



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101756939 A

(43) 申请公布日 2010.06.30

(21) 申请号 200910259668.7

(22) 申请日 2009.12.22

(71) 申请人 北大方正集团有限公司

地址 100871 北京市海淀区成府路 298 号

申请人 方正医药研究院有限公司

(72) 发明人 李泳 陈维秋 易崇勤 罗雪磊

(51) Int. Cl.

A61K 9/56 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊

(57) 摘要

本发明提供一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊及其制备方法。属于化学药物制剂技术领域。本发明包衣缓释微粒胶囊由包衣缓释微粒和胶囊壳组成,包衣缓释微粒由含有右旋酮洛芬主药的核心粒子经包衣工艺制成。本发明包衣缓释微粒胶囊可以减小右旋酮洛芬对胃肠道的刺激作用,减少服用次数,从而提高患者的用药依从性,还可降低右旋酮洛芬血药浓度波动,提高生物利用度,从而提高治疗效果,减少不良反应。

1. 一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊,由包衣缓释微粒和胶囊壳组成,其中,包衣缓释微粒由核心粒子经包衣工艺制成,其特征在于,所述核心粒子的配方为,按重量百分比计:

右旋酮洛芬	63-73%
MCC	6-12%
乳糖	10-16%
粘度 6cps 的 6% HPMC 溶液	6-12%

2. 根据权利要求 1 所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述核心粒子的配方为,按重量百分比计:

右旋酮洛芬	68.2%
MCC	9.1%
乳糖	13.6%
粘度 6cps 的 6% HPMC 溶液	9.1%

3. 根据权利要求 1 所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述包衣工艺的包衣液配方为,按重量百分比计:

Eudragit RS 30D	34-44%
Eudragit RL 30D	2-6%
TEC	0.5-1.5%
滑石粉	2-6%
二甲基硅油	0.05-0.15%
水	46-56%

4. 根据权利要求 3 所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述包衣工艺的包衣液配方为,按重量百分比计:

Eudragit RS 30D	39.0%
Eudragit RL 30D	4.3%
TEC	1.3%
滑石粉	3.9%
二甲基硅油	0.1%
水	51.4%

5. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述核心粒子的制备方法为:

(1) 称取粘度 6cps 的 HPMC 溶液,在搅拌状态下加入至适量水中,并搅拌至澄清,使成 6% 水溶液,备用;

(2) 称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC,分别过 80 目筛后,充分混匀;

(3) 将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机的流化床中;

(4) 调节风量使物料处于流化状态;

(5) 喷粘合剂;

(6) 采用切喷方式进行造粒;

(7) 造粒期间,根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间,间歇喷雾周期;

(8) 造粒结束后,流化干燥。

6. 根据权利要求 5 所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述核心粒子的制备方法为:

(1) 称取粘度 6cps 的 HPMC 溶液,在搅拌状态下加入至适量水中,并搅拌至澄清,使成 6%水溶液,备用;

(2) 称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC,分别过 80 目筛后,充分混匀;

(3) 将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机的流化床中,检查流化床密封性;

(4) 调节风量使物料处于流化状态,造粒初期 0 ~ 15min,风量为 20 ~ 25m³/h,15 ~ 30min 的持续风量为 40 ~ 45m³/h,造粒后期 30min 后,风量为 45m³/h;

(5) 调节进风温度为 60℃,当出风温度达到 35℃时开始喷粘合剂,喷液雾化压力为 0.2MPa,喷气流量为 43L/min,喷液流量为 8 ~ 10ml/min;

(6) 采用切喷方式进行造粒,调节剪切桨转速为 350rpm;

(7) 造粒期间,根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间,间歇喷雾周期,喷雾时间 10s,干燥时间 15s;

(8) 造粒结束后,待出风风温升至 50℃,继续流化干燥 30 ~ 40 分钟。

7. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述包衣工艺的包衣液的配制方法为:将两种 Eudragit 水分散体混合,加水,搅匀,将 TEC、滑石粉和二甲基硅油加入至剩余的水中,用高剪切匀化机或胶体磨匀化 5min,将此混悬液缓慢倒入水分散体中,搅匀,经 80 目筛过滤,包衣过程中持续搅拌。

8. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述包衣工艺为:

(1) 称取一定量的核心粒子,将粒子装入多功能制粒包衣机的流化床中,检查流化床密封性;

(2) 调节风量使物料处于流化状态,包衣初期预热风量为 30m³/h,进风温度为 40℃,待出风温度达到 30℃,即开始喷包衣液;

