



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102188425 A

(43) 申请公布日 2011.09.21

(21) 申请号 201010121010.2

A61P 3/06 (2006.01)

(22) 申请日 2010.03.10

(71) 申请人 北京红太阳药业有限公司

地址 100020 北京市朝阳区朝外大街昆泰国际大厦 2206 室

(72) 发明人 林德良

(74) 专利代理机构 北京双收知识产权代理有限公司 11241

代理人 卢新

(51) Int. Cl.

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

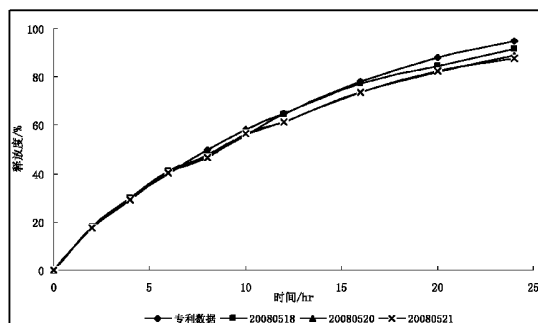
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片及其制备方法,在该双层片中,按重量份数计,烟酸缓释层包含烟酸 475 ~ 950 份,乙基纤维素 12 ~ 24 份和羟丙基甲基纤维素 100 份;辛伐他汀层包含辛伐他汀 20 份和烟酸 25 ~ 50 份。其中,在辛伐他汀片层处方中适当加入烟酸可以使两种片层的组成接近,弹性形变亦较为接近,生产过程中就不会发生分离、裂片的现象。通过调节各层中每种组分的种类和剂量,使得各层药物的释放速度相互配合,从而达到较好的疗效;此外,两层分别制备保证了烟酸的缓释效果更加可靠,不存在包衣颗粒破损的隐患。本发明的制备方法中所采用主要工艺步骤为双层片压制工艺,所涉及的设备比较简单,节约制药成本。



1. 一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片,其中按重量份数计,烟酸缓释层包含烟酸 475 ~ 950 份,乙基纤维素 12 ~ 24 份和粘度为 100000cp 的羟丙基甲基纤维素 100 ~ 105 份;辛伐他汀层包含辛伐他汀 20 份和烟酸 25 ~ 50 份。

2. 根据权利要求 1 所述的双层片,其特征在于,按重量份数计,所述烟酸缓释层还包含赋形剂 10 份,优选为乳糖 10 份;润滑剂 30 份,优选为硬脂酸 30 份。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的双层片,其特征在于,按重量份数计,所述辛伐他汀层还包含赋形剂 120 份,优选为乳糖 120 份;润滑剂 0.5 ~ 2 份,优选为硬脂酸 0.5 ~ 2 份;崩解剂 4 ~ 8 份,优选为羧甲基淀粉钠 4 ~ 8 份;非离子表面活性剂 1 ~ 3 份,优选为聚山梨醇酯 80 1 ~ 3 份;粘合剂 2 ~ 4 份,优选为 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液 2 ~ 4 份。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的双层片,其特征在于,按重量份数计,所述烟酸缓释层包含烟酸 475 份,乙基纤维素 12 份,粘度为 100000cp 的羟丙基甲基纤维素 100 份,乳糖 10 份和硬脂酸 30 份;辛伐他汀层包含辛伐他汀 20 份,烟酸 25 份,乳糖 120 份,硬脂酸 0.5 份,羧甲基淀粉钠 4 份,聚山梨醇酯 80 1 份和 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液 4 份。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的双层片,其特征在于,所述双层片还包括包衣,优选包括包含下列重量份的组分的包衣:粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素 20 份,二氧化钛 16 份,滑石粉 20 份,聚山梨醇酯 80 8 份,乙醇 400 份和水 450 ~ 500 份。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的双层片的制备方法,该制备方法包括以下步骤:

(1) 分别将烟酸缓释层组分制成烟酸缓释层颗粒,将辛伐他汀层组分制成辛伐他汀层颗粒;

(2) 将制得的烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒压制成双层片。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于,所述烟酸缓释层颗粒的制备方法包括以下步骤:

(1) 向乙基纤维素的水混悬液中加入 2 倍重量的纯化水,搅拌分散均匀;

(2) 将烟酸与乳糖混合均匀,在搅拌下加入稀释的乙基纤维素水混悬液,制软材,制粒;

(3) 将步骤 (2) 制备的颗粒干燥完全后整粒;

(4) 将硬脂酸和羟丙基甲基纤维素与步骤 (3) 制得的颗粒一起混合均匀。

8. 根据权利要求 6 或 7 所述的制备方法,其特征在于,所述辛伐他汀层颗粒的制备方法包括以下步骤:

(1) 将辛伐他汀过筛,并与烟酸、乳糖和半量羧甲基淀粉钠混合均匀;

(2) 将聚山梨醇酯 80 溶解于 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液中,在搅拌状态下加入步骤 (1) 制得的混合粉,制软材,制粒;

(3) 将步骤 (2) 制得的颗粒干燥完全后整粒;

(4) 加入硬脂酸和余量羧甲基淀粉钠,混合均匀。

9. 根据权利要求 6 至 8 中任一项所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法还包括将制成的双层片包衣。

10. 根据权利要求 6 至 9 中任一项所述的制备方法,其特征在于,所述制备方法还包括以下步骤:

(1) 将粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素分散于乙醇中,溶胀后加入聚山梨醇酯 80 和水,搅拌溶解完全,再加入二氧化钛和滑石粉,搅拌均匀,过滤后作为包衣液;

(2) 将制得的双层片包衣,使每片增重 2%,再干燥固化。

一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片及其制备方法

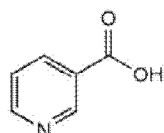
技术领域

[0001] 本发明属于药物制剂领域,涉及一种双层片及其制备方法,具体涉及一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片及其制备方法。

