[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 200780018948.8

[51] Int. Cl.
A61K 9/24 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/36 (2006.01)
A61K 31/366 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/525 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 6 月 10 日

[11] 公开号 CN 101453992A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
[22] 申请日 2007.5.24
[21] 申请号 200780018948.8
[30] 优先权
[32] 2006. 5.24 [33] ES [31] P200601355
[86] 国际申请 PCT/EP2007/004631 2007.5.24
[87] 国际公布 WO2007/134870 英 2007.11.29
[85] 进入国家阶段日期 2008.11.24
[71] 申请人 菲尔若国际公司
地址 西班牙巴塞罗纳
[72] 发明人 M·格雷罗 A·奥利奥斯 A·古列塔
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 焦丽雅
权利要求书 7 页 说明书 26 页 附图 2 页

[54] 发明名称

用于预防心血管事件的双层片剂

[57] 摘要

本发明涉及一种双层片剂，其包括内含可药用辛伐他汀化合物作为活性成分的隔室；和同时包括内含可药用赖诺普利化合物和可药用叶酸化合物作为活性成分的分离的隔室，用于在高危状况或疾病中预防中风。

1、 一种用于预防心血管事件的双层片剂，包含以下两个隔室：

－隔室（i），包括作为活性成分的可药用辛伐他汀化合物；和

－隔室（ii），包括作为活性成分的可药用赖诺普利化合物和可药用叶酸化合物；

其特征在于两个隔室是彼此隔离的。

2、 根据权利要求 1 的片剂，其特征在于，可药用辛伐他汀化合物是游离辛伐他汀，可药用赖诺普利化合物选自游离赖诺普利和赖诺普利二水合物，和可药用叶酸化合物选自游离叶酸和叶酸二水合物。

3、 根据权利要求 2 的片剂，其特征在于，可药用辛伐他汀化合物是游离辛伐他汀，可药用赖诺普利化合物是赖诺普利二水合物和可药用叶酸化合物是游离叶酸。

4、 根据权利要求 2 的片剂，其特征在于，可药用辛伐他汀化合物是游离辛伐他汀，可药用赖诺普利化合物是游离赖诺普利和可药用叶酸化合物是游离叶酸。

5、 根据权利要求 3 的片剂，其特征在于游离辛伐他汀以包含在 2.5 和 20mg 之间，包括两端点的数量存在，赖诺普利二水合物以包含在 1 和 10mg 之间，包括两端点的数量存在，和游离叶酸以在 0.1 和 1mg 之间，包括两端点的数量存在。

6、 根据权利要求 4 的片剂，其特征在于游离辛伐他汀以包含在 2.5 和 20mg 之间，包括两端点的数量存在，游离赖诺普利以包含在 1 和 10mg 之间，包括两端点的数量存在，和游离叶酸以在 0.1 和 1mg 之间，包括两端点的数量存在。

7、 根据权利要求 5 的片剂，其特征在于游离辛伐他汀以包含在 5 和 10mg 之间，包括两端点的数量存在，赖诺普利二水合物以包含在 2.5 和 5mg 之间，包括两端点的数量存在，和游离叶酸以在 0.2 和 0.5mg 之间，包括两端点的数量存在。

8、 根据权利要求 6 的片剂，其特征在于游离辛伐他汀以包含在 5 和 10mg 之间，包括两端点的数量存在，游离赖诺普利以包含在 2.5 和 5mg 之间，包括两端点的数量存在，和游离叶酸以在 0.2 和 0.5mg 之间，包括两端点的数量存在。

9、 根据权利要求 5 至 8 任一项的片剂，其特征在于其通过直接压缩获得。

10、 根据权利要求 5 至 8 任一项的片剂，其特征在于其通过湿法制粒获得。

11、 根据权利要求 9 的片剂，其特征在于:

－隔室（i）进一步包含作为赋形剂的崩解剂、助流剂、稀释剂、润滑剂和脱模剂；和

－隔室（ii）进一步包含作为赋形剂的稀释剂、崩解剂、助流剂和脱模剂。

12、 根据权利要求 11 的片剂，其特征在于:

－隔室（i）的崩解剂选自交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、交聚维酮、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素 PH 101、微晶纤维素 PH 102，和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的 2 和 10％之间，包括两端点；

－隔室（i）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的0.1和10％之间，包括两端点；

－隔室（i）的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、微晶纤维素PH101、微晶纤维素PH 102、无水乳酸干馏液、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土和它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的20和90％之间，包含两端点；

－隔室（i）的润滑剂选自滑石粉、苯甲酸钠、泊洛沙姆和它们的混合物，以便润滑剂的总重量是包含在隔室重量的1和10％之间，包括两端点；

－隔室（i）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000的聚乙二醇和它们的混合物，以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的0.25和5％之间，包括两端点；

－隔室（ii）的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、微晶纤维素PH101、微晶纤维素PH102、无水乳糖、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土和类似试剂以及它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的20和95％之间，包含两端点；

－隔室（ii）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的0.1和10％之间，包括两端点；

－隔室（ii）的崩解剂选自交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、交聚维酮、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素PH 101、微晶纤维素PH 102和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的2和5％之间，包括两端点；

－隔室（ii）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000的聚乙二醇和它们的混合物。

13、 根据权利要求 10 的片剂，其特征在于:

－隔室（i）进一步包含作为赋形剂的崩解剂、助流剂、稀释剂、粘合剂、增溶剂、润滑剂和脱模剂；和

－隔室（ii）进一步包含作为赋形剂的崩解剂、助流剂、稀释剂、粘合剂和脱模剂。

14、 根据权利要求 13 的片剂，其特征在于:

－隔室（i）的崩解剂选自交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素 PH 101、微晶纤维素 PH 102 和它们的混合物,以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的 2 和 10％之间，包括两端点;

－隔室（i）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 10％之间，包括两端点;

－隔室（i）的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、微晶纤维素 PH 101、微晶纤维素 PH 102、无水乳酸干馏液、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土和它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的 20 和 90％之间，包含两端点;

－隔室（i）的粘合剂选自聚维酮 k-30、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、预胶化淀粉、玉米淀粉糊和它们的混合物，以便粘合剂的总重量是包含在隔室重量的 0.5 和 20％之间，包括两端点;

－隔室（i）的增溶剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酸酯 80、月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯和它们的混合物，以便增溶剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 3％之间，包括两端点;

－隔室（i）的润滑剂选自滑石粉、苯甲酸钠、泊洛沙姆和它们的混合物，以便润滑剂的总重量是包含在隔室重量的 1 和 10％之间，包括两端点;

－隔室（i）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、

硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000的聚乙二醇和它们的混合物，以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的0.25和5%之间，包括两端点；

－隔室（ii）的崩解剂选自交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、十二烷基硫酸钠、微晶纤维素PH 101、微晶纤维素PH 102和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的2和5%之间，包括两端点；

－隔室（ii）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的0.1和10%之间，包括两端点；

－隔室（ii）的稀释剂选自微晶纤维素PH101、微晶纤维素PH 102和它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的20和50%之间，包括两端点；

