



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103142552 A

(43) 申请公布日 2013.06.12

(21) 申请号 201310057031.6

(22) 申请日 2013.02.22

(71) 申请人 广州科的信医药技术有限公司

地址 510006 广东省广州市番禺区小谷围街  
外环东路 280 号广东药学院院系一号  
楼 306 室

(72) 发明人 黎炜烘

(51) Int. Cl.

A61K 9/52 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

权利要求书2页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种含有洛伐他汀的肠溶缓释微丸胶囊及其制备方法,由肠溶缓释微丸和空心胶囊两部分组成,按重量计,所述肠溶缓释微丸由 55 ~ 86% 的含药丸芯、2 ~ 5% 的隔离衣层、2 ~ 15% 的缓释衣层、10 ~ 25% 的肠溶衣层组成。本发明制得的洛伐他汀肠溶缓释微丸粒径均匀,释药稳定,在胃酸中不释药,在肠道和肝脏中缓慢持续释放药物,具有靶向释药的特性,对胃肠道刺激性小,可降低药物的毒副作用,减少服药次数,提高了患者的依从性,同时该肠溶缓释微丸制剂由千百粒粒径均匀的微丸组成,个别微丸的破损不会导致整个制剂的突释,比缓释片更安全、对胃肠道的刺激性更小、血药浓度更加平稳,有效提高了临床治疗的有效性和安全性。

1. 一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊,其特征在于,由肠溶缓释微丸和空心胶囊两部分组成,肠溶缓释微丸由含药丸芯、隔离衣层、缓释衣层和肠溶衣组成。按重量计,所述肠溶缓释微丸由 55 ~ 86% 的含药丸芯、2 ~ 5% 的隔离衣层、2 ~ 15% 的缓释衣层和 10 ~ 25% 的肠溶衣层组成,其中,含药丸芯包括 10 ~ 25% 的洛伐他汀以及 65 ~ 88.5% 赋型剂或空白丸芯、1 ~ 5% 的粘合剂和 0.5 ~ 5% 的增溶剂。

2. 根据权利要求 1 所述的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊,其特征在于,

所述赋型剂为乳糖、淀粉、微晶纤维素、糊精、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇中的一种或两种以上的混合物。

所述空白丸芯为微晶纤维素丸芯或淀粉丸芯或糖丸。

所述粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素中的一种或两种以上的混合物。

所述增溶剂为十二烷基硫酸钠、吐温、聚乙二醇中的一种或两种以上的混合物。

所述隔离衣层由纤维素醚类或聚乙烯类薄膜包衣材料组成,纤维素醚类为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素中的一种或两种以上的混合物,聚乙烯类为聚乙烯吡咯烷酮。

所述缓释衣层由缓释包衣材料和附加剂制成,所述附加剂包括抗粘剂、增塑剂和致孔剂。

所述肠溶衣层由肠溶包衣材料和附加剂制成,所述附加剂包括抗粘剂、增塑剂和致孔剂。

所述缓释包衣材料为甲基丙烯酸树脂聚合物或乙基纤维素。

所述肠溶包衣材料为虫胶、聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸树脂聚合物或纤维素及其衍生物。

所述抗粘剂为滑石粉、二氧化硅、单硬脂酸甘油酯。

所述致孔剂为乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇类、羟丙基甲基纤维素中的一种或两种以上的混合物。

所述增塑剂为邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、甘油、丙二醇中的一种或两种以上的混合物。

3. 根据权利要求 1 所述的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊,其特征在于,优选配方中肠溶缓释微丸制剂的体外释放度为:

pH1.2 盐酸溶液中 2 小时 < 10%, pH7.0 磷酸盐缓冲液(含 2% 十二烷基硫酸钠)中 2 小时 < 10%、4 小时 15 ~ 40%、8 小时 40 ~ 65%、12 小时 65 ~ 85%、24 小时 > 80%。

