



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101785774 A

(43) 申请公布日 2010.07.28

(21) 申请号 200910232861.1

(22) 申请日 2009.10.20

(71) 申请人 中国药科大学

地址 210009 江苏省南京市童家巷 24 号

(72) 发明人 尹莉芳 张陆勇 舒欣 王广基

陆涛 刘艳娥 张书卉

(51) Int. Cl.

A61K 31/455 (2006.01)

A61K 31/366 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图 2 页

(54) 发明名称

复方烟酸辛伐他汀的双层缓释片

(57) 摘要

本发明涉及复方烟酸辛伐他汀双层缓释片及其制备方法,主要是提供一种简单方便的工艺,采用压制双层缓释片,解决包衣过程中可能产生辛伐他汀含量不均匀的难题,将辛伐他汀做成速释片层,与烟酸缓释片压成双层缓释片。本发明以羟丙基甲基纤维素、山榆酸甘油酯、乙基纤维素、十八醇、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠等作为缓释材料将烟酸制成缓释层,以制剂学上可接受的速释辅料将辛伐他汀制成速释层,从而将其制成双层片,将两者同时使用,比单一烟酸或辛伐他汀的使用效果更为明显,同时会产生疗效良好的降脂作用,并有助于减少副作用。

1. 复方烟酸辛伐他汀的缓释制剂,其特征在于:缓释片由两层组成,一层含有临床有效量的烟酸,将其制成缓释制剂;另一层含有临床有效量的辛伐他汀,将其制成速释制剂,两层中的烟酸和辛伐他汀不相混合。

2. 根据权利要求1所述的缓释制剂,其特征在于:烟酸缓释层中烟酸和骨架材料的比例为1:0.15~3,其中骨架材料选自羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯、丙烯酸树脂中的一种或其中任意的组合。

3. 根据权利要求1、2所述之一的缓释制剂,其特征在于:烟酸缓释层还含有聚乙烯吡咯烷酮及其粘合剂或润湿剂。

4. 根据权利要求1-3所述之一的缓释制剂,其中烟酸缓释层的制备方法为:将烟酸:羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯、丙烯酸树脂中的一种或其中任意的组合以1:0.15~3混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片。

5. 根据权利要求1所述之一的缓释制剂,其特征在于辛伐他汀速释层可以加入羧甲基淀粉钠、低粘度取代羟丙基纤维素、乳糖、微晶纤维素为速释辅料,以及按常规加入粘合剂、润湿剂。

6. 根据权利要求1、5所述之一的缓释制剂,其中辛伐他汀速释层的制备方法为:将辛伐他汀与制剂学上可接受的速释辅料混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片。

7. 根据权利要求1-6所述之一的缓释制剂的制备方法,其特征在于,将烟酸:羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯、丙烯酸树脂中的一种或其中任意的组合以1:0.15~3混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片;

将辛伐他汀与制剂学上可接受的速释辅料混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片;分别取两部分颗粒测定药物含量,确定每层重;压制双层片。

## 复方烟酸辛伐他汀的双层缓释片

[0001] 技术领域：本发明涉及复方烟酸辛伐他汀双层缓释片及其制备方法。

[0002] 背景技术：原发性高胆固醇血症与混合血脂异常是一种临床常见病、多发病，血清胆固醇浓度与动脉粥样硬化、冠心病等心血管疾病的严重程度之间有显著相关性。当血清胆固醇浓度升高时，动脉粥样硬化的发生机率也大幅度提高。心血管疾病的治疗已成为世界性的难题，其发病率和死亡率均为首位，每年在全球夺走 1200 万人的生命，接近世界人口总死亡数的 1/4。

[0003] 高血脂是导致冠心病和中风的主要原因之一，而冠心病、中风等心脑血管疾病又是全球人口的主要死因。随着我国人口老龄化及生活水平的提高，特别是饮食的改变，高血脂病人也在增多。

[0004] 目前临床上常用的调血脂药主要分为两类，一类是以降低胆固醇为主的他汀类，另一类是以降低甘油三酯为主的苯氧酸类，虽然它们都有较好的药效，但疗效单一，且具有一些不良反应，由此研究新的调血脂药物具有重大的意义。