(3) 采用底喷方式进行包衣,包衣阶段,调节进风风量为 45m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 28℃,喷液雾化压力为 0.2Mpa,喷液速率为 4 ~ 5ml/min,连续包衣,包衣增重为 105%;

(4) 包衣结束后,调节进风风量为 30m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 30℃,干燥 5min。

9. 根据权利要求 1-4 中任意一项所述的包衣缓释微粒胶囊,其特征在于,所述胶囊的灌装方法为:取包衣缓释微粒,加入包衣缓释微粒重量 0.5%的微粉硅胶混匀,于 40℃烘箱中烘 6 ~ 8h,将上述包衣缓释粒子按剂量灌入胶囊。

一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊

技术领域

[0001] 本发明涉及一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊及其制备方法,属于药物制剂技术领域。

背景技术

[0002] 酮洛芬化学名为 α -甲基-3-苯甲酰基苯乙酸,属于 2-芳基丙酸类非甾体抗炎镇痛药。右旋酮洛芬(dexketoprofen,又称右酮洛芬)是用拆分方法得到的酮洛芬的光学异构体,其作用几乎为同剂量酮洛芬的 2 倍,镇痛作用强,起效迅速,不良反应少。

[0003] 右旋酮洛芬由意大利 Menarini 公司开发,于 1996 年首次在西班牙上市。右旋酮洛芬适用于治疗不同病因的轻中度疼痛如类风湿性关节炎、骨性关节炎、强直性脊柱炎、痛风性关节炎的关节痛,以及痛经,牙痛,手术后痛,癌性疼痛,急性扭伤或软组织挫伤疼痛和感冒发热引起的全身疼痛等各种急慢性疼痛。

[0004] 右旋酮洛芬的不良反应以胃肠道反应为主,如胃部疼痛或不适、胀气、恶心、呕吐、腹泻、便秘等,严重者出现胃溃疡、出血甚至穿孔。

[0005] 为了缓解这种不良反应,需要开发减少胃肠刺激的右旋酮洛芬制剂。右旋酮洛芬缓释制剂服用次数减少,缓释可以减小药物快速释放对胃肠道的刺激作用。

[0006] 目前文献中很少有关右旋酮洛芬缓释制剂的研究,中国专利 98122858.5 公开了右旋酮洛芬缓释制剂的配方,该专利中涉及的缓释制剂采用的缓释技术为传统的亲水凝胶骨架缓释或大颗粒包衣缓释,这种技术存在药物释放重现性差,个体差异较大的缺点。

发明内容

[0007] 本发明提供一种右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊。本发明包衣缓释微粒胶囊可以减小右旋酮洛芬对胃肠道的刺激作用,减少服用次数,从而提高患者的用药依从性,还可降低右旋酮洛芬血药浓度波动,提高生物利用度,从而提高治疗效果,减少不良反应。

[0008] 本发明的右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊的制剂配方和制备方法如下:

[0009] 核心粒子配方:(重量百分比)

[0010]

右旋酮洛芬	63-73%
MCC	6-12%
乳糖	10-16%
6% HPMC 溶液 (6cps)	6-12%

[0011]

[0012] 核心粒子配方优选为:(重量百分比)

[0013]

右旋酮洛芬	68.2%
MCC	9.1%
乳糖	13.6%
6% HPMC 溶液 (6cps)	9.1%
共	100%

[0014] 核心粒子制备工艺为：

[0015] 1、称取 HPMC(6cps)，在搅拌状态下加入至适量水中，并搅拌至澄清，使成 6% 水溶液，备用；

[0016] 2、称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC，分别过 80 目筛后，充分混匀；

[0017] 3、将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机（即粉末包衣机）的流化床中；

[0018] 4、调节风量使物料处于流化状态；

[0019] 5、喷粘合剂；

[0020] 6、采用切喷方式进行造粒；

[0021] 7、造粒期间，根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间，间歇喷雾周期；

[0022] 8、造粒结束后，流化干燥。

[0023] 核心粒子制备工艺优选为：

[0024] 1、称取 HPMC(6cps)，在搅拌状态下加入至适量水中，并搅拌至澄清，使成 6% 水溶液，备用；

[0025] 2、称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC，分别过 80 目筛后，充分混匀；

[0026] 3、将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机（即粉末包衣机）的流化床中，检查流化床密封性；

