



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102204920 B

(45) 授权公告日 2013.03.20

(21) 申请号 201110065240.6

术大会论文汇编》.2006, 全文.

(22) 申请日 2011.03.18

审查员 修文

(73) 专利权人 海南本创医药科技有限公司

地址 570125 海南省海口市国贸路 48 号新
达商务大厦 2601 房

(72) 发明人 王明

(51) Int. Cl.

A61K 31/616(2006.01)

A61K 31/22(2006.01)

A61K 9/127(2006.01)

A61K 9/20(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1915222 B, 2010.08.04, 权利要求 1.

毕殿洲主编.《药剂学》.《药剂学》.人民卫生出版社, 2001, 第 11、18 章.

郭正良等.《普伐他汀联合阿司匹林治疗急性脑梗死的临床研究》.《第九次全国神经病学学

权利要求书 2 页 说明书 10 页

(54) 发明名称

阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂

(57) 摘要

本发明公开了一种阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,主要由基于重量计的阿司匹林钠 20-40 份,普伐他汀钠 81 份,氢化大豆卵磷脂 200-1000 份,胆固醇 50-500 份,100-400 份泊洛沙姆 188 制成的脂质体。进一步公开了一种阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂,由阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂再加上药学上常用的其他赋形剂制成。本发明提高了制剂的产品质量,减少了毒副作用。

1. 一种阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于是由阿司匹林钠、普伐他汀钠、氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 制成;含量配比基于重量计为阿司匹林钠 20-40 份,普伐他汀钠 81 份,氢化大豆卵磷脂 200-1000 份,胆固醇 50-500 份,100-400 份泊洛沙姆 188。

2. 根据权利要求 1 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于含量配比基于重量计为阿司匹林钠 20-40 份,普伐他汀钠 81 份,氢化大豆卵磷脂 300-600 份,胆固醇 80-200 份,150-300 份泊洛沙姆 188。

3. 根据权利要求 2 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于制备单位剂量的脂质体的各组分重量份数比为:

阿司匹林钠	20mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	300mg
胆固醇	80mg
泊洛沙姆 188	150mg。

4. 根据权利要求 2 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于制备单位剂量的脂质体的各组分重量份数比为:

阿司匹林钠	20mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	600mg
胆固醇	200mg
泊洛沙姆 188	300mg。

5. 根据权利要求 2 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于制备单位剂量的脂质体的各组分重量份数比为:

阿司匹林钠	40mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	450mg
胆固醇	140mg
泊洛沙姆 188	220mg。

6. 根据权利要求 2 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其特征主要在于制备单位剂量的脂质体的各组分重量份数比为:

阿司匹林钠	40mg
普伐他汀钠	81mg

氢化大豆卵磷脂	600mg
胆固醇	80mg
泊洛沙姆 188	300mg。

7. 一种阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂,其特征主要在于主要由权利要求 1-6 任一项所述的脂质体制剂,加上药学上常用的其他赋形剂制成,该固体制剂为片剂;所述药学上常用的其他赋形剂选自填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂;且填充剂选自乳糖和微晶纤维素;崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠;粘合剂选自羟丙基纤维素;润滑剂选自硬脂酸镁和滑石粉。

8. 一种制备权利要求 7 所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的方法,其特征主要在于先将阿司匹林钠、普伐他汀钠、氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 制成脂质体,再和药学上常用的其他赋形剂混合制成片剂,具体制备步骤如下:

(1) 将氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 溶于适量的体积比为 1 : 3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中,得类脂溶液;

(2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中,于 45-55℃ 恒温水浴中,旋转蒸发除去混合溶剂,形成均匀类脂膜;

(3) 将阿司匹林钠和普伐他汀钠分散于水中,加入梨形瓶中轻摇,使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解,即得脂质体混悬液;

(4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液;

(5) 将上述的混悬液喷雾干燥,得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末;

(6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和填充剂、崩解剂混合,过筛混合均匀,

加入粘合剂制备软材,过筛制粒,干燥,整粒;