[0005] 烟酸又叫尼古丁酸，属于 B 族维生素，与上述两类药相比，价格低廉，调节血脂肯定，是唯一一个能使所有血脂成分朝着正方向发展变化的药物。其最大功效是增加高密度脂蛋白 (HDL)，主要降低甘油三酯 (TMG)，对胆固醇 (TC) 也有降低作用。临床表明，烟酸可以降低心血管疾病的发病率和总死亡率。但烟酸不良反应多，限制了其临床应用。烟酸的半衰期极短，仅 25-45 分钟，大剂量服用烟酸，常出现潮红与肝毒性等副作用，为此，美国 80 年代就上市了规格为 150 ~ 500mg 的缓释胶囊和规格为 250 ~ 400mg 的缓释片，早晚各 1 次，这种给药方案虽然使潮红降低明显，但由于肝脏每天 24 小时都要受到烟酸的侵扰，肝脏副作用仍较严重。鉴于 24 小时的节律变化对体内血脂成分的影响，即甘油三酯 (TMG) 与胆固醇 (TC) 的体内合成主要集中在夜晚完成，以及烟酸的药代动力学性质，Kos 公司开发了 1 天给药 1 次的烟酸缓释片，该产品于 1997 年 7 月在美国上市，商品名为 Niaspan。

[0006] 辛伐他汀为 3- 羟基 -3- 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂，高效降血脂药物。该药作用强，疗效高，副作用轻微，因其安全、高效、低毒的特点已成为目前全球最常用的一类降血脂药物，目前临床上主要用于治疗高胆固醇血症，降血脂，改善血流量，抗血栓等，常用剂量为 20mg，FDA 最大许可剂量为 80mg，其吸收良好，副作用小，半衰期较长。辛伐他汀口服 2 小时后血药浓度达到峰值，辛伐他汀及其代谢物与人体内的血浆蛋白结合率均较高 (95%)。

[0007] 研究表明，同时服用烟酸和他汀类药物所产生的缓解高胆固醇症的疗效要比仅服其中任何一种更为明显，烟酸加上洛伐他汀或辛伐他汀不仅可以降低低密度脂蛋白，而且可以调整甘油三酯和提高高密度脂蛋白的水平。在国外，该类制剂已有产品上市，如美国 Kos 公司研制的烟酸缓释片与洛伐他汀的复方制剂（商品名为 Advicor），Abbott 公司研制的烟酸缓释片与辛伐他汀的复方制剂（商品名为 SIMCOR），其中烟酸缓释片外包薄膜衣，洛伐他汀与辛伐他汀加在薄膜衣中。

[0008] 发明内容：本发明提供一种制备工艺简单，疗效可靠的复方降脂药物，它是由两层组成，一层含有临床有效量的烟酸，将其压制成缓释层，另一层含有临床有效量的辛伐他

汀,将其制成速释层,两层中的烟酸和辛伐他汀不相混合,利于药物的稳定性和药效的发挥。Abbott 公司研制的烟酸缓释片与辛伐他汀的复方制剂(商品名为 SIMCOR),其中烟酸缓释片外包薄膜衣,辛伐他汀加在薄膜衣中。由于辛伐他汀每片含量 20mg,并且是难溶性药物,溶解度很低,因此,烟酸缓释片外进行辛伐他汀包衣时,工艺较为复杂,否则常会导致包衣不均匀,药物含量不均匀,影响药物疗效的发挥。本发明提供一种简单方便的工艺,采用压制双层缓释片,解决辛伐他汀含量不均匀的难题,将辛伐他汀做成速释片层,与烟酸缓释片压成双层缓释片,解决包衣可能产生含量不均匀的难题。本发明以羟丙基甲基纤维素(HPMC)、山榆酸甘油酯(Compritol 888ATO)、乙基纤维素、十八醇、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠等作为缓释材料将烟酸制成缓释层,以制剂学上可接受的速释辅料将辛伐他汀制成速释层,从而将其制成双层片,将两者同时使用,比单一烟酸或辛伐他汀的使用效果更为明显,同时会产生疗效良好的降脂作用,并有助于减少副作用。

[0009] 烟酸缓释层,烟酸:羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯、丙烯酸树脂的比例为 1 : 0.15 ~ 3。

[0010] 烟酸缓释层,可以加入甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、乳糖、微晶纤维素、淀粉、糖粉,以及按常规加入粘合剂、润湿剂。

[0011] 烟酸缓释层的制备方法,将烟酸:羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯、丙烯酸树脂中的一种或其中任意的组合以 1 : 0.15 ~ 3 混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片。

[0012] 辛伐他汀速释层,可以加入羧甲基淀粉钠、低粘度取代羟丙基纤维素、乳糖、微晶纤维素等制剂学上可接受的速释辅料,以及按常规加入粘合剂、润湿剂。

[0013] 辛伐他汀速释层的制备方法,将辛伐他汀与制剂学上可接受的速释辅料混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片。

[0014] 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备方法,将烟酸:羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、十八醇、山榆酸甘油酯中的一种或其中任意的组合以 1 : 0.15 ~ 3 混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片;将辛伐他汀与制剂学上可接受的速释辅料混合后,采用制粒压片,或者采用全粉末压片,然后压制双层片。

