



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108186590 A

(43)申请公布日 2018.06.22

(21)申请号 201810114111.3

(22)申请日 2018.02.05

(71)申请人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路135号

(72)发明人 潘昕 彭婷婷 朱春娥 施翎
吴传斌

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 曾银凤 万志香

(51)Int.Cl.

A61K 9/26(2006.01)

A61K 47/34(2017.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61K 31/4748(2006.01)

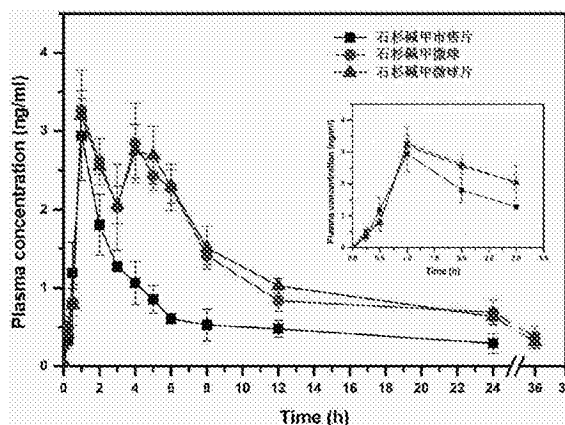
权利要求书1页 说明书8页 附图5页

(54)发明名称

石杉碱甲缓释口崩片及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及一种石杉碱甲缓释口崩片及其制备方法。该石杉碱甲缓释口崩片由石杉碱甲缓释微球和口崩片中可接受的辅料制备得到;所述石杉碱甲缓释微球由包括石杉碱甲和骨架材料的原料制备得到,所述石杉碱甲和骨架材料的质量比为0.1-0.6:100,所述骨架材料包括质量比为10-50:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。该石杉碱甲缓释口崩片具有较为理想的缓释效果,具有较低的突释率,并且可以维持24小时的稳定释放,可达到24小时基本释放完全的释放效果,24h累积释放量可达90%以上,有望制成口服一次的口服缓释制剂,减少患者服药次数,提高患者顺应性。



1. 一种石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,由石杉碱甲缓释微球和口崩片中可接受的辅料制备得到;所述石杉碱甲缓释微球由包括石杉碱甲和骨架材料的原料制备得到,所述石杉碱甲和骨架材料的质量比为0.1-0.6:100,所述骨架材料包括质量比为10-50:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。

2. 根据权利要求1所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述口崩片中可接受的辅料包括微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮,所述微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮的质量比为4-11:1。

3. 根据权利要求2所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮的质量比为8-10:1。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述石杉碱甲缓释微球和所述口崩片中可接受的辅料的质量比为1:7-9。

5. 根据权利要求1-3任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述石杉碱甲和骨架材料的质量比为0.2-0.4:100。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述骨架材料包括质量比为18-22:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。

7. 根据权利要求1-3任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述乙基纤维素为EC45;及/或所述泊洛沙姆为泊洛沙姆F127。

8. 根据权利要求1-3任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,所述石杉碱甲缓释微球的制备方法包括以下步骤:

将所述石杉碱甲和所述骨架材料溶于乙醇水溶液中,得药物溶液;

将所述药物溶液均速供入UPPS中,制备得到所述石杉碱甲缓释微球。

9. 根据权利要求8所述的石杉碱甲缓释口崩片,其特征在于,UPPS的工艺参数为:供液速率为7-9ml/min,旋碟的转速为8000-9000rpm,上方和下方切向气流的涡流压力分别为25-35atm和18-22atm,内向气流压力为14-18atm;及/或,

所述乙醇水溶液的体积浓度为75-85%;及/或,

所述药物溶液中骨架材料的浓度为0.04-0.07g/ml。

10. 一种权利要求1-9任一项所述的石杉碱甲缓释口崩片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:将所述石杉碱甲缓释微球和所述口崩片中可接受的辅料混合均匀,压片,即得。

石杉碱甲缓释口崩片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物制剂领域,特别是涉及一种石杉碱甲缓释口崩片及其制备方法。

背景技术

[0002] 口服缓控释制剂自19世纪70年代上市以来,品种和数量逐年增加,现今已占据了重要的市场份额,原因在于缓控释制剂具有以下优点:(1)缓控释制剂相较于普通制剂具有精密地调控药物释放行为,减少给药次数,维持血药浓度平稳,降低副作用,提高临床用药安全性等优点,这也与现代药物治疗观念的需求一致;(2)心血管疾病和精神疾病已成为危害人类健康的主要疾病,这些疾病往往需要患者长期服药,口服缓控释制剂因疗效更好、副作用更小而备受患者青睐。从美国咨询公司Flerceblotech公布的数据来看,在2015年后的重磅炸弹药物中,约一半左右为口服缓控释制剂,并且在2016年FDA批准的新剂型中,口服缓控释制剂就占40%以上。这些数据均表明口服缓控释制剂的市场潜力巨大,新型口服缓控释制剂愈发成为业界研究的热点。

[0003] 多单元制剂又称剂量分散型制剂,是指一组结构相近或一致的亚单元构成的一个完整的给药剂量。与单单元制剂相比,多单元制剂有着减少胃肠道刺激,提高生物利用度和临床用药安全性的优势,但其缺点是剂量不可分割,无法灵活调整剂量适应临床需求。为了集合多单元和单单元制剂的优势,目前已报道的方法是将药物和载药基质制成微粒,如微丸、微球和骨架颗粒等,再将微粒和辅料压制成片。理想地,这类制剂不仅储存、运输、服用方便,还能保持微粒的释药行为。

[0004] 2016年FDA批准上市的武田制药公司生产的Dexilant SoluTab(右兰索拉唑口腔崩解片),是目前全球唯一一个缓释口崩型多单元制剂,其亚单元结构为肠溶包衣的细颗粒。这些细颗粒虽然粒径小可降低压片过程中对包衣膜的破坏,适合制备成口崩片,但同时大大增加了包衣的困难,尤其是延展性好的高分子膜材的玻璃化转化温度较低,在包衣过程中极易粘连,难以实现工业化生产。