(7) 干颗粒加入润滑剂,混合均匀;

(8) 压片,制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂

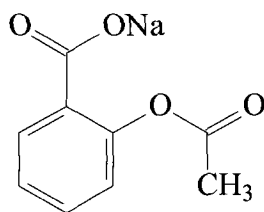
技术领域

[0001] 本发明涉及一种阿司匹林钠普伐他汀钠复方制剂,具体涉及一种阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂,属于医药技术领域。

背景技术

[0002] 阿司匹林钠,其化学名称为 2-(乙酰氧基)苯甲酸钠盐,其分子式为 $C_9H_7NaO_4$,分子量为 202.14,结构式为:

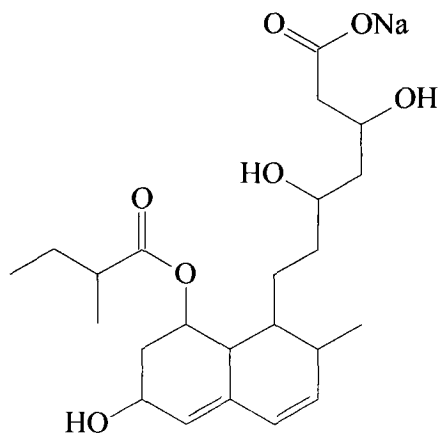
[0003]



[0004] 阿司匹林钠为抗血小板药,可抑制血小板的释放反应(如肾上腺素、胶原、凝血酶等引起的释放)以及抑制内源性 ADP、5-HT 等的释放。其作用机理是使血小板的环氧合酶(即前列腺素合成酶)乙酰化,抑制环内过氧化物的生成,减少血栓素 A2(TXA2)的生成,从而抑制血小板的聚集,减少血栓的形成。品口服后大部分在小肠上部吸收,约 6 小时内浓度达高峰,吸收后迅分布到各组织。阿司匹林钠在胃肠道、肝及血液内大部分很快水解为水杨酸盐,在肝脏代谢。代谢物主要为水杨尿酸及葡萄糖醛酸结合物,小部分为龙胆酸。阿司匹林钠大部分以结合的代谢物、小部分以游离的水杨酸从肾脏排出。主要应用于抑制血小板聚集,减少动脉粥样硬化患者的心肌梗塞、暂时性脑缺血或中风发生。

[0005] 普伐他汀钠,其化学名称为:{1S-[1a(bs*, ds*), 2a, 6a, 8b(R*), 8aa]}-1, 2, 6, 7, 8, 8a-六氢 -b, d, 6-三羟 -2-甲基 -8-(2-甲基 -1-氧丁氧基)-1-萘庚酸单钠盐,分子式为 $C_{23}H_{35}NaO_7$,分子量为 446.52,结构式为:

[0006]



[0007] 普伐他汀是由日本三共公司研制,1989 年首次在日本上市,商品名“美百乐镇”,随后美国施贵宝公司生产的普伐他汀钠,商品名为“普拉固”上市。普伐他汀钠为 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的竞争性抑制剂,HMG-CoA 还原酶是胆固

醇生物合成初期阶段的限速酶,普伐他汀钠可逆性地抑制 HMG-CoA 还原酶,从而抑制胆固醇的生物合成。普伐他汀钠从两方面发挥其降脂作用,第一是通过可逆性抑制 HMG-CoA 还原酶的活性使细胞内胆固醇的量有一定程度的降低,导致细胞表面低密度脂蛋白 (LDL) 受体数的增加,从而加强了由受体介导的 LDL-C 的分解代谢及血液中 LDL-C 的清除;第二是通过抑制 LDL-C 的前体 - 极低密度脂蛋白 (VLDL-C) 在肝脏中的合成从而抑制 LDL-C 的生成。临床上适用于饮食限制仍不能控制的原发性高胆固醇血症或合并有高甘油三酯三酰甘油血症患者 (IIa 和 IIb 型)。