－隔室（ii）的粘合剂选自聚维酮k-30、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、预胶化淀粉、玉米淀粉糊和它们的混合物，以便粘合剂的总重量是包含在隔室重量的0.5和20%之间，包括两端点；

－隔室（ii）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000的聚乙二醇和它们的混合物，以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的0.25和5%之间，包括两端点。

15、 根据权利要求12或14任一项的片剂，其特征在于其进一步包含保护包衣，用于保护它免受光和水分的影响。

16、 根据权利要求15的片剂，其中对抗光和水分的保护包衣是通过包衣聚合物来形成的。

17、 根据权利要求16的片剂，其特征在于包衣聚合物是选自丙烯酸类聚合物和纤维素衍生物。

18、 根据权利要求17的片剂，其特征在于丙烯酸类聚合物是碱性

丁基化异丁烯酸共聚物。

19、 根据权利要求 17 的片剂，其特征在于纤维素衍生物选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和它们的混合物。

20、 根据权利要求 18 或 19 任一项的片剂，特征为其选择性的进一步包含一种或多种润滑剂。

21、 根据权利要求 18 或 19 任一项的片剂，特征为其选择性的进一步包含一种或多种增塑剂。

22、 根据权利要求 18 或 19 任一项的片剂，特征为其选择性的进一步包含一种或多种遮光剂。

23、 根据前述任一权利要求的片剂，特征为其具有包含在 150 和 400 mg 之间，包含两端点的总重量。

24、 根据权利要求 23 的片剂，特征为其具有包含在 180 和 380 mg 之间，包含两端点的总重量。

25、 根据权利要求 1 至 24 任一项的片剂用于制备在高危状况或疾病中预防中风的药物中的用途。

26、 根据权利要求 25 的用途，其中高危状况或疾病是 55 岁以上、心绞痛、猝发、动脉硬化、间歇性跛行、糖尿病、冠心病、周围性血管疾病、改变的血小板功能、血液透析、高胆固醇血症、高动脉压、心肌梗死、充血性心力衰竭、局部缺血、肾病、高血清高半胱氨酸水平、心跳骤停或再狭窄、吸烟、肥胖和久坐的生活方式。

27、 一种在高危状况或疾病中用于预防中风的方法，包括给予根据权利要求 1 至 24 任一项的片剂。

28、 根据权利要求27的方法，其中高危状况或疾病是55岁以上、心绞痛、猝发、动脉硬化、间歇性跛行、糖尿病、冠心病、周围性血管疾病、改变的血小板功能、血液透析、高胆固醇血症、高动脉压、心肌梗死、充血性心力衰竭、局部缺血、肾病、高血清高半胱氨酸水平、心跳骤停或再狭窄、吸烟、肥胖和久坐的生活方式。

用于预防心血管事件的双层片剂

技术领域

发明涉及用于在高危病人中预防中风的药物组合物。更具体地说，发明涉及一种双层片剂，包含辛伐他汀化合物、赖诺普利化合物和叶酸化合物的组合。

技术现状

心血管疾病是发达国家的死亡和发病的主要原因，和正变为全世界死亡和发病的主要原因。虽然心血管危险因素已被大家熟知，但对其控制还低于最佳水平，甚至是在大多数发达国家中。无疑，改变饮食习惯和生活方式会降低心血管危险。然而，没有进行足够的工作来确认在生活方式中实现这些改变的最有效和最高性价比的方式。在另一方面，心血管疾病的治疗和预防是昂贵的和它们的花费还在增加。

对处方的低顺应性和自我用药治疗众所周知是慢性病治疗中的重大问题，例如在心血管疾病的情况中。对慢性治疗的顺应性在发达国家估计为 50％。对于治疗顺应性差的含意对个体和社会都是重要的。对于病人，治疗的好处被降低，产生了治疗，和使医生更加难以评价这种治疗的有效性和确定最佳剂量。对于社会，差的顺应性导致形成化学废弃物，健康花费和自我治疗的增加。

剂量的复杂性和副作用是与药物有关的因素，其最大的影响处方的顺应性。随着使用多种疗法来治疗疾病或随着对在同一病人中多于一种疾病的治疗，这两个因素快速增加，甚至引起了药疗法的更低的顺应性。

关于这点，Wald 和 Law（Br. Med. J. 326, No. 7404, 1419-23, 2003）构思了术语保利丸（polypill），是指药物例如他汀类药物、抗高血压药、阿斯匹林和维生素，例如叶酸，被在单个日服片剂中使

用的假设组合。这些作者推荐保利丸被用作预防心血管疾病并发症的方式，根据在短时期临床试验中进行的趋势分析，其有极小的不良反应。因此，基于包含几个组分的保利丸的心血管预防将高比例的防止缺血性心脏病和猝发，所述组分在治疗心血管危险因素中是有效的。他们推断保利丸策略将是安全的，和与任意其他干预方法相比，其整合使用将在西方国家心血管疾病的预防中产生更大的影响，并且他们估计保利丸能够减少冠心病和猝发的发病率，分别最高至 88 和 80％。

作者分析了最适合采用保利丸的病人。候选者将是经历了急性冠状动脉综合症或缺血性猝发的病人、有稳定慢性绞痛的病人、短暂缺血性急性发作和糖尿病的病人。在没有在先心血管疾病的人群中，最主要的决定性因素是年龄。因为 96％急性冠状动脉综合症或猝发的死亡是在 55 岁以上的人群中，对于 55 岁以上人群的预防性治疗将阻止几乎所有的这些死亡。简而言之，最佳策略将是治疗所有具有缺血性疾病的病人和所有 55 岁以上的人。

在涉及用于心血管预防的保利丸的这个方向，已经公开了几个专利。

专利 US6576256 涉及了降血胆固醇剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、阿斯匹林和选自维生素 B6、维生素 B12 和叶酸中至少一种维生素的组合。

专利申请 WO0115674 涉及了肾素-血管紧张素系统抑制剂、降脂剂、利尿剂和阿斯匹林的使用。

专利申请 WO0176632 涉及了作为抗高血压剂的氢氯噻嗪、阿替洛尔和依那普利，作为脂质调节剂的阿托伐他汀、作为血小板抗聚集剂的阿斯匹林和用于减少高半胱氨酸血清浓度的叶酸的组合。

专利申请 WO03020243 涉及了降脂剂、肾素血管紧张素抑制剂和阿斯匹林的组合。

专利申请 WO2004080488 涉及阿斯匹林、HMG CoA 还原酶抑制剂和抗高血压物质的组合。

专利申请 WO2005011586 涉及贝它肾上腺素能受体拮抗剂或利尿

剂、或两者都有、降血胆固醇剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂和阿斯匹林的组合物。

专利申请WO2005025673涉及双胍族的降血糖剂、降脂剂和高血压剂的组合。

在另一方面，在高胆固醇血症治疗中，辛伐他汀是一种最常处方使用的HMG CoA还原酶抑制剂。其进一步具有超过其族中其他化合物的优点，其杂质是定性和定量的被众所周知的。