[0005] 微球是指药物分散或被吸附在高分子聚合物基质中而形成的微粒分散体系。相对于其它多单元给药体系如微丸、颗粒等,微球的粒径更小,可以避免砂砾感,也可以实现更一致的胃肠道转运,使体内吸收和生物利用度的重现性更好。微球的给药形式多样,可进一步制备成注射剂、胶囊、片剂(普通片、分散片、口崩片)、干混悬剂等。

[0006] 微球片是一种新型的口服多单元缓控释制剂,由微球与辅料混合压制成片,口服后遇唾液或胃肠液能迅速崩解成多个具有缓控释制剂特性的单个微球,从而以微球形式进行药物释放,其缓控释特性由其骨架结构的微球决定,无需进行包衣,抗压性更强,粒径可调节范围更广。

[0007] 石杉碱甲属于低剂量的高效药物,市售口服制剂只有普通片和胶囊(50 μ g/片/粒),这两种制剂均存在一天内需多次服用,吞咽困难和患者依从性差的问题。因此,制备一种具有理想缓释效果的石杉碱甲缓释口崩片对于具有吞咽困难的患者将具有重要的意义,并且其开发市场前景广阔,也将带来巨大的经济和社会效益。

发明内容

[0008] 基于此,本发明提供了一种石杉碱甲缓释口崩片,该口崩片具有理想的缓释效果,突释率较低、并且24小时释药基本完全。

[0009] 具体技术方案如下:

[0010] 一种石杉碱甲缓释口崩片,由石杉碱甲缓释微球和口崩片中可接受的辅料制备得到;所述石杉碱甲缓释微球由包括石杉碱甲和骨架材料的原料制备得到,所述石杉碱甲和骨架材料的质量比为0.1-0.6:100,所述骨架材料包括质量比为10-50:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。

[0011] 在其中一些实施例中,所述口崩片中可接受的辅料包括微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮,所述微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮的质量比为4-11:1。

[0012] 在其中一些实施例中,所述微晶纤维素PH302和交联聚乙烯吡咯烷酮的质量比为8-10:1。

[0013] 在其中一些实施例中,所述石杉碱甲缓释微球和所述口崩片中可接受的辅料的质量比为1:7-9。

[0014] 在其中一些实施例中,所述石杉碱甲和骨架材料的质量比为0.2-0.4:100。

[0015] 在其中一些实施例中,所述骨架材料包括质量比为15-25:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。

[0016] 在其中一些实施例中,所述骨架材料包括质量比为18-22:1的乙基纤维素和泊洛沙姆。

[0017] 在其中一些实施例中,所述乙基纤维素为EC45。

[0018] 在其中一些实施例中,所述泊洛沙姆为泊洛沙姆F127。

[0019] 在其中一些实施例中,所述石杉碱甲缓释微球的制备方法包括以下步骤:

[0020] 将所述石杉碱甲和所述骨架材料溶于乙醇水溶液中,得药物溶液;

[0021] 将所述药物溶液均速供入UPPS中,制备得到所述石杉碱甲缓释微球。

[0022] 在其中一些实施例中,UPPS的工艺参数为:供液速率为7-9ml/min,旋碟的转速为8000-9000rpm,上方和下方切向气流的涡流压力分别为25-35atm和18-22atm,内向气流压力为14-18atm。

[0023] 在其中一些实施例中,所述乙醇水溶液的体积浓度为75-85%。

[0024] 在其中一些实施例中,所述药物溶液中骨架材料的浓度为0.04-0.07g/ml。

[0025] 本发明还提供了上述的石杉碱甲缓释口崩片的制备方法。

[0026] 具体技术方案如下:

[0027] 一种上述的石杉碱甲缓释口崩片的制备方法,包括以下步骤:将所述石杉碱甲缓释微球和所述口崩片中可接受的辅料混合均匀,压片,即得。

[0028] 本发明的石杉碱甲缓释口崩片及其制备方法具有以下优点和有益效果:

[0029] 本发明的发明人通过大量创造性实验研究从大量的制剂辅料中筛选得到乙基纤维素和泊洛沙姆,将这两种辅料以特定比例进行配合作为骨架材料制备得到含有特定载药量的石杉碱甲缓释微球,再将该石杉碱甲缓释微球与口崩片中可接受的辅料制备成石杉碱甲缓释口崩片。该石杉碱甲缓释微球口崩片遇水迅速崩解且保持了与微球相似的体内外释

药行为,使该石杉碱甲缓释口崩片具有较为理想的缓释效果,具有较低的突释率,并且可以维持24小时的稳定释放,可达到24小时基本释放完全的释放效果,24h累积释放量可达90%以上,从而可以有效减少因药物突释或者药物浓度波动而导致的毒副作用,并且可以有效提高药物的利用率和生物利用度。本发明的石杉碱甲缓释微球口崩片与石杉碱甲市售片剂相比具有明显的缓释效果和较好的生物利用度,有望制成日服一次的口服缓释制剂,减少患者服药次数,提高患者顺应性。

[0030] 本发明的石杉碱甲缓释微球口崩片进一步选用特定配比和组成的辅料与石杉碱甲缓释微球按特定配比配合,进一步提高了所得石杉碱甲缓释微球口崩片的崩解效果,使崩解时限小于30s。

[0031] 本发明的石杉碱甲缓释微球口崩片作为一种多单元缓释制剂,在口腔中可迅速崩解成多个独立释药的微球单元,一方面可以解决小孩或老年患者吞咽不便的问题,另一方面可以避免单个制剂缺陷带来的毒副作用,市场应用前景广阔。