4. 根据权利要求 1 所述的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊的制备方法,包括如下步骤:

(1) 含药丸芯的制备:

挤出滚圆法:将经微粉化的洛伐他汀和赋型剂混合均匀,加入粘合剂的水溶液制成软材,采用挤出滚圆法制成 20 ~ 40 目的含药丸芯,干燥;

或流化床上药法:将经微粉化的洛伐他汀溶于粘合剂和增溶剂的溶液中,采用流化床将溶液喷于 20 ~ 40 目的空白丸芯,或直接将洛伐他汀粉末上药,干燥。

(2) 包隔离衣层:将含药丸芯置于流化床中,包薄膜衣溶液,制得隔离层含药微丸,置于 40℃ ~ 50℃ 烘箱中干燥 2 ~ 5 小时;

(3) 包缓释衣层 :将隔离层含药微丸置于流化床中,包缓释衣溶液,制得缓释微丸,置于  $30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  烘箱中熟化  $8 \sim 24$  小时 ;

(4) 包肠溶衣层 :将缓释微丸置于流化床中,包肠溶衣溶液,制得肠溶缓释微丸,置于  $30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$  烘箱中熟化  $8 \sim 24$  小时 ;

(5) 制成胶囊 :将熟化后的肠溶缓释微丸按规定剂量灌入空心胶囊中。

## 一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种肠溶缓释制剂的技术领域,尤其涉及一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊及其制备方法。它属于一种降血脂药的肠溶缓释制剂。

### 背景技术

[0002] 心血管疾病是危害人类健康(特别是中老年)最常见、最严重的疾病之一,血脂异常是动脉粥样硬化、冠心病以及其它心脑血管疾病的重要危险因素,调脂药可降低这些疾病的发生率和死亡率,对心血管疾病的防治产生积极的作用和深远的影响。随着社会人口老龄化的到来,老年人心血管疾病中由高血脂引发的高血压等疾病比例正呈逐年增加趋势,严重威胁着人们的生命安全。因此,寻求疗效显著、安全可靠的降血脂药物,一直是医药界一个长期而又颇为热门的研究课题。

[0003] 目前临床应用和处在研发阶段的降脂化学药按其降脂机理和化学结构又可分为他汀类、烟酸类、贝特类、胆酸螯合剂类、多烯类以及新型降脂药和各种复方制剂。他汀类是目前临床应用最广、疗效最好、深受广大医生和患者好评的降血脂药,该类物质选择性抑制 HMG-CoA 使肝脏胆固醇合成受阻,引起细胞内胆固醇减少,反馈性调节细胞表面低密度脂蛋白(LDL-C)的活性,促进血浆中 LDL-C 的清除,降低血浆 LDL 的浓度。他汀类还能改善血管内皮功能,直接抑制血管内膜和平滑肌细胞的增值,改变血液流变学特性,改善血管扩张力,改善心肌灌注和凝血功能,这是其改善甚至逆转动脉粥样硬化等心脑血管性疾病的重要机制。他汀类还能使载脂蛋白 B100(apoB100)显著下降,高密度脂蛋白(HDL-C)升高。他汀类药物具有选择性好、疗效高、副作用少的特点,可明显降低由高胆固醇血症引起的动脉粥样硬化和冠心病的发病率和死亡率,是目前治疗高胆固醇血症的主导药物。

[0004] 洛伐他汀(Lovastatin)是世界上最早上市的他汀类药物,1987 年默克公司率先将其应用于临床便引起关注,上世纪 90 年代初进入世界十大畅销药行列,成为世人瞩目的“重磅炸弹式药物”。我国于 1996 年批准上市洛伐他汀原料药及其片剂,目前已上市的制剂包括有片剂、胶囊剂、分散片和颗粒,暂时没有缓释制剂批准上市。洛伐他汀是一种体外无活性前药,在体内水解后竞争性地抑制胆固醇合成过程中的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶,使胆固醇的合成减少,也使低密度脂蛋白受体合成增加,主要作用部位在肝脏,结果使血胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平降低,由此对动脉粥样硬化和冠心病的防治产生作用,该品还降低血清甘油三酯水平和增高血高密度脂蛋白水平。

