



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102670541 A

(43) 申请公布日 2012.09.19

(21) 申请号 201110061667.9

(22) 申请日 2011.03.15

(71) 申请人 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

地址 050035 河北省石家庄市黄河大道 226 号

(72) 发明人 辛伟 白敏 张志宏 王世霞
梁敏

(51) Int. Cl.

A61K 9/22(2006.01)

A61K 9/36(2006.01)

A61K 9/44(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

A61K 47/38(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图 4 页

(54) 发明名称

盐酸青藤碱组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种新的盐酸青藤碱渗透泵片处方及其制备方法,片芯中选用蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、山梨醇或它们的混合物,作为促渗透剂,以 CMCNa 和 PVP 的混合物作为促渗透聚合物,并且加入适量的酸性物质,获得了体外释放结果令人满意的盐酸青藤碱渗透泵片。

1. 一种盐酸青藤碱的渗透泵控释片,由片芯、包衣膜和释药孔组成,其特征在于片芯含有:盐酸青藤碱,酸性物质,促渗透剂,羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮的混合物作为促渗透聚合物,包衣膜含有:致孔剂和半透膜包衣材料。

2. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于片芯中各组分的重量百分含量如下:

盐酸青藤碱	11-50%
酸性物质	5-15%
促渗透剂	18-80%
羧甲基纤维素钠	0.5-2%
聚乙烯吡咯烷酮	3-15%

3. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于促渗透剂选自蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、山梨醇或它们的混合物。

4. 如权利要求3所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于促渗透剂为乳糖与甘露醇的混合物。

5. 如权利要求4所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于乳糖与甘露醇的重量比为1:5~5:1。

6. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于酸性物质选自枸橼酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸或苹果酸。

7. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于包衣膜重量为片芯重量的2-10%。

8. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于包衣膜中的致孔剂为聚乙二醇类物质。

9. 如权利要求8所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于所述的聚乙二醇类物质选自聚乙二醇1500~6000。

10. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于包衣膜中致孔剂的重量百分含量为半透膜包衣材料的5-50%。

11. 如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片,其特征在于包衣膜中半透膜包衣材料为醋酸纤维素类。

12. 一种制备如权利要求1所述的盐酸青藤碱的渗透泵控释片的方法,步骤如下:

片芯:将各组分分别过筛,混合均匀,制软材,制粒,干燥,整粒,将上述颗粒与润滑剂混合均匀,压制成片,

包衣:致孔剂与半透膜包衣材料加至溶剂中,搅拌至完全溶解,即得包衣液,对片芯进行包衣,至包衣膜重量为片芯重量的2-10%时为止,

打孔:在包衣片一侧打孔。

盐酸青藤碱组合物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种盐酸青藤碱渗透泵片及其制备方法。

背景技术

[0002] 近年来,新型给药途径的研发已经引起人们广泛的重视。在市场上销售的制剂中,缓控释制剂与其他制剂相比有着明显的优势,渗透泵控释制剂作为控释制剂的典型代表,具有零级释药特征明显,释药行为不受介质环境 pH 值、胃肠蠕动和食物等因素的影响,以及体内外释药相关性好等特点,已成为国内外新药研究开发热点。目前,国内外已有多种渗透泵制剂问世,如盐酸维拉帕米择时渗透泵片、奥昔布宁控释片、甲磺酸多沙唑嗪控释片、硝苯地平控释片和格列吡嗪控释片等。

[0003] 青藤碱是从青风藤中提取的有效生物碱单体,药用多为其盐酸盐,临床上主要用于治疗类风湿性关节炎。经过长期试验证实青藤碱与国际治疗风湿病的标准药物甲氨喋呤的疗效相当,但不良反应小,耐受性好。青藤碱的生物半衰期较短,目前上市的普通片日服 3-4 次,缓释片日服 2 次。为了在体内达到更加平稳的血药浓度,减少给药次数,提高患者的适应性,目前现有技术报道了有关青藤碱的渗透泵型控释片。

[0004] 中国专利 CN1371680A(公开日 2002 年 10 月 2 日),公开了青藤碱渗透泵型控释制剂,其中的促渗透剂可选自低分子糖类、无机盐类,其他促渗透活性物质选自聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羧甲基纤维素钠(CMCNa)、聚乙二醇类、酒石酸、吐温等。实施例公开的均是使用氯化钠为促渗透剂。发明人在实践中发现,该专利所公开的多种促渗透剂,并非都适用于制备盐酸青藤碱的渗透泵片,当以无机盐类化合物如氯化钠、氯化钾或氯化镁作促渗透剂时,药物的溶出十分缓慢,24h 时的累计释放率远低于理想释放度 90%,不符合临床需求。

[0005] 《盐酸青藤碱口服渗透泵控释片的制备及释药影响因素考察》(沈阳药科大学学报,2003,20(3):165-169)一文公开了以氯化钠为促渗透剂的盐酸青藤碱口服渗透泵控释片,其处方中不含有酸性成分。由该文献图 1 可以看到,当氯化钠用量为 35.2%和 41.5%时,24h 药物释放在 60%和 80%左右,不符合 24h 释放 90%的要求;单纯增大氯化钠用量为 54.7%时,24h 释放虽然可达 90%左右,但这条溶出曲线存在拐点,以零级方程对释放度和时间进行拟合必然不能得到很好的相关系数,因此药物难以实现在 24h 内的零级释放。并且《同离子效应对盐酸普萘洛尔渗透泵片释药速率的影响》(中国药师,2006,9(2):99-101)一文第 100 页图 3 对比了不加氯化钠的处方 A 和加入氯化钠的处方 B 的释放结果,可见二者在 12h 时的累计释放度虽然相差无几,但处方 B 在前 3h 释放缓慢,存在时滞。这也提示对于与盐酸普萘洛尔具有相同酸根的盐酸青藤碱而言,当片芯中加入氯化钠制备渗透泵片时,亦可能存在时滞问题。