[0032] 本发明的石杉碱甲缓释微球口崩片的制备方法简单,经济适用,无需使用价格昂贵和对操作者技术要求较高的生产设备,如流化床、挤出滚圆机等。

附图说明

[0033] 图1为实施例1含不同含量F127的石杉碱甲缓释微球的释药曲线图;

[0034] 图2为实施例2含不同理论载药量的石杉碱甲的石杉碱甲缓释微球的释药曲线图;

[0035] 图3为实施例3由不同骨架材料制备的石杉碱甲缓释微球的释药曲线影响图;

[0036] 图4为实施例5中的石杉碱甲缓释微球的粉体学性质图;其中(A)微球形态、(B)流动能、(C)透气性和(D)压缩性,MPs为微球、Ludiflash为市售直压甘露醇;

[0037] 图5为实施例6中的石杉碱甲缓释微球压片前后的释放曲线对比图;

[0038] 图6为实施例8中的石杉碱甲缓释微球、石杉碱甲缓释口崩片和市售片剂的释药曲线对比图。

具体实施方式

[0039] 以下将结合具体实施例和附图对本发明做进一步详细的说明。

[0040] UPPS:超细微粒制备系统,装置结构与使用参见中国专利CN101816913B以及文献Wen X,Peng X,Fu H,et al.Preparation and in vitro evaluation of silk fibroin microspheres produced by a novel ultra-fine particle processing system[J].Int JPharm,2011.416:195-201.

[0041] 实施例1

[0042] 本实施例提供的石杉碱甲缓释微球由以下方法制备得到:

[0043] 按表1所示处方组成,将一定量的石杉碱甲(理论载药量占骨架材料干重的0.4%)、骨架材料乙基纤维素(EC45)和泊洛沙姆(F127),溶于200ml 80%v/v的乙醇水溶液中,制备得到药物溶液;其中骨架材料乙基纤维素的浓度为5%w/v,骨架材料泊洛沙姆127的浓度分别为0.20%w/v、0.25%w/v、0.5%w/v。

[0044] 将所得药物溶液均速供入UPPS中制备石杉碱甲缓释微球,得到三种F127含量不同的石杉碱甲缓释微球。其中所用的仪器参数为:供液速率8ml/min,旋碟转速为9000rpm,上

方和下方切向气流的涡流压力分别为30atm和20atm,内向气流压力为16atm。

[0045] 表1制备石杉碱甲缓释微球的处方组成

[0046]

处方	石杉碱甲 (mg)	EC45 (g)	F127 (g)
F1	41.6	10	0.40
F2	42.0	10	0.50
F3	44.0	10	1.00

[0047] 实施例2

[0048] 本实施例提供的石杉碱甲缓释微球由以下方法制备得到:

[0049] 按表2所示处方组成,将一定量的石杉碱甲(理论载药量分别占骨架材料干重的0.2wt%,0.3wt%,0.4wt%,0.5wt%)、骨架材料乙基纤维素(EC45)和泊洛沙姆127(F127),溶于100ml 80%v/v的乙醇水溶液中,制备得到药物溶液;其中骨架材料乙基纤维素的浓度为5%w/v,骨架材料泊洛沙姆127的浓度为0.25%w/v。

[0050] 将所得药物溶液均速供入UPPS中制备石杉碱甲缓释微球,得到四种载药量不同的石杉碱甲缓释微球。其中所用的仪器参数与实施例1相同。

[0051] 表2含不同载药量的石杉碱甲缓释微球的处方组成

[0052]

处方	EC45 (g)	石杉碱甲 (mg)	F127 (g)
M1	5	10.5	0.25
M2	5	15.75	0.25
M3	5	21	0.25
M4	5	26.25	0.25

[0053] 实施例3

[0054] 本实施例提供的石杉碱甲缓释微球由以下方法制备得到:

[0055] 按表3所示处方组成,将一定量的石杉碱甲(理论载药量占骨架材料干重的0.4wt%)和骨架材料,溶于100ml 80%v/v的乙醇水溶液中,制备得到药物溶液;其中骨架材料A的浓度为5%w/v,骨架材料B的浓度为0.25%w/v。

[0056] 将所得药物溶液均速供入UPPS中制备石杉碱甲缓释微球,得到四种组成不同的石杉碱甲缓释微球。其中所用的仪器参数与实施例1相同。

[0057] 表3石杉碱甲缓释微球的处方组成

[0058]

处方	骨架材料A	石杉碱甲 (mg)	骨架材料B
A1	EC45 5g	21	F127 0.25g
A2	EC45 5g	20	-
A3	EC45 5g	21	PEG400 0.25g
A4	EC45 5g	21	EudragitRLPO 0.25g
A5	EC20 5g	21	F127 0.25g

[0059] 实施例4

[0060] 对实施例1-3各处方制备得到的石杉碱甲缓释微球进行体外释放实验。

[0061] 石杉碱甲缓释微球的体外释放照2015版《中国药典》附录XC第三法,采用小杯法浆法进行:前2h以150ml的pH 1.2HCl(模拟胃液)为溶出介质,在第2h时加入50ml 0.2M的磷酸钠溶液使溶液pH转换为6.8(模拟肠液),温度为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,转速为50r/min,依法操作,在开始释放后0.5、1、2、4、6、8、12和24h定时取样。取样体积为1ml,取样后及时向溶出杯中补充等量同温的新鲜溶出介质。所取液体经过滤后采用HPLC法进行分析。HPLC条件为:采用体积比为14:86的乙腈/磷酸二氢钾(磷酸调节pH为2.5)作为流动相,检测波长为308nm,柱温为 40°C ,流速为1.0ml/min;进样量为20 μl 。