[0027] 4、调节风量使物料处于流化状态，造粒初期风量（0 ~ 15min）为 $20 \sim 25\text{m}^3/\text{h}$ ，持续风量为（15 ~ 30min）为 $40 \sim 45\text{m}^3/\text{h}$ ，造粒后期（30min 后）风量为 $45\text{m}^3/\text{h}$ ；[0028] 5、调节进风温度为 60°C ，当出风温度达到 35°C 时开始喷粘合剂，喷液雾化压力为 0.2MPa，喷气流量为 43L/min，喷液流量为 $8 \sim 10\text{ml}/\text{min}$ ；

[0029] 6、采用切喷方式进行造粒，调节剪切桨转速为 350rpm；

[0030] 7、造粒期间，根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间，间歇喷雾周期（喷雾时间 10s，干燥时间 15s）；

[0031] 8、造粒结束后，待出风风温升至 50°C ，继续流化干燥 30 ~ 40 分钟。

[0032] 包衣液配方：（重量百分比）

[0033]

EudragitRS30D	34-44%
EudragitRL30D	2-6%
TEC	0.5-1.5%
滑石粉	2-6%
二甲基硅油	0.05-0.15%
加水	46-56%

[0034] 包衣液配方优选为：(重量百分比)

[0035]

EudragitRS30D	39.0%
EudragitRL30D	4.3%
TEC	1.3%
滑石粉	3.9%
二甲基硅油	0.1%
加水	51.4%

[0036] 包衣液配制：

[0037] 将两种尤特奇 (Eudragit) 水分散体混合,加水,搅匀,将 TEC、滑石粉和二甲基硅油加入至剩余的水中,用高剪切匀化机或胶体磨匀化 5min,将此混悬液缓慢倒入水分散体中,搅匀,经 80 目筛过滤。包衣过程中持续搅拌。

[0038] 包衣工艺：

[0039] 1、称取一定量的上述造粒粒子,将粒子装入多功能制粒包衣机(粉末包衣机)的流化床中,检查流化床密封性；

[0040] 2、调节风量使物料处于流化状态,包衣初期预热风量为 $30\text{m}^3/\text{h}$,进风温度为 40°C ,待出风温度达到 30°C ,即开始喷包衣液；

[0041] 3、采用底喷方式进行包衣,包衣阶段,调节进风风量为 $45\text{m}^3/\text{h}$,进风温度为 42°C ,并保持出风温度为 28°C ,喷液雾化压力为 0.2Mpa ,喷液速率为 $4\sim 5\text{ml}/\text{min}$,连续包衣,包衣增重为 105%；

[0042] 4、包衣结束后,调节进风风量为 $30\text{m}^3/\text{h}$,进风温度为 42°C ,并保持出风温度为 30°C ,干燥 5min。

[0043] 灌装胶囊：

[0044] 取出包衣粒子,加入包衣粒子重量 0.5%的微粉硅胶混匀,于 40°C 烘箱中烘 6～

8h,将上述包衣缓释粒子按剂量灌入胶囊。

[0045] 本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒可灌装为各种规格的胶囊,优选规格为每粒胶囊含右旋酮洛芬主药 75mg,优选的服用方法为:口服,1日1次,1次1粒。

[0046] 本发明所称的“HPMC(6cps)溶液”,为粘度为 6cps 的羟丙基甲基纤维素溶液。

[0047] 本发明所称的“尤特奇”,英文名 EUDRAGIT,为甲基丙烯酸酯共聚物。

[0048] 本发明所称的“MCC”为微晶纤维素。

[0049] 本发明所称的“TEC”为柠檬酸三乙酯。

[0050] 本发明为粉末包衣法制备的右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊,颗粒粒度为 80 ~ 180 μm ,与右旋酮洛芬普通片、肠溶片、普通缓释片剂和普通缓释颗粒相比有如下优点:

[0051] 1) 因为本发明包衣缓释微粒颗粒粒径较小,在胃肠道内不受食物输送节律的影响,即使当幽门括约肌闭合时,仍能通过幽门;

[0052] 2) 本发明包衣缓释微粒服用后可广泛分布在胃肠道内,由于剂量倾出分散化,药物在胃肠道表面分布面积增大,局部浓度小,减少或消除了对胃肠道的刺激性;

[0053] 3) 本发明包衣缓释微粒释药行为是组成一个剂量的各个小颗粒释药行为的总和,个别颗粒在制备上的失误或缺陷不致于对整体制剂的释药行为产生严重影响,因此在释药规律的重现性、一致性方面优于普通缓释片剂和肠溶片;

[0054] 4) 对于同样工艺质量的产品,增强了获得重现性较好的临床效果可能性,避免了普通缓释制剂和肠溶片的个体差异;