背景技术

[0002] 烟酸的分子式为 $C_6H_5NO_2$, 分子量为 123.11, 结构如式 I 所示。烟酸在体内通过尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶系统转化为尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸。烟酸调节脂质的机理尚未完全明确,可能涉及几步反应,包括部分抑制脂肪酸从脂肪组织释放,增加脂蛋白脂肪酶活性(可增加甘油三酯乳糜微粒从血浆清除的速率)。烟酸可降低肝脏合成极低密度脂蛋白(VLDL-C)和低密度脂蛋白(LDL-C)的速率,且不影响脂肪、胆固醇和胆汁酸向排泄物的分泌。

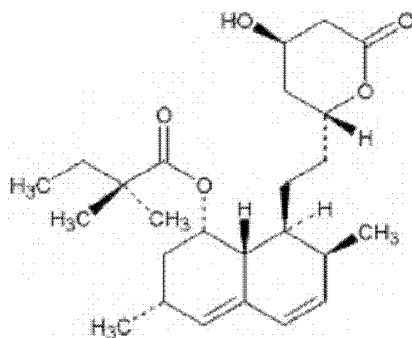
[0003]



I

[0004] 辛伐他汀的分子式为 $C_{25}H_{38}O_5$, 分子量为 418.57, 结构如式 II 所示。辛伐他汀属于前体药物,口服后可水解成它的活性形式辛伐他汀羟基酸。辛伐他汀是一种特殊的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,该酶催化 HMG-CoA 转化成甲羟戊酸盐,是胆固醇生物合成的第一步,也是限速过程。另外,辛伐他汀可降低极低密度脂蛋白和甘油三酯,增加高密度脂蛋白。

[0005]



II

[0006] 美国 FDA 于 2008 年 2 月 15 日批准了 Abbott 公司的新复方制剂“辛伐他汀烟酸缓释片”,商品名“Simcor[®]”。该制剂是继“复方洛伐他汀烟酸缓释片”之后上市的新型烟酸和他汀类的复方制剂,也是治疗混合型脂质失调和降低总胆固醇的药物。辛伐他汀和烟酸两者合用,既能有效地降低低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酯(TG)的水平,又可以增加高密度脂蛋白(HDL)的水平。同时烟酸制成缓释制剂后,降低了该药的峰谷波动,减少了烟酸不良反应的发生率,在安全性和使用方便性方面均优于现有降脂药。该药采用包衣技术,将烟酸

制备成缓释片芯,辛伐他汀包衣在外层,以达到不同的释放目的。但是,该工艺存在的缺陷是药物包衣颗粒在压片过程中易破损,造成每个片剂的辛伐他汀剂量波动较大,而且对包衣操作设备和操作过程要求较高,工艺较为复杂。

发明内容

[0007] 针对已有技术中存在的上述问题,本发明的目的在于提供一种缓释效果更加可靠的包含烟酸和辛伐他汀的双层片,以避免包衣颗粒破损造成的缺陷。

[0008] 为了解决上述技术问题,本发明采用如下技术方案:

[0009] 一种包含烟酸和辛伐他汀的双层片,其中按重量份数计,烟酸缓释层包含烟酸 475 ~ 950 份,乙基纤维素 12 ~ 24 份和粘度为 100000cp 的羟丙基甲基纤维素 100 ~ 105 份;辛伐他汀层包含辛伐他汀 20 份和烟酸 25 ~ 50 份。

[0010] 对上述双层片而言,按重量份数计,烟酸缓释层还可以包含赋形剂 10 份,优选为乳糖 10 份;润滑剂 30 份,优选为硬脂酸 30 份。辛伐他汀层还可以包含赋形剂 120 份,优选为乳糖 120 份;润滑剂 0.5 ~ 2 份,优选为硬脂酸 0.5 ~ 2 份;崩解剂 4 ~ 8 份,优选为羧甲基淀粉钠 4 ~ 8 份;非离子表面活性剂 1 ~ 3 份,优选为聚山梨醇酯 801 ~ 3 份;粘合剂 2 ~ 4 份,优选为 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液 2 ~ 4 份。

[0011] 在上述双层片的一个具体实施方案中,按重量份数计,烟酸缓释层包含烟酸 475 份,乙基纤维素 12 份,粘度为 100000cp 的羟丙基甲基纤维素 100 份,乳糖 10 份和硬脂酸 30 份;辛伐他汀层包含辛伐他汀 20 份,烟酸 25 份,乳糖 120 份,硬脂酸 0.5 份,羧甲基淀粉钠 4 份,聚山梨醇酯 801 份和 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液 4 份。

[0012] 优选地,上述双层片还包括包衣,更优选包括包含下列重量份的组分的包衣:粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素 20 份,二氧化钛 16 份,滑石粉 20 份,聚山梨醇酯 808 份,乙醇 400 份和水 450 ~ 500 份。

[0013] 上述双层片的制备方法可以包括以下步骤:

[0014] (1) 分别将烟酸缓释层组分制成烟酸缓释层颗粒,将辛伐他汀层组分制成辛伐他汀层颗粒;

[0015] (2) 将制得的烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒压制成双层片。

[0016] 在上述双层片的制备方法中,烟酸缓释层颗粒的制备方法可以包括以下步骤:

[0017] (1) 向乙基纤维素的水混悬液中加入 2 倍重量的纯化水,搅拌分散均匀;

[0018] (2) 将烟酸与乳糖混合均匀,在搅拌下加入稀释的乙基纤维素混悬液,制软材,制粒;

[0019] (3) 将步骤 (2) 制备的颗粒干燥完全后整粒;