[0062] 实施例1-3制备的石杉碱甲缓释微球的释药曲线分别如图1-3所示。

[0063] 结果表明:骨架材料B可充当致孔剂,选择特定的致孔剂与EC45进行复配制备的石杉碱甲缓释微球可以增加石杉碱甲的累积释放量,可实现24小时的稳定缓释效果,同时可以保持较低的突释率。其中,F127比PEG 400具有更好地促进药物释放的作用,同时可以较好的控制药物突释,不会由于促进释放的作用而引起严重突释,在保持较低突释的同时(其0.5h的突释量约为25%,0.5h的突释量低于40%才能满足中国药典需求),24h累积释放量大于90%,远好于PEG400(小于70%)。而致孔剂Eudragit RLPO虽然也能促进药物释放,但以其与EC45进行复配制备的石杉碱甲缓释微球具有很严重的突释现象,不能实现24小时的稳定释放。另外,当将骨架材料EC45替换为EC20时,所得石杉碱甲缓释微球也具有较严重的突释现象,且4小时药物即释放完全,不能实现24小时的稳定释放(图3)。

[0064] 改变F127的用量(图1)或石杉碱甲的理论载药量(图2)时,也会影响石杉碱甲微球的突释或24h累积释放量:增加F127的用量或石杉碱甲的理论载药量,石杉碱甲微球的突释增加,但24h累积释放量并未增加;当F127的含量为0.25wt%和石杉碱甲的理论载药量为0.4%时,石杉碱甲微球可以持续释药24h,24h累积释放量大于90%,且微球的2h释放量约为30%,是较为理想的缓释制剂处方。

[0065] 实施例5

[0066] 将实施例1中的F2制备的石杉碱甲缓释微球,采用扫描电镜观察微球的形态,采用FT4粉体流变仪测定石杉碱甲缓释微球的粉体学性质,包括流动性,透气性和可压缩性,并与市售直压甘露醇Ludiflash进行对比。

[0067] 石杉碱甲缓释微球和Ludiflash的粉体学性质如图4所示。与Ludiflash相比,缓释微球由于松密度小,具有更小的流动能。从流动能曲线(图4.B)上可得微球和Ludiflash的比流动能分别为5.41和5.60,介于5-10之间,表明缓释微球和Ludiflash具有相当且较好的流动性。

[0068] 粉末的压降随所施加压力的增加而增大,在施压过程中粉末被压缩,而气体被挤压出来。压降越大反映粉末的透气性越差,越不利于压片,在压片过程中可能导致裂片。从压降曲线(图4.C)上可知在一定范围的相同压力条件下,微球的压降小于Ludiflash,表明其透气性更好,越有利于压片。

[0069] 粉末的压缩性是指微球在施加15KPa的力与未施加压力时粉末的密度比。从压缩曲线(图4.D)上可知,微球的压缩性大于Ludiflash,这提示微球在压片过程中最好与压缩性小的辅料混合,以减少装样过程中的体积变化导致片剂含量不均一。

[0070] 总之,本发明制备的石杉碱甲缓释微球具有流动性和透气性好的粉体学性质,这有利于微球的后续压片及其在制备微球片剂中的应用。

[0071] 实施例6

[0072] 将实施例1中的F2制备的石杉碱甲缓释微球与微晶纤维素MCC PH302和PVPP按质量比为5.5:40:4均匀混合,装入胶囊或直接压制成片,制备相应的微球胶囊和微球片。对制备好的微球及微球片进行体外释放实验,考察微球压片前后其释药行为是否发生改变。其中,石杉碱甲缓释微球、石杉碱甲缓释微球片和石杉碱甲市售片剂(普通速释片)进一步进行体外释药行为的比较。微球和微球片的体外释药曲线按如下公式进行计算 f_2 值,比较两者释药曲线之间的相似性。 $f_2 > 50$ 表明两者之间释药行为相似,且数值越大,释药曲线之间的相似性越高。

$$[0073] \quad f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.8} \times 100 \right\}$$

[0074] R_t : 参比样品t时间累积释药百分率;

[0075] T_t : 试验样品t时间累积释药百分率;

[0076] n : 释放度试验取样点数。

[0077] 微球与微球片的释药曲线如图5所示,石杉碱甲缓释微球与相应的微球片的释药曲线的 f_2 值为74.4,表明微球的压片过程不改变其释药行为。值得一提的是,EC是公认的延展性差、抗压性弱的高分子聚合物,不适宜制备片剂,而采用本发明特定的处方和UPPS制备技术成功制备了释药行为不变的片剂,且无需加入特殊保护剂,进一步表明本发明制备的石杉碱甲缓释微球具有优良的可压性。

[0078] 此外,石杉碱甲缓释微球、石杉碱甲微球片和其市售片剂相比:石杉碱甲缓释微球和石杉碱甲微球片,突释率小(2h累积释放量约为30%),可持续释药24h(24h累积释放量大于90%);而市售片剂在15min时药物已基本释放完全(累积释放量大于97%),表明本发明制备的石杉碱甲微球片比市售制剂具有更好的缓释作用。

[0079] 实施例7

[0080] 将石杉碱甲缓释微球(F2,含100 μ g石杉碱甲)与表4所示的辅料按质量比1:8混合均匀,进行压片,得石杉碱甲缓释口崩片。

[0081] 考察辅料组成对石杉碱甲缓释口崩片崩解时间的影响。口崩片的测定方法为:将口崩片置于10cm直径的培养皿中,加入5ml去离子水,记录口崩片完全分散的时间,即为其崩解时间。

[0082] 结果(表4)表明辅料的种类和用量均会影响石杉碱甲缓释口崩片的崩解时间:当采用质量比为9:1的微晶纤维素MCC PH302和PVPP(交联聚乙烯吡咯烷酮)作为辅料时,石杉碱甲缓释口崩片的平均崩解时间为25.63s(<30s),符合2015版《中国药典》需求;当将部分MCC PH302被直压乳糖Tablelactose(T2)或MCC UF711(T3、T4和T5)代替时,石杉碱甲缓释口崩片的崩解时间均大于30s,不能达到药典需求;而减小PVPP的用量或使用CMSNa作为崩解剂时,口崩片的崩解时间增大,大于30s,同样不满足药典需求;虽然增加PVPP的用量至20%(w/w)可以减小崩解时间,但PVPP的用量太大,不利于口崩片的贮存。因此,MCC PH302和PVPP以质量比为9:1与石杉碱甲缓释微球混合进行压片时,可制得质量合格的、崩解效果较好的石杉碱甲缓释口崩片。