[0055] 5) 本发明包衣缓释微粒胶囊每 24 小时服用一粒,减少了服用次数,从而提高患者的用药依从性;

[0056] 6) 降低了血药浓度波动,提高了治疗效果,降低了副作用的发生;

[0057] 7) 提高了生物利用度,提高了治疗效果,降低了副作用的发生。

[0058] 以下为本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊配方的筛选过程:

[0059] 核心粒子粉体学性质的质量评价参数:

[0060] 核心粒子质量评价参数以振实密度、脆碎度、休止角、目标粒子收率为指标,均以 80-140 目筛的粒子为对象进行考察。

[0061] 振实密度 (Tapped Density, TD) 的测定:称取定量 (M) 的粒子置一量筒中,用木棍轻敲使其体积不再变化为止,量其体积 (V),由 $\rho = M/V$ 计算其振实密度。

[0062] 脆碎度 (Friability, F) 的测定:采用压缩空气法冲击法,即称取造粒物 40g,投入一直径为 5cm,长度为 20cm 两端封有 140 目筛网的玻璃管中,分别向玻璃管的一端通入压缩空气,每次 15min,通气流量 60L/min。测定冲击前后微粒损失的百分率。

[0063] 休止角 (Angle of repose) 的测定:将定量粒子在指定高度从带有一小孔的漏斗中落到硬平面后,测量粒子的堆积高度 (H) 和堆积半径 (r),采用公式 $\tan \alpha = H/r$, α 即为休止角。休止角越小,表明粒子的流动性越好。

[0064] 目标粒子的收率 (Yield percent, Y):合格粒子的重量占所造粒子烘干后总重量的百分率。

[0065] 稀释剂的选择:

[0066] 右旋酮洛芬原料药与分别稀释剂微晶纤维素 (MCC)、乳糖、淀粉混合,考察药物与不同稀释剂制备核心粒子的处方。6% HPMC(6cps) 溶液,喷雾造粒。造粒后,核心粒子质量

评价参数见表 1：

[0067] 表 1：不同稀释剂核心粒子质量参数

[0068]

比例	TD(mg/ml)	F(%)	$\alpha(^{\circ})$	Y(%)
右酮洛芬：MCC(2：1)	0.594	6.6	35.2	72.9
右酮洛芬：乳糖(2：1)	0.632	5.7	34.6	74.3
右酮洛芬：淀粉 2：1	0.586	8.1	39.3	65.8
右酮洛芬：MCC：乳糖(2：0.4：0.6)	0.624	5.8	34.4	78.9

[0069] 从表 1 中可见，微晶纤维素(MCC)：乳糖比例为 2：3 做为稀释剂，核心粒子的收率最好，粒子脆碎度及振实密度适当，更适用于右旋酮洛芬的粉末包衣，因此，本发明优选微晶纤维素(MCC)：乳糖比例为 2：3 做为核心粒子配方中的稀释剂。

[0070] 粘合剂的选择：

[0071] 分别考察羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)做为粘合剂的造粒效果，浓度固定 6%，结果见表 2：

[0072] 表 2：不同粘合剂核心粒子质量参数

[0073]

比例	TD(mg/ml)	F(%)	$\alpha(^{\circ})$	Y(%)
PVP	0.587	7.5	36.7	73.4
HPMC	0.624	5.8	34.4	78.9
L-HPC	0.612	6.2	36.2	74.1

[0074] 从表 2 中可见，6% HPMC 做为粘合剂，核心粒子的收率和各项评价参数最好，因此，本发明优选 6% HPMC 做为核心粒子配方中的粘合剂。

[0075] 核心粒子载药量的考察：

[0076] 考察右旋酮洛芬原料药与稀释剂不同比例时，造粒粒子的质量，考察结果见表 3：

[0077] 表 3：不同载药量时核心粒子质量参数

[0078]

比例	TD(mg/ml)	F(%)	$\alpha(^{\circ})$	Y(%)
右酮洛芬：MCC：乳糖 2：0.4：0.6	0.624	5.8	34.4	78.9

比例	TD(mg/ml)	F(%)	$\alpha(^{\circ})$	Y(%)
右酮洛芬 : MCC : 乳糖 3 : 0.4 : 0.6	0.619	5.9	34.9	77.6
右酮洛芬 : MCC : 乳糖 4 : 0.4 : 0.6	0.615	6.1	34.7	75.1