类似地，赖诺普利是一种用于高血压治疗的最常处方使用的血管紧张素转换酶抑制剂。从药学技术的观点看，其具有超过本族其他化合物的优点，其可获得较少杂质的形式，和其是最易溶于水的一种，这导致更易于吸收。

而且，有证据显示，高水平的高半胱氨酸与缺血性冠心病和脑血管疾病的风险增加有关。在这种意义上说，叶酸被认为是高半胱氨酸高位值的调节剂或正常化剂。相关机理是未知的，但是众所周知叶酸通过增加高半胱氨酸的分解代谢来降低高半胱氨酸的血浆水平。

没有文章涉及到或者在药理学水平或在临床水平的这三种活性成分的组合，可被理解为是在单个剂型中给药全部三种组分和在几种形式中伴随给药三种组分。没有任何专利说明了所述组合，或者三种化合物在单个剂型中作为唯一活性成分的制剂，或者三种化合物分别伴随给药。

因此，建议提供一种辛伐他汀、赖诺普利和叶酸的组合，在单个剂型中包含最适剂量的三种活性成分，用以在高危人群中预防中风。具体地，高危人群是55岁以上的人，有心绞痛、猝发、动脉硬化、间歇性跛行、糖尿病、冠心病、周围性血管疾病、改变的血小板功能、血液透析、高胆固醇血症、高血压、心肌梗死、充血性心力衰竭、局部缺血、肾病、高血清高半胱氨酸水平、心跳骤停或再狭窄的病史的病人，吸烟者，肥胖和久坐的人群。

附图说明

图 1 显示了本发明目的的 360mg 双层片剂的标准形状和尺寸。

图 2 显示了通过直接压缩获得的双层片剂的每一种活性成分和分别相应于各个隔室的活性成分的体外释放图。

图 3 显示了通过湿法制粒获得的双层片剂的每一种活性成分和分别相应于各个隔室的活性成分的体外释放图。

发明内容

本发明通过提供包含以下两个隔室的双层片剂，解决了对上述的在单个剂型内最适剂量辛伐他汀、赖诺普利和叶酸的组合的需求:

- 隔室（i），包括作为活性成分的可药用辛伐他汀化合物；和

- 隔室（ii），包括作为活性成分的可药用赖诺普利化合物和可药用叶酸化合物;

其特征在于两个隔室是彼此隔离的。

在本发明的一个优选方面中，使用的可药用辛伐他汀化合物是游离辛伐他汀，可药用赖诺普利化合物不确定地选自游离赖诺普利和赖诺普利二水合物，以及可药用叶酸化合物是不确定地选自游离叶酸和叶酸二水合物。优选叶酸化合物是游离叶酸。

在每个片剂中使用的辛伐他汀的量是以包含在 2.5 和 20 mg 之间的量存在，包括两端点，优选在 5 和 10mg 之间；赖诺普利化合物是以包含在 1 和 10mg 之间的量存在，包括两端点，优选在 2.5 和 5mg 之间，和游离叶酸是以包含在 0.1 和 1mg 之间的量存在，包括两端点，优选在 0.2 和 0.5mg 之间，包括两端点。

辛伐他汀对光和水分高度敏感。为此，在本发明的片剂中，这种化合物被隔离在与赖诺普利和叶酸占用的隔室不同的隔室内。

在本发明的优选方面中，片剂是通过直接压缩获得的。

在本发明的优选方面中，片剂是通过湿法制粒获得的。

在本发明的优选方面中，当片剂是通过直接压缩获得时，其包含以下合适的赋形剂:

-对于隔室(i),崩解剂、助流剂、稀释剂、润滑剂和脱模剂(release agent);和

-对于隔室(ii),稀释剂、崩解剂、助流剂和脱模剂。

隔室(i)的崩解剂选自交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、交聚维酮、十二烷基硫酸钠、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素PH 101和微晶纤维素PH 102等等,和它们的混合物,以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的2和10%之间,包括两端点。

隔室(i)的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁等等,和它们的混合物,以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的0.1和10%之间,包括两端点。

隔室(i)的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素PH 101和微晶纤维素PH 102、无水乳糖、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土等等,和它们的混合物,以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的20和90%之间,包含两端点。

隔室(i)的润滑剂选自滑石粉、苯甲酸钠、泊洛沙姆和类似物,和它们的混合物,以便润滑剂的总重量是包含在隔室重量的1和10%之间,包括两端点。

隔室(i)的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000的聚乙二醇等等,和它们的混合物,以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的0.25和5%之间,包括两端点。

隔室(ii)的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素PH 101和微晶纤维素PH 102、无水乳糖、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土等等,和它们的混合物,以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的20和95%之间,包

含两端点。

隔室（ii）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁等等，和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 10％之间，包括两端点。

隔室（ii）的崩解剂选自交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、交聚维酮、十二烷基硫酸钠、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素 PH 101 和微晶纤维素 PH 102 等等，和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的 2 和 5％之间，包括两端点。

隔室（ii）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000 的聚乙二醇等等，和它们的混合物。

在本发明的优选方面中，当片剂是通过湿法制粒获得时，其包含以下合适的赋形剂：

-对于隔室（i），崩解剂、助流剂、稀释剂、粘合剂、增溶剂、润滑剂和脱模剂；和

-对于隔室（ii），崩解剂、助流剂、稀释剂、粘合剂和脱模剂。

隔室（i）的崩解剂选自交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、十二烷基硫酸钠、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素 PH 101 和微晶纤维素 PH 102 等等，和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的 2 和 10％之间，包括两端点。

隔室（i）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁等等，和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 10％之间，包括两端点。

隔室（i）的稀释剂选自硅酸化微晶纤维素、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素 PH 101 和微晶纤维素 PH 102、无水乳糖、水合乳糖、磷酸钙、磷酸二钙、磷酸三钙、甘露醇、山梨糖醇、蔗糖、肌醇、海藻糖、木糖醇、玉米淀粉、高岭土、膨润土等等，和它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的 20 和 90％之间，包

含两端点。

隔室（i）的粘合剂选自聚维酮 k-30、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、预胶化淀粉、玉米淀粉糊等等，和它们的混合物，以便粘合剂的总重量是包含在隔室重量的 0.5 和 20％之间，包括两端点。

隔室（i）的增溶剂选自十二烷基硫酸钠、聚山梨酸酯 80、月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯等等，和它们的混合物，以便增溶剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 3％之间，包括两端点。

隔室（i）的润滑剂选自滑石粉、苯甲酸钠、泊洛沙姆等等，和它们的混合物，以便润滑剂的总重量是包含在隔室重量的 1 和 10％之间，包括两端点。

隔室（i）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000 的聚乙二醇等等，和它们的混合物，以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的 0.25 和 5％之间，包括两端点。

隔室（ii）的崩解剂选自交聚维酮、交联羧甲纤维素钠、淀粉羟基乙酸钠、十二烷基硫酸钠、几种形式的微晶纤维素例如微晶纤维素 PH 101 和微晶纤维素 PH 102 等等，和它们的混合物，以便崩解剂的总重量是包含在隔室重量的 2 和 5％之间，包括两端点。