#### 附图说明:

[0015] 图 1 为实施例 1,2 烟酸缓释片的释放曲线

[0016] 图 2 为实施例 3,4 烟酸缓释片的释放曲线

[0017] 图 3 为实施例 5,6 烟酸缓释片的释放曲线

[0018] 图 4 为实施例 7,8 烟酸缓释片的释放曲线

[0019] 图 5 为实施例 9,10 烟酸缓释片的释放曲线

[0020] 图 6 为实施例 11,12 烟酸缓释片的释放曲线

[0021] 图 7 为实施例 13,14 烟酸缓释片的释放曲线

[0022] 图 8 为实施例 15,16 烟酸缓释片的释放曲线

[0023] 图 9 为实施例 17,18 烟酸缓释片的释放曲线

[0024] 图 10 为实施例 19,20 烟酸缓释片的释放曲线

[0025] 图 11 为实施例 21,22 烟酸缓释片的释放曲线

图 12 为实施例 23,24 烟酸缓释片的释放曲线

**具体实施方式：**

[0026] 实施例 1 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备  
(1000 片量)

[0027] 烟酸层处方

[0028] 烟酸 500g

[0029] 羟丙基甲基纤维素 (K4M) 185g

[0030] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 17.2g

[0031] 硬脂酸 7g

[0032] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0033] 辛伐他汀层处方

[0034] 辛伐他汀 20g

[0035] 乳糖 75g

[0036] 羧甲基淀粉钠 3g

[0037] 硬脂酸 1g

[0038] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0039] 制备工艺：

[0040] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K4M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀，加适量粘合剂制备软材，过筛制粒，干燥，整粒，加入硬脂酸混合，得烟酸缓释颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀，加入适量的粘合剂制备软材，过筛制粒，颗粒干燥，整粒，加入硬脂酸混合，得辛伐他汀速释颗粒。压制双层片。

[0041] 实施例 1 ~ 24 中烟酸释放度与辛伐他汀溶出度测定方法：

[0042] 辛伐他汀溶出测定方法：

[0043] 按《中国药典 2000 版二部附录 XD 第一法采用溶出度测定法（附录 XC 第一法）的装置，参照 USP25 版，采用 0.5% 十二烷基硫酸钠的磷酸二氢钠溶液（取磷酸二氢钠 1.36g，十二烷基硫酸钠 5g，加水 900mL 振摇使溶解，用磷酸或氢氧化钠溶液调 pH 至  $7.00 \pm 0.05$ ，用水稀释至 1000mL）为溶出介质，转速为 100r/min，分别于 15, 30, 45 分钟取溶液 5ml，同时补加相同温度、相同体积的溶出介质，所取样品立即滤过，取续滤液采用高效液相色谱法测定。结果表明，辛伐他汀在 15 分钟内溶出完全。

[0044] 烟酸释放度的测定方法：

[0045] 按《中国药典》2005 版二部附录 XD 第一法采用溶出度测定法（附录 XC 第一法）的装置，以 0.5% 十二烷基硫酸钠的磷酸二氢钠溶液 (pH7.0) 1000mL 为释放介质，1 小时后更换释放介质为 1000mL 水，转速为每分钟 100 转，分别于 1, 2, 4, 8, 12, 24 小时取溶液 10ml，同时补加相同温度、相同体积的溶出介质，所取样品立即滤过，取续滤液用紫外分光光度法测定。

[0046] 实施例 1 烟酸的释放度结果见附图 1，表明烟酸：羟丙基甲基纤维素 (K4M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性，药物的释放可维持 24 小时。

[0047] 实施例 2 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0048] | 烟酸层处方              |       |
| [0049] | 烟酸                 | 500g  |
| [0050] | 羟丙基甲基纤维素 (K4M)     | 185g  |
| [0051] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0052] | 硬脂酸                | 7g    |
| [0053] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0054] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0055] | 辛伐他汀               | 20g   |
| [0056] | 微晶纤维素              | 25g   |
| [0057] | 低粘度取代羟丙基纤维素        | 5g    |
| [0058] | 乳糖                 | 50g   |
| [0059] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0060] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0061] | 制备工艺 :             |       |

[0062] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K4M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥后整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒,压制双层片。

[0063] 实施例 2 烟酸的释放度结果见附图 1,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素 (K4M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0064] 实施例 3 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0065] | 烟酸层处方              |       |
| [0066] | 烟酸                 | 500g  |
| [0067] | 羟丙基甲基纤维素 (K15M)    | 185g  |
| [0068] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0069] | 硬脂酸                | 7g    |
| [0070] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0071] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0072] | 辛伐他汀               | 20g   |
| [0073] | 乳糖                 | 75g   |
| [0074] | 羧甲基淀粉钠             | 3g    |
| [0075] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0076] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0077] | 制备工艺 :             |       |