[0079] 从表 3 中可见,当载药量降低时,粒子的振实密度增大,脆碎度减小,载药量增高时,粒子的振实密度减小,脆碎度增大,目标粒子的收率减小。考虑到给药剂量等因素,本发明优选右酮洛芬 : MCC : 乳糖比例为 3 : 0.4 : 0.6 做为核心粒子载药量。

[0080] 核心粒子配方的确定 :

[0081] 根据以上表 1-3 的试验,本发明的核心粒子配方为 : (重量百分比)

[0082]

右旋酮洛芬	68.2%
MCC	9.1%
乳糖	13.6%
6% HPMC 溶液 (6cps)	9.1%
共	100%

[0083] 包衣液的选择

[0084] 选择 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 混合包衣材料,分别考察以不同比例 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 包衣后对药物释放的影响。

[0085] 见表 4 :

[0086] 表 4 : 不同比例 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 包衣对药物释放的影响

[0087]

RS:RL	累积释放百分率 (%)						
	1h	2h	4h	8h	12h	16h	24h
2:1	47.2	61.5	79.6	85.1	91.6	98.7	99.1
6:1	32.5	52.6	66.7	81.3	88.4	92.7	98.7
9:1	13.1	24.7	38.4	57.6	68.5	79.2	91.3
11:1	8.5	14.2	24.8	49.3	60.4	69.6	78.3

[0088] 从表 4 中可见, Eudragit RS 30D 与 Eudragit RL 30D 的比例为 9 : 1 时释放效

果最好,因此,本发明优选 Eudragit RS 30D 与 Eudragit RL 30D 的比例为 9 : 1 做为包衣材料。

[0089] 增塑剂用量的选择:

[0090] 本发明采用柠檬酸三乙酯 (TEC) 做为增塑剂。增塑剂的用量分别为聚合物用量的 6%、8%、10% 及 15%, 考察对药物释放的影响, 见表 5:

[0091] 表 5: 增塑剂用量对药物释放的影响

[0092]

TEC (%)	累积释放百分率 (%)						
	1h	2h	4h	8h	12h	16h	24h
6	34.7	54.6	76.1	94.2	96.3	97.2	99.4
8	20.3	35.7	48.9	60.8	71.4	82.9	94.7
10	14.3	23.8	37.9	56.8	68.5	79.5	92.1
15	7.4	14.5	28.3	45.9	62.1	73.6	82.9

[0093] 从表 5 中可见, 柠檬酸三乙酯 (TEC) 用量为 10% 时最能满足药物既缓慢释放又释放完全的要求, 本发明优选柠檬酸三乙酯 (TEC) 用量为 10%。

[0094] 抗粘剂用量的选择:

[0095] 本发明采用聚合物用量的 30%、50%、70% 的滑石粉作为抗粘剂, 评价抗粘剂用量对药物释放的影响:

[0096] 表 6: 抗粘剂用量对药物释放的影响

[0097]

Talc (%)	累积释放百分率 (%)						
	1h	2h	4h	8h	12h	16h	24h
30	13.9	23.4	36.9	56.7	68.5	78.4	90.8
50	15.2	23.9	38.4	58.1	67.1	80.6	91.5
70	13.7	24.1	37.5	59.3	68.5	79.2	92.4

[0098] 从表 6 中可见, 滑石粉用量不影响药物的释放, 但滑石粉用量达到聚合物用量的 70% 时, 滑石粉容易发生沉降, 堵塞包衣液输送管路。故本发明优选滑石粉用量为聚合物用量的 30%。

[0099] 包衣液配方的确定:

[0100] 根据以上表 4-6 的试验, 本发明的包衣液配方为: (重量百分比)

[0101]

EudragitRS30D	39.0%
EudragitRL30D	4.3%
TEC	1.3%

EudragitRS30D	39.0%
滑石粉	3.9%
二甲基硅油	0.1%
加水	51.4%

[0102]

[0103] 以下实验验证本发明处方工艺在影响因素条件下对释放度的影响：

[0104] 取本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊，于 60℃ 条件下放置，于 0d、5d、10d 时取样，测定右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊的释放度，结果见表 6；

[0105] 取本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊，置于 25℃，相对湿度 90% ± 5% 的恒湿密闭容器内，于 0d、5d、10d 时取样，测定右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊的释放度，结果见表 6；

[0106] 取本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊，于照度 4500lx ± 500lx 条件下放置，于 0d、5d、10d 时取样，测定右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊的释放度，结果见表 7；

[0107] 表 7：影响因素条件包衣缓释微粒胶囊的释放度

[0108]

