



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115137705 A

(43) 申请公布日 2022.10.04

(21) 申请号 202210966139.6

(22) 申请日 2022.08.12

(71) 申请人 平顶山市第二人民医院

地址 467002 河南省平顶山市新华区曙光  
街49号

申请人 山东新时代药业有限公司

(72) 发明人 张海洋

(51) Int.Cl.

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

一种吲哚布芬片

(57) 摘要

本发明公开了一种吲哚布芬片及其制备方法,该片剂组合物包括:吲哚布芬200重量份、稀释剂30~50重量份、崩解剂5~15重量份、粘合剂3~5重量份、润滑剂1~5重量份。用聚丙烯酸树酯III号为粘合剂,提升了产品的溶出度和稳定性。且具有辅料用量少和生产成本低的优点。

1. 一种吡哌布芬片,其特征在於,该片剂组合物包括:吡哌布芬200重量份、稀释剂30~50重量份、崩解剂5~15重量份、粘合剂3~5重量份、润滑剂1~5重量份。所述的制备方法为:

1) 将粘合剂加入乙醇溶液中,配制成3% (g/ml) 的溶液,超声;备用;

2) 将吡哌布芬和稀释剂混合均匀,过筛;其余物料粉碎成过筛;

3) 首先将步骤2) 中的吡哌布芬和稀释剂的混粉,用步骤1) 中的预先配制的粘合剂溶液进行湿法制粒,制粒完毕后使湿颗粒干燥,加入崩解剂和润滑剂,混合均匀,得终混颗粒;

4) 压制成片剂,即得。

2. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,所述的稀释剂为:甘露醇、乳糖、甲基纤维素、微晶纤维素、粉状纤维素、淀粉、预胶化淀粉中的一种或其组合。

3. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,所述崩解剂为:交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素中的一种或其组合。

4. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,所述粘合剂为:聚丙烯酸树酯III号。

5. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,所述润滑剂为:硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌的一种或其组合。

6. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,包括如下步骤的方法制备得到的:

1) 将处方量的粘合剂加入90-95% (W/W) 的乙醇溶液中,配制成3% (g/ml) 的溶液,进行超声;备用;

2) 将吡哌布芬和稀释剂混合均匀,过80目筛;其余所用物料分别粉碎成可通过80目筛的粉末;

3) 首先将步骤2) 中的吡哌布芬和稀释剂的混粉,用步骤1) 中的预先配制的粘合剂溶液进行湿法制粒,制粒完毕后使湿颗粒干燥,加入崩解剂和润滑剂,混合均匀,得终混颗粒;

4) 根据活性成分的含量以确定片重,在压片机上将终混颗粒压制成片剂,即得。

7. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,该片剂组合物包括:吡哌布芬200重量份、稀释剂40重量份、崩解剂10重量份、粘合剂3重量份、润滑剂2重量份。

8. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,该片剂组合物包括吡哌布芬200重量份、稀释剂40重量份、崩解剂10重量份、聚丙烯酸树酯III号3重量份、润滑剂2重量份。

9. 根据权利要求1所述的吡哌布芬片,其特征在於,该片剂组合物包括吡哌布芬200重量份、稀释剂40重量份、崩解剂10重量份、聚丙烯酸树酯III号3重量份、润滑剂2重量份,制备方法如下:

1) 将处方量的粘合剂加入90% (W/W) 的乙醇溶液中,配制成3% (g/ml) 的溶液,进行超声;备用;

2) 将吡哌布芬和稀释剂混合均匀,过80目筛;其余所用物料分别粉碎成可通过80目筛的粉末;

3) 首先将步骤2) 中的吡哌布芬和稀释剂的混粉,用步骤1) 中的预先配制的粘合剂溶液进行湿法制粒,制粒完毕后使湿颗粒干燥,湿颗粒干燥温度40~45℃,加入崩解剂和润滑剂,混合均匀,得终混颗粒;

