

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510136661.8

[43] 公开日 2006 年 8 月 30 日

[11] 公开号 CN 1823805A

[22] 申请日 2005.12.31

[21] 申请号 200510136661.8

[71] 申请人 湖南九典制药有限公司

地址 410011 湖南省长沙市韶山北路 78 号鑫  
天大厦 7 楼

[72] 发明人 朱志宏

[74] 专利代理机构 长沙市融智专利事务所

代理人 颜 勇

权利要求书 2 页 说明书 13 页

## [54] 发明名称

一种地红霉素肠溶微丸及制备方法

## [57] 摘要

一种地红霉素肠溶微丸及制备方法，它包括由地红霉素及一种或多种可药用的赋形剂组成的含药微丸，由羟丙甲基纤维素和其他可药用赋形剂组成的隔离层以及由一种或多种可药用的赋形剂组成的肠溶层。本发明是一种吸收不受胃排空影响，释药均匀，生物利用度高，刺激性小，重现性好地红霉素肠溶微丸。本发明还提供一种工艺完善的制备方法。

- 1、一种地红霉素肠溶微丸，其特征在于它包括由地红霉素及一种或多种可药用的赋形剂组成的含药微丸，由羟丙甲基纤维素和其他可药用赋形剂组成的隔离层以及由一种或多种可药用的赋形剂组成的肠溶层。
- 2、根据权利要求1所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于所述的含药微丸可由空白丸芯及沉积在该空白丸芯上的地红霉素和一种或多种可药用赋形剂制成。
- 3、根据权利要求1所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于：含药微丸所采用的赋形剂为十二烷基硫酸钠、羟丙甲基纤维素、羧甲基淀粉钠、聚维酮、微晶纤维素、淀粉、羧甲基淀粉钠、L-精氨酸、非还原性糖如蔗糖中的一种或多种；所述的隔离层含有滑石粉、硬脂酸镁、交联吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、十二烷基硫酸钠、非还原糖如蔗糖中的一种或多种；肠溶层的含有为丙烯酸树脂类可药用赋形剂如甲基丙烯酸共聚物水分散体、滑石粉、柠檬酸三乙酸、吐温-80、十二烷基硫酸钠中的一种或多种。
- 4、一种含有大量权利要求1-3中任意一项所述的肠溶地红霉素微丸的制剂。
- 5、根据权利要求4所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于含有20-300mg地红霉素。
- 6、根据权利要求4所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于含有100-280mg地红霉素。
- 7、根据权利要求4所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于含有以下成分：

#### 含药微丸

空白丸芯	60-100mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	3-15mg
羧甲基淀粉钠	15-35mg

#### 隔离层

含药微丸	205-270mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	5-15mg

#### 肠溶层

隔离层微丸	220-285mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	180-250 mg
滑石粉	8-18mg

柠檬酸三乙酯	4-9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	4-10g。

8、根据权利要求7所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于：所述的空白丸芯含有以下成分：

微晶纤维素	60-100mg
淀粉	15-50mg
羟丙甲基纤维素	5-15 mg

9、根据权利要求7所述的地红霉素肠溶微丸，其特征在于含有以下成分：

含药微丸

空白丸芯	70-90mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	5-12mg
羧甲基淀粉钠	20-30mg

隔离层

含药微丸	240-258mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	8-12mg

肠溶层

隔离层微丸	248-270mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	190-230 mg
滑石粉	10-15mg
柠檬酸三乙酯	4-9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	5-9g。

10、权利要求1所述的地红霉素肠溶微丸的制备方法，其特征在于步骤为：A、提供由地红霉素和一种或多种可药用的赋形剂组成的含药微丸；B、在含药微丸上涂覆一层含有一种或多种可药用赋形剂的隔离层；D、在隔离层上涂覆一层含有羟丙甲基纤维素和一种或多种可药用赋形剂的肠溶层。