[0078] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K15M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,得辛伐他汀层粉末混合物。压制双层片。

[0079] 实施例 3 烟酸的释放度结果见附图 2, 表明烟酸: 羟丙基甲基纤维素 (K15M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片可有效缓释, 药物的释放可维持 24 小时, 辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0080] 实施例 4 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

[0081] 烟酸层处方

[0082] 烟酸 500g

[0083] 羟丙基甲基纤维素 (K15M) 185g

[0084] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 17.2g

[0085] 硬脂酸 7g

[0086] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0087] 辛伐他汀层处方

[0088] 辛伐他汀 20g

[0089] 微晶纤维素 25g

[0090] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0091] 乳糖 50g

[0092] 硬脂酸 1g

[0093] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0094] 制备工艺:

[0095] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K15M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀, 加适量粘合剂制备软材, 过筛制粒, 颗粒干燥, 整粒, 加入硬脂酸混合, 得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀, 得辛伐他汀层粉末, 压制双层片。

[0096] 实施例 4 烟酸的释放度结果见附图 2, 表明烟酸: 羟丙基甲基纤维素 (K15M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片可有效缓释, 药物的释放可维持 24 小时, 辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0097] 实施例 5 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

[0098] 烟酸层处方

[0099] 烟酸 375g

[0100] 羟丙基甲基纤维素 (K100M) 140g

[0101] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 17.2g

[0102] 硬脂酸 7g

[0103] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0104] 辛伐他汀层处方

[0105] 辛伐他汀 10g

[0106] 乳糖 75g

[0107] 羧甲基淀粉钠 3g

[0108] 硬脂酸 1g

[0109] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0110] 制备工艺 :

[0111] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K100M、聚乙烯吡咯烷酮 K90、硬脂酸按等量递增法混匀,得烟酸缓释粉末混合物。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥后,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0112] 实施例 5 烟酸的释放度结果见附图 3,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素(K100M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0113] 实施例 6 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

[0114] 烟酸层处方

[0115] 烟酸 375g

[0116] 羟丙基甲基纤维素 (K100M) 140g

[0117] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 17.2g

[0118] 硬脂酸 7g

[0119] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0120] 辛伐他汀层处方

[0121] 辛伐他汀 10g

[0122] 微晶纤维素 25g

[0123] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0124] 乳糖 50g

[0125] 硬脂酸 1g

[0126] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0127] 制备工艺 :

[0128] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K100M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,得辛伐他汀层粉末,压制双层片。

[0129] 实施例 6 烟酸的释放度结果见附图 3,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素(K100M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0130] 实施例 7 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

[0131] 烟酸层处方

[0132] 烟酸 500g

[0133] 羟丙基甲基纤维素 (K100M) 200g

[0134] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 20g

[0135] 硬脂酸 7g



[0136] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0137] 辛伐他汀层处方

[0138] 辛伐他汀 20g

[0139] 乳糖 75g

[0140] 羧甲基淀粉钠 3g

[0141] 硬脂酸 1g

[0142] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0143] 制备工艺 :

[0144] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K100M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,得辛伐他汀层粉末,压制双层片。

[0145] 实施例 7 烟酸的释放度结果见附图 4,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素 (K100M) = 1 : 0.4 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0146] 实施例 8 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

[0147] 烟酸层处方

[0148] 烟酸 500g

[0149] 羟丙基甲基纤维素 (K100M) 200g

[0150] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 20g

[0151] 硬脂酸 7g

[0152] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0153] 辛伐他汀层处方

[0154] 辛伐他汀 20g

[0155] 微晶纤维素 25g

[0156] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0157] 乳糖 50g

[0158] 硬脂酸 1g

[0159] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0160] 制备工艺 :

[0161] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K100M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒,压制双层片。

[0162] 实施例 8 烟酸的释放度结果见附图 4,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素 (K100M) = 1 : 0.4 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0163] 实施例 9 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)