隔室（ii）的助流剂选自胶体无水二氧化硅、玉米淀粉、滑石粉、三硅酸镁等等，和它们的混合物，以便助流剂的总重量是包含在隔室重量的 0.1 和 10％之间，包括两端点。

隔室（ii）的稀释剂选自微晶纤维素 PH101、微晶纤维素 PH 102 等等，和它们的混合物，以便稀释剂的总重量是包含在隔室重量的 20 和 50％之间，包括两端点。

隔室（ii）的粘合剂选自聚维酮 k-30、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、预胶化淀粉、玉米淀粉糊等等，和它们的混合物，以便粘合剂的总重量是包含在隔室重量的 0.5 和 20％之间，包括两端点。

隔室（ii）的脱模剂选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、分子量≥6000 的聚乙二醇等等，和它们的混合物，

以便脱模剂的总重量是包含在隔室重量的 0.25 和 5％之间，包括两端点。

选择上述助流剂，以便胶体无水二氧化硅可以在 0.1 和 1.0％之间变化，玉米淀粉在 1.0 和 10.0％之间，滑石粉在 1.0 和 10.0％之间，和三硅酸镁在 0.1 和 1.0％之间，因此助流剂的总重量是包含在 0.1 和 10％之间，包括两端点。

上述润滑剂选自滑石粉，其比例可以是在 1.0 和 10.0％之间变化；苯甲酸钠，其比例是在 2.0 和 5.0％之间变化；和泊洛沙姆，因此润滑剂的总重量是包含在 1 和 10％之间，包括两端点。

选择上述脱模剂，以便硬脂酸镁可以在 0.25 和 5.0％之间变化，硬脂酰富马酸钠在 0.5 和 2％之间，硬脂酸钙在 0.5 和 1.0％之间，硬脂酸锌在 0.5 和 1.5％之间，硬脂酸在 1.0 和 3.0％之间，和分子量 > 6000 的聚乙二醇在 0.25 和 5.0％之间，以便脱模剂的总重量是包含在 0.25 和 5％之间，包括两端点。

选择上述粘合剂，以便聚维酮可以在 0.5 和 5.0％之间变化，羟丙基甲基纤维素在 2.0 和 5.0％之间，羧甲基纤维素钠在 1.0 和 6.0％之间，预胶化淀粉在 5.0 和 10.0％之间，和玉米淀粉糊在 10.0 和 20.0％之间，因此粘合剂的总重量包含在 0.5 和 20％之间，包括两端点。

选择上述增溶剂，以便十二烷基硫酸钠可以在 1.0 和 2.0％之间变化，聚山梨酸酯 80（Tween® 80, Qufmica MassÓ, Barcelona, Spain）在 0.1 和 3.0％之间，和月桂酰聚乙二醇－32 甘油酯（Gelucire® 44/14, Gattefosse SA, Saint Priest, France）在 0.5 和 1.0％之间，增溶剂的总重量是包含在 0.1 和 3％之间，包含两端点。

在本发明的优选方面，片剂进一步包含保护包衣，保护它免受光和水分影响。所述包衣是通过涂覆－成型聚合物来形成的，所述聚合物是选自丙烯酸类聚合物和纤维素衍生物。当使用丙烯酸类聚合物时，其是碱性丁基化异丁烯酸共聚物（basic butylated methacrylate

copolymer）。当使用纤维素衍生物时，选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素和它们的混合物。可以选择性地包含一种或多种润滑剂、一种或多种增塑剂和一种或多种遮光剂。

对抗光和水分的保护包衣是通过包被聚合物来形成的。适合用于本发明片剂的包衣聚合物是 Eudragit®类型的丙烯酸类聚合物，优选快速释放聚合物例如 Eudragit® EPO(碱性丁基化异丁烯酸共聚物)，纤维素衍生物，选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素等等，和它们的混合物，所述包衣纤维素聚合物的混合物具有润滑剂和遮光剂，或者所述聚合物与增塑剂和选择性的与遮光剂的混合物，预制好的和可直接分散并使用的试剂或它们的混合物，例如 Opadry® I1 (Colorcon, West Point, USA), Sepifilm® LP (Seppic, Paris, France)，等等。

在本发明的优选方面中，产物片剂具有包含在 150 和 400mg 之间，优选在 180 和 380mg 之间，包含两端点的总重量。

在本发明的优选方面中，片剂被用来制备用于在高危状况或疾病中预防中风的药物。

在本发明更优选的方面中，片剂用于高危状况例如 55 岁以上的人或疾病，例如心绞痛、猝发、动脉硬化、间歇性跛行、糖尿病、冠心病、周围性血管疾病、改变的血小板功能、血液透析、高胆固醇血症、高血压、心肌梗死、充血性心力衰竭、局部缺血、肾病、高血清高半胱氨酸水平、心跳骤停或再狭窄、吸烟、肥胖和久坐的生活方式。

在本发明的优选方面中，将提供用于预防在高危状况或疾病中中风的方法，包括给予本发明的药物。

在本发明更优选的方面中，将给出预防中风的方法，其中高危状况或疾病是 55 岁以上、心绞痛、猝发、动脉硬化、间歇性跛行、糖尿病、冠心病、周围性血管疾病、改变的血小板功能、血液透析、高胆

固醇血症、高动脉压、心肌梗死、充血性心力衰竭、局部缺血、肾病、高血清高半胱氨酸水平、心跳骤停或再狭窄、吸烟、肥胖和久坐的生活方式，包含给予本发明的片剂。

具体实施方案

本发明通过以下实施方案进一步说明，其不是意图限定本发明的范围。

实施例 1：双层片剂的制剂

以下赋形剂被用于制备制剂：

微晶纤维素 PH 101 , Avicel® - FMC, Barcelona, Spain;

微晶纤维素 PH 102, Avicel® - FMC, Barcelona, Spain;

硅酸化微晶纤维素, Prosolv® HD 90 - JRS Pharma, Riegate, Surrey, UK;

交联羧甲纤维素钠, Ac-Di-Sol® - FMC1 Philadelphia, USA;

交聚维酮, Polyplasdone® - ISP Technologies Inc, Calvert City, KY, USA;

月桂酰聚乙二醇 - 32 甘油酯, Gelucire® 44/14 - Gattefosse SA Saint Priest, France;

聚维酮 k-30, Plasdone® k29-32 - ISP Technologies Inc. Texas City, TX, USA; and

胶体无水二氧化硅, Aerosil® 200 - Degussa Corporation, Persippany, USA.

a) 通过两个隔室的直接压缩来制备制剂

第一隔室(A)的组成

	数量（%）	数量（mg）	功能
辛伐他汀	5.55	10.0	活性成分
Ac-Di-Sol®（交联羧甲纤维素钠）	5.0	9.0	崩解剂

Aerosil® 200（胶体无水二氧化硅）	0.55	1.0	助流剂
Prosolv® HD 90（硅酸化微晶纤维素）	84.9	152.8	稀释剂
滑石粉	3.0	5.4	润滑剂
硬脂酸镁	1.0	1.8	脱模剂
总数	100.0	180.0	