4) 根据活性成分的含量以确定片重,在压片机上将终混颗粒压制成片剂,即得。

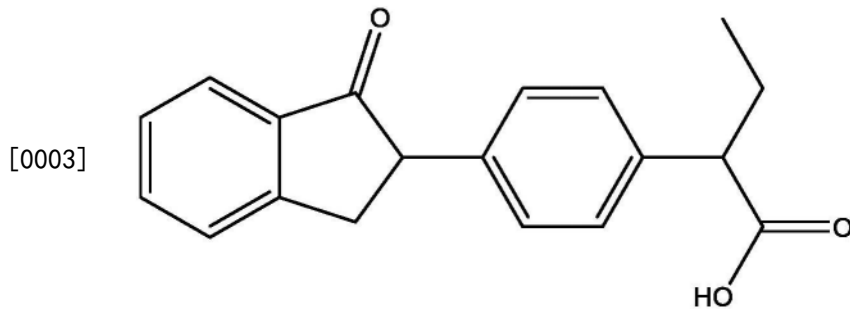
## 一种吲哚布芬片

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种吲哚布芬片及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 吲哚布芬(indobufen)是一种异吲哚啉基苯基丁酸衍生物,属于非甾体类抗炎药,化学名为2-[4-(1-氧代-2-异吲哚啉基)苯基]丁酸,分子式为 $C_{18}H_{17}NO_3$ ,是意大利Farmfalia Carlo Erba公司研制并于1984年8月在意大利首先上市的抗血栓药物,是目前唯一可逆的选择性多靶点的抗栓药物。吲哚布芬的化学结构式如下:



[0004] 吲哚布芬在CDE公布的上市的片剂的参比制剂为商品名:Ibustrin,规格:0.2g,厂家Pfizer Italia S.r.l.现有技术中关于吲哚布芬相关制剂公开的文献和专利较少。孙帅(孙帅,等,吲哚布芬缓释微丸的制备及其体外释放,沈阳药科大学学报,2017年03期)公开了一种工艺简便、易于放大生产的吲哚布芬缓释微丸,其中结合流化床的底喷技术与液相层积法进行空白丸芯上药制备载药微丸,以新型水分散体Kollicoat SR30D为包衣材料制备缓释微丸,考察包衣处方因素、热处理条件和释放介质等因素对释放度的影响。

[0005] 特别是关于片剂的研究资料如下:

[0006] CN101270027A专利公开了右旋吲哚布芬及其用于制备药物的用途;其公开了片剂的制备方法:取右旋吲哚布芬200g,加入淀粉3g,乳糖15g,混合均匀后,采用75%乙醇溶液制软材,用20目筛制粒,60℃干燥,干燥后用20目筛整粒,加入羧甲基淀粉钠3.5g,硬脂酸镁1.5g混合均匀后,采用9号冲头模具,调节片重在0.25g/片,压片,即得。测定结果含量100.2%,长期留样6个月后,仍然保持稳定。各项检测指标与0天没有明显变化。

[0007] CN105853364A公开了一种吲哚布芬固体制剂及制备方法,该固体制剂包括吲哚布芬复合物和药物辅料,该复合物是由吲哚布芬和纤维素醚以质量比1:0.1-1在碱催化剂的作用下形成;制备方法为:将吲哚布芬和纤维素醚在碱催化剂的作用下,通过化学键结合形成复合物,然后添加药用辅料制备成相应的固体制剂,该技术通过一种简单可行、成本低廉的工艺极大的提高了产品的临床价值,解决了该产品制备工艺实施难度要求高,产品合格率低,临床应用生物利用度不稳定,随患者个体差异疗效不确切的一系列问题,降低了临床上出血事件及胃肠道问题的发生。虽然该专利申请提高了生物利用度,但未发现同原研制剂进行对比研究,也并未对制剂辅料用量大、患者服用困难的问题进行改进。

[0008] CN106397298A公开了含吲哚布芬的药物组合物和用途。通过制得新晶型,在水中

溶解性增强、稳定性好、吸湿性低、流动性好、结晶度高、晶型形貌好、便于长期贮存和运输。药物组合物稳定、安全,品质有较大提升。

[0009] CN107281149A公开了吡哌布芬药物组合物及其质控方法。提供了一种吡哌布芬药物组合物,其包括:吡哌布芬200重量份、糖类稀释剂30~50重量份、纤维素类稀释剂15~40重量份、崩解剂5~15重量份、粘合剂3~8重量份、助流剂1~5重量份、润滑剂1~5重量份。任一实施方案的吡哌布芬药物组合物,其中所述吡哌布芬与糖类稀释剂混合后一起进行预处理(其在本发明中可称为预处理)是照如下方式进行的:使吡哌布芬与糖类稀释剂混合,二者一起粉碎成可通过120目筛的粉末;在流化床状态下向该混合粉末中喷入占粉末物料重量8~12w/w%的水以使物料形成润湿的颗粒;使该润湿颗粒静置于用二氧化碳气体置换空间气氛的密封容器内达15~20小时。工艺繁琐,时间长,不利于工业化生产。