[0006] 《难溶性药物阿替洛尔单层芯渗透泵片的制备》(中国药学杂志,2008,43(9):680-683),公开了阿替洛尔单层芯渗透泵片,其中以氯化钠为促渗透剂。阿替洛尔作为一种难溶性物质,在水中溶解度较低,在片芯中加入酒石酸,目的是使酒石酸与阿替洛尔分子中碱性基团反应以提高阿替洛尔的溶解能力。并且该文献还指出,这种酸碱反应增溶药物的

方法渴望推广到其他难溶于水,但具有酸碱反应能力药物的增溶和渗透泵片的制备。其中并未提示可以加入酸性物质来制备渗透泵片对易溶于水的药物也适用。并且也未提示加入酸性物质可以解决时滞问题。

发明内容

[0007] 本发明提供了一种新的盐酸青藤碱渗透泵片处方及渗透泵片的制备方法,片芯中选用甘露醇和乳糖混合物作为促渗透剂,以 CMCNa 和 PVP 的混合物作为促渗透聚合物,并且加入适量的酸性物质,如酒石酸,获得了令人满意的盐酸青藤碱渗透泵片。并且解决了现有技术中存在的药物释放时滞问题。

[0008] 对于药用组合物而言,其含有的多种组分之间存在着复杂的相互关系,其中一种组分、含量的变化,甚至加入方式的变化,都可能对其他组分构成影响,进而影响整个组合物的性质。

[0009] 本发明提供一种盐酸青藤碱的渗透泵控释片,由片芯、包衣膜和释药孔组成,片芯含有:盐酸青藤碱,酸性物质,促渗透剂,羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮的混合物作为促渗透聚合物,包衣膜含有:致孔剂和半透膜包衣材料。

[0010] 其中,片芯中各组分的重量百分含量如下:

[0011]

盐酸青藤碱	11-50%
-------	--------

酸性物质	5-15%
------	-------

[0012]

促渗透剂	18-80%
------	--------

羧甲基纤维素钠	0.5-2%
---------	--------

聚乙烯吡咯烷酮	3-15%,
---------	--------

[0013] 其中促渗透剂选自蔗糖、果糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、山梨醇或它们的混合物,优选乳糖与甘露醇的混合物,进一步优选乳糖与甘露醇的重量比为 1 : 5 ~ 5 : 1。

[0014] 其中酸性物质选自枸橼酸、酒石酸、富马酸、琥珀酸或苹果酸,优选酒石酸、枸橼酸或苹果酸。

[0015] 其中包衣膜重量为片芯重量的 2-10%。

[0016] 其中包衣膜中的致孔剂为聚乙二醇类物质,优选聚乙二醇 1500 ~ 6000。

[0017] 其中包衣膜中致孔剂的重量百分含量为半透膜包衣材料的 5-50%。

[0018] 其中包衣膜中半透膜包衣材料为醋酸纤维素类。

[0019] 本发明还提供一种盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法,步骤如下:

[0020] 片芯:将各组分分别过筛,混合均匀,制软材,制粒,干燥,整粒,将上述颗粒与润滑剂混合均匀,压制成片,

[0021] 包衣:致孔剂与半透膜包衣材料加至溶剂中,搅拌至完全溶解,即得包衣液,对片芯进行包衣,至包衣膜重量为片芯重量的 2-10%时为止。其中溶剂选自水、乙醇、丙酮或二氯甲烷。

[0022] 打孔:在包衣片一侧打孔。

[0023] 下面考察各种组分对于本发明渗透泵片的影响：

[0024] 1 不同促渗透剂对药物释放的影响

[0025] 渗透泵片释药的驱动力是包衣膜内外的渗透压差，渗透泵片药室内的渗透压要比膜外胃肠液渗透压大 4 倍才能保证释药的均匀恒定，因此促渗透剂是渗透泵制剂中很重要的辅料。照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品，固定其他组分及用量，考察不同种类促渗透剂对药物释放度的影响，结果见附图 1。

[0026] 氯化钠为最常用的促渗透剂，但其与盐酸青藤碱共存时可以产生显著的同离子效应，明显降低了药物的溶解度，这一点我们也通过向盐酸青藤碱溶液中加入一定浓度的氯化钠溶液后溶液析出沉淀的现象得以证实。发明人考察了多种促渗透剂，当以硫酸钾等无机盐为促渗透剂时由于该类无机盐所产生的渗透压较小，故需增加其在片芯中的用量以保证药物的恒速释放，而当无机盐用量较大时湿法制粒后可压性差，片芯的脆碎度较大，这对于后续的包衣操作十分不利。当以蔗糖、乳糖、甘露醇、果糖、葡萄糖单独使用或其任意组合作为促渗透剂时，均可达到使药物以零级释放模型释药的目的。尤其是以乳糖与甘露醇的混合物做促渗透剂时效果最好。

[0027] 2 促渗透剂的不同用量对药物释放的影响

[0028] 促渗透剂起调节药室内渗透压的作用，其用量的多少往往关系到零级释放时间的长短。照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品，固定其他组分及甘露醇与乳糖的比例，改变甘露醇与乳糖的总量，微晶纤维素调节片重，考察促渗透剂不同用量对药物释放的影响，结果见附图 2。

[0029] 可见促渗透剂的用量对药物释放度有显著影响，随着其用量增大，药物的释放速率加快，且药物的释放行为更接近零级释药模型。因此，我们选择在处方中加入约 63% 的促渗透剂。