[0020] (4) 将硬脂酸和羟丙基甲基纤维素与步骤 (3) 制得的颗粒一起混合均匀。

[0021] 具体地,烟酸缓释层颗粒的制备方法可以包括以下步骤:

[0022] (1) 向 25 ~ 35% (重量 / 体积) 乙基纤维素的水混悬液中加入 2 倍重量纯化水,搅拌分散均匀;

[0023] (2) 将烟酸与乳糖混合均匀,在搅拌下加入稀释的乙基纤维素混悬液,制软材,制粒;

- [0024] (3) 将步骤 (2) 制备的颗粒在 50℃ 下鼓风干燥,干燥完全后整粒;
- [0025] (4) 将硬脂酸和羟丙基甲基纤维素与步骤 (3) 制得的颗粒一起混合均匀。
- [0026] 在上述双层片的制备方法中,辛伐他汀层颗粒的制备方法可以包括以下步骤:
- [0027] (1) 将辛伐他汀过筛,并与烟酸、乳糖和半量羧甲基淀粉钠混合均匀;
- [0028] (2) 将聚山梨醇酯 80 溶解于 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液中,在搅拌状态下加入步骤 (1) 制得的混合粉,制软材,制粒;
- [0029] (3) 将步骤 (2) 制得的颗粒干燥完全后整粒;
- [0030] (4) 加入硬脂酸和余量羧甲基淀粉钠,混合均匀。
- [0031] 具体地,辛伐他汀层颗粒的制备方法可以包括以下步骤:
- [0032] (1) 将辛伐他汀过 100 目筛,并与烟酸、乳糖和半量羧甲基淀粉钠混合均匀;
- [0033] (2) 将聚山梨醇酯 80 溶解于 5% (重量 / 体积) 聚维酮的 50% (体积 / 体积) 乙醇水溶液中,在搅拌状态下加入步骤 (1) 制得的混合粉,制软材,并用该聚维酮的乙醇水溶液清洗容器,将清洗液加入一起制软材,制粒;
- [0034] (3) 将步骤 (2) 制得的颗粒在 40℃ 下鼓风干燥,干燥完全后整粒;
- [0035] (4) 加入硬脂酸和余量羧甲基淀粉钠,混合均匀。
- [0036] 优选地,上述制备方法还包括将制成的双层片包衣。更优选地,上述制备方法还包括以下步骤:
- [0037] (1) 将粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素分散于乙醇中,溶胀后加入聚山梨醇酯 80 和水,搅拌溶解完全,再加入二氧化钛和滑石粉,搅拌均匀,过滤后作为包衣液;
- [0038] (2) 将制得的双层片包衣,使每片增重 2%,再干燥固化。
- [0039] 具体地,上述制备方法还包括以下步骤:
- [0040] (1) 将粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素分散于乙醇中,溶胀后加入聚山梨醇酯 80 和水,搅拌溶解完全,再加入二氧化钛和滑石粉,搅拌均匀,过滤后作为包衣液;
- [0041] (2) 将制得的双层片置于包衣锅中,吹热风至 30 ~ 40℃,调节喷液速度进行包衣,使每片增重 2%,再干燥固化。
- [0042] 与已有技术相比,本发明的优点在于:
- [0043] 1、本发明经过大量的试验筛选发现,对于包含烟酸和辛伐他汀的双层片而言,在辛伐他汀片层处方中适当加入烟酸(按照上述技术方案中所述的比例),可以使两种片层的组成接近,弹性形变亦较为接近。这样在压片后,弹性形变的恢复程度也较为接近,因此生产过程中就不会发生分离、裂片的现象。
- [0044] 2、本发明在烟酸缓释层组分和辛伐他汀层组分分别制粒时,通过调节各层中每种组分的种类和剂量,使得各层药物的释放速度相互配合,从而达到较好的疗效;此外,两层分别制备保证了烟酸的缓释效果更加可靠,不存在包衣颗粒破损的隐患。
- [0045] 3、本发明的制备方法中所采用主要工艺步骤为双层片压制工艺,所涉及的设备比较简单,节约制药成本。

附图说明

- [0046] 图 1 为本发明的第 20080518、20080520、20080521 批次 500mg 规格双层片与专利药(Simcor[®])的烟酸释放曲线比较;

[0047] 图 2 为本发明的第 20080525、20080526、20080527 批次 750mg 规格双层片与专利药(Simcor[®])的烟酸释放曲线比较；

[0048] 图 3 为本发明的第 20080524、20080528、20080529 批次 1000mg 规格双层片与专利药(Simcor[®])的烟酸释放曲线比较。

具体实施方式

[0049] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0050] 实施例 1

[0051] 烟酸 500mg/ 辛伐他汀 20mg 双层片处方 (1000 片量)

[0052] 烟酸缓释层处方：

[0053] 烟酸 475g

[0054] 乳糖 10g

[0055] 30% (g/L) 乙基纤维素的水混悬液 40g

[0056] 羟丙基甲基纤维素 (粘度 100000cp) 100g

[0057] 硬脂酸 30g

[0058] 辛伐他汀层处方：

[0059] 辛伐他汀 20g

[0060] 烟酸 25g

[0061] 乳糖 120g

[0062] 聚山梨醇酯 80 1g

[0063] 羧甲基淀粉钠 4g

[0064] 5% (g/L) 聚维酮 k29/32 2g

[0065] 的 50% (L/L) 乙醇水溶液

[0066] 硬脂酸 0.5g

[0067] 包衣液处方：

[0068] 羟丙基甲基纤维素 (粘度 50cp) 20g

[0069] 二氧化钛 16g

[0070] 滑石粉 20g

[0071] 聚山梨醇酯 80 8g

[0072] 乙醇 400g

[0073] 水 500g

[0074] 制备方法：

[0075] 首先分别制备烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒,然后将所制得的烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒压制成双层片,再将制得的双层片放入包衣液中,最后将包衣片干燥固化制成成品。1000 片的制备过程如下：