[0008] 普伐他汀主要有延时抗动脉硬化作用,而阿司匹林钠具有即时对抗血小板效应。在心血管疾病的二级预防中,更适当和更普遍的联合应用他汀类药物和阿司匹林钠有助于避免大量病人的过早死亡。

[0009] 在本发明人通过创造性的研究,发现选用一定含量和成分的赋形剂制成的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体,其主药含量和包封率远远优于现有技术的产品,而且制成药学上可接受的剂型之后,促进药物在胃中吸收,延长药物在血液的循环时间,因而生物利用度也显著性提高。

发明内容

[0010] 本发明的目的在于提供一种阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂及其制备方法,其克服了现有技术存在的缺陷,稳定性好,生物利用度高,副作用小,疗效更加显著。

[0011] 本发明人经过长期认真地研究,经过大量的筛选实验,最终筛选到氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 这三种材料的组合,出乎意料地发现氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 三种材料的组合,解决了脂质体的稳定性和包封率不佳的技术问题,获得了意想不到的制剂效果,从而提供了质量优良的脂质体。虽然不想受到理论限制,本发明的效果可能是氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 三种材料的共同和 / 或协同作用的结果。

[0012] 本发明的目的之一在于提供一种阿司匹林钠普伐他汀钠药物组合物固体制剂,该固体制剂为片剂,其规格为 20mg/81mg 和 40mg/81mg。

[0013] 本发明的目的之一在于提供一种阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,主要是由阿司匹林钠、普伐他汀钠、氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 制成;进一步优选地,其含量配比基于重量计为阿司匹林钠 20-40 份,普伐他汀钠 81 份,氢化大豆卵磷脂 200-1000 份,胆固醇 50-500 份,100-400 份泊洛沙姆 188;优选地,其含量配比基于重量计为阿司匹林钠 20-40 份,普伐他汀钠 81 份,氢化大豆卵磷脂 300-600 份,胆固醇 80-200 份,150-300 份泊洛沙姆 188。

[0014] 作为本发明一优选实施方案,所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其制备单位剂量的脂质体的各组分的重量份数比为:

[0015]

阿司匹林钠	20mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	300mg
胆固醇	80mg
泊洛沙姆 188	150mg。

[0016] 作为本发明一优选实施方案,所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其制备单位剂量的脂质体的各组分的重量份数比为:

[0017]

阿司匹林钠	20mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	600mg
胆固醇	200mg
泊洛沙姆 188	300mg。

[0018] 作为本发明一优选实施方案,所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其制备单位剂量的脂质体的各组分的重量份数比为:

[0019]

阿司匹林钠	40mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	450mg
胆固醇	140mg
泊洛沙姆 188	220mg。

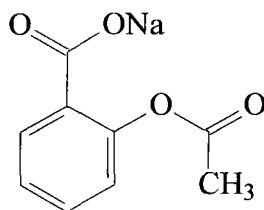
[0020] 作为本发明一优选实施方案,所述的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂,其制备单位剂量的脂质体的各组分的重量份数比为:

[0021]

阿司匹林钠	40mg
普伐他汀钠	81mg
氢化大豆卵磷脂	600mg
胆固醇	80mg
泊洛沙姆 188	300mg。

[0022] 本发明的优选实施方案中,其中阿司匹林钠化学名称为 2-(乙酰氧基)苯甲酸钠盐,其分子式为 $C_9H_7NaO_4$, 分子量为 202.14, 结构式为:

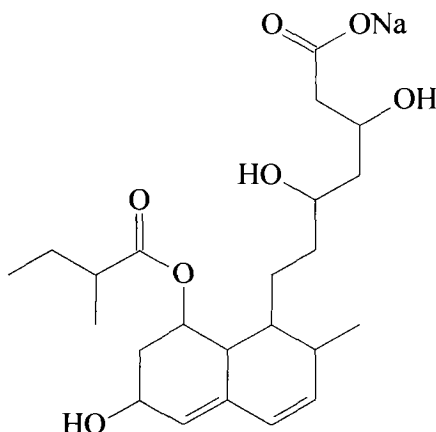
[0023]