[0030] 3 促渗透聚合物的不同用量对药物释放的影响

[0031] 据《盐酸青藤碱口服渗透泵控释片的制备及释药影响因素考察》（沈阳药科大学学报，2003，20（3）：165-169）一文，考察促渗透聚合物 CMCNa、PVPP（交联聚乙烯吡咯烷酮）的用量对药物释放的影响，认为随 CMCNa 用量增加，药物释放加快。并且由该文献图 2 可以看到，即使在 CMCNa 用量为 8% 时，其 24h 的累积释放度仅为 80% 左右。PVPP 是常用的崩解剂，在水中能够迅速溶胀，崩解性能优越，被称为超级崩解剂。本发明的发明人在实践中发现，PVPP 在应用于渗透泵片时，片剂迅速膨胀几乎成为球状，容易造成包衣膜的破裂，导致药物突释，完全违背了制备渗透泵片希望控制药物释放达到零级释放的初衷。

[0032] 按照本发明的处方所制备的盐酸青藤碱渗透泵片所表现出的释放性质与之不同。照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品，固定其他组分，PVP 调节片重，考察高分子聚合物 CMCNa 的不同用量对释药速率和释药过程的影响，结果见附图 3。

[0033] CMCNa 遇水后发生溶胀形成凝胶状，从而可以减慢药物释放。由附图 3 可见，当达到一定用量时 CMCNa 可明显减慢药物释放，当用量为 3% 和 7% 时，药物释放过慢，不符合要求。当 CMCNa 用量为 3% 时片芯膨胀较小，包衣膜分子间隙也较小，由于 CMCNa 的凝胶作用，使水分较难进入片芯，故而药物释放较慢；当用量为 7% 时片芯膨胀明显，部分药物从释药孔中被挤出，且由于膨胀导致包衣膜分子间隙变大，故药物释放较用量为 3% 时有所加快；用量为 1% 时药物释放度与不使用 CMCNa 时药物释放度无显著性差异，但 CMCNa 的使用可以

减小同一批样品释放度的偏差,因此发明人选择处方中加入 0.5-2%的 CMCNa。

[0034] PVP 在片芯中既是粘合剂又是促渗透聚合物,通常 PVP 用做粘合剂时在片芯中的用量为 5%以下,用量过少起不到粘合剂的作用,过多使用会在湿法制粒时使得软材粘性过大,无法制粒,即使勉强制得颗粒,颗粒硬度过大,将导致无法压片,或所压片芯不利于包衣,以上所说是在湿法制粒前加入 PVP,而在制粒后将 PVP 外加则不会产生以上现象,但这时又应考虑颗粒与外加辅料的混合均匀性问题,当外加辅料过多时对于物料的混合均匀性不利,发明人将 PVP 分别进行内加和内外加,其用量范围为 3%~15%。

[0035] 经分析,发明人认为本发明与《盐酸青藤碱口服渗透泵控释片的制备及释药影响因素考察》中的盐酸青藤碱渗透泵片之所以表现出不同的释放性质,在于本发明的处方中加入了酸性物质。

[0036] 4 酸性物质的不同用量对药物释放的影响

[0037] 酸性环境可以增强盐酸青藤碱的溶解性,我们在处方中加入酸性物质以加快药物的释放速度。照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,固定其他组分,PVP k30 调节片重,考察酸性物质的用量对药物释放的影响,结果见附图 4。

[0038] 可见,药物的释放速率随处方中酒石酸用量的增加而加快,即酸性助溶剂对药物释放有显著性影响,为保证药物释放完全,我们选择处方中加入 5-15%的酸性物质,包括酒石酸、富马酸、枸橼酸、苹果酸或琥珀酸,其中富马酸和琥珀酸可燃,粉体与空气可形成爆炸混合物,从工业生产的角度考虑存在弊端,因此本发明中优选酒石酸、枸橼酸或苹果酸。

[0039] 5 包衣膜对盐酸青藤碱控释片体外释放的影响

[0040] 5.1 包衣膜重量对药物释放的影响

[0041] 对于包衣膜中的半透膜包衣材料,可以选自各种纤维素,如醋酸纤维素类、乙基纤维素类、二棕榈酸纤维素,和聚乙烯醇、聚碳酸酯、聚氧乙烯等,均可以实现本发明的目的,其中优选醋酸纤维素类。

[0042] 影响渗透泵制剂药物释放的包衣膜因素主要为包衣膜重量及包衣液中致孔剂的用量。固定包衣液中致孔剂的用量为半透膜包衣材料用量的 20%,照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,考察不同包衣重量对药物释放的影响,结果见附图 5。

[0043] 可见,包衣重量对药物释放度有显著性影响,在致孔剂用量一定的情况下,随着包衣重量的增加,药物释放度明显减慢,当包衣重量为片芯重量的 4%时,体外释放度良好。

[0044] 5.2 包衣液中致孔剂用量对药物释放的影响

[0045] 对于包衣膜中的致孔剂,可以选自 HPC、HPMC、Eudragit RL/RS、PVP、PEG、丙二醇、山梨醇、微粉乳糖等,均可以实现本发明的目的,其中优选 PEG 类。

[0046] 除包衣膜厚度外,另一个影响药物释放度的重要因素是包衣液中致孔剂的用量,为了达到理想的药物释放速率,随着包衣液中致孔剂用量的增大,包衣膜的厚度也相应增大,这就使得工艺过程时间延长,成本增加,而包衣液中致孔剂用量过少则可能导致药物无法释放完全或达到完全释放时包衣膜厚度过小,后者将导致包衣时间过短,使得同一批样品的包衣厚度误差增大,且包衣膜过薄容易导致释放过程中衣膜破裂。照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,包衣液中致孔剂用量分别为醋酸纤维素用量的 10%、20%、30%,包衣增重为 4%,另外,我们考察了致孔剂用量为 30%时达到与 20%的释放度接近的样品包衣厚度,结果见附图 6。