[0076] 烟酸颗粒的制备过程为：

[0077] (1) 称取乙基纤维素水混悬液 40 克,加入 80 克纯化水,搅拌分散均匀,备用；

[0078] (2) 称取 475 克烟酸与 10 克乳糖,混合均匀,在搅拌下加入上述稀释后的乙基纤维

素水混悬液,制软材,过尼龙筛制粒;

[0079] (3) 将步骤(2)制备的颗粒在 50℃下鼓风干燥,干燥完全的颗粒过筛整粒;

[0080] (4) 称取羟丙基甲基纤维素(粘度 100000cp) 100 克和硬脂酸 30 克,与步骤(3)制得的颗粒一起混合均匀。

[0081] 辛伐他汀层颗粒的制备过程为:

[0082] (1) 辛伐他汀 20 克、烟酸 25 克分别过 100 目筛;

[0083] (2) 将步骤(1)过筛的辛伐他汀、烟酸与 120 克乳糖以及 2 克羧甲基淀粉钠混合均匀,备用;

[0084] (3) 称取 1 克聚山梨醇酯 80,加 2 克 5% (g/L) 聚维酮 k29/32 的 50% (L/L) 乙醇水溶液溶解,在搅拌状态下加入上述混合粉制软材,并用 2 克上述聚维酮溶液清洗容器,再将清洗液加入,直到达到软材要求后制粒;

[0085] (4) 将步骤(3)制备的颗粒在 40℃下鼓风干燥,干燥完全后过筛整粒;

[0086] (5) 加入硬脂酸 0.5 克和羧甲基淀粉钠 4 克,混合均匀。

[0087] 包衣液的制备以及给素片上包衣的方法为:

[0088] 取粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素 20 克,分散于 400 克乙醇中,溶胀后加入 8 克聚山梨醇酯 80 及 500 克水,搅拌溶解完全,加入 16 克二氧化钛和 20 克滑石粉,搅拌均匀,过滤后作为包衣液;取素片置包衣锅中,吹热风至 30 ~ 40℃,调节喷液速度,进行包衣,使每片增重 2%,包衣片再经干燥固化。

[0089] 实施例 2

[0090] 烟酸 750mg/ 辛伐他汀 20mg 双层片处方(1000 片量)

[0091] 烟酸缓释层处方:

[0092]	烟酸	710g
[0093]	乳糖	10g
[0094]	30% (g/L) 乙基纤维素的水混悬液	60g
[0095]	羟丙基甲基纤维素(粘度 100000cp)	100g
[0096]	硬脂酸	30g
[0097]	辛伐他汀层处方:	
[0098]	辛伐他汀	20g
[0099]	烟酸	40g
[0100]	乳糖	120g
[0101]	聚山梨醇酯 80	1g
[0102]	羧甲基淀粉钠	6g
[0103]	5% (g/L) 聚维酮 k29/32	3g
[0104]	的 50% (mL/mL) 乙醇水溶液	
[0105]	硬脂酸	0.5g
[0106]	包衣液处方:	
[0107]	羟丙基甲基纤维素(粘度 50cp)	20g
[0108]	二氧化钛	16g
[0109]	滑石粉	20g

[0110]	聚山梨醇酯 80	8g
[0111]	乙醇	400g
[0112]	水	500g

[0113] 制备方法：

[0114] 首先分别制备烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒，然后将制得的烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒压制成双层片，再将制得的双层片放入包衣液中，最后将包衣片干燥固化制成成品。1000 片的制备过程如下：

[0115] 烟酸缓释层颗粒的制备过程为：

[0116] (1) 称取乙基纤维素水混悬液 60 克，加入 120 克纯化水，搅拌分散均匀，备用；

[0117] (2) 称取 710 克烟酸与 10 克乳糖，混合均匀，在搅拌下加入上述稀释后的乙基纤维素水混悬液，制软材，过尼龙筛制粒；

[0118] (3) 将步骤 (2) 制备的颗粒在 50℃ 下鼓风干燥，干燥完全的颗粒过筛整粒；

[0119] (4) 称取羟丙基甲基纤维素（粘度 100000cp）100 克和硬脂酸 30 克，与步骤 (3) 获得的颗粒一起混合均匀。

[0120] 辛伐他汀层颗粒的制备过程为：

[0121] (1) 辛伐他汀 20 克、烟酸 40 克分别过 100 目筛；

[0122] (2) 将步骤 (1) 过筛的辛伐他汀、烟酸与乳糖 120 克以及羧甲基淀粉钠 2.5 克，混合均匀，备用；

[0123] (3) 称取 1 克聚山梨醇酯 80，加 1 克 5%（重量 / 体积）聚维酮 k29/32 的 50% 乙醇水溶液溶解，在搅拌状态下加入上述混合粉制软材，并用 1 克聚维酮 k29/32 的 50%（L/L）乙醇水溶液清洗容器，再将清洗液加入，直到达到软材要求后制粒；

[0124] (4) 将步骤 (3) 制备的颗粒在 40℃ 下鼓风干燥，干燥完全后整粒；

[0125] (5) 加入硬脂酸 0.5 克和羧甲基淀粉钠 6 克，混合均匀。

[0126] 包衣液的制备以及给素片上包衣的方法为：

[0127] 取粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素 20 克，分散于 400 克乙醇中，溶胀后加入 8 克聚山梨醇酯 80 及 500 克水，搅拌溶解完全，加入 16 克二氧化钛和 20 克滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；取素片置包衣锅中，吹热风至 30 ~ 40℃，调节喷液速度，进行包衣，使每片增重 2%，包衣片再干燥固化。

