



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101314045 B

(45) 授权公告日 2013.01.23

(21) 申请号 200810011348.5

(22) 申请日 2008.05.09

(73) 专利权人 沈阳药科大学

地址 110016 辽宁省沈阳市沈河区文化路  
103 号

(72) 发明人 何仲贵 王安娜 王永军

(74) 专利代理机构 沈阳杰克知识产权代理有限公司 21207

代理人 李宇彤

(51) Int. Cl.

A61K 47/48(2006.01)

A61K 47/40(2006.01)

A61K 31/495(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/08(2006.01)

(56) 对比文件

US 5855916 A, 1999.01.05, 全文 .

CN 1216923 A, 1999.05.19, 全文 .

CN 1555802 A, 2004.12.22, 全文 .

US 6407079 B1, 2002.01.18, 全文 .

CN 1515260 A, 2003.06.26, 权利要求 1-7 及  
说明书第 1 页第 8 段至第 8 页第 3 段 .

TOMI JARVINEN et al.  $\beta$ -Cyclodextrin  
Derivatives, SBE4- $\beta$ -CD and HP- $\beta$ -CD,  
Increase the Oral Bioavailability of  
Cinnarizine in Beagle Dogs. 《Journal of  
Pharmaceutical Sciences》. 1995, 第 84 卷 (第  
3 期), 第 295-296 页 .

谷福根等. 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精及其在药  
剂学中的应用. 《中国新药杂志》. 2004, 第 13 卷  
(第 1 期), 第 2 页第 1 段 .

审查员 康鹏程

(54) 发明名称

桂利嗪的磺丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物及其  
制剂和制备方法

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域, 公开了一种桂利  
嗪的磺丁基醚- $\beta$ -环糊精(SBE- $\beta$ -CD)包合物及  
其制剂和制备方法。以水溶性 $\beta$ -环糊精衍生物  
SBE- $\beta$ -CD为包合材料, 制备桂利嗪包合物, 工艺  
包括如下步骤: 将 SBE- $\beta$ -CD 用适量水溶解, 再用  
盐酸调 pH 值, 将桂利嗪加入上述溶液中搅拌并超  
声溶解, 加入氢氧化钠调 pH 值, 即得包合物溶液,  
包合液经冷冻干燥或喷雾干燥形成包合物粉末;  
将得到的包合物溶液, 除菌、除热原, 无菌灌装, 经  
冷冻干燥后, 即得注射用冻干粉针; 包合液经喷  
雾干燥, 所得粉末直接无菌分装或与适量辅料混  
匀后无菌分装; 包合物粉末根据需要, 配以其它  
辅料, 可制得片剂、胶囊剂、颗粒剂等。

B

CN 101314045 B

1. 一种桂利嗪的磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精包合物，其特征在于：所用的包合材料为水溶性的  $\beta$  - 环糊精衍生物磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精，包合物中桂利嗪与磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精的摩尔比为 1 : 5-10，并通过如下方法制备：取磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精，用适量水溶解，盐酸调 pH 至 1.0-2.0；另取桂利嗪加入上述水溶液中，搅拌并超声使之溶解后，再加入氢氧化钠调 pH 至 3.0，得到包合物溶液，经冷冻干燥或喷雾干燥即得包合物粉末。

2. 根据权利要求 1 所述的桂利嗪的磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精包合物，其特征在于，桂利嗪与磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精的摩尔比为 1 : 5。

3. 包含权利要求 1 所述的桂利嗪的磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精包合物的制剂，其特征在于，将得到的包合物溶液，加入适量辅料，除菌、除热原、无菌灌装，经冷冻干燥，即得注射用冻干粉针；将得到的包合物粉末，加入适宜辅料，制成片剂、胶囊剂、颗粒剂。

4. 包含权利要求 1 所述的桂利嗪的磺丁基醚 -  $\beta$  - 环糊精包合物的制剂，其特征在于，包合物溶液经喷雾干燥，所得粉末直接无菌分装或与适量辅料混匀后无菌分装即得。

5. 根据权利要求 3 所述的制剂，其特征在于：所述的辅料包括支撑剂、等渗调节剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂或甜味剂中的一种或几种。

6. 根据权利要求 5 所述的制剂，其特征在于：所述的支撑剂选自甘露醇、山梨醇、木糖醇；等渗调节剂选自氯化钠、枸橼酸；填充剂选自淀粉、乳糖、微晶纤维素；粘合剂选自 PVP、HPMC；崩解剂选自 PVPP、L-HPC；润滑剂选自硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶；矫味剂选自橘子香精；甜味剂选自蔗糖、糖浆、阿斯巴甜。

# 桂利嗪的磺丁基醚-β-环糊精包合物及其制剂和制备方法

## 技术领域：

[0001] 本发明涉及医药技术领域，是桂利嗪的磺丁基醚-β-环糊精包合物及其制剂和制备方法。包合物制剂包括注射用粉针、片剂、胶囊剂、颗粒剂等。

## 背景技术：

[0002] 桂利嗪 (CN) 是一种新型的二苯哌嗪类钙离子通道拮抗剂，具有扩张血管平滑肌的作用，能显著改善冠循环和脑循环，对血管收缩药物，如 5-羟色胺、肾上腺素、缓激肽、增压素、多巴胺等有拮抗作用，能缓解血管痉挛，同时防止血管脆化。口服对血压无影响，静注后可引起血压短暂下降，但吸收较快。解痉作用比罂粟碱强，但比氟桂利嗪弱。该药目前主要用于心绞痛及脑血管障碍，如脑血栓、脑栓塞、脑动脉硬化、脑出血恢复期、高血压所致的脑循环不全等。

[0003] 桂利嗪于 1975 年在比利时首次上市，先后在英、法、意、日等国应用。我国药典 2005 年版已收载了片剂和胶囊剂。其片剂、胶囊剂 (15mg, 25mg)、注射液 (每支 20mg/20mL) 已经列为国家基本药物。

[0004] 但桂利嗪在水中几乎不溶，传统的注射液在添加了有机增溶剂后，浓度也只有 20mg/20mL，用药安全性和病人顺应性较差。而且，其溶液型注射剂含药浓度较低，热稳定性比固体制剂差得多。因此，非常有必要将桂利嗪制备成具有良好溶解度和良好稳定性的粉针剂或其他固体制剂。