[0047] 可见,随着包衣膜中致孔剂PEG用量的增加,药物释放显著加快,图中×(30%)曲线表示致孔剂PEG用量30%,包衣增重9%的样品释放度,可见PEG用量为30%时增加包衣增重可以达到与PEG20%的样品接近的释放度,但前者12h后样品释放不完全,加之时间与成本的考虑,我们选择包衣液中致孔剂用量为20%。

[0048] 6 释放度及释药行为考察

[0049] 6.1 溶出介质对药物释放的影响

[0050] 渗透泵制剂的优点之一在于药物释放度不受介质环境pH值影响,照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,考察样品在0.1M HCl、水、pH7.4磷酸盐缓冲液和pH4.5醋酸盐缓冲液中的释放度。结果见附图7。

[0051] 由图7可见,在不同pH值的溶出介质中,药物的释放度没有显著性差异。

[0052] 6.2 释放度测定时转速对药物释放的影响

[0053] 对于不同年龄、性别、身体状况的患者,其胃肠功能会有所不同,为此,照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,模拟不同人群的体内情况,测定了样品在不同转速下的释放度情况,结果见附图8。

[0054] 由图8可见在不同转速下样品释放度无显著性差异,这也符合渗透泵制剂由渗透压产生释放动力的原理,同时可以预测药物在不同人体内释放度差异较小。

[0055] 6.3 释药模型拟合

[0056] 照上述“盐酸青藤碱渗透泵片的一般制备方法”制备样品,照上述“体外释放度测定”描述的方法测定样品释放度,将所得释放度数据进行释药机制拟合,结果见表1。

[0057] 表1 药物释放度曲线的数学模型拟合

[0058]

拟合模型	方程	线性相关系数
零级模型: $Y = a_1 + k_1t$	$Y = 1.6964 + 6.9067t$	0.9986
一级模型: $\ln(100 - Y) = a_2 + k_2t$	$\ln(100 - Y) = 4.717 - 0.1398t$	0.9799
Higuchi模型: $Y = a_3 + k_3t^{1/2}$	$Y = -11.379 + 24.281t^{1/2}$	0.9653

[0059] 由表1可见,渗透泵片中药物的释放接近零级释药模型。

附图说明

[0060] 附图1 使用不同促渗透剂时药物的释放度曲线

[0061] ◆氯化钠▲乳糖■甘露醇－乳糖×蔗糖－乳糖

[0062] 附图2 使用不同用量的甘露醇－乳糖时药物的释放度曲线

[0063] ◆63%■30%▲15%

[0064] 附图3 使用不同用量的羧甲基纤维素钠时药物的释放度曲线

[0065] ◆0%■1%▲3%×7%*2%

[0066] 附图4 使用不同用量的酒石酸时药物的释放度曲线

- [0067] ◆ 10% ■ 5% ▲ 0% × 15%
- [0068] 附图 5 不同包衣增重时药物的释放度曲线
- [0069] ◆ 2% ■ 4% ▲ 10% (增重 10% 的样品包衣膜中 PEG 用量为 50%)
- [0070] 附图 6 包衣膜中使用不同用量的聚乙二醇时药物的释放度曲线
- [0071] ◆ 10% ■ 20% ▲ 30% × (30%)
- [0072] 附图 7 不同介质中药物的释放度曲线
- [0073] ◆ 0.1M 盐酸 ▲ 水 ■ pH7.4 磷酸盐缓冲液 × pH4.5 醋酸盐缓冲液
- [0074] 附图 8 不同转速时药物的释放度曲线
- [0075] ◆ 100r/min ▲ 50r/min ■ 25r/min

具体实施方式

- [0076] 以下实施例是对本发明的具体说明,不应对本发明的范围构成限制。
- [0077] 实施例 1、盐酸青藤碱重量为 22%,酸性物质为 10%,甘露醇与乳糖重量比约为 5 : 1
- [0078] 片芯处方

	物料名称	每片含量 (mg)
[0079]	颗粒成分 盐酸青藤碱	120
	甘露醇	267
	乳糖	53
	CMCNa	5.5
	PVP k30	35
	酒石酸	54
	外加成分 硬脂酸镁	5.5
	片重	540

- [0080] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0081]	成分 醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 4000	6g
	水	50ml
	丙酮	950ml

[0082]	总量	1000ml
--------	----	--------

[0083] 制备工艺：

[0084] 压片：将原料与辅料分别过 100 目筛。取处方量盐酸青藤碱，与甘露醇、乳糖、CMCNa、PVP k30、酒石酸混合均匀，加入 50% 乙醇制软材，过 24 目筛制粒，置 45℃ 烘箱中干燥，过 22 目筛整粒。将上述颗粒与处方量硬脂酸镁混合均匀，压制成片。

[0085] 包衣：聚乙二醇 4000 溶于水，加入丙酮，混合均匀。取醋酸纤维素加至上述混合溶液中，搅拌至完全溶解，即得包衣液。对片芯进行包衣，至包衣膜重量为片芯重量的 4% 时为止，包衣片干燥。

[0086] 打孔：采用激光打孔机在包衣片一侧打孔。

[0087] 实施例 2、盐酸青藤碱重量为 50%，酸性物质为 15%，甘露醇与乳糖重量比为 1：1

	物料名称	每片含量 (mg)
[0088]	颗粒成分 盐酸青藤碱	270
	甘露醇	49.5
	乳糖	49.5
	CMCNa	5.5
	PVP k30	45
	枸橼酸	80
	外加成分 PVP k30	35
	硬脂酸镁	5.5
	片重	540