[0128] 实施例 3

[0129] 烟酸 1000mg/ 辛伐他汀 20mg 双层片处方（1000 片量）

[0130] 烟酸缓释层处方：

[0131]	烟酸	950g
[0132]	乳糖	10g
[0133]	30%（g/L）乙基纤维素的水混悬液	80g
[0134]	羟丙基甲基纤维素（粘度 100000cp）	100g
[0135]	硬脂酸	30g
[0136]	辛伐他汀层处方：	
[0137]	辛伐他汀	20g
[0138]	烟酸	50g

[0139]	乳糖	120g
[0140]	聚山梨醇酯 80	1g
[0141]	羧甲淀粉钠	8g
[0142]	5% (g/L) 聚维酮 k29/32	4g
[0143]	的 50% (L/L) 乙醇水溶液	
[0144]	硬脂酸	0.5g
[0145]	包衣液处方：	
[0146]	羟丙基甲基纤维素（粘度 50cp）	20g
[0147]	二氧化钛	16g
[0148]	滑石粉	20g
[0149]	聚山梨醇酯 80	8g
[0150]	乙醇	400g
[0151]	水	500g

[0152] 制备方法：

[0153] 首先分别制备烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀颗粒，然后将制得的烟酸缓释层颗粒和辛伐他汀层颗粒压制成双层片，再将制得的双层片放入包衣液中，最后将包衣片干燥固化制成成品。1000 片的制备过程如下：

[0154] 烟酸缓释层颗粒的制备过程为：

[0155] (1) 称取乙基纤维素水混悬液 80 克，加入 160 克纯化水，搅拌分散均匀，备用；

[0156] (2) 称取 950 克烟酸与 10 克乳糖，混合均匀，在搅拌下加入上述稀释后的乙基纤维素水混悬液，制软材，制粒；

[0157] (3) 将步骤 (2) 制备的颗粒在 50℃ 下鼓风干燥，干燥完全后的颗粒整粒；

[0158] (4) 称取羟丙基甲基纤维素（粘度 100000cp）100 克和硬脂酸 30 克，与步骤 (3) 制得的颗粒一起混合均匀。

[0159] 辛伐他汀层颗粒的制备过程为：

[0160] (1) 辛伐他汀 20 克、烟酸 50 克分别过 100 目筛；

[0161] (2) 将步骤 (1) 过筛的辛伐他汀、烟酸和乳糖 120 克以及羧甲基淀粉钠 3 克，混合均匀，备用；

[0162] (3) 称取 1 克聚山梨醇酯 80，1.5 克 5%（重量 / 体积）聚维酮 k29/32 的 50%（L/L）乙醇水溶液溶解，在搅拌状态下加入上述混合粉制软材，并用 1.5 克上述聚维酮溶液清洗容器，再将清洗液加入，直到达到软材要求后制粒；

[0163] (4) 将步骤 (3) 制备的颗粒在 40℃ 下鼓风干燥，干燥完全后整粒；

[0164] (5) 加入硬脂酸 0.5 克和羧甲基淀粉钠 8 克，混合均匀。

[0165] 包衣液的制备以及给素片上包衣的方法为：

[0166] 取粘度为 50cp 的羟丙基甲基纤维素 20 克，分散于 400 克乙醇中，溶胀后加入 8 克聚山梨醇酯 80 及 500 克水，搅拌溶解完全，加入 16 克二氧化钛和 20 克滑石粉，搅拌均匀，过滤后作为包衣液；取素片置包衣锅中，吹热风至 30 ~ 40℃，调节喷液速度，进行包衣，使每片增重 2%，包衣片再经干燥固化。

[0167] 实施例 4

[0168] 制备九个批次样品,每批次取 6 个样品进行测试,辛伐他汀溶出曲线的测定结果见表 1~表 9。

[0169] 表 1 实施例 1 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080518 批)

[0170]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	81.90%	80.51%	68.11%	80.12%	87.86%	65.90%	77.45%
10	92.62%	89.51%	79.68%	89.11%	92.46%	81.89%	87.54%
15	92.26%	91.53%	84.11%	88.09%	99.04%	87.26%	90.38%
20	96.14%	90.35%	84.69%	85.47%	89.48%	85.85%	88.66%
30	93.71%	94.33%	101.1%	101.0%	93.95%	100.3%	97.41%
45	96.2%	95.06%	101.5%	86.12%	87.70%	102.4%	94.83%

[0171] 表 2 实施例 1 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080520 批)

[0172]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	78.20%	85.70%	77.02%	53.49%	51.29%	69.90%	69.27%
10	85.49%	90.56%	85.22%	79.19%	76.64%	78.25%	82.56%
15	89.17%	90.50%	89.28%	78.98%	79.59%	80.27%	84.63%
20	85.89%	89.57%	90.05%	80.05%	78.94%	80.77%	84.21%
30	87.55%	90.92%	92.06%	82.28%	82.18%	83.61%	86.43%
45	86.92%	91.33%	94.00%	85.75%	83.50%	84.22%	87.62%

[0173] 表 3 实施例 1 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080521 批)

[0174]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	76.89%	78.39%	76.98%	31.62%	95.21%	91.41%	75.08%
10	76.08%	84.81%	83.83%	93.03%	82.79%	96.89%	86.24%
15	80.87%	87.15%	88.64%	94.25%	101.00%	97.13%	91.51%
20	93.77%	85.70%	88.00%	89.20%	97.67%	95.38%	91.62%
30	85.51%	83.34%	86.42%	97.42%	92.47%	97.11%	90.38%
45	104.30%	101.0%	91.23%	107.8%	88.35%	106.6%	99.88%

[0175] 表 4 实施例 2 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080525 批)