## 一种地红霉素肠溶微丸及制备方法

### 技术领域

本发明属于西药发明领域，涉及一种大环内酯内抗生素地红霉素的优良肠溶制剂及其制备方法。

### 背景技术

地红霉素由德国 Boehringer Ingelheim 公司的子公司 Thomae 公司率先研制成功，是红霉素的衍生物，属大环内酯类抗生素，适用于年龄在 12 岁以上、由敏感菌引起的各种感染的患者，由于其良好的疗效和卓越的安全性，颇受各国临床医生及患者的青睐。

地红霉素对酸性介质非常敏感，在胃液中很短时间内即被破坏，分解成红霉环胺。虽然红霉环胺有抗菌活性，但口服吸收差，生物利用度低。同时地红霉素及红霉环胺易刺激胃，引发胃肠道反应，而在肠液碱性环境中，地红霉素较为稳定且易被吸收，故我公司开发了地红霉素肠溶片并已上市。由于地红霉素肠溶片是由普通片剂包薄膜衣制成的，服用时极易被病人咬破而失去肠溶性，且可能出现在肠中释放时局部浓度过高等缺点。故我公司在原基础上进一步进行剂型的改进。本发明提及的地红霉素肠溶微丸克服了上述不足，为地红霉素的一种新型优良肠溶制剂。

### 发明内容

本发明的目的旨在提供一种吸收不受胃排空影响，释药均匀，生物利用度高，刺激性小，重现性好地红霉素肠溶微丸。

本发明旨在提供一种地红霉素的优良制剂及其制备方法，以解决上述技术问题。即地红霉素肠溶微丸。

本发明的目的是通过下述方式实现的：

本发明所述微丸包括由地红霉素及一种或多种可药用的赋形剂组成的含药微丸、由羟丙甲基纤维素和其他可药用的赋形剂组成的隔离层和由一种或多种可药用的赋形剂组成的肠溶层。

所述的含药微丸还可由空白丸芯及沉积在该空白丸芯上的地红霉素和一种或多种可药用赋形剂制成。

含药微丸所采用的赋形剂为十二烷基硫酸钠、羟丙甲基纤维素、羧甲基淀粉钠、聚维酮、微晶纤维素、淀粉、羧甲基淀粉钠、L-精氨酸、非还原性糖如蔗糖中的一种或多种；所述的

隔离层含有滑石粉、硬脂酸镁、交联吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素、十二烷基硫酸钠、非还原糖如蔗糖中的一种或多种；肠溶层的含有为丙烯酸树脂类可药用赋形剂如甲基丙烯酸共聚物水分散体、滑石粉、柠檬酸三乙酸、吐温-80、十二烷基硫酸钠中的一种或多种。

本发明的微丸中含有 20-300mg 地红霉素。

本发明的微丸中含有 100-280mg 地红霉素较佳。

本发明地红霉素肠溶微丸，含有以下成分为佳：

#### 含药微丸

空白丸芯	60-100mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	3-15mg
羧甲基淀粉钠	15-35mg

#### 隔离层

含药微丸	205-270mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	5-15mg

#### 肠溶层

隔离层微丸	220-285mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	180-250 mg
滑石粉	8-18mg
柠檬酸三乙酯	4-9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	4-10g。

所述的空白丸芯含有以下成分：

微晶纤维素	60-100mg
淀粉	15-50mg
羟丙甲基纤维素	5-15 mg

本发明的微丸含有以下成分为最佳：

#### 含药微丸

空白丸芯	70-90mg
地红霉素	125mg

十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	5-12mg
羧甲基淀粉钠	20-30mg
隔离层	
含药微丸	240-258mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	8-12mg
肠溶层	
隔离层微丸	248-270mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	190-230 mg
滑石粉	10-15mg
柠檬酸三乙酯	4-9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	5-9g。

本发明所述微丸的制备方法为：A、提供由地红霉素和一种或多种可药用的赋形剂组成的含药微丸；B、在含药微丸上涂覆一层含有一种或多种可药用赋形剂的隔离层；D、在隔离层上涂覆一层含有羟丙甲基纤维素和一种或多种可药用赋形剂的肠溶层。

地红霉素的不良反应为胃肠道反应，主要为腹痛、腹泻、恶心等，这可能是由于服药后的局部刺激或血浆浓度迅速增加所引起的。本发明用先进的制剂工艺将地红霉素制备成肠溶微丸，然后将上述肠溶微丸填充至普通的肠溶胶囊中制备而成，可避免出现普通肠溶剂型在肠中释放时引起局部药物浓度过高的现象，将具有显著的临床优越性。