[0005] 由于洛伐他汀对肝脏具有高度选择性,通过肝脏时几乎全部药物被摄取,广泛首关代谢,水解为多种代谢产物而产生疗效,同时洛伐他汀最常见的不良反应为胃肠道不适,如将其开发成缓释制剂将会大大提高疗效和降低胃肠道不适等的不良反应,美国 ANDRX 公司成功研制了洛伐他汀缓释片,并于 2002 年 6 月首次在美国批准上市,商品名为 ALTOPREV<sup>®</sup>,采用渗透泵技术制备,其由含药片芯、隔离衣层、缓释衣层和肠溶衣层组成,缓释片在胃酸中不释放药物,在肠道中缓慢持续释放药物,减少了药物对胃的刺激性又保证了持续的有效血药浓度,大大降低了不良反应和提高了疗效。

[0006] 洛伐他汀在水中的溶解度约 0.5ug/ml, 为高透过性低溶解性 (BCS Class 分类 II) 药物, 略有引湿性, 在酸性介质和光照中不稳定。口服吸收良好, 但在空腹时吸收减少 30%, 蛋白结合率高达 95%, 达峰时间为 2-4 小时,  $T_{1/2}$  为 3 小时, 83% 从粪便排出, 10% 从尿排出。根据洛伐他汀的理化及生物药剂学的特性, 在将其开发成缓释制剂时需要考虑解决溶解度、吸湿性以及酸不稳定性等影响生物利用度和质控的关键性问题。

[0007] 美国专利 US005916595A, 提供了 ANDRX 公司 ALTOPREV® 的处方及其制备技术方法, ALTOPREV® 由含药片芯、隔离衣层、缓释衣层和肠溶衣层组成, 采用湿法制粒、压片制成含药片芯, 然后用 Opadry® 包隔离衣层, 第二层用 Eudragit® S100 包缓释衣层, 最外层用 HPMCP5.5 包肠溶衣层, 所制得片剂为肠溶缓释片, 在胃酸中不释放药物, 在肠道中缓慢持续释放药物, 释药时间达 24 小时。但缓释片与缓释微丸相比, 缓释片在生产时局部的破损和缺陷会导致整个制剂的突释发生, 且在消化道中释放药物时局部血药浓度较高, 因此安全性比缓释微丸较差。

[0008] 中国专利 CN1732925A, 公开了天津药物研究院发明的“一种洛伐他汀缓释微丸及其制备方法”, 其中涉及发明了一种洛伐他汀缓释微丸及其制备方法, 它是由载有洛伐他汀及辅料的丸芯和缓释包衣层组成, 采用流化床上药和包衣的工艺制备, 所制得的缓释微丸释药时间为 12 小时, 与 ALTOPREV® 体外释放度相比较不具有肠溶特性且释放较快。

[0009] 中国专利 CN101129355B, 提供了山东华信制药有限公司发明的“一种洛伐他汀缓释片及其制备方法”, 其中涉及发明了一种洛伐他汀缓释片, 采用了骨架型缓释材料与洛伐他汀混合后, 通过湿法制粒压片制得骨架型缓释片, 释药时间为 24 小时, 但不具有肠溶特性。

[0010] 中国专利 CN102406620A, 公开了沈阳药科大学发明的“一种骨架型洛伐他汀缓释微丸及其制备方法”, 其中涉及发明了一种骨架型洛伐他汀缓释微丸及其制备方法, 它是由经研磨方法制得的洛伐他汀微晶分散体与骨架材料混合后制软材, 然后再采用挤出滚圆的方法制得骨架型缓释微丸, 释药时间为 12 小时, 也不具有肠溶特性。