[0083] 表4辅料组成对片剂崩解时间的影响($n=6$)

[0084]

片剂	辅料组成 (w/w)		崩解时间 (s)
	稀释剂	崩解剂	
T1	90% MCC PH302		25.63 ± 3.21
T2	45% Tablelactose + 45% MCC PH302	10% PVPP	50.12 ± 4.18
T3	45% Tablelactose + 45% MCC UF711		72.25 ± 5.26
T4	60% Tablelactose + 30% MCC UF711		90.31 ± 4.75
T5	90% MCC UF711	10% PVPP	45.23 ± 3.25
T6	90% MCC PH302	10% CMSNa	40.05 ± 4.28
T7	93.75% MCC PH302	6.25% PVPP	36.24 ± 4.35
T8	80% MCC PH302	20% PVPP	18.56 ± 3.75

[0085] 实施例8

[0086] 将实施例1中的F2制备的石杉碱甲缓释微球、实施例7中T1制备的石杉碱甲缓释口崩片和市售片剂(普通速释片)进行药动学研究。

[0087] 给药方法:采取三制剂三交叉实验方案设计。6只Beagle犬随机分为三组,每组两只,用于体内药动学研究。实验前禁食(不禁水)12h,清洗期为两周。每只Beagle犬分别给予相当于400ng石杉碱甲的自制胶囊(实施例1中的F2制备的石杉碱甲缓释微球直接装入胶囊)、实施例7中T1制备的石杉碱甲缓释口崩片和相当于200ng的石杉碱甲市售片剂。给药后在固定时间点(0、0.25、0.50、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、24h)于后肢股静脉取血5mL于含肝素钠的采血管中,混合均匀后4500rpm,离心15min,取上层血浆,于-20℃冰箱保存。

[0088] 血浆处理方法:将血浆样品取出,室温下解冻后,4500rpm离心5min,除去少量沉淀蛋白。取1.0mL血浆样品,加入100μL的内标盐酸曲美他嗪(20ng/ml)工作液混匀,再加入100μL 1mol/LNaOH溶液碱化血浆混匀,最后依次加入4mL、2mL萃取溶剂正己烷-二氯甲烷-异丙醇(300:150:15,v/v/v)进行萃取,将两次萃取得到的上清液合并置于真空干燥箱中挥干溶剂。残留物用120μL乙腈-水(50:50,v/v)复溶,离心后采用高效液相色谱-质谱联用仪测定血浆药物浓度。

[0089] 结果处理方法:采用WinNonlinV5.0(Pharsight,Sunnyvale,California)软件计算有关药动学参数,达峰浓度(C_{max})和达峰时间(T_{max})直接由血药浓度-时间曲线获得,采用梯形法计算血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-36h} 和 $AUC_{0-\infty}$),由 $0.693/Ke$ 计算得到末端消除半衰期。相对生物利用度计算公式为 $[(AUC_{test} \times D_{ref}) / (AUC_{ref} \times D_{test})] \times 100$,其中D代表给药剂量,test和ref分别代表受试制剂和参比制剂。采用Graphpad Prism 5.0(GraphPad Software Inc.,San Diego,California)软件对药动学参数进行统计分析。

[0090] 石杉碱甲的血药浓度-时间曲线如图6所示,药动学参数如表5所示。与石杉碱甲市售片剂相比,自制胶囊和口崩片的平均滞留时间延长,达峰浓度由于给药剂量加倍(市售片

单次给药的最大剂量是200ng,而自制缓释制剂的用量为400ng,用于比较一天一次给药与两次给药的生物利用度)而与市售片剂相当,此外由于药物的持续释放,在第4h第二次出现峰浓度,并在1h后血浆药物浓度均高于市售制剂,表现了明显的缓释作用。自制胶囊和口崩片的药动学参数无统计学差异,药时曲线相似,表明二者的体内释药行为相似,而其相对生物利用度分别为市售片剂的120.05%和125.18%,表明生物利用度优于市售片剂。

[0091] 表5石杉碱甲市售片剂、石杉碱甲缓释微球和口崩片的药动学参数

[0092]

参数	市售石杉碱甲片剂	石杉碱甲缓释微球	石杉碱甲缓释口崩片
$T_{1/2}$ (h)	10.45 ± 1.55	14.16 ± 2.23*	13.25 ± 2.53
T_{max} (h)	1	1	1
C_{max} (ng/mL)	2.94 ± 0.69	3.27 ± 0.41	3.16 ± 0.26
AUC_{0-36h} (ng·h/mL)	15.29 ± 0.51	36.71 ± 1.05	38.28 ± 2.89
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	18.92 ± 2.38	44.06 ± 2.46	44.42 ± 3.24
MRT_{0-36h} (h)	7.37 ± 0.37	11.83 ± 0.74***	11.58 ± 0.50***
RB I (%) ^a		120.05	125.18
RB II (%) ^b			104.28

[0094] * $p < 0.05$.

[0095] *** $p < 0.001$.