[0024] 阿司匹林钠的用量为 10-80mg, 优选为 20mg 和 40mg。

[0025] 本发明的优选实施方案中, 其中普伐他汀钠化学名为 {1S-[1a(bs*), ds*), 2a, 6a, 8b(R*), 8aa]}-1, 2, 6, 7, 8, 8a- 六氢 -b, d, 6- 三羟 -2- 甲基 -8-(2- 甲基 -1- 氧丁氧基) -1- 萘庚酸单钠盐, 分子式为 $C_{23}H_{35}NaO_7$, 分子量为 446.52, 结构式为:

[0026]



[0027] 普伐他汀钠的用量为 5-160mg, 优选为 10-120mg, 更优选 81mg。

[0028] 本发明的另外一个目的在于提供一种阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂, 主要由含量配比基于重量计为阿司匹林钠 20-40 份, 普伐他汀钠 81 份, 氢化大豆卵磷脂 200-1000 份, 胆固醇 50-500 份, 100-400 份泊洛沙姆 188 制成的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体, 再加上药学上常用的其他赋形剂制成本发明的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

[0029] 本发明所述的脂质体片剂, 其中药学上常用的其他赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂。其用量范围为一般固体剂型的常规用量范围, 没有特殊要求和规定。

[0030] 作为优选, 填充剂可以选自淀粉、乳糖、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素、预胶化淀粉、糊精中的一种或几种, 优选为微晶纤维素和乳糖。

[0031] 作为优选, 崩解剂选自低取代羟丙纤维素、羧甲淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基纤维素钙中的一种或几种, 优选为交联羧甲基纤维素钠。

[0032] 作为优选, 粘合剂选自聚维酮 K30、淀粉浆、羟丙甲纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素中的一种, 优选为羟丙基纤维素。

[0033] 作为优选, 润滑剂选自硬脂酸镁、硬脂酸锌、滑石粉、微粉硅胶、PEG6000 中的一种或几种, 优选为硬脂酸镁和滑石粉。

[0034] 本发明还提供了一种制备阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的方法, 其先阿司匹林钠、普伐他汀钠、氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 制成脂质体, 再和药学上常用的其他赋形剂混合制成片剂, 具体制备步骤包括:

[0035] (1) 将氢化大豆卵磷脂、胆固醇和泊洛沙姆 188 溶于适量的体积比为 1:3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中, 得类脂溶液;

[0036] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中, 于 45-55℃ 恒温水浴中, 旋转蒸发除去混合溶

剂,形成均匀类脂膜;

[0037] (3) 将阿司匹林钠和普伐他汀钠分散于水中,加入梨形瓶中轻摇,使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解,即得脂质体混悬液;

[0038] (4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液;

[0039] (5) 将上述的混悬液喷雾干燥,得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末;

[0040] (6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和药学上常用的其他辅料包括填充剂、崩解剂混合,过筛混合均匀,加入粘合剂制备软材,过筛制粒,干燥,整粒;

[0041] (7) 干颗粒加入润滑剂,混合均匀;

[0042] (8) 压片,制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

[0043] 作为优选,上述所述的制备方法中粘合剂的溶液的浓度为 60% -80% 乙醇水溶液。

[0044] 作为优选,上述所述的制备方法中原辅料混合后过 80 目筛混合均匀,制软材后过 20-30 目筛制湿颗粒,50-60°C 干燥,18 目筛整粒。

[0045] 本发明的有益效果:

[0046] (1) 本发明提供的脂质体片剂为阿司匹林钠和普伐他汀钠联合用药,效果更佳,避免了单一药物的很多不足;

[0047] (2) 脂质体制备过程简单,包封率高,主药含量和包封率远远优于现有技术的产品,适合于工业化生产;

[0048] (3) 本发明制备的脂质体片剂促进了药物在胃中吸收,延长药物在血液的循环时间,显著了提高了生物利用度,疗效更加显著;