## 发明内容

[0011] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点和不足, 提供一种具有作用持久、血药浓度平稳、安全性更高的 24 小时释药的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊, 其体外释放特性与 ALTOPREV® 基本一致, 两者的体外释放相似因子 f2 值达 70。基于此, 本发明还提供一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊的制备方法。

[0012] 微丸是由药物和辅料组成的直径约为 1mm 的微小球形实体, 根据不同治疗剂量和要求, 微丸是将一次剂量的药物均匀分散在千百个微小球形隔室内, 个别微丸在制备上的失误或缺陷不至于对整体制剂的释药行为造成较大影响, 大大减少了药物突释的发生。微丸口服后与胃肠道表面有较大的接触面, 吸收良好且对局部的刺激性小, 同时, 微丸与片剂不同, 前者基本上不受胃排空因素影响, 故药物的吸收速度均匀, 个体生物利用度差异也小。微丸有粒径均匀、流动性好、不易压碎等优点, 特别是微丸丸芯表面包衣、制成定位、缓控释制剂、工艺简单, 可避免其他固体制剂如片剂等包衣不均匀, 可能会引起药物空释、脉冲的风险。由不同药物的微丸组成的复方缓释制剂, 可增加药物的稳定性、提高疗效、降低

药物毒副作用等优点。

[0013] 本发明具体的技术解决方案是：

[0014] 一种洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊，由肠溶缓释微丸和空心胶囊两部分组成，其中，肠溶缓释微丸由含药丸芯、隔离衣层、缓释衣层和肠溶衣层组成，按重量计，所述肠溶缓释微丸由 55～86% 的含药丸芯、2～5% 的隔离衣层、2～15% 的缓释衣层、10～25% 的肠溶衣层组成，其中，含药丸芯包括 10～25% 的洛伐他汀以及 65～88.5% 赋型剂或空白丸芯、1～5% 的粘合剂、0.5～5% 的增溶剂。

[0015] 优选地，所述赋型剂为乳糖、淀粉、微晶纤维素、糊精、蔗糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇中的一种或两种以上的混合物，空白丸芯为微晶纤维素丸芯或淀粉丸芯或糖丸，所占含药丸芯的重量百分比为 65～88.5%；粘合剂为聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素中的一种或两种以上的混合物，所占含药丸芯的重量百分比为 1%～5%；增溶剂为十二烷基硫酸钠、吐温、聚乙二醇中的一种或两种以上的混合物，所占含药丸芯的重量百分比为 0.5～5%。

[0016] 优选地，所述隔离衣层由纤维素醚类或聚乙烯类薄膜包衣材料组成，优选地，纤维素醚类为羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素中的一种或两种以上的混合物，聚乙烯类为聚乙烯吡咯烷酮，薄膜包衣材料在肠溶缓释微丸中的重量百分比为 2%～5%。

[0017] 优选地，所述缓释衣层由缓释包衣材料、添加附加剂制成，所述附加剂包括抗粘剂、增塑剂和致孔剂。

[0018] 优选地，缓释包衣材料为甲基丙烯酸树脂聚合物或乙基纤维素，缓释包衣材料在肠溶缓释微丸中的重量百分比为 2%～15%，抗粘剂的用量为占缓释衣层总重量的 15%～80%，致孔剂的用量为占缓释衣层总重量的 3%～30%，增塑剂的用量为占缓释衣层总重量的 10%～30%。

[0019] 优选地，所述肠溶衣层由肠溶包衣材料、添加附加剂制成，所述附加剂包括抗粘剂、增塑剂和致孔剂。

[0020] 优选地，肠溶包衣材料为虫胶、聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯 (PVAP)、甲基丙烯酸树脂聚合物或纤维素及其衍生物，肠溶包衣材料在肠溶缓释微丸中的重量百分比为 10%～25%，抗粘剂的用量为占肠溶衣层总重量的 15%～80%，致孔剂的用量为占肠溶衣层总重量的 3%～30%，增塑剂的用量为占肠溶衣层总重量的 10%～30%。