[0096] ^a石杉碱甲缓释微球或石杉碱甲缓释口崩片相对市售片剂的相对生物利用度^b石杉碱甲缓释口崩片相对石杉碱甲缓释微球的相对生物利用度

[0097] 以上所述实施例的各技术特征可以进行任意的组合,为使描述简洁,未对上述实施例中的各个技术特征所有可能的组合都进行描述,然而,只要这些技术特征的组合不存在矛盾,都应当认为是本说明书记载的范围。

[0098] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但并不能因此而理解为对发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保护范围。因此,发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

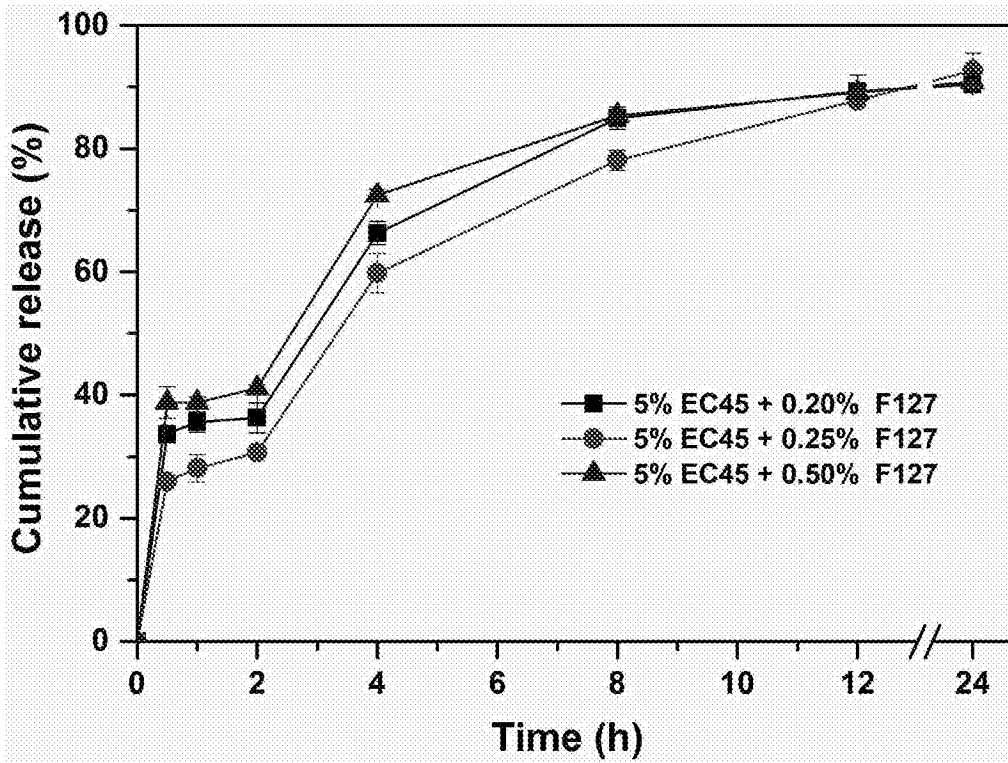


图1