	时间 (天)	累积释放度 (%)						
		1	2	4	8	12	16	24
高热 (T=60℃)	0	12.8	24.9	37.1	52.3	68.8	79.3	90.7
	5	13.8	23.7	36.9	53.7	67.4	78.4	91.3
	10	13.5	24.3	37.5	54.2	66.8	80.4	90.5
高湿 (RH=90%±5%)	0	12.8	24.9	37.1	52.3	68.8	79.3	90.7
	5	14.1	25.3	38.2	54.9	67.9	80.3	90.1
	10	13.6	24.2	36.5	51.6	66.9	80.9	91.3
光照 (4500Lx±500Lx)	0	12.8	24.9	37.1	52.3	68.8	79.3	90.7
	5	13.1	25.2	38.4	54.3	68.2	77.9	89.5
	10	14.5	22.7	35.8	53.7	67.9	78.5	90.4

[0109] 从表 7 中可见，本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊在影响因素条件下，药物释放度未见有明显变化。

[0110] 本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊的药代动力学研究实验：

[0111] 色谱条件：Ultrapphere 250mm×4.6mm 5 μ ODS C18 柱。流动相：甲醇：50mmol/L 的磷酸二氢钠溶液 (30 : 70)，用磷酸调 pH 值为 2.5-3.0；流速 1.0ml/min，紫外检测波长 260nm，进样量 20 μ l。柱温：室温。

[0112] 血浆样品的处理：取血浆样品 0.25ml 置于 5ml 具塞干燥离心管中，加蒸馏水 0.5ml，旋涡振荡 15s；加 70% 高氯酸 0.2ml，旋涡振荡 30s 精密加入乙醚 2.0ml，旋涡振荡

1min,离心 5min(3000r/min)。精密吸取乙醚层 1.0ml 于编号的尖底离心管中,于 45℃下空气流吹干。加流动相 200 μ l 溶解残渣,进样 20 μ l 进行 HPLC 分析。

[0113] 给药方案:成年雄性日本大耳兔 8 只,体质量 1.8-2.5kg,实验前禁食 12h,自由饮水,给药后 4h 进食,实验期间统一饮食。用随机分段分为两组并编号,每组 4 只。1 组给予 5mg/kg 右旋酮洛芬灌胃,另 1 组给予相当于 5mg/kg 右旋酮洛芬的本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒灌胃,给药后,于 0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0、7.0、10.0h 采取耳缘静脉血 1.0ml 于干燥具塞抗凝管中,离心 5min(3000r/min),取血浆 0.5ml 按前述方法处理样品进行 HPLC 分析,测得的血药浓度数据用 3P97 药动学程序处理,其药动学数据见表 8:

[0114] 表 8:右旋酮洛芬和本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊药代动力学参数

[0115]

参数	右旋酮洛芬	本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊
Ke(h ⁻¹)	0.37 \pm 0.21	0.11 \pm 0.04
T1/2(h)	0.24 \pm 0.11	0.73 \pm 0.20
Tmax(h)	0.97 \pm 0.14	2.85 \pm 0.37*
Cmax(μ g/ml)	4.13 \pm 0.29	2.78 \pm 0.12*
AUC0 \rightarrow 24(μ g/ml/h)	13.17 \pm 0.23	15.42 \pm 0.35

[0116] 与右旋酮洛芬原药相比,*p < 0.01

[0117] 本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒与右旋酮洛芬原药比较,Cmax、Tmax 均有显著的统计学差异(p < 0.01);其中本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊相对于右旋酮洛芬原药的生物利用度为 121.34%,本发明右旋酮洛芬包衣缓释微粒胶囊可以较大提高生物利用度。

[0118] 以下通过具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明:

具体实施方式

[0119] 实施例 1:

[0120] 核心粒子配方:

[0121]

	重量	重量百分比
右旋酮洛芬	682g	68.2%
MCC	91g	9.1%
乳糖	136g	13.6%
6% HPMC 溶液(6cps)	91g	9.1%

	重量	重量百分比
共	1000g	100%

[0122] 核心粒子制备工艺：

[0123] 1、称取 HPMC(6cps)，在搅拌状态下加入至适量水中，并搅拌至澄清，使成 6% 水溶液，备用；

[0124] 2、称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC，分别过 80 目筛后，充分混匀；

[0125] 3、将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机（粉末包衣机）的流化床中，检查流化床密封性；

[0126] 4、调节风量使物料处于流化状态，造粒初期风量（0 ~ 15min）为 20 ~ 25m³/h，持续风量为（15 ~ 30min）为 40 ~ 45m³/h，造粒后期（30min 后）风量为 45m³/h；