但此剂型对生产工艺要求高，应使该药物在通过患者的胃时不发生变化，而当其离开胃进入小肠时可迅速溶解并释放活性成分。其中的活性成分是在微丸的内部并包在薄膜或被膜即“肠溶包衣”中。所述的肠溶包衣在酸性环境如胃中不溶，而在近中性环境如小肠中是可溶的。

本发明的制剂集中了微丸制剂、肠溶制剂二种剂型的优点，从而使药物的吸收不受胃排空影响，释药均匀，生物利用度高，刺激性小，重现性好。

#### 具体实施方式

以下将分别讨论微丸的各种成分和层，并同时具体介绍添加各种成分逐步构建地红霉素肠溶微丸的方法。

本发明中的含药微丸可以将地红霉素与一种或多种可药用的赋形剂直接制备而成。也可采用另一种方式，在空白丸芯上涂覆地红霉素及赋形剂。

优选的含药微丸通过将含有地红霉素的夹层涂覆在空白丸芯上进行制备。所述的空白丸芯是药学领域可购买或自制。本发明最优选的空白丸芯是用于药物生产的淀粉、微晶纤维素和羟丙甲基纤维素制备而得的丸芯。然而，可使用任何可药用赋形剂制成的空心丸芯，所述赋形剂包括例如蔗糖、蜡、植物胶等。其主要特征在于相对于地红霉素和微丸中的其它赋形剂以及将要服用的该微丸的患者而言是惰性的。

含药微丸的大小取决于待生产微丸的所需大小。通常，微丸可小至 0.1mm，或大至 2mm。优选的核芯为 0.2mm 至 1.0mm，以便最终得到所需优选大小的、直径为约 0.5-1.5mm 的微丸。

所用含药微丸的量取决于含药微丸以外的添加层的重量和厚度，通常，含药微丸占产物的 10-70%。更优选含药微丸占产物的约 15-45%。

本发明的制备过程包括地红霉素含药微丸、隔离层包衣微丸和肠溶微丸的制备三个步骤：  
A、地红霉素含药微丸的制备：以空白丸芯为载体，将适宜辅料如十二烷基硫酸钠溶于适量水中，加入地红霉素搅拌使分散均匀，加入适量无水乙醇，搅拌均匀；将羟丙甲基纤维素用适量乙醇分散，制备成具有一定粘合力的溶液或混悬液，均匀喷雾包敷于空心丸芯外面，使微丸在翻滚旋转的状态下进行增长、干燥，形成含药微丸。  
B、地红霉素隔离层微丸制备：将羟丙甲基纤维素、十二烷基硫酸钠等配制成包衣液，对含药核芯进行隔离包衣。  
C、地红霉素肠溶微丸制备：将滑石粉、柠檬酸三乙酯、吐温-80 等配制成肠溶包衣液，将已包隔离层微丸进行肠溶包衣。

用地红霉素对空白丸芯进行包衣的方便方法是“粉末包衣法”，在该方法中，将空白丸芯用粘稠液体或粘合剂润湿，将已粉碎过筛的地红霉素粉末制成药浆喷雾于空白丸芯之上，然后将混合物干燥。该方法通常在工业化药物生产中使用，适宜的装置是常用装置。在本发明方法的许多步骤中均使用了该装置，或者，可用流化床装置或旋转台装置制备本发明的产品。

地红霉素含药微丸的制备还可按下述方法：将适宜辅料如十二烷基硫酸钠、微晶纤维素、淀粉等溶于适量水中，加入地红霉素搅拌使分散均匀，加入适量无水乙醇，搅拌均匀；将羟丙甲基纤维素用适量乙醇分散，制备成具有一定粘合力的溶液或混悬液，制粒、过筛，取 50-60 目之间的颗粒为母核，将其余物料混悬于粘合剂中，均匀喷雾包敷于母核外面，使微丸在翻滚旋转的状态下进行增长、干燥，形成含药微丸。