[0005] 磺丁基醚-β-环糊精 (SBE-β-CD) 是 20 世纪 90 年代由美国 Cydex 公司开发成功的离子化 β-环糊精 (β-CD) 衍生物，是 β-CD 与 1,4-丁烷磺内酯发生取代反应的产物。作为一种新型的水溶性药用辅料，SBE-β-CD 具有其他环糊精衍生物无可比拟的优点，如水溶性好、肾毒性低及溶血性小等。

[0006] 由于 SBE-β-CD 具有负电荷支链，而桂利嗪为易形成带正电荷的含氮药物。因此，SBE-β-CD 对桂利嗪具有特殊的亲和力和包合性，可以更好地增加药物的溶解度和稳定性，提高药物的生物利用度，改善药物的释放速度，减少药物对局部组织的刺激性，减少药物的挥发性，降低毒副作用，掩盖不良气味，对肾毒作用小等。

[0007] 中国专利 CN 1515260A 描述了桂利嗪的羟丙基-β-环糊精 (HPCD) 包合物粉针制剂的制备。其最佳投料量按摩尔数比为 CN : HPCD = 1 : 7；而本发明中，最佳投料量按摩尔数比为 CN : SBE-β-CD = 1 : 5。可见，SBE-β-CD 较 HPCD 对桂利嗪有更好的增溶效果。制备相同剂量的桂利嗪包合物及其制剂，所需 SBE-β-CD 要比 HPCD 少。另外，SBE-β-CD 由于分子中含有极性较大的磺酸基，肾脏对它的重吸收作用小，尿排泄加快，肾毒性大大减小。而且 SBE-β-CD 的溶血性远远小于 HPCD (谷福根等，中国新药杂志，2004, 13(1) :15-19)。因此，桂利嗪的 SBE-β-CD 包合物及其制剂具有更大的优势。

## 发明内容：

[0008] 本发明的目的是提供一种桂利嗪的磺丁基醚-β-环糊精包合物，提高桂利嗪的溶解度和稳定性。

[0009] 本发明的另一个目的在于，提供桂利嗪的磺丁基醚-β-环糊精包合物的制剂和制备方法。包合物制剂包括注射用粉针、片剂、胶囊剂、颗粒剂等。

[0010] 本发明是通过如下技术方案实现的：

[0011] 桂利嗪的磺丁基醚-β-环糊精包合物，是由下述原料按摩尔比组成：桂利嗪：磺丁基醚-β-环糊精=1：1-10；最佳配比为1：5。实验证明，以1：5比例包合时，桂利嗪含量高，磺丁基醚-β-环糊精的用量少。

[0012] 本发明包合物的制备方法为，按上述摩尔比取SBE-β-CD，用适量水溶解，盐酸调pH至1.0-2.0；另取桂利嗪加入上述水溶液中，搅拌并超声使之溶解后，加入氢氧化钠调pH至3.0，得到包合物溶液。再经冷冻干燥或喷雾干燥即得包合物粉末。

[0013] 本发明包合物制剂的制备方法包括：

[0014] (1) 将得到的包合物溶液，加入适量辅料，搅拌或（及）超声，使成均匀溶液。加入适量活性炭搅拌除热原后，过滤除炭。再用0.22μm微孔滤膜过滤，补加注射用水至规定量。无菌灌装于西林瓶中，经冷冻干燥，加塞压盖，即得注射用冻干粉针。

[0015] (2) 包合液经喷雾干燥，所得粉末直接无菌分装或与适量辅料（如甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠等任何一种或任何两种或两种以上的混合物）混匀后无菌分装即得。

[0016] (3) 将得到的包合物粉末，加入适宜辅料，制成片剂、胶囊剂、颗粒剂等固体剂型。

[0017] 本发明所用的药用辅料包括但不限于：支撑剂或赋型剂（如甘露醇、山梨醇、木糖醇等）、等渗调节剂（氯化钠、枸橼酸酸等）、填充剂（如淀粉、乳糖、微晶纤维素等）、粘合剂（如PVP、HPMC等）、崩解剂（如CCNa、PVPP、L-HPC等）、润滑剂（如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等）、矫味剂（如橘子香精等）和甜味剂（如蔗糖、糖浆、阿斯巴甜等）。

[0018] 本发明冷冻干燥条件的确定：

[0019] 本发明采用热分析法（基于冻结的药品在升温过程中，温度达到共熔点时会突然有个能量的吸收）测得包合物共熔点为-20℃左右。并通过多次实验得到如下较理想的冷冻干燥条件：