[0176]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	66.9%	51.5%	36.6%	37.4%	41.4%	29.0%	43.8%
10	65.4%	48.6%	60.2%	47.4%	65.7%	46.2%	55.6%
15	75.2%	67.4%	58.9%	61.4%	84.6%	55.8%	67.2%
20	77.5%	72.7%	72.8%	46.2%	100.5%	71.3%	73.5%
30	91.1%	103.9%	87.7%	87.9%	108.6%	74.5%	92.3%
45	108.6%	128.3%	103.4%	102.3%	113.3%	76.9%	105.5%

[0177] 表 5 实施例 2 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080526 批)

[0178]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	65.9%	48.4%	35.1%	38.1%	43.6%	29.6%	43.5%
10	82.5%	62.9%	-	66.0%	44.0%	77.4%	66.6%
15	90.8%	74.1%	62.8%	65.4%	91.1%	58.2%	73.7%
20	100.0%	84.4%	73.8%	75.7%	98.6%	69.9%	83.7%
30	104.3%	101.8%	87.4%	86.6%	105.5%	74.9%	93.4%
45	108.8%	121.2%	96.6%	98.0%	109.7%	76.9%	101.9%

[0179] 表 6 实施例 2 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080527 批)

[0180]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	66.9%	47.4%	35.7%	36.3%	42.5%	28.4%	42.9%
10	54.2%	57.5%	42.3%	46.2%	66.0%	40.7%	51.2%
15	59.1%	66.2%	56.8%	55.9%	74.9%	51.8%	60.8%
20	64.4%	71.2%	64.8%	66.8%	84.6%	59.6%	68.6%
30	91.3%	88.2%	78.4%	82.9%	96.5%	70.2%	84.6%
45	91.4%	110.3%	84.9%	88.7%	95.5%	77.3%	91.4%

[0181] 表 7 实施例 3 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080524 批)

[0182]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	33.4%	33.5%	40.5%	46.8%	44.0%	48.9%	41.2%
10	51.8%	56.1%	58.9%	58.9%	58.7%	58.5%	57.1%
15	82.9%	76.0%	77.0%	67.5%	76.2%	79.3%	76.5%
20	91.7%	87.8%	85.0%	90.9%	86.8%	88.2%	88.4%
30	86.6%	83.6%	93.1%	96.8%	91.3%	98.9%	91.7%
45	91.6%	96.3%	95.6%	96.1%	98.6%	97.7%	96.0%

[0183] 表 8 实施例 3 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080528 批)

[0184]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	54.2%	45.1%	45.0%	44.5%	63.0%	42.6%	49.1%
10	54.6%	54.0%	57.0%	63.1%	94.8%	102.1%	70.9%
15	76.3%	63.9%	64.2%	73.0%	114.0%	63.4%	75.8%
20	73.0%	66.6%	69.4%	77.1%	112.9%	69.1%	78.0%
30	81.8%	70.8%	79.5%	83.8%	124.6%	92.0%	88.8%
45	93.5%	125.1%	88.9%	91.3%	74.4%	95.5%	94.8%

[0185] 表 9 实施例 3 制备的双层片的辛伐他汀溶出曲线测定结果 (20080529 批)

[0186]

释放度 时间 (分)	1	2	3	4	5	6	平均值
5	22.6%	14.9%	8.9%	3.1%	3.7%	10.0%	10.6%
10	17.3%	47.1%	35.2%	20.7%	33.1%	30.3%	30.7%
15	36.5%	65.8%	48.2%	44.1%	71.4%	49.5%	53.2%
20	62.8%	76.6%	54.6%	58.9%	88.9%	80.6%	68.4%
30	94.4%	110.6%	88.6%	87.5%	80.3%	78.4%	92.3%
45	116.5%	83.8%	100.8%	92.5%	117.8%	103.5%	102.3%

[0187] 实施例 5

[0188] 压制双层片不仅仅是将各种组分简单的压在一起,其生产过程中需要对整个处方及其制备方法进行摸索和调整,其需要考虑的因素:1、两个片层之间的紧密结合(双层片的成型);2、由于形成双层片,各片层均有一个释药面与另一层相连,各层的药物成分释放会受到扩散面减少、片层成分差异等因素影响而发生的变化;3、产业化问题等等。因此,应该对双层片的处方进行筛选,从而寻找到双层片的最佳处方。

[0189] 表 10 双层片处方的筛选结果

[0190]

处方号		1	2	3	4	5
组分						
烟酸 缓释 层	烟酸	500	500	475	475	475
	乳糖	10	10	10	10	10
	乙基纤维素	12	12	12	12	12
	羟丙基甲基纤维素	105	105	105	105	100
	硬脂酸	30	30	30	30	30
辛伐他汀 层	辛伐他汀	20	20	20	20	20
	烟酸			25	25	25
	微晶纤维素	60	60			
	乳糖	120	120	120	120	120
	羧甲基淀粉钠	3	4	4	4	4
	聚山梨醇酯 80	4	3	3	1	1
	聚维酮溶液	3	2	2	3	4
	硬脂酸	0.5	1	1	2	0.5

[0191]

处方筛选指标	双层片成型性考察		烟酸层与辛伐他汀层无法紧密结合,易分离,且辛伐他汀层“磕边、掉盖”现象明显。	烟酸层与辛伐他汀层出现分离,辛伐他汀层“磕边、掉盖”现象减少,但振摇后分离现象明显。	烟酸层与辛伐他汀层基本没有分离,辛伐他汀片层“磕边”很少,振摇后个别出现分离现象。	没有出现片层分离、“磕边、掉盖”现象,剂光亮圆整。但乳糖用量较小且密度较大,不宜与烟酸颗粒混匀。	各片层颗粒制备顺利,片剂压制过程顺利,无不良现象,片剂光亮圆整。
	辛伐他汀溶出度 20 min			94.0%	92.4%	89.0%	88.8%
	烟酸释放度	4 hr				29.0%	28.4%
		10 hr				55.0%	55.1%
		12 hr				62.5%	63.1%
		24 hr				87.3%	88.2%