- [0164] 烟酸层处方
- [0165] 烟酸 500g
- [0166] 羟丙基甲基纤维素 (K15M) 200g
- [0167] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 20g
- [0168] 硬脂酸 7g
- [0169] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0170] 辛伐他汀层处方
- [0171] 辛伐他汀 20g
- [0172] 乳糖 75g
- [0173] 羧甲基淀粉钠 3g
- [0174] 硬脂酸 1g
- [0175] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0176] 制备工艺 :
- [0177] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K15M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,加入硬脂酸混合,整粒,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,加入硬脂酸混合,过筛整粒,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。
- [0178] 实施例 9 烟酸的释放度结果见附图 5,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素 (K4M) = 1 : 0.4 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。
- [0179] 实施例 10 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备 (1000 片量)
- [0180] 烟酸层处方
- [0181] 烟酸 500g
- [0182] 羟丙基甲基纤维素 (K15M) 200g
- [0183] 聚乙烯吡咯烷酮 (K90) 20g
- [0184] 硬脂酸 7g
- [0185] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0186] 辛伐他汀层处方
- [0187] 辛伐他汀 20g
- [0188] 微晶纤维素 25g
- [0189] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g
- [0190] 乳糖 50g
- [0191] 硬脂酸 1g
- [0192] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0193] 制备工艺 :
- [0194] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K15M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,加入硬脂酸混合,整粒,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合

剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0195] 实施例 10 烟酸的释放度结果见附图 5,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素(K15M) = 1 : 0.4 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0196] 实施例 11 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备  
(1000 片量)

[0197] 烟酸层处方

[0198] 烟酸 500g

[0199] 羟丙基甲基纤维素(K4M) 200g

[0200] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 20g

[0201] 硬脂酸 7g

[0202] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0203] 辛伐他汀层处方

[0204] 辛伐他汀 20g

[0205] 乳糖 75g

[0206] 羧甲基淀粉钠 3g

[0207] 硬脂酸 1g

[0208] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0209] 制备工艺:

[0210] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K4M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0211] 实施例 11 烟酸的释放度结果见附图 6,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素(K4M) = 1 : 0.4 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0212] 实施例 12 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备  
(1000 片量)

[0213] 烟酸层处方

[0214] 烟酸 500g

[0215] 羟丙基甲基纤维素(K4M) 200g

[0216] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 20g

[0217] 硬脂酸 7g

[0218] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0219] 辛伐他汀层处方

[0220] 辛伐他汀 20g

[0221] 微晶纤维素 25g

[0222] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0223] 乳糖 50g

[0224] 硬脂酸 1g

[0225] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0226] 制备工艺 :

[0227] 将烟酸、羟丙基甲基纤维素 K4M、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0228] 实施例 12 烟酸的释放度结果见附图 6,表明烟酸:羟丙基甲基纤维素(K4M) = 1 : 0.37 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0229] 实施例 13 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0230] 烟酸层处方

[0231] 烟酸 250g

[0232] 乙基纤维素 700g

[0233] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g

[0234] 硬脂酸 10g

[0235] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0236] 辛伐他汀层处方

[0237] 辛伐他汀 20g

[0238] 乳糖 75g

[0239] 羧甲基淀粉钠 3g

[0240] 硬脂酸 1g

[0241] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0242] 制备工艺 :

[0243] 将烟酸、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒;另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0244] 实施例 13 烟酸的释放度结果见附图 7,表明烟酸:乙基纤维素 = 1 : 2.8 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释效果,药物能在 24 小时内完全释放,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0245] 实施例 14 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0246] 烟酸层处方

[0247] 烟酸 250g

[0248] 乙基纤维素 700g

[0249] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g

[0250] 硬脂酸 10g

[0251] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0252] 辛伐他汀层处方

[0253] 辛伐他汀 20g

[0254] 微晶纤维素 25g

[0255] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0256] 乳糖 50g

[0257] 硬脂酸 1g

[0258] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0259] 制备工艺 :

[0260] 将烟酸、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0261] 实施例 14 烟酸的释放度结果见附图 7,表明烟酸:乙基纤维素=1:2.8 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释效果,药物在 24 小时内完全释放,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0262] 实施例 15 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0263] 烟酸层处方

[0264] 烟酸 500g

[0265] 乙基纤维素 185g

[0266] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g

[0267] 硬脂酸 7g

[0268] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0269] 辛伐他汀层处方

[0270] 辛伐他汀 20g

[0271] 乳糖 75g

[0272] 羧甲基淀粉钠 3g

[0273] 硬脂酸 1g

[0274] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0275] 制备工艺 :

[0276] 将烟酸、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0277] 实施例 15 烟酸的释放度结果见附图 8,表明烟酸:乙基纤维素=1:0.37 制备的烟酸缓释片具有良好的缓释效果,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0278] 实施例 16 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0279] | 烟酸层处方              |       |
| [0280] | 烟酸                 | 500g  |
| [0281] | 乙基纤维素              | 185g  |
| [0282] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0283] | 硬脂酸                | 7.0g  |
| [0284] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0285] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0286] | 辛伐他汀               | 20g   |
| [0287] | 微晶纤维素              | 25g   |
| [0288] | 低粘度取代羟丙基纤维素        | 5g    |
| [0289] | 乳糖                 | 50g   |
| [0290] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0291] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0292] | 制备工艺 :             |       |

