

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710157966.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/616 (2006.01)

A61K 9/52 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 5 月 13 日

[11] 公开号 CN 101428030A

[22] 申请日 2007.11.6

[21] 申请号 200710157966.6

[71] 申请人 沈阳正丰生物技术有限公司

地址 110015 辽宁省沈阳市沈河区青年大街  
219 号 11 楼 C 座

[72] 发明人 薛百忠 王宏英 薛 雁 沈文彧  
邸伟庆 任 立 孙 亮 刘鹏辉

[74] 专利代理机构 沈阳晨创科技专利代理有限责  
任公司

代理人 张 晨

权利要求书 2 页 说明书 3 页

[54] 发明名称

一种复方双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊及其制  
备工艺

[57] 摘要

复方双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊及其制备工  
艺, 其特征在于: 应用缓释微丸技术将缓释双嘧达  
莫与速效阿司匹林两种成分制成复方制剂, 用于心  
脑血管疾病的治疗。 将两种药物在不同时间不同剂  
量多次服用改为一日 2 次, 方便了患者服用。 阿司  
匹林可减少双嘧达莫用量及减轻其降压的副作用;  
双嘧达莫可以提高阿司匹林的生物利用度, 增加防  
治心、脑血管疾病的疗效。 双嘧达莫和阿司匹林合  
用, 可充分发挥两药在不同环节抑制血小板聚集和  
血栓形成的作用。 该复方制剂的药效明显优于单方  
制剂。

1、一种复方双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊及其制备工艺，其特征在于：应用缓释微丸技术将缓释双嘧达莫与速效阿司匹林两种成分制成复方制剂，用于心脑血管疾病的治疗。

2、按照权利要求1所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊，其特征在于：所述的双嘧达莫为临床中较强的冠状动脉血管扩张剂，能显著持久地增加冠状动脉流量，增加心肌供氧量，主·用于防止血栓形成。

3、按照权利要求1所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊，其特征在于：所述的阿司匹林具有抗血小板聚集作用，广泛用于预防和治疗不稳定性心绞痛、冠心病和脑缺血偏头痛。

4、按照权利要求1所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊，其特征在于：所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊将两种药物在不同时间不同剂量多次服用改为一日2次。

5、按照权利要求4所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊，其特征在于：阿司匹林可减少双嘧达莫用量及减轻其降压的副作用；双嘧达莫可以提高阿司匹林的生物利用度，增加防治心、脑血管疾病的疗效。双嘧达莫和阿司匹林合用，可充分发挥两药在不同环节抑制血小板聚集和血栓形成的作用。该复方制剂的药效明显优于单方制剂。

6、按照权利要求1所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊，其特征在于：所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊制备工艺其中双嘧达莫为缓释成分，阿司匹林为速释成分。故将双嘧达莫和阿司匹林分别制成微丸，双嘧达莫制

---

成缓释微丸，阿司匹林制成普通速释微丸，再混合灌装胶囊即得本品。

## 一种复方双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊及其制备工艺

### 技术领域:

本发明涉及一种缓释复方制剂及其制备工艺,具体提供了复方双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊,所含的有效成份为缓释双嘧达莫与速效阿司匹林。特别是对该药物的缓释微丸技术工艺进行了优选。

### 背景技术:

阿司匹林,化学名2-(乙酰氧基)苯甲酸,在碱性或弱碱性条件下易而实效。故我国对阿司匹林及其制剂均有对其分解产物游离水杨酸的限量控制。阿司匹林与双密达莫混合压片后,由于阿司匹林本身的化学不稳定性,在片剂的保存期间,会因双密达莫的影响而加速阿司匹林分解产生游离水杨酸,难以达到对阿司匹林中游离水杨酸含量的质量控制标准。

由德国Boehringer-Ingelheim公司研制开发的阿司匹林和双密达莫复方制剂,商品名为Aggrenox<sup>TM</sup>,于1999年3月由FDA批准上市。Aggrenox<sup>TM</sup>是用于口服给药的胶囊剂,胶囊内由阿司匹林的糖包衣片和双密达莫的缓释微丸组成。该工艺复杂,且需相应的专用设备。

发明内容:本专利所要解决的技术问题是:提供一种新的剂型结构、质量易于控制,且制作容易的阿司匹林双密达莫缓释胶囊及其工艺。其特征在于:所述的所述的双嘧达莫/阿司匹林缓释胶囊制备工艺其中双嘧达莫为缓释成分,阿司匹林为速释成分。故将双嘧达莫和阿司匹林分别制成微丸,双嘧达莫制成缓释微丸,阿司匹林制成普通速释微丸,再混合灌装胶囊即得本

品；其工艺操作简单，利用市场现有的设备，即可达到规模化生产的目的。

具体实施方式：

制备工艺

## 1. 双嘧达莫缓释微丸

### 1.1 制微丸

(1) 取双嘧达莫、微晶纤维素，分别研细，过 100 目筛，备用。

(2) 称取处方比例的双嘧达莫、微晶纤维素混合均匀，得供粉混合物。

(3) 向主机转盘内加入 40~60 目的淀粉丸心，调整风量、转盘转速及喷浆泵转速至工艺要求值。

(4) 检查喷气压力和流量是否在所要求值，然后喷射适量的 2%羟丙甲纤维素（HPMC pharmaccoat606）水溶液的雾化浆液。开始润湿母粒，注意不要使母粒粘结。

(5) 母粒适当润湿后，开始供粉。随着母粒尺寸的加大，逐步提高供粉速度和喷液流量。在此过程中，当颗粒之间含有较多的粉末时，加大喷液流量。反之，颗粒太湿，有粘连或粘锅时，减少喷液流量，提高供粉速度。

(6) 当颗粒大小达到所要求时，停止供粉、喷浆和喷气，打开出料口，出料。

(7) 将制得的含药微丸混合物于 55℃下干燥。筛取 20~30 目的微丸备用。

### 1.2 包衣

(1) 取 20~30 目的微丸置于 BZJ-360MII 型离心式包衣制粒机的主机转盘中，热风温度调至所需温度，定时喷包衣液和干燥，反复多次。

(2) 取干燥后的包衣微丸, 过筛, 筛取 20~30 目微丸, 测释放度。即得双嘧达莫缓释微丸。

(3) 测定缓释微丸含药量, 计算胶囊装量。

## 2. 阿司匹林速释微丸

### 2.1 起母

(1) 取阿司匹林, 预胶化淀粉, 酒石酸混和均匀, 粉碎过一百目筛。

(2) 按处方量称取阿司匹林、预胶化淀粉及酒石酸, 混合均匀, 于 BZJ-360MII 型离心式包衣制粒机中起母, 在 35℃ 下干燥, 筛取 40~60 目, 备用。

### 2.2 制微丸

用 40~60 目的阿司匹林颗粒为母粒制微丸, 在 35℃ 下干燥, 其他工艺同前。

### 2.3 包衣

用 20~30 目的阿司匹林微丸为母粒, 进行包衣, 工艺同前。控制干燥失重不得过 2%。筛取 20~30 目包衣微丸, 即得阿司匹林速释微丸。测定阿司匹林速释微丸含药量, 计算胶囊装量。

## 3. 阿司匹林双嘧达莫缓释胶囊

(1) 取处方量的双嘧达莫缓释微丸和阿司匹林速释微丸, 分别填充于 0 号空胶囊内。

(2) 进行质量检测, 检测合格, 即得阿司匹林双嘧达莫缓释胶囊。