[0192] 由表 10 可知,在辛伐他汀片层处方中适当加入烟酸(例如约占每片双层片中烟酸总重量的 5%),可以使两片层的组成接近,弹性形变亦较为接近。这样在压片过程中,两者的弹性形变的恢复程度也较为接近,因此不会发生分离、裂片现象。

[0193] 实施例 6 烟酸释放度曲线的曲线相似性比较

[0194] 控、缓释制剂释放曲线的比较可以反映不同制剂间(如参比制剂和受试制剂)释药行为的差异。文献报道的释放曲线相似性比较的方法很多,本发明采用 FDA 推荐使用的相似因子(f_2)法对 9 批自制双层片的烟酸释放度与专利药(Simcor[®])释放度数据进行比较,其计算公式如下:

$$[0195] \quad f_2 = 50 \log \left[\left[1 + \frac{1}{n} \sum W_t (R_t - T_t)_2 \right]^{-0.5} \times 100 \right]$$

[0196] 其中, R_t 和 T_t 分别是指两种处方制剂在同一释放条件下于 t 时的释放度; n 是取样点的总数; W_t 是根据实际需要选择的权重系数(本试验中 $W_t = 1.0$)。 f_2 的计算结果 ≤ 100 。当两条释药曲线完全吻合时, f_2 为 100;当两条曲线差异增大时, f_2 值减少。一般规定 f_2 值在 ≥ 50 可以认为两种处方制剂在同一释药条件下释药无差别。选取烟酸 4、6、8、10、16 小时的释放度数据,对自制的 9 批双层片样品与对照药(Simcor[®])的烟酸释放数据进行曲线相似性比较。

[0197] 表 11 烟酸释放曲线相似性比较

[0198]

样品	释放度%					f_2
	4 hr	6 hr	8 hr	10 hr	16 hr	
对照药	30	40	50	58	78	
20080518	29.79	40.96	47.48	55.91	77.29	
20080520	29.16	40.43	47.84	56.00	73.73	
20080521	29.09	40.29	46.44	56.74	73.72	
20080525	29.34	34.97	43.02	50.63	64.56	
20080526	29.92	36.30	44.12	51.78	66.26	
20080527	30.64	39.27	47.56	53.35	69.22	
20080524	33.90	43.78	52.32	57.22	75.22	
20080528	30.47	43.10	51.74	57.85	73.57	
20080529	26.52	35.81	43.49	44.07	62.67	

[0199] 试验结果表明,本发明的复方辛伐他汀烟酸缓释片样品的烟酸释放曲线与对照药 (Simcor[®])的释药曲线基本相似,证明本发明的处方和制备工艺稳定可行。

[0200] 以上所述的实施例仅仅是对本发明的优选实施方式进行描述,并非对本发明的范围进行限定,在不脱离本发明设计精神的前提下,本领域普通技术人员对本发明的技术方案作出的各种变形和改进,均应落入本发明权利要求书确定的保护范围内。