[0020] 预冻方式：速冻法

[0021] 预冻温度：-70℃

[0022] 预冻时间：12h

[0023] 升华干燥法：一次性升华法

[0024] 真空度： $20 \times 10^{-3}$  Mpa

[0025] 冻干时间：24h

[0026] 再干燥温度：25℃

[0027] 注：本发明可采用其他方法测得包合物共溶点；冷冻干燥条件也可根据具体情况作适宜调整。

[0028] 本发明喷雾干燥条件的确定：

[0029] 本实验通过多次实验得到如下较理想的喷雾干燥条件：

[0030] 进口温度： $T_{进} = 170^\circ\text{C}$

- [0031] 出口温度 : $T_{出} = 70 \sim 80^{\circ}\text{C}$
- [0032] 空气压力 :0.8kg
- [0033] 甩盘转速 :1.2 万转
- [0034] 液体流速 :3L/h
- [0035] 注 :本发明所采用喷雾干燥条件可根据具体情况作适宜调整。
- [0036] 本发明包合物的鉴别方法如下 :
- [0037] 判断 SBE-β-CD 与客分子药物 CN 通过包合技术是否已形成包合物确证方法常用 X-射线衍射法和差示热分析法等。
- [0038] 例 1 :X-射线衍射法 :
- [0039] 检测条件 :石墨单色器单色化 CuK $\alpha$  辐射 ;
- [0040] 管电 40KV ;
- [0041] 管流 20mA。
- [0042] 样品 :桂利嗪、碘丁基醚 -β - 环糊精、桂利嗪与辅料的物理混合物或不完全包合物、桂利嗪的碘丁基醚 -β - 环糊精包合物, 进行 X-射线衍射分析。
- [0043] 由 X-射线衍射图谱可知 :桂利嗪有明显的晶体衍射峰 (见附图 1) ;碘丁基醚 -β - 环糊精没有明显的晶体衍射峰 (见附图 2) ;桂利嗪与辅料的物理混合物或其不完全包合物有较明显的晶体衍射峰且显示为几个单独组份衍射峰的叠加 (见附图 3) ;桂利嗪的碘丁基醚 -β - 环糊精包合物衍射图谱没有明显的晶体衍射峰 (见附图 4), 说明桂利嗪晶体已经消失, 桂利嗪以一种无定型的形式存在。
- [0044] 例 2 :差示热分析 (DSC) 法 :
- [0045] 检测条件 :仪器 :DSC-60100VAC (日本岛津公司)
- [0046] 检测池 :AI
- [0047] 参比 :Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>
- [0048] 环境 :氮气
- [0049] 初始温度 :50°C
- [0050] 升温速率 :10.00 (°C /min)
- [0051] 控制温度 :350°C
- [0052] 样品 :桂利嗪、碘丁基醚 -β - 环糊精、桂利嗪与辅料的物理混合物或不完全包合物、桂利嗪的碘丁基醚 -β - 环糊精包合物, 进行差示热分析。
- [0053] 由差示热分析图谱可知 :桂利嗪在 119°C 附近有明显的吸收峰 (见附图 5) ;碘丁基醚 -β - 环糊精没有吸收峰 (见附图 6) ;桂利嗪与辅料的物理混合物或其不完全包合物的峰较弱 (见附图 7) ;桂利嗪的碘丁基醚 -β - 环糊精包合物没有吸收峰 (见附图 8), 说明桂利嗪和碘丁基醚 -β - 环糊精确实已形成包合物。
- [0054] 本发明投料比例的确定 :
- [0055] 在预实验的基础上, 选择投料比例分别为 CN : SBE-β-CD = 1 : 1-10mol ;包合方法选择为冷冻干燥法和喷雾干燥法 ;用上述 X-射线衍射法及 DSC 法鉴别所制样品是否形成包合物, 以便选择理想的投料比例和包合方法。实验结果如下表。
- [0056] 表 1 不同主客分子比、不同制备方法所得包合结果
- [0057]

摩尔比 CN: SBE- $\beta$ -CD	CN 含量 %	是否形成包合物	
		冷冻干燥法	喷雾干燥法
1: 1	70.2	是	是
1: 2	85.77	是	是
1: 3	92.42	是	是
1: 4	96.05	是	是
1: 5	98.63	是	是
1: 6	98.67	是	是
1: 7	98.69	是	是
1: 8	98.72	是	是
1: 9	98.75	是	是
1: 10	98.77	是	是

[0058] 由表和实验得知,投料比可选择为 CN : SBE- $\beta$ -CD = 1 : 1-10mol ;且用两种包合方式(冷冻干燥法和喷雾干燥法)均可制备出桂利嗪包合物。但包合比为 1 : 1-4 时,虽然能形成包合物,但桂利嗪的含量低;当包合比为 1 : 5-10 时,桂利嗪含量高于 98%。因此,最佳配比为 1 : 5,此时桂利嗪含量高,且磺丁基醚- $\beta$ -环糊精的用量小。

[0059] 本发明两种包合方式(冷冻干燥法和喷雾干燥法)对所制备的桂利嗪包合物的影响比较:

[0060] 为比较两种包合方式(冷冻干燥法和喷雾干燥法)对所制备的桂利嗪包合物的影响,按最佳处方配制一批药液,分别经冷冻干燥法和喷雾干燥法制备桂利嗪包合物,并按上述包合物分析方法测定样品制备前后的含量及降解产物。结果见表 2。

[0061] 表 2 比较两种包合方式所制备的 CN 包合物

[0062]

包合方式	外观		含量 (%) (X ± RSD)		降解产物 (%) (X ± RSD)	
	制备后	制备前	制备后	制备前	制备后	
冷冻干燥法	白色疏松固体		101.4 ± 0.42	102.5 ± 0.31	0.89 ± 0.005	0.86 ± 0.002
喷雾干燥法	白色疏松粉末		102.1 ± 0.51	102.9 ± 0.83	0.78 ± 0.003	0.74 ± 0.004

[0063] 结果:由表可见,经两种包合方式(冷冻干燥法和喷雾干燥法)所制备的桂利嗪包合物含量及降解产物在制备前后均无明显变化。说明两种包合方式(冷冻干燥法和喷雾干燥法)均可用于制备 CN 包合物。另外从桂利嗪包合物的外观、性状及制备过程可知:经冷冻干燥法制备的样品为白色疏松固体且溶解性好,经喷雾干燥法制备的样品为白色疏松粉末,溶解性、流动性均较好,且可连续化大生产。

[0064] 包合物溶解度的测定:

[0065] 取包合物(摩尔比 CN : SBE- $\beta$ -CD = 1 : 5)及桂利嗪过量,置10mL水溶液中,于25℃空气浴振荡24h。待溶解达平衡,取上清液用0.45μm微孔滤膜过滤,滤液稀释适当倍数,按上述包合物分析方法测定桂利嗪含量。计算桂利嗪的溶解度为1.94μg·mL<sup>-1</sup>,包合物的溶解度为15.73mg·mL<sup>-1</sup>。SBE- $\beta$ -CD可使溶解度提高8108倍。

[0066] 包合物分析方法的建立:

[0067] 含量测定及杂质检查法:取包合物适量,用适量水完全溶解并按标示量稀释成约含桂利嗪16μg·mL<sup>-1</sup>的溶液,依照如下色谱条件测定。

[0068] 色谱条件为:高效液相色谱自动进样仪L-7200、L-7110泵、L-7420紫外检测器;色谱柱:Diamonsil(TM)钻石C<sub>18</sub>(4.6mm×200mm,5μm);流动相:乙腈-0.01M磷酸二氢铵缓冲液-三乙胺(1000:900:13),以磷酸调节pH值为4.70;检测波长:253nm。所得标准曲线为:Y=26428X+9319.1(r=0.9999)。在4-200μg·mL<sup>-1</sup>范围内,桂利嗪峰面积与浓度成良好线性关系;精密度实验和回收率实验结果均良好;分离度符合规定。