[0010] CN114681444A公开了一种吡哌布芬药物组合物,所述的配方避免使用现有技术中公开的粘合剂,且加入了十二烷基硫酸钠或十二烷基硫酸镁,提高了粉体的堆密度和振实密度,有利于提高流动性,且将吡哌布芬的粒径控制在100目以下,提升了产品的溶出度,达到95.8%。但是制剂工艺中,需要严格控制加水量和粒径。

[0011] CN114225042A涉及一种含吡哌布芬的药物组合物及其制备方法,通过聚乙二醇和木糖醇同吡哌布芬按一定比例进行包合,外加一定辅料如预胶化淀粉,可制备成片剂以及胶囊,在不改变规格的情况下,片重从上市参比制剂的520mg降低到400mg以下,但是又能达到和参比制剂体外溶出等效。本工艺需要将吡哌布芬通过聚乙二醇和木糖醇制成分散体,且吡哌布芬的粒径范围D90为20-30 $\mu$ m。工艺要求严格,工业化生产难度较大。

[0012] 本发明人员在研究过程中开发了一种吡哌布芬片和制备方法,以解决上述产品稳定性和溶出度等问题,使得本品适合于工业化的生产。

## 发明内容

[0013] 本发明的目的在于针对现有技术的上述缺陷,提供一种吡哌布芬片,及其制备方法。本发明制备的吡哌布芬片剂溶出度好、稳定性好,制备工艺简单,适合于工业化生产。

[0014] 具体而言,本发明是通过如下技术方案实现的:

[0015] 一种吡哌布芬片,该片剂组合物包括:吡哌布芬200重量份、稀释剂30~50重量份、崩解剂5~15重量份、粘合剂3~5重量份、润滑剂1~5重量份。

[0016] 优选地,所述的稀释剂为:甘露醇、乳糖、甲基纤维素、微晶纤维素、粉状纤维素、淀粉、预胶化淀粉中的一种或其组合。进一步优选稀释剂为:甘露醇。

[0017] 优选地,所述崩解剂为:交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素中的一种或其组合。进一步优选崩解剂为:低取代羟丙基纤维素。

[0018] 优选地,所述粘合剂为:聚丙烯酸树酯III号。

[0019] 优选地,所述润滑剂为:硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌的一种或其组合。进一步优选硬脂酸镁。

[0020] 优选地,所述吡哌布芬片由包括如下步骤的方法制备得到的:

[0021] 1) 将处方量的粘合剂加入90-95% (W/W) 的乙醇溶液中,配制成3% (g/ml) 的溶液,进行超声;备用;

[0022] 2) 将吡哌布芬和稀释剂混合均匀,过80目筛;其余所用物料分别粉碎成可通过80

目筛的粉末；

[0023] 3) 首先将步骤2) 中的吲哚布芬和稀释剂的混粉, 用步骤1) 中的预先配制的粘合剂溶液进行湿法制粒, 制粒完毕后使湿颗粒干燥, 加入崩解剂和润滑剂, 混合均匀, 得终混颗粒;

[0024] 4) 根据活性成分的含量以确定片重, 在压片机上将终混颗粒压制成片剂, 即得。

[0025] 优选地, 所述的乙醇溶液90% (W/W)。

[0026] 粘合剂乙醇溶液浓度3% (g/ml)。此浓度是根据现有技术中相关粘度的常规选择, 有利于制剂中的相关操作。

[0027] 优选地, 湿颗粒干燥温度40~45℃。

[0028] 优选地, 该吲哚布芬片剂组合物包括: 吲哚布芬200重量份、稀释剂40重量份、崩解剂10重量份、粘合剂3重量份、润滑剂2重量份。

[0029] 进一步优选, 该吲哚布芬片包括: 吲哚布芬200重量份、甘露醇40重量份、低取代羟丙基纤维素10重量份、聚丙烯酸树酯III号3重量份、硬脂酸镁2重量份。