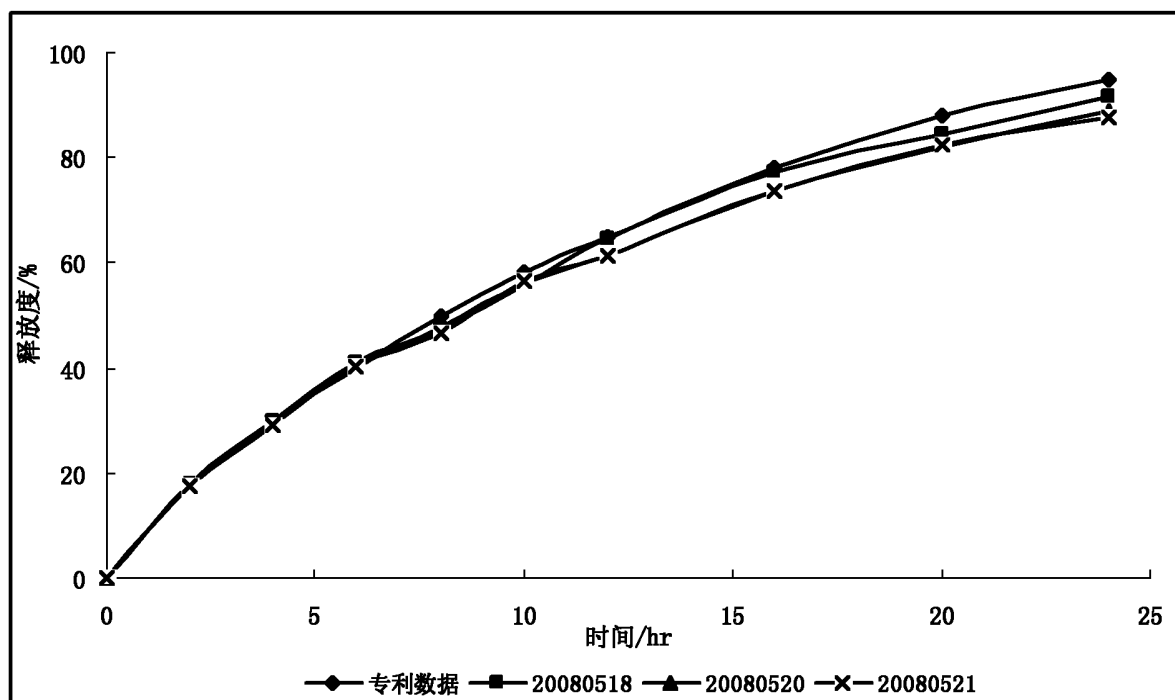


图 1

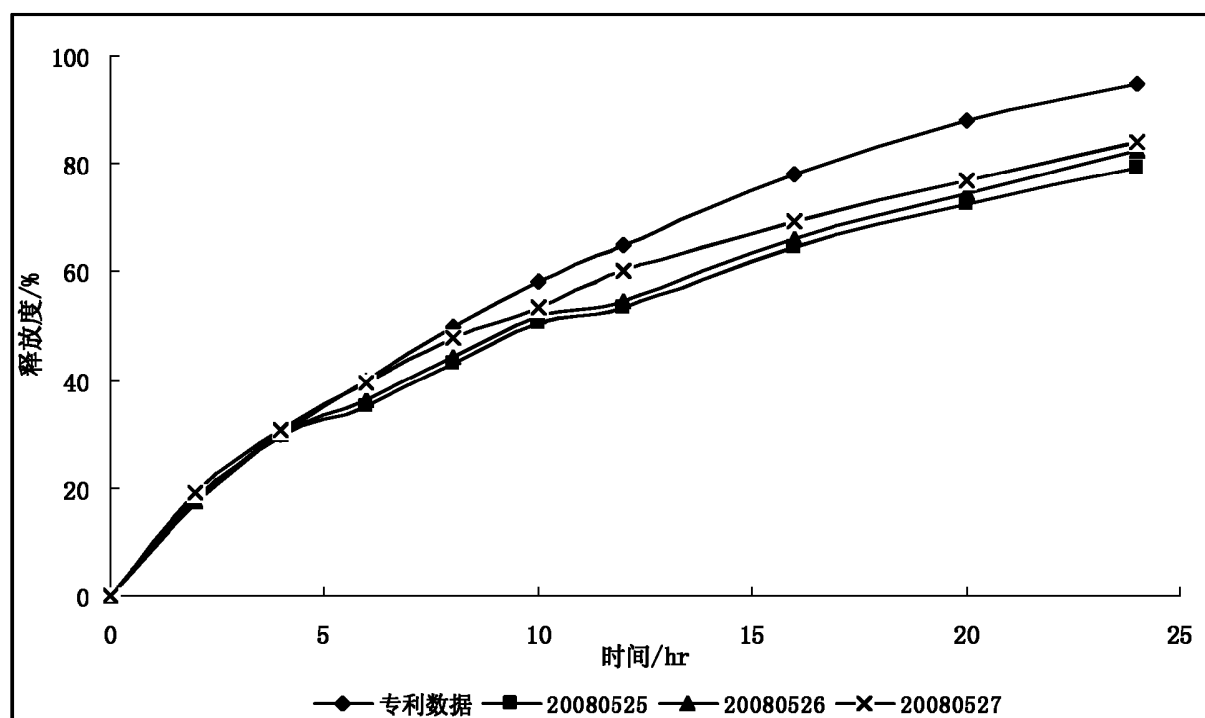


图 2

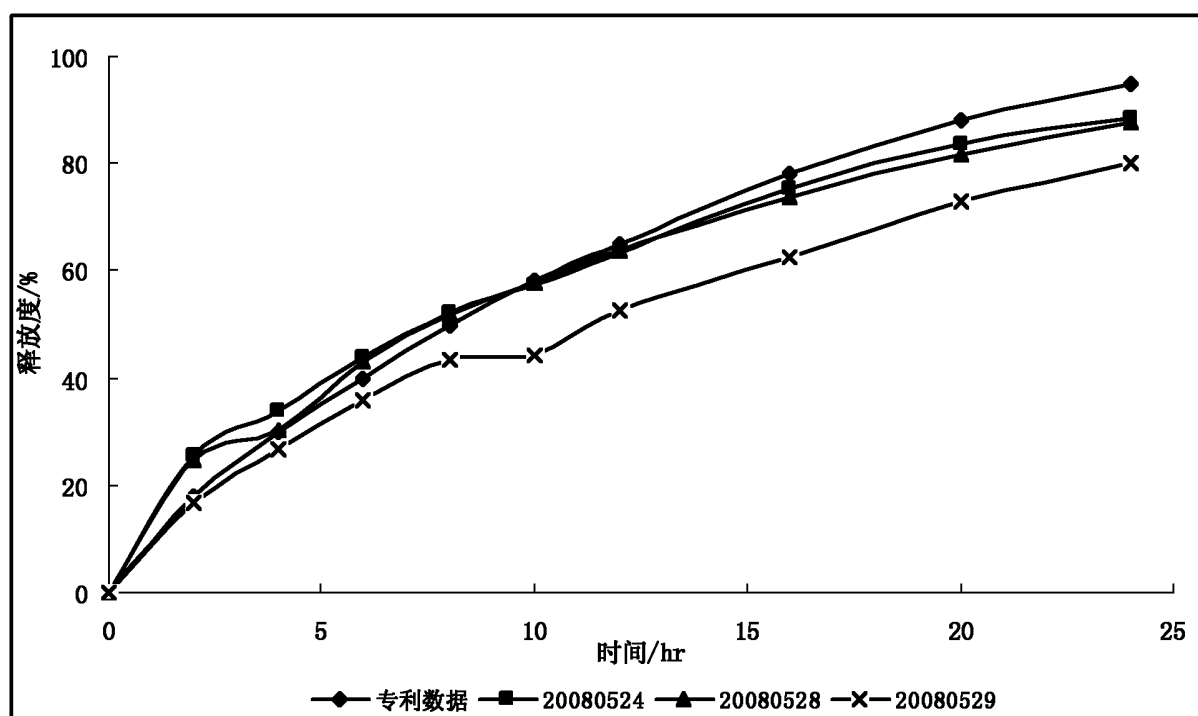


图 3