[0089] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0090]	成分 醋酸纤维素	26g
	聚乙二醇 1500	12g
	乙醇	50ml
	二氯甲烷	950ml
[0091]	总量	1000ml

[0092] 制备工艺：

[0093] 压片：将原料与辅料分别过 100 目筛。取处方量盐酸青藤碱，与甘露醇、乳糖、CMCNa、PVP k30、枸橼酸混合均匀，加入 50% 乙醇制软材，过 24 目筛制粒，置 45℃ 烘箱中干燥，过 22 目筛整粒。将上述颗粒与外加部分的 PVP k30、硬脂酸镁混合均匀，压制成片。

[0094] 包衣：聚乙二醇 1500 溶于乙醇中，加入二氯甲烷，混合均匀。取醋酸纤维素加至上述混合溶液中，搅拌至完全溶解，即得包衣液。对片芯进行包衣，至包衣膜重量为片芯重量的 10% 时为止，包衣片干燥。

[0095] 实施例 3、盐酸青藤碱重量为 11%，酸性物质为 5%，甘露醇与乳糖重量比约为 1：5

	物料名称	每片含量 (mg)
[0096]	颗粒成分 盐酸青藤碱	60
	甘露醇	59
	乳糖	297.5
	CMCNa	11
	PVP k30	45
	苹果酸	27
	外加成分 PVP k30	35
	硬脂酸镁	5.5
[0097]	片重	540

[0098] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0099]	成分 醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 2000	1.5g
	二氯甲烷	1000ml
	总量	1000ml

[0100] 制备工艺：

[0101] 按照实施例 2 的方法，将枸橼酸替换为苹果酸，压片。

[0102] 包衣：聚乙二醇 2000 溶于二氯甲烷。取醋酸纤维素加至上述混合溶液中，搅拌至完全溶解，即得包衣液。对片芯进行包衣，至包衣膜重量为片芯重量的 2% 时为止，包衣片干燥。

[0103] 实施例 4、盐酸青藤碱重量为 17%，酸性物质为 7%，甘露醇与乳糖重量比约为 2 : 1

	物料名称	每片含量 (mg)
[0104]	颗粒成分 盐酸青藤碱	90
	甘露醇	252
	乳糖	126
	CMCNa	11
	PVP k30	17
	枸橼酸	38.5
	外加成分 硬脂酸镁	5.5
	片重	540

[0105] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0106]	成分 醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 1500	6g
	二氯甲烷	50ml
	丙酮	950ml
	总量	1000ml

[0107] 制备工艺：

[0108] 按照实施例 1 的方法，将酒石酸替换为枸橼酸，压片。

[0109] 包衣：聚乙二醇 1500 溶于二氯甲烷中，加入丙酮，混合均匀。取醋酸纤维素加至上述混合溶液中，搅拌至完全溶解，即得包衣液。对片芯进行包衣，至包衣膜重量为片芯重量的 6% 时为止，包衣片干燥。

[0110] 实施例 5、盐酸青藤碱重量为 11%，酸性物质为 5%，甘露醇与乳糖重量比约为 1 : 2

	物料名称	每片含量 (mg)
[0111]	颗粒成分 盐酸青藤碱	60
	甘露醇	143.5
	乳糖	284.3
	CMCNa	2.7
	PVP k30	17
	酒石酸	27
	外加成分 硬脂酸镁	5.5
	片重	540

[0112] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0113]	成分 醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 6000	9g
	乙醇	50ml
[0114]	丙酮	950ml
	总量	1000ml

[0115] 制备工艺：

[0116] 按照实施例 1 的方法，压片。

[0117] 包衣：聚乙二醇 6000 溶于乙醇中，加入丙酮，混合均匀。取醋酸纤维素加至上述混合溶液中，搅拌至完全溶解，即得包衣液。对片芯进行包衣，至包衣膜重量为片芯重量的 8% 时为止，包衣片干燥。

[0118] 对比例、按照《盐酸青藤碱口服渗透泵控释片的制备及释药影响因素考察》公开的处方：盐酸青藤碱、氯化钠、CMCNa、PVPP，压片，制粒、包衣。其中为了与本发明的实施例具有可比性，加入了部分乳糖以调节片重。处方如下：

	物料名称	每片含量 (mg)
[0119]	颗粒成分 盐酸青藤碱	120
	NaCl	297
	乳糖	63.5
	CMC-Na	43
	PVPP	11
	外加成分 硬脂酸镁	5.5
	片重	540

[0120] 包衣液处方

	物料名称	用量
[0121]	成分 醋酸纤维素	30g
	聚乙二醇 4000	6g
[0122]	水	50ml
	丙酮	950ml
	总量	1000ml

[0123] 按照该文献 165 页公开的方法制备。

[0124] 按照下述方法检测实施例 1-5 和对比例得到的产品的脆碎度：

[0125] 取片芯 12 片，用吹风机吹去脱落的粉末，精密称重，置圆筒中，转动 100 次。取出，同法除去粉末，精密称重，减失重量不得过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。

[0126] 检测结果：

[0127]

	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对比例
平均片重	540mg	540mg	540mg	540mg	540mg	540mg
重量差异	<1%	<1%	<1%	<1%	<1%	>1%
脆碎度	合格	合格	合格	合格	合格	不合格

[0128] 按照下述方法考察盐酸青藤碱渗透泵片的体外释放情况：

[0129] 《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录 X D 第一法，采用 X C 第二法装置，以 900ml 蒸馏水为溶出介质，转速 50r/min，温度 37℃，分别于 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16, 18, 24h 取

溶出液 6ml (同时补加溶出介质 6ml), 过滤。取续滤液照紫外分光光度法 (《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录 IVA), 于 265nm 波长处测定吸光度, 根据标准曲线计算各时间点的累积释放百分率。