[0049] (4) 提高了制剂产品质量,减少了毒副作用。

具体实施方式

[0050] 以下通过实施例进一步说明本发明,但不应理解为对本发明的限制。

[0051] 实施例 1 阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的制备

[0052] 处方 (1000 片)

[0053]

阿司匹林钠	20g
-------	-----

[0054]

普伐他汀钠	81g
氢化大豆卵磷脂	300g
胆固醇	80g
泊洛沙姆 188	150g
乳糖	60g
微晶纤维素	90g
交联羧甲基纤维素钠	30g
羟丙基纤维素	6g
硬脂酸镁	7g
滑石粉	10g

[0055] 制备工艺

[0056] (1) 将 300g 氢化大豆卵磷脂、80g 胆固醇和 150g 泊洛沙姆 188 溶于 10000ml 体积比为 1 : 3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中, 得类脂溶液 ;

[0057] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中, 于 55℃ 恒温水浴中, 旋转蒸发除去混合溶剂, 形成均匀类脂膜 ;

[0058] (3) 将 20g 阿司匹林钠和 81g 普伐他汀钠分散于 900ml 水中, 加入梨形瓶中轻摇, 使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解, 即得脂质体混悬液 ;

[0059] (4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液 ;

[0060] (5) 将上述的混悬液喷雾干燥, 得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末 ;

[0061] (6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和 60g 乳糖、90g 微晶纤维素、30g 交联羧甲基纤维素钠混合, 过 80 目筛混合均匀, 加入 2% 羟丙基纤维素 60% 乙醇溶液制备软材, 过 20 目筛制湿粒, 50℃ 干燥, 18 目筛整粒 ;

[0062] (7) 干颗粒加入 7g 硬脂酸镁和 10g 滑石粉, 混合均匀 ;

[0063] (8) 压片, 制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

[0064] 实施例 2 阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的制备

[0065] 处方 (1000 片)

[0066]

阿司匹林钠	20g
普伐他汀钠	81g
氢化大豆卵磷脂	600g
胆固醇	200g
泊洛沙姆 188	300g

[0067]

乳糖	90g
微晶纤维素	150g
交联羧甲基纤维素钠	70g
羟丙基纤维素	12g
硬脂酸镁	15g
滑石粉	30g

[0068] 制备工艺

[0069] (1) 将 600g 氢化大豆卵磷脂、200g 胆固醇和 300g 泊洛沙姆 188 溶于 20000ml 体积比为 1 : 3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中, 得类脂溶液 ;

[0070] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中, 于 45℃ 恒温水浴中, 旋转蒸发除去混合溶剂, 形成均匀类脂膜 ;

[0071] (3) 将 20g 阿司匹林钠和 81g 普伐他汀钠分散于 900ml 水中, 加入梨形瓶中轻摇, 使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解, 即得脂质体混悬液 ;

[0072] (4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液 ;

[0073] (5) 将上述的混悬液喷雾干燥, 得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末 ;

[0074] (6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和 90g 乳糖、150g 微晶纤维素、70g 交联羧甲基纤维素钠混合, 过 80 目筛混合均匀, 加入 2% 羟丙基纤维素 80% 乙醇溶液制备软材, 过 30 目筛制湿粒, 60℃ 干燥, 18 目筛整粒 ;

[0075] (7) 干颗粒加入 15g 硬脂酸镁和 30g 滑石粉, 混合均匀 ;

[0076] (8) 压片, 制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

[0077] 实施例 3 阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的制备

[0078] 处方 (1000 片)

[0079]

阿司匹林钠	40g
普伐他汀钠	81g
氢化大豆卵磷脂	450g
胆固醇	140g
泊洛沙姆 188	220g
乳糖	60g
微晶纤维素	140g
交联羧甲基纤维素钠	60g
羟丙基纤维素	5g

[0080]

硬脂酸镁	12g
滑石粉	25g

[0081] 制备工艺

[0082] (1) 将 450g 氢化大豆卵磷脂、140g 胆固醇和 220g 泊洛沙姆 188 溶于 15000ml 体积比为 1 : 3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中,得类脂溶液 ;