[0021] 优选地，所述甲基丙烯酸树脂聚合物为 Eudragit NE30D、Eudragit RS30D、Eudragit RL30D、Eudragit RS、Eudragit RL、Eudragit S、Eudragit L、Eudragit L30D-55、Eudragit L100-55 中的一种或两种以上的混合物。

[0022] 优选地，所述纤维素及其衍生物为邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、苯三甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCR)、邻苯二甲酸乙酸纤维素 (CAP)、苯三甲酸乙酸纤维素 (CAT)、琥珀酸乙酸纤维素 (CAS)、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS) 的一种或两种以上的混合物。

[0023] 优选地，所述抗粘剂为滑石粉、二氧化硅、单硬脂酸甘油酯，所述致孔剂为乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇类、羟丙基甲基纤维素中的一种或两种以上的混合物，所述增塑剂为邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、甘油、丙二醇中的一种或两种以上的混合物。

[0024] 优选地,所述的含药丸芯采用挤出滚圆法或上药法制备。

[0025] 上述优选配方中肠溶缓释微丸制剂的体外释放度为:

[0026] pH1.2 盐酸溶液中 2 小时 $<10\%$ , pH7.0 磷酸盐缓冲液(含 2% 十二烷基硫酸钠)中 2 小时 $<10\%$ 、4 小时 15~40%、8 小时 40~65%、12 小时 65~85%、24 小时 $>80\%$ 。

[0027] 本发明公开的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊的制备方法,包括如下步骤:

[0028] (1) 含药丸芯的制备:

[0029] 挤出滚圆法:将经微粉化的洛伐他汀和赋型剂混合均匀,加入粘合剂的水溶液制成软材,采用挤出滚圆法制成 20~40 目的含药丸芯,干燥;

[0030] 或流化床上药法:将经微粉化的洛伐他汀溶于粘合剂和增溶剂的溶液中,采用流化床将溶液喷于 20~40 目的空白丸芯,或直接将洛伐他汀粉末上药,干燥。

[0031] (2) 包隔离衣层:将含药丸芯置于流化床中,包薄膜衣溶液,制得隔离层含药微丸,置于 40℃~50℃烘箱中干燥 2~5 小时;

[0032] (3) 包缓释衣层:将隔离层含药微丸置于流化床中,包缓释衣溶液,制得缓释微丸,置于 30℃~50℃烘箱中熟化 8~24 小时;

[0033] (4) 包肠溶衣层:将缓释微丸置于流化床中,包肠溶衣溶液,制得肠溶缓释微丸,置于 30℃~50℃烘箱中熟化 8~24 小时;

[0034] (5) 制成胶囊:将熟化后的肠溶缓释微丸按规定剂量灌入空心胶囊中。

[0035] 本发明制得的洛伐他汀肠溶缓释微丸粒径均匀,释药稳定,在胃酸中不释药,在肠道和肝脏中缓慢持续释放药物,具有靶向释药的特性,对胃肠道刺激性小,可降低药物的毒副作用,减少服药次数,在体内达到持续稳定的降血脂效果,提高了患者的依从性,同时该肠溶缓释微丸制剂由千百粒粒径均匀的微丸组成,个别微丸的破损不会导致整个制剂的突释,比缓释片更安全、对胃肠道的刺激性更小、血药浓度更加平稳,有效提高了临床疗效。

#### 附图说明

[0036] 图 1:为本发明实施例一~实施例三制得的洛伐他汀肠溶缓释微丸胶囊和 ANDRX 公司的 ALTOPREV®在体外释放介质中 24 小时释放曲线对比图。

#### 具体实施方式

[0037] 为了使本领域的技术人员更好地理解本发明的技术方案,下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0038] 实施例一:

[0039] 1. 处方:

处方组成		处方量	百分重量
含药丸芯:			
	洛伐他汀	60.00 mg	12.68%
	乳糖	155.00 mg	32.77%
	微晶纤维素	135.00 mg	28.54%
	十二烷基硫酸钠	1.80 mg	0.38%
隔离衣层:			
	欧巴代	17.60 mg	3.72%
[0040]	缓释衣层:		
	Eudragit S100	22.20 mg	4.69%
	枸橼酸三乙酯	3.32 mg	0.70%
	滑石粉	11.10 mg	2.35%
	肠溶衣层:		
	Eudragit L30D-55	40.60 mg	8.58%
	丙二醇	6.09 mg	1.29%
	滑石粉	20.20 mg	4.30%
总重量:		473.00 mg	100.00%

[0041] 2. 制备过程:

[0042] (1) 含药丸芯制备:将经微粉的洛伐他汀与乳糖、微晶纤维素采用等量递增的方法混合均匀,十二烷基硫酸钠溶解于水中制成稀释溶液,加入混粉中制得软材,用挤出滚圆机制微丸,60℃烘箱干燥,过筛,选取 20 ~ 40 目含药丸芯。

[0043] (2) 包隔离衣层:将欧巴代溶于水中,配成 15% 固含量的包衣液,将含药丸芯置于流化床中进行包衣,包隔离层后的素丸 50℃烘箱干燥。

[0044] (3) 包缓释衣层:将 Eudragit S100、枸橼酸三乙酯和滑石粉溶于无水乙醇,配成 12% 固含量的包衣液,将素丸置于流化床中进行包衣,缓释微丸于 40℃烘箱干燥熟化 24 小时。

[0045] (4) 包肠溶衣层:将 Eudragit L30D-55、丙二醇和滑石粉溶于水中,配成 20% 固含量的包衣液,将缓释微丸置于流化床中进行包衣,肠溶缓释微丸于 40℃烘箱干燥熟化 24 小时。

[0046] (5) 灌装胶囊:将制得的肠溶缓释微丸按给药单剂量和规格灌装到空胶囊中,即得成品。

[0047] 实施例二:

[0048] 1. 处方:



	处方组成	处方量	百分重量
	含药丸芯:		
	洛伐他汀	60.00 mg	12.68%
	甘露醇	155.00 mg	32.77%
	微晶纤维素	135.00 mg	28.54%
	吐温80	1.80 mg	0.38%
	隔离衣层:		
	欧巴代	17.60 mg	3.72%
[0049]	缓释衣层:		
	Eudragit S100	22.20 mg	4.69%
	枸橼酸三乙酯	3.32 mg	0.70%
	滑石粉	11.10 mg	2.35%
	肠溶衣层:		
	Eudragit L30D-55	40.60 mg	8.58%
	丙二醇	6.09 mg	1.29%
	滑石粉	20.20 mg	4.30%
	总重量:	473.00 mg	100.00%

[0050] 2. 制备过程:

[0051] (1) 含药丸芯制备:将经微粉的洛伐他汀与乳糖、微晶纤维素采用等量递增的方法混合均匀,十二烷基硫酸钠溶解于水中制成稀释溶液,加入混粉中制得软材,用挤出滚圆机制微丸,60℃烘箱干燥,过筛,选取 20 ~ 40 目含药丸芯。

[0052] (2) 包隔离衣层:将欧巴代溶于水中,配成 15% 固含量的包衣液,将含药丸芯置于流化床中进行包衣,包隔离层后的素丸 50℃烘箱干燥。

[0053] (3) 包缓释衣层:将 Eudragit S100、枸橼酸三乙酯和滑石粉溶于无水乙醇,配成 12% 固含量的包衣液,将素丸置于流化床中进行包衣,缓释微丸于 40℃烘箱干燥熟化 24 小时。