#### 附图说明:

[0069] 图1为桂利嗪X-射线衍射图谱晶体衍射峰图。

[0070] 图2为碘丁基醚- $\beta$ -环糊精晶体衍射峰图谱。

[0071] 图3为桂利嗪与辅料的物理混合物的晶体衍射峰图谱。

[0072] 图4为桂利嗪的碘丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物衍射图谱。

[0073] 图5为桂利嗪的差示热分析图谱。

[0074] 图6为碘丁基醚- $\beta$ -环糊精差示热分析图谱。

[0075] 图7为桂利嗪与辅料的物理混合物或其不完全包合物的差示热分析图谱。

[0076] 图8为桂利嗪的碘丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物差示热分析图谱。

#### 具体实施方式:

[0077] 实施例1

[0078] 桂利嗪的碘丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物的制备

成分	用量
----	----

桂利嗪	$2.7 \times 10^{-2}$ mol
-----	--------------------------

碘丁基醚- $\beta$ -环糊精	$13.4 \times 10^{-2}$ mol
--------------------	---------------------------

盐酸	适量
----	----

氢氧化钠	适量
------	----

[0084] 取处方量的碘丁基醚- $\beta$ -环糊精用约600mL注射用水溶解,盐酸调pH至1.0-2.0。另取处方量的桂利嗪加入上述溶液中,搅拌并超声使之溶解,再加入氢氧化钠调pH至3.0,即为包合物溶液。包合液经冷冻干燥后即得白色包合物粉末。

[0085] 注:

[0086] 1、处方中桂利嗪的量可据具体情况增减,范围不限。

[0087] 2、处方中CN:SBE- $\beta$ -CD可选择摩尔比为1:1-10。

[0088] 实施例2

[0089] 桂利嗪的碘丁基醚- $\beta$ -环糊精包合物的制备

[0090] 将实施例 1 中的包合液经喷雾干燥, 得到白色包合物粉末。

[0091] 实施例 3

[0092] 包合物注射粉针的制备(冷冻干燥法)

[0093] 将实施例 1 中的包合液加入适量支撑剂或赋型剂(如甘露醇、山梨醇、木糖醇), 等渗调节剂(氯化钠、枸橼酸等)任何一种或任何两种或两种以上的混合物), 搅拌或(及)超声, 使成均匀溶液。加入适量活性炭搅拌除热原后, 过滤除炭。再用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 补加注射用水至 1000mL。无菌灌装于西林瓶中, 2mL/ 支, 经冷冻干燥, 加塞压盖, 即得注射用冻干粉针。

[0094] 实施例 4

[0095] 包合物注射粉针的制备(喷雾干燥法)

[0096] 将实施例 1 中的包合液经喷雾干燥, 所得粉末直接无菌分装或与适量辅料(如甘露醇、山梨醇、木糖醇、葡萄糖、氯化钠等任何一种或任何两种或两种以上的混合物)混匀后无菌分装即得。

[0097] 实施例 5

[0098] 桂利嗪片剂的制备

[0099] 处方:

[0100] 包合物 5% -65%

[0101] 填充剂 20% -80%

[0102] 粘合剂 10% -20%

[0103] 崩解剂 0.5% -5%

[0104] 润滑剂 0.3% -1.5%

[0105] 制备工艺:

[0106] 取实施例 1 或 2 中的包合物粉末与适量的填充剂(如淀粉、乳糖、微晶纤维素等)、粘合剂(如 PVP、HPMC 等)、崩解剂(如 CCNa、PVPP、L-HPC 等)、润滑剂(如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等)等辅料混合均匀, 过 80 目筛后, 用适宜的设备压成块状或大片状, 然后将其破碎成大小适宜的颗粒整粒, 进行压片即得。

[0107] 实施例 6

[0108] 桂利嗪胶囊剂的制备

[0109] 处方:

[0110] 包合物 5% -65%

[0111] 填充剂 20% -80%

[0112] 粘合剂 10% -20%

[0113] 崩解剂 0.5% -5%

[0114] 润滑剂 0.3% -1.5%

[0115] 制备工艺:

[0116] 取实施例 1 或 2 中的包合物粉末与适量的填充剂(如淀粉、乳糖、微晶纤维素等)、粘合剂(如 PVP、HPMC 等)、崩解剂(如 CCNa、PVPP、L-HPC 等)、润滑剂(如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等)等辅料混合均匀, 过 80 目筛后, 灌装到适宜胶囊即可。