本发明中各种赋形剂的有效确定均是发明人通过多次实验，不断改进而得到的适合本发明的主药地红霉素的，可以较好制备本发明的微丸的适宜辅料。发明人还通过以下实验进一步得到适合本发明的最佳配比。以下为发明人所做实验，以便更好地确定本发明相应的辅料。

由于空白丸芯的圆整度、脆碎度直接影响敷药效果，从而影响含药微丸的含量和质量，故选择适宜的空白芯丸材料非常重要。发明人考虑到微晶纤维素性质稳定，成型性好且遇水有膨胀作用，不影响药物的释放；淀粉具有一定的成型性，兼有一定的崩解效果；蔗糖有吸湿性易于成颗粒。因此，发明人拟定从这三种辅料中通过实验筛选制备空白丸芯的材料，以羟丙甲基纤维素作为粘合剂，并同时筛选较佳的溶剂及其浓度。

#### 空白丸芯处方筛选

拟定筛选处方，见表 1。

表 1 空白丸芯的筛选处方

处方号 用量(g) 物料	一	二	三	四	五	六
微晶纤维素	800	——	——	500	500	——
淀粉	——	800	——	300	——	500
蔗糖	——	——	800	——	300	300
2%HPMC50% 乙醇 (ml)	3000	——	——	——	——	——
3%HPMC60% 乙醇(ml)	——	3000	——	3000	2500	3000
4%HPMC60% 乙醇(ml)	——	——	2000	——	——	——

经综合分析以上结果，处方四较优。

在制成空白丸芯制备后，接着就是含药微丸的其它成分确定。发明人考虑以羟丙甲基纤维素为粘合剂，并通过实验筛选其浓度；为利于药物的崩解和释放，我们在含药层加入具有崩解作用的羧甲基淀粉钠，加入适量的十二烷基硫酸钠以增加药浆的润滑性，防止生产时产生静电，且有助于药物的释放。通过实验筛选药浆各组分的用量，以含药微丸的成球性、硬度、表面是否光洁、目的丸收率、溶出效果为指标，确定药浆的最佳组分和比例。

#### 含药微丸药液的处方筛选

拟定筛选处方，见表 2：

表 2 含药微丸药液的筛选处方



处方号 用量(g) 物料	一	二	三	四	五
空白丸芯	350	350	350	350	350
地红霉素	495	495	495	495	495
羧甲基淀粉钠	40	60	80	90	90
十二烷基硫酸钠	1.5	2	3	3	3
羟丙甲纤维素	60	40	30	30	30

综合分析后, 结果发现处方四较优, 并通过实验对其进行了验证。

发明人对隔离层的处方的确定进行了进一步的探索研究。

由于本发明中地红霉素原料在碱性条件下稳定, 在酸性条件下极不稳定, 肠溶包衣液一般为偏酸性, 不能直接进行包肠溶衣, 因此应先包隔离层, 再包肠溶层。本品的隔离层采用成膜性较好的羟丙基甲基纤维素, 隔离层增重 5%, 发明人还进一步通过实验筛选其适宜的浓度。以微丸的包衣过程的现象、成膜性、收率、溶出度为指标, 确定隔离层的最佳方案。

#### 隔离层包衣液处方筛选

拟定筛选处方见表 3:

表 3 隔离层包衣液处方筛选表

处方号 用量(g) 物料	一	二	三
含药微丸	350	350	350
羟丙甲纤维素	17.5	16.5	16.5
十二烷基硫酸钠	—	1	1

综合分析结果发现处方三所包微丸隔离层效果最佳, 收率达 98%。

最后为发明人对肠溶层处方筛选及研究探索。

根据包衣过程的具体情况进行改进, 以微丸包衣过程的物料状态、成膜性、在盐酸溶液 (9→1000) 900 ml 中 1 小时和 pH 值 6.8 的磷酸盐缓冲液中 2 小时释放度、收率为指标进行筛选, 以确定最佳处方和工艺。

肠溶包衣液的处方筛选 见表 4:

表 4 肠溶包衣液的处方筛选表

处方号 用量	一	二	三
包隔离层微丸 (g)	300	300	300
甲基丙烯酸共聚 水分散体 (L30-D55) (ml)	216	252	290
柠檬酸三乙酯(g)	6.5	7.5	8.5
滑石粉(g)	13	15	17
十二烷基硫酸钠(g)	5.5	7	7.5
吐温-80(ml)	0.05	0.05	0.05
加水至 (ml)	900	1050	1200
肠溶层增重 (%)	30	35	40

5.4 肠溶液处方筛选结果 见表 5:

表 5 肠溶液处方筛选结果

处方号 结果	一	二	三
包衣过程 物料状态	静电吸附现象消除, 可连续喷浆	静电吸附现象消除, 可连续喷浆	静电吸附现象消除, 可连续喷浆
成膜性	成膜连续, 衣膜光滑	成膜连续, 衣膜光滑	成膜连续, 衣膜光滑
酸中释放度 (%)	4.2	0.5	0.2
缓冲液中释放度 (%)	90.5	95.3	92.5
累积释放度	94.7	95.8	92.7
收率 (%)	92.5	93.3	91.5

综合分析以上结果, 所得肠溶包衣微丸成膜性, 物料喷浆状态都很好。结合考虑三个处方所得微丸在酸中和缓冲液的释放度, 为保证制剂质量, 发明人选择采用处方二为本制剂肠溶衣包衣液的处方, 肠溶层增重 35%。并通过实验对其进行了验证, 收率达 92%, 所得微丸在酸中释放度为 0.45%, 在缓冲液中释放度为 95.8%, 累积溶出度为 96.2%, 效果好, 达到了预期效果。

实施例 1:

**125mg 地红霉素肠溶微丸胶囊****原料表****含药微丸**

空白丸芯	90mg(30—40 目)
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	7.5mg
羧甲基淀粉钠	25mg

**隔离层**

含药微丸	248mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	12mg

**肠溶层**

隔离层微丸	260mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	215mg
滑石粉	12mg
柠檬酸三乙酯	6mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	6mg。

称取羟丙甲基纤维素加入无水乙醇搅拌使分散均匀，加入纯化水使之充分溶胀，过筛，作为粘合剂。将微晶纤维素粉碎过筛，称取淀粉与其混合均匀，制粒、过筛，取 50-60 目之间的颗粒为母核，将其余物料混悬于粘合剂中，过 80 目筛，喷于母核之上，烘干，过筛，以 30-40 目丸芯为目的丸。

将十二烷基硫酸钠溶于适量水中，加入已粉碎过筛的地红霉素搅拌使分散均匀，加入适量无水乙醇，搅拌均匀；另将羟丙甲纤维素用适量乙醇分散，加入羧甲基淀粉钠分散均匀；将上述两溶液搅拌使成均一体系，过筛制成药浆。然后将得到的悬浮液样的药浆涂覆到微晶纤维素-淀粉空心微丸上。在涂覆了所需量的地红霉素悬浮液后，将含药微丸干燥。

将十二烷基硫酸钠溶于适量水中，将其水溶液加入到羟丙甲基纤维素的乙醇分散液中，搅拌使羟丙甲基纤维素完全溶胀至均匀，

将滑石粉、柠檬酸三乙酯、吐温-80、十二烷基硫酸钠依次加入纯水中匀浆，将匀浆后的混悬液加入甲基丙烯酸共聚物水分散体中，搅拌使成均匀的混悬液，过筛，然后以含水悬

浮液的形式将肠溶层涂覆到隔离层的微丸上，在涂覆了所需量的悬浮液后，将微丸彻底干燥。即得肠溶微丸。

分析所得微丸中地红霉素的含量，并将其填充到空胶囊中以得到含 125mg 地红霉素的肠溶微丸胶囊。

#### 实施例 2:

##### 125mg 地红霉素肠溶微丸胶囊

##### 原料表

##### 含药微丸

蔗糖	75mg
羟丙甲基纤维素	25mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
聚维酮	5mg

##### 隔离层

含药微丸	230mg
硬脂酸镁	10mg
羟丙甲纤维素	10mg

##### 肠溶层

隔离层微丸	250mg
2 号树脂	15mg
滑石粉	12mg
柠檬酸三乙酯	6mg
吐温-80	0.05ml

将蔗糖、聚维酮等溶于适量水中，加入地红霉素搅拌使分散均匀，加入适量无水乙醇，搅拌均匀；将羟丙甲基纤维素用适量乙醇分散，制备成具有一定粘合力的溶液或混悬液，制粒、过筛，取 50-60 目之间的颗粒为母核，将其余物料混悬于粘合剂中，均匀喷雾包敷于母核外面，使微丸在翻滚旋转的状态下进行增长、干燥，形成含药微丸。