[0030] 本发明与现有技术相比, 本发明提供一种吲哚布芬片; 运用具有良好可压缩成型性且基本不会引起其他物料水润湿性降低的水不溶性聚合物药物聚丙烯酸树酯III号。保证了片剂硬度和吸湿性, 且能快速崩解, 溶出速度快, 工艺简单, 不需要微粉化处理。加速试验证明, 本发明得到的产品依旧能够具有较好的溶出行为和稳定性, 明显优于现有制剂。

### 具体实施方式

[0031] 现通过以下实施例来进一步描述本发明的有益效果, 这些实施例仅用于例证的目的, 不应理解为对本发明的限制, 本领域技术人员对本发明所做的显而易见的改进和修饰也在本发明保护范围之内。

[0032] 以下实施例以制备吲哚布芬片剂。未能详细描述的操作为常规制剂操作。

[0033] 实施例1

	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
	低取代羟丙基纤维素	10g
[0034]	聚丙烯酸树酯 III 号	3g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量

[0035] 制备工艺:

[0036] 1) 将聚丙烯酸树酯III号3g加入90% (W/W) 的乙醇溶液中, 配制成100ml的溶液, 即3% (g/ml) 的聚丙烯酸树酯III号90% (W/W) 的乙醇溶液, 进行超声; 备用;

[0037] 2) 将处方量的吲哚布芬和甘露醇混合均匀, 过80目筛; 其余的低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁分别粉碎成可通过80目筛的粉末;

[0038] 3) 首先将步骤2) 中的吲哚布芬和甘露醇的混粉, 用步骤1) 中的预先配制的溶液进行湿法制粒, 制粒完毕后使湿颗粒40~45℃干燥, 加入低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁, 混

合均匀,得终混颗粒;

[0039] 4) 根据活性成分的含量以确定片重,在压片机上将终混颗粒压制成片剂,即得。

[0040] 实施例2

吡哌布芬	200g
甘露醇	30g
低取代羟丙基纤维素	5g
聚丙烯酸树酯 III 号	3g
硬脂酸镁	1g
90% (W/W) 乙醇	适量

[0042] 制备工艺:同实施例1。

[0043] 实施例3

吡哌布芬	200g
甘露醇	50g
低取代羟丙基纤维素	15g
聚丙烯酸树酯 III 号	5g
硬脂酸镁	5g
90% (W/W) 乙醇	适量

[0045] 制备工艺:同实施例1。

[0046] 实施例4

吡哌布芬	200g
甘露醇	40g
低取代羟丙基纤维素	5g
聚丙烯酸树酯 III 号	3g
硬脂酸镁	2g
90% (W/W) 乙醇	适量

[0049] 制备工艺:同实施例1。

[0050] 实施例5

	吡啶布芬	200g	
	甘露醇	40g	
[0051]	低取代羟丙基纤维素	15g	
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g	
	硬脂酸镁	2g	
	90% (W/W) 乙醇		适量
[0052]	制备工艺:同实施例1。		
[0053]	实施例6		
	吡啶布芬	200g	
	淀粉	40g	
[0054]	低取代羟丙基纤维素	10g	
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g	
	硬脂酸镁	2g	
	90% (W/W) 乙醇		适量
[0055]	制备工艺:同实施例1。		
[0056]	实施例7		
	吡啶布芬	200g	
	乳糖	50g	
[0057]	低取代羟丙基纤维素	10g	
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g	
	硬脂酸镁	2g	
	90% (W/W) 乙醇		适量
[0058]	制备工艺:同实施例1。		
[0059]	实施例8		
	吡啶布芬	200g	
	微晶纤维素	30g	
[0060]	低取代羟丙基纤维素	10g	
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g	
	硬脂酸镁	2g	
	90% (W/W) 乙醇		适量
[0061]	制备工艺:同实施例1。		
[0062]	实施例9		

	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
[0063]	低取代羟丙基纤维素	10g
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量

[0064] 制备工艺:

[0065] 1) 将处方量的吲哚布芬、甘露醇、聚丙烯酸树酯III号混合均匀,过80目筛;其余的低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁分别粉碎成可通过80目筛的粉末;