[0130]

时间 (h)	释放度					
	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	对比例
0	0	0	0	0	0	0
1	9	4	8	4	6	3
2	17	12	16	10	13	6
4	31	25	29	22	27	13
6	44	37	46	33	39	22
8	56	48	61	43	51	29
12	81	70	86	63	75	42
14	92	79	94	71	84	47
16	95	86	96	82	91	53
18	96	90	97	88	93	58
24	95	93	97	93	94	65

[0131] 可见对比例中以氯化钠作为促渗透剂时, 不仅脆碎度不合格, 其体外溶出也不合格。

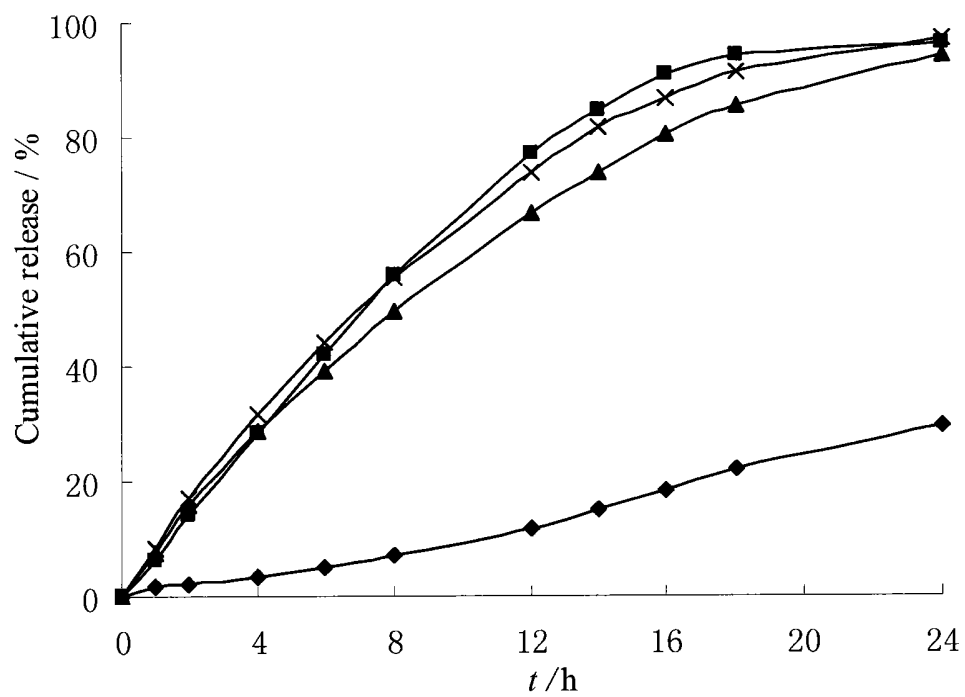


图 1

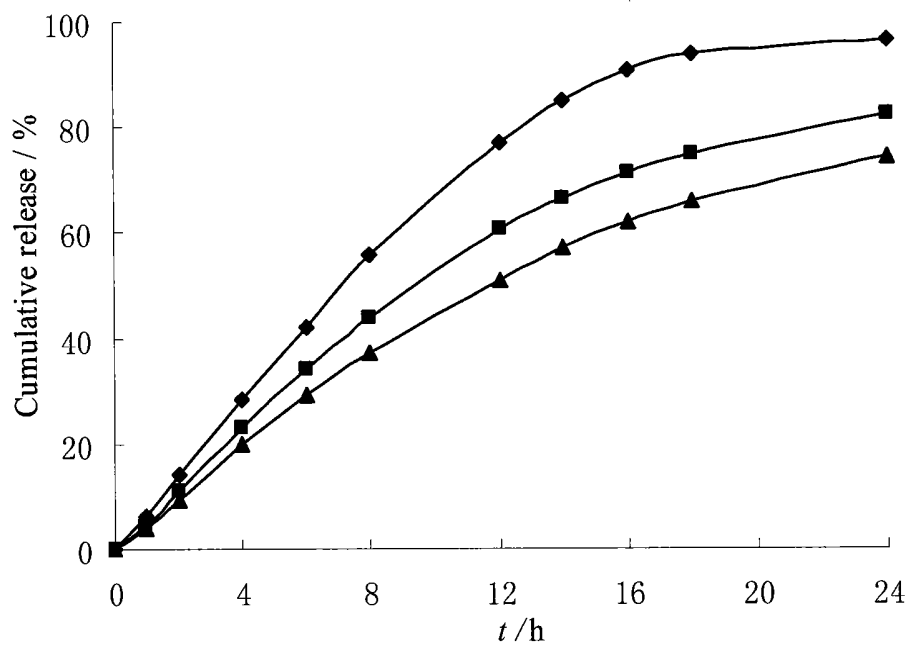


图 2

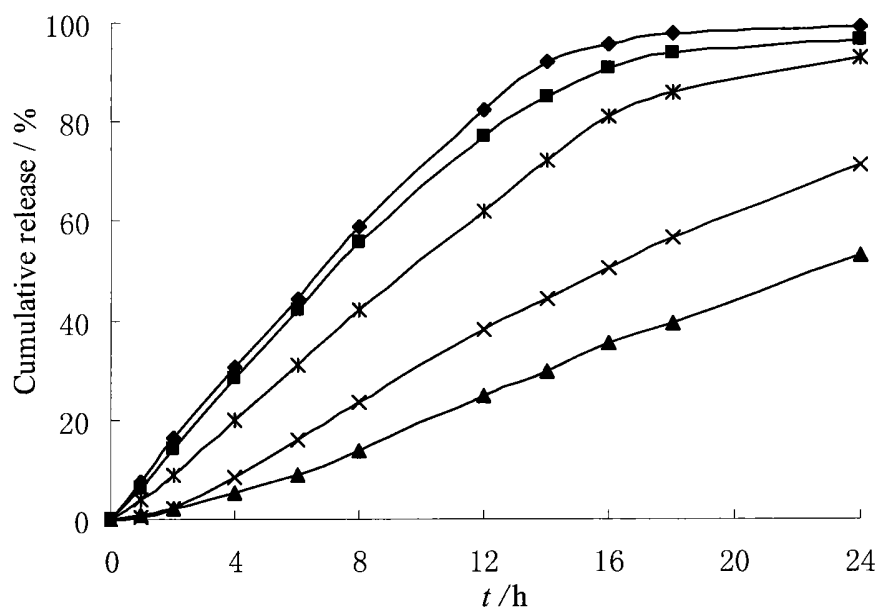