[0054] (4) 包肠溶衣层:将 Eudragit L30D-55、丙二醇和滑石粉溶于水中,配成 20% 固含量的包衣液,将缓释微丸置于流化床中进行包衣,肠溶缓释微丸于 40℃烘箱干燥熟化 24 小时。

[0055] (5) 灌装胶囊:将制得的肠溶缓释微丸按给药单剂量和规格灌装到空胶囊中,即得成品。

[0056] 实施例三:

[0057] 1. 处方:

处方组成	处方量	百分重量
含药丸芯:		
空白丸芯	290.00 mg	61.26%
洛伐他汀	60.00 mg	12.67%
十二烷基硫酸钠	1.80 mg	0.38%
隔离衣层:		
欧巴代	17.60 mg	3.72%
缓释衣层:		
Eudragit NE30D	14.80 mg	3.13%
滑石粉	11.84 mg	2.50%
肠溶衣层:		
HPMCP5.5	59.50 mg	12.57%
滑石粉	17.85 mg	3.77%
总重量:	473.39 mg	100.00%

[0059] 2. 制备过程:

[0060] (1) 含药丸芯制备: 将经微粉的洛伐他汀与十二烷基硫酸钠溶解分散于水中制成含药溶液, 将空白丸芯置于流化床中, 调整工艺参数, 保证流化状态, 将上述含药溶液喷于丸芯表面, 干燥, 过筛选取 20 ~ 40 目含药丸芯。

[0061] (2) 包隔离衣层: 将欧巴代溶于水中, 配成 15% 固含量的包衣液, 将含药丸芯置于流化床中进行包衣, 包隔离层后的素丸 50℃ 烘箱干燥。

[0062] (3) 包缓释衣层: 将 Eudragit NE30D 和滑石粉溶于水中, 配成 15% 固含量的包衣液, 将含药丸芯置于流化床中进行包衣, 缓释微丸于 40℃ 烘箱干燥熟化 24 小时。

[0063] (4) 包肠溶衣层: 将 HPMCP5.5 和滑石粉溶于水中, 配成 20% 固含量的包衣液, 将缓释微丸置于流化床中进行包衣, 肠溶缓释微丸于 40℃ 烘箱干燥熟化 24 小时。

[0064] (5) 灌装胶囊: 将制得的肠溶缓释微丸按给药单剂量和规格灌装到空胶囊中, 即得成品。

[0065] 效果验证

[0066] 体外释放试验:

[0067] 取实施例一~实施例三制得的肠溶缓释微丸胶囊作为试验样品, ANDRX 公司生产的 ALTOPREV® 作为参照药, 进行体外释放曲线拟合。采用 HPLC 的检测方法, 转速为 50 转/分钟, 释放介质为 pH1.2 盐酸溶液中试验 2 小时, 然后转至 2% SDS-pH7.0 磷酸盐缓冲液中继续试验至 24 小时, 分别在 1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、10 小时、12 小时、24 小时取样, 在 238nm 波长处测定洛伐他汀的峰面积, 计算累积释放度和相似因子 f2 值。测定数据及结果如下表:

[0068]

时间	累积释放度 (%)			
	实例一样品	实例二样品	实例三样品	ALTOPREV®
1 小时	0.28	0.41	0.77	0.33
2 小时	3.16	3.82	4.31	5.18
4 小时	20.55	26.61	18.38	23.56
6 小时	41.39	50.74	38.27	45.12
8 小时	60.27	67.73	58.69	63.35
10 小时	71.44	79.39	76.93	74.87
12 小时	77.65	85.47	82.76	80.26
24 小时	90.97	95.85	92.59	93.88
f2 值	76.2	70.5	70.9	

[0069] 由检测数据及结果可以看出, 试验样品在 pH1.2 盐酸溶液和 2% SDS-pH7.0 磷酸盐缓冲液介质中的释放度与参照药 ALTOPREV® 基本一致, 其 f2 值均 > 50, 表明试验样品与参照药 ALTOPREV® 体外释放具有相似性, 本品可进一步进行体内药动学和临床有效性验证的研究。