第一隔室(A)的制备

制剂的所有组分被分别称重，并且除硬脂酸镁外都筛分通过0.5mm直径的筛子。它们在振荡－混合器中混合和混合物被放在一旁。然后硬脂酸镁被筛分通过0.5mm的筛子和被添加到前面的混合物中，在振荡－混合器中再混合5分钟，以便获得用于压片的最终混合物。

由此获得的最终混合物可以被用于在Manesty F3偏心轮压片机中压缩，所述压片机具有9mm直径的冲头，片剂的标称重量是180mg。然而，为了获得双层片剂，所述混合物被保持至制备第二隔室（B）。

第二隔室(B）的组合物

	数量（%）	数量（mg）	功能
赖诺普利二水合物	2.77	5.0	活性成分
叶酸	0.22	0.4	活性成分
Avicel®PH 101（微晶纤维素 PH 101）	45.68	82.2	稀释剂
Avicel®PH 102（微晶纤维素 PH 102）	45.68	82.2	稀释剂
Aerosil® 200（胶体无水二氧化硅）	0.55	1.0	助流剂
Ac-Di-Sol®（交联羧甲纤维素钠）	4.44	8.0	崩解剂
硬脂酸镁	0.66	1.2	脱模剂
总数	100.0	180.0	

第二隔室的制备(B）

前面称重的叶酸被在研钵中通过递增稀释法分散，在配方中添加

已称重的总量 5％的微晶纤维素。除硬脂酸镁外配方中其余部分被称重，和被添加到前述混合物中。筛分通过 0.5mm 的筛子和在振荡－混合器中混合 15 分钟。

最后，硬脂酸镁被称重和筛分通过 0.5mm 的筛子，被添加到前面的混合物中，在振荡－混合器中再混合 5 分钟。

由此获得的最终混合物可以被用于在 Manesty F3 偏心轮压片机中压缩，所述压片机具有 9mm 直径的冲头，片剂的标称重量是 180mg。然而，为了获得双层片剂，所述混合物被放在一旁，以与相应于第一隔室（A）的前述制备混合物一起来进行双层片剂的制备。

双层片剂的制备

为了制备双层片剂，每个隔室需要的粉末数量（相应于第一隔室（A）的 180mg 混合物和相应于第二隔室（B）的 180mg 混合物）被分别称重。使用相同的 Manesty F3 偏心轮压片机，其拥有 9mm 直径的凹形冲头。赖诺普利二水合物和叶酸（B）隔室的配方是通过把混合物放入压片机的模具中来手动压缩的，然后，不把形成的片剂从模具中移除，并在压缩周期中向后退，模具中剩余的空间被填充辛伐他汀隔室（A）的配方，和继续完成该周期直至排出双层片剂。由此获得称重为 360mg 的片剂，具有 180－220N 的强度和小于 0.1％的可靠度，双层片剂没有分层或分离。

b)通过两个隔室的湿法制粒来制备制剂

第一隔室(C)的组合物

	数量（％）	数量（mg）	功能
微粉化的辛伐他汀[1]	5.55	10.0	活性成分
Polyplasdone® XL(交	5.0	9.0	崩解剂

聚维酮）			
Aerosil® 200（胶体无水二氧化硅）	0.55	1.0	助流剂
Avicel®PH 101（微晶纤维素 PH 101）	78.9	142.0	稀释剂
Plasdone® k29-32(聚维酮 k-30)[2]	5.0	9.0	粘合剂
Gelucire® 44/14[3]（月桂酰聚乙二醇-32 甘油酯）	1.0	1.8	增溶剂
滑石粉	3.0	5.4	润滑剂
硬脂酸镁	1.0	1.8	脱模剂
总数	100.0	180.0	

[1]在 Rina-Jet 中使原料微粉化。微粉化是为了改善活性成分的溶解性。

[2]其以在 96° 乙醇中 10.0% 粘合溶液的形式合并到配方中。

[3]其被合并入粘合溶液。

第一隔室(C)的制备

颗粒内组分的成型部分是活性成分（辛伐他汀）、崩解剂（交聚维酮）、粘合剂（聚维酮 k-30）、增溶剂（Gelucire® 44/14）和 95% 的稀释剂（微晶纤维素 PH 101）。颗粒外赋形剂是助流剂（胶体无水二氧化硅）、润滑剂和脱模剂（滑石粉和硬脂酸镁）和剩余的 5% 稀释剂（微晶纤维素）。

除粘合剂和增溶剂外的颗粒内组分被称重。它们被筛分通过 0.5mm 的网孔和在振荡-混合器中混合 10 分钟。混合物被放置在研钵中，用于后续的混合。

混合需要的粘合溶液被在单独的容器中制备，增溶剂(Gelucire®

44/14）也被添加到这个溶液中。

它们被混合，和通过湿法制粒机，有 1.2mm 的网孔和转速为 100rpm。获得的颗粒被放置在加热器中于 40℃干燥 20－24 小时。一旦经过了这个时间，它们就被从加热器中取出并通过具有 0.8mm 网孔的摇摆式制粒机。

大约 2g 被留出，用来在热天平中 90℃下 60 分钟测定水分。

剩余的颗粒被称重，用来计算需要的颗粒外组分，以便完成配方。已计算数量的每一种颗粒外组分都被称重，并且除硬脂酸镁外都筛分通过 0.5mm。

颗粒内的颗粒和颗粒外的赋形剂被在振荡－混合器中混合 15 分钟。

硬脂酸镁被称重和筛分通过 0.5mm 的网孔，将其添加到前面获得的混合物中，在涡流振荡－混合器中最后混合 5 分钟。

获得的最终混合物可以被用于在 Manesty F3 偏心轮压片机中压缩，所述压片机具有 9mm 直径的冲头，片剂的标称重量是 180mg。然而，为了获得双层片剂，所述混合物被保持至制备第二隔室（D）。

第二隔室(D)的组合物

	数量（%）	数量（mg）	功能
赖诺普利二水合物	2.77	5.0	活性成分
叶酸[1]	0.22	0.40	活性成分
Polyplasdone® XL（交聚维酮）	4.0	7.2	崩解剂
Aerosil® 200（胶体无水二氧化硅）	0.55	1.0	助流剂

Avicel®PH 101（微晶纤维素 PH 101）	43.4	78.1	稀释剂
Avicel®PH 102（微晶纤维素 PH 102）	43.4	78.1	稀释剂
Plasdone® k29-32[2]（聚维酮 k-30）	5.0	9.0	粘合剂
硬脂酸镁	0.66	1.2	脱模剂
总数	100.0	180.0	

