸环丙孕酮 6.5g,经 HPLC 检测,其含量为 99.85%,熔点为 208 ~ 212℃。再经粉碎、筛分即得 90% 以上醋酸环丙孕酮微粉的粒径均在 5 μm 以下的醋酸环丙孕酮微粉颗粒。

[0065] (2) 以制备 1000 片醋酸环丙孕酮药物为例按照以下配方准备原料:

[0066]

醋酸环丙孕酮微粉颗粒	30g
填充剂: 微晶纤维素	120g
崩解剂: 羧甲基淀粉钠	2g
助流剂: 硬脂酸镁	1g
粘合剂: 30wt%的聚维酮 K30 水溶液	26g

[0067] 将醋酸环丙孕酮微粉颗粒、填充剂和崩解剂混合均匀后加入粘合剂的溶液制粒,干燥后加入润滑剂和助流剂混合均匀,压片而得,每片片重 155 ~ 165mg。

[0068] a 将实施例 1-6 制备得到的醋酸环丙孕酮片按照国家食品药品监督管理局标准 YBH19892005 的方法进行外观、有关物质、含量、30min 溶出度的检测,含量标示量按照处方理论百分比计算。其检测结果见表 3。



[0069] 另根据《中华人民共和国药典》附录 XIX 规定的加速试验(温度:40℃±2℃,湿度:75%±5%)和长期留样试验(温度:25℃±2℃,湿度:60%±10%),对本发明实施例 1 的样品进行检测,其加速试验结果和长期留样试验结果分别见表 4 和表 5。由此结果可看出:本发明的醋酸环丙孕酮片片剂稳定,经加速试验和长期留样试验质量都未见明显下降,可用于工业化生产。

[0070] b 将实施例 1-2 制备得到的醋酸环丙孕酮片,根据按照国家食品药品监督管理局标准 YBH19892005 的方法进行不同时间的醋酸环丙孕酮的溶出量测定。同时将 90% 以上微粒粒径在 100 μm 以下 50 μm 以上的醋酸环丙孕酮微粉颗粒,以及 90% 以上微粒粒径在 50 μm 以下 20 μm 以上的醋酸环丙孕酮微粉颗粒代替实施例 1 中的原料醋酸环丙孕酮微粉颗粒,分别作为对比例 1 和对比例 2 测定其不同时间的溶出度,其溶出曲线见图 1,30min 溶出度见表 6;

[0071] 另以 10% 淀粉浆,20% 淀粉浆替代实施例 1 中的原料粘合剂溶液,分别作为对比例 3、4,测定其不同时间的溶出度。其溶出曲线见图 2,30min 溶出度见表 7。

[0072] 由此结果可知:本发明通过控制醋酸环丙孕酮颗粒的粒径范围即 90% 以上的醋酸环丙孕酮颗粒在 5 μm 以内,并同时通过其他组分原料的选取及用量尤其是粘合剂溶液的选取,可保证本发明的片状醋酸环丙孕酮 30 分钟体外溶出度达到 95% 以上,溶出性能明显优于现有技术报道的醋酸环丙孕酮片剂。

[0073] 表 3 实施例 1-6 的醋酸环丙孕酮片质量检测表

[0074]

检测项目 考察时间	外观	含量 (%)	有关物质 (%)	30min 溶出 度 (%)
实施例 1	白色素片	99.64	0.08	97.16
实施例 2	白色素片	100.28	0.12	97.95
实施例 3	白色素片	99.26	0.26	91.89
实施例 4	白色素片	98.73	0.36	91.43
实施例 5	白色素片	96.64	0.38	91.60
实施例 6	白色素片	100.35	0.52	90.56

[0075] 表 4 实施例 1 的醋酸环丙孕酮片长期稳定性留样考察表

[0076]

检测项目 考察时间	外观	含量 (%)	有关物质 (%)	溶出度 (%)
3 月	白色素片	99.00	0.23	99.80
6 月	白色素片	98.20	0.24	100.10
9 月	白色素片	96.60	0.24	100.00
12 月	白色素片	95.81	0.23	97.08
18 月	白色素片	99.02	0.23	98.47
24 月	白色素片	96.26	0.24	98.97
36 月	白色素片	99.38	0.23	99.80

[0077] 表 5 实施例 1 的醋酸环丙孕酮片加速试验考察表

[0078]

检测项目 考察时间	外观	含量	有关物质	溶出
1 月	白色素片	100.14	0.07	98.35
2 月	白色素片	99.14	0.13	97.80
3 月	白色素片	100.00	0.11	98.71
6 月	白色素片	96.74	0.19	99.09

[0079] 表 6 不同醋酸环丙孕酮粒径范围对溶出的影响

[0080]

	醋酸环丙孕酮粒径范围	30 分钟溶出
对比例 1	90% 以上的微粒粒径在 100 $\mu\text{m}$ 以下 50 $\mu\text{m}$ 以上	82%
对比例 2	90% 以上的微粒粒径在 50 $\mu\text{m}$ 以下 20 $\mu\text{m}$ 以上	86%
实施例 1	90% 以上的微粒粒径在 5 $\mu\text{m}$ 以内	97.16%
实施例 2	90% 以上的微粒粒径在 5 $\mu\text{m}$ 以内	97.95%

[0081] 表 7 不同粘合剂对溶出的影响

[0082]

粘合剂	30 分钟溶出
10% 淀粉浆(对比例 3)	83%

20% 淀粉浆(对比例 4)	86%
10% 聚维酮溶液(实施例 1)	97.16%
2% 羟丙基甲基纤维素溶液(实施例 2)	97.95%
4wt% 的 HPMC 水溶液(实施例 3)	91.89%
40wt% 的蔗糖水溶液(实施例 4)	91.43%