[0066] 2) 首先将步骤1)中的吲哚布芬、甘露醇、聚丙烯酸树酯III号的混粉,用90% (W/W)的乙醇溶液进行湿法制粒,制粒完毕后使湿颗粒40~45℃干燥,加入低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁,混合均匀,得终混颗粒;

[0067] 3) 根据活性成分的含量以确定片重,在压片机上将终混颗粒压制成片剂,即得。

[0068] 对比实施例1

	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
[0069]	低取代羟丙基纤维素	10g
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g
[0070]	硬脂酸镁	2g

[0071] 制备工艺:

[0072] 1) 将处方量可通过80目筛的吲哚布芬、甘露醇、聚丙烯酸树酯III号、低取代羟丙基纤维素和硬脂酸镁混合均匀;

[0073] 2) 根据活性成分的含量以确定片重,在压片机直接干法压制成片剂,即得。

[0074] 对比实施例2

	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
	低取代羟丙基纤维素	10g
[0075]	聚丙烯酸树酯 III 号	2g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量

[0076] 制备工艺:同实施例1。

[0077] 对比实施例3



	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
[0078]	低取代羟丙基纤维素	10g
	聚丙烯酸树酯 III 号	6g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量
[0079]	制备工艺:同实施例1。	
[0080]	对比实施例4	
	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
[0081]	低取代羟丙基纤维素	4g
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量
[0082]	制备工艺:同实施例1。	
[0083]	对比实施例5	
	吲哚布芬	200g
	甘露醇	40g
[0084]	低取代羟丙基纤维素	20g
	聚丙烯酸树酯 III 号	3g
	硬脂酸镁	2g
	90% (W/W) 乙醇	适量

[0085] 制备工艺:同实施例1。

[0086] 另外,发明内容中的稀释剂、崩解剂、润滑剂未能在本文中列举的种类,在实际筛选过程中也能达到实施例中的相同或相近效果。

[0087] 验证实施例

[0088] 吲哚布芬片的溶出度测定和稳定性考察:

[0089] 1. 溶出度测定:根据中国药典2020版溶出度测定第二法(桨法)和中国药典中吲哚布芬片的溶出检测方法,对实施例1-9和对比实施例1-5及参比制剂:Ibustrin进行溶出度测定。分别使用1000ml的0.1mol/L(当量浓度)盐酸溶液作为溶出介质和pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液为溶出介质,并在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,以每分钟75转的转速进行溶出试验,取样测其溶出度。

[0090] 表1溶出数据

[0091]

样品	介质	溶出度%				
		5min	15min	30min	45min	60min
实施例1	0.1mol/L盐酸溶液	9.59	30.58	67.46	73.34	76.59
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	28.56	88.75	99.71	99.94	99.98
实施例2	0.1mol/L盐酸溶液	7.36	28.62	60.75	69.16	69.48
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	15.38	86.59	98.79	99.68	99.88
实施例3	0.1mol/L盐酸溶液	6.98	32.59	64.38	70.43	74.35
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	20.65	87.12	99.60	99.69	99.84

[0092]

实施例4	0.1mol/L盐酸溶液	5.25	20.58	59.57	69.69	73.58
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	16.48	86.78	98.64	99.68	99.86
实施例5	0.1mol/L盐酸溶液	10.59	28.69	60.34	72.34	73.54
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	25.64	87.53	99.56	99.75	99.92
实施例6	0.1mol/L盐酸溶液	9.49	29.58	63.45	70.35	75.41
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	26.34	87.12	99.25	99.57	99.86
实施例7	0.1mol/L盐酸溶液	10.09	28.58	62.46	71.34	74.39
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	26.89	88.35	99.44	99.52	99.94
实施例8	0.1mol/L盐酸溶液	9.68	27.58	61.49	71.39	74.51
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	25.46	87.49	99.36	99.59	99.95
实施例9	0.1mol/L盐酸溶液	4.68	19.58	60.48	71.45	72.53
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	23.56	83.54	97.78	99.56	99.98
对比实施 例1	0.1mol/L盐酸溶液	4.68	19.84	50.47	65.40	69.50
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	21.68	83.56	95.70	99.13	99.48
对比实施 例2	0.1mol/L盐酸溶液	9.68	19.89	46.45	63.37	66.57
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	26.43	80.10	93.24	98.89	99.15
对比实施 例3	0.1mol/L盐酸溶液	5.68	15.60	43.49	60.41	63.55
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	19.57	86.98	90.21	98.68	99.19
对比实施	0.1mol/L盐酸溶液	4.43	16.87	50.43	55.38	59.59