接着按上述实施例 1 所述，分别将隔离层和肠溶层涂覆上去，制备成微丸。

#### 实施例 3:

##### 125mg 地红霉素肠溶微丸胶囊

##### 原料表

## 含药微丸

空白丸芯（蔗糖 80mg、羟丙甲基纤维素 5mg） 30—40 目

地红霉素 125mg

十二烷基硫酸钠 痕量

羟丙甲基纤维素 25mg

## 隔离层

含药微丸 235mg

硬脂酸镁 6mg

二氧化钛 8mg

羟丙甲纤维素 8mg

## 肠溶层

隔离层微丸 257mg

肠溶树脂 20mg

滑石粉 12mg

柠檬酸三乙酯 6mg

## 实施例 4

## 含药微丸

微晶纤维素 80mg

淀粉 25mg

羟丙甲基纤维素 12mg

地红霉素 125mg

十二烷基硫酸钠 痕量

羟丙甲基纤维素 5mg

羧甲基淀粉钠 20mg

## 隔离层

含药微丸 267mg

十二烷基硫酸钠 痕量

羟丙甲纤维素 8mg

## 肠溶层

隔离层微丸 275mg

甲基丙烯酸共聚物水分散体 190mg

---

滑石粉	10mg
柠檬酸三乙酯	4mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	5mg

## 实施例 5

## 空白丸芯

微晶纤维素	30mg
淀粉	50mg
羟丙甲基纤维素	10mg

## 含药微丸

空白丸芯	90mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	10mg
羧甲基淀粉钠	28mg

## 隔离层

含药微丸	253mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	12mg

## 肠溶层

隔离层微丸	265mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	230mg
滑石粉	15mg
柠檬酸三乙酯	9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	9g。

其它步骤基本同实施例 1。

## 实施例 6

## 含药微丸

蔗糖	30mg
淀粉	60mg

---

L-精氨酸	20mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	10mg
羧甲基淀粉钠	25mg

## 隔离层

含药微丸	270mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	15mg

## 肠溶层

隔离层微丸	285mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	220mg
滑石粉	15mg
柠檬酸三乙酯	9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	9g。

基本可按上述实施例 1 所用方法制备该产品。所得微丸和胶囊用药学领域常用的方法检测，样品均质量稳定。

临床实验研究表明，本发明所述微丸和胶囊不仅具有常规肠溶制剂的特点，还具有微丸接触到小肠的一般条件时，可迅速均匀地释放所含地红霉素，从而解决了一般肠溶剂型所碰到的局部药物浓度过高的问题。

## 实施例 7

## 含药微丸

空白丸芯	60mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	3mg
羧甲基淀粉钠	35mg

## 隔离层

含药微丸	223mg
十二烷基硫酸钠	痕量

---

羟丙甲纤维素	5mg
肠溶层	
隔离层微丸	228mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	180mg
滑石粉	8mg
柠檬酸三乙酯	4mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	4g。
其它步骤基本同实施例 1。	

#### 实施例 8

##### 含药微丸

空白丸芯	100mg
地红霉素	125mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲基纤维素	15mg
羧甲基淀粉钠	15mg

##### 隔离层

含药微丸	255mg
十二烷基硫酸钠	痕量
羟丙甲纤维素	15mg

##### 肠溶层

隔离层微丸	270mg
甲基丙烯酸共聚物水分散体	250mg
滑石粉	18mg
柠檬酸三乙酯	9mg
吐温-80	0.05ml
十二烷基硫酸钠	10g。

其它步骤基本同实施例 1。