[0117] 实施例 7

[0118] 桂利嗪颗粒剂的制备

[0119] 处方：

[0120] 包合物 5% -65%

[0121] 填充剂 20% -80%

[0122] 粘合剂 10% -20%

[0123] 崩解剂 0.5% -5%

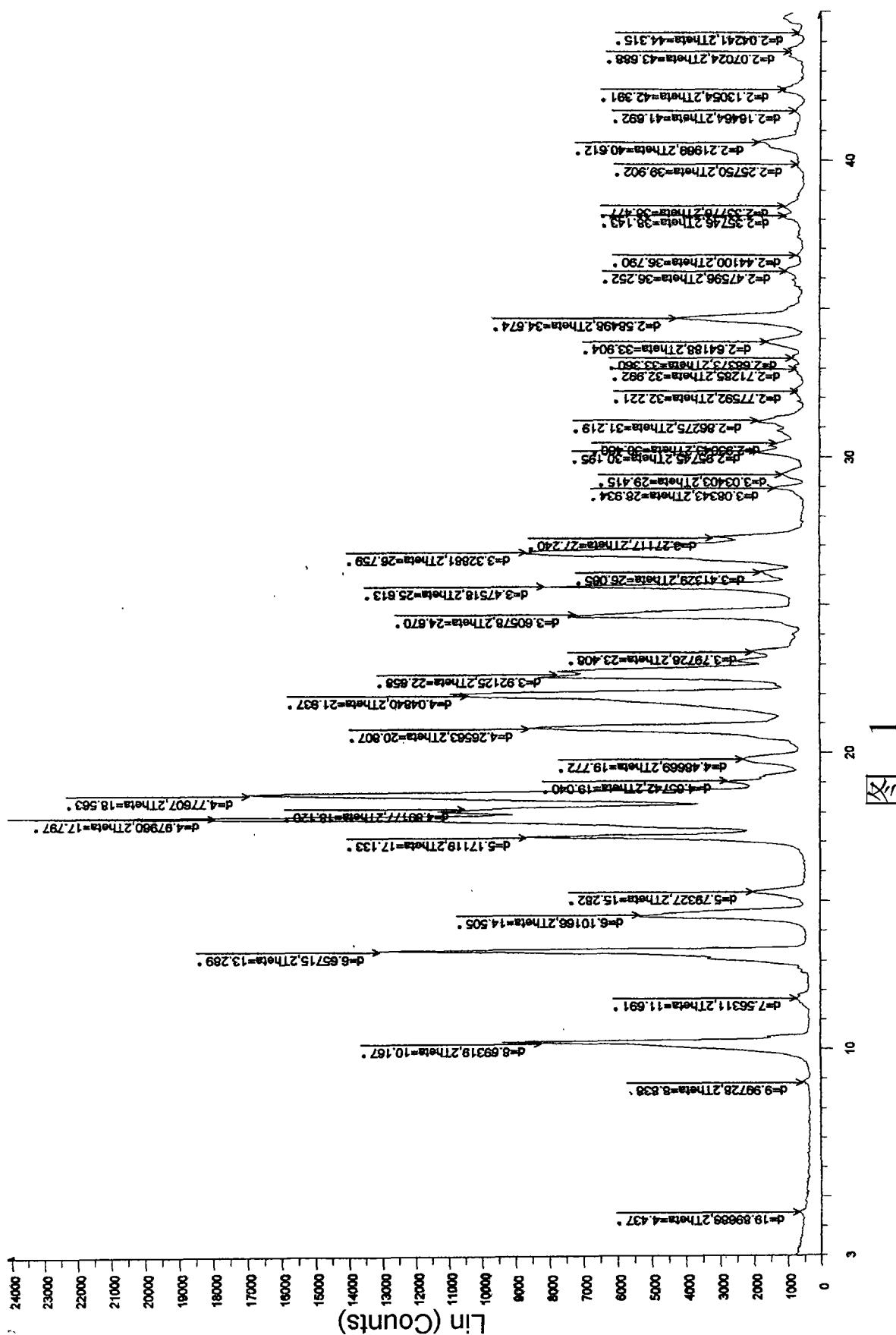
[0124] 润滑剂 0.3% -1.5%

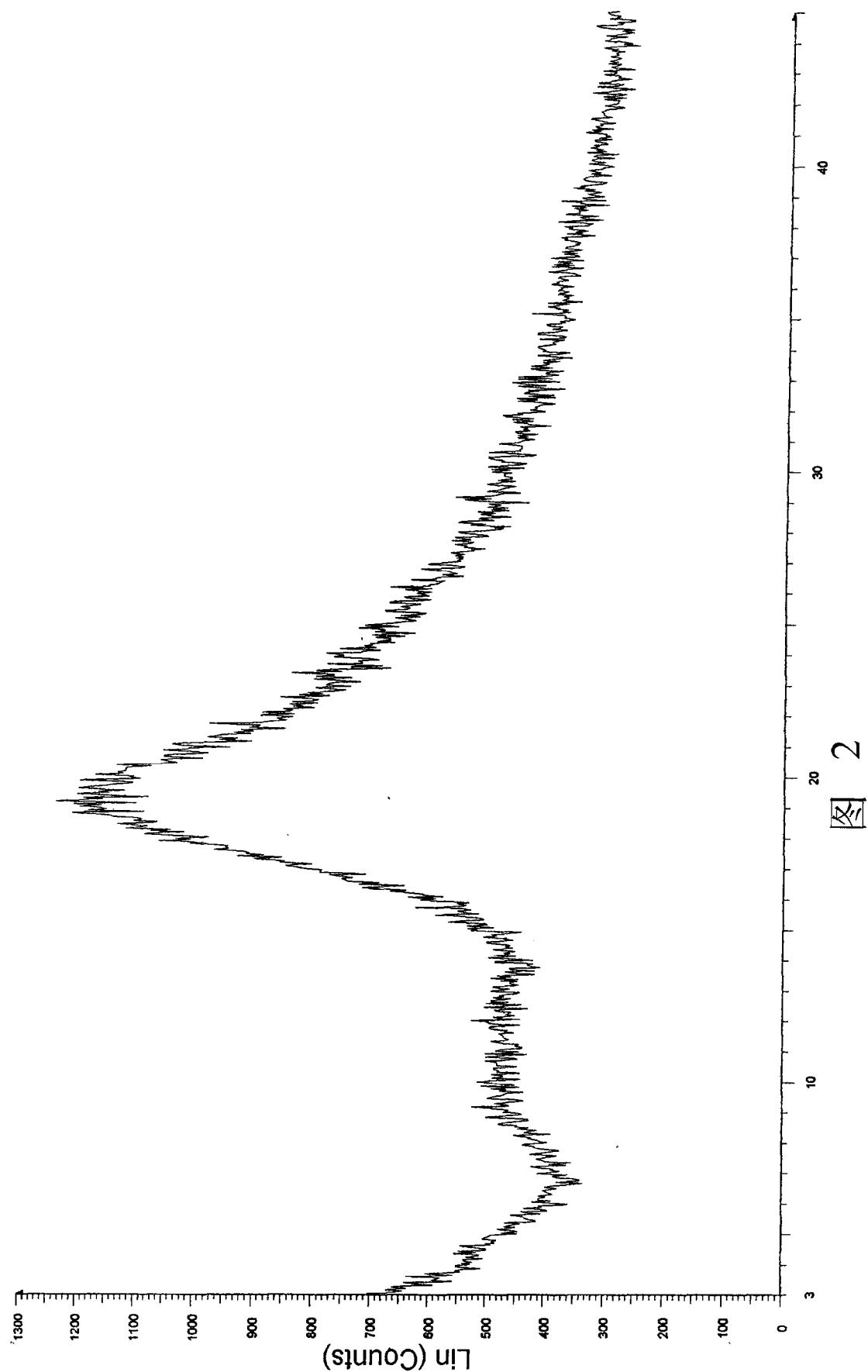