[0293] 将烟酸、乙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0294] 实施例 16 烟酸的释放度结果见附图 8,表明烟酸:乙基纤维素=1:0.37 制备的烟酸缓释片具有良好的缓释效果,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0295] 实施例 17 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0296] | 烟酸层处方              |       |
| [0297] | 烟酸                 | 500g  |
| [0298] | 山嵛酸甘油酯             | 320g  |
| [0299] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0300] | 硬脂酸                | 8g    |
| [0301] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0302] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0303] | 辛伐他汀               | 20g   |
| [0304] | 乳糖                 | 75g   |
| [0305] | 羧甲基淀粉钠             | 3g    |
| [0306] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0307] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0308] | 制备工艺 :             |       |

[0309] 将烟酸、山嵛酸甘油酯、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,

过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0310] 实施例 17 烟酸的释放度结果见附图 9,表明烟酸:山嵛酸甘油酯=1:0.64 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0311] 实施例 18 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0312] 烟酸层处方

[0313] 烟酸 500g

[0314] 山嵛酸甘油酯 320g

[0315] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g

[0316] 硬脂酸 8g

[0317] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0318] 辛伐他汀层处方

[0319] 辛伐他汀 20g

[0320] 微晶纤维素 25g

[0321] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g

[0322] 乳糖 50g

[0323] 硬脂酸 1g

[0324] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0325] 制备工艺:

[0326] 将烟酸、山嵛酸甘油酯、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0327] 实施例 18 烟酸的释放度结果见附图 9,表明烟酸:山嵛酸甘油酯=1:0.64 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0328] 实施例 19 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0329] 烟酸层处方

[0330] 烟酸 500g

[0331] 十八醇 90g

[0332] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g

[0333] 硬脂酸 6g

[0334] 粘合剂:5% PVP80%乙醇溶液 适量

[0335] 辛伐他汀层处方

[0336] 辛伐他汀 20g

[0337] 乳糖 75g

[0338] 羧甲基淀粉钠 3g

- [0339] 硬脂酸 1g
- [0340] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0341] 制备工艺 :
- [0342] 将烟酸、十八醇、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。
- [0343] 实施例 19 烟酸的释放度结果见附图 10,表明烟酸:十八醇=1:0.18 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放能维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。
- [0344] 实施例 20 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)
- [0345] 烟酸层处方
- [0346] 烟酸 500g
- [0347] 十八醇 90g
- [0348] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g
- [0349] 硬脂酸 6g
- [0350] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0351] 辛伐他汀层处方
- [0352] 辛伐他汀 20g
- [0353] 微晶纤维素 25g
- [0354] 低粘度取代羟丙基纤维素 5g
- [0355] 乳糖 50g
- [0356] 硬脂酸 1g
- [0357] 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 适量
- [0358] 制备工艺 :
- [0359] 将烟酸、十八醇、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。
- [0360] 实施例 20 烟酸的释放度结果见附图 10,表明烟酸:十八醇=1:0.18 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,但药物的释放能维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。
- [0361] 实施例 21 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)
- [0362] 烟酸层处方
- [0363] 烟酸 250g
- [0364] 海藻酸钠 750g
- [0365] 聚乙烯吡咯烷酮(K90) 17.2g
- [0366] 硬脂酸 1.0g



|        |                    |     |
|--------|--------------------|-----|
| [0367] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量  |
| [0368] | 辛伐他汀层处方            |     |
| [0369] | 辛伐他汀               | 20g |
| [0370] | 乳糖                 | 75g |
| [0371] | 羧甲基淀粉钠             | 3g  |
| [0372] | 硬脂酸                | 1g  |
| [0373] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量  |

[0374] 制备工艺 :

[0375] 将烟酸、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0376] 实施例 21 烟酸的释放度结果见附图 11,表明烟酸:海藻酸钠=1:3 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0377] 实施例 22 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片片的制备(1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0378] | 烟酸层处方              |       |
| [0379] | 烟酸                 | 250g  |
| [0380] | 海藻酸钠               | 750g  |
| [0381] | 聚乙烯吡咯烷酮(K90)       | 17.2g |
| [0382] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0383] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0384] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0385] | 辛伐他汀               | 20g   |
| [0386] | 微晶纤维素              | 25g   |
| [0387] | 低粘度取代羟丙基纤维素        | 5g    |
| [0388] | 乳糖                 | 50g   |
| [0389] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0390] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |

[0391] 制备工艺 :