[0083] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中,于 50℃ 恒温水浴中,旋转蒸发除去混合溶剂,形成均匀类脂膜 ;

[0084] (3) 将 40g 阿司匹林钠和 81g 普伐他汀钠分散于 1300ml 水中,加入梨形瓶中轻摇,使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解,即得脂质体混悬液 ;

[0085] (4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液 ;

[0086] (5) 将上述的混悬液喷雾干燥,得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末 ;

[0087] (6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和 60g 乳糖、140g 微晶纤维素、60g 交联羧甲基纤维素钠混合,过 80 目筛混合均匀,加入 2% 羟丙基纤维素 70% 乙醇溶液制备软材,过 24 目筛制湿粒,55℃ 干燥,18 目筛整粒 ;

[0088] (7) 干颗粒加入 12g 硬脂酸镁和 25g 滑石粉,混合均匀 ;

[0089] (8) 压片,制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。

[0090] 实施例 4 阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂的制备**[0091] 处方 (1000 片)****[0092]**

阿司匹林钠	40g
普伐他汀钠	81g
氢化大豆卵磷脂	600g
胆固醇	80g
泊洛沙姆 188	300g
乳糖	130g
微晶纤维素	190g
交联羧甲基纤维素钠	70g
羟丙基纤维素	6g
硬脂酸镁	15g
滑石粉	20g

[0093] 制备工艺

[0094] (1) 将 600g 氢化大豆卵磷脂、80g 胆固醇和 300g 泊洛沙姆 188 溶于 20000ml 体积比为 1 : 3 的三氯甲烷和正丁醇的混合溶剂中,得类脂溶液 ;

[0095] (2) 将上述类脂溶液置于梨形瓶中,于 50℃ 恒温水浴中,旋转蒸发除去混合溶剂,形成均匀类脂膜 ;

[0096] (3) 将 40g 阿司匹林钠和 81g 普伐他汀钠分散于 1300ml 水中,加入梨形瓶中轻摇,使类脂膜洗脱并分散到水合介质溶解,即得脂质体混悬液 ;

[0097] (4) 将上述混悬液置于超声仪中超声至半透明胶体溶液 ;

- [0098] (5) 将上述的混悬液喷雾干燥,得到阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末;
- [0099] (6) 将上述制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体粉末和 130g 乳糖、190g 微晶纤维素、70g 交联羧甲基纤维素钠混合,过 80 目筛混合均匀,加入 2%羟丙基纤维素 80%乙醇溶液制备软材,过 30 目筛制湿粒,55℃干燥,18 目筛整粒;
- [0100] (7) 干颗粒加入 15g 硬脂酸镁和 20g 滑石粉,混合均匀;
- [0101] (8) 压片,制得阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。
- [0102] 实施例 5
- [0103] 对比例 1-4 的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体制剂的制备

组分	对比例 1	对比例 2	对比例 3	对比例 4
阿司匹林钠	20g	20g	40g	40g
普伐他汀钠	81g	81g	81g	81g
氢化大豆卵磷脂	190g	1010g	/	/
蛋黄卵磷脂	/	/	450g	/
[0104] 氢化蛋黄卵磷脂	/	/	/	600g
胆固醇	48g	505g	140g	/
泊洛沙姆 188	95g	410g	/	300g
吐温 80	/	/	220g	/
甘氨酸钠	/	/	/	80g

[0105] 上述对比例 1-4 按组分配比分别根据实施例 1-4 中阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体的制备工艺 (1)-(5) 步完成。

[0106] 实施例 6 脂质体片剂对比例 5-8 的制备

[0107] 以对比例 1-4 制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体的为活性成分,分别根据实施例 1-4 的 (6)-(8) 步完成。

[0108] 实施例 7 包封率的测定

[0109] 取实施例 1-4 和对比例 1-4 制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体,高效液相色谱法检测阿司匹林钠的总含量为 M,选用柱色谱法分离脂质体。