[0125] 矫味剂 适量

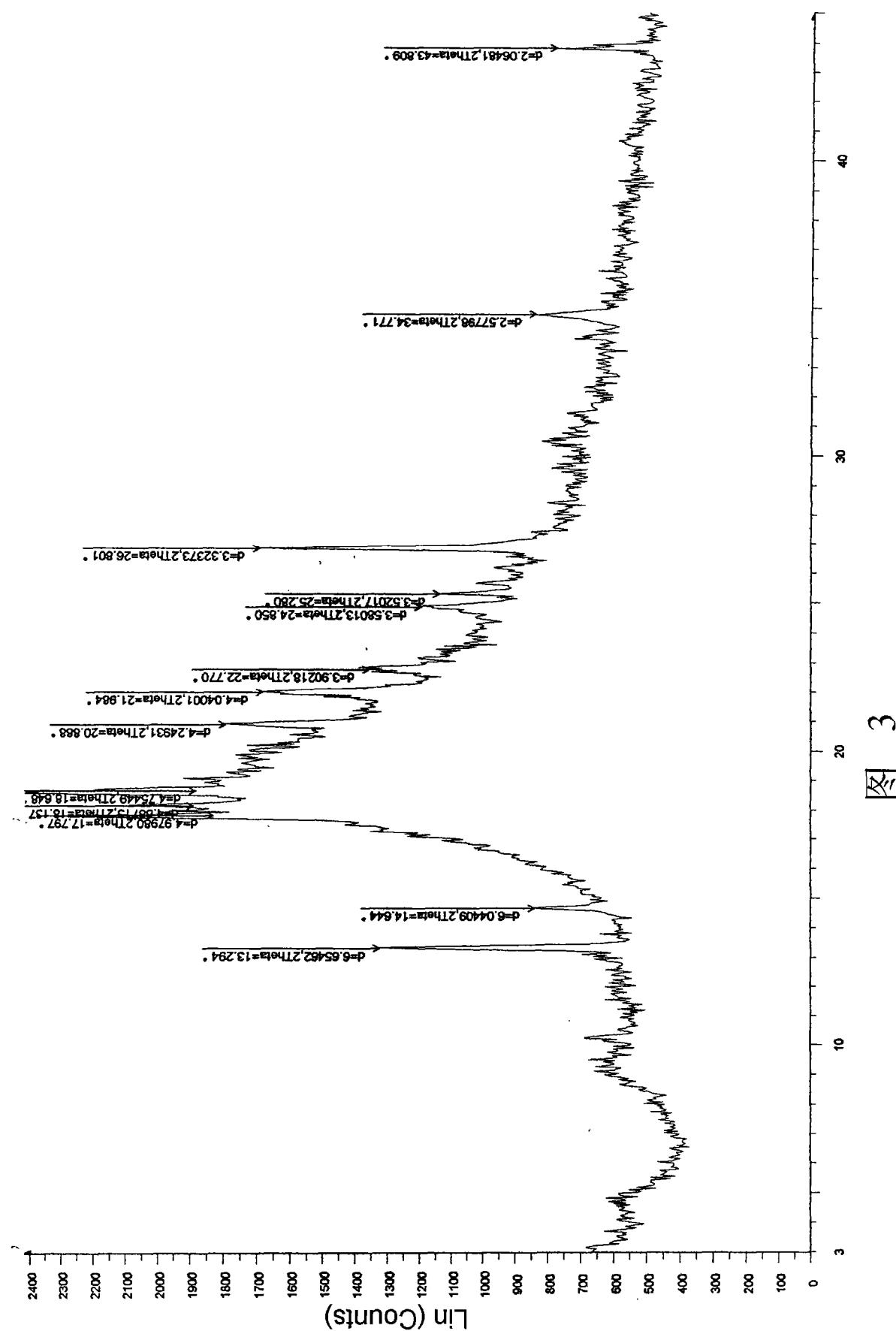
[0126] 甜味剂 适量

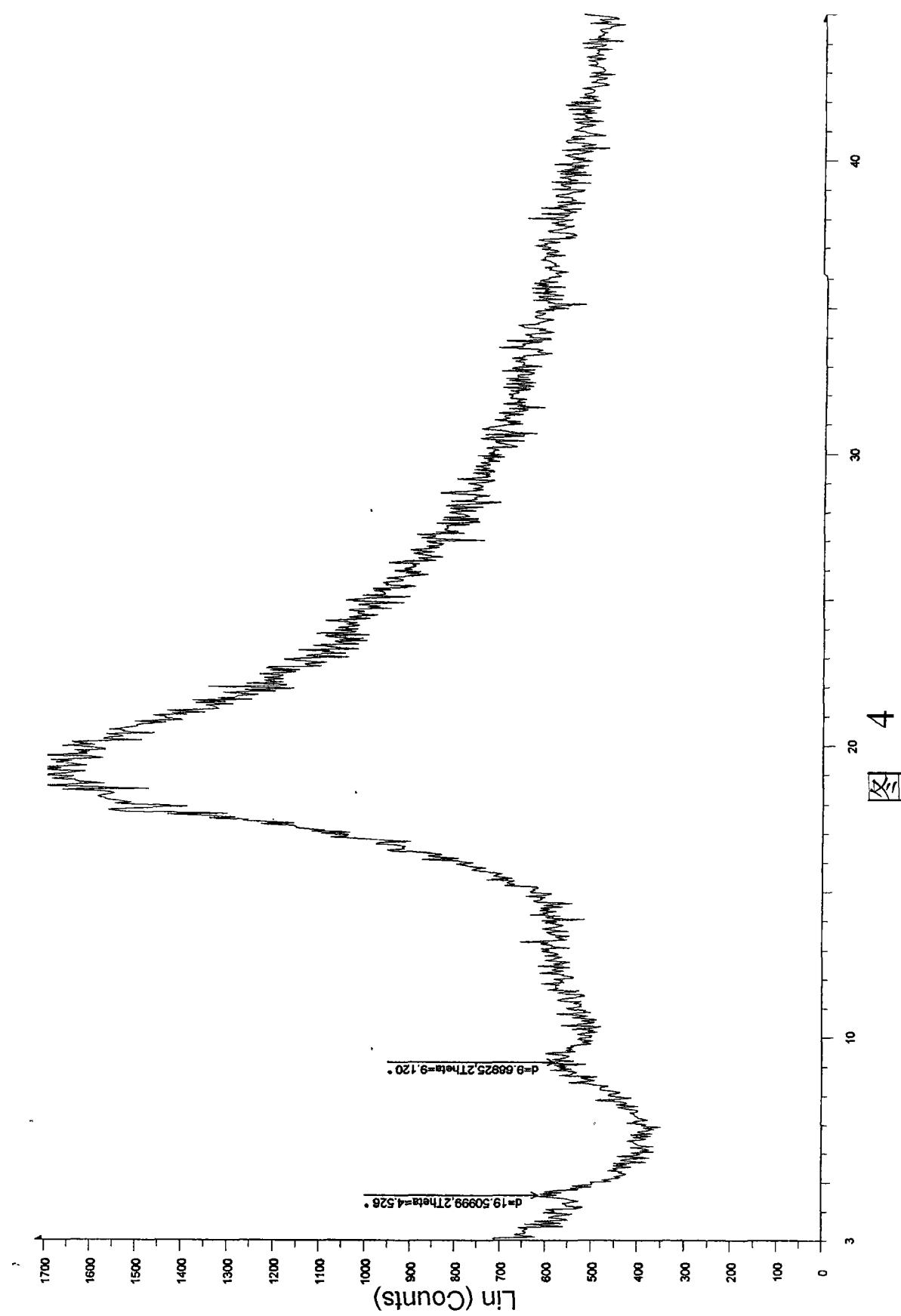
[0127] 制备工艺：

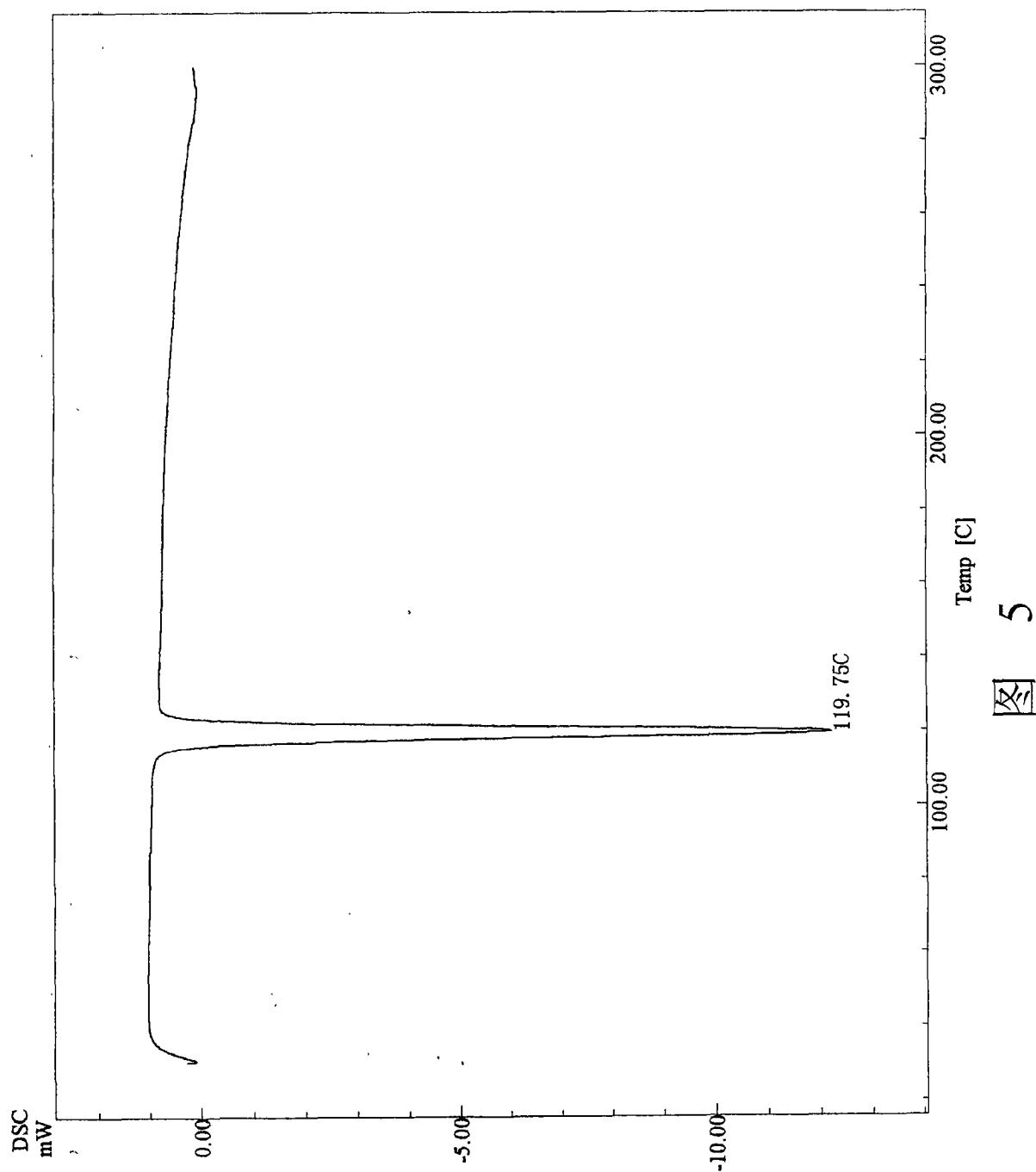
[0128] 取实施例 1 或 2 中的包合物粉末与适量的填充剂（如淀粉、乳糖、微晶纤维素等）、粘合剂（如 PVP、HPMC 等）、崩解剂（如 CCNa、PVPP、L-HPC 等）、润滑剂（如硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等）、矫味剂（如橘子香精等）和甜味剂（如蔗糖、糖浆、阿斯巴甜等）等辅料混合均匀，过 80 目筛后，用适宜的设备压成块状或大片状，然后将其破碎成大小适宜的颗粒整粒，过四号筛。进行分级，除去粉末部分，分剂量包装即可。