图 3

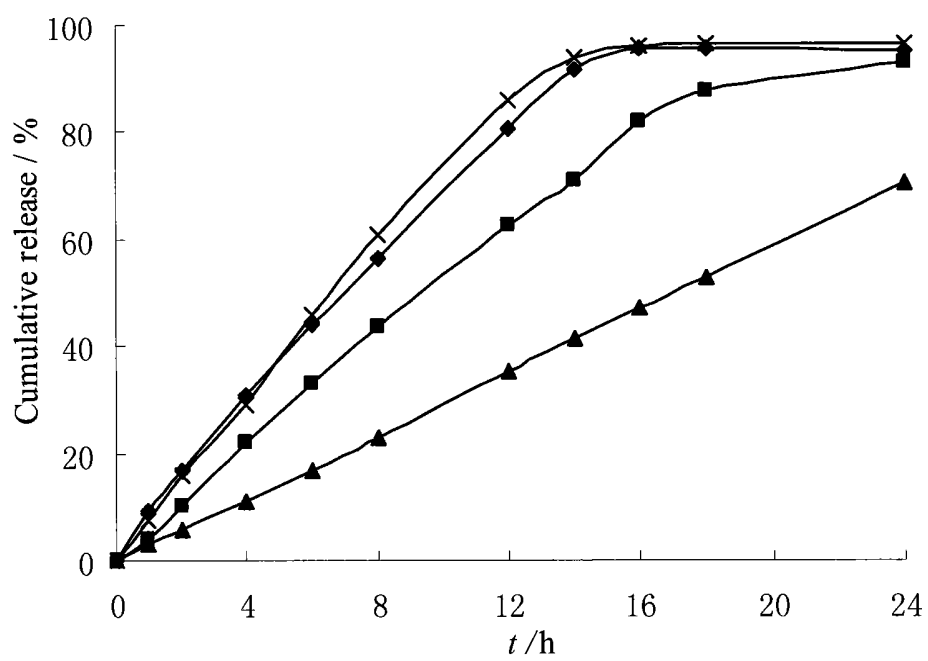


图 4

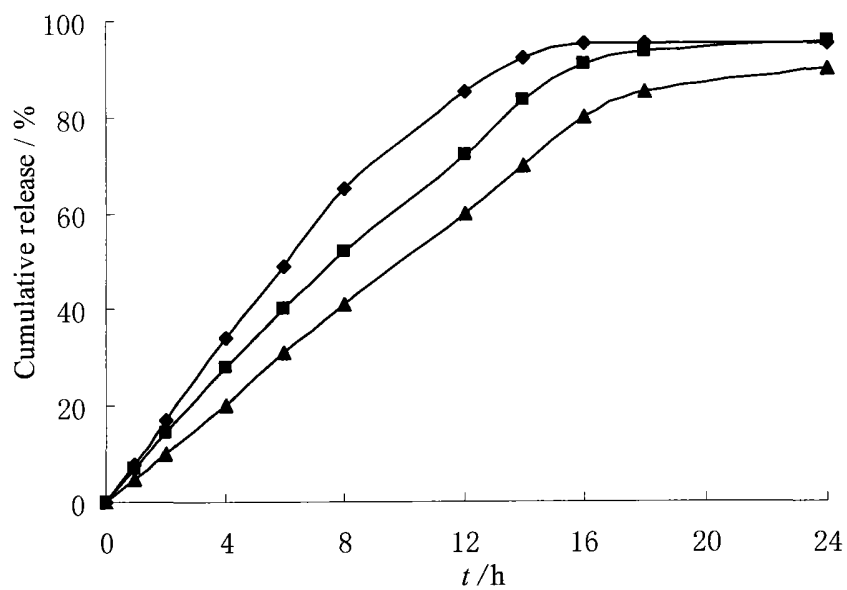


图 5

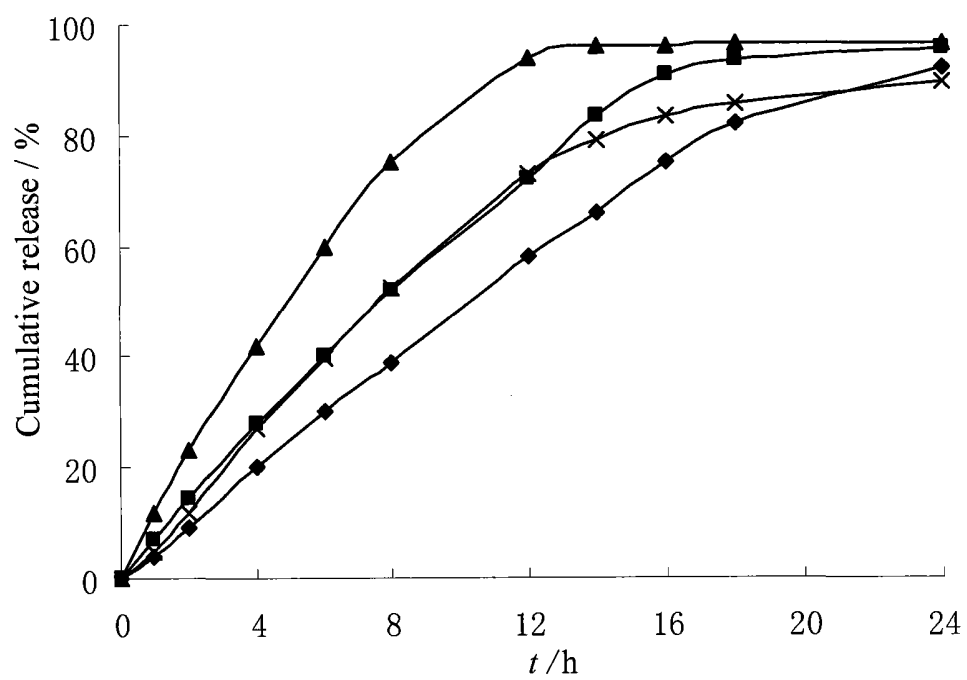


图 6

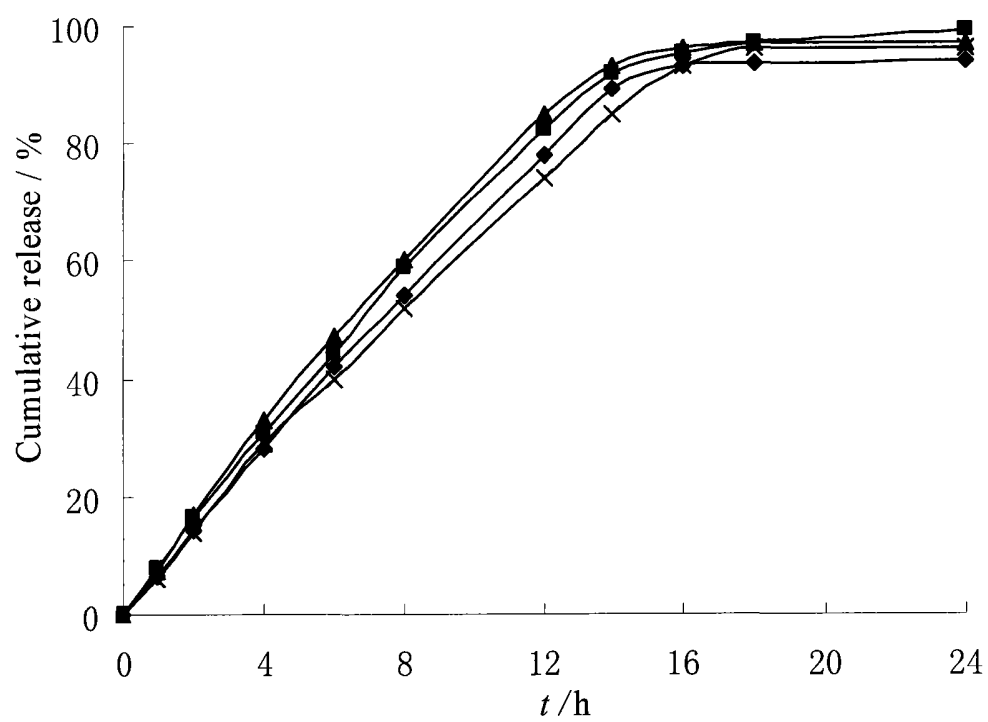


图 7

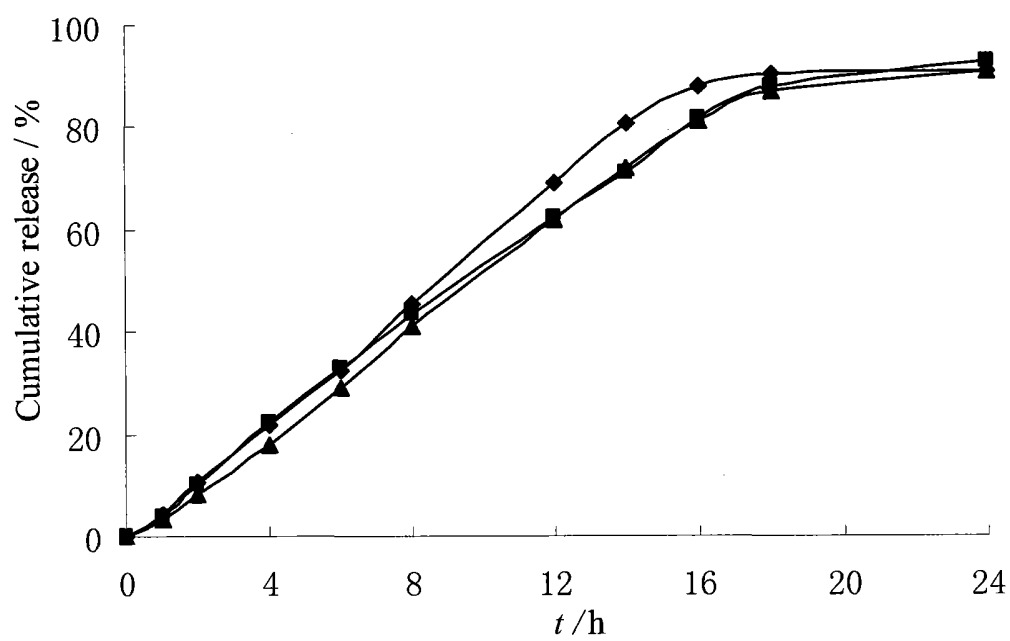


图 8