[0110] 取 1.5g 葡聚糖凝胶 G-50,用 pH6.8 磷酸盐缓冲液浸泡溶胀 12 小时以上,装入层析柱内 (200mm×10mm),用上述磷酸盐缓冲液冲洗平衡,取实施例 1-4 和对比例 1-4 制得的脂质体,加水使溶解,制成每 1ml 中约含有阿司匹林钠 0.4mg 的溶液,分别取溶液 1.0ml,加入层析柱顶部,用上述磷酸盐缓冲液 50ml 洗脱,流速 0.9ml/min,收集的洗脱液加入破膜剂 (乙醇:苯甲醇=8:1)50ml,混匀,高效液相色谱法检测阿司匹林钠的含量 M1。

[0111] 包封率% = $M1/M \times 100\%$ 。

[0112] 分别考察 0、3、6、12 个月,结果如下表:

实验例 包封率	0 月	3 月	6 月	12 月
实施例 1	84.3%	84.1%	83.8%	83.5%
实施例 2	85.7%	85.4%	85.0%	84.8%
实施例 3	86.1%	85.9%	85.2%	85.0%
[0113] 实施例 4	85.3%	85.0%	84.7%	84.2%
对比例 1	58.6%	51.4%	48.0%	44.2%
对比例 2	63.5%	59.7%	54.6%	51.0%
对比例 3	50.7%	45.2%	42.7%	36.3%
对比例 4	54.9%	50.8%	46.1%	42.7%

[0114] 由以上结果可以看出,本发明实施例制备的脂质体,包封率高,而且长时间放置以后几乎没有明显变化,脂质体的稳定性好;而对比例 1-4 制备的脂质体包封率低,长时间放置包封率下降很多,稳定性不好;充分说明了本发明的优越性。

[0115] 实施例 8 生物利用度的测定

[0116] 采用开放、随机、双交叉、两周期、单剂量口服的单中心试验设计。20 名健康受试者随机等分成 A、B2 组,每组受试者每次试验分别服用实施例 1、对比例 5-8 制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂。受试者于试验前 1d 晚餐后,禁食不禁水 12h,次日凌晨空腹口服上述阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂,以 200mL 温开水送服,并作记录。服药 2h 后进行统一标准早餐,可自由饮水。试验期间由医护人员进行监护,受试期间避免剧烈运动。受试者服药前及服药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、16 及 24h 各取上肢静脉血 5mL,肝素抗凝,放置 30min 后离心分取血浆,-20℃ 保存,测定时室温解冻。采用高效液相法对血浆中的阿司匹林钠进行测定,数据如下:

[0117] 有关药动学参数

[0118]

参数	实施例 1	对比例 5	对比例 6	对比例 7	对比例 8
C_{\max} ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	4.3±0.3	4.0±0.8	4.0±0.5	3.9±1.2	3.7±0.8
T_{\max} (h)	5.2±0.4	4.8±0.7	4.5±0.6	4.7±0.5	4.6±0.5
$t_{1/2}$	4.0±0.2	4.7±0.6	4.8±0.8	4.7±0.9	4.6±0.6
MRT (h)	9.0±0.3	9.7±0.4	9.6±0.3	9.8±1.0	9.7±0.7
AUC_{0-24} ($\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	37.3±3.2	31.4±5.1	32.5±5.5	33.5±5.2	34.6±6.0
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	35.4±1.8	41.3±3.7	40.9±4.9	41.9±6.3	44.5±5.2
F (%)	98.5±4.2	87.4±5.1	85.6±5.9	83.7±4.3	82.2±6.9

[0119] 由以上实验数据可以看出,本发明实施例 1 制备的阿司匹林钠普伐他汀钠脂质体片剂和对比例 5-8 相比,生物利用度大大提高。充分说明了本发明由于特定赋形剂和活性成分的制成的脂质体,具有协同作用,制备而成的片剂大大地提高生物利用度,获得了预料不到技术效果。

[0120] 显然,本发明的上述实施例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例,而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而这些属于本发明的精神所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之内。