[1]由于其低剂量，其被通过粘合溶液合并入制剂中，以便改善其在最终片剂中的均一性。

[2]其以 5.0% (96° 乙醇: 纯净水 50:50)的粘合溶液的形式合并入制剂。

第二隔室(D)的制备

颗粒内赋形剂的成型部分是赖诺普利二水合物、崩解剂（交聚维酮）、粘合剂（聚维酮 k－30）和 95%的稀释剂（微晶纤维素 PH101 和 PH102）。叶酸被合并入粘合溶液，以便获得在混合物内的良好分散，并被合并入颗粒内的成型部分。颗粒外赋形剂是助流剂（胶体无水二氧化硅）、脱模剂（硬脂酸镁）和剩余的 5%稀释剂（微晶纤维素 PH101 和 PH102）。

颗粒内组分被称重、筛分通过 0.5mm 的网和在振荡－搅匀器中搅匀 10 分钟。其被放置在研钵中，用于混合。

混合需要的粘合溶液（具有聚维酮 k－30）被在单独的容器中制备。叶酸被分散在粘合溶液中，和随后在连续的磁力搅拌下添加到所述溶液中。

它们被混合，和通过湿法制粒机，其有 1.2mm 的网孔和转速为 100rpm。获得的颗粒被放置在加热器中于 40℃干燥 20－24 小时。一

旦经过了这个时间，它们就被从加热器中取出并通过具有 0.8mm 网孔的摇摆式制粒机。

大约 2g 被留出，用以在热天平中 90℃60 分钟来测定水分。

称重剩余的颗粒，用来计算需要的颗粒外组分，以便完成配方。已计算数量的每一种颗粒外组分都被称重，并且除硬脂酸镁外都筛分通过 0.5mm 的筛。

颗粒内颗粒和颗粒外的赋形剂被在涡流振荡－混合器中混合 15 分钟。

硬脂酸镁被称重和筛分通过 0.5mm 的筛子，和被添加到前面获得的混合物中，在振荡－混合器中最后混合 5 分钟。

获得的混合物可以被用于在 Manesty F3 偏心轮压片机中压缩，所述压片机具有 9mm 直径的冲头，片剂的标称重量是 180mg。然而，为了获得双层片剂，所述混合物被放在一旁，以与相应于第一隔室（C）的前述制备混合物一起来进行双层片剂的制备。

双层片剂的制备

为了制备双层片剂，每个隔室需要的粉末数量（相应于第一隔室（C）的 180mg 混合物和相应于第二隔室（D）的 180mg 混合物）被分别称重。使用相同的 Manesty F3 偏心轮压片机，其拥有 9mm 直径的凹形冲头。赖诺普利二水合物和叶酸（D）隔室的配方是通过把混合物引入压片机的模具中来手动压缩的，然后，不把形成的片剂从模具中移除，并在压缩周期中向后退，模具中剩余的空间被填充辛伐他汀隔室（C）的配方，和继续完成周期直至排出双层片剂。由此获得称重为

360mg 的片剂，具有 180－220N 的断裂强度和小于 0.1％的脆碎度，双层片剂没有分层或分离。

依据在实施例 3.1 和 3.6 中的方法测定，获得的两种制剂的偏差在片剂的重量和尺寸的理论值中都分别小于 5％。

依据实施例 3.4 的方法测定，两种制剂的崩解值都小于 5 分钟。根据实施例 3.3 的方法，获得的脆碎度是 0％。两种制剂在 30 分钟后都显示了超过 95％的释放。用在实施例 4 中描述的技术测定，每一种活性成分含量的检验和均一性在 90 和 110％之间。

依据在实施例 3.7 中描述的方法，也测定了两种混合物的休止角。测定的休止角是 25－30° 表示优秀的流动特性，然而 31－35° 的角表示好的流动特性，36－40° 的是可接受的和 41° 以上的是不可接受的。结果显示于表 1 中。

表 1

隔室	滑移速度（s）	休止角（°）
（A）	13.5	34.40
（B）	20.2	38.03
（C）	9.11	31.85
（D）	8.7	31.60

依据在实施例 3.9 中描述的方法，也测定了压缩系数和 Hausner 指数。1.26－1.34 的 Hausner 指数和 21－25％的压缩系数被认为是可接受的，和分别是 1.00－1.11 和 1－10％的值被认为是优秀的。结果显示于表 2 中。

表 2

隔室	松密度（g/mL）	紧密度（g/mL）	Hausner 指数	压缩系数
（A）	0.51	0.61	1.20	16.39%
（B）	0.40	0.52	1.29	23.08%
（C）	0.34	0.41	1.17	17.07%
（D）	0.40	0.45	1.14	11.11%

实施例 2：包衣的双层片剂

以下赋形剂被用于制备制剂：

硬脂酸甘油酯，L2SM® - Cognis Iberia, Castellbisbal, Spain; 和

碱性丁基化异丁烯酸共聚物，Eudragit® EPO- Rohm & Haas GmbH, Darmstadt, Germany.

在实施例 1 中获得的双层片剂被包衣，以便使它们免受水分和光的影响，并改善它们的感观特征（味道掩蔽）。

用于包衣的制剂的组合物

聚合物混悬液	
Eudragit® EPO	22.62 g
十二烷基硫酸钠	2.26 g
硬脂酸甘油酯 L2SM®	3.39 g
纯净水	160.5 g
颜料混悬液	
滑石粉	5.85 g
二氧化钛	1.80 g
硬脂酸镁	7.92 g
纯净水	75.90 g

用于制备包衣混悬液的方法

使用的包衣条件:

入口空气温度	45℃
排出口空气温度	35℃
蠕动泵速度	22 rpm
滚筒转速	位置 2 - 3
雾化压力	1.5 - 2.0 bar
雾化喷嘴直径	0.8 mm
随后在空气干燥室内干燥	在 40℃16h
片重增加	5%

为了制备聚合物混悬液，通过锚搅拌（anchor stirring），十二烷基硫酸钠被添加至纯净水直到被稀释。然后，硬脂酸甘油酯被分散，和最后分散 Eudragit® EPO 聚合物。总的制备时间是 15 分钟。

为了制备颜料混悬液，借助于磁力搅拌，滑石粉、二氧化钛和硬脂酸镁被以这种顺序添加至纯净水。总的制备时间是 15 分钟。

已经制备的两种分散体、颜料混悬液被添加到聚合物混悬液，用涡流 - 搅拌器以平均速度最后搅拌 30 分钟。

获得的包衣双层片剂显示了对机械磨蚀的抗性，所述机械磨蚀是由包衣系统自身的片剂之间的摩擦和片剂与包衣滚筒内表面之间的摩擦所引起的。包衣的双层片剂给出了与未包衣双层片剂相同的各种活性成分的药学技术和释放参数。每一种活性成分测定和含量的均一性在 90 和 110% 之间。

实施例 3: 用于测定药物代谢动力学参数的方法

1、 质量的均一性：AG245（Mettler－Toledo, Columbus, USA）分析天平被用来作这个检验。获取20个片剂和分别称重，并计算获得的重量的平均值、标准偏差和变异系数。7.5％的标准偏差对 180 mg 片剂是允许的，和对 360 mg 片剂是 5.0％。