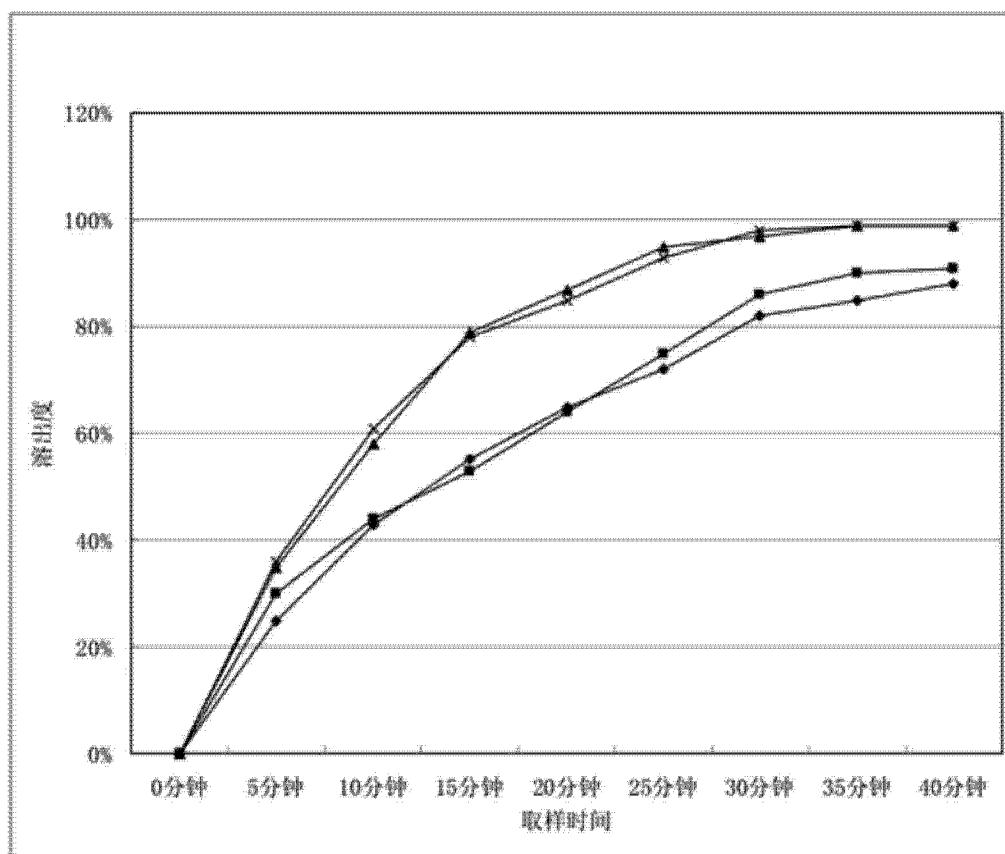


图 1

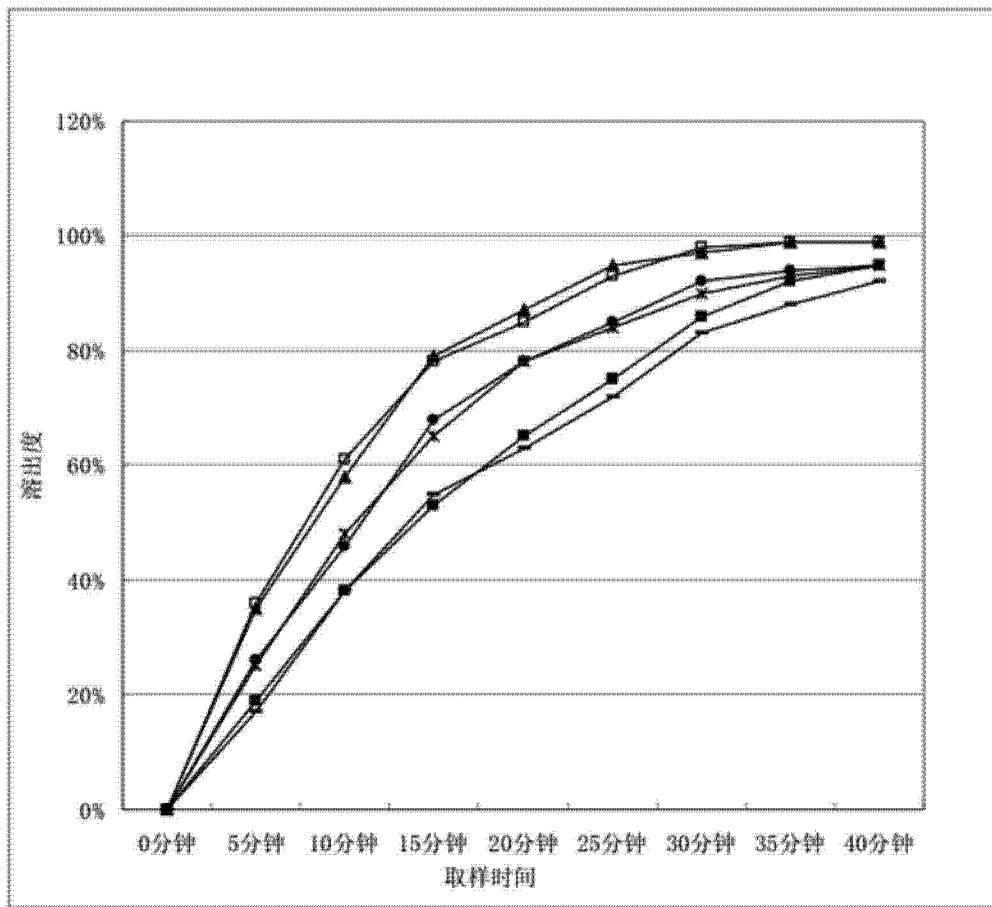


图 2