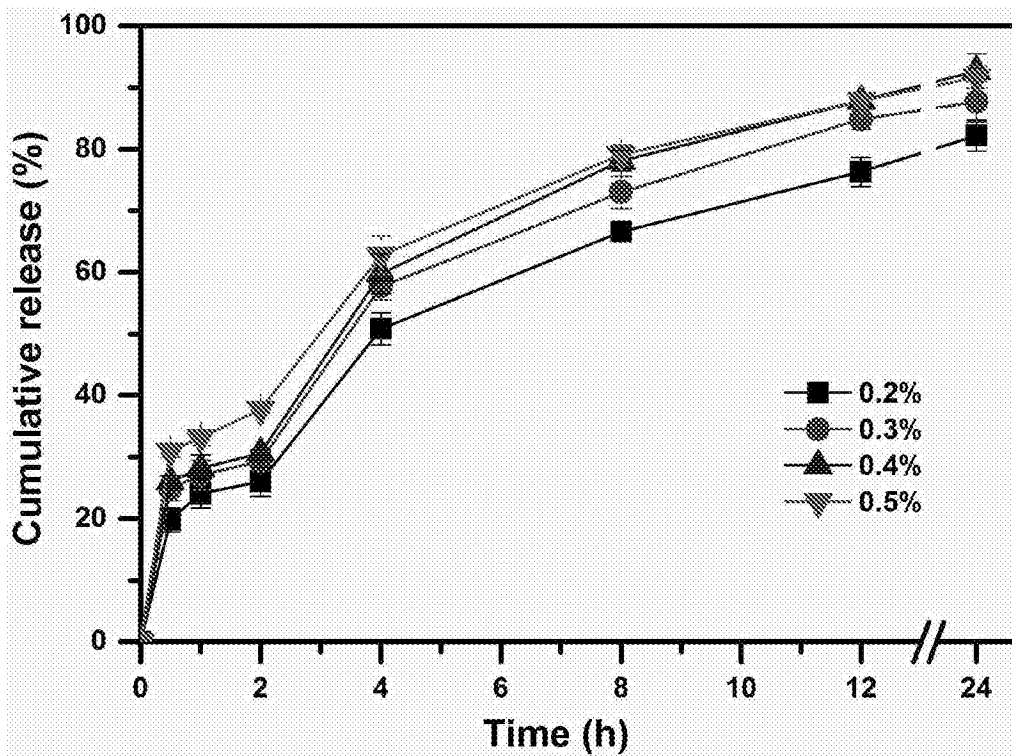


图2

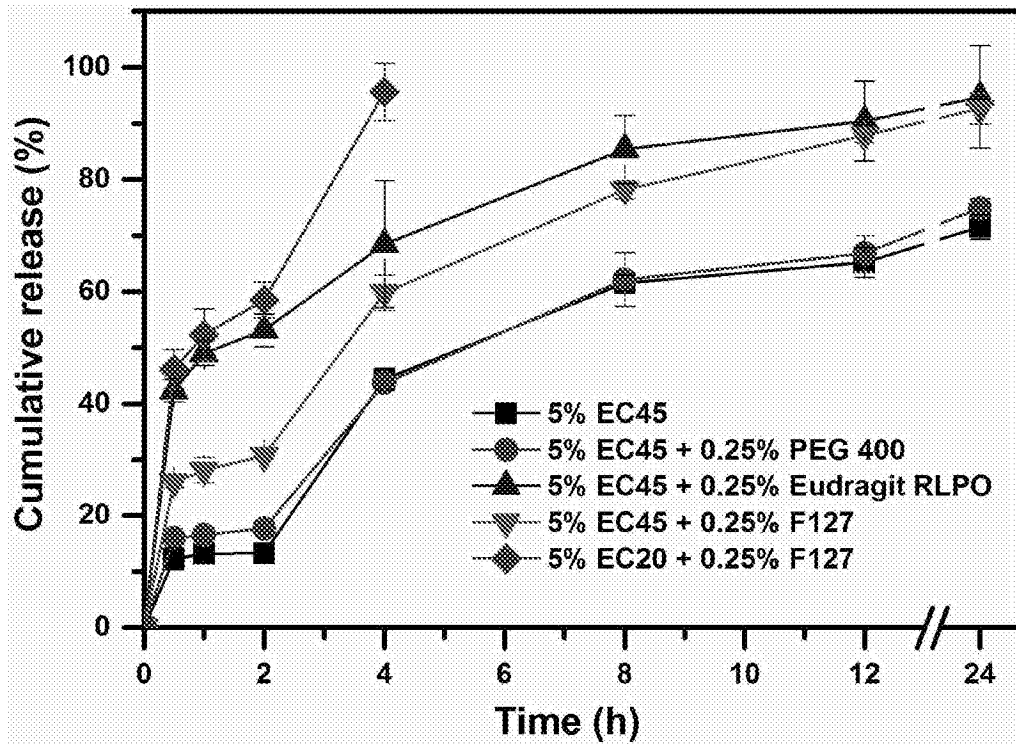


图3

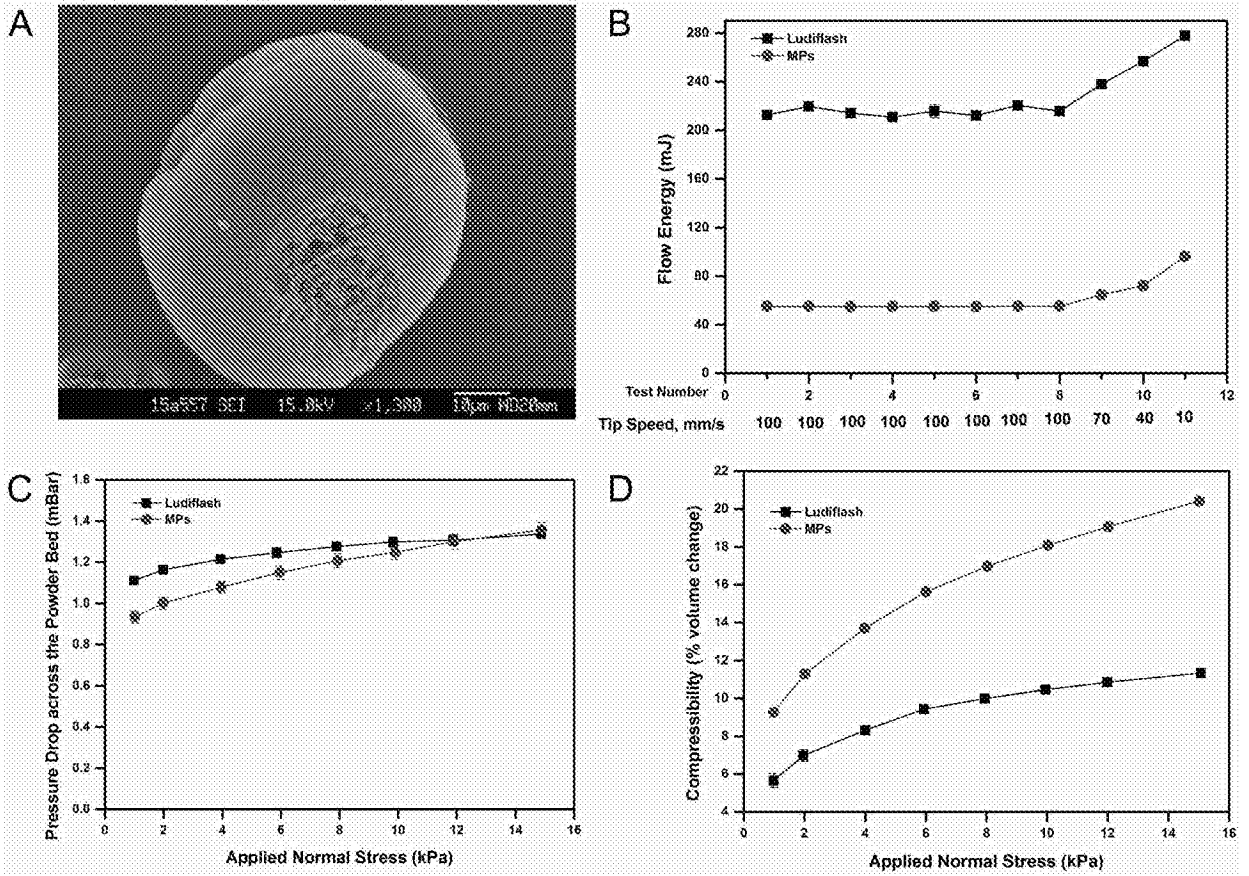


图4

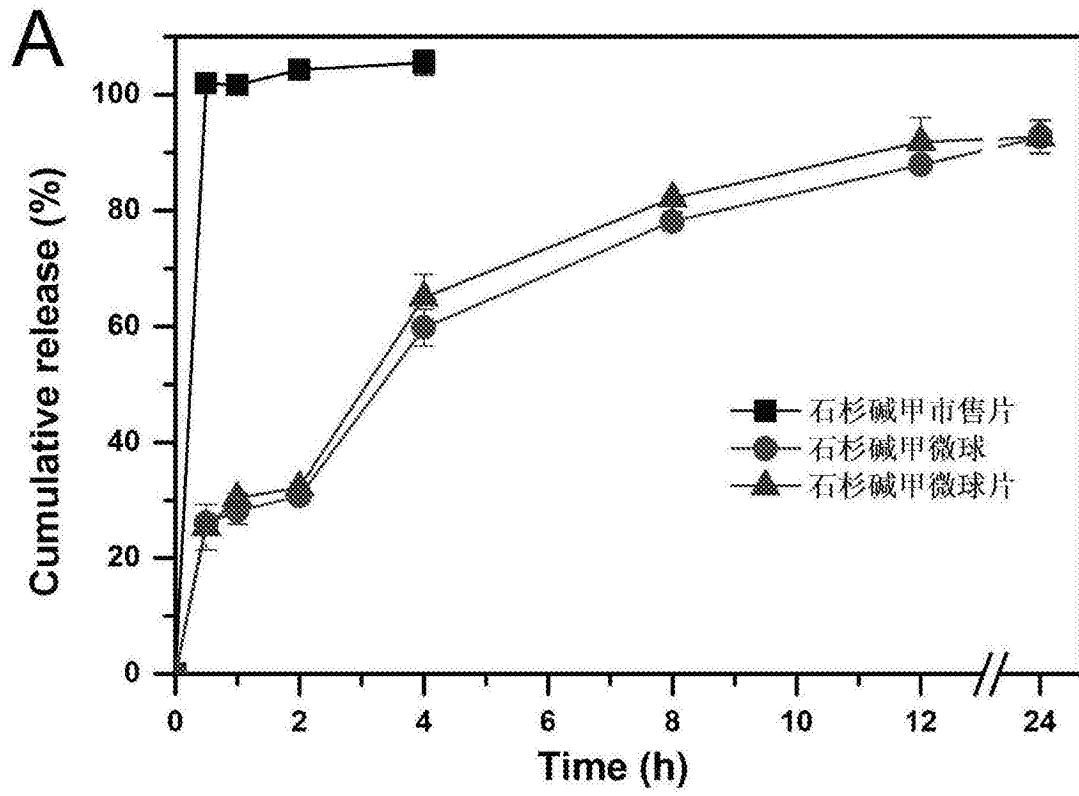


图5

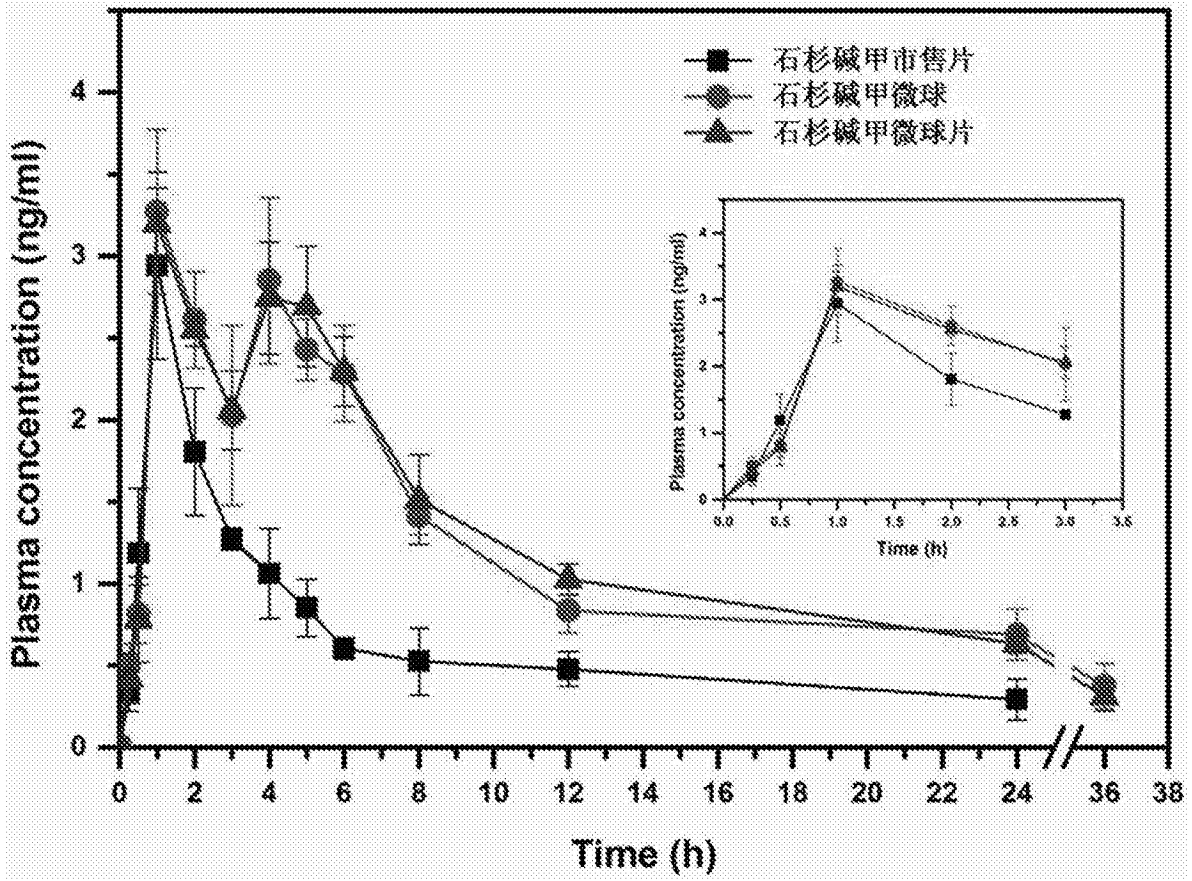


图6