2、 片剂强度：PTB－311（Pharma Test, Hainburg, Germany）硬度计被用来作这个检验。获取十个片剂来测量片剂硬度，并记录每个的值，计算平均断裂强度、标准偏差和变异系数。

3、 脆碎度：TAR10（Erweka GmbH, Austria）脆碎仪被用来作这个检验。获取二十个片剂并用 AG245 分析天平称重，记录所述重量并将它们放入脆碎仪在 25rpm 下 5 分钟。时间过后，片剂被从机器内部取出，清除可能的粉粒，所述粉粒可能由磨损产出，它们被用相同的分析天平称重。通过在初始重量和最终重量之间差异的百分率来计算脆碎度，这将小于 1％。

4、 崩解度：这个检验是用 PTZ－E (Pharma Test, Hainburg, Germany)崩解仪测定的，取 6 个片剂并把它们放入篮中存在的用于此测试的各个隔室。检验在 37±1℃的水浴中进行，和使用相同温度的纯净水作为崩解介质。计算平均值、标准偏差和变异系数。

5、干燥失重:检验是在 MA－30 热天平(Sartorius, Goettingen, Germany）中进行的。三个片剂被在玻璃研钵中磨细，获得的粉末在热天平盘上称重。在 90℃的温度下 60 分钟之后过程结束，重量损失表明了百分含水率。

6、 片剂大小：检验是用游标卡尺进行的，以便测量 10 个片剂的直径和高度。计算平均值、标准偏差和变异系数。

7、滑移速度和休止角：它们是在 PTG 机（Pharma Test, Hainburg, Germany）中测定的。滑移速度是测量在某种情况下粉末或颗粒垂直流动的量。休止角是与粒子之间摩擦或粒子之间移动的抗性相关的特征。因此，在用被检验的混合物装满所述机器的漏斗后，仪器直接提供两种参数的读数。混合物流过漏斗在机器底部形成锥体，和测量滑动通过漏斗花费的时间（滑移速度），而且测量在底部形成的锥体的高度和直径，由此能够依据以下方程计算休止角（α）：

$$\tan(\alpha) = \text{锥体高度} / 0.5 \times \text{基圆直径}$$

8、 松密度和紧密度：其是在 STAV 2003（J. Engelsmann, Ludwigshafen, Germany）滴定分析设备中进行的。足够数量的混合物被用于机器的量筒中以达到 50－100mL 的体积，称量被检验体积的质量。在轻叩之前和之后记录物质的体积。通过把质量除以轻叩之前的体积来计算松密度和把质量除以轻叩之后的体积来计算紧密度。两种密度都被表示为 mg/mL。

9、 Carr 指数（压缩系数）和 Hausner 指数：两种指数都是从松密度（ρa）和紧密度（ρac）根据以下方程计算的：

$$\text{压缩系数}(\%) = 100 \times (\rho ac - \rho a) / \rho ac$$

$$\text{Hausner 指数} = \rho ac / \rho a$$

实施例 4：分析方法

溶解实验

辛伐他汀

设备	USP II，桨法
水浴温度	37℃ ± 0.5℃
溶解介质	SR10mM 磷酸钠，pH 为 7.0，有 0.5％的十二烷基硫酸钠
平均溶液体积	900mL

浆转速	100rpm
样品	6 个独立的片剂（每个容器中一个）
采样时间	溶解动力学（最小 3 点）
采样体积	5.0mL，用介质替换
样品过滤	PVDF 0.45μm 滤器
样品分析	HPLC（之前没有进行样品稀释）
原始数据	通过峰积分的面积计算

计算	$\sum_{i=1}^{n-1} Q = [C_n V + \sum C_i S]$
	其中： Q = 辛伐他汀累计的溶解数量(mg) Cn = 在采样间隔 n 的辛伐他汀浓度 (mg/mL) V = 机器容器的单独的体积 (mL) $\sum_{i=1}^{n-1} Q_i$ = 在 n 到 n－1 的采样间隔的总辛伐他汀浓度(mg/mL) S = 采样等份的体积

色谱条件	
设备	Kontron instruments，Bletchley，UK
柱	Tracer Excel（Sant Cugat，Spain）120 ODS 5μm 15x0.4cm（有保护柱）
流动相	pH 为 4.5 的 ACN：SR 0.033M 无水磷酸钠，65:35
流速	1mL/min
注射体积	50μL
检测器	UV，240nm
柱温	气温（TA）
总色谱图时间	18 分钟
活性成分保留时间	10 分钟

赖诺普利二水合物

设备	USP II，桨法
水浴温度	37℃ ± 0.5℃
溶解介质	SR30mM 磷酸钾，pH 为 2.0
平均溶液体积	500mL
桨转速	100rpm
样品	6 个独立的片剂（每个容器中一个）
采样时间	溶解动力学（最小 3 点）
采样体积	5.0mL，用介质替换
样品过滤	PVDF 0.45μm 滤器
样品分析	HPLC（之前没有进行样品稀释）
原始数据	通过峰积分的面积计算
计算	如同辛伐他汀，计算累计的溶解数量，并用图形表示释放的百分率

色谱条件	
设备	Kontron instruments
柱	Tracer Excel C8 5μm 15x0.4cm（有保护柱）
流动相	pH 为 2.0 的 ACN：SR 0.03M 无水磷酸钠，9:91
流速	1mL/min
注射体积	50μL
检测器	UV，215nm
柱温	气温（TA）
总色谱图时间	18 分钟
活性成分保留时间	8 分钟

叶酸

设备	USP II，桨法
水浴温度	37℃ ± 0.5℃
溶解介质	0.5M 醋酸钠，pH 为 6.0
平均溶液体积	250mL
桨转速	50rpm
样品	6 个独立的片剂（每个容器中一个）
采样时间	溶解动力学（最小 3 点）
采样体积	5.0mL，用介质替换
样品过滤	PVDF 0.45μm 滤器
样品分析	HPLC（之前没有进行样品稀释）
原始数据	通过峰积分的面积计算
计算	如同辛伐他汀，计算累计的溶解数量和用图形表示释放百分率

色谱条件	
设备	Kontron instruments
柱	Tracer Excel 120 ODS 5μm 15x0.4cm（有保护柱）
流动相	pH 为 2.0 的甲醇：SR 0.03M 无水磷酸钠，22:78
流速	1mL/min
注射体积	80μL
检测器	UV，280nm
柱温	气温（TA）
总色谱图时间	20 分钟
活性成分保留时间	9 分钟

检验和含量的均一性

辛伐他汀

检验：三个片剂被分别在不同的 100mL 烧瓶中称重，和添加 90mL

的流动相。它们被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 100mL。取 2mL 的溶液，用流动相补足至 10mL，达到最终浓度 20μg/mL。溶液被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，并被放入 HPLC 小瓶中。

含量的均一性：5 片被磨碎，将相当于 5mg 活性成分的数量的混合物称重，并溶解在大约 40mL 的流动相中。溶液被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 50mL。取 2mL 的溶液，用流动相补足体积至 10mL，达到最终浓度 20μg/mL。这种溶液被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，和放入 HPLC 小瓶。