[0093]

例4	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	18.65	76.56	88.36	98.54	99.14
对比实施	0.1mol/L盐酸溶液	11.68	29.89	59.46	70.40	74.51
例5	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	30.61	87.91	98.70	98.86	98.97
参比制剂	0.1mol/L盐酸溶液	4.36	8.53	11.46	14.68	18.62
	pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液	23.46	70.56	84.87	90.64	93.53

[0094] 2. 稳定性考察加速条件： $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ， $75\% \pm 5\% \text{RH}$ 加速时间：6个月。得到的相关数据如下表。

[0095] 表2溶出度及稳定性

[0096]

样品	考察时间	总杂%	45min 溶出度 (%) (0.1mol/L 盐酸溶液)	30min 溶出度 (%) (pH 为 7.6 的磷酸盐缓冲溶液)
实施例 1	0 天	0.210	73.34	99.71
	6 个月	0.211	73.56	99.82
实施例 2	0 天	0.209	69.16	98.79
	6 个月	0.213	69.25	99.02
实施例 3	0 天	0.210	70.43	99.60
	6 个月	0.211	70.63	99.86
实施例 4	0 天	0.210	69.69	98.64
	6 个月	0.214	70.23	98.85
实施例 5	0 天	0.211	72.34	99.56
	6 个月	0.213	72.59	99.68
实施例 6	0 天	0.211	70.35	99.25
	6 个月	0.214	70.78	99.46
实施例 7	0 天	0.212	71.34	99.44
	6 个月	0.215	71.85	99.76

[0097]

实施例 8	0 天	0.212	71.39	99.36
	6 个月	0.213	71.83	99.72
实施例 9	0 天	0.211	71.45	97.78
	6 个月	0.215	70.57	97.62
对比实施例 1	0 天	0.211	65.40	95.70
	6 个月	0.260	60.23	90.73
对比实施例 2	0 天	0.211	63.37	93.24
	6 个月	0.249	60.40	88.34
对比实施例 3	0 天	0.211	60.41	90.21
	6 个月	0.210	55.23	80.35
对比实施例 4	0 天	0.211	55.38	88.36
	6 个月	0.212	54.23	84.27
对比实施例 5	0 天	0.212	70.40	98.70
	6 个月	0.362	60.21	89.46
参比制剂	0 天	0.212	14.68	84.87
	6 个月	0.262	14.53	83.73

[0098] 另外,在加速试验前后,本发明实施例1-9,对比实施例1-5以及参比制剂中活性成分的含量均在标示量的99~102%范围内,均符合药典标准。

[0099] 从表1和表2中可以看出,本发明得到的实施例1-9的样品经加速试验能保持良好的稳定性和溶出速度。

[0100] 从实施例9和对比实施例1看出,制备方法不同,对溶出会稍有影响。对比实施例2和对比实施例3中聚丙烯酸树酯III号相对减少和增多,在经加速试验后无论盐酸溶液中还是在磷酸盐缓冲液中,溶出都有下降。可能原因是聚丙烯酸树酯III号用量少,在粘合作用中不能很好的包裹活性成分和稀释剂,造成稀释剂吸湿,减缓崩解速度,影响溶出,且杂质增多。聚丙烯酸树酯III号用量太多,随着湿度增加,造成片剂硬度增加,崩解速度减缓。

[0101] 关于对比实施例4和5,低取代羟丙基纤维素用量少,崩解时间稍长,影响溶解速度。低取代羟丙基纤维素用量太多,其自身的吸湿性,也行影响了崩解速度,也影响片剂的稳定性。聚丙烯酸树酯III号作为粘合剂,能够在片剂中成保护膜,且片剂硬度增大,药品在储存期内能防湿和防热。崩解时间短,在0.1mol/L(当量浓度)盐酸溶液作为溶出介质和pH为7.6的磷酸盐缓冲溶液为溶出介质中都有很好的溶出度。