[0127] 5、调节进风温度为 60℃，当出风温度达到 35℃时开始喷粘合剂，喷液雾化压力为 0.2MPa，喷气流量为 43L/min，喷液流量为 8 ~ 10ml/min；

[0128] 6、采用切喷方式进行造粒，调节剪切桨转速为 350rpm；

[0129] 7、造粒期间，根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间。间歇喷雾周期（喷雾时间 10s，干燥时间 15s）；

[0130] 8、造粒结束后，待出风风温升至 50℃，继续流化干燥 30 ~ 40 分钟。

[0131] 包衣液配方：

[0132]

	重量	重量百分比
EudragitRS30D	2346g	39.0%
EudragitRL30D	258g	4.3%
TEC	78g	1.3%
滑石粉	234g	3.9%
二甲基硅油	6g	0.1%
加水	3087g	51.4%

[0133] 包衣液配制：

[0134] 将两种尤特奇（Eudragit）水分散体混合，加水，搅匀，将 TEC、滑石粉和二甲基硅油加入至剩余的水中，用高剪切匀化机或胶体磨匀化 5min，将此混悬液缓慢倒入水分散体中，搅匀，经 80 目筛过滤。包衣过程中持续搅拌。

[0135] 包衣工艺：

[0136] 1、称取一定量的上述造粒粒子，将粒子装入多功能制粒包衣机（粉末包衣机）的流化床中，检查流化床密封性；

[0137] 2、调节风量使物料处于流化状态，包衣初期预热风量为 30m³/h，进风温度为 40℃，

待出风温度达到 30℃,即开始喷包衣液;

[0138] 3、采用底喷方式进行包衣,包衣阶段,调节进风风量为 45m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 28℃,喷液雾化压力为 0.2Mpa,喷液速率为 4~5ml/min,连续包衣,包衣增重为 105%;

[0139] 4、包衣结束后,调节进风风量为 30m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 30℃,干燥 5min。

[0140] 灌装胶囊:

[0141] 取出包衣粒子,加入包衣粒子重量 0.5%的微粉硅胶混匀,于 40℃烘箱中烘 6~8h,将上述包衣缓释粒子按剂量灌入胶囊,每粒胶囊含右旋酮洛芬主药 75mg。

[0142] 实施例 2:

[0143] 核心粒子配方:

[0144]

	重量	重量百分比
右旋酮洛芬	730g	73%
MCC	60g	6%
乳糖	100g	10%
6% HPMC 溶液 (6cps)	110g	11%
共	1000g	100%

[0145] 核心粒子制备工艺:

[0146] 1、称取 HPMC(6cps),在搅拌状态下加入至适量水中,并搅拌至澄清,使成 6%水溶液,备用;

[0147] 2、称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC,分别过 80 目筛后,充分混匀;

[0148] 3、将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机(粉末包衣机)的流化床中,检查流化床密封性;

[0149] 4、调节风量使物料处于流化状态,造粒初期风量(0~15min)为 20~25m³/h,持续风量为(15~30min)为 40~45m³/h,造粒后期(30min 后)风量为 45m³/h;

[0150] 5、调节进风温度为 60℃,当出风温度达到 35℃时开始喷粘合剂,喷液雾化压力为 0.2MPa,喷气流量为 43L/min,喷液流量为 8~10ml/min;

[0151] 6、采用切喷方式进行造粒,调节剪切桨转速为 350rpm;

[0152] 7、造粒期间,根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间。间歇喷雾周期(喷雾时间 10s,干燥时间 15s);

[0153] 8、造粒结束后,待出风风温升至 50℃,继续流化干燥 30~40 分钟。

[0154] 包衣液配方:

[0155]

	重量	重量百分比
EudragitRS30D	2043g	34%
EudragitRL30D	360g	6%
TEC	90g	1.5%
滑石粉	360g	6%
二甲基硅油	9g	0.15%
加水	3124g	52.35%

[0156]

[0157] 包衣液配制：

[0158] 将两种尤特奇 (Eudragit) 水分散体混合,加水,搅匀,将 TEC、滑石粉和二甲基硅油加入至剩余的水中,用高剪切匀化机或胶体磨匀化 5min,将此混悬液缓慢倒入水分散体中,搅匀,经 80 目筛过滤。包衣过程中持续搅拌。