[0392] 将烟酸、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0393] 实施例 22 烟酸的释放度结果见附图 11,表明烟酸:海藻酸钠=1:3 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0394] 实施例 23 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

[0395] 烟酸层处方

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0396] | 烟酸                 | 250g  |
| [0397] | 羧甲基纤维素钠            | 750g  |
| [0398] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0399] | 硬脂酸                | 1.0g  |
| [0400] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0401] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0402] | 辛伐他汀               | 10g   |
| [0403] | 乳糖                 | 75g   |
| [0404] | 羧甲基淀粉钠             | 3g    |
| [0405] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0406] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0407] | 制备工艺 :             |       |

[0408] 将烟酸、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、羧甲基淀粉钠按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0409] 实施例 21 烟酸的释放度结果见附图 12,表明烟酸:羧甲基纤维素钠=1:3 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性,药物的释放可维持 24 小时,辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

[0410] 实施例 24 复方烟酸辛伐他汀双层缓释片的制备(1000 片量)

|        |                    |       |
|--------|--------------------|-------|
| [0411] | 烟酸层处方              |       |
| [0412] | 烟酸                 | 250g  |
| [0413] | 羧甲基纤维素钠            | 750g  |
| [0414] | 聚乙烯吡咯烷酮 (K90)      | 17.2g |
| [0415] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0416] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0417] | 辛伐他汀层处方            |       |
| [0418] | 辛伐他汀               | 10g   |
| [0419] | 微晶纤维素              | 25g   |
| [0420] | 低粘度取代羟丙基纤维素        | 5g    |
| [0421] | 乳糖                 | 50g   |
| [0422] | 硬脂酸                | 1g    |
| [0423] | 粘合剂 :5% PVP80%乙醇溶液 | 适量    |
| [0424] | 制备工艺 :             |       |

[0425] 将烟酸、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮 K90 按等量递增法混匀,加适量粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,整粒,加入硬脂酸混合,得烟酸层颗粒。另取辛伐他汀、乳糖、微晶纤维素、低粘度取代羟丙基纤维素按等量递加法混合均匀,加入适量的粘合剂制备软材,过筛制粒,颗粒干燥,过筛整粒,加入硬脂酸混合,得辛伐他汀层颗粒。压制双层片。

[0426] 实施例 22 烟酸的释放度结果见附图 12, 表明烟酸: 羧甲基纤维素钠 = 1 : 3 制备的烟酸缓释片具有明显的缓释特性, 药物的释放可维持 24 小时, 辛伐他汀在 15 分钟内完全溶出。