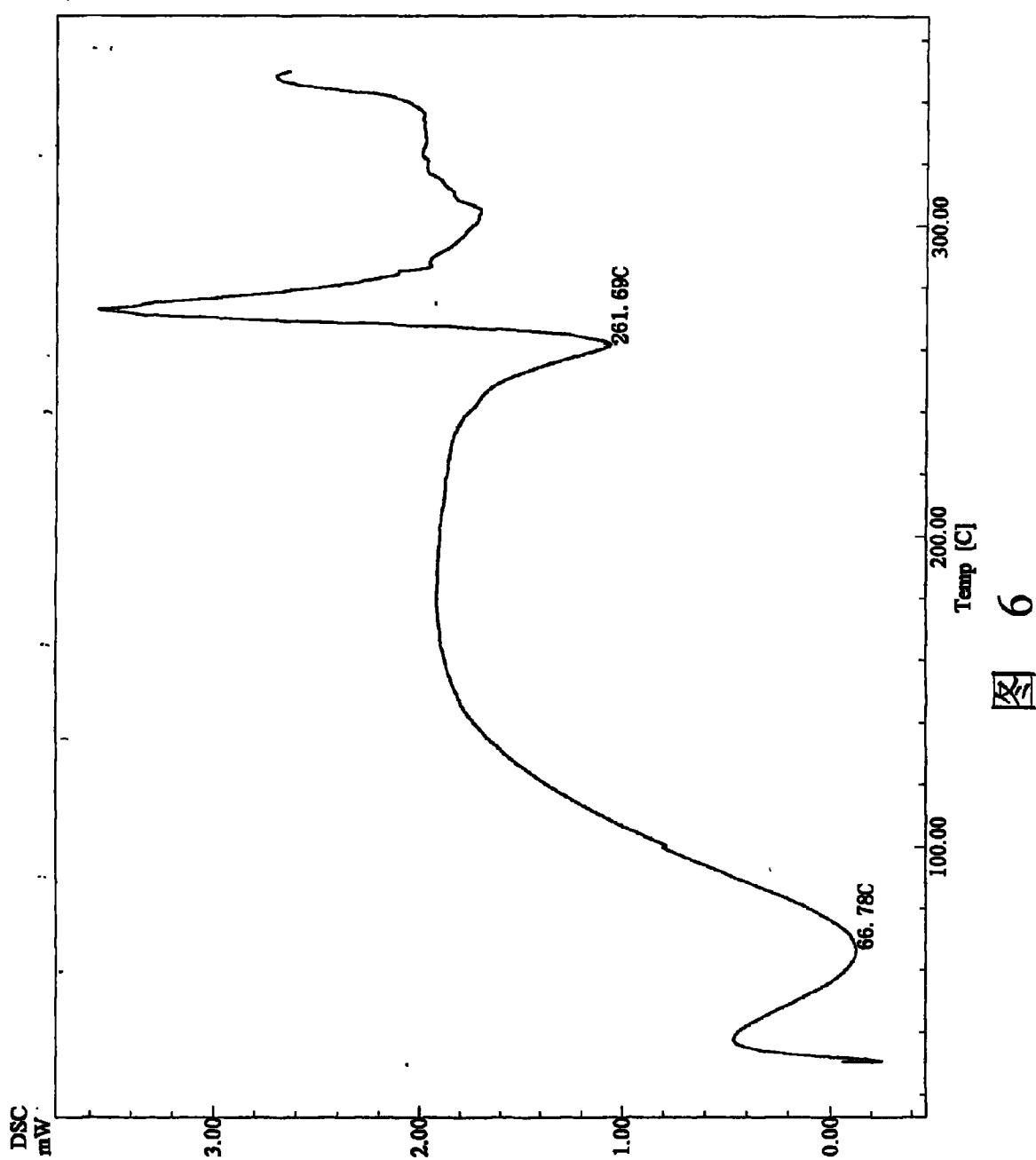












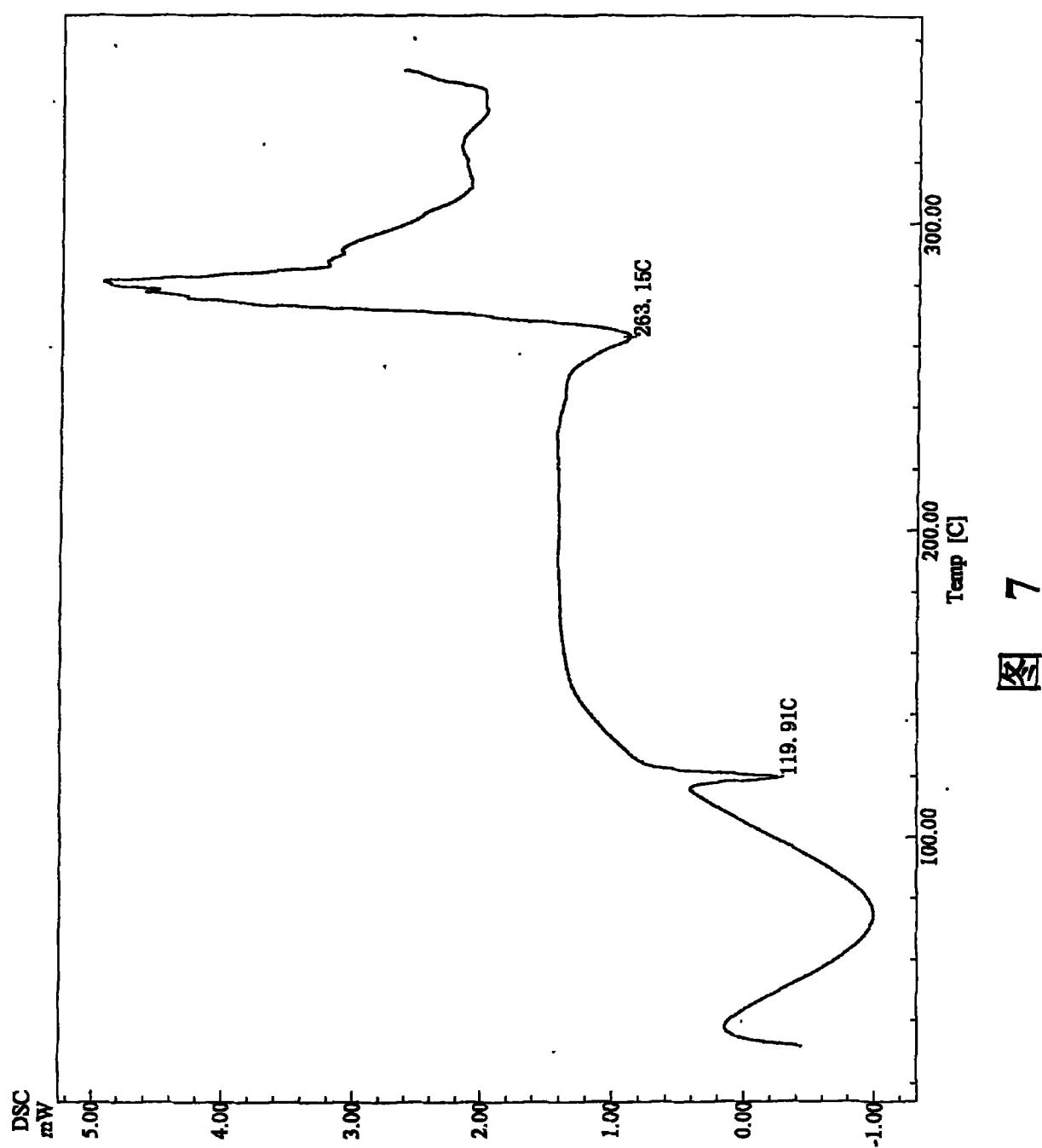


图 7