赖诺普利二水合物

检验：三个片剂被分别在不同的 50mL 烧瓶中称重，所述烧瓶含有 40 mL 的流动相。它们被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 50mL。取 2mL 的溶液，和用流动相补充体积至 10mL，达到最终浓度 20μg/mL。溶液被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，并被放入 HPLC 小瓶。

含量的均一性：5 个片剂被磨碎，将相当于 1mg 活性成分的数量的混合物称重，并溶解在大约 20mL 的流动相中。溶液被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 25mL。取 2mL 的溶液，和用流动相补充体积至 10mL，达到最终浓度 20μg/mL。其被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，并被放入 HPLC 小瓶。

叶酸

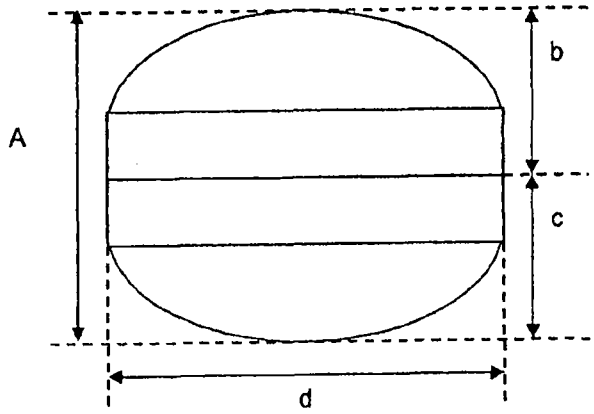
检验：三个片剂被分别在不同的 100mL 烧瓶中称重，和添加 90mL 的流动相。溶液被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 100mL。最终浓度是 4μg/mL。其被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，并被放入 HPLC 小瓶中。

含量的均一性：5 个片剂被磨碎，取 55mg 的混合物（55.55μg p.a.），并溶解在大约 20mL 的流动相中。溶液被超声 5 分钟，放置冷却和用流动相补足至 25mL。最终浓度是 4.44μg/mL。其被过滤通过 PVDF 0.45μm 滤器，并被放入 HPLC 小瓶。

实施例 5：活性成分释放分布图

图 2 显示了通过直接压缩获得的双层片剂的每一种活性成分和分别对应于各个隔室的每一种活性成分的体外释放图。对于双层片剂的每一种活性成分观察到的溶解速度与单独活性成分的那些有相同的数量级。

图 3 显示了通过湿法制粒获得的双层片剂的每一种活性成分和分别对应于各个隔室的每一种活性成分的体外释放图。在这种情况下，值得注意对于双层片剂的每一种活性成分观察到的溶解速度相对于独立的活性成分减慢了，虽然如此在 30 分钟后也释放了全部的剂量。



A = 5.50 mm

B = 2.25 mm

C = 2.25 mm

D = 9.00 mm

图1

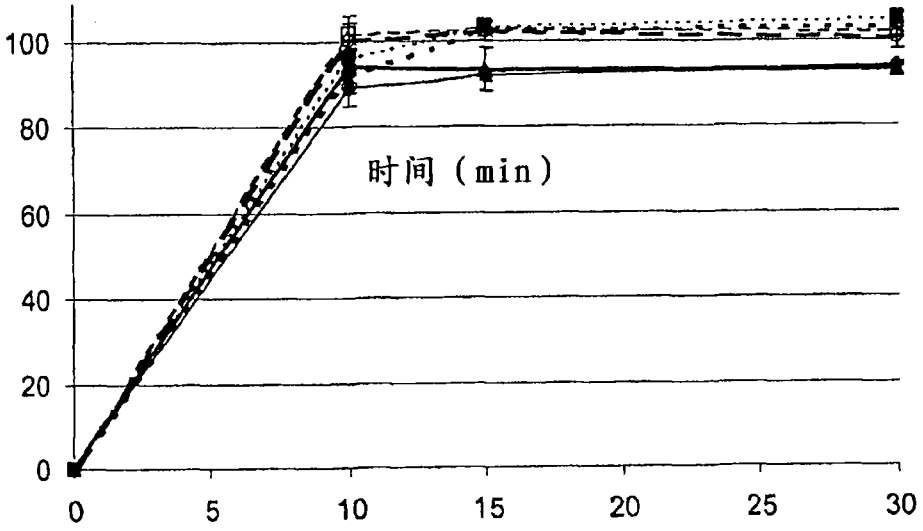

100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
时间（min）

图2

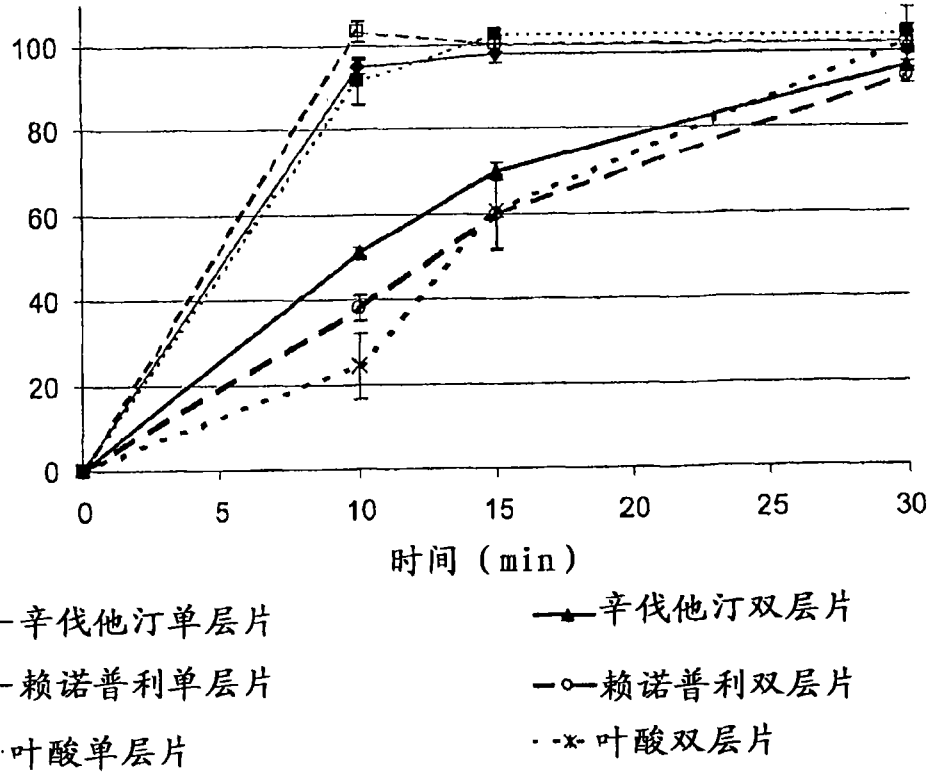

100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
25
30
时间（min）
辛伐他汀单层片
辛伐他汀双层片
赖诺普利单层片
赖诺普利双层片
叶酸单层片
叶酸双层片

图3