[0070] 以上对本发明进行了详细介绍, 文中应用具体个例对本发明的原理及实施方式进行了阐述, 以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明原理的前提下, 还可以对本发明进行若干改进和修饰, 这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

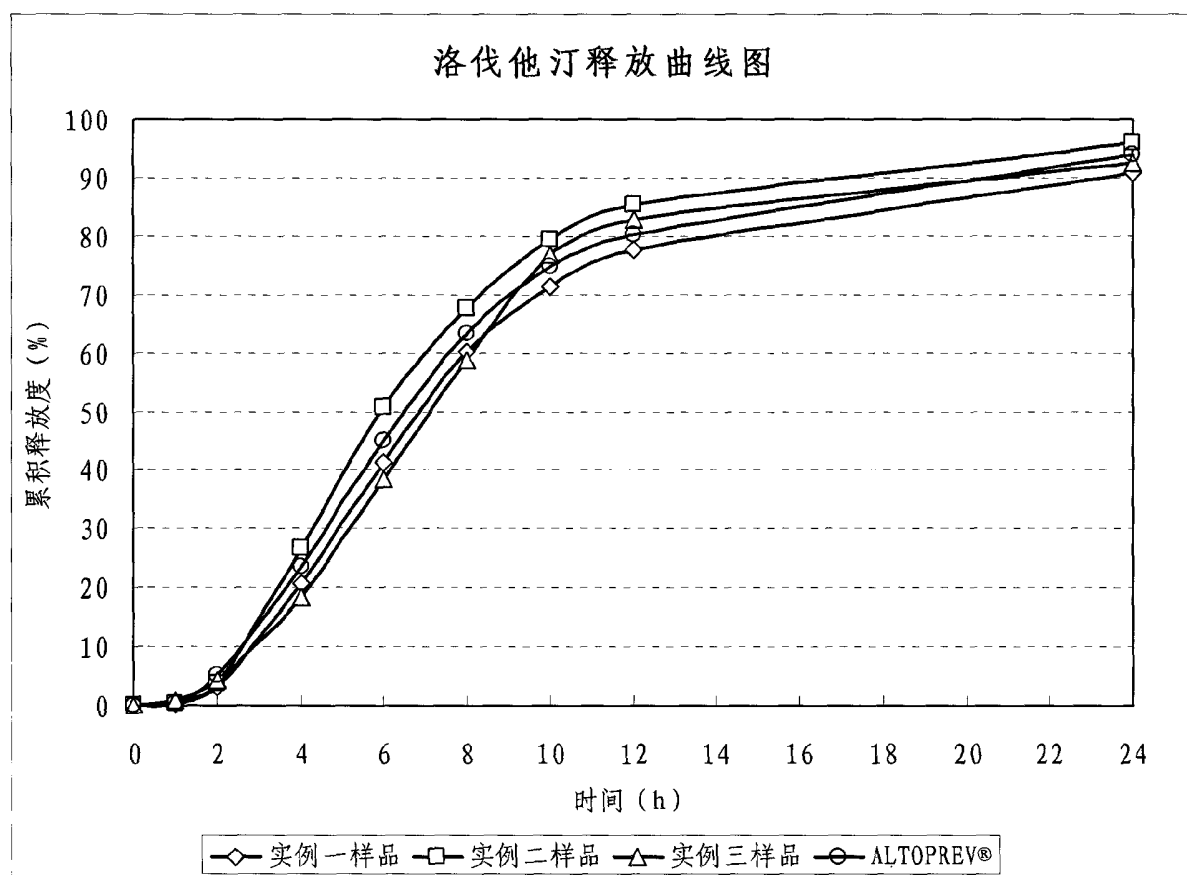


图 1