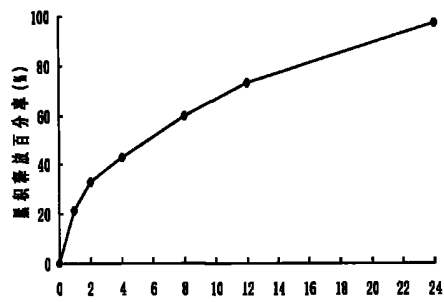


图 1

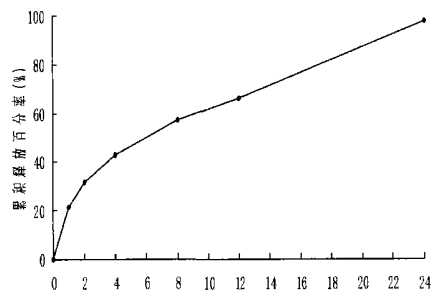


图 2

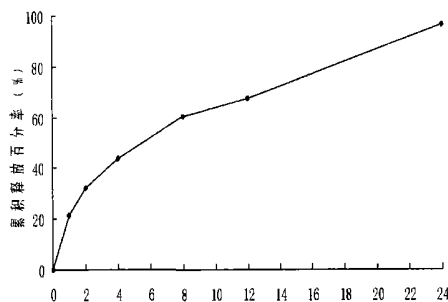


图 3

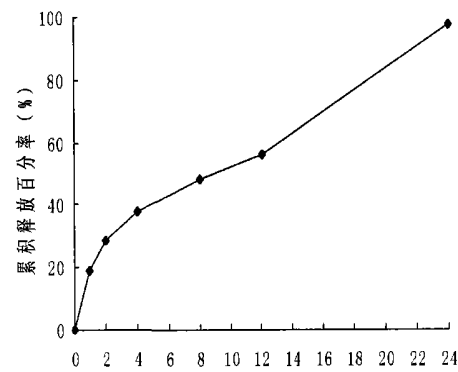


图 4

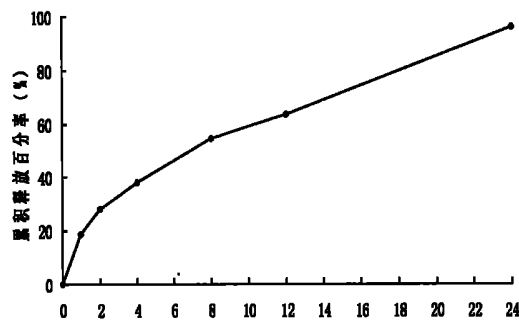


图 5

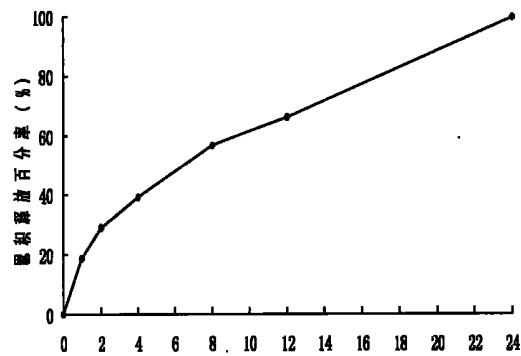


图 6

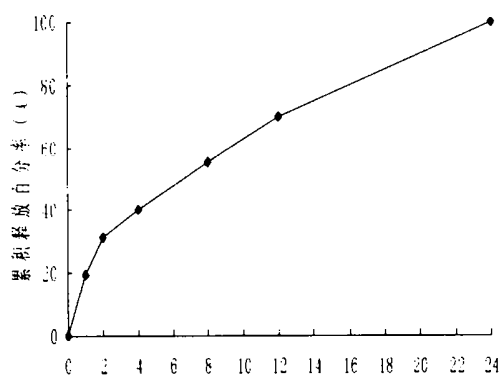


图 7

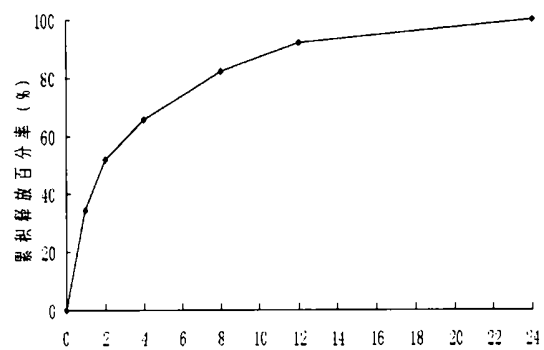


图 8

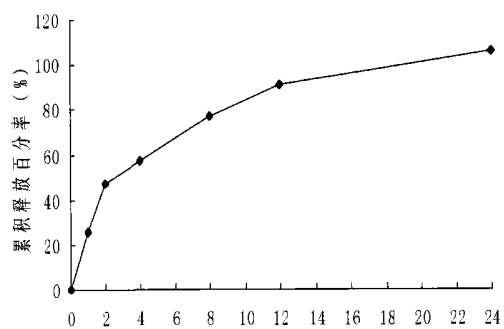


图 9

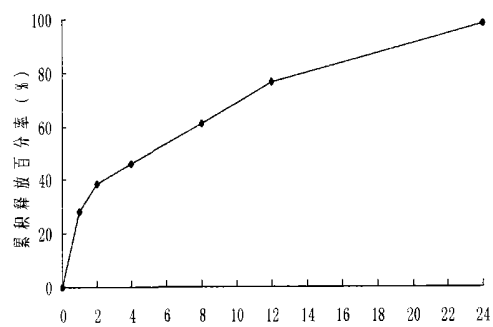


图 10

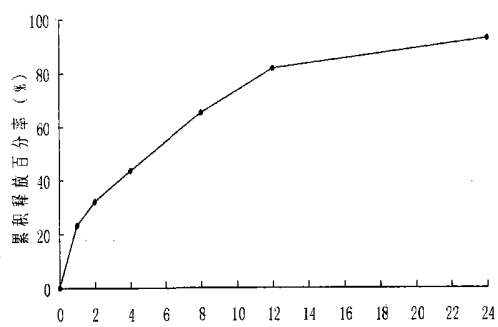


图 11

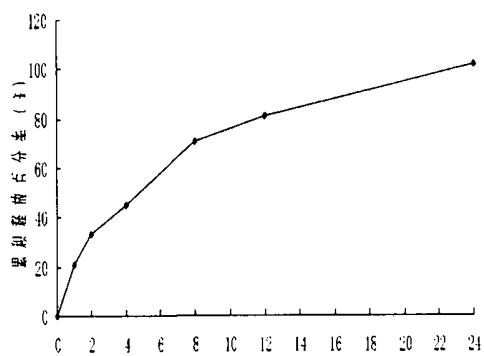


图 12