[0159] 包衣工艺：

[0160] 1、称取一定量的上述造粒粒子,将粒子装入多功能制粒包衣机(粉末包衣机)的流化床中,检查流化床密封性；

[0161] 2、调节风量使物料处于流化状态,包衣初期预热风量为 30m³/h,进风温度为 40℃,待出风温度达到 30℃,即开始喷包衣液；

[0162] 3、采用底喷方式进行包衣,包衣阶段,调节进风风量为 45m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 28℃,喷液雾化压力为 0.2Mpa,喷液速率为 4~5ml/min,连续包衣,包衣增重为 105%；

[0163] 4、包衣结束后,调节进风风量为 30m³/h,进风温度为 42℃,并保持出风温度为 30℃,干燥 5min。

[0164] 灌装胶囊：

[0165] 取出包衣粒子,加入包衣粒子重量 0.5%的微粉硅胶混匀,于 40℃烘箱中烘 6~8h,将上述包衣缓释粒子按剂量灌入胶囊,每粒胶囊含右旋酮洛芬主药 75mg。

[0166] 实施例 3：

[0167] 核心粒子配方：

[0168]

	重量	重量百分比
右旋酮洛芬	630g	63%
MCC	120g	12%

	重量	重量百分比
乳糖	160g	16%
6% HPMC 溶液 (6cps)	90g	9%
共	1000g	100%

[0169] 核心粒子制备工艺：

[0170] 1、称取 HPMC (6cps)，在搅拌状态下加入至适量水中，并搅拌至澄清，使成 6% 水溶液，备用；

[0171] 2、称取配方量的右旋酮洛芬、乳糖、MCC，分别过 80 目筛后，充分混匀；

[0172] 3、将混合均匀的辅料装入多功能制粒包衣机（粉末包衣机）的流化床中，检查流化床密封性；

[0173] 4、调节风量使物料处于流化状态，造粒初期风量（0 ~ 15min）为 20 ~ 25m³/h，持续风量为（15 ~ 30min）为 40 ~ 45m³/h，造粒后期（30min 后）风量为 45m³/h；

[0174] 5、调节进风温度为 60℃，当出风温度达到 35℃ 时开始喷粘合剂，喷液雾化压力为 0.2MPa，喷气流量为 43L/min，喷液流量为 8 ~ 10ml/min；

[0175] 6、采用切喷方式进行造粒，调节剪切桨转速为 350rpm；

[0176] 7、造粒期间，根据粒子的流化状况及粒子大小状况调节间歇干燥时间。间歇喷雾周期（喷雾时间 10s，干燥时间 15s）；

[0177] 8、造粒结束后，待出风风温升至 50℃，继续流化干燥 30 ~ 40 分钟。

[0178] 包衣液配方：

[0179]

	重量	重量百分比
EudragitRS30D	2643g	44%
EudragitRL30D	120g	2%
TEC	90g	0.5%
滑石粉	120g	2%
二甲基硅油	3g	0.05%
加水	3064g	51.45%

[0180] 包衣液配制：

[0181] 将两种尤特奇 (Eudragit) 水分散体混合，加水，搅匀，将 TEC、滑石粉和二甲基硅油加入至剩余的水中，用高剪切匀化机或胶体磨匀化 5min，将此混悬液缓慢倒入水分散体中，搅匀，经 80 目筛过滤。包衣过程中持续搅拌。

[0182] 包衣工艺：

[0183] 1、称取一定量的上述造粒粒子，将粒子装入多功能制粒包衣机（粉末包衣机）的流化床中，检查流化床密封性；

[0184] 2、调节风量使物料处于流化状态，包衣初期预热风量为 $30\text{m}^3/\text{h}$ ，进风温度为 40°C ，待出风温度达到 30°C ，即开始喷包衣液；

[0185] 3、采用底喷方式进行包衣，包衣阶段，调节进风风量为 $45\text{m}^3/\text{h}$ ，进风温度为 42°C ，并保持出风温度为 28°C ，喷液雾化压力为 0.2Mpa ，喷液速率为 $4\sim 5\text{ml}/\text{min}$ ，连续包衣，包衣增重为 105% ；

[0186] 4、包衣结束后，调节进风风量为 $30\text{m}^3/\text{h}$ ，进风温度为 42°C ，并保持出风温度为 30°C ，干燥 5min 。

[0187] 灌装胶囊：

[0188] 取出包衣粒子，加入包衣粒子重量 0.5% 的微粉硅胶混匀，于 40°C 烘箱中烘 $6\sim 8\text{h}$ ，将上述包衣缓释粒子按剂量灌入胶囊，每粒胶囊含右旋酮洛芬主药 75mg 。